



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO

## **PLAN ESTRATÉGICO PARA EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

**21 de mayo de 2015**

## COMITÉ CIENTÍFICO ASESOR

### Presidente

**Joan Rodés Teixidor**

Profesor Emérito de la Universidad de Barcelona. Director del Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clinic-IDIBAPS

### Vocales *(por orden alfabético)*

**Agustín Albillos Martínez**

Jefe de Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Catedrático de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid

**Antonio Luis Andreu Périz**

Director del Instituto de Salud Carlos III

**María Buti Ferret**

Jefe Clínico de Servicio de Medicina Interna- Hepatología. Hospital General Universitario Vall d'Hebrón. Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona

**Javier Crespo García**

Jefe de Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Alfonso Moreno González**

Catedrático de Farmacología Clínica. Universidad Complutense de Madrid

**Daniel Zulaika Aristi**

Coordinador del Plan del Sida e ITS del País Vasco

### Declaración de interés:

Todos los participantes han firmado una declaración de interés según el modelo y procedimiento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

## REVISORES EXTERNOS EUROPEOS

### ITALIA

**Massimo G. Colombo**

Profesor de Gastroenterología de la Universidad de Milán

### ALEMANIA

**Michael Manns**

Profesor de Medicina de la Universidad de Hannover. Jefe del Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Endocrinología. Hannover Medical School

### FRANCIA

**Jean Michel Pawlotsky**

Profesor de Medicina de la Universidad de París-Est. Director del Centro Nacional de Referencia para las hepatitis por virus B, C y Delta de Francia. Coordinador de las nuevas Guías de Práctica Clínica Europeas para hepatitis C

## **COMITÉ REDACTOR DEL MINISTERIO DE SANIDAD SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD**

### **Coordinadores**

**Agustín Rivero Cuadrado**

Director General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia

**Maravillas Izquierdo Martínez**

Subdirectora General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Fondo de Cohesión

**Elena Andradas Aragonés**

Subdirectora General de Promoción de la Salud y Epidemiología

**Isabel Pineros Andrés**

Consejera Técnica. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios

### **Integrantes *(por orden alfabético)***

**Elena Andradas Aragonés**

Subdirectora General de Promoción de la Salud y Epidemiología

**Maria del Mar Andreu Román**

Jefe de Sección. Subdirección de Promoción de la Salud y Epidemiología

**José Javier Castrodeza Sanz**

Director General de Salud Pública, Calidad e Innovación

**Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga**

Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Angel Luis Guirao García**

Asesor de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia

**Maravillas Izquierdo Martínez**

Subdirectora General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Fondo de Cohesión

**Carlos Lens Cabrera**

Subdirector General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Antonio López Navas**

Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas. Dpto. Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Juan Luis Moreno González**

Jefe de Área del Centro Coordinador de Comités Éticos e Investigación Clínica. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Carlos Jesús Moreno Sánchez**

Director General de Ordenación Profesional

**Isabel Pineros Andrés**

Consejera Técnica. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Agustín Rivero Cuadrado**

Director General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia

**Begoña Rodríguez Ortiz de Salazar**

Subdirectora General Adjunta de Promoción de la Salud y Epidemiología

## **AGRADECIMIENTOS**

El Grupo coordinador de la elaboración del Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, agradece su colaboración a todos los autores que han participado en su elaboración. A los revisores externos, Instituciones autonómicas, Sociedades Científico-médicas, Consejos y Colegios profesionales, Organizaciones de pacientes y a cuantas personas han contribuido con sus observaciones y sugerencias a enriquecer este documento.

Y especialmente a Soledad Pinedo Barros y Juana Sierra Alocén por la ayuda y colaboración brindada en las tareas de edición de este documento.

## **PRÓLOGO**

Ante el problema de salud que supone la hepatitis C crónica en nuestro país el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en su sesión del 14 de enero de 2015 adopta la decisión por unanimidad de elaborar un Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.

El Plan se estructura en 4 líneas estratégicas, estableciendo unos objetivos específicos y acciones prioritarias a desarrollar en los próximos tres años (2015-2017), que se llevará a cabo contando con la colaboración de diferentes agentes: Servicios Regionales de Salud, centros directivos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Instituciones Penitenciarias y el Instituto de Salud Carlos III.

El Plan contará con un Comité Institucional que coordinará la implementación del mismo en el Sistema Nacional de Salud y se desarrollará en etapas secuenciales. La reciente aparición en el mercado de nuevos fármacos antivirales contra la hepatitis C, más eficaces, seguros y mejor tolerados que los tratamientos precedentes permite vislumbrar un cambio radical en el abordaje actual de la enfermedad. La utilización de los antivirales de acción directa, simplifica el tratamiento, reduce considerablemente las necesidades de seguimiento, aumenta las tasas de curación de la infección y retrasa la aparición de las complicaciones tardías y severas de la enfermedad. Al mismo tiempo, carecemos de información suficiente en la práctica real acerca de la efectividad terapéutica de estos fármacos y su efecto en términos de resultados de salud. Por esta razón el Plan pondrá en marcha, entre otras, las siguientes actuaciones la valoración de la magnitud del problema, el acceso en condiciones de igualdad efectiva a los nuevos fármacos y la monitorización de la efectividad terapéutica de los mismos. Se realizará un seguimiento sistematizado que permita evaluar el grado de implementación de las mismas y de los resultados obtenidos.

MINISTRO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

| GLOSARIO DE TÉRMINOS                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | FUENTE |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Infección aguda                      | Seroconversión reciente (test previo para VHC negativo en los últimos 12 meses) o Detección de RNA del VHC o antígeno core hepatitis C específico en suero/plasma sin detección de anticuerpos frente a VHC                                                                                                                       | ECDC   |
|                                      | Presencia de VHC en los 6 meses de adquirir infección                                                                                                                                                                                                                                                                             | OMS    |
| Infección crónica                    | Detección de ácido nucleico VHC (RNA) o antígeno core hepatitis C específico en suero/plasma en 2 muestras tomadas al menos tras 12 meses                                                                                                                                                                                         | ECDC   |
|                                      | Presencia continua de VHC 6 meses o más tras adquirir la infección                                                                                                                                                                                                                                                                | OMS    |
| Caso hepatitis C                     | Criterio de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detección de ácido nucleico VHC (RNA)</li> <li>• Detección de antígeno core hepatitis C específico</li> <li>• Anticuerpos anti VHC C confirmados por laboratorio ( immunoblot) en personas &gt; 18 meses de edad sin evidencia de infección resuelta</li> </ul> | ECDC   |
| Respuesta virológica sostenida (RVS) | RNA VHC indetectable 3 ó 6 meses tras finalizar el tratamiento                                                                                                                                                                                                                                                                    | OMS    |
| Infección resuelta                   | Detección de anticuerpos frente VHC y no detección de ácido nucleico (RNA VHC negativo) o antígeno core VHC específico negativo en suero o plasma                                                                                                                                                                                 | ECDC   |
| No respuesta                         | RNA VHC detectable a lo largo del tratamiento                                                                                                                                                                                                                                                                                     | OMS    |
| Respuesta nula                       | Disminución < a 2 log del nivel de RNA VHC a las 12 semanas del tratamiento                                                                                                                                                                                                                                                       | OMS    |
| Respuesta parcial                    | Disminución en 2log del RNA del VHC a las 12 semanas del tratamiento pero el RNA del VHC sigue detectable en la semana 24 o al final del tratamiento                                                                                                                                                                              | OMS    |
| Recaída                              | RNA VHC indetectable al finalizar el tratamiento pero RNA VHC detectable dentro de las 24 semanas tras completar el tratamiento                                                                                                                                                                                                   | OMS    |
| Respuesta virológica rápida          | RNA VHC indetectable 4 semanas tras el comienzo del tratamiento                                                                                                                                                                                                                                                                   | OMS    |
| ACRÓNIMOS                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
| RBV                                  | Ribavirina                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |
| PEG-INF                              | Interferón Pegilado                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |        |

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN: SITUACIÓN DE LA HEPATITIS C EN ESPAÑA
2. OBJETIVO GENERAL
3. LINEAS ESTRATÉGICAS, OBJETIVOS ESPECIFICOS Y ACCIONES PRIORITARIAS
4. EVALUACIÓN
5. CRONOGRAMA
6. ANEXOS

*ANEXO I. DESCRIPCIÓN DE ACUERDO DEL CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SNS POR EL QUE SE ESTABLECEN LOS OBJETIVOS Y CONTENIDOS DEL SISTEMA DE INFORMACIÓN DE MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA (SITHepaC)*

*ANEXO II. DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS OBTENIDOS*

*ANEXO III. SISTEMA DE INFORMACIÓN DE MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA (SITHepcC)*

*ANEXO IV. INFORME DE LAS CONDICIONES DE FINANCIACIÓN DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD*

*ANEXO V. ACCESO AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SU NACIONALIDAD*

*ANEXO VI. FUNCIONES E INTEGRANTES DEL COMITÉ INSTITUCIONAL*

*ANEXO VI. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS*

7. BIBLIOGRAFÍA

## **1. INTRODUCCIÓN: SITUACIÓN DE LA HEPATITIS C EN ESPAÑA**

Este documento pretende recoger las líneas estratégicas para el abordaje de la hepatitis C en España en consonancia con las políticas de prevención, diagnóstico y tratamiento, implementadas a nivel internacional (1,2,3,4) y a nivel regional (5,6,7,8,7,9,10,11,12) en nuestro país.

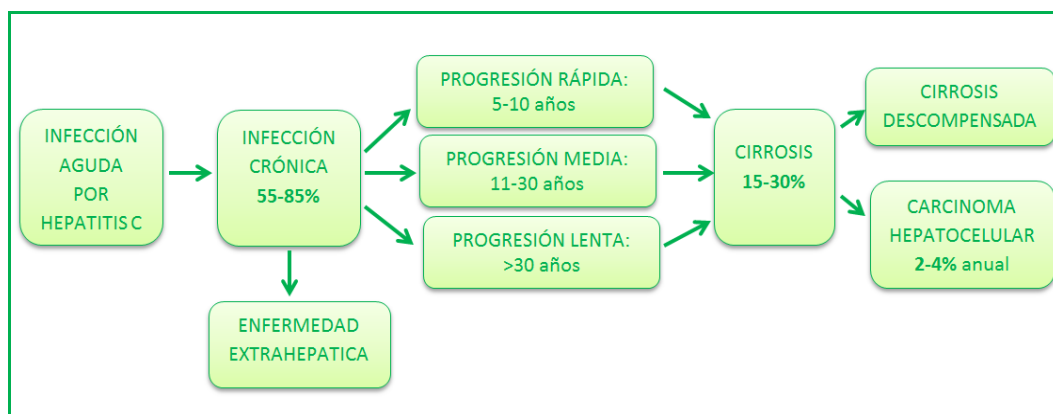
### **Virus de la Hepatitis C e historia natural de la infección**

La hepatitis C es una enfermedad hepática causada por un virus RNA perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*, del que se conocen 7 genotipos, el último descrito recientemente, y al menos 67 subtipos distintos (13). Este virus puede causar una infección, tanto aguda como crónica, cuyas manifestaciones pueden variar entre una dolencia leve, y una enfermedad grave de por vida. Por lo general, la infección aguda es asintomática. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno, el 55-85% restante desarrollarán la infección crónica. Del 15-30% de los pacientes con infección crónica evolucionarán a cirrosis hepática en un plazo de 20 años (Figura 1) (14).

La progresión de la infección por hepatitis C no es al azar, sino que se ve influenciada por factores de riesgo como el uso continuo de drogas intravenosas, el abuso del alcohol, la obesidad o la esteatosis, la edad avanzada, factores genéticos, y la coinfección con el VIH, que aumentan la probabilidad de progresión. Del conocimiento de estos factores se deriva la posibilidad de realizar intervenciones no farmacológicas para prevenir complicaciones hepáticas (15).



**FIGURA 1: HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C**



**Fuente:** *Elaboración propia a partir de "WHO <sup>14</sup>. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014"*

### **Mecanismos de transmisión**

El virus de la hepatitis C se transmite principalmente por vía parenteral, por la exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados con el virus. Así se ha vinculado la transmisión con:

- El consumo de drogas inyectables, mediante el uso compartido de agujas y otros materiales de inyección
- Transfusiones de sangre, uso de hemoderivados y trasplantes de órganos de donantes infectados, realizados previamente a la detección sistemática del virus
- La reutilización o la esterilización inadecuada de equipo médico, especialmente jeringuillas y agujas, en entornos sanitarios
- Las cifras de transmisión nosocomial supondrían del 15-25% de los casos y los mismos se deben generalmente al incumplimiento de las normas estándar de higiene y se relacionan con mayor frecuencia con procedimientos quirúrgicos y diagnósticos invasivos (16)

- Accidentes biológicos, especialmente por pinchazos con agujas utilizadas en pacientes infectados
- Tatuajes y piercings

El VHC se puede transmitir también por vía sexual, o vertical (no hay transmisión por lactancia materna), por consumo de drogas vía intranasal y por contactos percutáneos inadvertidos intrafamiliares, siendo estas formas de transmisión menos frecuentes.

Los grupos de población más expuestos al riesgo de infección con el VHC son por tanto (14):

- Los usuarios de drogas por vía intravenosa (UDIs): representan el grupo con mayor riesgo de infección, especialmente en algunos países desarrollados, con una prevalencia global de VHC del 67% (14). En este grupo las reinfecciones no son infrecuentes
- Los relacionados con la asistencia sanitaria:
  - Receptores de productos sanguíneos infectados, y los pacientes sometidos a intervenciones invasivas en centros sanitarios cuyas prácticas de control de la infección son inapropiadas
  - Pacientes sometidos a procedimientos en centros sanitarios con incumplimiento de las precauciones estándar de control de la infección
  - Pacientes en hemodiálisis
- Niños nacidos de madres infectadas con el VHC: el riesgo de transmisión del HCV se estima en el 4–8% entre madres sin infección por VIH y del 17-25% entre madres con infección por VIH (14)
- Personas con infección por el VIH. El VHC y el VIH comparten vías de transmisión. La coinfección con el VIH se ha observado preferentemente en UDIs y pacientes hemofílicos

- Personas cuyas parejas sexuales están infectadas con el VHC: la transmisión es infrecuente entre parejas heterosexuales. El riesgo está fuertemente ligado a la preexistencia de infección por VIH, habiéndose descrito brotes recientes de hepatitis C entre Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) con infección por VIH (14, 16, 18)
- Personas que comparten material al consumir drogas por vía intranasal (14, 19).
- Personas que se hayan realizado tatuajes, piercings o procedimientos que utilizan instrumental punzante (acupuntura, mesoterapia) sin los controles sanitarios adecuados
- Trabajadores sanitarios expuestos a procedimientos que supongan riesgo biológico

## Sintomatología

El **período de incubación** puede variar de dos semanas a seis meses.

La infección por el VHC puede cursar de forma **aguda o crónica**.

La infección aguda se define como la presencia del VHC en los seis meses siguientes a la exposición y posterior infección con VHC.

Las infecciones agudas suelen ser asintomáticas, aproximadamente un 80% de las personas no presentan síntomas, y si existen suelen ser inespecíficos y leves. Los pacientes con sintomatología aguda pueden presentar fiebre, cansancio, inapetencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria, acolia, dolores articulares e ictericia.

Las hepatitis agudas sin tratamiento evolucionan a la cronicidad en un 55-85% de los casos (Figura 1) y pueden desembocar en cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma, siendo las hepatitis crónicas por VHC la causa principal de cirrosis y trasplante hepático.

Durante la hepatitis crónica las transaminasas pueden aparecer elevadas (70%) o en niveles normales (30%). Son frecuentes además las manifestaciones extrahepáticas como la tiroiditis, artritis, glomerulonefritis y la crioglobulinemia mixta (20).

## **Diagnóstico**

Dado que la infección aguda con el VHC es generalmente asintomática o paucisintomática, frecuentemente pasa desapercibida, lo que dificulta su diagnóstico precoz, y por tanto el conocimiento real de su incidencia (16).

En cuanto a las personas que desarrollan la infección crónica con el VHC, ésta puede permanecer sin diagnóstico hasta que se haya producido un grave daño hepático.

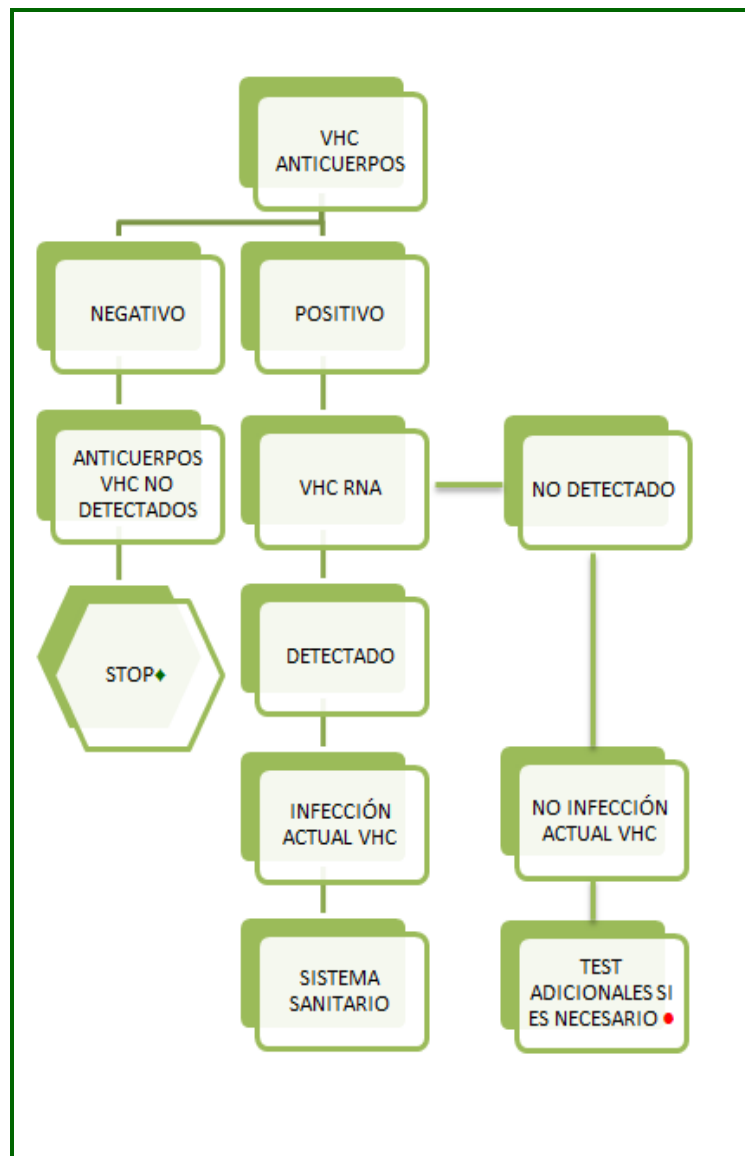
El diagnóstico precoz puede prevenir problemas de salud derivados de la infección, y también la transmisión del virus. Algunos países recomiendan el examen de las personas con alto riesgo de infección.

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, entre otros parámetros, incluya niveles de transaminasas séricas. Debe obtenerse además una serología frente a otros virus hepatotropos y frente al VIH.

## Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico de la infección por el VHC debe realizarse de forma secuencial

**FIGURA 2: Algoritmo del diagnóstico microbiológico de la hepatitis C**



**Fuente:** Elaboración propia a partir de (21) AASLD. IDSA. *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*. 2014

◆ En el caso de personas que pudieran haber estado expuestas al VHC en los 6 meses previos debería determinarse el RNA viral y repetir la serología por si hubiese seroconversión. En personas inmunodeprimidas sería necesario determinar el RNA viral.

● Para diferenciar entre infección resuelta y falsos positivos debería realizarse otro test para determinar anticuerpos anti HCV. También debería repetirse la determinación de RNA si se sospecha que el paciente estuvo expuesto al HCV durante los 6 meses previos o presenta clínica de enfermedad por HCV y en caso de incidencias en el almacenamiento o procesamiento de la muestra.

La detección de anticuerpos frente al VHC mediante un test serológico supone el primer paso en el diagnóstico de la infección. En caso de que éste resulte positivo, puede indicar tanto la existencia de una infección por VHC activa, aguda o crónica, como una infección pasada ya resuelta. También puede tratarse de un falso positivo (20). Un primer test serológico con resultado positivo para la detección de anticuerpos debe ser confirmado por otro tipo de ensayo como los inmunoblots con antígenos recombinantes, que tienen una excelente especificidad.

A continuación, hay que realizar una determinación de RNA viral (PCR) para detectar si hay viremia y clasificar la infección como activa o no, lo que condicionará el posterior manejo del paciente, incluyendo el inicio del tratamiento.

Aunque menos utilizada que la PCR, otra técnica directa que posibilita la demostración de la viremia es la detección de antígenos virales (antígeno del core).

El RNA viral también debería determinarse en personas con serología negativa e inmunocomprometidas, como puede ser el caso de personas en hemodiálisis, y en personas expuestas al VHC en los últimos seis meses, porque podrían estar en período ventana y resultar negativa la detección de anticuerpos (21). Antes de iniciar el tratamiento es necesario realizar una determinación cuantitativa del RNA para conocer la viremia basal, un marcador crucial para el seguimiento de la eficacia del tratamiento.

En el caso de que la serología resulte positiva y se detecten anticuerpos anti-HCV y la PCR viral resulte negativa deberá informarse al paciente de que no existe infección activa. En algunos casos podrían solicitarse serologías adicionales para descartar si se trata de una infección pasada o de un falso positivo. La probabilidad de un resultado falso positivo en una persona sin factores de riesgo para el VHC se relaciona con la prevalencia del VHC en la población. Los falsos positivos son más frecuentes en poblaciones con baja prevalencia de infección por VHC.

La determinación del RNA viral puede repetirse si hay un alto índice de sospecha de infección o en pacientes con factores de riesgo conocidos para la infección.

Las técnicas utilizadas para el diagnóstico microbiológico específico de la infección por el VHC, indirectas (detección de anticuerpos anti-VHC) y directas (demuestran la viremia mediante la detección de RNA o de antígenos virales) se resumen a continuación (20):

### **Detección de anticuerpos**

Existen diferentes tipos de ensayos para detectar anticuerpos anti-HCV en suero o plasma. Los empleados más frecuentemente son los enzimoimmunoensayos (EIA) o los inmunoensayos quimioluminiscentes (CLIA).

Los ensayos de tercera generación detectan anticuerpos frente a antígenos recombinantes del core, NS3, NS4 y NS5. Tienen alta especificidad y muy alta sensibilidad y su período ventana se sitúa entre las 6 ó 7 semanas. Puede haber disponibles todavía algunos ensayos de segunda generación con menor sensibilidad y especificidad y con un período ventana que puede alcanzar las 10 semanas (20).

También se han comercializado tests rápidos para detectar anticuerpos anti-VHC. Tienen buena sensibilidad y especificidad y pueden utilizarse con distintos tipos de muestras (sangre, suero, plasma y exudado bucal), proporcionando resultados en menos de 30 minutos.

Se dispone también de inmunoblots con antígenos recombinantes (RIBA y LIA) que detectan anticuerpos con una excelente especificidad. Se utilizan para confirmación y además permiten descartar los falsos positivos en los tests de screening.

### **Detección de antígenos del VHC**

Se dispone de ensayos comerciales para detectar antígeno del core del VHC en suero o plasma mediante detección enzimática en microplaca (EIA) o por quimioluminiscencia (CLIA). Detectan directamente la viremia y tienen ventajas sobre la PCR: son más



económicas y muy rápidas. No están muy extendidas por su menor sensibilidad con cargas virales bajas y porque la técnica de referencia en muchas guías es la PCR.

Su utilización podría ofrecer ventajas en los estudios de donantes de órganos para trasplante, si se sospecha una infección muy reciente o en caso de serologías dudosas. También podría emplearse en el seguimiento de pacientes virémicos.

### **Detección de RNA del VHC y carga viral**

La detección plasmática de ARN del VHC supone infección activa y por tanto capacidad infecciosa. Un resultado negativo o indetectable no excluye totalmente la infección, porque el virus podría encontrarse en los hepatocitos o en los linfocitos.

Generalmente se emplean técnicas de PCR a tiempo real con sondas fluorescentes.

Puede utilizarse en diferentes situaciones: diagnóstico de infección aguda en período ventana (anticuerpos anti-VHC aún no detectables), diagnóstico de transmisión vertical, confirmación de hepatitis C crónica, para confirmar la infección en pacientes con afectación de la inmunidad humoral (no expresan el anti-VHC en plasma) y para monitorizar la respuesta al tratamiento antiviral (20).

### **Determinación del genotipo**

Esta técnica es necesaria para la evaluación del paciente, la realización del pronóstico y para decidir el tratamiento. Pueden utilizarse distintos métodos, la mayoría de los cuáles detecta correctamente los 6 genotipos principales (1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6) aunque algunos no identifican el subtipo en un 10-25% de los casos (20).

### **Polimorfismos**

Actualmente pueden utilizarse algunos marcadores para predecir, tanto la evolución de la infección, como la eficacia del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina. Son los denominados **polimorfismos del gen de la interleuquina IL28B**. Los pacientes con ciertos genotipos considerados favorables responderían mejor al tratamiento, teniendo además

menor probabilidad de cronificación y mayor probabilidad de aclaramiento viral espontáneo (20).

### **Diagnóstico del daño hepático**

Una vez diagnosticada la hepatitis C crónica deberá evaluarse la gravedad del daño hepático, un factor clave para establecer la estrategia terapéutica y el seguimiento de los pacientes. La biopsia hepática puede proporcionar información semicuantitativa sobre la cuantía y el patrón de distribución del colágeno en el hígado. La cuantía de colágeno hepático suele clasificarse utilizando la escala de fibrosis METAVIR que comprende 5 estadios desde F0 (ausencia de fibrosis) a F4 (cirrosis). La biopsia hepática no está exenta de complicaciones, por lo que habitualmente se reserva para la evaluación de pacientes con enfermedades concomitantes o con valores discordantes de los métodos no invasivos, por lo que en la práctica clínica se sustituye por pruebas no invasivas, como las pruebas serológicas y fundamentalmente por la elastografía de transición hepática. La elastografía hepática proporciona información instantánea sobre el grado de rigidez del hígado y permite diferenciar con exactitud los pacientes con probabilidad alta o baja de fibrosis avanzada o cirrosis. La combinación de índices serológicos de fibrosis como el FIB-4, al APRI, el Forns u otros combinados con el fibroscan disminuirá la probabilidad de sobre o infraestimación de la fibrosis que el fibroscan puede producir en algunas ocasiones.

### Estimación de la magnitud del problema

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud que afecta a más de 185 millones de personas en el mundo según los datos más actualizados de la OMS (14), aunque la distribución geográfica no es homogénea. Según se observa en la siguiente tabla, la seroprevalencia global del HVC es mayor en Asia Central y del Este, y en el Norte de África-Oriente Medio, con cifras del 3,8%, 3,7% y 3,6% respectivamente. Los países que presentan prevalencias más altas son Egipto (15%), Pakistán (4,8%) o China (3,2%) (22).

| Tabla 1. SEROPREVALENCIA GLOBAL DEL VHC |             |                                        |
|-----------------------------------------|-------------|----------------------------------------|
| REGIÓN                                  | PREVALENCIA | NÚMERO ESTIMADO DE PERSONAS INFECTADAS |
| Asia Pacífico                           | 1.4         | >2,4 millones                          |
| Asia central                            | 3.8         | >2.9 millones                          |
| Este de Asia                            | 3.7         | >50 millones                           |
| Sur de Asia                             | 3.4         | >50 millones                           |
| Sudeste Asiático                        | 2.0         | >11 millones                           |
| Australasia                             | 2.7         | >0.6 millones                          |
| Caribe                                  | 2.1         | >0.7 millones                          |
| Europa Central                          | 2.4         | >2.9 millones                          |
| Europa del Este                         | 2.9         | >6.2 millones                          |
| Europa del Oeste                        | 2.4         | >10 millones                           |
| América andina                          | 2.0         | >1.0 millones                          |
| América central                         | 1.6         | >3.4 millones                          |
| Sudamérica                              | 1.6         | >0.9 millones                          |
| Latinoamérica tropical                  | 1.2         | >2.3 millones                          |
| Norte África/Oriente Medio              | 3.6         | >15 millones                           |
| América del Norte                       | 1.3         | >4.4 millones                          |
| Oceanía                                 | 2.6         | >0.2 millones                          |
| África subsahariana central             | 2.3         | >1.9 millones                          |
| África subsahariana del este            | 2.0         | >6.1 millones                          |
| África subsahariana del sur             | 2.1         | >1.4 millones                          |
| África subsahariana del oeste           | 2.8         | >8.4 millones                          |

Fuente: <sup>14</sup> OMS: *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014*

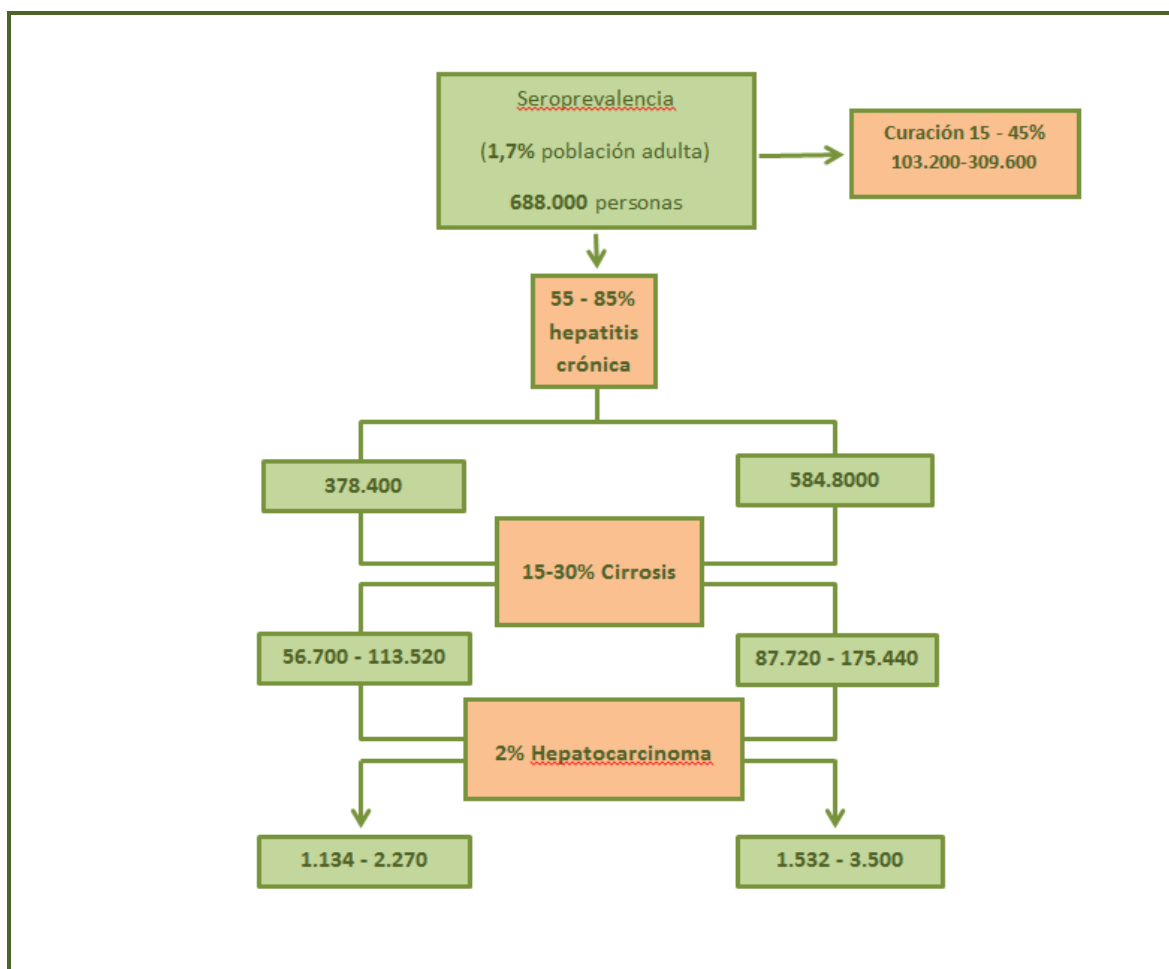
La incidencia anual estimada a nivel mundial es de 3 a 4 millones de casos nuevos (22) y la mortalidad anual por enfermedades hepáticas relacionadas con la infección se estima en 350.000 personas al año (14).

En Europa en 2012, fueron notificados 30.607 casos de hepatitis C en 27 países miembros de la EU/ EEA (no incluye España), lo que representa una tasa de notificación de 7.8 casos/100.000 habitantes, de los cuáles 1,7% se informaron como hepatitis aguda, el 12,8% como crónica, el 77,5% como desconocida y en un 8,1% de los casos no pudieron clasificarse. Se considera que la mayoría de los casos clasificados como desconocidos serían probablemente casos crónicos (23).

La hepatitis C se notificó con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (razón 2:1) y más de la mitad (54 %) del total de casos de hepatitis C se encontraban en el grupo de edad entre 25 y 44 años. Un 9,5% de los casos eran menores de 25 años. La inyección de drogas como vía de transmisión representó el 76,7 % de los casos de hepatitis. También se observó un aumento en la proporción de casos agudos en hombres que tiene relaciones con hombres (HSH) que pasó del 0,8% en 2006 a un 14,6% en 2012 (23).

En España los datos disponibles de publicaciones recientes muestran cifras de prevalencia de anticuerpos en adultos del **1,7%** (0,4-2,6%), una prevalencia de viremia en adultos del **1,2%** (0,3-1,8%), lo que correspondería en valores absolutos a un total de 688.000 adultos con anticuerpos (Figura 3) y 472.000 adultos con viremia. La distribución de los casos por genotipos más frecuentes es como sigue: **1b** (43,8%), el **1a** (25,5%) y el **3** (19,6%) (24, 25). (Tabla2)

**FIGURA 3: ESTIMACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VHC EN ESPAÑA**



**Fuente:** Elaboración propia a partir de

- <sup>24.</sup> Gower E. et al. *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection* *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61 j S45–S57;
- <sup>25.</sup> Bruggmann P. et al. *Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries*. *Journal of Viral Hepatitis*, 2014, 21, (Suppl. 1), 5–33
- <sup>14</sup> WHO. *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*. April 2014.

| <b>TABLA 2. ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE VHC EN POBLACIÓN ADULTA EN ESPAÑA Y GENOTIPOS MÁS FRECUENTES</b> |                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Prevalencia de Ac anti VHC</b>                                                                            | 1,7%<br>(0,4-2,6%)                                     |
| <b>Población adulta con Ac anti VHC</b>                                                                      | 688.000<br>(159.000-1.049.000)                         |
| <b>Tasa de viremia</b>                                                                                       | 68,6%                                                  |
| <b>Prevalencia de viremia en adultos</b>                                                                     | 1,2%<br>(0,3-1,8%)                                     |
| <b>Población adulta con viremia</b>                                                                          | 472.000<br>(109.000-719.000)                           |
| <b>Genotipos<br/>Tipo y frecuencia</b>                                                                       | 1a: 25,5%<br>1b: 43,8%<br>2: 3,1%<br>3: 19,6%<br>4: 8% |

Estimaciones basadas en las siguientes fuentes:

<sup>24</sup> Gower E. et al. *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection* *Journal of Hepatology* **2014** vol. 61 j 545–557;

<sup>25</sup> Bruggmann P. et al. *Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. Journal of Viral Hepatitis*, **2014**, 21, (Suppl. 1), 5–33

Según una revisión del año 2006, en España la variabilidad territorial es amplia, resultando que la prevalencia por debajo de los 20 años es muy baja y que existen dos picos de prevalencia según la edad: el primero situado en pacientes nacidos entre 1956-1971, que podría estar relacionado con el uso de drogas por vía parenteral (UDIs) y un segundo pico en pacientes nacidos antes de 1946, en relación con otros factores de riesgo, como el empleo de jeringuillas de vidrio o transfusiones sanguíneas, antes de establecer el cribado sistemático del virus en sangre en 1990 (26).

Los casos de hepatitis C comunicados por las Comunidades Autónomas a través del sistema para las enfermedades de declaración obligatoria vigente en estos momentos, se recogen en la tabla 3.

| <b>TABLA 3. NÚMERO DE CASOS<sup>&amp;</sup> DE HEPATITIS C POR COMUNIDAD AUTÓNOMA: ESPAÑA 2010-2014</b> |            |                   |            |      |            |      |            |      |            |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|------------|------|------------|------|------------|------|------------|------|
| CCAA                                                                                                    | 2010       |                   | 2011       |      | 2012       |      | 2013       |      | 2014       |      |
|                                                                                                         | Nº casos   | Tasa <sup>1</sup> | Nº casos   | Tasa | Nº casos   | Tasa | Nº casos   | Tasa | Nº casos   | Tasa |
| Andalucía                                                                                               | 286        | 3,42              | 299        | 3,55 | 256        | 3,03 | 320        | 3,79 | 314        | 3,74 |
| Aragón                                                                                                  | 46         | 3,41              | 29         | 2,15 | 32         | 2,37 | 20         | 1,48 | 50         | 3,77 |
| Asturias                                                                                                | *          | *                 | *          | *    | *          | *    | *          | *    | *          | *    |
| Baleares                                                                                                | *          | *                 | *          | *    | *          | *    | *          | *    | *          | *    |
| Canarias                                                                                                | *          | *                 | *          | *    | *          | *    | *          | *    | *          | *    |
| Cantabria                                                                                               | 7          | 1,18              | 12         | 2,02 | 5          | 0,84 | 18         | 3,04 | 18         | 3,06 |
| Castilla-León                                                                                           | 32         | 1,23              | 31         | 1,21 | 67         | 2,63 | 76         | 3,02 | 101        | 4,05 |
| Castilla la Mancha                                                                                      | 25         | 1,20              | 31         | 1,47 | 20         | 0,95 | 29         | 1,39 | 17         | 0,82 |
| Cataluña                                                                                                | 24         | --                | 26         | --   | 31         | --   | 48         | --   | 45         | --   |
| Ceuta                                                                                                   | *          | *                 | *          | *    | *          | *    | *          | *    | *          | *    |
| Extremadura                                                                                             | 17         | --                | 14         | --   | 15         | --   | 18         | --   | 6          | --   |
| Galicia                                                                                                 | *          | *                 | *          | *    | *          | *    | *          | *    | *          | *    |
| Madrid                                                                                                  | 50         | 0,77              | 63         | 0,97 | 73         | 1,12 | 100        | 1,54 | 68         | 1,05 |
| Melilla                                                                                                 | 12         | 17,86             | 3          | 4,00 | 1          | 1,28 | 2          | 2,40 | 7          | 8,28 |
| Murcia                                                                                                  | 4          | 0,27              | 5          | 0,34 | 3          | 0,20 | 1          | 0,07 | 0          | 0,00 |
| Navarra                                                                                                 | 5          | --                | 1          | --   | 3          | --   | 7          | --   | 0          | --   |
| La Rioja                                                                                                | 3          | 0,93              | 9          | 2,79 | 15         | 4,64 | 13         | 4,04 | 6          | 1,88 |
| País Vasco                                                                                              | 8          | 0,37              | 11         | 0,51 | 8          | 0,37 | 13         | 0,60 | 4          | 0,18 |
| Valencia                                                                                                | 215        | 4,27              | 332        | 6,52 | 263        | 5,15 | 271        | 5,30 | 154        | 3,00 |
| <b>Total</b>                                                                                            | <b>660</b> |                   | <b>777</b> |      | <b>688</b> |      | <b>788</b> |      | <b>677</b> |      |

**Fuente:** casos declarados por las CCAA <sup>1</sup>Tasa: por 100.000 habitantes

\*Datos no incorporados al haber sido notificados de forma no compatible con la información recogida en la tabla

<sup>&</sup>Existe variabilidad en la forma en que las distintas CCAA han notificado sus casos, aunque puede asumirse que la mayoría de los declarados corresponden a pacientes con anticuerpos anti-VHC

### **Detección de marcadores en donantes de sangre**

Todas las donaciones de sangre son sometidas a pruebas de laboratorio destinadas a la detección de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C desde el año 1990, y a partir de 2002 se aplica en todos los Centros de Transfusión, la tecnología de amplificación de nucleótidos (TAN) o también llamadas técnicas NAT para la detección del virus. Todas las unidades reactivas para alguna de estas pruebas son desechadas, y los donantes excluidos.

Los Sistemas de Hemovigilancia implantados en las 17 CCAA, destinados a la detección y análisis de efectos adversos de la transfusión, han confirmado que la transmisión de hepatitis C por la transfusión es, en estos momentos, es prácticamente inexistente.

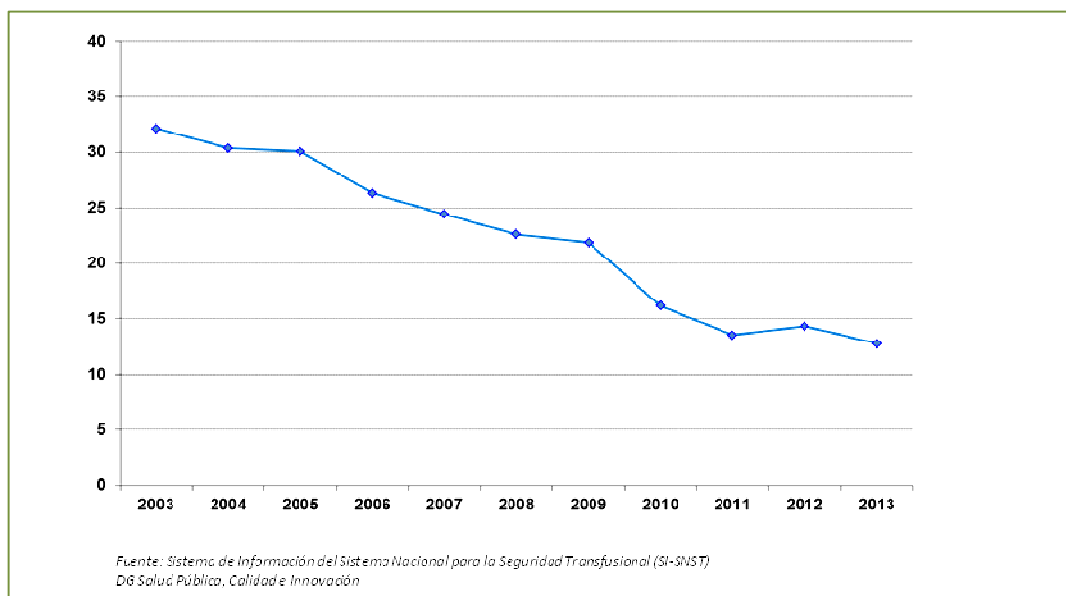
| <b>Tabla 4. ANTICUERPOS ANTI-VHC EN DONACIONES DE SANGRE</b> |                 |                 |                 |
|--------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                              | <b>Año 1991</b> | <b>Año 1992</b> | <b>Año 2013</b> |
| <b>Donaciones de sangre</b>                                  | 1.174.397       | 1.217.625       | 1.698.097       |
| <b>Donaciones VHC(+)</b>                                     | 8.419           | 5.093           | 217             |
| <b>Prevalencia (por 100.000 donaciones )</b>                 | 716,88          | 418,27          | 12,8            |
| <b>Población española</b>                                    | 38.872.268      | 39.068.718      | 46.423.836      |
| <b>Estimación portadores de anticuerpos</b>                  | 278.667         | 163.413         | 5.933           |

**Fuente:** Plan Nacional de Hemoterapia. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad



En el periodo 2007-2013 se transfundieron en España 13.675.915 componentes sanguíneos (concentrados de hematíes, dosis terapéuticas de plaquetas y plasma), y no se ha notificado ningún caso de transmisión de VHC. El gráfico adjunto muestra la tendencia claramente descendente de los marcadores virales por 100.000 donaciones durante la última década.

**FIGURA 4: Evolución de marcadores VHC positivos por 100.000 donaciones**



## **Mortalidad atribuible**

Además de ser una causa importante de morbilidad la infección crónica por VHC puede desembocar en la muerte del paciente. En España, el número de fallecimientos atribuibles al VHC se estimó en 4.342 en el año 2000 sobre un total de 360.391 fallecimientos totales (27). Extrapolando este porcentaje a la tasa de mortalidad española para el año 2000, se puede calcular una tasa de mortalidad anual de la enfermedad de 10,65 fallecimientos por cada 100.000 habitantes.

Las cifras de mortalidad atribuible al virus de la hepatitis C se mantienen estables, según estimaciones del año 2006 se situarían en un rango entre 3.873 y 4.464 defunciones. La mortalidad por enfermedad hepática por virus de la hepatitis C equivale a 1-1,2% de la mortalidad en España por todas las causas en ese año (371.478 defunciones)(28).

En 2004 se constituyó un grupo asesor de la OMS para la estimación de la carga de enfermedad de Hepatitis C incorporando las consecuencias de la enfermedad crónica. (29). El estudio sobre la carga de enfermedad por virus de la hepatitis C en el Región Europea estima que más del 90% de la carga de enfermedad se debe a cirrosis y cáncer hepático (30).

Estos datos ofrecen una aproximación a lo que la infección crónica por VHC puede suponer como problema de salud pública y en términos de carga de enfermedad, pero son necesarias evaluaciones más precisas y actualizadas para valorar el impacto real de la mortalidad atribuible al VHC, teniendo en cuenta como recoge una publicación reciente (15) que entre el 80-85% de pacientes hepatitis C crónica pueden morir por causas no hepáticas.

## **Casuística atendida en hospitalización a pacientes con el diagnóstico de hepatitis C.**

### **Registro de altas - CMBD**

Durante los tres últimos años disponibles, de 2011 a 2013, han sido registradas un total de 113.627 altas en pacientes con hepatitis C: episodios donde consta el diagnóstico de hepatitis en alguno de los diagnósticos registrados. Estas altas corresponden aproximadamente a 26.500 pacientes anuales.

La media de edad de dichos pacientes es superior a los 60 años y se han realizado un total de 892 trasplantes en los tres años. Un 10% de los pacientes han fallecido en el hospital.

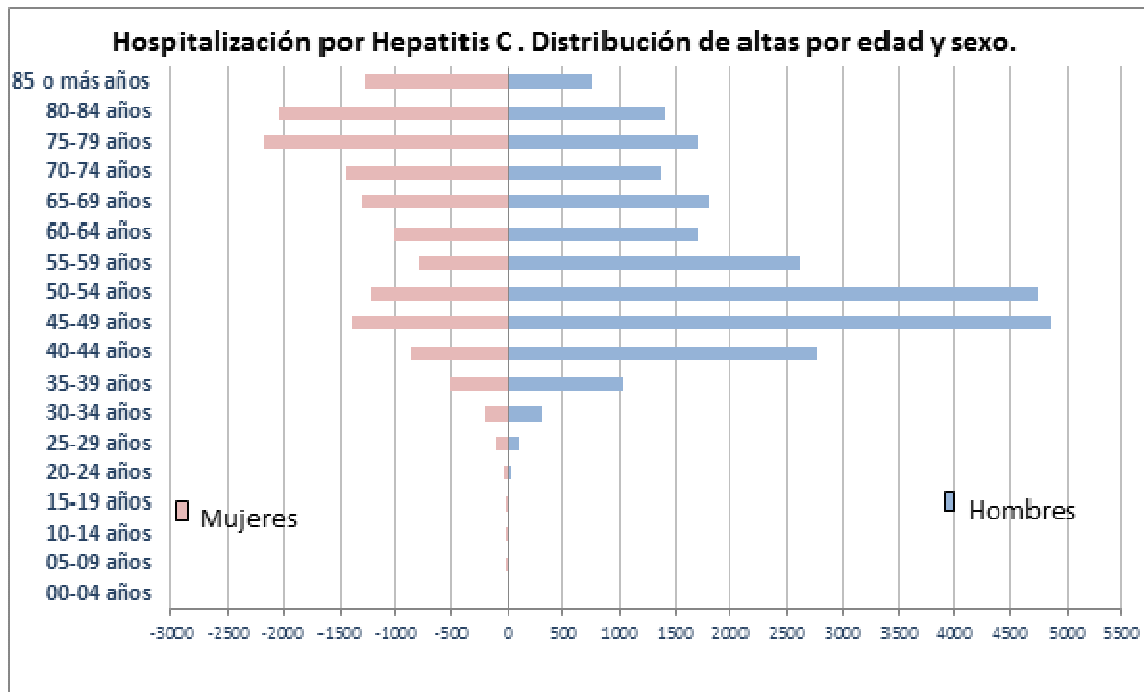
El número mayor de pacientes se presenta en la asociación de hepatitis más cirrosis: 7.096 pacientes en 2013, también tiene una mayor edad media que el total de pacientes, 65 años, y tienen una mortalidad del 16%.

En segundo lugar la hepatitis C con hepatoma, supuso 3.200 pacientes en 2013, con una edad media también de 65 años. Su mortalidad era la mayor de las tres asociaciones (20%).

Los que tenían las tres condiciones (hepatitis + cirrosis + hepatoma) eran 2.257 en 2013, con una edad media 68 años y una mortalidad del 18%.

La distribución de las altas hospitalarias en 2013 por edad y sexo muestra que casi 2 de cada tres altas es en hombres. El mayor número de ingresos es en hombres entre 40 y 59 años y en mujeres mayores de 70 años.

FIGURA 5



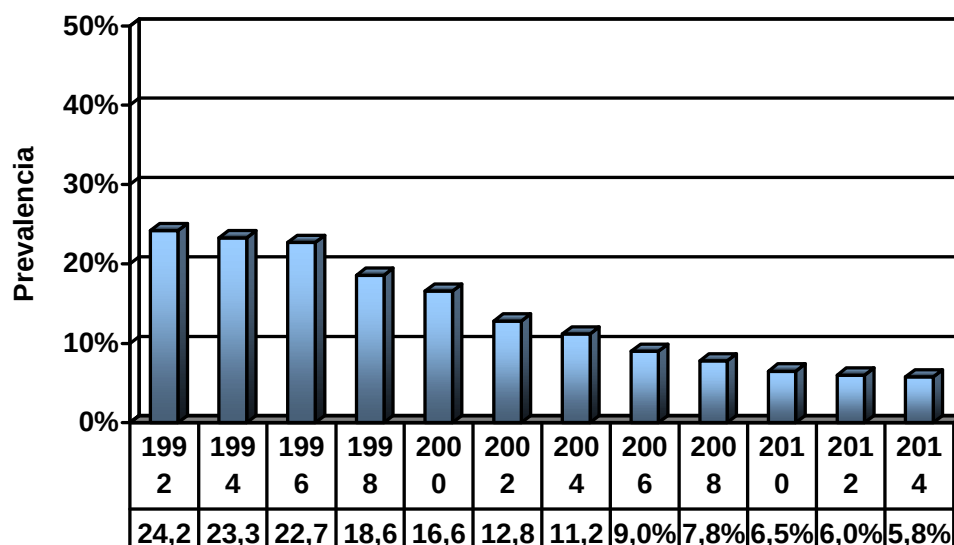
Fuente: CMBD 2013. Subdirección General de Información Sanitaria .Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad.

Los pacientes con infección VIH-VHC suponen el 4% de todas las altas para el periodo 2011-2013, si bien como diagnóstico principal o secundario, el VIH estaba presente en 3.960 de los 27.556 pacientes con Hepatitis C que fueron hospitalizados en el año 2013 (14,4%). Estos pacientes coinfectados son mucho más jóvenes, con 48 años de media, y presentan una mortalidad inferior (8,1%).

### Infección por virus de hepatitis C en Instituciones penitenciarias

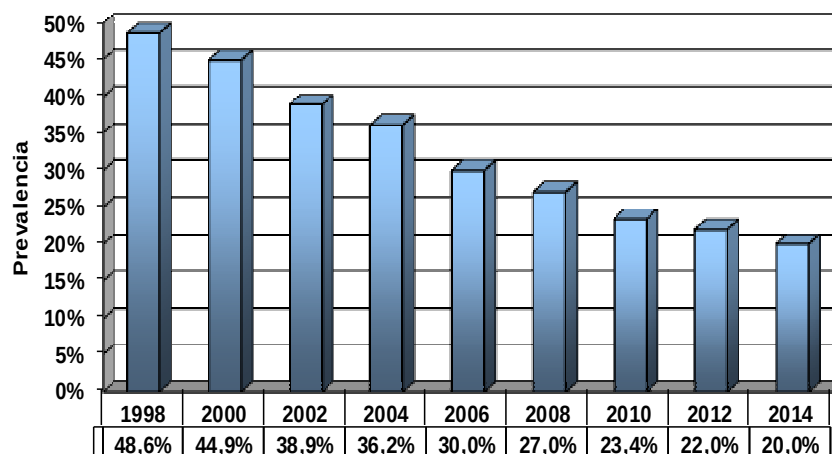
En Instituciones penitenciarias la evolución de la prevalencia tanto de VIH como de VHC ha sido claramente descendente desde los años noventa hasta la actualidad como se puede observar en las siguientes figuras (Figura 6 y 7). El 87,5 % de los internos VIH+ están coinfectados por el VHC y el 26,8% de los internos VHC+ están coinfectados por el VIH. Actualmente el número de internos que presenta infección por el VIH es de 2.776. Con respecto al VHC el número de internos con Ac anti HVC es de 9.063.

**FIGURA 6. Evolución de la prevalencia de infección por VIH (1992-2014)**



Fuente: Ministerio del Interior. Subdirección General de Coordinación de Sanidad penitenciaria 2015

FIGURA 7. Evolución de la prevalencia de infección por VHC (1998-2014)



Fuente: Ministerio del Interior. Subdirección General de Coordinación de Sanidad penitenciaria 2015

### Coinfección de VHC y VIH

Se estima que hay de 4-5 millones de personas en el mundo coinfectadas por estos virus (14), calculándose que globalmente entre un 20-25% de las personas con infección por el VIH presentan también infección por el VHC (29).

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 (31).

Los pocos estudios disponibles sobre prevalencia de coinfección entre hepatitis víricas y VIH en nuestro país no son de ámbito nacional y en aquellos que abordan la coinfección VIH-hepatitis C, los datos que se ofrecen son generalmente de seroprevalencia y por tanto una parte de esos pacientes puede haber resuelto espontáneamente su infección y no presentar una hepatitis crónica (31).

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.

La coinfección con el VIH se ha observado preferentemente en UDIS y hemofílicos, aunque en los últimos años se han descrito brotes de hepatitis aguda por VHC en HSH con infección por VIH, probablemente relacionados con ciertas prácticas de riesgo (17, 18, 31).

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 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 (31).

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 HCV positivos presentan RNA 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 (31).

Según se recoge en un artículo de Valdivia et al (33), se estimaba que en España al comienzo de la década del 2000 aproximadamente el 50–60% de pacientes con infección por VIH presentaban coinfección con el VHC, lo que se atribuía a que las vías de transmisión de ambos virus son similares. Posteriormente, y de forma paralela al descenso del uso de drogas por vía parenteral, se produjo una disminución de la infección por VHC, encontrándose una

incidencia de alrededor del 20% en los nuevos pacientes infectados por VIH. Es un hecho conocido que la hepatitis C presenta una evolución acelerada en pacientes coinfectados por VIH-VHC, comparada la de pacientes mono infectados por VHC, de tal forma 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 (33).

### **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 (14).

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 (1).

### **Coinfección de tuberculosis y VHC**

Las personas con mayor riesgo de infección por el VHC coinciden con las que presentan riesgo elevado de desarrollar tuberculosis, resultando que la coinfección es especialmente frecuente en países donde la tuberculosis es endémica y los hemoderivados no se controlan de manera rutinaria (14).



Los UDIs tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, en función de si presentan o no infección por el VIH y se sabe que entre los UDIs afectados por tuberculosis, dos de cada tres tienen anticuerpos anti VHC.

Las personas internas en instituciones penitenciarias tienen un riesgo elevado de adquirir VHC, además de presentar mayor riesgo de coinfección con tuberculosis.

El manejo adecuado de los pacientes con infección por VHC supone descartar la existencia de una tuberculosis activa y en el caso de que exista esta coinfección debe tenerse especialmente en cuenta la posibilidad de interacciones y efectos adversos derivados de los tratamientos.(14).

## **Vigilancia epidemiológica en el SNS**

### **Notificación de casos: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDOs)**

La notificación de casos de enfermedades transmisibles es realizada por los Servicios de Vigilancia de las Comunidades Autónomas al Centro Nacional de Epidemiología (CNE) según los protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Los Protocolos de las enfermedades de Declaración Obligatoria se recogen en un documento aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 23 de julio de 2013 (34).

Estos protocolos actualizan los de 1997 y sus versiones posteriores. Además, incorporan enfermedades que deben de ser vigiladas en el marco de la Unión Europea y las nuevas definiciones de caso de la Comisión Europea aprobadas para la notificación de casos de enfermedades transmisibles en este ámbito.

Los objetivos de vigilancia epidemiológica de la hepatitis C son:

- Identificar los casos de infección por VHC incidentes (casos de infección aguda reciente) y describir los factores y prácticas de riesgo para identificar, prevenir y controlar la transmisión de la enfermedad
- Detectar, investigar y controlar brotes, tanto en el ámbito de la asistencia sanitaria como los relacionados con prácticas de riesgo
- Identificar y monitorizar la evolución temporal de los casos de nuevo diagnóstico de infección por VHC y sus características epidemiológicas básicas para disponer de información que permita orientar las políticas de prevención y control de la enfermedad en la población

En cuanto al modo de vigilancia, las Comunidades Autónomas tienen que notificar los casos confirmados de infección aguda reciente de forma individualizada al CNE, a través

de la RENAVE. La información incluida en la encuesta epidemiológica del caso debe enviarse con una periodicidad recomendada mensual. La información del caso podrá actualizarse después de la declaración inicial y deberá hacerse una consolidación anual de la información. No hay que notificar los casos de infección resuelta.

En caso de brote el Servicio de Vigilancia de la Comunidad Autónoma enviara el informe final del brote al CNE en un periodo de tiempo no superior a tres meses después de que haya finalizado su investigación. Además, se enviarán las encuestas epidemiológicas de los casos implicados al CNE.

Si se sospecha un brote supracomunitario o cuando la magnitud del brote o el patrón de difusión requieran medidas de coordinación nacional, el Servicio de Vigilancia de la Comunidad Autónoma informará de forma urgente al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y al Centro Nacional de Epidemiología. El CCAES deberá valorar junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de la Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional.

En la Tabla 5 se recoge el número de brotes de hepatitis C en España en el período 1997-2013, junto con el ámbito en el que se produjeron los mismos.

De forma complementaria se implantará progresivamente la vigilancia de nuevos diagnósticos de VHC. Inicialmente, se incluirán las CCAA que, voluntariamente se comprometan a participar en esta actividad y que vigilen estos casos en todo o en una parte su territorio y para el que puedan definir la población de referencia. Este sistema de vigilancia será evaluado anualmente en el seno de la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica con la intención de promover su extensión al total de las CCAA. Los casos de nuevo diagnóstico detectados se notificaran con una periodicidad anual a la RENAVE a través del CNE y se acompañarán con datos demográficos básicos junto con la población de referencia de la zona bajo vigilancia por sexo y edad.

| <b>Tabla. 5 BROTES DE HEPATITIS C EN ESPAÑA. 1997-2013</b> |               |              |                 |                                     |
|------------------------------------------------------------|---------------|--------------|-----------------|-------------------------------------|
| <b>AÑO</b>                                                 | <b>CCAA</b>   | <b>CASOS</b> | <b>LUGAR</b>    | <b>OBSERVACIONES</b>                |
| 1997                                                       | Aragón        | 2            | Inst. Sanitaria |                                     |
| 1998                                                       | C. Valenciana | 197          | Inst. Sanitaria | Anestesista                         |
| 1998                                                       | Extremadura   | 15           | Inst. Sanitaria | Hemodiálisis                        |
| 1999                                                       | Madrid        | 2            | Inst. Sanitaria |                                     |
| 2000                                                       | Cataluña      | 11           | Inst. Sanitaria | Urgencias                           |
| 2001                                                       | C. La Mancha  | 18           | Inst. Sanitaria | Hemodiálisis                        |
| 2001                                                       | C. La Mancha  | 18           | Inst. Sanitaria | Hemodiálisis                        |
| 2001                                                       | Madrid        | 4            | Inst. Sanitaria |                                     |
| 2002                                                       | Andalucía     | 11           | Inst. Sanitaria | Oncología                           |
| 2002                                                       | C. Valenciana | 3            | Inst. Sanitaria | Hemodiálisis                        |
| 2003                                                       | Madrid        | 8            | Inst. Sanitaria | Oncología                           |
| 2004                                                       | Madrid        | 3            | Inst. Sanitaria | Ileocavografía                      |
| 2004                                                       | Cataluña      | 3            | Inst. Sanitaria | TAC con contraste                   |
| 2006                                                       | C. Valenciana | 3            | Inst. Sanitaria |                                     |
| 2006                                                       | C. Valenciana | 2            | Inst. Sanitaria | Transfusión. Pareja                 |
| 2006                                                       | Canarias      | 5            | Inst. Sanitaria | Hemodiálisis                        |
| 2007                                                       | C. Valenciana | 7            | Inst. Sanitaria | Hematología                         |
| 2009                                                       | Andalucía     | 5            | Inst. Sanitaria | Uso viales multidosis.Traumatología |
| 2010                                                       | Baleares      | 3            | Inst. Sanitaria | Hemodiálisis                        |
| 2011                                                       | Madrid        | 2            | Inst. Sanitaria | Hemodiálisis                        |
| 2012                                                       | Aragón        | 2            | Familiar        | Pareja                              |
| 2013                                                       | Andalucía     | 4            | Inst. Sanitaria | Quirófano                           |
| 2013                                                       | C. Valenciana | 2            | Familiar        | Pareja. Ex UDVP                     |

Fuente: RENAVE. CNE 2014

## **2. OBJETIVO GENERAL**

Disminuir la morbilidad y mortalidad causada por el virus de la hepatitis C (VHC) en la población española, abordando eficientemente la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes.

## **3. LINEAS ESTRATÉGICAS, OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y ACCIONES PROPUESTAS**

### **3.1. LINEA ESTRATÉGICA 1**

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

### **3.2. LINEA ESTRATÉGICA 2**

Definir los criterios científico-clínicos que permitan establecer la adecuada estrategia terapéutica considerando el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis C en el ámbito del Sistema Nacional de Salud.

### **3.3. LINEA ESTRATÉGICA 3**

Establecer los mecanismos de coordinación para la adecuada implementación de la Estrategia para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud.

### **3.4. LINEA ESTRATÉGICA 4**

Fomentar el avance en el conocimiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud a través de actuaciones específicas en el área de la I+D+i

### **3.1. LINEA ESTRATÉGICA 1:**

**CUANTIFICAR LA MAGNITUD DEL PROBLEMA, DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C Y ESTABLECER LAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN.**

#### **3.1.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

**3.1.1.1. *Cuantificar la magnitud del problema y describir las características epidemiológicas de los pacientes con infección por virus de la hepatitis C.***

**3.1.1.2. *Prevención primaria: Reducir la incidencia de hepatitis C.***

**3.1.1.3. *Prevención secundaria: Promover el diagnóstico precoz en poblaciones prioritarias.***

**3.1.1.4. *Prevención terciaria: Prevenir la morbimortalidad y las complicaciones derivadas de la infección crónica por VHC***

#### **3.1.2. ACCIONES PRIORITARIAS**

**3.1.2.1. *Cuantificar la magnitud del problema y describir las características epidemiológicas de los pacientes con infección por virus de la hepatitis C***

Una vez revisados los artículos e informes más relevantes publicados en la literatura científica sobre las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con infección crónica por VHC, se ha detectado la escasez de una información válida y actualizada que proporcione una descripción exacta de la situación actual de la Hepatitis C en España, por lo que se hace necesario establecer, desarrollar e implantar unos sistemas de información válidos, fiables, evaluables y de amplia cobertura territorial, que permitan disponer de los datos básicos para evaluar la magnitud del problema y para la toma de decisiones.

Los parámetros epidemiológicos básicos necesarios para monitorizar la epidemia serían la prevalencia de la infección y la incidencia anual.

Además será preciso diseñar un registro de los pacientes tratados con antivirales en el Sistema Nacional de Salud para un correcto seguimiento de la progresión de la enfermedad.

#### ***ACCIONES CONCRETAS PROPUESTAS***

1. Realizar una encuesta de seroprevalencia de hepatitis C en población adulta
2. Implantar el sistema de información de nuevos diagnósticos: RENAVE
3. Diseñar e implantar un registro de pacientes con hepatitis C tratados con antivirales en el Sistema Nacional de Salud

#### **3.1.2.2. Prevención primaria: Reducir la incidencia de Hepatitis C**

En el momento actual no existen vacunas para prevenir la infección con el VHC, y por lo tanto la prevención primaria consiste en reducir el riesgo de exposición al virus, principalmente en los grupos de población de alto riesgo: las personas que consumen drogas inyectables; en entornos de atención sanitaria; en HSH con prácticas sexuales de riesgo y en pacientes con infección por VIH.

Intervenciones de prevención primaria recomendadas por la OMS:

- Higiene de manos: el lavado de las manos y el uso de guantes, incluida la preparación de las manos para cirugía
- Manipulación y eliminación segura de objetos afilados y desechos contaminados
- Limpieza segura de los equipos médico-quirúrgicos
- Análisis de la sangre donada
- Capacitación del personal sanitario

### **ACCIONES PRIORITARIAS PROPUESTAS**

1. Informar a la población general para prevenir nuevas infecciones: Elaborar una página WEB, disponible en el MSSSI, para informar a la población sobre la infección por VHC y los mecanismos de transmisión del virus de la hepatitis C, incluyendo un apartado de preguntas más frecuentes. Dicha página estaría ubicada en la web del MSSSI y tendría enlaces con las web de las Consejerías de Salud de cada Comunidad Autónoma.
2. Formación de los profesionales: Diseñar y desarrollar un programa de formación continuada y capacitación sobre la infección por el virus de la hepatitis C dirigido a personal sanitario, tanto de Atención Primaria como de Atención Especializada, adaptado a las necesidades y oferta formativa de cada Comunidad Autónoma.
3. Mantener y potenciar los programas de reducción de daños, para incrementar la disponibilidad de acceso y utilización de material estéril en personas inyectoras de drogas, especialmente en Instituciones penitenciarias.
4. Establecer programas de cribado en embarazadas con mayor riesgo de exposición a la infección.
5. Mantener el control de las transfusiones de sangre y de los hemoderivados.
6. Reforzar y actualizar, en su caso, las recomendaciones para evitar riesgos biológicos en procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, así como los Protocolos de Riesgos Biológicos de origen laboral.
7. Informar y educar a los pacientes con VHC del riesgo de transmisión a sus convivientes.
8. Revisar el cumplimiento de los mecanismos de control de establecimientos donde se realizan piercing y tatuajes.



9. Valorar la priorización de proyectos de diagnóstico precoz de infección por VHC en pacientes VIH para detectar la coinfección, en las convocatorias de subvenciones para programas de prevención de VIH y sida, del Plan Nacional sobre sida.

### **3.1.2.3. Prevención secundaria: Promover el diagnóstico precoz en poblaciones prioritarias**

A pesar de que la incidencia de la enfermedad se está reduciendo, la carga de la enfermedad en términos de cirrosis y sus complicaciones se incrementarán en los próximos años entre otras causa por el diagnóstico es muy tardío (34). Muchas personas infectadas desconocen la infección, se estima que solo están diagnosticados entre un 24% y un 35% de los pacientes con infección activa (36).

El diagnóstico de la infección por VHC supone un beneficio tanto desde el punto de vista individual (reducción de la morbilidad del paciente porque pasa a ser atendido por el sistema sanitario) como de salud pública porque puede reducirse la transmisión del virus.

Son necesarios programas de cribado para evitar la progresión silenciosa de la enfermedad, teniendo en cuenta que por su mayor riesgo de infección las poblaciones prioritarias son las siguientes:

- Usuarios de drogas inyectadas y esnifadas
- Pacientes tratados con productos sanguíneos antes de 1990
- Pacientes expuestos a infección nosocomial por hepatitis C
- Convivientes con pacientes de hepatitis C crónica
- Personas con tatuajes o piercings, y expuestos a procedimientos que utilicen instrumental punzante sin los controles higiénico-sanitarios adecuados ( acupuntura y mesoterapia)
- Hijos de madres con infección por VHC

- Profesionales sanitarios expuestos a procedimientos que supongan riesgos biológicos
- Pacientes en hemodiálisis (37)
- Hombres que tienen relaciones sexuales de riesgo con hombres
- Pacientes infectados con VIH
- Pacientes infectados con VHB o TBC
- Personas internas en Instituciones Penitenciarias

#### **ACCIONES PRIORITARIAS PROPUESTAS**

1. Elaborar una *Guía de Recomendaciones para el Diagnóstico precoz del VHC* en poblaciones prioritarias en el ámbito de la Atención primaria.
2. Establecer un programa de colaboración con Instituciones Penitenciarias para mejorar la prevención y diagnóstico del VHC.
3. Reforzar y actualizar, en su caso, los protocolos de prevención de Riesgos biológicos de ámbito laboral para una mejor vigilancia de la salud de los trabajadores infectados por VHC.

#### **3.1.2.4. Prevenir la morbilidad y las complicaciones derivadas de la infección crónica por VHC**

A todas las personas infectadas por el virus de la hepatitis C se les recomienda:

- Información y asesoramiento sobre opciones de atención y tratamiento
- Inmunización con las vacunas contra las hepatitis A y B para prevenir la coinfección por estos virus de hepatitis y proteger el hígado
- Atención médica temprano y adecuado, incluida, si procede, la terapia antivírica

- Seguimiento periódico para el diagnóstico precoz de la enfermedad hepática crónica

Se recomienda evaluar el nivel de consumo de alcohol de todas las personas con infección por el VHC y, posteriormente, ofrecer una intervención destinada a reducirlo en las personas cuyo consumo sea entre moderado y alto, por el riesgo de progresión rápida de la enfermedad. Fomentar la adherencia al tratamiento y seguimiento clínico y prevenir los efectos adversos relacionados con el tratamiento.

No se debe olvidar la probabilidad de reinfección, según un metaanálisis presentado en el congreso de la AASLD en noviembre de 2014, el riesgo de reinfección es del 8,5% a los 5 años en UDIs e internos en IIPP y llega a ser del 23,4% en estos mismos colectivos cuando están coinfectados con el VIH (38).

#### ***ACCIONES PRIORITARIAS PROPUESTAS***

1. Elaborar *una Guía Clínica de atención del paciente con infección por VHC* que incluya entre otros aspectos:
  - Consejo sobre estilos de vida saludables
  - Evaluación sobre consumo de alcohol
  - Diagnóstico de posibles coinfecciones: VIH, VHB, TBC
  - Seguimiento y valoración del grado de fibrosis

### **3.2. LINEA ESTRATÉGICA 2:**

**DEFINIR LOS CRITERIOS CIENTÍFICO-CLÍNICOS QUE PERMITAN ESTABLECER LA ADECUADA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA CONSIDERANDO EL USO DE ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN EL ÁMBITO DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.**

#### ***3.2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS***

- 3.2.1.1. Establecer en los pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC) los parámetros clínicos, que permitan la adecuada caracterización del paciente subsidiario de tratamiento, el seguimiento virológico y el seguimiento clínico.**
- 3.2.1.2. Caracterizar los centros donde se va a llevar a cabo el control y seguimiento de estos pacientes.**
- 3.2.1.3. Establecer los criterios generales para tratamiento de la HCC en el Sistema Nacional de Salud.**
- 3.2.1.4. Definir la estrategia terapéutica para la HCC de aplicación en el Sistema Nacional de Salud, considerando los medicamentos disponibles.**

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

### **3.2.2. ACCIONES PRIORITARIAS**

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

Dado el creciente arsenal de medicamentos autorizados y en investigación para el tratamiento de los pacientes con esta patología, la propia variabilidad de situaciones clínicas a las que se enfrentan los clínicos, las diferencias en la investigación realizada y los resultados obtenidos con los medicamentos, así como la dificultad de abordar de forma inmediata el tratamiento de todos los pacientes, se hace necesario establecer una estrategia y ordenamiento en el acceso a estos nuevos medicamentos.

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

Por el momento y en los próximos meses, para mantener una incorporación ordenada de los nuevos tratamientos dentro del Sistema Nacional de Salud, se priorizará su utilización en los pacientes con fibrosis hepática significativa y todos los enfermos en el entorno del trasplante, hepático o no hepático (lista de espera y

trasplantados). Esta estrategia de priorización, que no contempla criterios de eficiencia, se revisará al menos semestralmente, de acuerdo a la nueva evidencia disponible, a los cambios de situación de comercialización y financiación de nuevos fármacos y a los resultados de efectividad en los pacientes que van siendo tratados en el marco del SNS.

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

En los enfermos con una hepatitis crónica por VHC (HCC) es necesaria la siguiente evaluación clínica:

1. Clasificación de los pacientes con HCC en función de la existencia o no de tratamiento previo y del tipo de respuesta.
  - a. Pacientes naïve
  - b. Pacientes con fallo terapéutico a doble terapia antiviral (Interferón pegilado y RBV) y a inhibidores de la proteasa de primera generación
    - i. Pacientes recidivantes
    - ii. Pacientes no respondedores
2. Caracterización virológica de la infección por el VHC: Determinación del genotipo, subtipo y carga viral. Es razonable, en todos los pacientes, descartar la existencia de una coinfección por el VHB y/o por el VIH mediante la realización de los marcadores serológicos adecuados.
3. Evaluación del grado de fibrosis hepática. El desarrollo de fibrosis es un proceso dinámico, no lineal y variable de paciente a paciente, por lo que su evaluación requiere valoraciones repetidas a lo largo del tiempo a través de cualquiera de los siguientes procedimientos:
  - a. Biopsia hepática
  - b. Elastografía transitoria o Fibroscan

- c. La combinación de índices serológicos de fibrosis como el FIB-4, el APRI, el Forns u otros combinados con el Fibroscan, disminuirá la probabilidad de sobre o infraestimación de la fibrosis que el Fibroscan puede producir en algunas ocasiones
- 4. Determinación del polimorfismo IL28B y del polimorfismo basal Q80K solamente si el VHC es genotipo 1a y se considera la opción de tratamiento con Simeprevir con interferón pegilado y RBV.
- 5. Seguimiento virológico:
  - a. Todos los pacientes tratados deben ser monitorizados mediante la realización de ARN del VHC durante el tratamiento y en las semanas 4 y 12 después de finalizar el tratamiento con el objetivo de confirmar la curación virológica de enfermedad (equivalente a respuesta virológica sostenida). En los pacientes con una cirrosis hepática en el momento de iniciar el tratamiento antiviral, la curación virológica de la infección no es equivalente a la curación de la enfermedad. Por este motivo, se recomienda el seguimiento clínico de los pacientes cirróticos a pesar de la curación virológica
  - b. Se recomienda la comprobación de la respuesta virológica sostenida (RVS) a los 6-12 meses de la primera determinación negativa de ARN del VHC
  - c. Teniendo en cuenta el riesgo de reinfección, es aconsejable la monitorización anual del ARN del VHC en pacientes con conductas de riesgo
- 6. Seguimiento clínico:
  - a. En pacientes con cirrosis compensada, sin varices al inicio del tratamiento y en ausencia de otras causas concomitantes de enfermedad hepática, no es necesaria la realización de controles

endoscópicos tras la RVS. Se mantendrán en aquellos casos en que venían realizándose

- b. En pacientes con cirrosis compensada debe mantenerse el programa de vigilancia para el diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular tras la RVS

- 7. La RVS se asocia a un descenso del gradiente de presión venosa hepática y, por consiguiente a una disminución del riesgo de descompensación y a una mejoría de la enfermedad hepática en pacientes con cirrosis descompensada. Se ha demostrado una marcada disminución del riesgo de muerte, hepatocarcinoma y trasplante hepático a los 5 años de los sujetos en los que se consiguió la curación de la infección.

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

La incorporación de los nuevos tratamientos para la HCC en práctica clínica supone un desafío asistencial, docente e investigador. Aunque la tasa de efectos adversos ha disminuido drásticamente respecto a terapias previas, persisten interacciones medicamentosas y efectos indeseables, que obligan a un abordaje multidisciplinar, y una constante actualización para la toma de decisiones. Además, la logística de funcionamiento del laboratorio de microbiología debe permitir un acceso rápido a los resultados de la viremia durante el tratamiento para actuar con racionalidad y eficiencia. Prolongar indebidamente el tratamiento incrementa la probabilidad de aparición de mutaciones de resistencia en el virus, incrementa el número de efectos adversos de los fármacos y aumenta innecesariamente el coste.

La decisión de tratamiento y su seguimiento (como mínimo las visitas correspondientes a la semana 12 o 24 de tratamiento) debe realizarse en unidades que cumplan una serie de requisitos mínimos para el correcto manejo y la óptima vigilancia de la seguridad de



los pacientes. Es esencial que los pacientes de mayor complejidad sean atendidos en el contexto de unidades que estén habituadas a la detección y manejo de las potenciales complicaciones. La idoneidad de los centros resulta particularmente relevante en los pacientes F4 con enfermedad avanzada, pacientes co-infectados por el VIH y pacientes trasplantados. La posibilidad de consulta con especialistas que puedan abordar el manejo de manifestaciones extra-hepáticas resulta imprescindible.

Algunos de estos tratamientos exigen unas reglas de suspensión estrictas que están reguladas por la determinación del ARN-VHC, que se debe realizar de manera frecuente. Cualquier centro o unidad que utilice estos medicamentos debe disponer de los resultados de esta determinación en menos de una semana (máximo 7 días). Igualmente, tienen que poder disponer del resultado del polimorfismo IL28B o Q80K de manera regular.

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

- ***Médicos con amplia experiencia en el manejo de pacientes con hepatitis crónica y cirrosis hepática, tanto compensada como descompensada, y que hayan utilizado medicamentos antivirales orales en el tratamiento de la hepatitis C.***
- ***Los pacientes con cirrosis descompensada potenciales candidatos a trasplante hepático se tratarán en hospitales de nivel 3 y 4 y preferentemente vinculados con un programa de trasplante.***
- ***Medios complementarios disponibles:***
  - ***Fibroscan***
  - ***Ecografía abdominal***
  - ***-Medios complementarios accesibles:***
    - ***Determinación rápida (menos de una semana) y seriada del ARN-VHC***
    - ***Determinación del polimorfismo de la interleucina 28 B (IL28B)***
    - ***Determinación del polimorfismo Q80K en pacientes con una infección por genotipo 1a en los que se está evaluando la triple terapia basada en Interferón***

- Un registro que cumpla los requisitos que se establezcan en el Registro de los pacientes tratados con antivirales en el Sistema Nacional de Salud y que permita verificar el adecuado seguimiento de la evolución de la enfermedad.

### **3.2.2.3. Establecer los criterios generales para tratamiento de la HCC en el Sistema Nacional de Salud**

- Todos los pacientes con una HCC, mono infectados o coinfectados con el VIH, naïve, deben ser considerados candidatos a tratamiento antiviral.
- Todos los pacientes con una HCC, mono infectados o coinfectados con el VIH, que no han respondido a un tratamiento antiviral previo (independientemente del tipo recibido) deben ser revaluados como candidatos a un nuevo tratamiento antiviral.
- Debido a la magnitud de la infección en nuestro país, el tratamiento debe priorizarse para los enfermos con una fibrosis hepática significativa y/o manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes, que comprometan la situación clínica del paciente en términos de gravedad y pronóstico, especialmente crioglobulinemia mixta con manifestaciones extrahepáticas de vasculitis, linfoma no Hodgkin de células B, porfiria cutánea tarda, liquen plano extenso y resistencia a insulina o diabetes mellitus tipo 2.
- Los grupos de pacientes prioritarios para el tratamiento con antivirales orales de acción directa incluyen:
  - Pacientes con una fibrosis hepática avanzada (F2-F4), independientemente de la existencia o no de complicaciones previas de la hepatopatía.
  - Pacientes en lista de espera de trasplante (hepático o no hepático).
  - Pacientes trasplantados hepáticos con recidiva de la infección en el injerto hepático, independientemente de la existencia o no de complicaciones y del estadio de fibrosis.
  - Pacientes que no han respondido a triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación.
  - Pacientes trasplantados no hepáticos con una hepatitis C, independiente del estadio de fibrosis hepática.
  - Pacientes con hepatitis C con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes del VHC, independiente del estadio de fibrosis hepática.
- En estos pacientes, salvo situaciones excepcionales, el régimen terapéutico elegido debe ser libre de interferón

- En los pacientes con fibrosis F0-F1, el tratamiento se puede diferir y considerar su indicación individualmente. Estos pacientes deberán monitorizarse de manera estrecha y tratarse si se producen cambios relevantes en su evolución o en la progresión de su enfermedad.
- En cualquier caso y con independencia del grado de fibrosis se debe indicar tratamiento en:
  - Pacientes con riesgo elevado de transmisión de la infección
  - Mujeres en edad fértil con deseo expreso de embarazo
- Las recomendaciones terapéuticas que contiene este documento son de aplicación tanto para los pacientes mono infectados como para los coinfectados con VIH.
- La terapia antiviral frente al VHC debe ser prescrita por un médico con elevada experiencia en el tratamiento de la hepatopatía crónica y que haya utilizado medicamentos antivirales orales en el tratamiento de la hepatitis C.
- Se establecen las siguientes normas generales de la terapia con antivirales orales libre de interferón:
  - La duración recomendada del tratamiento en los pacientes sometidos a regímenes libres de interferón con dos o más antivirales orales es por lo general de 12 semanas, en función del medicamento utilizado. Ocasionalmente, la duración del tratamiento podrá ser superior o inferior a 12 semanas (39)
  - Es recomendable la adición de RBV al régimen terapéutico establecido, aunque se debe individualizar en función de las características y tolerancia del paciente, dado que en algunos casos permite reducir el tratamiento de 24 a 12 semanas
  - No se debe efectuar terapia guiada por la respuesta en pacientes sometidos a terapia con agentes antivirales directos libres de interferón
- Las recomendaciones terapéuticas que contiene este documento no pretenden sustituir a las guías clínicas que las diferentes asociaciones profesionales nacionales e internacionales han editado recientemente o editarán en un futuro inmediato.

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

La estrategia terapéutica está basada en los criterios de eficacia de los fármacos, seguridad y necesidad terapéutica. Los factores que definen las diferentes opciones terapéuticas son el genotipo y el estadio de fibrosis.

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

#### ***Genotipo 1, fibrosis significativa (F2 – F4)***

Los pacientes infectados con el genotipo 1 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo deben ser tratados con una de las pautas de antivirales orales libres de interferón indicadas a continuación. En la mayoría de los regímenes terapéuticos recomendados no existen comparaciones entre las diferentes pautas. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son:

- sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV
- sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV
- sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV
- paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir con / sin RBV

#### **Pacientes con fracaso al tratamiento con inhibidores de la proteasa**

Todos los pacientes en los que haya fracasado la triple terapia basada en inhibidores de la proteasa de primera generación, deben recibir un tratamiento con AADs libre de PEG-IFN.

Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son:

- simeprevir más sofosbuvir con RBV
- sofosbuvir más ledipasvir con RBV
- sofosbuvir más daclatasvir con RBV

Por el momento no existe información contrastada de resultados con paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir.

***Genotipo 2, fibrosis significativa (F2 – F4)***

Los pacientes infectados con el genotipo 2 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles y recomendados en pacientes naïve o sin respuesta a un tratamiento previo (con una eficacia superior al 90%) son:

- sofosbuvir y RBV
- sofosbuvir más RBV, más PEG-IFN más si se tolera éste o en pacientes cirróticos que no han respondido con anterioridad

***Genotipo 3, fibrosis significativa (F2 – F4)***

Los pacientes infectados con el genotipo 3 con una fibrosis significativa (**F2 – F4**) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles en este momento son:

- sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV
- sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV
- sofosbuvir más RBV y PEG-IFN, en pacientes susceptibles de ser tratados con PEG-IFN y en pacientes cirróticos que no han respondido con anterioridad

Únicamente para pacientes con fibrosis F2 - F3, pues son combinaciones subóptimas (tasas de RVS) inferiores al 70%) para pacientes con cirrosis:

- sofosbuvir más daclatasvir
- sofosbuvir más RBV

#### ***Genotipo 4, fibrosis significativa (F2 – F4)***

Los pacientes infectados con el genotipo 4 con una fibrosis significativa (F2 - F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. En el caso del genotipo 4, todos los regímenes señalados tienen una eficacia superior al 90%. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son:

- Naïve y recaídas
  - o sofosbuvir más ledipasvir
  - o sofosbuvir más daclatasvir
  - o paritaprevir/ritonavir más ombitasvir más RBV en no cirróticos
  - o sofosbuvir más simeprevir. No existen resultados de esta combinación, pero se esperan similares a los observados en Genotipo 1
- No respondedores
  - o sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV
  - o sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV
  - o sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV
  - o paritaprevir/ritonavir más ombitasvir más RBV en no cirróticos

#### ***Pacientes infectados por el VHC genotipo 5 y 6***

Los genotipos 5 y 6 tienen una prevalencia muy baja en España y su tratamiento será individualizado caso a caso. Se han tratado de forma similar al genotipo 1, esto es, con PEG-IFN y RBV durante 24 semanas, con tasas de RVS ligeramente superiores a éste. En estos momentos, la única alternativa a la biterapia con PEG-IFN y RBV disponible sería Sofosbuvir más PEG-IFN y RBV durante 12 semanas, basándose en los datos de 7 pacientes (1 paciente con genotipo 5 y 6 pacientes con genotipo 6) donde todos alcanzan RVS (estudio Neutrino) (40).

## **POBLACIONES ESPECIALES**

### ***Pacientes con cirrosis hepática asociada a virus C y con requerimientos de Trasplante Hepático (TH)***

Se recomienda el tratamiento antiviral de todos los pacientes en lista de trasplante hepático (TH) con el objetivo de prevenir la reinfección del injerto. No se ha establecido la duración óptima de la terapia, pero el riesgo de reinfección se minimiza si se consigue que el paciente se trasplante después de un periodo libre de virus de, al menos, 30 días. Además, es posible una mejoría de la función hepática que evite o retrase la necesidad de trasplante (26)(41). Las terapias con PEG-IFN están contraindicadas en pacientes con cirrosis avanzada, por el elevado riesgo de complicaciones graves y potencialmente mortales (27)(42). Las combinaciones libres de PEG-IFN incluyen:

- sofosbuvir más smeprevir con / sin RBV
- sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV
- sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV
- paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir con RBV

### ***Pacientes trasplantados con recidiva de la infección por VHC***

El tratamiento de la hepatitis C post-trasplante está indicado en todos los pacientes; éste debe efectuarse con terapias libres de PEG-IFN. Es difícil establecer la prioridad de un régimen terapéutico sobre otro debido a la escasez de los datos actualmente disponibles, aunque la mayoría de las combinaciones ensayadas han demostrado eficacias por encima del 85% en pacientes con una enfermedad compensada, con excelente tolerancia. Del mismo modo, no se ha establecido con certeza la necesidad de RBV o la duración del régimen antiviral, aunque se tiende a añadir RBV en pacientes con una enfermedad avanzada.

### ***Pacientes con cirrosis descompensada***



Los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh 6 -12 y/o MELD <20) son candidatos a recibir tratamiento antiviral. En estos pacientes, además de la RVS, es de extrema importancia valorar la mejoría de la función hepática. De hecho, en situaciones críticas (cirrosis descompensada y hepatitis colestásica fibrosante), las consecuencias deletéreas de la insuficiencia hepatocelular pueden prevalecer sobre el control de la infección viral (30) (43). El grado de evidencia, tanto en términos de seguridad como en términos de eficacia es muy bajo en pacientes Child-Pugh C >12. Los regímenes terapéuticos disponibles son:

- Pacientes genotipo 1:
  - o sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV
  - o sofosbuvir más ledipasvir con /sin RBV
- Pacientes genotipo 2:
  - o sofosbuvir más RBV
- Pacientes genotipo 3:
  - o sofosbuvir más ledipasvir con /sin RBV
  - o sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV
- Pacientes genotipo 4:
  - o sofosbuvir más ledipasvir más RBV
  - o sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV

#### ***Pacientes coinfectados por VIH / VHC***

En pacientes coinfectados por VIH y VHC, la enfermedad hepática progresa más rápidamente y tienen un riesgo mayor de evolución a cirrosis, de descompensación y de muerte de causa hepática que los pacientes mono infectados por VHC (36)(44). Además, la coinfección por VHC puede favorecer la progresión de la infección por VIH (37)(45). El tratamiento debe ser idéntico al de los pacientes mono infectados por el VHC. Se debe prestar especial atención al potencial riesgo de interacciones (46).

#### ***Consideraciones finales***

Esta estrategia terapéutica se centra en la utilización de los nuevos AAD, no obstante, y siempre por indicación médica, se podrán prescribir cualquiera de los medicamentos autorizados y financiados en el SNS para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C (ver Tabla 6).

| <b>Tabla 6. MEDICAMENTOS AUTORIZADOS Y FINANCIADOS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD PARA TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C</b> |                           |                                      |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| <b>PRINCIPIO ACTIVO</b>                                                                                                   | <b>NOMBRE MEDICAMENTO</b> | <b>AUTORIZACIÓN COMERCIALIZACIÓN</b> | <b>ALTA FINANCIACIÓN</b> |
| <b>Interferon alfa-2a</b>                                                                                                 | <b>ROFERON®</b>           | <b>01-01-1989</b>                    | <b>01-11-1991</b>        |
| <b>Ribavirina</b>                                                                                                         | <b>REBETOL®</b>           | <b>01-06-1999</b>                    | <b>25-11-1999</b>        |
| <b>Peginterferón alfa-2b</b>                                                                                              | <b>PEGINTRON®</b>         | <b>06-07-2000</b>                    | <b>24-04-2001</b>        |
| <b>Peginterferón alfa-2a</b>                                                                                              | <b>PEGASYS®</b>           | <b>04-07-2002</b>                    | <b>09-01-2003</b>        |
| <b>Ribavirina EFG</b>                                                                                                     | <b>RIBAVIRINA EFG</b>     | <b>07-05-2009</b>                    | <b>01-12-2009</b>        |
| <b>Boceprevir</b>                                                                                                         | <b>VICTRELIS®</b>         | <b>27-07-2011</b>                    | <b>01-11-2011</b>        |
| <b>Telaprevir</b>                                                                                                         | <b>INCIVO®</b>            | <b>30-09-2011</b>                    | <b>01-01-2012</b>        |
| <b>Sofosbuvir</b>                                                                                                         | <b>SOVALDI®</b>           | <b>05-03-2014</b>                    | <b>1-11-2014</b>         |
| <b>Simeprevir</b>                                                                                                         | <b>OLYSIO®</b>            | <b>03-06-2014</b>                    | <b>1-08-2014</b>         |
| <b>Daclatasvir</b>                                                                                                        | <b>DAKLINZA®</b>          | <b>08-09-2014</b>                    | <b>1-02-2015</b>         |
| <b>Sofosbuvir+ledipasvir</b>                                                                                              | <b>HARVONI®</b>           | <b>15-12-2014</b>                    | <b>1-05-2015</b>         |
| <b>Ombitasvir+paritaprevir +ritonavir</b>                                                                                 | <b>VIEKIRAX®</b>          | <b>03-02-2015</b>                    | <b>1-05-2015</b>         |
| <b>Dasabuvir</b>                                                                                                          | <b>EXVIERA®</b>           | <b>03-02-2015</b>                    | <b>1-05-2015</b>         |

Como ya se ha dicho, la estrategia de priorización pretende ser un instrumento para el acceso ordenado de los pacientes del SNS a los nuevos tratamientos para la hepatitis C en el marco de las condiciones de financiación pública de estos medicamentos. Por ello, este instrumento se actualizará en función de la evidencia científica reflejada en las actualizaciones de los diferentes informes de posicionamiento terapéutico publicados (39) (47), de los resultados de efectividad en

los pacientes en función de la información obtenida del Registro de pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C tratados con antivirales en el SNS y de la disponibilidad de nuevos tratamientos.

### **3.3.LINEA ESTRATÉGICA 3:**

**ESTABLECER LOS MECANISMOS DE COORDINACIÓN PARA LA ADECUADA IMPLEMENTACIÓN DE LA ESTRATEGIA PARA EL ABORDAJE DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.**

#### **3.3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 3.3.1.1. Conocer todas las actuaciones terapéuticas que se estén llevando actualmente a cabo en relación con el virus de la hepatitis C, en el marco del Sistema Nacional de Salud.**
- 3.3.1.2. Garantizar el acceso a los nuevos antivirales en condiciones de equidad a aquellos pacientes que los precisen.**
- 3.3.1.3. Monitorizar la efectividad terapéutica y los resultados de salud en los pacientes tratados.**
- 3.3.1.4. Armonizar en lo posible las actuaciones de todos los agentes implicados.**

#### **3.3.2. ACCIONES PRIORITARIAS**

##### **3.3.2.1. Designación del Comité Institucional del Plan**

Se crea con la misión de velar por la adecuada implantación del Plan. De dicho Comité formarán parte un representante del Plan designado por cada Comunidad Autónoma, un representante del ISCIII, de Instituciones Penitenciarias y representantes de los centros directivos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, incluida la AEMPS (ver Anexo VI).

- 1. Reuniones periódicas con los representantes autonómicos del Plan y los demás integrantes del Comité Institucional.**
- 2. Priorizar el desarrollo de IPT, para los nuevos fármacos de reciente aparición.**
- 3. Acortar el tiempo necesario para la comercialización de los nuevos antivirales.**

### **3.3.2.2. Definición por cada CCAA de la estrategia de implantación del Plan más adecuada del Comité Institucional del Plan**

Desde dichas estrategias se asumirá, entre otras tareas, la monitorización de la adecuada cumplimentación e intercambio de datos del Registro de pacientes de cada CCAA.

### **3.3.2.3. Garantizar el acceso a los nuevos antivirales en condiciones de equidad a aquellos pacientes que los precisen**

1. Priorizar el desarrollo de IPT, para los nuevos fármacos de reciente aparición.
2. Acortar el tiempo necesario para la comercialización de los nuevos antivirales.

### **3.3.2.4. Monitorizar la efectividad terapéutica y los resultados de salud en los pacientes tratados**

1. Consensuar con las CCAA el formulario de recogida de datos del registro.
2. Integrar en el Sistema de información en red, que sustenta el Registro, los diferentes modelos de recogida de información existentes actualmente en las CCAA.
3. Puesta en marcha del registro de pacientes con hepatitis C tratados con antivirales en el Sistema Nacional de Salud.
4. Elaboración del informe semestral del análisis de la información recibida.
5. Elevación al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del informe con los principales resultados.

### **3.1.1. *Armonizar en lo posible las actuaciones de todos los agentes implicados***

1. Mantener reuniones con las principales Sociedades Científicas involucradas en el tratamiento de la hepatitis C.
2. Mantener reuniones con los principales grupos y asociaciones de pacientes.
3. Creación de un Foro de participación, en el que estén representados Sociedades Científicas, Colegios y Consejos profesionales y asociaciones de pacientes.
4. Transmitir al Comité Institucional las propuestas generadas en el seno de dicho Foro.

#### **3.4.LINEA ESTRATÉGICA 4:**

##### **FOMENTAR EL AVANCE EN EL CONOCIMIENTO DE LA PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD A TRAVÉS DE ACTUACIONES ESPECÍFICAS EN EL ÁREA DE LA I+D+I.**

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) es el órgano responsable del fomento de la investigación y la innovación científica en el ámbito del Sistema Nacional de Salud. En el marco de esta estrategia se propone fomentar actividades estructuradas en el área de epidemiología de la infección por virus de la hepatitis C e impulsar, a nivel de todo el Estado y utilizando como instrumento, el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER), estudios de cohortes orientados a identificar eventos relacionados con los aspectos epidemiológicos de la hepatitis C.

Las acciones concretas se diseñarán y se implementarán en el perímetro de la estrategia científica del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) y más específicamente, por parte de los grupos de investigación de sus áreas temáticas de epidemiología y de enfermedades hepáticas. La existencia de un consorcio estructurado con más de 100 grupos de investigación de todo el país permitirá acelerar el desarrollo de estos estudios y una rápida extracción de datos que se comunicarán a la autoridad sanitaria que los utilizarán en los procesos de toma de decisión.

Estas actividades de I+D se financiarán a través de los mecanismos presupuestarios del ISCIII.

#### **3.4.1. ACCIONES PRIORITARIAS**

1. Acciones que se llevarán a cabo a partir de la utilización de cohortes de población general ya constituidas y validadas por equipos de investigación epidemiológica (ENRICA, PREDIMED, MCC) que incorporarían el estudio de eventos específicos relacionados con la prevalencia e incidencia de la infección. Ventajas: todo el proceso de selección, a veces muy largo, se ahorra y el seguimiento ya está establecido. La prevalencia se puede obtener de forma muy rápida y datos de incidencia se podrían obtener en pocos años. Limitaciones:

llegar a un nivel adecuado de representatividad poblacional, particularmente en relación a grupos de edad específicos.

2. Acciones que promuevan el estudio y seguimiento de la hepatitis C de la población española infectada por VIH mediante la utilización de las cohortes españolas CoRIS, VACS y PISCIS de pacientes con VIH, para conocer la prevalencia e incidencia de la infección por VHC en esta población de pacientes así como las características epidemiológicas, la progresión de la hepatitis C y sus determinantes, y la respuesta al tratamiento y los factores que influyen en ella.
3. En el escenario de uso de nuevos fármacos en la práctica clínica (fuera de ensayos clínicos) los pacientes tienen con frecuencia una edad más avanzada y mayor gravedad debido a la asociación de otras patologías, enfermedad hepática más avanzada y a no aplicarse numerosos criterios de exclusión. En este escenario se plantean estudios a corto plazo (CP < 12 meses) y a medio-largo plazo (LP 1-5 años) dirigidos a:
  - a. Evaluar el impacto del aclaramiento viral en el desarrollo de complicaciones de la cirrosis (ascitis, encefalopatía, hemorragia por varices, hepatocarcinoma) (MP)
  - b. Caracterizar los factores predictivos de ausencia de respuesta a los nuevos antivirales de acción directa y en función de las conductas de riesgo (CP)
  - c. Beneficio del tratamiento sobre comorbilidades asociadas a la infección por VHC: síndrome metabólico, arterioesclerosis, cambios de la función renal, crioglobulinemia mixta, otras manifestaciones extrahepáticas (CP y MP)
  - d. Riesgo de reinfección en pacientes con respuesta viral sostenida
4. Creación en el ISCIII de una plataforma de observación permanente que emitirá informes anuales que se remitirán al grupo de coordinación del Plan sobre los impactos científicos de todas las actuaciones en el área de la I+D en el ámbito de la hepatitis C (proyectos de investigación, cohortes estudiadas en el CIBER) que se gestionan desde el citado Instituto.

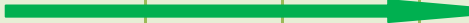
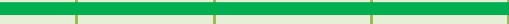
#### **4. EVALUACIÓN.**

El plan estratégico se evaluará a lo largo de su período de ejecución y se publicará un anexo con los resultados. Para ello se constituirá un grupo de trabajo del que podrán formar parte miembros del Grupo Coordinador del Plan y del Comité Institucional. Su función principal será la selección, definición y frecuencia de estimación de los indicadores que se consideren pertinentes para monitorizar las acciones propuestas contempladas en el Plan Estratégico de abordaje de la hepatitis C:

- ***Incidencia anual de Hepatitis C: global y según grupo de riesgo***
- ***Usuarios de drogas inyectadas en programas de intercambio de jeringuillas***
- ***Estimación de la prevalencia de infección***
- ***Estimación de la proporción de personas no diagnosticadas***
- ***Número de personas en tratamiento según tipo de fármacos***
- ***Efectividad terapéutica según pauta de prescripción***
- ***Valoración de los test diagnósticos utilizables, especialmente los de tecnología más avanzada***
- ***Número de pacientes trasplantados***
- ***Mortalidad anual atribuible a la Hepatitis C***
- ***Informes, con periodicidad a determinar, de los resultados obtenidos a partir de los proyectos financiados de las cohortes específicamente estudiadas en el marco de este Plan***
- ***Fecha de aprobación de la Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz del VHC en poblaciones prioritarias en el ámbito de la Atención Primaria***
- ***Fecha actualización de recomendaciones para evitar riesgos biológicos en procedimientos diagnósticos y terapéuticos***
- ***Fecha actualización de Protocolos de Riesgo Biológicos de origen laboral***
- ***Fecha de campaña de prevención de infecciones de transmisión sexual especialmente dirigida a HSH con prácticas de riesgo***
- ***Número de Comunidades Autónomas con programa de cribado neonatal en mujeres con mayor riesgo de exposición a la infección***
- ***Comunidades Autónomas con regulación de establecimientos donde se realizan piercing y tatuajes***
- ***Fecha de Acuerdo de Colaboración con IIPP para promover la prevención y el diagnóstico del VHC***



## 5. CRONOGRAMA

| ACCIONES PROPUESTAS                                                                                                                                                             | 2015                                                                                 |                                                                                      | 2016                                                                                 |             | 2017                                                                                  |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                                                                                                                                                                                 | 1er semestre                                                                         | 2º semestre                                                                          | 1er semestre                                                                         | 2º semestre | 1er semestre                                                                          | 2º semestre |
| Encuesta de seroprevalencia de hepatitis C en población adulta                                                                                                                  |    |                                                                                      |                                                                                      |             |    |             |
| Implantar sistema información de nuevos diagnósticos: RENAVE                                                                                                                    |    |                                                                                      |                                                                                      |             |    |             |
| Diseñar e implantar un registro de pacientes con hepatitis C tratados con antivirales en el SNS                                                                                 |    |                                                                                      |                                                                                      |             |    |             |
| Elaborar página WEB para informar a la población                                                                                                                                |    |                                                                                      |                                                                                      |             |                                                                                       |             |
| Diseñar programa de formación continuada y capacitación sobre la infección por el VHC para personal sanitario                                                                   |    |                                                                                      |                                                                                      |             |    |             |
| Mantener y potenciar los programas de reducción de daños, especialmente en Instituciones Penitenciarias                                                                         |    |                                                                                      |                                                                                      |             |    |             |
| Establecer programas de screening neonatal en mujeres con mayor riesgo de exposición a la infección                                                                             |   |                                                                                      |                                                                                      |             |   |             |
| Mantener el control de las transfusiones de sangre y de los hemoderivados                                                                                                       |  |                                                                                      |                                                                                      |             |  |             |
| Actualizar las recomendaciones para evitar riesgos biológicos en procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, y los Protocolos de Riesgos Biológicos de origen laboral |                                                                                      |  |                                                                                      |             |                                                                                       |             |
| Revisar cumplimiento mecanismos de control en establecimientos de piercing y tatuajes                                                                                           |                                                                                      |                                                                                      |  |             |                                                                                       |             |
| En subvenciones para programas de prevención de VIH y sida valorar la priorización de proyectos de dx. precoz de infección por VHC                                              |  |                                                                                      |                                                                                      |             |  |             |
| Elaborar una <i>Guía de Recomendaciones para el Diagnóstico precoz del VHC</i> en poblaciones prioritarias en el ámbito de la Atención Primaria                                 |                                                                                      |                                                                                      |  |             |                                                                                       |             |
| Establecer programa colaboración con Instituciones Penitenciarias para la prevención y diagnóstico del VHC                                                                      |                                                                                      |  |                                                                                      |             |                                                                                       |             |
| Elaborar Guía Clínica de atención del paciente con infección por VHC                                                                                                            |  |                                                                                      |                                                                                      |             |                                                                                       |             |
| Acceso en condiciones de igualdad efectiva a los nuevos fármacos                                                                                                                |  |                                                                                      |                                                                                      |             |  |             |
| Monitorización de la efectividad terapéutica                                                                                                                                    |  |                                                                                      |                                                                                      |             |  |             |
| Constitución y Reuniones del Comité Institucional integrado por representante del Plan por CCAA                                                                                 |  |                                                                                      |                                                                                      |             |  |             |
| Reuniones con todos los agentes                                                                                                                                                 |  |                                                                                      |                                                                                      |             |  |             |
| Fomentar el conocimiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en el SNS a través de I+D+I                                                              |  |                                                                                      |                                                                                      |             |  |             |



## 6. ANEXOS

### ***ANEXO I. ACUERDO DEL CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SNS POR EL QUE SE ESTABLECEN LOS OBJETIVOS Y CONTENIDOS DEL SISTEMA DE INFORMACIÓN DE MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA (SITHepaC).***

El Plan estratégico de abordaje de la hepatitis C propone como requisito necesario para el adecuado control de la efectividad terapéutica la recogida protocolizada de datos de seguimiento terapéutico de pacientes tratados con los nuevos antivirales de acción directa.

Esta previsión se realizará a través del denominado “Sistema de Información de monitorización Terapéutica de pacientes con Hepatitis C crónica” (SITHepaC).

Dado que la utilización de dicho sistema de información requiere la cesión de datos de carácter personal cuyo amparo legal se encuentra en el artículo 53 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud y en el artículo 16.3 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, es necesario que los objetivos y contenidos de la información a suministrar se determinen mediante un acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

En base a lo anterior, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud adopta, por consenso, el siguiente

#### **ACUERDO**

Establecer los objetivos y contenidos de la información que debe suministrarse al Sistema de Información de monitorización Terapéutica de pacientes con Hepatitis C crónica (SITHepaC), que serán los siguientes:

##### **Primero.- Finalidad.**

El Sistema de Información de monitorización Terapéutica de pacientes con Hepatitis C crónica (SITHepaC) tiene como finalidad que el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad obtenga la información necesaria para realizar un seguimiento monitorizado de todos los enfermos de la hepatitis C sometidos a tratamiento que tengan la condición de asegurado o de beneficiario del Sistema Nacional de Salud para el adecuado control de la efectividad terapéutica de los nuevos antivirales de acción directa mediante la recogida de los datos a que se refiere el apartado siguiente

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad trabajará con las comunidades autónomas, cuenten o no con sistemas que manejen la información a registrar en SITHepaC, en la definición de la integración para su incorporación en el sistema.

### **Segundo.- Datos específicos.**

Los datos a incorporar al SITHepaC, necesarios para el cumplimiento de la finalidad mencionada en el apartado anterior, son los siguientes:

| <b>REGISTRO BASAL (primera consulta)</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>REVISIONES (visitas sucesivas)</b>                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. <u>Datos generales:</u></b> Código identificativo del paciente, sexo, fecha de nacimiento, origen de datos                                                                                                                            | <b>1. <u>Datos generales:</u></b> Confirmación de los anteriores.                                                                                                                   |
| <b>2. <u>Datos clínicos:</u></b> Genotipo; Grado de fibrosis; Cirrosis (compensada/descompensada); Situación respecto a trasplante hepático (trasplantado/lista de espera); HCC; Enfermedad extrahepática por VHC; Carga viral; Coinfección | <b>2. <u>Datos clínicos:</u></b> Carga viral; Progresión/regresión de la enfermedad; Situación respecto a trasplante.                                                               |
| <b>3. <u>Datos terapéuticos:</u></b> Tratamientos previos; Tratamiento iniciado con fecha.                                                                                                                                                  | <b>3. <u>Datos terapéuticos:</u></b> Continúa con tratamiento (si/no); Interrupción del tratamiento (si/no), en caso afirmativo fecha y motivo; Inicio de nuevo tratamiento (si/no) |

### **Tercero.- Deber de confidencialidad.**

El acceso a los datos del SITHepaC debe realizarse, en todo caso, por profesionales sanitarios sujetos al secreto profesional o por otras personas que estén sujetas, asimismo, a una obligación equivalente de secreto.

Cuando sea necesario las personas que accedan a los datos deberán suscribir un documento de confidencialidad.

### **Cuarto.- Medidas de seguridad.**

Se garantizarán todas las medidas técnicas, organizativas y de seguridad previstas en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal, y en su normativa de desarrollo.

## **ANEXO II. DESCRIPCIÓN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS OBTENIDOS**

### **Resultados obtenidos en pacientes genotipo 1**

- Tratamiento con sofosbuvir y simeprevir. En pacientes naïve, el primer ensayo que evaluó la eficacia y seguridad de sofosbuvir y simeprevir durante 12/24 semanas fue el ensayo COSMOS (48), demostró una RVS del 95%, independientemente de la duración y de la utilización de RBV. En cohortes de vida real (49,50), se han incluido un número significativo de pacientes, alcanzando RVS superiores al 80% para ambos subgenotipos (los datos en la cohorte TARGET son RVS4). La adición de RBV no parece incrementar la tasa de curación de los pacientes. Los resultados fueron similares en pacientes con y sin cirrosis. En pacientes pretratados, el estudio COSMOS fue el primero que analizó la eficacia y seguridad demostró que en pacientes con fibrosis leve o moderada (F0-F2) y respuesta previa nula a PR, 12 semanas induce la RVS del 95%, independientemente de la utilización de RBV. Los resultados en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3 y F4) fueron similares. Sin embargo, el número de pacientes incluidos es pequeño. Tanto en la cohorte TRIO como en la TARGET, mostraron datos de un número elevado de pacientes. En esta última cohorte, incluyendo fallos a triple terapia con telaprevir o boceprevir, los resultados de RVS en semana 4 de seguimiento alcanzaron cifras globales del 85% (90% en G1b y 80% en pacientes cirróticos G1a). Los resultados de la cohorte TRIO fueron muy similares.
- Sofosbuvir y daclatasvir (ensayos fase II). Esta combinación también ha demostrado una elevada eficacia en pacientes infectados con genotipo 1 naïve (51). El estudio comparó pautas de duración de 12 y 24 con o sin RBV. A pesar del número limitado de pacientes incluidos, las tasas de RVS en los pacientes tratados durante 12 semanas fueron del 95% y del 100% en aquellos que recibieron y no recibieron RBV; respectivamente. El número de pacientes con cirrosis fue muy pequeño, pero todos ellos alcanzaron la curación. La combinación de sofosbuvir y daclatasvir también ha demostrado una elevada eficacia en pacientes infectados con genotipo 1 que habían fracasado a un tratamiento previo con PR y telaprevir o boceprevir (51); recibieron 24 semanas de esta combinación con o sin RBV (20 pacientes por rama). Las tasas de RVS fueron del 95% y del 100%, respectivamente. El número de pacientes con cirrosis fue muy pequeño (n=9); todos ellos alcanzaron la curación.
- Sofosbuvir y ledipasvir. Esta terapia administrada durante 12 ó 24 semanas, con o sin RBV, se evaluó en más de 200 pacientes por rama (52). La RVS osciló entre del 97% y el 100% en todas las ramas, con una eficacia similar en pacientes con genotipo 1a, 1b y también en pacientes con cirrosis. En un estudio similar pero sin incluir pacientes cirróticos, se compararon un régimen de 8 semanas (con y sin RBV) con un régimen de 12 semanas sin ribavirina (53). Los resultados fueron similares en las 3 ramas de tratamiento (93-95%). En pacientes tratados con anterioridad, varios estudios demuestran su elevada eficacia. El estudio ION-2 (54) analizó la eficacia y seguridad de esta combinación administrada durante 12 ó 24 semanas (con o sin RBV), incluyendo más de 100

pacientes por rama. La RVS osciló entre del 94% y el 99% en todas las ramas. En pacientes con cirrosis, la RVS fue sensiblemente inferior en las ramas de 12 semanas (82-86%), mientras que en los regímenes de 24 semanas la RVS fue del 99%-100%, independientemente de la administración de RBV. En el estudio SIRIUS (55), se analizó la eficacia de esta combinación en pacientes cirróticos que habían fracasado a terapia triple con telaprevir o boceprevir: los pacientes fueron aleatorizados a recibir 12 ó 24 semanas de sofosbuvir/ledipasvir con RBV. Se obtuvo RVS en el 96% y 97% de los casos, respectivamente. En pacientes con fracaso a un tratamiento previo con sofosbuvir, se demostró que 12 semanas de sofosbuvir y ledipasvir con RBV eran eficaces (> 95% RVS). (56).

- Paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir. Naïve: Los estudios de registro de esta combinación han evaluado su eficacia y seguridad en pautas de 12 y 24 semanas, y en algunos pacientes sin la administración de RBV. En el primer estudio se incluyeron 473 pacientes sin cirrosis que recibieron 12 semanas de esta combinación junto a RBV (57). La tasa de RVS fue del 96%, sin diferencias entre los genotipos 1a y 1b. En un estudio similar (58) se compararon 12 semanas de la combinación con y sin RBV; el estudio incluyó más de 700 pacientes no cirróticos. La RVS global fue del 98% y del 99% en las ramas sin y con RBV, respectivamente. No obstante, en pacientes infectados con genotipo 1a la RVS fue del 90% en la rama sin RBV frente al 97% en la rama con RBV. Finalmente, en un estudio que incluyó sólo a pacientes con cirrosis hepática (59) se evaluó la eficacia y seguridad de esta combinación con RBV durante 12 ó 24 semanas. La RVS global fue similar en los dos brazos (94%). Los pacientes infectados con genotipo 1b alcanzaron una RVS del 100%. Los estudios de registro de esta combinación han evaluado su eficacia y seguridad en pautas de 12 y 24 semanas, y en algunos pacientes sin la administración de RBV. En más de 470 pacientes sin cirrosis previamente tratados con PR, que recibieron 12 semanas de esta combinación junto a RBV. La tasa de RVS fue del 96%, sin diferencias entre el tipo de respuesta previa (60). No hay datos en fallos a triple terapia con boceprevir o telaprevir.
- Simeprevir + PEG-IFN y RBV. La tasa de RVS12 global obtenida en pacientes naïve es de 80,4% (419/521); 84,9% en los pacientes con genotipo 1a sin polimorfismo Q80K y 90% con genotipo 1b. En pacientes con cirrosis, se obtienen tasas de RVS12 menores que en no cirróticos (60% vs. 80,4%). En pacientes recaedores, la RVS12 es del 86% (128/149) en pacientes con genotipo 1b y 70% (78/111) (78% en pacientes sin polimorfismo Q80K).( 61-63)
- Sofosbuvir + PEG-IFN y RBV. En pacientes naïve esta pauta administrada durante 12 semanas obtiene una RVS global del 89%. En pacientes con cirrosis, la RVS12 menores que en no cirróticos (80% vs. 92%, respectivamente). No hay datos de ensayos clínicos de esta combinación en pacientes pretratados.

### **Resultados obtenidos en pacientes Genotipo 2**

- Sofosbuvir y Ribavirina. Esta combinación administrada durante 12 semanas consiguió una RVS del 97% vs 78% con PR durante 24 semanas, además de ser mejor tolerada, causar menos efectos adversos, ser de duración más corta y más aplicable. En pacientes previamente tratados, Sofosbuvir y RBV durante 16 semanas consigue mejores resultados que 12 semanas (SVR 12 94 vs 86%, especialmente en pacientes con cirrosis (SVR 78%) (64).
- Sofosbuvir + PEG-IFN más RBV. Esta combinación se ha evaluado en dos estudios en pacientes con fracaso a PR. En el estudio LONESTAR-2, 83% de los pacientes alcanzaron RVS independientemente de la presencia de cirrosis (total 22 pacientes) (65). En otro estudio de retratamiento a fallos a Sofosbuvir y ribavirina 22 pacientes retratados con sofosbuvir + PR alcanzaron RVS el 91% (66).
- Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semanas. Podría considerarse el uso de esta combinación en pacientes que no puedan recibir o sean intolerantes a la RBV. La tasa de respuesta obtenida en pacientes naïve con genotipo 2 con esta combinación es de 96% (25/26).
- PEG-IFN + RBV 24 semanas. RVS del 82% en pacientes naïve que se incrementa al 90% (370/410) en pacientes con respuesta viral rápida y al 94% si además tienen una carga viral baja (141/150), pudiendo acortar la terapia a 16 semanas. En pacientes cirróticos las tasas de RVS son inferiores. No se recomienda esta terapia en pacientes recaedores (RVS 50%) y no respondedores (RVS 30%).
- Sofosbuvir + RBV 12 semanas. RVS12 del 97% en pacientes naïve y del 90% en no respondedores a tratamiento previo. En cirróticos los resultados son inferiores (83% en naïve, 60% en no respondedores previos). Puede ser recomendable prolongar la duración de tratamiento a 16 semanas en estos pacientes.
- Sofosbuvir + PEG-IFN + RBV 12 semanas. En pacientes cirróticos que no tengan contraindicaciones al tratamiento con IFN y/o en no respondedores, esta pauta proporciona tasas de RVS12 del 100% en no cirróticos y del 93% en cirróticos.

### **Resultados obtenidos en pacientes Genotipo 3**

- Sofosbuvir + PEG-IFN + RBV 12 semanas. La triple terapia PEG + RBV + sofosbuvir durante 12 semanas en no respondedores previos obtuvo un 83% (20/24) de RVS12 tanto en cirróticos como en no cirróticos (65).
- Sofosbuvir más daclatasvir. La combinación sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas se ha evaluado en 152 pacientes infectados por genotipo 3 y obtiene tasas de RVS del 97 y 94% en pacientes naïve y tratados previamente sin cirrosis, respectivamente. Es subóptima para pacientes con cirrosis con tasas de RVS del 58% para pacientes naïve y del 69% para pacientes con cirrosis y

fallo a tratamientos previos con IFN y RBV (67).. No existen datos sobre la eficacia de esta combinación en fallos a Sofosbuvir.

- Sofosbuvir y RBV. Esta combinación durante 24 semanas ha sido estudiada en 250 pacientes infectados por genotipo 3 obteniéndose RVS12 del 93% en pacientes naïve no cirróticos, 92% en pacientes naïve con cirrosis y del 86% en pacientes previamente tratados sin cirrosis y del 60% en pacientes previamente tratados con cirrosis (68). Esta combinación es subóptima para pacientes con cirrosis y fallo previo al tratamiento.
- PEG-IFN + RBV 24 semanas. La tasa global de RVS en pacientes naïve es 66% y 55% en cirróticos. En pacientes que consiguen respuesta viral rápida (semana 4) se obtiene tasas de RVS de 83% en naïve no cirróticos y 69% en naïve cirróticos. Este esquema terapéutico no se debe utilizar en pacientes tratados con anterioridad con IFN, independientemente del tipo de no respuesta.
- Sofosbuvir + PEG-IFN + RBV 12 semanas. La triple terapia PEG + RBV + SOF durante 12 semanas en no respondedores previos obtuvo un 83% (20/24) de RVS12 tanto en cirróticos como en no cirróticos.
- Sofosbuvir + RBV 24 semanas. La tasa de RVS12 en pacientes naïve no cirróticos fue de 94% (86/92), 92% (12/13) en naïve cirróticos, 87% (87/100) en pretratados no cirróticos y 60% (27/45) en pretratados cirróticos (68).

#### **Resultados obtenidos en pacientes Genotipo 4**

- Sofosbuvir y RBV. Durante 24 semanas ha sido evaluado en pacientes egipcios, pacientes naïve SVR 12 100% (14/14) y tratados previamente SVR 87% (13/15). 7 pacientes con cirrosis naïve o fallos al tratamiento respondieron todos (69), resultados confirmados posteriormente.
- No existen resultados de la combinación Sofosbuvir y simeprevir, pero se esperan similares a los observados en Genotipo 1.
- Sofosbuvir y Ledipasvir. Esta combinación durante 12 semanas ha sido evaluada en 21 pacientes (8 fallos, 9 Cirrosis) con SVR-12 del 95% (70).
- Paritaprevir/R más ombitasvir más RBV. Esta pauta se ha estudiado durante 12 semanas en 42 pacientes naïve y 49 con fallo a PR, todos sin cirrosis con SVR-12 del 100% (71).
- Simeprevir + PEG-IFN + RBV. Las tasas de RVS12 fueron 89% (31/35) en los pacientes sin tratamiento previo y 86% con recidiva previa (19/22). Los pacientes naïve y recaedores deben recibir 12 semanas de triple terapia seguidas de 12 semanas adicionales de PEG-IFN + RBV (duración total del tratamiento de 24 semanas). Los resultados son subóptimos en no respondedores a IFN y no se debe recomendar.



- Sofosbuvir más PEG-IFN y RBV 12 semanas. En los pacientes F2 naïve, esta combinación PEG-IFN + RBV + SOF durante 12 semanas obtiene una tasa de RVS12 del 96% (27/28). No hay datos en pacientes pretratados.
- Daclatasvir más PEG-IFN y RBV. En los pacientes naïve con una hepatopatía compensada, la combinación PEG-IFN + RBV + DCV durante 24 semanas (más 24 semanas de PEG-IFN y RBV si no se consigue ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12) obtiene una tasa de RVS12 del 82% (67/82). En pacientes que ya han recibido un tratamiento previo, no se ha ensayado la triple terapia DCV más PEG-IFN y RBV.
- Sofosbuvir más RBV 24 semanas. Las tasas de respuesta RVS12 en pacientes naïve fue 100% (14/14) y 87% (13/15) en los pacientes pre-tratados. Probablemente, este régimen tienen un coste-eficacia extremadamente alto en este momento.
- Sofosbuvir más PEG-IFN más RBV. En 28 pacientes se consiguió una RVS del 98%. No hay datos desglosados por cirrosis (65).

#### **Resultados obtenidos en pacientes con cirrosis hepática asociada a virus C y con requerimientos de Trasplante Hepático (TH)**

- Sofosbuvir más RBV. Esta combinación suministrada a pacientes en lista de espera por hepatocarcinoma, evitó la reinfección del injerto en el 70% de los pacientes. El único factor asociado a la prevención de la recidiva fue una carga viral negativa de más de 30 días antes (72). Este tratamiento debe considerarse subóptimo en este momento.
- Sofosbuvir más simeprevir con o sin RBV durante 12 semanas en cirróticos en lista de trasplante hepático, de tres hospitales americanos en práctica clínica habitual, con tasas de RVS del 83% (73).
- Otras combinaciones (sofosbuvir más daclatasvir, sofosbuvir más ledipasvir, combo 3D de Abbvie) se han ensayado en pacientes cirróticos pero no en lista de espera de trasplante hepático. Es probable que los resultados sean extrapolables.

#### **Resultados obtenidos en pacientes trasplantados con recidiva de la infección por VHC**

- Los resultados en práctica clínica real de la combinación SOF + SMV ± RBV 12 semanas consiguió una tasa RVS superior al 90% en pacientes con recidiva leve de la hepatitis C y del 76% en pacientes con enfermedad avanzada (74). Este mismo esquema terapéutico se ha evaluado en la serie TARGET, con una RVS en semana 4 que oscilan entre el 77 y el 95% (75).
- La combinación Paritaprevir/r -ombitasvir/ día + Dasabuvir /12 h + RBV en 34 pacientes con recidiva leve (<F2) de la hepatitis C en el TH consiguió una RVS del 97% (75).

- Sofosbuvir más ledipasvir con RBV durante 12 ó 24 semanas, demostró una elevada frecuencia de RVS (superior al 85%) independiente de la severidad o duración de la misma. El escaso número de pacientes Child C incluidos en el estudio impide obtener conclusiones en este grupo de pacientes (76).
- La combinación daclatasvir y sofosbuvir con o sin RBV en pacientes con hepatitis fibrosante colestática consiguió una RVS del 75% (77). Esta misma combinación consigue la RVS hasta en el 100% de los pacientes (78) con una enfermedad fibrosante en estadio inicial.

### **ANEXO III. SISTEMA DE INFORMACIÓN DE MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA (SITHePaC). DEFINICIÓN DE LA INFORMACIÓN**

#### **1. INTRODUCCIÓN**

El Sistema de Información de monitorización Terapéutica de pacientes con Hepatitis C crónica, en adelante, SITHePaC, pretende ser una solución que habilite a corto plazo un punto de entrada de información común para todos los facultativos del Sistema Nacional de Salud que prescriban tratamientos para la Hepatitis C crónica.

La entrada de la información se adaptará al punto en el tiempo adecuado al seguimiento protocolizado del paciente. Así esta entrada variará en función de si el facultativo va a registrar por primera vez al paciente (Registro basal) o bien va a registrar una reevaluación de su situación clínica y terapéutica (Visitas posteriores).

El presente documento describe los campos que componen los distintos formularios de entrada de datos.

#### **2. DESCRIPCIÓN DE LOS FORMULARIOS DE ENTRADA**

Se estructura en los siguientes apartados de entrada de datos:

- Registro basal
  1. Datos generales
  2. Datos clínicos
  3. Datos terapéuticos
- Visitas posteriores
  1. Datos generales
  2. Datos clínicos
  3. Datos terapéuticos

Hay que tener en cuenta que en cualquiera de las visitas se puede interrumpir el tratamiento iniciado. En el caso de comenzar un nuevo tratamiento habría que cumplimentarlo a través de una visita.

##### **2.1. Registro basal**

El formulario de entrada de datos para el registro basal consta de los siguientes campos:

###### **2.1.1. Datos generales**

- Código de identificación del paciente  
Se utilizará el CIP y el CITE o en caso de no estar disponible el CIP, el DNI.
- Sexo (Varón/Mujer)
- Año de nacimiento (número de 4 caracteres)
- Organismo/entidad en la que se introduce el registro
- Nacionalidad

Los valores posibles se recogen en el **apartado 3.3.**

### 2.1.2. Datos clínicos

- Genotipo

Las posibles opciones serán “1a” “1b” “1c” “1 sin subtipar” “2” “3” “4” “5” “6”  
Será posible seleccionar varias opciones.  
Las opciones 1a, 1b y 1c serán excluyentes con la opción “1 sin subtipar”.

- Grado de fibrosis hepática

Las posibles opciones serán “F0” “F1” “F2” “F3” y “F4”, no se admiten opciones múltiples.

- Cirrosis (SI/NO)

En caso de ser “SI” la respuesta será necesario rellenar si la cirrosis es:

- o Compensada con riesgo de descompensación inminente (< 1año)
- o Compensada sin riesgo de descompensación inminente
- o Descompensada

- Con trasplante hepático (SI/NO)

En caso de ser “SI” la respuesta será necesario especificar la fecha de trasplante en formato dd/MM/yyyy.

- En lista de espera de trasplante (SI/NO)

- Hepatocarcinoma (SI/NO)

- Enfermedad extrahepática por VHC (SI/NO)

En caso de ser “SI” la respuesta será necesario especificar si es clínicamente relevante.

- Coinfección por VIH (SI/NO)

- Carga viral (en UL/ml) (número entero sin decimales)

### 2.1.3. Datos terapéuticos

- Tratamientos previos (SI/NO)

En caso de ser “SI” será necesario seleccionar la lista de tratamientos a partir de la lista de tratamientos disponibles (**ver apartado 3.1**).  
Será posible seleccionar varios tratamientos.

- Tratamiento prescrito

Se podrán elegir varios tratamientos a partir de la lista de tratamientos disponibles (**ver apartado 3.1**).  
Para cada tratamiento se podrá especificar la fecha de inicio, en formato dd/MM/yyyy.

## **2.2. Visitas posteriores**

A continuación se describen los campos que componen el formulario para introducir la información de las visitas posteriores.

### **2.2.1. Datos generales**

- Código de identificación del paciente  
Se utilizará el CIP y el CITE o en caso de no estar disponible el CIP, el DNI.
- Organismo/entidad en la que se introduce el registro
- Fecha de la visita  
Fecha en formato dd/MM/yyyy.

### **2.2.2. Datos clínicos**

- Carga viral indetectable (<15 UL/ml) (SI/NO)  
En caso de ser "SI" será necesario especificar la fecha de determinación en formato dd/MM/yyyy.
- Progresión de la enfermedad (SI/NO)  
En caso de ser "SI" se deberán rellenar los siguientes campos:
  - Fibrosis hepática  
Las posibles opciones serán "F0" "F1" "F2" "F3" y "F4", no se admiten opciones múltiples.
  - Descompensación hepática (SI/NO)
  - Hepatocarcinoma (SI/NO)  
En caso de ser "NO" se deberá rellenar el apartado de regresión de la enfermedad.
- Regresión de la enfermedad (SI/NO)  
Este apartado se rellena sólo cuando en el apartado anterior se indica que no existe progresión de la enfermedad.  
En caso de ser "SI" será necesario rellenar el grado de fibrosis hepática.  
Las posibles opciones para rellenar el grado de fibrosis serán "F0" "F1" "F2" "F3" y "F4", no se admiten opciones múltiples.
- Trasplante (SI/NO)  
En caso de ser "SI" será necesario especificar la fecha de trasplante en formato dd/MM/yyyy.
- Reinfección (SI/NO)  
En caso de ser "SI" será necesario especificar el genotipo.  
Las posibles opciones para especificar el genotipo serán "1a" "1b" "1c" "1 sin subtipar" "2" "3" "4" "5" "6".  
Será posible seleccionar varias opciones.  
Las opciones 1a, 1b y 1c serán excluyentes con la opción "1 sin subtipar".

### **2.2.3. Datos terapéuticos**

- Interrupción del tratamiento (SI/NO)

En caso de ser “SI” será necesario indicar el o los tratamientos que se interrumpen, indicando en cada caso la fecha de finalización y el motivo de interrupción.

Para poder interrumpir un tratamiento será necesario que el tratamiento se encuentre prescrito por medio de un registro basal o una visita anterior.

El motivo de interrupción para cada tratamiento se podrá seleccionar a partir de la lista de motivos de interrupción (**ver apartado 3.2**).

- Inicio nuevo tratamiento (SI/NO)

En caso de ser “SI” se deberá indicar los nuevos tratamientos que se inician.

Se podrá elegir varios tratamientos a partir de la lista de tratamientos disponibles (**ver apartado 3.1**).

Para cada tratamiento se podrá especificar la fecha de inicio, en formato dd/MM/yyyy.

### **3. DICCIONARIO DE LA APLICACIÓN**

El formulario utiliza los siguientes diccionarios para seleccionar:

- La lista de tratamientos disponibles
- Los motivos de interrupción del tratamiento
- Nacionalidades

#### **3.1. Lista de tratamientos disponibles**

- RIBAVIRINA
- PEG-INTERFERON
- INCIVO
- VICTRELIS
- OLYSIO
- SOVALDI
- DAKLINZA
- HARVONI
- VIEKIRAX
- EXVIERA

#### **3.2. Motivos de interrupción del tratamiento**

- Fin de la pauta prescrita
- Ineficacia
- Efectos adversos
- Incumplimiento
- Fallecimiento

### 3.3. Nacionalidades

AFGANISTAN  
ALBANIA  
ALEMANIA  
ANDORRA  
ANGOLA  
ARGENTINA  
ARGELIA  
ARMENIA  
AUSTRIA  
AUSTRALIA  
BELGICA  
BIELORRUSIA  
BELICE  
BOLIVIA  
BOSNIA  
BRASIL  
BULGARIA  
CAMERUN  
CANADA  
CEILAN

ISLANDIA  
ISRAEL  
ITALIA  
JAPON  
JORDANIA  
KAZAJASTAN  
KENYA  
KIRGUISTAN  
KUWAIT  
LIBIA  
LETONIA  
LIBANO  
LIECHTNSTEIN  
LITUANIA  
LUXEMBURGO  
MACEDONIA  
MADAGASPAR  
MALI  
MALTA  
MARRUECOS

VENEZUELA  
VIETNAM  
YEMEN

REPUBLICA CHECA  
CHILE  
CHINA  
CHIPRE  
COLOMBIA  
CONGO  
COREA  
COSTA RICA  
CROACIA  
CUBA  
CABO VERDE  
DINAMARCA  
REP.DOMINICANA  
ECUADOR  
EGIPTO  
ESLOVENIA  
ESPAÑA  
ESTONIA  
ESLOVAQUIA  
ETIOPIA

MAURITANIA  
MEXICO  
MONGOLIA  
MOLDAVIA  
MONTENEGRO  
MOZAMBIQUE  
NEPAL  
NICARAGUA  
NIGERIA  
NORUEGA  
PAKISTAN  
PALESTINA  
PANAMA  
PARAGUAY  
PERU  
POLONIA  
PORTUGAL  
PUERTO RICO  
REP. FEDERAL DE ALEMANIA  
RUANDA

YIBUTI  
YUGOSLAVIA  
ZIMBAWE

FILIPINAS  
FINLANDIA  
FRANCIA  
GABÓN  
REINO UNIDO  
GEORGIA  
GUINEA  
GRECIA  
GUATEMALA  
GUINEA BISSAU  
GUINEA ECUATORIAL  
HAITI  
HOLANDA  
HONDURAS  
HUNGRIA  
INDIA  
INDONESIA  
IRAN  
IRAK  
IRLANDA

RUMANIA  
RUSIA  
SALVADOR  
SENEGAL  
SERBIA  
SIRIA  
SANTO TOME Y PRINCIPE  
SUDAN  
SUDAFRICA  
SUIZA  
SUECIA  
TAILANDIA  
TAIWAN  
TRINIDAD Y TOBAGO  
TUNEZ  
TURQUIA  
UCRANIA  
URUGUAY  
ESTADOS UNIDOS  
UZBEKISTAN

DESCONOCIDA

#### 4. TABLA DE CAMPOS SITHePaC

|             | Campo                                                | Posibles valores                                                                                                                   | Más información                                                                                                      |
|-------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1.</b>   | <b>REGISTRO BASAL</b>                                |                                                                                                                                    |                                                                                                                      |
| <b>1.1.</b> | <b>DATOS GENERALES</b>                               |                                                                                                                                    |                                                                                                                      |
| 1.1.1       | Código de identificación del paciente                |                                                                                                                                    | Se utilizará el CIP y el CITE o en caso de no estar disponible el CIP, el DNI.                                       |
| 1.1.2       | Sexo                                                 | Varón / Mujer                                                                                                                      |                                                                                                                      |
| 1.1.3       | Año de nacimiento                                    | número de 4 caracteres                                                                                                             |                                                                                                                      |
| 1.1.4       | Organismo/entidad en la que se introduce el registro |                                                                                                                                    |                                                                                                                      |
| 1.1.5       | Nacionalidad                                         | <u>Ver apartado 3.3</u><br><u>Nacionalidades</u>                                                                                   |                                                                                                                      |
| <b>1.2.</b> | <b>DATOS CLÍNICOS</b>                                |                                                                                                                                    |                                                                                                                      |
| 1.2.1       | Genotipo                                             | "1a" "1b" "1c" "1 sin subtipar" "2" "3" "4" "5" "6"                                                                                | Será posible seleccionar varias opciones. Las opciones 1a, 1b y 1c serán excluyentes con la opción "1 sin subtipar". |
| 1.2.2       | Grado de fibrosis hepática                           | "F0" "F1" "F2" "F3" "F4"                                                                                                           | No se admiten opciones múltiples                                                                                     |
| 1.2.3       | Cirrosis                                             | SI /NO                                                                                                                             | En caso de ser "SI" la respuesta será necesario rellenar el apartado 1.2.3.1                                         |
| 1.2.3.1     | Características de la cirrosis                       | Compensada con riesgo de descompensación inminente (< 1año)<br>Compensada sin riesgo de descompensación inminente<br>Descompensada | Sólo se rellena en caso de que la respuesta al apartado 1.2.3 sea SI                                                 |
| 1.2.4       | Con trasplante hepático                              | SI /NO                                                                                                                             | En caso de ser "SI" la respuesta habrá que rellenar el apartado 1.2.4.1                                              |
| 1.2.4.1     | Fecha de trasplante                                  | dd/MM/yyyy                                                                                                                         | Sólo se rellena cuando la respuesta a 1.2.4 es "SI"                                                                  |
| 1.2.5       | Enfermedad extrahepática por VHC                     | SI /NO                                                                                                                             | En caso de ser "SI" la respuesta habrá que rellenar el apartado 1.2.5.1                                              |



|             |                                                      |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                       |
|-------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.2.5.1     | Clínicamente relevante                               | SI/NO                                                                                                                  | Sólo se rellena cuando la respuesta a 1.2.5 es "SI"                                                                                                                                   |
| 1.2.6       | Coinfección por VIH                                  | SI /NO                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                       |
| 1.2.7       | Carga viral (en UL/ml).                              | número entero sin decimales                                                                                            |                                                                                                                                                                                       |
| <b>1.3</b>  | <b>DATOS TERAPÉUTICOS</b>                            |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                       |
| 1.3.1       | Tratamientos previos                                 | SI /NO                                                                                                                 | En caso de ser "SI" será rellenar el apartado 1.3.1.1                                                                                                                                 |
| 1.3.1.1     | Lista de tratamientos previos                        | RIBAVIRINA<br>PEG-INTERFERON<br>INCIVO<br>VICTRELIS<br>OLYSIO<br>SOVALDI<br>DAKLINZA<br>HARVONI<br>VIEKIRAX<br>EXVIERA | Será posible seleccionar varios tratamientos.                                                                                                                                         |
| 1.3.2       | Tratamiento prescrito                                | RIBAVIRINA<br>PEG-INTERFERON<br>INCIVO<br>VICTRELIS<br>OLYSIO<br>SOVALDI<br>DAKLINZA<br>HARVONI<br>VIEKIRAX<br>EXVIERA | Se podrán elegir varios tratamientos a partir de la lista de tratamientos disponibles *.<br>Para cada tratamiento será necesario especificar la fecha de inicio en formato dd/MM/yyyy |
| <b>2.</b>   | <b>VISITAS POSTERIORES</b>                           |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                       |
| <b>2.1.</b> | <b>DATOS GENERALES</b>                               |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                       |
| 2.1.1       | Código de identificación del paciente                |                                                                                                                        | Se utilizará el CIP y el CITE o en caso de no estar disponible el CIP, el DNI.                                                                                                        |
| 2.1.2       | Organismo/entidad en la que se introduce el registro |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                       |
| 2.1.3       | Fecha de la visita                                   | Fecha en formato<br>dd/MM/yyyy                                                                                         |                                                                                                                                                                                       |

|             |                                      |                                                     |                                                                                                                                                                                      |
|-------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2.2.</b> | <b>DATOS CLÍNICOS</b>                |                                                     |                                                                                                                                                                                      |
| 2.2.1       | Carga viral indetectable (<15 UL/ml) | SI /NO                                              | En caso de ser "SI" será necesario especificar el campo 2.2.1.1                                                                                                                      |
| 2.2.1.1     | Fecha de determinación               | Fecha en formato dd/MM/yyyy                         | Sólo se rellena si la respuesta 2.2.1 es "SI"                                                                                                                                        |
| 2.2.2       | Progresión de la enfermedad          | SI /NO                                              | En caso de ser "SI" se deberán rellenar los campos 2.2.2.1, 2.2.2.2 y 2.2.2.3.<br>En caso de ser "NO" se deberá rellenar el apartado 2.2.3                                           |
| 2.2.2.1     | Fibrosis hepática                    | "F0" "F1" "F2" "F3" "F4"                            | Sólo se rellena cuando la respuesta a 2.2.2 es SI.<br>No admite opciones múltiples                                                                                                   |
| 2.2.2.2     | Descompensación hepática             | SI /NO                                              | Sólo se rellena cuando la respuesta a 2.2.2 es SI                                                                                                                                    |
| 2.2.2.3     | Hepatocarcinoma                      | SI /NO                                              |                                                                                                                                                                                      |
| 2.2.3       | Regresión de la enfermedad           | SI /NO                                              | Este apartado se rellena sólo cuando en el apartado anterior se indica que no existe progresión de la enfermedad.<br>En caso de ser "SI" será necesario rellenar el apartado 2.2.3.1 |
| 2.2.3.1     | Grado de fibrosis hepática           | "F0" "F1" "F2" "F3" "F4"                            |                                                                                                                                                                                      |
| 2.2.4       | Trasplante                           | SI /NO                                              | En caso de ser "SI" será obligatorio rellenar el campo 2.2.4.1                                                                                                                       |
| 2.2.4.1     | Fecha de trasplante                  | Fecha en formato dd/MM/yyyy                         | Sólo se rellena si la respuesta 2.2.4 es "SI"                                                                                                                                        |
| 2.2.5       | Reinfección                          | SI /NO                                              | En caso de ser "SI" es necesario rellenar el apartado 2.2.5.1                                                                                                                        |
| 2.2.5.1     | Genotipo                             | "1a" "1b" "1c" "1 sin subtipar" "2" "3" "4" "5" "6" | Será posible seleccionar varias opciones.<br>Las opciones 1a, 1b y 1c serán excluyentes con la opción "1 sin subtipar".                                                              |
| <b>2.3</b>  | <b>DATOS TERAPÉUTICOS</b>            |                                                     |                                                                                                                                                                                      |
| 2.3.1       | Interrupción del tratamiento         | SI /NO                                              | En caso de ser "SI" será necesario rellenar el apartado 2.3.1.1, 2.3.1.2 y 2.3.1.3 para cada tratamiento que se interrumpa                                                           |

|         |                                 |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                       |
|---------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.3.1.1 | Tratamientos que se interrumpen | RIBAVIRINA<br>PEG-INTERFERON<br>INCIVO<br>VICTRELIS<br>OLYSIO<br>SOVALDI<br>DAKLINZA<br>HARVONI<br>VIEKIRAX<br>EXVIERA |                                                                                                                                                                                       |
| 2.3.1.2 | Fecha de interrupción           | Fecha en formato<br>dd/MM/yyyy                                                                                         |                                                                                                                                                                                       |
| 2.3.1.3 | Motivo de interrupción          | Fin de la pauta prescrita<br>Ineficacia<br>Efectos adversos<br>Incumplimiento<br>Fallecimiento                         |                                                                                                                                                                                       |
| 2.3.2   | Inicio nuevo tratamiento        | SI /NO                                                                                                                 | En caso de ser "SI" deberá rellenarse el apartado 2.3.2.1                                                                                                                             |
| 2.3.2.1 | Tratamiento prescrito           | RIBAVIRINA<br>PEG-INTERFERON<br>INCIVO<br>VICTRELIS<br>OLYSIO<br>SOVALDI<br>DAKLINZA<br>HARVONI<br>VIEKIRAX<br>EXVIERA | Se podrán elegir varios tratamientos a partir de la lista de tratamientos disponibles *.<br>Para cada tratamiento será necesario especificar la fecha de inicio en formato dd/MM/yyyy |

#### **ANEXO IV. INFORME DE LAS CONDICIONES DE FINANCIACIÓN DE LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.**

La Comisión Interministerial de Precios de los medicamentos en su sesión de fecha 23 de febrero de 2015 acuerda financiar tres nuevos medicamentos antivirales orales: HARVONI, VIEKIRAX Y EXVIERA, utilizándose generalmente los dos últimos asociados. Los tres son medicamentos de diagnóstico hospitalario, de dispensación en los Servicios de farmacia de los hospitales, desprovistos de cupón precinto y con aportación reducida.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó, el pasado 26 de marzo de 2015, el Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el SNS (PEAHC), que recomienda siempre por indicación médica, el acceso equitativo a estos nuevos antivirales de acción directa para la población subsidiaria de tratamiento, con fibrosis hepática significativa (F2 – F4).

Por este motivo, la incorporación de los mismos a la prestación del SNS a partir del 1 de abril de 2015, se ha negociado en términos más favorables que los medicamentos anteriormente utilizados para el tratamiento de la hepatitis C crónica.

- **Techo máximo de gasto conjunto.** 786 MM euros para tratar 51.900 pacientes con los tres medicamentos (HARVONI y VIEKIRAX-EXVIERA) para todo el SNS, incluidas las Mutualidades (MUFACE, MUGEJU e ISFAS) y Sanidad Penitenciaria, durante el total de los tres años siguientes a la fecha de inclusión en la financiación.  
Cualquiera de los dos aspectos es finalista y en el momento de alcanzar el techo o el tratamiento de ese número de pacientes se volverá a negociar con los laboratorios titulares.
- **Gasto máximo por paciente (capping).** Los costes de tratamiento se establecen con un límite máximo que corresponde, independientemente de la duración real del tratamiento con un periodo de tres meses.
- **Acuerdo precio-volumen** a escala nacional por paciente; un acuerdo para el medicamento Harvoni y otro para Viekirax-Exviera.  
Se fija un coste máximo por paciente variable según tramos, que expresan número de pacientes que inician tratamiento, y medicamentos. A medida que aumenta el número de los pacientes tratados y se van pasando los tramos, el coste del tratamiento va disminuyendo.

| ACUERDO PRECIO-VOLUMEN HARVONI |                            | ACUERDO PRECIO-VOLUMEN VIEKIRAX-EXVIERA |                                     |
|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|
| TRAMOS DE PACIENTES            | COSTE POR PACIENTE Harvoni | TRAMOS DE PACIENTES                     | COSTE POR PACIENTE Viekirax/Exviera |
| 1 a 8.000                      | +                          | 1 a 4.000                               | +                                   |
| 8.001 a 16.000                 |                            | 4.001 a 8.000                           |                                     |
| 16.001 a 25.000                |                            | 8.001 a 16.000                          |                                     |
| 25.001 a 35.000                |                            | 16.001 a 25.000                         |                                     |
| 35.001 a 45.000                |                            | 25.001 a 35.000                         |                                     |
| 45.001 a 50.000                | -                          | 35.001 a 40.000                         | -                                   |

- **Apoyo financiero por el Ministerio de Hacienda.** Mecanismos establecidos para dotar a las CCAA de un apoyo financiero para facilitar el tratamiento de los pacientes con hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud, con los medicamentos actualmente financiados (ver tabla 6) (proyectar a 10 años las cantidades económicas comprometidas en estos medicamentos y carencia de dos años en la devolución del principal).

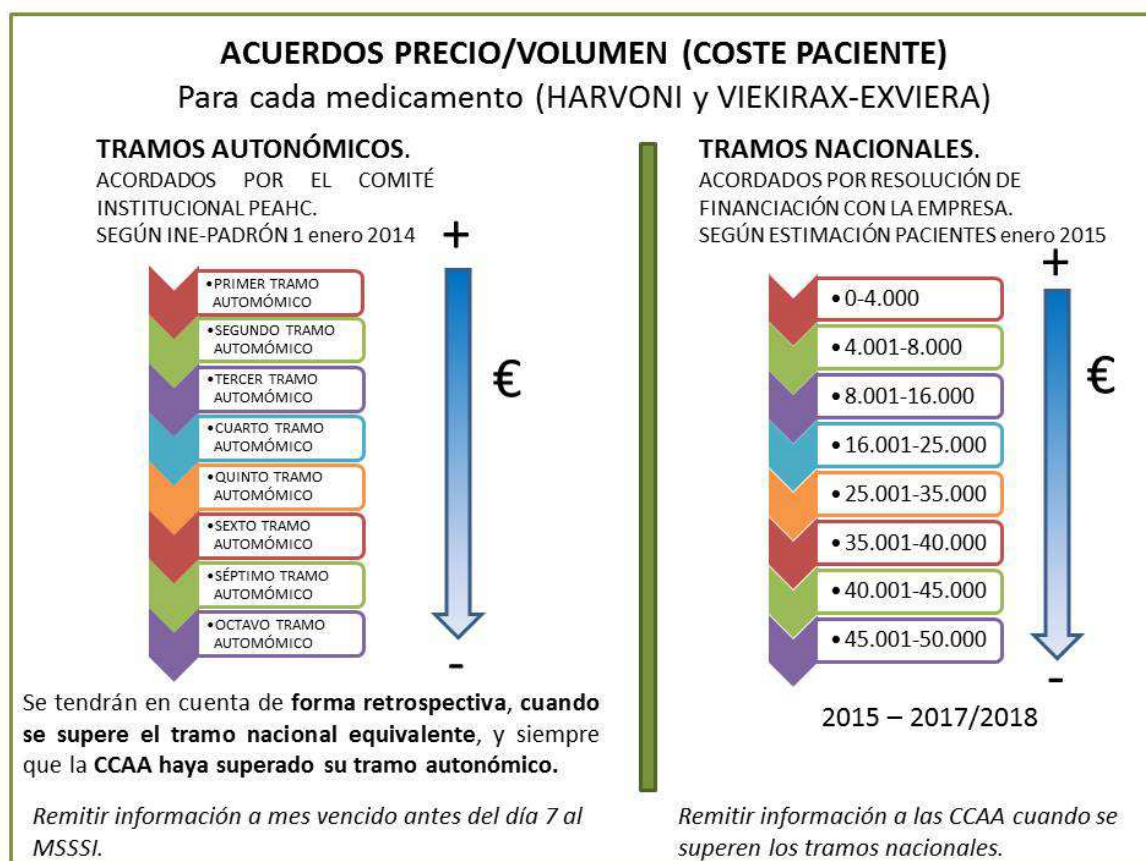
La atención de las facturas que emitan los laboratorios titulares por los medicamentos suministrados a las distintas CCAA para el tratamiento de la hepatitis C crónica, contarán con las facilidades de los diferentes mecanismos de financiación habilitados por la Administración General del Estado, en función de cada CCAA.

- Fondo de liquidez autonómica
- Compartimento de facilidad financiera
- Mecanismos específicos en el caso de no poderse acoger a los dos anteriores.

- **Acuerdo del Comité Institucional.** Para poder implementar estas condiciones a escala nacional y siempre respetando la competencia de las CCAA en materia de gestión, el Comité Institucional del PEAHc ha acordado los siguientes aspectos:
  - Los medicamentos se financian conforme a la obligación expresa de su prescripción y dispensación dentro del marco del Plan estratégico aprobado para la hepatitis C y por tanto, de la realización de un registro de pacientes conforme establece dicho Plan, para el control y seguimiento de los tratamientos instaurados.
  - Las CCAA enviarán la primera semana de cada mes mediante correo electrónico al MSSSI ([segter@msssi.es](mailto:segter@msssi.es)) los archivos Excel con la información recogida de pacientes tratados del mes anterior
  - La obligatoriedad para CCAA de cumplir para la financiación, unos tramos autonómicos en función de datos de población según INE-Padrón a 1 de enero, inicialmente proporcionados por el MSSSI, con fines estimativos. Dichos tramos se corresponden con los tramos nacionales de los acuerdos precio-volumen.

Por ello aunque una CCAA sobrepasara su tramo autonómico, la facturación no se ajustaría hasta sobrepasar el tramo nacional correspondiente. Del mismo modo, en caso de haberse sobrepasado el

tramo nacional solo se beneficiaran de la reducción en el coste paciente, aquellas CCAA que hubieran sobrepasado sus correspondientes tramos autonómicos.



#### PROCEDIMIENTO PARA LA TRAMITACIÓN DEL PAGO DE LOS MEDICAMENTOS.

En el momento actual el MSSSI propone para acuerdo por dicho Comité, el siguiente procedimiento de actuación secuencial para la solicitud, entrega y facturación de los medicamentos indicados para el tratamiento de la hepatitis C crónica. El Comité Institucional en relación a este punto, realiza la labor de facilitar la comunicación sobre los datos de tratamientos de los pacientes necesarios para llevar a cabo el proceso entre las compañías implicadas y las CCAA, y que ésta se efectúe de una manera homogénea en el territorio nacional.

##### -Solicitud.

Los hospitales realizarán en función de sus necesidades la solicitud de medicamentos a los laboratorios titulares. Simultáneamente remitirán copia de la misma a las CCAA.

##### -Entrega y facturación.

Cada laboratorio titular hará entrega de los medicamentos solicitados al hospital, que firmará un albarán de entrega por cada pedido y que dependerá del modelo de gestión de la CCAA si la factura se envía al hospital o a la CCAA.

-Conciliación de Facturación.

La facturación se realizará mensualmente. Con esta periodicidad los laboratorios titulares y las CCAA realizarán la conciliación del número de envases con los pacientes tratados, para proceder al pago de las facturas.

En caso que entre dos momentos de conciliación se produzca algún cambio - como por ejemplo una ampliación de la duración de tratamiento (pasando de 12 a 24 semanas) o un cambio de tramo nacional (permitiendo una bajada de precio para los pacientes ya facturados de una Comunidad Autónoma que también haya superado su tramo regional) - se realizará el ajuste correspondiente en la siguiente conciliación, sin perjuicio que la Comunidad determine con los laboratorios otros mecanismos de regularización.

Dependerá del modelo de gestión que tenga la CCAA y del centro/organismo pagador, para que el abono o el ajuste en la siguiente factura se realice a nivel de hospital o de Consejería.

En cualquier caso, para que el proceso se realice de manera armonizada es necesario nombrar a una persona referente en cada una de las CCAA y mutualidades. El abono de las facturas se llevará a cabo según los mecanismos habituales, sin perjuicio de los mecanismos habilitados por la Administración General del Estado, en función de cada CCAA.

La conciliación se basará en los datos facilitados por las comunidades autónomas y mutualidades al MSSSI. El MSSSI informará de la situación de los acuerdos precio-volumen de forma trimestral a las CCAA y mutualidades; y comunicará el momento en el que se pase de tramo nacional.

Gestionar estos medicamentos de manera exitosa necesita el compromiso de todas las partes y mantener la información lo más actualizada posible.

## **ANEXO V. ACCESO AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SU NACIONALIDAD**

### **1.- ASEGURADOS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

Tendrán acceso al tratamiento de la Hepatitis C Crónica en el SNS:

- Las personas de nacionalidad española que tengan la condición de asegurados o beneficiarios del SNS.
- Las personas nacionales de otros países, para tener derecho a recibir la asistencia sanitaria del Sistema Nacional de Salud español, deberán tener la condición de asegurados en España, o de beneficiarios de éstos, para lo que se necesita, de acuerdo a la normativa vigente (artículo 3 de la Ley de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud y Real Decreto 1192/2012, de 3 de agosto):
  - o Ser trabajador de alta en la Seguridad Social española o tener pensión de Seguridad Social u otra prestación periódica española
  - o Si no se cumplen las condiciones anteriores, han de estar inscritos en el Registro Central de extranjeros o tener una autorización para residir en territorio español, en el caso de ciudadanos que no sean del Espacio Europeo y, además, no tener rentas superiores a 100.000 euros, ni cobertura obligatoria de la prestación sanitaria por otra vía

### **2.- CIUDADANOS EUROPEOS. REGLAMENTOS Y DIRECTIVA EUROPEOS**

Es posible recibir asistencia sanitaria en el sistema sanitario de otro Estado miembro en virtud de la aplicación de las normas europeas: a la sanidad pública por los Reglamentos de coordinación de la Unión Europea en materia de seguridad social (vigentes reglamentos 883/2004 y 987/2009) y también es factible, en virtud de la libre prestación de servicios sanitarios, acudir a la sanidad pública o privada de otro Estado, adelantar el pago del tratamiento y conseguir el reembolso total o parcial a través de la Directiva 2011/24 relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza.

#### **2. 1 Reglamentos de coordinación de los sistemas de seguridad social (883/2004 y 987/2009)**

- Desplazamiento temporal en España (vacaciones, erasmus, viajes, estudios...). Tendrían que utilizar la Tarjeta Sanitaria Europea. Este documento personal e intransferible, debe ser emitido por el país de origen antes de cualquier desplazamiento. Le acreditaría el derecho a recibir las prestaciones que sean necesarias desde un punto de vista médico, durante su estancia en España, teniendo en



cuenta la naturaleza de las prestaciones y la duración prevista de la estancia según las disposiciones de la legislación española. Con ello se trata de evitar que una persona asegurada se vea obligada a regresar antes del final de la estancia prevista al país de origen con el fin de someterse al tratamiento necesario.

- Pensionistas con pensión europea, con traslado de residencia a España. Los pensionistas de un estado europeo que trasladan su residencia tienen derecho a recibir asistencia sanitaria en el país donde vayan a residir, en este caso España, como si fueran ciudadanos españoles, pero su país paga una cuota global a España (a través del Instituto Nacional de la Seguridad Social) por la asistencia en el Sistema Nacional de Salud de ese ciudadano por el periodo en que reside.

Además, la asistencia de los familiares de trabajadores desplazados (cuota global) y/o trabajadores transfronterizos desplazados por su país de origen también es pagada por el país donde se encuentra asegurado.

## **2.2 Directiva europea 2011/24/UE y Real Decreto 81/2014. Asistencia Sanitaria Transfronteriza**

La nueva Directiva europea 2011/24/UE, traspuesta en nuestro ordenamiento por Real Decreto 81/2014, de 7 de febrero, por el que se establecen normas para garantizar la asistencia sanitaria transfronteriza, permite elegir el proveedor de servicios sanitarios, ya sea público o privado. En consecuencia, el paciente podría ser intervenido en España, adelantando el coste del tratamiento y solicitando el reembolso de los gastos en su país de origen, si dicho tratamiento está incluido en la cartera de servicios de su país.

Por lo tanto, un paciente de otra nacionalidad que lo desee puede optar por:

- Ser atendido en un hospital de la red pública de hospitales de cualquier Comunidad Autónoma en España, siempre que esto sea en las mismas condiciones en las que se atendería a un paciente de nuestro país (lista de espera, etc..). Deberá pagar de acuerdo con los precios establecidos en el SNS y será reembolsado conforme a la cartera de servicios de su país de origen.
- Ser atendido por un proveedor privado español. Deberá pagar el precio que dicho proveedor tenga establecido.

En el Real Decreto 81/2014, de 7 de febrero, existe una “cláusula de salvaguarda” en su artículo 6.7 que contempla la posibilidad de limitar el acceso a ciertos tratamientos, en determinadas situaciones

para garantizar el acceso suficiente y permanente a la asistencia sanitaria ofertada por los Servicios Autonómicos de Salud.

Las medidas restrictivas que se adopten deben estar justificadas por razones de interés general, por la necesidad de planificación para garantizar una gama equilibrada de tratamientos de elevada calidad, o por la voluntad de asegurar un uso racional de los recursos financieros, técnicos y humanos. Adicionalmente, han de ser valoradas previamente por la Comisión europea y publicadas por el punto nacional de contacto para que puedan ser conocidas de antemano por los pacientes de otros Estados.

### **3. EXTRANJEROS EN SITUACIÓN IRREGULAR**

El Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, ha modificado la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, en cuanto a la protección de la salud a ciudadanos extranjeros no registrados ni autorizados como residentes en nuestro país. Cubre, con fondos públicos, la asistencia sanitaria a los menores de 18 años, de las mujeres durante el embarazo, parto y postparto y la de todas las personas en situaciones de urgencia hasta la situación de alta médica, así como todas las contingencias de salud pública, pues no ha modificado la Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública, según la cual las prestaciones sanitarias de salud pública en el Sistema Nacional de Salud incluyen acciones preventivas, asistenciales, de seguimiento y control de situaciones dirigidas a preservar la salud pública de la población, así como evitar los riesgos asociados a situaciones de alerta y emergencia sanitaria. En España, los servicios de salud tienen una larga experiencia en el desarrollo de programas de prevención y control de problemas de salud, como se viene haciendo, por ejemplo, en los casos de las personas con infección por VIH/SIDA.

Las competencias y actuaciones en materia de salud pública corresponden a las Comunidades Autónomas, quienes las ejercen independientemente del dispositivo de asistencia sanitaria, y están dirigidas a toda la población sin distinción de su acceso al sistema sanitario asistencial. Cada Comunidad Autónoma, en virtud de sus competencias y en el ámbito de su comunidad, puede establecer actuaciones específicas o complementarias, que se pueden llevar a cabo a través de programas de protección de la salud pública o medidas para la mejora de la salud que contemplen asistencia para la continuación de tratamientos o reducción de la cronicidad de enfermedades o el riesgo de transmisión de enfermedades.

En este sentido, el Documento sobre Intervención Sanitaria en situaciones de riesgo para la Salud Pública, aprobado por todas las Comunidades Autónomas en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (diciembre de 2013) y publicado en la página web de nuestro Ministerio.

Se acordó mantener los programas de salud pública para garantizar las prestaciones sanitarias de prevención, diagnóstico y tratamiento en los casos necesarios, como enfermedades infecciosas, que requieren de un tratamiento médico prolongado o crónico y que sin tratamiento pueden suponer un riesgo de salud pública por su capacidad de transmisión y dificultad en su control. Se incluye a toda la población y, por lo tanto, a las personas no registradas ni autorizadas, que no quedan excluidas de los tratamientos de prevención y terapéuticos, lo que incluye los tratamientos para la infección crónica por el virus de la hepatitis C en los casos necesarios.

En la siguiente tabla se resume todo lo anteriormente expuesto

| <b>Tabla 7. ACCESO A LA ATENCION SANITARIA DE EXTRANJEROS EN FUNCION DE LA NACIONALIDAD Y EL MARCO BAJO EL QUE SE PRESTA</b> |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ASEGURADOS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD</b>                                                                            | Tarjeta Sanitaria Individual del SNS  | Trabajador de alta en la Seguridad Social española o con pensión de Seguridad Social u otra prestación periódica española.<br>Tienen derecho igual que los asegurados españoles<br><br>Si no se cumplen las condiciones anteriores, han de estar inscritos en el Registro Central de extranjeros o tener una autorización para residir en territorio español, en el caso de ciudadanos que no sean del Espacio Europeo y, además, no tener rentas superiores a 100.000 euros, ni cobertura obligatoria de la prestación sanitaria por otra vía.<br>Tienen derecho igual que los asegurados españoles |
| <b>CIUDADANOS EUROPEOS.<br/><br/>REGLAMENTOS DE COORDINACIÓN</b>                                                             | Tarjeta Sanitaria Europea             | No tienen derecho a tratamiento porque son desplazamientos temporales y no es asistencia sanitaria necesaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                              | Cuota global                          | Tienen derecho a tratamiento porque son residentes y se les asiste igual que a los españoles y a través de la cuota global que paga su país                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>CIUDADANOS EUROPEOS.<br/><br/>DIRECTIVA TRANSFRONTERIZA</b>                                                               | Directiva optando por atención en SNS | Tienen derecho a tratamiento en las mismas condiciones que los asegurados, listas de espera y atención en hospital público y precio del SNS, abonándolo directamente. Posibilidad de cláusula de salvaguarda.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                              | Directiva optando por centro privado  | Tienen derecho a tratamiento en cualquier proveedor privado, sin listas de espera y atención en hospital privado y precio notificado (libre)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>EXTRANJEROS EN SITUACIÓN IRREGULAR</b>                                                                                    |                                       | Tienen derecho por urgencia o por necesidad de salud pública                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |



## **ANEXO VI. FUNCIONES E INTEGRANTES DEL COMITÉ INSTITUCIONAL**

### **1. FUNCIONES DEL COMITÉ**

La misión del Comité Institucional es **coordinar la implementación** del PEAHC-SNS. Para ello desempeñará las siguientes funciones:

1. Conocerá y realizará un seguimiento sistematizado de todas las actuaciones que se estén llevando a cabo en relación con el virus de la hepatitis C, en el marco del SNS.
2. Velará porque se realice el acceso a los nuevos antivirales en condiciones de equidad a aquellos pacientes que los precisen.
3. Llevará a cabo el análisis de la información obtenida en el seguimiento de la monitorización de la efectividad terapéutica y los resultados de salud que se obtengan en los pacientes tratados, y propondrá medidas o acciones que se deriven de este análisis.
4. Impulsará, coordinará y orientará los trabajos de los grupos de trabajo que se creen para las diferentes líneas estratégicas.
5. Armonizará en lo posible las actuaciones de todos los agentes implicados, promoviendo las reuniones que considere necesarias con:
  - o Las principales Sociedades Científico-médicas involucradas en el tratamiento de la hepatitis C.
  - o Los principales Consejos y Colegios profesionales involucrados
  - o Los principales grupos y asociaciones de pacientes.
6. Elevará al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el informe semestral con los principales resultados obtenidos en el PEAHC-SNS.
7. Difundirá los avances y resultados principales del PEAHC.

## 2. COMPOSICIÓN DEL COMITÉ

1. El Comité estará integrado por los siguientes cargos:

a) **Presidente:** el Secretario General de Sanidad y Consumo.

b) **Vicepresidente:** el Director General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia.

c) **Vocales:**

Serán vocales del Comité los siguientes:

- Titulares de:
  - o La Dirección General de Salud Pública.
  - o La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
  - o La Dirección General de Ordenación Profesional.
  - o El Instituto de Salud Carlos III.
  - o La Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios.
  - o La Subdirección General de Cartera Básica de Servicios y Fondo de Cohesión.
  - o La Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología.
  - o La Subdirección General de Coordinación de Sanidad Penitenciaria.
- Representantes de:
  - o Un representante del PEAHC-SNS por cada Comunidad Autónoma.
  - o Un representante del PEAHC-SNS por INGESA.
  - o Un representante del PEAHC-SNS por MUFACE.
  - o Un representante del PEAHC-SNS por MUGEJU.
  - o Un representante del PEAHC-SNS por ISFAS.

2. Actuará como Secretario del Comité, con voz pero sin voto, un funcionario de la Dirección General de Cartera Básica del SNS y Farmacia.

3. Podrán ser invitados otros expertos a asistir a las reuniones del Comité y participar en los diferentes grupos de trabajo, cuando lo aconsejen los temas a tratar a propuesta de los miembros del Comité.

4. Del comité dependerán aquellos grupos de trabajo, cuya creación sea necesaria para el logro de sus objetivos. Será función de dichos grupos estudiar, planificar y redactar los trabajos que les sean encomendados, así como elevar los correspondientes documentos de conclusiones al Comité Institucional.

## **ANEXO VII. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS**

Tabla 1. Seroprevalencia global del VHC

Tabla 2. Estimación de la prevalencia de VHC en población adulta en España. Genotipos más frecuentes

Tabla 3. Nº de casos de hepatitis C por Comunidad Autónoma: España 2010-2014

Tabla 4. Anticuerpos anti-VHC en donaciones de sangre

Tabla 5. Brotes de Hepatitis C en España. 1997-2013

Tabla 6. Medicamentos autorizados y financiados para Hepatitis C en el SNS

Tabla 7. Acceso a la atención sanitaria de extranjeros en función de la nacionalidad y el marco bajo el que se presta

Figura 1. Historia natural de la hepatitis C

Figura 2. Algoritmo del diagnóstico microbiológico de la hepatitis C

Figura 3. Estimación de la evolución de la infección por VHC en España

Figura 4. Evolución de marcadores de VHC positivos por 100.000 donaciones

Figura 5. Hospitalización por hepatitis C. Distribución de altas por edad y sexo 2013

Figura 6. IIPP: Evolución de la prevalencia de infección por VIH: 1992-2014

Figura 7. IIPP: Evolución de la prevalencia de infección por VHC: 1998-2014





## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. *Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. ANRS. AFEF. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014*
2. *Fourth National Hepatitis C Strategy, 2014-2017 Ministry of Health, Australia, 2014*
3. *Action Plan for the Prevention, Care, & Treatment of Viral Hepatitis, updated 2014-2016, Department of Health and Human services USA.*
4. *Scotland's Hepatitis C Action Plan Phase II: Progress Report Year Two (2009/2010)*
5. *Plan de Prevención de la Infección por Hepatitis C. Canarias, 2014*
6. *Guía per a la prevenció i el control de l'Hepatitis C. Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat y Seguretat Social, 2003*
7. *Criterios y recomendaciones de uso de los inhibidores de la proteasa (boceprevir y telaprevir) para el tratamiento de la Hepatitis C. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Consejería de salud y bienestar social, 2012.*
8. *Protocolos de actuación frente a enfermedades infecciosas (III), Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2004*
9. *Protocolo de Hepatitis C, tratamiento y seguimiento de pacientes. Comunidad de Madrid; 2005*
10. *Protocolo de Hepatitis C, vigilancia y control en la Comunidad de Madrid, 2007*
11. *Guía de práctica Clínica Hepatitis C, Xunta de Galicia 2009*
12. *Guía de actuación Clínica de Hepatitis C, Generalitat Valenciana, 2004*
13. *Smith DB, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. HEPATOLOGY, Vol. 59, No. 1, 2014*
14. *WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>*
15. *Koretz RL et al. Is widespread screening for hepatitis C justified? BMJ 2015;350:g7809*
16. *Martínez-Rebollar M, et al. Estado actual de la hepatitis aguda C. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(3):210–215*
17. *Pineda J.A, Neukam K. Hepatitis aguda C en varones homosexuales infectados por VIH: ¿una segunda oleada de coinfección por VIH y VHC? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(1):1–2*
18. *Martínez-Rebollar M, et al. Brote epidémico de hepatitis aguda C en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(1):3–8*
19. *Aaron S, Mc Mahon J M et al. Intranasal Transmission of hepatitis C virus: virological and clinical Evidence: Clin Infect Dis 2008; 47(7): 931-93).*

20. Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. *Diagnostico microbiológico de las hepatitis víricas*. 50. Alonso Fernández R (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. 2014.
21. AASLD. IDSA. *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*. 2014. Downloaded from <http://www.hcvguidelines.org>
22. Muñoz-Gámez J. A, Salmerón J. Prevalence of hepatitis B and C in Spain – further data are needed. *Rev Esp Enferm Dig* 2013 Vol. 105, N° 5, pp. 245-248
23. European Centre for Disease Prevention and Control. *Hepatitis B and C surveillance in Europe*. 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
24. Gower E. et al. *Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection* *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61 j S45–S57
25. Bruggmann P. et al. *Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries*. *Journal of Viral Hepatitis*, 2014, 21, (Suppl. 1), 5–33
26. Bruguera M, Forns X. *Hepatitis C en España*. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(3):113-7
27. García- Fulgueiras A, et al. *Hepatitis C and hepatitis B related mortality in Spain*. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 21(8):895-901
28. Tesis doctoral “ *Carga de enfermedad por hepatitis C en España*” Ana García Fulgueiras, Universidad Miguel Hernandez, Alicante 2012
29. *The Global burden of hepatitis working group*. *Global burden of disease for Hepatitis C* *J. Clin Pharmacol*. 2004; 44:20-29.
30. Muhlberger N et al *HCV related burden of disease in Europe: A systematic assessment of incidence prevalence morbidity and mortality*. *BMC public health* 2009; 9:34
31. Soriano V, et al. *Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis víricas*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(9):691–701
32. González-García JJ, et al. *Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España*. *Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(6):340-8
33. Valdivia LR, Miró JM, Rimola A. *Trasplante hepático en pacientes con infección por VIH* *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(9):660–669
34. *Centro Nacional de Epidemiología*. Instituto de Salud Carlos III. *Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica*. *Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria*. Madrid, 2013.

35. 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: 974-85 e14.
36. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011; 31 Suppl 2: 30-60.
37. Forns X, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver Unit of terciary care center. *Hepatology* 2005; 41(1): 115-122
38. Andrew Hill. Effects of Sustained Virological Response on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 34,563 patients with Hepatitis C infection. AASLD, Boston, USA, 10th November 2014. [Abstract 44].
39. Fichas técnicas de los medicamentos autorizados. URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
40. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1878-87.
41. Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014; 61 (1S): S120-S131
42. Berenguer M, Charco R, Pascasio JM and Herrero JI On behalf of Sociedad Española de Trasplante Hepático. Spanish society of liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation. *Liver Int* 2012; 32: 712-731.
43. Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R, et al. Sofosbuvir plus Daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: Potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 923-7
44. Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebah M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, Botta D, et al. High rates of virological response and major clinical improvement during Sofosbuvir and Daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCVrecurrence after liver transplantation: The ANRS CO23 CUPILT study. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014.
45. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779-89.
46. Interacciones medicamentos hepatitis. URL: <http://www.hep-druginteractions.org/>
47. Informes de posicionamiento terapéutico. URL: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>
48. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, et al. Simeprevir plus Sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with

- hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384: 1756-65.
49. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, Younossi Z, et al. Evaluation of Sofosbuvir and Simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014.
  50. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, Kowdley KV, et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014. Oral 19.
  51. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, et al; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-21.
  52. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, et al; ION-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-98.
  53. See comment in PubMed Commons by Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, et al; ION-3 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879-88.
  54. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, et al; ION-2 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-93.
  55. Bouliere, et al. SIRIUS.
  56. Wyles et al AASLD 2014
  57. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Eng J Med* 2014; 370: 1594-603.
  58. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, et al; PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-Ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370: 1983-92.
  59. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1973-82.
  60. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O,

- Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R; VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993-2001
61. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moro L, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 384 (9941): 403-13. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60494-3
  62. Manns M, Marcellin P, Poordad F, Affonso de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384 (9941): 414-26. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60538-9.
  63. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014; 146: 1669-79.
  64. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, et al; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-77.
  65. Esteban R, et al. Retreatment of Sofosbuvir + Ribavirin Failure with Sofosbuvir-Containing Regimens in Patients with Genotype 2 or 3 49thEASL; April 2014. Abstract 08.
  66. Nelson DR, et al. All-Oral 12-Week Combination Treatment With Daclatasvir and Sofosbuvir in Patients Infected With HCV Genotype 3: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014.
  67. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1604-14
  68. Ruane RJ. EASL 2014. Abs 1243.
  69. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen T, Osinusi A, Nelson AK, et al. Treatment of Hepatitis C Genotype 4 with Ledipasvir and Sofosbuvir for 12 weeks: Results of the SYNERGY Trial. AASLD 2014. AASLD 2013.
  70. Pol S et al. AASLD 2014:1922
  71. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R Jr, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015; 148: 100-107.

72. Aql BA, Pungapong S, Tuesday W, Chervenak AM, Raquela J, Watt KD, et al. The use of Simeprevir and Sofosbuvir in the pre-liver transplant setting: The Mayo Clinic experience. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD
73. Surakit Pungapong A, Werner KT, Aql B, Leise MD, Murphy JL, Henry TM, et al. Multicenter Experience using Sofosbuvir and Simeprevir with/without Ribavirin to Treat HCV Genotype 1 after Liver Transplantation. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014.
74. Brown RS, et al. AASLD 2014. Abstract LB-4
75. Reddy R, Everson GT, Flamm SL, Denning JM, Arterburn S, Brandt-Sarif T, Pang PS, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Post Transplant
76. Recurrence: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014.
77. Fontana RJ, Herzer K, Ferenci P et al, High Efficacy and favorable safety profile of Daclatasvir-based all-oral antiviral therapy in liver transplant recipients with Severe recurrent HCV. Presentado como poster #LB-22 en The Liver Meeting®2014: The 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, November 7–11, 2014.
78. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007; 46: 622-30.