

Boceprevir en el tratamiento de la hepatitis crónica VHC

**Francisco Jorquera
Complejo Asistencial Universitario
de León.**

Coruña, 2 de febero de 2012

Boceprevir en el tratamiento de la hepatitis crónica VHC

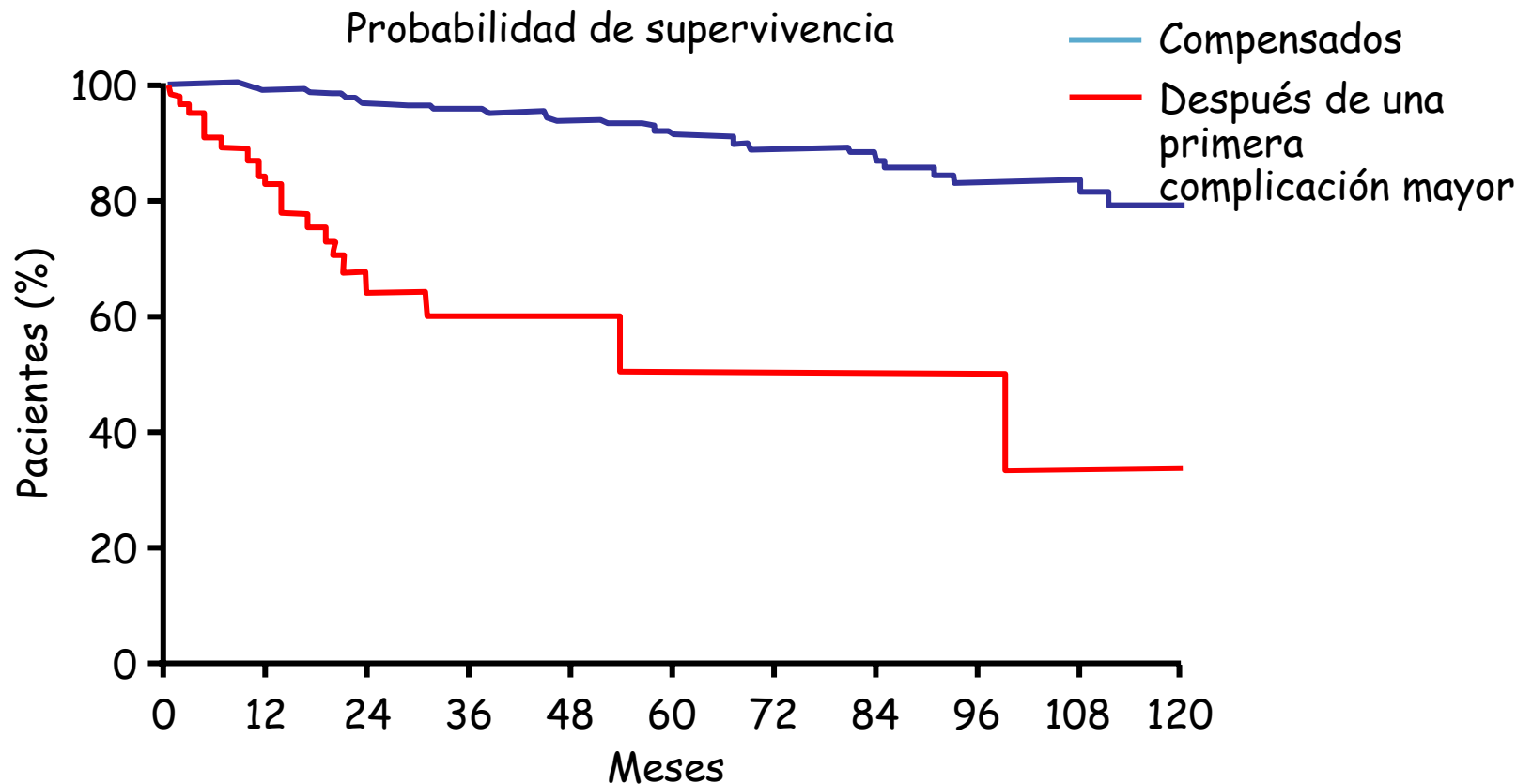
- Datos generales
- Datos de de práctica clínica real
 - Resultados fuera de España
 - Resultados en España
- Experiencia en coinfectados

¿Porqué tratar la hepatitis crónica C?

- La enfermedad
 - Común, crónica, y potencialmente progresiva
 - Las complicaciones van apareciendo con el tiempo^[1,2]
 - Fallo hepático, HCC
- El tratamiento
 - La curación virológica, conocida como RVS es alcanzable
 - La RVS se asocia con mejoría histológica y regresión gradual de la fibrosis^[3]
 - La RVS ha demostrado reducir el riesgo de fallo hepático y HCC, mejorando la supervivencia^[4,5]

1. Kanwal F, et al. *Gastroenterology*. 2011;140:1182-1188. 2. Shaw JJ, et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5:365-370. 3. Poynard T, et al. *Gastroenterology*. 2002;122:1303-1313. 4. Craxi A, et al. *Clin Liver Dis*. 2005;9:329-346. 5. Shiratori Y, et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:105-114.

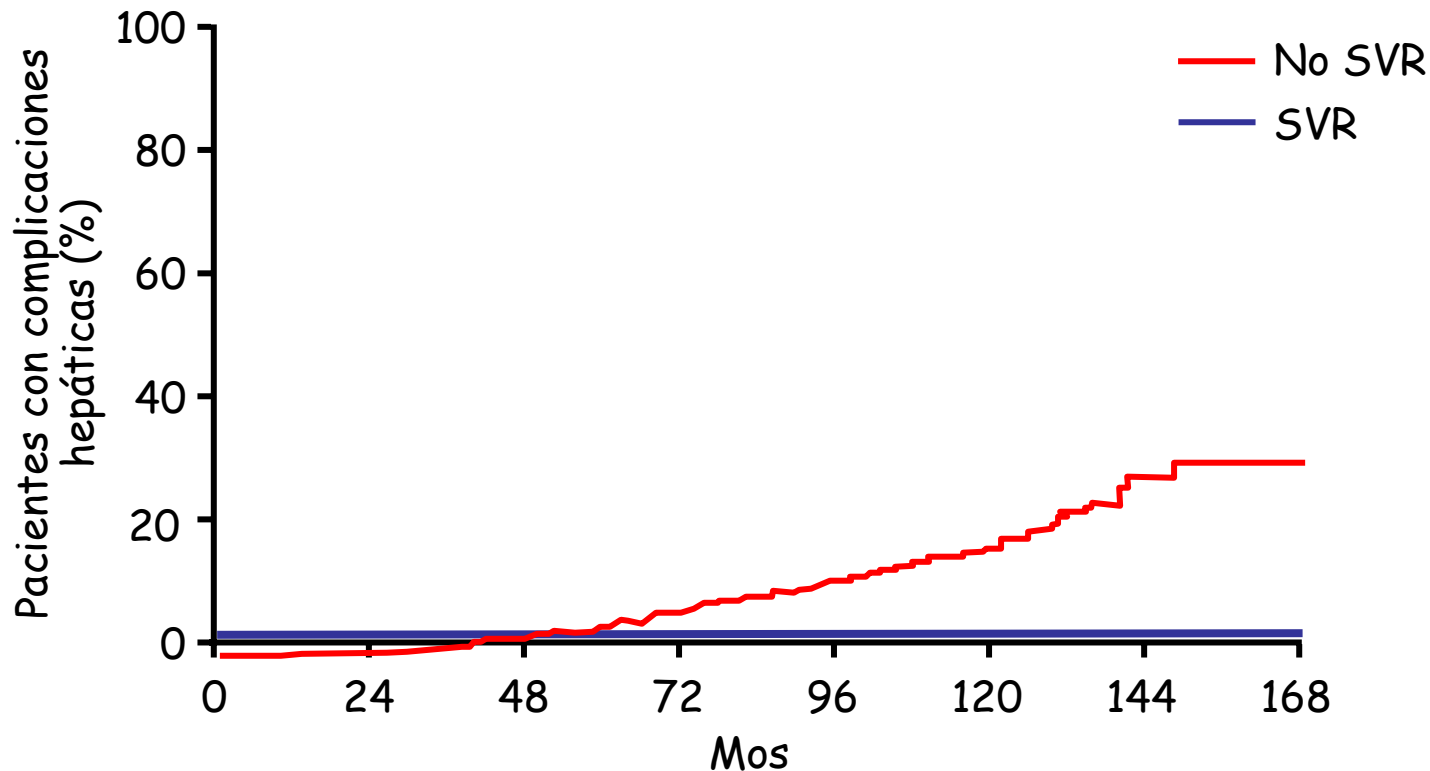
La necesidad de curar en la cirrosis: supervivencia en pacientes con HCV y cirrosis



Pts en riesgo, n 384 376 342 288 236 165 126 79 52 39 25

Fattovich G, et al. *Gastroenterology*. 1997;112:463-472.

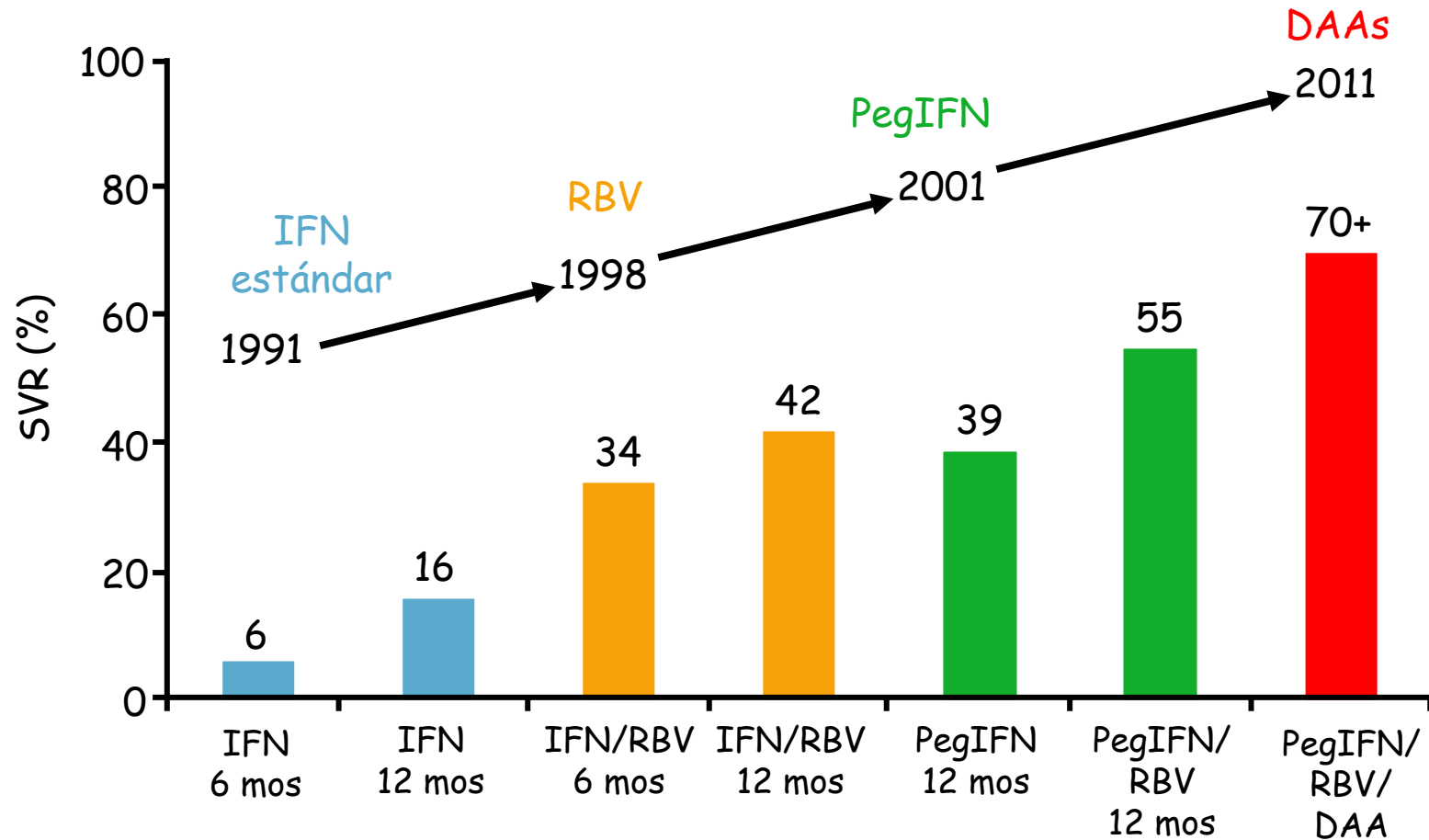
Incidencia acumulada de complicaciones relacionadas con el hígado en pacientes cirróticos que consiguen SVR



Pts en riesgo, n	759	702	634	527	345	207	34
	124	119	116	108	70	41	12

Bruno S, et al. Hepatology. 2007;45:579-587.

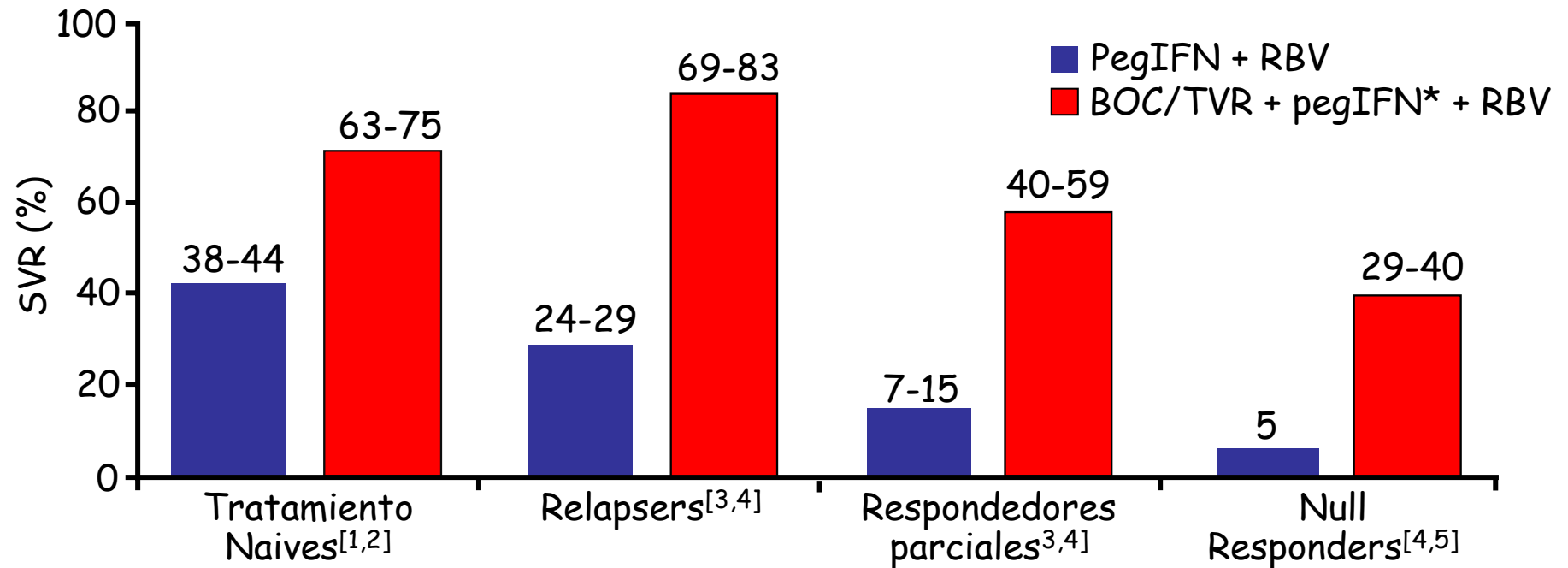
Un avance notable



Adaptado de the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.

La adición de BOC o TVR al PegIFN/RBV mejora SVR en pacientes con genotipo 1

- BOC y TVR están indicados en combinación con pegIFN/RBV para pacientes genotipo 1 que no han sido tratados o en los que han fracasado tratamientos previos



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.

Dos Inhibidores de proteasas aprobados para GT1 VHC combinados con PR

Inhibidor de proteasa	Recomendaciones	Administración
Boceprevir 800 mg TID (cada 7-9 hrs) ^[1,2]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naive para terapia previa ▪ Fallo a tratamiento previo ▪ Cirrosis ▪ Terapia guiada por la respuesta ▪ Tomar con alimento 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todos los pacientes inician la terapia con 4-wk pegIFN/RBV fase lead-in ▪ Después de completar la fase lead-in, boceprevir debería añadirse a pegIFN/RBV 24-44 wks
Telaprevir 750 mg TID (cada 7-9 hrs) ^[2,3]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naive para terapia previa ▪ Fallo a tratamiento previo ▪ Cirrosis compensada ▪ Terapia guiada por la respuesta ▪ Tomar con alimento (no bajo en grasa) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todos los pacientes inician tratamiento con triple terapia durante 12-wk con telaprevir plus pegIFN/RBV ▪ Seguidos por 12-36 wks de pegIFN/RBV

1. Boceprevir [US package insert]. July 2012. 2. Ghany MG, et al. Hepatology. 2011;54:1433-1444.
 3. Telaprevir [US package insert]. October 2012.

Reglas de parada BOC o TVR + PegIFN/RBV en pacientes Naive o tratados previamente

- Todos los tratamientos deberían ser detenidos en las circunstancias siguientes:

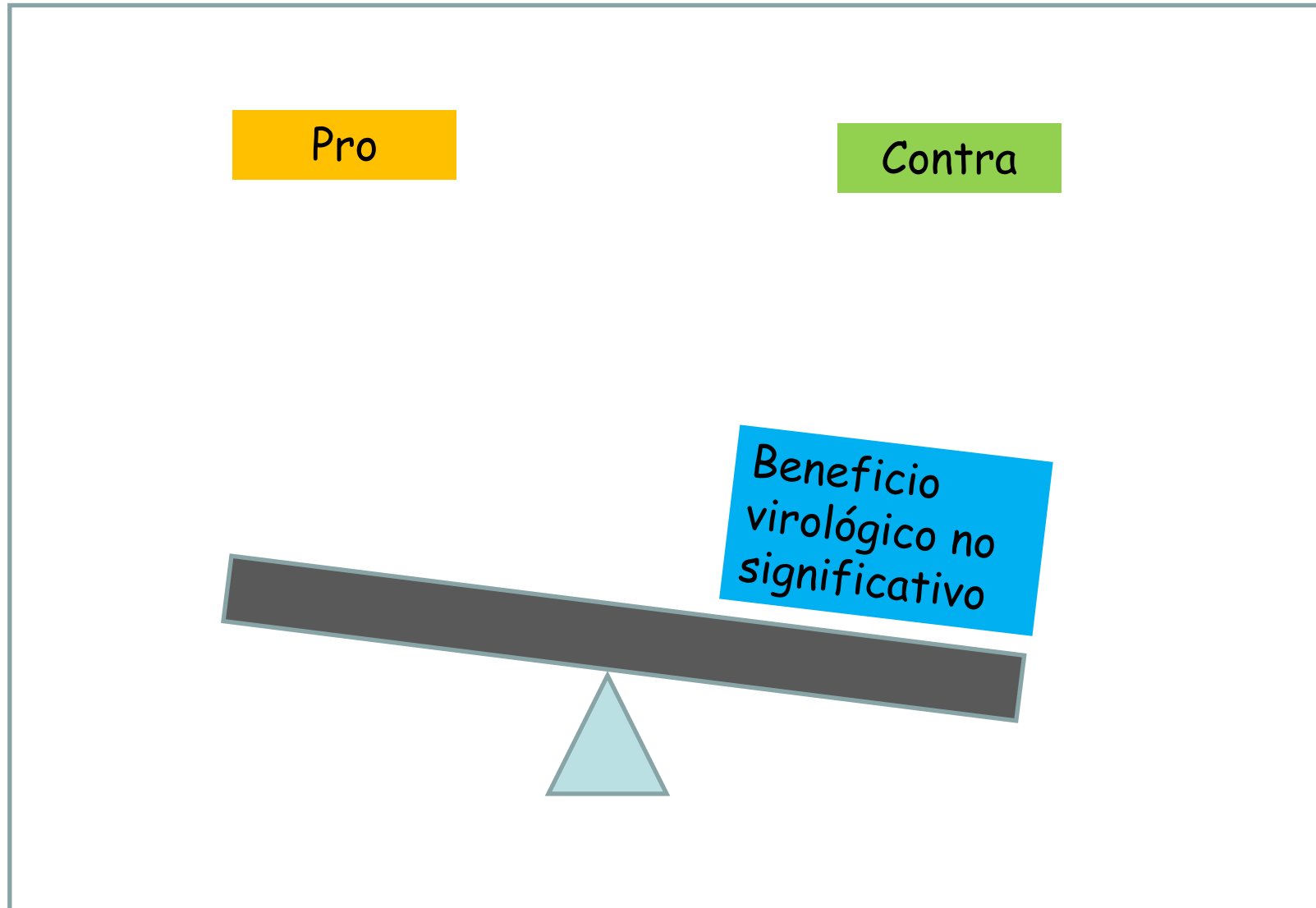
Boceprevir ^[1,2]		
Momento	Criterio*	Acción
Wk 12	HCV RNA \geq 100 IU/mL	Detener todo el tratamiento
Wk 24	HCV RNA detectable	Detener todo el tratamiento

Telaprevir ^[2,3]		
Momento	Criterio*	Acción
Wk 4 or 12	HCV RNA > 1000 IU/mL	Detener todo el tratamiento
Wk 24	HCV RNA detectable	Detener pegIFN/RBV

*Los ensayos deberían tener un límite inferior de cuantificación de \leq 25 IU/mL de RNA VHC y un límite de detección de aproximadamente 10-15 IU/mL de RNA VHC.

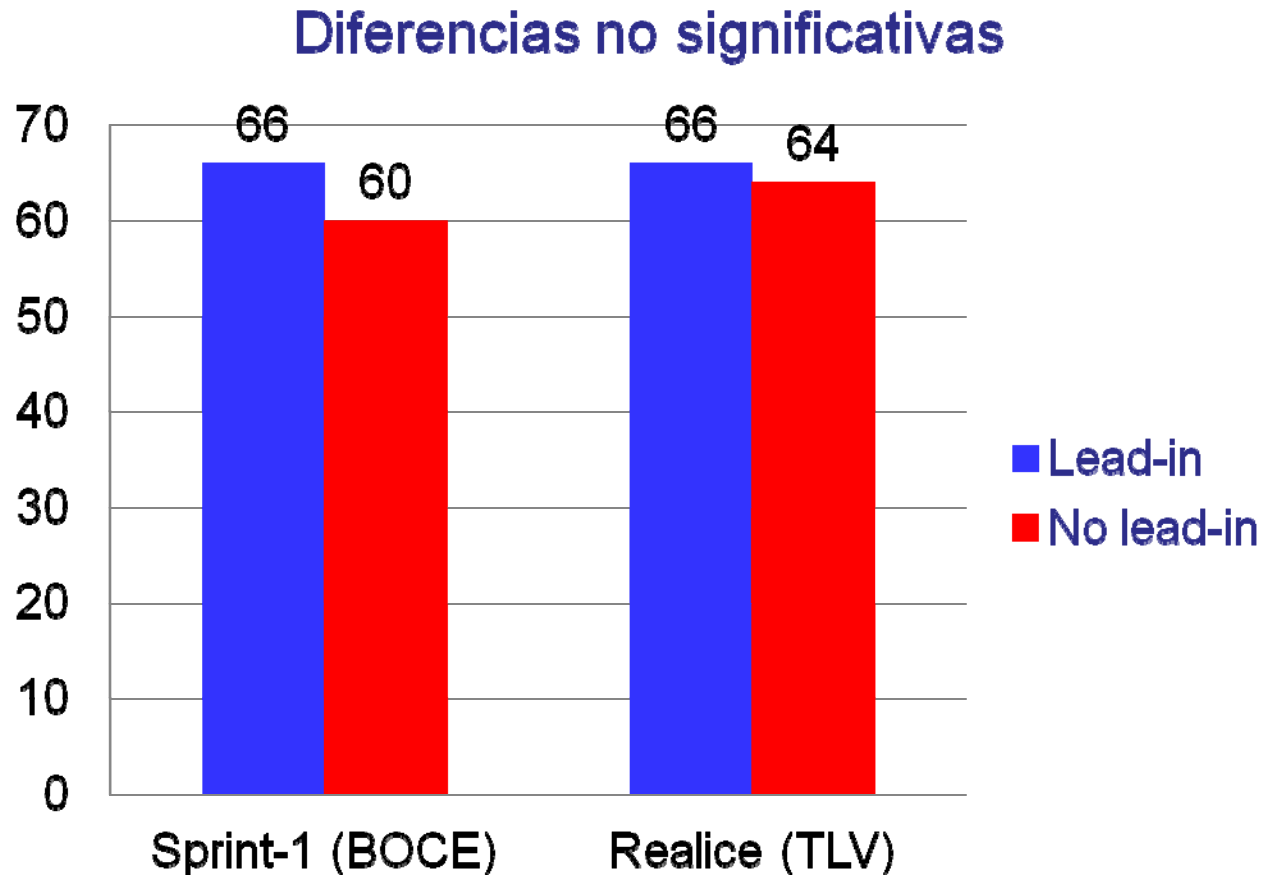
1. Boceprevir [US package insert]. July 2012.
2. Ghany MG, et al. Hepatology. 2011;54:1433-1444.
3. Telaprevir [US package insert]. October 2012.

Estrategia de tratamiento óptimo: ¿Lead-in? Controversia



Diseño de tratamiento óptimo

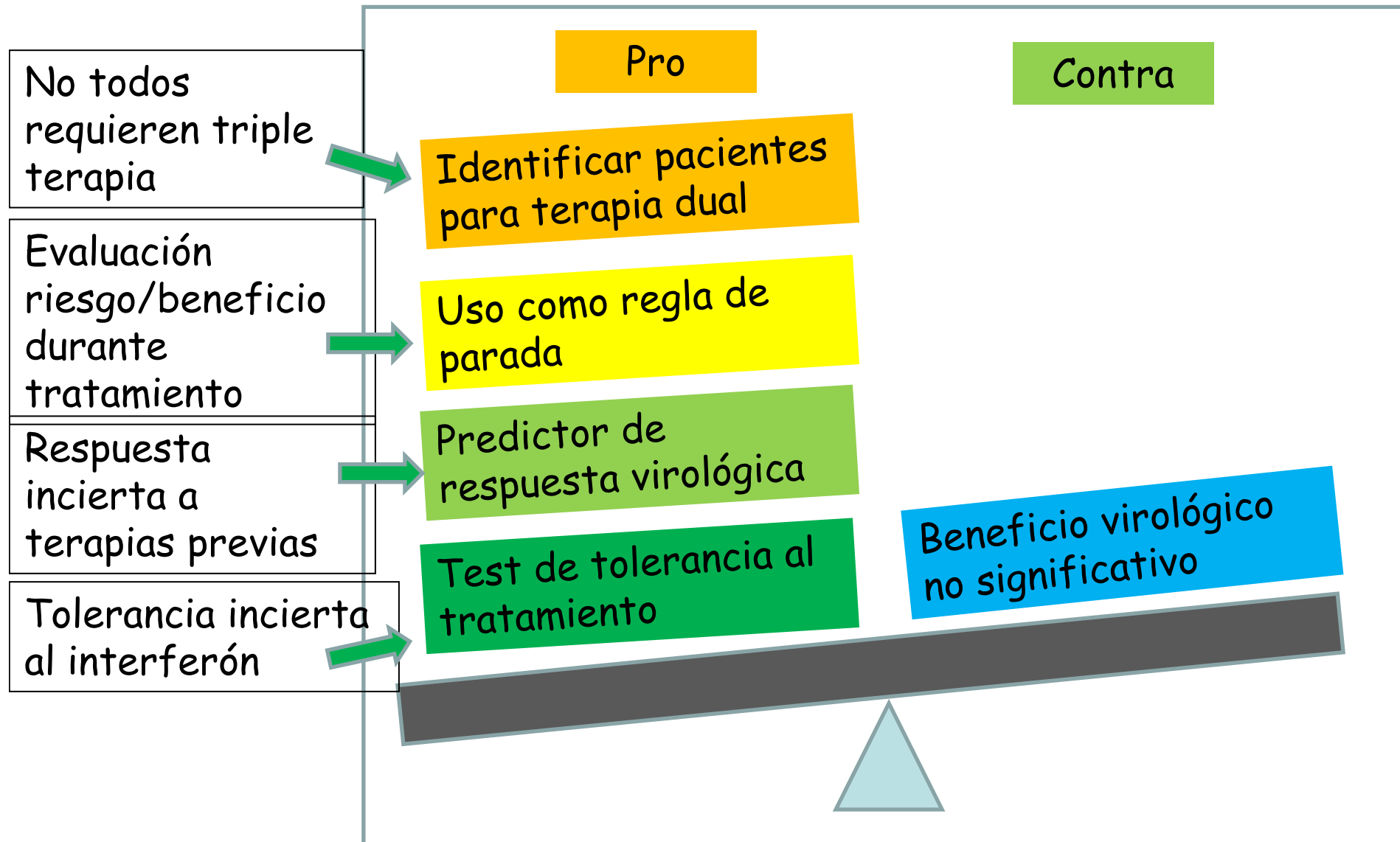
Lead-in: datos virológicos



Zeuzen et al. NEJM 2011
Kwo et al. Lancet 2010

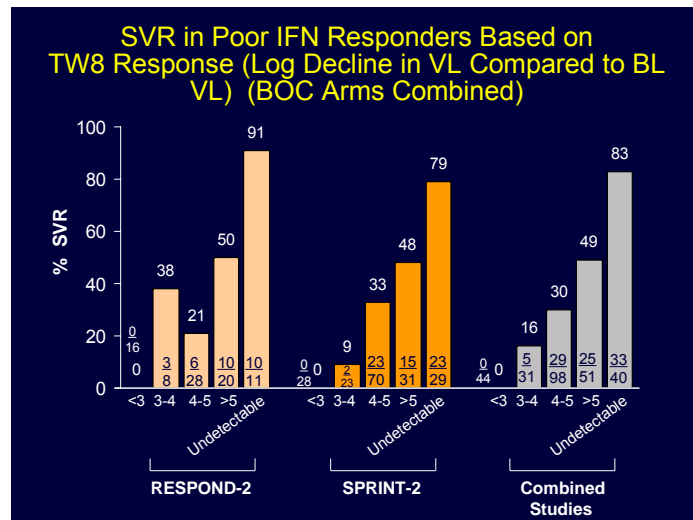
Estrategia de tratamiento óptimo: ¿Lead-in?

Controversia: fase de test para conseguir información adicional



Utilidad del valor predictor y de las reglas de parada en el tratamiento de los pacientes difíciles de tratar

El empleo de una nueva regla de parada con boceprevir en semana 8 (descenso <3 log RNA basal) permite identificar aquellos pacientes sin respuesta al tratamiento con triple terapia entre aquellos que no han presentado un descenso de 1 log el RNA-VHC basal en la fase de lead-in



Refinement of Stopping Rules During Treatment of Hepatitis C Genotype 1 Infection With Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin

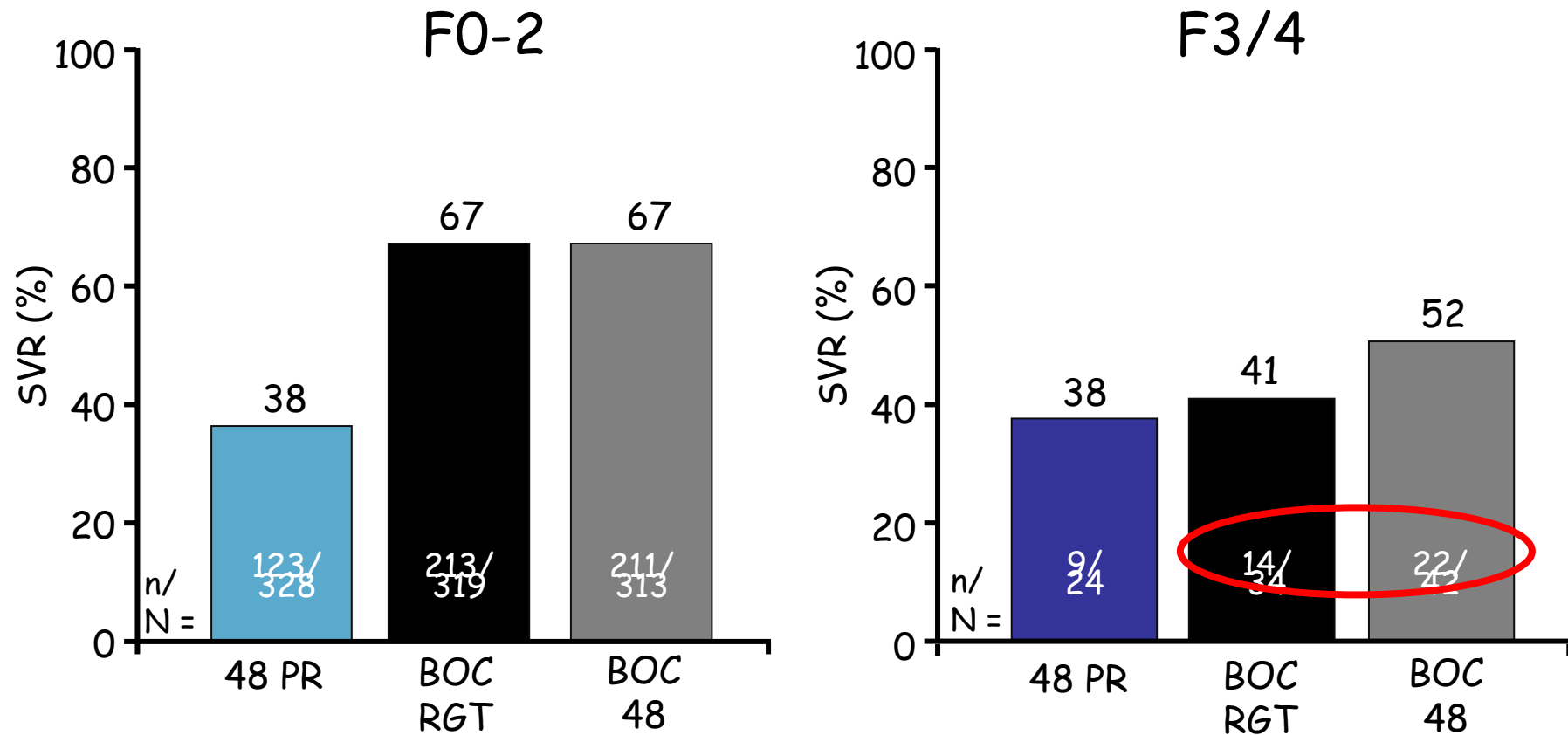
Ira M. Jacobson,¹ Patrick Marcellin,² Stefan Zeuzem,³ Mark S. Sulkowski,⁴ Rafael Esteban,⁵ Fred Poordad,⁶ Savino Bruno,⁷ Margaret H. Burroughs,⁸ Lisa D. Pedicone,⁸ Navdeep Boparai,⁸ Weiping Deng,⁸ Mark J. DiNubile,⁸ Keith M. Gottesdiener,⁸ Clifford A. Brass,⁸ Janice K. Albrecht,⁸ and Jean-Pierre Bronowicki⁹

Tratamiento óptimo con Boceprevir

Cada paso es esencial

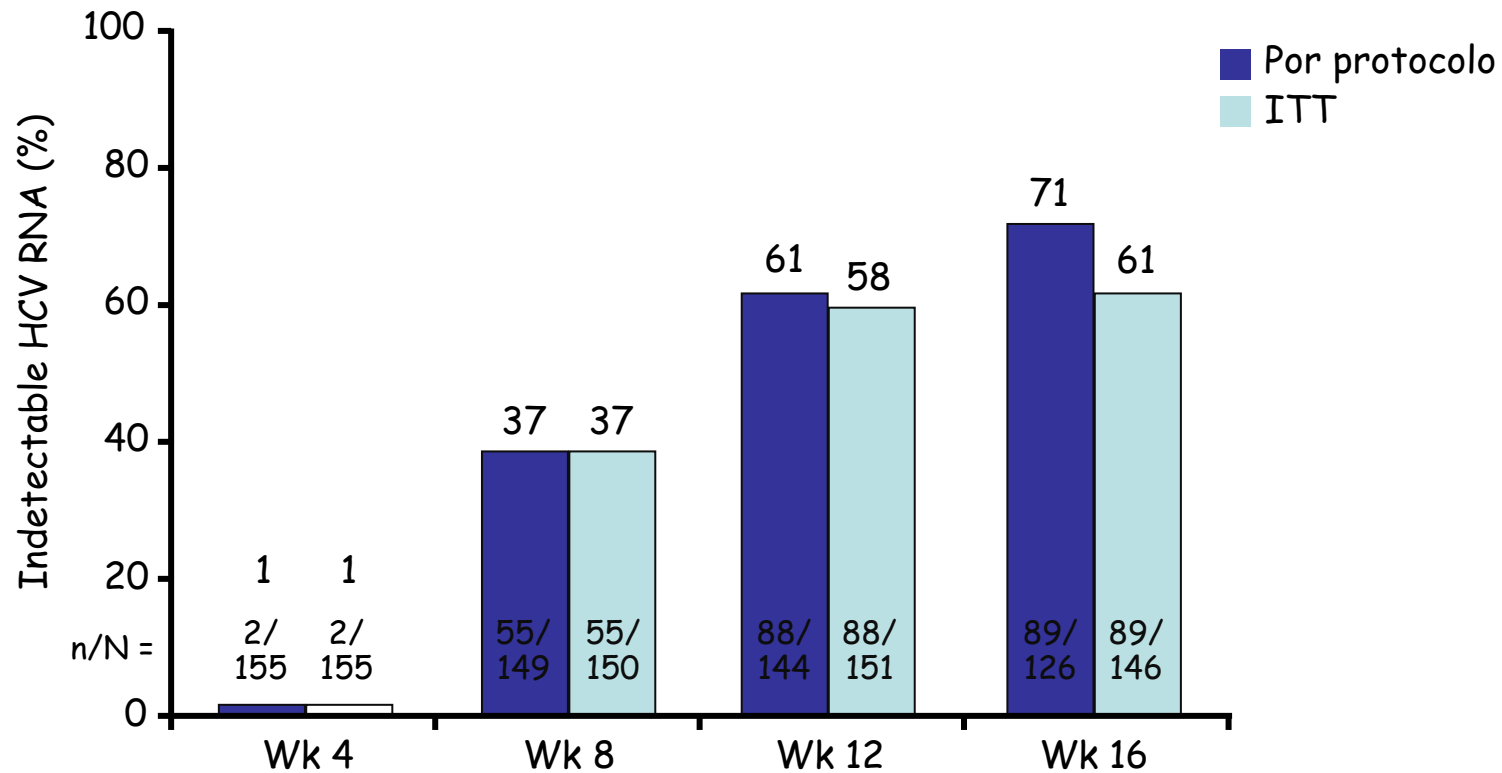


Datos limitados y menores tasas de SVR en pacientes con fibrosis avanzada



CUPIIC: Eficacia de Boceprevir en cirrosis

- ~ 60% de los pacientes tratados con terapia basada en BOC tuvieron RNA VHC negativo a la semana 16



Hezode C, et al. AASLD 2012. Abstract 51.

Boceprevir: efectos secundarios preliminares



Pacientes, n (% pacientes con al menos un evento)	Boceprevir n=159
Anemia	
Grado 2 (8.0 - <10.0 g/dL)	36 (22.6%)
Grado 3/4 (<8,0 g/dL)	16 (10.1%)
Uso de EPO	105 (66.0%)
Transfusión sanguínea	17 (10.7%)
Neutropenia	
Grado 3 (500 - <1000/mm ³)	7 (4.4%)
Grado 4 (<500/mm ³)	1 (0.6%)
G-CSF uso	6 (3.8%)
Trombopenia	
Grado 3 (25 000 - <50 000)	10 (6.3%)
Grado 4 (<25 000)	1 (0.6%)
Uso de Thrombopoïetina	3 (1.9%)

EPO: Erythropoïetin; G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

Hezode C, et al. AASLD 2012. Abstract 51.

Boceprevir: hallazgos preliminares de seguridad

Pacientes, n (% pacientes con al menos un evento)	Boceprevir n=159
Efectos adversos severos (SAEs)*	61 (38.4%)
Discontinuación prematura	38 (23.9%)
Debido a SAE	12 (7.4%)
Muerte	
<i>Infección broncopulmonar, Sepsis</i>	2 (1.3%)
Infección (Grado 3/4)	4 (2.5%)
Astenia (Grado 3/4)	9 (5.7%)
Rash	
Grado 3	0
Grado 4 (SCAR)	0
Prurito (Grade 3/4)	1 (0.6%)
Descompensación hepática (Grado 3/4)	7 (4.4%)

*158 SAEs in 61 patients; SCAR: severe cutaneous adverse reaction

Hezode C, et al. AASLD 2012. Abstract 51.

Conclusiones preliminares



- El perfil de seguridad de los DAAs en los pacientes cirróticos tratados en la cohorte CUPIQ es malo, sin embargo se asocian a altas tasas de respuesta durante el tratamiento
 - Compatible con el uso en práctica real
- Se observó una alta proporción de SAEs (38.4 a 48.6%) comparados con los resultados de ensayos en fase III (9 a 14%) alta tasa de discontinuación debido a SAEs (7.4 a 14.5%)
- Según los resultados preliminares de la cohorte CUPIQ, los pacientes con cirrosis deberían ser tratados con cautela y monitorizados muy de cerca, especialmente por la alta incidencia de anemia y la pobre respuesta a la EPO
- La SVR en práctica real es la esperada para esta población

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TRIPLE TERAPIA CON PEGINTERFERON, RIBAVIRINA Y BOCEPREVIR EN USO COMPASIVO EN PACIENTES CON HEPATITIS C GENOTIPO 1 CON FIBROSIS AVANZADA: ANALISIS INTERMEDIO A LAS 12 SEMANAS.

José Luís Calleja(1) | Juan Manuel Pascasio(2) | Belen Ruiz- Antorán(3) | Juan Ramón Larrubia(4) | Francisco Gea(5) | Juan de la Revilla(1) | Xavi Forns (6) | Manuel Romero-Gomez(7) | Javier Crespo(8) | Ricard Solà(9) | Conrado Fernández(10) | Gregorio Castellano(11) | María Buti(12).

OBJETIVOS.

Evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento con boceprevir asociado a peginterferón alfa/ribavirina en pacientes genotipo 1 con fibrosis avanzada (F3(puentes de fibrosis)-F4 (cirrosis) en biopsia o fibroscan®>9.5 Kpa) que han recibido 12 sem de tratamiento.

MÉTODOS. Registro multicéntrico prospectivo que ha incluido pacientes con hepatitis C genotipo 1 (naïves y fallo a un tratamiento previo) con fibrosis en puentes o cirrosis en tratamiento con triple terapia con boceprevir según ficha técnica.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TRIPLE TERAPIA CON PEGINTERFERON, RIBAVIRINA Y BOCEPREVIR EN USO COMPASIVO EN PACIENTES CON HEPATITIS C GENOTIPO 1 CON FIBROSIS AVANZADA: ANALISIS INTERMEDIO A LAS 12 SEMANAS.

José Luís Calleja(1) | Juan Manuel Pascasio(2) | Belen Ruiz- Antorán(3) | Juan Ramón Larrubia(4) | Francisco Gea(5) | Juan de la Revilla(1) | Xavi Fornis (6) | Manuel Romero-Gomez(7) | Javier Crespo(8) | Ricard Solà(9) | Conrado Fernández(10) | Gregorio Castellano(11) | María Buti(12).

RESULTADOS. *Se han incluido 94 pacientes con una media de 55 años. El 63% varones, 19/81% genotipo 1a/1b y carga viral basal de 6,2 log. Un 86% de los pacientes tenían datos histológicos de cirrosis y un 22% tenían varices esofágicas. El 19% de los pacientes eran naives y el 81% no respondedores a tratamientos previos (33% recaedores, 37% respondedores parciales y un 30% respondedores nulos). El 20% de los pacientes presentaba cifras basales < 90.000 plaquetas. Hasta la semana 12, 30 pacientes (31,9%) presentaron eventos adversos graves (43 SAEs) (Tabla 1). En el análisis ITT el porcentaje de pacientes con ARN del VHC < 100 UI/ml (no detectable) en la semana 12 fue del 67%(58,5%). 78%(72%) en pacientes naive, 80% (76%) en pacientes recaedores, 75%(61%) en pacientes respondedores parciales y el 35% (26%) en respondedores nulos. En el análisis PP (pacientes que iniciaron boceprevir (n=80)) la respuesta fue del 79% (69%). 82% (76%) en pacientes naive, 83% (79%) en pacientes recaedores, 95% (77%) en pacientes respondedores parciales y el 47%(35%) en respondedores nulos. **CONCLUSIONES.** El tratamiento con triple terapia con boceprevir en pacientes con fibrosis avanzada es muy eficaz en la negativización de la viremia en la semana 12 (67%) aunque se asocia a acontecimientos adversos graves en más del 30% de los pacientes*

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TRIPLE TERAPIA CON PEGINTERFERON, RIBAVIRINA Y BOCEPREVIR EN USO COMPASIVO EN PACIENTES CON HEPATITIS C GENOTIPO 1 CON FIBROSIS AVANZADA: ANALISIS INTERMEDIO A LAS 12 SEMANAS.

José Luís Calleja(1) | Juan Manuel Pascasio(2) | Belen Ruiz- Antorán(3) | Juan Ramón Larrubia(4) | Francisco Gea(5) | Juan de la Revilla(1) | Xavi Fornas (6) | Manuel Romero-Gomez(7) | Javier Crespo(8) | Ricard Sol (9) | Conrado Fernández(10) | Gregorio Castellano(11) | Maria Buti(12).

Pacientes, n (% pacientes con al menos un acontecimiento)	(n=94)
Acontecimientos Adversos Graves (SAEs)	30 (31.9%)
Interrupción precoz	31 (33%)
Debido a SAEs	10 (10,6%)
... Abandono paciente	3 (3,2%)
... Fracaso virológico	18 (19,1%)
Muertes	
Shock séptico, fallo multiorgánico secundario a neumonía	1 (1,06%)
Infección (Grado 3/4)	3 (3,2%)
Descompensación hepática (Grado 3/4)	4 (4.3%)
Anemia	
Hg <10.0 g/dL/ <8.0 g/dL	27 (28,7%) / 3 (3,2%)
Uso EPO / Transfusión sanguínea	24 (25,5%) / 9 (9,6%)
Neutropenia	
<1.000/mm ³ / <500/mm ³	43 (45,7) / 5 (5,3%)
Uso G-CSF	2 (2,1%)
Trombopenia	
<50.000) / <25.000)	18 / (19,1%) / 1 (1,1%)
Uso de eltrombopag	1 (1,1%)

Boceprevir Plus Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of HCV/HIV Co-Infected Patients: End of Treatment (Week 48) Interim Results

J Mallolas¹, S Pol², A Rivero³, H Fainboim⁴, C Cooper⁵, J Slim⁶,
S Thompson⁷, J Wahl⁷,
• W Greaves⁷, M Sulkowski⁸

¹Hospital Clinic-University of Barcelona, Barcelona, Spain; ²Universite Paris Descartes, APHP, Hopital Cochin, Paris, France; ³University Hospital Reina Sofia, Córdoba, Spain, ⁴Muñiz Hospital, Buenos Aires, Argentina; ⁵University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ⁶Saint Michael's Medical Center, Newark, NJ; ⁷Merck Sharp & Dohme, Whitehouse Station, NJ; ⁸John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD.

Abstract #366

International Liver Congress 2012

47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver
Barcelona, Spain
April 20, 2012

Objetivos

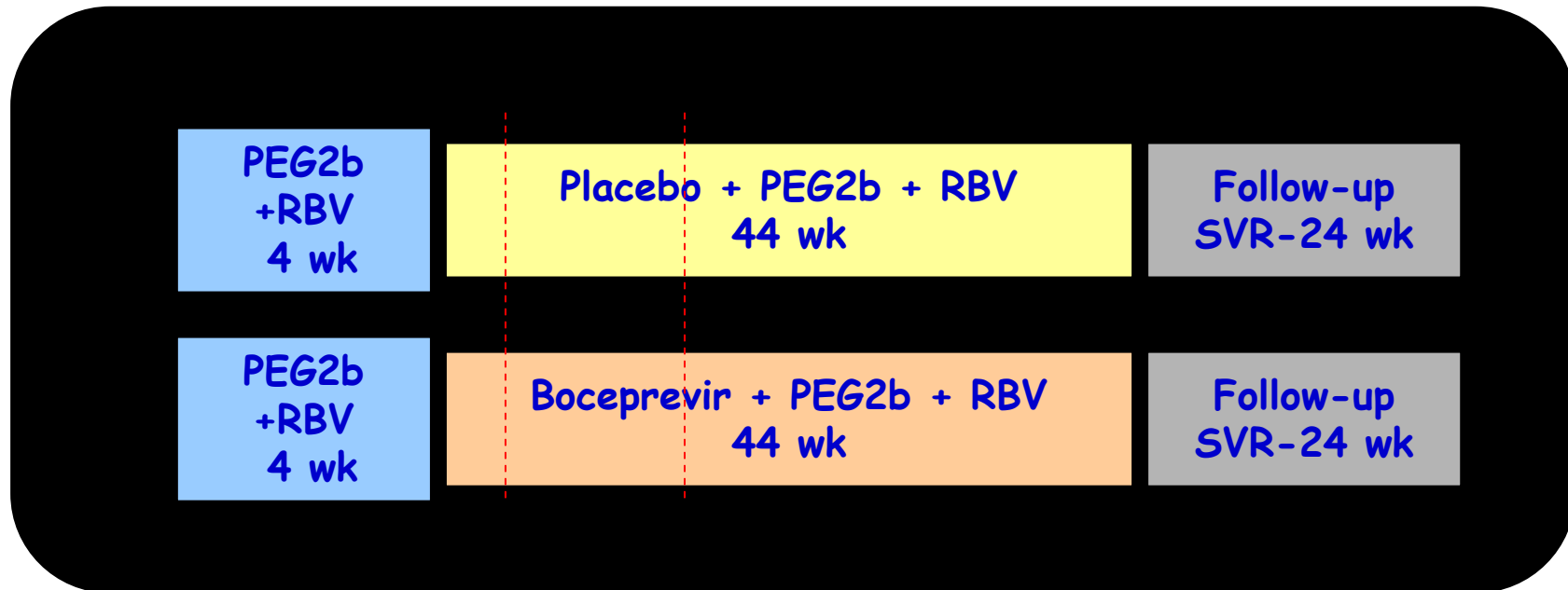
- Objetivo primario:

- Comparar la eficacia de boceprevir más PEG2b/RBV (B/PR) con PEG2b/RBV (PR) solo en pacientes con hepatitis crónica VHC genotipo 1, coinfectados con HIV previamente no tratados

- Objetivos secundarios:

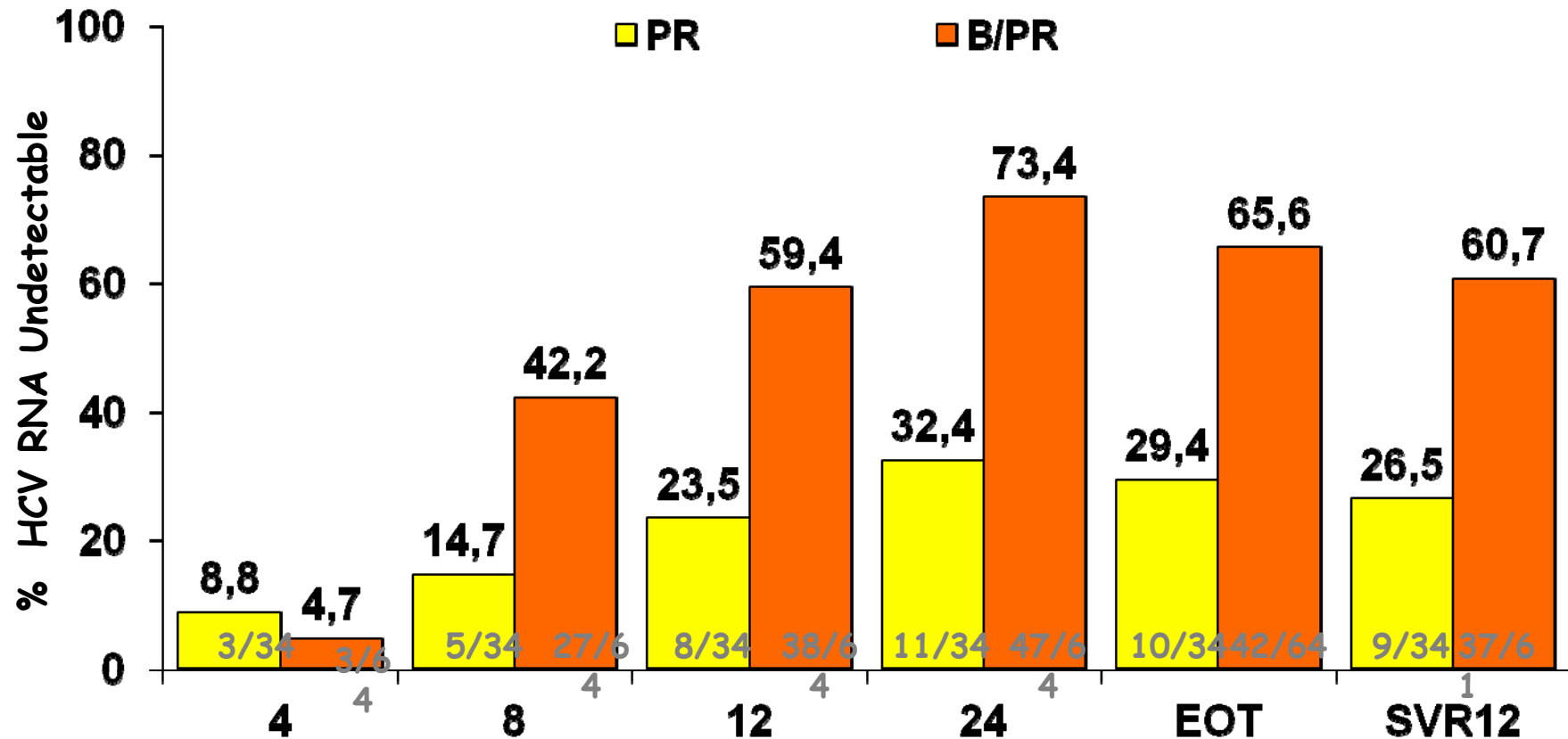
- Evaluar la seguridad del B/PR
- Definir predictores de SVR tales como factores epidemiológicos, características de la enfermedad y respuesta durante el tratamiento
- Evaluar el steady state PK del boceprevir utilizando un modelo farmacocinético basado en una población

Diseño del estudio



- Two-arm study, double-blinded for BOC, open-label for PEG2b/RBV
 - 2:1 randomization (experimental: control)
 - Boceprevir dose 800 mg TID
- 4-week lead-in with PEG2b/RBV for all patients
 - PEG-2b 1.5 μ g/kg QW; RBV 600-1400 mg/day divided BID
- Control arm patients with HCV-RNA \geq LLOQ at TW 24 were offered open-label PEG2b/RBV+BOC via a crossover arm

Respuesta viral a lo largo del tiempo



† Three patients undetectable at FW4 have not yet reached FW12 and were not included in SVR12 analysis.

HIV Breakthroughs en B/PR Group

- Overall, 7 patients had HIV breakthrough (>50 copies HIV RNA at 2 consecutive visits): 3/64 randomized to B/PR, and 4/34 to PR

Regimen	HIV RNA (copies/mL)						
	BL	TW 4	TW12	TW2 4	TW3 6	EOT	FW4
ATV/r	<50	<50	---	659	---	53	2990
†LPV/r	<50	<50	<50	55	59	67	68
ATV/r	<50	<50	<50	<50	243	---	7870

ATV/r, atazanavir/ritonavir; LPV/r, lopinavir/ritonavir

†The only subject to change ART. LPV/r changed to ATV/r at TW42; ATV/r to DRV/r at FW24.

Summary of Safety

	PR (N=34)	B/PR (N=64)
Any AE	34 (100)	63 (98)
Serious AEs	7 (21)	11 (17)
Death	0	0
Treatment-related treatment-emergent AEs	34 (100)	61 (95)
Study discontinuation due to an AE	3 (9)	13 (20)
Any drug modification due to an AE	8 (24)	18 (28)

All data shown as number (%) of patients.

Conclusiones preliminares

- Pacientes coinfectados VHC-HIV no tratados previamente tuvieron altas tasas de respuesta VHC al BOC
 - SVR-12: 61% de los pacientes con B/PR tuvieron indetectable el HCV RNA vs. 27% of pacientes con PR
- Datos preliminares de seguridad con B/PR en pacientes coinfectados son consistentes con lo observado en pacientes mono infectados
- HIV Breakthroughs fueron observados en 3/64 pacientes en el grupo deBOC y en 4/34 en el grupo control
- Más estudios con ARVs y boceprevir están en marcha en colaboración con el AIDS Clinical Trials Group (ACTG)

Sumario del Boceprevir

- La adición del Boceprevir al tratamiento de la hepatitis crónica VHC ha supuesto un incremento de la respuesta viral sostenida en todo tipo de pacientes, tratados o no tratados previamente.
- Su uso se acompaña de un aumento de efectos adversos severos, sobre todo anemia.
- En los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis se pueden alcanzar unas buenas tasas de respuesta a expensas de aumentar los efectos adversos graves, con especial vigilancia a la anemia, infecciones y descompensaciones hepáticas.
- En pacientes con coinfección VIH hay pocos datos pero apuntan a que la triple terapia consigue también un aumento notable de las tasas de respuesta.