

SIMPOSIUM GILEAD VHC
29 ENERO
19:00h

ALCANZAR LA
RVS AHORA
PUEDE
SER SIMPLE:
EXPERIENCIA
EN VIDA REAL

Pacient sense tractament previ genotip 1: Com tractem els cirròtics i no cirròtics?

Carme López Núñez
Metge Adjunt
Hospital Dr. Josep Trueta Girona

Conflicte Interessos

Gilead, Janssen, Abbvie, Bristol,MSD.

Index

EN EL PACIENT NAIVE:

- Durada óptima de tractament 12 ó 24 setmanes?
- Ribavirina si o no?
- Cal fer diferències tractament en funció subtipus de genotip 1?
- Es confirmen les dades en vida real?
- Es confirmen al nostre hospital?

Quina és la durada
óptima en aquests pacients
12 ó 24 setmanes?

Guies 2015 en GT1 NAIVE*

Tot i els costos, els règims lliures de IFN, si estan disponibles, són la millor opció** degut a la seva eficàcia, facilitat d'ús i tolerabilitat (A1)



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO



IFN-free options

LDV/SOF±RBV 8-12 setm

PTV/r/OBV+DSV±RBV 12 setm

SOF+SMV±RBV 12 setm

SOF+DCV±RBV 12-24 setm

SOF+PR 12 setm)

SMV+PR 24 setm

LDV/SOF±RBV 8-12-24 setm

PTV/r/OBV+DSV±RBV 12-24 setm

SOF+SMV±RBV 12-24 setm

SOF+DCV±RBV 12-24 setm

GeSIDA-GEHEP 2015

LDV/SOF±RBV 8-12-24 setm

PTV/r/OBV+DSV±RBV 12 setm

SOF+SMV 12 setm

Desconeix pauta òptima amb SOF+SMV en pac. amb cirrosi
Valorar 8 setmanes en naive 1b sense cirrosi i log <6,6

SOF+DCV±RBV 12 sem

- Excloent la cirrosi descompensada o el peritrasplant.
- ** En monoinfectats i en coinfectats VIH sense cirrosi o amb cirrosi , compensada o descompensada .

Fitxa tècnica Harvoni

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento para Harvoni y uso recomendado de ribavirina administrada de forma concomitante para ciertos subgrupos

Población de pacientes*	Tratamiento y duración
<i>Pacientes con HCC de genotipo 1 o genotipo 4</i>	
Pacientes sin cirrosis	<p>Harvoni durante 12 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se puede contemplar la administración de Harvoni durante 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1 sin tratamiento previo (ver sección 5.1, estudio ION-3). - Se debe contemplar la administración de Harvoni + ribavirina durante 12 semanas o de Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes previamente tratados con opciones inciertas de repetición posterior del tratamiento (ver sección 4.4).
Pacientes con cirrosis compensada	<p>Harvoni + ribavirina durante 12 semanas o Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 12 semanas en los pacientes considerados de bajo riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que tienen opciones de repetición posterior del tratamiento (ver sección 4.4).
Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada	<p>Harvoni + ribavirina durante 12 semanas (ver sección 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 12 semanas (en pacientes sin cirrosis) o 24 semanas (en pacientes con cirrosis) en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.
Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante	<p>Harvoni + ribavirina durante 12 semanas (ver sección 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.
<i>Pacientes con HCC de genotipo 3</i>	
Pacientes con cirrosis y/o fracaso del tratamiento anterior	Harvoni + ribavirina durante 24 semanas (ver secciones 4.4 y 5.1).

* Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Ledipasvir + Sofosbuvir en patients naïfs cirrhotiques et non cirrhotiques génotype 1. n=865

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection

Nezam Afdhal, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Paul Kwo, M.D., Mario Chojkier, M.D., Norman Gitlin, M.D., Massimo Puoti, M.D., Manuel Romero-Gomez, M.D., Ph.D., Jean-Pierre Zarski, M.D., Ph.D., Kosh Agarwal, M.D., Peter Buggisch, M.D., Graham R. Foster, Ph.D., Norbert Brünn, M.D., M.B.A., Maria Buti, M.D., Ph.D., Ira M. Jacobson, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Xiao Ding, Ph.D., Hongmei Mo, M.D., Jenny C. Yang, Pharm.D., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Andrew J. Muir, M.D., M.H.S., Alessandra Mangia, M.D., and Patrick Marcellin, M.D., Ph.D., for the ION-1 Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

In phase 2 studies, treatment with the all-oral combination of the nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir and the NS5A inhibitor ledipasvir resulted in high rates of sustained virologic response among previously untreated patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection.

METHODS

We conducted a phase 3, open-label study involving previously untreated patients with chronic HCV genotype 1 infection. Patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio to receive ledipasvir and sofosbuvir in a fixed-dose combination tablet once daily for 12 weeks, ledipasvir–sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks, ledipasvir–sofosbuvir for 24 weeks, or ledipasvir–sofosbuvir plus ribavirin for 24 weeks. The primary end point was a sustained virologic response at 12 weeks after the end of therapy.

RESULTS

Of the 865 patients who underwent randomization and were treated, 16% had cirrhosis, 12% were black, and 6% had HCV genotype 1a infection. The rates of sustained virologic response were 99% (95% confidence interval [CI], 96 to 100) in the group that received 12 weeks of ledipasvir–sofosbuvir; 97% (95% CI, 94 to 99) in the group that received 12 weeks of ledipasvir–sofosbuvir plus ribavirin; 98% (95% CI, 95 to 99) in the group that received 24 weeks of ledipasvir–sofosbuvir; and 99% (95% CI, 97 to 100) in the group that received 24 weeks of ledipasvir–sofosbuvir plus ribavirin. No patient in either 12-week group discontinued ledipasvir–sofosbuvir owing to an adverse event. The most common adverse events were fatigue, headache, insomnia, and nausea.

CONCLUSIONS

Once-daily ledipasvir–sofosbuvir with or without ribavirin for 12 or 24 weeks was highly effective in previously untreated patients with HCV genotype 1 infection. (Funded by Gilead Sciences; ION-1 ClinicalTrials.gov number NCT01701401.)

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Afdhal at Beth Israel Deaconess Medical Center, 130 Francis St., Suite 4, Boston, MA 02215, or at nafdhal@bidmc.harvard.edu; or to Dr. Marcellin at Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, 300 Blvd. du Général Leclerc, Clichy 92110, France, or at patrick.marcellin@bjn.ap-hop-paris.fr.

Dr. Afdhal and Marcellin contributed equally to this article.

*A complete list of the investigators participating in the ION-1 study is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on April 12, 2014, at NEJM.org.

N Engl J Med 2014;370:1889-98.
DOI: 10.1056/NEJMoa1400454
Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

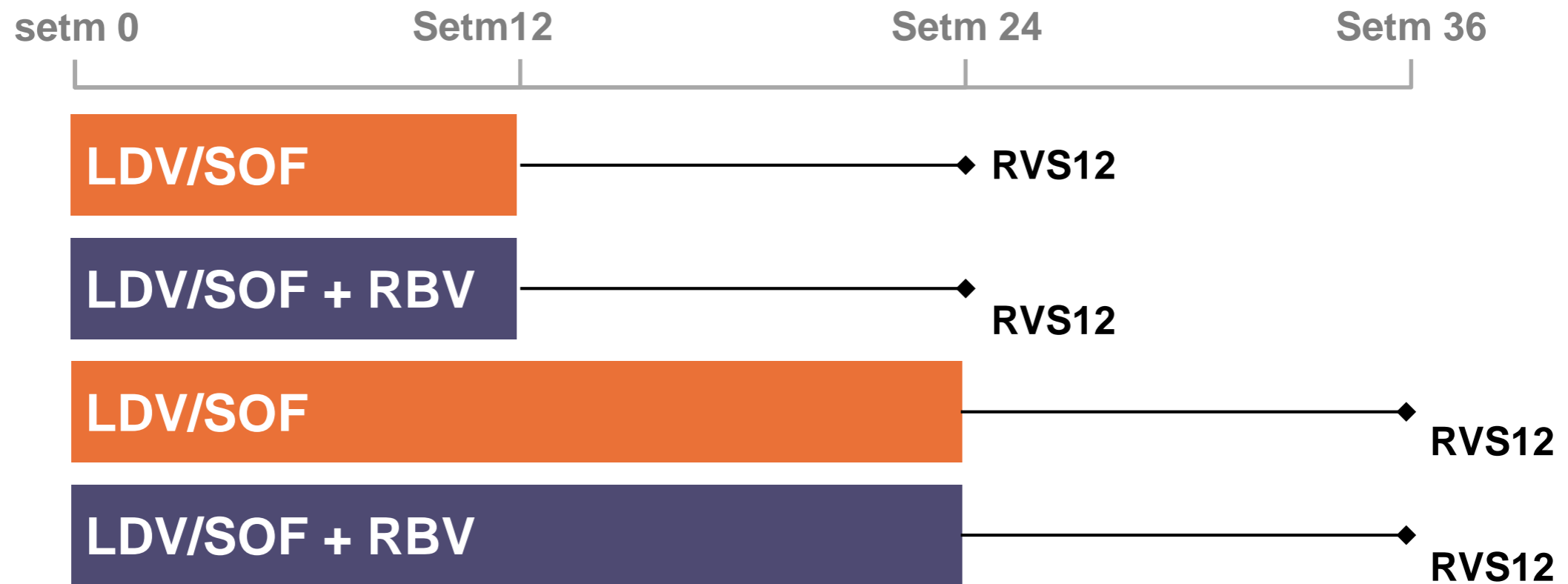
N ENGL J MED 370;20 NEJMORG MAY 15, 2014

1889

The New England Journal of Medicine
Downloaded from nejm.org at Gilead Sciences on May 14, 2014. For personal use only. No other uses without permission.
Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Diseny de l'estudi

GT 1 Pacients Naïve (ION-1)



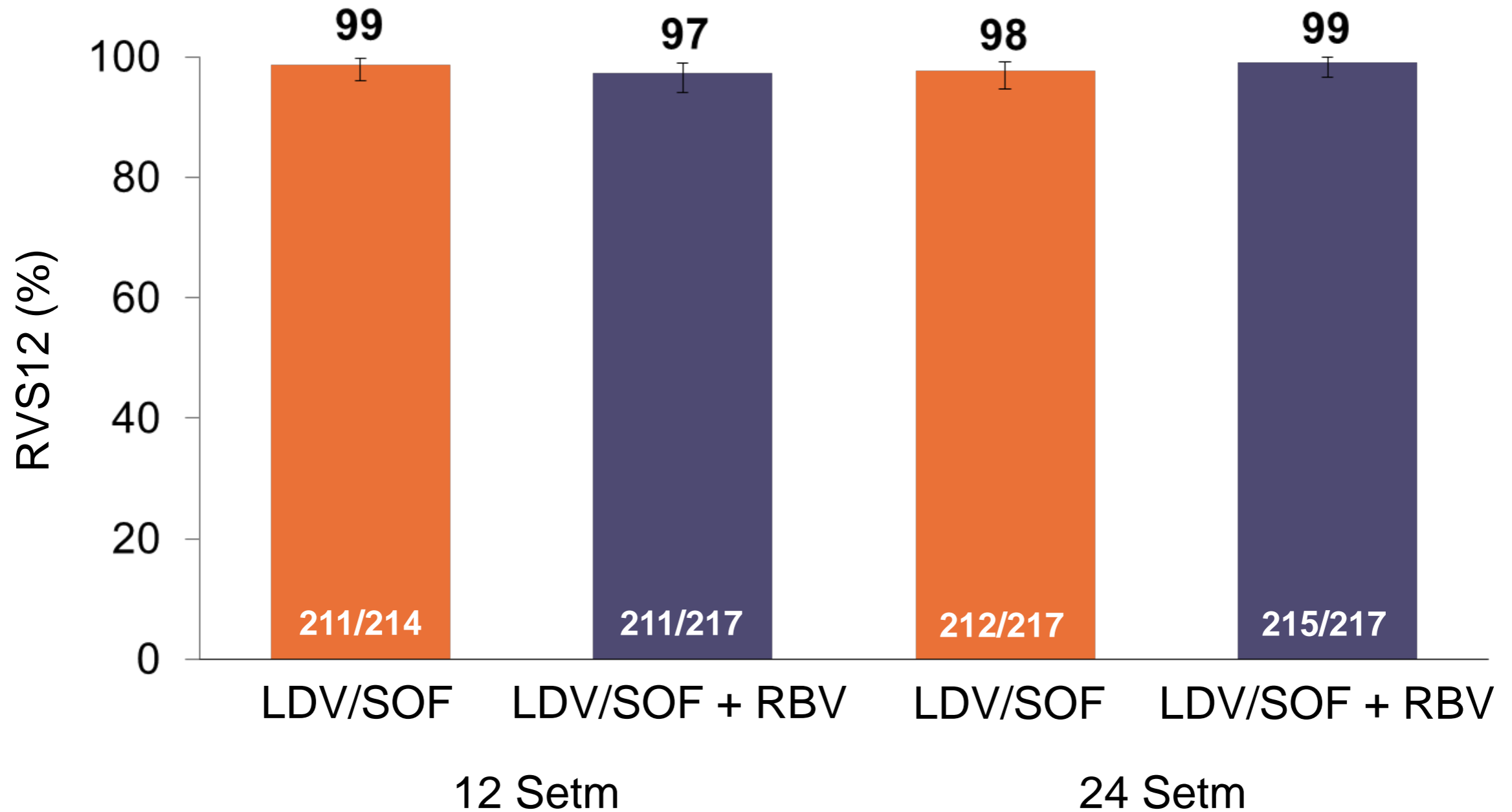
- GT 1 VHC patients naïve a Europa i USA
- Criteris d'inclusió amplis:
 - 20% pacients amb cirrosi
 - No límit superior edat ni de IMC.
 - Recompte plaquetes $\geq 50,000/\text{mm}^3$, no mínim en neutrofilis
- 865 pacients randomitzats 1:1:1:1 als 4 braços.
- Estratificats pel subtipus (1a or 1b) i cirrosi

1. Afdhal N, et al. NEJM 2014;370:1889-98.

2. Mangia A, et al. EASL congress 2014

Resultats: RVS12

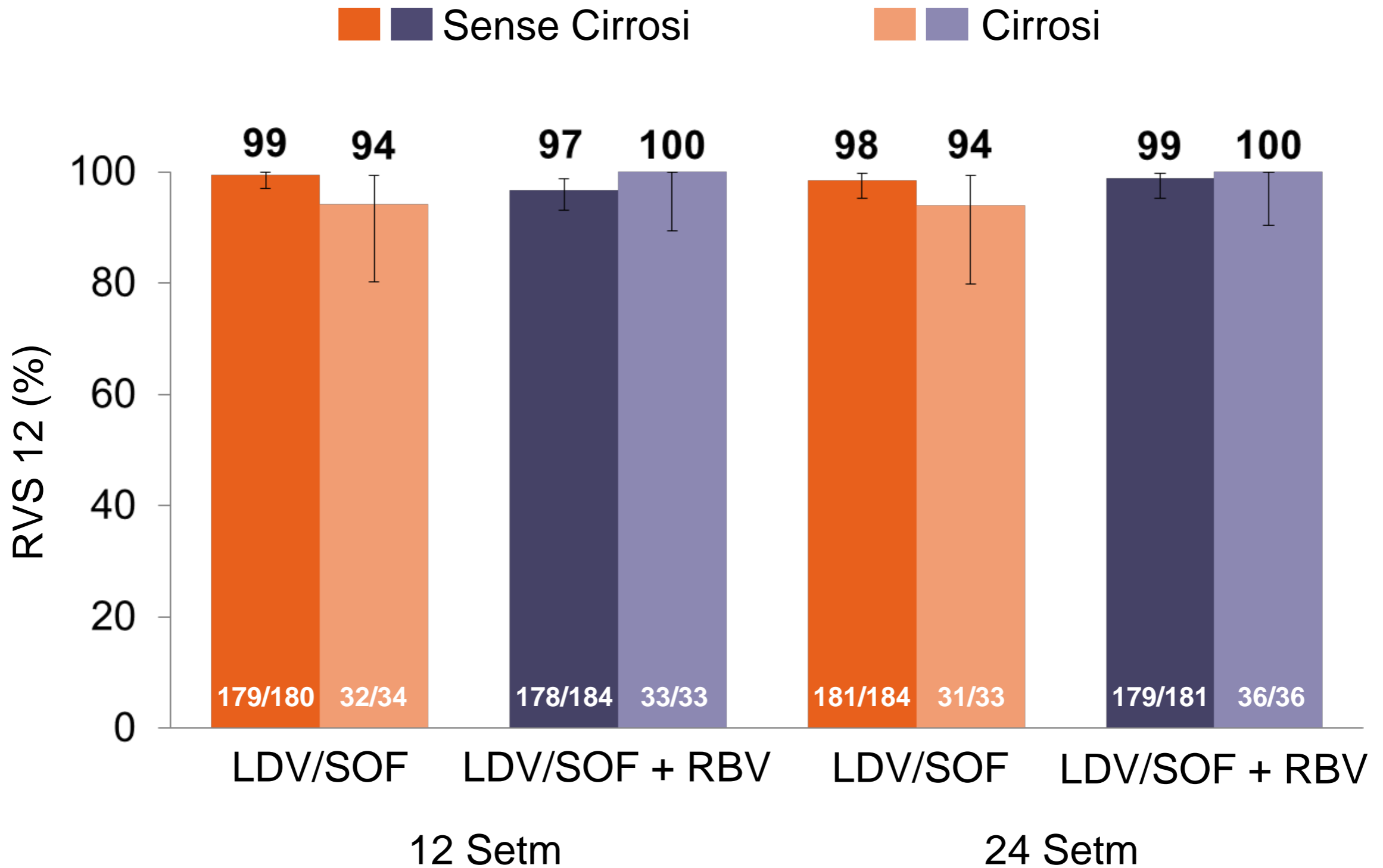
GT 1 Naïve (ION-1)



1. Afdhal N, et al. NEJM 2014;370:1889-98.
2. Mangia A, et al. EASL congress 2014

RVS12: Sense Cirrosi vs Cirrosi

GT 1 Naïve (ION-1)

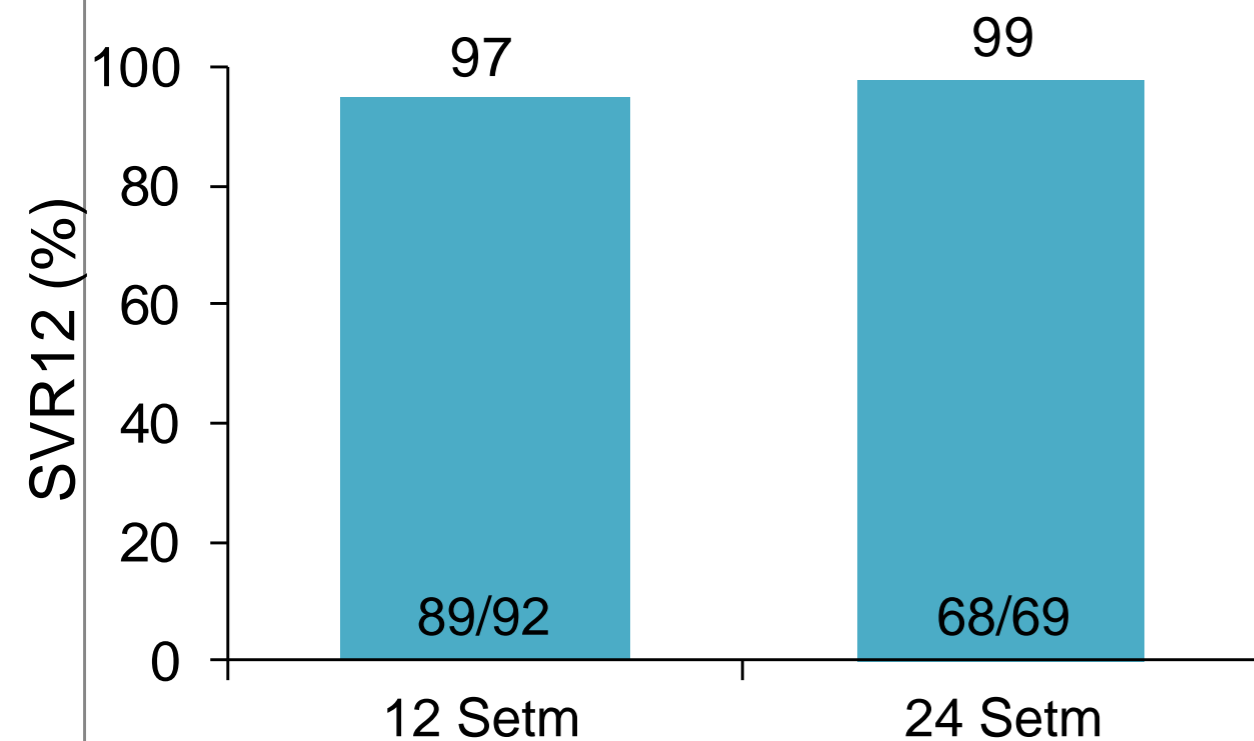


1. Afdhal N, et al. NEJM 2014;370:1889-98.
 2. Mangia A, et al. EASL congress 2014

LDV/SOF en pacients cirròtics durada?

Anàlisi integrat de 513 pacients: 161 naïve (31%) o 352 prèviament tractats (67%) GT 1 amb cirrosi compensada estudis Fase 2 ó 3 que havien rebut LDV/SOF ± RBV durant 12 o 24 Setmanes

RVS – Global per duració de tractament



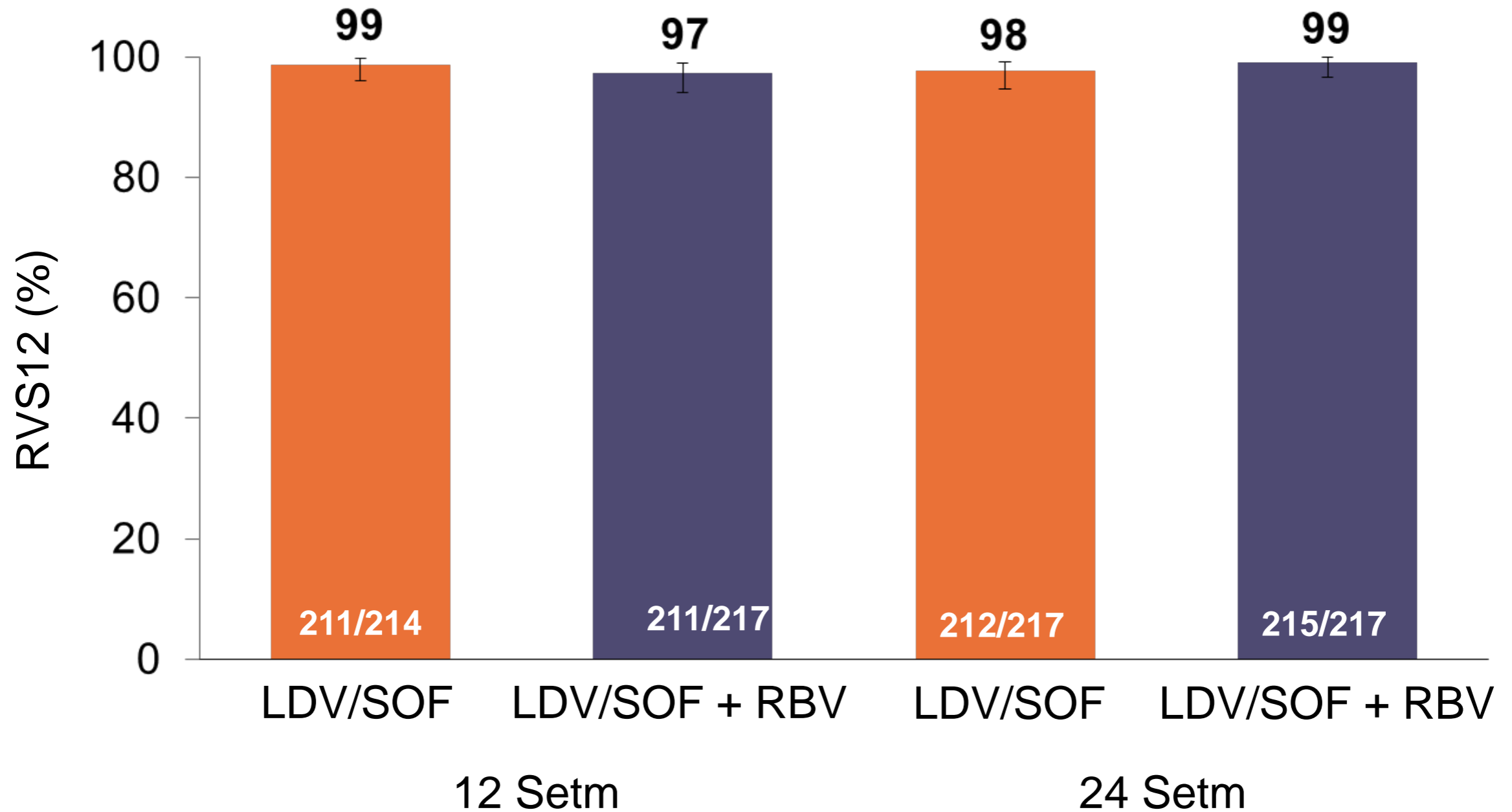
		Total	Naïve	Prèviament tractats
RVS12 global per tipus de tractament ²		96%	98%	95%
Durada tractament	12 sem	95%	97%	94%
	24 sem	98%	99%	98%
Régim	SOF/LDV	95%	96%	95%
	SOF/LDV + RBV	97%	99%	96%
Durada ± RBV	SOF/LDV 12 sem	92%	96%	90%
	SOF/LDV + RBV 12 sem	96%	98%	96%
	SOF/LDV 24 sem	98%	97%	98%
	SOF/LDV + RBV 24 sem	100%	100%	100%

- Aquest anàlisi suggereix que el tractament de 12 setmanes amb LDV/SOF és segur i efectiu en pacients naïve genotip 1 i cirrosi compensada.

Amb o sense
Ribavirina?

Resultats: RVS12

GT 1 Naïve (ION-1)



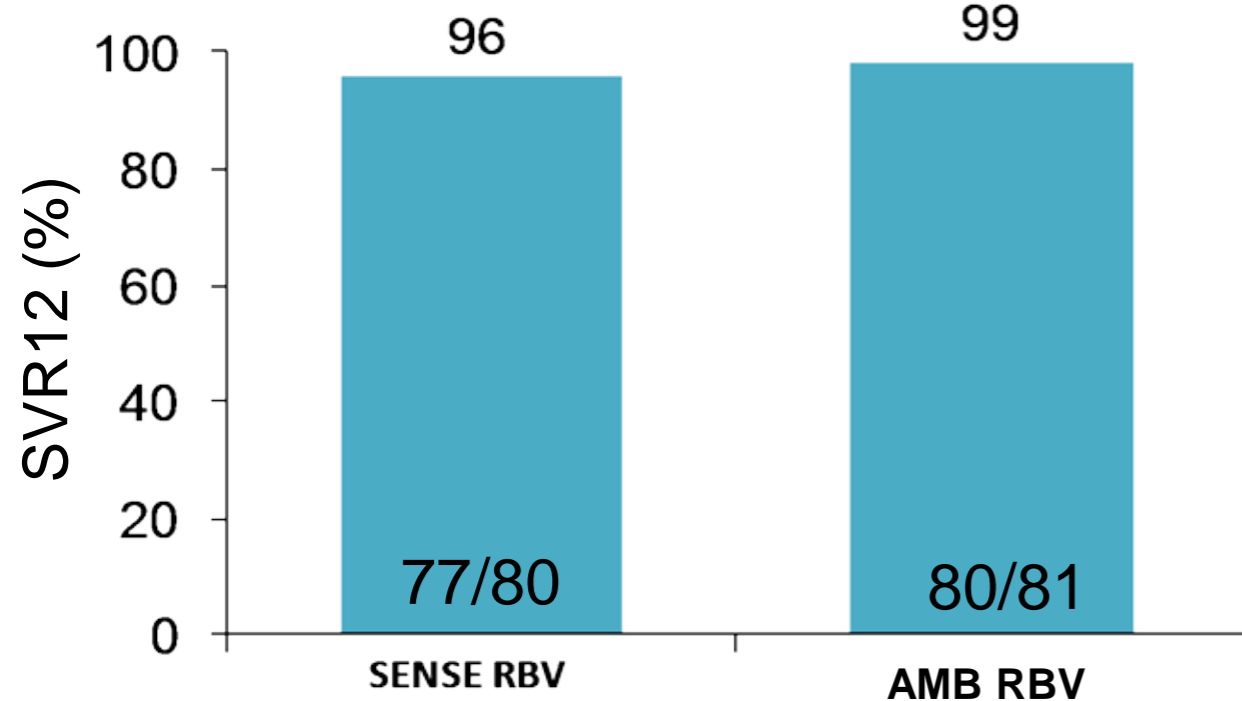
No s' aprecien beneficis addicionals a l' afegir ribavirina al tractament

1. Afdhal N, et al. NEJM 2014;370:1889-98.
2. Mangia A, et al. EASL congress 2014

LDV/SOF en pacients cirròtics naive amb o sense RBV?

Anàlisi integrat de 513 pacients: naive (31%) o prèviament tractats (67%) GT 1 amb cirrosi compensada estudis Fase 2 ó 3 que havien rebut LDV/SOF ± RBV durant 12 o 24 Setmanes

RVS SEGONS +/-RBV



		Total	Naïve	Previament tractats
RVS12 global per tipus de tractament ²		96%	98%	95%
Durada tractament	12 sem	95%	97%	94%
	24 sem	98%	99%	98%
Régim	SOF/LDV	95%	96%	95%
	SOF/LDV + RBV	97%	99%	96%
Durada ± RBV	SOF/LDV 12 sem	92%	96%	90%
	SOF/LDV + RBV 12 sem	96%	98%	96%
	SOF/LDV 24 sem	98%	97%	98%
	SOF/LDV + RBV 24 sem	100%	100%	100%

- No hi ha diferències significatives en pacients naive entre afegir o no ribavirina.

Afegir ribavirina al règim antiviral afecta a la seguretat?

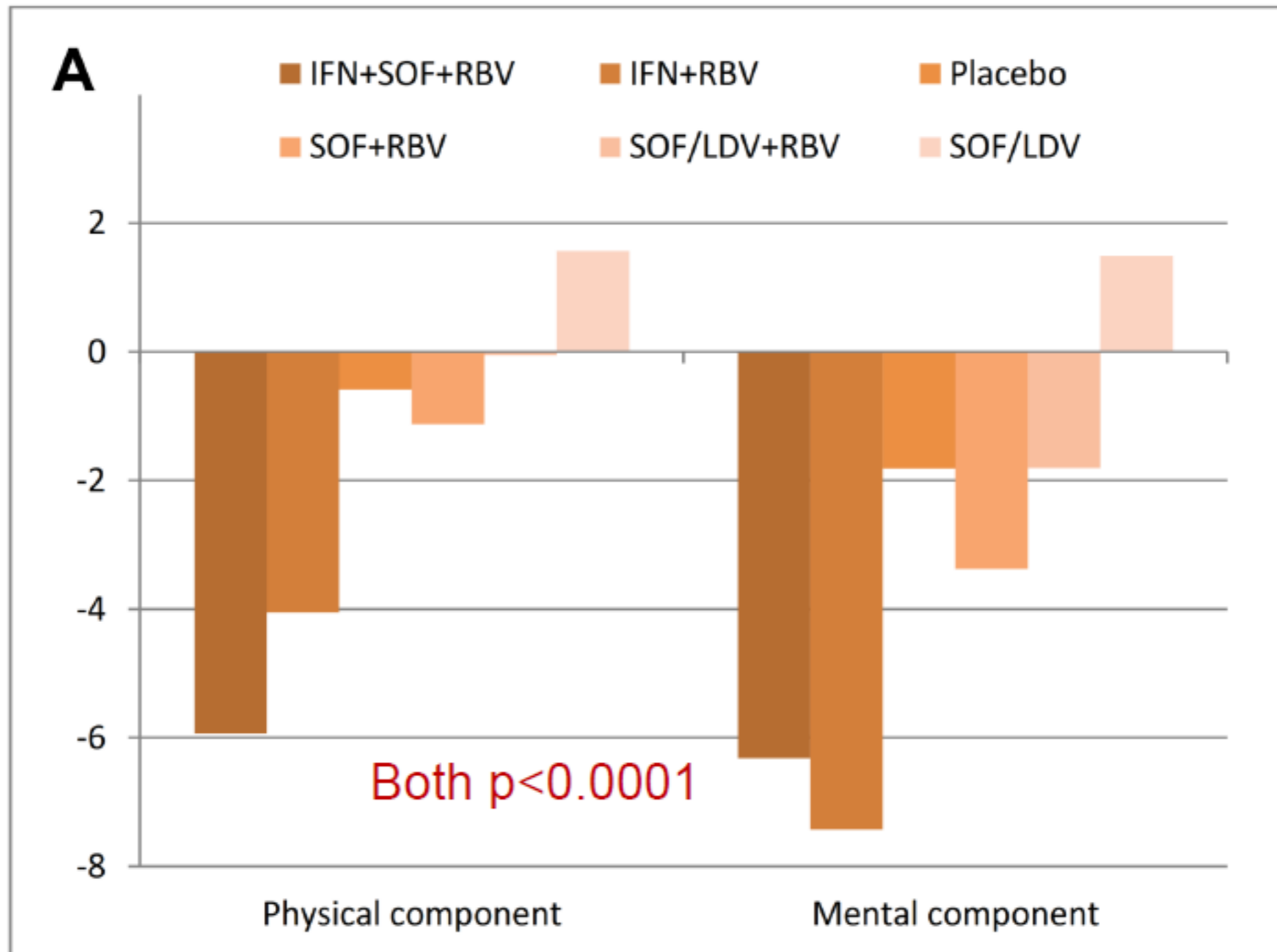
Percentatge d'aconteixements adversos registrats en els 8 assaigs clínics fase III en funció del règim de tractament¹

	Pbo ^a (n= 71)	SOFO/LED (n= 1080)	SOFO/LED/RBV (n= 872)
EAs totals (no inclue EAGs)	77,5	74,2****	85,6****
Fatiga	23,9	22,2****	38,0****
Dolor de cabeza	19,7	20,7****	26,3****
Astènia	NR	7,9 (34/431) ^b	11,3 (49/434) ^b
Nàuseas	18,3	10,4****	17,4***
Insomni	4,2	7,7****	17,8***
Prurito	8,5	3,1****	8,9***
Irritabilitat	1,4	4,3****	10,9*
Diarrea	5,6	8,2****	7,7****
Nasofaringitis	NR	2,8 (6/218) ^b	5,0 (11/222) ^b
Disnea	1,4	0,6**** (4/649) ^b	8,2 (36/438) ^b
Tos	2,8	3,9**	10,3
Anèmia	0,0	0,5****	9,8
Exantema	8,5	4,4****	10,8**
Mareos	7,0	3,9**** (25/649) ^b	7,5* (33/438) ^b
Mialgia	NR	6,0*** (13/218) ^b	7,2** (16/222) ^b

1. Yang HJ, et al. Int. Clin Pharm 2015.

Té la ribavirina impacte en la qualitat de vida?

End of Treatment Changes in HRQL Scales
from baseline levels in Different Anti-HCV Treatment Regimens



Cal allargar a 24 setmanes o
afegir ribavirina en el pacient
1a?

Técnicas de genotipat de VHC utilitzades a Espanya¹

- INNO-Lipa (HI): 64,9%
- Linear Roche Array (HI): 9,5%
- Abbott (RT-PCR): 12,2%
- Trugene (secuenciación): 4,0%

**Les tècniques d'hibridació inversa (HI) són
las més utilitzades:
~75% dels centres¹**

Lipa i Trugene: Problemes per a la discriminació correcta entre subtipus 1a i 1b¹

- Un estudi recent realitzat en el Hospital de Valme va revelar que el 11% (10/101) dels pacients estaven mal classificats i en un 23% (10/43) dels pacients informats com GT1b eren realment GT1a.²

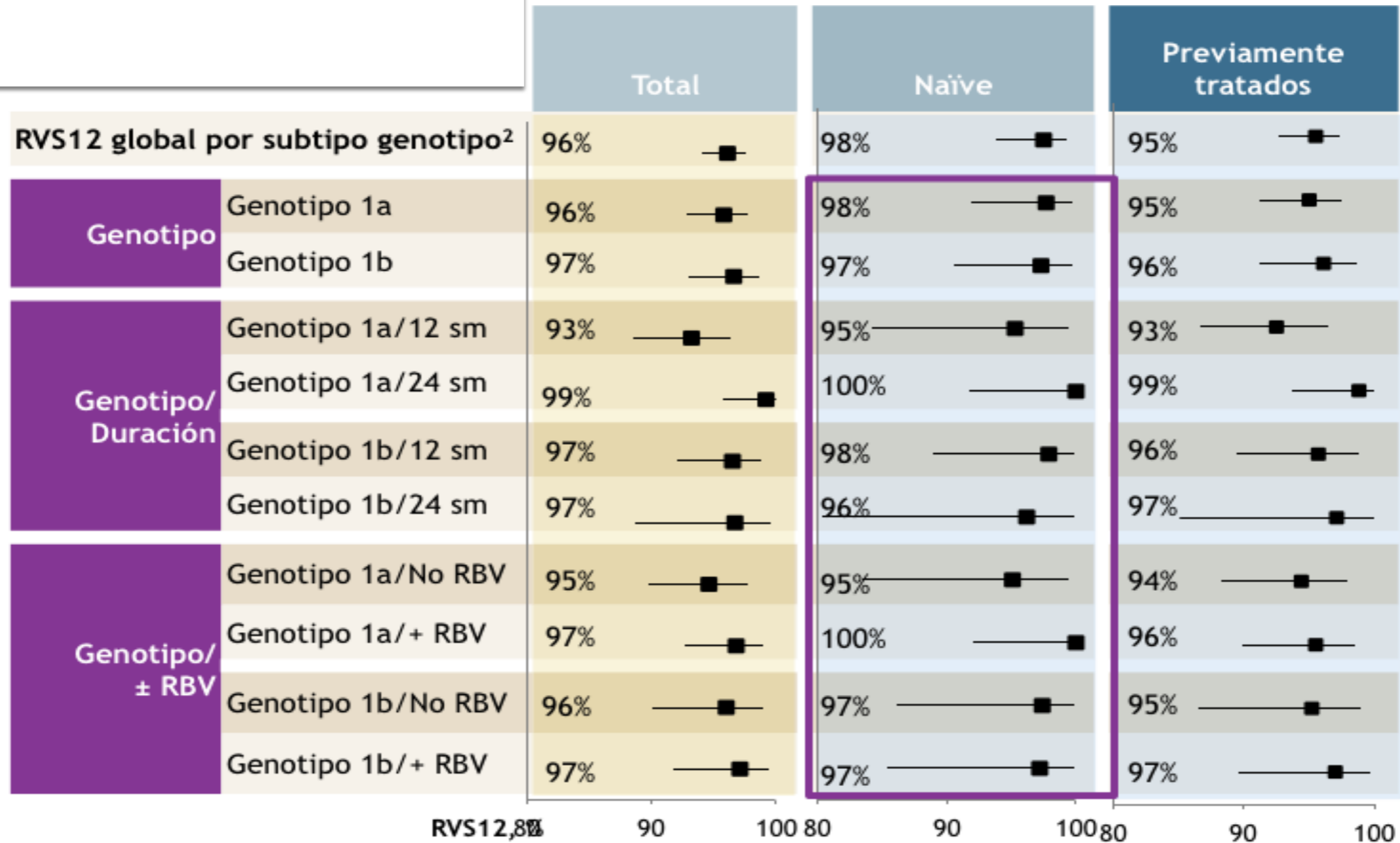
Resultados del genotipado del VHC obtenidos por métodos basados en secuenciación y LipA 2.0²

Genotipado VHC según LiPA 2.0	VHC según la secuenciación del núcleo			Total
	1a	1b	4d	
1a	57		1	58
1b	10	33		43
Total	67	33	1	101

1. Navarro Ortega D et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007;25 Supl 3:66-71

2. Guelfo et al, JCM 2014, Vol 52 (11): 4027-4029

No hi ha diferències significatives entre GT1a i GT1b, independentment de la adició o no de RBV o durada de tractament¹



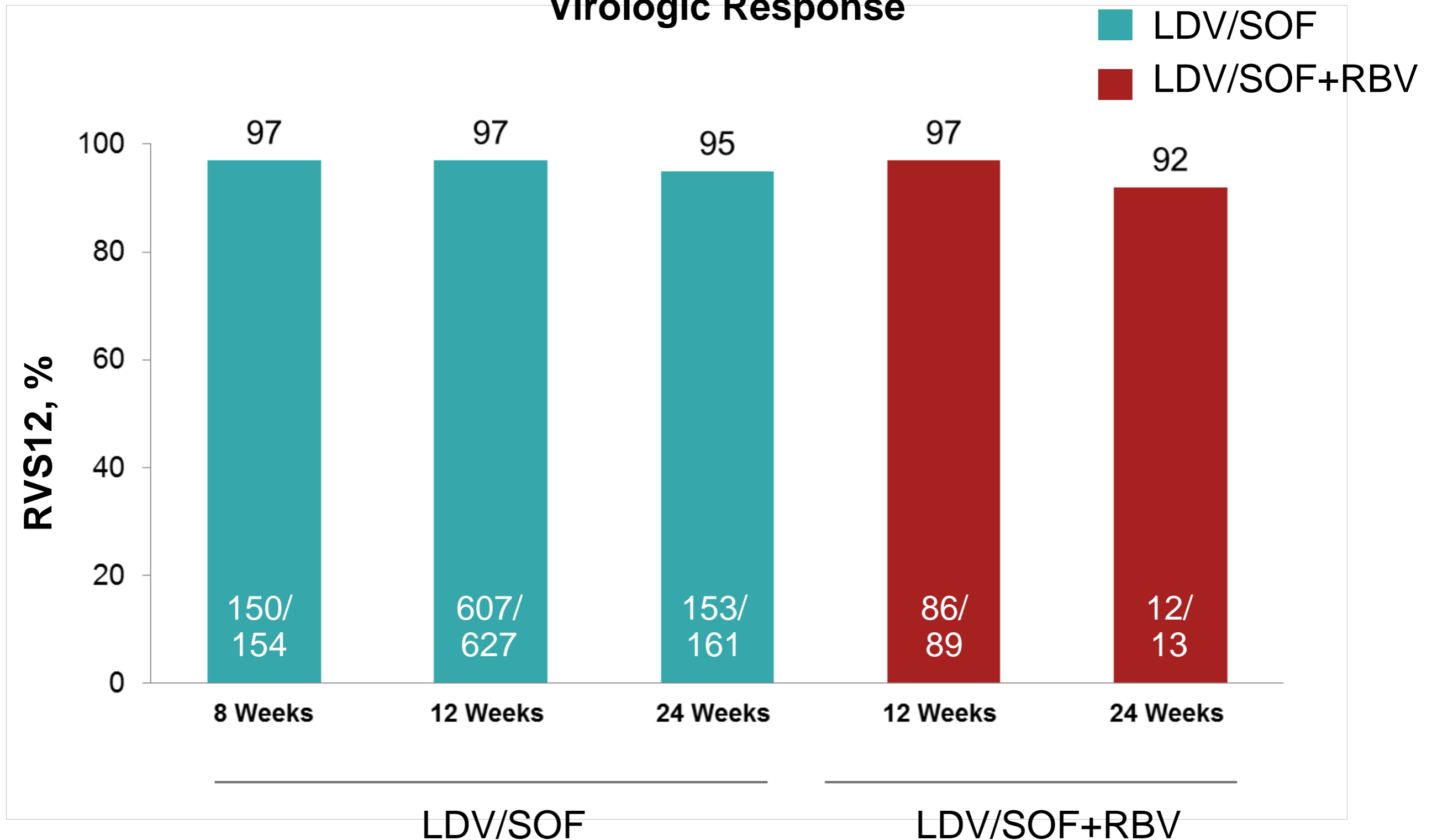
1. Reddy KR, et al. Hepatology. 2015
2. Bourliere M, et al. AASLD 2014 Oral #82.

Es confirmen les dades
en les cohorts de vida real?



RVS12 Resultats amb LDV/SOF±RBV durant 8, 12, i 24 Setmanes (Anàlisi per protocol)

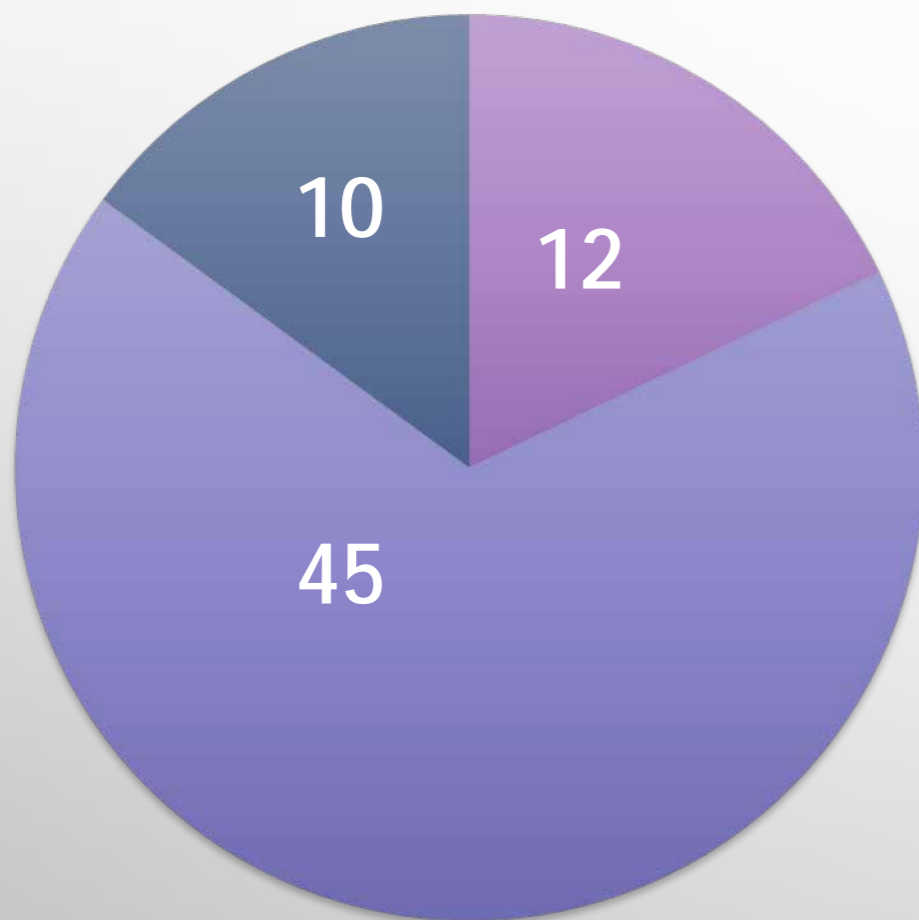
Virologic Response



Experiència amb SOF/LDV a l'Hospital Trueta

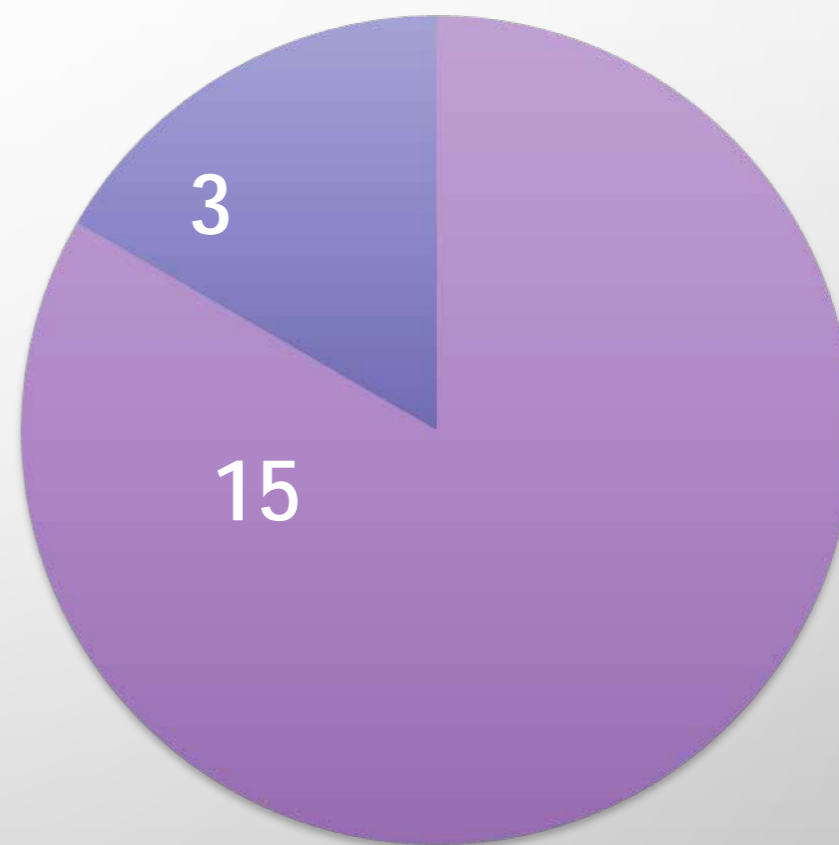
EXPERIENCIA TRUETA

LED/SOF N=67



■ 8 SETM ■ 12 SETM ■ 24 SETM

LED/SOF+RBV =18



■ 12 SETM ■ 24 SETM

Dades internes hospital

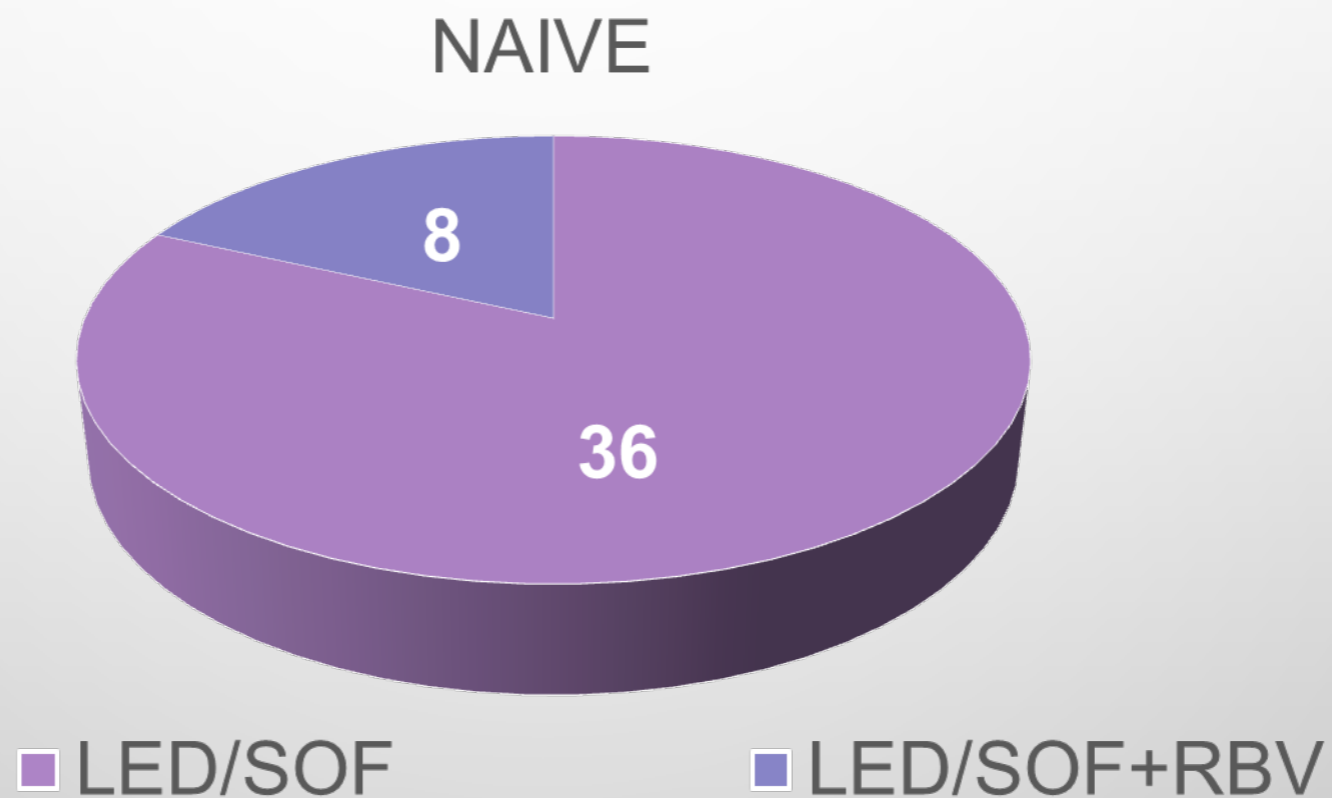
CARACTERÍSTIQUES PACIENTS

85 pacients han iniciat tractament al nostre centre des de 15 abril 2015 fins 20 gener 2016

	LDV/SOF N=67	LDV/SOF+RBV N=18
Homes, n (%)	40 (59,7)	12(66,7)
Edat	54 (21-79)	56(39-70)
Perfil pacient, n (%)		
Naïve	36 (53,7)	8 (44,4)
Experienced	23 (34,3)	2 (11,1)
DAA Experienced	8 (12)	8 (44,4)
Genotipus, n (%)		
1a	30(44,7)	4 (22,2)
1b	26(38,8)	11 (61)
4	11 (16,5)	2 (11,1)
3		1 (5,6)
Cirrosis, n (%)	18 (26,8)	17 (94,4)
VIH, n (%)	10 (14,9)	2 (11,1)

EXPERIENCIA TRUETA

PACIENTS SENSE TRACTAMENT PREVI



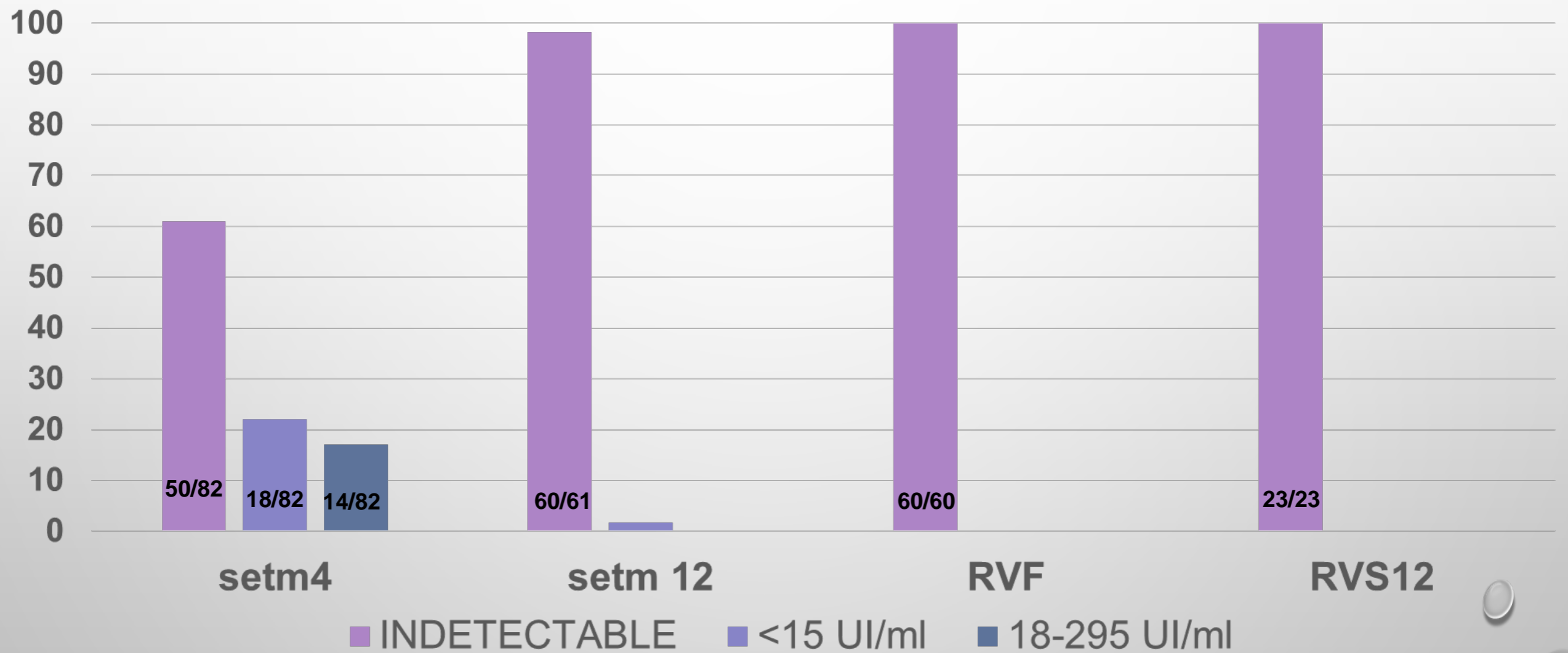
Dades internes hospital

CARACTERÍSTIQUES PACIENTS NAIVE

44 pacients Naive han iniciat tractament al nostre centre des de 15 abril 2015 fins 20 gener 2016

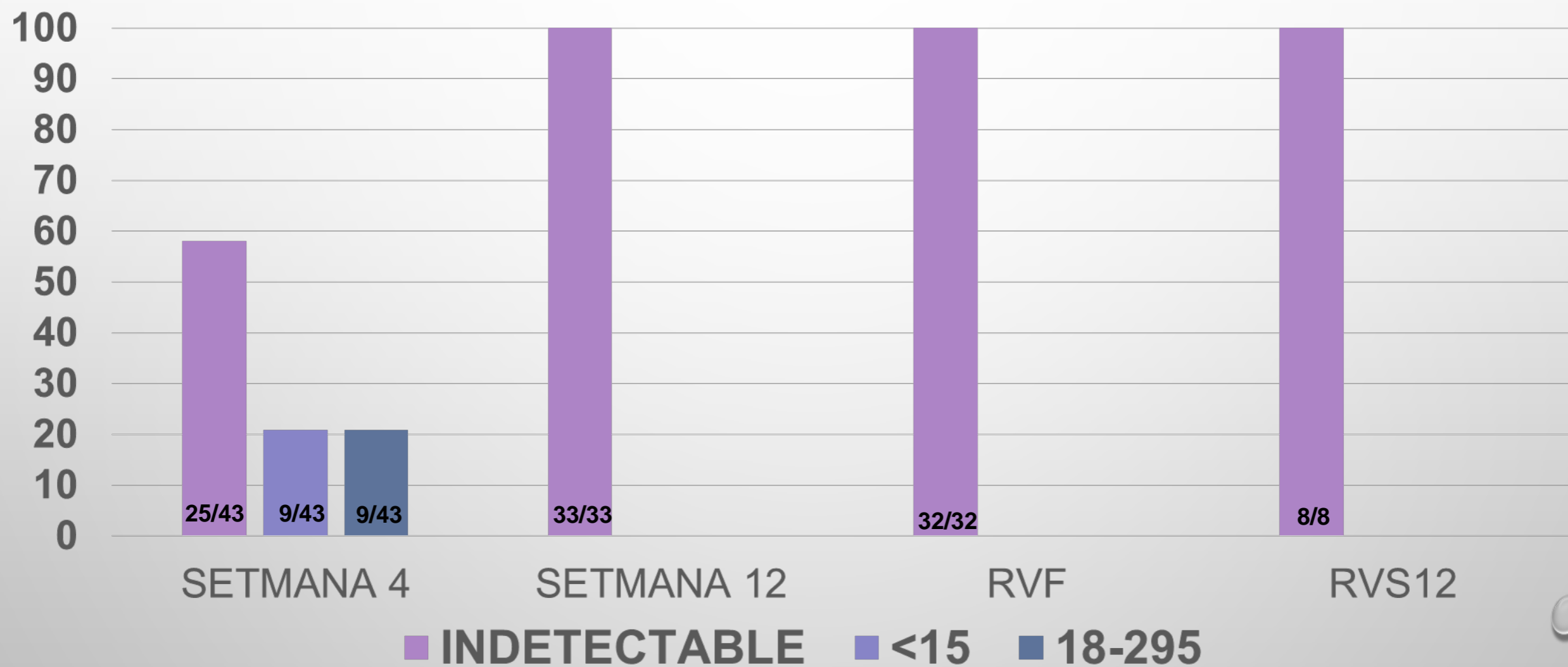
	LDV/SOF N=36	LDV/SOF+RBV N=8
Homes, n (%)	17 (47,2)	4(50)
Edat,	54,2 (21-79)	57,5(40-70)
Genotipus, n (%)		
1a	15	1 (12,5)
1b	15	5 (62,5)
4	6	1 (12,5)
Cirrosiis, n (%)	9 (25)	7 (94,4)
F-3	6 (16,7)	1 (5,6)
VIH, n (%)	7 (19,5)	1 (11,1)

RESULTATS GLOBALS



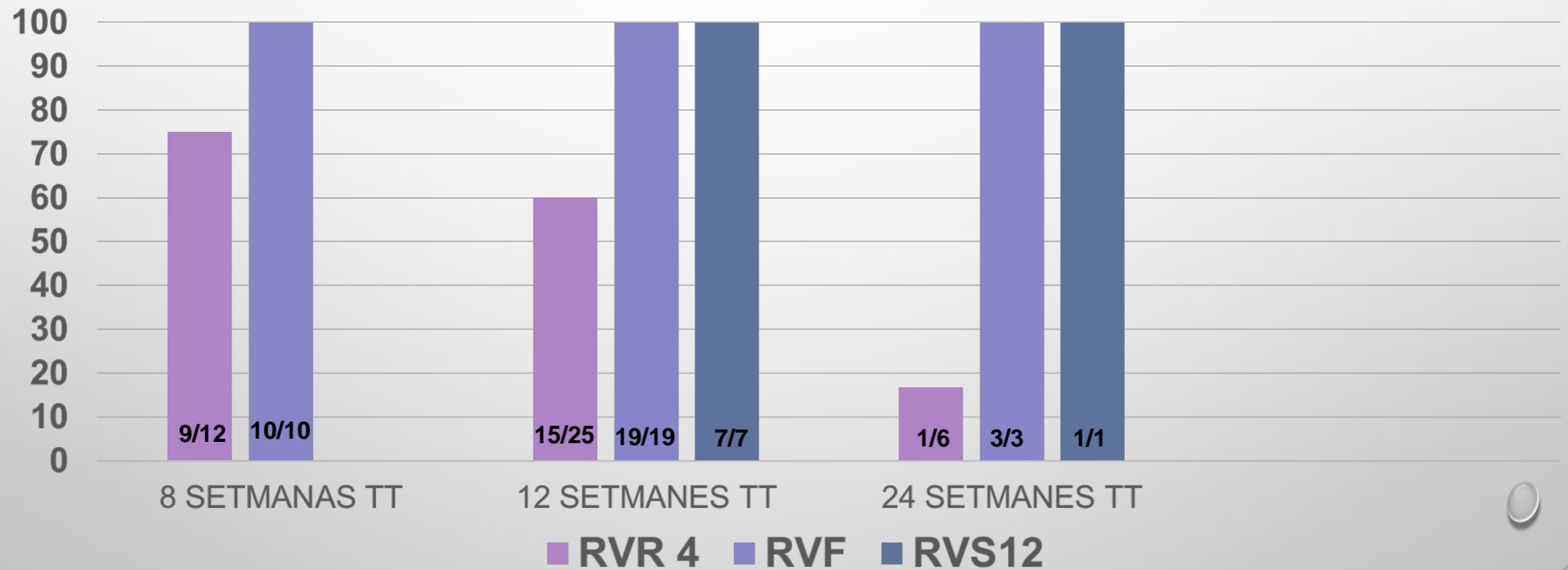
Dades internes hospital

RESULTATS PACIENTS NAIVE



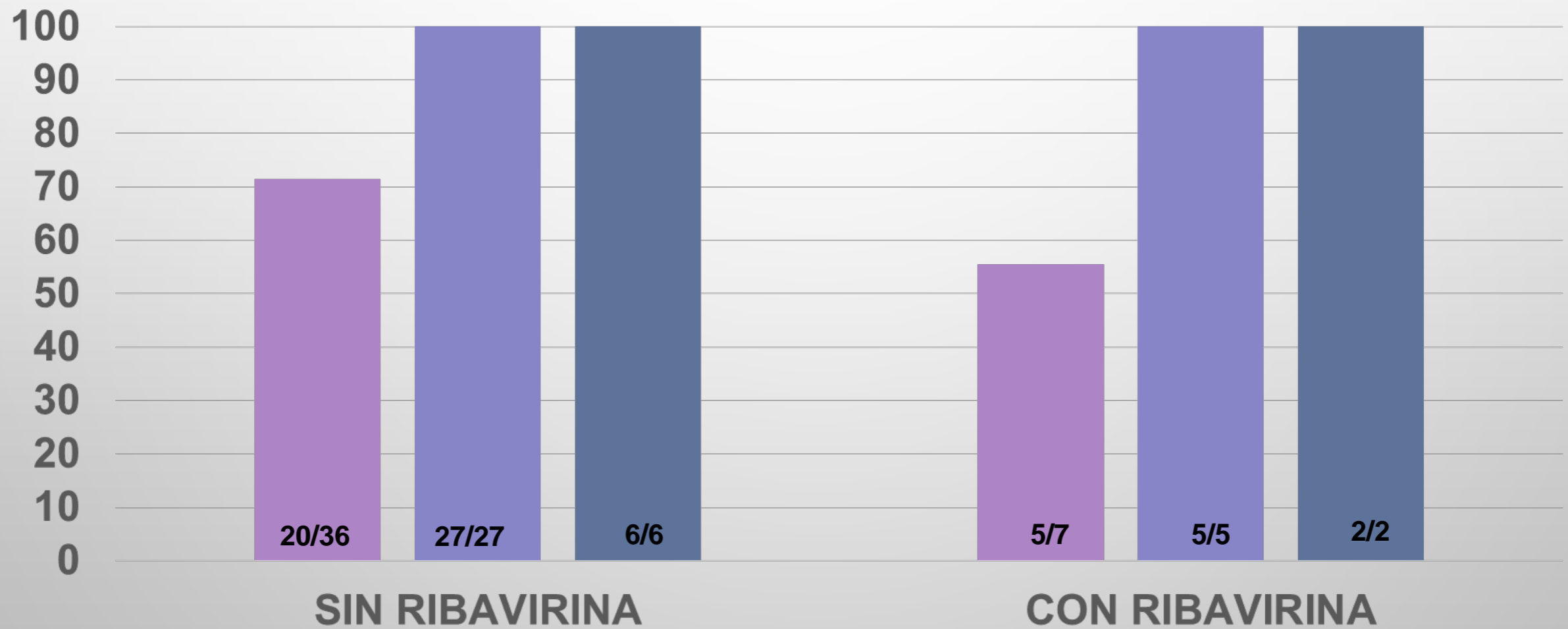
Dades internes hospital

RESULTATS NAIVE SEGONS DURADA TRACTAMENT



Dades internes hospital

RESULTATS NAIVE SEGONS +/-RBV



■ RVR 4 ■ RVF ■ RVS12

Dades internes hospital

Conclusions

- El tractament amb LED/SOF en pacients NAÏVE genotip 1 durant 12 setmanes és molt eficaç i segur amb taxes de resposta comparables amb els règims de 24 setmanes (cirròtics i no cirròtics).
- L'addició de ribavirina en aquests pacients no afegeix beneficis en quant a eficàcia, en canvi impacta de manera negativa en la qualitat de vida del pacient.
- Les dades en vida real i en el nostre hospital confirmen els resultats que s'havien obtingut en els assaigs clínics.

Moltes gràcies!!

