



digestiV@ldecilla®



Del ensayo clínico al resultado en la práctica clínica habitual en los pacientes con HCC.

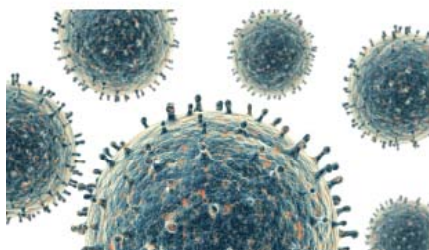
JORNADAS 2014

DE ACTUALIZACIÓN
EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE
CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

24-25 de abril, 2014
Madrid

Solicitada Acreditación SNS

Sede: Confortel Atrium
Calle Emilio Vargas, 3
28043 - Madrid



Javier Crespo.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
Santander.



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria



Grupo de VIH
de la SEFH


GHEVI


Grupo de Hepatopatías
Víricas de la SEFH

Algunos conceptos previos.

- **¿Que es un ensayo clínico?.** Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia (Definición según RD 223/2004).
- **Ensayo clínico aleatorizado:** Estudio experimental en el que se aplica una intervención a un grupo de pacientes (grupo experimental) y el resultado se compara con el obtenido en un grupo idéntico de pacientes (grupo control) que recibe otra intervención. Los pacientes son asignados de FORMA ALEATORIA y simultánea al grupo experimental y al grupo control con la misma probabilidad, de forma que ambos grupos sean similares en todo excepto en la intervención que reciben.

Algunos conceptos previos. Un ejemplo.

1497  **Vasco de Gama:** Viaje a Cabo de Buena Esperanza. Mueren 100/160




1601  **James Lancaster:** Viaje Inglaterra-India.

ESCORBUTO

3 barcos dieta habitual → Mueren 120/278

1 barco con dieta habitual + 3 cucharadas de zumo de limón → Mueren 0

Algunos conceptos previos. Un ejemplo.

1747		James Lind: Médico de la Marina Británica	
1795		Marina Británica: Introduce los cítricos en la dieta.	
1865		Dirección Británica de Comercio: Introduce los cítricos en la dieta de los marinos mercantes.	

ESCORBUTO

1497



Vasco de Gama:
Viaje a Cabo de Buena Esperanza.
Mueren 100/160

1601



James Lancaster: Viaje Inglaterra-India.

3 barcos dieta habitual

Mueren 120/278

1 barco con dieta habitual + 3 cucharadas de zumo de limón

Mueren 0

264 años

1747



James Lind: Médico de la Marina Británica

Ensayo aleatorio: Los cítricos son efectivos en el escorbuto



1795



Marina Británica: Introduce los cítricos en la dieta.

1865

Dirección Británica de Comercio: Introduce los cítricos en la dieta de los marinos mercantes.

TAISS

Algunos conceptos previos. Categoría de adoptadores.

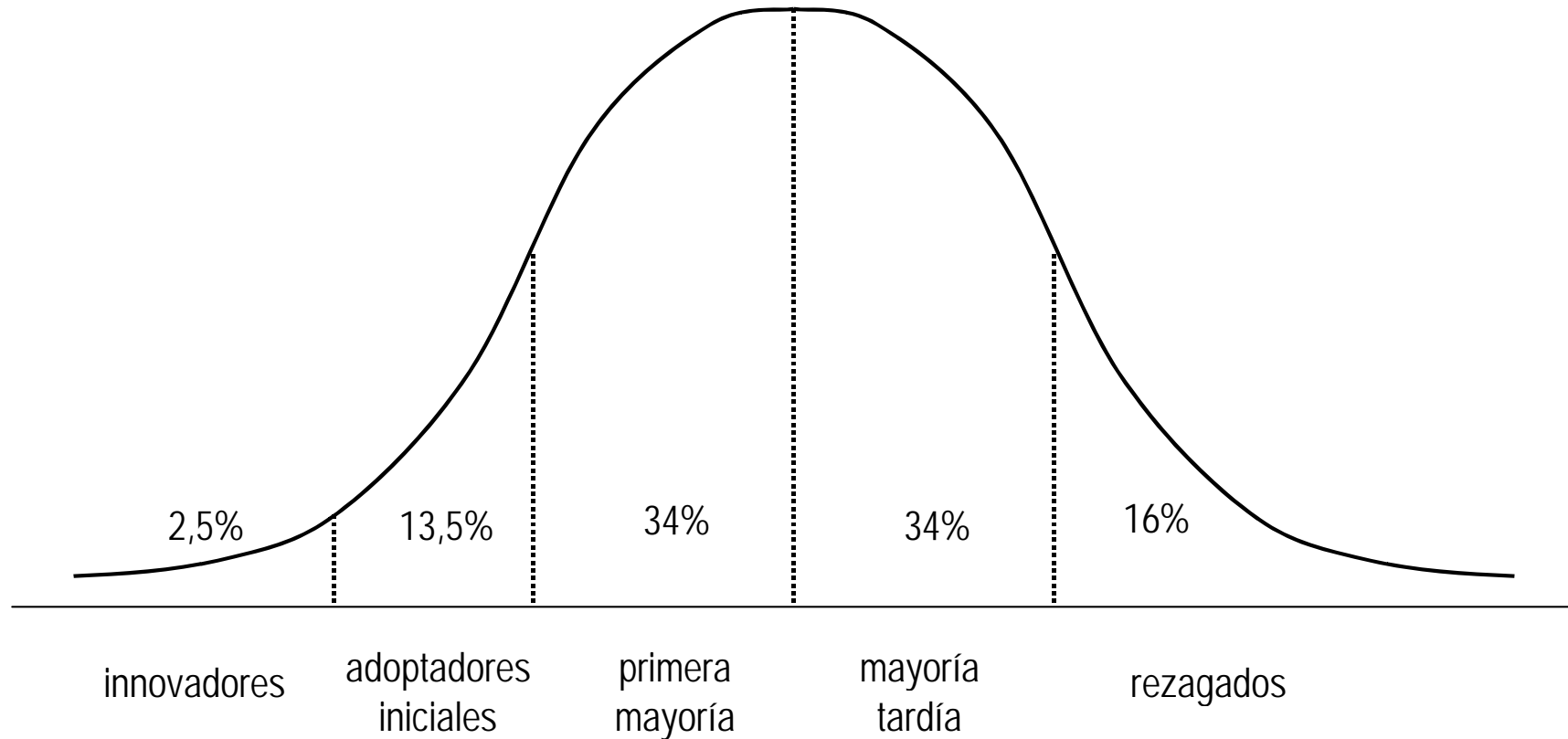
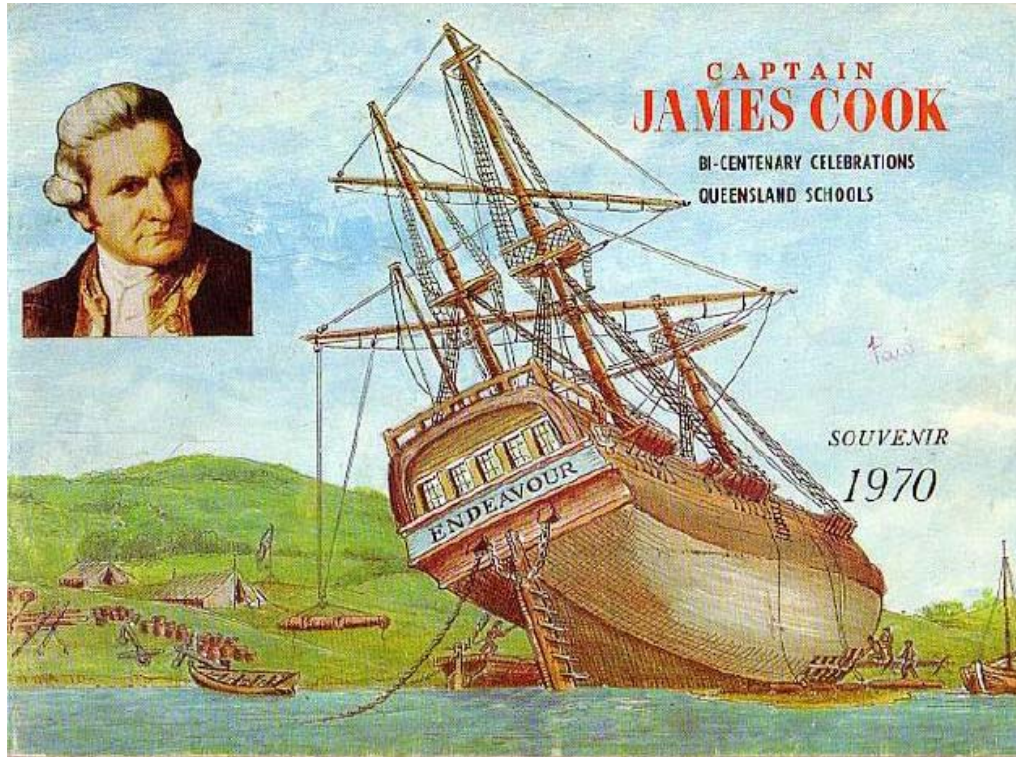


FIGURA 4: TIPOS DE CONSUMIDORES ANTE LA ADOPCIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS

Algunos conceptos previos. Categoría de adoptadores.



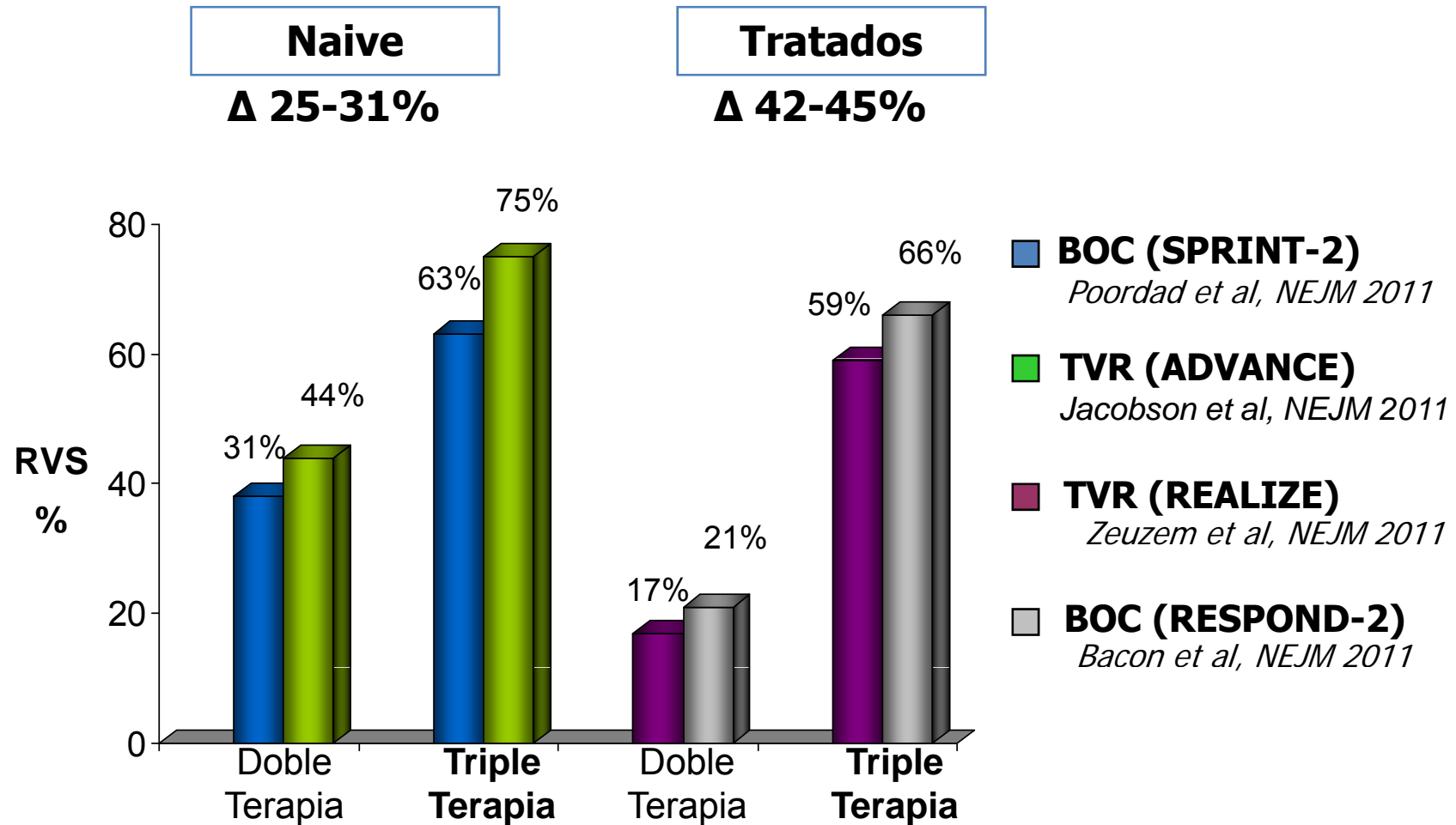
James Cook. North Yorkshire, 1728 - Hawái, 1779. Fue un navegante, explorador y cartógrafo británico. Sus mayores logros fueron el reclamo para Gran Bretaña de la costa este de Australia, descubierta por los españoles en el siglo XVI; las islas Hawái, descubiertas por el español Álvaro de Saavedra en 1527 y la circunnavegación y cartografía de Terranova y Nueva Zelanda. Incluía obligatoriamente chucrut en la dieta.

Solo perdió 3 hombres por escorbuto.

1795		Marina Británica: Introduce los cítricos en la dieta.
1865		Dirección Británica de Comercio: Introduce los cítricos en la dieta de los marinos mercantes.

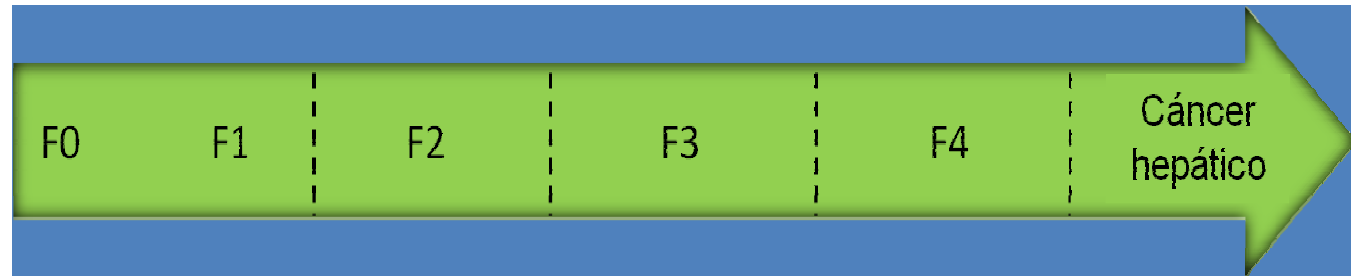
Ensayos en hepatitis C.

Ensayos de registro de telaprevir y boceprevir.



Ensayos en hepatitis C.

Ensayos de registro de telaprevir y boceprevir. Tipos de pacientes.



ADVANCE



REALIZE



SPRINT-2



RESPOND2



Estudios en práctica real en VHC.

Algunas preguntas que han planteado los estudios en práctica real.

1. ¿La eficacia y la eficiencia son similares?. Es decir, ¿los resultados obtenidos en los ensayos clínicos se convalidan en la práctica real?.
2. ¿Existen problemas de seguridad en alguna cohorte de pacientes?.
3. ¿Son correctas las reglas de parada?.
4. ¿La suspensión del tratamiento por rebote virológico es tan infrecuente como nos han indicado los ensayos de registro?.

Estudios en práctica real en VHC.

Estudios y cohortes analizadas.

Series españolas que analizan Eficiencia y seguridad de la TTT en F2 vs F3-F4 / factores predictivos de rebote virológico / infecciones y triple terapia / uso precoz de TPV y BPV .



N=1100 (TVR and BOC)
Treatment naïve and treatment experienced¹
41% cirrhosis



German non-interventional study N=589 (all TVR)³
Treatment naïve and treatment experienced
15% reported cirrhosis



PAN cohort⁴
N=1873 for TVR
N=601 for BOC
Treatment naïve and treatment experienced



TVR EAP in 16 European countries²
N=1587
F3-F4 treatment naïve and treatment experienced



CUPIC⁵
Compassionate **U**se of **P**rotease **I**nhibitors in viral hepatitis C
Cirrhosis
N=511 (TVR and BOC)
F4 treatment experienced

Other national cohorts from Europe and North America

Estudios en práctica real en VHC.

Algunas preguntas que han planteado los estudios en práctica real.

1. ¿La eficacia y la eficiencia son similares?. Es decir, ¿los resultados obtenidos en los ensayos clínicos se convalidan en la práctica real?.
2. ¿Existen problemas de seguridad en alguna cohorte de pacientes?.
3. ¿Son correctas las reglas de parada?.
4. ¿La suspensión del tratamiento por rebote virológico son tan infrecuentes como nos han indicado los ensayos de registro?.

TELAPREVIR-BASED TRIPLE THERAPY IN PATIENTS WITH MODERATE FIBROSIS.

SPANISH MULTICENTRE STUDY IN CLINICAL PRACTICE.

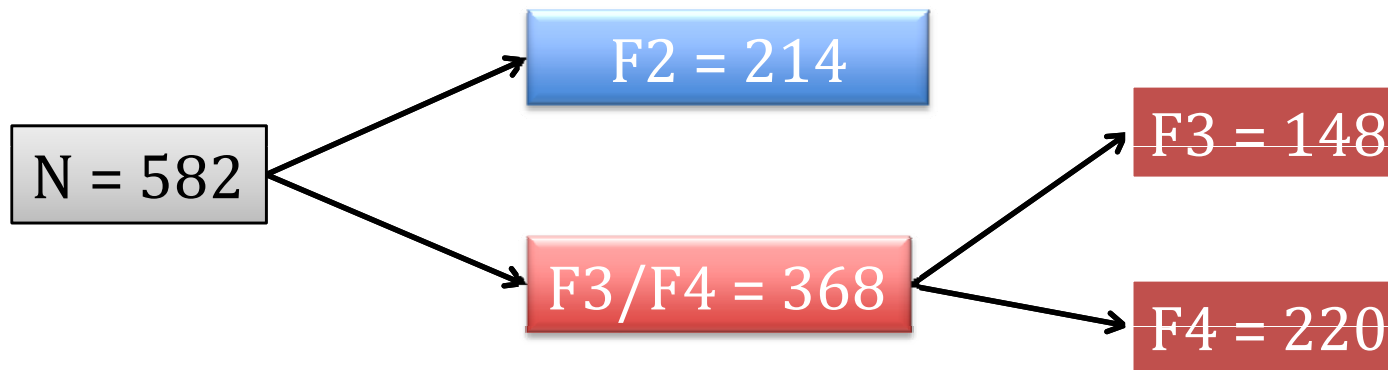
- Javier Crespo(1), Moisés Diago(2), Joaquín Cabezas(1), Marina Berenguer(3), Teresa Broquetas(4) , Miguel Ángel Serra(5), Rosa Morilla(6), Javier García-Samaniego(7), José Luis Calleja(8), Juan José Sánchez(9), Sabela Lens(10), Susana Soto-Fernández(11), Begoña Sacristán(12), Inmaculada Fernández(13), Carmen López-Núñez(14), María Buti(15), Manuel Romero-Gómez(16), Federico Sáez-Royuela(17), Conrado Fernández(18), Francisco Jorquera(19), Gloria Sánchez-Antolín(20), Juan Manuel Pascasio(21), Antonio Cuadrado(22), Manuel Hernández-Guerra(23).
- 1. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Spain. 2. Hospital General Valencia. Spain. 3. Hospital Universitario La Fé. Valencia. Spain. 4. Hospital Universitario del Mar. Barcelona. Spain. 5. Hospital Universitario Clínico. Valencia. Spain. 6. Hospital Universitario Trías y Pujol. Badalona. Spain. 7. Hospital Clínico Carlos III. Madrid. Spain. 8. Hospital Universitario Puerta Hierro. Madrid. Spain. 9. Hospital Toledo. Spain. 10. Hospital Clinic. Barcelona. Spain. 11. Hospital del Tajo, Aranjuez, Madrid. Spain. 12. Hospital San Pedro, Logroño. Spain. 13. Hospital 12 de octubre. Madrid. Spain. 14. Hospital Universitario Girona Dr. Josep Trueta. Spain. 15. Hospital Universitario del Vall d'Hebrón. Barcelona. Spain. 16. Hospital Universitario Valme. Sevilla. Spain. 17. Complejo Asistencial de Burgos. Spain. 18. Hospital Universitario de Alcorcón. Spain. 19. Complejo Asistencial Universitario León. Spain. 20. Hospital Universitario Rio Hortega. Valladolid. Spain. 21. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Spain. 22. Hospital Comarcal de Laredo. Spain. 23. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. Spain.



Estudios en práctica real en VHC.

Cohorte española F2. Métodos.

- **Multicentre observational** study with inclusion of 23 Spanish Hospitals. **Ambispective study including consecutive patients** from clinical practice starting treatment during 2012-2013.
- Inclusion criteria: 1.- Patients >18 years-old. 2.- Chronic hepatitis C genotype 1 (1a/1b/1 non-specified). 3.- Patients naïve or treatment experienced. 4.- Fibrosis stage: liver biopsy or transient elastography, according to METAVIR score (the most recent evaluation available).
- Results are stratified according to baseline METAVIR fibrosis stage: moderate fibrosis (F2) and advanced fibrosis (F3 and F4).



Estudios en práctica real en VHC.

Cohorte española F2. Características basales.

	F2 (n= 214)	F3/F4 (n= 368)
Gender – Male (n, %)	114 (67)	245 (66,7)
Mean age (SD), range	54,2 (9,7); 25 - 74	55,3 (8,5); 24 - 74
BMI (Kg/m²), mean (SD), range	26,3 (3,9); 19 - 45	27,3 (4,6); 19 - 54
HCV genotype:		
1a	41 (19)	75 (20,3)
1b	154 (71,8)	242 (65,8)
Non-defined (n, %)	19 (9)	51 (13,8)
High Viral load, >800.000 UI/I (n, %)	147 (68,6)	288 (78,4)
Viral load (log 10)	6,06 (0,66)	6,2 (0,7)
IL28B genotype:		
CC	30 (14)	63 (17,7)
CT	111 (51,8)	176 (47,7)
TT	30 (14)	54 (14,4)
Non-defined (n, %)	43 (20)	73 (19,8)

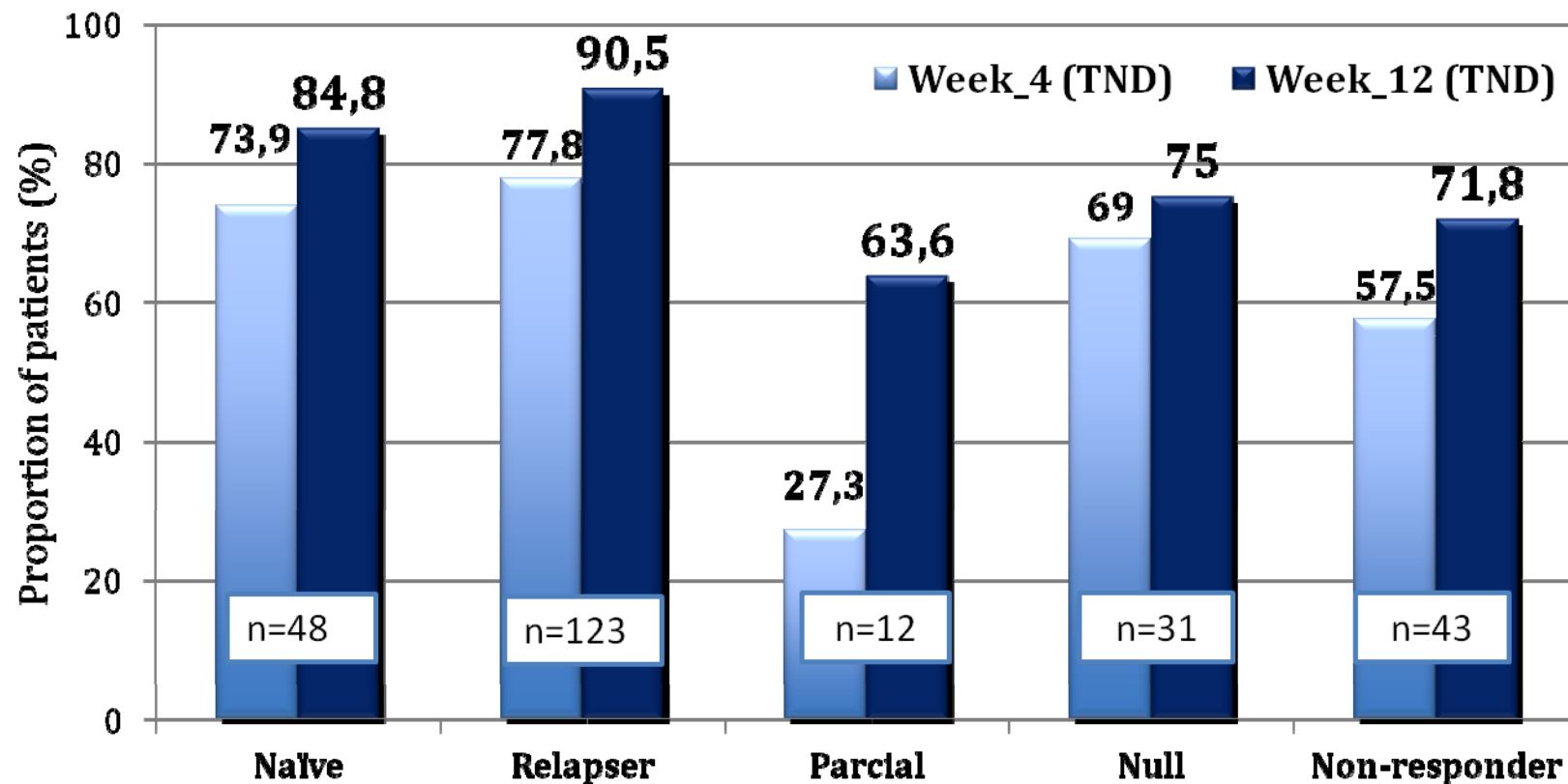
Estudios en práctica real en VHC.

Cohorte española F2. Características basales.

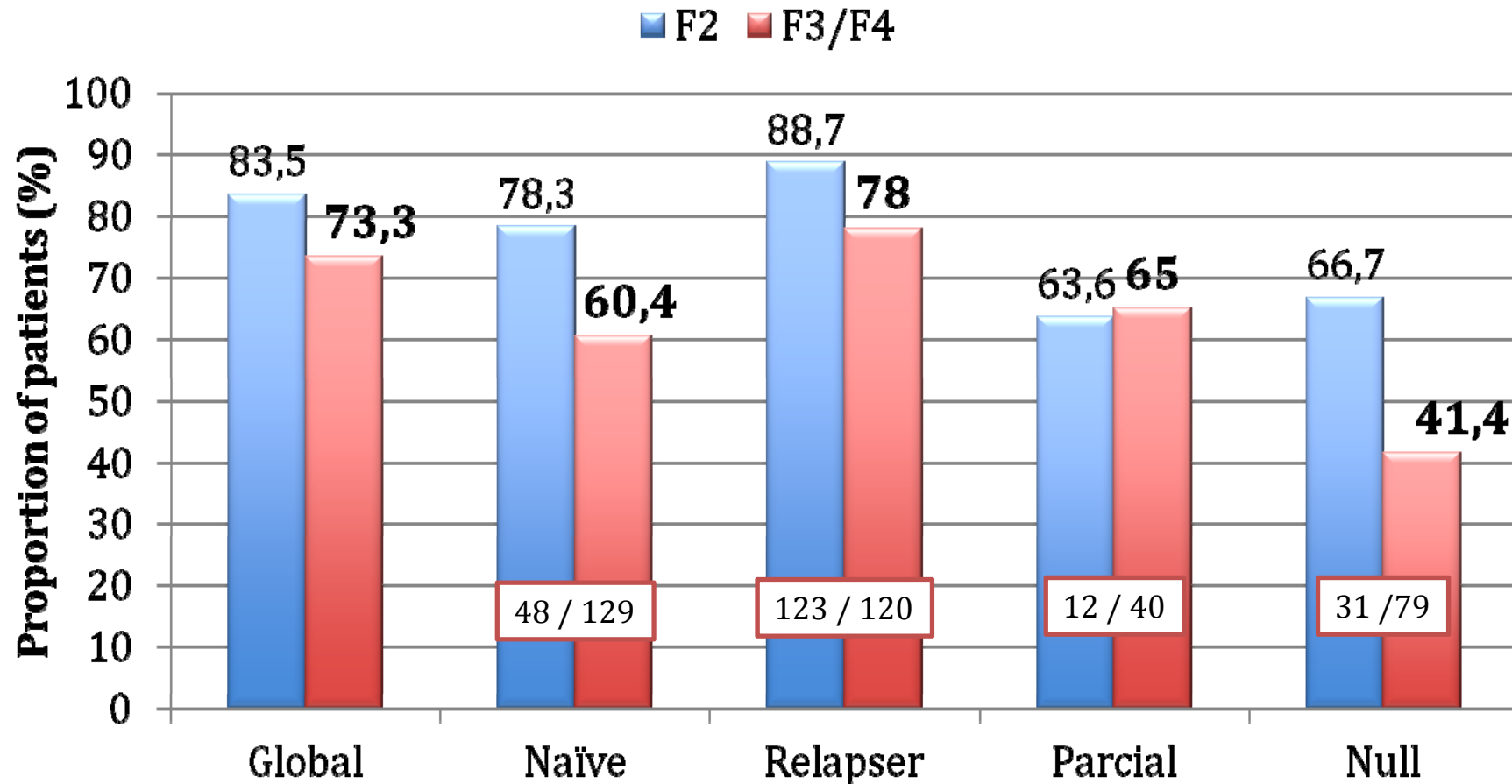
	F2 n= 214 (%)	F3/F4 n= 368 (%)
Naïve	48 (22)	129 (35)
Treatment experienced	166 (78)	239 (65)
Treatment experienced description:		
Relapser	123 (57,4)	120 (32,6)
Non-responder (parcial + null)	43 (20,4)	119 (32,4)
Parcial responder	12 (5,5)	40 (10,9)
Null responder	31 (14,7)	79 (21,7)

Estudios en práctica real en VHC.

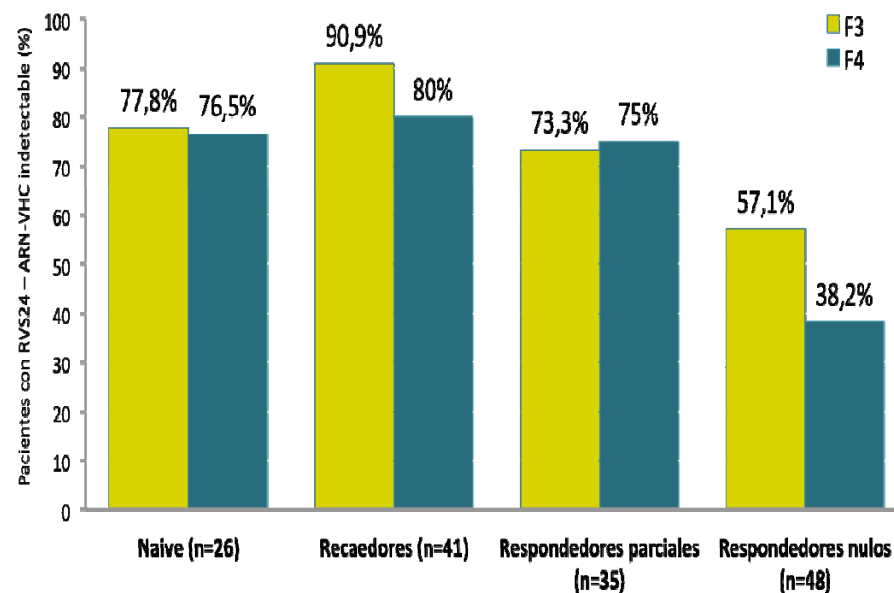
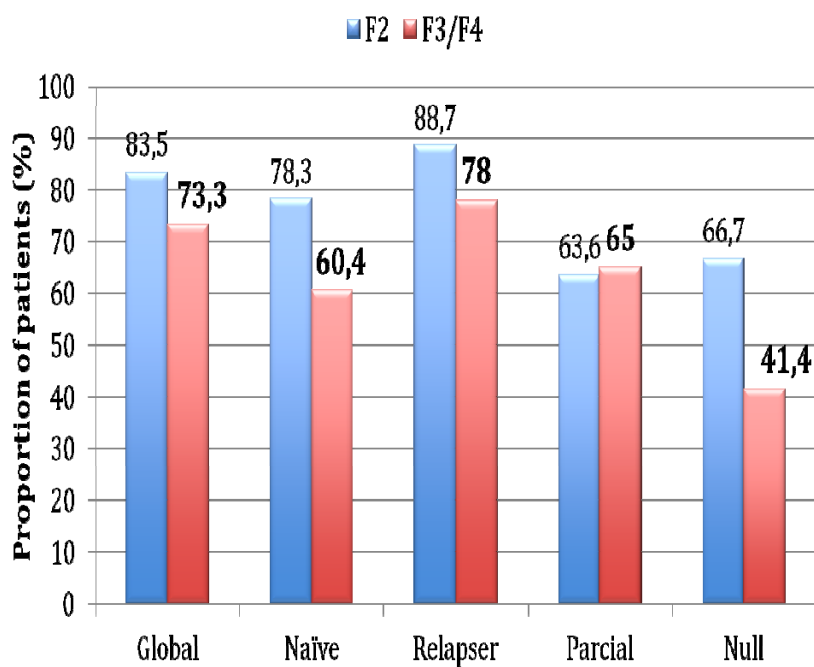
Cohorte española F2. Eficiencia. Respuesta durante el tratamiento.

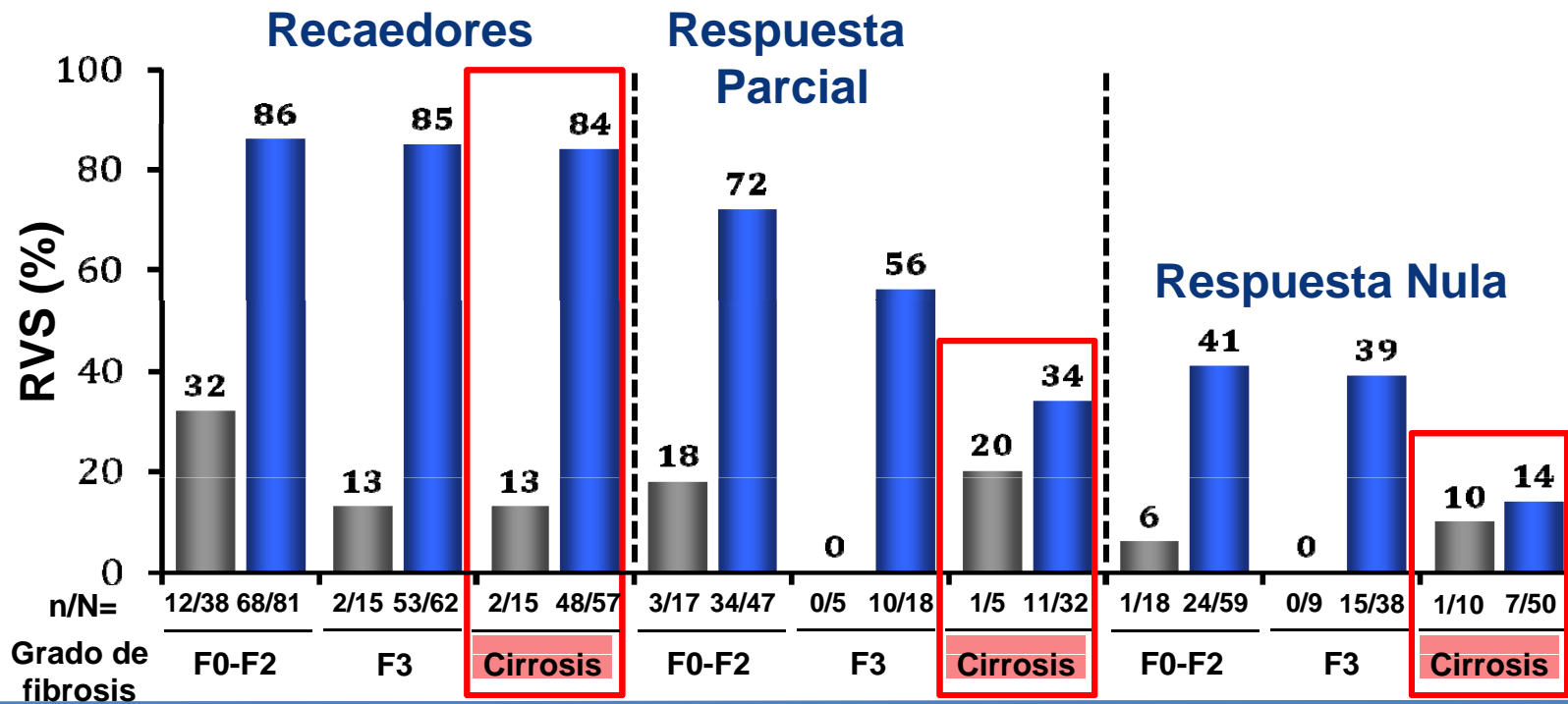
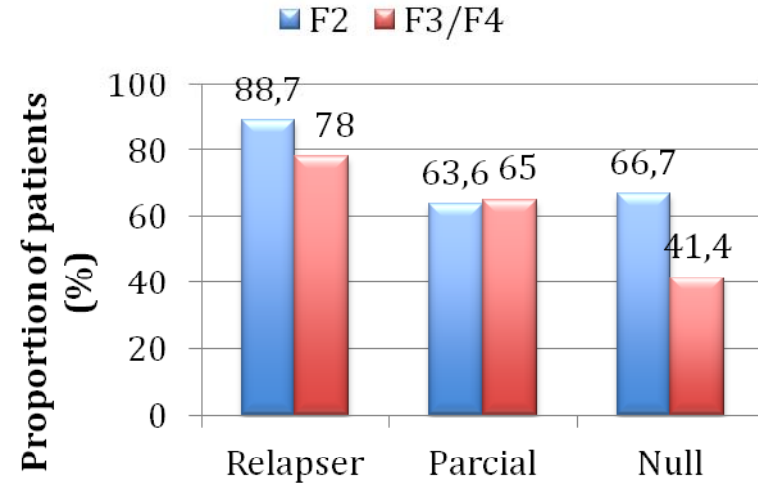
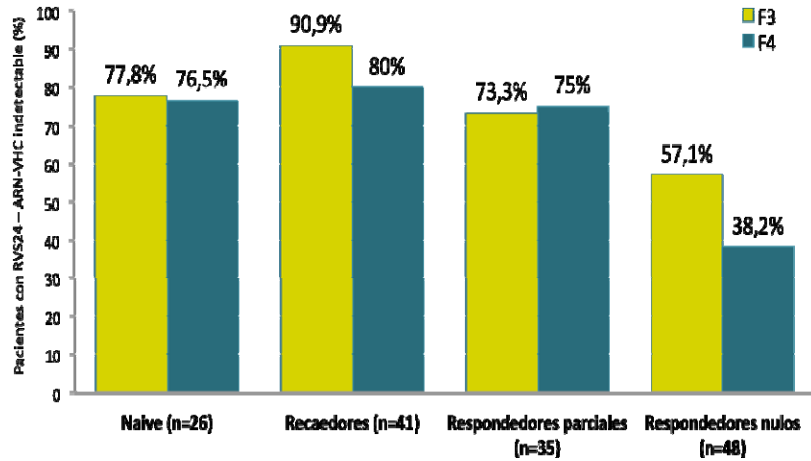


Estudios en práctica real en VHC. Cohorte española F2. Eficiencia. RVS.



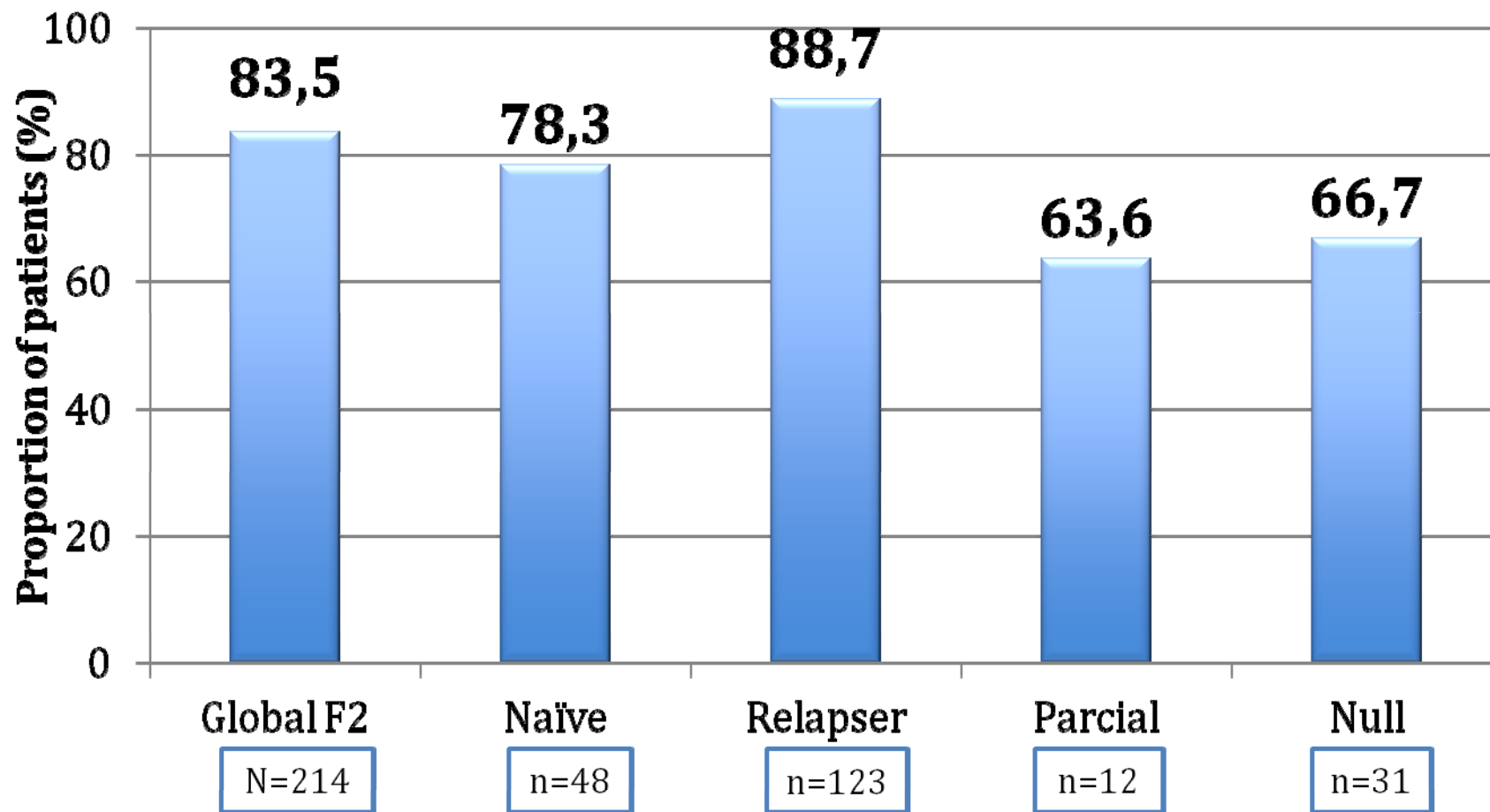
Estudios en práctica real en VHC. Cohorte española F2. Eficiencia. RVS.





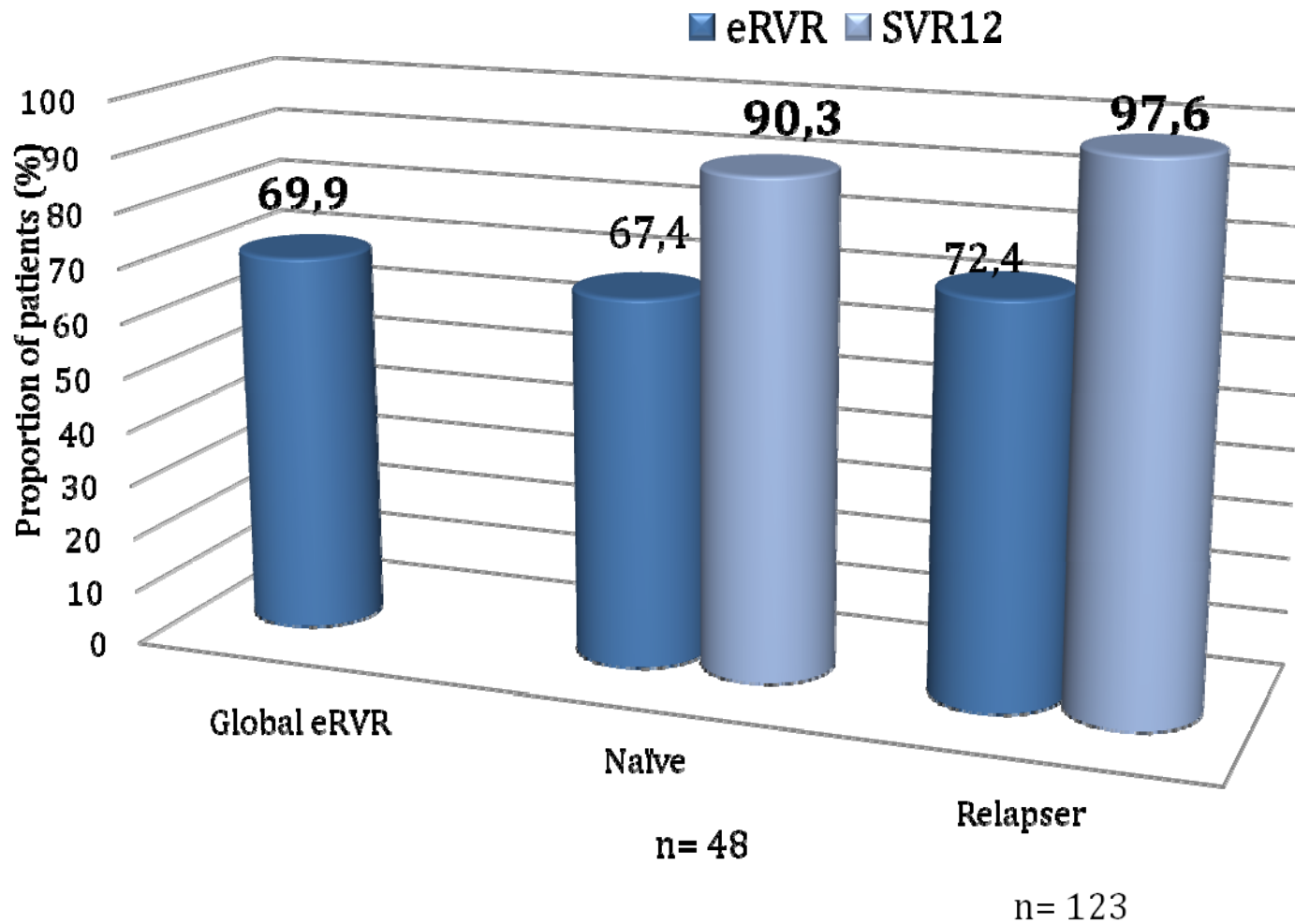
Estudios en práctica real en VHC.

Cohorte española F2. Eficiencia. RVS en F2 exclusivamente.



Estudios en práctica real en VHC.

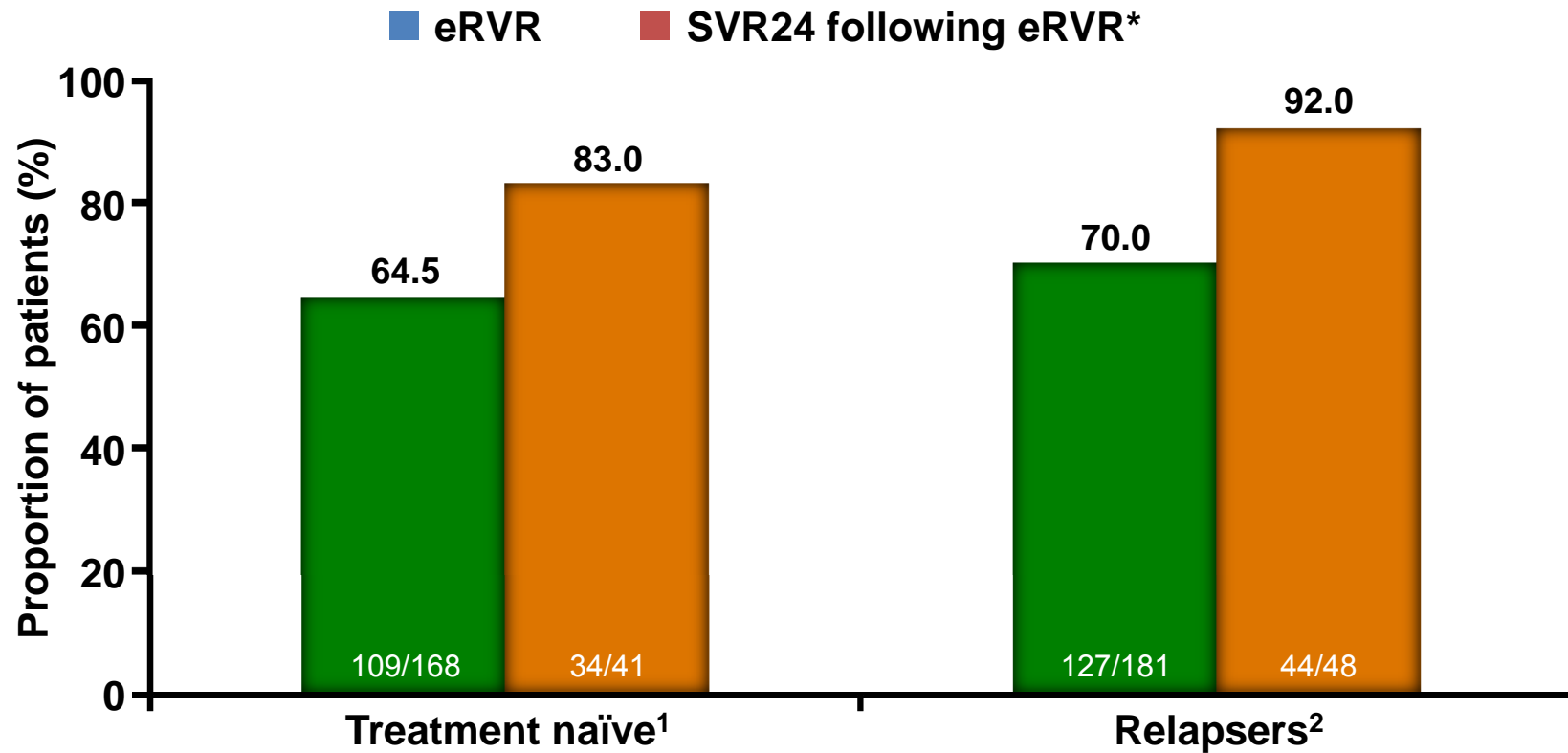
Cohorte española F2. Eficiencia. Posibilidad de acortamiento tto y RVS.



Estudios en práctica real en VHC.

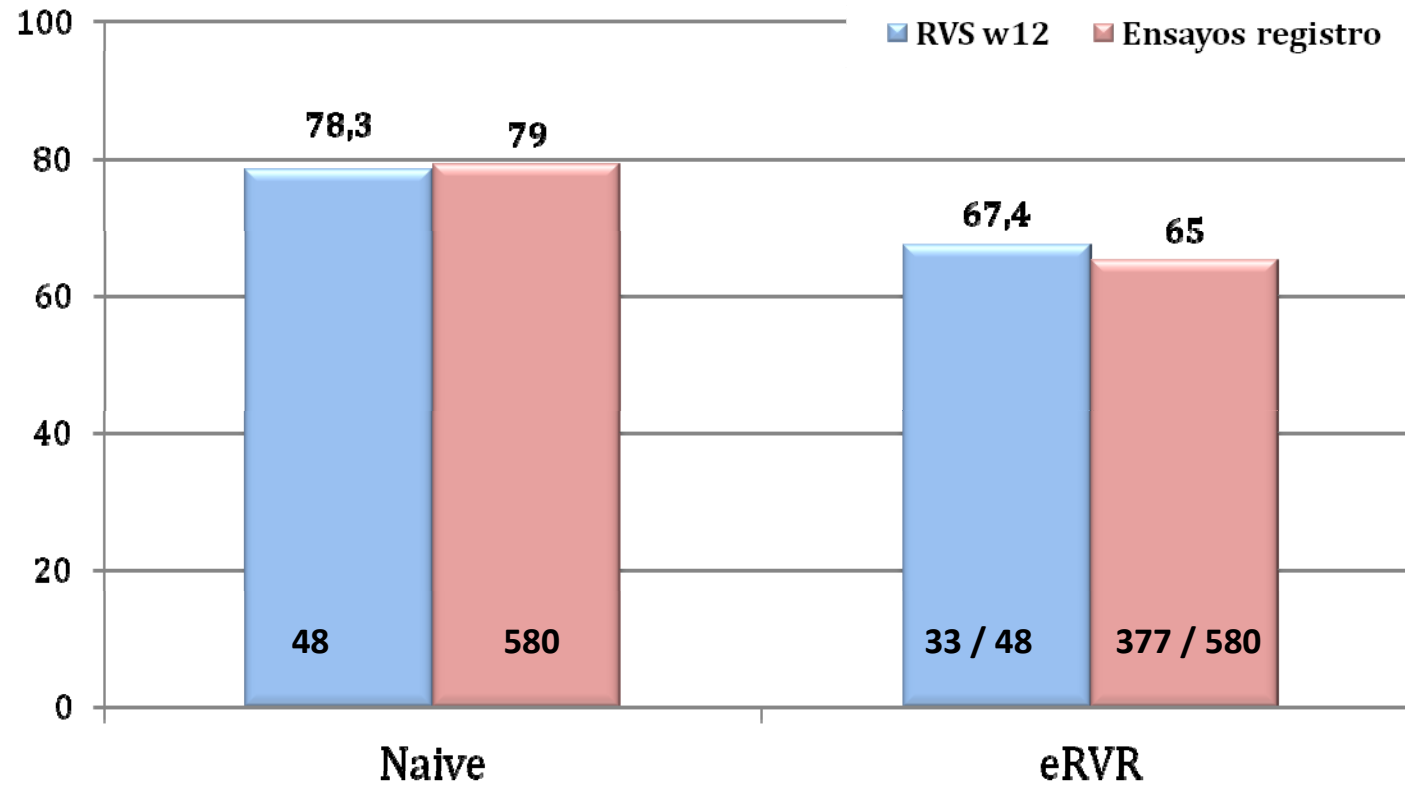
Cohorte alemana. Posibilidad de acortamiento tto y RVS.

PAN cohort: proportion of patients achieving SVR24 following eRVR
(preliminary results)



Estudios en práctica real en VHC.

Cohorte española F2. Eficiencia. Posibilidad de acortamiento tto y RVS.



Análisis retrospectivo de 1642 pacientes naïve tratados en los ensayos clínicos ADVANCE, ILLUMINATE, y OPTIMIZE.

Crespo J, et al. AEEH 2014.
Zeuzem S, et al. AASLD 2013. Poster 1908.

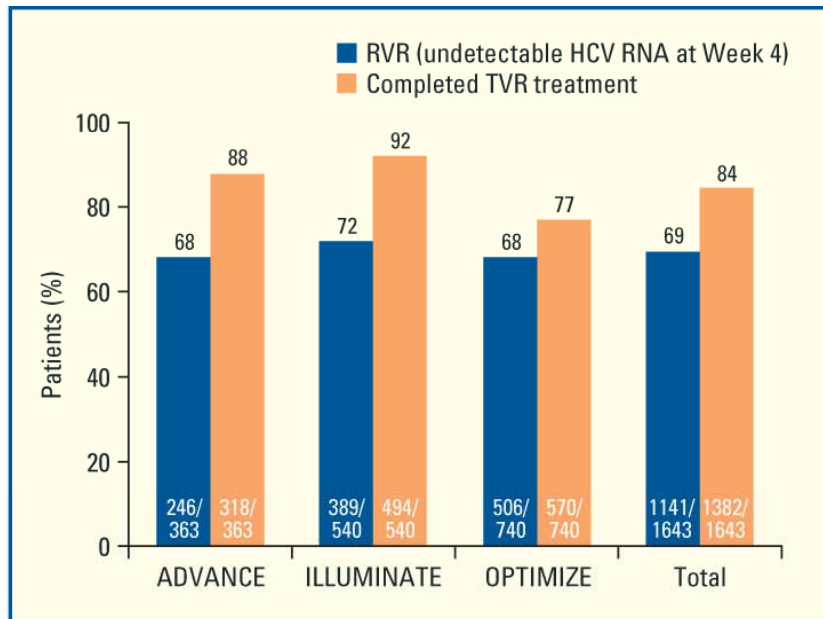


Figure 1. Proportion of Patients Who Achieved RVR and Patients who Completed TVR Treatment by Study (ITT).

- Serious adverse events were reported by 9%, 10%, 11% and 17% of patients with F0–F1, F2, F3 and F4 fibrosis, respectively.
- Discontinuations due to adverse events were significantly more likely in patients with F3 or F4 stage fibrosis (13–15%) in comparison with patients with F0–F2 fibrosis (8–12%) ($P=0.028$).

Baseline Predictors of SVR

- The multivariate analysis identified five significant baseline predictors of SVR:
 - AFP <10 µg/L (odds ratio [OR]=3.15, $P<0.0001$)
 - Baseline HCV RNA <800000 IU/mL (OR=2.26, $P<0.0001$)
 - Platelets $\geq 150000/\mu\text{L}$ (OR=1.52, $P=0.0277$)

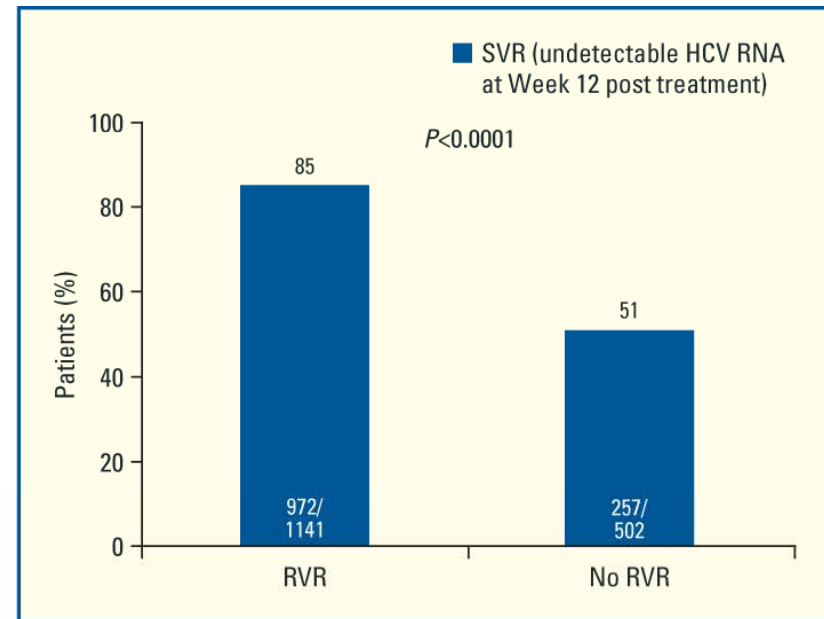


Figure 2. Proportion of Patients Who Achieved SVR According to RVR Status (ITT).

- Fibrosis stage F0–2 (vs F3–4; OR=1.45, $P=0.0102$)
- HCV genotype 1b (vs 1a) (OR=1.40, $P=0.0089$) (Figure 3).
- The five baseline factors remained predictive of SVR after inclusion of RVR in the model (Figure 3).

Predicting SVR in Patients

- Rates of SVR rose for patients who had more of these predictive factors:
 - 32% (13/41) for zero factors; 47% (56/119) for one factor; 65% (164/254) for two factors; 77% (506/653) for three factors; 84% (396/469) for four factors; and 90% (82/91) for five factors (Figure 4).

Ensayos en VHC.

Estudios posteriores al de registro.

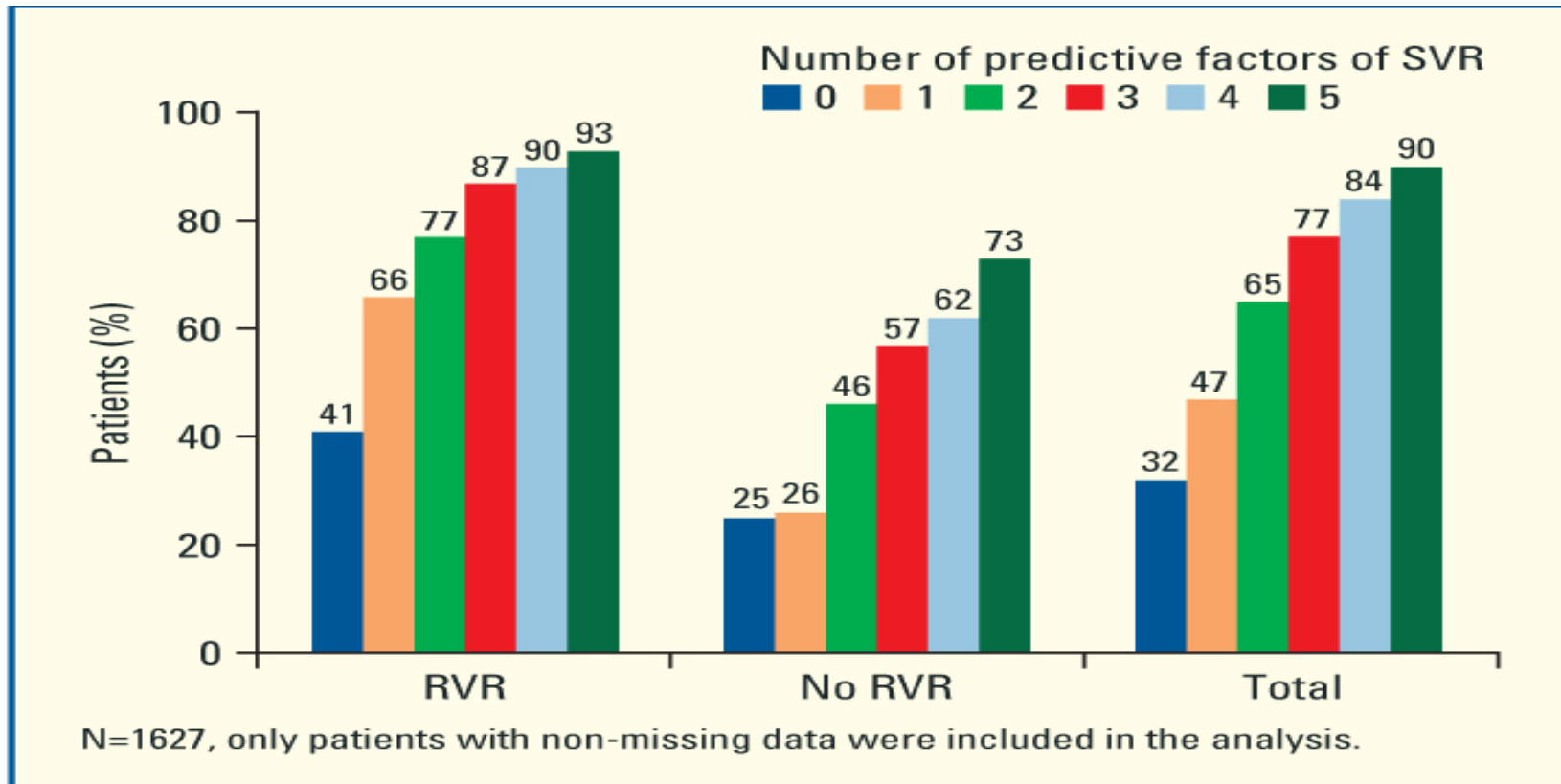


Figure 4. Proportion of Patients Achieving SVR According to the Number of Baseline Predictive Factors of SVR.

Conclusiones.

- Los pacientes con una hepatitis crónica por VHC genotipo 1 que presentan una fibrosis moderada tienen una probabilidad mayor de alcanzar la RVS y una menor tasa de efectos adversos y suspensión del tratamiento que los pacientes con una fibrosis avanzada.
- Probablemente, en este momento y hasta la aprobación de los nuevos antivirales por parte de nuestros organismos reguladores, los pacientes con fibrosis moderada constituyen el subgrupo ideal de tratamiento, con un balance muy adecuado entre riesgo y beneficio del tratamiento.

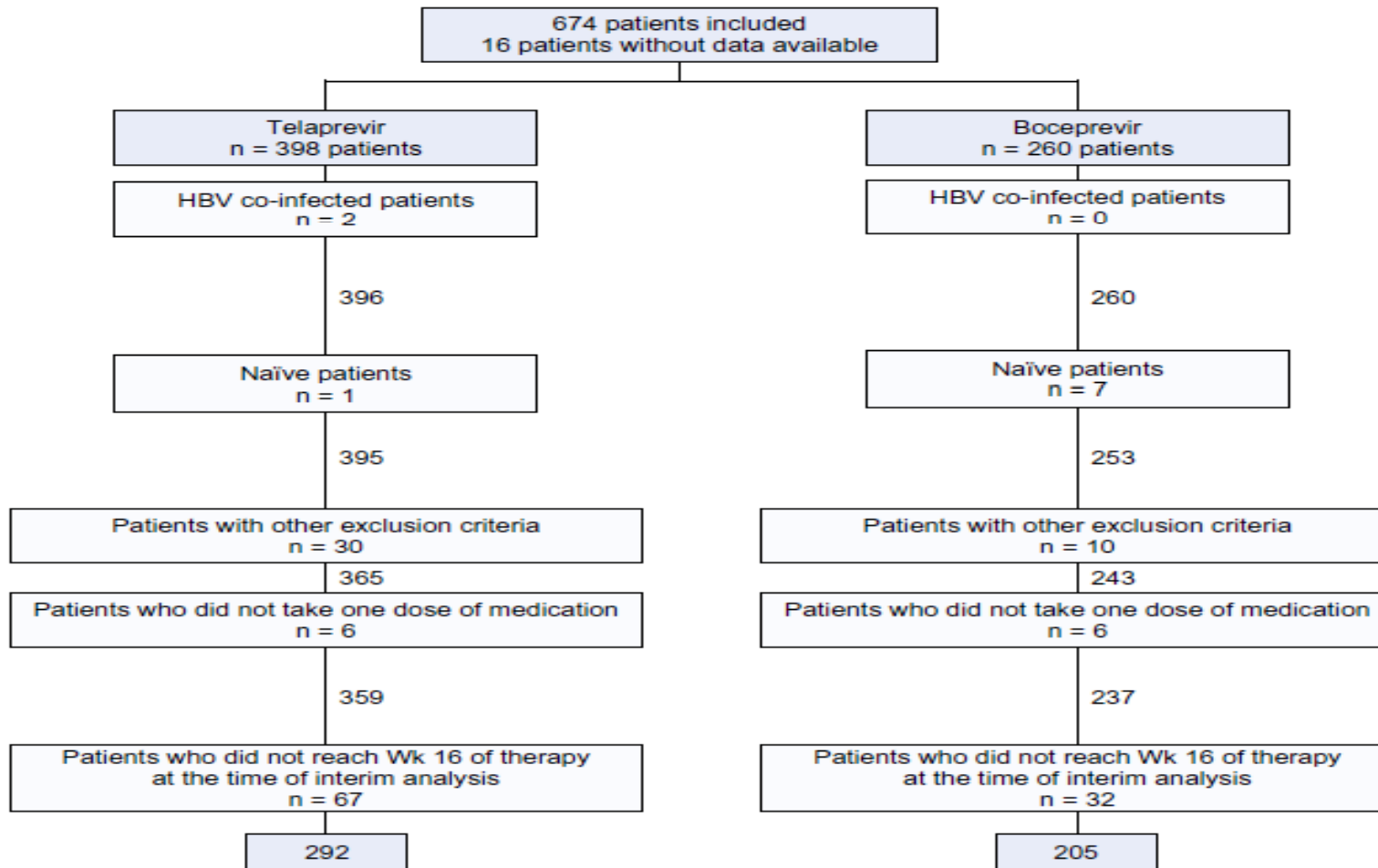
Estudios en práctica real en VHC.

Algunas preguntas que han planteado los estudios en práctica real.

1. ¿La eficacia y la eficiencia son similares?. Es decir, ¿los resultados obtenidos en los ensayos clínicos se convalidan en la práctica real?.
2. ¿Existen problemas de seguridad en alguna cohorte de pacientes?.
3. ¿Son correctas las reglas de parada?.
4. ¿La suspensión del tratamiento por rebote virológico son tan infrecuentes como nos han indicado los ensayos de registro?.

Estudios en práctica real en VHC.

Cohorte francesa en pacientes cirróticos. CUPIC.



Estudios en práctica real en VHC.

CUPIC. Efectos adversos.

Events	TVR (n = 292)	BOC (n = 205)
Serious adverse event, n (%)	132 (45.2)*	67 (32.7)**
Premature discontinuation/due to SAEs, n (%)	66 (22.6)/43 (14.7)	54 (26.3)/15 (7.3)
Death, n (%)	5 (1.7)	1 (0.5)
Grade 3/4 infection, n (%)	19 (6.5)	5 (2.4)
Grade 3/4 hepatic decompensation, n (%)	6 (2.0)	6 (2.9)
Grade 3/4 asthenia, n (%)	16 (5.5)	12 (5.8)
Grade 3 rash/SCAR, n (%)	14 (4.8)/0	0/0
Renal failure (creatinine clearance <50 ml/min), n (%)	5 (1.7)	0
Anaemia, n (%)		
Grade 2: 8.0 to ≤9.0 g/dl	55 (18.8)	48 (23.4)
Grade 3/4: <8.0 g/dl	34 (11.6)	9 (4.4)
Erythropoietin use	157 (53.8)	95 (46.3)
Blood transfusion	47 (16.1)	13 (6.3)
RBV dose reduction or discontinuation	50 (17.1)	30 (14.6)
Neutropenia, n (%)		
Grade 3: 500 to <750/mm ³	6 (2.0)	2 (1.0)
Grade 4: <500/mm ³	2 (0.7)	7 (3.4)
Granulocyte-stimulating agent use	7 (2.4)	9 (4.4)
Thrombocytopenia, n (%)		
Grade 3: 20,000 to <50,000/mm ³	28 (9.6)	10 (4.9)
Grade 4: <20,000/mm ³	9 (3.1)	3 (1.5)
Thrombopoietin use	4 (1.4)	2 (1.0)
PegIFN dose reduction or discontinuation	89 (30.5)	71 (34.6)

Estudios en práctica real en VHC.

CUPIC. Efectos adversos.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Factors related to death and severe complications (5.4%, n = 32)						
Haemoglobin level*	5.05	2.28-11.19	<0.0001			
Platelet count $\leq 100,000/\text{mm}^3$	5.52	2.63-11.58	<0.0001	3.11	1.30-7.41	0.0105
Neutropenia $\leq 900/\text{mm}^3$	3.43	1.09-10.82	0.035			
Serum albumin $<35 \text{ g/L}$	10.23	4.67-22.43	<0.0001	6.33	2.66-15.07	0.0001
Total bilirubin (per $\mu\text{mol/L}$ increase)	1.04	1.015-1.07	0.0016			
Prothrombin time $\leq 70\%$	3.09	1.24-7.72	0.015			
MELD score (per unit increase)	1.14	1.04-1.25	0.0043			
Child-Pugh B score	5.23	1.01-27.06	0.049			
Oesophageal varices	3.44	1.33-9.09	0.01			
REALIZE exclusion criteria	4.72	2.21-10.05	<0.0001			
RESPOND-2 exclusion criteria	4.3	1.89-9.78	0.0005			
HCV RNA level (per \log_{10} increase)	1.26	1.02-1.51	0.03			
Factors related to grade 3/4 anemia (Hb $<8 \text{ g/dl}$) or blood transfusion (14.3%, n = 71)						
Haemoglobin level*	4.66	2.48-8.76	<0.0001	5.30	2.49-11.50	0.0001
Platelet count ($\leq 100,000/\text{mm}^3$)	1.83	1.05-3.19	0.032			
Serum albumin $<35 \text{ g/L}$	2.84	1.50-5.38	0.0014			
MELD score (per unit increase)	1.08	1.004-1.17	0.043			
Age $\geq 65 \text{ yr}$	3.05	1.73-5.39	0.0001	3.04	1.54-6.02	0.0014
Sex (female)	2.85	1.72-4.76	<0.0001	2.19	1.11-4.33	0.024
No lead-in phase	1.69	1.01-2.83	0.045	2.25	1.15-4.39	0.018
TVR vs. BOC	3.03	1.63-5.55	0.0003			
REALIZE exclusion criteria	2.80	1.70-4.74	<0.0001			
RESPOND-2 exclusion criteria	1.85	1.11-3.07	0.0005			
GGT level	1.0	1.00-1.01	0.029			
Alkaline phosphatases level	1.003	1.00-1.01	0.047			
ALT level	1.0	1.00-1.01	0.027			
HCV RNA level (per \log_{10} increase)	1.35	1.08-1.69	0.0082			

Estudios en práctica real en VHC.

CUPIC. Efectos adversos.

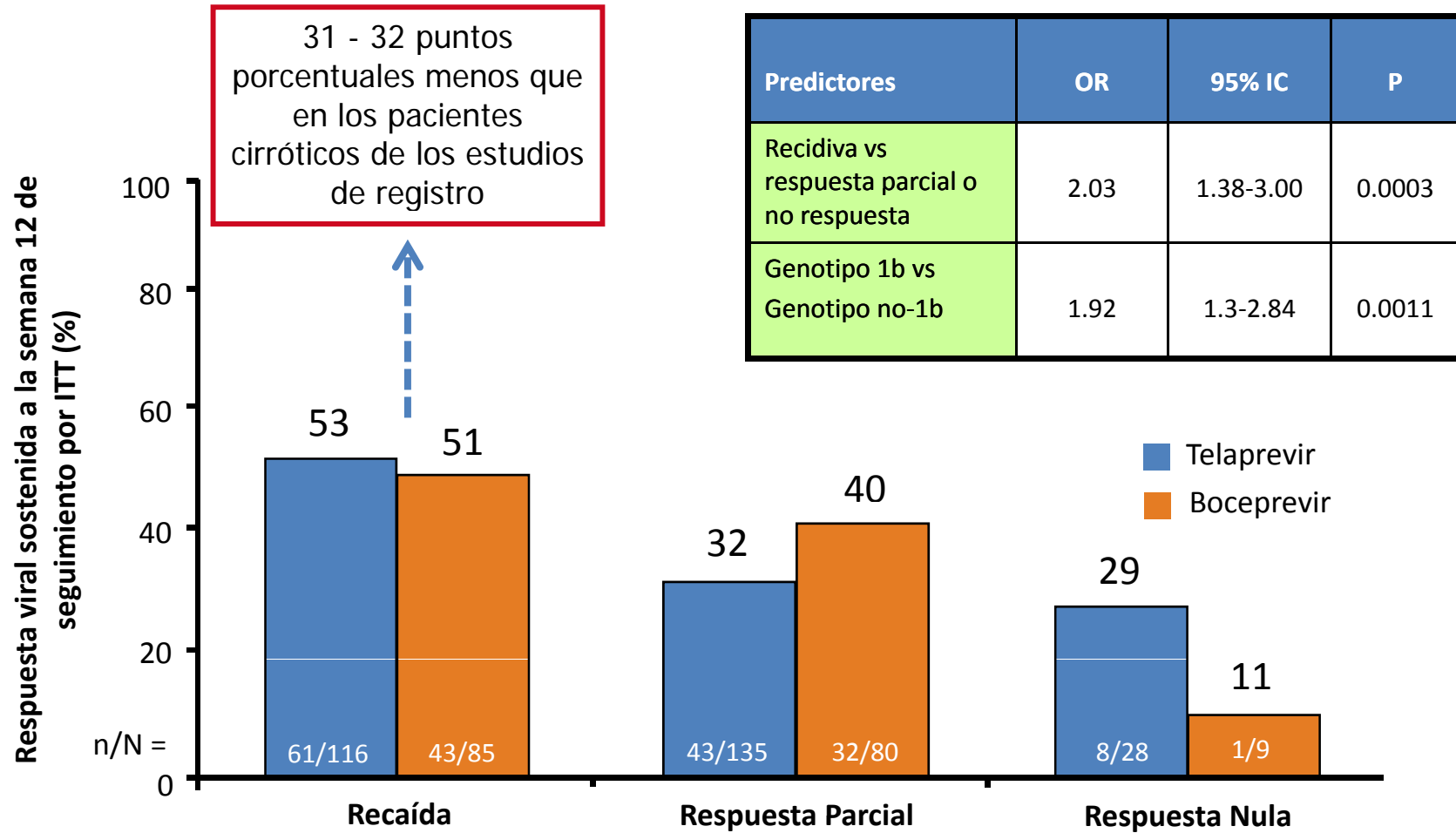
Table 4. Risk of occurrence of death or severe complications according to serum albumin level and platelet count during the first 16 weeks of therapy.*

Factors	Platelet count >100,000/mm ³	Platelet count ≤100,000/mm ³
Serum albumin		
≥35 g/L	3.4% (10/298)	4.3% (3/69)
<35 g/L	7.1% (2/28)	44.1% (15/34)

*Baseline albumin and platelet count were available in 429 patients (missing data in 61 patients for albumin and 21 patients for platelet count). Twenty-nine cases of death or severe complications were reported and analysed in these 429 patients.

Estudios en práctica real en VHC.

CUPIC. Predictores basales de RVS.



INFECCIONES EN EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL DEL PACIENTE CIRRÓTICO POR VHC (CH-VHC): TERAPIA DOBLE VS TERAPIA TRIPLE

- Maria-Carlota Londoño¹, Christie Perelló², Joaquín Cabezas³, José A. Carrión⁴, Sabela Lens¹, Zoe Mariño¹, Raquel Rodríguez², Susana Menéndez³, Javier Crespo³, José Luis Calleja², Xavier Fornés¹
- ¹ Hospital Clínic Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd
- ² Hospital Puerta del Hierro Madrid
- ³ Hospital Marques de Valdecilla Santander
- ⁴ Hospital del Mar Barcelona

Estudios en práctica real en VHC.

Infecciones y triple terapia.

- **Análisis retrospectivo de datos recogidos de forma prospectiva en 4 centros en España (n=256).**
- **Se estudiaron 2 grupos de pacientes:**

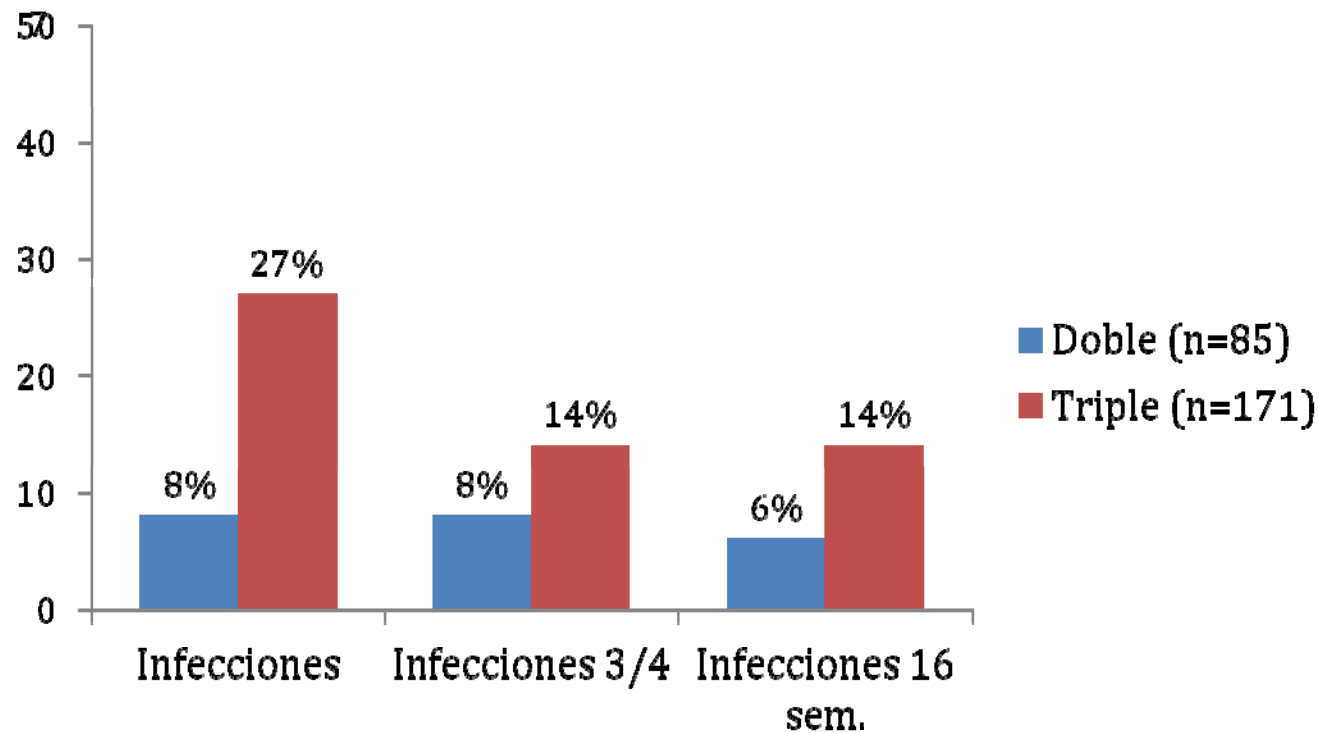
CIRROSIS HEPÁTICA POR VHC EN
LISTA DE ESPERA PARA
TRASPLANTE HEPÁTICO QUE
TRATADOS CON TERAPIA DOBLE
(Child-Pugh A o B 7) (n=85)

CIRROSIS HEPÁTICA POR VHC
COMPENSADA TRATADOS CON
TERAPIA TRIPLE
(Child-Pugh A o B 7) (n=171)

- **Los pacientes se parearon por Child-Pugh. Se excluyeron pacientes con infección por VIH.**
 - **Infección: signos y síntomas de infección que requiere tratamiento antibiótico local o sistémico.**
 - **Infección 3 / 4: síntomas de infección y necesidad de tratamiento antibiótico sistémico y/o intervención quirúrgica, o infección que pone en riesgo la vida del paciente**
-

Estudios en práctica real en VHC.

Infecciones y triple terapia.



Característica	Doble (n=85)	Triple (n=171)	<i>p</i>
Tiempo hasta infección	17 ± 14	16 ± 11	0,848
Tiempo hasta infección ¾	17 ± 14	14 ± 11	0,565

Estudios en práctica real en VHC.

Infecciones y triple terapia.

Infección	Doble (n=7)	Triple (n=46)
Respiratorias	2 (29%)	20 (44%)
Genitourinarias	0	9 (20%)
Gastrointestinales	0	3 (7%)
Piel	0	2 (3%)
PBE /Bacteriemia	5 (71%)	2 (3%)
espontánea	0	10 (22%)
Otros		

$X^2=24,67$

$p<0,001$

Estudios en práctica real en VHC. Infecciones y triple terapia.

Análisis multivariado

Variable	Valor de <i>p</i>	OR (IC95%)
Child-Pugh	0,003	44 (3,5-552)
Tratamiento triple	<0,001	8,2 (2,7-25,2)
Neutropenia	0,720	0,8 (0,2-2,3)
Nadir de Neutrófilos en tto.	0,088	0,9 (0,9-1,0)

Conclusiones.

Los pacientes con una hepatitis crónica por VHC genotipo 1 cirróticos, con un Child-Pugh mayor de 6 puntos presentan un elevado riesgo de presentar infecciones (que pueden poner en peligro la vida del paciente) si son sometidos a triple terapia.

Este riesgo es particularmente elevado en pacientes con plaquetas bajas y, sobre todo, con albúmina inferior a 3,5 gr / dl.

Estudios en práctica real en VHC.

Algunas preguntas que han planteado los estudios en práctica real.

1. ¿La eficacia y la eficiencia son similares?. Es decir, ¿los resultados obtenidos en los ensayos clínicos se convalidan en la práctica real?.
2. ¿Existen problemas de seguridad en alguna cohorte de pacientes?.
3. ¿Son correctas las reglas de parada?.
4. ¿La suspensión del tratamiento por rebote virológico son tan infrecuentes como nos han indicado los ensayos de registro?.

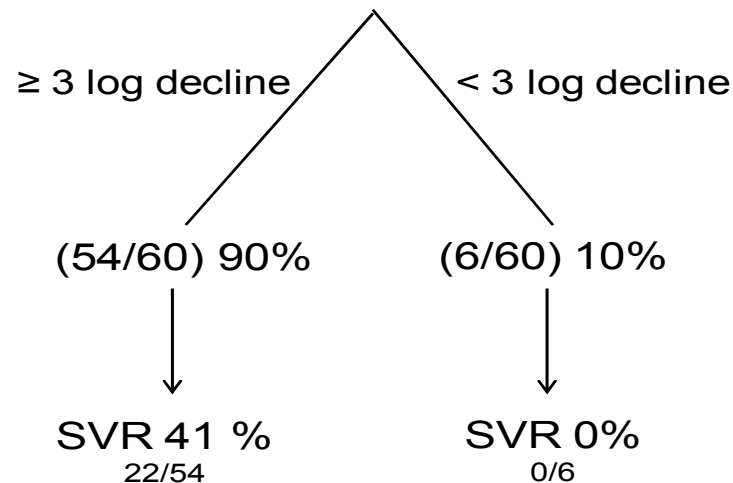
Estudios en práctica real en VHC.

NPP Boceprevir.

VIRAL LOAD WEEK 8

(70/130) 54% HCV-RNA undetectable at wk 8 → SVR 72.8% (51/70)

(60/130) 46% HCV-RNA detectable at wk 8

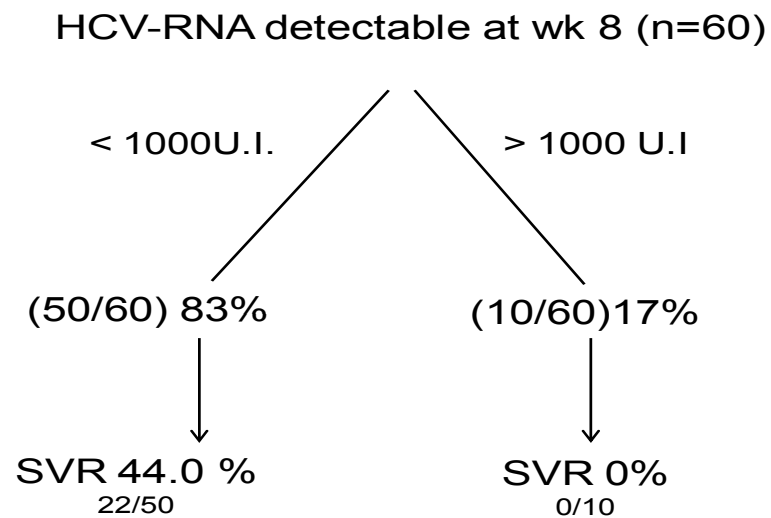


NPP Spain, Total patients 170, Premature discontinuation (before 8 w) 32 pts ; No data available:8 pts; **data available in 130 pts**

Estudios en práctica real en VHC.

NPP Boceprevir.

VIRAL LOAD WEEK 8



NPP Spain

SVR rate combining patients with less than < 3 log and those with > than 3 log (> 1000UI) was 0%, 0/16

Estudios en práctica real en VHC.

Algunas preguntas que han planteado los estudios en práctica real.

1. ¿La eficacia y la eficiencia son similares?. Es decir, ¿los resultados obtenidos en los ensayos clínicos se convalidan en la práctica real?.
2. ¿Existen problemas de seguridad en alguna cohorte de pacientes?.
3. ¿Son correctas las reglas de parada?.
4. ¿La suspensión del tratamiento por rebote virológico son tan infrecuentes como nos han indicado los ensayos de registro?.

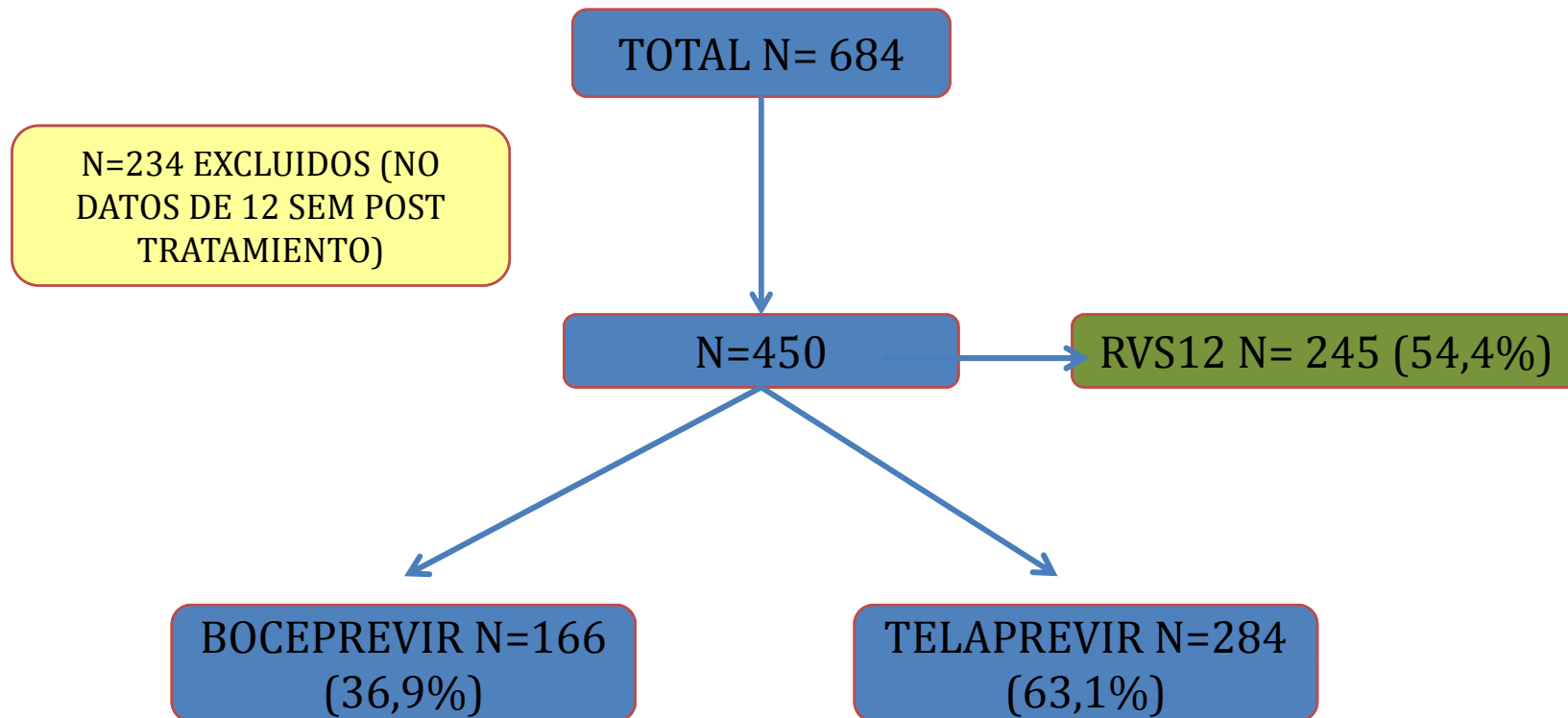
Estudios en práctica real en VHC.

Rebote virológico.

REBOTE VIROLÓGICO EN PACIENTES TRATADOS CON
TRIPLE TERAPIA: ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE
AUSENCIA DE RESPUESTA EN UNA COHORTE
MULTICÉNTRICA

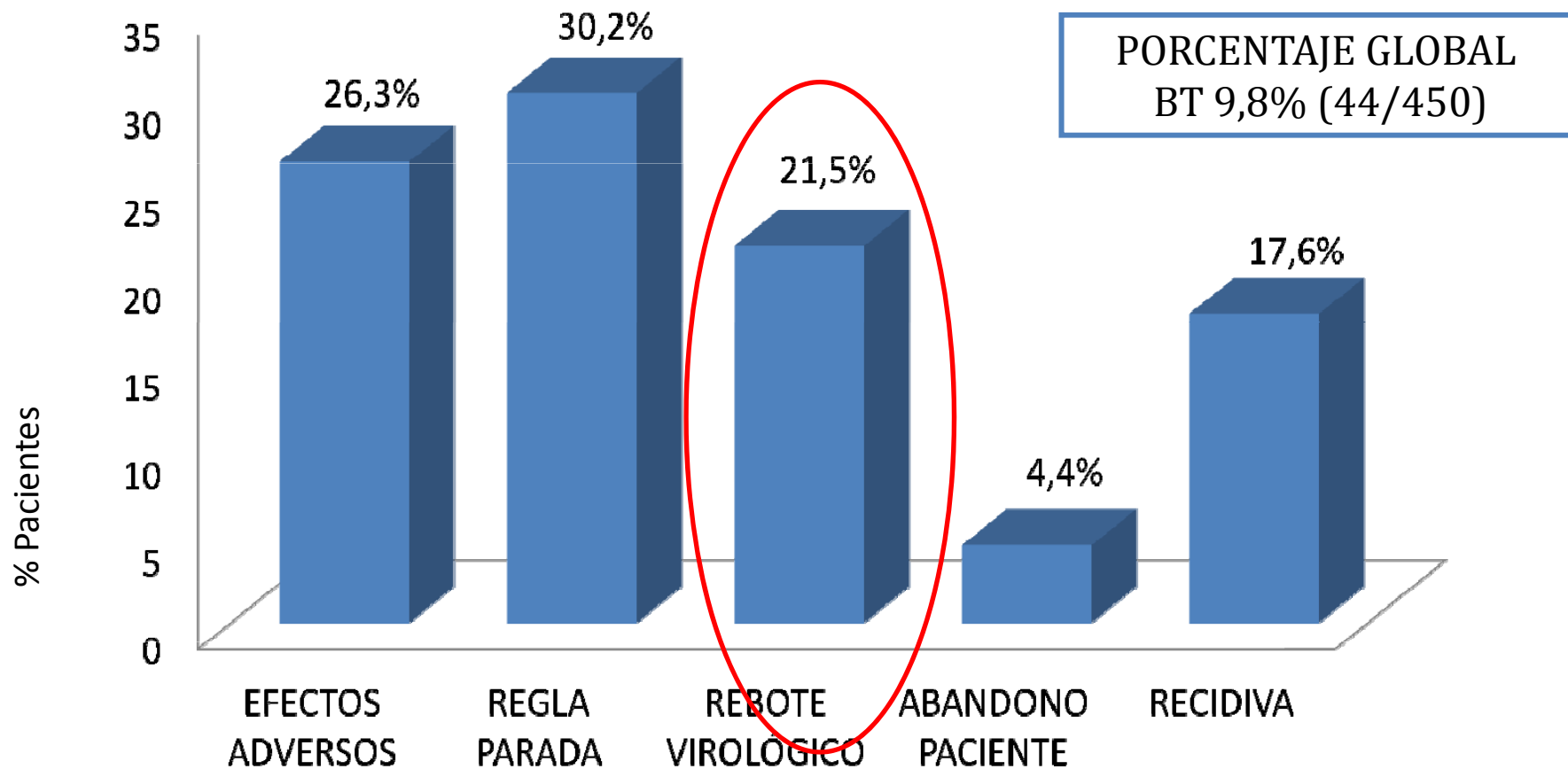
J.L. Calleja¹, J.Crespo², R. Rodríguez¹, M.A Serra³, J.M. Pascasio⁴, R. Solá⁵, R.
Morillas⁶, M. Romero⁷, S. Lens⁸, J. García Samaniego⁹, B. Ruiz-Antorán¹⁰, J.
Turnes¹¹

Estudios en práctica real en VHC. Rebote virológico.



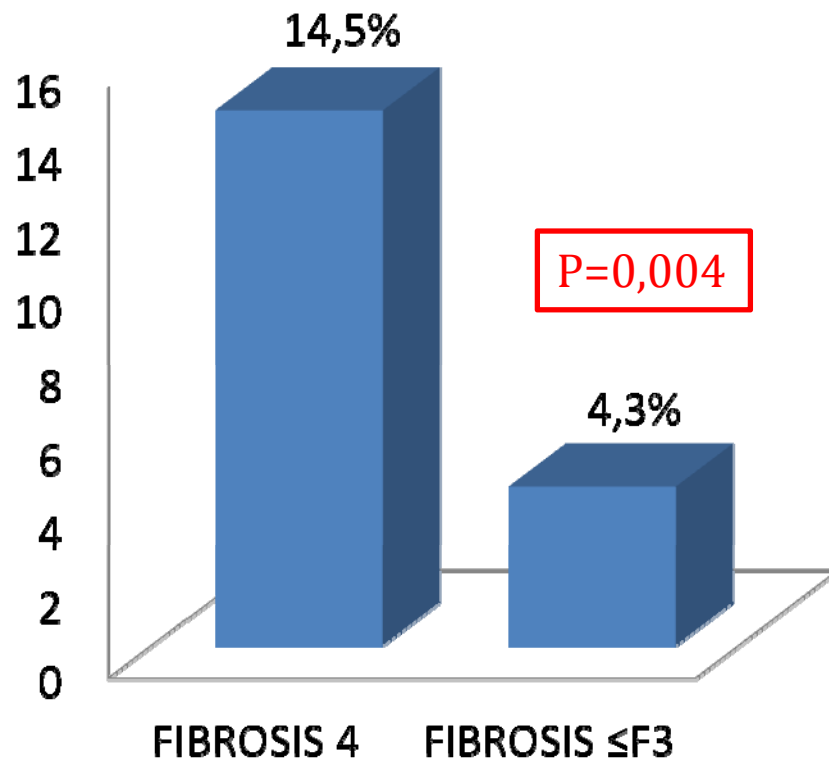
Estudios en práctica real en VHC.
Rebote virológico.

ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE AUSENCIA DE RESPUESTA

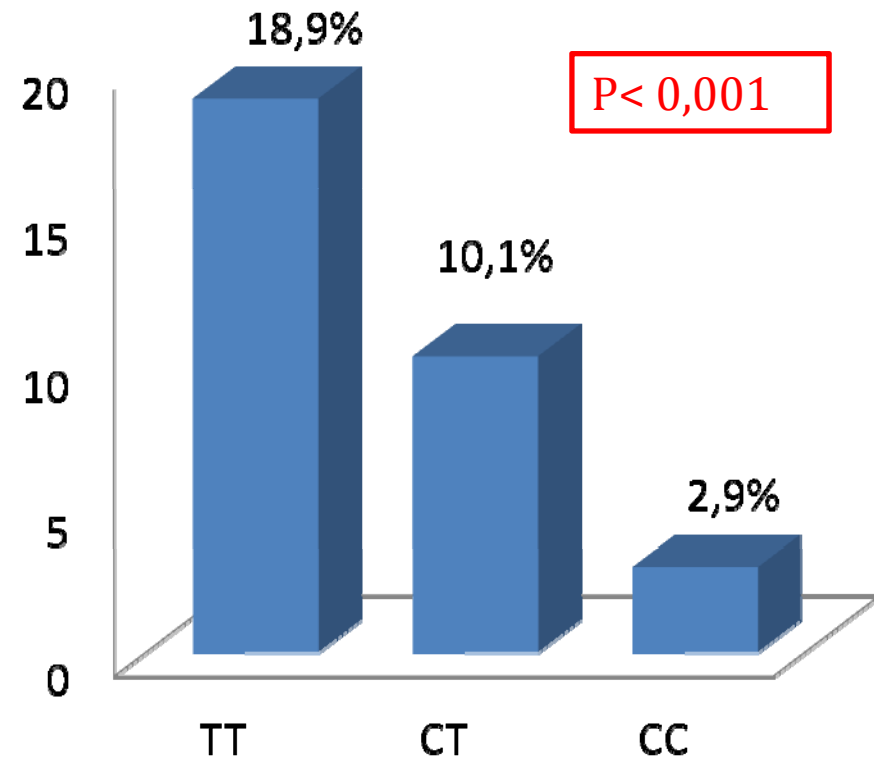


Estudios en práctica real en VHC. Rebote virológico.

CIRROSIS Y REBOTE VIROLÓGICO

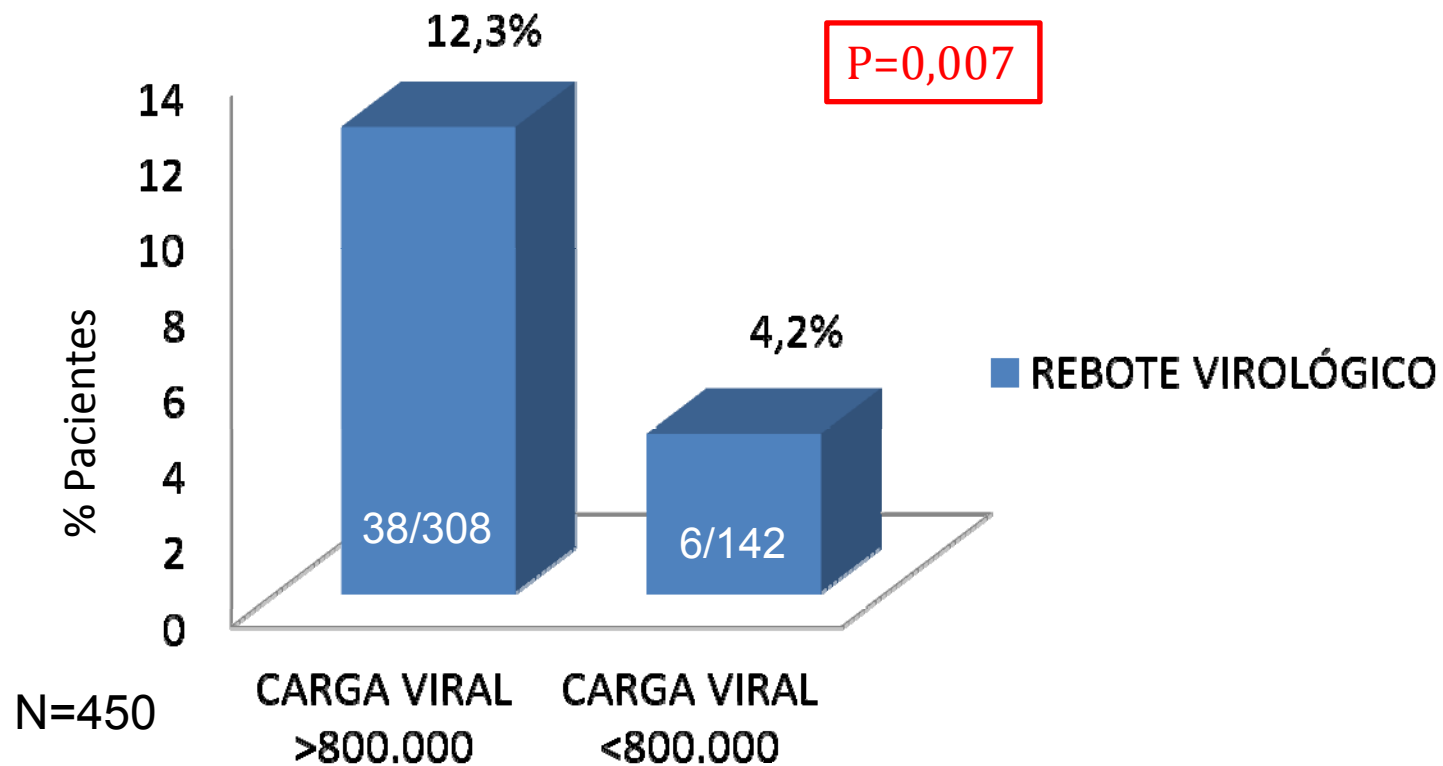


IL28B Y REBOTE VIROLÓGICO



Estudios en práctica real en VHC. Rebote virológico.

CARGA VIRAL BASAL ELEVADA Y REBOTE VIROLÓGICO



Conclusiones.

- Los pacientes con una hepatitis crónica por VHC genotipo 1 cirróticos, genotipo TT de la IL28B, con carga viral elevada y particularmente si no presentan una RVR (CV indetectable en semana 4) tienen una probabilidad muy elevada de presentar un rebote virológico.

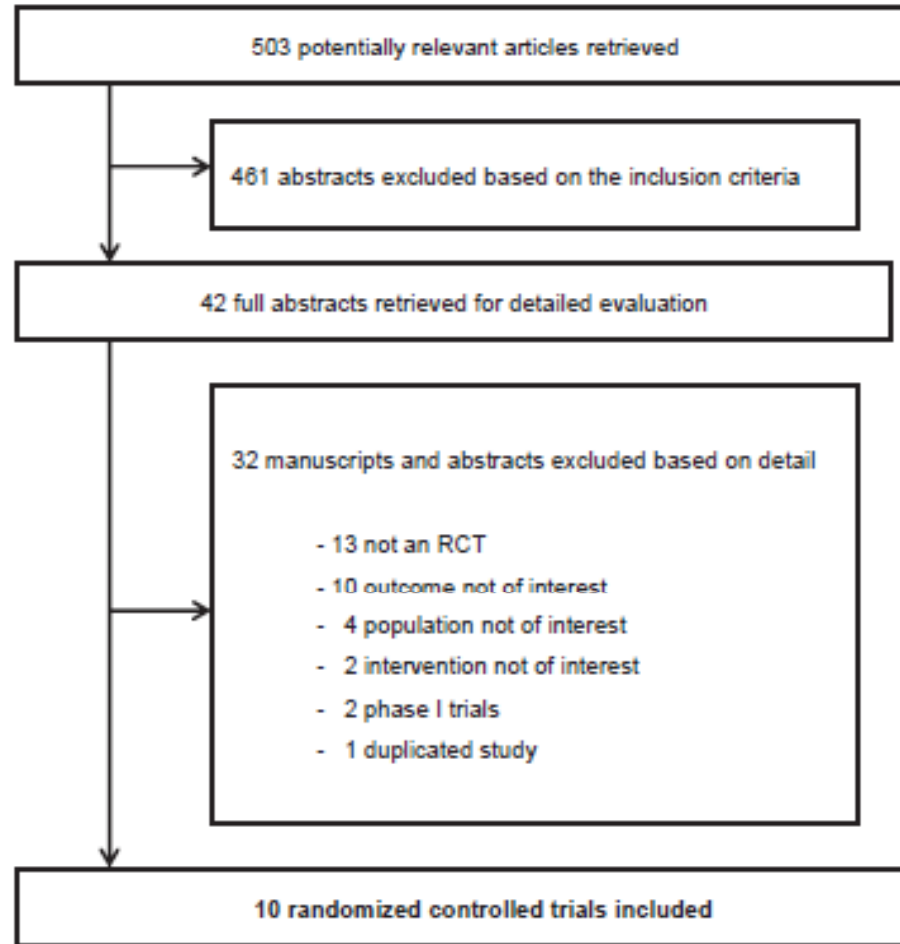
Los ensayos clínicos no lo son todo.

Otras formas de analizar la información.

- **Meta-análisis:** Consisten en el análisis combinado o agregado de los resultados de un conjunto de estudios, en especial ensayos clínicos aleatorizados.
- **CONSORT** (Consolidated Standards of Reporting Trials). Abarca diversas iniciativas para aliviar los problemas derivados de la información inadecuada de los ensayos clínicos. <http://www.consort-statement.org/home>
- **CASPe:** Enseñar y difundir habilidades de búsqueda y lectura crítica de la evidencia entre las personas que toman decisiones en los diferentes niveles del sistema de salud (clínicos, gestores, pacientes y ciudadanos). www.redcaspe.org
- **PRISMA.** Valoración crítica de revisiones sistemáticas publicadas, aunque no es un instrumento de evaluación de la calidad de una revisión sistemática. <http://www.prisma-statement.org>

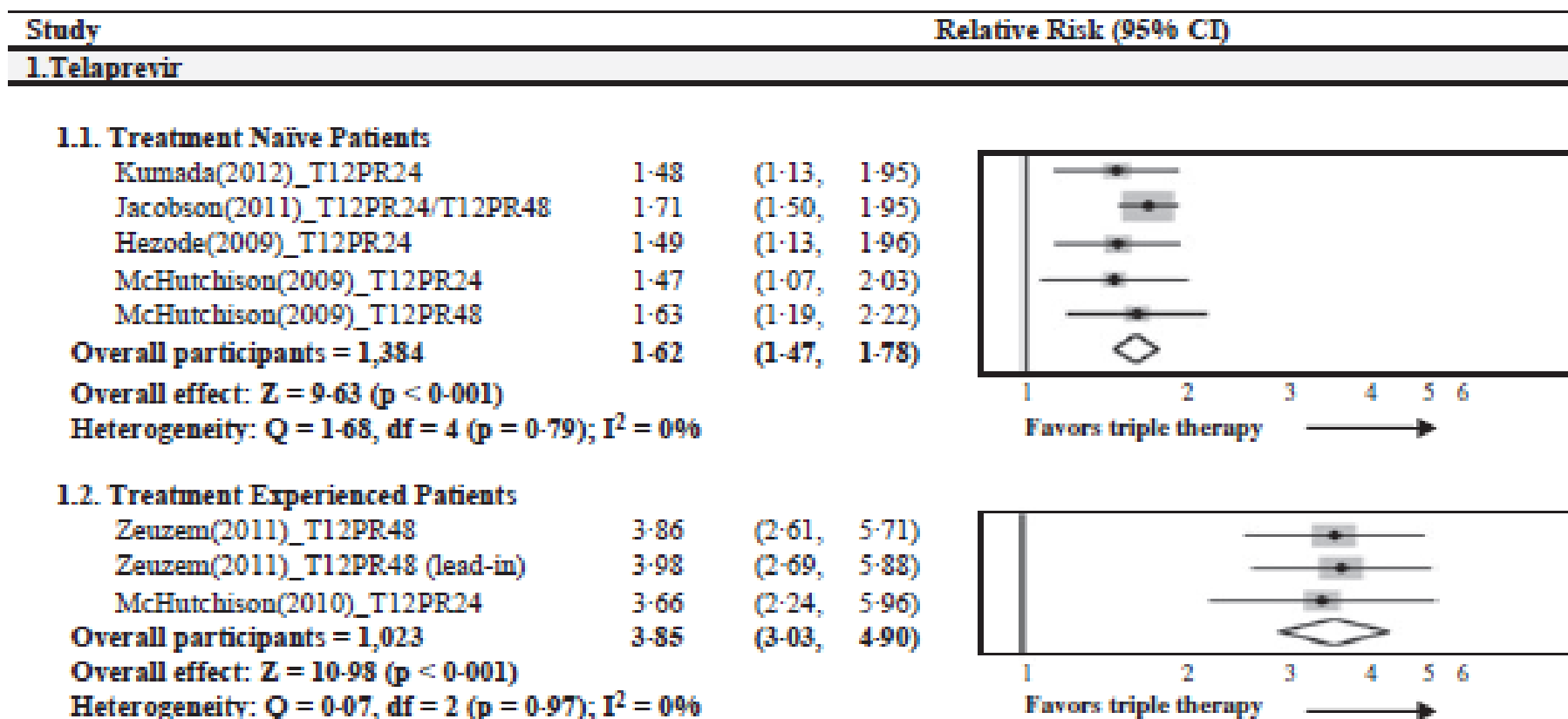
Los ensayos clínicos no lo son todo.

Meta-análisis en terapia frente al VHC.



Los ensayos clínicos no lo son todo.

Meta-análisis en terapia frente al VHC.



Los ensayos clínicos no lo son todo.

Meta-análisis en terapia frente al VHC.

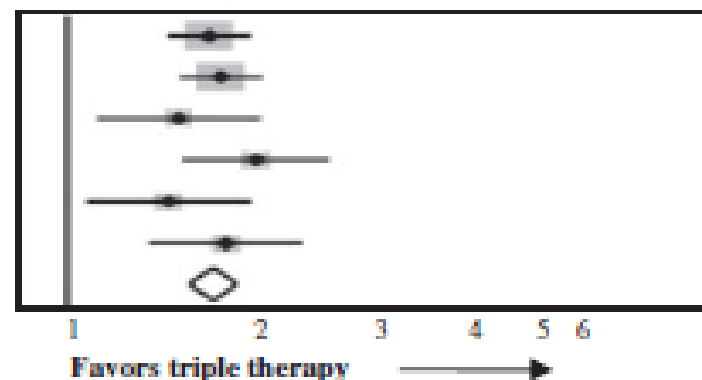
2. Boceprevir

2.1. Treatment Naïve Patients

Poordad(2011)_B24PR28/B24PR48	1.68	(1.44, 1.96)
Poordad(2011)_B44PR48	1.75	(1.50, 2.04)
Kwo(2010)_B24PR28	1.50	(1.11, 2.03)
Kwo(2010)_B44PR48	1.99	(1.52, 2.62)
Kwo(2010)_B28PR28	1.45	(1.07, 1.96)
Kwo(2010)_B48PR48	1.79	(1.35, 2.37)
Overall participants = 2,292	1.70	(1.56, 1.86)

Overall effect: Z = 12.12 (p < 0.001)

Heterogeneity: Q = 3.36, df = 5 (p = 0.64); I² = 0%

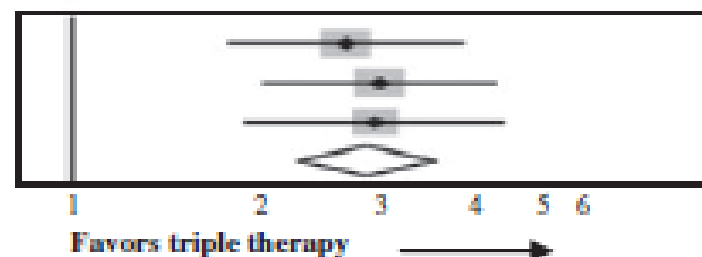


2.2. Treatment Experienced Patients

Bacon(2011)_B32PR36/B32PR48	2.76	(1.78, 4.29)
Bacon(2011)_B44PR48	3.13	(2.02, 4.87)
Flamm(2012)_B44PR48	3.07	(1.90, 4.98)
Overall participants = 684	2.98	(2.29, 3.87)

Overall effect: Z = 8.20 (p < 0.001)

Heterogeneity: Q = 0.18, df = 2 (p = 0.92); I² = 0%



Ensayos clínicos con los nuevos antivirales.

¿El fin de los ensayos clínicos “tradicionales”?

Nuevos fármacos y nuevos ensayos en hepatitis C.

ABT450 + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV en genotipo 1.

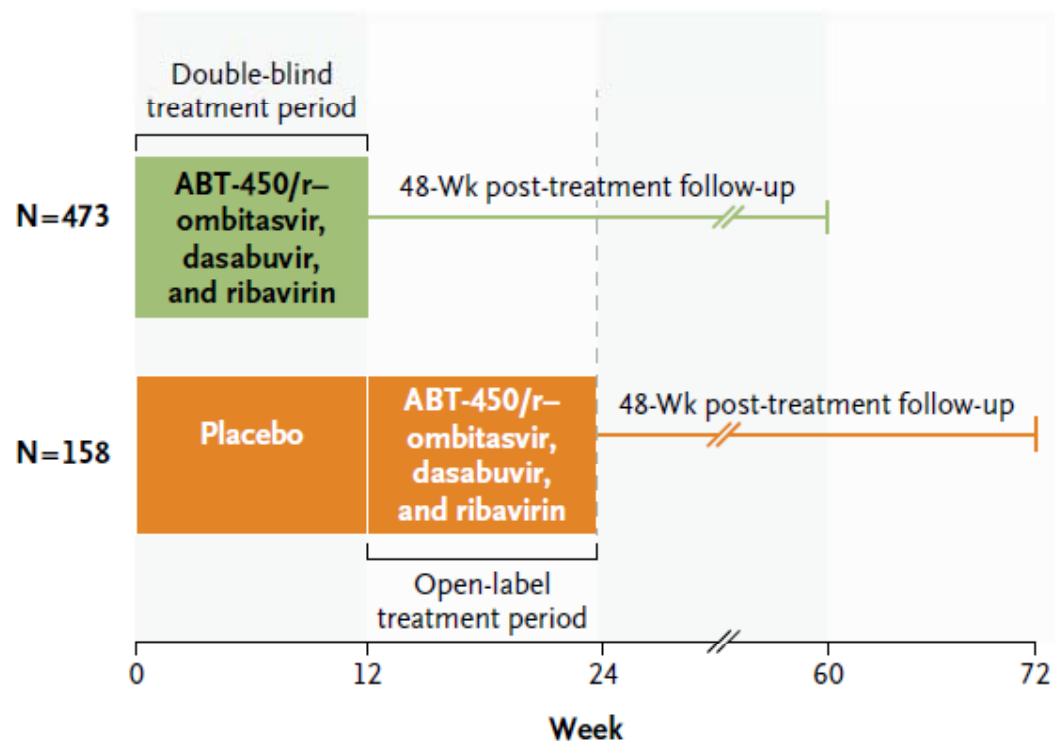
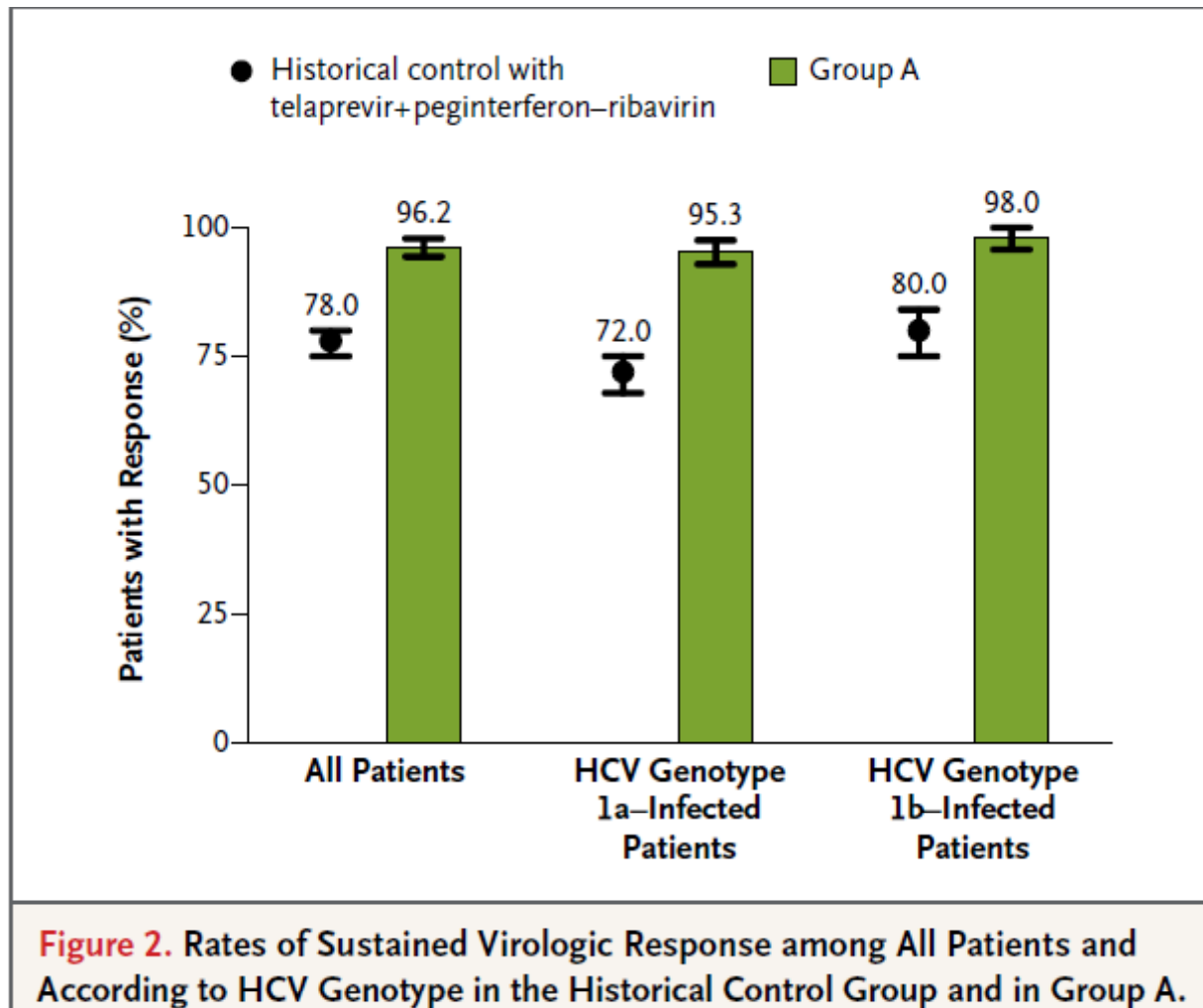


Figure 1. SAPHIRE-I Study Design.

During the 12-week double-blind period, patients received either ABT-450 with ritonavir (ABT-450/r)–ombitasvir and dasabuvir with ribavirin (group A) or matching placebos (group B). Patients receiving placebo were treated with the active regimen for 12 weeks in an open-label fashion at the conclusion of the double-blind period. The dashed vertical line indicates the time point at which the primary analysis, which compared the rate of sustained virologic response at 12 weeks after the end of therapy in group A with the rate in a historical control group, was performed. The study is ongoing, and all patients who received the active regimen will be followed through posttreatment week 48.

Nuevos fármacos y nuevos ensayos en hepatitis C.

ABT450 + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV en genotipo 1.



Nuevos fármacos y nuevos ensayos en hepatitis C.

ABT450 + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV en genotipo 1 cirróticos.

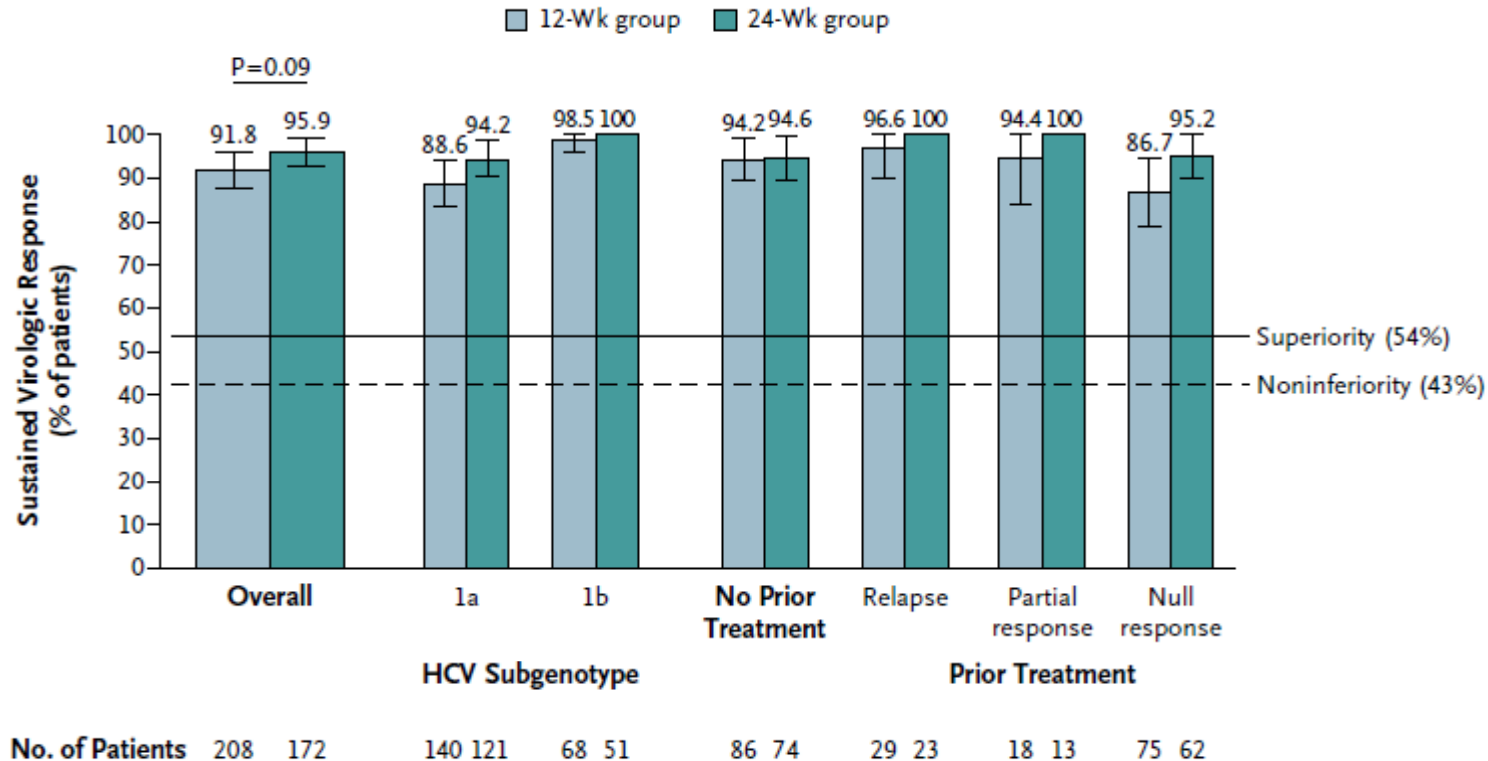


Figure 1. Sustained Virologic Response at Post-Treatment Week 12 in Each Treatment Group, Overall and According to Subgroups.

To establish noninferiority and superiority of ritonavir-enhanced ABT-450, ombitasvir, dasabuvir, and ribavirin to the **historical control** (telaprevir plus peginterferon-ribavirin), the lower boundary of the confidence interval for the rate of sustained virologic response at post-treatment week 12 in each treatment group had to exceed 43% (dashed line) and 54% (solid line), respectively. All confidence intervals (I bars) are two-sided, with an overall alpha level of 0.05. For the analysis of the primary efficacy end point in the overall population, 97.5% confidence intervals were used on the basis of the gatekeeping multiple-testing approach; nominal 95% confidence intervals were used for subgroup analyses. HCV denotes hepatitis C virus.

Nuevos fármacos y nuevos ensayos en hepatitis C.

Ledipasvir + sofosbuvir en naive genotipo 1.

Table 2. Response during and after Treatment.

Response	12-Wk Regimen		24-Wk Regimen	
	LDV-SOF (N=214)	LDV-SOF + RBV (N=217)	LDV-SOF (N=217)	LDV-SOF + RBV (N=217)
HCV RNA <25 IU/ml				
During treatment — no./total no. (%)*				
At week 2	174/213 (82)	181/217 (83)	179/216 (83)	180/217 (83)
At week 4	213/213 (100)	215/217 (99)	216/216 (100)	217/217 (100)
At week 12	213/213 (100)	214/214 (100)	213/214 (>99)	216/216 (100)
After end of treatment — no. (%)				
At week 4	211 (99)	213 (98)	215 (99)	215 (99)
At week 12	211 (99)	211 (97)	212 (98)	215 (99)
Virologic failure during treatment — no.	0	0	1	0
Relapse — no.	1	0	1	0
Lost to follow-up — no.	2	4	2	2
Withdrew consent — no.	0	2	1	0

Nuevos fármacos y nuevos ensayos en hepatitis C.

Ledipasvir + sofosbuvir en pacientes previamente tratados genotipo 1.

Table 2. Response during and after Treatment.

Response	12-Wk Regimen		24-Wk Regimen	
	LDV-SOF (N=109)	LDV-SOF + RBV (N=111)	LDV-SOF (N=109)	LDV-SOF + RBV (N=111)
	<i>number (percent)</i>			
HCV RNA <25 IU/ml				
During treatment				
At 2 wk	89 (82)	92 (83)	89 (82)	93 (84)
At 4 wk	109 (100)	110 (99)	108 (99)	110 (99)
At end of treatment	108 (99)*	111 (100)	109 (100)	110 (99)
After end of treatment				
At 4 wk	103 (94)	107 (96)	109 (100)	110 (99)
At 12 wk	102 (94)	107 (96)	108 (99)†	110 (99)
Virologic breakthrough during treatment	0	0	0	1 (1)‡
Relapse	7 (6)	4 (4)	0	0

Nuevos fármacos y nuevos ensayos en hepatitis C.

Ledipasvir + sofosbuvir en naive genotipo 1.

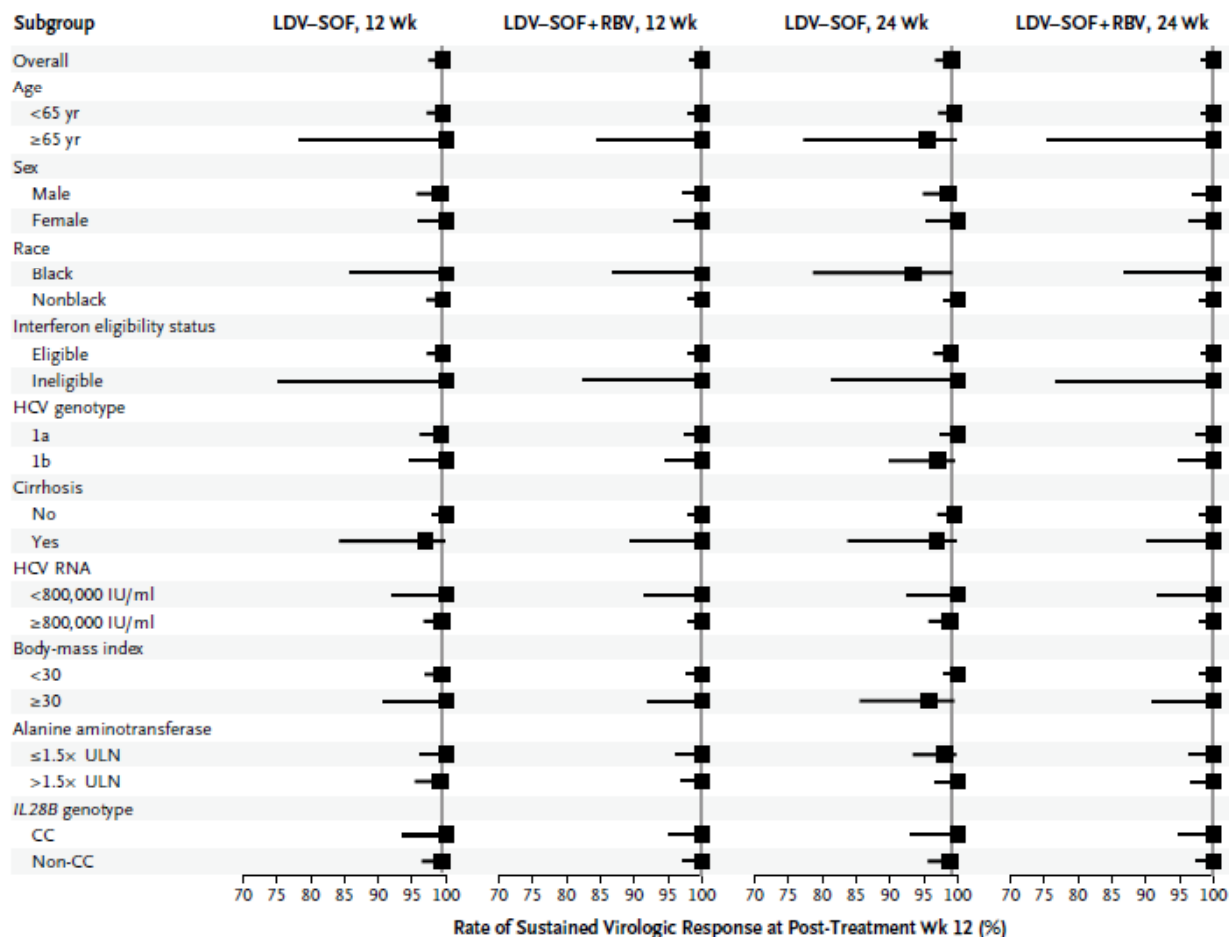


Figure 1. Rates of Sustained Virologic Response According to Subgroup.

Conclusiones.

1. Elevada reproductibilidad de la eficacia de telaprevir y boceprevir en las cohortes de pacientes en vida real.
2. Múltiples enseñanzas de los estudios en práctica real, particularmente en la categorización de la eficiencia y del riesgo.
3. Además de los ensayos clínicos, existen otras formas de conseguir información de alta calidad científica.
4. El nuevo diseño de los ensayos con AAD permite una evaluación muy rápida de los mismos, pero deja algunos interrogantes al no disponer de población control.