

**Comisión de Enfermedades Infecciosas y
Política antibiótica**

Hospital Universitario Son Espases

CUESTIONARIO DE SOLICITUD

H. Universitario Son Espases el 18 de febrero de 2015

1. Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo.

Daclatasvir (DCI), Daclatasvir (DOE).

2. ¿Está comercializado en España?.

- SI.
 NO.

Por favor, indique las presentaciones comerciales y los laboratorios que las comercializan. (En caso de medicamento extranjero indique en qué países está comercializado)

En España se encuentra comercializadas, y financiadas, las siguientes presentaciones:

- Daclatasvir 30mg, 28 comprimidos recubiertos con película
- Daclatasvir 60mg, 28 comprimidos recubiertos con película

La dosis estándar recomendada es de 60 mg una vez al día, por vía oral con o sin alimentos.

Se presenta en envase de 28 comprimidos recubiertos con película en blísters precortados unidos.

Bristol-Myers Squibb S.A.U. España

3. Indicación (indicaciones) para las que se solicita en nuestro hospital.
Daclatasvir está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos.

4. Indicaciones aprobadas oficialmente en España. ¹

Daclatasvir está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos.

5. Los pacientes para los que se solicita el fármaco son habitualmente atendidos en....

- ... Hospitalización/Servicio de Urgencias
 ... Hospitales/Unidades de día (o similar) / Hospitalización domiciliaria
 ... Ambulatoriamente. En este caso, ¿es el fármaco de uso hospitalario?²
 SI
 NO

¹ Las indicaciones aprobadas figuran en la ficha técnica del medicamento. En el caso de solicitar un medicamento extranjero, enuncie las indicaciones aprobadas en el país de origen.

² La categoría de uso hospitalario (**H**) figura en la ficha técnica del medicamento.

-
6. ¿Cree Ud. que algún otro servicio clínico, unidad funcional o especialidad médica podría estar interesada en el manejo de este fármaco? ¿Cuál? ¿Cree que la Comisión de Farmacia y Terapéutica podría contactar con alguien en especial para consultar sobre la inclusión del fármaco en nuestro hospital?

Servicios de Digestivo y Enfermedades Infecciosas.

LA INDICACIÓN

7. Haga una breve descripción del problema clínico para el que se solicita el fármaco, (incidencia y prevalencia, estadiaje, evolución, subgrupos de tratamiento, supervivencia, calidad de vida, etc.).

La hepatitis C es única entre las enfermedades virales, dado que es una enfermedad curable. En España, los estudios de prevalencia de hepatitis C publicados se refieren a comunidades autónomas o localidades específicas y, por tanto, no a la población nacional. En una reciente publicación se reporta una prevalencia del 1,5% basada en las estimaciones del panel de expertos con fecha 2012, lo que supondrían 481.000 (361.000 – 602.000) individuos crónicamente infectados con viremia positiva, diagnosticados o no diagnosticados en España.

La distribución de los genotipos del VHC en España en orden decreciente sería: genotipo 1b (41.3%), genotipo 1a (24.1%), genotipo 3 (19.6%), genotipo 4 (11.6%), genotipo 3 (19.6%) y genotipo 2 (3.1%), genotipos 5 y 6 son excepcionales.

Según la memoria de la ONT en 2012, en España ([http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria hepatico 2012.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria_hepatico_2012.pdf)) de los 1084 trasplantes que se realizaron, el 32% se relacionaron con el VHC.

Respecto a la mortalidad, en el año 2000 se estimaron 4.342 muertes relacionadas con la infección por VHC, siendo la cirrosis y carcinoma hepatocelular los responsables de la mayoría de las muertes. La hepatitis C causó hasta un 70% de las muertes totales por carcinoma hepatocelular y un 50% de la mortalidad total por cirrosis en ese año. Además se prevén, aproximadamente, 48.100 muertes asociadas al VHC entre 2012 y 2021.

Estudios europeos recientes, que analizan el problema de la hepatitis C crónica y sus complicaciones a largo plazo, estiman que la carga de enfermedad se incrementará en los próximos años por un aumento de los pacientes con una enfermedad hepática en estadios avanzados, para España se estima que el máximo pico de pacientes cirróticos se alcanzará en 2030. Todo ello unido a la prevalencia de la infección crónica por VHC, hace que la hepatitis C crónica, sea un problema de salud pública mundial.

A pesar de ser una enfermedad curable, para una proporción significativa de los pacientes (30 – 50%), las limitaciones de las terapias disponibles en los últimos 2 años reducen la probabilidad de éxito del tratamiento, entendido como curación clínica. Factores tales como la gravedad de la enfermedad (por ejemplo, fibrosis avanzada/cirrosis), fracaso a un tratamiento previo (especialmente fracaso a una triple terapia basada en telaprevir o boceprevir), alta carga viral basal, farmacocinética poco adecuada de los fármacos, adherencia inadecuada, mala tolerabilidad del fármaco o resistencia a los fármacos anteriormente utilizados, pueden influir negativamente en el resultado.

Hasta ahora, los regímenes terapéuticos se han basado y se siguen basando mayoritariamente en el interferón pegilado alfa (PegIFN) y la ribavirina (RBV), lo que hace que la tolerancia por parte de los pacientes sea mala, dificultando la adherencia a los mismos; e impidiendo además que puedan ser utilizados en un amplio número de pacientes debido al número significativo de contraindicaciones para el uso de PegIFN + RBV sola o en combinación con antivirales de acción directa (AAD). Dentro de las contraindicaciones, se encuentran precisamente grupos de enfermos con necesidades médicas no cubiertas, y con una necesidad más urgente de alcanzar la curación; como es el caso de los estadios más avanzados de la enfermedad (cirrosis, cirrosis descompensada, pacientes en lista de espera de trasplante, pacientes postrasplante, coinfectados VHC/VIH, manifestaciones extrahepáticas, enfermedad renal terminal, etc.). Todo esto hace que el porcentaje de pacientes que inician tratamiento de entre todos aquellos en los que estaría indicado sea bajo. Todo ello demuestra que aun existe una importante necesidad en esta área.

Daclatasvir (DCV) es un nuevo agente antiviral de acción directa (AAD) que inhibe específicamente la proteína no estructural 5A (NS5A) del VHC. Al inhibir la NS5A, componente esencial del complejo de replicación del VHC, logra inhibir tanto el proceso de replicación viral como el de ensamblaje de los nuevos viriones. Entre sus características, se encuentra que además de ser un inhibidor altamente selectivo, su actividad es pangénotípica, en estudios *in vitro* ha demostrado valores de EC50 en el rango picomolar a nanomolar en todos los genotipos.

DCV presenta además un mejor perfil de interacciones con fármacos antiretrovirales que permiten la coadministración con inhibidores de proteasa, pudiéndose reducir a la mitad en algún caso (atazanavir/norvir) la dosis de daclatasvir. En otros casos puede administrarse sin ajuste de dosis (darunavir, lopinavir, ritonavir)

8. ¿Con qué fármacos u otros tratamientos alternativos y con qué pautas se está tratando actualmente la indicación (o indicaciones) para la que se solicita el fármaco?

Actualmente para el tratamiento de la Hepatitis C existen las siguientes opciones terapéuticas disponibles:

- **De 2001 a 2012**, la terapia estándar para todos los genotipos ha sido la combinación de peginterferón alfa y ribavirina (PegIFN/RBV)
- **En 2012**, se autorizaron boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR), para el tratamiento de la hepatitis C crónica por genotipo 1. Ambos administrados junto a PegIFN/RBV (terapia triple).
- **En 2014**, se han autorizado en España, dos nuevos Antivirales de Acción Directa (AAD):
 - Simeprevir (SMV), un inhibidor de la proteasa NS3/4A
 - Sofosbuvir (SOF), un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN del NS5B del VHC

-
- **Recientemente**, se ha autorizado la comercialización Daclatasvir (DCV), inhibidor de la proteína no estructural 5A (NS5A), del complejo de replicación del VHC.

Si existe un protocolo o guía de práctica clínica escrito en su servicio que incluya tratamientos farmacológicos para esa indicación, por favor, adjunte una fotocopia.

Se adjunta Normas de utilización de antivirales de acción directa frente al VHC en la Comunidad Autónoma Islas Baleares.

9. Describa según su criterio qué ventajas presenta el nuevo fármaco frente a las alternativas actualmente aprobadas por la CFyT.

- Mayor efectividad
- Mayor seguridad
- Facilita la adherencia/cumplimiento
- Mejora la administración: posología / vía de administración.
- Otras:
En combinación con otros antivirales de acción directa, Daclatasvir, mejora la efectividad manteniendo la actividad pangenotípica. Permitiendo la administración más sencilla posible, oral, un único comprimido una vez al día, cuando se administra en combinación con sofosbuvir. Por su parte en combinación con simeprevir, ofrece además la posibilidad de una pauta terapéutica oral en pacientes con infección por genotipos 1 y 4 e insuficiencia renal y/o hemodiálisis, evitando el uso de interferón y ribavirina.

B. EFICACIA Y SEGURIDAD

Relacione seguidamente los ensayos clínicos en los que basa su solicitud y que considere de mayor calidad. Seleccione **sólo** aquellos que se hayan realizado en la indicación para la que Vd. solicita el medicamento. Por favor, rellene la tabla que figura más abajo. **Rellene una tabla para cada uno de los ensayos seleccionados.** Por favor, adjunte una fotocopia legible de cada uno de los trabajos.

Autor y año. Sulkowski M.S. et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. N Engl J Med 2014; 370: 211-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1306218					
Diseño del estudio					
Randomizado	┆ Sí ┆	Características basales de los pacientes: 211 pacientes. Inicialmente se aleatorizaron 44 pacientes naïve genotipo 1 y 44 pacientes con genotipo 2 o 3. Posteriormente el estudio se amplió para incluir 123 pacientes adicionales con genotipo 1 (82 de ellos naïve y 41 pacientes con fracaso virológico previo a Telaprevir o boceprevir).	Número de pacientes: 211 % Pérdidas: 1,9% (4 pacientes suspendieron el tratamiento asignado antes de su finalización, 1 debido a rebote virológico, 2 debidos a efectos adversos (accidente cerebrovascular y exacerbación de la fibromialgia, ambos fueron considerados no relacionados con la medicación del estudio por los investigadores), 1 pérdida de seguimiento. Duración del estudio: 12 ó 24 semanas (DCV+SOF±RBV).		
Abierto	┆ Sí				
Frente a placebo	┆ No				
Análisis por ITT	┆ Sí				
Tratamiento del grupo activo DCV+SOF±RBV durante 12 o 24 semanas		Tratamiento del grupo control NA			
Resultados de eficacia y seguridad					
Variables evaluadas en el estudio (indicar)		Resultado grupo TRATAMIENTO	Resultado grupo CONTROL	Diferencia Absoluta	p
Variable principal de eficacia			NA	NA	NA

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

<p>Porcentaje de pacientes con respuesta viral sostenida (ARN-VHC < 25 UI/ml) en la semana 12 tras finalizar el tratamiento. RVS12</p> <p><i>Genotipo 1 naive</i></p> <p><i>Genotipo 1 fracaso TVR o BOC</i></p> <p><i>Genotipo 2 o 3 naive</i></p>	<p>98% (124/126)</p> <p>98% (40/41)*</p> <p>91% (40/44)*</p>			
<p>Otras variables de eficacia</p> <p>Porcentaje de pacientes con respuesta viral sostenida (ARN-VHC < 25 UI/ml) en la semana 4 tras finalizar el tratamiento. RVS4</p> <p><i>Genotipo 1 naive</i></p> <p><i>Genotipo 1 fracaso TVR o BOC</i></p> <p><i>Genotipo 2 o 3 naive</i></p>	<p>98% (124/126)</p> <p>100% (41/41)</p> <p>91% (40/44)*</p>	NA	NA	NA
<p>Otras variables de eficacia</p> <p>Porcentaje de pacientes con respuesta viral sostenida (ARN-VHC < 25 UI/ml) en la semana 24 tras finalizar el tratamiento. RVS24</p> <p><i>Genotipo 1 naive</i></p> <p><i>Genotipo 1 fracaso TVR o BOC</i></p> <p><i>Genotipo 2 o 3 naive</i></p>	<p>95% (120/126)†</p> <p>100% (41/41)</p> <p>93% (41/44)</p>	NA	NA	NA
<p>Variable principal de seguridad</p> <p><i>Porcentaje de efectos adversos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cualquier efecto adverso</i> - <i>Efectos adversos que ocurren en ≥25% de los pacientes de cada grupo</i> <p><i>Porcentaje de discontinuación</i></p> <p><i>Porcentaje de alteraciones de laboratorio grados 3 o 4 (hipofosfatemia o hiperglucemia)</i></p>	<p>76 – 100%</p> <p><i>Fatiga, cefalea o náusea (varía entre el 0 – 50% en función del grupo)</i></p> <p>0,9% (2/211)</p> <p>5,7% (12/211)</p>	NA	NA	NA
Otras complicaciones / Reacciones Adversas				
Aplicabilidad / Relevancia de los resultados				
<input type="checkbox"/> ¿Es el control la mejor alternativa terapéutica disponible? <input type="checkbox"/> No existe brazo comparador, dado que en el momento del diseño del estudio, no existía		<input type="checkbox"/> ¿Considera clínicamente relevantes las variables medidas?		

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

<p>ninguna terapia libre de interferón comercializada que pudiera ser considerada estándar. Y excepto en uno de los grupos (pacientes G1 naive) no existían nuevas alternativas terapéuticas más allá de la combinación de Peginterferón + Ribavirina</p> <ul style="list-style-type: none">□ ¿Son adecuadas las dosis, pautas y duración de tratamiento?. ¿Para el control, son las que se usan en la práctica clínica?<ul style="list-style-type: none">□ Sí, son las dosis, pautas y duraciones recomendadas en la ficha técnica, en las Guías de recomendaciones de tratamiento europeas (EASL) y las utilizadas en dentro del programa de uso compasivo de daclatasvir□ ¿Son los pacientes incluidos en el ensayo similares a los de la práctica clínica?<ul style="list-style-type: none">□ Sí, especialmente relevante es el hecho de incluir un grupo de pacientes con fracaso virológico previo a terapia triple basada en Telaprevir y boceprevir	<p>Sí</p> <ul style="list-style-type: none">□ ¿La magnitud de los resultados es clínicamente relevante? Sí
--	--

**Faltaba el resultado del ARN-VHC de un paciente en la semana de semana 12 postratamiento, sin embargo este paciente mantuvo la respuesta en la semana 24 postratamiento (RVS24) y por tanto son pacientes curados.*

†Faltaban los resultados del ARN-VHC de cuatro pacientes en la semana 24 postratamiento, sin embargo estos pacientes mantuvieron la respuesta en la semana 36 postratamiento (RVS36) y por tanto son pacientes curados.

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

Autor y año. 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. Presentación oral LB-3 en AASLD The Liver Meeting 2014.					
Diseño del estudio					
Randomizado	↓	No	Características basales de los pacientes: 152 pacientes VHC genotipo 3, 101 pacientes sin tratamiento previo (naive) y 51 pacientes sin respuesta a un tratamiento previo, incluye pacientes con cirrosis compensada en ambos grupos.	Número de pacientes: 152 % Pérdidas: 0% Duración del estudio: 12 semanas (DCV+SOF).	
Abierto	↓	Sí			
Frente a placebo	↓	No			
Análisis por ITT	↓	Sí			
*Entendido placebo, como PegIFN+RBV (grupo control)					
Tratamiento del grupo activo DCV+SOF durante 12 semanas			Tratamiento del grupo control NA		
Resultados de eficacia y seguridad					
Variables evaluadas en el estudio (indicar)		Resultado grupo TRATAMIENTO	Resultado grupo CONTROL	Diferencia Absoluta	p
Variable principal de eficacia Porcentaje de pacientes con respuesta viral sostenida (ARN-VHC < 25 UI/ml) en la semana 12 tras finalizar el tratamiento. RVS12 <i>RVS12 Global</i>			NA	NA	NA
- <i>F0-F3</i>		96% (105/109)			
- <i>F4</i>		63% (20/32)			
<i>Pacientes naive</i>					
- <i>Global</i>		90% (91/101)			
- <i>F0-F3</i>		97% (73/75)*			
- <i>F4</i>		58% (11/19)			
<i>Pacientes previamente tratados</i>					
- <i>Global</i>		86% (44/51)			
- <i>F0-F3</i>		94% (32/34)			
- <i>F4</i>		69% (9/13)			

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

Otras variables de eficacia NA		NA	NA	NA
Otras variables de eficacia NA		NA	NA	NA
Variable principal de seguridad <i>Porcentaje de efectos adversos graves</i> <i>Porcentaje de discontinuaciones por efectos adversos graves</i> <i>Porcentaje de alteraciones de laboratorio grados 3 o 4</i> - Hemoglobina <9,0 g/dl - Neutrofilos < 0,75x10 ⁹ /L - Linfocitos <0,5 x10 ⁹ /L - Plaquetas <50 x10 ⁹ /L - INR >2 xLSN - Lipasa >3xLSN -	1% (1/151)* 0% (0/152) 0% (0/152) 0% (0/152) 1% (1/152) 1% (2/152) 1% (2/152) 2% (3/152)	NA	NA	NA
Otras complicaciones / Reacciones Adversas				
Aplicabilidad / Relevancia de los resultados				
<input type="checkbox"/> ¿Es el control la mejor alternativa terapéutica disponible? <input type="checkbox"/> No existe brazo comparador, dado que en el momento del diseño del estudio, no existía ninguna terapia libre de interferón comercializada efectiva en genotipo 3 que pudiera ser considerada estándar. <input type="checkbox"/> ¿Son adecuadas las dosis, pautas y duración de tratamiento?. ¿Para el control, son las que se usan en la práctica clínica? <input type="checkbox"/> Sí, son las dosis y pautas adecuadas. La duración evaluada en el ensayo es menor que la indicada en la ficha técnica, sin embargo es la misma que la considerada, en las Guías de recomendaciones de tratamiento europeas (EASL)		<input type="checkbox"/> ¿Considera clínicamente relevantes las variables medidas? Sí <input type="checkbox"/> ¿La magnitud de los resultados es clínicamente relevante? Sí		

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> ¿Son los pacientes incluidos en el ensayo similares a los de la práctica clínica?
<input type="checkbox"/> Sí | |
|---|--|

**Un episodio de hemorragia gastrointestinal en la semana 2 de tratamiento, que fue considerada no relacionada con el tratamiento del estudio por el investigador*

<p>Autor y año. Jacobson I. et al. Daclatasvir vs Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-Naive Patients with HCV Genotype 1: Phase 3 COMMAND-3 Results. Presentación oral en Viral Hepatitis Congress 2014. Frankfurt, 9–11 Octubre 2014</p>				
Diseño del estudio				
Randomizado Sí Abierto No Frente a placebo* Sí Análisis por ITT Sí *Entendido placebo, como TVR+PegIFN+RBV (grupo control)	Características basales de los pacientes: 602 pacientes naive VHC genotipo 1; de ellos 402 pacientes con subtipo genotipo 1b y 200 pacientes con subtipo 1a. Incluye pacientes cirróticos	Número de pacientes: 602 % Pérdidas: 2,6% de datos perdidos en la semana 12 post-tratamiento en el grupo activo (DCV); 1,5% de datos perdidos en la semana 12 postratamiento en el grupo control (TVR) Duración del estudio: 24 o 48 semanas de tratamiento		
Tratamiento del grupo activo DCV+PegIFN+RBV durante 24 semanas ± PegIFN+RBV durante 24 semanas (en función de la consecución de eRVR=respuesta viral rápida extendida)		Tratamiento del grupo control TVR 12 semanas + PegIFN+RBV 24 o 48 semanas (en función de la consecución de eRVR= respuesta viral rápida extendida)		
Resultados de eficacia y seguridad				
Variables evaluadas en el estudio (indicar)	Resultado grupo TRATAMIENTO	Resultado grupo CONTROL	Diferencia Absoluta	p
Variable principal de eficacia Porcentaje de pacientes en genotipo 1b con respuesta viral sostenida, ARN-VHC indetectable (<LIC) en la semana 12 tras finalizar el tratamiento. RVS12. Comparación de no inferioridad con el grupo control RVS12 - Global - F0-F3 - F4	85,1% (228/268) 86% (208/242)	81,3% (109/134) 83% (99/119)	4.3 3	Demostrada la no

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

	77% (20/26)	67% (10/15)	10	inferioridad IC95% (-3,3; -11,9)
Otras variables de eficacia Porcentaje de pacientes en genotipo 1a con respuesta viral sostenida, ARN-VHC indetectable (<LIC) en la semana 12 tras finalizar el tratamiento. RVS12. Comparación de no inferioridad con el grupo control RVS12 - <i>Global</i>	64,9% (87/134)	69,7% (46/66)	-3,5	Análisis de no inferioridad: IC 95% (-15,9; -8,9)
Otras variables de eficacia NA				
Variable principal de seguridad Porcentaje de efectos adversos graves Porcentaje de discontinuaciones de cualquier fármaco del estudio por efectos adversos Porcentaje de alteraciones de laboratorio grados 3 o 4 - Hemoglobina <9,0 g/dl - Neutrofilos < 0,75x10 ⁹ /L - Linfocitos <0,5 x10 ⁹ /L - Plaquetas <50 x10 ⁹ /L	6,5% (26/402)* 7,0% (28/402)	10% (20/200)* 18,5% (37/200)	5 -2,2	ND ND
Otras complicaciones / Reacciones Adversas Variables secundarias de seguridad en GT1b (durante las primeras 12 semanas): - Anemia: Hg<10g/dl - Reacciones cutánea	18,3% (49/268)* 1,9% (5/268)	47,4% (63/133)* 5,2% (7/134)	-29,1 -3,4	IC95% (-38,8; -19,4) IC95% (-7,5; 0,7)

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

Aplicabilidad / Relevancia de los resultados				
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ¿Es el control la mejor alternativa terapéutica disponible? Si, es junto al estudio ATTAIN, el otro único ensayo clínico de fase 3, que incluye en el comparador la triple terapia basada en TVR+PegIFN+RBV <input type="checkbox"/> ¿Son adecuadas las dosis, pautas y duración de tratamiento?. ¿Para el control, son las que se usan en la práctica clínica? <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sí, son las dosis, pautas y duraciones recomendadas en la ficha técnica, en las Guías de recomendaciones de tratamiento europeas (EASL) <input type="checkbox"/> ¿Son los pacientes incluidos en el ensayo similares a los de la práctica clínica? Sí 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ¿Considera clínicamente relevantes las variables medidas? Sí <input type="checkbox"/> ¿La magnitud de los resultados es clínicamente relevante? Sí 			

<p>Autor y año. Hezode C et al. Daclatasvir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for Treatment-Naive Patients With HCV Genotype 4 Infection: Phase 3 COMMAND-4 Results. Presentación poster #819 en IDWeek 2014. Filadelfia. 8-12 de Octubre de 2014.</p>					
Diseño del estudio					
Randomizado Abierto Frente a placebo Análisis por ITT	↓ Sí No ↓ No ↓ Sí	Características basales de los pacientes: 124 pacientes naive VHC genotipo 4.	Número de pacientes: 124 % Pérdidas: fracasos virológicos intratratamientos 9,8% en el grupo activo y 35,7% en el brazo control; recidivas postratamiento: 2,7% en el grupo activo y 29,65 en el grupo control Duración del estudio: 24 o 48 semanas de tratamiento		
Tratamiento del grupo activo DCV+PegIFN+RBV durante 24 semanas ± PegIFN+RBV durante 24 semanas (en función de la consecución de eRVR=respuesta viral rápida extendida)		Tratamiento del grupo control PegIFN+RBV 48 semanas			
Resultados de eficacia y seguridad					
Variables evaluadas en el estudio (indicar)		Resultado grupo TRATAMIENTO	Resultado grupo CONTROL	Diferencia Absoluta	p
Variable principal de eficacia Porcentaje de pacientes con respuesta viral sostenida, ARN-VHC indetectable (<LIC; TD o TND) en la semana 12 tras finalizar el tratamiento. RVS12					
- <i>Global</i>		81,7% (67/82)	42,9% (18/42)	38,8	<0,0001
- <i>F0-F3</i>		71% (49/69)	39,5% (15/38)	31,5	ND
- <i>F4</i>		77,8% (7/9)	25% (1/4)	52,8	ND
Otras variables de eficacia NA					

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

Otras variables de eficacia NA				
Variable principal de seguridad				
Porcentaje de efectos adversos graves	9,8% (8/82)*	4,8% (2/42)*	5	ND
Porcentaje de discontinuaciones por efectos adversos	4,9% (4/82)	7,1% (3/42)	-2,2	ND
Porcentaje de alteraciones de laboratorio grados 3 o 4				
- Hemoglobina <9,0 g/dl	11% (9/82)	9,5% (4/42)	1,5	ND
- Neutrofilos < 0,75x10 ⁹ /L	26,8% (22/82)	26,2% (11/42)	0,6	ND
- Linfocitos <0,5 x10 ⁹ /L	15,9% (13/82)	7,1% (3/42)	8,8	ND
- Plaquetas <50 x10 ⁹ /L	2,4% (2/82)	0% (0/42)	2,4	ND
- Lipasa >3xLSN	1,2% (1/82)	2,4% (1/42)	-1,2	ND
-				
Otras complicaciones / Reacciones Adversas				
Aplicabilidad / Relevancia de los resultados				
<input type="checkbox"/> ¿Es el control la mejor alternativa terapéutica disponible? Sí <input type="checkbox"/> ¿Son adecuadas las dosis, pautas y duración de tratamiento?. ¿Para el control, son las que se usan en la práctica clínica? <input type="checkbox"/> Sí, son las dosis, pautas y duraciones recomendadas en la ficha técnica, en las Guías de recomendaciones de tratamiento europeas (EASL) <input type="checkbox"/> ¿Son los pacientes incluidos en el ensayo similares a los de la práctica clínica? Sí		<input type="checkbox"/> ¿Considera clínicamente relevantes las variables medidas? Sí <input type="checkbox"/> ¿La magnitud de los resultados es clínicamente relevante? Sí		

Autor y año.

Zeuzem S.. et al. Daclatasvir in Combination With Simeprevir With or Without Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. Presentación oral en Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 3-6 Marzo, 2014

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

<p>Otras variables de eficacia Porcentaje de pacientes en genotipo 1b con respuesta viral sostenida en la semana 12 tras finalizar el tratamiento. (RVS12), en función de la duración del tratamiento RVS12 (ITT) Naive</p> <ul style="list-style-type: none"> - DCV+SMV (12 semanas) 81% - DCV+SMV (24 semanas) 89% - DCV+SMV+RBV (12 semanas) 75% - DCV+SMV+RBV (24 semanas): 74% <p>Respondedores nulos</p> <ul style="list-style-type: none"> - DCV+SMV (12 semanas) 83% - DCV+SMV (24 semanas) 50% - DCV+SMV+RBV (12 semanas) 100% - DCV+SMV+RBV (24 semanas): 89% 		NA	NA	NA
<p>Otras variables de eficacia Porcentaje de pacientes en genotipo 1b con respuesta viral sostenida en la semana 12 tras finalizar el tratamiento. (RVS12), en función de la duración del tratamiento RVS12 (ITT) Naive No cirrótico</p> <ul style="list-style-type: none"> - DCV+SMV 85 % (40/47) - DCV+SMV+RBV 77% (34/44) <p>Naive Cirrótico</p> <ul style="list-style-type: none"> - DCV+SMV 83% (5/6) - DCV+SMV+RBV 57% (4/7) <p>Respondedor nulo No cirrótico</p> <ul style="list-style-type: none"> - DCV+SMV 71% (10/14) - DCV+SMV+RBV 94% (15/16) <p>Respondedor nul Cirrótico</p> <ul style="list-style-type: none"> - DCV+SMV 56% (5/9) - DCV+SMV+RBV 100% (4/4) 		NA	NA	NA

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

-				
<p>Variable principal de seguridad</p> <p>Porcentaje de efectos adversos graves (DCV+SMV / DCV+SMV+RBV)</p> <p>Porcentaje de discontinuaciones de cualquier fármaco del estudio por efectos adversos (DCV+SMV / DCV+SMV+RBV)</p> <p>Porcentaje de alteraciones de laboratorio grados 3 o 4 (DCV+SMV / DCV+SMV+RBV)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hematológico - ALT - AST - Bilirrubina total 	<p>9% (7/76) / 4% (4/92)*</p> <p>3% (2/76) / 0% (0/92)</p> <p>1% (1/76) / 1% (1/92)</p> <p>0% (0/76) / 1% (1/92)</p> <p>0% (0/76) / 1% (1/92)</p> <p>4% (3/76) / 15% (14/92)</p>	NA	NA	NA
Otras complicaciones / Reacciones Adversas				
Aplicabilidad / Relevancia de los resultados				
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ¿Es el control la mejor alternativa terapéutica disponible? No existe brazo control <input type="checkbox"/> ¿Son adecuadas las dosis, pautas y duración de tratamiento?. ¿Para el control, son las que se usan en la práctica clínica? <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> No, la dosis actualmente recomendada de DCV en combinación con SMV es la dosis estándar de 60mg/día. <input type="checkbox"/> ¿Son los pacientes incluidos en el ensayo similares a los de la práctica clínica? Sí 		<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ¿Considera clínicamente relevantes las variables medidas? Sí <input type="checkbox"/> ¿La magnitud de los resultados es clínicamente relevante? Sí 		

10. ¿Existen otros estudios que puedan aportar información de interés y no sean ensayos clínicos, pero que desee aportar por alguna razón?

- Meta-análisis
- Revisión sistemática
- Guía de práctica clínica (EASL)
- Estudio Observacional
- Evaluación por organismos oficiales
- Otros.

Indique la cita, un breve resumen y la razón por la que considera que el trabajo es importante para la evaluación.

Entre las Guías de Práctica Clínica, se encuentran las europeas a la espera de la publicación del consenso español (AEEH) durante el próximo congreso de la Asociación, así como las guías elaboradas por GeSIDA "Guía GeSIDA de tratamiento de las Hepatitis Virales en pacientes infectados por VIH" en formato borrador actualmente.

- **La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (European Association for the Study of the Liver (EASL))** publicó en abril de 2014 sus Recomendaciones para el Tratamiento de la Hepatitis C. 2014³, donde incluían ya, las combinaciones basadas en DCV:
 - Genotipo 1:
 - DCV + SOF durante 12 o 24 semanas – Recomendación B1
 - DCV + PegIFN /Ribavirina (RBV) – Recomendación B1 en genotipo 1b
 - Genotipo 3:
 - DCV + SOF ± RBV durante 12 o 24 semanas – Recomendación B1
 - Genotipo 4:
 - DCV + SOF durante 12 o 24 semanas – Recomendación B2
 - DCV + PegIFN /Ribavirina (RBV) – Recomendación B1
- B1: Evidencia moderada y recomendación potente.*
B2: Evidencia moderada y recomendación débil.
- El grupo español para el estudio del SIDA, GESIDA ha publicado este mes sus recomendaciones para pacientes coinfectados por VIH-1 que incluyen combinaciones que contienen daclatasvir:
 - Genotipo 1:
 - Pacientes sin tratamiento previo y sin contraindicación para interferón:

³ European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2014. Disponible en: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>. Último acceso: septiembre de 2014.

- Pauta alternativa: DCV+PegIFN+RBV 12 o 24 semanas, en genotipo 1b (PR:24s en pacientes con RVR: CV< 25 en s4 y s12) (BI)
- Pacientes sin tratamiento previo con contraindicación para interferón:
 - Pauta preferente: DCV+sofosbuvir 12 semanas
- Pacientes con fracaso previo a interferón:
 - Pauta preferente: DCV+sofosbuvir 24 semanas
- Genotipo 3:
 - Paciente sin tratamiento previo y pretratados
 - Pauta preferente: DCV+sofosbuvir 12 semanas, 24 en cirróticos.
- Genotipo 4:
 - Pacientes sin tratamiento previo y pretratados.
 - Pauta preferente: DCV+PEgIFN+RBV 24 semanas.
 - Pauta alternativa: DCV+sofosbuvir 12-24 semanas
- **Análisis agrupado de estudios Fase II y III con regímenes basados en Daclatasvir, evaluando el impacto de la presencia de cirrosis en la eficacia y la seguridad.**⁴

Todas las combinaciones orales basadas en daclatasvir, sea con asunaprevir o sofosbuvir con o sin RBV, fueron eficaces en pacientes con o sin fibrosis avanzada y cirrosis.

Con la combinación DCV+SOF±RBV, no se observaron diferencias en las tasas de RVS en función del genotipo, la duración del tratamiento o del uso de tratamientos previos. Buena tolerancia de los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis de estos regímenes. No se mostraron diferencias clínicamente reseñables en el perfil de seguridad entre los pacientes con y sin fibrosis avanzada o cirrosis.

Presentación de datos de práctica clínica real

- **Pellicelli et al**⁵: experiencia de 12 pacientes con recurrencia grave postrasplante, tratados con DCV + SOF ± RBV. En 9 de los casos se trata de pacientes con cirrosis muy avanzadas con una mediana en el índice de MELD de 20 puntos y en los tres restantes se trataba de hepatitis colestásicas fibrosantes. Los autores concluyen que los datos son muy esperanzadores, mejorando claramente la funcionalidad hepática y la supervivencia de estos pacientes. Nueve de los pacientes habían completado las 24 semanas de tratamiento previstas dentro del programa y el 100% (9/9) alcanzaron ARN-VHC indetectable, esto es respuesta al final del tratamiento. El ARN-VHC post-tratamiento estaba disponible en 5 de los casos, 3 en la semana 4 (RVS4) y 2 en la semana 8 (RVS8), y en todos los casos

⁴ Jensen DM, Jacobson IM, Kumada H et al. Safety and Efficacy Outcomes of All-Oral Daclatasvir-Containing Regimens in Patients With or Without Cirrhosis in Phase 2 and 3 Studies. Poster #1955 presentado 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.

⁵Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R, Durand C, Ferenci P, D'Offizi G, 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 Oct; 46(10): 923-7.

indetectable. No hubo necesidad de justar las dosis de inmunosupresión. Tres pacientes fallecieron como consecuencia de las complicaciones de su enfermedad hepática terminal por lo que los autores concluyen también que no debe esperarse a iniciar el tratamiento hasta que el paciente este en una situación de descompensación.

- **Fontana RJ et al.**⁶ Recoge la experiencia de las combinaciones orales basadas en DCV dentro del programa de uso compasivo internacional. DCV en combinación con SOF o SMV mostraron una alta tasa de respuesta viral intratamiento y al final del tratamiento en pacientes inmunosuprimidos en el seno de un post-trasplante hepático con recurrencia grave por genotipo 1. La mayoría de los pacientes estabilizaron o mejoraron en su situación clínica y en los valores de laboratorio, con una clara mejoría de los índices de Child-Pugh y MELD. La recidiva postratamiento fue infrecuente. Estos resultados apoyan el uso de los tratamientos basados en DCV en combinación con SOF o SMV con/sin RBV en los pacientes con mayores necesidades médicas no cubiertas en el momento actual.
- **Leroy V et al.**⁷ Muestran los resultados de regímenes orales basados en DCV o SOF en pacientes con hepatitis colestásica fibrosante, una entidad con una mortalidad cercana al 100% con los tratamientos disponibles actualmente. Los autores concluyen que DCV+SOF ofrece unas altas tasas de respuesta viral sostenida, pero lo que es aún más relevante una mejoría clínica y supervivencias excelentes con 12 semanas de tratamiento oral.

C. EFECTIVIDAD Y APLICABILIDAD

11. ¿Cree Ud. que las conclusiones de los ensayos clínicos anteriores se pueden trasladar a la atención habitual en nuestro Hospital?⁸
- SI.
- NO.
12. ¿Existe, a su juicio, algún subgrupo de pacientes que pueda beneficiarse especialmente del tratamiento solicitado?

⁶ 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.

⁷ Leroy V, Dumortier J, Coilly A. et al, High rates of virological response and major clinical improvement during sofosbuvir and daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCV-recurrence after liver transplantation: The ANRS CO23 CUPILT study. Hepatology, Volume 60, number 4 (suppl). 207A. October, 2014. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.27451/pdf>

³ Es decir, ¿podría existir algún factor que condicionara la efectividad del tratamiento, como por ejemplo, no disponibilidad de pruebas diagnósticas o de medidas de soporte de los enfermos, características clínicas o sociales diferentes de nuestros enfermos respecto a los de los ensayos clínicos, efectos de la curva de aprendizaje, etc.?

Las poblaciones de pacientes con hepatitis C crónica que actualmente siguen siendo consideradas como con grandes necesidades médica no cubiertas, como serían:

- a. Pacientes con fracaso previo, especialmente aquellos con fracaso previo a Telaprevir o boceprevir
- b. Pacientes intolerantes o inelegibles a PegIFN y/o RBV,
- c. Pacientes con enfermedad hepática avanzada (cirrosis, cirrosis descompensada, insuficiencia hepática),
- d. Pacientes coinfectados VHC/VIH: por el perfil de interacciones farmacológicas que ofrece DCV en combinación con SOF,
- e. Pacientes en el pre- o post-traplante hepático, por los resultados antes comentados del programa de uso compasivo, y por la inexistencia de interacciones farmacológicas con los inmunosupresores,
- f. Pacientes con comorbilidades, por ejemplo en pacientes con insuficiencia renal y o hemodiálisis

13. ¿Cuál sería el lugar en terapéutica del fármaco solicitado, en caso de ser incluido en nuestro centro? ⁹

Daclatasvir se usará en combinación con otros fármacos activos frente al VHC en pacientes adultos:

- Especialmente antivirales de acción directa (SOF y/o SMV), para crear regímenes libres de interferón ± ribavirina
- En combinación con PegIFN+RBV

14. ¿Existe algún estudio de evaluación económica, del tipo coste-efectividad, coste-utilidad, etc. para el fármaco? Por favor, reseñe la cita y aporte copia.

- Si.
- No.

Está disponible públicamente la evaluación del SMC (Scottish Medicines Consortium)¹⁰ y su recomendación para Escocia, publicada el 10 de Noviembre de 2014. Esta evaluación un resumen del análisis coste-efectividad de la combinación Daclatasvir + sofosbuvir (± ribavirina) y de la combinación de DCV+PR frente a distintas combinaciones de fármacos, que fueron dependientes del genotipo del paciente, fracaso a tratamiento previo y la posibilidad de recibir tratamiento con regímenes de tratamiento que incluyan interferon.

Los comparadores incluidos en el análisis coste efectividad fueron PEG-Interferon+interferon pegilado+ ribavarina (PR), boceprevir + PR, telaprevir + PR, sofosbuvir + ribavarina o + PR. En algunos casos, también se consideró que no existía una opción de tratamiento valida. Las

⁹ Por ejemplo, línea de tratamiento propuesta, condiciones clínicas que deben reunir los candidatos, tratamiento de rescate, etc.

¹⁰ Evaluación de Daclatasvir (Daklinza®) (No. 100214) por la agencia de evaluación Scottish Medicines Consortium, 10 October 2014.

comparaciones frente a combinaciones de Sofosbuvir se consideraron menos relevantes en el momento actual, debido a la reciente publicación de la evaluación de este medicamento.

Utilizaron un modelo de Markov para evaluar el coste por año de vida ajustado por calidad a largo plazo (supervivencia de los pacientes) con varios estados de salud para incluir los estados de fibrosis F0-F4, RVS, carcinoma hepatocelular, cirrosis descompensada, trasplante hepático y muerte.

En general, concluyen que DCV+SOF y DCV+PR son combinaciones coste-efectivas para las comparaciones evaluadas, observando que los resultados son sensibles a algunas variables (principalmente a la eficacia de las combinaciones de DCV), pero que serían necesarias reducciones muy significativas en la eficacia de DCV+SOF y DCV+PR para que dejen de ser coste-efectivas.

15. Para la indicación propuesta, y en el ámbito de su especialidad, por favor, especifique sí Vd. cree que el nuevo fármaco:

- Reemplazará completamente al tratamiento actual.
- Reemplazará parcialmente al tratamiento actual (algunos subgrupos de pacientes se beneficiarán del nuevo fármaco mientras que otros seguirán con el tratamiento hasta ahora habitual)
- Se añadirá al tratamiento actual para la inmensa mayoría de los pacientes.
- Se añadirá al tratamiento actual para algunos subgrupos de pacientes.

16. En caso de no realizarse una sustitución absoluta del tratamiento actual, o de introducir el nuevo tratamiento solo en determinados subgrupos de pacientes, ¿en qué proporción de pacientes estima que se utilizará el nuevo fármaco?

Es complejo estimar la proporción de pacientes que utilizará el nuevo fármaco, debido a que en los últimos meses se han aprobado y comercializado en España 3 nuevos antivirales de acción directa de segunda generación, incluyendo a Daclatasvir, que presentan unos beneficios claros sobre las alternativas terapéuticas previas, y concretamente en los subgrupos de población con hepatitis C crónica ya mencionados que actualmente presentan una mayor necesidad médica no cubierta.

Además, el uso de Daclatasvir se realizará en los subgrupos de pacientes que se determinen tanto en el correspondiente **Informe de Posicionamiento Terapéutico**, como en el documento **“Estrategia terapéutica de priorización para el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C (VHC) en el ámbito del Sistema Nacional de Salud”**.

17. Cuál es actualmente la prevalencia y la incidencia del problema clínico objeto de indicación de este fármaco en nuestro hospital.

PREVALENCIA (Total de pacientes ACTUALMENTE candidatos a recibir este tratamiento en nuestro hospital):

En España, se observa presencia de anticuerpos anti-VHC en el 1,2 - 1,9%, según la región. El genotipo 1b es el más frecuente (41,3%), seguido del 1a (24,1%), 3 (19,6%), 4 (11,6%), 2 (3,1%), y una mínima representación del 5¹¹

En una reciente publicación se reporta una prevalencia de 1,5% (1.1–1.9%)¹² basada en las estimaciones del panel de expertos con fecha 2012; de éstos, el 69% presentan ARN del VHC, lo que supondrían aproximadamente 481.000 (353.000 – 609.000) individuos crónicamente infectados con viremia positiva; de éstos, estarían diagnosticados entre 81.754 y 163.507 pacientes en España en 2014¹², presentando estadio F3-F4 aproximadamente entre 36.000 y 72.000 pacientes.

Cálculo del número total de pacientes candidatos a recibir tratamiento

	Número total de pacientes candidatos a recibir tratamiento en España	número total de pacientes candidatos a recibir tratamiento en el hospital
Población	46.464.100^a	
prevalencia de infección crónica por el VHC: ¹³	1,5% de la población general, y el 69% de éstos.	1,5% de la población general, y el 69% de éstos.
Población con Infección activa	480.903	
Población con diagnóstico de infección crónica: 17%¹⁴-34%¹²	81.754-163.507	

¹¹ Echevarría JM, León P, Pozo F, Avellón A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:20-5.

¹² Bruggmann P et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014;21:5-33.

¹³ Infección crónica implica la presencia en sangre de anticuerpos anti-VHC y ARN del VHC.

¹⁴ Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Intern.* 2011;31:30-60.

Pacientes con F3-F4¹⁵: 44%	35.972-71.943	
--	----------------------	--

^a Cifras de población del INE, Datos provisionales de 1 de julio de 2014. Publicado: 10/12/2014

INCIDENCIA (Nº de pacientes nuevos cada año):

El mejor dato de incidencia disponible se estimó en 2,3/100.000 individuos en el año 2003, aunque se basó en notificaciones voluntarias, no obligatorias¹³.

18. Por favor, rellene la siguiente tabla¹⁶:

Puesto que existen diversas combinaciones y duraciones de tratamiento, se incluye una tabla con el coste por semana de tratamiento de cada fármaco considerado (**PVL a precio notificado**), extraído del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos o del Nomenclátor de facturación del Ministerio de Salud, **considerando la deducción del 7,5% del Real Decreto-ley 8/2010**

En esta tabla se me muestran precios Notificados, no siempre equivalentes a los precios financiados

Fármaco	Nombre comercial	Dosis/ semana	Unidades por dosis	Coste/ unidad (€)**	Coste/ dosis (€)	Coste/ semana (€)	Coste medio/ semana en PVL notificado -7,5% (€)
PegIFN	Pegasys	1	1,0	177,1	177,1	177	172
	PegIntron*	1	0,9	177,1	159,4	159	
RBV*	Copegus	14	2,5	3,3	8,3	116	78
	Rebetol	14	2,5	1,8	4,4	61	
	EFG	14	2,5	1,8	4,4	61	
Telaprevir	Incivo	21	2,0	48,8	97,7	2.051	2.051
Boceprevir	Victrelis	84	12	8,325	100	699	699
Sofosbuvir	Sovaldi	7	1,0	462,5	462,5	3.238	3.238

¹⁵ En el estudio DISCHCOVERY se describe el estadio de fibrosis de 671 pacientes con GT1: F0: 10%; F1: 24%; F2: 22%; F3: 18%; F4: 26%. Buti M, et al. Estudio DisHcovery: perfil clínico, manejo y seguimiento de os pacientes con hepatitis crónica C en hospitales españoles: Asociación Española para el Estudio del Hígado 2013: GastroenterolHepatol. 2013;36:66.

¹⁶ Si es de uso crónico especificar el coste por mes, si la duración del tratamiento es muy variable, especificar coste por día; en caso de quimioterapia indique el coste por tratamiento completo, etc.

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

Simeprevir	Olysio	7	1,0	302,8	302,8	2.120	2.120
Daclatasvir	Daklinza	7	1,0	330,4	330,4	2.313	2.313

* Dosis asociada al peso del paciente. Se asume un peso medio de 72 kg (población española con edad ≥ 45 años (INE); ** Deducción del 7,5% en Pegasys, PegIntron, Copegus, Incivo, Victrelis, Sovaldi, Olysio, Daklinza, según Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público.

19. ¿La introducción del nuevo fármaco supondrá un cambio en la utilización de tratamientos concomitantes?. En caso afirmativo detallar la respuesta.

- Si.
- No.

Daclatasvir es un fármaco con un mejor perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad que otros tratamientos clásicos anteriormente disponibles para la Hepatitis C. Por tanto el uso de Daclatasvir se asociará a una menor tasa de efectos adversos, y por tanto, se espera una reducción en la utilización de medicación para el manejo de estos efectos adversos.

20. ¿Cuáles serían las posibles repercusiones de la introducción del fármaco sobre la prescripción a pacientes no ingresados (Atención Primaria, Consultas Externas, etc.)?

El éxito del tratamiento con daclatasvir (DCV+SOF o DCV+PR) consiste en mantener el ARN-VHC indetectable 12 o 24 semanas después de finalizado el tratamiento (RVS), que se relaciona directamente con la resolución de la enfermedad hepática (curación), cuando no hay una cirrosis establecida³ (aunque existe evidencia que demuestra que independientemente de que los pacientes con hepatitis C crónica presenten una fibrosis avanzada o cirrosis, aquellos que alcanzan RVS mostraron una supervivencia global superponible a la de la población general¹⁷). Así, la curación implica reducir o eliminar las consultas de seguimiento para el control de la infección por el VHC.

Una encuesta de salud realizada en cinco países europeos en población general (Francia, Alemania, Reino Unido, Italia y España)¹⁸, se observó que los pacientes con hepatitis C realizaban un mayor número de visitas médicas anuales que el grupo control (población general sin VHC; $p < 0,001$) y (grupo control), realizando de media 6 visitas adicionales por año. Así, tras la curación se evitarían todas las visitas rutinarias, pudiendo eliminar como mínimo estas 6 visitas extras a consultas externas.

¹⁷ van der Meer AJ, Hansen BE, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Comparison of the overall survival between patients with HCV-induced advanced hepatic fibrosis and the general population. *Hepatology*. 2013;58:899A.

¹⁸ Vietri J, Prajapati G, El Khoury AC. The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterology*. 2013;13:16.

21. En el caso de que los hubiera, señale y desarrolle los ahorros que pudieran derivarse de la introducción del nuevo fármaco:

- En medicamentos
- En estancia hospitalaria
- Otros costes sanitarios
- Costes no sanitarios

Algunos de los pacientes con infección del VHC crónica no desarrollan fibrosis y/o muestran niveles enzimáticos hepáticos normales. Sin embargo, en torno a un **20% de los pacientes con hepatitis C crónica desarrollan cirrosis, inicialmente compensada, que pueden progresar a cirrosis descompensada y convertirse en candidatos a un trasplante hepático**. Una vez establecida la cirrosis, el **riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular** es, aproximadamente, de **1-4% anual**¹⁹, alcanzando cifras más elevadas en pacientes con el genotipo 1b²⁰.

Estas complicaciones de la infección por el VHC representan unos costes muy elevados, por lo que evitar las complicaciones puede suponer ahorros importantes para el hospital y para el sistema nacional de salud:

Complicaciones	Coste anual por complicación (2014) ²¹
Cirrosis descompensada	3.310€
Carcinoma hepatocelular	6.513€
Trasplante hepático	136.411€

El coste más relevante lo presenta el trasplante hepático; según la memoria de la Organización Nacional de Trasplantes²², de los 1084 trasplantes realizados en 2012 en España, alrededor de un tercio se relacionó con el VHC.

¹⁹ Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2001;345:41-52

²⁰ El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2012;142:1264-73.

²¹ Oblikue consulting. eSalud - Información económica del sector sanitario. Disponible en web: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>. Accedido en: Mayo, 2014.

Con relación a estas complicaciones, en un estudio reciente realizado por un grupo de expertos se ha estimado²³, mediante un modelo dinámico, el impacto que la introducción de los antivirales de acción directa (AAD) de segunda generación, junto a la optimización en el diagnóstico de la hepatitis C, tendría sobre la prevalencia de hepatitis C, sus complicaciones y su mortalidad. Así, se ha estimado que con el manejo actual de la patología²⁴ se producirían, en 10 años, 21.500 muertes relacionadas con la hepatitis C, 7.350 trasplantes hepáticos, 19.426 casos de cirrosis descompensada y 13.010 casos de carcinoma hepatocelular, mientras que la utilización de los nuevos AAD junto a la optimización del diagnóstico²⁵ evitaría 2.775 muertes, 1.145 trasplantes hepáticos, 3.324 casos de cirrosis descompensada y 1.779 casos de carcinoma hepatocelular. De este modo, teniendo en cuenta la eficacia y seguridad de los nuevos AAD, y continuando con la mejora en el diagnóstico y manejo de la hepatitis C, se podría disminuir la prevalencia de hepatitis C, sus complicaciones y la mortalidad asociada. Esto sugiere que, realizando una aproximación propia con el coste estimado en España de cada complicación, se podrían evitar aproximadamente 178 millones de € en los próximos 10 años, teniendo en cuenta únicamente las complicaciones consideradas y su coste directo sanitario asociado.

Estimación de los costes evitados en los próximos 10 años en España con la introducción de AAD de 2ª generación y la optimización del diagnóstico [cálculo propio]

²² ONT (Organización Nacional de Trasplantes). Memoria de Actividad. ONT 2012. Trasplante Hepático. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria hepatico 2012.pdf>.

²³ Buti M, Razavi H, Calleja JL, García-Samaniego J, Gower E, Blasco AJ, et al. Disminución de la carga de la enfermedad causada por hepatitis C en España basado en un modelo integral de salud pública. 38º Congreso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. 2013. P123.

²⁴ Definido por las siguientes condiciones: un 50% de pacientes con hepatitis C elegibles para tratamiento de cada genotipo; los genotipos 1 y 4 se tratan a partir de F2; los genotipos 2 y 3 se tratan a partir de F1; la tasa de RVS es de 48%, para genotipo 1 y genotipo 4, 85% para genotipo 2 y 50% para genotipo 3.

²⁵ Definido por las siguientes condiciones: A) Utilización de los nuevos AAD: en 2015 aumentan un 60% los pacientes con hepatitis C genotipo 1 elegibles para tratamiento; en 2016, la RVS es de 70% para genotipos 1, 3 y 4, y los pacientes elegibles aumentan hasta el 80% en todos los genotipos; en 2018, la RVS es de 90%, y los pacientes elegibles aumentan hasta el 90% en todos los genotipos. B) Optimización del diagnóstico: en 2015 aumentan los casos diagnosticados un 25%; en 2016 aumentan los casos diagnosticados un 30% y se multiplica por 2,15 el número de pacientes tratados con genotipo 1, 2, 3 y 4; en 2018 aumentan los casos diagnosticados un 20% y se amplía la edad de tratamiento hasta los 74 años; en 2020 aumentan los casos diagnosticados un 20% y se trataría a partir de F1 en todos los genotipos.

Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos

Complicaciones	Nº complicaciones evitadas en los próximos 10 años (2014-2024)	Coste anual por complicación (€, 2014)	Coste total evitado (€, 2014)
Cirrosis descompensada	3.324	3.310	11.003.670
Carcinoma hepatocelular	1.779	6.513	11.587.250
Trasplante hepático	1.145	136.411	156.190.366
Total			178.781.286

A su vez, al evitar estas complicaciones y los efectos adversos mencionados previamente también se pueden esperar ahorros por evitar pérdidas de productividad laboral, puesto que el pico de prevalencia del VHC se produce entre 40 y 55 años, por lo que se evitarían los costes de absentismo laboral, o incapacidades temporales o permanentes de los pacientes en estadios más avanzados; así como costes no sanitarios que asume el paciente por una mayor necesidad de visitas médicas e ingresos