

JORNADAS 2020

FORMATO WEBINAR



DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

VHC. Experiencias en casos complejos

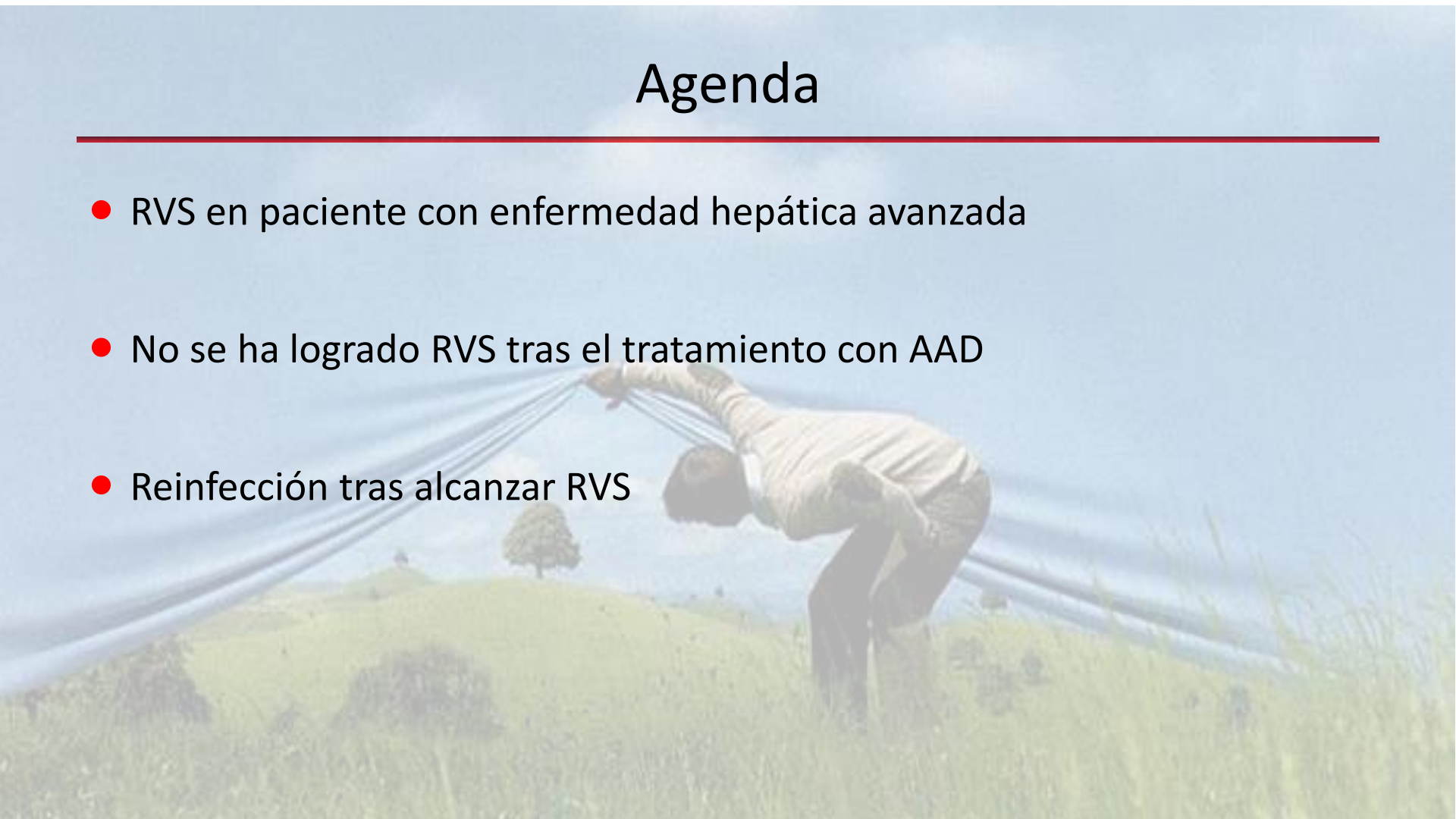
Miguel A. Simón

Hospital Clínico Universitario. Zaragoza

ORGANIZA:

Agenda

- RVS en paciente con enfermedad hepática avanzada
- No se ha logrado RVS tras el tratamiento con AAD
- Reinfección tras alcanzar RVS



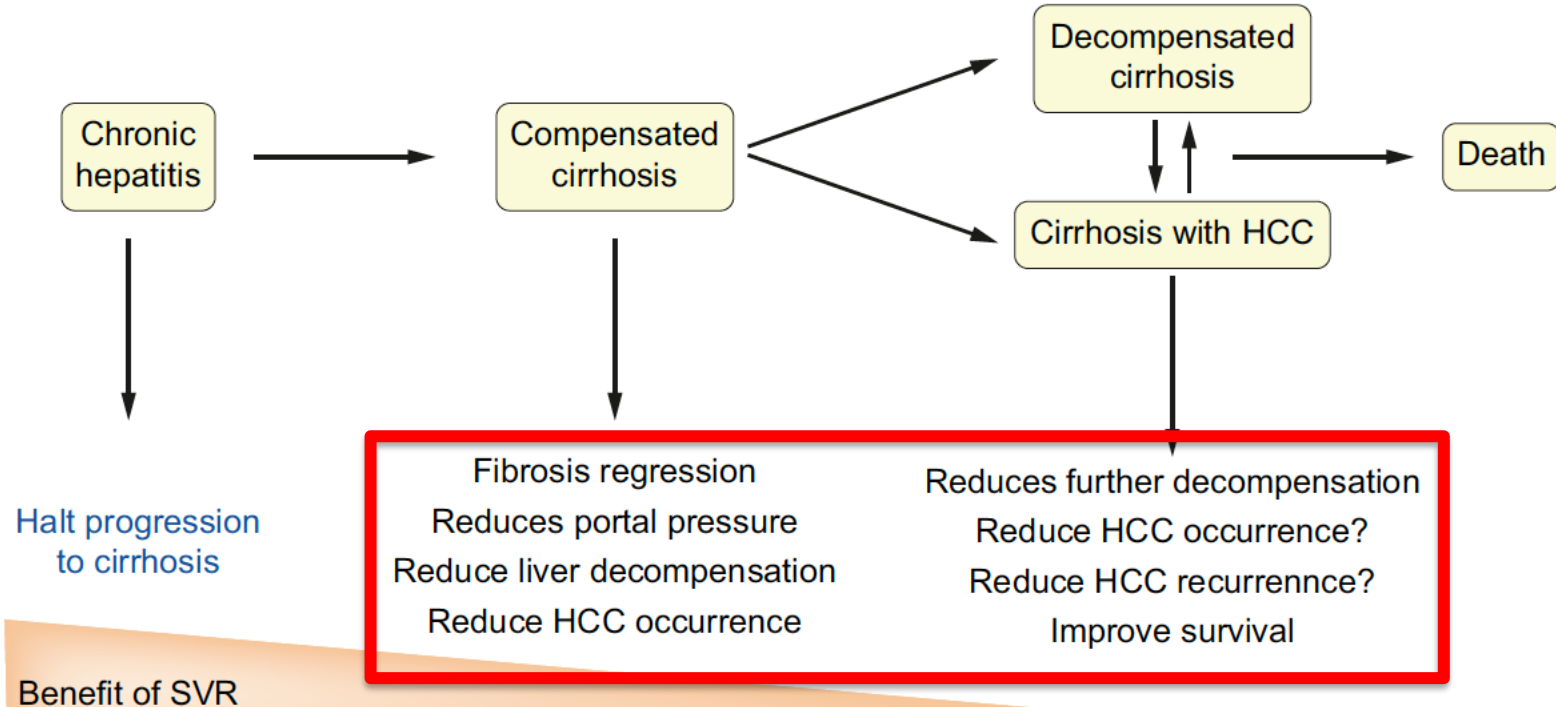
Caso Clínico

- 62 años, hombre, infección VHC genotipo 1b.
- Valoración previa
 - Elastografía hepática: 22 kPal. Grado de fibrosis: F4
 - Analítica: Bilirrubina total 1.2 mg/dl, Plaquetas 105.000 /mm³, INR 1.1, Albúmina 3.9 gr/dl
 - Ecografía abdominal: Hígado nodular, sin lesiones ocupantes de espacio. Esplenomegalia, dilatación de vena porta
 - Endoscopia oral: Varices esofágicas pequeñas sin signos de riesgo
 - Episodio de ascitis resuelta con tratamiento médico hace 8 meses.
 - **Dx Cirrosis hepática Child-Pugh A (previamente descompensada)**
- Ha recibido tratamiento con Sofosbuvir/Velpatasvir durante 12 semanas. En el control analítico 12 semanas post tratamiento el ARN-VHC es negativo

Preguntas que nos plantea

- ¿Se ha curado la infección por el virus C?
- ¿Puede recuperarse el hígado. Desaparece la cirrosis?
- ¿Las varices del esófago, tengo riesgo de sangrado?
- ¿Qué riesgo de cáncer hepático tengo?
- ¿Puedo tener otras complicaciones hepáticas, necesitaré un trasplante?
- ¿Cómo debo cuidarme para no empeorar?

Beneficios de la curación VHC

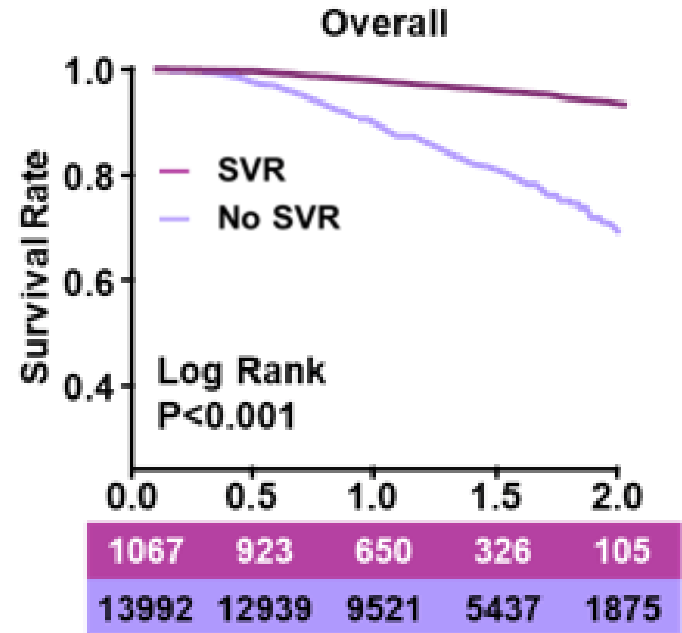


Mortalidad tras RVS con AAD en pacientes con EHCA

- Evaluación de causas de mortalidad e incidencia de CHC en VA Health Service, en pacientes con Enfermedad hepática Crónica Avanzada (EHCA). EHCA= FIB-4 >3.25.
 - EHCA 15.059: RVS 13.992 (92.9%)
 - Seguimiento 1.6 años. 793 Fallecieron

MORTALIDAD	Eventos/100 Pac Año	Reducción
- RVS	2.6	78.9%
- Sin RVS	12.3	
aHR 0.26 (IC 95%: 0.22-0.31); p<0.001		

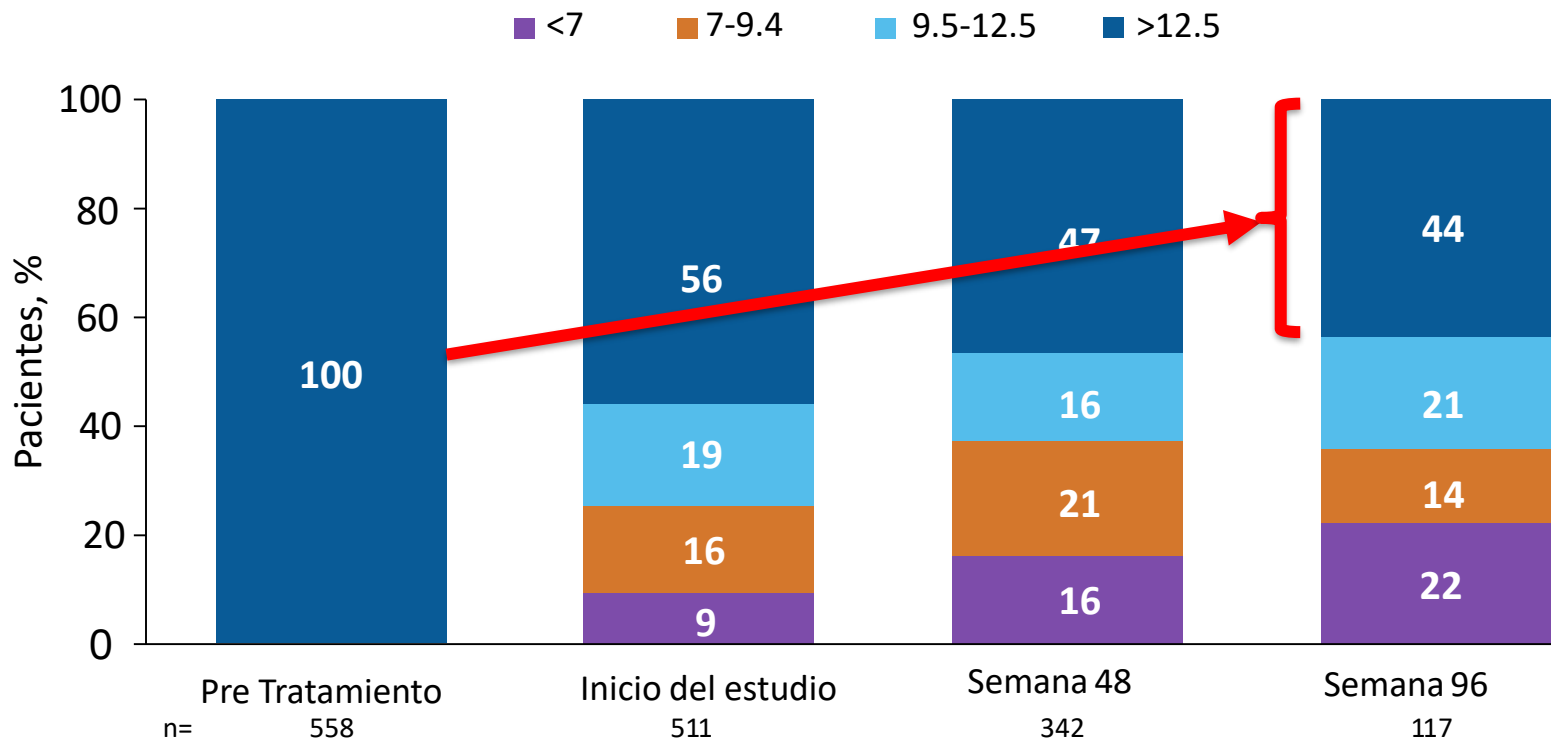
Hª Descompensación	HR 1.57 (95% IC 1.34-1.83)
Descenso albúmina	HR 2.70 (95% IC 2.38-3.12)



Evolución de Fibroscan® tras RVS en pacientes >12.5 kPa

1.245 Paciente con cirrosis y con RVS con tratamientos basados en SOF

Análisis de 558 pacientes. Media en semanas RVS-Estudio: 30 semanas



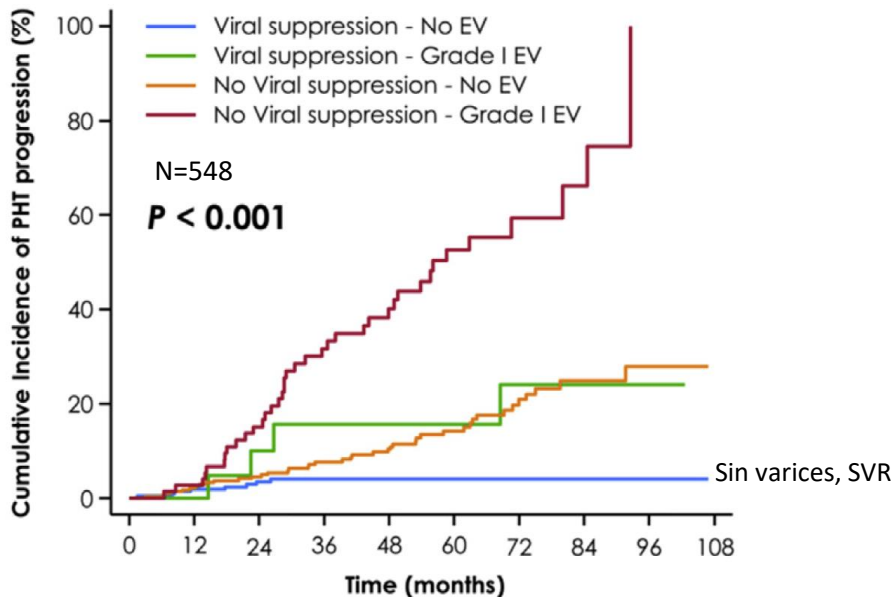
Progresión de la hipertensión portal según la Respuesta virológica y el grado inicial de varices (Cohorte prospectiva Cir Vir)

891 pacientes con cirrosis; 671 Sin varices (75.3%)

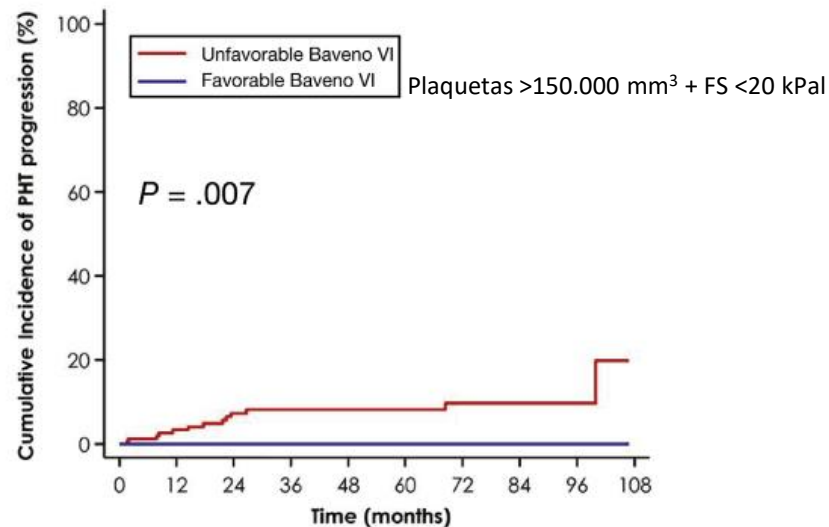
- 548 Seguimiento HTP

Fibroscan 15.3 kPa (10.3-23.6) <20 kPa 390 (65.3%)

Evalúan: Progresión a Varices de riesgo o HDA

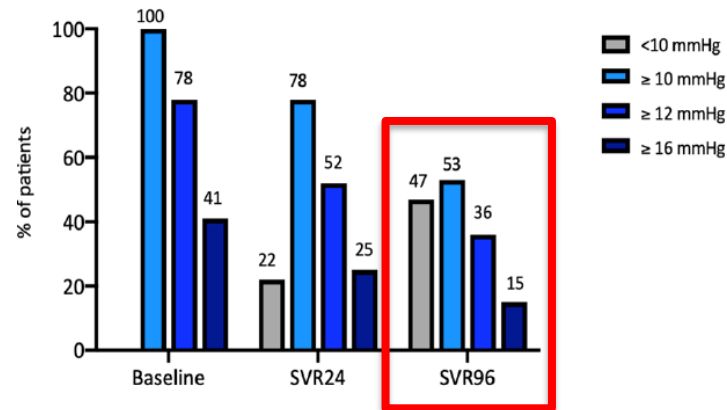
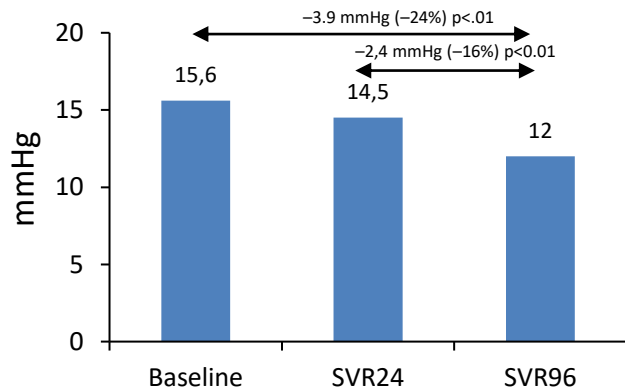


	1 año	3 años	5 años
Sin varices, SVR	1,8%	4,1%	4,1%
VE I, SVR	0%	15,7%	15,7%
Sin varices, no SVR	2,2%	7,7%	14,2%
VE I, no SVR	2,7%	31,7%	52,6%



Impacto del tratamiento ADD en la hemodinámica portal y sistémica en pacientes con Cirrosis VHC

- Estudio prospectivo Pac $\text{GPVH} \geq 10 \text{ mmHg}$ con RVS_{12} tras AAD.
- 226 Pacientes con cirrosis y RVS_{12} . VEG 75%. 21% CP-B; 29% Descompensación
- Evaluación Hemodinámica sistémica y portal: Basal, 24 y 96 sem post-tto



Factores asociados a persistencia de HTCS tras 2 años

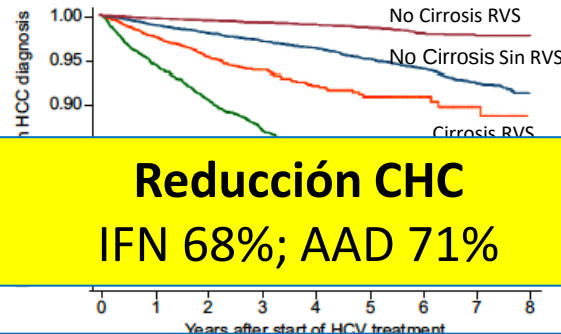
GPVH basal HR 1.7 (1.4-2.1) $p<0.01$

Descompensación previa HR 4.8 (1.5-15.9) $p<0.01$

El tratamiento con AAD disminuye el riesgo de CHC independientemente del grado de fibrosis

- Análisis retrospectivo de la incidencia de CHC en pacientes con HC VHC tratados con o sin interferon en la BBDD VA Health Care 1999-2015. N=62.354
 - 58% Recibieron tratamientos basados en IFN, 7% IFN+AAD y 35% Tratamientos AAD 21.984 pacientes
 - Seguimiento >180 días o hasta Dx CHC. Mediana seguimiento 6.1 años
 - 3.271 desarrollaron CHC

	CHC/100 PY	aHR
Cirrosis		
▪ RVS	1.97	0.50
▪ No RVS	3.25	
No Cirrosis		
▪ RVS	0.24	
▪ No RVS	0.87	



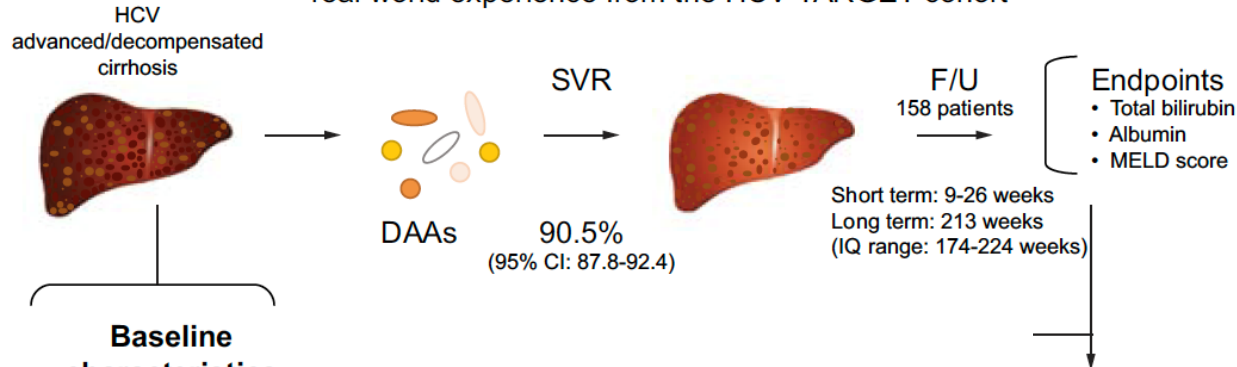
Reducción CHC
IFN 68%; AAD 71%

Incidencia 2015 31.0/100.000/año
Incidencia 2018 21.8/100.000/año

Regimen	CHC/100 PY	aHR
IFN		
▪ RVS	0.28	0.32
▪ No RVS	1.07	
AAD + IFN		
▪ RVS	0.6	0.48
▪ No RVS	1.73	
AAD		
▪ RVS	0.92	0.29
▪ No RVS	5.2	

Mejoría de la función hepática tras RVS con AAD

DAA HCV therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis:
real world experience from the HCV-TARGET cohort



- Baseline characteristics**
- 642 patients
 - Median age: 60 yrs
 - 68% Men
 - 68% Caucasian
 - Median MELD: 12 [IQR 10-39]
 - 48.1% CTP B
 - 64% prior hepatic decompensations

Conclusions

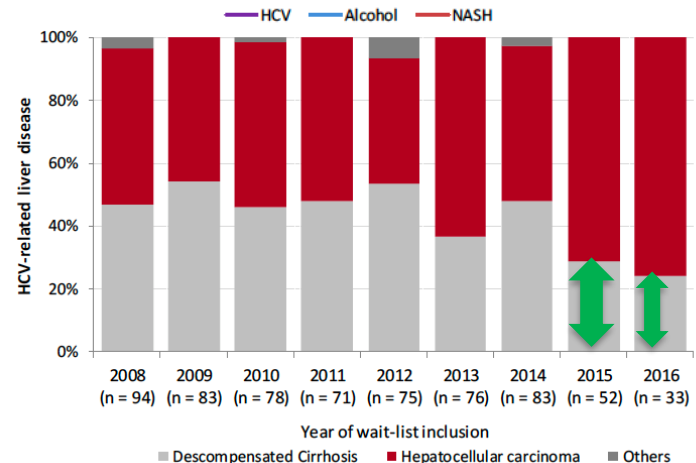
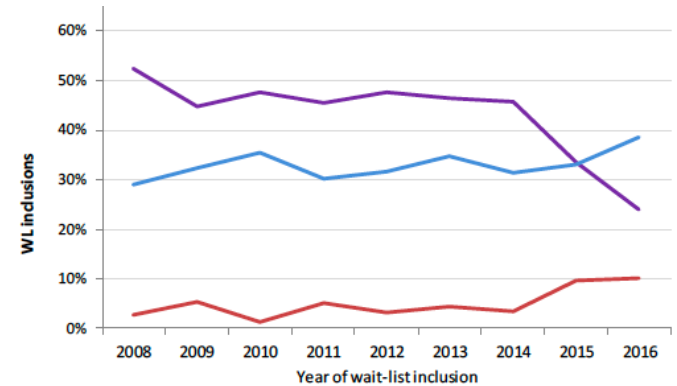
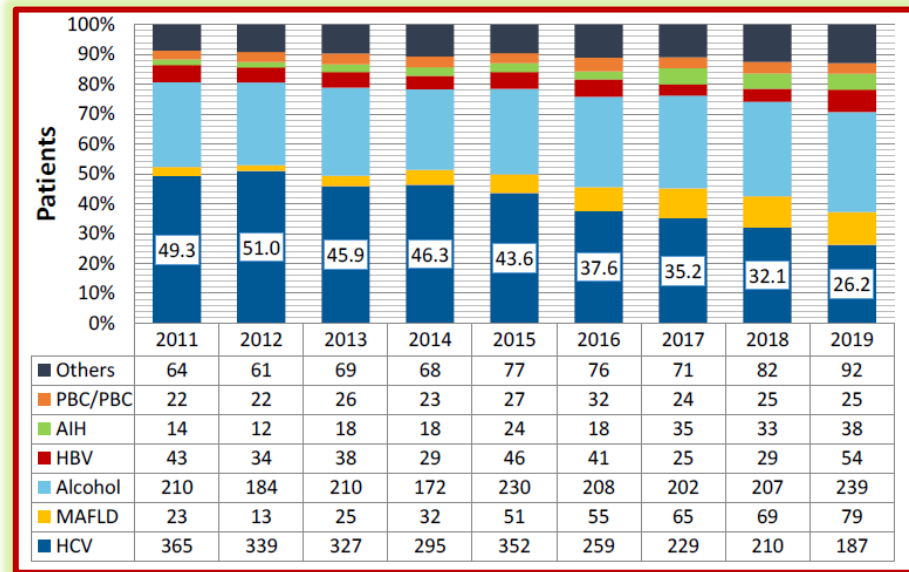
- 24% achieved a clinically significant decrease in MELD by ≥ 3 points during short term follow-up.
- In long term follow up, a clinically meaningful decrease in MELD of ≥ 3 occurred in 29% and a final MELD score of < 10 was achieved in 25%.
- In long-term follow up mean changes in MELD (-0.30 points), total bilirubin (+0.23 mg/dl) and albumin (+0.36 g/dl) were marginal.
- Fifty-one patients died and 22 underwent liver transplant.
- Patients with advanced/decompensated cirrhosis need ongoing and close follow up as a majority remain at risk for hepatic decompensation over the long term.

Beneficios de la Eliminación de la hepatitis C: reducción hospitalizaciones y de TOH por VHC

Ingresos en Unidad hepática 2011-2019:

Pre AAD (2011-14) 525/año

Post AAD (2015-19) 300/año (2019)



Algunos consejos tras RVS en pacientes con cirrosis

- **Regresión Fibrosis: Es posible**
- **Hipertensión portal: Disminuye,pero no en todos**
 - Control Fibroscan, análisis y endoscopia
- **Carcinoma hepatocelular, el riesgo continua**
 - Cribado con Ecografía cada 6 meses.

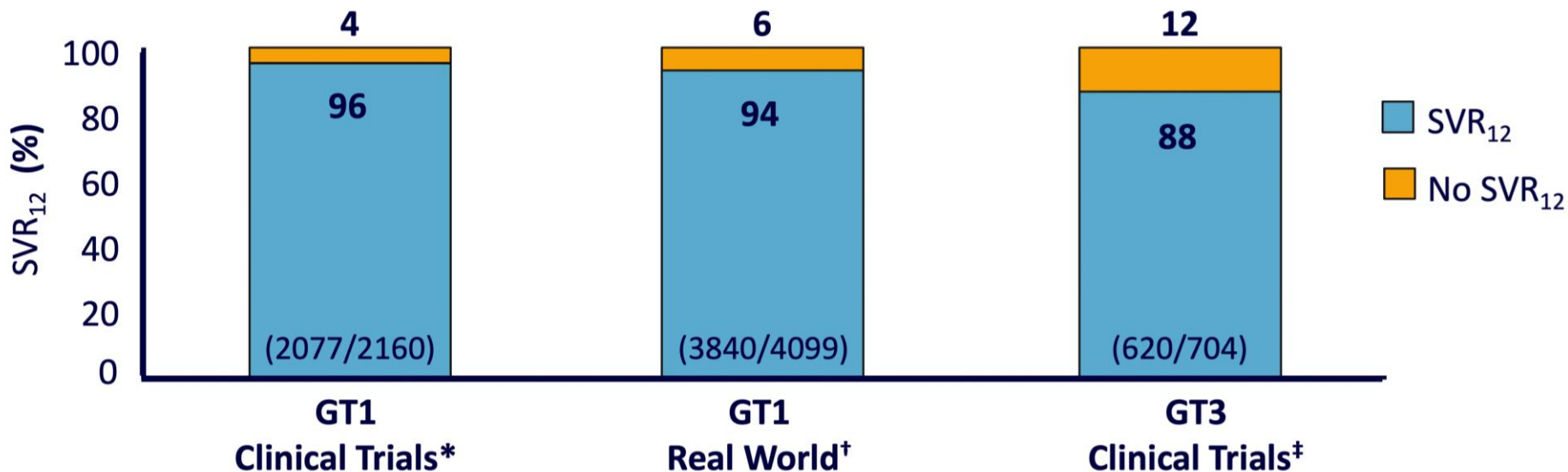
Caso Clínico

- 60 años, mujer, infección VHC genotipo 1b.
- Valoración previa
 - Elastografía hepática: 14 kPal. Grado de fibrosis: F4
 - Analítica: Bilirrubina total 1.0 mg/dl, Plaquetas 195.000 /mm³, INR 1.1, Albúmina 3.9 gr/dl
 - Ecografía abdominal: Hígado sin lesiones ocupantes de espacio. Ausencia de dilatación V. Porta
 - Dx: Cirrosis hepática compensada. Child-Pugh A
- **Ha recibido tratamiento con Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas. En el control analítico 12 semanas post tratamiento el ARN-VHC es positivo (RNA , VHC 1.2 x 10⁶ UI), Genotipo 1b, ALT 102 UI/mL**
- **ESTUDIO MOLECULAR**
 - NS3: S122T
 - **NS5A: Y93H y L31M**
 - NS5B, no mutaciones (S282T)

Preguntas que nos plantea

- ¿Reinfección o recidiva?
- ¿Es un problema real?
- ¿Qué alternativas existen?
- ¿Se necesitan hacer estudio de resistencias?
- ¿Y si fracasa a los nuevos?
- ¿Cuáles son los mas difíciles de tratar?

Baja tasa de fracasos con los regímenes actuales de DAA, Pero.... aún ocurren fracasos

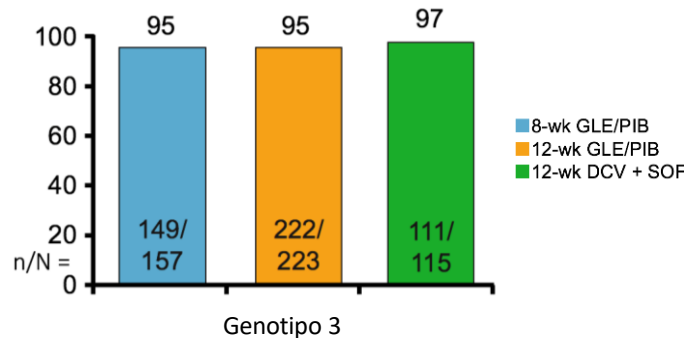
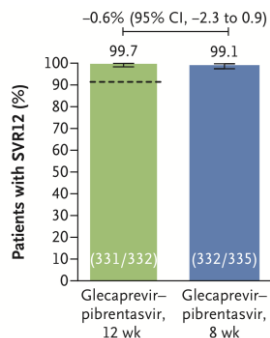
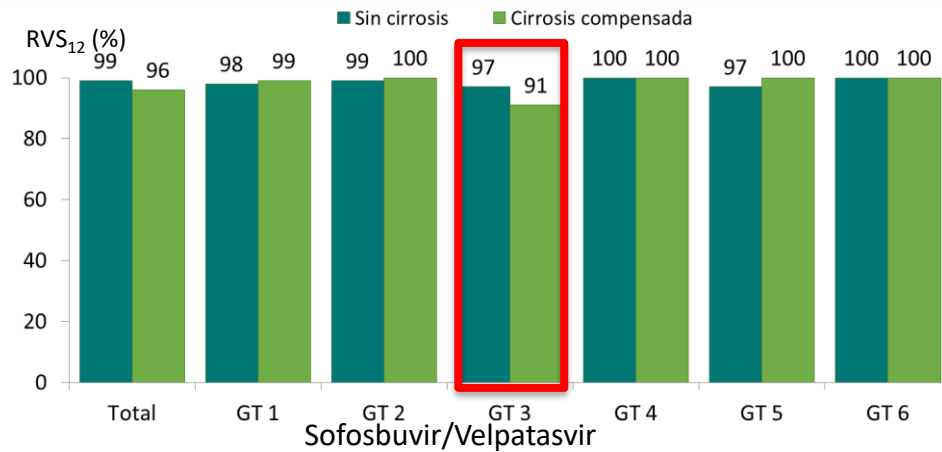


*Clinical trials with GZR/EBR, PTV/RTV/OBV + DSB, SOF + DCV ± RBV, SOF/LDV, SOF + SIM ± RBV, SOF/VEL.

†Data from the HCV TARGET study; pts treated with varied regimens that included ≥ 2 DAAs.

‡Clinical trials with SOF + DCV, SOF + RBV, SOF/VEL

Epclusa® y Maviret® han mostrado altas tasas de eficacia en todos los genotipos en pacientes



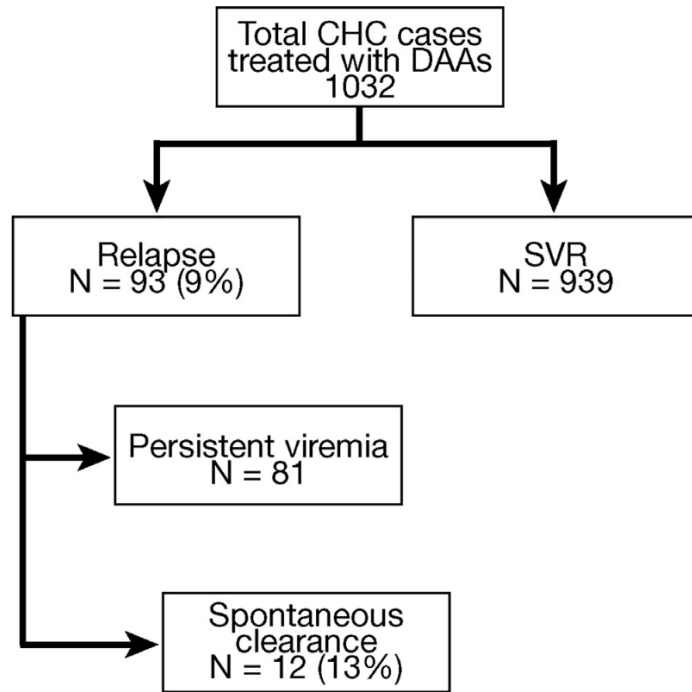
¿Porqué fracasan?

- Mala adherencia
- Interacciones VHC/Fármacos
- Estrategia inadecuada en fármacos
- Duración tratamiento inapropiada

Grupos de riesgo

- Cirrosis
- Genotipo 3
- RAAs previas
 - Y93H (NS5A)

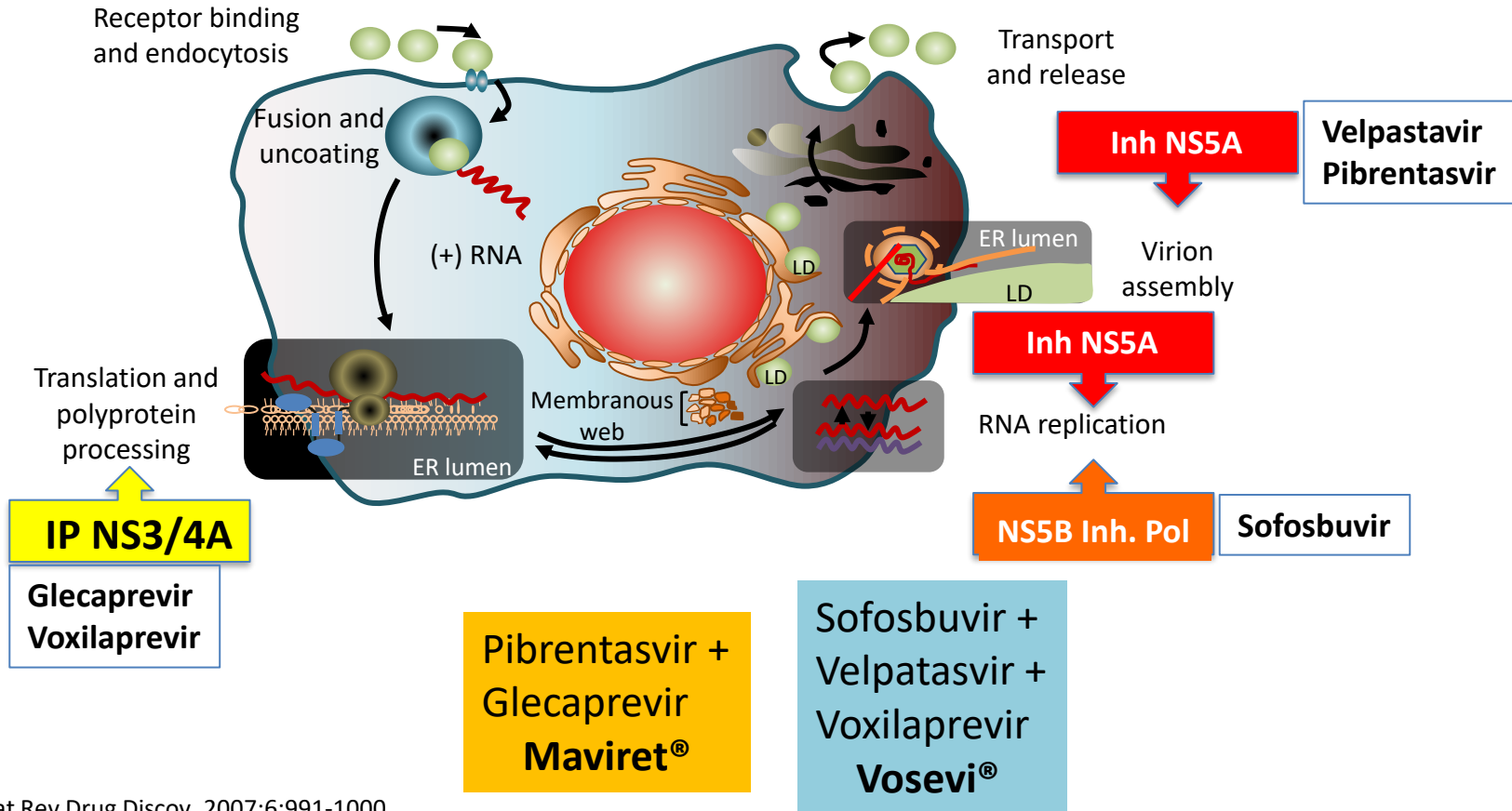
A veces se curan solos tras la recidiva.....



- Factores asociados a perdida de RNA VHC
 - ALT Normal
 - RNA VHC < 4 log

VHC. Dianas terapéuticas

Antivirales de acción directa



Retratamiento SOF/VEL/VOX. Práctica Clínica

		Overall (n=137)
Males		102 (75%)
Age (years)		56 (52-63)
GENOTYPE	1a	30 (22%)
	1b	54 (39%)
	1 (No subtypeable)	2 (1%)
	2	7 (5%)
	3	30 (22%)
	4	14 (10%)
FIBROSIS	F0-F1	43 (32%)
	F2	32 (24%)
	F3	12 (9%)
	F4	46 (36%)
Child Pugh SCORE*		
A (5-6)		40 (91%)
B (7-9)		4 (9%)
Hepatocellular carcinoma		9 (7%)
Liver transplant		8 (6%)
Previous therapy following EASL guidelines		92 (67%)



Cirrhosis	41/46 (89%)
Genotype	
Non-GT3	104/105 (99%)
GT3	24/30 (80%)
Previous DAA combination	
Sofosbuvir-based	81/87 (93%)
NS5A + NS3/4A	14/15 (93%)
NS5A + NS5B + NS3/4A	27/27 (100%)
EASL 2014 guidelines recommendation (24)	102/109 (96%)

RAAs
25% NS3
87% NS5A
7% NS5B

Table 3. Clinical characteristics of patients who failed treatment with SOF/VEL/VOX.

Gender	Age (yr)	Genotype	Fibrosis	CTP [*]	Previous DAA treatment	Resistance-associated substitutions ^{**}
Male	55	3	F4	5	Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin/24w	L28S, M31L, D168G
Male	47	3	F4	5	Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin/24w	Not available
Male	62	3	F2	–	Sofosbuvir + daclatasvir/12w	Y93H
Male	54	3	F0-F1	–	Sofosbuvir + daclatasvir/12w	Not substitutions detected
Male	63	3	F4	7	Sofosbuvir + daclatasvir/12w	Not substitutions detected
Male	53	3	F4	5	Sofosbuvir/velpatasvir/12w	Not available
Female	50	4	F4	5	Elbasvir/grazoprevir/12w	Y93H

^{*}CTP, Child-Turcotte-Pugh score.

^{**}Analysis performed prior to receiving treatment with SOF/VEL/VOX for 8 weeks, 12 weeks or 24 weeks: Treatment for 8,12 or 24 weeks.

GLE/PIB vs SOF/VEL/VOX

RVS segun tratamiento recibido

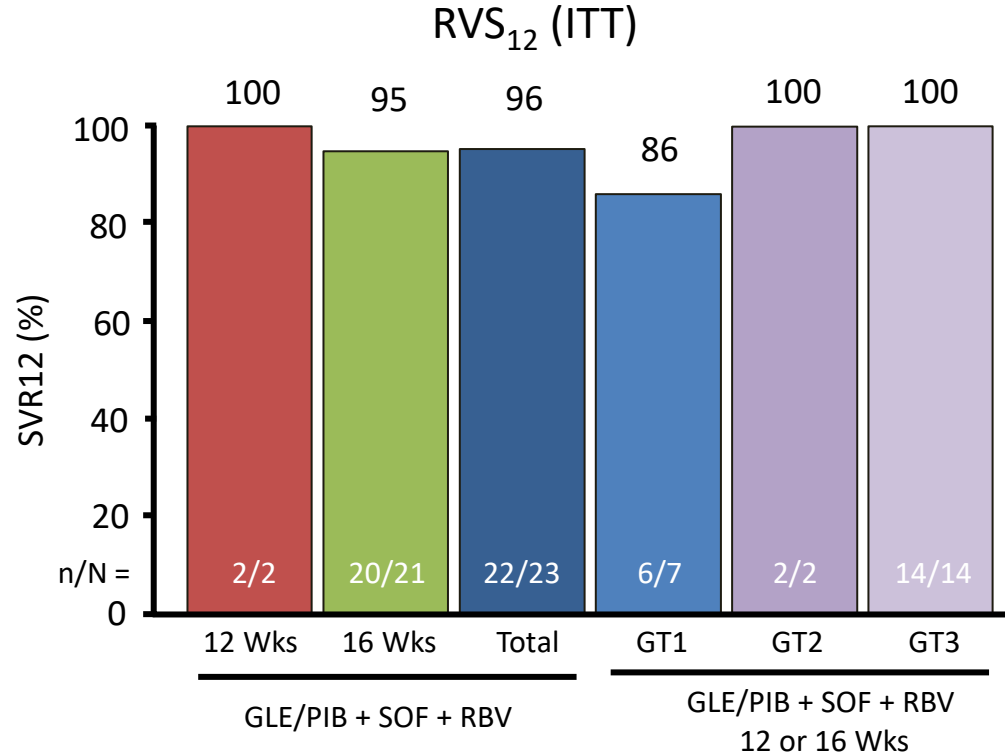
GLE/PIB (n = 55) or SOF/VEL/VOX (n = 176) en pacientes con recidiva tras AAD

RVS, n/N (%)	ITT			PP		
	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	P Value	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB	P Value
DCV + SOF	11/11 (100)	1/1 (100)		11/11 (100)	1/1 (100)	
EBR/GZR	18/20 (90)	1/1 (100)	.905	18/18 (100)	1/1 (100)	
GLE/PIB	3/4 (75)			3/4 (75)		
LDV/SOF	97/102 (95)	29/35 (83)	.021	97/98 (99)	29/35 (83)	< .001
PrOD	11/12 (92)	2/2 (100)	.857	11/11 (100)	2/2 (100)	
SMV + SOF	1/1 (100)	1/1 (100)		1/1 (100)	1/1 (100)	
SOF + RBV	5/5 (100)	7/8 (88)	.411	5/5 (100)	7/7 (100)	
SOF/VEL	20/21 (95)	5/7 (71)	.078	20/21 (95)	5/7 (71)	.145
Total	166/176 (94)	46/55 (84)	.017	166/169 (98)	46/54 (85)	< .001

- Causas de fracaso
 - **SOF/VEL/VOX (n = 10)**: Suspensión n = 4; Pérdida, n = 1; muerte, n = 2; **fracaso virológico n = 3**
 - **GLE/PIB (n = 9)**: Suspensión, n = 1; **fracaso virológico , n = 8**

GLE/PIB + SOF + RBV en fracasos a GLE/PIB

- 30% con cirrosis, 26% NR IP y / o NS5A antes del fracaso del tratamiento G/P, y el 65% tenía ≥ 2 NS5A RAS al inicio del estudio
- RAS
 - NS5A: 78%, NS3+NS5A: 22%
- RVS
 - 100% (14/14) SVR12 in GT 3 patients
- No hubo EAG ni interrupciones del tratamiento

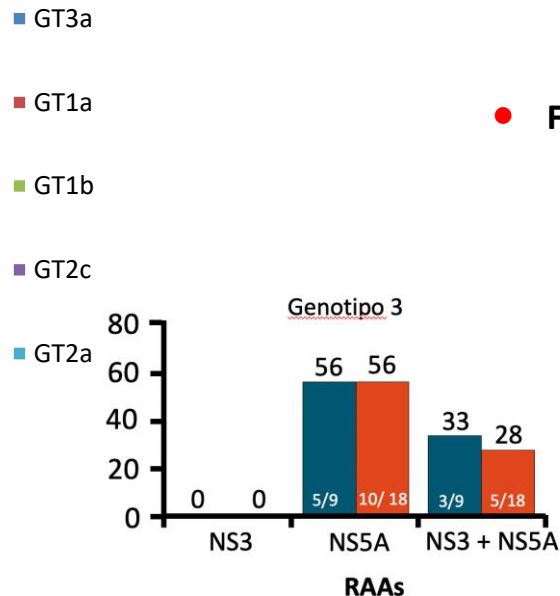
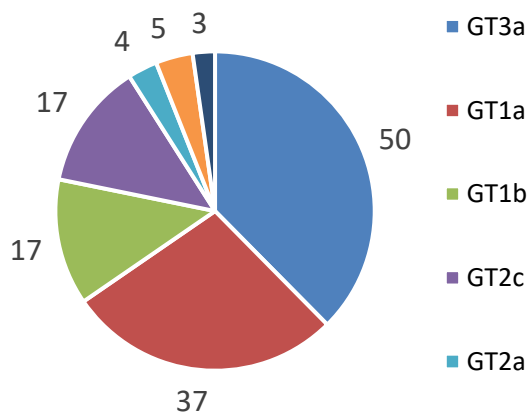


Caso Clínico

- 60 años, mujer, infección VHC genotipo 1b.
- Valoración previa
 - Elastografía hepática: 14 kPal. Grado de fibrosis: F4
 - Analítica: Bilirrubina total 1.0 mg/dl, Plaquetas 195.000 /mm³, INR 1.1, Albúmina 3.9 gr/dl
 - Ecografía abdominal: Hígado sin lesiones ocupantes de espacio. Ausencia de dilatación V. Porta
 - Dx: Cirrosis hepática compensada. Child-Pugh A
- Ha recibido tratamiento con Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas. En el control analítico 12 semanas post tratamiento el ARN-VHC es positivo (RNA , VHC 1.2 x 10⁶ UI), Genotipo 1b, ALT 102 UI/mL
- ESTUDIO MOLECULAR
 - NS3: S122T
 - NS5A: Y93H y L31M
 - NS5B, no mutaciones (S282T)
- **Fue tratada con SOF/VEL/VOX 12 semanas con RVS₁₂**

¿Y si fracasa el tratamiento con GP o VVS? Que hacemos

- 133 pacientes con fracas virológico a G/P or VVS
 - 77% hombres; Eda media: 56 años (IQR, 49–63); 26% Cirrosis



• Fracaso virológico con G/P (n=99)

— RASs:

- NS5A 57% (Y93H); NS3 14%; No NS3/NS5A 33%

— La presencia de NS5A RAS depende del Genotipo

- GT1a and GT3 >70%; GT1b 40%; GT2a/c 21%
- ≥2 RASs NS5A frecuente en GT1a y GT3

• Fracaso virológico con retratamiento VVS (n=34)

— BASAL

- 76% NS5A RASs. 60% variantes Y93

TRAS FRACASO VVS:

- NS5A 65% mismas RAAs que basales
- NS3 D168 En un 16%
- NS5B SOF RASs muy poco frecuentes

¿Que ocurre tras fracaso a GLE/PIB o SOF/VEL/VOX?

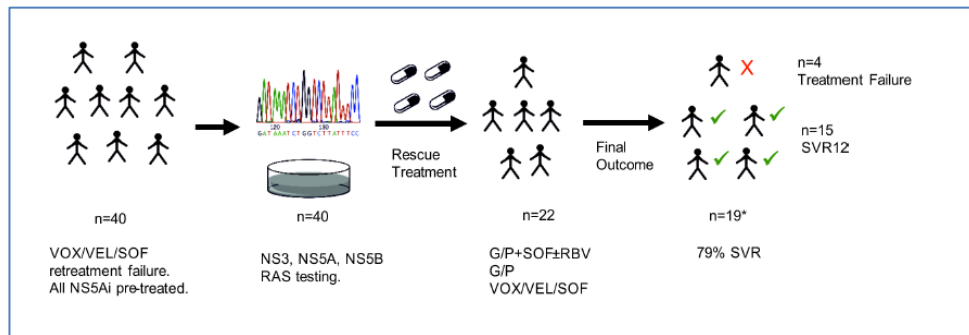
Tratamiento

Pacientes con fracaso GLE/PIB

- 92.9% (52/56) retratados with SOF/VEL/VOX: **97.8% (45/46) RVS₁₂**
- 4 pacientes retratados con SOF/VEL: **75% RVS₁₂**

Pacientes con fracaso SOF/VEL/VOX

- 76,4% (13/17) retratados con with GLE/PIB+SOF. **90% (9/10) RVS₁₂**
- 3 pacientes retratados con SOF/VEL/VOX + RIB: 100% (1/3) SVR12
- 1 paciente retratado con SOF/VEL + RIB: FRACASO VIROLOGICO



Que dicen las guías EASL

- Realizar RAAS en caso de fracaso
 - Muy útil
 - Tratamiento guiado

	Gt VHC	Tratamiento previo			
		IP + NS5A	IP + NS5A Dificiles*	IP + NS5A Muy Dificiles**	SOF/VEL/VOX
Sin cirrosis Ci compensada	Todos	SOF/VEL/VOX 12 sem	SOF+G/P 12 sem	SOF+G/P + RBV SOF/VEL/VOX + RBV 16-24 sem	SOF+G/P + RBV 24 sem
Ci descompensada	Todos	SOF/VEL + RBV 24 semanas SOF/VEL/VOX + RBV??????			

* Cirrosis. Tratamientos con AAD; RAAS complejas

** Mas de dos recidivas con RAAS y fracas tto;

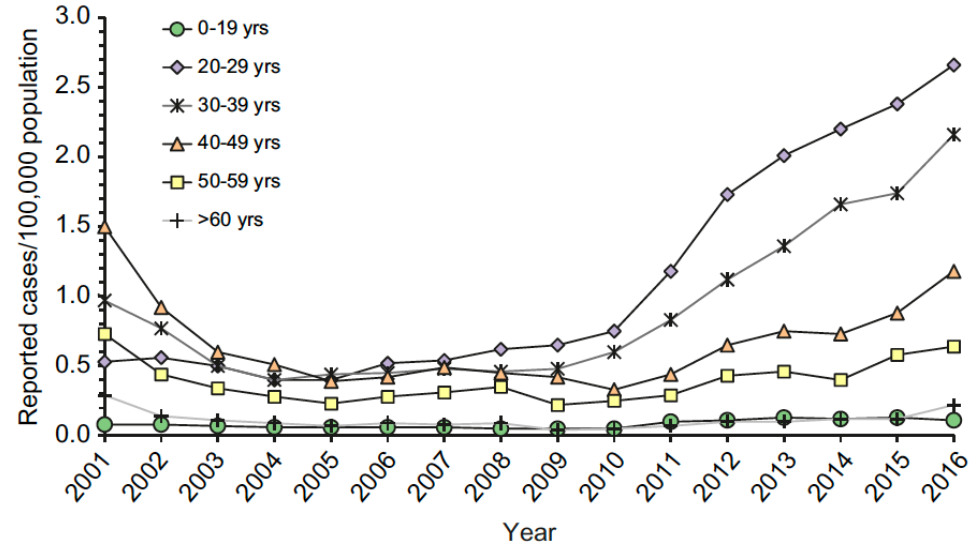
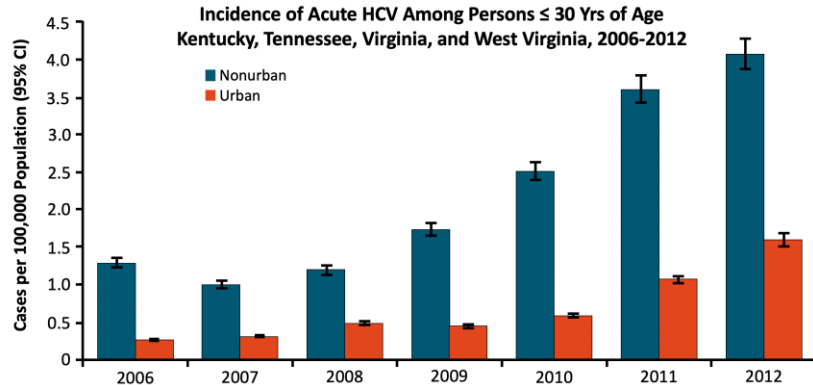
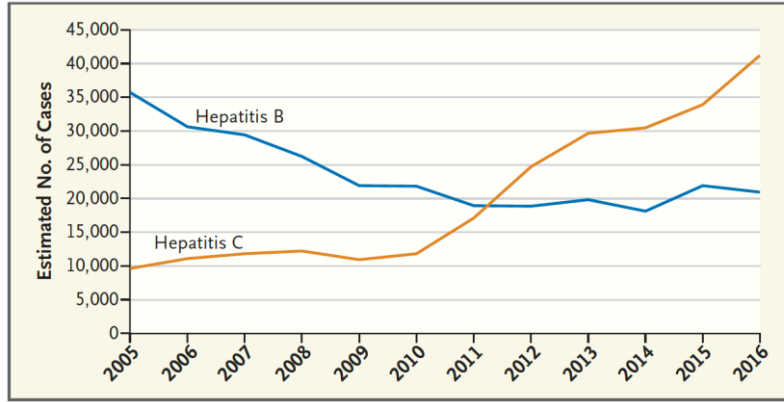
Consejos en fracasos....

- Hay estrategias de rescate
- Diferenciar recidiva de reinfección
- **CONFIRMAR RNA VHC antes de iniciar un segundo tratamiento**
 - RNA , puede aclararse espontáneamente si la carga es baja
- SOF/VEL/VOX es eficaz tras SOF/VEL O GLE/PIB
- SOF+ GLE/PIB + RBV es una buena estrategia en casos difíciles

Caso clínico

- Varón de 52 años de edad.
- Consume tóxicos:
 - Heroína y cocaína por vía parenteral hace 30 años.
 - Actualmente en programa de deshabituación con consumo esporádico
- **H.C VHC Gt 4 tratada con GLE/PIB**
- Tiene relaciones homosexuales (HSH) con prácticas de Chemsex en el último año. La última hace 2 meses.
- Historia actual
 - Consulta por Malestar general e ictericia de 10-15 días de evolución con coluria.
- Analítica:
 - AST 904 UI/L, ALT 1107 UI/L, GGT 622 UI/L, F Alcalina 267 UI/L, LDH 565 UI/L, Bilirrubina total 7,20 mg/dL, B. Conjugada 6,30 mg/dL
 - **VHC-RNA 2.390 UI/ml Genotipo 1b**
- **DIAGNÓSTICO:** H. AGUDA: REINFECCIÓN VHC

Hepatitis Aguda VHC ¿Un aumento incidencia?



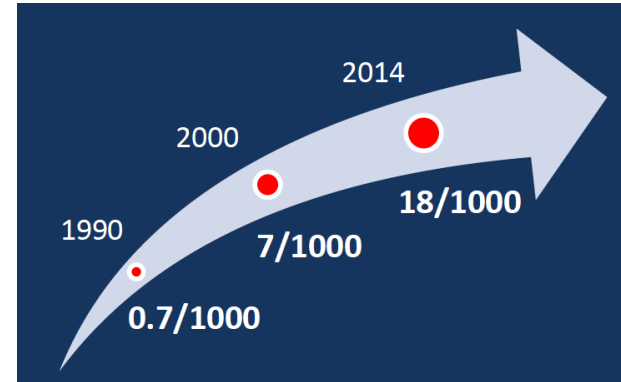
Epidemiología hepatitis aguda VHC

- El número de casos de hepatitis aguda en HSH esta aumentando

- Riesgo es inferior (4.1 veces) en HSH VIH – vs VIH +

- Se asocia a:

- Prácticas sexuales sin protección.
- Drogas de uso recreacional
- Chemsex, Slamming
- RNA VHC en moco nasal, rectal y semen.
 - VIH + (37.8% vs 18.4%)
- Mayor daño mucosas
- Tratamiento PrEP VIH



Incidencia VHC temporal

Uso metafetamina	IRR 3.024
Drogas inyectadas	IRR 13.167
Ambas	IRR 4.896

Hepatitis aguda en HSH/VIH-

- HSH/VIH- poco riesgo, pero..... Se ha documentado la transmisión HSH VIH+ a HSH VIH- (estudio filogenético)
- 108 HAC (Lyon): (80 nuevas y 28 reinfecciones) 72 HSH/VIH+ y 24 HSH VIH – (60% en programas de PrEp)
 - Aumento de casos desde 2015. Reinfecciones en VIH+ y casos nuevos en VIH -vo
 - 17% de AC VHC en cribadojjjj (PrEp)

	Incendencia /100 pac año 2014	Incendencia /100 pac año 2017
HSH VIH +	1.1 (95% CI 0.7-1.7)	2.4 (95% CI 1.1-2.6)
HSH VIH -	0.3 (95% CI 0.06-1.0)	3.4 (95% CI 2.0-5.5)*

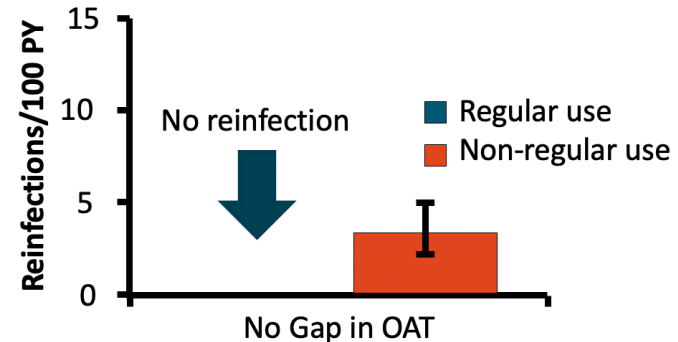
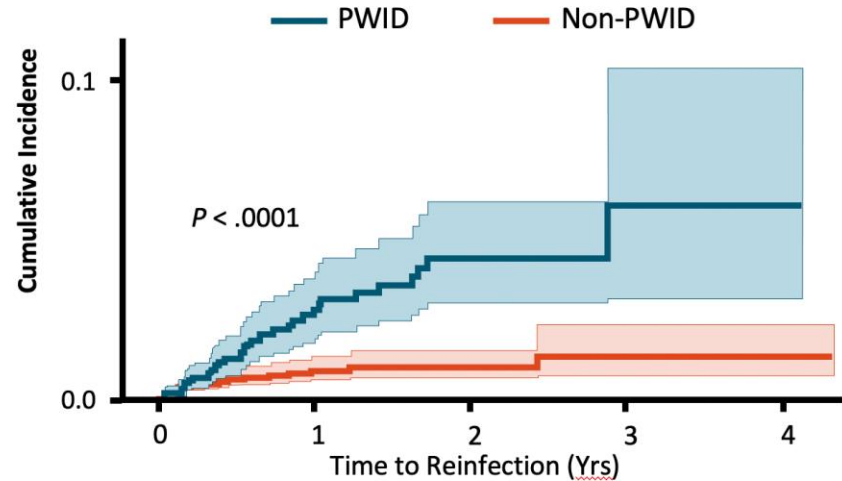
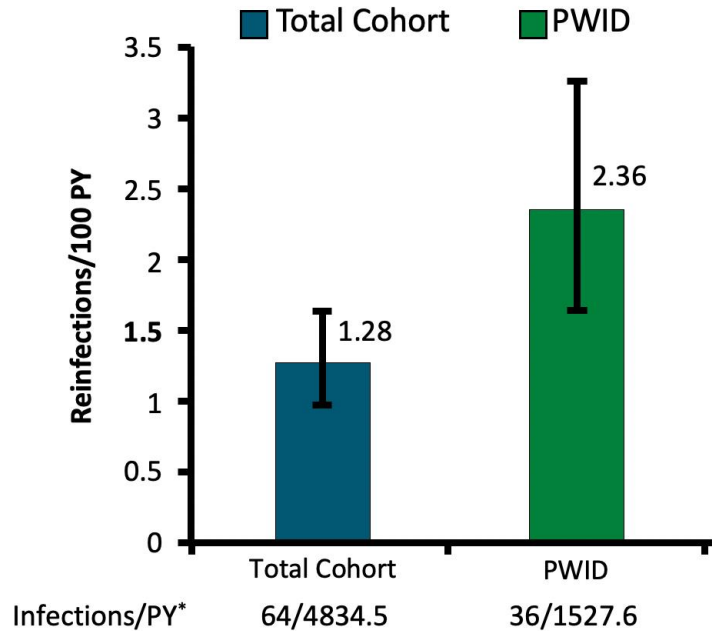
*PrEp



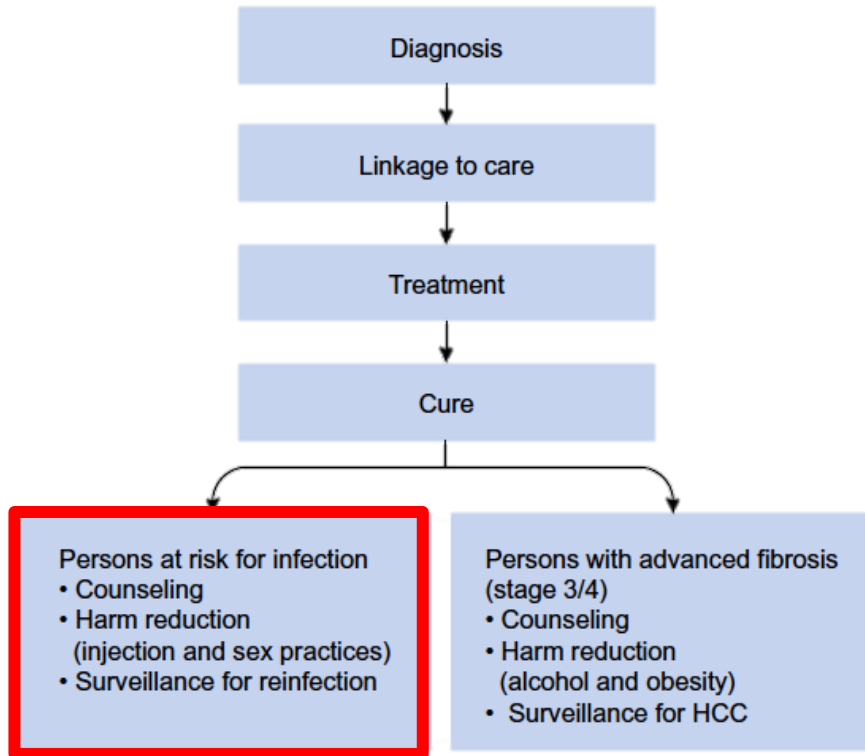
Reinfección VHC tras tratamiento AAD y RVS

5.702 RVS AAD

Median patient follow-up: 230 days (IQR: 91-527).



Los controles y cuidados tras curar la infección VHC, deben continuar



No considerarlo un fracaso

Evitar estigmatización y discriminación

Reducción daños

(TSO, intercambio jeringuillas, condones)

Diagnóstico rápido de la reinfección

TRATAMIENTO AAD

Control personas expuestas

Seguimiento RNA VHC ¿8-12 meses?

Caso clínico

- Varón de 52 años de edad.
- Consume tóxicos:
 - Heroína y cocaína por vía parenteral hace 30 años.
 - Actualmente en programa de deshabituación con consumo esporádico
- **H.C VHC Gt 4 tratada con GLE/PIB**
- Tiene relaciones homosexuales (HSH) con prácticas de Chemsex en el último año. La última hace 2 meses.
- Historia actual
 - Consulta por Malestar general e ictericia de 10-15 días de evolución con coluria.
- Analítica:
 - AST 904 UI/L, ALT 1107 UI/L, GGT 622 UI/L, F Alkalina 267 UI/L, LDH 565 UI/L, Bilirrubina total 7,20 mg/dL, B. Conjugada 6,30 mg/dL
 - **VHC-RNA 2.390 UI/ml Genotipo 1b**
- **DIAGNÓSTICO: H. AGUDA: REINFECCION VHC**
- Se realizó control analítico a las 6 semanas
 - RNA VHC 123.450 UI
- ***Se inicio tratamiento con Glecaprevir/Pibrentasvir 8 semanas***
- ***12 semanas después: RNA VHC –vo***

Tratamiento como prevención. Prisiones. UDVP. HSH

Disminución prevalencia e incidencia VHC

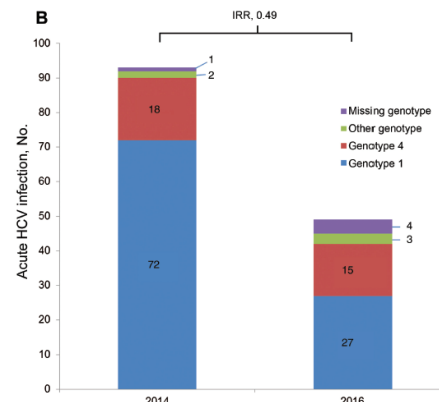
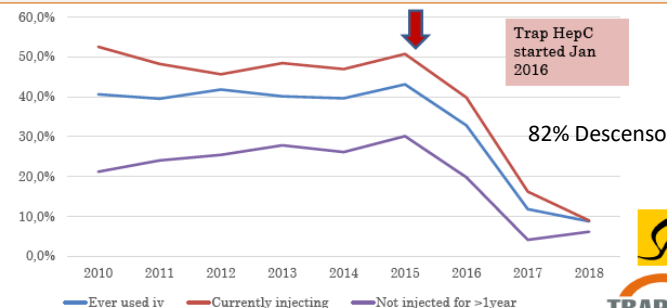
Año (Nº presos)	Tasa cribado	HCV +vo
2015 (49.976)	60.9%	-
2016 (49.224)	66.5%	11%
2017 (47.803)	48%	9%
2018 (47.901)	79%	3%
2019 (47.499)	79%	1.9%

La incidencia de VHC descende desde 0.47/1.000 presos/año en 2010 a 0.29/ 1,000 presos/año) en 2018 ($p < 0.01$)

Fibrosis avanzada paso de 57% en 2015 a 25% en 2019

La mortalidad relacionada con VHC descendió del 0.018 en 2015 a 0.002 en 2018

Prevalence of HCV viremia among PWID at Vogur Addiction Hospital 2010 - June 2018 : no ivdu for >1 year



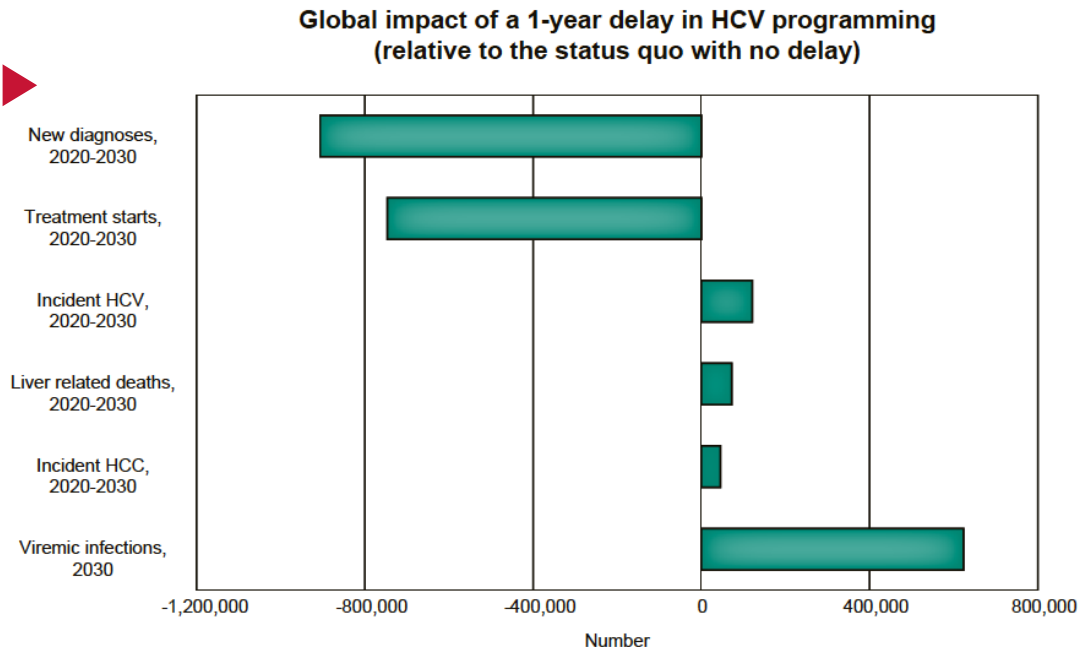
Incidencia H. Aguda VHC: 1.1% 0.55%

COVID-19 ha tenido un impacto en todos los aspectos sanitarios, pero se necesita seguir apoyando la eliminación del VHC

Estudio para analizar el impacto del COVID-19 en los esfuerzos de la eliminación de VHC

Impacto global de 1 año de retraso en el programa de VHC (en relación al momento actual sin retrasos)

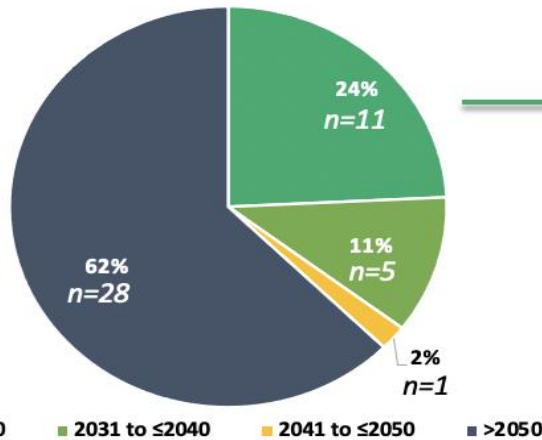
- **44.800** casos más de HCC
- **72.300** muertes más relacionadas con enfermedades hepáticas
- **121.000** infectados más por VHC
- **Ningún país alcanza los objetivos de la OMS en 2030**



Debemos seguir trabajando en la eliminación

Muy pocos países están en camino de alcanzar los objetivos de la OMS para la eliminación del VHC

Country Status Towards WHO's 2030 HCV Elimination Targets



11 Countries Are On Track to Eliminate HCV by 2030

- | | |
|--|---|
|  2021 Iceland |  2028 Australia |
|  2021 Spain |  2029 Italy |
|  2024 Sweden |  2030 Canada |
|  2025 France |  2030 Germany |
|  2025 Switzerland |  2030 United Kingdom |
|  2027 Japan | |



Morondava, Madagascar

JORNADAS 2020

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

ORGANIZA:

