



Estrategias de tratamiento en el paciente con VHC no respondedor a un tratamiento previo

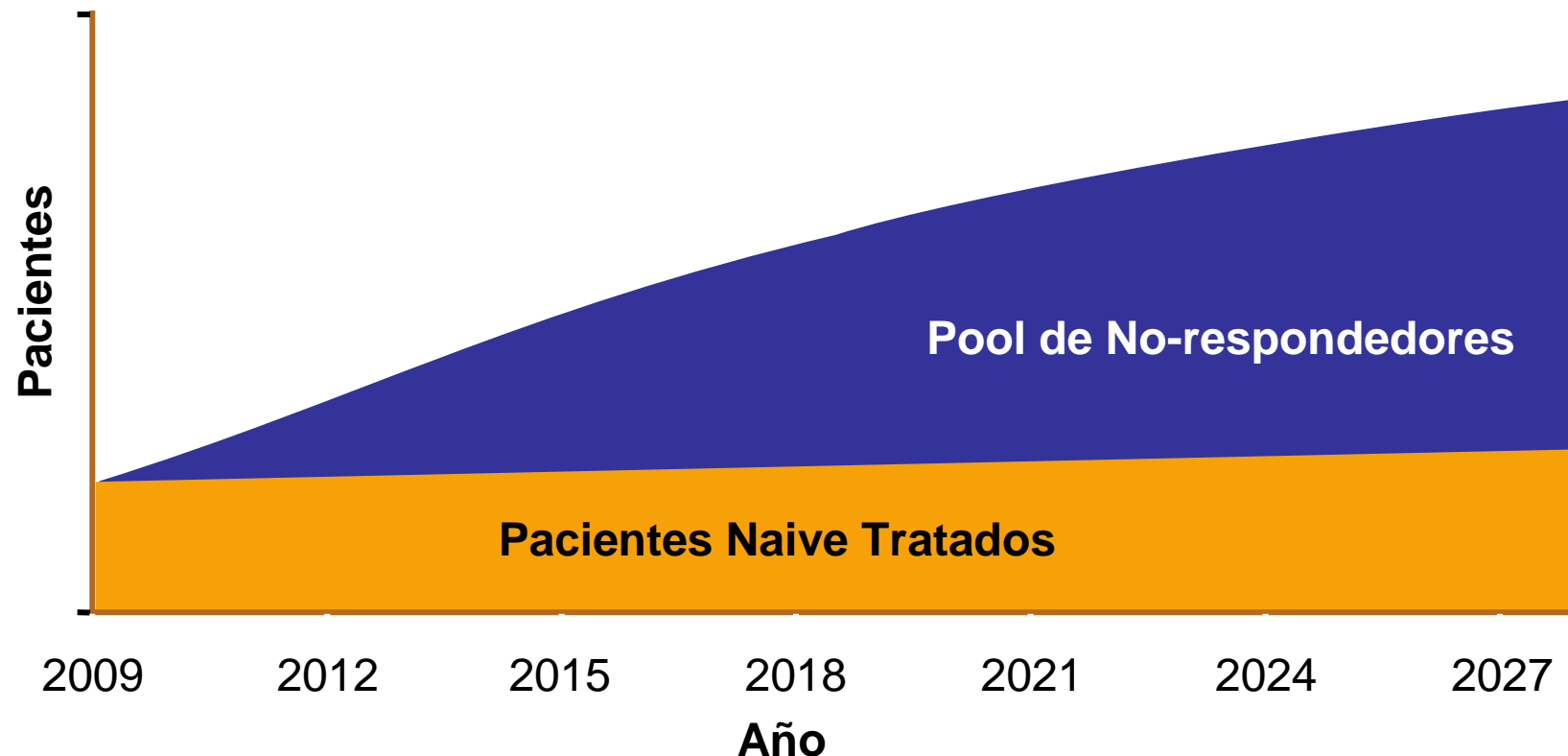
Ricard Solà
Hospital del Mar
Barcelona

Barcelona, 2 de Junio de 2010



Evolución de la población de pacientes “no respondedores”

- Basado en la presunción de que no se produzcan cambios en el tratamiento habitual y de que el 40-50% de los pacientes naive tratados no consigan una RVS





Importancia del re-tratamiento

Estadío de la enfermedad (progresión)

Influencia de la erradicación del VHC en la evolución

Eficacia del re-tratamiento

Tratamiento actual (Peg-IFN+RBV)

Futuros tratamientos

Estrategia de re-tratamiento

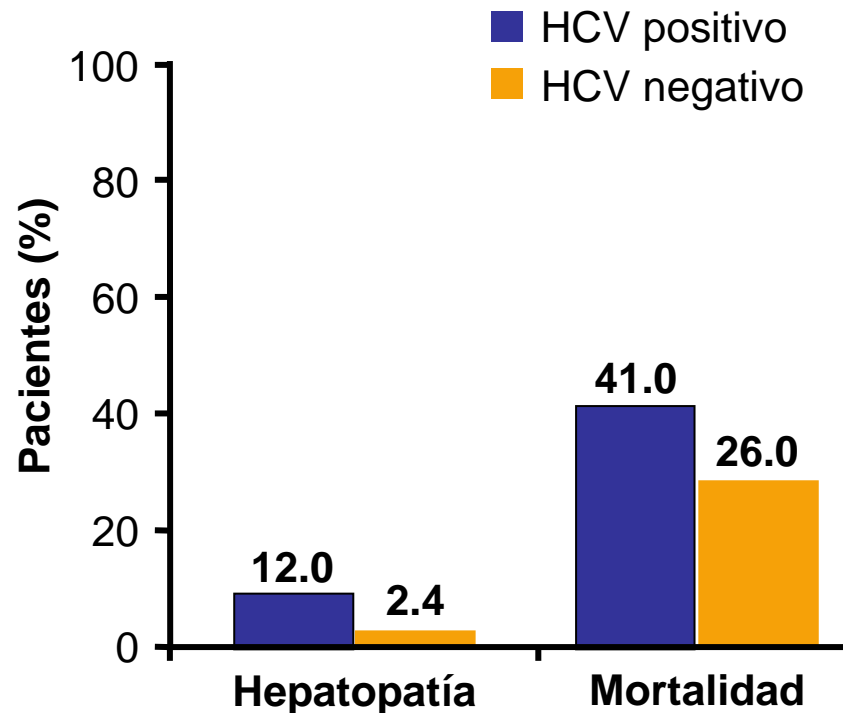
Análisis del tratamiento previo

Individualización de la decisión



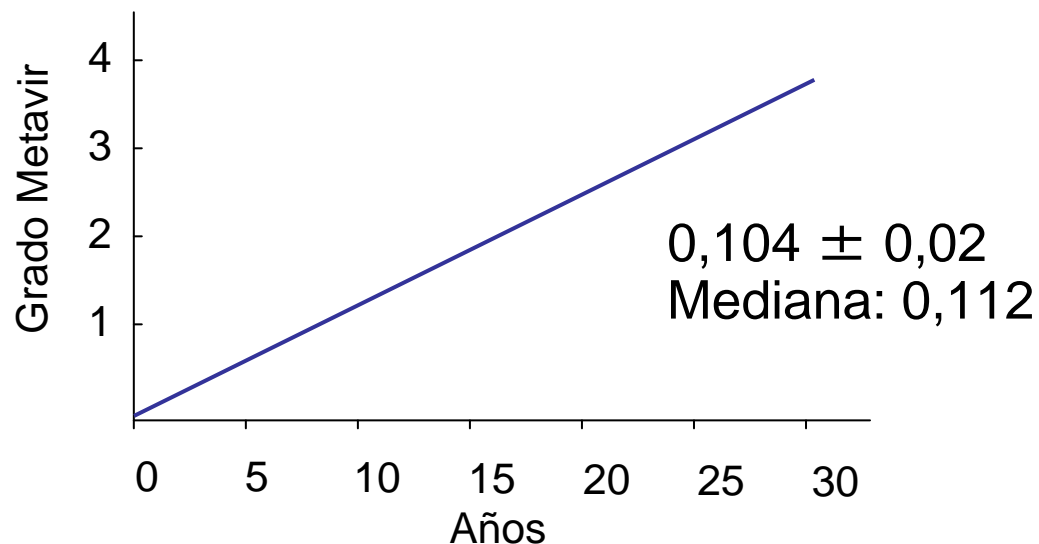
Seguimiento durante 45 años de adultos jóvenes con hepatitis C

- Muestras de 8568 reclutas entre 1948 y 1954
 - 17 (0,2%) anti-VHC positivo
- Seguimiento 45 años
 - Hepatopatía: 2/17 (12%)
 - Mortalidad por hepatopatía: 1/17 (6%)
 - Mortalidad por otras causas: 6/17 (35%)
- Tasas de morbilidad y mortalidad pueden considerarse bajas



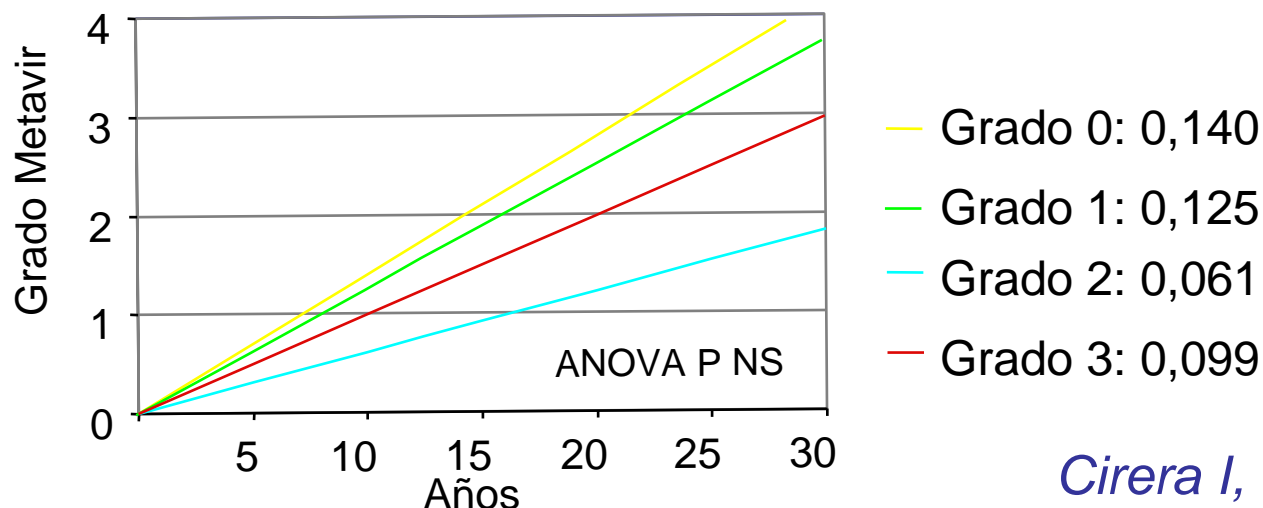
Progresión de la fibrosis en NR (n = 84; seguimiento 8,1 ± 0,2 años)

Tasa de progresión (unidad de fibrosis / año)



Tiempo estimado
progresión a CH desde F0:
35,7 años

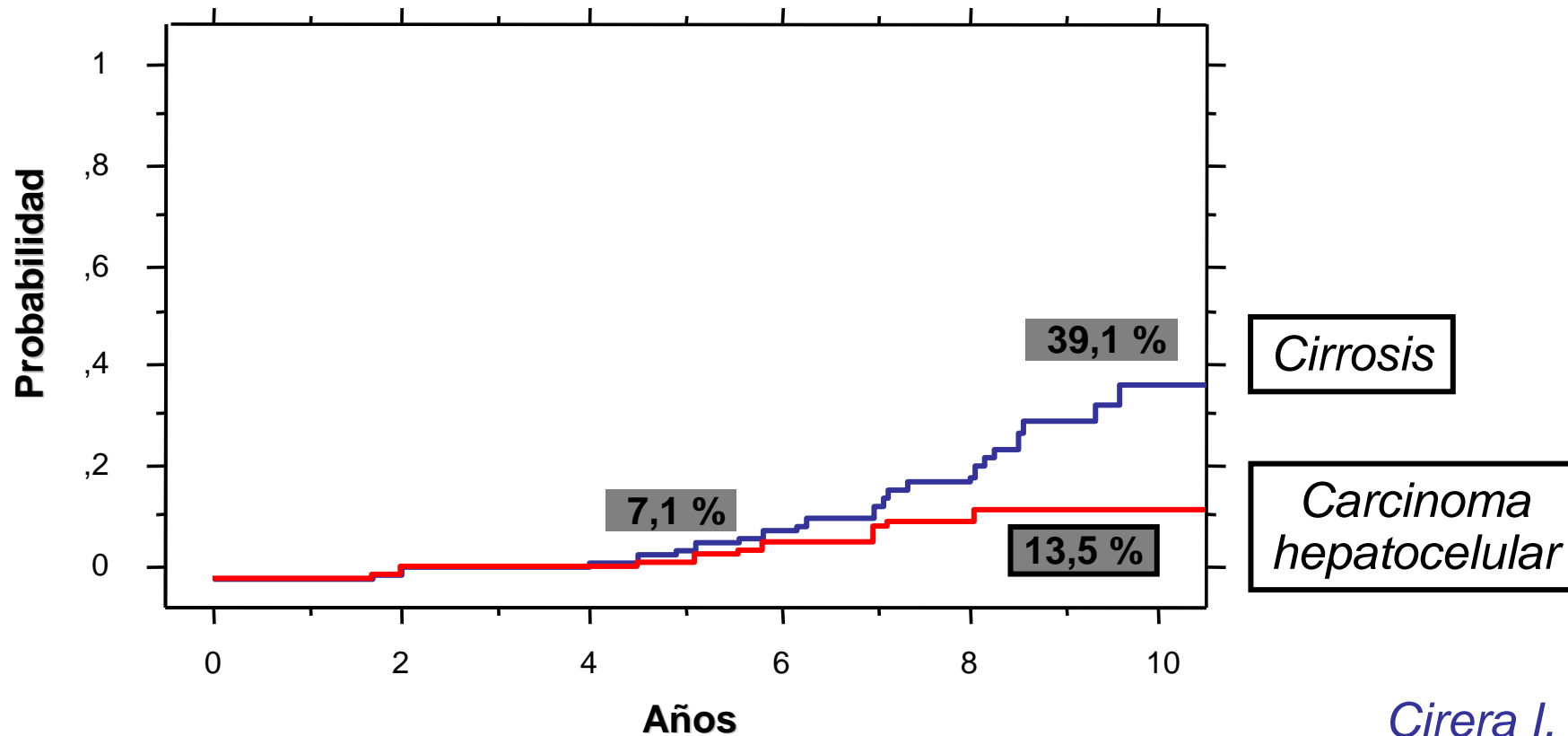
*Tasa de progresión
según grado de
fibrosis basal*



Cirrosis hepática

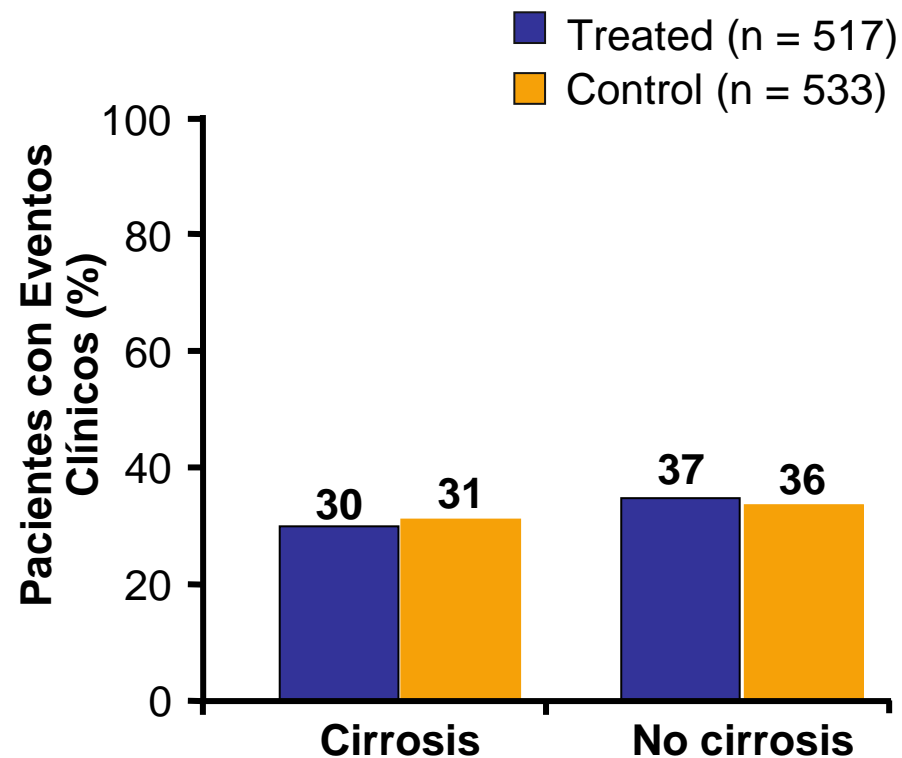
Global 27/84 (32,1 %)

Fibrosis inicial	
0	1 (5,3 %)
1	3 (15,8 %)
2	1 (5,3 %)
3	22 (61,1 %) P: 0,0001



HALT-C: Progresión de la enfermedad en pacientes previamente no-respondedores

- No cirrosis (n = 622) o cirrosis (n = 428) tratados con PegIFN alfa-2a (90 µg/wk) + RBV o sin tratamiento
 - Biopsia hepática a 1,5 y 3,5 años tras randomización
- No diferencias en eventos clínicos (muerte, CHC, decompensación, o progresión histológica)
 - 34,1% y 33,8% en tratados y no tratados respectivamente ($P = 0,90$)



Estimación del aumento en las complicaciones asociadas al VHC

USA^[1]

1998-2008

France^[2]

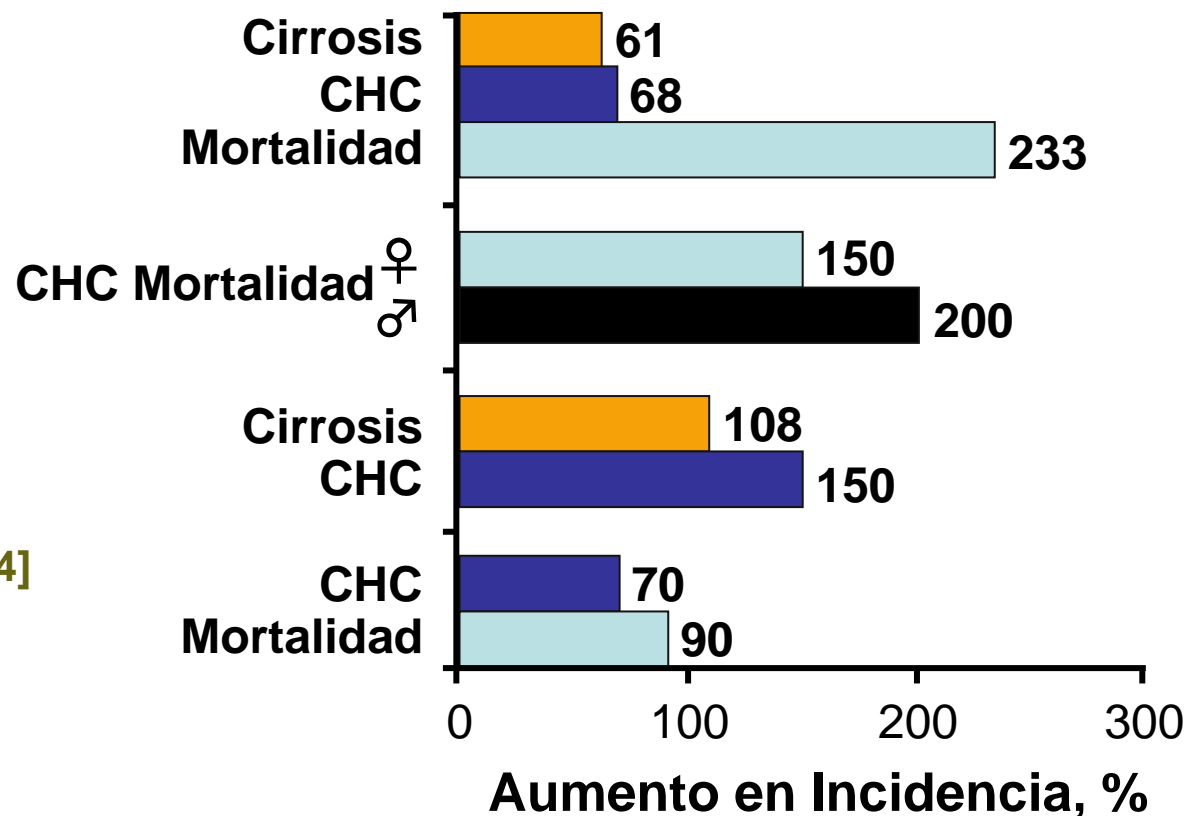
1999-2020

Australia^[3]

1997-2010

Switzerland^[4]

2002-2020



1. Davis GL, et al. AASLD 1998. Abstract 390. 2. Deuffic S, et al. Hepatology. 1999;29:1596-1601. 3. Law MG, et al. J Gastroenterol Hepatol. 1999;14:1100-1107. 4. Sagmeister M, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14:25-34.

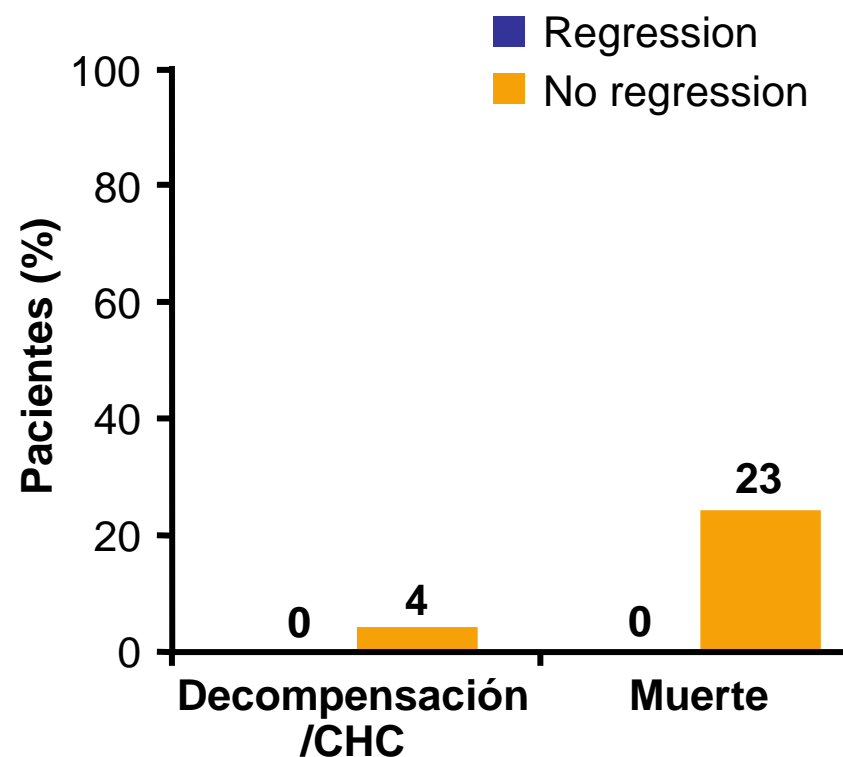


Influencia de la erradicación del VHC en la evolución de la enfermedad



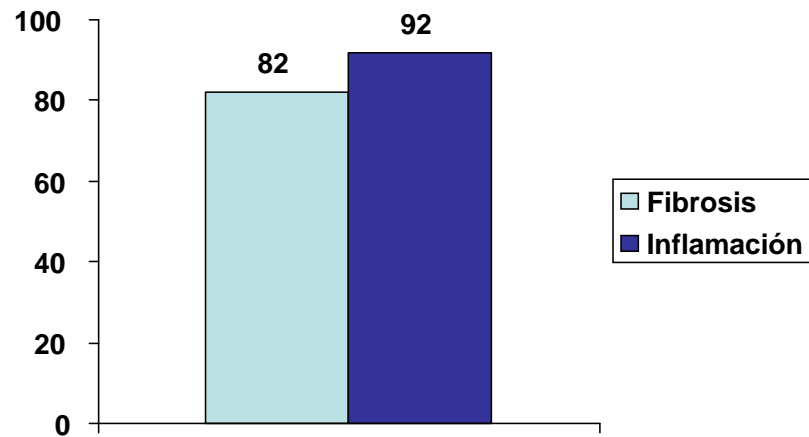
Regresión de Cirrosis y Eventos Clínicos con el tratamiento de la hepatitis C

- 96 cirróticos VHC (Child-Pugh score A) tratados con IFN
 - Seguimiento medio 10 años
 - RVS en 39 (41%) pacientes
- 18 pacientes presentaron regresión de METAVIR 4 a ≤ 2
 - 17/18 presentaron RVS
- 27 pacientes (35%) sin regresión desarrollaron complicaciones
- Supervivencia a 10 años:
 - pacientes con regresión 100%
 - pacientes sin regresión 74% ($P = .025$)



Clinical, Virologic, Histologic, and Biochemical Outcomes After Successful HCV Therapy: A 5-year follow-up of 150 Patients

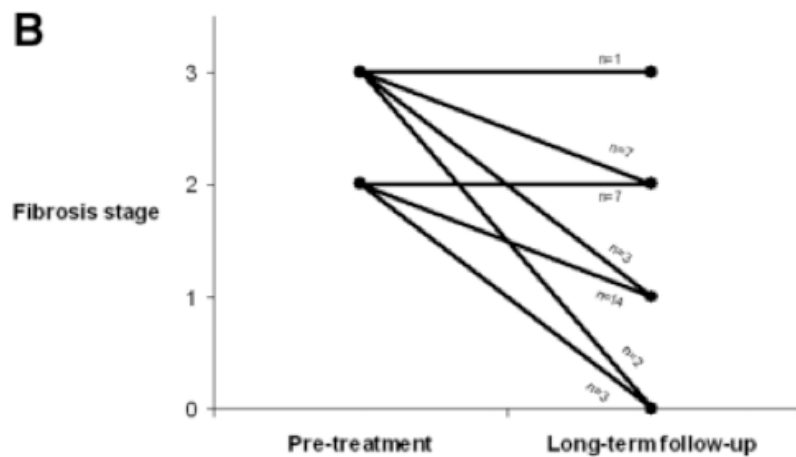
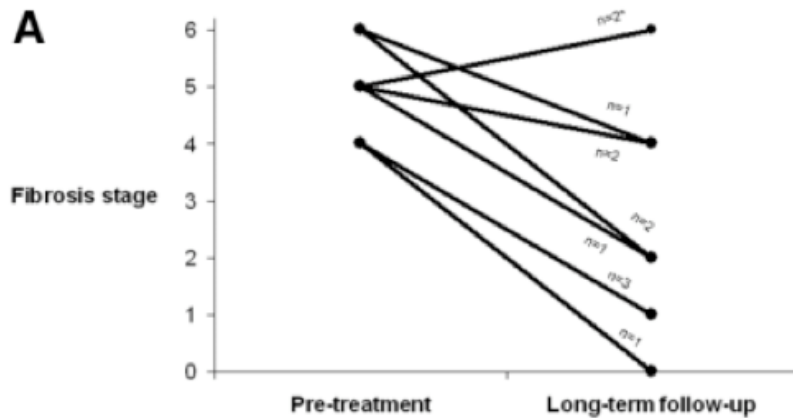
Mejoría histológica (%)



Hígado normal 20 %

Cirrosis hepática (n = 16)

CHC 2 (12,5%) y 1 exitus (6,2%)
El resto mejoría de su fibrosis

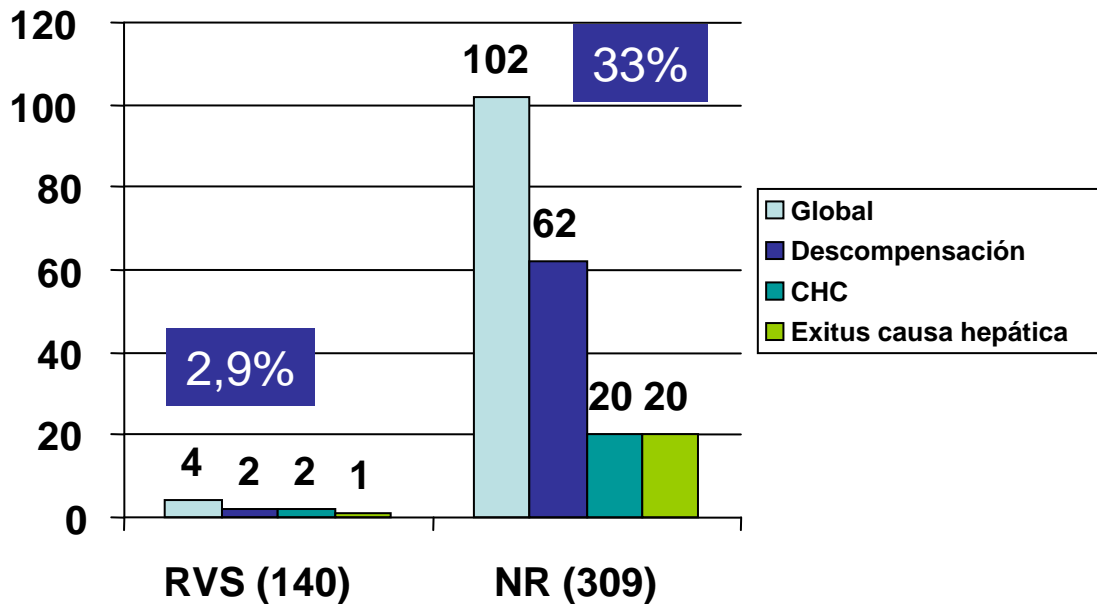


Outcome of Sustained Virological Responders (SVR) and Non-responders in the Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis (HALT-C) Trial

n = 449 fibrosis 3/4 — RVS (n = 140)
 — NR (n = 309)

Seguimiento 85,8 meses (rango 68-101)

Eventos clínicos: Descompensación, CHC o exitus



Probabilidad evento

	2,5 años	5 años	7,5 años
RVS	0	1,4	3,7
NR	4,6	15,2	27,7

P < .0001

Morgan TR, AASLD 2009



Importancia del re-tratamiento

Estadío de la enfermedad (progresión)

Influencia de la erradicación del VHC en la evolución

Eficacia del re-tratamiento

Tratamiento actual (Peg-IFN+RBV)

Futuros tratamientos

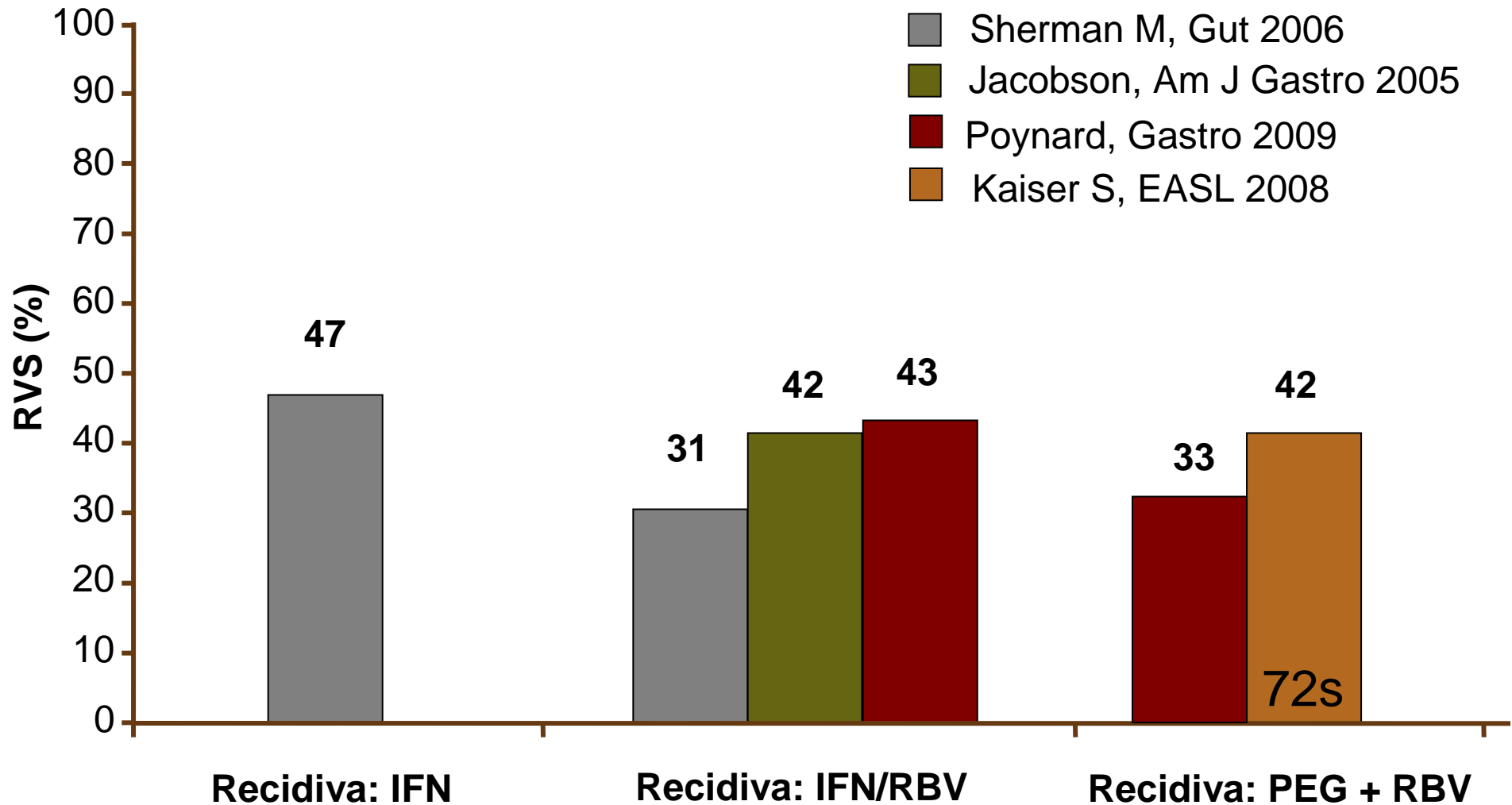
Estrategia de re-tratamiento

Análisis del tratamiento previo

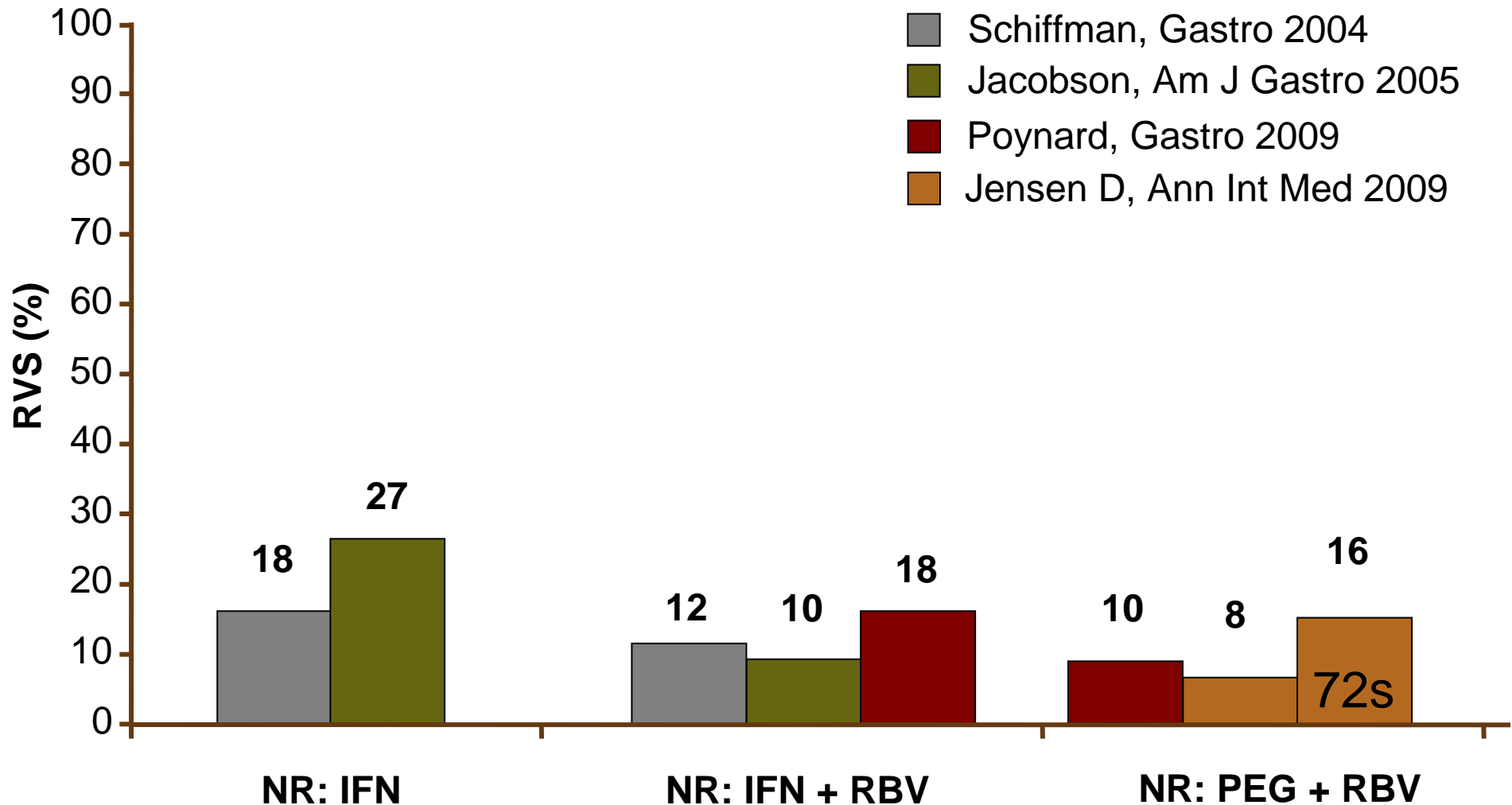
Individualización de la decisión




PegIFN + RBV en Pacientes con Recidiva a IFN convencional o PegIFN con o sin RBV




PegIFN + RBV en Pacientes sin Respuesta a IFN o PegIFN con o sin RBV

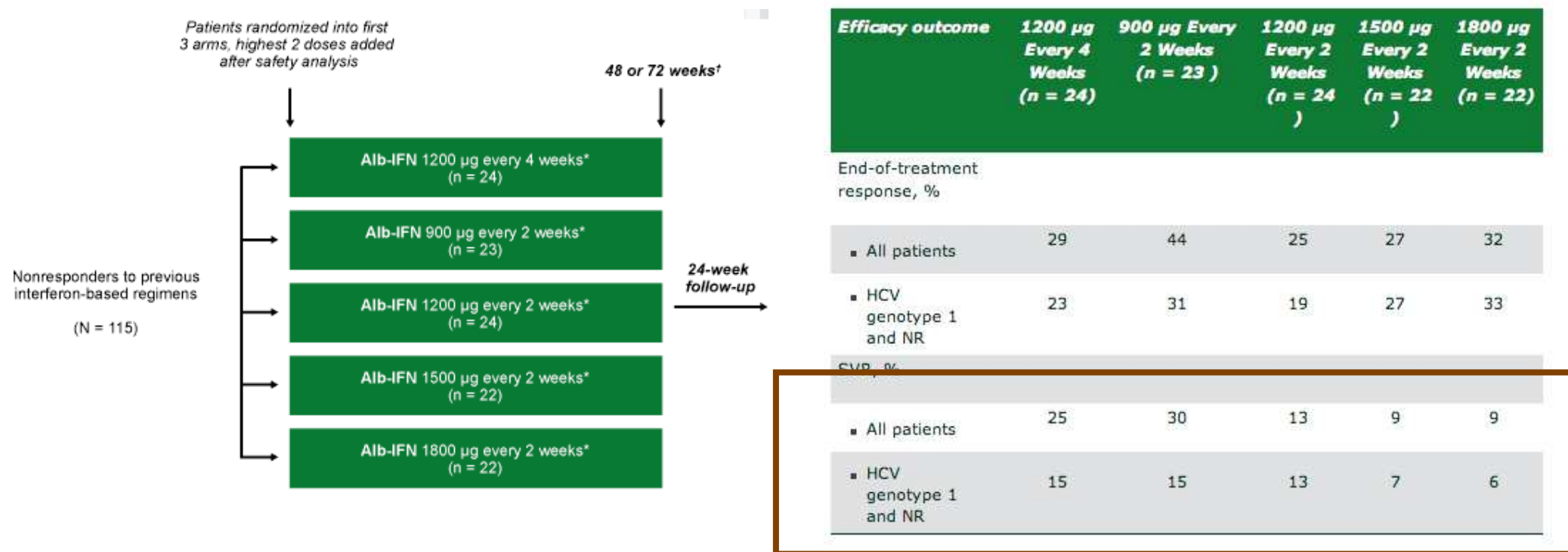




Eficacia de los nuevos tratamientos en los pacientes no-respondedores a PegIFN y RBV



Albinterferon alfa-2b in Patients Who Failed Previous Interferon Based / Ribavirin Therapy



Nelson DR, Rustgi VK, Balan V, et al. Sustained virologic response with albinterferon alfa-2b/ribavirin treatment in prior interferon therapy non-responders. Program and abstracts of the 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 2-6, 2007; Boston, Massachusetts. Abstract 51.

PROVE 3: Phase II Study of Telaprevir (TVR) in Prior G1 Nonresponders

12 Weeks
PegIFN/RBV/TVR

n = 115

12 Weeks
PegIFN/RBV

Excluding relapsers: SVR = 39%
~~SVR = 51%~~

Excluding relapsers: SVR = 38%
~~SVR = 53%~~

24 Weeks PegIFN/RBV/TVR

n = 113

24 Weeks PegIFN/RBV

SVR = 24%

24 Weeks' PegIFN/TVR (no RBV)

n = 111

SVR = 14%

48 Weeks' PegIFN/RBV Control (no TVR)

n = 114



Importancia del re-tratamiento

Estadío de la enfermedad (progresión)

Influencia de la erradicación del VHC en la evolución

Eficacia del re-tratamiento

Tratamiento actual (Peg-IFN+RBV)

Futuros tratamientos

Estrategia de re-tratamiento

Análisis del tratamiento previo


Individualización de la decisión





Análisis del tratamiento previo

¿Son todos los pacientes recidivantes o no-respondedores verdaderos recidivantes o no-respondedores?



Motivo de fallo de tratamiento

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

Cumplimiento
correcto
Dosis > 80%

Motivos de Fallo del Tratamiento de la Hepatitis C con Interferón Pegilado y Ribavirina

- 865 pacientes consecutivos (2001-2006) tratados con Peg-IFN + RBV (habitual)

Respuesta virológica sostenida

Edad (años)	45 ± 0,4
Sexo masculino (n,%)	577 (66,7)
ARN VHC (log10 UI/ml)	5,96 ± 0,3
Genotipo 1 (n,%)	571 (66)
Fibrosis 2/4 (n,%)	272 (42,9)

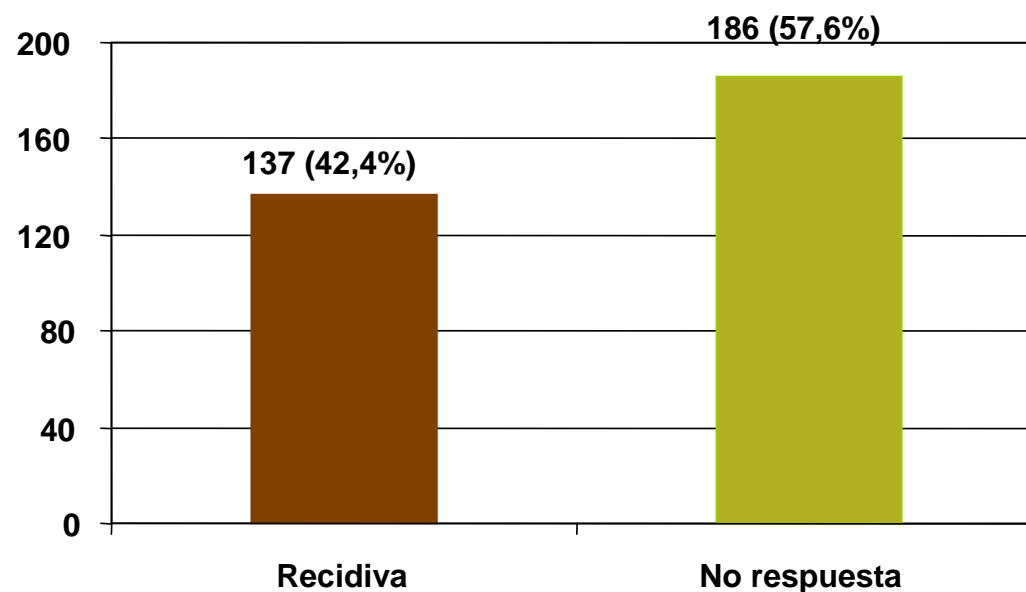
	n	RVS n (%)
Global	865	542 (62,6)
G1	571	314 (55)
G 2 / 3	197	169 (85,8)
G4	97	59 (60,8)

Hospital del Mar, Hospital Germans Trias i Pujol, Corporació Sanitaria Parc Taulí, Hospital Sant Joan De Deu, Hospital Universitari Joan XXIII, Hospital Valme Sevilla

García-Retortillo M, et al. AEEH 2009, AASLD 2009

Fallo de tratamiento (NR o recidiva)

	n (%)
Global	323 (37,4)
G1	259 (79,6)
G2/3	28 (8,7)
G4	38 (11,8)



Motivo de fallo de tratamiento

Respuesta virológica:

Semana 12 74 (59,7)

Semana 24 50 (40,3)

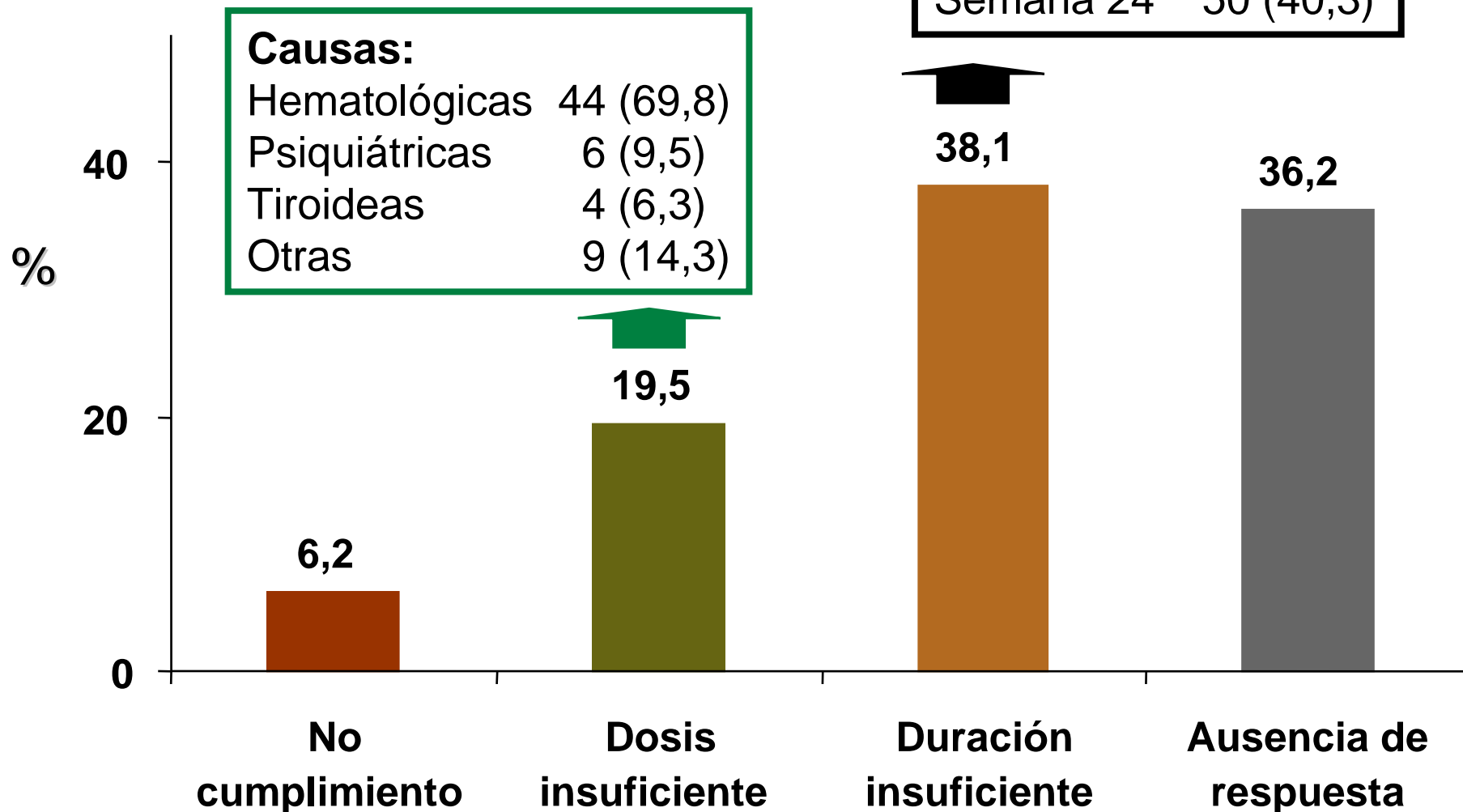
Causas:

Hematológicas 44 (69,8)

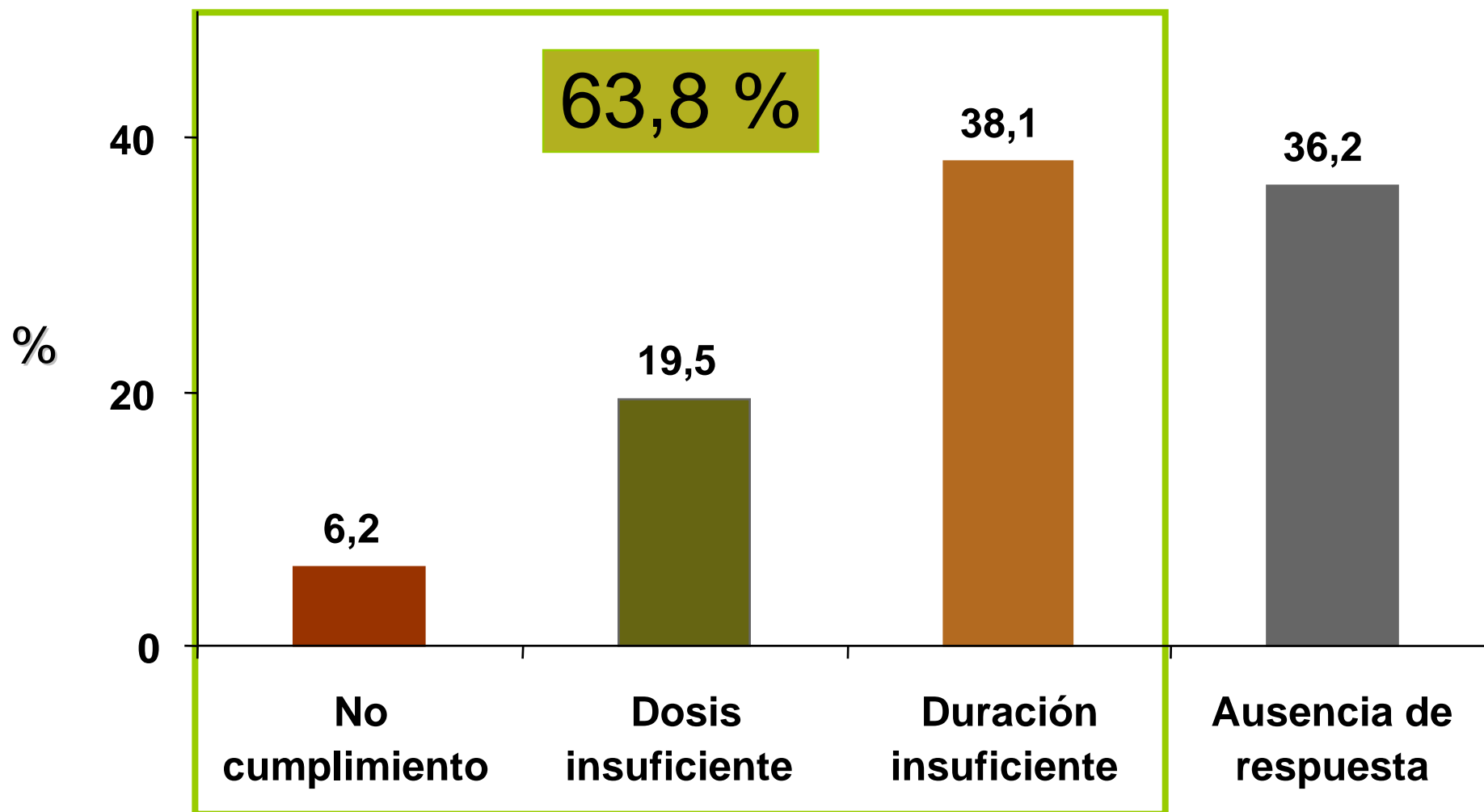
Psiquiátricas 6 (9,5)

Tiroideas 4 (6,3)

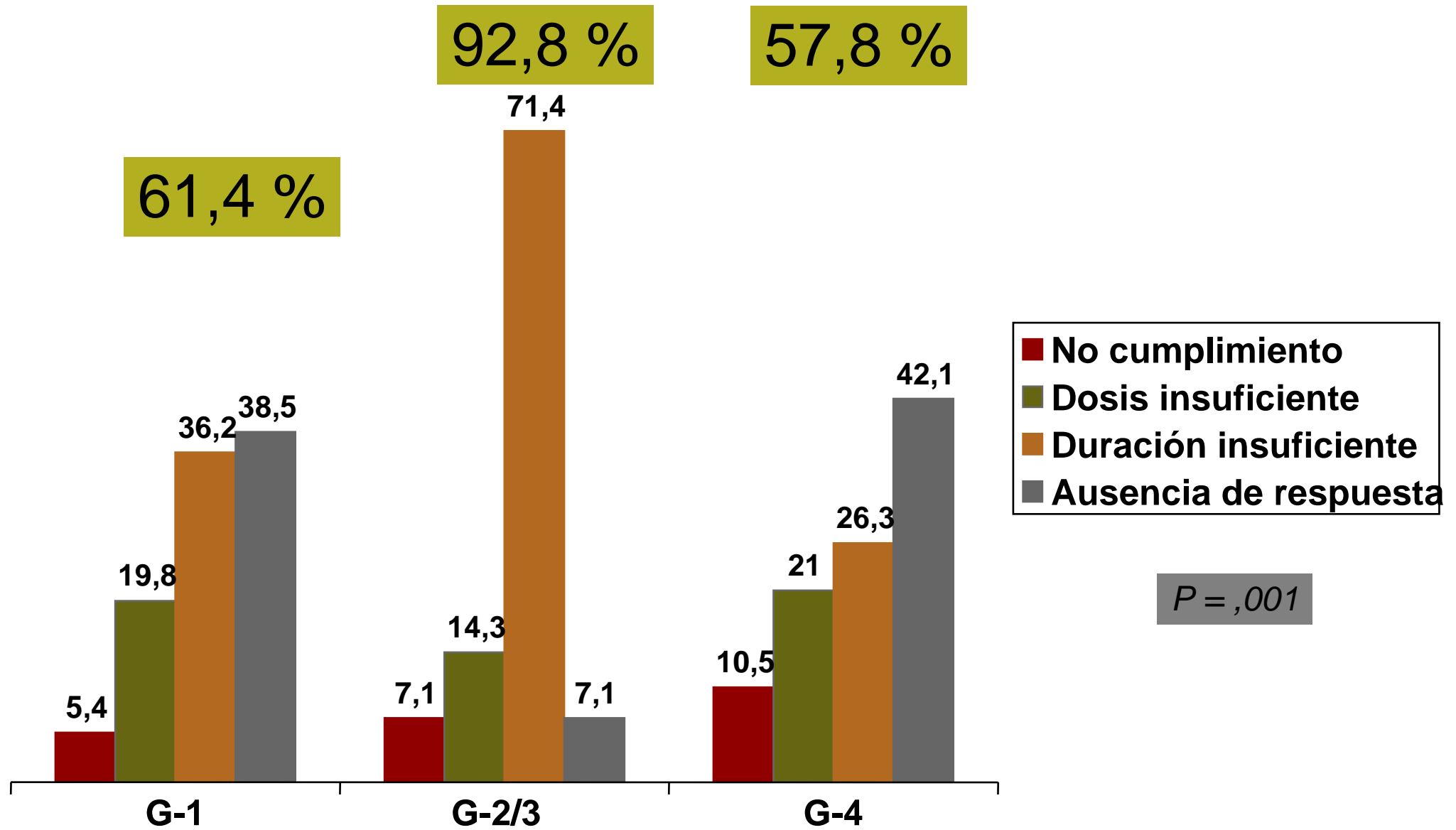
Otras 9 (14,3)



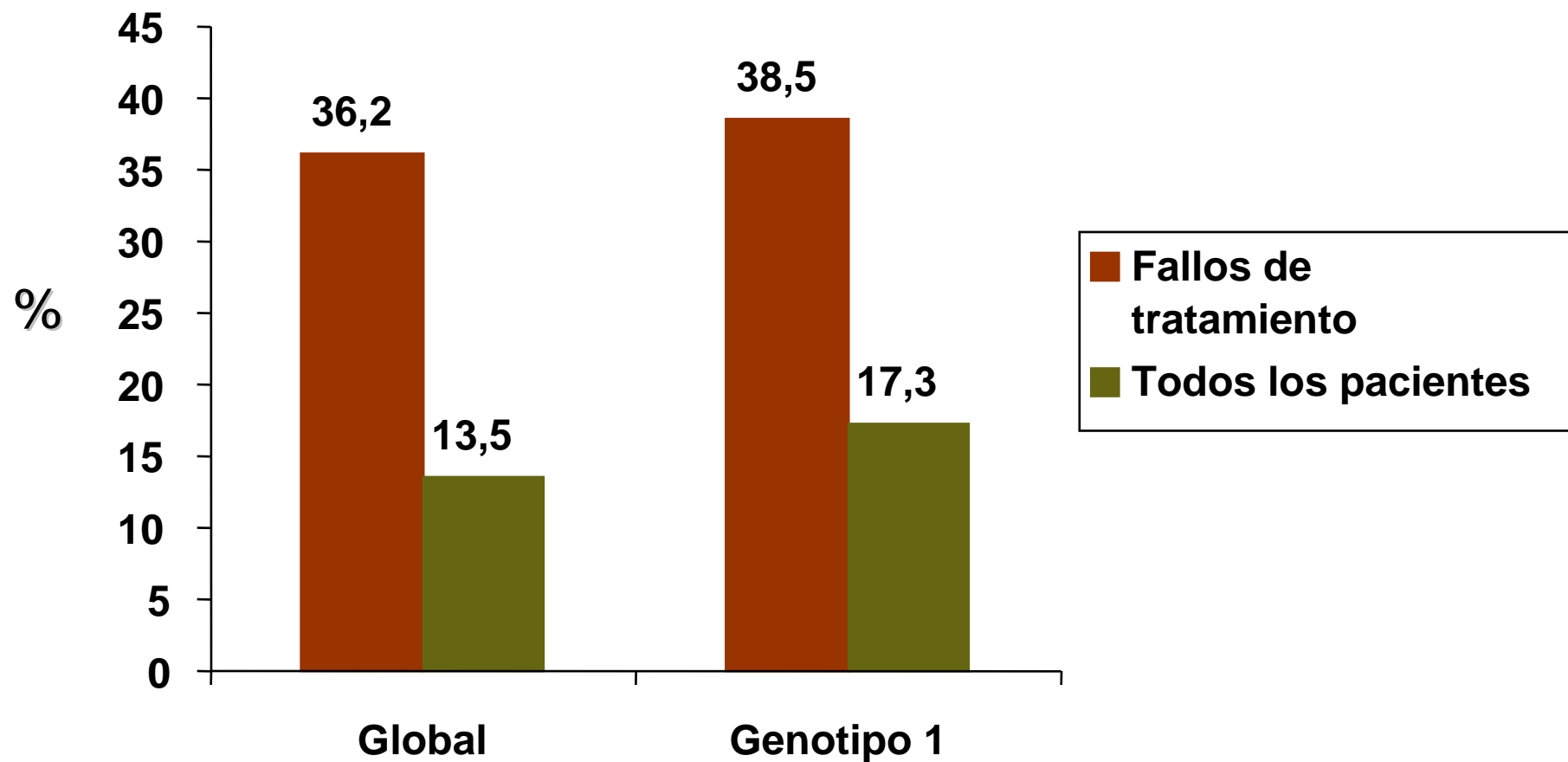
Motivo de fallo de tratamiento

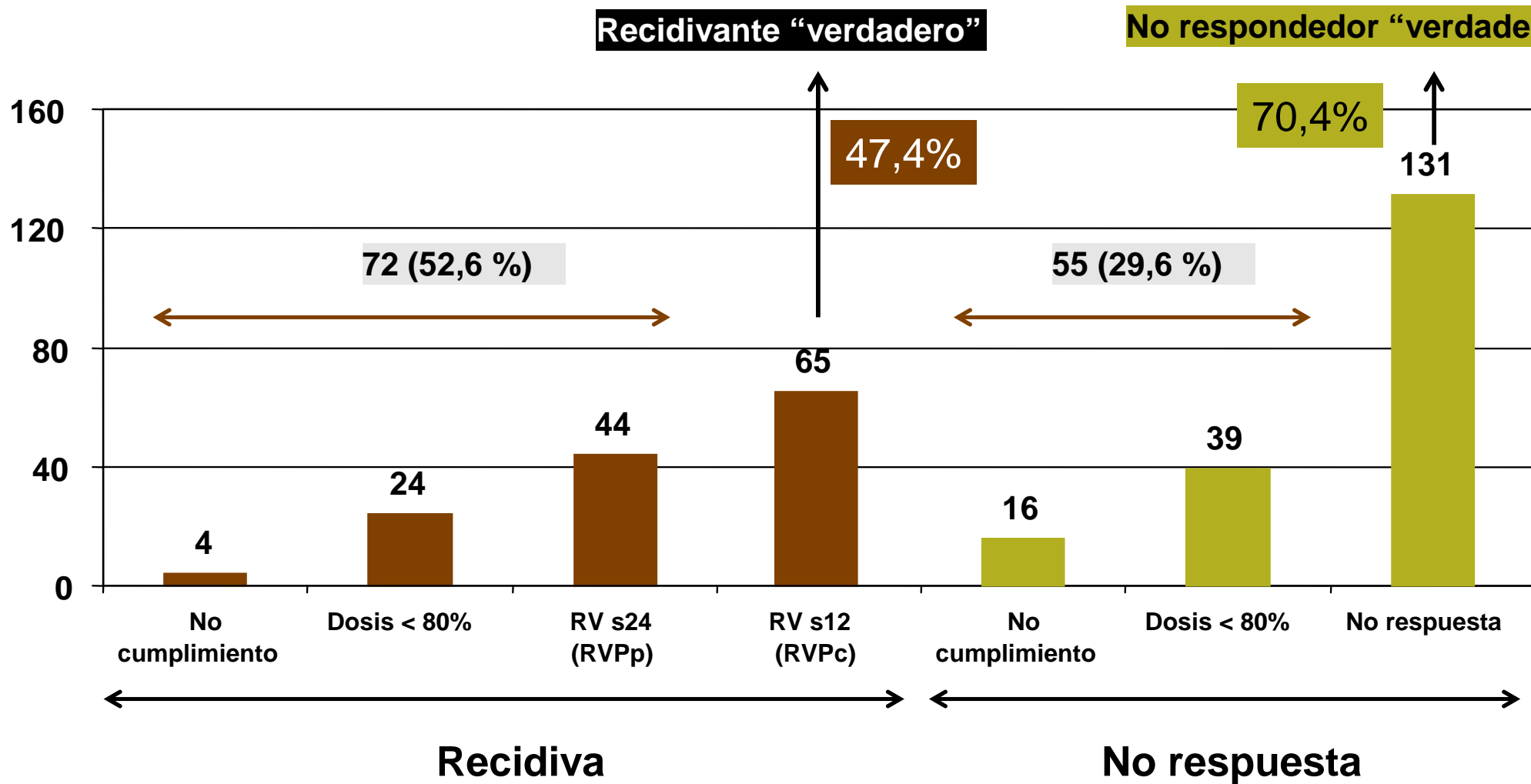


Motivo de fallo de tratamiento



Verdadera resistencia al IFN





¿ Podemos mejorar los resultados del tratamiento habitual (“SOC”) con PegIFN y ribavirina ?

1. Aumento de la duración del tratamiento en pacientes sin respuesta virológica rápida

2. Mantenimiento de las dosis necesarias (> 80%) con un manejo agresivo de los efectos secundarios

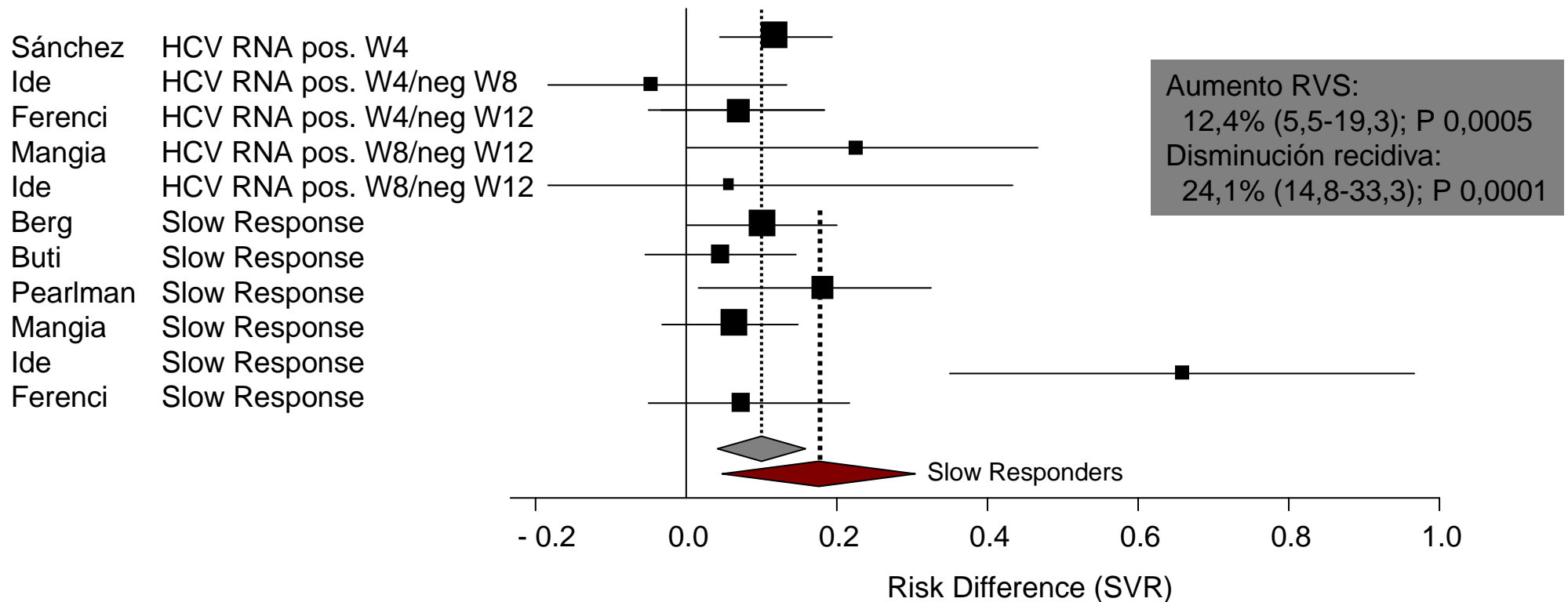
3. Aumento de la adherencia al tratamiento

Tratamiento individualizado (1+2+3)

EXTENDED TREATMENT OF TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS (HCV) GENOTYPE 1-INFECTION AND SLOW RESPONSE TO PEGYLATED INTERFERON-ALFA AND RIBAVIRIN: A META-ANALYSIS

C.M. Lange*, H. Farnik, C. Sarrazin, B. Kronenberger, S. Zeuzem, E. Herrmann

Department of Medicine 1, J. W. Goethe-University Hospital, Frankfurt/Main, Germany. *lange_christian1@yahoo.de



Conclusions: Treatment extension in HCV genotype 1 slow responders can improve SVR rates in difficult to treat patients and should be considered in patients who need to be treated before specific antivirals will be approved.

¿ Podemos mejorar los resultados del tratamiento habitual (“SOC”) con PegIFN y ribavirina ?

1. Aumento de la duración del tratamiento en pacientes sin respuesta virológica rápida

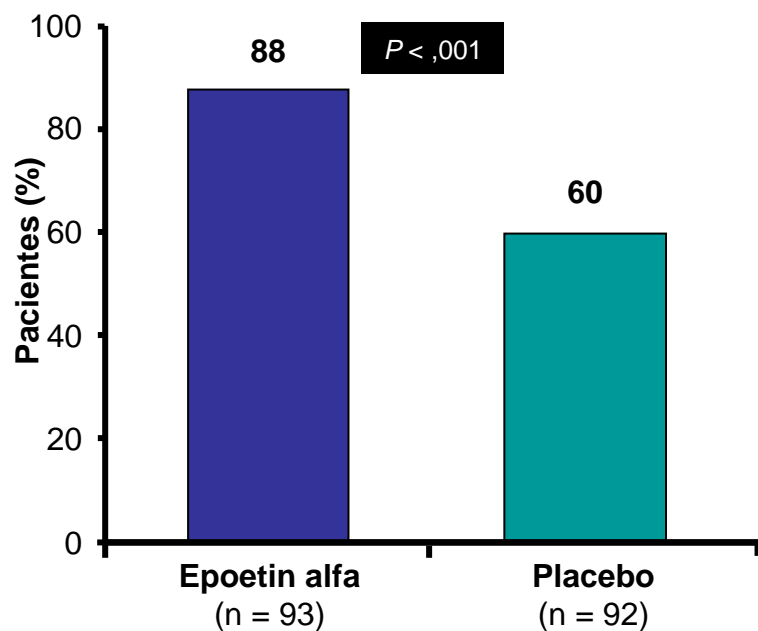
2. Mantenimiento de las dosis necesarias (> 80%) con un manejo agresivo de los efectos secundarios

3. Aumento de la adherencia al tratamiento

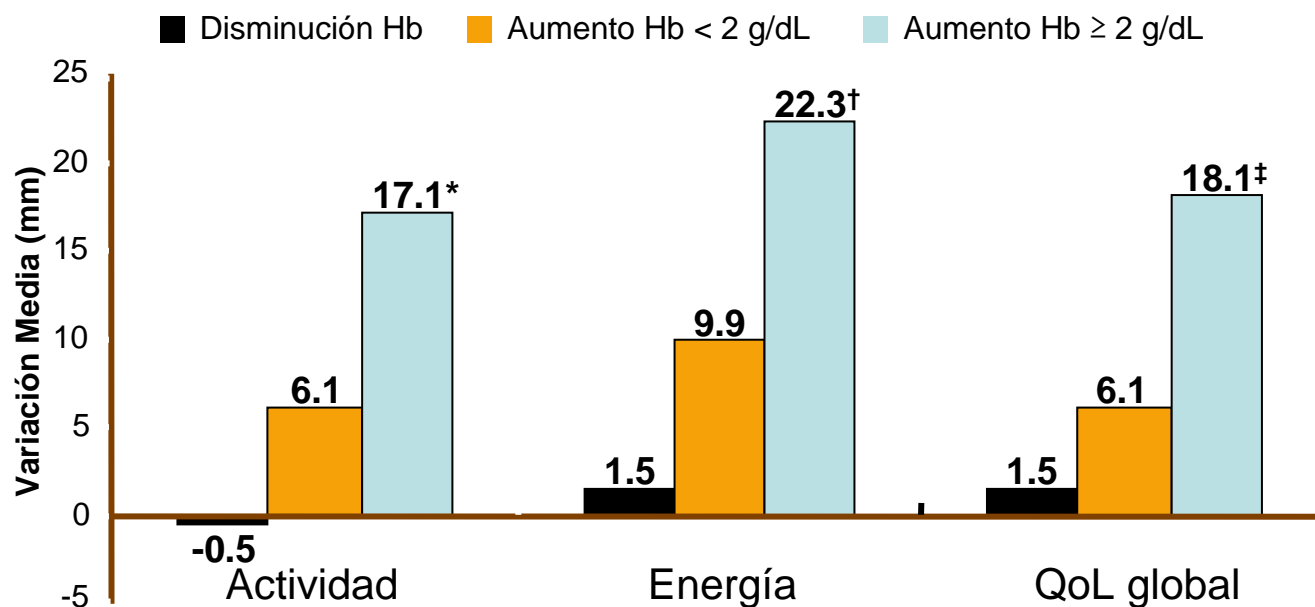
Tratamiento individualizado (1+2+3)

Corrección de la Anemia con Eritropoyetina

Mantenimiento Dosis RBV semana 8



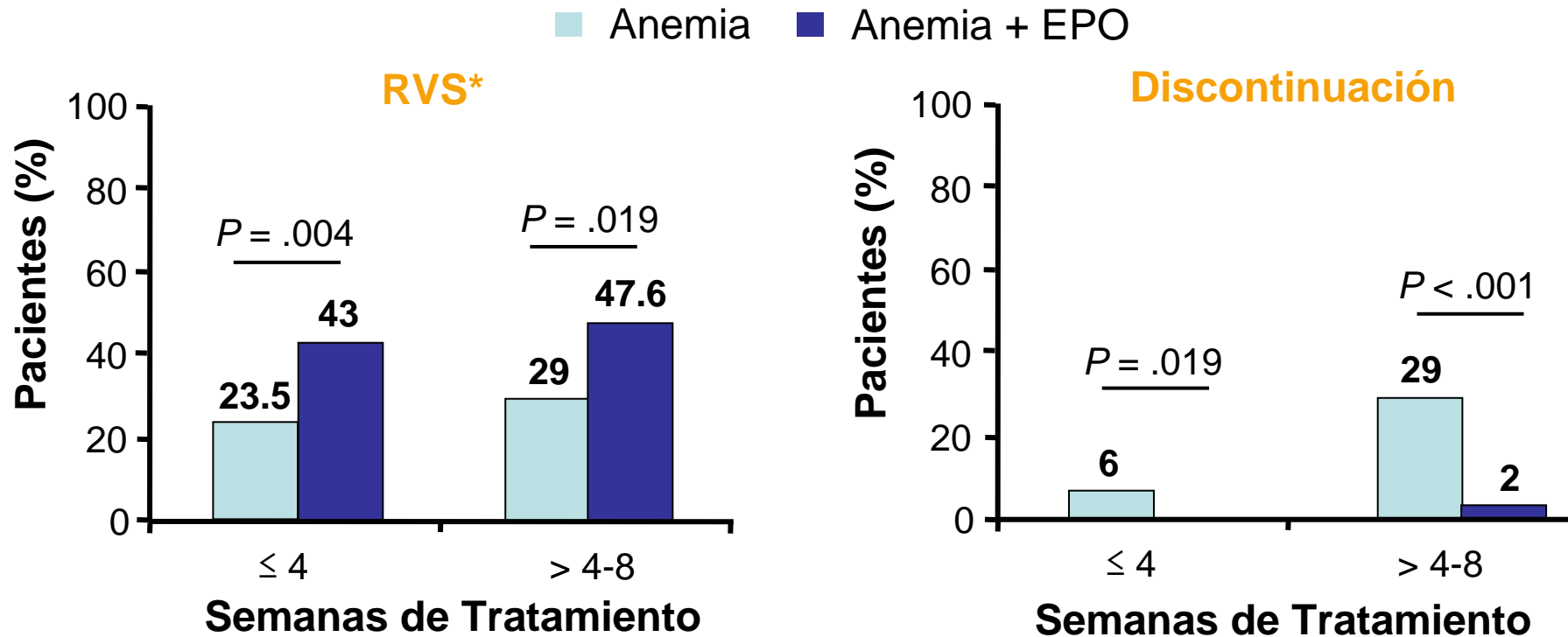
Variación media en LASA Score según cambios en la Hb



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

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

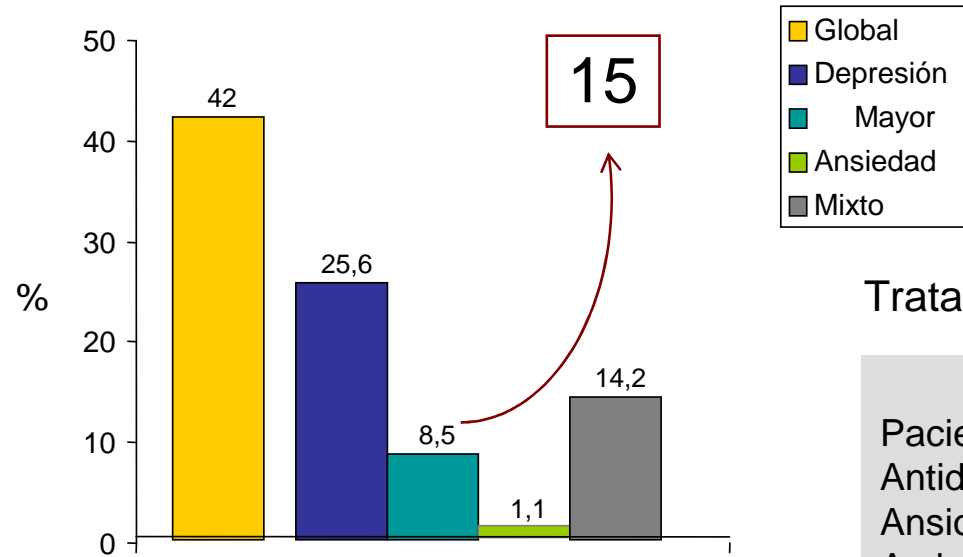
IDEAL: Impacto de la Eritropoyetina en las Primeras 8 Semanas de Tratamiento en Pacientes con Anemia



* $P < .001$ en anemia precoz (≤ 8 semanas de tratamiento)

- Los datos deben interpretarse con cautela debido a que el uso de EPO no fue randomizado

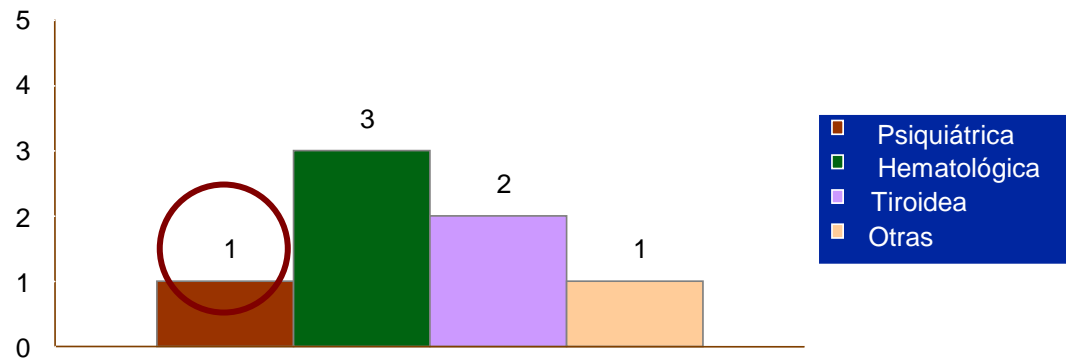
Alteración Psiquiátrica durante el tratamiento



Tratamiento psiquiátrico durante el tratamiento

	Basal	mes 1	mes 3	mes 6
Pacientes	30	38	60	50
Antidepresivos	10	11	17	15
Ansiolíticos 9	14	27	19	
Ambos	11	13	16	16

Retiradas del tratamiento (n)



¿ Podemos mejorar los resultados del tratamiento habitual (“SOC”) con PegIFN y ribavirina ?

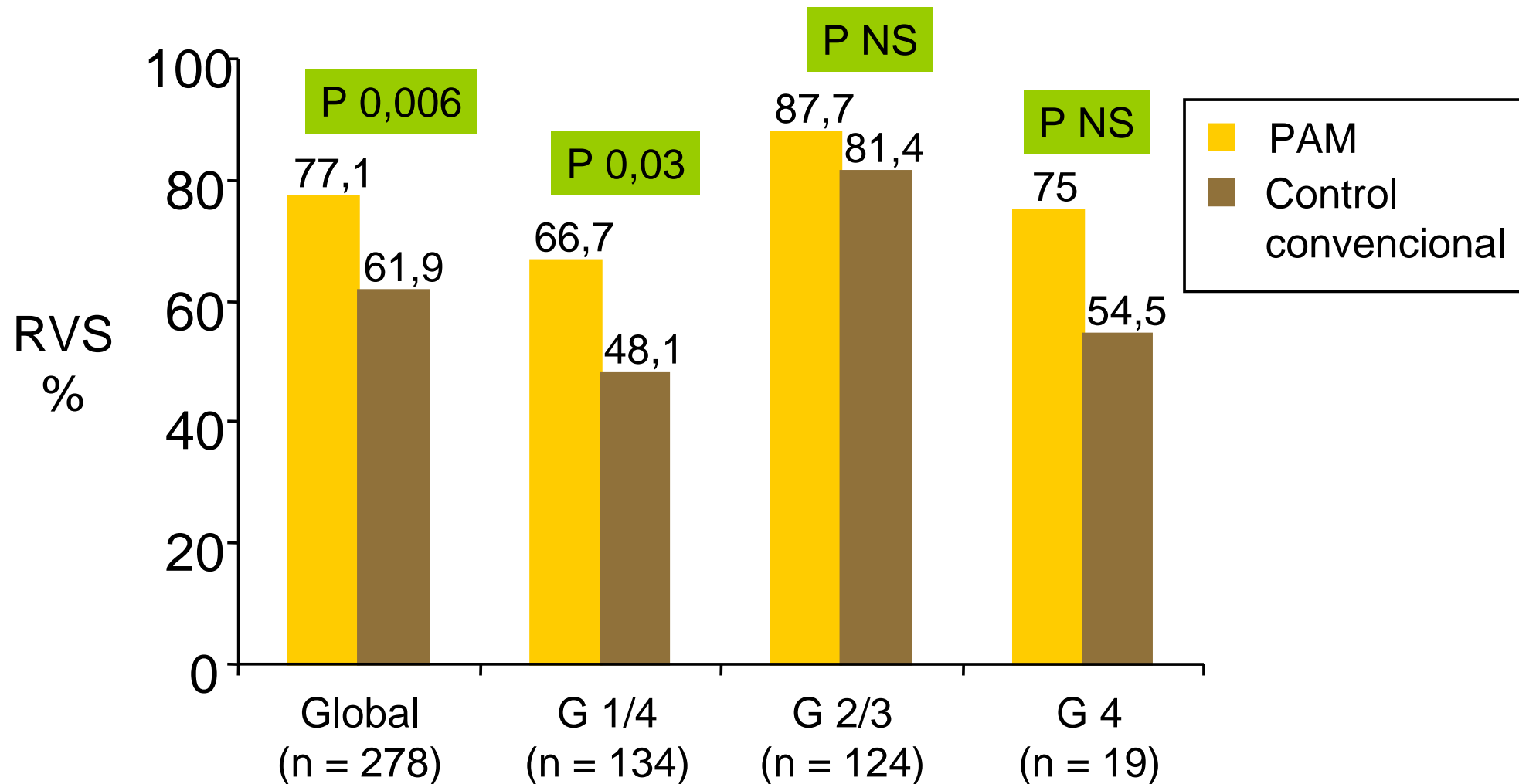
1. Aumento de la duración del tratamiento en pacientes sin respuesta virológica rápida

2. Mantenimiento de las dosis necesarias (> 80%) con un manejo agresivo de los efectos secundarios

3. Aumento de la adherencia al tratamiento

Tratamiento individualizado (1+2+3)

Influencia de un Programa de Atención Multidisciplinar en la Eficacia del Tratamiento



La Individualización del Tratamiento y la Atención Multidisciplinar aumentan la Eficacia del Tratamiento de la Hepatitis C

	Control convencional	PAM	PAM + P extensión	P
Pacientes	147	131	117	
RVS global (%)	61,9	77,1	83,8	0,0002
RVS G 1/4 (%)	48,9	66,7	71,2	0,01
RVS G 2/3 (%)	81,4	87,7	93,8	0,1
Recidiva (%)	22,2	13,7	5,8	0,002
Adherencia (%)	78,9	94,6	88,8	0,0004



Estudio epidemiológico
para evaluar
el manejo de los pacientes con
hepatitis C crónica con fallo
a un tratamiento previo

Incluidos: 846 pacientes, 517 re-tratamiento (20/5/2010)

2010: Actitud ante un paciente con fallo a un tratamiento previo

Re-tratamiento con Peg-IFN y ribavirina

Análisis del motivo del fallo del tratamiento previo
Posibilidad de solucionarlo
Motivación del paciente
Estadío de la enfermedad (progresión)

Esperar a nuevos tratamientos “Watchful Waiting”

No-respondedores y recidivantes “puros”
Factores predictivos de nula respuesta