

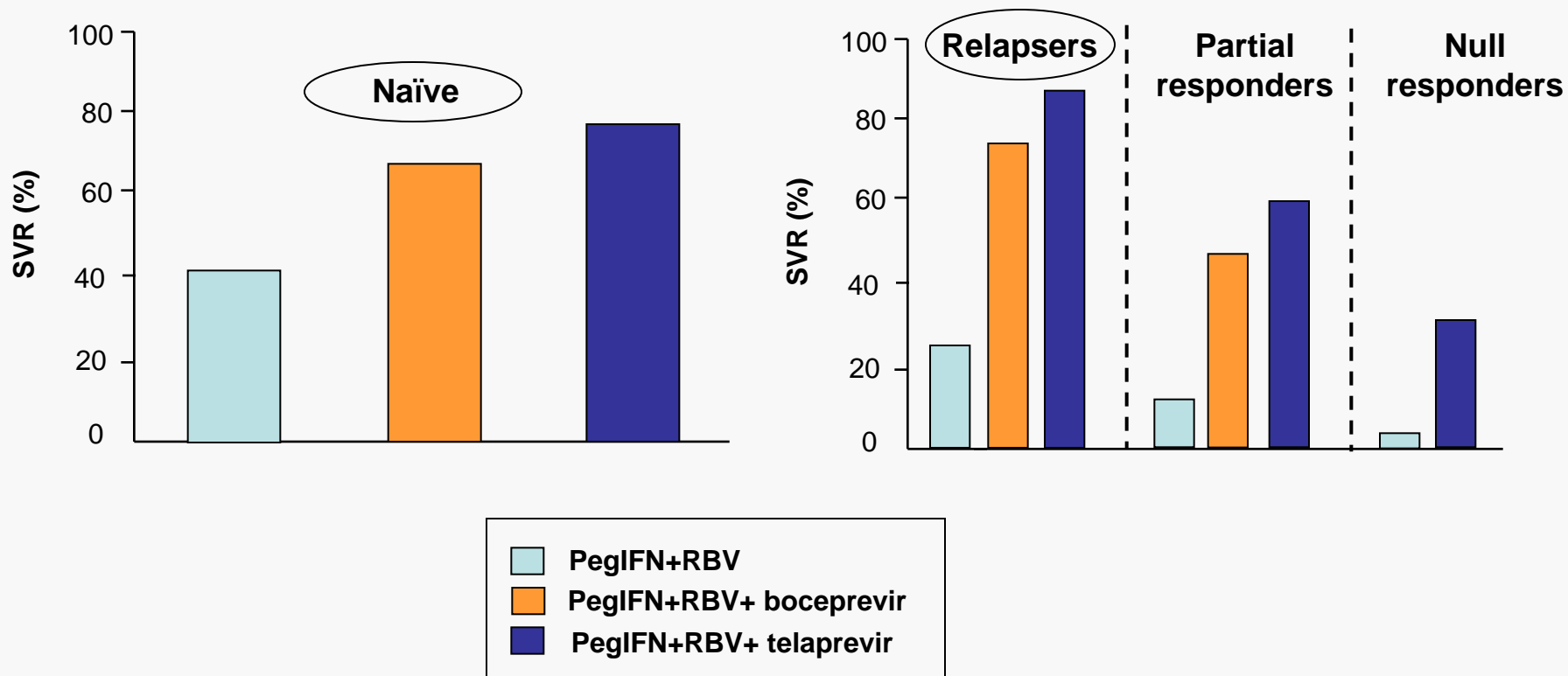
# **Societat Catalana de Digestologia**

## **Document de posicionament sobre el tractament de l'hepatitis C, Genotipus 1**

Miquel Bruguera, Rafael Esteban, Xavier Forns, Ramón Planas,  
Juan Carlos Quer, Ricard Solà i Mercé Vergara

# Tractament triple: avantatges

## 1. Increment notable de l'eficàcia



## 2. Possibilitat d'escurçar el tractament a 24 setmanes

# Tractament triple: inconvenients

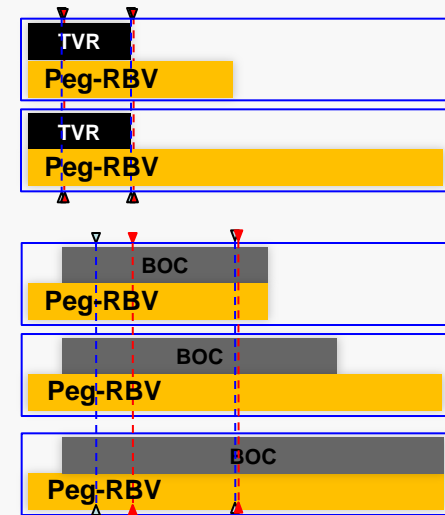
## 1. Increment dels efectes adversos

- Rash (telaprevir)
- Anèmia
- Leucopènia
- Disgèusia (boceprevir)



## 2. Maneig més complexe

- Esquemes terapèutics diversos
- Regles de parada noves
- Més visites
- Aparició resistències
- Interaccions IP amb altres drogues



# Tractament triple: inconvenients

## 3. Compliment terapèutic més difícil

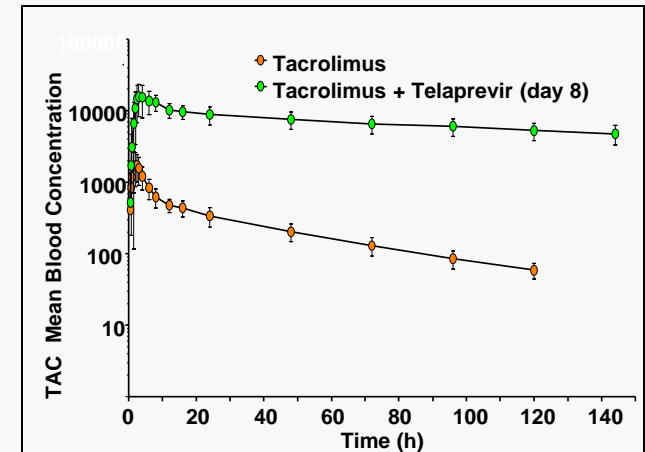
- Administració cada 8 hores i cada 12 hores
- Amb menjar



## 4. Interaccions medicamentoses

- Estatines
- Antiarrítmics
- Ansiolítics/antidepressius
- Inmunosupresors

<http://www.hep-druginteractions.org>



Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Drug Class	Interaction with Telaprevir
<b>Analgesics</b>	Telaprevir
Ibuprofen	◇
Methadone	□
Paracetamol	◇
<b>Antiarrhythmics</b>	Telaprevir
Amiodarone	●
<b>Anticonvulsants</b>	Telaprevir
Carbamazepine	●
Phenytoin	●
<b>Antidepressants</b>	Telaprevir
Escitalopram	□
Trazodone	□
<b>Anxiolytics/Hypnotics/Sedatives</b>	Telaprevir
Midazolam (oral)	●
Zolpidem	□
<b>Calcium Channel Blockers</b>	Telaprevir
Amlodipine	□
Diltiazem	□
Nifedipine	□
<b>Erectile Dysfunction Agents</b>	Telaprevir
Sildenafil (erectile dysfunction)	□
<b>Hepatitis C Protease Inhibitors</b>	Telaprevir
Telaprevir	n/a
<b>Immunosuppressants</b>	Telaprevir
Ciclosporin	□
Tacrolimus	□
<b>Lipid Lowering Agents</b>	Telaprevir
Atorvastatin	●
Fibrates	◇
Lovastatin	●
Pravastatin	□
Simvastatin	●

# Tractament triple: inconvenients

## 3. Compliment terapèutic més difícil

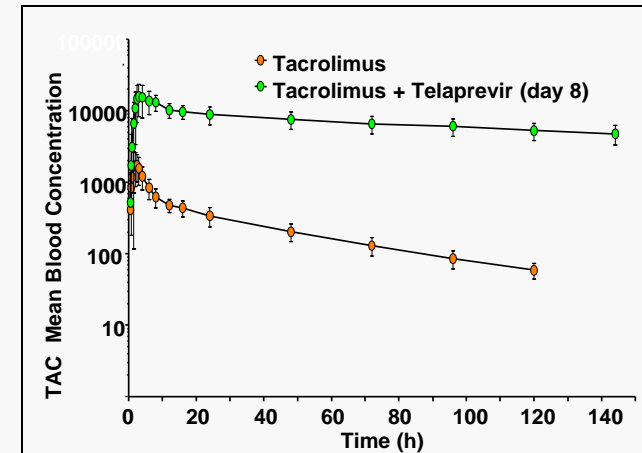
- Administració cada 8 hores i cada 12 hores
- Amb menjar



## 4. Interaccions medicamentoses

- Estatines
- Antiarrítmics
- Ansiolítics/antidepressius
- Inmunosupresors

<http://www.hep-druginteractions.org>



## 5. Increment notable del cost econòmic

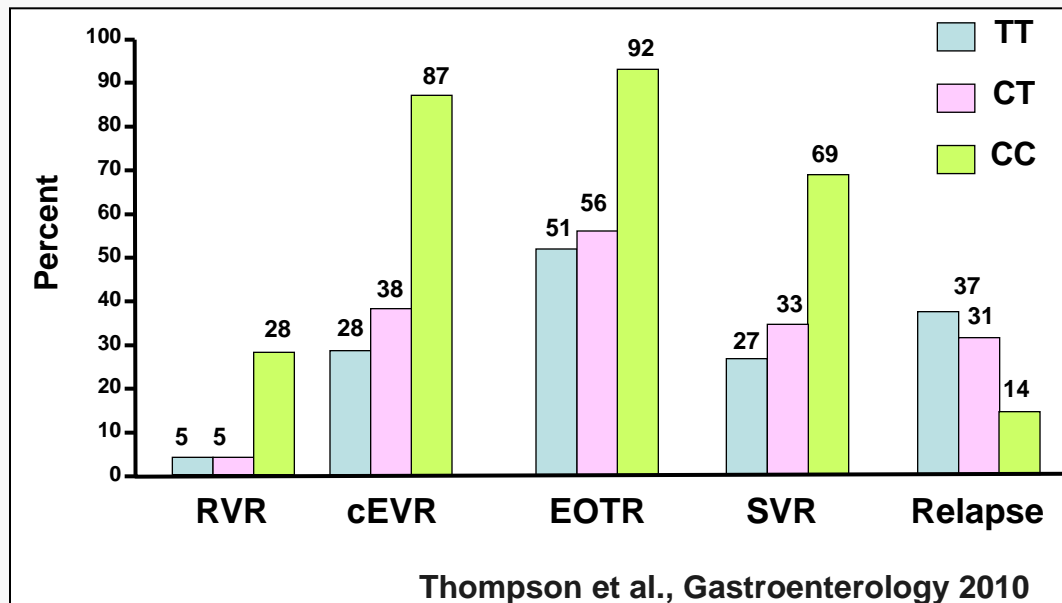
# Avaluació del pacient

## 1. Determinació del genotipus i càrrega viral

## 2. Estimació del grau de fibrosi

- Biòpsia
- Elastografia de transició
- Altres marcadors: APRI....

## 3. Determinació del polimorfisme del gen IL28B



## 4. Classificació de la resposta prèvia

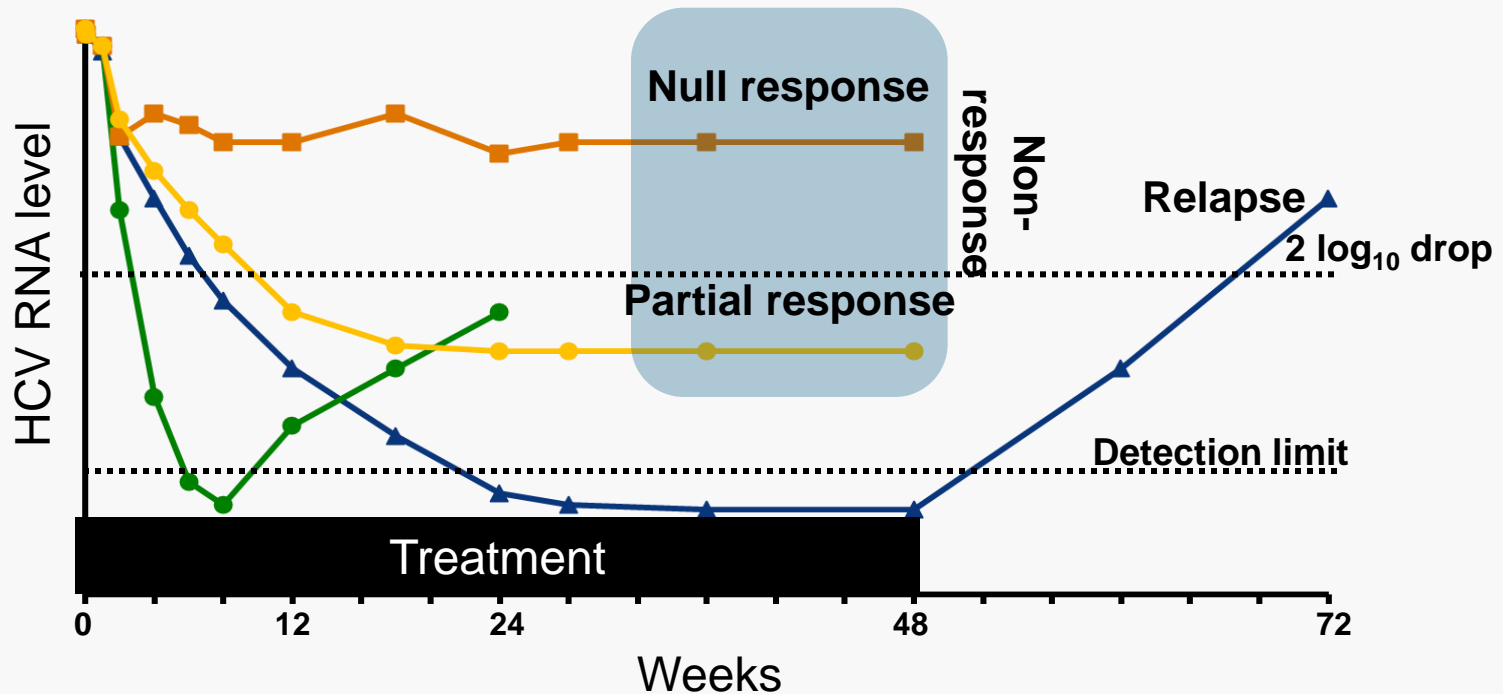
Naïve

Recividant després d'un tractament

No responedor amb resposta parcial

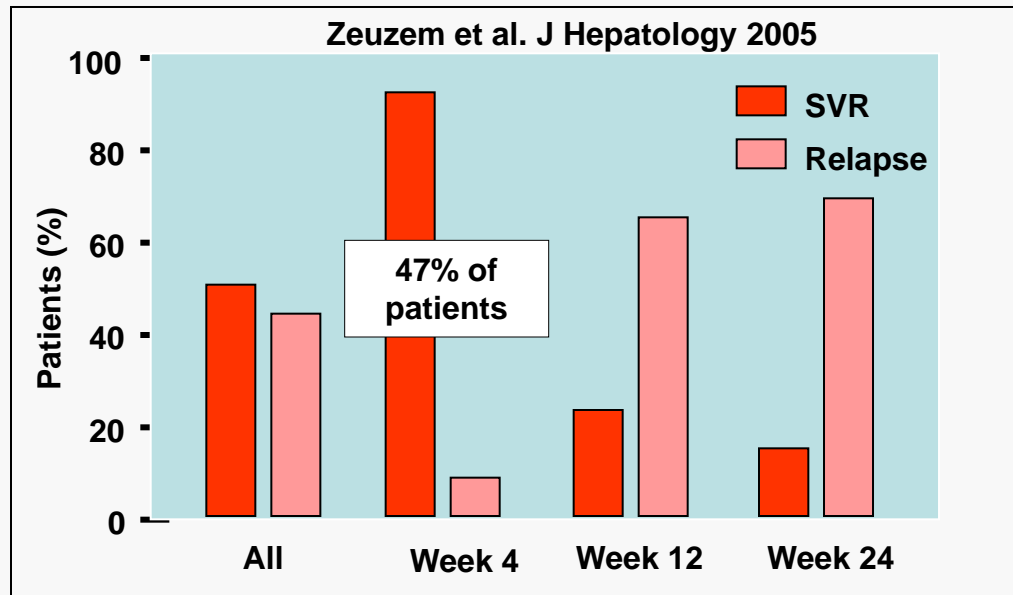
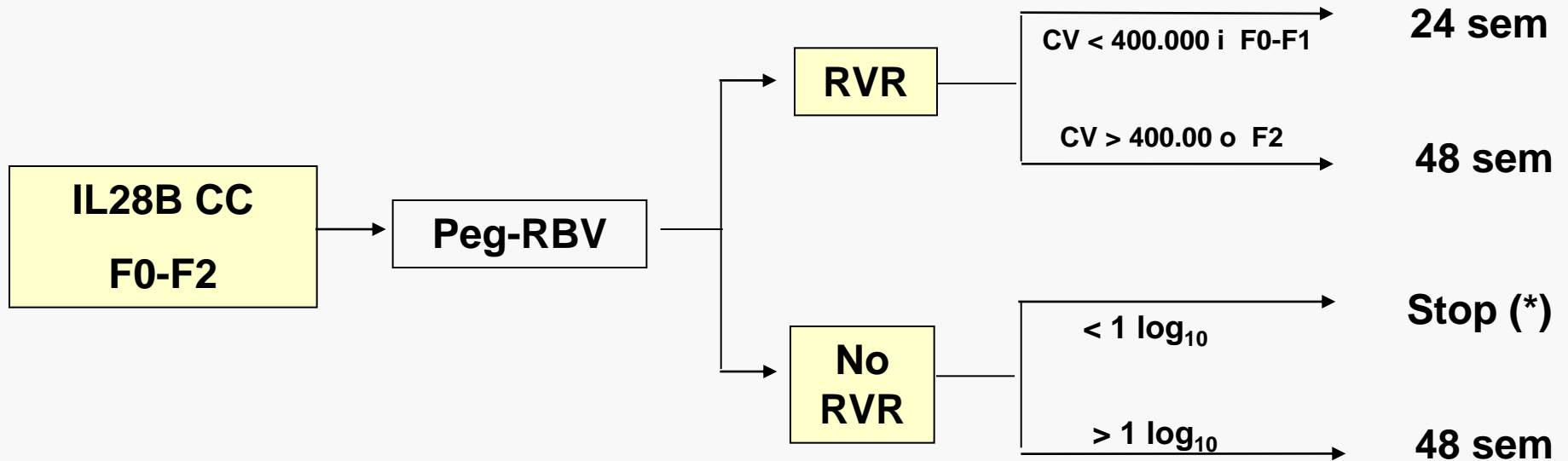
No responedor absolut (null responder)

No responedor però s'ignora el tipus



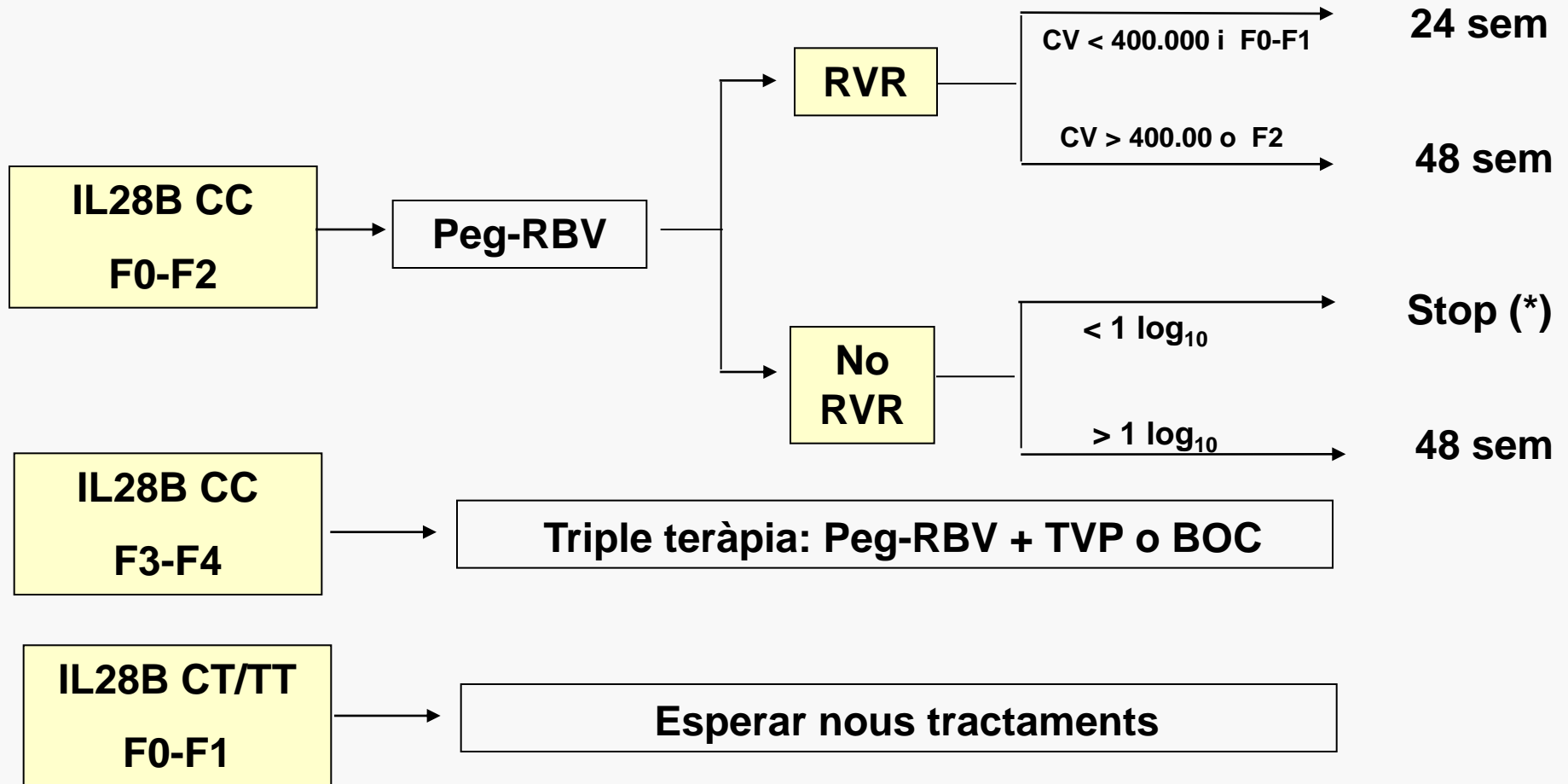


# Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 Naïve



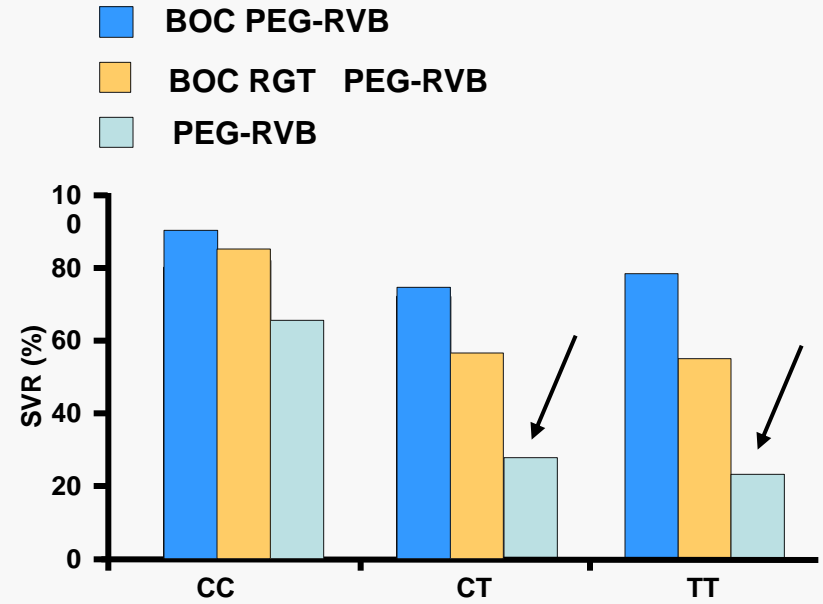
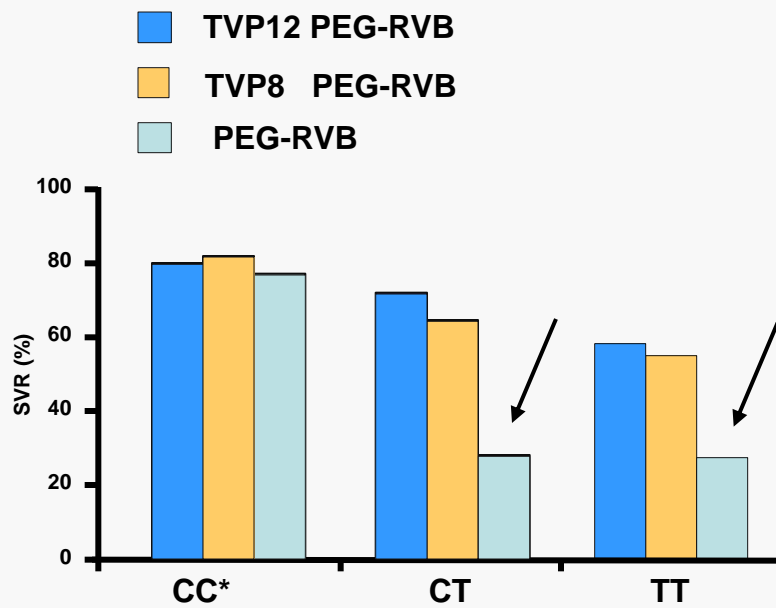
\* Es pot considerar afegir IP (F2), però seria desitjable esperar a nous tractaments

# Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 Naïve

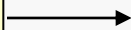


\* Es pot considerar afegir IP (F2), però seria desitjable esperar a nous tractaments

# Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 Naïve

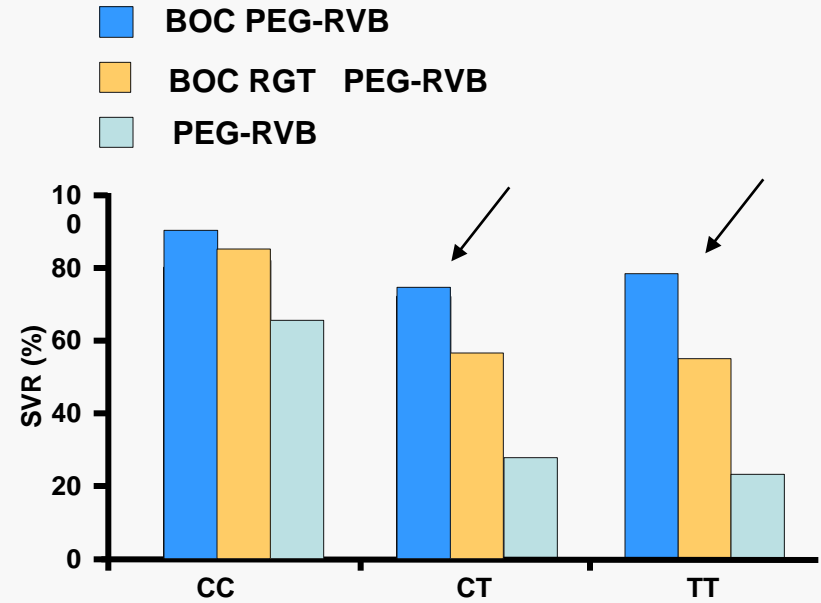
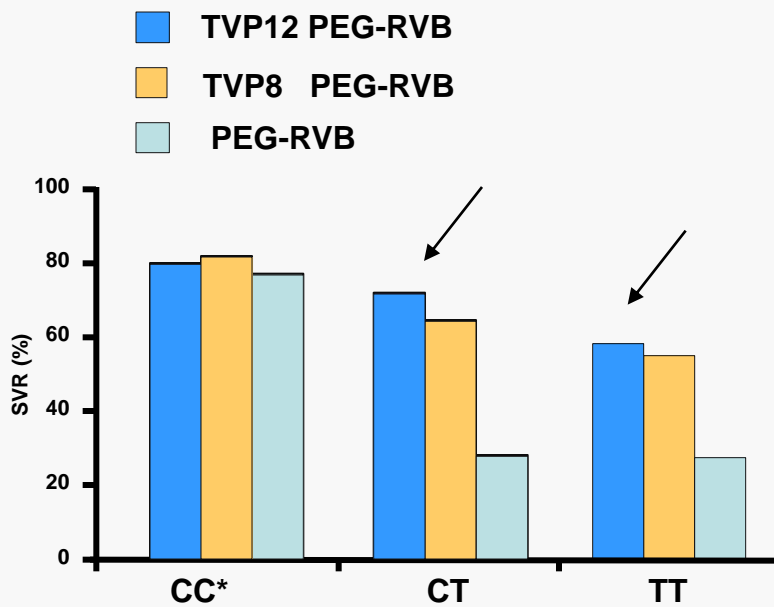


**IL28B CT/TT**  
**F0-F1**

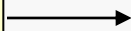


**Esperar nous tractaments**

# Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 Naïve

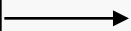


**IL28B CT/TT  
F0-F1**



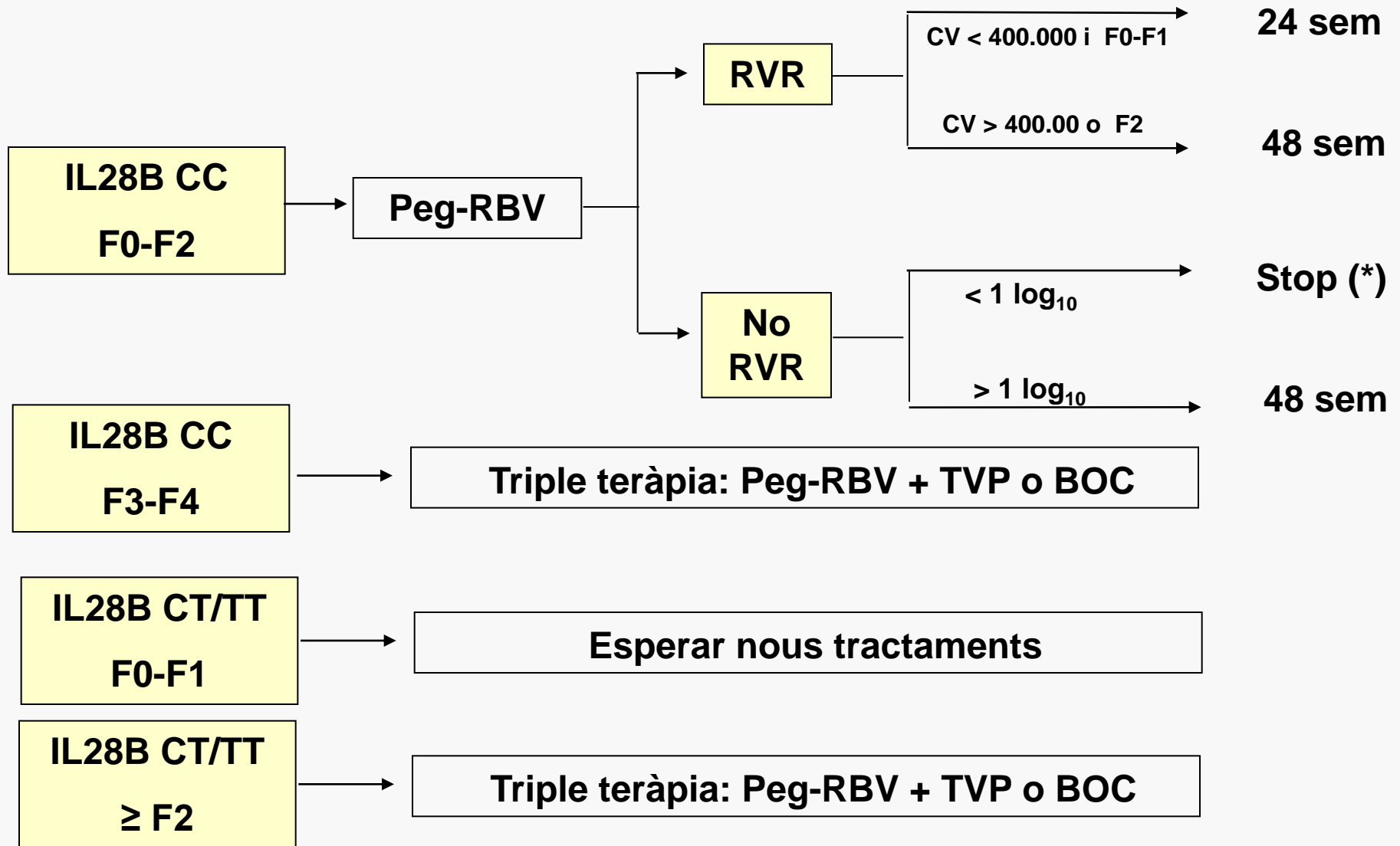
**Esperar nous tractaments**

**IL28B CT/TT  
≥ F2**



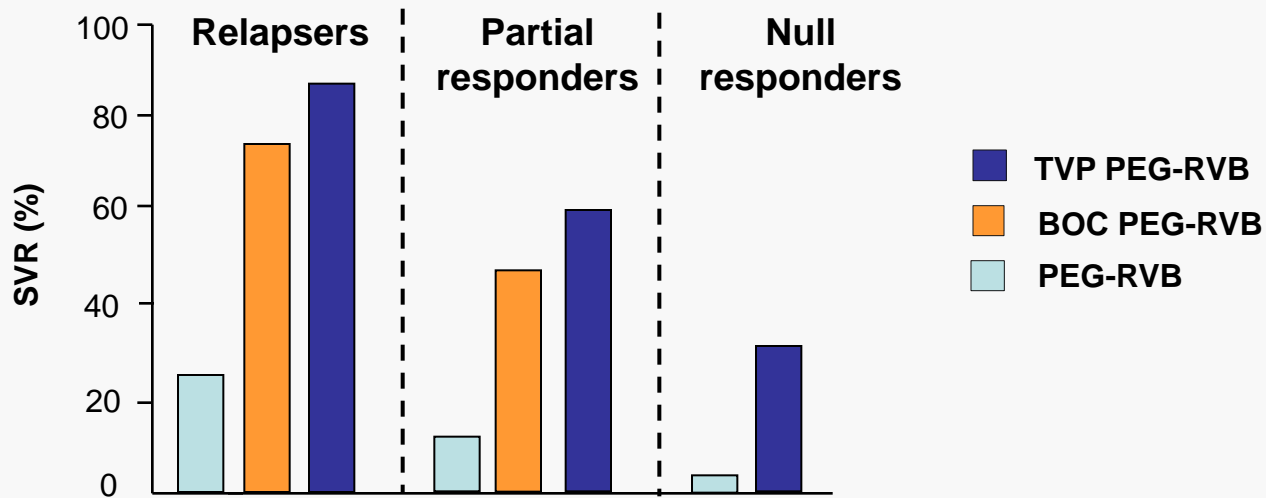
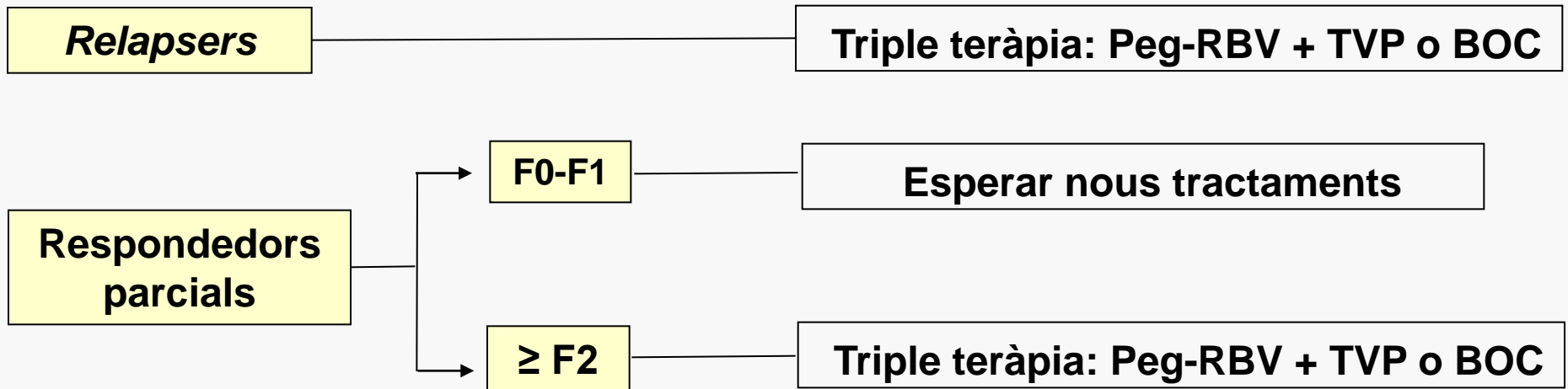
**Triple teràpia: Peg-RBV + TVP o BOC**

# Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 Naïve

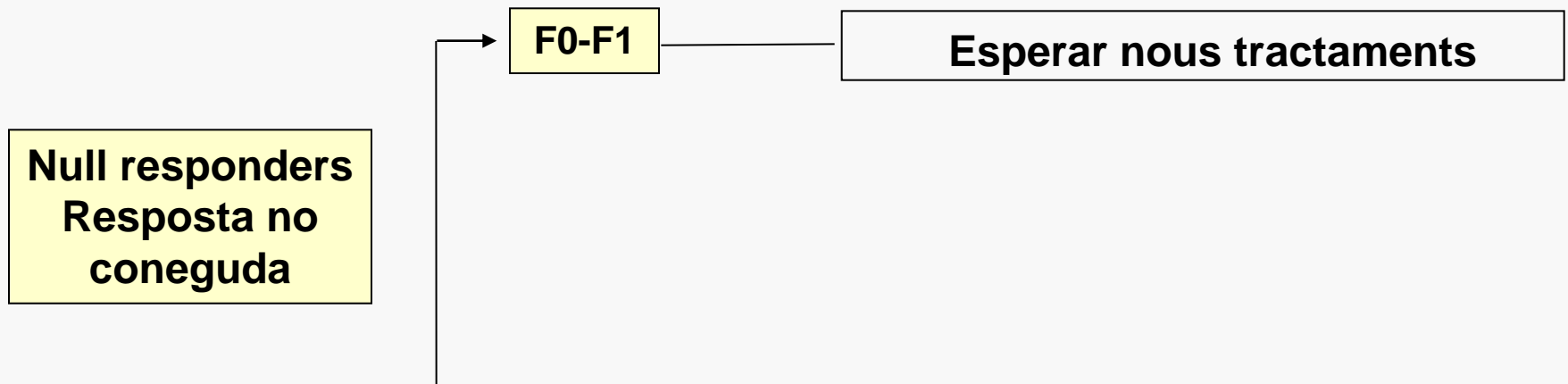
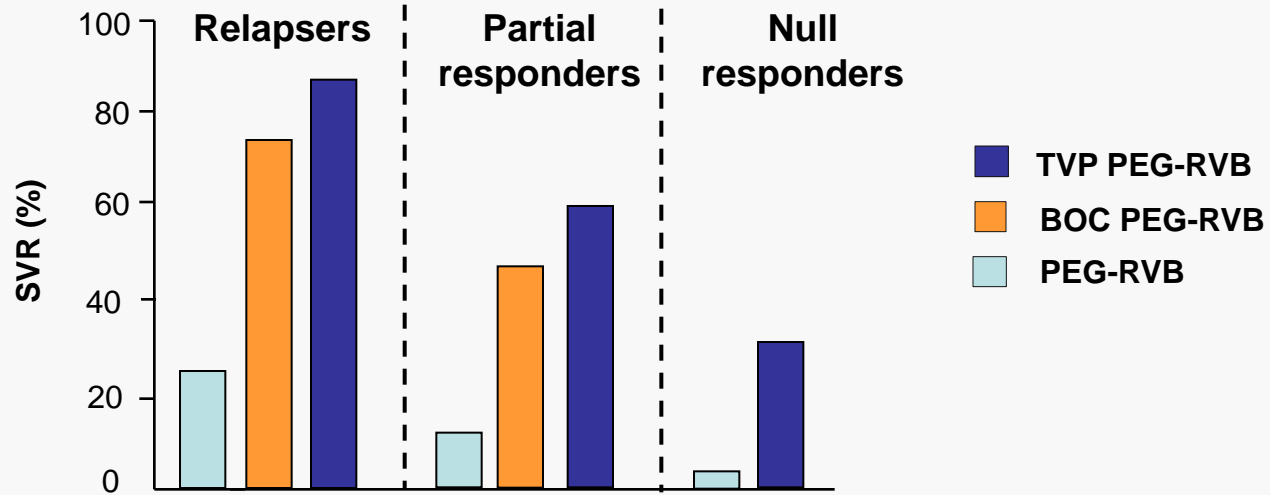


\* Es pot considerar afegir IP (F2), però seria desitjable esperar a nous tractaments

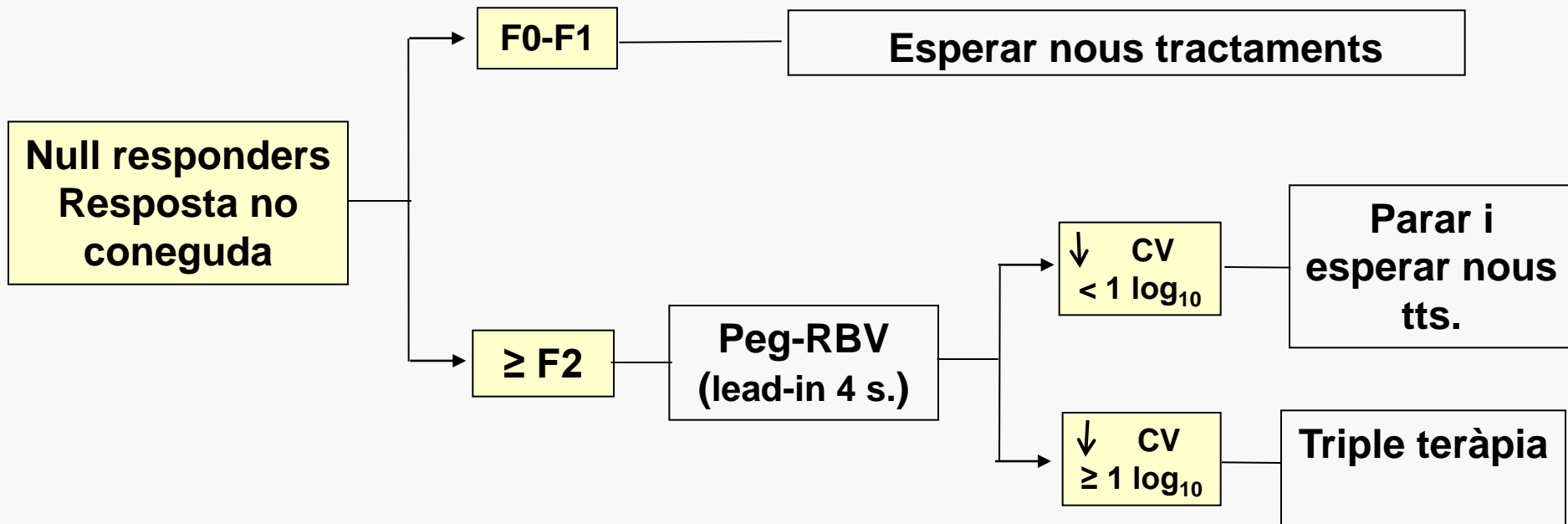
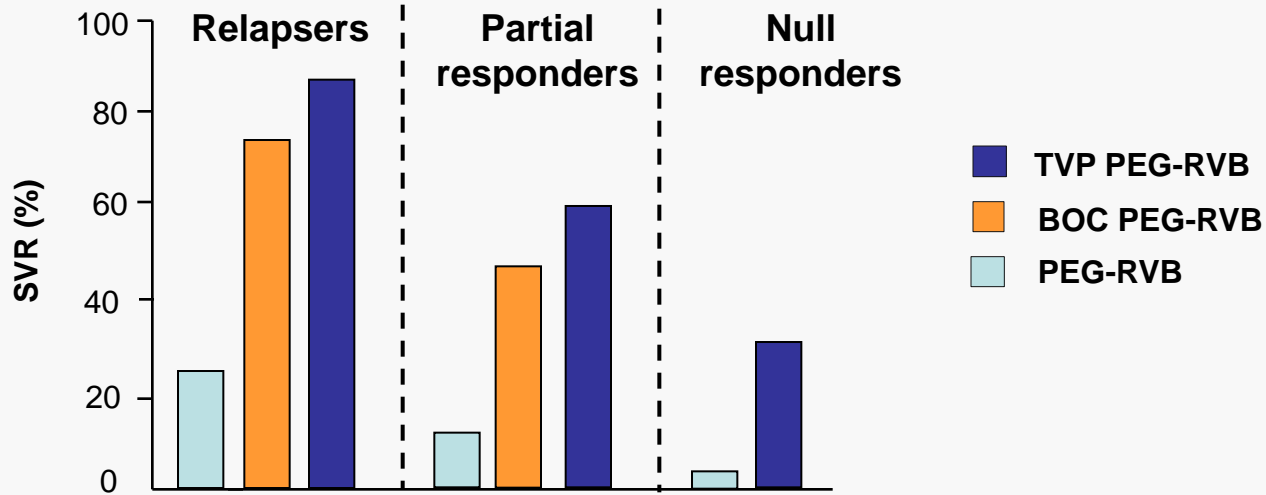
# Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 No Responedors



# Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 No Responedors

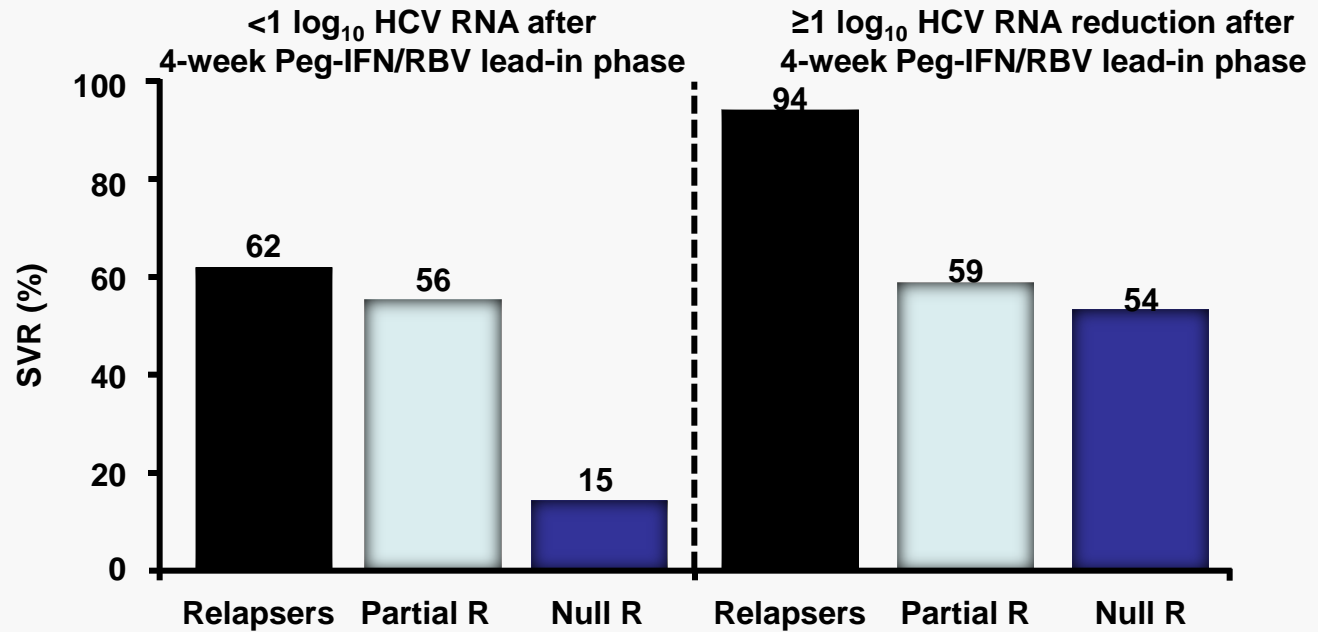


# Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 No Responedors





# Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 No Responedors



Null responders  
Resposta no coneguda

$\geq F2$

Peg-RBV  
(lead-in 4 s.)

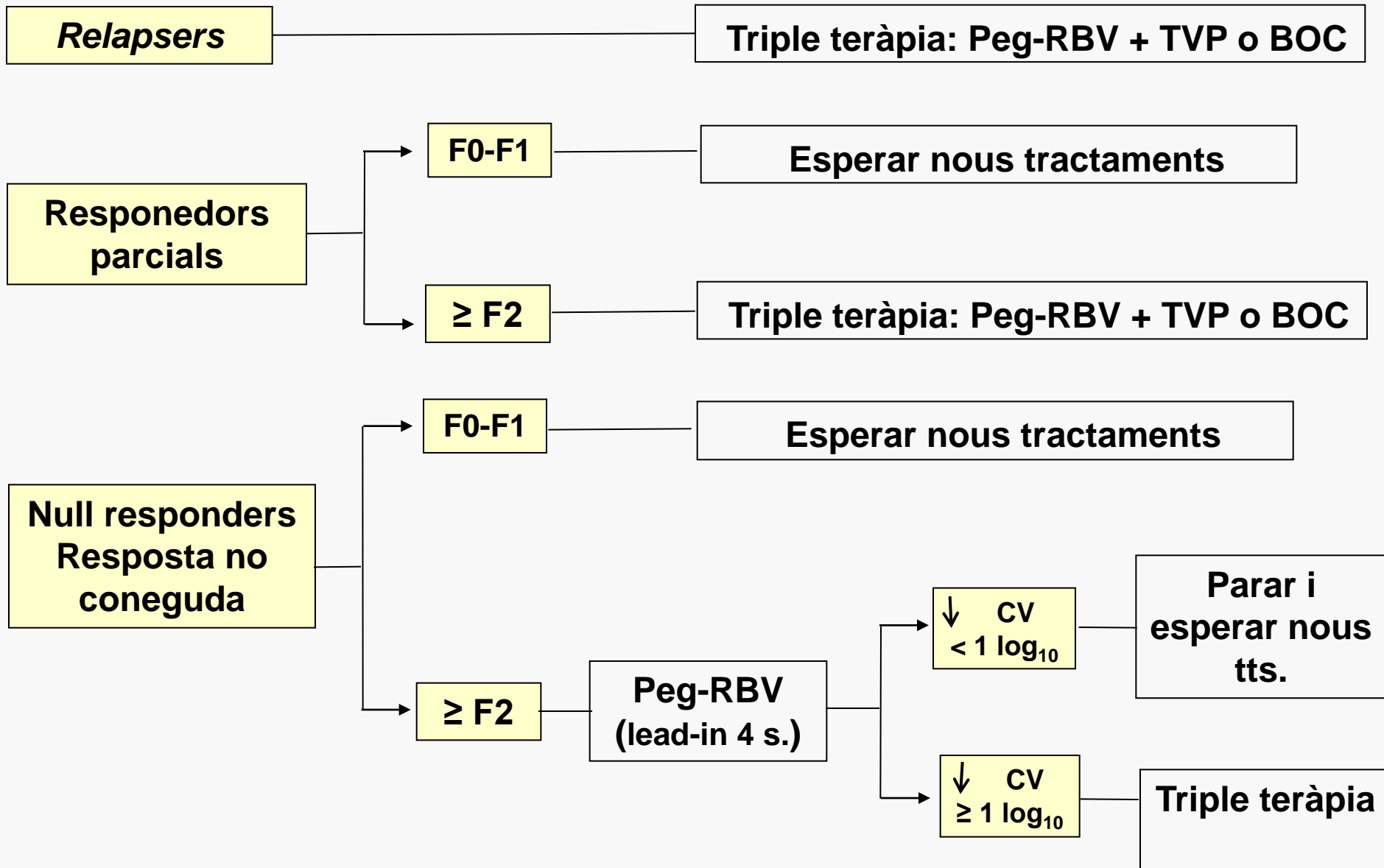
↓ CV  
 $< 1 \log_{10}$

Parar i  
esperar nous  
tts.

↓ CV  
 $\geq 1 \log_{10}$

Triple teràpia

# Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 No Responedors



# Exclusions de la indicació de tractament triple

---

## 1. Grups especials

- Cirròtics descompensats
- Malalts en hemodiàlisi
- Pacients pediàtrics
- Coinfectats amb VIH (depenent del tractament ARV)
- Transplantats de fetge (us compassiu regulat AEM)
- Adictes a drogues en tractament amb metadona

**2. Pacients en els que es sospiti manca de bon compliment o que no estiguin prou motivats.**

## Recursos dels centres on es tractin pacients amb triple teràpia

---

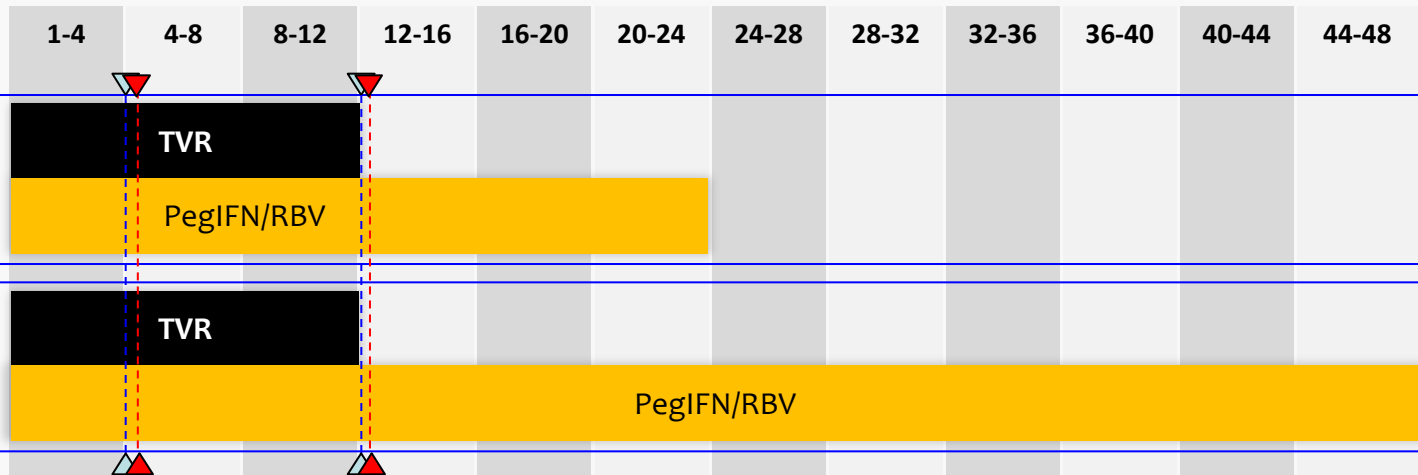
- Accés als resultats de la determinació quantitativa del RNA VHC en un temps no superior a 1 setmana.
- Accés a resultats del test IL28B (ja sigui al propi centre o en un altre)
- Disponibilitat de consultar a un dermatòleg per atendre les consultes relacionades amb efectes adversos (TVP)
- Assequibilitat per fer consultes urgents a un psiquiatra.

La SCD aconsella la signatura d'un document de consentiment informat específic per aquells pacients que inicien tractament triple.



# Esquemas de Tratamiento con AADs en pacientes naíve

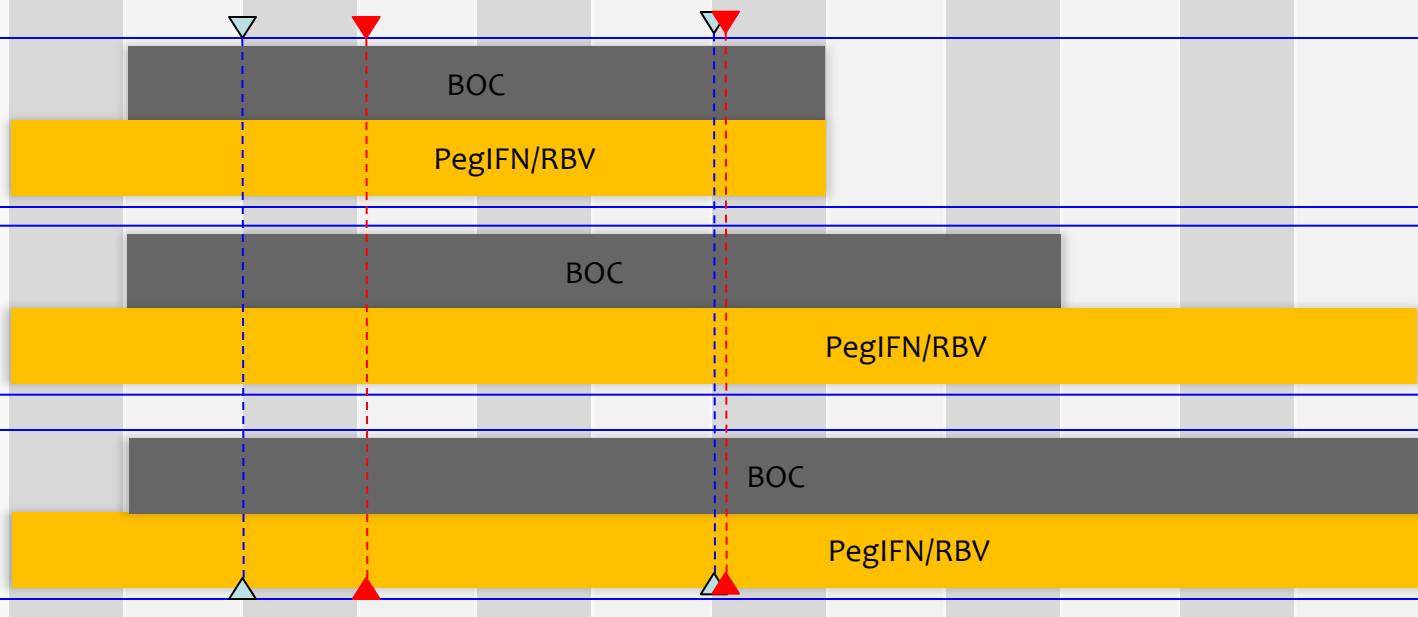
## TELAPREVIR



## BOCEPREVI

R

**Pacientes naíve:**  
ARN-VHC indetectable en sem. 8 & 24

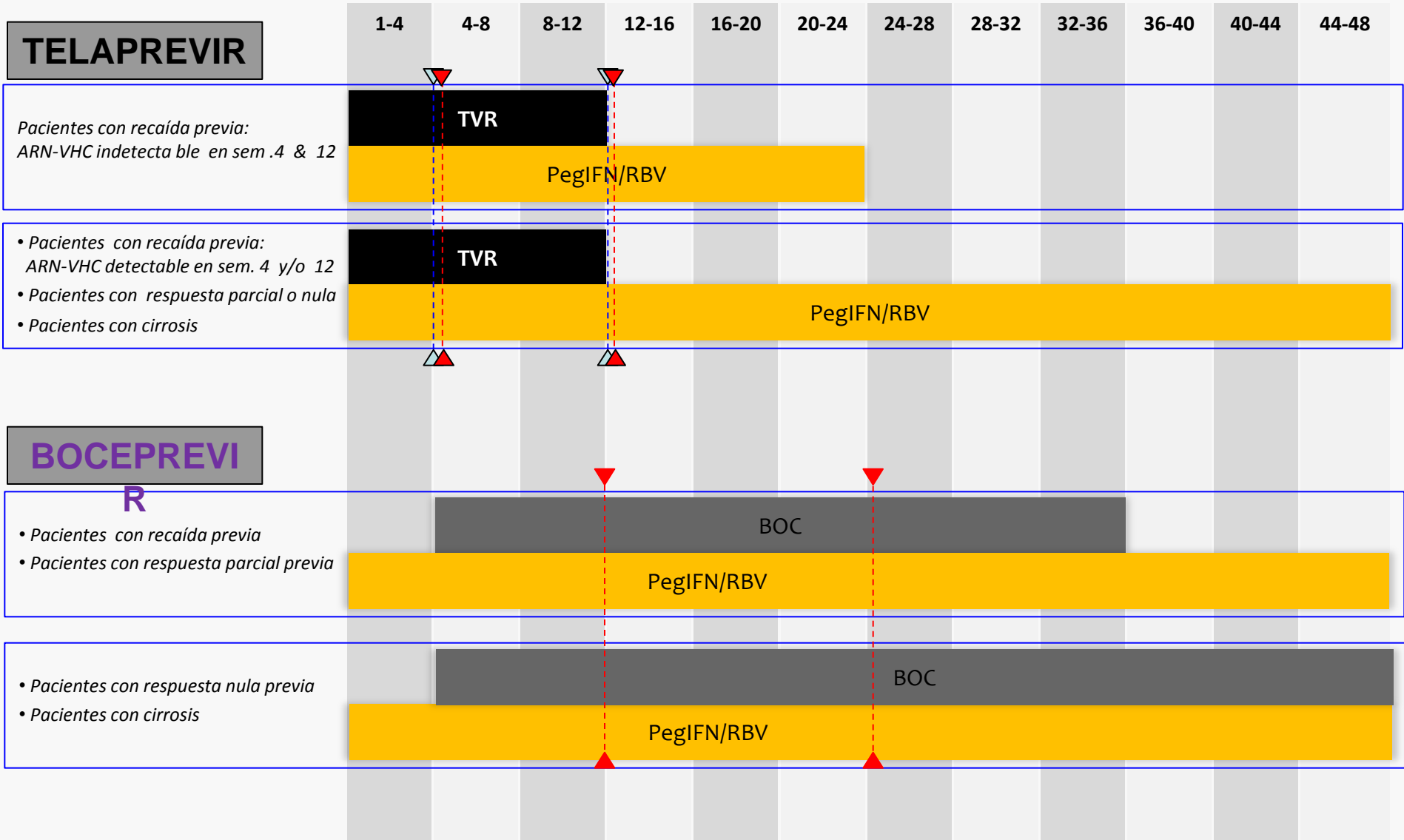


### Evaluación del ARN-VHC:

- Reglas de parada
- Puntos de toma decisión para Tto. Guiado por Respuesta



# Esquemas de Tratamiento con AADs en previamente tratados: con recaída, respuesta parcial o respuesta nula al tratamiento previo

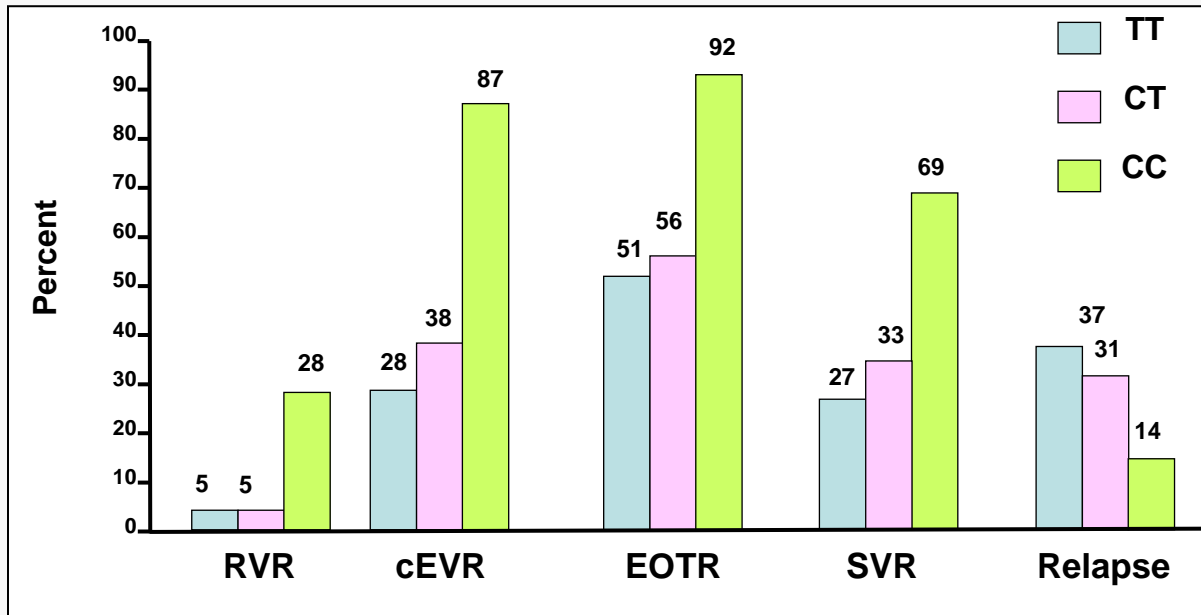


**Evaluación del ARN-VHC:**

- Reglas de parada
- Puntos de toma decisión para Tto. Guiado por Respuesta

# Interleukin-IL28B polymorphism improves viral kinetics and is the stronger predictor of sustained virological response in genotype 1 hepatitis C virus

- 1671 G1 patients  
72% Caucasian, 8% African-American, % Hispanic
- IL28B determined at rs12979860
- Analysis of factors related to response





# Telaprevir placebo-controlled Phase II/III studies: summary of AEs during telaprevir/placebo phase

Patients, %	T12/PR (750 mg q8h) N=1346	Placebo/PR N=764	Leading to discontinuation of all study drugs*(%)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>			
Pruritus (SSC)	51	26	0.6%
Rash (SSC)	55	33	1%
<b>Gastrointestinal disorders</b>			
Nausea	39	29	<0.5
Diarrhea	26	19	<0.5
Hemorrhoids	12	3	<0.5
Anorectal discomfort	8	2	<0.5
Anal pruritus	6	1	<0.5
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>			
Anemia	29	12	0.8%

# Boceprevir Phase III studies: summary of AEs

Patients, %	BOC RGT	BOC44/PR48	PR
<b>SPRINT-2 (naïve)<sup>1</sup></b>	<b>N=368</b>	<b>N=366</b>	<b>N=363</b>
Anemia*	49	49	29
Dysgeusia*	37	43	18
Grade 3 neutropenia (500 to <750/mm <sup>3</sup> )*	24	25	14
<b>RESPOND-2 (experienced)<sup>2</sup></b>	<b>N=162</b>	<b>N=161</b>	<b>N=80</b>
Anemia*	43	46	20
Dysgeusia*	43	45	11
Dry skin**	21	22	8
Grade 3 neutropenia (500 to <750/mm <sup>3</sup> ) <sup>†</sup>	19	20	9
Rash <sup>‡</sup>	17	14	5

\*p<0.001 for boceprevir arms versus PR;

\*\*p=0.009 (BOC RGT) and p=0.004 (BOC44/PR48) versus PR;

<sup>†</sup>p=0.06 (BOC RGT) and p=0.03 (BOC44/PR48) versus PR;

<sup>‡</sup>p=0.01 (BOC RGT) and p=0.05 (BOC44/PR48) versus PR

Poordad F, et al. *N Engl J Med* 2011

Bacon BR, et al. *N Engl J Med* 2011

# Tractament triple: avantatges

## Increment notable de l'eficàcia

- PegIFN+RBV
- PegIFN+RBV+ boceprevir
- PegIFN+RBV+ telaprevir

