



**Hospital Universitario  
Puerta de Hierro Majadahonda**



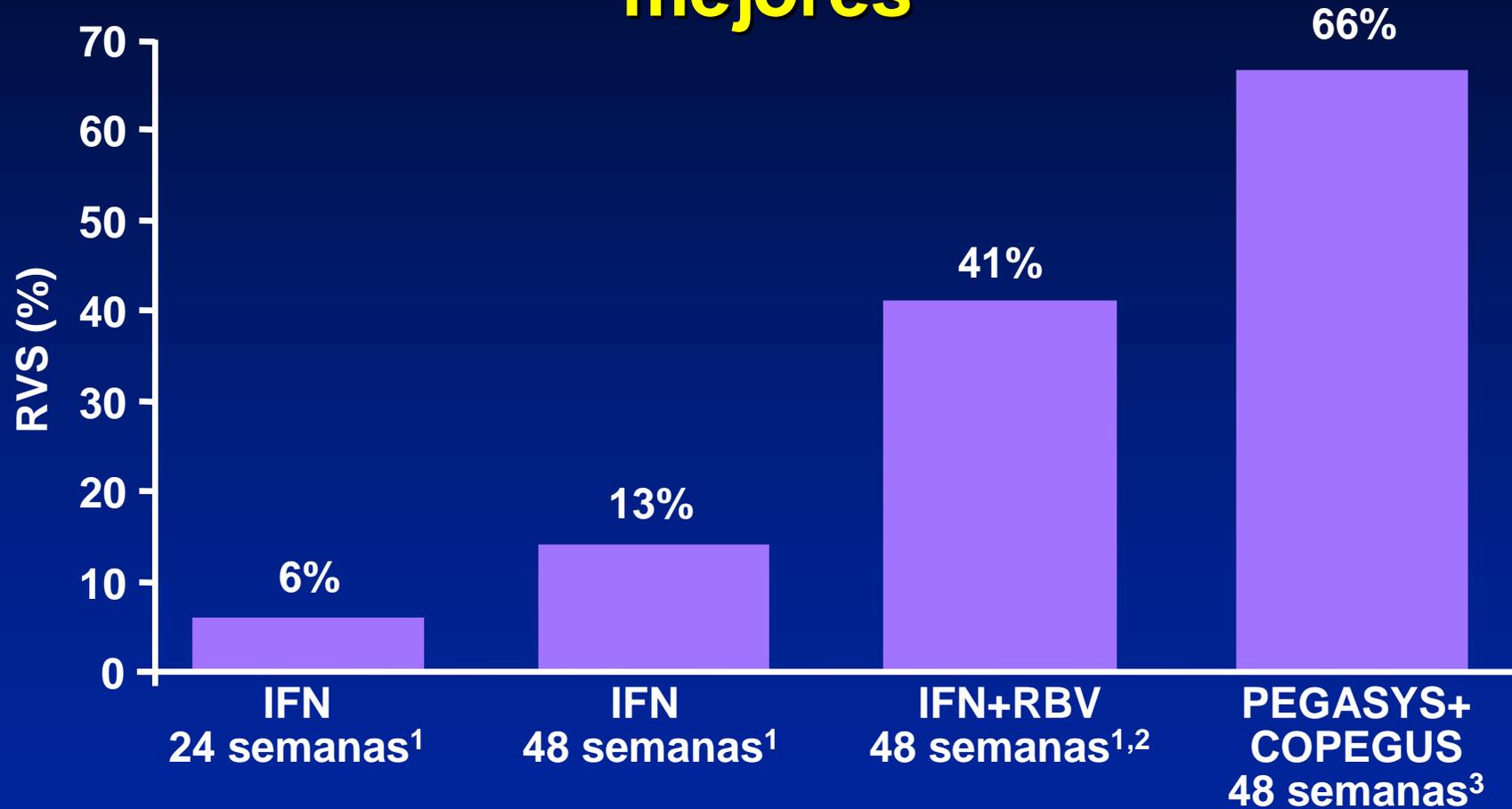
# **Hepatitis C : Pacientes no Respondedores**

**Dr . Jose Luis Calleja**

**Hospital Universitario Puerta de Hierro**

**Madrid**

# Con los interferones pegilados se obtienen resultados terapéuticos significativamente mejores



1. McHutchison J, et al. N Engl J Med 1998; 339: 1485

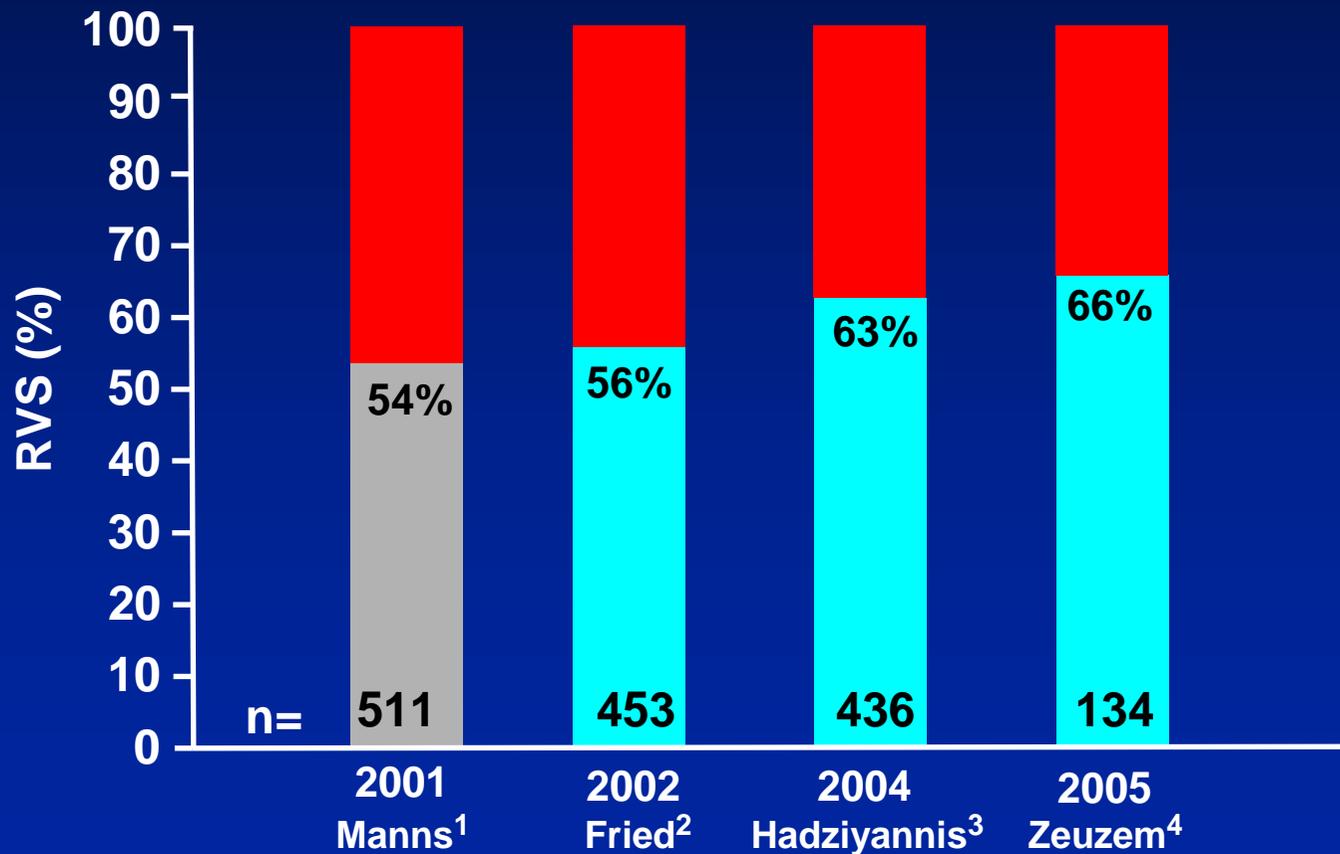
2. Poynard T, et al. Lancet 1998; 352: 1426

3. Zeuzem S, et al. J Hepatol 2005; 43: 250

# A pesar de aumentar las tasas de RVS, el 30-50% de los pacientes no consiguen la curación

48 sem. de tratamiento  
en todos los genotipos

■ PEGASYS® + COPEGUS®  
■ Peg-IFN $\alpha$ -2b (12KD) + RBV

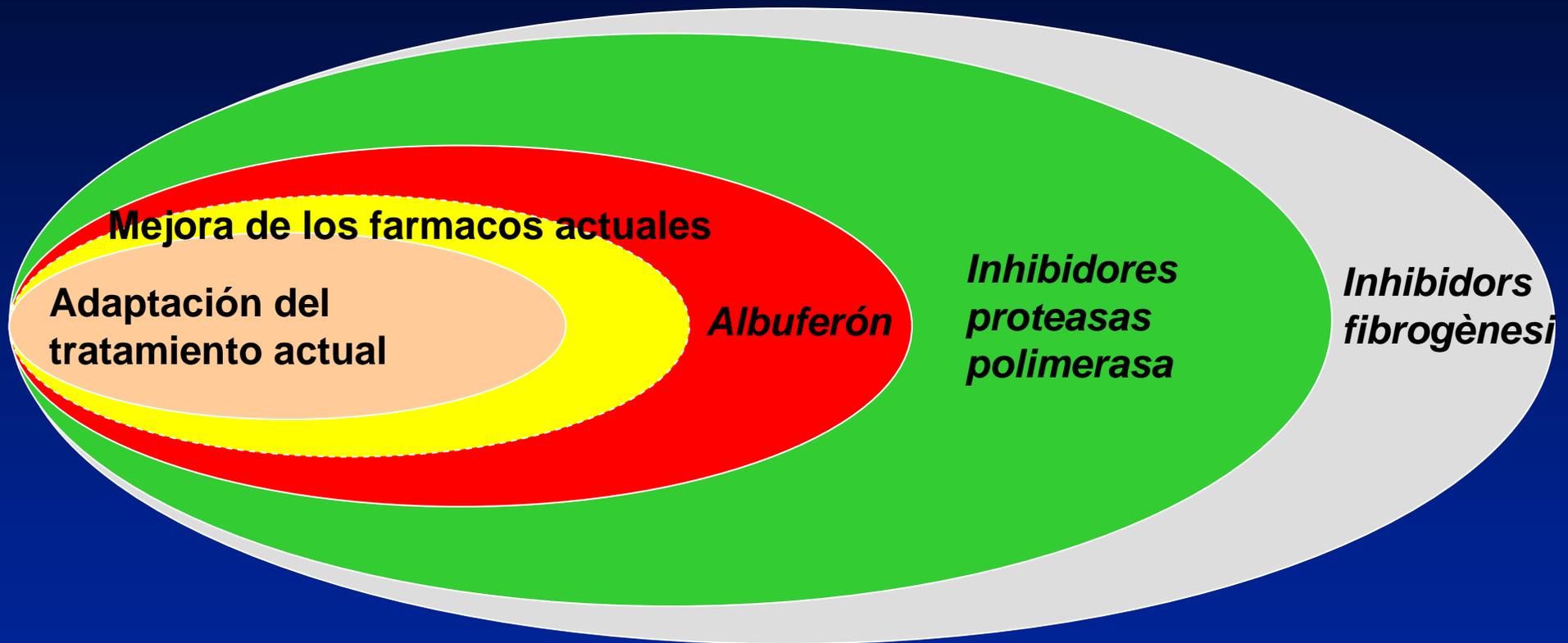


1. Manns M, et al. Lancet 2001; 358: 958

2. Fried M, et al. N Engl J Med 2002; 347: 975

3. Hadziyannis S, et al. Ann Intern Med 2004; 140: 346 4. Zeuzem S, et al. J Hepatol 2005; 43: 250

# Opciones terapéuticas para el tratamiento del VHC



2006

2008

2011

2012

# Definición de no respuesta

**Tratamiento previo con 1 ó más terapias basadas en IFN que incluyan Peg-IFN y RBV**

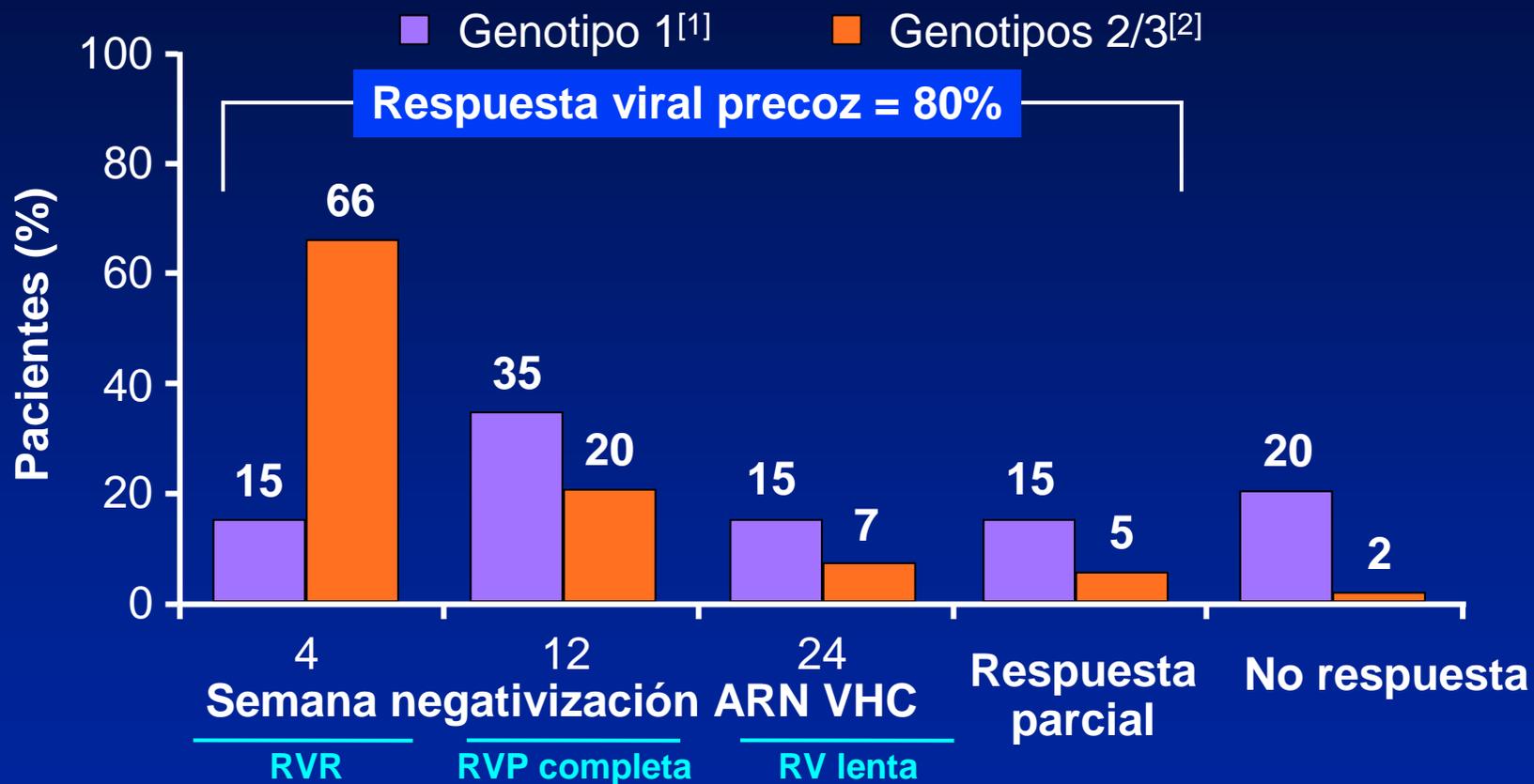
**y**

**Ausencia de reducción  $\geq 2\text{-log}_{10}$  en el ARN VHC a la semana 12 o de indetectabilidad del VHC a la semana 24 del tratamiento (confirmado con una prueba repetida)**

**y**

**Cumplimiento terapéutico durante las primeras 12 semanas del tratamiento previo habiendo recibido al menos el 80% de la dosis prescrita de Peg-IFN y RBV**

# Porcentaje de pacientes con cada tipo de respuesta durante el tratamiento, según el genotipo



1. Ferenci P, et al. J Hepatol. 2005;43:425-433.

2. Shiffman ML, et al. N Engl J Med. 2007;357:124-134.

# Objetivo

Mejorar el manejo de los pacientes con fallo de un tratamiento previo con Peg-INF + RBV

- Análisis de los motivos del fallo del tratamiento
- Necesidad o « urgencia » del re-tratamiento
- Posibilidades de éxito del re-tratamiento

# Objetivo

Mejorar el manejo de los pacientes con fallo de un tratamiento previo con Peg-INF + RBV

- Análisis de los motivos del fallo del tratamiento
- Necesidad o « urgencia » del re-tratamiento
- Posibilidades de éxito del re-tratamiento

# ¿ Porqué falla el tratamiento ?

- Bajo cumplimiento o adherencia
- Dosis insuficientes de IFN y/o RBV
  - Retiradas o reducciones por efectos adversos
- Periodo de tratamiento insuficiente
  - La duración recomendada puede no ser suficiente en algunos pacientes (ejemplo, “respondedores lentos”)
- Verdadera resistencia al IFN

# Motivo de fallo de tratamiento (excluyentes)

- Bajo cumplimiento o adherencia **Paciente**
- Dosis insuficientes de IFN y/o RBV  
**< 80 % de alguno de los fármacos**
- Periodo de tratamiento insuficiente  
**1er. ARN negativo a s12 o a s24**
- Verdadera resistencia al IFN  
**ARN positivo a s12 y a s24**

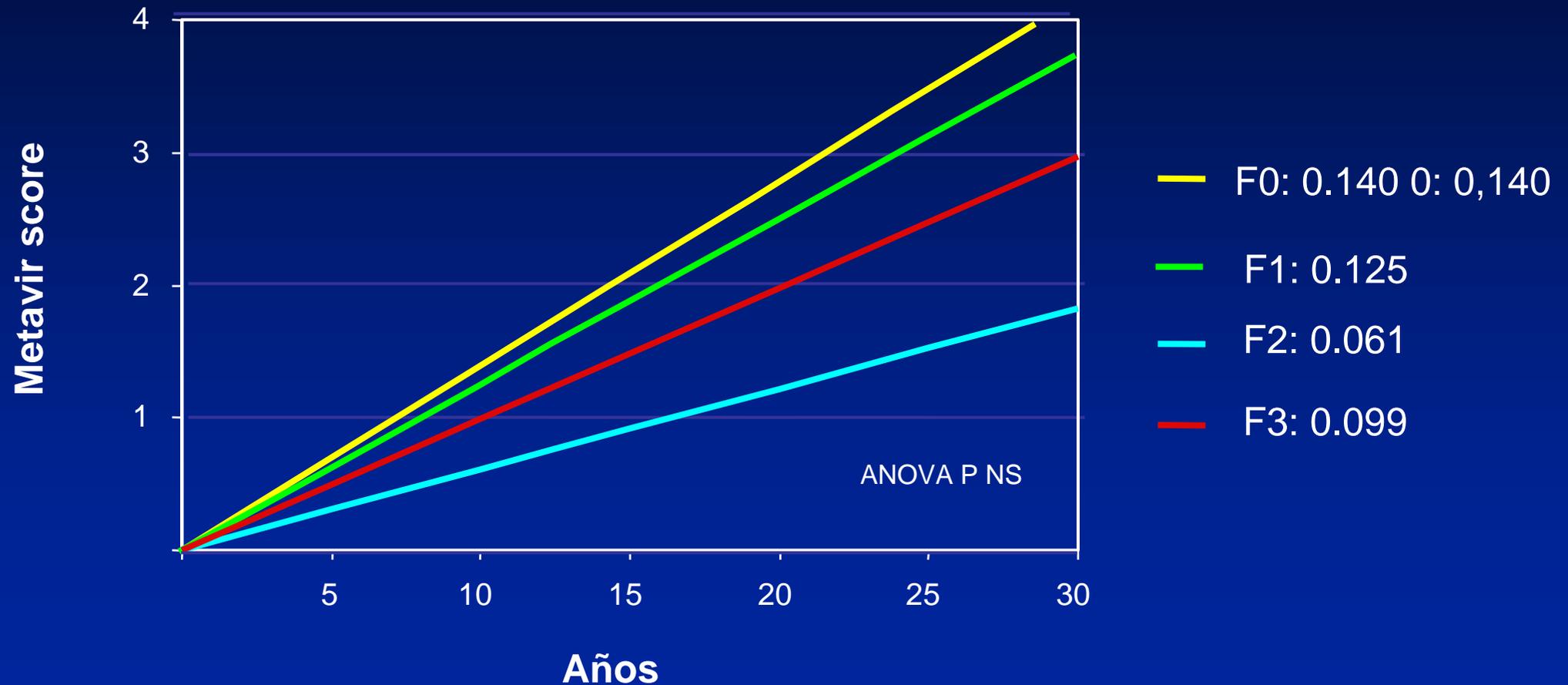
# Objetivo

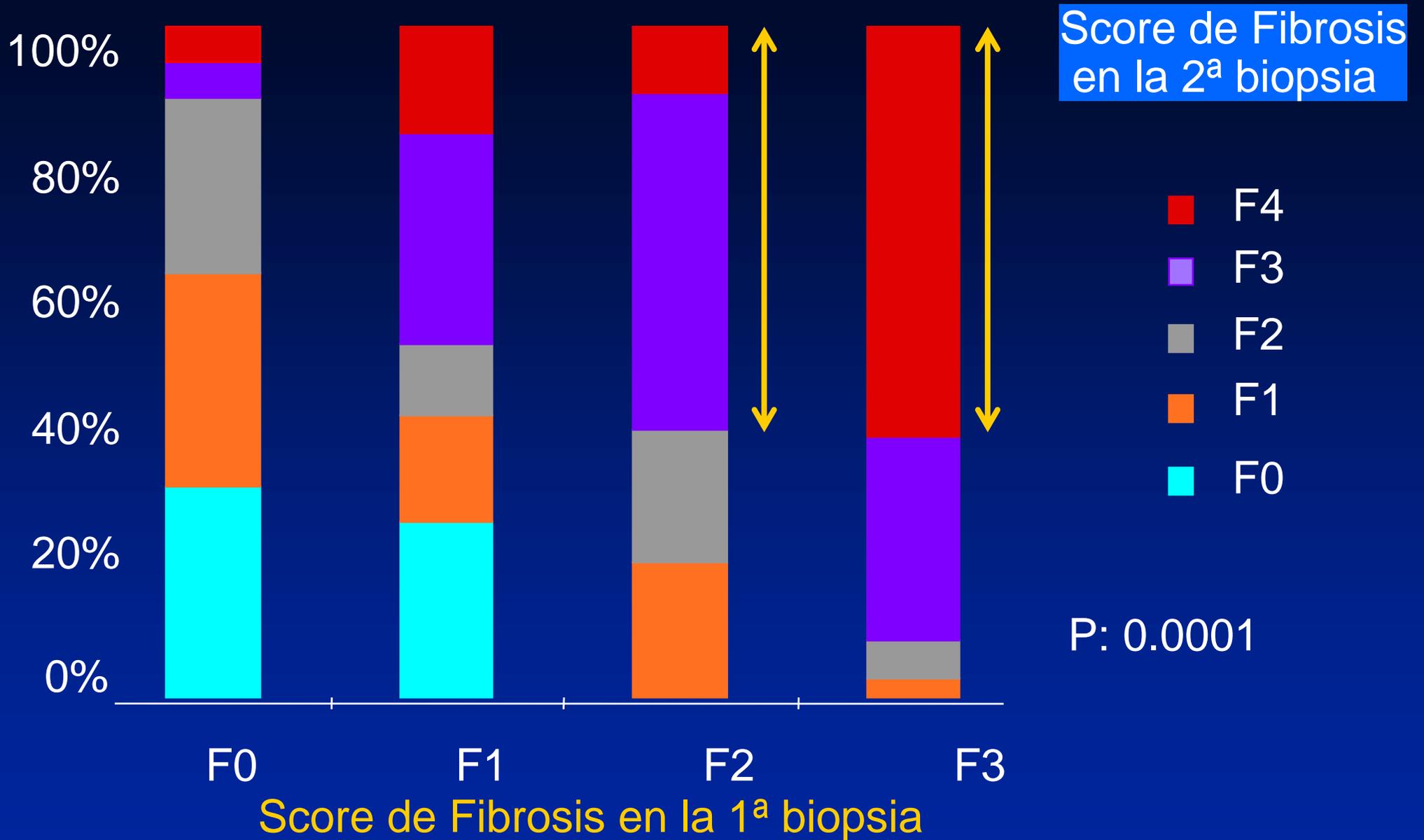
Mejorar el manejo de los pacientes con fallo de un tratamiento previo con Peg-IFN + RBV

- Análisis de los motivos del fallo del tratamiento
- Necesidad o « urgencia » del re-tratamiento
- Posibilidades de éxito del re-tratamiento

# Ratio de progresión de la fibrosis en relación a la 1ª biopsia

Seguimiento  $8,6 \pm 1,7$  años





Factores predictivos independientes: Plaquetas < 180, Esteatosis

# Objetivo

Mejorar el manejo de los pacientes con fallo de un tratamiento previo con Peg-IFN + RBV

- Análisis de los motivos del fallo del tratamiento
- Necesidad o « urgencia » del re-tratamiento
- Posibilidades de éxito del re-tratamiento

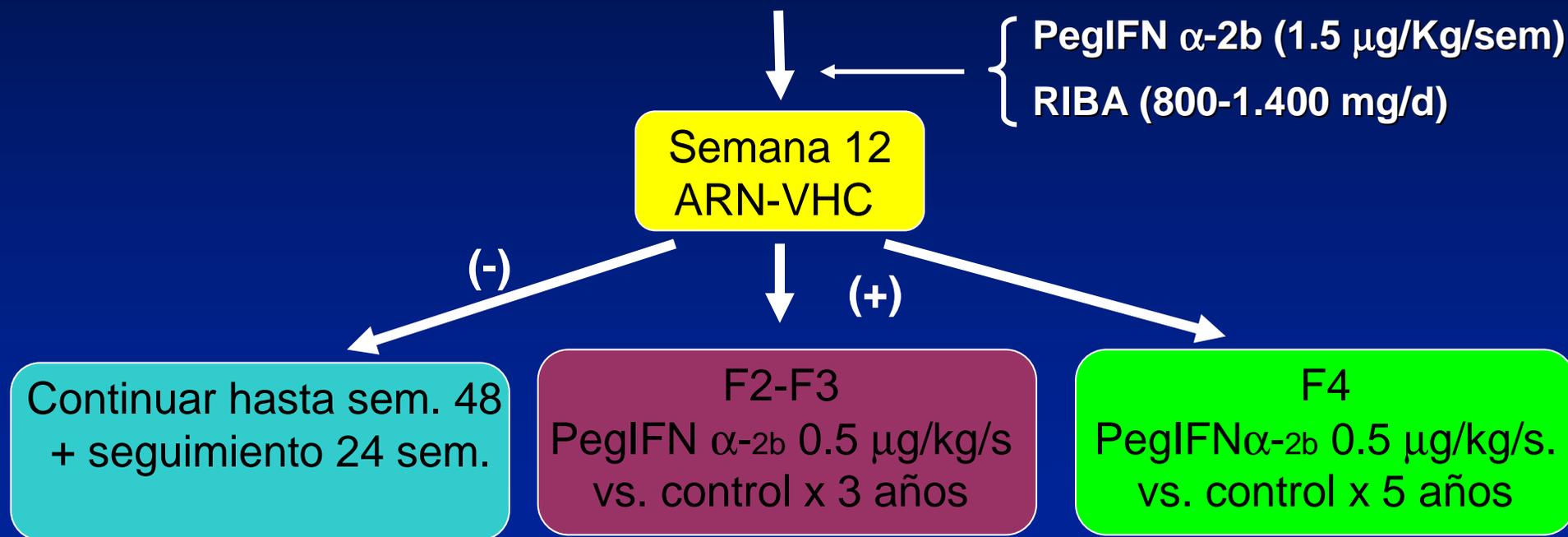
## Estado actual del re-tratamiento en los pacientes que no alcanzaron una RVS tras el tratamiento inicial

- Estudio EPIC
- Estudio REPEAT
- Otros estudios

# Diseño del estudio EPIC-3

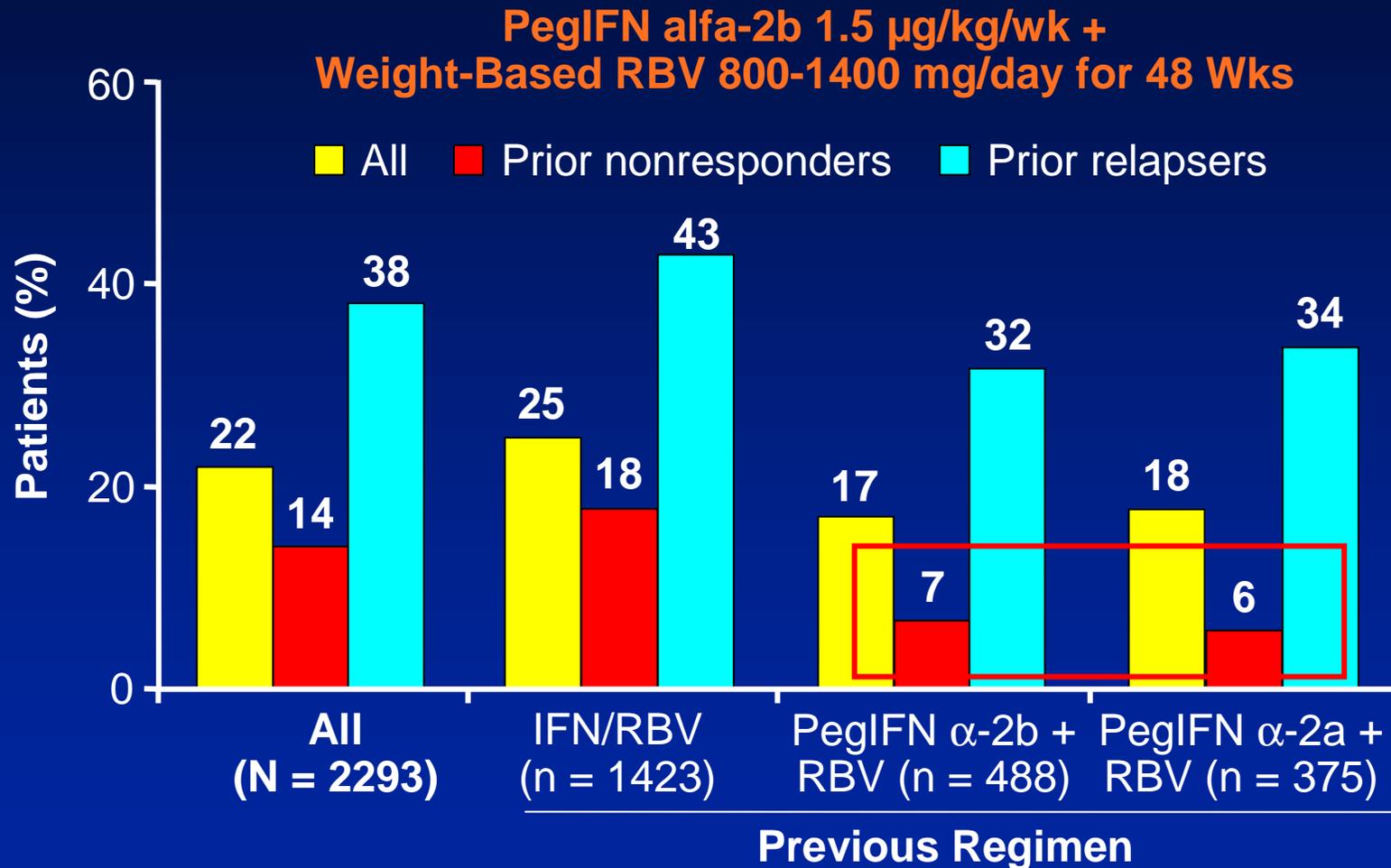
Pacientes F2-F4 no respondedores o  
recidivantes a  
IFN + RBV o PegIFN + RBV

N= 2293



En pacientes con RNA-VHC detectable en la semana 12 se permitía continuar el tratamiento completo durante 48 semanas

# RVS en base al tratamiento previo y al tipo de respuesta



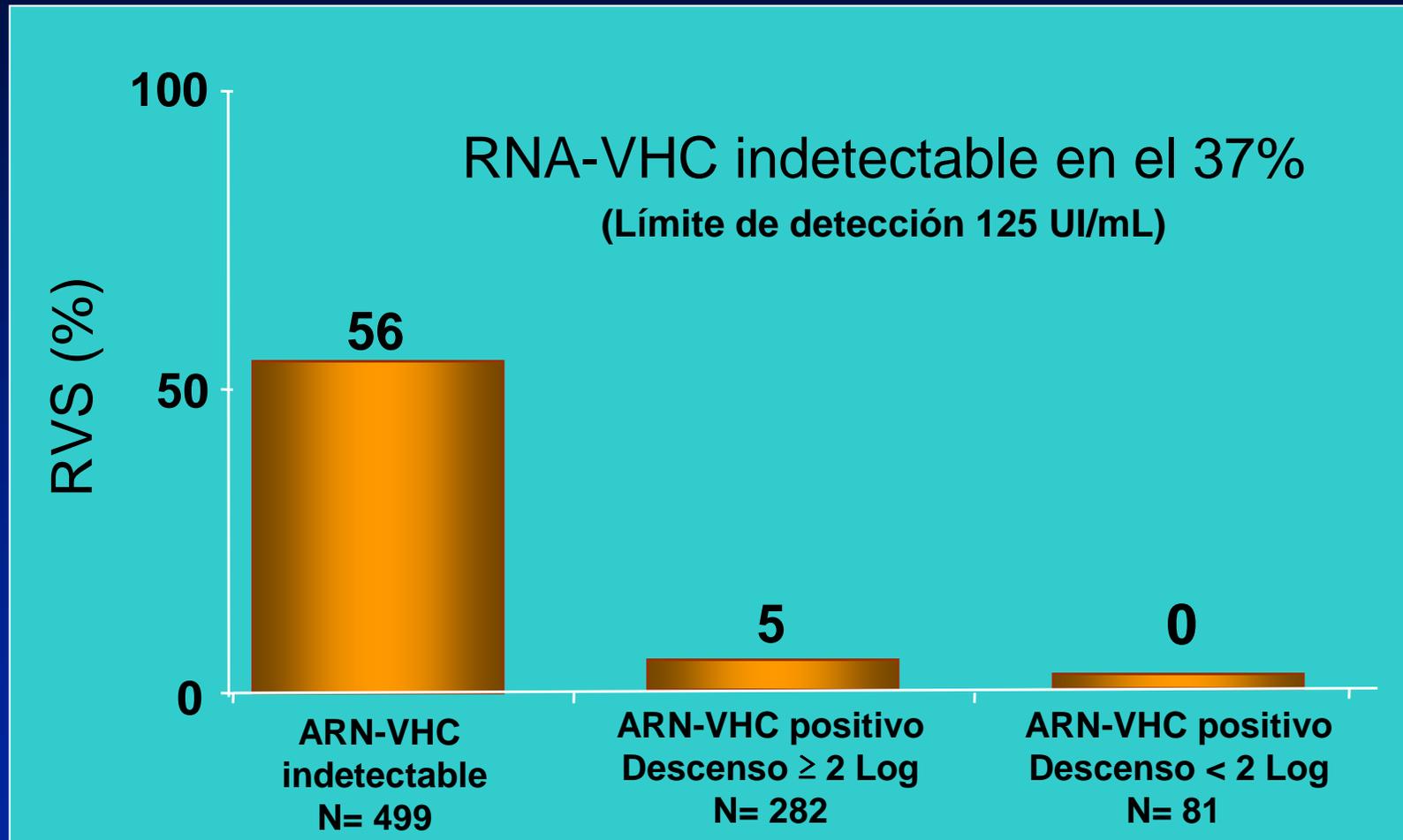
# EPIC-3: RVS en **No Respondedores** según tratamiento previo

	IFN/RBV (n=903)	PegIFN/RBV (n=476)
<b>Todos</b>	<b>18%</b>	<b>6%</b>
<b>Genotipo 1 F4</b>	<b>7%</b>	<b>4%</b>
Genotipo 1 F3	16%	4%
Genotipo 1 F2	18%	6%
<b>Genotipo 2/3 F4</b>	<b>68%</b>	<b>18%</b>
Genotipo 2/3 F3	39%	38%
<b>Genotipo 2/3 F2</b>	<b>46%</b>	<b>56%</b>

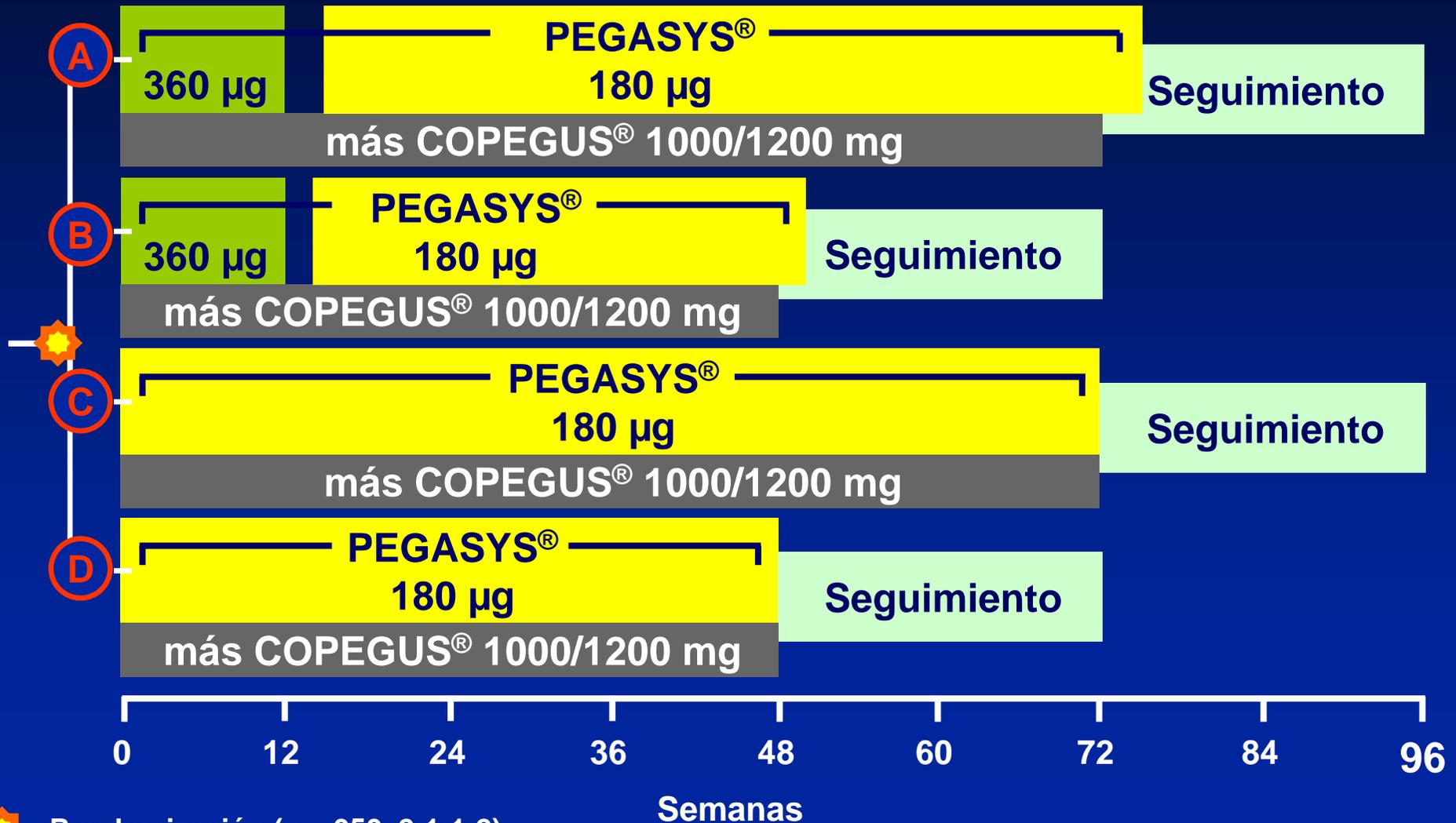
# EPIC-3: RVS en **Recidivantes** según tratamiento previo

	IFN/RBV (n=300)	PegIFN/RBV (n=344)
<b>Todos</b>	<b>43%</b>	<b>33%</b>
<b>Genotipo 1 F4</b>	<b>26%</b>	<b>18%</b>
Genotipo 1 F3	28%	21%
Genotipo 1 F2	42%	32%
<b>Genotipo 2/3 F4</b>	<b>59%</b>	<b>51%</b>
Genotipo 2/3 F3	67%	62%
<b>Genotipo 2/3 F2</b>	<b>76%</b>	<b>61%</b>

# EPIC-3: ARN VHC negativo en semana 12 predice la posibilidad de RVS



# REPEAT – No Respondedores a PegIntron<sup>®</sup>/RBV



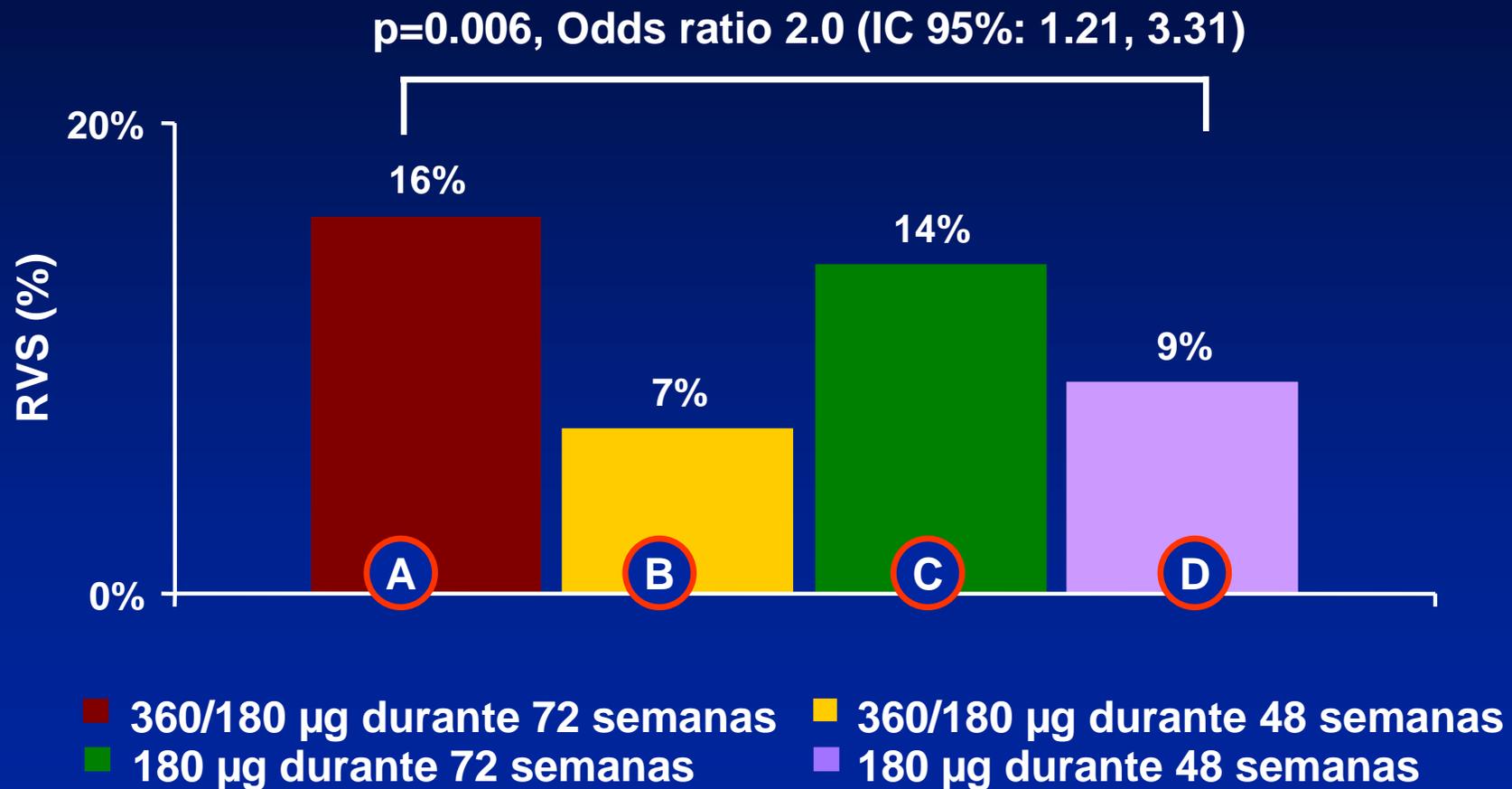
Randomización (n = 950, 2:1:1:2)

Semanas

# REPEAT: Definición de no respondedores

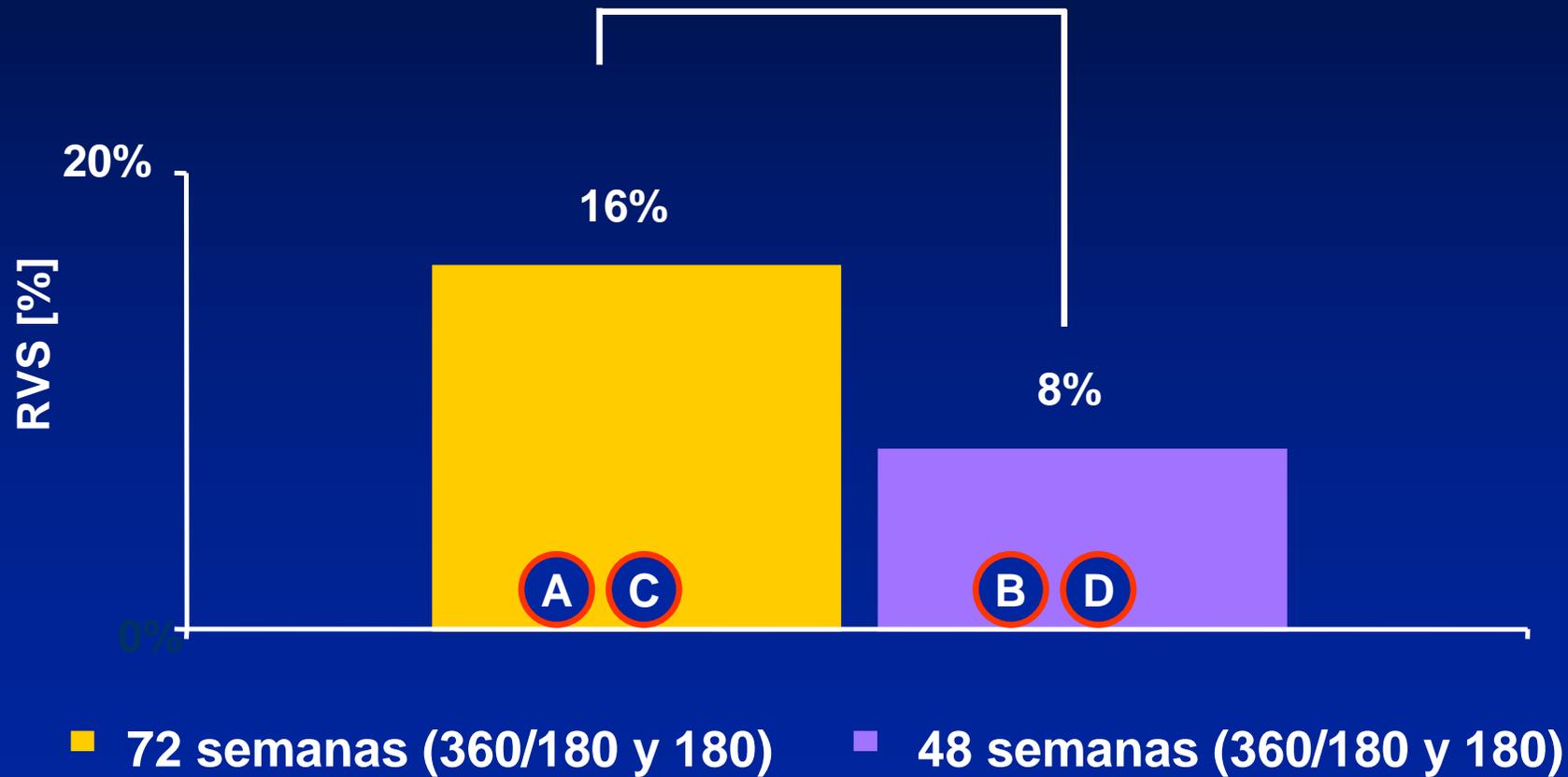
- Interferón pegilado alfa-2b + Ribavirina durante  $\geq 12$  semanas (~ 90% genotipo 1)
  - ✓ al menos 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$  Peg-IFN alfa-2b y al menos 800 mg/día de RBV como dosis inicial
  - ✓ al menos una determinación de ARN VHC tras un mínimo de 12 semanas de tratamiento
- ARN VHC positivo en cualquier determinación tras inicio tratamiento con Peg-IFN alfa-2b

# REPEAT – Resultados finales



# REPEAT - Tasas de RVS: 72 frente a 48 sem.

p=0.0006, Odds ratio 2.22 (IV 95%: 1.40, 3.52)

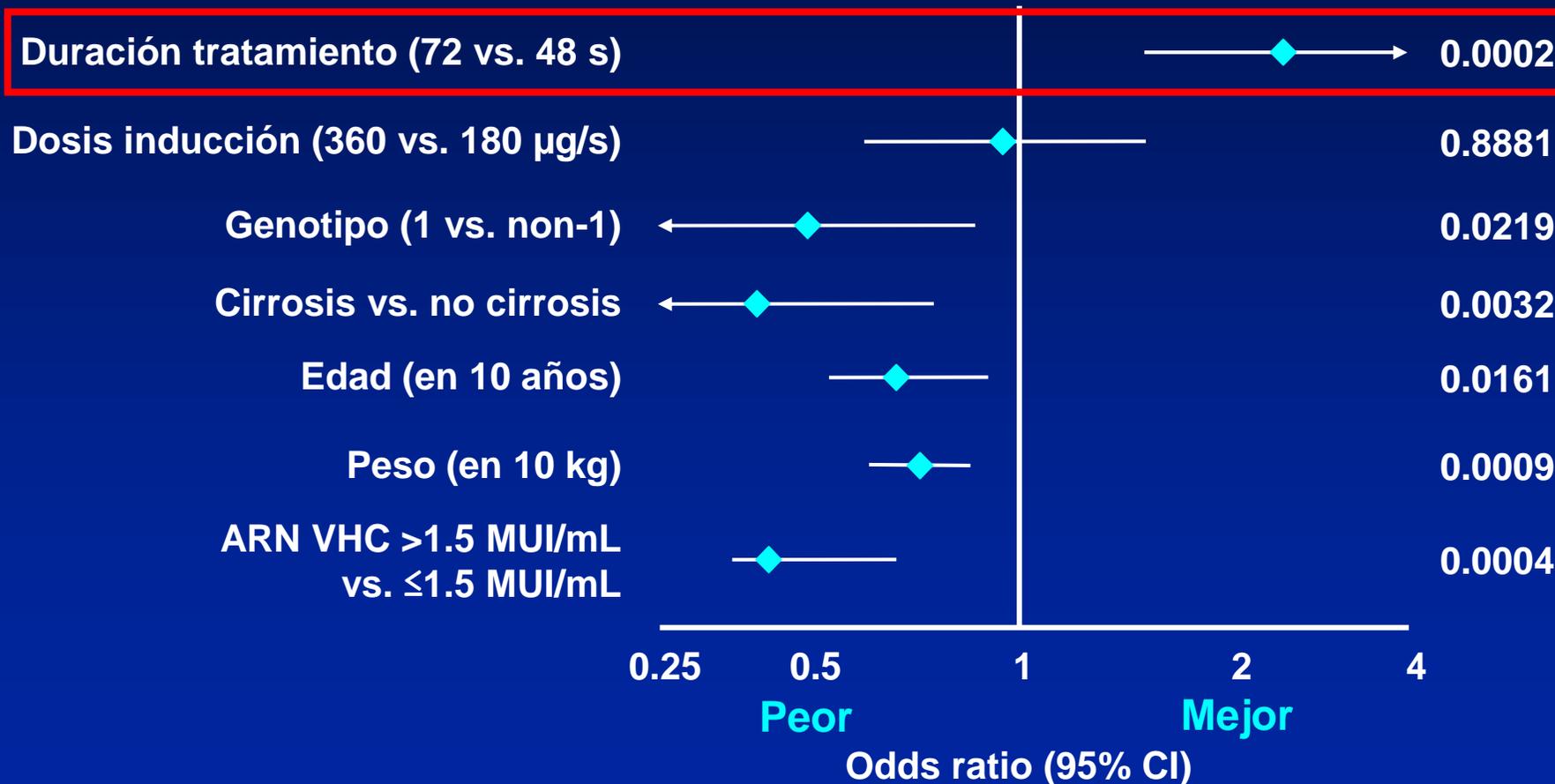


*Jensen et al, AASLD 2007, oral, late breaker*

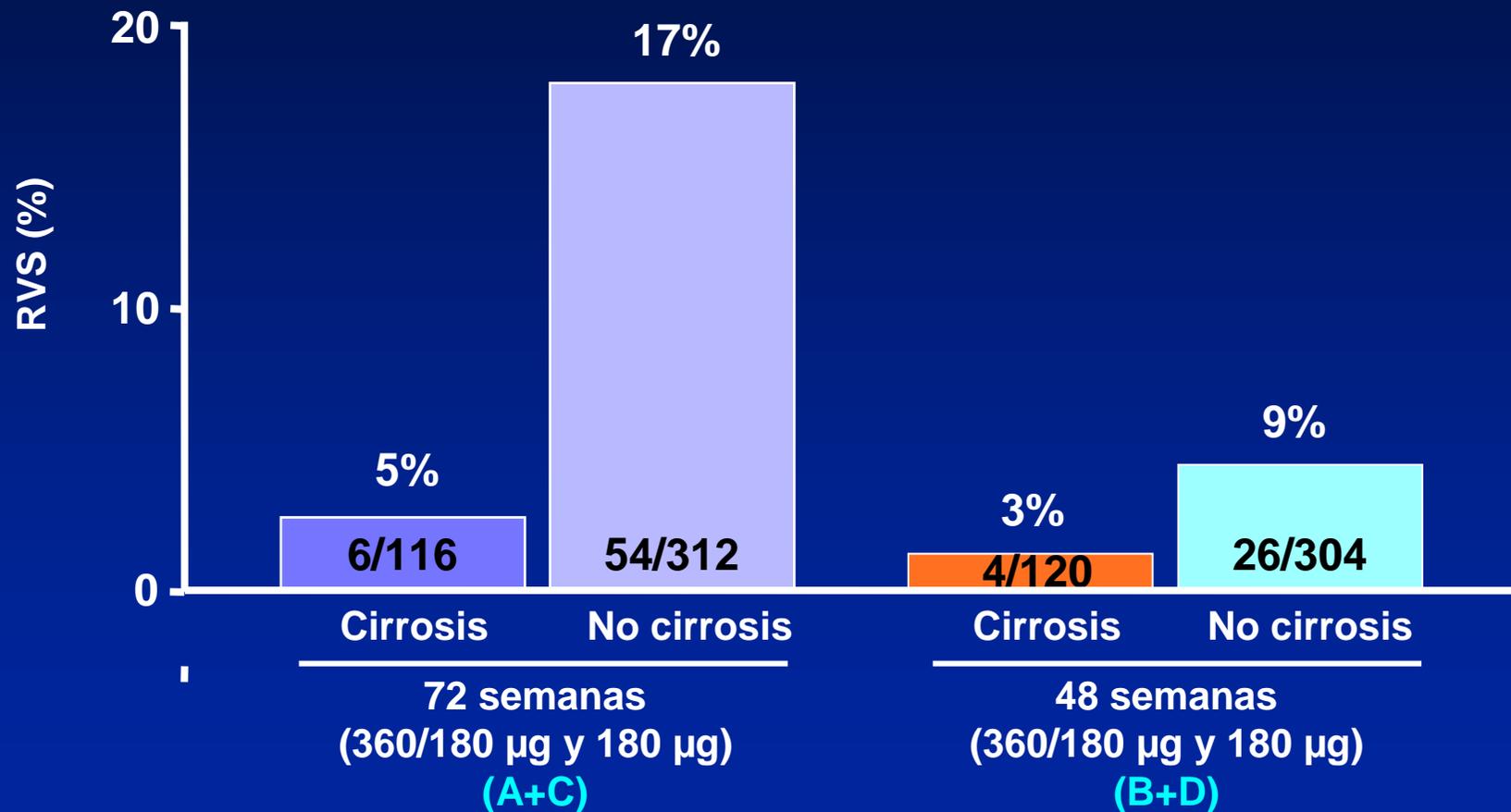
# REPEAT- Predictores de respuesta

## Regresión logística múltiple

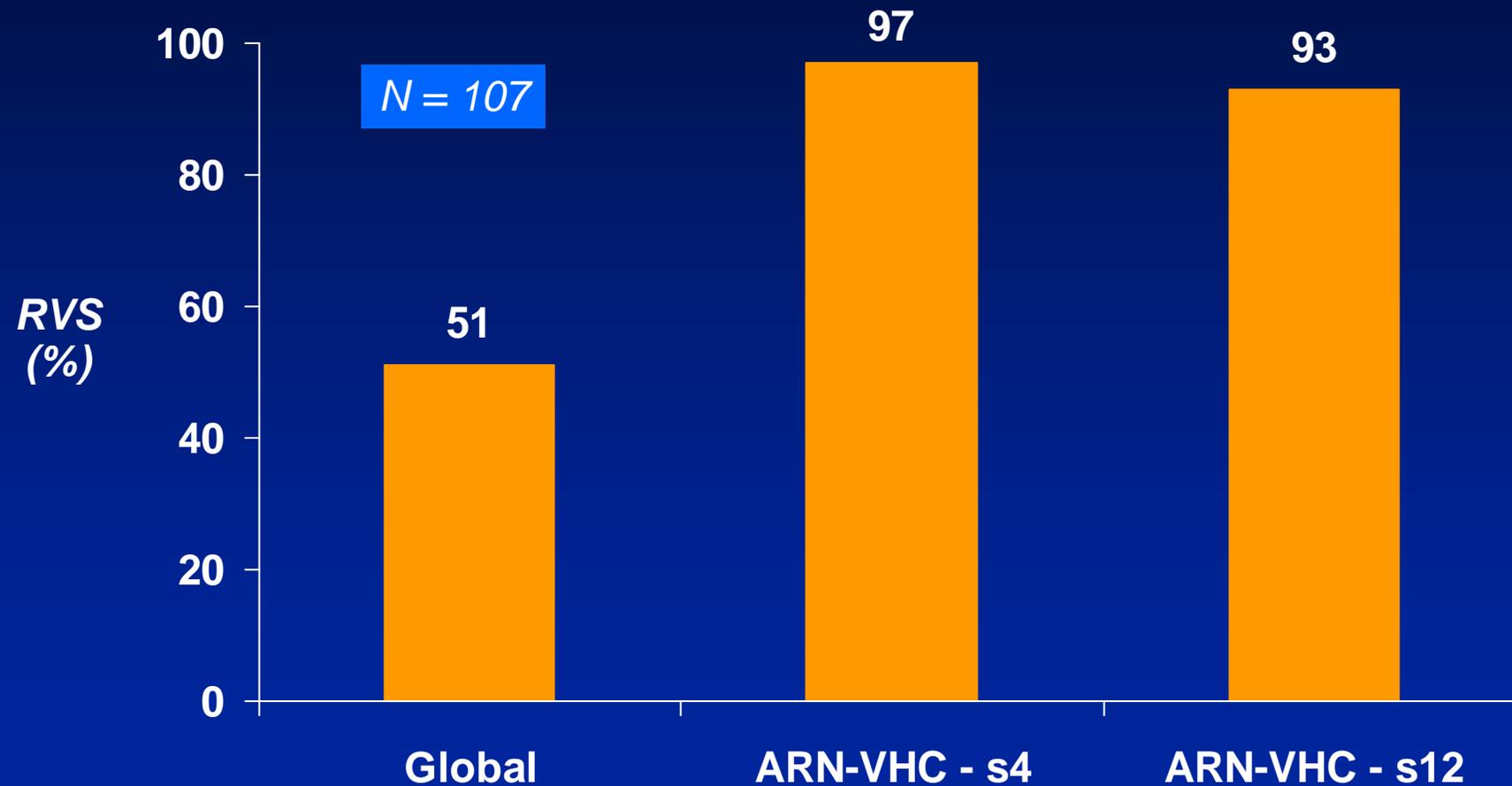
Valor P



# REPEAT- RVS en cirrosis y genotipo 1



# Elevado tasa de Respuesta Viral Sostenida en pacientes VHC Recidivantes retratados con Peg-INF alfa-2a + RBV durante 72 semanas



*Kaiser S, et al. AASLD 2008. Abstract 1860*

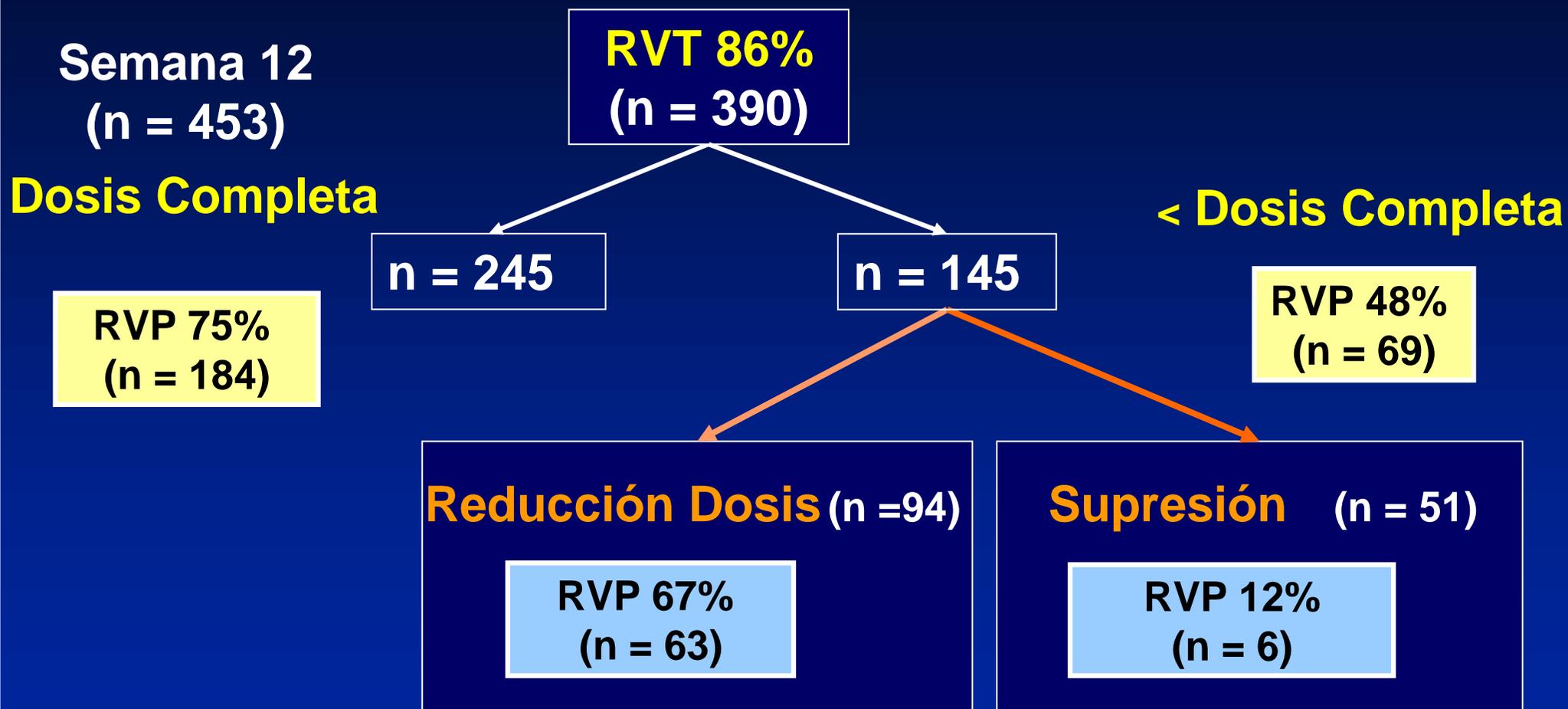
# Causas de No Respuesta

- Bajo cumplimiento o adherencia
- Dosis insuficientes de IFN y/o RBV
  - Retiradas o reducciones por efectos adversos
- Periodo de tratamiento insuficiente
  - La duración recomendada puede no ser suficiente en algunos pacientes (ejemplo, “respondedores lentos”)
- Verdadera resistencia al IFN

# Causas de No Respuesta

- Bajo cumplimiento o adherencia
- Dosis insuficientes de IFN y/o RBV
  - Retiradas o reducciones por efectos adversos
- Periodo de tratamiento insuficiente
  - La duración recomendada puede no ser suficiente en algunos pacientes (ejemplo, “respondedores lentos”)
- Verdadera resistencia al IFN

# PEG-IFN Alfa-2a + Ribavirina: Impacto del cumplimiento sobre la RVP



# Mejorar el cumplimiento

---

- Educación e información del paciente
- Sistemas de apoyo al paciente
- Manejo y control de los efectos adversos

**MOTIVACIÓN**

Enfermera



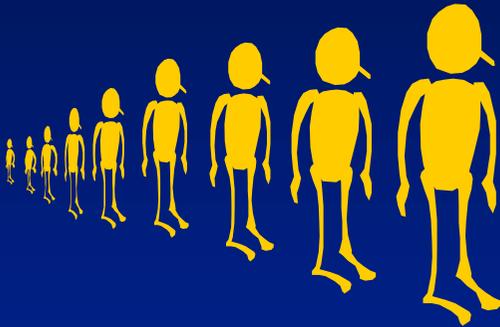
Farmacéutico



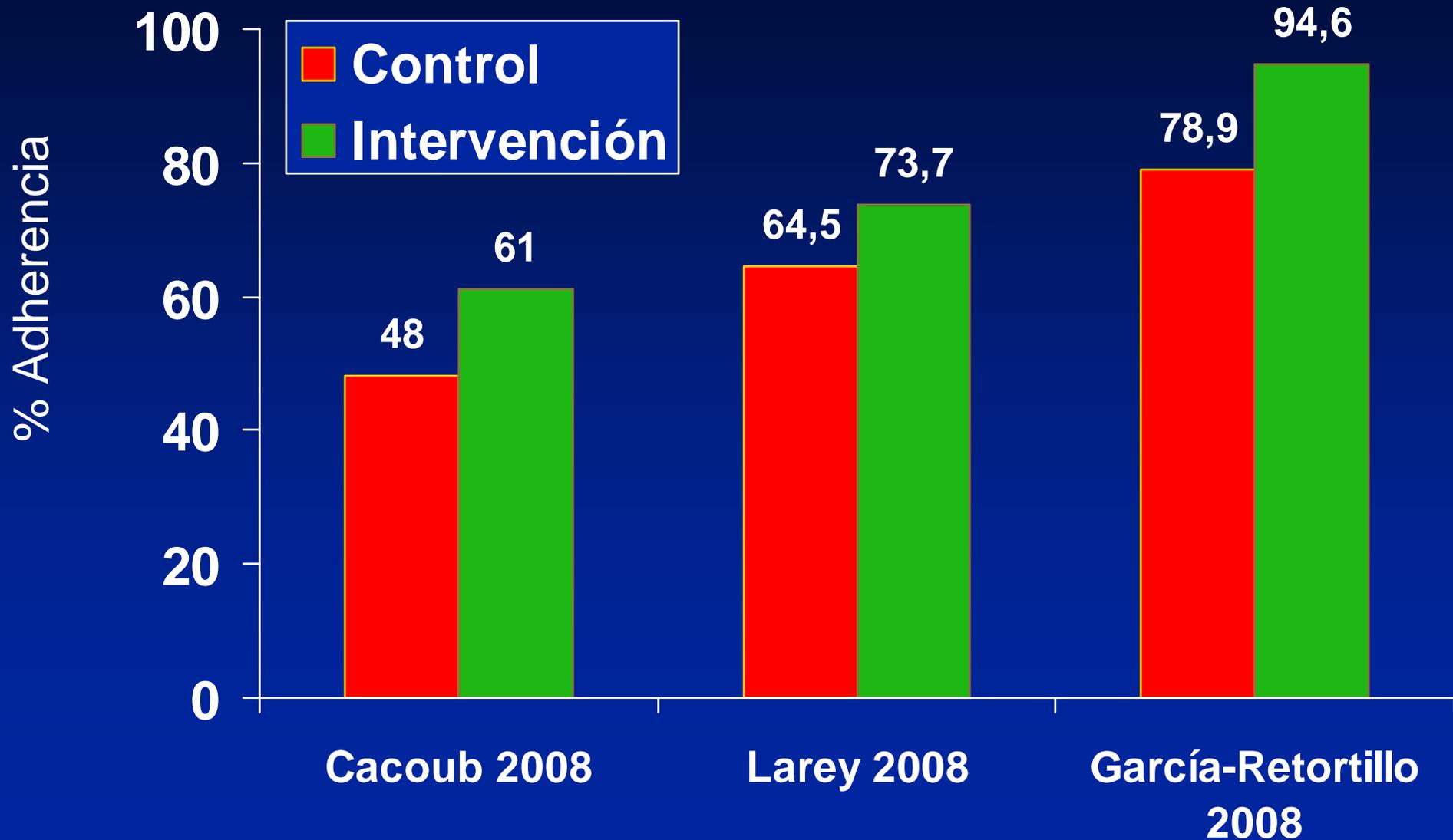
Médico



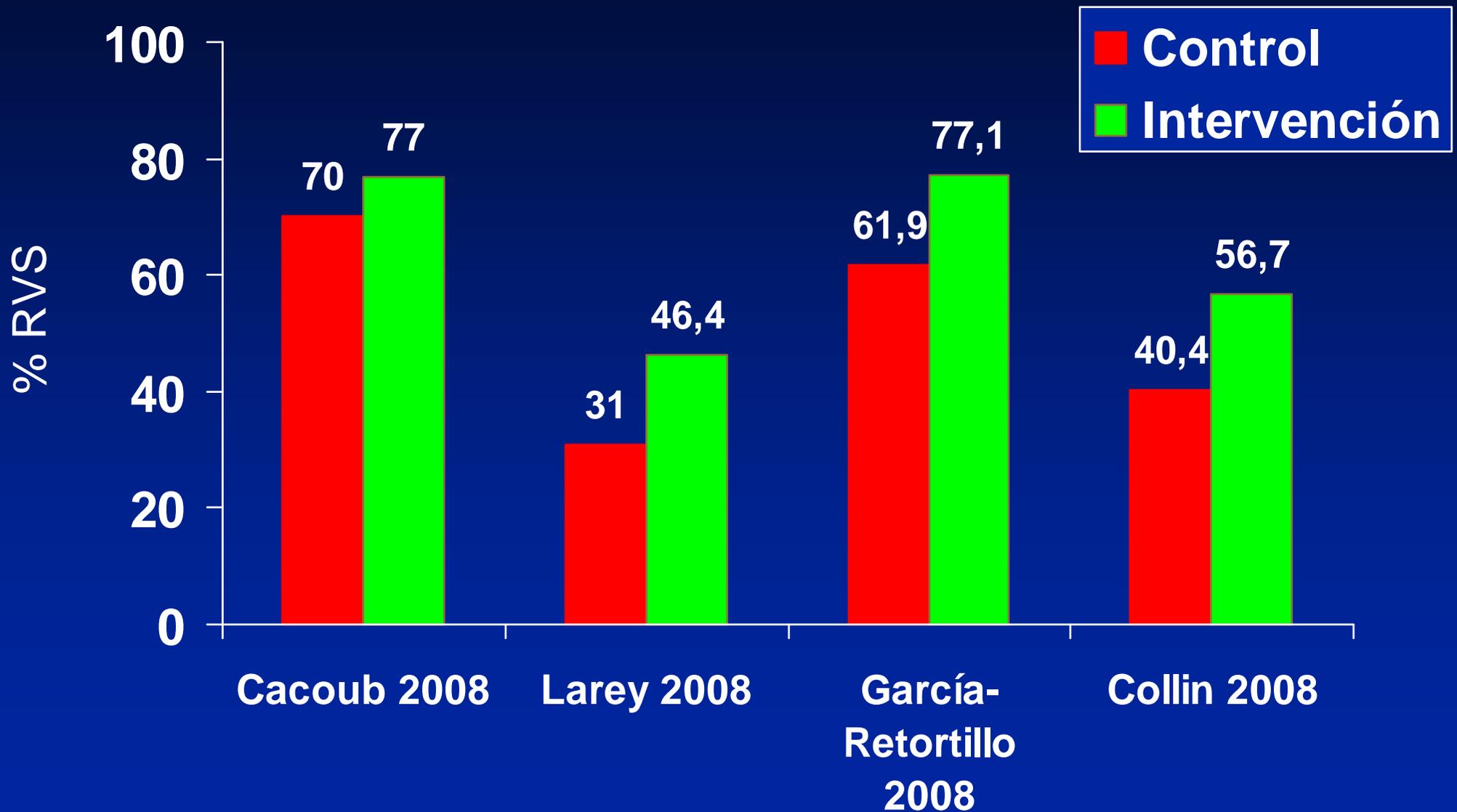
Psicólogo / Psiquiatra



# Programas de Soporte: Porcentaje ADHERENCIA



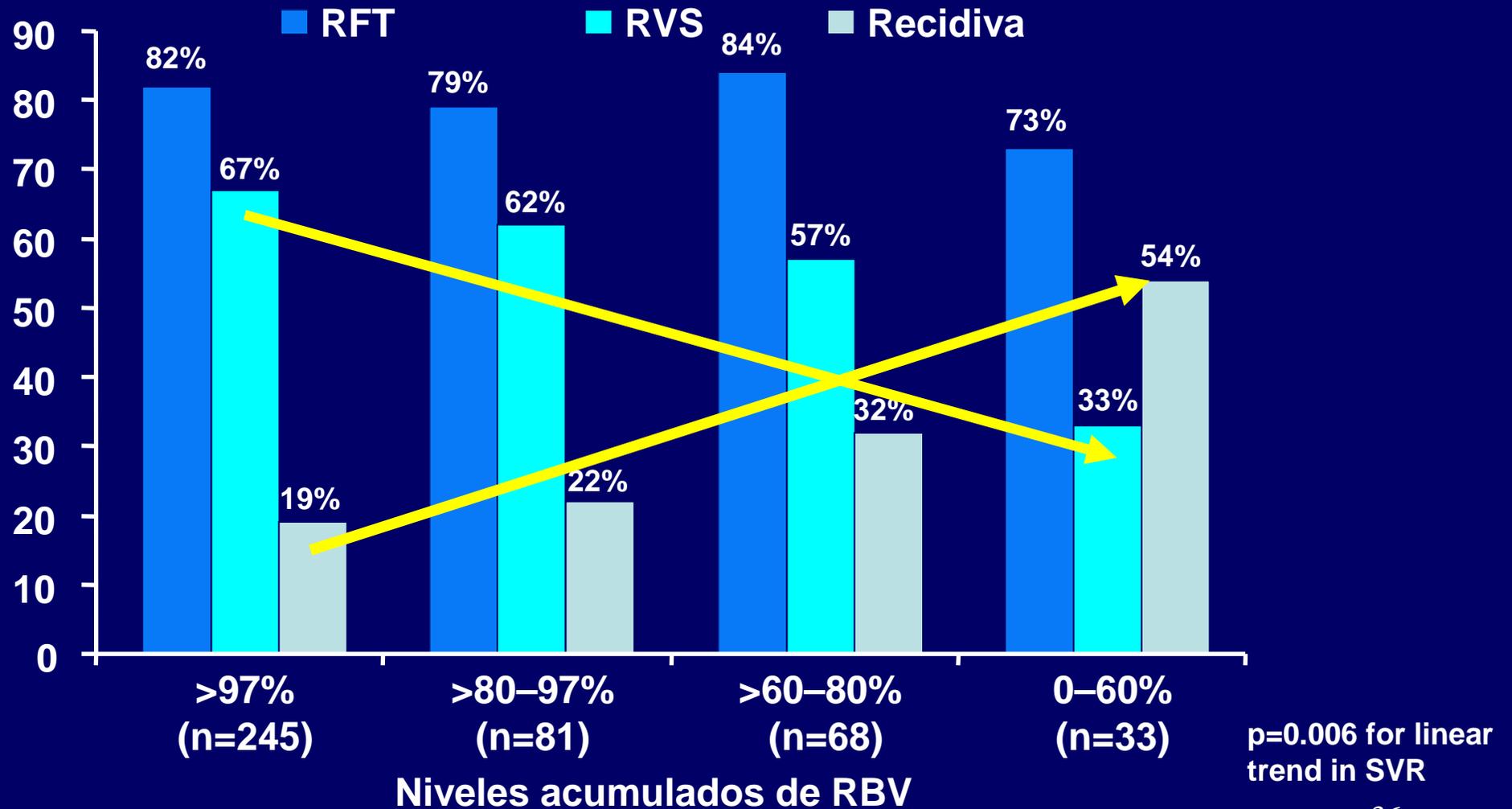
# Programas de Soporte: Porcentaje de RVS



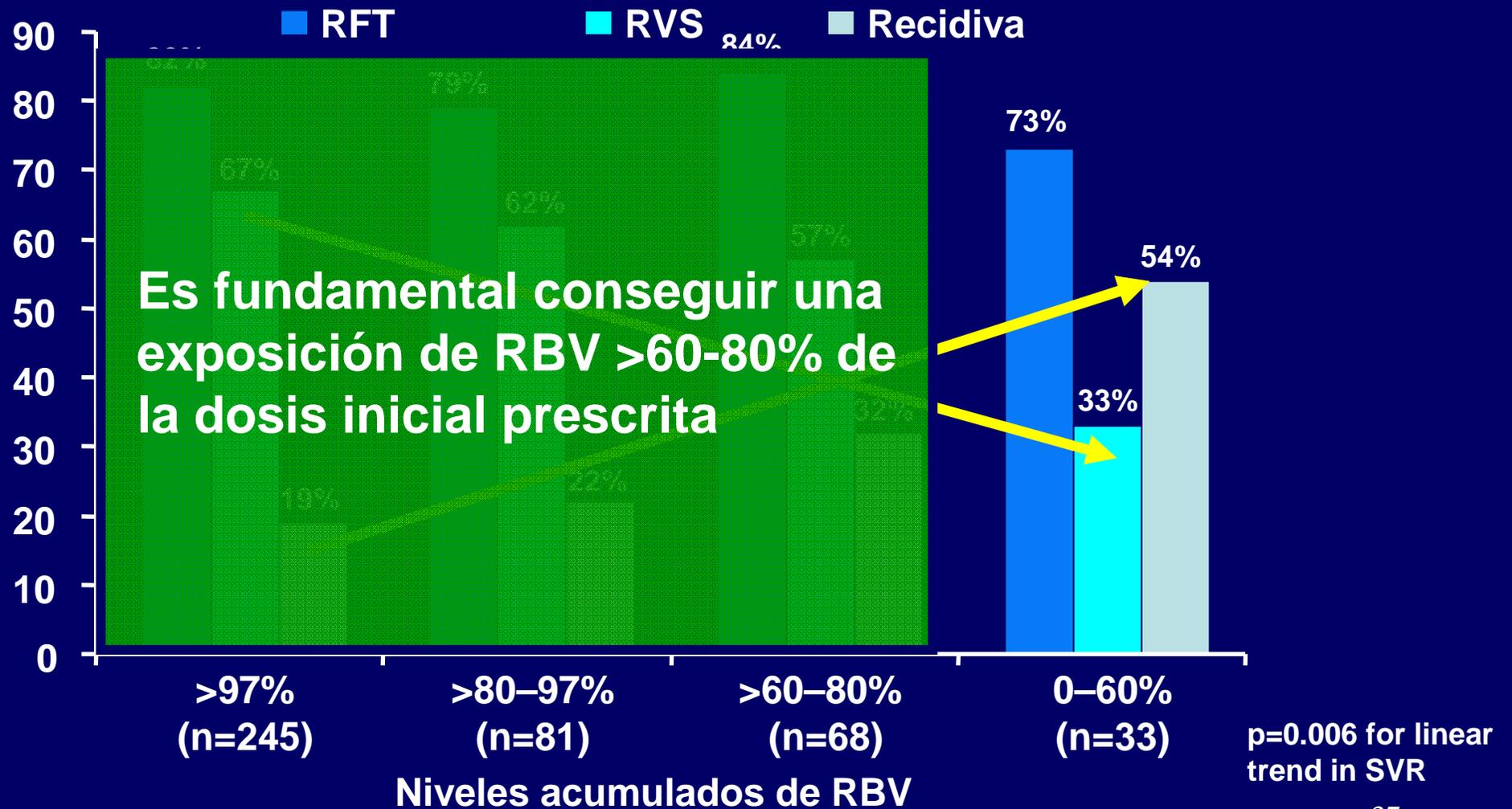
# Causas de No Respuesta

- Bajo cumplimiento o adherencia
- Dosis insuficientes de IFN y/o RBV
  - Retiradas o reducciones por efectos adversos
- Periodo de tratamiento insuficiente
  - La duración recomendada puede no ser suficiente en algunos pacientes (ejemplo, “respondedores lentos”)
- Verdadera resistencia al IFN

# La exposición acumulada de ribavirina influye en la RVS y la recidiva



# La exposición acumulada de ribavirina influye en la RVS y la recidiva



# Manejo convencional de la anemia inducida por ribavirina

## Determinaciones frecuentes de la hemoglobina

- Si  $\geq 10-10,5$  g/dL: seguir igual (si se tolera)
- Si  $< 10$  g/dL: reducir dosis
- Si  $< 8.5$  g/dL: parar RBV
- Si descenso  $> 2$  g/dL desde inicio trat<sup>o</sup>: reducir dosis en pacientes con cardiopatía. Si Hb  $< 10$  g/dL: parar RBV

# El tratº de la anemia puede mejorar la calidad de vida y la respuesta viral

- Manejo de la anemia
  - Reducir dosis RBV (no óptimo) → gradual (200 mg)
  - Factores de crecimiento
    - Epoetina alfa
    - Darbepoetina
  - Permiten mantener la dosis de RBV, corrige la anemia y mejora calidad vida, cumplimiento y RVS

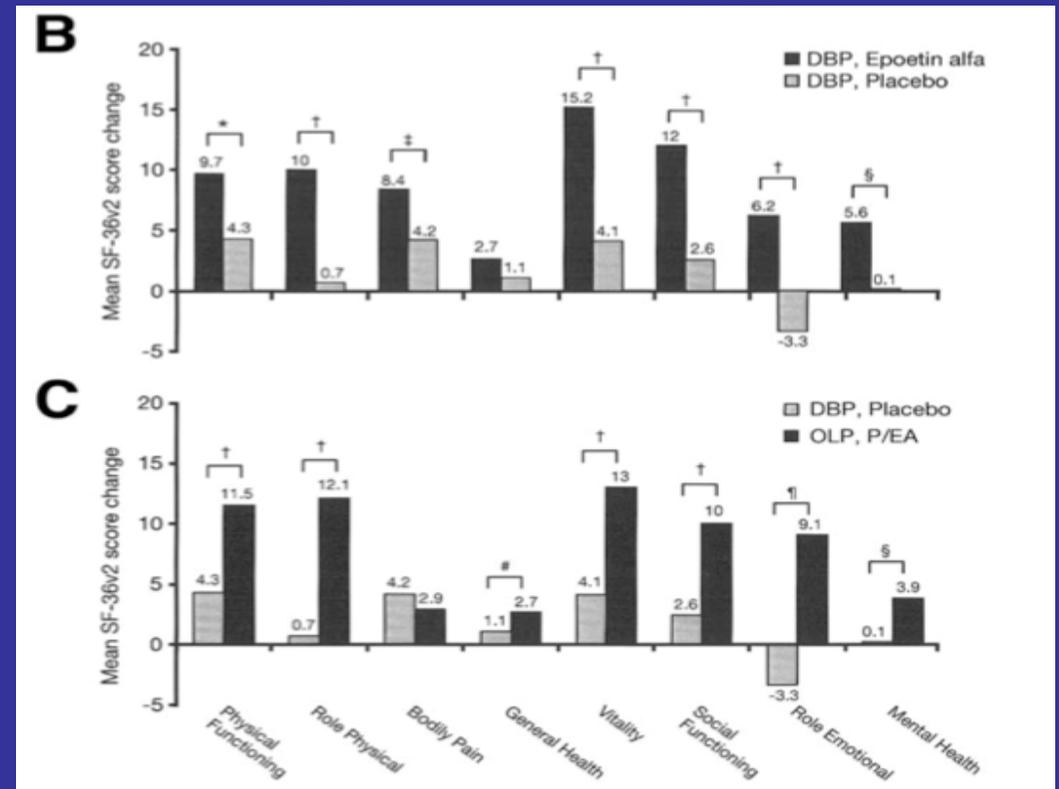
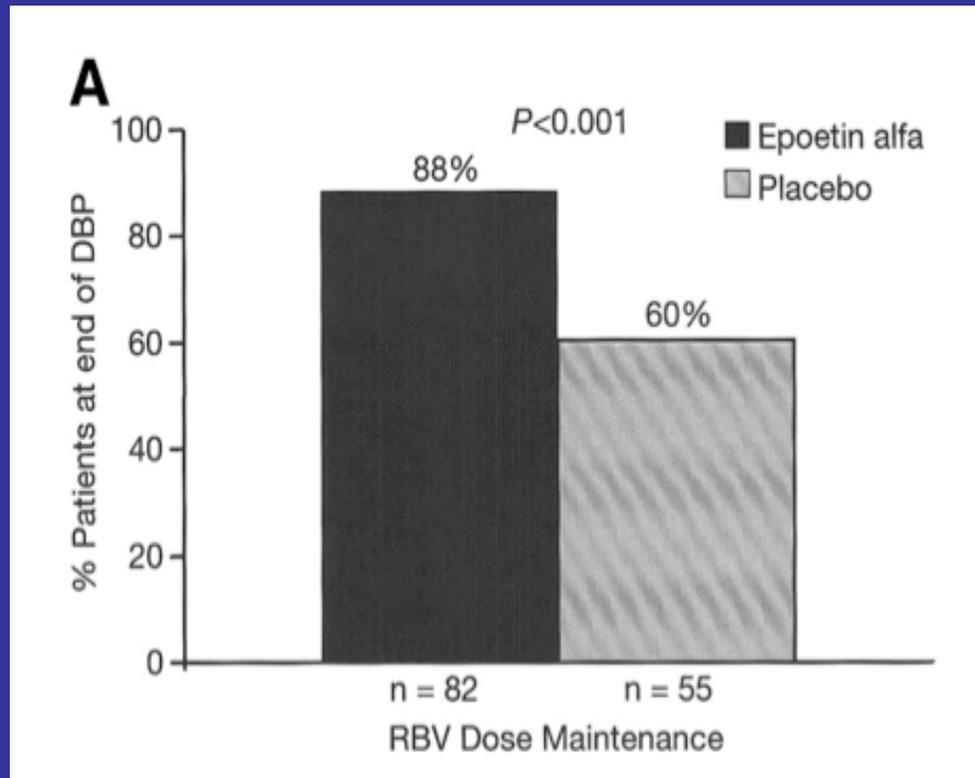
Dieterich DT, et al. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2491-9

Afdhal NH, et al. *Gastroenterology*. 2004;126:1302-1311

Pockros PJ, et al. *Hepatology* 2004 ;40:1450-1458

# Epoetin Alfa Maintains Ribavirin Dose in HCV-Infected Patients

## A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study



# EPO

- El efecto de la EPO aparece entre 2 y 6 semanas
- Iniciar EPO si la Hb  $<10-10,5$  g/dl. Sin embargo, antes se puede intentar una disminución progresiva de la RBV y **usar EPO si la dosis acumulativa de RBV  $<60-80\%$**
- En pacientes con riesgo marcado de isquemia la EPO estaría indicada si la Hb  $< 12$  g/dl
- Problemas de la EPO
  - Complica el tratamiento y lo encarece
  - Efectos adversos raros pero posibles (hipertensión, trombosis, aplasia de hematíes)
- La EPO no influye en la viremia del VHC

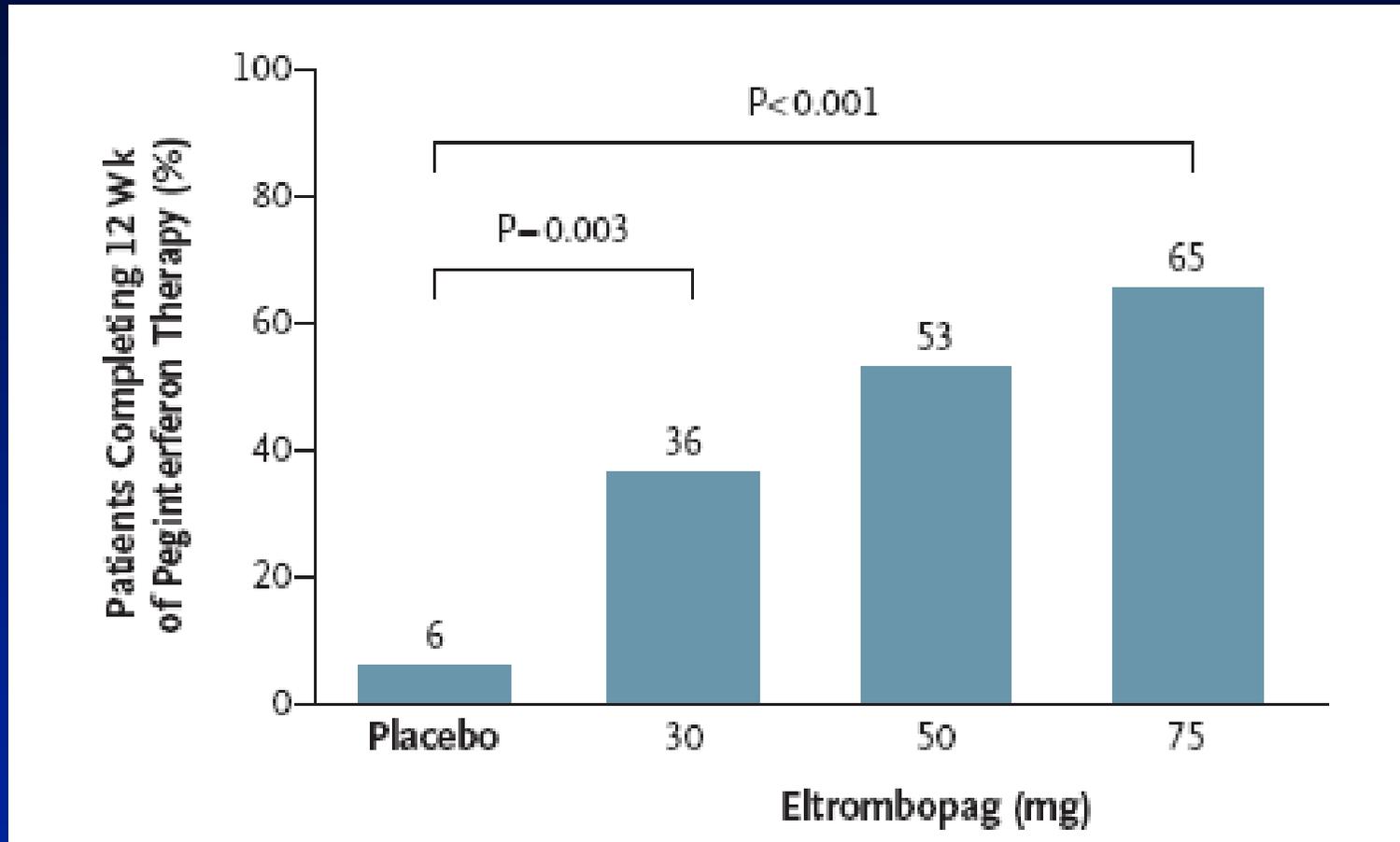
# Manejo de la neutropenia

- Extracción > 48 h después de la administración de interferón
- Los datos de los estudios clínicos no muestran correlación entre la neutropenia y la infección en pacientes con VHC
- Neutrófilos <750-500 → reducir dosis IFN
- Uso de G-CSF (Filgrastrin)\*
  - Pacientes con cirrosis, con coinfección VIH?
  - G-CSF 300 µg SC tres veces semana
  - No estudios clínicos controlados
  - Efectivos según la experiencia clínica

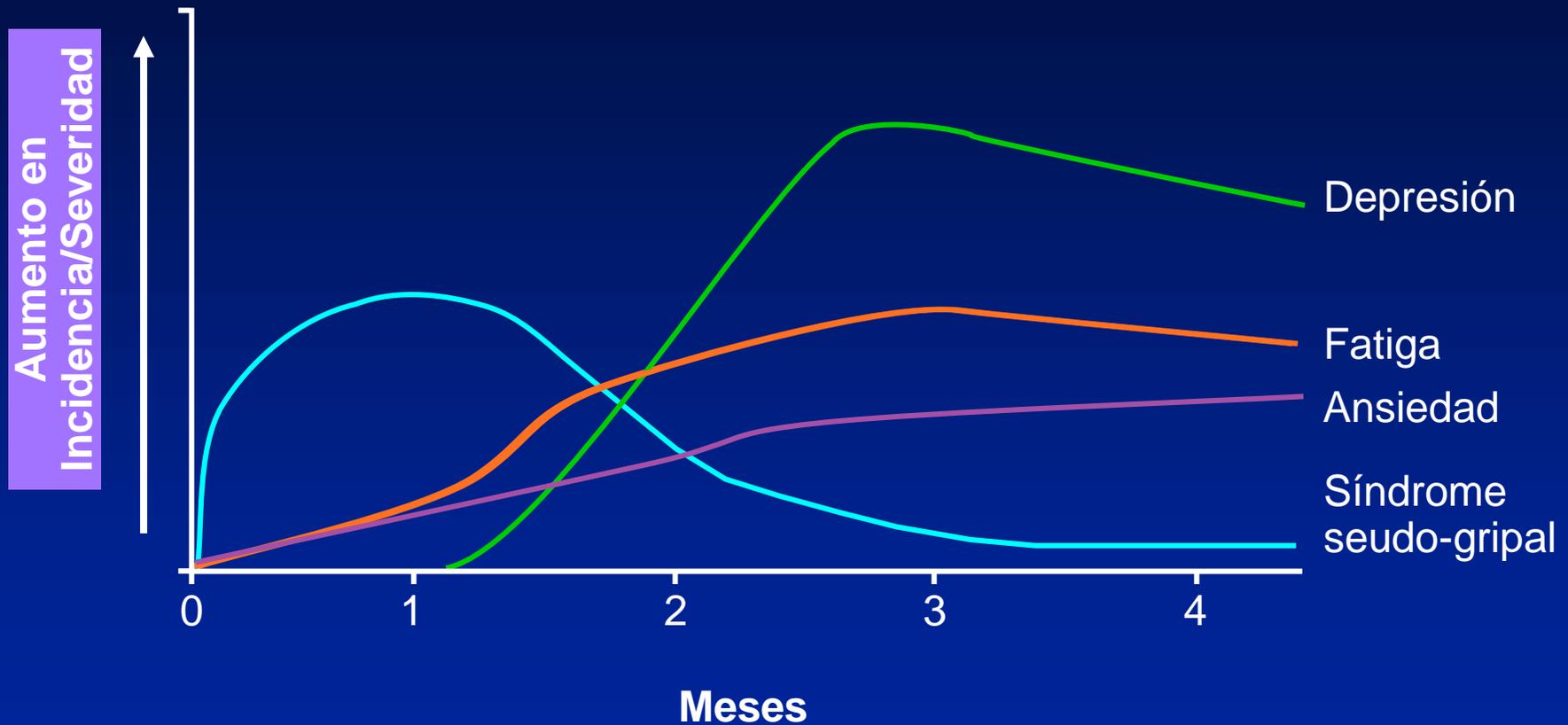
# Manejo de la plaquetopenia

- Monitorizar recuento plaquetar
- Descartar plaquetopenia autoinmune
- Pacientes con plaquetopenia: precauciones hemorragia y monitorizar estrechamente
- **PegIFN alfa-2a**
  - Plaquetas < 50.000: reducir a 135-90 µg semana
  - Plaquetas < 25.000: cese tratamiento
- **PegIFN alfa-2b**
  - Plaquetas < 80.000: reducir la dosis a la mitad
  - Plaquetas < 50.000: cese tratamiento

# Eltrombopag oral. Estudio doble-ciego en 74 pacientes con hepatitis crónica C y 20.000 - <70.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>



# Efectos Adversos Psiquiátricos Asociados al Tratamiento de la Hepatitis C



Dan A, et al. J Hepatol. 2006;44:491-498.

Constant A, et al. J Clin Psychiatry. 2005;66:1050-1057.

# Detección de Trastornos Psiquiátricos Asociados al Tratamiento de la Hepatitis C

- Antecedente de trastorno psiquiátrico

- Diagnóstico de trastorno psiquiátrico

- Sospecha

Antes del tratamiento

- Test:

- PHQ-9

Durante el tratamiento

- HADS

# ¿Tratamiento profiláctico?

**79 pacientes con hepatitis crónica C previamente no tratada**

	Escitalopram 10 mg (n = 40)	Placebo (n = 39)	
Depresión	5 (12,5%)	14 (35,9%)	P = 0,01

*Bezemer G, et al. AASLD 2008: abstract 1858*

**129 pacientes con hepatitis crónica C previamente no tratada**

	Escitalopram 10 mg (n = 66)	Placebo (n = 63)	
Depresión mayor	5 (7,8%)	1 (1,6%)	P NS

*Diez Quevedo C, et al. AASLD 2007*

**¿Criterios de selección?**

# Manejo y control de los efectos secundarios

Depresión

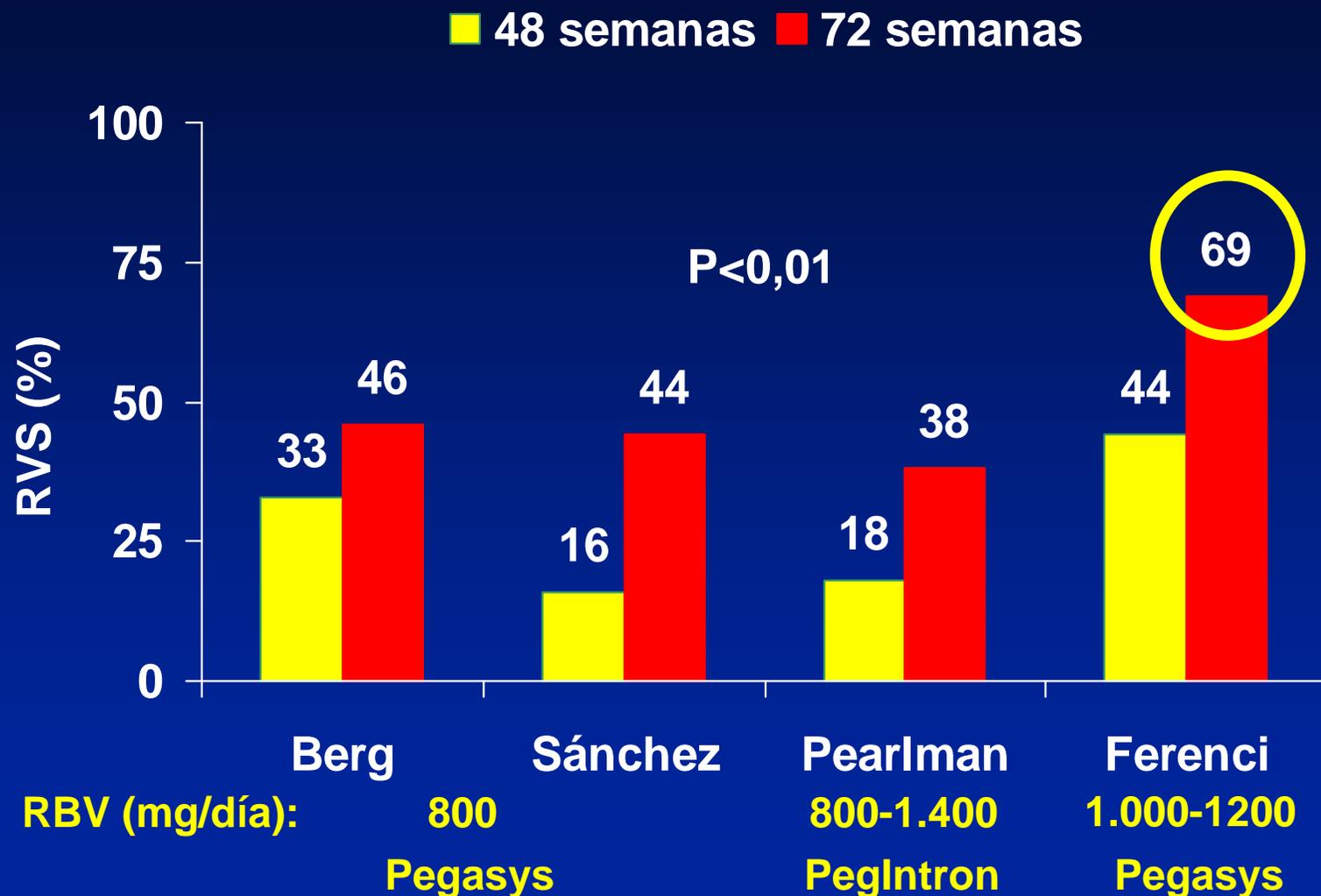


- No es una contraindicación absoluta
- Detección precoz (cuestionarios riesgo: PHQ)
- Control psicólogo-psiquiatra en casos positivos
- Antidepresivos
- Discontinuar tratamiento en casos graves

# Que podemos hacer para solucionarlo:

- Bajo cumplimiento o adherencia
- Dosis insuficientes de IFN y/o RBV
  - Retiradas o reducciones por efectos adversos
- Periodo de tratamiento insuficiente
  - La duración recomendada puede no ser suficiente en algunos pacientes (ejemplo, “respondedores lentos”)
- Verdadera resistencia al IFN

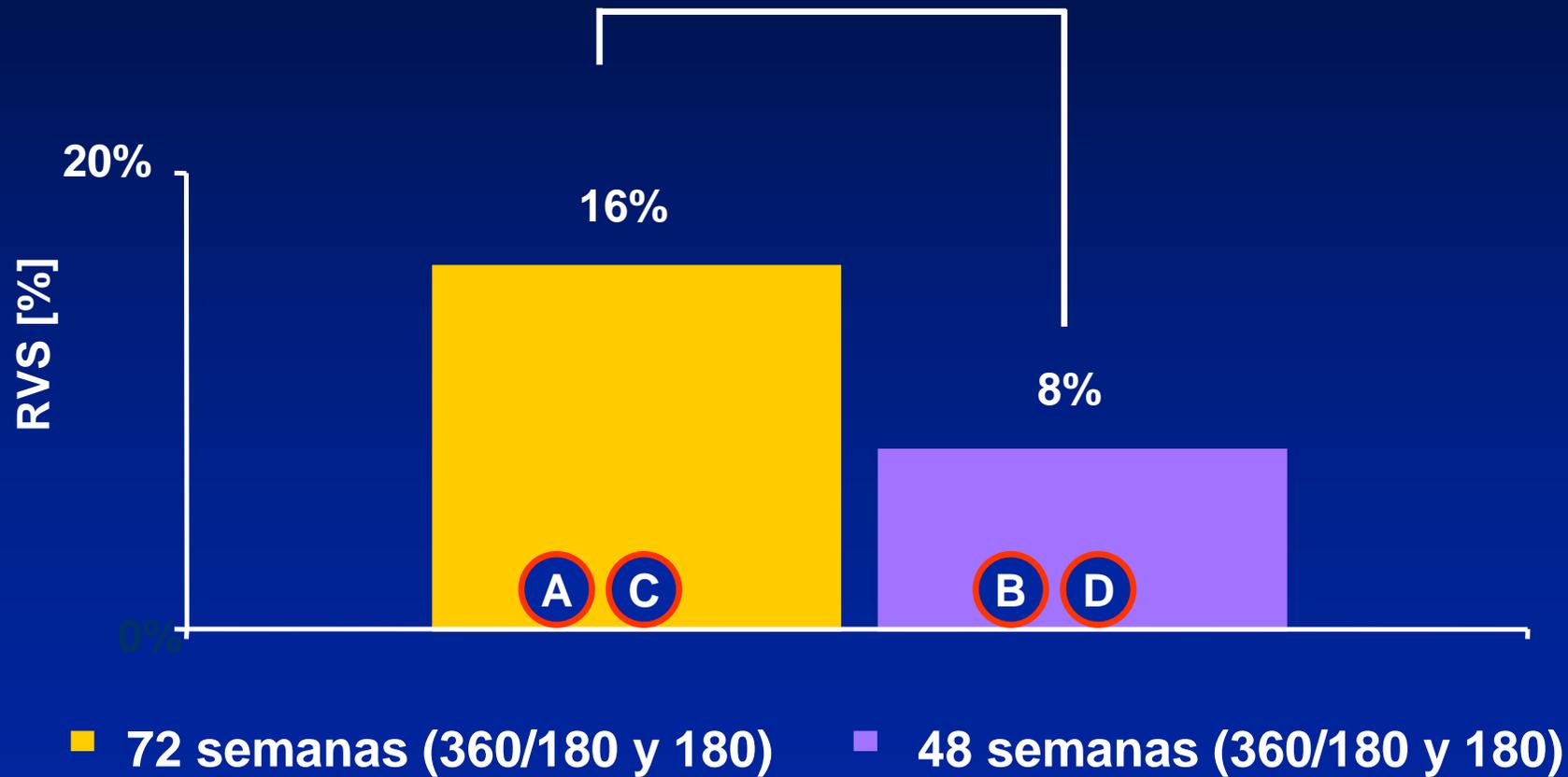
# Aumento de la duración del tratamiento en pacientes G-1 con respuesta lenta



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

# Tasas de RVS: 72 frente a 48 semanas

p=0.0006, Odds ratio 2.22 (IV 95%: 1.40, 3.52)

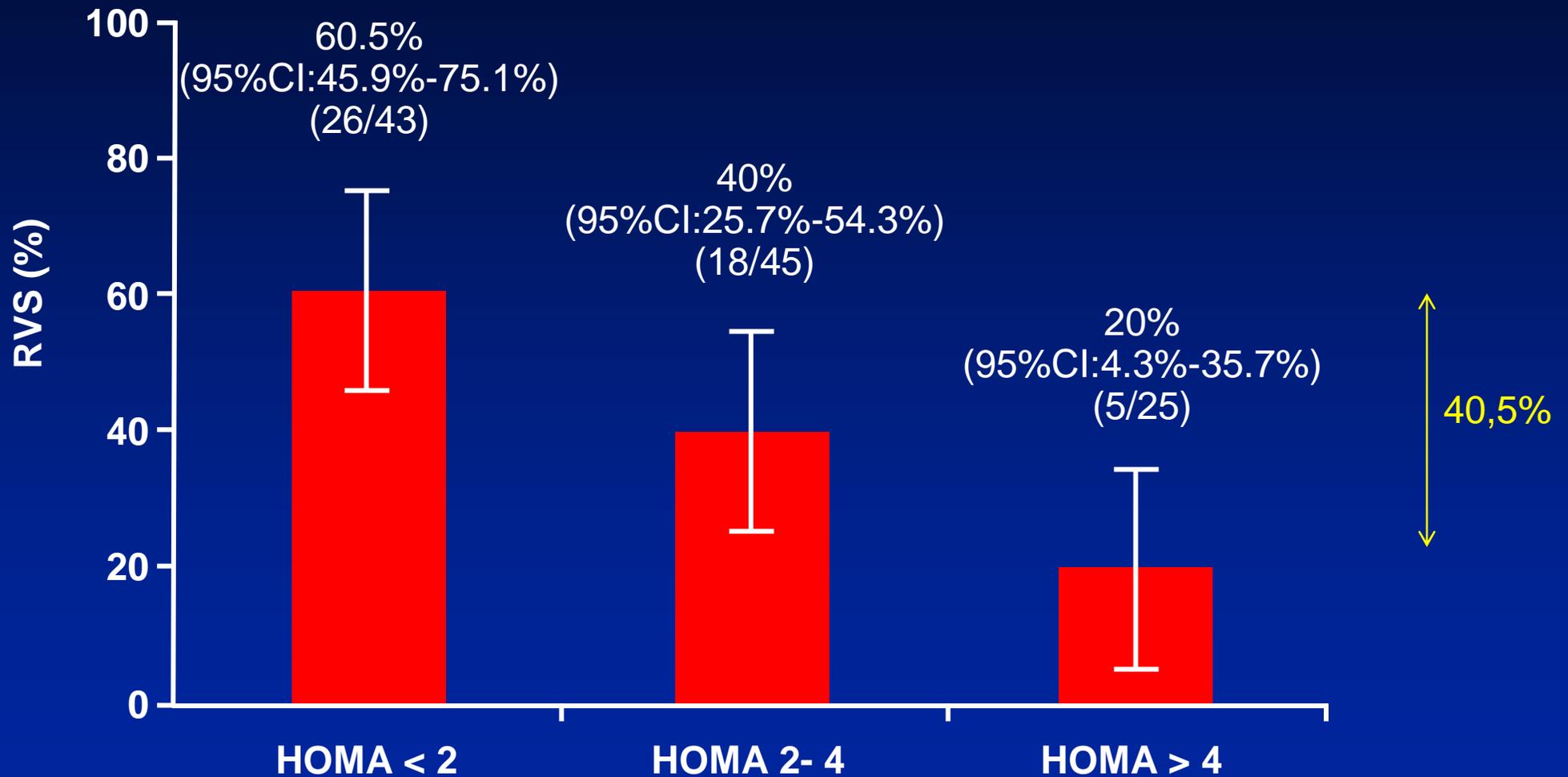


*Jensen et al, AASLD 2007, oral, late breaker*

# Que podemos hacer para solucionarlo:

- Bajo cumplimiento o adherencia
- Dosis insuficientes de IFN y/o RBV
  - Retiradas o reducciones por efectos adversos
- Periodo de tratamiento insuficiente
  - La duración recomendada puede no ser suficiente en algunos pacientes (ejemplo, “respondedores lentos”)
- Verdadera resistencia al IFN

# Resistencia a la insulina y respuesta virológica en genotipo 1



Peginterferon alfa-2b (12KD) + ribavirina

Romero-Gomez M et al. Gastroenterology 2005

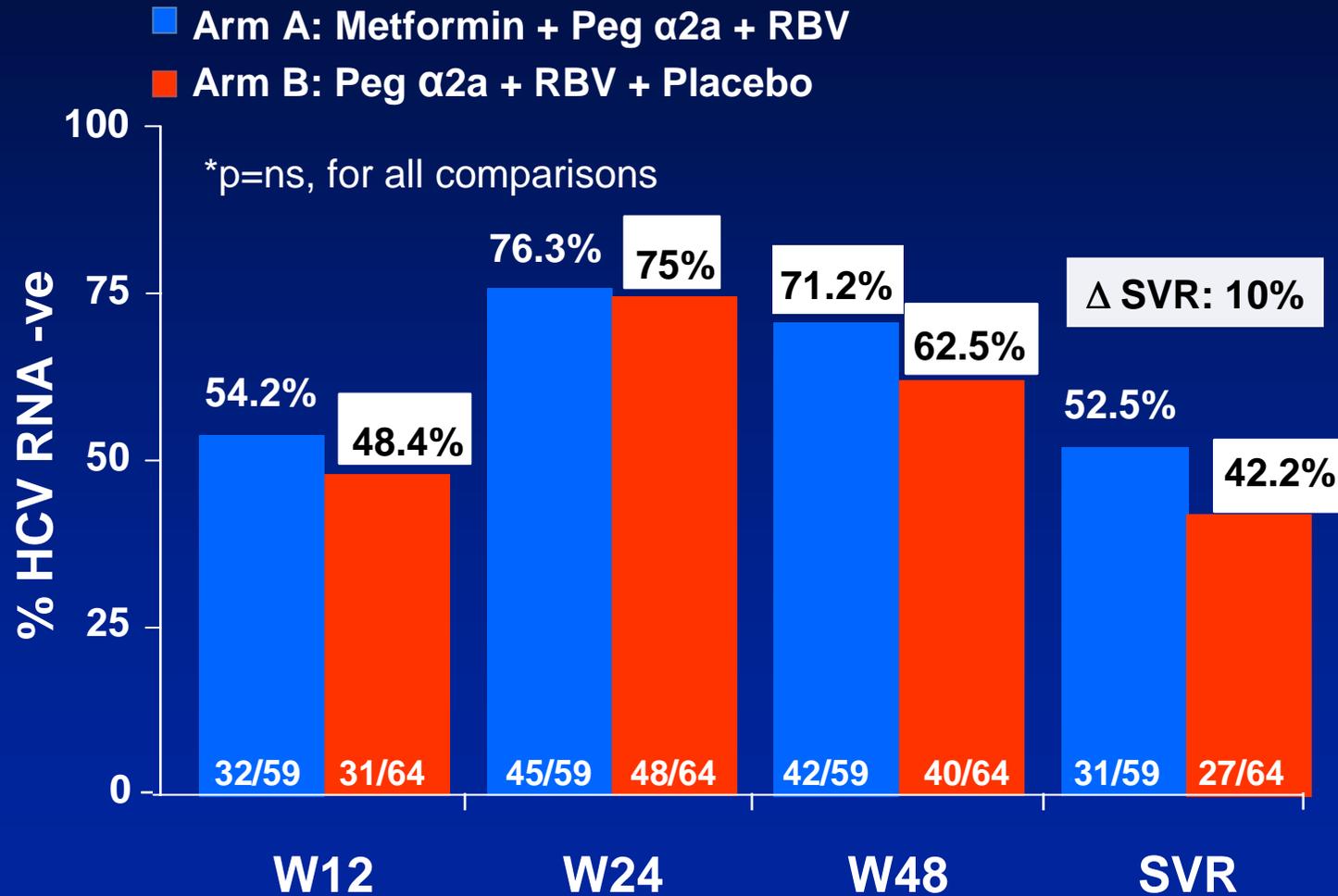
# TRIC-1 study: treatment arms

123 patients from 19 Spanish hospitals were allocated to:

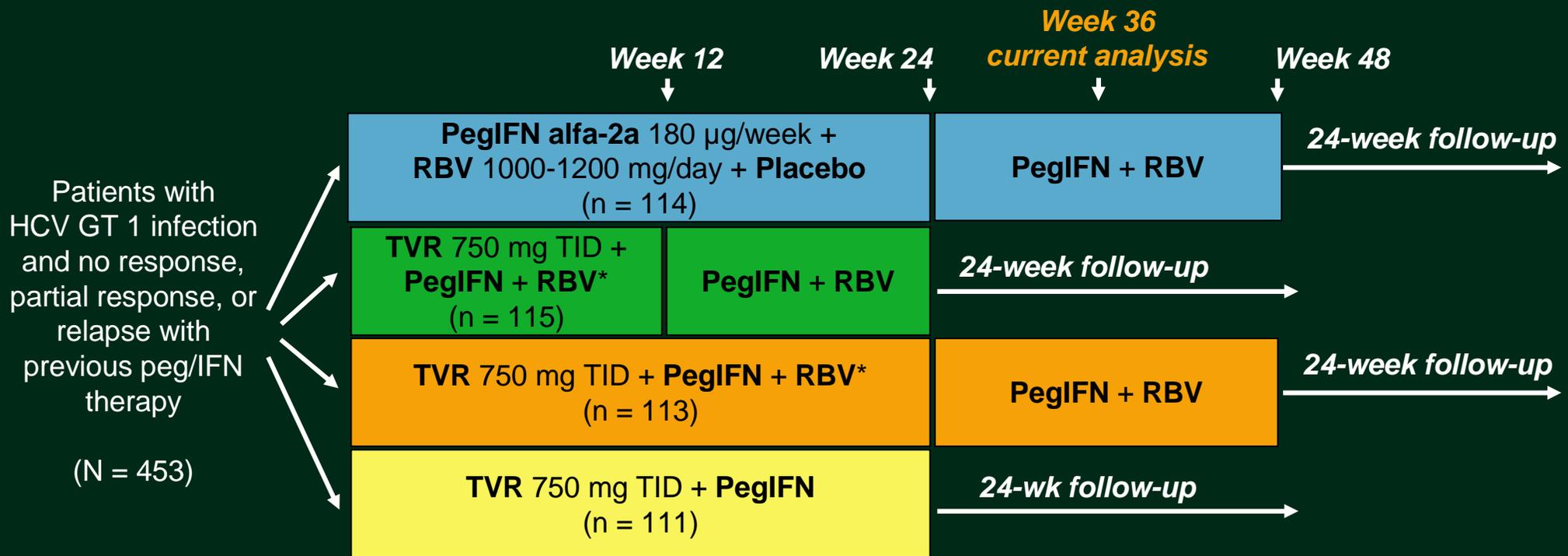
<b>Arm A</b>	Metformin 425 mg (1 capsule t.i.d) 4w + 850 mg (2 capsules) t.i.d. from week 4 to 48
	Peginterferon alfa-2a 180 micrograms weekly
	Ribavirin 1000-1200 mg daily
<b>N=59</b>	
<b>Arm B</b>	Placebo 1 capsule t.i.d. 4w + 2 capsules t.i.d. from week 4 to 48
	Peginterferon alfa-2a 180 micrograms weekly
	Ribavirin 1000-1200 mg daily
<b>N=64</b>	

Treatment was withdrawn in patients without early virologic response (EVR) or showing HCV-RNA positive at week 24

# Viral clearance (ITT, N=123)



# PROVE 3: TVR + PegIFN ± RBV in Previous Nonresponders/Relapsers



<b>Nonresponse</b>	HCV RNA positive throughout treatment and at end of treatment
<b>Relapse</b>	HCV RNA negative at end of treatment, but HCV RNA positive during follow-up
<b>Breakthrough</b>	Initially HCV RNA negative during treatment, but HCV RNA positive by end of treatment

# PROVE 3: Virologic Response

Response	Control Arm (n = 114)	TVR Arms		
		24 Week (n = 115)	48 Week (n = 113)	No RBV (n = 111)
RVR, %	0	61	50	47
EVR, %	8	75	66	53
Undetectable HCV RNA at Week 24, %	33	70	56	48
Virologic breakthrough, %	3	12	12	32
▪ Weeks 1-12, n	0	9	9	29
▪ Weeks 13-24, n	3	5	5	6
SVR12, %	N/A	52	N/A	21
▪ Previous nonresponders		41		11
▪ Previous relapsers		73		46
▪ Previous breakthroughs		44		20



# RESULTADOS

# ANÁLISIS NACIONAL

n=720

# Características basales



**n=720**

<b>Edad (años)</b>	<b>49,6 ± 9,5</b>
<b>Sexo masculino (%)</b>	<b>67,7%</b>
<b>ARN VHC &gt; 800.000 UI/ml</b>	<b>73,4%</b>
<b>Genotipo VHC (%)</b>	
1	<b>83,8</b>
2	<b>1,3</b>
3	<b>10,1</b>
4	<b>4,7</b>
<b>Grado de Fibrosis (%)</b>	
F1	<b>32,1</b>
F2	<b>26,2</b>
F3	<b>23,1</b>
F4	<b>18,4</b>

Trat<sup>o</sup> según pautas habituales (48 semanas G1/4 y 24 semanas G.2/3)

# Datos interesantes



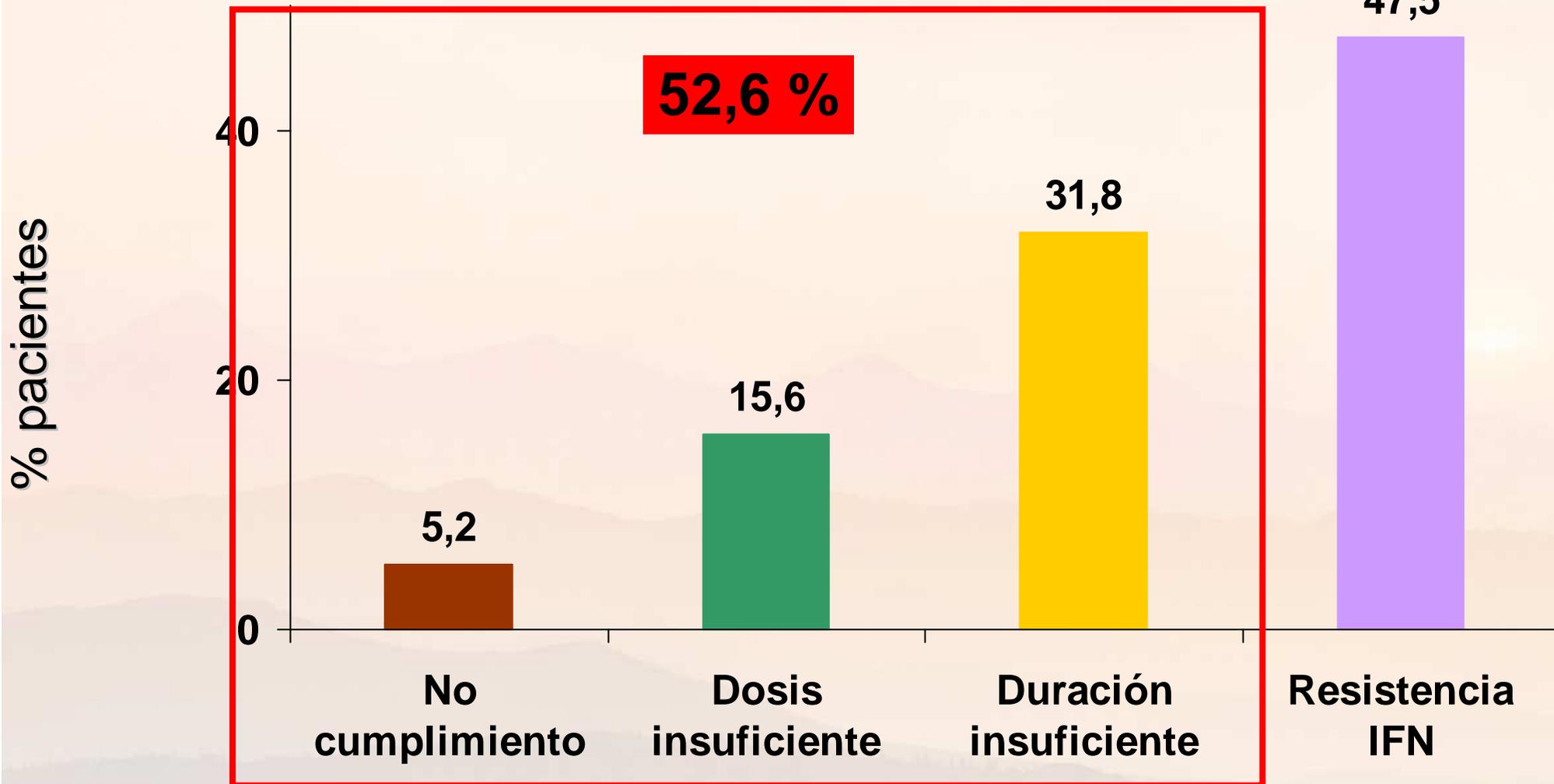
- 17,2% han presentado reducciones de dosis de RBV
  - 65,2% por Anemia
  - 6,5% por perdida de peso
  - 5,4% por descenso de Hemoglobila
- 12,9% han presentado reducciones de Peg
  - 34,5% por Neutropenia
  - 13,8% por Leucopenia
  - 10,3 por perdida de peso
  - 6,9 por Plaquetopenia
- 85,2% han cumplido >80% de la dosis prescrita
- 47,4% han completado el tratamiento (48sG1 y 24sG2/3)

# Características basales

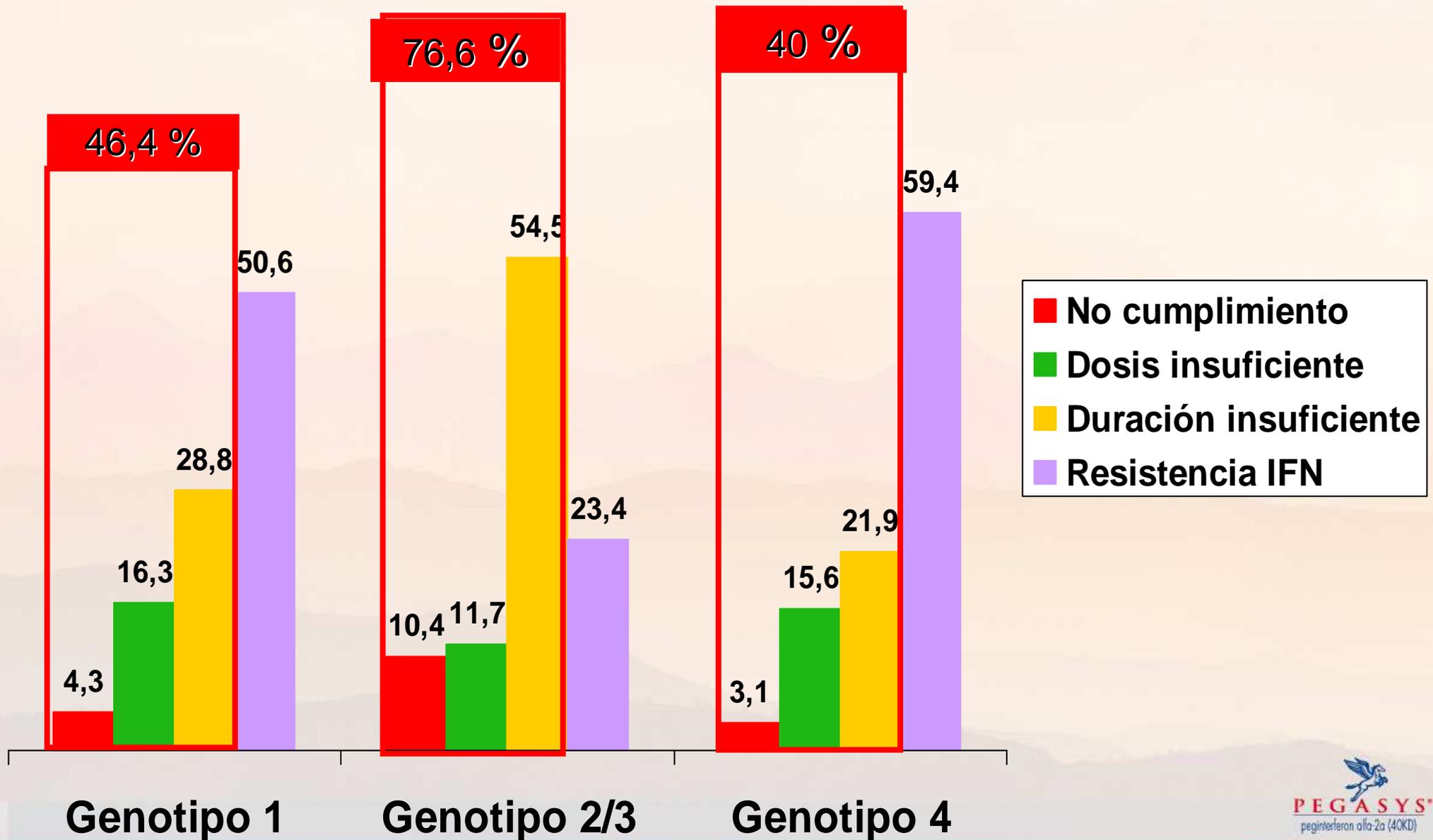


	García-Retortillo	Registro Nacional
<b>Pacientes</b>	336	720
<b>Edad media</b>	44	49,6
<b>Sexo masculino %</b>	66,3	67,7
<b>Genotipo %</b>		
1	80,1	83,8
2/3	9,8	11,4
4	10,1	4,7
<b>ARN VHC &gt;800 %</b>	61,7	73,4
<b>Fibrosis 3/4 %</b>	28,5	41,5
<b>Recidiva %</b>	41,1	41,6
<b>No respuesta %</b>	58,9	58,4

# Motivos del fallo de tratamiento



# Motivos del fallo por Genotipos



# Tipo de Fracaso & Causas del fallo



	<b>Recidiva</b>	<b>No Respuesta</b>
<b>No cumplimiento</b>	12 (4,1)	16 (3,9)
<b>Dosis insuficiente</b>	47 (16,3)	53 (13,1)
<b>Duración insuficiente</b>	230 (79,6)	0
<b>NR verdadera</b>	0	337 (83)