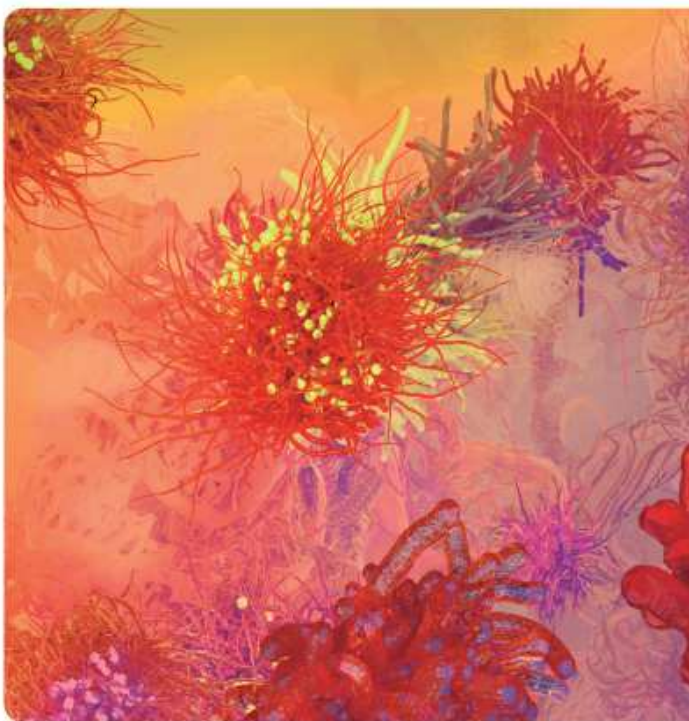


JORNADAS 2018

DE ACTUALIZACIÓN
EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE
CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

Madrid, 10-11 de mayo de 2018



"Comparación de la Capacidad de Tres Métodos de Medida de la Adherencia para predecir la Efectividad de los Tratamientos con Antivirales de Acción Directa en Hepatitis C"

Campos Fdez. de Sevilla, MA; Gallego Úbeda, M; Tovar Pozo M;
Monje García B; Delgado Téllez de Cepeda L; Iglesias Peinado I.

OBJETIVO

Evaluar la capacidad de tres métodos de medida de la adherencia para predecir la efectividad de los tratamientos antivirales de acción directa (AADs) en hepatitis C.

MATERIAL Y MÉTODO

Recogida de datos: Inicio el 1 de abril de 2015 hasta el 28 de febrero de 2016 en el SF.

Se incluyeron todos los pacientes ≥ 18 años que otorgaron su CI, que iniciaran tratamiento con AAD para VHC durante el periodo de estudio (naïve y pretratados).

Este estudio recibió la aprobación del CEIm del HULP y cumplió normas establecidas con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (revisión de 2008) y los estándares nacionales.

MATERIAL Y MÉTODO

Variables evaluadas en el estudio

Variables demográficas: Edad, sexo, genotipo VHC, grado de fibrosis y comorbilidad.

Variables relacionadas con el tratamiento:

- Régimen AAD, dosis, frecuencia y duración.
- Respuesta al tratamiento anterior contra el VHC.
- Fechas de dispensación y devolución de medicación AAD.
- Número de unidades dispensadas y devueltas al SF

Variables relacionadas con la efectividad del tratamiento:

- **Efectividad** = Consecución de la RVS12 (definida por carga viral del VHC inferior a 15 UI/mL en la semana 12 tras finalización del tratamiento).

Los niveles de ARN del VHC se midieron usando el ensayo de transcriptasa-kPCR en tiempo real frente al ensayo HCV RNA 1.0 (Siemens Health-Care, Erlangen, Alemania).

- **Fallo virológico:** Obtención de 2 medidas consecutivas de RNA-VHC > 15 UI/mL entre el final del tratamiento y 12 semanas después de la toma de la última dosis de AAD en pacientes que completaron el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Variables de adherencia al tratamiento con AAD y cálculo de la misma.

La adherencia a AAD se evaluó en cada visita de seguimiento al SF mediante 3 métodos.

Los pacientes fueron monitorizados desde el inicio, cada 4 semanas y hasta 12 semanas después de terminado el AAD

- 1. Recuento de medicación sobrante (RMS):** En cada una de las visitas se solicitó al paciente que devolviera al SF la medicación sobrante desde la última dispensación. Fórmula:

$$\text{Adherencia (RMS)} = \frac{[\text{medicación dispensada} - \text{medicación devuelta}]}{[(\text{fecha de devolución} - \text{fecha de entrega}) \times \text{número comprimidos día}]} \times 100$$

- 2. Registro de dispensación de farmacia (RDF):** Para cada paciente se registraron las fechas de dispensación y las unidades dispensadas. Utilizando estos datos, se calculó la adherencia media en el intervalo de dispensación, que se define como la proporción de días que un paciente dispone de medicación suficiente para tomar todas las dosis prescritas.

Para el RMS y el RDF, la adherencia se calculó para cada uno de los fármacos dispensados, y en cada visita se calculó el promedio de todos ellos.

El porcentaje global de adherencia para cada uno de los métodos se calculó realizando la media del porcentaje de adherencia para cada una de las visitas

MATERIAL Y MÉTODO

Variables de adherencia al tratamiento con AAD y cálculo de la misma.

3. Cumplimentación en cada visita del cuestionario SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire).

- Método validado y utilizado para el seguimiento de la adherencia en varias patologías.
- Herramienta caracterizada por su simplicidad, agilidad y viabilidad de uso.
- 6 preguntas, que evalúan diferentes aspectos relacionados con el cumplimiento del tratamiento: rutina, olvidos, EAs y cuantificación de las omisiones.
- Posibilita valoración cualitativa y aproximación semicuantitativa de la adherencia del paciente a la medicación.

<u>Cuestionario de adherencia al tratamiento antiviral frente a virus de la hepatitis C</u> (Cuestionario SMAQ).	
La adherencia al tratamiento se refiere a cuánto usted cumple con el régimen terapéutico prescrito. También se conoce como observancia o cumplimiento terapéutico. Incluye su buena disposición para empezar el tratamiento y su capacidad para tomar los medicamentos tal como se los recetaron. Los estudios demuestran que tomar los medicamentos antivirales para la hepatitis C correctamente (adherencia) aumenta su probabilidad de éxito.	
Con esta encuesta pretendemos medir cual ha sido su adherencia al tratamiento antiviral prescrito durante el tiempo que lo ha estado tomando. Esta información puede ayudarnos a entender mejor los resultados obtenidos en su salud, y nos van a permitir poner en marcha medidas para ayudarle a usted y otros pacientes como usted, a mejorar los resultados en salud y la efectividad y la seguridad de los tratamientos para la hepatitis C.	
Por ello le agradecemos que conteste de la forma más objetiva y sincera posible a las siguientes preguntas:	
1.	Tomar la medicación para el tratamiento de la hepatitis C, puede ser difícil. Alguna vez ¿olvidó tomar la mediación? SI ☐ NO ☐
2.	¿Tomo siempre los fármacos a la hora indicada? SI ☐ NO ☐
3.	Alguna vez ¿dejó de tomar los fármacos si se sintió mal durante el tratamiento? SI ☐ NO ☐
4.	Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana SI ☐ NO ☐
5.	En la última semana ¿Cuántas veces no tomó alguna dosis? a) Ninguna b) 1-2 veces c) 3-5 veces d) 6-10 veces e) Más de 10 veces.
6.	Desde la última visita ¿cuantos días completos no tomó la medicación? Indicar número de días: _____
Código interno identificativo del paciente: ____	
Muchas gracias por su colaboración	

MATERIAL Y MÉTODO

Análisis estadístico de los datos

Varias pruebas estadísticas para evaluar la adherencia y su relación con la efectividad de los tratamientos con AAD.

- Prueba de Chi-cuadrado: Relación entre adherencia medida entre SMAQ cualitativo y RVS12.
- Prueba no paramétrica U-Mann-Whitney: Relación entre adherencia SMAQ cuantitativo y RVS12.
- Curva ROC: Capacidad predictiva de la RVS12 de RMS y RDF.

(En los casos en los que el AUC de la curva ROC sea superior a 0.65, se calculó el mejor punto de corte de la curva de acuerdo a la sensibilidad y especificidad de la misma).

- Comparaciones globales con todos los tratamientos y su duración.
 - Error alfa: 5%
 - Error beta: 20%

Análisis de datos: Programa estadístico IBM SPSS version 19 (Armonk, NY).

RESULTADOS

Características basales de la población: **128 pacientes**

- 63,3% varones.
- 66,4% Genotipo 1b.
- 55,5% Pacientes no cirróticos.
- 78,1% presentaban comorbilidades (20,3% enfermedad psiquiátrica)
- 63,3% paciente Naïve a tratamiento VHC.
- OTV/PTV/r+DSV régimen más prescrito.
- 41,4% adicción de RBV.
- 77,3% pacientes 12 semanas de tratamiento

Variable	N (%)
Edad media, años (SD)	55 (14)
Sexo (Varón)	81(63.3%)
Etnia/Raza: (Caucásica).	128 (100%)
Genotipo VHC	
1 no especificado	3 (2.3%)
1a	23 (18%)
1b	85 (66.4%)
3	6 (4.7%)
4	11 (8.6%)
Estadio de Fibrosis	
No cirrosis	71 (55.5%)
Cirrosis	57 (44.5%)
Presencia de comorbilidades	100 (78.1%)
Enfermedad psiquiátrica	26 (20.3%)
Coinfección VIH	9 (7.0%)
Coinfección VHB	2 (1.6%)
Historia de abuso de sustancias recreativas	66 (51.6%)
Tratamiento previo para VHC	
-Naïve	81 (63.3%)
-Tratamiento previo biterapia (Peg-INF+RBV)	47 (36.7%)
-Tratamiento previo con BOC/TLV	10 (7.8%)
DAA prescription profile	
Tratamiento AAD	
OTV/PTV/r+DSV	64 (50.0%)
SOF/LDV	45 (35.2%)
SOF+DCV	4 (3.1%)
OTV/PTV/r	3 (2.3%)
SOF+SMV	4 (3.1%)
Otros	8 (6.25%)
Necesidad de RBV	53 (41.4%)
Duración del tratamiento	
8 semanas	2 (1.6%)
12 semanas	99 (77.3%)
24 semanas	27 (21.1%)

RESULTADOS

La adherencia global obtenida con SMAQ fue del 99,09% . 111 pacientes cumplimentaron el cuestionario.

Resultados de SMAQ	Efectividad de los tratamientos con AAD		
	RVS12 n (%)	No RVS12 n (%)	p valor
Resultado Global SMAQ cualitativo (n=111)			
- Pacientes adherentes	106 (96.4%)	4 (3.6%)	0.999
- Pacientes No adherentes	1 (100%)	-	
Resultado Global cualitativo (n=111)			
- 100-95% adherencia	103 (96.3%)	4 (3.6%)	0.999
- 94-85% adherencia	3 (100%)	-	
- 84-75% adherencia	-	-	
- 74-65% adherencia	1 (100%)	-	
- 64-30% adherencia	-	-	
- <30% adherencia	-	-	

	Efectividad de los tratamientos con AAD		
Resultado SMAQ cualitativo pacientes tratados durante 8 semanas (n=2)			
- Pacientes adherentes	2 (100%)	-	ND
- Pacientes No adherentes	-	-	
Resultado SMAQ cuantitativo pacientes tratados durante 8 semanas (n=2)			
- 100-95% adherencia	2 (100%)	-	ND
- 94-85% adherencia	-	-	
- 84-75% adherencia	-	-	
- 74-65% adherencia	-	-	
- 64-30% adherencia	-	-	
- <30% adherencia	-	-	

	Efectividad de los tratamientos con AAD		
Resultado SMAQ cualitativo pacientes tratados durante 12 semanas (n=93)			
- Pacientes adherentes	90 (97.8%)		
- Pacientes No adherentes			
Resultado SMAQ cuantitativo pacientes tratados durante 12 semanas (n=93)			
- 100-95% adherencia			
- 94-85% adherencia			
- 84-75% adherencia			
- 74-65% adherencia			
- 64-30% adherencia			
- <30% adherencia			

	Efectividad de los tratamientos con AAD		
Resultado SMAQ cualitativo pacientes tratados durante 8 semanas (n=2)			
- Pacientes adherentes			0.999
- Pacientes No adherentes			
Resultado SMAQ cuantitativo pacientes tratados durante 8 semanas (n=2)			
- 100-95% adherencia	13 (86.7%)	2 (13.3%)	0.999
- 94-85% adherencia	1 (100%)	-	
- 84-75% adherencia	-	-	
- 74-65% adherencia	-	-	
- 64-30% adherencia	-	-	
- <30% adherencia	-	-	

NO ES UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA PREDECIR LA EFECTIVIDAD (RVS12) DEL TRATAMIENTO CON LOS NUEVOS AAD

RESULTADOS

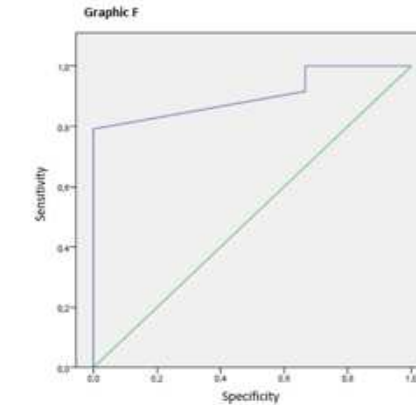
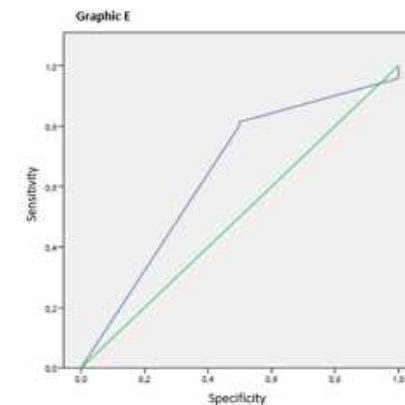
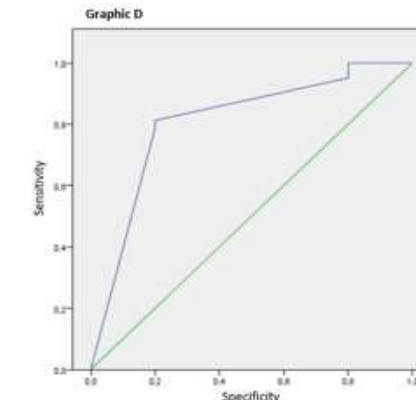
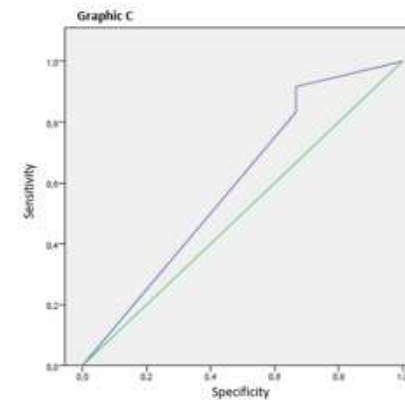
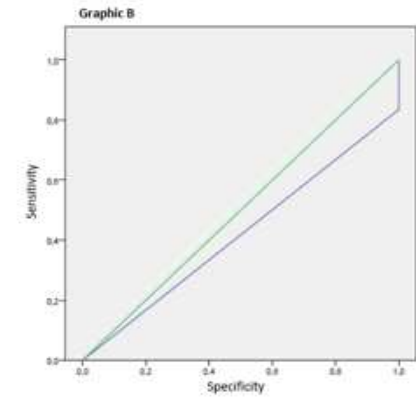
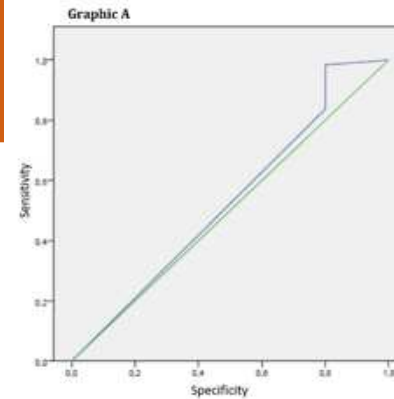
	Total n=128 (%)	Tratamiento 8 semanas. n=2(%)	Tratamiento 12 semanas. n=99(%)	Tratamiento 24 semanas. n=27(%)
RMS Media (SD)	96.4 (15.7)	100 (0)	98.7 (4.7)	87.7 (32.6)
RDF Media (SD)	91.1 (17.9)	100 (0)	92.6 (15.5)	84.96 (24.9)

Los resultados de adherencia obtenidos con RMS y RDF fueron altas y similares a los obtenidos con el cuestionario SMAQ

RESULTADOS

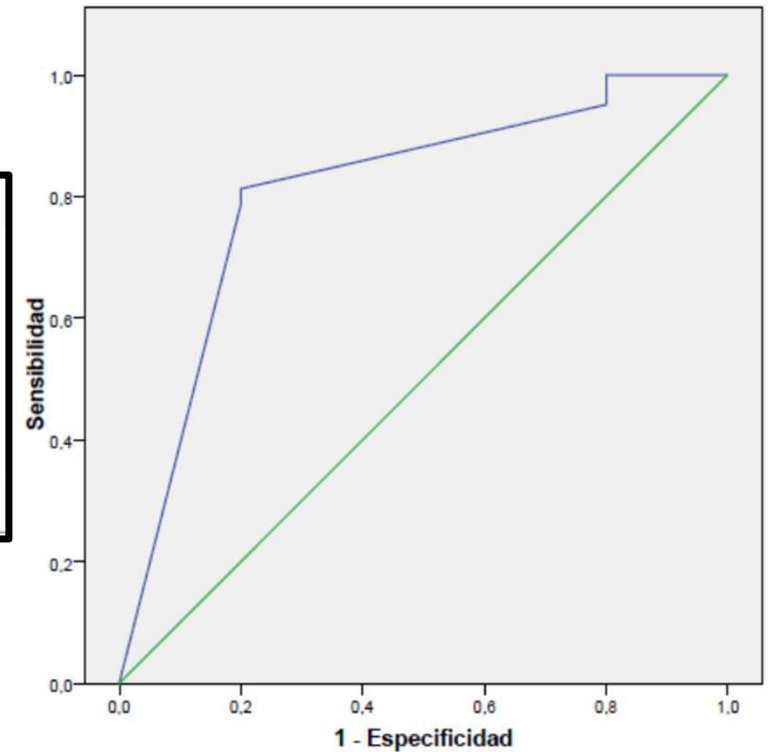
Gráfico A, B y C: Representan análisis de curva ROC correspondientes a la correlación entre adherencia medida con el RMS y la obtención de RVS12 (Global, 12 y 24 semanas de tratamiento respectivamente).

Gráfico D, E y F: Representan análisis de la curva ROC correspondiente a la correlación entre adherencia obtenida con el RDF y la obtención de RVS12 (Global, 12 y 24 semana de tratamiento respectivamente)



RESULTADOS

Valor	Sensibilidad	Especificidad
-1,00	100%	0%
16,67	100%	20%
49,97	98%	20%
66,63	95%	20%
66,66	81%	80%
66,67	81%	80%
80,36	80%	80%
97,02	79%	80%



Una adherencia del 66,66% obtenida mediante RMS existe una elevada probabilidad de que el paciente no obtenga RVS12 (S=81%, y E=80%)

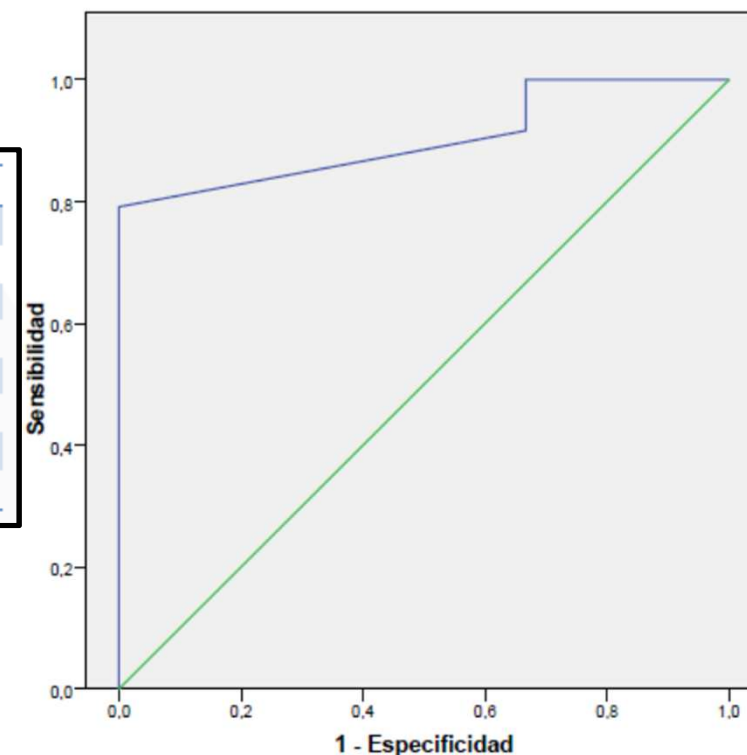
Curva ROC y AUC RMF global vs RVS12

Área	Error Estándar	Lím inf	Lím Sup	Sig
0,808	0,11	0,60	1,00	0,020

RESULTADOS

Valor	Sensibilidad	Especificidad
-1,00	100%	0%
16,67	100%	33%
49,97	96%	33%
66,63	92%	33%
66,66	79%	100%
80,35	75%	100%
97,02	71%	100%
101,00	0%	100%

Una adherencia del 66,66% obtenida mediante RMS existe una elevada probabilidad de que el paciente en tratamiento con AAD durante 24 semanas no obtenga RVS12 (S=79%, y E=100%)



Curva ROC y AUC RMF semana 24 vs RVS12

Área	Error Estándar	Lím inf	Lím Sup	Sig
0,903	0,065	0,774	100	0,025

RESULTADOS

Limitaciones del estudio.

- Pequeño tamaño muestral y carácter no multicéntrico del estudio.
- Los resultados podrían no ser generalizables a todas las poblaciones de pacientes VHC.
- Otras variables que pueden influir en la adherencia de los pacientes no se han tenido en cuenta.

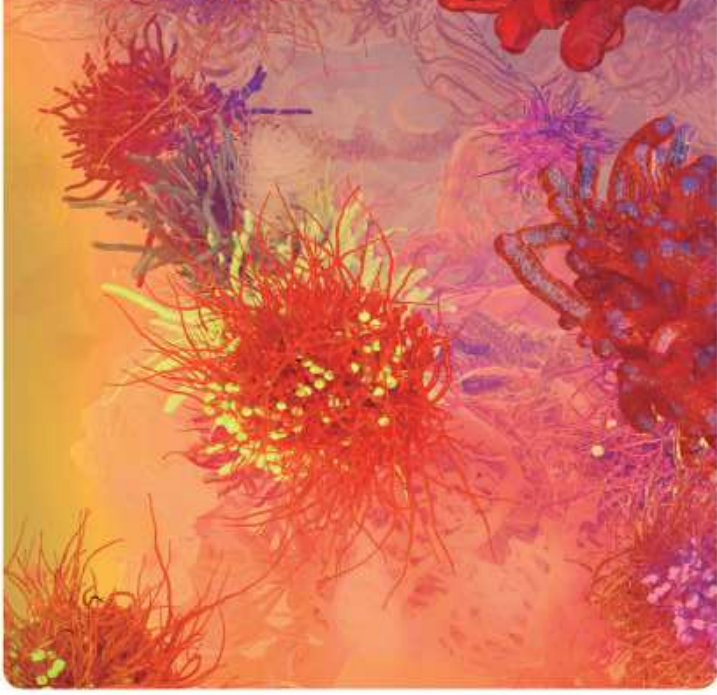
CONCLUSIONES

- Nuestro estudio proporciona una aproximación sobre la capacidad de diferentes métodos de medida de la adherencia para predecir la efectividad de los nuevos tratamientos AAD para la hepatitis C.
- El SMAQ es un método válido para medir la adherencia al tratamiento con AADs en pacientes con VHC con resultados comparables a los obtenidos con RMS y RDF.
- SMAQ no es un método útil para predecir la efectividad de estos tratamientos.
- Si futuros estudios confirman nuestros resultados, el RDF podría ser el mejor método de medida de la adherencia para predecir el fracaso terapéutico.

JORNADAS 2018

DE ACTUALIZACIÓN
EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE
CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

Madrid, 10-11 de mayo de 2018



Muchas GRACIAS