

¿Tractar o esperar? Genotip 1

Ramon Planas

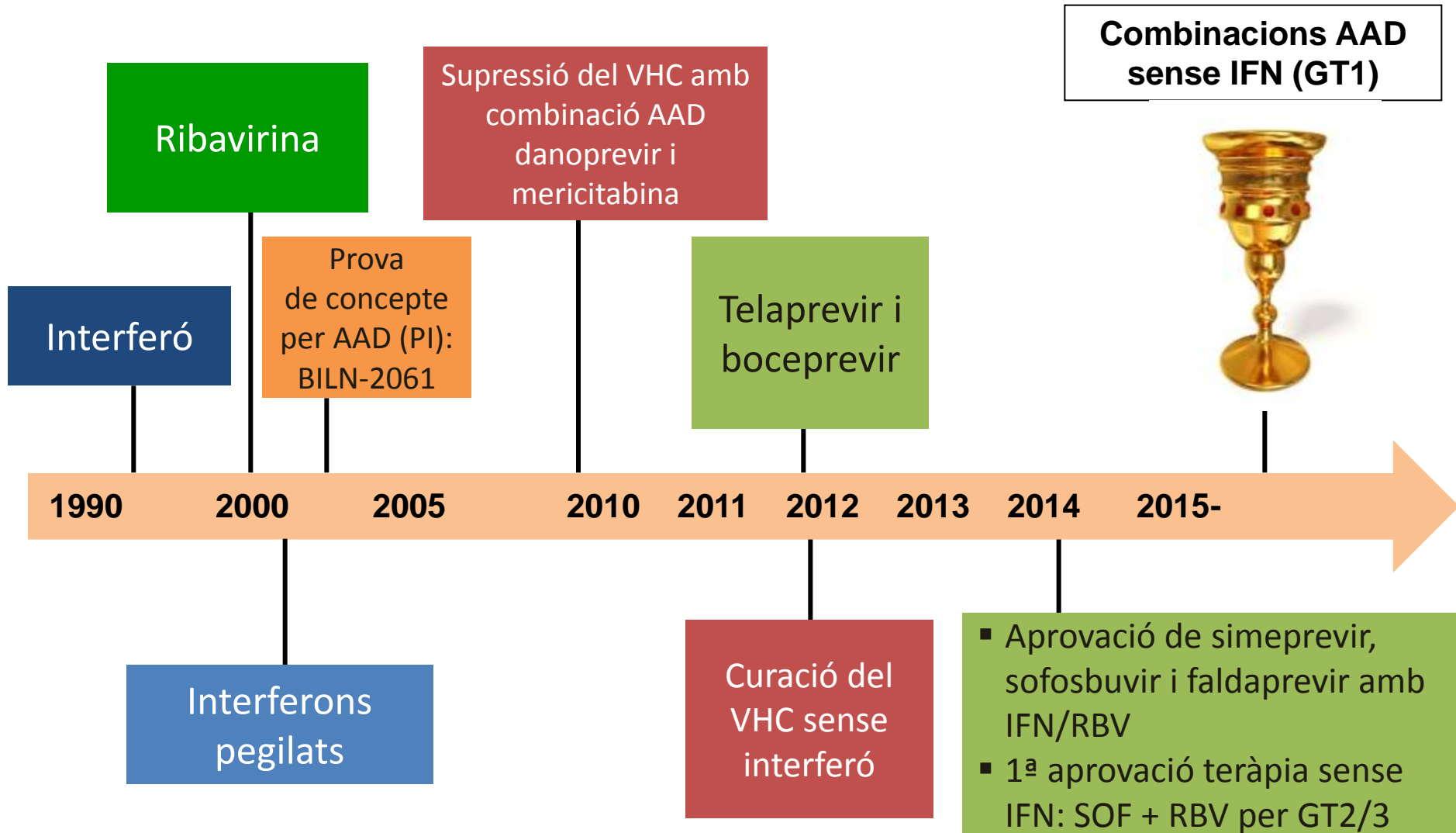
*Unitat Hepatologia. CIBERehd. Aparell Digestiu
Hospital Germans Trias i Pujol*

“Hepatitis C al 2014”

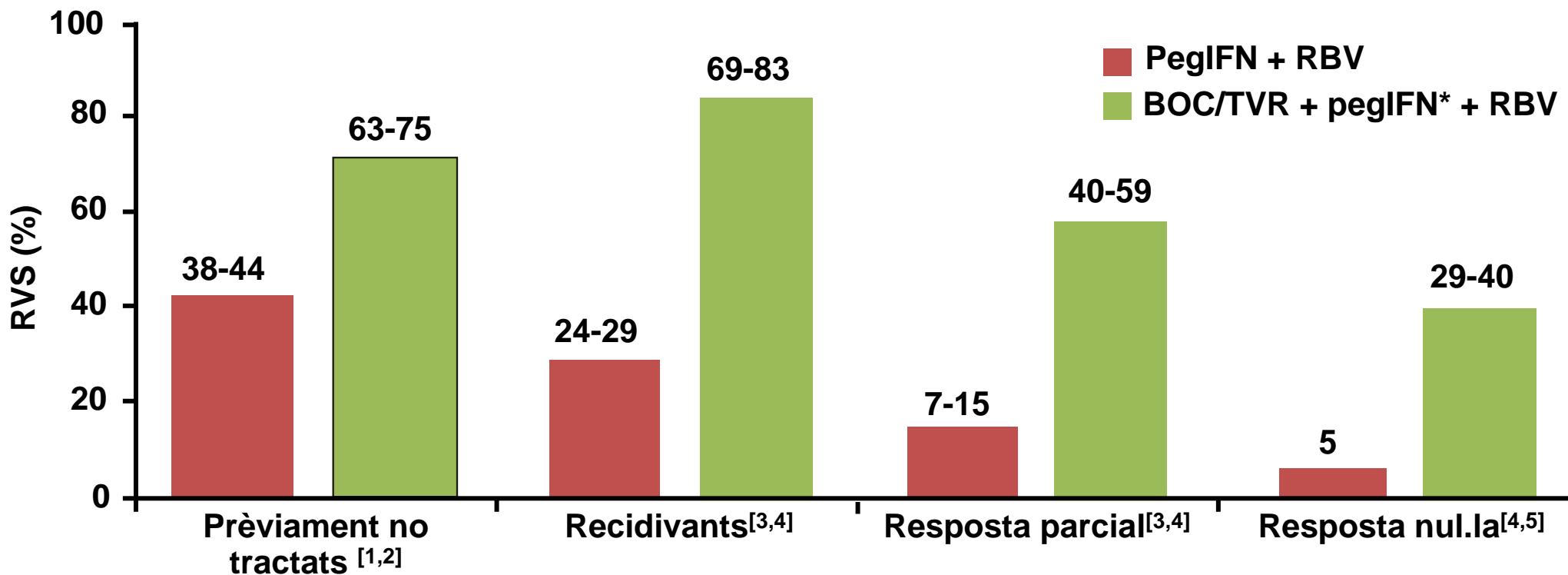
Societat Catalana de Digestologia

Lleida, 31 de gener de 2014

Tractament del VHC: Passat, present i futur



Afegir BOC o TVR a PegIFN/RBV ha augmentat la RVS en els pacients amb genotip 1

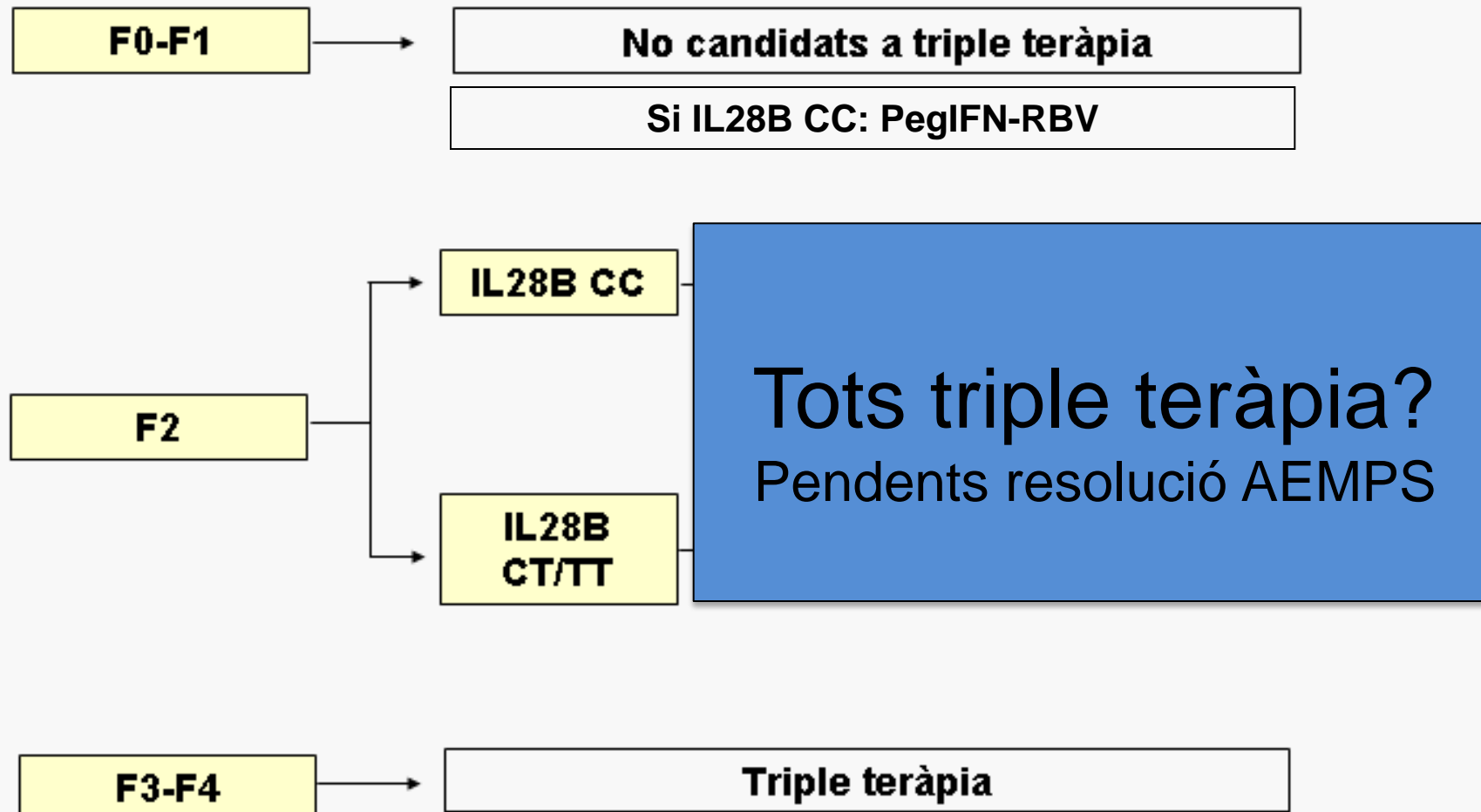


*BOC es va administrar amb pegIFN- α 2b; TVR es va administrar amb pegIFN- α 2a en aquests assaigs

1. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206.
2. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.
3. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217.
4. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428.
5. Bronowicki JP, et al. EASL 2012. Abstract 11.

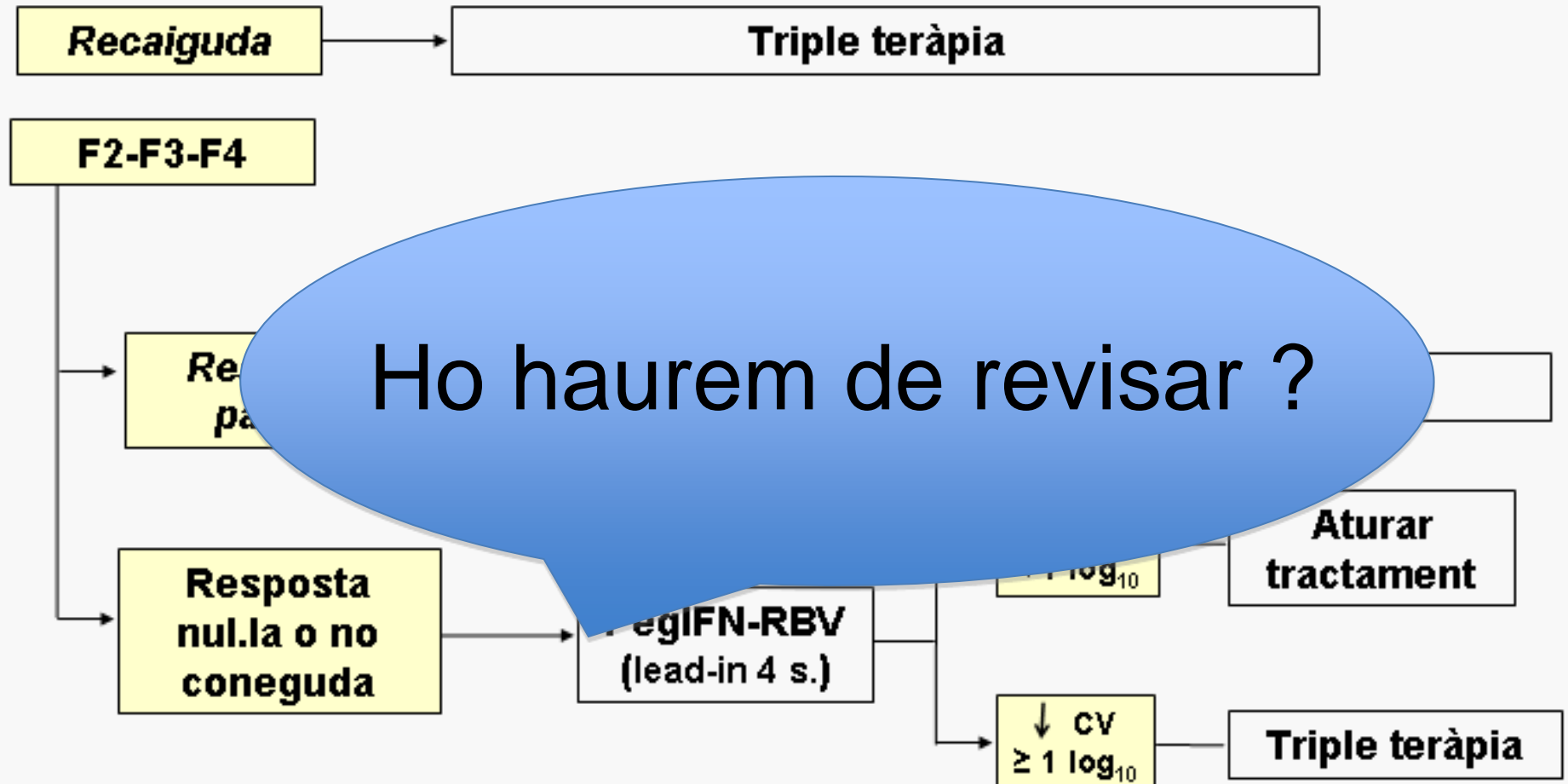
On estem?

Algoritme de tractament de pacients HCC genotip 1 naïf



On estem?

Algoritme de tractament de pacients HCC genotip 1 no respondors a tractament previ



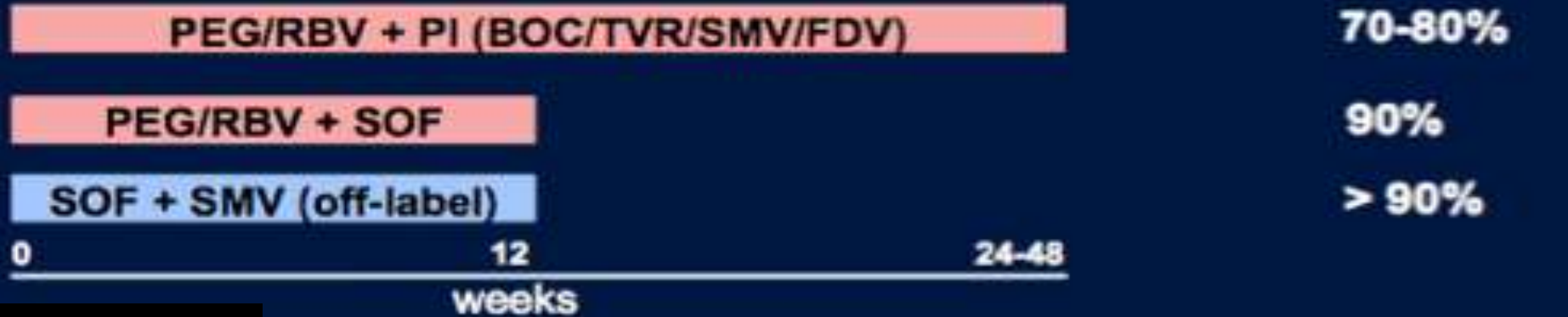
Què ens espera?

¿2014/5?

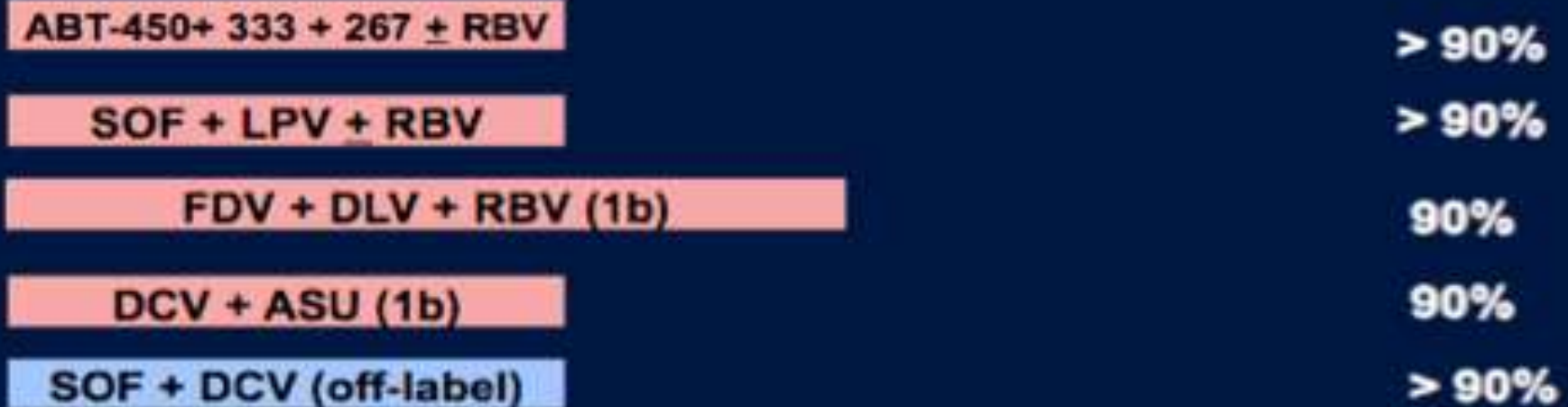


Opcions terapèutiques per genotip 1. Estudis fase 3

2014-2015

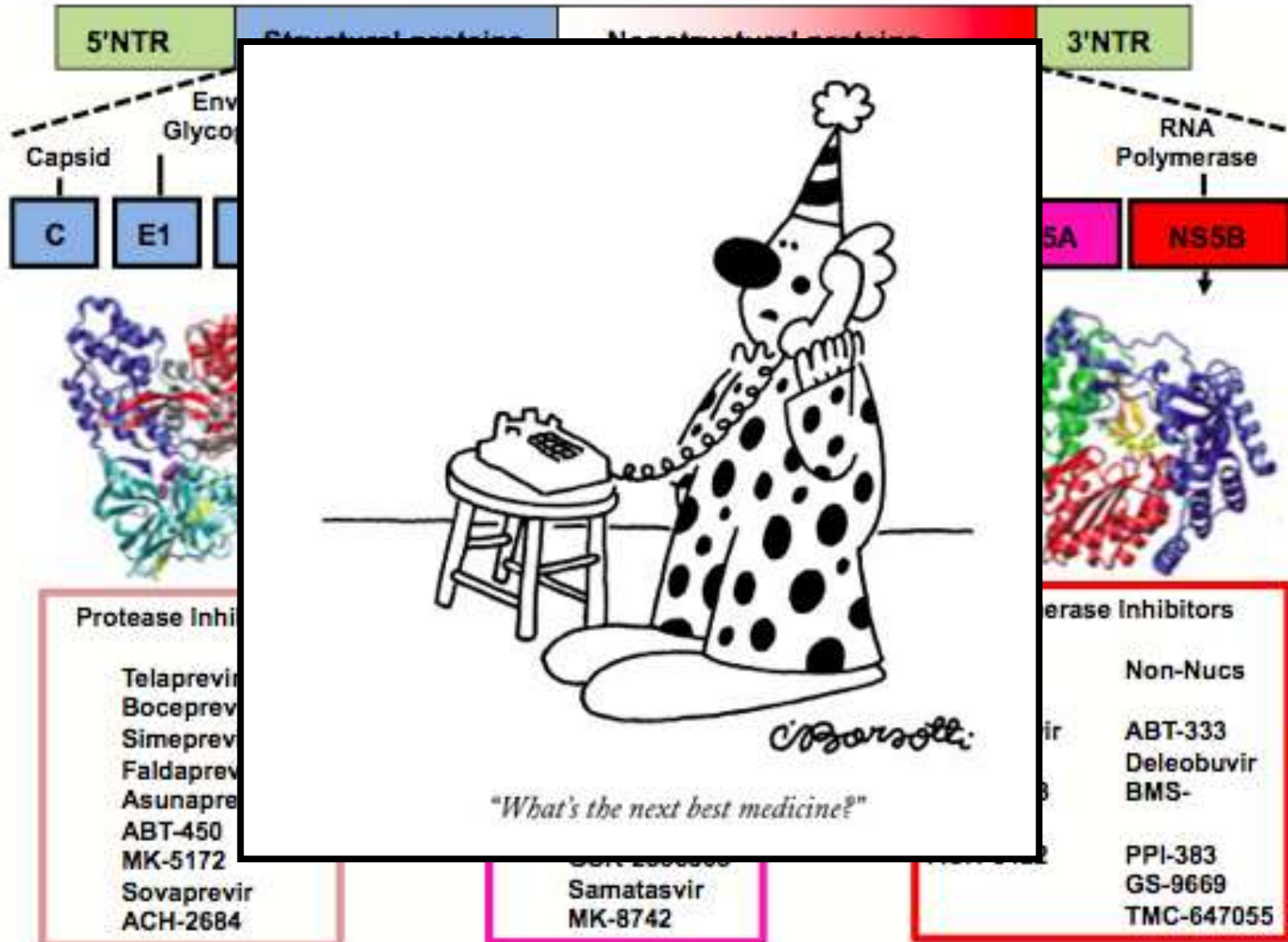


2015-2016



Què ens espera?

Genoma del VHC i potencials Agents Antivirals Directes



¿Tractar o esperar?



La teoria.....

Factors claus en la decisió de tractar o esperar

● Factors del pacient

- Urgència de tractar
- Possibilitat de resposta
 - Genotip VHC
 - Tractament previ
 - Genotip IL28B
 - Grau de fibrosis
- Motivació del pacient

● Factors del tractament

- Eficàcia opcions actuals
- Seguretat opcions actuals
- Duració del tractament
- Complexitat tractament
- Opcions futures i temps de disponibilitat

¿Qui hauria de tractar-se ara?

Pacients que volen tractament

- Volen curar-se de la malaltia
- Raons personals o socials
- Plans per embaràs
- Suport social
- Elegible per reemborsament

Pacients elegibles pel tractament

- Elegibles per BOC/TVR/pegIFN/RBV
- Aptes per el tractament
- No contraindicacions
- Estadi malaltia

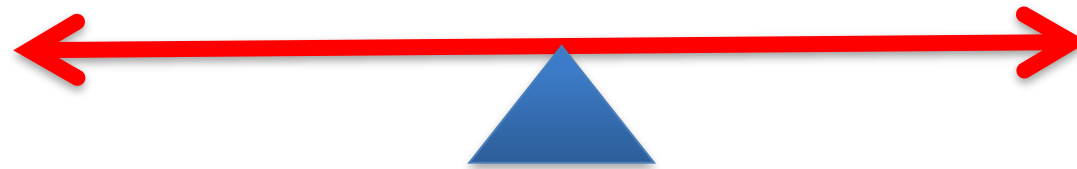
Pacients motivats i entenedors . . .

- Possibilitat de resposta
- Riscs/beneficis del tractament
- Risc de resistències
- Possibilitats de reduir la durada del tractament
- Riscs d'espera

¿Tractar ara amb BOC/TPV + PegIFN/RBV o esperar?

**Risc d'esperar:
(progressió fibrosis,
CHC, descompensació)**

**Beneficis nous AADs
Desavantatges de la
teràpia actual**



El risc d'esperar

- Necessitat de determinar si els pacients **amb un estadi determinat de fibrosis** poden esperar l'arribada de nous fàrmacs
 - ¿Risc d'augment de la fibrosis durant l'espera amb possible disminució de la RVS amb els nous fàrmacs?
 - ¿**Risc de CHC** i/o de descompensació hepàtica durant el temps d'espera?

¿Risc de progressió de la cirrosi durant l'espera?

- **Dificultats en avaluar amb precisió l'estadi de fibrosis**
 - Biòpsia hepàtica: error de mostra
 - Elastografia: precisió limitada en estadis de fibrosis entremigs sent difícil la discriminació, p.e. entre F1 i F3 (Metavir)
- **La progressió de la fibrosis no és lineal**
 - La taxa de progressió s'accelera amb l'augment de l'estadi de fibrosis
 - La progressió és més ràpida amb l'edat, esteatosis, etc.

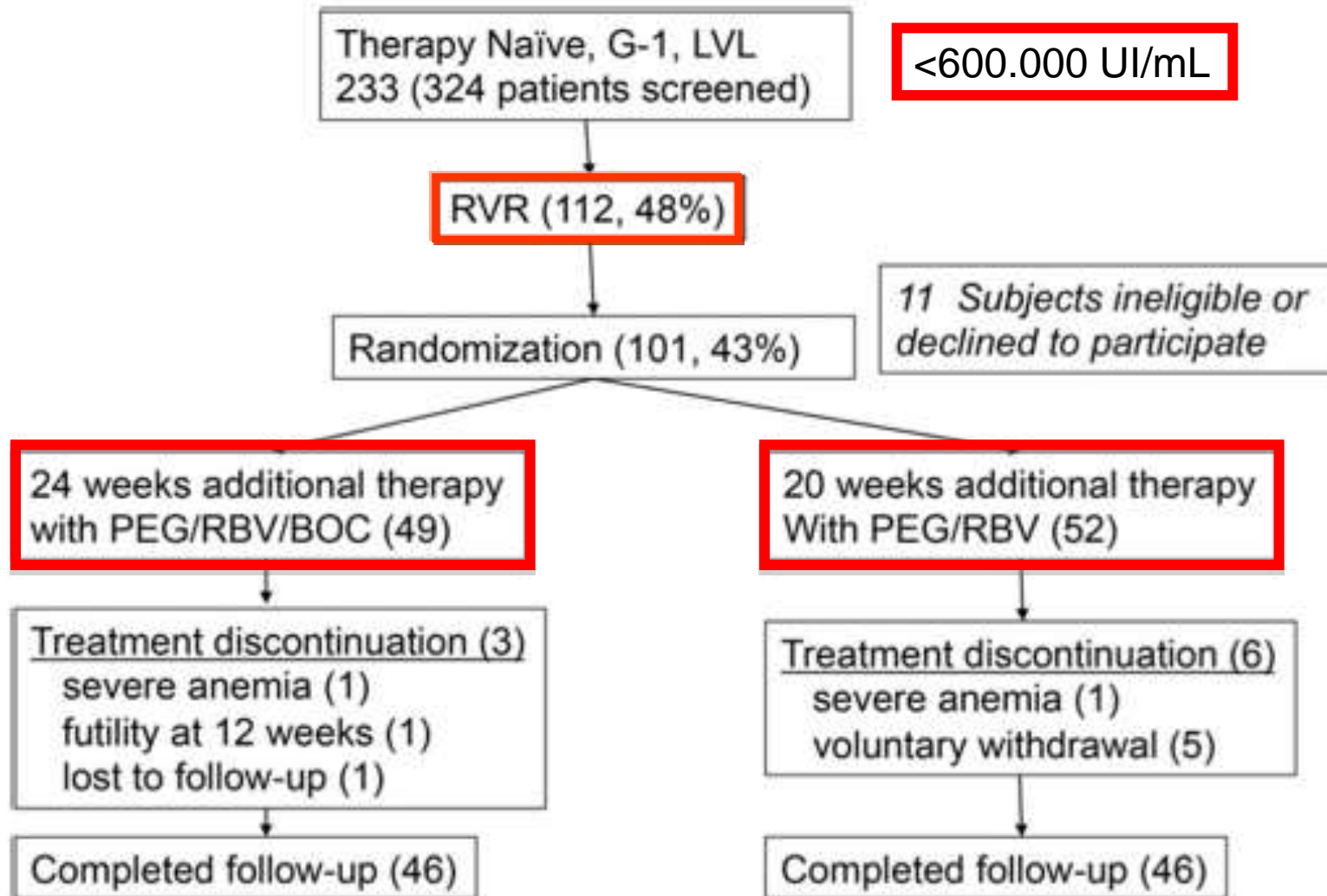
La pràctica.....

¿Pot jugar algun paper la teràpia PegIFN/RBV en el genotip 1?

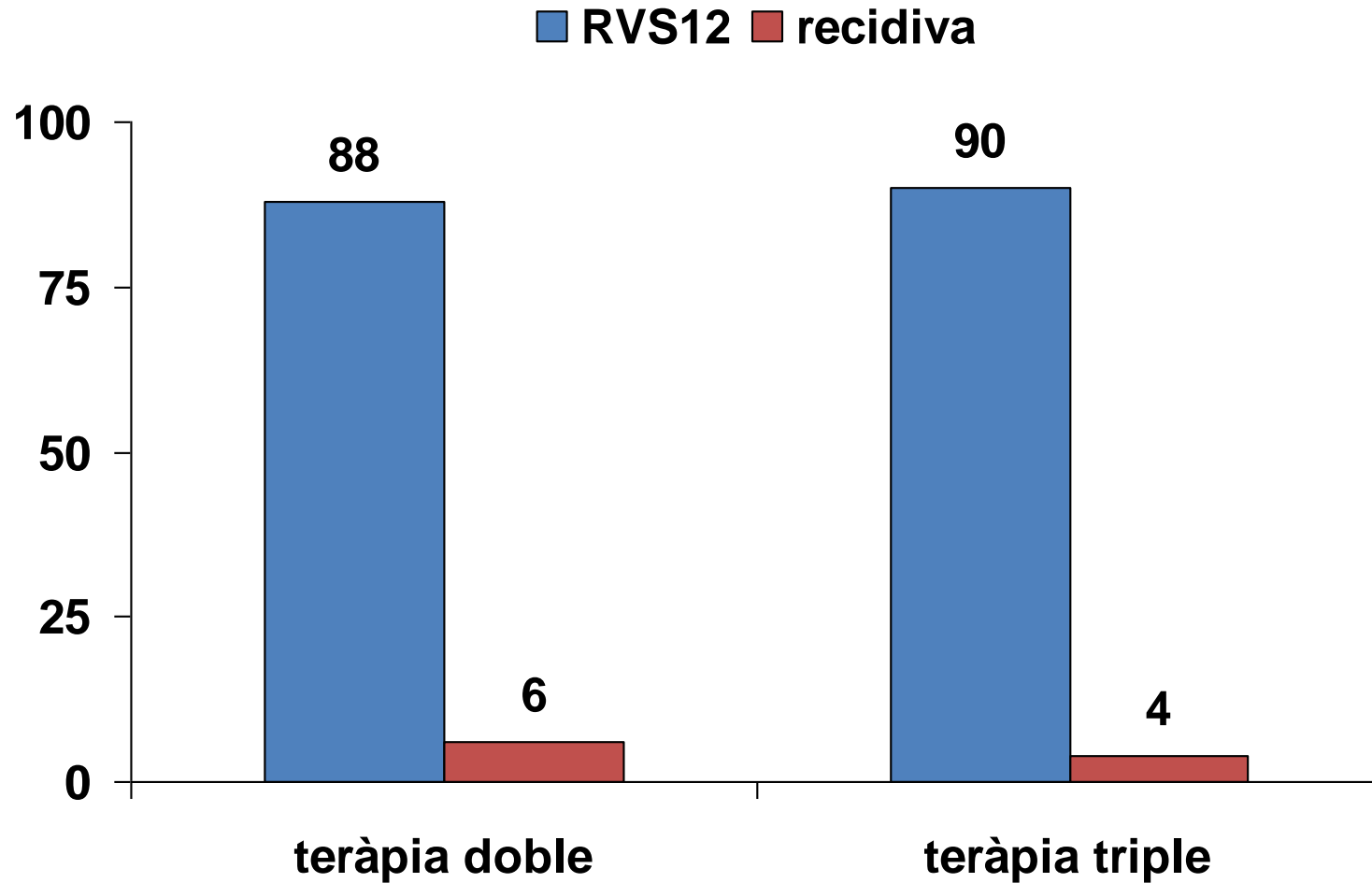
- Pacients **F0-F2 amb IL28B CC: RVS del 86%**; si no RVR del 60% (1)
- Pacients sense fibrosi avançada, amb càrrega viral basal baixa (**<600.000 UI/mL**) i **RVR: RVS del 88%** amb 24 setmanes de tractament, independentment del subgenotip i de la IL28B (2)

1. Thopmson AJ. Gastroenterology 2010; 139: 120-9
2. Pearlman BL. Hepatology 2014; 59: 71-7

En pacients no cirròtics amb genotip 1 i càrrega viral basal baixa si assoleixen RVR amb PegIFN/RBV no és necessari afegir IP



En pacients no cirròtics amb genotip 1 i càrrega viral basal baixa si assoleixen RVR amb PegIFN/RBV no és necessari afegir IP



La pràctica.....

Enquesta anònima a 11 experts d'hospitals catalans:
Selecció Catalana

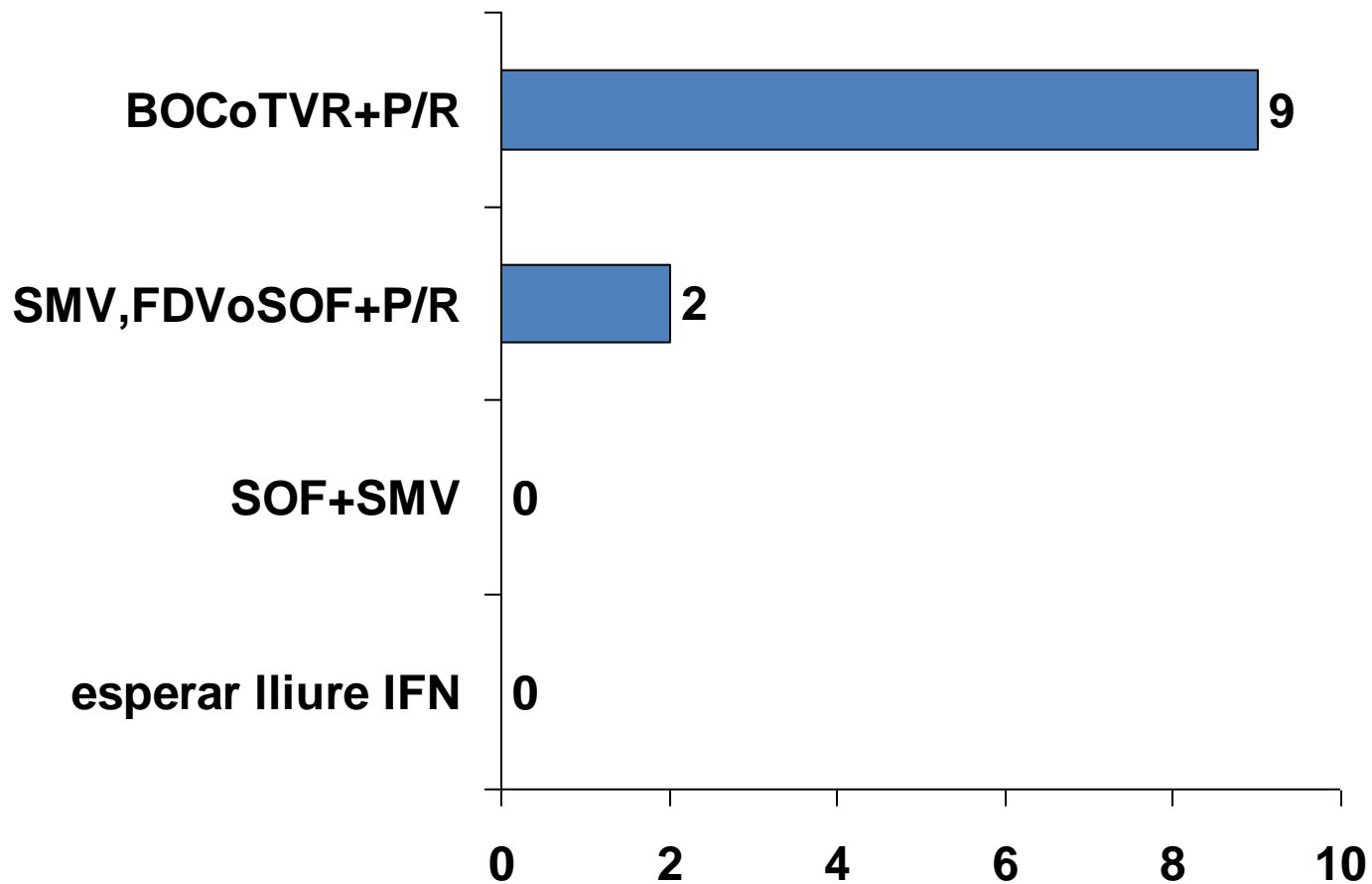
- C. Baliellas (Bellvitge)
- J. Buenestado (Lleida)
- M. Buti (Vall Hebró)
- J. Carrión (Mar)
- X. Forns (Clínic)
- C. López (Girona)
- S. Montoliu (Tarragona)
- R. Morillas (Badalona)
- X. Torras (Sant Pau)
- M. Vergara (Taulí)
- N. Zaragoza (Lleida)

Cas Clínic: Fibrosi F2

Hepatitis crònica C per genotip 1b, prèviament no tractat o recidivant a PegIFN/RBV, amb fibrosi F2 i disposat a ser tractat amb IFN en un temps raonable

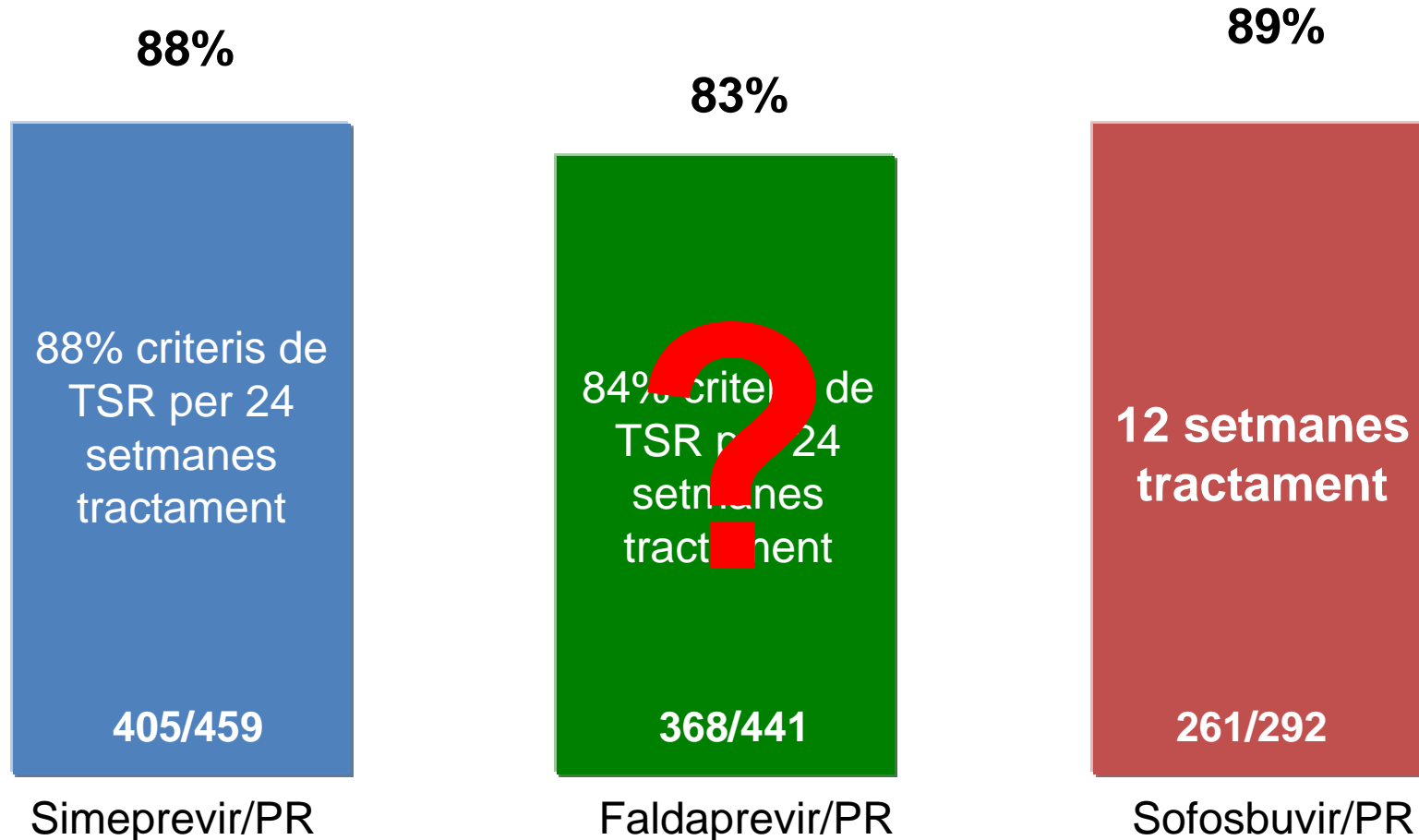
1. Tractar amb BOC o TVR + PegIFN/RBV
2. SMV, FDV o SOF + PegIFN/RBV
3. Tractar fora de indicació amb SOF + SMV
4. Esperar a teràpies lliures d'IFN

Hepatitis crònica C per genotip 1b, prèviament no tractat o recidivant a PegIFN/RBV, amb **fibrosi F2** i disposat a ser tractat amb IFN en un temps raonable

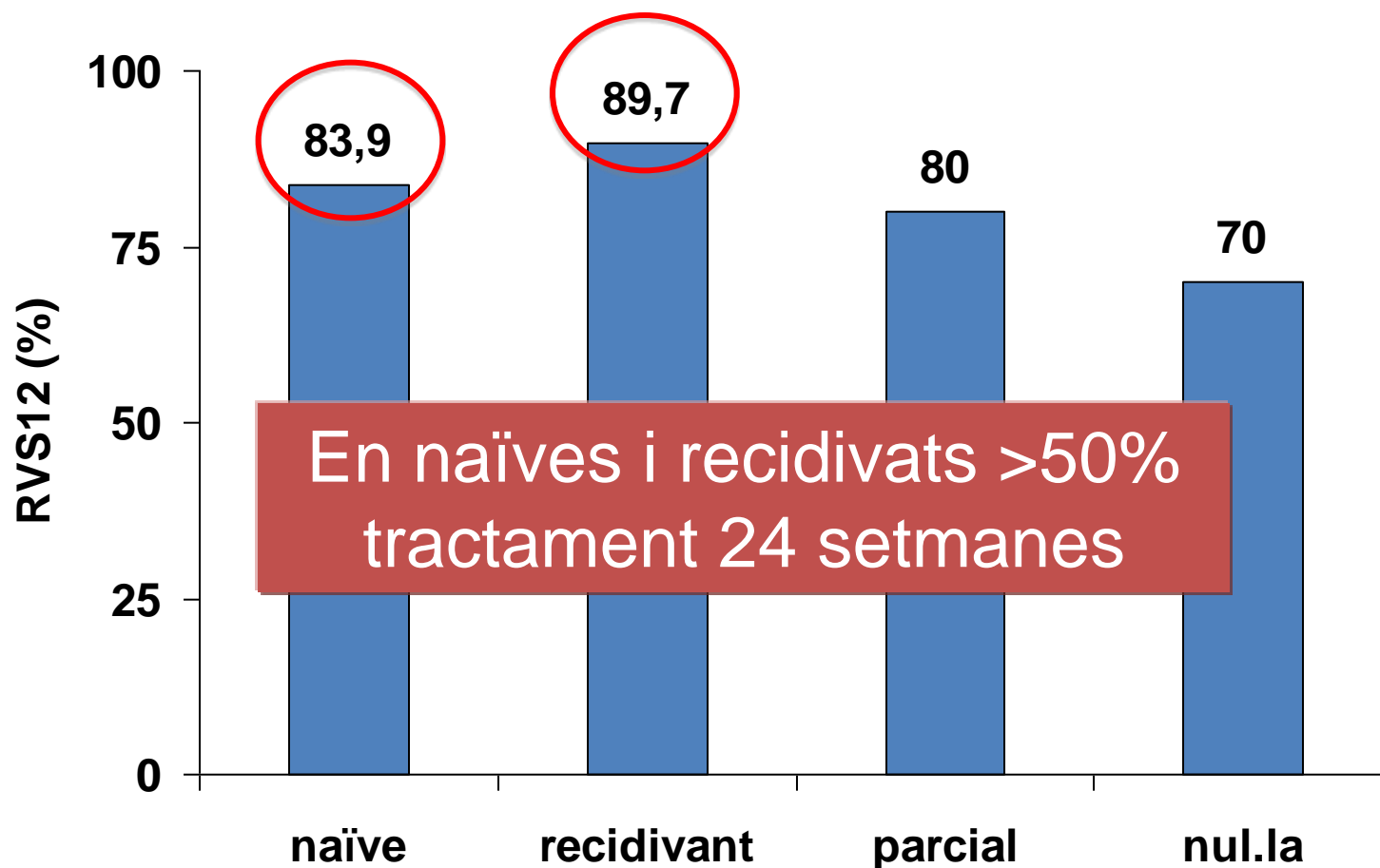


Nota: Si prèviament no tractat i IL28B: CC: faria biteràpia i si RVR seguiria amb biteràpia

RVS amb SMV, FDV o SOF + PegIFN/RBV en pacients genotip 1 prèviament no tractats



Triple teràpia basada en Telaprevir en pacients amb fibrosi moderada (F2: 208). Estudi multicèntric en pràctica clínica real



Cas Clínic: Fibrosi F2

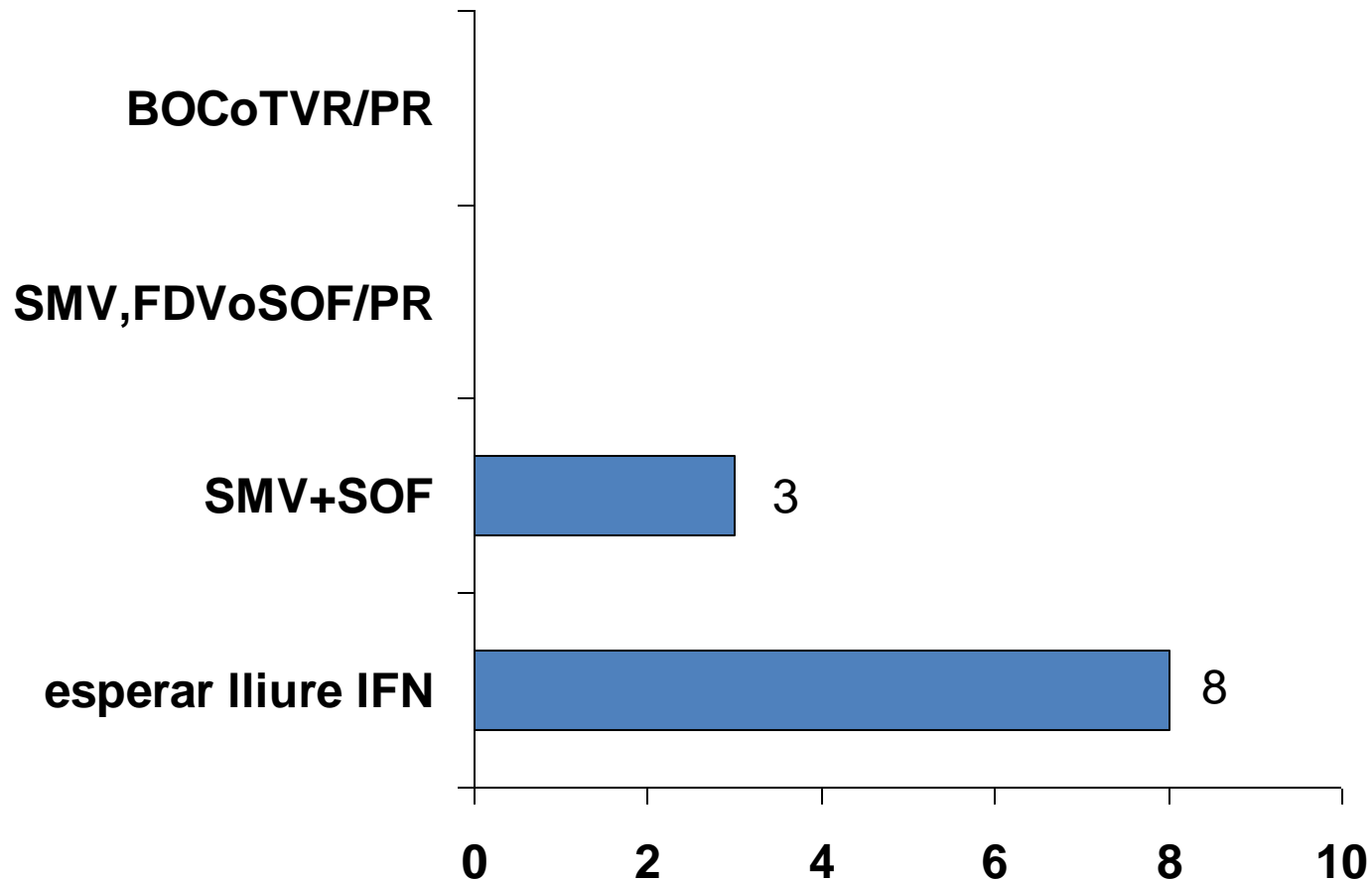
Hepatitis crònica C per genotip 1b, prèviament no tractat o recidivant a PegIFN/RBV, amb fibrosi F2 i disposat a ser tractat amb IFN en un temps raonable →

RESULTAT:

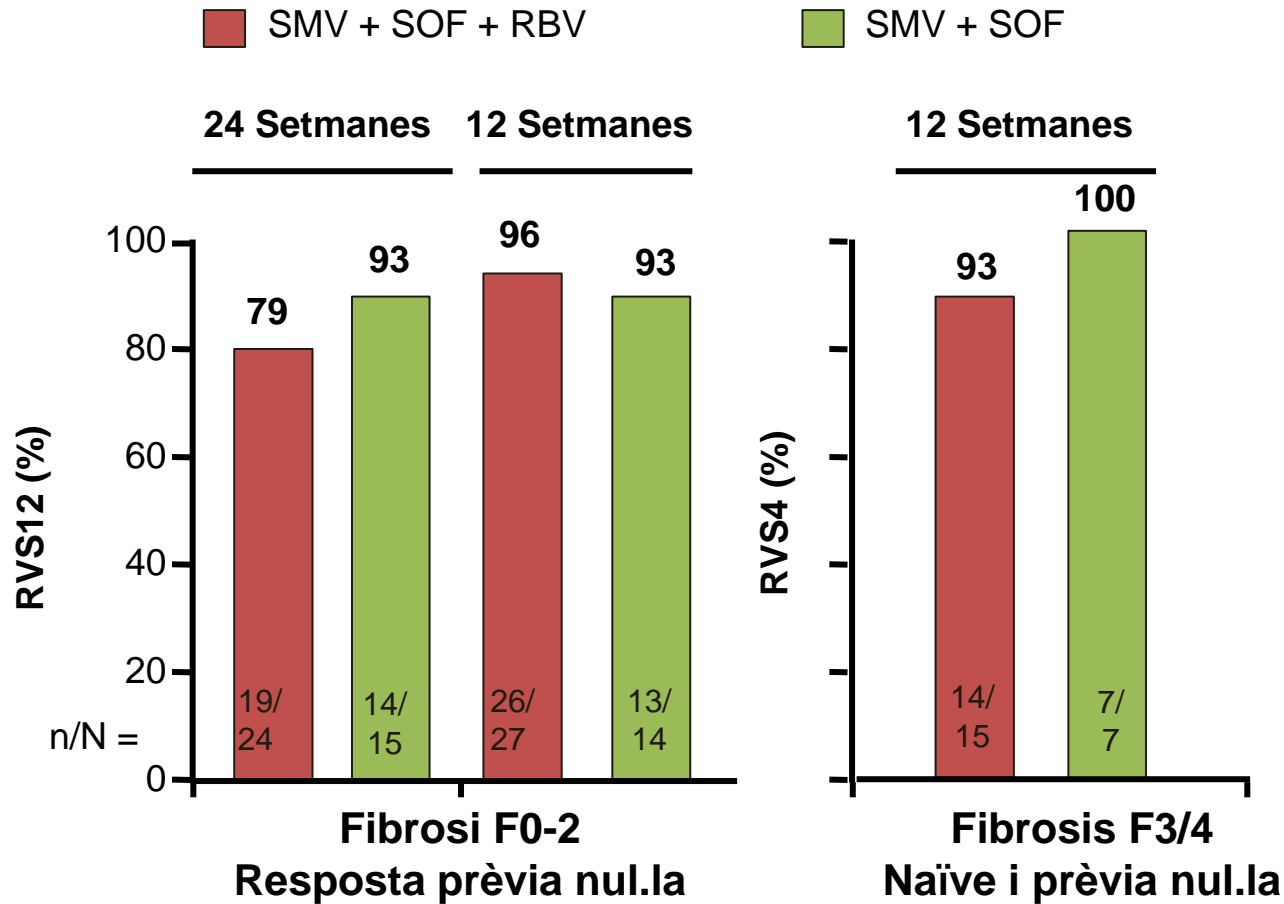
1. Tractar amb BOC o TVR + PegIFN/RBV
2. SMV, FDV o SOF + PegIFN/RBV
3. Tractar fora de indicació amb SOF + SMV
4. Esperar a teràpies lliures d'IFN

Cas Clínic: Fibrosi F2

Hepatitis crònica C per genotip 1b, prèviament no tractat, amb fibrosi F2, però que **no vol ser tractat amb IFN**



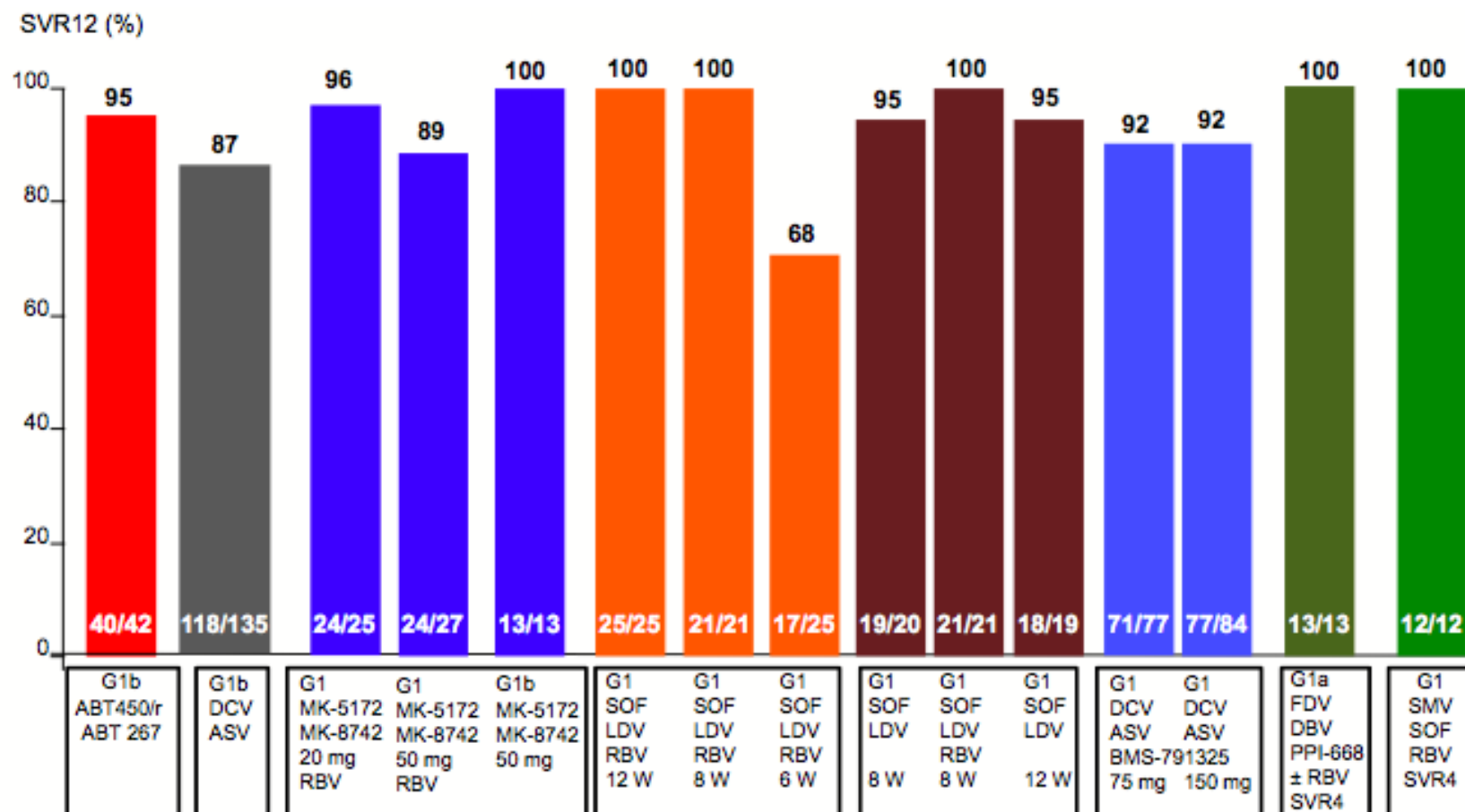
RVS amb SMV + SOF +/- RBV. Estudi COSMOS



Jacobson IM, et al. AASLD 2013. LB-3

Estudi pilot amb pocs malalts: **és poc probable** que les autoritats autoritzin el pagament per aquesta combinació amb pacients amb poca fibrosi (cirrosi avançada?)

RVS12 en els diferents assaigs lliures d'IFN per pacients amb genotip 1 prèviament no tractats



- Pearl-1, ABT450/r + ABT 267; Lawitz et al. AASLD 2013, A75.
- Daclatasvir (DCV) + asunaprevir (ASV); Chayama et al. AASLD 2013, A211.
- C-Worthy, MK-5172/MK-8742 ± RBV; Lawitz et al. AASLD 2013, A76.
- Electron, SOF/ledipasvir (LDV) ± RBV; Gane et al. AASLD 2013, A73
- Lonestar : sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV) ± RBV; Lawitz et al. AASLD 2013, A215/1844.
- Daclatasvir (DCV) + asunaprevir (ASV) + BMS-791325; Everson et al. AASLD 2013, ALB1.
- Faldaprevir (FDV), deleobuvir (DBV) +PPI-668; Lalezari et al. AASLD 2013 ALB20.
- Cosmos : sofosbuvir (SOF)/simeprevir (SMV) ± RBV; Jacobson et al. AASLD 2013, ALB3.

Cas Clínic: Fibrosi F2

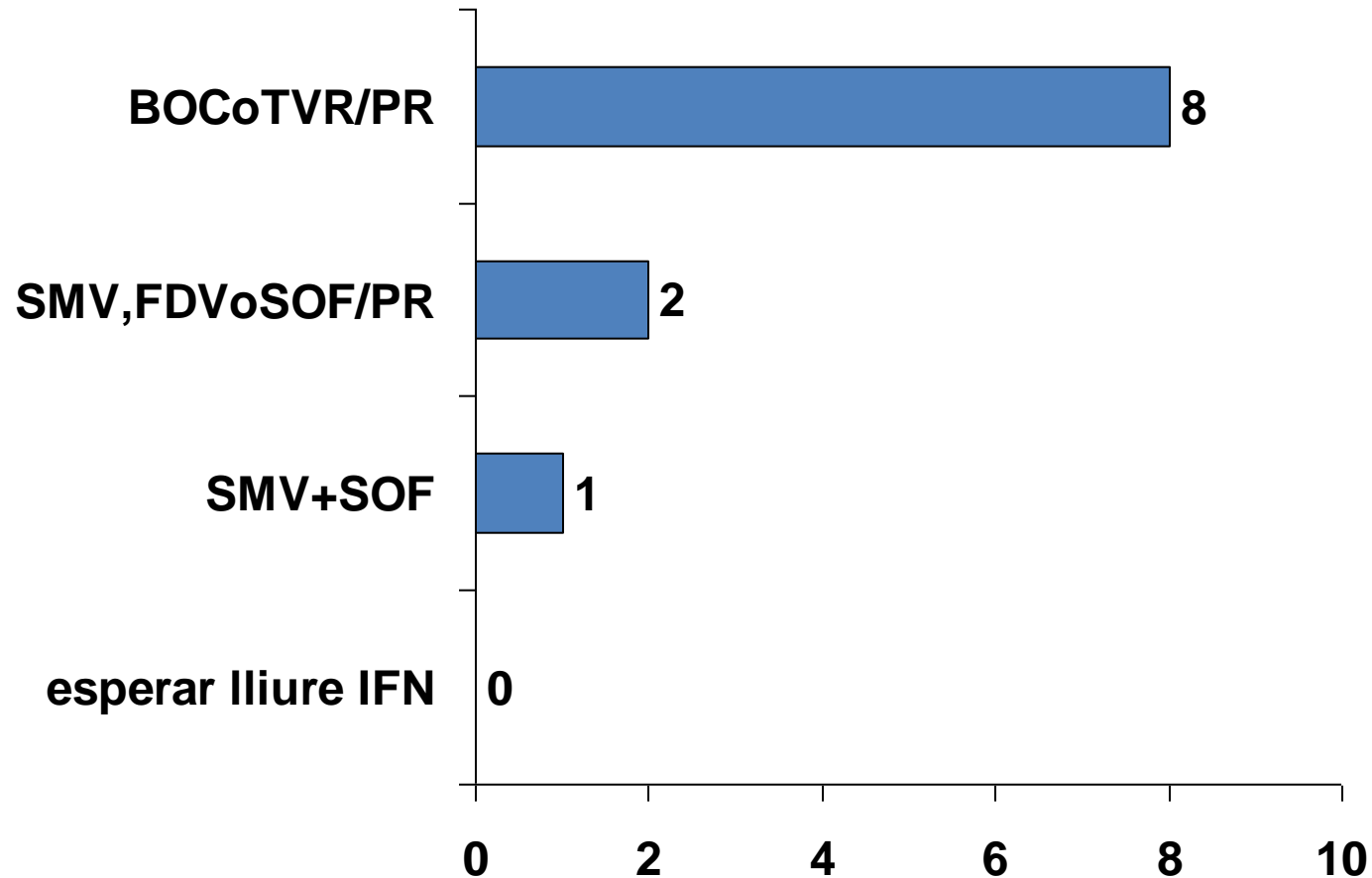
Hepatitis crònica C per genotip 1b, prèviament no tractat amb fibrosi F2, però que no vol ser tractat amb IFN →

RESULTAT:

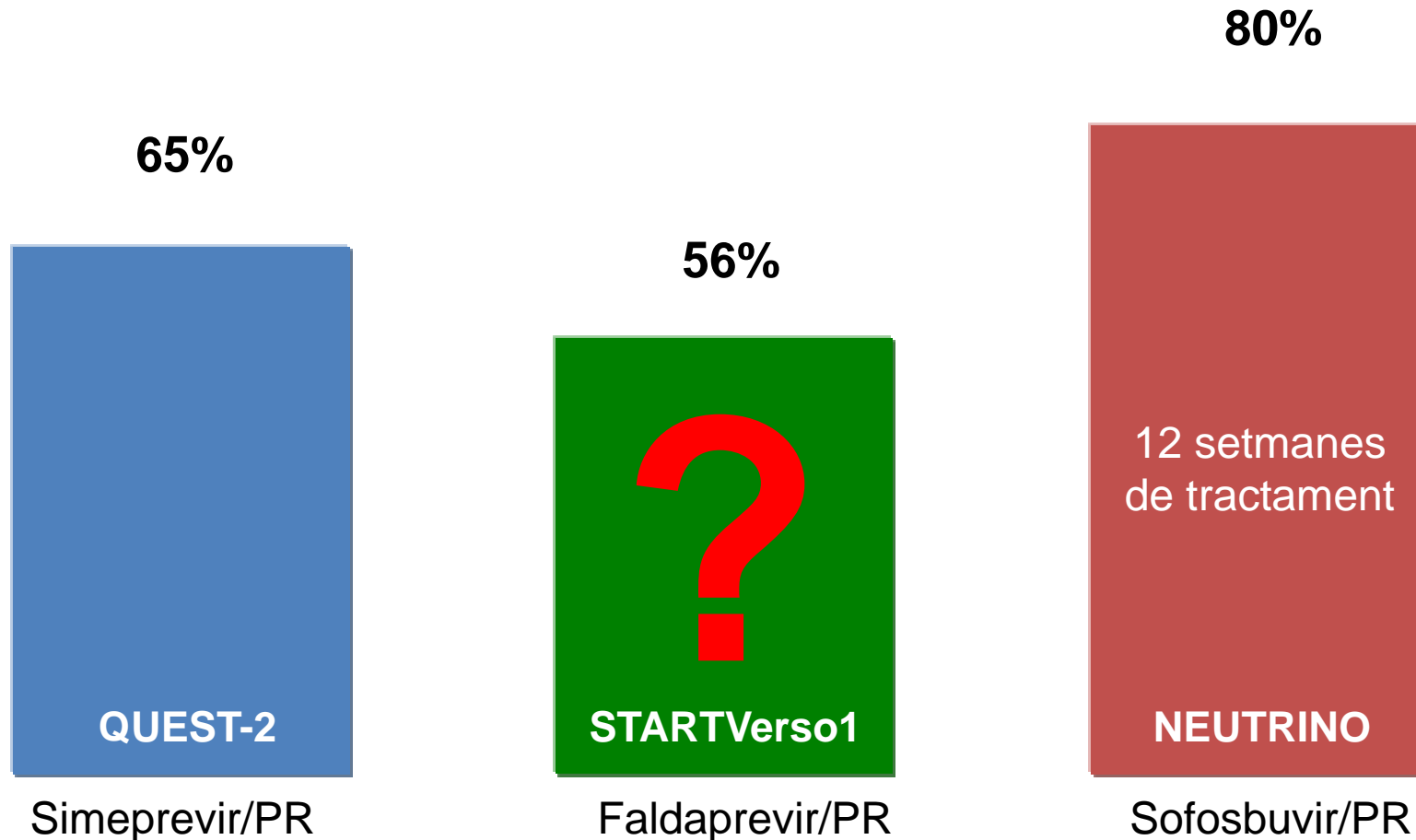
1. Tractar amb BOC o TVR + PegIFN/RBV
2. SMV, FDV o SOF + PegIFN/RBV
3. Tractar fora de indicació amb SOF + SMV
- 4. Esperar a teràpies lliures d'IFN**

Cas Clínic: Fibrosi F3/4

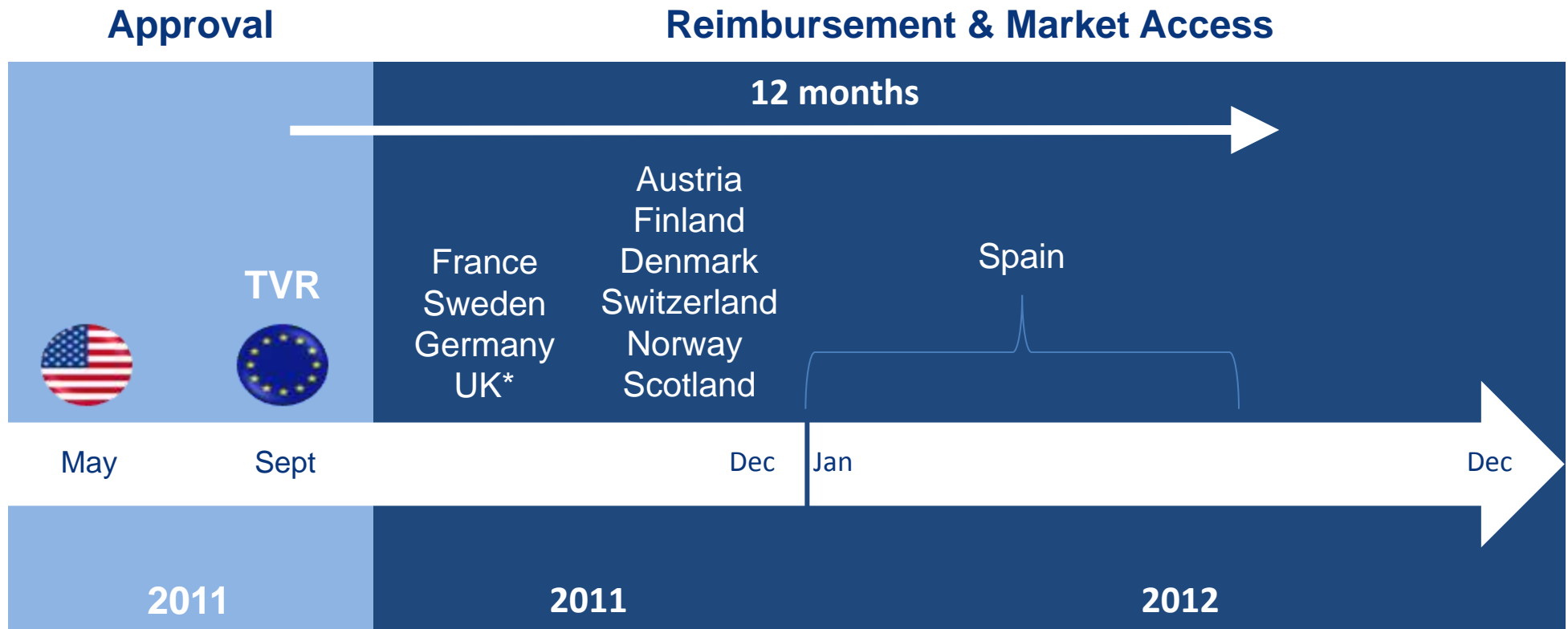
Hepatitis crònica C per gen 1a, prèviament no tractat amb F3/4, disposat a ser tractat amb IFN en un temps raonable



RVS amb SMV, FDV o SOF + PegIFN/RBV en pacients genotip 1 naïve i cirrosi



Els retards poden ser llargs entre l'aprovació i la disponibilitat /reemborsos

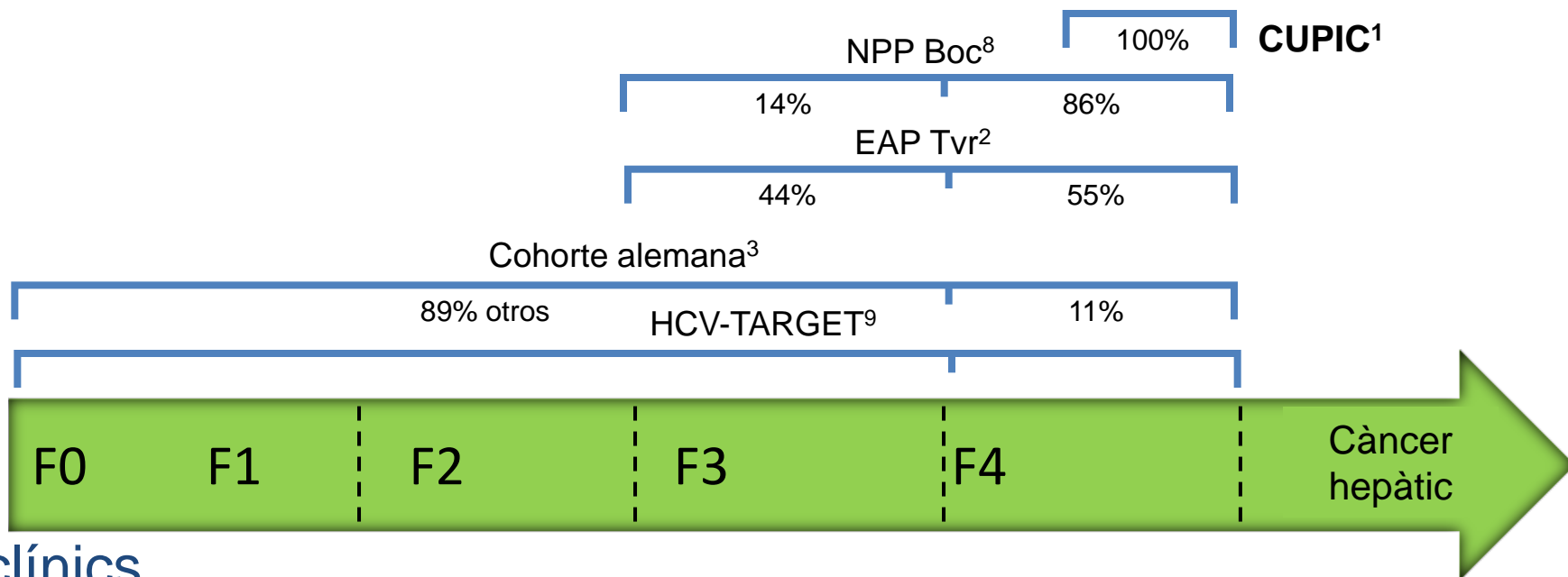


- Reemborsos Nacional no significa la disponibilitat del producte, degut a les polítiques d'accés regionals
- Possible aprovació per la UE de les combinacions lliures d'IFN: 2015-2016 → ¿accés en 2016-2017?

*Telaprevir was available but not reimbursed until UK NICE approval obtained 16 March 2012

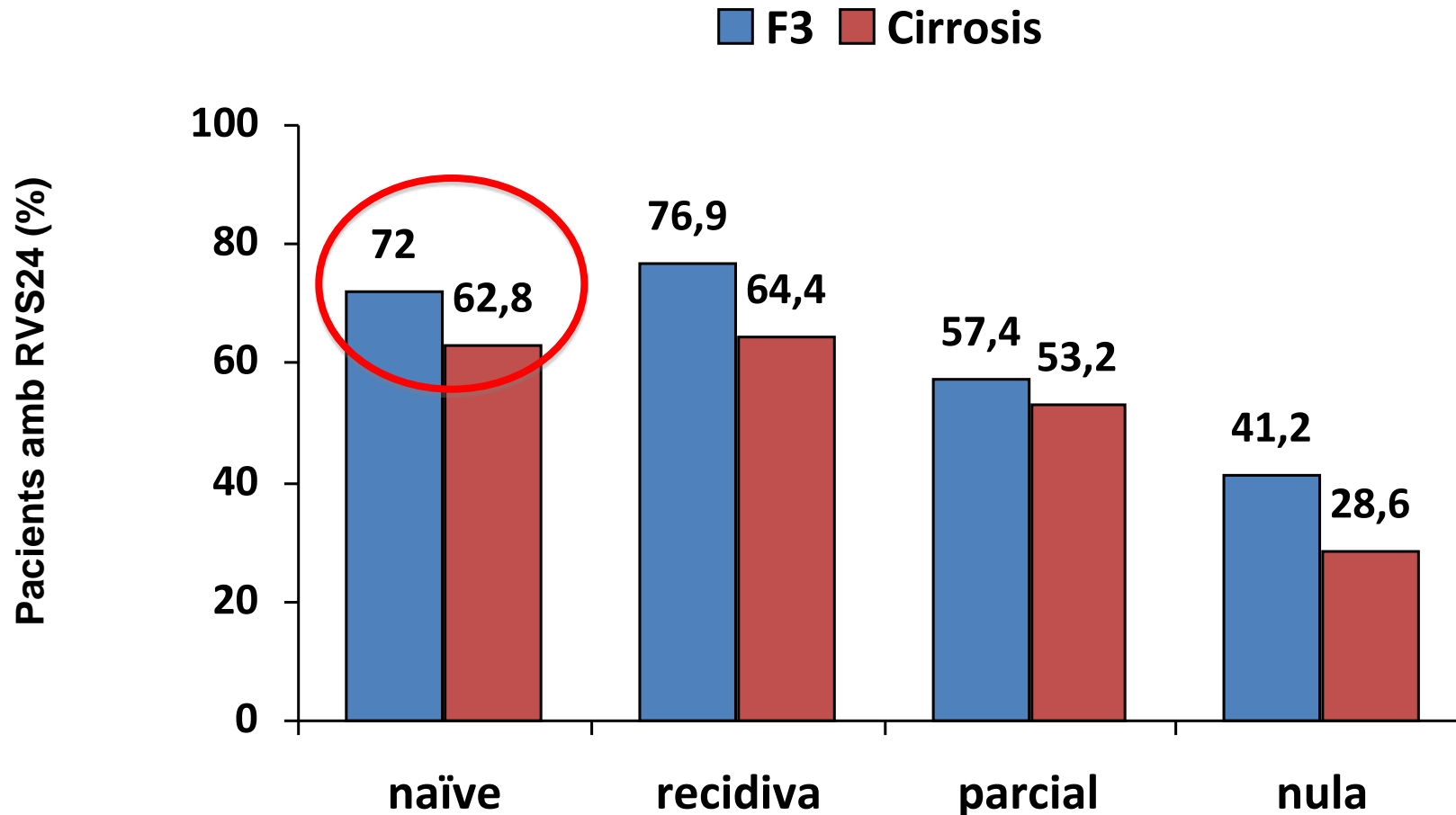
Dades disponibles del tractament en triple teràpia

Vida real



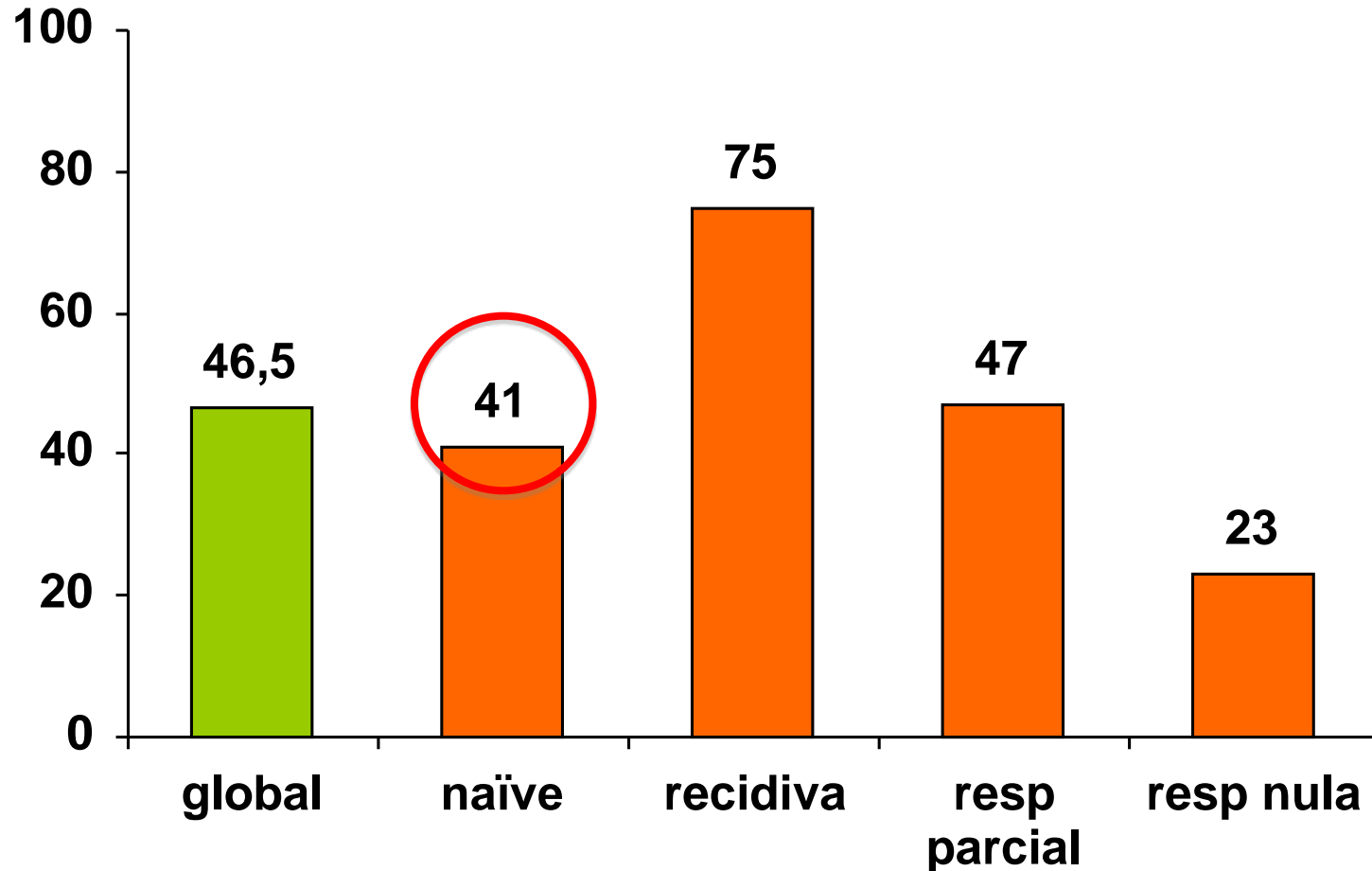
1. Hézode C, et al. Hepatology 2012;56(Suppl.):217A; 2. Colombo M, et al. Presented at AASLD 2012. LB15; 3. Berg T, et al. J Int AIDS Soc 2012;15 (Suppl. 4):18424; 4. Jacobson I, et al. New Eng J Med 2011;364:2405–16; 5. Zeuzem S, et al. New Eng J Med 2011;364:2417–28
 6. Poordad F, et al. New Eng J Med 2011;364:1195–206; 7. Bacon BR, et al. New Eng J Med 2011;164:1207–17. 8 Calleja J.L., et al. 48th EASL, Netherlands, Amsterdam, April 24-28 2013. 9. Fried M., et al. 48th EASL, Netherlands, Amsterdam, April 24-28 2013. Abs 818

EAP Telaprevir: RVS24 segons grau de fibrosi



Programa de accés precoç de Boceprevir a Espanya en pacients amb fibrosi avançada (>9,5 Kpa) (N=187)

RVS12 final en 170 pacients (79% cirrosi) segons ITT



Cas Clínic: Fibrosi F3/4

Hepatitis crònica C per gen 1a, prèviament no tractat, F3/4, disposat a ser tractat amb IFN en un temps raonable→

RESULTAT:

1. Tractar amb BOC o TVR + PegIFN/RBV
2. SMV, FDV o SOF + PegIFN/RBV
3. Tractar fora de indicació amb SOF + SMV
4. Esperar a teràpies lliures d'IFN

CUPIC: Risc de complicacions greus*

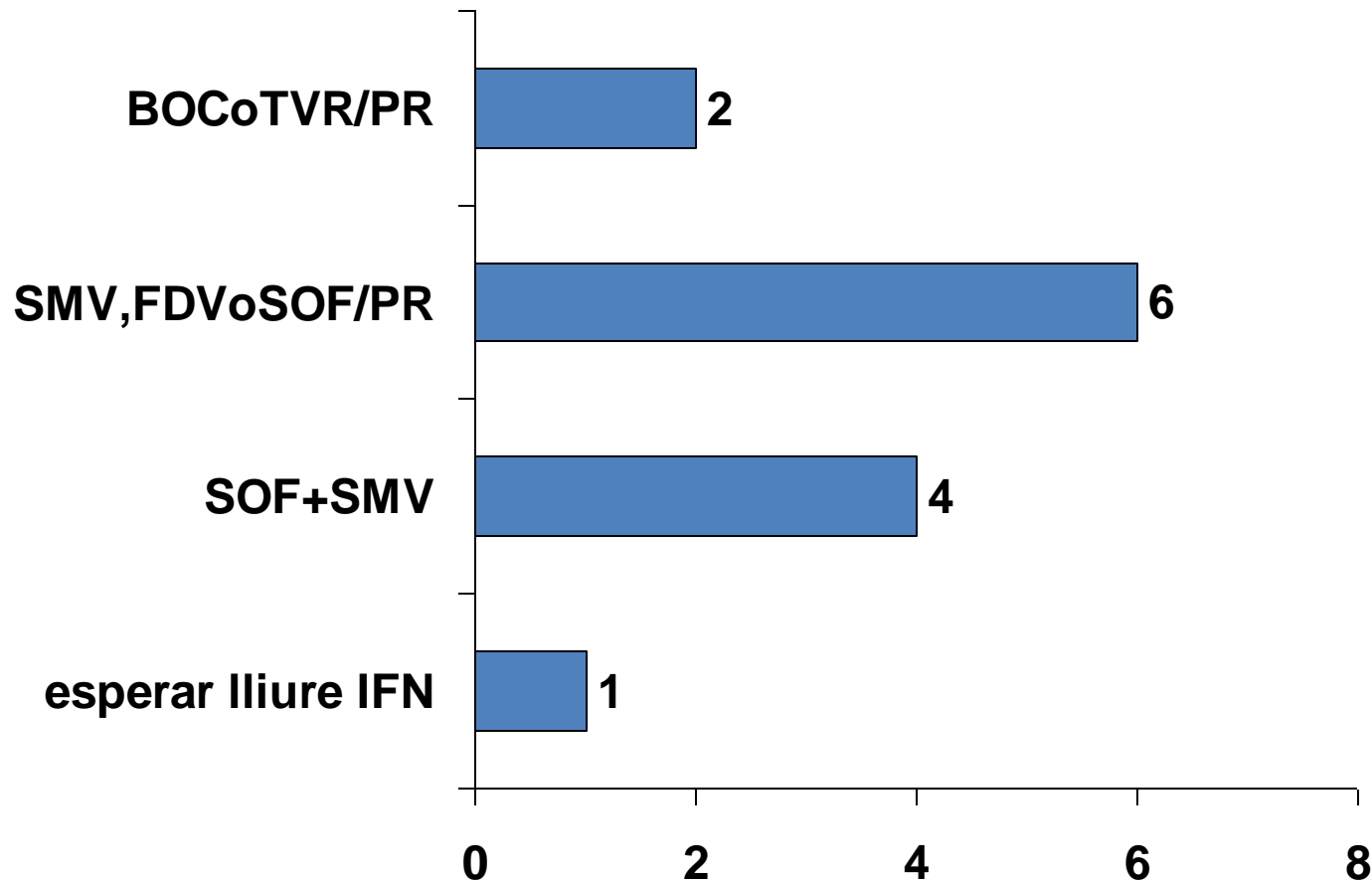
		Plaquetes ≤100,000/mm	Plaquetes >100,000/mm ³
Albúmina <35 g/L	N Complicacions RVS12, n (%)		31 (16.1%) 9 (29.0%)
Albúmina ≥35 g/L	N Complicacions, n (%) RVS12, n (%)	74 9 (12.2%) 27 (36.5%)	306 19 (6.2%) 168 (54.9%)

**EA greus >>> RVS:
No tractar?**

* Descompensació hepàtica, hospitalització i, inclús, mort del pacient

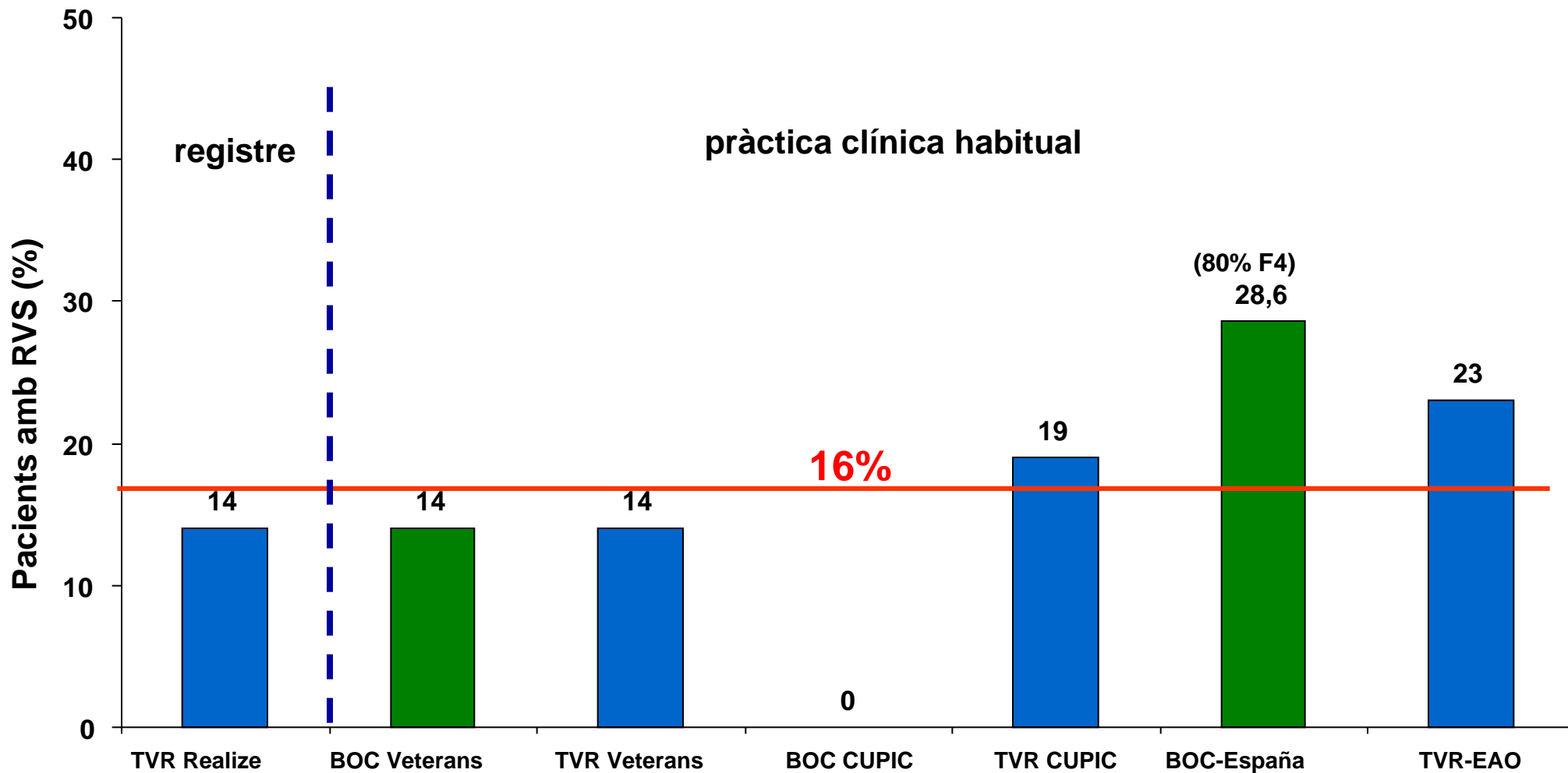
Cas Clínic: Cirrosi i resposta prèvia nul·la

Hepatitis crònica C per genotip 1b, amb resposta prèvia nul·la, amb cirrosi, disposat a ser tractat amb IFN en un temps raonable



RVS en cirrosi en estudis de registre i en pràctica clínica habitual

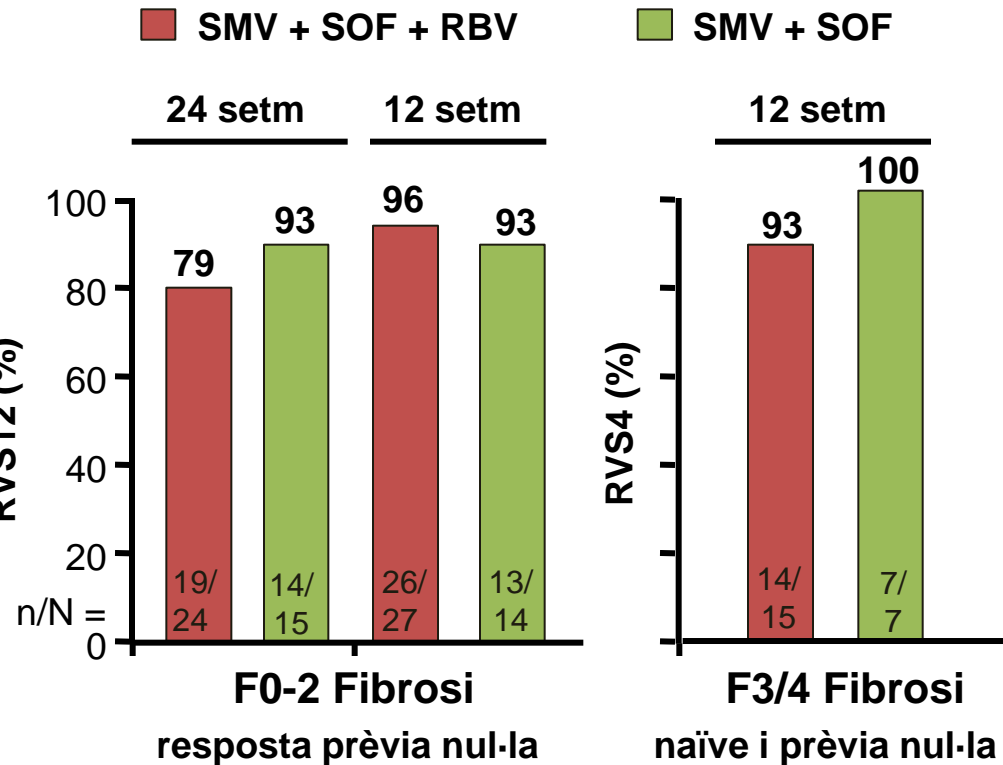
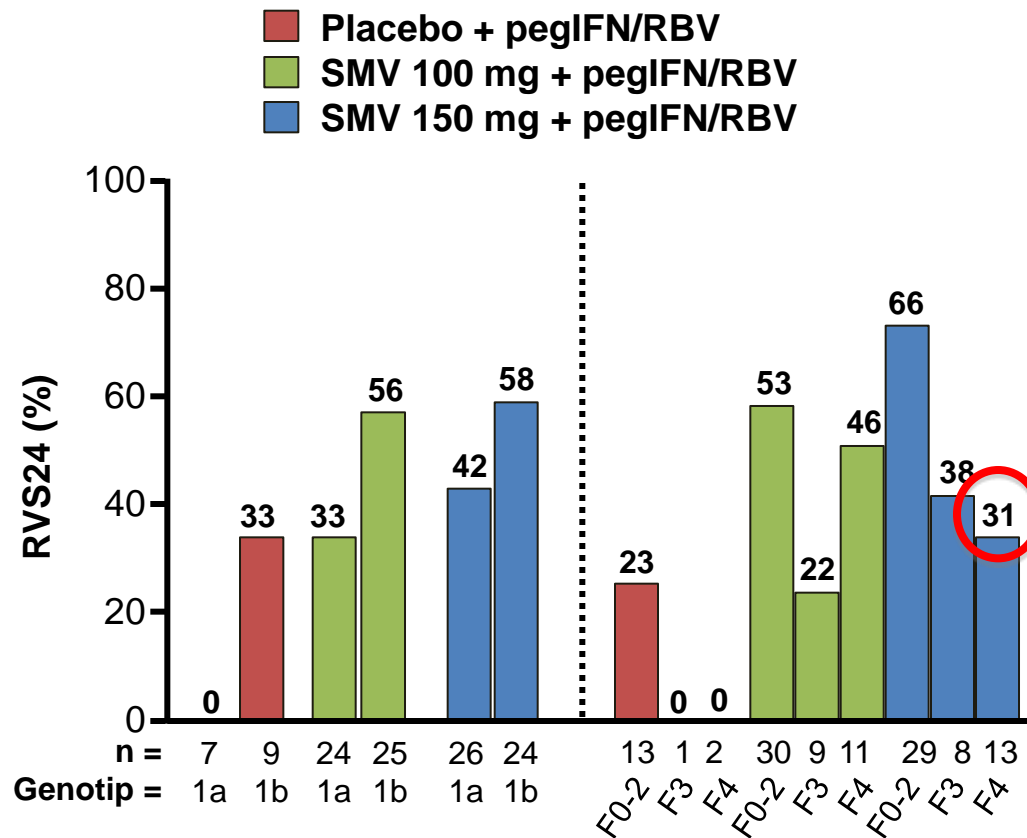
Pacients amb resposta nul.la prèvia



Eficàcia de Simeprevir i/o Sofosbuvir en resposta prèvia nul·la

Estudi fase IIb de Simeprevir + PegIFN/RBV^[1]

COSMOS^[2]



1. Zeuzem S, et al. Gastroenterology 2013;[Epub ahead of print]. 2. Jacobson IM, et al. AASLD 2013. Abstract LB-3.

Press Release: TURQUOISE-II (Chicago: 31/01/2014)

- **380 pacients cirròtics** compensats (genotip 1a i 1b) previàment **no tractats i amb fracàs al tractament previ**
- 208 pacients AbbVie + RBV **12 setmanes: RVS 92%** (191/208)
- 172 pacients: AbbVie + RBV **24 setmanes: RVS 96%** (165/172)
- **Recidiva:** 6 i 2% en el tractament de 12 i 24 setmanes

Cas Clínic: Cirrosi i resposta prèvia nul·la

Hepatitis crònica C per gen 1b, amb resposta prèvia nul·la i cirrosi, disposat a ser tractat amb IFN en un temps raonable →

RESULTAT:

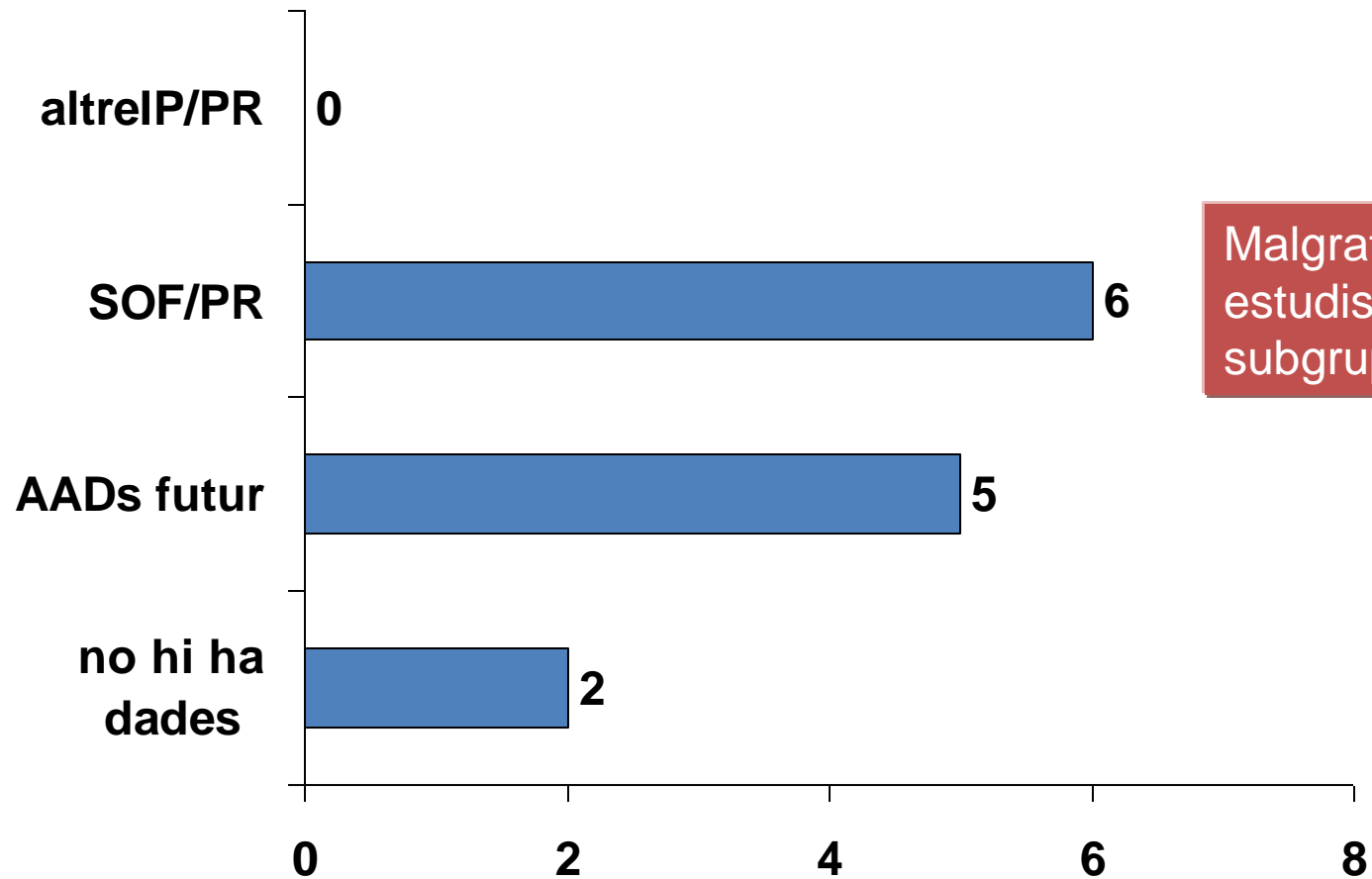
1. Tractar amb BOC o TVR + PegIFN/RBV
- 2. SMV, FDV o SOF + PegIFN/RBV**
- 3. Tractar fora de indicació amb SOF + SMV**
4. Esperar a teràpies lliures d'IFN

Cas Clínic: Fibrosi F3/4 amb fracàs a IPs

Hepatitis crònica C per genotip 1b, amb fracàs al tractament previ amb BOC o TVR, amb fibrosi F3/4, disposat a ser tractat amb IFN en un temps raonable

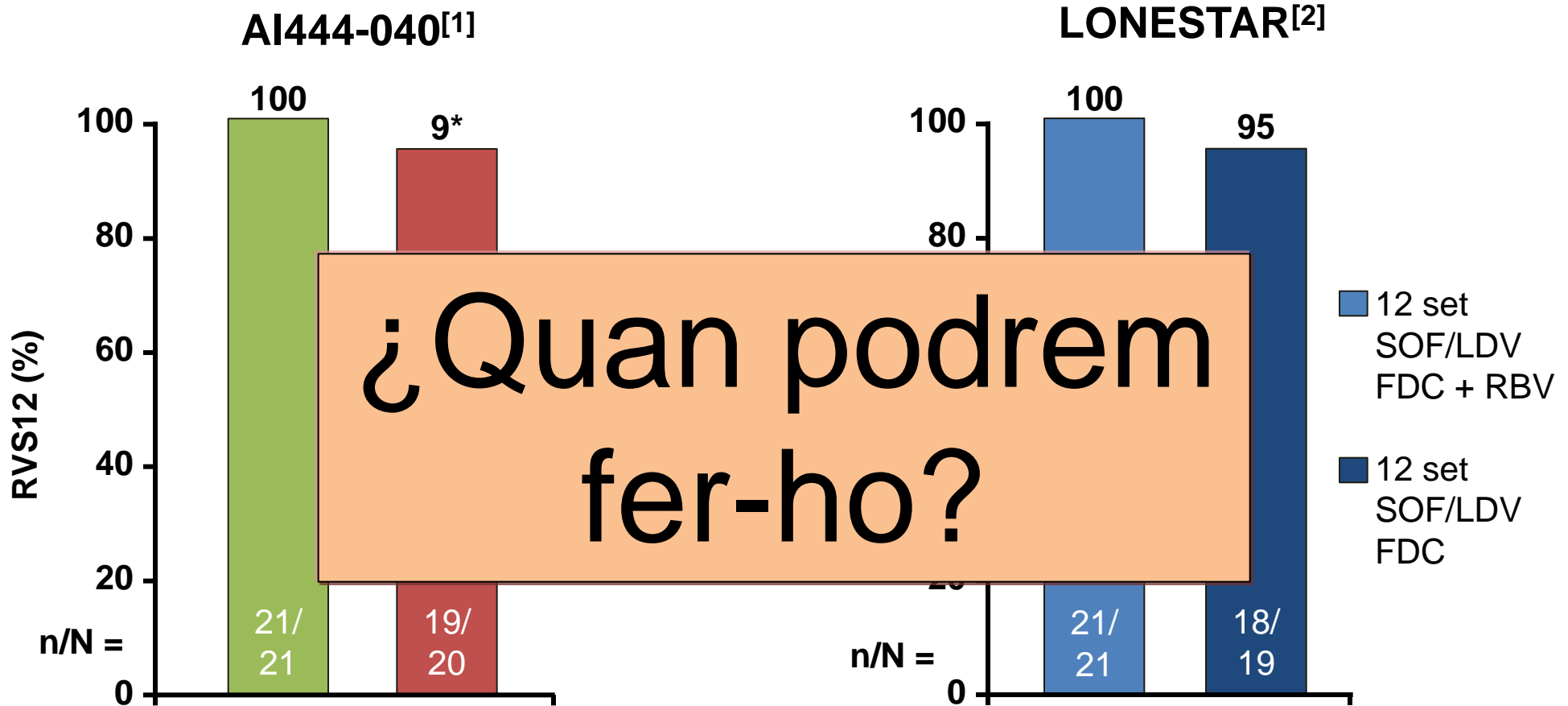
1. Retractar amb un altre IP + PegIFN/RBV
2. Retractar amb SOF + PegIFN/RBV
3. Tractar amb AADs sense IFN quant estiguin disponibles
4. No hi ha dades de tractament satisfactori en aquesta situació

Hepatitis crònica C per genotip 1b, amb fracàs al tractament previ amb BOC o TVR, amb fibrosi F3/4, disposat a ser tractat amb IFN en un temps raonable



Malgrat que no hi ha estudis en aquests subgrups de pacients

Opcions per pacients que no han respost al tractament amb BOC o TVR



1. Sulkowski MS, et al. N Engl J Med 2014;370:211-21. 2. Lawitz E, et al. AASLD 2013. Abstract 215.

Cas Clínic: Fibrosi F3/4 amb fracàs a IPs

Hepatitis crònica C per gen 1b, amb fracàs al tractament previ amb BOC o TVR, amb fibrosi F3/4, disposat a ser tractat amb IFN en un temps raonable → RESULTAT:

1. Retractar amb un altre IP + PegIFN/RBV
- 2. Retractar amb SOF + PegIFN/RBV**
- 3. Tractar amb AADs sense IFN quant estiguin disponibles**
4. No hi ha dades de tractament satisfactori en aquesta situació

**La persona que pretén
veure-ho tot amb claredat
abans de decidir, mai
decideix !!**

Futur esperançador!!!



"Unfortunately, there's no cure—there's not even a race for a cure."

Moltes gràcies per la vostra atenció!

i, sobretot, moltes gràcies a:

- C. Baliellas (Bellvitge)
- J. Buenestado (Lleida)
- M. Buti (Vall Hebró)
- J. Carrión (Mar)
- X. Forns (Clínic)
- C. López (Girona)
- S. Montoliu (Tarragona)
- R. Morillas (Badalona)
- X. Torras (Sant Pau)
- M. Vergara (Taulí)
- N. Zaragoza (Lleida)



Dr. Joan Córdoba