

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CON SOFOSBUVIR Y SIMEPREVIR EN EL CONTEXTO DE UNA VASCULITIS LEUCOCITOCILÁSTICA

M^a Pilar Ortega García
Farmacéutica adjunta UFPE
Consortio Hospital General Universitario de Valencia
ortega_mpi@gva.es



Grupo GHEVI

**Jornadas 2015 de Actualización en Atención
Farmacéutica al Paciente con Patologías Víricas
Madrid, 8 de mayo de 2015**

Caso clínico

- Mujer de 68 años diagnosticada de hepatopatía por virus C en 1995
- Genotipo 1 b, grado de fibrosis F2 y NAIVE
- Desde 2008 brotes episódicos de púrpura palpable en MMII.
- Autoanticuerpos: ANCA y AFL negativos. ANA positivos. Crioaglutininas y crioglobulinas negativas
- Biopsia: **vasculitis leucocitoclástica (VL)**
- Mononeuritis múltiple en MID sensitiva desde 2010 y motora desde 2014

- **Inflamación de la pared de vasos sanguíneos pequeños con un infiltrado predominante de neutrófilos**
- Mecanismo patogénico: **depósito de inmunocomplejos (Ag-Ac)**. Activación del complemento que produce quimiotáxis de neutrófilos y liberación de enzimas proteolíticas que dañan la pared vascular
- **Infección por VHC es un factor etiológico de la VL**
- Niveles altos de viremia se han asociado significativamente con la VL
- **Clínica:**
 - Púrpura palpable y petequias
 - Mononeuritis múltiple
 - de las extremidades inferiores

Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection (last updated: Dec 02, 2013).UpToDate®
J Am Acad Dermatol 2010 Aug;63(2):259-65

Vasculitis leucocitoclástica

Caso clínico

- Septiembre 2014:
 - Ingreso por síndrome febril por proceso autoinmune: prednisona 1 mg/kg/día
- Octubre 2014:
 - Plasmaféresis que no resuelve la clínica neurológica y se complica con:
 - hemotórax masivo
 - hematoma pleural paramediastínico superior derecho sin sangrado activo
 - hidroneumotórax derecho libre serohemático

Caso clínico

- Noviembre 2014:
 - Ingreso por síndrome febril (*E.coli* en orina y venopunción), derrame pleural derecho (trombosis vena subclavia dcha-acenocumarol) y afección renal con proteinuria.
 - Púrpura generalizada de predominio en MMII
 - Edema con fóvea en MMII
 - Pie equino en MID
 - Pérdida de sensibilidad superficial perimaleolar inferior.
 - Pérdida de fuerza en mano derecha, sin pérdida de sensibilidad.

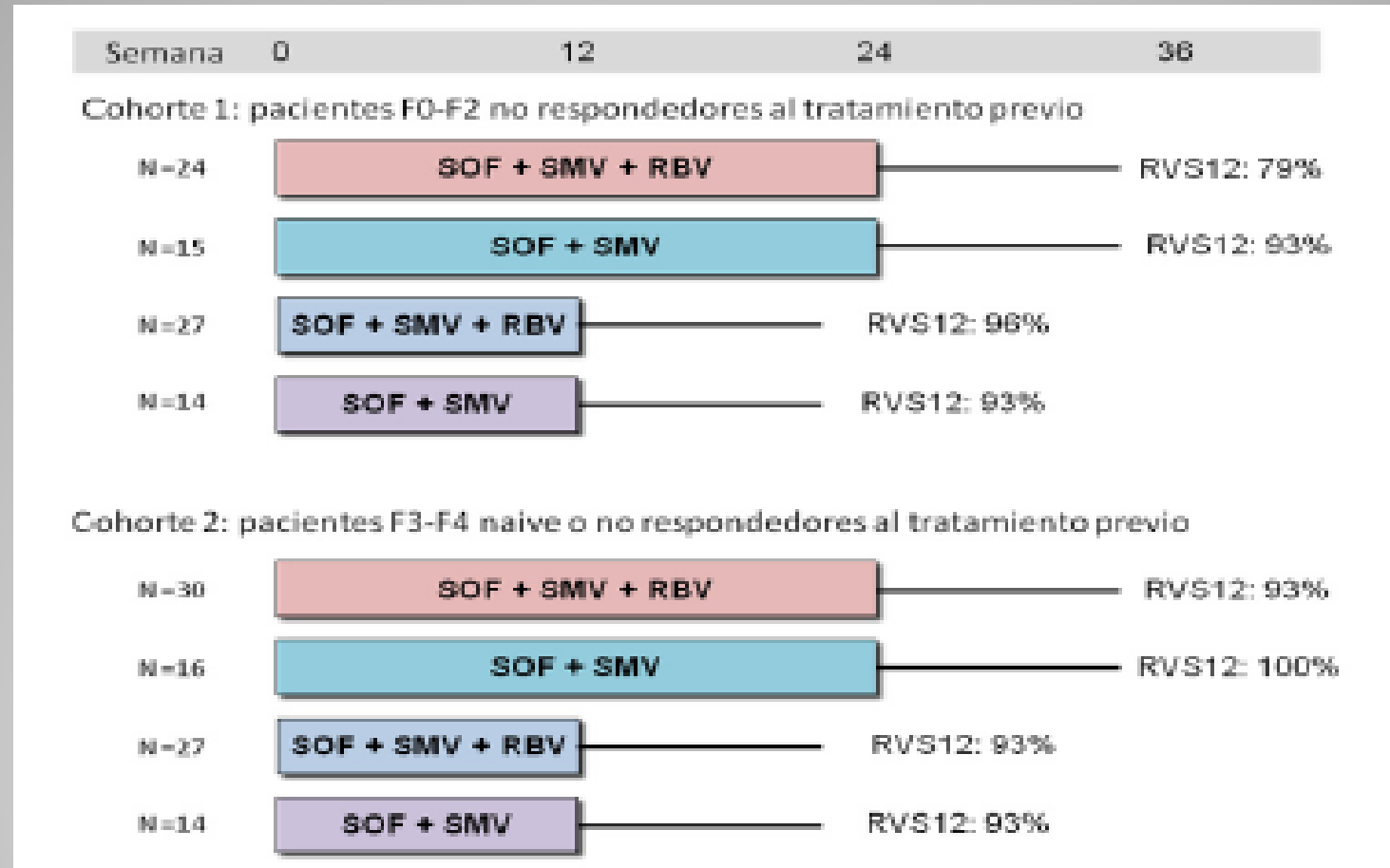
Caso clínico

- Complicaciones durante ingreso (48 días):
 - Infección respiratoria nosocomial
 - Descompensación hiperglucémica por el tratamiento esteroideo
 - Insuficiencia respiratoria multifactorial
 - Clínica sugerente de pericarditis. Se inició tratamiento con AAS pero debió interrumpirse porque junto con acenocumarol provocó diversas manifestaciones hemorrágicas
- El tratamiento de las manifestaciones de la VL incluye la **terapia antiviral**

- IFN es neurotóxico y antiangiogénico:
 - puede exacerbar la vasculitis o incluso provocarla, sobretodo vasculitis neuropáticas
 - Clin Rheumatol 2005 Sep;24(5):507-15.
 - Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74:60-2
- Tratamiento propuesto:
 - **Simeprevir 150 mg cada 24 horas**
 - **Sofosbuvir 400 mg cada 24 horas**
 - **Durante 12 semanas**

Contraindicación de IFN

- Ensayo clínico COSMOS



Lancet 2014; 384(9956):1756-65

Terapia libre de IFN

- Guías europeas de la EASL del 2014

Genotype 1, Option 5

Recommendations

- Patients infected with HCV genotype 1 can be treated with an interferon-free combination of daily sofosbuvir (400 mg) and daily simeprevir (150 mg) for 12 weeks (**Recommendation B1**)
- Preliminary results do not indicate a major advantage of adding ribavirin to this regimen. However, adding daily weight-based ribavirin (1000 or 1200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively) should be considered in patients with predictors of poor response to anti-HCV therapy, especially prior non-responders and/or patients with cirrhosis (**Recommendation B1**)

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. Disponible en: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>

Terapia libre de IFN

- Informe de Posicionamiento Terapéutico (AEMPS)

Simeprevir, en combinación con sofosbuvir +/- RBV durante 12 semanas, se considera una alternativa terapéutica en aquellos pacientes que no toleran o no son candidatos al tratamiento con interferón y existe una necesidad de tratamiento urgente, en los que el tratamiento debe basarse en combinaciones de antivirales directos libres de interferón.

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Simeprevir (Olysio®). 20 de noviembre de 2014. Disponible en:

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-simeprevir-olysio.pdf>

Terapia libre de IFN

• Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C (AEEH)

▪ Primera opción

- Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas. En pacientes con cirrosis Sofosbuvir/Ledipasvir y añadir Ribavirina. En pacientes sin cirrosis y con factores predictivos de respuesta favorables el tratamiento con Sofosbuvir/Ledipasvir durante 8 semanas ofrece resultados similares.
- Paritaprevir/r, Dasabuvir, Ombitasvir durante 12 semanas (G1b). En pacientes con G1a y en pacientes con cirrosis (independientemente del subtipo) Paritaprevir/r, Dasabuvir, Ombitasvir y Ribavirina durante 12 semanas.
- Sofosbuvir y Simeprevir (con o sin Ribavirina) durante 12 semanas.

<http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/II-Conferencia-de-consenso-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C-de-la-AEEH.pdf>

Terapia libre de IFN

Autorización de ttos para la hepatitis C por procedimiento centralizado

30 ANYS de la Generalitat Valenciana
GENERALITAT VALENCIANA
 CONSELLERIA DE SANITAT
 Direcció General de Farmàcia i Productes Químics

Enviar formulario formateo PDF a DGPPS
 Enviar datos formateo excel a DGPPS

APÉNDICE IV.a
SOLICITUD DE LOS TRATAMIENTOS ANTIVIRALES PARA LA HEPATITIS C

DATOS IDENTIFICATIVOS DEL PACIENTE

Primer Apellido: _____ Segundo Apellido: _____
 Nombre: _____ Sexo: _____
 Nº SIP: _____ Fecha de nacimiento: _____ Telf de contacto: _____
 Dirección: _____
 Localidad: _____ Provincia: _____ CP: _____

DATOS IDENTIFICATIVOS DEL MÉDICO

Apellidos: _____
 Nombre: _____ Nº Colegiado: _____
 Teléfono de contacto / Fax: _____ Correo electrónico: _____
 Servicio / Unidad: _____
 Centro: _____

DATOS DIAGNÓSTICOS

Grado de fibrosis: **F0**

Estimación del grado de fibrosis (indicar al menos uno de ellos):

Fibrosar: _____ Kpa _____ IQR _____ Tasa de Éxito _____ Fecha: _____
 Biopsia _____ Fecha: _____
 Cirrosis por criterios clínicos _____ Fecha: _____

Observaciones: _____

Genotipo: **Otros** Si otros (especificar) _____
 Polimorfismo IL28B: Genotipo **No determinado**
 Polimorfismo viral Q80K: (en caso de genotipo 1a): **No determinado**
 Mono/coinfectado / Coinfectado* **No determinado**

CIRCUNSTANCIAS CLÍNICAS:

Cirrosis **No cirrosis**

(*Hiperensión portal clínicamente significativa definida por alguno de estos criterios: varices esofágicas gradiente de presión venosa hepática (GPVH) > 10 mm de Hg o rigidez hepática >20 kPa ascitis)

Escala Child-Pugh: _____ (Puntuación: _____) MELD _____

Manifestaciones extrahepáticas graves: **NO**
 Especificar: _____

Carcinoma hepatocelular: **NO** Especificar: _____

Paciente en lista espera trasplante hepático (Fecha inclusión _____) Previsión estimada TH (meses) _____
 Paciente trasplantado hepático*** (Fecha de TH _____) ; Re-Trasplantado*** (Fecha de re-TH _____)

Fracaso de la terapia previa: **NO** Especificar: _____

Contraindicación a la administración con INTERFERÓN: **NO**
 Especificar: _____

Otros: _____

30 ANYS de la Generalitat Valenciana
GENERALITAT VALENCIANA
 CONSELLERIA DE SANITAT
 Direcció General de Farmàcia i Productes Químics

DATOS ANALÍTICOS Y SEROLÓGICOS previos al inicio del tratamiento

Fecha: _____

Bilirrubina Creatinina CIC+ MDRD _____ Albúmina INR
 Leucocitos Hemoglobina Plaquetas
 Carga viral VHC basal: _____ Fecha: _____
 Si VIH+ CD4+ _____ Carga viral VIH: _____ Fecha: _____

* ¿Tratamiento antiretroviral actual?: **NO** Especificar: _____
 ** ¿Tratamiento inmunosupresor actual?: **NO** Especificar: _____

TRATAMIENTOS PREVIOS:

No (NAÏVE); Si
 Especificar: (Sofosbuvir + Ribavirina + Interferón Pegilado) Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____
 Otros, especificar _____ Fecha de inicio: _____ Fecha fin: _____

Motivo de fracaso del tratamiento previo:

Suspensión; Incumplimiento; Decisión del paciente; Efectos adversos* Especificar: _____)
 *Fecha notificación sospecha RAM a la AEMPS: _____
 Fracaso virológico ininterrumpido: _____

Recaida posttratamiento (carga viral indetectable al final del tratamiento y detectable 12-24 semanas después)
 Sin datos
 Otros: _____

Observaciones: _____

TRATAMIENTO PROPUESTO

S/N	Fármaco	Dosis	Fecha prevista de inicio	Duración tratamiento (semanas)
<input type="checkbox"/>	Teleprevir			
<input type="checkbox"/>	Boceprevir			
<input type="checkbox"/>	Simeprevir			
<input type="checkbox"/>	Ribavirina			
<input type="checkbox"/>	Peg/interferón alfa 2 a			
<input type="checkbox"/>	Peg/interferón alfa 2 b			
<input type="checkbox"/>	Sofosbuvir			
<input type="checkbox"/>	Dactelavir			
<input type="checkbox"/>	Ledipasvir			
<input type="checkbox"/>	Ombitasvir			
<input type="checkbox"/>	Desebuvir			
<input type="checkbox"/>	Otros			

MAISE-PAISE

- Autorización de ttos para la hepatitis C por procedimiento centralizado

30 anys de la **GENERALITAT D'IDENTITAT**
GENERALITAT VALENCIANA
 CONSELLERIA DE SANITAT
 Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

Justificación no alternativa terapéutica comercializada en España (MEDICAMENTOS GESTIONADOS A TRAVÉS DE LA AEMPS- SITUACIONES ESPECIALES):

Comentarios Servicio de Farmacia

Fecha:

Facultativo prescriptor	Servicio Farmacia	Gerencia / C delegado	DG de Farm y Prod San
Fecha:	Fdo: Fecha:	Fdo: Fecha:	Fdo: Fecha:

30 anys de la **GENERALITAT D'IDENTITAT**
GENERALITAT VALENCIANA
 CONSELLERIA DE SANITAT
 Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

APÉNDICE IV.b
SEGUIMIENTO Y RESULTADOS DE LOS TRATAMIENTOS ANTIVIRALES PARA LA HEPATITIS C

FECHA INICIO TRATAMIENTO: (1) **FECHA FIN TRATAMIENTO:** (1) Duración: (semanas) .

EN CASO DE DISCONTINUIDAD DE TRATAMIENTO (1), indicar fecha y motivo:
 Fecha: Pérdida de seguimiento Pérdida de respuesta Éxito Toxicidad inaceptable

RESULTADO DEL TRATAMIENTO

DATOS ANALÍTICOS HCV-RNA (cuantitativa) (1)

Base: UI/ml log. Fecha: Carga viral VIH (si procede)

Semana 4 de tratamiento: UI/ml log. Fecha: Carga viral VIH (sp)

Semana 12 de tratamiento: UI/ml log. Fecha: Carga viral VIH (sp)

Final de tratamiento: UI/ml log. Fecha: Carga viral VIH (sp)

12 semanas después de tratamiento: UI/ml log. Fecha: Carga viral VIH (sp)

24 semanas después de tratamiento: UI/ml log. Fecha: Carga viral VIH (sp)

Suspensión del tratamiento Fecha: Incumplimiento
 Abandono del tratamiento /decisión del paciente
 Frecoso virológico intretamiento: Aplicación de regla de parada/ durante terapia: HCV-RNA semana de tratamiento Breakthrough
 Efecto adverso* Éxito)

¿Se ha notificado al centro de Farmacovigilancia la reacción adversa? (*) Si No

Respuesta virológica al final del tratamiento y no seguimiento
 Recaída posttratamiento
 Respuesta virológica sostenida
 Otros (especificar):

(*) En caso de que NO se haya efectuado la notificación cumplimente la siguiente información:

Descripción de la reacción adversa	Fecha inicio	Fecha fin	Desenlace

Observaciones Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos al centro de farmacovigilancia de la Comunidad Valenciana <http://sen.gva.es/ics/profidgfhomedgf.html>

(1) Obligatorio cumplimentar los apartados.

Facultativo prescriptor: Servicio de Farmacia:

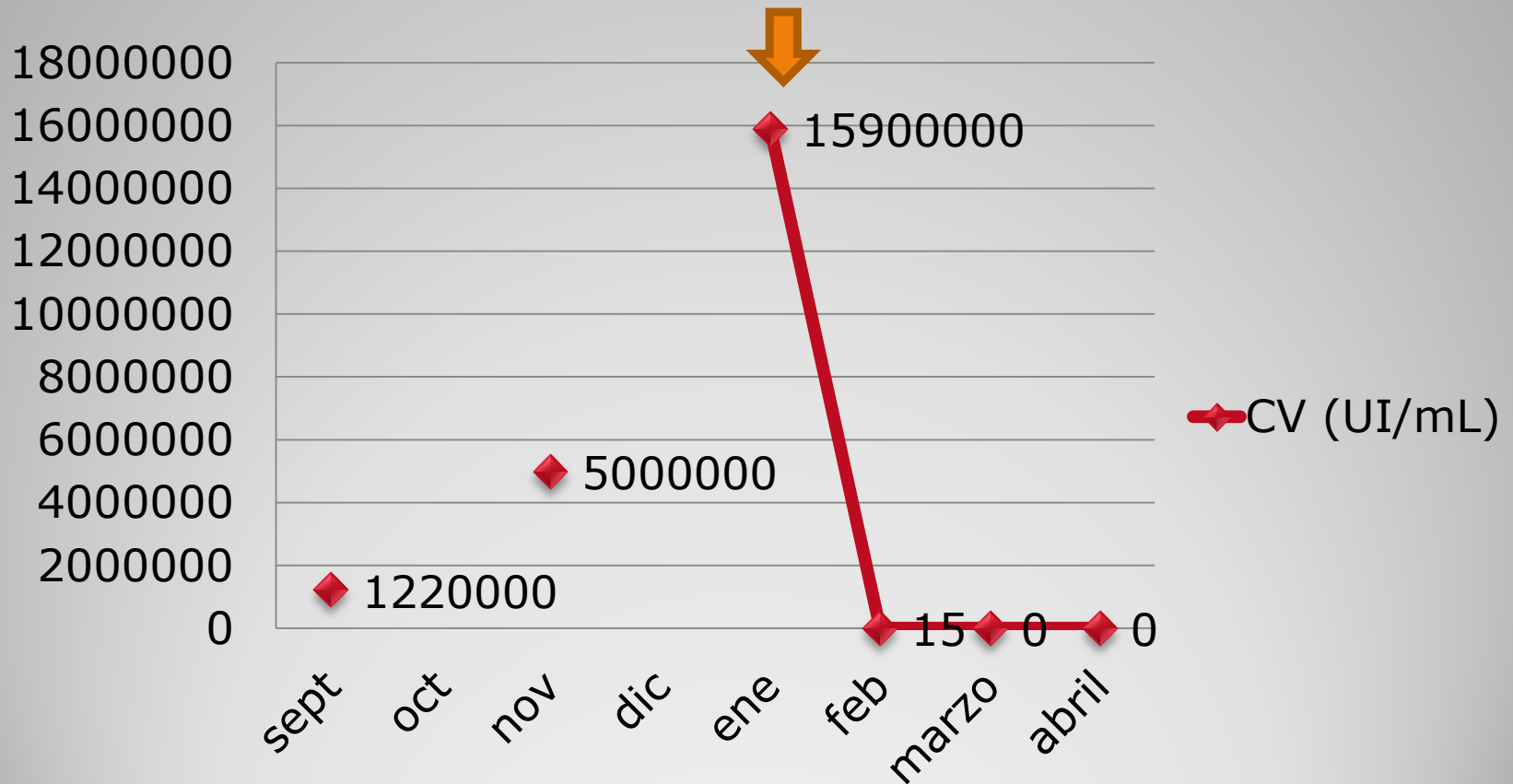
Fdo: Fecha: Fdo: Fecha:

Documentación adjunta: Informe clínico; Otra información de interés

MAISE-PAISE

Caso clínico

- Inicio tto: 9 de enero de 2015



Caso clínico

- Mejoría del estado general que permitió el alta 5 días después de iniciar el tto
- Mejoría de la sintomatología cutánea y neuropática
- Se redujo hasta suspender la dosis de corticoides, sin empeoramiento
- Buena tolerancia
- CV indetectable desde la semana 4 de tto que se mantenía la semana 12

¡¡Muchas gracias!!

ortega_mpi@gva.es