



49th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition  
Anaheim, California | December 7–11, 2014

***Update on VHC treatment***  
***The great PK conundrum of troughs vs AUCs***

---

**Natalia de la Llama**  
**Hospital Universitario Miguel Servet**

Madrid 6 Marzo 2015

# Indice

---

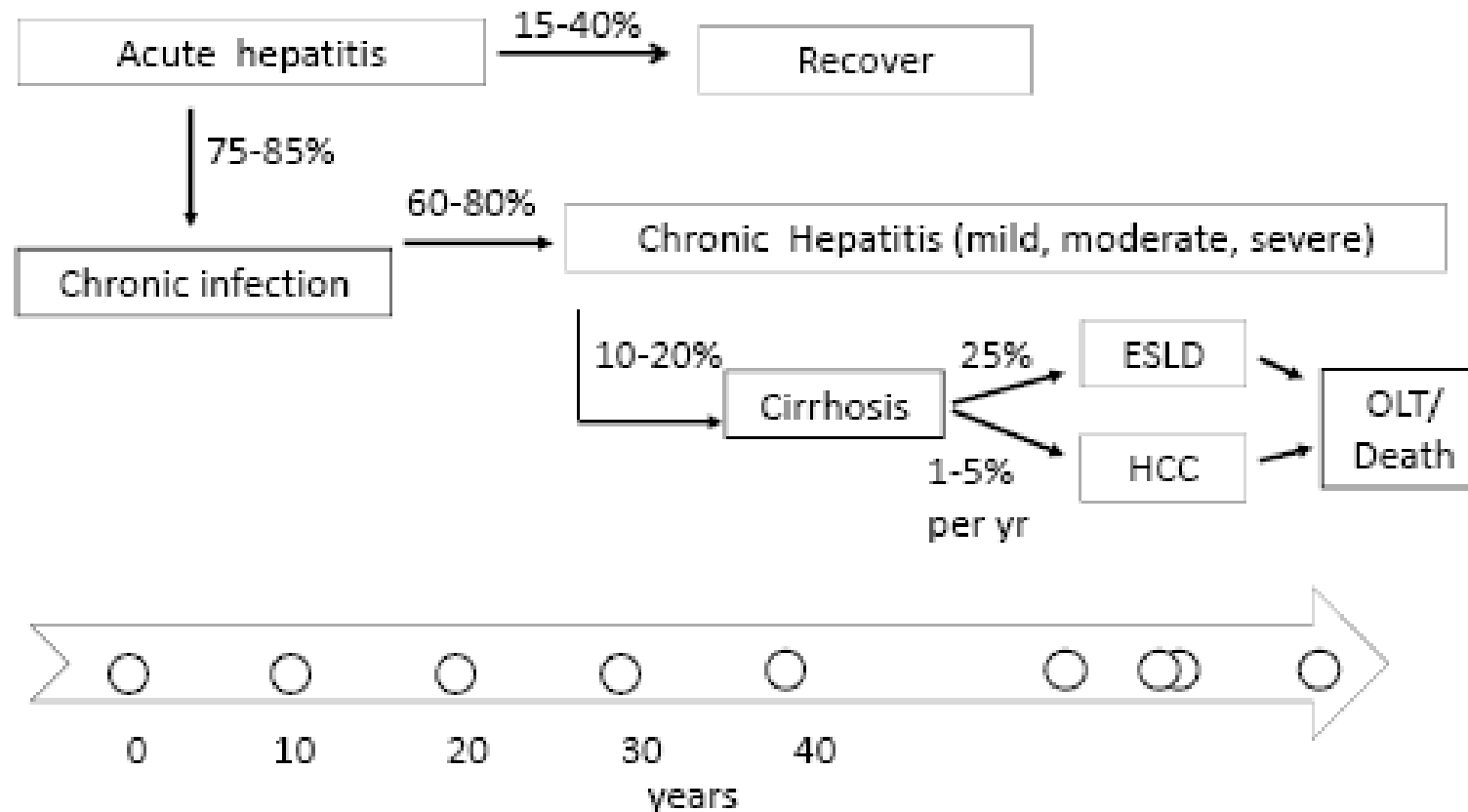
## 1. Update on HCV treatment

1. Limitaciones de las antiguas terapias. Juliana Chan.
2. ¿Realmente están aquí las terapias libres de interferón?  
Betty Dong.
3. Papel del farmacéutico. Rima Mohammed.

## 2. What the Vanc: The Great PK Conundrum of Troughs vs. AUCs

1. AUC/MIC y Resultados clínicos. Julie Ann Justo y Kyana Stewart.
2. Pro AUC.
3. Con AUC.

# Historia natural de la hepatitis C



ESLD: End Stage Liver Disease; HCC: Hepatocellular Carcinoma; OLT: Orthotopic liver transplant

# Objetivo principal del tratamiento VHC

- **Respuesta viral sostenida (RVS)**
  - RNA VHC indetectable 12 (~~o 24~~) semanas después de finalizar el tratamiento.
  - RVS12 vs RVS24
    - Especificidad: 98%
    - Sensibilidad: 99%
    - VPP: 98.3%
    - VPN: 98.8%

# Problemas con los regímenes de 1ª y 2ª generación

## 1ª Generación

- PegIFN + RBV
  - RVS: 30-60%

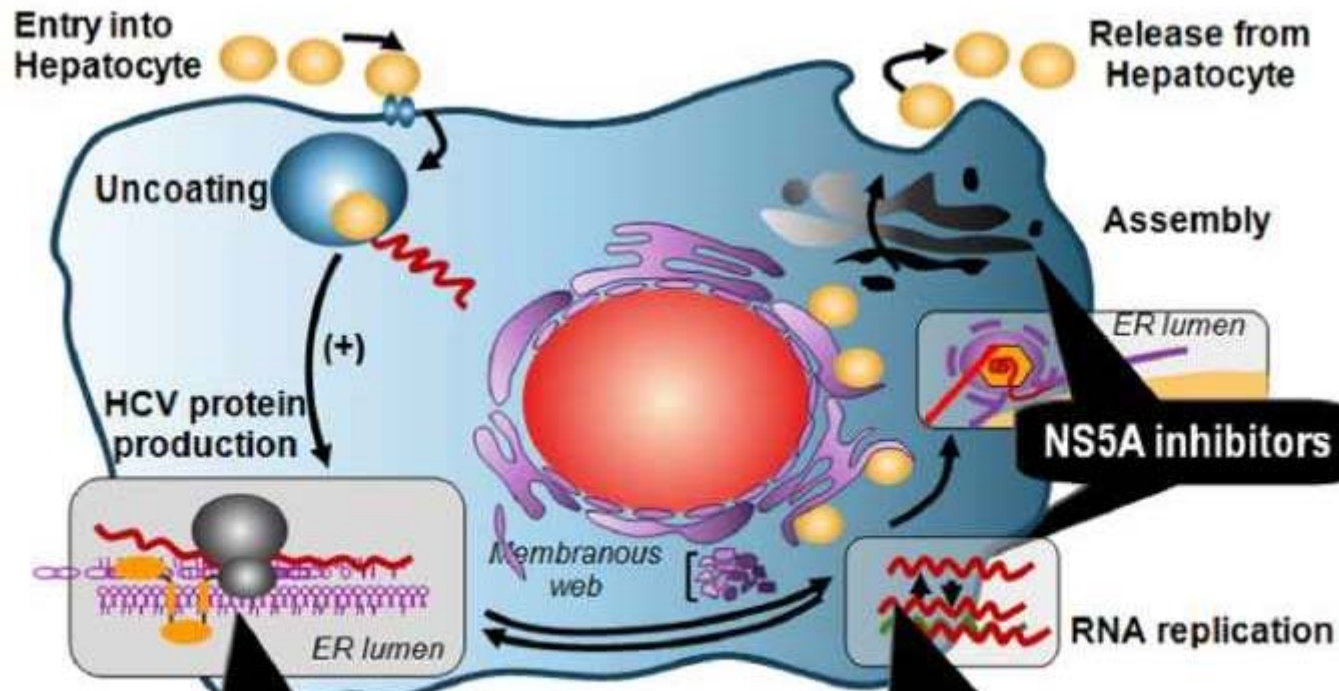
Sdme pseudogripal	Neutropenia	Tiroides
Reacción en lugar iny.	Interferón	HiperTG
Trombopenia	EA psiquiátricos	Hiperglicemia

Rash	Dolor torácico	Disnea
EA GI	RBV	Teratogenia
Tos	Anemia	Prurito

## 2ª Generación

- PegIFN+RBV+TPV o BOC
  - RVS: 60-80%
  - No pangenotípicos.
  - EA.
  - TGR
  - Interacciones.
  - N° comprimidos/día.
  - Alimentos.
  - Resistencia
  - Coste

# ¿Realmente están aquí las terapias libres de interferón?



Daclatasvir  
Ledipasvir  
Ombitasvir  
GS5816  
ACH3102  
GSK2336806

## NS3 Protease Inhibitors

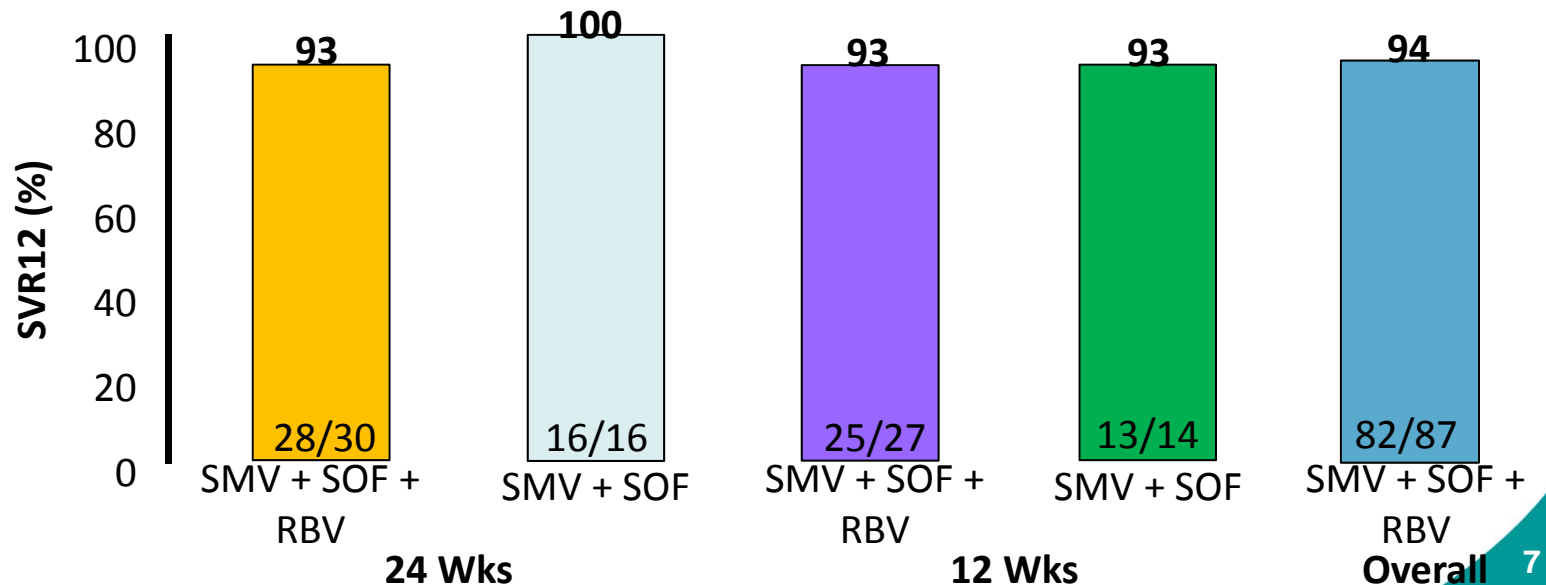
Telaprevir	Asunaprevir
Boceprevir	Paritaprevir
Simeprevir	MK5172
Faldaprevir	ACH2684

## Inhibidores de la polimerasa

### Non-NUC NS5B inhibitors NUC NS5B inhibitors

<u>Nucleosídicos:</u>	<u>No Nuc:</u>
Sofosbuvir	Dasabuvir
VX136	BMS-791325
IDX 20963	GS 9669

# SMV+SOF±RBV: ESTUDIO COSMOS



# SMV+SOF±RBV: ventajas y desventajas

## VENTAJAS

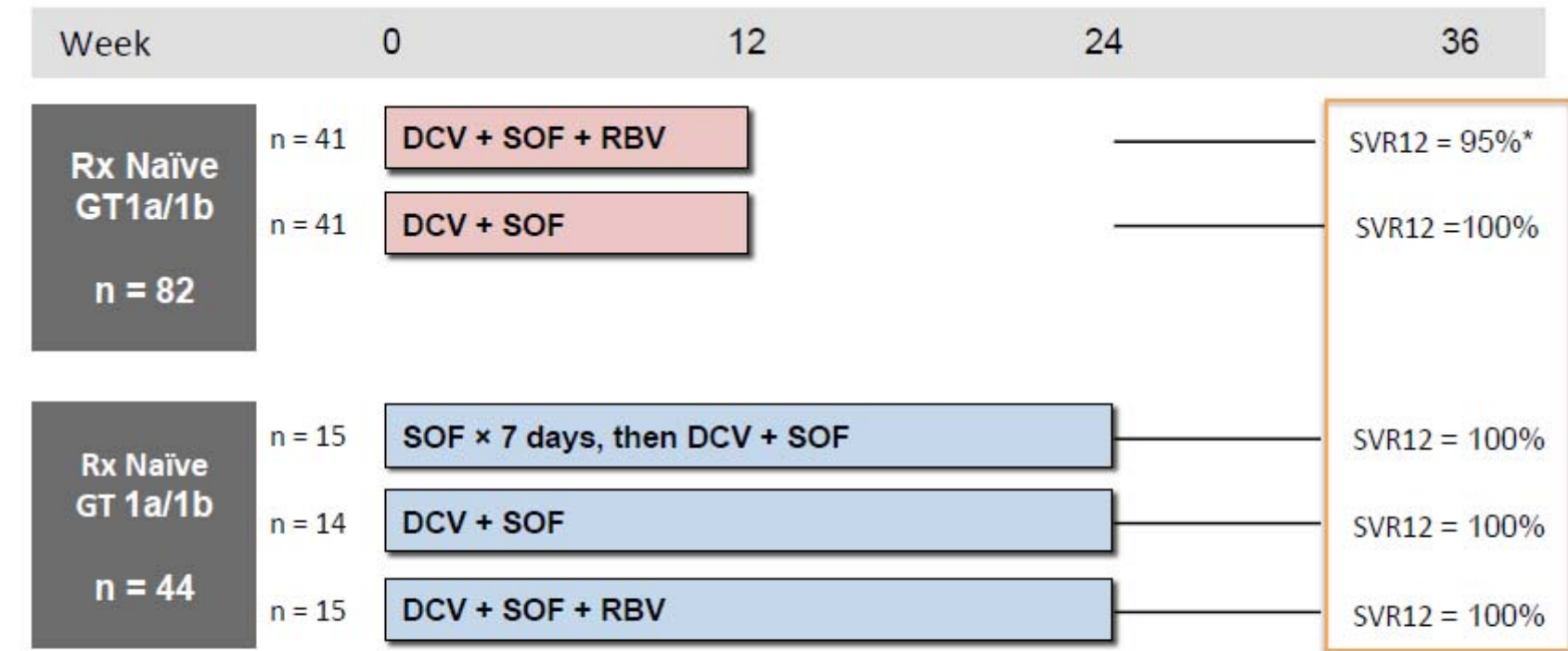
- Terapia libre de IFN.
- Disminución del nº comp.
- Frecuencia de administración.
- RVS12: ~90%
  - Cirrótico
  - No cirrótico

## DESVENTAJAS

- Sólo G1 (resultados extrapolados a G4).
- Población pequeña.
- EA (dermatológicos y ↑Br)
- No en paciente descompensado.
- Interacciones
- Coste



# SOFOSBUVIR+DACLATASVIR±RBV



Most common adverse effects fatigue (29-50%), nausea (16-32%) and headache (16-38%)

No discontinuation due to AEs related to therapy

\* 1 patient with relapse who probably had reinfection

Sulkowski MS, et al. N Engl J Med. 2014;370:211-21.

Paciente naïve

# SOF+DCV±RBV: ventajas y desventajas

## VENTAJAS

- Terapia libre de IFN.
- Disminución del nº comp.
- Frecuencia de administración.
- EA mínimos
- RVS12: ~98%

## DESVENTAJAS

- Población pequeña.
- Interacciones
- Coste

# SOFOBUVIR+LEDIPASVIR±RBV

	POBLACIÓN	DURACIÓN	RVS SIN RBV	RVS CON RBV
ION-1 (n=865)	GT1a>1b naive (16% cirrosis)	12	99%	97%
		24	98%	99%
ION-2 (n=440)	GT1a>1b PegIFN+RBV previo±IP (20%cirrosis)	12	94%	96%
		24	82% cirrosis 99% 100% cirrosis	86% cirrosis 99% 100%cirrosis
ION-3 (n=647)	GT1a>1b naive, sin cirrosis	8	94%	93%
		12	95%	N/A
Lonestar (n=100)	GT1a>1b naive, sin cirrosis	8	95%	100%
		12	95%	N/A
	Pretratados (55% cirrósis)	12	95%	100%
Eradicate (n=50)	GT1 HIV/HCV naive	12	N/A	N/A

# SOF+LDV±RBV: ventajas y desventajas

## VENTAJAS

- Terapia libre de IFN y RBV
- Disminución del nº comp.
- Frecuencia de administración.
- GT1 y 4.
- EA mínimos
- RVS12: ~95%

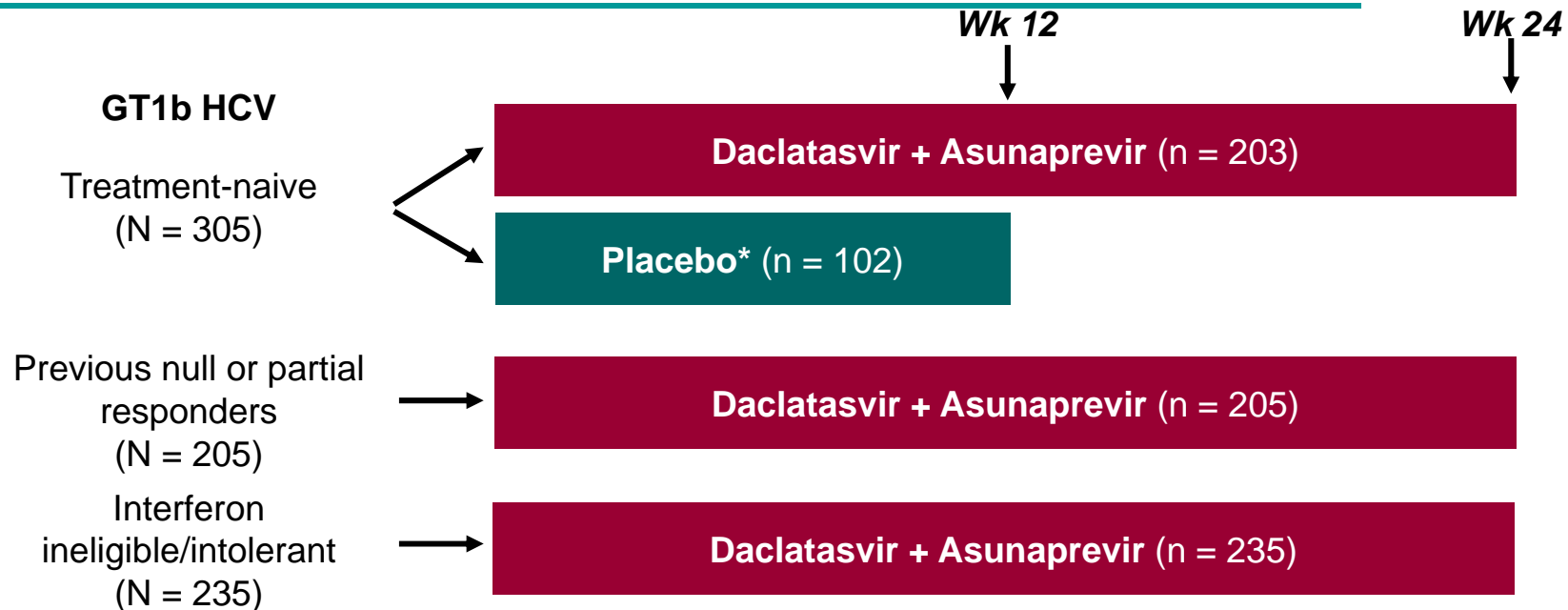
## DESVENTAJAS

- No recomendado en IR grave.
- Interacciones
- Coste

# Paritaprevir/r, Ombitasvir+Dasabuvir±RBV

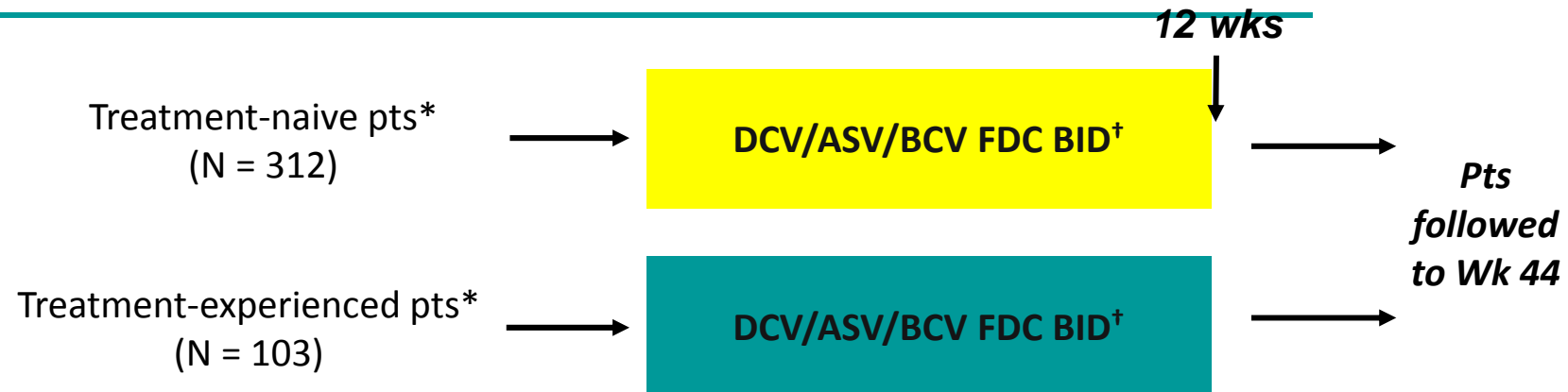
ESTUDIO	POBLACIÓN	DURACIÓN	RVS12 sin RBV	RVS12 +RBV
Pearl II (n=176)	GT-1b pretratados	12	100%	97%
Pearl III (n=419)	GT-1b naive no cirrosis/VIH	12	99%	99.5%
Pearl IV (n=305)	GT-1a naive no cirrosis/VIH	12	90.2%	97%
SAPPHIRE II (n=394)	GT-1b naive no cirrosis/VIH	12	N/A	96.3%
SAPPHIRE I (n=473)	GT-1a y 1b naive no cirrosis/VIH	12	N/A	96%
Turquoise II (n=389)	Child A naive y pretratados	12	N/A	91.8%
		24	N/A	95.9%

# DACLATASVIR+ASUNAPREVIR



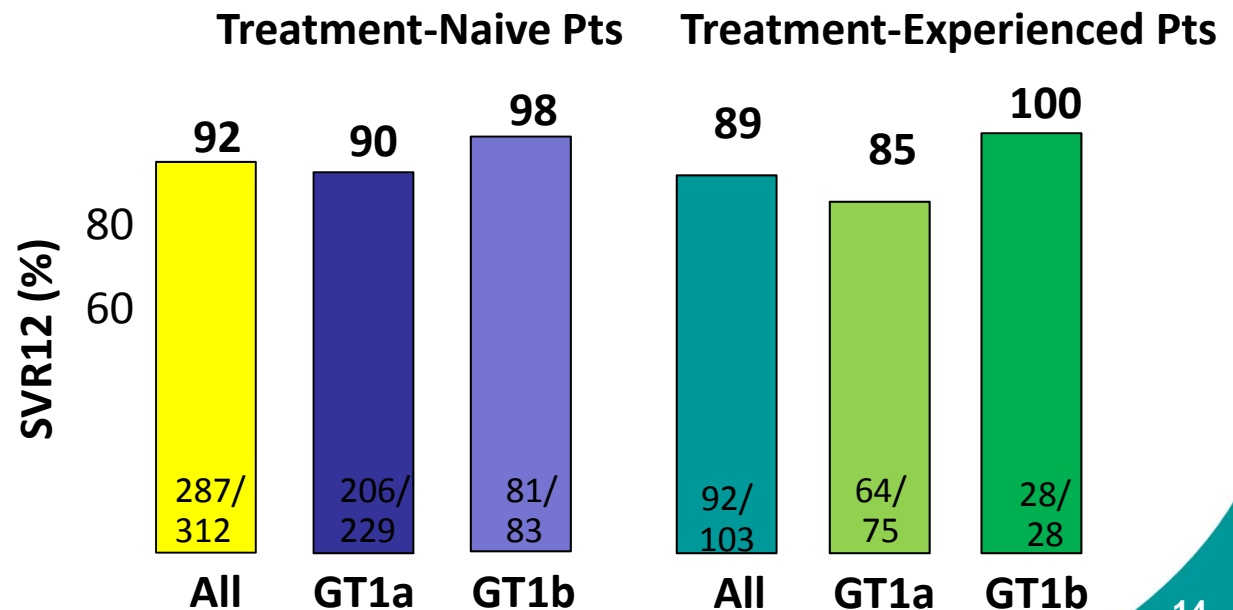
SVR12, % (n/N)	Daclatasvir + Asunaprevir
Treatment naive	90 (182/203)
Null responders	82 (98/119)
Partial responders	81 (68/84)
All IFN ineligible/intolerant	82 (192/235)
Advanced fibrosis/cirrhosis with thrombocytopenia	73 (56/77)

# DACLATASVIR+ASUNAPREVIR+BECLABUVIR



\*73% GT1a HCV, 27% GT1b HCV.

<sup>†</sup>DCV 30 mg/ASV 200 mg/BCV 75 mg administered BID as FDC tablet.



# Factores a considerar por parte del farmacéutico

---

- **Efectividad y duración óptima del tratamiento.**
  - Paciente naive versus pretratado
  - Poblaciones especiales.
  - Genotipo
  - Resistencias.
- **Efectos adversos.**
  - Discontinuaciones con PegIFN+RBV: 14%
  - Nuevos AAD menos efectos adversos.
  - AAD combinados con PefIFN+RBV.



# Factores a considerar por parte del farmacéutico

- **Interacciones:**

- No solo debidas a CYP3A4
- Glicoproteina P
- Transportador de aniones orgánico.
- TAR e inmunosupresores.
- CAM: silimarina, Hyperico.
- Regímenes potenciados con ritonavir

- **Adherencia**

- Refuerzo positivo.
- Posible influencia en líneas sucesivas:  
resistencias.

# Factores a considerar por parte del farmacéutico

- **Coste:**

- Costes directos esperados: \$10.7 billones 2019.
- Asociados a
  - Fármacos.
  - Controles analíticos.
  - Manejo de EA.
- Aumento de costes con la progresión de la enfermedad.
- Trasplante > \$100.000 anuales.

# 1. What the Vanc: The Great PK Conundrum of Troughs vs. AUCs

---

## Indice:

- Relación entre AUC/MIC,  $C_{min}$ , y resultados clínicos.
- Pros y contras de la monitorización del AUC.

# ¿Cuál es la mejor opción para monitorizar la concentración de vancomicina?

---

- A) AUC
- B) Cmin
- C) Depende
- D) Espero que me lo digas...

# ¿Por qué monitorizar el AUC?

---

1. El AUC es un parámetro PK con una relación significativa y consistente tanto con la eficacia como con la seguridad .
2. AUC/MIC → eficacia frente al microorganismo.
3. AUC → toxicidad
4. C<sub>min</sub> marcador subrogado de AUC
5. Métodos de estimación de AUC factibles.

# AUC/MIC y resultados clínicos

- Cohort of 182 patients with *S. aureus* bacteremia
- $AUC_{24h}/MIC_{BMD} > 373$  (per CART analysis) significantly associated with improved 30-day survival ( $P=0.043$ )

$AUC_{24h}/MIC_{BMD} \leq 373$   
Survival 71.6%

$AUC_{24h}/MIC_{BMD} > 373$   
Survival 84.3%

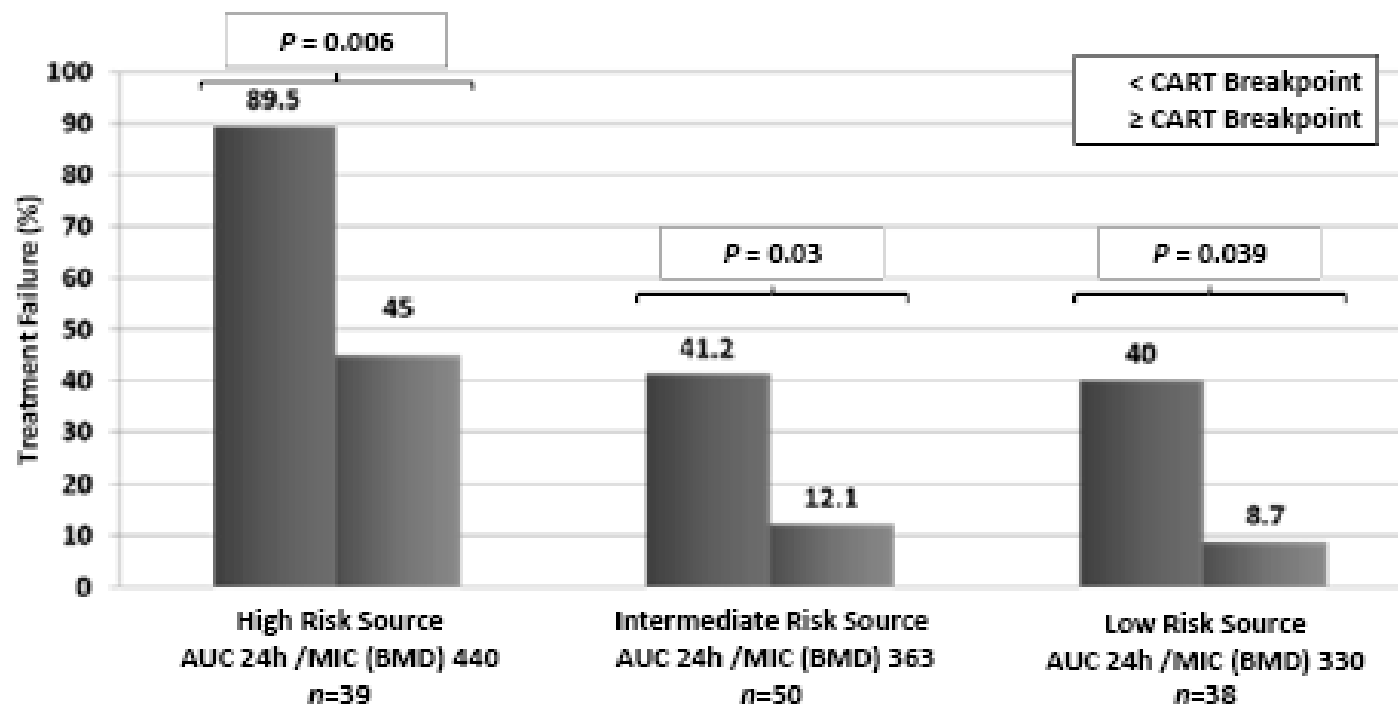
- CART breakpoint for  $AUC_{24h}/MIC_{Etest}$  of 130
- $C_{min}$  at 96 h, as median (interquartile range), not significantly associated with 30-day survival ( $P=0.729$ )

Survivors  
 $C_{min}$  19 (15-23) mg/L

Non-Survivors  
 $C_{min}$  21 (16-26) mg/L

# AUC/MIC y resultados clínicos

- Overall, increased failure with  $AUC_{24h}/MIC_{BMD} < 398$ 
  - 54.0% vs. 23.4% in patients  $< 398$  vs.  $\geq 398$ , respectively ( $P < 0.01$ )
- $C_{min,ss} < 15$  mg/L not significantly associated with failure ( $P = 0.095$ )



# Pros de la monitorización de AUC

---

1. AUC/MIC es el parámetro PK/PD que se relaciona de forma más estrecha con la muerte bacteriana.
2. Existen métodos de estimación
  1. Ecuación de Moise-Broder
  2. Estimación MAP Bayesiana
  3. Calculadoras clínicas: ClinCalc, BestDose, TCIworks...
3. Problemas: Disponibilidad de MIC
  1. Solución: AUC diana conservador.



# Contras de la monitorización de AUC

- History of Vanc TDM
  - Peak and trough
  - Trough as surrogate marker of AUC/MIC
- AUC/MIC **IS** primary PK/PD parameter for predictions of efficacy
  - 2009 guideline recommendations
    - “Higher **trough** targets allow for attainment of appropriate **AUC/MIC** target”
  - Lodise T, Drusano G, Zasowski E, et al. CID 2014;59(5):666-75
    - Software programs utilized trough measurements
    - Trough ensures achievement of minimum cumulative exposure
    - Study population
      - Adult, non-neutropenic, non-dialysis
      - Limited MIC > 1 mg/L

# Contras de la monitorización de AUC

- Standard recommendations
  - Reference ranges established and standardized among labs
  - Ease of interpretation
- Validation breakpoints beyond MRSA bacteremia... where are they?
  - Data for endocarditis, meningitis, osteomyelitis
  - Data for non-staphylococcal use, ie: strep viridans
- AUC/MIC correlating to toxicity, does trough do a better job?
  - $C_{\min}$  more closely correlated to nephrotoxicity than AUC

## Support of Change in Guideline Recs

- Kullar R, Davis S, Levine D, Rybak M. CID 2011;52(8):975-81.
  - Retrospective cohort
  - MRSA bacteremia
  - Baseline characteristics including severity of illness scoring
  - Source of bacteremia included
  - Initial troughs 15 – 20 mg/dL
    - Statistically lower failure rate
    - Failure associations
      - Infective endocarditis
      - Nosocomial acquired bacteremia
      - Trough < 15 mg/dL
- Author's stated.. " be careful when using  $AUC/MIC \geq 400$  because this value is highly dependent on MIC distribution...

# Conclusiones

---

1. Datos recientes sugieren que AUC/MIC es el parámetro que mejor se correlaciona con los resultados clínicos en la bacteriemia por SARM.
2. Es posible la determinación del AUC/MIC .
3. Es necesario considerar numerosos factores como el coste, las posibilidades de implementación, los métodos de sensibilidad, a la hora de decidir si se debe cambiar de  $C_{min}$  a AUC/MIC en la monitorización de la vancomicina.



49th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition  
Anaheim, California | December 7–11, 2014

***Update on VHC treatment***  
***The great PK conundrum of troughs vs AUCs***

---

**Natalia de la Llama**  
**Hospital Universitario Miguel Servet**  
**[ndelallama@salud.aragon.es](mailto:ndelallama@salud.aragon.es)**  
**@ndelallama**