

Hepatitis C al 2014: Tractar o esperar

ALTRES GENOTIPS (NO 1)

XXIII Congrés de la Societat Catalana de Digestologia

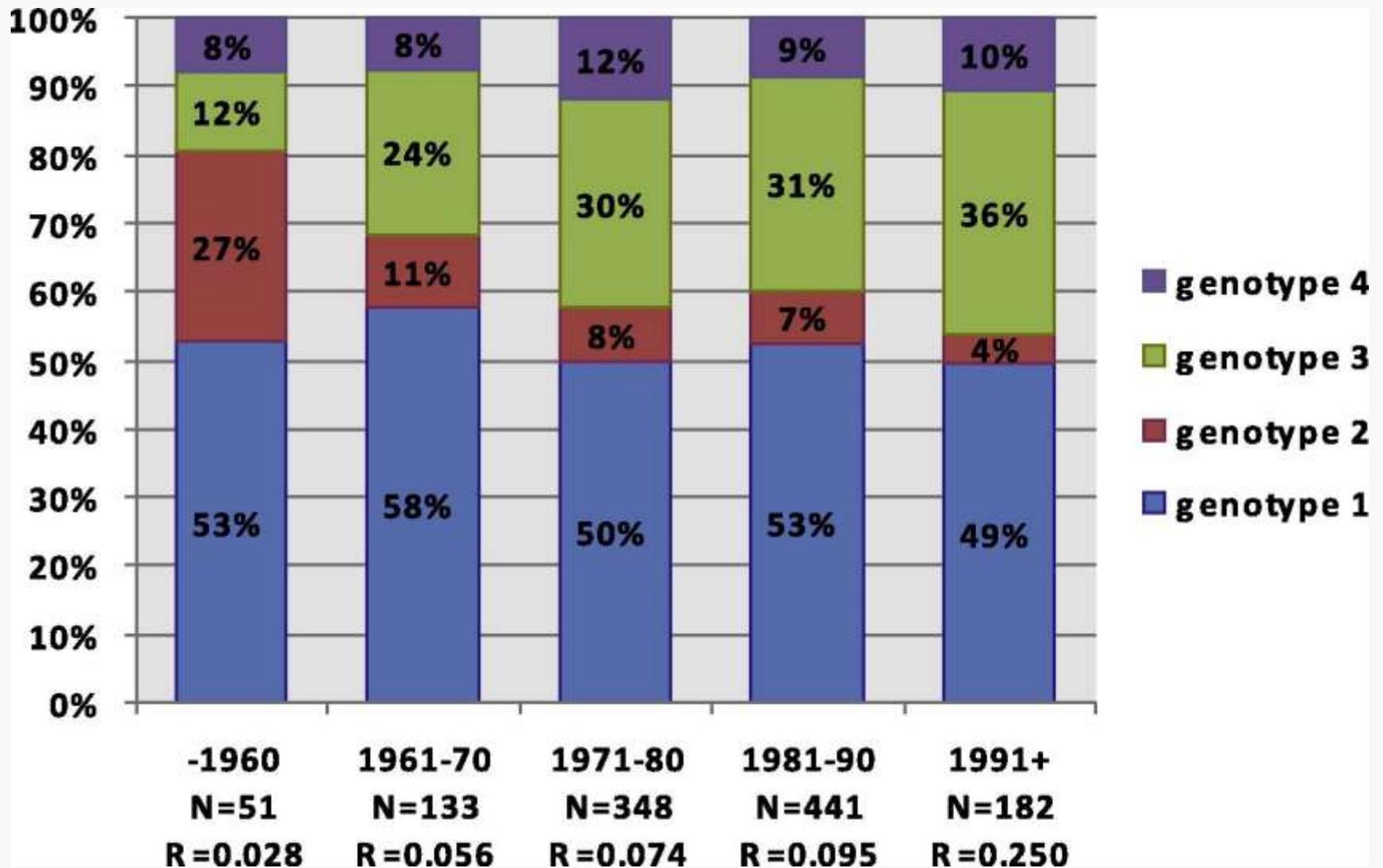
31 de gener, Palau de Congressos de Lleida.La Llotja

Dr. Joan Carles Quer

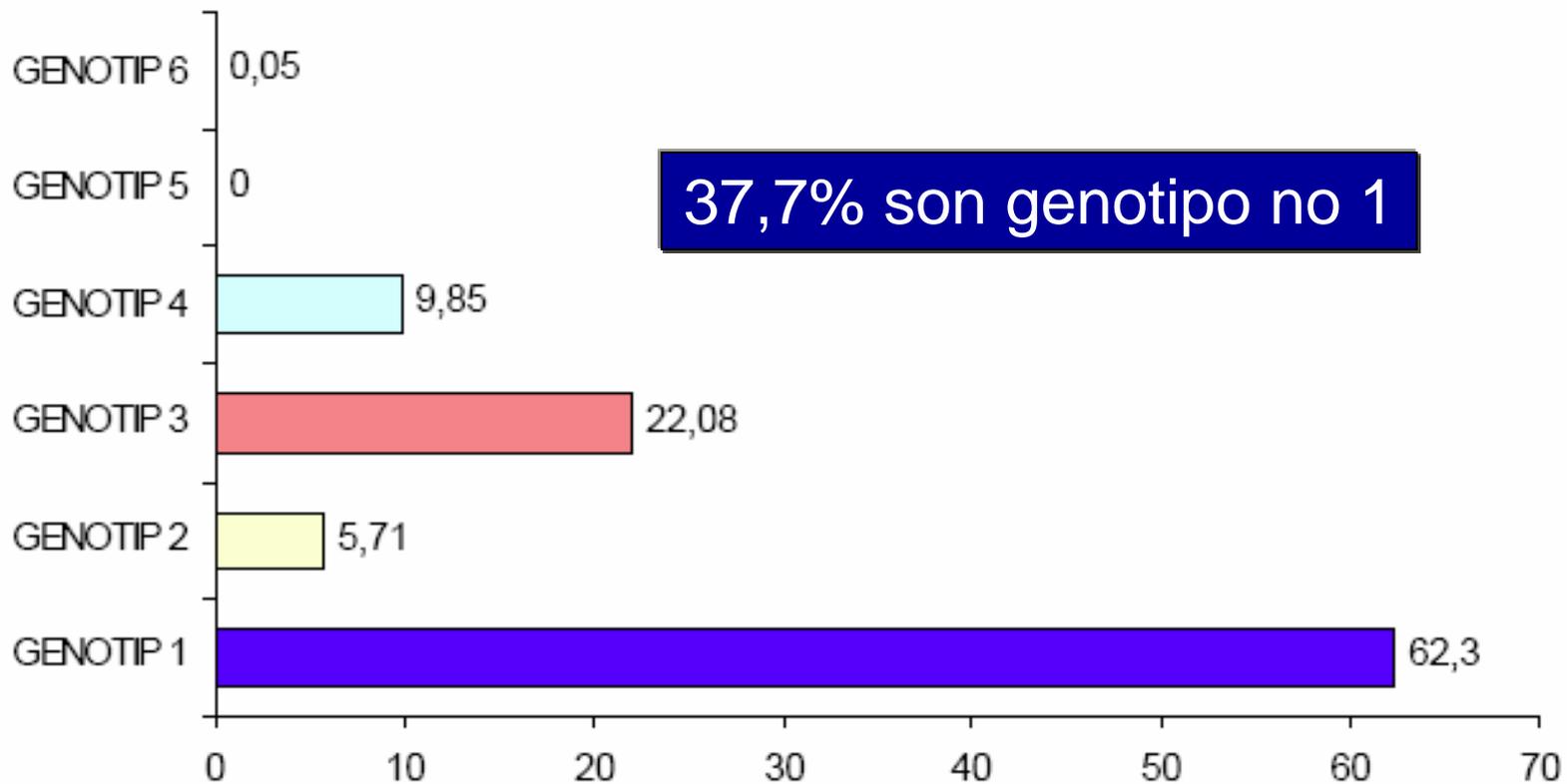
Htal. Universitari Joan XXIII. Tarragona

“ LOS OTROS ”

DISTRIBUCIÓN GENOTIPOS VHC SEGÚN PERIODO ESTIMADO DE INFECCIÓN



Prevalencia de los distintos genotipos del virus de la hepatitis C en Cataluña

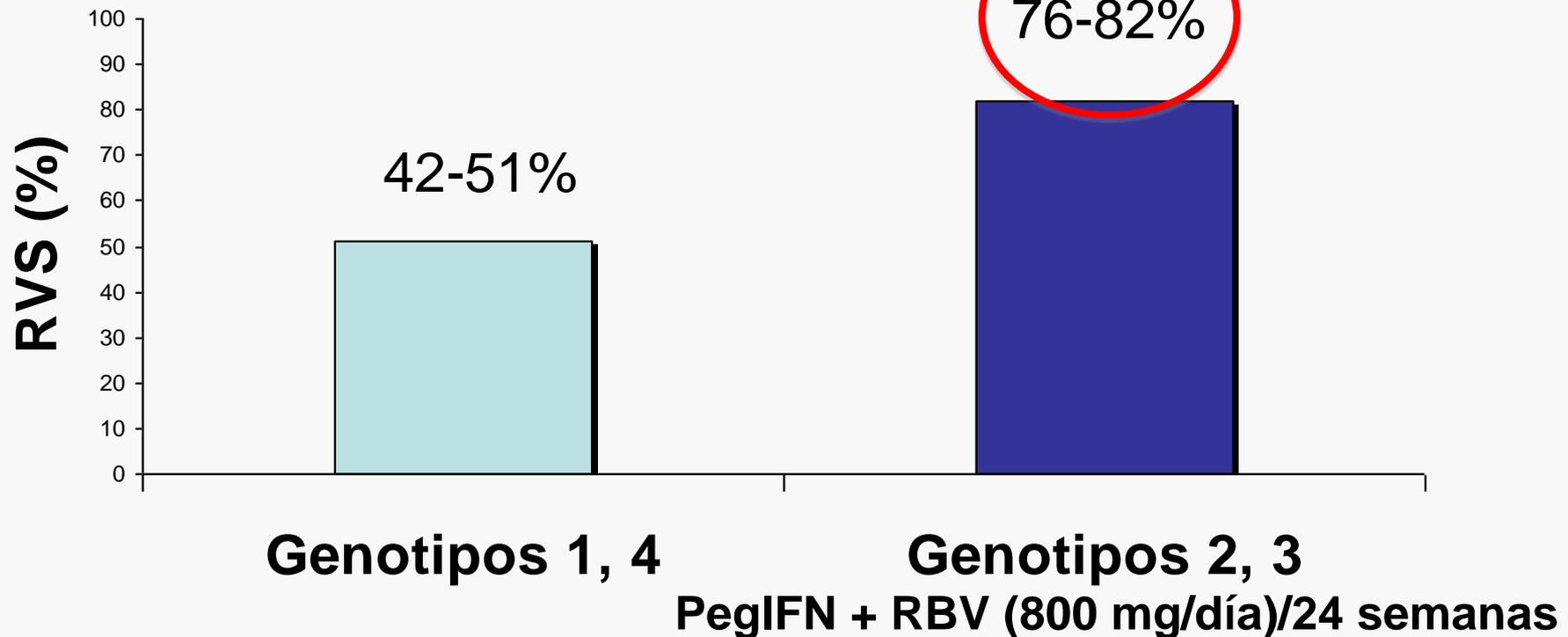


Tratamiento actual

Genotipos 2 y 3

Eficacia del tratamiento PegIFN + Ribavirina

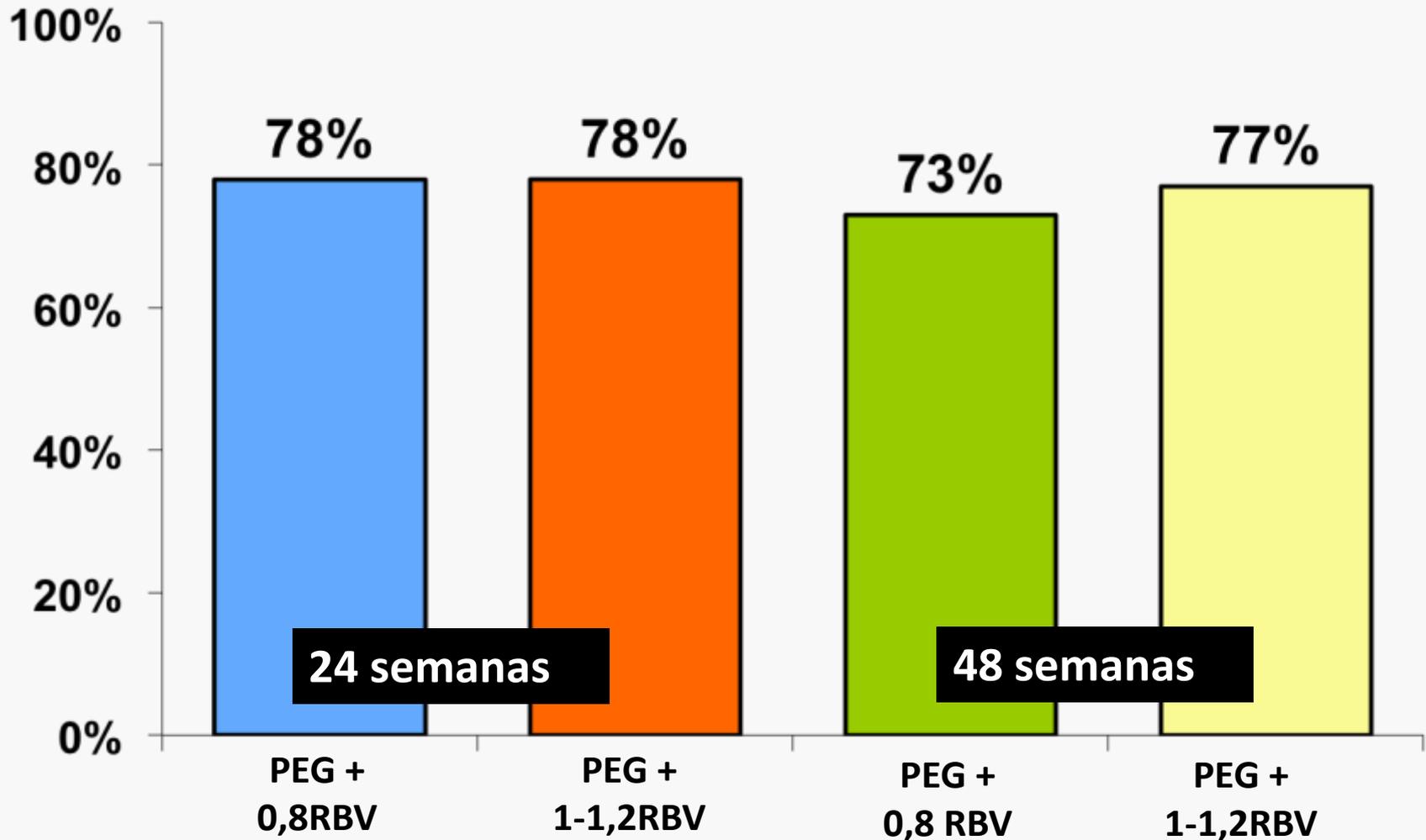
Según genotipos



Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965.

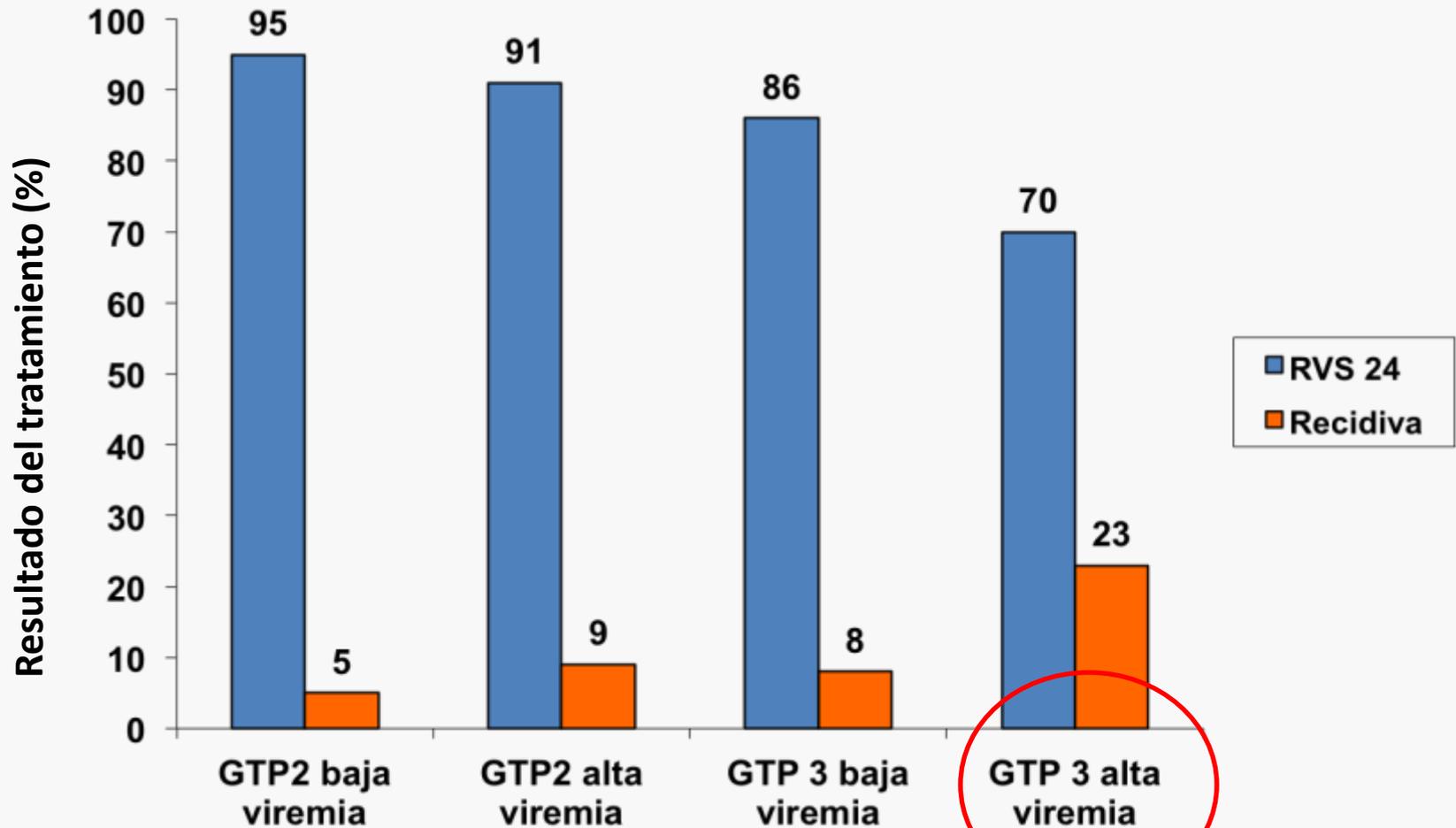
Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982.

PEG-IFN alfa-2a + Ribavirina en Genotipo No-1



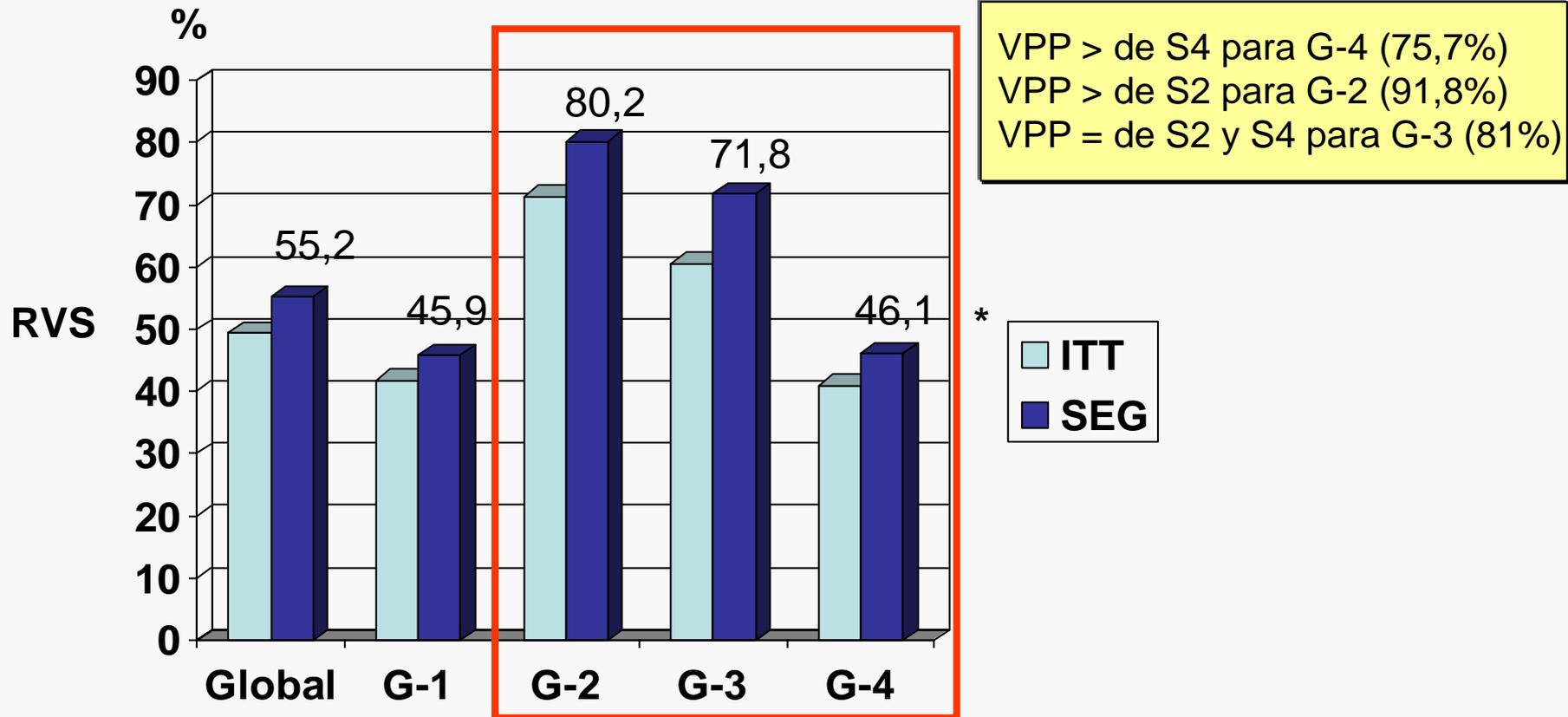
Hadziyannis et al., Ann Int Med 2004; 140:346-355

Distinta respuesta al tratamiento de G2 y G3



TRATAMIENTO DE LA HCC EN PRÁCTICA REAL CON PEG-RBV

COHORTE PROPHEYSYS



* ITT: 7.163 pacientes; SEG (Seguimiento adecuado): 6.416 pacientes

70% Viremia elevada; 28% F3-F4

Estudios aleatorios evaluando la duración del tratamiento en genotipos 2 y 3

Acortar

V Wagner (n=153)
Gastroenterology 2005

Mangia (n=283)
N Engl J Med 2005

Yu M-L (n=150) gen 2
Gut 2007

Lagging M (n=382)
Hepatology 2008

Cheinquer H (n=188)
Hepatology 2012

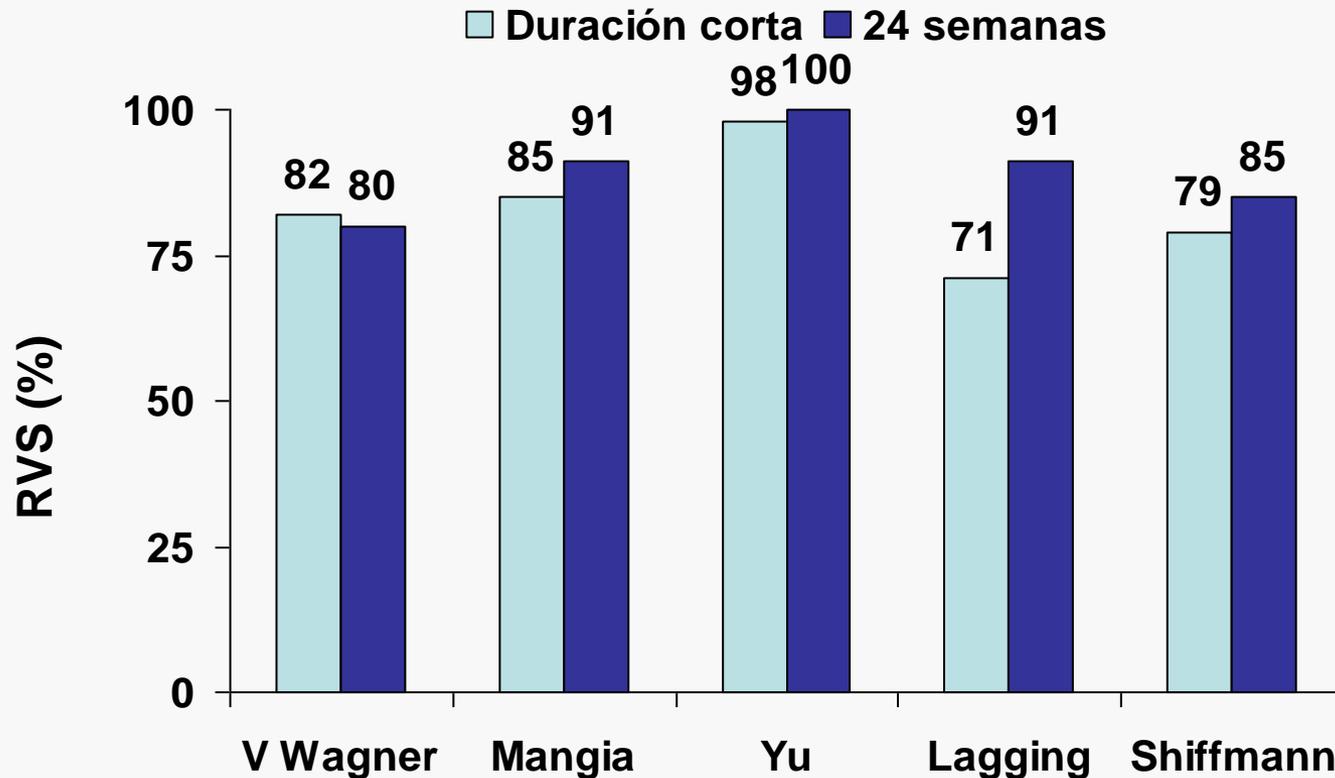
Prolongar

En pacientes con G 2 y 3 que presenten RVR se podría reducir la duración del tratamiento con IFN-PEG y RVB

Podría no ser posible en pacientes con genotipo 3 y carga viral basal alta o en aquellos con fibrosis significativa

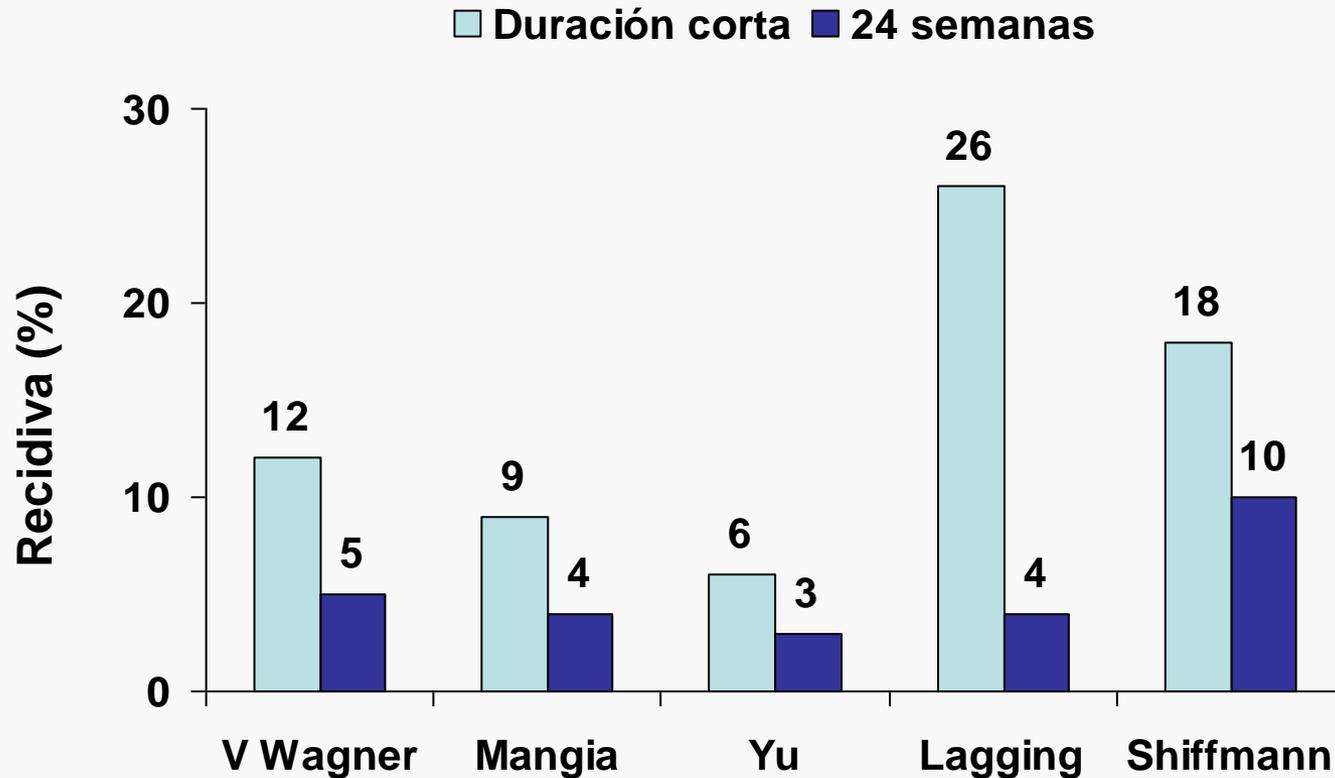
ACCELERATE
(n=1.469) NEJM 2006

Tasas de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes G2/3 según duración tratamiento



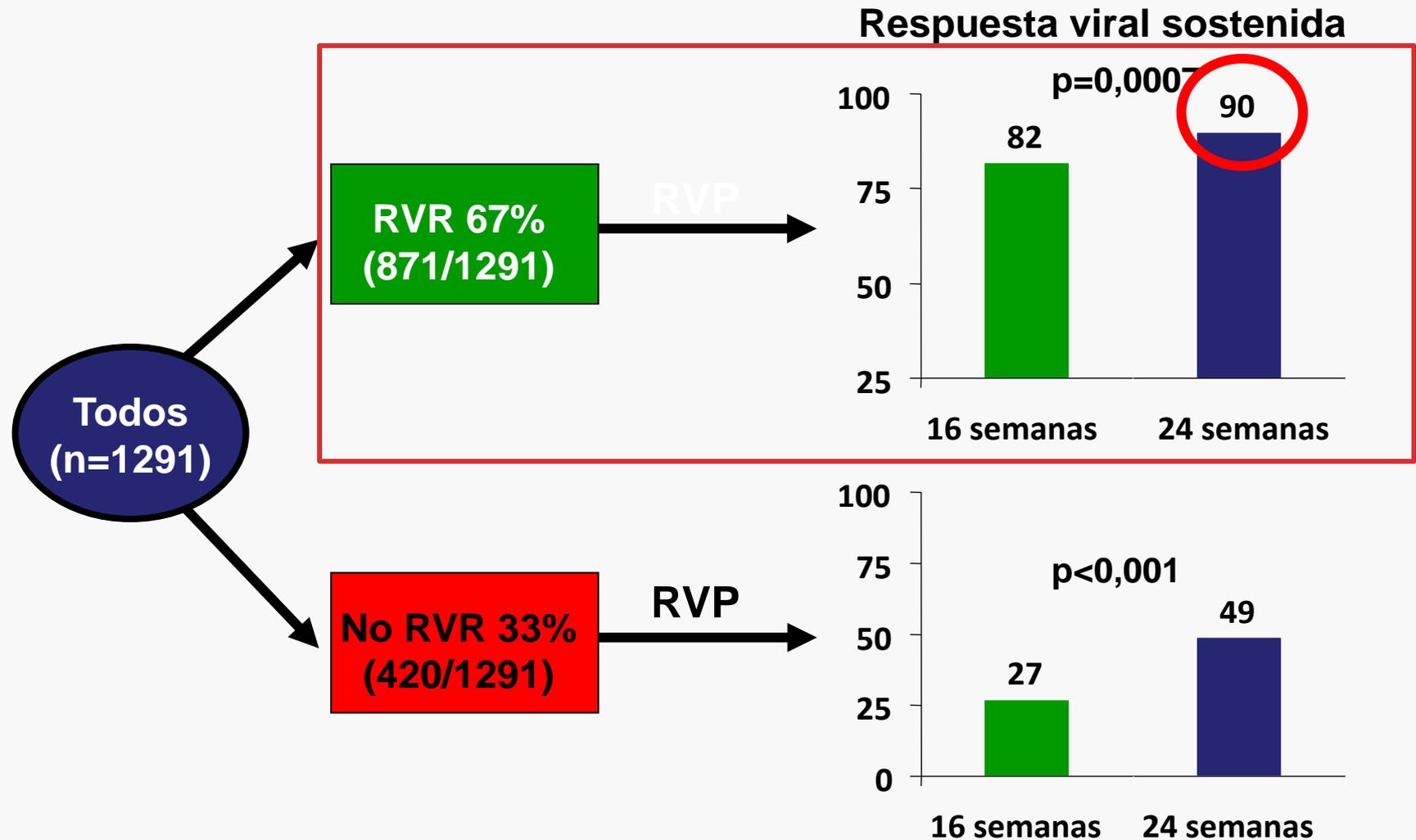
- El tratamiento de 24 semanas suele aumentar la RVS

Tasas de recidiva en pacientes G2/3 con RVR según duración tratamiento

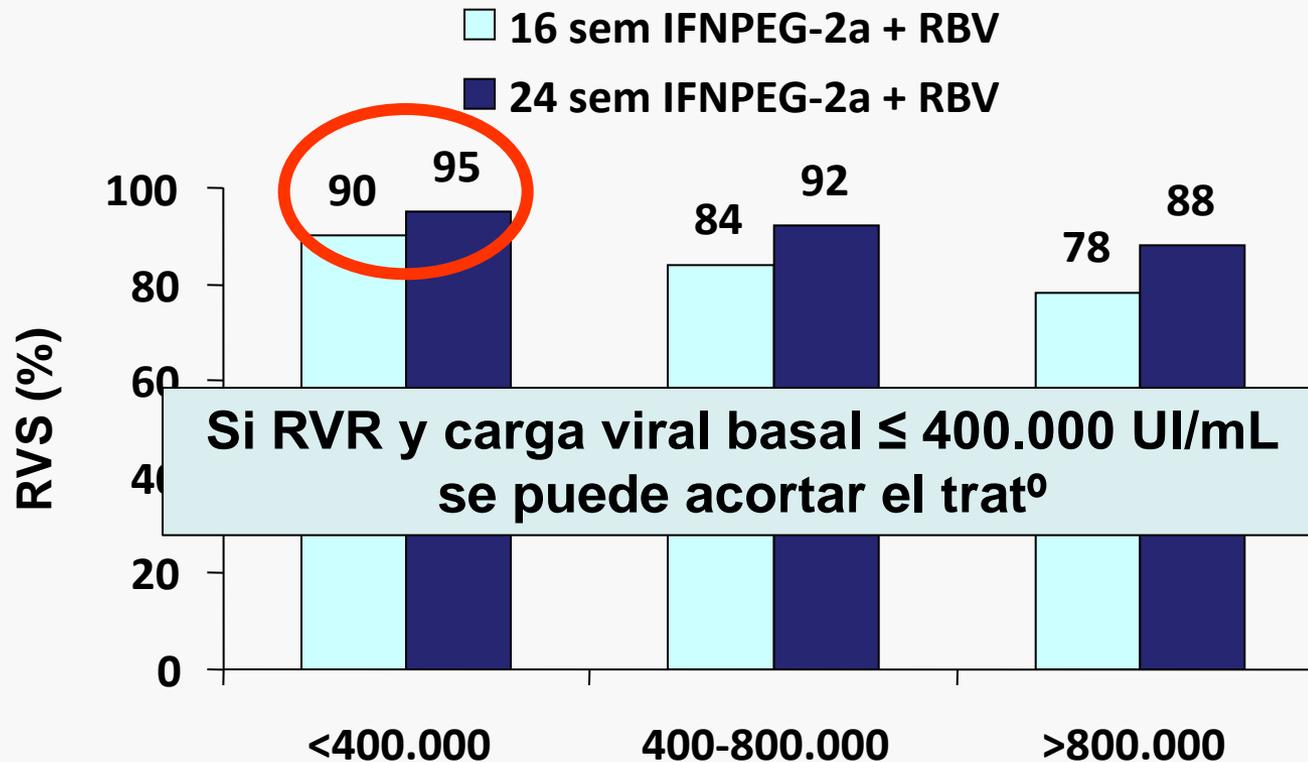


- Al acortar el tratamiento se dobla la tasa de recidiva

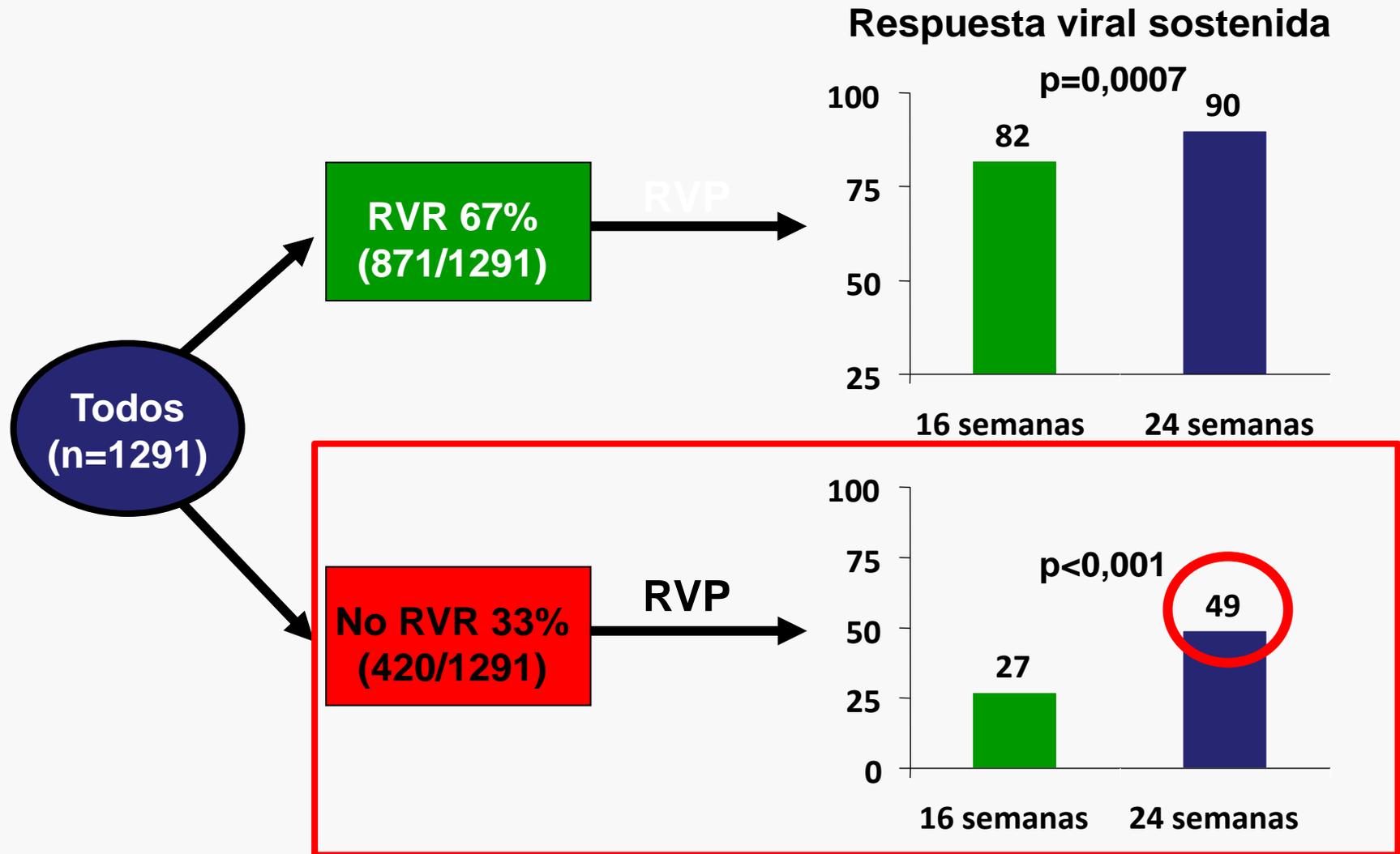
ACCELERATE. Respuesta viral sostenida (RVS) según respuesta viral rápida (RVR) y duración del tratamiento



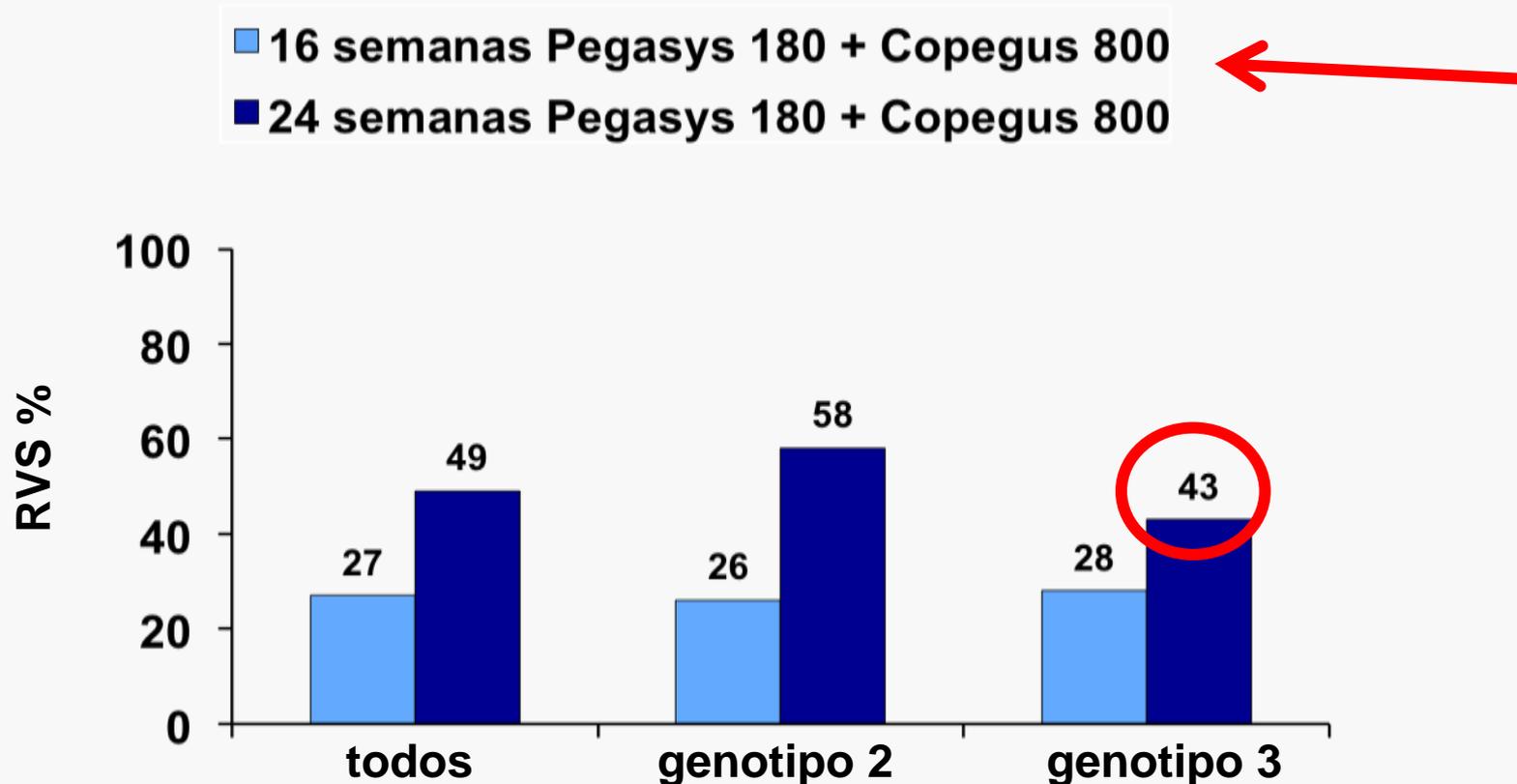
RVS muy alta con trat^o más corto en pacientes G2/3 con RVR y carga viral basal baja (≤ 400.000 UI/mL)



ACCELERATE. Respuesta viral sostenida (RVS) según respuesta viral rápida (RVR) y duración del tratamiento



Respuesta virológica sostenida en pacientes sin respuesta virológica rápida (RVR*)



RVR* = ARN-VHC no detectable a la semana 4 de tratamiento

Pacientes con genotipos 2/3 sin RVR: Regresión logística múltiple

- *420/1469 (33%) pacientes con genotipos 2/3 del estudio ACCELERATE que no consiguieron RVR*
- Carga viral basal alta (>400.000-800.000 IU/mL)
- Genotipo 3
- Fibrosis en puentes/cirrosis
- Peso >85 Kg
- Cociente ALT $\leq 2,3$

EN AUSENCIA DE TRATAMIENTO, LA FIBROSIS PROGRESA Y LIMITA LAS OPCIONES FUTURAS

En un estudio prospectivo con 106 patients naïve y fibrosis leve basal, aproximadamente el 60% en un periodo de ≥ 5 años tuvieron progresión de la fibrosis.

Biopsia Inicial	Biopsia Final
F0 = 27/106	F0 = 14 (51.9%)
	F1 = 5 (18.5%)
	F2 = 8 (29.6%)
F1 = 79/106	F1 = 28 (35.4%)
	F2 = 22 (27.8%)
	F3 = 16 (20.2%)
	F4 = 13 (16.6%)

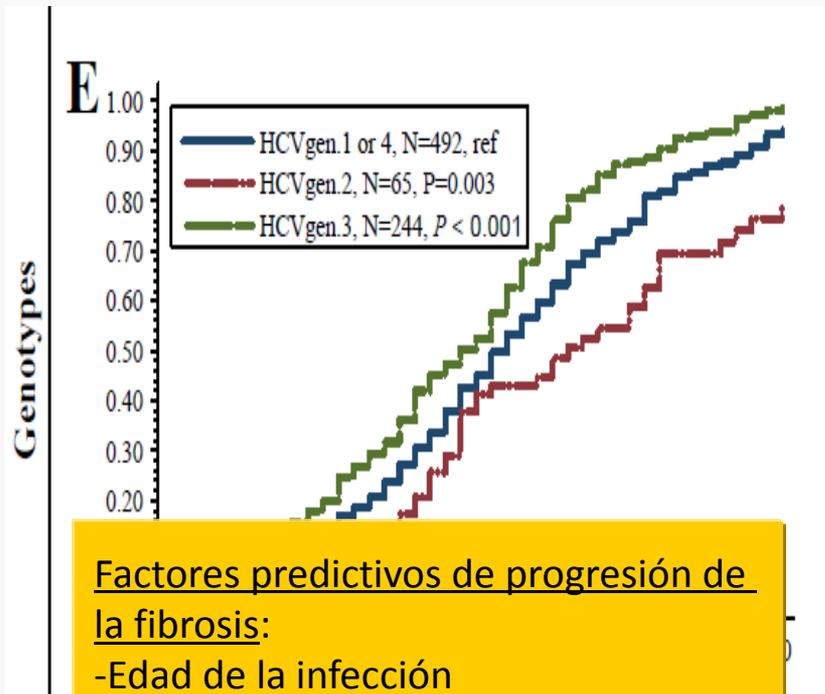
Factores predictivos de progresión de la fibrosis:

- Edad infección
- Inmunosupresión
- Transam. elevadas
- Consumo alcohol
- IMC elevado

El genotipo 3 se asocia a una progresión más rápida de la fibrosis

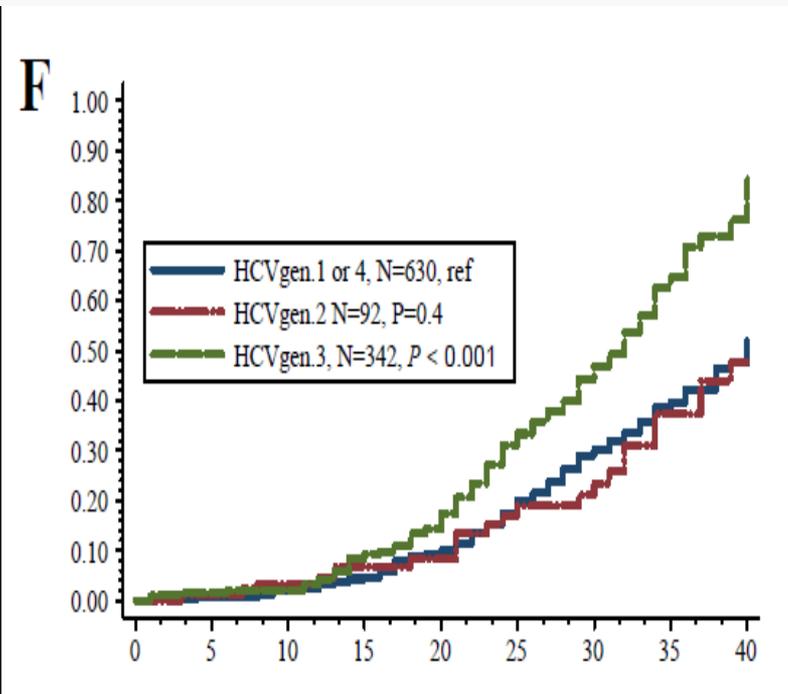
Progresión de fibrosis estadíos 1-2

Progresión de fibrosis estadíos 3-4

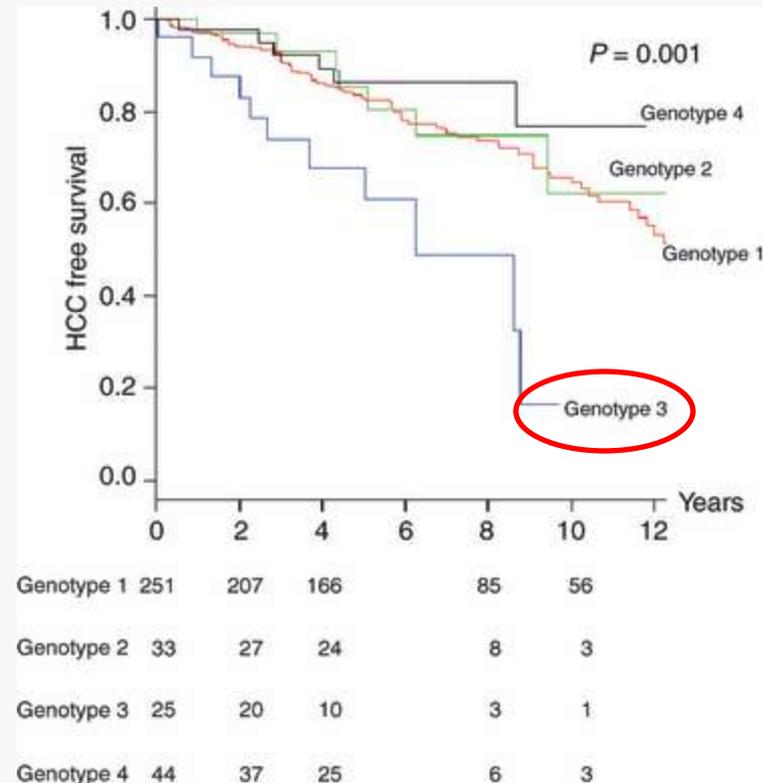
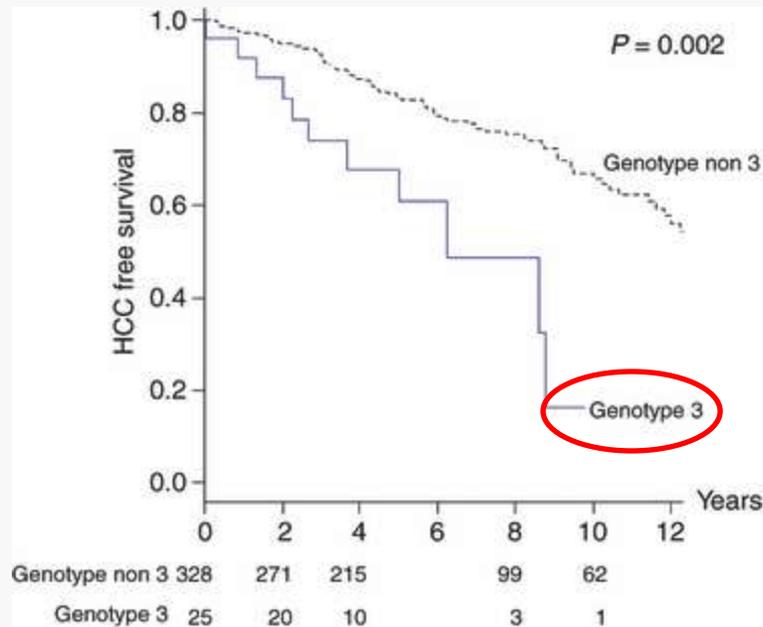


Factores predictivos de progresión de la fibrosis:

- Edad de la infección
- Sexo masculino
- Actividad histológica
- Infección por Genotipo 3**



La infección por genotipo 3 se asocia con una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática por VHC

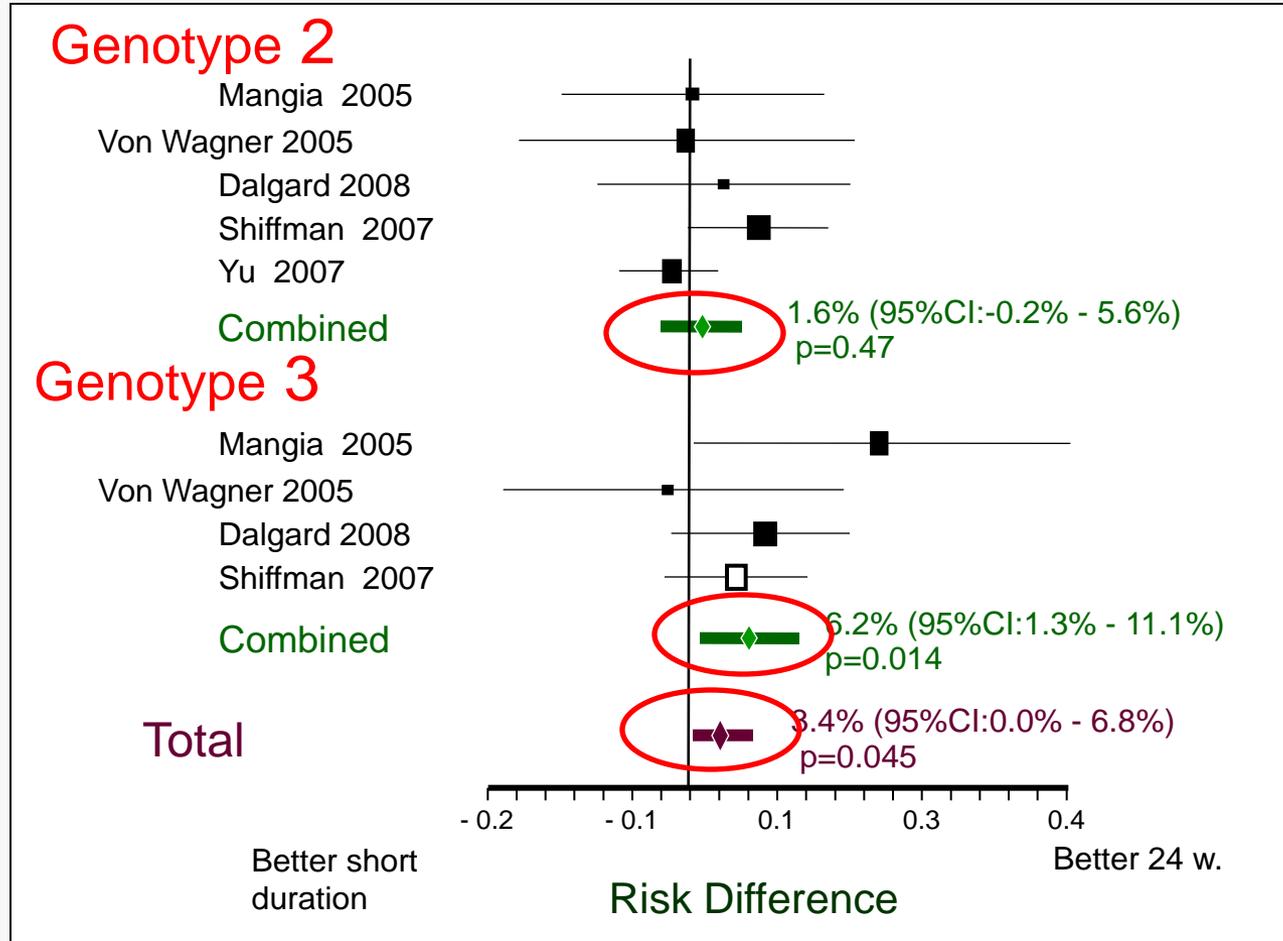


Tasa de aparición de CHC a los 5 años:

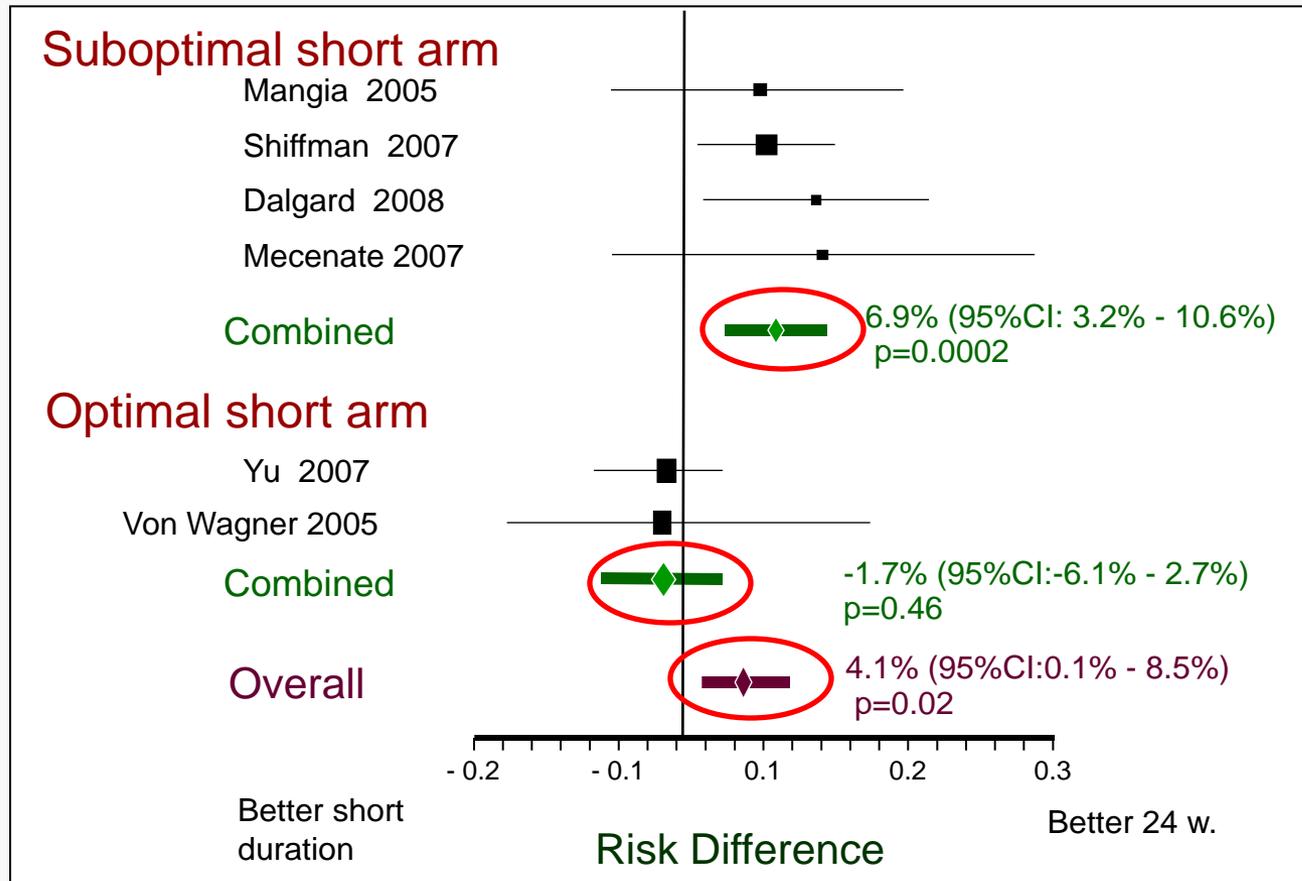
-34% en Genotipo 3

-17% en Genotipos no 3

Meta-analysis of randomized studies comparing standard duration (24 wk) vs short duration (12 -16 wk) therapy in naïve patients with GT2 or GT3 who presented RVR



Meta-analysis of randomized studies comparing standard duration (24 wk) vs short duration (12 -16 wk) therapy in naïve patients with GT2 or GT3 who presented RVR

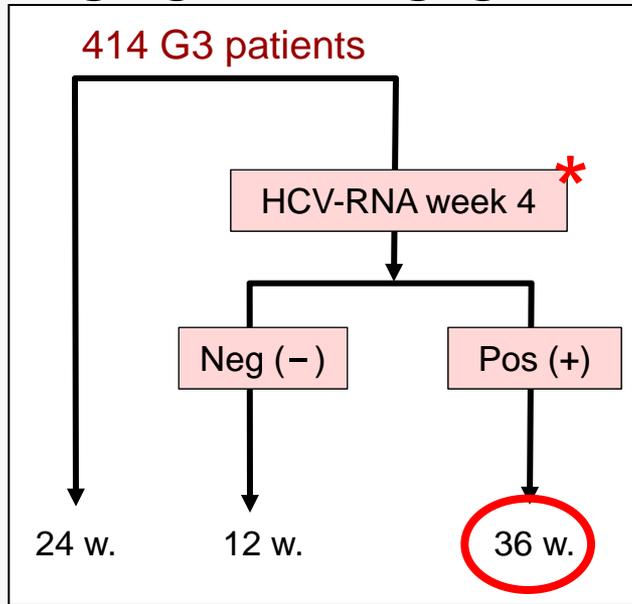


Optimal short arm defined by 16 week duration and weight-based ribavirin regime

Suboptimal short arm defined by either less of 16 week duration or fixed 800 mg/d ribavirin dose

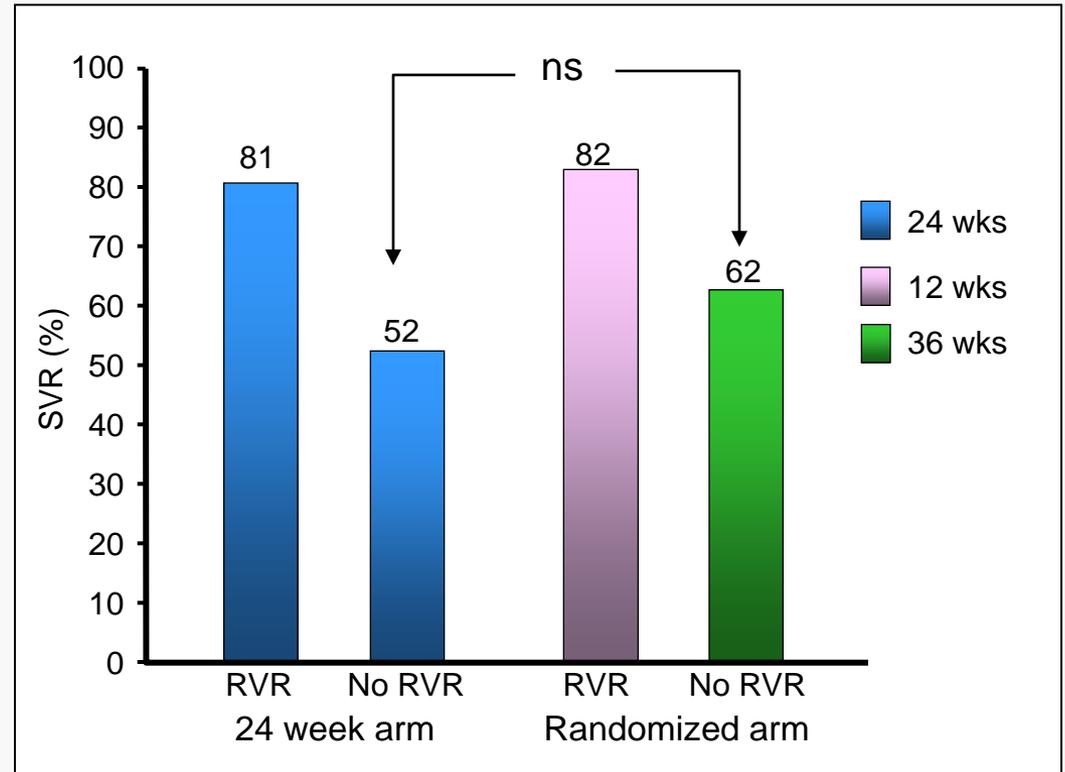
Extended duration therapy in naïve, GT3 patients who do not present RVR

STUDY DESIGN



Treatment: PegIFN 1.5 µg/Kg/w.
Ribavirin 1 - 1.2 g/d

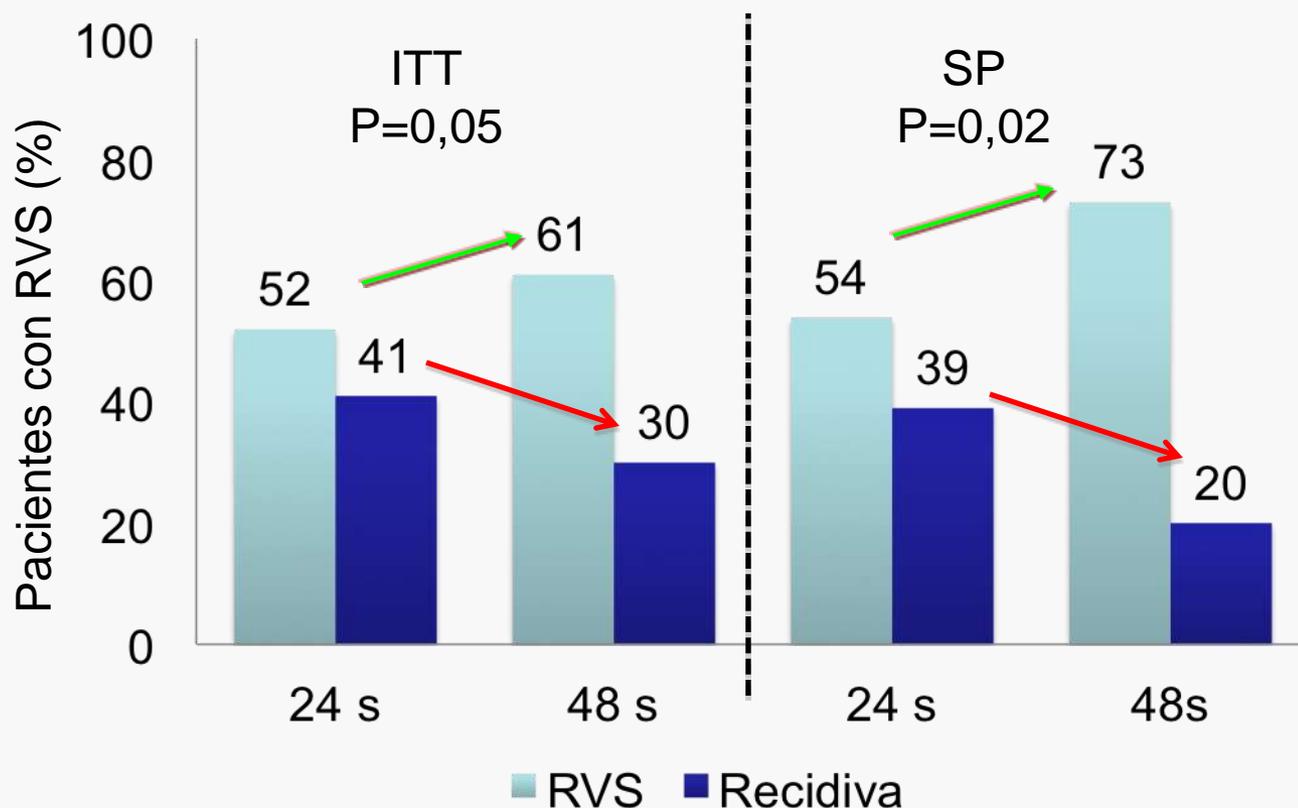
* : Real time PCR (LOD 10 IU/mL)



Mangia et al., J Hepatology 2010,53:1000-1005

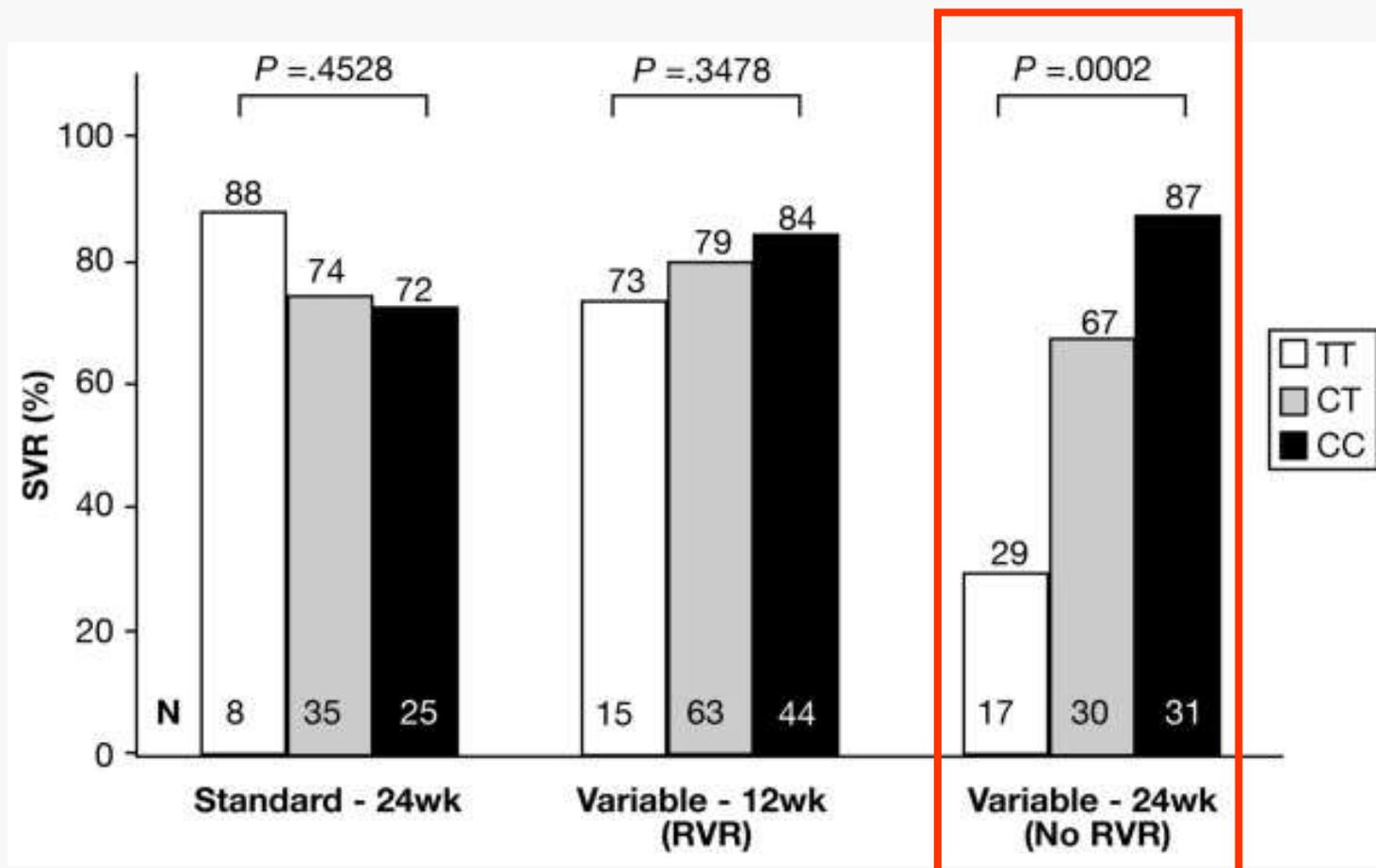
¿24 o 48 semanas de tratamiento en los genotipos 2/3 sin respuesta viral rápida (RVR)?

Estudio N-CORE fase 3: 188 pacientes G 2/3 sin RVR fueron tratados durante 24 o 48 semanas con PegIFN2a/RBV



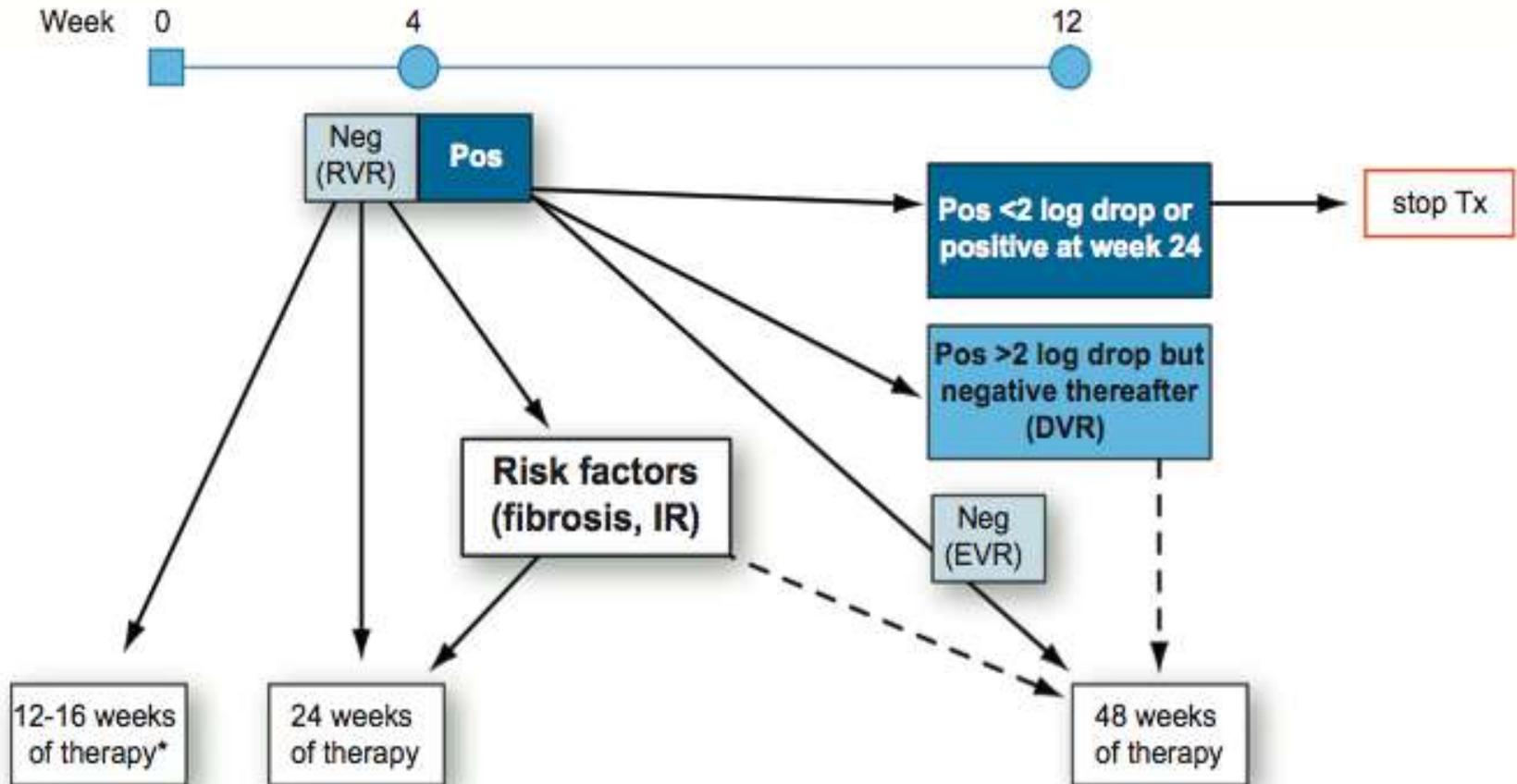
Cheinquer H, et al. AASLD, Hepatology 2012;56:S156

PAPEL DEL POLIMORFISMO DE IL28B EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES GENOTIPO 2 Y 3



Optimización terapéutica en genotipos 2 y 3

HCV-RNA

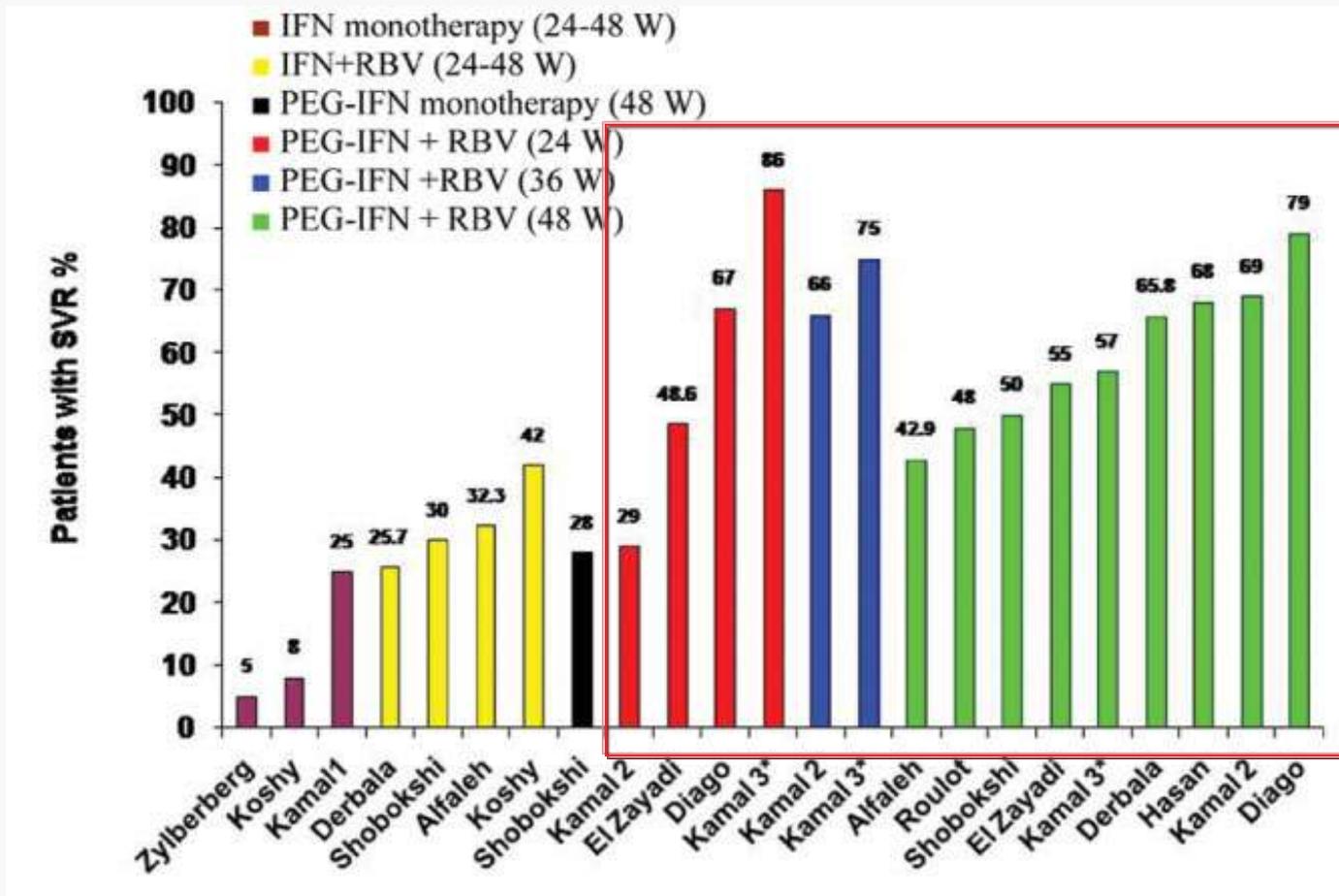


* Marginalmente menos efectivo debido a más recidivas, sobretodo en gen 3, carga alta y F3/4

Tratamiento actual

Genotipo 4

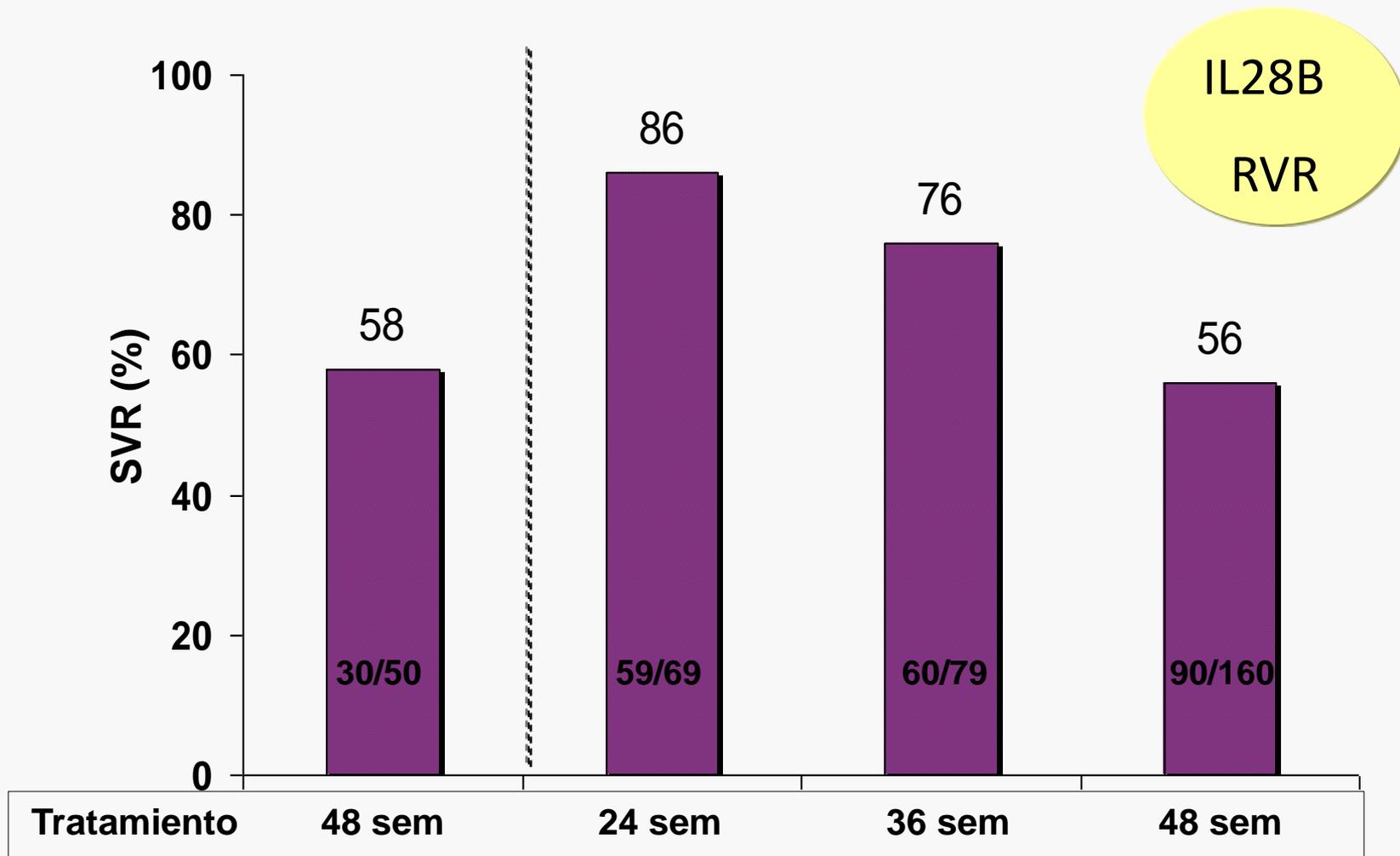
Evolución del tratamiento del genotipo 4 del VHC



Studies are as follows: Zylberberg[80], Koshy[82], Kamal (1)[81], Derbala[92], Alfaleh[83], Shobokshi[85], Kamal(2)[90], El-Zayadi[90], Diago[88], Hasan[87], Roulot [18], Kamal 3 [66]

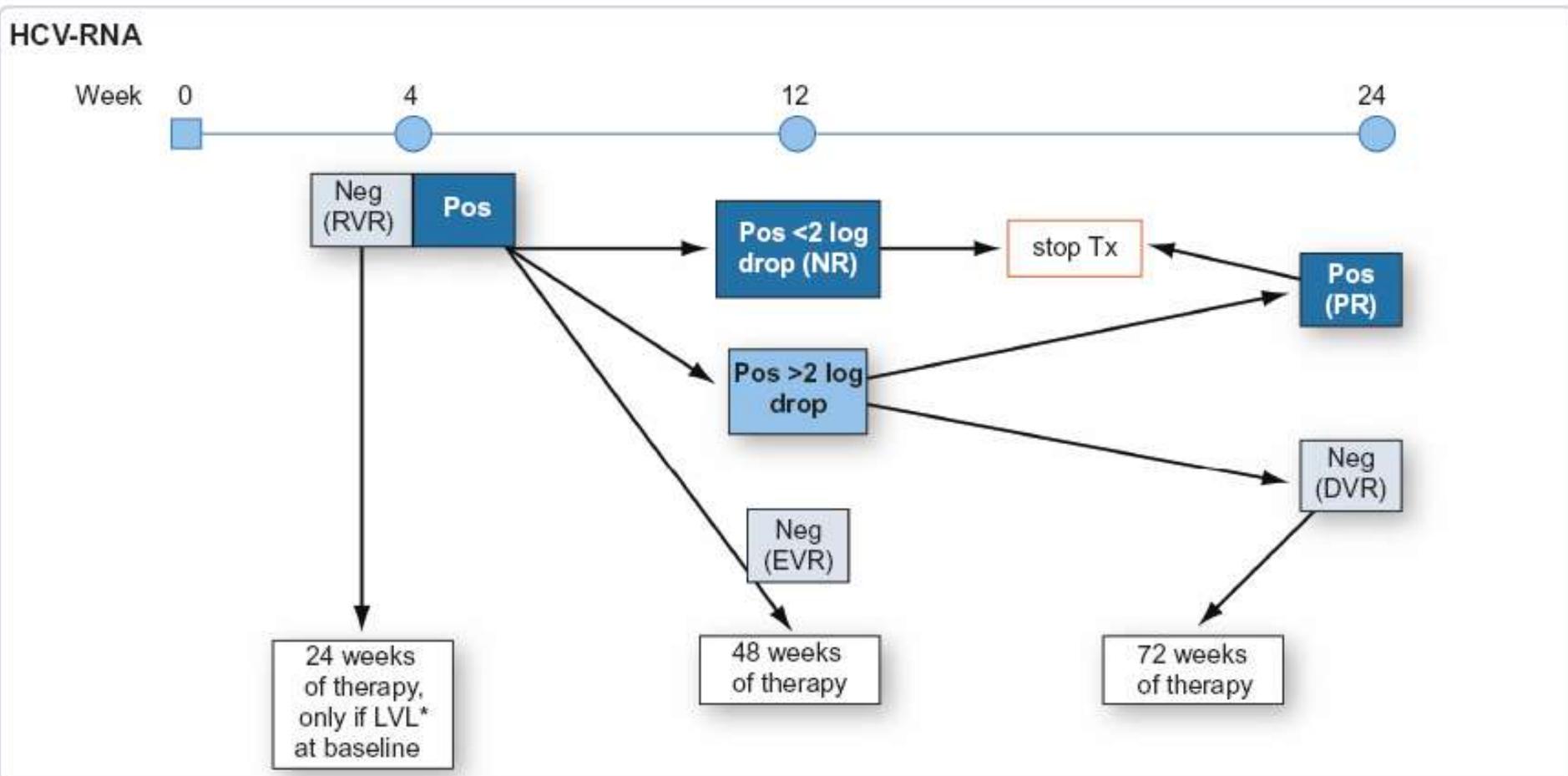
PegIFN + RBV en genotipo 4

Duración del tratamiento guiado por la respuesta



Aleatorizado
N = 358

Optimización terapéutica en genotipo 4



*LVL Y<400,000-800,000 IU/ml

Grado B2 de evidencia para genotipo 4

EASL Guidelines Hepatitis C, J Hepatol 2014;60:392-420

Tratamiento futuro del genotipo no 1

Comparación de los distintos Agentes Antivirales Directos

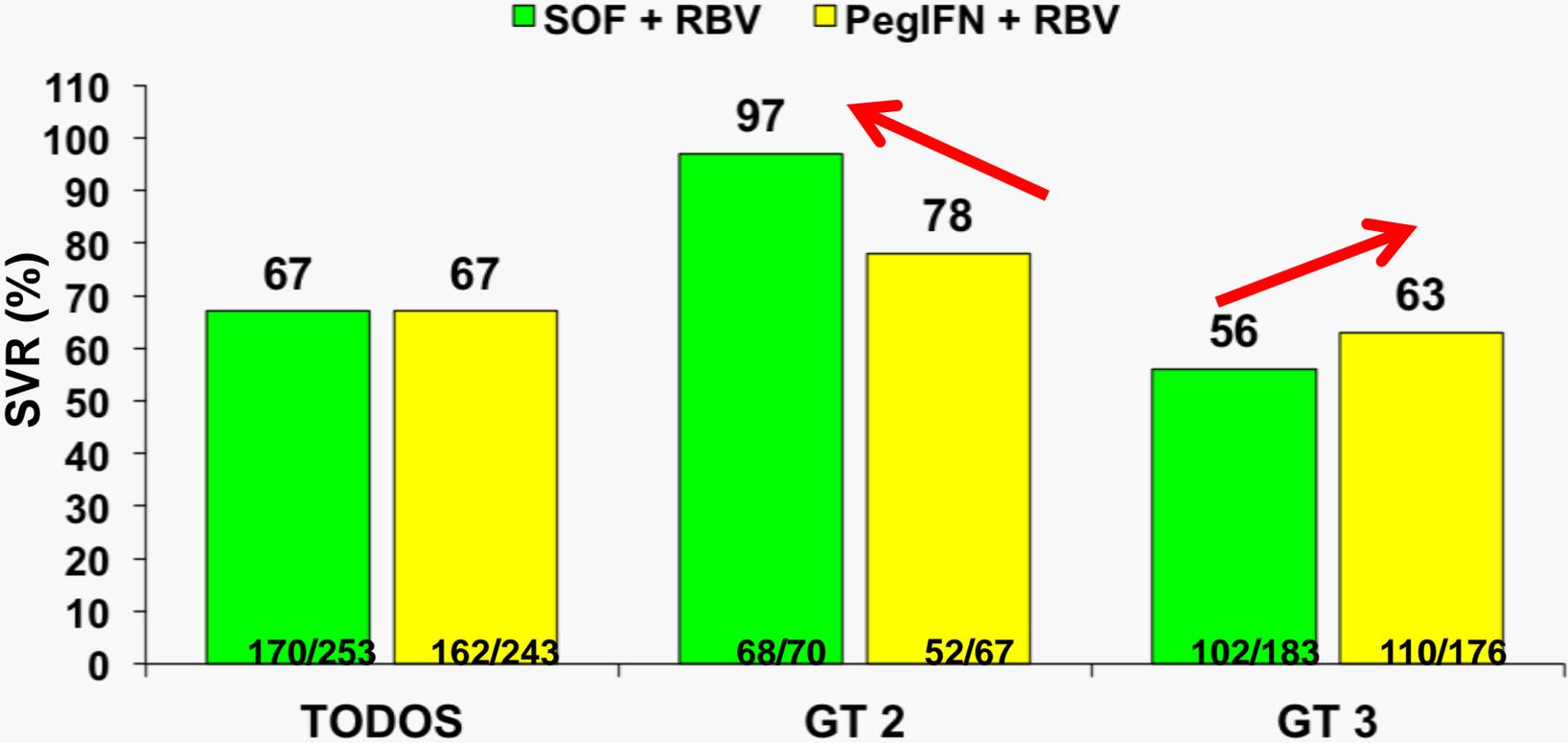
Class	Potency	Barrier to resistance	Toxicity and interactions	Viral genotype coverage
Protease inhibitors	High	Low	Multiple DDIs TPV: rash, anemia BOC: anemia	1st gen: GT-1, GT-2 2nd gen PIs: pangenotypic
Nuc polymerase inhibitors	Moderate-High	High	Mitochondrial toxicity Nuc interactions (ART, RBV)	Pangenotypic
Nonnuc polymerase inhibitors	Low-Moderate	Very Low	Variable	Genotype 1
NS5A inhibitors	High	Low	Variable	1st gen: GT-1+ 2nd gen: pangenotypic

Terapia con Sofosbuvir sin IFN en GT 2 y 3

Ensayo	Población	n	Regimen	Trat. semanas	RVS12 %
FISSION	Naive GT 2	70	SOF + RBV	12	97
	Naive GT 3	183	SOF + RBV	12	56
FUSION	Previos NR GT2	36	SOF + RBV	12	86
	Previos NR GT 3	64	SOF + RBV	12	30
	Previos NR GT 2	32	SOF + RBV	16	94
POSITRON	GT 2	109	SOF + RBV	12	93
	GT 3	98	SOF + RBV	12	61
VALENCE	GT2	73	SOF + RBV	12	93
	GT3	250	SOF + RBV	24	85

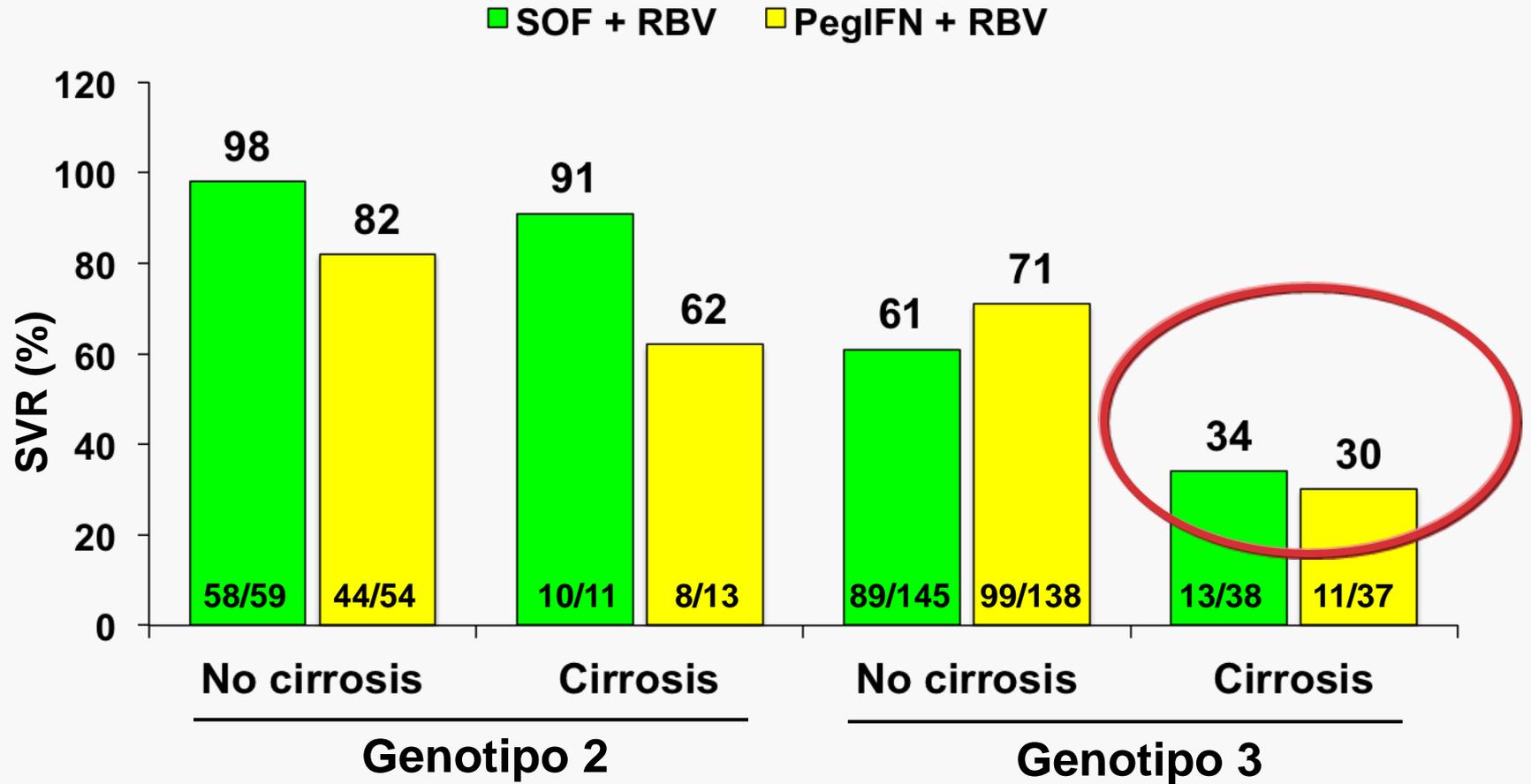
FISSION: SOF + RBV (12 sem) vs PegIFN + RBV (24 sem)
Pacientes naïve con GT 2 o GT 3
Aprox. 20% con cirrosis y 43% IL28 CC
Fase III. (N= 496)

RESULTADOS GLOBALES



Lawitz E, et al. N Engl J Med 2013;368:1878-87

FISSION: SVR SEGUN CIRROSIS



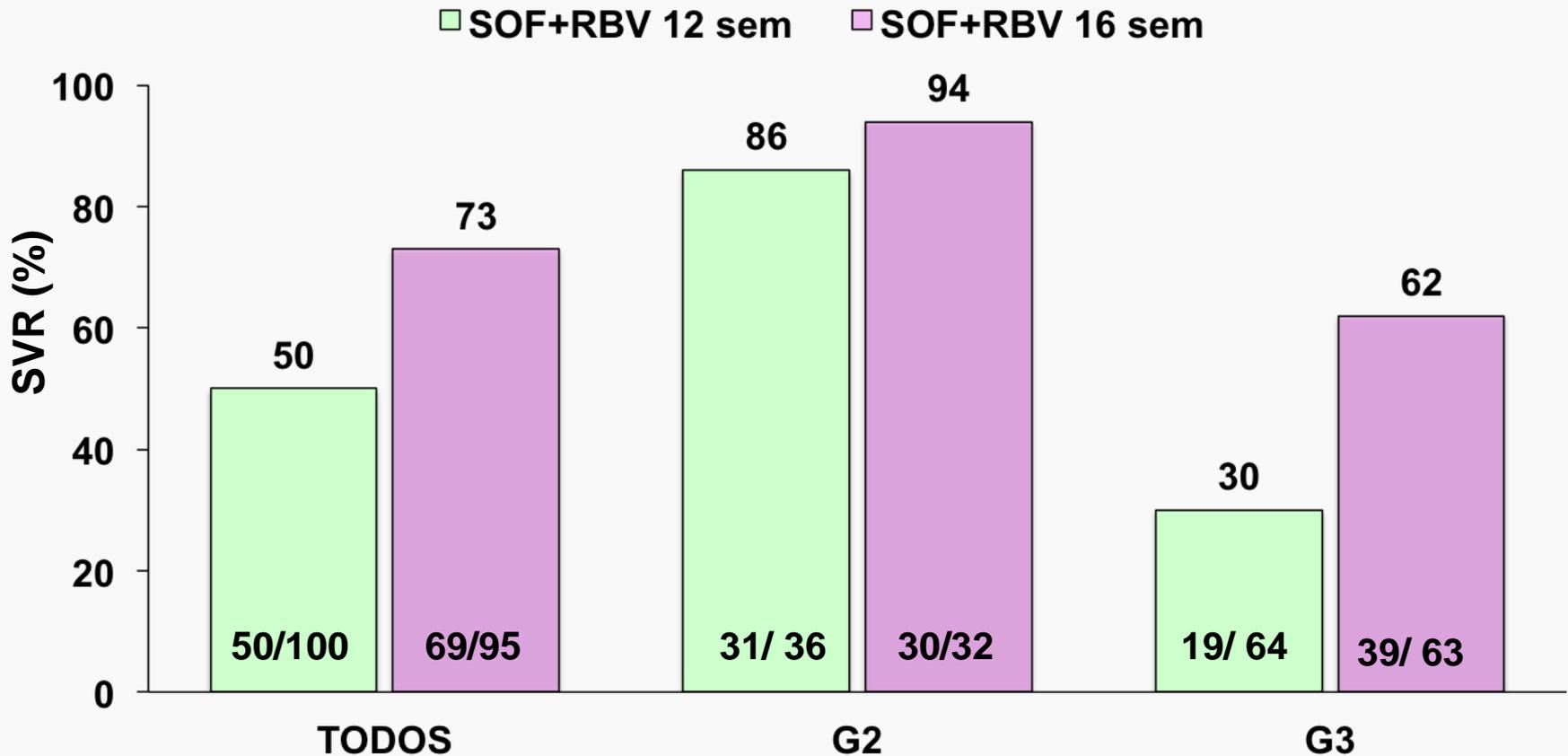
FUSION: SOF + RBV, 12 o 16 semanas en G2 – G3

Pacientes tratados, **75% recaedores**

Aprox. 30% cirrosis y 30% IL28 CC

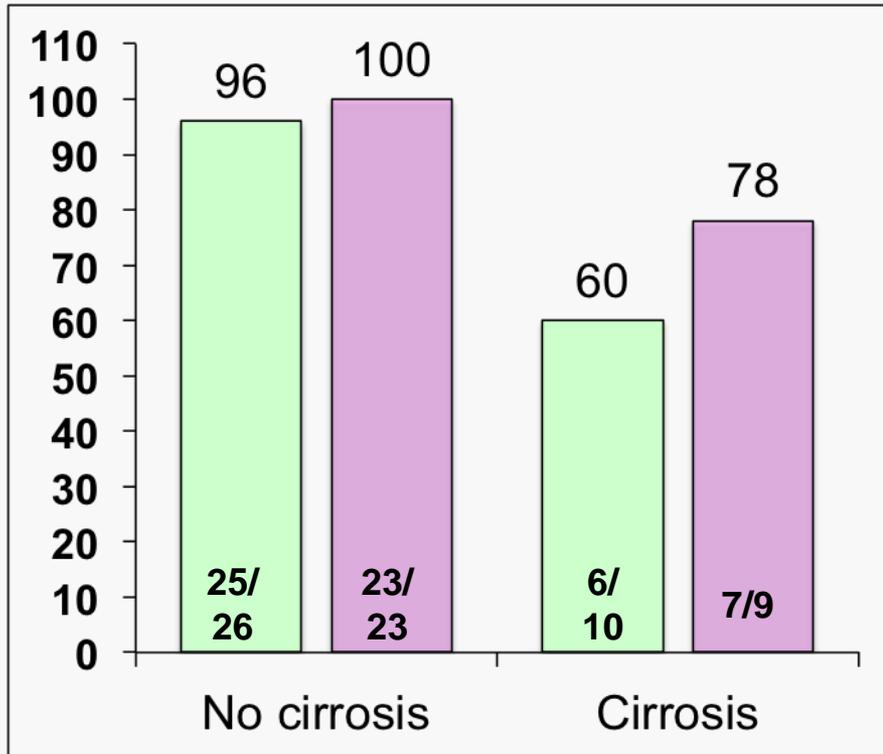
Fase III.

RESULTADOS GLOBALES

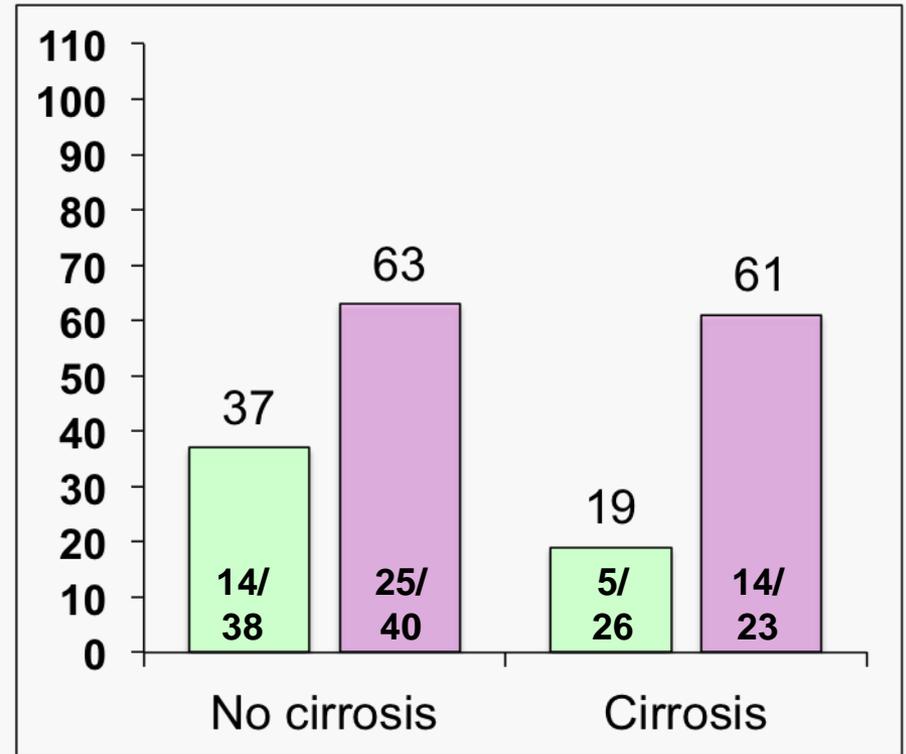


FUSION: SVR SEGUN CIRROSIS

GENOTIPO 2



GENOTIPO 3



■ SOF + RBV 12 sem ■ SOF + RBV 16 sem

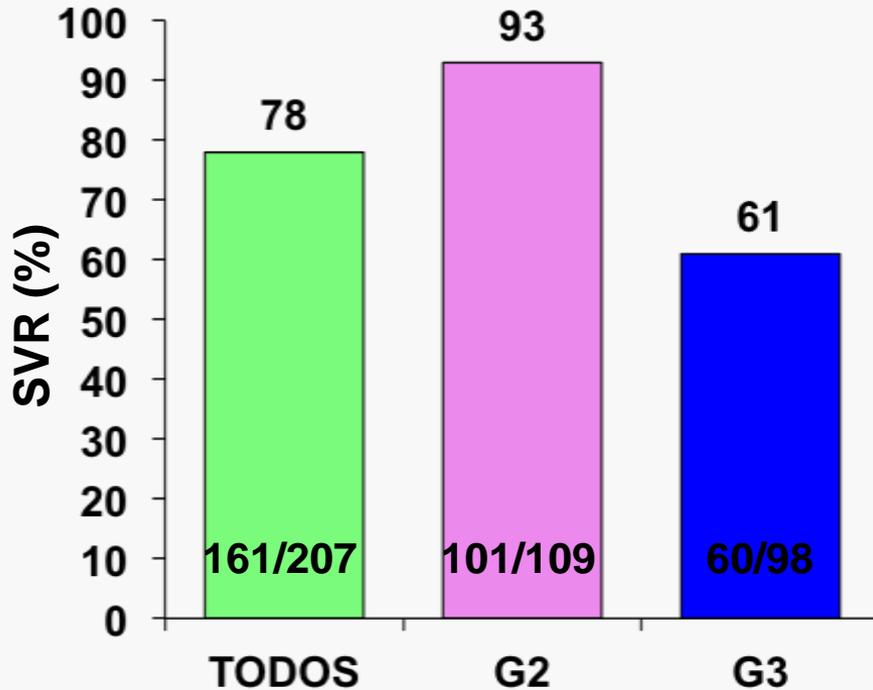
POSITRON: SOF + RBV , 12 semanas en G2 – G3

Pacientes no elegibles, no toleran, o no desean IFN

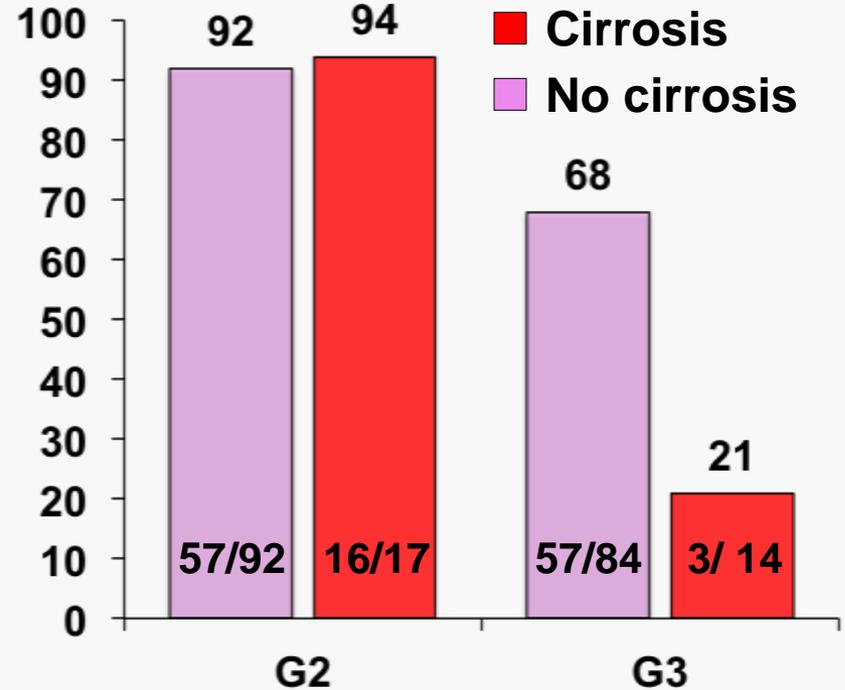
20% cirrosis. 47% IL28 CC

Fase III. Controlado con placebo

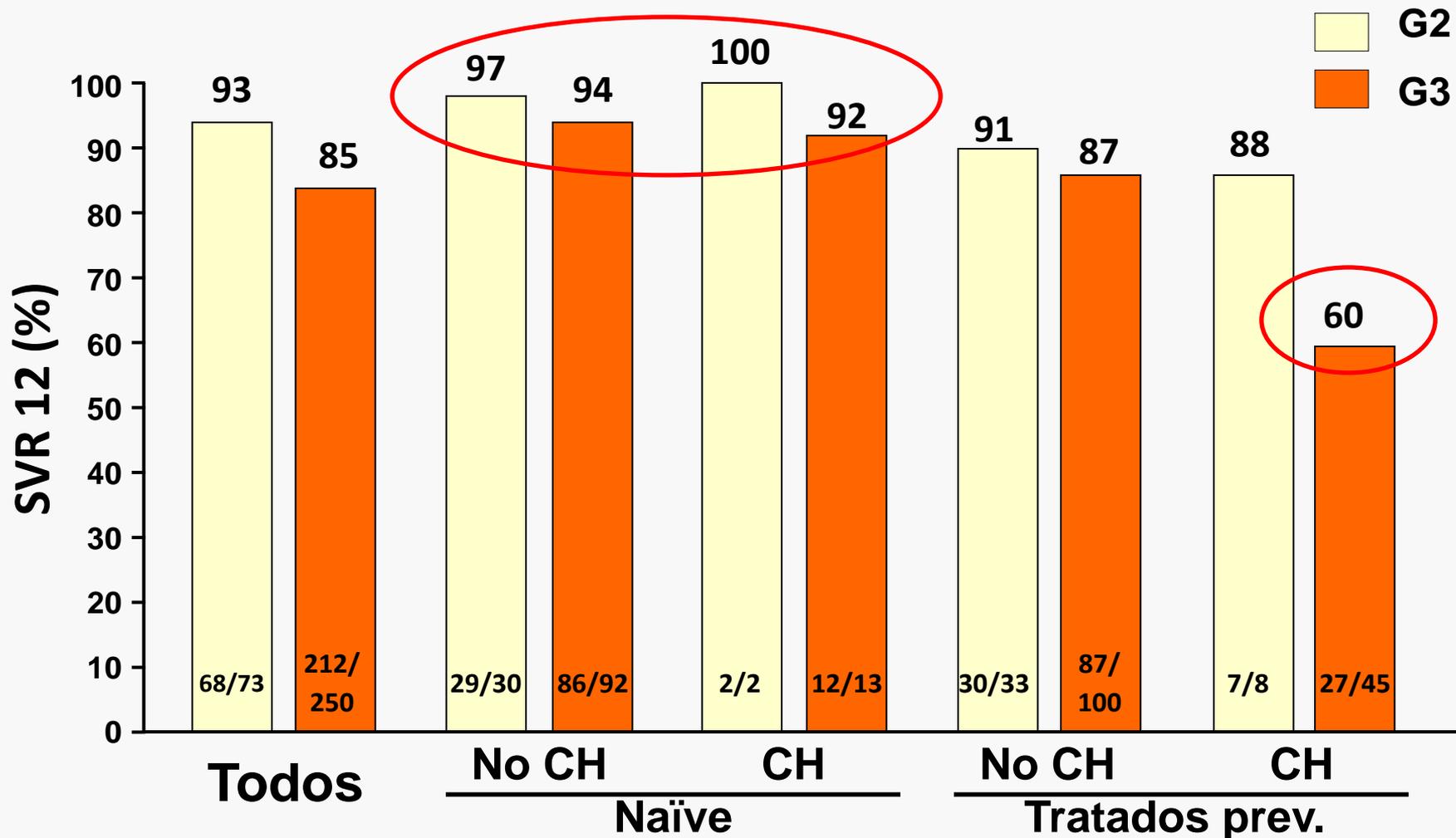
RESULTADOS GLOBALES



RESULTADOS SEGUN CIRROSIS

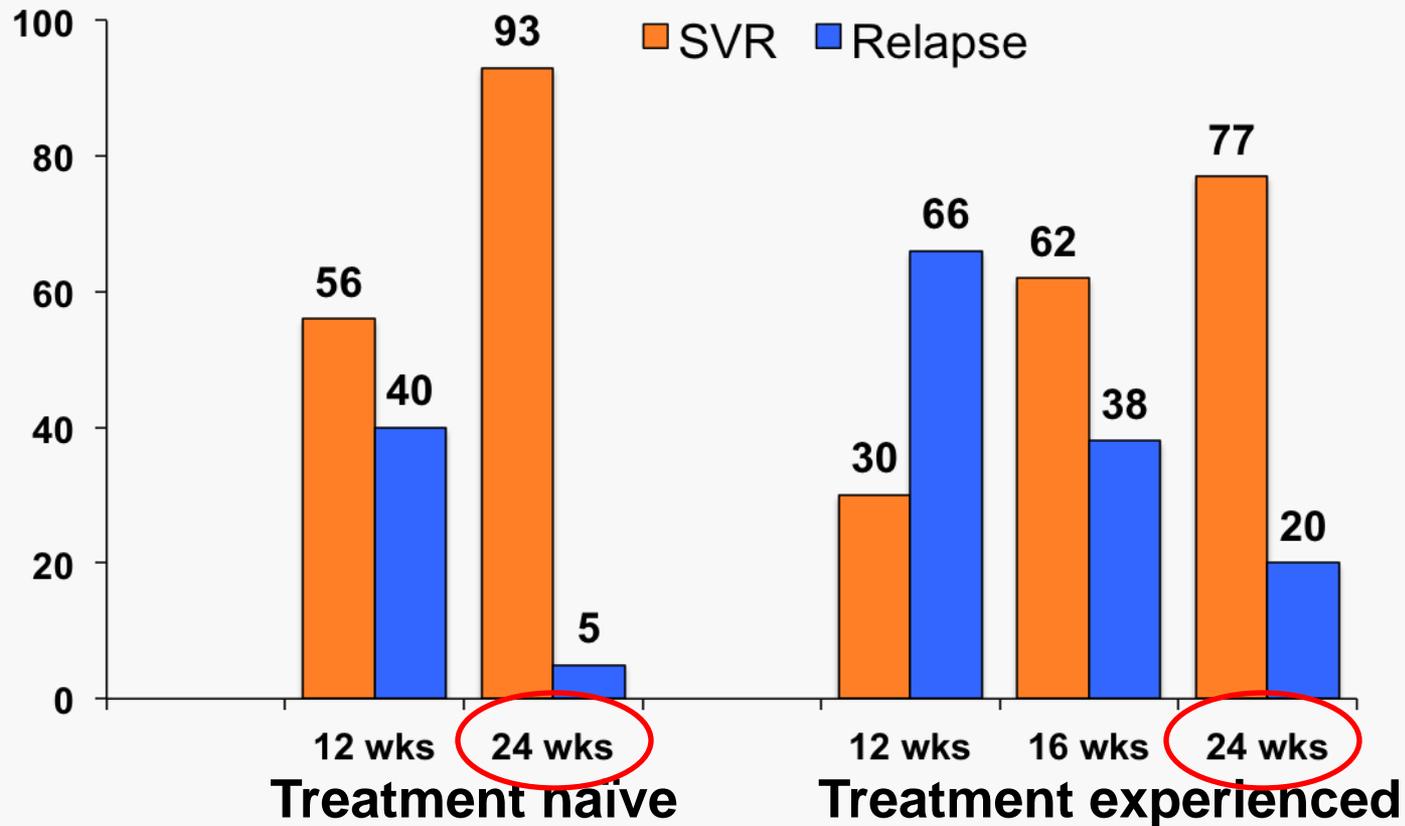


VALENCE: SOFOSBUVIR + RBV en G2 (12 sem.) y G3 (24 sem.)
Naïve y tratados previamente, incluye CH
Fase III (n=419)



Effect of treatment duration with sofosbuvir plus ribavirin in HCV genotype 3 infected patients

FDA analysis of FISSION, POSITRON, FUSSION, and VALENCE

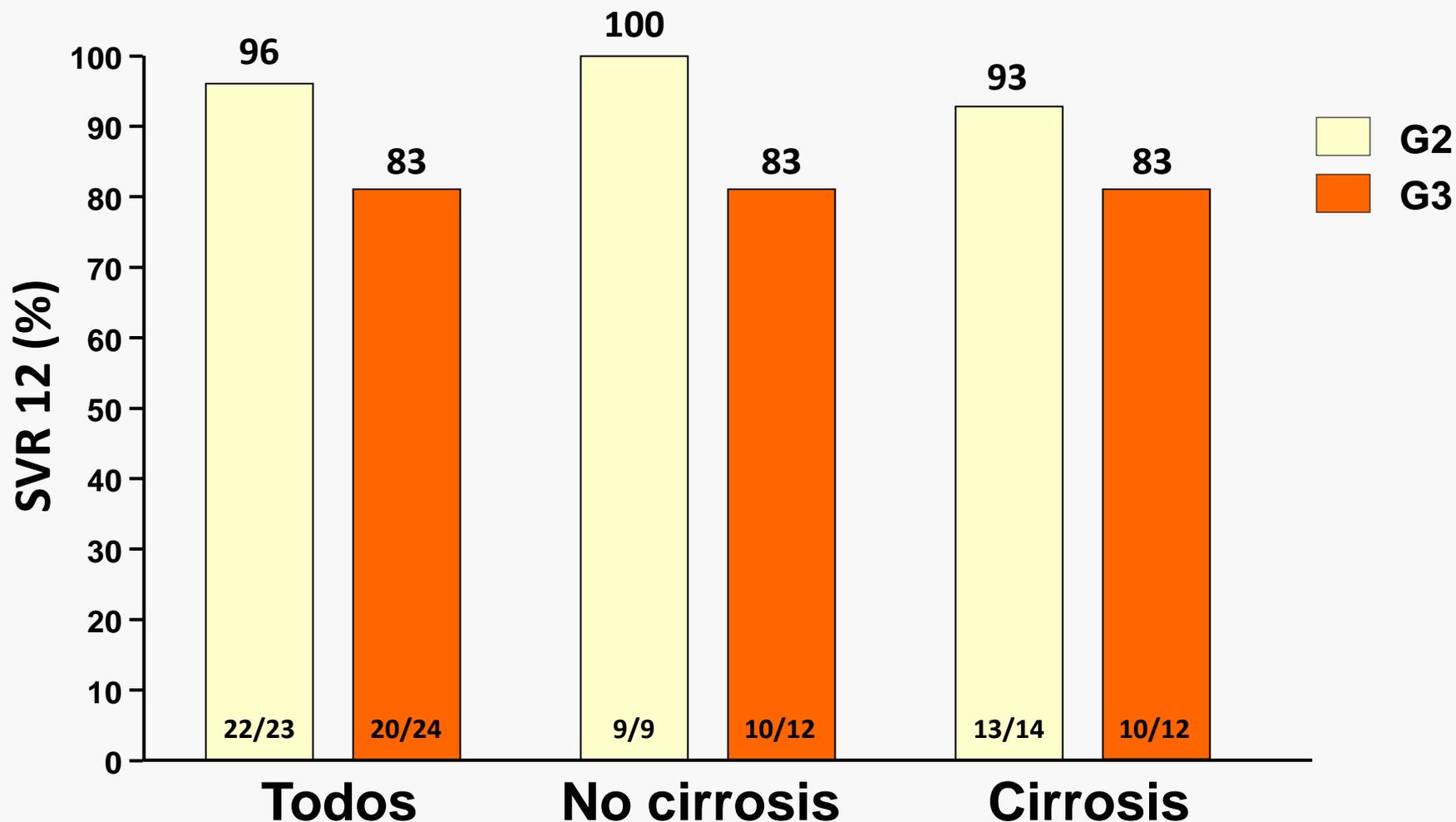


LONESTAR-2: SOFOSBUVIR + PEG/RBV, 12 Semanas

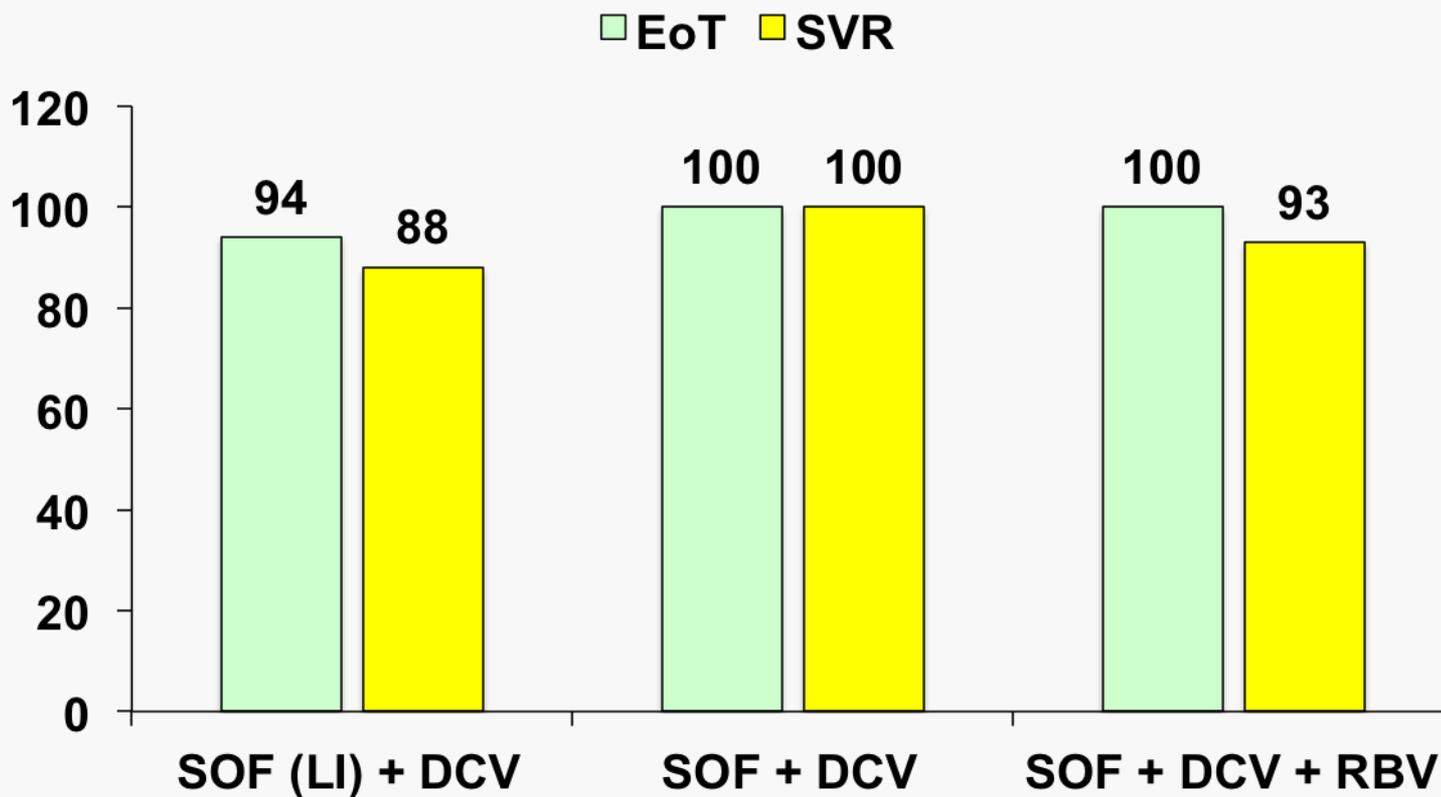
Genotipo 2 o 3, tratados previamente

Fase II (n=47)

(85% RLP o BKT)



AI-444-040: Sofosbuvir + Daclatasvir ± RBV en GT 2 y 3
24 semanas
Naïve, no cirrosis
Fase IIa. 44 pacientes

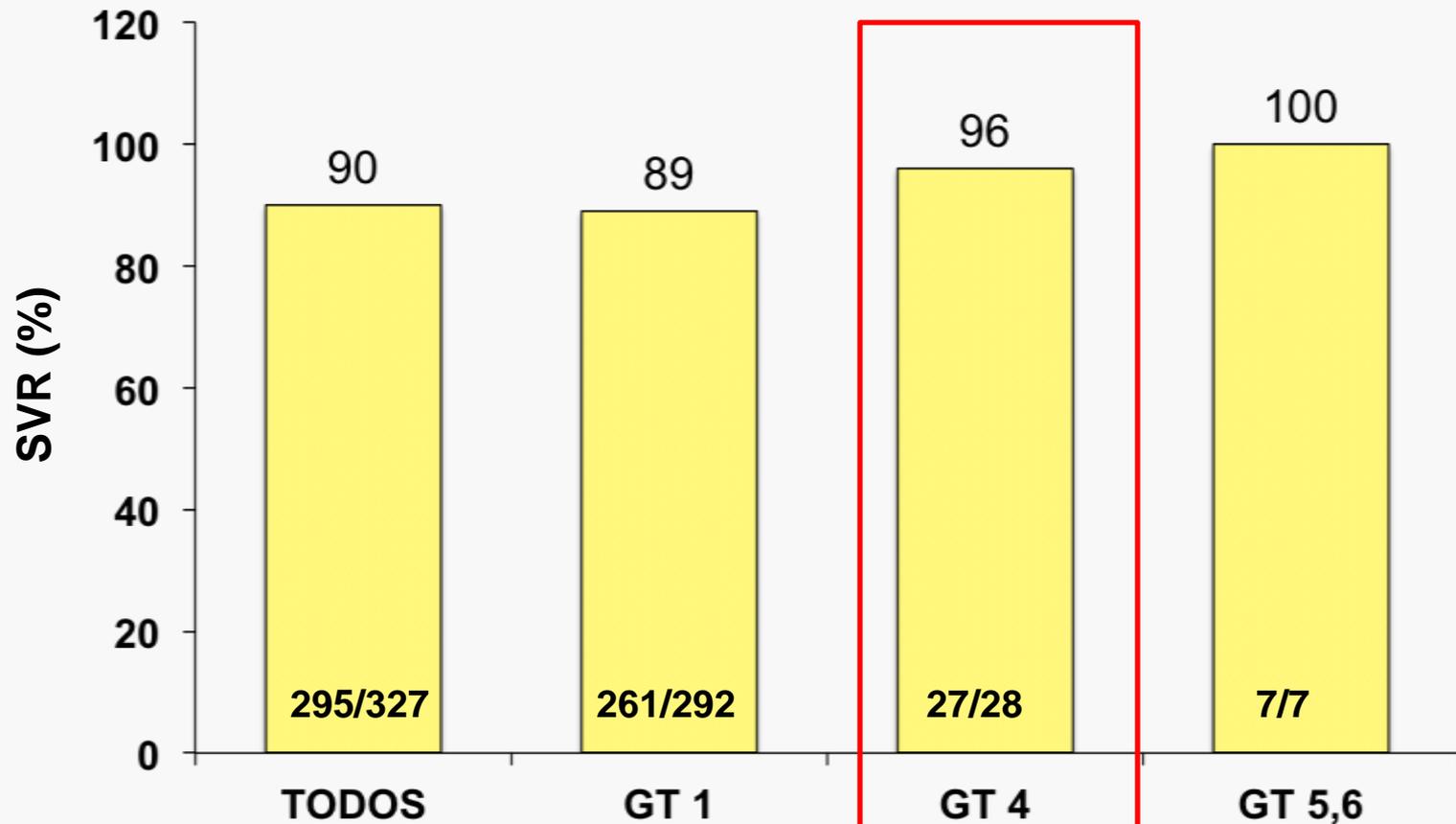


Terapia con AADs * PegIFN + RBV en pacientes con genotipos 2, 3, 4, 5 y 6

Ensayo	Población	n	Regimen	Trat. semanas	RVS12 %
COMMAND2/3	GT2	81	DCV+ P + R	12 /16	83/83
	GT3	70	DCV+P+R	12/16	69/67
ATOMIC	<i>Naïve</i> GTP-4	16	SOF + P/R	12-24	88
DAUPHINE	GTP-4	30	DPV+P+R	12-24	97
AI-444-040	GTP 2 y 3	44	DCV+P±R	24	93-100
NEUTRINO	<i>Naïve</i> GT 4	28	SOF + P/R	12	96
	<i>Naïve</i> G 5/6	7	SOF + P/R	12	100

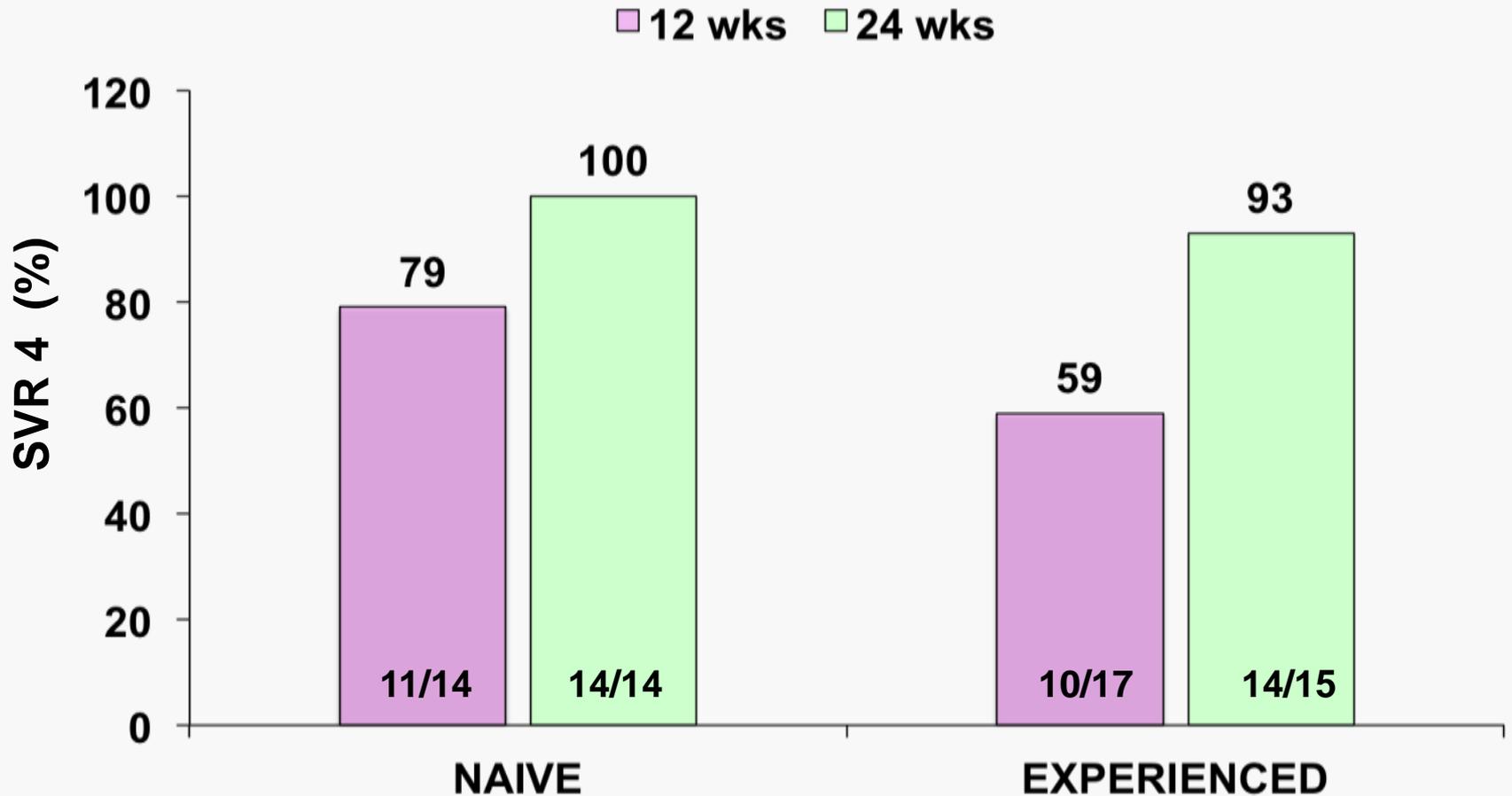
DCV: Daclatasvir; DPV: Danoprevir; SOF: Sofosbuvir; P: Peginterferon; R: Ribavirina.

NEUTRINO: Sofosbuvir + PegIFN/RBV en GT 1,4,5 y 6
12semanas. Pacientes naïve, IL28 CC 29%; Cirrosis 17%
Fase II, n= 327



Lawitz et al., N Engl J Med 2013; 368:1878-87

SOF + RBV (12 o 24 sem) en genotipo 4 Pacientes de ascendencia egipcia (Aleatorizado, IL28 ≈20%, Cirrosis ≈20%)



Conclusiones (I)

Terapia estándar en Genotipos no 1

- En nuestro medio, un 38% de los pacientes con hepatitis crónica C sometidos a tratamiento están infectados por genotipos no 1 (22% genotipo 3).
- Es importante conocer el grado de lesión hepática para tomar decisiones.
- El genotipo 3 tiene un comportamiento evolutivo de la fibrosis y un perfil de respuesta al tratamiento diferentes al genotipo 2. Estos pacientes requieren un seguimiento riguroso y estrecho para detectar progresión de la enfermedad.
- En pacientes con infección por genotipos no 1, el tratamiento recomendado continua siendo la asociación de Interferón Pegilado y Ribavirina (24 semanas para G2 y 3).
- En pacientes con genotipos 2 y 3 que presentan RVR y carga viral basal baja (<400.000 UI/ml), sin cirrosis, puede acortarse el tratamiento a 16 semanas.
- En pacientes con genotipos 2 y 3 sin RVR (más frecuente en genotipo 3) puede alargarse el tratamiento a 48 semanas.
- En pacientes con genotipo 4, la mejor estrategia actual es la terapia estándar según respuesta.

Conclusiones (II)

Nuevas terapias en Genotipos no 1

- Tasas muy altas de respuesta en pacientes G2 con 12 semanas de tratamiento con SOF+RBV, con alguna duda cuando hay cirrosis.
- Respuesta pobre en pacientes G3, especialmente si hay cirrosis, que mejora sensiblemente aumentando a 24 semanas el tratamiento o combinando PegIFN.
- Tasas altas de respuesta con SOF+P/R en pacientes naïves con GTs 4, 5 y 6, pero con tamaño muestral bajo. Buenos resultados con SOF+RBV en G4.
- Mejor tolerancia con SOF+RBV que con PR.
- Deberá analizarse el beneficio de la combinación de diferentes AAD más potentes en pacientes con posibilidades más bajas de respuesta (pacientes difíciles de tratar).

¿Tratar ahora o esperar?

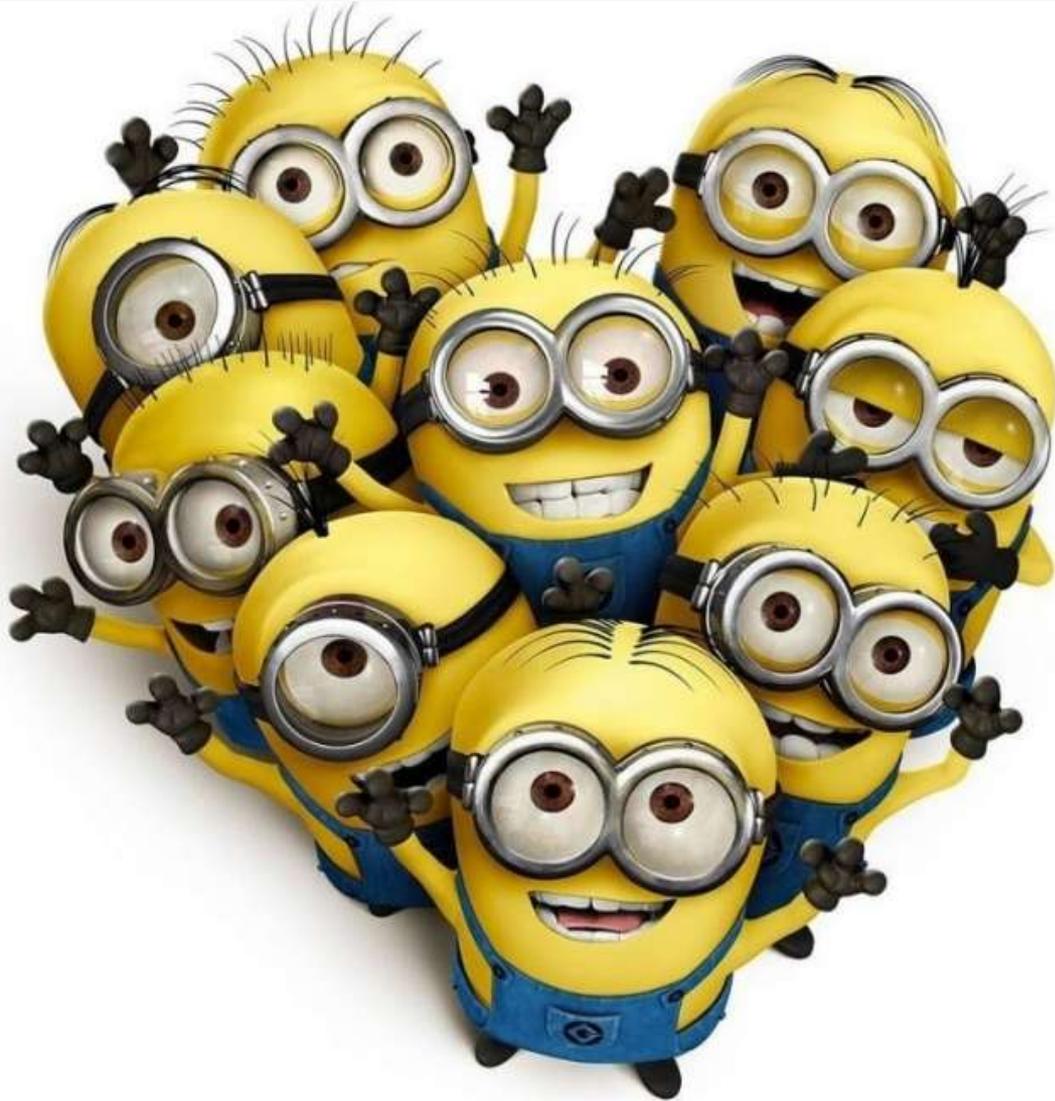
TRATAR

- Pacientes naïves G 2, 3 y 4 sin enfermedad avanzada (F0-F1?)
- Valorar alargar tiempo de tratamiento y/o RBV ajustada a peso si factores de baja respuesta
- Retratamiento con terapias más largas en casos de evidencia de baja exposición a terapia previa, sobretudo en G2 recidivantes

Terapia con AAD en pacientes con cirrosis avanzada

ESPERAR

- Contraindicaciones al tratamiento con PegIFN/RBV
 - No tolerabilidad al IFN o negativa del paciente
 - Pacientes no respondedores a terapia estándar



GRACIAS...