

Antecedents

- La infecció crònica pel virus de l'hepatitis C (VHC) és un problema de salut pública de gran rellevància conseqüència de la seva alta prevalença i gravetat, de l'impacte a llarg termini en la salut de la població i dels costos associats. La progressió de la infecció crònica pot conduir a complicacions greus a llarg termini com cirrosi hepàtica, carcinoma hepatocel·lular, necessitat de trasplantament hepàtic i fins i tot la mort. Addicionalment, és una malaltia transmissible amb un alt risc de contagi en determinats col·lectius de població¹.
- La resposta virològica sostinguda (RVS) a les 12 setmanes després de finalitzar el tractament (RVS12) és acceptada per les agències reguladores com a variable principal dels assaigs clínics.
- El desenvolupament de règims de tractament amb fàrmacs antivirals sense interferó han suposat un gran avenç en el tractament de l'hepatitis C crònica perquè són molts efectius (RVS12 > 90%) i ben tolerats².
- Actualment es disposa dels següents antivirals d'acció directa (AAD), que estan indicats segons el genotip i situació clínica del pacient: sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV), la combinació sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), dasabuvir (DSV), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (OBV/PTV/rvt), sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR), sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) i glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB).
- Des de l'OMS, s'ha dissenyat un pla estratègic per la eradicació de l'hepatitis C al 2030³. Per assolir aquest objectiu el Ministeri de Sanitat⁴ i el Departament de Salut⁵ també han elaborat plans estratègics, que fan referència, entre d'altres àmbits, a l'abordatge farmacoterapèutic de la infecció crònica del VHC.
- En el marc del Programa d'harmonització Farmacoterapèutica (PHF), s'han definit les recomanacions d'ús dels fàrmacs AAD pel tractament del VHC a l'àmbit del CatSalut segons criteris clínics en 3 períodes (1a revisió novembre 2015, 2a revisió setembre 2017 i 3a revisió desembre 2017)⁶.

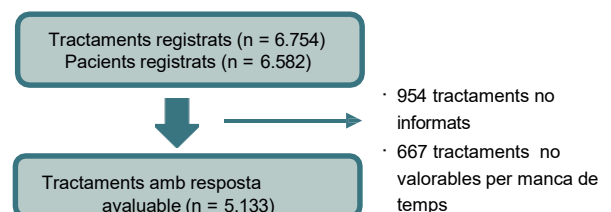
Metodologia

- S'han seleccionat les dades informades pels prescriptors per als pacients diagnosticats d'una infecció crònica pel VHC tractats amb AAD al Sistema Integral de Salut de Catalunya (SISCAT) i inclosos al Registre de Pacients i Tractaments (RPT) del CatSalut entre l'1 de gener de 2019 i el 31 de desembre de 2021.
- S'han recollit dades sociodemogràfiques dels pacients tractats, dels genotips del VHC, del grau de fibrosi, de la situació de risc, dels tractaments prescrits, l'adherència a les recomanacions d'ús del PHF, de la RVS12, i dels motius de discontinuació del tractament registrades a l'RPT.
- Els centres s'han classificat segons agrupacions de nivell assistencial considerant els centres de nivell monogràfics (M), 6 i 5 (M, 6 i 5) els de més complexitat i els centres de nivell 4, 3, 2 i altres els de menor complexitat assistencial.
- La despesa del tractament farmacològic s'ha calculat a partir de les dades de facturació registrades des de l'1 de gener de 2019 fins a 31 de desembre de 2021 i que coincideixen amb els pacients registrats a l'RPT.

Resultats

- El número de tractaments iniciats durant el període seleccionat ha estat de 6.754 que s'han administrat a 6.582 pacients (6.422 pacients han fet un tractament i 160 pacients dos o més tractaments durant el període). A la figura 1 es mostra el diagrama de flux dels tractaments.
- En el moment d'iniciar el tractament, els pacients tenien una edat mitjana (desviació estàndard (DE) de 54 (14) anys [edat mediana (RIQ) de 53 (45-61) anys, i 4.210 (63,9%) pacients han estat homes (taula 1).
- En la majoria de casos (n = 5.993 tractaments; 88,7%), els pacients no havien fet cap tractament previ, i en els casos amb un tractament previ (n = 713, 10,6%) la majoria havia estat tractat amb la combinació d'interferó i ribavirina (n = 384; 53,9%), seguit dels AAD (n = 323; 45,3%) i en pocs casos amb triple teràpia (n = 6; <1%).

Figura 1. Flux de tractaments i pacients



Taula 1. Edat i sexe dels pacients tractats.

	Home (N = 4.210)	Dona (N = 2.372)	Total (N = 6.582)
Edat mitjana (anys)	51 (13)	59 (16)	54 (14)
Mediana (anys)	51	57	53
RIQ* (anys)	43-58	49-73	45-61
< 40 anys (%)	273 (11,5%)	731 (17,4%)	1.004 (15,3%)
40-49 anys (%)	372 (15,7%)	1.184 (28,1%)	1.556 (23,6%)
50-59 anys (%)	671 (28,3%)	1.483 (35,2%)	2.154 (32,7%)
60-69 anys (%)	356 (15%)	476 (11,3%)	832 (12,6%)
79-79 anys (%)	405 (17,1%)	221 (5,2%)	626 (9,5%)
>80 anys (%)	295 (12,4%)	115 (2,7%)	410 (6,2%)

*RIQ: rang interquartílic

- El genotips més freqüents van ser l'1b (n = 2.178; 32,2%), i l'1a (n = 1.721; 25,5%), seguits dels genotips 3 (n = 1.037; 15,4%), 4 (n = 775; 11,5%) i 2 (n=295; 4,4%). Els genotips 5 (n = 5; 0,1%), 1c (n = 6; 0,1%), i 6 (n = 5; 0,1%) van ser molt infreqüents. En 732 casos (10,8%) no es va poder identificar el subtipus del genotip 1.
- En 1.108 casos (16,4%) hi havia una coinfecció per VIH, en 517 (7,7%) una situació social o professional amb risc de contagi.
- En 3.915 tractaments (58%) presentaven un grau de fibrosi F0-F1, en 1.113 (16,5%) de grau F2, en 708 (10,5%) de F3, i en 1018 (15,1%) de grau F4. En 1.043 (15,4) tractaments els pacients havien desenvolupat cirrosi.
- Els tractaments més prescrits van ser les combinacions de glecaprevir/pibrentasvir (n = 3.205; 47,5%), sofosbuvir/velpatasvir, amb o sense ribavirina (n = 3.178; 47,1%), i elbasvir/grazoprevir, amb o sense ribavirina (n = 206; 3,1%).
- La durada dels tractaments prescrits va ser de 8 setmanes en 3.091 tractaments (45,8%), de 12 setmanes en 3.628 tractaments (53,8%) i d'altres durades superiors en 35 (0,5%) tractaments.

Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- S'ha avaluat l'adherència a les recomanacions clíniques d'ús en 6.754 tractaments. D'aquests, 6.425 (95,1%) tractaments es van adherir als criteris clínics d'ús del tractament establerts en les recomanacions de l'acord de la CFT-SISCAT. No es van observar diferències entre els diferents anys estudiats: 94,8% per al 2019, 95,9% per al 2020 i 94,9% per al 2021.

Dades de seguiment

- Dels 6.754 tractaments registrats es va disposar d'informació sobre el seguiment de 5.133 tractaments (76%). En 1.621 tractaments (24%) no es va poder avaluar el seguiment perquè no havia succeït prou temps per assolir les 12 setmanes post tractament (n= 667) o no hi havia informació relativa a la resposta (n = 954).
- En 4.698 casos (91,5%) va haver una RVS12, que és similar a la observada en els assaigs clínics. No hi va haver diferències en els percentatges de resposta segons criteris clínics d'ús del tractament establerts en les recomanacions de l'acord de la CFT-SISCAT. (Taula 3)
- La RVS12 als diferents tractaments es mostra a la Taula 3.

Taula 2. Característiques dels pacients a l'inici del tractament

	Home (N = 4.210)	Dona (N = 2.372)	Total (N = 6.582)
Tractaments avaluats	4.352	2.402	6.754
Tractaments previs			
Naïf	3.775 (86,7)	2.218 (92,3)	5.993 (88,7)
No Naïf	544 (12,5)	169 (7)	713 (10,6)
interferor ± ribavirina	278 (51,1)	106 (62,7)	384 (53,9)
Antivirals d'acció directa	263 (48,3)	60 (35,5)	323 (45,3)
Triple teràpia	3 (0,6)	3 (1,8)	6 (0,8)
No disponible	33 (0,8)	15 (0,6)	48 (0,7)
Genotip			
Genotip 1 sense subtipar	490 (11,3)	242 (10,1)	732 (10,8)
Genotip 1a	1.321 (30,4)	400 (16,7)	1.721 (25,5)
Genotip 1b	1.023 (23,5)	1.155 (48,1)	2.178 (32,2)
Genotip 1c	5 (0,1)	1 (0)	6 (0,1)
Genotip 2	152 (3,5)	143 (6)	295 (4,4)
Genotip 3	780 (17,9)	257 (10,7)	1.037 (15,4)
Genotip 4	577 (13,3)	198 (8,2)	775 (11,5)
Genotip 5	3 (0,1)	2 (0,1)	5 (0,1)
Genotip 6	1 (0)	4 (0,2)	5 (0,1)
Grau de fibrosi			
F0-F1	2452 (56,3)	1.463 (60,9)	3915 (58)
F2	742 (17)	371 (15,4)	1.113 (16,5)
F3	465 (10,7)	243 (10,1)	708 (10,5)
F4	693 (15,9)	325 (13,5)	1018 (15,1)
Situació de risc			
Coinfecció per VIH	869 (20)	239 (10)	1.108 (16,4)
Cirrosi	702 (16,1)	341 (14,2)	1.043 (15,4)
Situació amb alt risc contagi	467 (10,7)	50 (2,1)	517 (7,7)
Hepatocarcinoma	15 (0,3)	4 (0,2)	19 (0,3)
Tractament farmacològic			
Glecaprevir/pibrentasvir	2.036 (46,8)	1.169 (48,7)	3.205 (47,5)
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina	2.116 (48,6)	1.062 (44,2)	3.178 (47,1)
Elbasvir/grazoprevir ± ribavirina	86 (2)	121 (5)	207 (3,1)
Sofosbuvir/velpatasvir/voxaprevir	87 (2)	30 (1,2)	117 (1,7)
Altres tractaments	27 (0,6)	20 (0,8)	47 (0,7)
Durada del tractament			
8 setmanes	1.961 (45,1)	1.130 (47)	3.091 (45,8)
12 setmanes	2.364 (54,3)	1.264 (52,6)	3.628 (53,7)
Altres durades	27 (0,6)	8 (0,3)	35 (0,5)

- Dels 329 (4,9%) casos sense un compliment dels criteris recomanats, 147 corresponien a genotip 1 (73 genotip 1b, 58 genotip 1a i 16 no es va poder identificar el subtipus del genotip 1), 120 a genotip 3, 11 a genotip 2, i 50 a genotip 4.
- Dels 329 casos sense compliment, 120 tenien un fibrosi de grau F0-F1, 40 de grau F2, 31 de grau F3 i 138 de grau F4.

Taula 3. Resposta viral sostinguda a les 12 setmanes (RVS12) segons tractaments farmacològics i segons compliment de les recomanacions de l'acord de la CFT.

Tractaments farmacològics	Tractaments; n	Tractaments amb RVS12; n (%)
Glecaprevir/pibrentasvir	2.571	2.414 (93,9)
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina	2.261	2.001 (88,5)
Elbasvir/grazoprevir ± ribavirina	180	173 (96,1)
Sofosbuvir/velpatasvir/voxaprevir	87	81 (93,1)
Altres tractaments	34	29 (85,3)
Total	5.133	4.698 (91,5)
Adherència a les recomanacions l'acord CFT-SISCAT		
Compliment	4.908	4.495 (91,5)
No compliment	225	203 (90,2)

- La RVS12 va ser similar independentment del grau de fibrosi informat: 92,5% en F0-F1, 90,9% en F2, 90,4% en F3, i 89,5% en F4. (Taula 4)
- La RVS12 també va presentar diferències segons els diferents genotips del VHC. Aquesta va oscil·lar del 60% per al genotip 1c fins al 100% per als genotips 5 i 6. (Taula 4)
- LA RVS12 va ser similar entre dones (93,7%) i homes (90,1%). (Taula 4)
- En els 202 pacients que havien informat un segon tractament amb AAD, es va observar una RVS12 en 166 (82,8%). (Taula 4)
- En 360 casos (7%) es va informar d'una discontinuació prematura del tractament. Els principals motius van ser la pèrdua del seguiment (n = 154), la interrupció o incompliment del tractament durant el seguiment (n = 105), l'èxitus dels pacient (n = 14), l'aparició d'efectes adversos (n = 21) i la manca de resposta (n = 13).
- Per any d'inici del tractament, la RVS12 va ser similar, oscil·lant del 92,5% al 2019 fins al 89,9% al 2021. Cal tenir en compte que per l'any 2021 a la data del tall no s'havien pogut avaluar tractaments per no haver assolit les 12 setmanes post-fi de tractament.

Taula 4. Resposta viral sostinguda a les 12 setmanes (RVS12) segons grau de fibrosi, genotip, gènere i any d'inici del tractament

	Tractaments; n	Tractaments amb RVS12; n (%)
Grau de fibrosi		
F0-F1	2943	2721 (92,5)
F2	838	762 (90,9)
F3	563	509 (90,4)
F4	789	706 (89,5)
Genotip		
Genotip 1 sense subtipar	600	503 (83,8)
Genotip 1a	1216	1108 (91,1)
Genotip 1b	1785	1683 (94,3)
Genotip 1c	5	3 (60)
Genotip 2	238	228 (95,8)
Genotip 3	724	642 (88,7)
Genotip 4	558	524 (93,9)
Genotip 5	3	3 (100)
Genotip 6	4	4 (100)
Gènere		
Dona	1981	1857 (93,7)
Home	3152	2841 (90,1)
Any d'inici		
2019	2946	2724 (92,5)
2020	1581	1429 (90,4)
2021	606	545 (89,9)
Tractats prèviament		
Interferó ± ribavirina	300	275 (91,7)
Antivirals d'acció directa (AAD)	202	166 (82,2)

Despesa i impacte pressupostari

- La despesa total del 2019 al 2021 ha estat de 43,35 milions d'euros.

Taula 5. Pacients, cost acumulat i cost mitjà per pacient en el període 2019 al 2021

Anys	Pacients	Cost (€)	Cost mitjà per pacient (€)
2019	3.532	22.113.975	6.261
2020	1.923	11.312.145	5.883
2021	1.643	9.923.507	6.040
Total	6.587	43.349.628	6.581

- Cal tenir en compte que s'ha establert un preu de tarifa farmacològica pel tractament VHC variable en funció de la durada del tractament (8 i 12 setmanes) i del fracàs previ a altres tractaments
- La taula 5 mostra els pacients, el cost econòmic i el cost mitjà per pacient per anys, segons les dades de facturació registrades.

Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 45 centres. En 8 centres s'han prescrit el 56,7% (n = 3.827) dels tractaments. En 11 centres han prescrit més de 200 tractaments, en 7 entre 100 i 199 tractaments, en 16 entre 99 i 50 tractaments i en 11 ≤ 49 tractaments.
- El compliment global dels criteris d'ús en els centres de nivells assistencials monogràfic (M), 6 i 5 ha estat de mediana (RIQ) del 96,5% (94,2-97,2) i en els de nivells assistencials 4, 3, 2 i altres la mediana (RIQ) ha estat del 96,9% (94,1-99). (Taula 5)
- La mediana (RIQ) de la RVS12 en els centres de nivells assistencials M, 6 i 5 la RVS12 ha estat de 93,6% (86,6 – 95,2) i en els de nivell 4, 3, 2 i altres ha estat de 96,1 (92,6 – 98,2). (Taula 5)
- La mediana del cost mitjà per pacient ha estat major per els centres de nivells assistencials M, 6 i 5 que per els de nivells assistencials 4, 3, 2 i altres (6.615 € i 6.448 €, respectivament).

Taula 5. Compliment dels criteris d'ús i de la RV12 segons agrupació de nivell assistencial dels centres.

	M, 6 i 5		4, 3, 2 i altres	
	n	Mediana (RIQ*)	n	Mediana (RIQ*)
Compliment dels criteris d'ús	3.713	96,5 % (94,2 – 97,2)	3.041	96,9 % (94,1 – 99)
RVS12	3.035	93,6 % (86,6 – 95,2)	2.098	96,1 (92,6 – 98,2)
Cost mitjà per pacient	3.872	6.615 (6.372 – 6.773)	2.732	6.448 (6.304 – 6.608)

*RIQ: Rang interquartílic.

- La interpretació dels diferents valors observats en els centres s'ha de considerar amb cautela atès que no s'ha disposat de dades relacionades amb la gravetat, complexitat i comorbiditats dels casos tractats en cada centre.

Conclusions

- En el període 2019-2021 s'han prescrit 6.754 tractaments amb antivirals d'acció directa per a 6.582 pacients (6.422 pacients ha realitzat un tractament i 160 pacients dos o més tractaments).
- L'edat mitjana (DE) dels pacients a l'inici del tractament ha estat 54 (14) anys, i 4.210 (63,9%) pacients han estat homes. El genotip més freqüent ha estat l'1b (n = 2.178; 32,2%), i l'1a (n = 1.721; 25,5%), seguits dels genotips 3 (n = 1.037; 15,4%), 4 (n = 775; 11,5%). Els graus de fibrosi F0-F1 (58%, n=3.915) o F2 (n=1.113; 16,5%) han estat els predominants.
- Els tractaments més prescrits han estat la combinació de glecaprevir/pibrentasvir, amb o sense ribavirina, (n = 3.205; 47,5%), la combinació de sofosbuvir/velpatasvir, amb o sense ribavirina, ((n = 3.178; 47,1%) i la combinació de elbasvir/grazoprevir, amb o sense ribavirina, (n = 206; 3,1%)
- La durada de tractament més freqüent ha estat de 12 setmanes (53,8%), seguida de la de 8 setmanes (45,8%).
- En 6.425 tractaments (95,1%) s'ha complert l'adherència a les recomanacions d'ús establertes a l'acord del PHF.
- La resposta viral sostinguda a les 12 setmanes ha estat del 91,5% (n = 4.698) dels 5.133 tractaments que s'ha pogut valorar la resposta. Les discontinuacions prematures del tractament han estat del 7% (n = 360).
- Pels criteris d'adherència a les recomanacions de l'acord, de la resposta viral sostinguda a les 12 setmanes i del cost mitjà per pacient no s'han observat diferències rellevants entre agrupacions de nivells assistencials.
- La despesa dels tractaments pel VHC pel període estudiat ha estat de 43,35 milions d'euros.

Bibliografia

1. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y Consumo; 2015. Disponible a: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf.
2. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(11):923-30.
3. World Health Organization. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030: advocacy brief (No. WHO/HIV/2016.04). World Health Organization; 2016. Disponible a: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206453/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf?sequence=1
4. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C crónica. Actualización línea estratégica 2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y Consumo; 2017. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/actualizacionEstrategiaTerapeuticaJunio2017.pdf>
5. Secretària de Salut Pública. Pla de Prevenció i Control de l'Hepatitis C. Departament de Salut; 2018. Disponible a: http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspacat/vigilancia_salut_publica/vih-sida-its/04_Hepatitis_viriques/Pla-Hepatitis-Definitiu_C_DEF.pdf
6. Acord de la CFT-SISCAT del CatSalut sobre el tractament de pacients adults amb hepatitis C crònica. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/compartits/hepatitis_Ccronica/Acord_CFT-SISCAT_Tractament_Hepatitis_C_080318.pdf

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són: Gerard Solís, Miriam Umbria, Jose Expósito, Monsterrat Gasol, Manel Fontanet, Alba Prat, Antoni Vallano i Caridad Pontes.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

Informe d'avaluació de resultats del tractament antiviral de l'hepatitis C crònica a l'any 2019, 2020 i 2021. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>