

Infectoeste 2016-P.Prudente

Tratamento da hepatite C crônica G3 & coinfeccção

Fernando Ruiz



PUC-SP



Bristol-Myers Squibb
Divisão Virologia

Conflito de Interesse : em conformidade com a RDC 96 de 17/12/2008 e 273 de 03/02/2015, declaro que:

- Sou Coordenador do Ambulatório de Hepatites Virais e Supervisor de Infectologia do CHS(vínculo estadual), Prof. Assist. Mestre da Disciplina de Infectologia da FCM PUC-SP e atuo na clínica privada.
- Atuo no Serviço de Controle de Infecção no Hospital Miguel Soeiro (UNIMED Sorocaba)
- Participo(ei) de estudos clínicos através da Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme e Roche Laboratórios.
- Estive em congressos e/ou proferi palestras a convite de Astellas, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Novartis e Pfizer nos últimos 12 meses.

HCV: Genótipos 1 a 6

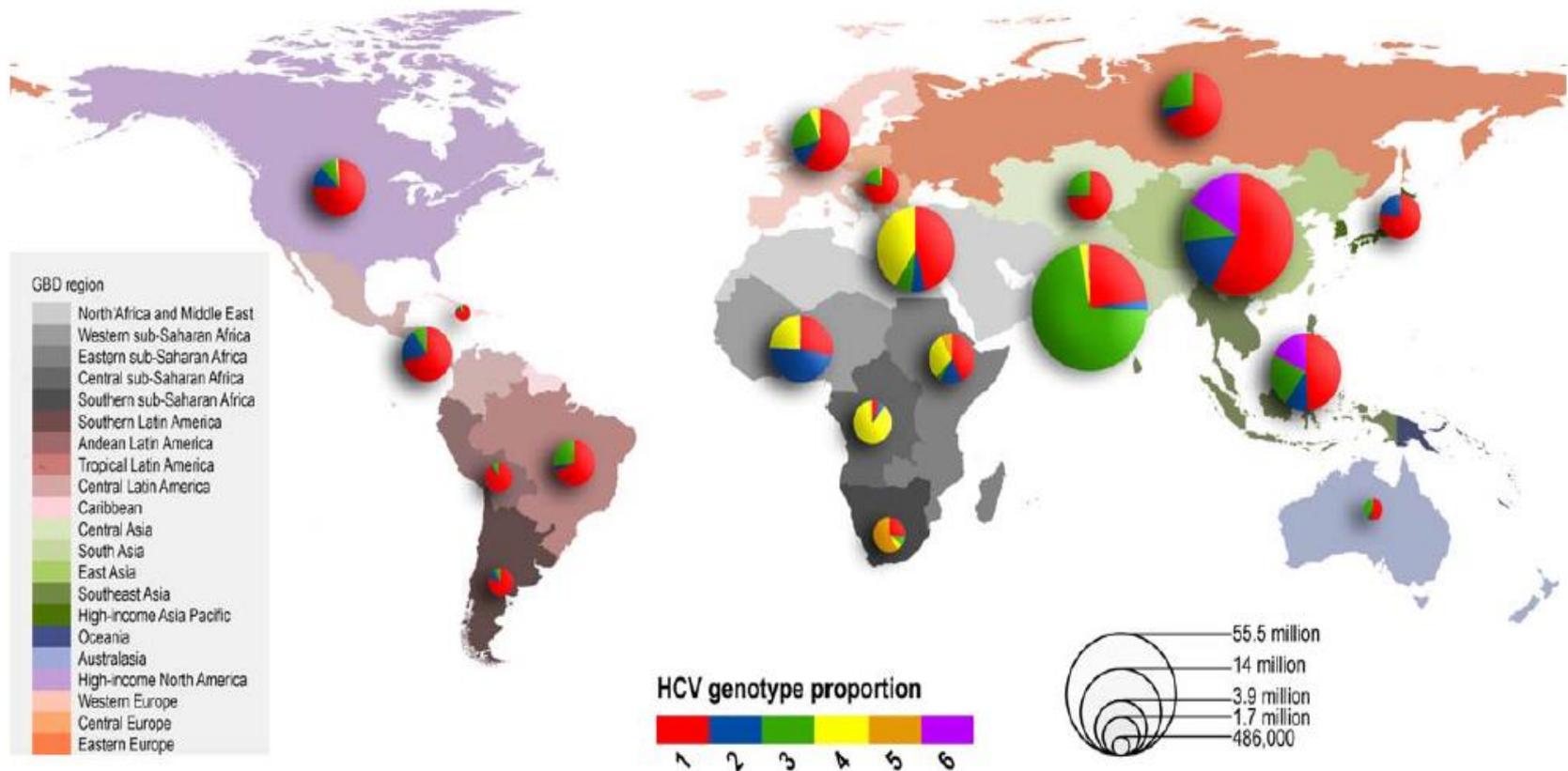
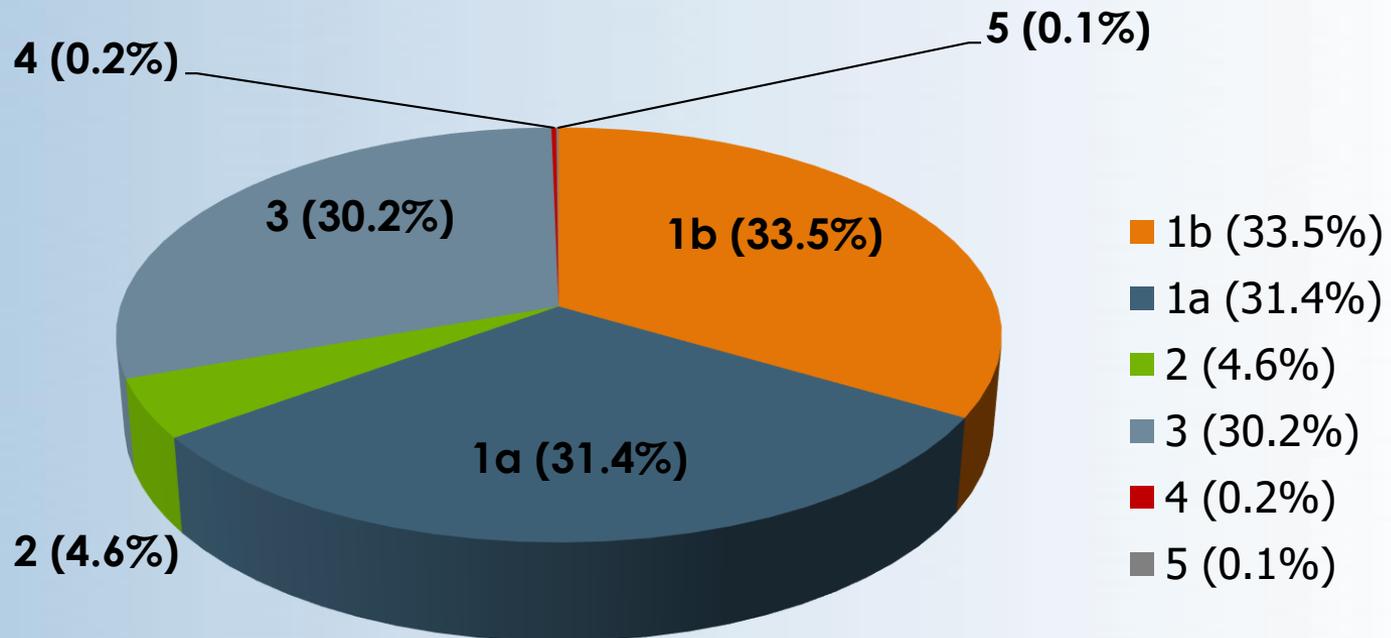


Fig. 1. Relative prevalence of each HCV genotype by GBD region. Size of pie charts is proportional to the number of seroprevalent cases as estimated by Hanafiah et al.²

HCV: Genótipos Prevalentes no Brasil

Distribuição dos Genótipos



Opções terapêuticas - hepatite C



Inibidores Protease

- Sítio Ativo Enzima Viral**
- Telaprevir
 - Boceprevir
 - Simeprevir**
 - Vaniprevir
 - Asunaprevir
 - Paritaprevir (ABT-450)**
 - Danoprevir
 - Sonaprevir
 - Vedroprevir
 - Grazoprevir (MK-5172)
 - Neceprevir

Inibidores NS5A

- Complexo Replicação Não Enzimático**
- Daclastavir**
 - Ledipasvir**
 - Velpatasvir (GS-5816)**
 - Ombitasvir (ABT-267)**
 - GSK2336805
 - ACH-3102
 - IDX-719
 - Elbasvir (MK-8742)
 - PPI-668

Nucs NS5B

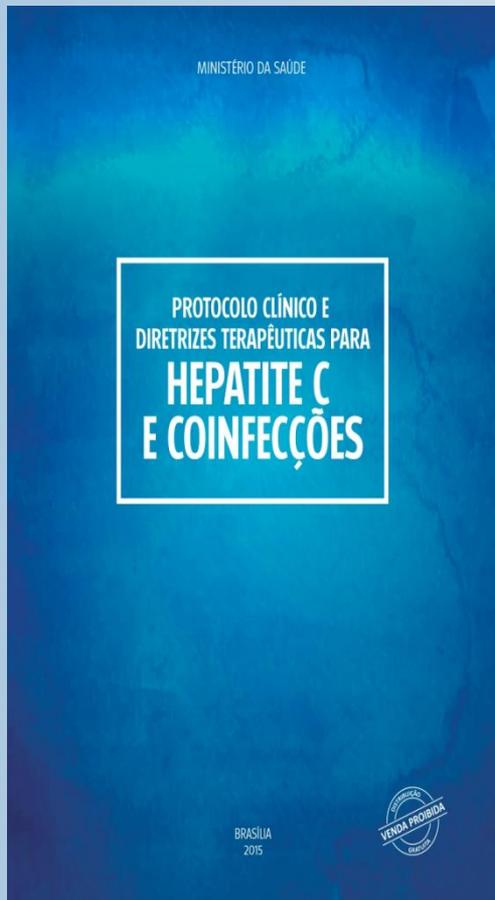
- Sítio Ativo Enzima Viral**
- Sofosbuvir**
 - Mericitabine
 - VX-135
 - IDX20963
 - ACH-3422

Não-Nucs NS5B

- Sítio Alostérico Enzima Viral**
- Dasabuvir (ABT-333)**
 - BI207127
 - Beclabuvir(BMS-791325)
 - Lomibuvir
 - ABT-702
 - Setrobuvir
 - GS-9669
 - TMC647055

Scheel & Rice, 2013, Nature Medicine 19(7):837-849.
Jacobson IM, 2013, AASLD.

DAAs no Protocolo Clínico Brasileiro



Sofosbuvir

- NS5B Nucleotídeo
- Pangenotípico

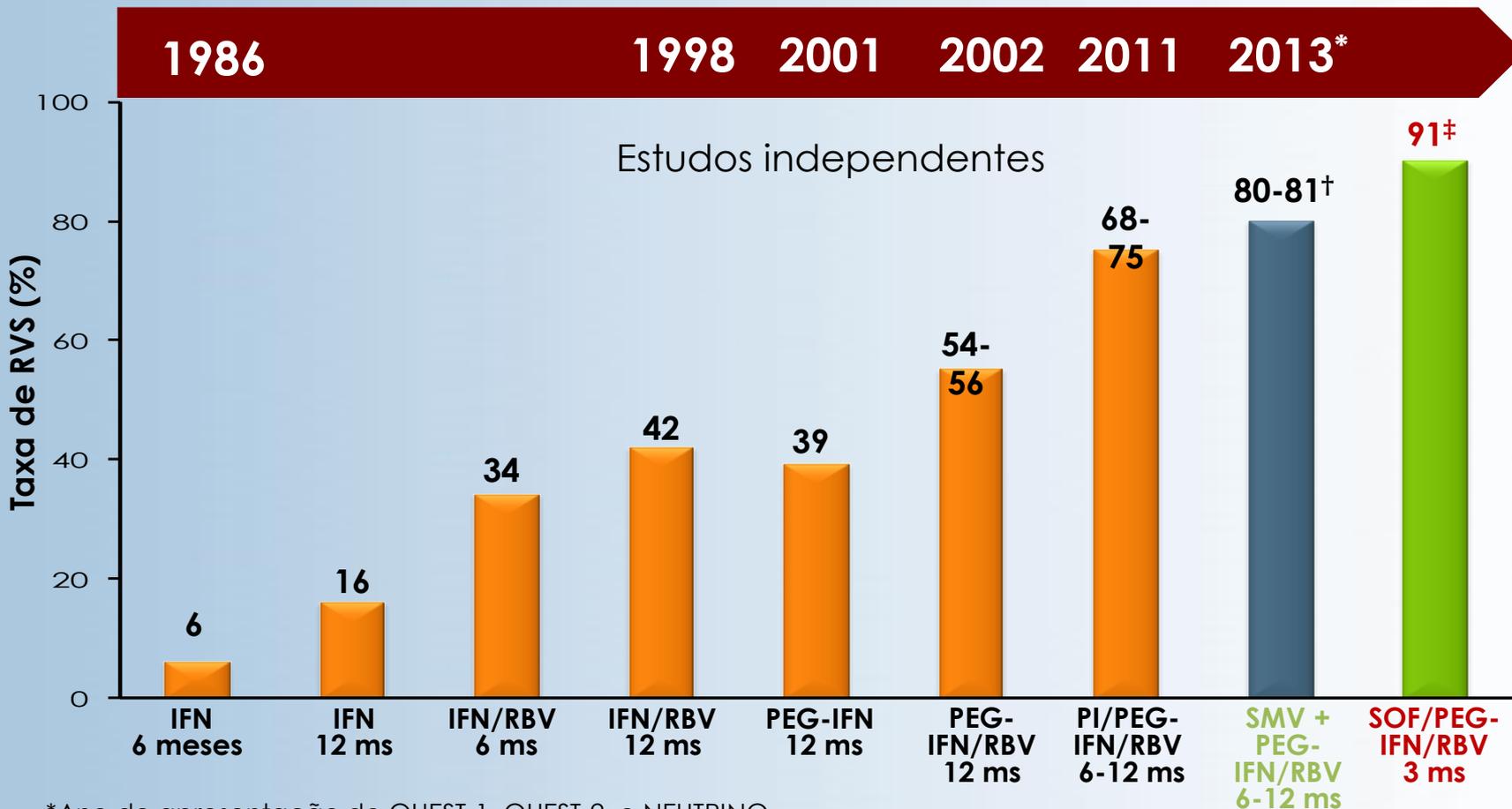
Daclatasvir

- NS5A
- Pangenotípico

Simeprevir

- Protease
- Genótipos 1 e 4

Taxas de RVS em pacientes com HCV



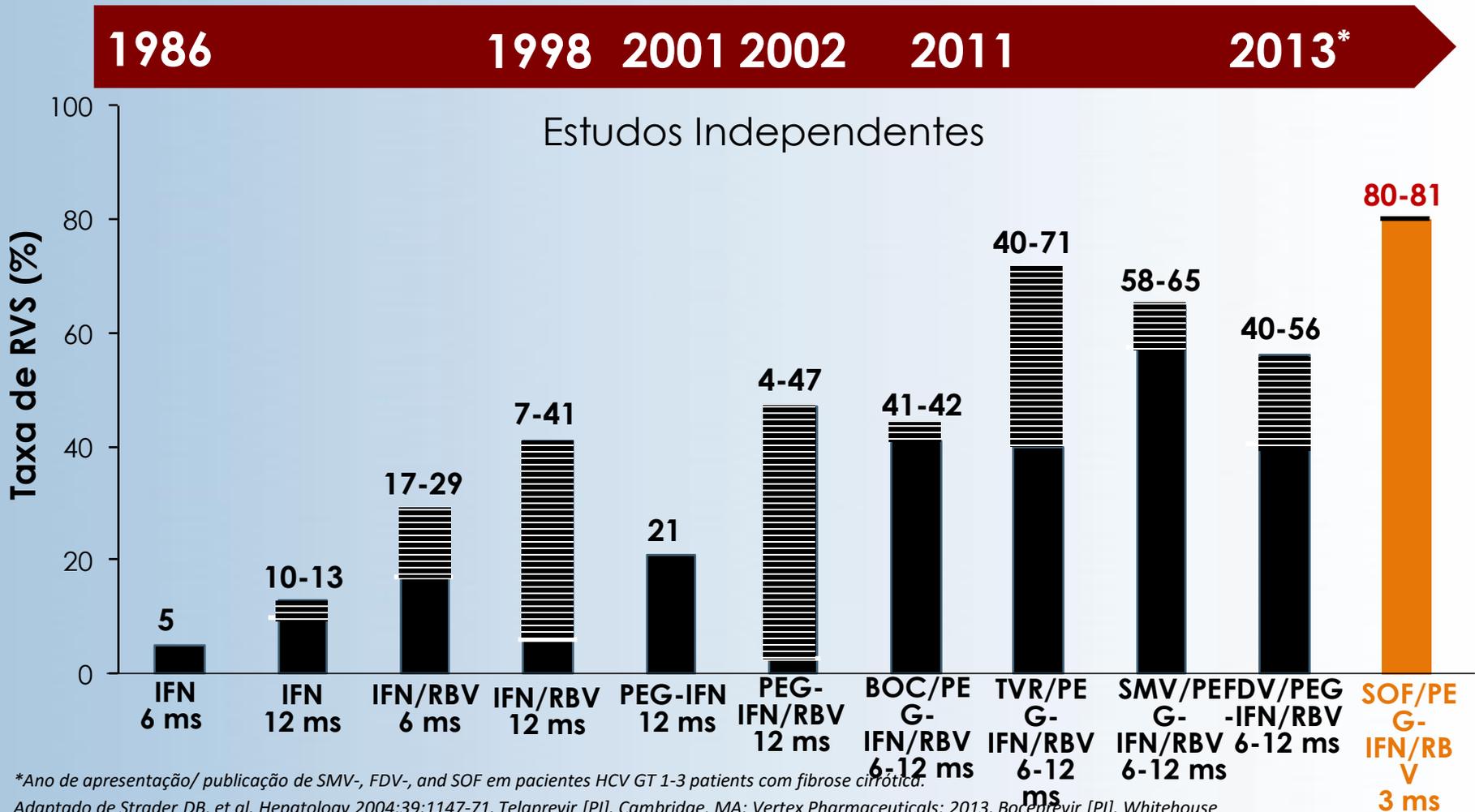
*Ano de apresentação do QUEST-1, QUEST-2, e NEUTRINO

† Taxa RVS12 de 80-81% entre pacientes GT 1 de dos estudos de fase 3 - QUEST-1 e QUEST-2 (24-48 semanas de SMV+PEG-IFN+RBV)

‡Taxa RVS12 de 90% entre pacientes GT 1 no estudo NEUTRINO fase 3 (12 semanas de SOF+PEG-IFN+RBV)

Adapted from Strader DB, et al. *Hepatology* 2004;39:1147-71. Telaprevir [PI]. Lawitz E, et al. APASL 2013. Singapore. Oral #LB-02
 Cambridge, MA: Vertex Pharmaceuticals; 2012.
 Boceprevir [PI]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2011.
 Jacobson I, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands. Poster # 1425.
 Manns M, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands. Oral #1413.

Taxas de RVS em pacientes HCV com fibrose avançada e cirrose



*Ano de apresentação/ publicação de SMV-, FDV-, and SOF em pacientes HCV GT 1-3 patients com fibrose cirrótica.

Adaptado de Strader DB, et al. *Hepatology* 2004;39:1147-71. Telaprevir [PI]. Cambridge, MA: Vertex Pharmaceuticals; 2013. Boceprevir [PI]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2014. McHutchison J, et al. *NEJM* 1998; 339: 1485-92; Poynard T, et al. *Lancet* 1998; 352: 1426-32; Manns M, et al. *Lancet* 2001; 358: 958-65; Fried M, et al. *NEJM* 2002; 347: 975-82; Hadziyannis S, et al. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55; McHutchison J, et al. *NEJM* 2009; 361: 580-92. PEGASYS [PI]. Hoffmann-La Roche Inc; 2013. PEGINTRON [PI]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2013. Jacobson I, et al. *EASL* 2013; Manns M, et al. *EASL* 2013; Ferenci P, et al. *EASL* 2013; Fontaine H, et al. *EASL* 2013. Amsterdam, The Netherlands. #60; Lawitz E, et al. *EASL* 2013. Amsterdam, The Netherlands.

Sofosbuvir
(SOF)



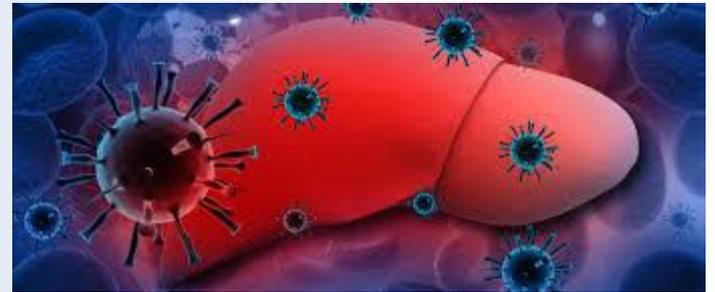
400mg

Daclatasvir
(DCV)



60mg

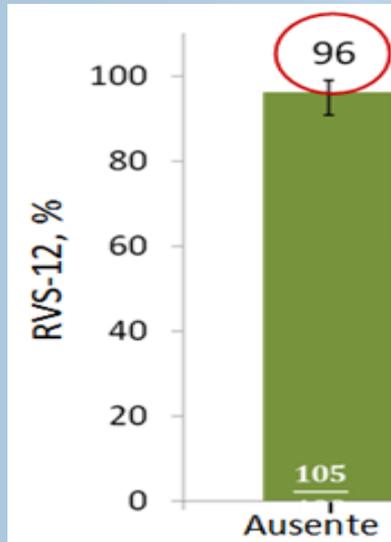
Tratamento do GT3



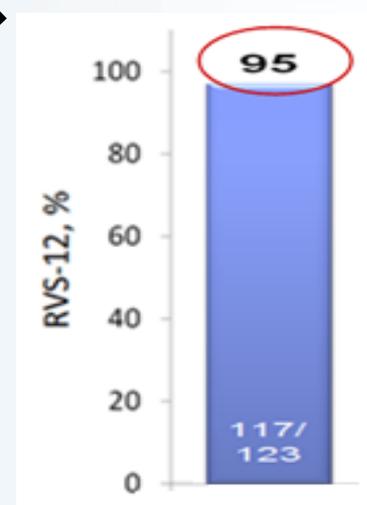
Elevada taxa de RVS em GT3 sem cirrose

ALLY-3: SOF/DCV
12 semanas

BOSON: SOF+PEG/RBV
12 semanas



Sem cirrose



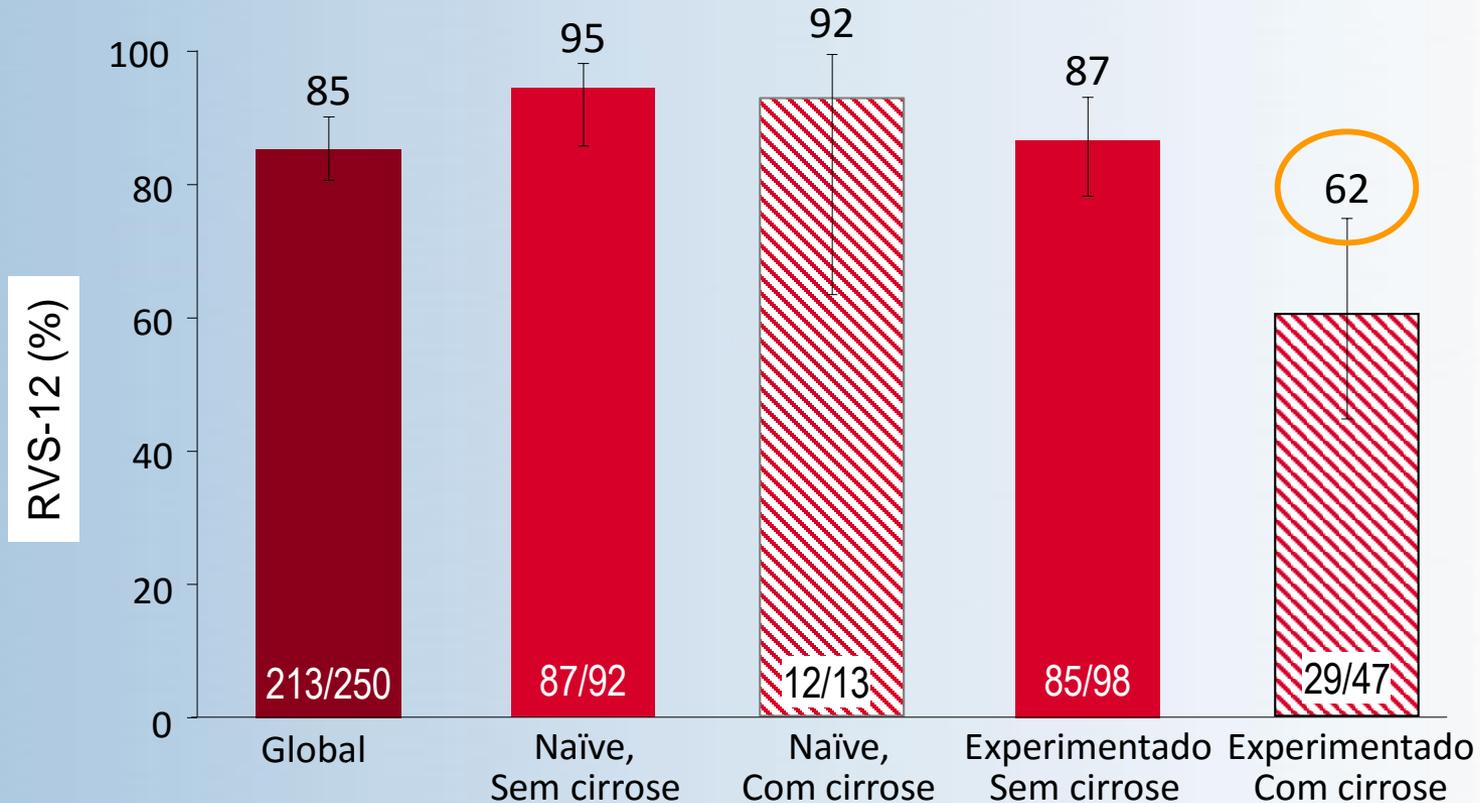
Sem cirrose

RVS \geq 95%

Foster GR, et al. EASL 2015

Nelson DR, et al. Hepatology. 2015

ESTUDO VALENCE em GT3: SOF + RBV por 24 semanas



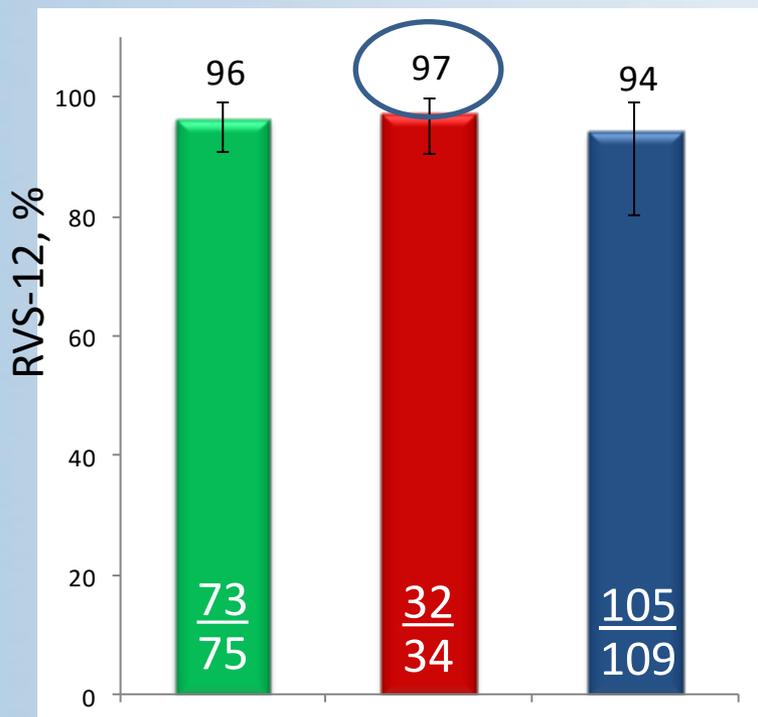
Menor chance de RVS em GT3 “difíceis” (experimentados cirróticos)

Interrupção por EAs: 1%

ALLY-3: SOF+DCV 12 semanas

Pacientes Genótipo 3 Não Cirróticos

(n = 141)



Interrupção por EAs: 0%

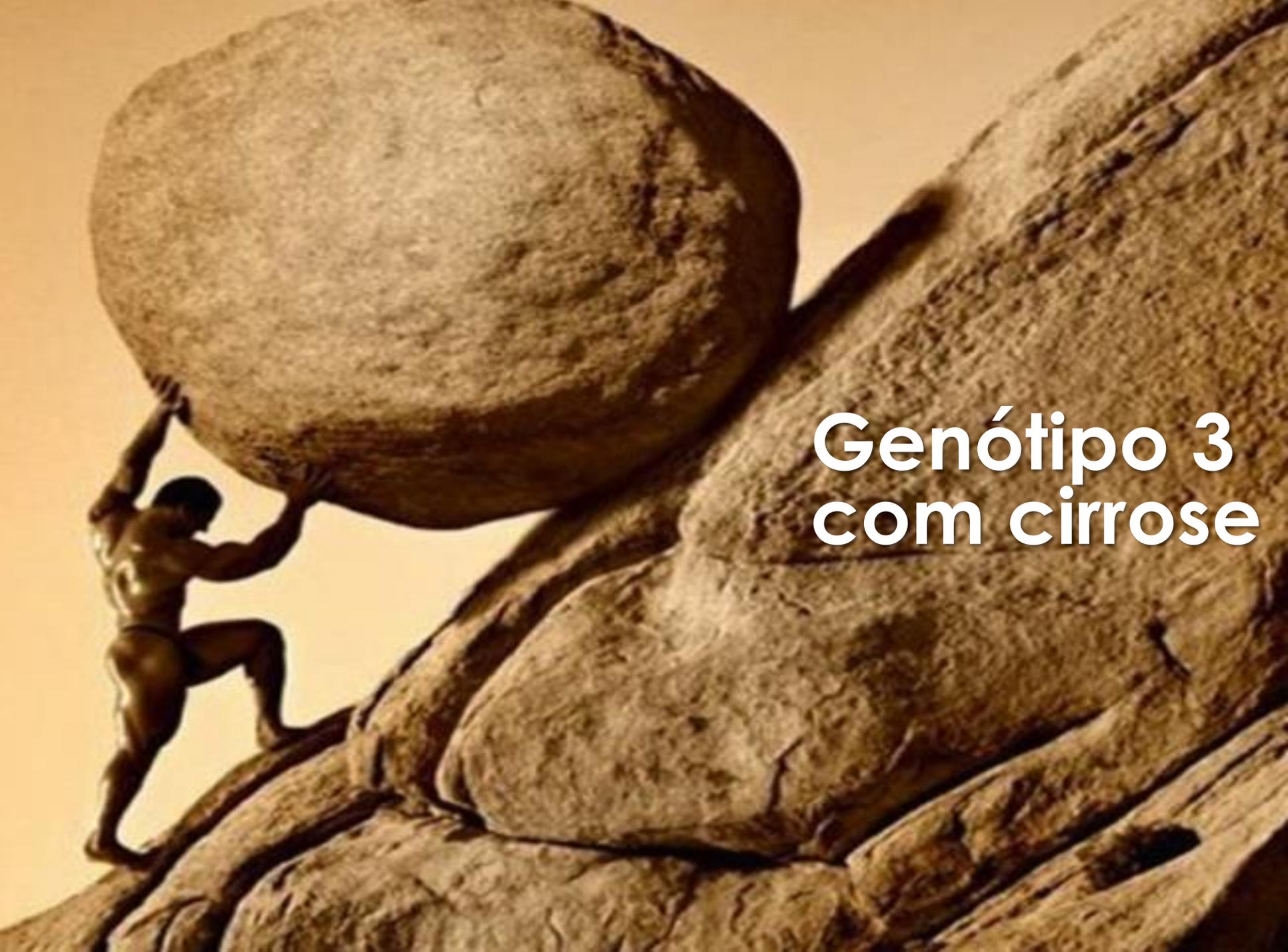


Conclusões: GT3 sem cirrose

- As melhores evidências atuais apontam para:
 - ✓ SOFOSBUVIR+PEG+RBV 12 semanas
 - ✓ SOFOSBUVIR+DACLATASVIR± RBV 12 semanas
- PCDT Brasil disponibiliza ambos esquemas de acordo com:

Genótipo 3	Regime terapêutico	Tempo
<i>PR autorizado</i>	<i>Sofosbuvir + PR</i>	<i>12 semanas</i>
<i>PR contraindicado</i>	<i>Sofosbuvir + daclatasvir</i>	<i>12 semanas</i>

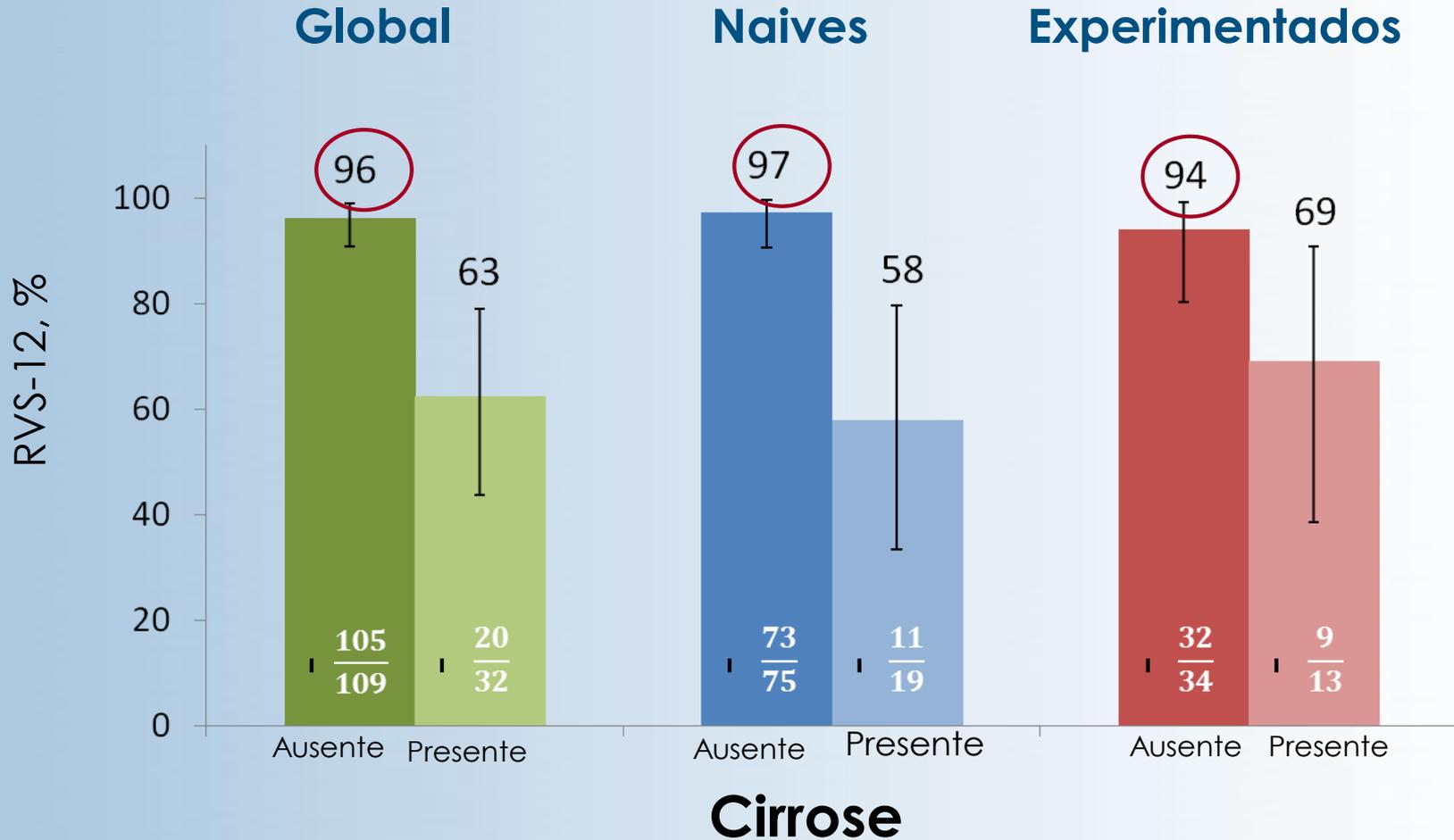
- **Perfil de segurança:** favorável em todos os subgrupos

A muscular man is shown from the back, pushing a large, smooth, rounded rock up a steep, rocky slope. The scene is set against a warm, golden-brown background, suggesting a sunset or sunrise. The man's physique is highly defined, and his posture indicates significant physical effort. The rock is massive and appears to be a significant obstacle. The overall composition is dramatic and emphasizes strength and struggle.

**Genótipo 3
com cirrose**

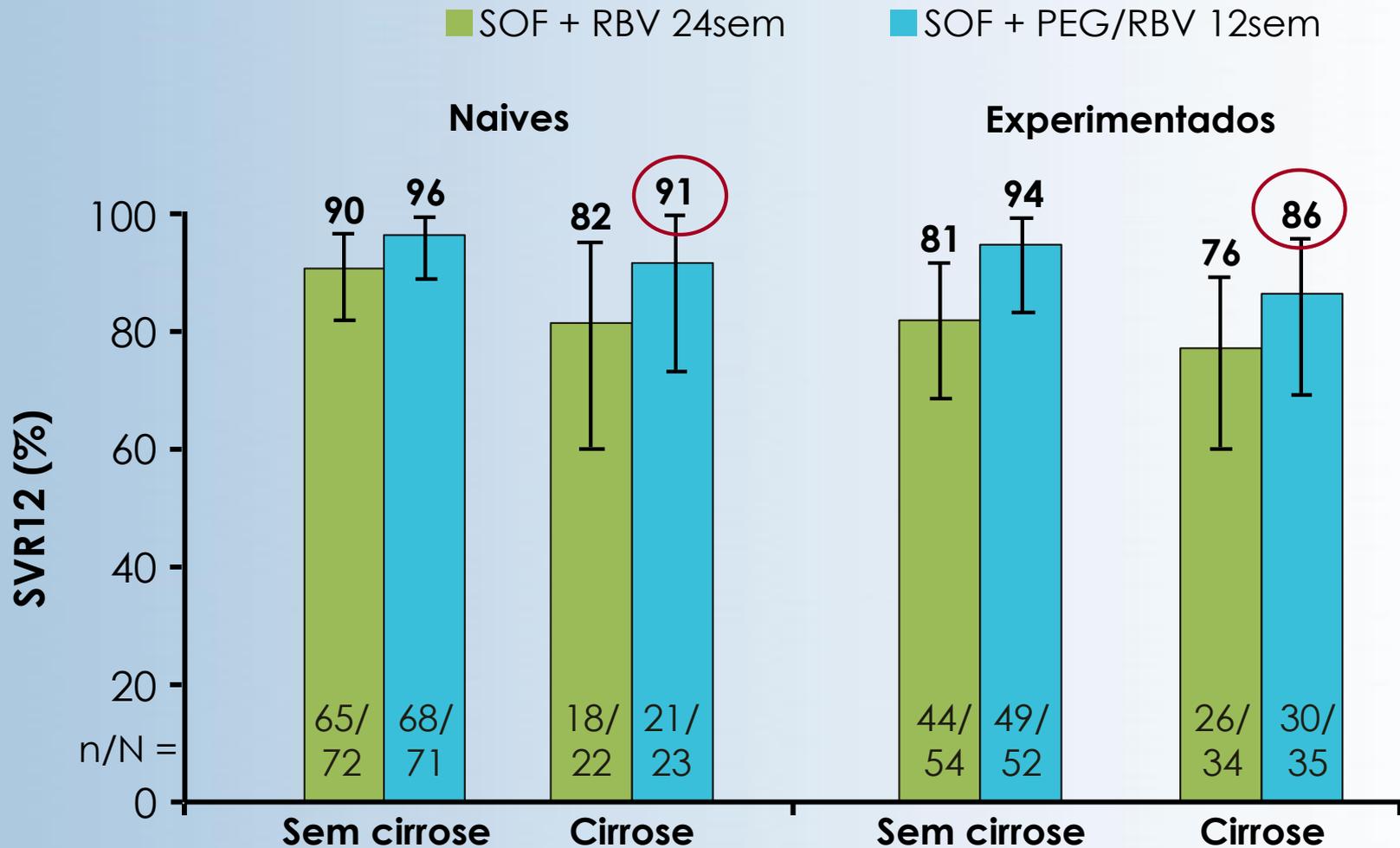
ALLY-3: SOF/DCV por 12 semanas em Genótipo 3

Menor taxa de RVS em cirróticos

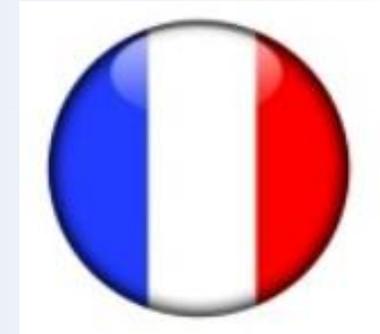


Interrupção por EAs: 0%

BOSON: SOF/RBV 24 s vs SOF+PEG/RBV 12 s em Genótipo 3



Vida Real na Europa: SOF/DCV ± RBV 12-24 sems em G3



**Programa de
Acesso Expandido
no Reino Unido**

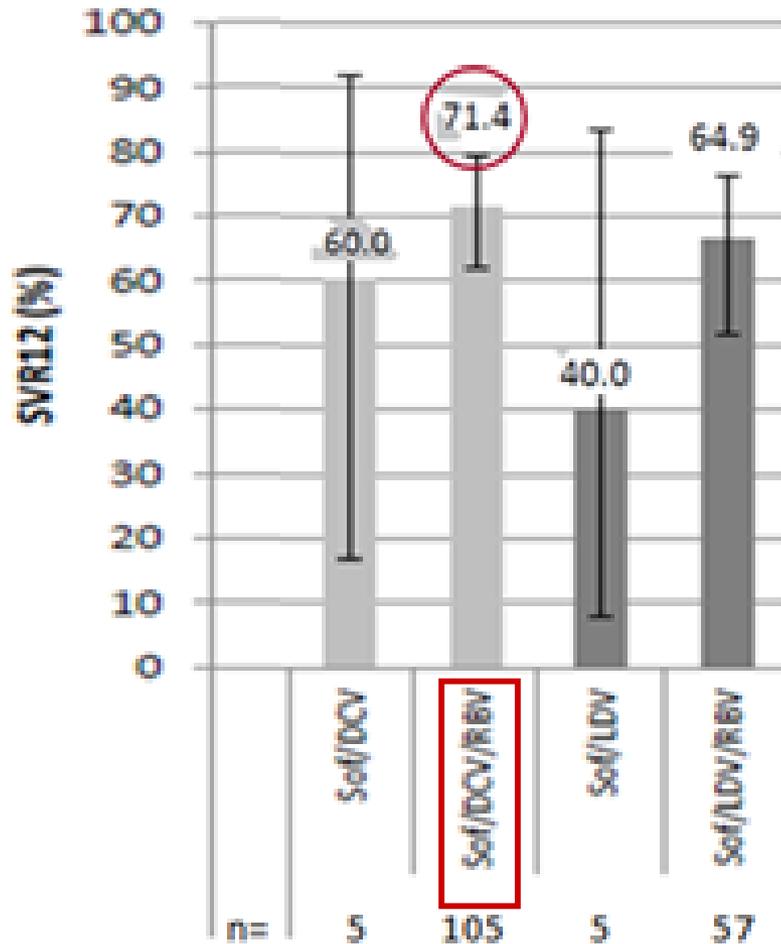
**Programa de
Acesso Expandido
na Europa (5 países)**

**Programa de Acesso
Expandido na
França (HEPATHER)**

**Foster GR, et al.
J Hepatol 2016**

**Welzel T, et al.
EASL 2015**

**Hezode C, et al.
EASL 2015**



Gen 3 (N=172)

Cirrose: todos

Child B: 73%
Child C: 10%

Ascite: 45%

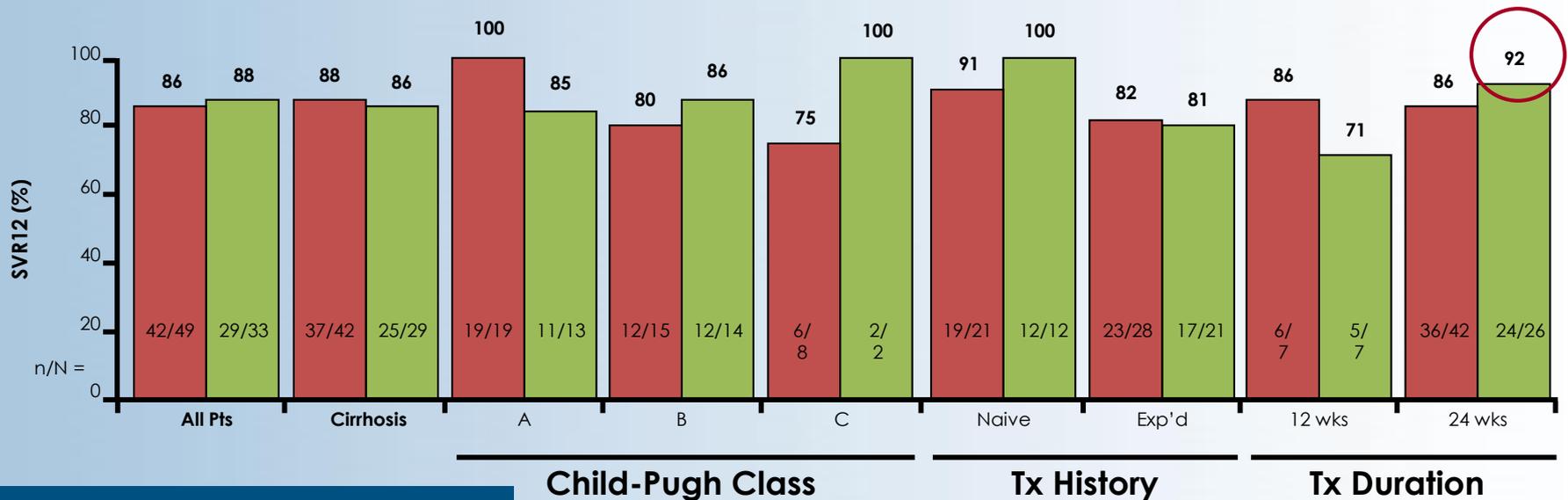
RVS ±70% com 12s em
cirróticos, mesmo com RBV

Acesso Expandido da Europa (5 países*): SOF/DCV±RBV por 12-24s em G3 c/ fibrose avançada

* (Germany, Austria, Netherlands, Sweden and Norway)



■ DCV + SOF ■ DCV + SOF + RBV

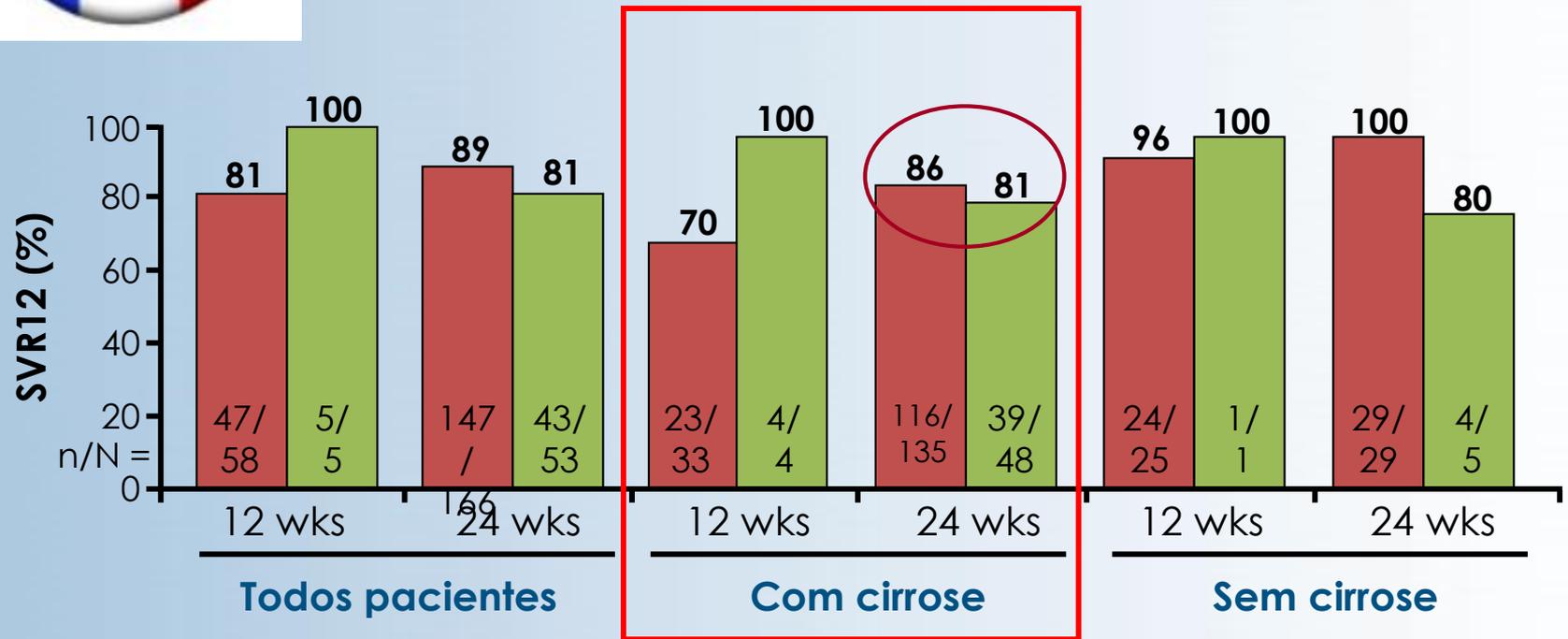


RVS > 90% em cirróticos por 24 sem associando RBV

Acesso Expandido da França: SOF/DCV ± RBV 12-24s em G3 com cirrose

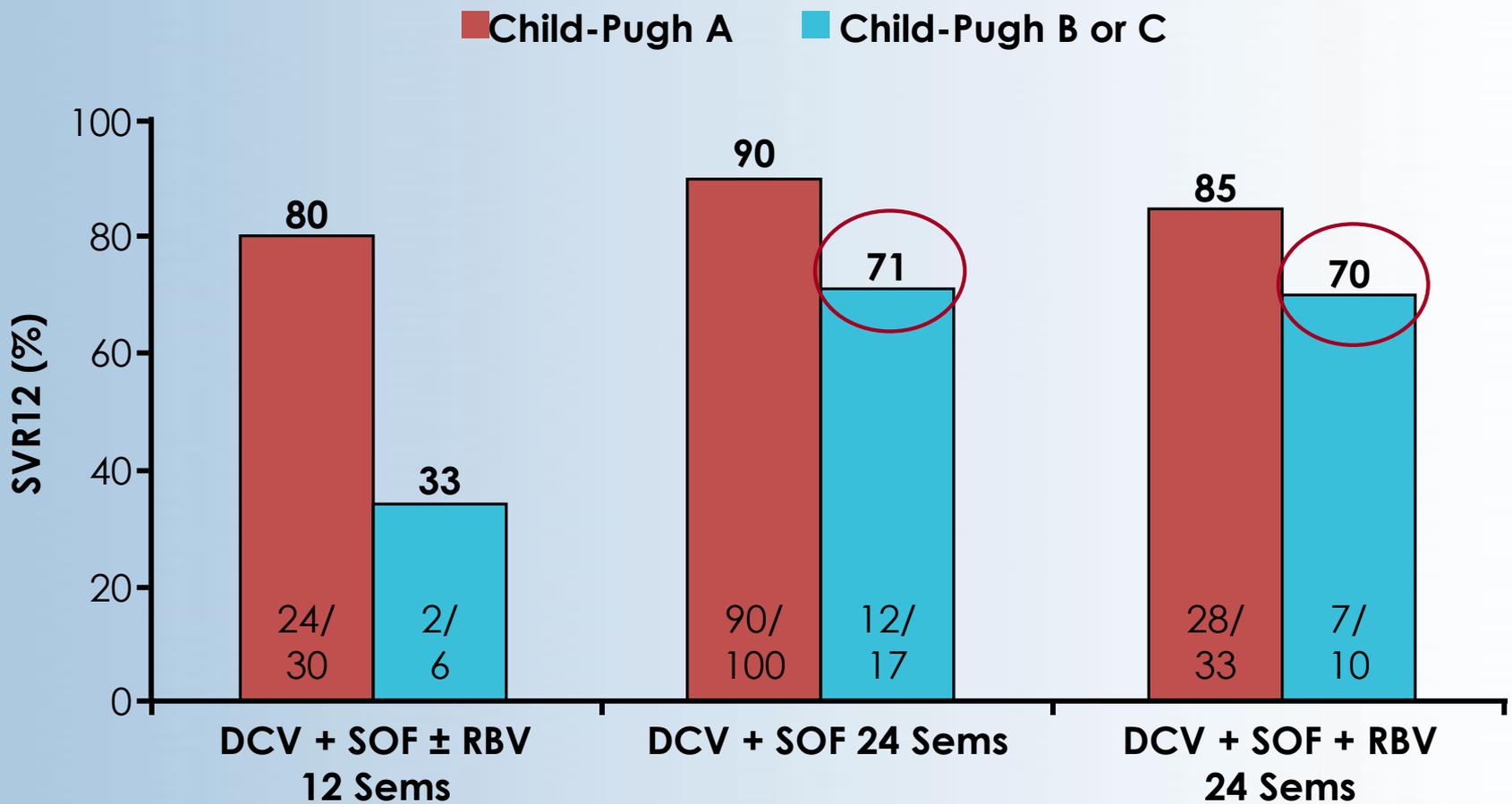


■ DCV + SOF ■ DCV + SOF + RBV



RVS > 80% por 24sem +/- RBV em cirróticos...

Acesso Expandido da França: SOF/DCV ± RBV 12-24sem em GT3 com cirrose de acordo com o Child



Melhor RVS por 24sem em cirróticos Child B/C

Hezode C, et al. AASLD 2015. Abstract 206.



Genótipo 3	Regime terapêutico	Tempo
PR autorizado	Sofosbuvir + PR	12 semanas
PR contraindicado	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas

PCDT HCV MS , publicação 27/07/2015

Considerações acerca do tratamento do genótipo 3

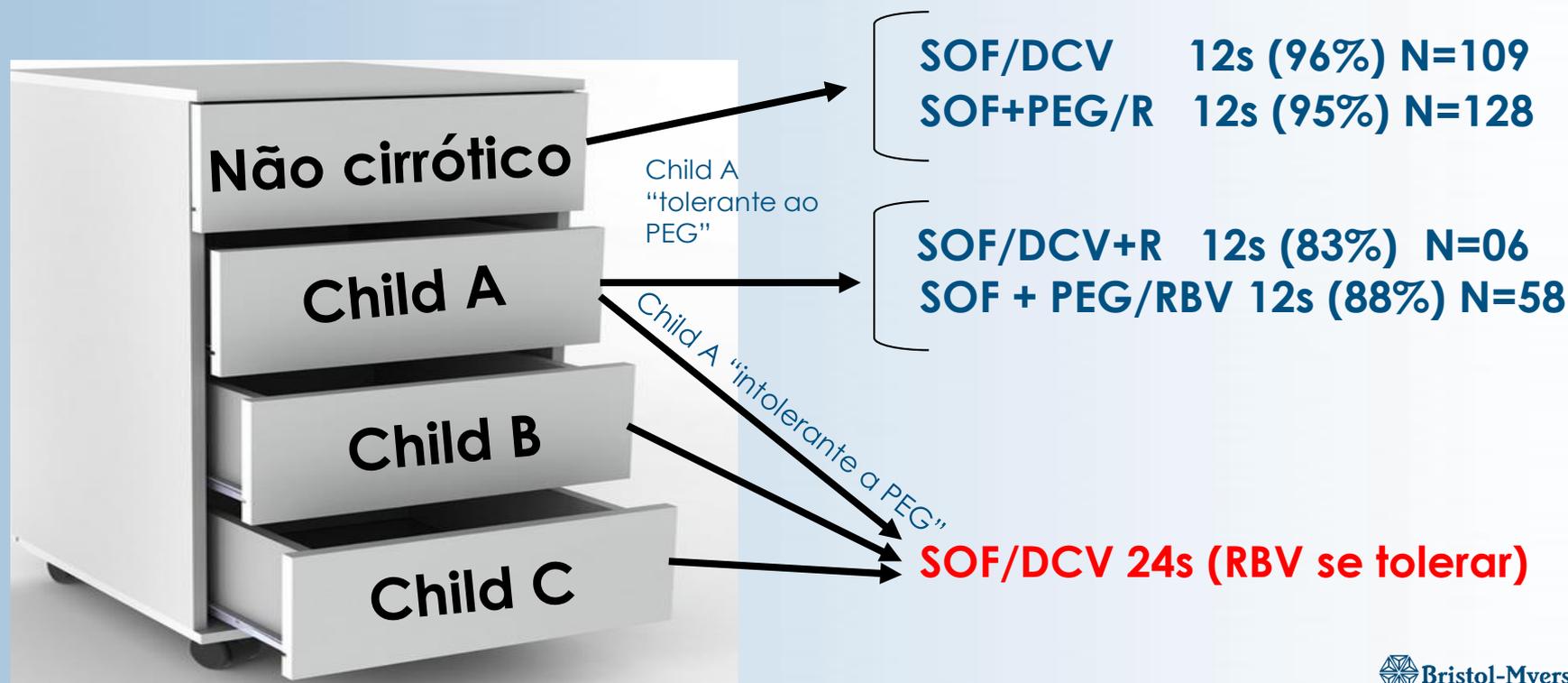


Tabela 11: Regime recomendado, DAKLINZA uma vez ao dia em combinação com sofosbuvir ± ribavirina para pacientes com genótipos 1, 2, 3 ou 4, incluindo pacientes mono infectados por HCV e co infectados por HCV/HIV, virgens de tratamento ou experimentados^a

População de Pacientes	Tratamento	Duração
Pacientes sem cirrose	Daklinza + sofosbuvir	12 semanas
Pacientes com recorrência de infecção por HCV pós-transplante hepático	Daklinza + sofosbuvir + ribavirina	12 semanas
Pacientes com cirrose (Child-Pugh A ou B)	Daklinza + sofosbuvir ± ribavirina	12 semanas ou 24 semanas O uso de ribavirina e a duração do tratamento devem ser avaliados com base na avaliação clínica do paciente. Pacientes com Genótipo 3 devem ser tratados por 24 semanas.
Pacientes com cirrose (Child-Pugh C)	Daklinza + sofosbuvir + ribavirina	24 semanas

Segurança e eficácia de daclatasvir mais sofosbuvir com ou sem ribavirina para o tratamento de infecção crônica por HCV genótipo 3: resultados parciais de um programa de uso compassivo multicêntrico europeu

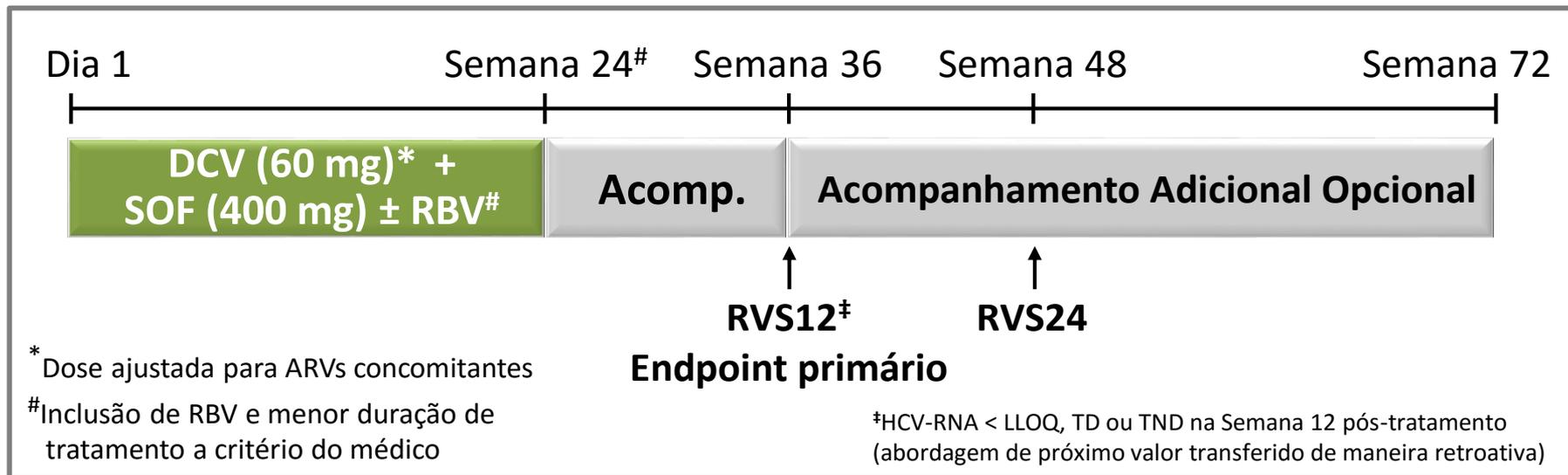
Welzel TM,¹ Petersen J,² Ferenci P,³ Gschwantler M,⁴ Herzer K,⁵ Cornberg M,⁶ Schott E,⁷ Berg T,⁸ Spengler U,⁹ Weiland O,¹⁰ van der Valk M,¹¹ Geier A,¹² Rockstroh JK,⁹ Peck-Radosavljevic M,³ Zhao Y,¹³ Jimenez-Exposito MJ,¹⁴ Zeuzem S¹

¹Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt, Germany; ²IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Germany; ³Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria; ⁴Wilhelminenspital, Vienna, Austria; ⁵Universitätsklinikum Essen (AÖR), Essen, Germany; ⁶Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany; ⁷Charité Universitätmedizin Berlin, Berlin, Germany; ⁸Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany; ⁹Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; ¹⁰Karolinska University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ¹¹Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands; ¹²Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany; ¹³Bristol-Myers Squibb, Hopewell, NJ, USA; ¹⁴Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA

Apresentado como apresentação oral no 10º Congresso Paulista de Infectologia de 24 a 27 de agosto de 2016 em Santos, SP. O conteúdo desta apresentação foi apresentado originalmente como apresentação oral no congresso The Liver Meeting® 2015: 66º Encontro Anual da Associação Americana para Estudo de Doenças Hepáticas (AASLD) de 13 a 17 de novembro de 2015 em San Francisco, CA.

Programa de Uso Compassivo Europeu do DCV

Objetivo primário: Fornecer acesso ao DCV para pacientes com infecção crônica pelo HCV com ameaça à vida que não possuem nenhuma outra opção de tratamento



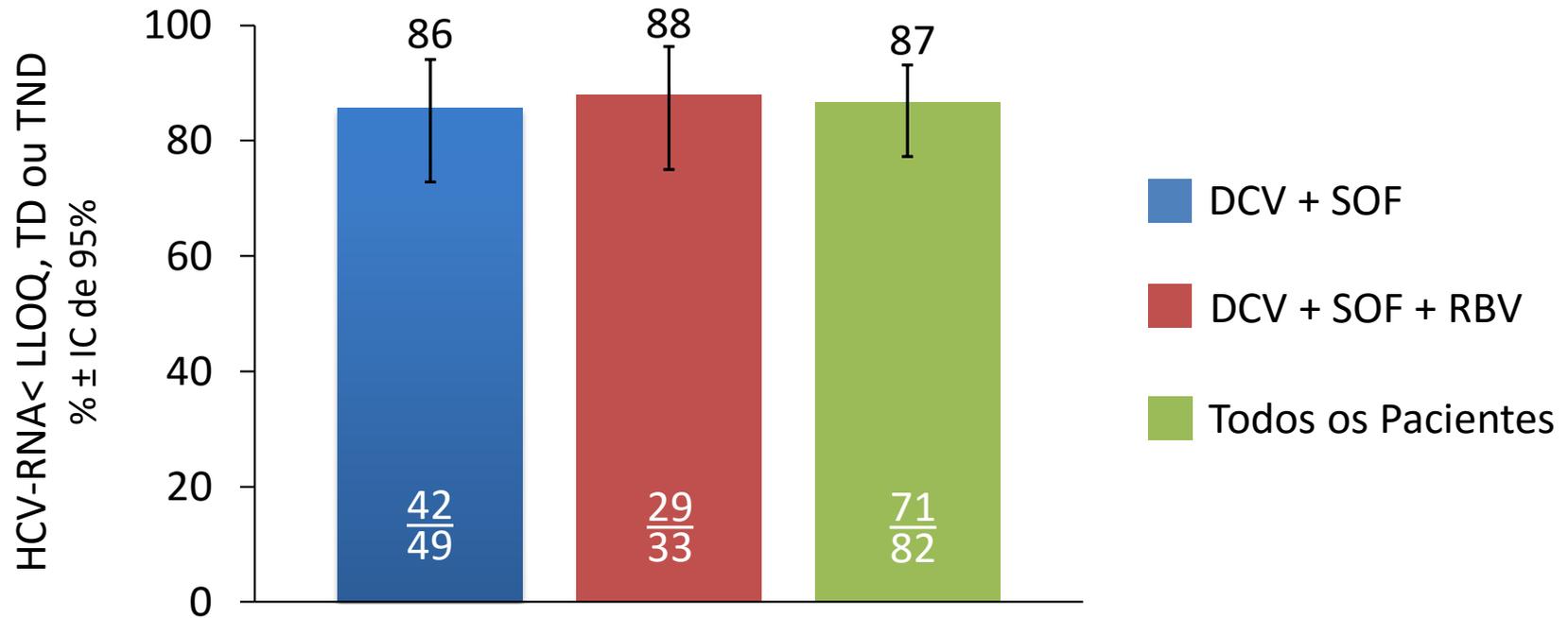
Critérios de inclusão

- Idade ≥ 18 anos sem nenhuma opção de tratamento
- Risco elevado de descompensação hepática ou morte em até 12 meses caso não tratada
 - Ou necessidade urgente de *clearance* viral (manifestações extra-hepáticas/comorbidades)

Critérios de exclusão

- *Clearance* de creatinina ≤ 30 mL/min
- Gravidez ou nenhum uso de contraceptivos

Análise de Eficácia Primária – RVS12 (mITT)



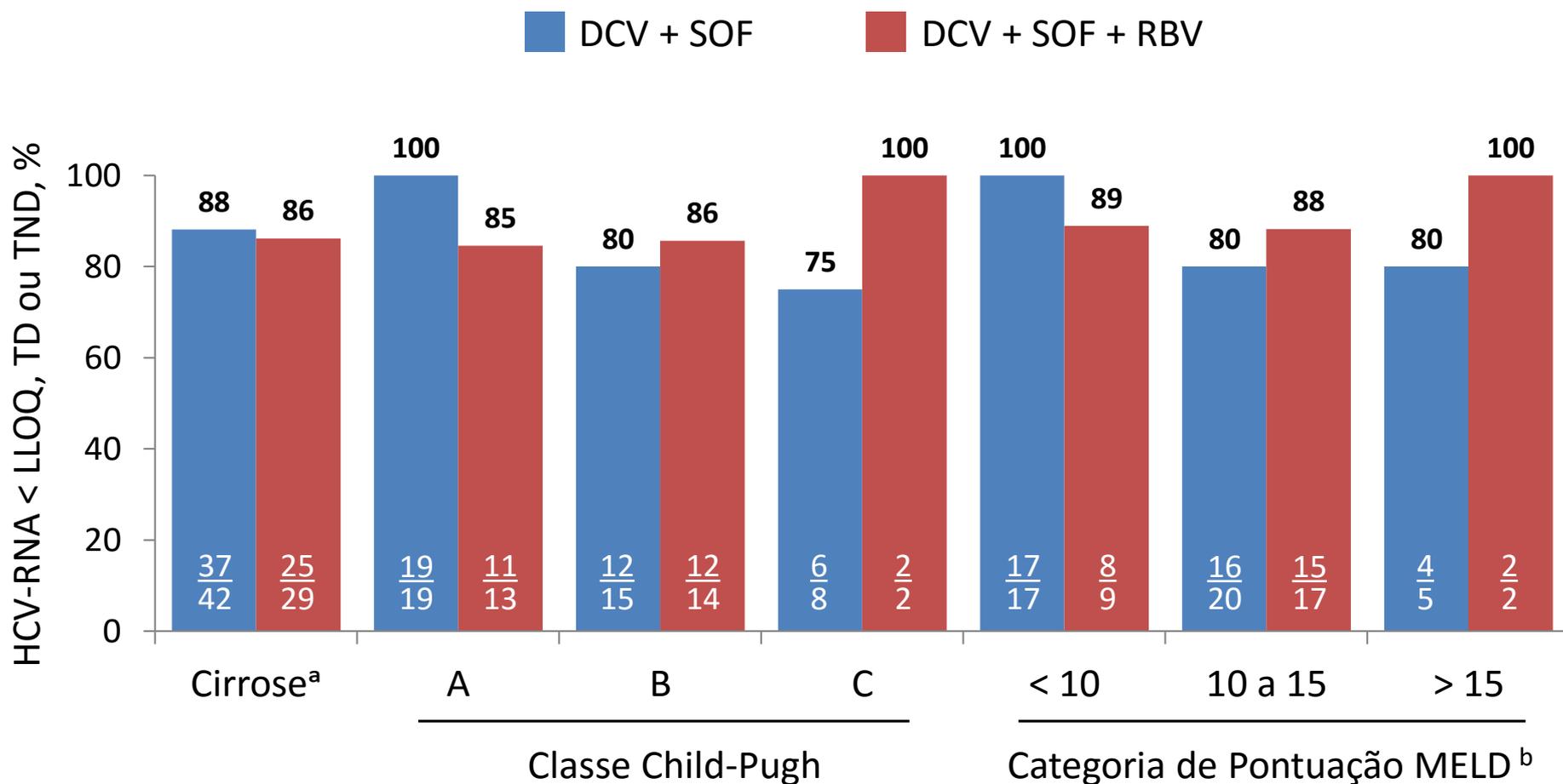
Não Alcançaram RVS12	7	4	11
Reativação	1	0	1
Recidiva	3	3	6
Descontinuação (EA)	0	1	1
Morte ^a	3	0	3

Reativação: HCV-RNA $\geq 1 \log_{10}$ UI/mL acima do nadir confirmado durante o tratamento, ou \geq LLOQ caso < LLOQ, TD ou TND anteriormente;

Recidiva: HCV-RNA \geq LLOQ confirmado durante qualquer visita pós-tratamento após HCV-RNA < LLOQ, TD ou TND, ao final do tratamento;

^a Inclui 1 paciente que morreu durante o período de acompanhamento; HCV-RNA < LLOQ na Semana 10 pós-tratamento.

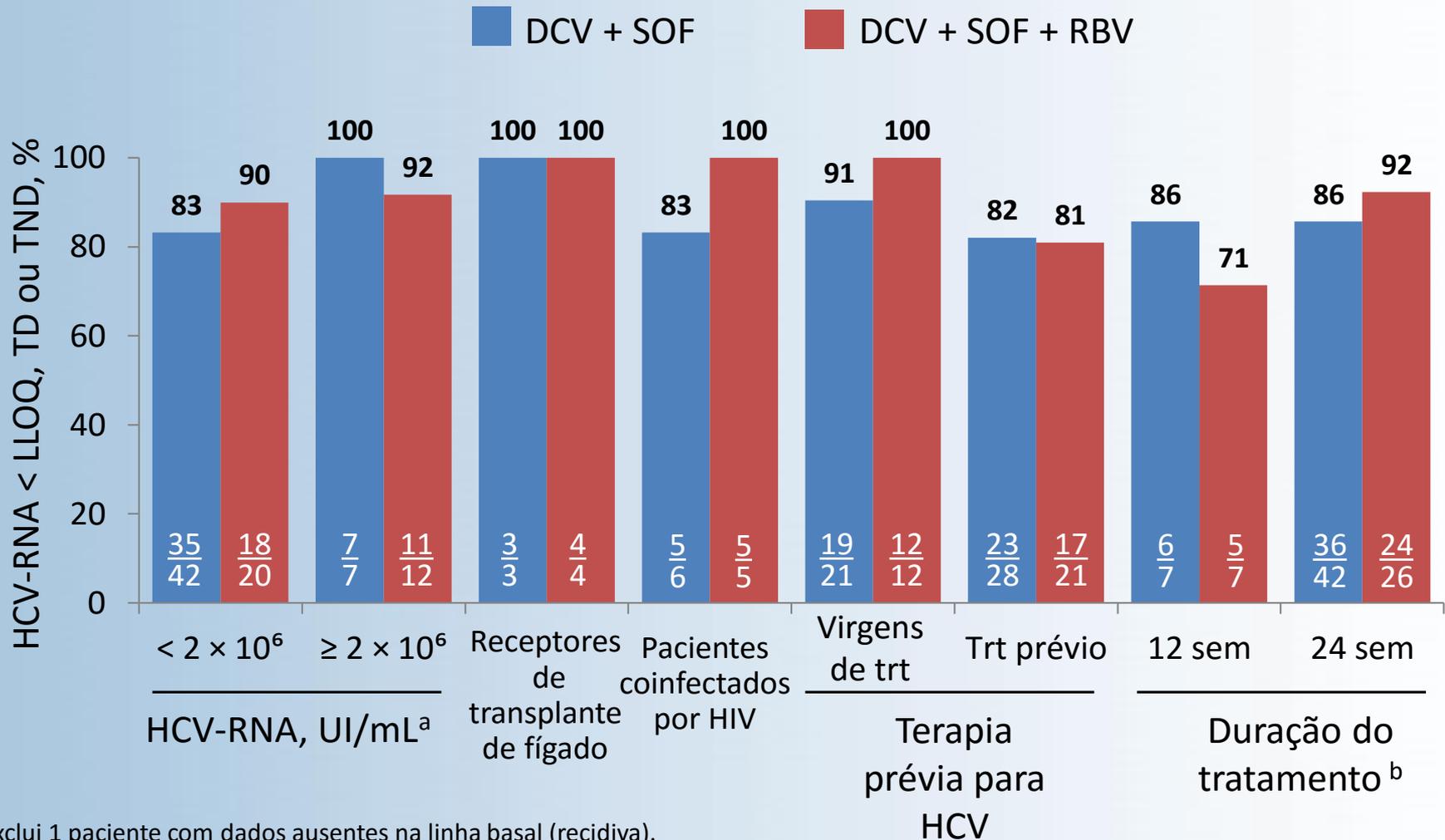
RVS12 (mITT) em Pacientes com Cirrose



^a Excluí 4 pacientes com *status* de cirrose indeterminado (1 DCV+SOE; 3 DCV+SOE+RBV); todos alcançaram RVS12; ausência de cirrose em 5 pacientes (4 DCV+SOE; 1 DCV+SOE+RBV); todos, exceto 1 (DCV+SOE) alcançaram RVS12;

^b Excluí 1 paciente com cirrose com dados ausentes para MELD na linha basal; o paciente descontinuou a terapia na Semana 4 em decorrência de um EA (não RVS12).

RVS12 (mITT) por Subgrupo



^a Exclui 1 paciente com dados ausentes na linha basal (recidiva).

^b Duração da terapia estimada com base no tempo de exposição à terapia do programa: 6 pacientes iniciaram SOF + RBV antes da inclusão de DCV; o braço de 12 semanas inclui 4 pacientes que receberam tratamento por < 10 semanas (3 D/C devido a EAs; 1 morte); 1 alcançou RVS12.

Resumo de Segurança Durante o Tratamento

Pacientes, n (%)	DCV + SOF N = 62	DCV + SOF + RBV N = 40	Todos os Pacientes N = 102
EAs sérios decorrentes do tratamento			
<i>Pancitopenia</i>	1 (2)		1 (1)
<i>Carcinoma hepatocelular</i>		1 (3)	1 (1)
<i>Encefalopatia hepática</i>	1 (2)		1 (1)
<i>Colapso circulatório</i>		1 (3)	1 (1)
EAs que levaram à descontinuação ou morte ^a			
<i>Falência de múltiplos órgãos^b</i>	2 (3)	0	2 ^b (2)
<i>Deterioração geral da saúde física</i>		1 (3)	1 (1)
<i>Pneumonia</i>	1 (2)		1 (1)
<i>Encefalopatia hepática</i>	1 (2)		1 ^c (1)
<i>Dispneia</i>		1 (3)	1 ^c (1)
<i>Colapso circulatório</i>		1 (3)	1 ^c (1)

^a Inclui mais de um evento em alguns pacientes.

^b Mortes: falência de múltiplos órgãos/pneumonia (n=1), falência de múltiplos órgãos/insuficiência hepática (n=1); nenhum foi considerado como relacionado ao tratamento.

^c Relatado como relacionado ao tratamento.

Resumo e Conclusão

- Em um contexto clínico real, DCV + SOF ± RBV alcançou taxas elevadas de RVS (87%) em pacientes infectados por HCV GT 3 em risco elevado de descompensação hepática ou morte
 - 87% de RVS12 em pacientes com cirrose (incluindo cirrose descompensada)
 - Taxas semelhantes de RVS12 com ou sem RBV no regime
- Melhora na função hepática foi observada
- O tratamento com DCV + SOF ± RBV foi em geral seguro e bem tolerado
 - Poucas descontinuações em decorrência de EAs, EAs sérios relacionados ao tratamento ou anormalidades laboratoriais grau 3/4
- Esses achados sugerem que DCV + SOF ± RBV é um tratamento oral eficaz e bem tolerado para pacientes com infecção pelo GT 3, incluindo aqueles com doença mais avançada

ATUALIZAÇÃO DOS GUIDELINES AASLD E EASL

AASLD

Genótipo 3

Genótipo 3 naíve não cirrótico	Duração	Grau de evidência
Sofosbuvir/daclatasvir	12semanas	IA
Sofosbuvir/velpatasvir	12semanas	IA

Genótipo 3 naíve cirrose compensada	Duração	Grau de evidência
Sofosbuvir/velpatasvir	12semanas	IA
Sofosbuvir/daclatasvir(± RBV)	24semanas	IlaB

Genótipo 2 e 3 cirrose descompensada	Duração	Grau de evidência
Sofosbuvir/velpatasvir(± RBV)	12semanas	IA
Sofosbuvir/daclatasvir(± RBV)(inclui pós-TxnoG3)	12semanas	IIB

Genótipo 3 - Retratamento

Genótipo 3 – P/R – não cirrótico	Duração	Grau de evidência
Sofosbuvir/daclatasvir	12semanas	IA
Sofosbuvir/velpatasvir	12semanas	IA

Genótipo 3 - P/R – cirrose compensada	Duração	Grau de evidência
Sofosbuvir/velpatasvir(+RBV)	12semanas	IB
Sofosbuvir/daclatasvir(+RBV)	24semanas	IIaB

Genótipo 3 – SOF+RBV	Duração	Grau de evidência
Sofosbuvir/velpatasvir(+RBV)	24semanas	IIaC
Sofosbuvir/daclatasvir(+RBV)	12semanas	IIaC

- *Pacientes com cirrose ou necessidade urgente de tratamento*

- *Testar RAVs para NS3 e NS5A*

- *Sem RAVs NS5A*

- *SOF/LDV + RBV 24 semanas*
- *SOF/VEL + RBV 24 semanas*

- *Com RAVs NS5A e sem RAVs NS3*

- *SOF + SMV + RBV 24 semanas*

- *Com RAVs NS3 e NS5A*

- *SOF + ELB/GRA ou SOF + PrOD*

O QUE MUDOU?

- Avaliação pré-tratamento
- Presença de hx de descompensação hepática e avaliação do CTP atual
 - Hx prévio e/ou CPT>7 contraindica o uso de NS3 (grazoprevir, paritaprevir, simeprevir)
- Testagem para Hep B (HBsAg, Anti-HBc e anti-HBs)
 - Na coinfeção HBV/HCV acompanhar o HBV-DNA e se houver critério tratar HBV também
- Testagem de RAVs pré-tratamento
- HCV-RNA na semana 4 de tratamento e após 12 semanas de tratamento
- **“Stop-rule”**
- **HCV-RNA + na semana 4 deve ser repetido na semana 6. Se houver aumento >1log UI/ml parar o tratamento**
- **Se HCV-RNA presente na semana 6 ou 8 porém em nível inferior a da semana 4, não descontinuar nem prorrogar o tratamento (no data)**

EASL

Table 5. IFN-free combination treatment regimens available as valuable options for each HCV genotype.

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

Recomendações – não cirróticos

Table 6. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir and daclatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA \leq 800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $>$ 800,000 (5.9 log) IU/ml ^b	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	8-12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk, no ribavirin		12 wk, no ribavirin				
Genotype 2	Both	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced		12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin				12 wk with ribavirin* or 24 wk, no ribavirin	

Recomendações – cirrose compensada

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ ledipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir and daclatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	24 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA \leq 800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/ml ^P	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced							
Genotype 2	Both	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk with ribavirin ^c or 24 wk, no ribavirin	No	No	No	24 wk with ribavirin	No
	Treatment-experienced							

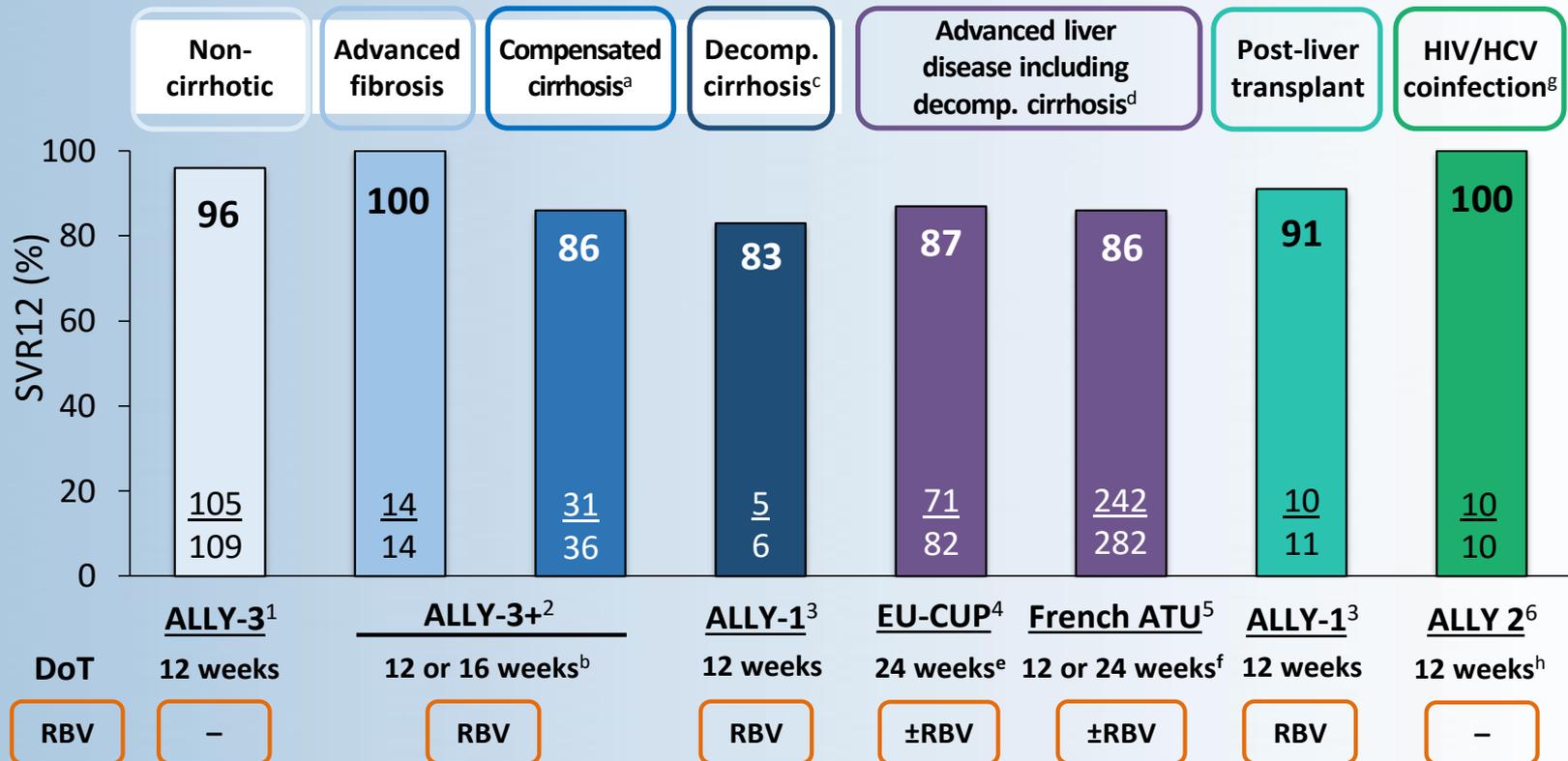
Cirrose descompensada

- Sem HCC, MELD <18-20
 - Iniciar tto assim que possível
 - Evitar IPs
 - G1, 4, 5 e 6
 - SOF/LDV, SOF/VEL, SOF/DCV – 12 semanas com RBV
 - G2
 - SOF/VEL ou SOF/DCV – 12 semanas com RBV
 - G3
 - SOF/VEL ou SOF/DCV – 24 semanas com RBV
 - Se contra-indicação a RBV – esquemas com 24 semanas
- Sem HCC, MELD ≥18-20
 - Tratar após transplante
 - Se tempo até tx >6 meses, iniciar o tratamento
- Com HCC e listado pra tx (s/ ou c/ cirrose compensada)
 - Tratar antes do transplante

Coinfecção HBV/HCV

- Rastrear antes do tratamento com DAAs
 - HBsAg, Anti-HBc e anti-HBs
- Pacientes coinfectados HBV/HCV devem ser tratados para HBV

HCV GT 3 Response to DCV+SOF ± RBV in Phase 3 Studies and Real-World Cohorts



Note that these are not head-to-head studies and no cross-study comparisons can be made.

^aALLY-3 (12-week, without RBV) SVR12 for cirrhotic: 63% (20/32); ^b12-week SVR12: 83% (15/18), 16-week SVR12: 89% (16/18); ^cChild-Pugh B n = 3, Child-Pugh C, n = 3 (1 relapse); ^dPatients enrolled in BMS-sponsored CUPs; ^eIncludes 14 patients with 12 weeks treatment duration; ^f12 weeks n = 63, 24 weeks n = 219; ^gNoncirrhotic n = 9, cirrhotic n = 1; ^h8-week SVR12: 1/2 noncirrhotic, 1/1 cirrhotic⁷.

ATU, Autorisation temporaire d'utilisation (temporary authorisation for use); CUP, Compassionate Use Programme; DCV, daclatasvir; Decomp, decompensated; DoT, Duration of treatment; GT, genotype; HCV, hepatitis C; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir; SVR12, sustained virologic response at posttreatment week 12.

1. Nelson DR, et al. Hepatology 2015; 61:1127–35; 2. Leroy V, et al. Hepatology 2016; doi: 10.1002/hep.28473; 3. Poordad F, et al. Hepatology 2016; doi: 10.1002/hep.28446; 4. Welzel TM, et al. Hepatology 2015; 62(suppl 1):225A–226A; 5. Hezode C, et al. Hepatology 2015; 62(suppl 1):314A–315A; 6. Wyles D, et al. N Engl J Med 2015; 373:714–25; 7. Bernstein D, et al. Hepatology 2015; 62(suppl 1):S571A.

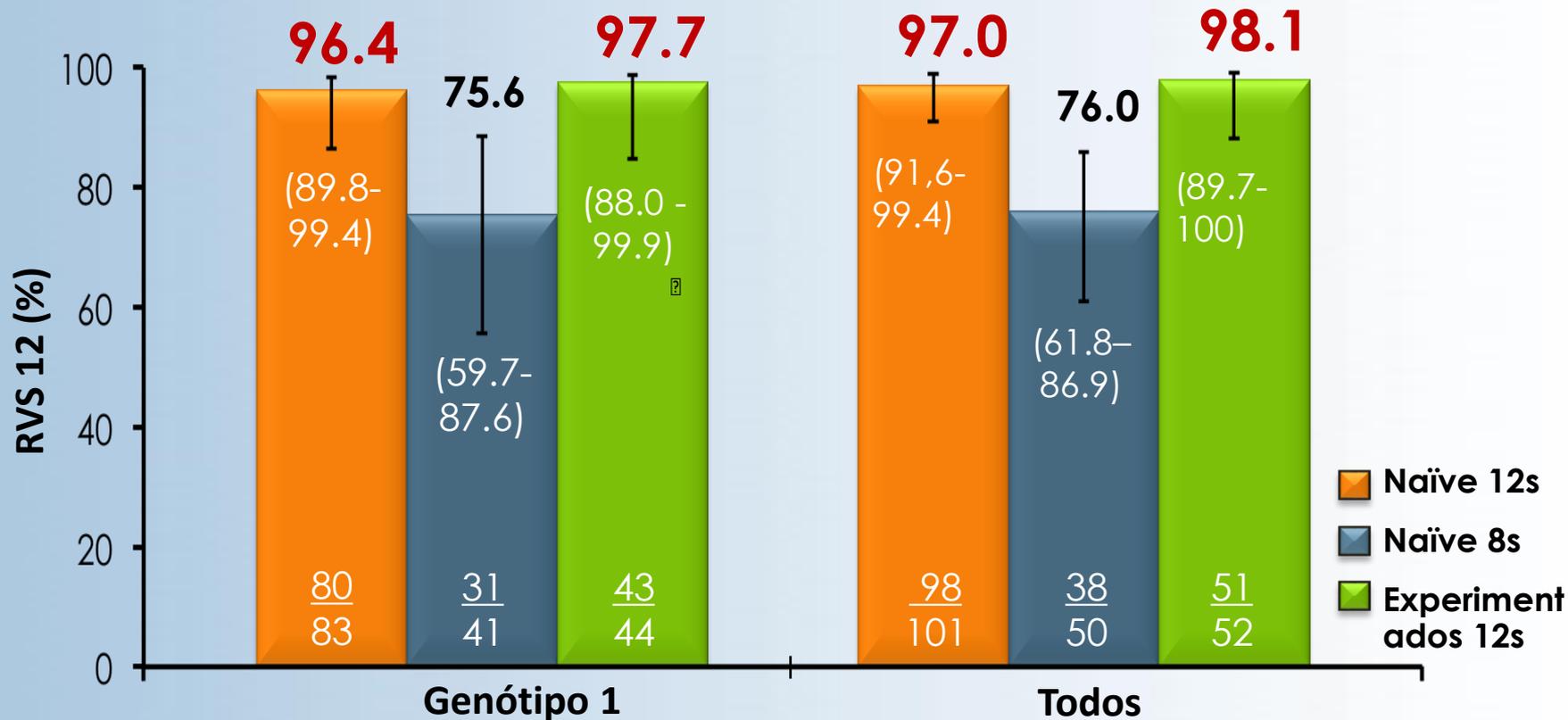
Kowdley KV et al., EASL 2016; poster SAT-199

...e o Paciente coinfectado HCV/HIV?



Estudo ALLY-2 (Fase 3): GT1 com HCV/HIV

SOF + DCV por 8 a 12 semanas



➤ 16% (32/203) com RAVs na baseline

Sem impacto na RVS (96% de RVS quando havia RAVs vs 98% sem-RAVs)

Vida Real França (ANRS): GT1, 3 e 4 HCV/HIV

SOF+DCV±RBV por 12 ou 24 semanas

- **n = 147** pacientes com 12 semanas pós-tto: interim
 - 70% GT1; 10% GT3; 20% GT4
 - > 75% F4
 - > 85% experimentados
 - 13% **Child B/C**
 - Pctes pré e pós TxH, pré Tx Renal
 - Análise de segurança em 564 pctes incluídos.
- **Tratamento:** 12s em 31% e 24s em 68%; RBV em 9%
97% dos pctes em TARV
- **Dose do Daclatasvir:** 60mg/dia, de acordo com TARV

RVS 100% G 1
e 3

DCV + SOF = Pouca interação

	Sofosbuvir	Daclatasvir	
ATV/r	ATV ↔ SOF ↔	DCV ↑*	→ 30 mg
DRV/r	SOF ↑; DRV ↔	DCV ↔	
LPV/r	No data	DCV ↔	
TPV/r	No data	No data	
EFV	SOF ↔; EFV ↔	DCV ↓*	→ 90 mg
RPV	SOF ↔; RPV ↔	No data	
ETV	No data	No data	
RAL	SOF ↔; RAL ↔	No data	
ELV/cobi	No data	No data	
DLG	No data	No data	
MVC	No data	No data	
TDF	SOF ↔; TDF ↔	DCV ↔; TDF ↔	

premature study discon

* Diminuir dose para 30mg, Aumentar dose para 90mg**

Interações Medicamentosas (continuação)

Classe da Droga	Droga	daclatasvir ¹	simeprevir ²
antivirais, hiv	abacavir, didanosina, dolutegravir, emtricitabina, enfuvirtida, lamivudina, maraviroc, raltegravir, rilpivirina, estavudina, fumarato de tenofovir desoproxila, zidovudina	✓	✓ enfuvirtide não consta na bula
	regimes contendo atazanavir + ritonavir, ou cobicistat	⚠ necessitaria de redução de dose para 30mg - apresentação não disponível no brasil	✗
	darunavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir, atazanavir + ritonavir	✗	✗
	efavirenz	⚠ necessitaria aumento de dose para 90mg - apresentação não disponível no brasil	✗
	etravirina, nevirapina	✗	✗

Interações Medicamentosas (continua)

Classe da Droga	Droga	daclatasvir ¹	simeprevir ²
antiácidos	famotidina, omeprazol	✓	✓ famotidina não consta na bula
antibacterianos	azitromicina	✓	✓
	ciprofloxacino	✓	não consta na bula
	claritromicina, telitromincina	⚠ necessitaria de redução de dose para 30mg - ainda não disponível no brasil	✗
	eritromicina	⚠ pode resultar em aumento de concentração de daclatasvir, monitoração necessária	✗
anticoagulantes	etexilato de dabigatrana	⚠ monitorização por segurança é necessária	não consta na bula
	varfarina	✓	inr deve ser monitorado
anticonvulsivantes	carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína	✗ contraindicado	✗ não recomendado

Considerações Finais

- Genotipo 3 :
 - **Não cirróticos – RVS > 90%**
 - **Cirróticos – RVS aprox. 75-85%**
- Coinfecção HIV/HCV :
 - Taxas semelhantes aos mono infectados
- A associação DCV + SOF demonstra eficácia e segurança, baixo grau de interações medicamentosas

Obrigado



fgruiz@terra.com.br