



Tratamiento del VHC en pacientes ancianos

29 de septiembre de 2021



Área Sanitaria da Coruña e Cee



Álvaro Mena de Cea

Unidad de Enf Infecciosas, XXIAC

Grupo de Virología Clínica, INIBIC-XXIAC

alvaro.mena.de.cea@sergas.es

Conflicto de intereses

- En los últimos cinco años he recibido honorarios como ponente y/o recibido ayudas para la investigación de:
 - Abbvie
 - Gilead
 - Janssen
 - MSD
 - Viiv
- Recibo honorarios por esta comunicación.

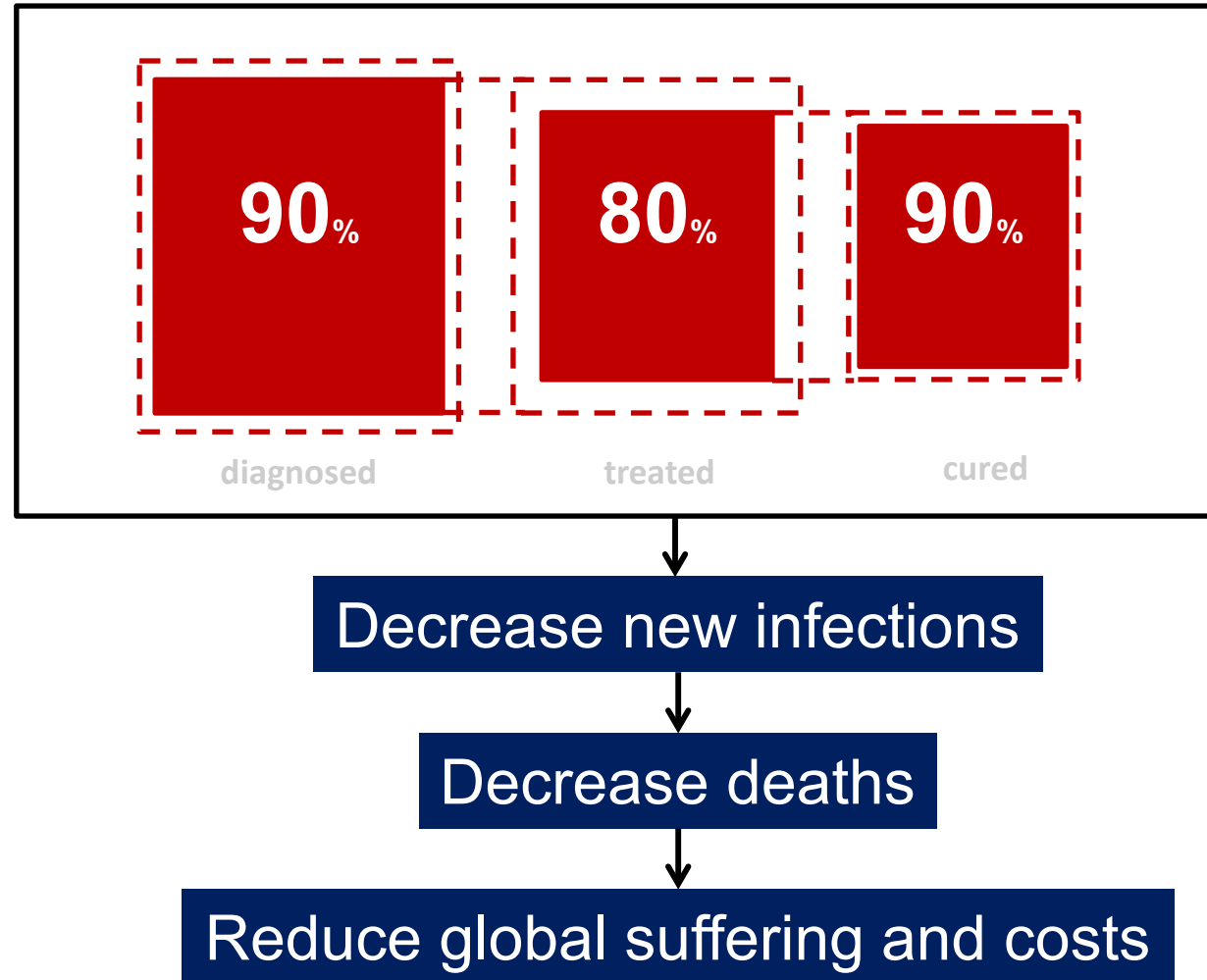
Índice

- Situación epidemiológica. Cribado.
 - Barreras para el tratamiento antes de los AAD.
 - Eficacia y seguridad de los AAD en ancianos.
 - Progresión de la enfermedad hepática.
-

Índice

- **Situación epidemiológica. Cribado.**
 - Barreras para el tratamiento antes de los AAD.
 - Eficacia y seguridad de los AAD en ancianos.
 - Progresión de la enfermedad hepática.
-

WHO global health sector HCV strategy: Global targets for 2030



¿Cómo lograremos eliminar el VHC?

- **Tratamiento a todos** los pacientes, sin restricciones.
- Optimizar los procesos de **continuidad asistencial** para identificar y tratar a los pacientes que no están en las consultas: **Test & Treat**.
- Promover **políticas activas de cribado**.
- **Prevención de la infección y reinfección**.
- Tratamientos simples y con tasas de curación >95% en todos los perfiles de pacientes.

¿Cribado en población general?

CDC Screening Recommendations

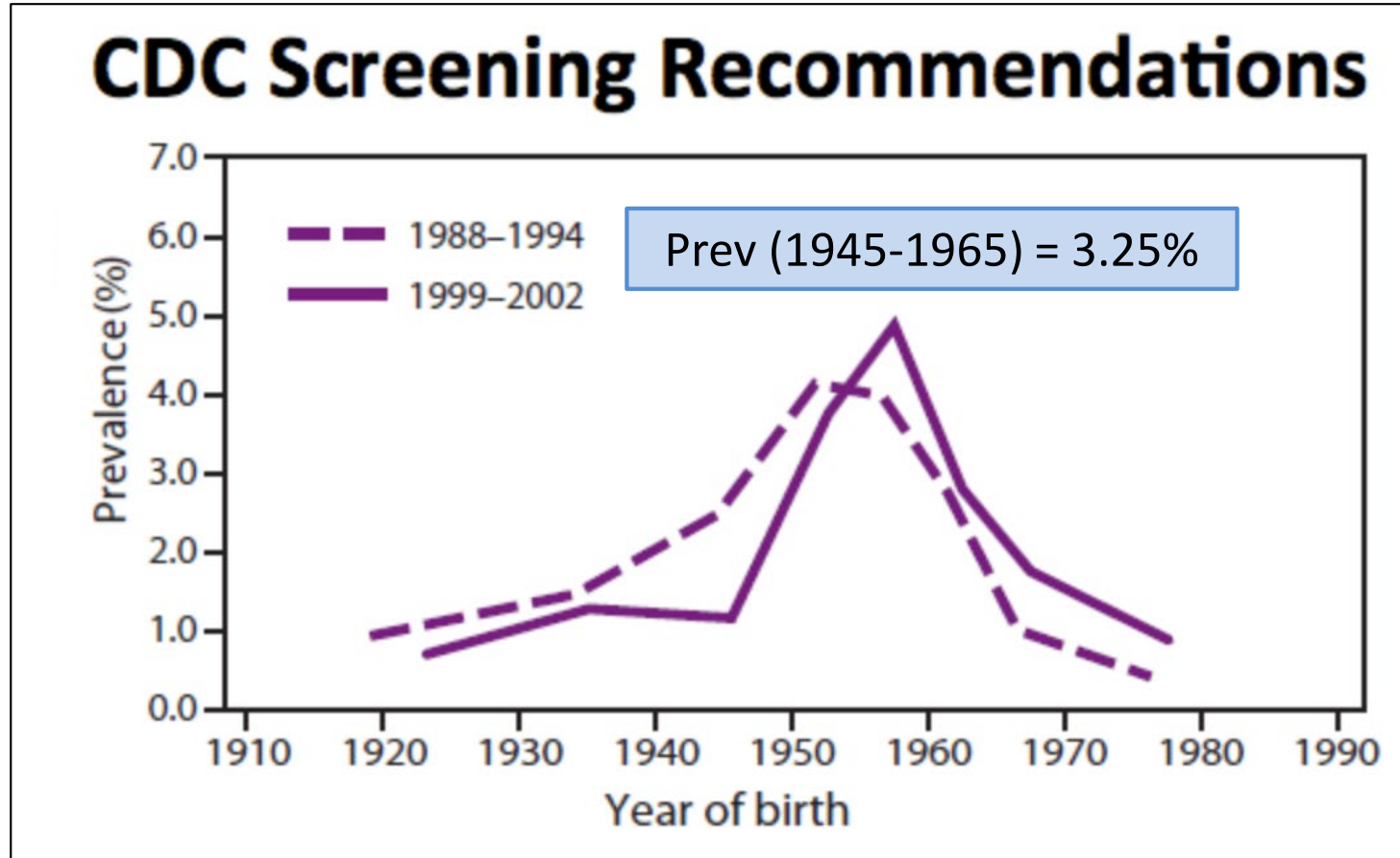


Recommendations for the Identification of
Chronic Hepatitis C Virus Infection Among
Persons Born During 1945–1965

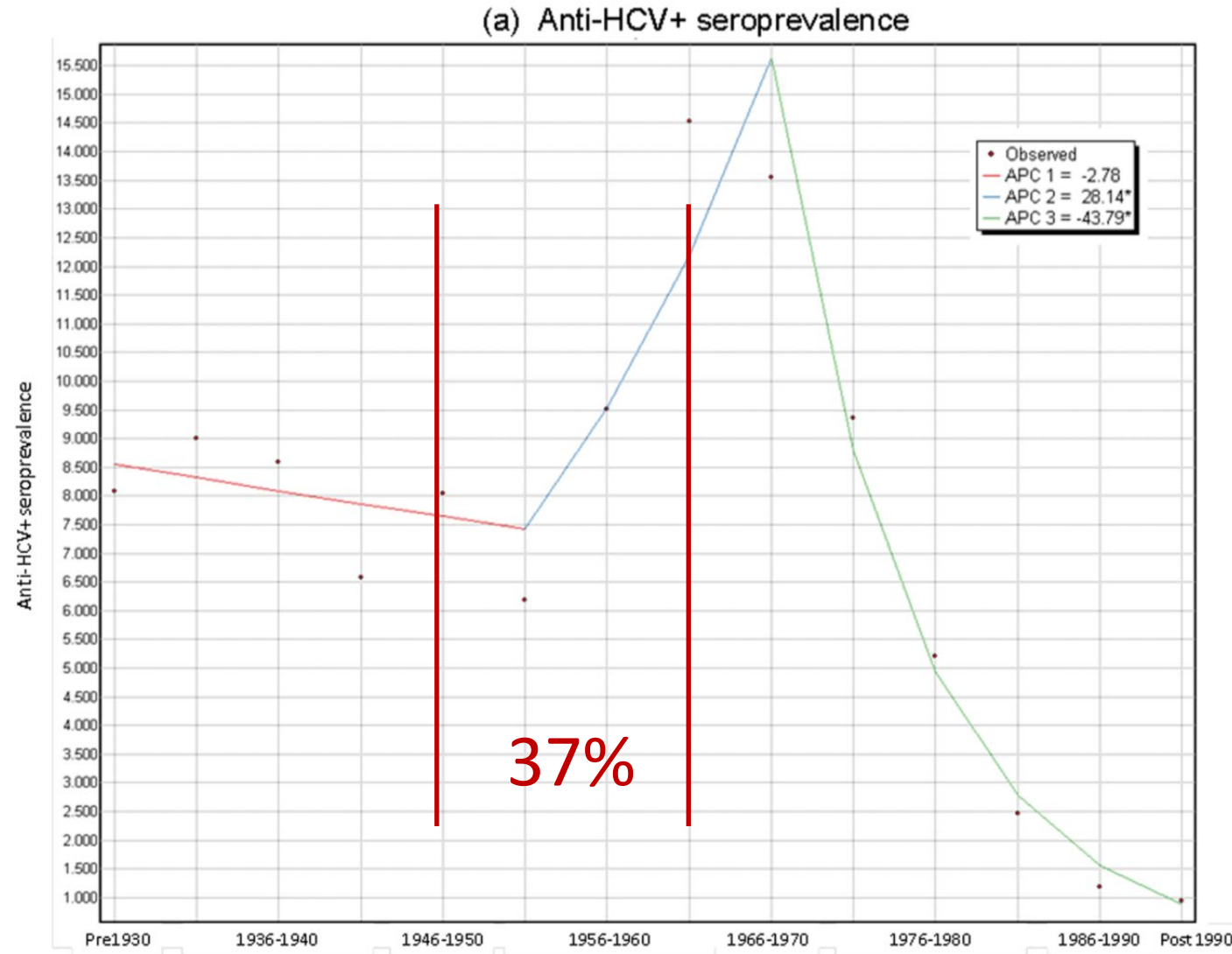


- All adults born during 1945–1965 should have 1-time testing without prior ascertainment of HCV risk
- All persons identified with HCV should receive:
 - Alcohol screening
 - Intervention as clinically indicated
 - Referral to appropriate care
- Endorsed by USFPTF and CMS

¿Cribado en población general? USA



¿Cribado en población general? España



Prevalence and undiagnosed fraction of hepatitis C infection in 2018 in Spain: results from a national population-based survey

Alicia Estirado Gómez^{1,*}, Soledad Justo Gil^{2,*}, Aurora Limia², Ana Avellón³, Araceli Arce Arnáez¹, Raquel González-Rubio⁴, Asunción Díaz^{4,5,*}, Julia del Amo^{4,*} and the Working group of the HCV prevalence study in Spain in 2017–2018[†]

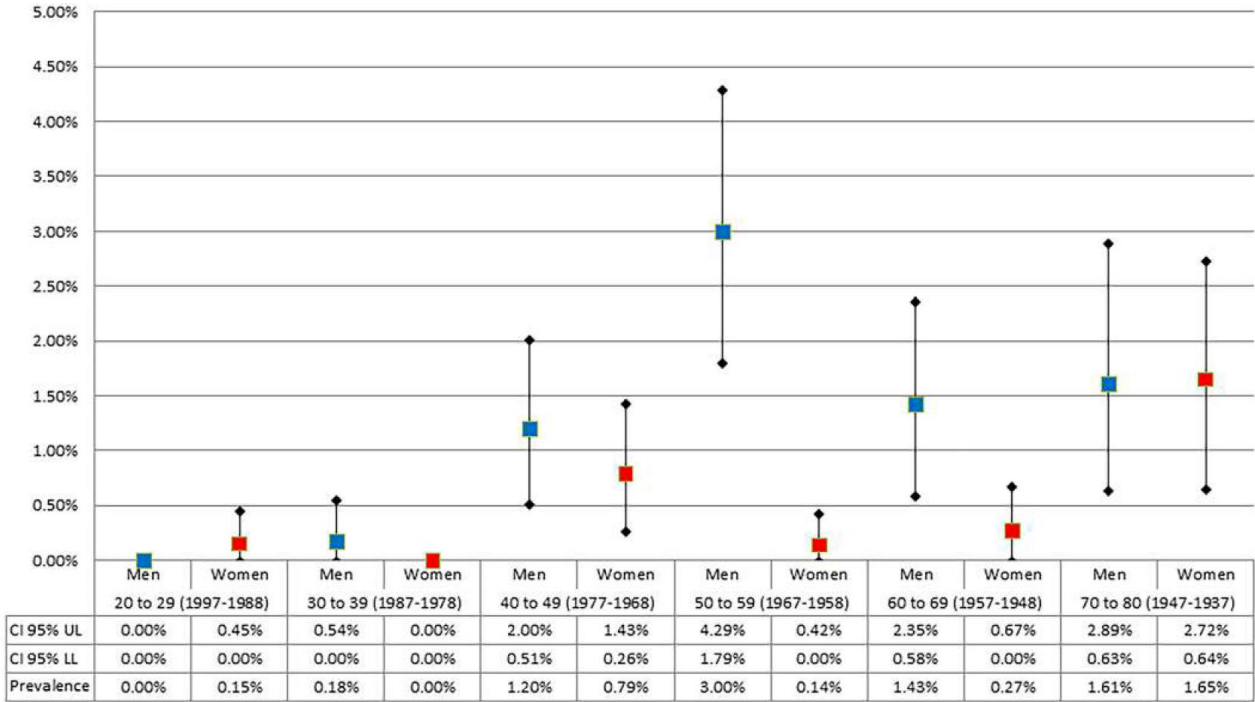


Figure 1 HCV antibody prevalence by age group (20–80 years) and sex. Second Seroprevalence Study in Spain: Hepatitis C 2017–2018

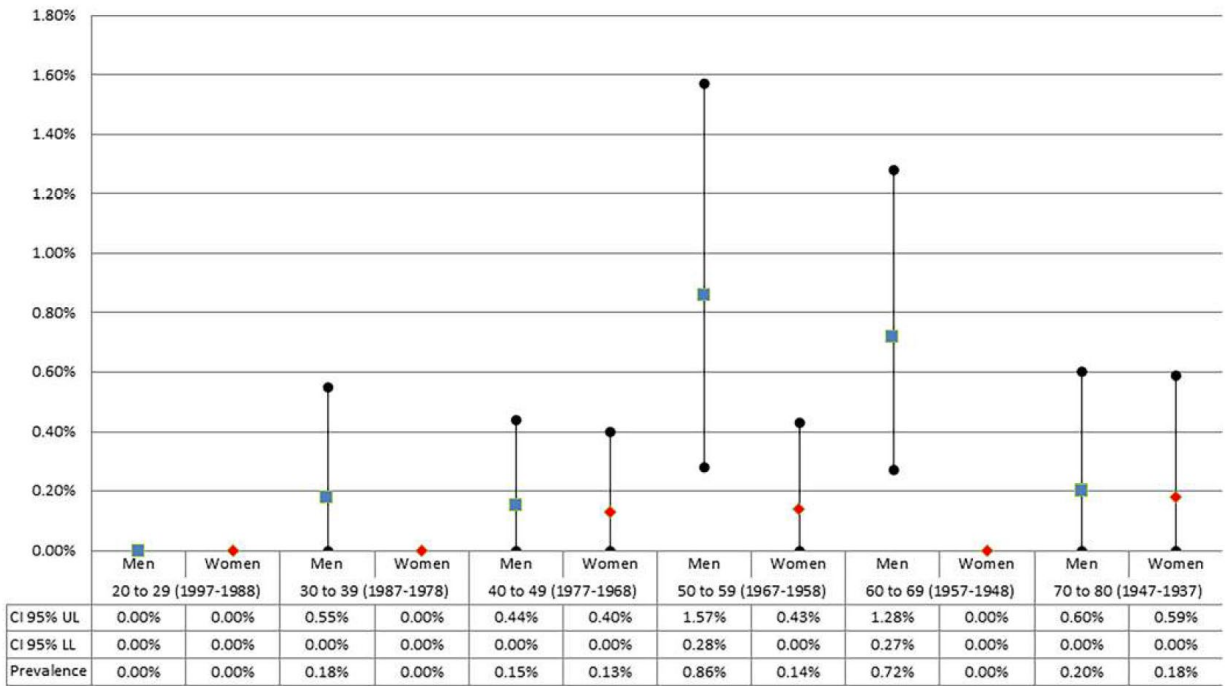
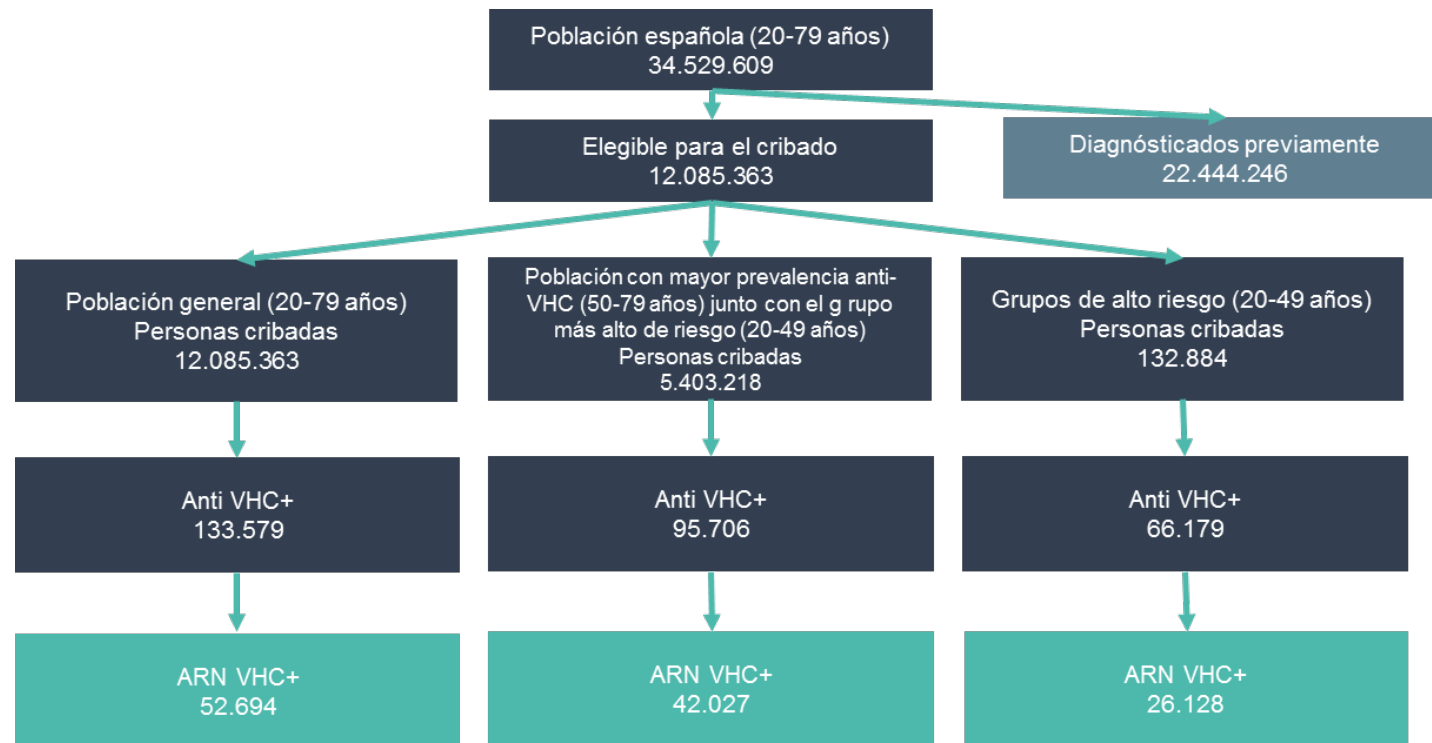


Figure 2 Active HCV infection prevalence by age group (20–80 years) and sex. Second study of Seroprevalence in Spain: Hepatitis C 2017–2018

El cribado y tratamiento de la población general entre 20 y 79 años es coste-efectivo¹

Los resultados sugieren que **cribar a la población en España para VHC es coste-efectivo** respecto al cribado de grupos de alto riesgo o de poblaciones con la mayor prevalencia de anti-VHC + grupos de alto riesgo^{1,2}



1. Buti M, et al. El cribado y tratamiento del virus de la hepatitis C en población general española entre 20 y 79 años de edad es coste-efectivo. P-132, 43 Congreso Anual AEEH (2018). 2. Gely Vila C. Estrategias de cribado para la eliminación de la Hepatitis C. Enferm Endosc Dig. 2018;5(2):1-3. Disponible en: <https://aeeed.com/numero-actual/estrategias-de-cribado-para-la-eliminacion-de-la-hepatitis-c/>. Último acceso: abril 2019.

El cribado y tratamiento de la población general entre 20 y 79 años es coste-efectivo¹

Los resultados sugieren que **cribar a la población en España para VHC es coste-efectivo** respecto al cribado de grupos de alto riesgo o de poblaciones con la mayor prevalencia de anti-VHC + grupos de alto riesgo^{1,2}

Resultados en la población diana y de coste-utilidad por paciente (descontado)

	QALY	Costes	Incremento de costes	Incremento de QALY	ICUR (€/QALY)
Escenario 1					
Población en general	18,7	€35.497	€18.157	2,037	€8.914
Grupos de alto riesgo	16,7	€17.339			
Escenario 2					
Población general	18,7	€35.497	€7.733	1,038	€7.448
Población con la mayor prevalencia de anti-VHC más grupos de alto riesgo	17,7	€27.764			

1. Buti M, et al. El cribado y tratamiento del virus de la hepatitis C en población general española entre 20 y 79 años de edad es coste-efectivo. P-132, 43 Congreso Anual AEEH (2018). 2. Gely Vila C. Estrategias de cribado para la eliminación de la Hepatitis C. Enferm Endosc Dig. 2018;5(2):1-3. Disponible en: <https://aeeed.com/numero-actual/estrategias-de-cribado-para-la-eliminacion-de-la-hepatitis-c/>. Último acceso: abril 2019.

Índice

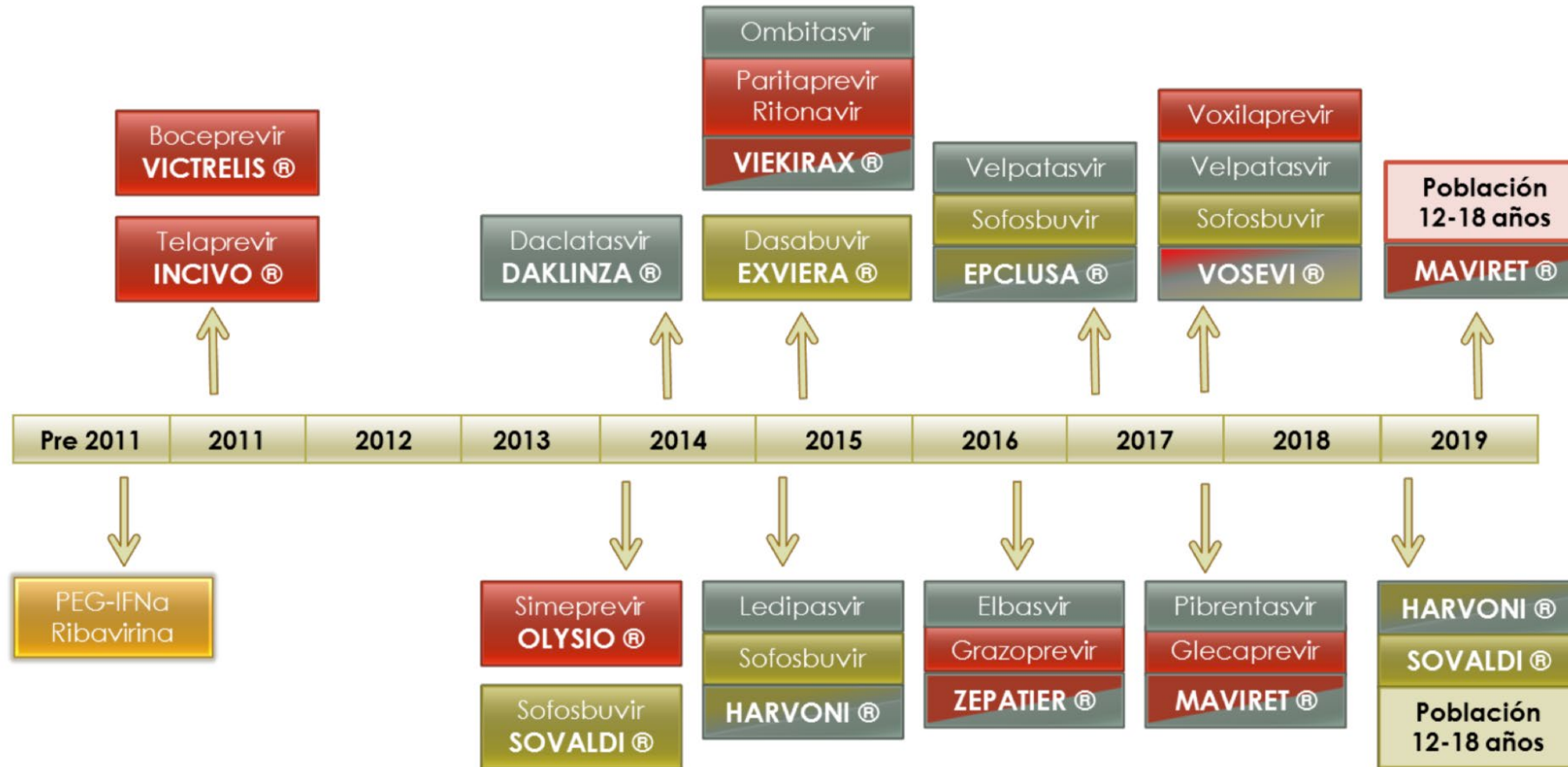
- Situación epidemiológica. Cribado
 - **Barreras para el tratamiento antes de los AAD.**
 - Eficacia y seguridad de los AAD en ancianos.
 - Progresión de la enfermedad hepática.
-

Hepatitis C in the Elderly: Epidemiology, Natural History and Treatment

Ayse L. Mindikoglu, M.D., M.P.H.¹ and Ram R Miller, M.D., C.M., M.S.²

- Muy pocos estudios con pacientes >65 años y ninguno >75 años.
- Muy pocos pacientes (“n” de 30-40) y con edades medias inferiores a 70 años.
- Bajas tasas de RVS (15-30%).
- Muy frecuentes efectos adversos.

Evolución del tratamiento frente al VHC



Productos de: Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD.

Fármacos frente VHC

PegIFN+RBV

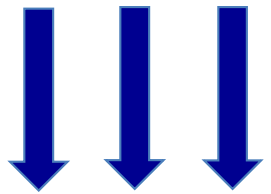
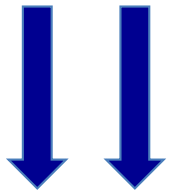
AAD

Coste-
eficacia

Eficacia

Seguridad

¿?



Dudas iniciales con la llegada de los AAD

- ¿Se toleran los AAD igual de bien en pacientes mayores que en los más jóvenes?
- ¿Son igual de eficaces?
- ¿Tiene utilidad erradicar el VHC en personas mayores?
- ¿Es coste-eficaz su tratamiento?

Índice

- Situación epidemiológica. Cribado.
 - Barreras para el tratamiento antes de los AAD.
 - **Eficacia y seguridad de los AAD en ancianos.**
 - Progresión de la enfermedad hepática.
-



Short communication

Real life experience with direct-acting antivirals agents against hepatitis C infection in elderly patients

Iria Rodríguez-Osorio^a, Purificación Cid^a, Luis Morano^b, Ángeles Castro^a, Marta Suárez^b, Manuel Delgado^a, Luis Margusino^a, Héctor Meijide^{a,c}, Berta Pernas^a, Andrés Tabernilla^a, José D. Pedreira^a, Álvaro Mena^{a,*}, Eva Poveda^a

	n = 120
Gender, % (n)	
Men	46.7 (56)
Women	53.3 (64)
Age, years old; mean $\pm$ SD	72.6 $\pm$ 7.4
>80 years old, % (n)	10.8 (13)
Genotype, % (n)	
1a	5.8 (7)
1b	83.3 (100)
1, unknown subtype	6.7 (8)
2	2.5 (3)
3	0.8 (1)
4	0.8 (1)
HCV RNA viral load, log UI/mL; median (range)	6.08 (4.09–7.9)
Fibrosis stage, % (n)	
F0-F1	4.2 (5)
F2	10.8 (13)
F3	20.8 (25)
F4	64.2 (77)
Child Pugh Score, % (n)	
A	95.0 (71)
B	5.0 (6)
Fibrosis measured by Fibroscan, kPa; median (range)	17.4 (1.1–48.0)
Previous exposure to treatment, % (n)	
Naive	57.5 (69)
Relapser	11.7 (14)
Partial responder	6.7 (8)
Null responder	16.7 (20)
Unknown response	7.5 (9)

HCV regimens used in the study population	n = 120 (%)
Ombitasvir + Paritaprevir/r + Dasabuvir + Ribavirin	31 (25.8%)
Ombitasvir + Paritaprevir/r + Dasabuvir	23 (19.2%)
Sofosbuvir + Ledipasvir	19 (15.8%)
Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirin	13 (10.8%)
Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirin	11 (9.2%)
Telaprevir + Interferon + Ribavirin	7 (5.8%)
Sofosbuvir + Simeprevir	5 (4.2%)
Simeprevir + Interferon + Ribavirin	3 (2.5%)
Sofosbuvir + Ribavirin	3 (2.5%)
Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirin	2 (1.7%)
Boceprevir + Interferon + Ribavirin	2 (1.7%)
Ombitasvir + Paritaprevir/r + Ribavirin	1 (0.8%)
Adverse events in the study population	n = 120 (%)
Adverse events	78 (65.0%)
Asthenia	47 (39.2%)
Anemia	45 (37.5%)
Pruritus and dried mucosas	20 (16.5%)
Hyperbilirubinemia	14 (11.7%)
Insomnia	4 (3.3%)
Irritability	3 (2.5%)
Liver decompensation	1 (0.8%)
Ascites	
Encephalopathy	

Short communication

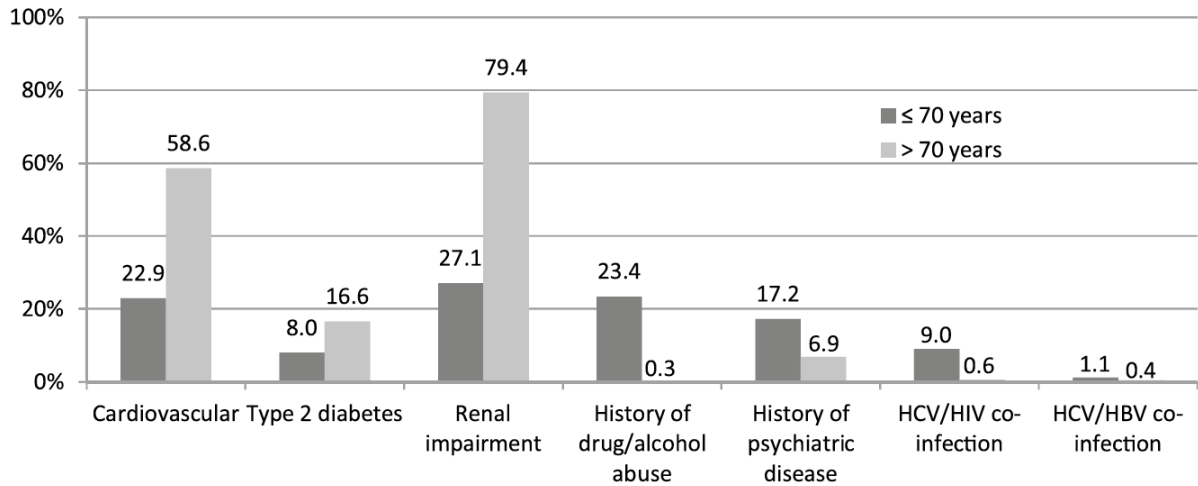
Real life experience with direct-acting antiviral agents against hepatitis C infection in elderly patients

Iria Rodríguez-Osorio^a, Purificación Cid^a, Luis Morano^b, Ángeles Castro^a, Marta Suárez^b, Manuel Delgado^a, Luis Margusino^a, Héctor Meijide^{a,c}, Berta Pernas^a, Andrés Tabernilla^a, José D. Pedreira^a, Álvaro Mena^{a,*}, Eva Poveda^a

- Buena adherencia (>80%): 97.3%.
- Ajustes previos en medicación concomitante: 35.8%
- Tres discontinuaciones.
- RVS12:
 - **ITT: 88.3%**
 - **PP: 95.5%**

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients who initiated therapy

	≤ 70 years (<i>N</i> = 6447) ^a	> 70 years (<i>N</i> = 686) ^a
Age (years), mean (range)	51.3 (18–70)	75.1 (71–85)
> 80 years, % (<i>n</i> / <i>N</i>)	–	5.5 (38/686)
Female, % (<i>n</i> / <i>N</i>)	38.8 (2502/6447)	65.0 (446/686)
White, % (<i>n</i> / <i>N</i>)	96.3 (6208/6447)	98.8 (678/686)
BMI (kg/m ²), mean (±SD)	25.9 (4.7)	25.7 (4.3)
HCV genotype, % (<i>n</i> / <i>N</i>)		
GT1	78.2 (5041/6447)	93.4 (641/686)
GT1a	36.5 (2353/6447)	10.6 (73/686)
GT1b	37.8 (2437/6447)	79.0 (542/686)
Other/unknown	3.9 (251/6447)	3.8 (26/686)
GT2	4.0 (260/6447)	3.6 (25/686)
GT3	12.3 (794/6447)	0.9 (6/686)
GT4	5.4 (345/1017)	1.7 (12/686)
GT5	0.1 (4/6447)	0.3 (2/686)
GT6	0.0 (3/6447)	0.0 (0/686)
HCV RNA (×10 ⁶ IU/ml), mean (±SD)	5.9 (0.9) (<i>n</i> = 6269)	5.9 (0.9) (<i>n</i> = 650)
Treatment-experienced, % (<i>n</i> / <i>N</i>)	48.5 (3127/6447)	51.0 (350/686)
PegIFN ± RBV	96.1 (3004/3127)	96.9 (339/350)
Prior DAA failure	21.4 (670/3127)	12.6 (44/350)
Other pretreatment	3.7 (116/3127)	3.1 (11/350)
Cirrhosis, % (<i>n</i> / <i>N</i>)	27.3 (1761/6447)	44.0 (302/686)



Similar RVS12 en >≥70 años que en <70 años:

- **ITT: 92.6% vs 90.7%**
- **PP: 95.5% vs 95.6%**

	≤70 years (N= 6447)	>70 years (N= 686)	Total (N= 7133)
SOF ± RBV	598 (9.3%)	32 (4.7%)	630 (8.8%)
SMV + SOF ± RBV	294 (4.6%)	64 (9.3%)	358 (5.0%)
DCV + SOF ± RBV	945 (14.7%)	59 (8.6%)	1004 (14.1%)
LDV/SOF ± RBV	3599 (55.8%)	415 (60.5%)	4014 (56.3%)
OBV/PTV/r ± DSV ± RBV	1009 (15.7%)	115 (16.8%)	1124 (15.8%)
Other	2 (0.0%)	1 (0.1%)	3 (0.0%)

DCV daclatasvir, DSV dasabuvir, LDV ledipasvir, OBV ombitasvir, PTV/r paritaprevir/ritonavir, RBV ribavirin, SMV simeprevir, SOF sofosbuvir



Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Combination Therapies for Treatment of Hepatitis C Virus in Elderly Patients: Results from the German Hepatitis C Registry

Georg Dultz¹ · Tobias Müller² · Jörg Petersen³ · Stefan Mauss⁴ · Tim Zimmermann⁵ · Marion Muche² · Karl-Georg Simon⁶ · Thomas Berg⁷ · Stefan Zeuzem¹ · Dietrich Hüppe⁸ · Klaus Böker⁹ · Heiner Wedemeyer^{10,11,12} · Tania M. Welzel¹ · Leberstiftungs-GmbH Deutschland

Patients, <i>n</i> (%)	Patients ≤ 70 years (6447) <i>n</i> (%)	Patients > 70 years (686) <i>n</i> (%)	Total (7133) <i>n</i> (%)
Safety summary			
Any AE	3435 (53.3%)	374 (54.5%)	3809 (53.4%)
Any SAE	235 (3.6%)	52 (7.6%)	287 (4.0%)
Liver-related SAE	44 (0.7%)	14 (2.0%)	58 (0.8%)
Thereof HCC	13 (0.2%)	6 (0.9%)	19 (0.3%)
Discontinuation due to (non-serious) AE	50 (0.8%)	17 (2.5%)	67 (0.9%)
Discontinuation due to SAE	12 (0.2%) ^a	5 (0.7%) ^b	17 (0.2%)
Death	26 (0.4%)	8 (1.2%)	34 (0.5%)
Died while on treatment	8 (0.1%)	3 (0.4%)	11 (0.2%)
AEs in ≥ 5% of the patients			
Fatigue	1509 (23.4%)	163 (23.8%)	1672 (23.4%)
Headache	1021 (15.8%)	72 (10.5%)	1093 (15.3%)
Nausea	397 (6.2%)	48 (7.0%)	445 (6.2%)
Insomnia	377 (5.8%)	35 (5.1%)	412 (5.8%)
Pruritus	315 (4.9%)	51 (7.4%) ^I	366 (5.1%)
Abdominal discomfort	283 (4.4%)	37 (5.4%)	320 (4.5%)

Tratamiento con AAD en población mayor

- Es muy seguro (como en los más jóvenes).
- Es muy eficaz.
- A pesar de las comorbilidades y la medicación, no hay un problema actualmente para el manejo de las mismas.

Índice

- Situación epidemiológica. Cribado.
 - Barreras para el tratamiento antes de los AAD.
 - Eficacia y seguridad de los AAD en ancianos.
 - **Progresión de la enfermedad hepática.**
-

RESEARCH ARTICLE

Liver-related events and mortality among elderly patients with advanced chronic hepatitis C treated with direct-acting antivirals

Iria Rodríguez-Osorio^{1,2}, Alvaro Mena^{1,2*}, Héctor Meijide^{1,3}, Luis Morano⁴, Manuel Delgado^{1,5}, Purificación Cid^{1,6}, Luis Margusino^{1,6}, José Domingo Pedreira¹, Ángeles Castro^{1,2}

- Estudio prospectivo, comparativo, multicéntrico. Pacientes tratados con AAD de ≥ 65 años vs < 65 años.
- Analiza la incidencia de eventos hepáticos (descompensación, HCC, trasplante renal o muerte relacionada con hepatopatía) y mortalidad por cualquier causa.

	Elderly (≥ 65 years) <i>n</i> = 120	Younger (<65 years) <i>n</i> = 380	Elderly (>75 years) <i>n</i> = 37
Demographic characteristics			
Age, years (mean ± SD ^a)	72.6 ± 7.4	51.2 ± 7.1	78.8 ± 3.3
Gender, n (%)			
Men	57 (47.5)	298 (78.4)	20 (54.1)
Virological characteristics and liver status			
Genotype, n (%)			
1a	7 (5.8)	102 (26.8)	2 (5.4)
1b	100 (83.3)	133 (35.1)	33 (89.2)
1 Unknown subtype	8 (6.8)	0	1 (2.7)
2	3 (2.5)	15 (3.9)	1 (2.7)
3	1 (0.8)	70 (18.4)	0
4	1 (0.8)	60 (15.8)	0
Stiffness ^b , kPa, (median, IQR)	16.0 (10.0–21.4)	12.5 (9.9–20.0)	16.9 (12.0–21.9)
F2, n (%)	18 (15.0)	72 (18.9)	5 (13.5)
F3, n (%)	25 (20.8)	146 (38.4)	4 (10.8)
F4, n (%)	77 (64.2)	162 (42.7)	28 (75.7)
SVR12 ^c , n (%)	111 (99.1)	326 (97.4)	30 (100)
Clinical and liver-related events, n (%)			
Liver-related events	7 (5.8)	9 (2.4)	4 (10.8)
Any tumour	9 (7.5)	13 (3.4)	4 (10.8)
HCC ^d	5 (4.2)	9 (2.4)	2 (5.4)
Liver decompensation	4 (3.3)	4 (1.1)	1 (2.7)
Hydropic decompensation	2 (1.6)	2 (0.5)	0.0
Upper bleeding	1 (0.8)	1 (0.3)	0.0
Encephalopathy	1 (0.8)	1 (0.3)	1 (2.7)
All-cause mortality	10 (8.3)	8 (2.1)	6 (16.2)
Liver-related death	3 (2.5)	2 (0.5)	1 (2.7)
Liver transplantation	0.0	4 (1.1)	0.0

- Mediana de seguimiento 24 meses (16-26).
- Eventos relacionados con hígado en 5.8% de los ≥ 65 años vs 2.4% en < 65 años.
- Todos hicieron cribado de HCC:
 - Incidencia de HCC: 1.91/100 py en ≥ 65 años vs 1.43/100 en < 65 años. En F4: 2.87/100 py en mayores y 3.38/100 py en jóvenes.
 - Mediana de tiempo hasta HCC 8 meses (3-15) tras EOT, sin diferencias entre grupos.

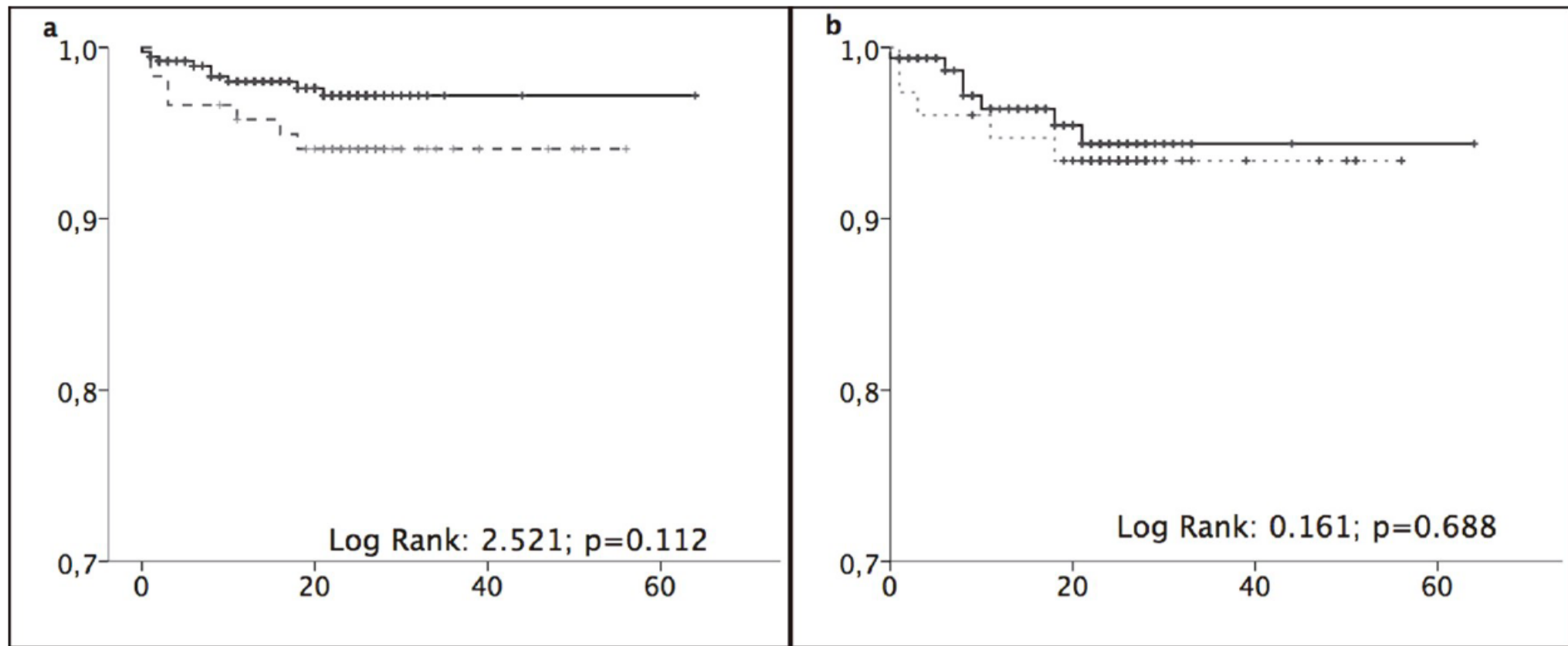


Fig 1. Liver-related events. (a) Liver-related events. (b) Liver-related event in stage F4 patients. Kaplan–Meier curves were compared using log-rank tests between patients aged ≥ 65 years (black lines) and < 65 years (grey dotted lines). Abscissa: time in months. Ordinate: cumulative survival.

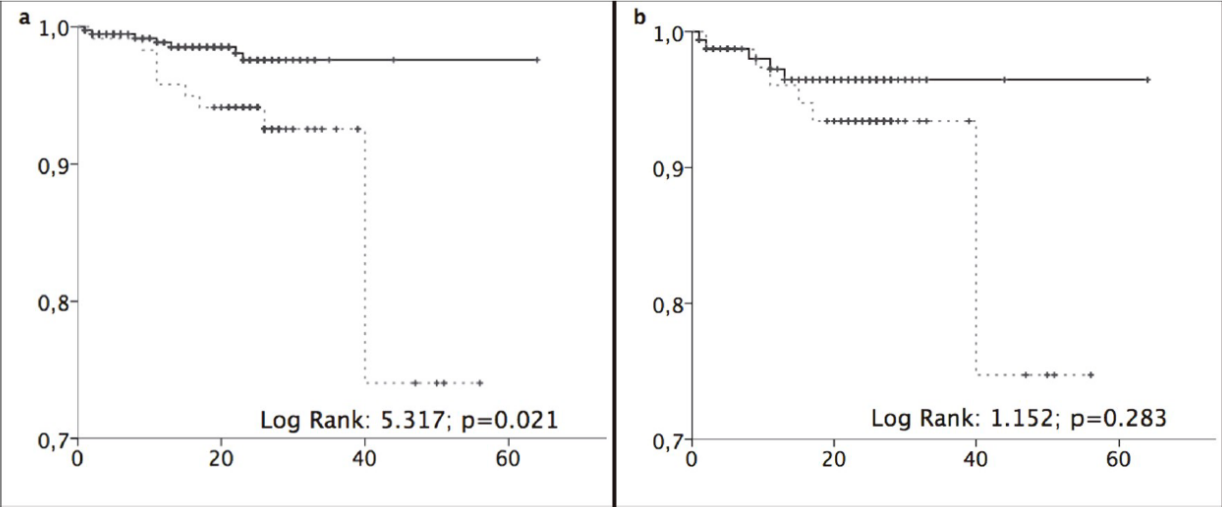


Fig 2. All-cause mortality. (a) All-cause mortality. (b) All-cause mortality in stage F4 patients. Kaplan–Meier curves were compared using log-rank tests between patients aged ≥ 65 years (black lines) and < 65 years (grey dotted lines). Abscissa: time in months. Ordinate: cumulative survival.

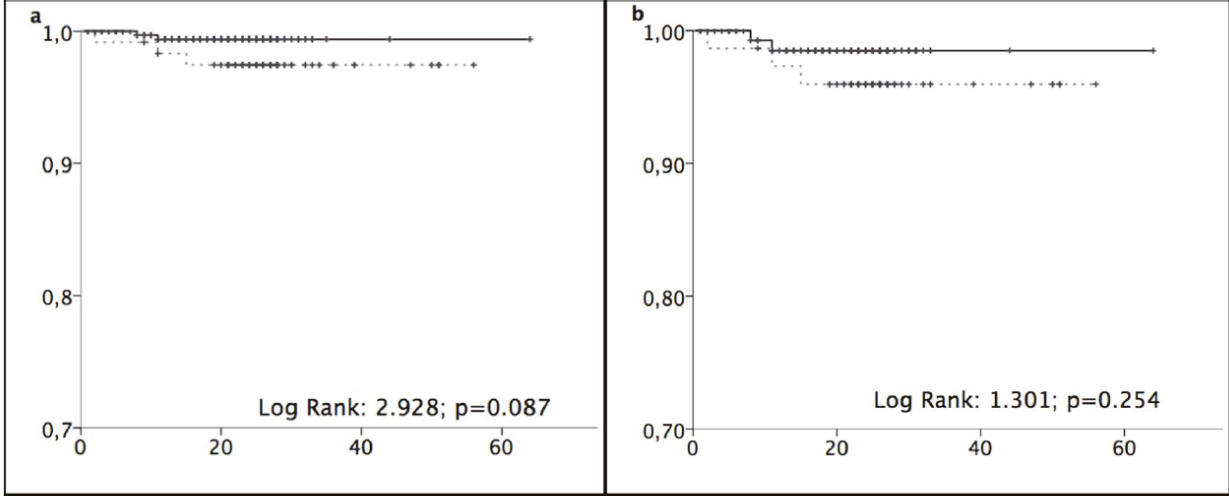
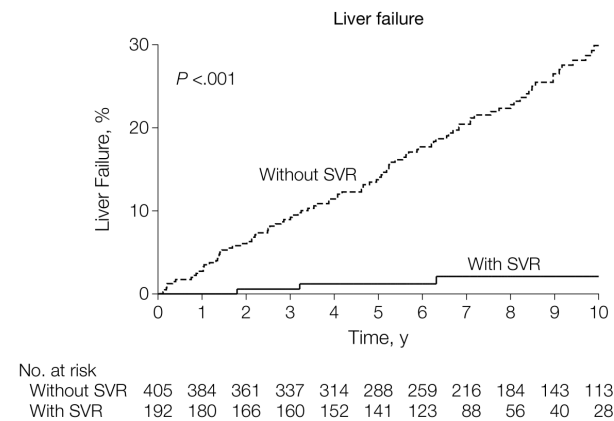
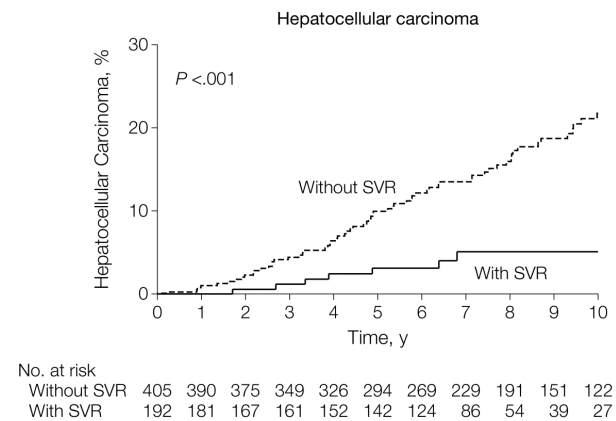
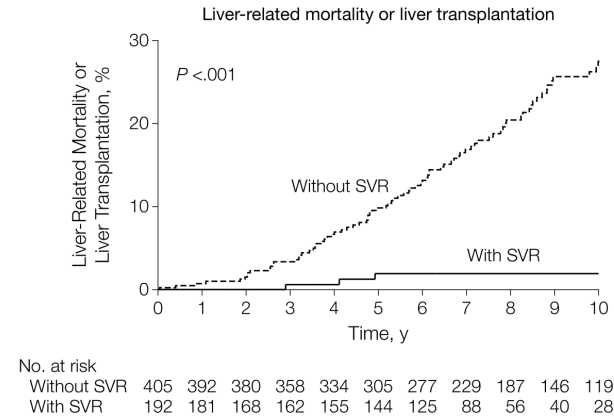
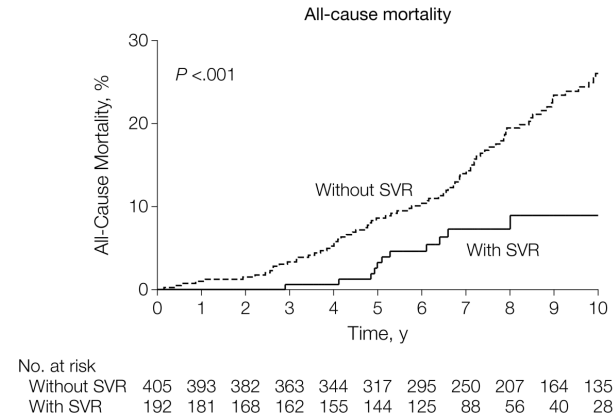


Fig 3. Liver-related mortality. (a) Liver-related mortality. (b) Liver-related mortality in stage F4 patients. Kaplan–Meier curves were compared using log-rank tests between patients aged ≥ 65 years (black lines) and < 65 years (grey dotted lines). Abscissa: time in months. Ordinate: cumulative survival.

Beneficio de RVS ya se conocía y se mantiene con AAD y en pacientes mayores.



En resumen

- La prevalencia de infección por VHC en >65 años es alta, por lo que se deben incluir en las estrategias de cribado.
- Los AAD se han mostrado eficaces y seguros en >65 años tanto en EC como en vida real.
- Las interacciones farmacológicas y las comorbilidades no suponen un problema para el tratamiento con AAD en la mayoría de los >65 años.
- Los >65 años se benefician de la RVS.
- En ausencia de estudios de coste eficacia, con el coste aceptable del QUALY en España (20-25000€) los pacientes ancianos con VHC y expectativa de vida razonable (≥ 1 año?) y calidad de vida deben recibir tratamiento independientemente de su edad.



Tratamiento del VHC en pacientes ancianos

29 de septiembre de 2021



Área Sanitaria da Coruña e Cee



Álvaro Mena de Cea
Unidad de Enf Infecciosas, XXIAC
Grupo de Virología Clínica, INIBIC-XXIAC
alvaro.mena.de.cea@sergas.es