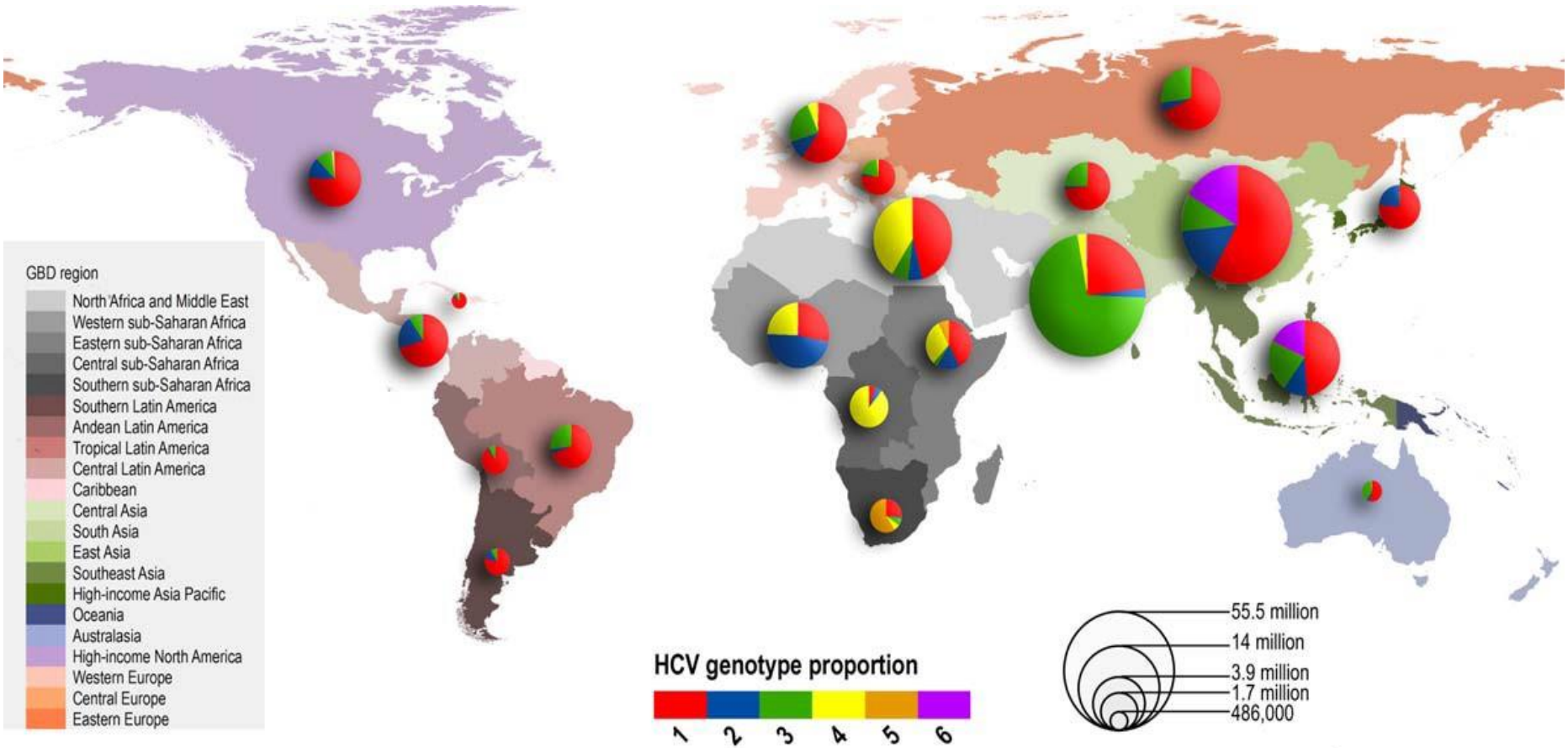
SOCIEDADE PAULISTA DE INFECTOLOGIA

PAINEL DE DISCUSSÃO: PACIENTES DIFÍCEIS DE TRATAR

Abordagem da Hepatite C: Genótipo 3

Maria Patelli J.Souza Lima
PUC-Campinas

Prevalência relativa de cada genótipo



[1]Messina JP et al. HEPATOLOGY 2015;61:77-87

Genótipo-3

- Prevalência mundial estimada de 54,3 milhões de infectados[1]
- Associado a[2]:
  - Progressão mais rápida para fibrose 30%> GT1
  - Maiores riscos de esteatose
  - Maior risco de carcinoma hepatocelular 80 % > GT 1

[1]Messina JP et al. HEPATOLOGY 2015;61:77-87.
[2]Kanwal F. et al. *Hepatology.* 2014

Pacientes Historicamente “Difíceis para tratar” e Populações Especiais

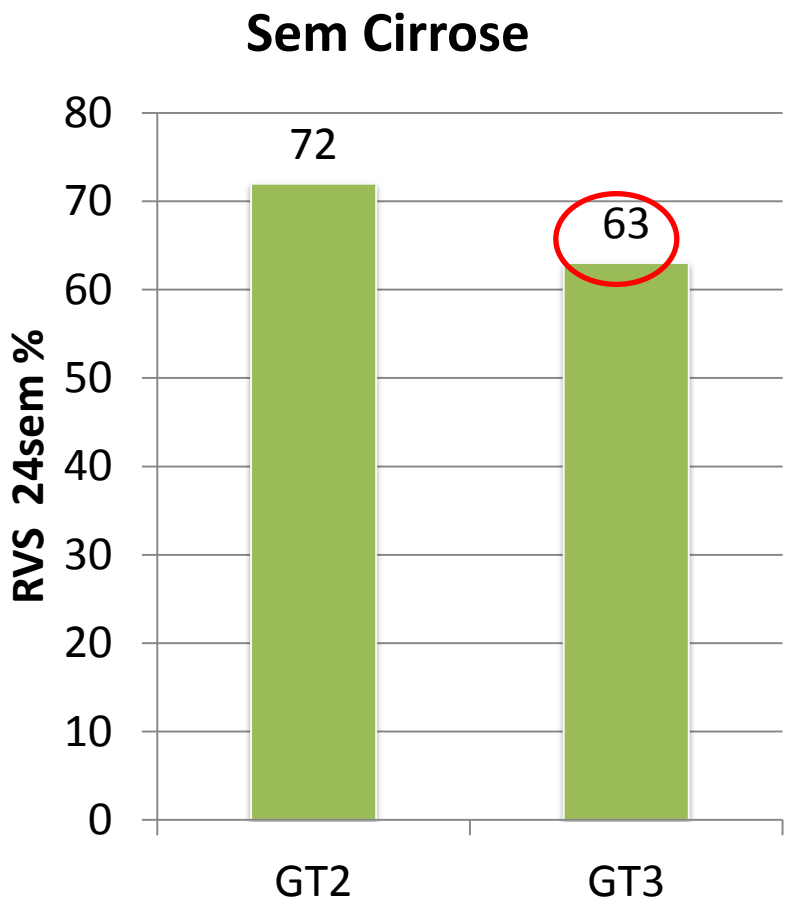
- Pacientes Cirróticos
  - Compensados
  - Descompensados
  - Cirrose com HCC
- Falha de tratamento (pegIFN/RBV ± DAA)
- Genótipo-3
- Infecção pelo HCV no pós transplante
- Coinfectados HCV/HIV

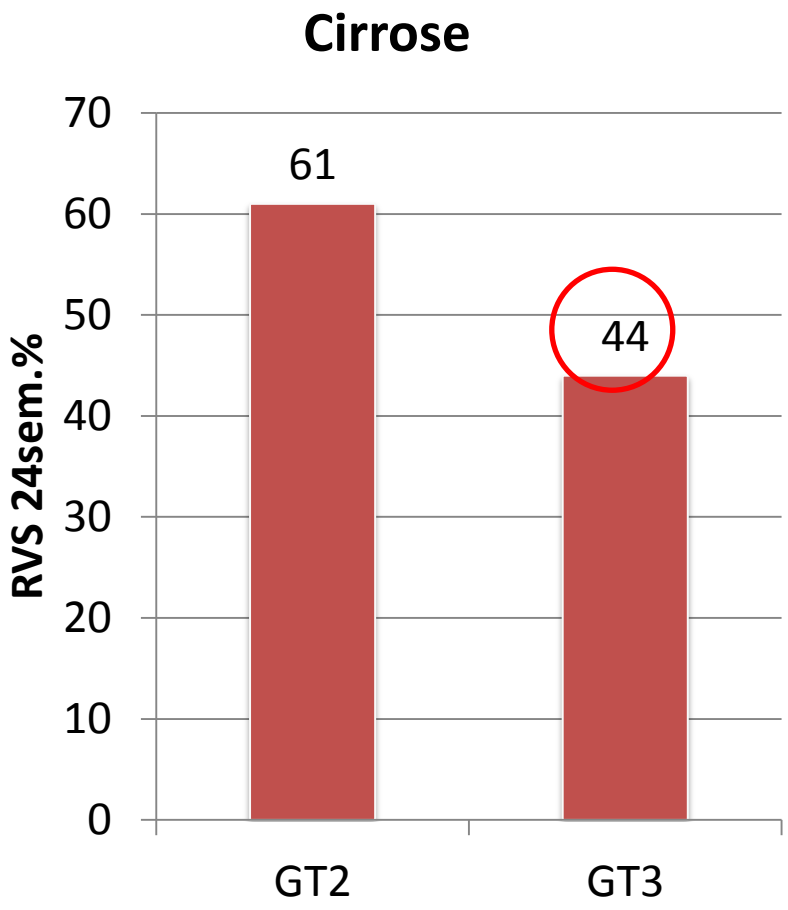
Pacientes Historicamente “Difíceis para tratar” e Populações Especiais

- Pacientes Cirróticos
  - Compensados
  - Descompensados
  - Cirrose com HCC
- Falha de tratamento (pegIFN/RBV ± DAA)
- Genótipo-3
- Infecção pelo HCV no pós transplante
- Coinfectados HCV/HIV

Estudo vida real observacional-PROPHESYS Peg-INF+RBV

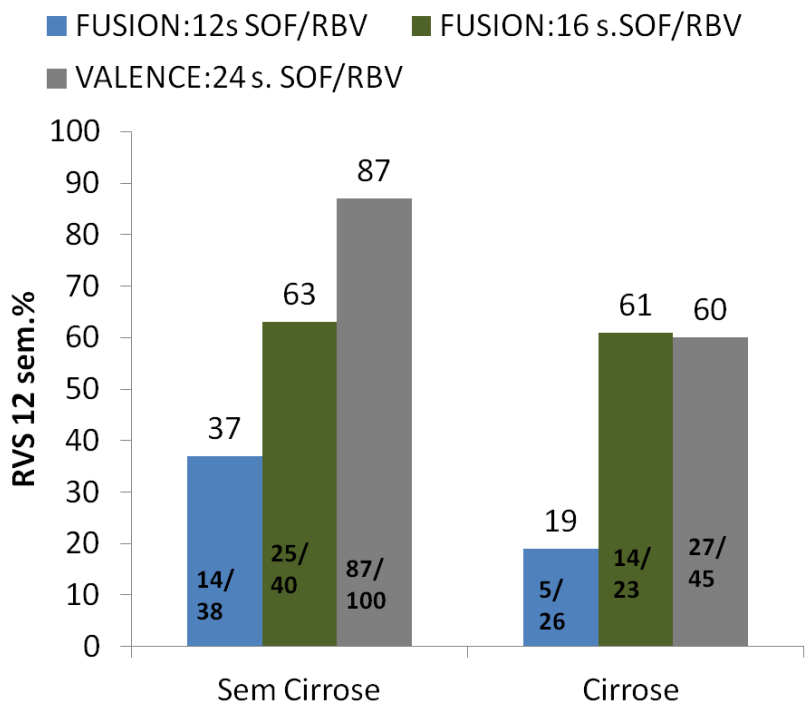
Sem tratamento prévio: GT 2 n=1.025 GT 3 n=1.259





Marcellin P et al. Hepatology. 2012; 56: 2039-50

Tratamento G-3: SOF+RBV±Peg-INF

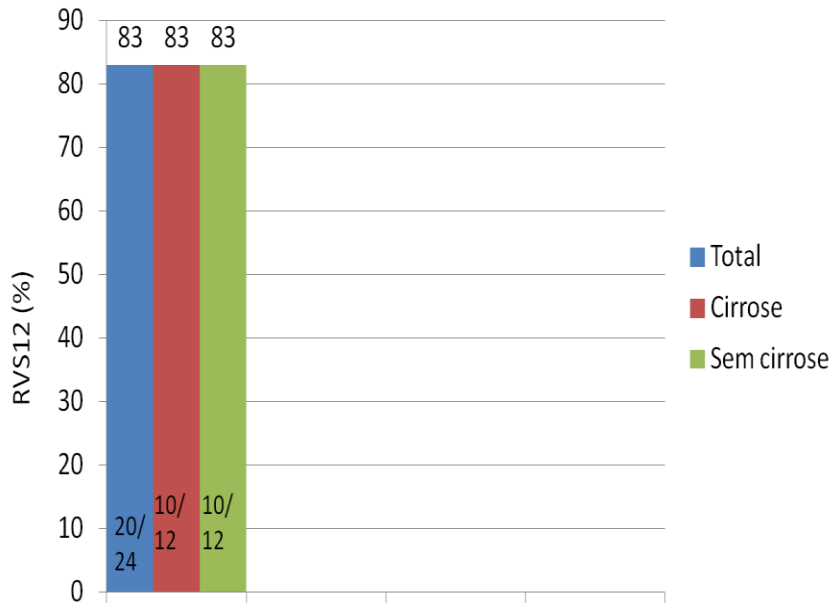


Cirróticos e experimentados

Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2013.
Zeuzem S, et al. AASLD 2013. Abstract 1085 (Valence)

Lonestar-2

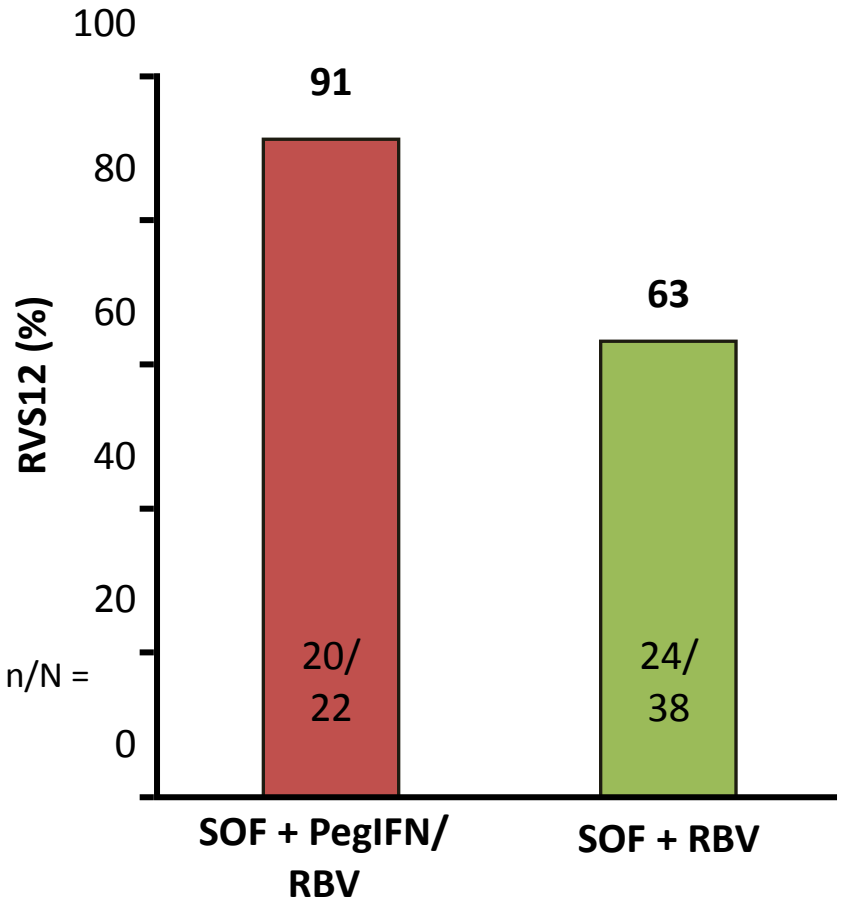
SOF+ Peg/INF/RBV por 12 sem.



Lawitz E, et al. AASLD 2013. Abstract LB-4.

Sofosbuvir + PegIFN/RBV ou RBV em GT 3 com falha prévia ao SOF

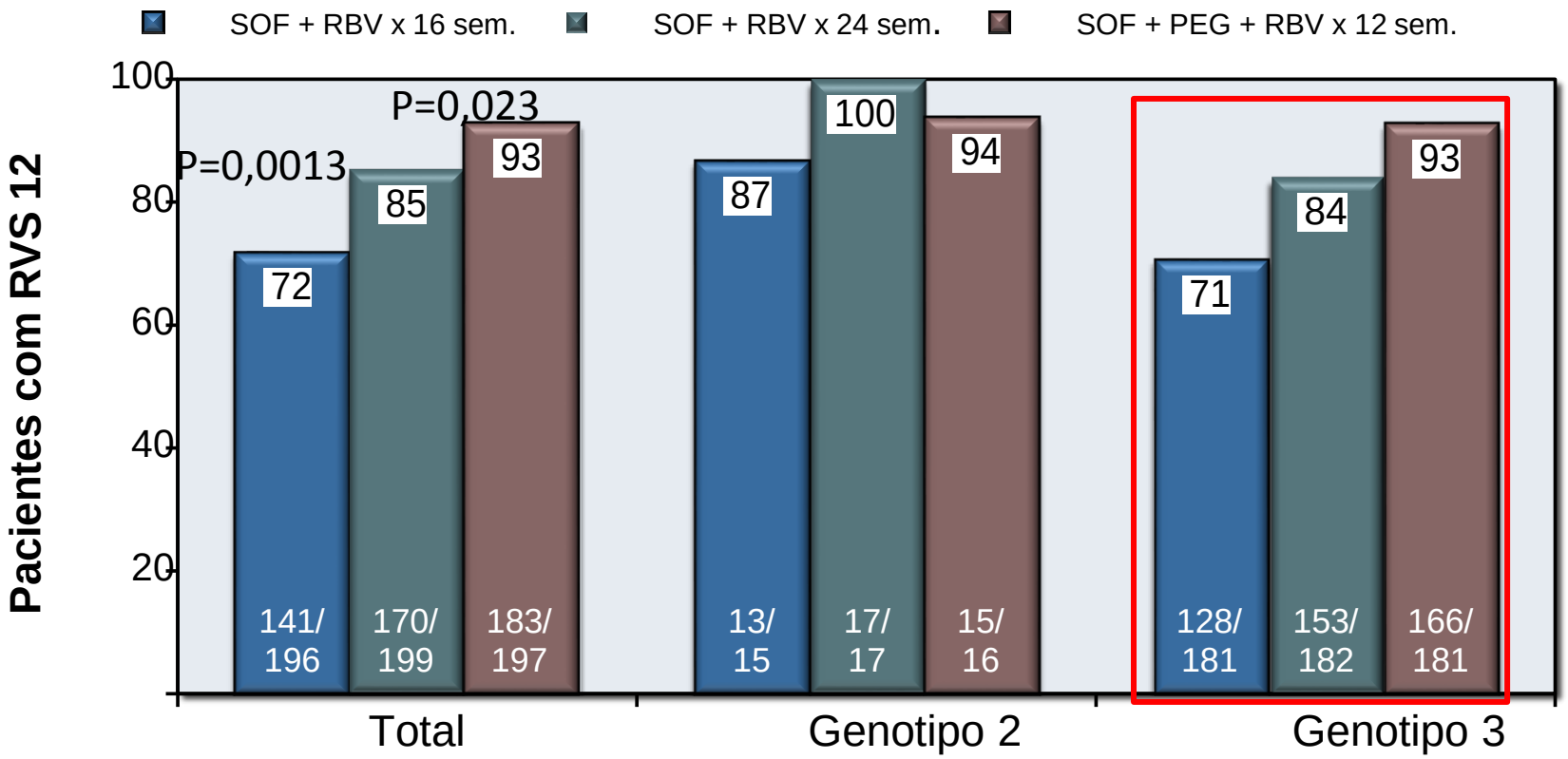
- **Pacientes**
  - Falha ao SOF + RBV dos estudos FISSION, POSITRON, FUSION
  - Cirrose incluida
- **Desenho**
  - Estudo aberto
- **Regime**
  - Sofosbuvir + ribavirina por 24 sem.
  - PegIFN/RBV + sofosbuvir por 12 sem.



Esteban R, et al. EASL 2014. Abstract O8.

Sofosbuvir + Ribavirina +/- Peginterferon para HCV GT 2 ou 3
Resultados Estudo BOSON

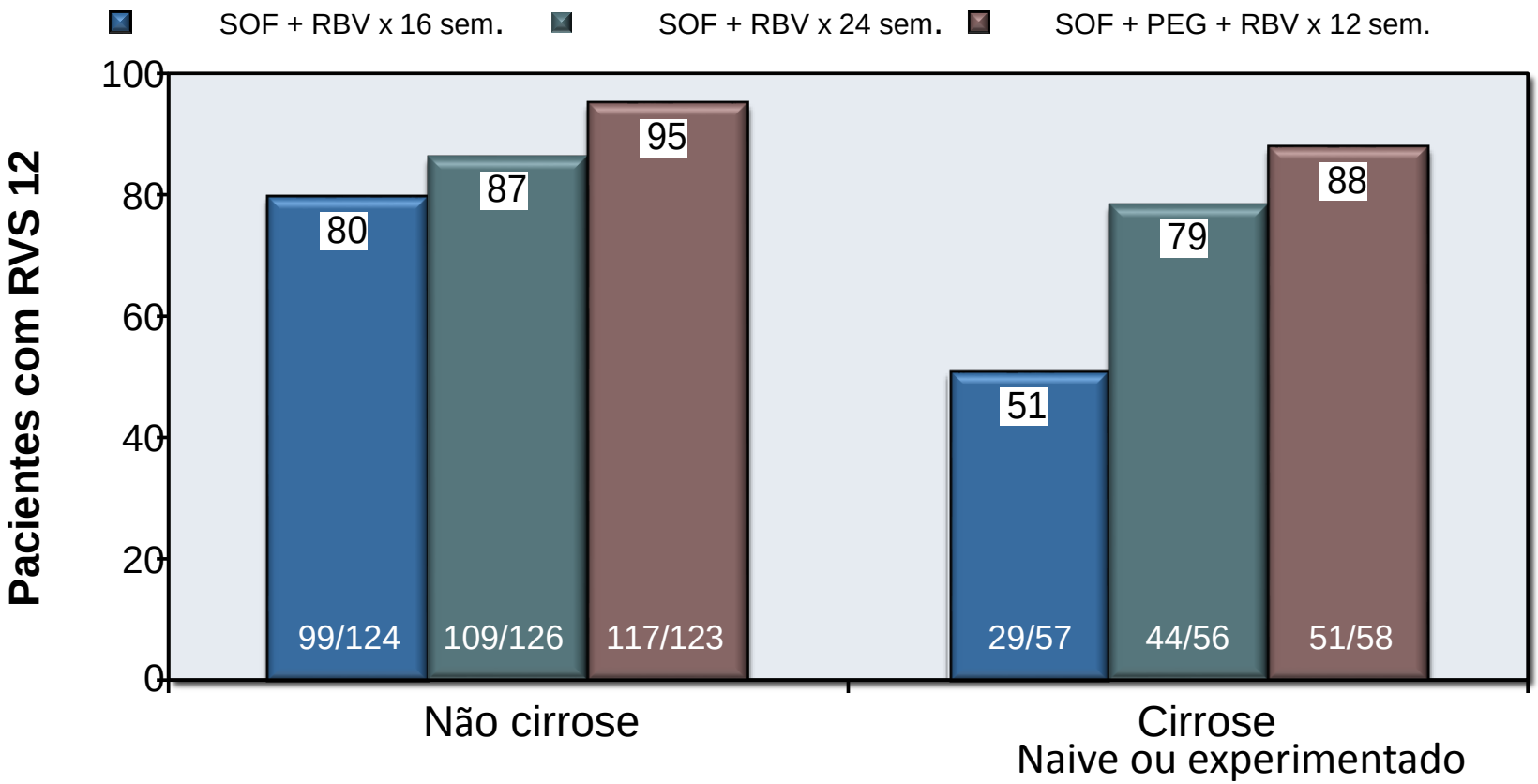
RVS 12 segundo Regime e Genotipo



Foster GR, et al. 50th EASL. 2015. Abstract L05.

Sofosbuvir + Ribavirina +/- Peginterferon para HCV GT 2 ou 3
Resultados Estudo BOSON

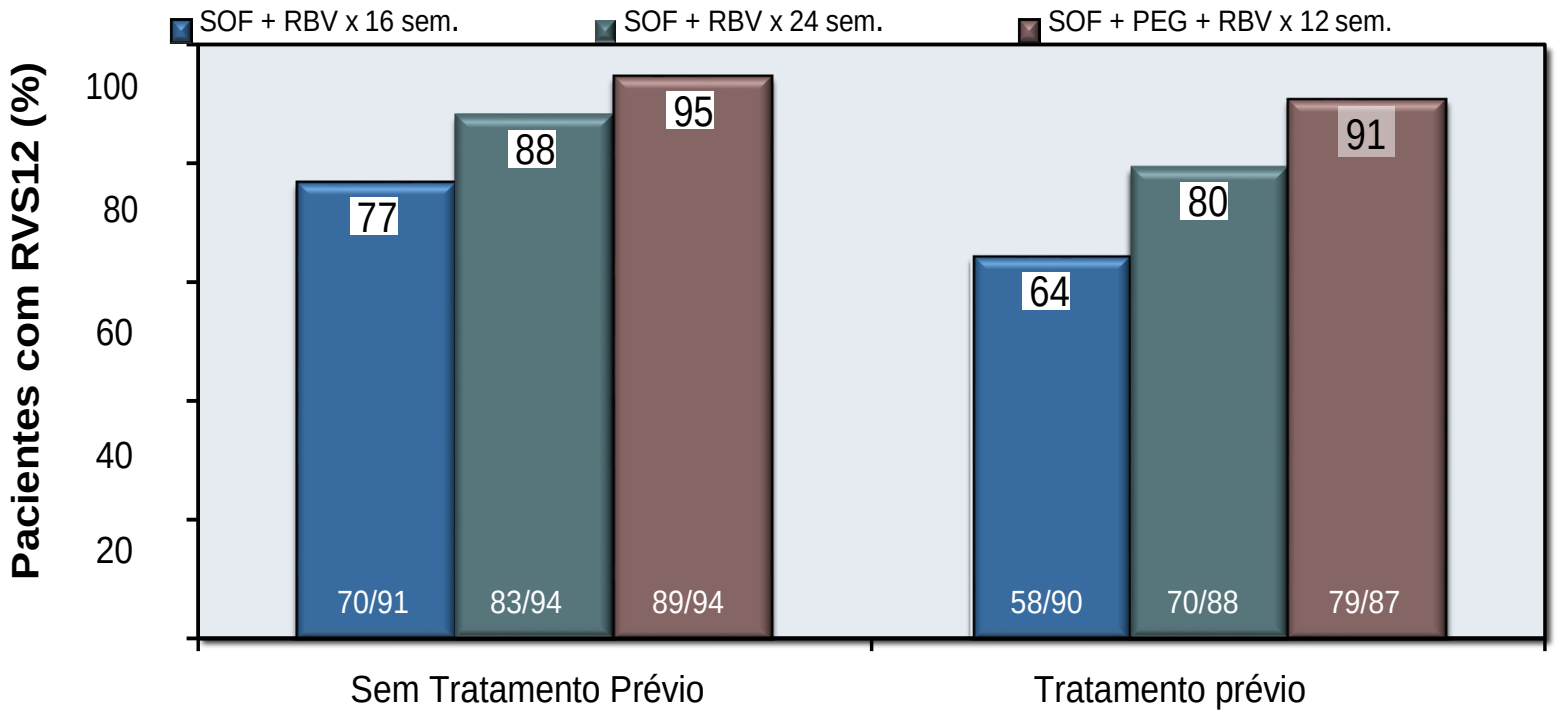
Genotipo 3: RVS12 segundo Regime e Cirrose



Foster GR, et al. 50th EASL. 2015. Abstract L05.

Sofosbuvir + Ribavirina +/- Peginterferon para HCV GT 2 ou 3
Resultados Estudo BOSON

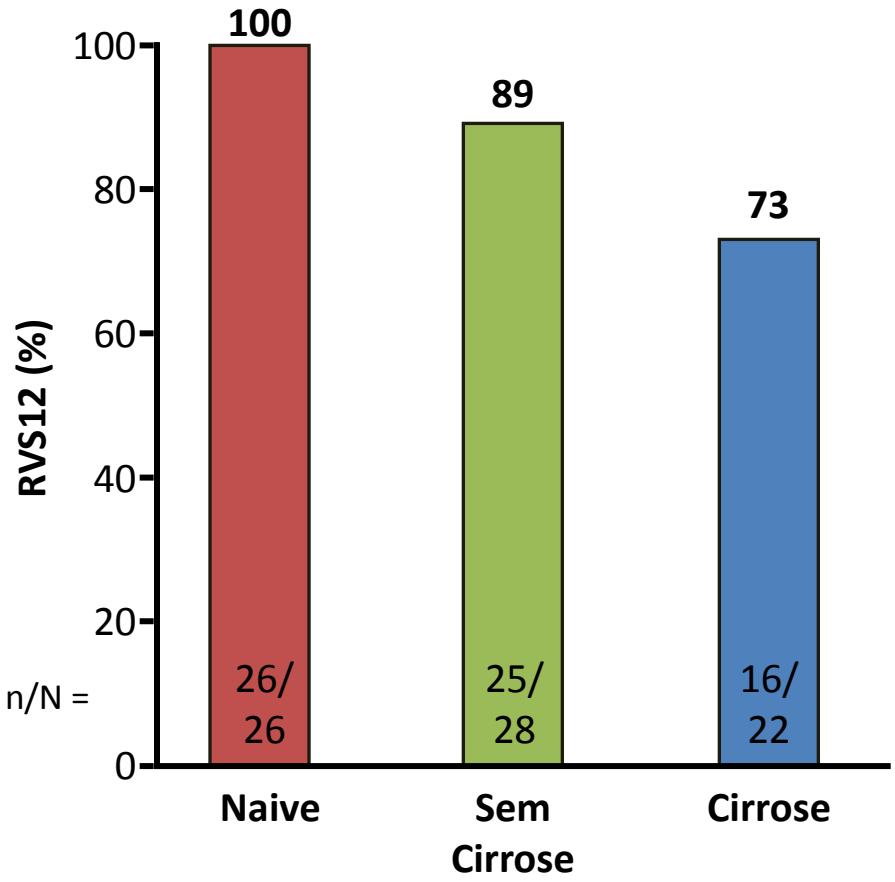
Genotipo 3: RVS 12 segundo Regime e Tratamento Prévio



Foster GR, et al. 50th EASL. 2015. Abstract L05.

LDV/SOF + RBV no Paciente GT 3 Experimentado

- Ledipasvir/sofosbuvir?
  - Sem dados sobre falha ao sofosbuvir
- **Pacientes**
  - Naïve e experimentado
  - Com e sem cirrose
- **Desenho**
  - Estudo aberto
- **Regime**
  - Ledipasvir/sofosbuvir + RBV por 12 sem

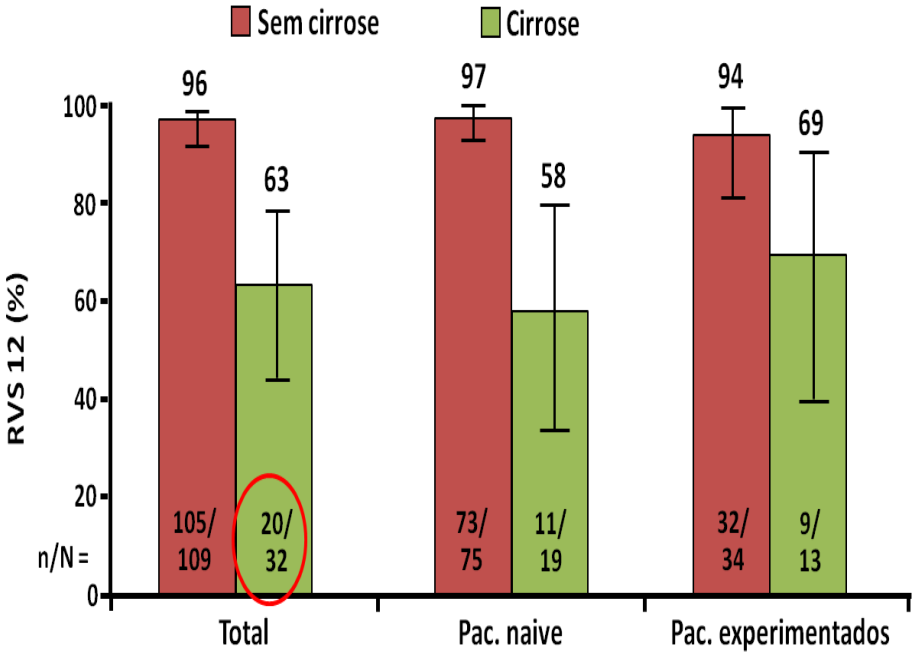


Gane E, et al. EASL 2014. Abstract O6. Gane E, et al. AASLD 2014. Abstract LB-11.

ALLY-3: SOF + DCV durante 12 semanas em pacientes GT 3

ALLY-3[1]

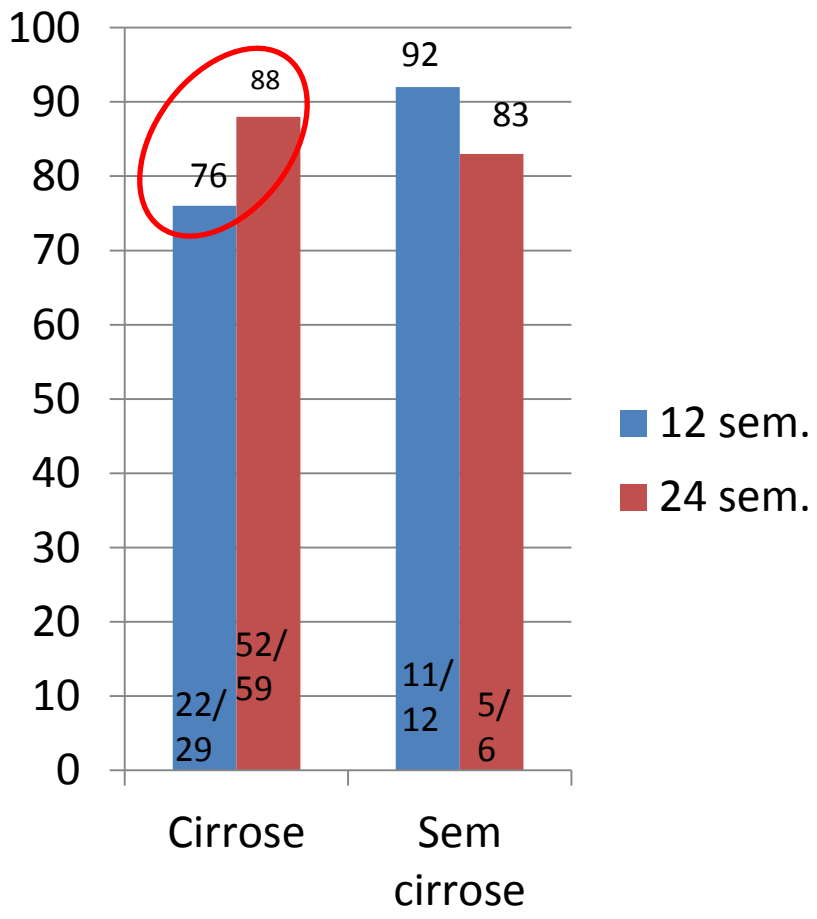
- **Pacientes**
  - Naïve e experimentado
    - Uso prévio de sofosbuvir e alisporivir
  - Cirrose: 21%
- **Desenho**
  - FaseIII
  - Aberto com 2 coortes
- **Regime**
  - Daclatasvir + sofosbuvir 1X ao dia, 12sem.



1. Nelson DR, et al. Hepatology. 2015;61:1127-1135

França:Estudo vida real sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina por 12 ou 24 sem

- 601 pacientes:
  - GT3 com ≥ F3 (N 196),
  - Manifestação extrahepática,
  - Recorrência da infecção após transplante,
  - Indicação de transplante renal.
- 76% eram cirróticos
- 73% tratamento prévio



Interrupções do tratamento:
Eventos adversos n = 1; morte n = 2; decisão pt n = 1

Hezode C, et al. EASL 2015.

AASLD/IDSA: Tratamento GT 3 em pacientes naive e experimentados

População	Recomendado		Alternativa
	DCV + SOF	SOF + Peg-INF/RBV	SOF + RBV
Naive, sem cirrose	12sem.	12 sem	24 sem.†
Falha P/R, sem cirrose	12 sem.	12 sem	Não recomendado 24 sem.†
Naive, cirrose	24 sem. ± RBV	12 sem	24 sem.†
Falha P/R com cirrose, ou falha SOF/RBV	24 sem. + RBV†	12 sem.	Não recomendado
Cirrose descompensada‡	12 sem. + RBV dose baixa	Até 48 sem.*	Não recomendado

- LDV/SOF ou OMV/PTV/RTV + DSV não recomendado para GT3

* RBV com base no peso 1000-1250 mg / dia. Atenção para ClCr e hemoglobina.

- †Para pacientes inelegíveis para INF.

- ‡ Pacientes com GT3 e cirrose descompensada deve ser encaminhado para um médico com experiência nessa condição.

EASL HCV Guidelines. Abril 2015.

Genótipo 3

Regime	Sem Cirrose	Cirrose Compensada (Child-Pugh A)
SOF + PR	12 sem	12 sem.
SOF + RBV†	24 sem.	Não recomendado
SOF + DCV	12 sem., sem RBV	24 sem. + RBV

As recomendações são as mesmas para os pacientes monoinfectados e coinfectados VHC/HIV.

†Menor eficácia para o genótipo 3, particularmente em cirróticos e falhados ao esquema PR.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES

BRASÍLIA
2015

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

PCDT para Hepatite C e Coinfecções

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

EASL recomenda DCV + SOF em GT3

Sem cirrose: DCV + SOF por 12 sem.

Cirrose Compensada:

DCV + SOF + RBV **por 24 sem.**

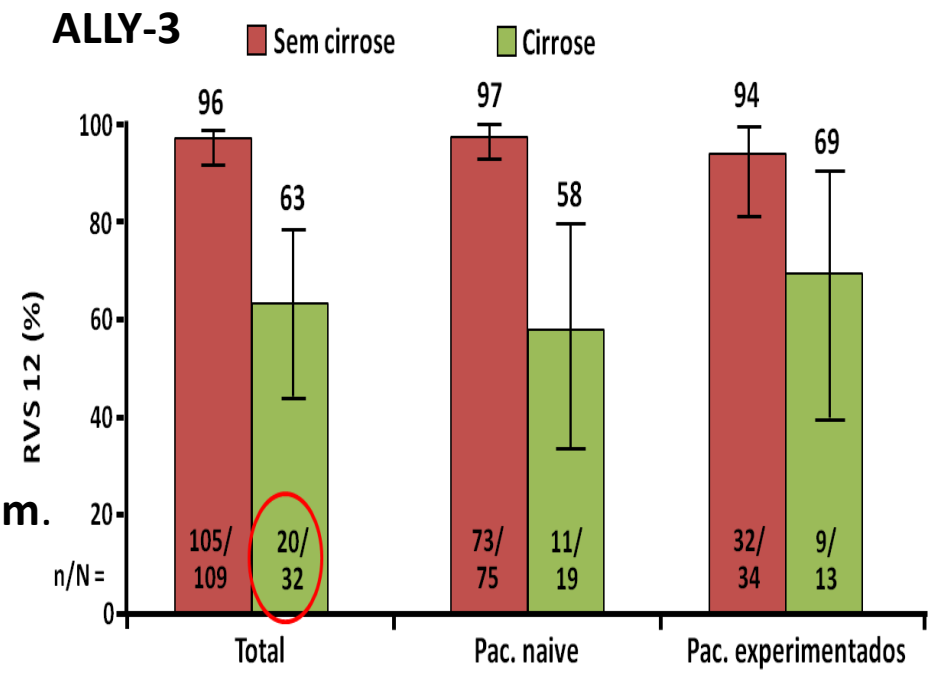
AASLD/IDSA recomenda:

Sem cirrose: DCV + SOF por 12 sem

Cirrose naive: DCV + SOF± RBV **por 24 sem**.

Cirrose experimentado:

DCV + SOF+RBV **por 24 sem**.



DAA

Sofosbuvir + Velpatasvir

Grazoprevir + elbasvir

Daclatasvir + asunaprevir + beclabuvir

Sofosbuvir + daclatasvir

Sofosbuvir + ribavirina

Sofosbuvir + ledipasvir

Paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir + ombitasvir

Simeprevir + sofosbuvir

DAA GT 3

Sofosbuvir + Velpatasvir

Grazoprevir + elbasvir

Daclatasvir + asunaprevir + beclabuvir

Sofosbuvir + daclatasvir

Sofosbuvir + ribavirina

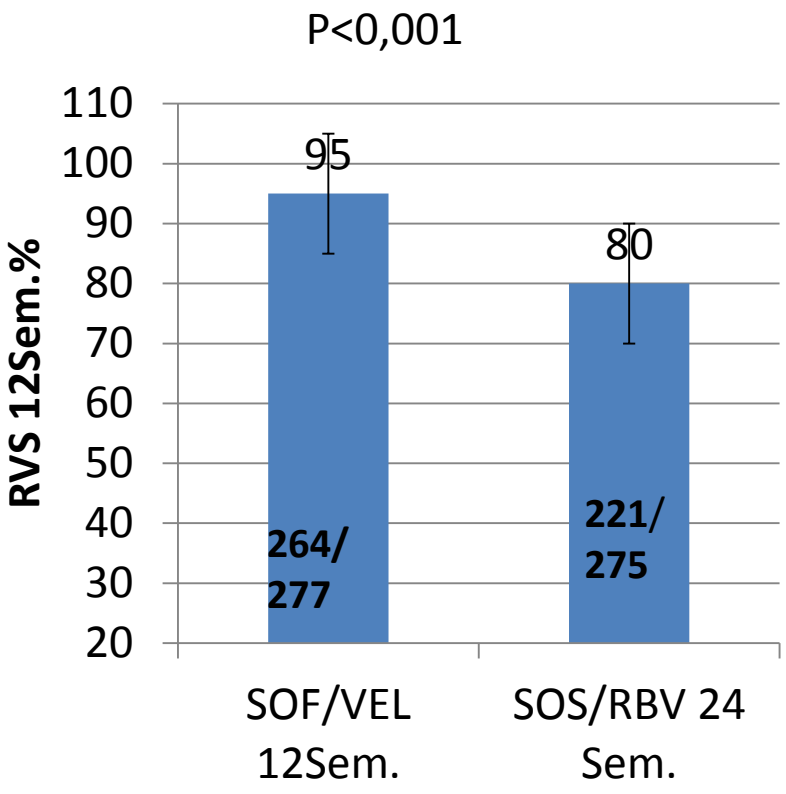
Sofosbuvir + ledipasvir

Paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir + ombitasvir

Simeprevir + sofosbuvir

Astral-3:Avaliar a combinação de dose fixa do Sofosbuvir (SOF) and Velpatasvir (VEL) (GS-5816)

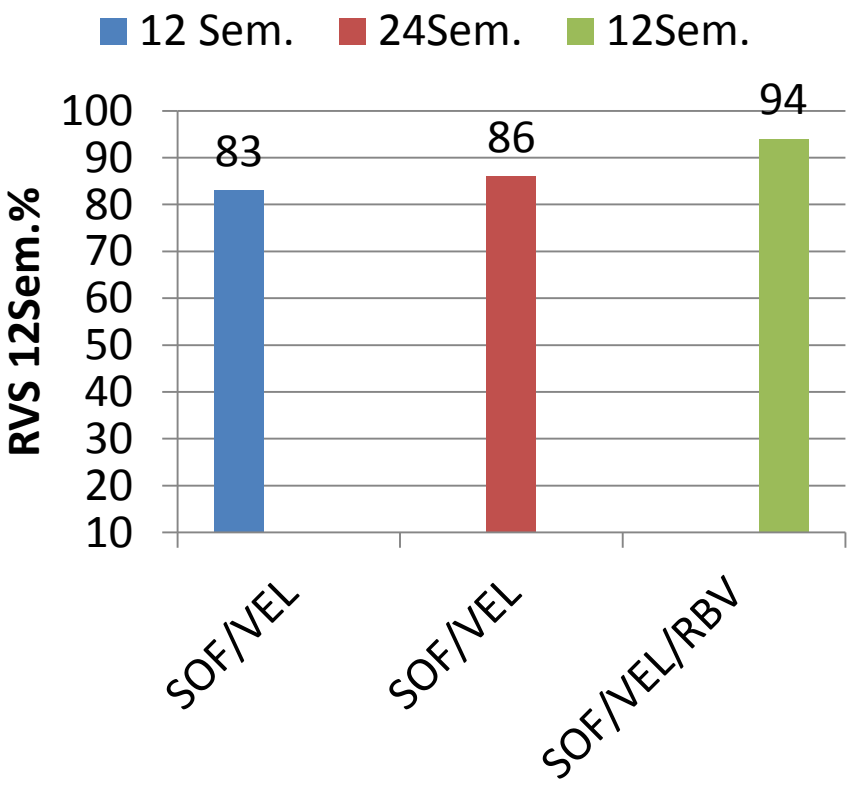
- Pacientes
  - 552 pacientes GT 3
  - 30% Pacientes com cirrose
- Desenho
  - Fase III
  - Aberto
- Regime
  - Sofosbuvir+Velpatasvir por 12 sem.
  - Sofosbuvir + ribavirina por 24 sem.



Dados: Gilead Sciences, Inc.

Astral-4: cirrose Child B

- Pacientes
  - 267 pacientes Gen 1-6
- Desenho
  - Fase III
  - Aberto
- Regime
  - Sofosbuvir+Velpatasvir± RBV por 12 sem.
  - Sofosbuvir+Velpatasvir por 24 sem.



- Sofosbuvir+Velpatasvir + RBV por 12 sem.
  RVS-12 Gen-1= 96%
  RVS-12GT 3=85%

Dados: Gilead Sciences, Inc.

C-SWIFT: Curta duração de GZR/EBV + SOF em GT1 ou GT3

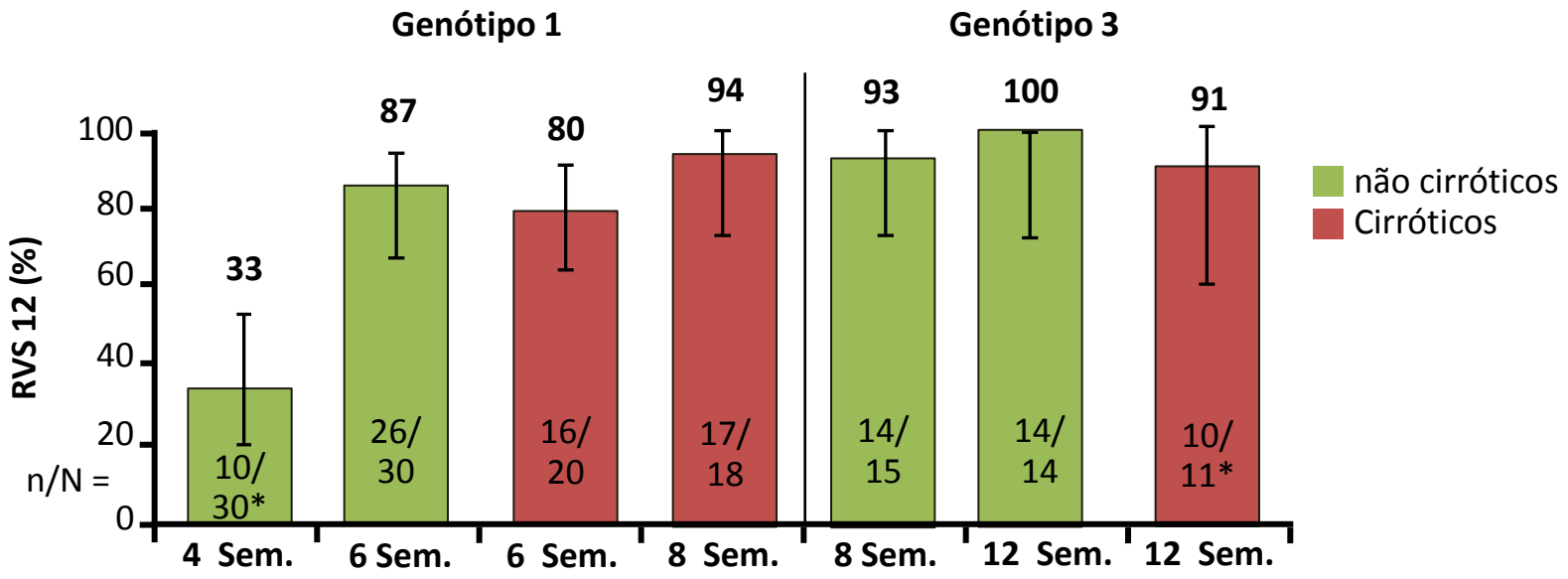
Pacientes: naive, genótipo 1 (n = 102) ou genótipo 3 (n = 41)

Desenho: fase II, multicêntrico, aberto.

Regime: grazoprevir / elbasvir + sofosbuvir

GT1 não cirróticos: 4 X 6 sem.; cirróticos: 6 X 8 sem.

GT3 não cirróticos: 8 X 12 sem.; cirróticos: 12 sem.



*Pacientes descontinuados devido a outras razões que não falha virológica

Poordad F, et al. EASL 2015. Abstract O006.

	SOF	DCV
Posologia	1cp dia (400mg) Com alimentos	1cp dia (60mg) Com ou sem alimentos
Metabolização	Hepática	Hepática
Excreção	Renal	Fecal
Interação Medicamentosa	Reduzida	Com indutores ou inibidores da CYP3A
Ajuste Renal ClCr>30	Não	Não
Cirrose descompensada	Sim	Sim
Eventos adversos +frequentes	Cefaleia, fadiga e náuseas	Cefaleia, fadiga e náuseas

- Interações Medicamentosas DAA
- www.hep-druginteractions.org