

Optimización del tratamiento en Hepatitis C

Dr. Ezequiel Ridruejo.

-Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas
Norberto Quirno "CEMIC"

-Hospital Universitario Austral

20º Reunión Anual de Unidades Centinela

24 de Octubre de 2011

Predictores de respuesta

- **Factores huésped**

- Edad
- Sexo
- Etnia
- Alcohol
- Resistencia Insulina
- Fibrosis/Cirrosis
- Adherencia
- Genética

- **Factores del tratamiento**

- Régimen
- Dosis y duración
- Efectos adversos

- **Factores virales**

- Carga viral
- Genotipo
- Subtipos y cuasiespecies
- Genética

Predictores de respuesta

- Factores huésped

- Edad
- Sexo
- Etnia
- Alcohol
- Resistencia Insulina
- **Fibrosis/Cirrosis**
- Adherencia
- **IL28B**
- **ISG** (IFN stimulated genes)

- Factores del tratamiento

- Régimen
- Dosis y duración
- Efectos adversos

- Factores virales

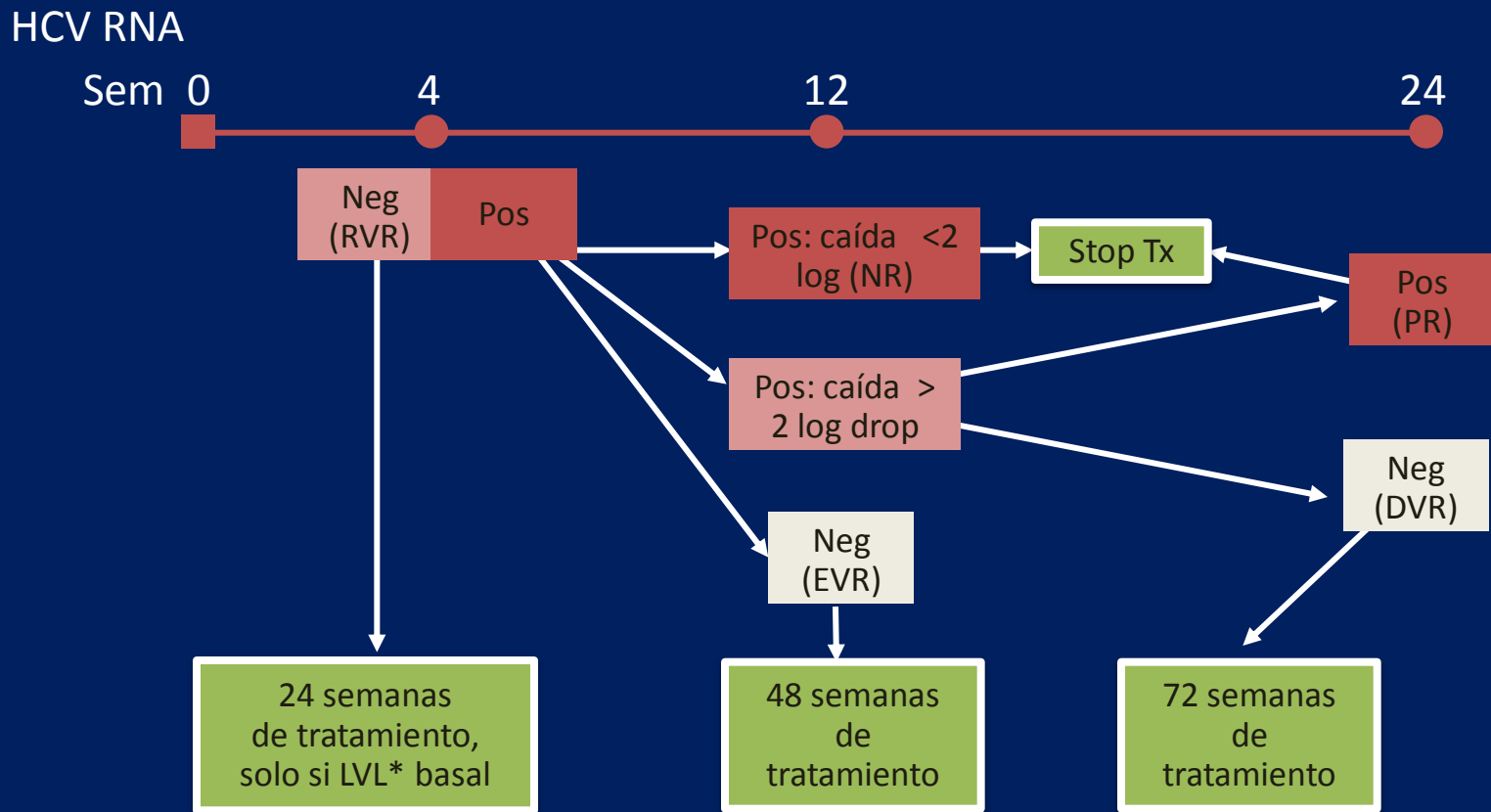
- Carga viral
- **Genotipo**
- **Subtipos** y cuasiespecies
- **ISDR** (IFN sensitivity determining region)

Factores del huésped y virales

Impacto clínico: 2000-2011

- Genotipo 1 vs 2/3.
- Carga viral baja (<400/800.000 UI/ml) vs alta (<400/800.000 UI/ml)
- RVR: respuesta virológica rápida
- Cinética viral durante el tratamiento

EASL: Terapia Guiada por la Respuesta en Pacientes GT 1



*HCV RNA < 400,000-800,000 IU/mL

Factores del huésped y virales

Impacto clínico: 2011.....

- Cinética viral en tratamiento previo
- Fibrosis avanzada (F3) y cirrosis (F4)
- Genotipo 1: Subtipo 1a vs 1b.
- Cinética viral intratamiento:
 - RVR: respuesta virológica rápida
 - eRVR: respuesta virológica rápida extendida
- ¿IL28B?

Cinética viral en tratamiento previo

- Naïve-relapsers
- Respondedores parciales-nulos

Fibrosis avanzada (F3) y cirrosis (F4)

- Recomendación especial para cirróticos
- Independiente de criterios previos:
 - Naïve o no respuesta previa y
 - Tipo de respuesta

G1: subtipo 1a vs 1b

- Resistencia + frec en 1a.
- R155K: 1a: 1 sustitución AGG \longrightarrow AAG
1b: 2 sustituciones CGG \longrightarrow AAG
- Diferente barrera genética a la resistencia
- RAV en G1a tarda mas tiempo en volver a WT
- G1a mas frec en USA, G1b mas frec en Europa
- G1b mas RVS que 1a (7-10%)

Cinética viral intratamiento

Respuesta	Virología
eRVR con Boceprevir	HCV RNA no detectable semanas 8 y 24
eRVR con Telaprevir	HCV RNA no detectable semanas 4 y 12
Respuesta de la semana 8 con Boceprevir	HCV RNA no detectable semana 8 (4S de LI + 4S de triple terapia)
RVR con Lead-In	HCV RNA no detectable semana 4 de PEG IFN + Riba
RVR con Lead-In	HCV RNA disminución <1 log: tratamiento con BOC

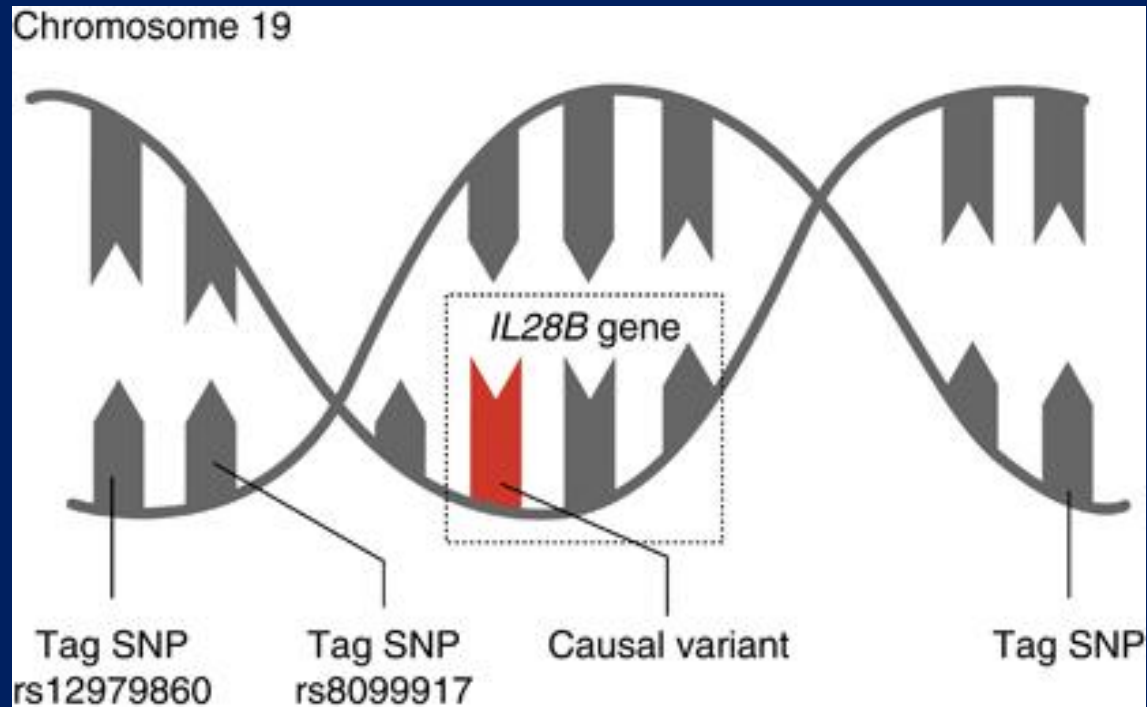
Ghany MG et al. Hepatology 2011; 54: 1433-44.
Victrelis [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck; 2011.
Incivek [package insert]. Cambridge, MA: Vertex; 2011.

Cinética viral intratamiento

Stopping Rules para TVR y BOC

Tiempo	TVR + PegIFN/RBV	BOC + PegIFN/RBV
Semana 4	Discontinuar toda terapia si HCV RNA > 1000 UI/mL	N/D
Semana 12		Discontinuar toda terapia si HCV RNA > 100 UI/mL
Semana 24	Discontinuar toda terapia si HCV RNA detectable	
Cualquier	Discontinuar inhibidor de proteasa si se suspende pegIFN/RBV por cualquier razón	

Polimorfismo IL28B



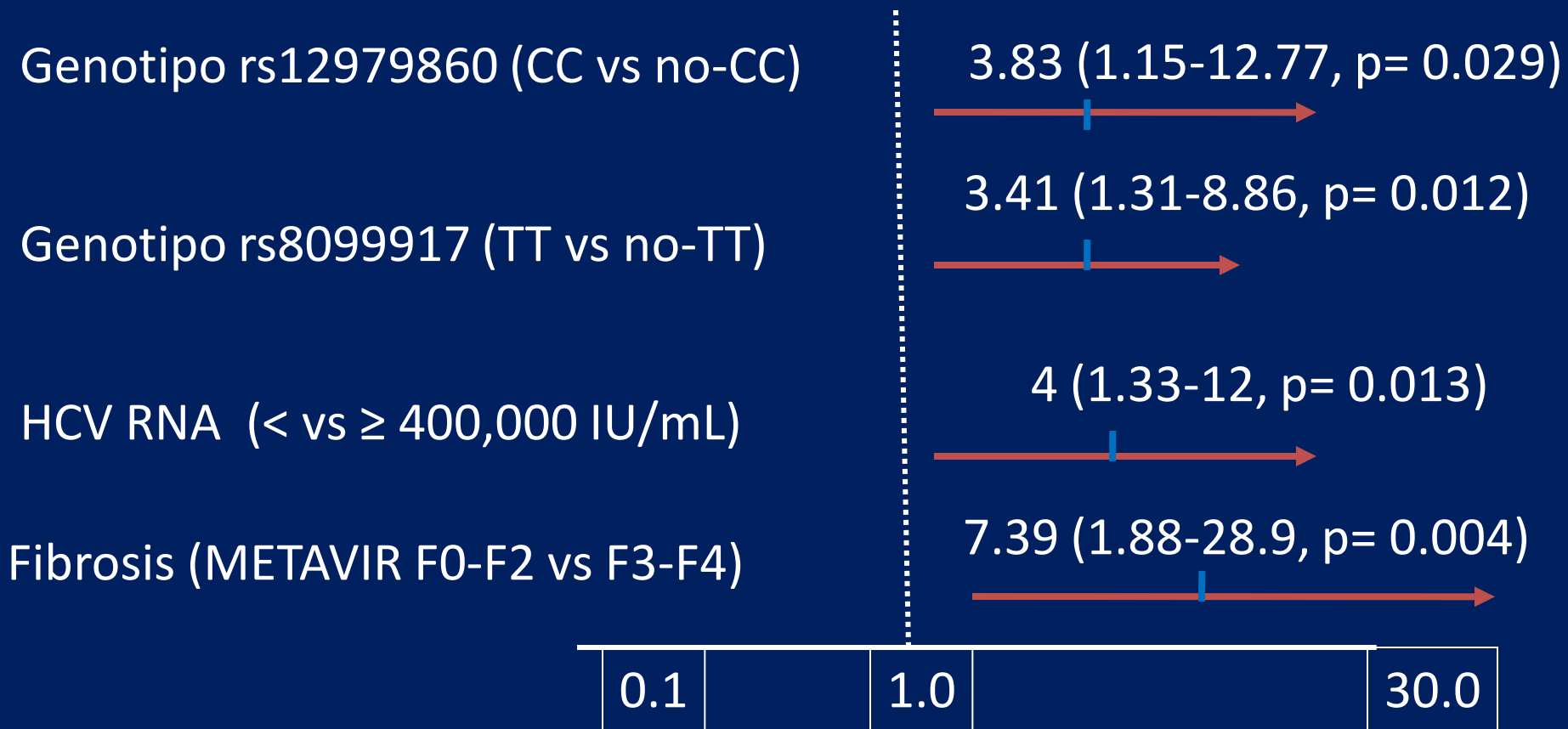
Predicción de RVS a tratamiento antiHCV: IL28B

- Polimorfismo IL28B (rs 12979860 CC vs CT-TT): RVS a tratamiento PEG IFN + Ribavirina en HCV G1.
 - Ge D, et al. Nature. 2009;461:399-401.
 - Tanaka Y, et al. Nat Genetics. 2009;41:1105-1109.
 - Thompson AJ, et al. Gastroenterology. 2010; 139:120-9.
 - Rauch A, et al. Gastroenterology 2010;138:1338–45.
- Polimorfismo IL28B (rs 12979860 CC vs CT-TT): mayor RVR.
 - Thompson AJ, et al. Gastroenterology. 2010; 139:120-9.

Predicción de RVS a tratamiento antiHCV: IL28B

- Polimorfismo IL28B (rs 8099917 TT vs GT-GG): RVS a tratamiento PEG IFN + Ribavirina en HCV G1.
 - Ge D, et al. Nature. 2009;461:399-401.
 - Suppiah V, et al. Nat Genetics. 2009;41:1100-1104.
 - Tanaka Y, et al. Nat Genetics. 2009;41:1105-1109.
 - Rauch A, et al. Gastroenterology 2010;138:1338–45.

Predicción de RVS a tratamiento antiHCV: IL28B en Argentina



IL28B: cinética viral temprana

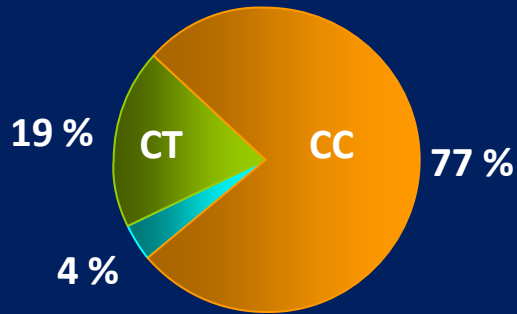
- rs 12979860 TT vs CT-CC en Gt 1
 - Menor reducción en primer fase: 0.89 UI/ml vs 2.06 UI/ml ($p < 0.001$)
 - Menor RVR: 15 vs 38% ($p 0.007$)
 - Menor RVS: 48 vs 66% ($p < 0.001$)
- rs 12979860 TT vs CT-CC en Gt 2/3
 - Menor reducción en primer fase: 1.61 UI/ml vs 2.62 UI/ml ($p 0.01$)

IL28B: cinética viral

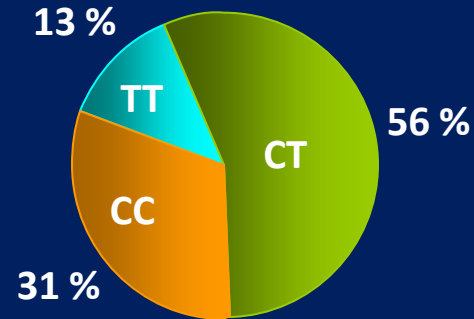
- RNA semana 2: rs 12979860 CC (reducción 2.6 log UI/ml), CT (0.9), TT(0.6)
- 28% rs 12979860 CC vs 5% CT-TT lograron RVR.
- De los pacientes con RVR: 77% rs 12979860 CC vs 23% CT-TT.

IL28B: cinética viral

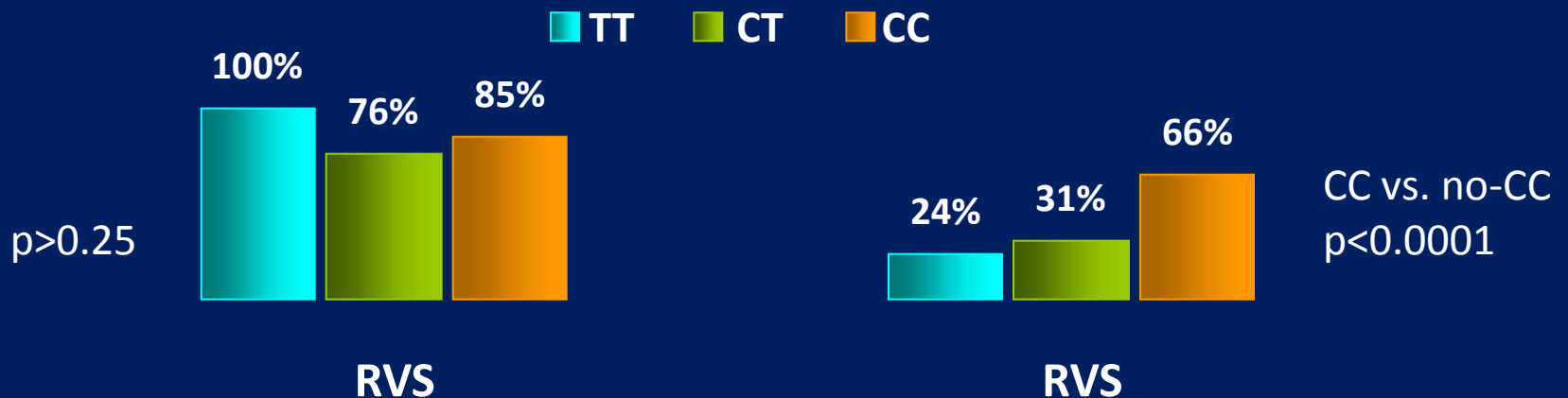
IL28B C predice RVS en Caucasicos sin RVR.



RVR=14%

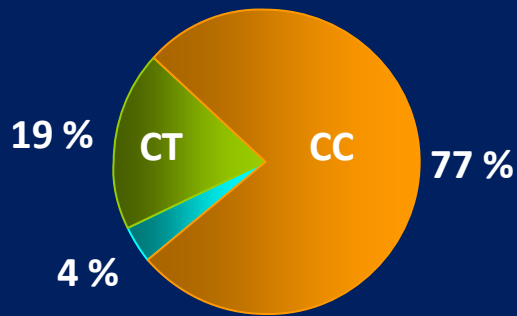


Sin-RVR=86%

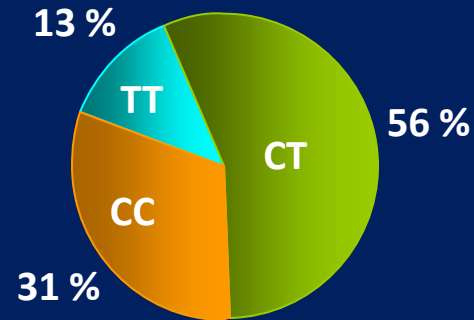


IL28B: cinética viral

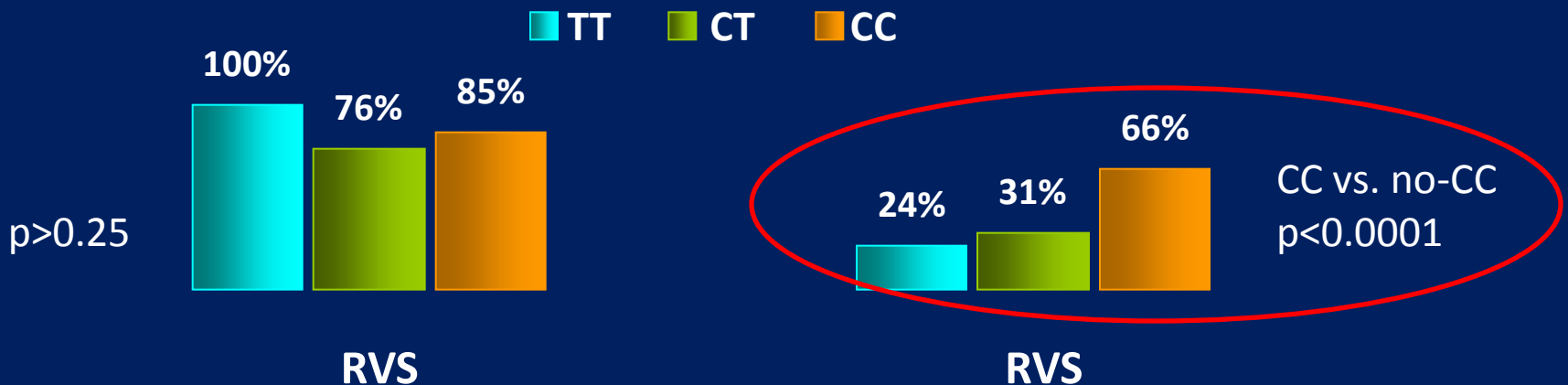
IL28B C predice RVS en Caucasicos sin RVR.



RVR=14%



Sin-RVR=86%



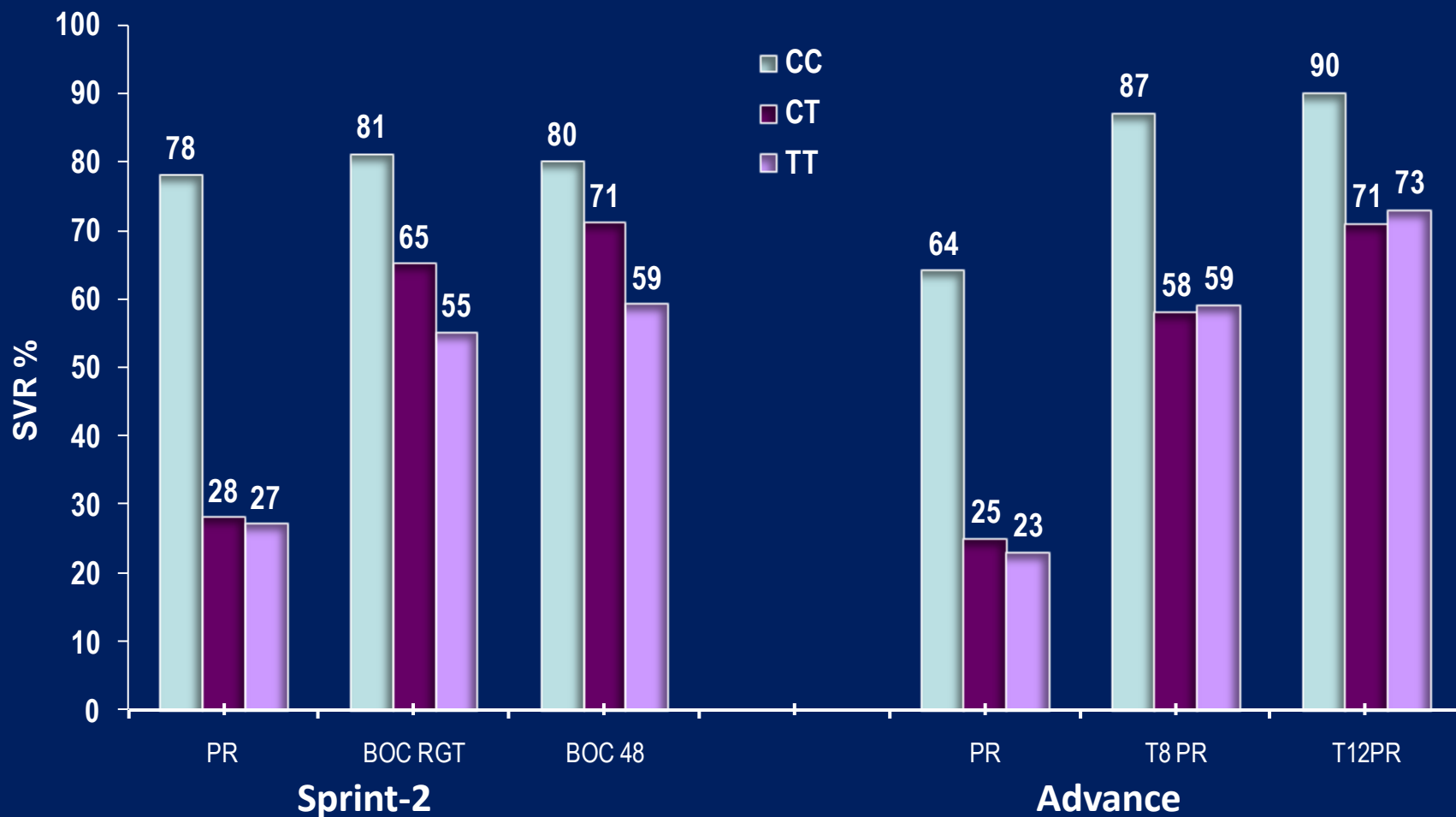
IL28B: cinética viral

- rs 12979860 CC predice
 - RVS OR 7.74; 2.55–23.53; <0.001 (junto con LVL)
 - RVR OR 10.52; 3.45–32.04; <0.001 (junto con LVL)
- RVS en pacientes con RVR: LVL
- RVS en pacientes sin RVR: rs12979860 CC OR: 4.60; 1.13–18.65; $p=0.033$.

IL28B vs RVR: predicción RVS

- IL28B rs 12979860
 - Sensibilidad 56%
 - VPP 69%
- RVR
 - Sensibilidad 25%
 - VPP 84%
- Complementarios en la práctica clínica

Resultados de IL28B en Pacientes Naïve con BOC y TVR



IL28B y PEG-RBV-AAD

- BOC (SPRINT 2): rs12979860 CC en naïve:
 - Respuesta semana 4 HCV RNA <1 log: 3%, 25%, y 44% en pacientes con CC, CT, y TT
 - Respuesta semana 8: 89% (CC) vs. 52% (CT/TT)
- TVR (ADVANCE): rs12979860 CC en naïve:
 - eRVR: 78%, 57%, y 45% en pacientes con CC, CT, y TT

IL28B y PEG-RBV-TVR

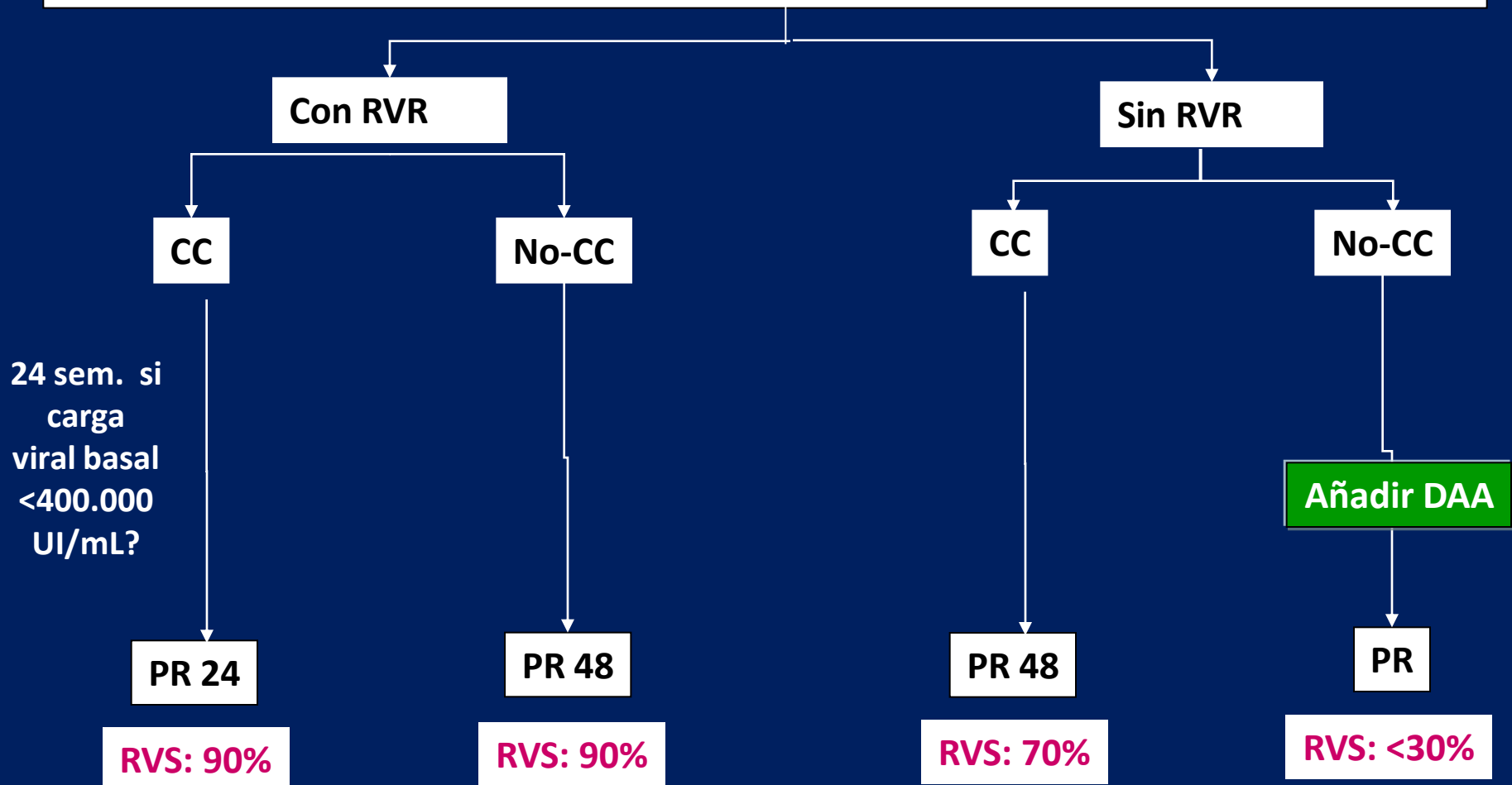
- RVS en rs8099917 TT: 94% vs TG/GG: 50% ($p < 0.05$)¹
 - Predictor pre tratamiento rs8099917 TT: OR, 0.19; P= 0.027
- RVS en rs8099917 TT: 83% vs TG/GG: 27% ($p < 0.05$)²
- RVS en rs12979860 CC: 78% vs CT/TT: 32% ($p < 0.05$)²

1. Chayana K, et al. J Infect Dis. 2011;204:84-93.

2. Akuta N, et al. Hepatology 2010;52:421-9.

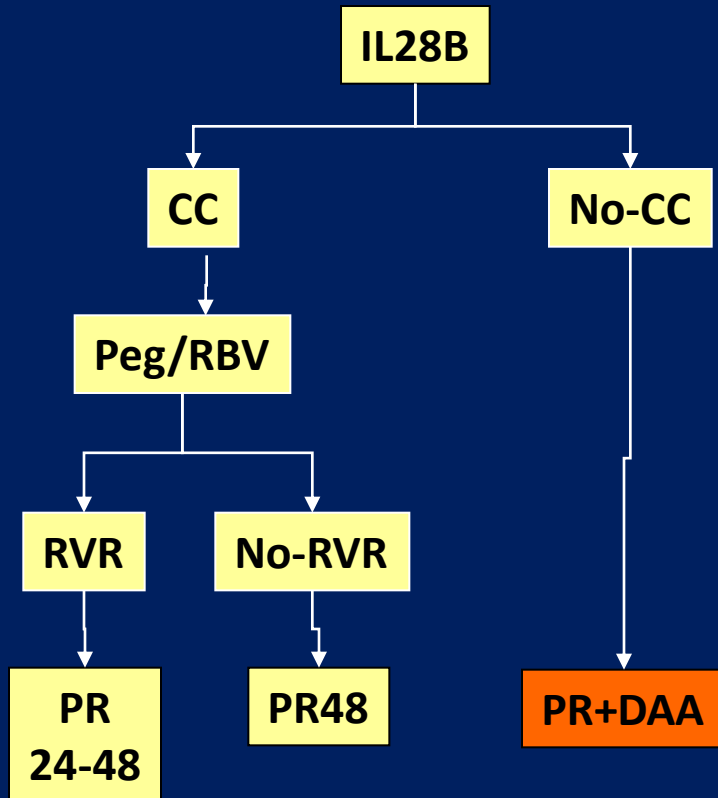
Posible algoritmo para pacientes con Gen 1 sin tratamiento previo

4 semanas de Peg/RBV (*Lead in BOC*) y polimorfismo *IL28B*

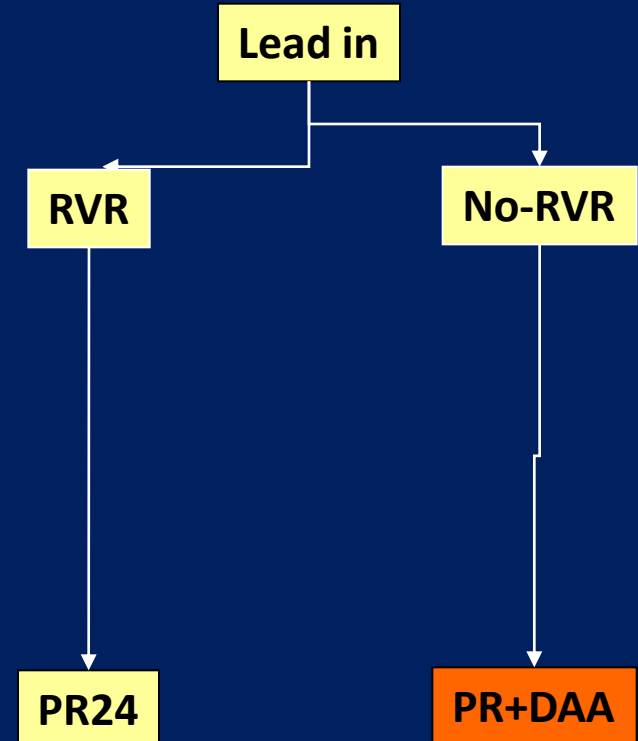


Otras posibilidades...

Si no quiere hacer *lead-in* (TVR) en todos los pacientes



Si no tiene como hacer la pesquisa del gen IL28B



Futuro IL28B en AAD

- 20 estudios registrados en clinicaltrials.gov/ que incluyen IL28B
 - PEG IFN + Ribavirina
 - TVR
 - Nuevos AAD
 - THO

IL28B : en HCV Gt 2 y 3?

- Impacto de *IL28B* en RVS atenuado cuando se compara con Gt 1 HCV
- Diferencias en RVS entre pacientes con subtipos favorable vs no favorable mas relevante en los que no alcanzan RVR
- *IL28B* en pacientes HCV Gt 2 y 3 puede ayudar a personalizar el tratamiento en aquellos con HCV RNA detectable en la semana 4

<i>IL28B</i> Subtype	SVR in Patients Without RVR, %*
CC	87
CT	67
TT	29

* $P = .0002$ for trend.

Utilidad de RVR: HCV Gt 2 y 3

- Pacientes que logran RVR pueden acortar el tratamiento de 24 a 12-16 semanas^[1-4]
 - Contemplado en Guías EASL^[5]
- RVS con 12-16 semanas (62% a 94%) comparable con RVS con 24 semanas (56% a 95%)
- Tasa de relapse mas del doble, 10% a 30% (12-16 semanas) vs 3% a 13% (24 semanas)
- Predictores de RVS incluyen: genotipo 2, HCV RNA bajo (< 800,000), y ausencia de fibrosis en puentes/cirrosis
- Los que no logran RVR se pueden beneficiar con tratamiento extendido

1. Dalgard O, et al. Hepatology. 2004;40:1260-1265.

2. Mangia A, et al. N Engl J Med. 2005;352: 2609-2617.

3. von Wagner M, et al. Gastroenterology. 2005;129:522-527.

4. Yu ML, et al. Gut. 2007;56:553-559.

5. Craxi A, et al. J Hepatology. 2011;55:245–264.

Utilidad de RVR: HCV Gt 2 y 3

Pero . . .

- En el trial ACCELERATE multicéntrico (N = 1469), 24 semanas de tratamiento* fue superior a 16 semanas (76% vs 65%; $P < .001$) aun en aquellos con RVR (85% vs 79%; $P = .02$)

Entonces . . .

considerar reducir la duración del tratamiento si el paciente tolera mal 24-semanas

*PegIFN alfa-2a 180 µg/wk + RBV 800 mg/day.

Optimización del tratamiento en Hepatitis C: Conclusiones

- PEG IFN + Riba (Gt 1, 2, 3)
 - Cinética viral durante el tratamiento
- AAD + PEG IFN + Riba (Gt 1)
 - Respuesta previa
 - Cirrosis (¿F3?)
 - Cinética viral durante el tratamiento
 - ¿IL28B?

MUCHAS GRACIAS

Dr. Ezequiel Ridruejo.
-Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas
Norberto Quirno "CEMIC"
-Hospital Universitario Austral
X Congreso Argentino de Virología
27de Septiembre de 2011