

Antecedents

- La infecció crònica pel virus de l'hepatitis C (VHC) és un problema de salut pública de gran rellevància. La progressió de la infecció crònica pot conduir a complicacions greus a llarg termini com cirrosi hepàtica, desenvolupament de carcinoma hepatocel·lular, necessitat de trasplantament hepàtic i, fins i tot, la mort.
- 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 molt efectius (RVS12 > 90%) i ben tolerats. A més, aquests règims també han permès escurçar la durada del tractament, simplificar-lo, reduir les necessitats de seguiment i prevenir o retardar l'aparició de les complicacions tardanes i greus de la malaltia.
- Actualment, es disposa de diferents antivirals d'acció directa (AAD) que estan indicats segons el genotip i la situació clínica del pacient. Els fàrmacs disponibles són: sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV), la combinació sofosbuvir / ledipasvir (SOF/LDV), dasabuvir (DSV), ombitasvir / paritaprevir / ritonavir (OBV/PTV/rvt), sofosbuvir / velpatasvir (SOF/VEL) i elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR). Més recentment, han estat aprovades les combinacions de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) i glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB).
- El Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud va establir una actualització de les recomanacions d'ús dels AAD a l'agost de 2017
- En el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF), es van definir les recomanacions d'ús dels fàrmacs AAD per al tractament del VHC a l'àmbit del CatSalut segons criteris clínics al novembre de 2015, amb revisions posteriors al setembre del 2017 i al desembre del 2017.¹

Metodologia

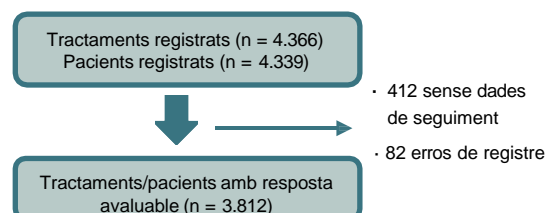
- S'han seleccionat les dades informades pels prescriptors per als pacients diagnosticats d'una infecció crònica pel virus de l'hepatitis C crònica i tractats amb AAD al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya, i que van ser inclosos al Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut entre l'1 de gener de 2017 i el 31 de desembre de 2017.
- S'han recollit dades demogràfiques dels pacients tractats, dels genotips del VHC, del grau de fibrosi, dels tractaments prescrits i de l'adequació a les recomanacions d'ús del PHF, de la RVS12 i dels motius de discontinuació del tractament.
- A l'anàlisi del compliment de les recomanacions d'ús del PHF, s'han exclòs els medicaments registrats com a ús provisional, és a dir, prescrits abans d'establir les recomanacions d'ús.
- Els centres s'han classificat com a centres de molt alta prescripció (200 o més tractaments prescrits), d'alta prescripció (de 100 a 199), de mitjana prescripció (de 50 a 99) i de baixa prescripció (menys de 50).
- La despesa del tractament farmacològic s'ha calculat a partir de les dades de facturació registrades des de l'1 de gener fins al 31 de desembre de 2017.

Resultats

- A l'RPT el nombre de tractaments iniciats l'any 2017 ha estat de 4.366, que s'han fet per 4.339 pacients (4.312 pacients han rebut un tractament i 27 pacients dos tractaments). 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 56 (13) anys [edat mediana (RIQ) de 54 (48-66) anys]), dels quals 2.578 (59%) eren homes i 1.761 (41%) eren dones (taula 1). En els pacients <60 anys el nombre i proporció d'homes (n = 1975; 68%) va ser superior que el de dones (n = 918; 32%).

En canvi, en els pacients d'edat ≥60 anys el nombre i proporció de dones (n = 850; 59%) va ser més elevada que d'homes (n = 604; 41%).

Figura 1. Flux dels tractaments iniciats l'any 2017



Taula 1. Edat i sexe dels pacients tractats

	Dona (N = 1.761)	Home (N = 2.578)	Total (N = 4.339)
Mitjana (anys)	60,1	53,4	56,1
Mediana (anys)	59	52	54
DE (anys)	14,2	12,2	13
Rang (anys)	11-95	8-92	8-95
Percentils			
25	50	46	48
50	59	52	54
75	73	59	66
<40 anys (%)	130(7,3)	271(10,5)	401(9,2)
40-49 anys (%)	265(15,0)	716(27,8)	981(22,6)
50-59 anys (%)	523(29,7)	988(38,3)	1.511(34,8)
60-69 anys (%)	288(16,4)	284(11,0)	572(13,2)
70-79 anys (%)	414(23,5)	218(8,5)	632(14,6)
>80 anys (%)	141(8,0)	101(3,9)	242(5,6)

Taula 2. Distribució dels tractaments farmacològics registrats

Tractaments farmacològics	N (%)
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirina	1.580 (36%)
Elbasvir/grazoprevir ± ribavirina	862 (20%)
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina	700 (16%)
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirina	596 (14%)
Glecaprevir/pibrentasvir	368 (8%)
Sofosbuvir/daclatasvir ± ribavirina	183 (4%)
Sofosbuvir/velpatasvir/voxaprevir	32 (0,8%)
Sofosbuvir/simeprevir ± ribavirina	30 (0,8%)
Sofosbuvir + ribavirina ± peginterferó alfa	15 (0,4%)

- En la majoria de casos (n = 3.496 tractaments; 80%), els pacients no havien fet cap tractament previ, i en els casos amb un tractament previ la majoria havia estat tractat amb la combinació d'interferó i ribavirina (n = 739; 17%), i en pocs casos amb AAD (n = 131; 3%).
- El genotips més freqüents van ser l'1b (n = 1.973; 45%) i l'1a (n = 1.024; 23%), seguits dels genotips 4 (n = 551; 13%), 3 (n = 542; 12%) i 2 (n = 202; 5%). Els genotips 5 (n = 8), 1c (n = 2) i 6 (n = 1) van ser molt infreqüents. En 63 casos no es va poder identificar el subtipus de genotip 1.
- En 767 casos (18%) hi havia una coinfecció per VIH, en 397 (9%) manifestacions extrahepàtiques i en 320 (7%) una situació clínica o professional de risc.
- En 1.399 tractaments (32%) els pacients tenien una fibrosi de grau F0-F1, en 1.363 (31%) de grau F2, en 721 (17%) de grau F3 i en 884 (20%) de grau F4.
- Els tractaments més prescrits van ser les combinacions de sofosbuvir/ledipasvir, amb o sense ribavirina (n = 1.580; 36%), d'elbasvir/grazoprevir, amb o sense ribavirina (n = 862; 20%) i de sofosbuvir/velpatasvir, amb o sense ribavirina (n = 700; 16%). A la taula 2 es mostren els tractaments farmacològics registrats.
- La durada del tractament va ser de 12 setmanes en 3.004 tractaments (69%), de 8 setmanes en 1.204 (28%), de 24 setmanes en 110 (3%) i altres durades en 48 (1%) tractaments.

Compliment dels criteris i recomanacions de l'acord

- En l'avaluació del compliment dels criteris i recomanacions de l'Acord es van excloure 1.173 tractaments que van ser iniciats com a ús provisional abans de la publicació de l'Acord.
- Dels 3.193 tractaments que es van analitzar, en 2.398 (75%) es van complir els criteris clínics d'inici del tractament establerts en les recomanacions de l'Acord.
- Dels 795 (25%) casos sense compliment dels criteris recomanats, 407 corresponien a un genotip 1 (280 genotip 1b, 116 genotip 1a i 11 en què no es va poder identificar el subtipus del genotip 1), 194 a un genotip 3, 107 a un genotip 2 i 84 a un genotip 4.
- Dels 795 casos sense compliment, 391 tenien una fibrosi de grau F0-1, 191 de grau F2, 164 de grau F4 i 119 de grau F3.

Dades de seguiment

- Dels 4.366 tractaments registrats es va disposar d'informació sobre el seguiment de 3.812 tractaments (87%). En 554 tractaments (13%) no es va poder avaluar el seguiment perquè a l'RPT no constava cap informació de seguiment (n = 472), o bé hi havia errors d'informació i no va ser valorable (n = 82).
- En 3.633 casos (95%) va haver una RVS12, proporció que és similar a l'observada en els assaigs clínics. La proporció de RVS12 va ser nominalment superior en els casos amb compliment dels criteris de l'Acord (95,6%) que en els casos sense compliment (94%).
- La RVS12 als diferents tractament es mostra a la taula 3.

Taula 3. Resposta viral sostinguda a les 12 setmanes (RVS12) amb els tractaments.

Tractaments farmacològics	N casos RVS12 / N total casos	(%)
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirina	1298/1363	(95)
Elbasvir/grazoprevir ± ribavirina	749/781	(96)
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirina	525/552	(95)
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina	544/578	(94)
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	26/26	(100)
Sofosbuvir/daclatasvir ± ribavirina	138/146	(95)
Glecaprevir/pibrentasvir	317/326	(97)
Sofosbuvir/simeprevir ± ribavirina	25/27	(93)
Sofosbuvir + ribavirina ± peginterferó alfa	11/13	(84)

- La RVS12 segons el genotip del VHC es mostra a la taula 4.
- La RVS12 va ser similar segons els diferents graus de fibrosi: 96% en F0-F1, 95% en F2, 94% en F3 i 95% en F4.
- En 111 pacients que havien fet un segon tractament amb AAD es va observar una RVS12 en 95 (85%).
- En 111 casos (4%) es va discontinuar el tractament. Els principals motius van ser la interrupció o incompliment del tractament durant el seguiment (n = 60), la manca de resposta (n = 18), l'èxit dels pacients (n = 15), els efectes adversos del tractament (n = 13) i altres (n = 5).

Taula 4. Resposta viral sostinguda a les 12 setmanes (RVS12) amb els tractaments

Genotips VHC	N casos RVS12 / N total casos	(%)
Genotip 1a	813/849	(96)
Genotip 1b	1759/1831	(96)
Genotip 1c	1/1	(100)
Genotip 1 sense subtipus	46/48	(96)
Genotip 2	168/183	(92)
Genotip 3	415/445	(93)
Genotip 4	424/447	(95)
Genotip 5	6/7	(86)
Genotip 6	1/1	(100)

Despesa i impacte pressupostari

- La despesa total dels tractaments antivirals del VHC durant l'any 2017 ha estat de 41,2 milions d'euros. Cal tenir en compte que s'ha establert un preu de tarifa farmacològica per al tractament VHC variable en funció de la durada del tractament (8 setmanes i 12 setmanes) i del fracàs a tractaments previs.

Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 45 centres, que s'han distribuït en 6 centres de molt alta prescripció (n = 1.979 tractaments, 45% dels tractaments prescrits), 6 centres d'alta prescripció (n = 854 tractaments, 20% del total), 15 centres de mitjana prescripció (n = 1.085 tractaments, 25% del total) i 18 centres de baixa prescripció (n = 448 tractaments, 10% del total).
- El compliment global dels criteris clínics en els centres de molt alta prescripció ha variat des d'un 72% fins a un 78%, en els d'alta prescripció des d'un 71% fins a un 82%, en els de mitjana prescripció des d'un 46% fins a un 98% i en els de baixa prescripció des d'un 50% fins a un 100%.
- Vuit centres han concentrat el 53% dels resultats globals de la RVS12, i en aquests centres la RVS12 ha variat des d'un 93% fins a un 98%. En la resta de centres la RVS12 ha variat des d'un 89% fins a un 100%.
- La interpretació dels diferents valors observats en els centres s'ha de considerar amb cautela atès que no s'ha disposat de dades sobre variabilitat en la gravetat, complexitat i comorbiditats dels casos tractats en cada centre.

Conclusions

- En el Registre de pacients i tractaments (RPT) del CatSalut durant l'any 2017 s'han registrat dades de 4.366 tractaments antivirals de l'hepatitis C (4.312 pacients van fer 1 tractament i 27 dos tractaments).
- L'edat mitjana (DE) dels pacients tractats ha estat de 56 (13) anys dels quals 2.594 (59%) han estat homes i 1.745 (41%) dones. El genotip més freqüent va ser l'1b (n = 1.973; 45%), seguit de l'1a (n = 1.024; 23%). El grau de fibrosi va ser F0-F1 en 1.339 casos (32%), F2 en 1.362 (31%), F3 en 721 (17%) i F4 en 884 (20%).
- Els tractaments més prescrits van ser la combinació de sofosbuvir/ledipasvir, amb o sense ribavirina (n = 1.580; 36%), la combinació d'elbasvir/grazoprevir, amb o sense ribavirina (n = 832; 20%), i la combinació de sofosbuvir/velpatasvir, amb o sense ribavirina (n = 700; 16%).
- Es va poder analitzar l'adequació de l'ús dels tractaments a les recomanacions de l'Acord en 3.193 tractaments antivirals. En 2.398 (75%) casos els tractaments prescrits van ser adequats segons les recomanacions d'ús establertes a l'Acord.
- La durada del tractament va ser de 12 setmanes en 3.004 tractaments (69%), de 8 setmanes en 1.204 (28%) i superior a 12 setmanes en 158 (4%).
- La resposta viral sostinguda a les 12 setmanes va ser del 95% (n = 3.633) en els 3.812 tractaments en què es va poder valorar.
- La despesa dels tractaments antivirals del VHC l'any 2017 va ser de 41,2 milions d'euros.

Bibliografia

1. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre el tractament de pacients adults amb hepatitis C crònica. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. 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, Jan Thomas De Pourcq, Antoni Vallano, Miriam Umbria, Jose Expósito, Montse Gasol, Núria Fonts, Anna Feliu, Alba Prat 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. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018



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>