

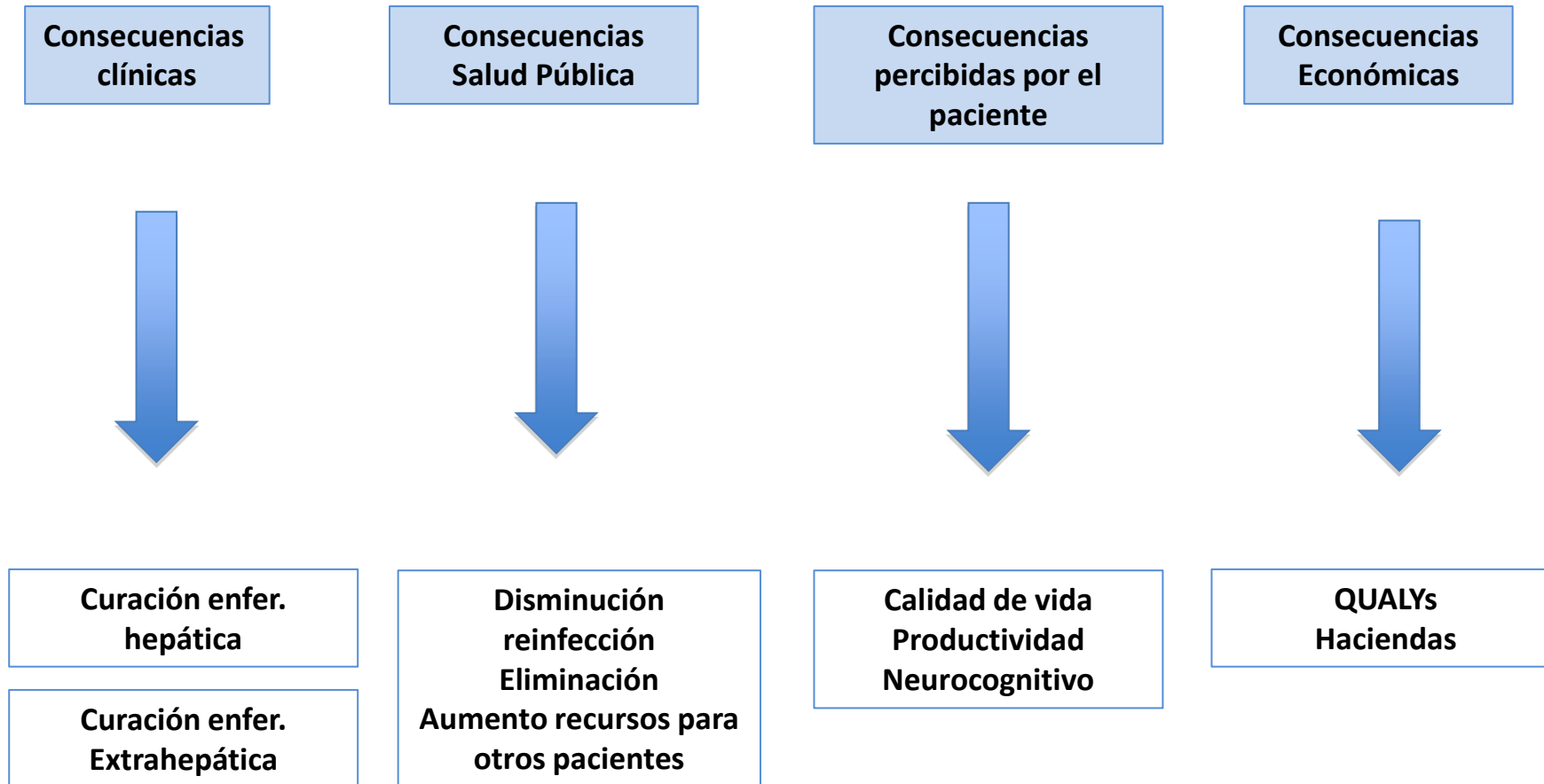


Beneficio clínico del tratamiento del virus C en los pacientes con escasa fibrosis (o independiente del grado de fibrosis)

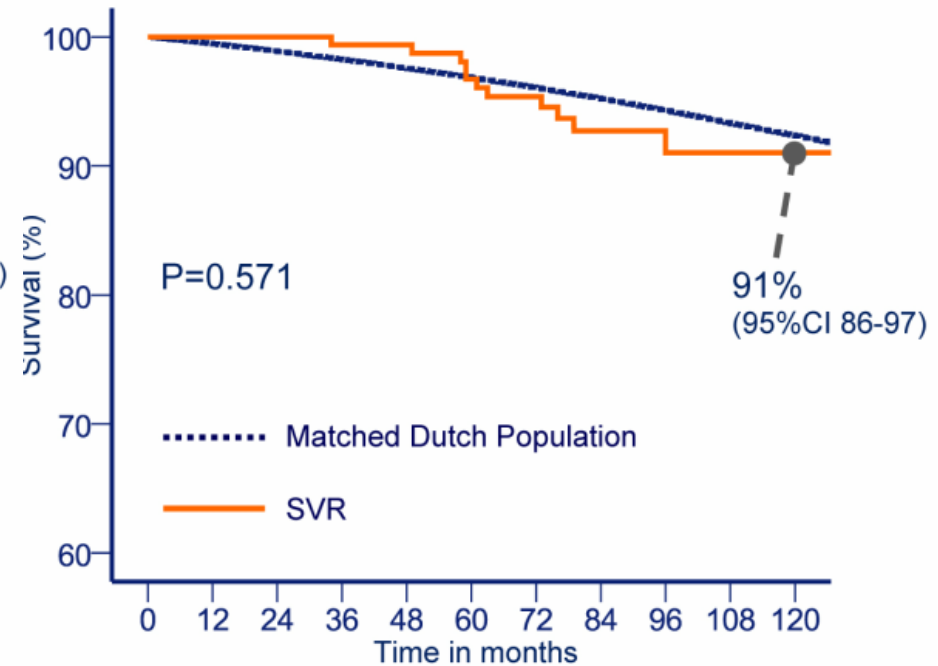
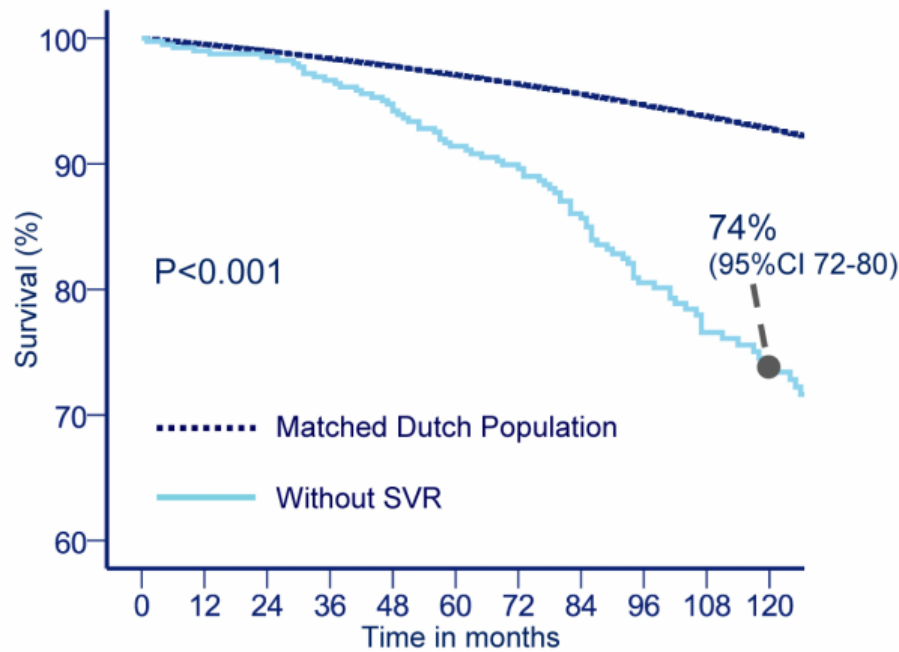
Javier Crespo

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

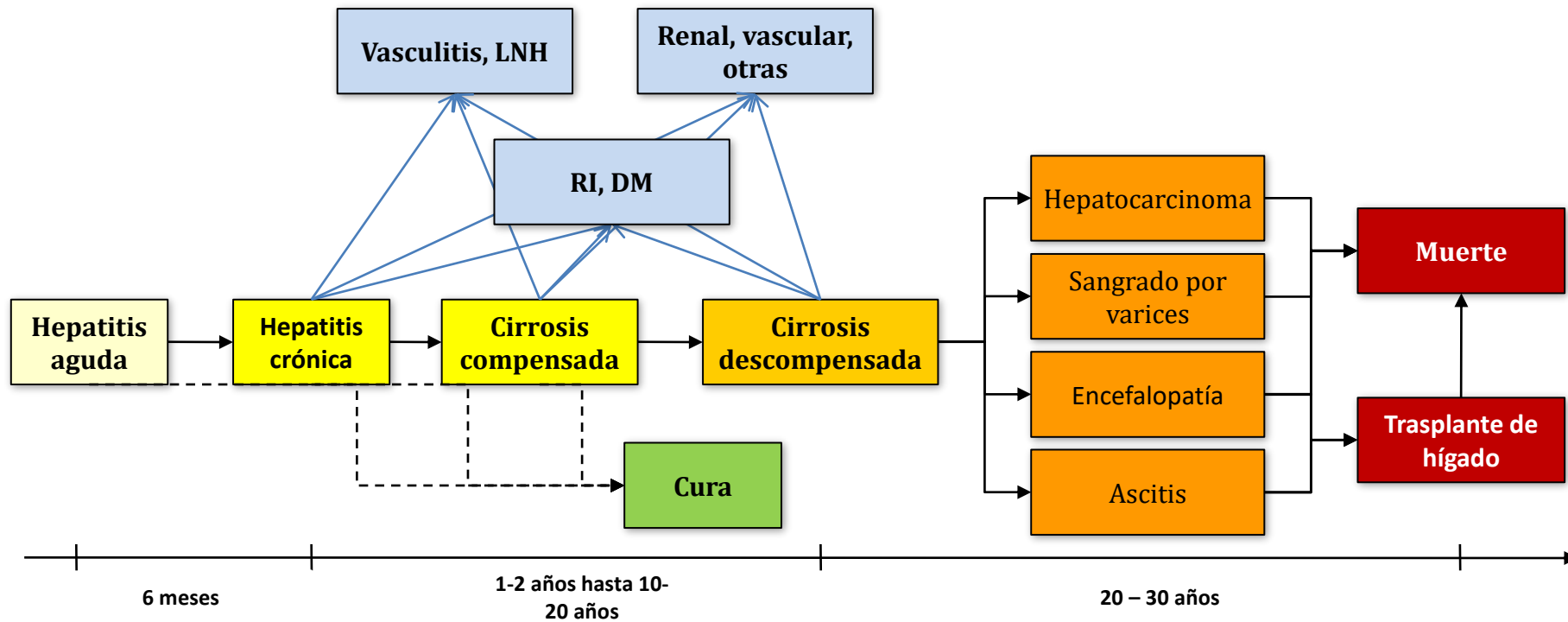
Consecuencias de la curación del VHC.



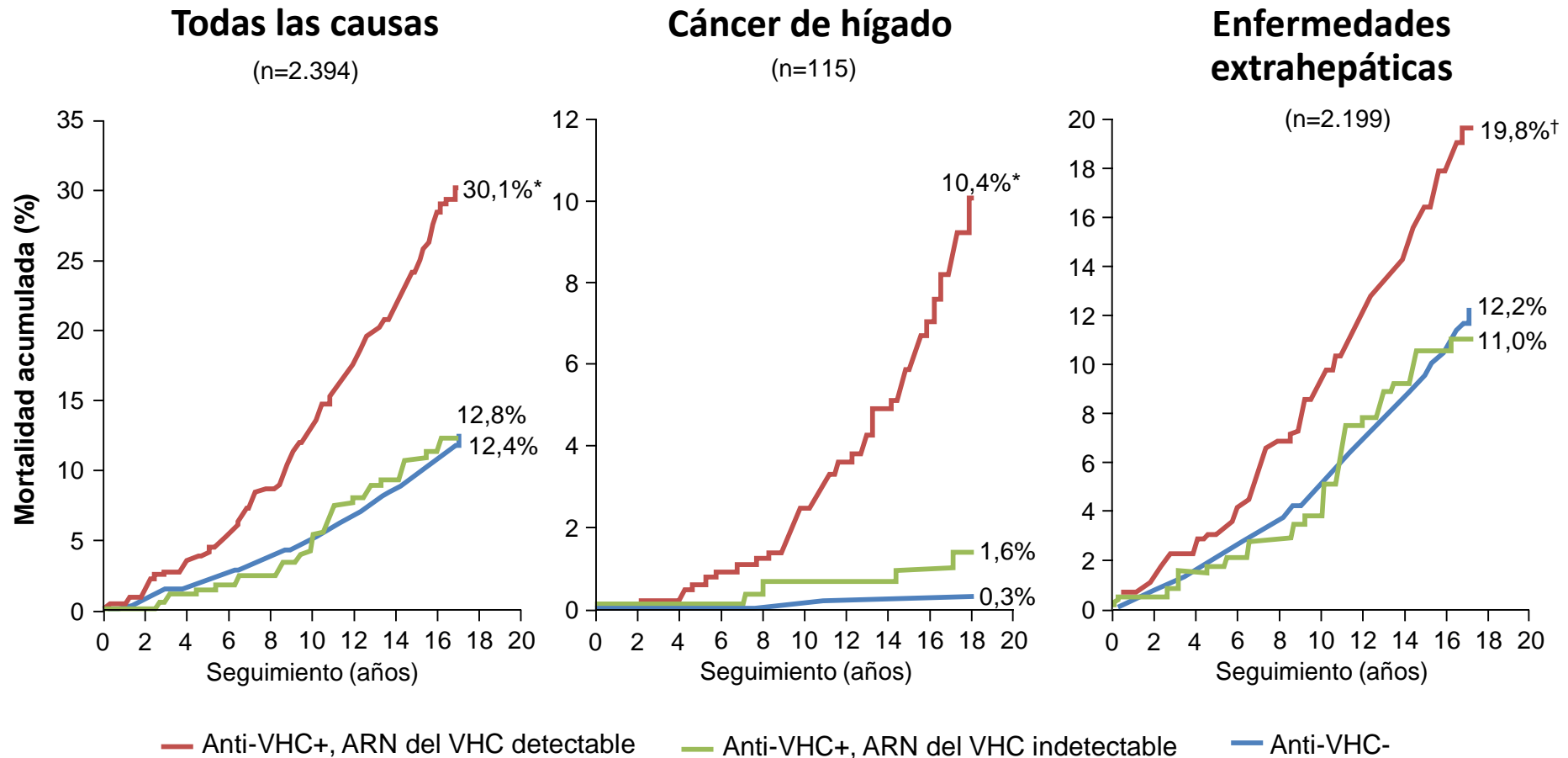
Consecuencias clínicas de la curación de la infección.
Curación de la infección = la supervivencia a largo plazo se iguala a la de la población general



Historia natural VHC

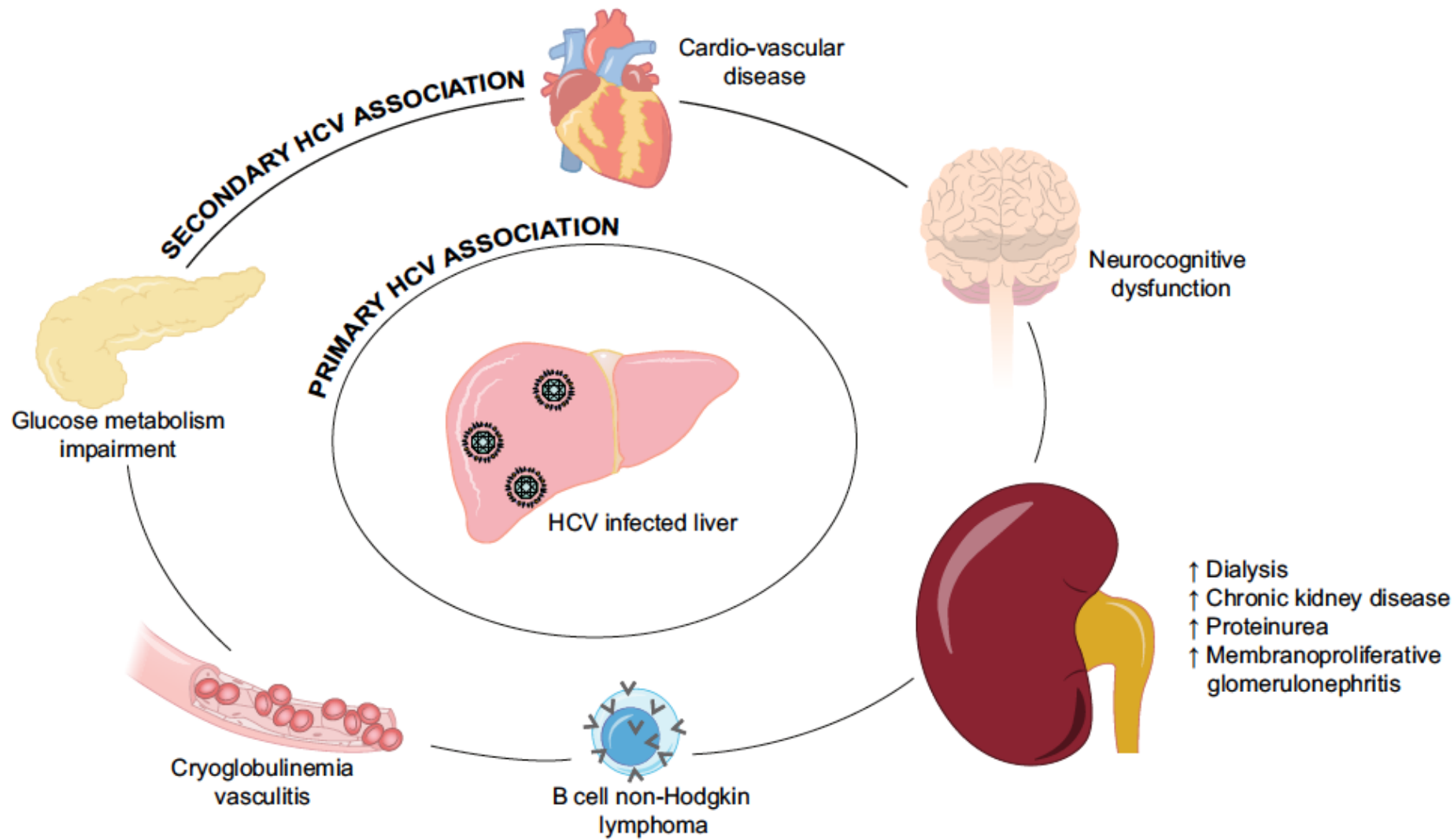


La infección crónica por VHC aumenta la mortalidad por enfermedades hepáticas y extrahepáticas



*P<0,001 para la comparación entre los 3 grupos y P<0,001 para ARN del VHC detectable frente a indetectable; †P<0,001 para la comparación entre los 3 grupos y P=0,002 para ARN del VHC detectable frente a indetectable

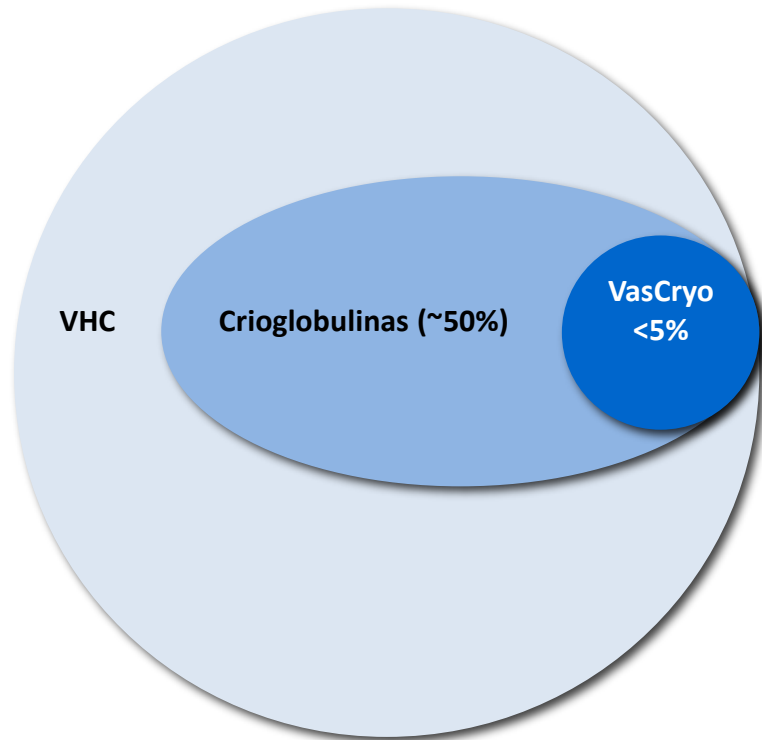
El virus de la hepatitis C. **Manifestaciones extrahepáticas.**



El virus de la hepatitis C. **Manifestaciones extrahepáticas.**

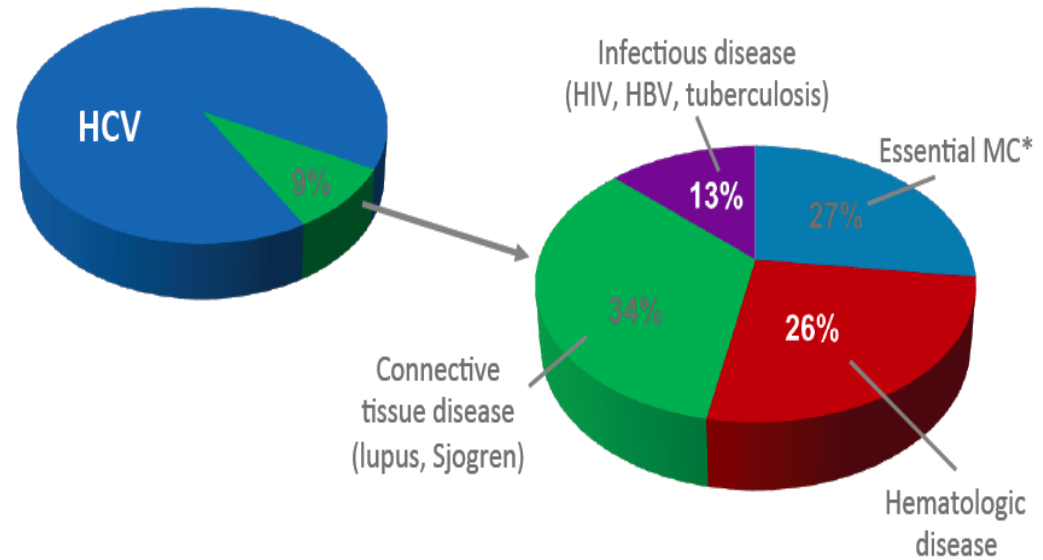
Class A Significant prevalence, consistent pathogenetic data, "ex adjuvantibus" criteria	Class B Higher prevalence compared with controls	Class C Possible association	Class D Anecdotal association	Class E Association with interferon- α therapy
Mixed cryoglobulinemia Cryoglobulinemic vasculitis B-cell non-Hodgkin lymphoma	Type 2 diabetes Insulin resistance Cardiovascular disease Glomerulonephritis Renal insufficiency Fatigue Cognitive impairment Depression	Polyarthritis Pruritus Fibromyalgia Chronic polyradiculoneuropathy Lung alveolitis	Polymyositis Dermatomyositis Polyarteritis nodosa Psoriasis Mooren corneal ulcer Erythema nodosum	Hypo-hyperthyroidism Depression Fatigue Sarcoidosis Lichen Skin vasculitis Peripheral neuropathy

Manifestaciones extrahepáticas. **Crioglobulinemia VHC.**



Ramos-Casals. Lancet 2012; 379: 348–60

Retrospective study of 1434 patients with mixed cryoglobulinemia (1989–2003)



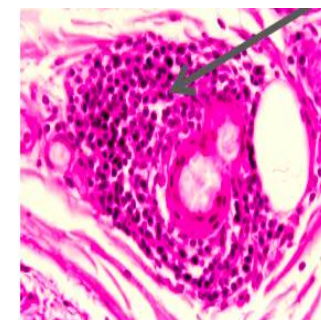
MC = mixed cryoglobulinemia.
*Absence of identified causal factor.

Saadoun D, et al. Arch Intern Med 2006; 166:2101–2108.

	%
Púrpura	98
Astenia	98
Artralgias	91
Polineuropatía periférica	81
Alteración PFH	73
Síndrome seco	51
Fenómeno de Raynaud	32
Afectación renal	31
Linfoma NH asociado	11
Artritis no erosiva	8
Hepatocarcinoma	3



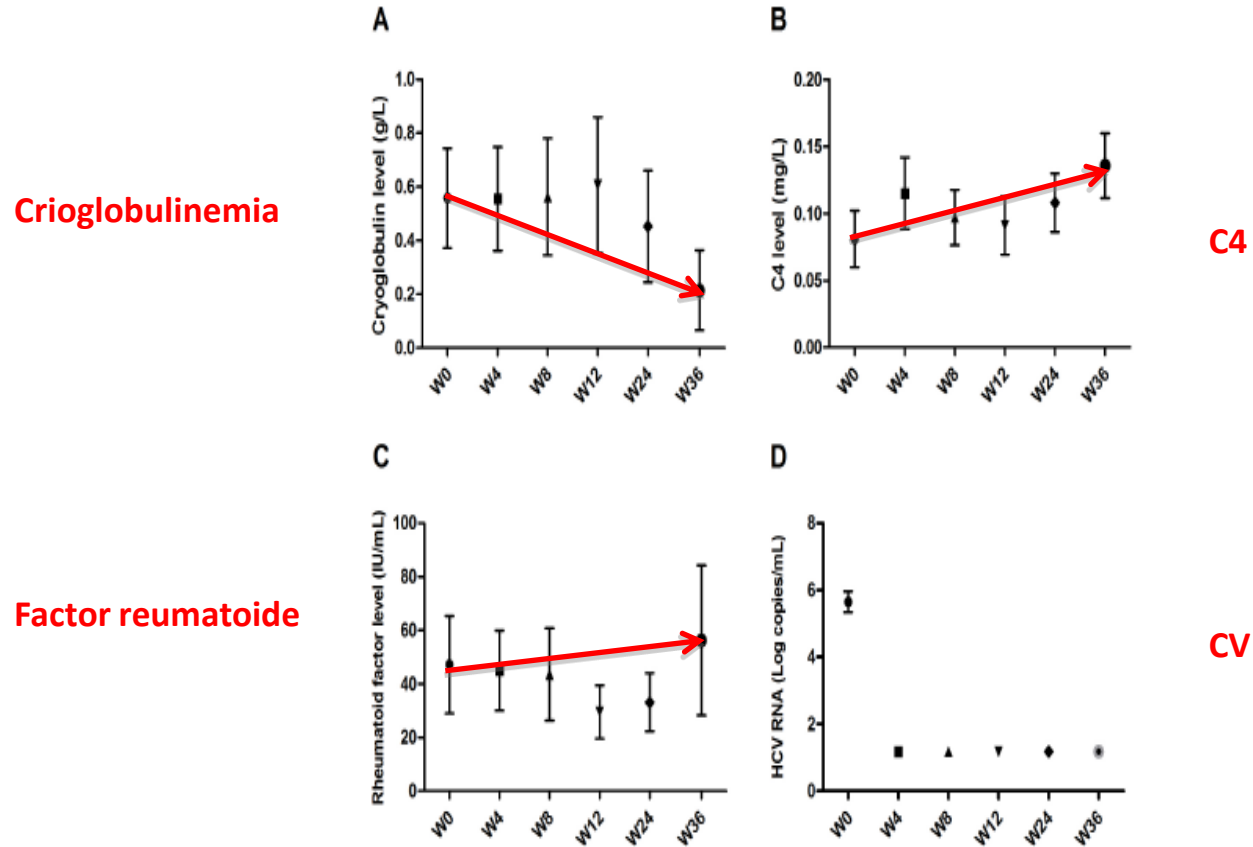
PN axonal, simétrica, crónica, progresiva, sensitiva y dolorosa.



Infiltrado perivascular linfocítico

Tratamiento actual de la vasculitis crioglobulinémica. **AADs libres de IFN (y de RBV).**

Supplementary Figure 1: Kinetics of cryoglobulinemia (A), C4 complement level (B), rheumatoid factor activity (C), and HCV RNA (D).



Please cite this article as: Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, de Saint Martin L, Comarmond C, Bouyer AS, Musset L, Poynard T, Resche Rigon M, Cacoub P, Efficacy and Safety of Sofosbuvir plus Daclatasvir for Treatment of HCV-associated Cryoglobulinemia Vasculitis, *Gastroenterology* (2017), doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.006.

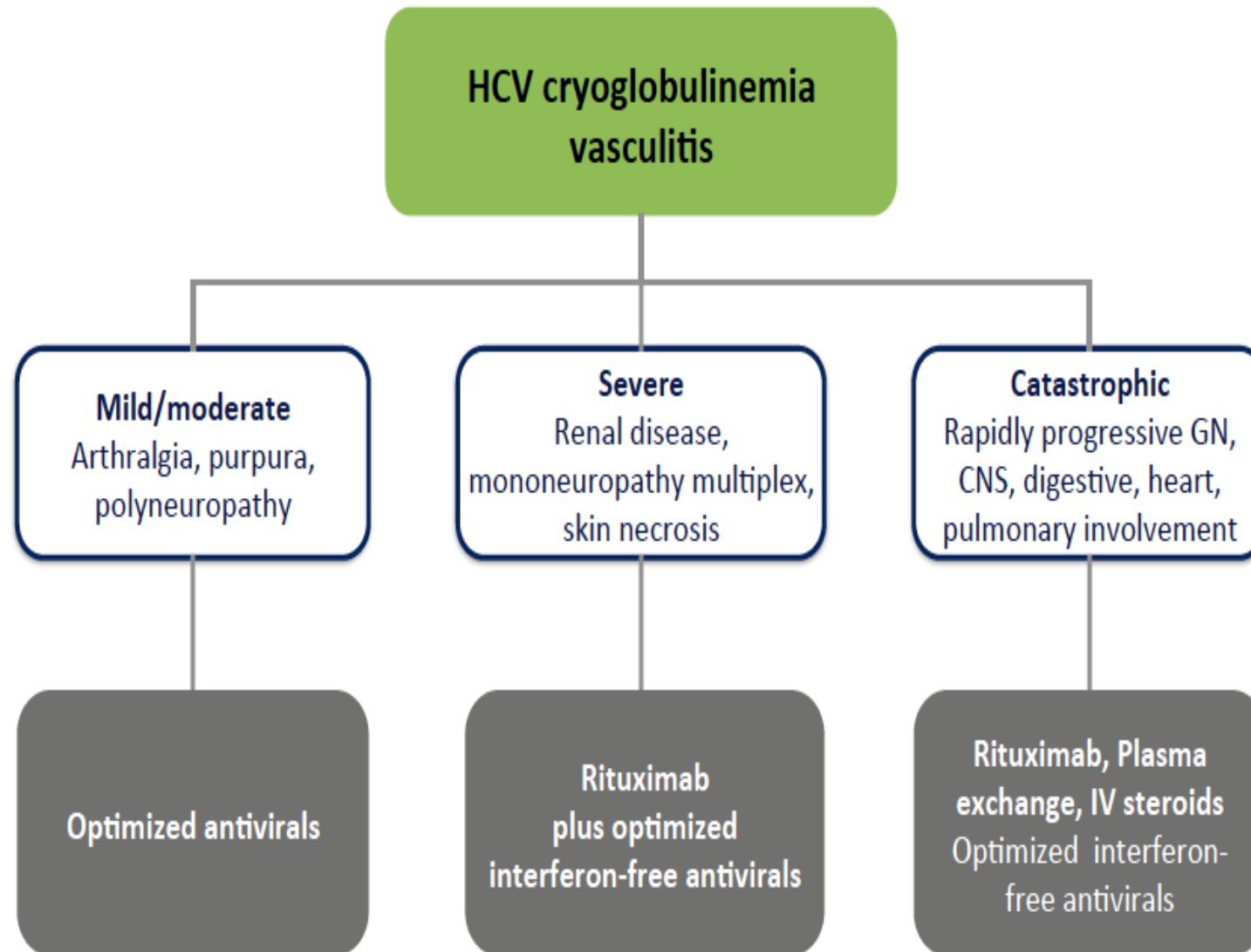
Vasculitis crioglobulinémica. Eficacia del tto antiviral.

Table 1. Clinical, immunological and virological responses in HCV patients with EHMt treated with DAA-based regimens [23–54].

Patients (n)	Antiviral agent families		Clinical response			Immunological response			Virological response	
	IFN/RBV	DAAs (number of cases)	CR	PR	NR	Cryoglob. clearance	C4 levels improvement	RF reduction	SVR	Evaluation (weeks)
41	PegIFN + RBV	BCP/TLP	29/39	9/39	1/39	14/28	n.d.	n.d.	26	12–72
9	PegIFN + RBV	SOF (5), SIM + SOF (2), ASP + DCV (2)	6/7	0/7	1/7	6/7	4/5	4/5	8	24–83
50	PegIFN-RBV	BCT/TLP (41), SIM (2), ASP (2), DCV (2), SOF (7)	35/46 (76%)	9/46 (20%)	2/46 (4%)	20/36 (56%)	4/5 (80%)	4/5 (80%)	34 (68%)	12–83
48	RBV	SOF	23/30	4/30	3/30	13/29	2/3	1/3	40/47	12–36
6	RBV	SIM + SOF	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	6	24
5	RBV	LDV + SOF (3), PTP + OMT + DSB + RTN (1), DCV + SOF (1)	0/1	1/1	0/1	1/1	n.d.	n.d.	5	24
59	RBV	SOF (58), PTP (1), OMT (1), DSN (1), RTN (1), SIM (6), DCV (1), LDV (3), RTN (1)	23/31 (74%)	5/31 (16%)	3/31 (10%)	14/30 (47%)	2/3 (67%)	1/3 (33%)	51/58 (88%)	12–36
25	Free	DCV/LDV + SOF	11/15	3/15	1/15	5/14	9/12	7/8	24	4–12
18	Free	SIM + SOF	5/11	4/11	2/11	7/10	5/7	1/3	17	12–24
12	Free	PTP + OMT + DSB + RTN	10	0	2	5	5/12	6/7	12	12–24
6	Free	SIM + DCV (3), GZR + EBR (2), FDP + DLB (1)	2	1	3	3	4	3/4	6	24
61	Free	DCV/LDV (28), SOF (43), SIM (21), PTP (12), OMT (12), DSB (12), RTN (12), GZB (2), EBR (2), FDB (1), DLB (1)	28/44 (64%)	8/44 (18%)	8/44 (18%)	20/42 (48%)	23/36 (64%)	17/23 (74%)	59 (97%)	4–24

Numbers in brackets.

PegIFN, pegylated interferon alpha; RBV, ribavirin; DAAs, direct-acting agents; BCP, boceprevir; TLP, telaprevir; PTP, paritaprevir; SIM, simeprevir; OMT, ombitasvir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; SOF, sofosbuvir; DSB, dasabuvir; RTN, ritonavir; ASP, asunaprevir; GZR, grazoprevir; EBR, elbasvir; FDP, faldaprevir; DLB, deleobuvir; CR, complete response; PR, partial response; NR, non-response; nd, not detailed; C4, complement 4; RF, rheumatoid factor; SVR, sustained virologic response.



	N=
	1255
Diagnóstico LNH	59
No agresivo	31
Agresivo	20
MALT	6
No clasificado	2

- La probabilidad de desarrollo de un LNH es baja (59 pacientes de 1225 casos de crioglobulinemia por VHC seguidos durante 8928 pacientes/año)
- Pero esta incidencia es 35 veces superior a la de la población general.
- 93% de los VHC que desarrollan linfoma tienen una CM II.

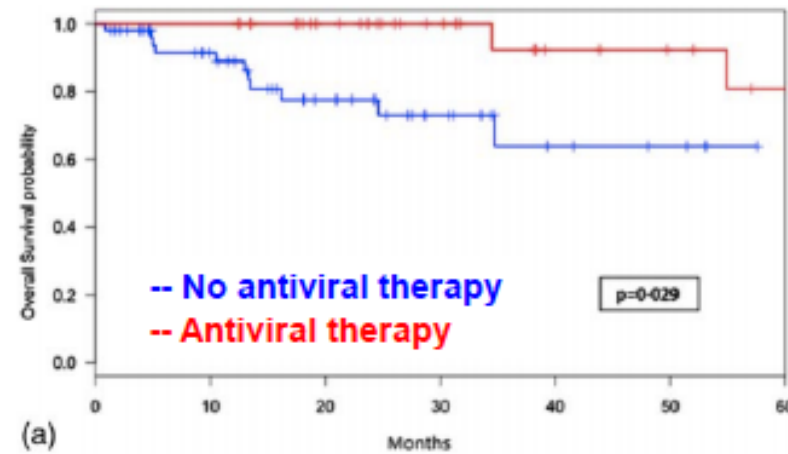
Manifestaciones extrahepáticas

En pacientes con linfoma asociado al VHC, el tratamiento antiviral incrementa la posibilidad de supervivencia.

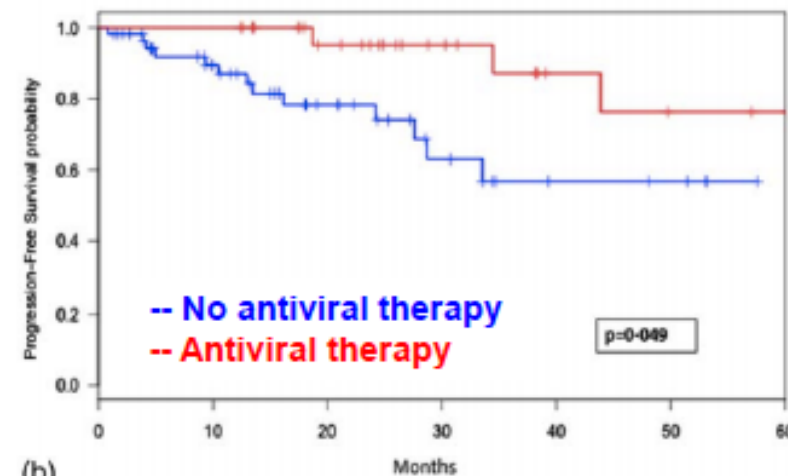


ANRS HC-13 lympho-C study

- Prospective cohort HCV-associated B-cell NHL, N=116
- Majority marginal zone lymphoma or diffuse large B cell lymphoma
- 60% treated with AVT at diagnosis or during follow-up (median 31 mos)
- Receipt of antiviral therapy associated with 68% and 79% increase in overall and recurrence free survival, respectively



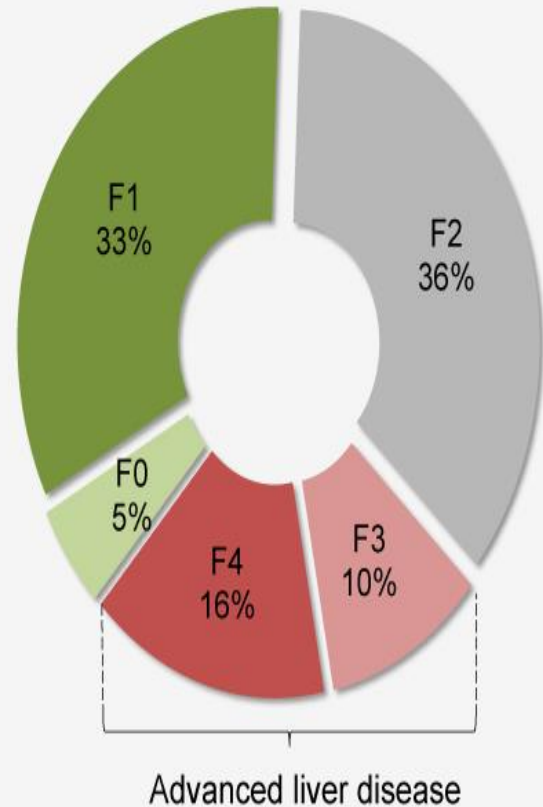
(a)



(b)



Figure 2: Metavir stage at the time of lymphoma diagnosis (For those with available liver biopsy, N=39)

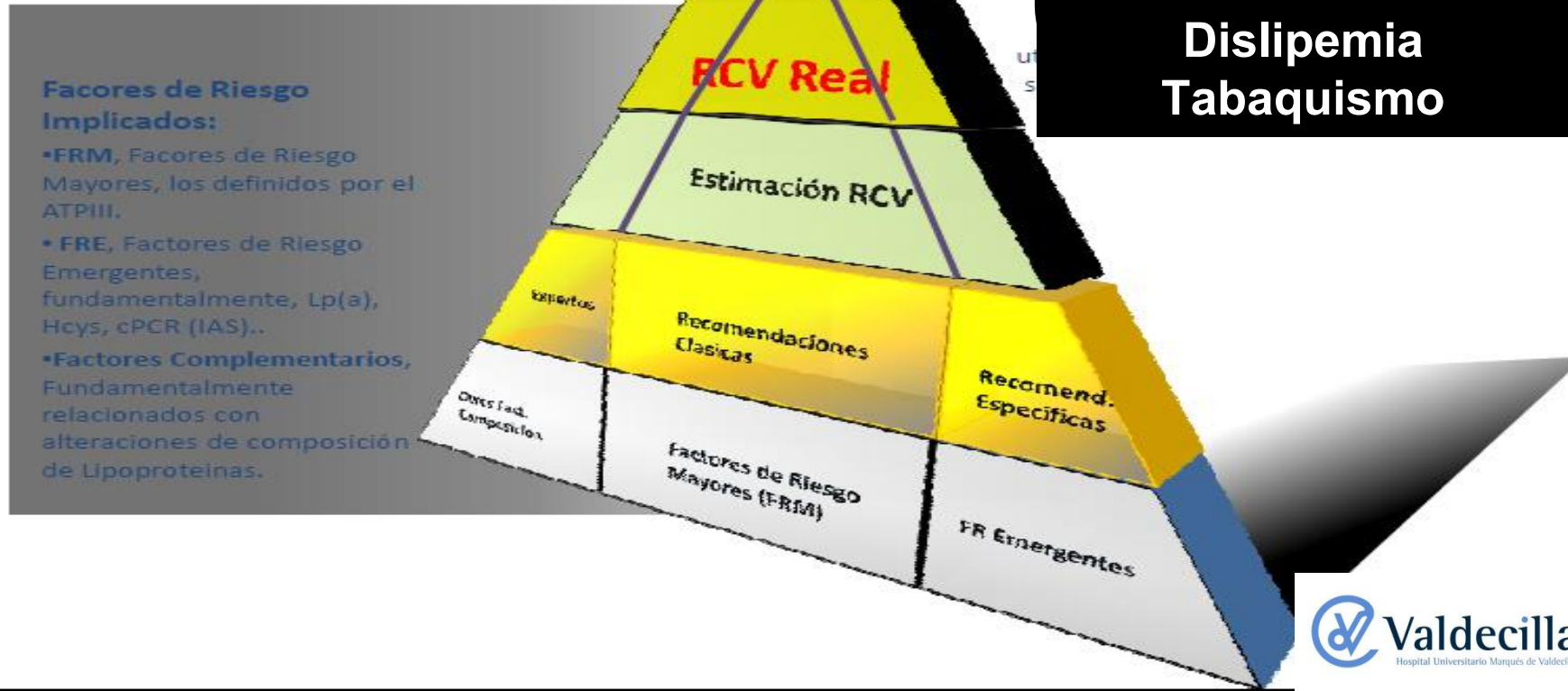


1. Muchos de los pacientes con un linfoma asociado al VHC presentan una enfermedad hepática leve.
2. Los datos sugieren la necesidad de tratar precozmente a los pacientes para evitar un LNH.
3. En el futuro, es preciso identificar los factores de riesgo de progresión del VHC hacia linfoma.

VHC y riesgo vascular.

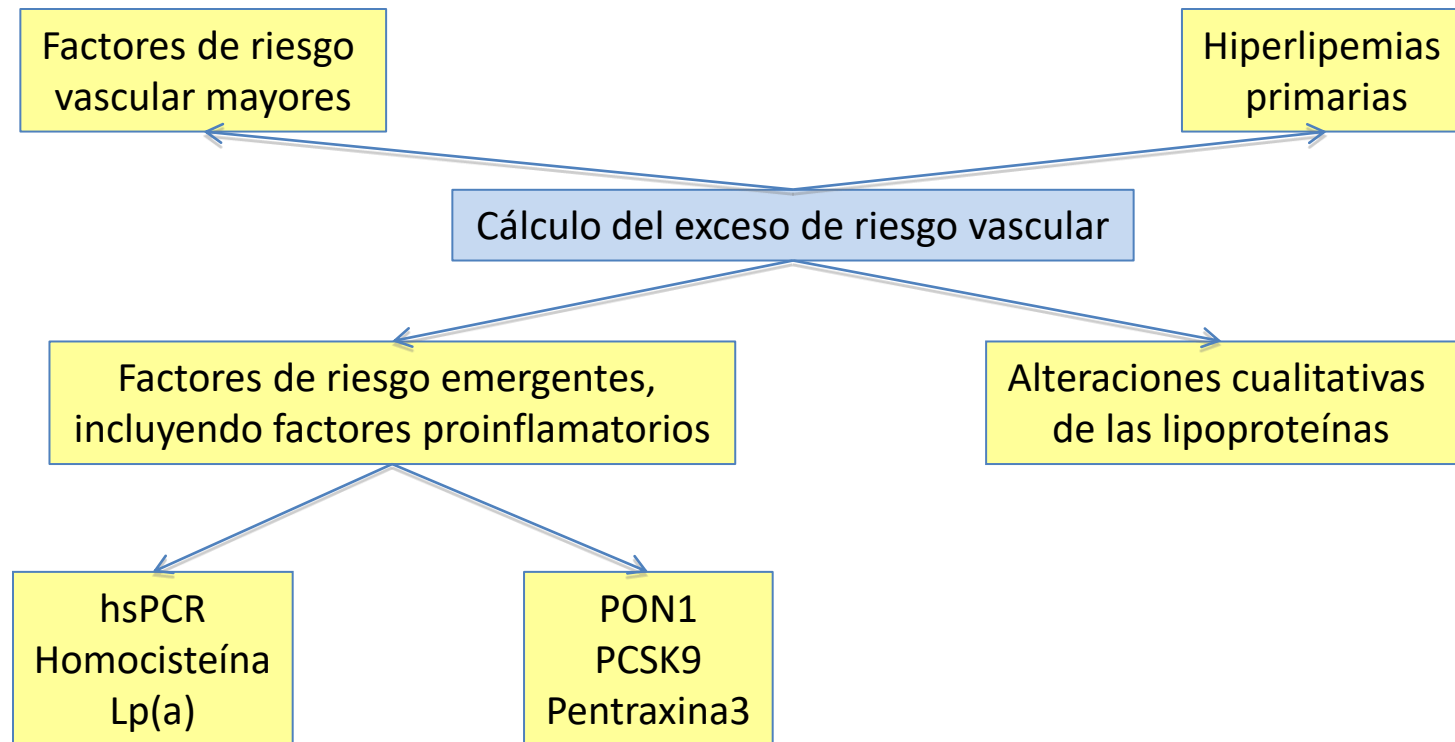
Definimos un factor de riesgo como una característica mensurable que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer dicha enfermedad.

Riesgo Cardiovascular Global Componentes e impacto de los mismos



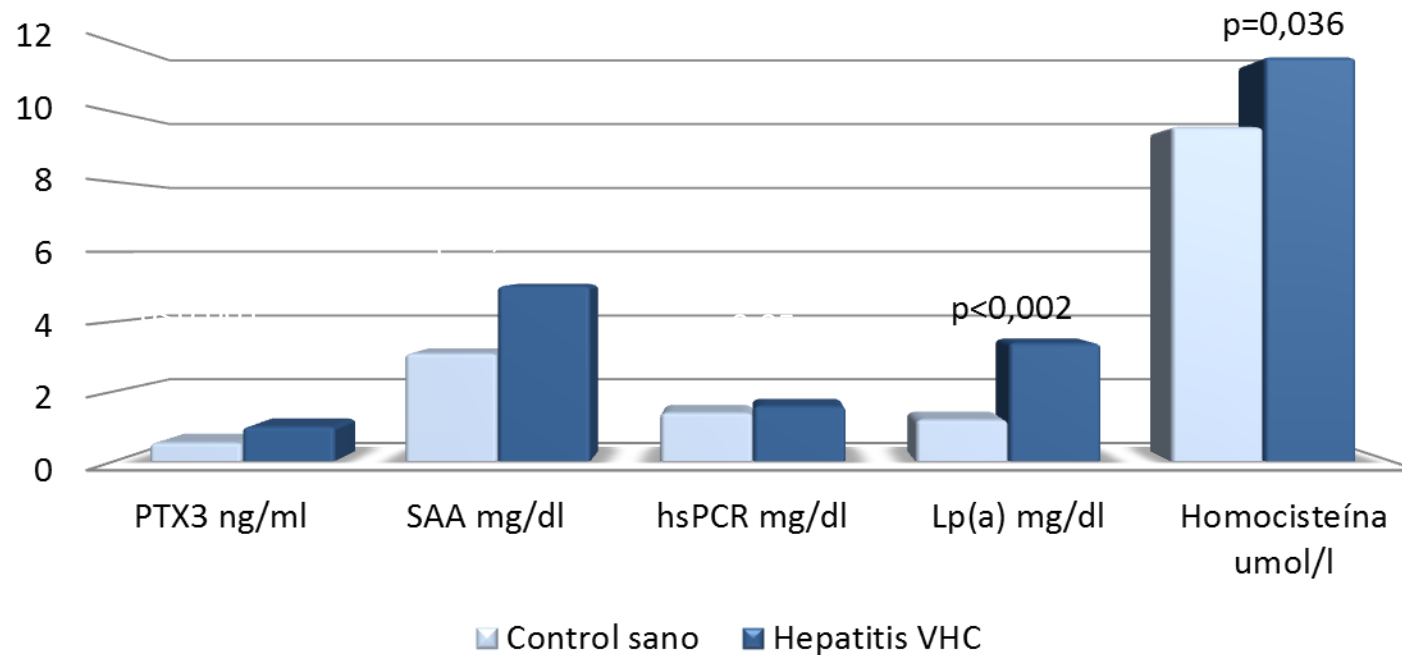
VHC y riesgo vascular.

El exceso de riesgo vascular pueden depender de dos factores, las alteraciones cualitativas de la lipoproteínas y la existencia de factores emergentes de riesgo vascular. Éstos últimos se dividen a su vez en dos grandes grupos, moléculas proinflamatorias (proteína C reactiva de alta sensibilidad –hsPCR-, homocisteína, lipoproteína a –Lp(a)-) y moléculas con actividad antiinflamatoria (paraoxonasa 1 –PON 1- y convertasa de proteínas subtilisina/kexina 9 –PCSK 9-).

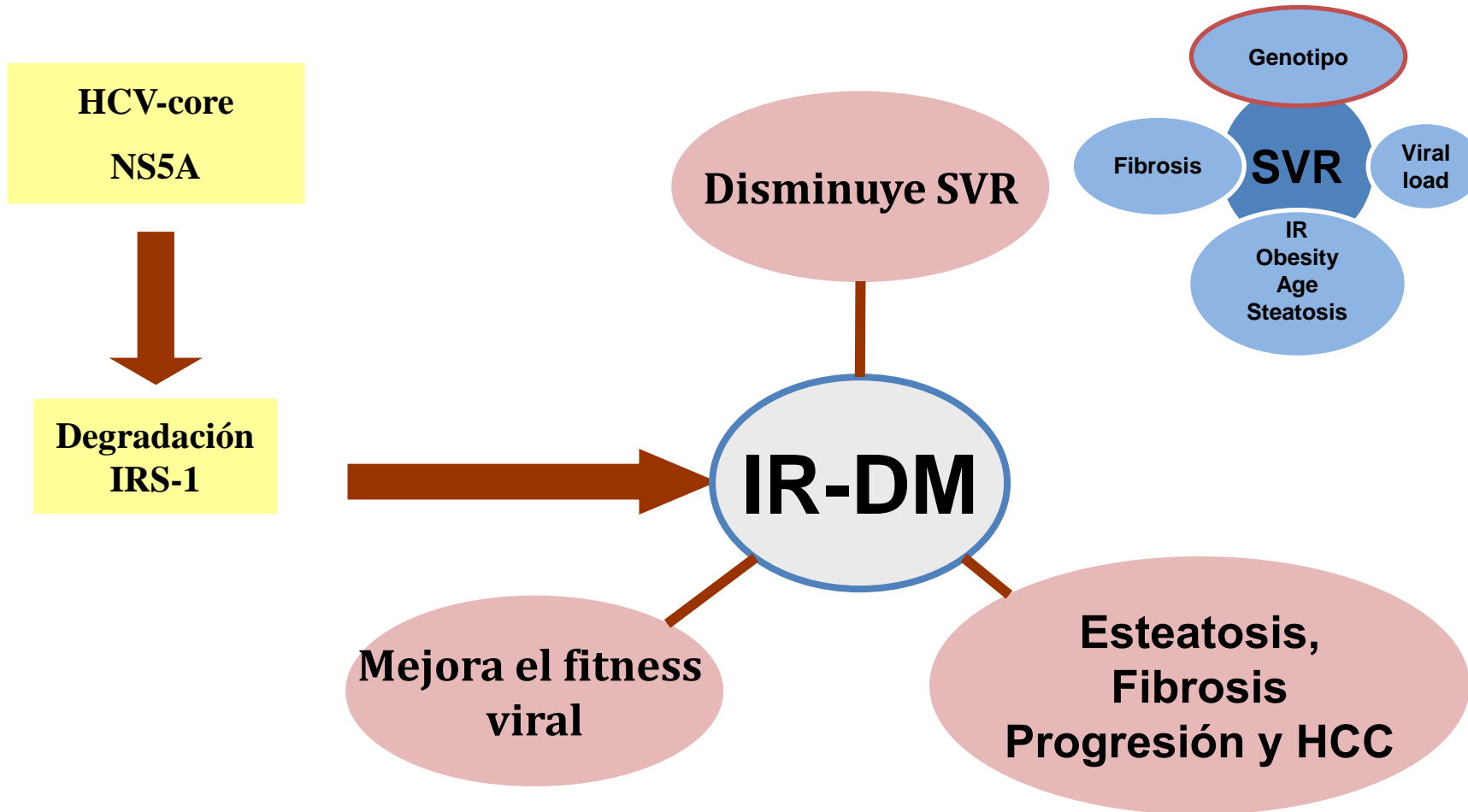


VHC y riesgo vascular. Factores riesgo vascular emergentes.

Objetivo es analizar los factores de riesgo vascular emergentes (hsPCR, homocisteína y lipoproteína a), en pacientes con hepatitis crónica por VHC, y valorar algunos marcadores de respuesta inflamatoria y su relación con el riesgo vascular y con los factores de riesgo vascular antes mencionados.



VHC y riesgo vascular. Factores riesgo vascular mayores. RI / DM.



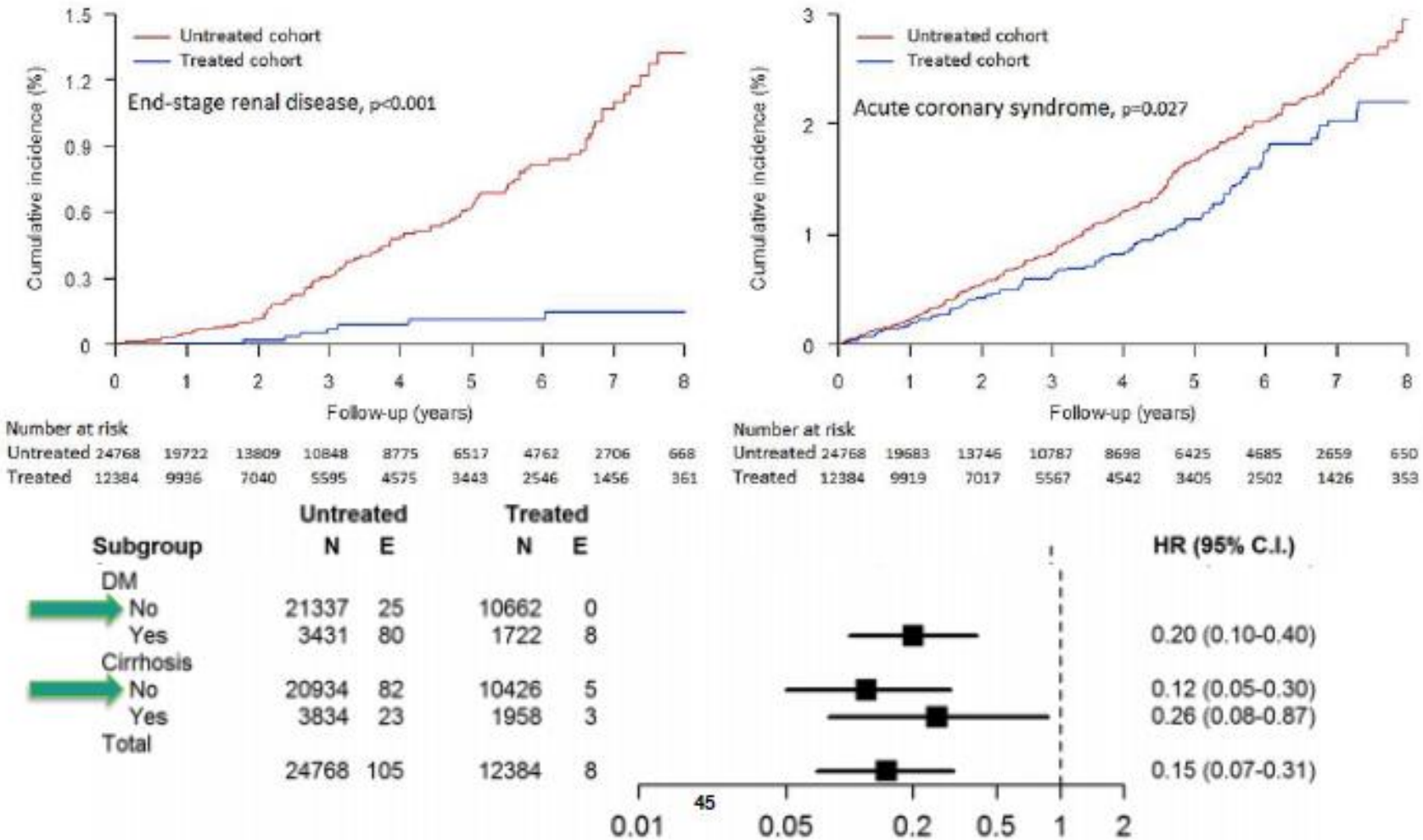
1. Paziienza V et al. Hepatology 2007;45:1164
2. Sheikh MY, et al. Hepatology 2008;47:2127
3. Moucari R et al. Gastroenterology 2008;134:416
4. Romero-Gómez et al. Gastroenterology 2005;128:636

Conjeevaram HS et al. Hepatology 2007;45:80-87.
Manolakopoulos S et al. BMC Gastroenterol 2007;7:17.

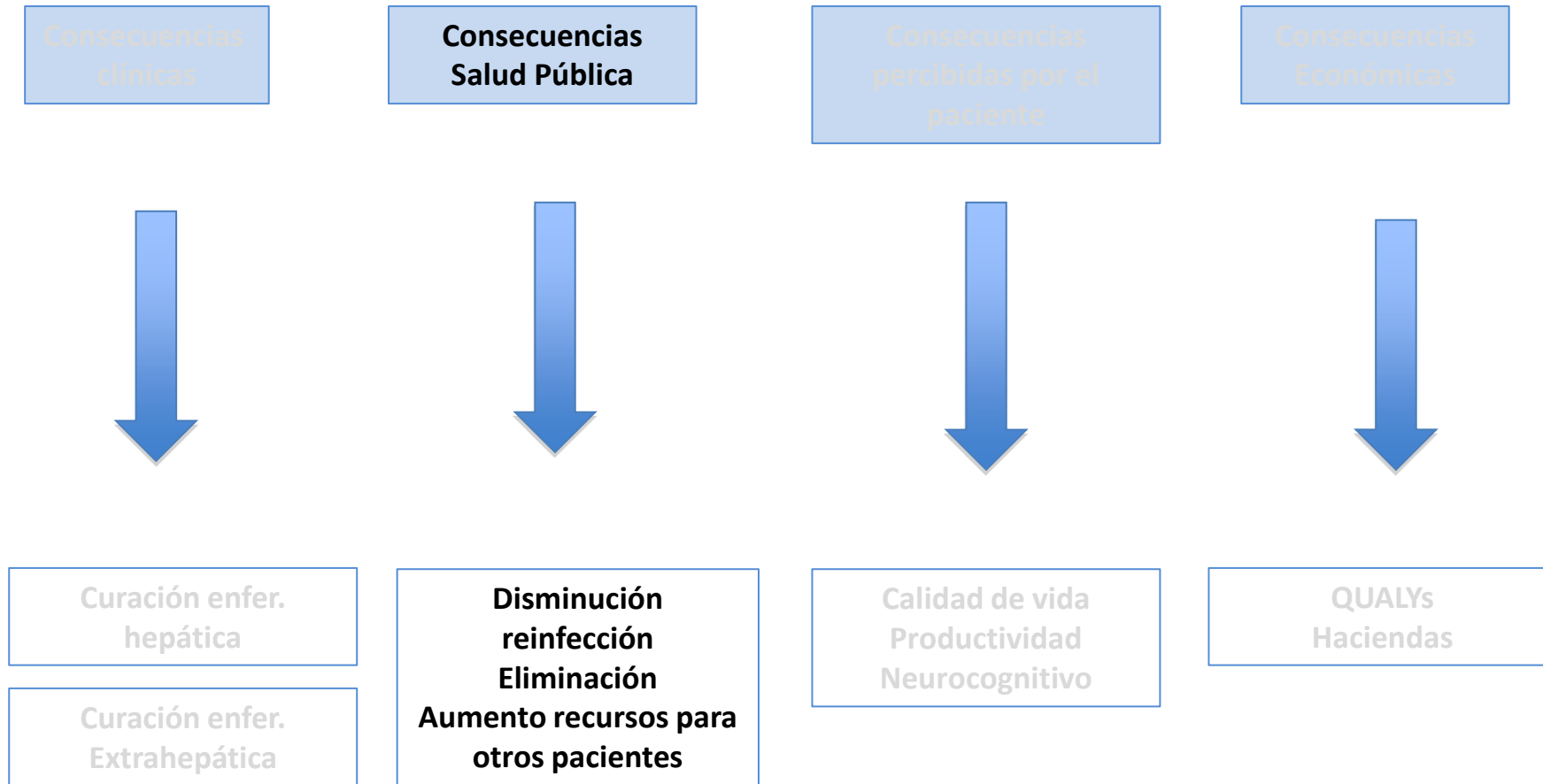
Consecuencias del exceso de riesgo vascular
=
Ateroesclerosis acelerada

Manifestaciones extrahepáticas

La RVS se asocia a un menor riesgo de IRC y enfermedad CV.



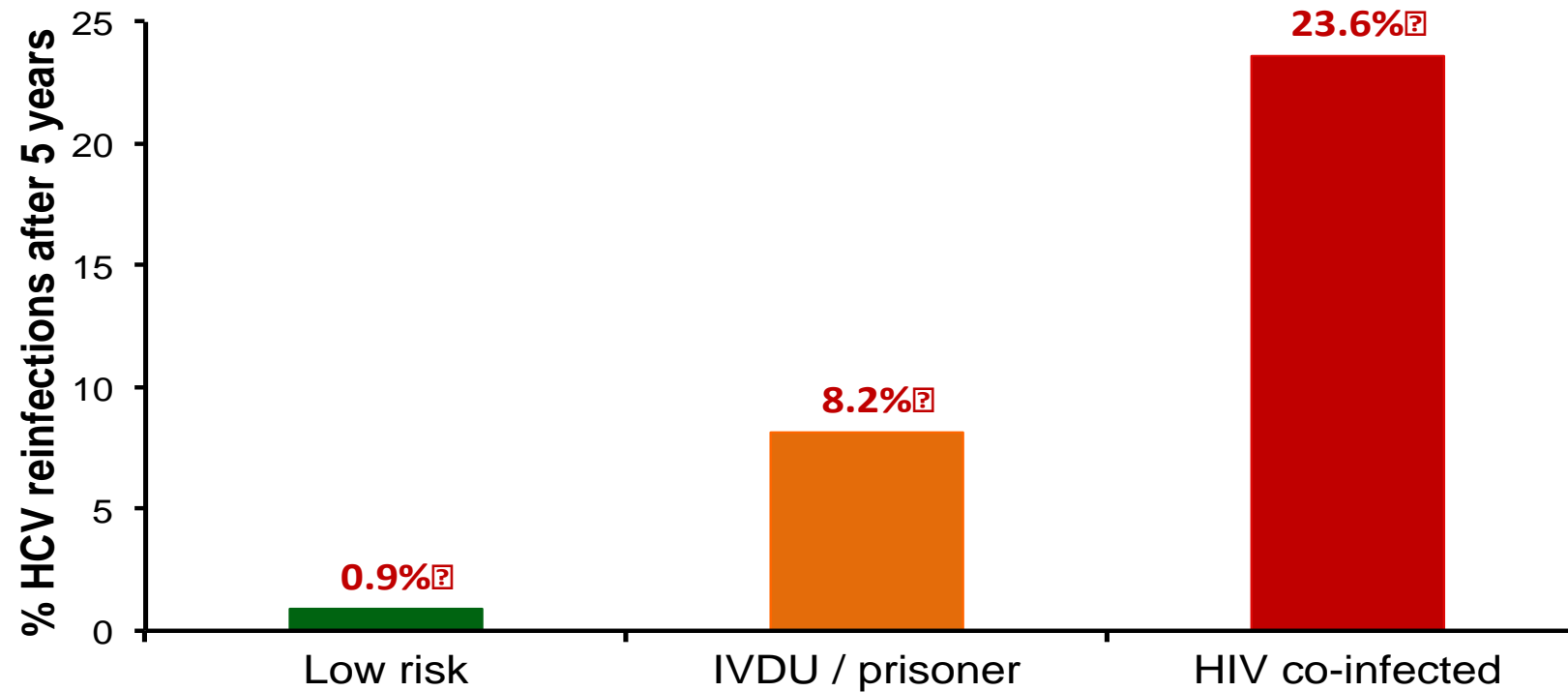
Consecuencias de la curación del VHC.



Consecuencias en Salud Pública.
Previene la aparición de nuevos casos.



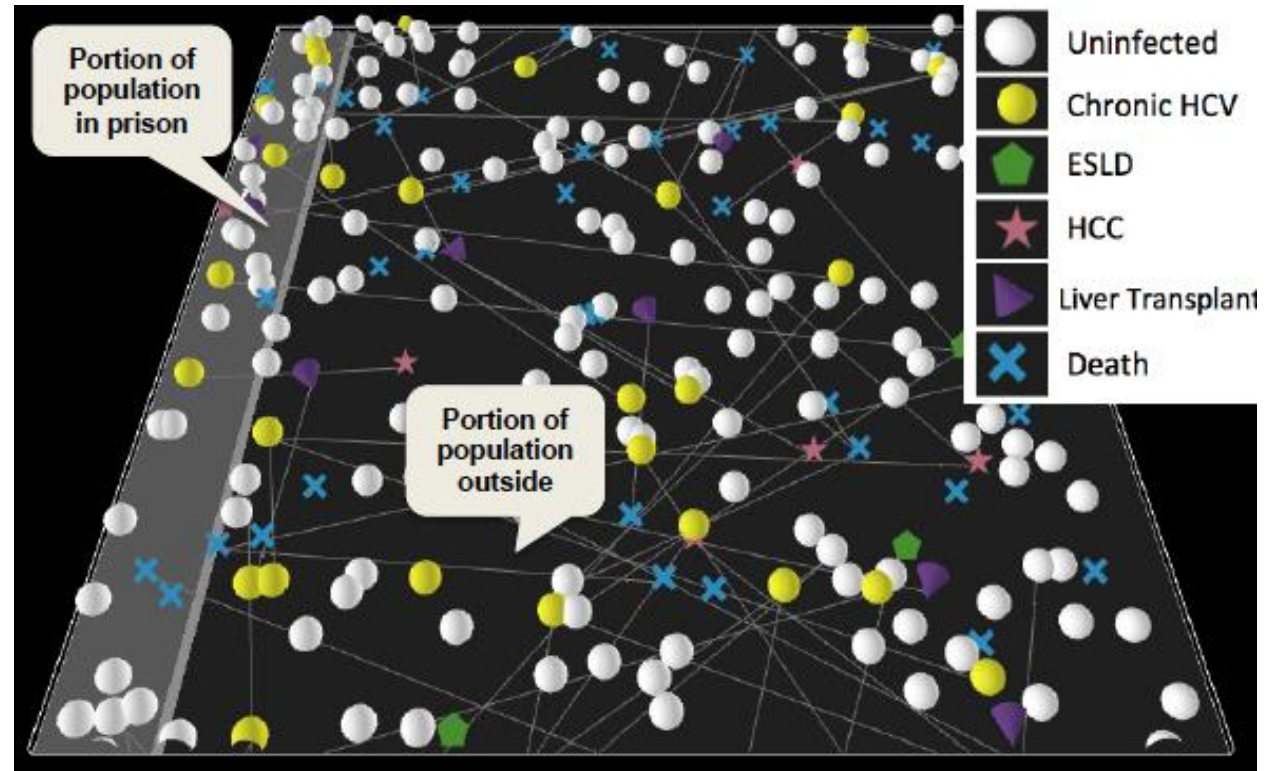
Consecuencias en Salud Pública. Riesgo de reinfección



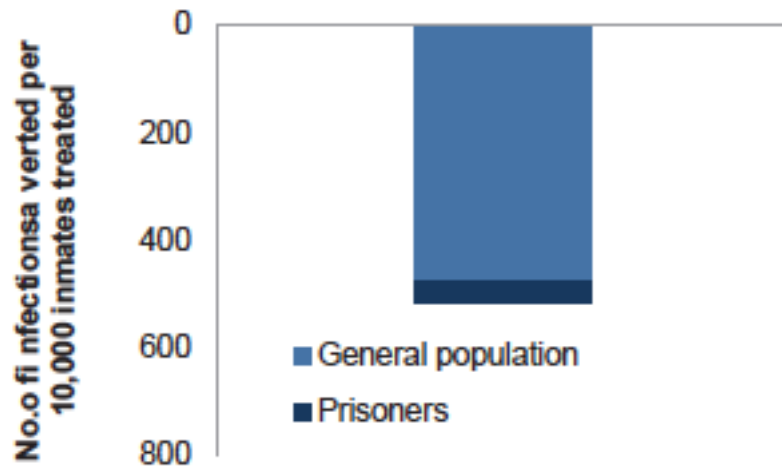
Consecuencias en Salud Pública. Riesgo de reinfección

Objetivo:

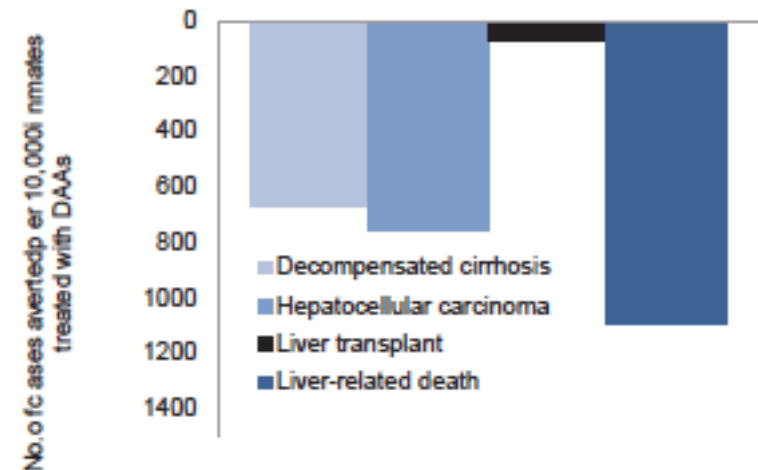
1. Evaluar si el tratamiento de la HCC en la prisión sirve como prevención de la infección en la sociedad civil.
2. Analizar si el tratamiento es coste eficaz y es capaz de evitar las reinfecciones.



Consecuencias en Salud Pública. Riesgo de reinfección

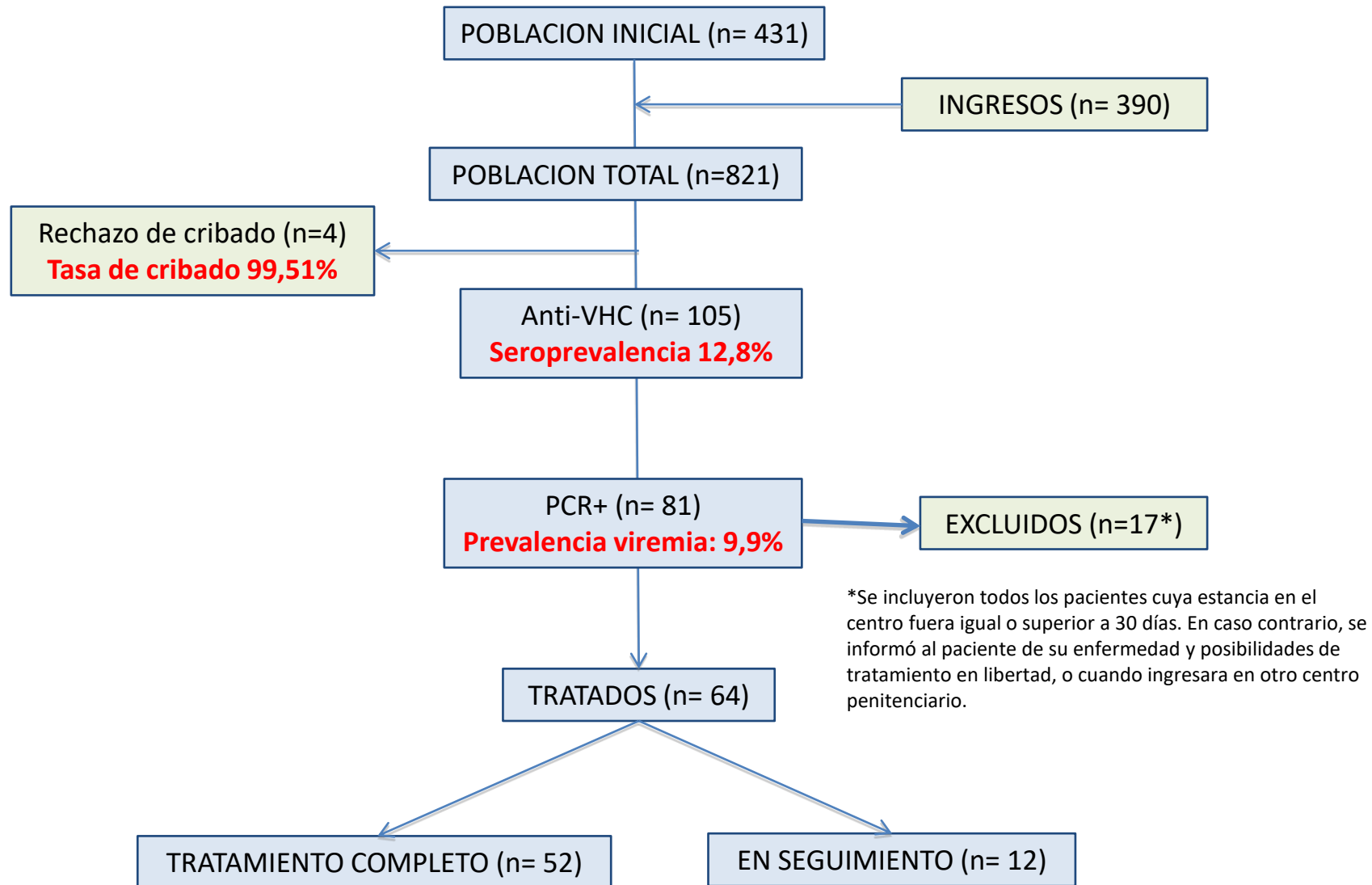


Por cada 10.000 internos infectados, el tratamiento con AADs puede prevenir entre 400 y 600 nuevas infecciones, 90% de las cuales se producirían en el exterior.



El tratamiento de los internos puede prevenir 700 casos de cirrosis descompensadas, 800 hepatomas, 70 TxH y 1100 muertes relacionadas con el VHC.

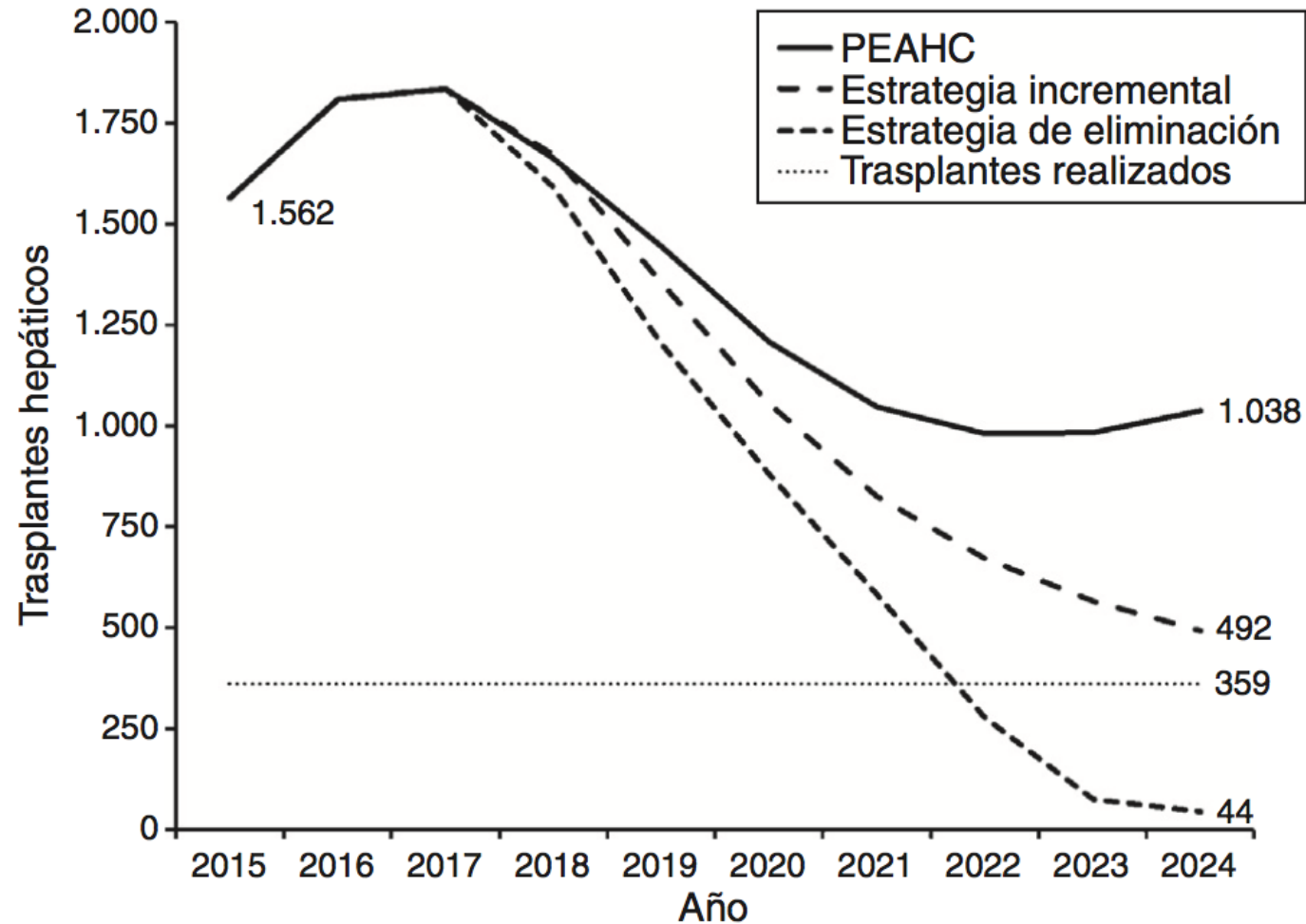
Tratamiento como eliminación. Jailfree.





**La curación de los pacientes con Hepatitis C
beneficia a otros pacientes**

La curación de los pacientes con Hepatitis C beneficia a otros pacientes. **Trasplantes hepáticos necesarios**



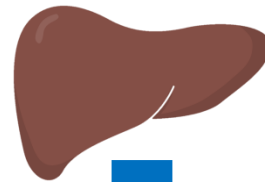
La curación de los pacientes con Hepatitis C beneficia a otros pacientes

El screening y tratamiento sistemático podría ahorrar 10,490 hígados para trasplante en los próximos 20 años

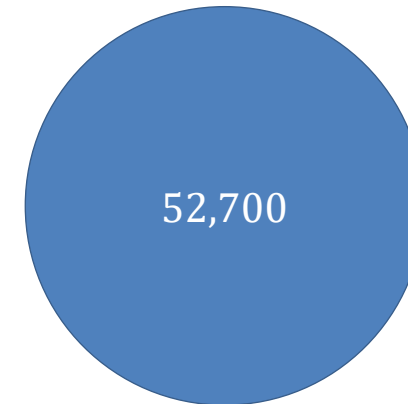
Años de vida ganados para pacientes **con** infección VHC



Valor económico =
\$3500 millones



Años de vida ganados para pacientes **sin** infección VHC



Valor económico =
\$7.900 millones

Utilización de donantes VHC positivos.

Deficit crónico de donantes

¿Es posible aumentar el número de donantes?

Donantes anti-VHC positivo

¿Es razonable trasplantar órganos de donantes VHC positivos a receptores VHC negativos?

Utilización de donantes VHC positivos.

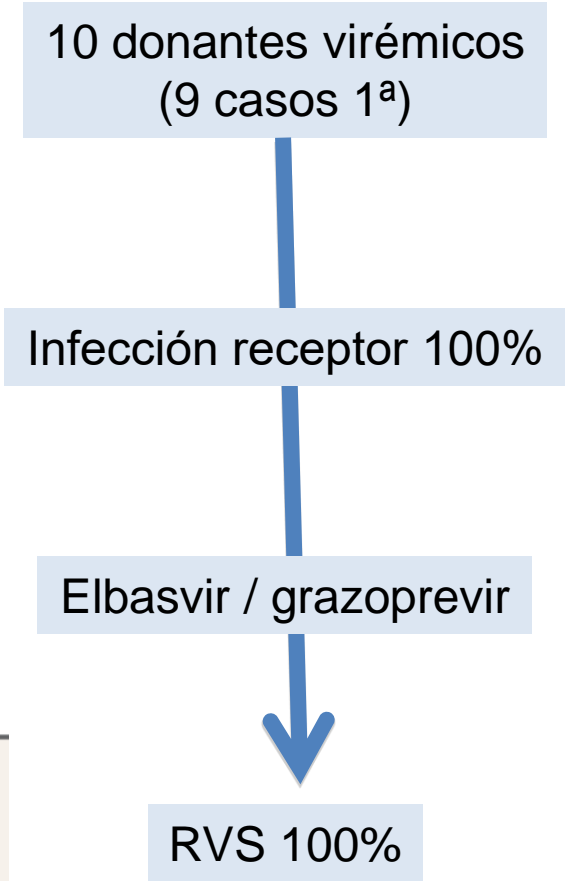
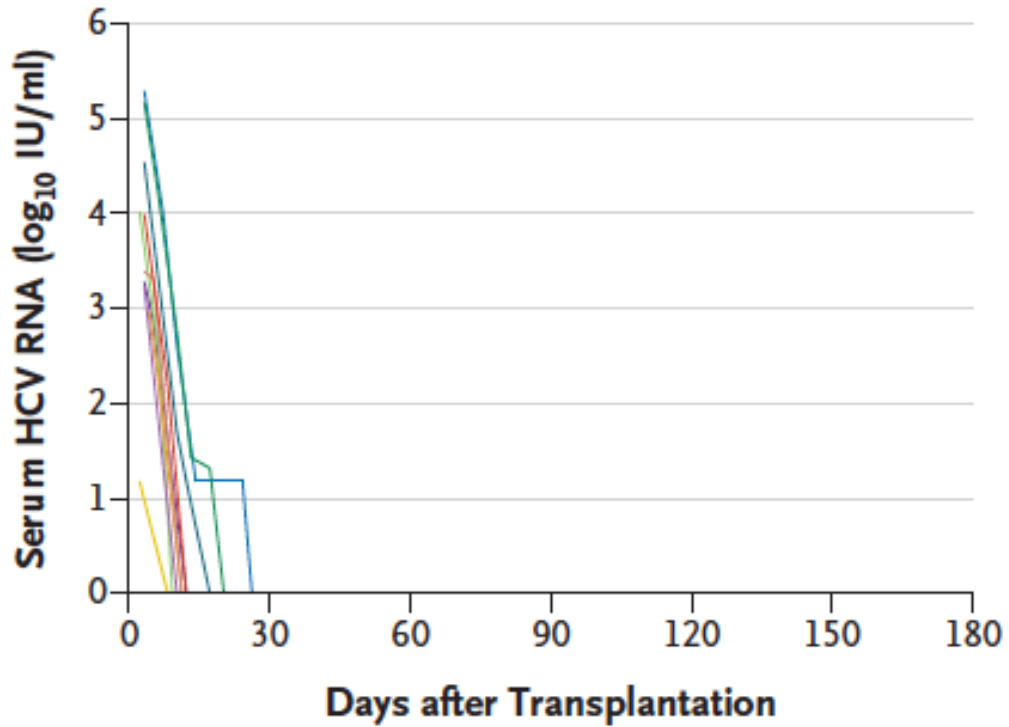
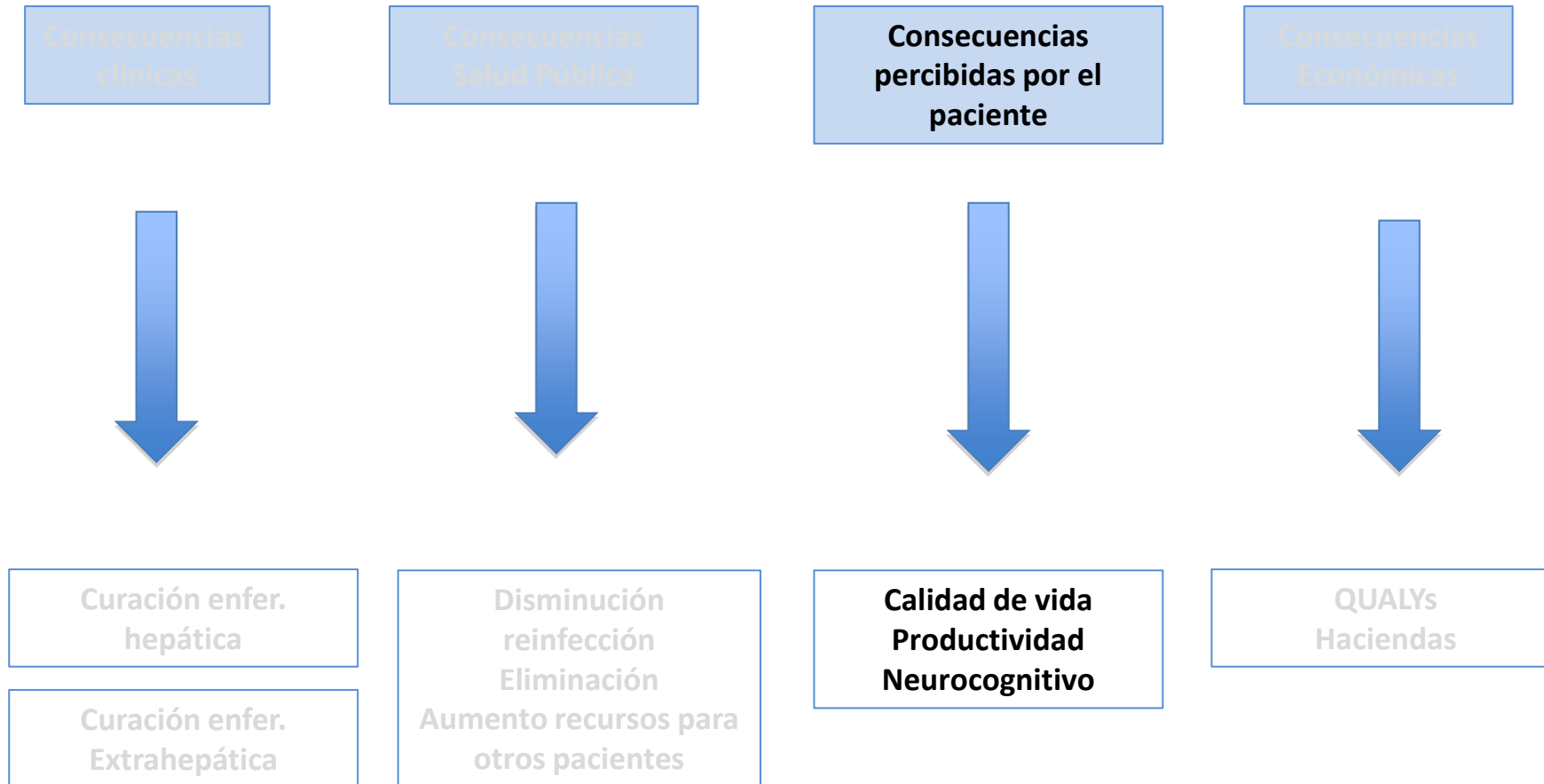


Figure 1. Hepatitis C Viral Load in 10 Kidney-Transplant Recipients.

The hepatitis C viral load was measured by means of polymerase chain reaction. Each curve represents a transplant recipient.

Consecuencias de la curación del VHC.



Manifestaciones extrahepáticas

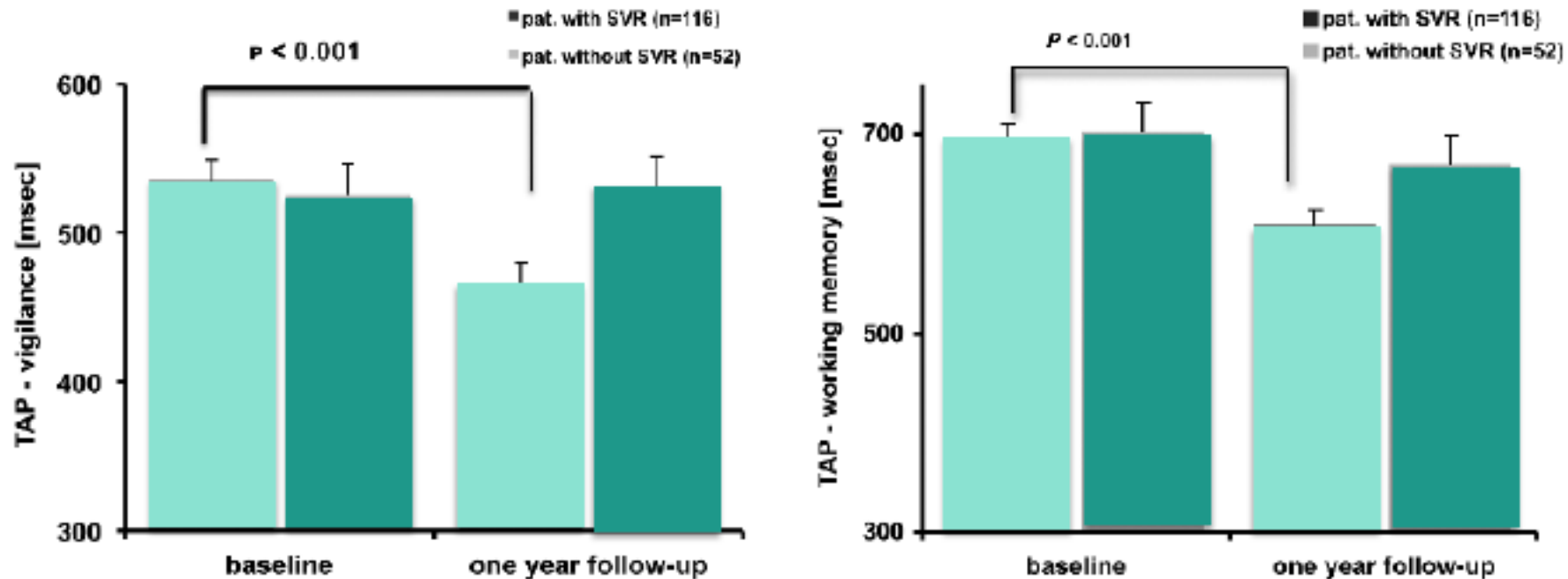
La RVS se asocia a una mejora en la esfera neurocognitiva



N=624 [618 with SVR] and 116 placebo

N=168, baseline and repeat testing 12-48 months post-EOT

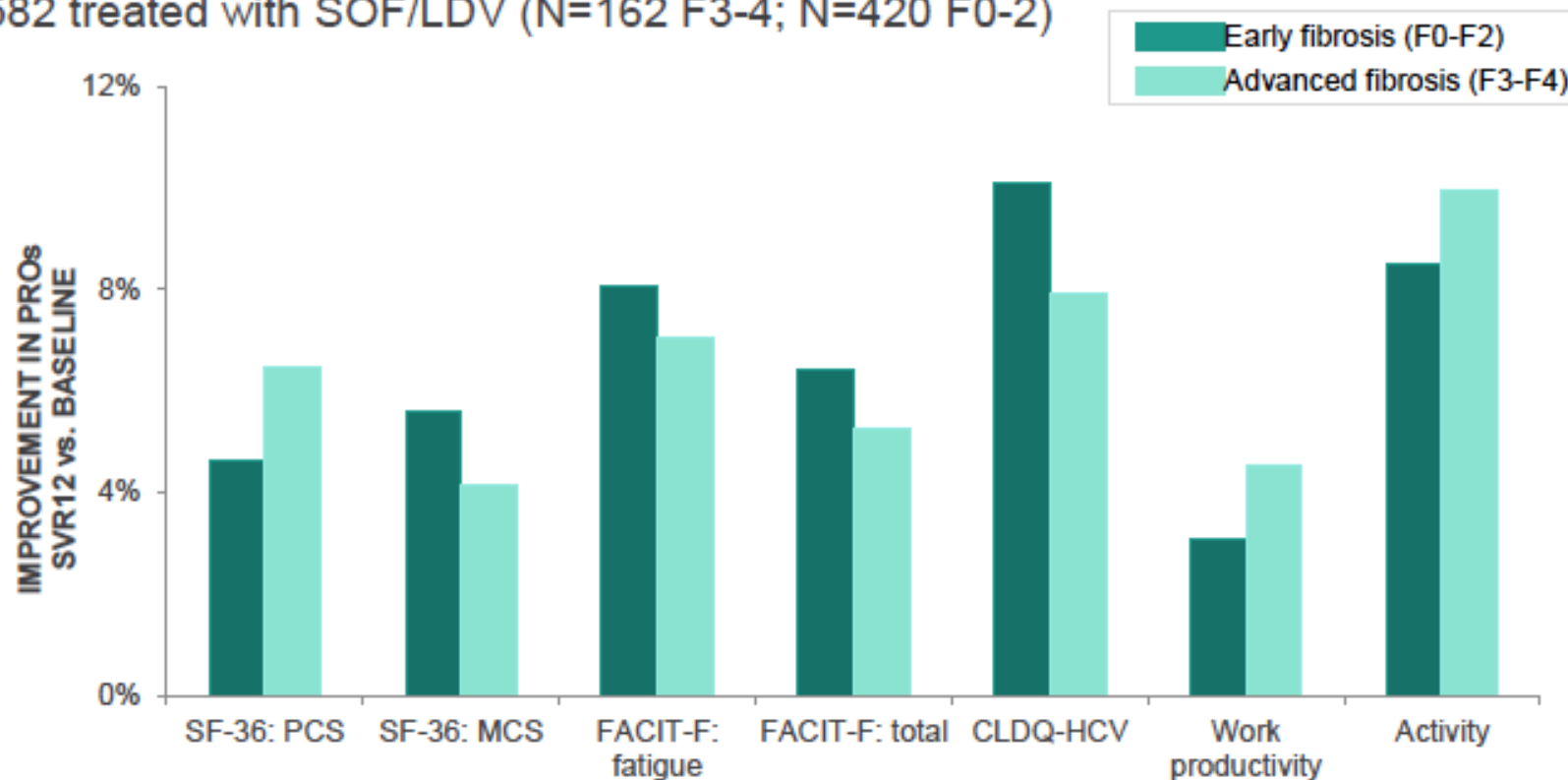
Computer-assisted neuropsychological tests



Improvement in patients on DAA therapy versus placebo as early as 4 weeks of treatment and continues after treatment ends

La RVS se asocia a una mejora en la percepción percibida por el paciente

N=582 treated with SOF/LDV (N=162 F3-4; N=420 F0-2)



- Similar improvements were observed in patients with early fibrosis and advanced fibrosis (early vs. late fibrosis stage change, all $p > 0.05$)

-La percepción en la mejora de la calidad de vida percibida asociada a la práctica resolución de la enfermedad hepática y a la mejora de las manifestaciones extrahepáticas....



-Los pacientes que NO estaban trabajando deben volver a hacer una vida laboral normal.



HOSPITAL
MARQUÉS



Fundación
**más
que
ideas**

Juntos sumamos en salud

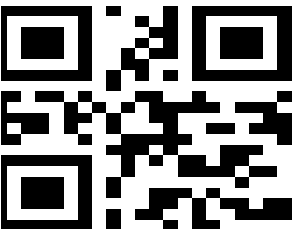


FNETH
Federación Nacional de Enfermos
Y Trasplantados Hepáticos

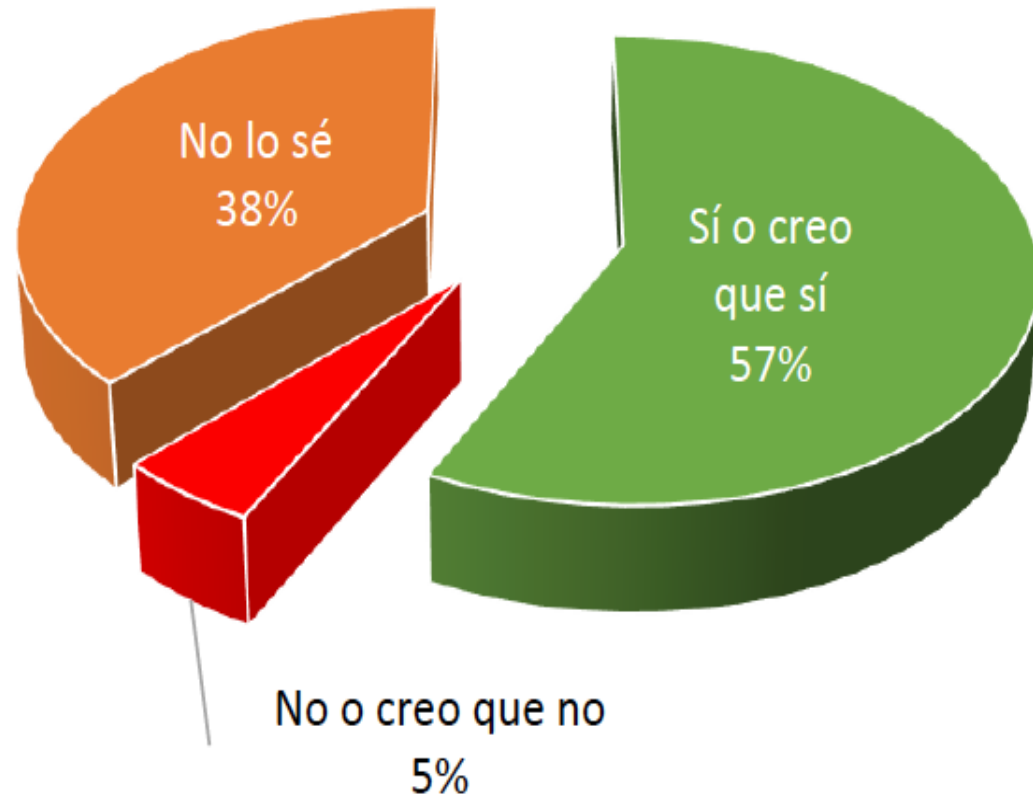
PERCEPCIÓN SOCIAL DE LA HEPATITIS C EN ESPAÑA

dig

Mayo de 2017

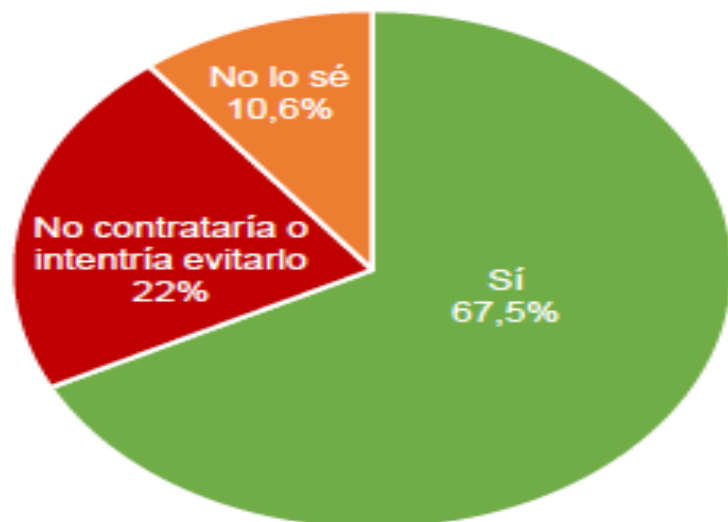


¿Existe la posibilidad de curar la hepatitis C?

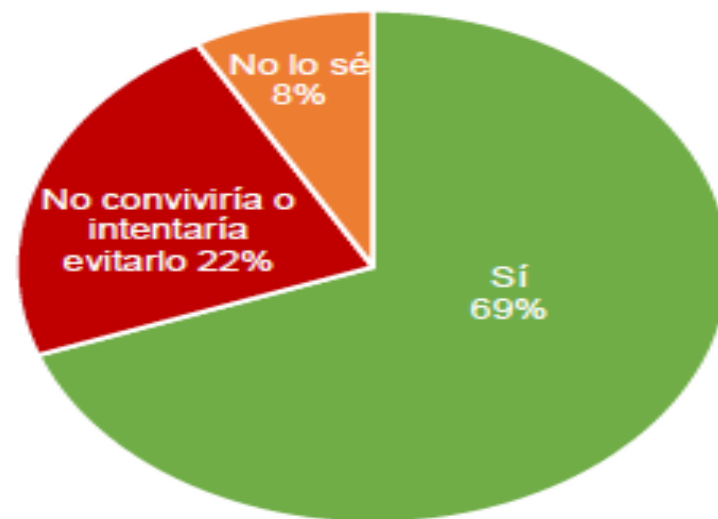


Más del 40% no sabe o no cree que sea posible curar la hepatitis C

¿Contrataría a una persona con hepatitis C?



¿Conviviría con una persona con hepatitis C?

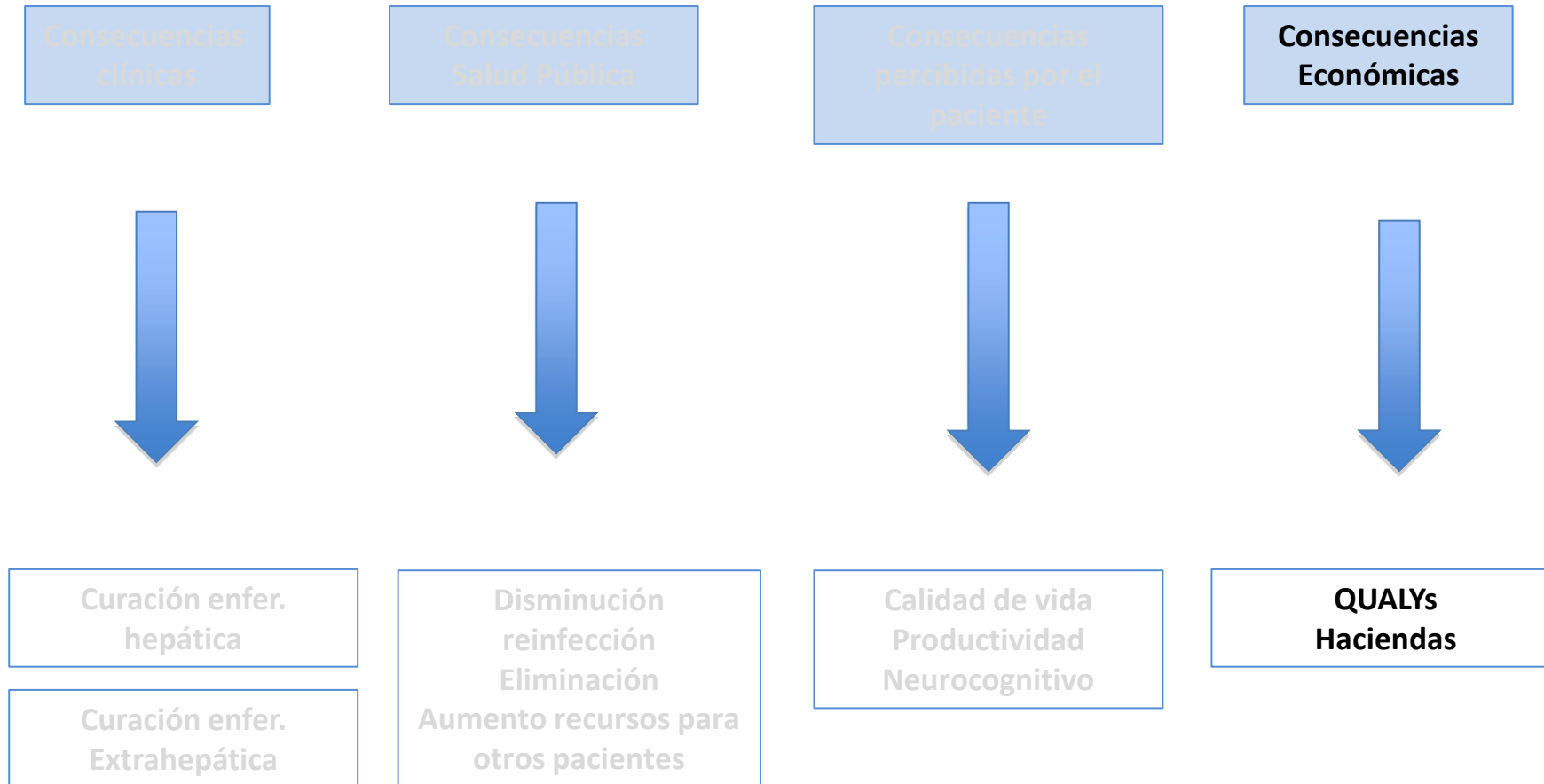


20% de la población prefiere no contratar a una persona con hepatitis C ni convivir con ella

En torno al 10% afirma no saber si contrataría o conviviría con una persona con hepatitis C

30% muestra cierta actitud estigmatizadora con respecto a las personas con hepatitis C

Consecuencias de la curación del VHC.

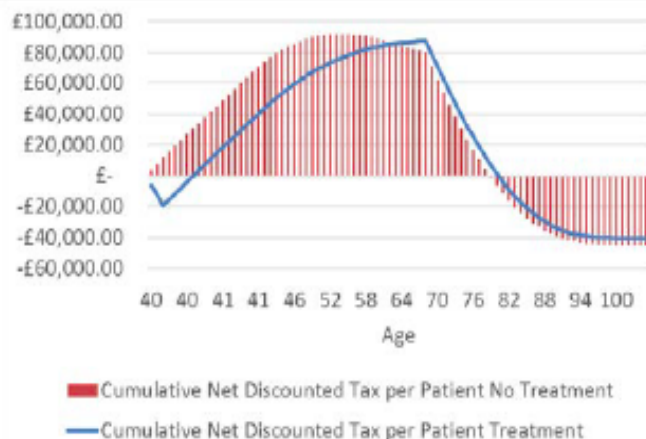


Return on Investment (ROI) of Curative Hepatitis C (Hep C) Treatments in the United Kingdom (UK): A Government Perspective Fiscal Analysis. *Connolly M, Kotsopoulos N.*

- In many populations focusing only on health service costs will ignore the majority of public costs in Hep
- To account for fiscal impact of HCV treatments on government budgets in the UK: including health care public costs/savings of treatments, taxes collected, disability subsidies, pension costs and other allowances, along the lifespan of HCV patients

1. What is the long-term governmental budget impact (costs and consequences) of Hep C treatments?

Cumulative discounted net tax by age
 Net Tax = Gross tax revenue - (Disability costs + Old-age pensions & benefits + Healthcare costs)



Governmental investments in Hepatitis C curative treatment result in positive long-term net fiscal effects

2. Does early Hep C treatment result in lower governmental budget impact?

Cumulative, lifetime, discounted per patient costs and consequences	Early treatment LDV/SOF	Late treatment (cirrhosis) LDV/SOF	Difference
Healthcare costs	£32,325	£56,982	£24,657
Disability transfers	£97,555	£430,639	£333,080
Tax revenue	£205,387	£154,553	£50,830

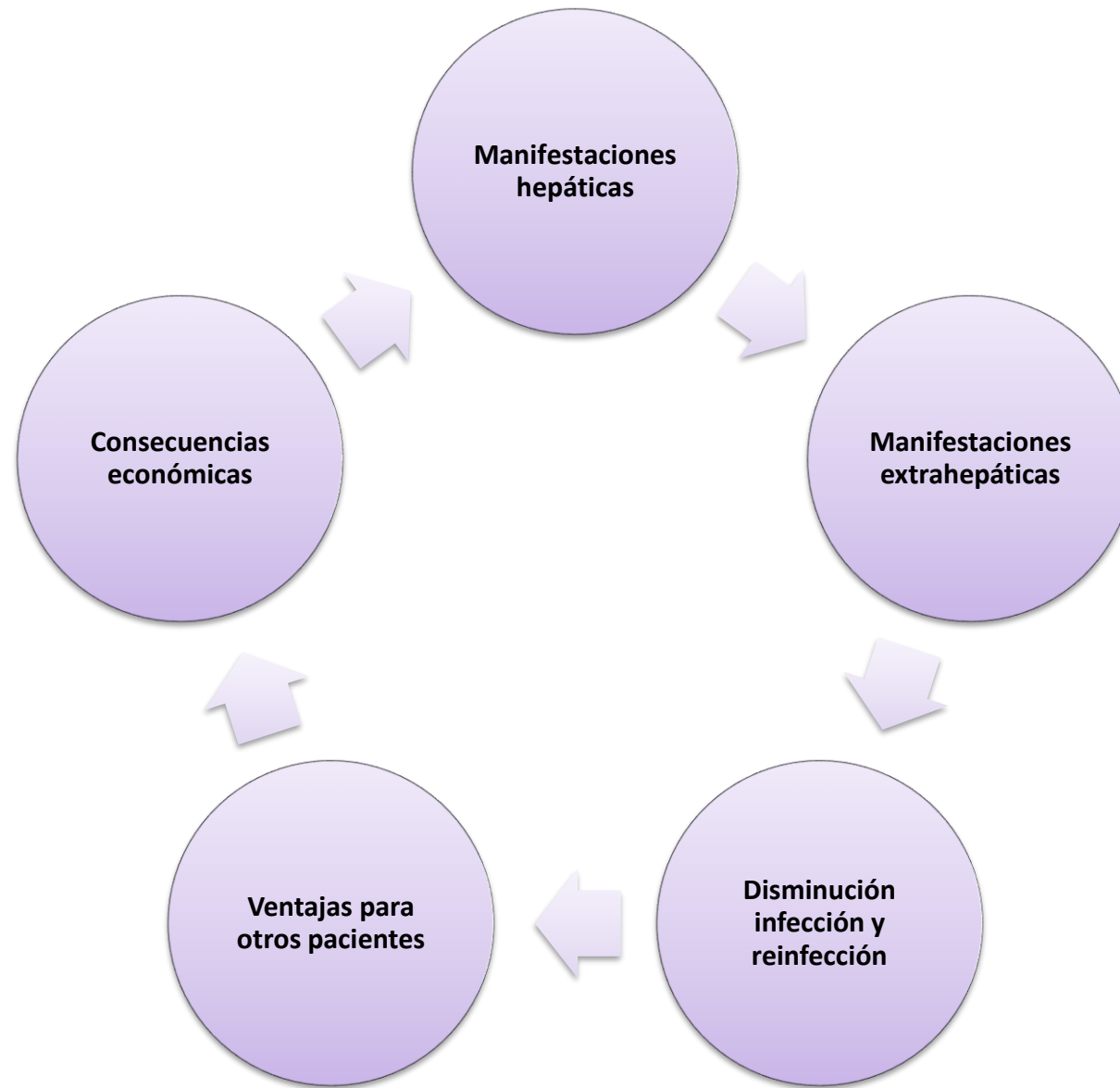
Treating Hepatitis C patients early yields higher Fiscal Return compared to late treatment: Treating patients early results considerably less healthcare and disability costs and higher lifetime tax revenues compared to treating patients late

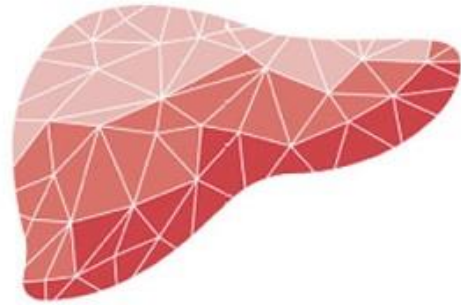
Methodological approach: 2 pillars

❖ A governmental perspective cost-benefit analysis (CBA)

❖ A previously published, Markov model was employed to simulate the lifetime natural history of disease (NICE, 2015) of a single cohort of 10,000 Hep C patients

Connolly et al. AASLD 2016; O # 97





MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad
de Alcalá