

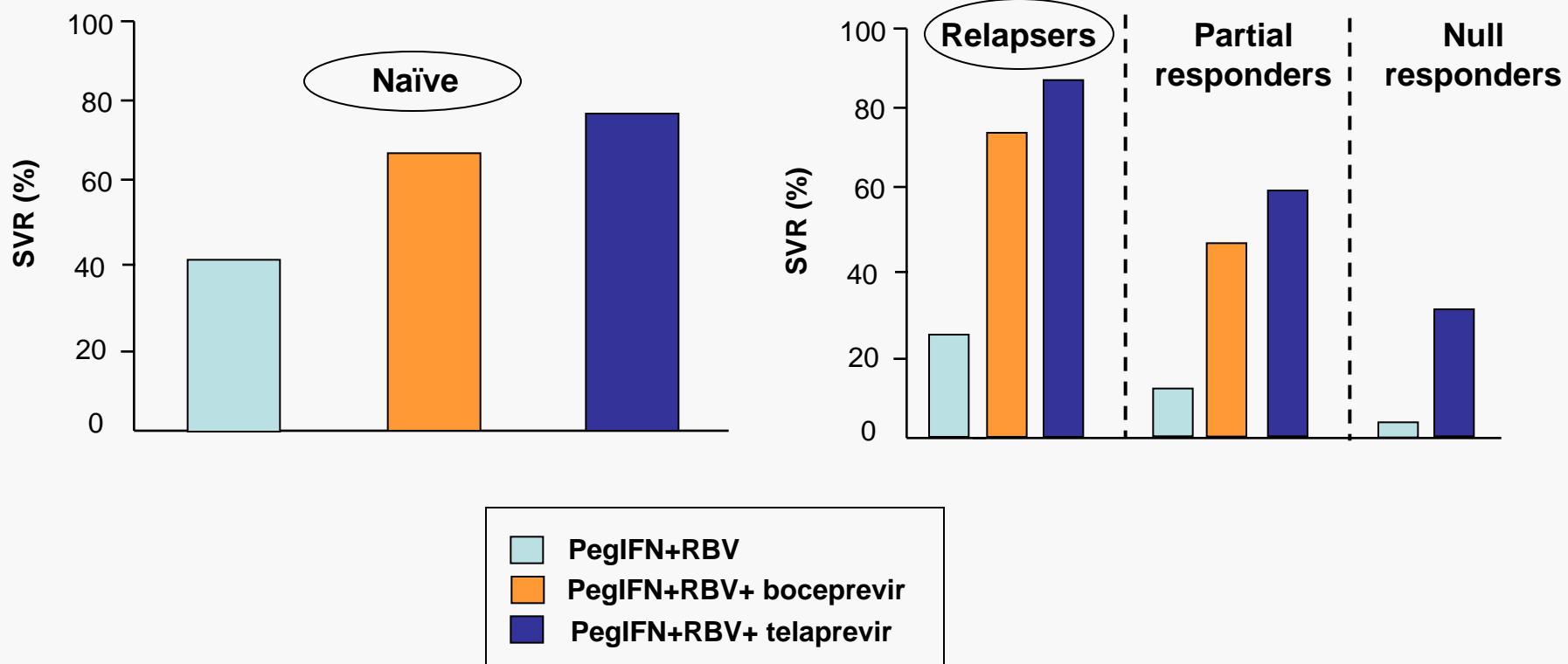
Societat Catalana de Digestologia

Document de posicionament sobre el tractament de l'hepatitis C, Genotípus 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

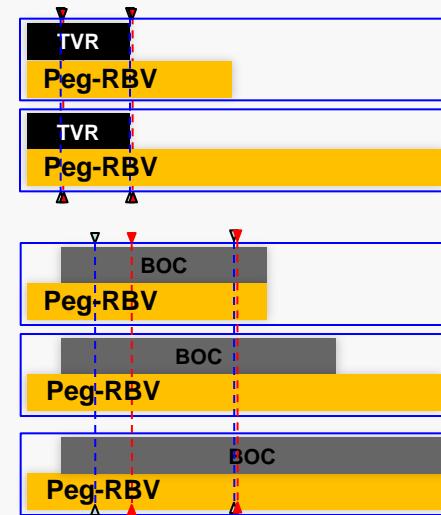
1. Increment dels efectes adversos

- 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 terapéutic més difícil

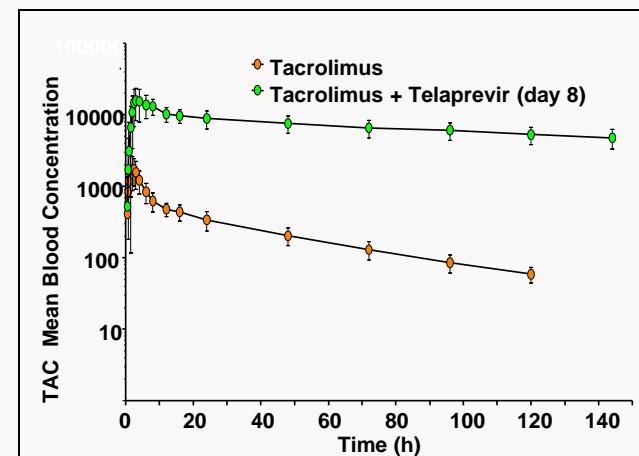
- Administració cada 8 hores i cada 12 hores
- Amb menjar



4. Interaccions medicamentoses

- Estatines
- Antiarrítmics
- Anxiolítics/antidepressius
- Inmunosupresors

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





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

Tractament triple: inconvenients

3. Compliment terapéutic més difícil

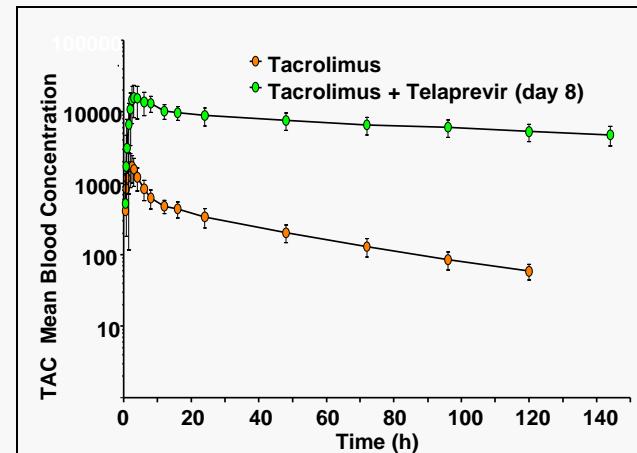
- Administració cada 8 hores i cada 12 hores
- Amb menjar



4. Interaccions medicamentoses

- Estatines
- Antiarrítmics
- Anxiolítics/antidepressius
- Inmunosupresors

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



5. Increment notable del cost econòmic

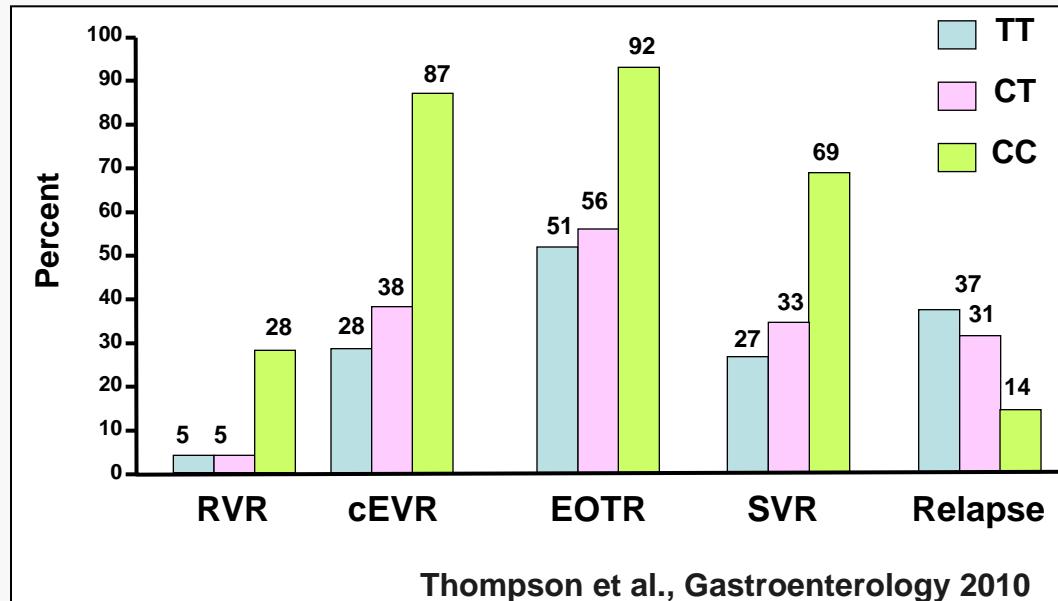
Avaluació del pacient

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



Avaluació del pacient

4. Classificació de la resposta prèvia

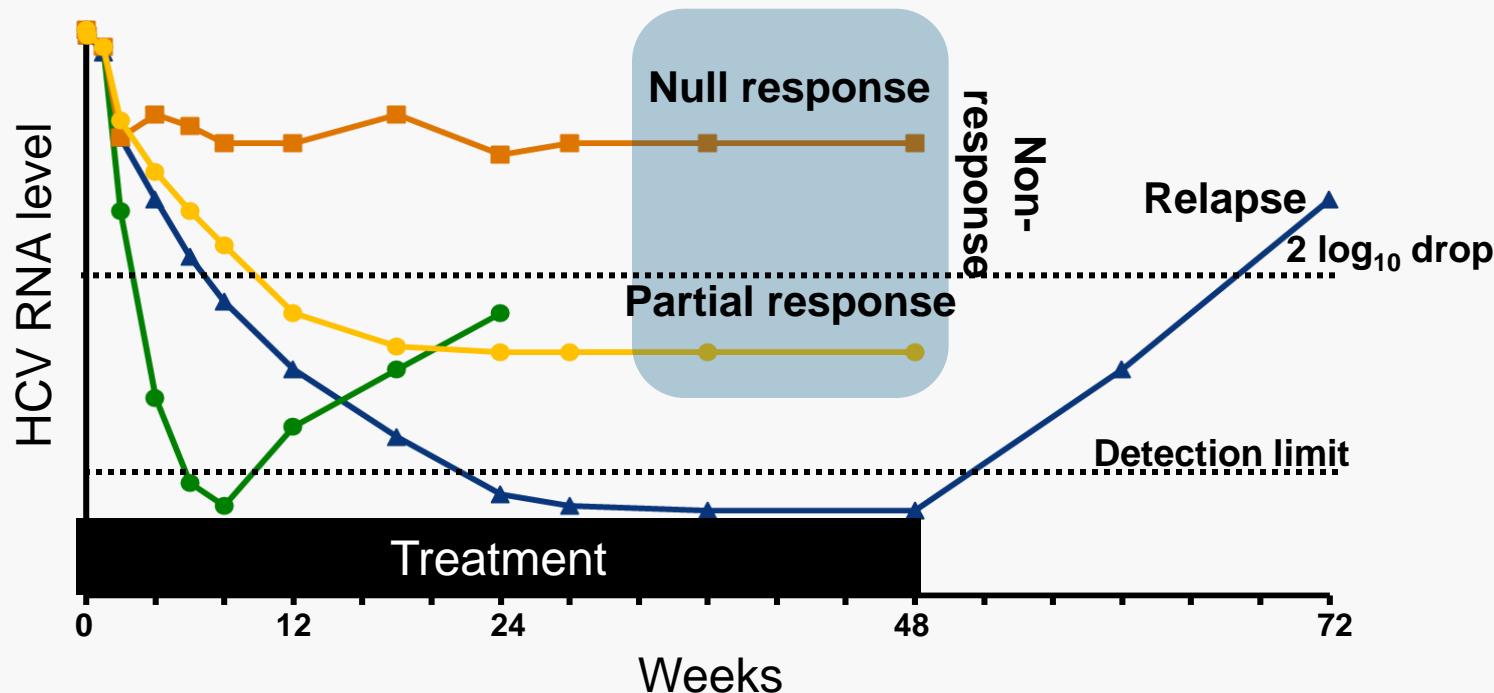
Naïve

Recividant després d'un tractament

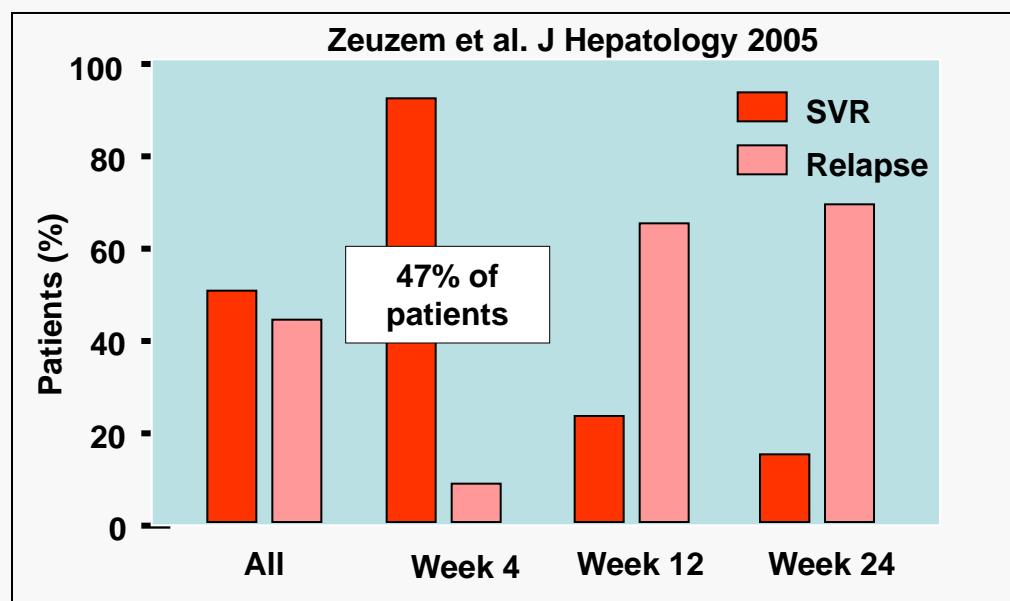
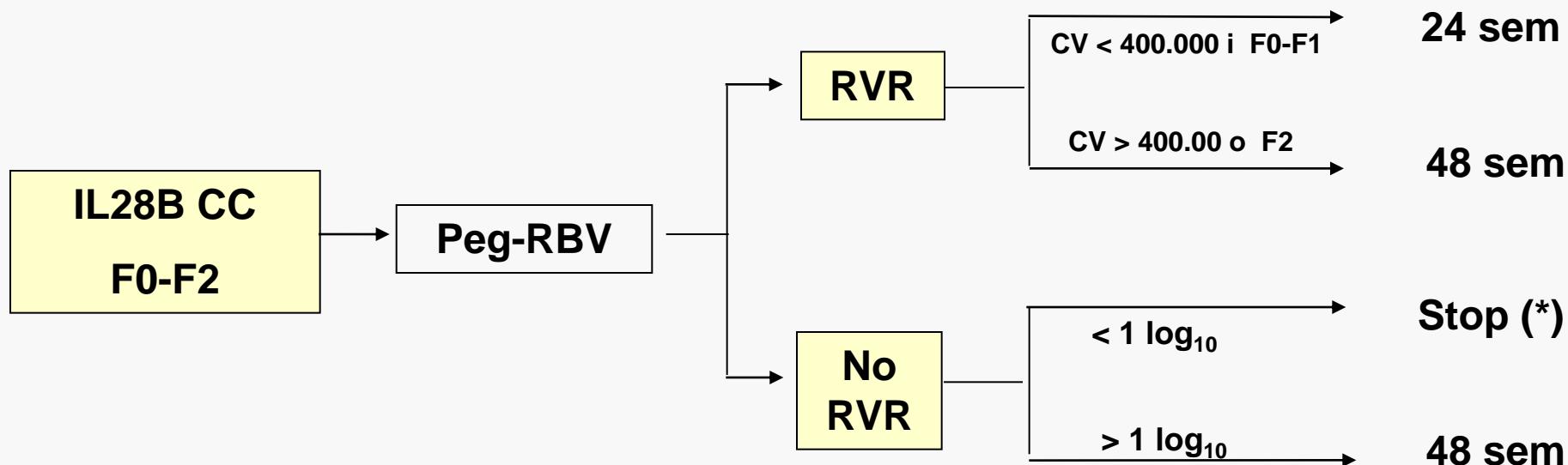
No responent amb resposta parcial

No responent absolut (null responder)

No responent però s'ignora el tipus

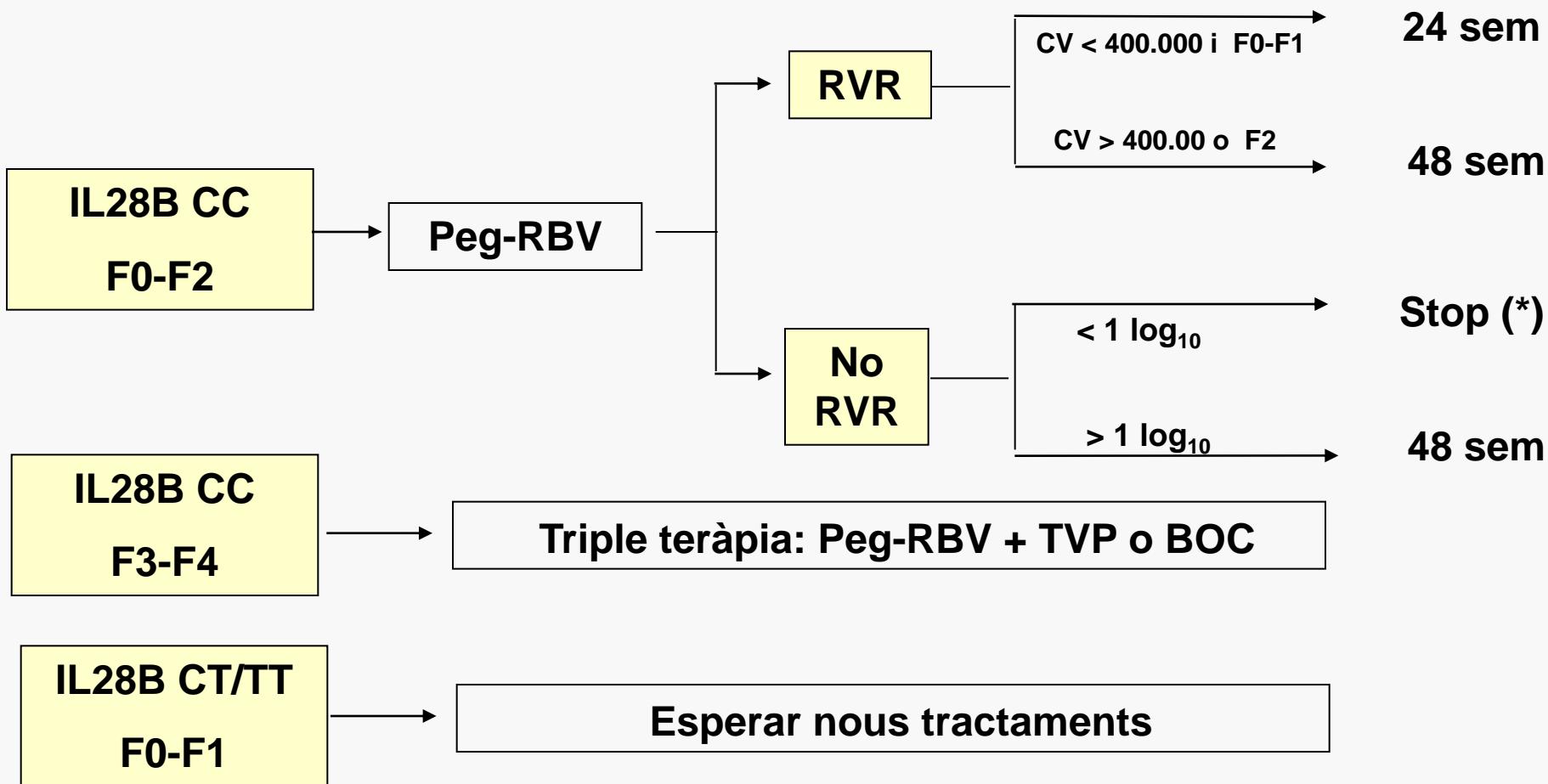


Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 Naïve



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

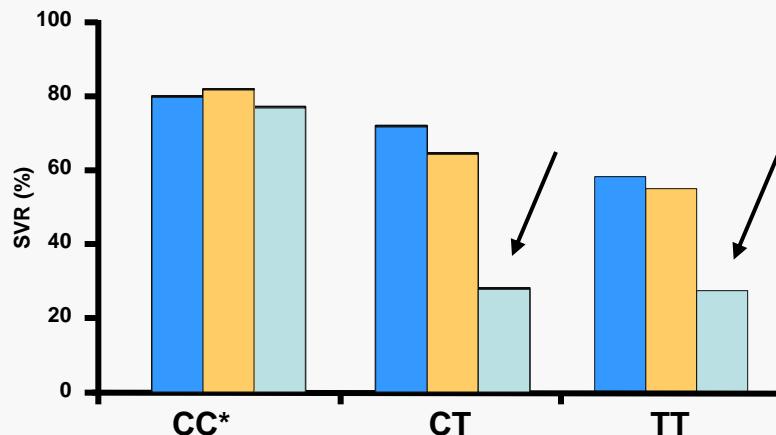
Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 Naïve



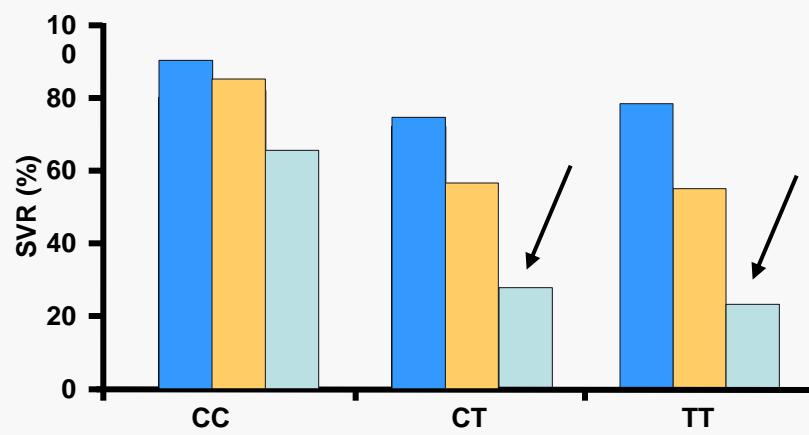
* Es pot considerar afegir IP (F2), però seria desitjable esperar a nous tractaments

Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 Naïve

■ TVP12 PEG-RVB
■ TVP8 PEG-RVB
■ PEG-RVB



■ BOC PEG-RVB
■ BOC RGT PEG-RVB
■ PEG-RVB

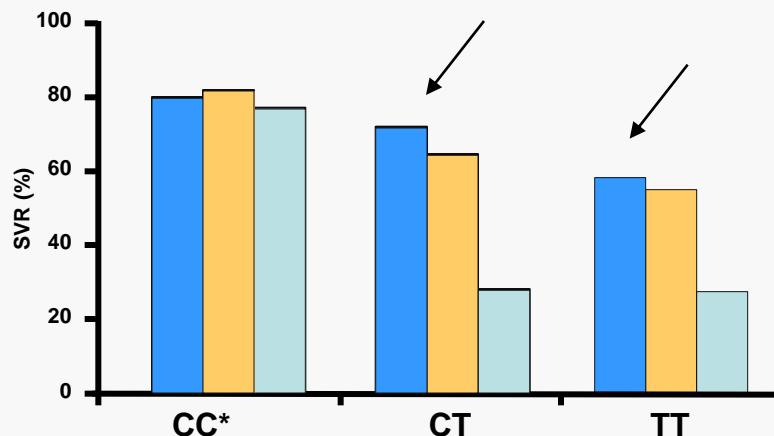


IL28B CT/TT
F0-F1

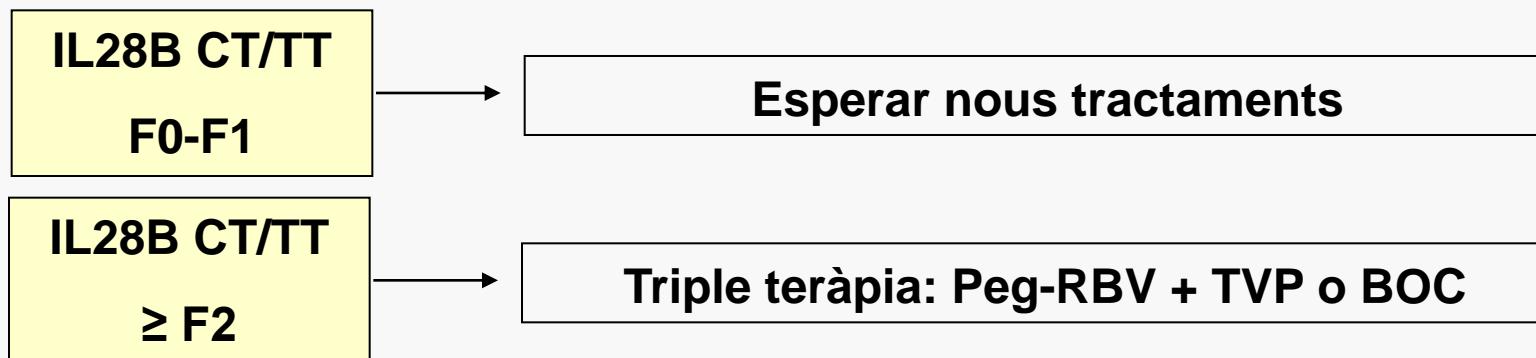
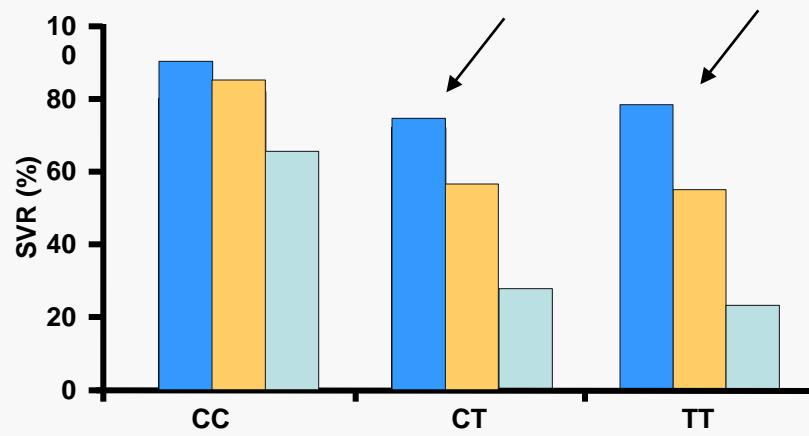
Esperar nous tractaments

Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 Naïve

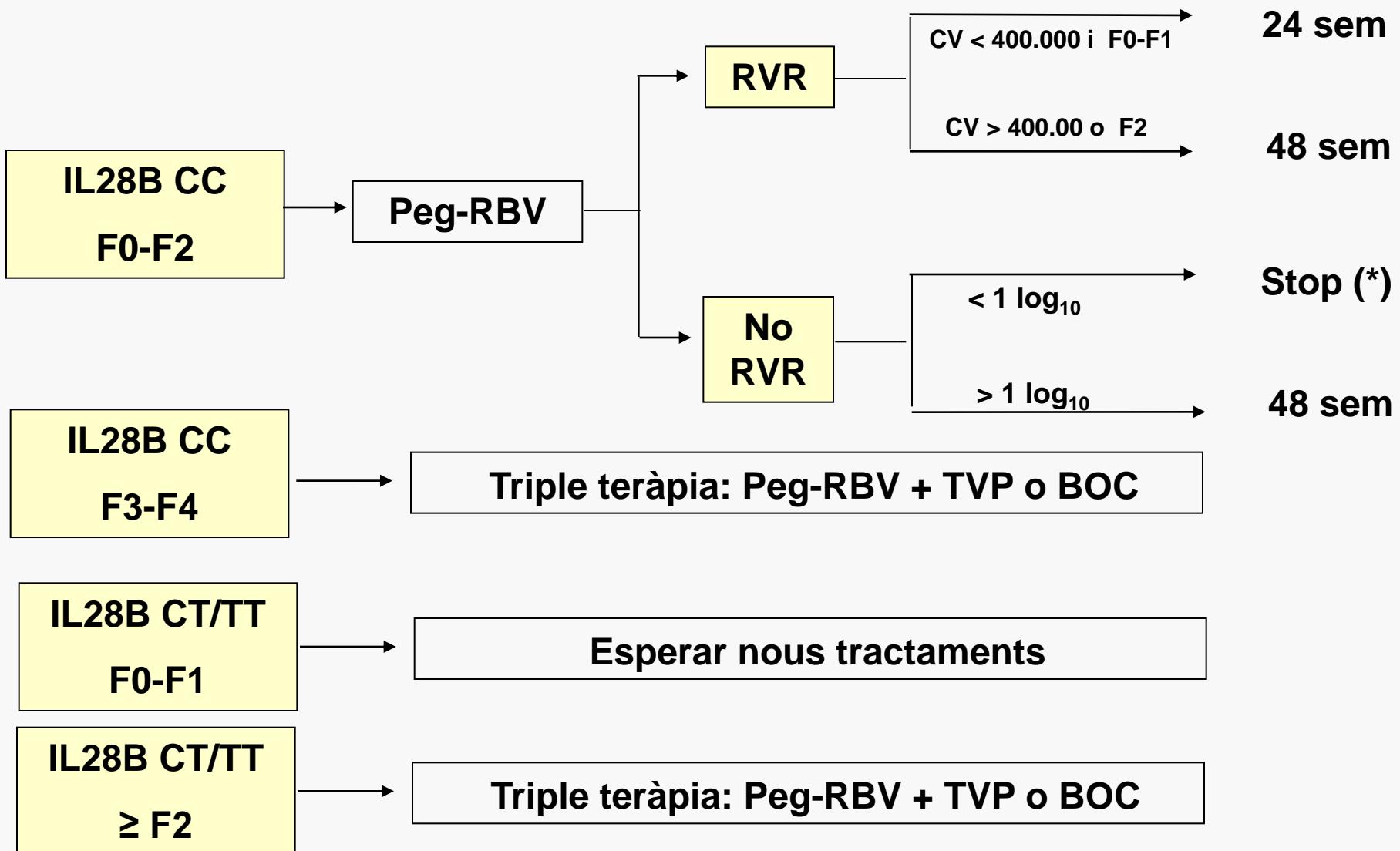
■ TVP12 PEG-RVB
■ TVP8 PEG-RVB
■ PEG-RVB



■ BOC PEG-RVB
■ BOC RGT PEG-RVB
■ PEG-RVB

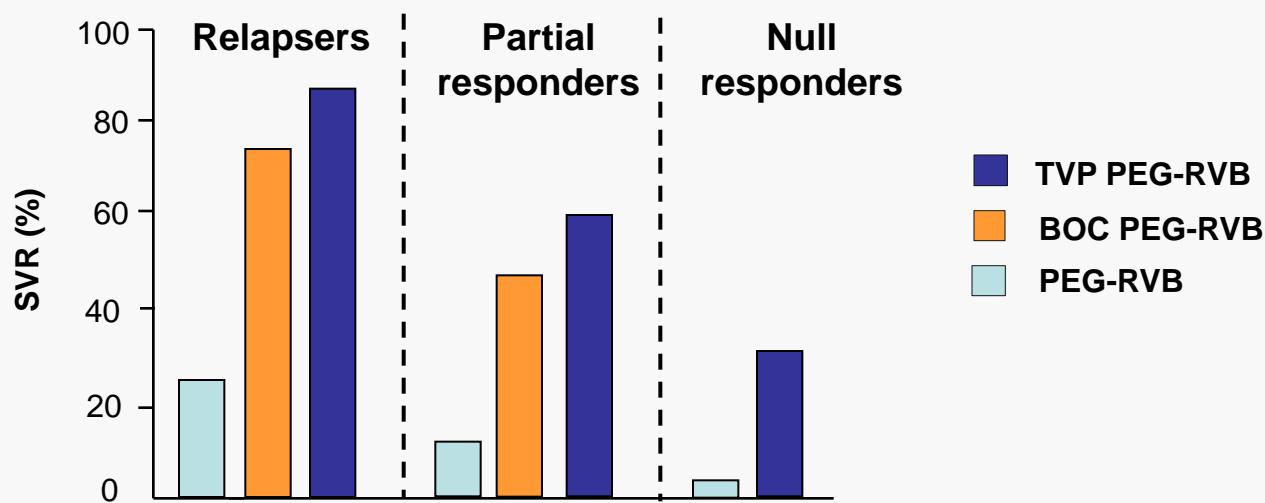
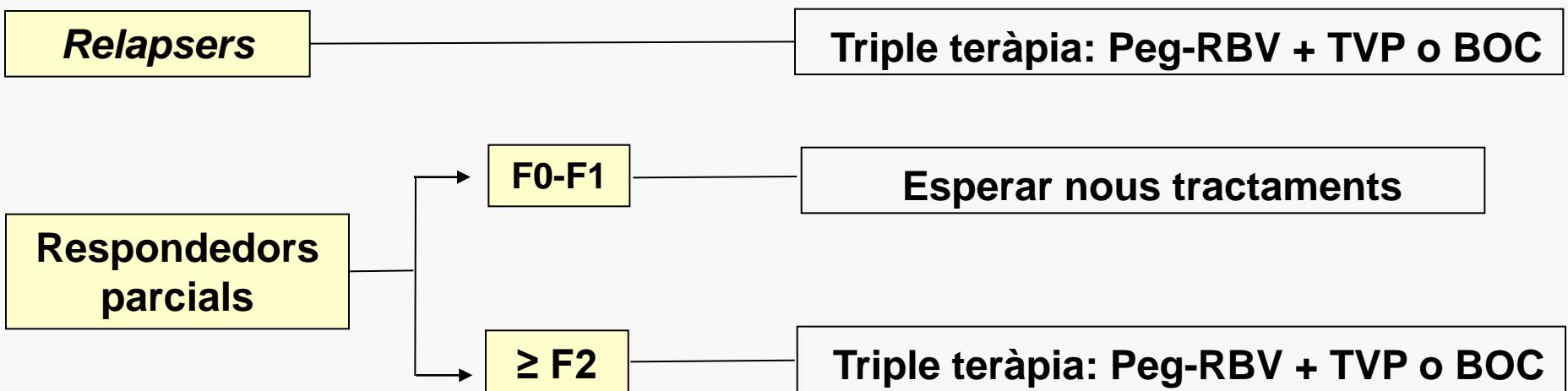


Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 Naïve

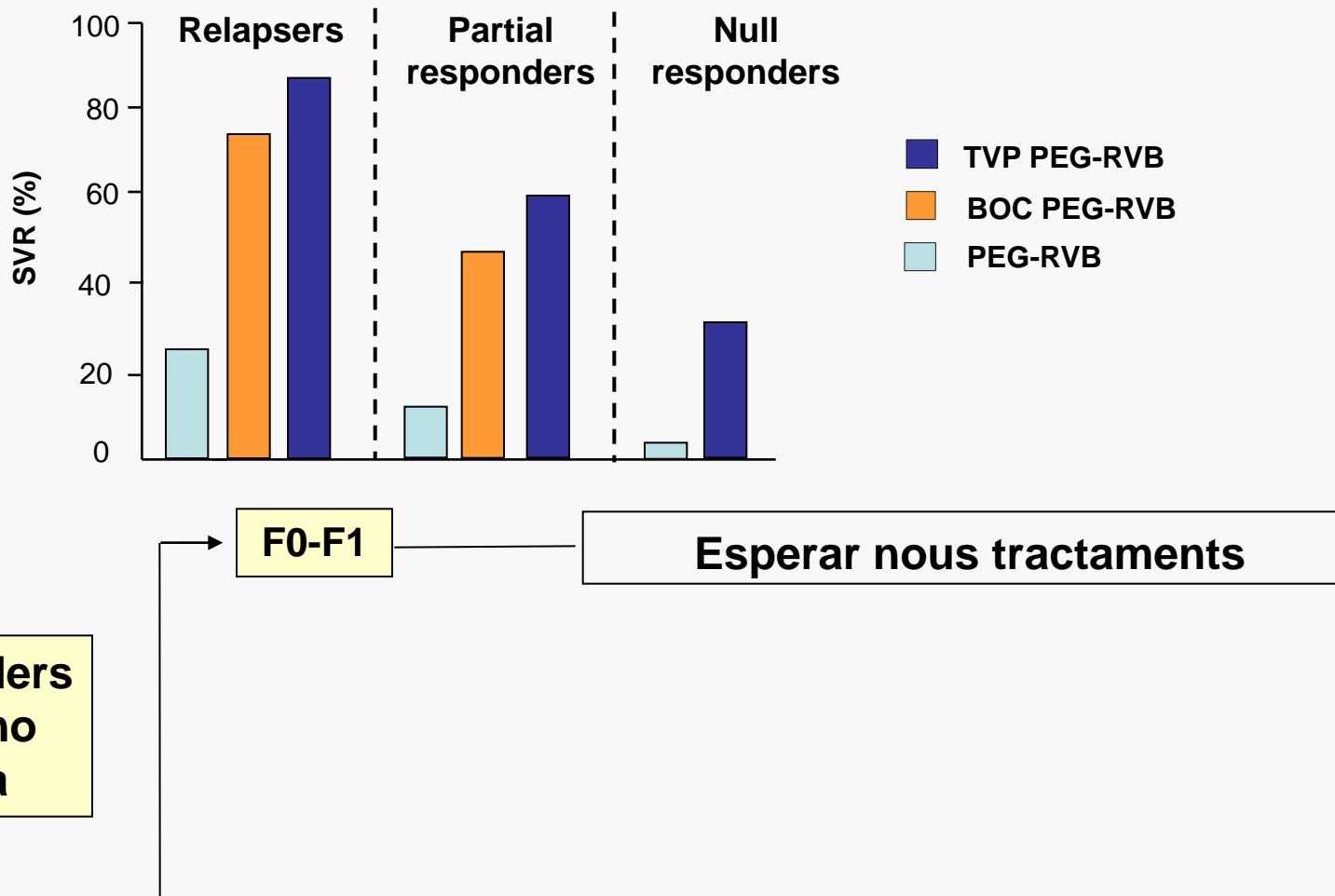


* Es pot considerar afegir IP (F2), però seria desitjable esperar a nous tractaments

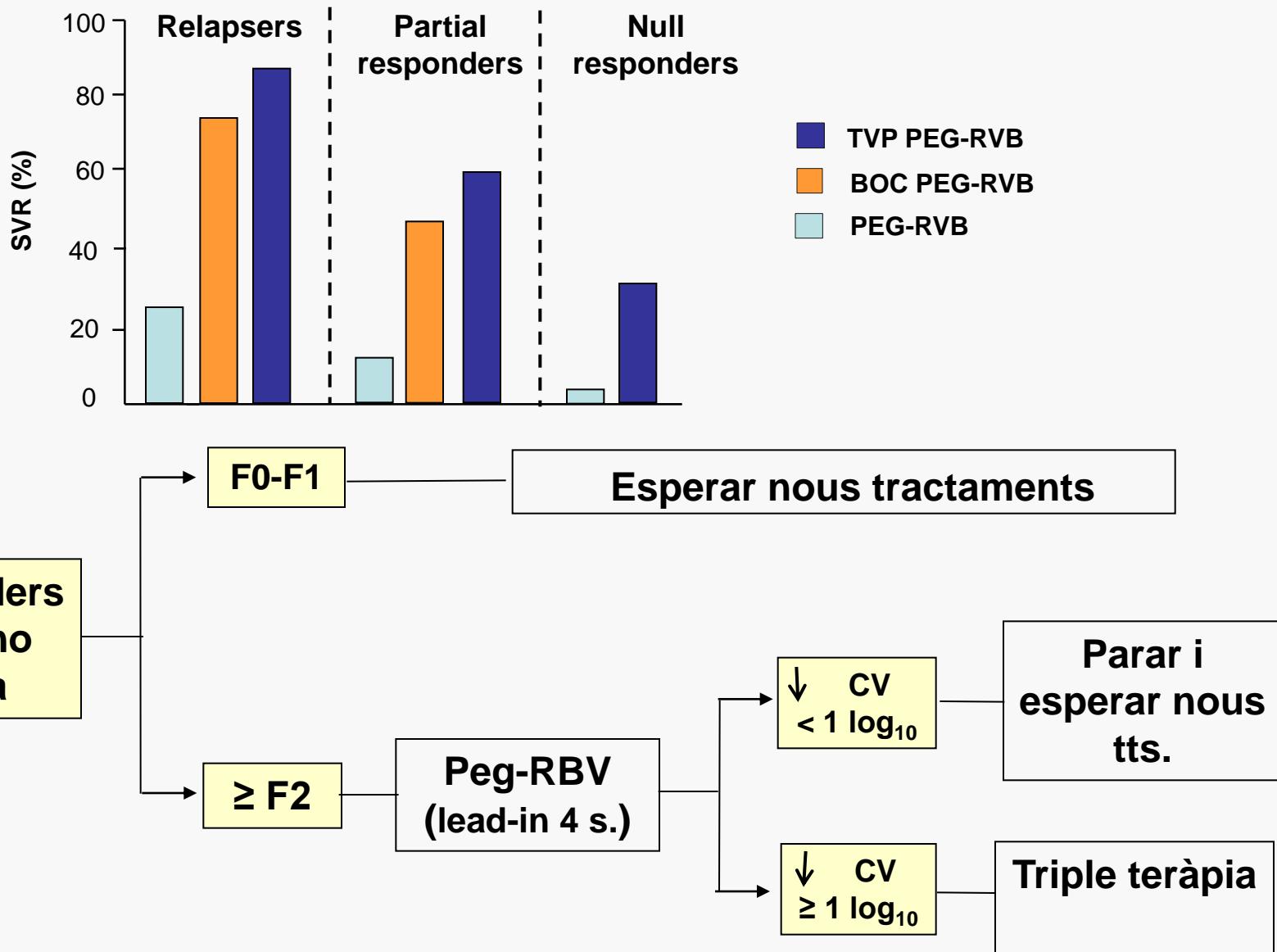
Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 No Respondors



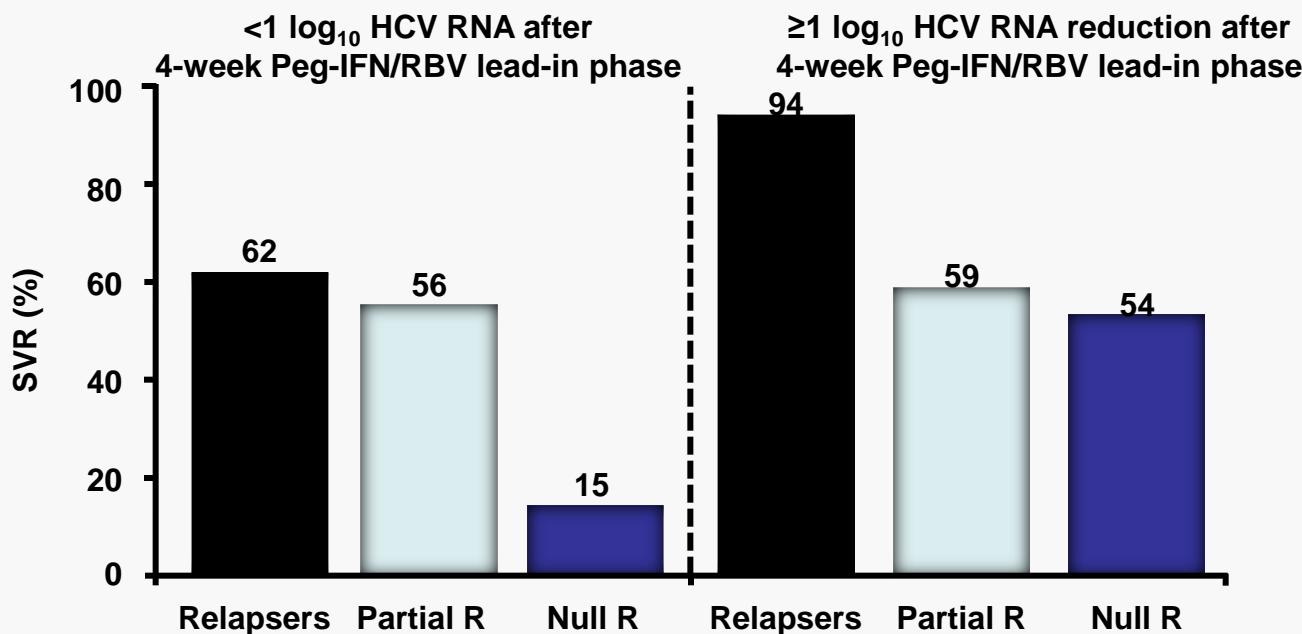
Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 No Respondors



Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 No Responders



Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 No Responders



Null responders
Resposta no coneguda

≥ F2
Peg-RBV
(lead-in 4 s.)

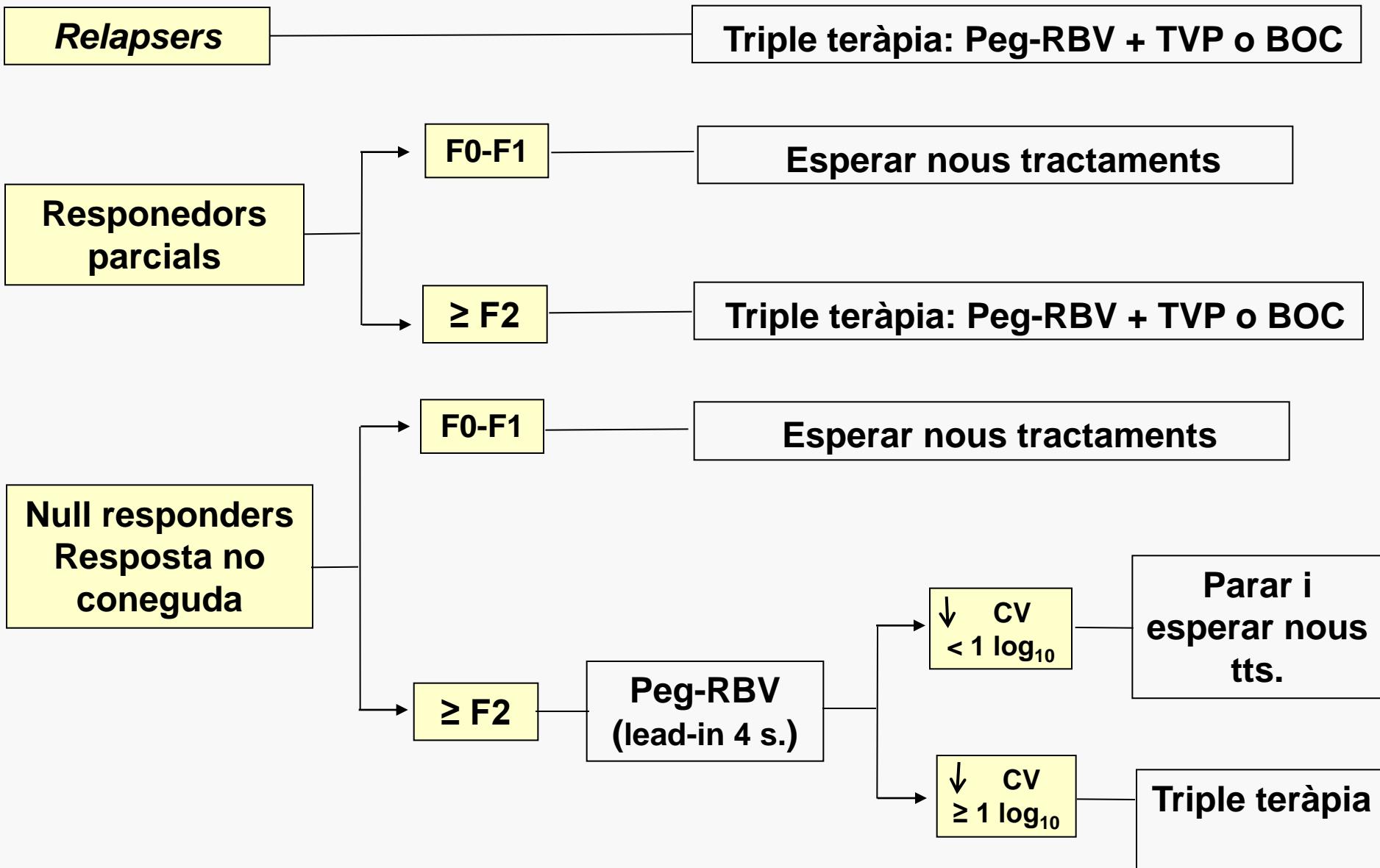
↓ CV
< 1 log₁₀

Parar i esperar nous tts.

↓ CV
≥ 1 log₁₀

Triple teràpia

Algoritme terapèutic en pacients HCC G1 No Respondors



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.

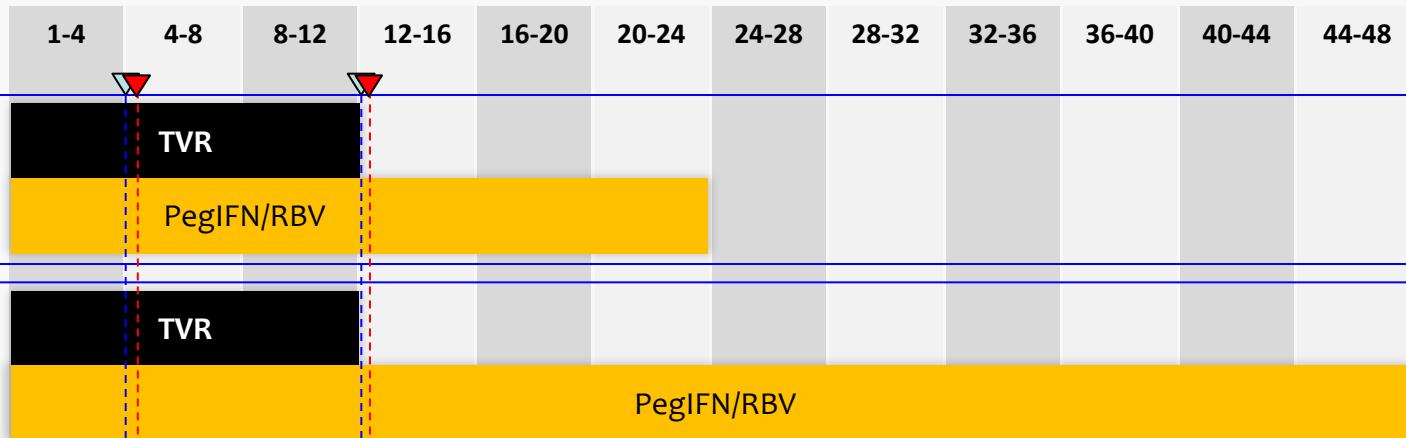
Recursos dels centres on es tractin pacients amb triple teràpia

- 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.

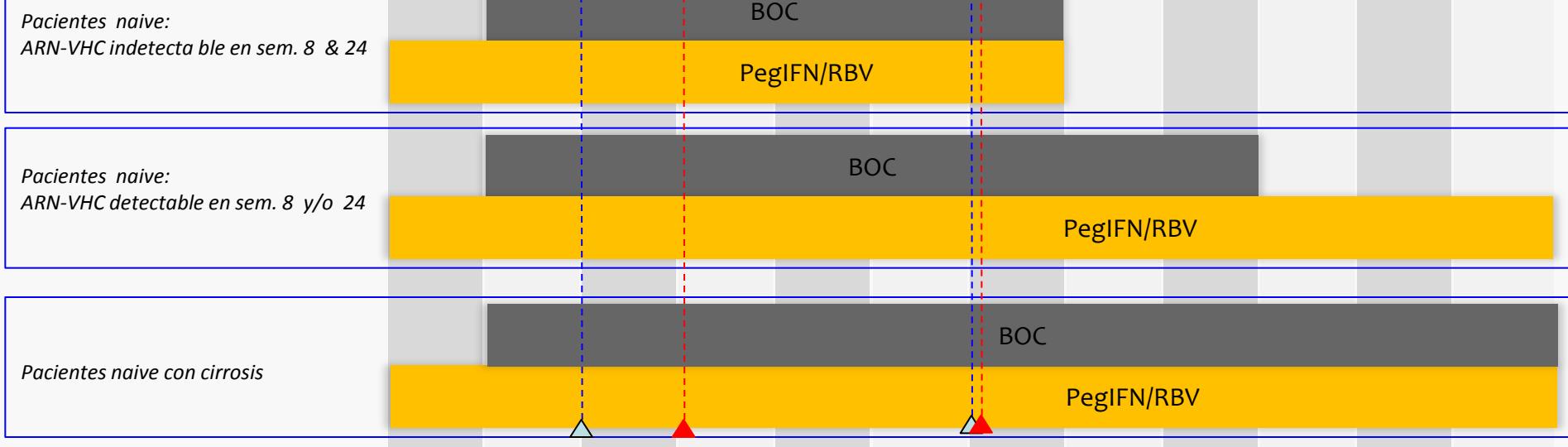
Esquemas de Tratamiento con AADs en pacientes naïve

TELAPREVIR



BOCEPREVI

R



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

TELAPREVIR



Pacientes con recaída previa:
ARN-VHC indetectable en sem. 4 & 12

TVR

PegIFN/RBV

• Pacientes con recaída previa:
ARN-VHC detectable en sem. 4 y/o 12

TVR

• Pacientes con respuesta parcial o nula
• Pacientes con cirrosis

PegIFN/RBV

BOCEPREVI

R

• Pacientes con recaída previa
• Pacientes con respuesta parcial previa

BOC

PegIFN/RBV

• Pacientes con respuesta nula previa
• Pacientes con cirrosis

BOC

PegIFN/RBV

Evaluación del ARN-VHC:

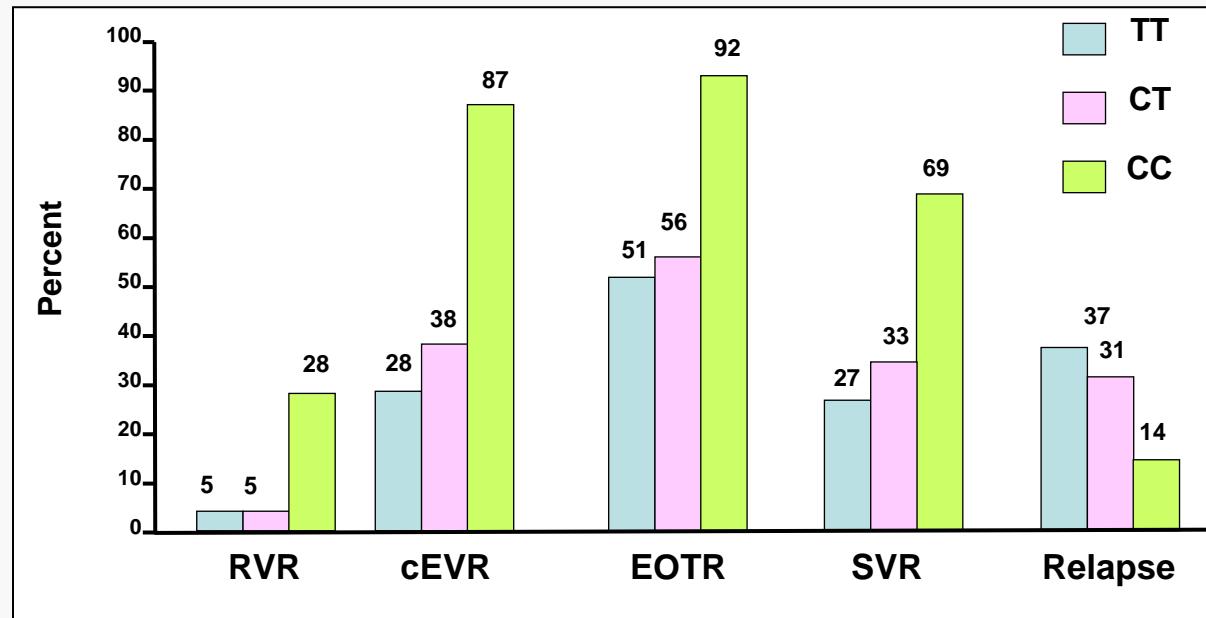
• Reglas de parada

• 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* (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Pruritus (SSC)	51	26	0.6%
Rash (SSC)	55	33	1%
Gastrointestinal disorders			
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
Blood and lymphatic system disorders			
Anemia	29	12	0.8%

Boceprevir Phase III studies: summary of AEs

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

*p<0.001 for boceprevir arms versus PR;

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

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

‡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

