

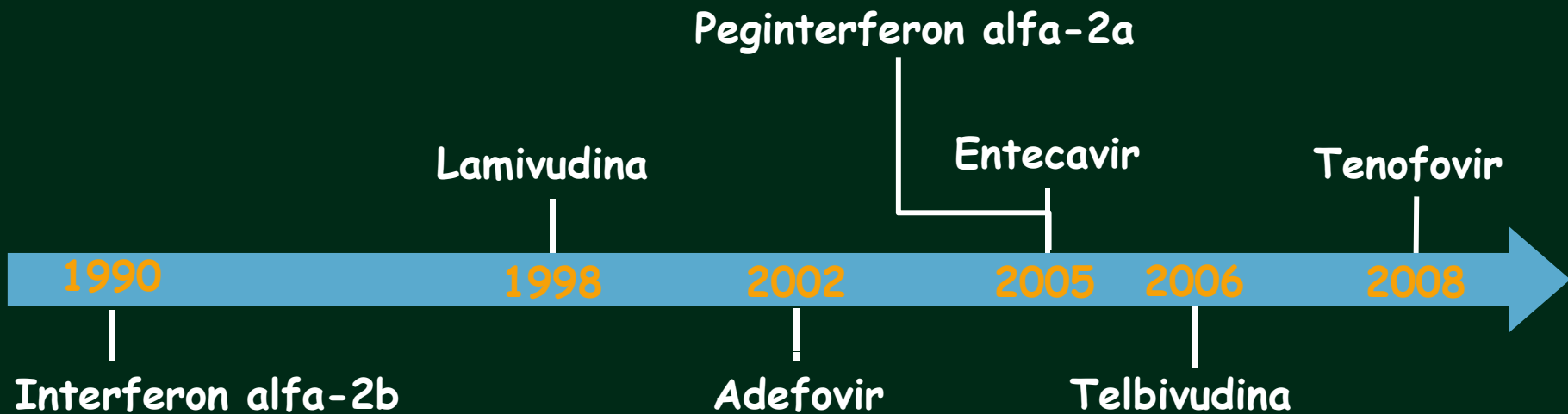


# ANALISIS Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO AL PACIENTE CON VHB

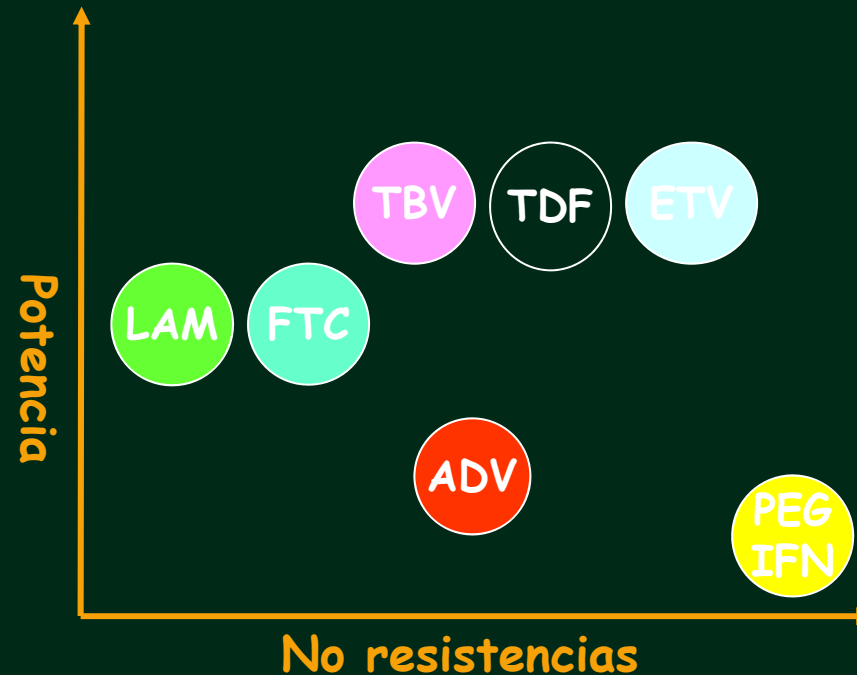
**RAMÓN MORILLO VERDUGO.**  
**HOSPITAL DE VALME. SEVILLA**  
**23 SEPTIEMBRE-2009**  
**54 CONGRESO SEFH ZARAGOZA**



## Evolución de la terapia frente al VHB



## EL FARMACO "IDEAL"



SUPRESION REPLICACION VHB:

-LO MAS INTENSA POSIBLE

POTENCIA ANTIVIRAL

-LO MAS MANTENIDA POSIBLE

NO RESISTENCIA

# OBJETIVO TRATAMIENTO HEPATITIS B



## "LAS GRANDES CUESTIONES"

1. ¿ A QUE PACIENTES TRATAR?
2. ¿ CON QUE TRATAMIENTO?
3. ¿ COMO SEGUIRLOS CORRECTAMENTE?

¿Qué hemos estado haciendo hasta ahora?



¿Qué espera el S. Enfermedades Digestivas de nosotros?

# INDICACION DE TRATAMIENTO

|                                 | HBeAg +           |                   |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | ADNVHB<br>(cp/mL) | ALT               |
| EASL 2003                       | > 10 <sup>5</sup> | > 2 x VSN         |
| AASLD 2004                      | > 10 <sup>5</sup> | > 2 x VSN         |
| APASL 2005                      | > 10 <sup>5</sup> | > 2 x VSN         |
| Algoritmo Keeffe<br>2004 – 2006 | < 10 <sup>5</sup> | Normal si lesión* |
|                                 | ≥ 10 <sup>5</sup> | Normal si lesión  |
|                                 | ≥ 10 <sup>5</sup> | > 1 x VSN         |
| AEH 2006 <sup>□</sup>           | > 10 <sup>4</sup> | > 1 x VSN         |

|                                 | HBeAg -           |                   |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                 | ADNVHB<br>(cp/mL) | ALT               |
| EASL 2003                       | > 10 <sup>5</sup> | > 2 x VSN         |
| AASLD 2004                      | > 10 <sup>5</sup> | > 2 x VSN         |
| APASL 2005                      | > 10 <sup>5</sup> | > 2 x VSN         |
| Algoritmo Keeffe<br>2004 – 2006 | < 10 <sup>4</sup> | Normal si lesión* |
|                                 | ≥ 10 <sup>4</sup> | Normal si lesión  |
|                                 | ≥ 10 <sup>4</sup> | > 1 x VSN         |
| AEH 2006 <sup>□</sup>           | > 10 <sup>4</sup> | > 1 x VSN         |

\* Significativa

□ AEH: En ausencia de algún criterio si biopsia cambios n.i. evidentes

# INDICACION DE TRATAMIENTO

|            | HBeAg +        |                        |
|------------|----------------|------------------------|
|            | ADNVHB         | ALT                    |
| AASLD 2007 | > 20.000 UI/mL | > 2 x VSN              |
|            | > 20.000 UI/mL | ≤ 2 x VSN<br>Biopsia * |
| APASL 2008 | > 20.000 UI/mL | 2-5 x VSN              |
|            | > 20.000 UI/mL | 1-2 x VSN<br>Biopsia * |
| EASL 2009  | > 2.000 UI/mL  | > 1 x VSN<br>Biopsia * |

|            | HBeAg -        |                          |
|------------|----------------|--------------------------|
|            | ADNVHB         | ALT                      |
| AASLD 2007 | > 20.000 UI/mL | > 2 x VSN                |
|            | > 2.000 UI/mL  | 1-< 2 x VSN<br>Biopsia * |
| APASL 2008 | > 2.000 UI/mL  | > 2 x VSN                |
|            | > 2.000 UI/mL  | 1-2 x VSN<br>Biopsia *   |
| EASL 2009  | > 2.000 UI/mL  | > 1 x VSN<br>Biopsia *   |

1 UI/mL ~ 5 cp/mL

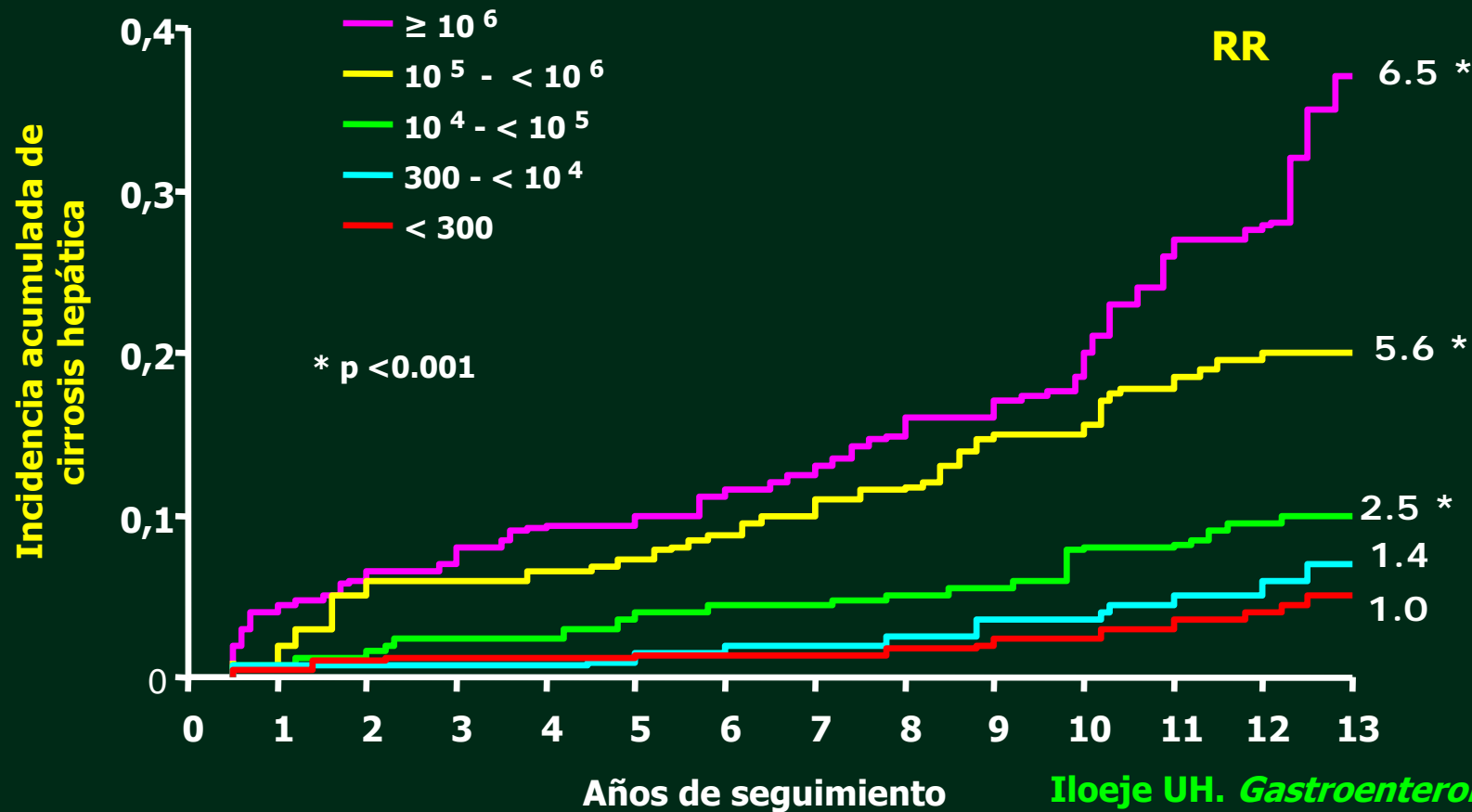
\* Si en biopsia inflamación y/o fibrosis moderada/severa (A2F2 METAVIR)



# NIVEL DE ADN VHB Y CIRROSIS

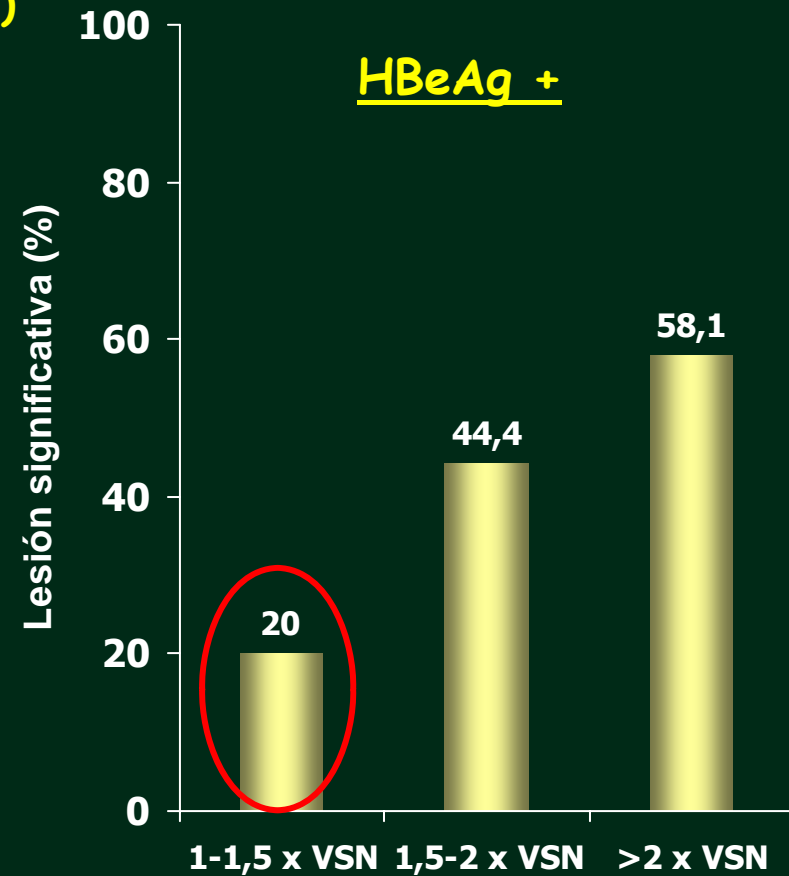
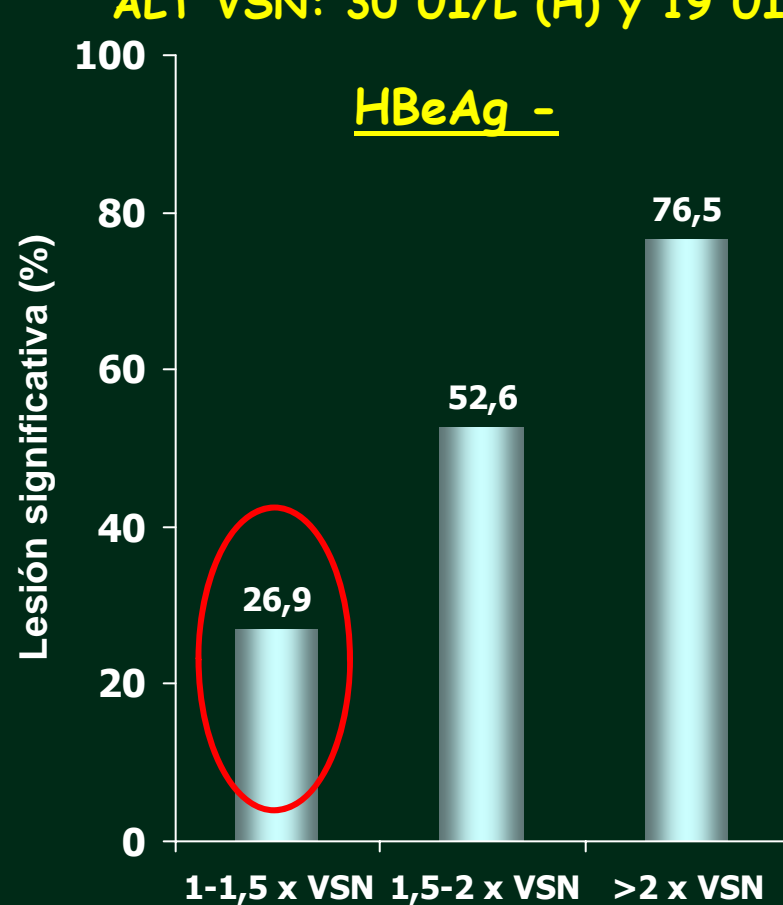
**3.582 sujetos de Taiwan**  
**85% HBeAg negativo**  
**94% ALT normal (< 45 U/L)**

**Seguimiento medio: 11 años**  
**Diagnóstico de cirrosis ecográfico**



## ELEVACION LEVE DE ALT Y LESION HEPATICA

193 pacientes con ADNVB > 10.000 cp/mL  
ALT VSN: 30 UI/L (H) y 19 UI/L (M)



# INDICACION DE TRATAMIENTO HEPATITIS B

SI

- RIESGO DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD HEPATICAS EN LOS PROXIMOS 10 AÑOS ALTO
- PROBABILIDAD DE LOGRAR SUPRESION VIRAL MANTENIDA DURANTE TRATAMIENTO CONTINUADO ALTA

???

NO

- RIESGO DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD HEPATICAS EN LOS PROXIMOS 20 AÑOS BAJO
- PROBABILIDAD DE LOGRAR SUPRESION VIRAL SOSTENIDA TRAS UN CICLO DEFINIDO DE TRATAMIENTO BAJA

# "LA GRAN DECISION"

|   | <u>PEGINTERFERON</u>   | <u>ANALOGOS NUCLEOS/TIDOS</u>  |
|---|--|--|
| <u>VENTAJAS</u>                                   | Duración limitada<br>No resistencias<br>Mayor pérdida de HBsAg | Oral<br>Pocos efectos secundarios<br>No exacerbación                                   |
| <u>INCONVENIENTES</u>                             | Inyección<br>Efectos secundarios<br>Exacerbación               | Duración incierta<br>Resistencias<br>Menor pérdida de HBsAg                            |
| <u>COSTE TRATAMIENTO</u><br><u>12 meses ( € )</u> | 10.701   | LAM: 1.156<br>TDF: 4.221<br>ETV: 5.502<br>LdT: 5.543<br>ADV: 5.950<br>FTC + TDF: 6.062 |

GUIAS DE TRATAMIENTO HEPATITIS B

|                                   | EASL<br>2003    | AEEH<br>2006                  | Alg. EE UU<br>2006 | NICE<br>2006       | AASLD<br>2007           |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| <b>HBeAg +</b>                    | IFN<br>LAM, ADV | IFN, PEGIFN,<br>LAM, ADV, ETV | PEGIFN, ADV, ETV   | PEGIFN<br>LAM (NR) | PEGIFN,<br>ADV, ETV     |
| <b>HBeAg -</b>                    | IFN<br>LAM, ADV | IFN, PEGIFN,<br>LAM, ADV, ETV | PEGIFN, ADV, ETV   | PEGIFN<br>LAM (NR) | PEGIFN,<br>ADV, ETV     |
| <b>CIRROSIS<br/>Compensada</b>    | IFN, LAM, ADV   | IFN, PEGIFN,<br>LAM, ADV, ETV | ADV, ETV           | LAM, ADV           | ADV, ETV                |
| <b>CIRROSIS<br/>Descompensada</b> | LAM, ADV        | LAM + ADV                     | LAM (ETV) + ADV    | LAM, ADV           | LAM (TBV) +<br>ADV, ETV |

### EVIDENCIA DISPONIBLE

En pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo/HBeAg negativo que no habían sido tratados previamente con un análogo de nucleósido, las tasas de **mejoría histológica, virológica y bioquímica a las 48 semanas son significativamente mayores con entecavir que con lamivudina**. El perfil de seguridad de los dos fármacos es similar y no hay evidencia de resistencia viral a entecavir.

*Chang TTC. N Engl J Med, 2006*

*Lai CL. N Engl J Med, 2006*

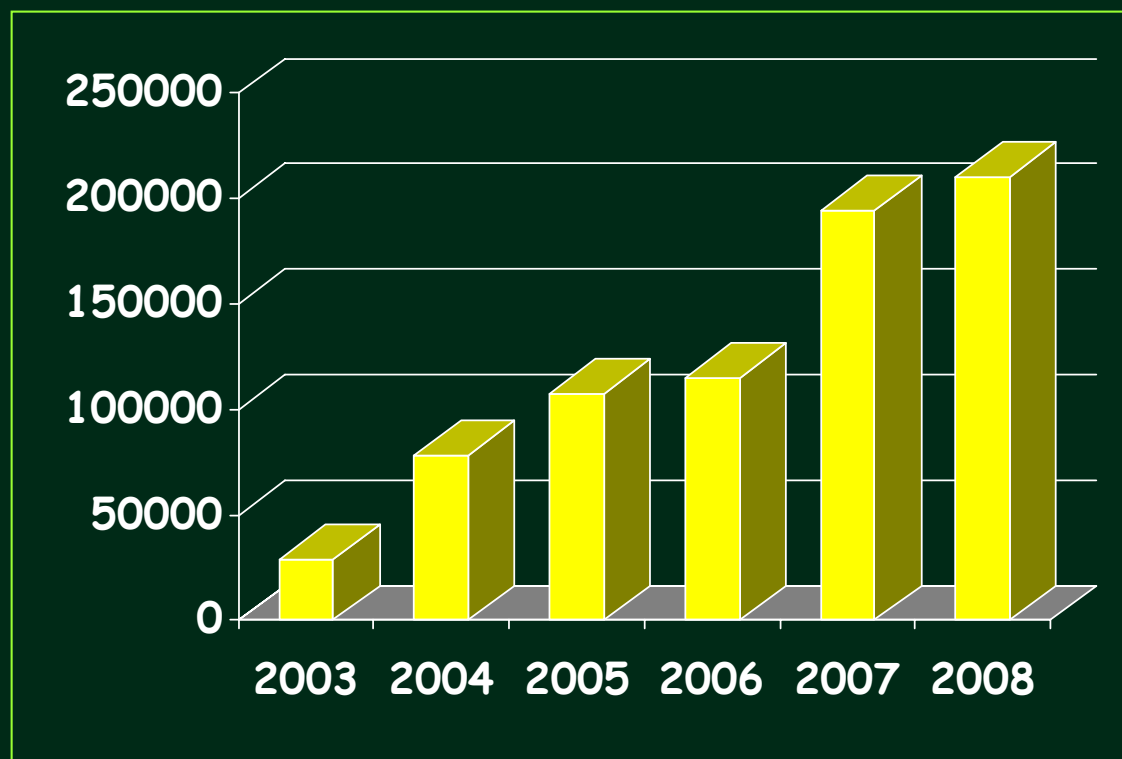
En pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo, las tasas de **respuesta terapéutica y histológica a 1 año fueron significativamente mayores en pacientes tratados con telbivudina que en pacientes tratados con lamivudina**. En los HBeAg positivo y HBeAg negativo, la telbivudina demostró mayor supresión de ADN VHB con menos resistencia que la lamivudina.

*Lai CL. N Engl J Med, 2007*

En pacientes con infección crónica VHB, **tenofovir DF a una dosis de 300 mg diarios tuvo eficacia antiviral superior con un perfil de seguridad similar comparado con adefovir dipivoxil a una dosis diaria de 10 mg en 48 semanas**.

*Marcellin P. N Engl J Med, 2008*

## Evolución Consumo fármacos hepatitis B Hospital de Valme



\* Sin contar usos compasivos

# PAPEL DEL FARMACEUTICO EN LA HEPATITIS B

## El equipo multidisciplinar mejora el tratamiento del VCH

26/05/2009

Un estudio revelará si la AF influye sobre la respuesta a la terapia

Los equipos multidisciplinarios, en los que intervienen farmacéuticos junto con psicólogos y nutricionistas, mejoran la calidad de vida y el cumplimiento del tratamiento de la hepatitis C (VHC).

María Revuelta- Correo Farmacéutico

Esta fue una de las conclusiones de la III Jornada de Hepatopatías Virales organizadas por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), con la celebración la semana pasada en Barcelona. Según explica a CF Pere Ventayol, del Hospital Son Dureta, de Palma de Mallorca, el farmacéutico puede intervenir informando a los pacientes o derivando al especialista.

A su juicio, "un equipo multidisciplinar da atención integrada, que es lo contrario a un sistema; en el Hospital del Mar, por ejemplo, hay experiencia de ello con muy buen resultado. En el farmacéutico, el proyecto Irys, del Ghevi, evalúa qué impacto tiene una AF en el cumplimiento, sino de la respuesta sostenida. Los resultados podrían salir a la ventayol.

En la jornada se actualizó también la información sobre novedades terapéuticas. Se prometedoras, pero no llegarán antes de 2011, apunta Ventayol. Entre ellos están los nuevos interferones. El más cercano a la clínica es un interferón combinado con sofosbuvir. En el momento, la terapia estándar sigue siendo interferón más ribavirina, y lo que ha de mantenerse a las 12.

Estos controles son importantes porque se puede determinar si el paciente es res...

## Treatment Options for Patients with Hepatitis C: Role of Pharmacists in Optimizing Treatment Response Managing Adverse Events

Jason P. Smith, Pharm.D.

It is associated with substantial morbidity and mortality and a significant socioeconomic burden. Improved treatment regimens, standard of care pegylated interferon alpha and ribavirin, have achieved high virologic response rates; however, treatment has a long history often associated with adverse events that may affect the overall goal of therapy is viral eradication and reduced disease sequelae such as fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The natural history of hepatitis C virus infection is altered with antiviral therapy, but can be influenced by host (e.g., weight, ethnicity, health status), viral (e.g., genotype, baseline viremia) factors. Overall, sustained virologic response was attained by 54–63% of patients in clinical trials treated with pegylated interferon alpha-2a or -2b and ribavirin. However, this benefit is often offset by adverse events. Interferon-induced adverse events include flu-like symptoms, weight loss, anemia accounts for most ribavirin dosage reductions. Adverse events may be ameliorated with dosage adjustments, symptomatic management, and appropriate use of preventive strategies (e.g., antidepressants, growth factors). Appropriate management of adverse events improves treatment adherence, thereby enhancing outcomes and quality of life. Pharmacists are in an ideal position to improve the care of patients with chronic hepatitis C by providing education about treatment options and associated adverse events and by

## Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral

Hernando Knobel<sup>a</sup>, Carlos Codina<sup>b</sup>, José María Miró<sup>b</sup>, Alexia Carmona<sup>c</sup>, Benito García<sup>c</sup>, Antonio Antela<sup>d</sup>, María Rosa Gómez-Domingo<sup>e</sup>, Julio Arrizabalaga<sup>f</sup>, Ana Iruin<sup>g</sup>, Fernando Laguna<sup>h</sup>, Inmaculada Jiménez<sup>h</sup>, Rafael Rubio<sup>i</sup>, Amparo Lluich<sup>j</sup> y Pompeyo Viciano<sup>k</sup> por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la SEIMC, por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y por el Plan Nacional sobre el Sida (PNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC)<sup>l</sup>

<sup>a</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>b</sup>Hospital Clinic Universitari, Barcelona. <sup>c</sup>Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid. <sup>d</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>e</sup>Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona.

<sup>f</sup>Hospital Nuestra Señora de Aránzazu, San Sebastián. <sup>g</sup>Hospital de Navarra, Pamplona.

<sup>h</sup>Centro de Investigación Clínica, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

<sup>i</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid. <sup>j</sup>Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

# NO POSICIONAMIENTO DEFINIDO



## PLANTEAMIENTO HOSPITAL DE VALME

- ❏ PROTOCOLIZAR INDICACIÓN-TRATAMIENTO
  - ❏ OPTIMIZAR SEGUIMIENTO
- ↓
- ❏ CONSULTA A.F PACIENTE PATOLOGIAS VIRICAS
  - ❏ REALIZAR INVESTIGACION (HEPABAND)
  - ❏ PARTICIPAR DOCENCIA

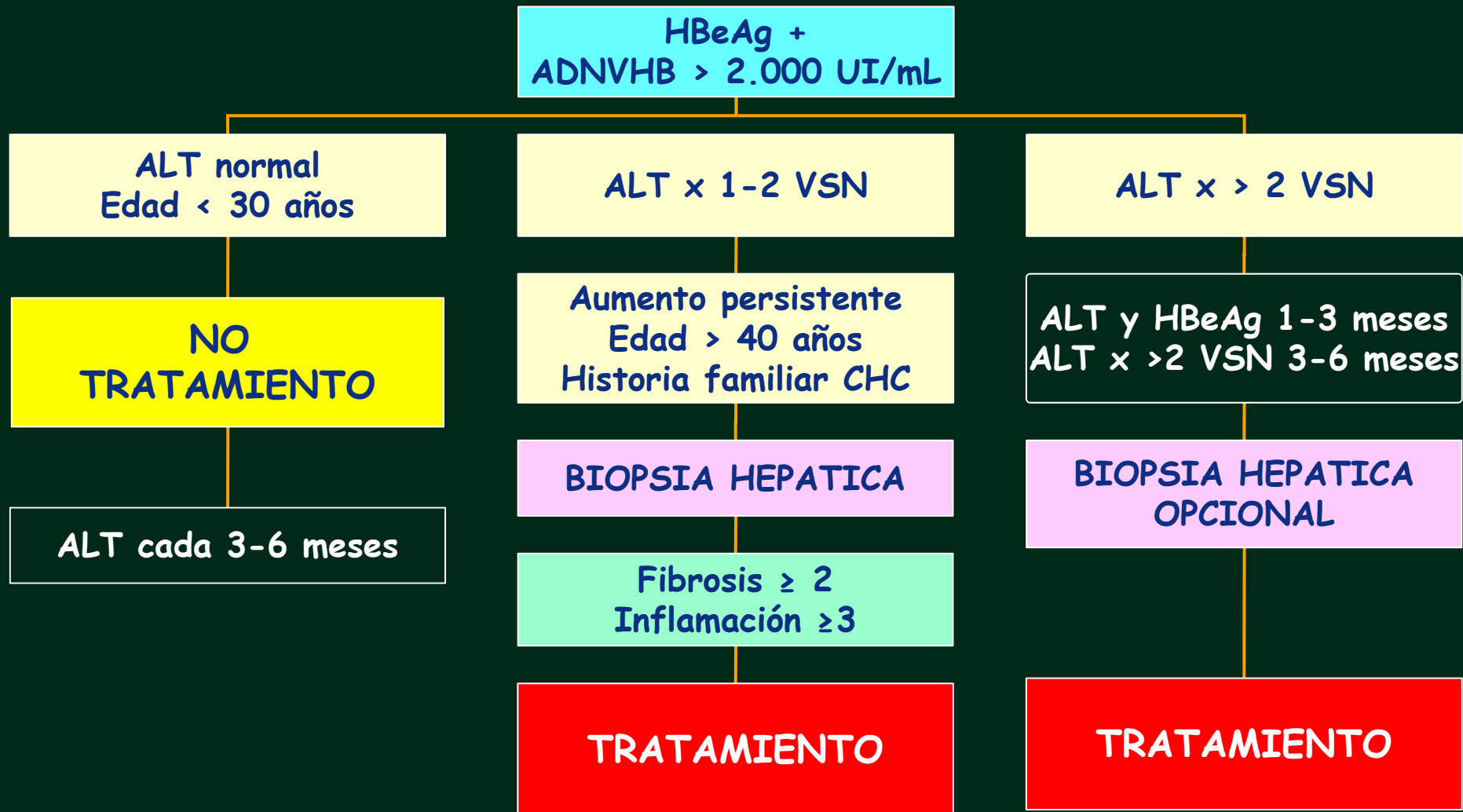
## PAPEL DEL FARMACEUTICO EN LA HEPATITIS B

- ¿Cómo esperamos conseguirlo?
  - Tomar decisiones conjuntamente
  - Definir bien resultados
  - Redireccionar el proceso periódicamente

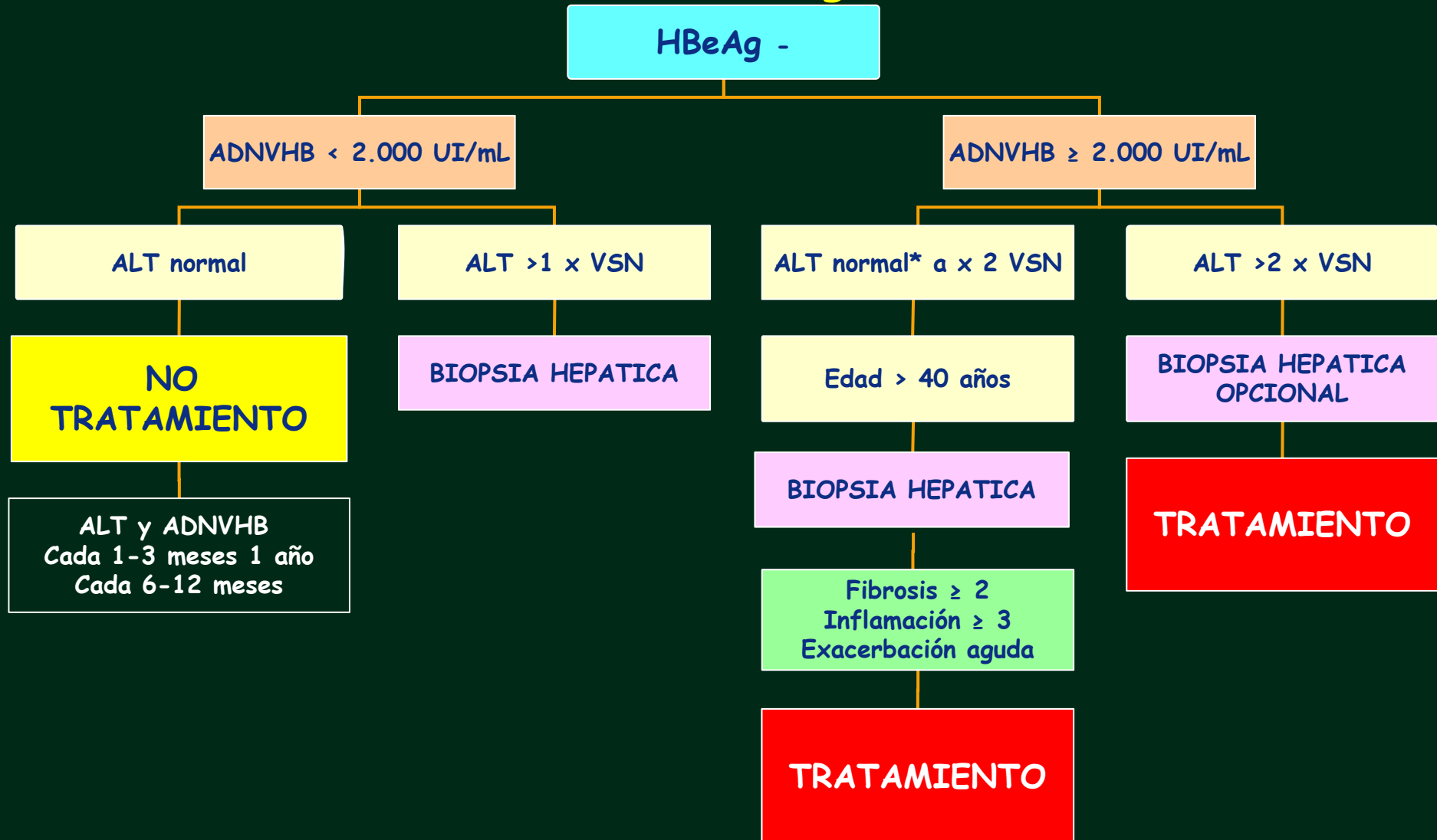
## "LAS RESPUESTAS"

1. ¿ A QUE PACIENTES TRATAR?
2. ¿ CON QUE TRATAMIENTO?
3. ¿ COMO SEGUIRLOS CORRECTAMENTE?

## INDICACION DE TRATAMIENTO HEPATITIS B HBeAg POSITIVO



# INDICACION DE TRATAMIENTO HEPATITIS B HBeAg NEGATIVO



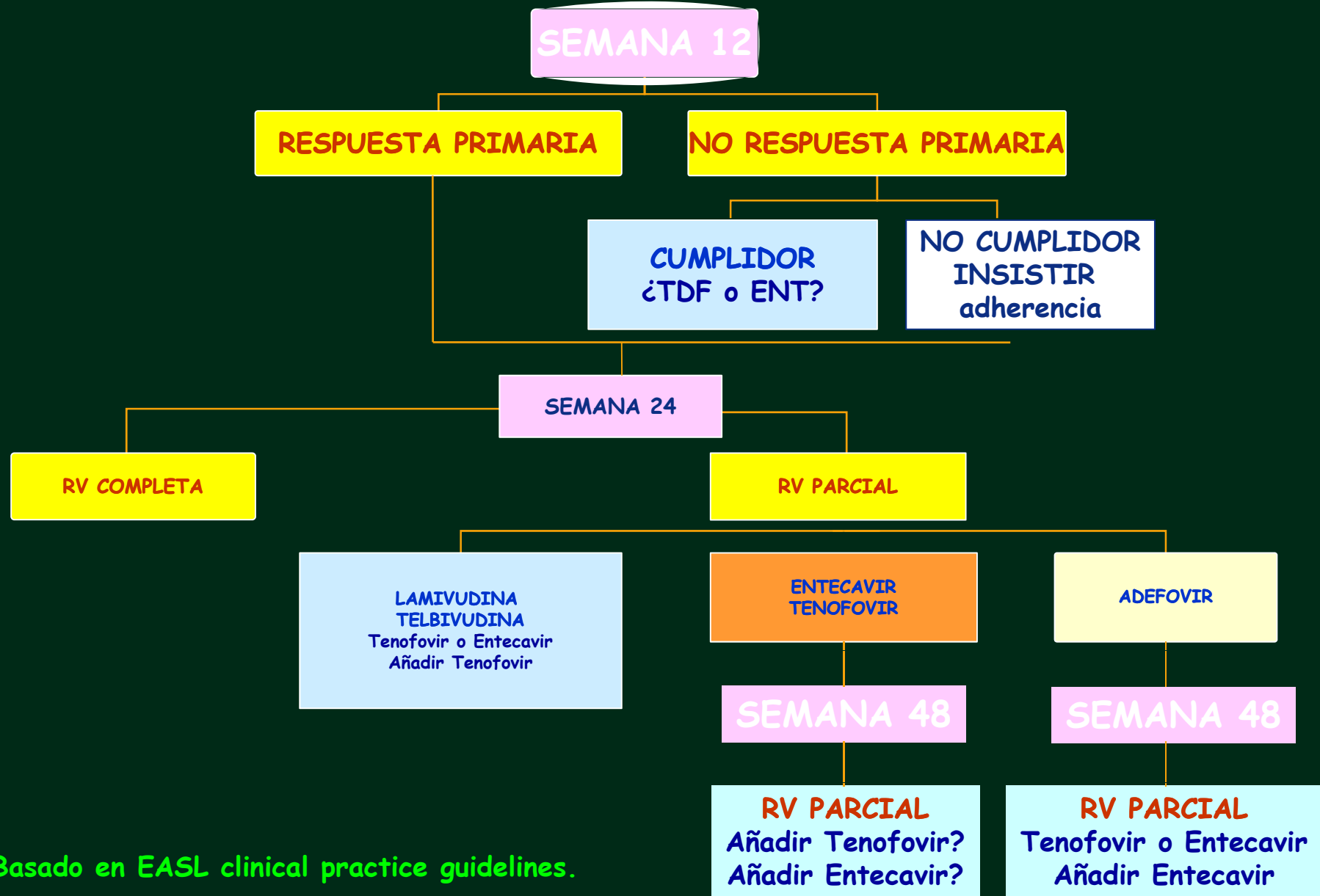
**GUIA DE TRATAMIENTO HEPATITIS B  
 HOSPITAL DE VALME (MAYO-09)**

| <u>HBeAG+</u>  |                        |
|--|------------------------|
| ≥ 9 LOG10 COP/mL   | ETV/TDF                |
| < 9 LOG10 COP/mL<br>ALT > 5X LSN (genotipo A-Joven)<br>ALT < 5 X LSN | PEGINF<br>ETV/TDF/TBV* |
| <u>HBeAG-</u>  |                        |
| ≥ 9 LOG10 COP/mL   | ETV/TDF                |
| < 9 LOG10 COP/mL   | ETV/TDF/TBV *          |
| <u>Cirrosis</u>  |                        |
| <b>COMPENSADA</b>  |                        |
| HBeAg +  | ETV/TDF                |
| HBeAg -  | ETV/TDF/TBV *          |
| <b>DESCOMPENSADA</b>   |                        |
| HBeAg +/-  | ETV/TDF                |

\* Con valoración a las 24 semanas

Versión 3.0 Aprobada por la CFT.

## SEGUIMIENTO TRATAMIENTO HEPATITIS B



Basado en EASL clinical practice guidelines.

## RESCATE TRATAMIENTO HEPATITIS B

| RESISTENCIA | TRATAMIENTO DE RESCATE  |
|-------------|---|
| LAMIVUDINA  | Añadir tenofovir  |
| TELBIVUDINA | Añadir tenofovir (seguridad a largo plazo desconocida)  |
| ENTECAVIR   | Añadir tenofovir (seguridad desconocida)  |
| ADEFOVIR    | Cambiar a tenofovir y añadir AN sin resistencia<br>N236T: Añadir lamivudina, entecavir o telbivudina<br>Cambiar a tenofovir + emtricitabina*<br>A181T/V: Añadir entecavir (seguridad desconocida)<br>Cambiar a tenofovir + emtricitabina* |
| TENOFOVIR** | Añadir entecavir, telbivudina, lamivudina o emtricitabina<br>(seguridad desconocida)  |



## CONSULTA PATOLOGIAS VÍRICAS

 FORMULARIO HISTORIA FARMACOTERAPEUTICA



 INFORMACION-SATISFACCION



 INDICADORES



# HEPABAND

ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD EN LA  
PRESCRIPCIÓN Y LA EFICIENCIA DE LAS  
ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DE INICIO  
EN UNA COHORTE DE PACIENTES NAIVE EN  
PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA

## HOSPITALES ACTIVOS

### Almería

HOSPITAL TORRECARDENAS

### Cádiz

HOSPITAL DE JEREZ

HOSPITAL PUERTA DEL MAR

HOSPITAL PUERTO REAL

HOSPITAL PUNTA EUROPA

### Córdoba

HOSPITAL REINA SOFIA

### Granada

HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES

HOSPITAL SAN CECILIO

### Huelva

HOSPITAL JUAN RAMON JIMENEZ

### Jaén

HOSPITAL DE JAEN

HOSPITAL SAN JUAN DE LA CRUZ-UBEDA

### Málaga

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

HOSPITAL CARLOS HAYA

HOSPITAL COSTA DEL SOL

### Sevilla

HOSPITAL MACARENA

HH.UU. VIRGEN DEL ROCIO

HOSPITAL DE VALME

## OTROS HOSPITALES PARTICIPANTES PROXIMAMENTE

HOSPITAL SON LLATZER-MALLORCA

HOSPITAL GENERAL DE CASTELLON

FUNDACION JIMENEZ DIAZ-MADRID

HOSPITAL GETAFE

HOSPITAL MARQUES DE VALDECILLA

HOSPITAL CANDELARIA-TENERIFE

HOSPITAL BASURTO

C. H PARC TAULI

C. H PONTEVEDRA

HOSPITAL LOZANO Blesa

HOSPITAL MIGUEL SERVET

HOSPITAL CACERES

C.H. LEON

H. XERAL-CALDE

H. VALL D'HEBRÓ

H. ZAMORA

HOSPITAL CLINIC-BARCELONA

H. GERMANS TRIAS I PUJOL-BADALONA

## HIPOTESIS DEL ESTUDIO

El seguimiento y análisis de una cohorte multicéntrica de pacientes diagnosticados de infección por VHB que inicien tratamiento con cualquiera de los fármacos disponibles para el tratamiento de esta patología en el periodo comprendido **entre 1 de enero de 2008 y 31 de diciembre de 2009, con un seguimiento posterior de 4 años**, puede servir de herramienta para determinar tanto la variabilidad en su prescripción como el grado de eficiencia de las diferentes alternativas de tratamiento en las condiciones habituales de la práctica clínica.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### Principales:

- Determinar el tipo y número de esquemas de tratamiento de inicio utilizados para el tratamiento de la hepatitis B crónica
- Determinar el grado de efectividad y eficiencia a de los distintos esquemas de tratamiento.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### Secundarios:

- Identificar las **variables predictoras** de la variabilidad tanto de carácter sociodemográficas-sociales como clínicas (sexo, edad, hospital, estadio de la enfermedad etc).
- Analizar si se corresponde con las indicaciones y las condiciones** de uso autorizadas y si sus características son comparables a las recogidas en las recomendaciones de tratamiento de las guías de practica clínica de nuestro entorno y en caso de que existan diferencias estimar la magnitud de las más relevantes.
- Determinar** si se obtienen unos **resultados de eficacia y seguridad** similares a los documentados en los ensayos clínicos y en caso de que existan diferencias significativas, estimar la magnitud de las más relevantes.



## **CRITERIOS INCLUSION/EXCLUSION**

### **Criterios de inclusión:**

- Diagnóstico clínico y analítico de hepatitis B crónica de al menos un año.
- Paciente no tratado previamente para la hepatitis B crónica.
- Inicio del tratamiento con cualquiera de los fármacos mencionados
- Edad superior a los 18 años.

### **Criterios de exclusión:**

- Neoplasias graves
- Coinfectados por VHC o VIH.
- Pacientes que iniciaron tratamiento frente al VHB con fármacos a través de la vía de uso compasivo (autorizados por el MSC durante el periodo de estudio).
- Pacientes con cualquier enfermedad que no permita un seguimiento adecuado durante el periodo de estudio
- Pacientes con alteraciones psiquiátricas o enfermedades adictivas.



## FUENTES DE DATOS

- Base de datos del programa de seguimiento de pacientes externos de los Servicios de Farmacia de los Hospitales participantes.
- Programas informáticos de revisión de analíticas.
- Revisión de las historias clínicas de los pacientes.
- Base de datos de admisión de los distintos hospitales participantes.
- Base de datos del programa de seguimiento de pacientes de los servicios de Enfermedades Digestivas de los Hospitales participantes.

## ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD

- a) **Problema o pregunta:** ¿Cuál es el coste asociado a la mejoría clínica o a la prevención de complicaciones clínicas en las indicaciones en las que se utilizan las diferentes estrategias de tratamiento de inicio de la hepatitis B crónica?
- b) **Perspectiva del análisis:** Hospitales o entidades generales proveedoras de servicios sanitarios.
- c) **Horizonte temporal elegido:** 4 años.
- d) **Especificación del método de análisis:** análisis coste-efectividad.
- e) **Definición de costes a estimar.** Costes hospitalarios directos inducidos relacionados con el tratamiento (costes de adquisición de los fármacos, de administración, de seguimiento específico y monitorización, de tratamiento de las reacciones adversas). En principio, no se tendrán en cuenta los costes indirectos.
- f) **Aplicación de la tasa de descuento.** Se aplicará una tasa de descuento del 5%, ya que el horizonte temporal es a medio-largo plazo.

## CALCULO DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO

El análisis del impacto presupuestario es un instrumento de especial relevancia para la toma de decisiones del SNS. Se planificará un análisis del impacto de la sustitución de los distintas estrategias para el tratamiento de la hepatitis B por aquella que diera lugar a menores costes por paciente.

$$IPH = (CEb * [Npb - Na]) + (CEa * Na) - (CEb * Npb)$$

Siendo:

- CEb: el coste medio por paciente tratado con la estrategia "b".
- Npb es el número final de pacientes en tratamiento que han seguido la estrategia "b" en el periodo de estudio.
- CEa y Na son, respectivamente, el coste medio del tratamiento de un paciente con la estrategia que diera lugar a menores costes y el número de pacientes que se tratan con este.

# RESULTADOS

## Características basales

| Característica                                 | N (%)       |
|--|-------------|
| Total pacientes                                | 171         |
| Mediana/Media de la edad (años)                | 49          |
| Hombres/Mujeres                                | 125/46      |
| <b>Situación Clínica</b>                       |             |
| Hepatitis B Crónica                            | 114 (66,6%) |
| Cirrosis Compensada                            | 14 (8,1%)   |
| Cirrosis Descompensada                         | 13 (8,0%)   |
| No disponible                                  | 30 (17,5%)  |
| Media del ADN del VHB (log <sub>10</sub> c/ml) | 9,4         |
| Media de ALT (U/l)                             | 79          |
| <b>HbeAg</b>                                   |             |
| Positivo                                       | 44 (25,7%)  |
| Negativo                                       | 80 (46,7%)  |
| No disponible/No realizado                     | 47 (27,4%)  |
| <b>Fibrosis de Knodell</b>                     |             |
| Grado 1/Grado 2/Grado 3/Grado 4                | 6/2/4/5     |
| No disponible                                  | 154         |
| <b>Genotipo viral</b>                          |             |
| A/B/C/D  | 14/1/0/31   |
| Otros  | 5           |
| No disponible/No realizado                     | 120 (70,1%) |

# Influencia del genotipo de HBV en la progresión de la enfermedad

- **Genotipo C**

- Mas frecuentemente asociada con enfermedad hepatica y hepatocarcinoma que genotipo B

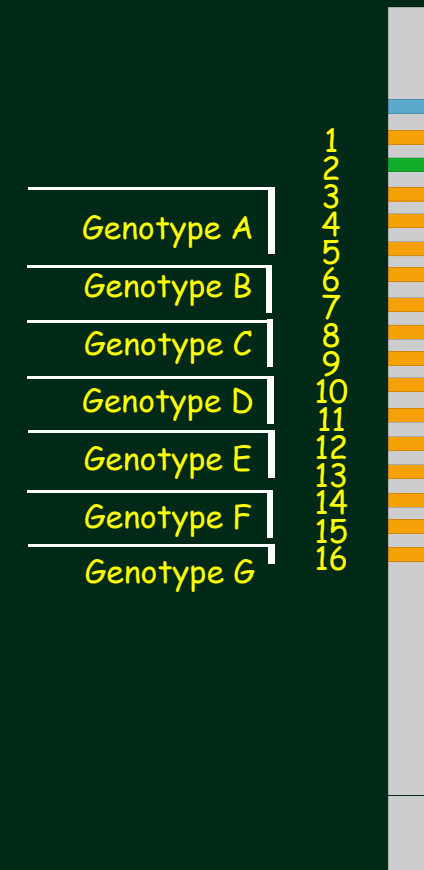
- **Genotipo B**

- Asociado a seroconversión de HBeAg a anti-HBe en pacientes jovenes mas que genotipo C

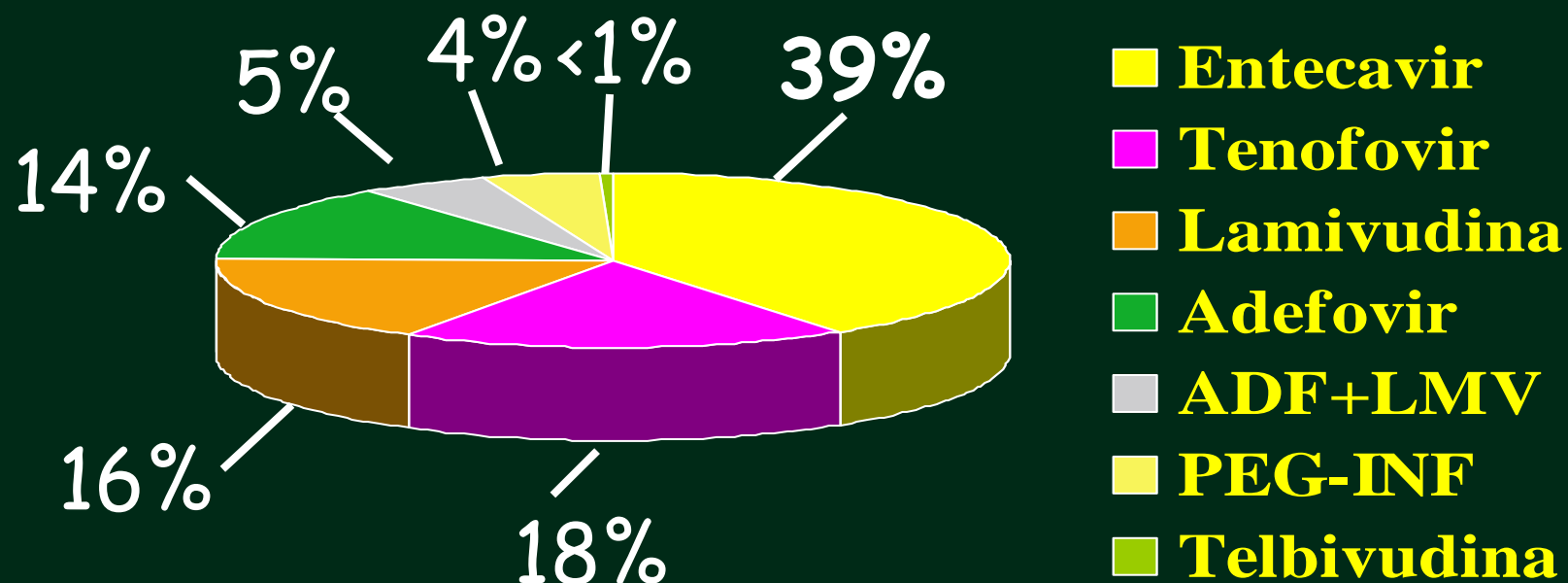
- **Genotipo A**

- Altas tasas de respuesta viral y perdida de HBeAg en tratados con pegIFN alfa mayor que en genotipos D y C

## HBV Genotyping



## Perfil de prescripción



-Se va acercando a lo que recomiendan las ultimas guías

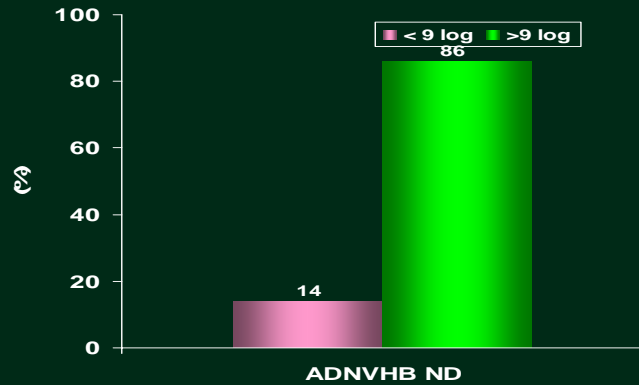
-Un tercio de pacientes tratados con fármacos no de 1 línea

# RESULTADOS EN HBeAg +

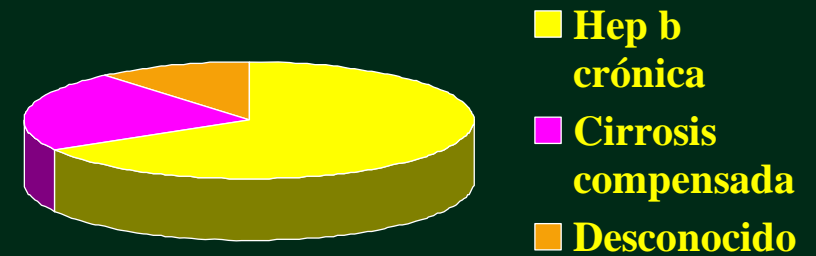


# Lamivudina

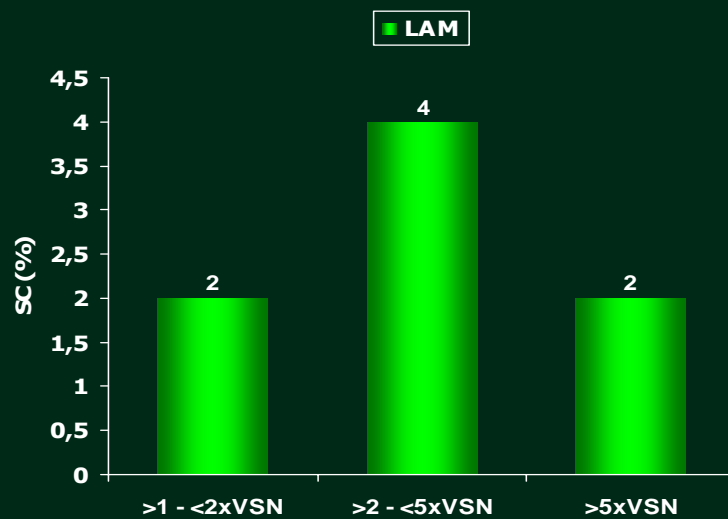
|                     |     |
|---------------------|-----|
| N                   | 8   |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 4/4 |
| Edad (media)        | 55  |



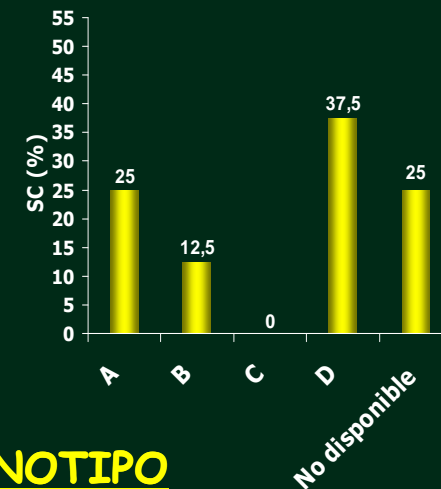
## CVP



## DIAGNOSTICO



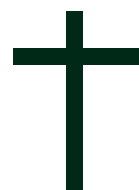
## ALT



## GENOTIPO



# Lamivudina



**Se ruega una oración por el alma de la señora**

**DOÑA LAMIVUDINA**

**(Conocida como Zeffix)**

**Grande de los antivirales**

**Falleció en el mundo desarrollado en 2009, a consecuencia de  
Resistencias y falta de apoyo social habiendo recibido la bendición de la  
Industria farmacéutica**

**Sus amigos y compañeros Tenofovir, Entecavir, Telbivudina, Emtricitabina y Adefovir no le olvidan.**

**R.I.P.**

# Hepatitis B Virus DNA Levels at Week 4 of Lamivudine Treatment Predict the 5-Year Ideal Response

Man-Fung Yuen, Daniel Yee-Tak Fong, Danny Ka-Ho Wong, John Chi-Hang Yuen, James Fung, and Ching-Lung Lai

## RESPUESTA IDEAL A 5 AÑOS

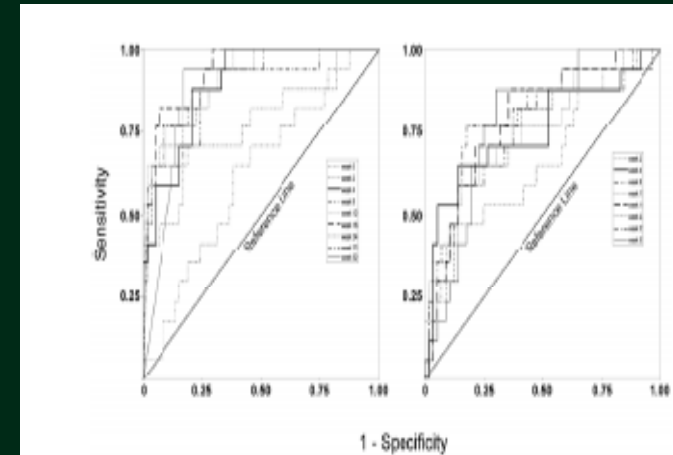
- ADN VHB < 400 UI/mL
- SC antiHBe
- ALT normal
- No mutación YMDD



23%

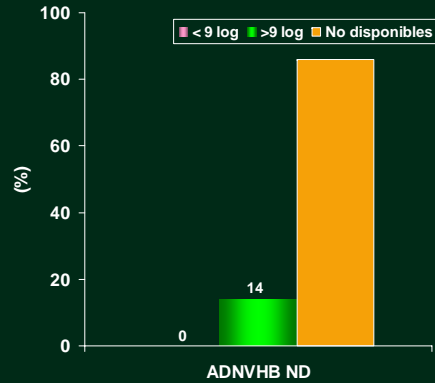
74 pacientes HBeAg +  
LAM durante 5 años

|                       | Semana 4 | Semana 16 |
|-----------------------|----------|-----------|
| Nivel ADN VHB (UI/mL) | 2.000    | 800       |
| VPP (%)               | 100      |           |
| VPN (%)               |          | 87,7      |

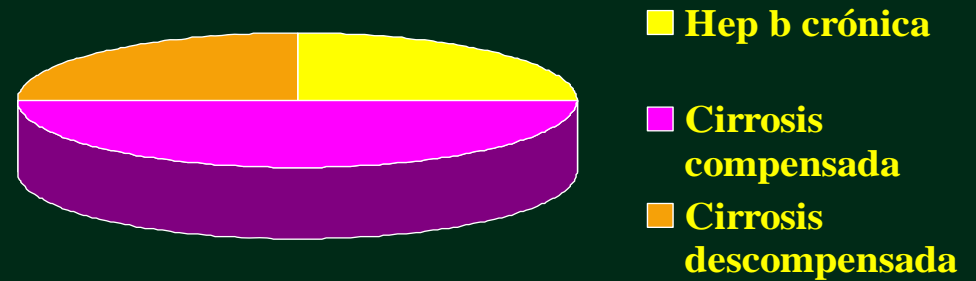


# Lamivudina + Adefovir

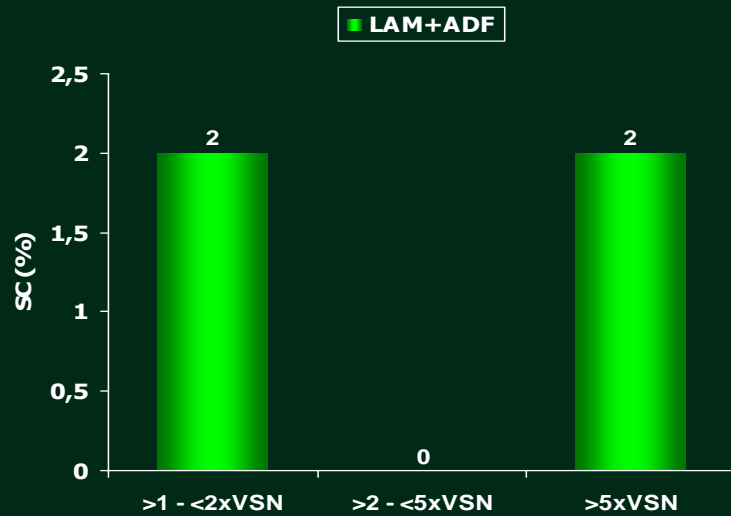
|                     |     |
|---------------------|-----|
| N                   | 4   |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 4/0 |
| Edad (media)        | 52  |



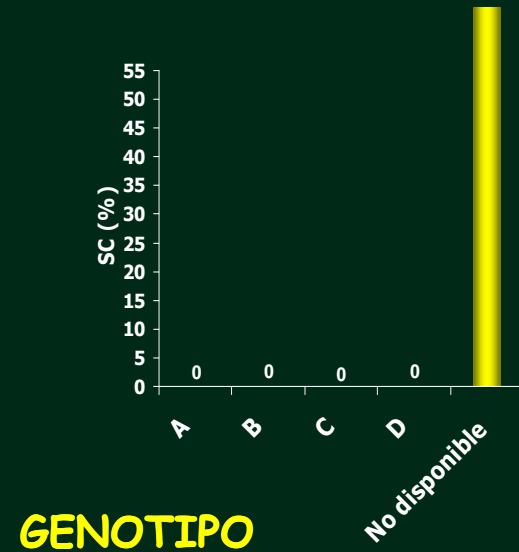
## CVP



## DIAGNOSTICO



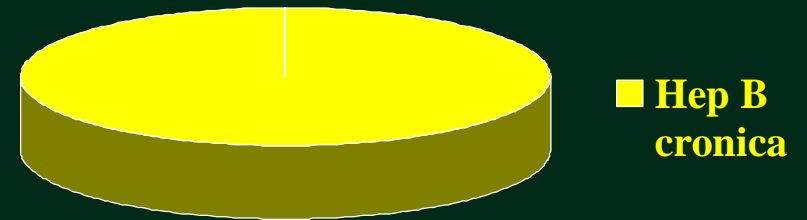
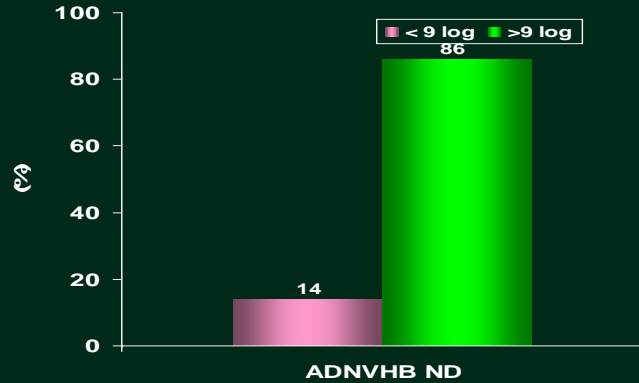
## ALT



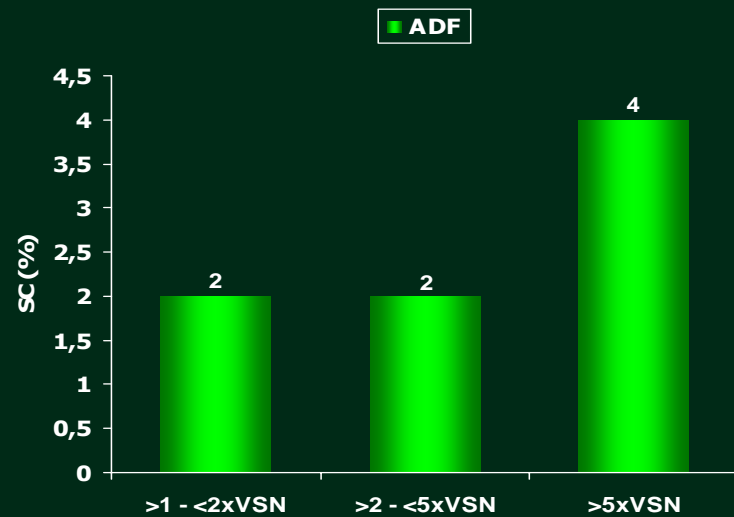
## GENOTIPO

|                     |     |
|---------------------|-----|
| N                   | 8   |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 7/1 |
| Edad (media)        | 50  |

# Adefovir

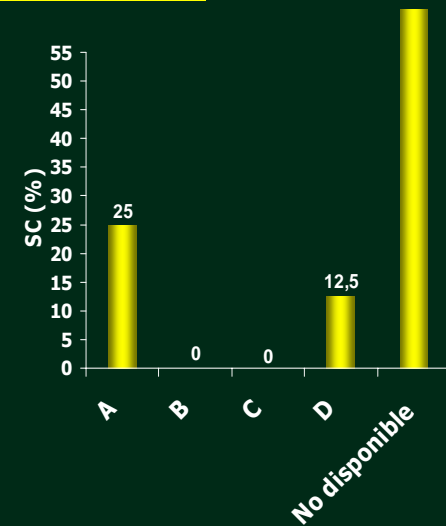


## CVP



## ALT

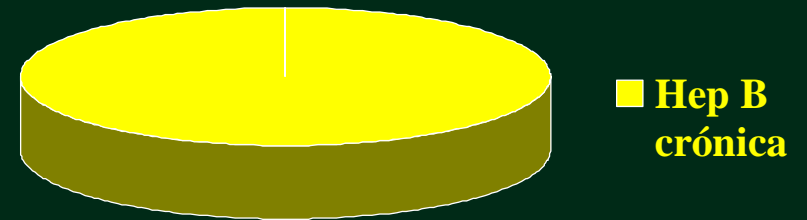
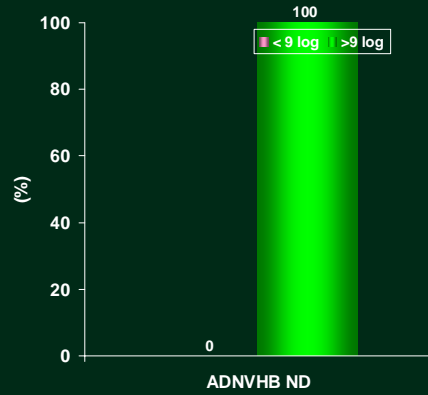
## DIAGNOSTICO



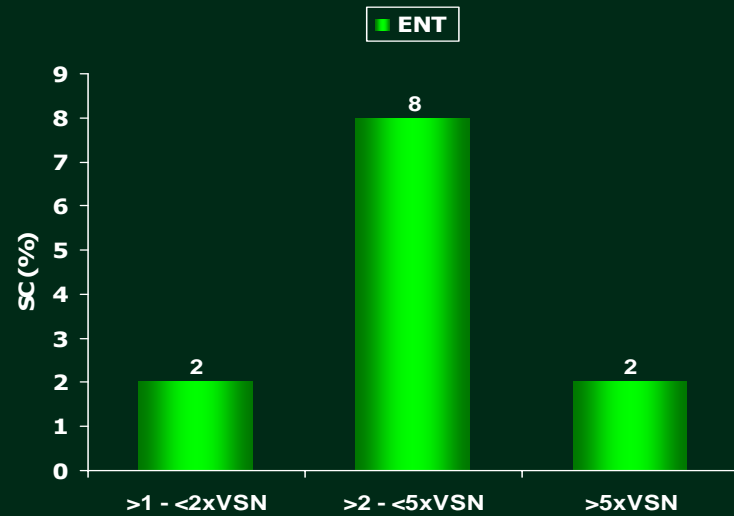
## GENOTIPO

|                     |     |
|---------------------|-----|
| N                   | 12  |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 8/4 |
| Edad (media)        | 50  |

# Entecavir

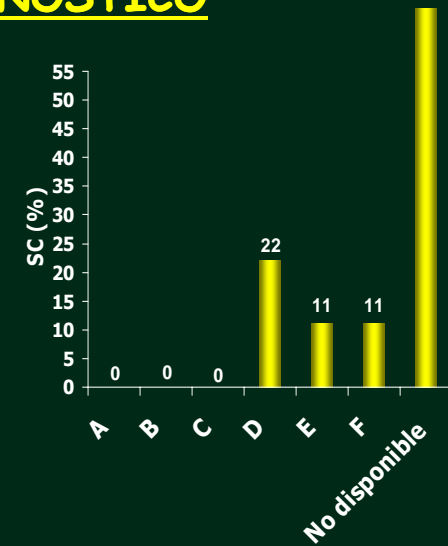


## CVP



## ALT

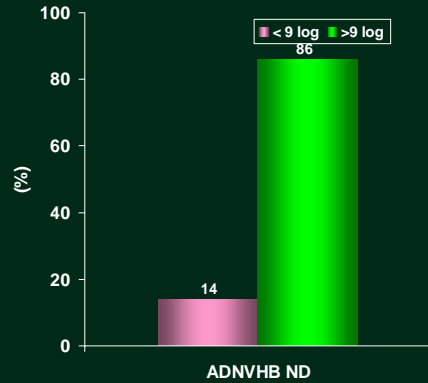
## DIAGNOSTICO



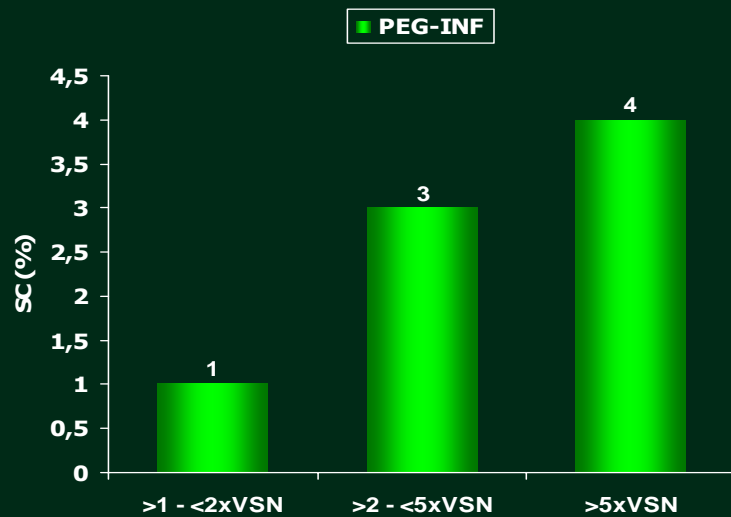
## GENOTIPO

|                     |     |
|---------------------|-----|
| N                   | 8   |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 4/4 |
| Edad (media)        | 41  |

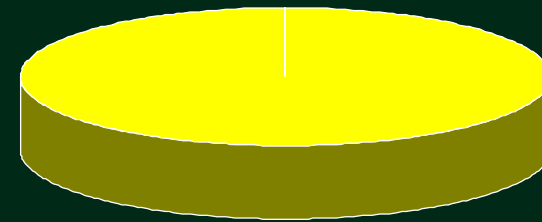
# Peg-interferon



## CVP

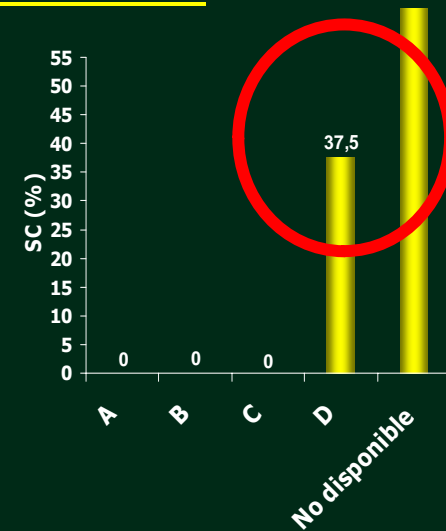


## ALT



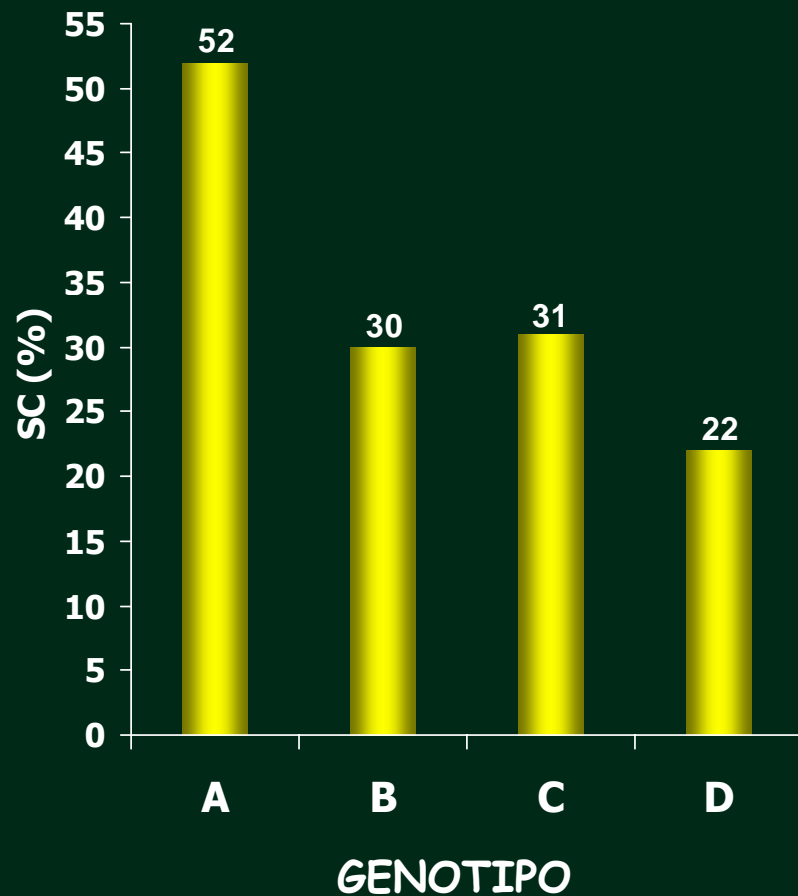
■ Hep b crónica

## DIAGNOSTICO



## GENOTIPO

# PEG-IFN EN HBeAg + FACTORES RESPUESTA BASALES



PEG-IFN

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| ALT (x VSN)                      |    |
| ≤ 2                              | 29 |
| > 2 - 5                          | 30 |
| > 5                              | 41 |
| ADNVHB (log <sub>10</sub> cp/mL) |    |
| ≤ 9,07                           | 53 |
| > 9,07-10,26                     | 28 |
| > 10,26                          | 17 |

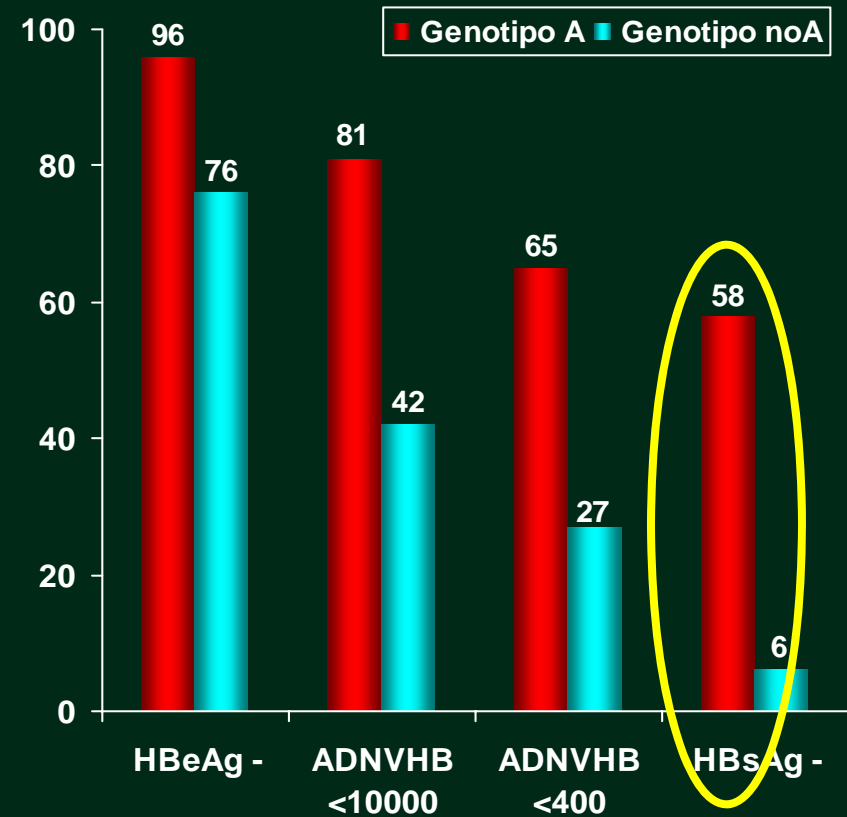


# TRATAMIENTO PEG-IFN EN HBeAg + RESPUESTA A LARGO PLAZO

172 pacientes (65% estudio inicial)  
 Seguimiento medio: 3 (1,6-5) años

|                                   | PRONOSTICO FINAL (%)          |                    |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                   | RESPUESTA INICIAL<br>(n = 64) | TODOS<br>(n = 172) |
| HBeAg -                           | 81                            | 37<br>27 (NR)      |
| ADNVHB<br>< 10 <sup>4</sup> cp/mL | 58                            | 28                 |
| ADNVHB<br>< 400 cp/mL             | 45                            | 19                 |
| ALT normal                        | 77                            | 30                 |
| HBsAg -                           | 30                            | 11                 |

## RESPUESTA EN RESPUESTA INICIAL



# Factores favorables para la elección del PEG-INF

- Factores predictivos de respuesta

- Genotipo A > B > C o D
- Baja tasa de HBV DNA basal
- Altos niveles ALT basal

- Factores demográficos

- Personas jóvenes
  - Mujeres que deseen embarazo

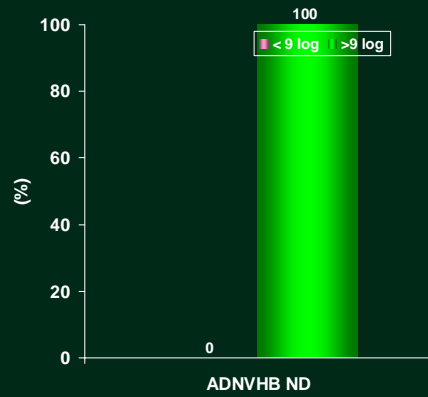
- Predilección del paciente

- No coinfección con HIV

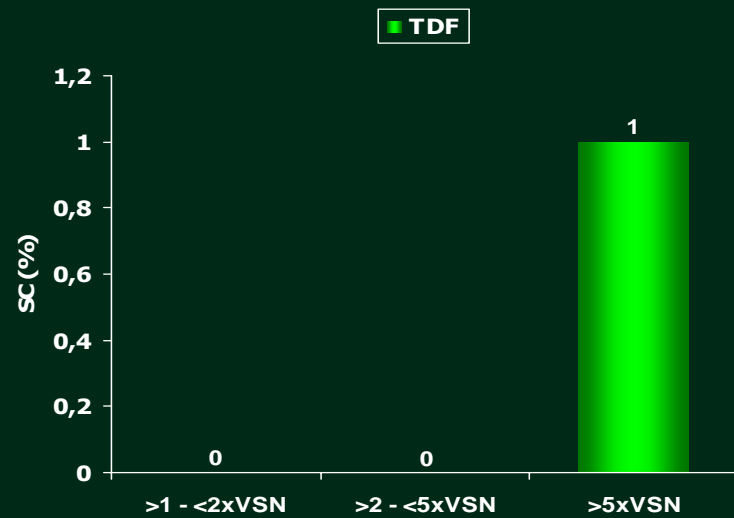
- Concomitante HCV infección

|                     |     |
|---------------------|-----|
| N                   | 1   |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 1/0 |
| Edad (media)        | 50  |

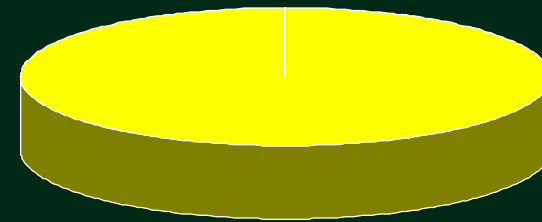
# Telbivudina



## CVP

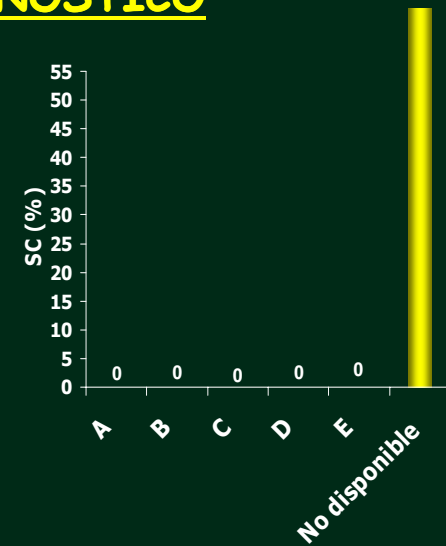


## ALT



■ Hep b crónica

## DIAGNOSTICO



## GENOTIPO

# TELBIVUDINA

## FACTORES PREDICTIVOS DURANTE EL TTO

HBeAg + ALT basal  $\geq$  2xVSN y ADN VHB basal  $<$  9 log<sub>10</sub> cp/mL

71% PCR negativa\*  
en semana 24  
(n = 57/80)

90%  
PCR negativa  
semana 104  
(n = 51/57)

52%  
Seroconversión  
semana 104  
(n = 30/57)

81%  
Normalización ALT  
semana 104  
(n = 46/57)

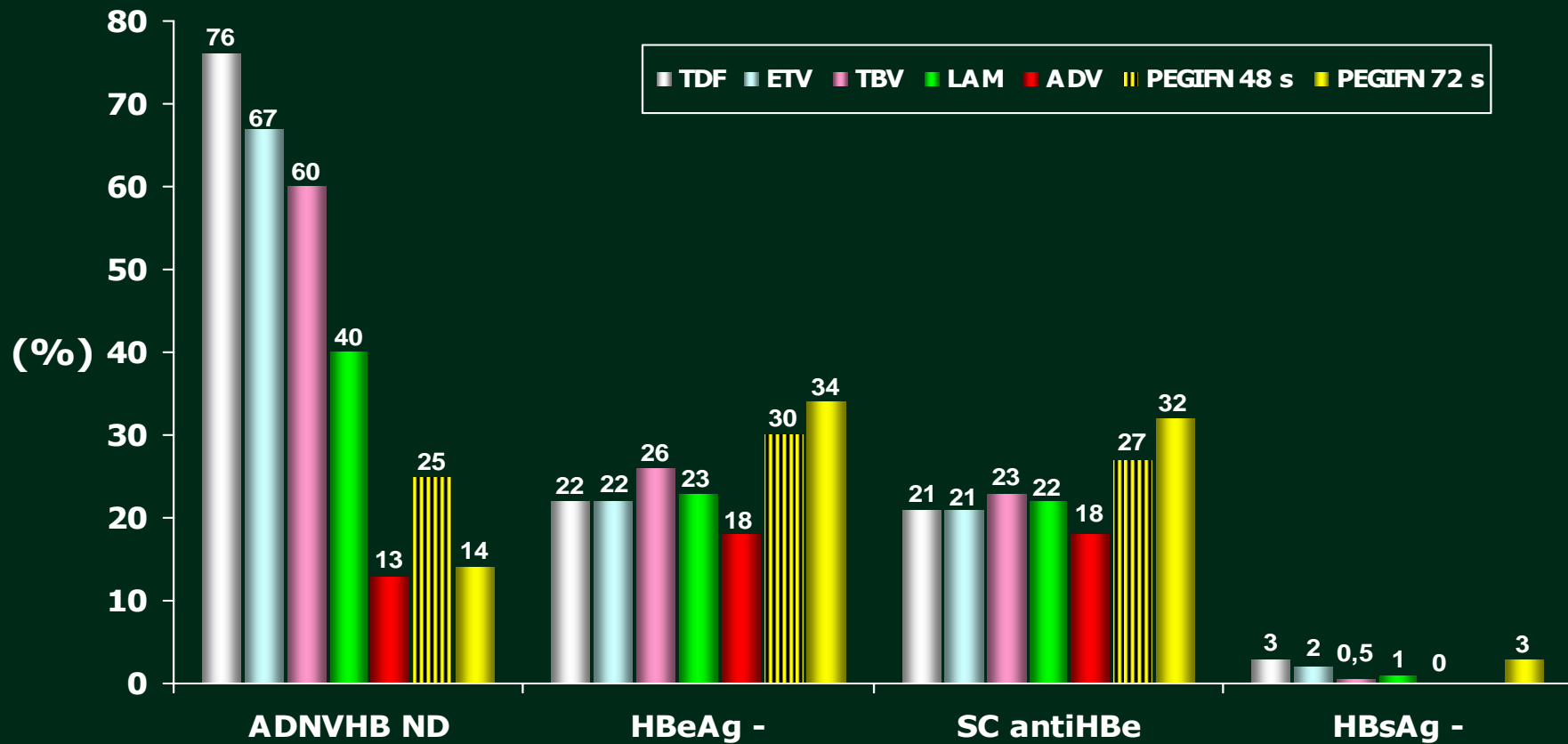
2%  
Resistencia  
semana 104  
(n = 1/57)

\* Ensayo de PCR mediante COBAS AMPLICOR® Límite inferior de cuantificación  $<$  300 copias/mL

## HBeAg + RESPUESTAS A 6 MESES

| Pacientes totales          | Pacientes<br>6 meses | Pacientes<br>con revisiones | Respuesta BQ | Respuesta<br>viroológica | Fracasos/<br>Cambios |
|----------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------|--------------------------|----------------------|
| LAMIVUDINA (8)             | 8                    | 7                           | 4            | 6                        | 0                    |
| ADEFOVIR (8)               | 8                    | 5                           | 1            | 5                        | 1                    |
| ADF+LMV (4)                | 4                    | 3                           | 2            | 1                        | 0                    |
| ENTECAVIR (12)             | 10                   | 4                           | 2            | 4                        | 0                    |
| TELBIVUDINA (1)            | 1                    | 1                           | 1            | 1                        | 1                    |
| INTERFERON<br>PEGILADO (8) | 7                    | 6                           | 2            | 1                        | 1                    |

## TRATAMIENTO HEPATITIS B HBeAg + RESPUESTA VIROLOGICA 1 AÑO



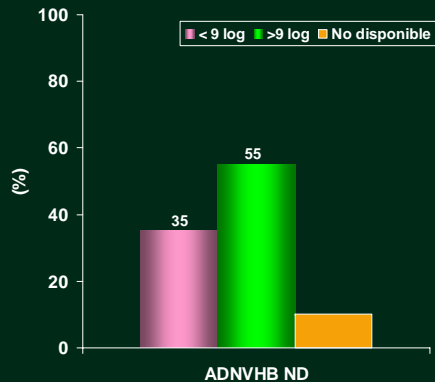
Lau GKK. *N Engl J Med*, 2005  
Chang TT. *N Engl J Med*, 2006

Lai CL. *N Engl J Med*, 2007  
Marcellin P. *N Engl J Med*, 2008

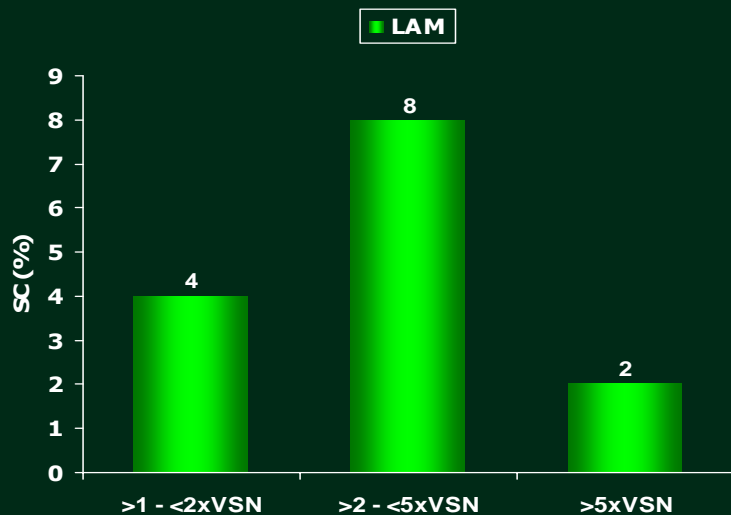
# RESULTADOS EN HBeAg -

|                     |      |
|---------------------|------|
| N                   | 14   |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 10/4 |
| Edad (media)        | 47   |

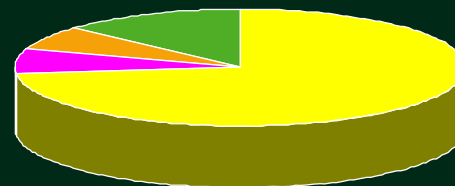
# Lamivudina



## CVP

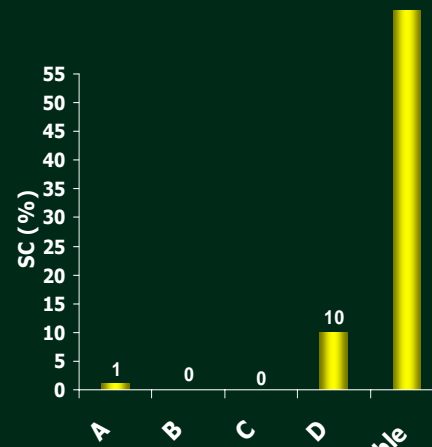


## ALT



## DIAGNOSTICO

- Hep b crónica
- Cirrosis compensada
- Cirrosis descompensada
- No disponible

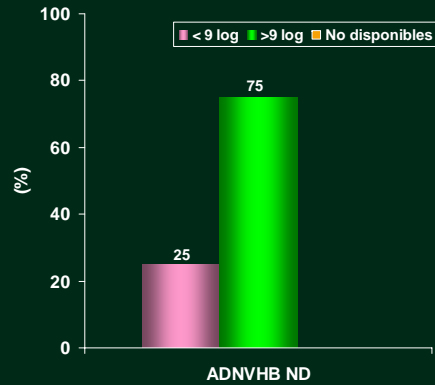


## GENOTIPO

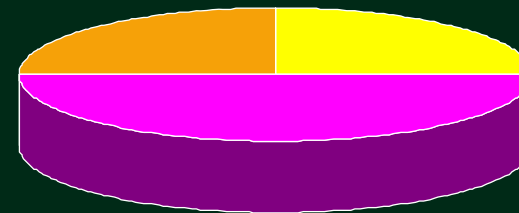


# Lamivudina + Adefovir

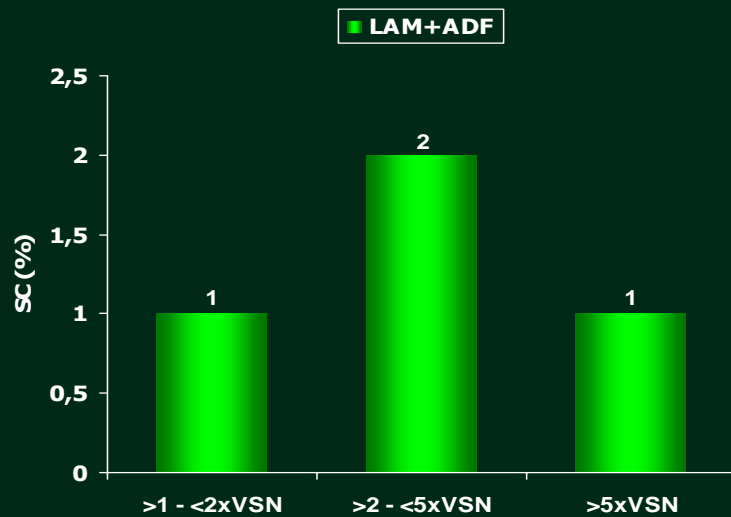
|                     |     |
|---------------------|-----|
| N                   | 4   |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 3/0 |
| Edad (media)        | 50  |



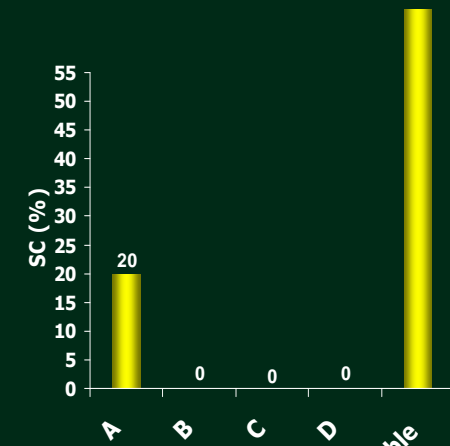
**CVP**



**DIAGNOSTICO**



**ALT**



**GENOTIPO**

■ Hep b crónica

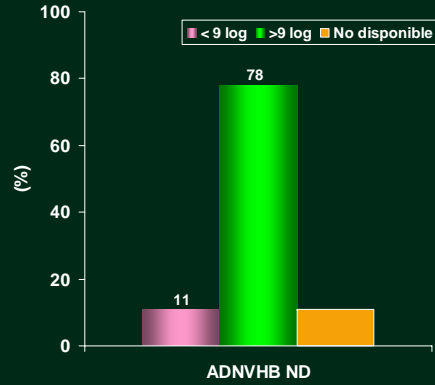
■ Cirrosis compensada

■ Cirrosis descompensada

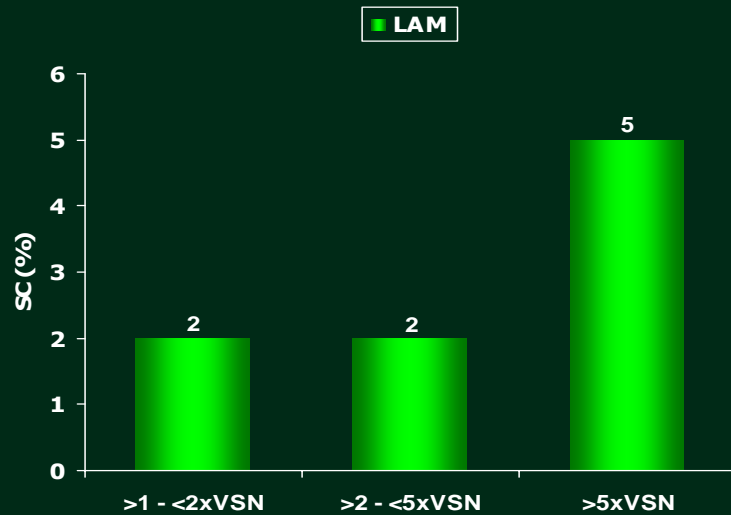
■ No disponible

|                     |     |
|---------------------|-----|
| N                   | 9   |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 7/2 |
| Edad (media)        | 48  |

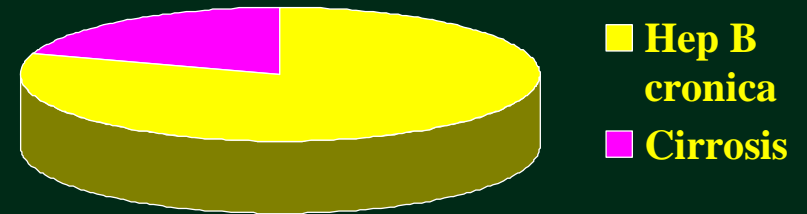
# Adefovir



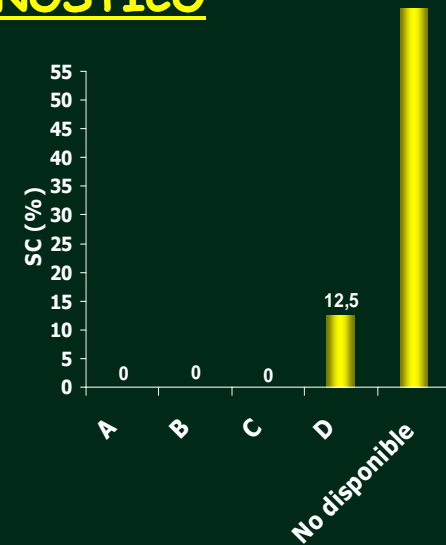
## CVP



## ALT



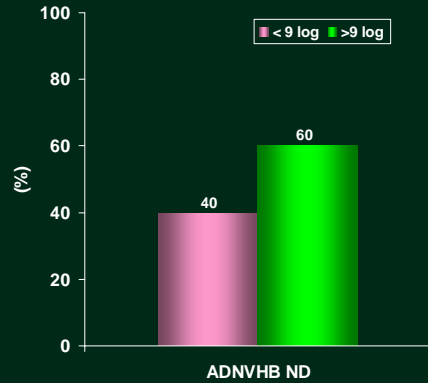
## DIAGNOSTICO



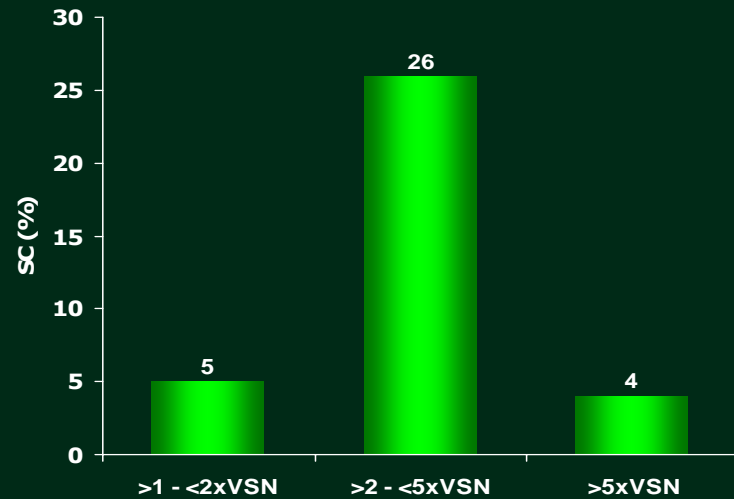
## GENOTIPO

|                     |       |
|---------------------|-------|
| N                   | 35    |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 23/12 |
| Edad (media)        | 50    |

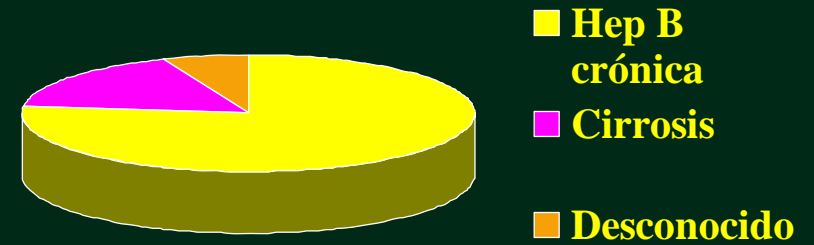
# Entecavir



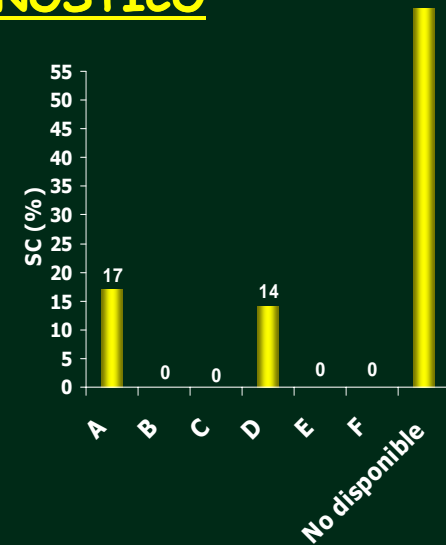
## CVP



## ALT



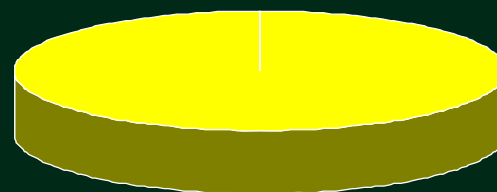
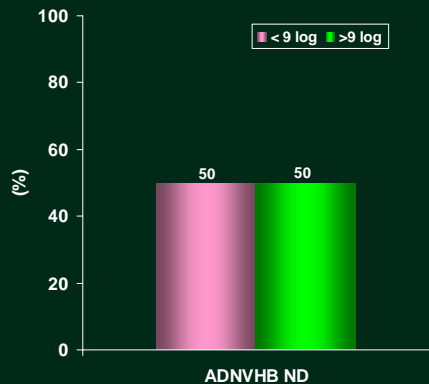
## DIAGNOSTICO



## GENOTIPO

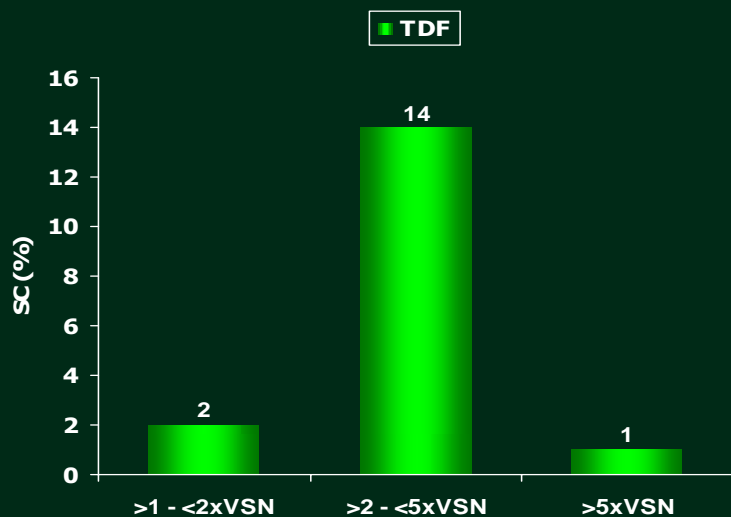
|                     |      |
|---------------------|------|
| N                   | 17   |
| Sexo (Hombre/Mujer) | 15/2 |
| Edad (media)        | 50   |

# Tenofovir



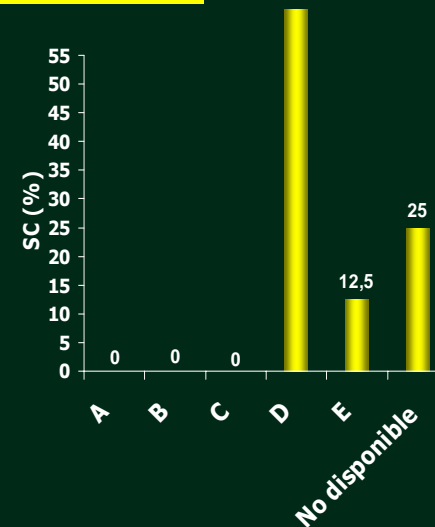
- Hep b crónica
- Cirrosis descompensada
- No disponible

## CVP



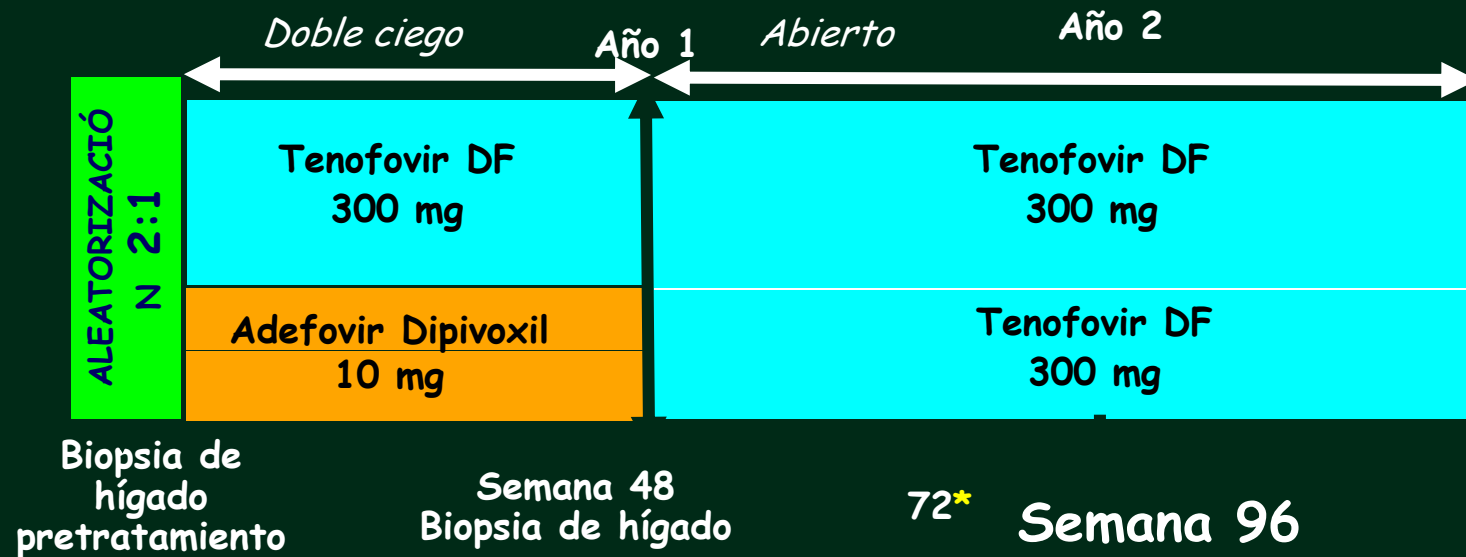
## ALT

## DIAGNOSTICO



## GENOTIPO

# TDF por ADF????



Pacientes  
 (en tratamiento con el fármaco del ensayo) N=

|           |              |     |     |     |
|-----------|--------------|-----|-----|-----|
| HBeAg (+) | TDF →<br>TDF | 176 | 154 | 145 |
| HBeAg (-) | TDF →<br>TDF | 250 | 235 | 225 |

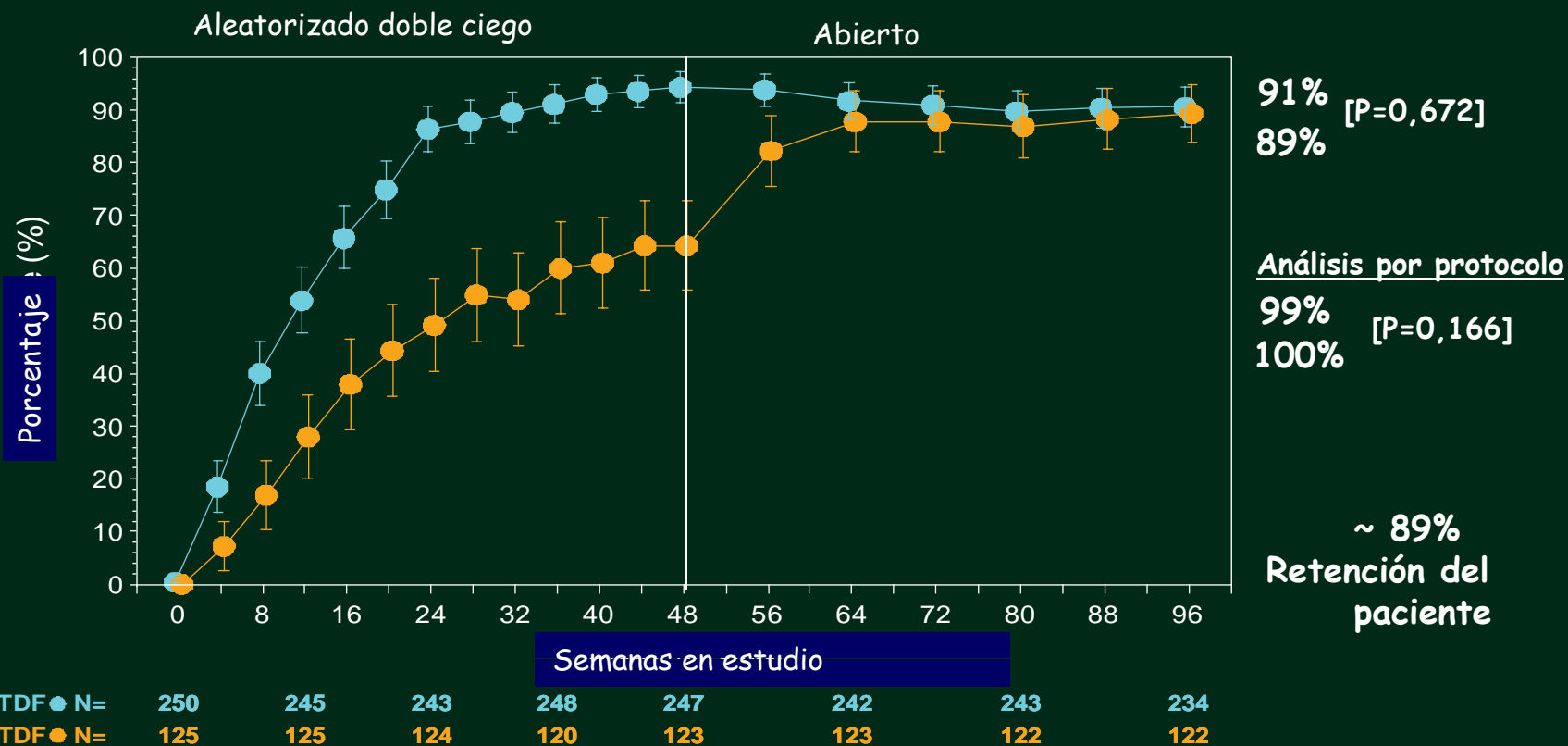
(Total en tratamiento con TDF) N= 426

389

370

\* Semana 72 ADN del VHB ≥ 400 copias/ml opción de añadir entricitabina (FTC) a TDF en un comprimido de dosis fija

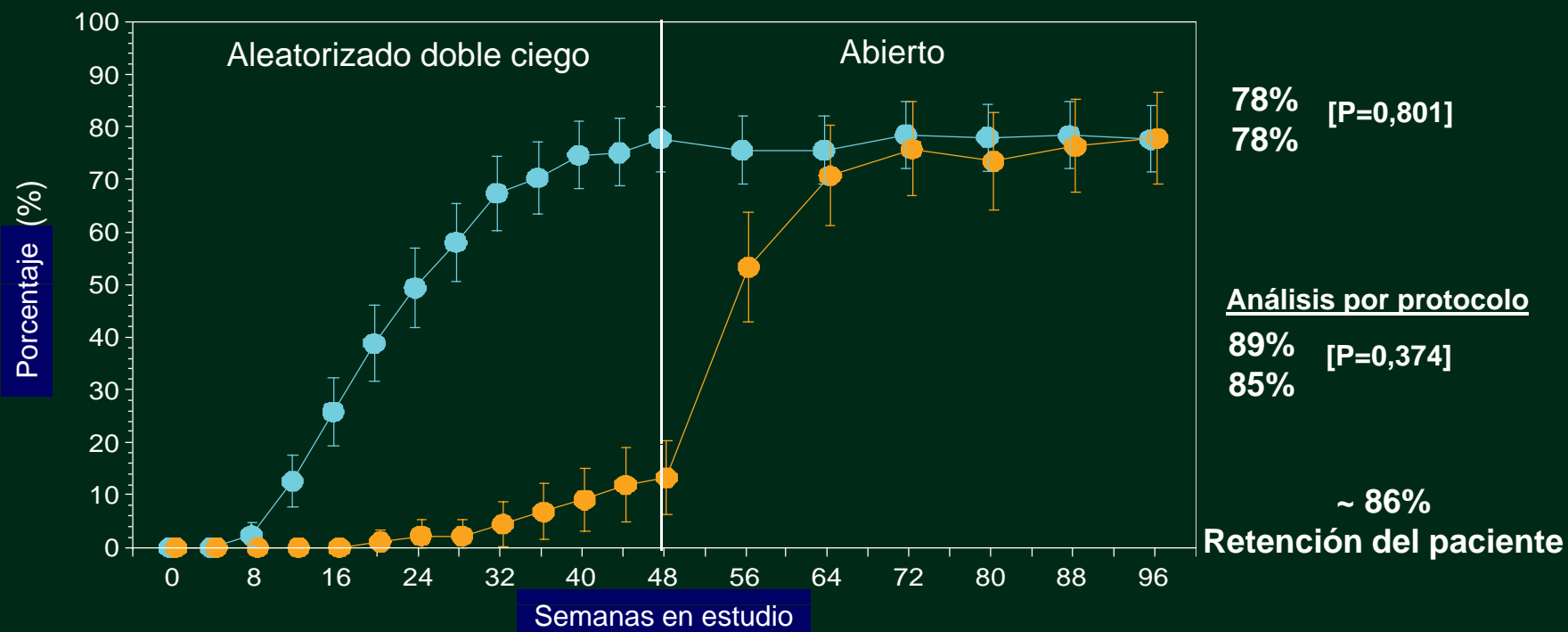
# % de pacientes con ADN del VHB <400 c/ml por visita (IC 95%) (Evaluación a largo plazo, ITT)



Un paciente en tratamiento con FTC + TDF tuvo <400 copias/ml en la semana 96.

Análisis ITT de la evaluación a largo plazo: Los datos de los pacientes que abandonaron por razones administrativas con ADN del VHB <400 copias/ml fueron excluidos en las visitas posteriores al abandono (N= 7). En la semana 96 se excluyeron a 12 pacientes de los que se perdieron por azar los datos del ADN del VHB.

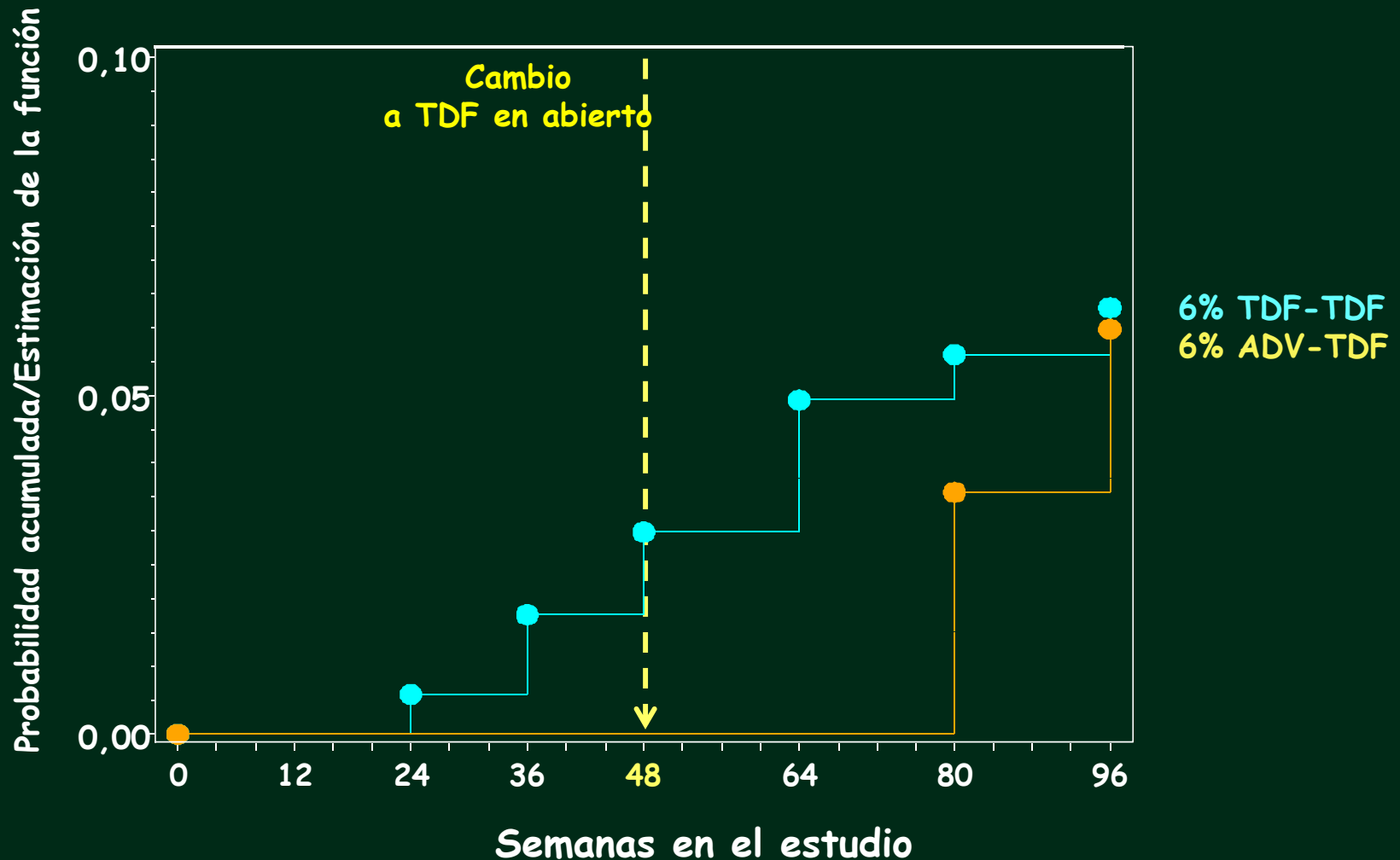
# % de pacientes con ADN del VHB <400 c/ml por visita (IC 95%) (Evaluación a largo plazo, ITT)



TDF-TDF ● N= 176 174 170 172 171 168 164 166  
 ADV-TDF ● N= 90 89 88 88 90 89 87 86

Cinco pacientes en tratamiento con FTC + TDF tuvieron <400 copias/ml en la semana 96.  
 Evaluación a largo plazo: Los datos de los pacientes que abandonaron por razones administrativas con ADN del VHB <400 copias/ml fueron excluidos en las visitas posteriores al abandono (N= 8). En la semana 96 se excluyeron a 7 pacientes de los que se perdieron por azar los datos del ADN del VHB.

## Probabilidad acumulada\* de pérdida del HBsAg en el estudio 103 de pacientes HBeAg (+)





## Seguridad y tolerabilidad de TDF: Estudios combinados 102, 103

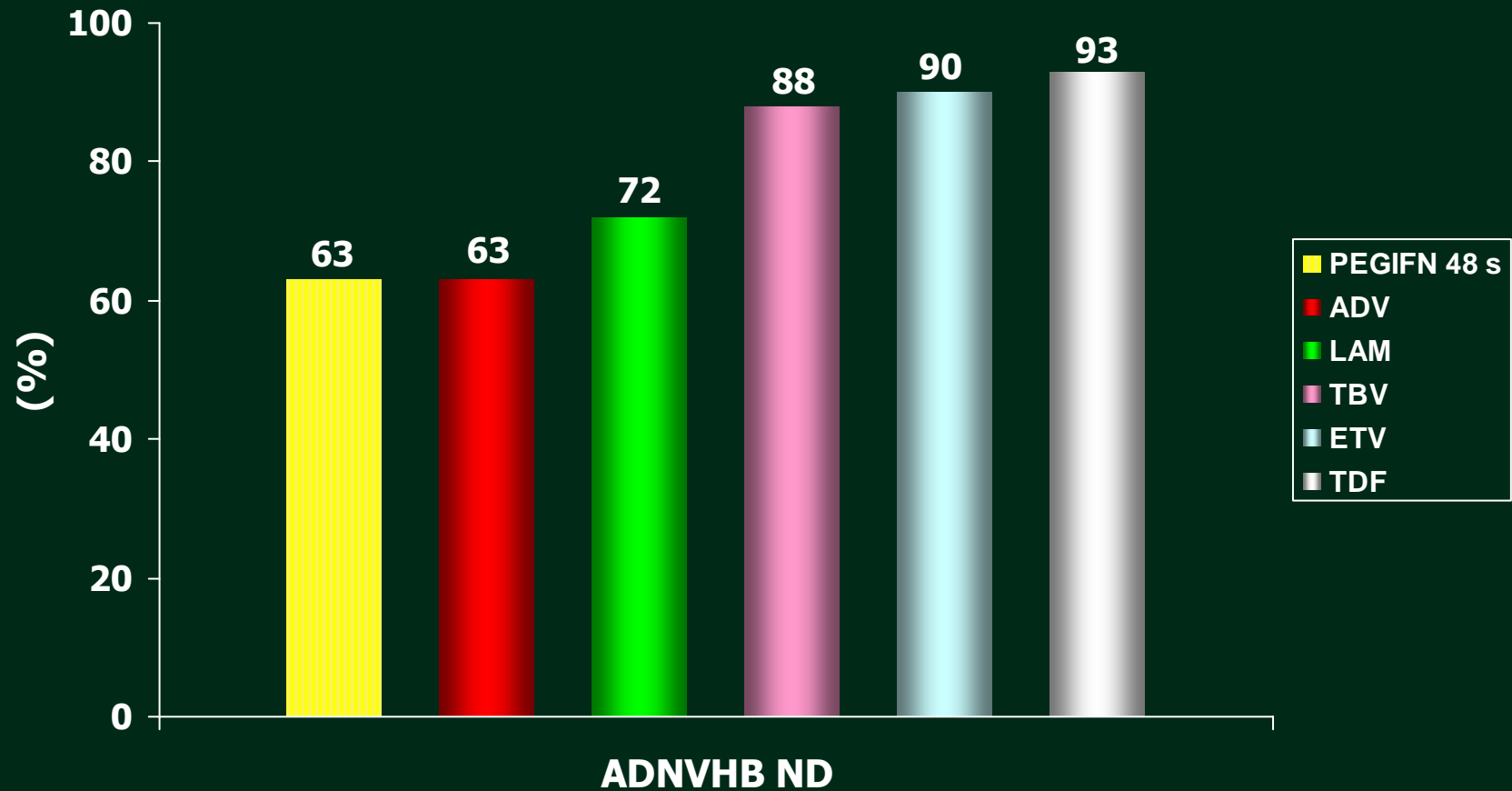
| Creatinina o fósforo confirmado*, n (%)                                    | Año 1:<br>TDF en doble<br>ciego (N=426) | Año 2:<br>TDF en abierto<br>(N=389) |
|--|---|-------------------------------------|
| Creatinina sérica<br>Aumento confirmado desde el basal de $\geq 0,5$ mg/dl | 0                                       | 0                                   |
| Fósforo sérico<br>Disminución confirmada hasta $<2$ mg/dl                  | 1,4%                                    | 0,5%                                |
| Aclaramiento de creatinina<br>Disminución confirmada hasta $<50$ ml/min    | 0                                       | 0                                   |

**Ninguno de los pacientes con una disminución confirmada del fósforo tuvo aumento concurrente y/o clínicamente significativo de la creatinina ni disminución del aclaramiento de creatinina**

# HBeAg - RESPUESTA A 6 MESES

| Pacientes totales | Pacientes<br>6 meses | Pacientes<br>con revisiones | Respuesta BQ | Respuesta<br>viroológica | Cambio<br>/Fracaso |
|-------------------|----------------------|-----------------------------|--------------|--------------------------|--------------------|
| LAMIVUDINA (14)   | 13                   | 9                           | 3            | 7                        | 2                  |
| ADEFOVIR (9)      | 9                    | 7                           | 3            | 5                        | 0                  |
| ADF+LMV (4)       | 4                    | 3                           | 2            | 2                        | 2                  |
| ENTECAVIR (35)    | 19                   | 18                          | 9            | 16                       | 2                  |
| TENOFOVIR (17)    | 8                    | 4                           | 2            | 4                        | 0                  |

# TRATAMIENTO HEPATITIS B HBeAg - RESPUESTA VIROLOGICA 1 AÑO



Marcellin P. *N Engl J Med*, 2004  
Lai CL. *N Engl J Med*. 2006

Lai CL. *N Engl J Med*, 2007  
Marcellin P. *N Engl J Med*, 2008

# Análisis HEPABAND

- Hipótesis de partida "comprobada"
- % Alto no determinaciones Antígeno e y genotipo
- Escasa "utilización" de los factores predictivos de respuesta
- Determinación de la efectividad real

# Conclusiones generales

- Necesaria una Mayor implicación
- Determinar la estrategia clínica a seguir en función de los recursos de que dispongamos
- Desarrollar rol clave
- Plantear objetivos comunes
- Seguir trabajando hacia optimización del seguimiento



Gracias!!!

