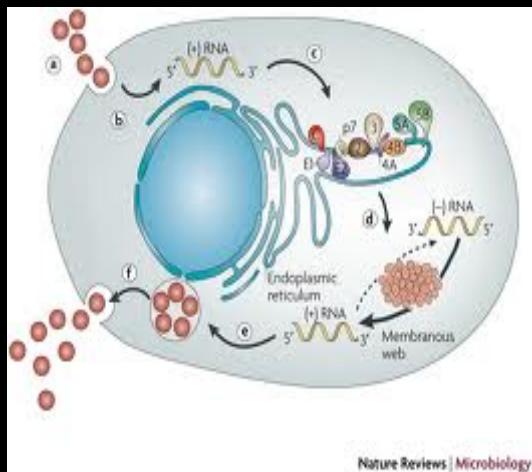
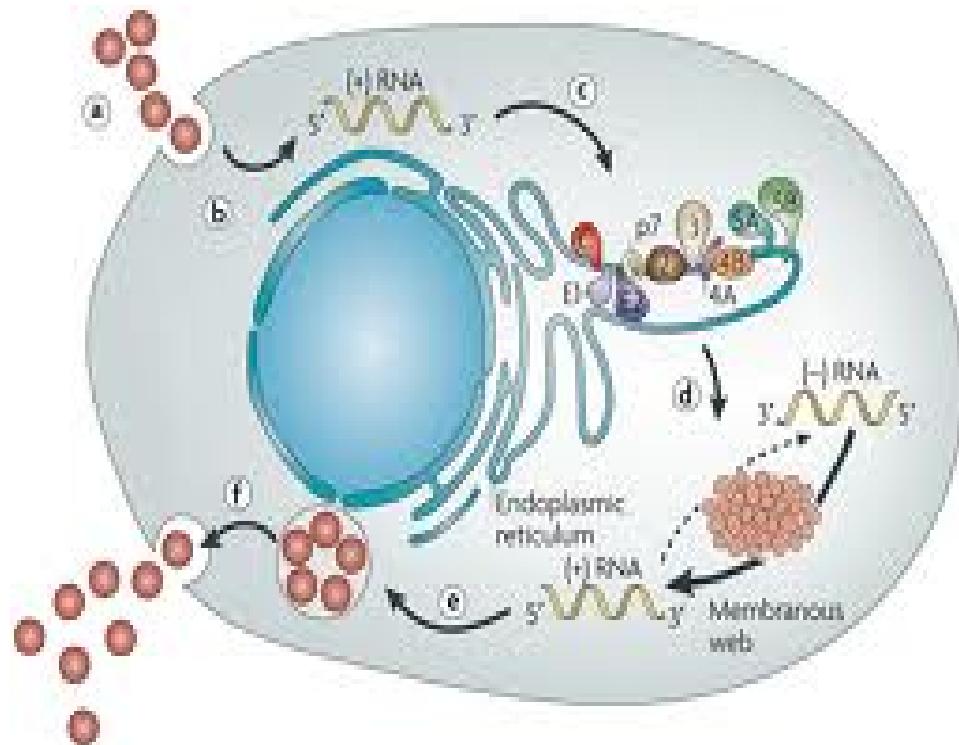


CONTROVERSIAS EN HEPATITIS VIRAL



Pilar Vázquez Rodríguez
Servicio de Medicina Interna B, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
A Coruña, 02/02/2013

NUEVOS FÁRMACOS VHC



Nature Reviews | Microbiology

- Mayor arsenal terapéutico.
- Mayor complejidad.
- Más efectos secundarios.
- Nuevos problemas (resistencias).



Adeuada
selección de
pacientes y
pautas de
tratamiento

INHIBIDORES DE PROTEASA

BOC y **TPV** son fármacos con *barrera genética baja / intermedia*.

- **NUNCA** en **monoterapia** (menos resistencias PR+IP).
- No disminución de dosis ni suspensión “temporal” (importancia de las “**reglas de parada**”).
- Adherencia.
- Interacciones.

CASO CLÍNICO

- Mujer de 60 años. Hepatitis crónica por VHC (2001).
- Sobre peso, esteatosis hepática.
- Genotipo 1. ¿Subtipo?
- “**No respuesta**” (¿nula, parcial?) a PEG-IFN+RBV (en el 2006, durante 6 meses).
- **Carga viral basal elevada** (6,2 log UI/ml).
- **12,8 Kpa (F4)**.

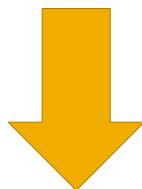
RECOMENDACIONES DE MINISTERIO DE SANIDAD

“Enfermos monoinfectados con **respuesta nula** a un tto previo con PEG-IFN+RBV o en los que **se ignora la respuesta a ttos previos**”.

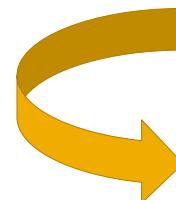
- Enfermos con **fibrosis significativa** (> 7,6 Kpas).
 - Valoración de la respuesta tras 4 semanas de biterapia (P+R).
 - **Disminución ≥ 1 log ARN-VHC:** añadir IP.
 - **Disminución < 1 log ARN-VHC:** STOP (riesgo de “monoterapia funcional”).

CASO CLÍNICO

- Se inició tratamiento con PEG-IFN α_2a y RBV ajustada por peso (1000 mg/ día).



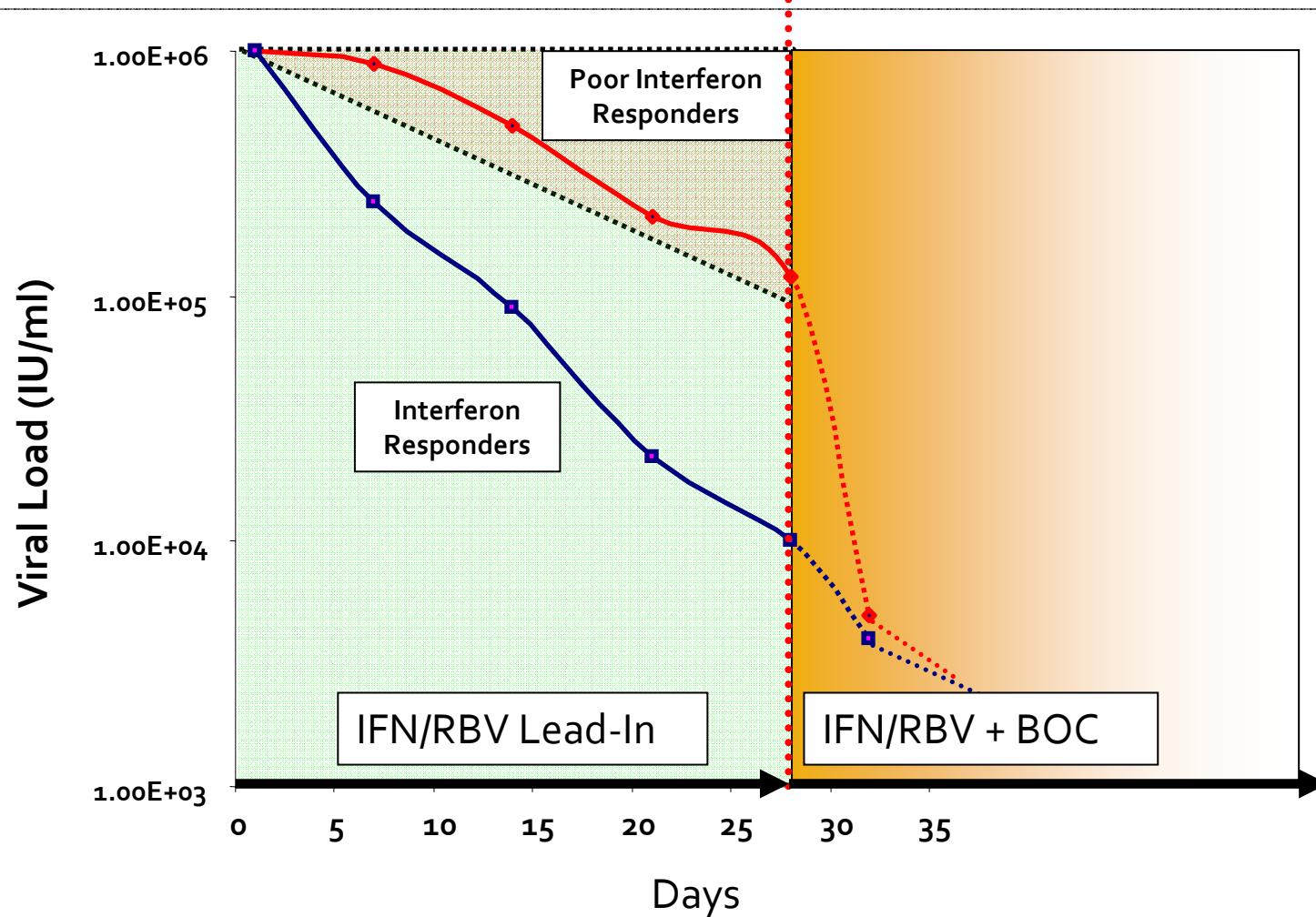
Disminuye ARN-VHC de 6,2 log a 5,4 log (0,8 log) a la **semana 4**



¿PARAR?

¿SEGUIR?

Treatment Week 4 Response: Poor Interferon Responders vs Interferon Responders



Poor Interferon Responder $< 1 \log_{10}$ decline in viral load

Interferon responder $\geq 1 \log_{10}$ decline in viral load

4 SEMANAS P+R

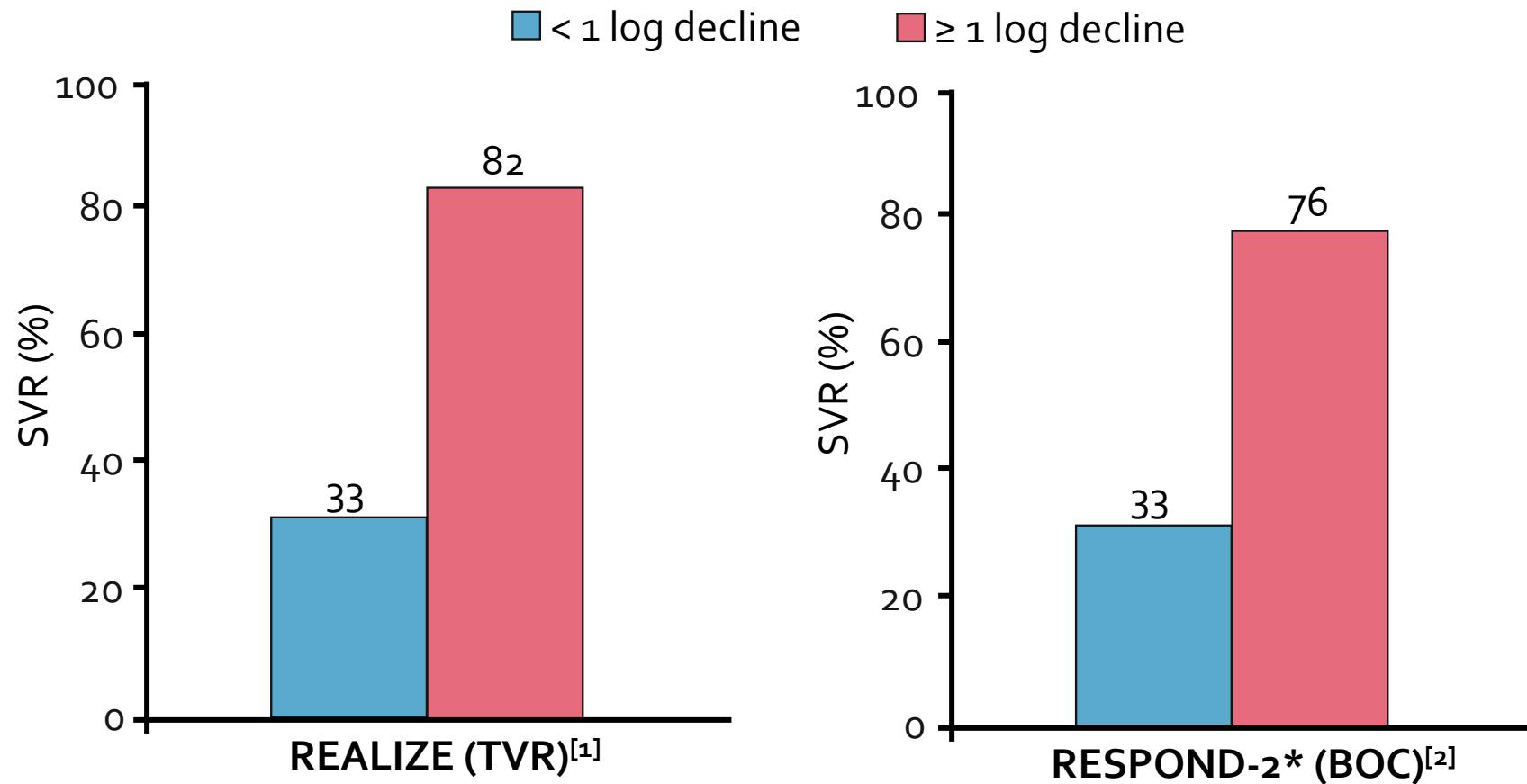
- Permite **categorizar a pacientes** para los que no se dispone de datos sobre tratamiento previo.
- **Evaluación** a “tiempo real” de la **respuesta** al **IFN**:
 - La **respuesta al IFN** puede **variар con el tiempo** (edad, fibrosis, otros factores,...).
 - **Pacientes tratados previamente** la **respuesta al lead-in** fue **más predictora de RVS** que el histórico del paciente (RESPOND-2).

Bacon et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.

LEAD-IN

- Disminución de ARN-VHC $\geq 1 \log$ en la semana 4 es el mayor factor predictor de RVS.
- La respuesta virológica al lead-in permite una evaluación de la respuesta al IFN y es un predictor de la respuesta final a la triple terapia.

Predictive Value of Response to Lead-in in Treatment-Experienced Patients



1. Foster G, et al. EASL 2011. Abstract 6.

2. Vierling JM, et al. EASL 2011. Abstract 481.

*Pooled data from RGT and BOC/PR48.

SITUACIONES POSIBLES

ARN-VHC indetectable a la semana 4 (RVR)	7-12% NO necesitarán IP
Descenso ARN-VHC ≥ 1 log semana 4	Introducir BOC
NO descenso ARN-VHC > 1 log semana 4	Otros factores que ayudan a decidir
Intolerancia	5%

Se estima que un **30%** de pacientes **NO** iniciarán **BOC**:

- 10% **RVR**.
- 5% **intolerancia a IFN**.
- 15 % de **cirróticos** que no bajan 1 log a la semana 4 y tienen escasas posibilidades de respuesta.

HCV G1: determinants of efficacy of P/R

Viral Factors :

- High viral load
- Viral kinetic under SOC
- NS5a & core mutations
- HCV Genotype 1a vs 1b(?)

Disease-related factors:

- Cirrhosis
- Pattern of previous non-response
- Co-infection with HIV
- Organ transplant

Treatment-related factors:

- Low dose and short duration of Peg-IFN and ribavirin
- Low tolerability and AEs
- Low adherence

Host factors :

- IL28b polymorphism
- Male sex
- Age > 40 years
- overweight
- Insulin resistance
- Alcohol
- Ethnicity : AAs > caucasians> Asian

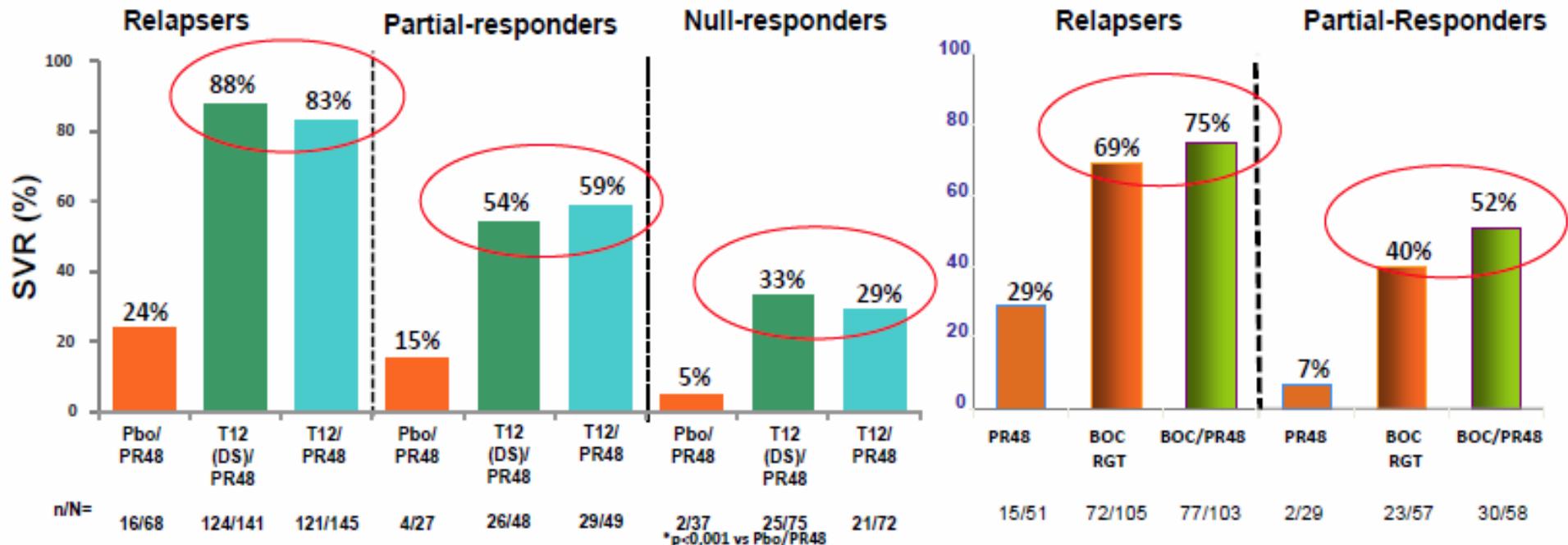
PREDICTORES DE RVS EN “POOR IFN RESPONDERS”

Identificar predictores de RVS:

- **Respuesta a la terapia previa.**
- Genotipo (**subtipo**).
- **Carga viral basal.**
- **Fibrosis basal.**
- **Respuesta a la semana 8.**

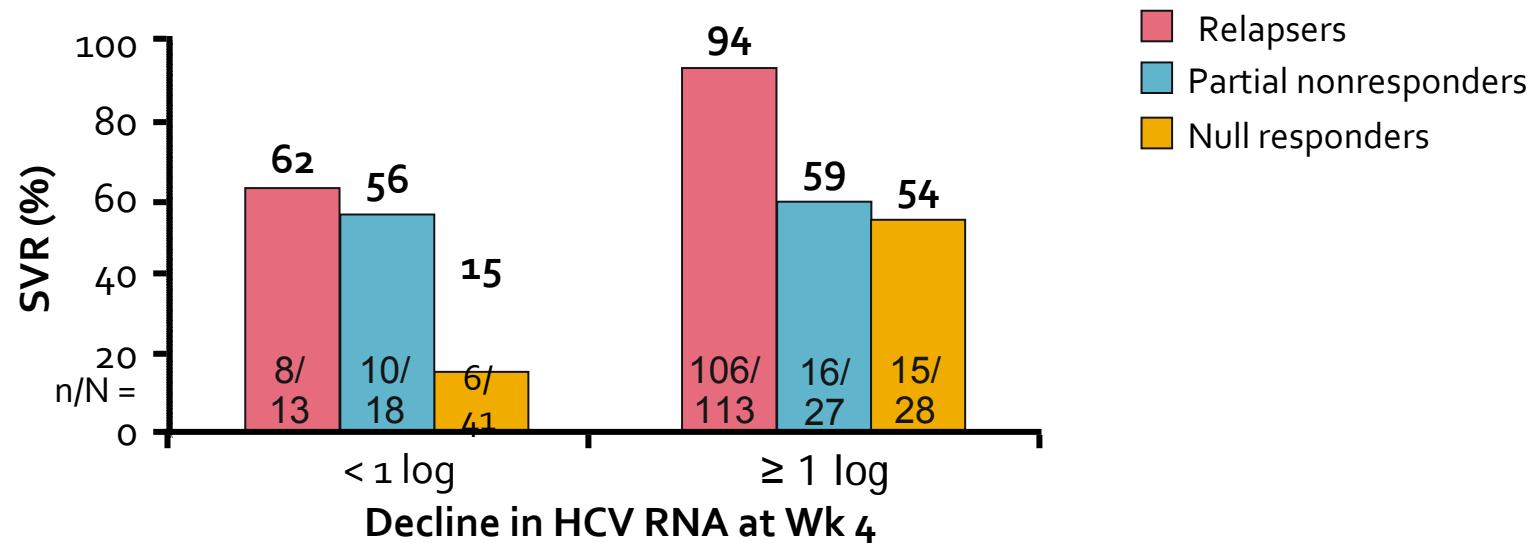
Predictive factors of SVR in treatment-experienced patients

- Previous treatment response
- Fibrosis stage
- Viral subtype (Realize) : SVR 59% G 1a vs 71% G 1b

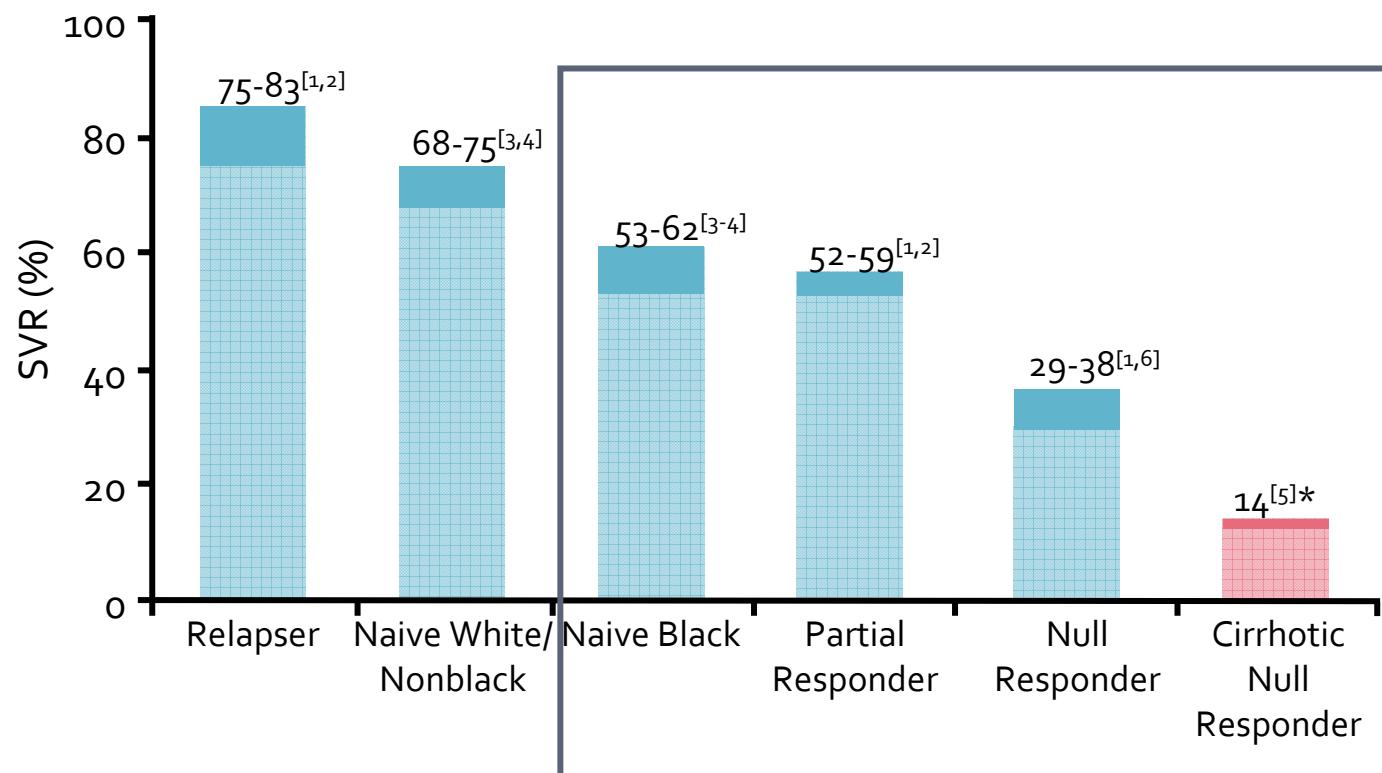


REALIZE: Lead-in vs Previous Response Category as Predictors of Response to TVR

- Among treatment-experienced patients, previous response categorization a stronger predictor of SVR with TVR-based therapy than on-treatment response to lead-in
 - Deciding whether to treat based on lead-in response would exclude many patients with a good chance of SVR
- However, previous null responders had a > 3-fold lower likelihood of achieving SVR with TVR-based therapy if HCV RNA decreased by < 1 log₁₀ vs ≥ 1 log₁₀ after 4-wk lead-in



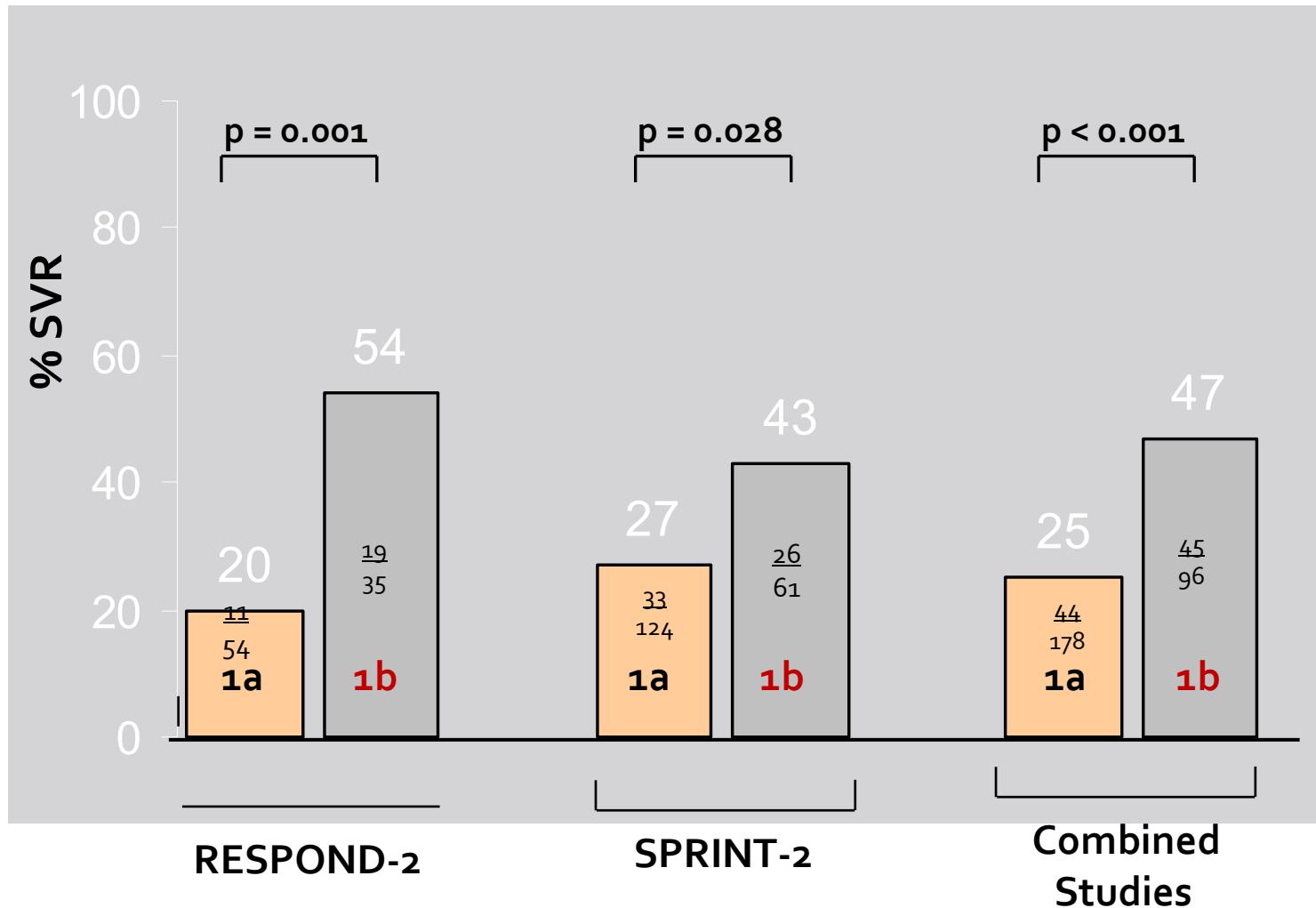
Telaprevir/Boceprevir SVR by Patient Type



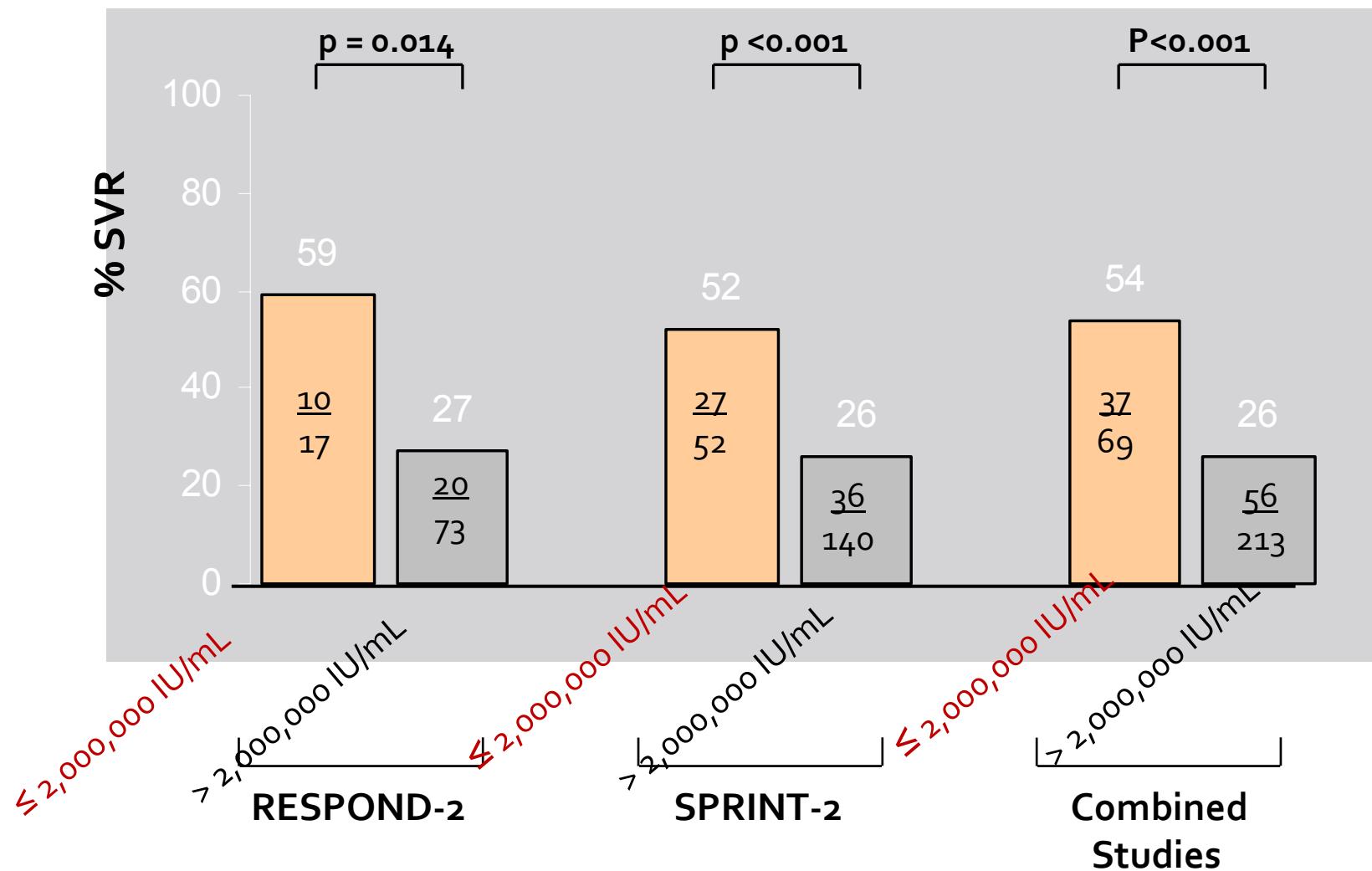
*Pooled TVR arms of REALIZE trial.

1. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428. 2. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217.
3. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 4. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 5. Zeuzem S, et al. EASL 2011. Abstract 5. 6. Vierling JM, et al. AASLD 2011. Abstract 931.

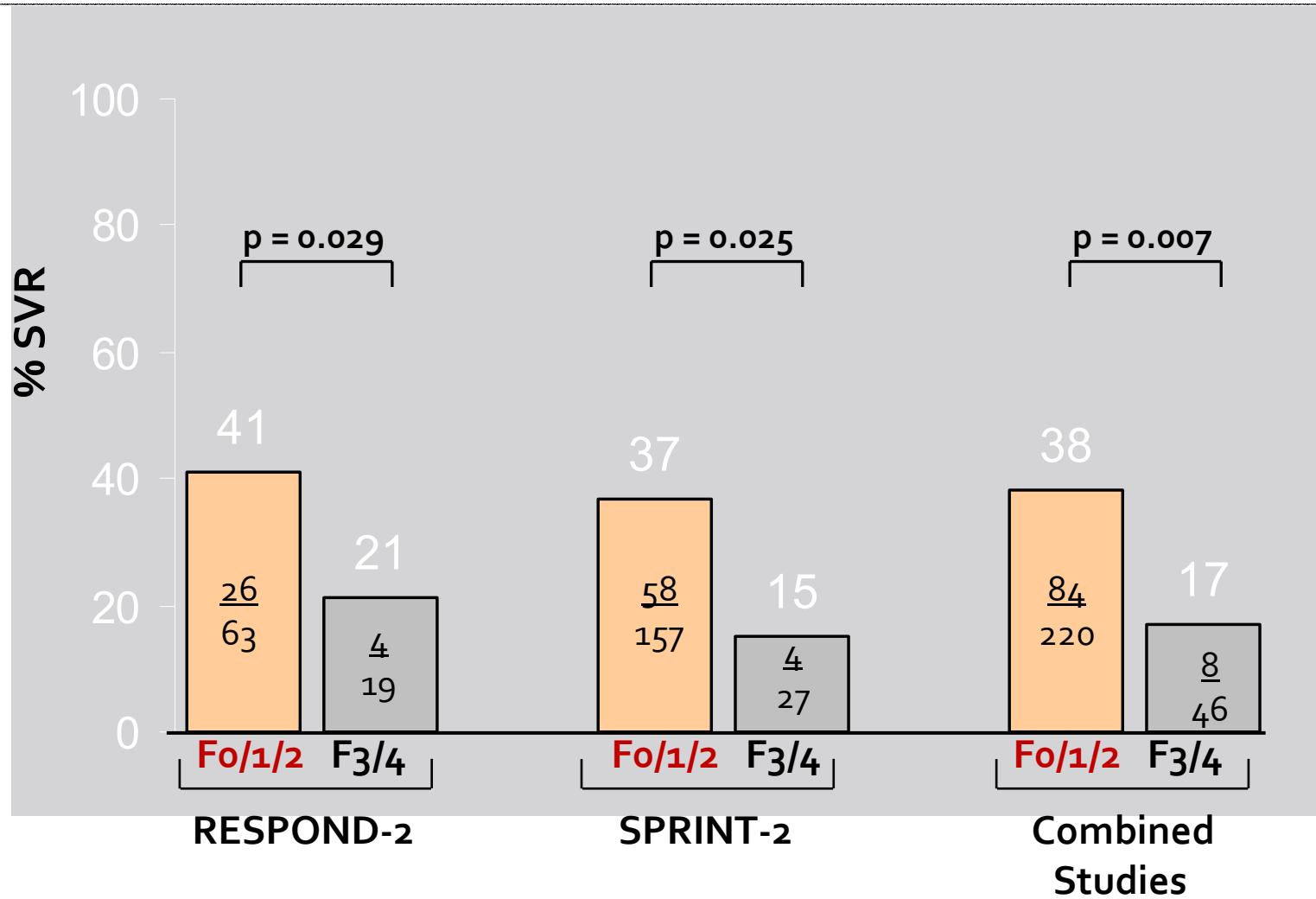
HCV G1 Subtype as a Predictor of SVR in Patients with Poor IFN Response (BOC Arms Combined)



Baseline Viral Load as a Predictor of SVR in Patients with Poor IFN Response (BOC Arms Combined)



Baseline Fibrosis Score* as a Predictor of SVR in Patients with Poor IFN Response (BOC Arms Combined)



*Excludes 1 patient with missing data for METAVIR score

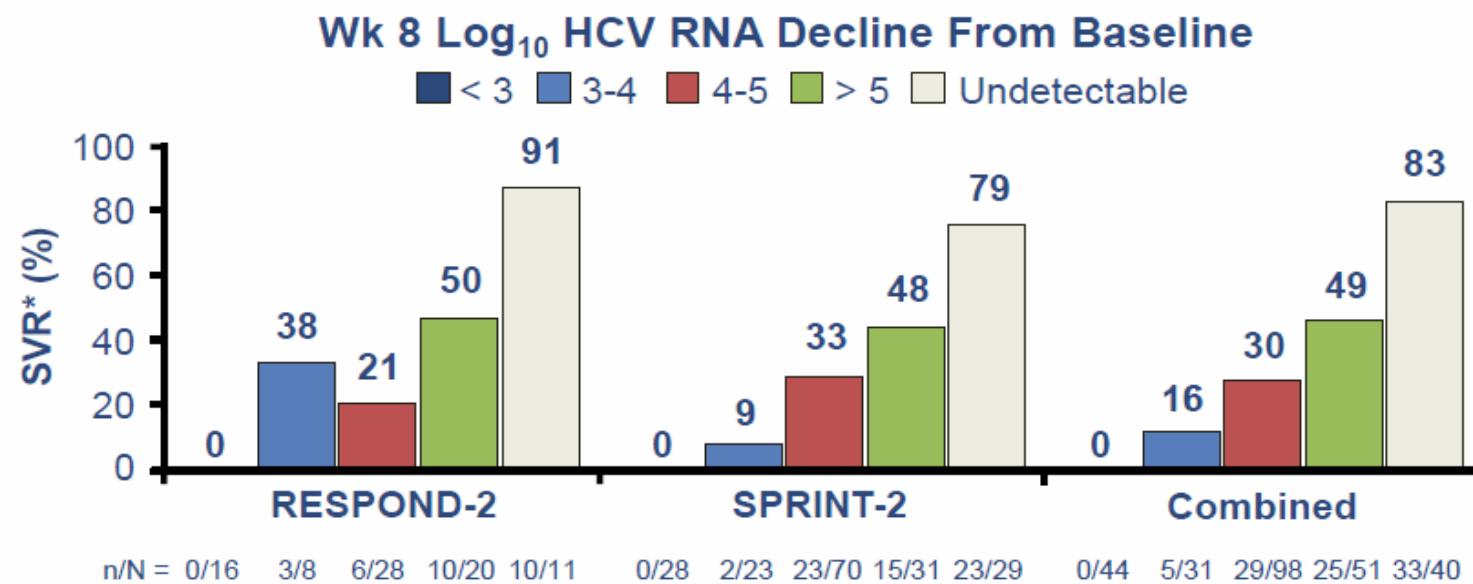
RESPUESTA A LA SEMANA 8

■ Respuesta a la semana 8 (4 Semanas TT):

- Ningún paciente con < 3 log ARN-VHC a la semana 8 obtuvo RVS. VPN 100%.
 - Podría permitir la suspensión del tto con BOC antes de la Semana 12.
 - * ARN-VHC > 1000 UI/ ml: 98% no RVS (RESPOND-2).
- Los pacientes con ARN-VHC indetectable a la semana 8 tienen más probabilidades de RVS.

Predictive Value of Wk 8 Response to BOC for SVR in Poorly IFN-Responsive Patients

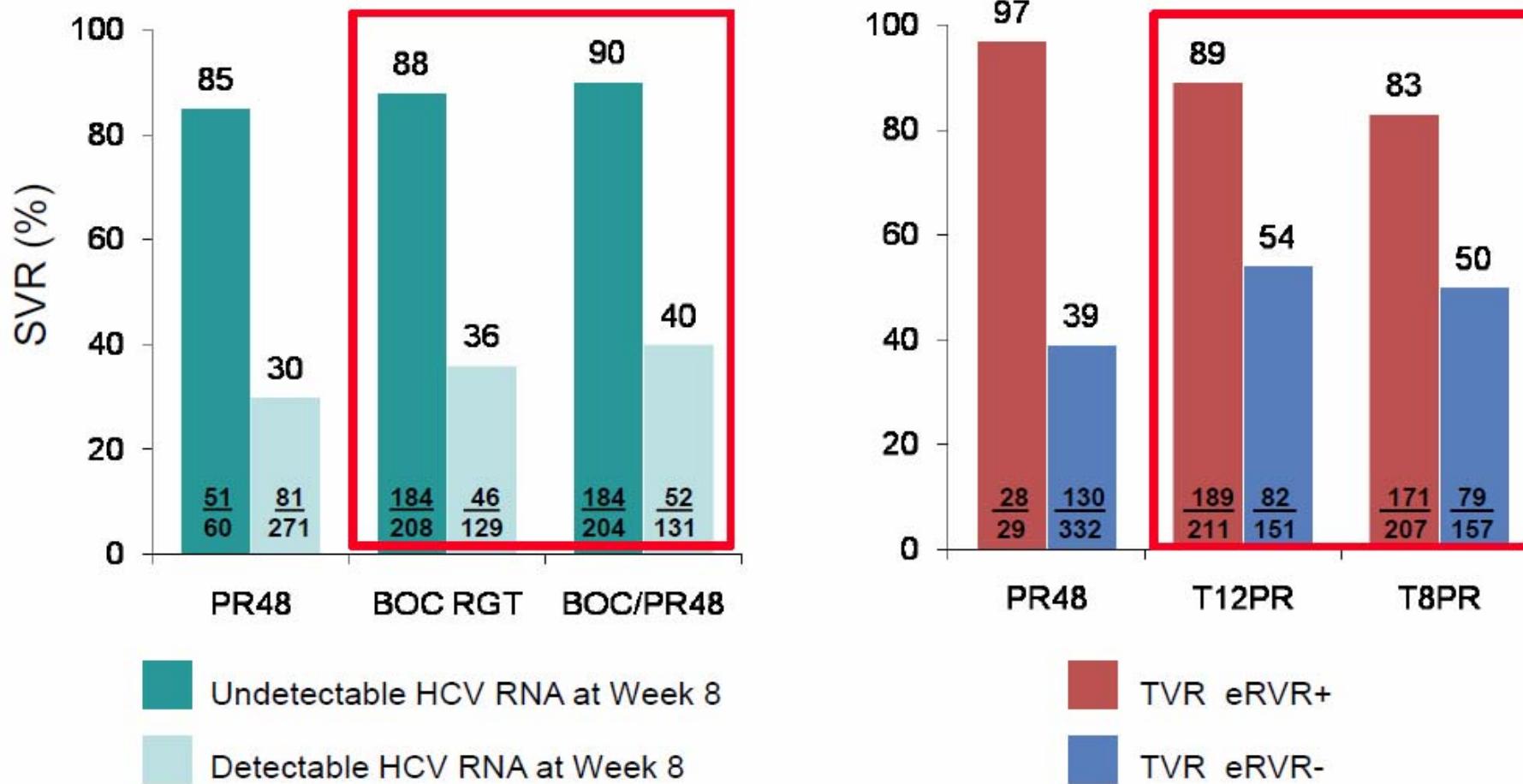
- Poor IFN responsiveness: < 1 log HCV RNA decline by Wk 4 of PegIFN/RBV lead-in in BOC arms of phase III trials
- Among these patients, 0% with < 3 log decline in HCV RNA at Wk 8 of therapy achieved SVR



*BOC arms combined.

Poordad F, et al. Gastroenterology. 2012;143:608-618.

SVR for Early and Late Viral Responders With Boceprevir and Telaprevir

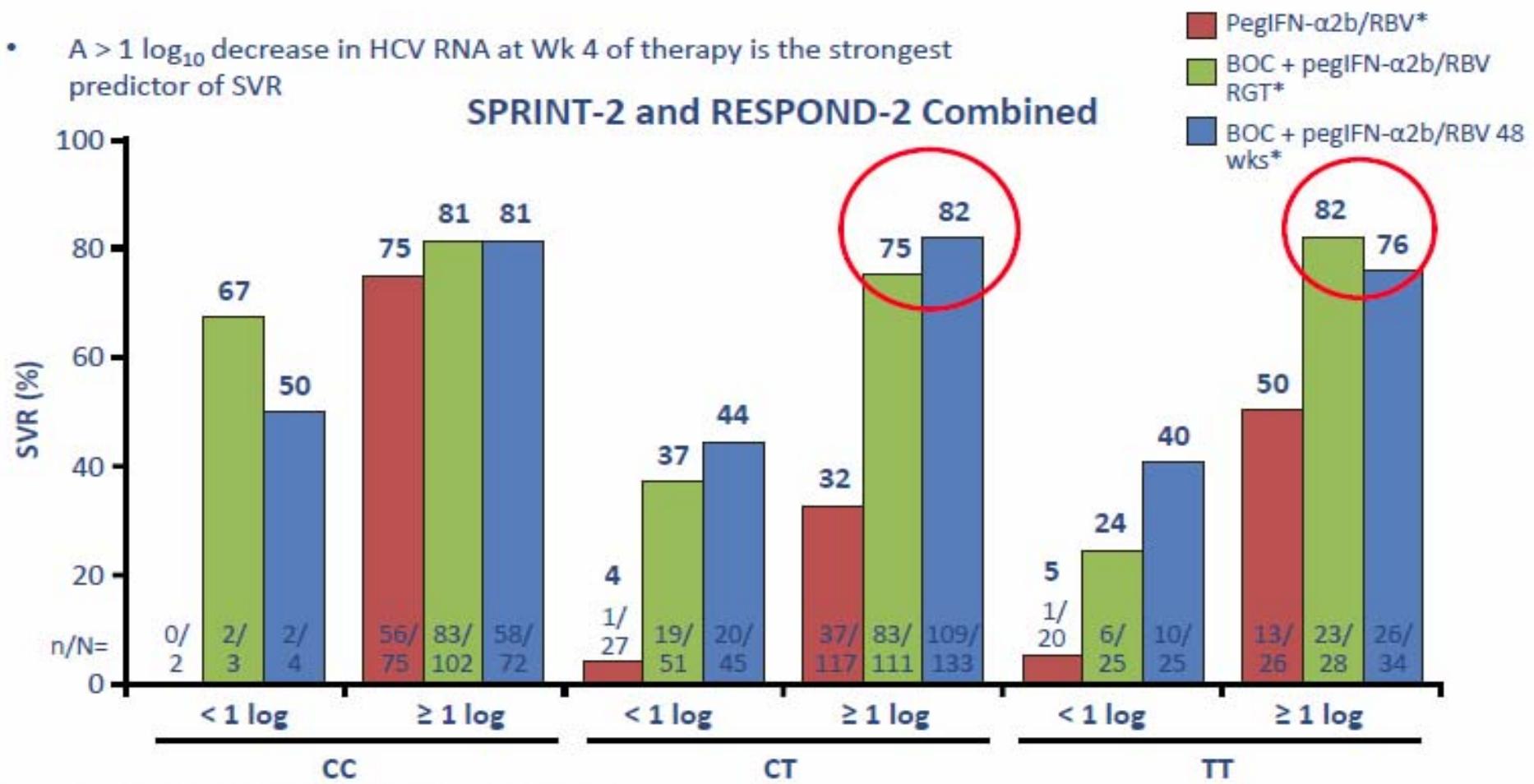


ordad F. N Engl J Med. 2011; 364:1195-1206.

Jacobson IM et al. Hepatology 2010;52(Suppl.):427A

Early response to P/R (Lead-in) defines likelihood of SVR of non-CC HCV G1 patients

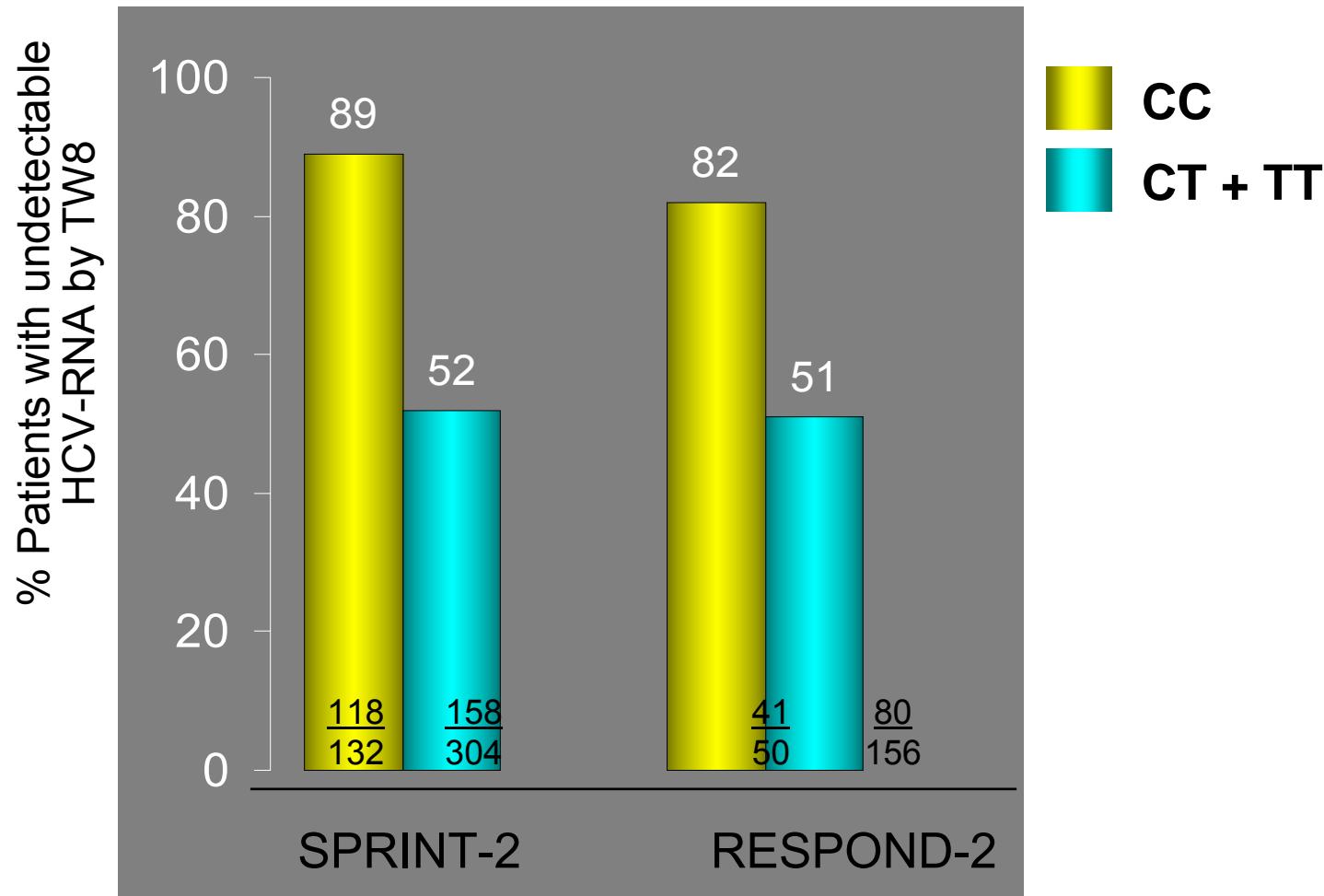
- A $> 1 \log_{10}$ decrease in HCV RNA at Wk 4 of therapy is the strongest predictor of SVR



*BOC was administered with pegIFN- α 2b in these trials.

Poordad F, et al. Gastroenterology. 2012;143:608-618.

IL-28B CC polymorphism is a strong predictor of TW8 response*



*Decision point for short vs. long treatment duration with RGT

IL-28 B, LEAD-IN y TRIPLE TERAPIA

IL-28 B CC

- Potente predictor de respuesta a la **semana 4** y **semana 8** (SPRINT, RESPOND).
- 80-90% pacientes IL-28 B CC se benefician de **acortamiento de tratamiento**.
- **IL-28 B** utilizada en combinación con **lead-in ayuda** a:
- Predecir “mejor” la **RVS**.
- Seleccionar pacientes que se pueden beneficiar de **acortar** la terapia.

LEAD-IN

- **Lead-In** (respuesta al IFN tras 4 semanas tto PR) es un predictor “más fuerte” de **RVS** que IL-28 B o cualquier otra característica basal.
- * No “sería imprescindible” conocer genotipo IL-28 B previo al inicio del tto.

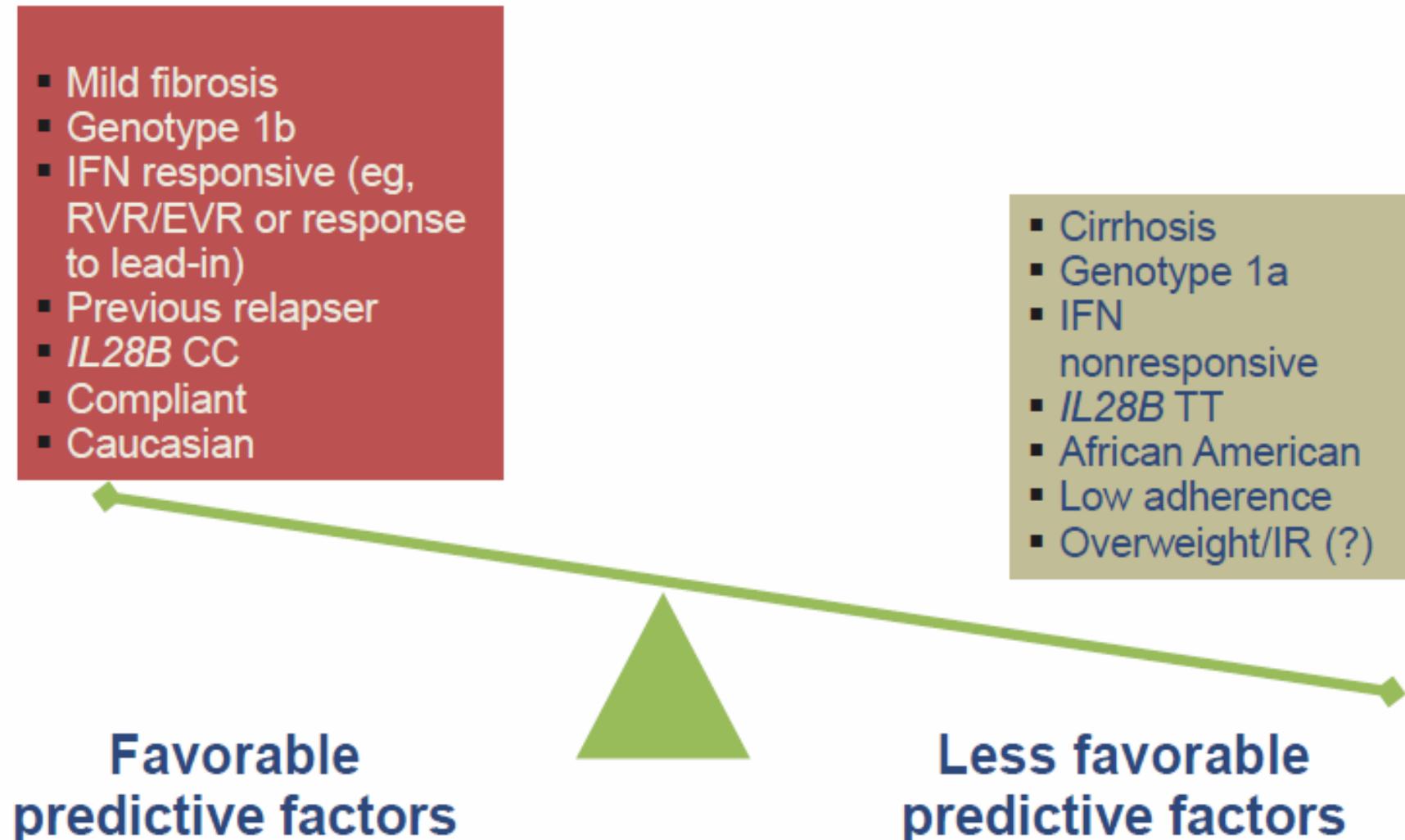
CONCLUSIONES

- **Importancia de la “respuesta al IFN”**
(disminución > 1 log UI/ ml a la **semana 4**).
Mayor predictor de RVS.
- PERO considerar también “**otros factores predictores**” de **RVS**.
 - Respuesta a la terapia previa.
 - ARN-VHC basal.
 - Subtipo VHC G1.
 - Fibrosis.
 - Respuesta a la semana 8 (BOC).

Which G1 patients are easy to cure with P/R/1st generation PI?

- Mild fibrosis
- Genotype 1b
- IFN responsive (eg, RVR/EVR or response to lead-in)
- Previous relapser
- *IL28B* CC
- Compliant
- Caucasian

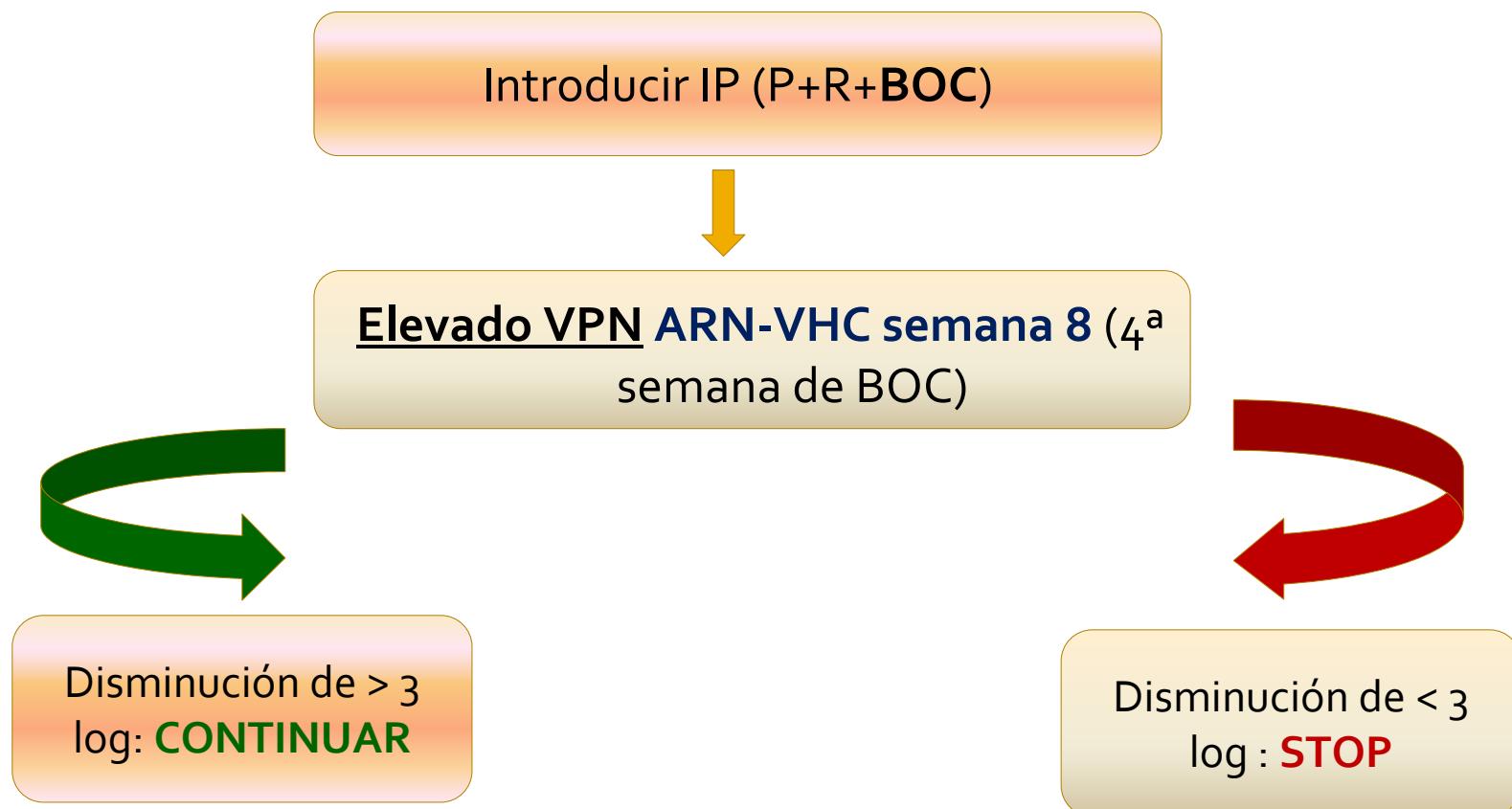
- Cirrhosis
- Genotype 1a
- IFN nonresponsive
- *IL28B* TT
- African American
- Low adherence
- Overweight/IR (?)



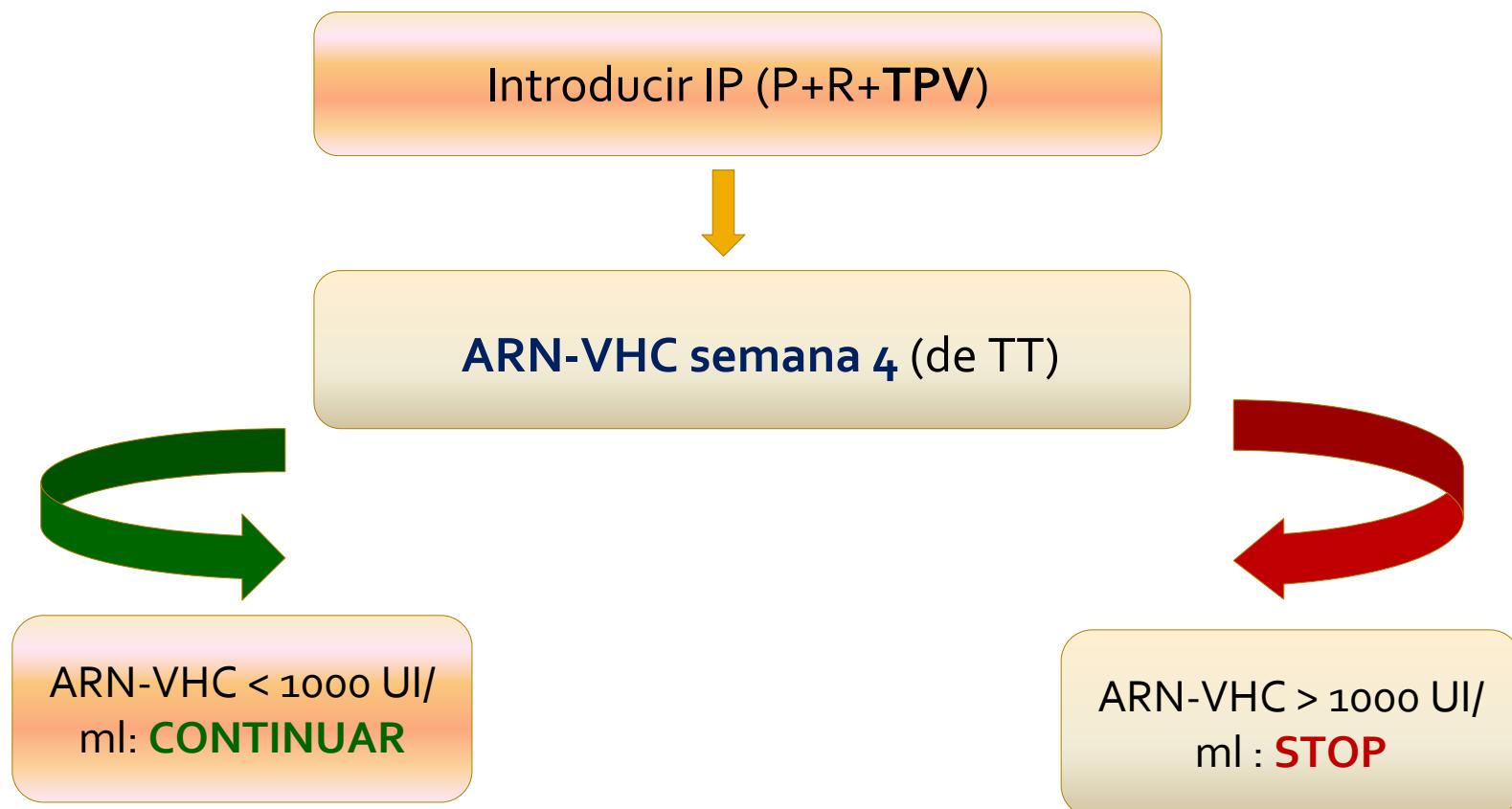
NUESTRO CASO

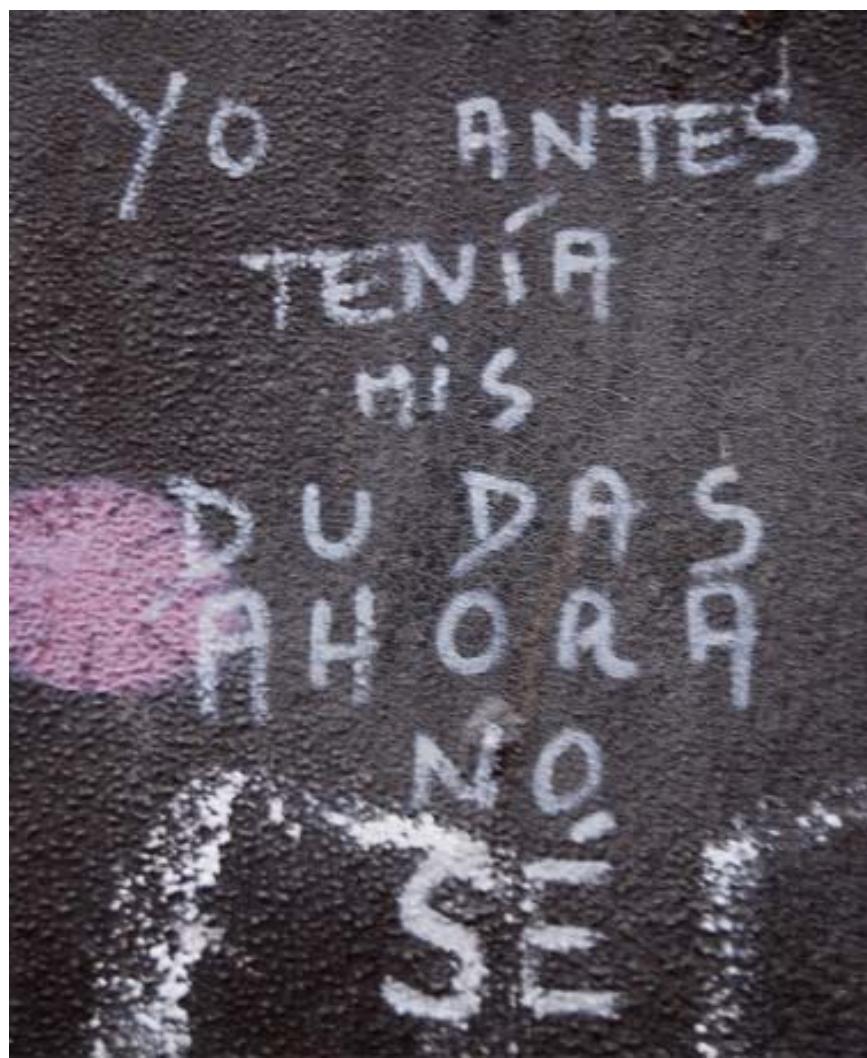
- No respuesta previa (¿parcial?).
 - ¿Subtipo Genotipo 1?
 - Disminución de 0,8 log UI/ ml a la semana 4.
 - Carga viral basal “elevada”.
 - F₄.
- * ¿Por qué no valorar respuesta a la semana 8?

NUESTRO CASO



NUESTRO CASO







**GRACIAS POR
VUESTRA ATENCIÓN**