

Novetats en el tractament de l'hepatitis C

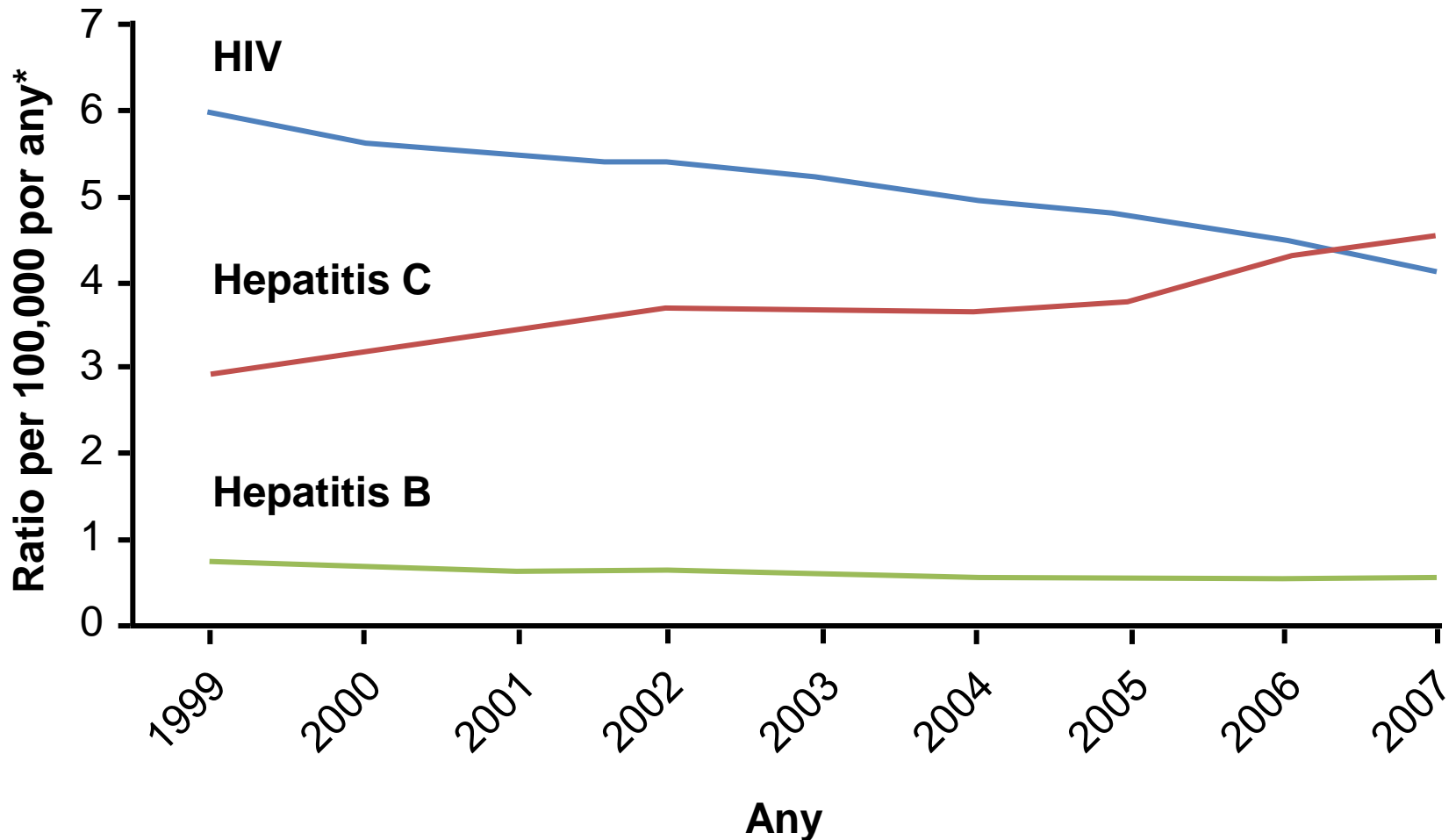
Dra. Mercedes Vergara

Adjunta de la Unitat d'Hepatologia. Servei d'Àparell Digestiu

Corporació Sanitària Parc Taulí. Hospital Universitari

20-gener-2015

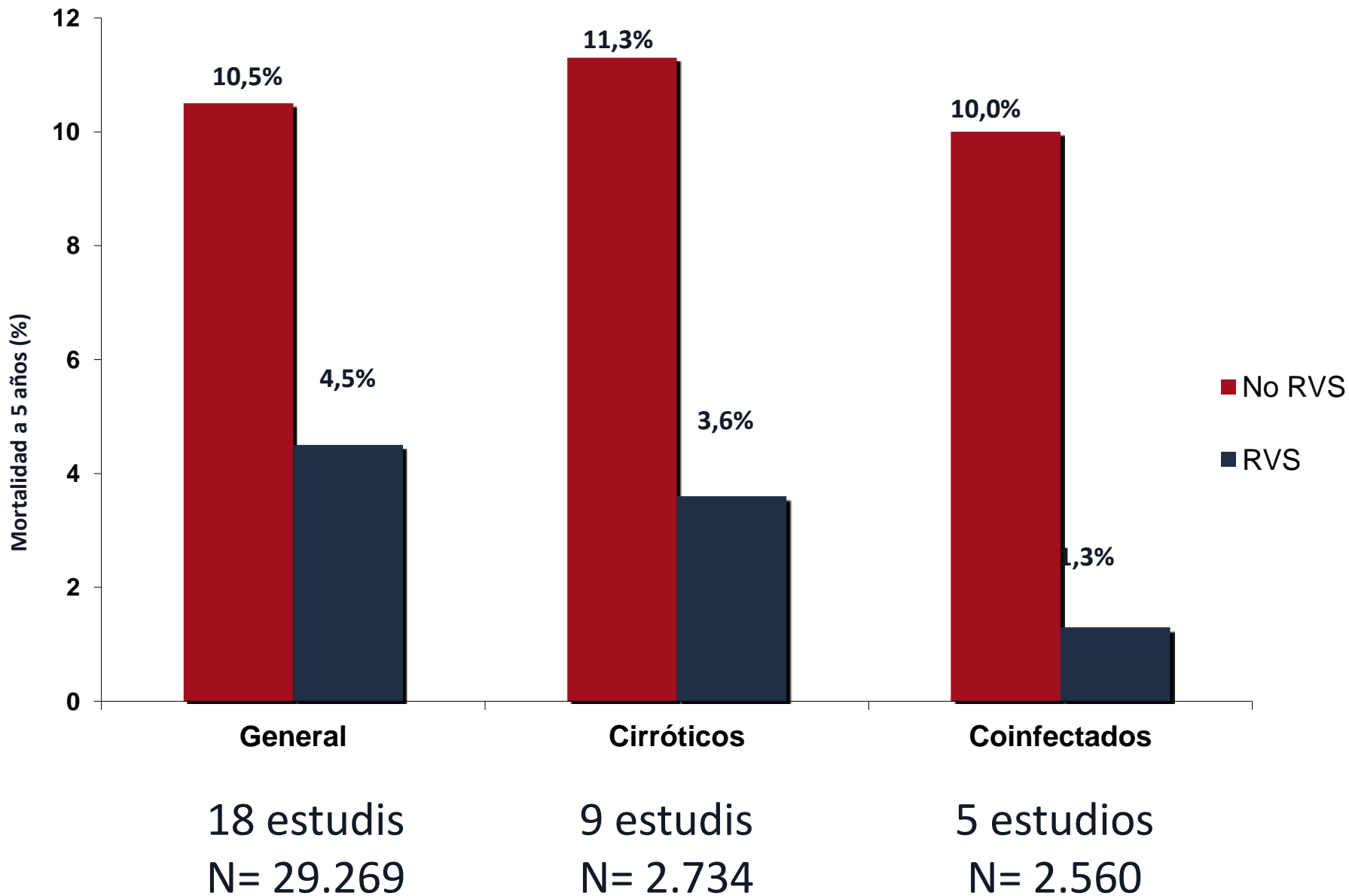
Mortalitat en los USA entre 1999-2007



*Mortality rates = HBV, HCV, HIV listed as cause of death

Because decedent can have multiple causes of death, a record listing more than 1 type of infection was counted for each type of infection

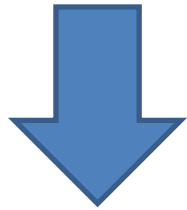
Efecte de la RVS sobre la mortalitat



Quins son els candidats a tractament antiviral?



Tenim hepatitis
crònica per virus Cij
Ens volem curar!!!!



Prioritzar:

- \geq Fibrosi grau 2
- Manifestacions extra-hepàtiques
- Co-infecció amb altres virus.

Opcions terapèutiques

AMB
INF

SENSE
IFN



Pros i contres

AMB INTERFERO

- **Efectes adversos freqüents**
- **Duració entre 12 i 48 setmanes**
- **Eficàcia depèn de molts factors: tractaments previs, sensibilitat a INF, genotip, grau de fibrosi...**
- **Presència de contraindicacions: malaltia psiquiàtrica, anèmia....**
- **Posologia subcutània**
- **Cost més baix**

SENSE INTERFERO

- **Efectes adversos < 1%**
- **Duració tractament de 12 a 24 setmanes**
- **Limitacions: insuf. Renal o hepàtica**
- **Interaccions**
- **Eficàcia i regim segons genotip**
- **Administració de medicació de forma oral**
- **Cost elevat**

Pros i contres



Sense interferó



Amb interferó

Si jo tingués una hepatitis C
quan i amb que m'agradaria
ser tractat?



Informes de Posicionament Terapèutic de Simeprevir

En triple teràpia amb interferó:

- Mateixos criteris que Telaprevir i Boceprevir
 - Més eficàcia i perfil de seguretat
 - Valor afegit de setmana 4
 - Pauta de tractament més còmoda pel pacient
 - No recomanable en pacients amb presència de la Q80K: opció de la regla de parada en setmana 4 o el test de la Q80K

- Pacients **diagnosticats de cirrosi** i que compleixin els següents criteris:
 - Child Pugh A (6 punts) , Child Pugh B (7-9)
 - Edat ≤ 70 (si més de 70 es prioritzarà els que no tinguin comorbiditats que comprometin el pronòstic vital)
 - No tributaris de teràpia triple amb BOC, TLV o SMV + PEG-inf i RBV

I a més:

- Risc de complicacions graus < 90.000 plaquetes o albúmina < 35
- Manifestacions extrahepàtiques greus; crioglobulinèmia, vasculitis i altres
- Contraindicació a l'administració d'interferó
- Fracàs a teràpia prèvia

Comercialització de sofosbuvir

Anul·lació de la disposició prèvia sobre ús de sofosbuvir en us compassiu

- Ús restringit de sofosbuvir a:
 - Llista d'espera de trasplantament hepàtic
 - Trasplantats hepàtics
 - $F4 > 14,5\text{kPa}$
 - Pacients amb contraindicacions al tractament basat en IFN o després del fracàs a IPs.



En combinació amb ribavirina?

01-novembre-2014

I ara quina es la situació?



Pendants de que el govern espanyol aconsellat per un grup d' hepatolegs faci un pla nacional i delimiti les prioritats pels diferents tractaments

6
un lugar
en el mundo
para



Genotip 1 i 4

- Tractament amb interferó
 - Triple teràpia amb simeprevir
 - Triple teràpia amb sofosbuvir

Genotip 2 i 3

- Tractament amb interferó
 - Doble teràpia amb P/R

Evidències en Assajos Clínics en pacients amb G1

QUEST-1¹ and QUEST-2²

Pacients no tractats prèviament (naïve)

= Lancet 2014

PROMISE³

Pacients recaedors

= Gastroenterology 2014

ASPIRE⁴

Pacients pretractats: recaedors, parcials i nuls.

= Gastroenterology 2014



Fase III



Fase IIb

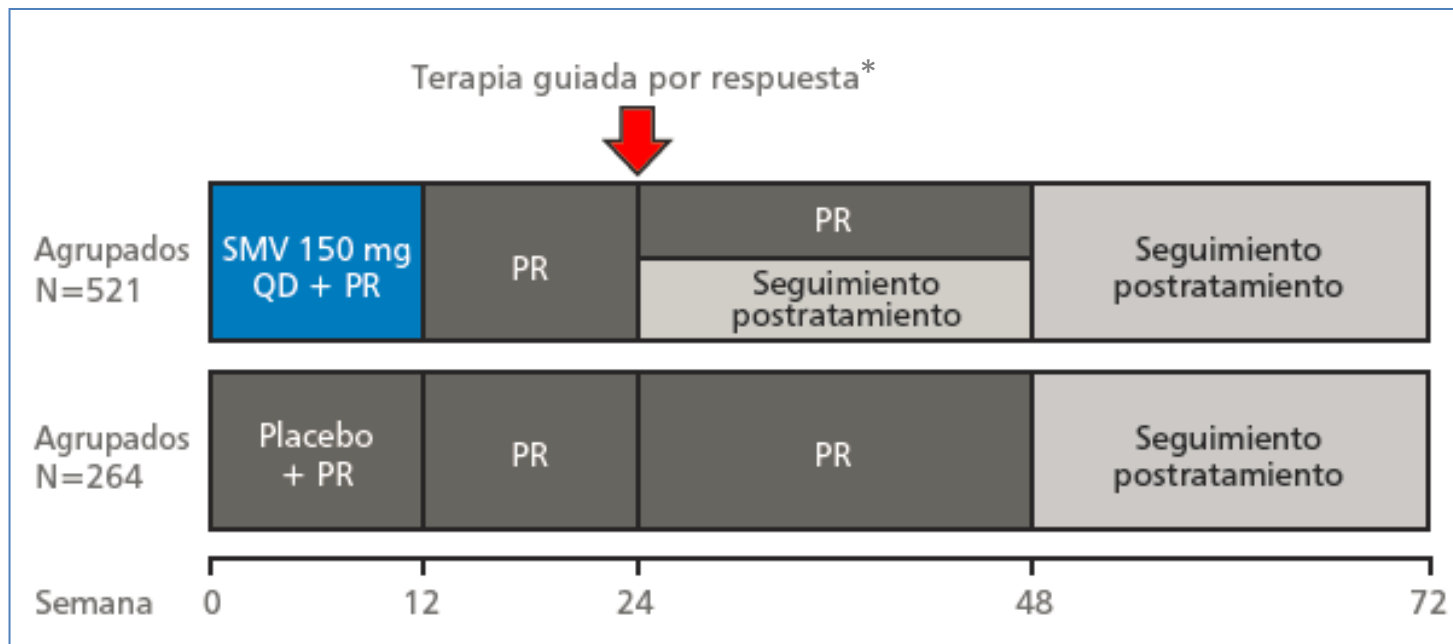
1. Jacobson IM et al. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):403-13. 2. Manns M et al. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):414-26.

3. Forns X et al. Gastroenterology. 2014 Jun;146(7):1669-79.

4. Zeuzem S et al. Gastroenterology. 2014 Feb;146(2):430-41.

QUEST-1 & QUEST-2: Diseny dels estudis

- Fase 3 multicèntrics, aleatoritzats, doble cec i controlats amb placebo per avaluar SMV + pegIFN/ribavirina (PR) en comparació amb placebo (PBO) + PR en **785 pacients naïve** amb VHC genotip 1.



*Criterios de TGR: ARN del VHC <25 UI/mL detectable o indetectable en la s 4 y <25 UI/ml indetectable en la s 12.

1. Jacobson IM et al. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):403-13.

2. Manns M et al. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):414-26.

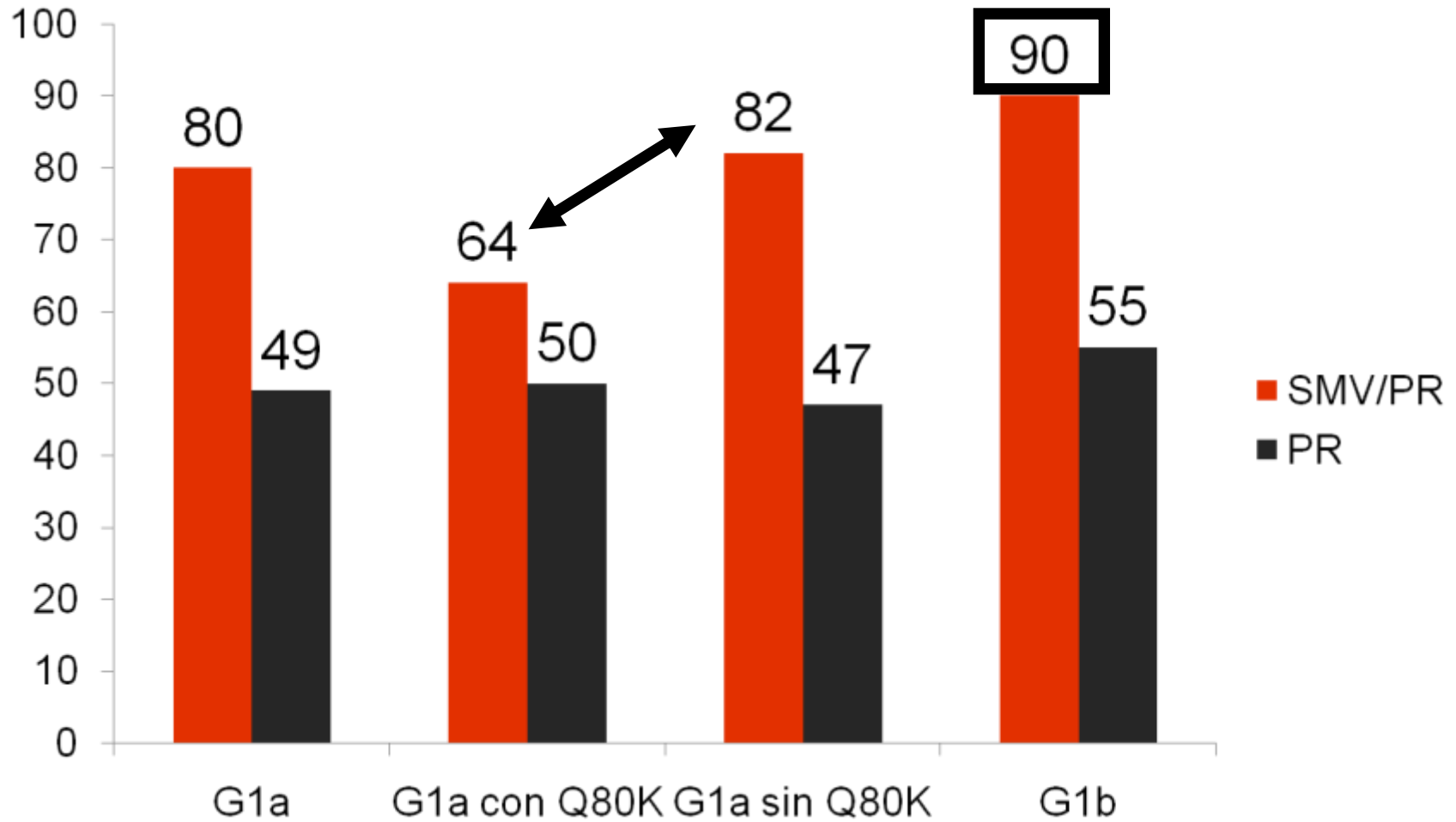
3. Jacobson IM, et al. Hepatol 2013;58(Suppl 1):756A-757A (Abstract 1122).

4. Jacobson IM, et al. Congreso de la AEEH 2014 (póster 121).

Sub-anàlisi de pacients europaus

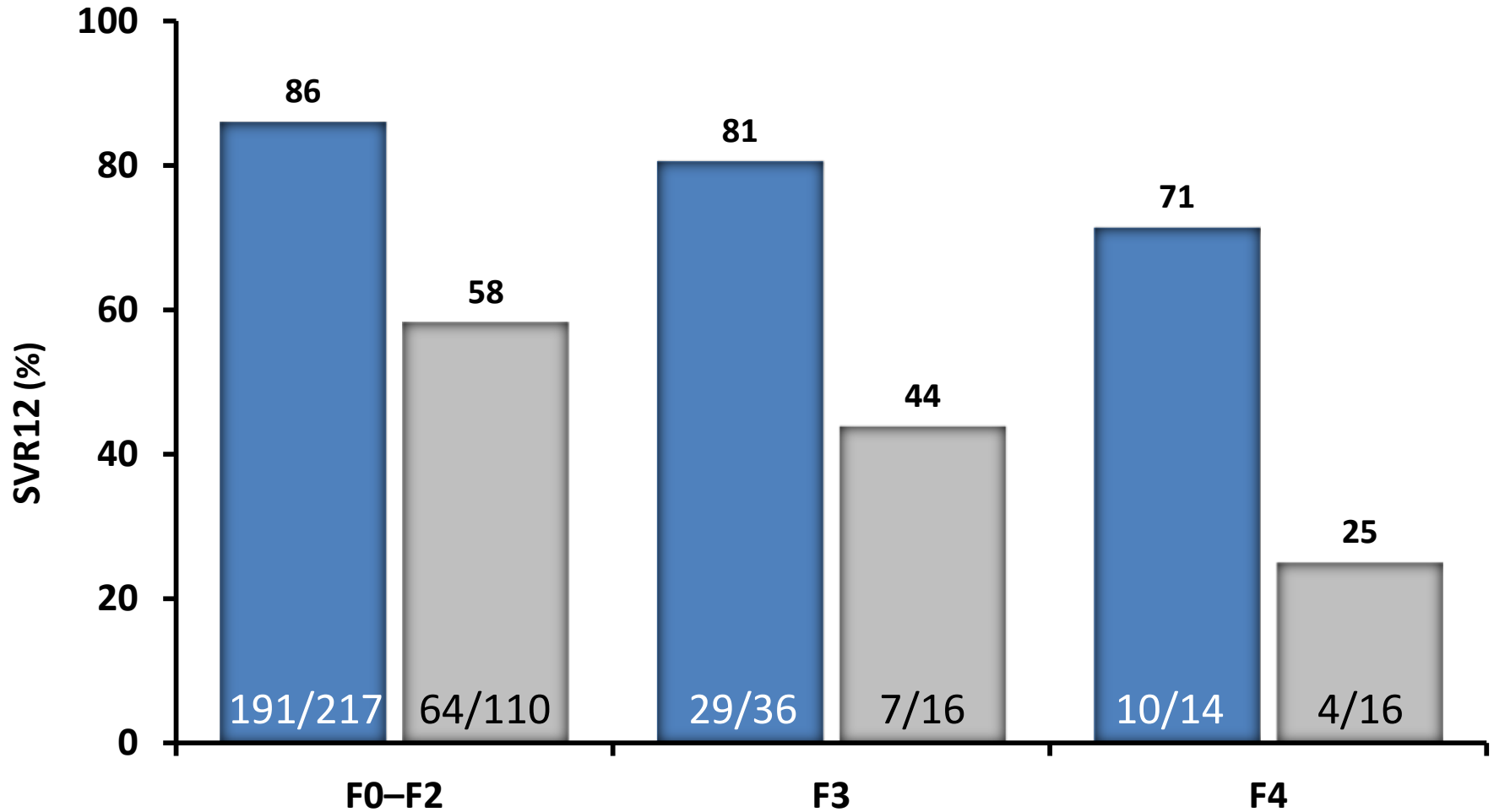
	SMV/PR N=276	PR N=142
CV>800.000 (%)	75	70
Genotip 1a (%)	30	33
Mutació Q80K	5,1	5,6
Metavir		
F0-F2	81,3	77,5
F3	13,5	11,3
F4	5,2	11,3

Eficàcia en els països europeus en funció del subtip i el polimorfisme Q80K

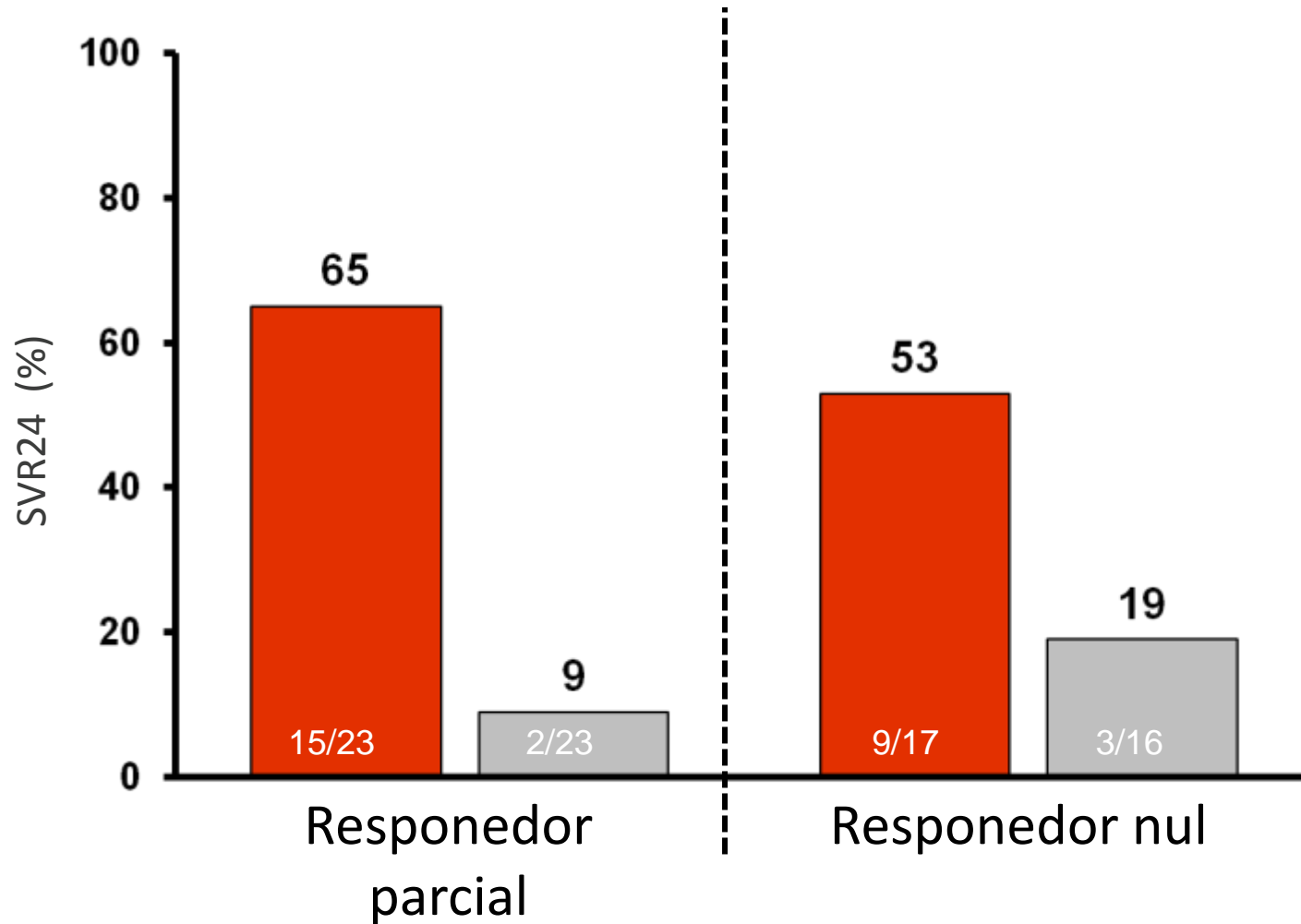


Pacients naive

Eficàcia segons la fibrosi en els pacients europeus

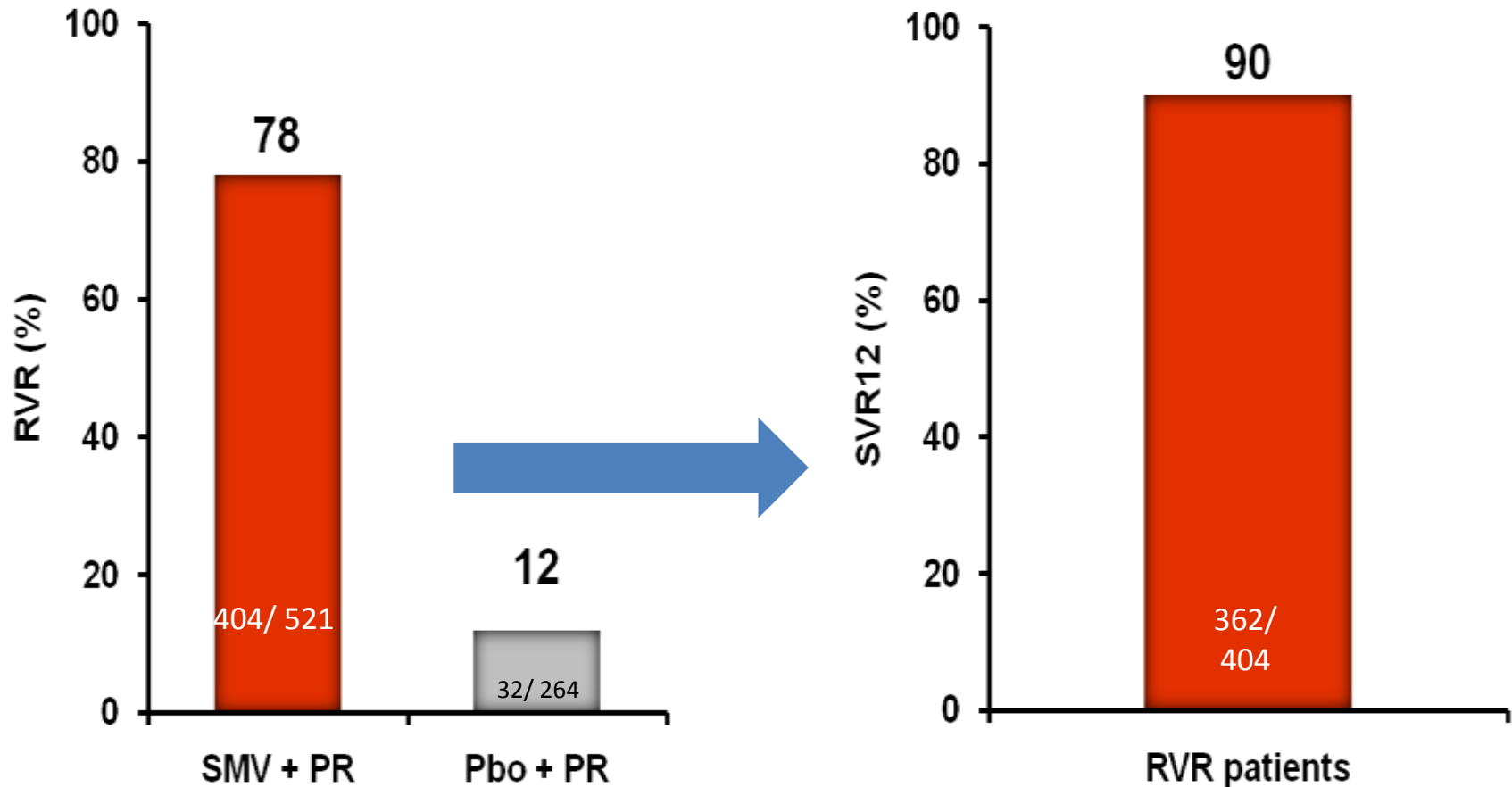


Resposta Viral Sostinguda (RVS)* (pacients previament tractats)



*Análisis de los brazos de 150 mg de SMV QD durante 12 semanas con PR durante 48 semanas

Valor predictiu de la Resposta Viral Rápida (RVR)*



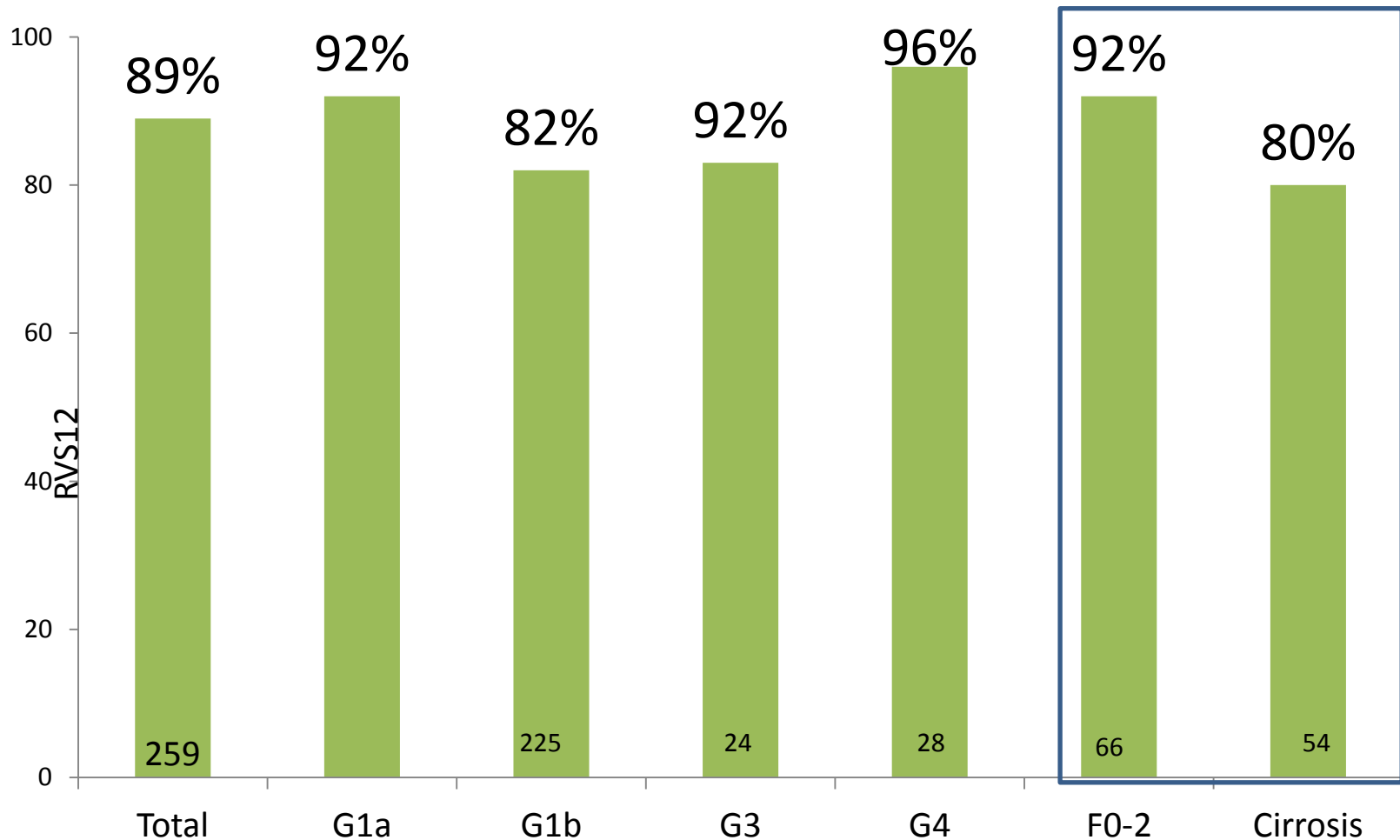
*RVR es defineix com ARN del VHC <25 UI/ml o indetectable en la setmana 4

Perfil de seguretat i tolerabilitat

Incidència, n (%)	Primeres 12 setmanes		Tot el tractament	
	SMV + PR (n=781)	Pbo + PR (n=397)	SMV + PR (n=781)	Pbo + PR (n=397)
Fatiga	278 (35.6)	157 (39.5)	288 (36.9)	167 (42.1)
Influenza-like	203 (26.0)	84 (21.2)	206 (26.4)	88 (22.2)
Cefalea	259 (33.2)	141 (35.5)	275 (35.2)	148 (37.3)

Triple Teràpia amb Sofosbuvir

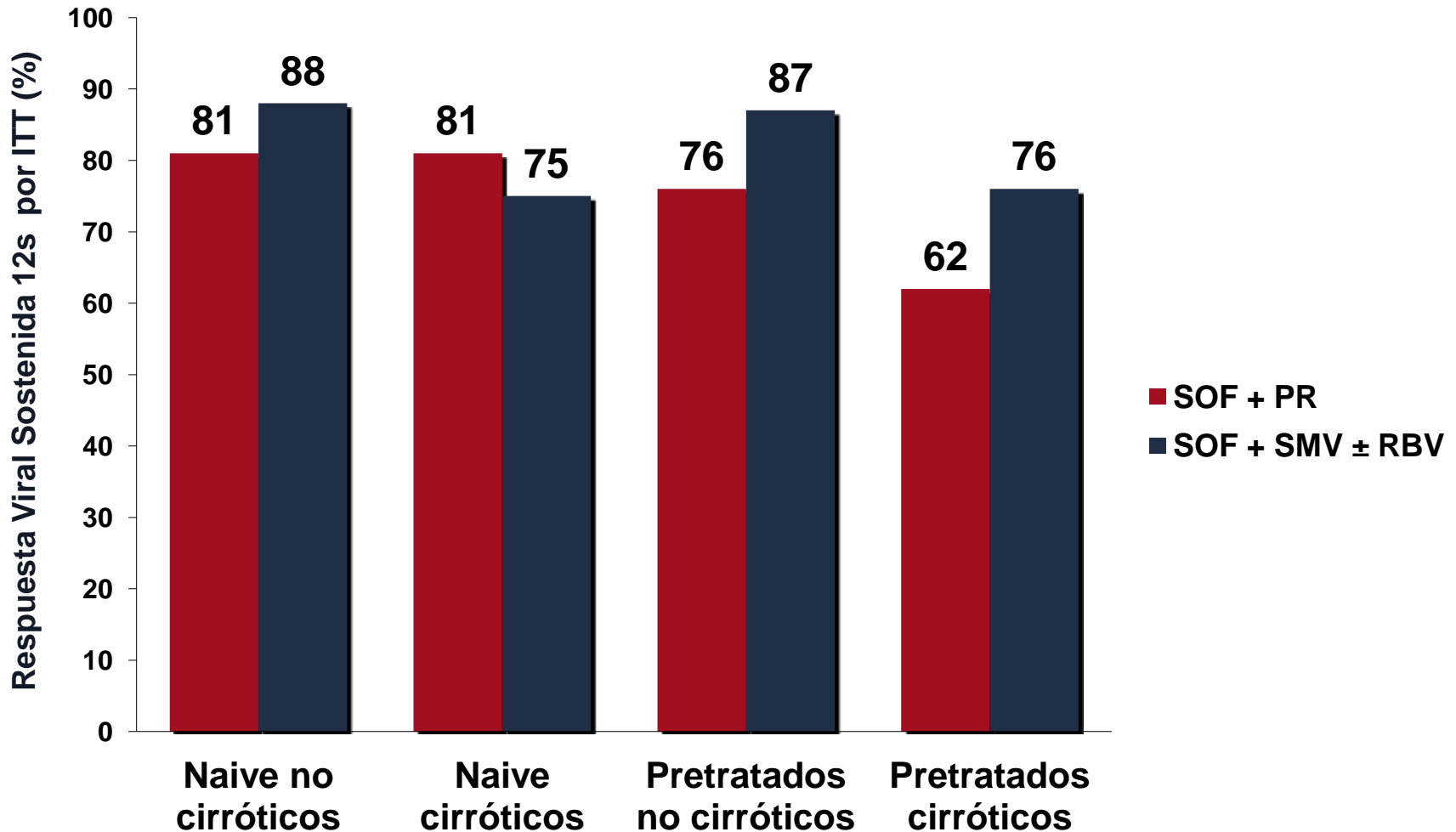
Estudio NEUTRINO (pacients naive)



12 setmanes de tractament

Cohorte TRIO. Pràctica clínica real

- Selecció del tractament a criteri del metge.
- N= 669: 12 setmanes de tractament



Opcions de tractament pel G4

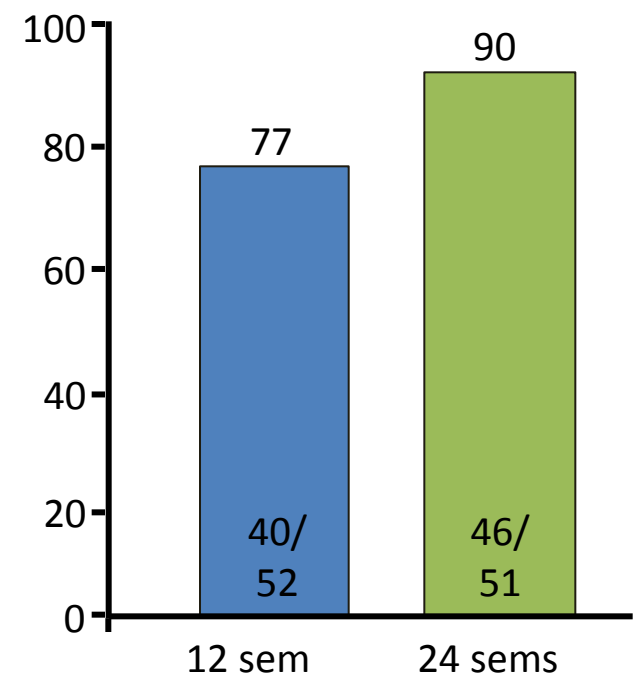
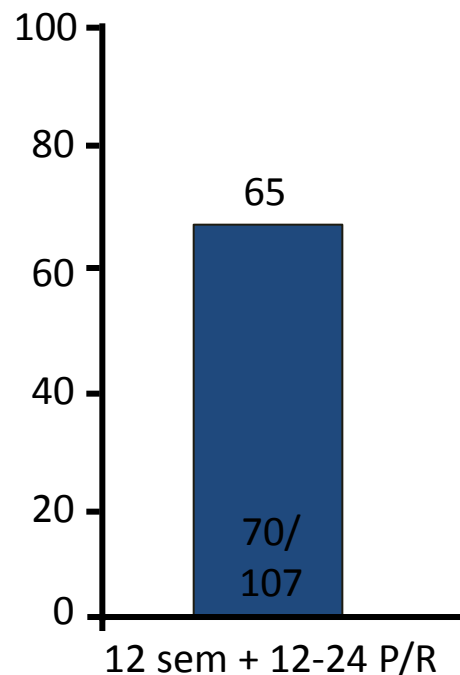
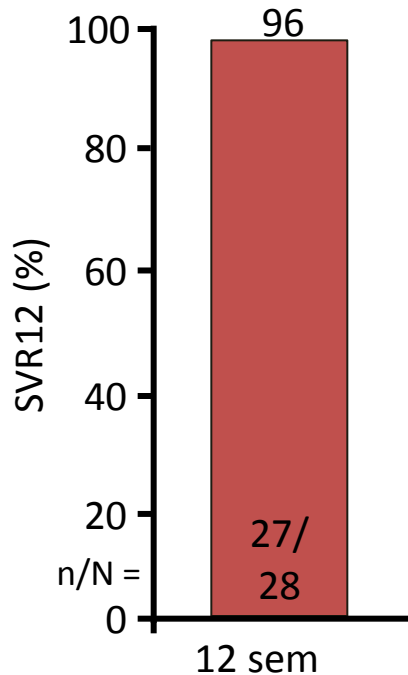
Teràpia basada en INF

SOF + P/R
En naïve

SMV+INF en pacients
Naïve i pretractats

Sense interferó

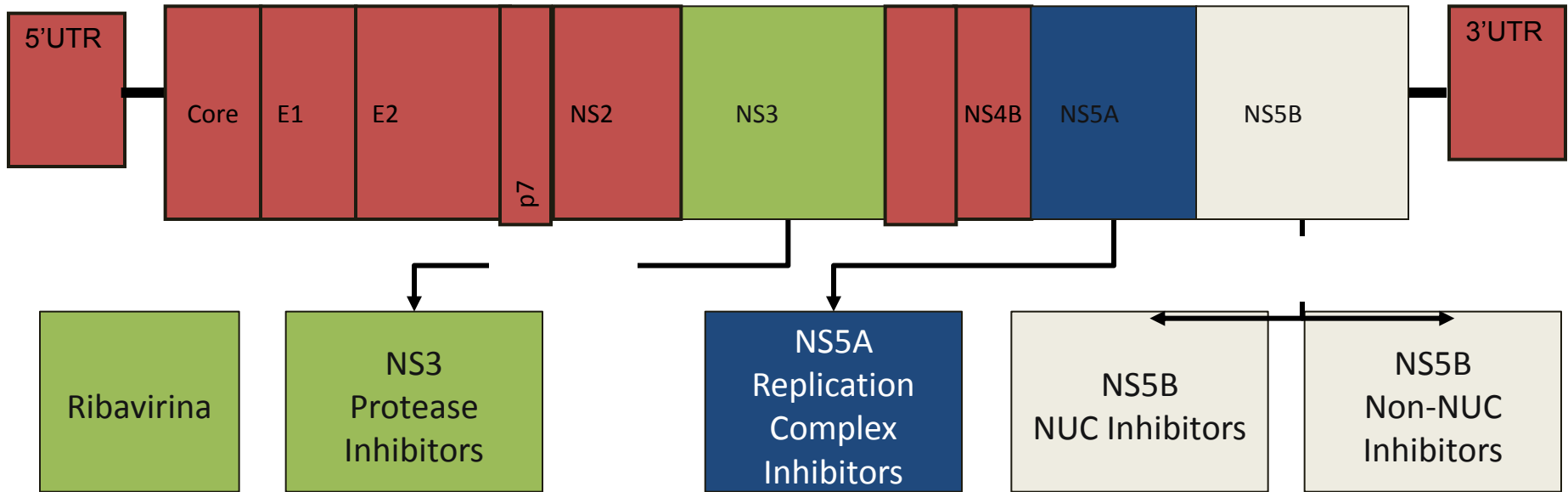
SOF+ RBV en naïve i
pretractats



■ Altres opcions: SOF + SMV; no hi han dades, però deu funcionar!!!!

1. Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013;368:1878-1887.
2. Moreno C, et al. EASL 2014. Abstract P1319.
3. Esmat GE, et al. AASLD 2014. Abstract 959.

Tipus d' agents antivirals directes



Ribavirina

NS3
Protease
Inhibitors

NS5A
Replication
Complex
Inhibitors

NS5B
NUC Inhibitors

NS5B
Non-NUC
Inhibitors

Telaprevir
Boceprevir
Simeprevir
Asunaprevir
ABT-450
MK-5172
Faldaprevir
Sovaprevir
ACH-2684

Daclatasvir
Ledipasvir
Ombitasvir
MK-8742
GS-5885
GS-5816
ACH-3102
PPI-668
GSK2336805
Samatasvir

Sofosbuvir
VX-135
IDX21437
ACH-3422

Dasabuvir
BMS-791325
PPI-383
GS-9669
TMC647055

Primera combinació lliure d'interferó que hi ha disponible

Sofosbuvir (Sovaldi)

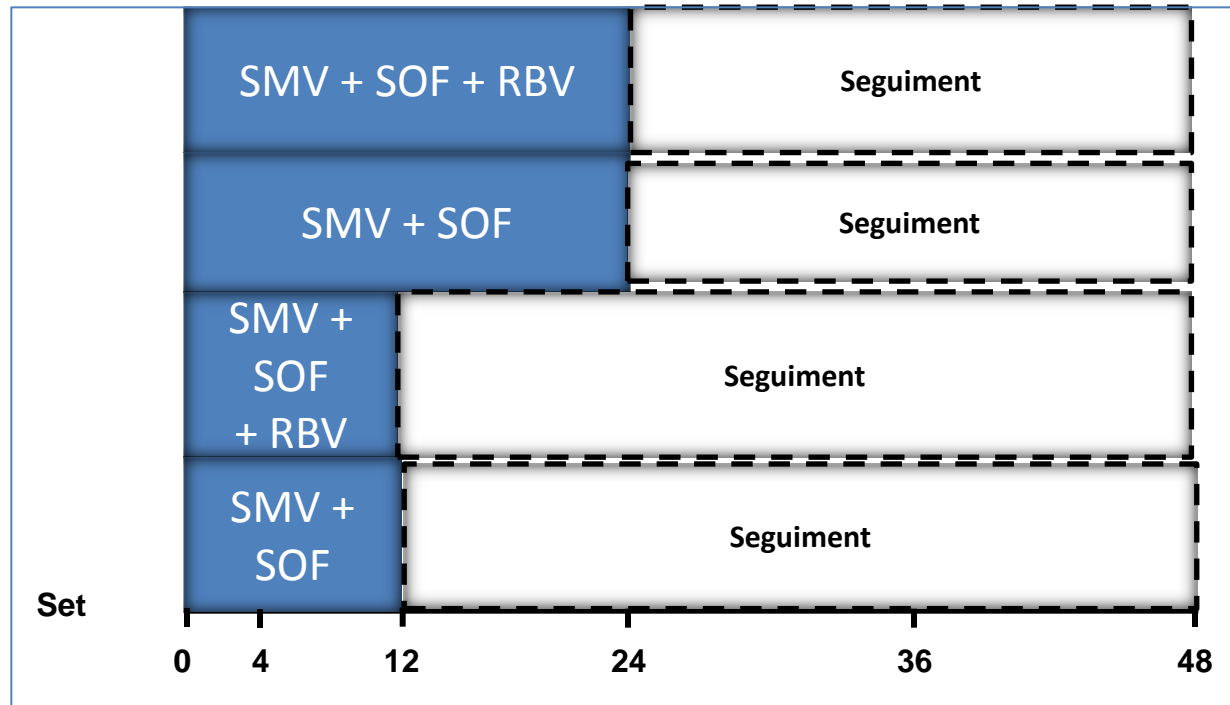
+

Simeprevir (Olysio)



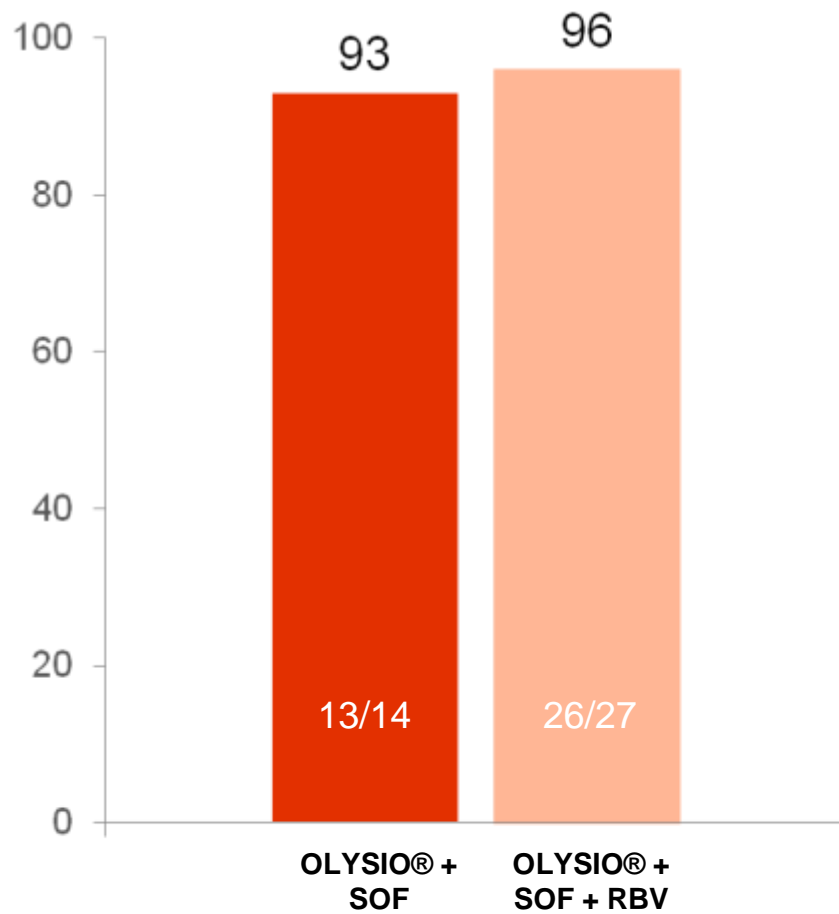
COSMOS: Diseny de l'estudi

- Simeprevir (150 mg QD) + Sofosbuvir (400 mg QD), amb o sense ribavirina, (n=167):
 - Cohorte 1 (n=80): Pacients amb resposta nula prèvia i fibrosis F0-F2
 - Cohorte 2 (n=87): Pacients naïve o amb resposta nula i fibrosis F3-F4

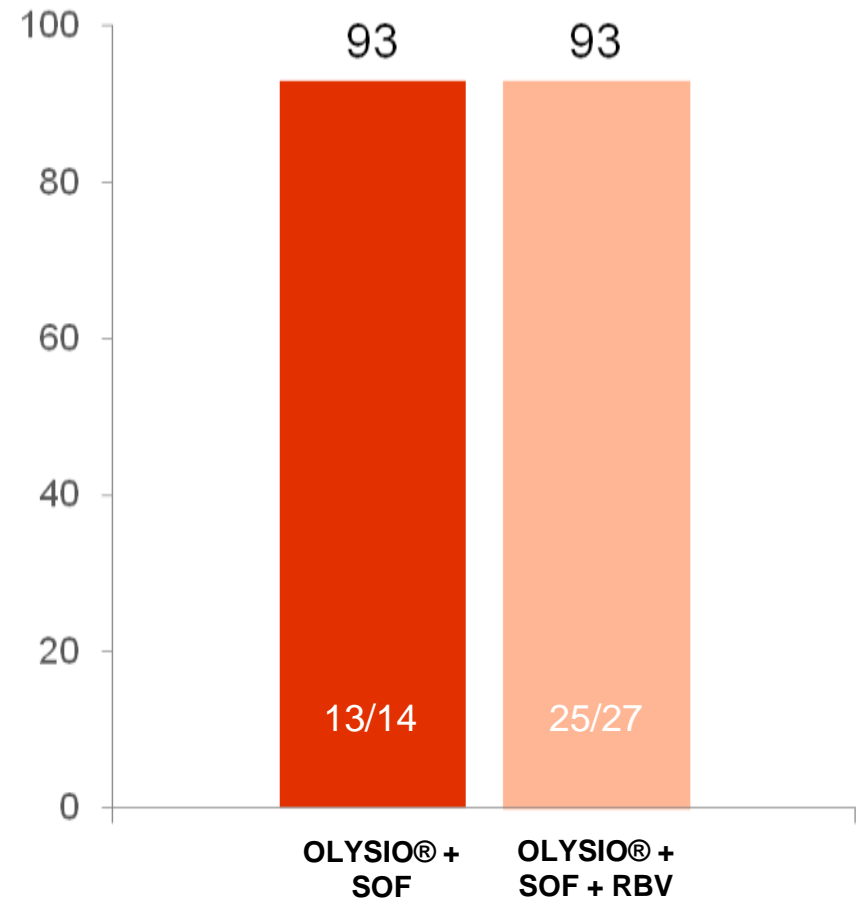


Eficàcia

RVS en pacients nuls F0-F2*



RVS en pacients naïve i nuls F3-F4*



1. Lawitz E et al. Lancet. 2014 Jul 26. pii: S0140-6736(14)61036-9..

2. Ficha Técnica de OLYSIO® <http://www.ema.europa.eu>.

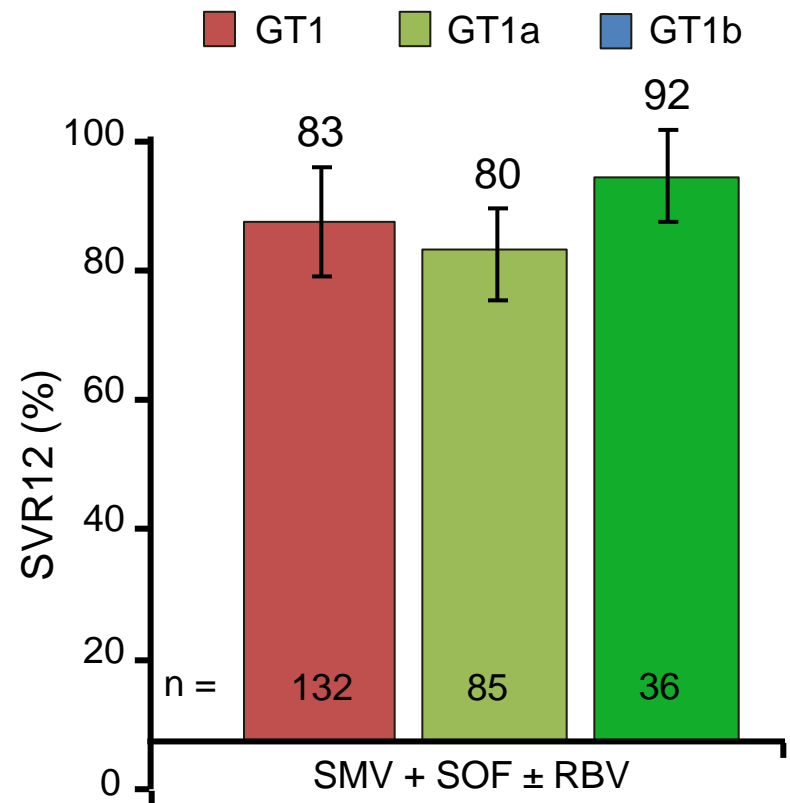
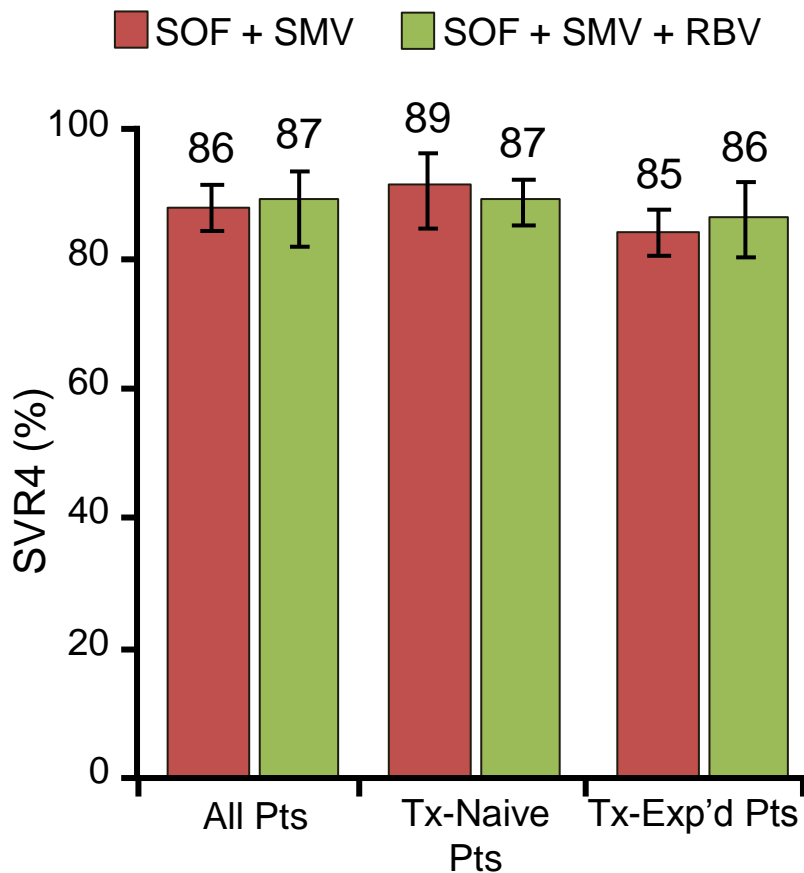
Seguretat i tolerabilitat

Pacients, %	12 setmanes		24 setmanes	
	SMV + SOF + RBV (n=54)	SMV + SOF (n=28)	SMV + SOF + RBV (n=54)	SMV + SOF (n=31)
Qualsevol AE	46 (85.2)	20 (71.4)	50 (92.6)	28 (90.3)
Grau 3-4 AEs	6 (11.1)	1 (3.6)	4 (7.4)	4 (12.9)
SAEs*	0	0	2 (3.7)	1 (3.2)
AEs que comporten abandonament**	0	0	2 (3.7)	2 (6.5)
Morts durant el tractament [†]	0	0	1 (1.9)	0

Eficàcia de SOF+SIM en pràctica real

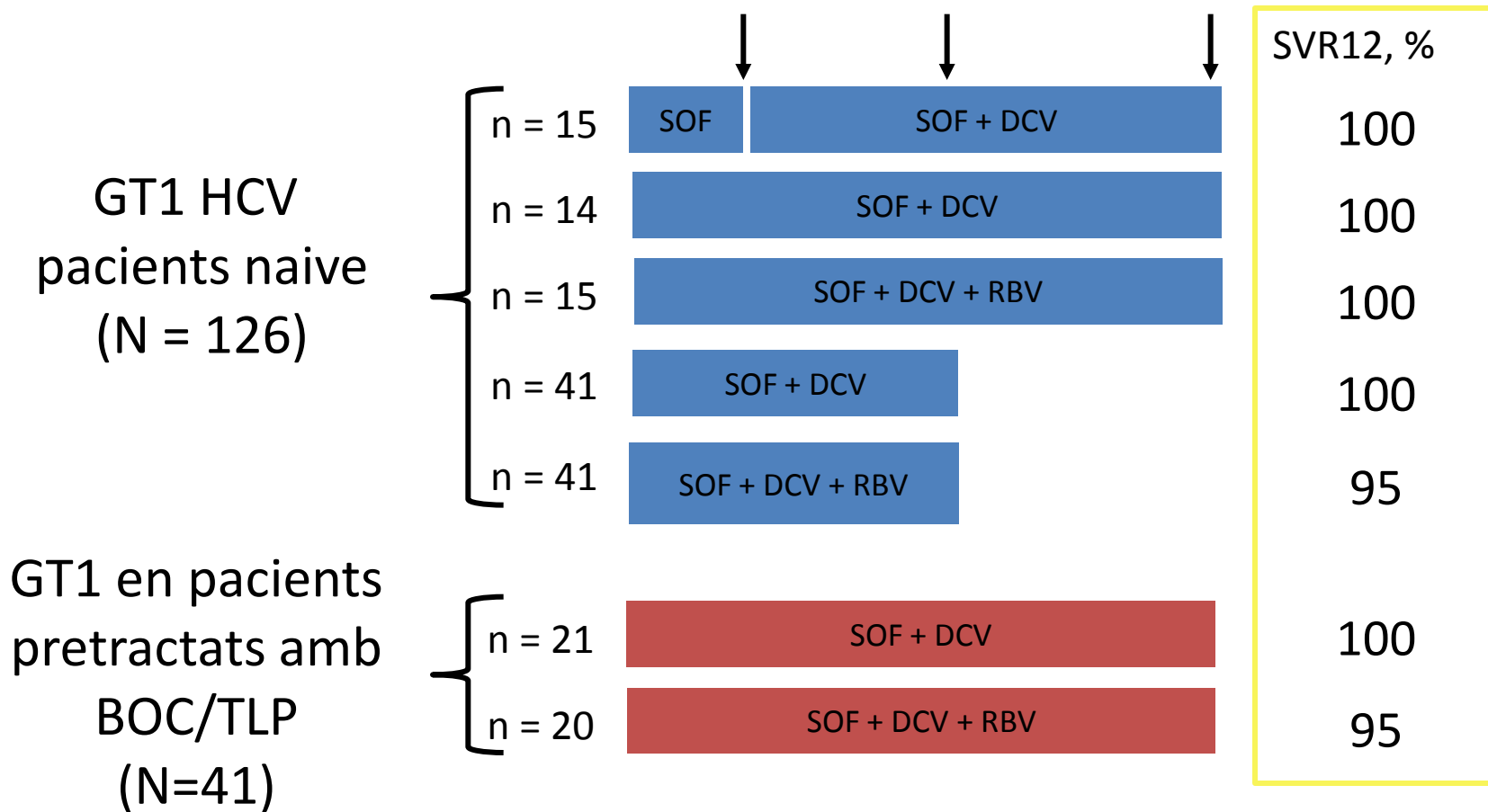
TARGET: SVR4 en GT1 VHC
pacients [1]

TRIO: Estudi
observacional en naive



1. Jensen DM, et al. AASLD 2014. Abstract 45. 2. Dieterich D, et al. AASLD 2014. Abstract 46.

Sofosbuvir + Daclatasvir patients amb G1: naïve I pretractats



Quin son els propers tractaments que arribaran al 2015-2016?

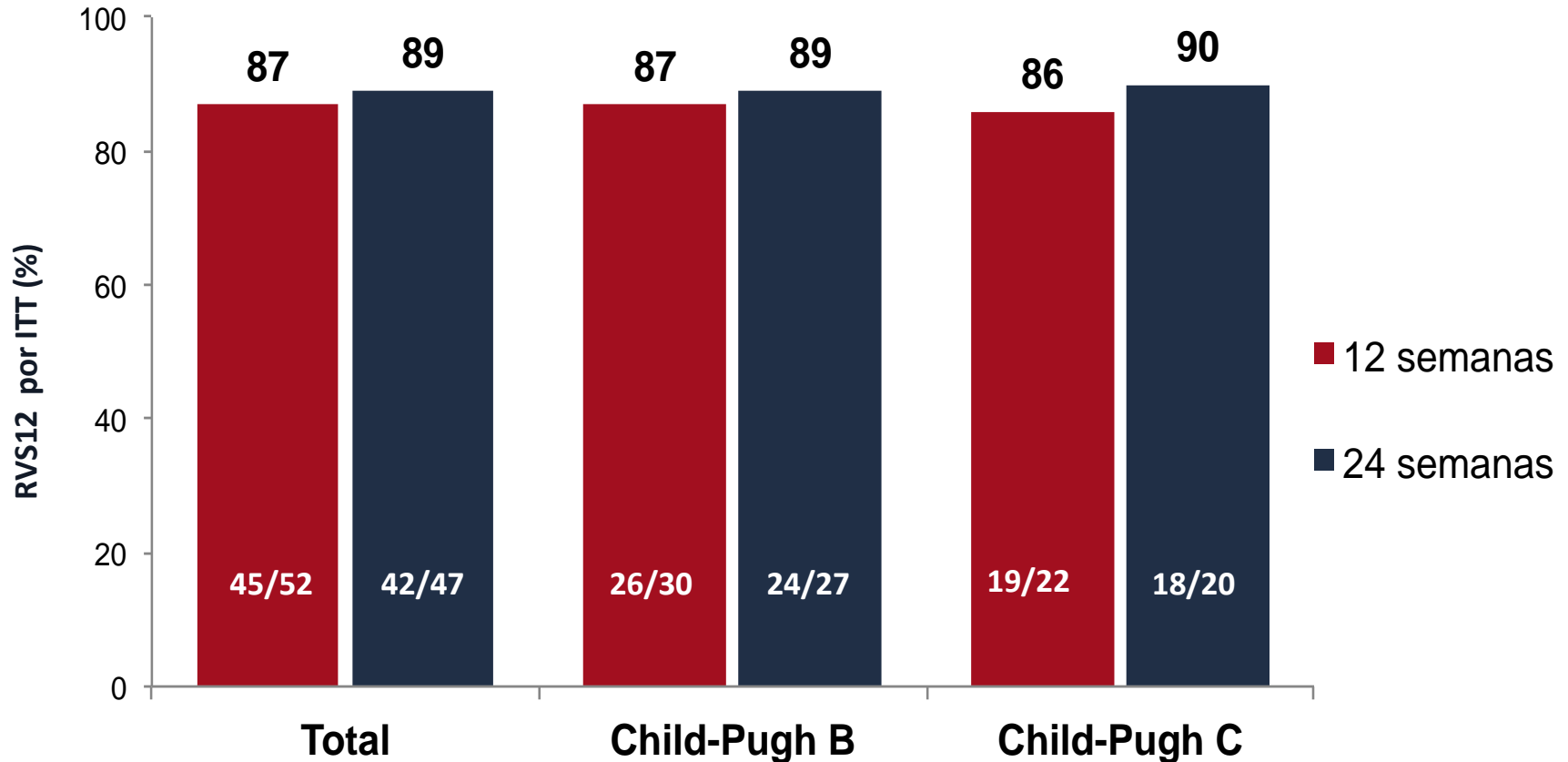


Harvoni = sofosbuvir+ledipasvir



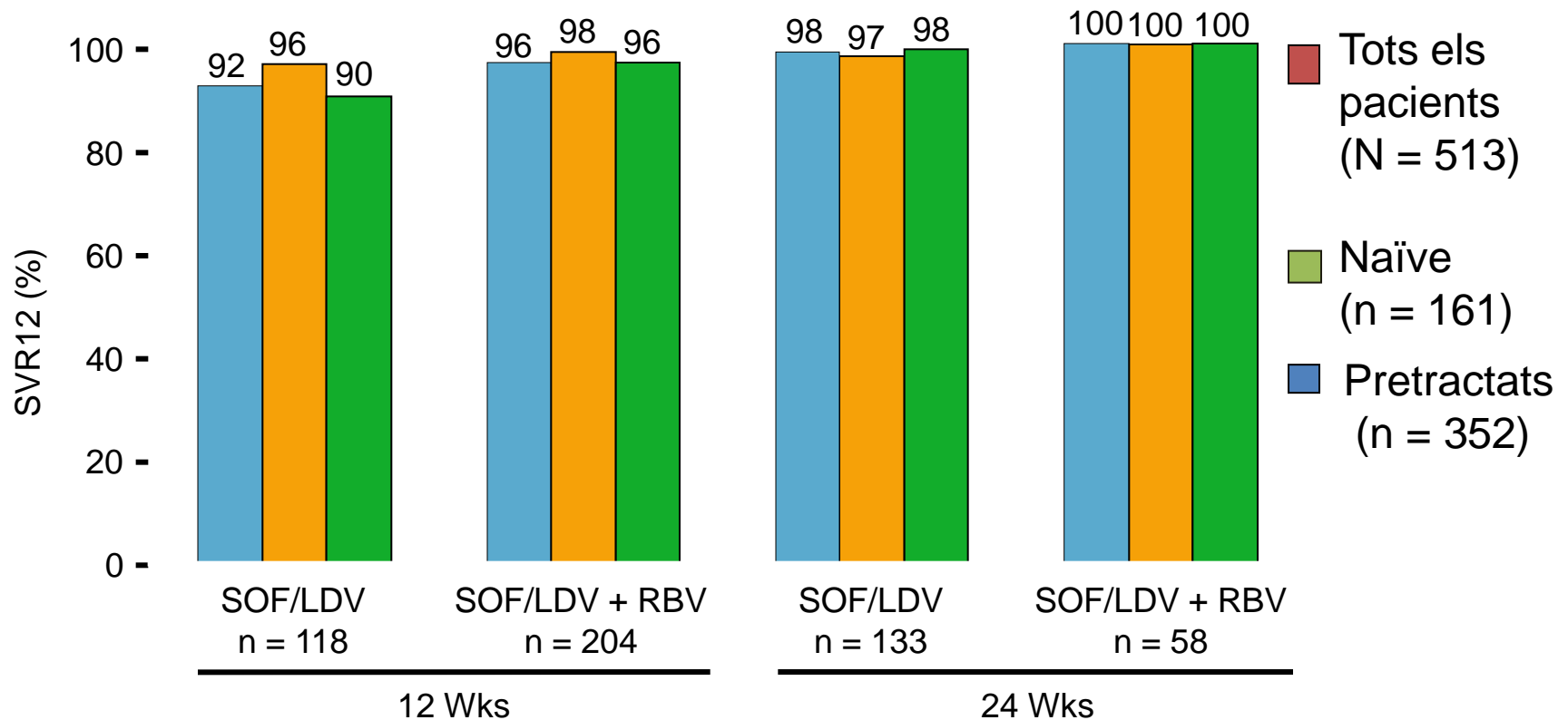
Viekirax =
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Exviera= Dasabuvir

Eficàcia de la combinació de sofosbuvir + ledipasvir ± RBV en pacients amb genotip 1/4 i cirrosi descompensada



- La majoria de pacients va millorar el MELD i va augmentar els nivells d'albumina.
- Només 4 pacients van desenvolupar efectes adversos i 3 van haver de suspendre el tractament.

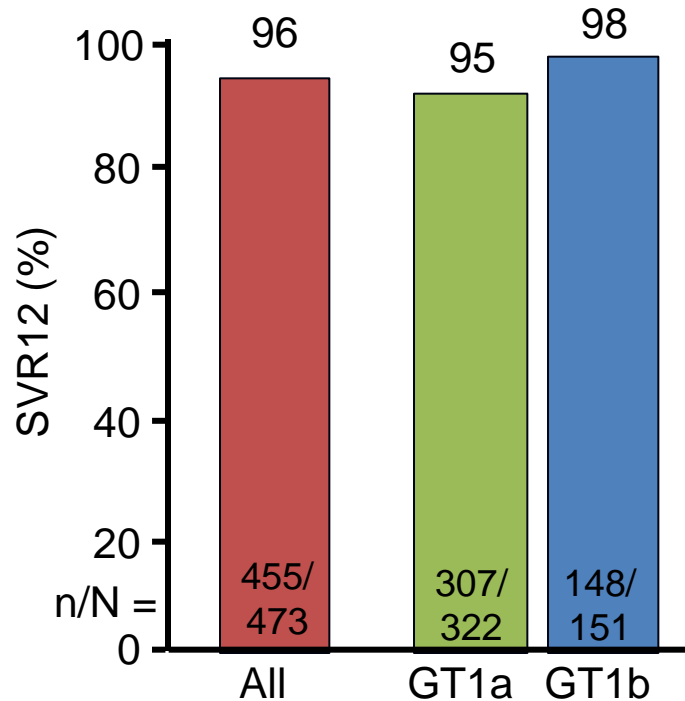
SOF/LDV \pm RBV en pacients amb cirrosi compensada



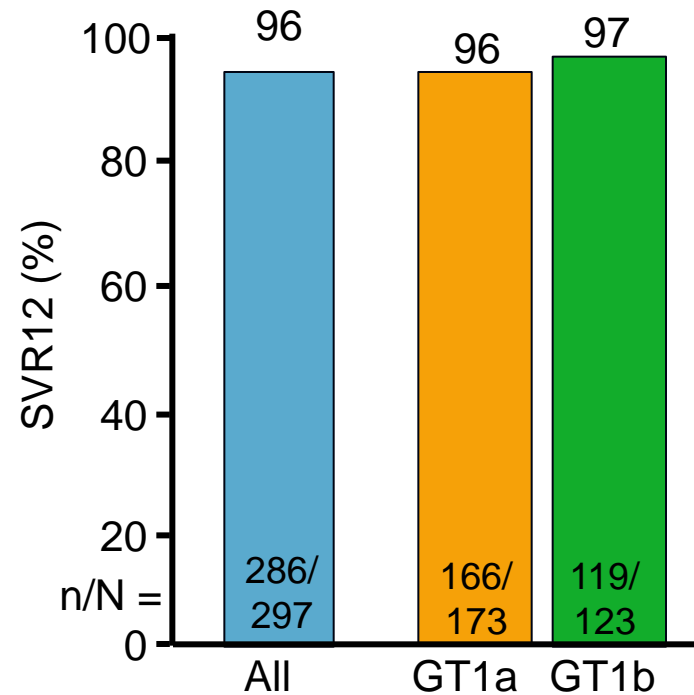
- SOF/LDV ben tolerat. Efectes més severes en els pacients amb RBV

SAPPHIRE I & II: PTV/RTV/OBV + DSV + RBV en pacients sense cirrosi

SAPPHIRE I:
Naive [1]



SAPPHIRE II: P/R previ
(49% Nulls)[2]

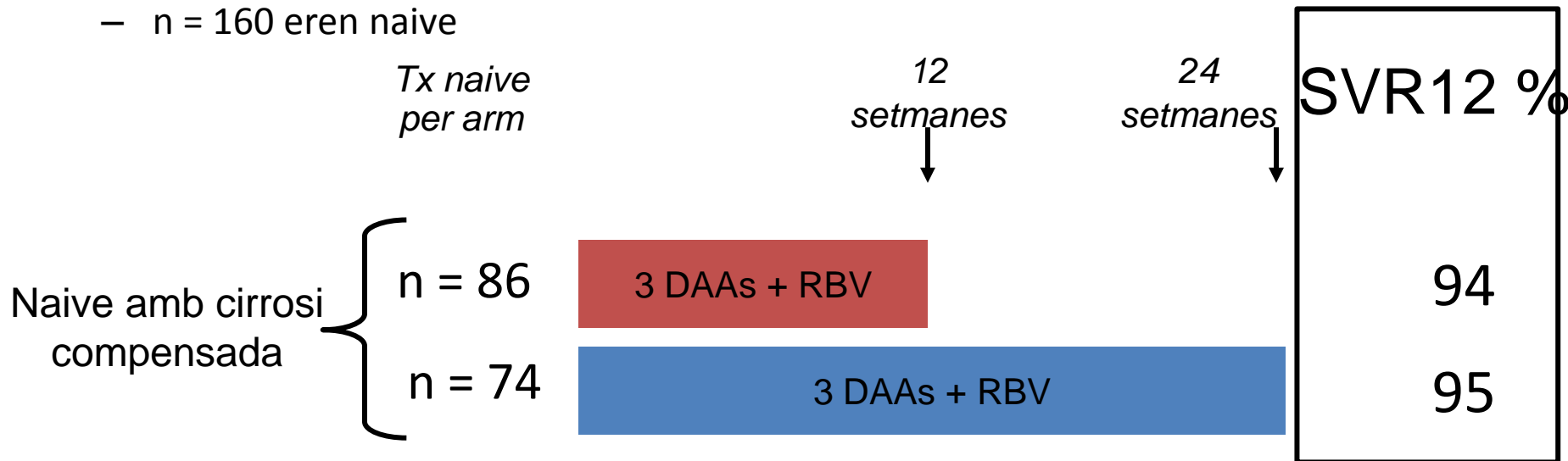


- 5 fàrmacs (3 comp): 3 comp pel matí+ RBV, 1 comp per la nit + RBV

TURQUOISE-II: 3 AAD + RBV en pacients amb cirrosi hepàtica

Naive

- Estudi randomitzat de paritaprevir/RTV/ombitasvir + dasabuvir + RBV en 380 pacients amb cirrosi compensada
 - n = 160 eren naive



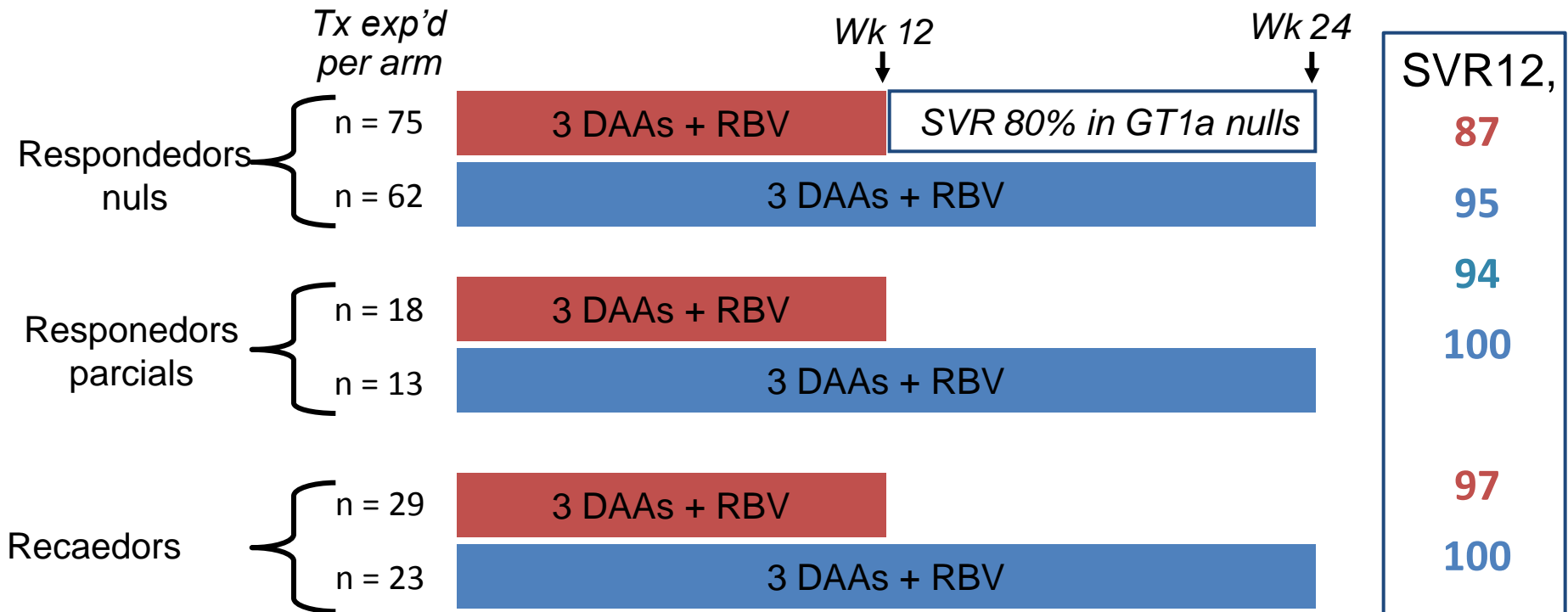
- 12 setmanes son adequades en pacients amb cirrosi hepàtica naive

TURQUOISE-II: 3 AAD + RBV en pacients amb cirrosi hepàtica

Pretractats

- Estudi randomitzat de paritaprevir/RTV/ombitasvir + dasabuvir + RBV en 380 pacients amb cirrosi compensada

– 220 eren pretractats



■ Milloria en pacients amb cirrosi hepàtica nuls responders amb 24 setm.

Conclusions

- El tractament lliure d'interferó es més efectiu i amb menys efectes indesitjables que aquells que contenen interferó.
- Les poblacions considerades “difícils de tractar”: cirrosi, responedors nuls presenten un percentatge de RVS molt elevat inclús amb 12 setmanes de tractament.



Sofosbuvir + RBV

Las Guías EASL consideran esta combinación subóptima para G1 y sólo recomiendan esta combinación en Genotipo 1 cuando no haya disponible otro régimen IFN free

