

# II FORUM DE HIV E HEPATITES VIRAIS

## SOCIEDADE PAULISTA DE INFECTOLOGIA

KLEBER DIAS DO PRADO, MD, MSc  
Instituto de Infectologia Emílio Ribas  
Hospital Heliópolis

Mini-conferência:  
Como manejar o tratamento da  
Hepatite C em populações especiais

24/10/2015

São Paulo - Brasil

# CONFLITOS DE INTERESSE

## KLEBER DIAS DO PRADO, MD, MSc

- Recebi, nos últimos 12 meses, grants/patrocínio das seguintes empresas pelas seguintes atividades:
  - Congressos médicos e eventos científicos: Roche, Janssen, Gilead, MSD
  - Protocolos de pesquisa: Abbvie
  - Atividades de consultoria/speaker: MSD, BMS
- Não exerço atividades em órgãos governamentais regulatórios, deliberativos ou consultivos.

# POPULAÇÕES ESPECIAIS

- Doença renal avançada
- Coinfecção HIV/HCV
- Cirrose descompensada
  - Fora de lista de transplante
  - Em lista de transplante
- HCV recorrente no pós-transplante hepático

# DOENÇA RENAL AVANÇADA E HEPATITE C

- Prevalência mais alta do HCV em DRA<sup>1</sup>
- Complicações podem ocorrer no pós-Tx renal
  - Progressão mais rápida da fibrose hepática<sup>2</sup>
  - Maior risco de morte e rejeição de enxerto<sup>3</sup>
  - Risco de GN ou nefropatia crônica de novo no enxerto<sup>4</sup>
- Pacientes HCV são fontes potenciais de infecção em unidades HD
- Maior risco de morte por causa hepática e cardiovascular em HCV + dialisados x HCV – dialisados<sup>5</sup>

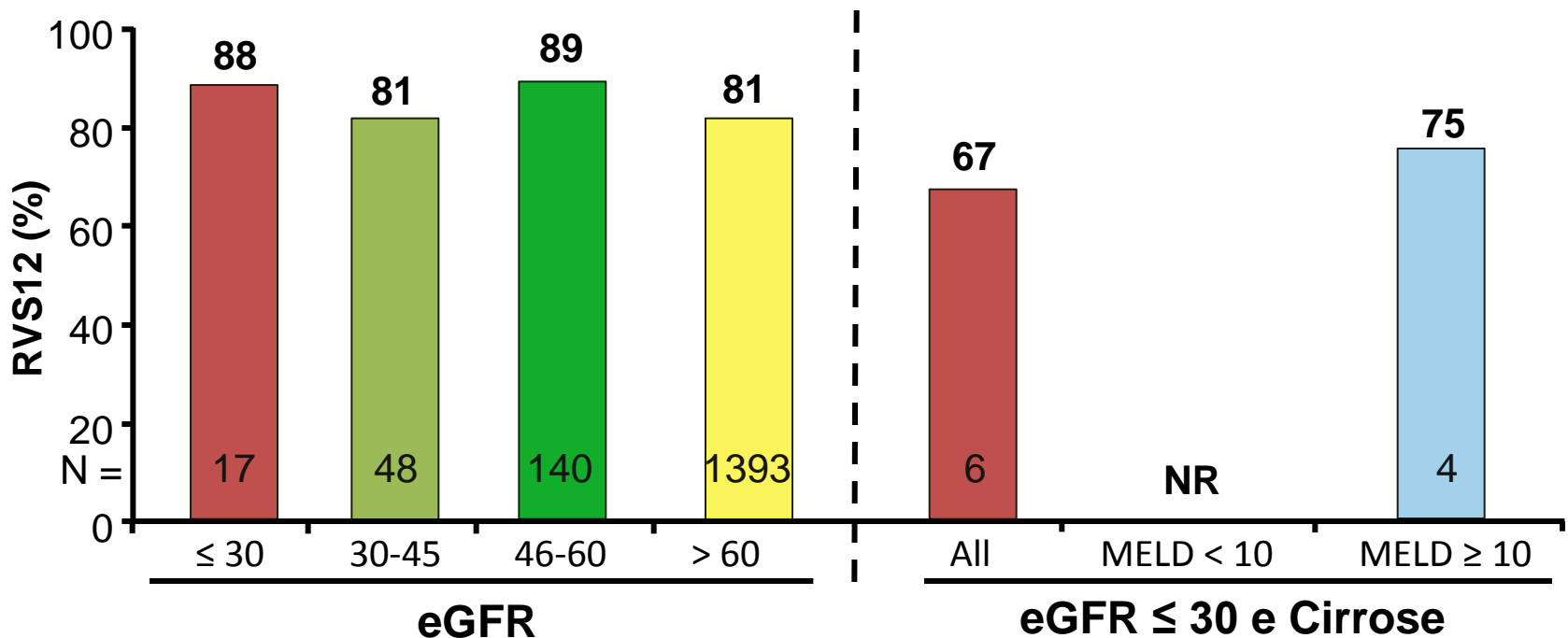
# HCV TARGET: Estudo de Vida Real, Longitudinal Subanálise de Pacientes com Disfunção Renal

- Análise de segurança e eficácia de regimes contendo SOF por função renal basal em 1893 pacientes arrolados sequencialmente
  - Uso de Sofosbuvir com eGFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> é *off label*
- Estudo observacional, multicêntrico (EUA, Alemanha, Canadá)
- GT1 > 70% dos pacientes nos 4 grupos/ eGFR calculado por MDRD

Características Basais	eGFR ≤ 30 (n = 19)	eGFR 31-45 (n = 63)	eGFR 46-60 (n = 168)	eGFR > 60 (n = 1643)
Presença de cirrose, n (%)	8 (42)	43 (68)	95 (57)	844 (51)
▪ História de descompensação	6 (32)	30 (48)	55 (33)	380 (23)
▪ MELD ≥ 10	5 (26)	26 (41)	33 (20)	227 (14)
HCC, n (%)	1 (5)	16 (25)	34 (20)	160 (10)
Bilirrubina total média, mg/dL (min-max)	2.1 (0.2-21)	1.6 (0.2-22)	1.0 (0.1-8.0)	1 (0.1-15)
Albumina média, g/dL (min-max)	3.6 (2.5-5.0)	3.7 (1.8-5.0)	3.8 (2.0-5)	3.9 (1.2-5)
Plaquetas média x 10 <sup>3</sup> /μL (min-max)	145 (38-267)	142 (37-306)	162 (42-595)	155 (14-567)
INR médio (min-max)	1.1 (0.9-1.4)	1.2 (0.9-4.0)	1.2 (0.9-3.0)	1.1 (0.7-4.0)

# HCV TARGET: RVS12 COM REGIMES DE SOF POR *eGFR* BASAL E STATUS DE CIRROSE

- Sofosbuvir + simeprevir: regime mais usado (69% e 70% nos grupos com pior função renal/ tempo de tratamento de acordo com normas de cada local
- Taxas gerais de RVS12 altas e similares (> 80%) nos diferentes níveis de função renal em pacientes com desfecho do tratamento conhecido
- RVS12 geral para PEG/RBV/SOF;SOF/RBV;SOF/SMV;SOF/SMV/RBV.



# HCV TARGET: Resultados de Segurança com Regimes contendo SOF por eGFR Basal

- Taxas de anemia, piora de função renal e eventos adversos renais e urinários mais altas em pacientes com pior função renal.

Resultados de Segurança em Pacientes que completaram Tratamento com SOF	eGFR ≤ 30 (n = 17)	eGFR 31-45 (n = 56)	eGFR 46-60 (n = 157)	eGFR > 60 (n = 1559)
Eventos adversos de Anemia	6 (35)	16 (29)	37 (24)	246 (16)
▪ Transfusões	2 (12)	5 (9)	3 (2)	31 (2)
▪ Eritropoetina	1 (6)	8 (14)	14 (9)	50 (3)
▪ Redução da dose de RBV*	3 (38)	8 (30)	33 (42)	185 (19)
▪ Descontinuação de RBV	0	4 (15)	1 (1)	12 (1)
Piora da função renal	5 (29)	6 (11)	4 (3)	14 (1)
EAs do sistema renal ou urinário	5 (29)	6 (11)	13 (8)	84 (5)
EAs Sérios	3 (18)	13 (23)	8 (5)	100 (6)
EAs cardíacos	1 (6)	2 (4)	8 (5)	53 (3)



# RUBY-1: OBV/PTV/RTV + DSV ± RBV em Pacientes GT1, Naives, Não Cirróticos com CKD 4/5

- Análise interínica do estudo de fase IIIb, aberto e multicêntrico

HCV GT1 naives  
não cirróticos, eGFR  
< 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>  
(N = 20)



**GT1a**: OBV/PTV/RTV 25/150/100 mg QD + DSV 250 mg BID + RBV\* 200 mg QD  
**GT1b**: OBV/PTV/RTV 25/150/100 mg QD + DSV 250 mg BID

12 Sem



\*Manejo de RBV para pacs com HCV GT1a em HD: RBV adm 4 hrs antes HD; avaliação semanal de Hb no Mês 1 e depois nas sem 6, 8, 12; RBV suspensa em pacs com > 2 g/dL declínio em Hb em < 4 sem ou Hb < 10 g/dL; RBV reiniciada a critério médico se Hb normalizada.

- Características basais principais
  - Estágio F2: 30%
  - Estágio F3: 20%
  - CKD estágio 4 (eGFR 15-30): 35%
  - CKD estágio 5 (eGFR < 15): 65%
  - 65% dos pacs em HD

# RUBY-1: Eficácia Viroológica

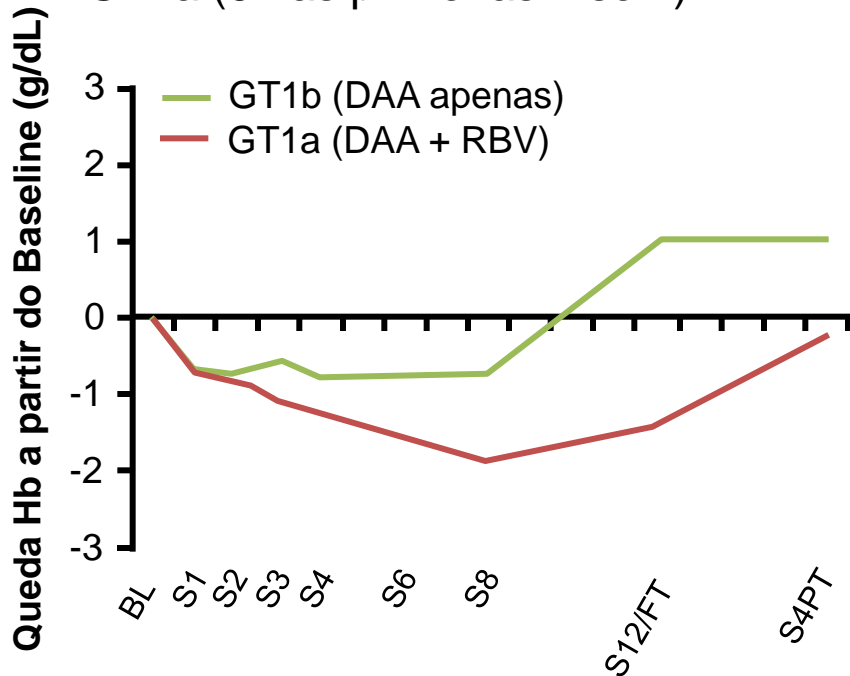
- RVS 4: 10/10 pacs chegaram à sem 4 pós-tratamento
  - RVS 12: 2/2 pacs chegaram à sem 12 pós-tratamento
  - Nenhuma falha virológica até o momento
  - Farmacocinética: níveis séricos similares a pacientes sem doença renal

Pac	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
GT	1a	1a	1a	1a	1b	1a	1a	1a	1a	1a	1b	1a	1a	1a	1b	1b	1b	1b	1b	1a
Estágio Renal	4	4	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	4	4	5	4	5	5	5	5
BL (x1000)	746	25300	17100	3520	2980	429	1730	43300	12600	6670	9820	292	6980	2570	3680	383	1230	6500	1850	4210
S1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
S2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
S4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
S8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
S12FT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
S4PT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
S12PT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
S24PT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

HCV RNA: ■  $\geq 25$  UI/mL ■  $< 25$  UI/mL ■ Indetectável

# RUBY-1: Efeito Hematológico da RBV e Resultados de Segurança

- Interrupção de RBV em 8/13 pacs GT1a (6 nas primeiras 4 sem)



GT1b: N = 7 7 7 7 7 7 5 2 2

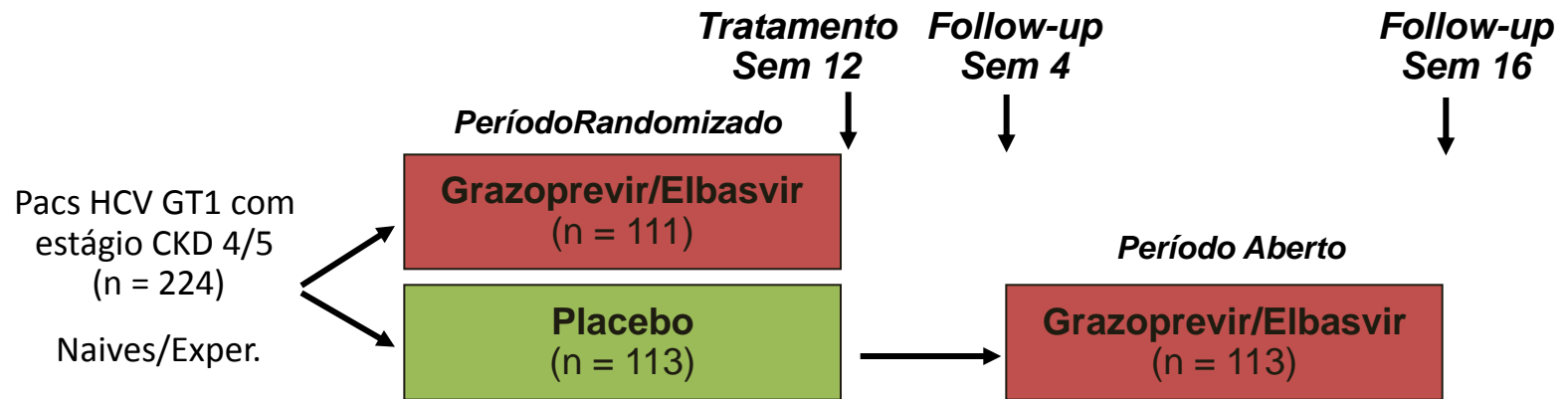
GT1a: N = 13 13 13 13 13 12 12 12 9

- Ausência de EASs relacionados ao tto, descontinuações ou alterações importantes de função renal ou hepática até o momento.
  - 2 EASs relatados não atribuíveis às drogas do estudo.
- Maioria dos EAs leves ou moderados

EAs Ocorrendo em > 3 Pacs, n	GT1a: OBV/PTV/RTV + DSV + RBV (n = 13)	GT1b: OBV/PTV/RTV + DSV (n = 7)
Anemia	8	0
Fadiga	4	2
Diarréia	4	1
Nausea	5	0

# C-SURFER: Grazoprevir/Elbasvir em Pacientes com HCV GT1 e Estágio CKD 4/5

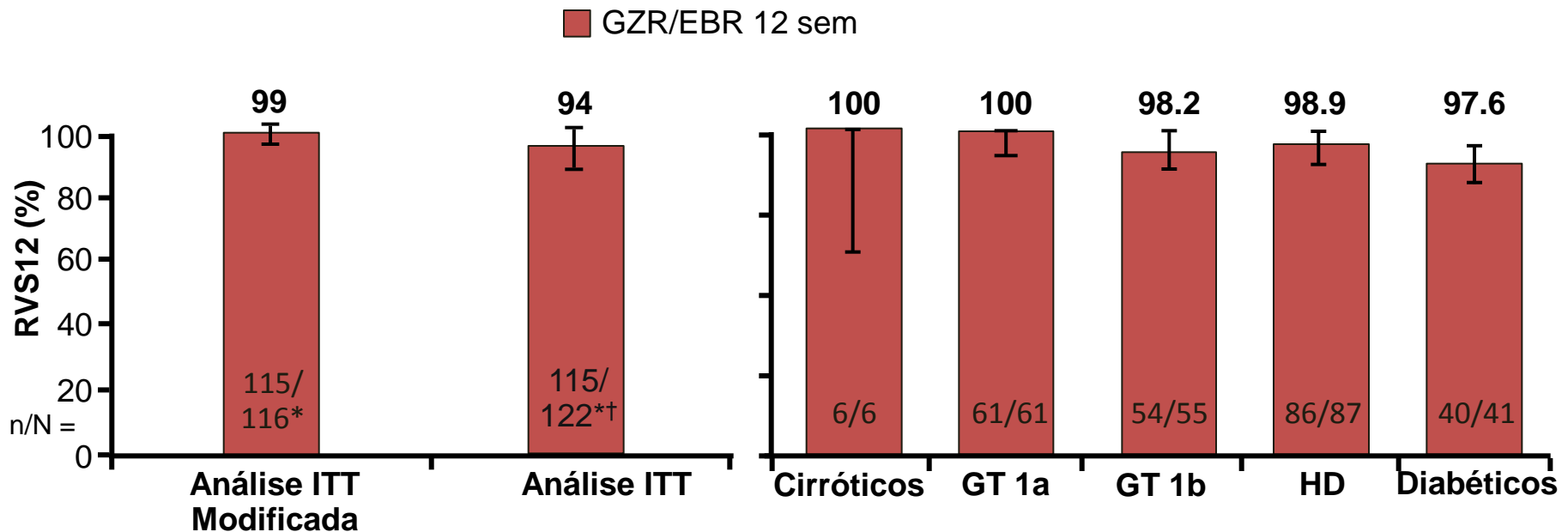
- Estudo fase III, multicêntrico, parcialmente randomizado, grupos paralelos, controlado por placebo



- Braços de tratamento bem pareados no baseline
- Pacs estratificados por GT1a/1b (GT1a = 52%); 6% com cirrose compensada
  - 75% e 77% em HD; 32% a 36% diabéticos
  - 81% e 82% em estágio 5 CKD (eGFR < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, ou em HD);
  - 18% e 19% em estágio 4 CKD (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

Grzoprevir/elbasvir via oral 100 mg/50 mg QD. Este estudo também incluiu uma análise farmacocinética (n = 11) na qual pacos foram tratados como no grupo randomizado de grazoprevir/elbasvir.

# C-SURFER: Eficácia



Análise ITT modificada: pacs do subestudo farmacocinético e pacs randomizados para tto imediato que receberam  $\geq 1$  dose dos medicamentos; excluídos os pacs que morreram ou descontinuaram por causas não relacionadas às drogas do estudo.

Análise ITT: todos os pacs que receberam  $\geq 1$  dose dos medicamentos.

\*1 pac recidivou em cada braço.

†6 pacs na análise ITT descontinuaram sem relação com o tto: perderam o follow-up (n = 2), n = 1 cada para morte, não adesão, retirada pelo paciente e retirada pelo médico (devido a comportamento violento).

# C-SURFER: Eventos Adversos

EA, %	Grazoprevir/Elbasvir (Tratamento Randomizado) (n = 111)	Placebo (n = 113)
EAs Sérios/Serious AEs	14.4	16.8
Descontinuação devido a EA	0	4.4
Morte	0.9	2.7
<b>EAs Comuns*</b>	<b>75.7</b>	<b>84.1</b>
▪ Cefaléia	17.1	16.8
▪ Náusea	15.3	15.9
▪ Fadiga	9.9	15.0
▪ Insônia	6.3	10.6
▪ Tontura	5.4	15.9
▪ Diarréia	5.4	13.3
Queda do Hb a partir do Baseline		
▪ 1 grau	24.3	26.5
▪ 2 grau	12.6	7.1
▪ 3 grau	3.6	1.8
▪ 4 grau	0	0.9

\*Reportado em  $\geq 10\%$  dos pacs em cada braço

Roth D, et al. EASL 2015. Abstract LP02. CCO

# TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL AVANÇADA

- Tratamentos com SOF
  - RVS12 > 80% em não cirróticos
  - Poucos pacientes incluídos
  - Taxas mais altas de eventos adversos
  - Contra-indicado na IR grave
- 3D ± RBV
  - metabolismo hepático permite uso em doença renal avançada
  - RVS4/12 = 100% (n = 10)
  - Bom perfil de segurança (anemia associada a RBV)
  - Farmacocinética similar a pacientes com função renal normal
- Grazoprevir/Elbasvir
  - RVS12 = 94-99% (n = 122)
  - RVS12
    - Cirróticos = 100% (6/6)
    - HD = 98,9% (86/87)
  - RBV não necessária
  - Drogas pangénóticas
  - Posologia confortável
  - Perfil de segurança similar a pacientes com função renal normal
- Simeprevir/Daclatasvir
  - Podem ser usados em IR leve, moderada ou grave
- Nenhuma recomendação pode ser feita neste momento para qq DAA em pacientes sob HD

# RECOMENDAÇÕES AASLD/IDSA – PACIENTES NÃO CIRRÓTICOS, COM INDICAÇÃO DE TRATAMENTO URGENTE DO HCV, COM IR GRAVE E SEM INDICAÇÃO IMEDIATA DE TX RENAL

Genótipo do HCV	Esquema terapêutico indicado
1a	3D + RBV 12 semanas (RBV – 200 mg/dia)
1b	3D 12 semanas
4	2D
2/3//5/6	PEG IFN + RBV (RBV – 200 mg/dia)
Todos, se pac inelegível ou intolerante a RBV	Verificar possibilidade de utilizar esquema com SOF contando com a assistência de expert

RBV só deve ser administrada se Hb basal > 10 g/dL. Descontinuar se queda de Hb > 2 g/dL mesmo com uso de EPO.

EASL recomenda 24 semanas de tratamento para cirróticos (B1). Recomenda cautela no tratamento de pacientes com doença renal grave e apenas em situações de risco de morte em hemodialisados.



# COINFECÇÃO HIV/HCV

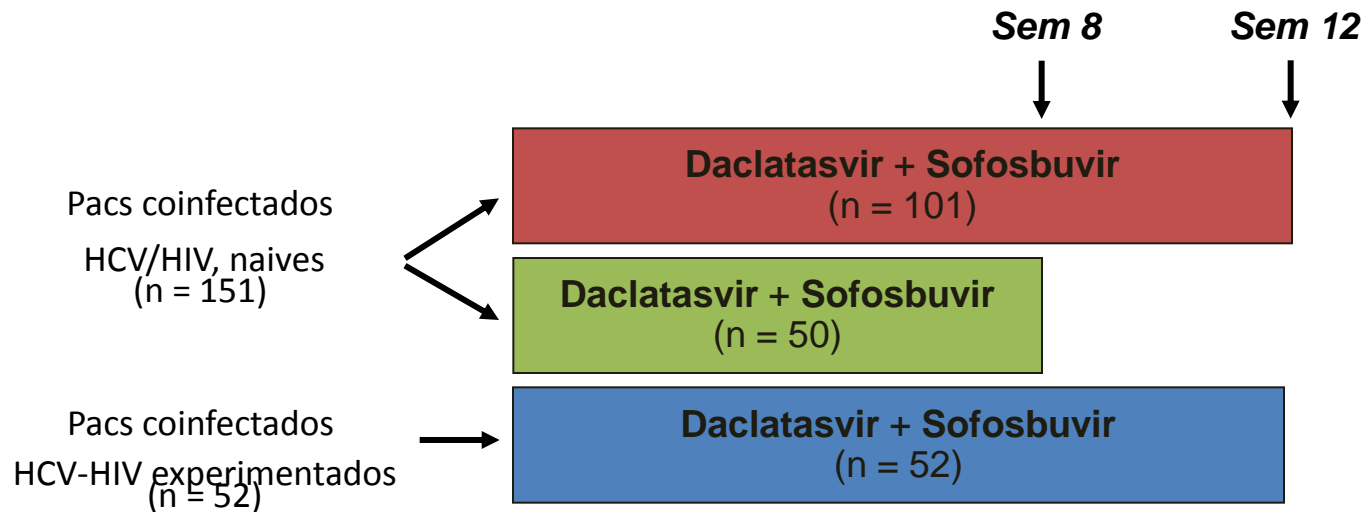
- Prevalência variável
  - 10 a 14 %: transmissão sexual do HIV
  - 85 a 95%: usuários de drogas injetáveis
- Infecção por HIV afeta negativamente evolução da hepatite C<sup>1</sup>
- Cura da hepatite C associa-se a:
  - Menor risco de hepatotoxicidade aos HAART<sup>2</sup>
  - Melhor evolução da doença pelo HIV<sup>3</sup>
- Tratamento (HCV) de coinfectados deve ser priorizado (AASLD/EASL)

1- Weber P. Arch Intern Med 2006; 166(15): 1632-41. 2- Labarga P. J Infect Dis 2007; 196(5): 670-6.

3-Berenguer J. Clin Infect Dis 2012; 55(5): 728-36.

# ALLY-2: Daclatasvir + Sofosbuvir para Coinfecção HIV/HCV

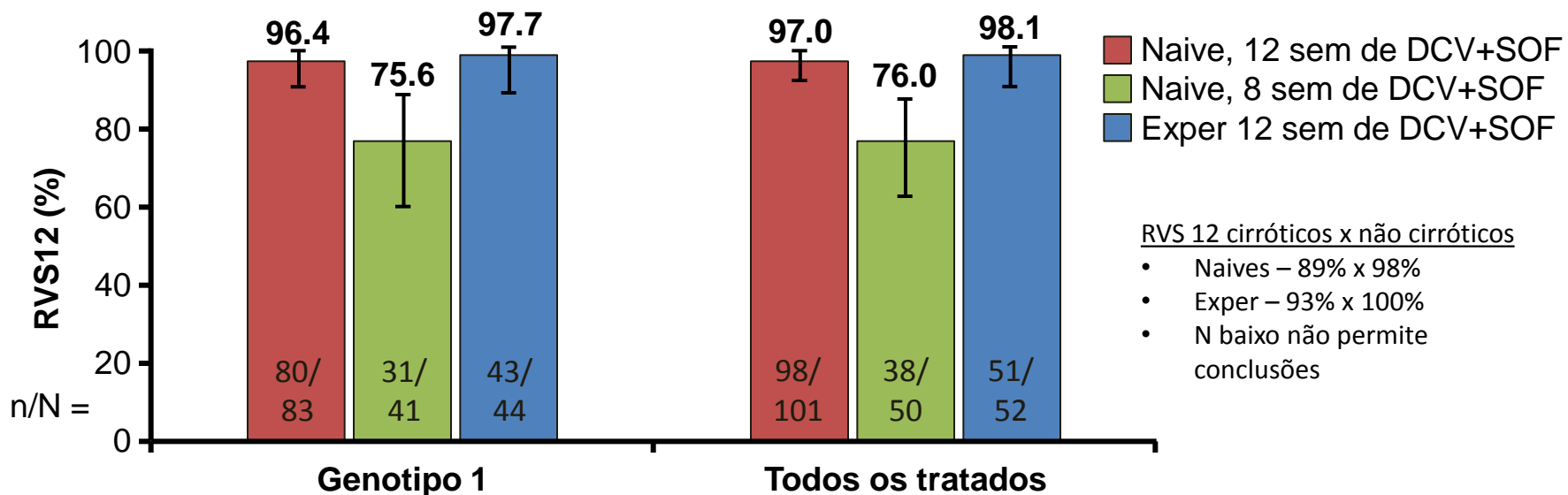
- Estudo de fase III, randomizado, multicêntrico



- Grupos bem pareados no baseline e GT1 mais prevalente (> 80% por grupo)
- Cirrose mais comum em experimentados (29% vs 9% a 10% para naives)
- Quase todos os pacs receberam ARV (atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, efavirenz, nevirapine, rilpivirine, raltegravir, dolutegravir ou apenas NRTIs)

Daclatasvir 60 mg QD, com ajuste de dose para ARV: 30 mg QD com IP-r; 90 mg QD com NNRTIs exceto rilpivirine. Sofosbuvir 400 mg QD.

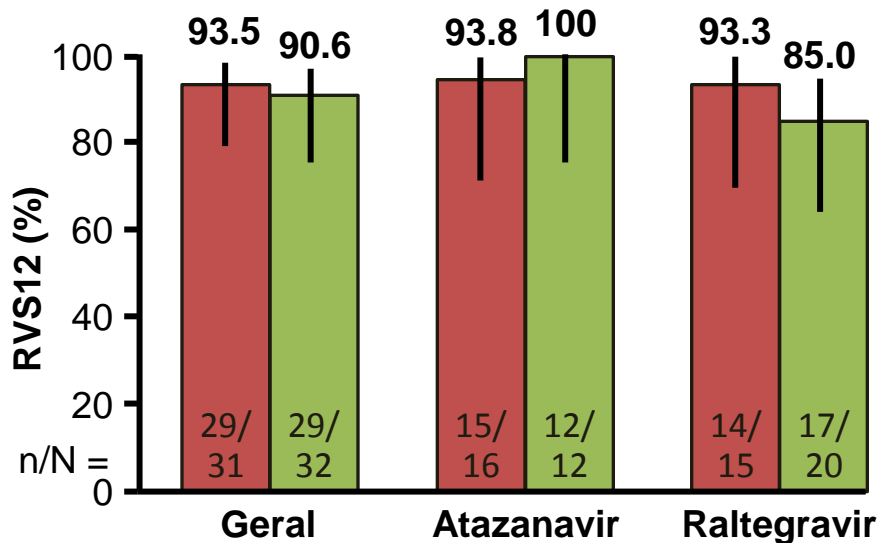
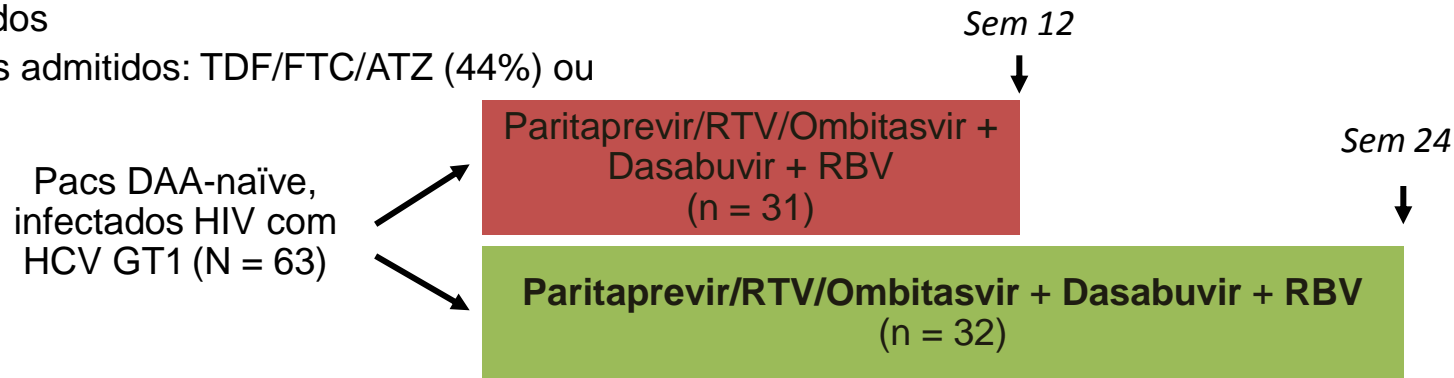
# ALLY-2: Resultados



- Nenhuma diferença significativa em taxas de RVS12 por genótipo, características da doença por HCV, CD4+ ou uso de ARV nos grupos de 8 sem ou 12 sem.
- Mantido o controle da doença por HIV sem necessidade de mudança da TARV.
- 28 de 32 pacs com RAVs NS5A basais alcançaram RVS12
  - Entre 4 pacs com RAVs NS5A que não atingiram RVS12, 3 estavam no grupo de 8 sem
  - RAVs NS5A emergente Q30 detectada em 3 de 13 pacs com falha virológica

# TURQUOISE-I: Paritaprevir/RTV/Ombitasvir + Dasabuvir + RBV em Pacs HCV-GT1/HIV

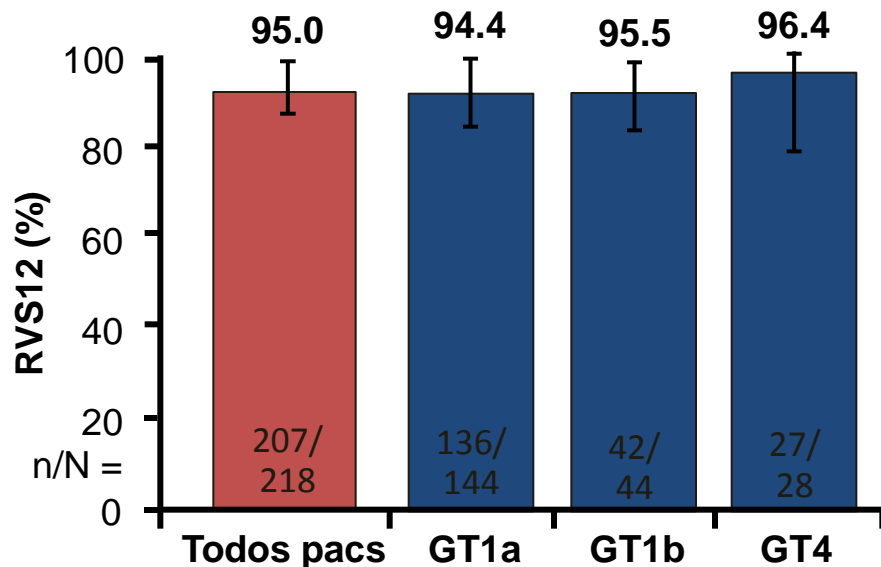
- Estudo de fase II/III, aberto; cirróticos compensados incluídos (19%); DAA naïve mas pegIFN/RBV naïve ou experimentados
- Esquemas ARVs admitidos: TDF/FTC/ATZ (44%) ou RTG (56%)



- FV com RAVs nos 3 genes-alvo do HCV ocorreu em 2 pacs com HCV GT1a, resposta nula prévia a PEG/RBV e cirrose
- Recidiva sem RAVs ocorreu em 2 pacs HCV naïves com HCV GT1a
  - Análise genética apoiou fortemente a reinfeção por HCV com isolado diferente
  - Ambos os pacs HSH com práticas sexuais de alto-risco pós-tratamento

# C-EDGE Coinfection: Grazoprevir/Elbasvir para Pacs Coinfectados com HCV/HIV

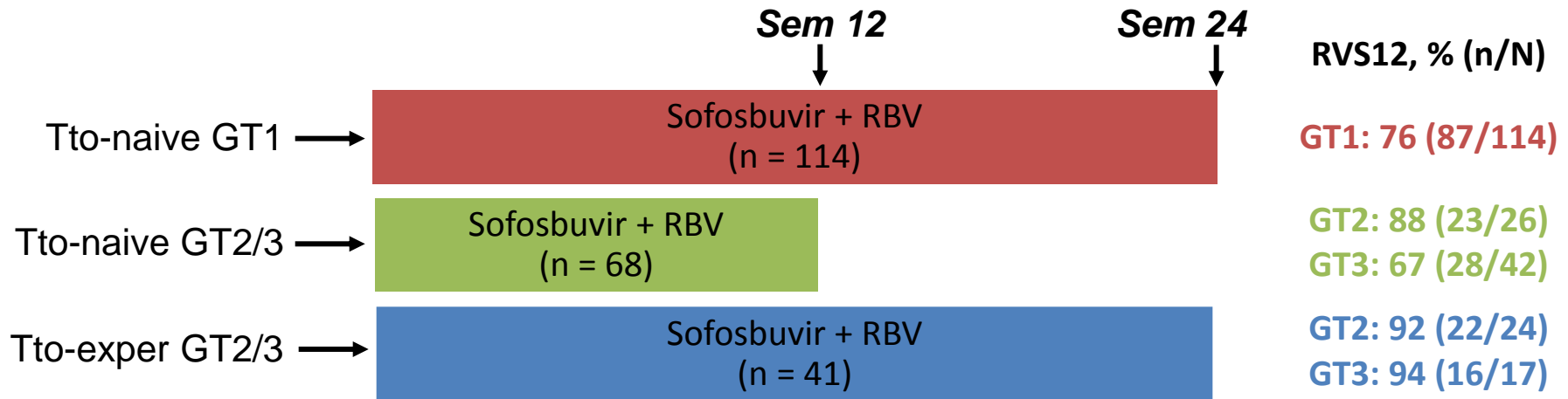
- Estudo fase III, aberto, grupo único, multicêntrico; pacos coinfectados HIV/HCV GT1,4 ou 6 naives
- Tratamento: Grazoprevir/elbasvir por 12 sem/Coformulado grazoprevir/elbasvir – 100/50 mg QD, via oral
- Composição dos esquemas ARV: TDF ou ABV + 3TC ou FTC + RTG ou DTG ou RPV
- 66% com HCV GT1a, 60% tinham HCV RNA > 800,000 UI/mL, 16% cirróticos
- Inclusão: HIV em TARV com CD4 > 200 e CV < 20 cp ou HIV naives com CD4 > 500 e CV < 50.000 cp



- Nenhuma diferença em eficácia para nenhum subgrupo
- Novas RAVs NS3, NS5A detectadas na falha em 5 de 6 pacos que recidivaram
- Elevações transitórias de HIV-1 RNA ocorreram em 2 pacos sob TARV em tto com GZV/EBV: ambos ressuprimidos sem mudança na TARV
- Durante as 12 sem de tto, nenhuma mudança significativa na contagem de CD4+ (n = 207)
- GZV/EBV bem tolerado: nenhuma descontinuação por EA e nenhum EAS relacionado ao tratamento

# PHOTON-1: Sofosbuvir + RBV em Pacientes HCV/HIV GT1-3

- Estudo de fase III, aberto, não randomizado; endpoint primário: RVS12
- TARV estável (HIV-1 RNA < 50 cópias/mL por > 8 sem antes do arrolamento)
  - 95% sob TARV: TDF/FTC, 100%; EFV, 35%; ATV/RTV, 17%; DRV/RTV, 15%; RAL, 16%; RPV, 6%
- Cirrose no baseline: GT1, 4%; GT2/3 tto naive, 10%; GT2/3 tto-exper: 24%



Sofosbuvir 400 mg QD; RBV por peso 1000 ou 1200 mg/dia

# EASL Guidance on HCV/HIV Drug–Drug Interactions

		SMV	SOF	LDV/ SOF	OMV/PTV/ RTV + DSV	DCV		
NRTIs	Abacavir	•	•	•	•	•	■ Nenhuma interação clinicamente relevante esperada	
	Didanosine	•	•	•	•	•		
	Emtricitabine	•	•	•	•	•		
	Lamivudine	•	•	•	•	•		
	Stavudine	•	•	•	•	•		
	Tenofovir DF	•	•	■	•	•		■ Interação potencial pode exigir ajuste de dose, alteração do tempo de administração ou monitoramento adicional
	Zidovudine	•	•	•	•	•		
NNRTIs	Efavirenz	■	•	■	■	■	■ Não coadministrar	
	Etravirine	■	•	•	■	■		
	Nevirapine	■	•	•	■	■		
	Rilpivirine	■	•	•	■	■		
Inibidores da Protease	ATV; ATV/RTV	■	•	•	■	■	■ Não coadministrar	
	DRV/RTV; DRV/COBI	■	•	•	■	■		
	Fosamprenavir	■	•	•	■	■		
	Lopinavir	■	•	•	■	■		
	Saquinavir	■	•	•	■	■		
Inibidores de entrada/integrase	Dolutegravir	•	•	•	•	•	■ Não coadministrar	
	Elvitegravir/cobicistat	■	•	■	■	■		
	Maraviroc	•	•	■	■	•		
	Raltegravir	•	•	•	•	•		

# DIRETRIZES AASLD/IDSA/EASL COINFECÇÃO HCV/HIV

- Mantidas as mesmas recomendações dos monoinfectados HCV, considerando-se as DDIs potenciais (AASLD/IDSA, EASL e PCDT)
  - Ajustar ou suspender **RTV** se paciente recebe IP reforçado com RTV com **OMV/PTV/RTV + DSV**
  - Ajustar **DCV** com **atazanavir/RTV**, **efavirenz** ou **etravirine**
- DCV + SOF ± RBV é recomendado quando mudanças na TARV não forem possíveis para acomodar outros DAAs
- Atualizar interações droga-droga em
  - [aidsinfo.nih.gov/guidelines](https://aidsinfo.nih.gov/guidelines)
  - [hiv-druginteractions.org](https://hiv-druginteractions.org),
  - [hep-druginteractions.org](https://hep-druginteractions.org)
- RBV
  - uso contra-indicado com ddl
  - Cautela (se possível trocar) com ZDV ou d4T
- SOF/SMV ± RBV: não existem estudos em coinfectados HCV/HIV



# DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA

- Pacientes em lista de transplante hepático
  - Cirrose compensada com HCC
    - Tratamento preferencial com regimes IFN-free
    - Previne recorrência do HCV no pós-transplante
    - Em casos especiais, associado à ressecção do tumor, possibilita cura virológica e evita o transplante
  - Cirrose descompensada
    - Tratamento apenas com regimes IFN-free
- Pacientes fora de lista de transplante hepático
  - Tratamento apenas com regimes IFN-free

# DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA

## Objetivos do Tratamento

- Evitar a infecção do fígado transplantado
  - Melhor sobrevida do enxerto e do paciente
- Melhorar a função hepática e evitar alguns transplantes
- Melhorar a qualidade de vida e evitar eventos clínicos no pré e pós-transplante
- Aumentar a sobrevida no pré e pós-transplante

# DOENÇA HEPÁTICA AVANÇADA

## PACIENTES EM LISTA DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

### CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

- Estudo aberto: GT1/4 com HCC
  - 75% Child A/ 100% MELD < 15
  - 75% eram NR a PEG/RBV
  - SOF/RBV por até 48 sem ou transplante
  - N = 61

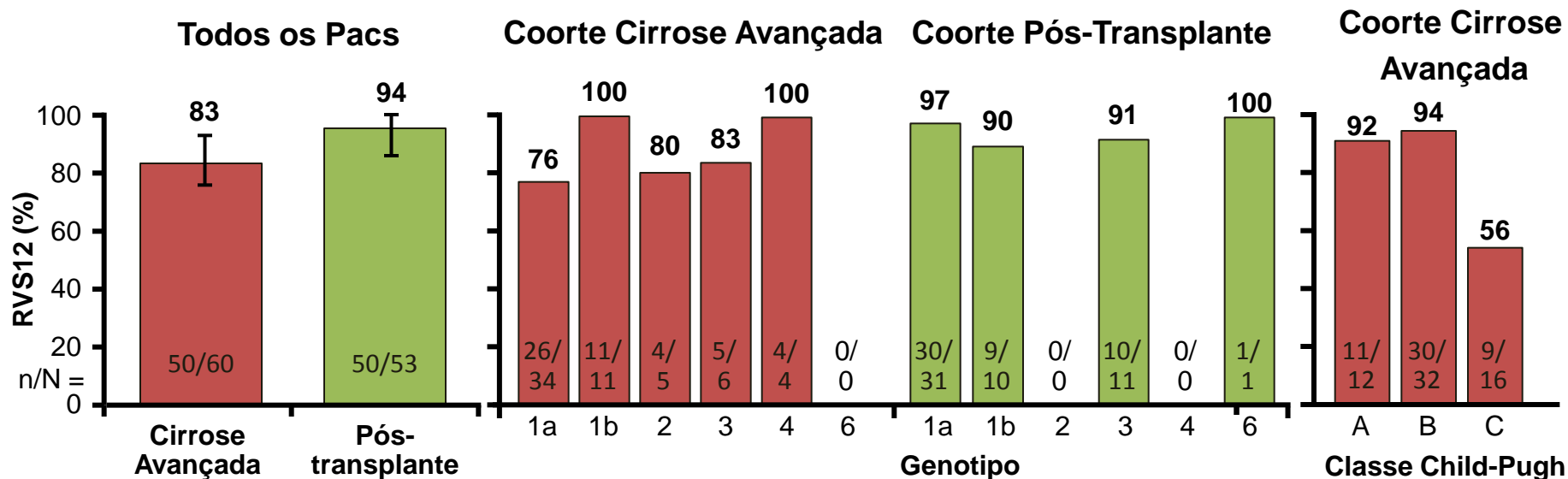
### EFICÁCIA E SEGURANÇA

- Duração mediana do tto: 17 semanas
- 46 pacientes foram transplantados
  - 43 com HCV-RNA < 25 UI/mL
  - RVS 12 = 69% (29/42)
- Melhor preditor de RVS
  - HCV RNA < 25 UI/mL > 28 dias
- Bom perfil de segurança
  - EAs geralmente leves
  - Apenas 1 DC por EA
- Regime recomendado para HCC em lista de transplante

# ALLY-1: SOF + DCV + RBV em Pacs Infectados pelo HCV Cirróticos ou Pós-transplantados

- Estudo de fase III, aberto, multicêntrico
- Arrolados pacs cirróticos (n = 60) ou pós-transplantados hepáticos (n = 53)
  - 95% e 96% dos pacs eram brancos, 40% e 42% eram naives, 75% e 77% estavam infectados com HCV GT1
- Tratamento
  - Todos os pacs: 12 sem de daclatasvir 60 mg QD + sofosbuvir 400 mg QD + RBV
    - Dose inicial de RBV de 600 mg/dia, ajustada a 1000 mg/dia com base nos níveis de Hb e de clearance de creatinina
  - Pacs com cirrose avançada que interromperam o tratamento devido a transplante hepático poderiam receber 12 sem adicionais de tratamento imediatamente após o transplante
  - Indivíduos recidivantes após 12 sem de daclatasvir + sofosbuvir + RBV foram convidados ao retratamento com o mesmo esquema por 24 semanas

# ALLY-1: Resultados



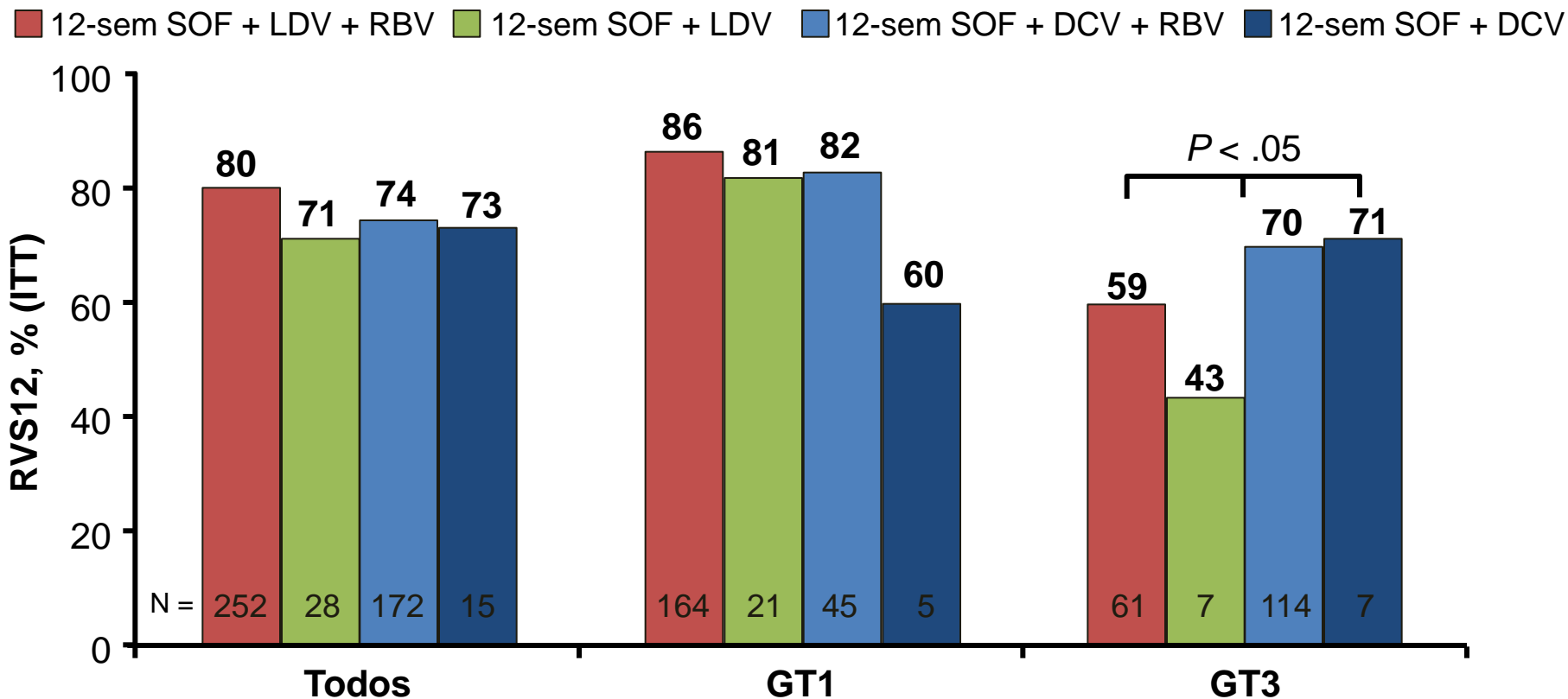
- Na coorte de cirrose avançada, os pacs com Child-Pugh classe C (n = 16) ou com albumina < 2.8 g/dL (n = 18) tiveram RVS12 de 56%.
- 10/10 pacs que recidivaram na coorte cirrose avançada tiveram RAVs NS5A na falha virológica; 4 de 10 pacs tinham RAVs NS5A no baseline.
- 3/3 pacs que recidivaram na coorte pós-transplante tiveram RAVs NS5A na falha virológica; nenhum tinha RAVs NS5A no baseline.

# SOF + Inibidores NS5A ± RBV em Pacs com Cirrose Descompensada e GT 1/3: Eficácia

- Estudo de coorte observacional do Serviço Nacional de Saúde da Inglaterra (N = 467)
- A critério médico, pacs receberam 12 sem SOF + LDV ou DCV ± RBV

Características Basais	Todos os Pacs (N = 467)	Genotipo 1 (n = 235)	Genotipo 3 (n = 189)	Outros Genotipos (n = 43)
CTP B, %	66.2	68.5	64.0	62.8
CTP C, %	9.9	8.1	12.7	7.0
Escore médio MELD (variação)	11.9 (6-36)	11.3 (6-24)	12.6 (6-36)	11.9 (6-22)
Regime, % da população total				
SOF + LDV + RBV	54.0	35.1	13.1	5.8
SOF + DCV + RBV	36.8	9.6	24.4	2.8
Regime RBV-free	9.2	5.6	3.0	0.6

# SOF + Inibidores NS5A ± RBV em Pacs com Cirrose Descompensada e GT 1/3: Eficácia



RVS12 entre pacos com outros HCV GTs: 89% (n = 27) com SOF + LDV + RBV; 85% (n = 13) com SOF + DCV + RBV; 100% (n = 3) SOF + DCV

# SOF + Inibidores NS5A ± RBV em Pacs com Cirrose Descompensada e GT 1/3: Segurança

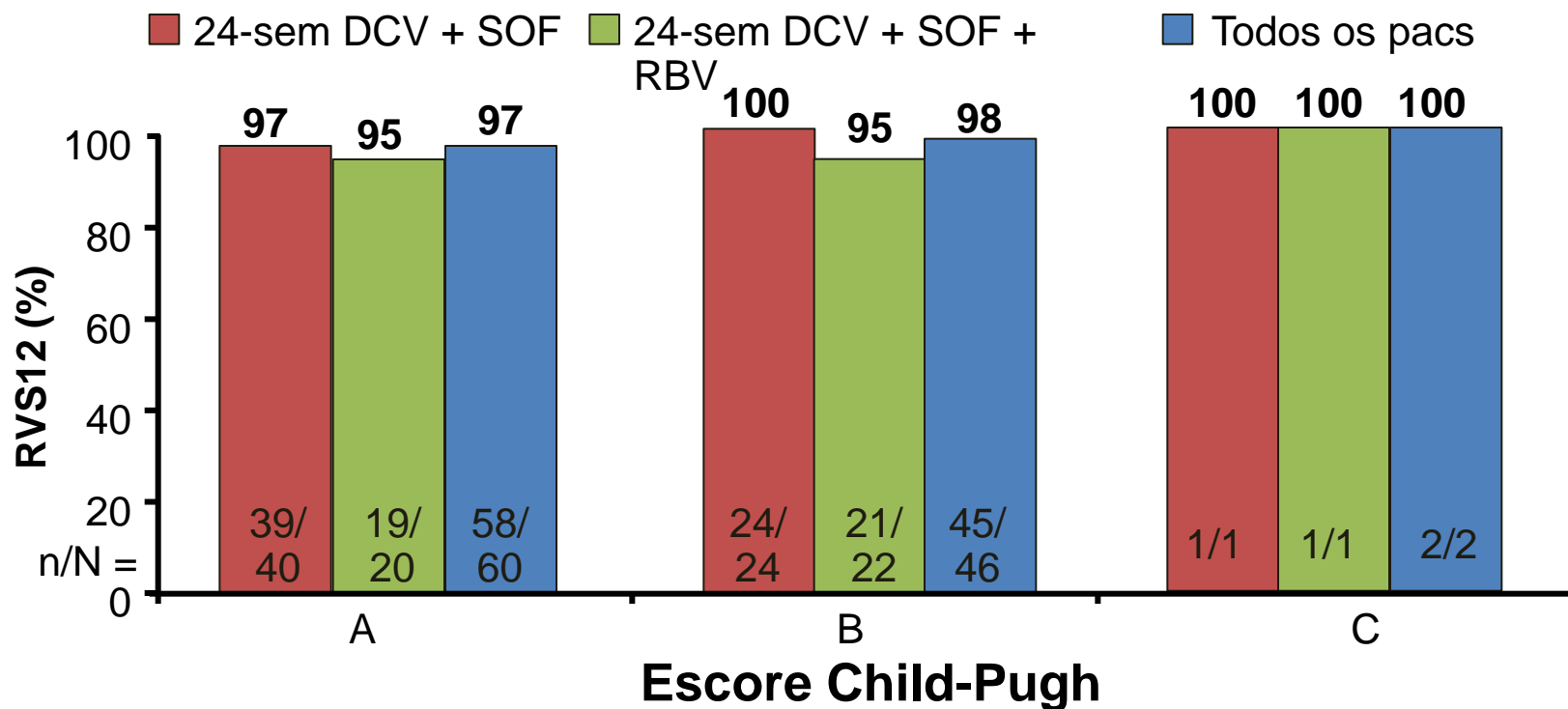
EASs até Sem 4 Follow-up	Eventos, n (% de todos EASs)	Pacs, n (% de todos Pacs)
Todos EASs	175	119 (26)
EASs provavelmente relacionados a doença hepática e/ou tratamento	138 (79)	100 (21)
Ascite	55 (31)	38 (8)
Encefalopatia hepática	28 (16)	23 (5)
Infecção	26 (15)	23 (5)
Transplante hepático	--	16 (3)
Morte	--	14 (3)

- 91% dos pacs receberam RBV
  - 6% descontinuaram RBV
  - 20% reduziram dose de RBV
  - 30% tiveram hemoglobina  $\leq 10$  g/dL
  - 5% tiveram hemoglobina  $\leq 8$  g/dL
- Follow-up mais longo necessário para avaliar risco:benefício



# European CUP: SOF + DCV ± RBV por 24 Sem em Pacs com Doença Hepática Avançada

Programa de acesso expandido: Alemanha, Austria, Holanda, França e Suécia

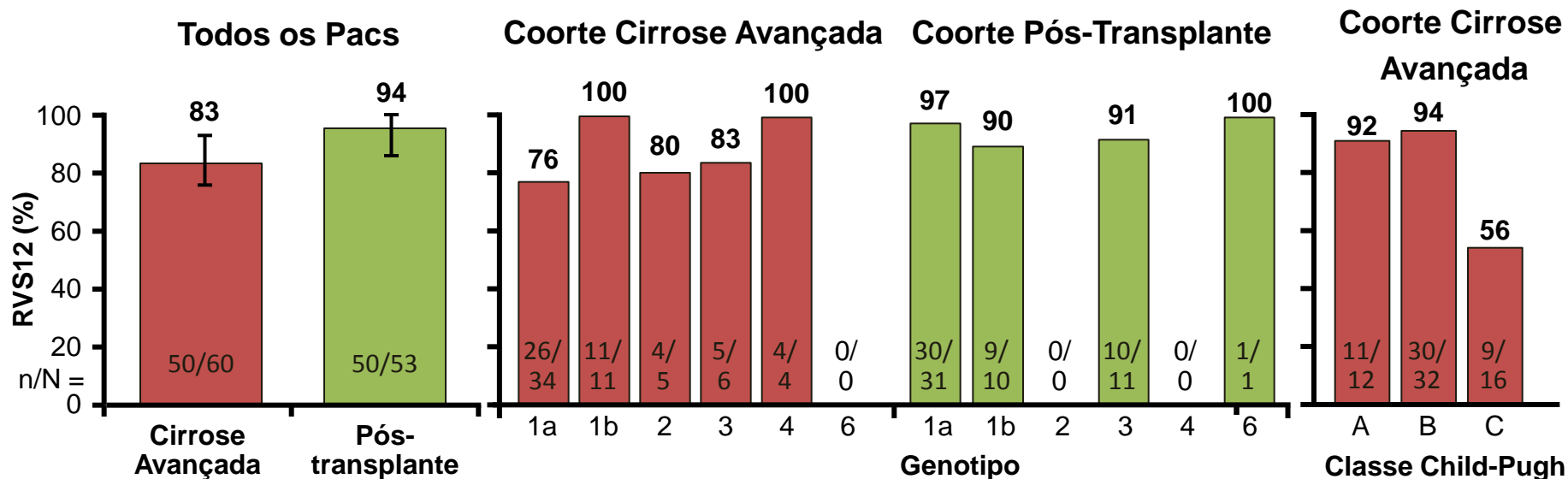


- Naives ou experimentados
- ~ 40% com CP B ou C, ~ 60% GT1
- Dose de DCV determinada por país; inclusão de RBV a critério médico

# HEPATITE C RECORRENTE PÓS- TRANSPLANTE HEPÁTICO

- Incidência universal em pacientes transplantados com HCV-RNA positivo
- Evolução acelerada em transplantados
- Regimes baseados em interferon contra-indicados devido ao risco de rejeição do enxerto
- Observar interações dos DAAs e imunossupressores
- Tratamento indicado quando:
  - Doença recorrente confirmada (ALT elevada ou biópsia)
  - Descartar
    - Rejeição do enxerto
    - Obstrução biliar
    - Dano vascular

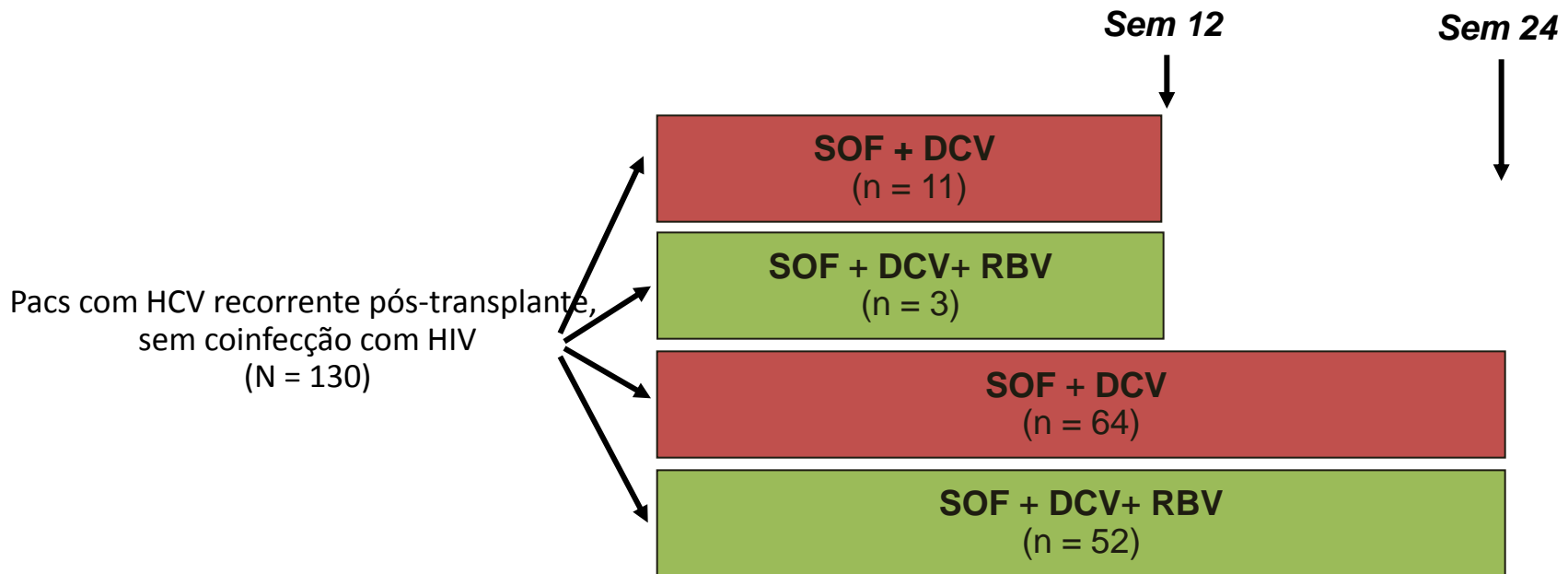
# ALLY-1: Resultados



- Na coorte de cirrose avançada, os pacos com Child-Pugh classe C (n = 16) ou com albumina < 2.8 g/dL (n = 18) tiveram RVS 12 de 56%.
- 10/10 pacos que recidivaram na coorte cirrose avançada tiveram RAVs NS5A na falha virológica; 4 de 10 pacos tinham RAVs NS5A no baseline.
- 3/3 pacos que recidivaram na coorte pós-transplante tiveram RAVs NS5A na falha virológica; nenhum tinha RAVs NS5A no baseline.

# ANRS CUPILT: SOF + DCV ± RBV para Recorrência do HCV após Transplante Hepático

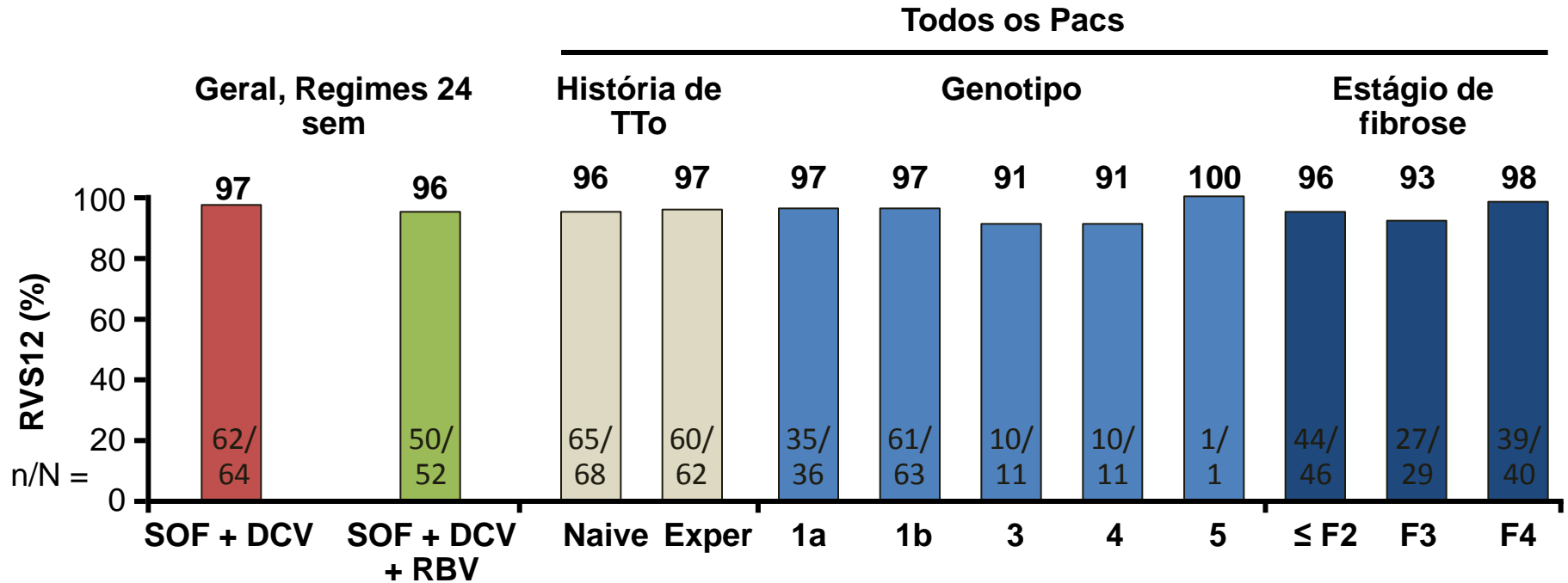
- Estudo não randomizado, aberto, multicêntrico (França e Bélgica)



SOF na dose de 400 mg/dia; DCV na dose de 60 mg/dia; dose de RBV baseada na função renal. Tipo e duração do tratamento a critério do investigador; 3 pacs nos grupos de 24 sem receberam  $\geq$  36 sem de tratamento.

A maioria dos pacs era de GT1a (27% a 29%) ou GT1b (47% a 49%)

# ANRS CUPILT: Resultados



- Do baseline à sem 24 de follow-up, albumina melhorou de 37 g/L para 40 g/L

# APROVAÇÃO DA CLATASVIR

## CIRRÓTICOS DESCOMPENSADOS E TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS

Genótipo	Sem cirrose	Cirrose (Child Pugh A e B)	Cirrose (Child Pugh C)	Pós transplante hepático
1	DCV+SOF 12 semanas	DCV+SOF ±RBV  12 ou 24 semanas  <b><i><u>O uso de ribavirina e a duração do tratamento devem ser avaliados com base na avaliação clínica do paciente.</u></i></b>	DCV+SOF +RBV  24 semanas	DCV+SOF +RBV  12 semanas
2				
3				
4				

# MUITO OBRIGADO

**INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMILIO RIBAS**



**HOSPITAL HELIÓPOLIS**

