
Atualização no Tratamento da Hepatite C Crônica

**Dr. Alexandre Martins Portelinha Filho
Departamento Infectologia
UNOESTE
HRPP**

Importância global da infecção pelo VHC



Aproximadamente 170 milhões de pessoas cronicamente infectadas

Quase 500.000 mortes/ano

~ **300.000** casos de insuficiência hepática

~ **200,000** casos de CHC

Lim, et al. Lancet 2012; 380: 2224-2260.

Prevalência do HCV no Brasil



Population = 190.732.694 (2010)

Prevalence of anti-HCV = 1,38%

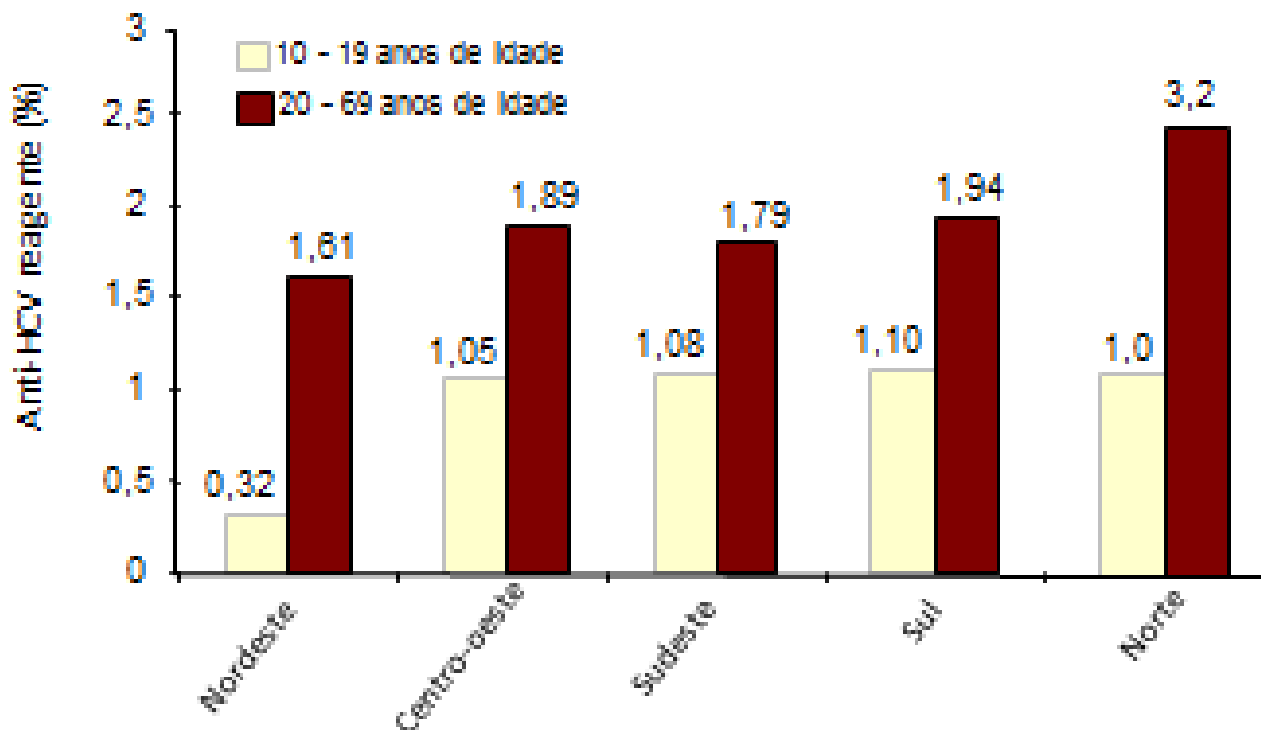
Number Infected = 2.632.111

IBGE 2010
National Survey on Viral Hepatitis 2011

Seroprevalência da Hepatite C no Brasil

Seroprevalência global: 1.38% (\cong 2.6 milhões de pessoas)

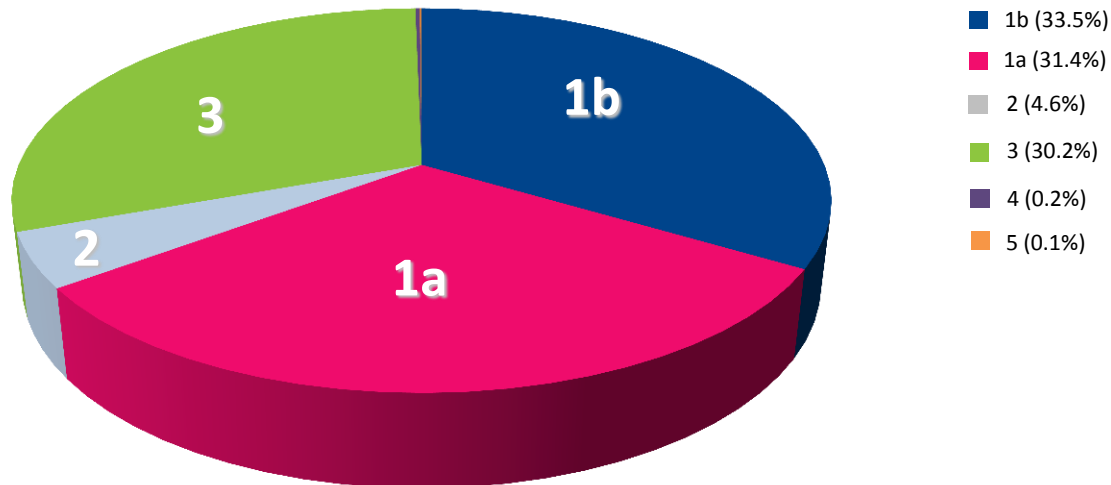
Cerca de 2.1 milhões de pacientes com viremia



Pereira LMMB, et al. BMC Infectious Diseases 2013, 13:60

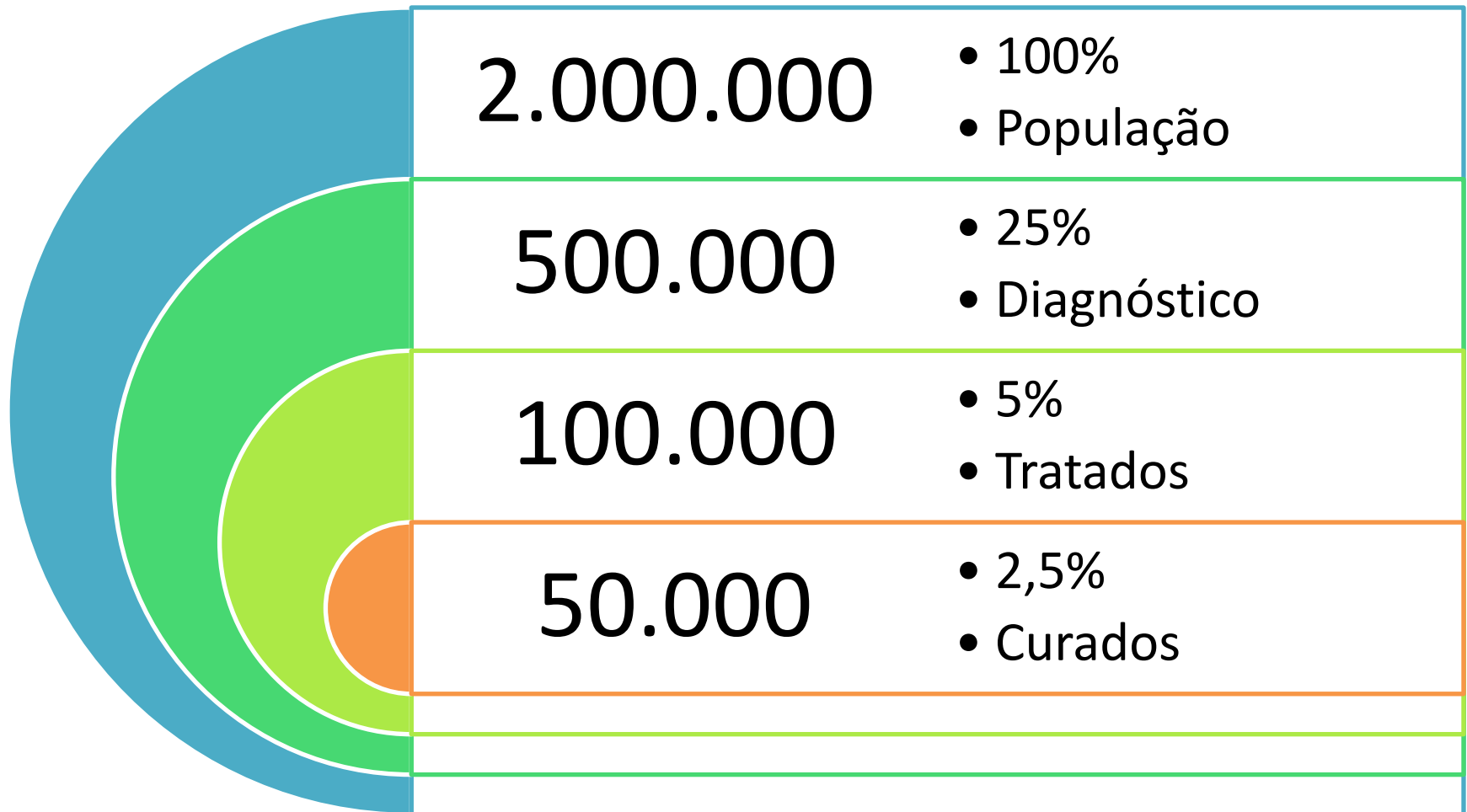
HCV: Genótipos Prevalentes no Brasil

Distribuição dos Genótipos



Canpiotto et al. Braz J Med Res 38(1) 2005

Efetividade do Diagnóstico e Tratamento da Hepatite C no Brasil



TESTES DE SCREENING

- Transfusões (antes 1993)*
- Usuários de drogas injetáveis
- Transplantes de órgãos (antes de 1993)*
- Parceiro sexual de indivíduo infectado
- Múltiplos parceiros sexuais ; Trabalhadores da saúde
- Exposição peri-natal ; Elevações de ALT/AST inexplicadas
- Hemodiálise ; Infectados pelo HIV ; Acupuntura ; Piercings
- Tatuagens

SBH & SBI & AMB

SE VOCÊ TEM

**45 anos
ou +**

Isto é com você!

HEPATITE C

Silenciosa e Perigosa

**PEÇA PARA
FAZER O
TESTE!**



www.tudosobrefrigado.com.br / www.sbinfectologia.org.br

SE VOCÊ TEM PACIENTES
NASCIDOS ENTRE

1945 & 1970

Isto é com você!

HEPATITE C

Silenciosa e Perigosa

**PEÇA O TESTE
ANTI-HCV!**



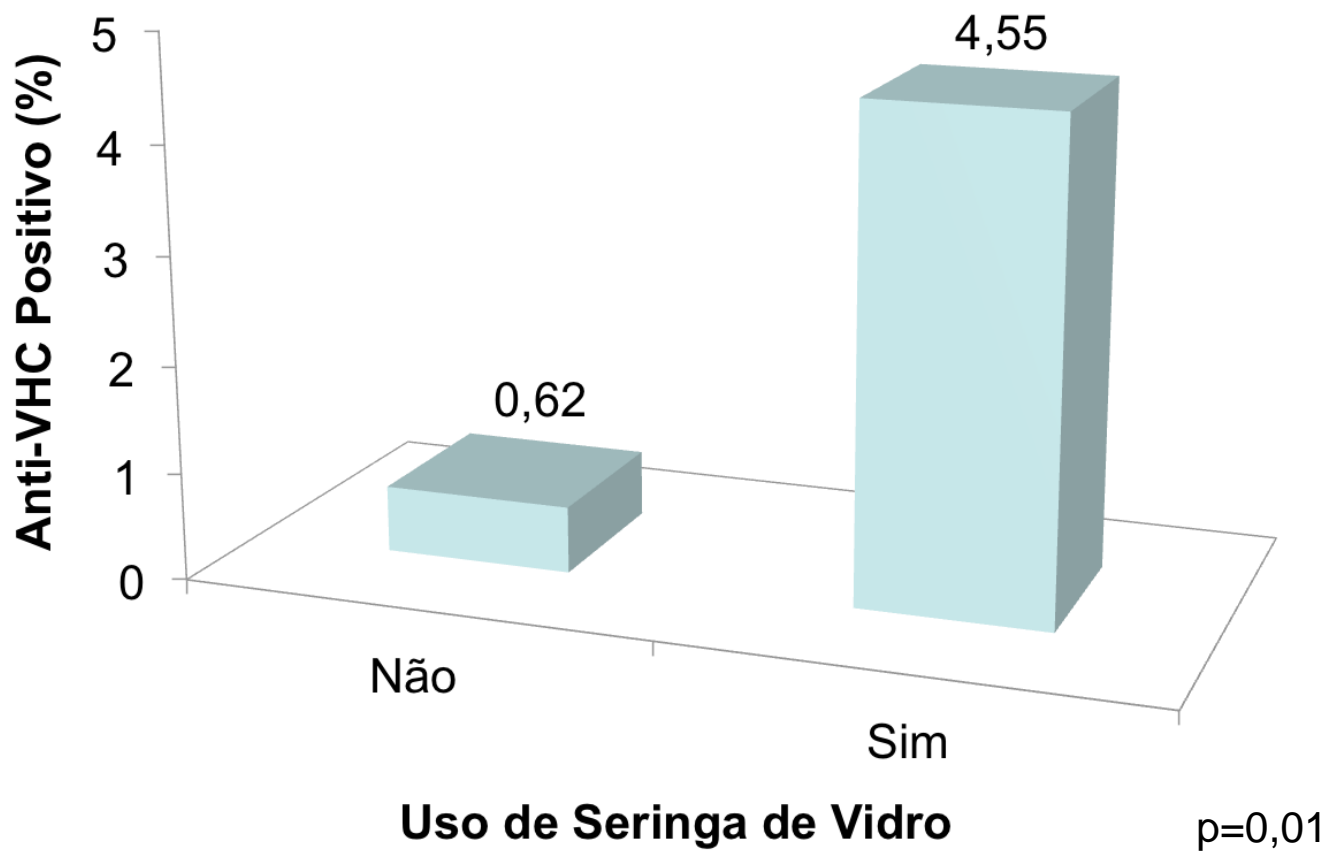
NÓS CUIDAMOS DO
SEU FÍGADO



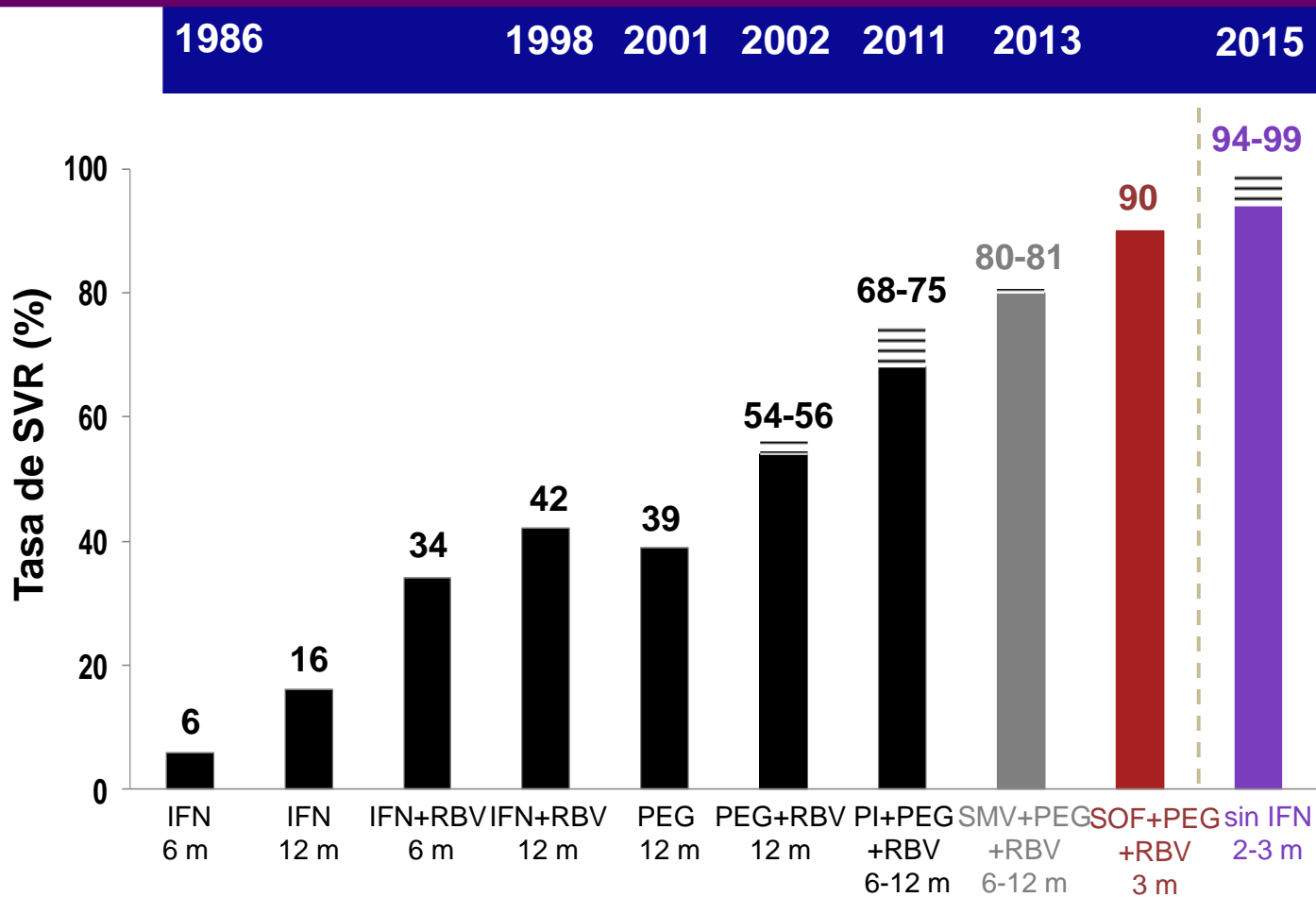
www.tudosobrefrigado.com.br / www.sbinfectologia.org.br

aúde

ASSOCIAÇÃO DA AMOSTRA QUANTO AO PASSADO DE USO DE SERINGAS DE VIDRO COM A POSITIVIDADE DO ANTI VHC



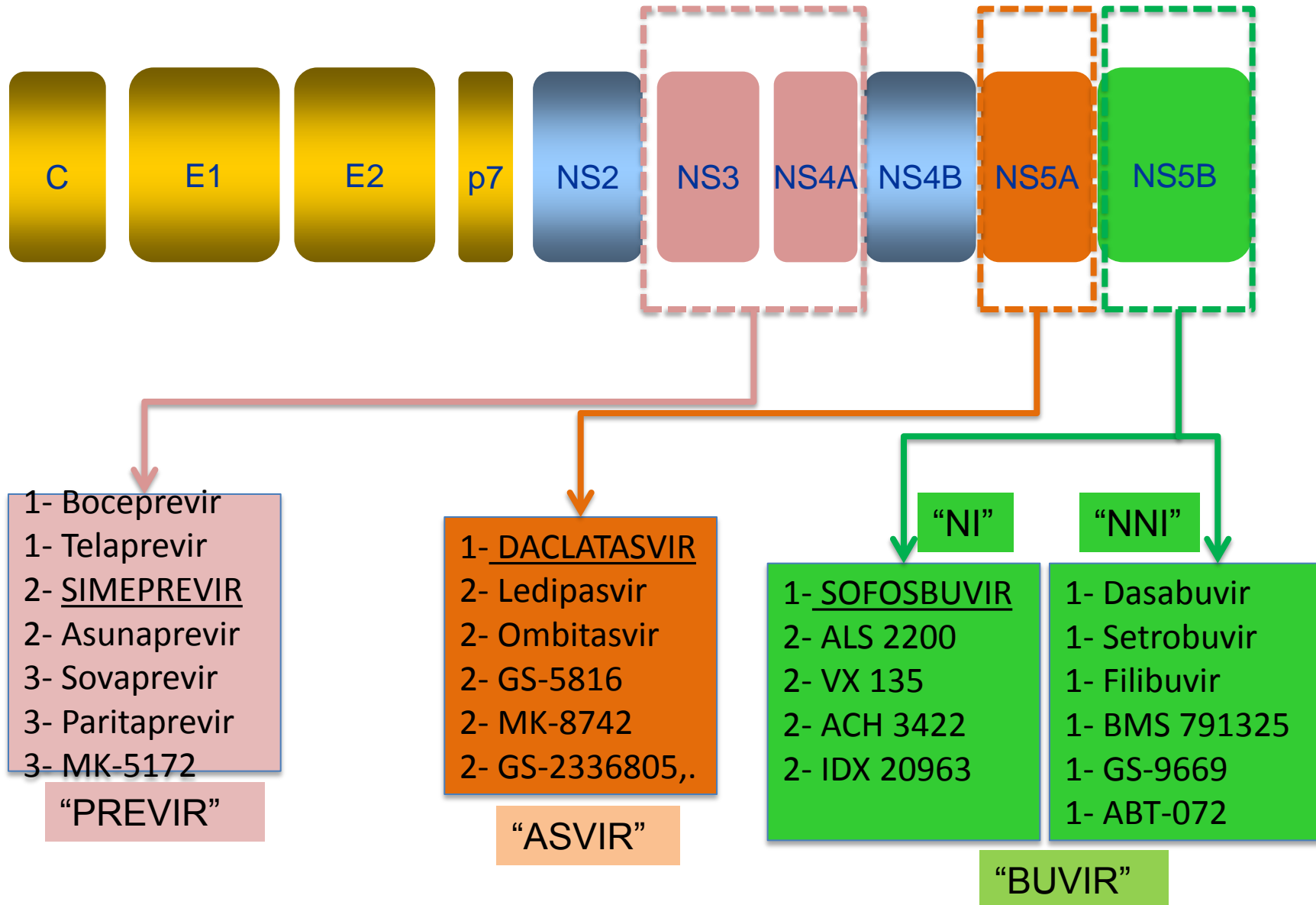
Taxa de RVS em pacientes com GT1 “naives” de tratamento



Estudos Não Comparáveis

Adaptado de Strader DB, et al. Hepatology 2004;39:1147-71. INCIVEK [PI]. Cambridge, MA: Vertex Pharmaceuticals; 2013. VICTRELIS [PI]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2014. Jacobson I, et al. EASL 2013. Amsterdam. Países Baixos. Póster #1425. Manns M, et al. EASL 2013. Amsterdam. Países Baixos. Oral #1413. Lawitz E, et al. APASL 2013. Singapur. Oral #LB-02; Afdhal N, et al. N Engl J Med 2014; 370: 1889-98; Kowdley K, et al. N Engl J Med 2014; 370: 1879-88.

DAAAs: Overview



DAAAs aprovados em

Sofosbuvir
Nucleotídeo
Todos os genótipos

Simeprevir
Inibidor
de Protease
Gen 1, 4

Daclatasvir
NS5A
Todos os genótipos

**Ombitasvir/
Paritaprevir/
Ritonavir**
Gen 1, 4

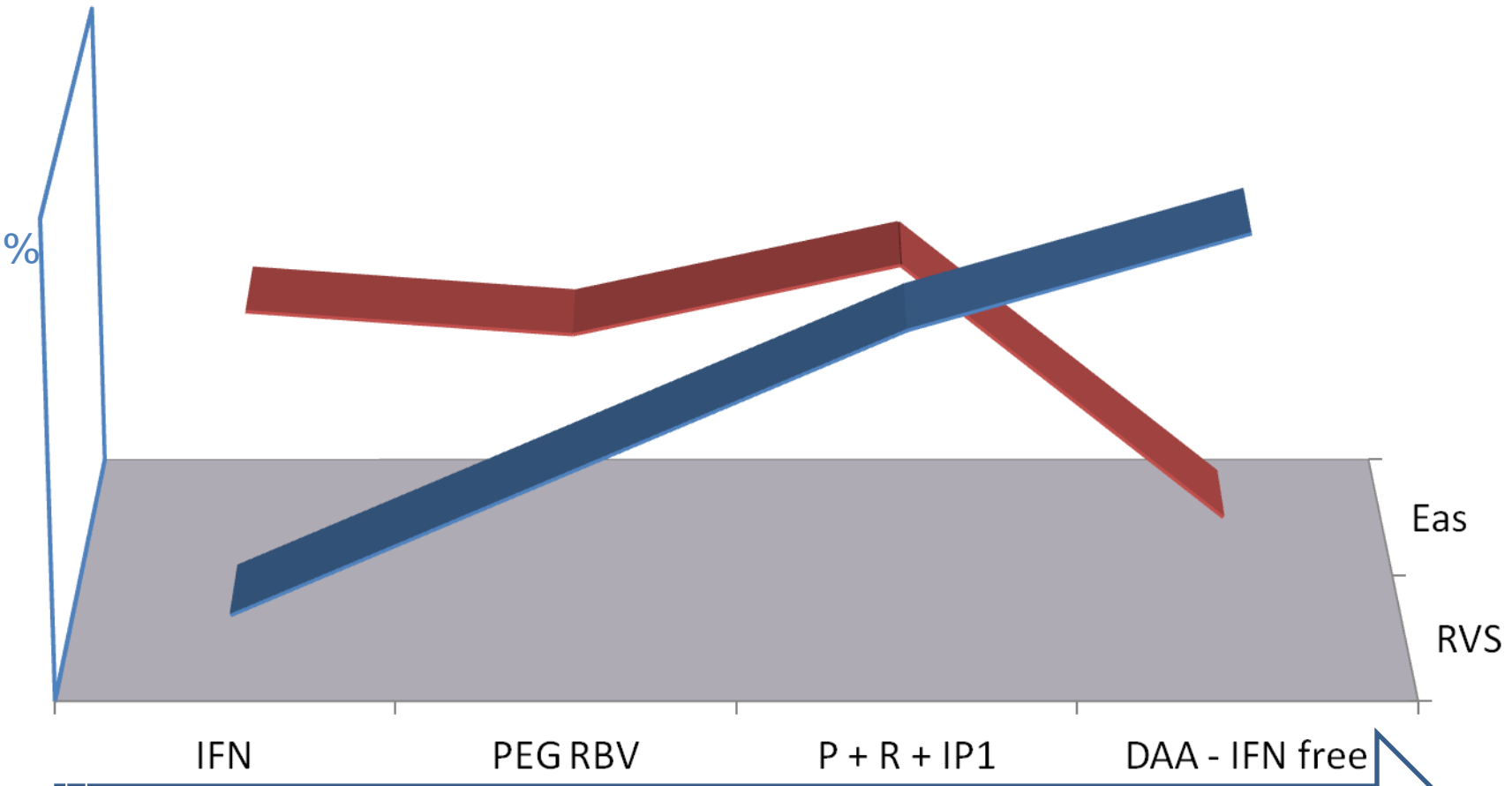
Dasabuvir
Gen 1

DAAAs aprovados em 2015



RVS vs EAs

RVS
Eas



1991

2014

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECCÕES

Genótipo 1	Regime terapêutico	Tempo
Monoinfecção HCV	<i>Sofosbuvir + simeprevir*</i>	<i>12 semanas</i>
Monoinfecção HCV	<i>Sofosbuvir + daclatasvir*</i>	<i>12 semanas</i>
Cirrose Child-Pugh B e C, paciente experimentado com BOC/TEL ou coinfecção HIV/HCV	<i>Sofosbuvir + daclatasvir*</i>	<i>24 semanas</i>

Genótipo 2	Regime terapêutico	Tempo
Único	<i>Sofosbuvir + ribavirina</i>	<i>12 semanas</i>

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>

Tratamento do HCV genótipo 1

Esquemas sem interferon para GT 1



SOF + SMV

SOF + DCV

**Sofosbuvir
(SOF)**

**Simeprevir
(SMV)**



Sofosbuvir

- Inibidor nuc de polimerase (NS5B)
- 1 cp/día (400 mg)
- Pan-genotípico (GT 1-6)
- Bem tolerado
- Pouca interação com outras drogas
- Barreira genética alta

Sovaldi PI (Prospecto FDA 2013)



Simeprevir

- Inibidor de protease (NS3A)
- 1 cp/día (150 mg) com alimentos
- Ativo contra GT 1,2,4,5,6
- Pode causar leve fotossensibilidade e elevação de bilirrubina indireta
- Alta probabilidade de DDI

Olysio PI (Prospecto FDA 2013)

Combinação SOF / SMV ± RBV

Evidências mais recentes

OPTIMIST-1 (Fase 3)

A Phase 3, randomised, open-label study to evaluate the efficacy and safety of 12 and 8 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve and -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection without cirrhosis: OPTIMIST-1

Paul Kwo, Norman Gitlin, Ronald Nahass, et al

Kwo P et al, EASL-2015 (22-26 abril, Viena)

OPTIMIST-2 (Fase 3)

A Phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naïve or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2

Eric Lawitz, Gary Matusow, Edwin DeJesus, et al.

Lawitz E et al, EASL-2015 (22-26 abril, Viena)

TARGET (vida real-EUA)

Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort

Jensen DM, O'Leary J, Pockros P, Sherman K, Kwo P, Mailliard M, Kowdley K, Muir A, Dickson R, Ramani A, Manns M, Lok A, Akushevich L, Nelson D and Fried M

Jensen D et al, AASLD-2014 (Abstract 45)

TRIO (vida real-EUA)

Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network - Academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population

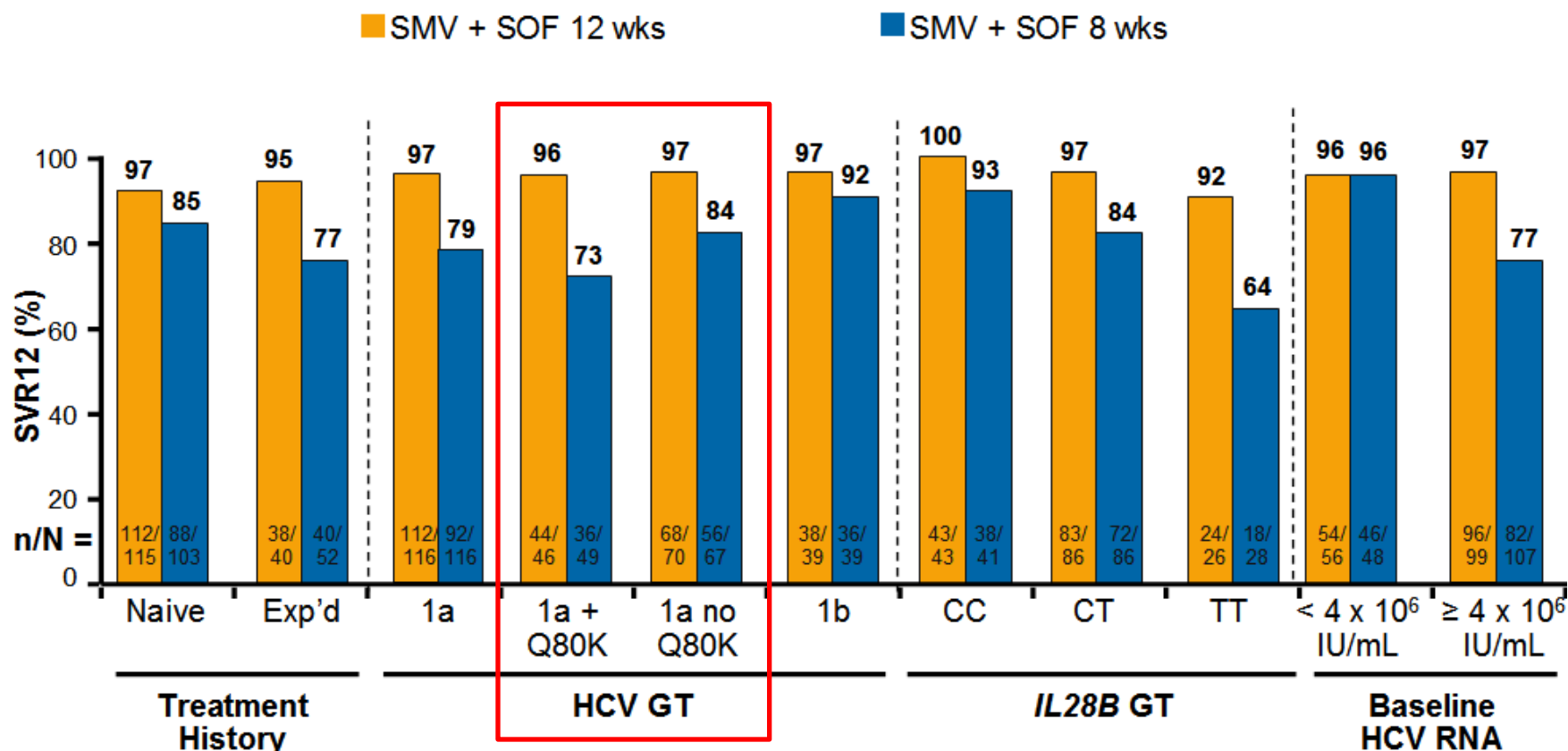
Douglas Dieterich, Bruce Bacon, Steven Flamm, Kris Kowdley, Scott Milligan, Naoky Tsai, Zobair Younossi and Eric Lawitz

Dieterich D et al, EASL-2015 (22-26 abril, Viena)

ESTUDO FASE 3 OPTIMIST-1 (pacientes sem CIR)

SOF / SMV por 8 a 12 semanas

N = 310 pacientes GT1 sem cirrose (aproximadamente 1/3 experimentados)



**Sofosbuvir
(SOF)**

**Daclatasvir
(DCV)**



Sofosbuvir

- Inibidor nuc de polimerase (NS5B)
- 1 cp/dia (400 mg)
- Pan-genotípico (GT 1-6)
- Bem tolerado
- Pouca interação com outras drogas
- Barreira genética alta

Sovaldi PI (Prospecto FDA 2013)



Daclatasvir

- Inibidor de NS5A
- 1 cp/dia (60 mg)
- Ativo contra GT 1,2,3,4
- Bem tolerado
- Baixa probabilidade de DDI
- Média barreira genética

Daklinza (Bula do produto)

SOFOSBUVIR (SOF) + DACLATASVIR (DCV)

4 estudos recentes (2 Fase III / 2 vida real)

Estudo ALLY-1 (Fase 3)

Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-transplant Recurrence: ALLY-1 Phase 3 Study

Poordad F,¹ Schiff ER,² Vierling JM,³ Landis C,⁴ Fontana RJ,⁵ Yang R,⁶ McPhee F,⁷ Hughes EA,⁶ Noviello S,⁶ Swenson ES⁷

Poordad et al, EASL-2015 (22-26 abril, Viena)

Estudo ALLY-2 (Fase 3)

Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV/HCV Coinfection: ALLY-2 Study

Wyles DL,¹ Ruane P,² Sulkowski M,³ Dieterich D,⁴ Luetkemeyer AF,⁵ Morgan TR,⁶ Sherman KE,⁷ Liu Z,⁸ Noviello S,⁸ Ackerman P⁸

Wyles et al, CROI-2015 (23-26 fevereiro, Seattle)

HEPATHER (vida real)

SAFETY AND EFFICACY OF THE COMBINATION DACLATASVIR-SOFOSBUVIR IN HCV GENOTYPE 1-MONO-INFECTED PATIENTS FROM THE FRENCH OBSERVATIONAL COHORT ANRS CO22 HEPATHER.

Stanislas POL, Marc BOURLIERE, Sandy LUCIER, Victor DE LEDINGHEN, Fabien ZOLIM, Céline DORIVAL-MOULY, Sophie METVIER, Dominique LARREY, Albert TRAN, Christophe HEZODE, Jean-Pierre BRONOWYCKI, Didier SAMUEL, Patrick MARCELLIN, Jean-Pierre ZARSKI, Anne MINELLO, Laurent ALRIC, Jean-Claude TRINCHET, Pierre NAHON, Dominique GUYADER, Olivier CHAZOULLERES, Ghassan RIACHI, Véronique LOUSTAUD-RATTI, Xavier CAUSSE, Philippe MATHURIN, Isabelle HUBERT-FOUCHARD, Isabelle ROSA, Yves BENHAMOU, Jérôme GOURNAY, Jean-Jacques RAABE, François RAFFI, Ventsislava PETROV-SANCHEZ, Alpha DIALLO, Hélène FONTAINE, Fabrice CARRAT on the behalf of the ANRS/AFEF HEPATHER study group

Pol et al, EASL-2015 (22-26 abril, Viena)

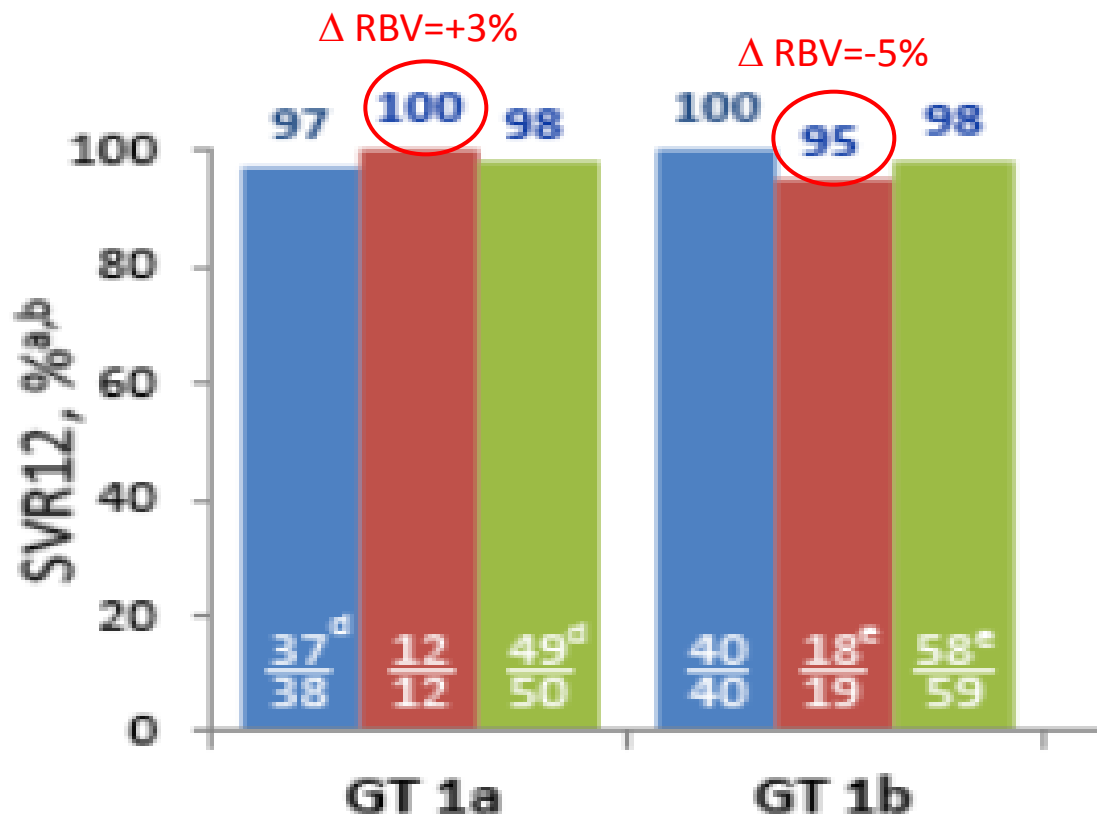
A1444-237 (vida real)

Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients With Severe Liver Disease: Interim Results of a Multicenter Compassionate Use Program

Welzel TM,¹ Herzer K,² Ferenci P,³ Petersen J,⁴ Gschwandtner M,⁵ Cornberg M,⁶ Berg T,⁷ Spengler U,⁸ Westand O,⁹ Van der Valk M,¹⁰ Klinker H,¹¹ Rockstroh J,⁶ Ingiliz P,¹² Peck-Radosavljevic M,³ Brnewez-Exposito M,¹³ Zeuzem S¹
¹Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt, Germany; ²Universitätsklinikum Essen (A04), Essen, Germany; ³Medizinische Universität Wien, Vienna, Austria; ⁴IFH Institut für Interdisziplinäre Medizin, Hamburg, Germany; ⁵SWFHeilensspital, Vienna, Austria; ⁶Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany; ⁷Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany; ⁸Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany; ⁹Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ¹⁰Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands; ¹¹Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany; ¹²Medizinisches Infektologiezentrum Berlin, Berlin, Germany; ¹³Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison, France.

Welzel et al, EASL-2015 (22-26 abril, Viena)

AI444-237 (Europa): vida real em doença avançada SOF / DCV ± RBV por 24 semanas



TODOS TRATADOS 24s:

>75% com cirrose
>40% com Child B/C
2/3 com MELD \geq 9
2/3 experimentados

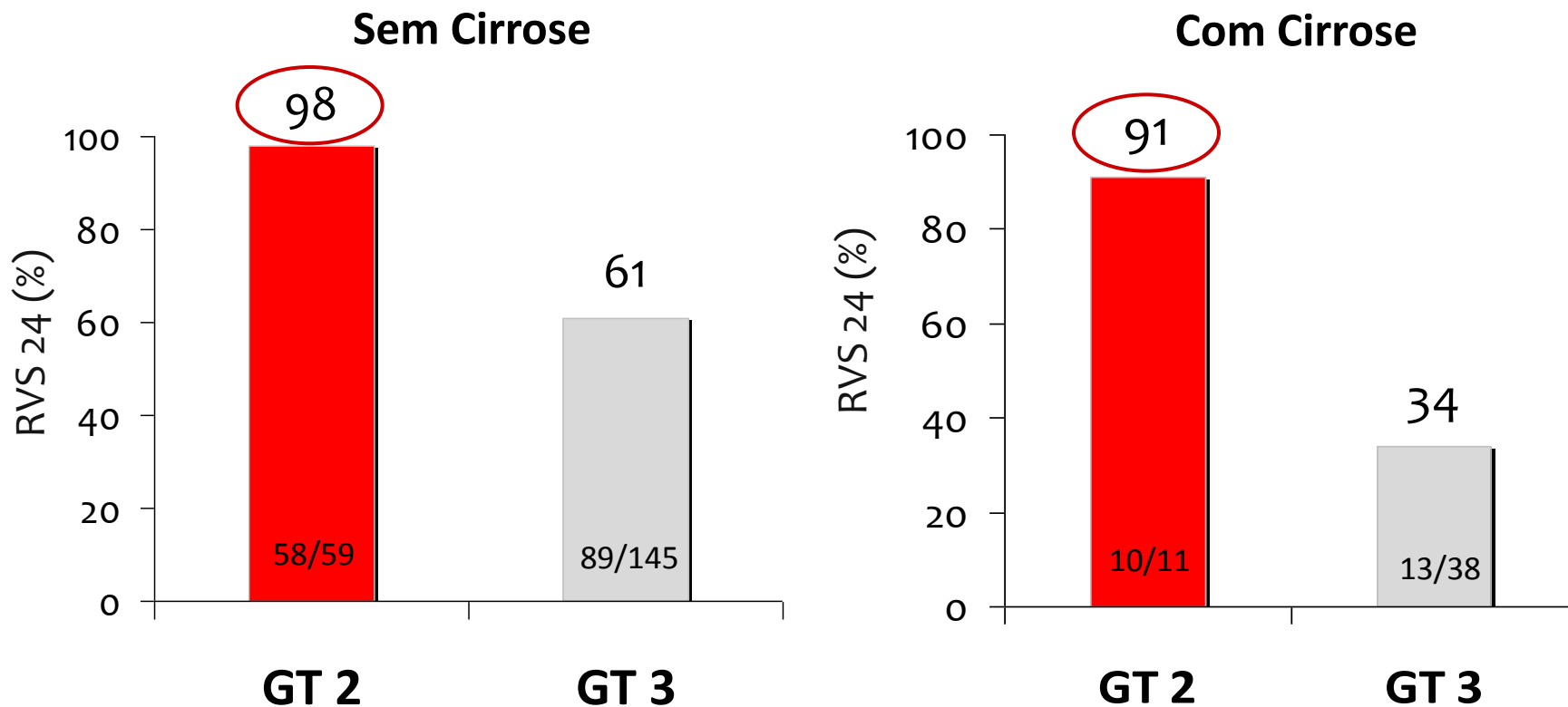
- DCV + SOF
- DCV + SOF + RBV
- Overall

Welzel TM, et al. EASL 2015

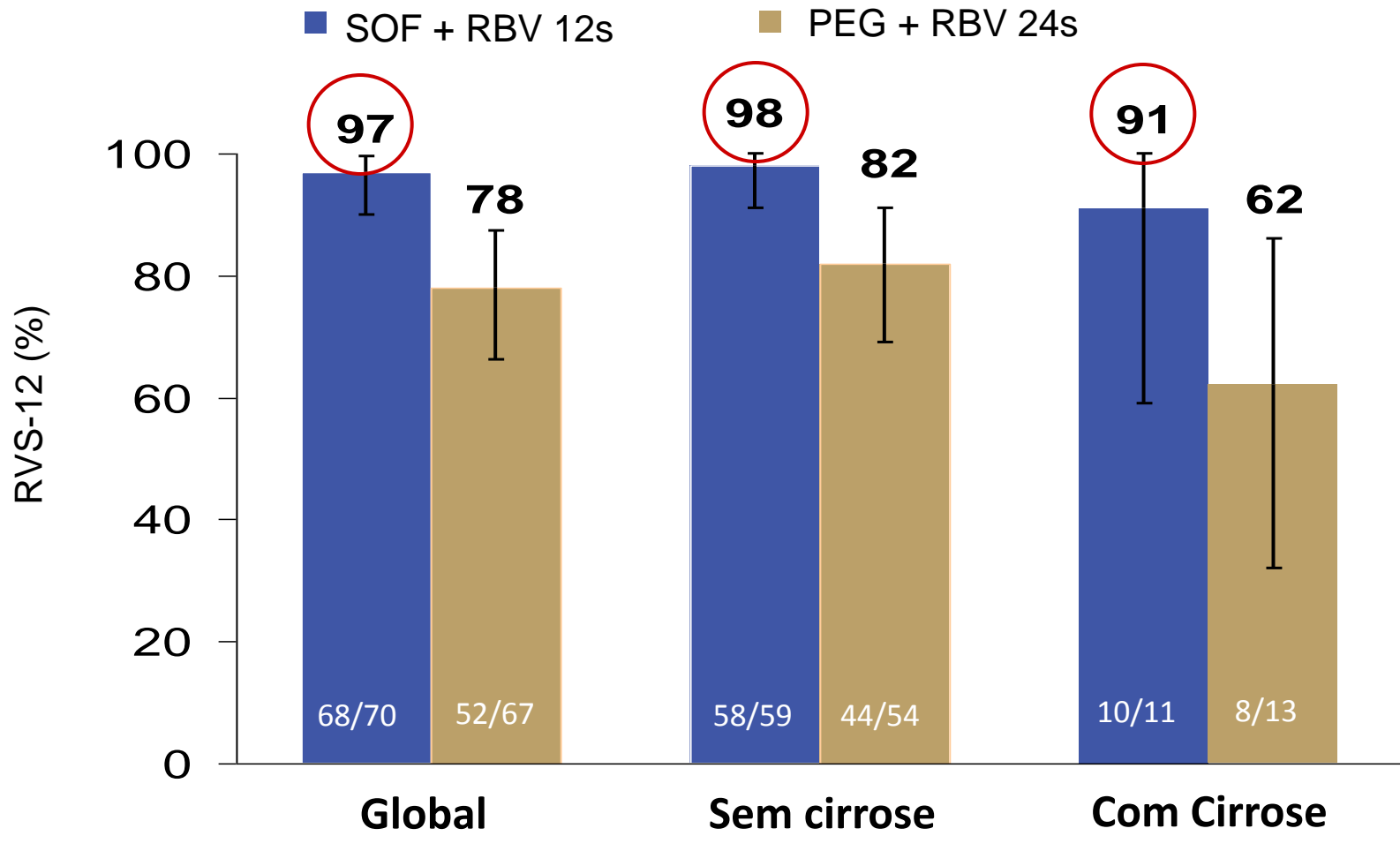
Tratamento do HCV genótipo 2

GT2 continua mais fácil de tratar do que o GT3

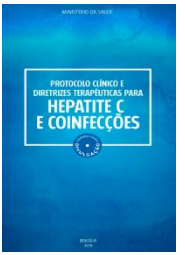
Estudo FISSION: SOF + RBV 12s em GT 2/3 naives
(GT2 n=70; GT3 n=183)



Em GT2, SOF/RBV 12s é melhor que PEG/RBV 24s



Todos virgens de tratamento



Conclusões: GT2

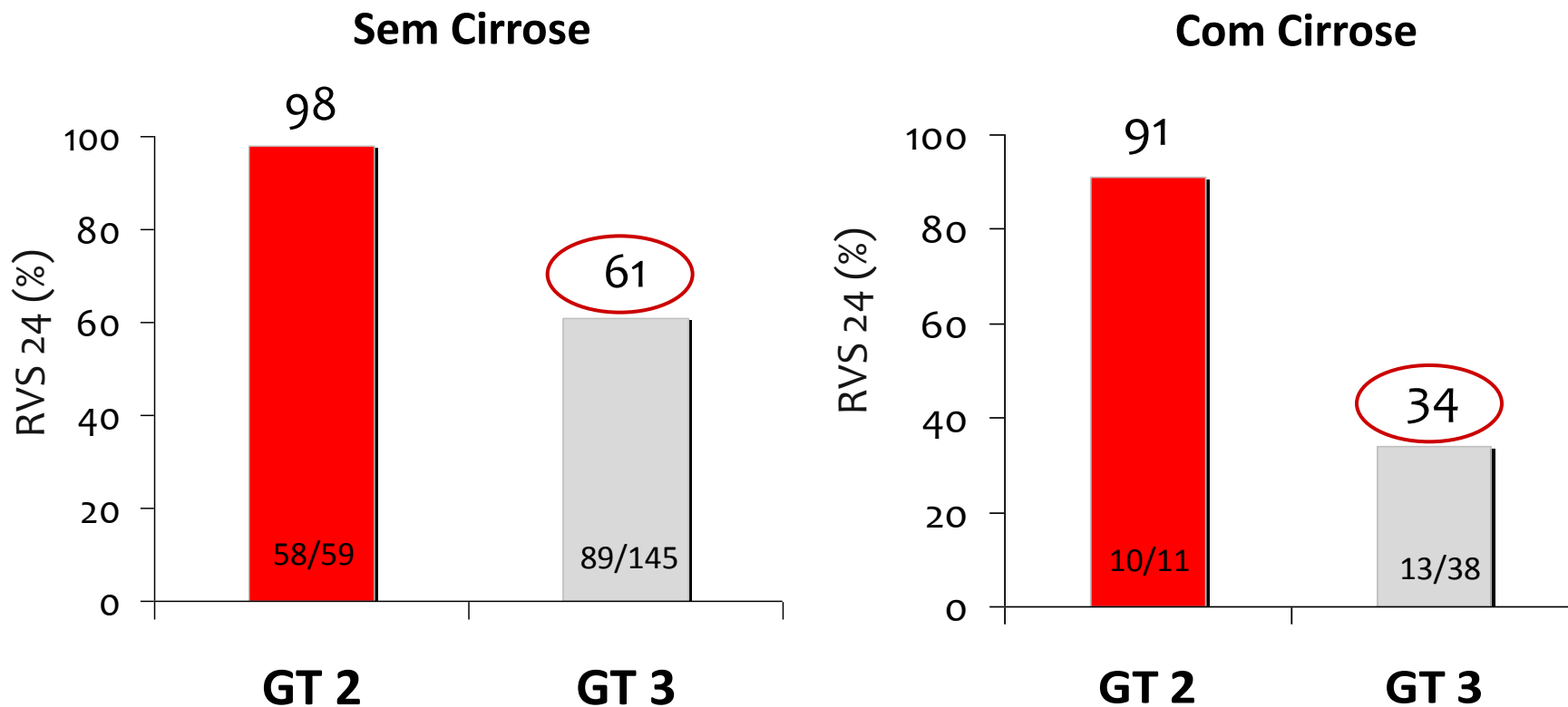
Genótipo 2	Regime terapêutico	Tempo
Único	<i>Sofosbuvir + ribavirina</i>	<i>12 semanas</i>

Considerar SOF/DCV por 12-24
semanas em pacientes
intolerantes a RBV

Tratamento do HCV genótipo 3

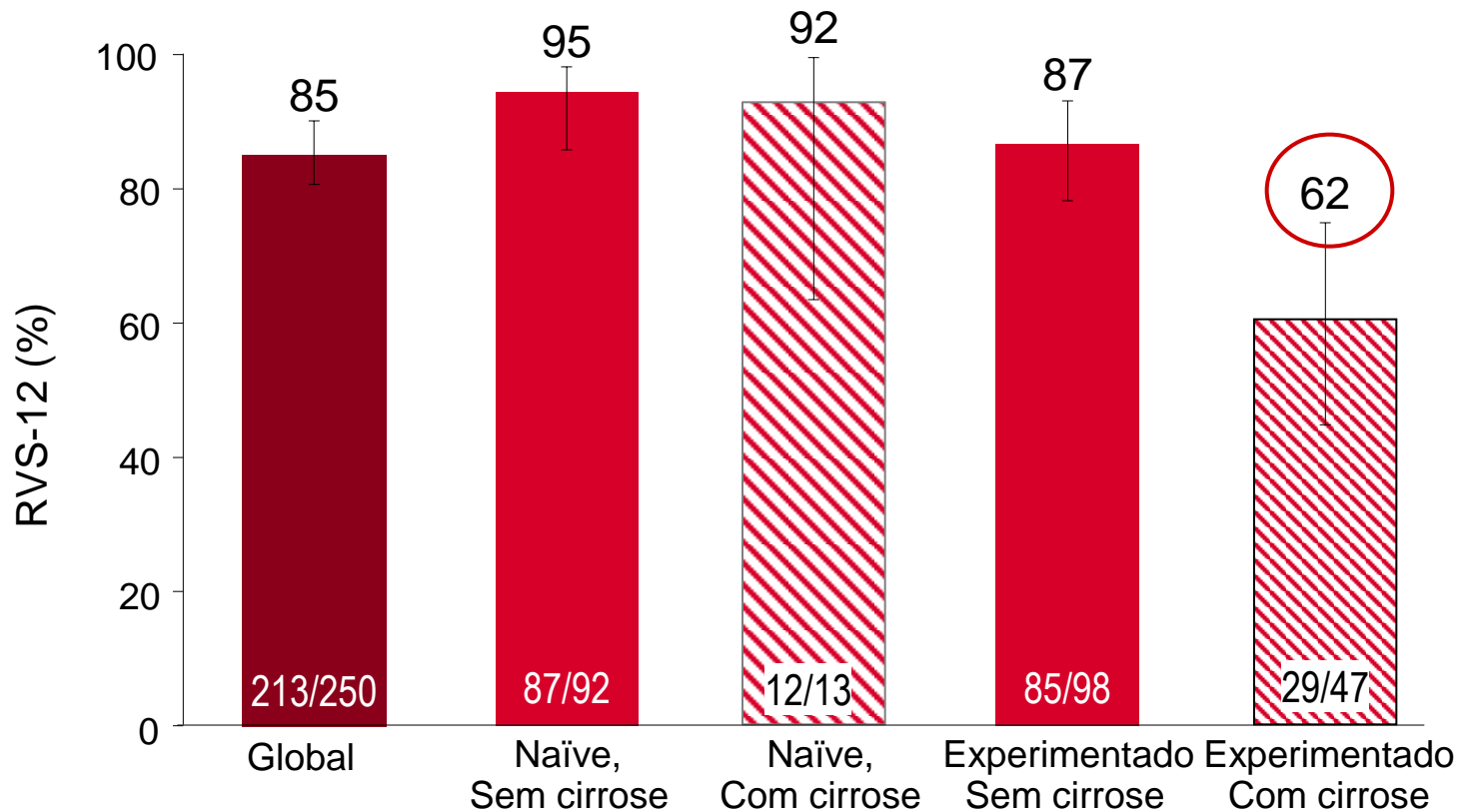
GT3 continua mais difícil de tratar do que o GT2

Estudo FISSION: SOF + RBV 12s em GT 2/3 naives
(GT2 n=70; GT3 n=183)



ESTUDO VALENCE em GT3 (SOF + RBV por 24 semanas)

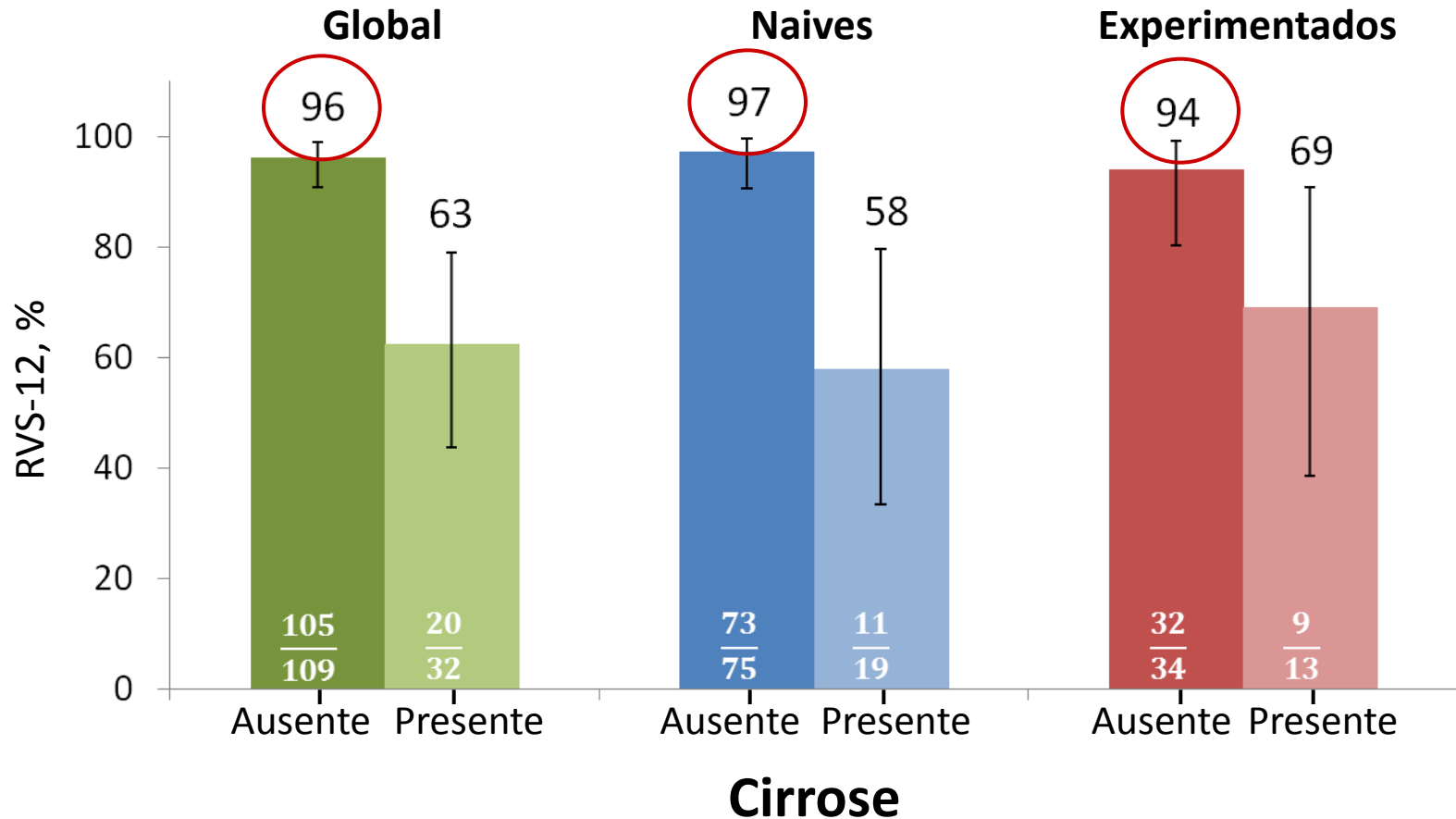
Menor chance de RVS em GT3 “difíceis” (CIR/EXP)



Interrupção por EAs: 1%

Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2014

Maioria dos GT3 sem cirrose curam c/ SOF/DCV 12s

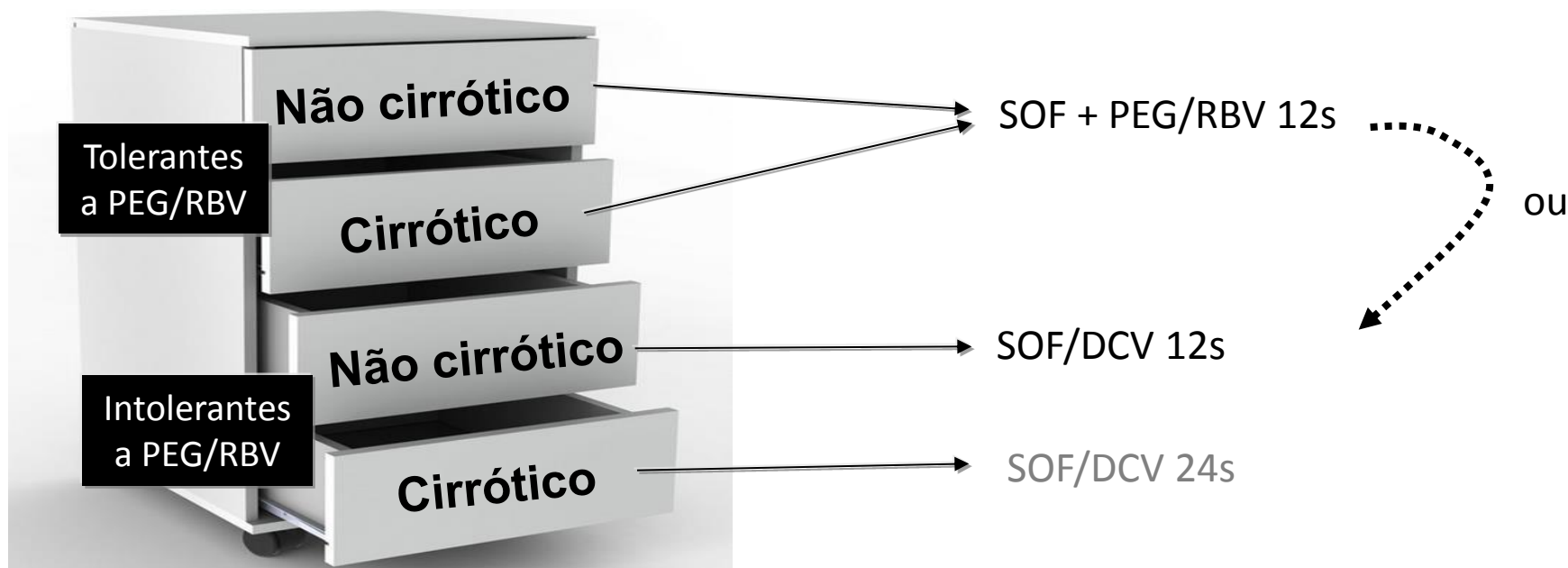


Interrupção por EAs: 0%

Nelson DR, et al. Hepatology. 2015

Considerações: GT3

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



Tratamento do HCV genótipo 4

Genótipo 4

	Regime Terapêutico	Tempo
<i>PR autorizado</i>	<i>Daclatasvir + PEG-IFN + Ribavirina</i>	<i>24 semanas (TGR)</i>
<i>PR contraindicado</i>	<i>Sofosbuvir + Daclatasvir</i>	<i>12 semanas</i>

- COMMAND-1, Fase 2, amostra de 30 pacientes, 12 pacientes com antecedente de terapia antiviral para hepatite C submetidos à regime terapêutico composto exclusivamente de daclatasvir, alfapeguinterferona e ribavirina por até vinte e quatro semanas, apresentando 100% de RVS na 24ª semana pós tratamento. (Bristol-Myers Squibb R&D, 2011)

An aerial photograph of the Hospital Regional Presidente Prudente, a large, multi-story white building with blue horizontal accents. The hospital is situated in an urban area with other buildings and greenery visible in the background. The sky is blue with scattered white clouds. A blue rectangular box is overlaid on the upper part of the image, and another blue rectangular box is overlaid on the lower part of the image.

Obrigado pela
atenção

Hospital Regional Presidente Prudente