



Societat
Catalana de
Digestologia
A·C·M·S·C·B



Què aporten els nous inhibidors de la proteasa del VHC?

Dra. Rosa Maria Morillas

Unitat d'Hepatologia. CIBERehd. Servei de l'Aparell Digestiu. Hospital Germans Trias i Pujol

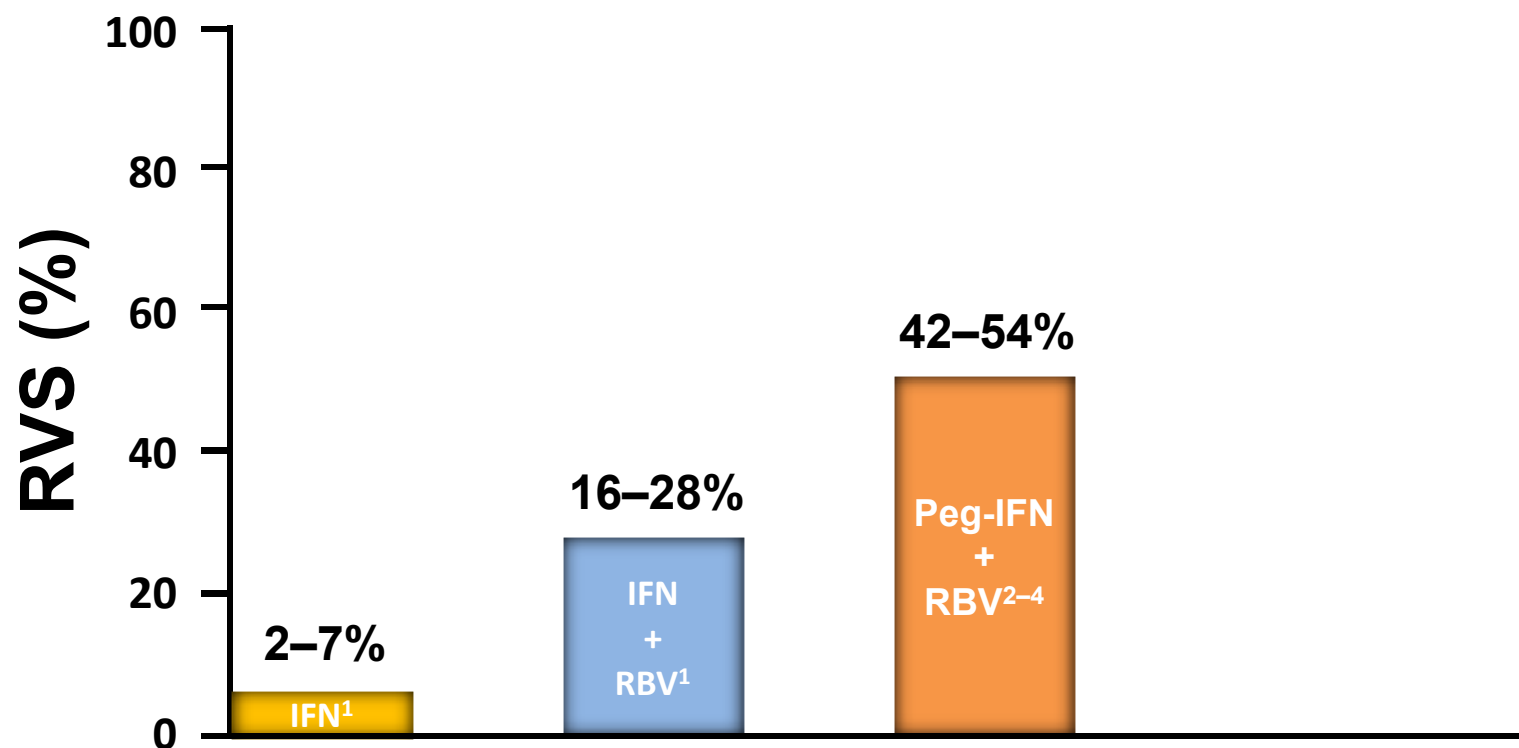
ciberehd

Simposium ROCHE. XXI Congr s de la Societat Catalana de Digestologia: "Tractament de la hepatitis cr nica C el 2012". Girona, 26-28 de gener de 2012



Germans Trias i Pujol
Hospital

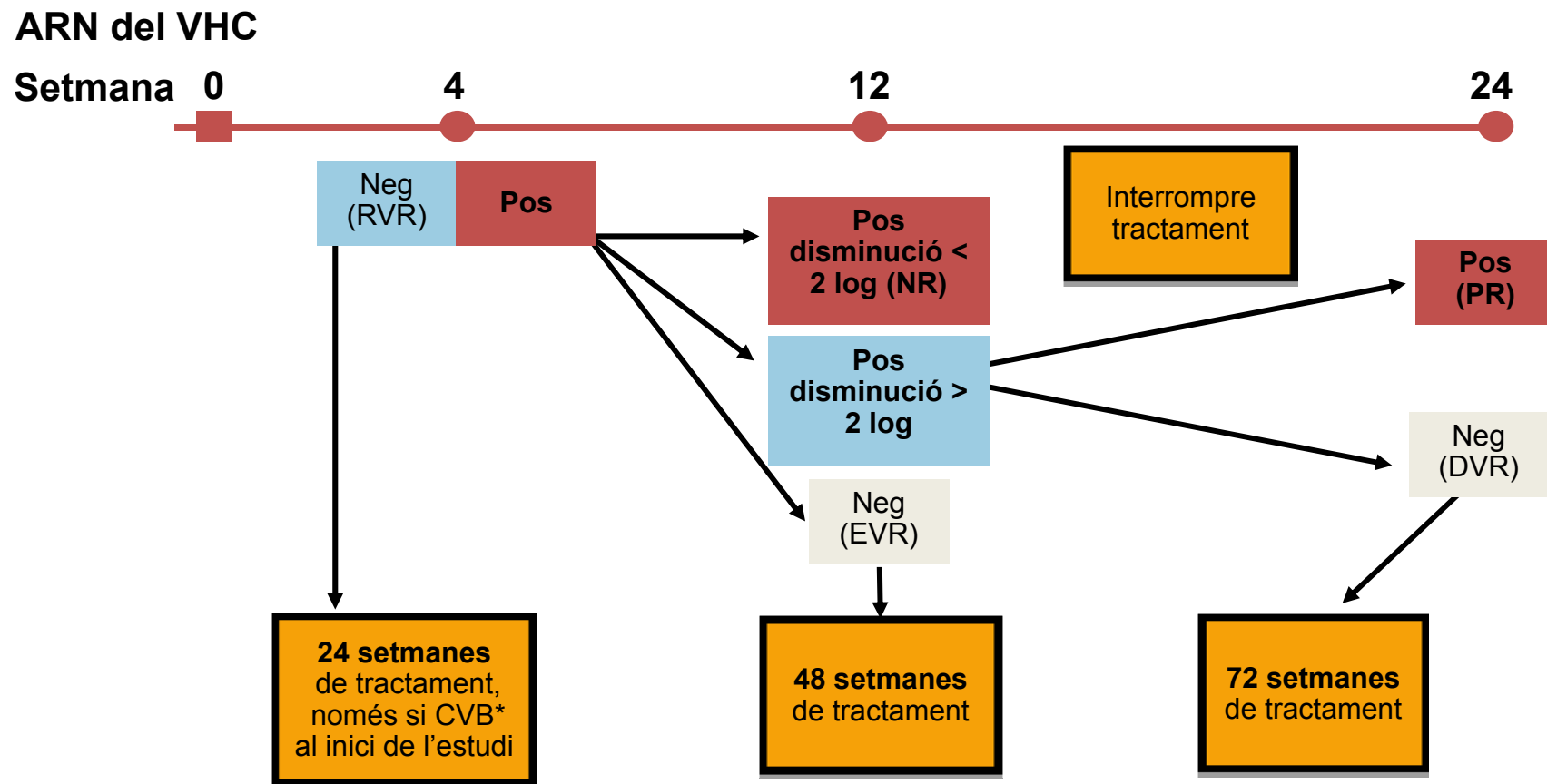
Tractament amb PegIFN+RBV de la HC-C efectiu en el 42-54% dels pacients infectats pel genotip 1



1. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 1998;339:1485-92; 2. Fried M, et al. N Engl J Med 2002;347:975-82
3. Manns MP, et al. Lancet 2001;358:958-65; 4. Hadziyannis SJ, et al. Ann Intern Med 2004;140:346-55

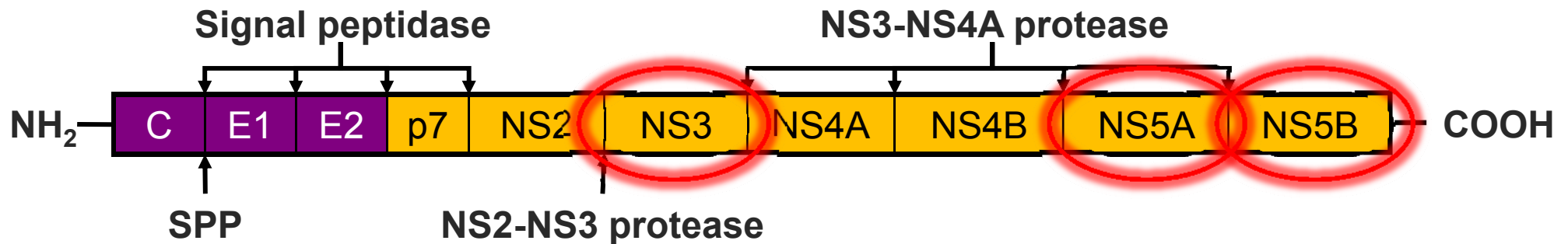
Tractament amb PegINF+RBV de la HC-C genotip 1 pot durar entre 48 i 72 setmanes

EASL: Tractament guiat per la resposta en HC-C per genotip 1



*ARN del VHC <400.000-800.000 UI/ml

Dianes potencials pels Antivirals Directes



NS3/4A protease inhibitors	NS5A inhibitors	NS5B polymerase inhibitors
Telaprevir	BMS-790052	<i>Nucleoside</i>
Boceprevir	ABT 267	Mericitabine (R7128)
BI 201335		IDX-184
TMC435		PSI-7977
Danoprevir (R7227/ITMN-191)		<i>Non-nucleoside</i>
GS 9256		ABT-333
BMS 650032		ANA598
ACH 1625		GS 9190
ABT 450		BI 207127
		Filibuvir (PF-868554)
		ABT-072
		VX-222

Estudis de Fase 3 amb inhibidors de la proteasa del VHC

	<i>Naïve</i>	Pre-tractats
TELAPREVIR	ADVANCE (n=1088) ILLUMINATE (n=540)	REALIZE (n=662)
BOCEPREVIR	SPRINT-2 (n= 1097)	RESPOND-2 (n=403)

Jacobson IM et al, N.Eng J Med 2011; 364: 2405-2416. Sherman KE et al, N Engl J Med 2011;365:1014-1024. Poordad F et al, N Engl J Med 2011; 364: 1195-1206. Zeuzem S, N Engl J Med 2011; 364: 2417-2428. Bacon BR et al. N Engl J Med 2011; 364: 1207-1217

Recomanacions de la AASLD 2011

AASLD PRACTICE GUIDELINE

An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases

Marc G. Ghany,¹ David R. Nelson,² Doris B. Strader,³ David L. Thomas,⁴ and Leonard B. Seeff^{5*}

Recommendations:

- 1. The optimal therapy for genotype 1, chronic HCV infection is the use of boceprevir or telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin (Class 1, Level A)**

Què aporten els nous inhibidors de la proteasa del VHC?

Nous inhibidors de la proteasa VHC

- Telaprevir
- Boceprevir

+

Tractament actual estàndard

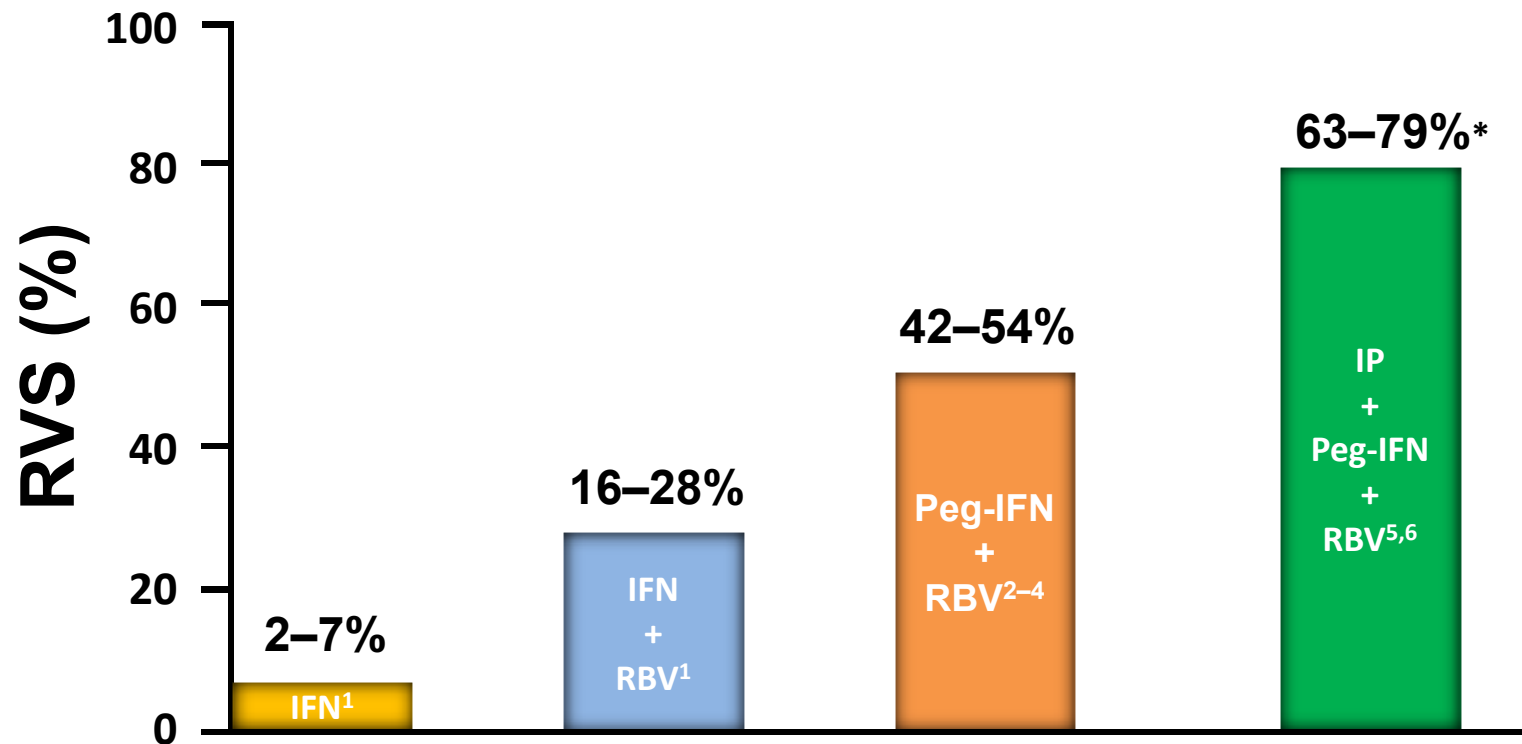
- Peg-IFN + Ribavirina

- **Augment activitat antiviral**
- **Augment eficàcia**
- **Reducció duració tractament**
- **Augment complexitat dels tractaments**

Què aporten els nous inhibidors de la proteasa del VHC?

Augment significatiu de l'eficàcia

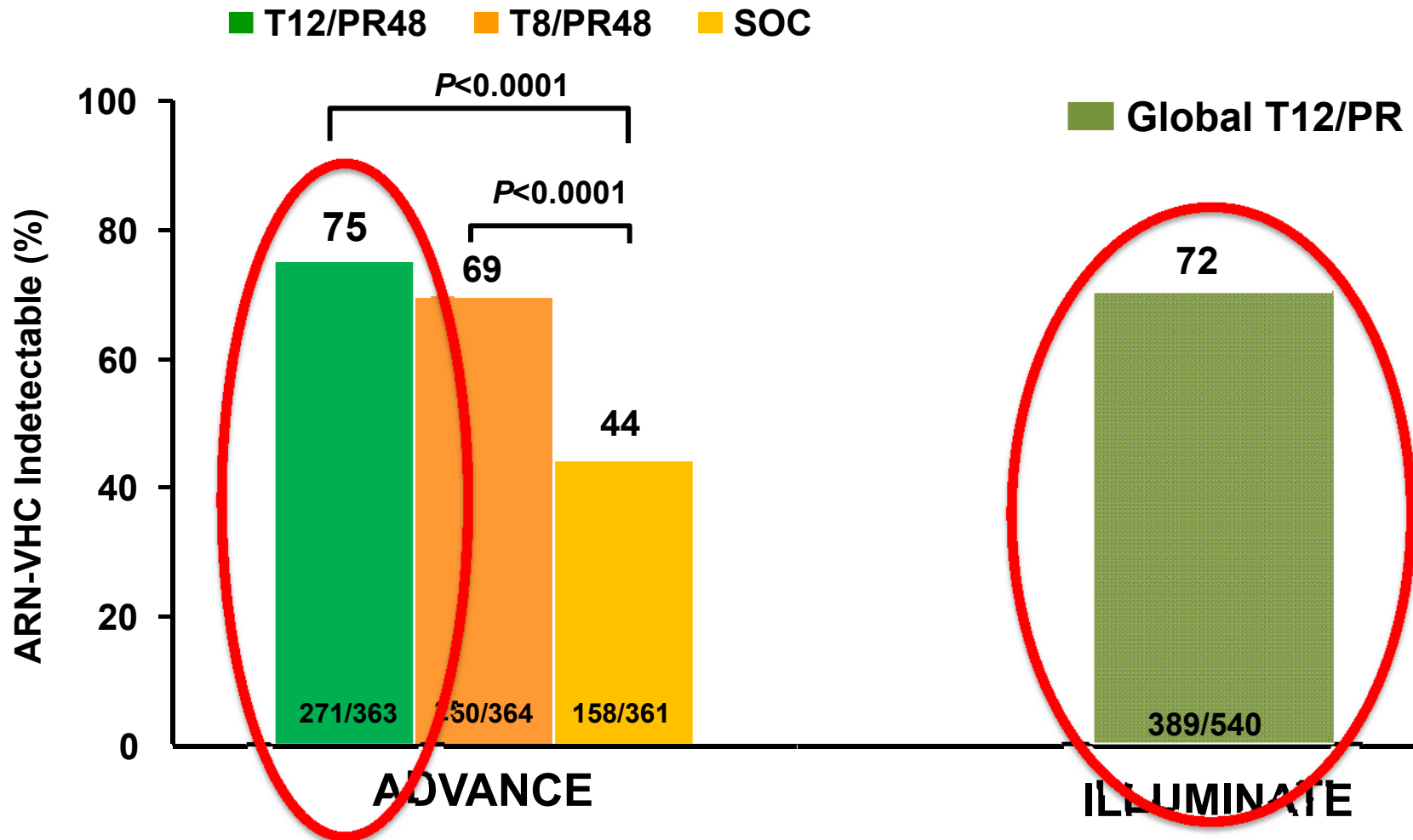
El tractament triple (TVR o BOC) incrementa significativament la RVS en pacients naïve G1



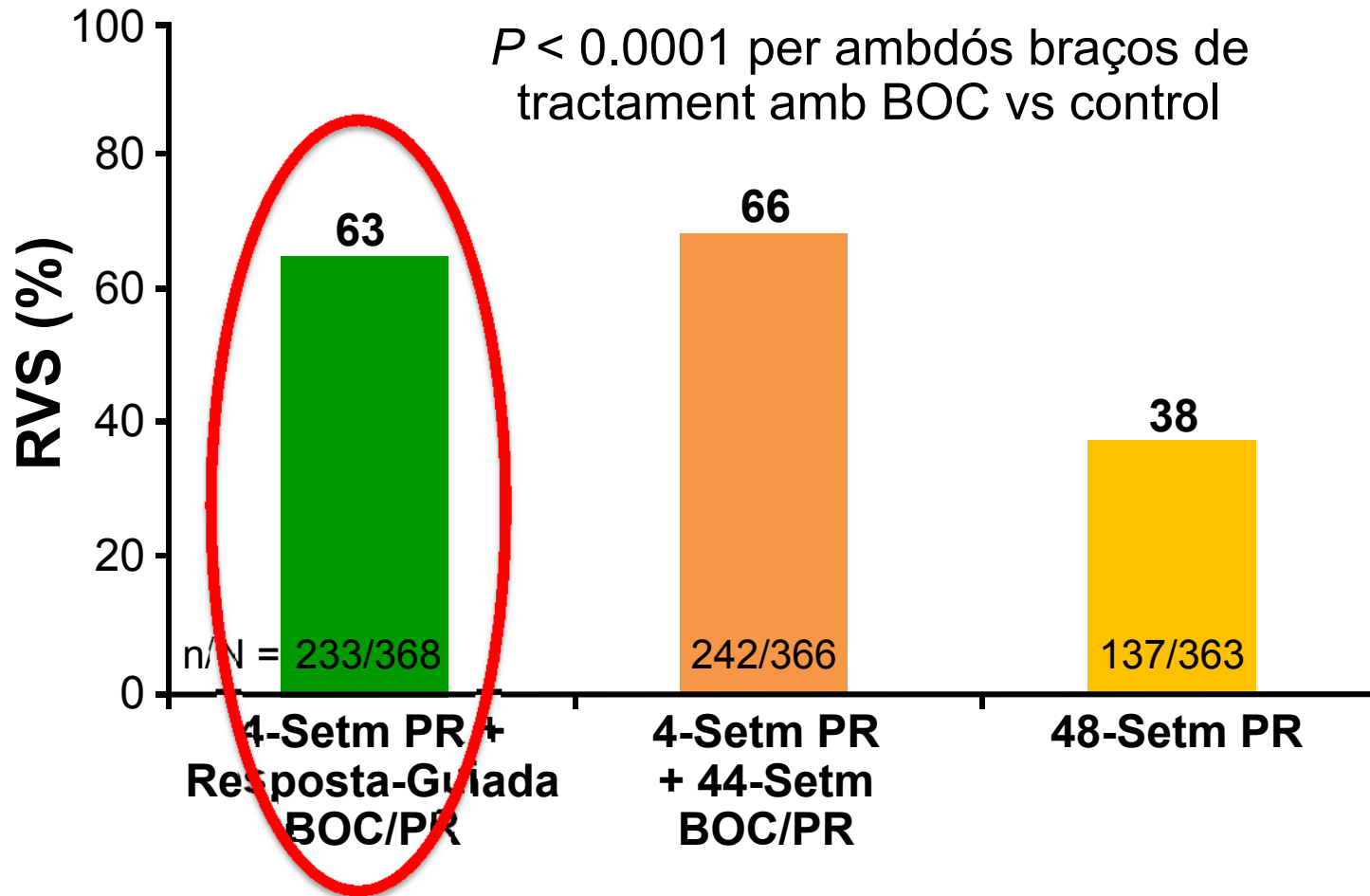
*Patients naïve

1. McHutchison JG, et al. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92;
2. Fried M, et al. *N Engl J Med* 2002;347:975-82
3. Manns MP, et al. *Lancet* 2001;358:958-65;
4. Hadziyannis SJ, et al. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55
5. Telaprevir EU SmPC; 6. Boceprevir EU SmPC

ADVANCE e ILLUMINATE: Taxes eficàcia amb Telaprevir



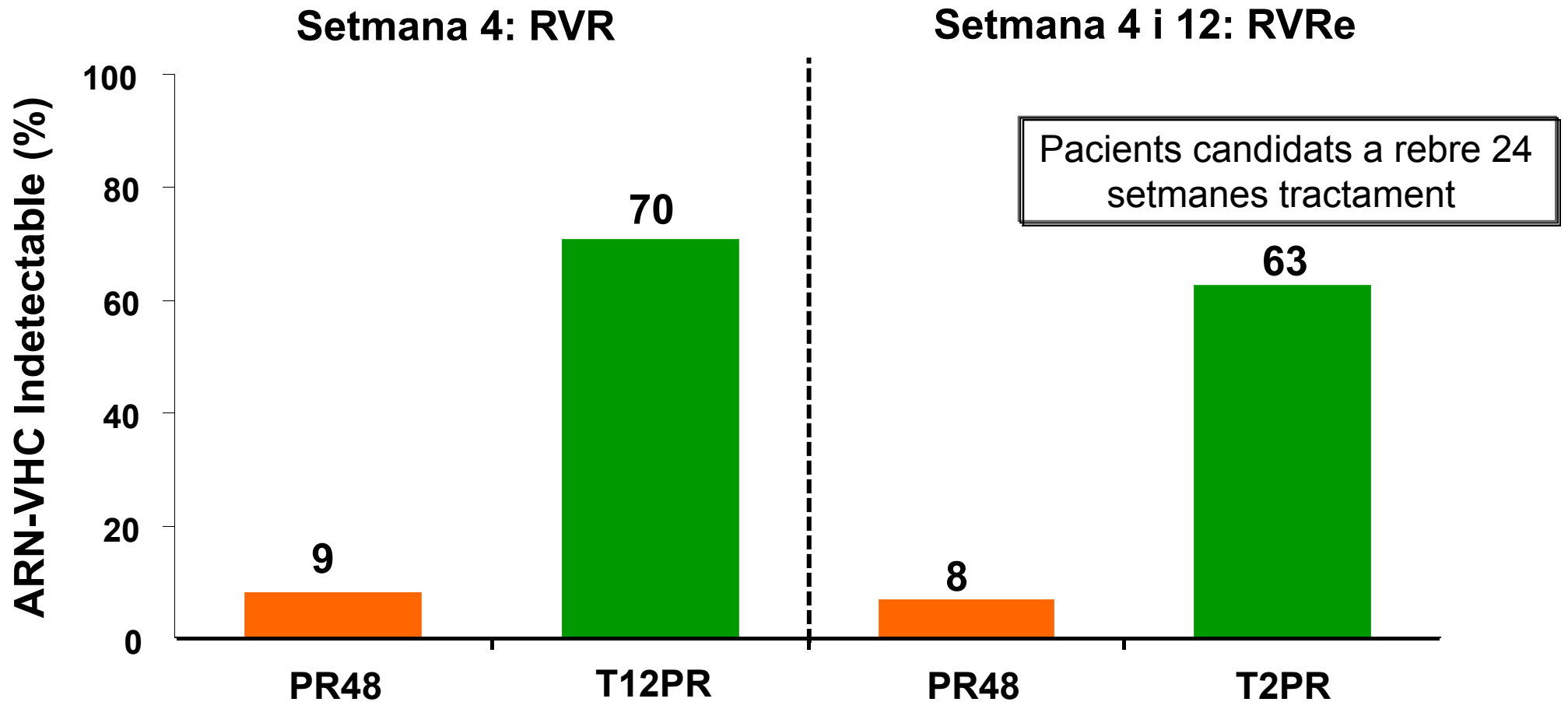
SPRINT-2: Taxes eficàcia amb Boceprevir



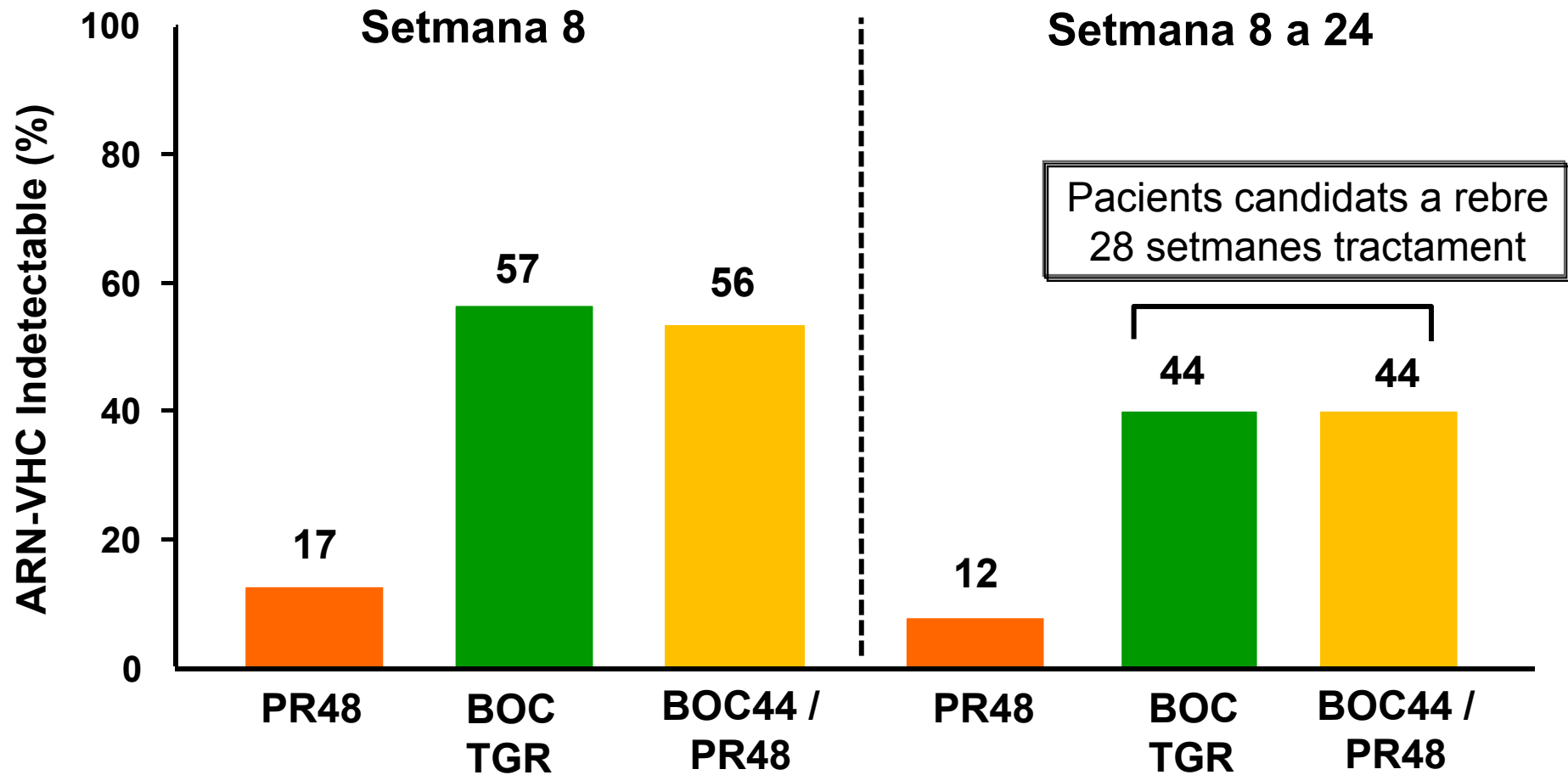
Què aporten els nous IP del VHC en pacients naïve?

Taxes globals de RVR i RVRe més elevades

ADVANCE i ILLUMINATE (Telaprevir): ARN-VHC indetectable setmanes 4 i 12



SPRINT-2 (Boceprevir): ARN-VHC indetectable setmana 8 i setmanes 8 a 24

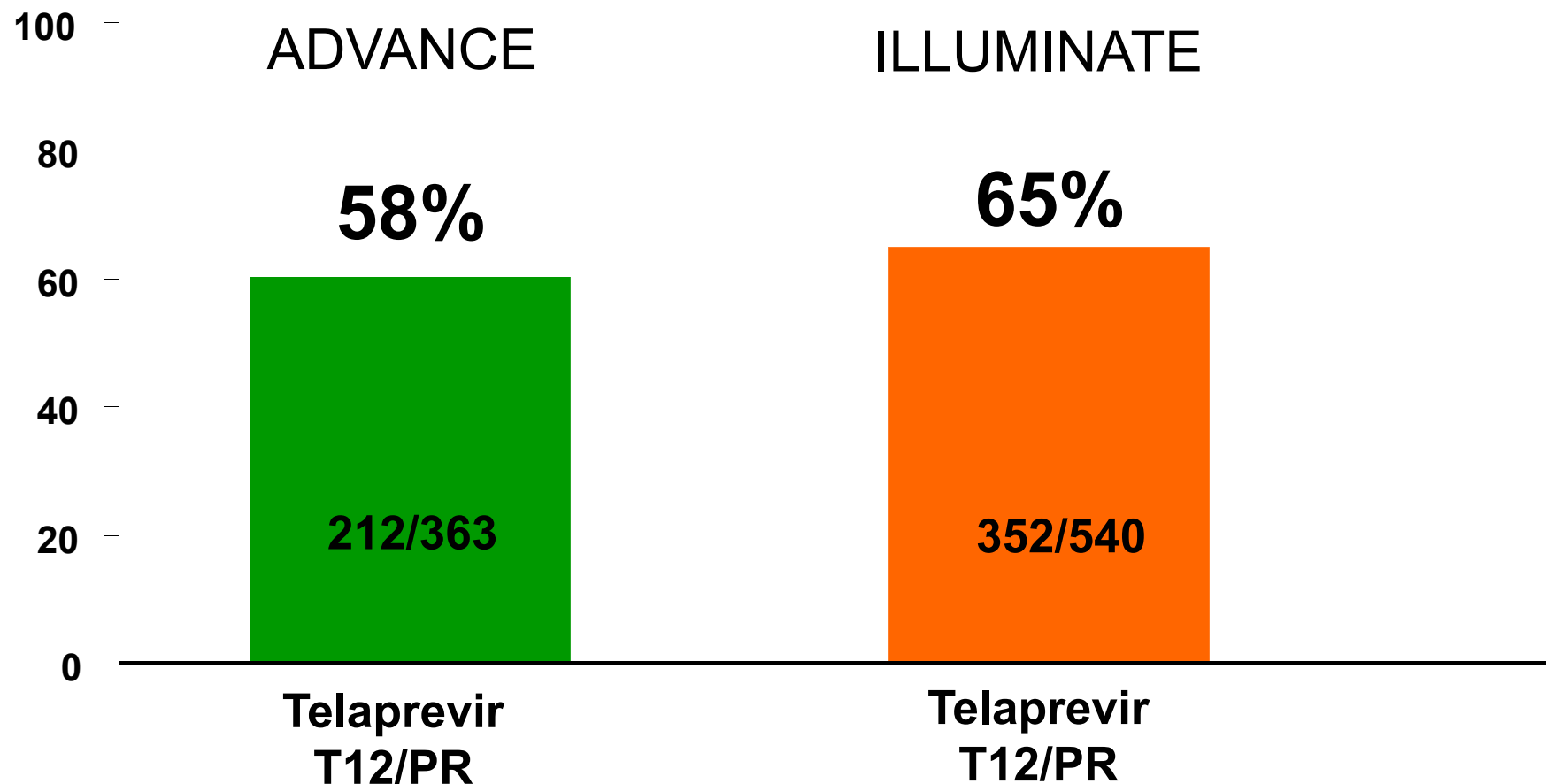


Què aporten els nous IP del VHC en pacients naïve?

**Reducció duració del
tractament en un 44 -
65% dels pacients naïve**

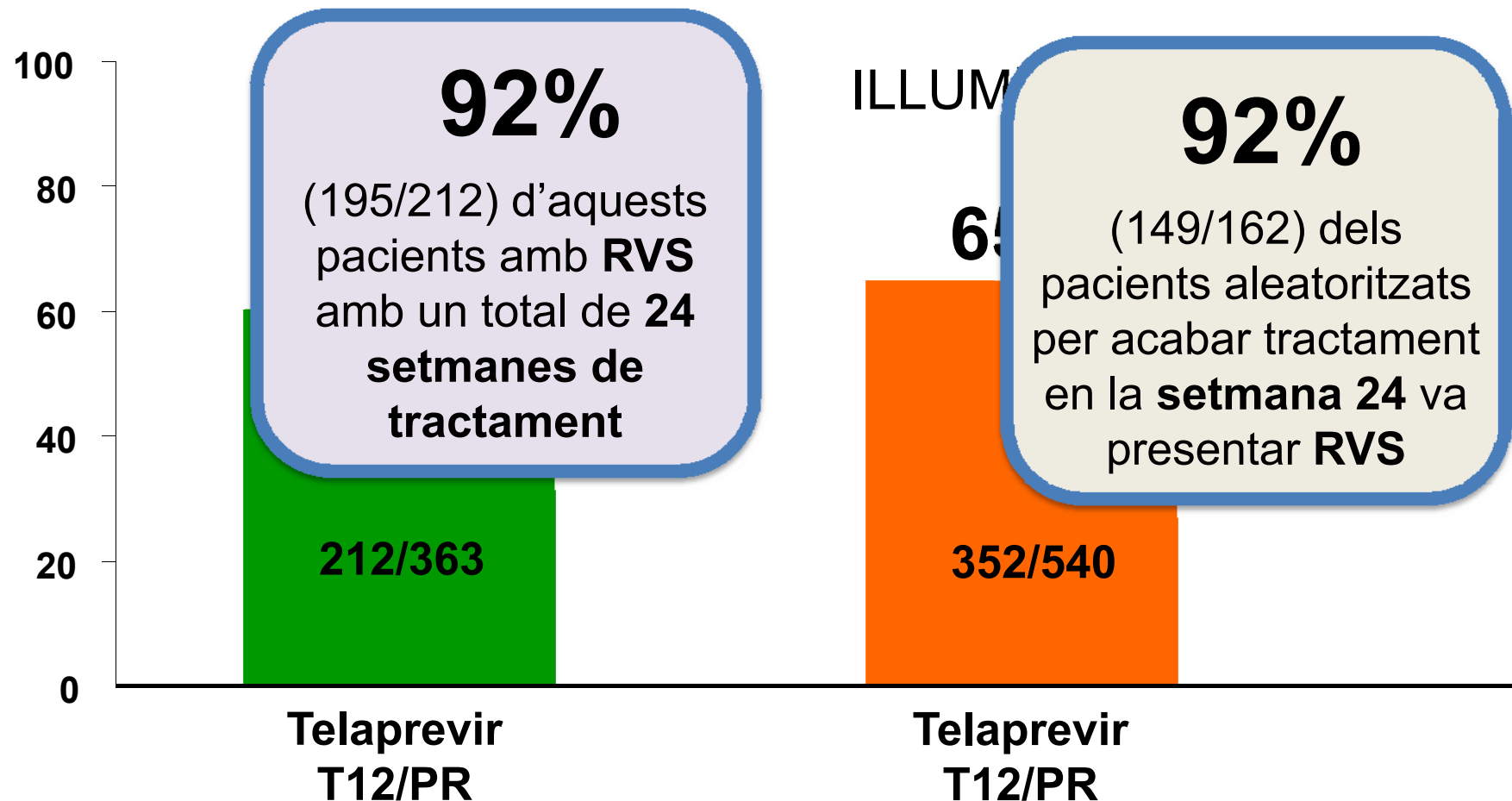
El 58%-65% dels pacients tractats amb TELAPREVIR són candidats a rebre 24 setmanes de tractament

Percentatge de pacients amb ARN-VHC indetectable a les setmanes 4 i 12



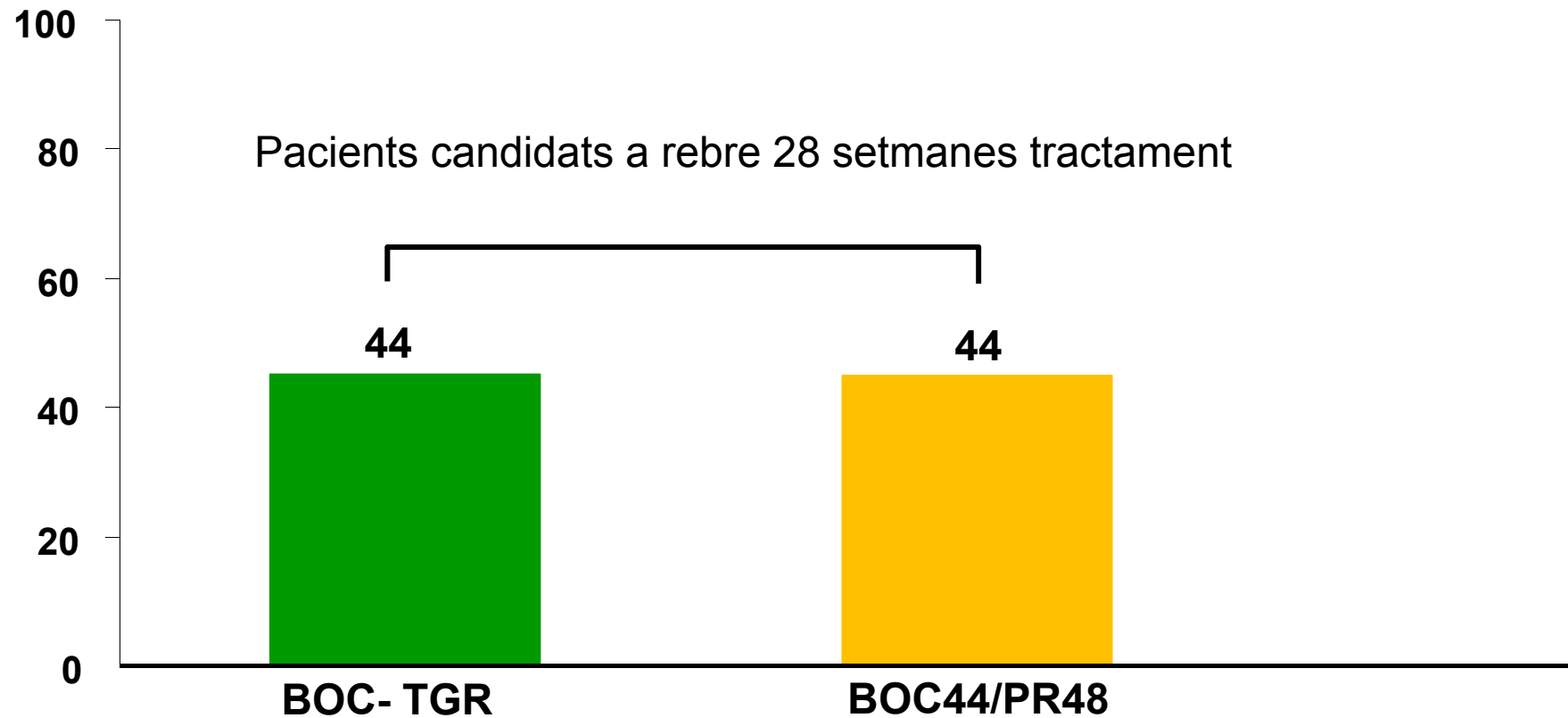
Un número elevat de pacients tractats amb TELAPREVIR presenten RVS en la meitat de temps

Percentatge de pacients amb ARN-VHC indetectable a les setmanes 4 i 12



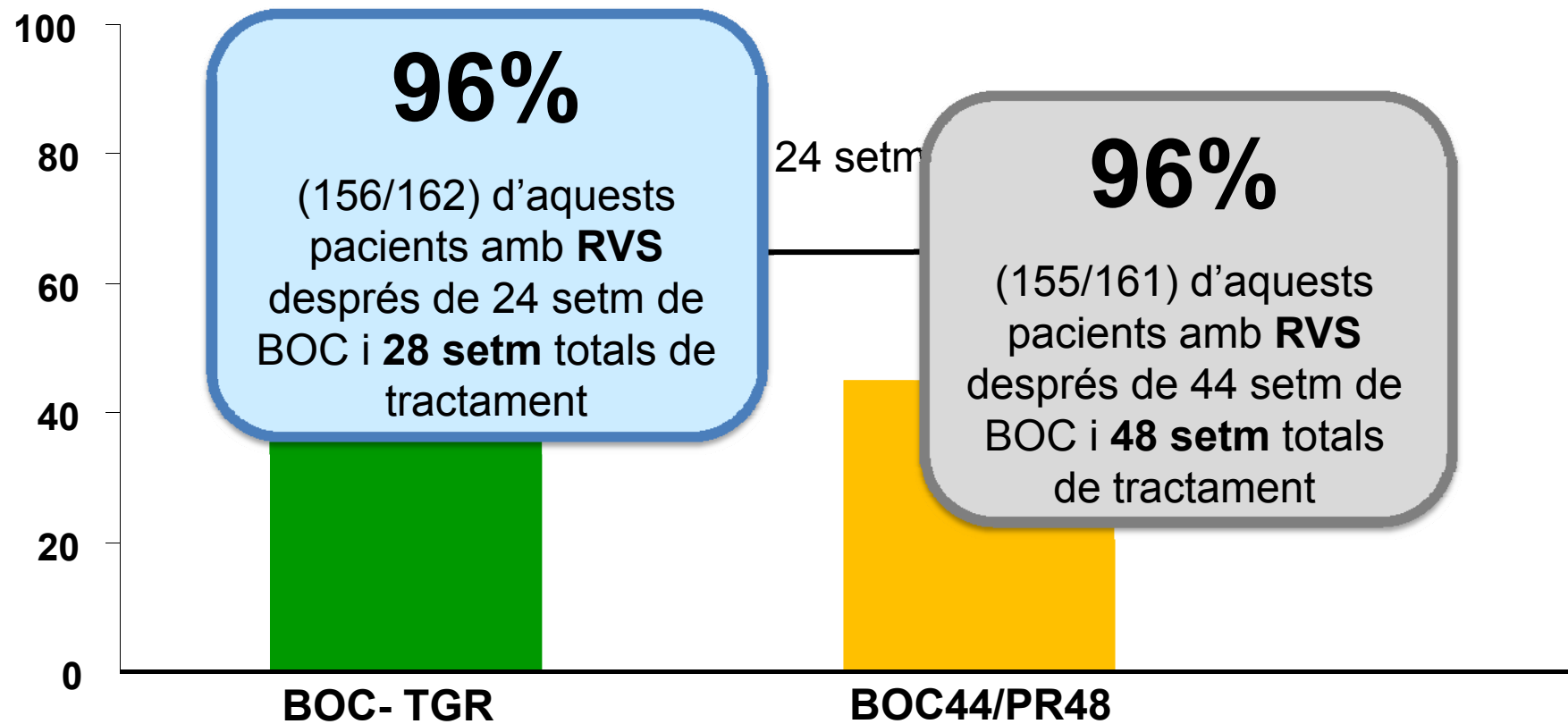
Un 44% de pacients tractats amb BOCEPREVIR són candidats a rebre 28 setmanes de tractament

Percentatge de pacients amb ARN-VHC indetectable a les setmanes 8 a 24



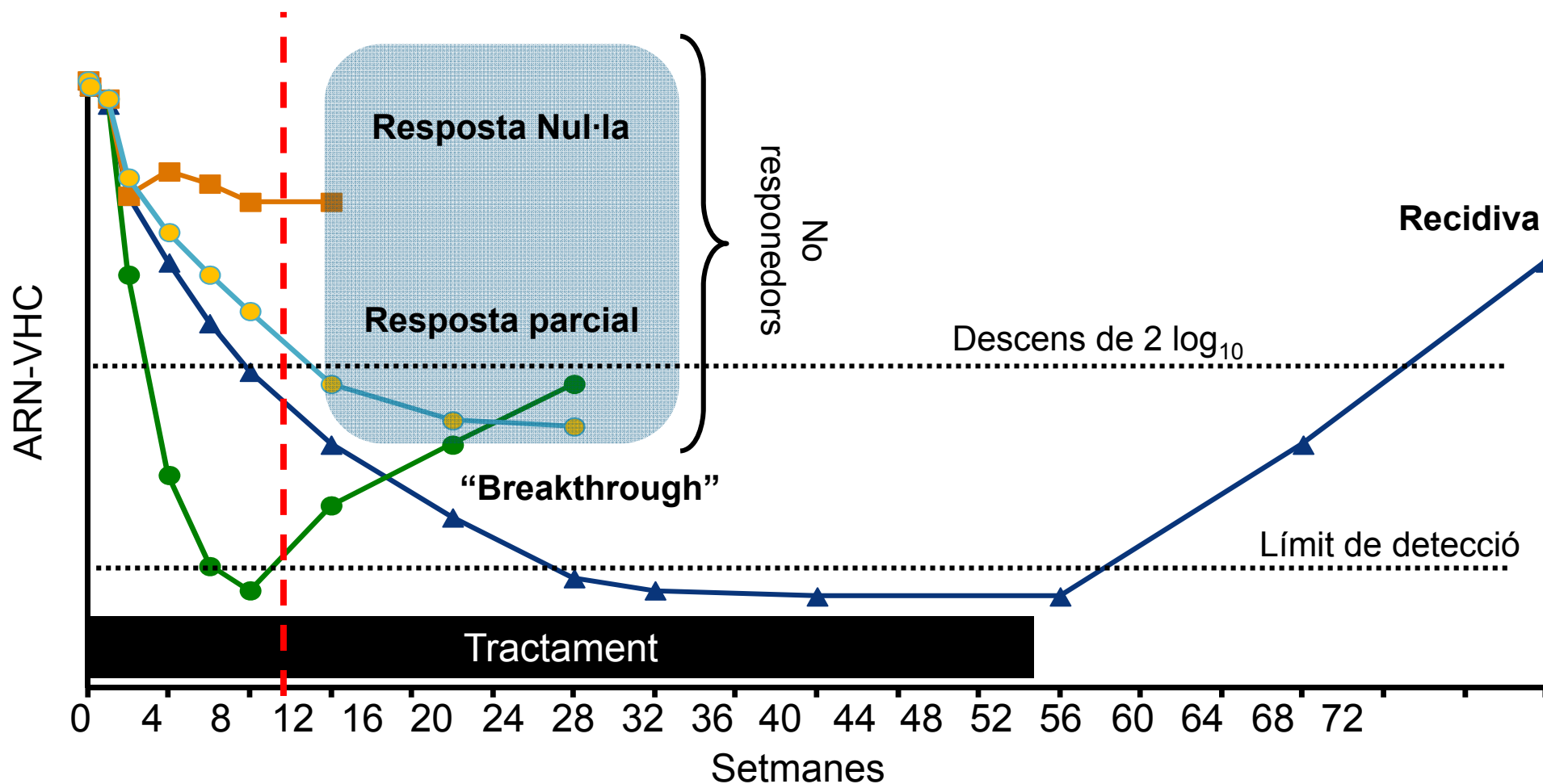
Un número elevat de pacients tractats amb BOCEPREVIR presenten RVS en la meitat de temps

Percentatge de pacients amb ARN-VHC indetectable a les setmanes 8 a 24



Tractament amb inhibidors de la proteasa en pacients amb fracàs a un tractament previ amb PegIFN/RBV

Patrons de resposta viral



Adaptat de Shiffman M. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:46–52
Neumann A et al. *Science* 1998;282:103–7; De Bruijne J et al. *Neth J Med* 2008;66:311–22

Tractament amb PegINF + RBV en HC-C

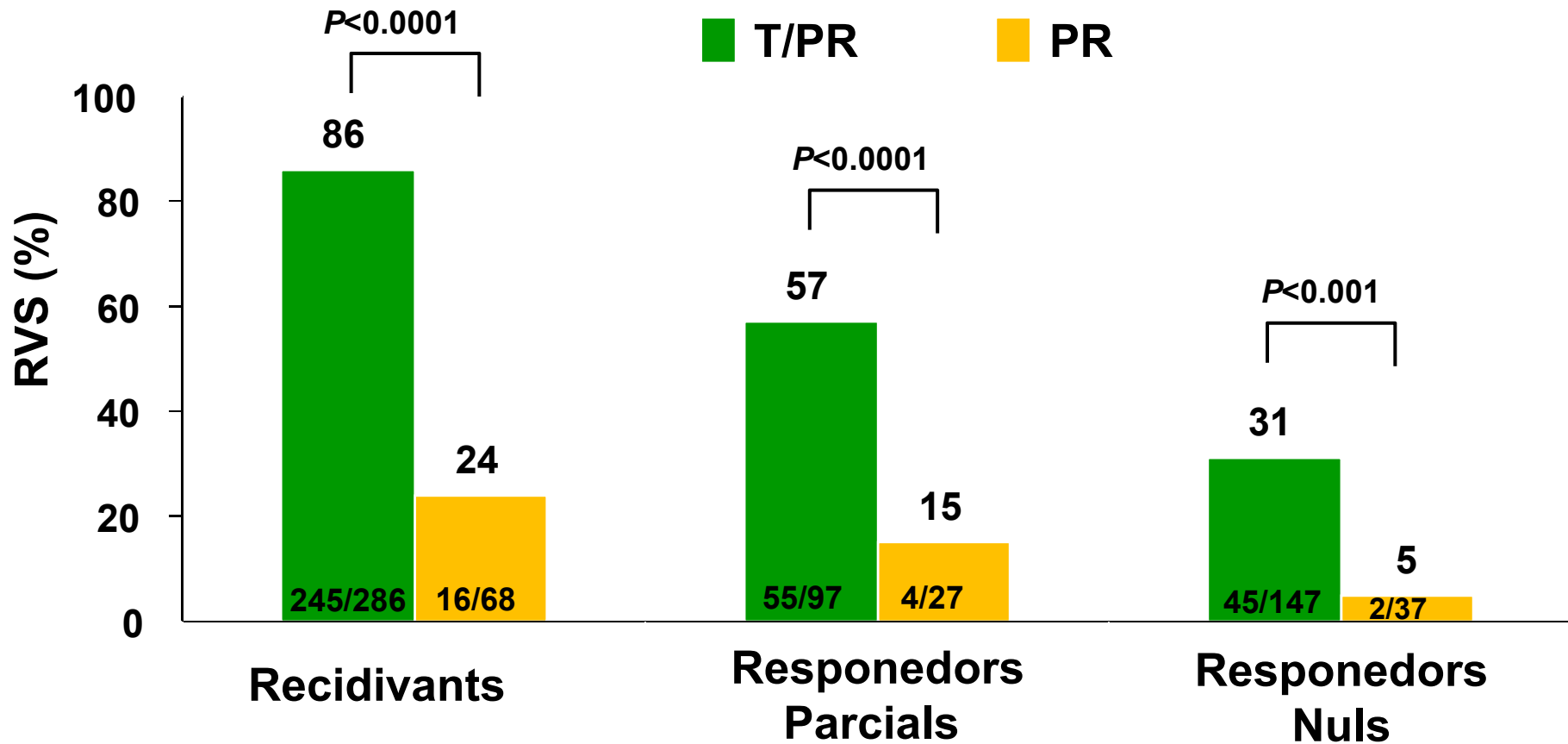
- Al voltant del 50% dels pacients amb HC-VHC genotip 1 no responen al tractament amb PegINF + RBV
- La RVS en pacients **recidivants** a PegINF α -2a o α -2b + RBV retractats amb PegINF α -2a + RBV durant **72 setmanes** és del **51%**⁽¹⁾
- Les taxes de RVS en pacients **responedors nuls** a un tractament previ amb PegINF + RBV són del **9% al 16%** quan són re-tractats durant **48 o 72 setmanes**⁽²⁾

Què aporten els nous IP en pacients amb fracàs a un tractament previ?

Augment eficàcia amb RVS fins el:

- 75-86% en recidivants**
- 52-57% en responedors parcials**
- 33% en responedors nuls**

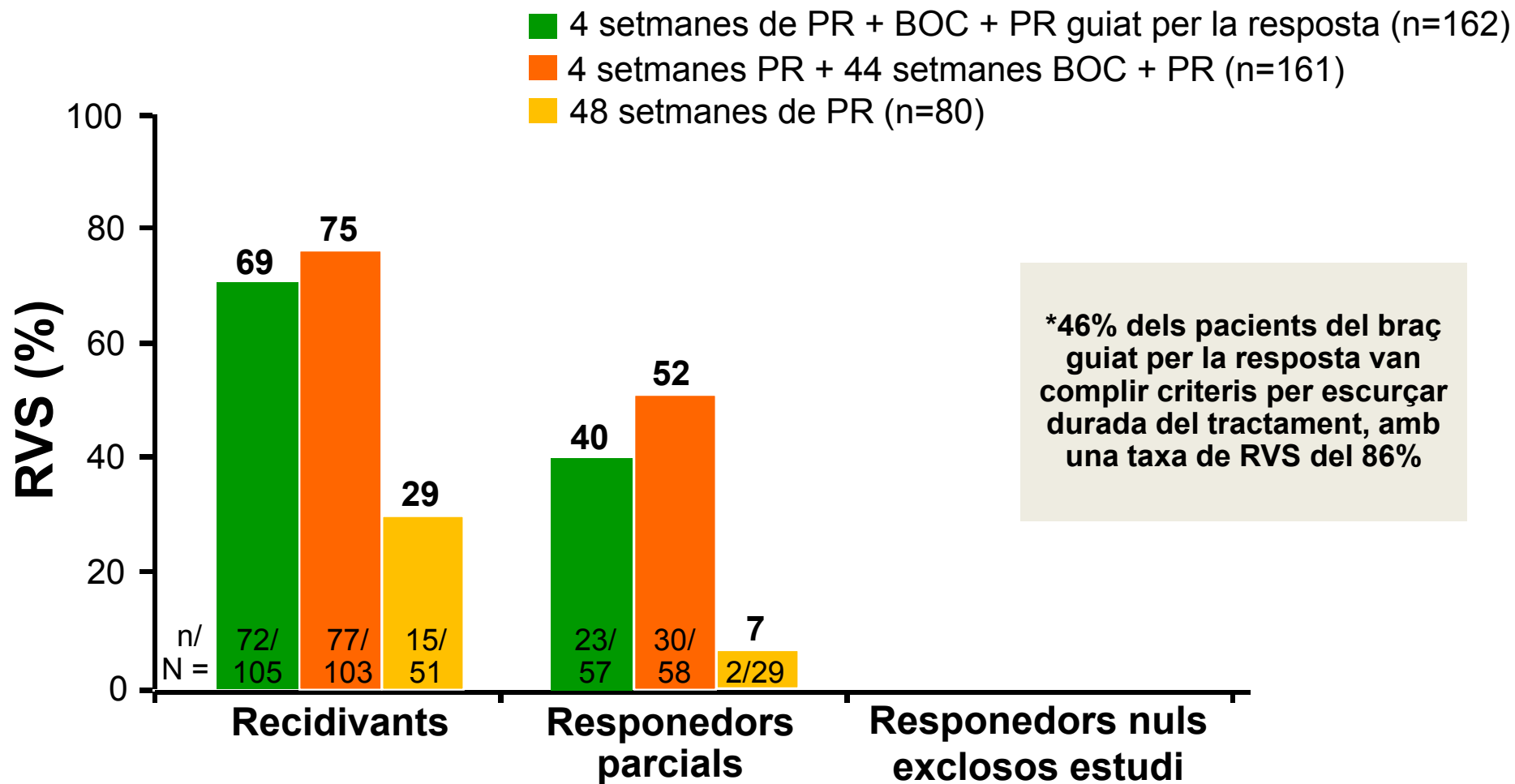
REALIZE: RVS segons el tipus de resposta al tractament previ



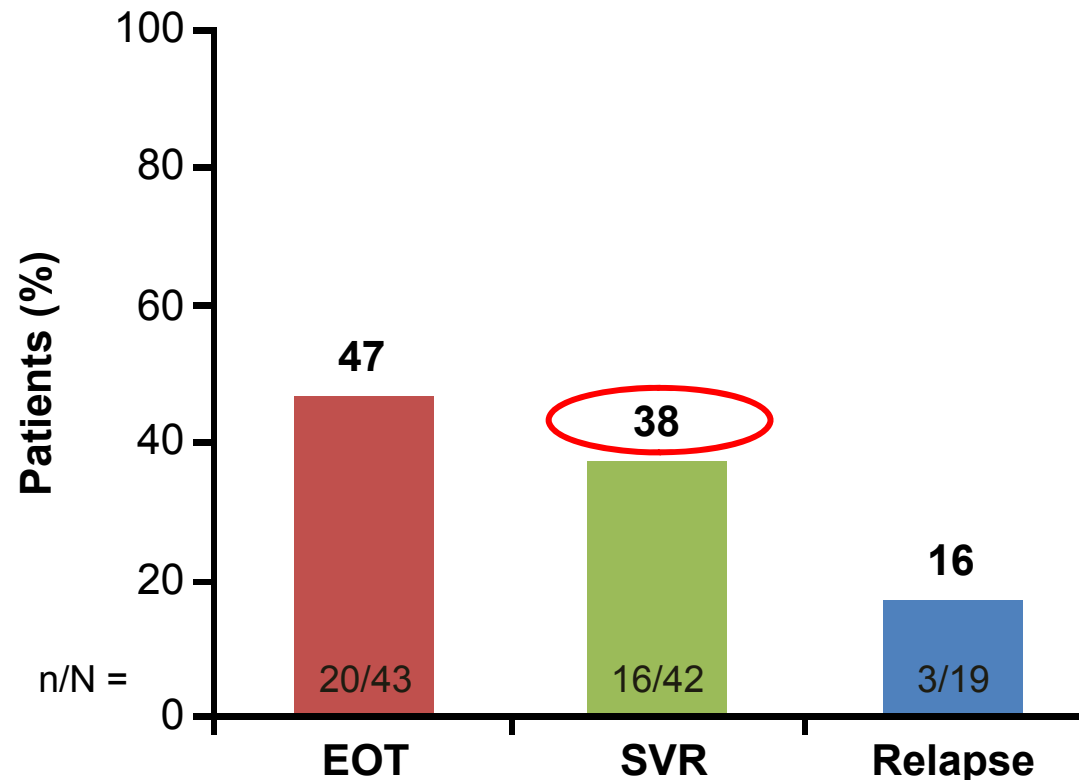
T = Telaprevir

PR = Peg IFN- α 2a + Ribavirina

RESPOND-2: RVS segons tipus de resposta al tractament previ



PROVIDE: Eficàcia del tractament amb Boceprevir en responedors nuls

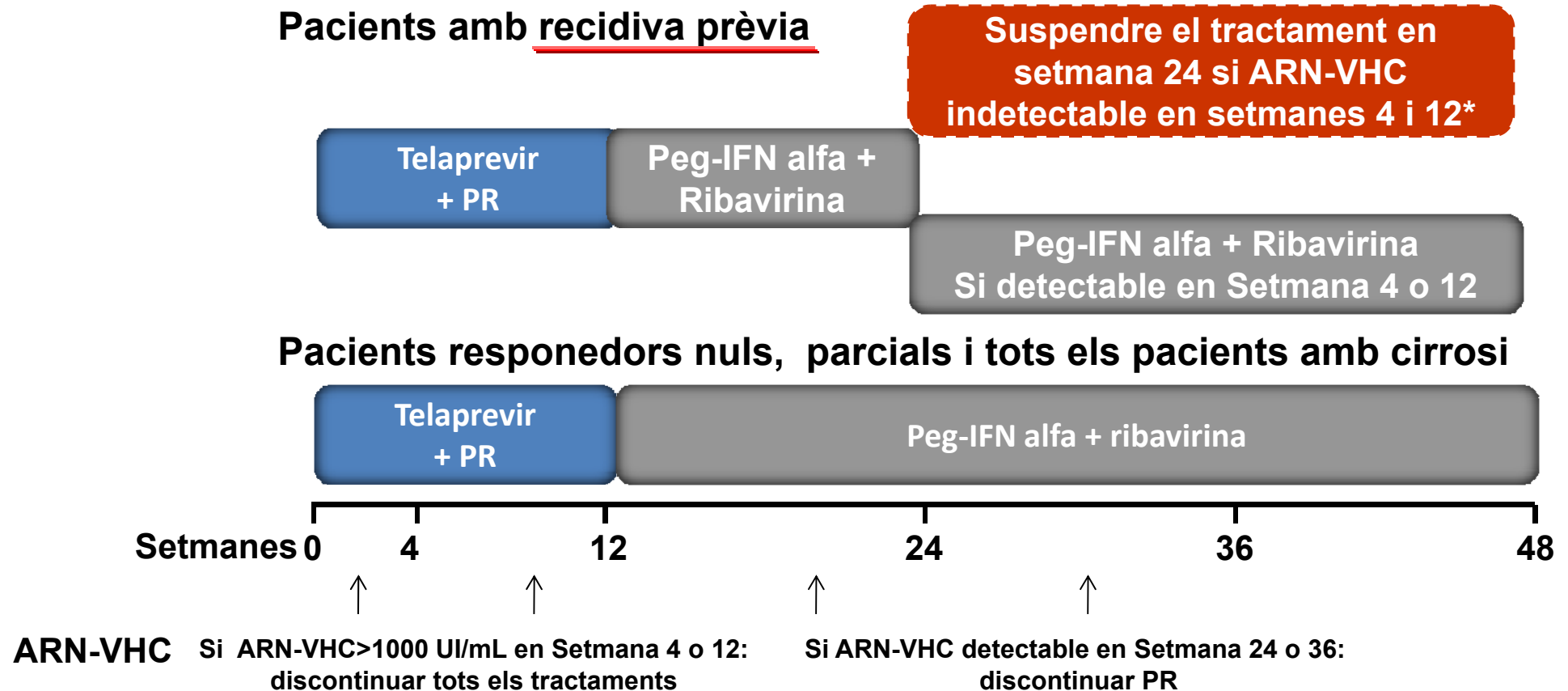


*Of 48 previous null responders, 3 discontinued during lead-in, 2 are in ongoing treatment, and 1 is in follow-up phase.

Què aporten els nous IP del VHC en pacients amb fracàs a tractament previ?

Reducció duració del tractament amb Telaprevir en pacients amb recidiva prèvia

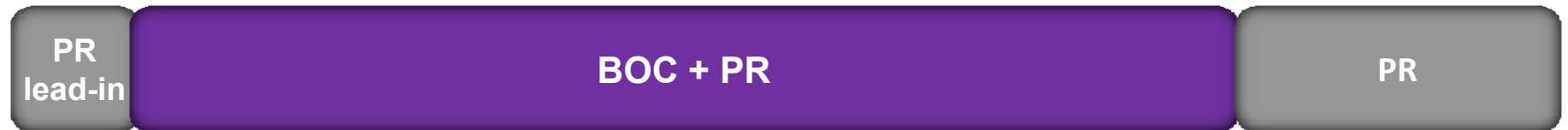
TELAPREVIR: En pacients amb recidiva prèvia també és possible reduir duració total tractament a la meitat



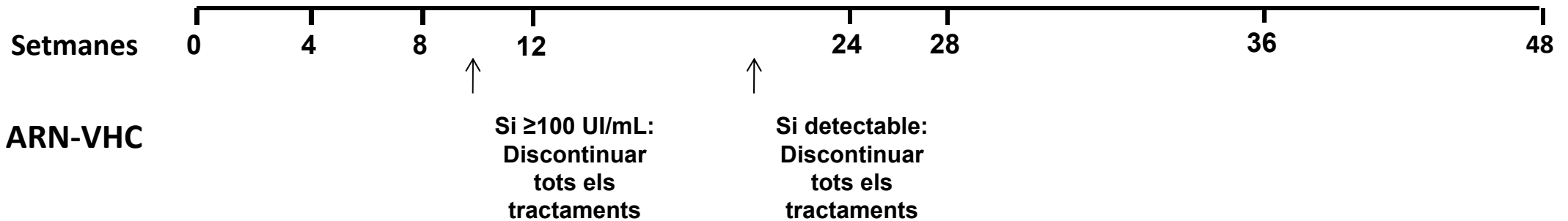
*In Phase III studies, a sensitive real-time PCR assay with a limit of quantification of 25 IU/mL and a limit of detection of 10–15 IU/mL was used to determine whether HCV RNA levels were undetectable. Detectable HCV RNA below the lower limit of assay quantification should not be used as a substitute for ‘undetectable’ for making decisions on treatment duration, as this may lead to an insufficient duration of therapy and higher relapse rates. In prior null responders, consideration should be given to conducting an HCV RNA test between Weeks 4 and 12 and if HCV RNA >1000 IU/mL all drugs should be stopped

BOCEPREVIR en pacients amb fracàs a un tractament previ amb PegINF-RBV

Pacients amb recaiguda prèvia i pacients responedors parcials



Pacients responedors nuls i pacients amb cirrosi



Què aporten els nous inhibidors de la proteasa del VHC?

Augment complexitat tractaments

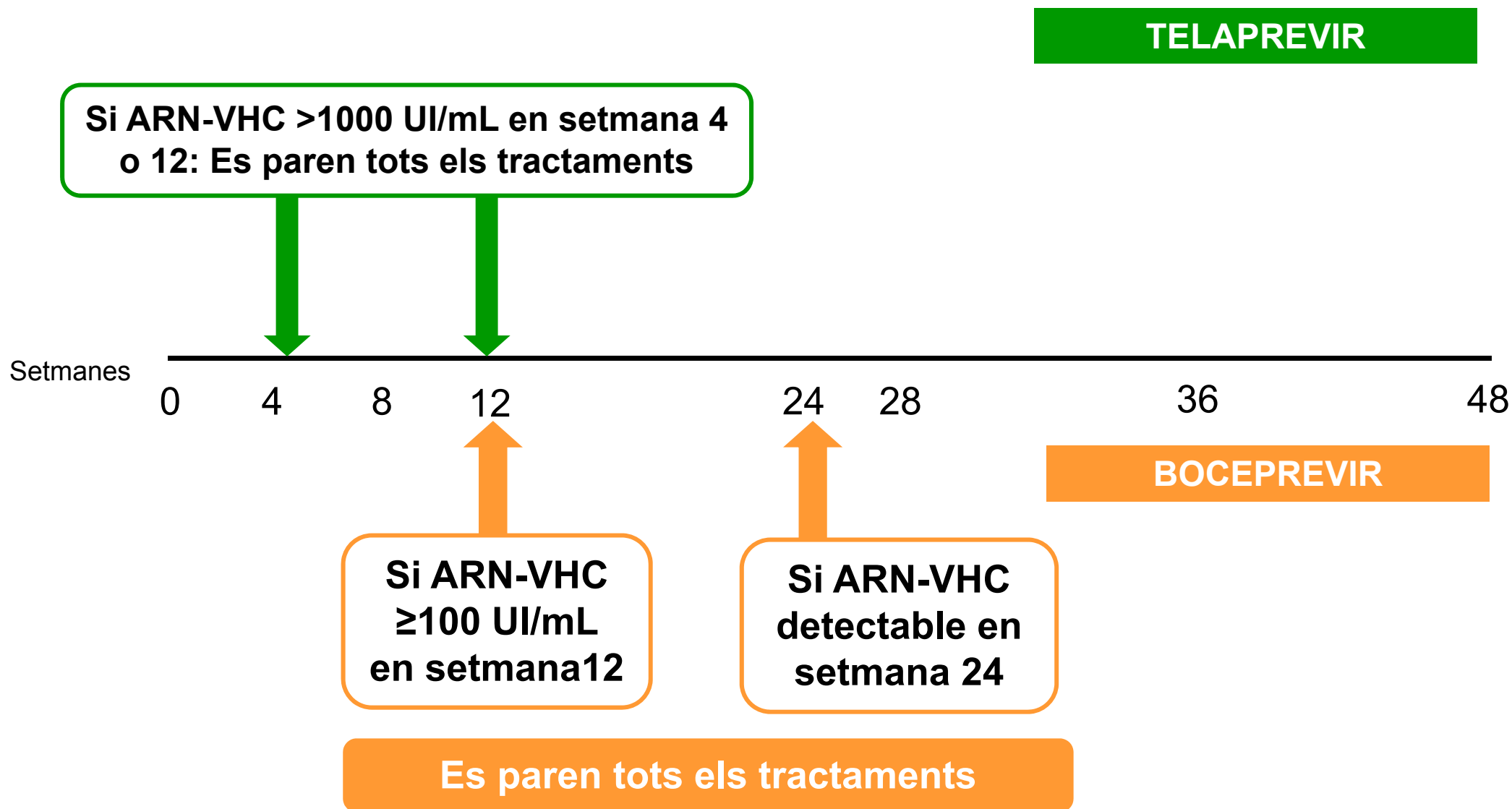
- Desenvolupament de resistències
- Augment d'efectes adversos
- Disminució adherència?
- Interaccions farmacològiques

Augment costos

Estratègies per minimitzar aparició de resistències als IP

- No administrar el Boceprevir ni el Telaprevir en monoteràpia
 - Si pegIFN/RBV s'han de discontinuar, el IP també s'ha de parar
- Mai s'ha de reduir la dosi o parar el tractament amb Boceprevir o Telaprevir i després reiniciar-lo
- Emfatitzar la importància de l'adherència al tractament als pacients
- Aplicar de forma estricta les regles de parada del tractament: interrompre sempre el tractament si l'ARN-VHC comença a augmentar

Regles de interrupció Telaprevir i Boceprevir



Què aporten els nous inhibidors de la proteasa del VHC?

Augment complexitat tractaments

- Desenvolupament de resistències
- Augment d'efectes adversos
- Disminució adherència?
- Interaccions farmacològiques

Augment costos