

Individualización de la terapia

Dra. RM^a Morillas

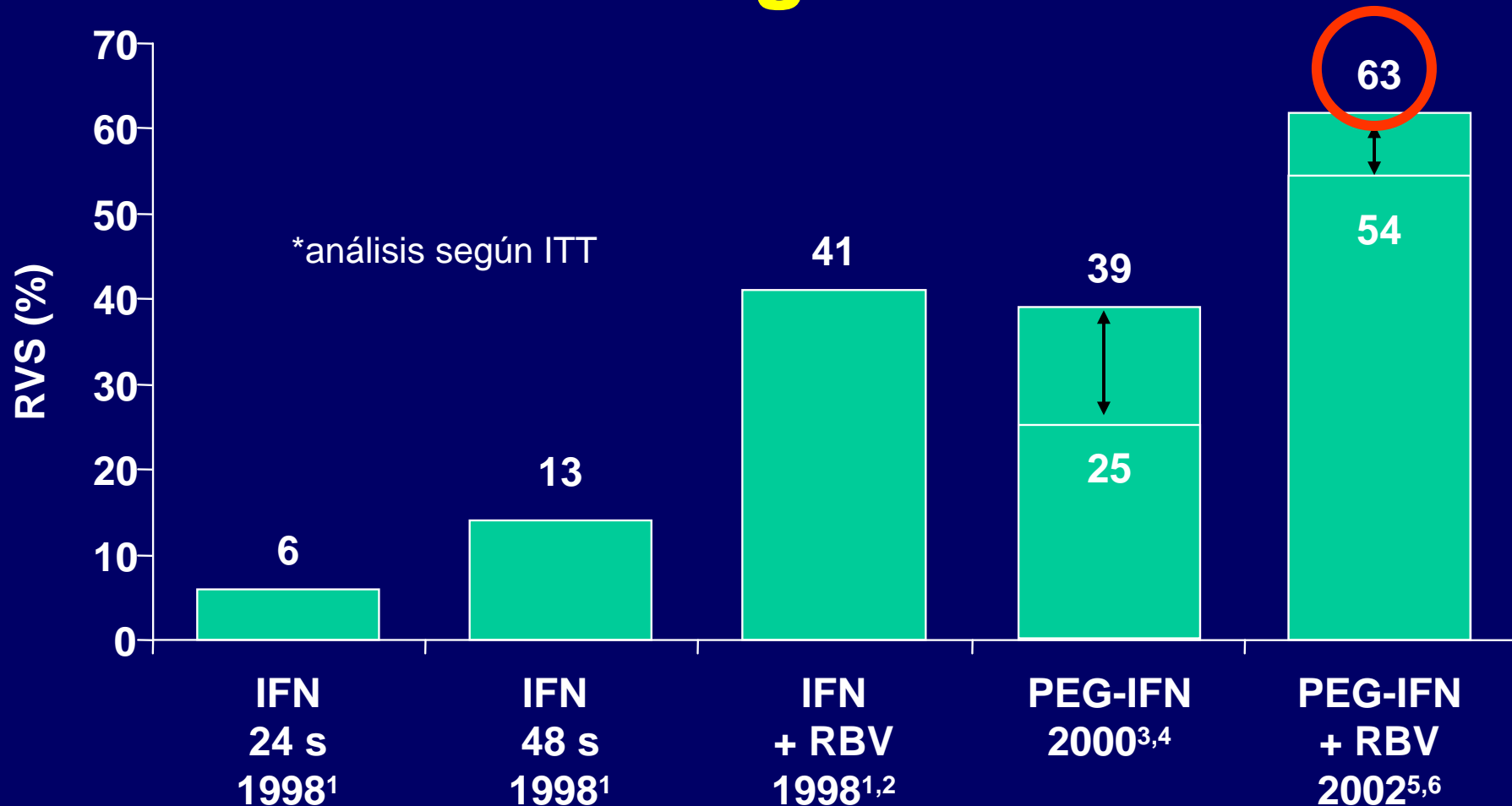
Unidad de Hepatología. Servicio Aparato Digestivo.
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Hepatitis Víricas.

“ Minimizando barreras, maximizando respuesta”

Madrid 17 de Junio 2009

Resultados del tratamiento VHC: RVS global

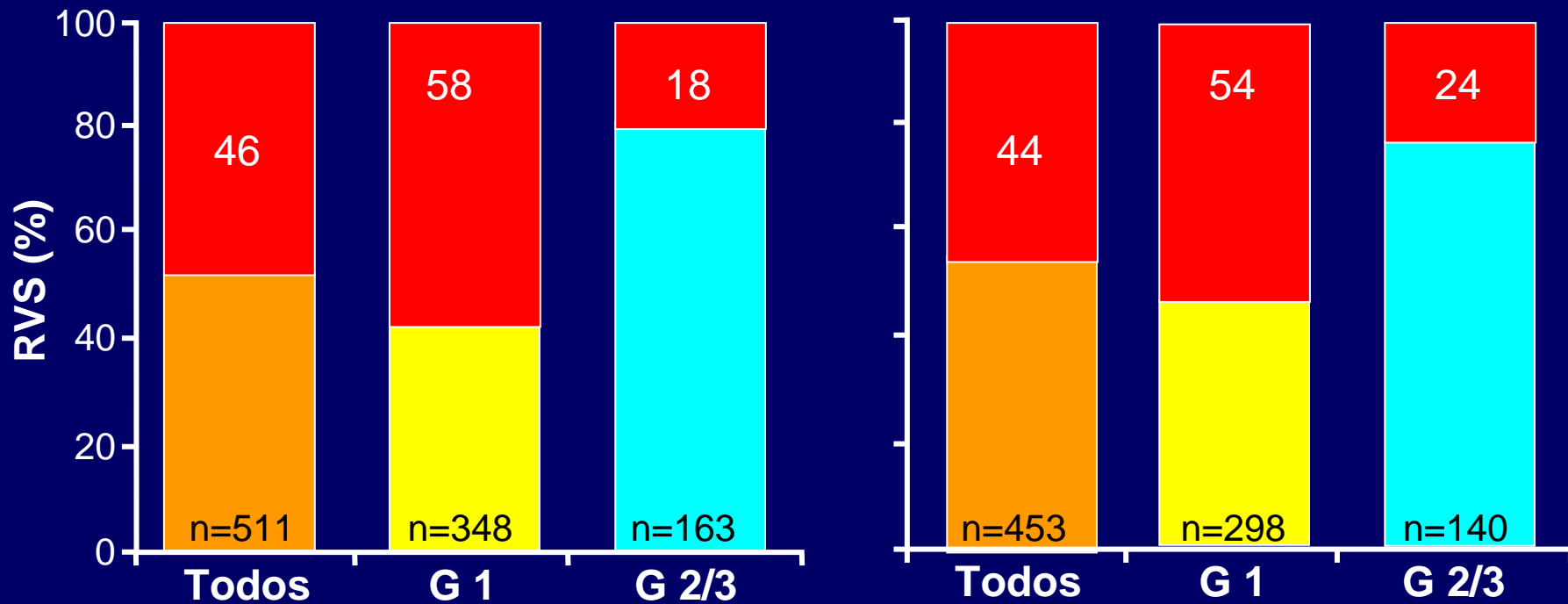


1. McHutchison JG et al. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-1492. 2. Poynard T et al. *Lancet.* 1998;352:1426-1432.
3. Zeuzem S et al. *N Engl J Med.* 2000;343:1666-1672. 4. Lindsay KL et al. *Hepatology.* 2001;34:395-403.
5. Manns MP et al. *Lancet.* 2001;358:958-965. 6. Hadziyannis SJ. *Ann Intern Med* 2004;140:346-81.

RVS con PEG-INF: > 50% de pacientes G1 NO RESPONDEN

PEG-INF alfa-2b 1.5 µg/kg/sem + RBV 800 mg/día 48 semanas^[1]

PEG-INF alfa-2a 180µg/sem + RBV 1000 o 1200 mg/día 48 semanas^[2]



1. Manns M, et al. Lancet. 2001;358:958-965.

2. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982.

Perspectivas para mejorar los resultados del tratamiento en la hepatitis crónica C

- Nuevos tratamientos
- Uso más racional del tratamiento actual

Perspectivas para mejorar los resultados del tratamiento en la hepatitis crónica C

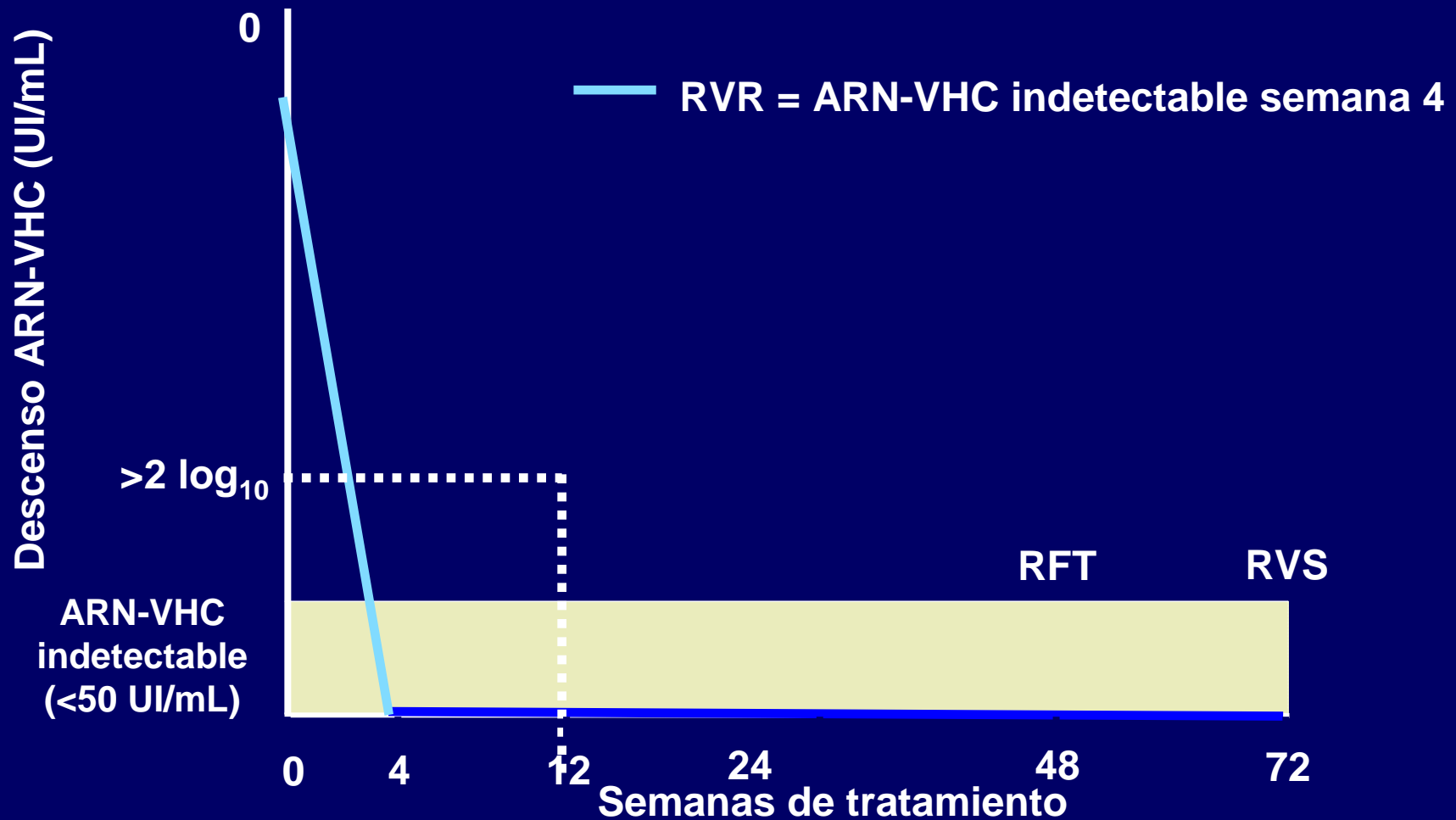
- Nuevos tratamientos: 3-5 años
- Uso más racional del tratamiento actual
 - Mejorar el cumplimiento terapéutico
 - **Individualizar el tratamiento**

Factores relacionados con la RVS

Cinética viral

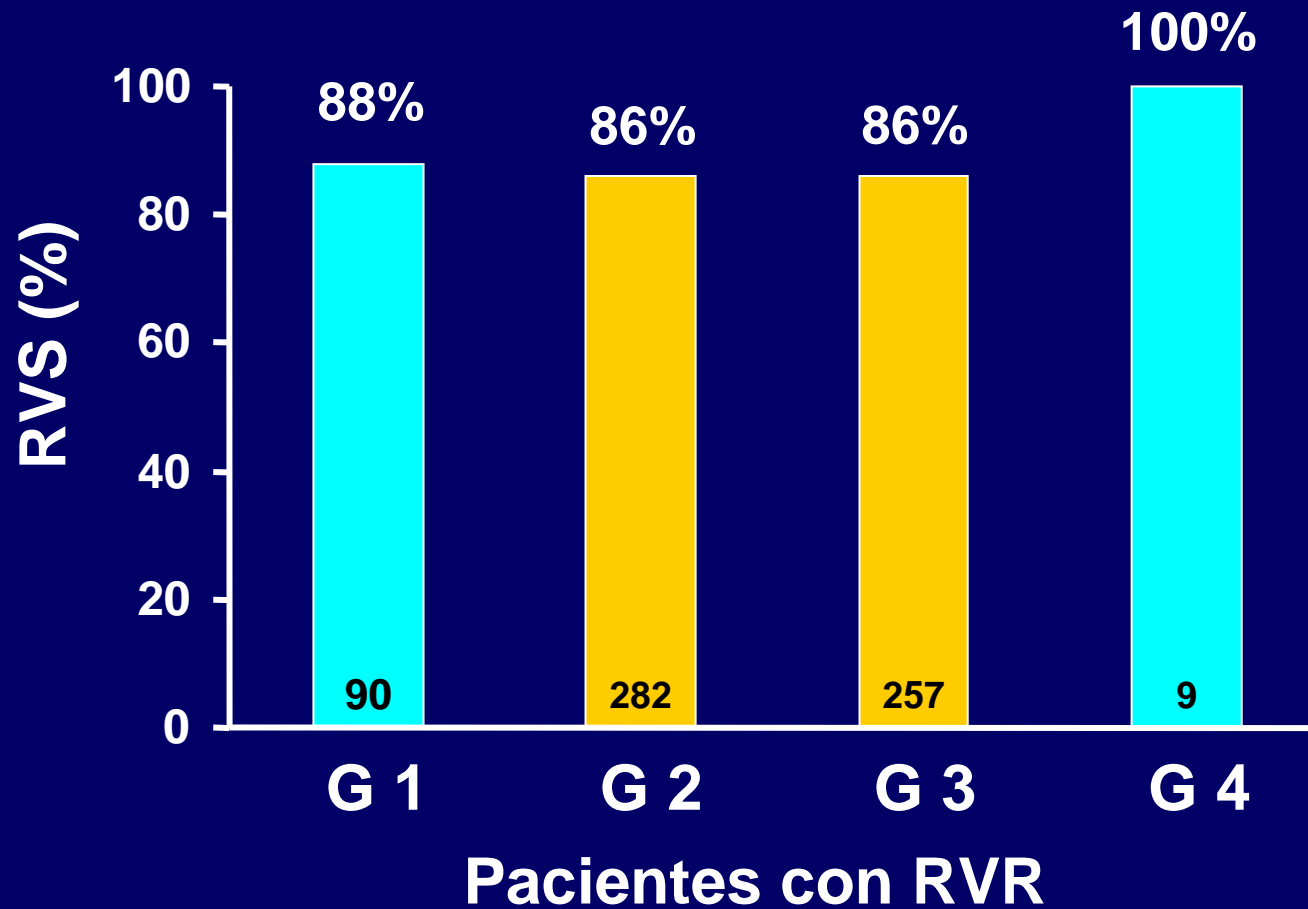
- **Existencia de RVR durante tratamiento:** es un factor dinámico con gran capacidad pronóstica de RVS
 - El tiempo que el ARN-VHC es indetectable durante el tratamiento influye en posibilidad de RVS
-

Patrones de respuesta viral según resultados semana 4, 12 y 24



RVR = respuesta viral rápida; RVPc = respuesta viral precoz completa;
RFT = respuesta final tratamiento; RVS = respuesta viral sostenida

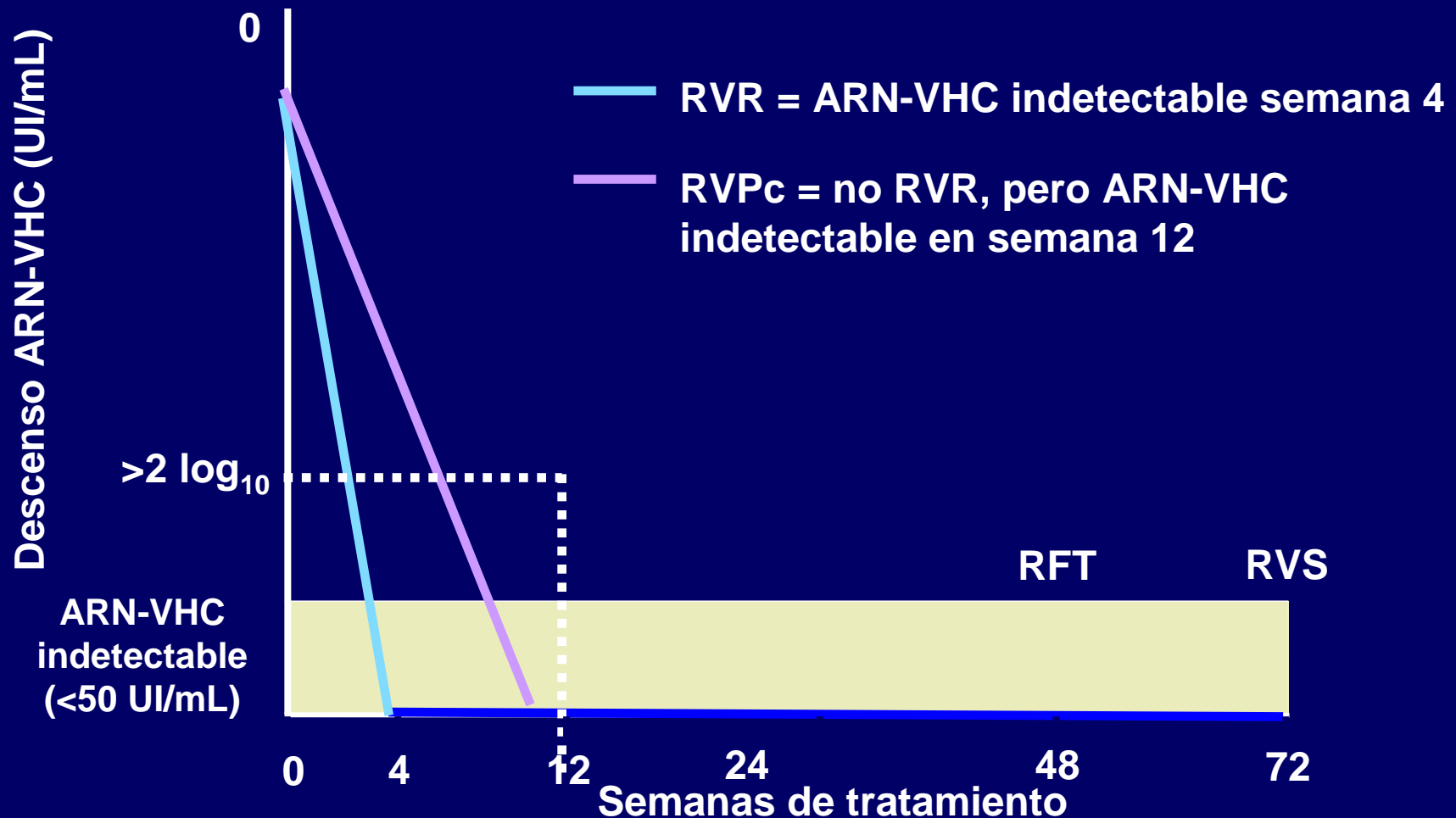
Respuesta viral sostenida en pacientes que consiguen una RVR



Pacients G 1/4 tractados durante 48 semanas; G 2/3 tratados durante 24 semanas

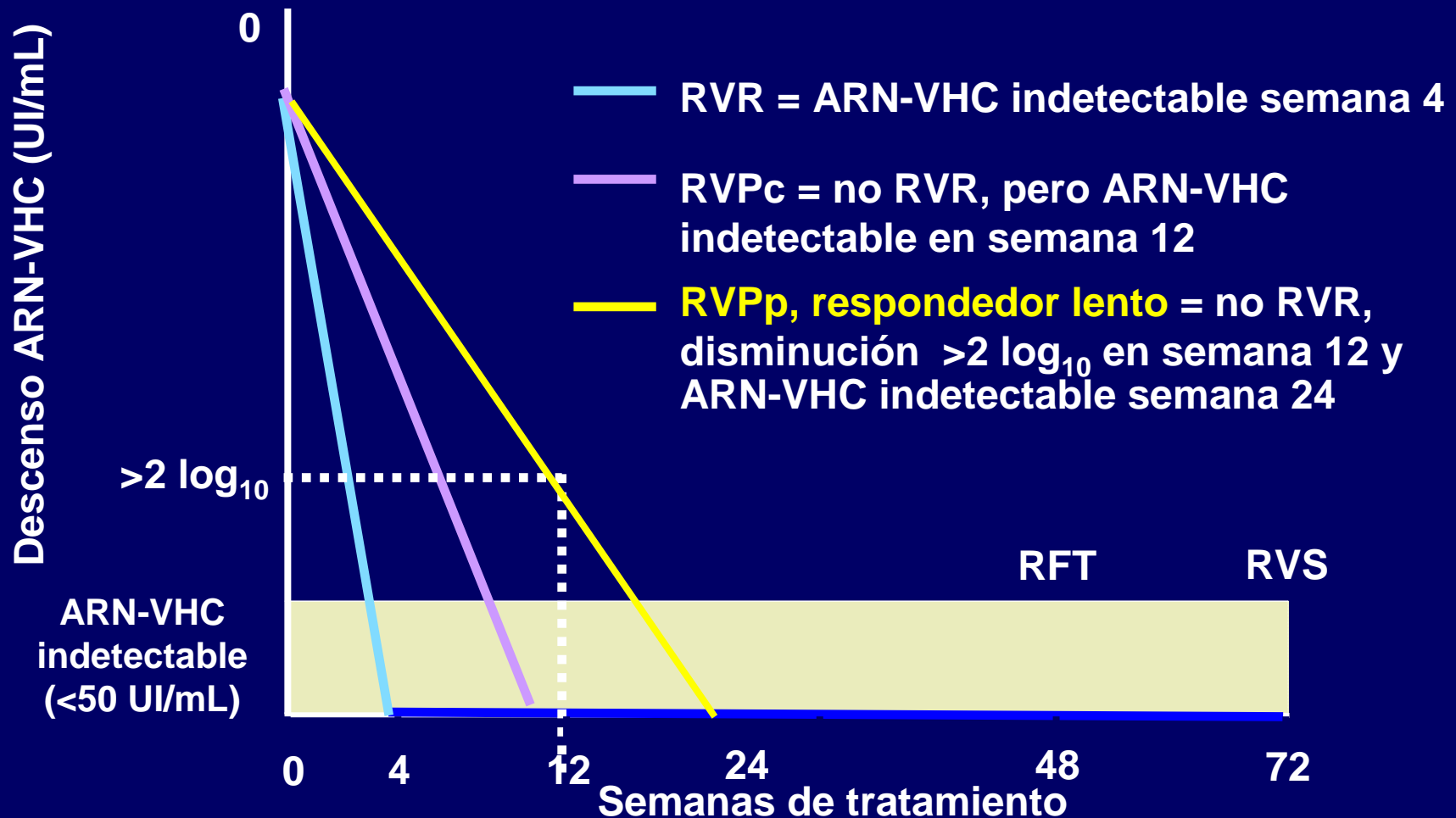
Fried M et al, EASL 2008, Abstract 7

Patrones de respuesta viral según resultados semana 4, 12 y 24



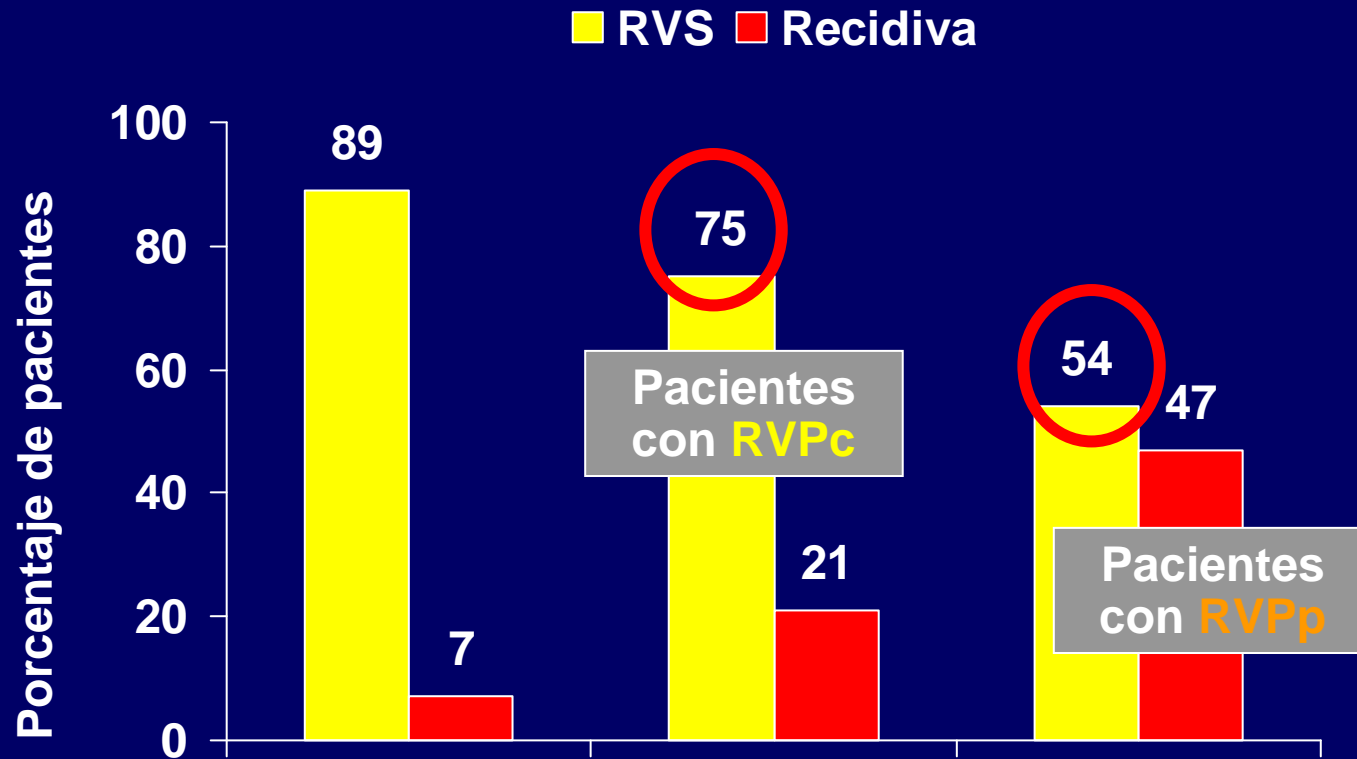
RVR = respuesta viral rápida; RVPc = respuesta viral precoz completa;
RFT = respuesta final tratamiento; RVS = respuesta viral sostenida

Patrones de respuesta viral según resultados semana 4, 12 y 24



RVR = respuesta viral rápida; RVPc = respuesta viral precoz completa;
RFT = respuesta final tratamiento; RVS = respuesta viral sostenida

RVS según el momento de ARN-VHC indetectable en pacientes tratados con PEGIFN alfa-2a + RBV



Detectabilidad del ARN-VHC a la semana 4, 12 y 24

Semana 4

no detectable

detectable

detectable

Semana 12

no detectable

no detectable

detectable

Semana 24

no detectable

no detectable

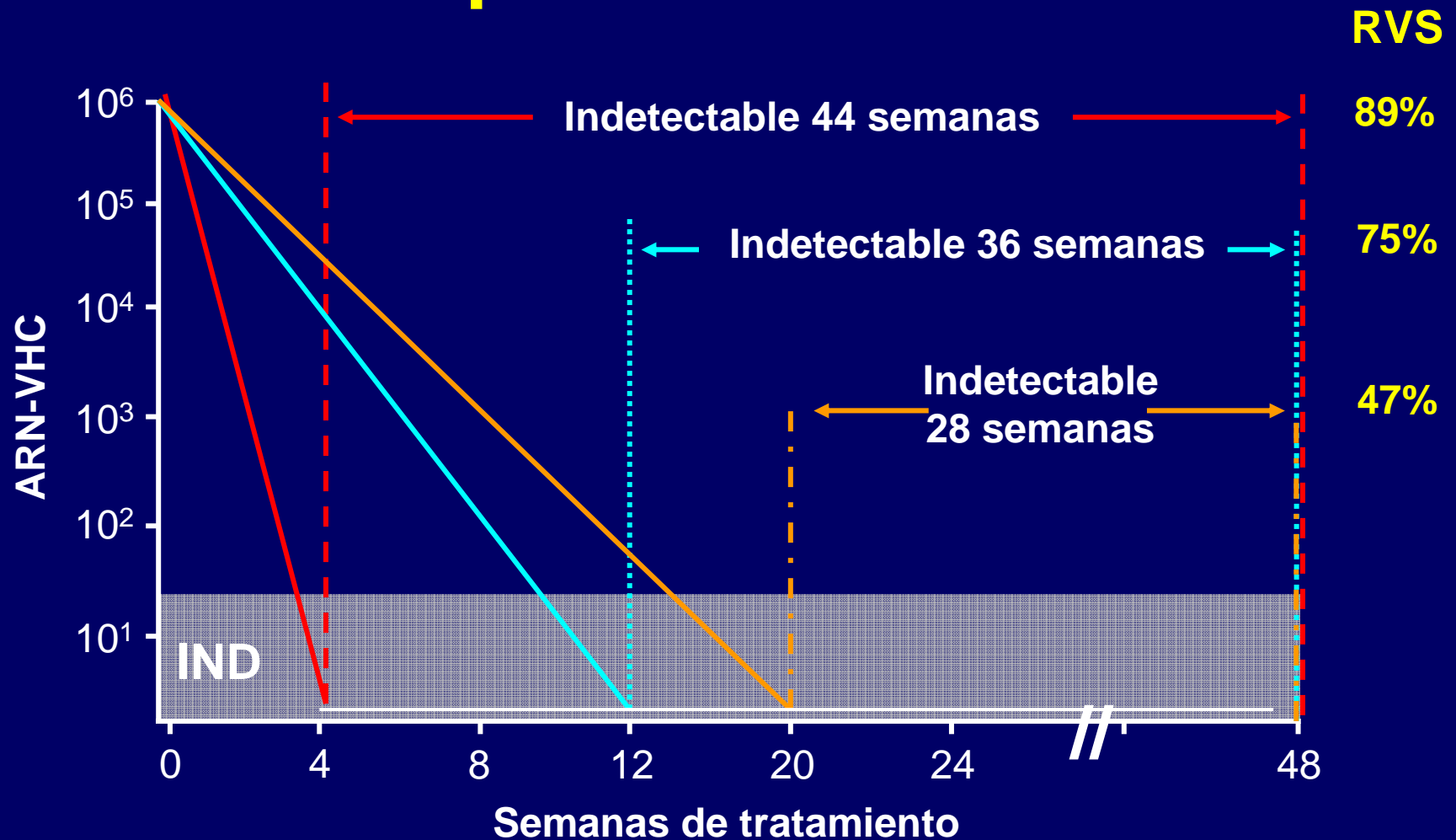
no detectable

Factores relacionados con la RVS

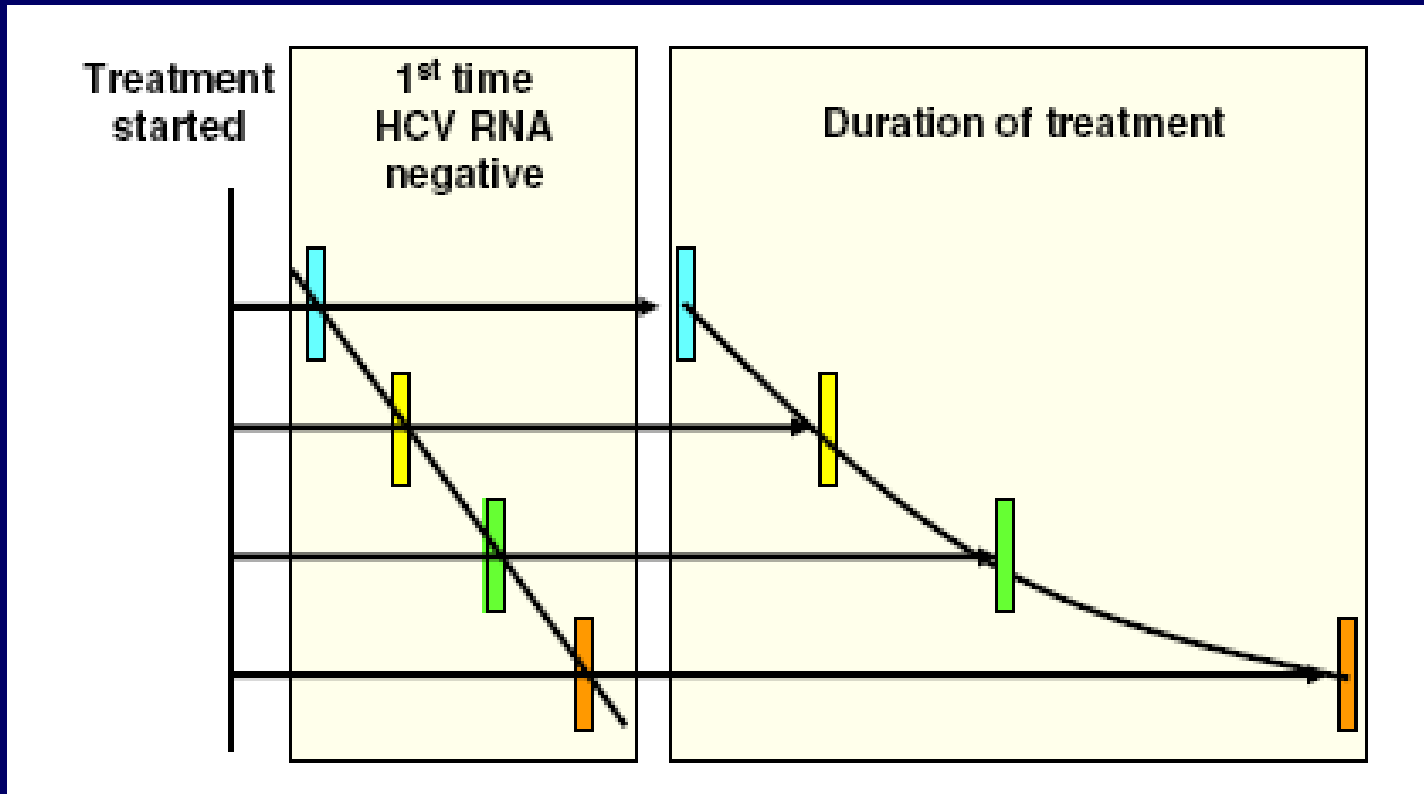
Cinética viral

- Existencia de RVR durante el tratamiento: factor dinámico con una gran capacidad pronóstica de RVS
 - El tiempo que ARN-VHC es indetectable durante el tratamiento influye en posibilidad de RVS
-

Mayor duración ARN-VHC indetectable durante tratamiento aumenta probabilidad de RVS



El efecto “acordeón”. El tiempo requerido para que el ARN-VHC sea indetectable influye en la duración del tratamiento para conseguir la RVS



Existen 2 grupos de respondedores a las 4 semanas de tratamiento

- **Rápidos:** ARN-VHC no detectable
- **Lentos:** ARN-VHC detectable a la semana 4 y 12, pero no detectable a la semana 24
- ¿Puede mejorar la respuesta seleccionando la duración del tratamiento de acuerdo a esta subdivisión de tipo de respuesta?

Creando nuevas perspectivas

- Los **respondedores rápidos** que consiguen una RVR podrían beneficiarse de una **reducción** en la duración del tratamiento
- Los **respondedores lentos** podrían beneficiarse de la intensificación del tratamiento (**mayor duración**, dosis más altas)

¿Es posible una reducción inferior a 48 semanas en los pacientes con genotipo 1?

- Estudios que han evaluado la posibilidad de reducir la duración del tratamiento
 - **Jensen et al.**¹ Análisis retrospectivo del ensayo fase III² con PegIFN 2a
 - **Zeuzem et al.**³ 24 semanas de tratamiento con PegIFN 2b en pacientes con viremia basal baja (<600.000 UI/mL)
 - **Ferenci et al.**⁴ Brazo no-comparativo en un estudio con PegIFN alfa 2a, investigando la personalización del tratamiento
 - **Mangia et al.**⁵ Tto. estándar vs individualizado

1. Jensen D, et al. *Hepatology* 2006; 43: 954

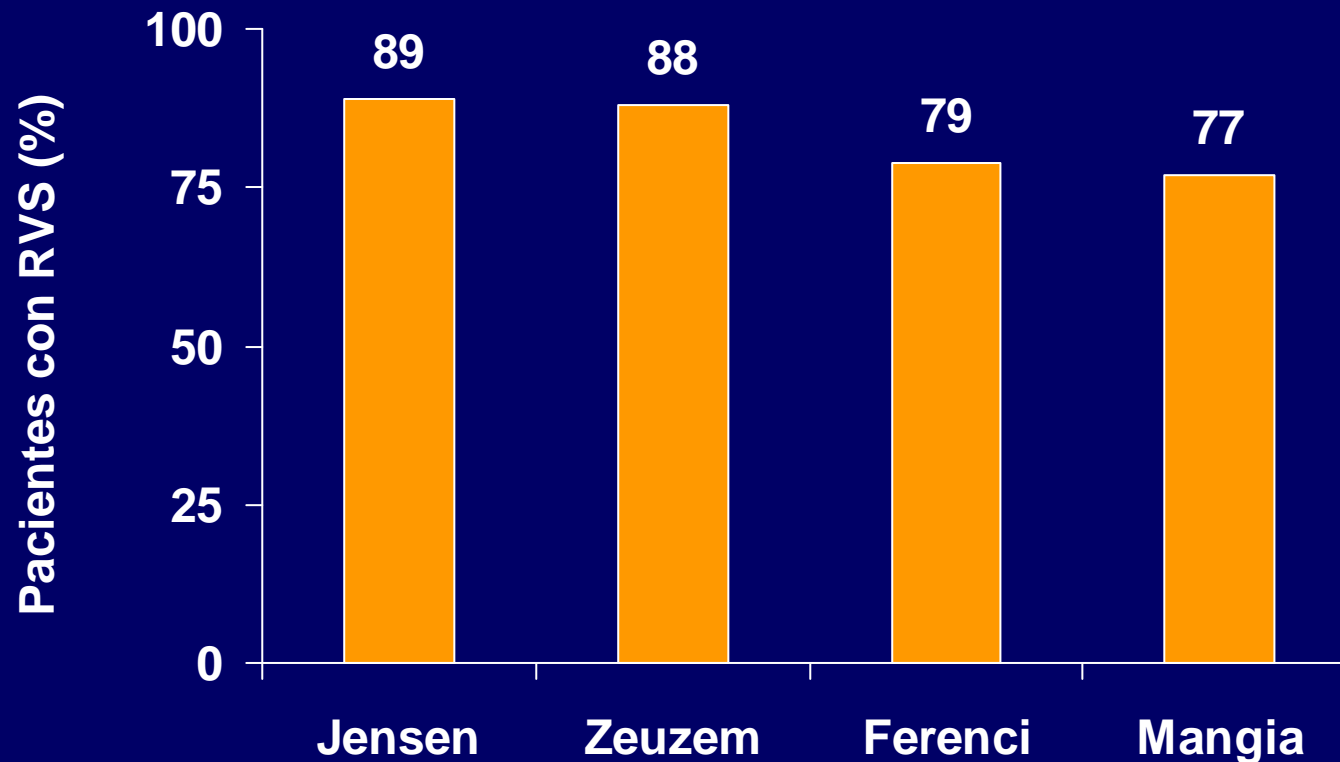
2. Hadziyannis S, et al. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346

3. Zeuzem S, et al. *J Hepatol* 2006; 44: 97

4. Ferenci P, et al. *Gastroenterology* 2008; 135: 700

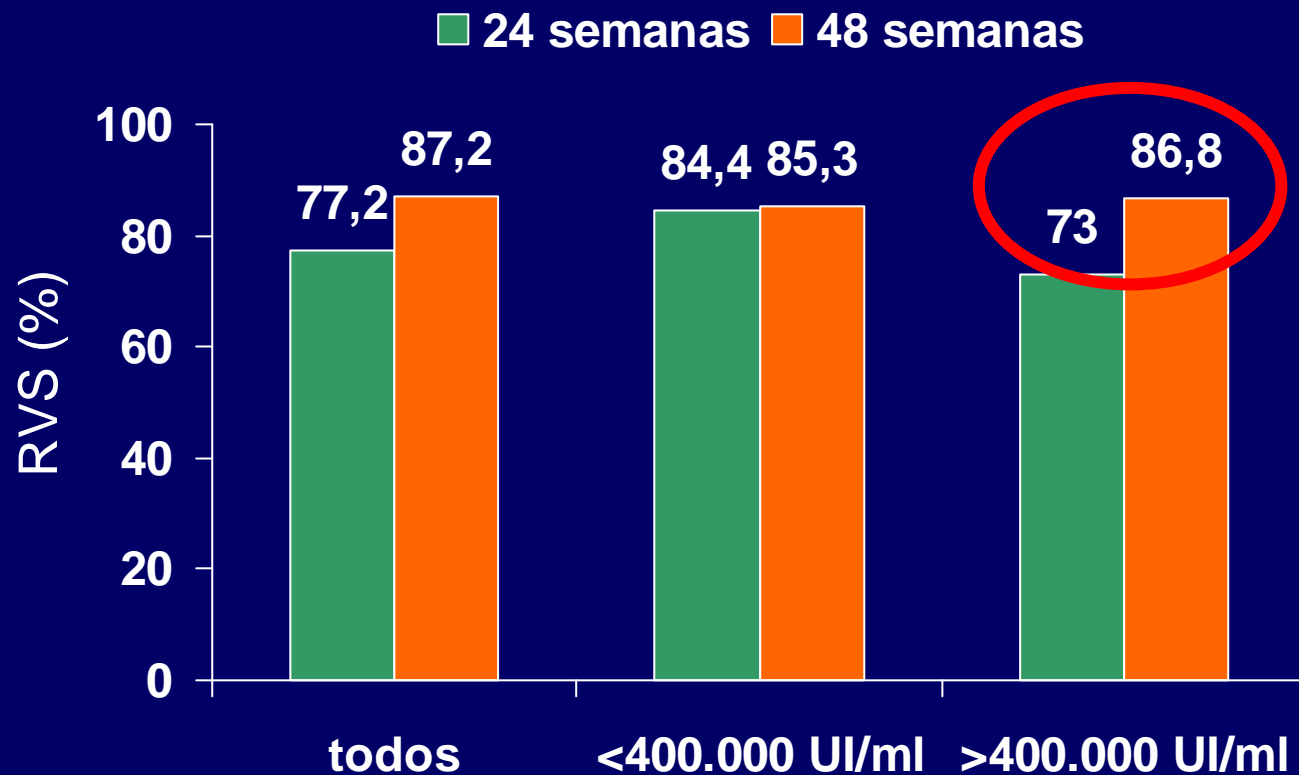
5. Mangia A, et al. *Hepatology* 2008;47:43

RVS en pacientes con G1 y RVR tratados durante 24 semanas



1. Jensen D, et al. *Hepatology* 2006; 43: 954
2. Zeuzem S, et al. *J Hepatol* 2006; 44: 97
3. Ferenci P, et al. *Gastroenterology* 2008; 135: 700
4. Mangia A, et al. *Hepatology* 2008;47:43

Respuesta viral sostenida en pacientes con G 1 y RVR



Mangia A, et al. Hepatology 2008;47:43-50.

¿ Es posible tratar durante 24 semanas a algunos pacientes con G1 ?

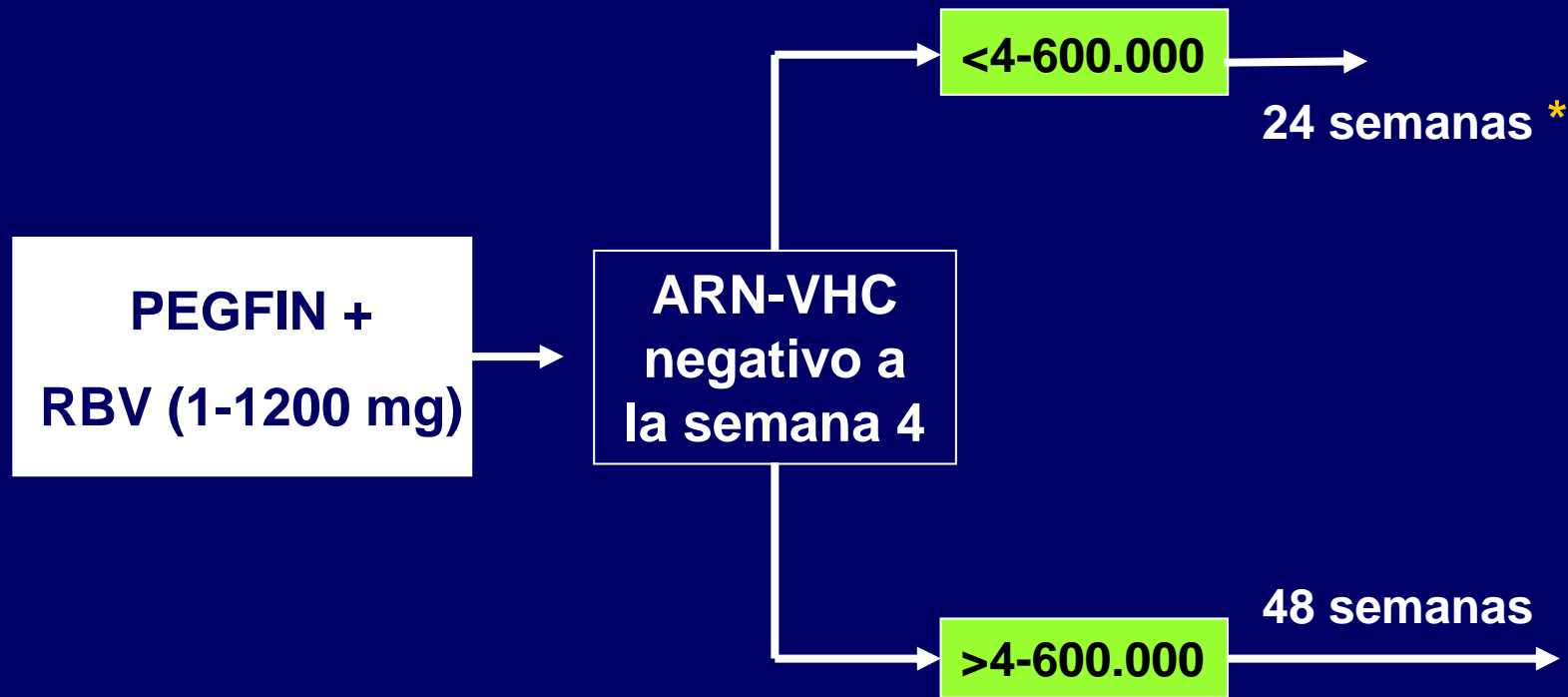
Puede ser, pero:

- No hay evidencias basadas en estudios controlados
- Porcentaje de **RVS alta (~90%)** en pacientes con:
 - Viremia basal baja (<400.000 UI/mL)
 - ARN-HCV indetectable en semana 4
- Datos insuficientes en pacientes con fibrosis avanzada *
- **Mayor riesgo de recidiva al parar el tratamiento**

*: F3-F4: 20% (Ferenci et al)

Media de fibrosis: 1,2 (Zeuzem et al)

Posible optimización terapéutica en pacientes G1 con RVR



* Si no fibrosis avanzada, resistencia insulina, afro-americanos y efectos adversos graves

RVR: instrumento útil para motivar los pacientes respecto las posibilidades de éxito

0 Semanas 4



PEG-IFN
+
Ribavirina

ARN VHC
semana 4

No detectable!

“Tiene unas posibilidades muy altas de conseguir RVS”

Detectable

“Aún disponemos de 8 semanas para mejorar la respuesta. Si no responde a la semana 12 podemos considerar otras opciones”

¿ Podemos considerar prolongar el tratamiento en pacientes G1 respondedores lentos ?

- Cinco estudios han evaluado el tratamiento de 72 semanas con PEG-IFN + RBV¹⁻⁵
 - En dos estudios: Pegasys con una dosis baja de RBV 800 mg/día^{1,2}
 - En un estudio: Pegasys con dosis estándar de RBV 1.000–1.200 mg/día³
 - En dos estudios: PegIntron con RBV (800 - 1.400 mg/día)^{4,5}

1. Sánchez-Tapias J, et al. *Gastroenterology* 2006; 131: 451

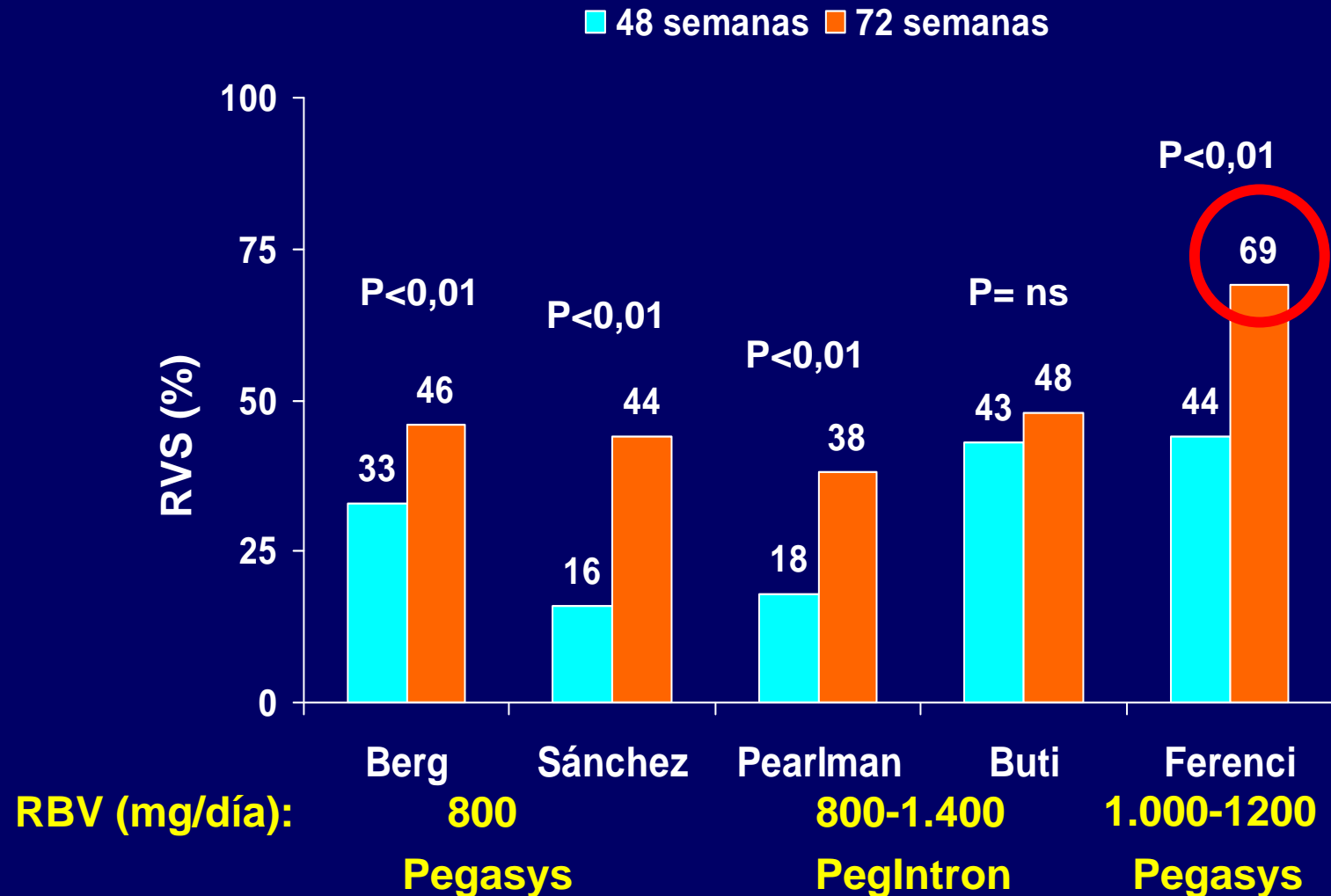
2. Berg T, et al. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086

3. Ferenci P, et al. 57th AASLD 2006; Abstract 390

4. Pearlman BL, et al. *Hepatology* 2007; 46: 1688

5. Buti M, et al. EASL, Copenhagen 2009

Aumento de la duración del tratamiento en pacientes G-1 con respuesta viral lenta*



* ARN-VHC positivo a la semana 12, pero descenso > 2 log respecto basal

Metanálisis de 5 estudios que comparan 48 versus 72 semanas de tratamiento en pacientes G 1 con respuesta viral lenta (n=345)

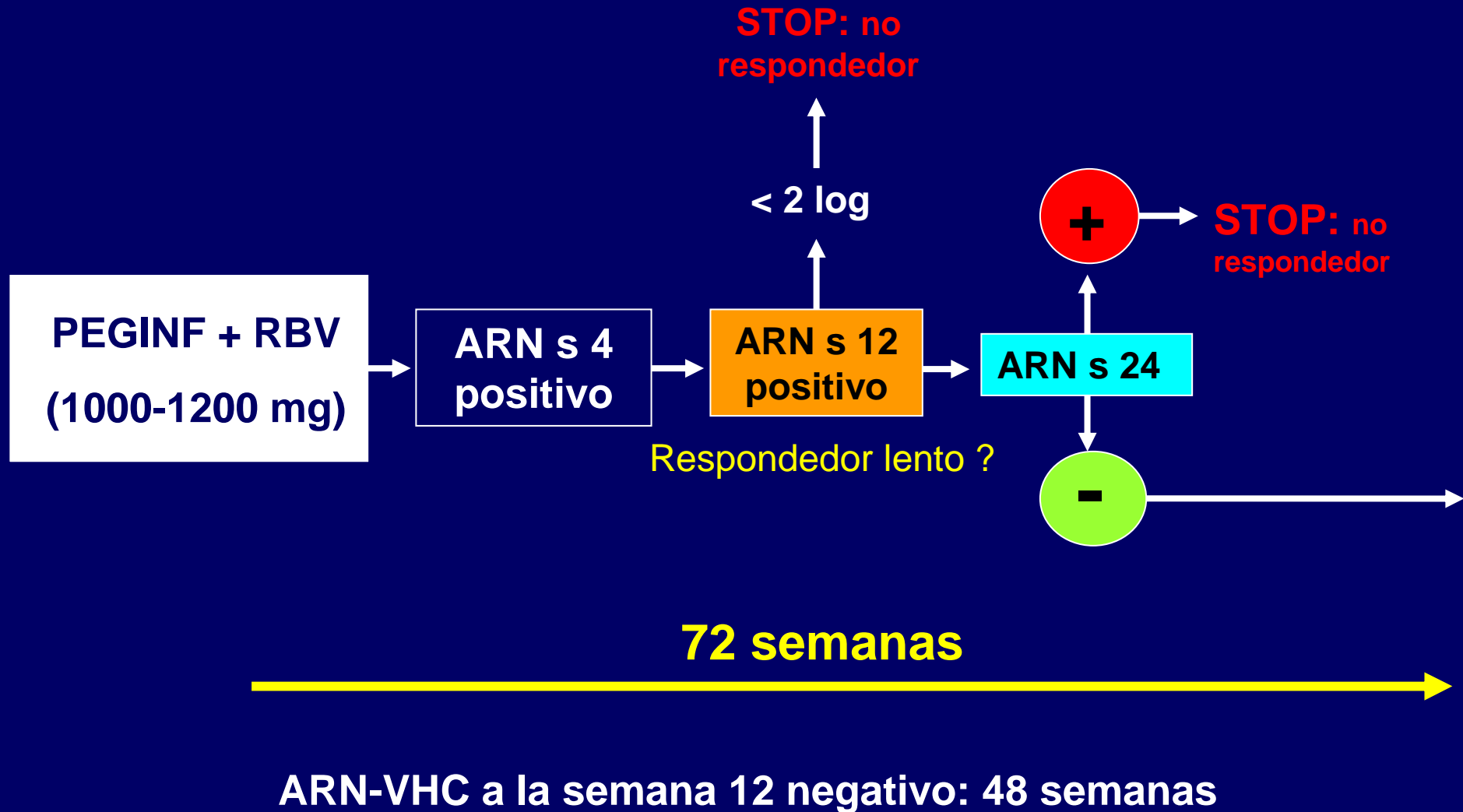
- **Aumento del 12% en la RVS** con 72 frente a 48 semanas de tratamiento en respondedores lentos (IC95%: 5-19%) (355 pacientes en 5 estudios)

RVS en G1	Odds Ratio (IC 95%)
72 vs 48 sem tto en RVP lenta	1.62 (1.21 – 2.37)
- RIBA según peso	1.62 (1.10 – 2.39)
- Dosis fija RIBA	1.70 (0.96 – 3.00)

¿ Debemos alargar el tratamiento en los pacientes con G 1 sin RVR ?

- Los pacientes infectados por G 1 y que presentan **respuesta viral lenta** tienen una probabilidad superior de presentar una RVS si el tratamiento se prolonga a **72 semanas**
- Se necesitan más estudios para valorar si los pacientes que aclaran el virus entre la semana 4 y 12 se benefician de alargar el tratamiento a 72 semanas

Posible optimización terapéutica en pacientes G1 sin RVR



¿ Es posible reducir la duración del tratamiento en los pacientes con G 2 y 3 ?

Dalgard O (n=122)
Hepatology 2004

von Wagner (n=153)
Gastroenterology 2005

Mangia (n=283)
N Engl J Med 2005

Lagging M (n=428)
Hepatology 2008

En pacientes con G 2 y 3 que presentan **RVR** podría acortarse duración tratamiento con PegIFN y RVB

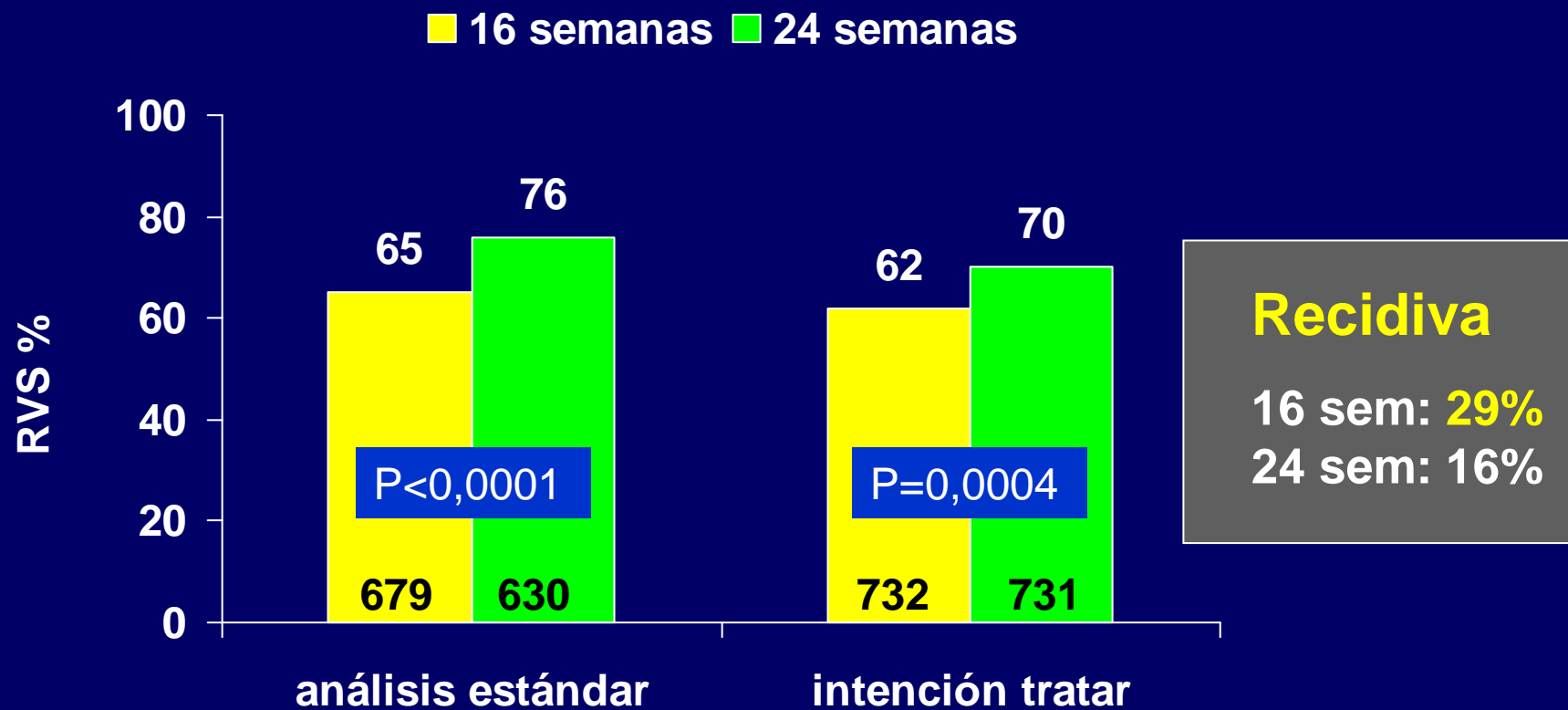
Podría no ser posible en pacientes con **genotipo 3** y **carga viral basal alta** o si **fibrosis significativa**

ACCELERATE
(n=1469)
N Engl J Med 2007



ACCELERATE. PEGIFN-2a + RBV

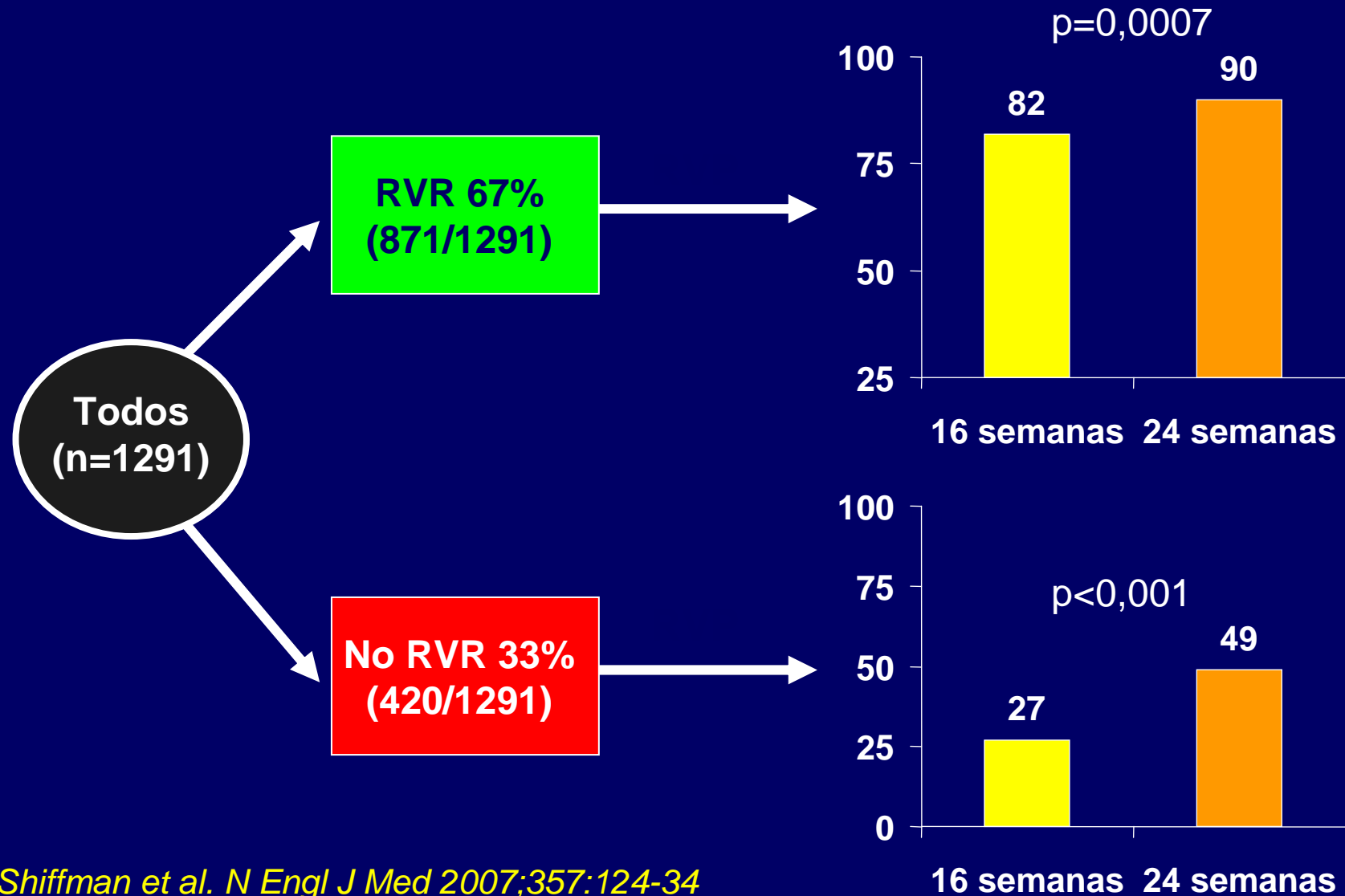
Objetivo primario: RVS



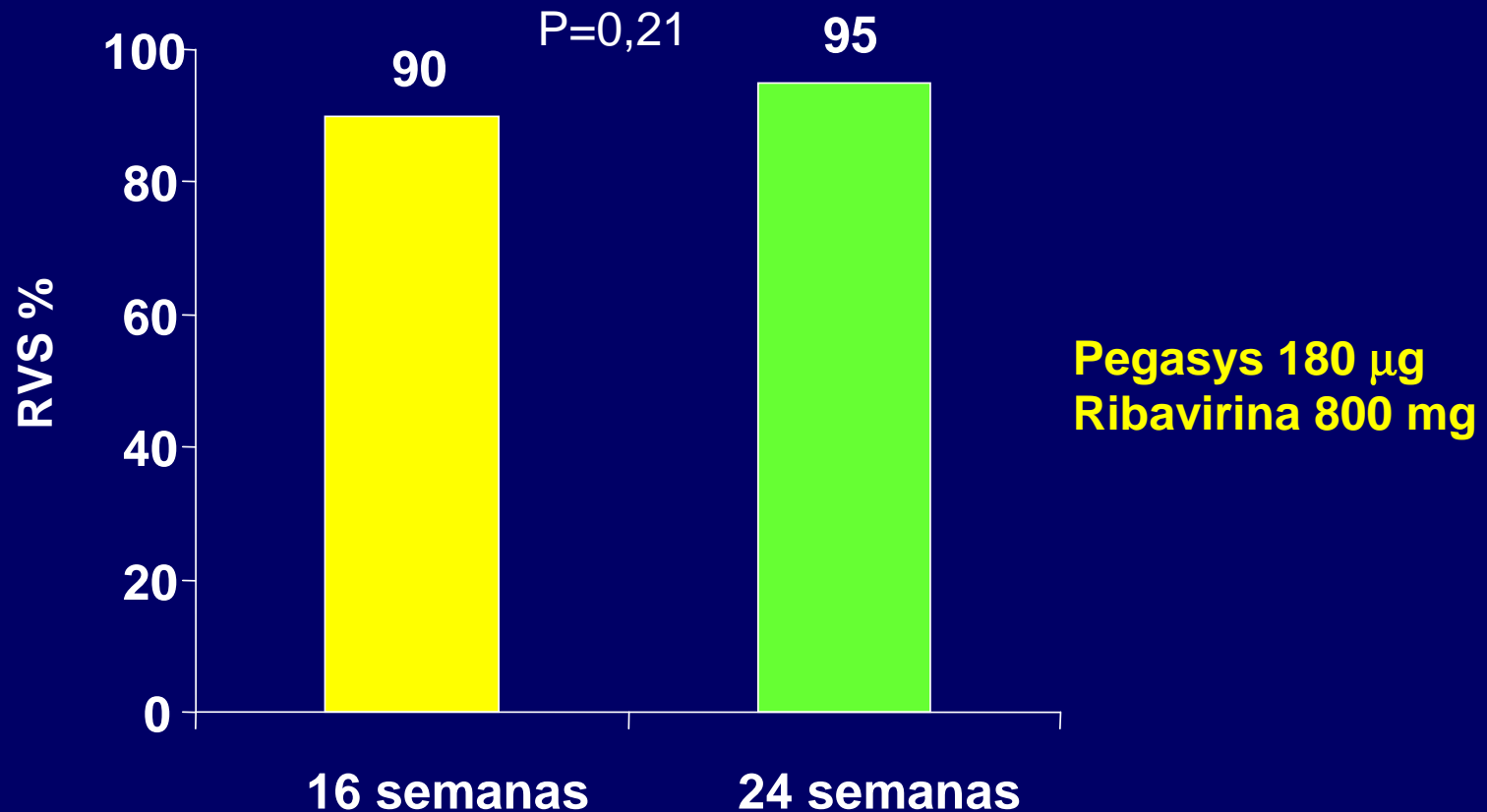
Conclusión: El tratamiento durante 16 semanas no es igual de eficaz que el de 24 semanas

Respuesta viral sostenida según RVR y duración del tratamiento

Respuesta virológica sostenida



Respuesta viral sostenida en pacientes con RVR y carga viral basal baja (≤ 400.000 UI/mL)

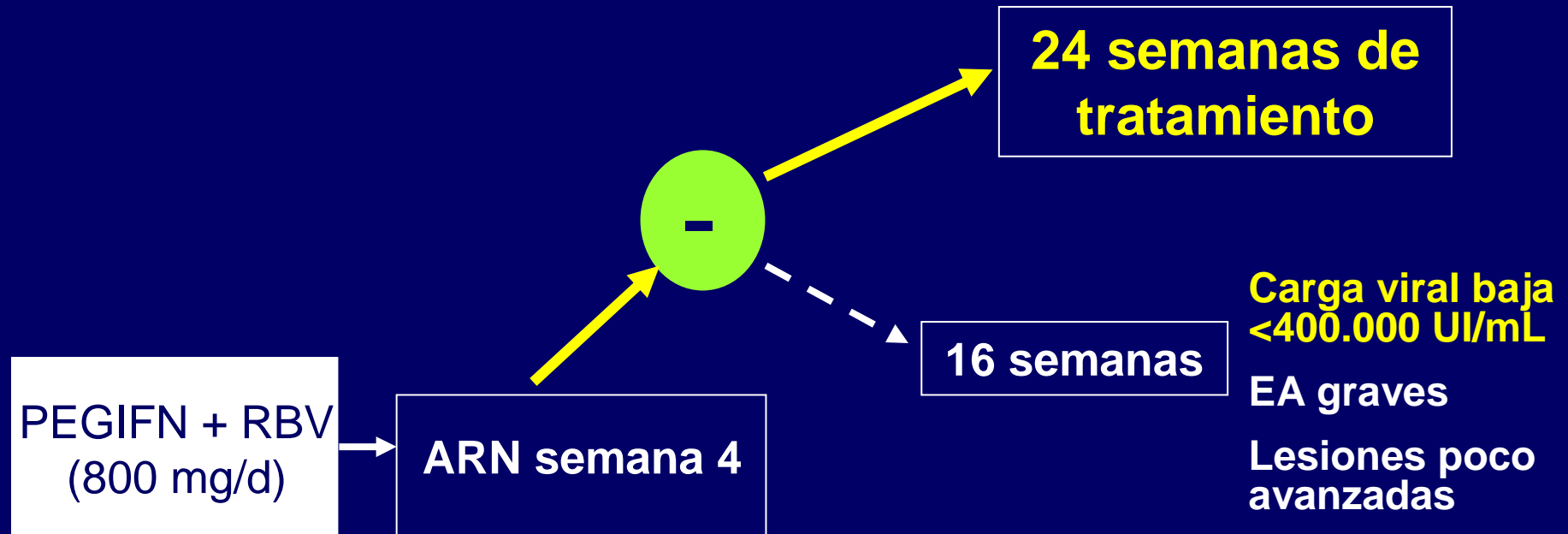


RVR* = ARN-VHC no detectable a la semana 4 de tratamiento

¿ Debemos acortar el tratamiento en los pacientes con G 2/3 con RVR ?

- La pauta corta de tratamiento es inferior a la pauta estándar de 24 semanas
- La decisión de **reducir duración** del tratamiento debe ser valorada con el riesgo aumentar la tasa de **recidivas**
- Algunos pacientes con genotipo 2/3 pueden beneficiarse de acortar el tratamiento, pero la heterogeneidad de los estudios (diferente duración tratamiento y dosis de Fs) no permite establecer esta estrategia de forma generalizada

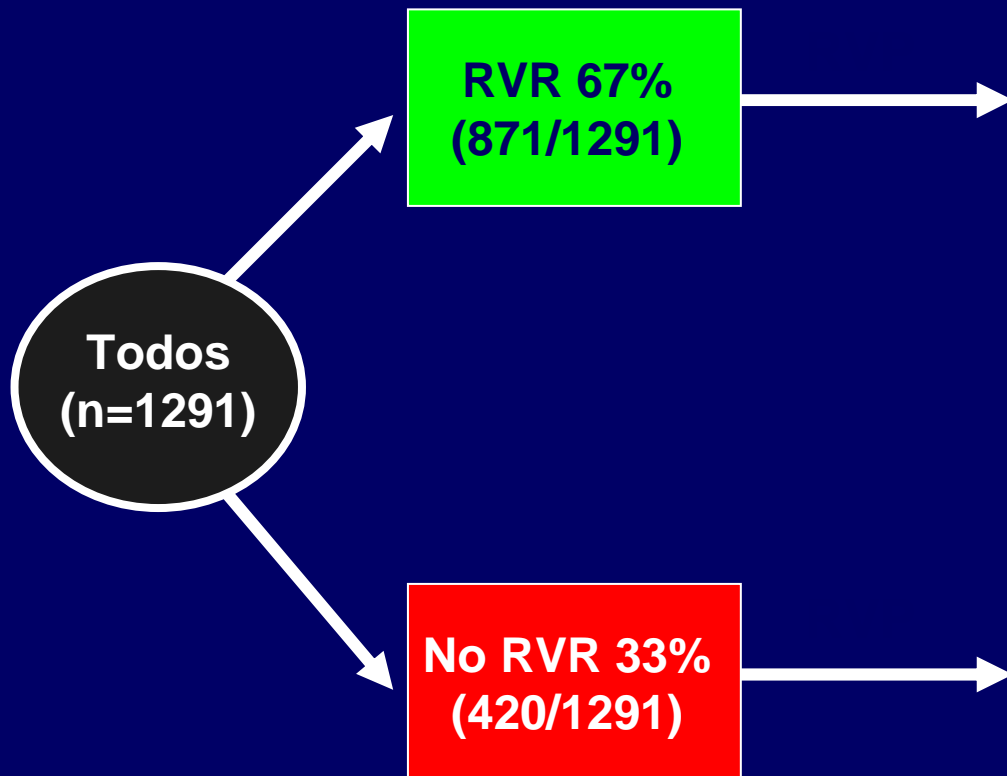
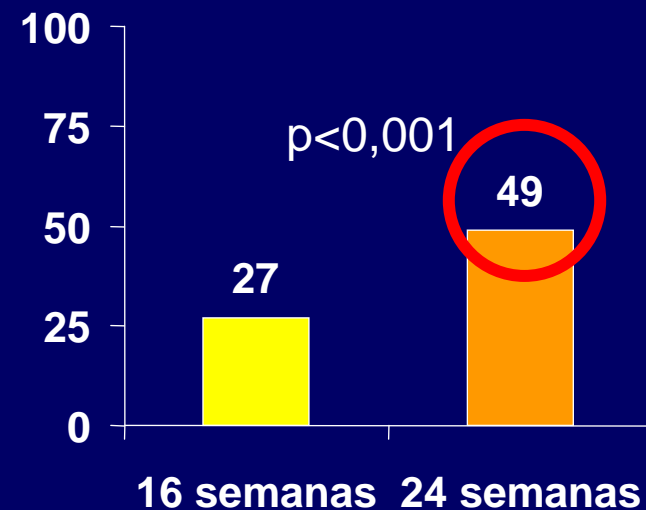
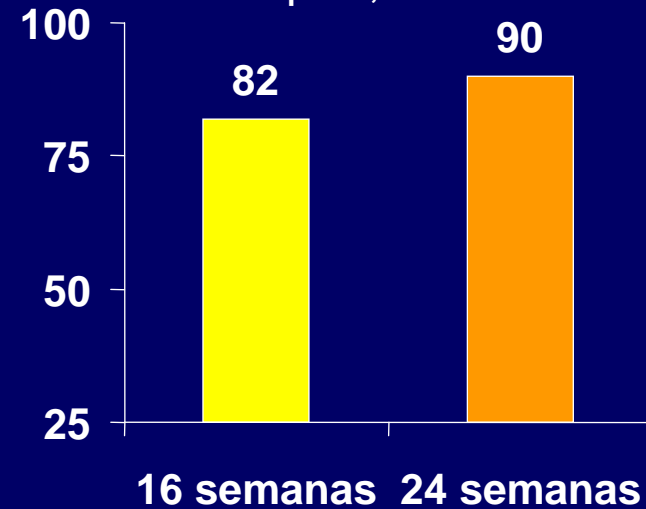
Posible optimización terapéutica en G 2 y 3



Respuesta viral sostenida según respuesta viral rápida y duración del tratamiento

Respuesta virológica sostenida

$p=0,0007$

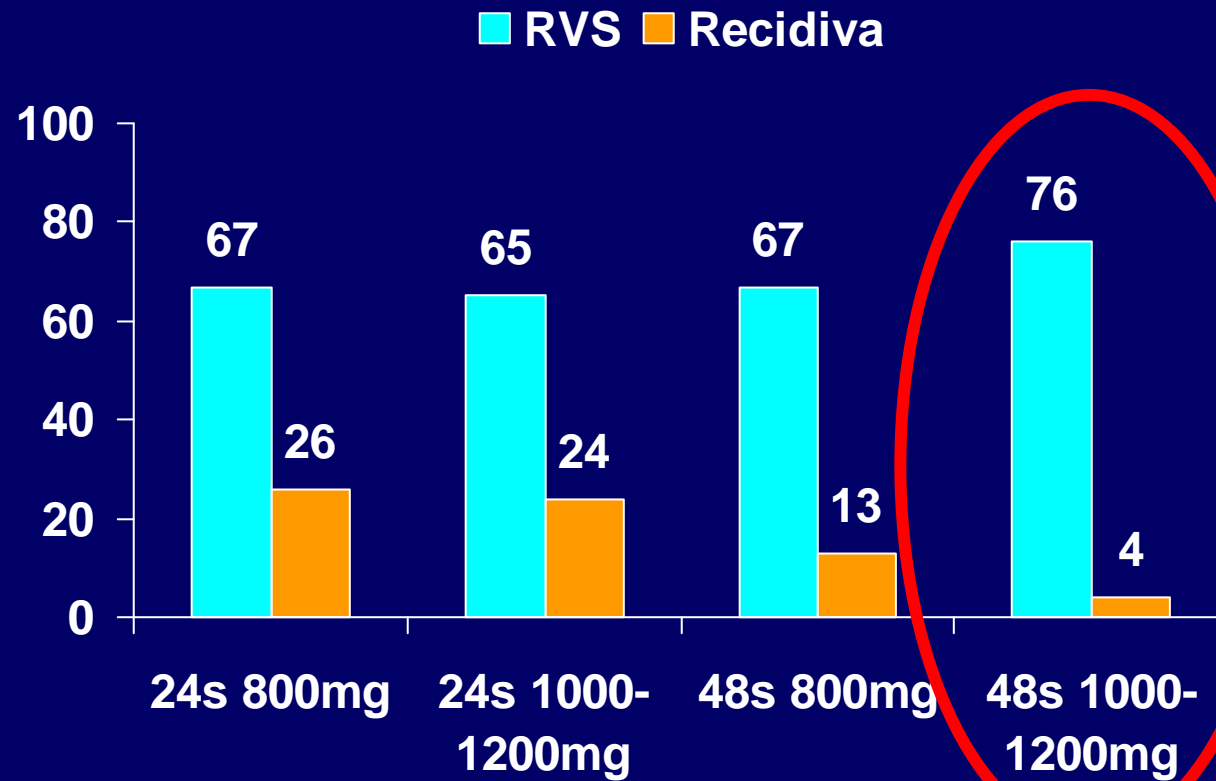


Genotipos 2 / 3 sin RVR

- Los pacientes con G 2 / 3 **sin RVR** obtienen una **RVS** significativamente inferior, de **tan solo el 49%**, tratados con PEG-INF y RBV durante 24 semanas
- Debemos investigar la **posibilidad de intensificar el tratamiento**, ya sea alargándolo (¿48 semanas?) o utilizando dosis superiores de fármacos (¿más dosis de RBV?)

¿ Hemos de intensificar el tratamiento en los pacientes con G 2/3 sin RVR ?

Análisis de los pacientes incluidos en los estudios de Hadziyannins SJ (Ann Inter Med 2004) y Fried M (NEJM 2002)

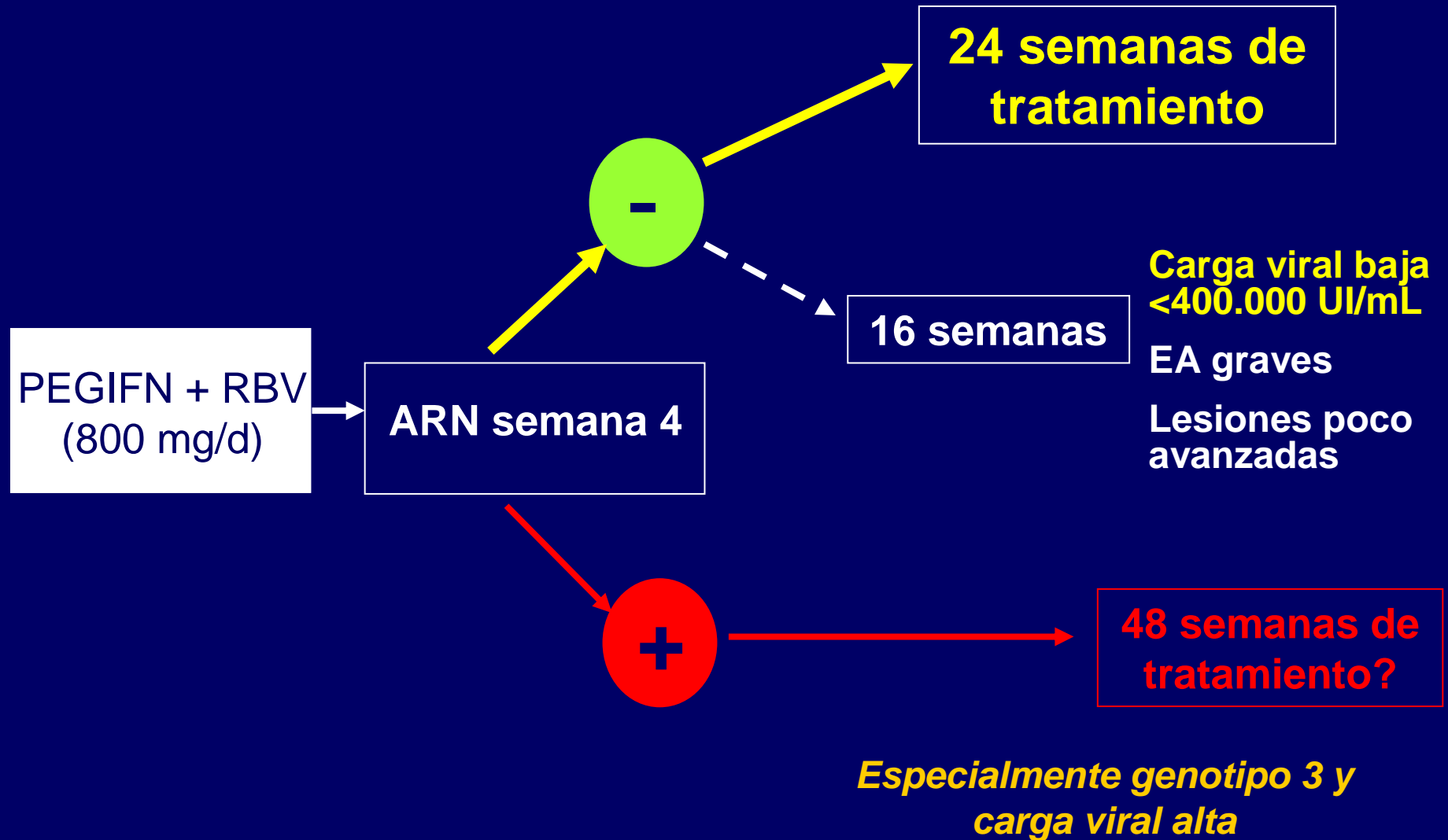


Willems B et al, EASL 2007, Abstract 8.

¿ Debemos alargar el tratamiento en los pacientes con G 2/3 sin RVR ?

Esta estrategia de intensificación del tratamiento para los G 2/3 sin RVR deberá **evaluarse de forma prospectiva** antes de poder establecer conclusiones al respecto

Posible optimización terapéutica en G 2 y 3



Conclusiones

- La evaluación de la respuesta al tratamiento a las semanas 4, 12 y 24 es un instrumento simple y fácil de realizar que incorpora los diferentes factores de riesgo del paciente → permite **individualizar el tratamiento**
- En los pacientes con **RVR** se pueden conseguir tasas muy altas de RVS con Peg-IFN y RBV, incluso reduciendo la duración del tratamiento
- Los pacientes **respondedores lentos** pueden beneficiarse de la prolongación del tratamiento