



II FÓRUM DE HIV E HEPATITES VIRAIS DA SOCIEDADE PAULISTA DE INFECTOLOGIA

24 de Outubro de 2015



Tratamento de HCV genótipo 1 em não cirróticos

Jorge Senise

Ambulatório de Hepatites Virais da EPM - UNIFESP

Centro de Hepatites Virais de São Caetano do Sul

Indicações Terapêuticas em não Cirróticos

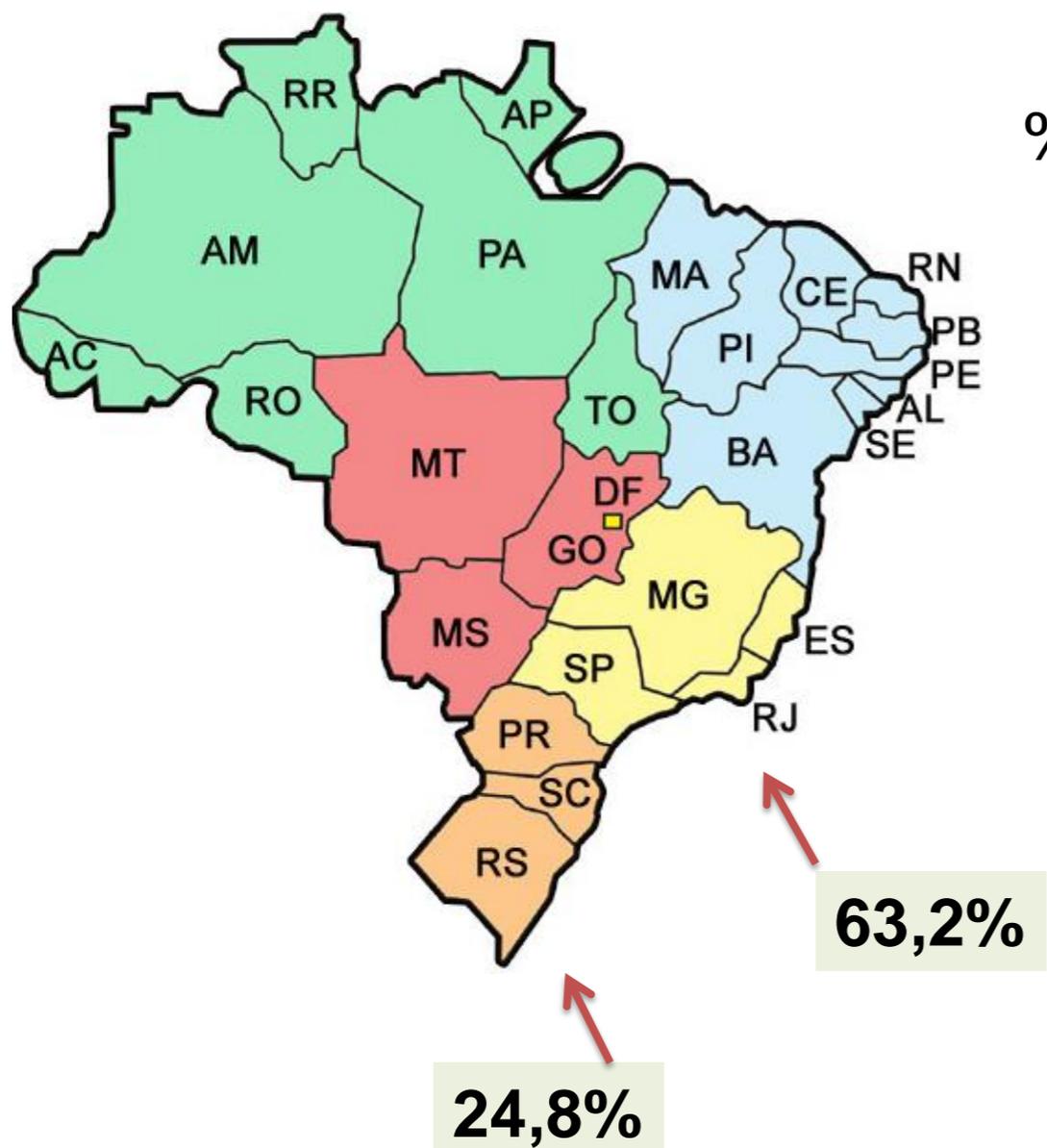
- **Coinfecção com HIV, independente do grau de Fibrose**
- **Manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea, líquen plano grave grave com acometimento de mucosa**
- **Crioglobulinemia com manifestação em órgão alvo(olhos, pulmões, sistema nervoso periférico e central), glomerulonefrite, vasculite e poliarterite nodosa.**
- **Insuficiência renal crônica**

Indicações Terapêuticas em não Cirróticos

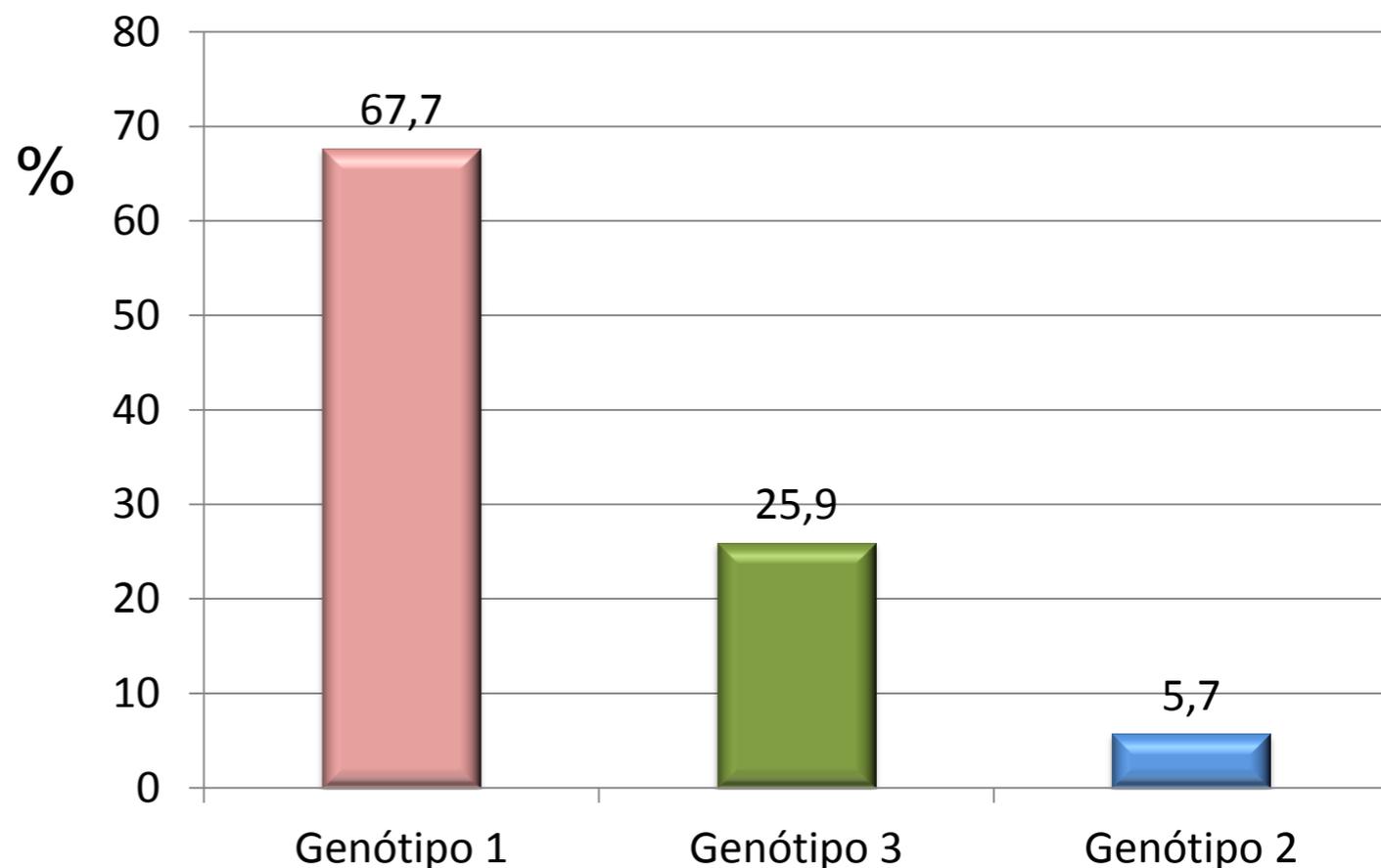
- Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI)
- Pós transplante de fígado e de outros órgãos sólidos
- Linfoma, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas
- Fibrose Hepática avançada → F3 ?
- Biópsia Hepática com METAVIR F2 ha mais de 3 anos.

HCV no Brasil

Em 2010, foram notificados
10.321 casos
de hepatite C no Brasil



56,4% dos casos notificados
tinham genótipos

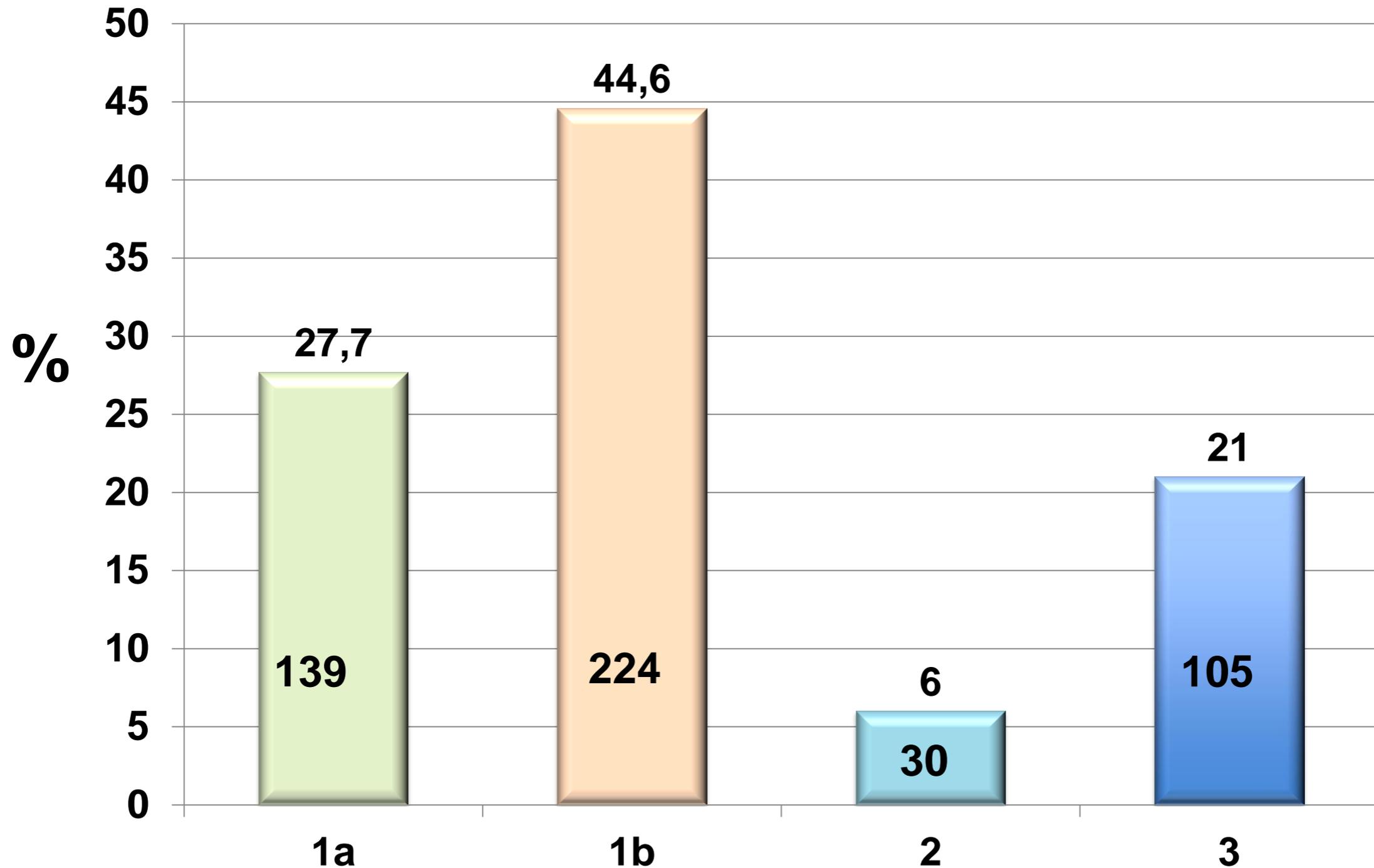


2010

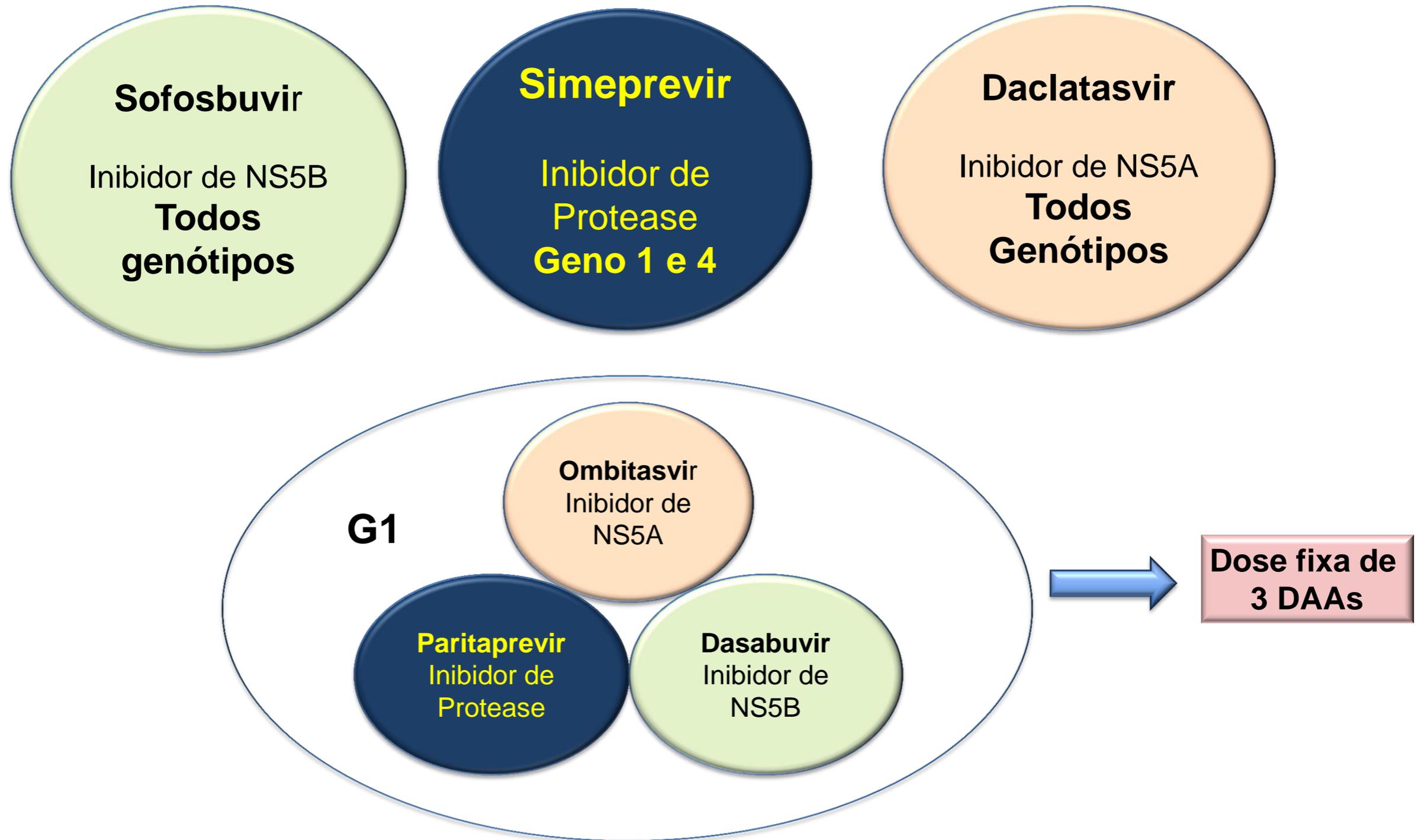
De 1999 a 2011 → 82041 casos notificados
Regiões Sudeste (67,3%) e Sul (22,3%)

Distribuição por genótipo dos Pacientes com HCV atendidos no Centro de Hepatites Virais de São Caetano do Sul

502 pacientes



Novos DAAs aprovados no Brasil



SOFOSBUVIR + SIMEPREVIR

- Cosmos 1
- Optimist 1
- Estudo Multicêntrico de tratamento de HCV genótipo 1 em pacientes pós-transplantados (Clinica Mayo)
- Estudo de Vida Real em Veteranos Americanos

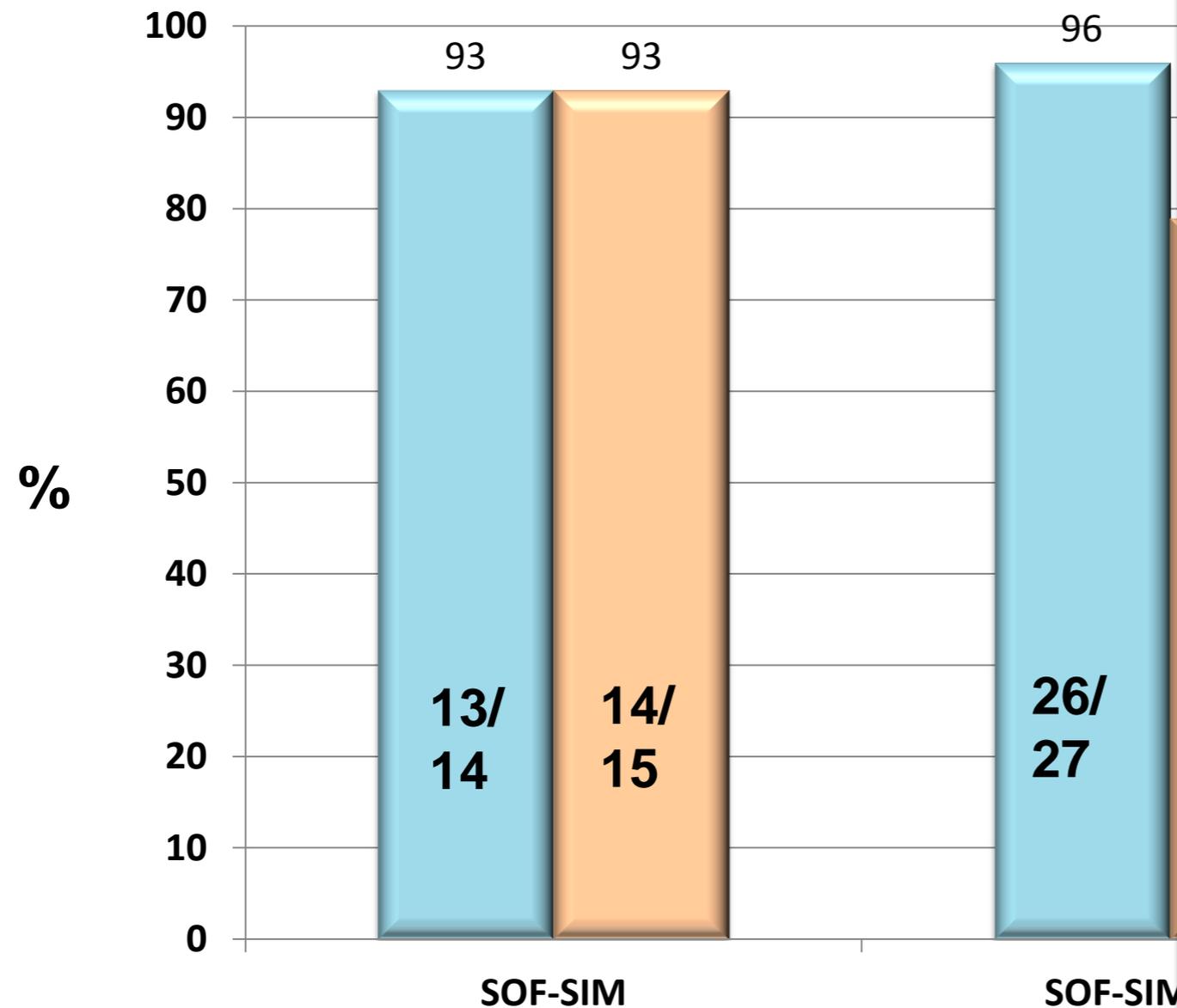
COSMOS Cohort 1

Respondedor nulo F0 – F2

Características	24 semanas		12 semanas		Total
	Sof +Sime+Riba (24)	Sof + Sime (15)	Sof+ Sime+ Riba (27)	Sof + Sime (14)	
Genótipo 1a (%)	83	73	78	71	78
Genótipo 1a (%) com Q80K	50	27	33	43	39
Homem	63	40	74	57	61
IL28B não CC (%)	100	87	89	100	94

Cosmos 1

Coorte 1 : F=0 – F=2; Nulo Respondedor



Apesar do pequeno número de pacientes, os resultados sugerem:

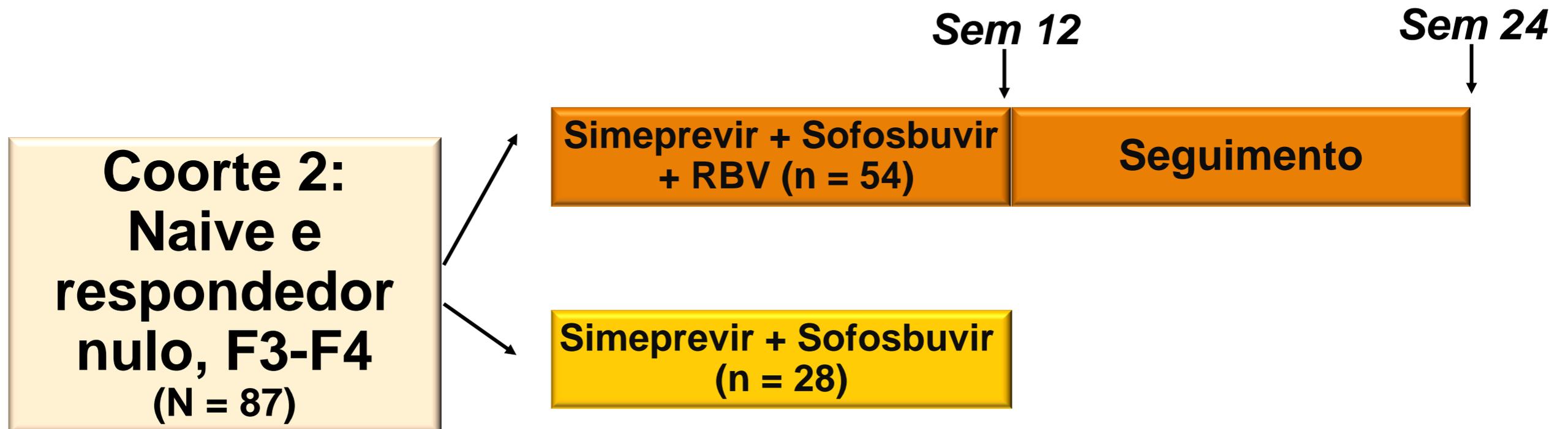
- Acrescentar RBV não altera o resultado
- Parece que 12 ou 24 semanas não altera o resultado.

Em pacientes com Fibrose baixa parece que:

SOF+SIME por 12 semanas parece ser adequado

COSMOS 2: Simeprevir + Sofosbuvir ± RBV pacientes HCV genótipo 1

- Estudo Randomizado fase IIa

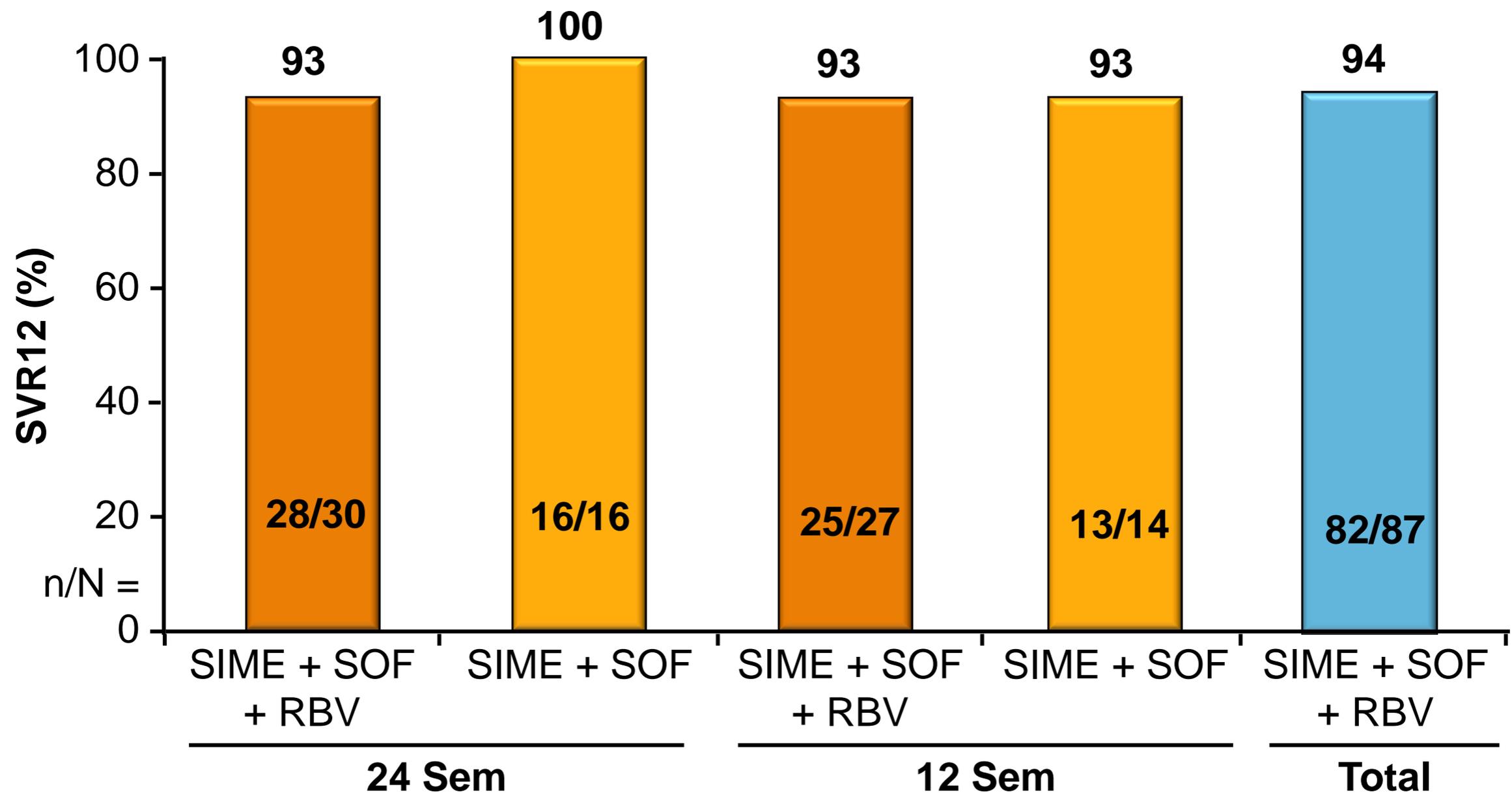


COSMOS Coorte 2

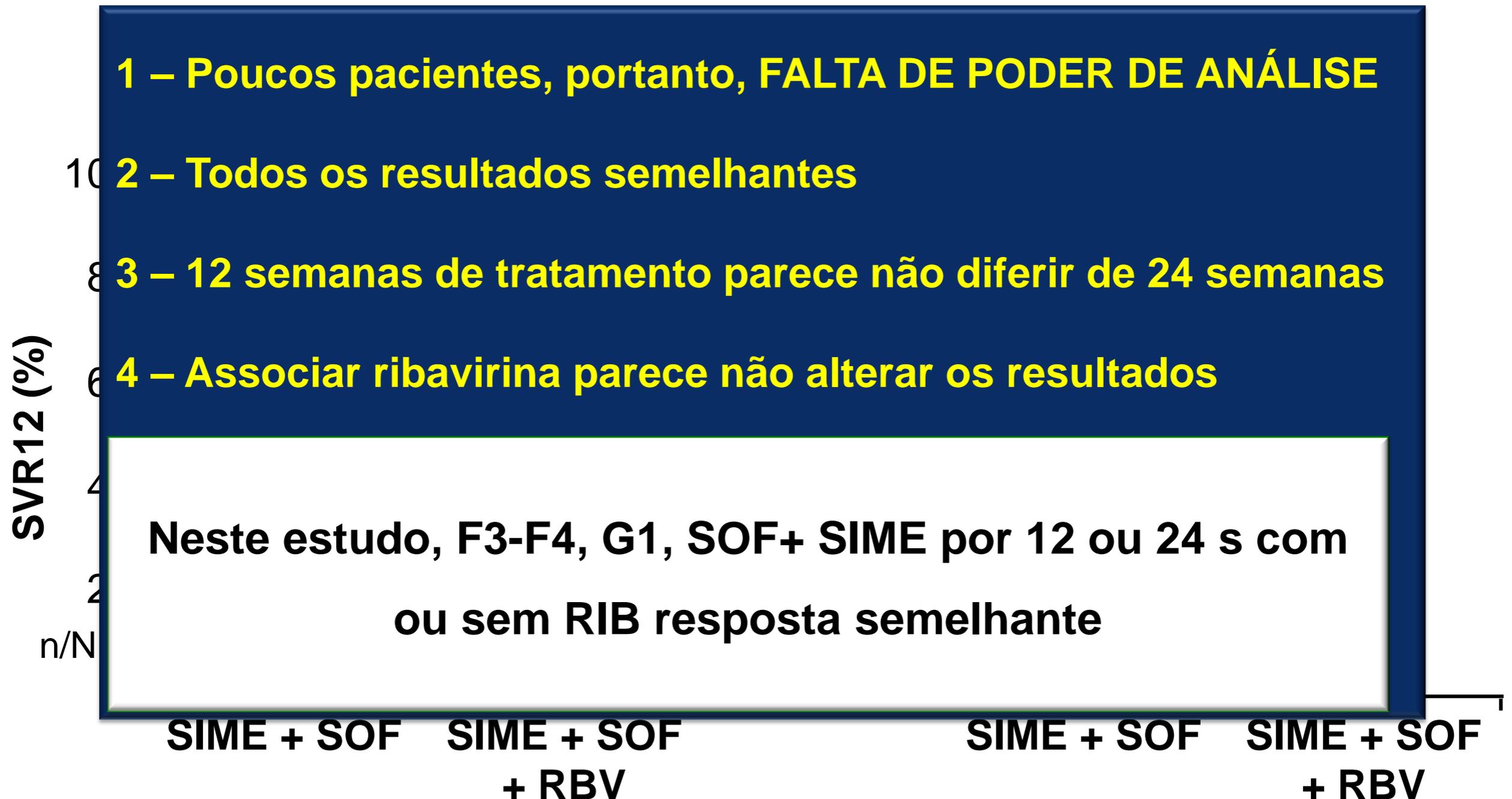
Pacientes naives e respondedor nulo com F3-F4

Características	24 semanas		12 semanas		Total
	Sof +Sime+Riba (N=30)	Sof + Sime (N=16)	Sof+ Sime+ Riba (N=27)	Sof + Sime (N=14)	
					87
Genótipo 1a (%)	77	75	82	79	78
Genótipo 1a (%) com Q80K	48	42	36	30	40
Cirrótico (%)	43	63	41	50	47
Respondedor nulo (%)	57	50	56	50	54
IL28B não CC (%)	73	88	85	71	79

COSMOS - 2: SVR12 em Pacientes naives e Respondedores nulos com F3-F4



COSMOS: Impacto da duração do tratamento com/sem RBV em pacientes geno1, naives, F3-F4, (SOF + SIME)



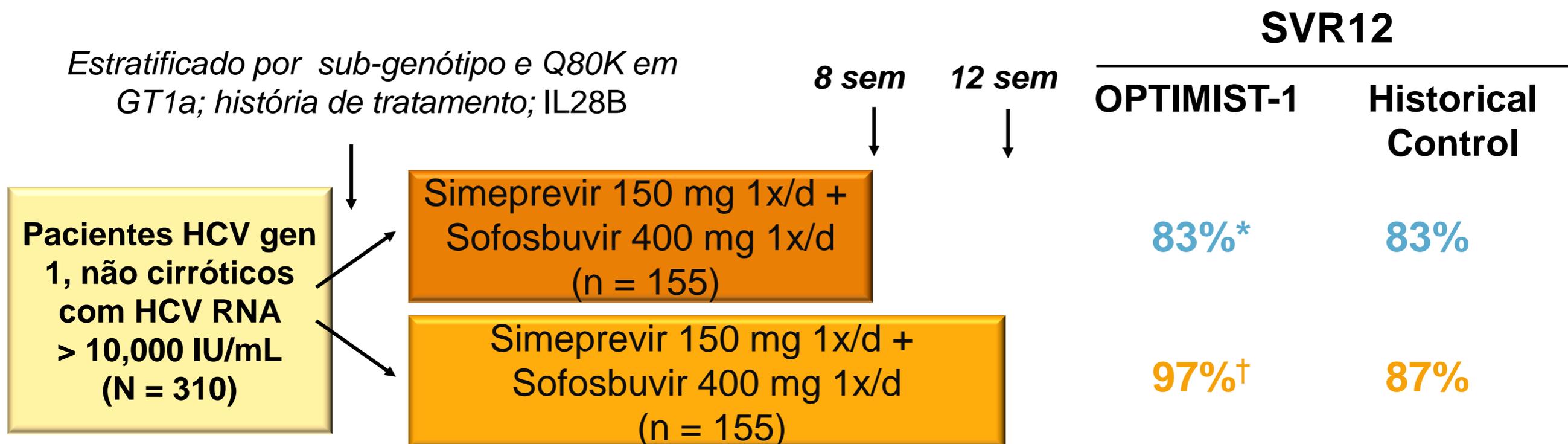


- OPTIMIST - 1

OPTIMIST-1: SMV + SOF 8 vs 12 semanas em pacientes GT1, NÃO CIRRÓTICOS, Naives e Experimentados

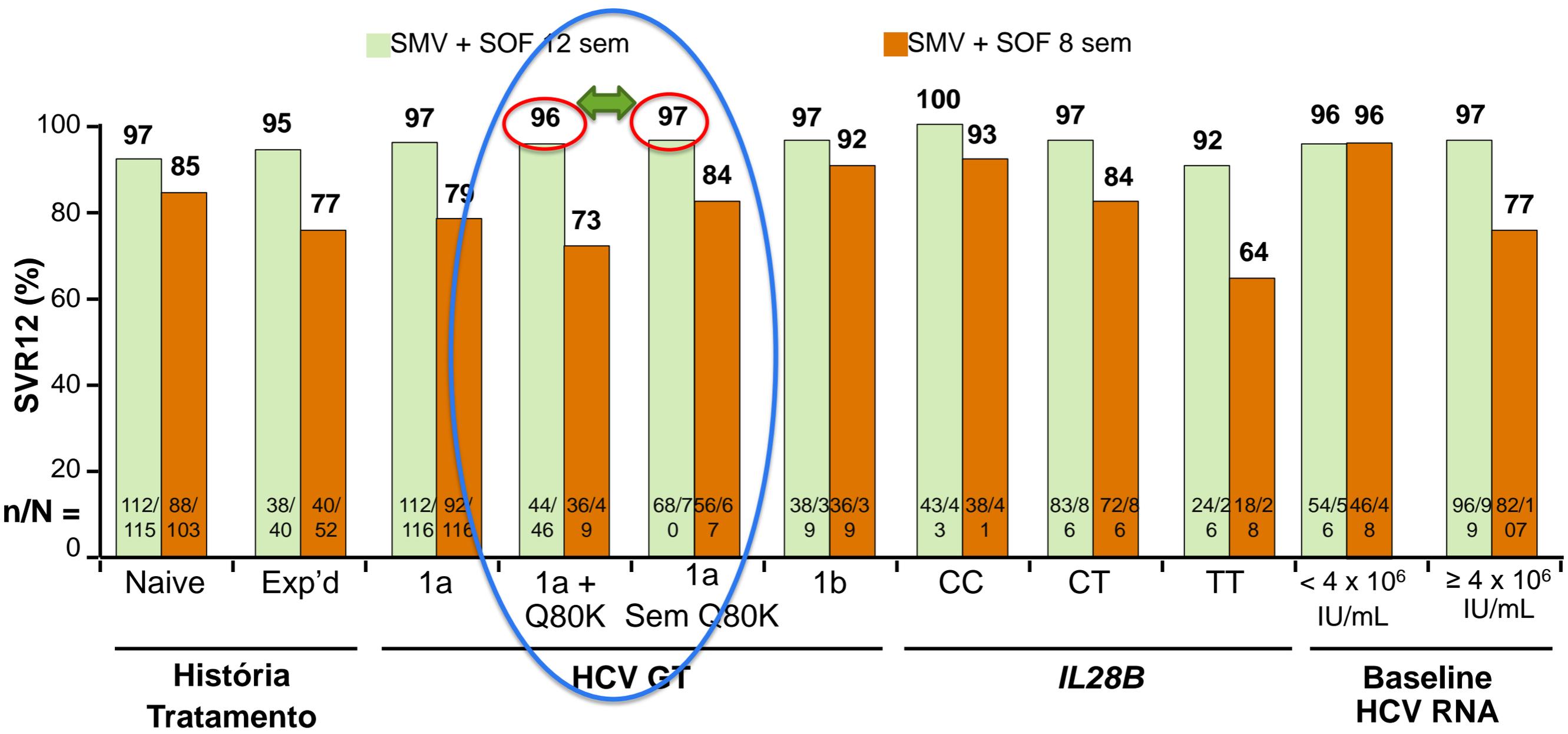
▪ Multicêntrico, randomizado, Fase III

- Características de base : **75% GT1a** (41% com Q80K), 73% *IL28B* non-CC, 18% negros, 15% hispânicos, **30% experimentados**, HCV RNA mediana: 6.83-6.85 log₁₀ IU/mL



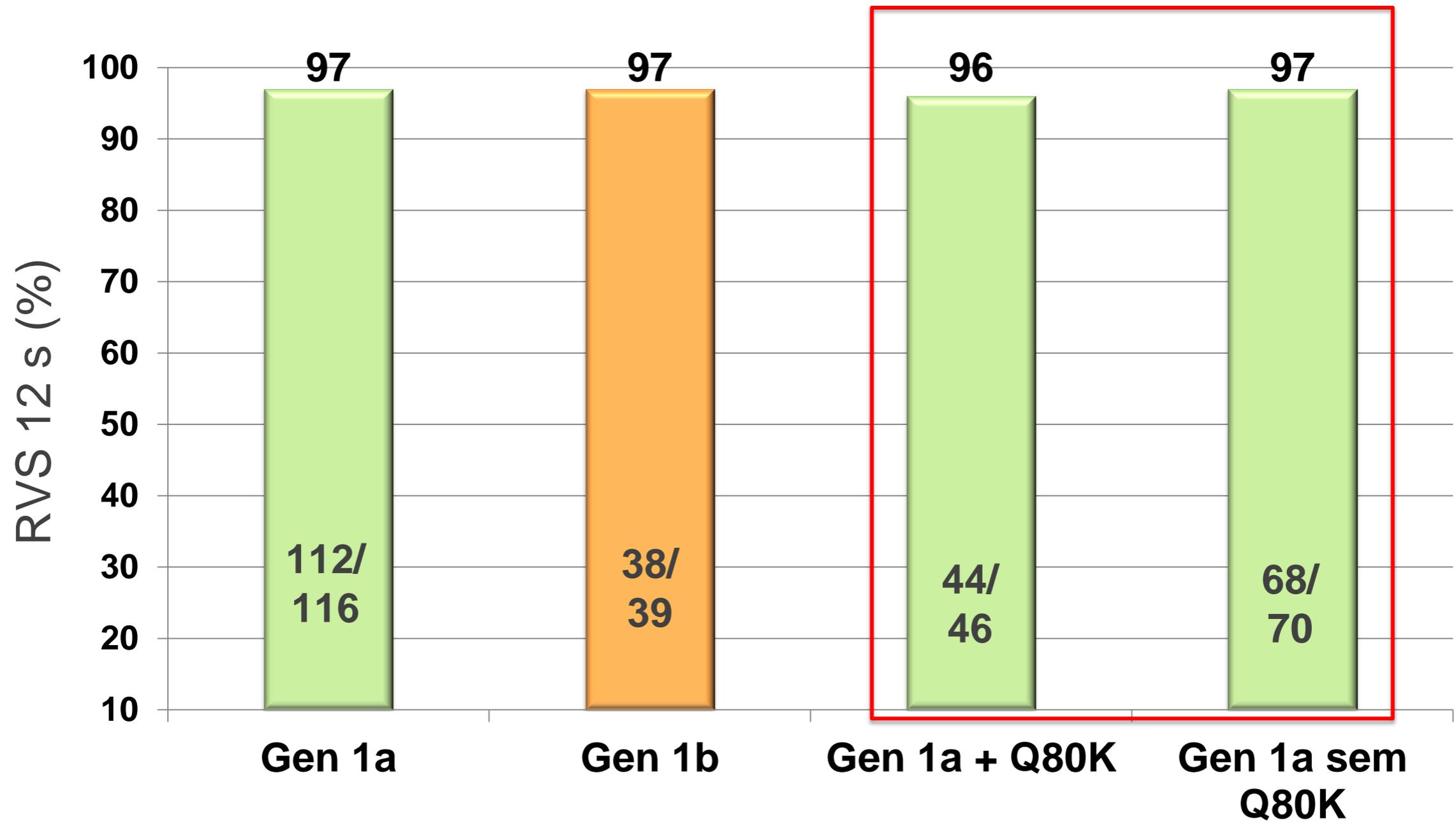
OPTIMIST-1: SVR12 por Sub-grupos

F0 – F2



OPTIMIST-1: SVR12 por Sub-grupos

F0 – F2



Effectiveness of sofosbuvir-based regimens in genotype 1 and 2 hepatitis C virus infection in 4026 U.S. Veterans

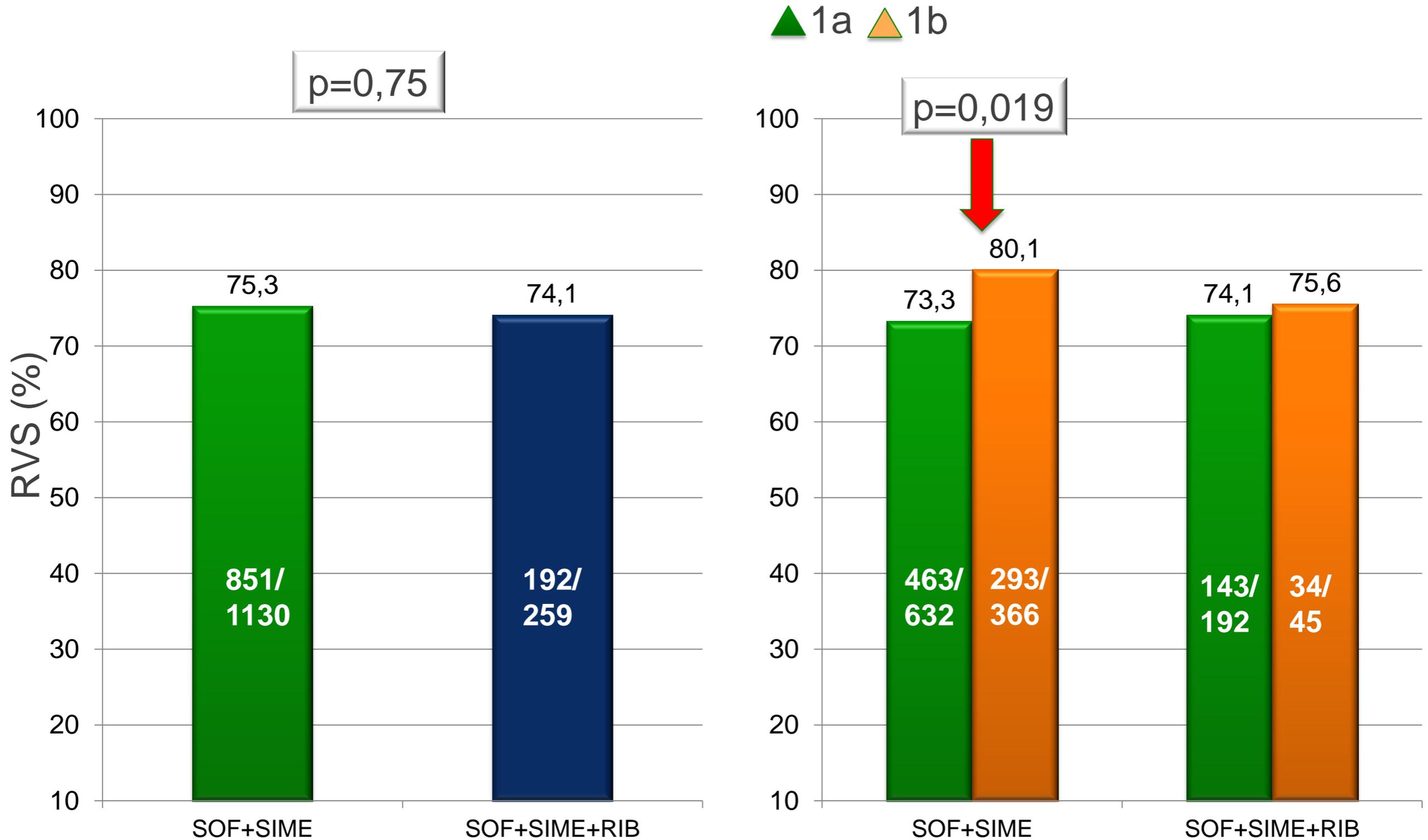
L. I. Backus^{*,†}, P. S. Belperio^{*}, T. A. Shahoumian^{*}, T. P. Loomis^{*} & L. A. Mole^{*}

Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jun 26. doi: 10.1111/apt.13300. [Epub ahead of print]

Experiência em 1901 US veteranos G1 tratados com SIME+SOF ± RIB 12 semanas

	SOF+SIME	SOF+SIME+RIB
Genótipo 1	1559	342
1a	893	246
1b	497	67
Sexo M	96,2%	94,7%
APRI > 2	593 (38%)	159 (46,5%)
FIB-4 >3,25	978 (62,7%)	234 (68,4%)

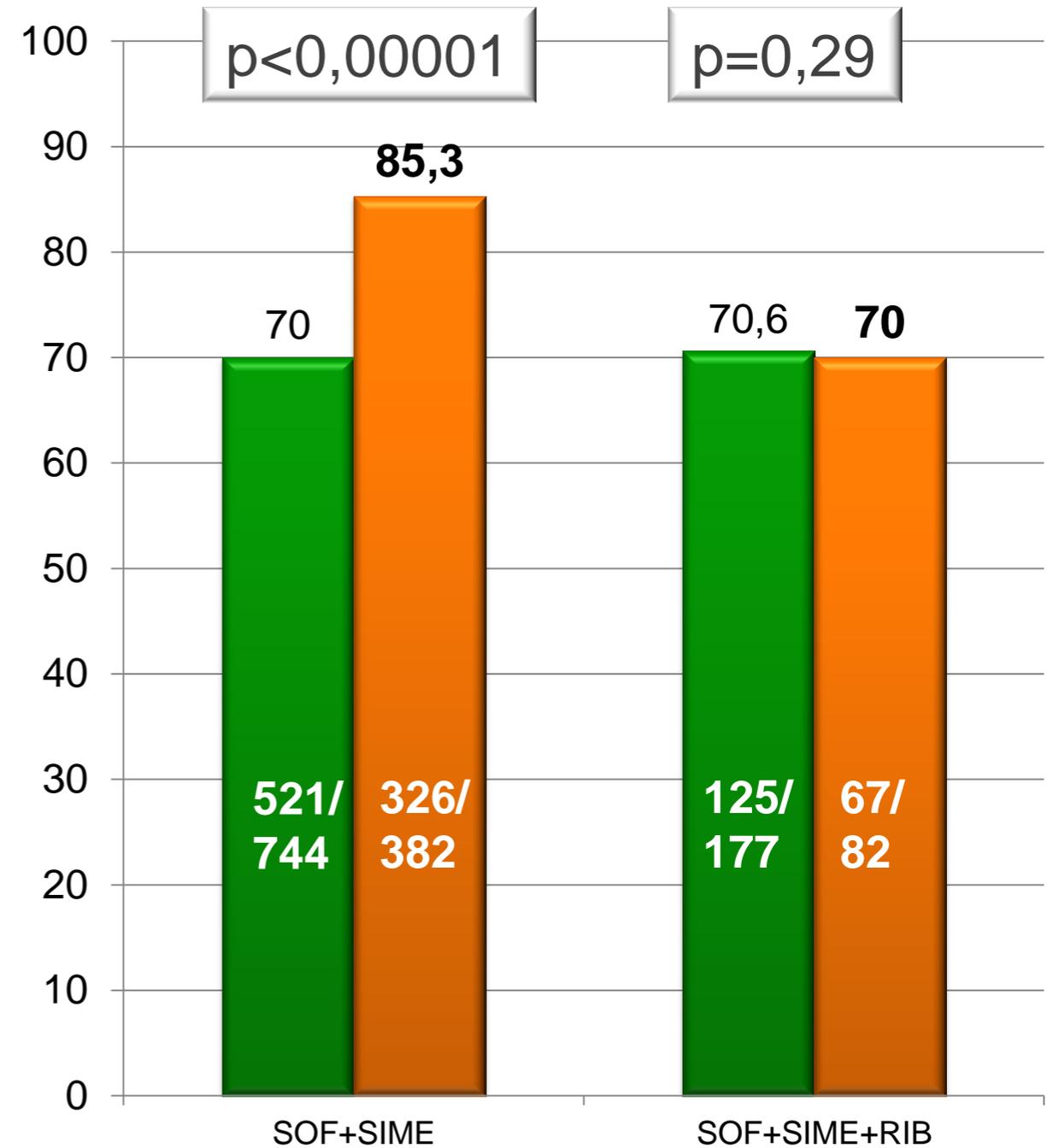
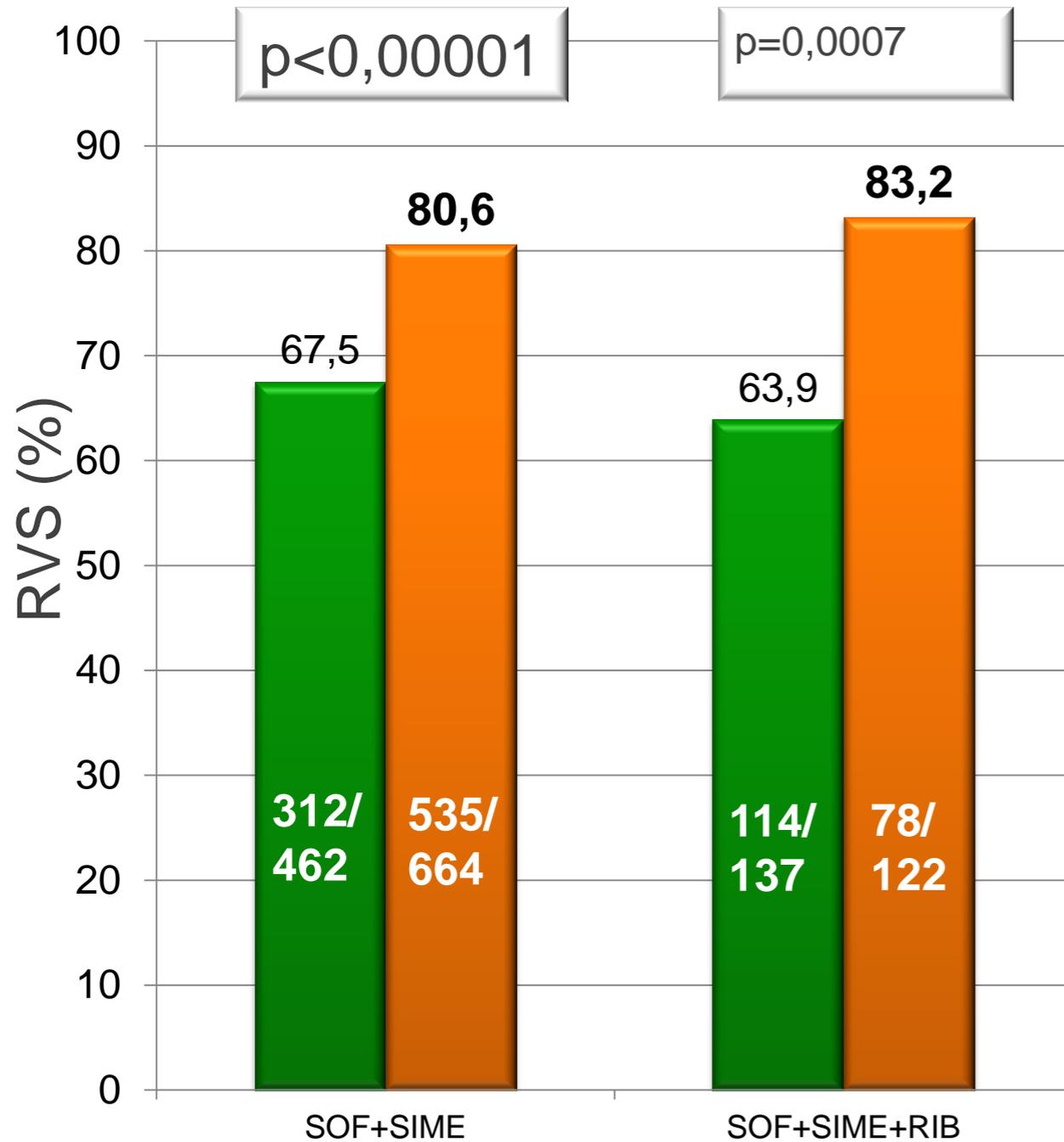
Experiência em 1901 US veteranos G1 tratados com SIME+SOF ± RIB 12 semanas



Experiência em 1901 US veteranos G1 tratados com SIME+SOF ± RIB 12 semanas

◆ Apri > 2 ◆ Apri ≤ 2

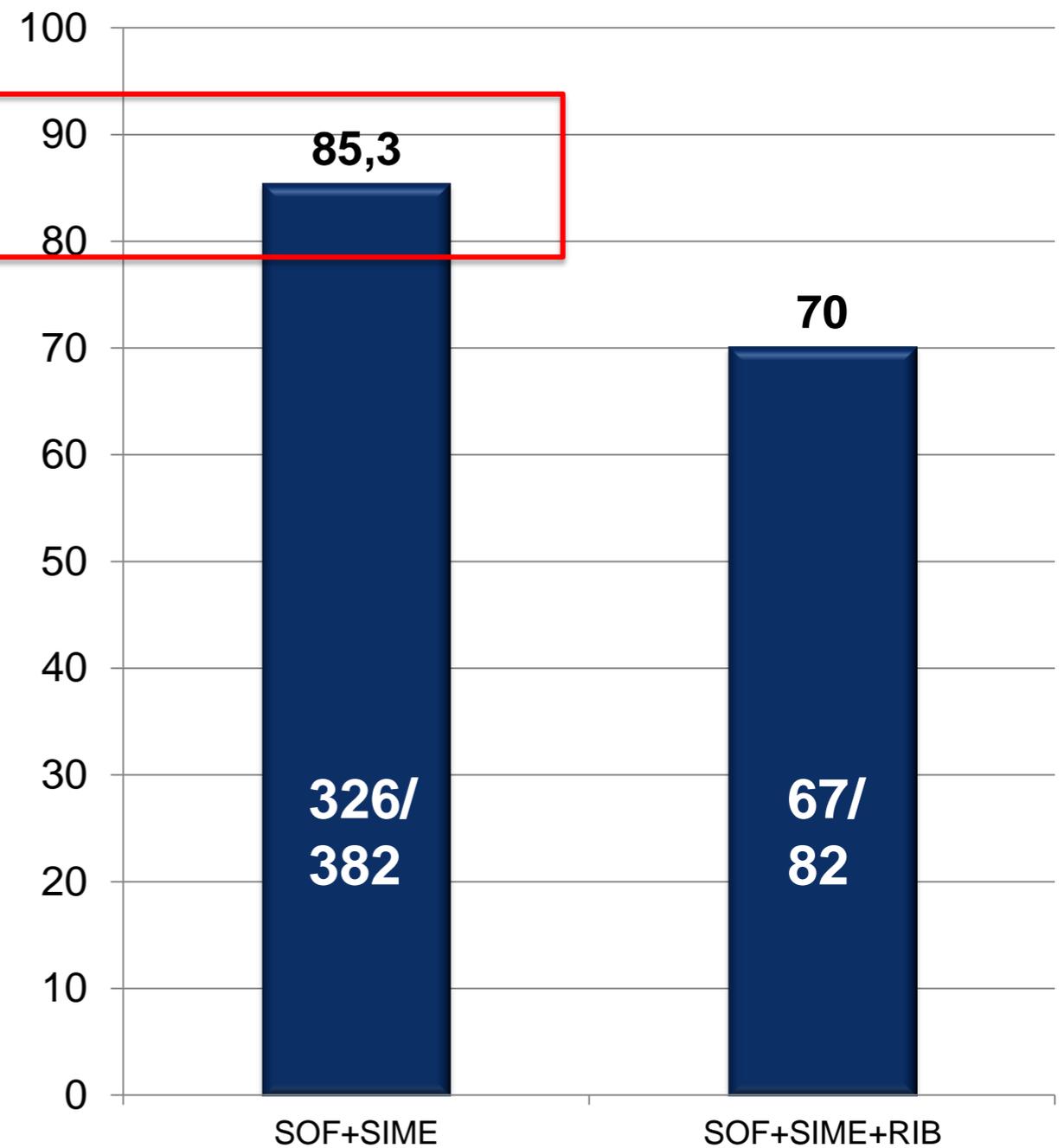
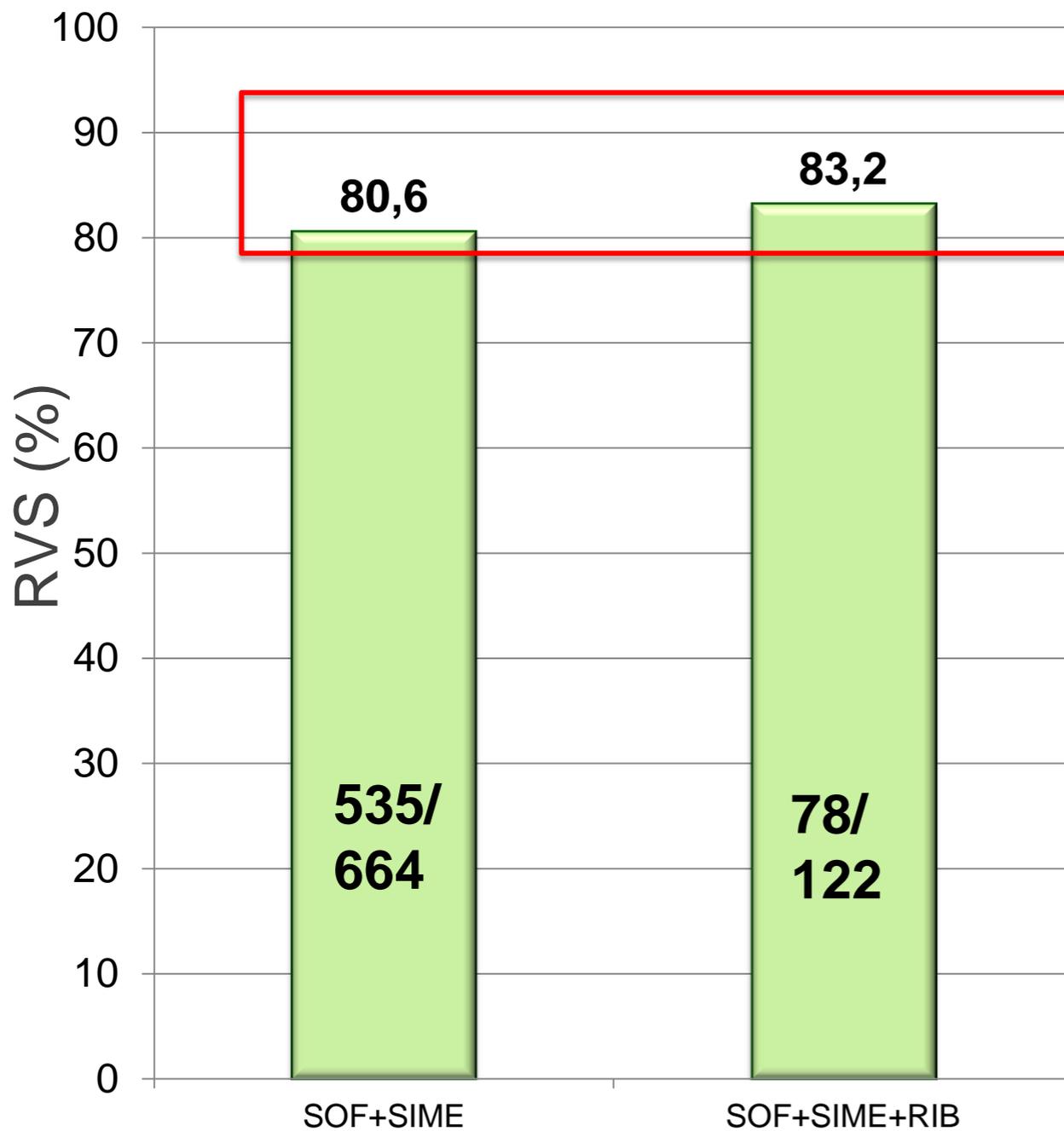
◆ FIB-4 > 3,25 ◆ FIB-4 ≤ 3,25



Experiência em 1901 US veteranos G1 tratados com SIME+SOF ± RIB 12 semanas

◆ **Apri ≤ 2**

◆ **FIB-4 ≤ 3,25**



Multicenter Experience Using Simeprevir and Sofosbuvir With or Without Ribavirin to Treat Hepatitis C Genotype 1 After Liver Transplant

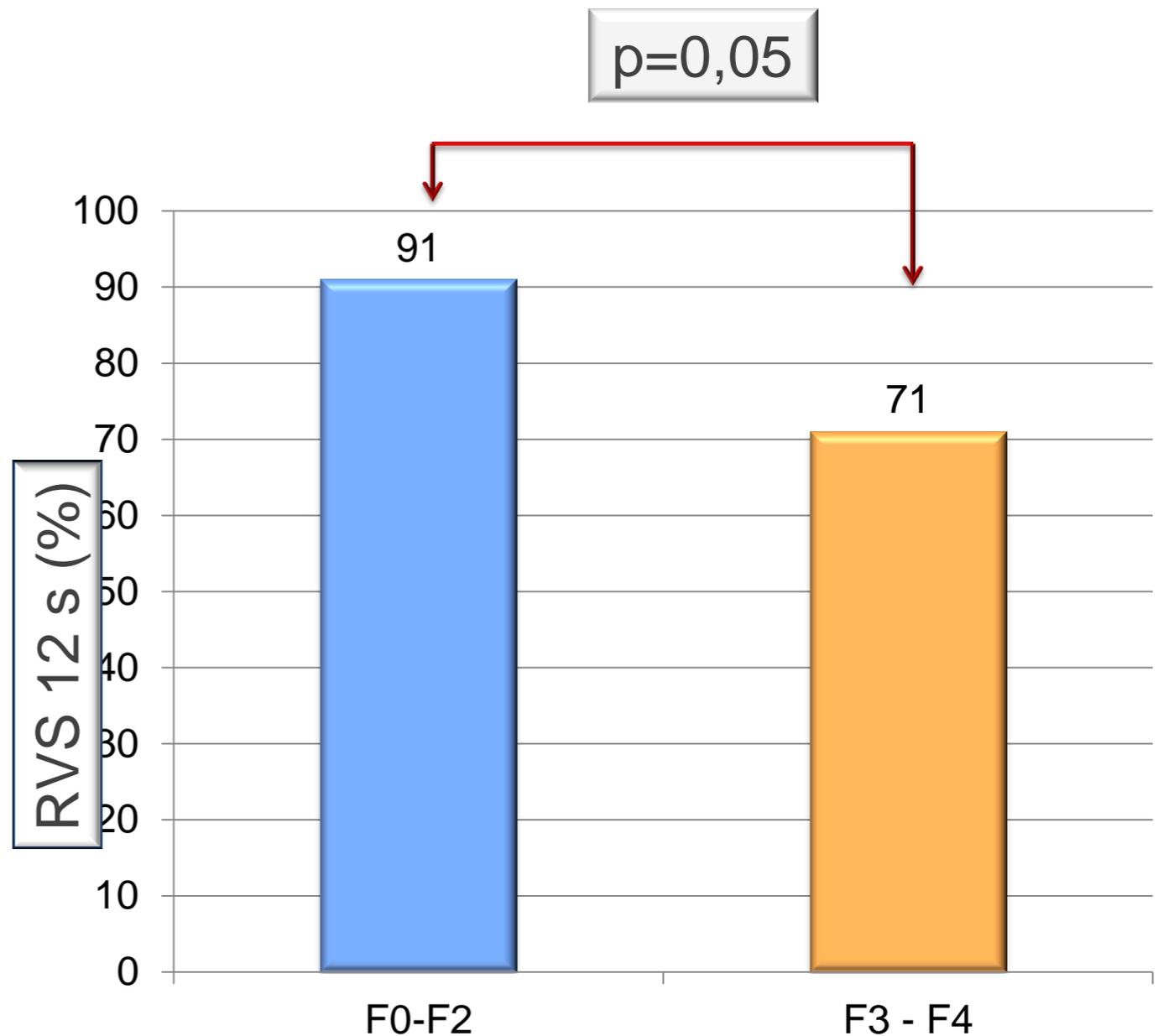
Surakit Pungpapong,^{1,2} Bashar Aqel,³ Michael Leise,⁴ K. Tuesday Werner,³ Jennifer L. Murphy,¹
Tanisha M. Henry,¹ Kristen Ryland,¹ Amy E. Chervenak,³ Kymberly D. Watt,⁴
Hugo E. Vargas,³ and Andrew P. Keaveny^{1,2}

HEPATOLOGY, Vol. 61, No. 6, 2015

Experiência multicêntrica americana com SIME+SOF ± RIB G1 após transplante hepático

→ 123 pacientes :

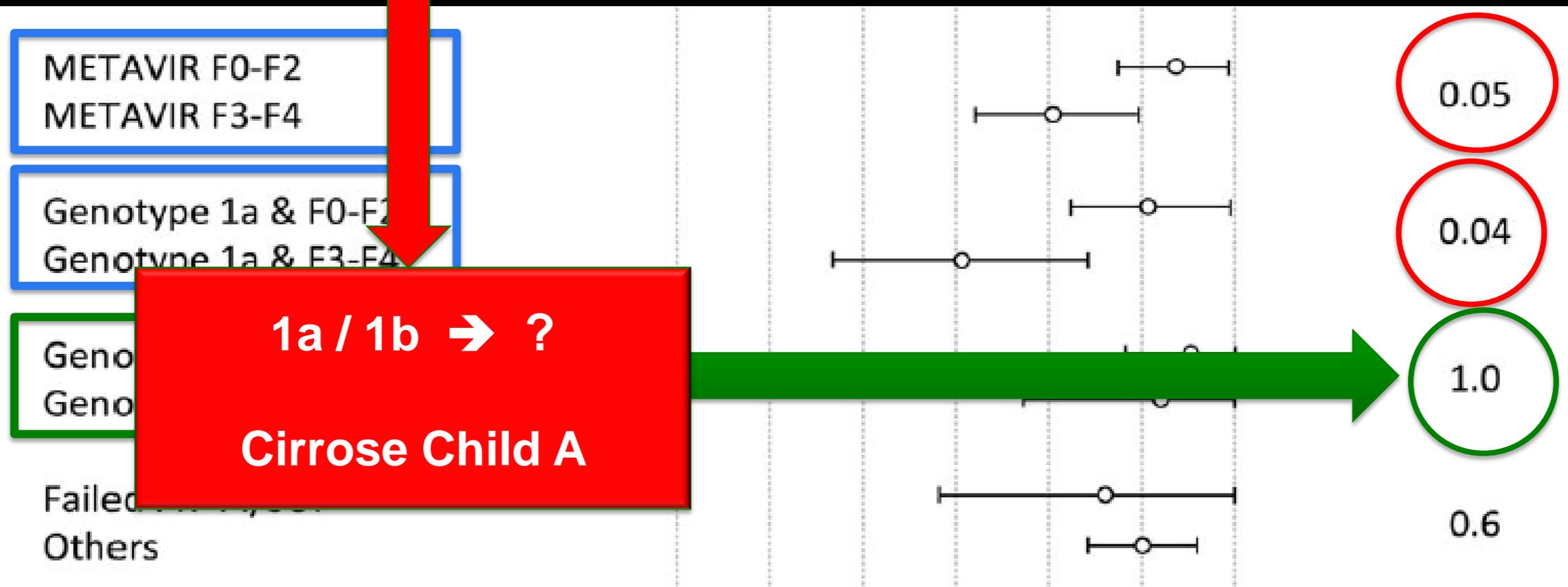
- 12 semanas
- 76% homens
- 60% G1a
- 30% F3-F4
- RIB em 25 pac



Experiência multicêntrica americana com SIME+SOF ± RIB G1 após transplante hepático

SVR12 Rate (95% CI)

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



SOFOSBUVIR + Daclatasvir

- Ally 1: Estudo de fase III
- A1444-040 Trial
- EU CUP (A1444-237)
- Estudo Observacional Inglês

ALLY Programs delivering HUN Strategy

ALLY Phase 3 Program

All-Oral DCV + SOF in Patients With High Unmet Medical Need

ALLY-1
N = 113

- Cirrhosis or post-liver transplant
- GT 1 to 6
- DCV + SOF + RBV, 12 weeks

ALLY-2
N = 203

- HIV/HCV coinfection
- GT 1 to 6
- DCV + SOF, 8 or 12 weeks

ALLY-3
N = 152

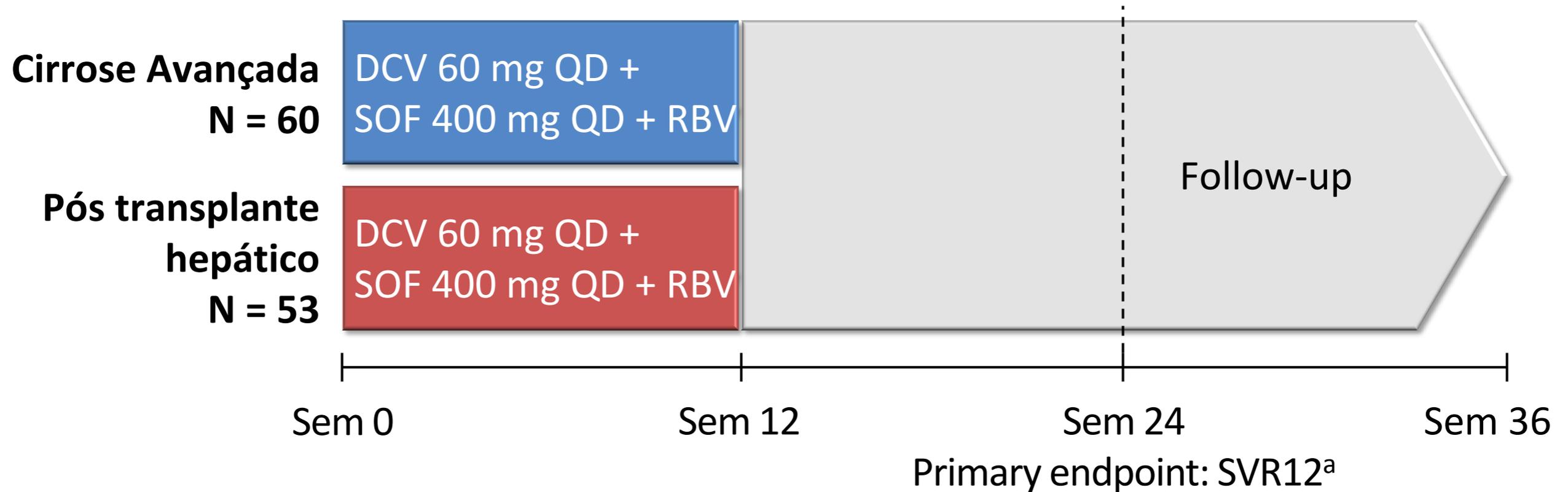
- GT 3 infection
- Treatment-naive or -experienced
- DCV + SOF, 12 weeks

ALLY-3+
N = 50^a

- GT 3, advanced fibrosis/cirrhosis
- DCV + SOF + RBV, 12 or 16 weeks

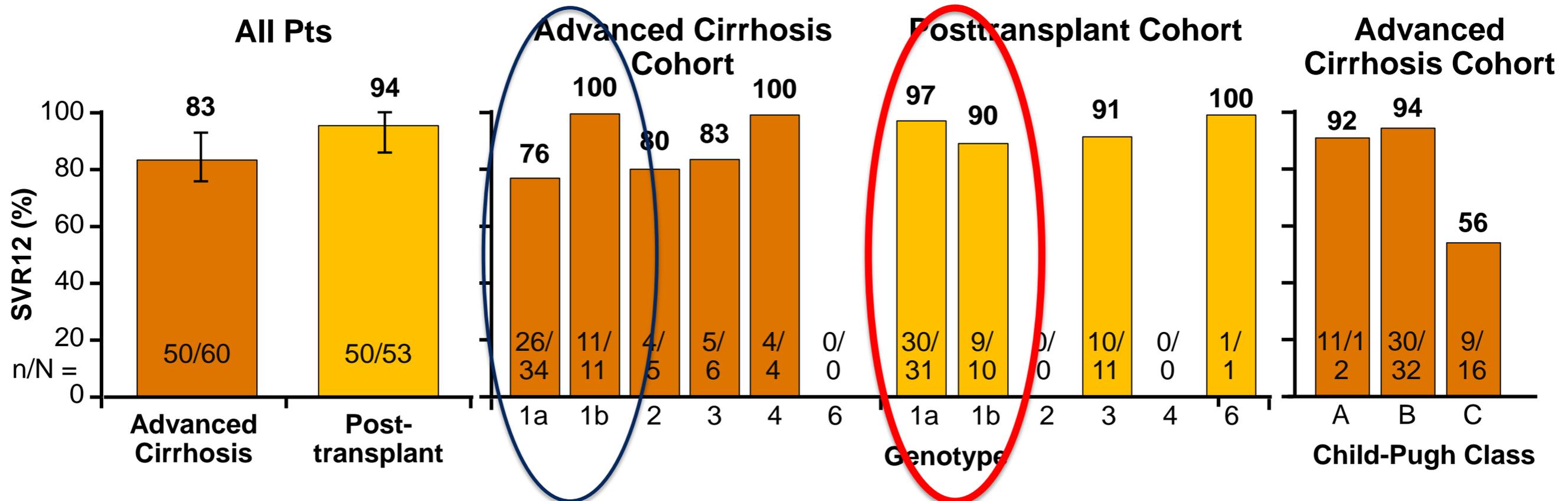
^a Phase 3b study, follow-up to ALLY-3 in patients with advanced fibrosis or cirrhosis.

ALLY-1: Estudo Multicentrico, aberto, Fase 3



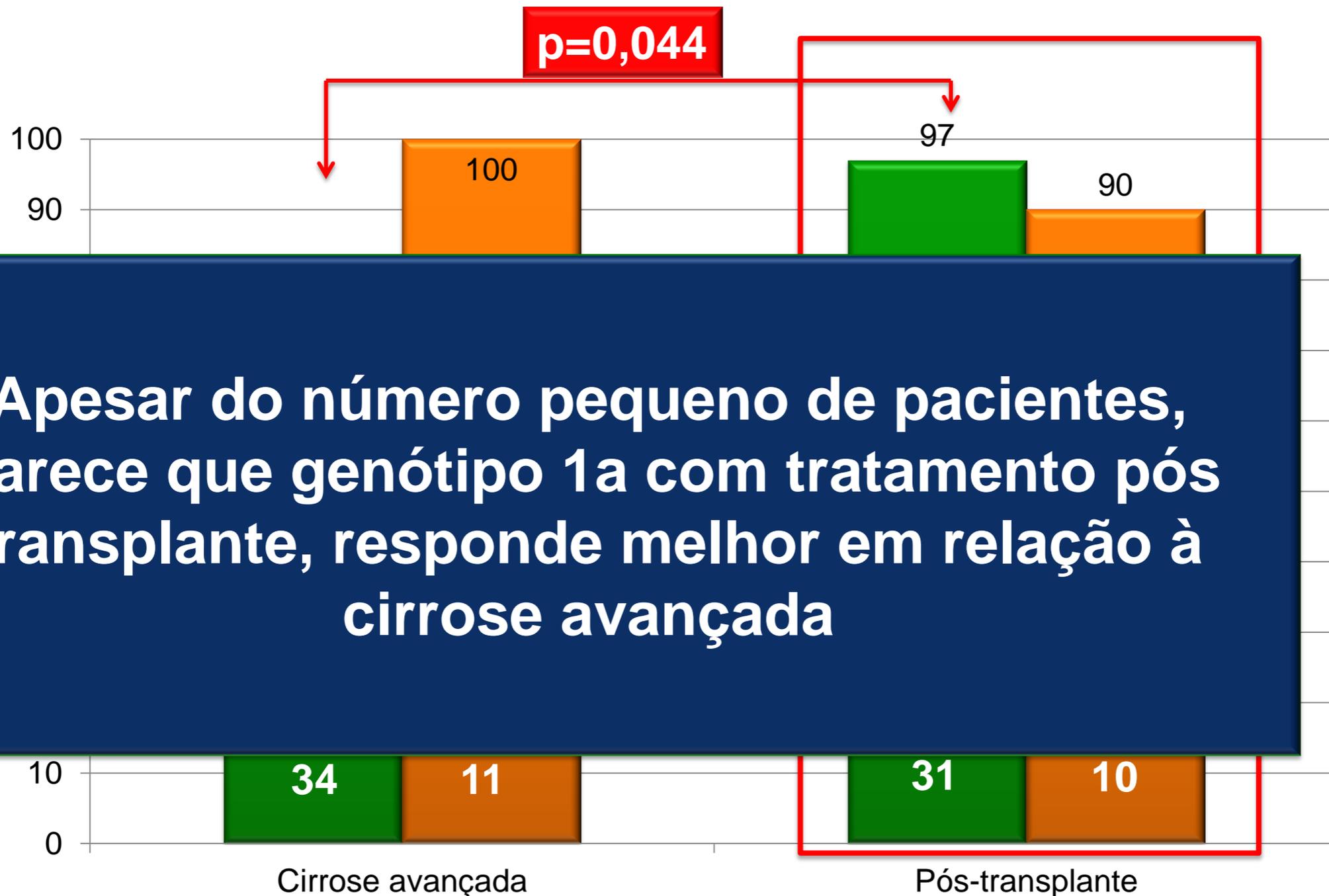
- 12 semanas de tratamento: DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV
 - Pacientes com cirrose avançada com tratamento interrompido por transplante hepático, podem receber um adicional de 12 semanas de tratamento imediatamente após o transplante.

ALLY-1: Resultados



- In subgroup analysis of pts in the advanced cirrhosis group, those who were Child-Pugh class C (n = 16) or had albumin < 2.8 g/dL (n = 18) had SVR12 rates of 56%
- 10/10 pts who relapsed in the advanced cirrhosis group had NS5A RAVs at virologic failure; 4 of 10 pts had NS5A RAVs at baseline
- 3/3 pts who relapsed in the posttransplantation group had NS5A RAVs at virologic failure; none had NS5A RAVs at baseline

ALLY-1: Resultados



Apesar do número pequeno de pacientes, parece que genótipo 1a com tratamento pós transplante, responde melhor em relação à cirrose avançada

ORIGINAL ARTICLE

Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection

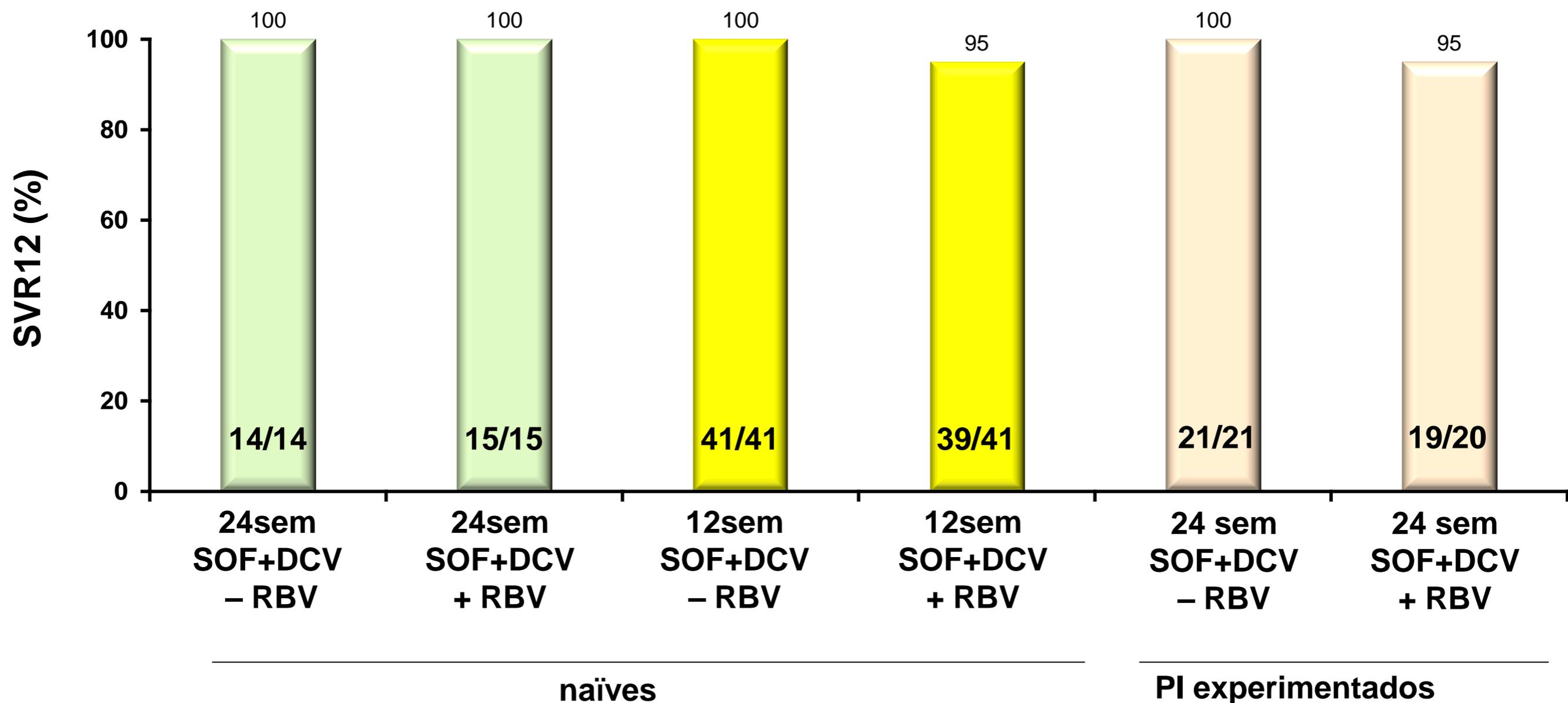
Mark S. Sulkowski, M.D., David F. Gardiner, M.D., Maribel Rodriguez-Torres, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Tarek Hassanein, M.D., Ira Jacobson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Anna S. Lok, M.D., Federico Hineostroza, M.D., Paul J. Thuluvath, M.D., Howard Schwartz, M.D., David R. Nelson, M.D., Gregory T. Everson, M.D., Timothy Eley, Ph.D., Megan Wind-Rotolo, Ph.D., Shu-Pang Huang, Ph.D., Min Gao, Ph.D., Dennis Hernandez, Ph.D., Fiona McPhee, Ph.D., Diane Sherman, M.S., Robert Hindes, M.D., William Symonds, Pharm.D., Claudio Pasquinelli, M.D., Ph.D., and Dennis M. Grasela, Pharm.D., Ph.D., for the **AI444040 Study Group**

Daclatasvir + Sofosbuvir +/- Ribavirin for HCV GT 1-3 A1444-040 Trial: Features

Daclatasvir + Sofosbuvir Trial:

- **Design:** Randomized, open label, phase 2a, using daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirin in treatment naive or experienced, chronic HCV GT 1-3
- **Setting:** United States
- **Entry Criteria**
 - Chronic HCV Genotype 1, 2, or 3
 - Treatment naïve or treatment experienced
 - No evidence of cirrhosis
- **Patient Groups**
 - N = 211 total received treatment
 - N = 44 Rx naïve with GT1: DCV+ SOF +/- RBV x 24 weeks
 - N = 44 Rx naïve patients with GT 2 or 3: DCV+ SOF +/- RBV x 24 weeks
 - N = 123 Rx naïve or experienced with GT 1: DCV+ SOF +/- RBV x 12 weeks
- **End-Points:** Primary = SVR12

SOF + DCV ± RBV G1 em pacientes não cirróticos virgens de tratamento ou experimentados (IP)



Coorte ANRS CO22 HEPATHER

- Estudo do tipo coorte
- Período: até Janeiro de 2015
- Pacientes: 3003 foram avaliados em 32 centros,
- Objetivo: avaliar os resultados preliminares da combinação Sofosbuvir/Daclatasvir em pacientes genótipo 1.

Cohort ANRS CO22 HEPATHER

Pacientes

Todos os pacientes com HCV Genótipo 1 infecção que iniciaram a combinação DCV+SOF antes de Julho de 2014 foram incluídos nessa análise, n=409

Cohort ANRS CO22 HEPATHER

Pacientes

- F3 –F4
- Vasculite sintomática crioglobulinêmica
- Esperando transplante renal ou hepático
- Após transplante hepático

Características basais

	SOF+DCV (n=317)	SOF+DCV+RIB (n=92)	SOF+DCV+/-RIB (n=409)
Idade	60(+/-10)	58(+/-9)	59(+/-10)
Genótipo	1a- 150(47%) 1b- 147(46%) 1 - 20(7%)	1a- 56(61%) 1b- 33(36%) 1 -3(3%)	1a-206(50%) 1b-180(44%) 1 -23(6%)
Cirrose	250(79%)	69(75%)	319(78%)
Cirrose descompensada	29(9%)	6(7%)	35(9%)
Meld	8 +/-4	9 +/-5	9 +/-5
Albumina <3,0	34(12%)	4(5%)	38(10%)
Plaquetas <100000	99 (32%)	33(39%)	132(34%)

RVS	SOF+DCV (n=317)		SOF+DCV+RIB (n=92)	
	12s	24 s	12s	24s
RVS 4	46/54 85,2%	250/263 95,1%	12/12 100%	79/80 98,7%
RVS 12	45/53 84,9%	172/184 93,4	11/11 100%	61/62 98,4%
RVS 4 em cirróticos	26/34 76,5%	203/216 94%	9/9 100%	59/60 98,3%
RVS 4 em não cirrótico	20/20 100%	47/47 100%	3/3 100%	18/18 100%
RVS4 em PI/PEG/RIB experimentado	4/5 80%	128/132 97%	4/4 100%	32/32 100%

RVS	SOF+DCV (n=317)		SOF+DCV+RIB (n=92)	
	12s	24 s	12s	24s
RVS 4	46/54 85,2%	250/263 95,1%	12/12 100%	79/80 98,7%
RVS 12	45/53 84,9%	172/184 93,4	11/11 100%	61/62 98,4%
RVS 4 em cirróticos	26/34 76,5%	203/216 94%	9/9 100%	59/60 98,3%
RVS 4 em não cirrótico	20/20 100%	47/47 100%	3/3 100%	18/18 100%
RVS4 em PI/PEG/RIB experimentado	4/5 80%	128/132 97%	4/4 100%	32/32 100%

Tratamento com Paritaprevir / Ritonavir / Ombitasvir + Dasabuvir

Turquoise I → HCV/HIV genótipo 1

Turquoise II → Cirrose compensada, Geno 1

Turquoise II → Cirrose compensada, Geno 1b

ORIGINAL ARTICLE

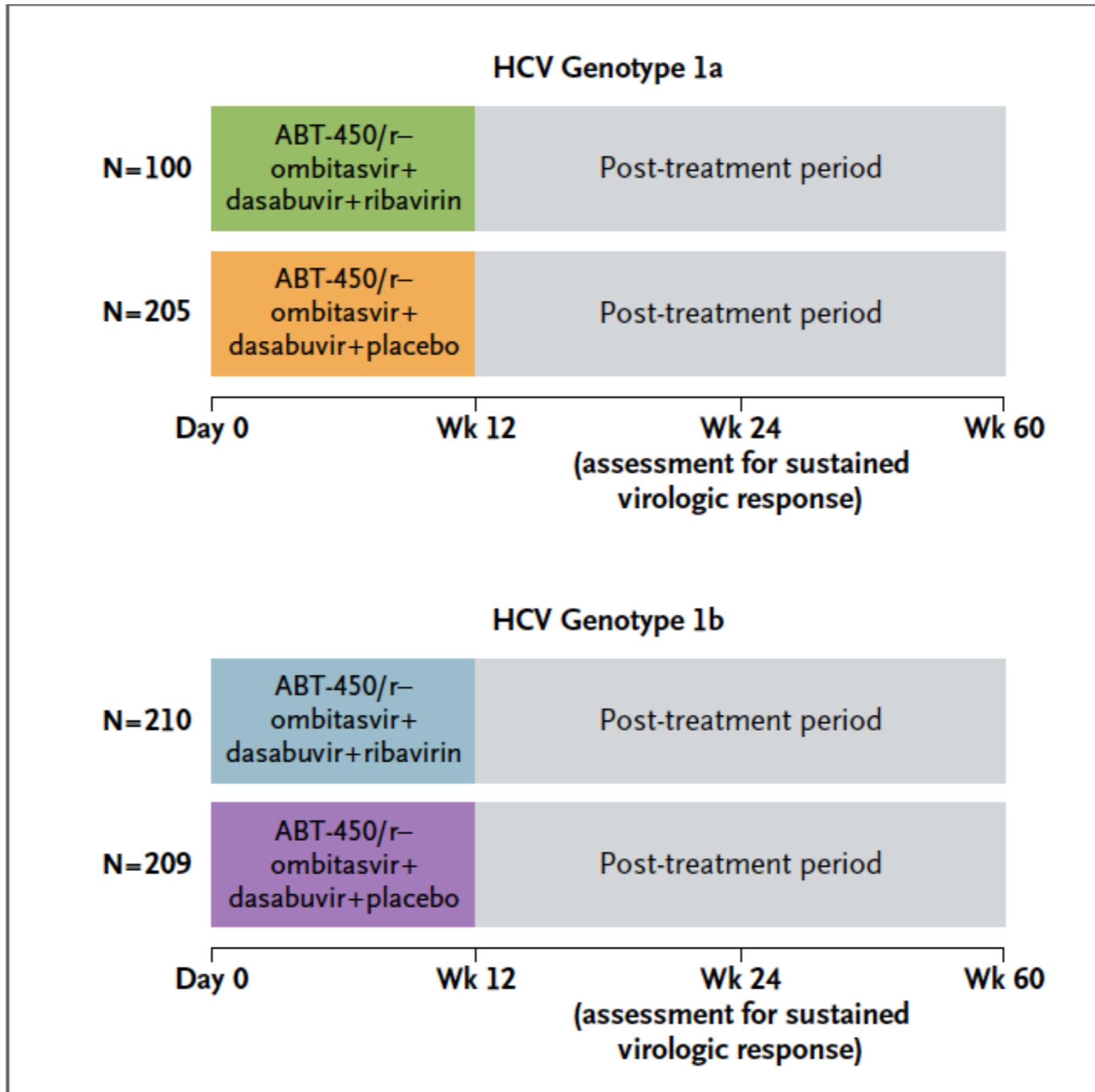
ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV

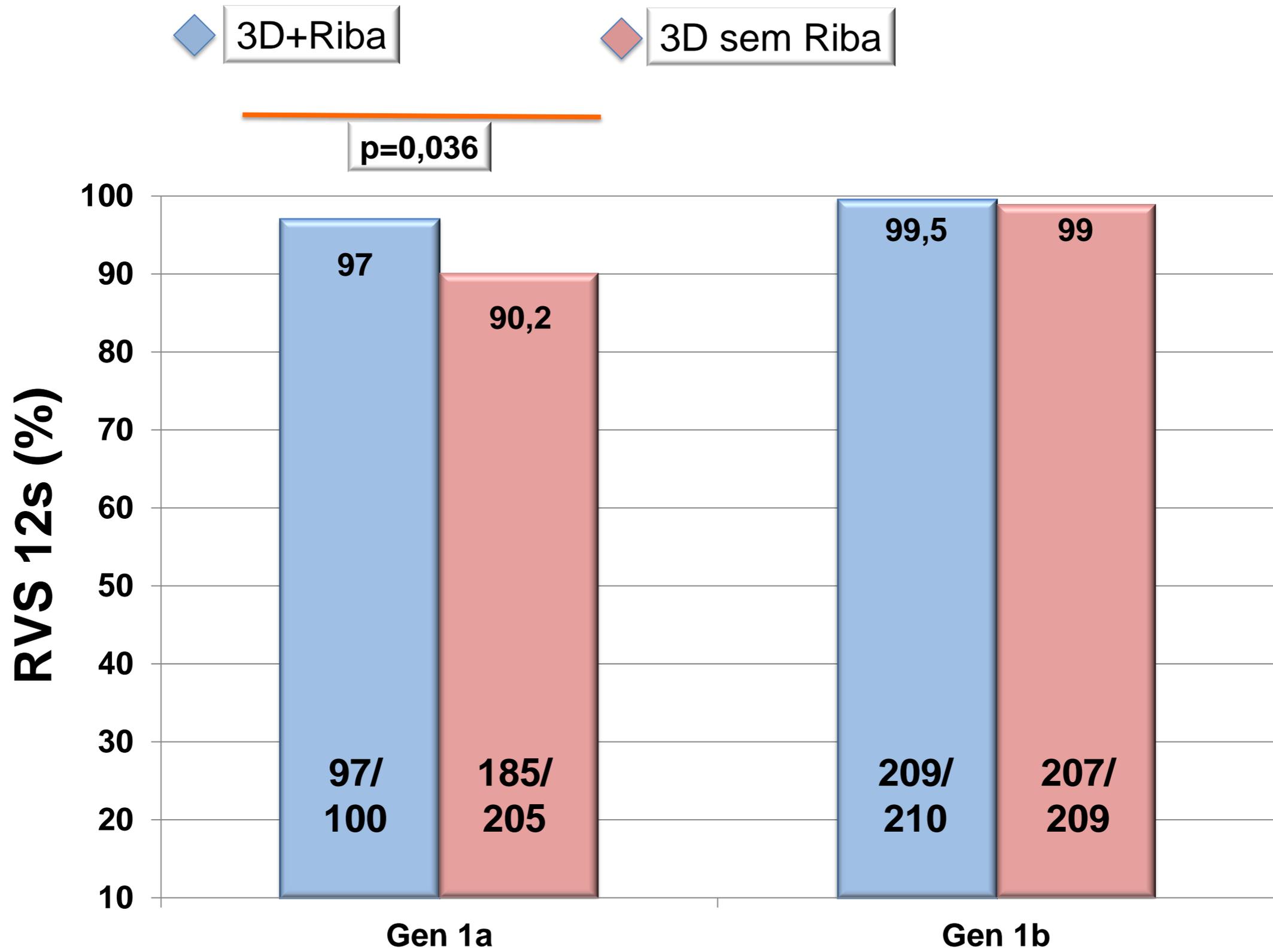
Peter Ferenci, M.D., David Bernstein, M.D., Jacob Lalezari, M.D., Daniel Cohen, M.D., Yan Luo, M.D., Ph.D., Curtis Cooper, M.D., Edward Tam, M.D., Rui T. Marinho, M.D., Ph.D., Naoky Tsai, M.D., Anders Nyberg, M.D., Terry D. Box, M.D., Ziad Younes, M.D., Pedram Enayati, M.D., Sinikka Green, M.D., Yaacov Baruch, M.D., Bal Raj Bhandari, M.D., Florin Alexandru Caruntu, M.D., Ph.D., Thomas Sepe, M.D., Vladimir Chulanov, M.D., Ph.D., Ewa Janczewska, M.D., Ph.D., Giuliano Rizzardini, M.D., Judit Gervain, M.D., Ph.D., Ramon Planas, M.D., Christophe Moreno, M.D., Ph.D., Tarek Hassanein, M.D., Wangang Xie, Ph.D., Martin King, Ph.D., Thomas Podsadecki, M.D., and K. Rajender Reddy, M.D.

ORIGINAL ARTICLE

ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV

- Gen 1a : 305 pacientes : PEARL-IV
- Gen 1b : 419 pacientes : PEARL-III
- Pacientes nunca tratados para HCV
- **Não cirróticos**



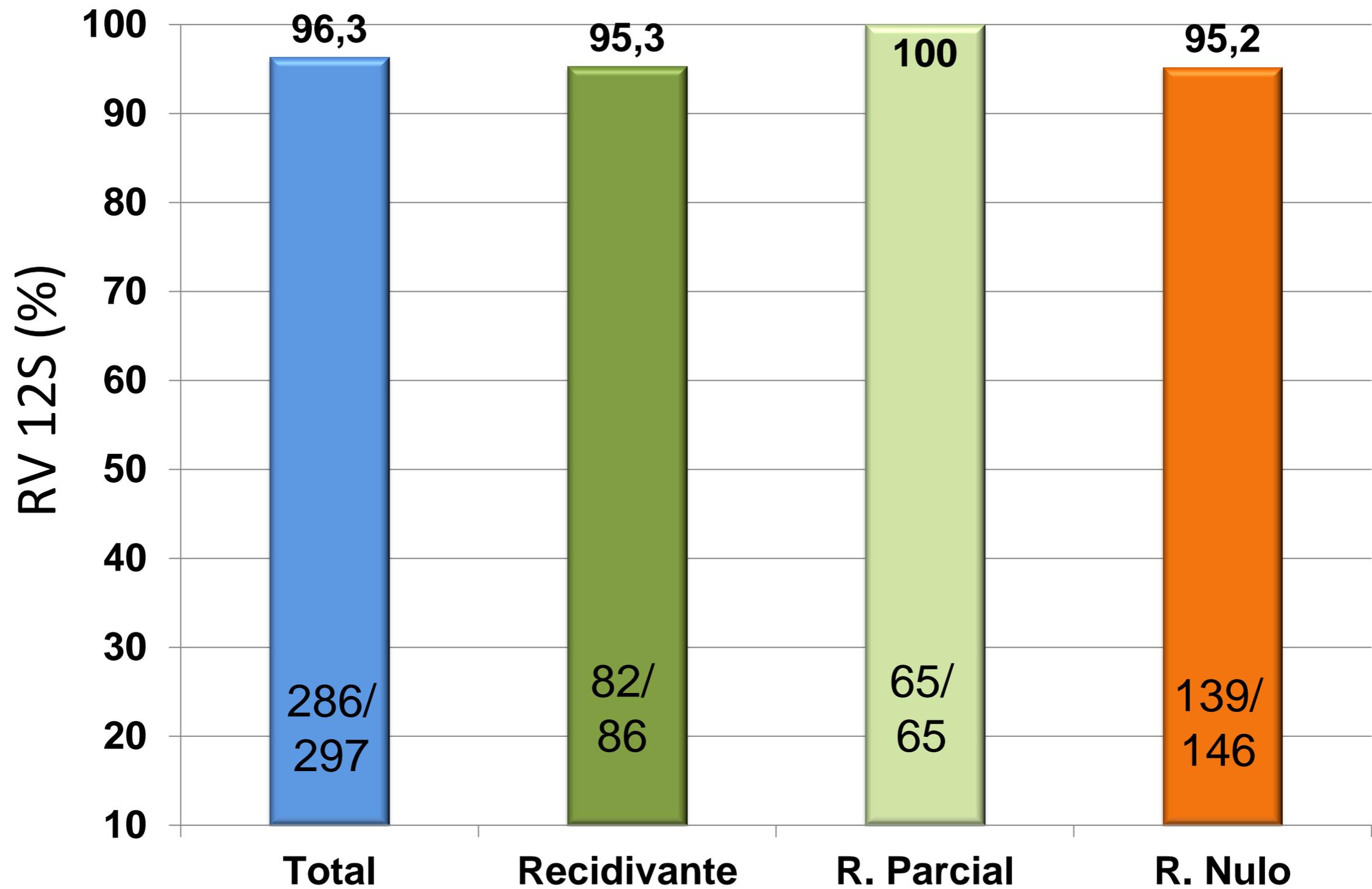


Peter Ferenci et al, N Engl J Med 2014;370:1983-92.

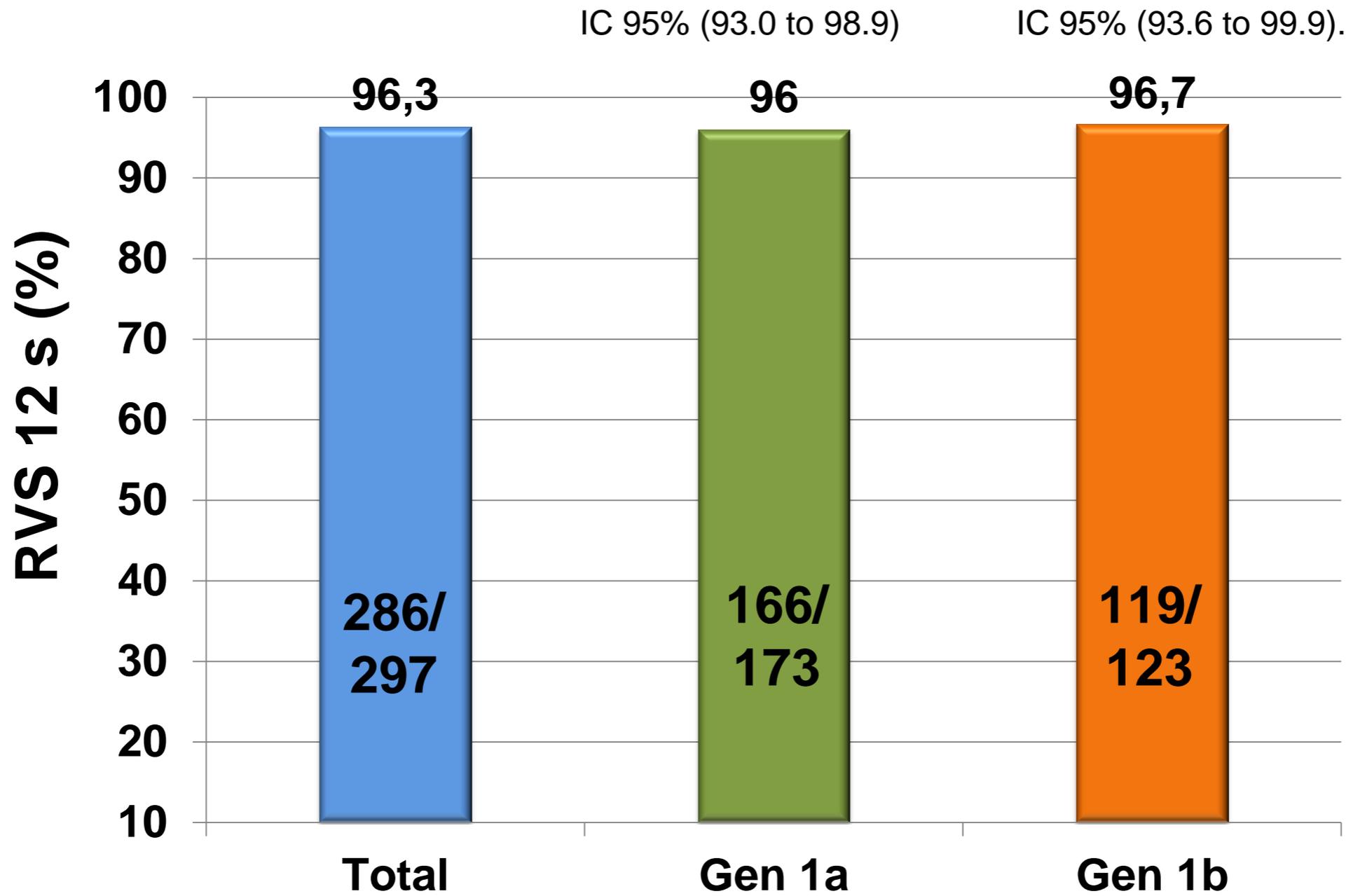
ORIGINAL ARTICLE

Retreatment of HCV with ABT-450/r– Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin

Stefan Zeuzem, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., Tolga Baykal, M.D.,
Rui T. Marinho, M.D., Ph.D., Fred Poordad, M.D., Marc Bourlière, M.D.,
Mark S. Sulkowski, M.D., Heiner Wedemeyer, M.D., Edward Tam, M.D.,
Paul Desmond, M.D., Donald M. Jensen, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D.,
Peter Varunok, M.D., Tarek Hassanein, M.D., Junyuan Xiong, M.S.,
Tami Pilot-Matias, Ph.D., Barbara DaSilva-Tillmann, M.D., Lois Larsen, Ph.D.,
Thomas Podsadecki, M.D., and Barry Bernstein, M.D.



Stefan Zeuzem et al, N Engl J Med 2014;370:1604-14.



Stefan Zeuzem et al, N Engl J Med 2014;370:1604-14.

Accepted Manuscript

Randomized trials of ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir±ribavirin vs telaprevir+pegIFN/ribavirin in adults with genotype 1 HCV

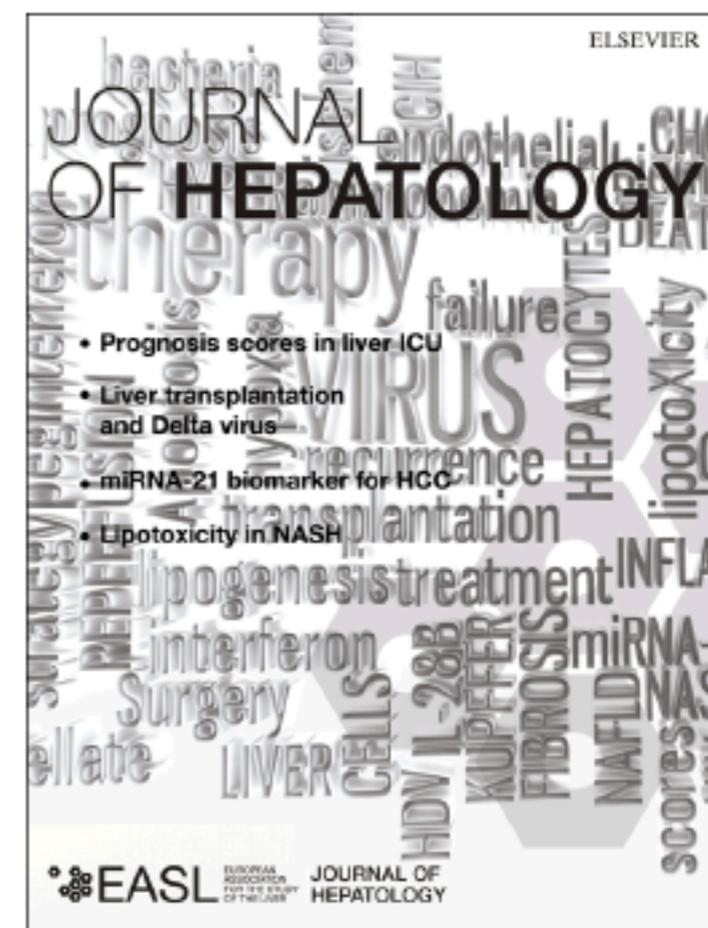
Gregory J. Dore, Brian Conway, Yan Luo, Ewa Janczewska, Brygida Knysz, Yan Liu, Adrian Streinu-Cercel, Florin Alexandru Caruntu, Manuela Curescu, Richard Skoien, Wayne Ghesquiere, Włodzimierz Mazur, Alejandro Soza, Francisco Fuster, Susan Greenbloom, Adriana Motoc, Victoria Arama, David Shaw, Istvan Tornai, Joseph Sasadeusz, Olav Dalgard, Danielle Sullivan, Xuan Liu, Mudra Kapoor, Andrew Campbell, Thomas Podsadecki

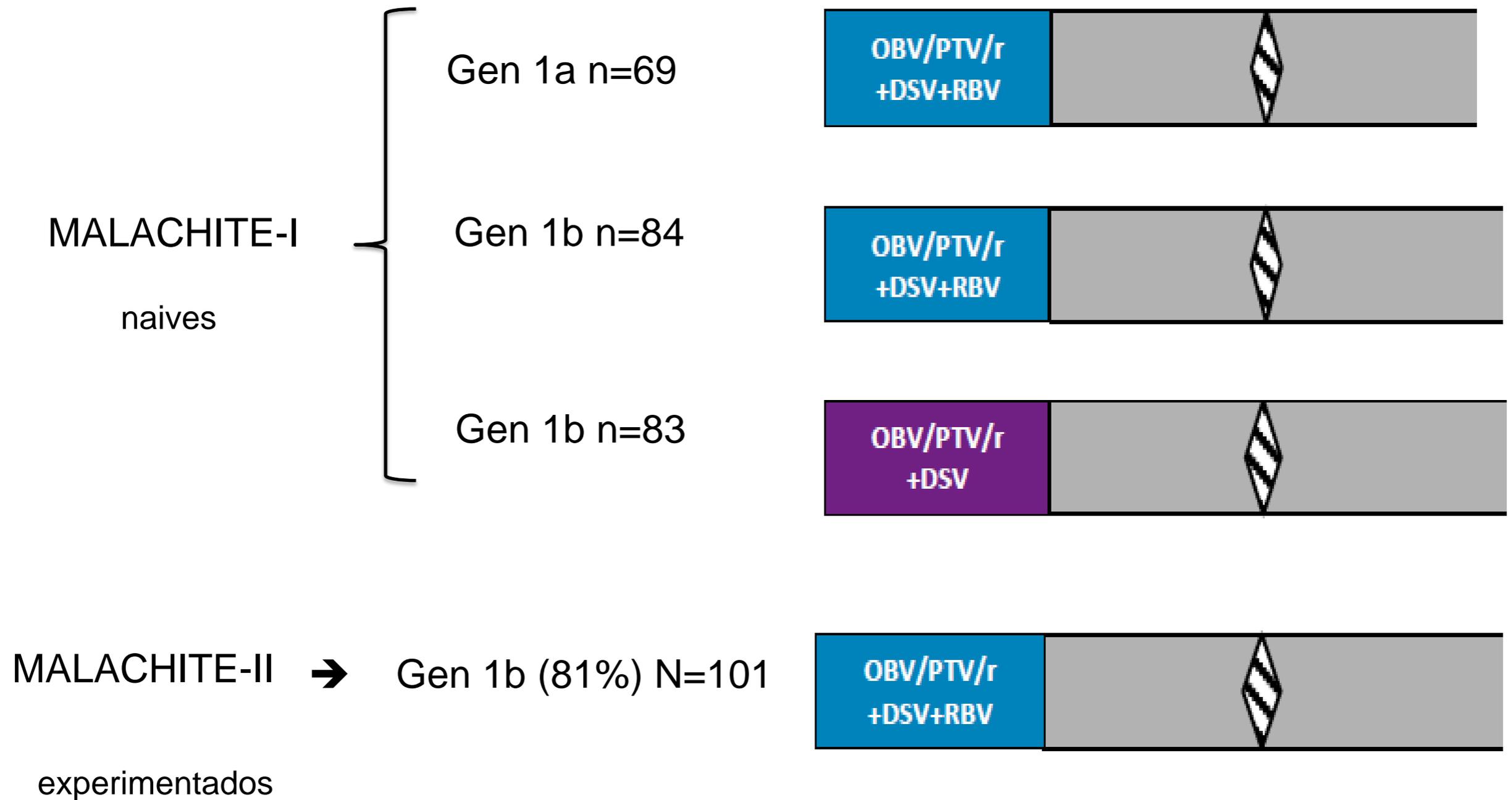
PII: S0168-8278(15)00557-7

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.015>

Reference: JHEPAT 5800

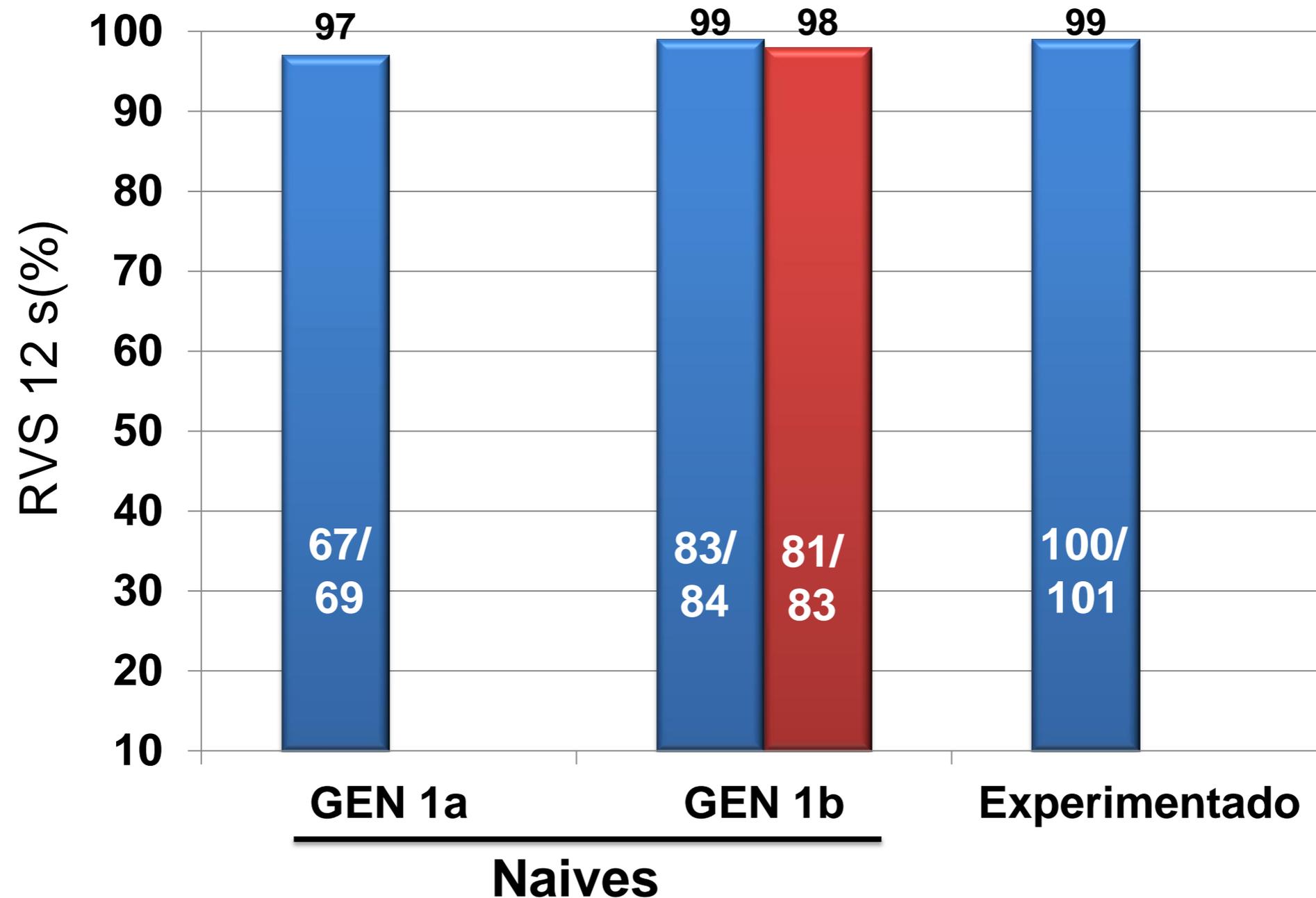
To appear in: *Journal of Hepatology*





3D em HCV genótipo 1, não cirróticos

◆ OBV/PTV/r+DSV+RBV ◆ OBV/PTV/r+DSV



HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic HCV without cirrhosis^a

Patients	PegIFN- α , RBV and sofosbuvir	PegIFN- α , RBV and simeprevir	Sofosbuvir and RBV	Sofosbuvir and ledipasvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, and ombitasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
Genotype 1a	12 wk	12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 24 wk (partial or null responders)	No	8-12 wk, without RBV	12 wk with RBV	No	12 wk without RBV	12 wk without RBV
Genotype 1b					12 wk without RBV			
Genótipo 1					Regime terapêutico		Tempo	
Monoinfecção HCV					Sofosbuvir + simeprevir*		12 semanas	
Monoinfecção HCV					Sofosbuvir + daclatasvir*		12 semanas	
Cirrose Child-Pugh B e C, paciente experimentado com BOC/TEL ou coinfecção HIV/HCV					Sofosbuvir + daclatasvir*		24 semanas	
Genotype 5 or 6	12 wk	No	No	12 wk without RBV	No	No	No	12 weeks without RBV

^aTreatment-naïve patients and patients who failed a treatment based on pegIFN +RBV.



Obrigado