

Actualización sobre nuevos fármacos VHC

Enrique Ortega

ConSORCI Hospital General Universitario
Valencia

Situación actual de los tratamientos de la Hepatitis C

- Alta eficacia en casi todos los genotipos
- Efectos adversos mínimos
- Interacciones con otros fármacos subsanables
- Resultados en los coinfectados idénticos a los mono infectados
- Corta duración del tratamiento
- Precios en descenso

Problemas en estos momentos para el tratamiento de hepatitis

- Personas fuera del sistema sanitarios (emigrantes, excluidos sociales)
- Lentitud en C. Penitenciarios
- Genotipo 3 particularmente si el paciente ya ha sido tratado y/o es cirrótico
- Cirrosis descompensada
- Fracaso al tratamiento AR con AAD
- Insuficiencia renal ?

Causas virológicas del fracaso

- Error de genotipado
- Variantes asociadas a resistencias (RAV) (Presentes antes o desarrolladas durante el tratamiento)
- Reinfeción
- Sobreinfección

Nuevos fármacos ...mas cercanos



ZEPATIER™
(elbasvir and grazoprevir)
50 mg/100 mg tablets



Sofosbuvir +Velpatasvir

Pautas actuales G-1

GENOTIPO		SIN CIRROSIS
1b	PREF	EBR/GZR 12 sem (AI)^{a,b} LDV/SOF 12 sem (AI), 8 sem en naïve y CV<6 mill UI/ml (All) OBV/PTV/rtv+DSV 12 sem (AI)^b SOF+DCV 12 sem (AI) SOF+SMV 12 sem (AI)^b SOF/VEL 12 sem (AI)^a
	ALT	
1a	PREF	EBR/GZR 12 sem sin factores desfavorables de respuesta(AI)^{a,b,c} LDV/SOF 12 sem (AI), 8 sem en naïve y CV<6 mill UI/ml (All) SOF+SMV 12 sem (AI)^b SOF/VEL 12 sem (AI)^a
	ALT	EBR/GZR+RBV 16 sem con factores desfavorables de respuesta (AI)^{a,b,c} OBV/PTV/rtv+DSV+RBV 12 sem (AI)^b SOF+DCV 12 sem (BI)

- a. Cuando se encuentre disponible
- b No Se puede administrar en Child B ni C
- C Factores desfavorables: Genotipo 1a, VAR basales a Elbasvir, No respondedores, Cirrosis

Pautas actuales G-1

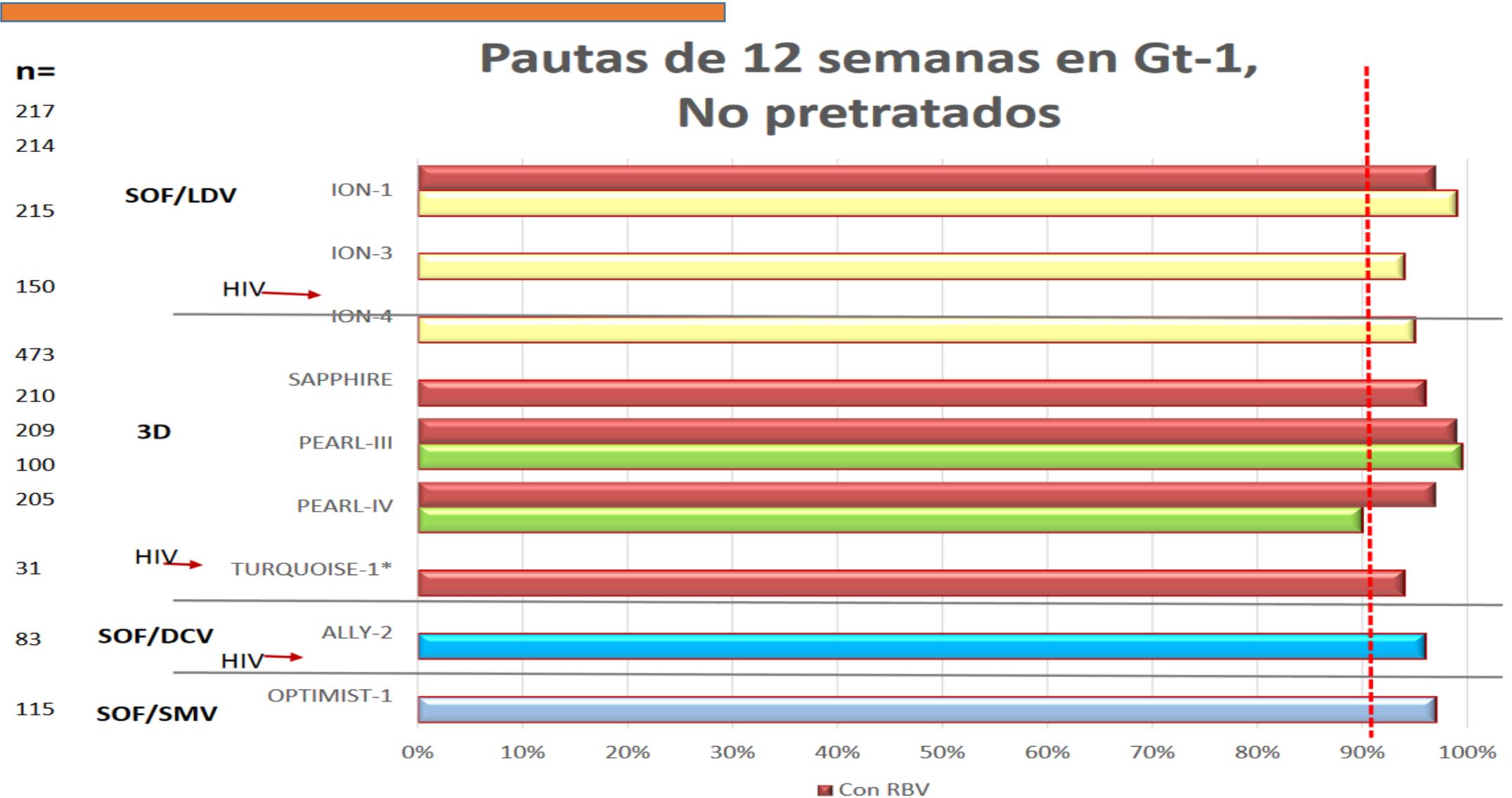
GENOTIPO		CON CIRROSIS COMPENSADA
1b	PREF	<p>EBR/GZR 12 sem (AI)^{a,b}</p> <p>LDV/SOF 12 sem en naïve (AI)</p> <p>OBV/PTV/rtv+DSV 12 sem (AI)^b</p> <p>SOF/VEL 12 sem (AI)^a</p>
	ALT	<p>LDV/SOF+RBV 12 sem en no respondedores, 24 sem en intolerantes a RBV (AI)</p> <p>SOF+DCV+RBV 12 sem (BII)</p> <p>SOF+SMV+RBV 12 sem (BII)^b</p>
1a	PREF	<p>EBR/GZR 12 sem en pacientes sin factores desfavorables de respuesta (AI)^{a,b,c}</p> <p>LDV/SOF 12 sem en naïve (AI)</p> <p>SOF/VEL 12 sem (AI)^a</p>
	ALT	<p>EBR/GZR+RBV 16 sem con factores desfavorables de respuesta (AI)^{a,b,c}</p> <p>LDV/SOF+RBV 12 sem en no respondedores, 24 sem en intolerantes a RBV (AI)</p> <p>OBV/PTV/rtv+DSV+RBV 12 sem en naïve y recaedores, 24 sem en no respondedores (AI)^b</p> <p>SOF+DCV+RBV 12 sem (AII)</p> <p>SOF+SMV+RBV 12 sem si no tiene Q80K (AII)^b</p>

a. Cuando se encuentre disponible

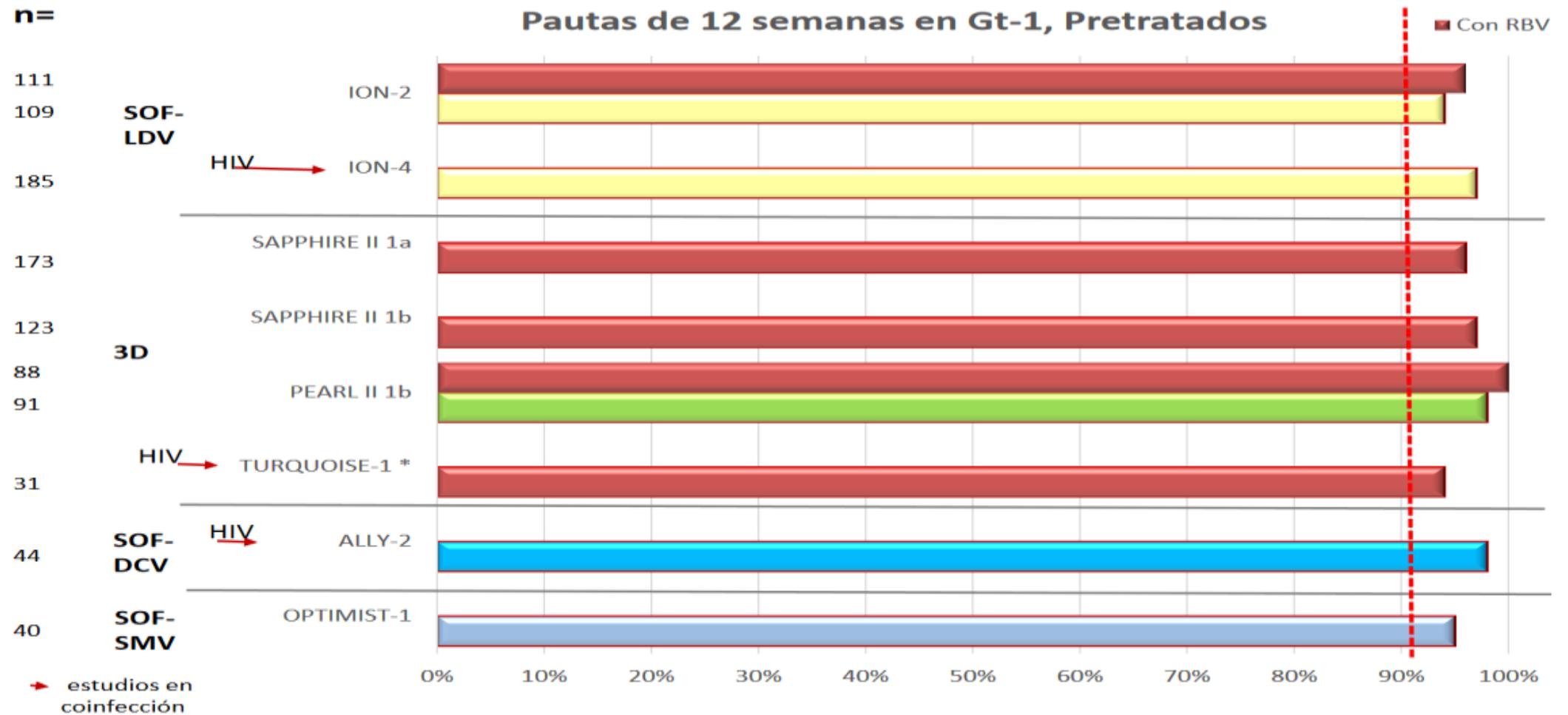
b No Se puede administrar en Child B ni C

C Factores desfavorables: Genotipo 1a, VAR basales a Elbasvir, No respondedores, Cirrosis

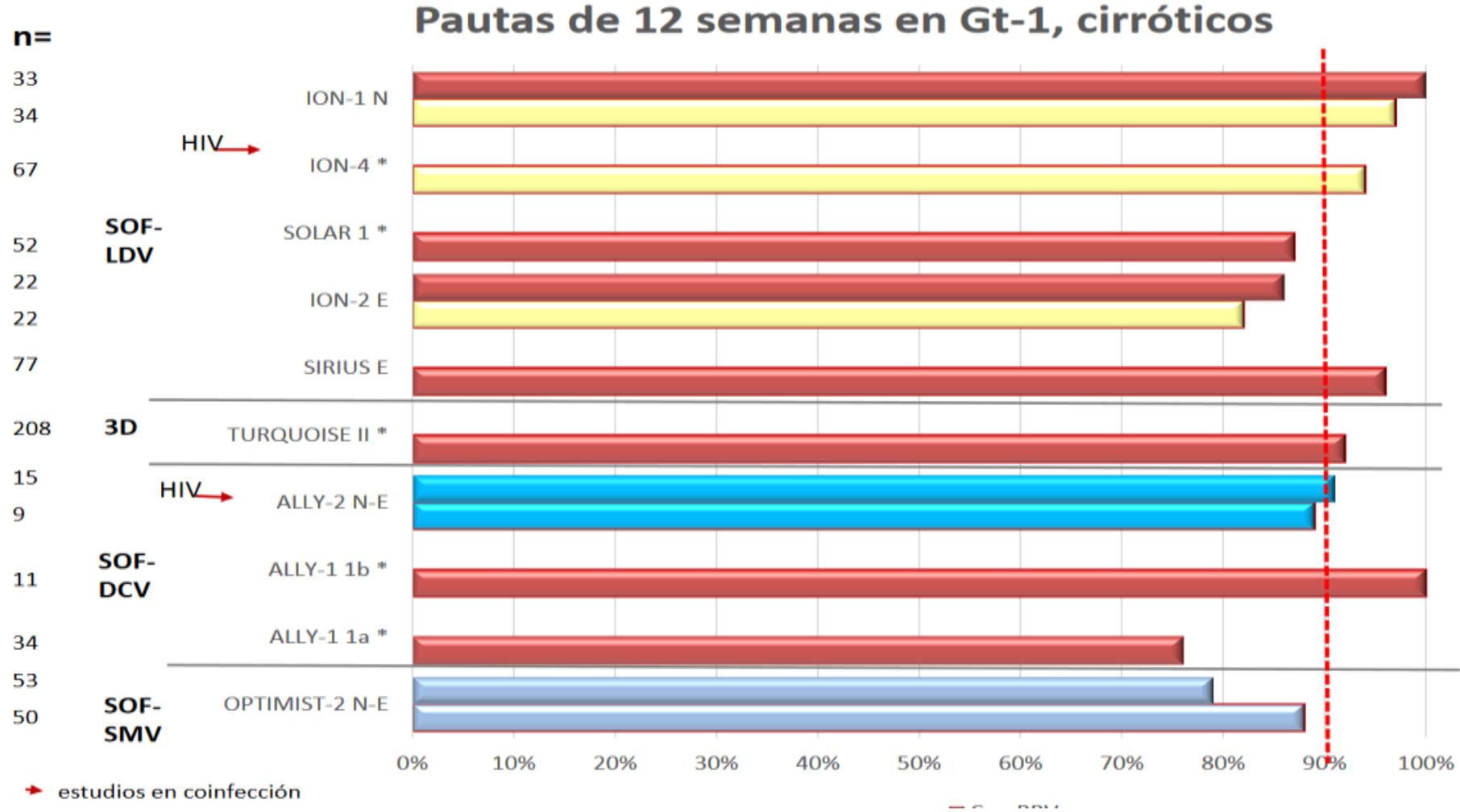
Combinaciones de AAD en G-1



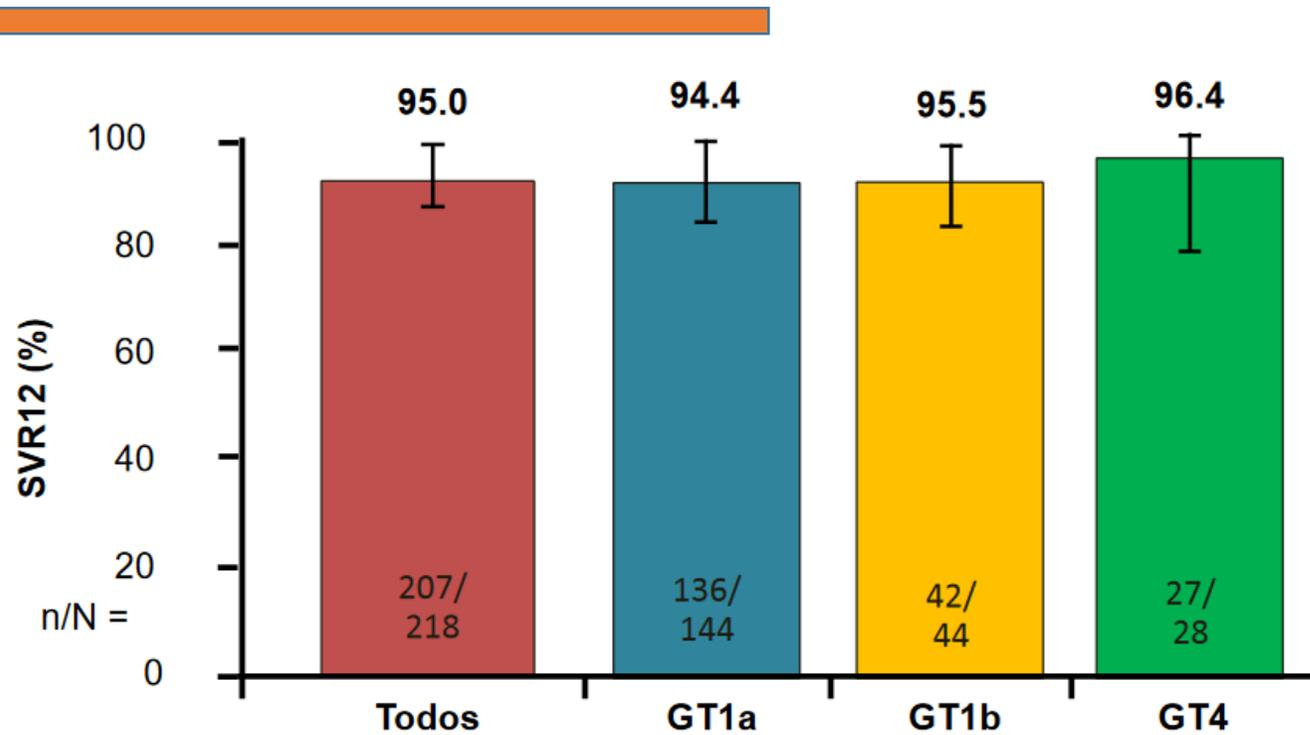
Combinaciones de AAD en G-1



Combinaciones de AAD en G-1 cirróticos



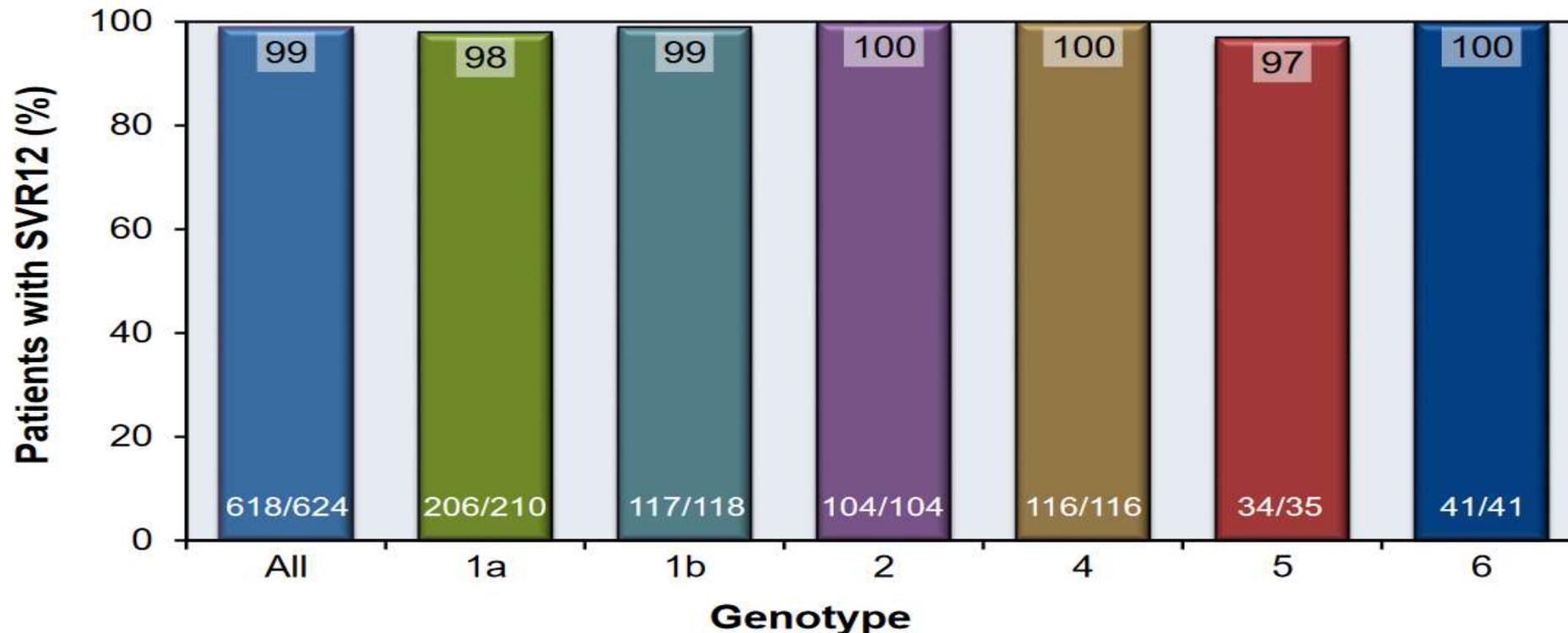
Grazoprevir/Elbasvir x 12s en pacientes VHC/VIH



Sofosbuvir+Velpatasvir en distintos genotipos

Sofosbuvir-Velpatasvir in HCV Genotype 1, 2, 4, 5, or 6 ASTRAL-1: Results

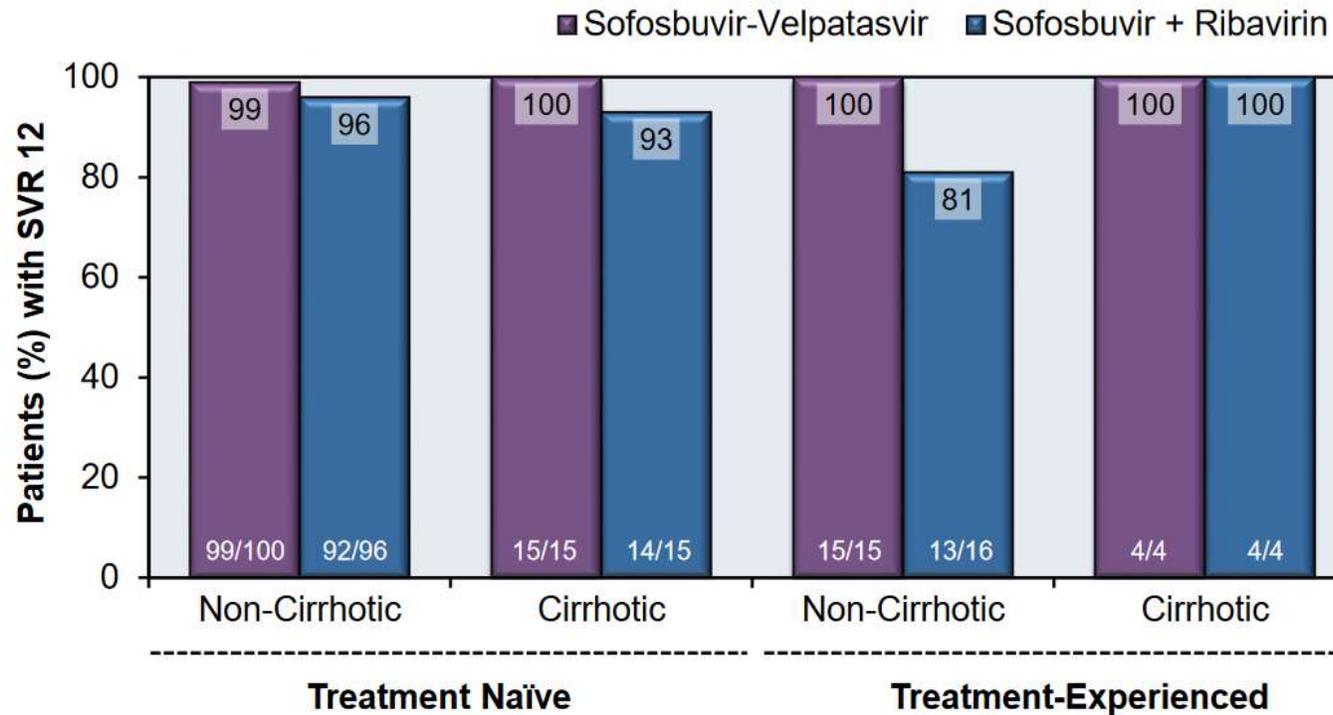
ASTRAL-1: SVR12 Results by Genotype



Sofosbuvir+Velpatasvir en genotipo 2

Sofosbuvir-Velpatasvir in HCV Genotype 2 ASTRAL-2: Results

ASTRAL-2: SVR12 Results by Cirrhosis & Treatment Experience



Pautas actuales G-3

GENOTIPO		SIN CIRROSIS	CON CIRROSIS COMPENSADA
3	PREF	SOF+DCV 12 sem (A1) SOF/VEL 12 sem (A1) ^a	SOF/VEL 12 sem (A1) ^a
	ALT		SOF+DCV+RBV 12 sem (A1) SOF+DCV+/-RBV 24 sem (B1)

a. Cuando se encuentre disponible

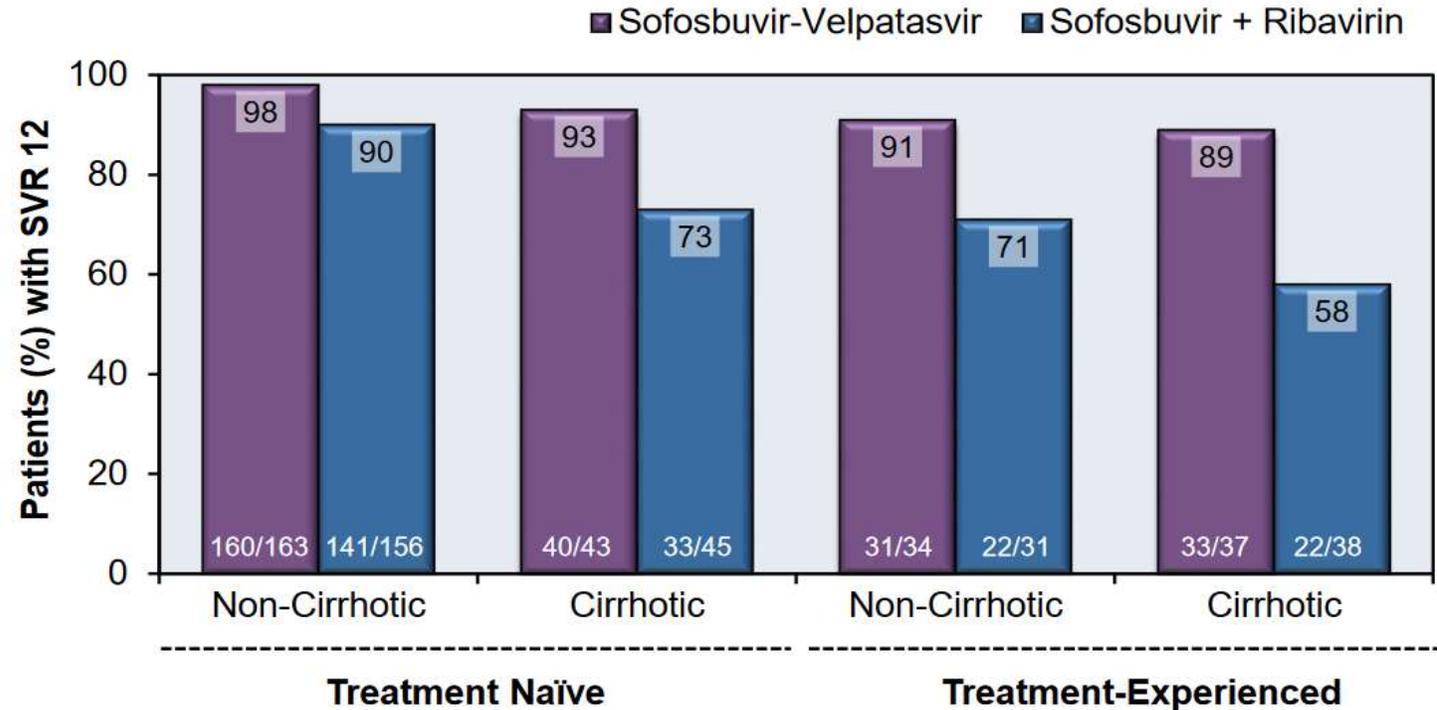
b No Se puede administrar en Child B ni C

C Factores desfavorables: Genotipo 1a, VAR basales a Elbasvir, No respondedores, Cirrosis

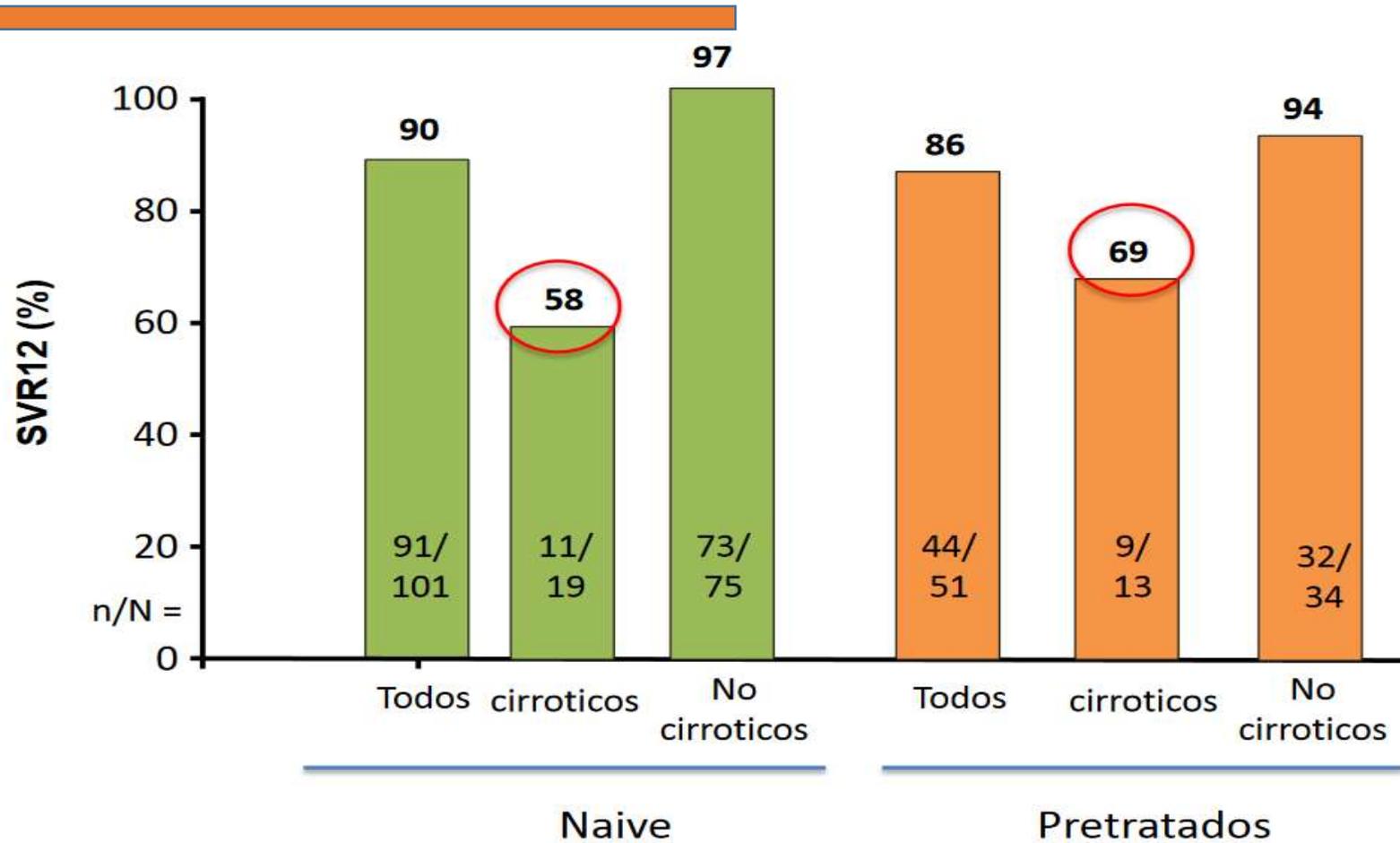
Sofosbuvir+Velpatasvir en genotipo 3

Sofosbuvir-Velpatasvir in HCV Genotype 3 ASTRAL-3: Results

ASTRAL-3: SVR12 Results by Cirrhosis & Treatment Experience



SOF + DCV x 12s en Gt- 3. Estudio ALLY 3

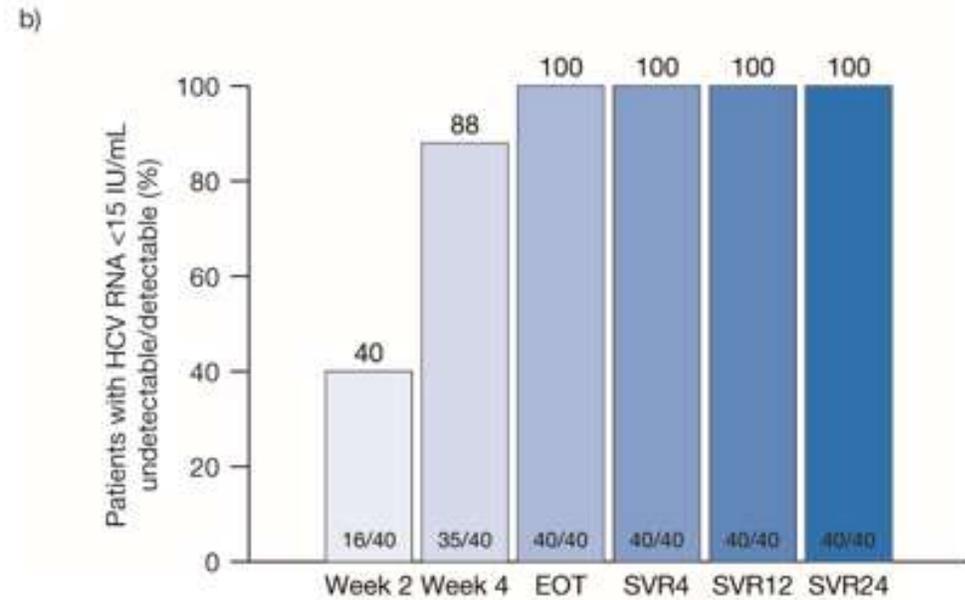
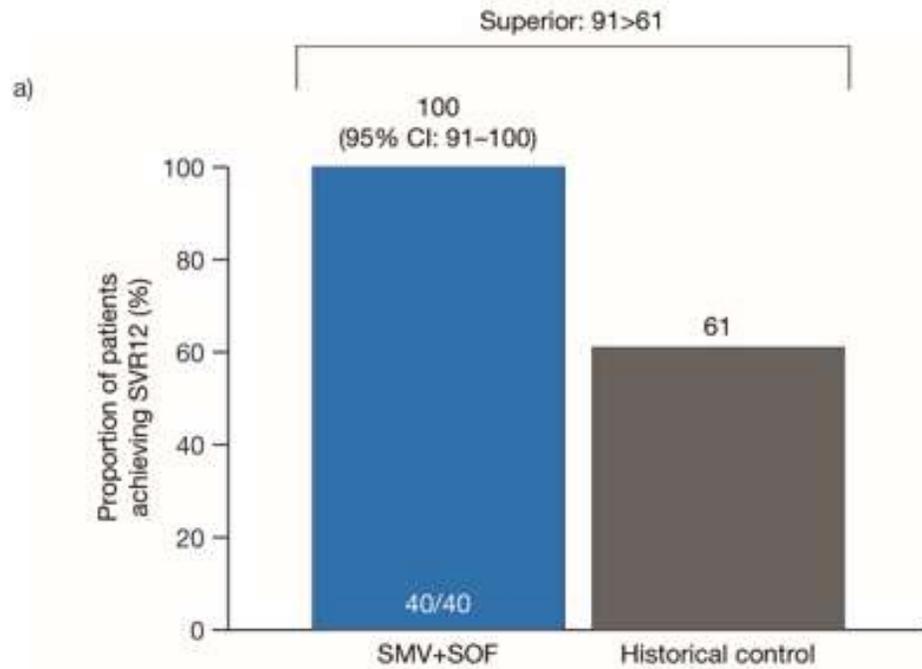


Pautas actuales G-4

GENOTIPO		SIN CIRROSIS	CON CIRROSIS COMPENSADA
4	PREF	<p>EBR/GZR 12 sem sin factores desfavorables de respuesta (AI)^{a,b,c}, EBR/GZR+RBV 16 sem con factores desfavorables de respuesta (AI)^{a,b,c} LDV/SOF 12 sem (BII) OBV/PTV/rtv+RBV 12 sem (AI)^b SOF+DCV+/-RBV 12 sem (BII) SOF+SMV 12 sem (AI) SOF/VEL 12 sem (AI)^a</p>	<p>EBR/GZR 12 sem sin factores desfavorables de respuesta (AI)^{a,b,c} EBR/GZR+RBV 16 sem con factores desfavorables de respuesta (AI)^{a,b,c} LDV/SOF + RBV 12 sem (BII) OBV/PTV/rtv+RBV 12 sem (AI)^b SOF+DCV+RBV 12 sem, 24 sem en intolerantes a RBV (BI) SOF+SMV+RBV 12 sem (BII)^b SOF/VEL 12 sem (AI)^a</p>

- a. Cuando se encuentre disponible
- b No Se puede administrar en Child B ni C
- C Factores desfavorables: Genotipo 1a, VAR basales a Elbasvir, No respondedores, Cirrosis

Simeprevir+Sofosbuvir G-4 12 s. Pluto study

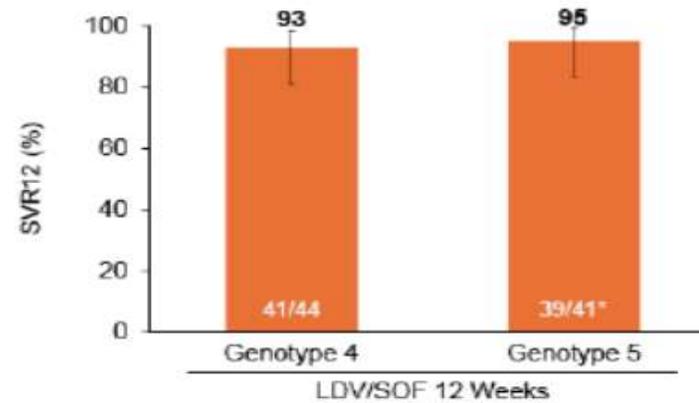


LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INFECCION POR VHC GT 4 y 5

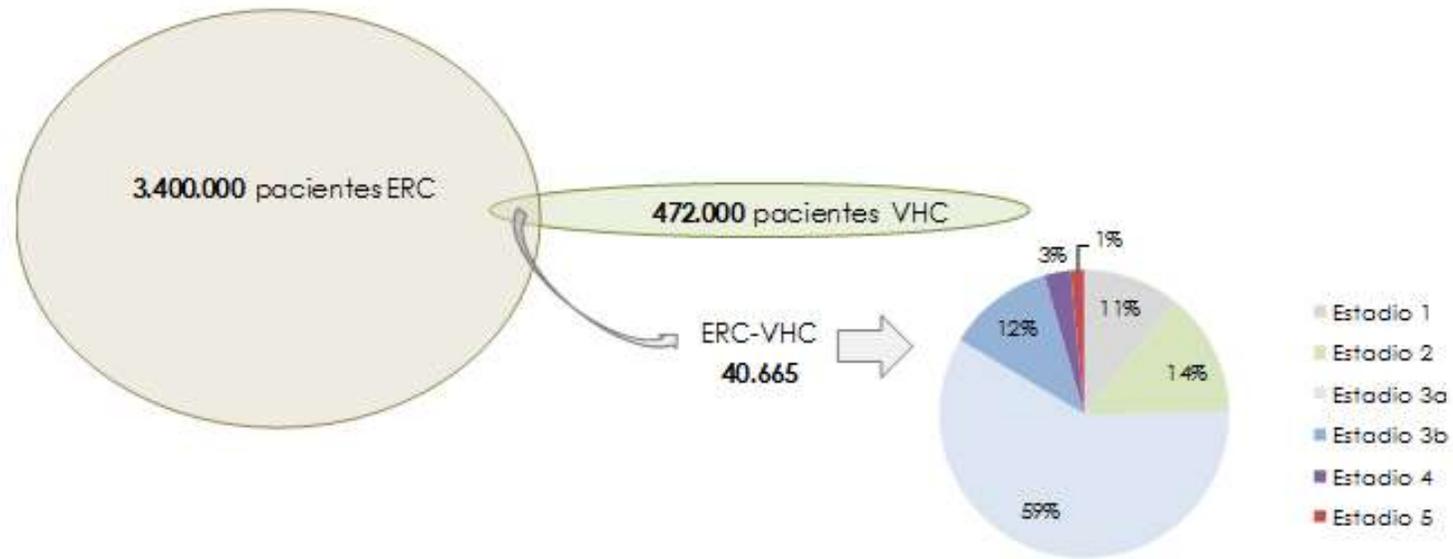
- Ensayo abierto Fase 2b, Francia. GT4 y 5
- N=44 GT 4
- Naive y pretratados
- Cirroticos compensados , 10 p

- LDV/SOF 12 s
- End point RVS12

Results: SVR12 in GT 4 and GT 5 HCV



IRC y Hepatitis C



**En hemodiálisis
(estadio 5) y VHC:
~600 pacientes**

Insuficiencia Renal Crónica

- Los enfermos IRC estadio III (aclaramiento de creatinina entre 30 y 59 ml/min/1,73 m²) son candidatos a tratamiento igual pacientes con función renal normal.
- Ningún AAD requiere modificación de dosis en este grado de insuficiencia renal.
- Cuando este indicada la RBV, se deberá ajustar la dosis a 200-400 mg cada 24-48 horas y monitorizar estrechamente el nivel de hemoglobina.

Insuficiencia Renal Crónica

En insuficiencia renal crónica avanzada (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m²) **no se debe emplear SOF**. El resto de AAD no requieren ajuste de dosis.

- En el genotipo 1 tenemos disponible la combinación **OBV/PTV/rtv+DSV**. Cuando este indicada RBV, se debe utilizar a dosis de 200 mg/día, monitorizando estrechamente el nivel de hemoglobina^{1.2}
- Buena opción con **Zepatier** en Genotipos 1 y 4 en pacientes sin o con cirrosis compensada, también en pacientes trasplantados renales , ya que no existe interferencia con los inmunosupresores, cosa que si ocurre con el 3D

1.-Pockros PJ, et al. Gastroenterology. 2016

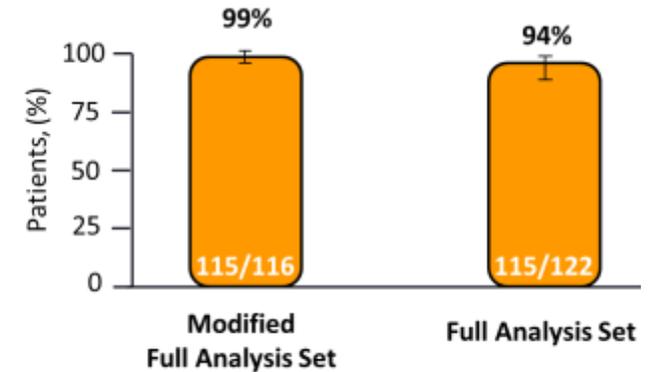
2.-Gomez RM, J Hepatol 2016.

Tratamiento VHC en IRC ,sin Ribavirina: RVS

Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study

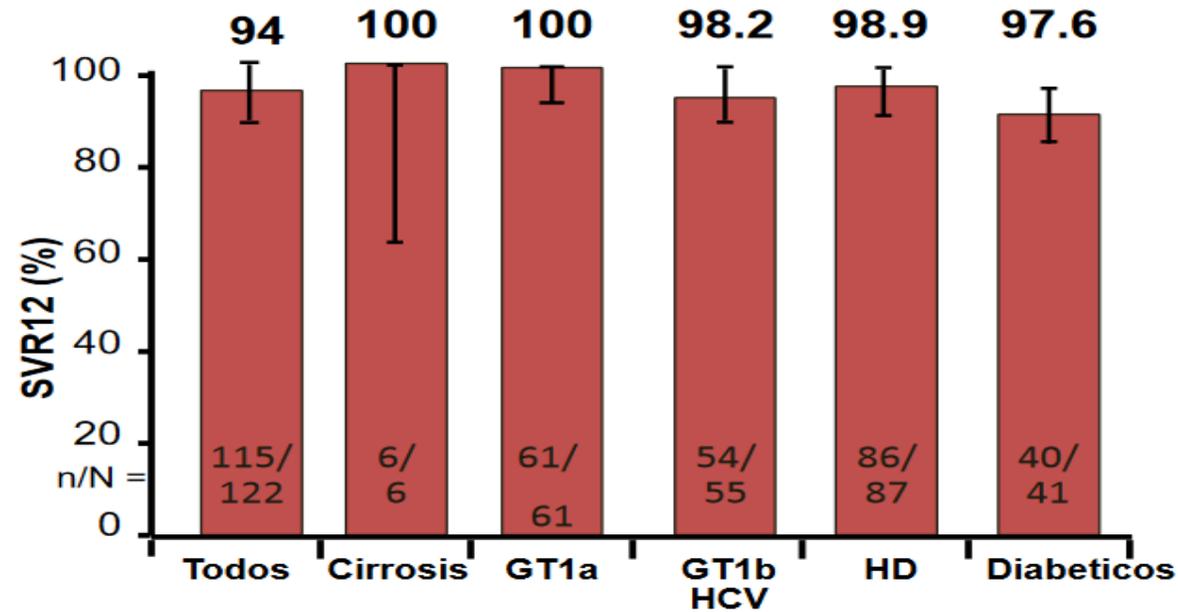


David Roth, David R Nelson, Annette Bruchfeld, AnnMarie Liapakis, Marcelo Silva, Howard Monsour Jr, Paul Martin, Stanislas Pol, Maria-Carlota Londoño, Tarek Hassanein, Philippe J Zamor, Eli Zuckerman, Shuyan Wan, Beth Jackson, Bach-Yen Nguyen, Michael Robertson, Eliav Barr, Janice Wahl, Wayne Greaves



Relapse	1*	1
Discontinued unrelated to Tx	0	6†

C-SURFER: GZR/EBV x 12s en pacientes en diálisis



Las pautas en cirrosis descompensada (Child B o C)

.Recomendaciones

- En general, el tratamiento antiviral está indicado en los pacientes en lista de trasplante porque previene la reinfección del injerto (AI)
- El tratamiento antiviral deberá iniciarse lo antes posible para confirmar la erradicación viral antes del TH (BII)
- El tratamiento antiviral previo puede evitar el TH al mejorar la función hepática (BII)
- En aras de la seguridad del paciente, se debe priorizar la urgencia del TH sobre el inicio del tratamiento antiviral y pautas de tratamiento libres de interferón (BII)
- Es muy recomendable que el paciente llegue al TH con al menos 30 días de carga VHC indetectable, para reducir al máximo el riesgo de reinfección post TH (BI)
- El tiempo necesario de carga viral indetectable deseable antes del TH es de 30 días, sin embargo, con la potencia antiviral de las nuevas combinaciones de AAD, este tiempo podría ser menor (BIII)
- Los pacientes con función hepática conservada deberían tratarse antes del TH (AI)
- Los pacientes con cirrosis descompensada de gravedad intermedia (MELD < 16) deberían tratarse antes del TH. El tratamiento antiviral podría incluso evitar la necesidad de TH (BI)
- En los pacientes con cirrosis descompensada grave (MELD > 20) se recomienda posponer el tratamiento hasta después del trasplante (BII)

Las pautas en cirrosis descompensada

- En los pacientes con cirrosis descompensada y MELD entre 16 y 20, el tratamiento antiviral deberá individualizarse, en función del tiempo en lista de espera y de las probabilidades de éxito terapéutico
- En los pacientes con CHC el tratamiento antiviral está recomendado en todos los pacientes siempre que no ponga en riesgo la progresión del mismo (BII)
- No obstante, es importante recordar que un estudio reciente sugiere un incremento en la incidencia de recurrencia del CHC en pacientes que habían alcanzado remisión completa y fueron tratados con AAD.
- Siempre que sea posible se recomienda la utilización de RBV. La dosificación se realizará en función de los niveles basales de hemoglobina, aclaramiento de creatinina, edad y comorbilidades.
- En pacientes con cirrosis compensada, las pautas recomendadas son las descritas para cada genotipo (AI)
- En pacientes con cirrosis descompensada (CPT B y C) no se recomiendan las pautas basadas en inhibidores de proteasa (sofosbuvir + simeprevir, Paritaprevir/r + Ombitasvir +/Dasabuvir, Grazoprevir/Elbasvir(AI)

Las pautas recomendadas para pacientes con cirrosis descompensada son las siguientes:

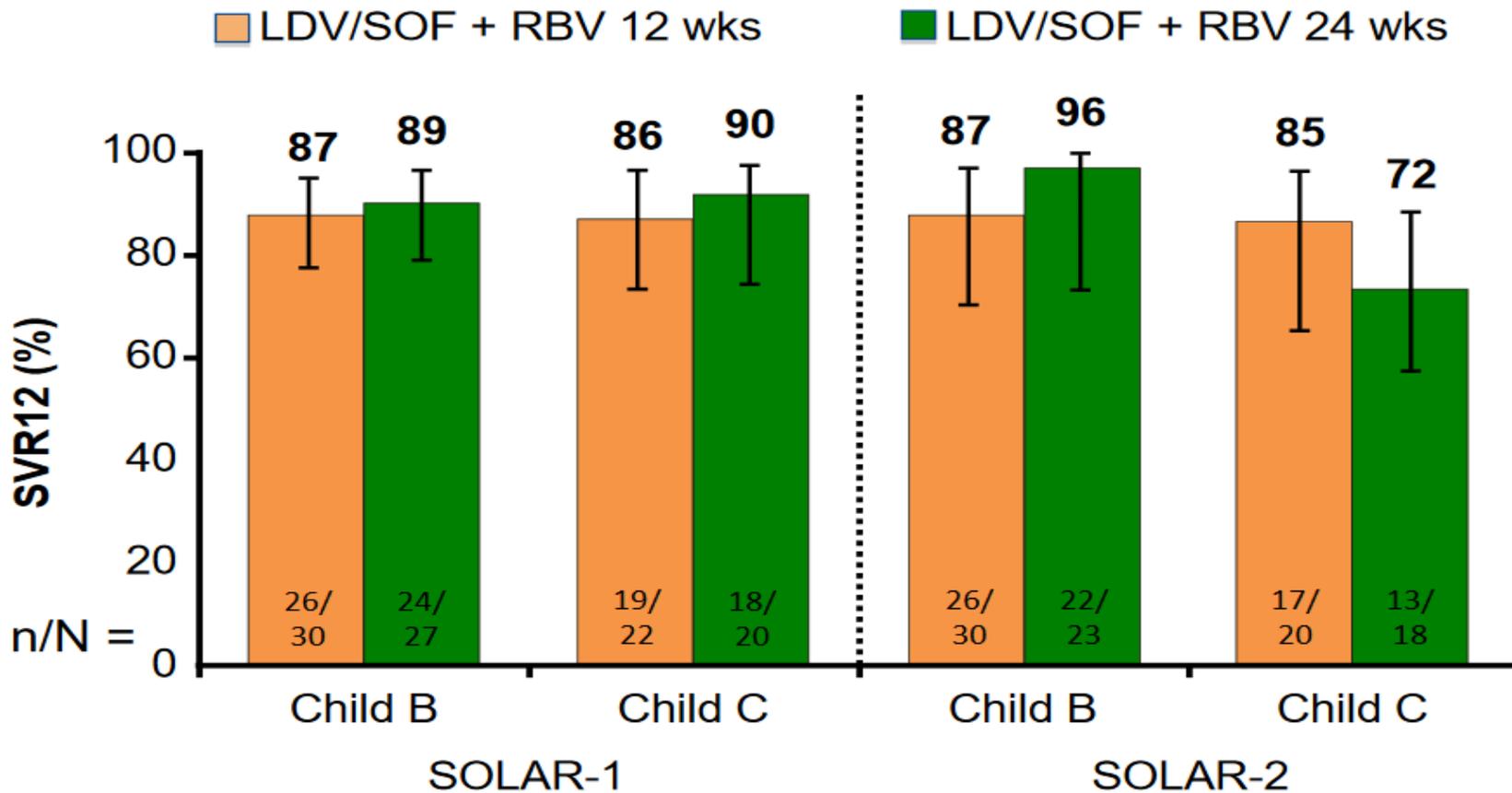
• **Preferente:**

- **Genotipo 1 o 4**
- Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirina 12 semanas (AII)
- En caso de intolerancia a la Ribavirina Sofosbuvir + Ledipasvir 24 semanas (AI)
- **Genotipo 1-6 :**
- Sofosbuvir+Daclatasvir+ Ribavirina 12 semanas (AI).
- En caso de intolerancia a la Ribavirina Sofosbuvir + Daclatasvir 24 semanas (AII)
- Sofosbuvir + Velpatasvir +Ribavirina 12 semanas (AI)
- En caso de intolerancia a la Ribavirina Sofosbuvir + Velpatasvir 24 semanas (AII)

• **Alternativa:**

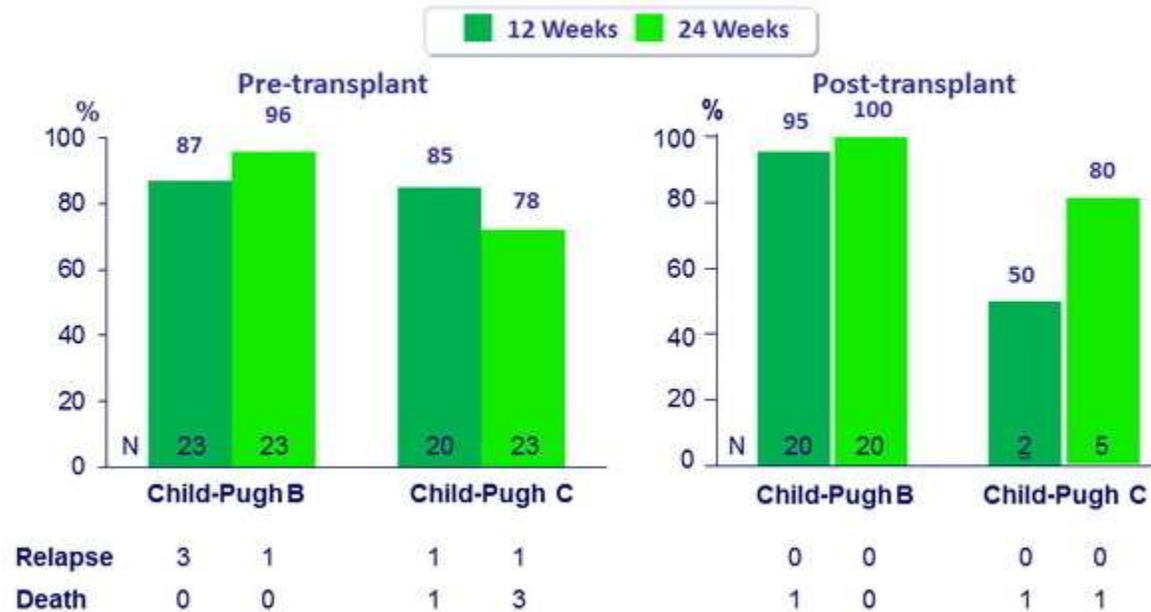
- Sofosbuvir+Ribavirina 48 semanas (Todos los genotipos) (AII)

SOF/LDV + RBV 12s vs. 24s en pacientes con Gt-1 y cirrosis descompensada



Paciente con Cirrosis Child B –C Solar-2

SVR₁₂ (HCV RNA < 15 IU/ml) in Genotype 1



- 7 subjects who were transplanted and 3 subjects who did not meet inclusion criteria are excluded

Tratamiento de la Cirrosis descompensada

DCV + SOF + RBV in Advanced Cirrhosis and Post-Liver Transplant ALLY-1: Results

ALLY-1: Study Design



Drug Dosing

Daclatasvir: 60 mg once daily

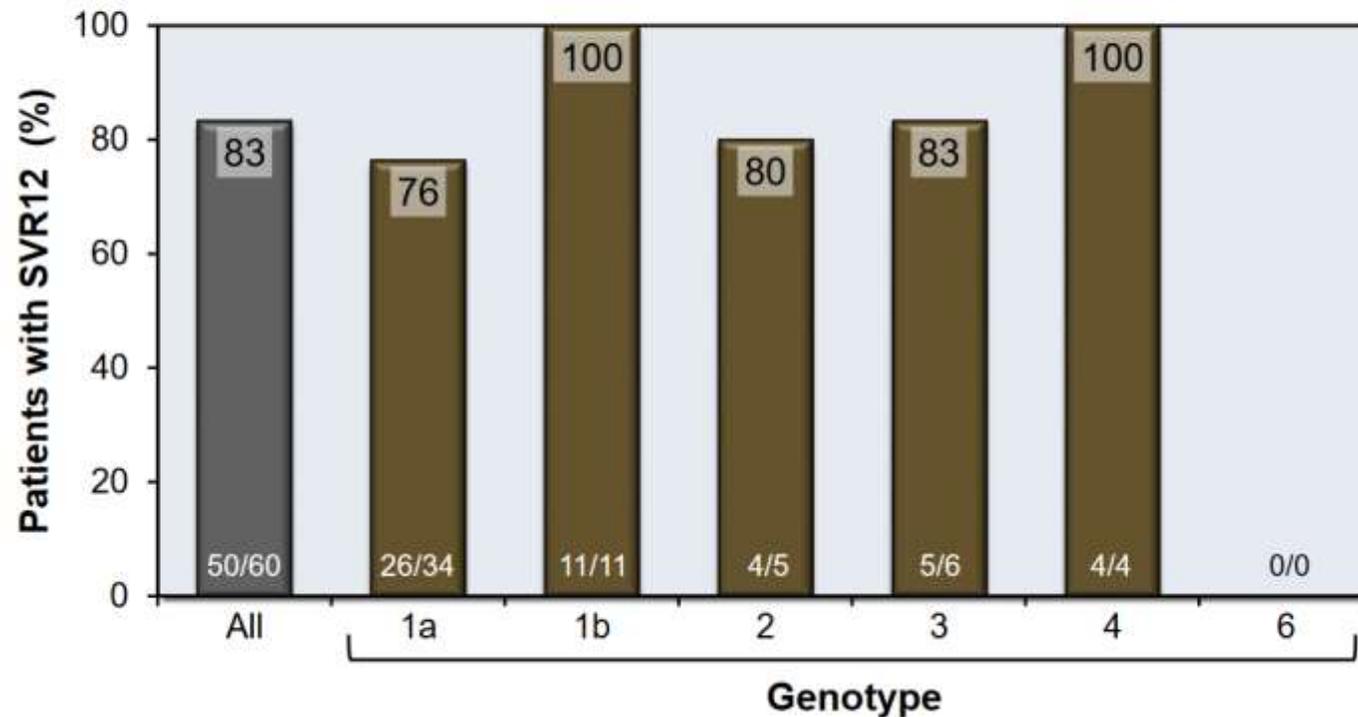
Sofosbuvir: 400 mg once daily

Ribavirin: 600 mg daily, adjusted to 1000 mg/day based on hemoglobin levels and renal function

Tratamiento de la Cirrosis descompensada

DCV + SOF + RBV in Advanced Cirrhosis and Post-Liver Transplant
ALLY-1: Results for Advanced Cirrhosis Cohort

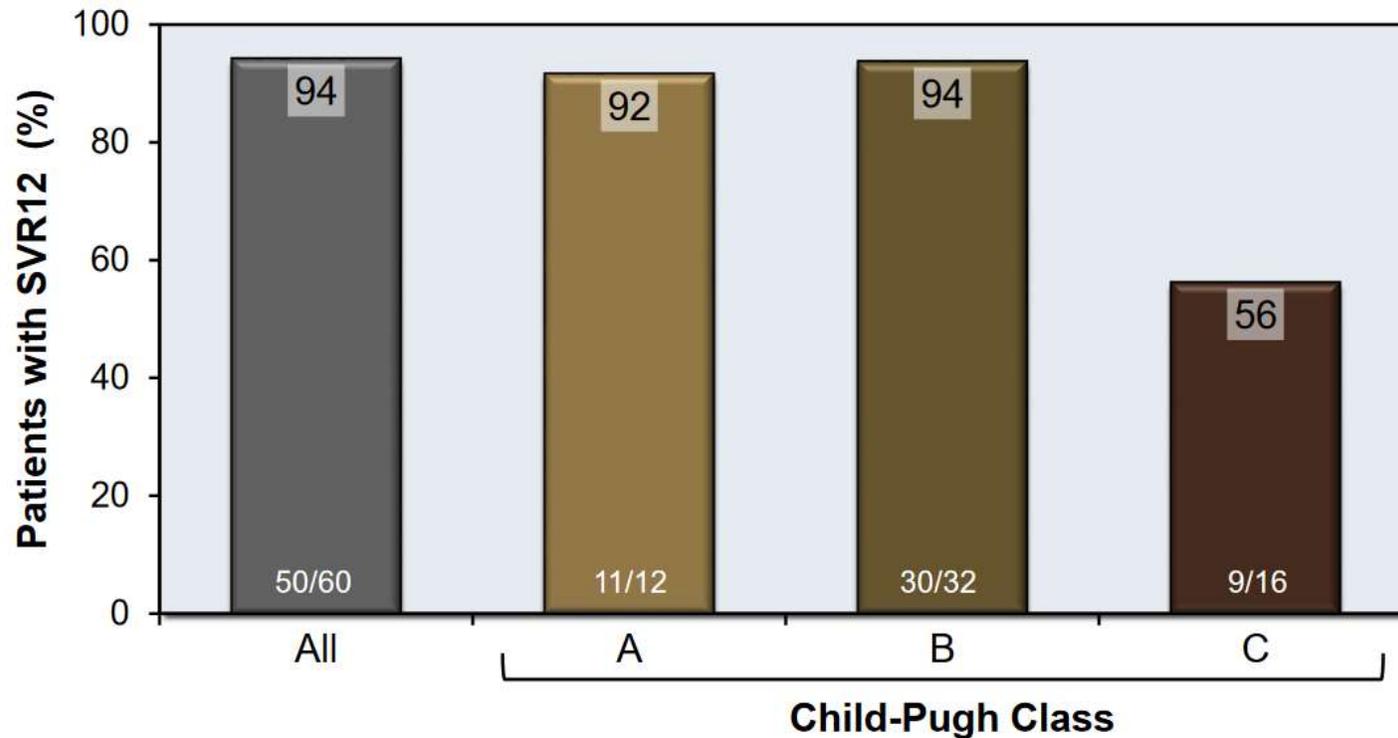
ALLY-1: SVR12 Results for Advanced Cirrhosis Cohort by Genotype



Tratamiento de la Cirrosis descompensada

DCV + SOF + RBV in Advanced Cirrhosis and Post-Liver Transplant
ALLY-1: Results for Advanced Cirrhosis Cohort

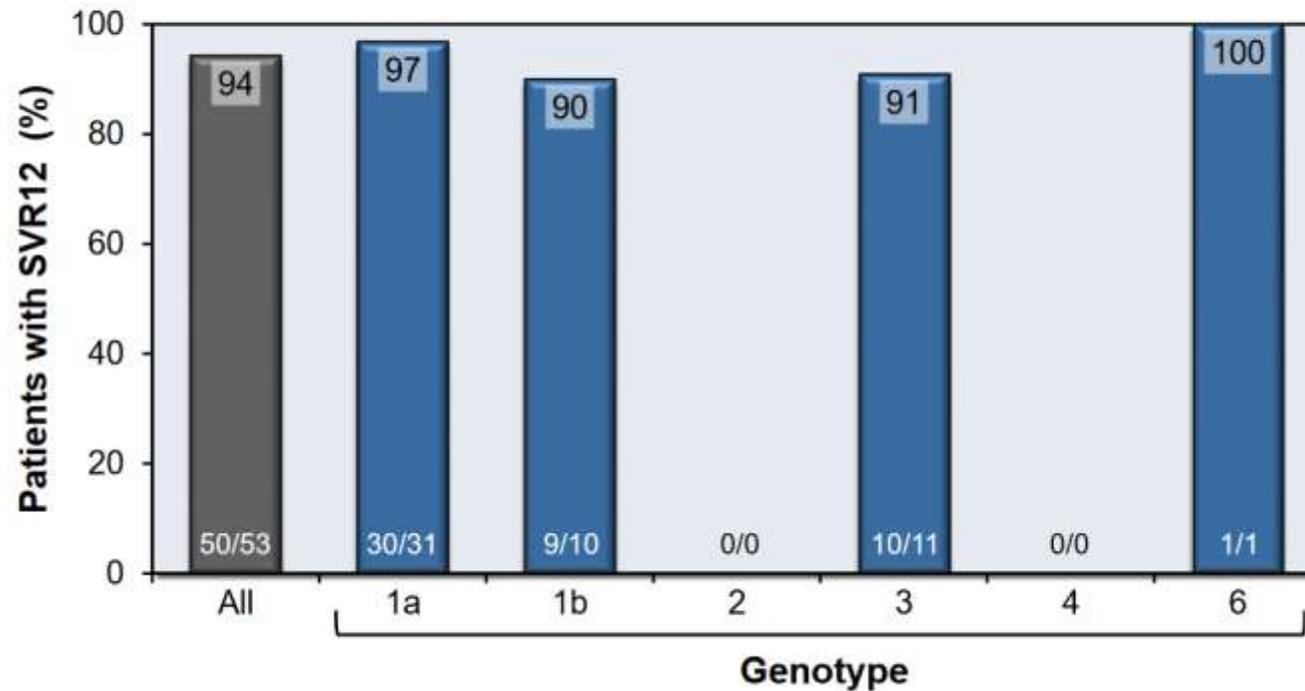
ALLY-1: SVR12 Results for Advanced Cirrhosis Cohort by Child-Pugh Class



Tratamiento de la Cirrosis descompensada

DCV + SOF + RBV in Advanced Cirrhosis and Post-Liver Transplant
ALLY-1: Results for Post-Liver Transplant Cohort

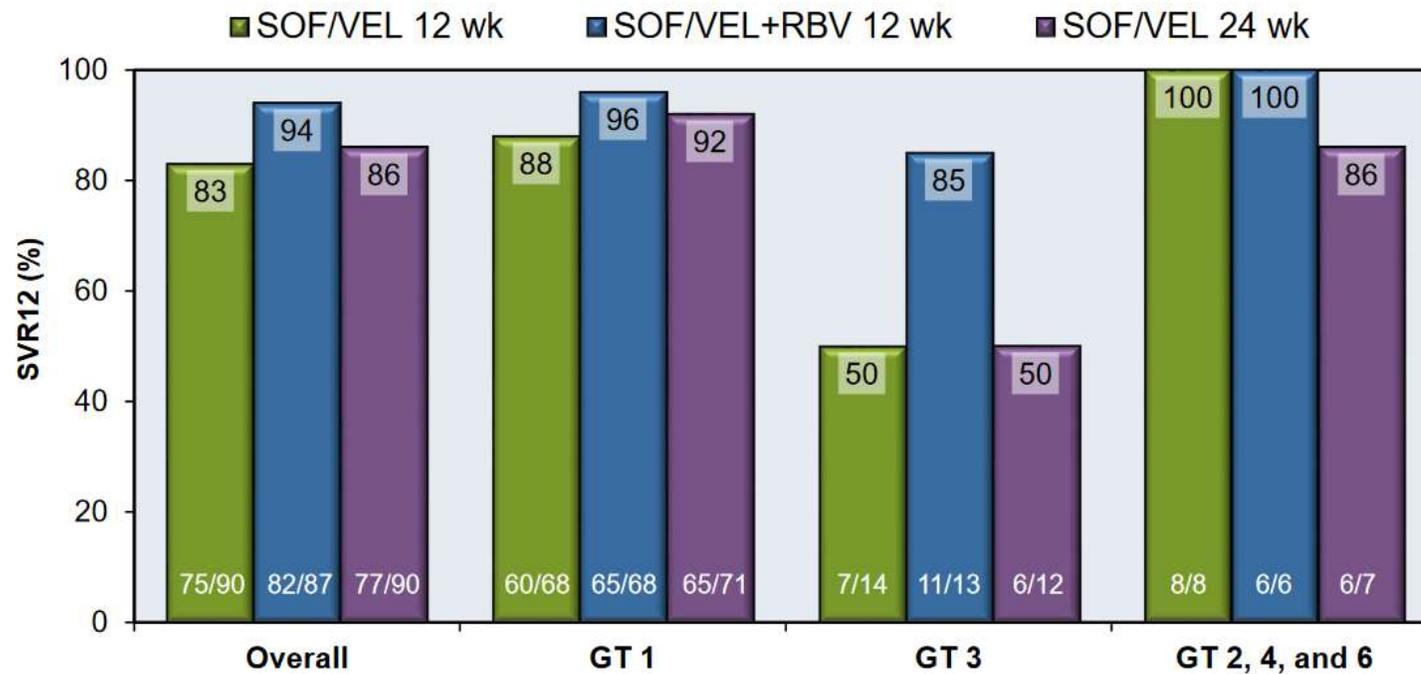
ALLY-1: SVR12 Results for Post-Liver Transplant Cohort by Genotype



Source: Poordad F, et al. Hepatology. 2016 January 11. [Epub ahead of print]

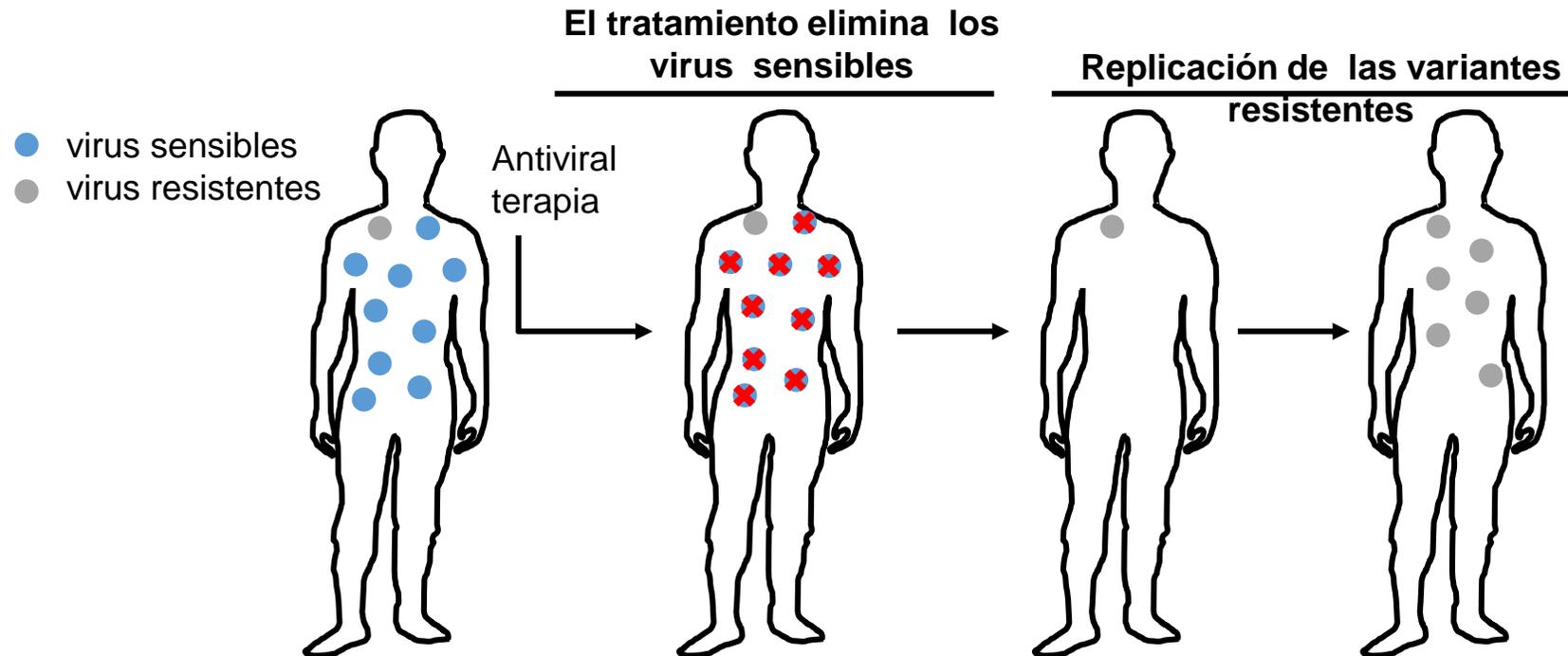
Sofosbuvir-Velpatasvir in Decompensated HCV Cirrhosis ASTRAL-4: Results

ASTRAL-4: SVR12 Results by Genotype



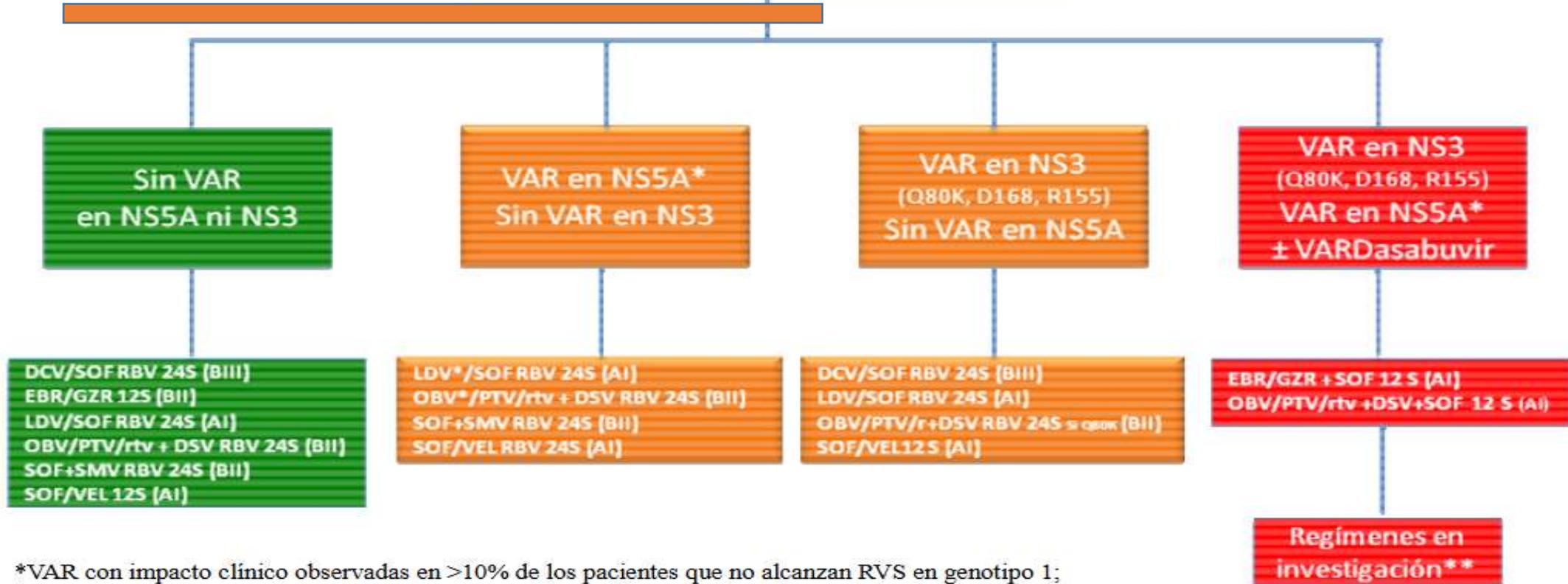
Las variantes resistentes están presentes antes y se puede seleccionar durante el tratamiento

- HCV es una mezcla de poblaciones relacionadas pero distintas de viriones en cada paciente [1]
- La mayoría de las variantes resistentes pueden ser indetectables antes de la terapia [2,3]



1. Pawlotsky JM. Clin Liver Dis. 2003;7:45-66. 2. Kuntzen T, et al. Hepatology. 2008;48:1769-1778.
3. Bartels DJ, et al. J Infect Dis. 2008;198:800-807. Image reproduced and adapted with permission from Forum for Collaborative HIV Research. www.hivforum.org

Fallo AAD: Estudio de Resistencias



*VAR con impacto clínico observadas en >10% de los pacientes que no alcanzan RVS en genotipo 1;
(Para el rescate, en caso de estar presentes, no se deben utilizar combinaciones que incluyan a cada uno de los fármacos)

Ledipasvir, genotipo 1a (30, 31, 93); genotipo 1b (93)
Ombitasvir, genotipo 1a (28, 30, 93); genotipo 1b (93)
Daclatasvir, genotipo 1a y genotipo 1b (28, 30, 31, 58, 93)

** (ABT493/ABT 530 12S; SOF/VEL GS-9857 12S)

3 AAD y pautas cortas de tratamiento

GZR/EBV + SOF

