

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

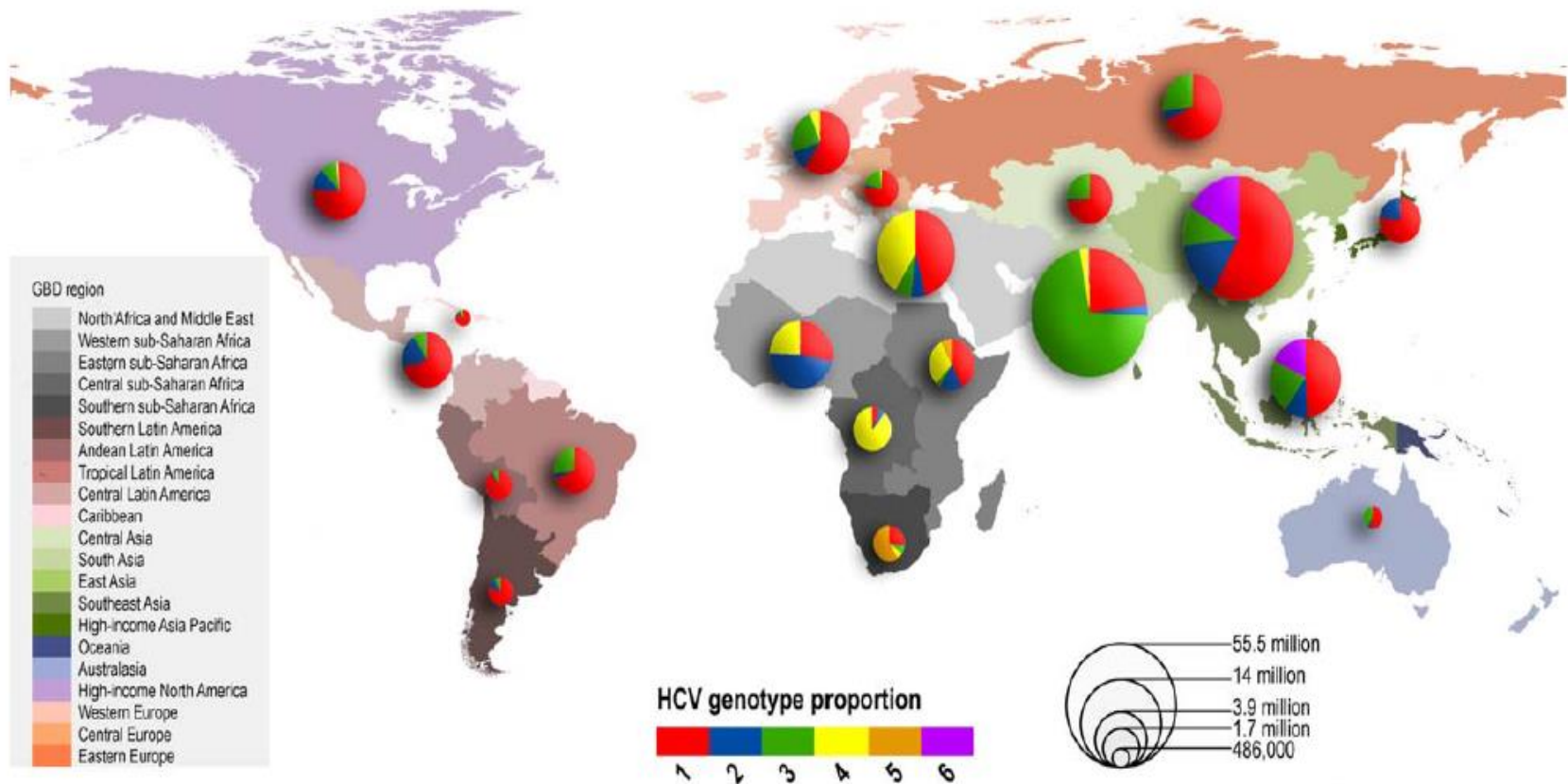
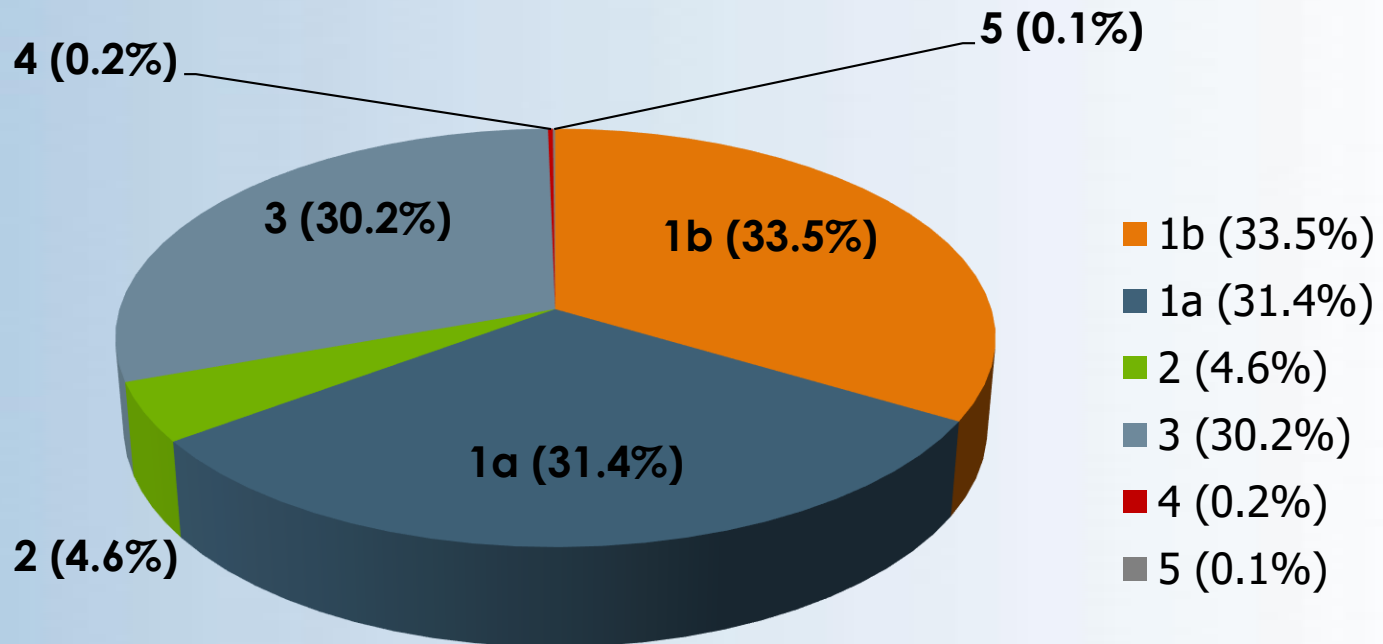


Fig. 1. Relative prevalence of each HCV genotype by GBD region. Size of pie charts is proportional to the number of seroprevalent cases as estimated by Hanafiah et al.²

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

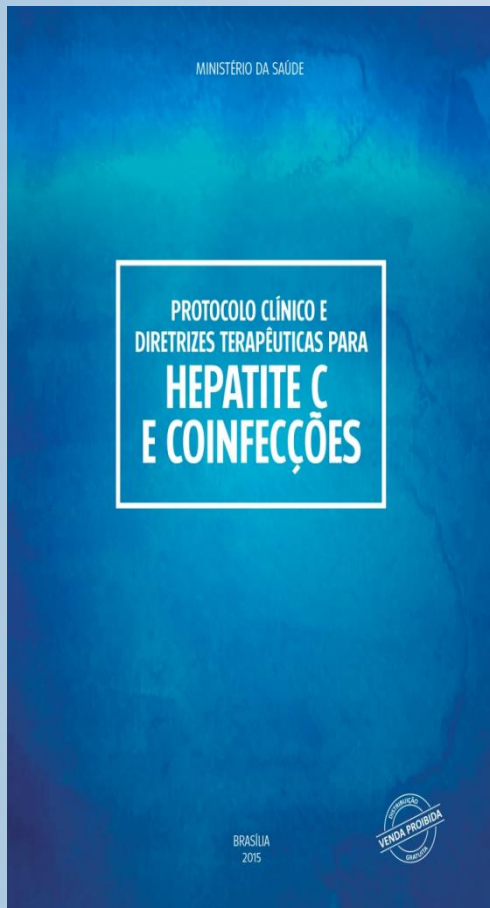
- Sítio Ativo Enzima Viral**
- Sofosbuvir**
 - Mericitabine
 - VX-135
 - IDX20963
 - ACH-3422

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

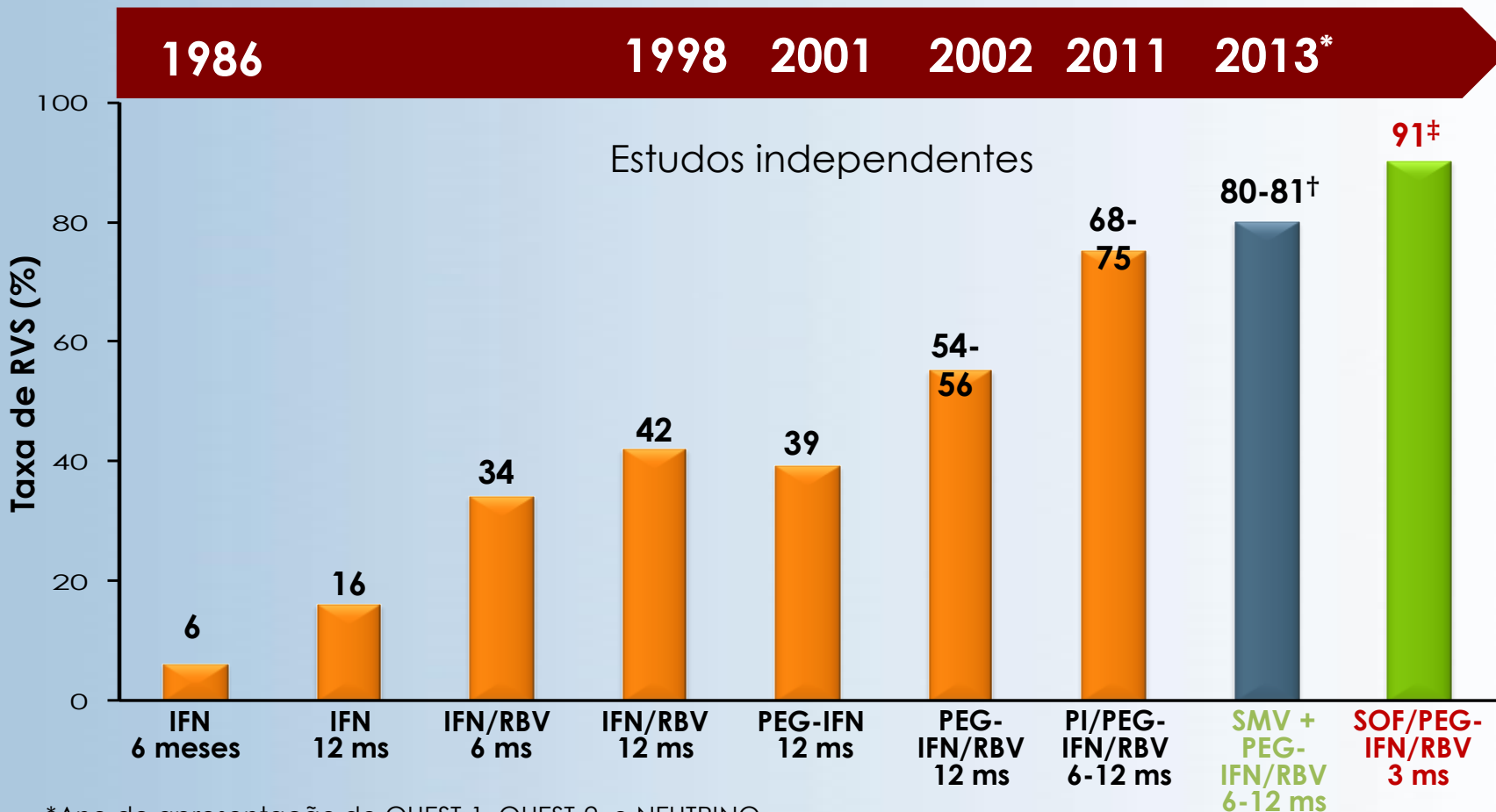
Daclatasvir

- NS5A
- Pangenotípico

Simeprevir

- Protease
- Genótipos 1 e 4

Taxas de RVS em pacientes com HCV



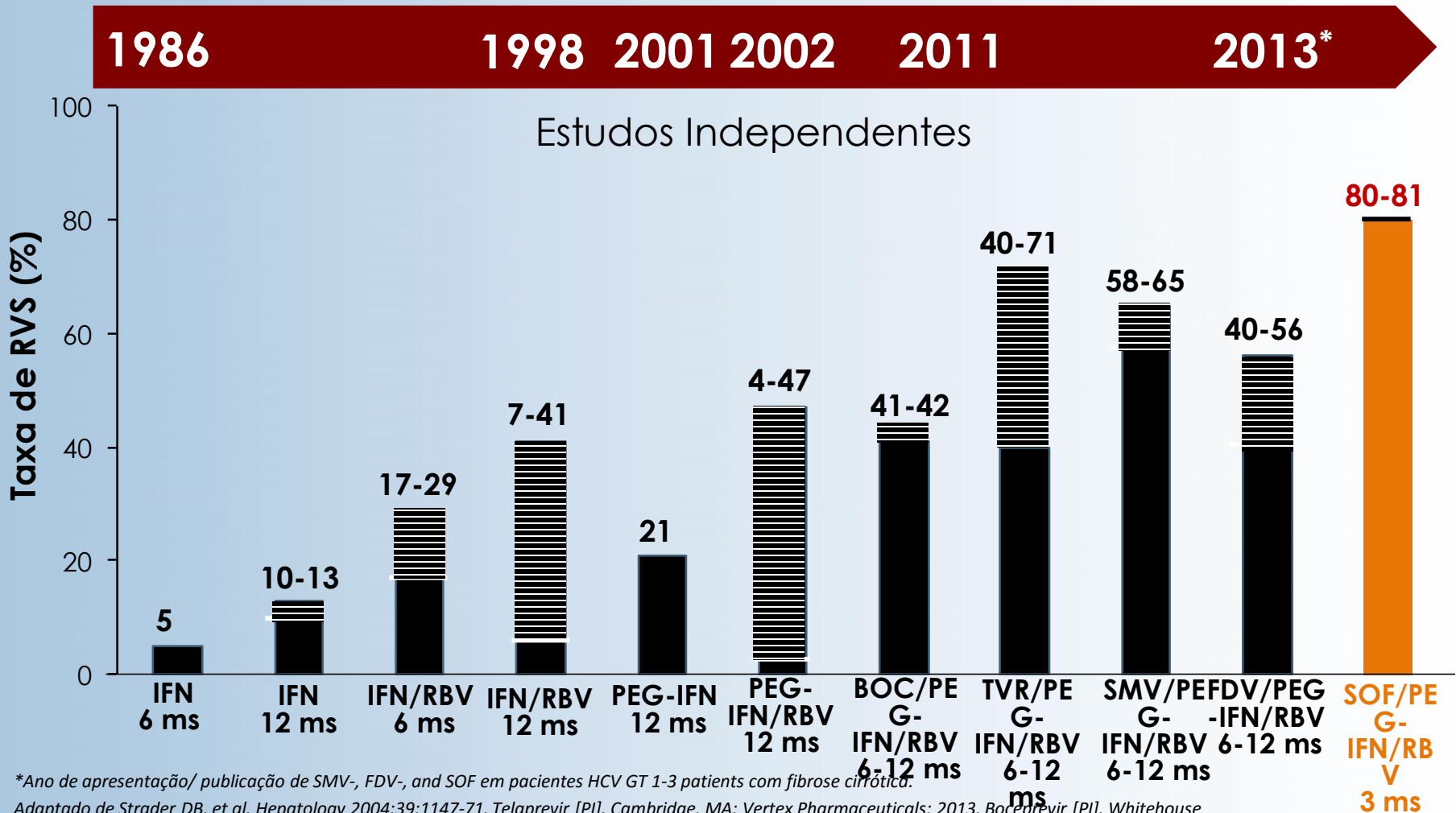
*Ano de apresentação do QUEST-1, QUEST-2, e NEUTRINO

† 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)



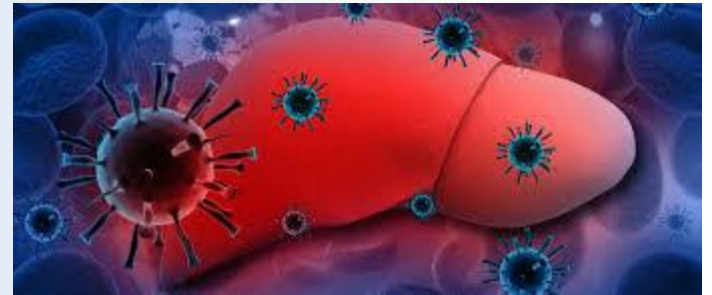
400mg

Daclatasvir
(DCV)



60mg

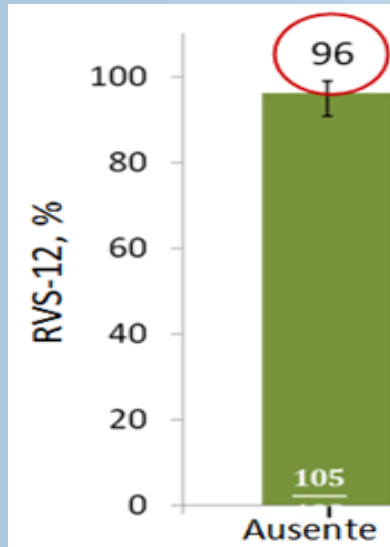
Tratamento do GT3



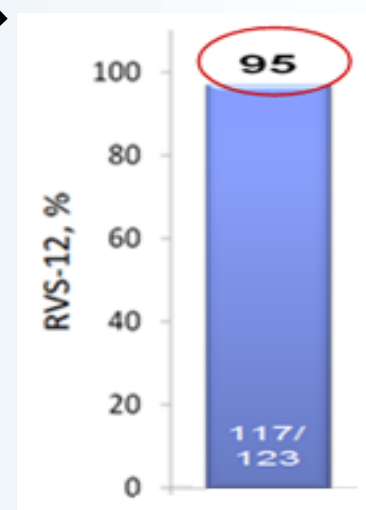
Elevada taxa de RVS em GT3 sem cirrose

ALLY-3: SOF/DCV
12 semanas

BOSON: SOF+PEG/RBV
12 semanas



Sem cirrose



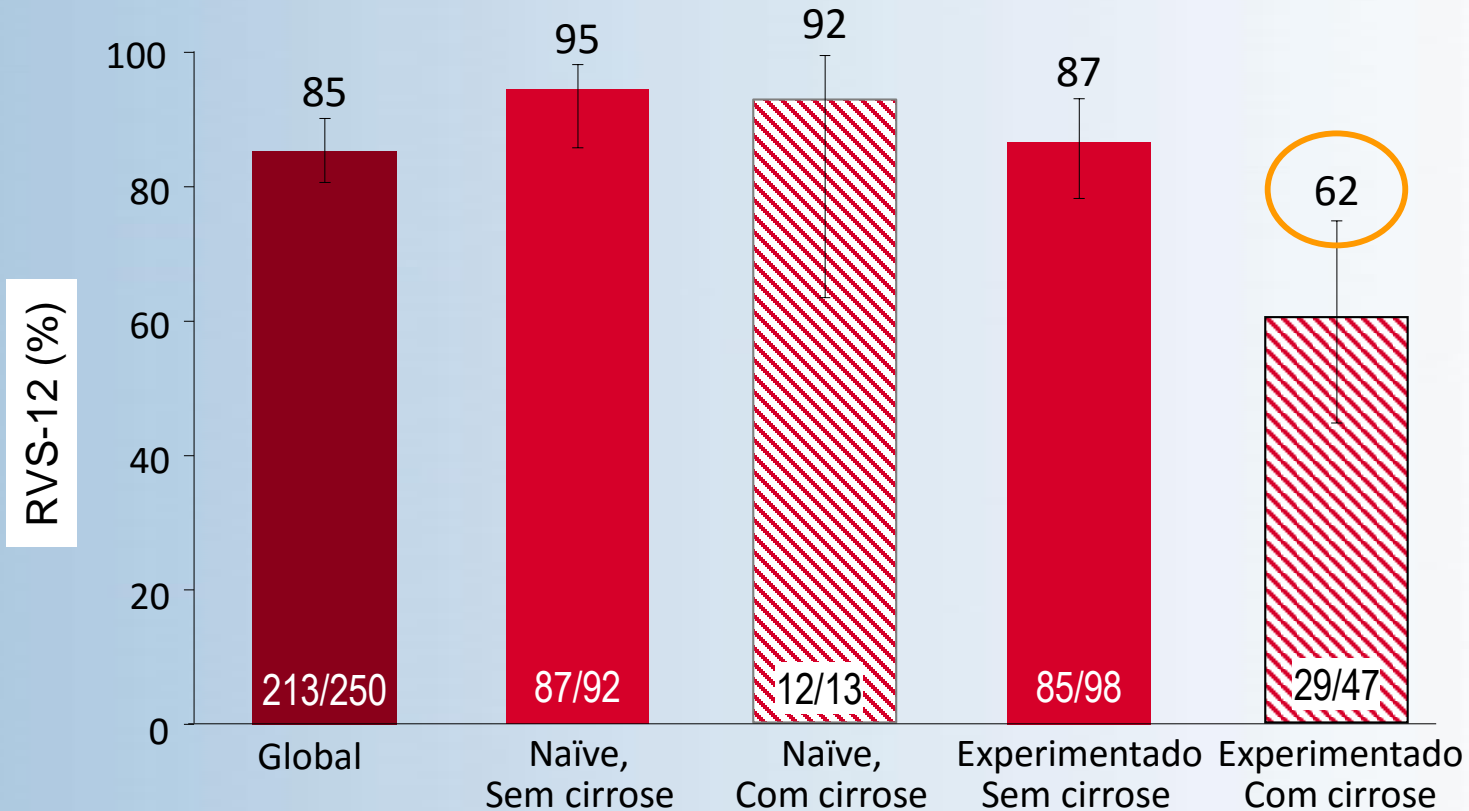
Sem cirrose

RVS \geq 95%

Foster GR, et al. EASL 2015

Nelson DR, et al. Hepatology. 2015

ESTUDO VALENCE em GT3: SOF + RBV por 24 semanas



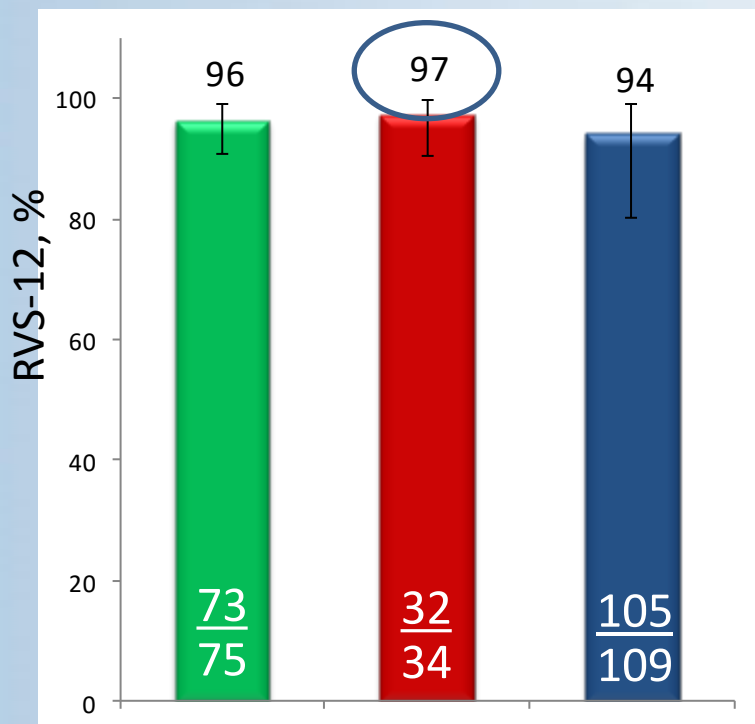
Menor chance de RVS em GT3 “difíceis” (experimentados cirróticos)

Interrupção por EAs: 1%

ALLY-3: SOF+DCV 12 semanas

Pacientes Genótipo 3 Não Cirróticos

(n = 141)



Interrupção por EAs: 0%

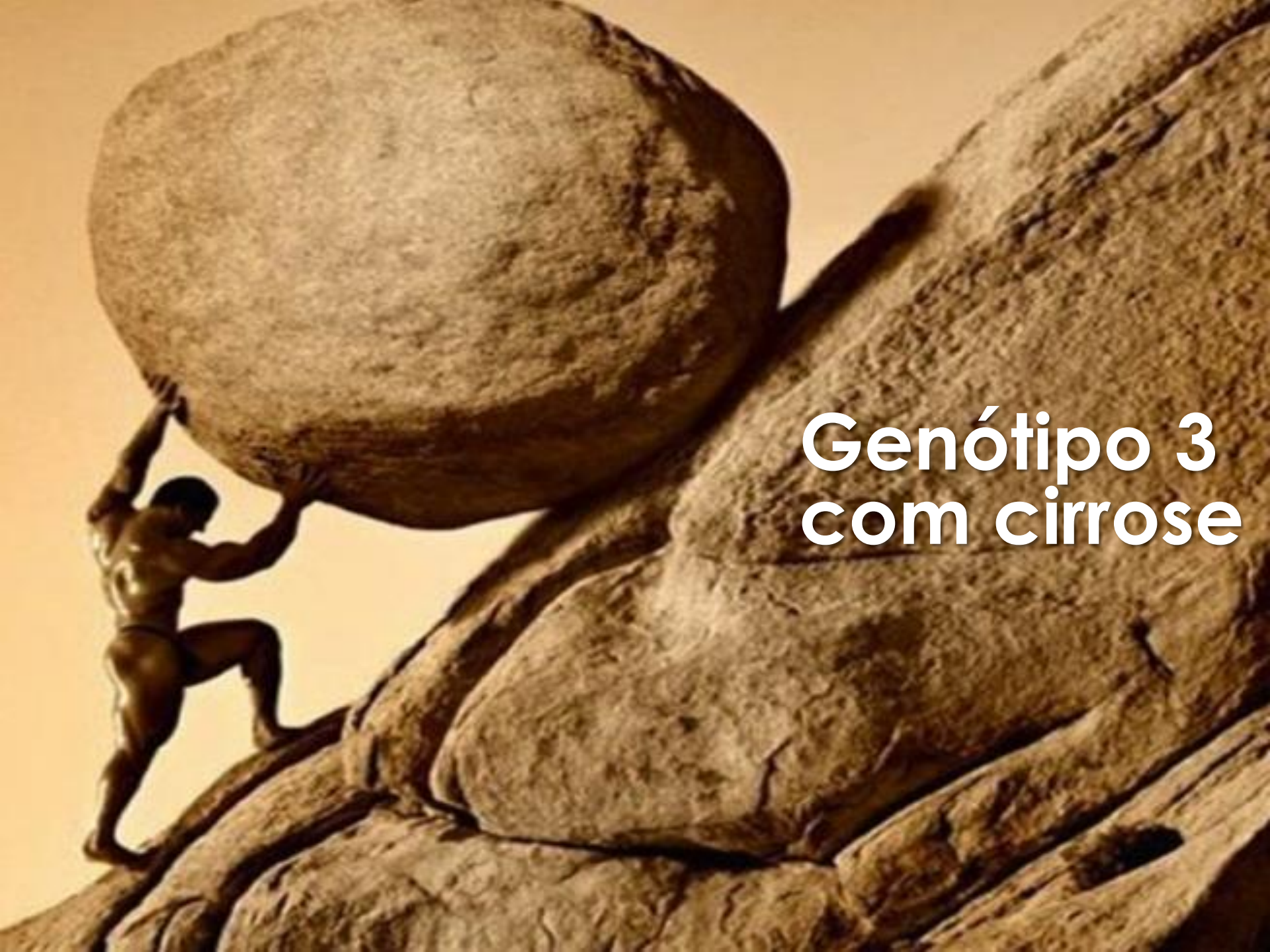


Conclusões: GT3 sem cirrose

- 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>

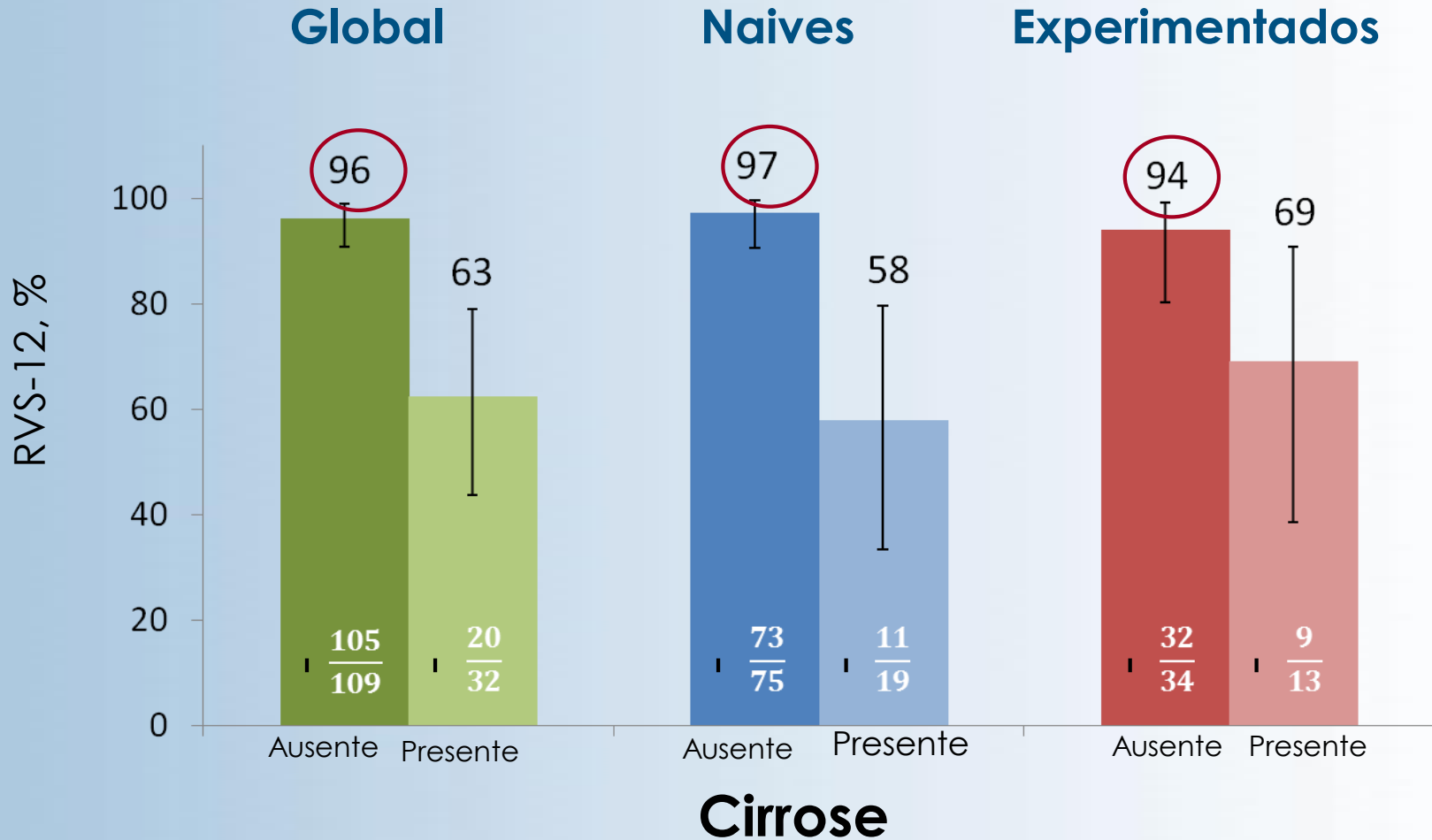
- **Perfil de segurança:** favorável em todos os subgrupos

A muscular man is shown from the back, pushing a large, smooth, rounded boulder up a steep, rocky slope. The scene is lit with warm, golden light, creating strong shadows and highlights on the man's muscles and the textures of the rocks. The man is positioned on the left side of the frame, leaning forward as he pushes the boulder towards the top right. The rocks are layered and textured, suggesting a rugged, natural environment.

**Genótipo 3
com cirrose**

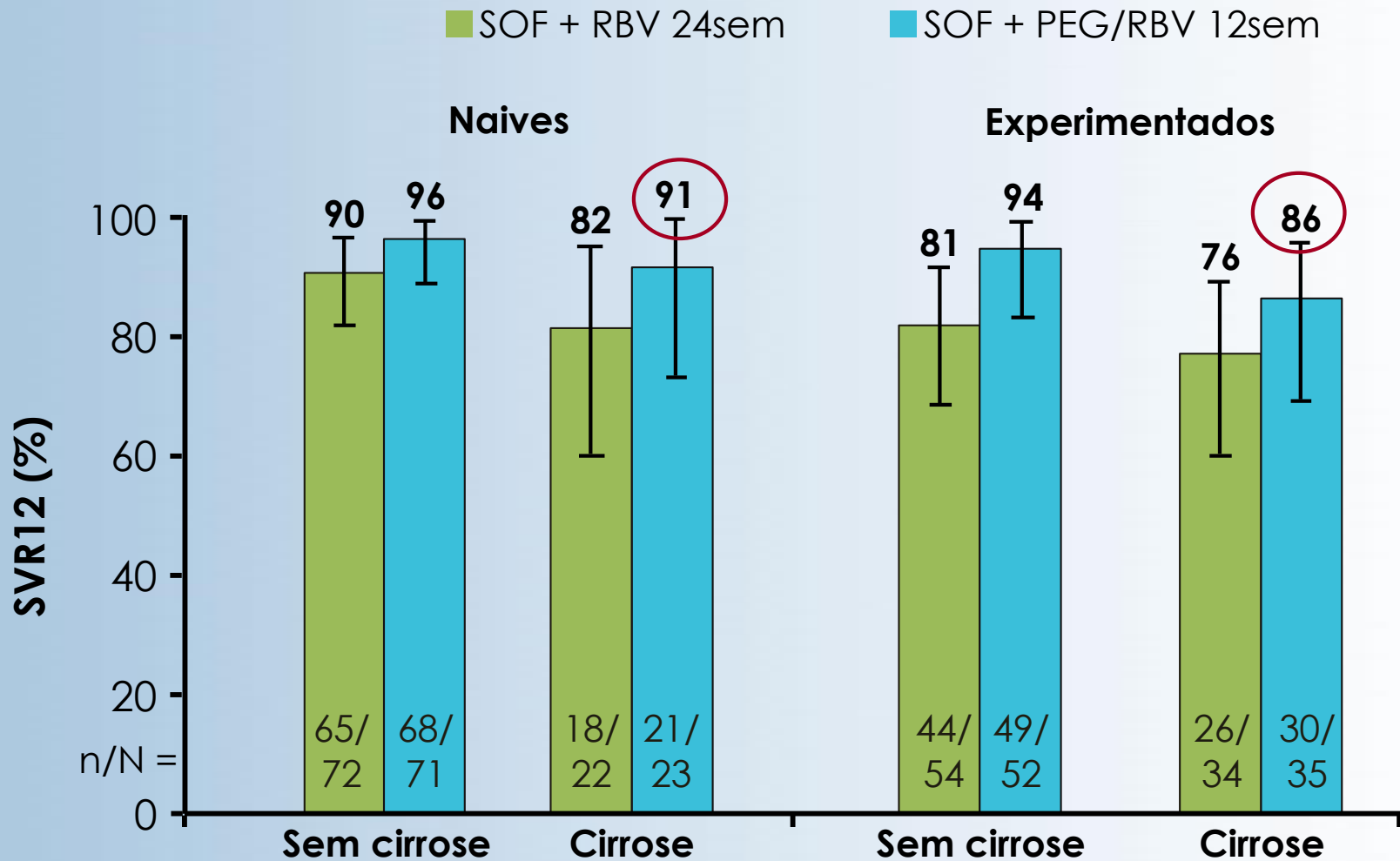
ALLY-3: SOF/DCV por 12 semanas em Genótipo 3

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**

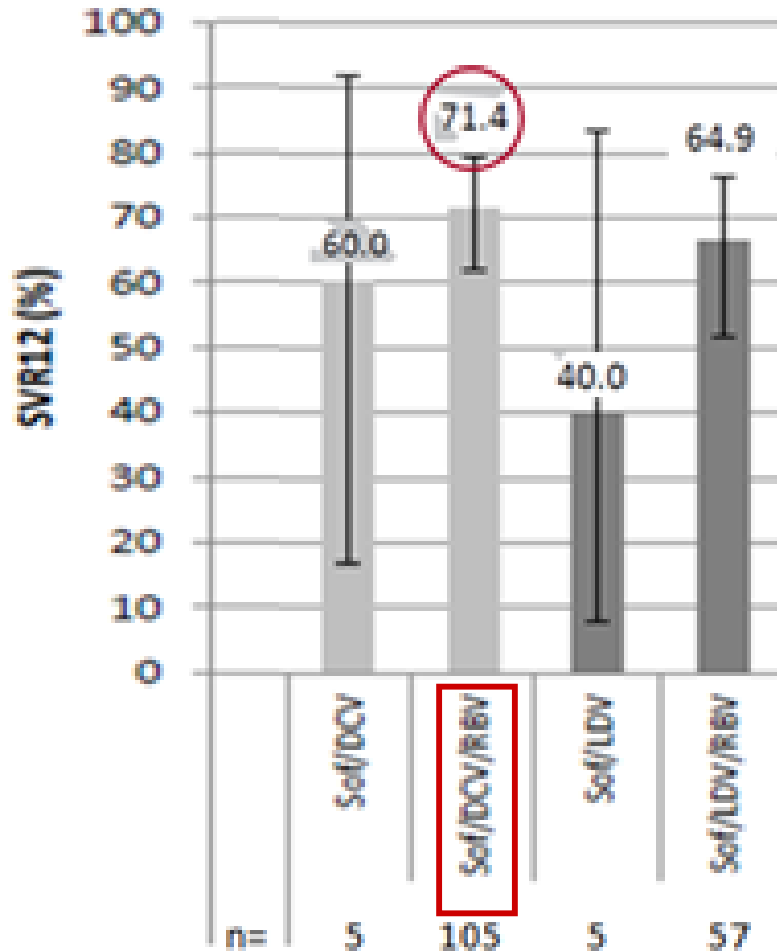
**Programa de
Acesso Expandido
na Europa (5 países)**

**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%

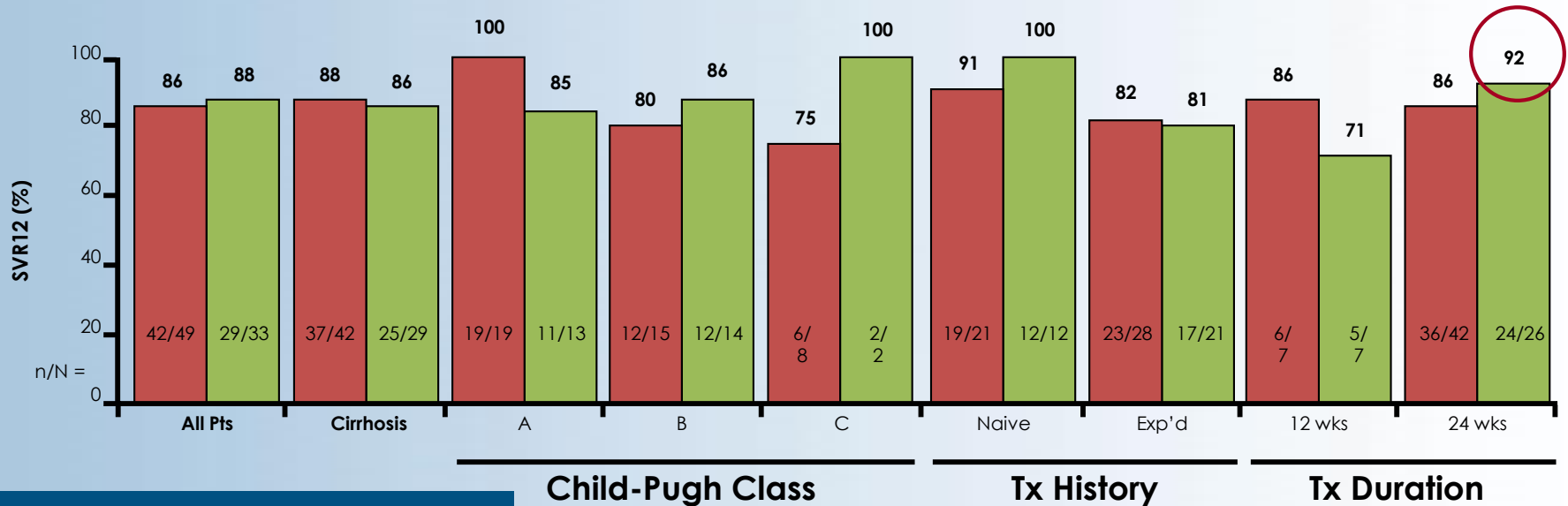
RVS ±70% com 12s em
cirróticos, mesmo com RBV

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



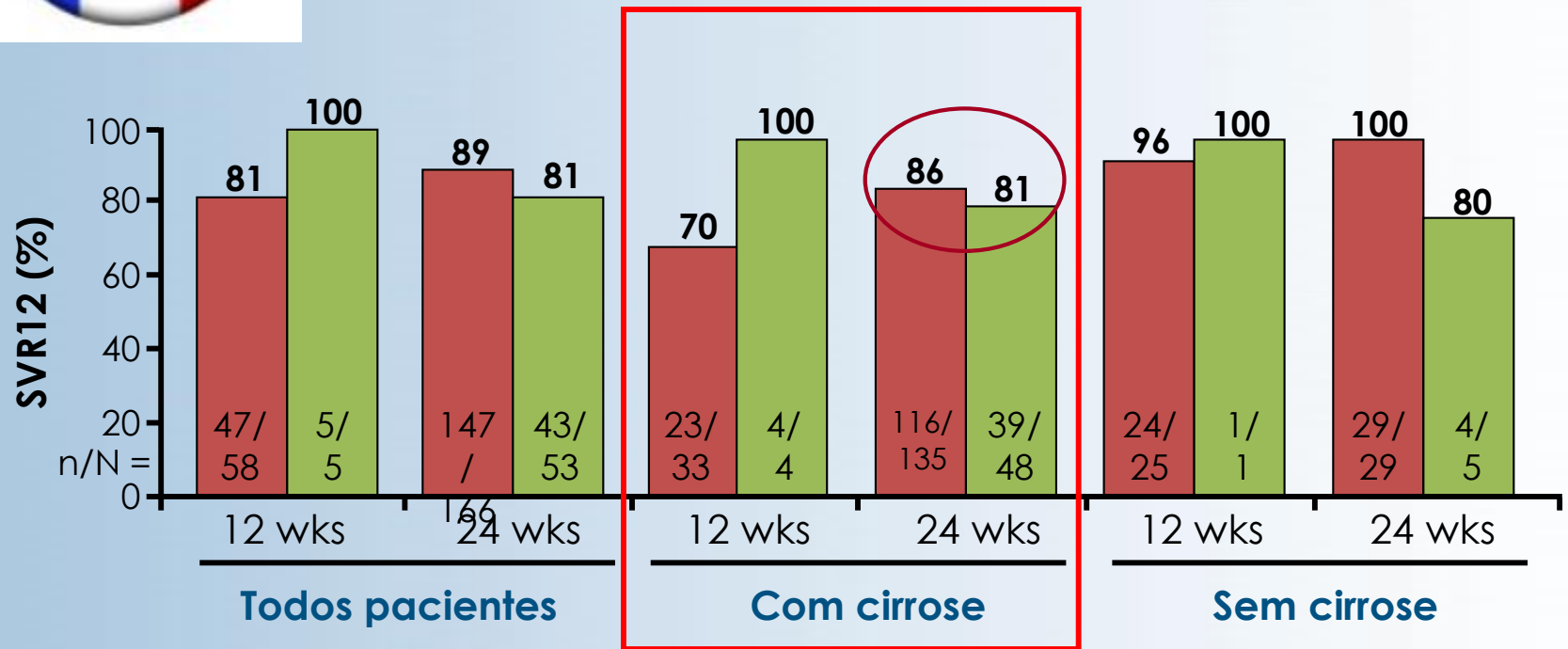
RVS > 90% em cirróticos por 24 sem associando RBV

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



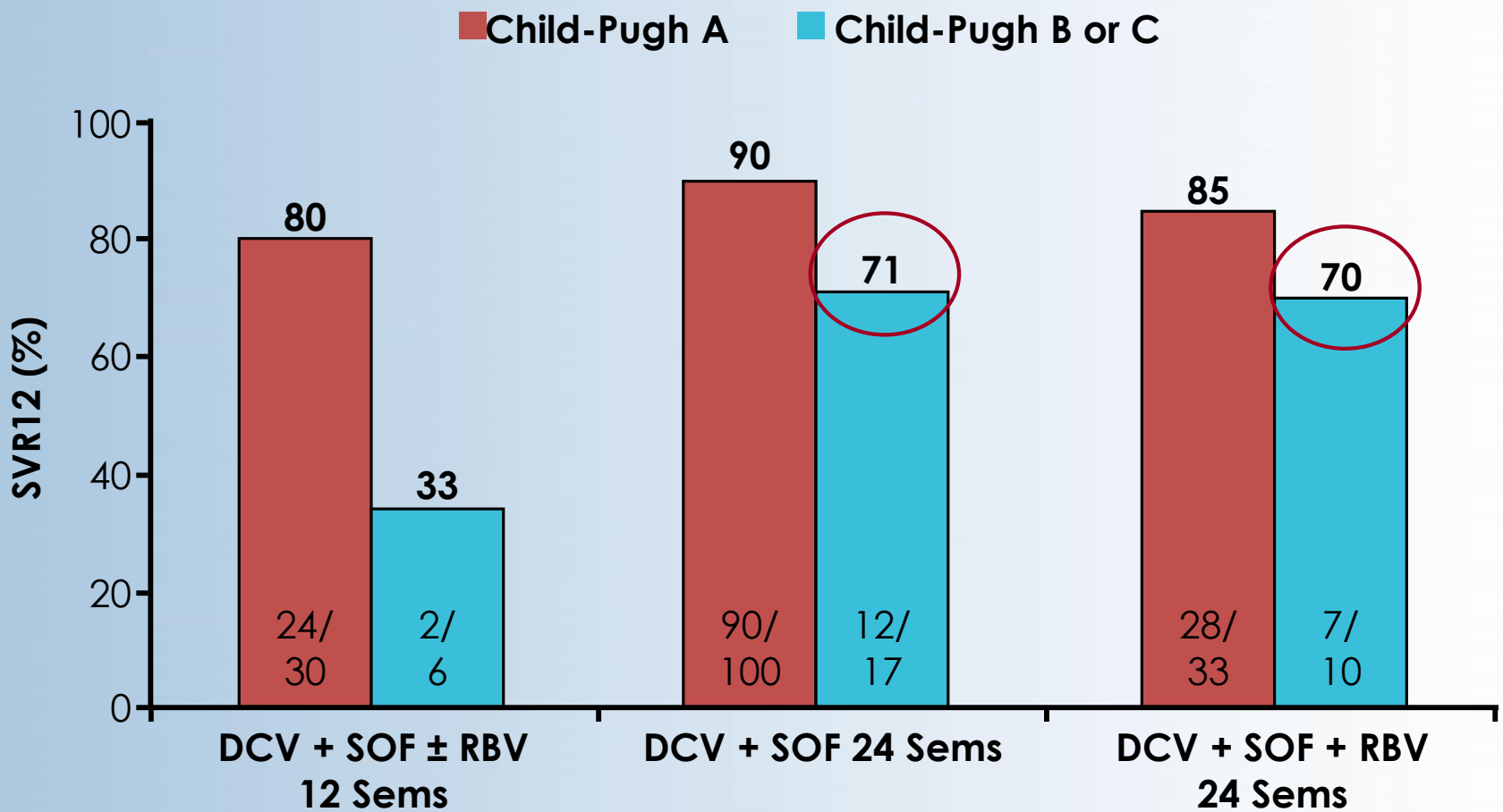
■ DCV + SOF

■ 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
<i>PR autorizado</i>	<i>Sofosbuvir + PR</i>	<i>12 semanas</i>
<i>PR contraindicado</i>	<i>Sofosbuvir + daclatasvir</i>	<i>12 semanas</i>

PCDT HCV MS , publicação 27/07/2015

Considerações acerca do tratamento do genótipo 3

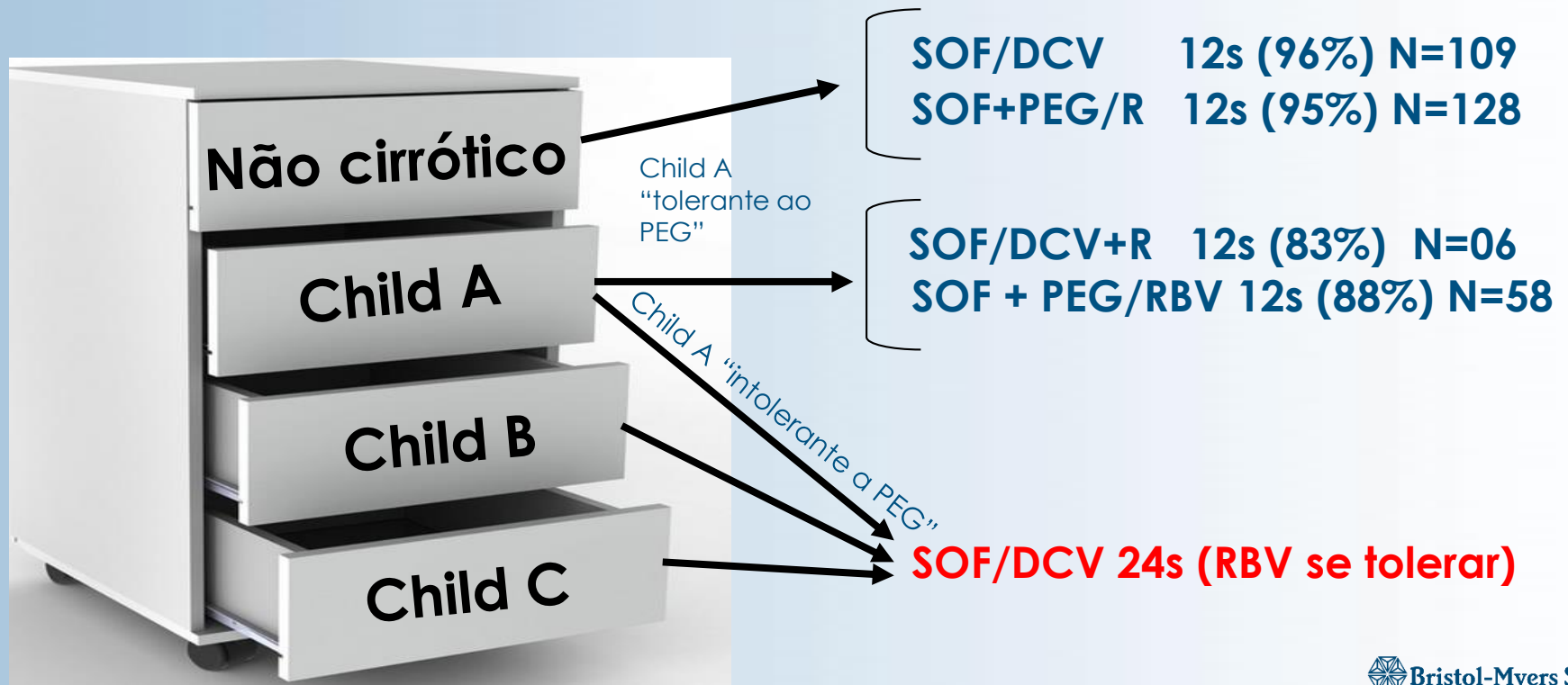


Tabela 11: Regime recomendado, DAKLINZA uma vez ao dia em combinação com sofosbuvir ± ribavirina para pacientes com genótipos 1, 2, 3 ou 4, incluindo pacientes mono infectados por HCV e co infectados por HCV/HIV, virgens de tratamento ou experimentados^a

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

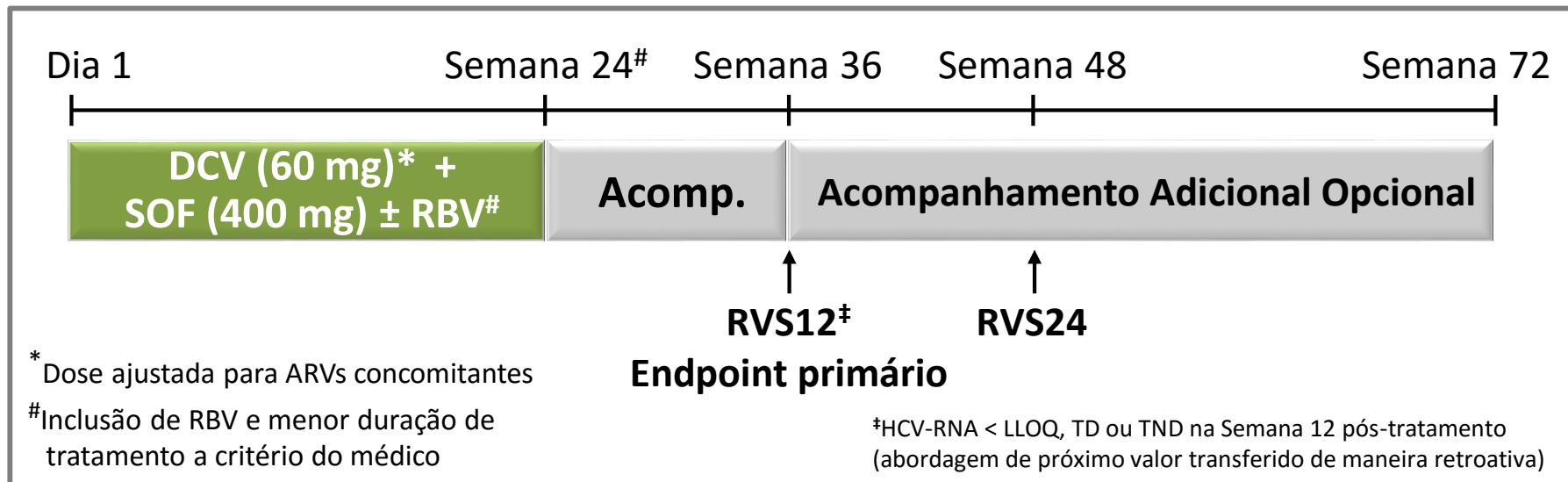
Welzel TM,¹ Petersen J,² Ferenci P,³ Gschwantler M,⁴ Herzer K,⁵ Cornberg M,⁶ Schott E,⁷ Berg T,⁸ Spengler U,⁹ Weiland O,¹⁰ van der Valk M,¹¹ Geier A,¹² Rockstroh JK,⁹ Peck-Radosavljevic M,³ Zhao Y,¹³ Jimenez-Exposito MJ,¹⁴ Zeuzem S¹

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



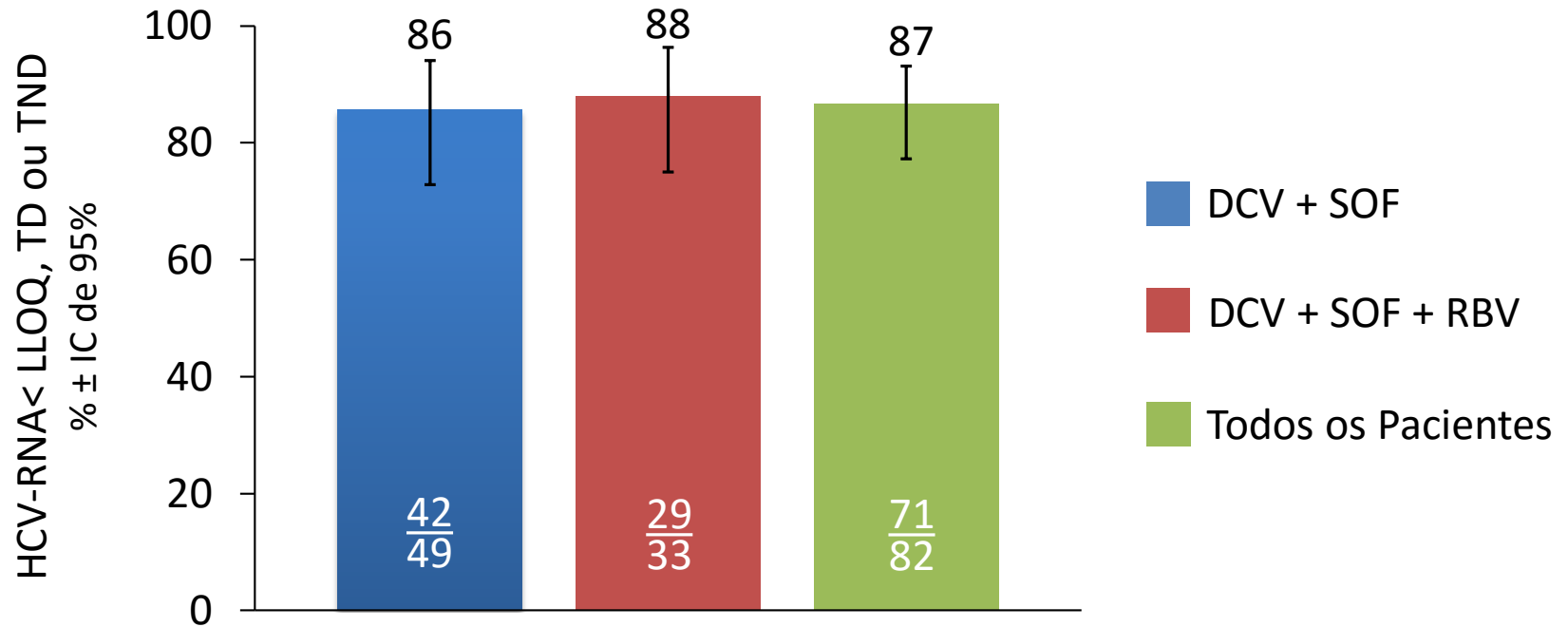
Critérios de inclusão

- 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)



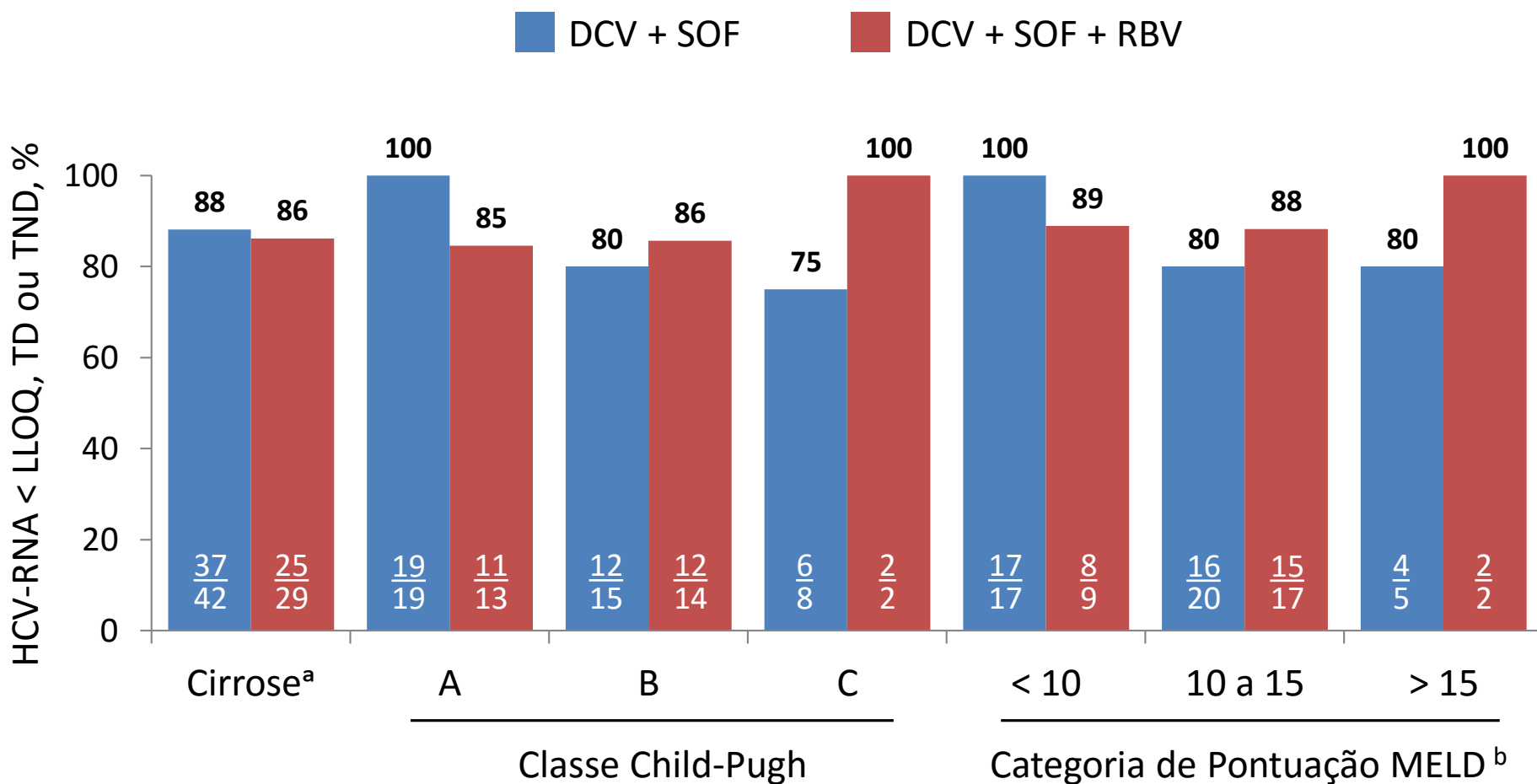
Não Alcançaram RVS12	7	4	11
Reativação	1	0	1
Recidiva	3	3	6
Descontinuação (EA)	0	1	1
Morte ^a	3	0	3

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.

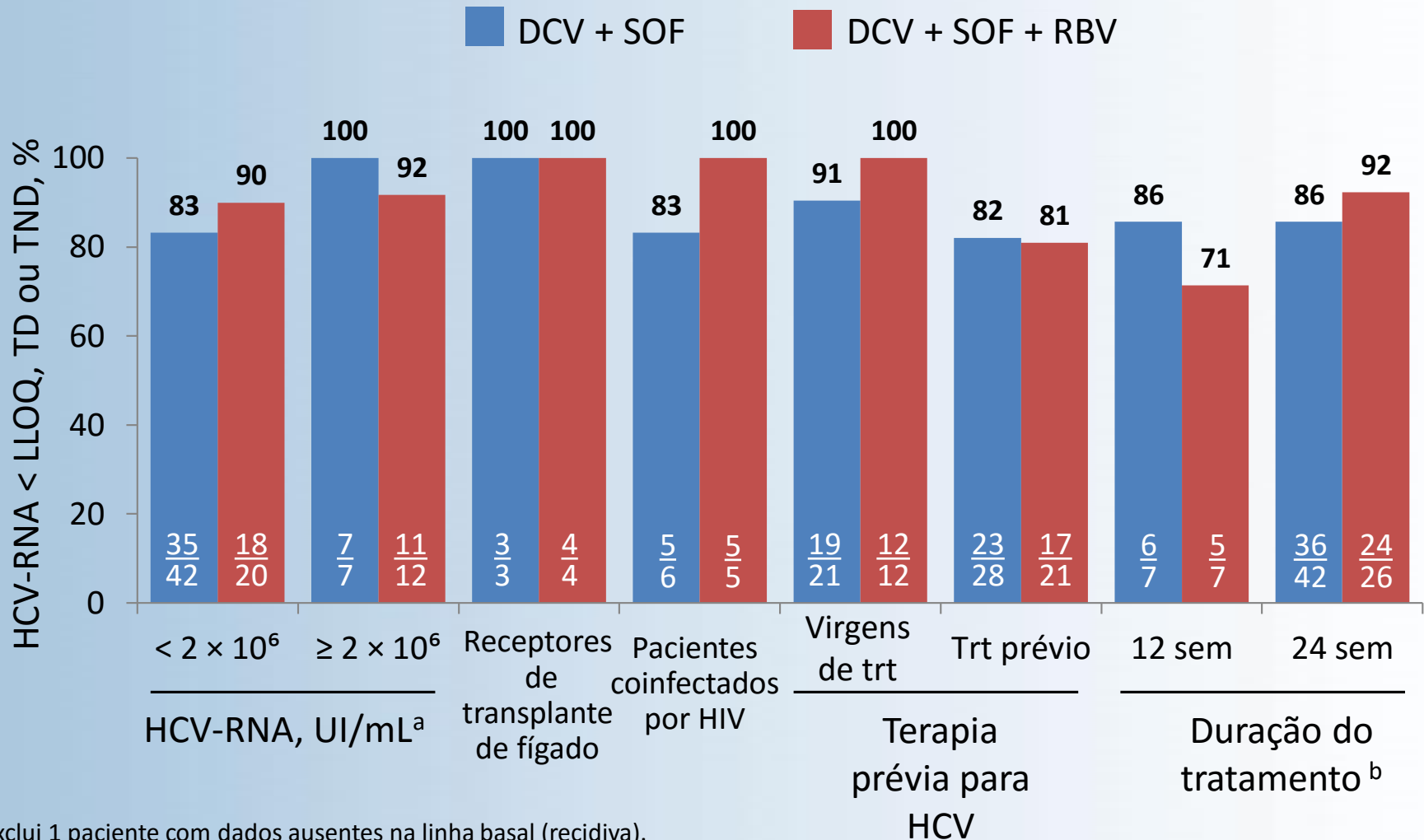
RVS12 (mITT) em Pacientes com Cirrose



^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(\pm RBV)	24semanas	IlaB

Genótipo 2 e 3 cirrose descompensada	Duração	Grau de evidência
Sofosbuvir/velpatasvir(\pm RBV)	12semanas	IA
Sofosbuvir/daclatasvir(\pm 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							

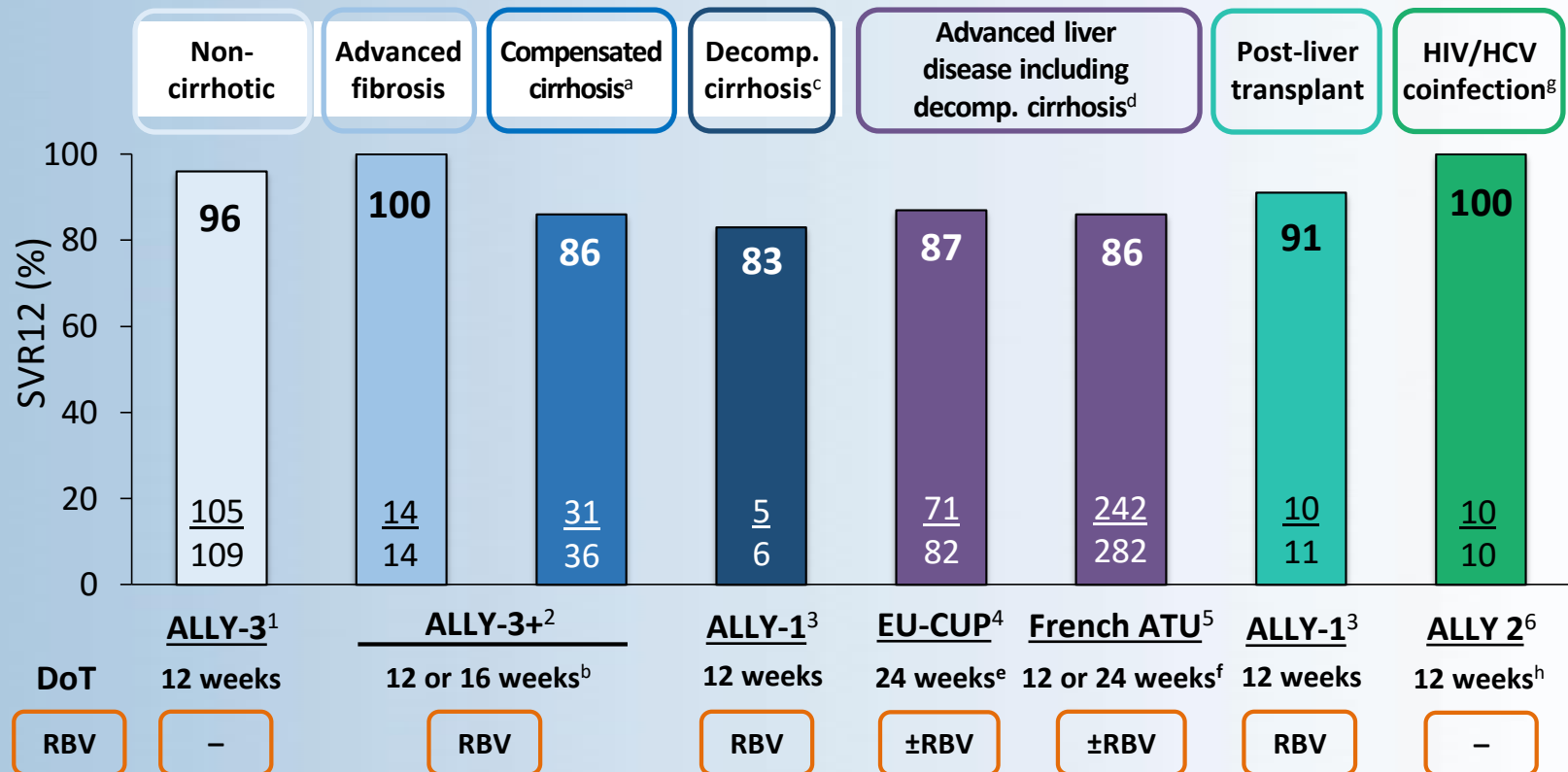
Cirrose descompensada

- 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.

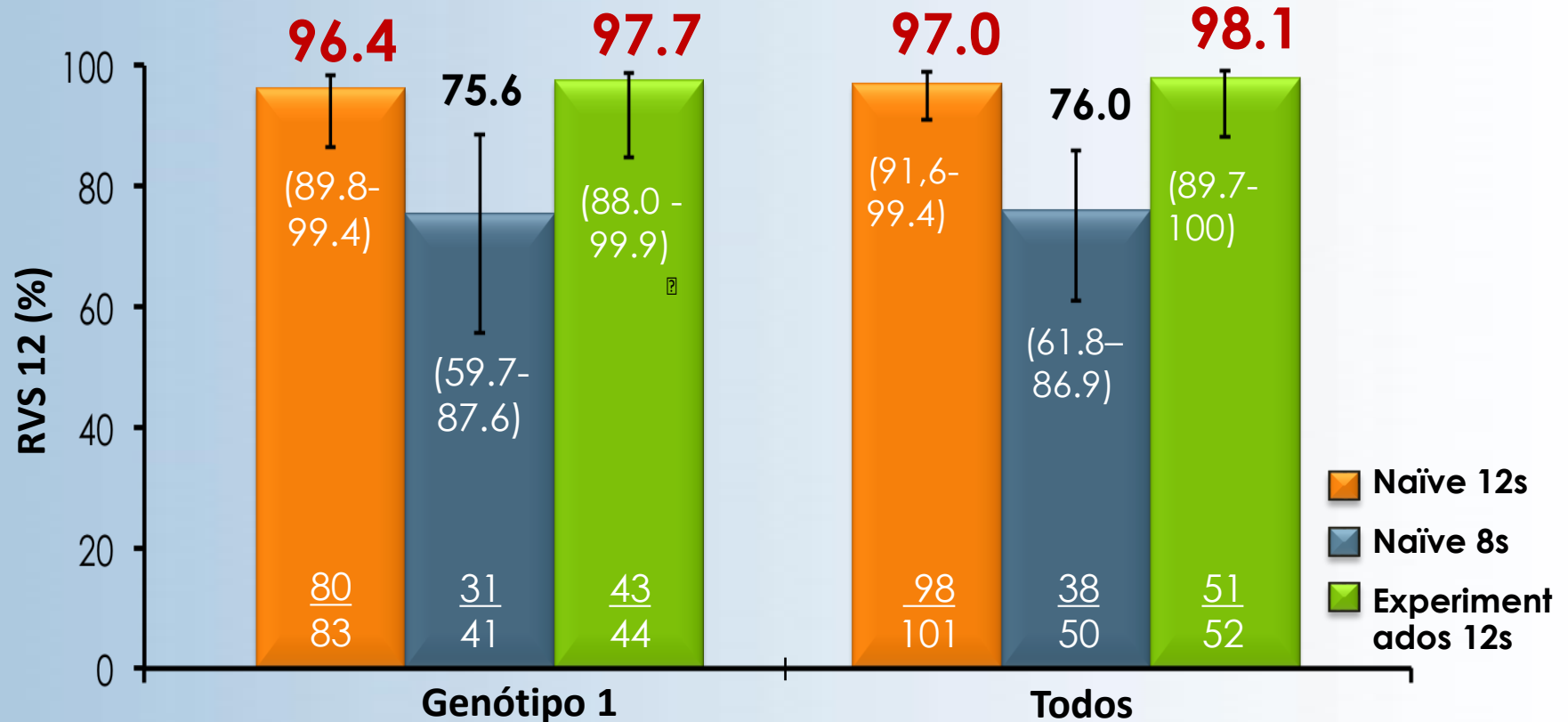
Kowdley KV et al., EASL 2016; poster SAT-199

...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