



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

*Programa de Doctorado en Biomedicina y Farmacia*

# Evaluación económica en la práctica asistencial del tratamiento del virus de la hepatitis C basado en antivirales de acción directa

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

**Raquel Pardillo Armuña**

Directores:

**Pilar D'Ocón Navaza**

**Manuel Alós Almiñana**

**Rafael Ferriols Lisart**

Valencia, Mayo 2022





Doctorado en Biomedicina y Farmacia

D<sup>a</sup>. Pilar D'Ocón Navaza, Catedrática; D. Manuel Alós Almiñana, Profesor Asociado; y, D. Rafael Ferriols Lisart, Profesor Asociado, de la Universitat de València,

#### CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por la Lda. **RAQUEL PARDILLO ARMUÑA**, titulado *“Evaluación económica en la práctica asistencial del tratamiento del virus de la hepatitis C basado en antivirales de acción directa”*, para obtener el grado de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos la presentación de la Tesis, para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Lo que firmamos en Valencia mayo 2022

Firmado digitalmente por MARIA DEL PILAR D'OCON NAVAZA  
 MARIA DEL PILAR D'OCON NAVAZA  
 Fecha: 2022.05.23 18:57:38 +02'00'

Pilar D'Ocón Navaza

Firmado digitalmente por MANUEL GERARDO ALOS ALMINANA  
 MANUEL GERARDO ALOS ALMINANA -  
 NIF:19088518J  
 Fecha: 2022.05.23 14:20:39 +02'00'

Manuel Alós Almiñana

Firmado digitalmente por RAFAEL FERRIOLS LISART  
 RAFAEL FERRIOLS LISART  
 Fecha: 2022.05.23 14:50:00 +02'00'

Rafael Ferriols Lisart



## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi agradecimiento a todas las personas que han ayudado a que esta Tesis sea hoy una realidad.

En primer lugar a mis Directores de tesis. De manera especial, al Dr. Manuel Alós, Jefe del Servicio de Farmacia, por su paciencia, su dedicación y esfuerzo, y por confiar tanto en mí. Sin él, esta tesis no hubiera sido posible. También a la Dra. Pilar D'Ocón, Catedrática del departamento de Farmacología de la Universidad de Valencia y al Dr. Rafael Ferriols, Servicio de Farmacia, por aportarme su experiencia, su conocimiento y su estímulo.

En segundo lugar, agradecer a mis compañeros del Servicio de Farmacia. En especial, a mis compañeros de la UFPE, por su ayuda, apoyo y comprensión durante todo este largo tiempo.

Agradecer a los Servicios de Medicina Digestiva y Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario de Valencia, las facilidades que me han dispensado para completar y comprender la información clínica que forma parte de este trabajo .

Gracias, al Dr. José Magraner y al Dr. Juan Salvador Ezquer por la oportunidad de iniciarme en el mundo de la investigación.

Agradezco asimismo al Instituto de Investigación INCLIVA, en especial, a la línea de investigación de Farmacia su cobertura en la ejecución de este proyecto.

Agradecer también, a mi hermano, su ayuda en el diseño y presentación de este estudio.

Mi agradecimiento a toda mi familia, por creer en mí. En especial, a mis padres, sin ellos no sería quien soy. Mención especial también, a mi marido y a mis hijos, por estar siempre a mi lado y por todo el tiempo que les he robado. Gracias por comprender la dedicación, los momentos de cansancio y desánimo.

Por último, agradecer a mis amigas, en especial a M<sup>a</sup> Pilar, por escucharme, entenderme y animarme a continuar.

A todos ellos, muchas gracias.



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

-2LL	Menos dos veces el logaritmo neperiano de la verosimilitud
AAD	Antivirales de acción directa
AEEH	Asociación Española para el Estudio del Hígado
ALT (GPT)	Alanina aminotransferasa
Anti-VHC	Anticuerpos frente al virus de la hepatitis C
ARIMA	Modelo autorregresivo integrado de medias móviles
ARN	Ácido ribonucleico
AST (GOT)	Aspartato aminotransferasa
AUC	Área bajo la curva
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
BIC	Criterio de información bayesiano
BOC	Boceprevir
CE	Coste efectividad
CEI	Coste efectividad incremental
CEIM	Comité de ética e investigación con medicamentos
CH	Cirrosis hepática
CH	Cirrosis hepática
CHC	Carcinoma hepatocelular
CHEERS	Estándares Consolidados de Informes de Evaluación Económica de la Salud
Clcr	Aclaramiento de creatinina
COIN	Coinfectados VHC/VIH
Cr	Concentración sérica de creatinina
CTRL	Grupo control
CV	Carga viral
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir
EA	Efectos Adversos
EBV	Elbasvir
EIA	Enzimoimmunoanálisis
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC	Enfermedad renal crónica
FG	Filtrado glomerular
FT	Fracaso al tratamiento
GAC	Glucosaminoglucanos
GLE	Glecaprevir
GPVH	Gradiente de presión venoso hepático
GZR	Grazoprevir
HB	Hemoglobina
HCC	Hepatitis crónica por VHC
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valencia
HSH	Hombres que tienen sexo con otros hombres
HVR-1	Región hipervariable 1
HVR-2	Región hipervariable 2
IC	Intervalo de confianza
IL28B	Gen de la interleuquina 28B
INF	Interferón pegilado o peginterferón
INR	<i>International normalized ratio</i>
IP	Inhibidores de la proteasa
IRES	<i>Internal Ribosomal Entry Site</i>
ITT	Intención de tratar
IVA	Impuesto sobre el valor añadido
Kpa	Kilopascales
LDV	Ledipasvir
MAE	Error absoluto promedio
MAPE	Error absoluto porcentual promedio
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease (estudio)</i>
MELD	<i>Model terminal for end stage liver disease</i>
OBV	Ombitasvir
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEACH	Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C



PIB	Pibrentasvir
PTV	Paritaprevir
Q80K	Polimorfismo en la secuencia de la región genómica NS3 del VHC
RBT	Rebrote
RBV	Ribavirina
RCEI	Ratio coste efectividad incremental
RCEM	<i>Ratio</i> coste efectividad marginal
RIC	Rango intercuartílico
RMSE	Error cuadrático promedio
ROC	<i>Receiver-Operating-Characteristic</i>
RTV	Ritonavir
RVP	Respuesta viral precoz
RVR	Respuesta viral rápida
RVRe	Respuesta viral rápida extendida
RVS	Respuesta viral sostenida
RVS12	Respuesta viral sostenida a las 12 semanas
RVS24	Respuesta viral sostenida a las 24 semanas
RWD	Datos del mundo real
SIP	Sistema de información poblacional
SITHePaC	Seguimiento de la efectividad terapéutica
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SVCE	Servicio de vigilancia y control epidemiológico
TARGA	Tratamiento de alta eficacia
TEL	Telaprevir
TH	Trasplante hepático
UDI	Usuarios de drogas inyectables
UI/ml	Unidades internacionales por mililitro
VEL	Velpatasvir
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis c

VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VOX	Voxilaprevir
VPN	Valor predictivo negativo
$\chi^2$	Chi cuadrado
YI	Índice <i>Youden</i>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de los casos de Hepatitis C en la Comunidad Valenciana en el periodo 2012-2018	30
Tabla 2. Casos incidentes y tasas de VHC en el Departamento de Salud Clínico-Malvarrosa en el periodo 2012-2018	31
Tabla 3. Factores de riesgo de los casos incidentes de Hepatitis C en el periodo 2012-2016	33
Tabla 4. Índice <i>Child-Pugh</i> para la clasificación del daño hepático en base a parámetros bioquímicos, hematimétricos y clínicos	44
Tabla 5. AAD autorizados en España y especialidades farmacéuticas que los contienen	56
Tabla 6. Fármacos comercializados para el tratamiento de la infección por el VHC	58
Tabla 7. Resumen de la variable principal (RVS12) del estudio ATTAIN en pacientes no respondedores	63
Tabla 8. Distribución de los episodios de fracaso terapéutico en relación al genotipo del VHC	127
Tabla 9. Distribución de episodios, por causas de fracaso terapéutico a la biterapia antiviral (INF+RBV) en el grupo control de pacientes	130
Tabla 10. Análisis mediante regresión logística de la influencia sobre la probabilidad de fracaso en el grupo control de las variables: EDAD45, CV425 y GEN3DUMMY	131
Tabla 11. Clasificación de los casos de fracaso en el modelo de regresión logística: EDAD45, CV425, GEN3DUMMY	131
Tabla 12. Costes del tratamiento con INF+RBV en el grupo control	132
Tabla 13. Resumen de valores del ratio CE = Media coste (€) / p(éxito) en el grupo control (Total) y en los diferentes subgrupos de pacientes	140
Tabla 14. Número y porcentaje de casos perdidos durante el estudio	141
Tabla 15. Distribución, en función del grado de fibrosis, de los 1.323 episodios	143
Tabla 16. Distribución de puntuaciones y clases de la escala <i>Child-Pugh</i>	150
Tabla 17. Distribución de los 1.320 episodios incluidos en el estudio en los 5 estadios contemplados en las guías K/DOQI	154
Tabla 18. Análisis de la diferencia en la distribución de los valores de plaquetas	156

Tabla 19. Análisis de la diferencia en la distribución de los valores de hemoglobina	160
Tabla 20. Descripción de los tratamientos antirretrovirales asociados al tratamiento del VHC	165
Tabla 21. Número de episodios de tratamiento por año y tipo de terapia en los pacientes que presentan coinfección por el VIH (COIN)	167
Tabla 22. Número de episodios de tratamiento por año y tipo de terapia en los pacientes que presentan coinfección por el VIH	168
Tabla 23. Número de episodios de tratamiento por año y tipo de terapia en los pacientes cirróticos	169
Tabla 24. Variables biométricas, fisiopatológicas y terapéuticas que caracterizan los episodios de tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC basados en AAD	170
Tabla 25. Edad media de los pacientes incluidos en cada grupo de tratamiento	172
Tabla 26. Distribución por sexos en cada tipo de tratamiento	174
Tabla 27. Distribución de genotipos del VHC en cada grupo de tratamiento con AAD y en el grupo control	176
Tabla 28. Carga viral basal del VHC (UI/ml ARN-VHC) de los pacientes incluidos en cada grupo de tratamiento	178
Tabla 29. Análisis mediante regresión logística de la influencia sobre la probabilidad de fracaso de la terapia del VHC basada en AAD de las variables	179
Tabla 30. Número medio mensual de pacientes tratados del VHC en el periodo 2008-2019	183
Tabla 31. Coste medio mensual por paciente del tratamiento farmacológico del VHC en el periodo 2008-2019	185
Tabla 32 . Coste medio mensual del tratamiento farmacológico del VHC en el periodo 2008-2019	187
Tabla 33 . Parametros del modelo ARIMA	188
Tabla 34. Resumen del coste medio (€) obtenido a partir de los datos de cada cohorte evaluada en la presente memoria	191
Tabla 35 . Probabilidad de éxito de tratamiento [p(Éxito)] obtenido a partir de los datos de cada cohorte evaluada	191

Tabla 36. Ratio coste-efectividad marginal (RCEM), frente a la opción de no-tratamiento	192
Tabla 37 . Ratio coste-efectividad incremental (RCEI), frente al grupo control	194
Tabla 38. Comprobación de los criterios CHEERS en la presente memoria de tesis doctoral	219



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la organización genómica del VHC y las proteínas virales	35
Figura 2. Representación gráfica del ciclo replicativo del VHC	38
Figura 3. Historia natural de la hepatitis C	47
Figura 4. Mecanismos de acción de los AAD	54
Figura 5. Estudio HPC2002 (COSMOS); análisis ajustado por ITT	64
Figura 6. Evolución histórica de los tratamientos de la hepatitis crónica por el VHC	77
Figura 7. Plano coste-efectividad	99
Figura 8. Proceso de <i>bootstrap</i>	101
Figura 9. Gráfico de curva ROC de una prueba hipotética	108
Figura 10. Indicadores de pruebas diagnósticas para valorar la capacidad de discriminación entre enfermos y sanos comparando los resultados con los de la prueba evaluada	109
Figura 11. Cálculo del tamaño de la muestra mediante la calculadora WinEpi 2.0	122
Figura 12. Distribución de edades en el grupo control	124
Figura 13. Curva ROC para evaluar la sensibilidad de la variable EDAD	125
Figura 14. Distribución de genotipos del VHC en el grupo control	126
Figura 15. Distribución de la CVbasal (UI/ml ARNVHC) en los pacientes del grupo control	128
Figura 16. Curva ROC para evaluar la sensibilidad de la variable CVbasal	129
Figura 17. Distribución del Coste Total (€) en los pacientes del grupo control	132
Figura 18. Distribución de las 1.000 muestras del ratio CE obtenidas por <i>bootstrapping</i> en el grupo control	133
Figura 19. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> en el grupo control	135
Figura 20. Representación gráfica de las nubes de puntos que representan las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> en los mayores y menores de 45 años	136
Figura 21. Distribución de las 1.000 muestras del ratio coste-efectividad marginal obtenidas por <i>bootstrapping</i> en el grupo de pacientes menores de 45 años	137

Figura 22. Representación de las nubes de puntos que representan las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> en los pacientes con carga viral basal superior e inferior a 425.000 UI/ml ARN-VHC	138
Figura 23. Representación en el plano coste-efectividad de las nubes de puntos que representan las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> en los pacientes infectados por un genotipo distinto al 3 o por el genotipo 3 del virus	139
Figura 24. Distribución (frecuencia) de edades de los pacientes seleccionados en el estudio observacional	142
Figura 25. Distribución porcentual del grado de fibrosis (F0-F4) en los episodios seleccionados en el estudio observacional	143
Figura 26. Distribución de los episodios de cirrosis en función de sus características clínicas	144
Figura 27. Distribución de valores de bilirrubina total en suero	145
Figura 28. Distribución comparada mediante diagrama de cajas ( <i>box-plot</i> ) de los valores de bilirrubina total en suero	146
Figura 29. Distribución de valores de albúmina en suero	147
Figura 30. Distribución comparada mediante diagrama de cajas ( <i>box-plot</i> ) de los valores albúmina sérica	148
Figura 31. Distribución de valores de INR	149
Figura 32. Distribución comparada mediante diagrama de cajas ( <i>box-plot</i> ) de los valores de INR	150
Figura 33. Distribución de valores de creatinina en suero	151
Figura 34. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas ( <i>box-plot</i> ), de los valores de creatinina sérica	152
Figura 35. Distribución de valores de FG MDRD-4 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) y ClCr <sub>CG</sub> (ml/min)	153
Figura 36. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas ( <i>box-plot</i> ), de los valores de FG MDRD-4 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) y ClCr <sub>CG</sub> (ml/min)	154
Figura 37. Distribución de valores de plaquetas en sangre	155
Figura 38. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas ( <i>box-plot</i> ), de los valores de plaquetas en sangre	156
Figura 39. Distribución de los valores de concentración de leucocitos en sangre	157



Figura 40. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas ( <i>box-plot</i> ) de los valores de concentración de leucocitos en sangre	158
Figura 41. Distribución de los valores de concentración de hemoglobina en sangre	159
Figura 42. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas ( <i>box-plot</i> ), valores de concentración de hemoglobina en sangre	160
Figura 43. Distribución de los valores de concentración de la carga viral basal del VHC	161
Figura 44. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas ( <i>box-plot</i> ), valores de CVbasal	162
Figura 45. Distribución porcentual del genotipo de VHC identificado en los pacientes	163
Figura 46. Distribución porcentual de los episodios de pacientes coinfectados	164
Figura 47. Distribución de las edades de los pacientes en función del tipo de tratamiento recibido, representada mediante gráfico <i>box-plot</i>	173
Figura 48. Distribución por sexo de los pacientes en cada tipo de tratamiento	175
Figura 49. Distribución comparada de la carga viral basal del VHC (UI/ml ARN-VHC) de los pacientes en función del tipo de tratamiento recibido, representado mediante gráfico <i>box-plot</i>	177
Figura 50. Comparación del riesgo de fracaso terapéutico observado en cada uno de los grupos de tratamiento (A-I) basados en AAD, con el riesgo de fracaso terapéutico en la cohorte control	181
Figura 51. Evolución del número medio mensual de pacientes en el periodo 2008–2019 mediante gráfico <i>box-plot</i>	182
Figura 52. Evolución del coste medio por paciente en el periodo 2008–2019 mediante gráfico <i>box-plot</i>	184
Figura 53. Evolución del coste medio mensual en el periodo 2008–2019 mediante gráfico <i>box-plot</i>	186
Figura 54. Análisis de series temporales	189
Figura 55. Representación gráfica de la regresión lineal entre los valores de adquisición (€) predichos por el modelo ARIMA y observados en 2020	190

Figura 56. Ratio coste-efectividad marginal (€/RVS) de los diferentes esquemas de tratamiento evaluados en la presente memoria, en relación a la opción de no-tratamiento	193
Figura 57. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> para la terapia tipo A	195
Figura 58. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> para la terapia tipo B	195
Figura 59. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> para la terapia tipo C	196
Figura 60. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> para la terapia tipo D	196
Figura 61. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> para la terapia tipo E	197
Figura 62 . Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> para la terapia tipo F	197
Figura 63. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> para la terapia tipo G	198
Figura 64 . Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> para la terapia tipo H	198
Figura 65. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por <i>bootstrapping</i> para la terapia tipo I	199
Figura 66. Porcentaje de pacientes de los que se dispone de información contenida en la historia clínica en el estudio SITEHepaC	207

## ÍNDICE

1. RESUMEN	23
2. ANTECEDENTES	27
2.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA .....	29
2.2. VÍAS DE TRANSMISIÓN Y FACTORES DE RIESGO .....	31
2.3. ESTRUCTURA DEL VIRUS .....	34
2.4. REPLICACIÓN .....	36
2.5. VARIABILIDAD GENÉTICA .....	38
2.6. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD .....	41
2.7. DIAGNÓSTICO PRECOZ Y SEROLOGÍA .....	47
2.8. DIAGNÓSTICO DEL DAÑO HEPÁTICO .....	49
2.9. COINFECCIÓN DE VHC Y VIH (COIN).....	50
2.10. COINFECCIÓN DE VHC Y VHB.....	52
2.11. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	52
2.11.1. <i>Mecanismo de acción</i> .....	52
2.11.1.1. Generalidades .....	52
2.11.1.2. Interferón y ribavirina .....	53
2.11.1.3. Antivirales de acción directa (ADD) .....	54
2.11.2. <i>Evidencia científica</i> .....	57
2.11.2.1. Evolución histórica del tratamiento .....	57
2.11.2.2. Interferón + ribavirina.....	60
2.11.2.3. Telaprevir /boceprevir +Interferón + ribavirina .....	61
2.11.2.4. Simeprevir .....	62
2.11.2.5. Sofosbuvir .....	65
2.11.2.6. Daclatasvir .....	66
2.11.2.7. (Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) + dasabuvir .....	67
2.11.2.8. Ledipasvir/sofosbuvir.....	69
2.11.2.9. Sofosbuvir/velpatasvir .....	71
2.11.2.10. Elbasvir/grazoprevir .....	73
2.11.2.11. Glecaprevir/pibrentasvir (104) .....	74
2.11.2.12. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (122).....	76
2.11.3. <i>Criterios de Uso Racional</i> .....	78
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	87
4. PACIENTES Y MÉTODOS	93
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y ASPECTOS ÉTICOS .....	95
4.2. VARIABLES .....	95
4.3. PACIENTES .....	97
4.4. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO .....	97
4.5. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD .....	99

4.5.1. Técnica de bootstrapping .....	100
4.5.2. Cálculo del ratio coste-efectividad y su IC95% en el grupo control .....	103
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	104
4.6.1 Cálculo del tamaño muestral.....	104
4.6.2. Evaluación estadística .....	106
4.6.2.1. Análisis de curvas ROC .....	106
4.6.2.2. Regresión logística .....	110
4.6.2.3. Análisis de series temporales.....	113
5. RESULTADOS .....	119
5.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	121
5.2. GRUPO CONTROL .....	122
5.2.1. Edad (años), sexo y coinfección por el VIH (COIN).....	123
5.2.2. Genotipo del VHC.....	125
5.2.3. Carga viral basal (CVbasal UI/ml ARN-VHC).....	127
5.2.4. Fracaso al tratamiento en el grupo control.....	129
5.2.5. Modelo de regresión logística .....	130
5.2.6. Análisis de costes.....	131
5.2.7. Análisis de coste marginal/efectividad respecto a la alternativa de no- tratamiento con la biterapia (INF+RBV). .....	133
5.3. PACIENTES TRATADOS CON AAD .....	140
5.3.1. Características de los pacientes.....	140
5.4. TRATAMIENTOS.....	166
5.5. COMPARABILIDAD DEL GRUPO CONTROL Y LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA .....	172
5.5.1. Comparación de la edad.....	172
5.5.2. Comparación de la distribución por sexos .....	173
5.5.3. Comparación de la distribución en función de la coinfección por el VIH .....	175
5.5.4. Comparación de la distribución de genotipos del VHC.....	176
5.5.5. Comparación de la carga viral basal del VHC.....	176
5.6. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA .....	178
5.7. EVALUACIÓN COMPARATIVA DEL FRACASO TERAPÉUTICO ENTRE LA COHORTE CONTROL Y LOS DISTINTOS GRUPOS DE TRATAMIENTO BASADOS EN AAD.....	180
5.8. IMPACTO PRESUPUESTARIO .....	181
5.8.1. Evolución del número de pacientes tratados.....	182
5.8.2. Evolución del coste medio mensual por paciente.....	184
5.8.3. Evolución del coste mensual.....	185
5.8.4. Análisis de series temporales del coste mensual.....	187
5.8.5. Evaluación económica de la terapia antiviral basada en AAD frente a la opción de NO tratamiento.....	190

5.8.6. Evaluación económica de la terapia antiviral basada en AAD frente al grupo control. Análisis de coste-efectividad incremental.....	193
6. DISCUSIÓN	201
7. CONCLUSIONES	223
8. BIBLIOGRAFÍA	229
9. ANEXOS	247



# 1. RESUMEN

---





Hasta el 2012 el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se limitaba a la combinación de peginterferón y ribavirina de eficacia limitada y alta incidencia de efectos adversos. La llegada de los antivirales de acción directa (AAD) mejoró la seguridad y la eficacia, pero asociada a un elevado impacto presupuestario. Por otra parte, los resultados de eficacia presentados en los correspondientes ensayos clínicos pivotaes de los AAD deben ser contrastados en vida real con estudios pragmáticos dirigidos a evaluar la respuesta en la práctica asistencial.

El objetivo principal del presente estudio es evaluar la eficiencia de los tratamientos de la hepatitis crónica por el VHC basados en AAD, mediante el cálculo del *ratio* coste-efectividad incremental (RCEI) frente al tratamiento estándar anterior con peginterferón y ribavirina.

Se ha llevado a cabo un estudio observacional, retrospectivo, autorizado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Clínico Universitario de Valencia, desarrollado en pacientes tratados de hepatitis crónica por VHC entre los años 2008-2019, con diferentes esquemas de terapia antiviral. El grupo control está integrado por 129 episodios de tratamiento con peginterferón y ribavirina, seleccionados aleatoriamente. La cohorte de evaluación ( $n=1.123$ ) está formada por la totalidad de episodios de tratamiento con esquemas basados en AAD. La variable principal del estudio, el fracaso de tratamiento, es una variable combinada que incluye el fracaso virológico en cualquier momento, la retirada por efectos adversos, el abandono del tratamiento y el *exitus*. El éxito del tratamiento será la variable complementaria. El tipo de evaluación económica seleccionado para comparar los costes y los efectos de las alternativas comparadas ha sido el análisis coste-efectividad. Para evaluar la incertidumbre de los resultados se ha utilizado una técnica de *bootstrapping*.

En el grupo control la probabilidad de éxito fue de 0,49 (IC95% 0,401-0,575) y su coste medio fue de 8.557 euros. Para cada una de las terapias con AAD se han calculado la probabilidad de éxito y el coste medio del tratamiento, así como el RCEI. La terapia con glecaprevir+pibrentasvir ha mostrado el valor más favorable de RCEI; la probabilidad de éxito fue de 0,94 (IC95% 0,85-0,98), coste medio de 6.685 euros y el RCEI de -1.046 (IC95% -2.610-180), con lo que esta terapia resulta una alternativa farmacoeconómicamente dominante respecto al control. La terapia con telaprevir/boceprevir+peginterferón+ribavirina resultó la menos favorable (coste medio 25.580 euros, probabilidad de éxito 0,55 IC95% 0,44-0,65 y RCEI 208.156 IC95%-2.094.336 – 4.781.924).

Con relación a la terapia con peginterferón y ribavirina, la eficiencia de los tratamientos con AAD mejora progresivamente, hasta reducir el valor por debajo de 30.000 €/éxito y convertirse en terapias dominantes desde el punto de vista de la evaluación económica de los medicamentos.



## **2. ANTECEDENTES**

---



La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) ha constituido uno de los mayores problemas de salud grave en el mundo occidental, ya que históricamente ha constituido la causa más frecuente de hepatitis crónica. Esta infección da lugar a una problemática sanitaria y social de primer orden, debido a la disminución de la esperanza de vida de los pacientes afectados y comporta un elevado coste socioeconómico cuando la enfermedad progresa hacia estadios más avanzados (cirrosis hepática [CH] y carcinoma hepatocelular [CHC]), que pueden llegar a precisar un trasplante hepático. Tanto su prevención como su tratamiento son objetivo de Salud Pública, ya que en los países desarrollados, la hepatitis C ha constituido la principal causa de mortalidad de origen hepático y la primera indicación de trasplante de hígado (TH) (1).

## 2.1. Prevalencia e incidencia

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2015 existían en el mundo entre 130 -150 millones de personas infectadas con el VHC (2), lo que equivalía aproximadamente a un 2% de la población mundial (1), de las cuales 350.000 morían cada año (3). En la actualidad, se estima que hay aproximadamente 70 millones de personas afectadas por esta enfermedad, lo que supone un 1% de la población mundial. Y alrededor de 1,5 millones de infecciones nuevas cada año (4).

Se considera que más de la mitad de pacientes no conoce su estado de infección debido a que esta patología suele ser asintomática en los estadios iniciales, y sólo tienen conocimiento de éste, cuando la infección se cronifica y aparecen síntomas secundarios al daño hepático grave, por lo que pueden pasar décadas hasta que la enfermedad se hace visible (1, 5). Se estima que 7 de cada 10 españoles que tienen hepatitis C lo desconocen (6).

En España, en 2006, la prevalencia de infección activa se situaba entre el 1,6 y el 2,6%, lo que suponía que existían entre 480.000 y 760.000 personas infectadas (7).

En la Comunidad Valenciana, en 2011, se estimó una prevalencia del 1,5% (76.676 pacientes) y se sospechaba que solo estaban diagnosticados el 14% de los infectados (8).

Las características generales de los casos de hepatitis C, en el periodo 2012-2019- el que abarca la presente memoria- se muestra en la **Tabla 1** con datos

obtenidos de los correspondientes informes del servicio de vigilancia y control epidemiológico (SVCE) de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud pública (9-15). Las limitaciones de la información presentada en este apartado dependen fundamentalmente de su origen en los correspondientes servicios de salud y de las comunidades y ciudades autónomas.

**Tabla 1. Características generales de los casos de Hepatitis C en la Comunidad Valenciana en el periodo 2012-2018**

Año	Número de casos totales	Tasa total (*10 <sup>5</sup> )	Número de casos incidentes	Media de edad casos incidente	Proporción de hombres casos incidentes (%)
2012	264	5,16	62	43,7	53
2013	270	5,28	31	43,7	45
2014	157	3,06	35	42,5	57
2015	268	5,35	36	45,9	75
2016	608	12,15	48	53,4	62
2017	536	10,8	41	53,8	62
2018	478	9,7	36	55,1	66

Adaptado de los informes de Hepatitis C del Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico de la Generalitat Valenciana (9-15).

Como dato más reciente, con las limitaciones señaladas, en el año 2019 en España, se notificaron 1.386 casos nuevos diagnosticados (tasa de incidencia: 3,33 casos por cada 100.000n habitantes). Y en la Comunidad Valenciana se identificaron 691 casos, que equivalen a una tasa de incidencia de 13,82 por cada 100.000 habitantes, la más alta de toda España (16).

En el Departamento de Salud Clínico-Malvarrosa los casos incidentes de hepatitis C han evolucionado en el periodo 2012-2018 de acuerdo al perfil que se presenta en la **Tabla 2** (9-15). Debido a la aparición de nuevas terapias contra la hepatitis C, más eficaces, seguras y mejor toleradas, muchos pacientes diagnosticados de Hepatitis C en años anteriores, han acudido al Sistema Sanitario a recibir tratamiento. Por ello, el SVCE inicia en 2016 una nueva etapa de declaración de la hepatitis C, cuyos resultados difícilmente van a poder compararse con los de años anteriores (13).

**Tabla 2. Casos incidentes y tasas de VHC en el Departamento de Salud Clínico-Malvarrosa en el periodo 2012-2018**

CARACTERÍSTICAS	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
CASOS (N)	8	16	8	54	51	43	27
TASA*10 <sup>5</sup>	2,4	2,4	2,4	15,7	14,9	12,6	7,9

Adaptado de los informes de Hepatitis C del Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico de la Generalitat Valenciana (9-15).

## 2.2. Vías de transmisión y factores de riesgo

La principal vía de transmisión del VHC es la vía parenteral, es decir, la infección se produce por contacto directo con sangre infectada, bien por inoculaciones repetidas por vía percutánea como ocurre en usuarios de drogas inyectables (UDI) al compartir material de inyección o debido a la reutilización o inadecuada esterilización del material en entornos sanitarios, en la realización de tatuajes, *piercings* y en tratamientos de acupuntura; o bien, por una gran inoculación como sucede a través de transfusiones de sangre o hemoderivados. Otras vías de transmisión parenteral son la hemodiálisis o el trasplante de órganos. El VHC puede también transmitirse por otras vías no parenterales como son la vía sexual, la vertical y los contactos intrafamiliares; siendo estas últimas, mucho menos habituales.

En relación a la transmisión por vía parenteral, las transfusiones de sangre fueron uno de los principales factores de contagio hasta que en 1992 se dispuso de marcadores serológicos que permitieron detectar anticuerpos frente al virus C (anti-VHC), lo que supuso que el riesgo de la hepatitis postransfusional disminuyera de forma muy significativa. En España se calculó una disminución del 10 al 1% (17). Actualmente el riesgo de infección postransfusional ha desaparecido prácticamente en países desarrollados (18). Además el empleo de material sanitario desechable y el seguimiento de medidas higiénicas estrictas por parte del personal sanitario ha contribuido a esta disminución (17).

También se ha encontrado una transmisión de la infección en aquellos receptores que han recibido órganos de donantes VHC positivos. Esto hizo necesaria la realización de *screening* anti-VHC a todos los donantes potenciales. Hoy en día es prácticamente inexistente la transmisión de la infección por esta vía en España y en la mayoría de países desarrollados (18).

En relación a la transmisión ocupacional, el riesgo de contagio tras la exposición a sangre u otros fluidos corporales tras pinchazo o salpicadura accidental en el ámbito laboral es bajo, estimándose entre un 0,3 y un 2,8%. Las notificaciones frecuentemente proceden de personal de enfermería y de médicos residentes o en prácticas (18).

En España actualmente la forma de contagio más frecuente es la infección nosocomial seguida de la infección transmitida por el uso de drogas por vía parenteral (19). Además se estima que algunas características sociodemográficas se asocian a una mayor prevalencia de infección, entre ellas la promiscuidad sexual, un nivel socioeconómico bajo y la descendencia de madres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (20).

Teniendo en cuenta las vías de transmisión mencionadas, se han identificado las poblaciones con mayor riesgo de infección por el VHC. En la Comunidad Valenciana la exposición a los factores de riesgo ha evolucionado en el periodo 2012-2016 de acuerdo al patrón que se presenta en la **Tabla 3**.



**Tabla 3. Factores de riesgo de los casos incidentes de Hepatitis C en el periodo 2012-2016**

Factores de Riesgo	2012(%)	2013(%)	2014(%)	2015(%)	2016(%)
Recién nacido de madre portadora	3,23	0,00	0,00	5,60	1,00
Contacto con caso confirmado o sospechoso	20,97	25,81	22,86	11,10	7,10
Trabaja en una institución de larga estancia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
Personal sanitario en contacto con sangre o derivados	9,68	3,23	0,00	2,80	0,80
Es o ha sido usuario de drogas por vía endovenosa/nasal	22,58	35,48	31,43	13,90	11,80
Riesgo de relaciones sexuales	27,42	29,03	31,43	16,70	17,10
Hemofílico o padece otra enfermedad para la que recibe o ha recibido otra transfusión	8,06	6,45	2,86	2,80	6,60
Está en tratamiento con hemodiálisis	3,23	0,00	2,86	2,80	0,70
Ha recibido algún trasplante	1,61	6,45	8,57	2,80	0,20
Otras prácticas o lesiones	53,23	35,49	37,14	36,10	26,30

Adaptado de los informes de Hepatitis C del Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico de la Generalitat Valenciana (9-13).

Desde la perspectiva actual, la infección por el VHC en pacientes de más de 45 años se relaciona mayoritariamente con el uso de drogas por vía intravenosa y, en pacientes mayores de 65 años, probablemente a consecuencia de transfusiones de sangre no cribadas antes de los años noventa y por utilización de material sanitario no esterilizado (7, 21). Además de los genotipos definidos para el VHC (ver apartados siguientes), el genotipo 1b se relaciona con la infección adquirida mediante transfusiones, mientras que el genotipo 3 es más frecuente en los enfermos que han adquirido la infección por el uso de drogas intravenosas.

### 2.3. Estructura del virus

Aunque hay descritos desde tiempos remotos brotes de ictericia epidémica, la existencia de la hepatitis C (originalmente “hepatitis no A no B”) no fue postulada hasta la década de 1970 (22) y confirmada en 1989 cuando se identifican los agentes causales de la enfermedad. Este hallazgo es atribuido a Michael Houghton y a sus colegas de la Corporación Chiron en California que descubrieron parte del material genético del VHC usando tecnología molecular recombinante (23).

El VHC se encuentra clasificado dentro del género Hepacivirus perteneciente a la familia Flaviviridae. Se trata de un pequeño virus ARN de forma esférica y simetría helicoidal, con nucleocápside icosaédrica y envoltura lipídica de doble capa. Dicha envuelta contiene dos glucoproteínas virales E1 y E2 implicadas en la entrada del virus en la célula huésped. La cápside protege al genoma vírico y está implicada en el reconocimiento celular durante la infección. El virus posee un genoma de cadena monocatenaria de aproximadamente 9600 nucleótidos y consta de una parte central codificante con un único marco de lectura abierto (ORF) que está flanqueado en los extremos por dos regiones no codificantes altamente conservadas (3' y 5') que resultan claves para el proceso de replicación (**Figura 1**).

De las dos regiones, la 5' es la mejor conservada y tiene un papel importante en el inicio de la traducción de las proteínas, ya que permite la unión del ribosoma de la célula huésped al marco de lectura del ARN vírico en la estructura conocida como IRES (*Internal Ribosomal Entry Site*) (24). El extremo 3', por su parte, es esencial para la iniciación de la replicación.

La traducción del ARN da lugar a una poliproteína precursora de aproximadamente 3000 aminoácidos (25) (**Figura 1**). Esta poliproteína da lugar a tres proteínas estructurales [C (*core* o nucleocápside) E1 y E2], y a seis proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Separando las proteínas estructurales de las no estructurales se encuentra un péptido de membrana conocido como p7, que actúa en la maduración y liberación de la partícula vírica (26) (**Figura 1**).

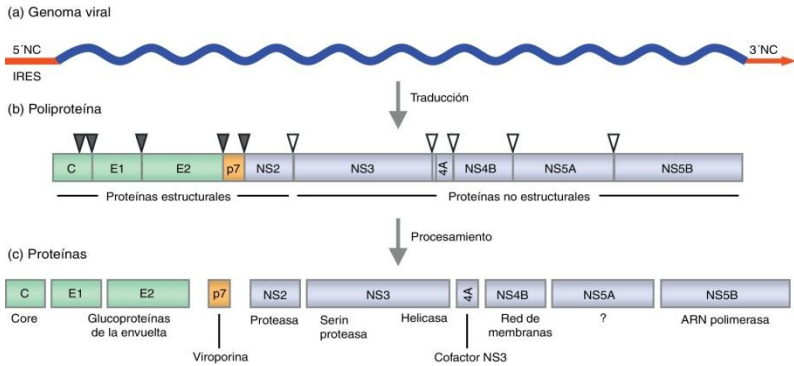


Figura 1. Esquema de la organización genómica del VHC y las proteínas virales: *a)* representación lineal del genoma viral [marco de lectura abierto (azul) y las regiones no traducidas 5' y 3' (rojo)]; *b)* organización de las proteínas en el precursor poliprotéico [proteínas estructurales (verde) y no estructurales (lila)]; *c)* Proteínas virales y su función. Los triángulos grises 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. Tomado de (24).

Las proteínas estructurales son los principales componentes del virión y son las responsables de la entrada y fusión viral (25, 27).

En el extremo N-terminal de la proteína E2 se encuentran las regiones más variables de todo el genoma viral, denominadas regiones hipervariables 1 y 2 (HVR-1 y HVR-2). Estas regiones poseen una alta tasa de mutabilidad y determinan la enorme heterogeneidad del virus y, por tanto, su capacidad de influencia en la aparición de infecciones persistentes y fracasos terapéuticos (20, 26).

Las proteínas no estructurales están implicadas en el procesamiento de la poliproteína y en la replicación viral (26, 28, 29).

- NS2 y NS3; son componentes de la serin-proteasa NS2-3 que tiene un papel importante en el ensamblaje del VHC, siendo la NS3 también componente de una helicasa;
- NS4A, actúa como cofactor de la NS3;
- NS4B, induce en la base del retículo endoplasmático la generación de la red de membranas;

- NS5A, no se conoce muy bien su función pero parece estar involucrada en la resistencia al interferón; y,
- NS5B codifica una ARN-polimerasa necesaria para el control de la replicación, siendo una diana para los antivirales.

## 2.4. Replicación

El VHC se replica preferentemente en el citoplasma de los hepatocitos (su principal célula diana) aunque varios tipos de linfocitos, especialmente linfocitos B (30), las células dendríticas (31) o el sistema nervioso central (32), también pueden ser infectados.

La partícula viral en la circulación sanguínea del hospedador puede circular libre, unida a inmunoglobulinas o asociada a lipoproteínas, de baja densidad (LDL) (33) o de muy baja densidad (VLDL), formando las lipovirio partículas que parecen corresponder a la fracción infecciosa (34).

El proceso de replicación del VHC es enormemente robusto e intenso y se estima que es capaz de producir alrededor de 10 trillones de viriones por día, incluso en la fase de infección crónica (26).

El mecanismo exacto mediante el cual el VHC alcanza el citoplasma e inicia la replicación no se conoce con precisión. Las evidencias acumuladas hasta la fecha indican que durante la infección primaria, el VHC asociado a lipoproteínas (LVP), se transporta por el torrente sanguíneo y, a través del espacio perisinusoidal (espacio de Disse), entra en el hepatocito por endocitosis mediada por receptores. La interacción inicial del virión con la membrana celular está mediada por glucosaminoglucanos (GAC). A continuación, el VHC interacciona de manera secuencial con receptores específicos (LDLR, SR-B1, CD81, Claudina-1 y ocludina). Además, los receptores EGFR y EphA2, y probablemente el receptor NPCL1L1, actúan como cofactores de la entrada. El VHC entra en los hepatocitos por endocitosis dependiente de clatrina (24). La fusión de la envuelta viral con la membrana de los endosomas es un proceso mediado por glucoproteínas de la envoltura y dependiente del pH (35). La partícula viral queda englobada en un endosoma y la disminución del pH provoca un cambio conformacional de las glicoproteínas del virus, lo que lleva a la fusión de la membrana del mismo con la membrana del endosoma. Después tiene lugar la desencapsidación, en la que el genoma viral es liberado al citoplasma y, dirigido por el IRES de la

región 5', donde actúa como ARN mensajero y se traduce directamente dando lugar a una única poliproteína que es procesada por proteasas celulares y virales para obtener las 10 proteínas maduras (*core*, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A Y NS5B) anteriormente comentadas. Las proteínas estructurales (*core*, E1 y E2) y la proteína p7 son procesadas por la peptidasa señal del retículo endoplasmático, mientras que las proteínas no estructurales son procesadas por dos proteasas virales, la proteasa NS2-3 y la serina proteasa NS3-A4 (24). En esta fase actúan los inhibidores de la proteasa, simeprevir (SMV), boceprevir (BOC) y telaprevir (TEL), que son conocidos como antivirales de primera generación, a los que siguen nuevos compuestos como paritaprevir (PTV), grazoprevir (GZR), glecaprevir (GLE) y voxilaprevir (VOX). Estas proteínas virales maduras junto al ARN viral y a factores celulares forman un complejo membranoso y multiproteico de replicación asociado a membranas intracelulares (red de membranas)(36). En este proceso interviene la polimerasa viral ARN NS5A, que es la enzima que resulta inhibida por el antiviral de acción directa (ADD), daclatasvir (DCV), el primero de una serie de fármacos al que siguieron ledipasvir (LDV), ombitasvir (OBV), elbasir (EBV), pibrentasvir (PIB) y velpatasvir (VEL). Los genomas de ARN naciente se traducen para producir nuevas proteínas virales y son progresivamente ensamblados para formar viriones infecciosos. La polimerasa viral ARN NS5B es la clave enzimática en este proceso de síntesis de ARN, y es la enzima inhibida por el sofosbuvir (SOF), que ha sido el primer AAD registrado con este mecanismo, y que ha cambiado completamente el tratamiento de esta enfermedad (25). En la actualidad, con el mismo mecanismo, está disponible el dasabuvir (DSV).

El ensamblaje es el último paso del proceso de replicación que se inicia con la interacción del ARN genómico y las proteínas de la cápside para formar la nucleocápside. Una vez ensambladas, las lipoviropartículas maduran en el retículo endoplasmático a través de interacciones con lipoproteínas; la nucleocápside adquiere la envoltura mediante gemación al salir del retículo endoplasmático. Posteriormente, salen de la célula a través de la ruta secretora por el aparato de Golgi y finalmente se liberan los nuevos viriones. (29). Tras su liberación, las partículas víricas pueden infectar a hepatocitos subyacentes o llegar a la circulación, donde permanecen disponibles para infectar a un nuevo huésped (34) **(Figura 2)**.

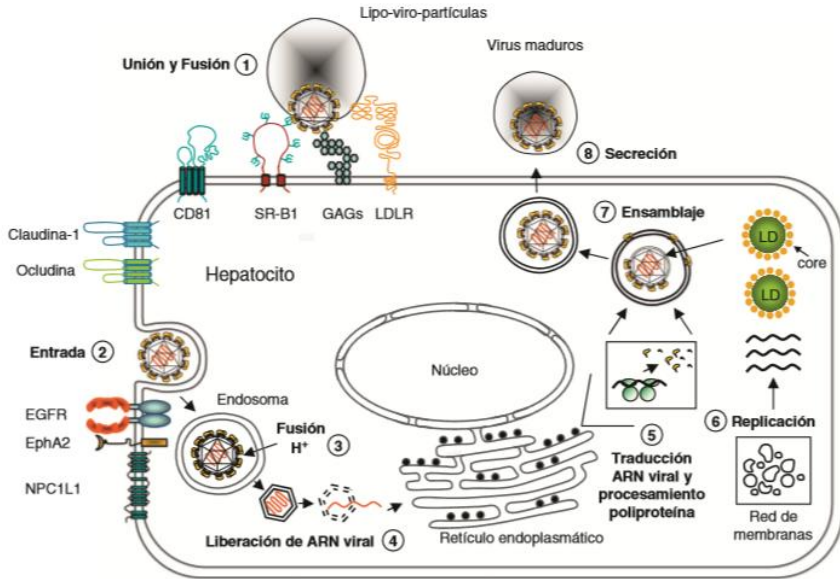


Figura 2. Representación gráfica del ciclo replicativo del VHC. La partícula viral circula libre o asociada a lipoproteínas (lipo-viro-partículas). 1) La interacción inicial del virión con la membrana celular está mediada por glucosaminoglucanos (GAG). A continuación, el VHC interacciona de manera secuencial con receptores específicos. 2) La entrada en el hepatocito se produce por endocitosis dependiente de clatrina. 3) La fusión de la envuelta del virus con la membrana del endosoma es un proceso mediado por la acidificación del endosoma. 4) Desencapsidación y liberación del ARN viral. 5) Traducción del ARN viral y procesamiento de la poliproteína por proteasas virales y del huésped. 6) Replicación del ARN viral en el complejo de replicación, asociado a la red de membranas. 7) Formación de la cápside y ensamblaje de los nuevos viriones. 8) Las partículas del VHC se asocian a lipoproteínas y son liberadas a través de la vía de secreción celular. Tomado de (24).

## 2.5. Variabilidad genética

Una de las características biológicas más relevantes del VHC es la gran variabilidad genética que posee, debido a la aparición de múltiples mutaciones puntuales durante el proceso de replicación y a la ausencia de mecanismos de reparación, provocando cambios de nucleótidos que dan como resultado esta gran heterogeneidad. Especialmente por los genes de envoltura E1 y E2, y sobre todo, la región hipervariable 1 (HVR-1) de la proteína E2.

La variabilidad que presenta el VHC puede ser intragenoma, que da lugar a cuasiespecies víricas, término que hace referencia a la diversidad que existe entre los virus que circulan dentro de un mismo huésped, e intergenómica, dando lugar a los genotipos (aquellos genomas cuyo grado de homología se encuentra entre el 66-69%) y a los subtipos (cuando el grado de homología dentro de un mismo genotipo se encuentra entre el 77-80%) (37, 38).

La diversidad intragenoma es consecuencia de la alta tasa de error en la replicación debido a que la polimerasa viral no tiene capacidad correctora de errores (1 error cada  $10^4$  o  $10^5$  nucleótidos) y a la elevada cinética de replicación, dando lugar a un gran tamaño poblacional (39). El VHC tiene una vida media de 2,5 horas en sangre y posee una elevada capacidad de producción diaria de partículas virales ( $10^{12}$ ) en los pacientes con infección crónica. De este modo, será fácil comprender que la población que infecta a un individuo es una mezcla muy heterogénea de genomas muy relacionados entre sí, con una homología superior al 98%, denominados, como ya se ha comentado, cuasiespecies (34).

Sin embargo, esta variabilidad genética no parece ser igual en todas las zonas del genoma, y por ello, se habla de regiones conservadas (que cambian poco de unas cepas a otras), regiones semiconservadas (que cambian parcialmente entre distintas cepas) y de regiones hipervariables (que cambian bastante entre las distintas cepas). Los genes de la envoltura E1 y E2, y sobre todo la región HVR-1 de la proteína E2, muestran la mayor variación genética, por lo que ha sido utilizada para la identificación de las distintas variantes virales o cuasiespecies de los individuos infectados por el VHC. Mientras que el gen de la proteína *core* es el más altamente conservado. La región 5' y porciones de la 3' también están bien conservadas (40).

En relación a la variabilidad intergenómica, mediante el análisis comparativo de las secuencias genómicas de virus aislados en diferentes zonas geográficas, se han descrito 6 genotipos mayores (denominados del 1 al 6 según el orden de descubrimiento) y hasta 11 genotipos distintos. Los distintos genotipos difieren entre sí en un 30-35% de los nucleótidos. Así mismo, cada uno de estos genotipos está dividido en subtipo que difieren entre sí en un 20-25% de la secuencia de nucleótidos. Se han identificado, al menos 67 subtipos distintos, que se identifican alfabéticamente también por

orden de descubrimiento (24, 41). La distribución de los genotipos a nivel mundial es variada. En España los genotipos más frecuentes son el 1, 2, 3, 4, con un predominio muy acentuado del genotipo 1, especialmente del 1b, que viene a representar más del 70% de todos los casos. El genotipo 3 sería el segundo en cuanto a frecuencia, representando entre el 12 y el 17% de los casos. Y los genotipos 2 y 4 se dan con una frecuencia mucho menor, entre el 1 y el 3% el genotipo 2 y entre el 2 y el 7% el genotipo 4 (39, 40, 42). En un estudio retrospectivo realizado por Serra et al (43) el genotipo predominante en Valencia fue el 1b con una prevalencia del 56,3%, seguido del 1a (24,8%), 3 (12%), 4 (5,1%), 2 (1,6%) y 5 (0,3). En otro estudio en Alicante, se analizaron 250 enfermos (51,6 % varones y el 48,4% mujeres) con una edad media de 44 años, la mayor prevalencia se encontró en el grupo de edad comprendido entre 30-40 años y el genotipo predominante fue el 1b seguido del 3, del 1a y del 4 (17).

Los diferentes genotipos y subtipos tienen patrones variables de transmisión y virulencia, los cuales, a su vez, dan lugar a diferentes patrones de progresión de la enfermedad. El genotipo 1b se relaciona con la infección adquirida mediante transfusiones y se aísla en población de más edad. Además, está asociado a una mayor probabilidad de desarrollar infección crónica, a enfermedad hepática más intensa y a una evolución de la enfermedad más agresiva que otros genotipos. Sin embargo, el genotipo 3 es más frecuente en los enfermos que han adquirido la infección por el uso de drogas intravenosas (17).

Cuando un individuo se infecta con el VHC, lo puede hacer con una cepa de un genotipo/subtipo concreto, y al mismo tiempo con una o más de las quasiespecies que tuviese el individuo infectante. Existen pacientes infectados por más de un genotipo o subtipo, lo que se conoce como infección mixta. En un mismo paciente solo se han descrito variantes intragenoma, y no variantes intergenoma, es decir, los genotipos o subtipos no cambian durante el curso de la infección (44).

La variabilidad genética del VHC no solo tiene interés epidemiológico, sino que es extremadamente importante para el diagnóstico de la infección, en la patogenia de la enfermedad y en la elección, duración y respuesta al tratamiento. Además dificulta la aparición de vacunas convencionales útiles frente a este virus y está relacionada con el rápido desarrollo de resistencia al



tratamiento (44). Además la elevada tasa de mutación le permite al VHC evadir las defensas inmunitarias del hospedador dirigidas contra las proteínas de la cubierta vírica, que conlleva la ausencia de inmunidad humoral eficaz por parte del hospedador, lo que explica su elevada evolución a la cronicidad (45).

## **2.6. Historia natural de la enfermedad**

La hepatitis C es una enfermedad infecto-contagiosa causada por el VHC. Se considera enfermedad de declaración obligatoria y puede cursar clínicamente de manera aguda o crónica, sus manifestaciones clínicas pueden variar entre una dolencia leve y una enfermedad grave de por vida.

El VHC es el causante de un 20% de las hepatitis agudas, del 70% de las hepatitis crónicas, del 40% de las cirrosis hepáticas y del 50% de los trasplantes hepáticos (17).

La historia natural de esta infección está caracterizada por una transición de la infección aguda a la infección crónica. Tras un periodo de incubación de entre 6 a 9 semanas, la infección por el VHC produce una hepatitis aguda que ocurre en los primeros 6 meses tras la exposición al virus. La clínica en esta fase aguda suele ser leve, siendo los síntomas más frecuentes astenia, ictericia, disminución del apetito, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dolor muscular o articular y pérdida de peso, que pueden aparecer entre 2 y 12 semanas después de la exposición. Sin embargo, esta infección aguda es asintomática en la mayoría de los casos, por tanto difícil de diagnosticar, y en raras ocasiones se asocia a una enfermedad potencialmente mortal.

Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas elimina el virus espontáneamente en la fase aguda, sin necesidad de tratamiento alguno (16). Esta curación espontánea ocurre con mayor frecuencia en mujeres en edad joven (< 25 años) en el momento del contagio y en pacientes portadores del genotipo IL-28B CC. Las persona con el genotipo CC presentan una respuesta viral inmunitaria más potente frente a la infección por el VHC que las que tienen los genotipos CT o TT.

El 55-85% restante evolucionan a la cronicidad, en la mayoría de los casos (80-100%) los pacientes tienen el ARN-VHC positivo y entre el 60-80% continúan con niveles séricos de las transaminasas elevadas (26).

La elevada prevalencia de la infección crónica podría estar relacionada con la diversidad genética y con la tendencia a mutar del virus, lo que ocasiona una insuficiente respuesta cuantitativa y cualitativa del sistema inmunológico frente al VHC (26). Actualmente, en el mundo hay 58 millones de personas con infección crónica (4).

La mayoría de los pacientes con infección crónica se encuentran asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos como fatiga, náuseas, vómitos, anorexia, mialgias, artralgias, debilidad y pérdida de peso, que por sí mismos son difíciles de atribuir a una enfermedad hepática. Estos síntomas no suelen ser incapacitantes, sin embargo pueden alterar la calidad de vida del paciente, sin tener necesariamente una correlación con la alteración de las transaminasas o los cambios histológicos del hígado (26).

La mayoría de los pacientes infectados por el VHC sufren una lesión hepática, con diferentes grados de actividad inflamatoria y de fibrosis. Sin embargo, la evolución y el espectro clínico de la infección crónica por VHC son muy variables: mientras que en unos pacientes la lesión puede progresar a cirrosis y hepatocarcinoma; en otros, no llega a tener graves consecuencias. Se consideran factores de riesgo de progresión de la enfermedad el contagio a una edad avanzada, el consumo de alcohol y la presencia de coinfección por otros virus.

Se estima que alrededor de un 15-30% de los pacientes crónicamente infectados por el VHC desarrollan una cirrosis hepática en un plazo de 20 años, siendo mayor el riesgo en pacientes con fibrosis hepática avanzada (3, 46). La aparición de cirrosis conlleva una disminución en la supervivencia, secundaria a la aparición de descompensaciones clínicas, desarrollo de hepatocarcinoma y mortalidad de causa hepática (47).

El desarrollo de cirrosis suele ser silente en la mayoría de los pacientes. Y aunque estos pacientes tienden a presentar más síntomas que aquellos con hepatitis C crónica sin cirrosis, no existen signos clínicos o pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico. En la exploración física se puede encontrar hepatomegalia o esplenomegalia en el 68% de los casos. Pero también es frecuente encontrar casos de cirrosis sin hepatomegalia (26). Las pruebas de laboratorio pueden ayudar a identificar pacientes con hepatitis C crónica que tienen cirrosis, alguno de los hallazgos son: una elevación en la

concentración sérica de bilirrubina (40%), hipoalbuminemia (10%) o una disminución de las plaquetas (26).

### Escalas de evaluación de la función hepática

El modelo de enfermedad hepática terminal (*Model for End stage Liver Disease por su acrónimo en inglés MELD*) y el índice *Child-Pugh* son dos sistemas de clasificación que permiten valorar la situación clínica, gravedad y pronóstico de los pacientes cirróticos.

El índice de *Child-Pugh* (48) es un modelo iniciado en el año 1964 por Child y Turcotte con el objetivo de estratificar el riesgo quirúrgico en pacientes con descompensación portal. Posteriormente fue modificada por Pugh en el año 1972 al cambiar el parámetro de estatus nutricional por el tiempo de protrombina, siendo esta escala la vigente en la actualidad. Es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis, muy usado por su fácil manejo, pero carente de estudios que muestren su especificidad y sensibilidad. Clasifica la severidad de la enfermedad hepática de acuerdo a cinco criterios clínicos: al grado de ascitis, a las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, al grado de encefalopatía, al tiempo de protrombina y al índice de coagulación INR (*International Normalized Ratio*). Cada uno de estos cinco criterios clínicos es medido de 1-3, siendo 3 el que indica el daño más severo (**Tabla 4**). Usando el sumatorio de esta puntuación obtenida, el índice *Child-Pug* clasifica el daño hepático en tres grados A (5-6 puntos), B (7-9 puntos) o C (10-15 puntos) que permiten estimar la supervivencia del paciente al cabo de uno o dos años. En la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar primaria, las referencias de bilirrubina se cambian para reflejar el hecho de que en estas enfermedades, lo característico es una elevación de los niveles de bilirrubina conjugada. En estos casos, el límite superior para 1 punto es 4 mg/dl, el ámbito para los 2 punto es de 4-10 mg/dl y el límite para los 3 puntos es >10 mg/dl.

**Tabla 4. Índice *Child-Pug* para la clasificación del daño hepático en base a parámetros bioquímicos, hematimétricos y clínicos**

Parámetro	1 punto	2 puntos	3 puntos	Unidades
Bilirrubina total	<2	2-3	>3	mg/dl
Albúmina sérica	>3,5	2,8-3,5	<2,8	g/l
INR	<1,7	1,71-2,20	> 2,20	sin unidades
Tiempo de protrombina	>50	30 – 50	<30	%
Ascitis	Ausente	Suprimida con tratamiento	Refractaria	sin unidades
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II (o suprimida con tratamiento)	Grado III-IV (o refractaria)	sin unidades

*Clasificación en base a la puntuación obtenida*

Puntos	Clase	Supervivencia al cabo de 1 año	Supervivencia al cabo de 2 años
5-6	A	100%)	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

La hepatitis C se considera una enfermedad sistémica debido a la variedad de manifestaciones extrahepáticas que desarrolla (renales, hematológicas, hematológicas, neurológicas...), siendo estas un factor de riesgo de mortalidad añadido. Entre las manifestaciones extrahepáticas de la infección, está la afectación renal, no solo por el daño que la propia infección causa, sino porque, los pacientes VHC positivos presentan un mayor riesgo de diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial, todos ellos factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad renal crónica y de su progresión. Algunos autores han demostrado que los pacientes con infección por el VHC presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica, mayor velocidad de progresión y mayor incidencia de iniciar tratamiento renal sustitutivo (49).

La estimación del filtrado glomerular mediante fórmulas como la de Cockcroft-Gault o la derivada del *estudio Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) es una de las estrategias recomendadas en el diagnóstico de

la enfermedad renal crónica (ERC) (50). Las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular son las siguientes (51, 52):

MDRD-4

$$FG \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Cr mg/dl})^{-1,154} \times (\text{edad años})^{-0,203} \times (0,742 \text{ mujer}) \times (1,210 \text{ raza negra})$$

Cockcroft-Gault

$$\text{ClCr (ml/min)} = ([140 - \text{edad años}] \times \text{peso kg} / [72 \times \text{Cr mg/dl}]) \times (0,85 \text{ mujer})$$

Donde ClCr es el aclaramiento de creatinina (ml/min); Cr es la concentración sérica de creatinina (mg/dl); la edad en años; FG es el filtrado glomerular (ml/min/1,73m<sup>2</sup>), el peso en kg.

La ERC se define por un filtrado glomerular o un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (53). Las guías K/DOQI (*Kidney: Dialysis Outcome Quality Initiative*) dividen la ERC en cinco estadios (54). En el estadio 1, daño renal con filtrado glomerular normal o aumentado (filtrado glomerular superior a 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), la ERC se establece por la presencia de proteinuria. El estadio 2 corresponde a una situación de daño renal acompañada de una reducción ligera del filtrado glomerular (filtrado glomerular entre 60 y 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). El estadio 3 trata de una disminución moderada del filtrado glomerular (filtrado glomerular entre 30 y 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). El estadio 4 consiste en una disminución importante del filtrado glomerular (filtrado glomerular entre 15 y 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). El estadio 5 se caracteriza por un filtrado glomerular menor de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Adicional a la escala de *Child-Pugh*, se usa el «modelo de enfermedad hepática terminal» o MELD (Model for End Stage Liver Disease). Dicho modelo utiliza únicamente 3 variables sencillas y objetivas, con lo que se ha convertido en el más utilizado, especialmente de cara a establecer la predicción de supervivencia y la priorización en la adjudicación de órganos en las listas de trasplante hepático. Las tres variables son: creatinina sérica, nivel de bilirrubina e INR. Dos de las 3 variables (bilirrubina e INR) están relacionadas con el grado de insuficiencia hepática, y la tercera (creatinina) está relacionada con la disfunción renal. A partir de estas variables, se obtiene una puntuación (MELD *risk score*, R) predictiva de la supervivencia.

$$R = [9,6 \times \ln(\text{creatinina en mg/dl}) + 3,8 \times \ln(\text{bilirrubina en mg/dl}) + 11,2 \times \ln(\text{INR})] + 6,43$$

Para el cálculo de las variables se consideran unos valores mínimos de 1 y para la creatinina un valor máximo de 4,0 mg/dl, con el fin de evitar incrementos fuera de rango en caso de enfermedad renal orgánica (55).

Los pacientes con R mayor de 18 presentan un alto riesgo de mortalidad y tienen una mediana de supervivencia inferior a 3 meses. En cirróticos descompensados (56) se ha descrito una mortalidad a los 3 meses del 4, 27, 76, 83 y 100% en pacientes con MELD  $\leq$  9, 10-19, 20-29, 30-39 y  $\geq$  40, respectivamente. Sin embargo, aunque la capacidad discriminante del MELD como índice pronóstico está bastante bien establecida, la estimación de la supervivencia en un paciente concreto no lo está tanto y la mortalidad a los 3 meses varía mucho en función de la calculadora clínica utilizada (57).

La presencia de cirrosis se ha relacionado con la aparición de descompensaciones clínicas derivadas de la hipertensión portal como el desarrollo de ascitis, hemorragia por rotura de varices esófago-gástricas, encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal. Una vez establecida la cirrosis hepática, la probabilidad acumulada de presentar un episodio de descompensación clínica durante el primer año de evolución es del 5% y aumenta con la progresión de la enfermedad, alcanzando valores del 30% a los 10 años (47).

La infección por el VHC es la principal causa de carcinoma hepatocelular en Europa. La cirrosis es el mayor factor de riesgo para desarrollar un carcinoma hepatocelular, siendo la incidencia anual de un 0,8-1,3% en pacientes con fibrosis moderada o F3 (ver más adelante) y de un 3-5% en pacientes con cirrosis (58). El VHC genera inflamación crónica y liberación de citoquinas, las cuales participan en el desarrollo de la fibrosis y proliferación celular en el hígado, y son consideradas como los principales mecanismos patogénicos del Carcinoma hepatocelular (59). Otros factores de riesgo son la coinfección con virus de la hepatitis B (VHB), la ingesta de alcohol, y la obesidad (26).

La **Figura 3** resume los estadios de la infección por VHC.

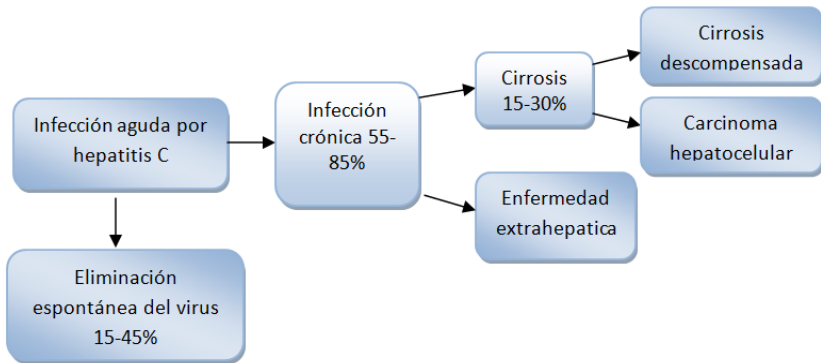


Figura 3. Historia natural de la hepatitis C. Modificado de (46)

## 2.7. Diagnóstico precoz y serología

El *screening* de la infección de la hepatitis C es uno de los factores más importantes para un control adecuado de la enfermedad a nivel individual, ya que un diagnóstico precoz mejora el pronóstico de la enfermedad y evita la transmisión de la infección (26). Lógicamente este cribado debe realizarse en aquellos individuos pertenecientes a alguna de las poblaciones de riesgo, no recomendándose en la población general.

Ante la sospecha de infección por VHC debe realizarse una historia clínica completa y la exploración física del paciente. Hay que solicitar una analítica general que debe incluir niveles de transaminasas séricas, bilirrubina, tiempo de protrombina y albúmina, marcadores de función renal, un panel lipídico, marcadores de función tiroidea y recuentos completos de células sanguíneas. Además debe obtenerse una serología frente a otros virus hepatotropos y frente al VIH (46, 60).

El diagnóstico de la infección por el VHC se basa en la detección de anticuerpos específicos Anti-VHC mediante técnicas de enzimoimmunoanálisis de tercera generación (EIA) que poseen una elevada sensibilidad y especificidad (34).

Este análisis detecta la presencia de anticuerpos frente al virus, indicando que ha existido un contacto con el mismo, pero no permite diferenciar entre una infección activa (aguda o crónica) o una infección pasada ya resuelta (46).

Las pruebas para evaluar el ARN-VHC en sangre son esenciales para confirmar la infección en curso por el VHC en personas con una prueba anti-VHC positiva. Los ensayos actuales de cuantificación del ARN del VHC o carga viral se basan en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), detectan y miden el número de partículas de ARN vírico en la sangre. Estos ensayos cuantitativos pueden detectar el ARN del VHC con un límite inferior de detección de 10UI/ml y superior de  $10^7$  UI/ml, lo que garantiza resultados fiables (61).

Un tratamiento efectivo provoca una disminución del 99% o más (dos logaritmos decimales) en la carga vírica poco después de su inicio (4-12 semanas) y evoluciona habitualmente a una carga viral indetectable. Una carga viral elevada o en aumento, indica que el tratamiento no es efectivo, mientras que una carga viral baja, en disminución o indetectable es indicativa de que el tratamiento funciona. El hecho de obtener una carga viral indetectable 12 o 24 semanas después de la finalización del tratamiento se conoce como respuesta viral sostenida (RVS) e indica que ha habido respuesta al mismo. Cuando el descenso de la carga viral (CV) en la semana 12 es menor a 2 logaritmos decimales con respecto a la basal se conoce como ausencia de respuesta viral precoz (RVP), que tiene un valor predictivo negativo (VPN) del 97% y permite clasificar a los pacientes como “respondedores nulos”. Se conoce como respuesta parcial al tratamiento a la disminución en 2 logaritmos decimales del ARN del VHC a las 12 semanas del tratamiento pero el ARN del VHC sigue detectable en la semana 24 o al final del mismo. La negativización de la CV en la semana 4 se conoce como respuesta viral rápida (RVR) y predice aclaramiento viral definido en el 90% de los casos. La existencia de RVR e indetectabilidad en la semana 12 se conoce como respuesta viral rápida extendida (RVRe). Cuando el ARN VHC es indetectable al finalizar el tratamiento pero vuelve a ser detectable dentro de las 24 semanas tras completar el tratamiento se habla de recaída (62).

El genotipado del virus identifica que tipo o genotipo del virus de la hepatitis C produce la infección. Su mayor utilidad la demostró como marcador



predictivo de la respuesta al tratamiento, así como, para el seguimiento epidemiológico. El genotipo 1 presenta menor probabilidad de respuesta al tratamiento que los genotipos 2 ó 3, requiriendo habitualmente tratamientos de mayor duración. Por tanto, la determinación del genotipo se solicitaba antes del inicio del tratamiento para poder seleccionar el régimen de tratamiento antiviral más apropiado, cuando la mayoría de los fármacos aprobados no eran activos frente a todos los genotipos.

Para su determinación pueden utilizarse diferentes métodos, aunque algunos de ellos no identifican el subtipo en un 10-25% de los casos (60).

Los polimorfismos del gen de la interleuquina IL28B fueron muy útiles como marcadores predictivos, tanto para la evolución de la infección como para la eficacia del tratamiento. Los pacientes con ciertos genotipos considerados favorables respondían mejor al tratamiento, teniendo además menor probabilidad de cronificación y mayor probabilidad de aclaramiento viral espontáneo (46). Sin embargo, hoy en día, esta determinación ha caído en desuso.

## **2.8. Diagnóstico del daño hepático**

Una vez diagnosticada la hepatitis C se debe evaluar el grado de daño hepático (fibrosis). Esta valoración se puede hacer por métodos directos, en una muestra de tejido hepático obtenido mediante biopsia, o bien con métodos indirectos no invasivos como son la elastografía, la ecografía, la tomografía axial computarizada y la resonancia hepática.

La biopsia hepática permite no solamente determinar el estadio de fibrosis sino la actividad necroinflamatoria y la presencia de esteatosis, sin embargo, tiene el inconveniente de su carácter invasivo, el riesgo de complicaciones y la dificultad para realizar determinaciones seriadas que permitan un seguimiento longitudinal. La precisión diagnóstica de la biopsia depende de su tamaño y del grado de fragmentación, y además, existe una variabilidad interobservador (58).

Actualmente la biopsia hepática ha sido sustituida por técnicas no invasivas como la elastografía, que permite evaluar la rigidez del tejido hepático, que es proporcional al grado de fibrosis y de hipertensión portal. La técnica mejor evaluada y validada para su uso clínico es la elastografía transitoria (FibroScan®), que utiliza un dispositivo similar a un ecógrafo, de manera

rápida, fiable y sencilla. La ecografía tiene una especificidad aceptable para identificar signos de cirrosis e hipertensión portal, pero su sensibilidad para diagnosticar estadios precoces de fibrosis es baja. La elastografía permite distinguir a los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis de aquellos otros con fibrosis leve o sin fibrosis. Los primeros están en riesgo de desarrollar complicaciones de la hipertensión portal o hepatocarcinoma, por lo que deben vigilarse semestralmente con analítica y ecografía abdominal, aún cuando el tratamiento antiviral haya curado la infección, mientras que los segundos no precisan seguimiento específico una vez que se haya curado la infección. La fibrosis hepática es la acumulación progresiva de fibras de colágeno en el parénquima hepático, como consecuencia del proceso inflamatorio que provoca el VHC en el hígado durante un cierto tiempo. Se diferencian cinco grados de fibrosis: F0, o ausencia de fibrosis; F1, o fibrosis mínima; F2, o fibrosis leve; F3, o fibrosis moderada; y, F4, o fibrosis grave evolucionando a cirrosis (CH). La fibrosis hepática no se desarrolla a la misma velocidad en todos los pacientes y de hecho, en algunos pacientes permanece estable. La progresión de la fibrosis no parece lineal, es decir, parece que se acelera en etapas más avanzadas de la enfermedad. Además hay varios factores que influyen en esta progresión; el sexo masculino, la edad avanzada en el momento de la infección (mayores de 40 años), la coinfección con otros virus (VHB y/o VIH), el consumo de fármacos inmunosupresores y el abuso de alcohol se relacionan con una progresión más rápida de la fibrosis. La esteatosis y la resistencia a la insulina además de a una progresión más rápida, están vinculados con un grado más avanzado de la fibrosis. Por contra, no se ha podido demostrar que el genotipo y la carga viral, a pesar de su influencia en la respuesta al tratamiento, se relacionen con la progresión de la enfermedad. Aproximadamente un tercio de los pacientes con hepatitis C están coinfectados por el VHB o por el VIH (58).

En las primeras etapas de la fibrosis hepática los enfermos no suelen manifestar sintomatología, pero con el tiempo la fibrosis puede alterar las funciones metabólicas del hígado y puede progresar a cirrosis (58).

## **2.9. Coinfección de VHC y VIH (COIN)**

Se han llegado a estimar 4-5 millones de personas en el mundo coinfectadas por estos virus, calculándose que globalmente entre un 20-25% de las

personas con infección por el VIH presentan también infección por el VHC (63).

Dentro de cada población la prevalencia de coinfección varía según los mecanismos de transmisión y depende sobre todo de la adicción a drogas por vía parenteral, variando ampliamente las cifras según la zona geográfica considerada. El VHC y el VIH comparten vías de transmisión aunque la capacidad infectiva de ambos es diferente, siendo mayor la del VHC por vía parenteral y por vía sexual la del VIH (64).

La coinfección con el VIH se ha observado preferentemente en usuarios de drogas intravenosas (UDI) y hemofílicos, aunque en los últimos años se han descrito brotes de hepatitis aguda por VHC en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) con infección por VIH, probablemente relacionados con ciertas prácticas de riesgo (18, 46).

Esta coinfección supone una complicación añadida por el gran número de personas afectadas, por el impacto negativo de la infección por VIH en la evolución natural de la hepatitis C (rápida evolución a cirrosis) y por la complejidad del manejo de estos pacientes, en los que pueden plantearse cambios terapéuticos derivados de las interacciones de los tratamientos utilizados para cada una de las infecciones.

Se ha constatado además, que debido al aumento de la supervivencia de las personas con infección por VIH tras el inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), las coinfecciones por VHC, y también por VHB, son una causa frecuente de hospitalización y mortalidad de los pacientes con infección por VIH en los países desarrollados (64).

Las diferentes guías recomiendan realizar el cribado de anticuerpos anti VHC en los pacientes con VIH. Entre otros datos, se ha detectado que más del 80% de los pacientes con infección por VIH y anti-VHC positivos presentan ARN del VHC detectable en suero y que un 20% de los pacientes con infección por el VIH y replicación del VHC pueden presentar niveles normales de transaminasas mantenidos en el tiempo (64).

La hepatitis C presenta una evolución acelerada en pacientes coinfectados por VIH-VHC, comparada a la de pacientes mono infectados por VHC, por lo que la progresión a cirrosis es más rápida. Una vez instaurada esta, los pacientes coinfectados también presentan una evolución más rápida que la

de los pacientes cirróticos mono infectados por VHC, con menor supervivencia tras el primer episodio de descompensación clínica de su hepatopatía. Entre las razones más relevantes para estos hechos se consideran el papel del VIH como potenciador de la agresividad del VHC y la menor tasa de respuesta sostenida al tratamiento antiviral anti-VHC en pacientes coinfectados por VIH. Otros factores que podrían influir son el consumo de alcohol y cannabis, relativamente frecuente en pacientes con infección por VIH, y la posible hepatotoxicidad de algunos fármacos antirretrovirales (65).

## **2.10. Coinfección de VHC y VHB**

Esta coinfección se detecta con mayor frecuencia en zonas endémicas de VHB como ciertos países de Asia, África subsahariana y Sudamérica. En algunas áreas, más del 25% de las personas infectadas por el VHC lo están también por el VHB (3).

Se ha comprobado que la evolución de la fibrosis es más rápida en los pacientes con coinfección VHC-VHB que en los pacientes únicamente infectados por VHC. También se observa que la incidencia de hepatocarcinoma es mayor en los pacientes coinfectados (46).

## **2.11. Tratamiento farmacológico**

### **2.11.1. Mecanismo de acción**

#### **2.11.1.1. Generalidades**

El VHC es un ARN-virus cuya investigación básica ha dado lugar a la disponibilidad de medicamentos eficaces para su propio tratamiento (66). Entre las dianas biológicas con potencial utilidad terapéutica se encuentran algunas de las proteínas del hepatocito que participan en el proceso de entrada del virus y ciertas proteínas virales. Pero, las dianas terapéuticas más prometedoras vienen siendo polipéptidos procedentes de la escisión de la proteína codificada por el ARN viral. Estos polipéptidos incluyen por una parte tres proteínas estructurales: las dos glicoproteínas de la cubierta, que son el objetivo de la respuesta humoral del huésped, y la proteína central del virus; y, por otro lado, las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B, que forman un complejo con el ARN viral para iniciar su replicación en las estructuras membranosas del citoplasma del hepatocito,

aprovechando el metabolismo lipoproteico del huésped (67-69).

Las nuevas partículas de virus infectan casi exclusivamente a los hepatocitos, con una sorprendente capacidad para eludir la respuesta inmunológica del huésped (70).

Los primeros fármacos antivirales utilizados para controlar la infección por VHC y obtener una respuesta viral sostenida fueron ribavirina más interferón, con una actividad poco específica sobre el VHC y una eficacia limitada. Los antivirales recientemente desarrollados frente al VHC, son, en general, moléculas de pequeño tamaño con diferentes dianas específicas del virus. Por ello, se denominan antivirales de acción directa (AAD) y su introducción en terapéutica ha supuesto un gran avance en el tratamiento de la esta enfermedad. Existen tres tipos de antivirales de acción directa introducidos en la práctica asistencial en España que pueden incidir en tres fases del proceso replicativo del VHC: inhibiendo la proteasa viral NS3/NS4A, enzima que escinde la poliproteína del VHC, inhibiendo la polimerasa NS5B e inhibiendo la proteína NS5A, debido a su importancia en el ensamblaje del complejo de replicación(71-82).

#### 2.11.1.2. Interferón y ribavirina

El interferón alfa pegilado (IFN) es un potente inhibidor de la replicación del VHC. Actúa mediante la inducción de genes del huésped con funciones antivirales y resulta excepcional la aparición de resistencias, lo que posicionaba al IFN en el centro de los esquemas terapéuticos. La falta de respuesta clínica al interferón alfa exógeno, que puede aparecer durante la infección crónica por el VHC, se debe a una pérdida en esta capacidad de estimulación (66, 83, 84). Sin embargo, debido fundamentalmente a sus efectos adversos, se han alcanzado alternativas terapéuticas sin INF en el tratamiento del VHC.

La ribavirina (RBV), segundo componente tradicional del tratamiento de la infección por el VHC, es un análogo sintético de guanósina, cuyo mecanismo exacto de acción se desconoce aunque se sabe que interfiere en la síntesis de guanósina trifosfato, e inhibe la ARN polimerasa de ciertos virus. No actúa de forma específica sobre el VHC sino que su espectro es amplio sobre los virus ARN. Ha demostrado en diversos ensayos clínicos que actúa de modo sinérgico con el interferón (85-87). Por su amplia utilización en el pasado, se

mantuvo como una herramienta terapéutica durante largo tiempo en combinación con AAD.

### 2.11.1.3. Antivirales de acción directa (ADD)

La **Figura 4** muestra los mecanismos de acción de los antivirales de acción directa (AAD). Se puede observar que tienen las tres dianas antes mencionadas, NS3/4A, NS5B y NS5A, cada una de ellas esencial para el ciclo vital del VHC.

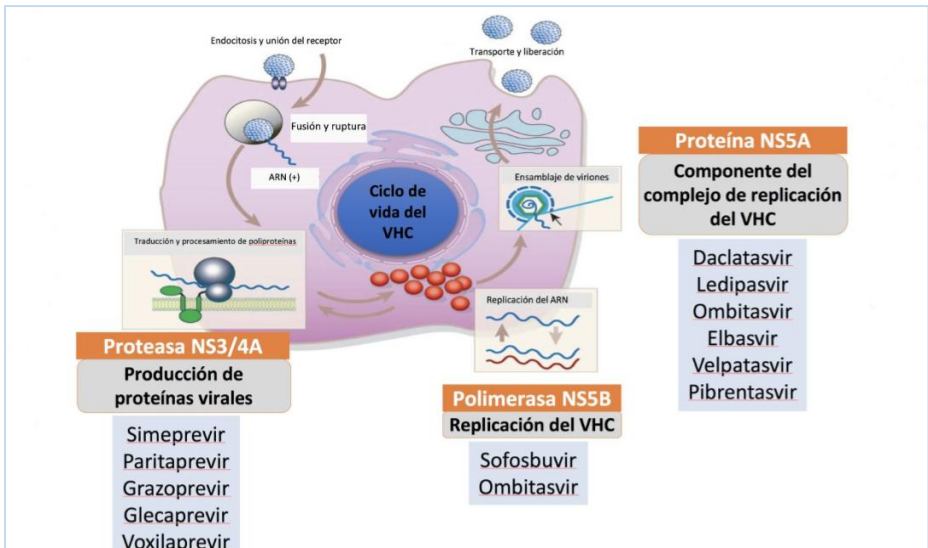


Figura 4. Mecanismos de acción de los AAD. Tomado de (88).

La proteasa NS3/4A es una serin proteasa, un enzima que participa en el proceso post-traslacional y la replicación del virus. Como se ha comentado anteriormente, este enzima escinde la poliproteína del VHC y permite la producción de las proteínas virales. Los fármacos con este mecanismo de acción se reconocen por un sufijo común: "PREVIR". En la **Tabla 5** se indican los principios activos comercializados en España y las especialidades farmacéuticas que los incluyen: TELAPREVIR y BOCEPREVIR, cuya introducción en terapéutica supuso un cambio drástico en el tratamiento del VHC, a los que siguieron compuestos como SIMEPREVIR, PARITAPREVIR GRAZOPREVIR, GLECAPREVIR y VOXILAPREVIR, muy utilizados en la actualidad.

La polimerasa NS5B es una ARN polimerasa esencial para la replicación del VHC. La enzima tiene un lugar catalítico de unión para nucleósidos, pero también tiene otros lugares de unión para moléculas no nucleosídicas, que modifican la actividad del enzima por un mecanismo alostérico. La estructura de este enzima está bien conservada entre los distintos genotipos de VHC, por lo que sus inhibidores son eficaces frente a todos los genotipos del virus. Los fármacos con este mecanismo de acción se reconocen por un sufijo común: “*BUVIR*”. En la **Tabla 5** se indican los principios activos comercializados en España y las especialidades farmacéuticas que los incluyen: SOFOSBUVIR y DASABUVIR. Así como, los mecanismos de acción.

La proteína NS5A juega un papel esencial en la replicación viral y el ensamblado de nuevos viriones, sin embargo, el mecanismo exacto por el que actúa es incierto. Los inhibidores de esta proteína se reconocen por el sufijo “*ASVIR*” y en la **Tabla 5** se resumen los que se encuentran disponibles en España, así como las especialidades farmacéuticas que los contienen: DACLATASVIR, OMBITASVIR, LEDIPASVIR, ELBASVIR, PRIBENTASVIR, VELPATASVIR.

**Tabla 5. AAD autorizados en España y especialidades farmacéuticas que los contienen**

Marca	Fármaco	Mecanismo de acción	Ref
Incivo®	Telaprevir	Inhibidor de la proteasa NS3/4A, primera generación, activo sobre genotipo 1	(71)
Victrelis®	Boceprevir	Inhibidor de la proteasa NS3/4A, primera generación, activo sobre genotipo 1	(72)
Olysio®	Simeprevir	Inhibidor de la proteasa NS3/4A, segunda generación, con mayor afinidad y especificidad por el enzima. Activo frente al genotipo 1	(73)
Sovaldi®	Sofosbuvir	Análogo de nucleótido, inhibidor de la polimerasa NS5B, es activo frente a los genotipos 1,4,5 y 6	(74)
Daklinza®	Daclatasvir	Inhibidor del complejo de replicación NS5A, activo frente a los genotipos 1 y 3	(78)
Viekirax®	Ombitasvir	Inhibidor del complejo de replicación NS5A, activo frente al genotipo 4, en combinación con Paritaprevir y ritonavir	(77)
	Paritaprevir	Inhibidor de la proteasa NS3/4A	
	Ritonavir	Inhibidor del citocromo CYP3A, sin actividad frente a VHC, potencia la actividad de Paritaprevir al inhibir su metabolismo	
Exviera®	Dasabuvir	Inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B	(76)
Harvoni®	Ledipasvir	Inhibidor del complejo de replicación NS5A, se combina con sofosbuvir para el tratamiento de los genotipos 1,4,5 y 6	(75)
	Sofosbuvir	Inhibidor nucleótido de la polimerasa NS5B.	
Zepatier®	Elbasvir	Inhibidor del complejo de replicación NS5A, activo sobre los genotipos más frecuentes y sobre variantes resistentes a los primeros inhibidores de NS5A	(79)
	Grazoprevir	Inhibidor potente y pangotípico de la proteasa NS3/4A, activo frente a variantes que han adquirido resistencia frente a los inhibidores de proteasas de primera generación	



**Tabla 5 (continuación). AAD autorizados en España y especialidades farmacéuticas que los contienen**

Marca	Fármaco	Mecanismo de acción	Ref
Epclusa®	Velpatasvir	Inhibidor del complejo de replicación NS5A, en combinación con sofosbuvir tiene actividad sobre todos los genotipos	(80)
	Sofosbuvir	Inhibidor nucleótido de la polimerasa NS5B.	
Maviret®	Glecaprevir	Inhibidor de la proteasa de NS3/4A, tiene actividad pangenotípica	(81)
	Pibrentasvir	Inhibidor pangenotípico del complejo de replicación NS5A. Siempre se combina con glecaprevir. Esta combinación tiene una actividad sinérgica y ofrece una barrera mayor frente a la aparición de resistencias	
Vosevi®	Sofosbuvir	Inhibidor nucleótido de la polimerasa NS5B	(82)
	Velpatasvir	Inhibidor del complejo de replicación NS5A	
	Voxilaprevir	Inhibidor de la proteasa NS3/4A. Se comporta como un inhibidor reversible y no covalente de dicha proteasa. Esta combinación de AAD es activa frente a los distintos genotipos y es útil cuando falla el tratamiento con inhibidores de NS5A, o el tratamiento con sofosbuvir	

## 2.11.2. Evidencia científica

### 2.11.2.1. Evolución histórica del tratamiento

El tratamiento de la infección por el VHC para la mayoría de las personas afectadas, e incluso su erradicación, se ha hecho una realidad en un plazo espectacularmente corto.

Se han ido incorporando en la financiación del Sistema Nacional de Salud en España, medicamentos capaces de aumentar la tasa de curación en algunos grupos de pacientes por encima del 90%. Habida cuenta de que los tratamientos iniciales, con INF en monoterapia, tan solo alcanzaban un 10% de curaciones, debe admitirse que el escenario terapéutico de esta enfermedad de tanta carga social y sanitaria ha cambiado radicalmente en los últimos años (89).

En la **Tabla 6** se presentan los fármacos comercializados para el tratamiento de la infección por el VHC, con la fecha de autorización y de financiación por el Sistema nacional de Salud español (90), incluyendo también la abreviatura que los identifica habitualmente.

**Tabla 6. Fármacos comercializados para el tratamiento de la infección por el VHC**

Principio activo	Abreviatura	Fecha de autorización	Fecha de financiación
Ribavirina	RBV	01/06/1999	25/11/1999
Peginterferón alfa-2b	INF-2b	06/07/2000	24/04/2001
Peginterferón alfa-2a	INF-2a	04/07/2002	09/01/2003
Boceprevir	BOC	27/07/2011	01/11/2011
Telaprevir	TEL	30/09/2011	01/01/2012
Sofosbuvir	SOF	05/03/2014	01/11/2014
Simeprevir	SMV	03/06/2014	01/08/2014
Daclatasvir	DCV	08/09/2014	01/02/2015
Sofosbuvir+ledipasvir	SOF+LDV	15/12/2014	01/05/2015
Ombitasvir+paritaprevir+ritonavir	OBV+PTV+ rtv	03/02/2015	01/05/2015
Dasabuvir	DSV	03/02/2015	01/05/2015
Elbasvir+grazoprevir	EBV+GZR	01/08/2016	01/09/2016
Sofosbuvir+velpatasvir	SOF+VEL	02/08/2016	01/04/2017
Glecaprevir+pibrentasvir	GLE+PIB	03/08/2017	01/11/2017
Sofosbuvir+velpatasvir+voxilaprevir	SOF+VEL+VOX	13/08/2017	01/11/2017

Desde la introducción del interferón no pegilado en el año 1991 para el tratamiento del VHC crónico fueron aumentando lentamente los porcentajes de curación, primero con la incorporación de ribavirina (RBV) y más tarde con la del interferón pegilado o peginterferón (INF) (34). Durante mucho tiempo la combinación de INF + RBV fue el único tratamiento con cierta eficacia (40-80%) frente al VHC en función del genotipo y el grado de fibrosis hepática, con importantes efectos secundarios (91). Se estima que esta doble terapia conseguía tasas de curación de alrededor del 50% en los enfermos infectados por el genotipo 1 del VHC; genotipo que se encuentra aproximadamente, en el 75% de los pacientes infectados (92).

La comercialización en 2012 de boceprevir y telaprevir, los primeros AAD contra VHC, supuso un cambio esperanzador en el tratamiento de esta infección e inició la era de la triple terapia, basada en un régimen de INF+RBV

combinado con uno de estos dos inhibidores de la proteasa (IP) de primera generación, para la infección por el genotipo 1 del VHC. La asociación de los IP a la terapia tradicional demostró en los ensayos clínicos una eficacia superior a la doble terapia. Las tasas de curación en enfermos infectados por el genotipo 1 sin tratamiento anterior (*naïve*), se elevaban al 75% (92-94), siendo del 50% en pacientes que habían fracasado a tratamientos previos. Sin embargo, la triple terapia presentaba una menor seguridad debido a los efectos adversos (EA) graves asociados a estos IP (92). Esto implicaba, además, la necesidad de una evaluación más minuciosa y un seguimiento más frecuente de los enfermos en tratamiento.

La aparición de nuevas generaciones de AAD, han mejorado las tasas de RVS (eficacia superior al 95%) y han permitido el desarrollo de regímenes menos complejos, con tratamientos de menor duración y con una tasa inferior de EA (91). Además han permitido disponer de opciones terapéuticas para aquellos pacientes con un perfil desfavorable, como son los no respondedores al tratamiento previo y los pacientes cirróticos.

Estos AAD pueden ser utilizados en terapia combinada junto a INF y/o RBV, pero actualmente se han impuesto las terapias libres de INF debido a la menor efectividad y al gran número de EA.

La combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción persigue alcanzar un efecto antiviral sinérgico, disminuyendo al mismo tiempo la probabilidad de resistencia viral, con un mejor perfil de seguridad (66). La inicial falta de alternativas al tratamiento con interferón, obligaba a aceptar ciertos riesgos a ciertos grupos de pacientes. El gran reto del esquema terapéutico libre de interferón, el manejo adecuado de los efectos secundarios, se ha convertido, a través de la evidencia progresivamente obtenida en el desarrollo clínico de los antivirales (95-103), en una realidad en la práctica clínica.

Sin embargo, estos regímenes inicialmente introducidos en la práctica asistencial ofrecían algunas limitaciones, como eran porcentajes de curación aún insuficientes en algunos subgrupos, necesidad de asociar RBV, el uso de pautas más prolongadas de tratamiento, o su restricción en pacientes con insuficiencia renal (104).

Para prevenir o limitar el desarrollo de complicaciones, el objetivo de la terapia para la hepatitis C crónica es la erradicación del virus. En los ensayos clínicos iniciales, que introdujeron en terapéutica los actuales estándares de tratamiento, se consideró un éxito de tratamiento el que conseguía una respuesta virológica sostenida, definida como una carga de ARN del VHC indetectable en suero, 24 semanas después de finalizar el tratamiento (RVS24) (105). Este objetivo terapéutico es predictivo de la erradicación a largo plazo del virus y se correlaciona con una evolución clínica favorable (106-109).

El objetivo inicial de los ensayos clínicos fue la respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS12). Para aceptar este objetivo de tratamiento las agencias evaluadoras examinaron la correlación entre RVS12 y la RVS24 en más de 13.000 pacientes procedentes de múltiples ensayos clínicos. Se determinó una estrecha correlación entre ambos objetivos, con una sensibilidad del 99% y una especificidad del 98% que permiten considerar la RVS12 un objetivo terapéutico adecuado en los ensayos clínicos (110).

#### 2.11.2.2. Interferón + ribavirina

Los primeros ensayos terapéuticos se basaron en el empleo de interferón no pegilado administrado por vía subcutánea tres veces por semana. Más tarde, se administró en combinación con ribavirina (85, 86). Posteriormente, el interferon pegilado (INF) sustituyó al interferón estándar, al haberse conseguido asociar a éste una molécula de polietilenglicol, lo que disminuyó el aclaramiento del interferón, incrementando su vida media y permitiendo su administración una vez a la semana.

La combinación de RBV + INF ha sido durante muchos años, el estándar de tratamiento de los pacientes con VHC, independientemente del genotipo del virus. Entre los pacientes con genotipos 2 y 3, la proporción de respuesta virológica sostenida alcanzaba el 70-80%. Esta proporción se reducía drásticamente, incluso hasta el 45%, entre los pacientes infectados por cualquier otro genotipo (1 Y 4) (105).

La RBV produce anemia hemolítica por acumulación de las formas trifosfato de la RBV en el interior de los glóbulos rojos. La anemia producida, sin embargo, por el INF es secundaria a supresión de la médula ósea. Esta es la consecuencia de que se suele producir una caída media de los niveles de

hemoglobina (Hb) de 2-3 g/dl durante las 12 primeras semanas de terapia antiviral.

Todos los tratamientos basados en INF se asocian a una menor eficacia y a un gran número de EA especialmente en pacientes con hepatopatías más avanzadas, lo que limita su aplicabilidad en algunos grupos de pacientes. Estos EA incluyen el riesgo de descompensación hepática, sepsis e importante mielosupresión. Los EA psiquiátricos de tipo ansioso-depresivo y el insomnio también son muy frecuentes. Por lo tanto, la gran cantidad de efectos secundarios y la eficacia limitada en algunas poblaciones de las terapias basadas en INF, especialmente en los pacientes con enfermedad hepática más avanzada y en los que han fracasado a tratamientos previos, hacen muy necesarios el uso de otros fármacos que sean mejor tolerados y más efectivos

#### 2.11.2.3 Telaprevir /boceprevir + interferón + ribavirina (111, 112)

Los esquemas de tratamiento basados en las primeras generaciones de IP tienen una probabilidad de respuesta similar, aunque difieren en algunos aspectos prácticos del tratamiento, especialmente en su duración. Estos IP no son intercambiables, no pueden utilizarse en monoterapia y no debe reducirse su dosificación, por el riesgo de resistencias (89). Además son activos sólo frente al genotipo 1 del VHC.

La triple terapia basada en INF, RBV y un AAD como boceprevir o telaprevir, incrementó las tasas de RVS en aproximadamente un 30% respecto a las tasas obtenidas sólo con biterapia, alcanzando unas tasas de curación virológica del 63% con BOC (estudio SPRINT-2) y del 75% con TEL (estudio ADVANCE), en pacientes *naïve* con genotipo 1.

El beneficio de este tratamiento también se demostró en pacientes recidivantes (aquellos pacientes en los que tras alcanzar la indetectabilidad viral durante la biterapia, a los 6 meses de haberla finalizado, reaparece el virus con ARN-VHC detectable de nuevo), con una RVS del 50-60%; en respondedores parciales o virológicos lentos (pacientes que presentan viremia detectable al 6º mes de terapia dual), del 40-45%; siendo menor el beneficio en los respondedores nulos (que son pacientes en los que a las 12 semanas de biterapia la reducción virémica alcanzada es inferior a los 2 log10

respecto a la carga viral basal), destacando los estudios RESPOND-2 y REALICE.

Sin embargo, esta triple terapia se acompaña de una menor seguridad. Los EA son frecuentes, graves y difíciles de tratar; los más frecuentes con BOC son la anemia, la neutropenia y la disgeusia y los efectos secundarios más comunes con TEL son la anemia, el rash y las molestias anorectales. La anemia con concentraciones de hemoglobina por debajo de los 10 g/dl, se presenta hasta en el 50% de los casos y condiciona la reducción de la dosis de RBV, la utilización de eritropoyetina e incluso las transfusiones de sangre.

Otra de las dificultades en el manejo de la triple terapia es el riesgo de interacciones medicamentosas, especialmente relevantes en los pacientes coinfectados por el VIH, los trasplantados hepáticos o los pacientes con tratamientos crónicos. La administración de ciertas estatinas, antidepresivos, antiepilépticos, analgésicos y ansiolíticos, está contraindicada; pero, en particular debe revisarse cuidadosamente el tratamiento antirretroviral y los inmunosupresores en los pacientes coinfectados por el VIH y en los pacientes trasplantados respectivamente.

Por otro lado, la ausencia de respuesta a la triple terapia se asocia de manera casi universal al desarrollo de mutaciones de resistencia en el VHC. La resistencia del virus a los IP puede desarrollarse con gran rapidez, especialmente si se utilizan estos fármacos en monoterapia (113, 114). Esta resistencia sería cruzada con cualquier medicamento con el mismo mecanismo de acción. En consecuencia, un paciente que no presenta respuesta a un IP, no debe ser tratado con otro fármaco similar.

#### 2.11.2.4. Simeprevir (115)

En el estudio QUEST-1 de fase III multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para investigar la eficacia y seguridad de SMV asociado a INF+RBV en pacientes *naïve* no coinfectados, en el análisis por intención de tratar el 79,4% de los pacientes del brazo de SMV alcanzó RVS12.

En el estudio QUEST-2, similar al anterior, en el análisis por intención de tratar el 81,9% de los pacientes del brazo de SMV alcanzó RVS12.

En el estudio PROMISE de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de SMV asociado a INF+RBV en pacientes con infección activa por VHC con genotipo 1 que habían recaído después de un tratamiento previo basado en INF, en el análisis por intención de tratar, el 79,2% de los pacientes del brazo de SMV alcanzaron RVS12.

En el estudio ATTAIN fase 3 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, para investigar la eficacia y seguridad de SMV frente a TEL en combinación con INF+RBV, en pacientes con infección activa por VHC genotipo 1 que habían recaído o fracasado (respondedores parciales o nulos) a un tratamiento previo basado en INF, los resultados del análisis por intención de tratar en los pacientes no respondedores se muestran en la **Tabla 7**.

**Tabla 7. Resumen de la variable principal (RVS12) del estudio ATTAIN en pacientes no respondedores (Análisis ajustado por ITT). Adaptado de (115)**

	Respondedores Nulos		Respondedores parciales	
	SMV	TEL	SMV	TEL
	N=234	N=238	N=145	N=146
<b>RVS12</b>	102/234	110/238	101/145	100/148
<b>%</b>	43,6%	46,2%	69,7%	68,5%
<b>Diferencia</b>	-2,8% (IC95% -11,3,5,8) p<0,001		1,5% (IC95% -9-12) p<0,001	
<b>RVS12</b>	15/61	15/48	15/27	14/27
<b>% cirrosis (F4)</b>	24,6%	31,3%	55,6%	51,9%

En el estudio de fase III RESTORE, abierto, en pacientes con infección por el genotipo 4 no tratados previamente o con fracaso del tratamiento previo basado en INF, en el análisis por intención de tratar, la RVS12 global fue del 65%.

En el estudio abierto COSMOS, aleatorizado, fase III, para investigar la eficacia y seguridad de SMV+SOF±RBV en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC en dos cohortes distintas:

- La cohorte 1 estaba constituida por 80 pacientes respondedores nulos a un tratamiento previo basado en INF con fibrosis F0-F1 y F2.
- La cohorte 2 estaba integrada por pacientes *naïve* o con respuesta nula a un tratamiento previo basado en INF, tenían fibrosis F3 y F4.

Los resultados del análisis por intención de tratar se muestran en la **Figura 5**.

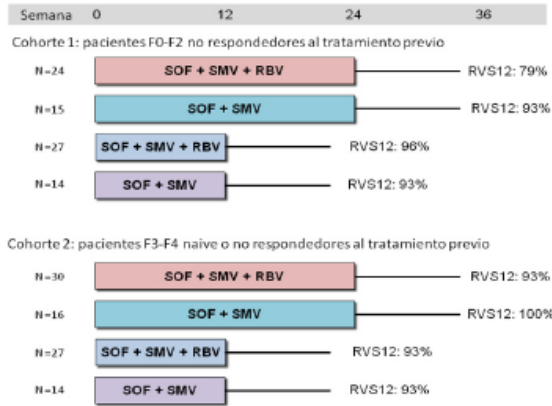


Figura 5. Estudio HPC2002 (COSMOS); análisis ajustado por ITT. Tomado de (115)

En el estudio C212 de fase III abierto, multicéntrico, en pacientes coinfectados por el VIH y el VHC genotipo 1, *naïve* o con fracaso a un tratamiento previo basado en INF, en el análisis por intención de tratar, el 79% de los pacientes no tratados previamente, el 87% de los pacientes con recidiva previa, el 70% de los pacientes con respuesta parcial y el 57% de los pacientes con respuesta nula previa alcanzaron RVS12

Las tasas de RVS en los pacientes con genotipo 1a y polimorfismo Q80K basal presente (polimorfismo que afecta negativamente a la respuesta a SMV) fueron sistemáticamente inferiores en todos los estudios (en comparación con los pacientes que no presentaban este polimorfismo), siendo incluso comparables a las del grupo placebo en algunos estudios.

En los datos agrupados de seguridad de los estudios fase 3, la mayoría de las reacciones adversas notificadas durante las 12 semanas de tratamiento con SMV fueron de intensidad grado 1 o 2. Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o 4 en el 20% de los pacientes que recibieron SMV con PEG+RBV, frente al 21,9% de los pacientes que recibieron placebo con PEG+RBV. Los efectos adversos graves fueron muy raros. Se notificaron reacciones adversas graves en el 0,3% de los pacientes tratados con SMV (2 acontecimientos de fotosensibilidad necesitaron hospitalización) y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo con INF+RBV. Se notificaron un total de 4 muertes, ninguna de ellas se consideró que tuviera relación con SMV.



No se recomienda la administración concomitante de SMV con sustancias inductoras o inhibidoras del citocromo P450 3A (CYP3A4) ya que puede originar una exposición a SMV notablemente inferior o superior, respectivamente.

#### 2.11.2.5. Sofosbuvir (116)

En el estudio NEUTRINO de Fase III, abierto, multicéntrico para investigar la eficacia y seguridad de SOF en combinación con INF+RBV en pacientes con infección activa por VHC con genotipos 1, 4, 5 y 6, en el análisis por intención de tratar, el 90,5% de los pacientes alcanzó RVS12.

En el estudio FISSION de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado para evaluar la eficacia y seguridad de SOF+RBV en pacientes *naïve* con infección activa por VHC genotipos 2 y 3, la combinación de SOF+RBV mostró ser no inferior a la terapia con PEG+RBV en pacientes *naïve*, con unos porcentajes de RVS12 muy similares para ambos tratamientos.

En el estudio POSITRON de fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad de SOF+RBV en pacientes con infección activa por VHC genotipos 2 y 3 no subsidiarios de tratamiento con INF por cualquier causa en el análisis por intención de tratar, el 78% de los pacientes alcanzó RVS12.

En el estudio FUSION de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego para investigar la eficacia y seguridad de SOF+RBV a 12 o 16 semanas en pacientes con infección activa por VHC genotipo 2 o 3, que no hubiesen respondido a un tratamiento previo basado en INF, un 71% de pacientes que no habían respondido al tratamiento previo y recibieron 16 semanas de tratamiento con SOF+RBV presentó RVS12, frente a un 50% de los pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento.

En el estudio VALENCE de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, para investigar la eficacia y seguridad de SOF+ RBV durante 12 o 24 semanas (genotipo 3) en pacientes, con o sin cirrosis, con infección activa por VHC genotipos 2 o 3 sin tratamiento previo, o que no hubiesen respondido a un tratamiento previo basado en INF, en el análisis por intención de tratar, el 93% de los pacientes con genotipo 2 tratados durante 12 semanas alcanzaron RVS12. En el grupo de pacientes con genotipo 3 que recibieron 12 semanas de tratamiento, la tasa de RVS12 fue del 27%. En el

grupo de pacientes con VHC genotipo 3 tratados durante 24 semanas, la tasa de respuesta global fue del 84%.

En el estudio PHOTON-1 de fase III, abierto, no controlado y multicéntrico para investigar la eficacia de SOF+RBV en pacientes coinfectados con VIH y VHC genotipo 1 *naïve* (12 semanas); y, genotipos 2 y 3, tratados previamente (24 semanas) o *naïve* (12 semanas). Un 76% de los pacientes con VHC genotipo 1 alcanzó la RVS12. Un 88% de los pacientes con genotipo 2 tratados a 12 semanas (*naïve*) y un 93% de tratados durante 24 semanas (con tratamiento previo) alcanzó la RVS12. Los pacientes con genotipo 3 tratados 12 semanas alcanzaron una tasa de RVS12 del 67% y los tratados 24 semanas del 92%.

Las interrupciones por EA han sido muy bajas en todos los estudios analizados, siendo inferiores al 2% en todos los brazos que incluyeron SOF.

Los EA leves más frecuentes fueron fatiga, cefalea, náuseas e insomnio, relacionados con RBV. Los EA graves fueron muy raros, menos de 4% en todas las ramas. La aparición de carcinoma hepatocelular y celulitis fueron los únicos EA graves que ocurrieron en más de un paciente. Los tres casos de carcinoma hepatocelular se produjeron en pacientes cirróticos. El resto de los EA graves recogidos no mostraron ninguna tendencia en cuanto a los tipos de eventos ni en cuanto al momento de aparición de los mismos durante el tratamiento.

No parece que SOF interaccione significativamente con los antirretrovirales del tratamiento por infección del VIH a excepción de la coadministración con tipranavir/ritonavir, que reduce marcadamente los niveles de SOF.

Sofosbuvir interacciona con inductores de la glicoproteína P (carbamazepina, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan).

#### 2.11.2.6. Daclatasvir (117)

En el estudio AI444040 de fase II, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, en pacientes *naïve* adultos o con fracaso virológico previo a TEL o BOC, con infección por el VHC genotipos 1, 2 y 3, sin evidencia de cirrosis, sin coinfección por el VIH o el VHB, para evaluar la eficacia y la seguridad de DCV+SOF±RBV, las tasas de RVS12 fueron superiores al 90% en todos los brazos del ensayo clínico.

En el estudio ALLY-3 (26) de fase III, abierto, en adultos *naïve* o con fracaso previo al tratamiento, infectados por el VHC genotipo 3, para evaluar la eficacia y la seguridad de DCV+SOF durante 12 semanas el 90% de los pacientes *naïve* y el 86% de los pacientes con fracaso a tratamiento previo alcanzaron la RVS12. Globalmente, la RVS12 fue del 96% en pacientes sin cirrosis y del 63% en los pacientes con cirrosis.

En pacientes que recibieron tratamiento con DCV+SOF las reacciones adversas más frecuentes fueron cansancio, cefalea y náuseas.

Las combinaciones de DCV+SOF±RBV se asociaron con niveles de fósforo bajo y niveles elevados de glucosa. En los pacientes que recibieron RBV se observó una disminución media en el nivel de hemoglobina (Hb) de 2,2 g/dl, frente a 0,3 g/dl en regímenes sin RBV, tras 24 semanas de tratamiento.

DCV es un sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína-P. Los inductores potentes o moderados del CYP3A4 y de la glicoproteína-P pueden reducir los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico de DCV. La administración conjunta con inductores potentes del CYP3A4 y de la glicoproteína-P está contraindicada mientras que se recomienda ajustar la dosis de DCV cuando se administra de forma conjunta con inductores moderados del CYP3A4 o de la glicoproteína-P.

#### 2.11.2.7.(Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) + dasabuvir (118)

Ambas especialidades farmacéuticas, con el nombre comercial de Viekirax® la combinación a dosis fijas de OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR (OBV/PTV/RTV) y DASAVUBIR con el nombre comercial de Exviera®, fueron comercializadas simultáneamente por el mismo laboratorio farmacéutico y fueron evaluadas en el mismo informe de posicionamiento terapéutico por la AEMPS y las instituciones y organismo colaboradores. Por esta razón, se recoge en conjunto la evidencia clínica disponible en el presente estudio.

En el estudio SAPPHIRE-I multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación (OBV/PTV/rtv)+DSV+RBV durante 12 semanas la RVS12 global fue del 96%; el 95% en el genotipo 1a y el 98% en genotipo 1b.

En el estudio PEARL-IV, similar al anterior, para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación (OBV/PTV/rtv)+DSV±RBV durante 12 semanas en

pacientes con infección por el genotipo 1a del VHC, el porcentaje global de RVS12 fue del 93%.

En el estudio PEARL-III, similar al anterior, para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación (OBV/PTV/rtv)+DSV±RBV durante 12 semanas en pacientes con infección por el genotipo 1b del VHC, el porcentaje global de RVS12 fue del 99%.

En el estudio SAPPHERE-II, similar a los anteriores, para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación (OBV/PTV/rtv)+DSV+RBV durante 12 semanas en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC, el porcentaje global de RVS12 fue del 99%.

En el estudio PEARLII similar a los anteriores, para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación (OBV/PTV/rtv)+DSV±RBV durante 12 semanas, el porcentaje global de RVS12 fue del 98%.

El estudio TURQUOISEII, similar a los anteriores, para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación (OBV/PTV/rtv)+DSV+RBV durante 12 ó 24 semanas en pacientes con cirrosis compensada e infección por el genotipo 1 del VHC, que incluye pacientes con cirrosis compensada, de los genotipos 1a y 1b, tanto en pacientes *naïve* como en pacientes no respondedores a un tratamiento previo basado en INF, se encontró que en los pacientes con genotipo 1a la RVS fue del 92% en los pacientes *naïve*, tratados durante 12 semanas, y del 93% de los tratados durante 24 semanas. En los pacientes con fracaso previo a una terapia basada en INF, los porcentajes fueron, respectivamente, del 89% a las 12 semanas y del 93% a las 24 semanas. En los pacientes con genotipo 1b todos los resultados se aproximan al 100%.

El estudio PEARL-I, fase IIb, multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación (OBV/PTV/rtv)+DSV±RBV, durante 12 y 24 semanas, en pacientes con infección por el VHC genotipos 4 y 1b; sin cirrosis o con cirrosis compensada en el genotipo 1b; tanto *naïve*, como pacientes tratados previamente mediante un esquema basado en INF. Los resultados muestran que se alcanzó la RVS12 el 100% de los pacientes tratados durante 12 semanas con un esquema (OBV/PTV/rtv)+DSV+RBV; tanto los pacientes *naïve* con genotipo 4, como los no respondedores a un tratamiento previo basado en INF.

En el ensayo TURQUOISE-I en fase II, multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación (OBV/PTV/rtv)+DSV+RBV en pacientes coinfectados por el VIH, la RVS12 se alcanzó en el 100% de los pacientes infectados por el genotipo 1b y en el 91% de los infectados por el genotipo 1a.

Los EA más frecuentes con (OBV/PTV/rtv)+DSV+RBV fueron fatiga, astenia, cefalea, náusea, diarrea, prurito y exantema.

Once pacientes necesitaron ingreso hospitalario por reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento y que llevaron a la suspensión del mismo. Los EA más frecuentes fueron: accidente cerebrovascular, hipoxia, dolor abdominal, artritis, pancreatitis, angioedema, hepatitis aguda, anemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), acidosis láctica y celulitis.

En cuanto a las alteraciones en los parámetros analíticos, la anemia se produjo de acuerdo al uso o no de RBV, aunque no es descartable que el DSV pudiera tener influencia en este sentido, ya que en pacientes tratados con (OBV/PTV/rtv)+DSV se presentó un 7% de anemias.

En los estudios frente a placebo se apreció una elevación de la GPT de grado 4, 10 veces el límite superior de normalidad, en el 0,2%. Existe un riesgo bajo (3,8%) de hiperbilirrubinemia indirecta, aumentado por la asociación con RBV.

Los acontecimientos adversos en coinfectados con VIH fueron similares a los de mono infectados.

El perfil de interacciones de (OBV/PTV/rtv)+DSV es amplio, sobre todo porque ritonavir afecta a multitud de enzimas y transportadores.

Como norma general se desaconseja el uso simultáneo de (OBV/PTV/rtv)+DSV±RBV e inductores de CYP3A y CYP2C8, sustratos de CYP3A e inhibidores de CYP3A4 y CYP2C8.

#### 2.11.2.8. Ledipasvir/sofosbuvir (119)

En el estudio ION 3 multicéntrico, abierto, en fase III, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con (LDV/SOF)±RBV a 8 o 12 semanas en pacientes *naïve*, sin cirrosis la RVS12 fue del 94% con 8 semanas de

tratamiento con (LDV/SOF), del 93% con 8 semanas de (LDV/SOF)+RBV y del 96% con 12 semanas de (LDV/SOF).

El brazo de tratamiento de 8 semanas de (LDV/SOF) demostró no inferioridad respecto a los otros dos esquemas de tratamiento. También se demostró la no inferioridad del tratamiento (SOF+LDV)+RBV a 8 semanas, respecto al tratamiento con (LDV/SOF) a 12 semanas. Sin embargo, la tasa de recaídas fue superior cuando la duración del tratamiento era de 8 semanas, con o sin RBV. En estas recaídas tiene gran importancia la carga viral basal: por encima de 6 millones de UI/ml la tasa de recaídas fue del 10% en el tratamiento a 8 semanas y del 1% a 12 semanas.

En el estudio ION 1 multicéntrico, abierto, en fase III, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con (LDV/SOF)±RBV a 8, 12 o 24 semanas en pacientes *naïve*, con o sin cirrosis, las tasas de RVS12 fueron del 99% en el grupo que recibió 12 semanas de (LDV/SOF); del 97% en el grupo que recibió 12 semanas de (LDV/SOF)+RBV; del 98% en el grupo que recibió 24 semanas de (LDV/SOF); y, del 99% en el grupo que recibió 24 semanas de (LDV/SOF)+RBV. La RVS12 fue cercana al 100% en todos los grupos de tratamiento, especialmente en la combinación (LDV/SOF)+RBV, tanto a 12 como a 24 semanas.

En el estudio ION 2 multicéntrico, abierto, en fase III, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con (LDV/SOF)±RBV a 12 o 24 semanas en pacientes sin cirrosis y que hubieran fracasado a un tratamiento previo con INF+RBV, con o sin IP, la RVS12 fue del 94% en el grupo que recibió 12 semanas de (LDV/SOF); del 96% en el grupo que recibió 12 semanas de (LDV/SOF)+RBV; del 99% en el grupo que recibió 24 semanas de (LDV/SOF); y, del 99% en el grupo que recibió 24 semanas de (LDV/SOF)+RBV.

La presencia de recaídas solo se relacionó con la duración (12 semanas), la presencia de cirrosis y un recuento de plaquetas basal inferior a 125,000/ml.

En el estudio ELECTRON-2 en fase II, aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con (LDV/SOF)±RBV a 12 semanas, en pacientes con factores pronósticos de mala respuesta al tratamiento: genotipo 3, genotipo 1 y cirrosis descompensada o genotipo 1 y fracaso en la terapia previa con SOF, en el brazo de tratamiento que incluía pacientes con genotipo 1 y cirrosis descompensada se observó una tasa de RVS12 del 65%.

En los pacientes *naïve*, genotipo 3, se alcanzó la RVS12 en el 100% de los casos, con (LDV/SOF)+RVB a 12 semanas y solo del 64% en los tratados con (LDV/SOF) a 12 semanas. En los pacientes pretratados la RVS12 fue del 89% en pacientes no cirróticos y del 73% en cirróticos, con un esquema de (LDV/SOF)+RBV a 12 semanas.

El ION 4 (32) es un ensayo en fase III abierto, multicéntrico, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con (LDV/SOF) a 12 semanas en pacientes coinfectados por el VIH Y POR LOS genotipos 1a, 1b o 4 del VHC. En conjunto, la tasa general de RVS12 fue del 96%.

El ERADICATE es un estudio fase II, abierto que evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento con (LDV/SOF) a 12 semanas en pacientes *naïve* coinfectados por el VIH y el genotipo 1 del VHC. En general, la RVS12 fue superior al 98%. El número de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a EA fue inferior al 1%.

Los efectos secundarios más habituales fueron el dolor de cabeza leve y la fatiga. En términos generales, la frecuencia de EA severos fue muy baja. La frecuencia de acontecimientos adversos fue mayor en los pacientes tratados con los esquemas terapéuticos que incorporan la RBV; eventos adversos que ya habían sido descritos previamente para la RBV.

#### 2.11.2.9. Sofosbuvir/velpatasvir (120)

EL ASTRAL 1 se trata de un ensayo aleatorizado frente a placebo, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con (SOF/VEL) a 12 semanas, en pacientes con infección por el VHC, genotipos 1, 2, 4, 5 o 6, con o sin cirrosis.

En todos los genotipos, la RVS12 en el ensayo ASTRAL 1 se situó entre el 97 y el 100%.

El ASTRAL 2 es un ensayo clínico aleatorizado, abierto, para demostrar la no inferioridad de la combinación (SOF/VEL) frente a SOF+RBV, a 12 semanas ambos esquemas, en pacientes con infección por el genotipo 2 del VHC, tanto *naïve* como tratados previamente. El tratamiento con (SOF/VEL) demostró superioridad estadística ( $p=0,018$ ), con una RVS12 del 99%, frente al tratamiento con SOF+RBV, con una RVS12 del 94%.

El ASTRAL 3 es un estudio clínico abierto, aleatorizado, de no inferioridad, que compara la combinación (SOF/VEL) a 12 semanas, frente a SOF+RBV a 24 semanas, en pacientes con infección por el genotipo 3 del VHC, con o sin cirrosis, *naïve* o previamente tratados. La RVS12 fue del 95% en el grupo de (SOF/VEL) frente a un 80% en el grupo de SOF+RBV ( $p < 0,001$ ). En los pacientes *naïve* sin cirrosis la RVS12 fue del 98%; en los pacientes *naïve* con cirrosis la RVS12 fue del 93%; en los pacientes tratados previamente sin cirrosis la RVS12 fue del 91%; y, en los pacientes tratados previamente con cirrosis la RVS12 fue del 89%.

El ASTRAL 4 se trata de un ensayo clínico aleatorizado, abierto, en pacientes con infección por el VHC ( genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y cirrosis descompensada), para comparar la eficacia y seguridad de (SOF/VEL) a 12 semanas, (SOF/VEL)+RBV a 12 semanas o (SOF/VEL) a 24 semanas. En conjunto, la RVS12 fue del 83% para el tratamiento con (SOF/VEL) a 12 semanas; del 94% para (SOF/VEL)+RBV a 12 semanas; y, del 86% para (SOF/VEL) a 24 semanas.

El ASTRAL 5 es un estudio clínico abierto, en pacientes con infección por el VHC y el VIH, tanto cirróticos como no cirróticos, *naïve* o con tratamiento previo para la infección por VHC, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con (SOF/VEL) a 12 semanas. En conjunto, el 95% de los pacientes alcanzó la RVS12, sin diferencias significativas entre los distintos genotipos. El 100% de los pacientes con cirrosis compensada alcanzó RVS12. De los pacientes que habían recibido tratamiento previo para el VHC, el 97% alcanzó la RVS12.

El GSUS-342-1553 se trata de un estudio abierto para evaluar la eficacia y seguridad de (SOF/VEL)+RBV a 24 semanas, en 69 pacientes que fracasaron a un tratamiento previo con un régimen que incluía un inhibidor de NS5A: (SOF/VEL) a 12 semanas. Se alcanzó la RVS12 en el 97% de los pacientes con genotipo 1; en el 91% (13/14) de los infectados por genotipo 2; y, del 76% de los pacientes infectados con VHC genotipo 3.

En el estudio ASTRAL 1, el perfil de seguridad fue similar entre los brazos de tratamiento activo (SOF/VEL) y el brazo placebo, en cuanto a los EA graves (2,2%-0%), la mortalidad (0,3%-0%) y las interrupciones del tratamiento (0,2%-1,7%). Los EA más frecuentemente notificados fueron cefalea, fatiga y náuseas



En los estudios ASTRAL-2 y ASTRAL-3 el régimen SOF/RBV presentó mayor frecuencia de EA, especialmente fatiga y anemia, asociados a RBV.

En pacientes con cirrosis descompensada (ASTRAL-4) aumentó la frecuencia de EA graves, debido fundamentalmente a la enfermedad hepática que presentaban los pacientes. Un paciente tratado con (SOF/VEL) 24 semanas experimentó un síndrome hepatorenal, peritonitis, sepsis e hipotensión severa a los 35 días de tratamiento. El tratamiento fue suspendido y posteriormente el paciente recibió trasplante hepático.

En pacientes con coinfección por el VHC y el VIH, el perfil de EA fue similar al de pacientes monoinfectados.

Los datos disponibles muestran que existe un riesgo de reactivación del VHB, habitualmente sin consecuencias clínicas, en el contexto de cualquier tratamiento con AAD, que se presenta poco después de iniciarse el tratamiento. Actualmente no se puede establecer la influencia del genotipo, la carga viral y el grado de fibrosis sobre este riesgo.

#### 2.11.2.10. Elbasvir/grazoprevir (121)

En pacientes con infección por el VHC genotipo 1a, en los estudios C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-SURFER y C-WORTHY, las tasas de RVS12 fueron muy elevadas, del 95% con (EBV+GZR) a 12 semanas y del 100% con (EBV+GZR)+RBV, similares en pacientes cirróticos y no cirróticos.

En pacientes con infección por el VHC genotipo 1b los estudios C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE and C-WORTHY y C-SURFER, la tasa de RVS12 con la pauta (EBV+GZR) a 12 semanas fue del 99%, independientemente de la presencia o ausencia de cirrosis.

En pacientes con infección por el VHC genotipo 4, los estudios C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE y C-SCAPE, muestran que la RVS12 en pacientes tratados con (EBV/GZR) a 12 semanas fue del 94% y del 100% con el esquema (EBV/GZR)+RBV a 16 semanas.

En el estudio C-SALVAGE en pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados con un fármaco de acción antiviral directa, la tasa global de RVS24 fue del 96%.

Los estudios de fase III, muestran un perfil de seguridad prácticamente similar entre los pacientes tratados con (EBV/GZR) sin RBV y el grupo placebo en cuanto a la incidencia total de efectos adversos, los EA graves, la mortalidad y las interrupciones del tratamiento. Los acontecimientos adversos más frecuentemente reportados fueron la fatiga y la cefalea (12% y 11,5%, respectivamente). Su incidencia fue mayor en los pacientes con esquemas con RBV.

Como cabía esperar de la información disponible en estudios anteriores, los pacientes tratados con RBV presentaron una mayor incidencia de anemia, náuseas, fatiga, disnea y prurito, de intensidad leve o moderada, siempre mayor en los pacientes cirróticos.

Los grupos de tratamiento con (EBV+GZR)±RBV mostraron en una pequeña proporción de pacientes una elevación asintomática de alanina-aminotransferasa (ALT), dependiente de la concentración de GZR, hasta superar 5 veces el límite superior de normalidad. La mayoría de las elevaciones de ALT se resolvieron tras la finalización del tratamiento con (EBV+GZR). No hubo interrupciones del tratamiento a consecuencia de estas elevaciones de ALT.

En el perfil de interacciones de (EBV/GZR) debe tenerse en cuenta que los inhibidores moderados de CYP3A aumentan la concentración de EBV y GZR.

El uso simultáneo de inductores de CYP3A y de glicoproteína-P está contraindicado.

Debido al perfil de interacciones de (EBV/GZV) está contraindicado el uso de inhibidores de la proteasa, de algunos inhibidores no análogos de nucleósidos, de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, como el efavirenz y la etravirina.

#### 2.11.2.11. Glecaprevir/pibrentasvir (104)

Los estudios ENDURANCE 1, 2 y 4; SURVEYOR 1 y 2; y, EXPEDITION 1 y 4 incluyeron pacientes tratados previamente con SOF+INF+RBV y pacientes coinfectados por el VIH. En el análisis conjunto de los ensayos, en los pacientes sin cirrosis, tratados con (GLE/PIB) a 8 semanas, las tasas de RVS12 fueron del 99% para el genotipo 1; del 98% para el genotipo 2; del 94% para el genotipo 4; del 100% para el genotipo 5; y, del 90% para el genotipo 6. En

los pacientes cirróticos, tratados con (GLE/PIB) a 12 semanas, las tasas de RVS12 fueron del 97% para el genotipo 1; del 100% para el genotipo 2; del 100% para el genotipo 4; del 100% para el genotipo 5 (solo 2 pacientes); y, del 100% (solo 7 pacientes) para el genotipo 6.

El estudio MAGELLAN reclutó pacientes de los genotipos 1 y 4 del VHC, que fueron tratados con (GLE/PIB) a 12 o 16 semanas. En pacientes pretratados con esquemas terapéuticos que incorporaban IP solamente, la RVS12 con (GLE/PIB) tanto a 12 como a 16 semanas fue del 100%. Los pacientes que no habían recibido IP, pero habían sido tratados con inhibidores de NS5A, presentaron una RVS12 del 90% con el tratamiento a 12 semanas y del 92% con el tratamiento a 16 semanas. Los pacientes que habían sido tratados con IP e inhibidores de NS5A, mostraron RVS12 por debajo del 90%, tanto a 12 como a 16 semanas.

En el estudio ENDURANCE-1 se incluyeron pacientes con genotipo 1 del VHC. La RVS12 fue del 100%. En el estudio EXPEDITION-2 se incluyeron pacientes con genotipos 1-6. Los pacientes con cirrosis fueron tratados con (GLE/PIB) a 16 semanas; los no cirróticos, fueron tratados con (GLE/PIB) a 8 semanas. La RVS12 en los no cirróticos fue del 98% y del 94% en cirróticos.

Se notificaron escasos EA graves (3%) o muy graves (2%) en los estudios clínicos con (GLE/PIB). Entre los EA graves, se identificó un paciente con accidente isquémico transitorio y 6 pacientes que desarrollaron carcinoma hepatocelular durante el tratamiento. Tan solo un 0,4% de pacientes hubieron de interrumpir el tratamiento, debido a EA. Los acontecimientos adversos más frecuentes, aunque moderados, fueron la fatiga, la cefalea, las alteraciones gastrointestinales (náuseas, diarrea, distensión y dolor abdominal), el insomnio y el prurito. Las alteraciones severas de parámetros analíticos tuvieron una baja frecuencia en conjunto. Sin embargo, el tratamiento con (GLE/PIB) podría producir una hiperbilirrubinemia numéricamente significativa, aunque asintomática (no icterica) y reversible. En los pacientes con cirrosis, sin embargo, la frecuencia de EA graves fue mayor (6%) que en pacientes no cirróticos (2%). Destacan el descenso en el recuento de plaquetas, el aumento de la bilirrubina total y la hiperglicemia. Los datos de seguridad en pacientes coinfectados por el VIH parecen ser similares a los del resto de la población.

### 2.11.2.12. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (122)

El POLARIS 1 es un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de (SOF/VEL/VOX) a 12 semanas en pacientes, con o sin cirrosis, infectados por los genotipos 1-6 del VHC. La RVS12 global en los pacientes tratados con (SOF/VEL/VOX) fue del 96%. En este estudio se incluyeron 161 pacientes tratados previamente con inhibidores NS5A/NS5B. Este grupo de pacientes mostró una RVS12 también del 96%.

El estudio POLARIS 2 es un ensayo en fase III aleatorizado, abierto, para demostrar la no inferioridad de (SOF/VEL/VOX) a 8 semanas, frente a (SOF/VEL) a 12 semanas, en pacientes *naïve* con infección por el VHC genotipos 1, 2, 4, 5 o 6, con o sin cirrosis; y, genotipo 3 sin cirrosis. En los pacientes tratados con (SOF/VEL/VOX) a 8 semanas, la RVS12 estuvo entre el 92 y el 100% para los diferentes genotipos. Estos resultados no fueron inferiores a los obtenidos con (SOF/VEL) a 12 semanas. Sin embargo, en el análisis de subgrupos, la no inferioridad de ambos tratamientos se demostró solo en los pacientes sin cirrosis.

En el ensayo POLARIS 3 estudio fase III aleatorizado, abierto, para evaluar la eficacia y seguridad de (SOF/VEL/VOX) a 8 semanas, en pacientes cirróticos, genotipo 3, no tratados previamente con AAD, la RVS12 fue del 96%.

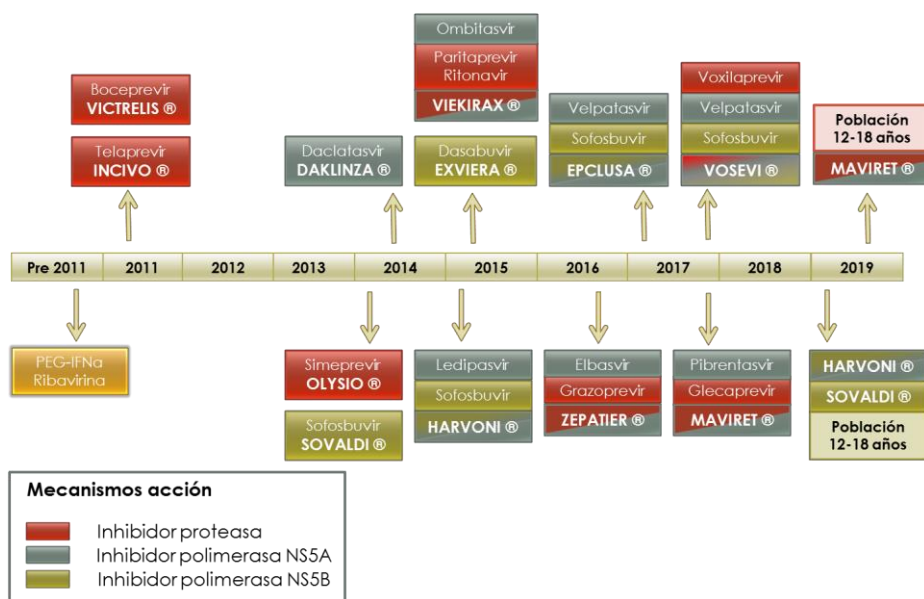
El POLARIS 4 corresponde a un estudio clínico en fase III, aleatorizado, abierto, para analizar la eficacia y la seguridad de (SOF/VEL/VOX) a 12 semanas, en pacientes con infección por el VHC con genotipos 1-6 tratados previamente con antivirales de acción directa, excepto inhibidores de NS5A, con o sin cirrosis compensada. La tasa de RVS12 con (SOF/VEL/VOX) fue del 98%.

Durante los estudios POLARIS con (SOF/VEL) (8), hubo un colectivo de pacientes con fracaso al tratamiento. Los genotipos más comunes fueron el 1 (61%) y el 3 (26%), presentando un 48% de los sujetos una cirrosis compensada. Un nuevo tratamiento (SOF/VEL/VOX) a 12 semanas alcanzó una RVS12 del 100%.

En el conjunto de ensayos analizados en el informe de posicionamiento terapéutico, entre un 73 y un 77% de los pacientes experimentó al menos un EA y hasta un 3% un EA grave. Los eventos adversos más frecuentemente

notificados fueron cefalea y problemas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal). En los grupos de tratamiento con (SOF/VEL/VOX) la elevación de transaminasas fue poco frecuente. Asimismo, los incrementos en la bilirrubina total fueron moderados, incluso en pacientes con cirrosis compensada. No fue posible determinar la recurrencia de hepatocarcinoma en el conjunto de pacientes evaluado.

La **Figura 6** muestra la evolución histórica del tratamiento del VHC, con la introducción de los distintos antivirales reseñados.



*Figura 6. Evolución histórica de los tratamientos de la hepatitis crónica por el VHC. Incluye como tratamientos previos a 2011 la biterapia basada en peginterferón más ribavirina. A partir de la introducción de AAD en 2011 se señalan los medicamentos y marcas comerciales que sucesivamente se han incorporado en terapéutica diferenciando las dianas farmacológicas de cada tipo de medicamento. Tomado de (123).*

### 2.11.3. Criterios de Uso Racional

La llegada de los tratamientos con AAD supuso una revolución en el tratamiento de la infección por el VHC. Se han conseguido tasas de curación superiores al 95% con tratamientos de corta duración, de una tolerancia excelente y que se pueden aplicar a prácticamente la totalidad de los pacientes infectados (124). Los AAD presentan una efectividad elevada incluso en subpoblaciones difíciles de tratar, siendo igual o incluso superior a la eficacia descrita en los ensayos clínicos (125).

La OMS, en sintonía con otras instituciones sanitarias y gobiernos, estableció en el año 2015 una estrategia global en el sector sanitario en hepatitis virales con el objetivo de conseguir su eliminación como problema de salud pública para el año 2030. Dicha estrategia define la eliminación como una reducción del 80% en las nuevas infecciones por VHC y una reducción del 65% en la morbilidad por el mismo (126). Como resultado de este compromiso global varios gobiernos han puesto en marcha planes de actuación específicos contra la hepatitis C. En el caso concreto de España, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud que en 2013 acordó cambiar el protocolo de vigilancia de la hepatitis C, basándose en la notificación individualizada de los casos confirmados de infección aguda reciente, aprobó en 2015 el Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C (PEACH) (46) que tiene como objetivo disminuir la morbilidad en la población española, abordando eficientemente la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las personas infectadas por el VHC (123). Este plan está estructurado en torno a cuatro líneas estratégicas: cuantificar la magnitud del problema; definir el acceso al tratamiento con AAD; establecer mecanismos de coordinación para implantar la estrategia, y fomentar el avance en el conocimiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud; Además, este plan ha contado con un Consejo asesor de expertos reconocidos a nivel nacional e internacional en el manejo clínico de la enfermedad, integrados fundamentalmente en la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) (127). Desde su implantación en abril de 2015 se han tratado en España más de 130.000 pacientes infectados por el VHC, lo que representa prácticamente la totalidad de los pacientes diagnosticados y en seguimiento. A estos pacientes se deben sumar las miles de personas tratadas con regímenes basados en INF en las últimas dos décadas, lo que probablemente

suponga cerca de 150.000 pacientes curados. Concretamente y atendiendo a los datos facilitados por el Ministerio de Sanidad, desde 2015 a marzo de 2021, fueron 148.515 los pacientes tratados debido a esta enfermedad (a 30 de junio de 2021 la cifra ascendía a 150.769) (128).

Este PEACH, pionero a nivel mundial, ha permitido posicionar a España como uno de los líderes europeos en conseguir los objetivos fijados por la OMS. Pero a pesar de los excelentes datos, se estima que aún hay aproximadamente unas 80.000 personas infectadas por el VHC sin tratar. Por ello, para alcanzar la eliminación del virus en nuestro país es clave incidir en la importancia de la búsqueda activa de pacientes y del diagnóstico precoz, así como la derivación para cuidado y tratamiento a los centros hospitalarios de todas las personas que estén infectadas. En España, la tasa de diagnóstico de esta enfermedad no es todavía satisfactoria y el número de personas que desconocen que están infectados se estima en alrededor de 22.500, a lo que habría que sumar a todos los pacientes que, pese a haber sido diagnosticados, no se están tratando (126).

La guía clínica más reciente para el tratamiento de los diferentes grupos de pacientes con infección por VHC, ha sido publicada por la AEHH (124).

## **1. Tratamiento de la infección crónica por el VHC**

- a) Recomendaciones en pacientes *naïve* o pretratados con sofosbuvir más ribavirina, con o sin IFN
- *Genotipo 1a*: las combinaciones recomendadas para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1a son las siguientes:
  - EBV/GZR durante 12 semanas en pacientes con carga viral basal menor de 800.000 UI/ml.
  - GLE/PIB durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis.
  - LDV/SOF durante 12 semanas en pacientes *naïve*. En pacientes *naïve*, sin cirrosis y con carga viral menor de 6.000.000 puede acortarse la duración del tratamiento a 8 semanas.
  - SOF/VEL durante 12 semanas en todos los pacientes.

- *Genotipo b*: las combinaciones recomendadas para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1 son las siguientes:
  - EBV/GZR durante 12 semanas.
  - GLE/PIB durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y durante 12 semanas en pacientes con cirrosis.
  - LDV/SOF durante 12 semanas. En pacientes *naïve*, sin cirrosis y con carga viral menor de 6.000.000 puede reducirse a 8 semanas la duración del tratamiento.
  - SOF/VEL durante 12 semanas en todos los pacientes.
- *Genotipo 2*: las combinaciones para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 2 son las siguientes:
  - GLE/PIB durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y durante 12 semanas en pacientes con cirrosis.
  - SOF/VEL durante 12 semanas en todos los pacientes.
- *Genotipo 3*: las recomendaciones para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 3 son las siguientes:
  - GLE/PIB durante 8 semanas para pacientes no cirróticos. En caso de que haya factores de mal pronóstico, alargar el tratamiento a 12 semanas y en pacientes con cirrosis a 16 semanas.
  - SOF/VEL durante 12 semanas en pacientes con o sin cirrosis.
- *Genotipo 4*: en estos pacientes se puede utilizar cualquiera de las siguientes combinaciones:
  - EBV/GZR durante 12 semanas en pacientes *naïve*.
  - GLE/PIB durante 8 semanas en pacientes cirróticos y 12 semanas en pacientes no cirróticos.
  - LDV/SOF durante 12 semanas.
  - SOF/VEL durante 12 semanas.



- *Genotipos 5 y 6*: en estos pacientes se pueden utilizar cualquiera de las siguientes combinaciones:
  - GLE/PIB durante 8 semanas en pacientes no cirróticos y durante 12 semanas en pacientes cirróticos.
  - LDV/SOF durante 12 semanas.
  - SOF/VEL durante 12 semanas.
- b) Retratamiento en pacientes con fracaso a tratamiento con antivirales de acción directa

A pesar de que la tasa de RVS es cada vez más alta, aún, existe un número limitado de pacientes que fracasan al tratamiento antiviral con AAD. En estos casos es esencial hacer un análisis del cumplimiento terapéutico así como revisar si recibió el régimen óptimo con la duración adecuada.

El retratamiento debe ser guiado por la probabilidad de respuesta según el perfil individual de resistencias, o bien de acuerdo al tratamiento previo recibido, si no existe opción de realizar determinación de resistencias.

- Se recomienda SOF/VEL/VOX durante 12 semanas, tanto en pacientes sin cirrosis como en pacientes con cirrosis compensada con fracaso a cualquier régimen de antivirales de acción directa.
- Se recomienda SOF/VEL+RBV durante 24 semanas en pacientes con cirrosis descompensada, que no pueden recibir un régimen que contenga un IP.
- No se recomienda el uso de GLE/PIB como rescate. Esta recomendación está basada en el estudio MAGELLAN 1.
- SOF/GLE/PIB puede utilizarse como último rescate en pacientes con criterios de mala respuesta. Aunque no existe ninguna evidencia publicada, esta combinación podría considerarse en el rescate de la combinación SOF/VEL/VOX, que en algunos escenarios no alcanza el 100% de respuesta.
-

## 2. Tratamiento en situaciones especiales

### a) Infección aguda por VHC

En pacientes con hepatitis aguda por VHC, en términos generales, debe iniciarse tratamiento con AAD. Las recomendaciones para la infección aguda por VHC son las siguientes:

- Debe tratarse de la infección aguda por genotipo 1 o 4 en todos los pacientes con pocas posibilidades de curación espontánea.
- Los pacientes no coinfectados con el VIH y que presentan hepatitis aguda por genotipo 1 o 4 pueden tratarse con LDV/SOF durante 6 semanas.
- Los pacientes coinfectados con VIH y que presentan hepatitis aguda por genotipo 1 o 4 pueden tratarse con EBV/GZR durante 8 semanas, o bien, con LDV/SOF durante 8 semanas.
- Las hepatitis agudas por genotipos distintos del 1 y del 4, deben tratarse como las correspondientes infecciones crónicas.

### b) Cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C y descompensación clínica.

El tratamiento antiviral está indicado en todos los pacientes con cirrosis descompensada, independientemente de la indicación de trasplante hepático.

Lógicamente en aquellos pacientes sin indicación de trasplante el tratamiento no está indicado en presencia de comorbilidades graves, que condicionen la supervivencia del paciente a corto plazo.

Las recomendaciones en este tipo de pacientes son las siguientes:

- En general, el tratamiento antiviral está indicado en todos los pacientes con cirrosis descompensada que no presenten comorbilidades graves que condicionen la supervivencia del paciente.

- En pacientes en lista de espera de trasplante, el tratamiento antiviral prevendría la infección del injerto y, en una proporción considerable de casos (15-20%) puede evitar el trasplante hepático (TH) al mejorar la función hepática.

c) Trasplante hepático

Hasta hace poco, la cirrosis por el VHC era la principal indicación de TH ( [www.sethepatico.org](http://www.sethepatico.org)). Sin embargo, el tratamiento de pacientes cirróticos infectados por el VHC ha hecho que la indicación de trasplante por descompensación en este grupo de pacientes se haya reducido de forma significativa. Además, gran parte de los pacientes con carcinoma hepatocelular en el contexto de una cirrosis por el VHC e indicación de trasplante ya han recibido tratamiento con AAD (y no presentan una infección activa por el VHC). Si a ello se suma el hecho de que la mayoría de los pacientes trasplantados de hígado con infección por VHC ya han recibido tratamiento durante los últimos años, son pocos los pacientes que actualmente requieren tratamiento en el post-trasplante.

A pesar de las consideraciones previas, disponemos de regímenes terapéuticos eficaces y seguros para erradicar la infección en este colectivo.

Las recomendaciones para pacientes trasplantados con recurrencia de la infección por VHC son las siguientes:

- El tratamiento de la hepatitis C post-trasplante está indicado en todos los pacientes.
- La opción más recomendable en este momento es la utilización de regímenes terapéuticos pangotípicos (eficaces contra todos los genotipos). Tanto la combinación de GLE/PIB como la de SOF/VEL, sin ribavirina, y durante un período de 12 semanas, serían las pautas terapéuticas a utilizar para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes trasplantados.

- En el caso de la utilización de GLE/PIB, es aconsejable la monitorización de los niveles de inmunosupresores, especialmente en el caso de ciclosporina.
- En pacientes con cirrosis hepática compensada del injerto, que están infectados por el genotipo 3, las recomendaciones para la utilización de estas dos pautas terapéuticas son las mismas que para pacientes inmunocompetentes.
- En pacientes con cirrosis hepática descompensada las pautas serán las mismas que las utilizadas en pacientes no trasplantados.

d) Coinfección por VIH

Algunos datos indican que las tasas de RVS podrían ser ligeramente inferiores en la coinfección por VIH/VHC. En la hepatitis crónica, en la mayor parte de los estudios, existe una pequeña diferencia en la frecuencia de RVS en contra de los coinfectados, consecuencia de una mayor tasa de recaídas. Antes de plantear un tratamiento con AAD en los pacientes coinfectados por VIH/VHC, deben revisarse las interacciones potenciales entre el tratamiento antirretroviral y los AAD. Para ello resulta muy útil consultar la web de interacciones en hepatitis vírica de la Universidad de Liverpool (<https://www.hep-druginteractions.org>).

Las recomendaciones para la coinfección VIH/VHC, son las siguientes:

- Los pacientes coinfectados, deben tratarse con la misma pauta que los pacientes moniinfectados.
- No deben emplearse pautas de corta duración no probadas en ensayos clínicos en la coinfección por VIH/VHC. Pueden plantearse de forma individualizada en pacientes con altas probabilidades de respuesta.
- Deben revisarse las interacciones potenciales entre la terapia antirretroviral y los AAD actuales antes de iniciar un tratamiento con estos fármacos.

e) Insuficiencia renal

Las opciones de tratamiento para los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, se restringen a EBV/GZR y GLE/PIB. Si el uso de RBV es necesario, debe iniciarse con dosis bajas, 200 400 mg cada 24-48 horas, y ajustar según los niveles de hemoglobina.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica con aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- Genotipo 1 o 4:
  - EBV/GZR siguiendo las recomendaciones generales para genotipo 1 o para genotipo 4.
  - GLE/PIB siguiendo las recomendaciones generales.
- Genotipo 2 o 3:
  - GLE/PIB siguiendo las recomendaciones generales.
  - Situaciones en las que no pueda usarse una pauta basada en un inhibidor de la proteasa del VHC (EBV/GZR o GLE/PIB) :SOF/VEL, vigilando estrechamente la función renal.
- En los pacientes con insuficiencia renal crónica con aclaramiento de creatinina de 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, se deben seguir las recomendaciones generales de tratamiento.
- Los pacientes que hayan recibido un trasplante renal pueden recibir tratamiento con AAD siguiendo las recomendaciones generales. La decisión de tratar la infección por VHC antes o después del trasplante renal debe individualizarse.



## **3.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





El tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica ha experimentado grandes cambios como consecuencia de la autorización en un corto periodo de tiempo de nuevos antivirales orales de acción directa contra el Virus de la hepatitis C. La evidencia clínica aportada progresivamente por estos nuevos medicamentos, ha incrementado las posibilidades de combinación para el tratamiento de pacientes en diferentes situaciones clínicas, según el genotipo del virus o el estadio de la enfermedad. Los tratamientos han alcanzado una seguridad y eficacia, en términos de respuesta viral sostenida, que permite hablar de curación y aspira a la erradicación de la enfermedad.

Por otra parte, en el escenario de uso de nuevos fármacos en la práctica clínica, los pacientes tienen con frecuencia una edad más avanzada y mayor gravedad que en los ensayos clínicos pivotaes que condicionaron la evaluación, autorización y registro de los medicamentos. En esta mayor complejidad observada en la práctica asistencial no deben olvidarse la asociación de otras patologías, una enfermedad hepática más avanzada y el hecho de no limitarse los tratamientos en vida real a los rígidos criterios de exclusión de los ensayos clínicos.

En España, en este ámbito de incertidumbre sobre el impacto económico y los resultados en salud, las administraciones establecieron para el Sistema Nacional de Salud planes estratégicos que abarcaban componentes epidemiológicos, clínicos y terapéuticos para monitorizar la evolución de la epidemia por el VHC y establecer rígidos criterios de tratamiento antiviral.

En este escenario queda plenamente justificado el plantear estudios pragmáticos dirigidos a evaluar la respuesta en la práctica asistencial, caracterizar los factores predictivos de ausencia de respuesta a los nuevos antivirales de acción directa, establecer la incidencia de efectos adversos y analizar el impacto económico de los nuevos tratamientos.

### Hipótesis

Los antivirales de acción directa, incluyendo las combinaciones iniciales que incorporaban al tratamiento interferón pegilado y ribavirina, han demostrado en los ensayos clínicos un perfil terapéutico favorable en el tratamiento de la hepatitis crónica causada por VHC. Sin embargo, estos tratamientos no están exentos de riesgo, su efectividad en la práctica podría ser inferior a la esperada, su impacto presupuestario puede ser más elevado del inicialmente

previsto y, en consecuencia, su eficiencia -en términos de *ratio* coste-efectividad incremental (RCEI)- inferior a la esperada. En este contexto, la evaluación económica de resultados y costes en la práctica asistencial puede proporcionar en vida real una medida de la eficiencia de la terapia con antivirales de acción directa en el paciente infectado por el VHC.

### Objetivos

El objetivo principal del presente estudio es calcular el *ratio* coste-efectividad incremental de la terapia basada en antivirales de acción directa tanto frente a la opción de no tratamiento, como en relación al tratamiento estándar anterior con interferón pegilado y ribavirina, en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. Adicionalmente, se abordarán los siguientes objetivos secundarios:

1. Establecer un marco de estudio que cumpla los requisitos de tamaño muestral, inclusión de pacientes, recogida de datos y aspectos éticos para desarrollar un estudio observacional retrospectivo de evaluación económica de los tratamientos con antivirales de acción directa de pacientes con hepatitis crónica por el Virus de la Hepatitis C.
2. Describir y comparar los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de un grupo control de pacientes tratados con la biterapia con interferón pegilado y ribavirina, así como también de los grupos de tratamiento con antivirales de acción directa que, sucesivamente, se ha incorporado a la práctica asistencial.
3. Evaluar, a partir de datos en vida real, y comparar la respuesta viral sostenida tanto en el grupo control como en los diferentes esquemas de tratamiento basados en antivirales de acción directa.
4. Analizar el fracaso al tratamiento antiviral de los pacientes en tratamiento de la hepatitis crónica por el Virus de la Hepatitis C en base a una variable combinada de *exitus* por cualquier causa, ausencia de respuesta viral sostenida, retirada por eventos adversos o abandono del tratamiento.
5. Analizar la influencia de factores clínicos, hematológicos, bioquímicos y virológicos en la variable combinada fracaso al tratamiento, tanto en el grupo control como en los esquemas de tratamiento basados en antivirales de acción directa.

6. Cuantificar y analizar temporalmente el impacto económico de los tratamientos de la hepatitis crónica por el Virus de la Hepatitis C y establecer un modelo de predicción de costes.
7. Desarrollar un modelo de evaluación económica del tratamiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C frente a la opción de no tratar a los pacientes.
8. Desarrollar un modelo de evaluación económica del tratamiento de la hepatitis crónica por el Virus de la Hepatitis C comparando la biterapia con interferón pegilado y ribavirina frente a los tratamientos basados en antivirales de acción directa.



## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**



#### 4.1. Diseño del estudio y aspectos éticos

Se desarrolla un estudio observacional, retrospectivo, aprobado por el Comité de Ética e Investigación con medicamentos (CEIM) del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). El CEIM no consideró necesario que se recabara el consentimiento informado de los pacientes, dado que se utilizaron datos disociados que impedían a los investigadores conocer la identidad de los pacientes incluidos en el estudio.

Los datos se obtuvieron de una base de datos propia del servicio de farmacia de la que se excluyeron todos los datos de identificación de los pacientes, incluso el número de SIP y el número de historia clínica. De este modo, el análisis realizado por los investigadores se mantuvo anonimizado. En esta base de datos se incluyó la información relacionada con el tratamiento, la efectividad y la seguridad, extraída de las historias clínicas de los pacientes.

#### 4.2. Variables

Las variables de tratamiento incluidas en esta base de datos son:

- a) Variables terapéuticas
  - Tipos de tratamiento: fármacos usados
  - Dosis utilizada
  - Duración del tratamiento
- b) Variables biométricas: edad y sexo
- c) Variable fisiopatológicas:
  - Variables de la función hepática
  - Otras variables
- d) Variables relacionadas con el VHC: CV basal, genotipo
- e) Variables de resultado: Los resultados de efectividad clínica se obtuvieron por intención de tratamiento (ITT), codificando como 0 la ausencia de resultado y como 1 su presencia.

Las variables principales de efectividad se ajustaron a las siguientes definiciones:

- Respuesta viral sostenida (RVS): pacientes con una carga viral del VHC indetectable (ARN-VHC<50) en la semana +12 o +24 tras la finalización del tratamiento. Se trata de una variable compuesta definida como aquellos pacientes que terminan el tratamiento y no presentan rebrote (RBT) viral en el momento de la evaluación. Así pues, los pacientes con RVS serán los pacientes con RVR positiva, sin eventos adversos graves que provoquen la interrupción del tratamiento y sin RBT virológico (presencia de carga viral después de completar el tratamiento). La RVS se obtendrá según la ecuación 1.

$$RVS = N_T - (N_{RVR^-} + N_{EA} + N_{RBT}) \quad Ec. 1$$

Siendo  $N_T$ , el número total de pacientes incluidos en el estudio;  $N_{RVR^-}$ , el número de pacientes con RVR negativa (presencia de carga viral superior a la establecida);  $N_{EA}$ , el número de pacientes que suspenden el tratamiento por eventos adversos graves y  $N_{RBT}$  el número de pacientes con rebrote virológico.

- Efecto adverso (EA)
- Fracaso del tratamiento (*FT*): es una variable combinada que incluye la RVS o la retirada por EA o por otras causas, que se define numéricamente de acuerdo a la ecuación 2.

$$FT = N_T - RVS \quad Ec. 2$$

- Éxito del tratamiento: será por tanto, la inversa del fracaso. Es decir, pacientes con RVS en ausencia de otras causas de fracaso.

f) Variables de impacto presupuestario:

- Costes mensuales
- Número de pacientes por mes
- Coste por mes

g) Variables de evaluación de los costes:

- Coste por paciente
- *Ratio* coste efectividad marginal
- *Ratio* coste efectividad incremental



### 4.3. Pacientes

*Criterios de inclusión:* se incluyeron los pacientes mayores de 18 años mono infectados o coinfectados por el virus de la hepatitis C, que iniciaron tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) entre 2012 y 2019. Los pacientes en tratamiento con AAD debían cumplir los requisitos exigidos por la Agencia Valenciana de la Salud. Los pacientes del grupo control se seleccionaron aleatoriamente de la base de datos del Servicio de Farmacia del HCUV.

*Criterios de exclusión:* se excluyeron los pacientes que no superaron la fase de *lead-in* (periodo de de tratamiento con biterapia previa al inicio de la triple terapia con boceprevir), los pacientes con contraindicación al tratamiento con alguno de los AAD, los pacientes que participaron en ensayos clínicos, así como los pacientes que debían someterse a trasplante hepático.

### 4.4. Análisis farmacoeconómico

La perspectiva de la evaluación económica se ha restringido a la del financiador; en concreto, a la perspectiva del hospital e incluye el coste del tratamiento de la infección por el VHC. En este momento de la investigación, no se han incluido otros costes asociados a la utilización de AAD: consultas médicas, tratamiento de eventos adversos y pruebas complementarias.

El horizonte temporal del análisis se limitó a las 12 o 24 semanas posteriores a la finalización del tratamiento, momento en que se evalúa la RVS. Debido a la reducida extensión del análisis, no se utilizaron tasas de descuento en la evaluación de costes y resultados.

En el presente estudio, sólo se han considerado los costes incrementales asociados a la adquisición del tratamiento farmacológico. Los costes se han calculado aplicando los precios reales de venta del laboratorio y el IVA del 4%, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$CTT (\text{€}) = \sum_1^{N_T} [(S^{INF-P} \times P^{INF-P}) + (S^{RBV} \times P^{RBV}) + (S^{AAD} \times P^{AAD})] \quad Ec. 3$$

Donde  $N_T$  es el número total de pacientes incluidos en el estudio;  $S^{INF}$ , el número de semanas de tratamiento con INF;  $P^{INF}$ , el coste semanal del tratamiento con INF, valorado a precio de adquisición;  $S^{RBV}$ , el número de

semanas de tratamiento con RBV;  $P^{RBV}$ , el coste semanal del tratamiento con RBV, valorado a precio de adquisición;  $S^{AAD}$ , el número de semanas de tratamiento con AAD;  $P^{AAD}$ , el coste semanal del tratamiento con los AAD, valorado a precio de adquisición.

El tipo de evaluación económica seleccionada para comparar los costes y los efectos de las alternativas comparadas (AAD *versus* grupo control) ha sido el análisis coste-efectividad. Este método determina, de forma numérica, cuál es la relación entre los costes de una intervención dada y las consecuencias de ésta, con la particularidad de que dichas consecuencias se expresan en las mismas unidades habitualmente utilizadas en la clínica. En el presente estudio la variable de efectividad utilizada es el éxito del tratamiento con AAD, en los términos de la variable expresados más arriba.

En el análisis coste-efectividad se ha utilizado como estimador numérico el *ratio* coste-efectividad incremental (RCEI), mediante el cual los costes y efectos de una intervención se comparan con los costes y efectos de la intervención alternativa.

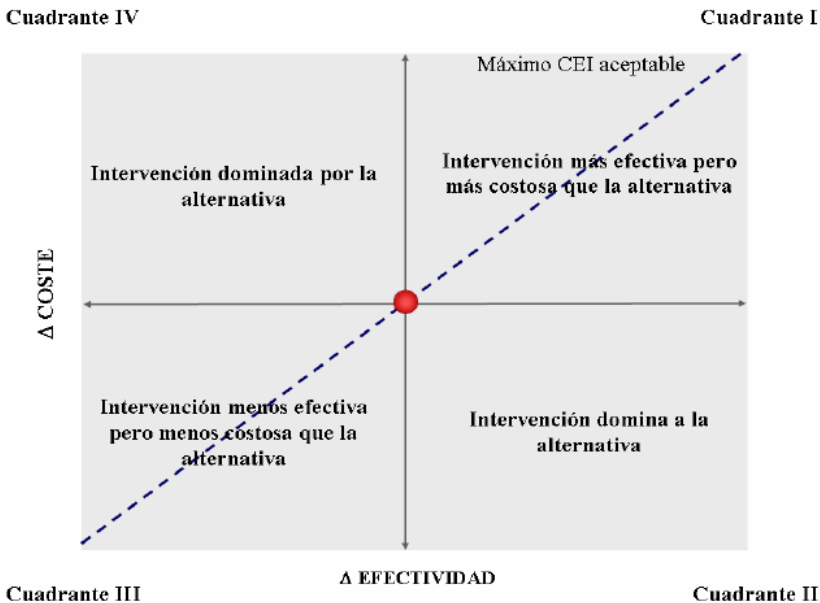
En el presente estudio, se han calculado los *ratios* coste marginal/efectividad del tratamiento así como el *ratio* CEI de la terapia con AAD frente a una cohorte control tratada con biterapia (INF+RBV). Los resultados, calculados utilizando este análisis incremental se han expresado como coste extra por cada unidad de beneficio adicional conseguido, es decir, por cada éxito de tratamiento de la infección por el VHC alcanzado mediante los AAD.

$$CEI (\text{€}/RVS) = \frac{\Delta \text{Costes}}{\Delta \text{Efectividad}} = \frac{CTT}{RVS} \quad \text{Ec. 4}$$

Donde CEI es el cociente coste-efectividad incremental, en euros por RVS (éxito terapéutico); CTT, es el coste en euros de la terapia antiviral; y, RVS, el número de pacientes con respuesta viral sostenida.

El análisis incremental, que implica la evaluación económica se representa gráficamente mediante el plano coste-efectividad. En dicho gráfico el eje horizontal (abscisas) representa la diferencia en efectividad entre la intervención de interés y la alternativa de referencia; el eje vertical representa la diferencia en costes (129).

La **Figura 7** muestra las distintas situaciones en que puede desembocar una evaluación económica: una intervención más efectiva y más barata que la representada por la opción alternativa (cuadrante II); una intervención con mayores costes adicionales, pero menos efectiva que la de referencia (cuadrante IV); una intervención menos efectiva pero también de menor coste que la alternativa de referencia (cuadrante III); la intervención sometida a evaluación proporciona una ganancia en efectividad a cambio de unos costes igualmente superiores (cuadrante I). En el presente estudio, el análisis coste-efectividad se sitúa en el cuadrante I.



*Figura 7. Plano coste-efectividad. El cuadrante I incluye opciones más efectivas, pero de coste superior; el cuadrante III una intervención menos efectiva que pero también de menor coste que la alternativa de referencia; el cuadrante II una intervención dominante, más efectiva y más barata que la representada por la opción alternativa; el cuadrante IV representa una intervención con mayores costes adicionales y, además, menos efectiva que la de referencia.*

#### 4.5. Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad intenta evaluar la consistencia del resultado obtenido en el análisis principal mediante la modificación de los supuestos básicos del modelo.

Así, la precisión en la estimación del RCEI se puede realizar mediante diversos métodos paramétricos (como los cuasi-intervalos de confianza, la expansión de series de Taylor, las elipses de confianza o el método de Fieller) o mediante métodos de muestreo repetitivo no paramétricos (130), como el utilizado en el presente trabajo.

#### 4.5.1. Técnica de *bootstrapping*

El muestreo repetitivo o *bootstrapping* se basa en el análisis empírico del comportamiento del *ratio* CEI a lo largo de un gran número de submuestras obtenidas mediante la eliminación y sustitución de casos al azar. Este método no impone ninguna asunción sobre la distribución de los parámetros; por ello, resulta especialmente útil cuando la distribución de un parámetro determinado puede no ajustarse a la distribución normal e, incluso, cuando el tamaño de la muestra no es grande.

El *bootstrapping* puede ser aplicado en la práctica para estimar el intervalo de confianza y realizar test de hipótesis, aunque también con fines exploratorios y descriptivos, como diagnosticar modelos o evaluar la replicabilidad de los resultados de un estudio. En general, podemos decir que los problemas que pueden resolverse mediante este nuevo enfoque son similares a los que pueden tratarse mediante los métodos convencionales, aunque varios autores coinciden en señalar algunas ventajas comparativas del primero. Entre los beneficios comparativos hay acuerdo en señalar que el *bootstrap* es más general en su formulación, resulta más accesible y simple de comprender, y requiere menos supuestos que los métodos clásicos (131).

El concepto básico que hay detrás del *bootstrapping* es tratar la muestra de estudio como si fuera la población, con la premisa de que es mejor extraer inferencias de la muestra que se analiza, en lugar de hacer suposiciones potencialmente poco realistas sobre la población subyacente. Utilizando el enfoque *bootstrap*, se extraen muestras aleatorias repetidas del mismo tamaño que la muestra original con reemplazo de los datos. De este modo, el hecho de que se haya seleccionado una observación para su inclusión en una nueva muestra no impide que se vuelva a seleccionar para la misma muestra. El estadístico de interés se calculará a partir de cada nueva muestra, de modo que pueda construirse una distribución empírica para el estadístico de

interés. El número de remuestreos debe ser al menos 1000, cuando la distribución se va a utilizar para construir intervalos de confianza, para asegurarse de que las colas de la distribución empírica estén completas (132). Este proceso se representa gráficamente en la **Figura 8**

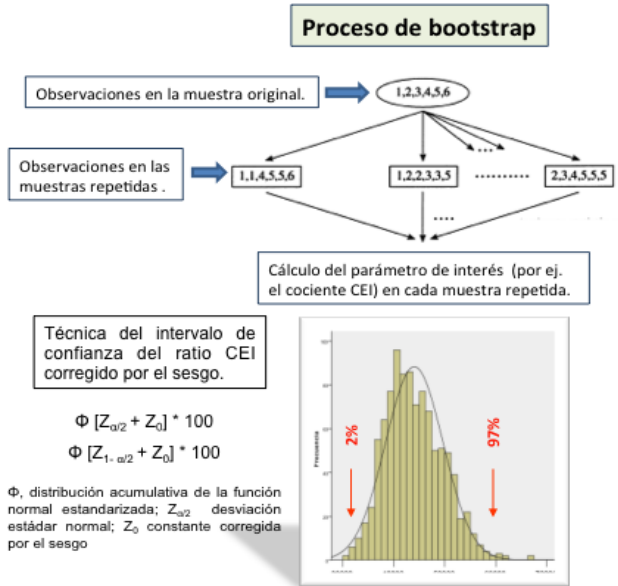


Figura 8. Proceso de bootstrap. Elaboración propia a partir de la propuesta de Campbell (133).

Por ejemplo, para generar una distribución *bootstrap* para un ratio CEI usando un conjunto de datos:  $n_e$  pacientes en el grupo de tratamiento experimental y  $n_c$  pacientes en el grupo de tratamiento control, deben seguirse varias etapas:

1. A partir de la muestra original de  $n_e$  pares de coste y efecto de los datos del grupo experimental se llevará a cabo un procedimiento de remuestreo con reemplazo. Este proceso debe reflejar las circunstancias en las que se obtuvieron los datos originales; por lo tanto, los pares de coste y efecto deben muestrearse juntos, ya que son interdependientes. El procedimiento se ha habilitado en la hoja de cálculo Microsoft Excel®.

2. De manera similar, a partir de la muestra de  $n_c$  pares de costos y efectos del grupo de control se llevará a cabo un procedimiento de remuestreo con reemplazo.
3. Se calculará el ratio CEI para el caso base a partir de los  $n_e$  pares de costo y efecto de los datos del grupo experimental de la muestra original y de los  $n_c$  pares de costos y efectos del grupo de control.
4. Se repetirá este procedimiento 1000 veces para obtener 1000 estimaciones del ratio CEI, que definen la distribución muestral empírica del ratio CEI (132). La técnica de muestreo repetitivo por pares se puede implementar en la hoja de cálculo Microsoft Excel® (134).
5. Interpolarse el IC95% del ratio CEI correspondiente al caso base, origen del muestreo repetitivo. El CEI se determina identificando los puntos de corte reales en la distribución de valores de este parámetro, tras el muestreo repetitivo; cuando el ratio CEI se sitúe en el 50% de la distribución, el límite inferior  $\alpha/2$  será el correspondiente al caso 25 (2.5% de la muestra) y el límite superior  $[100 - (\alpha/2)]$  será el correspondiente al caso 975 (97.5% de las 1.000 muestras).

Entre los procedimientos utilizados en *bootstrapping* para calcular los intervalos de confianza, se incluye el método de aproximación normal, con los límites inferior  $\alpha/2$  (2.5%) y superior  $[100 - (\alpha/2)]$  (97.5%). Sin embargo, en ocasiones es necesario utilizar algún método que tenga en cuenta el sesgo de la distribución de valores del ratio coste-efectividad incremental. En la presente memoria se utiliza el método simple de percentiles corregido por sesgo (133). Este método se ajusta a cualquier sesgo en la estimación de *bootstrapping* y, como su nombre indica, utiliza los percentiles de la distribución generada para determinar los límites del intervalo de confianza. Para ajustar el sesgo potencial en las estimaciones de *bootstrapping*, se deben seguir los siguientes pasos:

1. Calcular la constante de corrección de sesgo,  $Z_0$ , que es la desviación normal estándar correspondiente a la probabilidad ( $p_i = \text{proporción}(\%)/100$ ) de estimaciones de *bootstrap* menores o iguales a la estimación de la muestra original  $Z_0 = \Phi^{-1}(p_i)$ .

2. Si la estimación de la muestra original cae en el percentil 50, el intervalo de confianza será simétrico alrededor de la estimación original; es decir el IC95% se encontraría entre el 2,5% y el 97,5%; si no es así, la constante de corrección de sesgo permite que el intervalo de confianza sea asimétrico alrededor de su valor esperado.
3. Utilizar esta constante de corrección de sesgo  $Z_0$  para seleccionar los percentiles que definirán los límites del intervalo de confianza deseado, de modo que:
  - a. el límite inferior del intervalo de confianza corregido por sesgo será el valor de la estimación *bootstrapping* en  $\Phi[Z_{\alpha/2} + 2 \cdot Z_0] \cdot 100$ ; y,
  - b. el límite superior es el valor en el percentil  $\Phi[Z_{1-\alpha/2} + 2 \cdot Z_0] \cdot 100$ ;

de modo que  $\alpha$  es el nivel de significación deseado, por ejemplo, 0,05;  $Z_{\alpha/2}$  es la desviación normal estándar asociada con el valor  $\alpha/2$ ;  $Z_0$  es la constante de corrección de sesgo; y  $\Phi$  representa la distribución acumulativa de la función normal estándar. Programas como la hoja de cálculo Microsoft Excel® incorporan una función de distribución acumulada de la curva normal estándar y pueden ser utilizados para obtener los valores de  $Z_0$ ,  $\Phi^{-1}$  y  $\Phi$ .

#### 4.5.2. Cálculo del ratio coste-efectividad y su IC95% en el grupo control

En el presente estudio se ha calculado el ratio CE del grupo control mediante el método de muestreo repetitivo no paramétrico; con ello, se ha evitado asumir la premisa de que el ratio CE sigue una distribución normal y ha permitido estudiar empíricamente el comportamiento de este estimador en un total de 1.000 muestras obtenidas mediante la eliminación y sustitución de casos al azar (132). La técnica de muestreo repetitivo se implementó en la hoja de cálculo Microsoft Excel® (134).

Para generar la distribución *bootstrap* del ratio CE en el grupo control de 129 pacientes tratados con biterapia INF+RBV se han seguido las siguientes etapas:

1. A partir de la muestra original de 129 pares de coste y  $p(\text{éxito}) = 1 - p(\text{fracaso})$  de los datos del grupo control se lleva a cabo un procedimiento de remuestreo con reemplazo. Este proceso permite reflejar las circunstancias en las que se obtuvieron los datos

originales; ya que los pares de costo y  $p$ (éxito) deben muestrearse juntos, pues son interdependientes.

2. Se calcula el ratio CE para el caso base a partir de los 129 pares de costo y  $p$ (éxito) de los datos de la muestra original.

3. Se repetirá este procedimiento 1000 veces para obtener 1000 estimaciones del ratio CE, que definen la distribución muestral empírica del ratio CE (132). La técnica de muestreo repetitivo por pares se ha implementado en la hoja de cálculo Microsoft Excel® (134).

## 4.6. Análisis estadístico

### 4.6.1 Cálculo del tamaño muestral

En la planificación de un estudio observacional, como el que se desarrolla en la presente memoria, para estimar diferencias entre las proporciones de las poblaciones a las que pertenecen dos grupos, tenemos que estimar el tamaño de muestra necesario en función de los valores de las proporciones de los grupos en estudio, el nivel de confianza y la potencia. Normalmente el valor utilizado para el nivel de confianza es 95%, mientras que generalmente se usan valores del 80% para la potencia (135-137).

El tamaño de muestra de cada grupo se puede calcular para pruebas estadísticas unilaterales, cuando interesa conocer si la proporción de un grupo es, o bien superior, o bien inferior, a la del otro grupo; o, bilaterales, si lo que interesa saber es si hay o no diferencia entre ambas proporciones en cualquiera de los dos sentidos.

El presente estudio pretende comparar si las proporciones de éxito de tratamiento de la infección por el VHC con la biterapia basada en ribavirina asociada a interferón ( $p_A$ ) es inferior a la proporción ( $p_B$ ) que se alcanza con la introducción de los antivirales de acción directa. Para el cálculo del tamaño muestral se precisa conocer:

- a. Magnitud de la diferencia en las proporciones a detectar que tenga interés clínicamente relevante.
- b. Tener una idea aproximada de los parámetros de la variable que se estudia (bibliografía, estudios previos).



- c. Seguridad del estudio (riesgo de cometer un error  $\alpha$ )
- d. Poder estadístico ( $1 - \beta$ ) (riesgo de cometer un error  $\beta$ )
- e. Definir como hipótesis nula ( $H_0$ ) que las proporciones son iguales ( $p_A = p_B$ ).
- f. Definir como hipótesis alternativa unilateral que la proporción de éxito de tratamiento de la infección por el VHC con la biterapia basada en ribavirina asociada a interferón ( $p_A$ ) es inferior a la proporción ( $p_B$ ) que se alcanza con la introducción de los antivirales de acción directa ( $p_A < p_B$ ).

La fórmula utilizada para calcular el tamaño de muestra es la siguiente:

$$n = \left( \frac{z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \cdot \sqrt{p_A(1-p_A) + p_B(1-p_B)}}{p_A - p_B} \right)^2$$

Donde:

$n$  = número de pacientes necesario en cada una de las muestras

$Z_{\alpha/2}$  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado ( $Z_{\alpha/2} = 1,64$ ), en un contraste unilateral

$Z_{\beta}$  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado ( $Z_{\beta} = 0,842$ ), en un contraste unilateral

$p_A$  = proporción de éxito de tratamiento de la infección por el VHC con la biterapia basada en ribavirina asociada a interferón, grupo de referencia.

$p_B$  = proporción que se espera alcanzar con la introducción de los antivirales de acción directa, grupo del nuevo tratamiento.

$p$  = media de las dos proporciones  $p_A$  y  $p_B$

En todos los estudios es preciso estimar las posibles pérdidas de pacientes por razones diversas (pérdida de información, abandono, etc.) por lo que se debe incrementar el tamaño muestral respecto a dichas pérdidas. El tamaño muestral ajustado a las pérdidas se puede calcular del siguiente modo:

Muestra final ajustada a las pérdidas =  $n \times (1 / 1-R)$ , donde n es el número de pacientes, sin pérdidas y R la proporción esperada de pérdidas.

Para realizar este cálculo se ha utilizado la calculadora WinEpi 2.0 de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza (<http://www.winepi.net/f108.php>).

#### 4.6.2. Evaluación estadística

El tratamiento y análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS® para Windows versión 19.0. La estadística descriptiva de las variables cuantitativas continuas se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión. Se evaluó la distribución normal de las variables principales mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de la *t de Student* (t) para muestras independientes o la prueba no paramétrica de la U de *Mann-Whitney*, cuando la distribución no se ajustaba a la normalidad. Para comparación de las variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Cuando fue necesario utilizar el análisis de la varianza, se utilizó complementariamente la prueba *post hoc* de *Scheffé*.

##### 4.6.2.1. Análisis de curvas ROC

La curva ROC (*Receiver-Operating-Characteristic*) es una herramienta estadística utilizada para evaluar la capacidad discriminante de una variable continua, habitualmente una prueba diagnóstica, cuyo objetivo es clasificar a los individuos de una población en dos grupos: uno que presente un determinado evento y otro que no. Esta capacidad discriminante está sujeta al valor umbral o punto de corte elegido de entre todos los posibles resultados de la variable continua de decisión; es decir, la variable por cuyo resultado se clasifica a cada individuo en un grupo u otro. La curva ROC es el gráfico resultante de representar, para cada valor umbral, las medidas de sensibilidad y especificidad de la variable continua. Por un lado, la sensibilidad cuantifica la proporción de individuos que presenta el evento de interés y que son clasificados por la variable como portadores de dicho evento. Por otro lado, la especificidad cuantifica la proporción de individuos que no presentan el evento de interés y son clasificados por la prueba como tal.

Desde su invención en el seno de las investigaciones militares estadounidenses ha formado parte del Análisis Discriminante y la Teoría de la Detección de Señales. Su primera aplicación fue en detección de señales de radar durante la década de los 50. En los años 70, se introdujo en el ámbito biomédico, proponiendo para él su utilización en las decisiones diagnósticas en el ámbito de la Radiología. A partir de entonces, numerosos investigadores han utilizado esta herramienta en el campo de la sanidad, la economía, la meteorología y más recientemente en el aprendizaje automático (138).

La Curva ROC se utiliza para 3 propósitos específicos:

1. Determinar el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta.
2. Evaluar la capacidad discriminativa de una variable continua; por ejemplo, la capacidad de un test diagnóstico para diferenciar entre enfermos y sanos.
3. Comparar la capacidad discriminativa de dos o más variables continuas.

Se representa gráficamente mediante la curva ROC donde cada punto de la curva corresponde a un punto de corte de la prueba diagnóstica, y nos informa de su respectiva sensibilidad (ordenada) y 1-especificidad (abcisa). Ambos ejes del gráfico incluyen valores entre 0 y 1. La línea trazada desde el punto 0,0 al punto 1,1 recibe el nombre de diagonal de referencia, o línea de no-discriminación. Cuanto más se aproxime la curva ROC a la diagonal de referencia, menor poder discriminativo tendrá la variable, es decir menor capacidad de diferenciar entre individuos con y sin la variable de interés, por ejemplo enfermos y sanos. Por el contrario cuanto más se acerque a 1, mayor será este poder discriminativo (**Figura 9**).

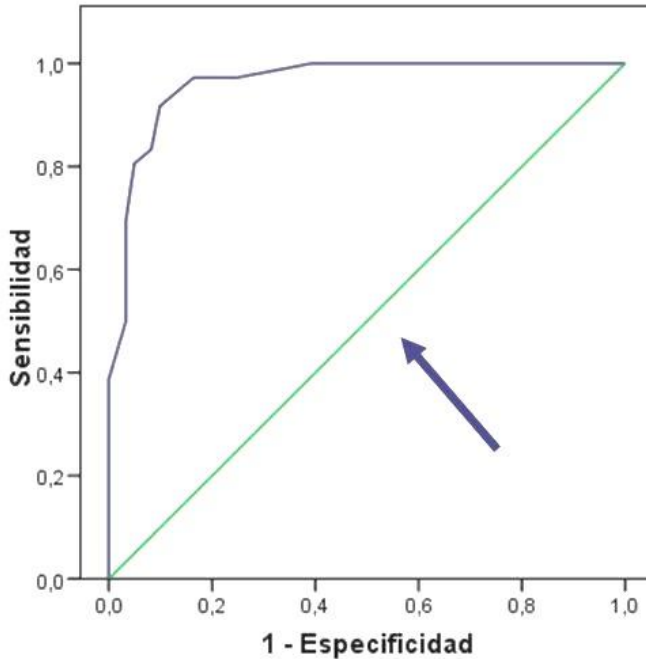


Figura 9. Gráfico de curva ROC de una prueba hipotética. La flecha señala la diagonal de referencia.

Para determinar el punto de corte de la prueba normalmente se usa el que tenga mayor sensibilidad y especificidad. Podemos elegirlo mediante el índice de *Youden* (sensibilidad+especificidad-1) que estipula el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad conjuntamente.

La **Figura 10** resume los indicadores de las pruebas diagnósticas que permiten calcular la sensibilidad y especificidad, así como el índice de *Youden*, para valorar la capacidad de discriminación entre enfermos y sanos.

	Enfermo	Sano	
Positivo	VP	FP	$S = VP / (VP + FN)$
Negativo	FN	VN	$E = VN / (VN + FP)$
			$VPP = VP / (VP + FP)$
			$VPN = VN / (VN + FN)$
			$CPP = S / (1 - E)$
			$CPN = (1 - S) / E$
			$IE = (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$
			$IY = S + E - 1$

S = sensibilidad; E = especificidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; CPP = cociente de probabilidad positivo; CPP = cociente de probabilidad negativo; IE = índice de exactitud; IY = índice de Youden.

Figura 10. Indicadores de pruebas diagnósticas para valorar la capacidad de discriminación entre enfermos y sanos comparando los resultados con los de la prueba evaluada. Los indicadores se derivan de la comparación entre positivos y negativos en una tabla de contingencia, con la que podemos construir los indicadores habituales que aparecen en la figura: sensibilidad, especificidad, valores predictivos, cocientes de probabilidad, índice de exactitud e índice de Youden (139).

Para evaluar la capacidad discriminativa de una prueba diagnóstica se recurre a estimar el parámetro área bajo la curva ROC ( $AUC = \text{area under the curve}$ ) que es independiente de la prevalencia del evento de interés que se analiza.

El gráfico de la curva ROC ilustra la proporción de verdaderos positivos (sensibilidad, eje de ordenadas) frente a la proporción de falsos positivos (eje de abscisas). Por lo tanto la variable evaluada será tanto mejor cuanto mayor sean los verdaderos positivos y menor los falsos positivos. Los ejes del gráfico de la curva ROC adoptan valores entre 0 y 1 (0% y 100%), delimitando un cuadrado de área = 1. Si el valor del AUC se aproxima a la diagonal de referencia ( $AUC = 0,5$ ) indica que hay tantos verdaderos positivos como falsos positivos, por lo que la prueba diagnóstica no sirve para discriminar entre enfermos y sanos. En cambio si el valor se aproxima a 1, indica que la proporción de falsos positivos es muy baja en relación a los verdaderos positivos y permite discriminar entre enfermos y sanos. En general se considera que la prueba tiene un buen poder discriminativo si el valor del AUC es superior a 0,75. Por otro lado, puesto que el AUC es un estimador muestral de un parámetro poblacional se debe mostrar siempre el intervalo

de confianza (IC95%). Si este valor incluye el 0,5 (ej. IC95% 0,42-0,93), no sería posible afirmar que el AUC de la prueba permite la no discriminación.

La Sensibilidad y la Especificidad de un marcador son usualmente utilizadas de forma simultánea como una medida conjunta del comportamiento del marcador o prueba diagnóstica. Esto se debe a que son complementarias: en general, al disminuir el punto de corte o umbral de decisión, la fracción de verdaderos positivos aumenta, dando lugar a que la fracción de verdaderos negativos disminuya. En esta situación, hay que alcanzar un compromiso aceptable. Una de las soluciones propuestas es seleccionar el punto de corte que maximice la diferencia entre las fracciones de verdaderos positivos y falsos positivos. El valor máximo de esta cantidad es el Índice de *Youden* (YI) y el punto de corte es, a menudo, seleccionado como el punto de corte óptimo del marcador (140).

*Youden* propuso un índice en el que se obtiene un único valor evaluando simultáneamente Sensibilidad y Especificidad:

$$YI = \max(\text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1)$$

Las características del YI son las siguientes:

1. El rango posible de valores es de 0 a 1. Se espera que el marcador muestre una proporción de resultados positivos mayor para el grupo de individuos que presentan la variable de interés que para el grupo que no la presenta.
2. Toma el valor cero si el marcador da la misma proporción de positivos para ambos grupos, indicando que un marcador como este no es útil.
3. Alcanza valor 1 sólo cuando las dos fracciones falsos positivo y falsos negativos no están presentes.
4. El YI es independiente de los tamaños relativos de los grupos de individuos que presentan la variable de interés que para el grupo que no la presenta.

#### 4.6.2.2. Regresión logística

La regresión logística binaria (141) es un tipo de análisis utilizado para predecir el resultado de una variable dependiente dicotómica en función de

una o más variables independientes. Esto es una circunstancia muy frecuente en biomedicina y muy sencilla de representar: SI/NO, PRESENTE/AUSENTE, etc. La regresión logística permite modelar la probabilidad de que la variable dependiente ocurra, en función de la presencia o la magnitud de las variables independientes incluidas en el modelo.

En el presente estudio se utiliza como resultado principal una variable dependiente dicotómica, el FRACASO a la terapia del VHC, que adopta un valor 0 en su ausencia y un valor 1 en su presencia.

La amplia utilización de la regresión logística en biomedicina se sustenta, esencialmente, en dos razones: de una parte permite una amplia perspectiva de análisis de las variables independientes, con la posibilidad de evaluar tanto variables categóricas como variables cuantitativas; y, de otro lado, permite calcular, a partir de los coeficientes de regresión de las variables independientes del modelo, la *Odds Ratio* (OR) de cada una de las variables independientes analizadas.

Si la variable independiente es una variable cuantitativa, la OR que se obtiene representa la probabilidad del evento que tiene un individuo con un valor  $x$  frente a la probabilidad que tiene un individuo con valor  $(x-1)$ . Por ejemplo, si la variable independiente es la edad en años y estamos analizando el riesgo de muerte, la OR será la probabilidad de muerte que tiene, por ejemplo, un individuo de 70 años en relación a la que tiene uno de 69 años. Si la variable independiente es cualitativa, dicotómica, la OR representa el riesgo de los sujetos con un determinado valor frente al riesgo de los sujetos con el otro valor para esa variable. Por ejemplo, si se evalúa el riesgo de muerte como variable dependiente, con relación a la variable independiente “edad mayor de 80 años”, pudiendo esta adoptar un valor de 1=pacientes de edad igual o mayor a 80 años, o, de 0=pacientes de edad menor a 80 años, la OR representaría el riesgo de muerte de los mayores de 80 años frente a los menores de esta edad.

Lo que se pretende mediante la regresión logística es expresar la probabilidad de que ocurra el evento en cuestión como función de ciertas variables, que se presumen relevantes. Si ese hecho que queremos modelizar o predecir lo representamos por  $Y$  (la variable dependiente), y las  $k$  variables

explicativas (independientes y de control) se designan por  $X_1, X_2, \dots, X_k$ , la función logística toma la estructura de la siguiente ecuación:

$$P^{Y=1} = 1 / (1 + e^{-(\alpha + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_k \cdot X_k)})$$

Donde  $P^{Y=1}$  es la probabilidad de presentación de la variable independiente que evaluamos, por ejemplo la probabilidad de que se presente un FRACASO terapéutico;  $\alpha$ , es el parámetro constante de la regresión logística;  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ , son los coeficientes del modelo para las correspondientes variables;  $y$ ,  $e$  denota la función exponencial.

En este proyecto, se realizó un análisis de regresión logística binaria en el programa SPSS® para conocer como las diferentes variables independientes biométricas, fisiopatológicas y terapéuticas influyen en la variable dependiente principal dicotómica: el FRACASO al tratamiento del VHC. Se puede utilizar una evaluación "manual" de la influencia de las variables independientes mediante la opción "Entrar (*Enter*)" o alternativamente procedimientos "automáticos" o "por pasos", como la opción "Adelante (*Forward*)" que permite al programa introducir progresivamente variables en el modelo, empezando por aquellas que tienen coeficientes de regresión más grandes, estadísticamente significativos. En cada paso reevalúa los coeficientes y su significación, mediante la razón de verosimilitud, pudiendo eliminar del modelo aquellos que no considera estadísticamente significativos. También puede utilizarse la opción "Atrás. *Backward*"; en este caso, parte de un modelo con todas las covariables que se hayan seleccionado en el cuadro de diálogo, y va eliminando del modelo aquellas sin significación estadística.

La probabilidad de los resultados observados en el estudio, dadas las estimaciones de los parámetros, es lo que se conoce por verosimilitud; pero, como éste es un número pequeño (comprendido entre 0 y 1), se suele ofrecer el logaritmo neperiano de la verosimilitud (LL), que es un número negativo, o el menos difícil de interpretar dos veces el logaritmo neperiano de la verosimilitud (-2LL), que es un número positivo. El estadístico -2LL mide hasta qué punto un modelo se ajusta bien a los datos. El resultado de esta medición recibe también el nombre de "desviación". Cuanto más pequeño sea el valor, mejor será el ajuste.



Para evaluar el ajuste del modelo se utiliza también el estadístico de bondad de ajuste de *Hosmer-Lemeshow*. Este estadístico resulta especialmente adecuado para estudios con tamaños de muestra pequeños. Se basa en agrupar los casos en deciles de riesgo y comparar la probabilidad observada con la probabilidad esperada dentro de cada decil. El estadístico de *Hosmer-Lemeshow* indica un pobre ajuste si el valor de significación es menor que 0,05.

Finalmente se presenta el parámetro estimado (B), su error estándar (E.T.) y su significación estadística con la prueba de Wald, que es un estadístico que sigue una ley  $X^2$  con 1 grado de libertad y la estimación de la OR= Exp(B) y su IC95%.

#### 4.6.2.3. Análisis de series temporales (142-144)

Una serie temporal es un conjunto de observaciones que se obtiene midiendo una variable única de manera regular a lo largo de un período de tiempo. Por lo tanto, la forma de los datos para una serie temporal habitual es una secuencia o lista de observaciones única que representa medidas tomadas a intervalos regulares.

Una de las razones más importantes para realizar el análisis de las series temporales es intentar predecir los valores futuros de la serie. Un modelo de la serie que explique los valores pasados también puede predecir si aumentarán o disminuirán los próximos valores y en qué medida lo harán. La capacidad de realizar dichas predicciones correctamente es muy importante para cualquier disciplina científica.

Según los objetivos hablaremos de modelos descriptivos, explicativos y predictivos.

Un modelo de series temporales es descriptivo cuando su objetivo sea la mera enumeración de los patrones de comportamiento histórico de dicha serie con la intención de subrayar los rasgos esenciales de sus trayectorias en el pasado y descubrir elementos fácilmente no explicitados en su representación numérica y/o gráfica. Denominaremos modelo explicativo a aquella representación formal del comportamiento secular de variables mediante la cual se pretende medir la existencia y sentido de asociaciones temporales y la formulación de hipótesis etiológicas. Finalmente, hablamos de modelos predictivos para referirnos a construcciones analíticas que se

utilizan con fines de anticipar conocimientos sobre el futuro en base a la historia de la variable o, alternativamente, con el recurso de esta información y la derivada de la proporcionada por la evolución en el pasado de algún indicador o agente relacionado.

Según el carácter probabilístico de la relación postulada diferenciamos entre modelos deterministas y estocásticos.

Denominamos modelos deterministas a aquellas relaciones formales que no incluyen variables aleatorias. En consecuencia, un modelo de esta índole permite una relación entre valores de la variable estudiada con parámetros que permanecen invariantes a lo largo del horizonte de tiempo considerado: tendencias ajustadas por líneas rectas, coeficientes estacionales fijos y ciclos de frecuencia y amplitud constantes. Por el contrario, los modelos estocásticos se representan mediante relaciones analíticas que conectan los valores de la variable estudiada con combinaciones, lineales o no, de parámetros y variables de entre las que al menos una tiene un carácter probabilístico, es decir, ha sido generada por una variable aleatoria de distribución de probabilidad determinada aunque usualmente desconocida. Consecuentemente, la variable en estudio es a su vez una variable aleatoria – al ser combinación de variable(s) aleatoria(s)- sujeta a leyes de distribución de probabilidad con referencia temporal.

En toda serie temporal pueden coexistir al menos cuatro elementos no observables que representan diferentes tipos de movimientos subyacentes: la tendencia, el ciclo, la estacionalidad y el elemento irregular.

Como tendencia nos referimos a la tendencia para expresar los movimientos de tipo secular de carácter relativamente suave que se aprecian al observar la evolución temporal de una variable en el largo plazo. La representación de la tendencia suele venir proporcionada por funciones monótonas de carácter suave.

Hablamos de componente cíclica, cuando queremos expresar que, siempre en la consideración global de una serie de longitud considerable, se aprecian, superpuestos al movimiento general de la tendencia, oscilaciones periódicas de amplitud y frecuencia variables alrededor del nivel medio de la serie, entonces decimos que existen ciclos plurianuales. Este movimiento cíclico es difícil de apreciar excepto en aquellos casos en los que la serie tiene gran

longitud. Así pues, en tanto no lo explicitemos expresamente al hablar de componente tendencial, nos estamos refiriendo a la mezcla de tendencia global de la serie y al posible ciclo o, dicho de otro modo, hablamos del elemento “tendencia-ciclo”.

La estacionalidad refleja la disposición de observaciones diarias, mensuales, trimestrales, etc. nos proporciona la posibilidad de detectar patrones de comportamiento regular y repetido en iguales periodos de tiempo para cada uno de los años: esta componente recibe el calificativo de estacional. La detección, y posteriormente el aislamiento y la eliminación, de la estacionalidad en las series reales es acaso uno de los aspectos más relevantes en el análisis estadístico de las variables con dimensión temporal, tanto por el desarrollo de métodos alternativos para la consecución de dichos objetivos como, por otro lado, por las aplicaciones prácticas que se derivan.

El componente irregular se añade a los componentes arriba citados para completar la descripción cuando los acontecimientos no responden a ningún patrón repetido de manera sistemática e, incluso, a aquellos otros elementos que no pueden detallarse por su falta de relevancia, conocimiento u observabilidad. Cabe pues en este concepto tanto los factores de distribución errática como aquellos otros de aparición inusual pero reconocible.

Normalmente resulta útil dividir la serie temporal en un período de estimación o histórico, en la presente memoria se aplica al periodo de datos que va desde enero de 2008 a diciembre de 2019, y un período de validación, que en este estudio comprende el periodo desde enero a diciembre de 2020.

Se desarrolla un modelo basándose en las observaciones realizadas en el período de estimación (histórico) y, a continuación, se prueba para ver si funciona bien en el período de validación. Al forzar que el modelo realice predicciones para los puntos que ya conoce (los puntos del período de validación), obtendrá una idea de cómo realiza el modelo las predicciones.

En la presente memoria, se ha utilizado el “modelizador experto de series temporales” de SPSS®, que identifica y estima automáticamente el modelo autorregresivo integrado de media móvil (ARIMA) que mejor se ajuste para una o más series de variables dependientes y genera predicciones. Los tipos de modelos ARIMA se enumeran mediante la notación estándar de ARIMA (p,d,q) (P,D,Q), donde p es el orden de autorregresión, d es el orden de la

diferenciación (o la integración) y  $q$  es el orden de media móvil y  $(P,D,Q)$  son sus homólogos estacionales.

Caracterización de los modelos:

- a) Modelos autorregresivos. La representación autorregresiva es la que formula el modelo en función de los valores pasados de la variable  $X$ , más el error aleatorio. El modelo más sencillo en este caso es el “autorregresivo de primer orden”, abreviadamente escrito como AR (1), que tendrá un solo coeficiente autorregresivo.
- b) Modelos de medias móviles. Alternativamente al autorregresivo, el modelo de medias móviles trata de explicar  $X$  como una suma ponderada de todos los errores aleatorios, presentes y pasados. El modelo más simple de entre estos es el modelo de “media móvil de primer orden”.
- c) Modelos integrados (modelos ARIMA). Si la serie no es estacionaria o, dicho de otro modo, si la serie evidencia un componente de tendencia, este puede ser eliminado de la serie sin más que efectuar incrementos sucesivos. Esta operación la denominamos de “diferenciación”. El número de diferenciaciones aplicadas se representa en la formulación de los modelos autorregresivos y de medias móviles como orden de integración. De este modo, una serie con tendencia lineal que haya precisado una diferenciación para convertirse en una serie estacionaria en media, admitirá un modelo que reconocemos como “integrado” de orden uno.
- d) En los modelos que conocemos como ARIMA, la letra  $I$  corresponde al orden de diferenciación o integración (letra  $d$  en la notación ARIMA  $(p,d,q)$ ). Así, un modelo como el que comentábamos de orden uno tendría una notación abreviada como ARIMA  $(p,1,q)$ . Esta misma idea de eliminación de la tendencia por diferenciaciones sucesivas es aplicable a las variaciones temporales en el patrón de la estacionalidad. Si los coeficientes estacionales de una serie siguen una tendencia lineal el modelo no será estacionario. Será preciso eliminar dicha tendencia tomando “ $D$ ” diferencias estacionales, que en este caso para un  $D=1$  se consiguen análogamente a lo realizado para la parte regular.
- e) Variables independientes. Si se especifican variables independientes (predictoras), el modelizador experto selecciona, para su inclusión en

los modelos ARIMA, las que tienen una relación estadísticamente significativa con la serie dependiente. Las variables del modelo se transforman cuando es necesario mediante una diferenciación y/o una raíz cuadrada o una transformación logarítmica natural.

- f) Predicción. Cuando el modelo propuesto y estimado supera satisfactoriamente la etapa de validación, aborados la última etapa: la de predicción de valores futuros de la variable, que es en sí misma uno de los objetivos del análisis de series temporales.

En la presente memoria, se ha utilizado el “modelizador experto de series temporales” de SPSS® que identifica y estima automáticamente el modelo autorregresivo integrado de media móvil (ARIMA) que mejor se ajuste para la variable dependiente y genera predicciones.

Las medidas de la bondad del ajuste del modelo de series temporales son las siguientes:

- R-cuadrado estacionaria. Una medida que compara la parte estacionaria del modelo con un modelo de promedio simple. Esta medida es preferible al R-cuadrado ordinario cuando existe tendencia o patrón estacional. R-cuadrado puede ser negativa con un rango desde menos infinito hasta 1. Los valores negativos significan que el modelo estudiado es peor que el modelo basal. Los valores positivos significan que el modelo estudiado es mejor que el modelo basal.
- R cuadrado. Una estimación de la proporción de la varianza total en la serie que explica el modelo. Esta medida es más útil cuando la serie es estacionaria. R-cuadrado puede ser negativa con un rango desde menos infinito hasta 1. Los valores negativos significan que el modelo estudiado es peor que el modelo basal. Los valores positivos significan que el modelo estudiado es mejor que el modelo basal.
- RMSE. Raíz del error cuadrático promedio. La raíz cuadrada del error cuadrático promedio. Una medida de cuánto se desvía la serie dependiente del nivel pronosticado por el modelo, expresado en las mismas unidades que la serie dependiente.
- MAPE. Error absoluto porcentual promedio. Medida de la desviación de la serie dependiente del nivel pronosticado por el modelo. Es independiente de las unidades utilizadas y se puede utilizar para comparar series con distintas unidades.

- MAE. Error absoluto promedio. Mide la desviación de la serie del nivel pronosticado por el modelo. El MAE se informa en las unidades originales de la serie.
- BIC normalizado. Criterio de información Bayesiano normalizado. Una medida general del ajuste global del modelo que intenta tener en cuenta la complejidad del modelo. Es una medida basada en el error cuadrático promedio que incluye una penalización para el número de parámetros presentes en el modelo y la longitud de la serie. La penalización elimina la ventaja de los modelos con mayor número de parámetros, haciendo que el estadístico sea fácil de comparar entre distintos modelos para la misma serie.
- El estadístico de *Ljung-Box*, proporciona una indicación de si el modelo se ha especificado correctamente. Un valor de significación inferior a 0,05 implicaría que existe una estructura en la serie observada que el modelo no explica.

## **5. RESULTADOS**

---





### 5.1. Cálculo del tamaño de la muestra

Para efectuar este cálculo, como se ha presentado en el apartado de pacientes y métodos, se ha utilizado en el presente estudio una de las múltiples calculadoras disponibles en Internet: la calculadora WinEpi 2.0 de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza (<http://www.winepi.net/f108.php>). Los resultados obtenidos en el cálculo se muestran en la **Figura 11**.

En el presente estudio, se ha considerado FRACASO a una variable combinada que incluye: 1, fracaso microbiológico (fracaso virológico temprano, falta de respuesta viral sostenida, rebrote o recaída); 2, retirada del tratamiento por cualquier causa (abandono, evento adverso o muerte); y, 3, falta de datos de respuesta viral sostenida; el porcentaje de fracasos se calcula como  $\text{FRACASO}(\%) = [\text{FRACASO}(n)] * 100/N$ , siendo n el número de fracasos y N el número total de episodios en el grupo. En consecuencia, se considera  $\text{ÉXITO}(\%) = [100 - \text{FRACASO}(\%)]$ . Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado como proporción observada un resultado de  $\text{ÉXITO}(\%)$  del 48,8%, a partir de los datos obtenidos en los 129 pacientes del grupo control. Esta proporción observada de éxito terapéutico se ha obtenido de una cohorte propia de pacientes tratados entre 2008 y 2015 con una combinación de 180 microgramos/semana de peginterferón alfa-2a (Pegasys®) y ribavirina, en una posología ajustada al peso del paciente. Utilizando la hoja de cálculo Microsoft Excel®, se obtuvo una relación aleatoria sin repetición de 150 episodios, de los cuales se excluyeron 21 pacientes por información incompleta. De este modo, el grupo control del presente estudio incluirá 129 pacientes.

La proporción esperada de  $\text{ÉXITO}$  de tratamiento (75%) se ha obtenido de una fuente bibliográfica: el ensayo clínico ADVANCE en fase III con telaprevir, habiendo descontado un 10% de retiradas de tratamiento por diversas circunstancias (93).

El análisis efectuado con la calculadora WinEpi 2.0 indica que es necesaria una muestra (n) de 19 individuos por cada grupo. Para prever las posibles pérdidas por abandono, falta de información, etc. El tamaño de cada muestra se ha corregido en un 10% ( $R = 0,10$ ), quedando el tamaño de muestra  $[N = n \times (1/1-R)]$ , redondeado a  $[N = 19 \times (1/1-0,10) = 21]$ , 21 pacientes en cada grupo.

**WinEpi Working in Epidemiology**

Sobre WinEpi

- > Tamaño de muestra
- > Método de muestreo
- > Diagnóstico
- > Medidas de enfermedad
- ∨ Estudios observacionales
- > Estadística básica

### Tamaño de muestra: Diferencia entre proporciones

#### Datos disponibles

Introduzca los siguientes datos para determinar si dos proporciones son diferentes:

Nivel de confianza: 95% ↓

Potencia: 80% ↓

Proporción observada (muestra): 48.8 % ↓

Proporción esperada (población): 75 % ↓

Hipótesis alternativa: PA < PB ó PA > PB (unilateral) ↓

Volver Seguir

#### Resultados

Para determinar con un nivel de confianza 95% y una potencia 80% si la proporción 48.8% observada en la muestra es menor que la proporción 75% esperada en la población, o si 75% es mayor que 48.8%, necesitamos tomar una muestra de **19 individuos**.

**Tamaño de muestra por grupo: 19**

Figura 11. Cálculo del tamaño de la muestra mediante la calculadora WinEpi 2.0 de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza. La proporción observada se ha obtenido de una cohorte de 129 pacientes tratados con RBV+INF en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. La proporción esperada se ha obtenido del ensayo clínico ADVANCE con telaprevir (93).

## 5.2. Grupo Control

Con este grupo control no se pretende comparar la eficacia o seguridad de la biterapia INF+RBV frente a los nuevos tratamientos basados en AAD; este objetivo ha sido abordado en los sucesivos ensayos clínicos en fase 3 que han dado lugar a la incorporación en terapéutica de los nuevos tratamientos de la infección por el VHC. En el presente estudio, la inclusión de este grupo control obedece a tres objetivos operativos:

- Calcular el tamaño de la muestra.
- Evaluar la efectividad incremental de los tratamientos con AAD frente a la efectividad de la biterapia con INF+RBV en el contexto de la práctica asistencial.
- Evaluar el coste incremental de los nuevos tratamientos con AAD frente a la biterapia con INF+RBV.

### 5.2.1. Edad (años), sexo y coinfección por el VIH (COIN)

La edad de los 129 pacientes (30% mujeres) incluidos en el estudio presentó una distribución normal de acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p=0,974$ ), con una media de  $46\pm 10$  años (mediana 46 años, RIC [ratio intercuartil] 12 años e intervalo 19-72 años). La distribución de edades se muestra en la **Figura 12**. Un 19% (N=25) de los pacientes estaba coinfectado por el VIH; dos de estos pacientes estaban también coinfectados por el VHB.

Utilizando el programa de estadística SPSS®, se utilizará el análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para evaluar la sensibilidad de la edad (**Figura 13**), una variable continua, frente a la probabilidad de que aparezcan falsos positivos (1- especificidad), para determinar el mejor punto de corte de la variable continua EDAD, en la evaluación de la variable dicotómica “FRACASO”.

El área bajo la curva (AUC) ROC puede interpretarse como la probabilidad de que la variable EDAD clasifique correctamente los episodios de éxito y fracaso. El análisis llevado a cabo con el programa SPSS® presenta un resultado de AUC de 0,601 (IC95% 0,503-0,699,  $p=0,049$ )

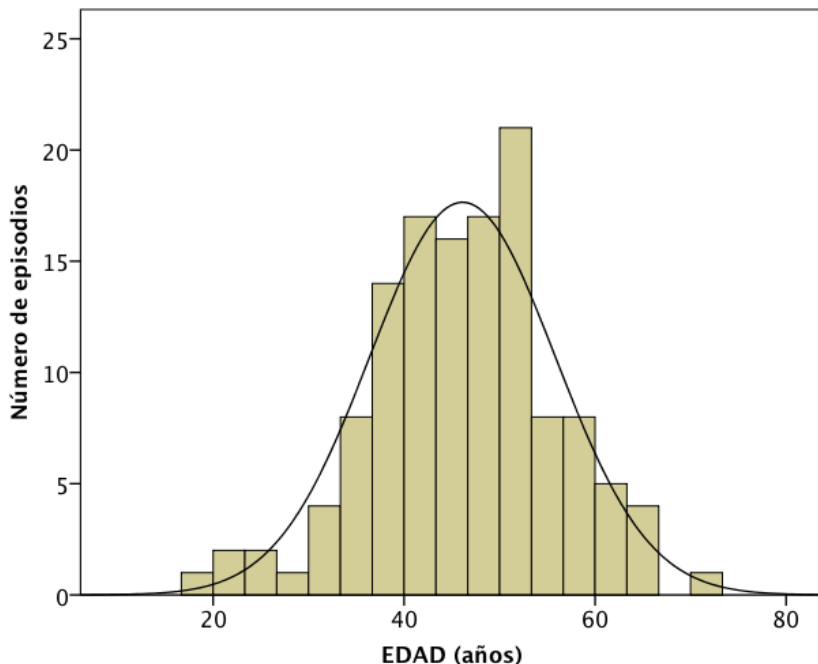


Figura 12. Distribución de edades en el grupo control ( $n=129$ ). En la figura se ha superpuesto la distribución normal. La edad de los 129 pacientes (30% mujeres) incluidos en el estudio presentó una distribución normal de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $p=0,974$ ), con una media de  $46\pm 10$  años (mediana 46 años, RIC 12 años e intervalo 19-72 años).

La selección del punto de corte que maximiza la diferencia entre las fracciones de verdaderos positivos y falsos positivos, como se explicó en el apartado de pacientes y métodos, se lleva a cabo calculando el Índice de Youden. En el grupo control de pacientes tratados con INF+RBV, el valor máximo del índice de Youden ( $YI=0,192$ ) se obtiene para el valor de corte de 45 años.

A partir de esta información, se genera la variable EDAD45 ( $EDAD45=1$ , para  $EDAD>45$  años;  $EDAD45=0$ , para  $EDAD<45$  años). El análisis de  $\chi^2$  entre las variables FRACASO y EDAD45 presenta un resultado significativo ( $\chi^2=4,778$ ,  $p=0,029$ ). La estimación de *Mantel-Haenszel* presenta un resultado de OR significativo ( $OR=2,192$ ,  $IC95\% 1,079-4,451$ ,  $p=0,030$ ).

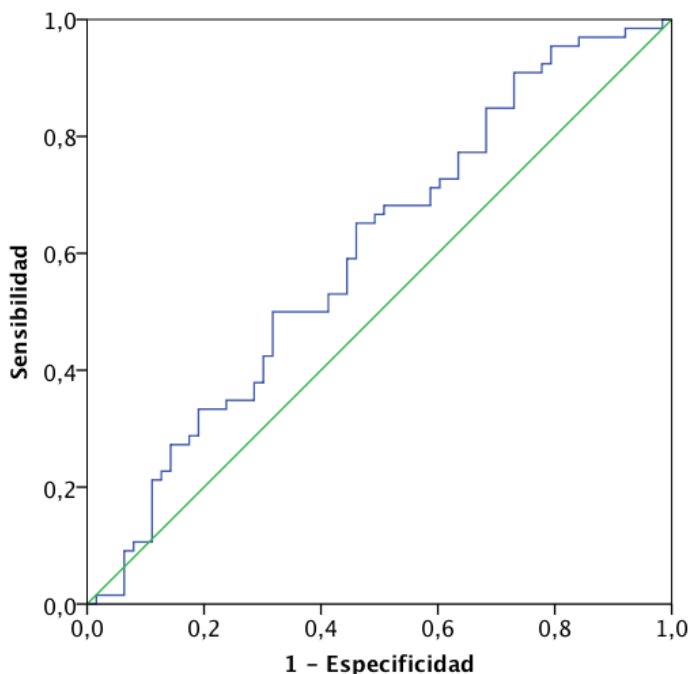


Figura 13. Curva ROC para evaluar la sensibilidad de la variable EDAD frente a la probabilidad de que aparezcan falsos positivos (1- especificidad), para determinar la capacidad discriminativa [AUC de 0,601 (IC95% 0,503-0,699,  $p=0,049$ )] y el mejor punto de corte de la variable EDAD, en la evaluación de la variable dicotómica "FRACASO".

### 5.2.2. Genotipo del VHC

El genotipo del VHC (**Figura 14**) más frecuente en el grupo control fue el 1b, con un 49,6% de los casos ( $n=64$ ), seguido por orden decreciente de frecuencia por los genotipos 1a ( $n=31$ , 24,0%), 3 ( $n=19$ , 14,7%), 4 ( $n=10$ , 7,8%) y 2 ( $n=5$ , 3,9%).

Para evaluar la influencia del genotipo en el fracaso terapéutico en el grupo control, se han codificado variables ficticias (*dummy*) para cada uno de los genotipos.

Con relación al genotipo del VHC, la distribución de los episodios de fracaso terapéutico se muestra en la **Tabla 8**. El test de  $\chi^2$  presentó un valor de 16,1

( $p=0,003$ ). El test de la V de *Cramer* muestra una moderada asociación (V de *Cramer*= 0,354,  $p= 0,003$ ) entre el genotipo y el fracaso terapéutico. La V de *Cramer* es una medida de asociación entre dos variables nominales. La V de *Cramer* está normalizada y oscila entre 0 y 1 (valores cercanos a 0 indican no asociación y los próximos a 1 fuerte asociación) (145).

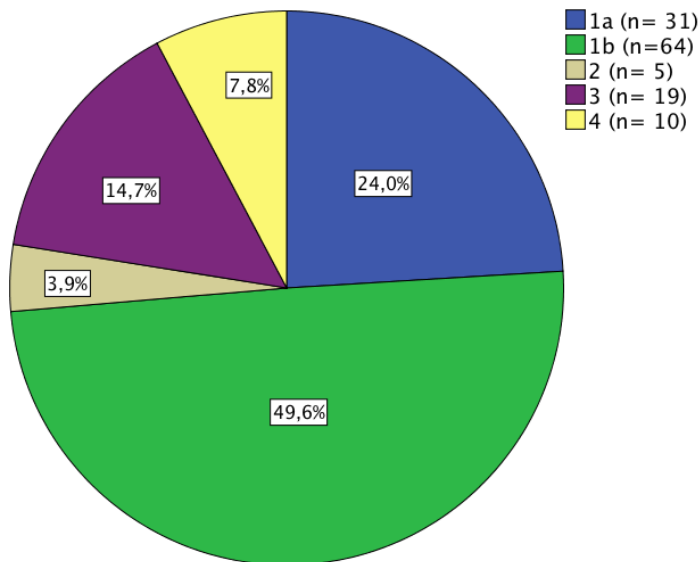


Figura 14. Distribución de genotipos del VHC en el grupo control de pacientes tratados con biterapia INF+RBV.

En particular, aunque el tamaño de muestra analizado en algunos genotipos es pequeño, destaca el elevado porcentaje de fracasos (71%,  $N=22$ ) en los pacientes con genotipo 1a, y el bajo porcentaje de fracasos (16%,  $N= 3$ ) en los episodios con genotipo 3.

El análisis de  $X^2$  presentó un resultado significativo para la relación entre la variable FRACASO y la variable ficticia GEN3DUMMY (genotipo 3) ( $X^2= 11,158$ ,  $p= 0,001$ ), con una estimación de *Mantel-Haenszel* que presenta un resultado de OR significativo (OR= 0,140, IC95% 0,039-0,508,  $p= 0,003$ ). Asimismo, se obtuvo un resultado significativo, aunque en sentido biomédico inverso, para la relación entre la variable FRACASO y la variable GEN1aDUMMY (genotipo

1a) ( $X^2= 6,406$ ,  $p= 0,011$ ), con una estimación de *Mantel-Haenszel* que presenta un resultado de OR significativo (OR= 3,000, IC95% 1,255-7,173,  $p= 0,014$ ). El resto de genotipos no mostraron relación significativa.

**Tabla 8. Distribución de los episodios de fracaso terapéutico en relación al genotipo del VHC. El test de  $X^2$  presentó un valor de 16,1 ( $p=0,003$ ). El test de la V de *Cramer* muestra una moderada asociación (V de *Cramer*= 0,354,  $p= 0,003$ ) entre el genotipo y el fracaso terapéutico.**

Variable			GENOTIPO					Total	
			1a	1b	2	3	4		
FRACASO	NO	N	9	33	2	16	3	63	
		%	29	51	40	84	30	49	
	SI	N	22	31	3	3	7	66	
		%	71	48	60	16	70	51	
Total			N	31	64	5	19	10	129
			%	100	100	100	100	100	100

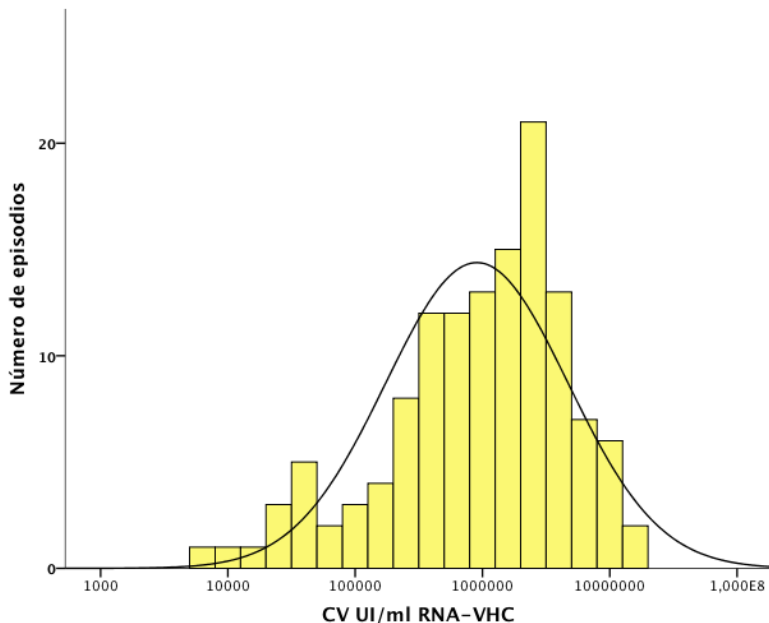
### 5.2.3. Carga viral basal (CV<sub>basal</sub> UI/ml ARN-VHC)

La distribución de valores de carga viral basal (UI/ml ARN-VHC) en los episodios incluidos en el grupo control no se ajusta a la distribución normal de acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p< 0,001$ ); la mediana muestra un valor de 1.163.519 UI/ml ARN-VHC (RIC 2.340.026 UI/ml ARN-VHC e intervalo 6.657- 18.285.667 UI/ml ARN-VHC). La distribución de valores de carga viral basal se muestra en la **Figura 15**.

Utilizando el programa de estadística SPSS®, se utilizará el análisis de la curva ROC para evaluar la sensibilidad de la carga viral basal (CV<sup>basal</sup>) del VHC (**Figura 16**), una variable continua, frente a la probabilidad de que aparezcan falsos positivos (1- especificidad), para determinar el mejor punto de corte de la variable continua (CV<sup>basal</sup>), en la evaluación de la variable dicotómica “FRACASO”.

La separación entre los grupos de FRACASO=SI y FRACASO=NO representa la capacidad discriminadora de la CV<sup>basal</sup> para clasificar apropiadamente éxitos y fracasos. El análisis llevado a cabo con el programa SPSS® presenta un resultado de AUC de 0,589 (IC95% 0,489-0,689,  $p= 0,081$ ). El valor máximo

del índice de *Youden* ( $YI= 0,245$ ) se obtiene para el valor de corte de 426.919 UI/ml ARN-VHC; por aproximación, utilizaremos el punto de corte 425.000 UI/ml ARN-VHC.



*Figura 15. Distribución de la CV<sub>basal</sub> (UI/ml ARNVHC) en los pacientes del grupo control (n= 129). En la figura se ha superpuesto la distribución normal. La distribución de valores de carga viral basal (UI/ml ARN-VHC) en los episodios incluidos en el grupo control no se ajusta a la distribución normal, de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0,001$ ), con una mediana de 1.163.519 UI/ml ARN-VHC (RIC 2.340.026 UI/ml ARN-VHC e intervalo 6.657- 18.285.667 UI/ml ARN-VHC). Para facilitar la inspección de la figura, se ha utilizado una escala logarítmica en el eje de abscisas.*

A partir de esta información, se genera la variable CV425 (CV425=1, para CV<sub>basal</sub> >425.000 UI/mlARN-VHC; CV<sub>basal</sub> <425.000 UI/ml ARN-VHC). El análisis de  $\chi^2$  entre las variables FRACASO y CV425 CV425 presenta un resultado significativo ( $\chi^2= 9,811$ ,  $p= 0,002$ ). La estimación de *Mantel-Haenszel* presenta un resultado de OR significativo (OR= 3,684, IC95% 1,589-8,544,  $p= 0,002$ ).



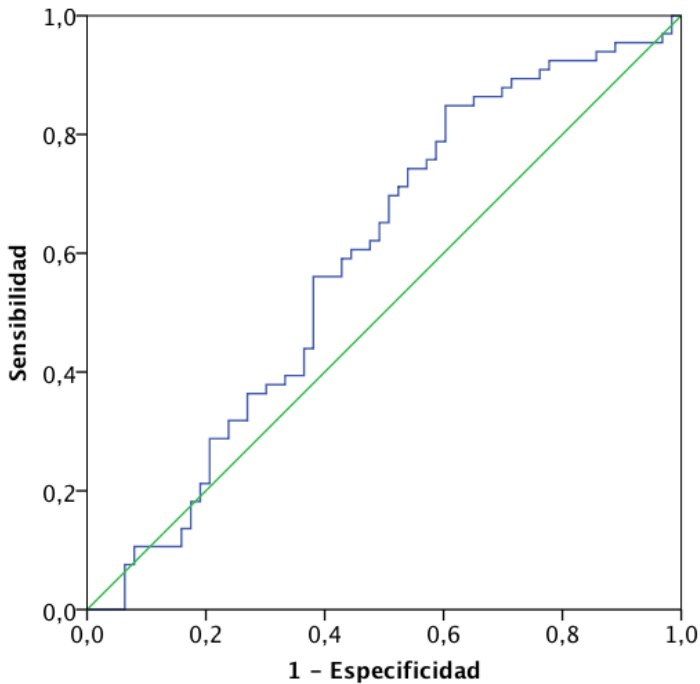


Figura 16. Curva ROC para evaluar la sensibilidad de la variable CV<sup>basal</sup> frente a la probabilidad de que aparezcan falsos positivos (1- especificidad), para determinar la capacidad discriminatoria [AUC de 0,589 (IC95% 0,489-0,689,  $p= 0,081$ )] y el mejor punto de corte de la variable CV<sup>basal</sup>, en la evaluación de la variable dicotómica "FRACASO".

#### 5.2.4. Fracaso al tratamiento en el grupo control

En el grupo de 129 pacientes seleccionados, se observó un fracaso del tratamiento en el 51,2% (N=66) (IC95% 42,5-59,9%) de los pacientes del grupo control. En la **Tabla 9** se presenta la frecuencia de distribución de causas de fracaso terapéutico en el grupo de pacientes tratados con biterapia INF+RBV. La retirada del tratamiento por aparición de efectos adversos se registró en 12 pacientes, un 18% de los fracasos; el fracaso microbiológico, por fracaso temprano en la respuesta virológica, por falta de RVS o por recaída, se detectó en 49 pacientes, un 74% de los fracasos; y, en 5 pacientes,

un 8% de los fracasos, se constató incumplimiento terapéutico o abandono voluntario del tratamiento de forma temprana.

**Tabla 9. Distribución de episodios, por causas de fracaso terapéutico a la biterapia antiviral (INF+RBV) en el grupo control de pacientes**

Motivo del fracaso terapéutico	N	(%)
Abandono voluntario del tratamiento	5	8%
Retirada por efecto adverso	12	18%
<i>Intolerancia INF</i>	4	33%
<i>Alteraciones psiquiátricas</i>	2	17%
<i>Alteraciones dermatológicas</i>	2	17%
<i>Procesos infecciosos</i>	3	25%
<i>Anemia</i>	1	8%
Fracaso microbiológico	49	74%
<i>Fracaso virológico</i>	28	57%
<i>Recaída</i>	21	43%
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>	<b>100%</b>

INF: interferón pegilado, RBV: ribavirina

### 5.2.5. Modelo de regresión logística

Se ha analizado, mediante el método de regresión logística por pasos “atrás” (*backward*), la influencia sobre la probabilidad de fracaso de la biterapia INF+RBV en el grupo control de aquellas variables que han mostrado significación en el análisis  $X^2$ . Así, la coinfección por el VIH (COIN); la edad (EDAD45, mayores y menores de 45 años); la carga viral basal del VHC (CV425, mayor o menor de 425.000 UI/ml ARN-VHC); y, el genotipo del VHC (GEN3DUMMY y GEN1aDUMMY). Las variables seleccionadas en el modelo de regresión logística han sido (**Tabla 10**): la EDAD45, la CV425, el GEN3DUMMY y la constante del modelo.

**Tabla 10. Análisis mediante regresión logística de la influencia sobre la probabilidad de fracaso de la biterapia INF+RBV en el grupo control de las variables: EDAD45, CV425 y GEN3DUMMY**

Variables	B	E.T.	Wald	gl	p	OR [Exp (B)]	I.C. 95% para OR [Exp (B)]	
							Inferior	Superior
EDAD45(1)	0,688	0,392	3,081	1	0,079	1,991	0,923	4,293
CV425(1)	1,305	0,451	8,366	1	0,004	3,687	1,523	8,928
Gen3DUMMY(1)	-2,024	0,680	8,858	1	0,003	0,132	0,035	0,501
Constante	-1,047	0,443	5,580	1	0,018	0,351		

B= parámetro estimado, ET = su error estándar; gl= grados de libertad, p= significación estadística con la prueba de Wald, que es un estadístico que sigue una ley Chi cuadrado, OR= odds ratio e IC= intervalo de confianza. EDAD45= variable *dummy* que identifica mayores (EDAD45= 1) y menores (EDAD45= 0) de 45 años, CV425= variable *dummy* que identifica carga viral basal mayor (CV425 =1) y menor (CV425 =0) de 425.000 UI/ml ARN-VHC, Gen2DUMMY= variable *dummy* que identifica pacientes con infección por VHC genotipo 3 (Gen2DUMMY= 1) o por cualquier otro genotipo (Gen2DUMMY= 0)

El estadístico relacionado con la verosimilitud del modelo -2LL dio un resultado de 153,6. En cuanto a la bondad del ajuste, el estadístico de *Hosmer-Lemeshow*= 2,763 (p= 0,598) indica un buen ajuste. La tabla de clasificación de los casos alcanza un 71,3% de casos correctamente clasificados con el modelo de regresión logística que incluye las variables EDAD45, CV425, GEN3DUMMY y la constante  $\alpha$  del modelo (**Tabla 11**).

**Tabla 11. Clasificación de los casos de fracaso en el modelo de regresión logística: EDAD45, CV425, GEN3DUMMY**

Observado		Pronosticado		
		FRACASO		Porcentaje correcto
		0	1	
FRACASO	0	37	26	58,7
	1	11	55	83,3
Porcentaje global				71,3

### 5.2.6. Análisis de costes

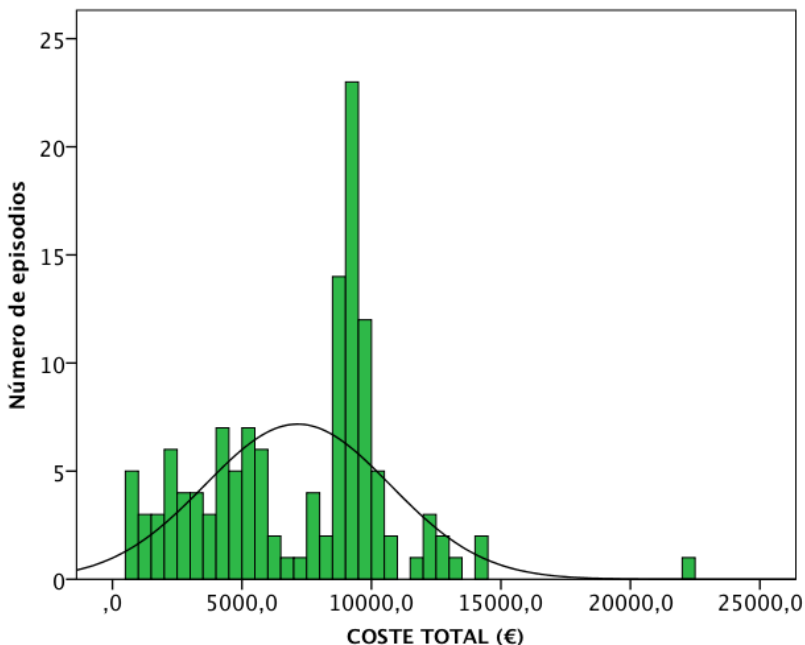
El análisis de costes del tratamiento con INF+RBV en el grupo control, se resume en la **Tabla 12**. De acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*, solamente el coste del tratamiento con RBV presentó una distribución

ajustada a la normalidad ( $p=0,088$ ), a diferencia de lo que sucede con el coste de tratamiento con INF ( $p= 0,001$ ) y con el coste total ( $p=0,002$ ). La distribución de valores del Coste Total (€) se presenta en la **Figura 17**.

**Tabla 12. Costes del tratamiento con INF+RBV en el grupo control**

Estadístico	Coste INF (€)	Coste RBV (€)	Coste Total (€)
Mediana	7.392	1.167	8.557
RIC	4.247	799	4.995
Mínimo	479	29	508
Máximo	19.502	2.570	22.051
Suma	78.810	134.099	922.108

INF= interferón pegilado; RBV= ribavirina.



*Figura 17. Distribución del Coste Total (€) en los pacientes del grupo control (n= 129). En la figura se ha superpuesto la distribución normal. La distribución de valores del Coste Total (€) en los episodios incluidos en el grupo control no se ajusta a la distribución normal, de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $p< 0,001$ ), con una mediana de 8.557 € (RIC 4.995 € e intervalo 508- 22.051 €).*

5.2.7. Análisis de coste marginal/efectividad respecto a la alternativa de no-tratamiento con la biterapia (INF+RBV).

La **Figura 18** muestra la distribución de las 1.000 muestras del ratio CE obtenidas por *bootstrapping*. Como ejemplo de la metodología utilizada en la presente memoria, se presentará el cálculo coste-efectividad (marginal) en el grupo control de biterapia. Algunas de las figuras siguientes no serán repetidas en el texto al objeto de una lectura más ágil y de una contención en la extensión del texto.

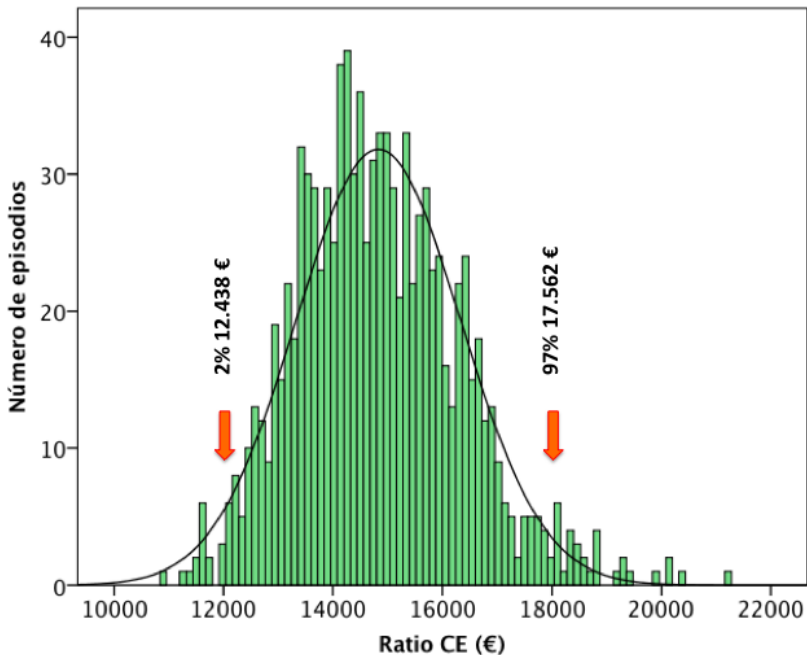


Figura 18. Distribución de las 1.000 muestras del ratio CE obtenidas por *bootstrapping* en el grupo control. Se han superpuesto el LI IC95% (12.438 €) y el LS IC95% (17.562 €).

Para el conjunto del grupo control completo, se ha utilizado el método simple de percentiles corregido por sesgo (133) para definir el IC95% del ratio CE, siguiendo los siguientes pasos:

1. Por debajo del caso base ratio  $CE = \text{Coste medio } (\text{€}) / p(\text{éxito})$  se encuentran 478 de las 1.000 muestras obtenidas por *bootstrapping*, lo que permite calcular la constante de corrección de sesgo:

$$Z_0 = \Phi^{-1}(p_{\text{éxito}}) = \Phi^{-1}(0,478) = -0,055$$

2. Se utiliza esta constante de corrección de sesgo  $Z_0$  para seleccionar los percentiles que definirán los límites del intervalo de confianza deseado, de modo que:

- a. el límite inferior del intervalo de confianza (LI IC95%) corregido por sesgo será el valor de la estimación *bootstrapping* que se sitúa en el percentil calculado del siguiente modo:

$$\Phi[Z_{\alpha/2} + 2 \cdot Z_0] \cdot 100 = \Phi[-1,96 + 2 \cdot (-0,055)] \cdot 100 = 1,92\% \cong 2\%$$

(LI IC95% = puesto 20; ratio CE = 12.438 €)

- b. el límite superior del intervalo de confianza (LS IC95%) corregido por sesgo será el valor de la estimación *bootstrapping* que se sitúa en el percentil calculado del siguiente modo:

$$\Phi[Z_{1-\alpha/2} + 2 \cdot Z_0] \cdot 100 = \Phi[1,96 + 2 \cdot (-0,055)] \cdot 100 = 96,78\% \cong 97\%$$

(LS IC95% = puesto 970; ratio CE = 17.562 €)

Así pues, el ratio coste-efectividad marginal [(Media coste total(€))/p(éxito)] es de 14.637 € (IC95% 12.438-17.562 €). En la **Figura 19** se presenta en el plano coste-efectividad la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas mediante *bootstrapping*.

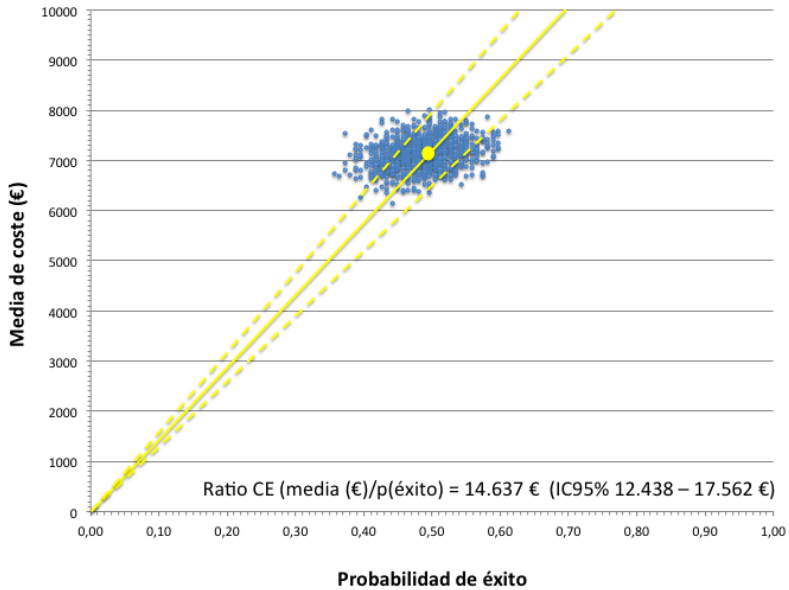


Figura 19. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por *bootstrapping*. Se han superpuesto la línea amarilla continua que representa el caso base (14.637 €) y las líneas amarillas de puntos que representan el LI y el LS del IC95% (IC95% 12.438–17.562 €).

A partir de las variables seleccionadas en el análisis de regresión logística, se efectúa un análisis por subgrupos del ratio CE. La primera de las variables analizadas es EDAD45 (mayores y menores de 45 años). Para los subgrupos de EDAD45 (mayor y menor de 45 años) no ha sido necesario utilizar el método simple de percentiles corregido por sesgo (133) para definir el IC95% del ratio CE, ya que el caso base se encuentra muy próximo a la serie número 500 de las 1.000 obtenidas por *bootstrapping*. En la **Figura 20** se presenta el ratio CE y el correspondiente IC95% de cada grupo de edad.

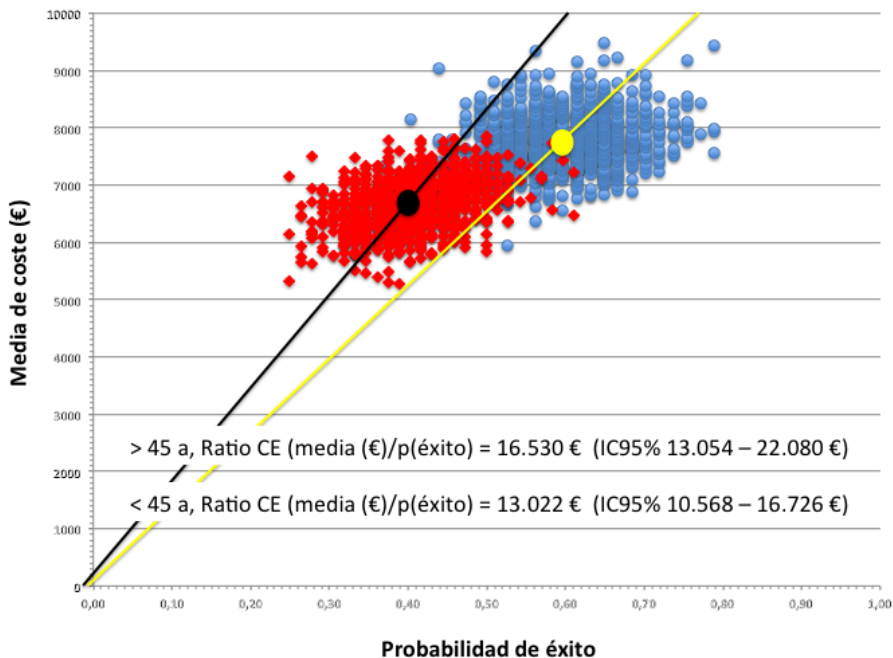


Figura 20. Representación gráfica de las nubes de puntos que representan las 1.000 muestras obtenidas por *bootstrapping* en los mayores de 45 años (rombos rojos) y menores de 45 años (círculos azules). Se han superpuesto el círculo negro y la línea negra que representan el caso base de los pacientes mayores de 45 años, con un valor de 16.530 € (IC95% 13.054-22.080€); y también el círculo amarillo y la línea amarilla que representan el caso base de los pacientes menores de 45 años, con un valor de 13.022 € (IC95% 10.568-16.726€).

La **Figura 21** representa en dos diagramas de barras superpuestos las distribuciones de las 1.000 muestras del ratio coste-efectividad marginal obtenidas por *bootstrapping* en el grupo de pacientes menores de 45 años (barras de color rojo), con un valor de 13.022 € (IC95% 10.568-16.726€), y las 1.000 muestras del ratio CE obtenidas por *bootstrapping* en el grupo de pacientes mayores de 45 años, con un valor de 16.530 € (IC95% 13.054-22.080€).



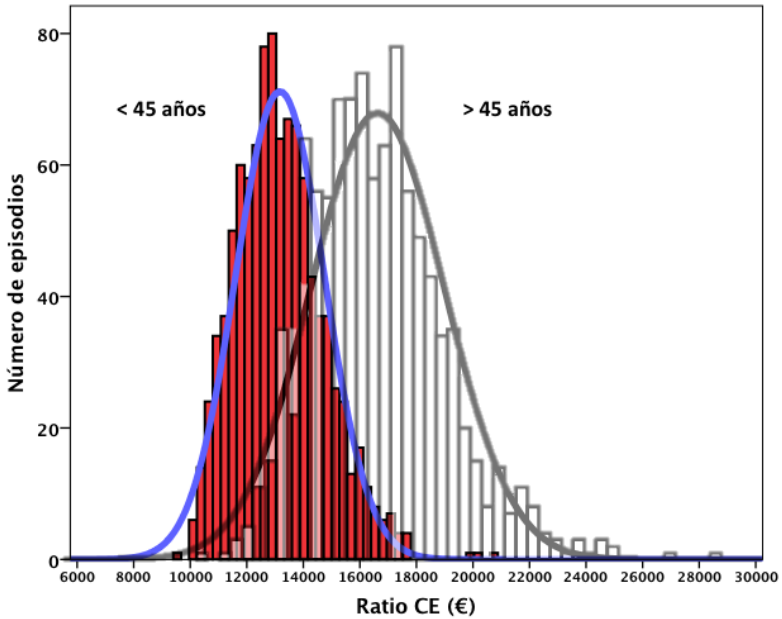


Figura 21. Distribución de las 1.000 muestras del ratio coste-efectividad marginal obtenidas por bootstrapping en el grupo de pacientes menores de 45 años (barras de color rojo), con un valor de 13.022 € (IC95% 10.568-16.726€), y las 1.000 muestras del ratio CE obtenidas por bootstrapping en el grupo de pacientes mayores de 45 años (barras de color blanco), con un valor de 16.530 € (IC95% 13.054-22.080€).

En relación a la variable CV425, carga viral basal superior o inferior a 425.000 UI/ml ARN-VHC también se ha utilizado el método simple de percentiles corregido por sesgo (133) para definir el IC95% del ratio CE. En el subgrupo de CV425 < 425.000 UI/ml ARN-VHC el caso base presenta un valor de 10.308 € y el IC95% se encuentra entre 8.552 y 13.080 €; en el subgrupo de CV425 > 425.000 UI/ml ARN-VHC el caso base presenta un valor de 17.484 € y el IC95% se encuentra entre 14.052 y 23.027 €. En la **Figura 22** se presenta el ratio CE y el correspondiente IC95% de cada grupo de CV425.

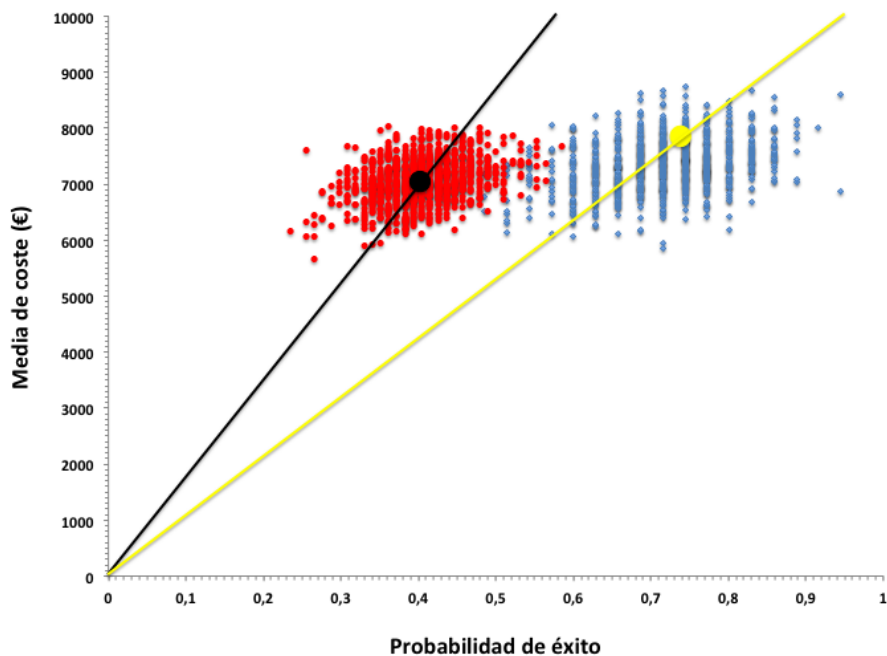


Figura 22. Representación de las nubes de puntos que representan las 1.000 muestras obtenidas por bootstrapping en los pacientes con carga viral basal superior a 425.000 UI/ml ARN-VHC (rombos rojos) e inferiores a 425.000 UI/ml ARN-VHC (círculos azules). Se han superpuesto el círculo negro y la línea negra que representan el caso base de los pacientes con carga viral basal superior a 425.000 UI/ml ARN-VHC, con un valor de 17.484 € (IC95% 14.052-23.027€); y también el círculo amarillo y la línea amarilla que representan el caso base de los pacientes con carga viral basal inferior a 425.000 UI/ml ARN-VHC, con un valor de 10.308 € (IC95% 8.552-13.080€).

En relación a la variable Gen3DUMMY, pacientes infectados o no por el genotipo 3 del VHC se ha utilizado el método simple de percentiles corregido por sesgo (133) para definir el IC95% del ratio CE. En la **Figura 23** se presentan en el plano coste-efectividad las nubes de valores de los dos subgrupos de pacientes. En los pacientes con genotipo 3 el caso base presenta un valor de 6.697 € y el IC95% se encuentra entre 5.602 y 8.504 €; sin embargo, en los pacientes con otros genotipos el caso base presenta un valor de 17.340 € y el IC95% se encuentra entre 13.731 y 22.214 €. En la **Figura 24** se presenta el ratio coste-efectividad marginal y el correspondiente IC95% de cada grupo de Gen3DUMMY.

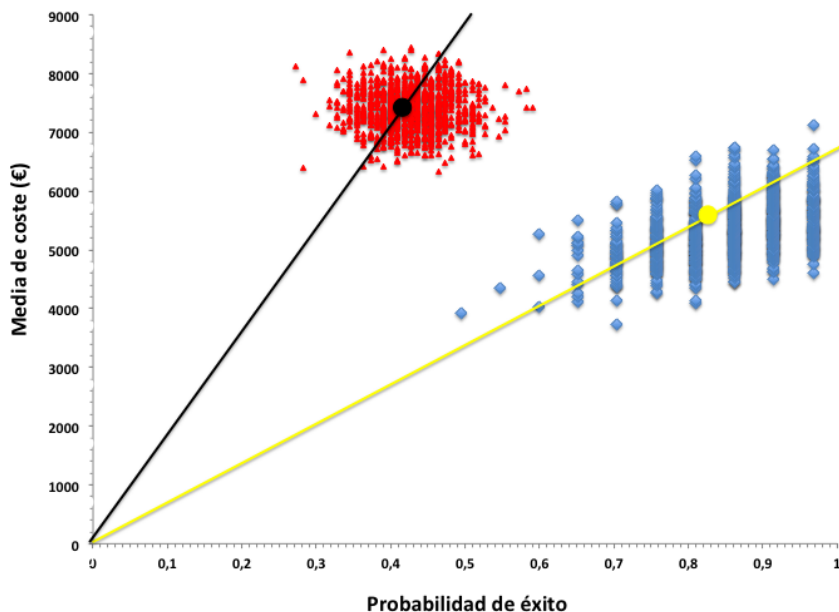


Figura 23. Representación en el plano coste-efectividad de las nubes de puntos que representan las 1.000 muestras obtenidas por bootstrapping en los pacientes infectados por un genotipo distinto al 3 del VHC (círculos rojos), Gen3DUMMY= NO, o por el genotipo 3 del virus (rombos azules), Gen3DUMMY= SI. Se han superpuesto el círculo negro y la línea negra que representan el caso base de los pacientes Gen3DUMMY= NO, con un valor del ratio CE de 17.340 € (IC95% 13.731-22.214€); y también el círculo amarillo y la línea amarilla que representan el caso base de los pacientes con Gen3DUMMY= SI, con un valor del ratio CE de 6.697 € (IC95% 5.602-8.504 €).

En la **Tabla 13** se presenta un resumen de los valores del ratio coste-efectividad marginal [Media coste (€)/p(éxito)] en el grupo control (Total) y en los diferentes subgrupos de pacientes definidos por las variables que mostraron, en el análisis de regresión logística, influencia significativa sobre el éxito de la biterapia con INF+RBV. Los puntos de corte de cada variable se definieron en el análisis de las correspondientes curvas ROC.

**Tabla 13. Resumen de valores del ratio CE = Media coste (€) / p(éxito) en el grupo control (Total) y en los diferentes subgrupos de pacientes definidos por las variables que mostraron, en el análisis de regresión logística, influencia significativa sobre el éxito de la biterapia con INF+RBV**

Subgrupo	N	Ratio CE (€) caso base	Ratio CE (€) LI IC95%	Ratio CE (€) LS IC95%
Total	129	14.637	12.438	17.562
EDAD 45 < 45 años	57	13.022	10.568	16.726
EDAD 45 > 45 años	72	16.530	13.054	22.080
CV425 < 425.000 UI/ml ARN-VHC	35	10.308	8.552	13.080
CV425 > 425.000 UI/ml ARN-VHC	94	17.484	14.052	23.027
Gen3DUMMY= SI	20	6.697	5.602	8.504
Gen3DUMMY= NO	109	17.340	13.731	22.214

Los puntos de corte de cada variable se definieron en el análisis de las correspondientes curvas ROC.

N= número de episodios, ratio CE= ratio coste-efectividad, LI= límite inferior, LS= límite superior, IC= intervalo de confianza. EDAD45= variable *dummy* que identifica mayores (EDAD45= 1) y menores (EDAD45= 0) de 45 años, CV425= variable *dummy* que identifica carga viral basal mayor (CV425 =1) y menor (CV425 =0) de 425.000 UI/ml ARN-VHC, Gen3DUMMY= variable *dummy* que identifica pacientes con infección por VHC genotipo 3 (Gen3DUMMY= 1) o por cualquier otro genotipo (Gen3DUMMY= 0).

### 5.3. Pacientes tratados con AAD

#### 5.3.1. Características de los pacientes

Del conjunto de pacientes candidatos a entrar en el estudio, 41 fueron excluidos por los motivos de exclusión presentados anteriormente. Para el análisis por intención de tratar (ITT), se han incluido en el presente estudio 1.323 episodios correspondientes a 1.246 pacientes (43% mujeres) tratados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Así, durante el periodo analizado, 1.172 pacientes recibieron un único episodio de tratamiento; 71 pacientes recibieron dos tratamientos en 2 episodios diferentes, uno de los pacientes de este subgrupo recibió dos episodios por haber presentado, en distintos momentos, infección por diferente genotipo del VHC (genotipos 2 y 5); además, como rescate de tratamientos antivirales previos, 3 pacientes recibieron tratamiento en un total de 3 episodios diferentes.

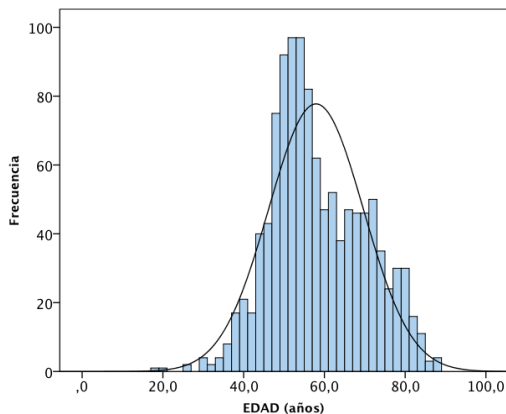
De los 1.323 episodios seleccionados, incluidos en el análisis ITT, se perdieron durante el estudio un total de 63 casos (4,9%)(**Tabla 14**). Para el análisis ITT fueron considerados FRACASO al tratamiento antiviral.

**Tabla 14. Número y porcentaje de casos perdidos durante el estudio, distribuidos en función de las causas que provocaron la pérdida. Para el análisis ITT fueron considerados FRACASO al tratamiento antiviral**

CAUSA DE PÉRDIDA DURANTE EL ESTUDIO	N	%
Abandono del tratamiento	17	1,3
Evento adverso que provoca retirada del tratamiento	24	1,8
<i>Exitus</i> antes de poder registrar la RVS	8	0,6
No pudieron conseguirse datos de RVS	9	0,7
Traslado (trasplante, cambio hospital, centro rehabilitación...)	5	0,4
Total de pérdidas	63	4,8
Total de episodios	1.323	100,0

RVS= respuesta viral sostenida, N= número de casos.

En la **Figura 24** se presenta la distribución de edad en años de los pacientes. En conjunto, la mediana de edad fue de 56 años (RIC 17 años, intervalo 18-88 años). El nivel de significación ( $p < 0,001$ ) en el análisis de *Kolmogorov-Smirnov* muestra que la distribución de edades en el conjunto de pacientes incluidos en el estudio no se ajusta a la normalidad. La edad mediana de las mujeres fue de 62 años (RIC 20 años, intervalo 18-87 años), la edad mediana de los hombres fue de 54 años (RIC 22 años, intervalo 19-88 años); en el test no paramétrico de la U de *Mann Whitney* para muestras independientes, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).



*Figura 24. Distribución (frecuencia) de edades de los pacientes seleccionados en el estudio observacional. Se incluyen 1.246 pacientes en el estudio ( $58 \pm 12$  años) entre 18 y 88 años de edad. En el histograma de distribución se ha superpuesto la curva de distribución normal.*

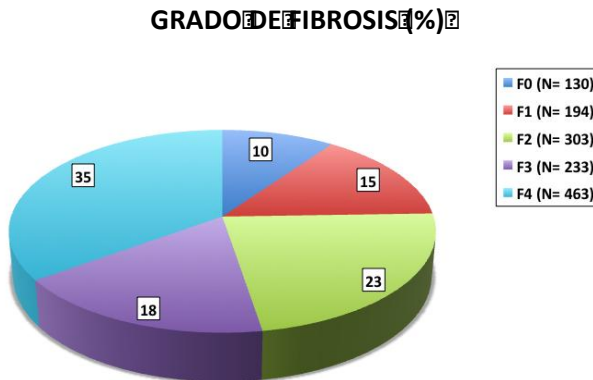
El grado de fibrosis al inicio de tratamiento se ha evidenciado por diferentes métodos; mayoritariamente, en un 85,9% de los episodios (N= 1136) mediante Fibroscan®; pero también, mediante biopsia en un 9,3% (N= 123) de los episodios; o, por evidencias clínicas de cirrosis en un 4,8% (N= 64). En conjunto (**Tabla 15, Figura 25**), el grado de fibrosis 4 se presentó en el 35,0% (N= 463) de los episodios; el grado 3, en el 17,6% (N= 233); el grado 2, en el 22,9% (N= 303); el grado 1, en el 14,7% (N= 194); y, el grado 0, en el 9,8% (N= 130) de los episodios.

En total, se diagnosticó cirrosis en 462 episodios (34,9%) del total de pacientes incluidos en el estudio; en 459 casos se valoró un grado de fibrosis 4 y en 3 casos un grado de fibrosis 3.

**Tabla 15. Distribución, en función del grado de fibrosis, de los 1.323 episodios**

Grado de fibrosis	N	%	KPa (X)	KPa (SD)	IQR (X)	Tasa de éxito (%)	Cirrosis (N)
F0	130	10	4,6	0,9	5,0	98,0	0
F1	194	15	5,7	1,0	5,8	99,8	0
F2	303	23	8,1	0,9	5,5	94,9	0
F3	233	18	10,6	1,3	5,6	95,6	3
F4	463	34	24,4	12,2	11,6	95,1	459
TOTAL	1.323	100	13,2	10,7	7,6	96,2	462

Los valores de kPa corresponden a los episodios valorados con FibrosScan®. El sistema registra las mediciones dando como resultado la mediana de dichas mediciones en kilopascales (KPa). Igualmente facilita el rango intercuartílico (IQR) de estas mediciones y la tasa de éxito, expresada como el porcentaje de mediciones válidas entre el total de mediciones realizadas. X, media; SD, desviación estándar; LI, límite inferior; LS, límite superior; IC95%, intervalo de confianza del 95%; kPa, kilopascales; IQR, intervalo intercuartil. Los valores del FibrosScan® se relacionan con los grados de fibrosis de la siguiente manera: menor de 7,6 KPa, grado de fibrosis F0-F1; 7,7-9,4 KPa, grado de fibrosis F2; 9,5-14,0 KPa, grado de fibrosis F3; superior a 14 KPa, grado de fibrosis F4.



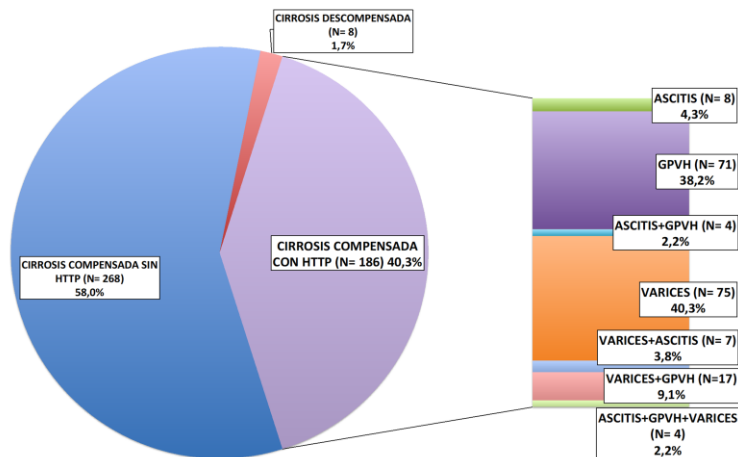
*Figura 25. Distribución porcentual del grado de fibrosis (F0-F4) en los episodios seleccionados en el estudio observacional (N= 1.323).*

Entre los episodios que presentaron cirrosis (N= 462), un 1,7% (N= 8) mostró una cirrosis descompensada, un 58,0% (N= 268) presentó una cirrosis

compensada sin hipertensión portal y un 40,3% (N= 186) una cirrosis compensada con hipertensión portal clínicamente significativa. En esta última circunstancia clínica, se evidenciaron varices esofágicas en el 55,4% (N= 103) de los casos, un gradiente de presión venosa hepática (GPVH>10) superior a 10 mm de mercurio o rigidez hepática mayor de 20 kPa en el 51,6% (N= 96) de los casos y ascitis en el 12,4% (N= 23) de los casos (**Figura 26**). Evidentemente, en algunos casos coexisten más de una de estas circunstancias: en 17 casos se presentaron varices esofágicas y un GPVH>10; en 7 casos varices esofágicas y ascitis; en 4 casos GPVH>10 y ascitis; y, en 4 casos las tres circunstancias simultáneamente: GPVH>10, varices esofágicas y ascitis.

Entre los episodios cirróticos (N= 462), la mediana de puntuación R en la escala MELD fue de 6 (RIC 2, intervalo 6-20). Un 91,0% (N= 420) presentó un valor R MELD  $\leq$  9; un 8,8% (N= 41) presentó un valor R MELD 10-19; y, un 0,2% (N= 1) presentó un valor R MELD 20-29, debido a la presencia de insuficiencia renal.

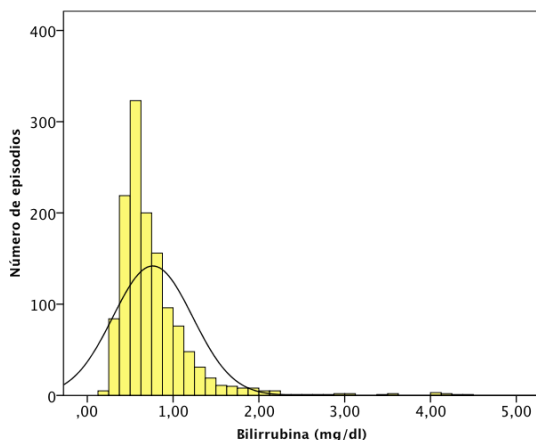
### PACIENTES CON CIRROSIS (N= 462)



*Figura 26. Distribución de los episodios de cirrosis en función de sus características clínicas. En la columna de la derecha se detallan las frecuencias de presentación de las circunstancias clínicas en los episodios de cirrosis compensada con hipertensión portal clínicamente significativa.*



En el conjunto de la población incluida en el estudio, la distribución de los valores de bilirrubina total en suero (mg/dl) se muestra en la **Figura 27**. En conjunto, la mediana de bilirrubina total en suero (mg/dl) fue de 0,64 mg/dl (RIC 0,39 mg/dl, intervalo 0,20-4,40 mg/dl). De acuerdo a los resultados de la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* la distribución no se ajusta a la normalidad ( $p < 0,001$ ).

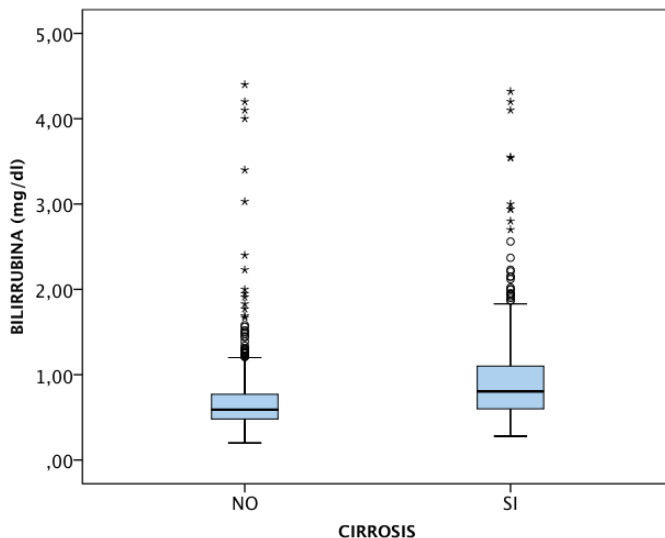


*Figura 27. Distribución de valores de bilirrubina total en suero (mg/dl). En el histograma de distribución de frecuencias se ha superpuesto el trazado de distribución normal.*

En la **Figura 28** se muestra la distribución comparada, mediante diagrama de cajas (*box-plot*), de los valores de bilirrubina sérica (mg/dl). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de bilirrubina fue de 0,59 mg/dl (RIC 0,29 mg/dl, intervalo 0,20-4,40 mg/dl). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de bilirrubina fue de 0,81 mg/dl (RIC 0,50 mg/dl, intervalo 0,28-4,32 mg/dl). En ambos grupos de pacientes, con y sin cirrosis, la distribución de valores de bilirrubina no se ajustó a la normalidad, de acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p < 0,001$ ). La diferencia en la distribución de los valores de bilirrubina sérica fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre pacientes con y sin cirrosis, de acuerdo a la prueba de la U de *Mann-Whitney*.

Los valores de bilirrubina total en suero (mg/dl) pueden recodificarse, para valorar su significación clínica, asignando al mismo tiempo una puntuación a cada intervalo de valores. En el 98% de todos los episodios (N= 1.297) el valor de bilirrubina total en suero fue inferior a 2,00 mg/dl (1 punto en la escala

*Child-Pugh*); en el 1,1% (N= 15), el valor se encontraba entre 2,00 y 3,00 mg/dl (2 puntos en la escala *Child-Pugh*); y, en el 0,8% (N= 11), el valor era superior a 3,00 mg/dl (3 puntos en la escala *Child-Pugh*).



*Figura 28. Distribución comparada mediante diagrama de cajas (box-plot) de los valores de bilirrubina total en suero (mg/dl). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de bilirrubina fue de 0,59 mg/dl (RIC 0,29 mg/dl, intervalo 0,20-4,40 mg/dl). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de bilirrubina fue de 0,81 mg/dl (RIC 0,50 mg/dl, intervalo 0,28-4,32 mg/dl).*

En el conjunto de los episodios incluidos en el estudio, la distribución de los valores de albúmina en suero (g/l) se muestra en la **Figura 29**. En conjunto, la mediana de albúmina en suero (g/l) fue de 4,20 g/l (RIC 0,50 g/l, intervalo 2,10-5,20 g/l). De acuerdo a los resultados de la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* la distribución no se ajusta a la normalidad ( $p < 0,001$ ).

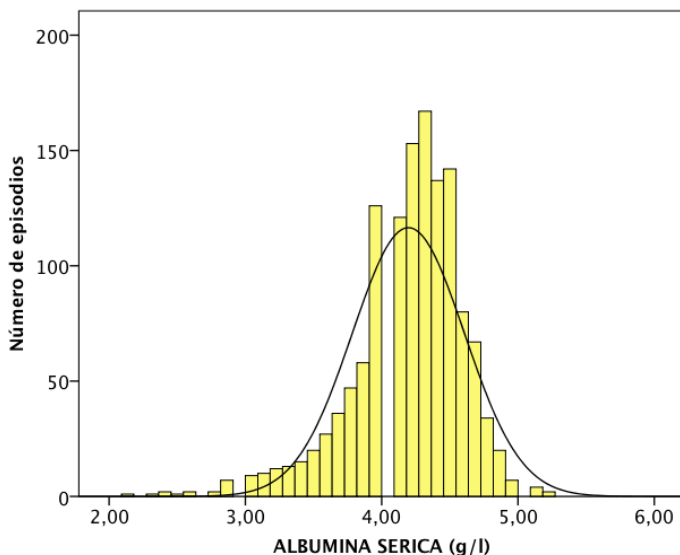


Figura 29. Distribución de valores de albúmina en suero (g/l). En el histograma de distribución de frecuencias se ha superpuesto el trazado de distribución normal.

En la **Figura 30** se muestra la distribución comparada, mediante diagrama de cajas (*box-plot*), de los valores de albúmina sérica (g/l). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de albúmina fue de 4,30 g/l (RIC 0,40 g/l, intervalo 3,00-5,20 g/l). En el grupo de episodios con cirrosis, albúmina fue de 4,10 g/l (RIC 0,60 g/l, intervalo 2,10-5,20 g/l). En ambos grupos de pacientes, con y sin cirrosis, la distribución de valores de albúmina no se ajustó a la normalidad, de acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p < 0,001$ ). La diferencia en la distribución de los valores de bilirrubina sérica fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre pacientes con y sin cirrosis, de acuerdo a la prueba de la U de *Mann-Whitney*.

Los valores de albúmina en suero (g/l) pueden recodificarse, para valorar su significación clínica, asignando al mismo tiempo una puntuación a cada intervalo de valores. En el 94,3% de todos los episodios ( $N = 1.248$ ) el valor de albúmina en suero fue superior a 3,50 g/l (1 punto en la escala *Child-Pugh*); en el 5% ( $N = 66$ ), el valor se encontraba entre 2,80 y 3,50 g/l (2 puntos en la escala *Child-Pugh*); y, en el 0,7% ( $N = 9$ ), el valor era inferior a 2,80 g/l (3 puntos en la escala *Child-Pugh*).

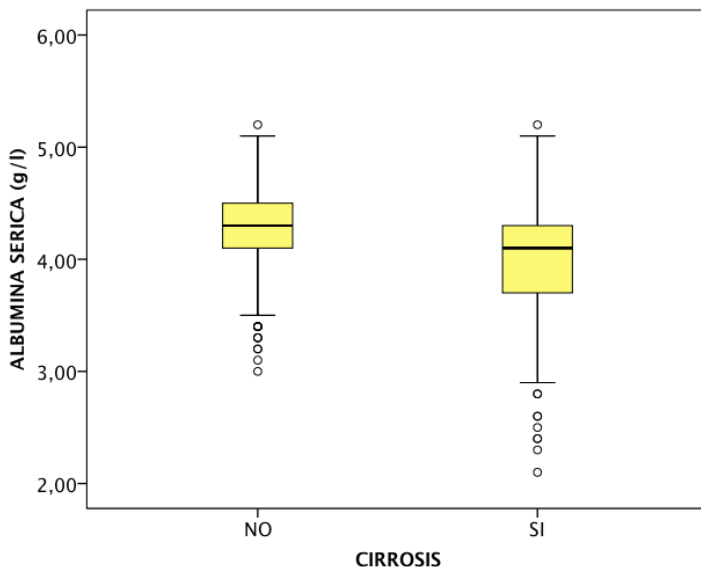


Figura 30. Distribución comparada mediante diagrama de cajas (box-plot) de los valores albúmina sérica (g/l). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de albúmina fue de 4,30 g/l (RIC 0,40 g/l, intervalo 3,00-5,20 g/l). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de albúmina fue de 4,10 g/l (RIC 0,60 g/l, intervalo 2,10-5,20 g/l).

La **Figura 31** muestra, en el conjunto de los episodios incluidos en el estudio, la distribución de los valores de INR. En conjunto, la mediana de INR fue de 1,00 (RIC 0,04, intervalo 0,82-4,50). De acuerdo a los resultados de la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* la distribución no se ajusta a la normalidad ( $p < 0,001$ ).

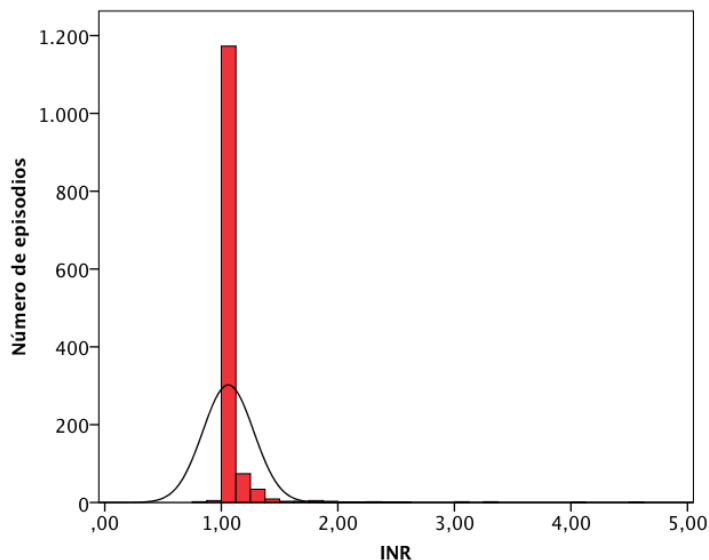


Figura 31. Distribución de valores de INR. En el histograma de distribución de frecuencias se ha superpuesto el trazado de distribución normal.

En la **Figura 32** se muestra la distribución comparada, mediante diagrama de cajas (*box-plot*), de los valores de INR. En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de INR fue de 1,00 (RIC 0,01, intervalo 0,82-4,50). En el grupo de episodios con cirrosis, INR fue de 1,02 (RIC 0,10, intervalo 0,91-3,33). En ambos grupos de pacientes, con y sin cirrosis, la distribución de valores de INR no se ajustó a la normalidad, de acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p < 0,001$ ). La diferencia en la distribución de los valores de bilirrubina sérica fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre pacientes con y sin cirrosis, de acuerdo a la prueba de la U de *Mann-Whitney*.

Los valores de INR pueden recodificarse, para valorar su significación clínica, asignando al mismo tiempo una puntuación a cada intervalo de valores. En el 98,5% de todos los episodios ( $N = 1.303$ ) el valor de INR fue inferior a 1,70 (1 punto en la escala *Child-Pugh*); en el 0,7% ( $N = 9$ ), el valor de INR se encontraba entre 1,70 y 2,20 (2 puntos en la escala *Child-Pugh*); y, en el 0,8% ( $N = 11$ ), el valor era superior a 2,20 (3 puntos en la escala *Child-Pugh*).

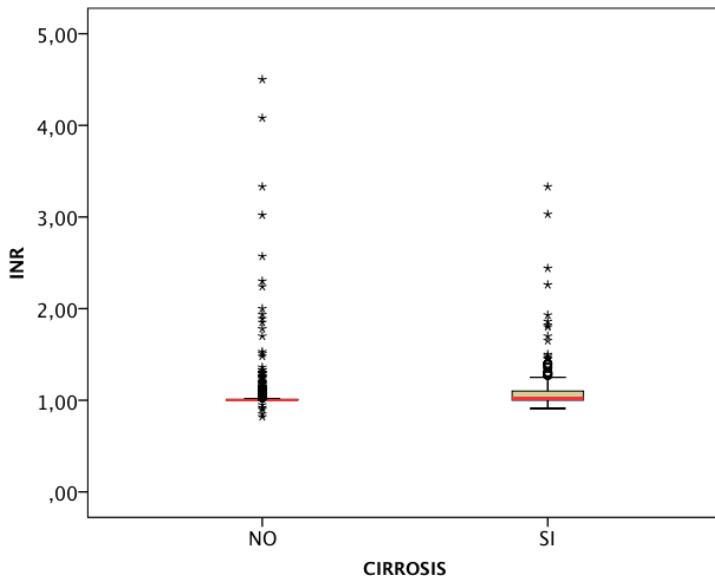


Figura 32. Distribución comparada mediante diagrama de cajas (box-plot) de los valores de INR. En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de INR fue de 1,00 (RIC 0,01, intervalo 0,82-4,50). En el grupo de episodios con cirrosis, INR fue de 1,02 (RIC 0,10, intervalo 0,91-3,33).

El 93,7% (N= 433) de los episodios que cursaron con cirrosis se clasificó como *Child-Pugh A* y el 6,3% (N= 29) se clasificó como *Child-Pugh B*. Las puntuaciones de ambos grupos se recogen en la **Tabla 16**.

**Tabla 16. Distribución de puntuaciones y clases de la escala *Child-Pugh* en los 462 episodios diagnosticados de cirrosis**

Child-Pugh	PUNTUACIÓN					TOTAL
	5	6	7	8	9	
A	369	64				433
B			17	9	3	29

En el conjunto de los episodios incluidos en el estudio, la distribución de los valores de creatinina en suero (mg/dl) se muestra en la **Figura 33**. En conjunto, la mediana de creatinina en suero (mg/dl) fue de 0,78 mg/dl (RIC 0,25 mg/dl, intervalo 0,23-12,69 mg/dl). De acuerdo a los resultados de la

prueba de *Kolmogorov-Smirnov* la distribución no se ajusta a la normalidad ( $p < 0,001$ ).

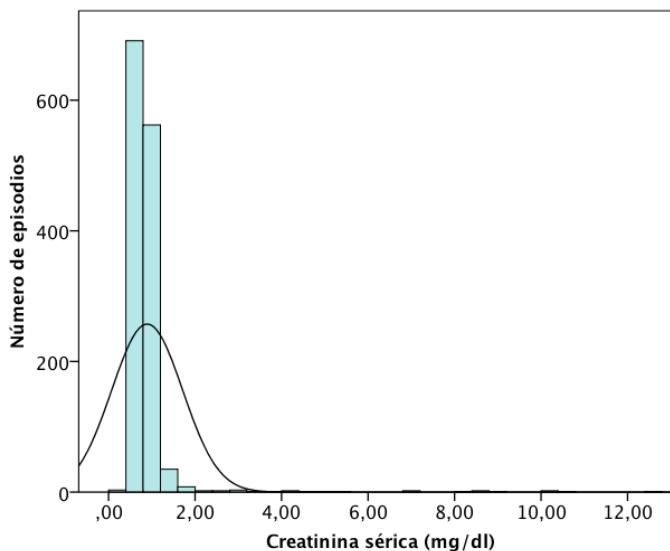


Figura 33. Distribución de valores de creatinina en suero (mg/dl). En el histograma de distribución de frecuencias se ha superpuesto el trazado de distribución normal.

En la **Figura 34** se muestra la distribución comparada, mediante diagrama de cajas (*box-plot*), de los valores de creatinina sérica (mg/dl). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de creatinina sérica fue de 0,79 mg/dl (RIC 0,25 mg/dl, intervalo 0,23-12,69 mg/dl). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de creatinina sérica fue de 0,76 mg/dl (RIC 0,25 mg/dl, intervalo 0,24-9,17 mg/dl). En ambos grupos de pacientes, con y sin cirrosis, la distribución de valores de creatinina sérica no se ajustó a la normalidad, de acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p < 0,001$ ). La diferencia en la distribución de los valores de creatinina sérica fue estadísticamente significativa ( $p = 0,021$ ) entre pacientes con y sin cirrosis, de acuerdo a la prueba de la U de *Mann-Whitney*.

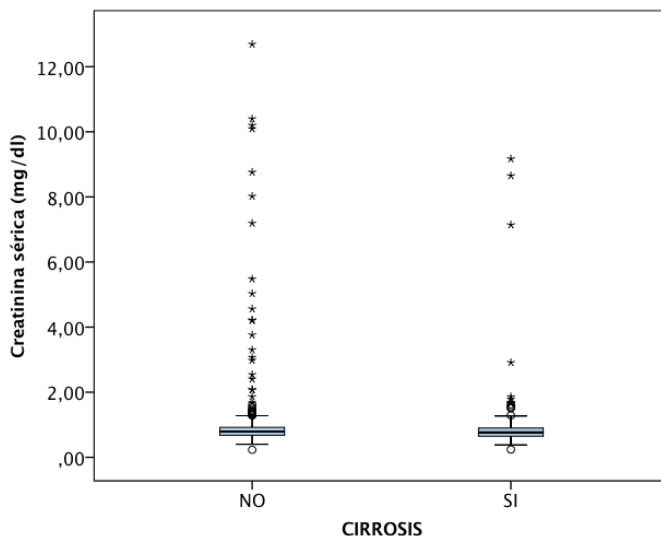


Figura 34. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas (box-plot), de los valores de creatinina sérica (mg/dl). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de creatinina sérica fue de 0,79 mg/dl (RIC 0,25 mg/dl, intervalo 0,23-12,69 mg/dl). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de creatinina sérica fue de 0,76 mg/dl (RIC 0,25 mg/dl, intervalo 0,24-9,17 mg/dl).

En la **Figura 35** se muestra la distribución de los valores de de FG MDRD-4 (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y ClCr<sub>CG</sub> (ml/min). En el conjunto de los episodios incluidos en el estudio, la distribución de los valores de filtrado glomerular calculados por la fórmula de Cockcroft-Gault (ClCr<sub>CG</sub>, ml/min) presentaron una mediana de ClCr<sub>CG</sub> de 92 ml/min (RIC 34 ml/min, intervalo 20-404 ml/min). Los valores de filtrado glomerular calculados por la fórmula MDRD-4 (FG, ml/min/1,73m<sup>2</sup>) presentaron una mediana de FG de 93 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (RIC 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, intervalo 15-450 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ambas distribuciones se muestran en la **Figura 35**. De acuerdo a los resultados de la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* las distribuciones del filtrado glomerular, calculadas por la fórmula de Cockcroft-Gault (ClCr<sub>CG</sub>, ml/min) y del MDRD-4 (FG, ml/min/1,73m<sup>2</sup>) no se ajustan a la normalidad (p=0,023 y p<0,001, respectivamente).



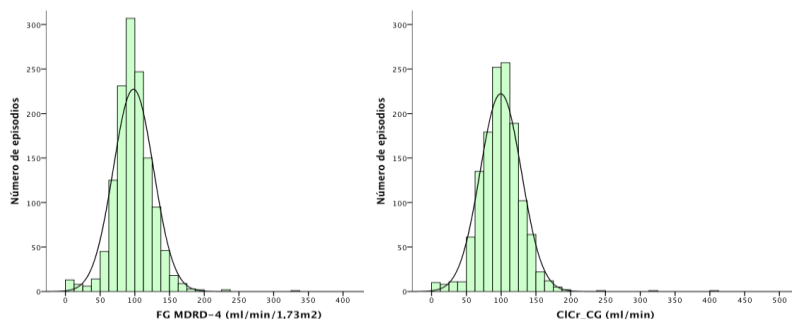


Figura 35. Distribución de valores de FG MDRD-4 (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y ClCr\_CG (ml/min). En los histogramas de distribución de frecuencias se han superpuesto los trazados de distribución normal

En la **Figura 36** se muestran las distribuciones comparadas, mediante diagramas de cajas (*box-plot*), de los valores de FG MDRD-4 (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y ClCr\_CG (ml/min). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de FG MDRD-4 fue de 96 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (RIC 28 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, intervalo 4-335 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de FG MDRD-4 fue de 99 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (RIC 37 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, intervalo 7-450 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de ClCr\_CG fue de 100 ml/min (RIC 32 ml/min, intervalo 7-318 ml/min). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de ClCr\_CG fue de 98 ml/min (RIC 39 ml/min, intervalo 9-404 ml/min). En ambos grupos de pacientes, con y sin cirrosis, la distribución de valores de FG MDRD-4 (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y ClCr\_CG (ml/min) no se ajustaron a la normalidad, de acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p < 0,05$ ). La diferencia en la distribución de los valores de MDRD-4 (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y ClCr\_CG (ml/min) no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,063$  y  $0,127$ , respectivamente) entre pacientes con y sin cirrosis, de acuerdo a la prueba de la U de *Mann-Whitney*.

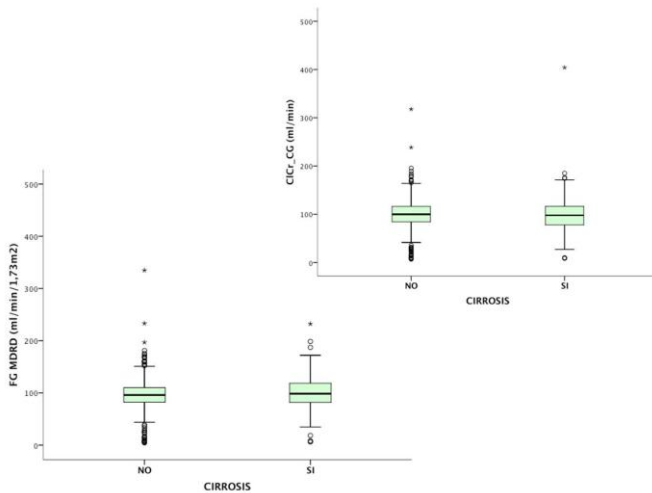


Figura 36. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas (box-plot), de los valores de FG MDRD-4 (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y ClCr\_CG (ml/min). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de FG MDRD-4 fue de 96 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (RIC 28 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, intervalo 4-335 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de FG MDRD-4 fue de 99 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (RIC 37 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, intervalo 7-450 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de ClCr\_CG fue de 100 ml/min (RIC 32 ml/min, intervalo 7-318 ml/min). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de ClCr\_CG fue de 98 ml/min (RIC 39 ml/min, intervalo 9-404 ml/min).

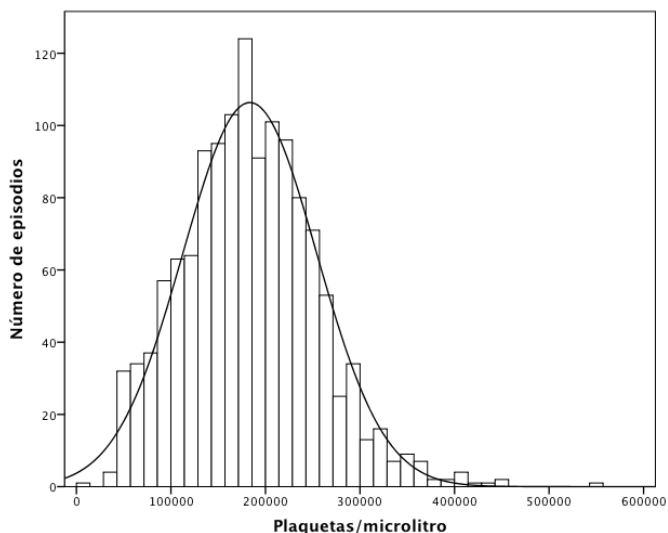
En base al cálculo del filtrado glomerular, mediante la fórmula del MDRD-4 (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) la distribución en estadios de acuerdo a las guías K/DOQI (*Kidney: Dialysis Outcome Quality Initiative*) se muestra en la **Tabla 17**. El test V de Cramer muestra diferencias en el límite de la significación (V=0,086, p=0,046); además, la diferencia de porcentajes de cada estadio K/DOQI en episodios con y sin cirrosis es clínicamente irrelevante.

**Tabla 17. Distribución de los 1.320 episodios incluidos en el estudio en los 5 estadios contemplados en las guías K/DOQI**

CIRROSIS	MDRD estadio K/DOQI					TOTAL
	1	2	3	4	5	
NO N,(%)	534,(62%)	283,(33%)	25,(3%)	7,(1%)	12,(1%)	861,(100%)
SI N,(%)	292,(62%)	140,(30%)	26,(6%)	1,(1%)	3,(1%)	462,(100%)
TOTAL N,(%)	826,(62%)	423,(32%)	51,(4%)	8,(1%)	15,(1%)	1.323,(100%)

K/DOQI (*Kidney: Dialysis Outcome Quality Initiative*) se ha utilizando el cálculo del filtrado glomerular MDRD-4 (ml/min/1,73m<sup>2</sup>), tanto en el total como en los episodios con y sin cirrosis.

Con relación a los valores hematimétricos principales, el recuento de plaquetas en sangre (plaquetas/mcl) presenta una distribución normal, de acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p= 0,353$ ) (**Figura 37**). La media del conjunto de episodios es de  $183.432\pm 70.887$  plaquetas/mcl (mínimo 14.000, máximo 556.000 plaquetas/mcl).



*Figura 37. Distribución de valores de plaquetas en sangre (plaquetas/mcl). En el histograma de distribución de frecuencias se ha superpuesto el trazado de distribución normal. La media del conjunto de episodios es de  $183.432\pm 70.887$  plaquetas/mcl (mínimo 14.000, máximo 556.000 plaquetas/mcl).*

En la **Figura 38** se muestra la distribución comparada, mediante diagrama de cajas (*box-plot*), de los valores de plaquetas en sangre (plaquetas/mcl) en pacientes con o sin cirrosis. En el grupo de episodios sin cirrosis, la media de plaquetas en sangre fue de  $208.039\pm 61.395$  plaquetas/mcl (IC95% 203.992-212.996 plaquetas/mcl). En el grupo de episodios con cirrosis, la media de plaquetas en sangre fue de  $137.573\pm 64.340$  plaquetas/mcl (IC95% 131.690-143.455 plaquetas/mcl).

El *test de Levene* indica que las varianzas de ambos grupos fueron estadísticamente similares. La diferencia entre las medias de los valores de plaquetas/mcl fue estadísticamente significativa ( $p< 0,001$ ) entre pacientes

con y sin cirrosis, de acuerdo a la prueba del test *t* de *Student* para variables independientes (Tabla 18).

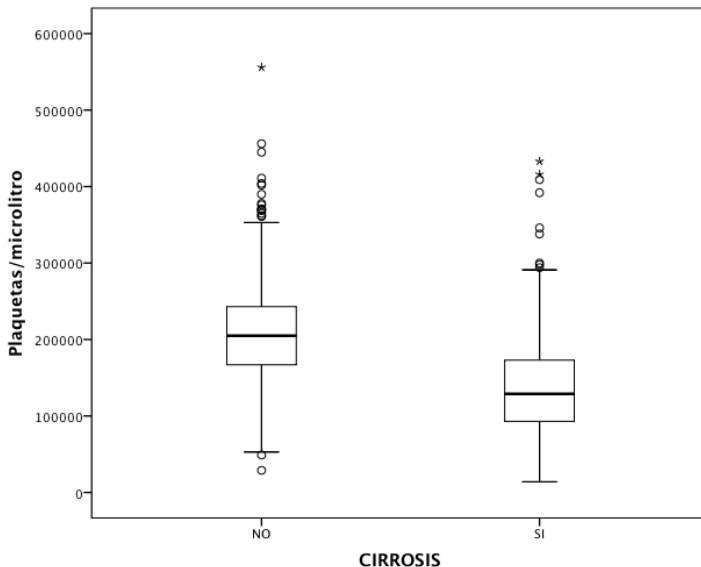
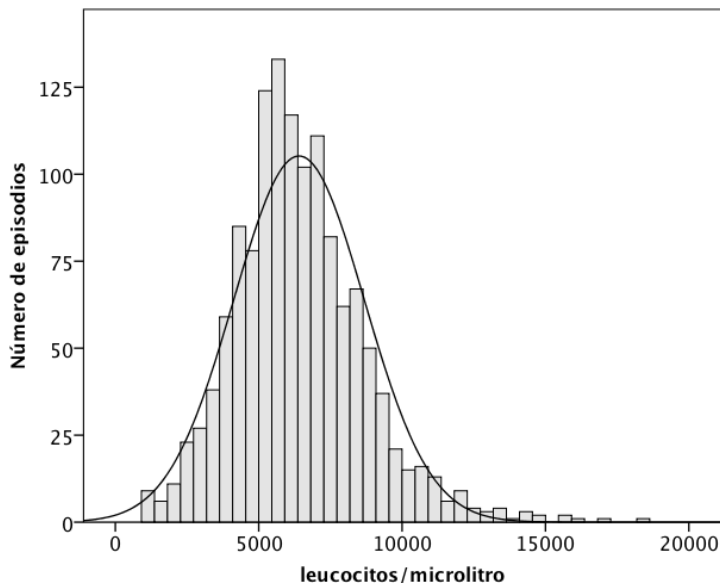


Figura 38. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas (box-plot), de los valores de plaquetas en sangre (plaquetas/mcl). En el grupo de episodios sin cirrosis, la media de plaquetas en sangre fue de  $208.039 \pm 61.395$  plaquetas/mcl (IC95% 203.992-212.996 plaquetas/mcl). En el grupo de episodios con cirrosis, la media de plaquetas en sangre fue de  $137.573 \pm 64.340$  plaquetas/mcl (IC95% 131.690-143.455 plaquetas/mcl).

Tabla 18. Análisis de la diferencia en la distribución de los valores de plaquetas/mcl

Test t de <i>Student</i> de muestras independientes						
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	Gl	p
Plaquetas/mcl	Se han asumido varianzas iguales	1,045	0,307	19,569	1321	0,001
	No se han asumido varianzas iguales			19,294	906	0,001

En el conjunto de los episodios incluidos en el estudio, la distribución de los valores de concentración de leucocitos en sangre (leucocitos/mcl) se muestra en la **Figura 39**. En conjunto, la mediana de leucocitos en sangre (leucocitos/mcl) fue de 6.180 leucocitos/mcl (RIC 2.630 leucocitos/mcl, intervalo 1.008-18.200 leucocitos/mcl). De acuerdo a los resultados de la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* la distribución no se ajusta a la normalidad ( $p < 0,001$ ).



*Figura 39. Distribución de los valores de concentración de leucocitos en sangre (leucocitos/mcl). En el histograma de distribución de frecuencias se ha superpuesto el trazado de distribución normal.*

En la **Figura 40** se muestra la distribución comparada, mediante diagrama de cajas (*box-plot*), valores de concentración de leucocitos en sangre (leucocitos/mcl). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de valores de concentración de leucocitos en sangre 6.540 leucocitos/mcl (RIC 2.630 leucocitos/mcl, intervalo 1.010-18.200 leucocitos/mcl). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de valores de concentración de leucocitos en sangre 5.450 leucocitos/mcl (RIC 2.885 leucocitos/mcl, intervalo 1.008-17.060 leucocitos/mcl). En ambos grupos de pacientes, con y sin cirrosis, la

distribución de valores de albúmina no se ajustó a la normalidad, de acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p < 0,001$ ).

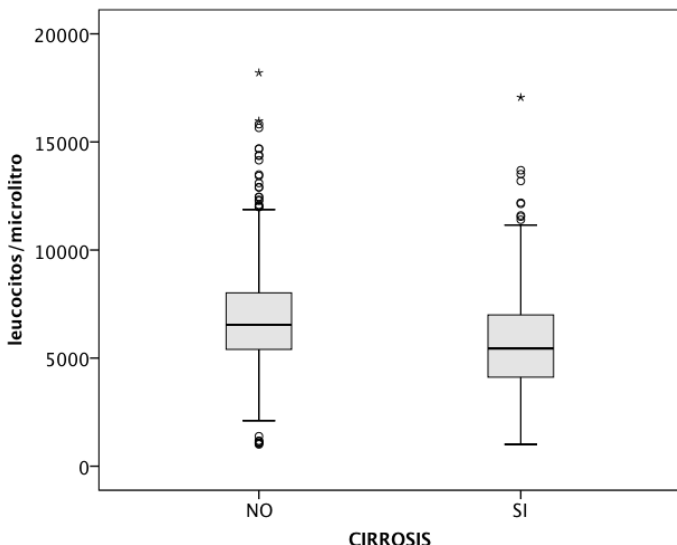


Figura 40. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas (box-plot) de los valores de concentración de leucocitos en sangre (leucocitos/mcl). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de valores de concentración de leucocitos en sangre es de 6.540 leucocitos/mcl (RIC 2.630 leucocitos/mcl, intervalo 1.010-18.200 leucocitos/mcl). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de valores de concentración de leucocitos en sangre es de 5.450 leucocitos/mcl (RIC 2.885 leucocitos/mcl, intervalo 1.008-17.060 leucocitos/mcl).

La diferencia en la distribución de los valores de concentración de leucocitos en sangre (leucocitos/mcl) fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre pacientes con y sin cirrosis, de acuerdo a la prueba de la U de *Mann-Whitney* para muestras independientes.

En el conjunto de episodios, la distribución de los valores de concentración de hemoglobina en sangre (g/dl) se muestra en la **Figura 41**. En conjunto, la mediana de hemoglobina en sangre fue de 14,4 g/dl (RIC 2,3 g/dl, intervalo 16,9-19,5 g/dl). De acuerdo a los resultados de la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* la distribución no se ajusta a la normalidad ( $p = 0,015$ ).

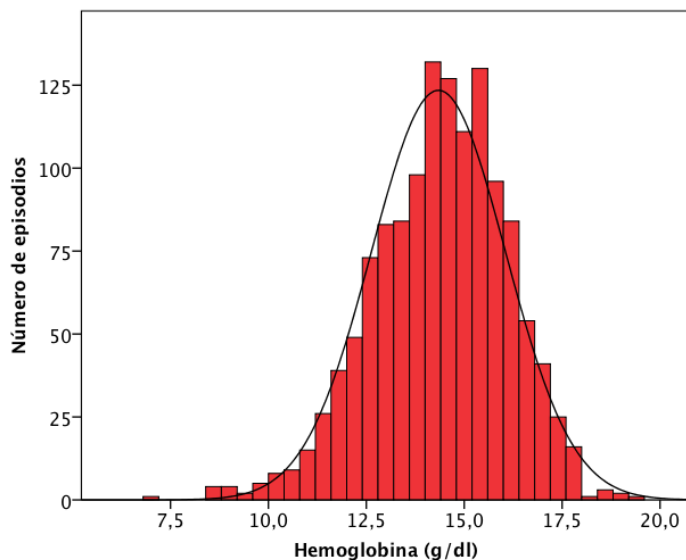


Figura 41. Distribución de los valores de concentración de hemoglobina en sangre (g/dl). En el histograma de distribución de frecuencias se ha superpuesto el trazado de distribución normal.

En la **Figura 42** se muestra la distribución comparada, mediante diagrama de cajas (*box-plot*), de los valores de concentración de hemoglobina en sangre (g/dl). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de valores de concentración de hemoglobina en sangre es 14,5 g/dl (RIC 2,1 g/dl, intervalo 8,4-19,1 g/dl). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de valores de concentración de hemoglobina en sangre es 14,3 g/dl (RIC 2,8 g/dl, intervalo 6,9-19,5 g/dl). En ambos grupos de pacientes, con y sin cirrosis, la distribución de valores de hemoglobina en sangre se ajustó a la normalidad, de acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*, mostrando valores medios de hemoglobina de  $14,0 \pm 2,0$  ( $p= 0,082$ ) en los pacientes cirróticos y de  $14,5 \pm 1,5$  ( $p= 0,103$ ) en los pacientes sin cirrosis.

La diferencia en la distribución de los valores de concentración de hemoglobina en sangre (g/dl) fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre pacientes con y sin cirrosis, de acuerdo a la prueba del test *t* de *Student* para variables independientes (**Tabla 19**).

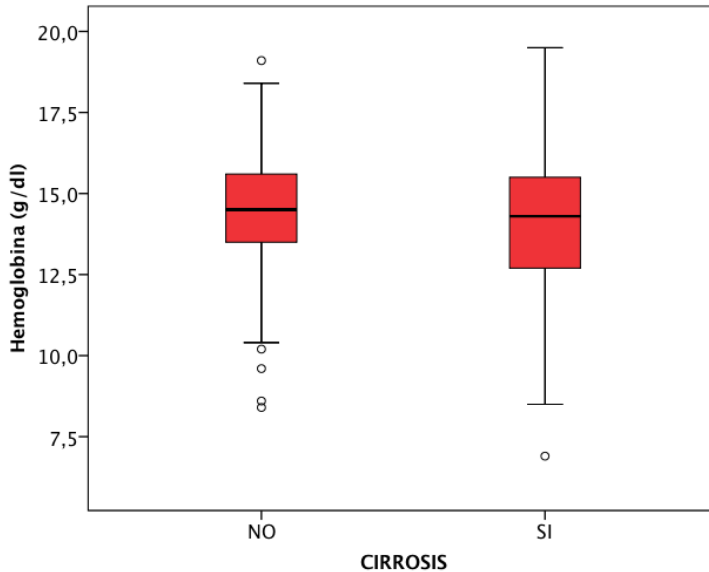


Figura 42. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas (box-plot), valores de concentración de hemoglobina en sangre (g/dl). En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de valores de concentración de hemoglobina en sangre 14,5 g/dl (RIC 2,1 g/dl, intervalo 8,4-19,1 g/dl). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de valores de concentración de hemoglobina en sangre 14,3 g/dl (RIC 2,8 g/dl, intervalo 6,9-19,5 g/dl).

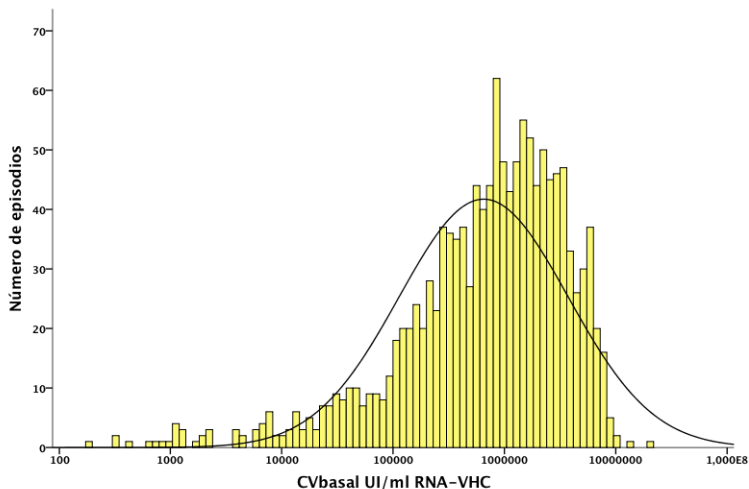
**Tabla 19. Análisis de la diferencia en la distribución de los valores de hemoglobina g/dl**

Test t de Student de muestras independientes						
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	p	t	gl	p
Plaquetas/mcl	Se han asumido varianzas iguales	41,444	0,001	4,671	1321,0	0,001
	No se han asumido varianzas iguales			4,324	759,9	0,001

El test de Levene indica que las varianzas de ambos grupos fueron estadísticamente distintas. La diferencia entre las medias de los valores de plaquetas/mcl fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre pacientes con y sin cirrosis.



La distribución de los valores de carga viral basal ( $CV^{basal}$  UI/ml ARN-VHC) en el conjunto de episodios analizados se muestra en la **Figura 43**. En conjunto, la mediana de  $CV^{basal}$  fue de 871.872 UI/ml (RIC 1.995.945 UI/ml, intervalo 175-19.559.825 UI/ml). De acuerdo a los resultados de la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* la distribución no se ajusta a la normalidad ( $p < 0,001$ ).



*Figura 43. Distribución de los valores de concentración de la carga viral basal del VHC ( $CV^{basal}$  UI/ml ARN-VHC). Para facilitar la inspección de los resultados se ha utilizado una representación logarítmica de la carga viral en el eje de abscisas. En el histograma de distribución de frecuencias se ha superpuesto el trazado de distribución normal.*

En la **Figura 44** se muestra la distribución comparada, mediante diagrama de cajas (*box-plot*), valores de concentración de  $CV^{basal}$  UI/ml ARN-VHC. En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de valores de concentración de  $CV^{basal}$  fue de 996.409 UI/ml (RIC 2.122.302 UI/ml, intervalo 175-19.560.000 UI/ml). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de valores de  $CV^{basal}$  fue de 788.610 UI/ml (RIC 1.673.262 UI/ml, intervalo 862-8.091.966 UI/ml). En ambos grupos de pacientes, con y sin cirrosis, la distribución de valores de  $CV^{basal}$  no se ajustó a la normalidad, de acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p < 0,001$ ).

La diferencia en la distribución de los valores de  $CV^{basal}$  UI/ml ARN-VHC fue estadísticamente significativa ( $p < 0,042$ ) entre pacientes con y sin cirrosis, de acuerdo a la prueba de la U de *Mann-Whitney* para variables independientes.

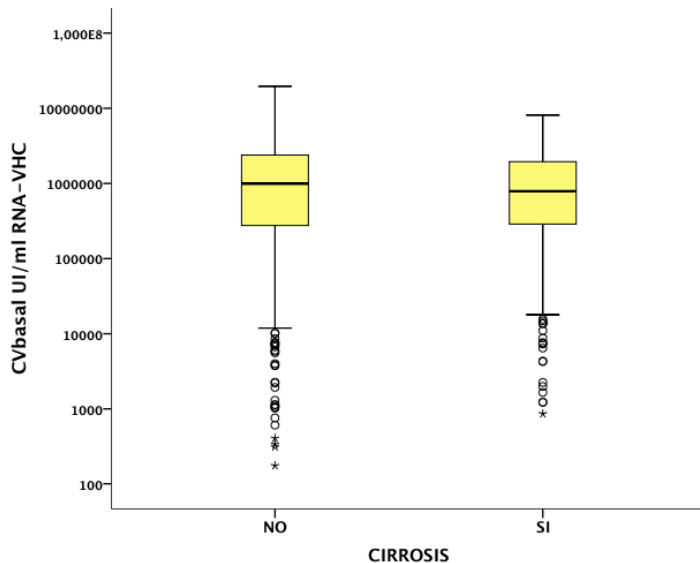


Figura 44. Distribución comparada, mediante diagrama de cajas (box-plot), valores de  $CV^{basal}$  UI/ml ARN-VHC. En el grupo de episodios sin cirrosis, la mediana de valores de concentración de  $CV^{basal}$  fue de 996.409 UI/ml (RIC 2.122.302 UI/ml, intervalo 175-19.560.000 UI/ml). En el grupo de episodios con cirrosis, la mediana de valores de  $CV^{basal}$  fue de 788.610 UI/ml (RIC 1.673.262 UI/ml, intervalo 862-8.091.966 UI/ml). Para facilitar la inspección de los datos, se ha utilizado la escala logarítmica en el eje de ordenadas.

El genotipo 1 fue el más frecuente (**Figura 45**), con un 79,4% de los casos (N= 1.050), un 56,1% del genotipo 1b (N= 742) y un 23,3% del genotipo 1a (N= 308); el resto de genotipos en orden decreciente de prevalencia fueron: el genotipo 3, con un 10,1% (N= 133); el genotipo 4, con un 7,5% (N= 99); el genotipo 2, con un 2,3% (N= 30); el genotipo 5, con un 0,5% (N= 8); y, se identificaron simultáneamente 2 genotipos en el 0,2% (N= 3) de los casos, de ellos un paciente con los genotipos 1b y 4, otro con genotipos 2 y 3 y un tercero con genotipos 4 y 5.

## GENOTIPO VHC (%)

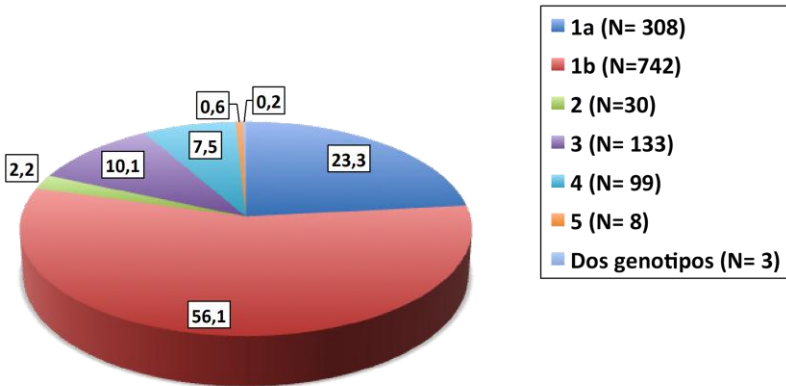


Figura 45. Distribución porcentual del genotipo de VHC identificado en los pacientes (N= 1.323 episodios) seleccionados en el estudio observacional.

El gen IL28B está implicado en la respuesta inmunitaria al VHC. Existen tres subtipos del IL28B: CC, CT y TT. Las personas con el genotipo CC presentan una respuesta inmunitaria más potente frente a la infección por VHC que las que tienen los genotipos CT o TT. Esta respuesta inmunitaria hace que las personas que presentan un genotipo CC tengan más probabilidades de eliminar el VHC sin tratamiento (aclaramiento viral espontáneo) en los primeros meses de la infección. La probabilidad de éxito del tratamiento con IFN-PEG y RBV es también mayor en las personas con un genotipo CC. En el presente estudio, la identificación de los genotipos de IL28B se produjo sustancialmente en etapas cronológicamente iniciales del tratamiento con AAD. En un 51,0% (N= 675) de los episodios no se determinó el genotipo del IL28B; entre los 648 episodios (49,0%) en que se determinó este genotipo, en 373 episodios (28,2%), el genotipo fue CT; en 161 episodios (12,2%), el genotipo fue CC; y, en 114 episodios (8,6%), el genotipo fue TT.

Otro de los datos diagnósticos que ha sido relevante desde la introducción en terapéutica de los AAD es la coinfección por el VIH. En el presente estudio, esta circunstancia se presenta en el 13,9% de los episodios (N= 184). La proporción de pacientes a lo largo del estudio (**Figura 46**) ha variado en

función de las indicaciones y los planes de gestión del tratamiento de la hepatitis C en la Comunidad Valenciana. En momentos iniciales, la prescripción a pacientes coinfectados VHC/VIH se restringía a circunstancias muy excepcionales. La proporción de pacientes con cirrosis entre los pacientes COIN (33%) no mostró diferencias clínicamente significativas en la prueba de  $\chi^2$  ( $\chi^2=0,294$ ,  $p=0,588$ ) en relación con el resto de pacientes (35%).

### PACIENTES COINFECTADOS (%)

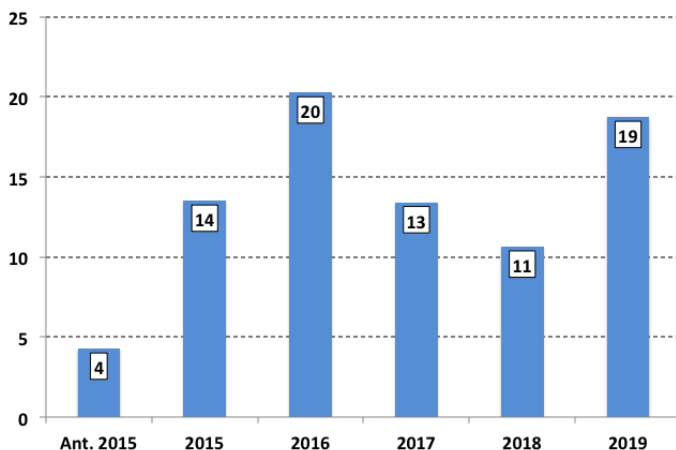


Figura 46. Distribución porcentual de los episodios de pacientes coinfectados (COIN) por VIH tratados del VHC sobre el total de 1.323 episodios) en el periodo analizado en este estudio observacional.

En la **Tabla 20** se recogen los tratamientos antirretrovirales utilizados en los episodios de coinfección incluidos en la presente memoria. La carga viral de VIH presentó una mediana de 19 copias/ml (RIC 9 copias/ml, intervalo 10-144.084 copias/ml). En relación a los linfocitos CD4, la mediana fue de 548 células/mm<sup>3</sup> (RIC 380 células/mm<sup>3</sup>, intervalo 10-1.959 células/mm<sup>3</sup>).

**Tabla 20. Descripción de los tratamientos antirretrovirales asociados al tratamiento del VHC en los episodios incluidos en la presente memoria**

ACRONIMOS	P.A	NOMBRE COMERCIAL	Nº PACIENTES	% PACIENTES
SIN TRATAMIENTO			4	2,2
ATV/c + FTC/TAF	ATAZANAVIR COBICISTAT EMTRICITAVINA TENOFOVIR A	EVOTAZ DESCOVY	1	0,5
ATV + 3TC/ABC	ATAZANAVIR LAMIVUDINA ABACAVIR	REYATAZ KIVEXA	3	1,6
ATV/r + FTC/TDF	ATAZANAVIR RITONAVIR EMTRICITAVINA TENOFOVIR D	REYATAZ NORVIR KIVEXA	1	0,5
ATV/r + FTC/TDF	ATAZANAVIR RITONAVIR EMTRICITAVINA TENOFOVIR D	REYATAZ NORVIR TRUVADA	2	1,1
DRV/r	DARUNAVIR COBICISTAT	REZOLSTA	3	1,6
DRV/c + FTC/TAF	DARUNAVIR COBICISTAT EMTRICITAVINA TENOFOVIR A	REZOLSTA DESCOVY	6	3,3
DRV/c + 3TC	DARUNAVIR COBICISTAT LAMIVUDINA	REZOLSTA EPIVIR	1	0,5
DRV/c + 3TC/ABC	DARUNAVIR COBICISTAT LAMIVUDINA ABACAVIR	REZOLSTA KIVEXA	2	1,1
DRV/c + RPV	DARUNAVIR COBICISTAT RILPIVIRINA	REZOLSTA EDURANT	2	1,1
DRV/r	DARUNAVIR RITONAVIR	PREZISTA NORVIR	8	4,3
DRV/r + FTC/TDF	DARUNAVIR RITONAVIR EMTRICITAVINA TENOFOVIR D	PREZISTA NORVIR TRUVADA	7	3,8
DRV/r+ ETR + FTC/TDF	DARUNAVIR RITONAVIR ETRAVIRINA EMTRICITAVINA TENOFOVIR D	PREZISTA NORVIR INTELENCE TRUVADA	1	0,5
DRV/r + 3TC	DARUNAVIR RITONAVIR LAMIVUDINA	PREZISTA NORVIR EPIVIR	2	1,1
DRV/r + 3TC/ABC	DARUNAVIR RITONAVIR LAMIVUDINA ABACAVIR	PREZISTA NORVIR KIVEXA	2	1,1
DRV/r + 3TC + ETR	DARUNAVIR RITONAVIR LAMIVUDINA ETRAVIRINA	PREZISTA NORVIR EPIVIR INTELENCE	4	2,2
DRV/r + RPV + FTC/TAF	DARUNAVIR RITONAVIR RILPIVIRINA EMTRICITAVINA TENOFOVIR D	PREZISTA NORVIR DESCOVY (ODEFSEY)	1	0,5
DGT + DRV/c	DOLUTEGRAVIR DARUNAVIR COBICISTAT	TIVICAY REZOLSTA	1	0,5
DTG + DRV/r + 3TC	DOLUTEGRAVIR DARUNAVIR RITONAVIR LAMIVUDINA	TIVICAY PREZISTA NORVIR EPIVIR (JULUCA +)	1	0,5
DTG + FTC/TAF	DOLUTEGRAVIR EMTRICITAVINA TENOFOVIR A	TIVICAY DESCOVY	4	2,2
DTG + FTC/TDF	DOLUTEGRAVIR EMTRICITAVINA TENOFOVIR D	TIVICAY TRUVADA	16	8,7
DTG + 3TC	DOLUTEGRAVIR LAMIVUDINA	TIVICAY EPIVIR (DOVATO)	1	0,5
DGT + 3TC/ABC	DOLUTEGRAVIR LAMIVUDINA ABACAVIR	TIVICAY KIVEXA	2	1,1
DTG + 3TC/ABC	DOLUTEGRAVIR LAMIVUDINA ABACAVIR	TRIUMEQ	16	8,7
DGT + MVC + DRV/r + 3TC	DOLUTEGRAVIR MARAVIROC DARUNAVIR RITONAVIR LAMIVUDINA	TIVICAY CELSENTRI PREZISTA NORVIR EPIVIR	1	0,5
DTG + DRV/r + ETR	DOLUTEGRAVIR PREZISTA NORVIR ETRAVIRINA	TIVICAY PREZISTA NORVIR INTELENCE	1	0,5
DTG + RPV	DOLUTEGRAVIR RILPIVIRINA	TIVICAY EDURANT (JULUCA)	4	2,2
EVG/c + FTC/TAF	ELVITEGRAVIR COBICISTAT EMTRICITAVINA TENOFOVIR A	GENVOYA	9	4,9
EVG/c + FTC/TDF	ELVITEGRAVIR COBICISTAT EMTRICITAVINA TENOFOVIR D	STRIBILD	3	1,6

**Tabla 20 (continuación). Descripción de los tratamientos antirretrovirales asociados al tratamiento del VHC en los episodios incluidos en la presente memoria**

ACRONIMOS	P.A	NOMBRE COMERCIAL	Nº PACIENTES	% PACIENTES
FTC/TDF	EMTRICITAVINA TENOFOVIR D	TRUVADA	1	0,5
ETR + FTC/TDF	ETRAVIRINA EMTRICITABINA TENOFVIR D	INTELENCE TRUVADA	3	1,6
LPV	LOPINAVIR	KALETRA	1	0,5
MVC + DRV/r	MARAVIROC RITONAVIR	DARUNAVIR CESENTRI PREZISTA NORVIR	1	0,5
MVC + DRV/r + 3TC	MARAVIROC RITONAVIR	DARUNAVIR LAMIVUDINA CESENTRI PREZISTA NORVIR EPIVIR	2	1,1
MVC + RAL	MARAVIROC RALTEGRAVIR	CESENTRI ISENTRESS	1	0,5
MVC + RAL + FTC/TDF	MARAVIROC RALTEGRAVIR EMTRICITAVINA TENOFOVIR D	CESENTRI ISENTRESS TRUVADA	1	0,5
NVP + FTC/TAF	NEVIRAPINA EMTRICITABINA TENOFVIR A	VIRAMUNE DESCOVY	1	0,5
RAL + DRV/c + 3TC	RALTEGRAVIR COBICISTAT LAMIVUDINA	DARUNAVIR ISENTRESS REZOLSTA EPIVIR	1	0,5
RAL + DRV/r	RALTEGRAVIR RITONAVIR	DARUNAVIR ISENTRESS PREZISTA NORVIR	1	0,5
RAL + DRV/r + FTC/TDF	RALTEGRAVIR RITONAVIR EMTRICITABINA TENOFVIR D	DARUNAVIR ISENTRESS PREZISTA NORVIR TRUVADA	1	0,5
RAL + DRV/r + 3TC	RALTEGRAVIR RITONAVIR	DARUNAVIR LAMIVUDINA ISENTRESS PREZISTA NORVIR EPIVIR	1	0,5
RAL + DRV/r + TDF	RALTEGRAVIR RITONAVIR TENOFVIR D	DARUNAVIR ISENTRESS PREZISTA NORVIR VIREAD	1	0,5
RAL + FTC/TAF	RALTEGRAVIR EMTRICITAVINA TENOFVIR A	ISENTRESS DESCOVY	1	0,5
RAL + FTC/TDF	RALTEGRAVIR EMTRICITAVINA TENOFVIR D	ISENTRESS TRUVADA	19	10,3
RAL + ETR	RALTEGRAVIR ETRAVIRINA	ISENTRESS EDURANT	2	1,1
RAL + ETR + FTC/TDF	RALTEGRAVIR EMTRICITABINA TENOFVIR D	ETRAVIRINA INTELENCE TRUVADA	1	0,5
RAL + 3TC/ABC	RALTEGRAVIR ABACAVIR	LAMIVUDINA ISENTRESS KIVEXA	11	6,0
RAL + 3TC/ABCA + ETR	RALTEGRAVIR ABACAVIR ETRAVIRINA	LAMIVUDINA ISENTRESS INTELENCE KIVEXA	1	0,5
RAL + 3TC + ETR	RALTEGRAVIR, ETRAVIRINA	LAMIVUDINA, ISENTRESS, EPIVIR, INTELENCE	2	1,1
RPV + FTC/TAF	RILPIVIRINA, TENOFVIR A	EMTRICITAVINA, EDURANT, DESCOVY (ODEFSEY)	19	10,3
RPV + FTC/TDF	RILPIVIRINA, TENOFVIR D	EMTRICITAVINA, EVIPLERA	3	1,6

## 5.4. Tratamientos

Los esquemas terapéuticos de la hepatitis crónica por el VHC basados en AAD han evolucionado en la última década, como se aprecia en la **Tabla 21** que recoge, en el periodo de estudio analizado en la presente memoria, los tratamientos preferentemente utilizados a medida que han ido incorporándose al mercado farmacéutico. Solo se han incluido en 2019 los episodios iniciados entre enero y mayo. Más del 75% de los episodios de

tratamiento se registraron en el periodo 2015-2017. El tratamiento más utilizado ha sido el tipo D [(Sofosbuvir+ledipasvir) ± ribavirina].

**Tabla 21. Número de episodios de tratamiento por año y tipo de terapia en los pacientes que presentan coinfección por el VIH (COIN). Solo se han incluido en 2019 los episodios iniciados entre enero y mayo**

TERAPIA		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	TOTAL
A	N	12 13%	45 46%	26 27%	13 14%						96 100%
B	N				18 86%	3 14%					21 100%
C	N				3 2%	124 76%	16 9%	21 13%			164 100%
D	N					280 52%	200 37%	56 10%	5 1%		541 100%
E	N					37 41%	36 40%	18 19%			91 100%
F	N					59 52%	34 30%	20 18%			113 100%
G	N							63 67%	29 31%	2 2%	94 100%
H	N							36 25%	93 64%	16 11%	145 100%
I	N							1 2%	39 75%	12 23%	52 100%
J	N							1 17%	3 50%	2 33%	6 100%
<b>TOTAL</b>	<b>N</b>	<b>12</b> 1%	<b>45</b> 3%	<b>26</b> 2%	<b>34</b> 3%	<b>503</b> 38%	<b>286</b> 22%	<b>216</b> 16%	<b>169</b> 13%	<b>32</b> 2%	<b>1323</b> 100%

A= B/T + RBV + INF, B= S + RBV + INF, C= SF ± S ± RBV ± INF, D= (SF+L) ± RBV, E= DK + SF ± RBV, F= (O+P/r) ± DS ± RBV, G= (E+G) ± RBV ± SOF, H= (V+SF) ± RBV, I= (G+P), J= (SF+ V+VO).

RBV= ribavirina, INF= interferón pegilado, T= telaprevir, B= boceprevir, T/B= telaprevir o boceprevir, S= simeprevir, SF= sofosbuvir, L= ledipasvir, DK= daclatasvir, O= ombitasvir, P= paritaprevir, R= ritonavir, DS= dasabuvir, E= elbasvir, G= grazoprevir, V= velpatasvir, G= glecaprevir, P= pibrentasvir, VO= voxilaprevir.

Entre paréntesis, las combinaciones de antivirales a dosis fijas en una sola forma farmacéutica.

En la **Tabla 22** se recogen, en el periodo de estudio analizado en la presente memoria, los tratamientos utilizados en los pacientes coinfectados por el VIH (COIN). Solo se han incluido en 2019 los episodios iniciados entre enero y mayo. Más del 75% de los episodios de tratamiento se registraron en el periodo 2015-2017. El tratamiento más utilizado ha sido el tipo D [(sofosbuvir+ledipasvir) ± ribavirina].

**Tabla 22. Número de episodios de tratamiento por año y tipo de terapia en los pacientes que presentan coinfección por el VIH (COIN). Solo se han incluido en 2019 los episodios iniciados entre enero y mayo**

TERAPIA		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	TOTAL
A	N			2 67%	1 33%						3 100%
B	N				1 100%						1 100%
C	N				1 6%	14 82%	2 12%				17 100%
D	N					34 44%	40 52%	3 4%			77 100%
E	N					15 43%	12 34%	8 23%			35 100%
F	N					5 42%	4 33%	3 25%			12 100%
G	N							7 87%	1 13%		8 100%
H	N							7 23%	17 57%	6 20%	30 100%
I	N										
J	N							1 100%			1 100%
<b>TOTAL</b>	<b>N</b>			2 1%	3 2%	68 37%	58 31%	29 16%	18 9%	6 4%	184 100%

A= B/T + RBV + INF, B= S + RBV + INF, C= SF ± S ± RBV ± INF, D= (SF+L) ± RBV, E= DK + SF ± RBV, F= (O+P/r) ± DS ± RBV, G= (E+G) ± RBV ± SOF, H= (V+SF) ± RBV, I= (G+P), J= (SF+ V+VO).

RBV= ribavirina, INF= interferón pegilado, T= telaprevir, B= boceprevir, T/B= telaprevir o boceprevir, S=simeprevir, SF= sofosbuvir, L= ledipasvir, DK= daclatasvir, O=ombitasvir, P= paritaprevir, R= ritonavir, DS= dasabuvir, E= elbasvir, G= grazoprevir, V= velpatasvir, G= glecaprevir, P= pibrentasvir, VO= voxilaprevir.

Entre paréntesis, las combinaciones de antivirales a dosis fijas en una sola forma farmacéutica.

En la **Tabla 23** se recogen, en el periodo de estudio analizado en la presente memoria, los tratamientos utilizados en los pacientes cirróticos. Solo se han incluido en 2019 los episodios iniciados entre enero y mayo. Más del 80% de los episodios de tratamiento se registraron en el periodo 2015-2017. El tratamiento más utilizado ha sido el tipo D [(sofosbuvir+ledipasvir) ± ribavirina].



**Tabla 23. Número de episodios de tratamiento por año y tipo de terapia en los pacientes cirróticos. Solo se han incluido en 2019 los episodios iniciados entre enero y mayo**

TERAPIA		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	TOTAL
A	N	1 3%	13 45%	10 35%	5 17%						29 100%
B	N				3 100%						3 100%
C	N				1 1%	105 97%	2 2%				108 100%
D	N					127 66%	63 33%	1 1%			191 100%
E	N					24 56%	14 33%	5 11%			43 100%
F	N					22 80%	4 16%	1 4%			27 100%
G	N							19 83%	3 13%	1 4%	23 100%
H	N							1 3%	24 83%	4 14%	29 100%
I	N								6 86%	1 14%	7 100%
J	N								1 50%	1 50%	2 100%
<b>TOTAL</b>	<b>N</b>	<b>1 1%</b>	<b>13 3%</b>	<b>10 2%</b>	<b>9 2%</b>	<b>278 60%</b>	<b>83 17%</b>	<b>27 6%</b>	<b>34 7%</b>	<b>7 2%</b>	<b>462 100%</b>

A= B/T + RBV + INF, B= S + RBV + INF, C= SF ± S ± RBV ± INF, D= (SF+L) ± RBV, E= DK + SF ± RBV, F= (O+P/r) ± DS ± RBV, G= (E+G) ± RBV ± SOF, H= (V+SF) ± RBV, I= (G+P), J= (SF+ V+VO).

RBV= ribavirina, INF= interferón pegilado, T= telaprevir, B= boceprevir, T/B= telaprevir o boceprevir, S=simeprevir, SF= sofosbuvir, L= ledipasvir, DK= daclatasvir, O=ombitasvir, P= paritaprevir, R= ritonavir, DS= dasabuvir, E= elbasvir, G= grazoprevir, V= velpatasvir, G= glecaprevir, P= pibrentasvir, VO= voxilaprevir.

Entre paréntesis, las combinaciones de antivirales a dosis fijas en una sola forma farmacéutica.

En la **Tabla 24** se recogen las variables biométricas, fisiopatológicas y terapéuticas que caracterizan los episodios de tratamiento en cada uno de los esquemas terapéuticos analizados y en la cohorte completa de episodios tratados de su hepatitis crónica por el VHC con tratamientos basados en AAD.

**Tabla 24. Variables biométricas, fisiopatológicas y terapéuticas que caracterizan los episodios de tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC basados en AAD**

Variable	ESQUEMA TERAPÉUTICO										Global
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
N (nº episodios)	96	21	164	541	91	113	94	145	52	6	1323
Sexo (mujer %) <i>V Cramer</i> <i>(p)</i>	37	29	50	45	33	43	50	32	42	50	43 0,124 (0,016)
Edad (años) Mediana RIC (intervalo) <i>Test KW, X<sup>2</sup></i> <i>(p)</i>	54 12 (18-71)	50 9 (32-69)	59 17 (19-83)	57 19 (25-88)	52 7 (34-87)	57 19 (32-86)	62 26 (21-85)	53 13 (21-87)	56 17 (36-87)	65 19 (48-79)	56 17 83,5 (18-88) ( <i>&lt;0,001</i> )
Grado fibrosis F0, N (%) F1, N (%) F2, N (%) F3, N (%) F4, N (%) <i>V Cramer</i> <i>(p)</i>	2 (2) 12 (13) 24 (25) 29 (30) 29 (30)	1 (5) 6 (29) 3 (14) 7 (33) 4 (19)	13 (8) 16 (10) 13 (8) 14 (9) 108 (66)	42 (8) 53 (10) 150 (70) 106 (20) 190 (35)	2 (2) 6 (7) 29 (39) 12 (13) 45 (50)	10 (9) 8 (7) 44 (29) 24 (21) 27 (24)	18 (19) 23 (25) 18 (19) 12 (13) 23 (25)	30 (21) 47 (32) 15 (10) 25 (17) 28 (19)	12 (23) 20 (39) 9 (17) 4 (8) 7 (14)	0 (0) 3 (50) 1 (17) 0 (0) 2 (33)	130 (10) 194 (15) 303 (23) 233 (18) 463 (35) 0,233 ( <i>&lt;0,001</i> )
FibroScan® kPa N= 1.206 > 20 kPa, N(%) <i>V Cramer</i> <i>(p)</i>	14(16)	0(0)	54(37)	81(17)	23(27)	14(14)	9(10)	17(12)	2(4)	1(17)	215(18) 0,226 ( <i>&lt;0,001</i> )
Cirrosis NO, N(%) SI, N(%) <i>V Cramer</i> <i>(p)</i> Descompensada Compens. s/http Compens. c/http <i>V Cramer</i> <i>(p)</i> Varices esofágicas GPVH Ascitis Child Pugh A N(%) Child Pugh B N(%) <i>V Cramer</i> <i>(p)</i>	67(70) 29(30)  29(100)    28(97) 1(3)	18(86) 3(14)  3(100)   3(100)	56(34) 108(66)  1(1) 42(39) 65(60)  36 38 7 103(95) 5(5)	350(65) 191(35)  5(3) 117(61) 69(36)  43 32 8 171(90) 20(10)	48(53) 43(47)  1(2) 23(54) 19(44)  9 9 4 40(93) 3(7)	86(76) 27(24)  14(52) 19(83) 4(17)  4 3 3 26(96) 1(4)	71(76) 23(24)  19(83) 4(17)  1 8 1 23(100) 1(4)	116(80) 29(20)  1(3) 14(49) 14(48)  8 5 1 24(83) 5(17)	45(87) 7(13)  6(86) 1(14)  1 1 1 7(100) 2(100)	4(67) 2(33)  1(50) 1(50)  1 1 1 2(100) 2(100)	861(65) 462(35)  0,295 ( <i>&lt;0,001</i> ) 8(2) 268(58) 186(40) 0,242 ( <i>&lt;0,001</i> ) 103 96 23 427(92) 35(8) 0,159 NS 5(1) 0,179 NS
MELD > 18 N(%) <i>V Cramer</i> <i>(p)</i>				2(1)		2(7)	1(4)				5(1) 0,179 NS

A= B/T + RBV + INF, B= S + RBV + INF, C= SF ± S ± RBV ± INF, D= (SF+L) ± RBV, E= DK + SF ± RBV, F= (O+P/R) ± DS ± RBV, G= (E+G) ± RBV ± SOF, H= (V+SF) ± RBV, I= (G+P), J= (SF+ V+VO).

RBV= ribavirina, INF= interferón pegilado, T= telaprevir, B= boceprevir, T/B= telaprevir o boceprevir, S=simeprevir, SF= sofosbuvir, L= ledipasvir, DK= daclatasvir, O=ombitasvir, P= paritaprevir, R= ritonavir, DS= dasabuvir, E= elbasvir, G= grazoprevir, V= velpatasvir, G= glecaprevir, P= pibrentasvir, VO= voxilaprevir.

Entre paréntesis, las combinaciones de antivirales a dosis fijas en una sola forma farmacéutica.

kPa= kilopascalas, http= hipertensión portal, GPVH= gradiente de presión venosa hepática > 10 mm Hg o rigidez hepática > 20 kPa, #= la cirrosis compensada con http puede estar definida por más de un criterio

V de Cramer= medida de asociación basada en chi-cuadrado en las tablas de contingencia, KW= test no paramétrico de Kruskal Wallis para k variables independientes, X<sup>2</sup>= chi cuadrado, p significación, NS= no significativo.

**Tabla 24 (continuación). Variables biométricas, fisiopatológicas y terapéuticas que caracterizan los episodios de tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC basados en AAD**

Variable	ESQUEMA TERAPÉUTICO										Global
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
N (nº episodios)	96	21	164	541	91	113	94	145	52	6	1323
<b>Genotipo VHC</b>											
1a, N (%)	30 (31)	4 (19)	38 (23)	161 (30)	3 (3)	7 (6)	17 (18)	31 (21)	15 (29)	2 (33)	308 (23)
1b, N (%)	66 (69)	15 (71)	98 (60)	325 (60)	8 (9)	94 (83)	68 (72)	42 (29)	22 (42)	4 (67)	742 (56)
2, N (%)			10 (6)	1 (1)	2 (2)			11 (8)	6 (12)		30 (2)
3, N (%)			1 (1)	14 (3)	72 (79)			41 (28)	5 (10)		133 (10)
4, N (%)		2 (10)	17 (10)	34 (6)	2 (2)	12 (11)	9 (10)	19 (13)	4 (8)		99 (8)
5, N (%)				4 (1)	3 (3)			1 (1)			8 (1)
COIN-VHC, N (%)				2 (1)	1 (1)						3 (1)
V Cramer (p)											0,275 (< 0,001)
<b>Carga viral VHC (UI/ml ARN-VHC)*1.000 X(SD) Kruskal Wallis</b>	2.424 (2.058)	1.393 (1.674)	1.138 (1.348)	1.540 (1.732)	1.457 (1.637)	1.510 (1.675)	1.407 (1.795)	2.135 (2.531)	2.078 (3.312)	599 (893)	1.676 (2.036)
											(< 0,001)
<b>Co infección VIH</b>											
NO, N(%)	93(97)	20(95)	147(90)	464(86)	56(62)	101(89)	86(92)	115(79)	52(100)	5(83)	1139(86)
SI, N(%)	3(3)	1(5)	17(10)	77(14)	35(38)	12(11)	8(8)	30(21)		1(17)	184(14)
V Cramer (p)											0,239 (< 0,001)

A= B/T + RBV + INF, B= S + RBV + INF, C= SF ± S ± RBV ± INF, D= (SF+L) ± RBV, E= DK + SF ± RBV, F= (O+P/r) ± DS ± RBV, G= (E+G) ± RBV ± SOF, H= (V+SF) ± RBV, I= (G+P), J= (SF+ V+VO).

RBV= ribavirina, INF= interferón pegilado, T= telaprevir, B= boceprevir, T/B= telaprevir o boceprevir, S=simeprevir, SF= sofosbuvir, L= ledipasvir, DK= daclatasvir, O=ombitasvir, P= paritaprevir, R= ritonavir, DS= dasabuvir, E= elbasvir, G= grazoprevir, V= velpatasvir, G= glecaprevir, P= pibrentasvir, VO= voxilaprevir.

Entre paréntesis, las combinaciones de antivirales a dosis fijas en una sola forma farmacéutica.

kPa= kilopascales, http= hipertensión portal, GPVH= gradiente de presión venosa hepática > 10 mm Hg o rigidez hepática > 20 kPa, #= la cirrosis compensada con http puede estar definida por más de un criterio, COIN-VHC= paciente coinfectado por los genotipos 1b y 4 del VHC, COIN paciente coinfectado por los genotipos 2 y 3 del VHC y paciente coinfectado por los genotipos 4 y 5 del VHC. V de Cramer= medida de asociación basada en chi-cuadrado en las tablas de contingencia, KW= test no paramétrico de Kruskal Wallis para k variables independientes, X<sup>2</sup>= chi cuadrado, p significación, NS= no significativo.

## 5.5. Comparabilidad del grupo control y los grupos de tratamiento con antivirales de acción directa

La comparación se lleva a cabo con las variables disponibles para el grupo control de pacientes tratados con biterapia. La información de este grupo control se ha extraído retrospectivamente, de la revisión de las historias clínicas de los pacientes; muchas de ellas, “en papel”. En consecuencia, algunos de los parámetros utilizados en la evaluación de los tratamientos con AAD, por ejemplo los resultados del Fibrosan, no han podido obtenerse en el grupo control de pacientes.

### 5.5.1. Comparación de la edad

La edad media de los pacientes incluidos en cada grupo de tratamiento se resume en la **Tabla 25**.

**Tabla 25. Edad media de los pacientes incluidos en cada grupo de tratamiento**

Periodo	N	Media	DE	IC95%	
				LI	LS
CTRL	129	46	10	44	48
A	96	53	9	51	55
B	21	49	8	46	53
C	164	60	11	58	61
D	541	59	12	58	60
E	91	53	10	51	55
F	113	59	12	57	61
G	94	63	14	60	66
H	145	54	13	52	56
I	52	58	12	54	61
<b>Total</b>	<b>1.446</b>	<b>57</b>	<b>12</b>	<b>56</b>	<b>57</b>

La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para muestras independientes indica que existen diferencias entre el control y los diferentes grupos de tratamiento ( $p < 0,001$ ). Los sombreados de diferente color representan los grupos homogéneos de media mensual entre los diferentes periodos. DE: desviación estándar, IC95%: intervalo de confianza, LI: límite inferior, LS: límite superior.

De acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*, la distribución de edades de los pacientes no sigue una distribución normal ( $p < 0,001$ ). La prueba no paramétrica de *Kruskal-Wallis* para muestras independientes indica que existen diferencias entre el control y los diferentes grupos de tratamiento ( $p < 0,001$ ). En la **Figura 47** se recoge la distribución de edades en cada uno de los grupos de tratamiento, incluyendo el grupo control.

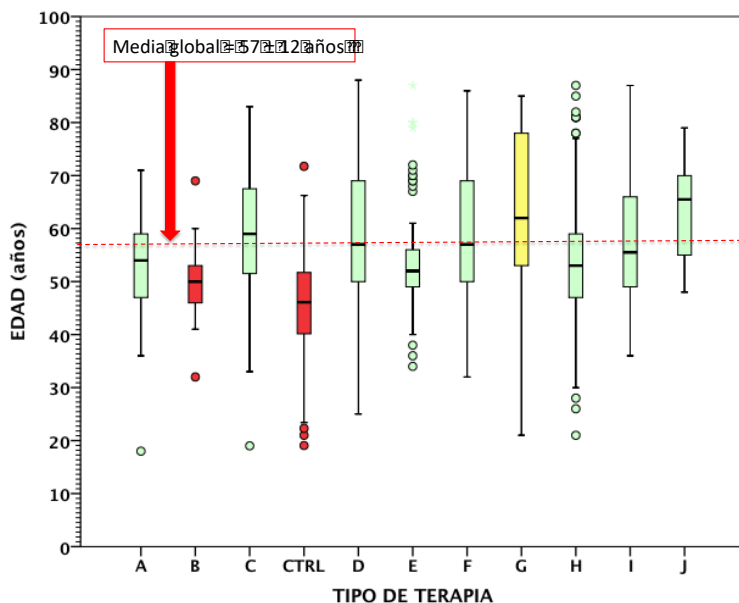


Figura 47. Distribución de las edades de los pacientes en función del tipo de tratamiento recibido, representada mediante gráfico box-plot. La línea roja de guiones representa la media global  $57 \pm 12$  años. Los diferentes colores utilizados en el diagrama box-plot representa los conjuntos homogéneos identificados mediante la prueba de la U de Mann-Whitney.

### 5.5.2. Comparación de la distribución por sexos

El análisis de  $\chi^2$  en el conjunto de los pacientes tratados con AAD con relación al grupo control (RBV+INF) mostró diferencias significativas ( $\chi^2 = 8,6$ ;  $p = 0,003$ ) en la distribución por sexos, con un 30% de mujeres en el grupo control y un 43% de mujeres en el conjunto de pacientes tratados con AAD.

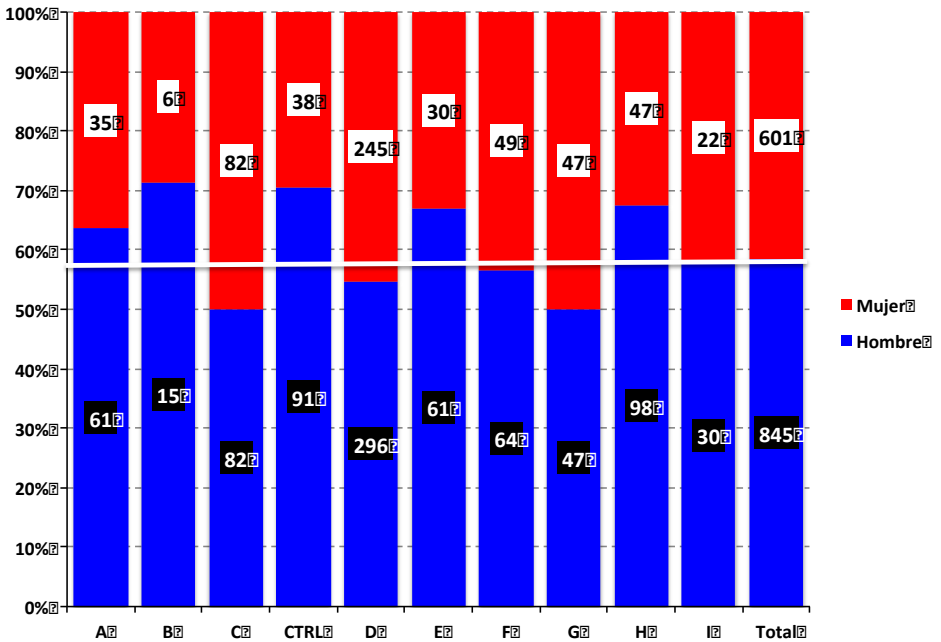
Sin embargo, en la comparación por tipo de tratamiento se aprecian diferencias en los tratamientos C, D, F y G (**Tabla 26**); en todos los casos con mayor proporción en el número de mujeres tratadas.

**Tabla 26. Distribución por sexos en cada tipo de tratamiento con AAD y en el grupo control (CTRL)**

TERAPIA		Hombre	Mujer	Total	Chi cuadrado	p
A	N	61	35	96	1,2	NS
		64%	37%			
B	N	15	6	21	0,1	NS
		71%	29%			
C	N	82	82	164	12,6	<0,001
		50%	50%			
CTRL	N	91	38	129		
		71%	30%			
D	N	296	245	541	10,7	<0,001
		55%	45%			
E	N	61	30	91	0,3	NS
		67%	33%			
F	N	64	49	113	5,1	0,03
		57%	43%			
G	N	47	47	94	9,7	0,01
		50%	50%			
H	N	98	47	145	0,3	NS
		68%	32%			
I	N	30	22	52	2,8	NS
		58%	42%			

El estadístico  $X^2$  (chi cuadrado) y su significación (p) se han calculado para cada tipo de tratamiento con terapia AAD frente al grupo control.

La **Figura 48** resume gráficamente estos datos.



*Figura 48. Distribución por sexo de los pacientes en cada tipo de tratamiento. En conjunto se han tratado un 42% de mujeres. La proporción es distinta en cada tipo de tratamiento, con un mínimo del 29% en la terapia B y un máximo del 50% en las terapias C y G. Se incluyen como etiquetas de datos los valores absolutos en cada tipo de terapia.*

### 5.5.3. Comparación de la distribución en función de la coinfección por el VIH

En valores absolutos, el número de pacientes coinfectados por el VIH tratados de hepatitis crónica por el VHC es muy inferior ( $N= 209$ , 14%) frente al número de pacientes mono infectados tratados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia ( $N= 1.243$ , 86%). Globalmente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2= 2,9$ ;  $p= 0,091$ ) en la proporción de pacientes coinfectados tratados en el grupo control (19%) y con AAD (14%). La mayor diferencia ( $\chi^2= 13,3$ ;  $p < 0,001$ ) se evidenció para los pacientes tratados con la terapia A que solo incluyeron un 3% de pacientes coinfectados, en comparación con el 19% del grupo control, debido a las

restricciones de acceso que se impusieron a los pacientes coinfectados en la incorporación de los primeros inhibidores de la proteasa en el tratamiento del VHC.

#### 5.5.4. Comparación de la distribución de genotipos del VHC

Globalmente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $X^2= 5,7$ ;  $p= 0,456$ ) en la proporción de genotipos del VHC entre el grupo control y los pacientes tratados con AAD. Como se observa en la **Tabla 27**, la mayor proporción se observa para los genotipos 1a (23%) y 1b (56%).

**Tabla 27. Distribución de genotipos del VHC en cada grupo de tratamiento con AAD y en el grupo control (CTRL)**

TERAPIA	GENOTIPO						TOTAL
	1a	1b	2	3	4	OTROS	
AAD (N)	308	742	30	133	99	11	1323
	23%	56%	2%	10%	8%	1%	100%
Control (N)	31	64	5	19	10	0	129
	24%	50%	4%	15%	8%	0%	100%
Total	339	806	35	152	109	11	1452
	23%	56%	2%	11%	8%	1%	100%

Globalmente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $X^2= 5,7$ ;  $p= 0,456$ ).

#### 5.5.5. Comparación de la carga viral basal del VHC

De acuerdo a la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*, la distribución de la carga viral basal del VHC (UI/ml ARN-VHC) de los pacientes no sigue una distribución normal ( $p < 0,001$ ). La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para muestras independientes indica que existen diferencias entre el control y los diferentes grupos de tratamiento ( $p < 0,001$ ). En la **Figura 49** se recoge la distribución de la carga viral basal del VHC (UI/ml ARN-VHC) de los pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento, incluyendo el grupo control. El test de la U de *Mann-Whitney* muestra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y las terapias C, D y G (**Tabla 28**).



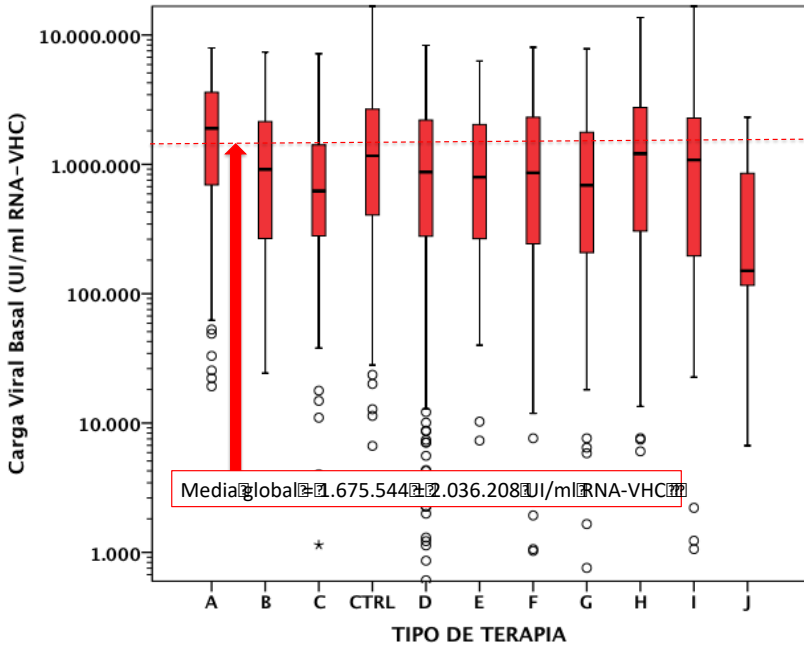


Figura 49. Distribución comparada de la carga viral basal del VHC (UI/ml ARN-VHC) de los pacientes en función del tipo de tratamiento recibido, representado mediante gráfico box-plot.

**Tabla 28. Carga viral basal del VHC (UI/ml ARN-VHC) de los pacientes incluidos en cada grupo de tratamiento**

Periodo	N	Media	DE	IC95%	
				LI	LS
CTRL	129	2.233.464	2.895.403	1.729.049	2.737.879
A	96	2.424.100	2.058.198	2.007.070	2.841.130
B	21	1.393.250	1.674.223	631.152	2.155.347
C	164	1.137.572	1.347.925	929.732	1.345.412
D	541	1.539.879	1.732.413	1.393.568	1.686.189
E	91	1.456.966	1.636.819	1.116.082	1.797.850
F	113	1.510.345	1.674.666	1.198.201	1.822.488
G	94	1.406.988	1.794.986	1.039.340	1.774.637
H	145	2.134.797	2.530.762	1.719.383	2.550.210
I	52	2.078.024	3.311.777	1.156.019	3.000.028
<b>Total</b>	<b>1.446</b>	<b>1.675.544</b>	<b>2.036.208</b>	<b>1.570.506</b>	<b>1.780.583</b>

La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para muestras independientes indica que existen diferencias entre el control y los diferentes grupos de tratamiento ( $p < 0,001$ ). El test de la U de Mann-Whitney muestra diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y las terapias C, D y G. DE: desviación estándar, IC95%: intervalo de confianza, LI: límite inferior, LS: límite superior.

## 5.6. Análisis de regresión logística

Se analiza mediante regresión logística binaria la información de las siguientes variables en el fracaso terapéutico antiviral:

- Sexo
- Edad
- Plaquetas
- Albúmina
- Carga viral basal
- Hemoglobina
- IRN
- Bilirrubina
- Creatinina
- Grado de fibrosis
- COIN

Los grados de fibrosis F3+F4 incluyen a la totalidad de pacientes con cirrosis (Tabla 15).

Los puntos de corte de estas variables “ficticias” (*dummy*) fueron seleccionadas mediante el análisis de las curvas ROC (Carga viral basal del VHC > 1.355.407 UI/ml ARN-VHC, creatinina > 0,7 mg/dl, Hb > 16 g/l) presentadas anteriormente o por la selección clínica obvia (grado de fibrosis > 3, sexo, COIN) o a partir de los puntos de corte admitidos en la evolución clínica o justificados bibliográficamente (125, 146, 147)(edad > 65 años, bilirrubina > 2 mg/dl, plaquetas < 70.000 U/mcl, albumina <3,5 g/l, INR > 1,7).

El análisis de regresión logística se efectuó en el programa SPSS® mediante La opción “atrás” (*backward*), que permite seleccionar las variables que significativamente influyen en el fracaso terapéutico. Para el conjunto de los episodios de tratamiento (n= 1323) el modelo seleccionado se presenta en la **Tabla 29**.

**Tabla 29. Análisis mediante regresión logística de la influencia sobre la probabilidad de fracaso de la terapia del VHC basada en AAD de las variables: Sexo, Edad, Plaquetas, Albumina, Carga viral basal, Hemoglobina, INR, Bilirrubina, Creatinina, Grado de fibrosis, COIN**

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
CV > 1.3	0,712	0,178	15,966	1	0,001	2,037	1,437	2,888
Bilirrubina	1,041	0,460	5,112	1	0,024	2,831	1,149	6,980
Grado fibrosis	0,637	0,186	11,708	1	0,001	1,890	1,312	2,721
Constante	-2,807	0,179	244,813	1	0,001	0,060		

CV > 1.3 = Carga viral basal del VHC > 1.355.407 UI/ml; Bilirrubina > 2 mg/dl; Grado fibrosis  $\geq$  F3.

Cuando se analizan los grupos de tratamiento con AAD por separado se evidencia la influencia específica de alguna variable en alguno de los grupos de tratamiento. Así, para el tratamiento tipo A (B/T+RBV+INF) (n= 96), en el modelo seleccionado en la regresión logística (*backward*) se incluye la CV>1.3 (OR=5,034; IC95% 1,875-13,514); pero también, el SEXO (OR=4,045; IC95% 1,506-10,862). Para el tratamiento tipo C (SF  $\pm$  S  $\pm$  RBV  $\pm$  INF) (n= 164) el modelo seleccionado incluyó el nivel basal de Albúmina (OR=5,083; IC95% 1,126-22,952) y Hemoglobina (OR=6,354; IC95% 1,738-23,227). Para el tratamiento tipo D ((SF+L)  $\pm$  RBV) (n= 541) el modelo seleccionado incluyó el

nivel basal de Plaquetas (OR=3,567; IC95% 1,057-12,036) y la Bilirrubina sérica (OR=9,119; IC95% 2,496-33,312). La significación de la EDAD bordeó el límite (OR=3,482; IC95% 0,995-12,193) de significación en la regresión logística.

### **5.7. Evaluación comparativa del fracaso terapéutico entre la cohorte control y los distintos grupos de tratamiento basados en AAD**

Se compara el riesgo de fracaso terapéutico observado en cada uno de los grupos de tratamiento (A-I) basados en AAD, con el riesgo de fracaso terapéutico en la cohorte control, de tratamiento basado en la biterapia con INF+RBV. La comparación se lleva a cabo en el programa de estadística SPSS® mediante la prueba de *Cochran-Mantel-Haenszel*, que permite calcular el OR y su IC95%.

El tratamiento del grupo A no muestra diferencias estadísticamente significativas con el grupo control, con un OR=0,774 (IC95% 0,456-1,316); los mejores resultados clínicos en relación al grupo control se obtienen con el tratamiento del grupo I que presenta un OR=0,058 (IC95% 0,017-0,197). Estos resultados, así como los del resto de grupos de tratamientos basados en AAD, se recogen en la **Figura 50**.

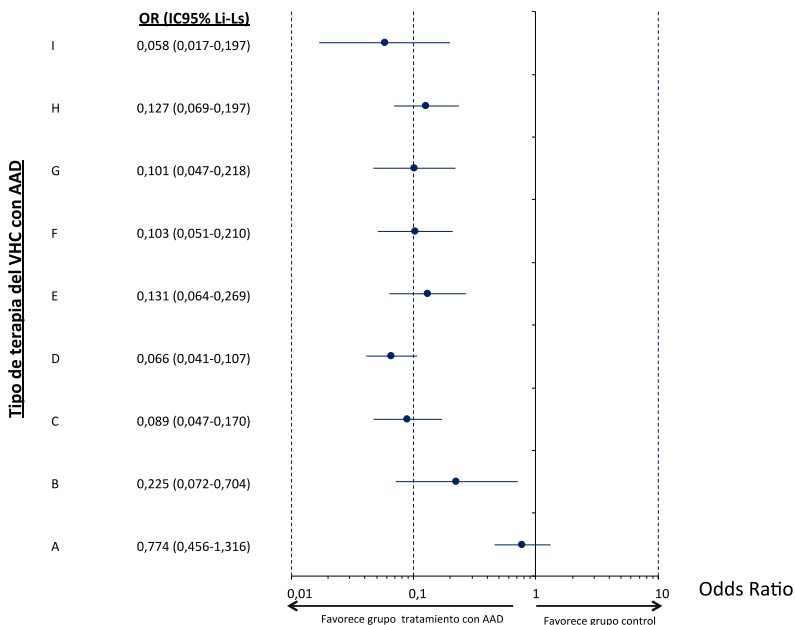


Figura 50. Comparación del riesgo de fracaso terapéutico observado en cada uno de los grupos de tratamiento (A-I) basados en AAD, con el riesgo de fracaso terapéutico en la cohorte control (INF+RBV). La comparación se lleva a cabo mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, que permite calcular el Odds Ratio (OR) y su IC95%.

## 5.8. Impacto presupuestario

El análisis de costes se ha llevado a cabo desde la perspectiva del financiador y considerando exclusivamente el coste directo de los antivirales utilizados en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC. Independientemente de la estrategia terapéutica utilizada a lo largo de los años, la duración de los tratamientos es limitada y, en consecuencia, no se ha aplicado tasa de descuento.

Con carácter general, los costes de tratamiento son obviamente el resultado del precio de los medicamentos utilizados y del número de pacientes tratados.

En los siguientes apartados se revisará la evolución temporal de los tratamientos utilizados en el periodo 2008-2019.

### 5.8.1. Evolución del número de pacientes tratados

En el periodo 2008-2019 se trataron de hepatitis crónica por el VHC en el Hospital Clínico Universitario de Valencia un total de 9.925 pacientes. A continuación se resume la distribución de estos tratamientos en los diferentes periodos analizados. La **Figura 51** recoge la evolución del número medio mensual de pacientes tratados en cada año incluido en la presente memoria.

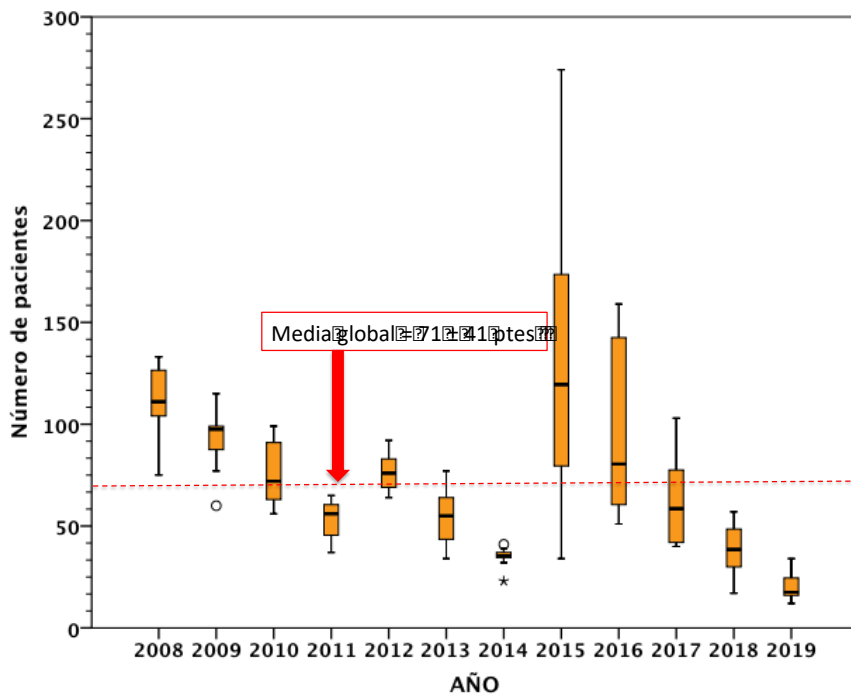


Figura 51. Evolución del número medio mensual de pacientes en el periodo 2008–2019 mediante gráfico box-plot. La línea roja de guiones representa la media global 71±41 pacientes.

Mediante el análisis de la varianza de una vía (ANOVA) se ha establecido que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias ( $F= 18$ ;  $p<0,001$ ) del número de pacientes en los periodos evaluados (2008-2019). Para determinar qué medias difieren se ha utilizado la prueba de Scheffé que se aplica para hacer comparaciones múltiples de las medias de grupos cuando el análisis de la varianza se considera estadísticamente significativo. La prueba de Scheffé se realiza comparando todos los posibles pares de medias, pero usando como error típico el valor de la varianza residual o intragrupos obtenida en el análisis de la varianza . Los resultados se resumen en la **Tabla 30**.

**Tabla 30. Número medio mensual de pacientes tratados del VHC en el periodo 2008-2019.**

Periodo	N	Media	DE	IC95%	
				LI	LS
2008	12	112	16	102	122
2009	12	93	14	84	102
2010	12	76	16	66	86
2011	12	53	9	47	59
2012	12	77	9	71	83
2013	12	54	13	46	62
2014	12	35	4	32	38
2015	12	130	71	84	175
2016	12	97	42	70	124
2017	12	62	22	48	76
2018	12	39	12	31	47
2019	12	20	6	16	24
<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>71</b>	<b>41</b>	<b>64</b>	<b>77</b>

El análisis de la varianza muestra diferencias estadísticamente significativas ( $F= 18$ ;  $p< 0,001$ ). Los sombreados de diferente color representan los grupos homogéneos de media mensual entre los diferentes periodos. N: número de meses, DE: desviación estándar, IC95%: intervalo de confianza, LI: límite inferior, LS: límite superior. Los colores se han seleccionado en función de los resultados de la prueba de Scheffé.

### 5.8.2. Evolución del coste medio mensual por paciente

El coste medio mensual por paciente de los tratamientos ha evolucionado al alza desde los tratamientos basados en la biterapia con RBV+INF hasta la incorporación de los antivirales de acción directa de segunda generación, con un pico en el bienio 2015-2016 y una reducción posterior que se mantiene en la actualidad. En la **Figura 52** se recoge la evolución del coste medio mensual por paciente destinado al tratamiento en cada anualidad del periodo analizado en la presente memoria (2008-2019).

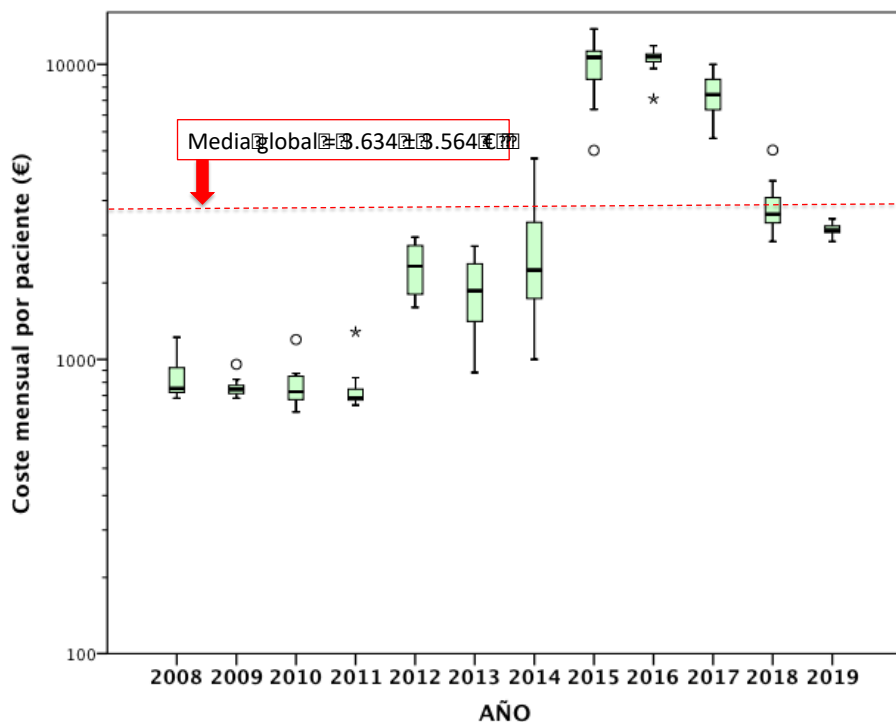


Figura 52. Evolución del coste medio por paciente en el periodo 2008–2019 mediante gráfico box-plot. En el eje de ordenadas se ha utilizado la escala logarítmica para facilitar la inspección de la figura. La línea roja de guiones representa la media global  $3.634 \pm 3.564$  €.



Dado que el coste medio mensual no sigue una distribución normal, según la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p < 0,001$ ), mediante el análisis de *Kruskal Wallis* de la varianza se ha establecido que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias ( $p < 0,001$ ) del coste mensual por paciente (€) en los periodos evaluados (2008-2019). Para determinar qué medias difieren se ha utilizado la prueba de *Mann-Whitney* por pares. Los resultados se resumen en la **Tabla 31**.

**Tabla 31. Coste medio mensual por paciente del tratamiento farmacológico del VHC en el periodo 2008-2019**

Periodo	N	Media	DE	IC95%	
				LI	LS
2008	12	869	142	778	959
2009	12	803	60	765	841
2010	12	820	133	735	904
2011	12	795	148	700	889
2012	12	2.040	402	1.784	2.296
2013	12	1.731	493	1.417	2.044
2014	12	2.348	1.105	1.646	3.050
2015	12	9.835	2.141	8.474	11.195
2016	12	10.365	981	9.741	10.988
2017	12	7.933	1.360	7.068	8.797
2018	12	3.319	712	2.867	3.771
2019	12	2.758	140	2.669	2.847
<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>3.634</b>	<b>3.564</b>	<b>3.047</b>	<b>4.222</b>

El análisis de *Kruskal Wallis* de la varianza se ha establecido que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias ( $p < 0,001$ ). Los sombreados de diferente color representan los grupos homogéneos de media mensual entre los diferentes periodos. DE: desviación estándar, N: número de meses, IC95%: intervalo de confianza, LI: límite inferior, LS: límite superior.

### 5.8.3. Evolución del coste mensual

En el periodo 2008-2019, el Hospital Clínico Universitario de Valencia ha invertido un total de 44.115.946 € en la adquisición de antivirales para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC. En la **Figura 53** se recoge la

evolución del coste mensual invertido en cada anualidad del periodo analizado en la presente memoria.

Dado que el coste medio mensual no sigue una distribución normal, según la prueba de *Kolmogorov-Smirnov* ( $p < 0,001$ ), mediante el análisis de *Kruskal Wallis* de la varianza se ha establecido que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias ( $p < 0,001$ ) del coste mensual por paciente (€) en los periodos evaluados (2008-2019). Para determinar qué medias difieren se ha utilizado la prueba de *Mann-Whitney* por pares. Los resultados se muestran en la **Tabla 32**.

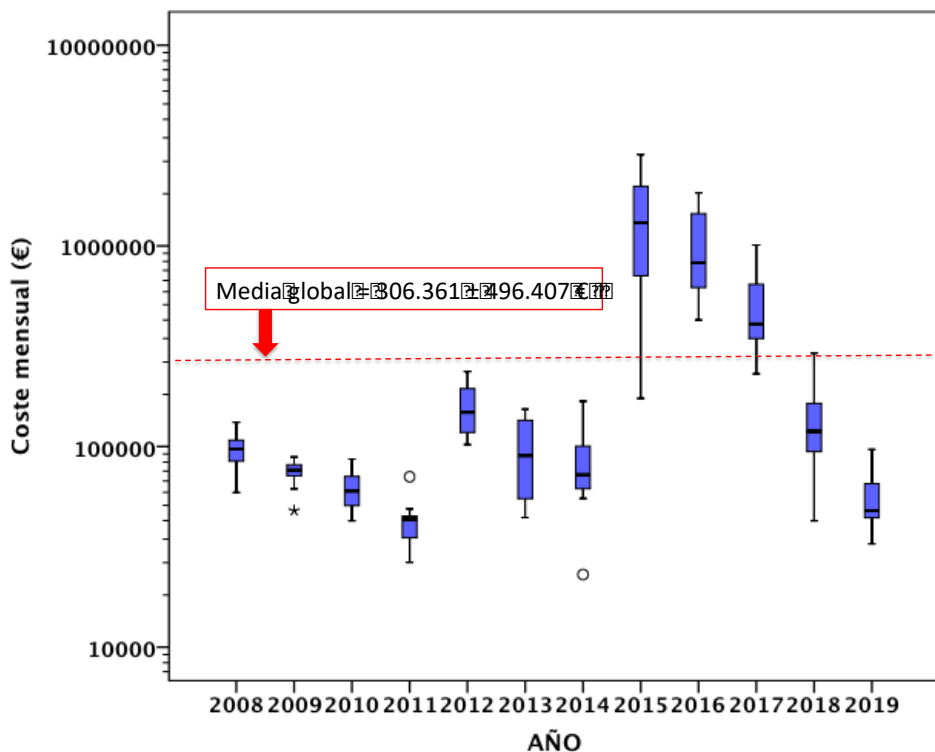


Figura 53. Evolución del coste medio mensual en el periodo 2008–2019 mediante gráfico box-plot. En el eje de ordenadas se ha utilizado la escala logarítmica para facilitar la inspección de la figura. La línea roja de guiones representa la media global  $306.331 \pm 496.407$  €.

**Tabla 32 . Coste medio mensual del tratamiento farmacológico del VHC en el periodo 2008-2019**

Periodo	N	Media	DE	IC95%	
				LI	LS
2008	12	97.027	18.617	85.198	108.856
2009	12	74.502	10.986	67.522	81.483
2010	12	61.813	14.390	52.670	70.956
2011	12	42.448	11.378	35.218	49.677
2012	12	158.789	47.767	128.439	189.138
2013	12	96.796	42.617	69.718	123.874
2014	12	82.507	38.372	58.127	106.888
2015	12	1.347.972	796.642	841.810	1.854.135
2016	12	1.020.374	484.077	712.806	1.327.942
2017	12	506.589	253.181	345.726	667.452
2018	12	133.108	65.091	91.751	174.465
2019	12	54.403	17.030	45.583	65.224
<b>Total</b>	<b>144</b>	<b>306.361</b>	<b>496.407</b>	<b>224.590</b>	<b>388.131</b>

El análisis de Kruskal Wallis de la varianza se ha establecido que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias ( $p < 0,001$ ) del coste mensual (€) en los periodos evaluados (2008-2019). Los sombreados de diferente color representan los grupos homogéneos de media mensual entre los diferentes periodos. DE: desviación estándar, N: número de meses, IC95%: intervalo de confianza, LI: límite inferior, LS: límite superior.

#### 5.8.4. Análisis de series temporales del coste mensual

Para el análisis de series temporales se ha utilizado el modelizador del programa SPSS®, introduciendo como variable independiente el número de pacientes tratados. El modelo automáticamente seleccionado es el modelo ARIMA (0,1,0)(1,1,0); la  $R^2$  estacionaria fue de 0,703 y el estadístico de *Ljung-Box* de 14,318 ( $p = 0,645$ ). Los parámetros del modelo ARIMA (*autoregressive integrated moving average* = autorregresivo Integrado de medias móviles) obtenidos en el programa SPSS® son los presentados en la **Tabla 33**.

**Tabla 33 . Parametros del modelo ARIMA (0,1,0)(1,1,0) obtenido a través del modelizador experto del programa SPSS®**

				Estimación	ET	t	p
COSTE	LN	Diferencia		1			
		AR, estacional	Retardo 1	-0,355	0,088	-4,027	0.001
		Diferenciación estacional		1			
NumPtes	LN	Numerador	Retardo 0	1,3	0,094	13,814	0,001
			Retardo 10	0,218	0,103	2,127	0,036
		Diferencia		1			
		Diferenciación estacional		1			

$R^2$  estacionaria fue de 0,703 y el estadístico de *Ljung-Box* de 14,318 ( $p= 0,645$ ). Las variables se han transformado logarítmicamente en el proceso de obtención del modelo. ET: error típico;  $t= t$  de *Student*.

En la **Figura 54** se recoge gráficamente la evolución de las adquisiciones mensuales de antivirales para el tratamiento de la infección por el VHC en el HCUV durante el periodo 2088-2019, en base al modelo ARIMA seleccionado.



Figura 54. Análisis de series temporales. En la Figura se presentan los valores de adquisición mensual (€) de antivirales VHC en el Hospital Clínico Universitario de Valencia en el periodo Ene 2008 a Dic 2019. Los valores observados se presentan en color rojo. Los valores ajustados al modelo ARIMA(0,1,0)(1,1,0), obtenido mediante el modelizador experto de predicciones de SPSS®, se presentan como una línea verde. La línea negra perpendicular al eje de abscisas, separa estos datos de las predicciones del modelo para el periodo Ene-Dic de 2020; estas predicciones se muestran como una línea de color azul a la derecha de la línea negra. Las líneas punteadas representan los IC95%. Se ha utilizado una escala logarítmica en el eje de ordenadas para facilitar la visualización de la figura.

Para efectuar las predicciones del modelo en el año 2020, se extrapolaron previamente los valores de número de pacientes tratados mediante la opción en SPSS® Transformar>crear serie temporal>función retardo>orden 12. De este modo, se obtienen en el modelo ARIMA seleccionado para el año 2020 las predicciones de adquisición mensual de antivirales para el tratamiento del VHC. Estas predicciones pueden compararse con los datos reales de adquisición de 2020 mediante un análisis de regresión lineal. El análisis muestra una buena correlación ( $r = 0,589$ ,  $F = 93,5$ ,  $p < 0,001$ ). En la **Figura 55** se recoge la regresión lineal entre los valores de adquisición (€) predichos por el modelo ARIMA y observados en 2020.

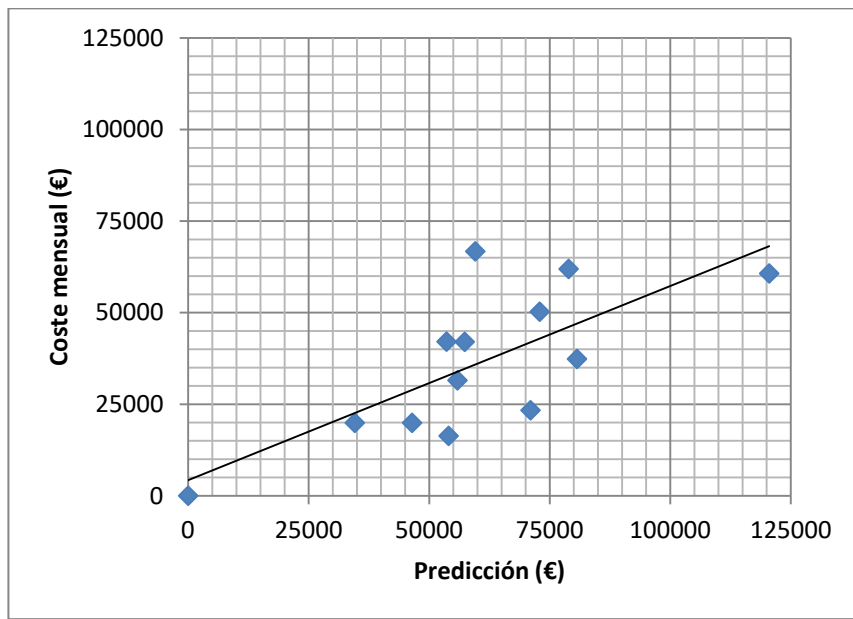


Figura 55. Representación gráfica de la regresión lineal entre los valores de adquisición (€) predichos por el modelo ARIMA y observados en 2020. El análisis muestra una buena correlación ( $r=0,589$ ,  $F=93,5$ ,  $p<0,001$ ).

#### 5.8.5. Evaluación económica de la terapia antiviral basada en AAD frente a la opción de NO tratamiento

Para efectuar la evaluación económica de la terapia antiviral basada en AAD, frente a la opción de no-tratamiento se lleva a cabo una evaluación entre el coste medio marginal de la terapia correspondiente (**Tabla 34**) y la efectividad de la misma (**Tabla 35**), expresada como la probabilidad de éxito del tratamiento, para establecer el *ratio* coste-efectividad marginal (**Tabla 36**). La incertidumbre de cada uno de los cálculos, en términos de IC95%, se ha obtenido mediante *bootstrapping*.

**Tabla 34. Resumen del coste medio (€) obtenido a partir de los datos de cada cohorte evaluada en la presente memoria, que constituyen el correspondiente caso base. La incertidumbre asociada a cada caso base (IC95%) se ha obtenido mediante la técnica de *bootstrapping***

Descripción terapia	Terapia	CASO BASE			IC95%	
		N	Coste Total (€)	Coste Medio (€)	LI	LS
B/T + RBV + INF	A	96	2.455.719	25.580	23.395	27.546
S + RBV + INF	B	21	274.424	13.068	12.291	13.724
SF ± S ± RBV ± INF	C	164	4.624.000	28195,12	27.610	29.021
(SF+L) ± RBV	D	541	6823710	12.613	12.368	12.854
DK + SF ± RBV	E	92	2.441.182	26.535	24.245	28.928
(O+P/r) ± DS ± RBV	F	113	2.203.428	19.499	18.804	20.303
(E+G) ± RBV ± SOF	G	94	691.348	7.355	6.750	8.356
(V+SF) ± RBV	H	145	1.122.278	7.739	7.569	7.918
(G+P)	I	52	347.625	6.685	6.490	6.750

**Tabla 35 . Probabilidad de éxito de tratamiento [p(Éxito)] obtenido a partir de los datos de cada cohorte evaluada en la presente memoria, que constituyen el correspondiente caso base. La incertidumbre asociada a cada caso base (IC95%) se ha obtenido mediante la técnica de *bootstrapping***

Descripción terapia	Terapia	CASO BASE			IC95%	
		N	EXITOS	p(Éxito)	LI	LS
B/T + RBV + INF	A	96	53	0,55	0,44	0,65
S + RBV + INF	B	21	17	0,81	0,57	0,95
SF ± S ± RBV ± INF	C	164	150	0,91	0,87	0,95
(SF+L) ± RBV	D	541	506	0,94	0,91	0,95
DK + SF ± RBV	E	92	80	0,87	0,79	0,93
(O+P/r) ± DS ± RBV	F	113	102	0,90	0,86	0,96
(E+G) ± RBV ± SOF	G	94	85	0,90	0,83	0,96
(V+SF) ± RBV	H	145	128	0,88	0,81	0,92
(G+P)	I	52	49	0,94	0,85	0,98

**Tabla 36. Ratio coste-efectividad marginal (RCEM), frente a la opción de no-tratamiento, obtenido a partir de los datos de cada cohorte evaluada en la presente memoria, que constituyen el correspondiente caso base. La incertidumbre asociada a cada caso base (IC95%) se ha obtenido mediante la técnica de bootstrapping**

Descripción terapia	Terapia	N	CASO BASE	IC95%	
			RCEM (NO TRAT) (€/RVS)	LI	LS
B/T + RBV + INF	A	96	46.835	38.469	57.737
S + RBV + INF	B	21	16.344	13.590	20.907
SF ± S ± RBV ± INF	C	164	30.882	29.440	32.434
(SF+L) ± RBV	D	541	13.496	13.152	13.858
DK + SF ± RBV	E	92	30.476	27.009	34.470
(O+P/r) ± DS ± RBV	F	113	21.620	20.196	23.224
(E+G) ± RBV ± SOF	G	94	8.157	7.215	9.346
(V+SF) ± RBV	H	145	8.778	8.277	9.336
(G+P)	I	52	7.091	6.685	7.650

En la **Figura 56** se presentan gráficamente los datos *ratio* coste-efectividad marginal (RCEM) de los diferentes esquemas de tratamiento evaluados en la presente memoria, en relación a la opción de no-tratamiento. Se aprecia en la figura 56 como el RCEM se reduce progresivamente desde niveles próximos a los 50.000 €/RVS hasta quedar por debajo de los 10.000 €/RVS en los tratamiento más recientes.



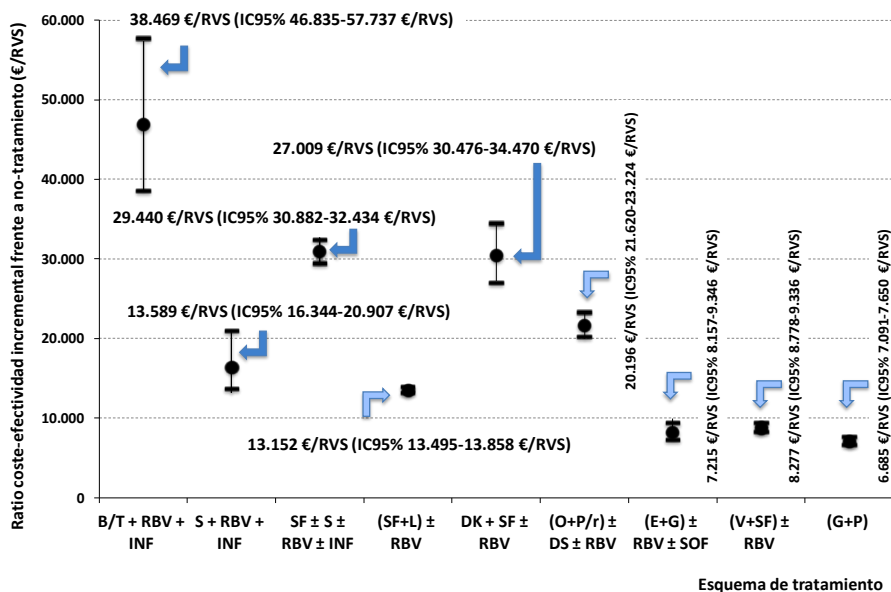


Figura 56. Ratio coste-efectividad marginal (€/RVS) de los diferentes esquemas de tratamiento evaluados en la presente memoria, en relación a la opción de no-tratamiento. Los puntos de color negro representan el caso base de cada esquema terapéutico y los límites superior e inferior del IC95%, calculados mediante una técnica de bootstrapping, se presentan como guiones. Se han añadido, para mejor interpretación de la figura los valores numéricos del caso base y los IC95%. IC= intervalo de confianza; RVS= respuesta viral sostenida.

### 5.8.6. Evaluación económica de la terapia antiviral basada en AAD frente al grupo control. Análisis de coste-efectividad incremental

Al objeto de presentar en esta memoria la visión más académica de la evaluación económica, se presenta la evaluación de la terapia antiviral basada en AAD frente a los costes y resultados obtenidos en la cohorte control recogida en la presente memoria, basada en la biterapia con INF+RBV. En consecuencia, se presentan en la **Tabla 37** el incremento de costes ( $\Delta\text{Costes} = \text{Coste medio terapia AAD} - \text{Coste medio grupo control}$ ), el incremento de efectividad [ $\Delta\text{Effect} = p(\text{Éxito})^{\text{AAD}} - p(\text{Éxito})^{\text{Control}}$ ] y el *ratio* coste-efectividad incremental (RCEI =  $\Delta\text{Costes} / \Delta\text{Effect}$ ). La incertidumbre de cada uno de los cálculos, en términos de IC95%, se ha obtenido mediante *bootstrapping*.

**Tabla 37 . Ratio coste-efectividad incremental (RCEI), frente al grupo control. obtenido a partir de los datos de cada cohorte evaluada en la presente memoria, que constituyen el correspondiente caso base. La incertidumbre asociada a cada caso base (IC95%) se ha obtenido mediante la técnica de bootstrapping**

Descripción terapia	Terapia	CASO BASE				IC95%	
		N	$\Delta$ Costes	$\Delta$ Efect	RCEI	LI	LS
B/T + RBV + INF	A	96	18.449	0,07	208.516	-2.094.336	4.781.924
S + RBV + INF	B	21	5.921	0,32	19.908	12.645	445.492
SF $\pm$ S $\pm$ RBV $\pm$ INF	C	164	21.039	0,43	49.858	41.654	66.630
(SF+L) $\pm$ RBV	D	541	5.475	0,45	12.259	10.227	15.412
DK + SF $\pm$ RBV	E	92	19.624	0,39	50.881	39.478	86.567
(O+P/r) $\pm$ DS $\pm$ RBV	F	113	12.355	0,42	12.355	11.609	13.401
(E+G) $\pm$ RBV $\pm$ SOF	G	94	227	0,42	524	-1.545	3.529
(V+SF) $\pm$ RBV	H	145	595	0,40	1.498	16	3.075
(G+P)	I	52	-465	0,46	-1.046	-2.610	180

En las **Figuras 57-65** se presentan gráficamente los datos del *ratio* coste-efectividad incremental (RCEI) de los diferentes esquemas de tratamiento evaluados en la presente memoria, en relación al grupo control. Se aprecia en las figuras como el RCEI se reduce progresivamente pasando, en el plano coste efectividad, desde posiciones dominadas (con mayores costes y menor efectividad) hasta posiciones dominantes (con menores costes y mayor efectividad) en los tratamiento más recientes.

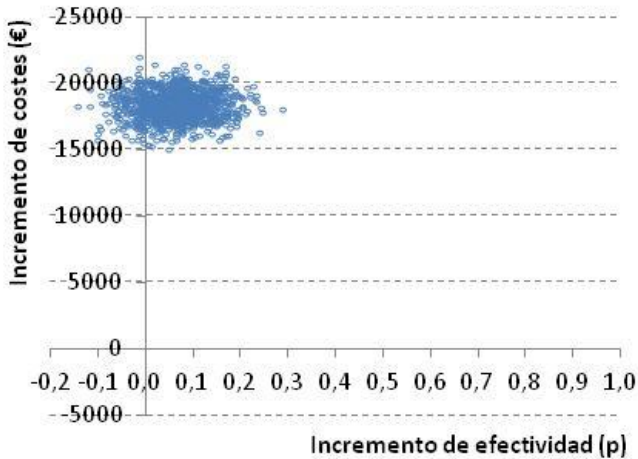


Figura 57. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por bootstrapping para la terapia tipo A (B/T + RBV + INF). El eje de abscisas representa el  $\Delta$ Efect, el eje de ordenadas representa el  $\Delta$ Costes, de la terapia basada en AAD respecto al grupo control. El caso base del RCEI 208.516 €/RVS (IC95% [-2.094.336]-4.781.924 €/RVS).

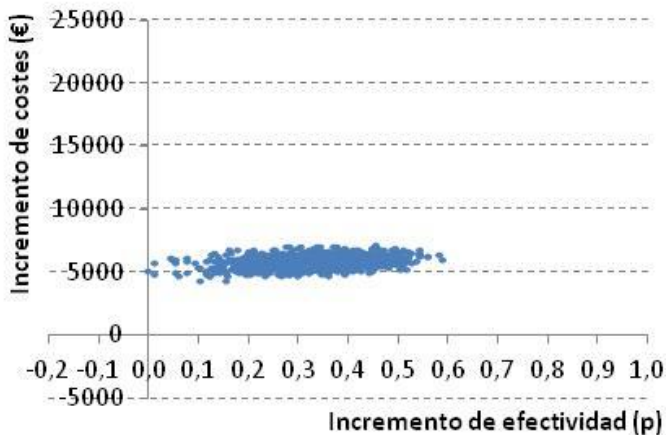


Figura 58. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por bootstrapping para la terapia tipo B (S + RBV + INF). El eje de abscisas representa el  $\Delta$ Efect, el eje de ordenadas representa el  $\Delta$ Costes, de la terapia basada en AAD respecto al grupo control. El caso base del RCEI 19.908 €/RVS (IC95% 12.645-445.492 €/RVS).

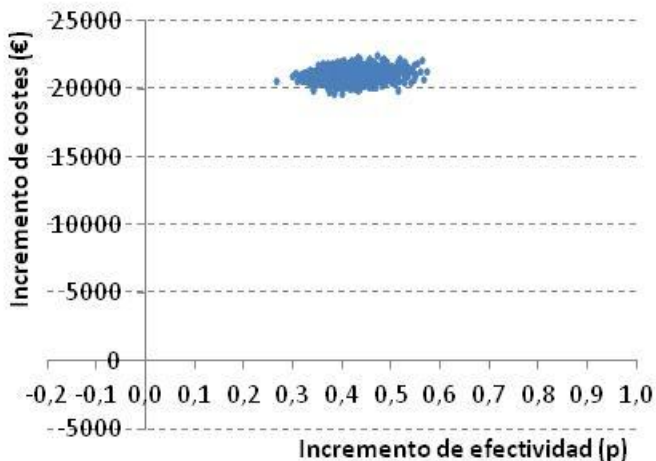


Figura 59. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por bootstrapping para la terapia tipo C ( $SF \pm S \pm RBV \pm INF$ ). El eje de abscisas representa el  $\Delta Efect$ , el eje de ordenadas representa el  $\Delta Costes$ , de la terapia basada en AAD respecto al grupo control. El caso base del RCEI 49.858 €/RVS (IC95% 41.654-66.630€/RVS).

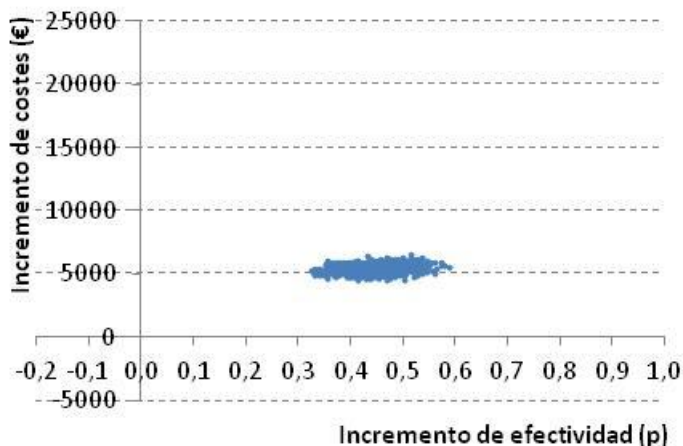


Figura 60. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por bootstrapping para la terapia tipo D ( $(SF+L) \pm RBV$ ). El eje de abscisas representa el  $\Delta Efect$ , el eje de ordenadas representa el  $\Delta Costes$ , de la terapia basada en AAD respecto al grupo control. El caso base del RCEI 12.259 €/RVS (IC95% 10.227-15.412 €/RVS).

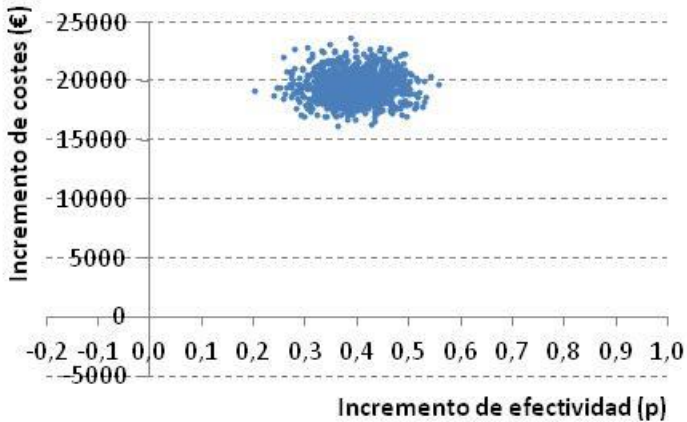


Figura 61. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por bootstrapping para la terapia tipo E ( $DK + SF \pm RBV$ ). El eje de abscisas representa el  $\Delta$ Efect, el eje de ordenadas representa el  $\Delta$ Costes, de la terapia basada en AAD respecto al grupo control. El caso base del RCEI 50.881 €/RVS (IC95% 39.478 - 86.567 €/RVS).

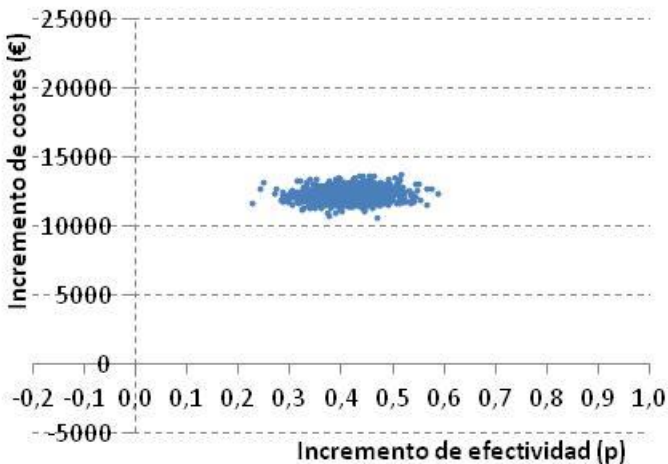


Figura 62. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por bootstrapping para la terapia tipo F ( $(O+P/r) \pm DS \pm RBV$ ). El eje de abscisas representa el  $\Delta$ Efect, el eje de ordenadas representa el  $\Delta$ Costes, de la terapia basada en AAD respecto al grupo control. El caso base del RCEI 12.355 €/RVS (IC95% 11.609 - 13.401 €/RVS).

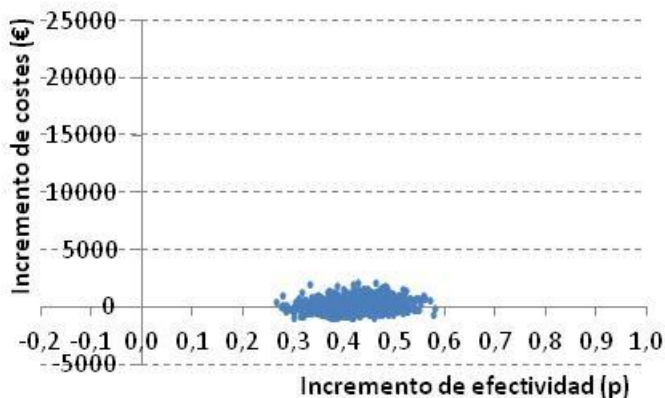


Figura 63. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por bootstrapping para la terapia tipo G ((E+G)  $\pm$  RBV  $\pm$  SOF). El eje de abcisas representa el  $\Delta$ Efect, el eje de ordenadas representa el  $\Delta$ Costes, de la terapia basada en AAD respecto al grupo control. El caso base del RCEI 524 €/RVS (IC95% [-1.545]- 3.529 €/RVS).

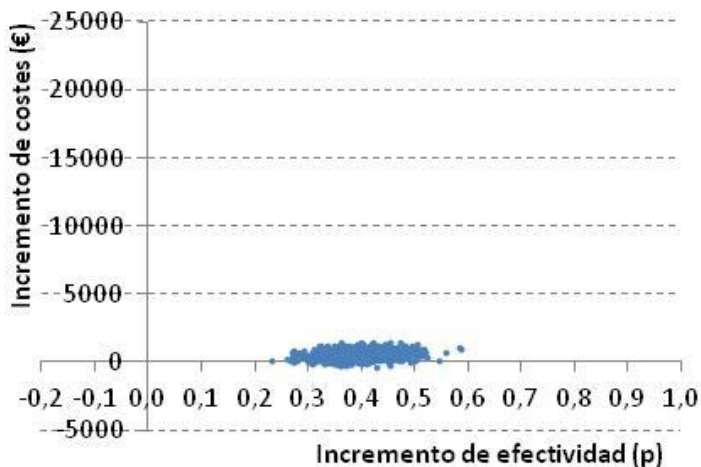


Figura 64 . Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por bootstrapping para la terapia tipo H ((V+SF)  $\pm$  RBV). El eje de abcisas representa el  $\Delta$ Efect, el eje de ordenadas representa el  $\Delta$ Costes, de la terapia basada en AAD respecto al grupo control. El caso base del RCEI 1.498 €/RVS (IC95% 16-3.075 €/RVS).

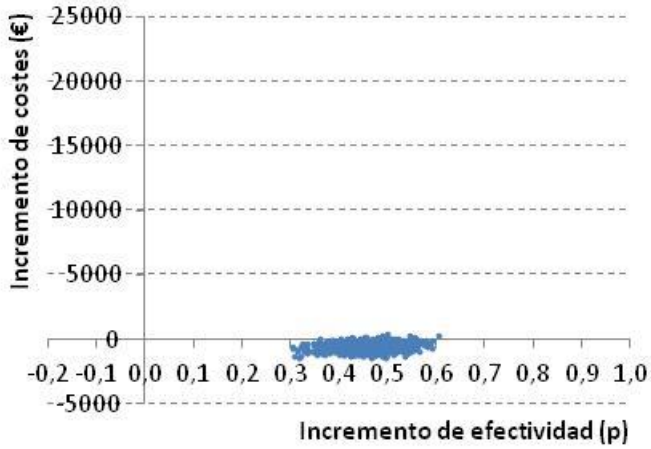


Figura 65. Representación gráfica de la nube de puntos que representa las 1.000 muestras obtenidas por bootstrapping para la terapia tipo I (G+P). El eje de abcisas representa el  $\Delta$ Efect, el eje de ordenadas representa el  $\Delta$ Costes, de la terapia basada en AAD respecto al grupo control. El caso base del RCEI -1.046 €/RVS (IC95% [-2.610]- 180 €/RVS).





## 6. DISCUSIÓN

---



Uno de los problemas graves de salud a los que se ha enfrentado el mundo es la infección por el VHC, ya que históricamente ha constituido la causa más frecuente de hepatitis crónica. En su evolución natural, esta enfermedad da lugar a una problemática sanitaria y social de primer orden, acompañada de una disminución de la esperanza de vida de los pacientes afectados y de un alto coste socioeconómico por cuanto la enfermedad puede progresar hacia estadios más avanzados, incluyendo la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular, circunstancias que reclaman una elevada inversión en cuidados sanitarios, incluyendo la necesidad de un trasplante hepático. Tanto su prevención como su tratamiento vienen constituyendo un objetivo prioritario en Salud Pública ya que la infección por el VHC ha constituido la principal causa de mortalidad de origen hepático y la primera indicación de trasplante de hígado (1). El VHC es el causante de un 20% de las hepatitis agudas, del 70% de las hepatitis crónicas, del 40% de la cirrosis hepáticas y del 50% de los trasplantes hepáticos (17).

Según la OMS, la prevalencia de infección en el VHC en 2015 pudo alcanzar en el mundo las 150 millones de personas (2), de las cuales 350.000 podrían morir cada año (3). En 2021, se estimó que habían todavía 70 millones de personas afectadas, un 1% de la población mundial. La incidencia alcanza 1,5 millones de infecciones nuevas cada año (4).

En el año 2019 en España, se notificaron 1.386 casos nuevos (una tasa de incidencia de 3,33 casos por cada 100.000 habitantes); en la Comunidad Valencia, se identificaron 691 casos, que equivalen a una tasa de incidencia de 13,82 por cada 100.000 habitantes, la más alta de toda España (16). En el Departamento de Salud Clínico-Malvarrosa los casos incidentes de hepatitis C en 2018 fueron 27, que equivalen a una tasa de incidencia de 7,9 por cada 100.000 habitantes (9-15).

El VHC es un ARN-virus cuya investigación básica ha dado lugar en un corto espacio de tiempo a la disponibilidad de medicamentos eficaces para su propio tratamiento (66). El creciente arsenal de medicamentos autorizados incrementó rápidamente las posibilidades de tratamiento de pacientes en diferentes situaciones clínicas, adecuándose incluso al genotipo del virus o al estadio de la enfermedad. Este incremento de posibilidades terapéuticas fue haciendo más complejas las decisiones sobre la identificación de pacientes que debían ser tratados y con qué tipo de esquema terapéutico. Este panorama se acompañaba de unas perspectivas de enorme calado, tanto

clínicas, como epidemiológicas e incluso socio-económicas, que obligaban a establecer sucesivas estrategias de acceso a estos nuevos medicamentos, a nivel internacional y regional.

La combinación de INF y RBV, fue durante mucho tiempo, el único tratamiento disponible para los pacientes con hepatitis crónica por el VHC, independientemente del genotipo o del estadio de la enfermedad. En 2011-2012 se comercializaron boceprevir y telaprevir, inhibidores de la proteasa que en, combinación con RBV + INF iniciaban la etapa de tratamiento con AAD. Estos AAD son, en general, moléculas de pequeño tamaño con diferentes dianas terapéuticas, específicas del virus. Esquemáticamente existen tres tipos de AAD introducidos en la práctica asistencial en España, que pueden incidir en tres fases del proceso replicativo del VHC: inhibiendo la proteasa viral NS3/NSA4, enzima que escinde la poliproteína del VHC (“previr”), inhibiendo la polimerasa NS5B (“buvir”) e inhibiendo la proteína NS5A (“asvir”), debido a su importancia en el ensamblaje del complejo de replicación (70-81).

Los AAD, incluyendo las combinaciones iniciales que incorporaban al tratamiento INF + RBV, demostraron en los correspondientes ensayos clínicos pivotaes un perfil terapéutico favorable en el tratamiento de la hepatitis crónica causada por VHC. Sin embargo, estos tratamientos no están exentos de riesgo, su efectividad en la práctica podría ser inferior a la esperada, su impacto presupuestario podría ser más elevado del inicialmente previsto y, en consecuencia, su eficiencia -en términos de ratio coste-efectividad incremental- inferior a la esperada. En este contexto, la evaluación económica de resultados y costes en la práctica asistencial puede proporcionar en vida real una medida de la eficiencia de la terapia con antivirales de acción directa en el paciente infectado por el VHC.

El objetivo principal del presente estudio ha sido calcular el ratio coste-efectividad incremental de la terapia basada en AAD, tanto frente a la opción de no tratamiento, como en relación al tratamiento con INF + RBV, combinación considerada estándar hasta la incorporación de los nuevos AAD en la atención a los pacientes infectados por el Virus de la Hepatitis C.

Para abordar los objetivos del estudio se ha desarrollado un estudio observacional, retrospectivo, aprobado por el Comité de Ética e Investigación con medicamentos (CEIM) del Hospital Clínico Universitario de Valencia, cuyos resultados se exponen en la presente memoria. Los datos se

obtuvieron de una base de datos propia del servicio de Farmacia, en la que se incluyó la información relacionada con el tratamiento, la efectividad y la seguridad, extraída de las historias clínicas de los pacientes. De la base de datos se excluyó la identificación de los pacientes, incluso el número de SIP y el número de historia clínica. De este modo, el análisis realizado por los investigadores se mantuvo anonimizado. Los resultados de efectividad, por intención de tratar, se obtuvieron mediante la evaluación del fracaso terapéutico como una variable combinada que incluye el *exitus*, la retirada del tratamiento por eventos adversos, el abandono del tratamiento y el fracaso virológico en cualquier momento del seguimiento del paciente. El éxito del tratamiento será, por tanto, la variable complementaria del fracaso. En todos los grupos de tratamiento se alcanzó o superó el tamaño muestral necesario para demostrar la significación, en su caso, de la efectividad del tratamiento.

La incorporación de un grupo control en el presente estudio obedece, por una parte a la necesidad de calcular el tamaño de la muestra y, de otro lado, al uso de los resultados en coste y efectividad en el grupo control para el cálculo del ratio coste-efectividad incremental de los tratamientos con AAD en el contexto de la práctica asistencial.

La edad de los pacientes en el grupo control, un 30% de mujeres, fue de  $46 \pm 10$  años (mediana 46 años, RIC 12 años e intervalo 19-72 años). Los pacientes del grupo control son estadísticamente más jóvenes que en los diferentes grupos de tratamiento con AAD (**Figura 47**). La proporción de mujeres fue estadísticamente superior en algunos de los grupos (C, D, F y G) de tratamiento con AAD. Un 19% (N=25) de los pacientes estaba coinfectado por el VIH; globalmente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción (14%) de pacientes coinfectados por el VIH. La distribución de valores de carga viral basal (UI/ml RNA-VHC) en el grupo control mostró una media de  $2.233.464 \pm 2.895.403$  UI/ml RNA-VHC. Esta carga viral basal del grupo control fue estadísticamente superior a la de los episodios incluidos en los grupos de tratamiento C, D y G, con AAD. Otras comparaciones que hubieran sido muy interesantes, por ejemplo el grado de fibrosis hepática, no han sido posibles ya que no se trataba en aquel momento de procedimientos diagnósticos rutinarios.

En el grupo control, la probabilidad de fracaso al tratamiento fue 0,51 (IC95% 0,43-0,60). La causa más frecuente fue el fracaso virológico con un 0,74. El

modelo de regresión logística mostró que la probabilidad de fracaso de la biterapia INF+RBV en el grupo control se vincula a la edad mayor de 45 años, la carga viral basal mayor de 425.000 UI/ml RNA-VHC y el genotipo 3, en este último caso en sentido inverso, dado que la proporción de fracasos en este genotipo es muy inferior (**Tabla 10**).

Se han publicado varios estudios observacionales en vida real sobre la efectividad de los tratamientos basados en AAD. Entre enero y diciembre de 2015, el Complejo Hospitalario de Navarra llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes adultos mono infectados y coinfectados por el VIH, diagnosticados de hepatitis crónica por el VHC, que iniciaron tratamiento con AAD. Los genotipos VHC más frecuentes fueron el 1b y el 1a. La RVS se alcanzó en el 96,9% de los pacientes en un análisis por intención de tratar (125). En 2018 se publicaron los resultados en vida real de una cohorte de pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC, no cirróticos y sin tratamiento previo, tratados con ledipasvir/sofosbuvir a 8 o 12 semanas. En el grupo de 8 semanas, el 85,1 % de los pacientes lograron RVS12, mientras que en el grupo de 12 semanas, lograron RVS12 el 85,5 % (146). En el estudio de Patel y cols se recoge, entre 2014 y 2017, una alta probabilidad de éxito (0,94), expresada como RVS 12 semanas después de completar la AAD, en pacientes con coinfección por VIH/VHC. Además, en el estudio se identificaron factores asociados a la consecución de la RVS12, incluyendo –sorprendentemente- la edad mayor de 55 años, la carga viral basal del VHC < 800 000 UI/ml, el menor grado de fibrosis hepática, la ausencia de depresión, la diabetes, el abuso de sustancias y el uso de regímenes de AAD sin ribavirina. Estos resultados son, en términos generales, consistentes con nuestras observaciones en la presente memoria (147).

Uno de los estudios observacionales más importantes en España se ha desarrollado bajo la coordinación de la Dirección General de la Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, como parte del seguimiento del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (123). En su segunda línea estratégica (estrategia terapéutica), este Plan Estratégico declara entre sus objetivos específicos establecer los parámetros clínicos que permitan una adecuada caracterización del paciente subsidiario de tratamiento y su seguimiento

virológico y clínico; y, definir la mejor estrategia terapéutica para aplicar en el Sistema Nacional de Salud los medicamentos antivirales disponibles.

A principios de 2015, el perfil de los pacientes diagnosticados y pendientes de tratamiento previo antes del Plan Estratégico incluía un 37% con grado de fibrosis  $F \geq 3$  y una prevalencia del 61% del genotipo 1 del VHC. En el seguimiento de la efectividad terapéutica (SITEHepaC), a 31 de diciembre de 2019, las Comunidades Autónomas habían informado de un total de 138.228 pacientes; de este total, se disponía de información basada en la historias clínicas de un 52% de estos pacientes ( $n= 72.693$ ). Es importante tomar en consideración las profundas diferencias en el nivel de información facilitados por las Comunidades Autónomas (**Figura 66**); sin embargo, la gran cantidad de información disponible convierten en referencia a este estudio.

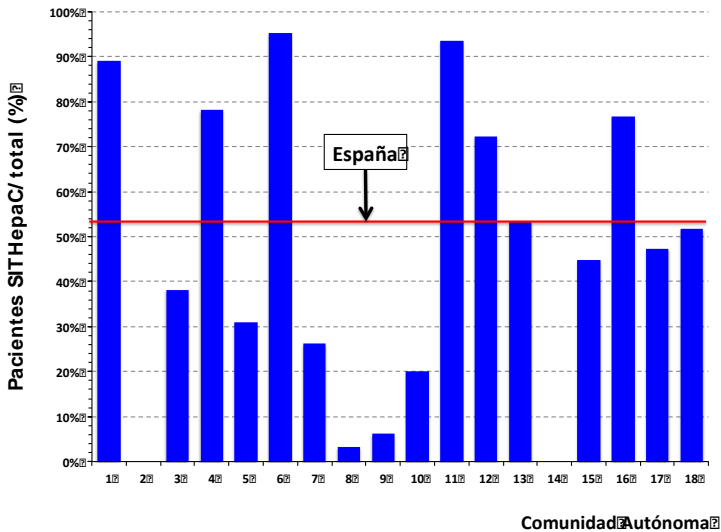


Figura 66. Porcentaje de pacientes de los que se dispone de información contenida en la historia clínica en el estudio SITEHepaC. En el conjunto de España, se dispone de información en un 52% de los pacientes ( $n= 72.693$ ). Adaptado (123).

En el conjunto de pacientes comunicados por las Comunidades Autónomas, un 70,3% de los pacientes tratados con AAD presentaba infección por el genotipo 1 del VHC; en el presente estudio esta proporción fue superior alcanzando el 79,4%. En el SITEHepaC, un 50,6% de los pacientes presentaba

un grado de fibrosis hepática  $F \geq 3$ ; en el presente estudio esta proporción fue del 52,6%. El 79% de los pacientes, un 37% de mujeres, registrados en el SITHepaC era menor de 70 años; en el presente estudio la proporción de pacientes menores de 70 años era del 80%, un 43% mujeres. El 95% ( $n=38.626$ ) de los pacientes tratados con AAD alcanzaron RVS a las 12 semanas en el SITHepaC; en conjunto, la proporción de pacientes tratados con AAD que alcanzaron RVS en la presente memoria es muy inferior y alcanza solo un 80%. No obstante debe tenerse en cuenta que el horizonte temporal del presente estudio es anterior al del SITHepaC; de hecho, si se analizaran solo los datos desde el año 2015, la proporción de pacientes con RVS sería del 92%, muy similar a la del SITHepaC. En consecuencia, los datos recogidos en la presente memoria reflejan adecuadamente las características y resultados de efectividad virológica de los pacientes tratados en España con AAD.

Es muy interesante conocer, especialmente desde el punto de vista de las administraciones públicas, en que subgrupo de pacientes cabe esperar el mayor éxito terapéutico. Así, cuando se analiza la influencia de distintas variables en el resultado de los tratamientos en el grupo control, el análisis de regresión logística muestra que el fracaso terapéutico se relaciona con la carga viral basal del VHC mayor de 425.000 UI/ml RNA-VHC ( $OR= 3,687$ ;  $IC95\% 1,523-8,928$ ) y, de forma biomédicamente inversa, con el genotipo 3 del VHC ( $OR= 0,132$ ;  $IC95\% 0,035-0,501$ ). En consecuencia, cabía esperar los mejores resultados en pacientes con genotipo 3 del VHC y una baja carga viral basal.

En cuanto a los pacientes tratados con los esquemas terapéuticos basados en AAD que se han ido incorporando a la práctica asistencial, para el conjunto de los episodios de tratamiento el análisis de regresión logística muestra que el fracaso del tratamiento está influido por la carga viral basal superior a 1.355.407 UI/ml RNA-VHC ( $OR= 2,037$ ;  $IC95\% 1,437-2,888$ ), por el nivel de bilirrubina mayor a 2 mg/dl ( $OR= 2,831$ ;  $IC95\% 1,149-6,980$ ) y por el grado de fibrosis superior a 3 en el FibrosScan ( $OR= 1,890$ ;  $IC95\% 1,312-2,721$ ). En esta amplia cohorte de pacientes, la carga viral basal se mantiene como uno de los factores de riesgo de fracaso de tratamiento; pero, en este caso el umbral que separa el riesgo de fracaso terapéutico es, aproximadamente, 3 veces superior al encontrado en el grupo control. Cabe atribuir este umbral mucho más elevado a la mayor efectividad de los AAD sobre pacientes con cargas virales basales muy elevadas. Las dos variables que también han demostrado



una relación muy significativa con el fracaso de tratamiento hacen referencia a la pérdida de funcionalidad y al grado de afectación del hígado. En efecto, los niveles de bilirrubina total superiores a 2 mg/dl hacen que el riesgo de fracaso terapéutico sea casi 3 veces mayor; por su parte, en los grados de fibrosis hepática más avanzados el riesgo de fracaso terapéutico prácticamente se duplica.

Con los nuevos AAD, el genotipo, la edad y el grado de fibrosis hepático, ya no condicionan el fracaso al tratamiento. Por otra parte, como se ha dicho, estos tratamientos llegan a ser efectivos con CV basal del VHC muy elevadas, por lo que pueden plantearse cribados y tratamientos tempranos con el objetivo de una total erradicación de la hepatitis C.

Cuando se compara el riesgo de fracaso terapéutico observado en cada uno de los grupos de tratamiento (A-I) y en la cohorte control, el tratamiento del grupo A no muestra diferencias estadísticamente significativas con el grupo control, con un OR=0,774 (IC95% 0,456-1,316); los mejores resultados clínicos en relación al grupo control se obtienen con el tratamiento del grupo I que presenta un riesgo de fracaso casi 20 veces inferior al grupo control, con un OR=0,058 (IC95% 0,017-0,197). Estos resultados, así como los del resto de grupos de tratamientos basados en AAD, se recogen en la **Figura 50**. Por otra parte, durante el estudio se ha recogido un pequeño grupo de 6 pacientes, 3 mujeres y 3 hombres de  $64 \pm 11$  años, tratados con la combinación sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir. Solo un paciente estaba coinfectado por el VIH. Respecto al grado de fibrosis, dos fueron F4, uno F2 y tres pacientes F1. Todos los pacientes estaban infectados por VHC genotipo 1. Estos pacientes habían fracasado a una terapia previa basada en AAD; todos ellos tuvieron éxito con este tratamiento. El coste del tratamiento fue de 13.128 €/paciente. Los resultados, debido a su escaso número, su especial indicación y la homogeneidad de los resultados de efectividad y coste, no se han incluido en el análisis global.

El análisis de costes se ha llevado a cabo desde la perspectiva del financiador y considerando exclusivamente el coste directo de los antivirales utilizados en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC. Independientemente de la estrategia terapéutica utilizada a lo largo de los años, la duración de los tratamientos es limitada y, en consecuencia, no se ha aplicado tasa de descuento.

En el periodo 2008-2019 se trataron un total de 9.925 pacientes de hepatitis crónica por el VHC en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. La evolución del número medio de pacientes tratados mensualmente ha sufrido profundas variaciones durante este periodo de tiempo (**Figura 51**). Con una reducción desde los  $112 \pm 16$  pacientes/mes en 2008 hasta los  $35 \pm 4$  pacientes/mes en 2014. En esta evolución a la baja del número de pacientes tratados influyeron distintas circunstancias, entre las que cabe destacar el escaso éxito terapéutico y la mala tolerancia a los tratamientos iniciales, las restricciones derivadas del impacto económico de los AAD y las perspectivas abiertas por los ensayos clínicos de los AAD de segunda generación. Así, el pico de pacientes tratados se produce en 2015, con una media mensual de  $130 \pm 71$  pacientes/mes. De nuevo, se produce una caída en el número de pacientes tratados, hasta reducirse en 2019 a  $20 \pm 6$  pacientes/mes. En este caso, la reducción se debe esencialmente a que una gran proporción de pacientes prevalentes de hepatitis crónica por el VHC habían sido tratados en años anteriores.

El coste medio mensual por paciente de los tratamientos ha evolucionado al alza desde los tratamientos basado en la biterapia con RBV+INF hasta la incorporación de los antivirales de acción directa de segunda generación, con un pico en 2016 de  $10.365 \pm 981$  euros/paciente/mes y una reducción posterior que se mantiene en la actualidad (**Figura 52**) hasta los  $2.758 \pm 140$  euros/paciente/mes.

En este contexto, el impacto presupuestario directo del tratamiento antiviral de la hepatitis C ha sido muy grande. En el periodo 2008-2019, el Hospital Clínico Universitario de Valencia ha invertido un total de 44.115.946 € en la adquisición de antivirales para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC. La evolución del coste mensual de adquisición de antivirales en periodo 2008-2019 en el HCUV, se ha analizado mediante la metodología de series temporales, utilizando como variable independiente el número de pacientes. El modelo ARIMA de series temporales seleccionado (**Figura 54**) presenta un adecuado ajuste de la evolución temporal del coste mensual de adquisición de antivirales durante el periodo analizado y, además, permite llevar a cabo una predicción del comportamiento de las adquisiciones durante el año 2020. Cuando se comparan los datos previstos por el modelo con los datos reales de adquisición de 2020 mediante un análisis de regresión lineal, se observa una buena correlación ( $r = 0,589$ ,  $F = 93,5$ ,  $p < 0,001$ ), a pesar de que la

pandemia por el COVID ha supuesto una profunda alteración de toda la estructura asistencial, a la que no ha resultado ajena ninguna especialidad médica.

Los estudios que incluyen un análisis de costes y resultados de la terapia de la hepatitis C presentan alcances y metodologías diversas. Así, el análisis presentado por Lens y Bonnaci (148) es meramente descriptivo: incluye una tabla de resultados de eficacia de algunos AAD y no entra en ninguna información de los costes, con una referencia indeterminada a que el perfil de seguridad y eficacia debe permitir el tratamiento de mayor número de pacientes, evidentemente con un mayor coste económico. Los autores prevén que la reducción de la morbilidad producida por la infección crónica por VHC, facilite el acceso a los tratamientos y mejore su relación coste-efectividad.

Una de las primeras evaluaciones económicas en España sobre el tratamiento farmacológico de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C fue publicada en 2003 (149) y comparaba el tratamiento con interferon no pegilado + ribavirina con el tratamiento que, en ese momento, era la nueva terapia estándar: la combinación de INF + RBV. En este estudio, la evaluación farmacoeconómica aplica un modelo de *Markov* que utiliza unas transiciones basadas en la historia natural de la hepatitis crónica C: desde los estadios iniciales hasta la aparición de complicaciones graves de la enfermedad, como cirrosis, cirrosis descompensada, trasplante hepático, desarrollo de hepatocarcinoma y muerte. Este modelo permite calcular el tiempo que los pacientes permanecen en cada estadio, la supervivencia y los costes sanitarios directos. La terapia combinada de INF + RBV, de acuerdo a la bibliografía utilizada en el artículo, reducía significativamente las complicaciones graves producidas por la progresión de la enfermedad, ofreciendo la oportunidad de evitar costes futuros y siendo, por tanto, la estrategia más eficiente en pacientes con hepatitis crónica C.

El estudio farmacoeconómico desarrollado en Navarra (91) sobre los dos primeros años de aplicación en esa Comunidad Autónoma del “*Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud*” modelizó, con datos de 656 pacientes, el cambio que la respuesta viral sostenida (RVS) produce en la historia natural de la hepatitis C frente a una alternativa sin tratamiento. En este modelo, mediante simulación de eventos discretos, se aproximó desde la perspectiva del financiador el *ratio*

coste-efectividad y el impacto presupuestario. En el estudio, un 98% de los pacientes alcanzó una RVS. Los pacientes tratados con éxito se consideraron curados. El coste medio de los tratamientos fue de 18.743 euros/paciente. En la presente memoria, el coste medio de los tratamientos con AAD se sitúa en una magnitud similar de 15.921 €/paciente; con un valor máximo para la terapia tipo C de 28.195 €/paciente y un valor mínimo para la terapia tipo I de 6.685 €/paciente (**Tabla 34**). El *ratio* coste-efectividad incremental fue de 5.346 euros/AVAC, siendo más eficiente en niveles de fibrosis más altos. Probablemente se debe a que en los modelos que simulan la evolución natural de la enfermedad, utilizando como horizonte temporal la vida de los pacientes, en los pacientes con mayor gravedad se observa una reducción en los costes asociados a complicaciones de la enfermedad que se evitan con el tratamiento evaluado. Temporalmente, los costes asociados a la enfermedad hepática crónica disminuyeron a medida que se fue expresando el beneficio del tratamiento. Este resultado se encuentra muy por debajo de los umbrales usualmente admitidos para considerar eficiente una terapia farmacológica en España, ya que el coste del tratamiento se compensa en gran parte con el ahorro en gasto sanitario a largo plazo. Asimismo, y por las mismas razones, se prevé una reducción del impacto presupuestario a partir del tercer año de aplicación del *“Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud”* en España. Los dos parámetros determinantes en esta disminución son la progresiva reducción del precio de los tratamientos y la consolidación de la RVS de los pacientes en niveles cercanos al 100% de los pacientes (91). Estas observaciones concuerda con la evolución mostrada en el modelo de series temporales presentado en esta memoria y con la proyección y los datos observados para el año 2020.

En el artículo de Turnes y cols (150) se utiliza como metodología del estudio un modelo de evaluación económica que combina un árbol de decisión con un modelo de *Markov* para estimar los costes directos sanitarios, en euros, y los resultados en salud expresados en AVAC. Como horizonte temporal se utiliza toda la vida del paciente, con una tasa de descuento anual convencional del 3%. La RVS, el porcentaje de pacientes tratados en cada estrategia, las características biométricas y clínicas de los pacientes, las probabilidades anuales de transición entre estados de salud para el análisis de *Markov*, los costes directos del tratamiento farmacológico y de la gestión clínica de la enfermedad y los valores de utilidad se obtuvieron de la revisión de la literatura científica. El análisis coste-efectividad se expresó como *ratio*

coste-efectividad incremental; es decir, como coste incremental por AVAC ganado. En el estudio de Turnes y cols (150) se realizaron análisis de sensibilidad, tanto determinísticos como probabilísticos. Como era de esperar, los tratamientos iniciales basados en AAD mostraron mayores costes sanitarios por paciente que la estrategia basada en la biterapia RBV+INF (30.944 € vs. 23.707 €). En la presente memoria, el coste medio de los tratamientos con AAD se sitúa en 15.921 €/paciente; con un valor máximo para la terapia tipo C de 28.195 €/paciente y un valor mínimo para la terapia tipo I de 6.685 €/paciente (**Tabla 34**). En el grupo control analizado en la presente memoria, basado en resultados en vida real y costes reales de adquisición, la mediana (8.557 €/paciente RIC 4.995 €, 508-22.051 €) de costes de tratamiento con INF + RBV (**Tabla 12**) fue muy inferior a la presentada por Turnes y cols (150). No obstante, las terapias basadas en los AAD se asociaron con un aumento de la ganancia de AVAC (15,79 AVAC vs. 12,83 AVAC). El *ratio* coste-efectividad incremental de los AAD respecto a la biterapia fue de 2.439€/AVAC. Los análisis probabilísticos mostraron que los resultados eran consistentes, con una eficiencia que alcanza el 99% de los casos en la estrategia terapéutica basada en los AAD, considerando un umbral de 30.000€/AVAC (150).

Desde la perspectiva del Programa de Salud Penitenciaria se ha publicado (151) recientemente una evaluación económica del tratamiento con AAD de la hepatitis C crónica en población reclusa en España, frente al no tratamiento. Esta misma estrategia de evaluación frente a la opción de no tratamiento ha sido también incorporada a la presente memoria. El análisis coste-efectividad se basa en un modelo de *Markov* con un horizonte temporal de toda la vida del paciente y una tasa de descuento del 3%. Las características de los pacientes, las probabilidades de transición en el modelo de *Markov*, las utilidades y los costes sanitarios directos se obtuvieron de la literatura científica. El *ratio* coste-utilidad incremental, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud se calculó en 690€/AVAC. Considerando el umbral de disponibilidad a pagar utilizado en España (22.000-30.000€/AVAC), el tratamiento con AAD en los presos con hepatitis C crónica es una estrategia altamente coste-efectiva.

No cabe olvidar en la proyección sociosanitaria del tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC, en términos de Salud Pública, que más de la mitad de los coinfectados por el VHC y el VIH, en el Mundo, viven en países de ingresos bajos y medianos; muchos de ellos siguen sin ser

apropiadamente diagnosticados o tratados. En 2016, la Organización No Gubernamental Médicos Sin Fronteras estableció un programa de tratamiento con AAD para personas coinfectadas con el VHC y el VIH en Birmania. Se utilizó un modelo de *Markov* para evaluar la rentabilidad del programa en comparación con ningún tratamiento contra el VHC desde la perspectiva del financiador. En el artículo original (152), los costos estimados de por vida y de atención médica se expresaron en US\$ (1.000 US\$ de 2017 = 905€) y los resultados de salud en años de vida ajustados por discapacidad (DALY). Los resultados obtenidos en *ratio* coste-efectividad incremental se compararon con un umbral de disposición a pagar obtenido a partir del Producto Interno Bruto per cápita en Birmania (1.250 US\$). De noviembre 2016 a octubre 2017, se reclutaron 122 pacientes coinfectados por VIH/VHC tratados con AAD (46% con cirrosis). El 96% logró una RVS. Los costes medios del tratamiento fueron de 1.229US\$ (sin cirrosis) y 1.971US\$ (con cirrosis), siendo los AAD los que más contribuyeron al costo.

La comparación a la alternativa de no tratar mostró un *ratio* coste-efectividad incremental de ICER 634US\$/DALY evitado y, en consecuencia, evidenció la eficiencia para el Ministerio de Salud de implantar un programa de tratamiento con AAD en Birmania (152). En una revisión sistemática publicada en 2018, (153) se llevó a cabo un análisis de las publicaciones hasta julio de 2017 que incluían una evaluación coste-utilidad, comparando las terapias con AAD de segunda generación frente al no tratamiento y a las terapias previas para pacientes crónicos con VHC. Se incluyeron un total de 36 estudios: 30 estudios desde la perspectiva del pagador de la salud, 3 desde la perspectiva social y 3 que no reportaron la perspectiva. Para el genotipo 1, el mayor número de comparaciones corresponde a la terapia triple con SOF y sus combinaciones. Estas evaluaciones informaron un costo por AVAC que varía de negativo a menos de 100.000 US\$ en comparación con ningún tratamiento o terapia dual o terapia triple con simeprevir. En los resultados que se exponen en la presente memoria, se reportan resultados de *ratio* coste-efectividad incremental en la misma dirección; así, en el caso de la terapia tipo I, el *ratio* coste-efectividad incremental fue de -1.046 €/RVS (IC95% -2.610-180 €/RVS. Además, los estudios seleccionados en la revisión sistemática pueden estar sobreestimando el costo real por AVAC de los AAD de segunda generación en el tratamiento del VHC, debido fundamentalmente a que se utilizan precios de los medicamentos superiores a los realmente pagados. Esta circunstancia se ha soslayado en la presente memoria al

calcular el coste de los tratamientos en base al coste de adquisición real de los antivirales.

A partir de los datos obtenidos en una cohorte de 8.125 pacientes de la plataforma italiana para el estudio de la hepatitis viral (PITER) (154) se lleva a cabo un análisis de costo-efectividad de dos estrategias basadas en AAD, libres de interferón, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C.

Una primera estrategia se dirigiría a tratar con AAD de segunda generación a todos los pacientes, independientemente del estadio de fibrosis (F0–F4). Una segunda estrategia trataría solamente a los pacientes en estadios de fibrosis más avanzada (F3/F4).

Los resultados clínicos en AVAC y los costes se evaluaron mediante un modelo *Markov*, en un horizonte temporal de toda la vida de los pacientes y desde la perspectiva del financiador. La primera estrategia presenta una relación coste-efectividad incremental de 8.775€/AVAC ganado y se mantiene por debajo de los 30.000€/AVAC en el 94% de las simulaciones efectuadas mediante el análisis probabilístico de Monte-Carlo. Dicha proporción aumenta al 97% al adoptar un umbral de 40.000 €/AVAC ganados. Los autores concluyen que los tratamientos contra el virus de la hepatitis C en estadios clínicos tempranos de fibrosis constituyen una inversión eficiente en salud, a pesar de su impacto presupuestario. Cabe recordar que en la presente memoria, los cálculos se han efectuado en todo momento con parámetros de coste y efectividad no simulados en un modelo matemático, sino obtenidos en la práctica asistencial. La curación de los pacientes, asimilada a la RVS, con los tratamientos basados en AAD se obtuvo con un *ratio* coste-efectividad marginal que acaba siendo inferior a los 10.000 €/RVS (**Tabla 36, Figura 56**) y un *ratio* coste-efectividad incremental, respecto al grupo control, incluso inferior a esta cifra.

El Consorcio Stop-VHC del Reino Unido publicó en 2019 (155) un estudio para evaluar la eficiencia de tratamientos cortos con AAD en pacientes con el genotipo 1 del VHC, no cirróticos y sin tratamiento previo. El horizonte temporal del estudio fue toda la vida del paciente, asumiendo a perspectiva del financiador y obteniendo de la bibliografía la información necesaria. Se combinaron un árbol de decisión y un modelo de *Markov* para comparar 3 duraciones de tratamiento (8, 6 y 4 semanas) frente a una duración de tratamiento estándar de 12 semanas. Los pacientes que fracasaron en el tratamiento de primera línea acertado fueron rescatados con un régimen de

tratamiento de 12 semanas. Los tratamientos de 8 semanas tuvieron un beneficio monetario neto incremental esperado de 7.737 £ (intervalo de confianza del 95% 3.242-11.819 £) frente al tratamiento estándar de 12 semanas. La incertidumbre asociada a tratamientos más cortos fue considerable, por lo que los autores concluyen que la reducción de los tratamientos autorizados de 12 semanas a 8 semanas es rentable en pacientes con genotipo 1 no cirrótico sin tratamiento previo. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el grupo de tratamientos tipo I, a 8 semanas de tratamiento, cuyo *ratio* coste-efectividad incremental fue de -1.046 €/RVS (IC95% -2.610-180 €/RVS).

En el presente estudio, la evaluación económica de los tratamientos basados en AAD se ha efectuado a partir de resultados obtenidos en vida real, tanto en relación a los costes del tratamiento antiviral como a la efectividad de los tratamientos, representada por la variable combinada de éxito del tratamiento. Se han utilizado dos enfoques complementarios en esta evaluación económica.

El primero de estos enfoques pasa por una evaluación coste-efectividad marginal, comparando los resultados frente a la opción de no-tratamiento. Para efectuar esta evaluación económica se lleva a cabo una evaluación entre el coste medio marginal de la terapia correspondiente (**Tabla 34**) y la efectividad de la misma (**Tabla 35**), expresada como la probabilidad de éxito del tratamiento, para establecer el *ratio* coste-efectividad marginal (**Tabla 36**). La incertidumbre de cada uno de los cálculos, en términos de IC95%, se ha obtenido mediante *bootstrapping*. Los resultados de *ratio* coste-efectividad marginal (**Figura 56**) de los diferentes esquemas de tratamiento evaluados en relación a la opción de no-tratamiento, permiten apreciar como el *ratio* coste-efectividad marginal se reduce progresivamente desde niveles próximos a los 50.000 €/RVS hasta quedar por debajo de los 10.000 €/RVS en los tratamiento más recientes.

El segundo de los enfoques es el clásico análisis de coste-efectividad incremental que evalúa la terapia antiviral basada en AAD frente a los costes y resultados obtenidos en la cohorte control recogida en el presente trabajo, basada en la biterapia con INF+RBV. En consecuencia, el incremento de costes ( $\Delta$ Costes) se obtiene como diferencia entre el coste medio de la terapia con AAD y el coste medio de la terapia en el grupo control. Complementariamente, el incremento de efectividad ( $\Delta$ Efect) se obtiene como diferencia entre la probabilidad de éxito del tratamiento con AAD y la



probabilidad de éxito en el grupo control. El ratio coste-efectividad incremental se obtendrá dividiendo el  $\Delta$ Costes por el  $\Delta$ Efect. La incertidumbre asociada a cada uno de los cálculos, en términos de IC95%, se ha obtenido mediante *bootstrapping* (Tabla 37). En relación a la biterapia con INF+RBV, la eficiencia de los tratamientos con AAD mejora progresivamente con la incorporación de nuevas terapias basadas en AAD (Figuras 57-65). Los resultados del ratio coste-efectividad incremental de los diferentes esquemas de tratamiento con AAD evaluados en la presente memoria, en relación al grupo control, se reducen progresivamente pasando, en el plano coste efectividad, desde posiciones dominadas (con mayores costes y menor efectividad) hasta posiciones dominantes (con menores costes y mayor efectividad) en los tratamiento más recientes.

### **Limitaciones y proyección del estudio**

La mayor limitación del presente estudio subyace en el propio diseño observacional retrospectivo del estudio. La obtención de los datos está condicionada por la información disponible en la historia clínica y las bases de datos asistenciales; en consecuencia, algunos datos pueden no estar disponibles para una correcta evaluación de resultados.

El análisis de costes no es completo. Se ha limitado a los costes directos de adquisición de los antivirales, sin tomar en consideración otros costes directos sanitarios ni los costes indirectos.

Con relación a los resultados en salud, se ha considerado paciente curado el que mostraba durante el periodo de estudio una RVS, en ausencia de recaída. No se ha evaluado la supervivencia de los pacientes.

Como proyección del presente estudio, cabe destacar la posibilidad de desarrollar un modelo de evaluación económica que permita el cálculo de los años de vida ajustados en calidad y un análisis de costes con el horizonte temporal de la vida de los pacientes, para disponer de un análisis de coste/AVAC.

### **Calidad de la evaluación económica**

En el año 2020 Parody-Rua y cols publicaron una revisión sistemática de evaluaciones económicas obtenidas en el contexto asistencial (156). Las evaluaciones económicas utilizando datos del mundo real (RWD) han ido en aumento en los últimos años. Estas publicaciones tienen ventajas, pero también limitaciones. El objetivo de la revisión sistemática de Parody-Rua y cols fue evaluar la calidad de las evaluaciones económicas completas

desarrolladas utilizando RWD. Para ello, realizaron una revisión sistemática de diversas bases de datos bibliográficas, incluyendo estudios que emplearon los RWD tanto para la evaluación de costes como de los resultados. La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante la lista de verificación de los Estándares Consolidados de Informes de Evaluación Económica de la Salud (CHEERS, por su acrónimo en inglés *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*). Los autores identificaron más de 14.000 estudios, pero tan solo incluyeron 93 en la revisión sistemática. En relación al contexto, la mayor parte de los estudios se desarrollaron en hospitales, sobre el tratamiento farmacológico de procesos oncohematológicos, a partir de sus sistemas de información propios, tanto para los costes como para los resultados. El resultado clínico más frecuente fue la supervivencia. Alrededor del 47 % de los estudios cumplieron al menos el 80 % de los criterios CHEERS.

Recientemente se acaban de actualizar, y se han traducido al español, los CHEERS (157). La lista de comprobación CHEERS fue publicada originalmente en 2013 y pensada para ayudar a los autores a comunicar de manera adecuada los diferentes aspectos relevantes de una evaluación económica de tecnologías sanitarias, incluyendo el contexto asistencial, la intervención evaluada y su comparador, la metodología utilizada, los resultados, su interpretación, así como otros aspectos relevantes en este tipo de investigación. Esta nueva Lista CHEERS 2022 está constituida por 28 ítems, junto con la guía de elaboración del informe en cada uno de ellos, agrupados en las categorías: título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y otra información relevante. La comprobación de los criterios CHEERS en la presente memoria se recogen en la **Tabla 38**.

**Tabla 38. Comprobación de los criterios CHEERS en la presente memoria de tesis doctoral. Adaptado de (157).**

Sección	Guía para la elaboración del informe	Informe
Título	Identifique el estudio como una evaluación económica y especifique las intervenciones que están siendo comparadas.	✓ El título identifica el estudio como una evaluación económica coste-efectividad
Resumen	Incluya un resumen estructurado destacando el contexto, los métodos principales, los resultados y los análisis alternativos.	✓ Se incluye un resumen estructurado
Antecedentes y objetivos	Describa el contexto del estudio, la pregunta de estudio y su relevancia práctica para la toma de decisiones en políticas o en la práctica clínica.	✓ La evaluación económica de resultados y costes en la práctica asistencial puede proporcionar en vida real una medida de la eficiencia de la terapia con antivirales de acción directa en el paciente infectado por el VHC.
Plan de análisis de la evaluación económica	Indique si se desarrolló un plan de análisis de la evaluación económica y dónde se encuentra disponible.	Se desarrolló un estudio observacional retrospectivo en una Departamento de Salud de la Comunidad Valenciana, autorizado por el Comité Ético del Hospital
Población de estudio	Describa las características de la población del estudio (como el rango etario, las características demográficas,	✓ Las características demográficas, clínicas y terapéuticas se detallan en el estudio
Contexto y lugar	Proporcione información contextual relevante que pueda influir en los hallazgos	✓ El estudio, desarrollado en pacientes adultos, incluye un grupo control y los pacientes tratados con las alternativas terapéuticas basadas en AAD comercializadas en España
Comparadores	Describa las intervenciones o estrategias que están siendo comparadas y por qué se eligieron	✓ Los tratamientos basados en AAD se compararon tanto frente a la opción de no-tratamiento como respecto a los costes y resultados obtenidos en el grupo control
Perspectiva	Indique la/s perspectiva/s adoptada/s por el estudio y por qué se eligió o eligieron	✓ La perspectiva del financiador, ya que se trata de evaluar la inversión en recursos farmacológicos
Horizonte temporal	Indique el horizonte temporal del estudio y por qué es apropiado	✓ La duración del tratamiento + el tiempo para evaluar la RVS
Tasa de descuento	Reporte la/s tasa/s de descuento y el motivo para elegirla/s	✓ No se aplica tasa de descuento por tratarse de un horizonte temporal limitado

### 38 (continuación). Comprobación de los criterios CHEERS en la presente memoria de tesis doctoral.

Sección	Guía para la elaboración del informe	Informe
Selección de los desenlaces sanitarios	Describa qué desenlaces se utilizaron como medida/s de beneficio/s y daño/s	✓ Se utilizó una variable combinada de fracaso terapéutico que incluye <i>exitus</i> , abandono por cualquier causa, retirada por efectos adversos o fracaso virológico. El éxito de tratamiento fue la variable complementaria
Medición de los desenlaces sanitarios	Describa cómo fueron medidos los desenlaces utilizados para representar beneficio/s y daño/s.	✓ Los resultados se obtuvieron de la historia clínica de los pacientes, retrospectivamente
Valoración de los desenlaces sanitarios	Describa la población y los métodos utilizados para medir y valorar los desenlaces sanitarios	✓ El desenlace se midió como éxito o fracaso del tratamiento
Medición y valoración de recursos y costos	Describa cómo se midieron los recursos sanitarios y se valoraron los costos.	✓ Los recursos farmacológicos se midieron a partir de las bases de datos del servicio de Farmacia del HCUV y utilizando los costes reales de adquisición
Moneda, fecha de los precios, y conversión	Reporte las fechas de la estimación de la cantidad de recursos y los costos unitarios, así como la moneda y año de conversión	El estudio se desarrolla entre los años 2008 y 2019. Moneda euro No se actualiza el valor de la moneda
Justificación y descripción del modelo	En caso de usar un modelo de decisión, descríballo en detalle y justifique su elección. Reporte si el modelo está disponible públicamente y donde se puede acceder	No se utiliza
Análisis y supuestos	Describa todos los métodos utilizados para analizar o transformar datos estadísticamente; los métodos de extrapolación, y las aproximaciones para validar cualquier modelo utilizado	No se efectúan extrapolaciones ni se modelizan los resultados
Caracterización de la heterogeneidad	Describa todos los métodos utilizados para estimar cómo los resultados del estudio varían entre subgrupos.	✓ Se describen en el estudio las técnicas estadísticas utilizadas
Caracterización de los efectos	Describa cómo se distribuyen los impactos entre diferentes individuos, o los ajustes realizados para reflejar poblaciones	✓ El impacto en costes y efectividad se distribuye en función del tipo de tratamiento. Complementariamente, se analiza la influencia de diferentes variables en la efectividad de los tratamientos
Caracterización de la incertidumbre	Describa los métodos utilizados para caracterizar las fuentes de incertidumbre en el análisis.	✓ <i>Bootstrapping</i>

**Tabla 38 (continuación). Comprobación de los criterios CHEERS en la presente memoria de tesis doctoral.**

Sección	Guía para la elaboración del informe	Informe
Abordaje para la participación e involucramiento de los pacientes, el público, la comunidad y otras partes interesadas.	Describa cualquier estrategia utilizada para involucrar a los pacientes o a los destinatarios de los servicios, al público en general, a la comunidad, o las partes interesadas (por ejemplo, médicos o pagadores) en el diseño del estudio	No se utilizan estrategias de intervención de pacientes ni otras organizaciones
Parámetros del estudio	Parámetros del estudio. Informe los detalles de todos los parámetros utilizados (por ejemplo, valores, rangos, referencias), incluyendo la incertidumbre o los supuestos distribucionales.	✓ Todas las variables utilizadas se han obtenido de la historia clínica de los pacientes
Resumen de los resultados principales	Informe los valores promedio de las principales categorías de costos y desenlaces de interés, y resúmalos en el indicador o a medida global más apropiados.	✓ Se detallan de forma pormenorizada todos los resultados en términos de coste y efectividad
Efecto de la incertidumbre	Describa cómo la incertidumbre sobre los juicios analíticos, los parámetros o las proyecciones afectan los hallazgos. Si corresponde, informe el efecto de la elección de la tasa de descuento y el horizonte temporal.	✓ En todos los resultados, se incorpora la incertidumbre (IC95%) obtenida
Efecto de la participación e involucramiento de los pacientes, el público, la comunidad y otros actores	Reporte sobre cualquier influencia o cambio que la participación de pacientes o destinatarios de los servicios, el público, la comunidad u otros actores haya tenido en el enfoque o los hallazgos del estudio.	No se utilizan estrategias de intervención de pacientes ni otras organizaciones

**Tabla 38 (continuación). Comprobación de los criterios CHEERS en la presente memoria de tesis doctoral.**

Sección	Guía para la elaboración del informe	Informe
Hallazgos del estudio, limitaciones, Reporte los hallazgos principales del estudio, las limitaciones, generalizabilidad y conocimiento actual	Reporte los hallazgos principales del estudio, las limitaciones, generalizabilidad, así como las consideraciones éticas o de equidad que no se hayan incorporado, y cómo los mismos podrían afectar a los pacientes, las políticas o la práctica.	✓ Se presentan en la discusión las limitaciones y proyección del estudio.
Fuente de financiamiento	Describa cómo se financió el estudio y cualquier rol del financiador en la identificación, el diseño, la realización, y el reporte del mismo.	✓ No existe fuente de financiación
Conflictos de interés	Reporte los conflictos de interés de los autores, de acuerdo con los requisitos de la revista científica o del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (ICMJE).	✓ No se reporta conflicto de interés

## **7. CONCLUSIONES**

---





En la presente memoria se expone un estudio observacional, retrospectivo, desarrollado en pacientes tratados de Hepatitis Crónica por el VHC en el HCUV entre los años 2008-2019, con diferentes esquemas de terapia antiviral. Para evaluar los resultados en vida real se ha utilizado una variable combinada de *exitus* por cualquier causa, ausencia de respuesta viral sostenida, retirada por eventos adversos o abandono del tratamiento. En el estudio se han recogido, además, las variables clínicas, demográficas y terapéuticas que pueden influenciar los resultados, así como también los costes directos del tratamiento farmacológico que permiten evaluar la eficiencia de las diferentes alternativas terapéuticas.

A partir de los resultados presentados en la presente memoria, se exponen como más relevantes las siguientes conclusiones:

1. Se supera el tamaño muestral ( $n= 21$ ) necesario en el conjunto y en cada grupo de tratamiento con antivirales de acción directa, calculado en base a los resultados de éxito de tratamiento (48,8%) en el grupo control y de los resultados bibliográficos de eficacia en los primeros ensayos clínicos con antivirales de acción directa (75,0%). En consecuencia, se consideran representativos los resultados presentados en el presente estudio observacional.
2. Los pacientes de la cohorte control son más jóvenes y con menor proporción de mujeres. No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes coinfectados por el VIH, ni en la proporción de genotipos del VHC, en ambas cohortes. La carga viral basal fue estadísticamente mayor en el grupo control respecto al conjunto de episodios tratados con antivirales de acción directa.
3. En el grupo control el análisis de regresión logística muestra que el fracaso terapéutico se relaciona con la carga viral basal del VHC mayor de 425.000 UI/ml ARN-VHC y con el genotipo 3 del VHC.
4. Para el conjunto de los episodios de tratamiento el análisis de regresión logística muestra que el fracaso del tratamiento está influido por la carga viral basal superior a 1.355.407 UI/ml ARN-VHC, por el nivel de bilirrubina mayor a 2 mg/dl ; y por el grado de fibrosis superior a 3 en el Fibrosan.

5. En los pacientes del grupo control, frente a la alternativa de no-tratamiento, el *ratio* Coste marginal-Efectividad es de 14.637 €/éxito. En los pacientes con carga viral basal superior a 425.000 UI/ml ARN-VHC, este *ratio* aumenta hasta 17.484 €/éxito; y, se reduce en los pacientes con Genotipo 3, hasta 6.697 €/éxito.
6. En el periodo 2008-2019 se trataron de hepatitis crónica por el VHC en el HCUV un total de 9.925 pacientes. El impacto presupuestario total en este periodo ha sido de 44.115.946 €. El coste medio mensual por paciente de los tratamientos ha evolucionado al alza desde los tratamientos basado en la biterapia con RBV+INF hasta la incorporación de los AAD de segunda generación, con un pico en el bienio 2015-2016 y una reducción posterior que se mantiene en la actualidad.
7. La evolución del coste mensual de adquisición de antivirales en el periodo 2008-2019 en el HCUV, utilizando como variable independiente el número de pacientes, se ajusta a un modelo ARIMA de series temporales. Este modelo permite predecir el comportamiento econométrico de la inversión en tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC. Los valores predichos por el modelo para el año 2020 muestran una correlación estadísticamente significativa con los valores mensuales de adquisición de antivirales en ese periodo.
8. Con relación a la opción de no tratamiento, se observa una tendencia a la reducción de costes. Las combinaciones basadas en los antivirales de acción directa de primera generación, muestran valores de ratio coste marginal-efectividad superiores a los 30.000 €/éxito; con un máximo de 46.835 €/éxito para el esquema de tratamiento basado en telaprevir o boceprevir. Los valores se reducen progresivamente por debajo de 30.000 €/éxito con la incorporación de los antivirales de acción directa de segunda generación; por ejemplo, de 8.778 €/éxito; hasta un mínimo de 7091 €/éxito en el esquema basado en glecaprevir y pibrentasvir.

9. Con relación al grupo control, la eficiencia de los tratamientos también mejora progresivamente. Las combinaciones basadas en los antivirales de acción directa de primera generación, muestran valores de *ratio* coste-efectividad incremental muy superiores a los 30.000 €/éxito; con un máximo de 208.516 €/éxito para el esquema basado en telaprevir o boceprevir. Los valores se reducen progresivamente por debajo de 30.000 €/éxito; hasta un mínimo de - 1.046 €/éxito en el esquema basado en glecaprevir y pibrentasvir, que se muestra como una alternativa dominante en el plano coste efectividad incremental.



## **8. BIBLIOGRAFÍA**

---



1. Albillos Martínez A, Cañada Merino JL, Molero García JM, Pérez Cachafeiro S, Pérez Escanilla F, Simón Marco MA, Turnes Vázquez J; AEEH, SEMERGEN, semFYC, SEMG. Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria. Ed LUZAN 5. Madrid 2017. ISBN: 978-84-7989-877-9. Recuperado a partir de: [https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2017/02/CRIPRE\\_DOCUMENTO-CONSENSO-CRIPRE\\_AEEH\\_SEMG\\_SMERGEN\\_semFYC-VERSION-FINAL-2017.pdf](https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2017/02/CRIPRE_DOCUMENTO-CONSENSO-CRIPRE_AEEH_SEMG_SMERGEN_semFYC-VERSION-FINAL-2017.pdf)
2. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva No 164, Julio 2015 [Internet]. [cited 2015 Dec 7]. Recuperado a partir de: <https://www.laboratoriovirologico.com/2015/07/01/hepatitis-c/>
3. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. GUIDELINES. France: WHO; 2014. ISBN 9789241548755. Recuperado a partir de: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111747/9789241548755\\_eng.pdf;jsessionid=C08F09BD3429A908AD3D77EF0E0E0125?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111747/9789241548755_eng.pdf;jsessionid=C08F09BD3429A908AD3D77EF0E0E0125?sequence=1)
4. Organización Mundial de la Salud. Programa Mundial contra la Hepatitis. Nota descriptiva Nº 164. Julio 2021. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c/>
5. Jacobson IM, Pawlotsky JM, Afdhal NH, Dusheiko GM, Forns X, Jensen DM, et al. A practical guide for the use of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C. J Viral Hepat. 2012;19 Suppl 2:1-26.
6. SEMERGEN y la plataforma de Afectados por la Hepatitis C. Mapa de Buenas Prácticas en la Hepatitis C en España. 2018. Recuperado a partir de: <https://semergen.es/resources/files/noticias/notas%20de%20prensa/primer%20Mapa%20Buenas%20Practias.PDF>
7. Bruguera M, Forns X. [Hepatitis C in Spain]. Med Clin (Barc). 2006;127(3):113-7.
8. Secretaría Autónoma de la Agencia Valenciana de Salud. Resolución de 14 de septiembre de 2012 de declaración como MAISE de Telaprevir y boceprevir y establecimiento de directrices y criterios clínico de utilización en pacientes con Hepatitis C crónica. Recuperado a partir de: <http://www.san.gva.es/web/dgfps/programa-paise/>
9. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Generalitat Valenciana. Informe Hepatitis Comunidad Valenciana: Vigilancia Epidemiológica del año 2012. Recuperado a partir de: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia/>

10. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Generalitat Valenciana. Informe Hepatitis Comunidad Valenciana: Vigilancia Epidemiológica del año 2013. Recuperado a partir de: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia>
11. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Generalitat Valenciana. Informe Hepatitis Comunidad Valenciana: Vigilancia Epidemiológica del año 2014. Recuperado a partir de: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia>
12. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Generalitat Valenciana. Informe Hepatitis Comunidad Valenciana: Vigilancia Epidemiológica del año 2015. Recuperado a partir de: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia>.
13. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Generalitat Valenciana. Informe Hepatitis Comunidad Valenciana: Vigilancia Epidemiológica del año 2016. Recuperado a partir de: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia>
14. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Generalitat Valenciana. Informe Hepatitis Comunidad Valenciana: Vigilancia Epidemiológica del año 2017. [Recuperado a partir de: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia>
15. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Generalitat Valenciana. Informe Hepatitis Comunidad Valenciana: Vigilancia Epidemiológica del año 2018. Recuperado a partir de: <http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia>
16. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica de la Hepatitis C en España, 2019. Madrid, octubre 2020. Recuperado a partir de: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Hepatitis%20C/Vigilancia\\_HepatitisC\\_2019.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Hepatitis%20C/Vigilancia_HepatitisC_2019.pdf)
17. Carnicer Jáuregui F. Epidemiología de la hepatitis C. Rev Soc Valenciana Patol Dig. 2002;21(3):160-5.
18. Mena Pinilla, G S. Mecanismos de transmisión. En: Sociedad Valenciana De Medicina Preventiva y Salud Pública. Abordaje preventivo de la Hepatitis C en la Comunidad Valenciana.1ª ed. Valencia: Digital E.T.C. S.L; 2015. p. 99-110. ISBN:978-84-606-5705-7.
19. Perez-Alvarez R, Garcia-Samaniego J, Sola R, Perez-Lopez R, Barcena R, Planas R, et al. Acute hepatitis C in Spain: a retrospective study of 131 cases. Rev Esp Enferm Dig. 2012;104(1):21-8.



20. Trapero M, Moreno R. Hepatitis C Crónica. En: Montoro MA, García JC, editores. *Gastroenterología y Hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica*. 2ª ed. Madrid: Jarpyo Editores, SA; 2012. p. 787-797 (ISBN: 978-84-92982-31-9).
21. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology*. 2012;143(4):974-85 e14.
22. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med*. 1975;292(15):767-70.
23. Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol*. 2009;51(5):939-48.
24. Koutsoudakis G, Fornis X, Perez-Del-Pulgar S. [The molecular biology of hepatitis C virus]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(4):280-93.
25. López Rodado A, Vivas Consuelo D (dir). *Análisis del coste hospitalario de la Hepatitis Crónica C en la Comunidad Valenciana, para determinar el precio de los Antivirales de segunda Generación*. (Tesis Doctoral). Valencia: Departamento de Economía y Ciencias Sociales, Universidad politécnica de Valencia; 2016.
26. Fernández S, Delgado JA, Gómez F. La hepatitis por el virus C. En: *Sociedad Valenciana De Medicina Preventiva y Salud Pública. Abordaje preventivo de la Hepatitis C en la Comunidad Valenciana*. 1ª ed. Valencia: Digital E.T.C. S.L; 2015. p. 21-34. (ISBN:978-84-606-5705-7).
27. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(6):453-63.
28. Jiménez Hernández N, Moya Simarro A (dir). *Evolución del virus de la Hepatitis C en muestras hospitalarias de la Comunidad Valenciana*. (Tesis Doctoral). Valencia: Departamento de Genética Evolutiva, Universidad de Valencia; 2005.
29. Salvatierra K. *Epidemiología molecular del virus de la hepatitis C*. Infectio 2016. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i2.655>.
30. Restrepo JC, Toro AI. Hepatitis C. *Medicina & Laboratorio*. 2011;17:411-28.
31. Goutagny N, Fatmi A, De Ledinghen V, Penin F, Couzigou P, Inchauspe G, et al. Evidence of viral replication in circulating dendritic cells during hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2003;187(12):1951-8.

32. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol.* 2004;78(10):5170-83.
33. Andre P, Perlemuter G, Budkowska A, Brechot C, Lotteau V. Hepatitis C virus particles and lipoprotein metabolism. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):93-104.
34. Geijo Martínez A, Sánchez Martín MA (dir), González San Martín F (dir). Hepatitis crónica por VHC. Factores que influyen en la respuesta al tratamiento y en la evolución de la enfermedad. Implicaciones Farmacogenéticas y Farmacoeconómicas. (Tesis Doctoral). Salamanca: Facultad de Medicina, Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca; 2016.
35. Hsu M, Zhang J, Flint M, Logvinoff C, Cheng-Mayer C, Rice CM, et al. Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(12):7271-6.
36. Gosert R, Egger D, Lohmann V, Bartenschlager R, Blum HE, Bienz K, et al. Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harboring subgenomic replicons. *J Virol.* 2003;77(9):5487-92.
37. Maroto MC, García F. Variabilidad genética del virus de la hepatitis C. Departamento y servicio de Microbiología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario San Cecilio. Granada. Recuperado a partir de: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/viromicromol/variaVHC.pdf>
38. Colina R, Casane D, Vasquez S, Garcia-Aguirre L, Chunga A, Romero H, et al. Evidence of intratypic recombination in natural populations of hepatitis C virus. *J Gen Virol.* 2004;85(Pt 1):31-7.
39. Tercero Lozano M, Baeyens Cabrera E(dir), Ruiz Bailén M (dir). Epidemiología de la hepatitis C en la provincia de Jaén. Influencia de ARN viral y Genotipo. (Tesis Doctoral). Jaén: Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén; 2013.
40. Epidemiología Molecular.com [Internet]. Madrid: Resino García, S; 2008 [consultado 19 Feb 2018]. Micheloud D: El virus de la Hepatitis C [aprox. 13 pantallas]. Recuperado a partir de: <http://epidemiologiamolecular.com/virus-hepatitis-vhc/>

41. 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.
42. Mazana J.S. El interferón en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Inmunobiología básica e inmunopatología del hígado*. Rev. esp. sanid. penit. [Internet]. 2013 Jun [citado 2018 Ene 27];15(1):16-22. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1575-06202013000100004&lng=es/](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202013000100004&lng=es/)
43. Serra MA, Rodriguez F, del Olmo JA, Escudero A, Rodrigo JM. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *J Viral Hepat*. 2003;10(3):183-8.
44. Izquierdo Rubio S, Ladero Quesada JM (dir), Díaz-Rubio García M (dir). *Actividad de TNF $\alpha$  y TGF $\beta$ 1 en la Hepatitis Crónica C: Correlaciones Bioquímicas e Histológicas*. (Tesis Doctoral). Madrid: Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; 2010.
45. Hanafiah. Abraira L, Martínez A, García A, et al. *Guía de práctica clínica Hepatitis C*. Xunta de Galicia, Conselleria de Sanidad, Santiago de Compostela; 2014. Recuperado a partir de: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_531\\_Hepatitis\\_C\\_actualizacion12.pdf/](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_531_Hepatitis_C_actualizacion12.pdf/)
46. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud*. Recuperado a partir de: <http://www.msssi.gob.es/>
47. Cordero P CI, Caunedo A. Impacto del tratamiento combinado en la historia natural de la hepatitis C *Revista Andaluza de Patología Digestiva*. 2013;36:104-10.
48. Campos-Varela I, Castells L. [Prognostic scores of cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(7):439-46.
49. Abad-Estébanez S. *Nefrología al día*. VHC en hemodiálisis. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/345/>
50. Buitrago F, Calvo JI, Gomez-Jimenez C, Canon L, Robles NR, Angulo E. [Comparison and agreement of the Cockcroft-Gault and MDRD equations to estimate glomerular filtration rate in diagnosis of occult chronic kidney disease]. *Nefrología : publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2008;28(3):301-10.

51. Ramírez E, Garrido N, Díez R et al. Comparación de dos fórmulas de cálculo de filtrado glomerular en la dosificación del ácido zoledrónico. *Farm Hosp*. 2009;33(1):26-30.
52. Gracia R, Montañés J, Bover A et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. Estimación del filtrado glomerular en adultos. *Química Clínica*. 2006;25(5):423-43.
53. Aoufi-Rabih A, García-Agudo R y Fernández-Rodríguez A. Insuficiencia renal crónica en cirrosis hepática. *Nefrología Sup Ext*. 2013;4(3):11-5.
54. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(Suppl 1):S1-266.
55. Jordi Colmenero J, Castro-Narro G y Navasa M. Utilidad del MELD (Model for End-Stage Liver Disease) para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(4):330-6.
56. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.
57. Primo J. Estimación de la supervivencia con el modelo pronóstico MELD. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27(1):41-2.
58. Pineda JA, Rivero A, Fornis X, Calleja JL. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C. España: Asociación Española para el estudio del hígado;2016. Recuperado a partir de:  
[https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo\\_HepatitisC.pdf/](https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf/)
59. Zampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Rinaldi L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol*. 2013;5(10):528-40.
60. Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnostico microbiológico de la hepatitis víricas. 50. Alonso Fernández R (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercando Masilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014. Recuperado a partir de:  
<https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia50.pdf/>

61. Resino S. Screening y diagnóstico de la infección por VHC. 2013. Recuperado a partir de: <https://epidemiologiamolecular.com/screening-diagnostico-infeccion-vhc/>
62. Serra MA, Balbuena AI. Diagnóstico clínico, serológico y otras pruebas. En: Sociedad Valenciana De Medicina Preventiva y Salud Pública. Abordaje preventivo de la Hepatitis C en la Comunidad Valenciana. 1ª ed. Valencia: Digital E.T.C. S.L; 2015. p. 61-76. (ISBN:978-84-606-5705-7).
63. The Global burden of hepatitis working group. Global burden of disease for Hepatitis C J. Clin Pharmacol. 2004;44:20-9.
64. Soriano V, Martin-Carbonero L, Vispo E, Labarga P, Barreiro P. [Human immunodeficiency virus infection and viral hepatitis]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(9):691-701.
65. Valdivia LR, Miró JM, Rimola A. Trasplante hepático en pacientes con infección por VIH. Gastroenterol Hepatol. 2010;33(9):660-9.
66. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2013;368(20):1907-17.
67. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. Nature. 2005;436(7053):933-8.
68. Alvisi G, Madan V, Bartenschlager R. Hepatitis C virus and host cell lipids: an intimate connection. RNA biology. 2011;8(2):258-69.
69. Andre P, Komurian-Pradel F, Deforges S, Perret M, Berland JL, Sodoyer M, et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. J Virol. 2002;76(14):6919-28.
70. Rehmann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. The Journal of clinical investigation. 2009;119(7):1745-54.
71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Incivo. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
72. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Victrelis. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
73. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Olysio. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
74. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Sovaldi. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>

75. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Harvoni. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
76. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Exviera. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
77. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Viekirax. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
78. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Daklinza. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
79. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Zepatier. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
80. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Eplusa. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
81. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Maviret. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
82. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Vosevi. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
83. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Pegasys. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
84. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Pegintron. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
85. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Rebetol. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
86. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Copegus. Recuperado a partir de: <https://cima.aemps.es>
87. Thomas E, Ghany MG, Liang TJ. The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. *Antiviral chemistry & chemotherapy*. 2012;23(1):1-12.
88. Turnes J. Comunicación personal. Tratamiento farmacológico de las hepatopatías víricas. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid 2017. Recuperado a partir de : <https://docplayer.es/82824976-Tratamiento-farmacologico-de-las-hepatopatias-viricas-juan-turnes-servicio-de-aparato-digestivo-complejo-hospitalario-universitario-de-pontevedra.html>

89. Alós M, Pardillo R, Grau A. Prevención terciaria: Evitar el hepatocarcinoma y otras complicaciones tardías. En: Sociedad Valenciana De Medicina Preventiva y Salud Pública. Abordaje preventivo de la Hepatitis C en la Comunidad Valenciana. 1ª ed. Valencia: Digital E.T.C. S.L; 2015. p.21-34. (ISBN:978-84-606-5705-7).
90. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C Crónica. Actualización línea estratégica 2. Junio 2017. Recuperado a partir de: <http://www.msssi.gob.es>
91. Mar J, Ibarrondo O, Martínez-Baz I, Juanbeltz R, San Miguel R, Casado I, Arrospe A, Castilla J. Evaluación económica de una estrategia poblacional de tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa. Rev Esp Enferm Dig. 2018;110(10):621-8.
92. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-criterios-VHC-mono infectados.pdf#page=2&zoom=140,-41,364>
93. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2405-16.
94. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364(13):1207-17.
95. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013;369(7):678-9.
96. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2013;13(5):401-8.
97. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013;368(20):1867-77.

98. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med*. 2013;368(1):45-53.
99. Poordad F, Hezode 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(21):1973-82.
100. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-21.
101. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Bronowicki JP, Lohse AW, Mullhaupt B, et al. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(7):630-9.
102. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1483-93.
103. 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(20):1879-88.
104. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de glecaprevir/pibrentasvir. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/>
105. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.
106. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Annals of internal medicine*. 2007;147(10):677-84.
107. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52(3):833-44.
108. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, *Child-Pugh* class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology*. 2010;51(6):2069-76.



109. 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(6):509-16.
110. Food and drug Administration. Guidande for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. Recuperado a partir de: <http://www.fda.gov>
111. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de telaprevir. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/>
112. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de boceprevir. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/>
113. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1767-77.
114. Susser S, Welsch C, Wang Y, Zettler M, Domingues FS, Karey U, et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 2009;50(6):1709-18.
115. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de simeprevir. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/>
116. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de sofosbuvir. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/>
117. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de daclatasvir. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/>
118. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) y dasabuvir. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/>
119. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de ledipasvir/sofosbuvir. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/>

120. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/>
121. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de elbasvir/grazoprevir. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/>
122. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Recuperado a partir de: <https://www.aemps.gob.es/>.
123. Secretaría General de Sanidad. Ministerio de Sanidad. PalN Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC). Octubre 2020. Recuperado a partir de: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/home.htm>
124. Asociación Española para el estudio de hígado (AEEH). Guía AEEH de tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C 2018. Recuperado a partir de: [https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-seimc\\_AEEH-dc-2018-HepatitisC.pdf](https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-seimc_AEEH-dc-2018-HepatitisC.pdf)
125. Juanbeltz R, Zozaya JM, Reparaz J, Castilla J, Sarobe MT, Uriz Otano JI, et al. [Effectiveness of second-generation direct-acting antivirals in chronic hepatitis C]. Anales del sistema sanitario de Navarra. 2017;40(1):57-66.
126. Crespo J, Albillos A, Buti M, et al. Eliminación de la hepatitis C. Documento de posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Rev Esp Enferm Dig 2019; 111(11):862-87
127. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Informe de situación del plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C crónica presentado al consejo interterritorial del SNS. Junio 2017. Recuperado a partir de: [https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/informeSituacionPEAHCPresentadoCIS\\_NS\\_Jun2017.pdf](https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/informeSituacionPEAHCPresentadoCIS_NS_Jun2017.pdf)
128. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Número de pacientes que inician tratamiento para hepatitis c crónica con antivirales de acción directa. Marzo 2022. Recuperado a partir de: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/HepatitisC/profesionales.htm>

129. Badia X CX. La evaluación de la calidad de vida en el contexto del ensayo clínico. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:550-6.
130. Rubio-Terrés C CE, Sacristán JA, Prieto L, del Llano J, Badia X. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(17):668-74.
131. Ledesma R. Introducción al Bootstrap. Desarrollo de un ejemplo acompañado de software de aplicación. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*. 2008;4(2):51-60.
132. DC H. Resampling statistics: randomization and the bootstrap. University of Vermont. (sitio en internet). Recuperado a partir de: <http://www.uvm.edu/~dhowell/StatPages/Resampling/Resampling.html/>.
133. Campbell MK, Torgerson DJ. Bootstrapping: estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1999;92(3):177-82.
134. Zaiontz C. Resampling for Correlation. Recuperado a partir de: <https://www.real-statistics.com/correlation/resampling-correlation/>
135. Pita Fernández S. Determinación del tamaño muestral. *Cadernos de Atención Primaria* 1996;3:138-14. [https://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/tamano\\_muestral.pdf](https://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/tamano_muestral.pdf)
136. Cortés J, González JA, Rufino H, Riba L y Cobo E. Bioestadística para no estadísticos: tamaño muestral. Universidad Politécnica de Cataluña. Medicina Clínica 2014. [http://www.ub.edu/ceea/sites/all/themes/ub/documents/Tamano\\_muestral.pdf](http://www.ub.edu/ceea/sites/all/themes/ub/documents/Tamano_muestral.pdf)
137. García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Inv Ed Med* 2013;2(8):217-224
138. Del Valle Benavides, AR. Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y sus aplicaciones. Trabajo Final de Grado en Matemáticas Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Sevilla. Recuperado a partir de: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/63201/Valle%20Benavides%20Ana%20Roc%C3%ADo%20del%20TFG.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

139. Molina Arias, M. Una historia interminable. Indicadores de pruebas diagnósticas: la odds ratio diagnóstica. Revista Electrónica de Anestesiología Mayo 2014. Recuperado a partir de: <https://anestesiologia.org/2014/una-historia-interminable-indicadores-de-pruebas-diagnosticas-la-odds-ratio-diagnostica/>
140. Noguera Moreno, TL y Cadarso Suárez, CM. Metodología ROC en la Evaluación de Medidas Antropométricas como Marcadores de la Hipertensión Arterial. Trabajo de Fin de Máster. Facultad de Matemáticas. Máster en Técnicas Estadísticas. Universidad de Santiago 2010. Recuperado a partir de: [http://eio.usc.es/pub/mte/descargas/proyectosfinmaster/proyecto\\_418.pdf](http://eio.usc.es/pub/mte/descargas/proyectosfinmaster/proyecto_418.pdf)
141. Aguayo Canela, M. Cómo hacer una Regresión Logística con SPSS® “paso a paso” (I). 2007. DocuWeb fabis.org. Recuperado a partir de: [http://metodos-avanzados.sociales.uba.ar/wp-content/uploads/sites/216/2014/03/Regres\\_log\\_AGUAYO-otros.pdf](http://metodos-avanzados.sociales.uba.ar/wp-content/uploads/sites/216/2014/03/Regres_log_AGUAYO-otros.pdf)
142. Anto JM, Murillo C. [Health applications of the analysis of time series]. Gac Sanit. 1991;5(22):3-4.
143. Catalano R, Serxner S. Time series designs of potential interest to epidemiologists. American journal of epidemiology. 1987;126(4):724-31.
144. BM Corporation. IBM SPSS® Forecasting 2012. Recuperado a partir de: [ftp://public.dhe.ibm.com/software/analytics/SPSS®/documentation/statistics/21.0/es/client/Manuals/IBM\\_SPSS®\\_Forecasting.pdf](ftp://public.dhe.ibm.com/software/analytics/SPSS®/documentation/statistics/21.0/es/client/Manuals/IBM_SPSS®_Forecasting.pdf).
145. Estadística Informática: casos y ejemplos con el SPSS®. Análisis de Tablas de Contingencia. Recuperado a partir de: <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/8139/1/CONTINGENCIA.pdf>
146. Buggisch P, Vermehren J, Mauss S et al. Real-world effectiveness of 8-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C. Journal of Hepatology. 2018;68(4):663–671. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.009>
147. Patel SV, Jayaweera DT, Althoff KN et al. Real-world efficacy of direct acting antiviral therapies in patients with HIV/HCV. PLoS ONE 15(2): e0228847. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228847>
148. Lens S, Bonacci M. [Cost-efficacy of new antiviral treatments for chronic hepatitis C]. Aten Primaria. 2015;47(8):479-81.
149. Buti M, Casado MA. Análisis coste beneficio del tratamiento combinado de la hepatitis crónica C. Enf Emerg 2003;5(2):90-96.

150. Turnes J, Dominguez-Hernandez R, Casado MA. Cost-effectiveness analysis of two treatment strategies for chronic hepatitis C before and after access to direct-acting antivirals in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(7):433-46.
151. Marco A, Dominguez-Hernandez R, Casado MA. Cost-effectiveness analysis of chronic hepatitis C treatment in the prison population in Spain. *Revista española de sanidad penitenciaria*. 2020;22(2):70-78.
152. Marquez LK, Chaillon A, Soe KP, Johnson DC, Zosso JM, Incerti A, et al. Cost and cost-effectiveness of a real-world HCV treatment program among HIV-infected individuals in Myanmar. *BMJ global health*. 2021;6(2): e004181. [dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004181](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004181).
153. Puig-Junoy J, Pascual-Argente N, Puig-Codina L, Planellas L, Solozabal M. Cost-utility analysis of second-generation direct-acting antivirals for hepatitis C: a systematic review. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2018;12(12):1251-63.
154. Ruggeri M, Coretti S, Romano F, Kondili LA, Vella S, Cicchetti A. Economic Evaluation of the Hepatitis C Virus Treatment Extension to Early-Stage Fibrosis Patients: Evidence from the PITER Real-World Cohort. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2018;21(7):783-91.
155. Fawsitt CG, Vickerman P, Cooke G, Welton NJ, Consortium S-H. A Cost-Effectiveness Analysis of Shortened Direct-Acting Antiviral Treatment in Genotype 1 Noncirrhotic Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C Virus. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2019;22(6):693-703.
156. Parody-Rúa E, Rubio-Valera M, Guevara-Cuellar C et al. Economic Evaluations Informed Exclusively by Real World Data: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 1171; doi:10.3390/ijerph17041171 [www.mdpi.com/journal/ijerph](http://www.mdpi.com/journal/ijerph)
157. Augustovski F, García-Martí S, Pichon-Rivière A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: adaptación al español de la lista de comprobación CHEERS 2022. *VALUE HEALTH REG ISSUES*. 2022; 27:110–114. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2013.10.004>



## 9. ANEXOS

---





GENERALITAT VALENCIANA



## INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

D. Manuel Labiós Gómez, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

### CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de extraordinaria de fecha 7 de junio de 2013, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

***Evaluación económica de la triple terapia con Boceprevir o Telaprevir en pacientes mono infectados con hepatitis C crónica.***

Que será llevado a cabo en el Servicio de Farmacia y cuyo investigador principal es D. Rafael Ferriols Lisart, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo) y (Octubre 2008, Seúl, Corea) en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos.

Valencia, 7 de junio de 2013.

Fdo. : Dr. D. D. Manuel Labiós Gómez  
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica





Hospital Clínic, Universitari



Secretaría del CEIC  
Hospital Clínico Universitario de Valencia



Valencia, 26 de mayo de 2015-05-26

**REF: Proyecto de investigación**

Estimados señores:

El pasado 7 de junio de 2013, el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia autorizó el proyecto de investigación que lleva por título:

**Evaluación económica de la triple terapia con Boceprevir o Telaprevir en pacientes monoinfectados con hepatitis C crónica**

que se está llevando a cabo por el Servicio de Farmacia y cuyo investigador principal es D. Rafael Ferróls Lisart.

Desde la aprobación del proyecto de investigación y su inicio, han sido comercializados nuevos medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica como sofosbuvir, daclastavir, ledipasvir, etc. que mejoran los resultados clínicos en estos pacientes y han desplazado a boceprevir y telaprevir como tratamientos de primera elección. Es por ello que los investigadores consideran que es imprescindible incorporar las nuevas opciones terapéuticas a este proyecto de investigación. En consecuencia solicito autorización para ampliar el estudio observacional, en las mismas condiciones de su aprobación inicial, a los nuevos medicamentos incorporados a la terapia de la hepatitis C crónica.

Del mismo modo, se comunica la incorporación al proyecto de D. Manuel Alós Almiñana, Jefe de Servicio de Farmacia, como investigador principal.

Rafael Ferróls Lisart

Fdo:  
DNI: 24330869C





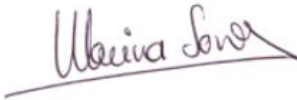
Doña Marina Soro Domingo, Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica con Medicamentos del Hospital Clínic Universitario de Valencia

**CERTIFICA**

Que tal y como consta en el acta de fecha 07 de junio de 2013, el proyecto titulado *“Evaluación económica de la triple terapia con Boceprevir o Telaprevir en pacientes mono infectados con hepatitis C crónica”*, donde el investigador principal es el Dr. Rafael Ferriols Lisart, fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínic Universitario de Valencia.

Que tal y como consta en el acta 304 de fecha 28 de mayo de 2015, el Comité de Ética del Hospital Clínic Universitario de Valencia evaluó y aprobó la solicitud del equipo investigador para incorporar nuevas opciones terapéuticas y ampliar el estudio en las mismas condiciones que las aprobadas inicialmente e incorporación del Dr. Alós como co-investigador Principal.

Lo que certifico a petición del interesado, en Valencia a 23 de de marzo de 2021



Fdo. : Doña Marina Soro Domingo

Presidenta del Comité Ético de Investigación Con Medicamentos.

