

Jornada 2014.
Actualización en
Atención Farmacéutica
al paciente con
Patologías Víricas

José Ramón Fernández Ramos
Aparato Digestivo
Hospital Universitario de Cruces

Reflexión

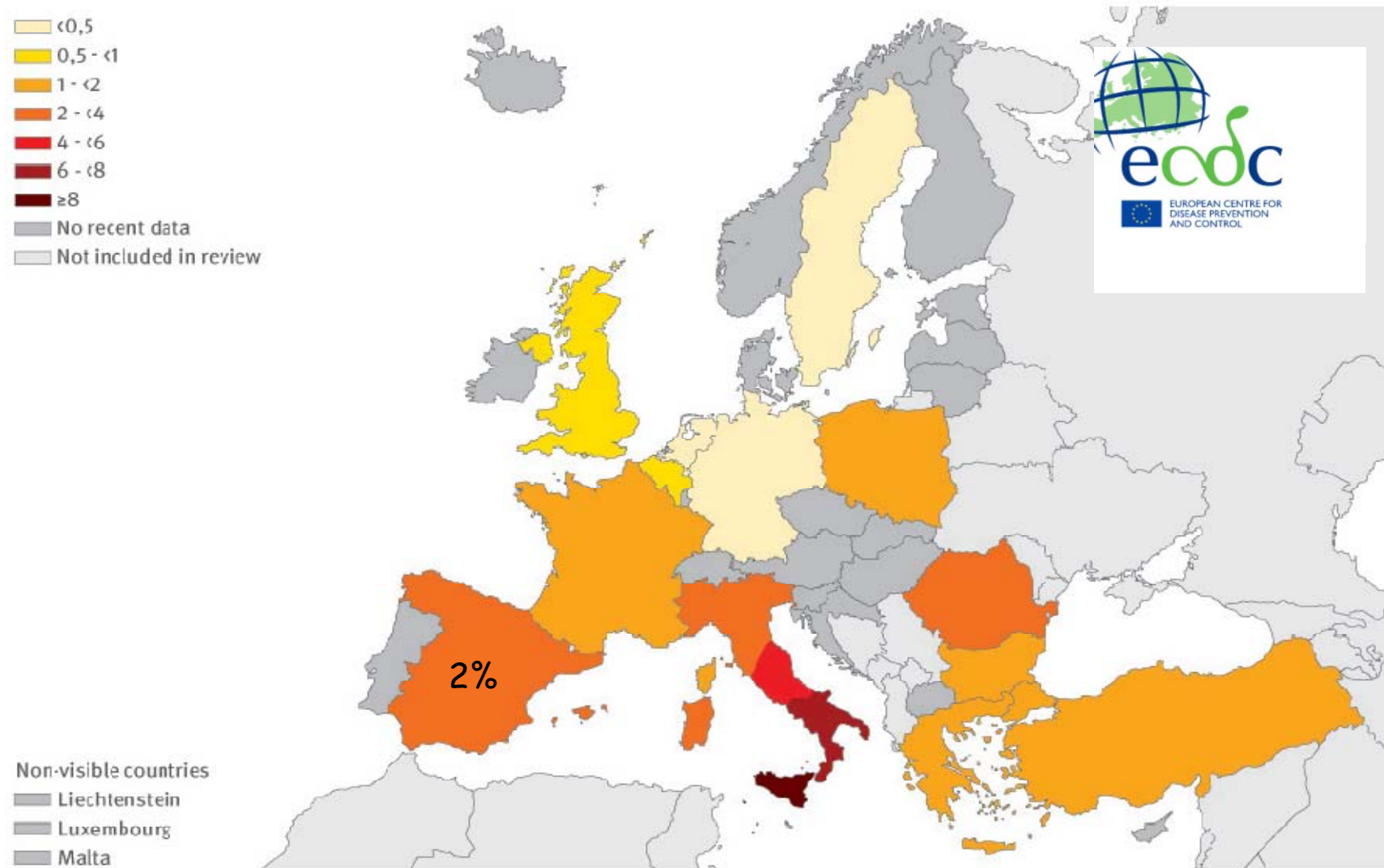
Conocimiento real de la magnitud del problema
y de su impacto
sanitario, social y económico.



Asignación adecuada
de recursos.

Informe ECDC 2010: Prevalencia de hepatitis C

● Prevalencia de hepatitis C (anti-HCV) en la población general.



Informe ECDC 2010:Prevalencia de hepatitis C

	Population (millions)	Anti-HCV prevalence (%)	Anti-HCV+ (number)	Migrants, three largest groups	Anti-HCV+ migrants	Average anti-HCV prevalence in migrants (%)	Anti-HCV+ migrants/ total anti-HCV+
Belgium	10.8	0.7	54,527	365,126	9,152	2.5	16.8%
France	64.4	1.3	836,563	1,871,000	23,290	1.2	2.8%
Germany	82.1	0.4	328,200	2,626,700	60,839	2.3	18.5%
Greece	11.3	1.0	112,573	553,093	14,718	2.7	13.1%
Italy	60.1	5.2	3,122,779	1,061,375	27,031	2.5	0.9%
Netherlands	16.5	0.4	65,946	551,155	15,106	2.7	22.9%
Spain	45.8	2.0	916,563	1,566,951	27,761	1.8	3.0%
UK	61.6	0.7	431,442	1,073,000	21,187	2.0	4.9%

Prevalencia VHC y VHB

Tabla I. Prevalencia de los marcadores serológicos del VHC y VHB en España

<i>Región</i>	<i>n casos</i>	<i>Anti-VHC (%)</i>	<i>AgHBs (%)</i>	<i>Publicación</i>
Rioja	890	2		1996 (8)
Madrid	1.109	2,5		1997 (15)
Gijón	453	1,76	1,2	1997 (16)
Asturias*	1.170	1,6		2001 (17)
Cataluña	2.194	2,6	1,69	2002 (9)
Zamora	675	0,74		2002 (18)
Granada (gestantes)	381	0,5	0,8	2005 (12)
Madrid**	651	46		2006 (19)
Castilla y León	364	1,1	< 0,27; 8,2***	2007 (20)
Cataluña	2.620		0,7; 8,7***	2007 (21)
Andalucía**	1.468	16		2009 (22)
Madrid/Murcia*	5.017	0,6	0,7	2013 (4)

*Población sana trabajadora; **Pacientes VIH positivos; ***Anti-HBc.

Prevalencia VHC

La prevalencia de anti-VHC se encuentra entre el 1,6-2,6%.
Sólo el 70% son virémicos.

La prevalencia RNA VHC+ es de 1,2-1,9%.

Bruguera M. Med Clin 2006 127: 113-7

5017* trabajadores sanos de edad media, sanos.

La prevalencia anti-VHC.- 0,6%.

Sólo el 80% son virémicos.

La prevalencia RNA VHC+ es de 0,5%.

Los pacientes con RNA VHC + presentaban factores de riesgo.

- Trasfusiones previa, ADVP, tatuajes.

Calleja JL. Rev Esp Enferm Dig 2013 105: 249-54

Prevalencia VHC

Porcentaje de personas que desconocen estar infectadas por HCV

- Estados Unidos: 50% ⁽¹⁾
- Francia: 44% ⁽²⁾
- Inglaterra: 69% ⁽²⁾
- Norte de España: 84% ⁽²⁾
- Alemania: 90% ⁽²⁾
- Polonia: 98% ⁽²⁾

(1) Culver D. Transfusion 2000

(2) Eurasian Harm Reduction Network. 2007 

(3) CDC, 2012

Factores de riesgo

- Uso de drogas endovenosas e inhalatorias
- Transfusiones de sangre y derivados previo a 1992 (en algunas áreas la detección de HCV en banco de sangre fue aún posterior)
- Hemodiálisis
- Trabajadores de la salud
- Procedimientos invasivos y antecedentes de internaciones
- Piercing y acupuntura
- Convivientes de pacientes con HCV
- Niños nacidos de madres con HCV
- Personas infectadas con HIV
- Riesgo sexual:
 - Pareja de HCV
 - Múltiples parejas sexuales (mayor riesgo en hombres que tienen sexo con hombres)



Natural history of hepatitis C virus infection in a cohort of asymptomatic post-transfused subjects

ANNALS of Hepatology

Argentina. Rosario. Población diana 1000000 personas.

Transfusión de sangre antes del año 1993

Voluntarios.- 1699 personas.

85 Anti-VHC + .--- 5,1%

61 RNA VHC + .--- 3,6%. (70% virémicos).

Historia Natural

Mediana de infección era 21 años. Edad media 52 años.

Biopsia 40 pacientes.

F0-1.- n= 25 → 62%

F2.---- n= 6 → 15%

F3.---- n= 8 → 20%

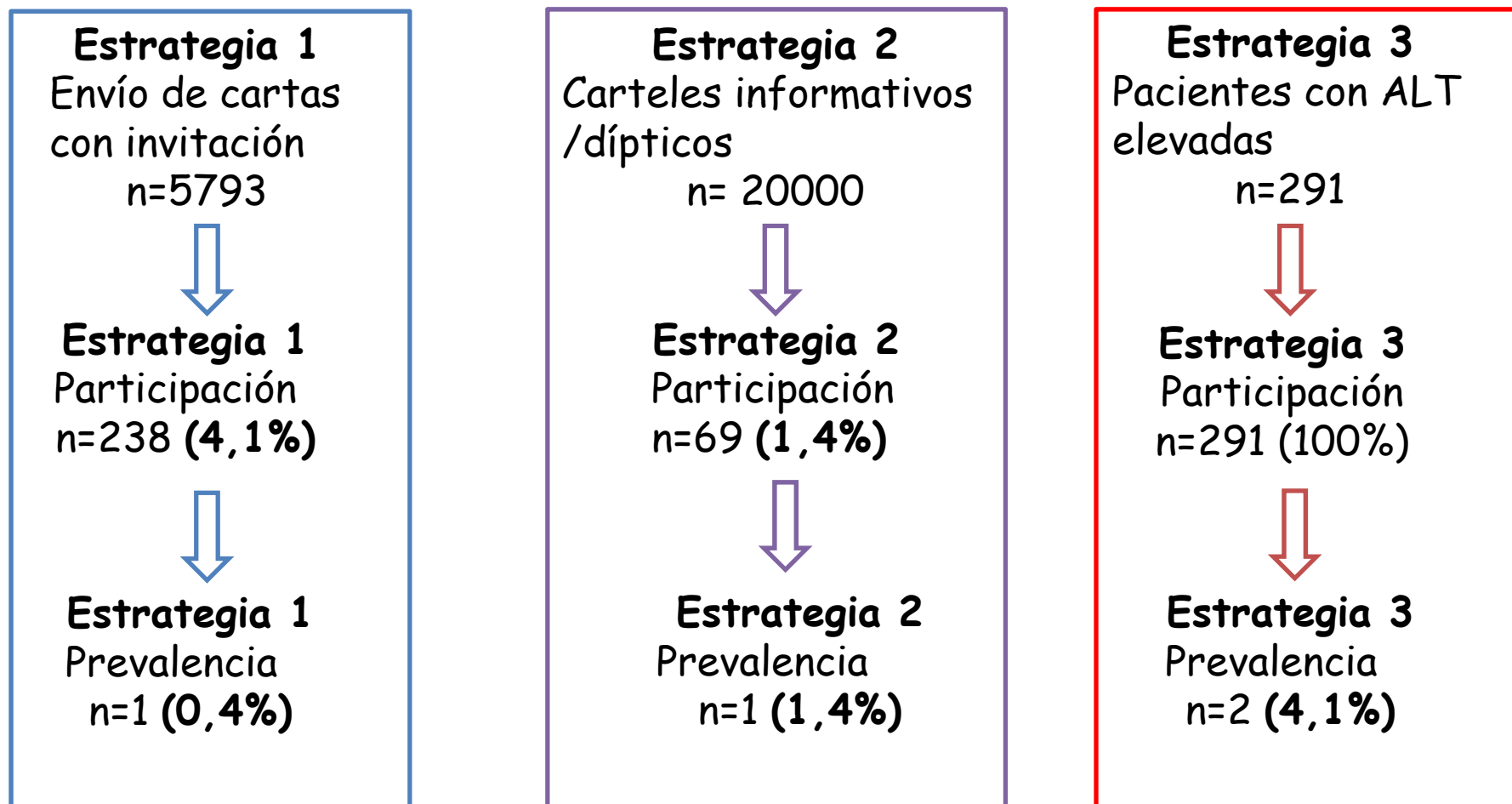
F4.---- n= 1 → 2,5%.

El único factor de riesgo.- consumo de alcohol.

Cribado

Estrategias para la detección de infección por virus de la hepatitis C en población general

Estudio prospectivo, observacional, multicéntrico.



Cribado. EASL.

P1272

**IDENTIFICATION OF HBV AND HCV INFECTIONS IN THE
PRIMARY CARE SETTING: PRE-DEFINED RISK SCENARIOS ARE
A BETTER SCREENING STRATEGY THAN ELEVATED ALT VALUES**

J. Wiegand¹,

21.000 personas.

Cuestionario previo.

Anti-VHC.

Prevalencia.- 0,9%

ALT elevadas.- 35%.

Factores de riesgo

ADVP

Trasfusión de sangre antes 1992

Inmigrante.

Conclusión.- Independiente de las transaminasas se debería realizar cribado a las personas con factores de riesgo.

Prevalencia

Prevalencia de anti-VHC.- 1,3%.

Prevalencia de RNA VHC.- 1%.

El 80% de las personas con infección crónica VHC habían nacido entre 1945-1965.

La prevalencia en este subgrupo era del 2,6%.

2/3 son hombres.

Factores de riesgo.-

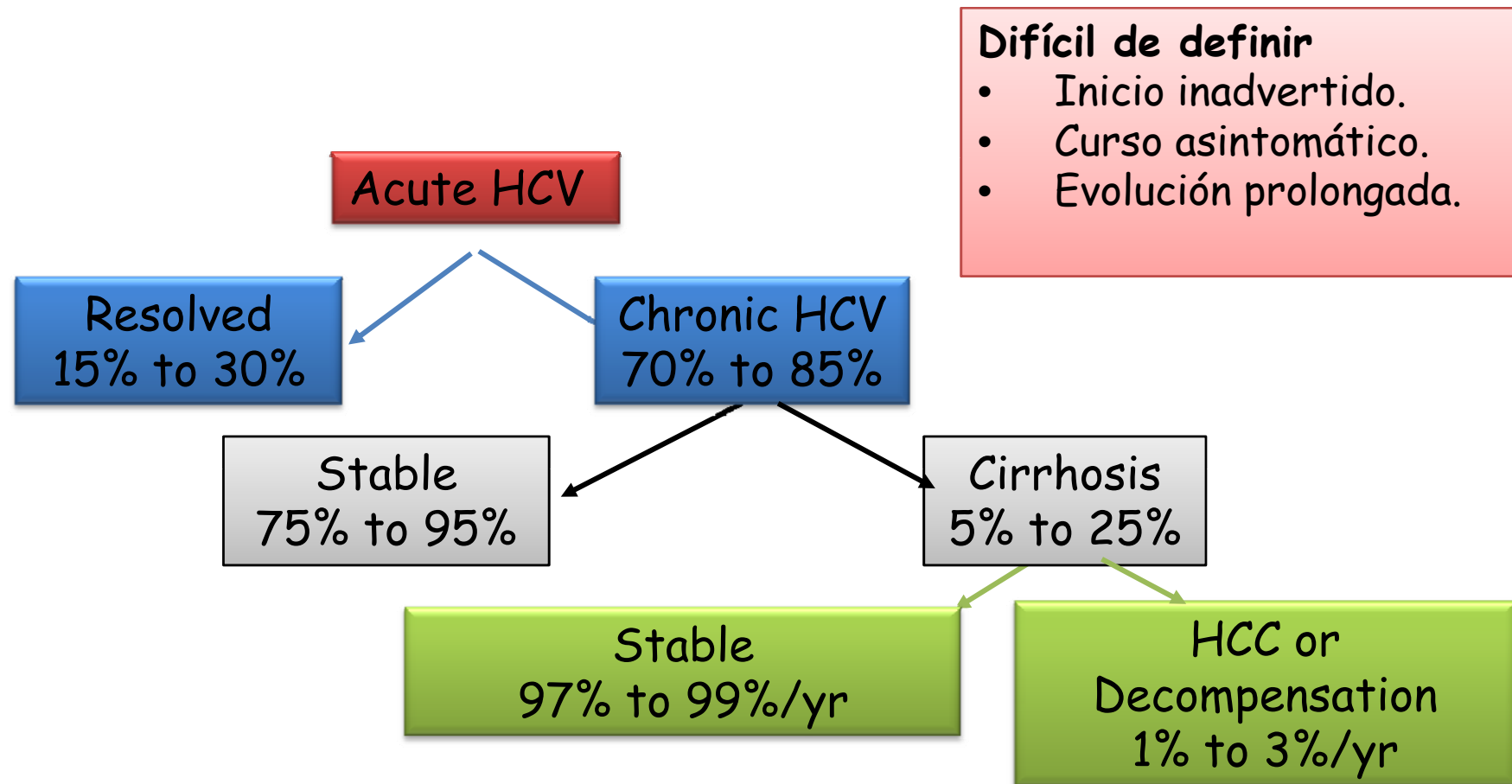
- ADVP.

- Múltiples parejas sexuales.

- Trasfusiones de sangre < 1992.

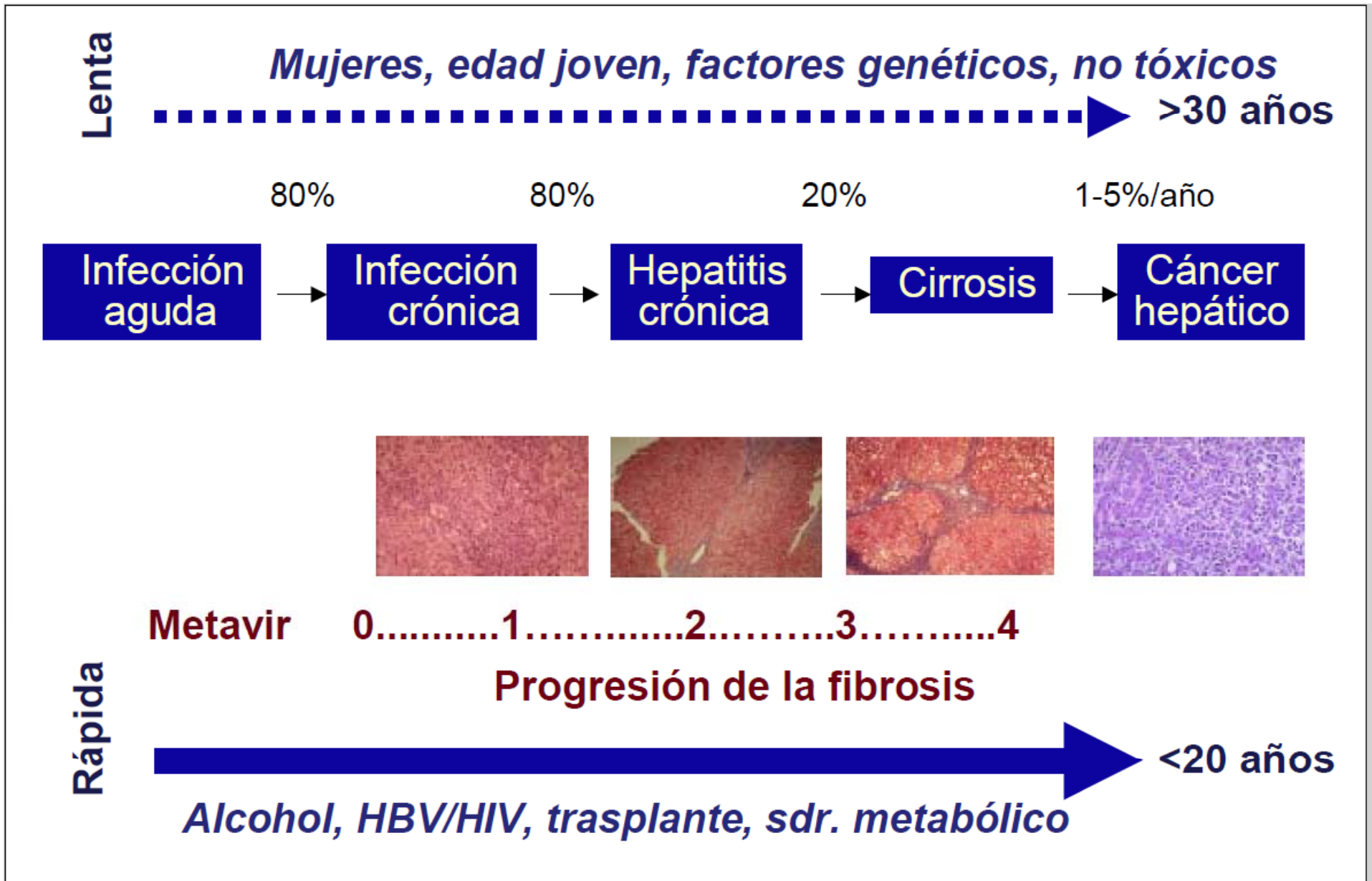
Inconveniente.- 50 % con infección crónica VHC no presentaban factores de riesgo.

Historia natural de la infección VHC.



Thomas DL, et al. Clin Liver Dis. 2005;9:383-398 Strader DB, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8:324-328. Seeff LB, et al. Hepatology. 2002;36(suppl):S1-S2. Seeff LB, et al. Hepatology. 2002;36(suppl):S35-S46. Liang TJ, et al. Ann Intern Med. 2000;132:296-305. Fattovich G, et al. Gastroenterology. 1997;112:463-472.

Progresión de la fibrosis. Hepatitis C.



Natural history of hepatitis C virus infection in a cohort of asymptomatic post-transfused subjects

ANNALS of Hepatology

Argentina. Rosario. Población diana 1000000 personas.

Transfusión de sangre antes del año 1993

Voluntarios.- 1699 personas.

85 Anti-VHC + .--- 5,1%

61 RNA VHC + .--- 3,6%. (70% virémicos).

Historia Natural

Mediana de infección era 21 años. Edad media 52 años.

Biopsia 40 pacientes.

F0-1.- n= 25 → 62%

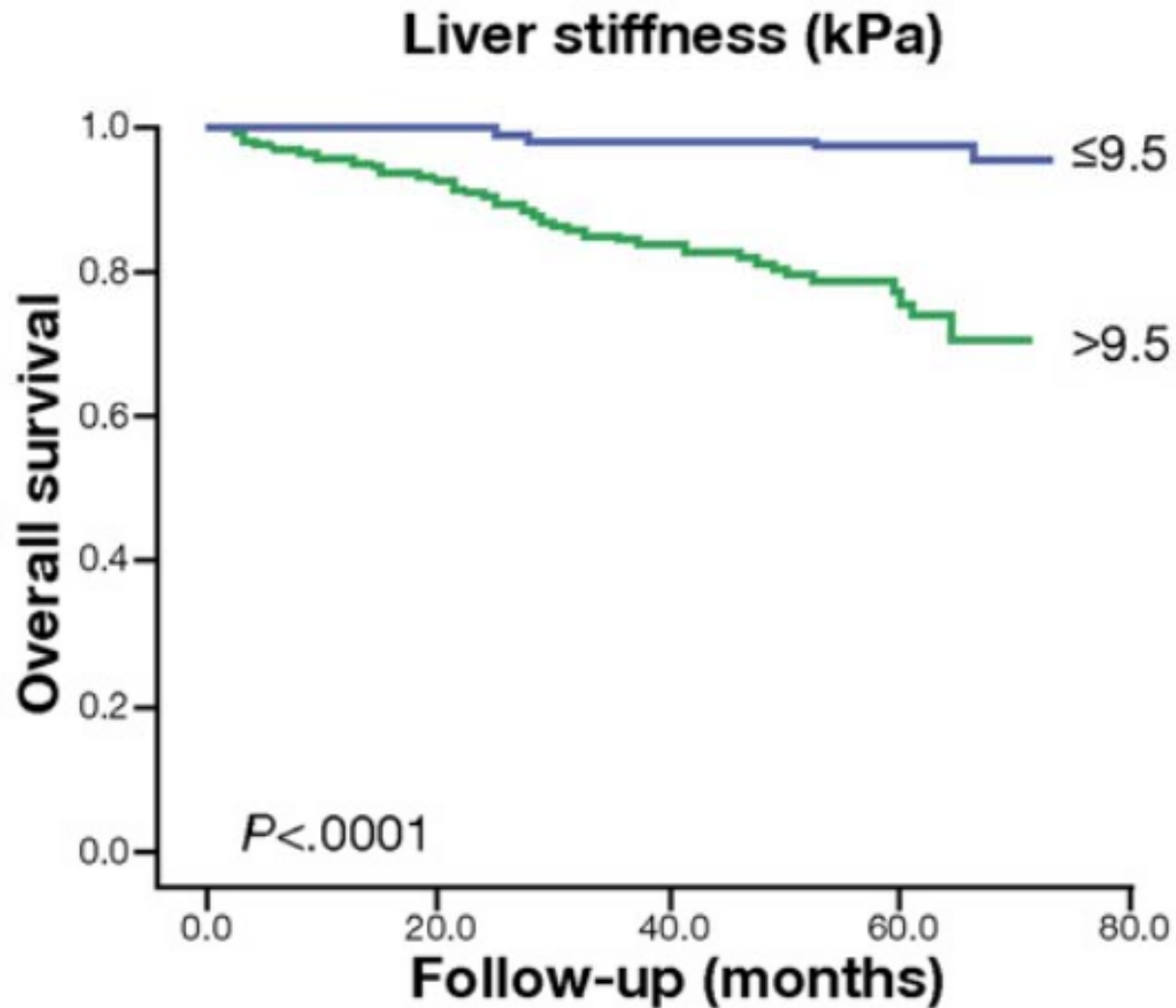
F2.---- n= 6 → 15%

F3.---- n= 8 → 20%

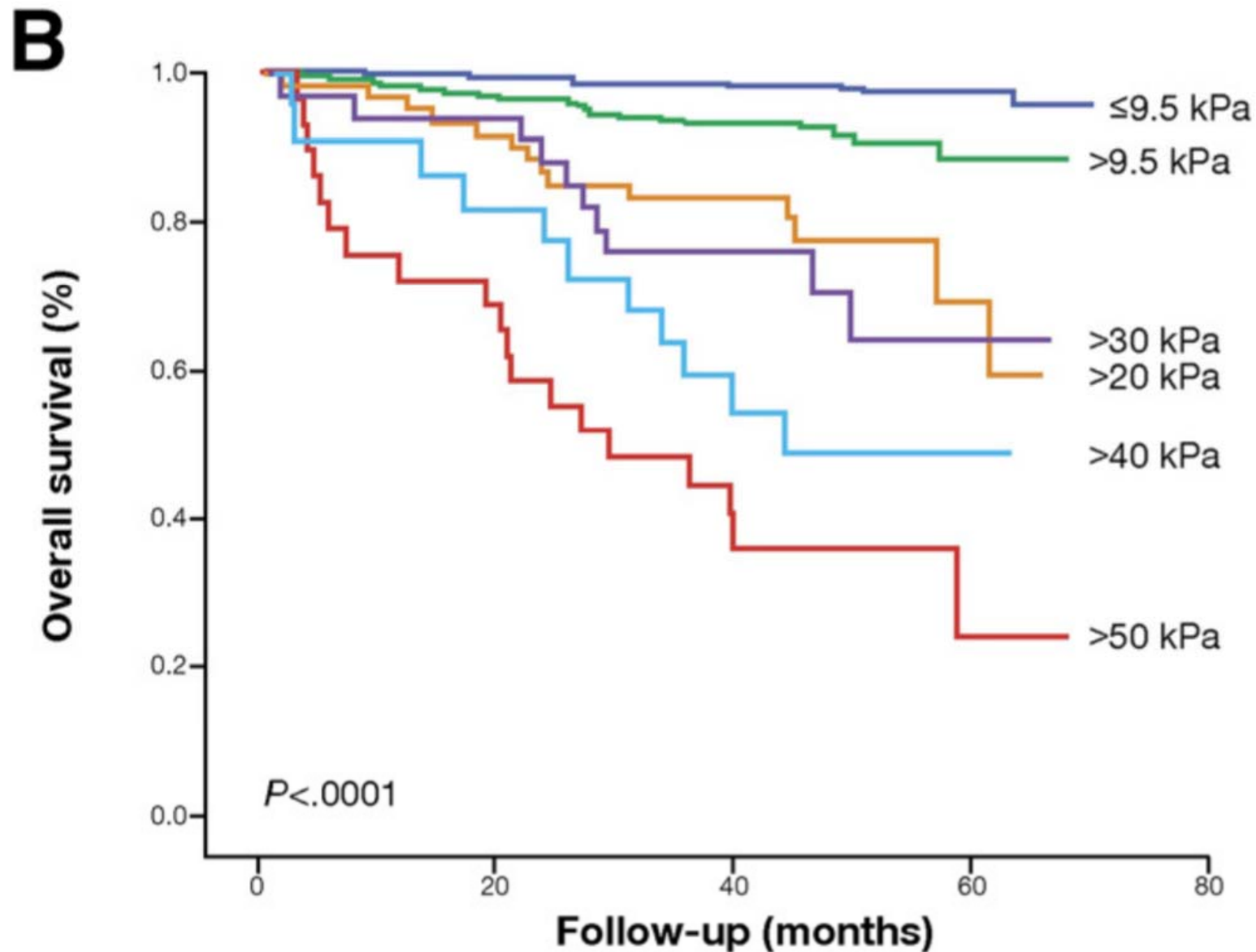
F4.---- n= 1 → 2,5%.

El único factor de riesgo.- consumo de alcohol.

Progresión de la fibrosis. Hepatitis C.

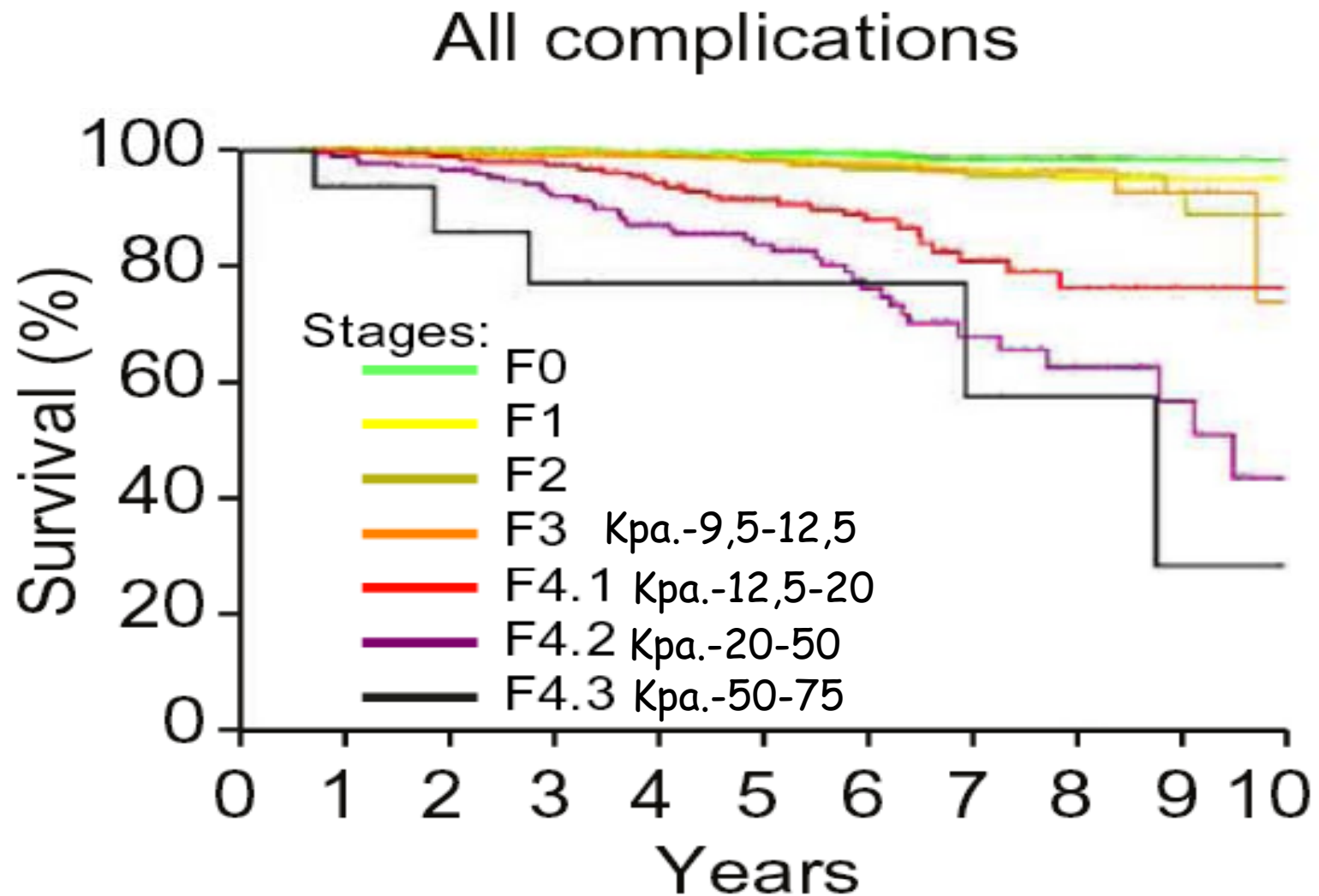


Progresión de la fibrosis. Hepatitis C.



Vergnioli et al *Gastroenterology* 2011

Progresión de la fibrosis. Hepatitis C.



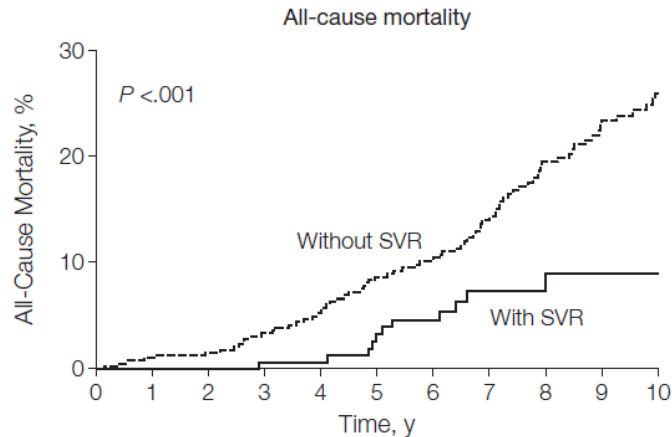
Beneficio clínico de obtener RVS.

- ✓ Reduce la progresión de la enfermedad hepática.
- ✓ Revierte la fibrosis e inflamación del hígado.
- ✓ Mejoría de las manifestaciones extrahepáticas.
- ✓ Puede prevenir la aparición de varices esofágicas *de novo*.
- ✓ Disminuye la incidencia de descompensación hepática.
- ✓ Reduce el riesgo de hepatocarcinoma.
- ✓ Disminuye el número de trasplantes hepáticos.
- ✓ Disminuye la mortalidad asociada a enfermedad hepática.

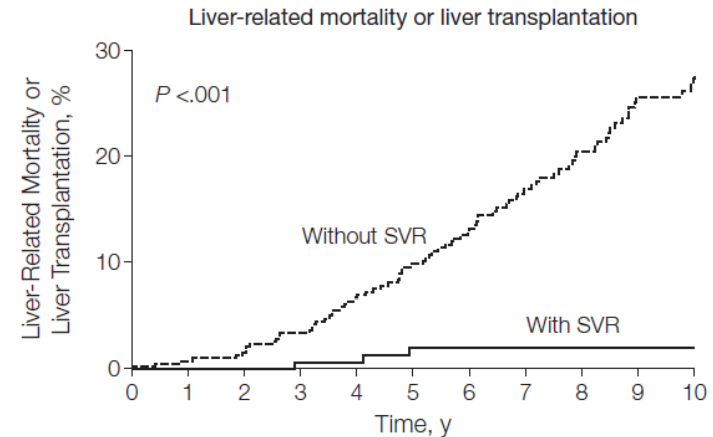
Pearlman et al. Clin Infect Dis 2011 Aronsohn et al Curr Hepat Rep. 2011

Van der Meer AJ et al. JAMA 2012. Van der Meer AJ J Viral Hepatitis 2013 .

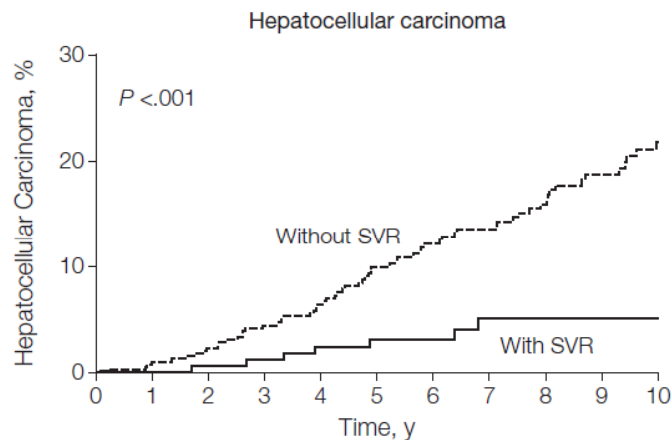
Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis



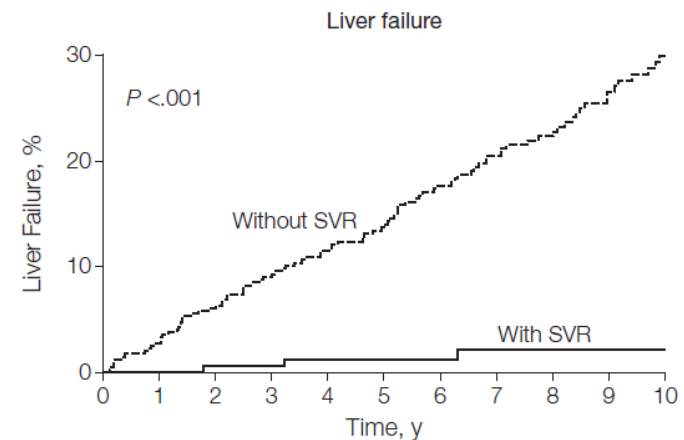
No. at risk													
Without SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135		
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28		



No. at risk													
Without SVR	405	392	380	358	334	305	277	229	187	146	119		
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28		



No. at risk													
Without SVR	405	390	375	349	326	294	269	229	191	151	122		
With SVR	192	181	167	161	152	142	124	86	54	39	27		

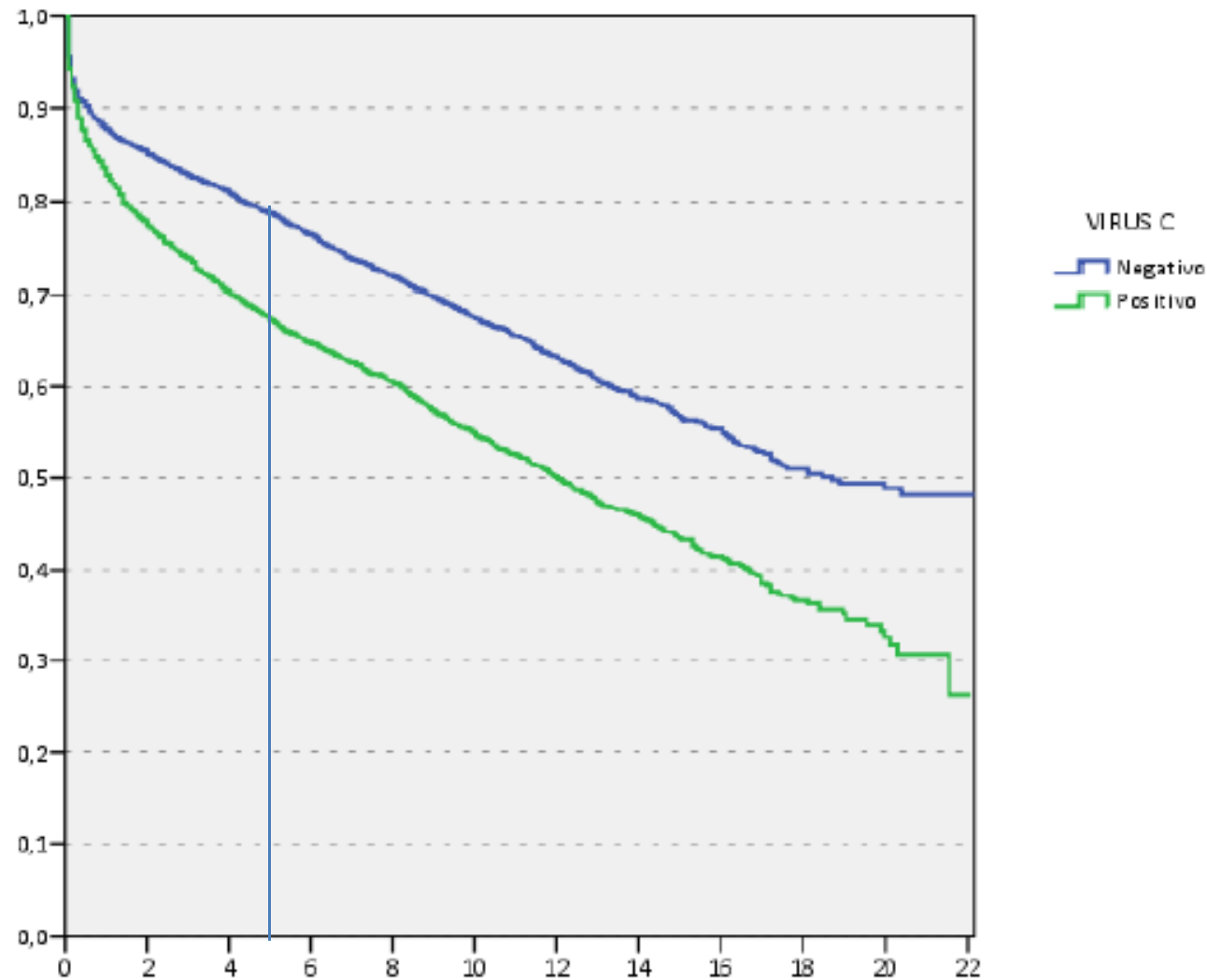


No. at risk													
Without SVR	405	384	361	337	314	288	259	216	184	143	113		
With SVR	192	180	166	160	152	141	123	88	56	40	28		

Supervivencia del paciente



Tx electivo 1991-2012



RETH 2012

"Los sueños se pueden cumplir"

Tratamiento ideal hepatitis C.

- Mayor eficacia.
 - Alta potencia.
 - Alta barrera genética.
- Pangenotipos.
- Duración más corta.
- Mayor facilidad de administración.
- Mejor tolerabilidad.
- Mayor adherencia de los pacientes.
- No contraindicaciones.
- No interacciones medicamentosas.
- **Coste.**

Accesibilidad. Costo

1.- Gilead offers Egypt new hepatitis C drug at 99 percent discount

BY MAGGIE FICK AND BEN HIRSCHLER
CAIRO/LONDON | Fri Mar 21, 2014 4:10pm EDT

While the drug will still cost \$900 for a 12-week course of treatment, that is a fraction of the \$84,000 charged for a course of treatment in the United States.

2.- Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals for Use in Large-Scale Treatment Access Programs in Developing Countries Andrew Hill,¹ Saye Khoo,¹ Joe Fortunak,² Bryony Simmons,³ and Nathan Ford⁴

Table 5. Predicted Minimum Costs of Hepatitis C Virus Direct-Acting Antivirals

Agent	Daily Dose, mg	Overall Dose Per 12 wk, g	Estimated Cost per Gram, US\$	Predicted Cost, US\$
Ribavirin	1000–1200	84–101	0.29–0.41 ^a	\$34–\$48 ^b
Daclatasvir	60	5	2–6	\$10–\$30
Sofosbuvir	400	34	2–4	\$68–\$136
Faldaprevir	120	10	10–21	\$100–\$210
Simeprevir	150	13	10–21	\$130–\$270

Table 6. Potential Regimen Costs

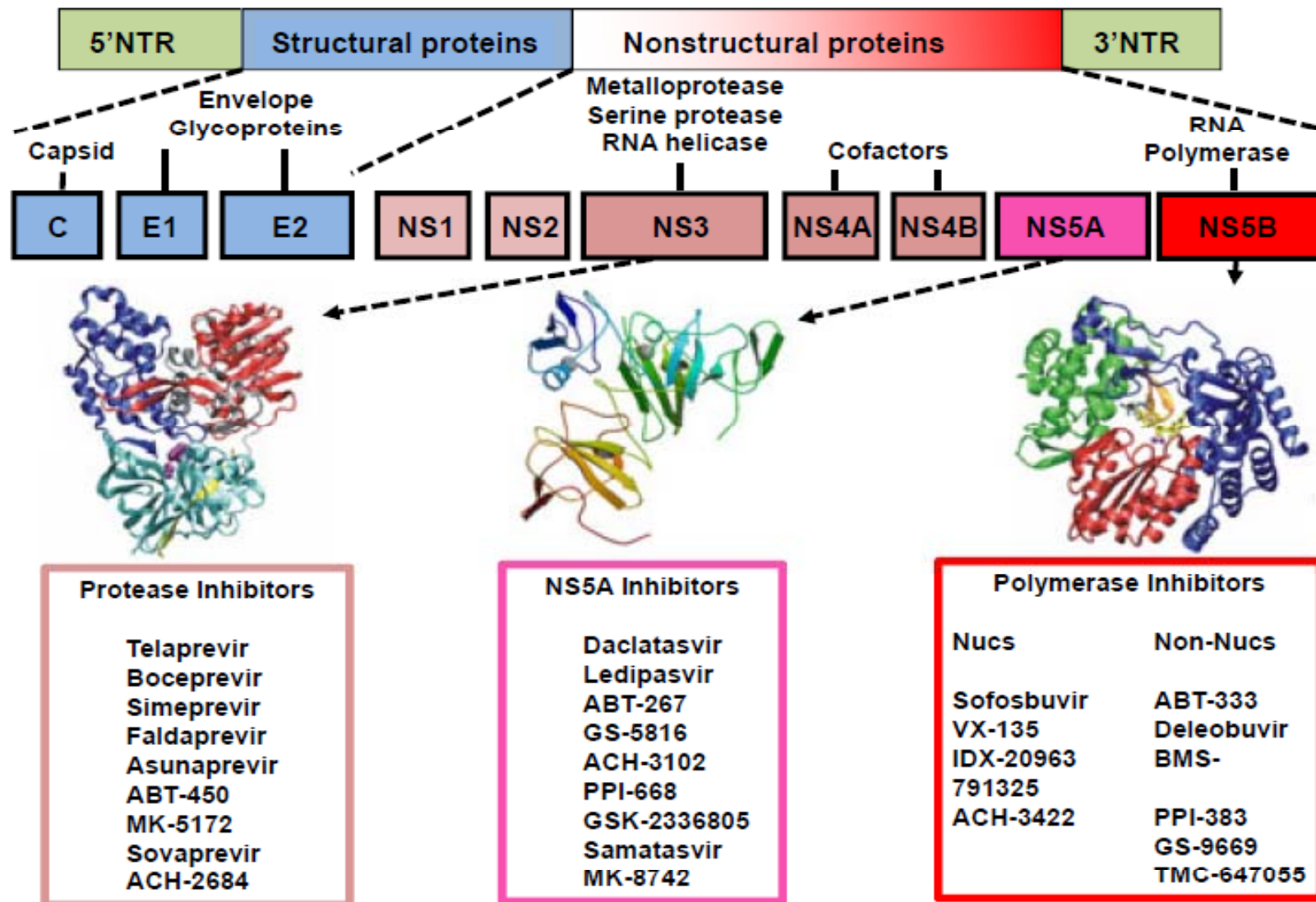
Regimen	Duration, wk	Predicted Cost, US\$
Daclatasvir + sofosbuvir	12	\$78–\$166
Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirin	12	\$112–\$214
Sofosbuvir + ribavirin	12	\$102–\$184
Sofosbuvir + simeprevir	12	\$198–\$406
Sofosbuvir + simeprevir + ribavirin	12	\$232–\$454

Clin Infect Dis 2014;58

Análisis Costo-Efectividad

- ¿Qué asignación de recursos obtendrá una mayor ganancia en salud?
- Modelos-Supuestos. Mejor estrategia.

Dianas terapéuticas. DAA.



Características de los DAA

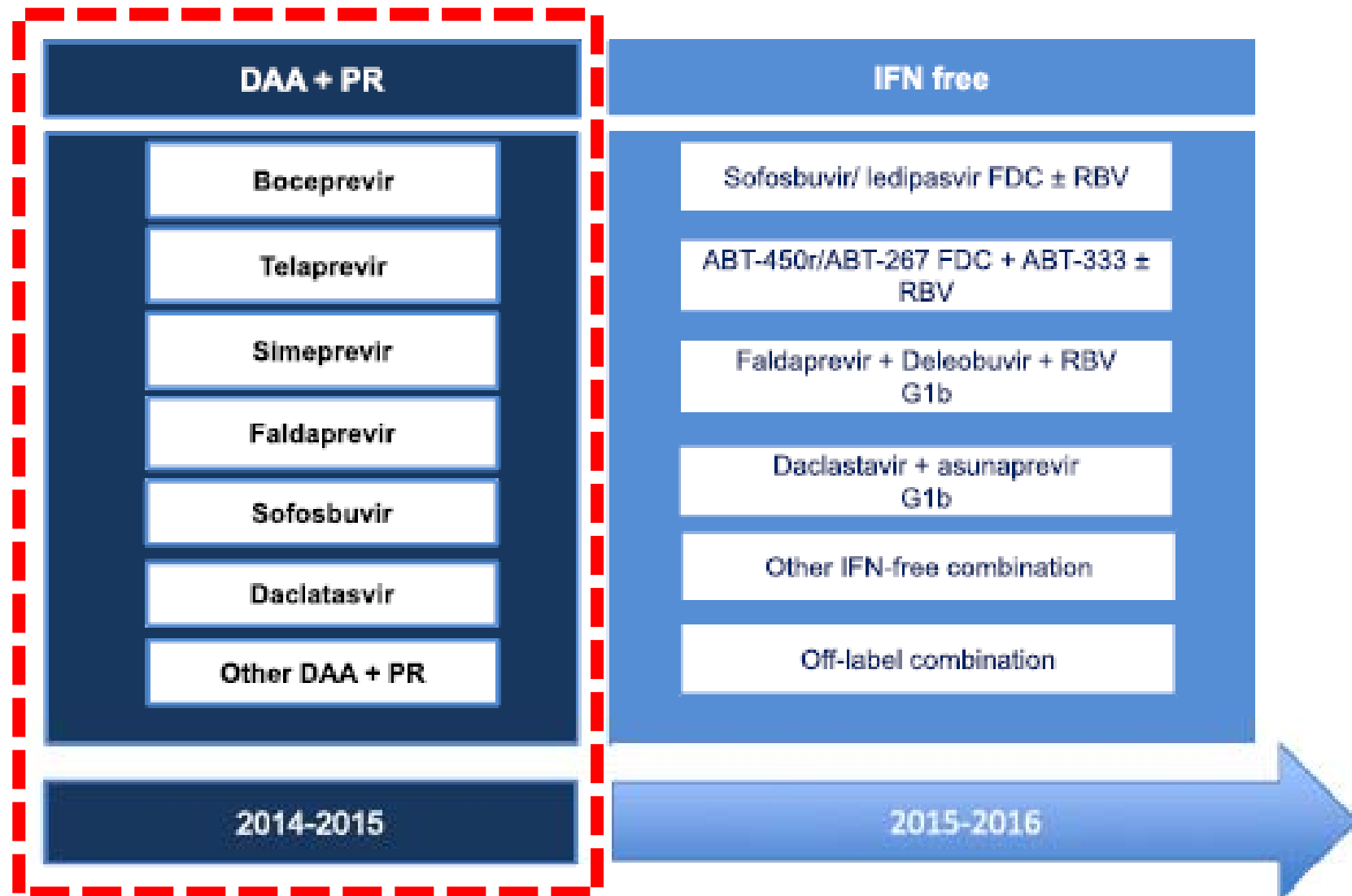
	Direct Active Antiviral					
	PI, 1st Generation	PI, 2nd Generation	NS5A Inhibitors, 1st Generation	NS5A Inhibitors, 2nd Generation	NS5B Nucleoside Inhibitors	NS5B Non Nucleoside Inhibitors
Efficacy						
Resistance Profile						
Pangenotypic Efficacy						
Adverse events						
Drug-drug interactions						

 Good profile

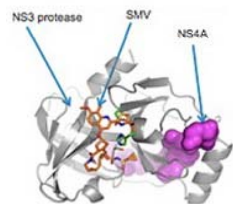
 Average profile

 Least favorable profile

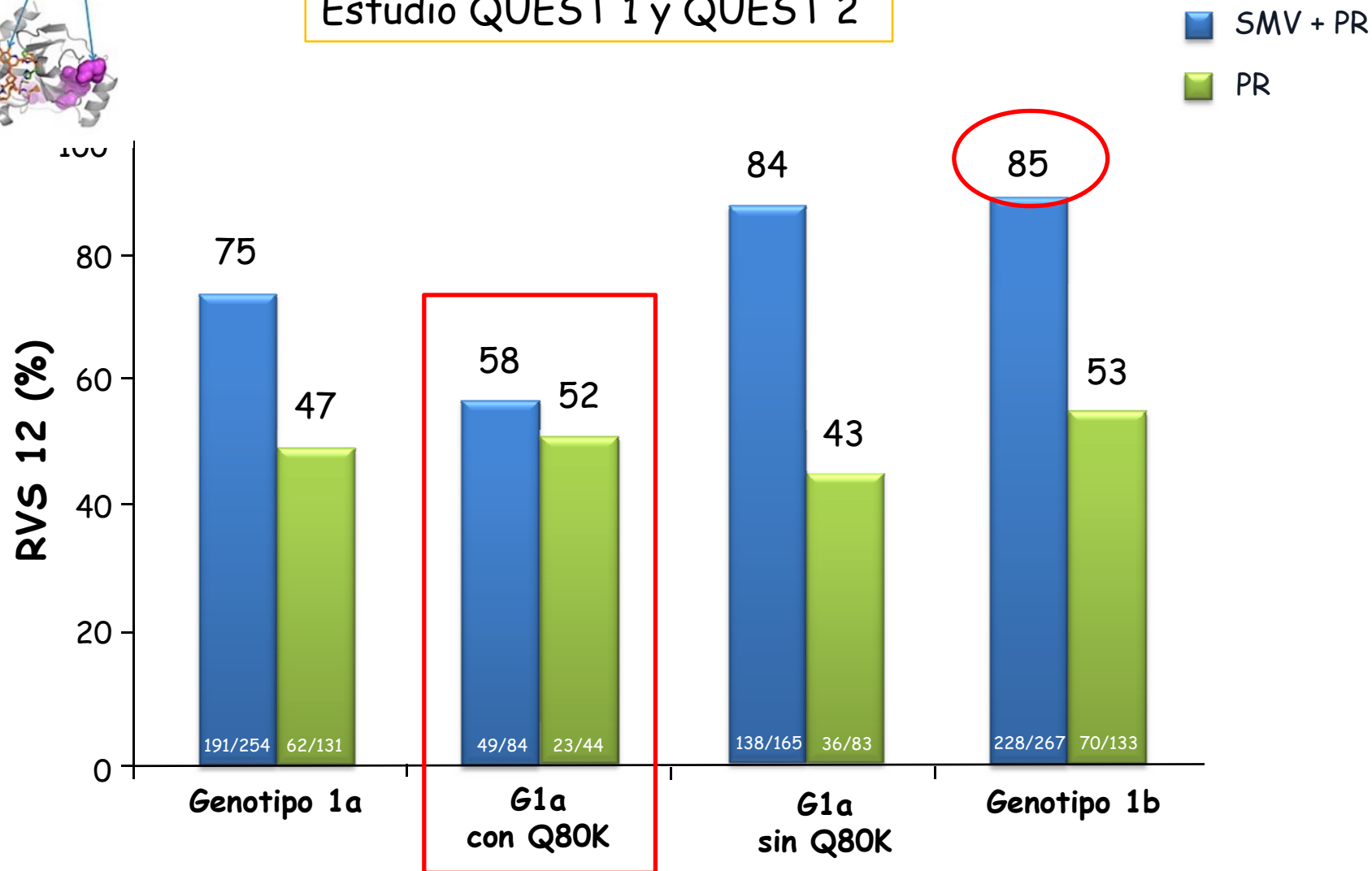
Tratamiento VHC 2014-2015.



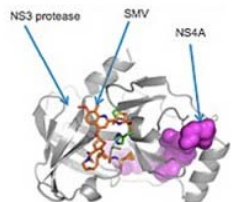
Simeprevir + Peg + Ribavirina. Naive



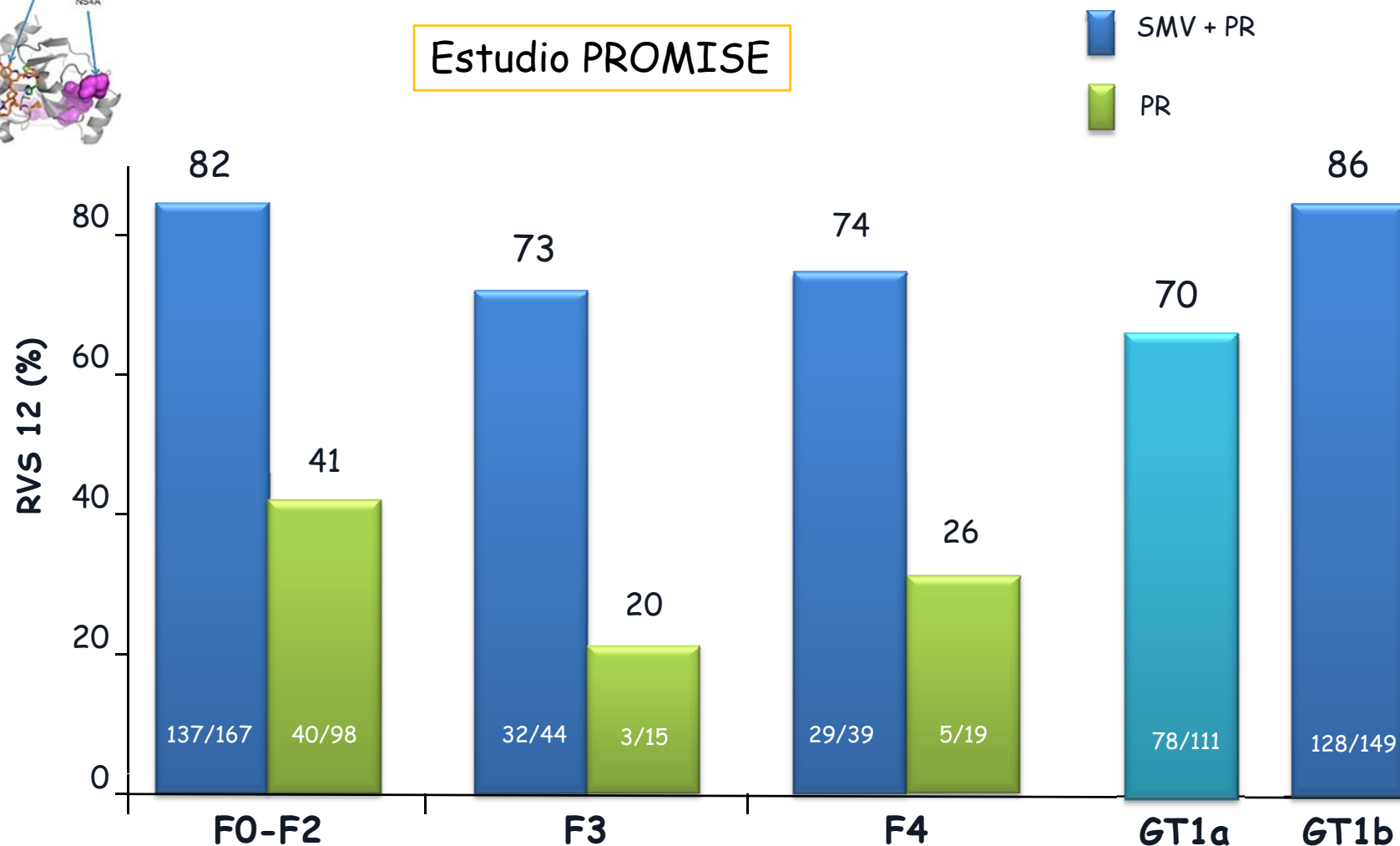
Estudio QUEST 1 y QUEST 2



Simeprevir + Peg + Ribavirina. Recidivante

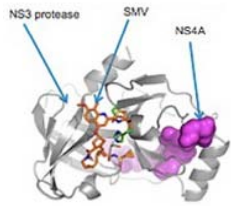


Estudio PROMISE

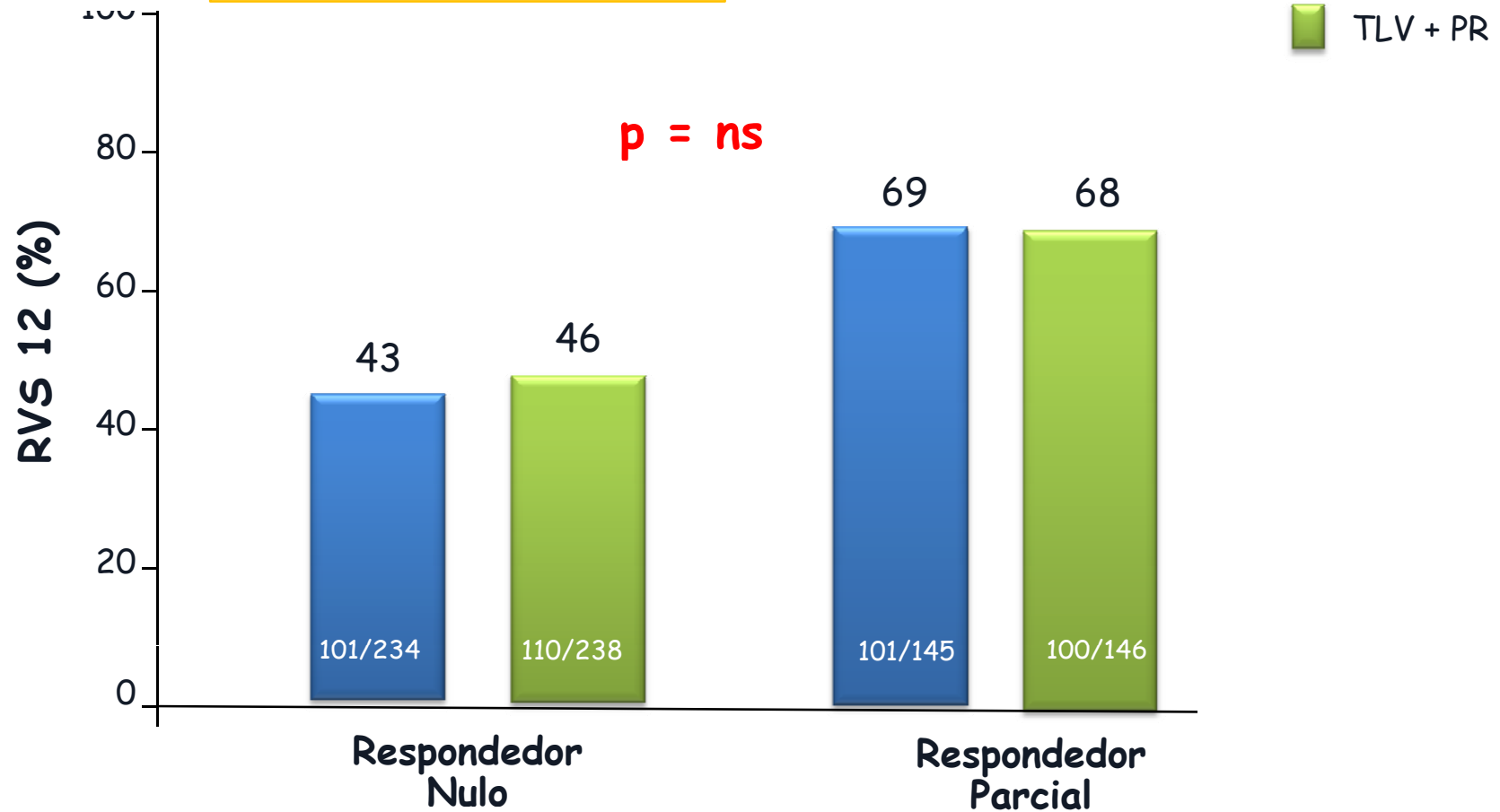


- Los pacientes con subtipo 1a y polimorfismo Q80K respondieron peor que aquellos sin Q80K: 47 vs. 79%.

Simeprevir+ Peg + Ribavirina.No respondedores

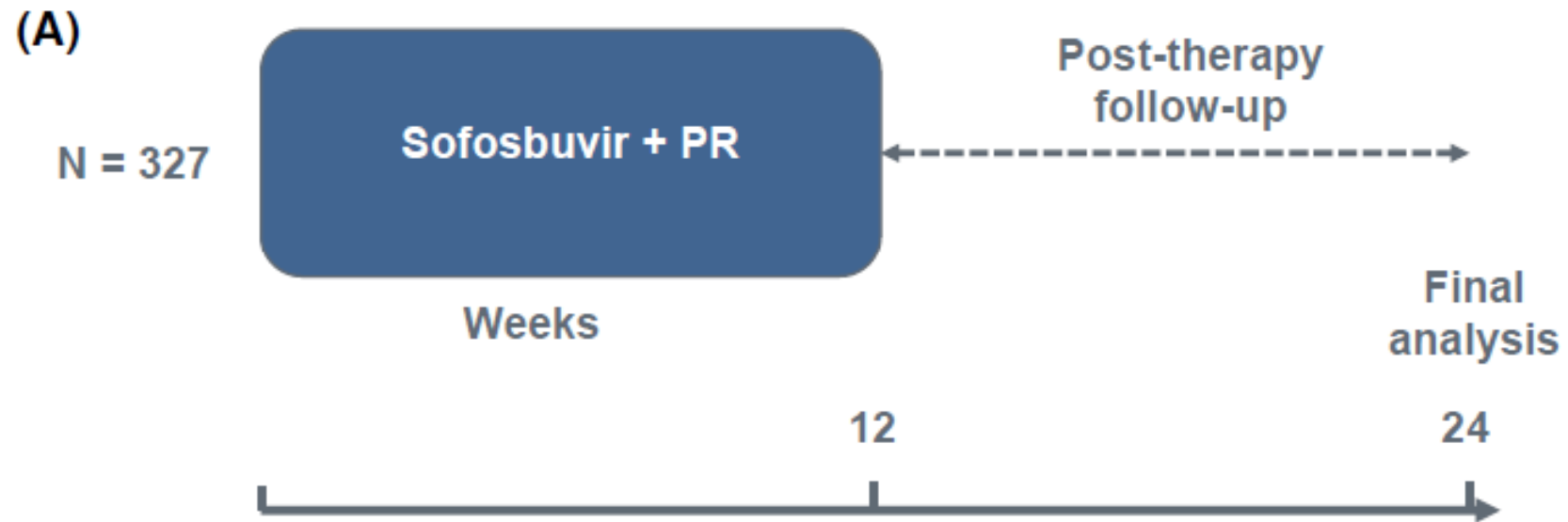


Estudio ATTAIN.-
Pacientes tratados con
biterapia previa.



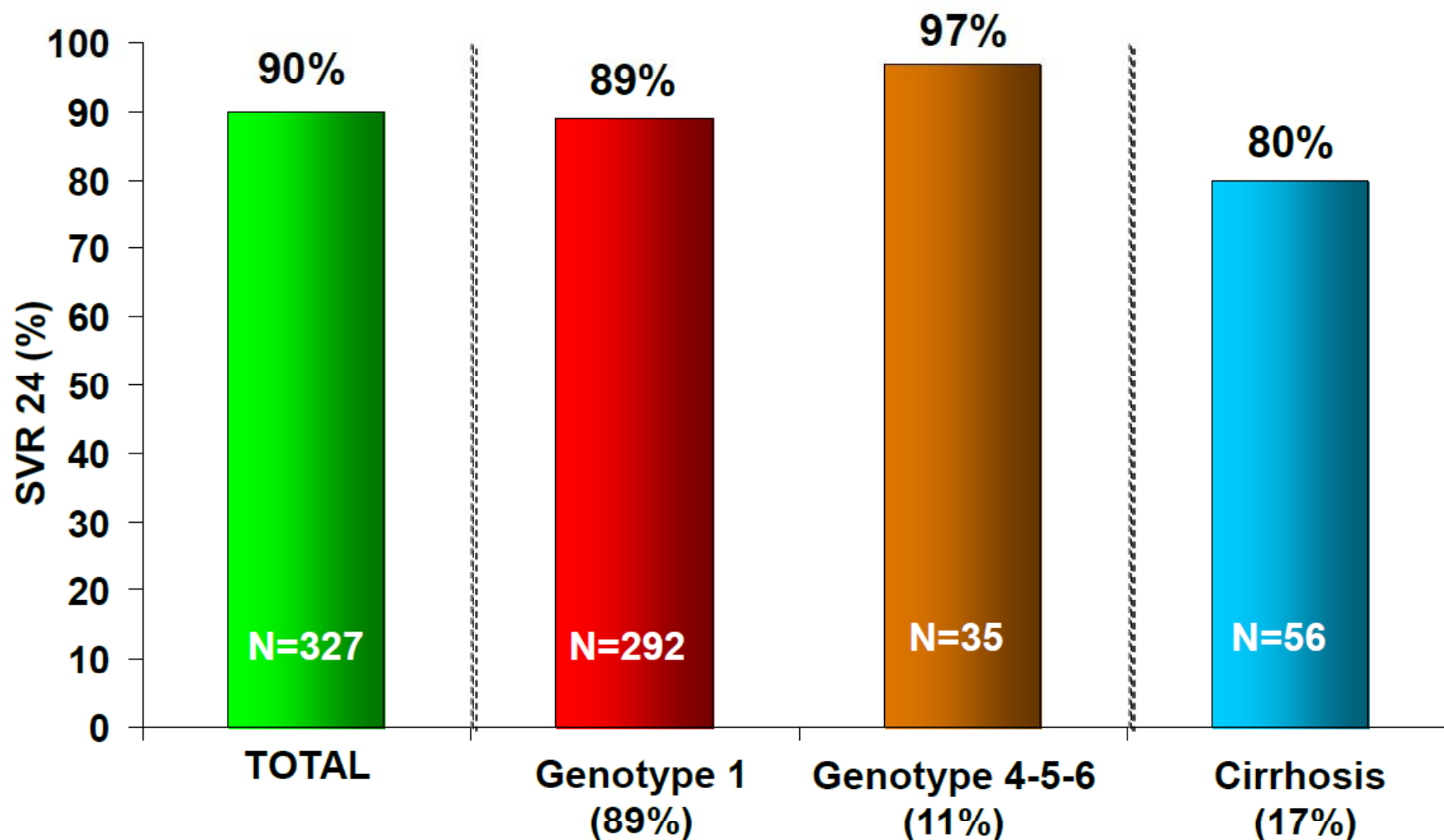
Sofosbuvir + Pegilado + Ribavirina

Estudio NEUTRINO.- 12 semanas de tto GT 1,4,5,6.

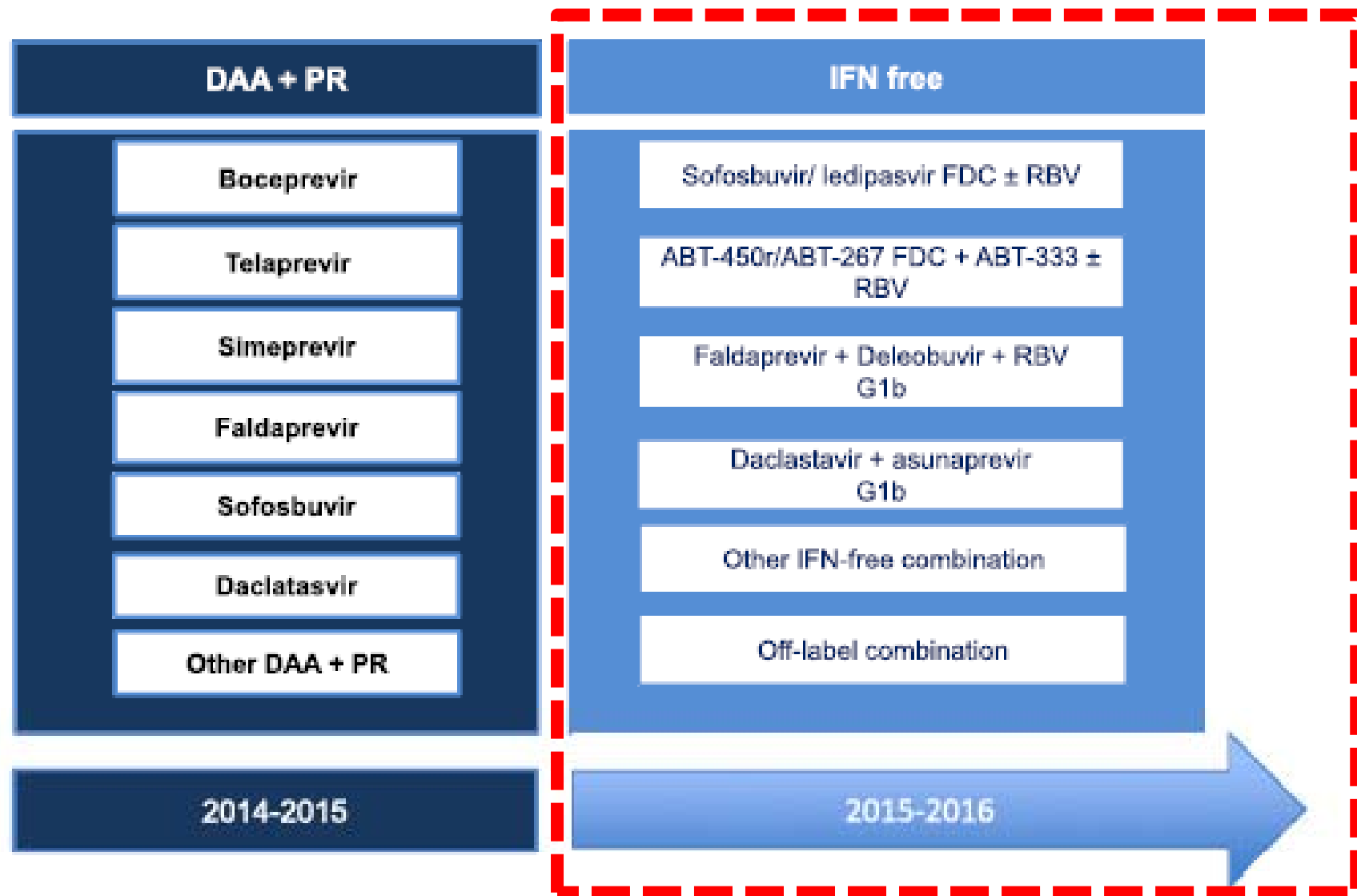


Sofosbuvir + Pegilado + Ribavirina

Estudio NEUTRINO.- 12 semanas de tto GT 1,4,5 y 6.



Tratamiento VHC 2015-2016



Tratamiento VHC 2015-2016

Compañía	Inhibidor proteasa	Inhibidor NS5A	Inhibidor Polimerasa NUC	Inhibidor Polimerasa No-NUC	Aprobacion
Gilead		Ledipasvir	Sofosbuvir		1-2015
AbbVie	ABT-450/r	Ombitasvir		Dasabuvir	4-2014
MSD	MK-5172	MK-8742			¿?
BMS	Asunaprevir	Daclatasvir		BMS-791325	3-2015

AbbVie.- ABT-450/r + Dasabuvir + Ombitasvir

AbbVie Phase III Clinical Program Results

Study	Patients	Treatment Regimen	SVR ₁₂
PEARL-II (12 weeks)	GT1b treatment-experienced (N=179)	AbbVie regimen + RBV (n=88)	97% (85/88)
		AbbVie regimen only (n=91)	100% (91/91)
PEARL-III (12 weeks)	GT1b treatment-naïve (N=419)	AbbVie regimen + RBV (n=210)	99% (209/210)
		AbbVie regimen only (n=209)	99% (207/209)
PEARL-IV (12 weeks)	GT1a treatment-naïve (N=305)	AbbVie regimen + RBV (n=100)	97% (97/100)
		AbbVie regimen only (n=205)	90% (185/205)
TURQUOISE-II (12 & 24 weeks)	GT1 treatment-naïve and treatment-experienced with compensated cirrhosis (N=380)	AbbVie regimen + RBV, 12 weeks (n=208)	92% (191/208)
		AbbVie regimen + RBV, 24 weeks (n=172)	96% (165/172)
SAPPHIRE-I (12 weeks)	GT1 treatment-naïve (N=631)	AbbVie regimen + RBV (n=473)	96% (455/473)
SAPPHIRE-II (12 weeks)	GT1 treatment-experienced (N=394)	AbbVie regimen + RBV (n=297)	96% (286/297)

Gilead.- Sofosbuvir + Ledipasvir

Gilead.- Estudios programa clínico fase III

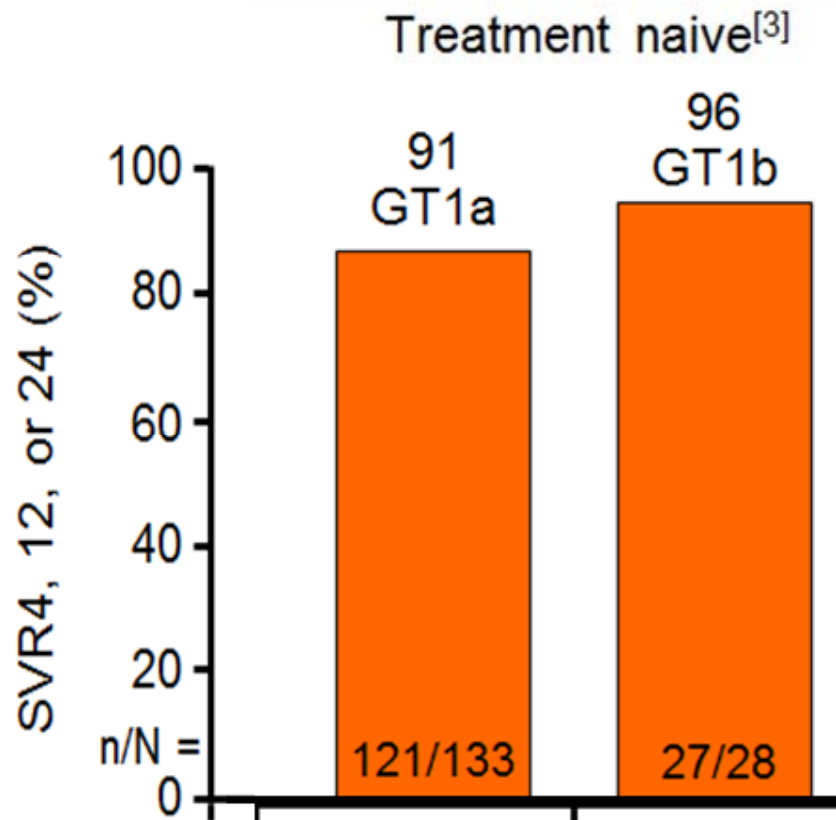
Study	Population	Treatment	Duration	SVR12 Rates
ION-1	GT 1 treatment-naïve (including 15.7 percent (136/865) with cirrhosis)	SOF/LDV	12 weeks	97.7% (209/214)
		SOF/LDV + RBV	12 weeks	97.2% (211/217)
		SOF/LDV	24 weeks	NA (n=217)
		SOF/LDV + RBV	24 weeks	NA (n=217)
ION-2	GT 1 treatment-experienced (including 20.0 percent (88/440) with cirrhosis)	SOF/LDV	12 weeks	93.6% (102/109)
		SOF/LDV+RBV	12 weeks	96.4% (107/111)
		SOF/LDV	24 weeks	99.1% (108/109)
		SOF/LDV+RBV	24 weeks	99.1% (110/111)
ION-3	GT 1 treatment-naïve	SOF/LDV	8 weeks	94.0% (202/215)
		SOF/LDV + RBV	8 weeks	93.1% (201/216)
		SOF/LDV	12 weeks	95.4% (206/216)

BMS.- Daclatasvir + Asunaprevir + BMS791325

Estudio .- Daclatasvir.- 60 mg/día

Asunaprevir.- 200 mg/ 12 horas

BMS 791325.- 75 o 150 mg/12 horas



Everson GT AASLD 2013.

MSD.- MK-5172 + MK-8742

C-WORTHy: Overall Efficacy **for 12 wk Regimens (Intention to Treat)**



Population	Cirrhosis	MK-5172/ MK-8742 + RBV	MK-5172/ MK-8742 (no RBV)
HIV/HCV Co-infected, Treatment-naïve	Non-cirrhotic	28/29 (97%)	26/29 (90%)
HCV Mono-infected, Treatment-naïve	Non-cirrhotic	80/85 (94%)	43/44 (98%)
HCV Mono-infected, Treatment-naïve	Cirrhotic	28/31 (90%)	28/29 (97%)
HCV Mono-infected, Null	Cirrhotic and Non-cirrhotic	30/32 (94%)	30/33 (91%)

**These results support the ongoing Phase 3 development of
MK-5172 + MK-8742 ± RBV in various patient populations**

MSD.- MK-5172 + MK-8742

Study Program for MK-5172/MK-8742

Current Phase 2b and Phase 2b/3 Special Population Studies

Study	Geno-type	Fibrosis Staging	Treatment History	Co-Morbidity	Regimen (Weeks)
C-WORTHY	1	± Cirrhosis	TN, PR-PTF	±HIV	8, 12, 18, ±RBV
C-SCAPE	2, 4-6	Non-cirrhotic	TN	--	12, ±RBV
C-Salvage	1	± Cirrhosis	DAA/PR-PTF	--	12, + RBV
C-SURFER	1	Non-cirrhotic	TN	CKD 4-5	12, no RBV
C-SALT	1, 4-6	Cirrhotic (CP-B)	TN, PR-PTF	--	12, no RBV

Current Phase 3 Program

Study	Geno-type	Fibrosis Staging	Treatment History	Co-Morbidity	Regimen (Weeks)
C-EDGE TN	1, 4-6	± Cirrhosis	TN	--	12, no RBV
C-EDGE CO-INFXN	1, 4-6	± Cirrhosis	TN	HIV	12, no RBV
C-EDGE RECOVERY	1, 4-6	± Cirrhosis	TN	OST, ±HIV	12, no RBV
C-EDGE TE	1, 4-6	± Cirrhosis	PR-PTF	±HIV	12 or 16, ±RBV

TN: Treatment Naïve

PR-PTF: Failed Prior Peg-IFN/RBV

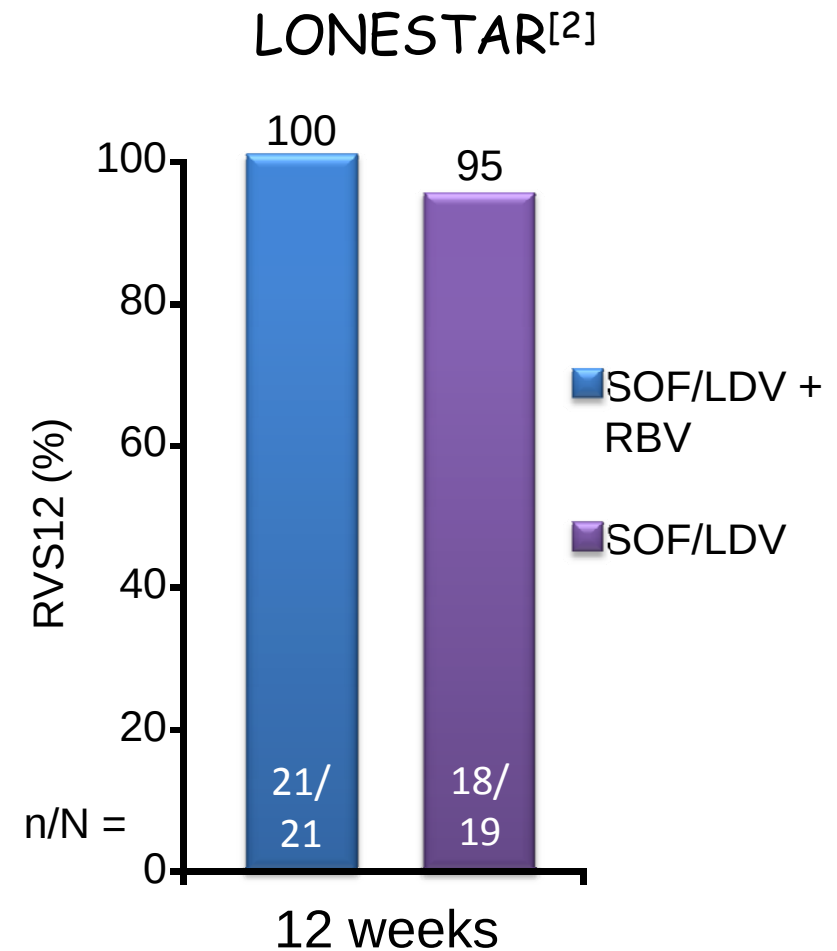
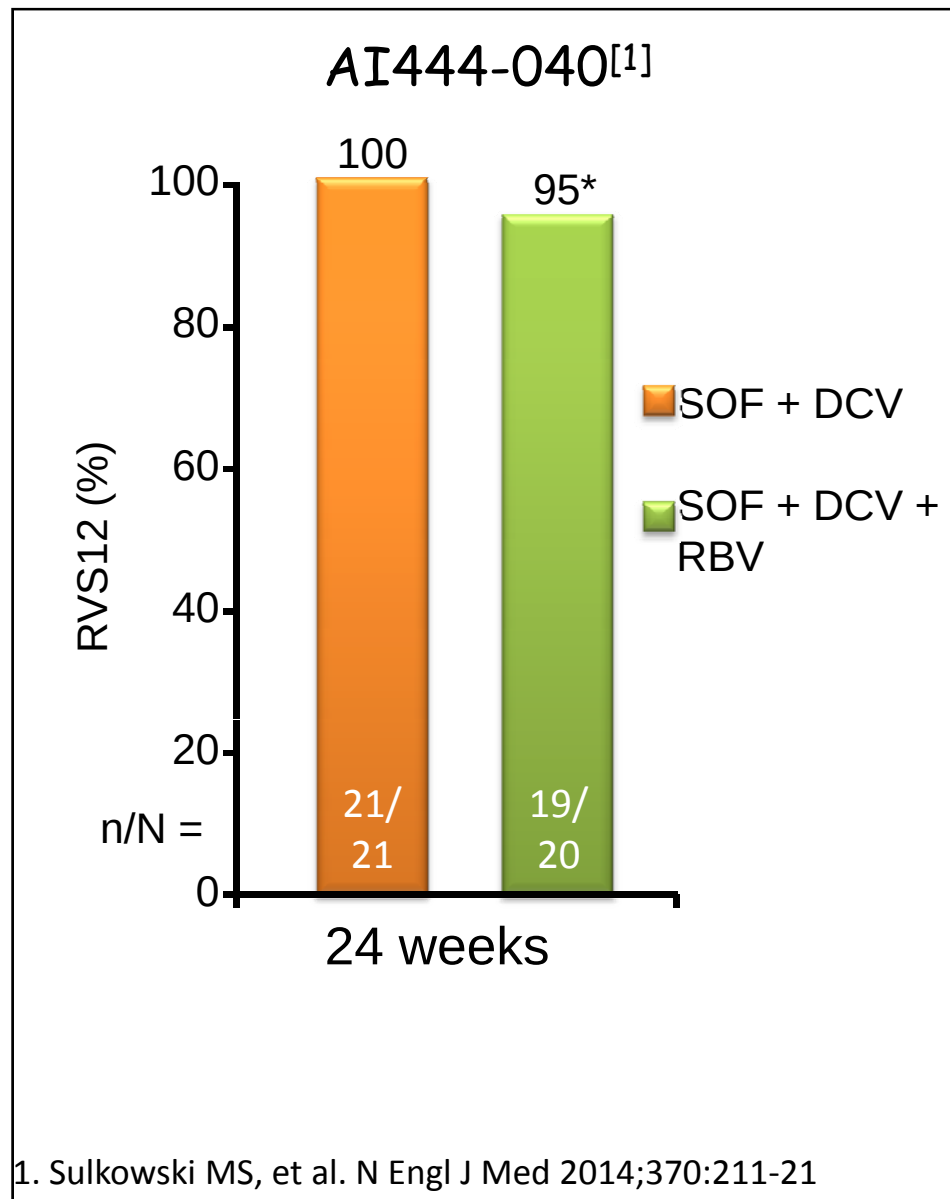
PI/PR-PTF: Failed Prior DAA/PR

CKD 4-5: Chronic Kidney Disease Grades 4-5 (incl. Hemodialysis)

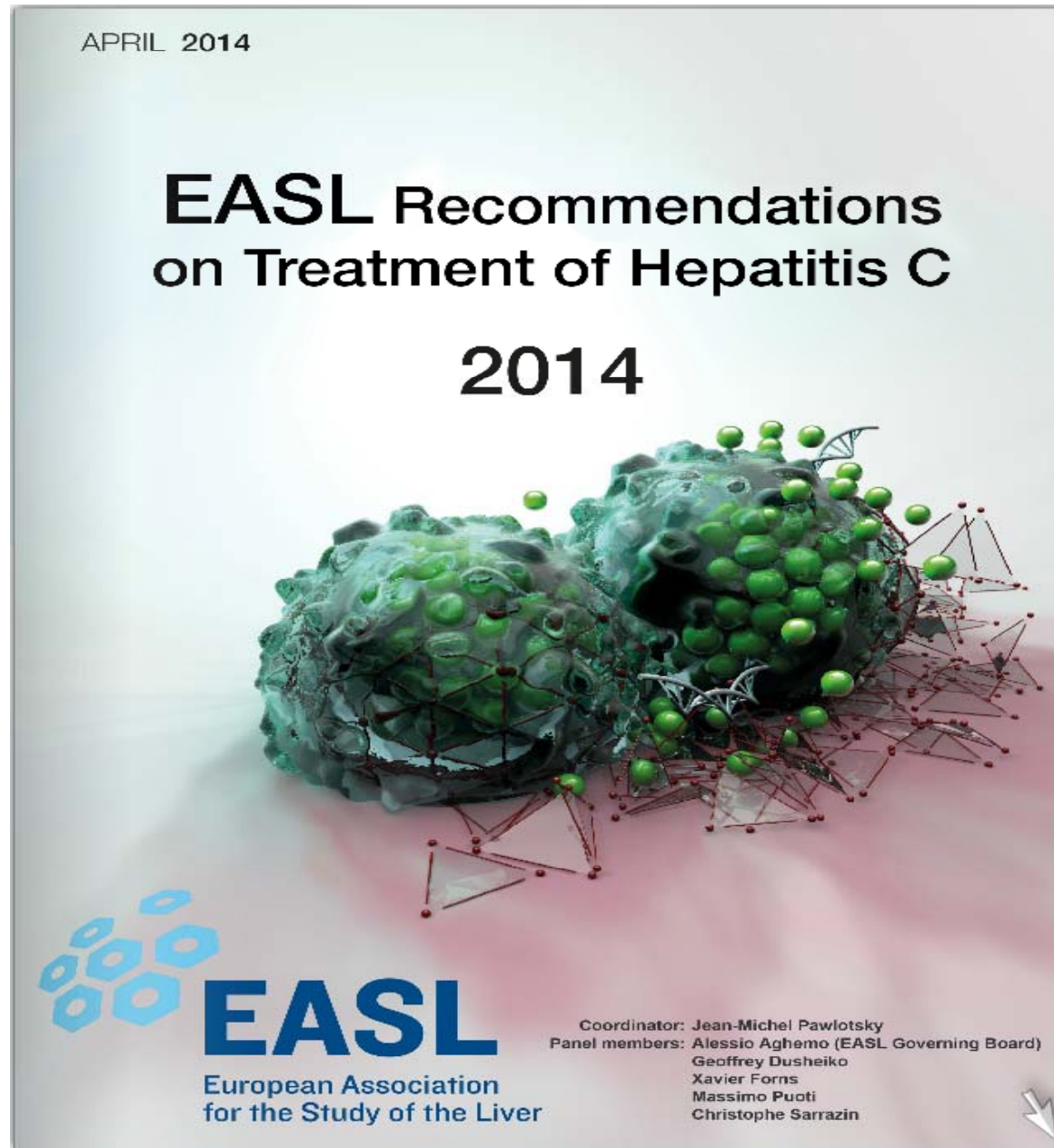
OST = Opiate Substitution Therapy

RBV = Ribavirin

Pacientes sin respuesta a IP + Peg + Rib



Tratamiento. Recomendaciones.



Tratamiento.Recomendaciones.

Recommendations

- All treatment-naïve and -experienced patients with compensated disease due to HCV should be considered for therapy (**Recommendation A1**)
- Treatment should be prioritized for patients with significant fibrosis (METAVIR score F3 to F4) (**Recommendation A1**)
- Treatment is justified in patients with moderate fibrosis (METAVIR score F2) (**Recommendation A2**)
- In patients with no or mild disease (METAVIR score F0-F1), the indication for and timing of therapy can be individualized (**Recommendation B1**)
- Patients with decompensated cirrhosis who are on the transplant list should be considered for IFN-free, ideally ribavirin-free therapy (**Recommendation A1**)

Tratamiento.Recomendaciones.

Genotipo	1ª Opción Terapéutica
GT 1	Sofosbuvir + Pegilado + Ribavirina (A1)
GT 2	Sofosbuvir + Ribavirina* (A1)
GT 3	Sofosbuvir + Pegilado + Ribavirina (A2)
GT 4	Sofosbuvir + Pegilado + Ribavirina (B1)
GT 5,6	Sofosbuvir + Pegilado + Ribavirina (B1)

Actitud terapéutica?.

- Cirrosis Hepática con HT portal significativa ?
- Cirrosis Hepática Child B/C ?
- Pacientes con genotipo 3 ?
- Pacientes en lista de Trasplante Hepático ?
- Pacientes con recurrencia agresiva tras Trasplante Hepático ?.

Actitud terapéutica?

- GT 1 y 4* con fibrosis significativa.-
 - Respondedores nulos o parciales? a biterapia.
 - No respondedores a triple terapia.
 - Intolerantes a Interferon.
 - Contraindicado Interferon (citopenia, autoinmunidad..).
 - Fx hepática contraindica terapia actual.
- GT 2 y 3 con fibrosis significativa.-
 - No respondedores a biterapia.
 - Intolerantes a Interferon.
 - Contraindicado Interferon.
 - Fx hepática contraindicada terapia actual.

Reflexiones

- Los nuevos tratamientos incrementarán la posibilidad de RVS obligando a mejorar el nivel de detección (cribado).
- El cribado deberá ser seleccionado a la "población de riesgo" o universal?
- El aumento en la detección y tratamiento de la infección VHC incrementará inicialmente los costos de salud pero a largo plazo será costo-efectivo.
- Estudio adecuado de los pacientes VHC para conocer su riesgo.
- Actitud frente al tratamiento.-----¿priorizar?
 - Indicado. Costo-efectivo.
 - Deban esperar.
 - Puedan esperar.

Gracias

