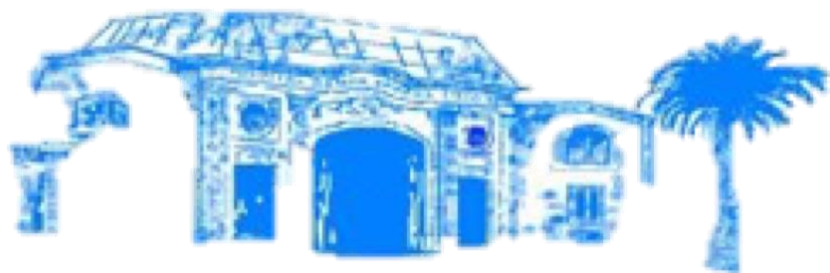




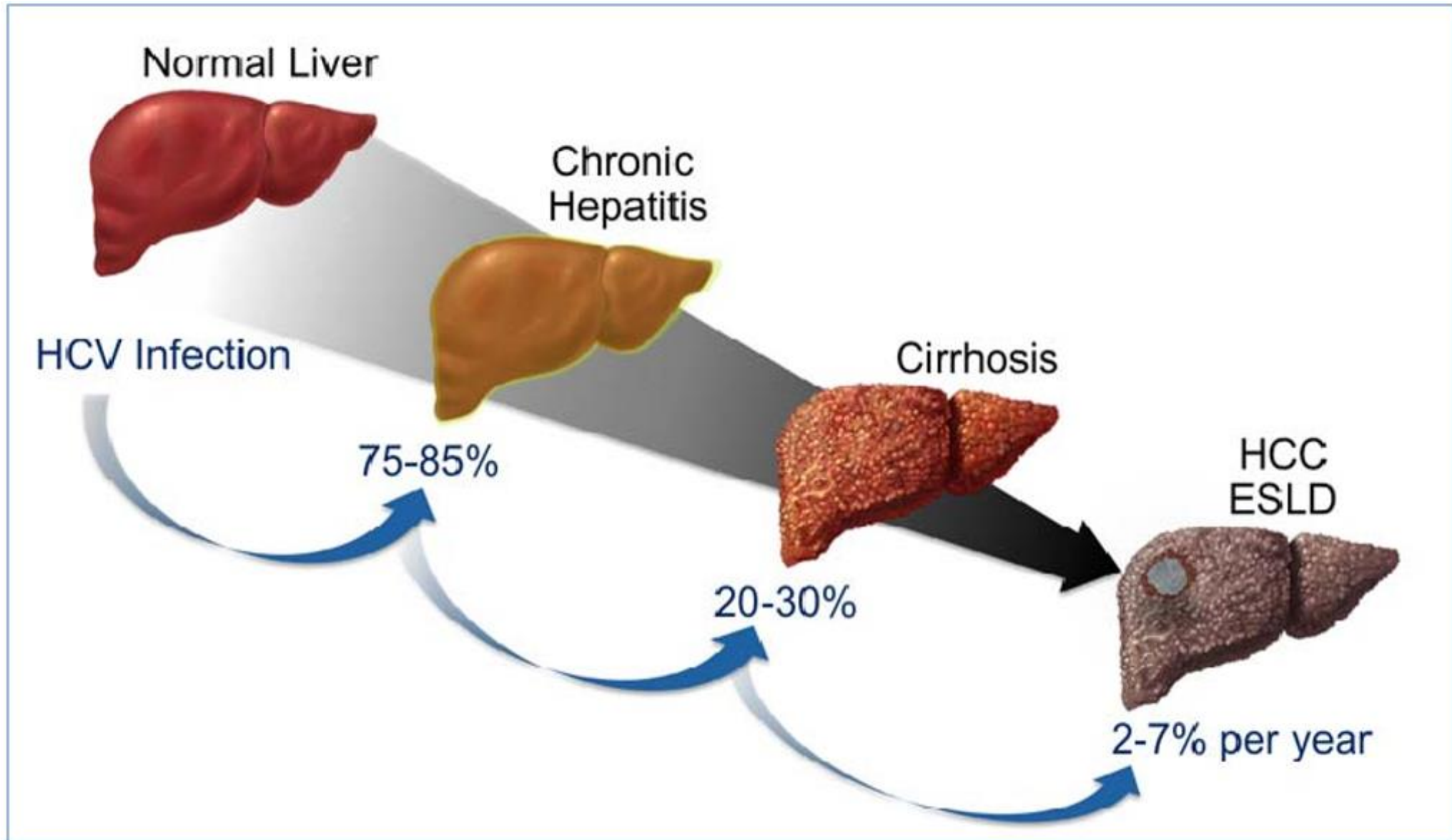
Actualización en el Tto de VHC en Chile (Acceso a los nuevos DAAs segundo semestre de 2017)



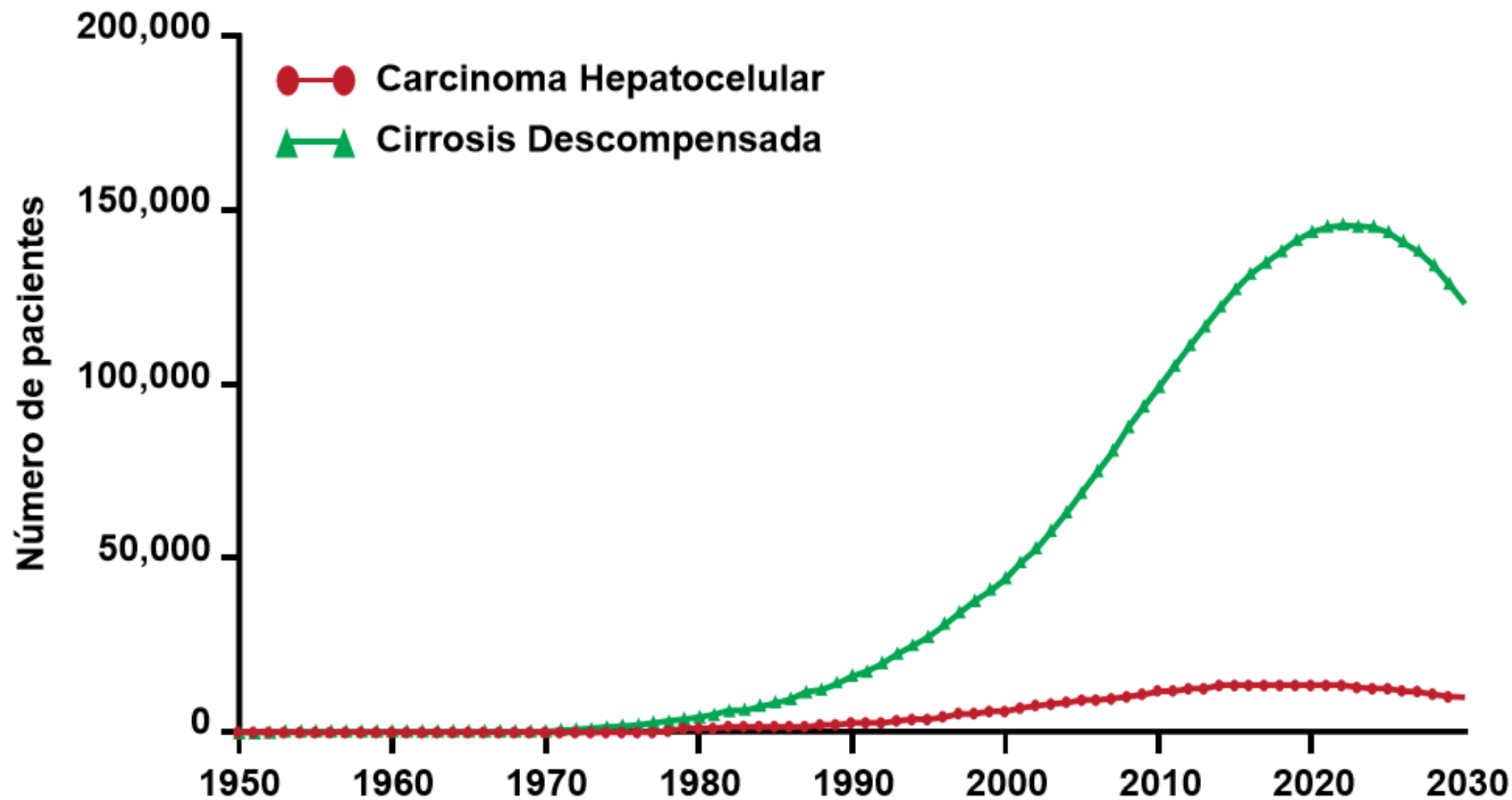
Francisco Zamora Vargas
M. Interna-Infectología
Hospital Barros Luco Trudeau
Universidad de Santiago de Chile

¿Es importante curar a los
pacientes VHC?

PROGRESIÓN DAÑO HEPATICO CRÓNICO

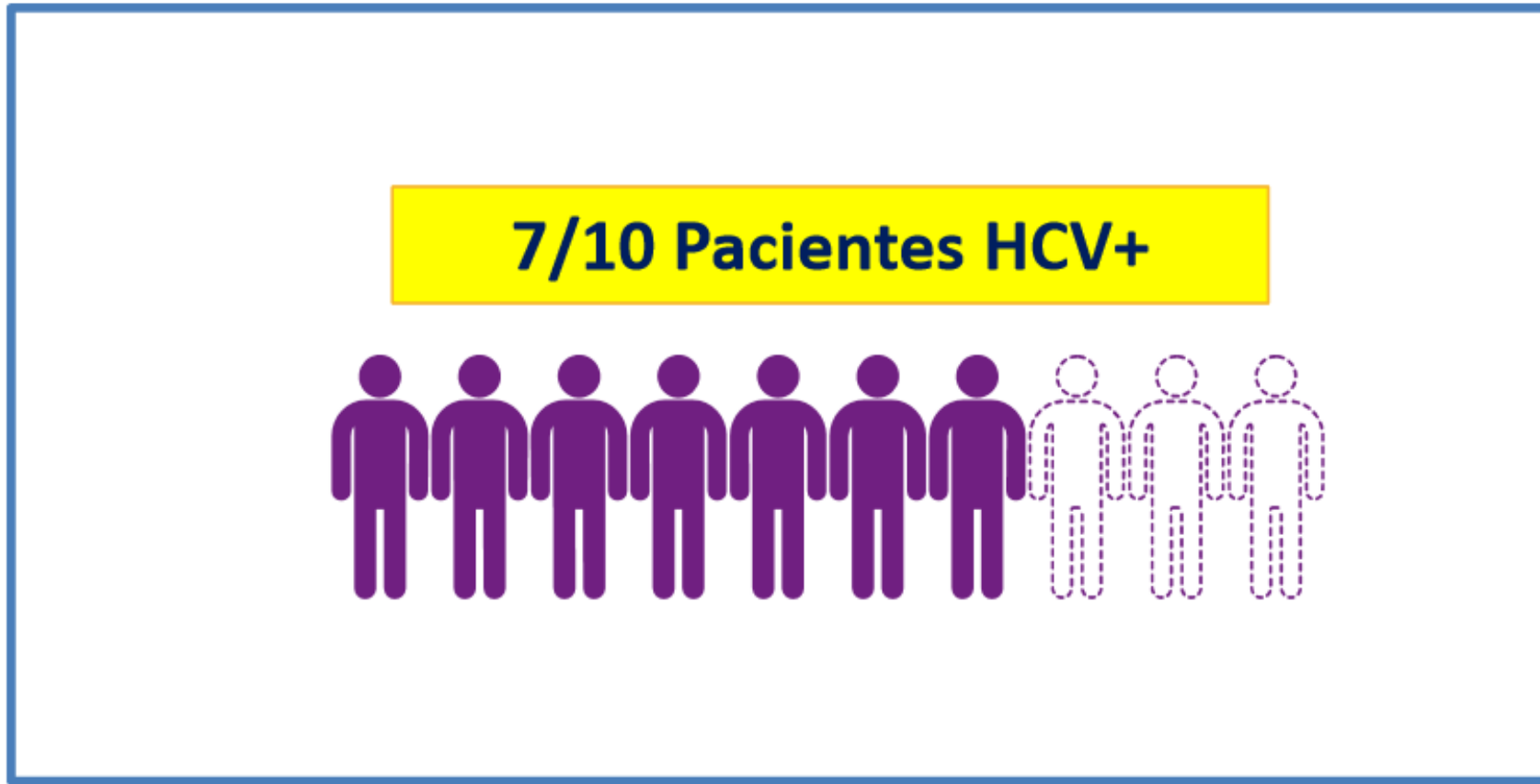


Mortalidad en Hepatitis C

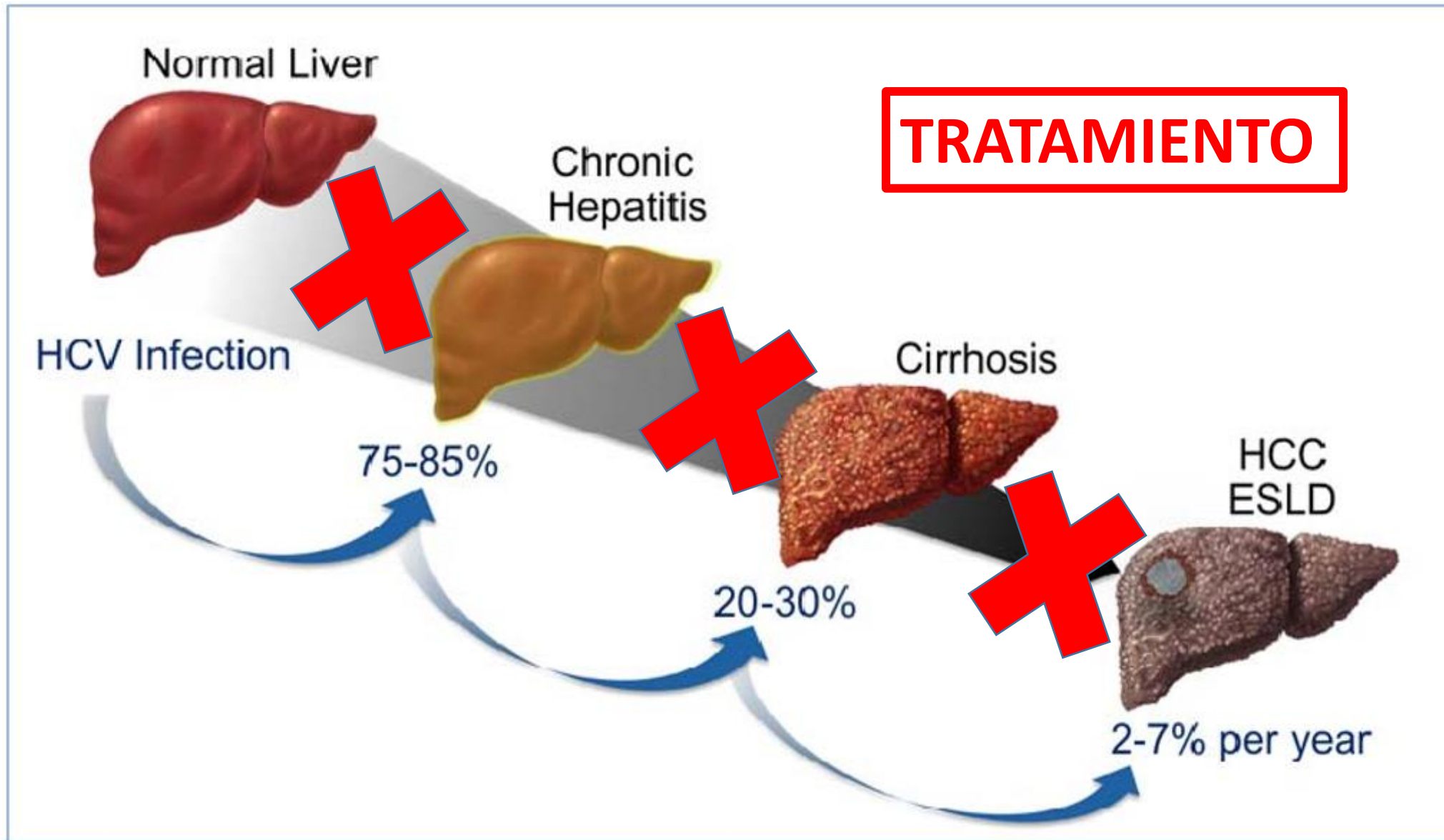


Morbilidad en Hepatitis C

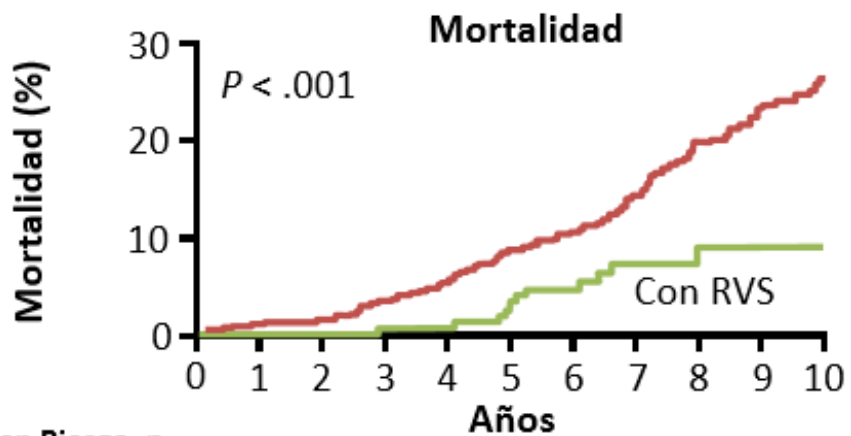
Fatiga, alteraciones del estado de ánimo, productividad laboral



PROGRESIÓN DAÑO HEPATICO CRÓNICO

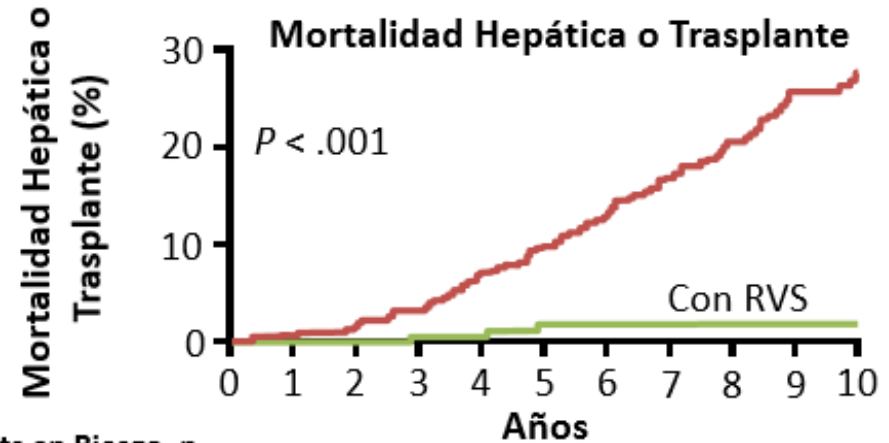


TRATAMIENTO: ENDPOINTS CLINICOS



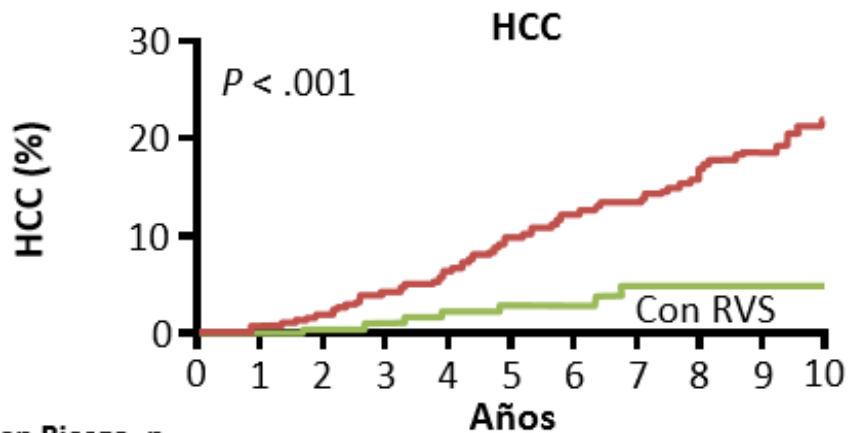
Pts en Riesgo, n

Sin RVS	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
Con RVS	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28



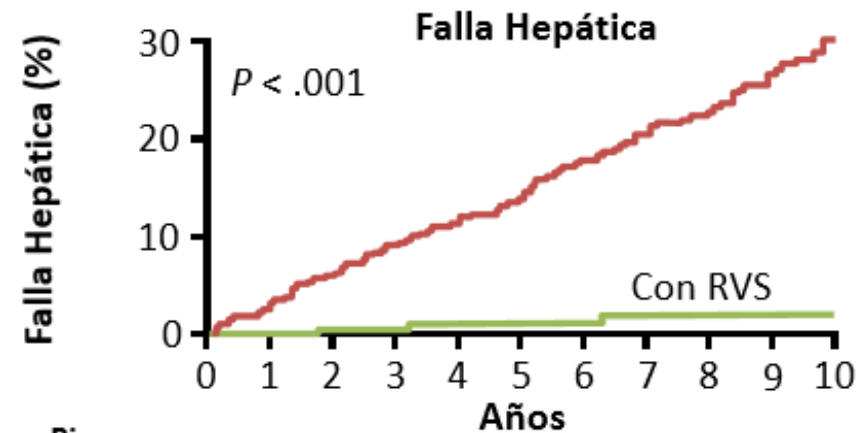
Pts en Riesgo, n

Sin RVS	405	392	380	358	334	305	277	229	187	146	119
Con RVS	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28



Pts en Riesgo, n

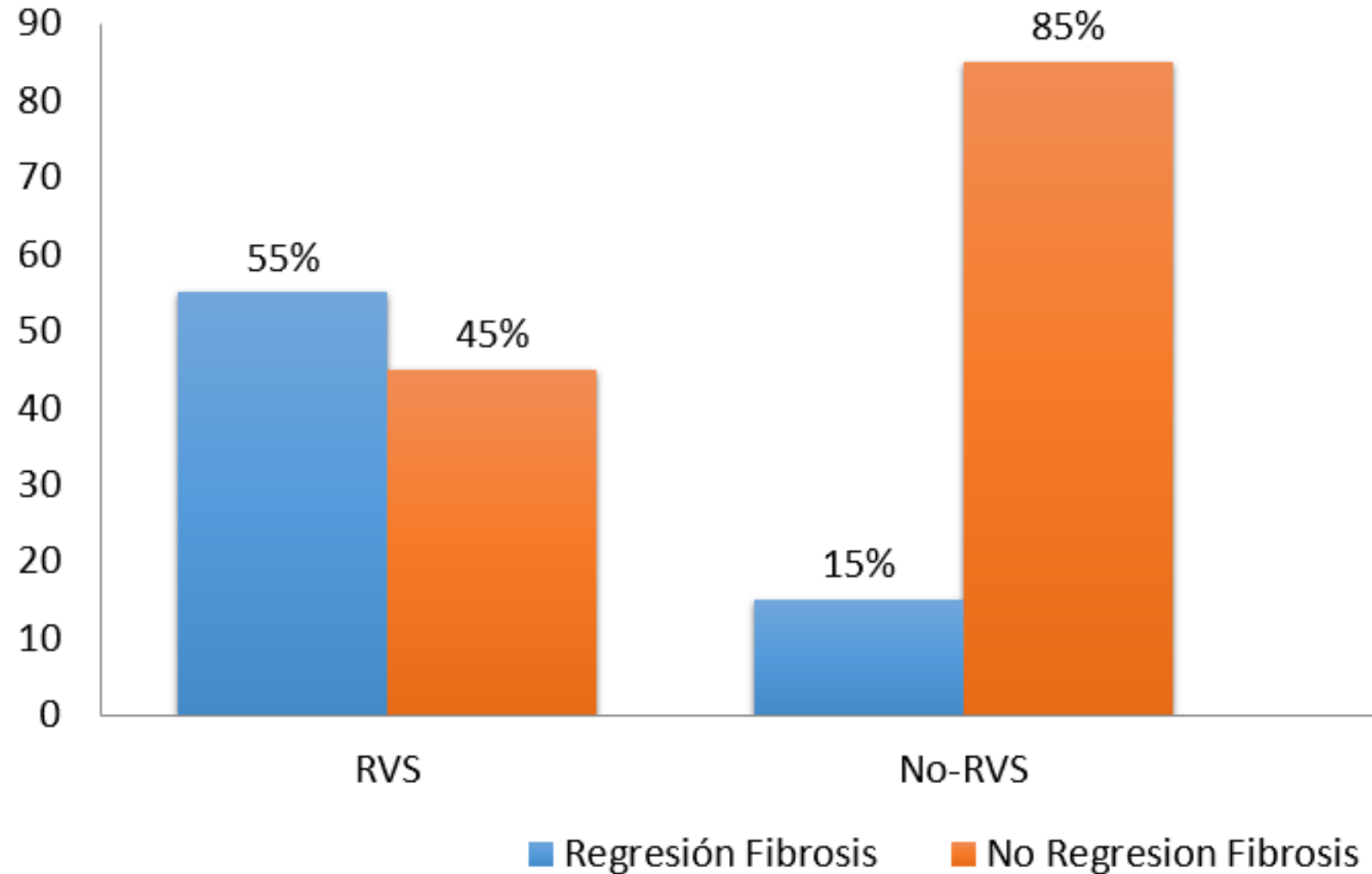
Sin RVS	405	390	375	349	326	294	269	229	191	151	122
Con RVS	192	181	167	161	152	142	124	86	54	39	27



Pts en Riesgo, n

Sin RVS	405	384	361	337	314	288	259	216	184	143	113
Con RVS	192	180	166	160	152	141	123	88	56	40	28

Fibrosis Regression Explains Differences in Outcome in HIV-/HCV-Coinfected Patients with Cirrhosis After Sustained Virological Response

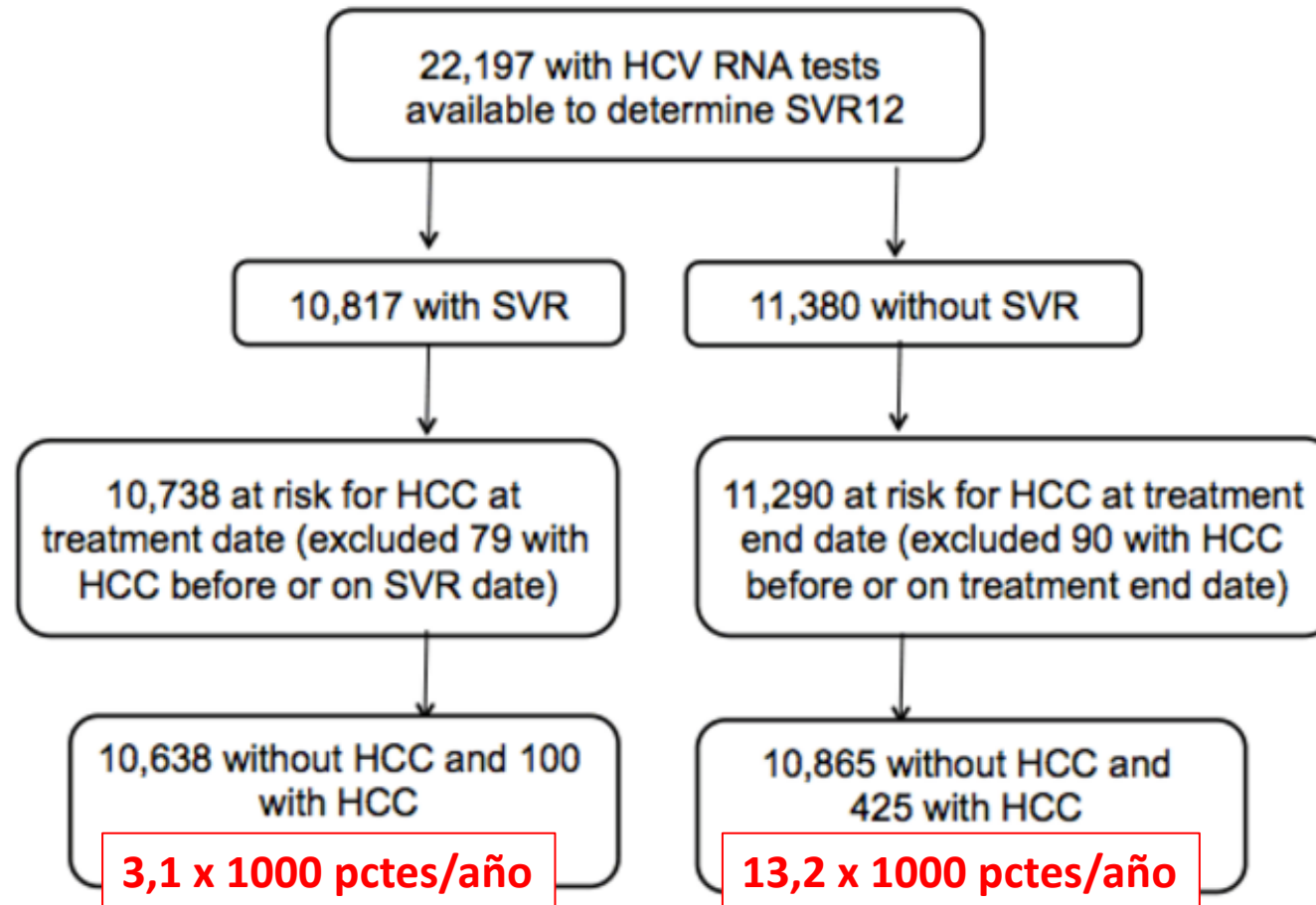


Fibrosis Regression Explains Differences in Outcome in HIV-/HCV-Coinfected Patients with Cirrhosis After Sustained Virological Response

	SVR (42)			No SVR (91)		
	FR (23, 55%)	No FR (19, 45%)	p value	FR (14, 15%)	No FR (77, 85%)	p value
TE (Kpa)	7.1 (6.3-8.8)	17.5 (13.8-26.3)	<0.01	11.6 (6.3-11.2)	21.3 (17.2-45.4)	<0.01
Death (n, %) IR	4 (17%) 2.45	6 (32%) 5.38	0.01	2 (14%) 1.3	37 (48%) 7.6	<0.01
Liver-related death (n, %), IR	1 (4%) 0.61	3 (16%) 2.68	0.01	1 (7%) 3.65	29 (38%) 5.9	<0.01
Liver-related complications (n, %) IR	1 (4%) 1.22	2 (11%) 1.78	0.2 0.15	5 (36%) 3.25	33 (43%) 6.81	0.01 <0.01
Hospital admissions (n,%) IR	2 (9%) 1.22	3 (16%) 2.68	0.7 0.13	4 (29%) 2.6	27 (30%) 5.6	0.2 0.04

RVS y Hepatocarcinoma

Post SVR HCC: Study Cohort



Incidence and Predictors of Hepatocellular Carcinoma after Sustained Viral Response in Veterans with HCV-infection. Hashem B. El-Serag. AASLD 2015 Nov 13-17 San Francisco

MENSAJES

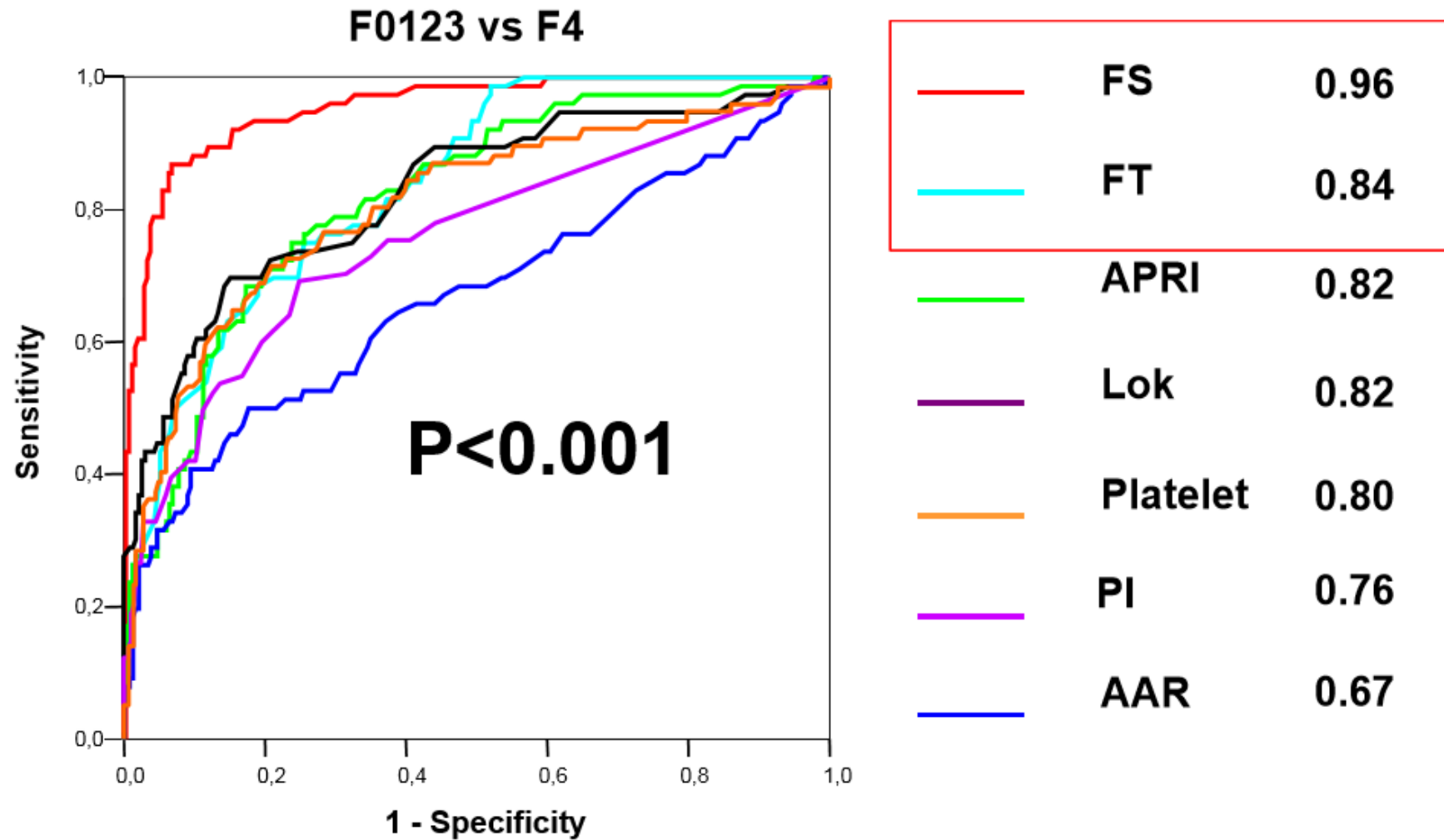
- Patología de Baja Prevalencia en Chile, sin embargo es la **segunda** causa de Trasplante Hepático
- La gran mayoría infectada hace más de 20 años, por lo que “La gran mayoría de los pacientes están en etapa de cirrosis”
- Se recomienda serología de VHC en pctes entre **45-75 años** al menos una vez en la vida
- Los pacientes que **se curan** de VHC tienen significativamente **menos mortalidad** por causas hepáticas y no hepáticas que los que no se curan

MENSAJES

- Los pacientes que **se curan** de VHC tienen significativamente **menos riesgo de HCC** los que no se curan
- Los pacientes que **se curan** de VHC tienen significativamente **menos riesgo descompensación de cirrosis** los que no se curan
- Sin embargo el hecho de curarse no garantizan un buen pronóstico:
 - Mientras **antes de curan** (con menos fibrosis) **mejor pronóstico** tienen.

¿Que hacer tras el diagnóstico de infección crónica VHC?

ESTATIFICACION DE FIBROSIS



ESTATIFICA

Informe de examen

CENTRO

GO PHARMA
LA CONCEPCION 141 OFICINA 301
PROVIDENCIA
7500010 SANTIAGO

PACIENTE

Apellidos [REDACTED]
Nombre [REDACTED]
Código 11947732-8

Nacido(a) el 1972-01-10
Sexo varón
Médico Tratante DRA. MARQUEZ

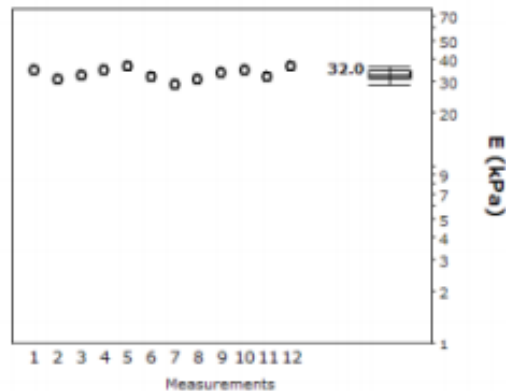
EXAMEN

Fecha y hora 2016-05-05 15:43:28 Examen M (Liver)
Operador EU MARCELA BAEZA Número de mediciones válidas 12
Dispositivo Fibroscan 502TOUCH F60456 Número de mediciones no válidas 0
Sonda 71270 Índice de éxito 100%

E (kPa)

Mediana **32.0**
IQR* 2.8
IQR*/med 9%

*IQR: intervalo intercuartil



Marcadores Séricos

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST level (/ULN)}}{\text{Platelet counts (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

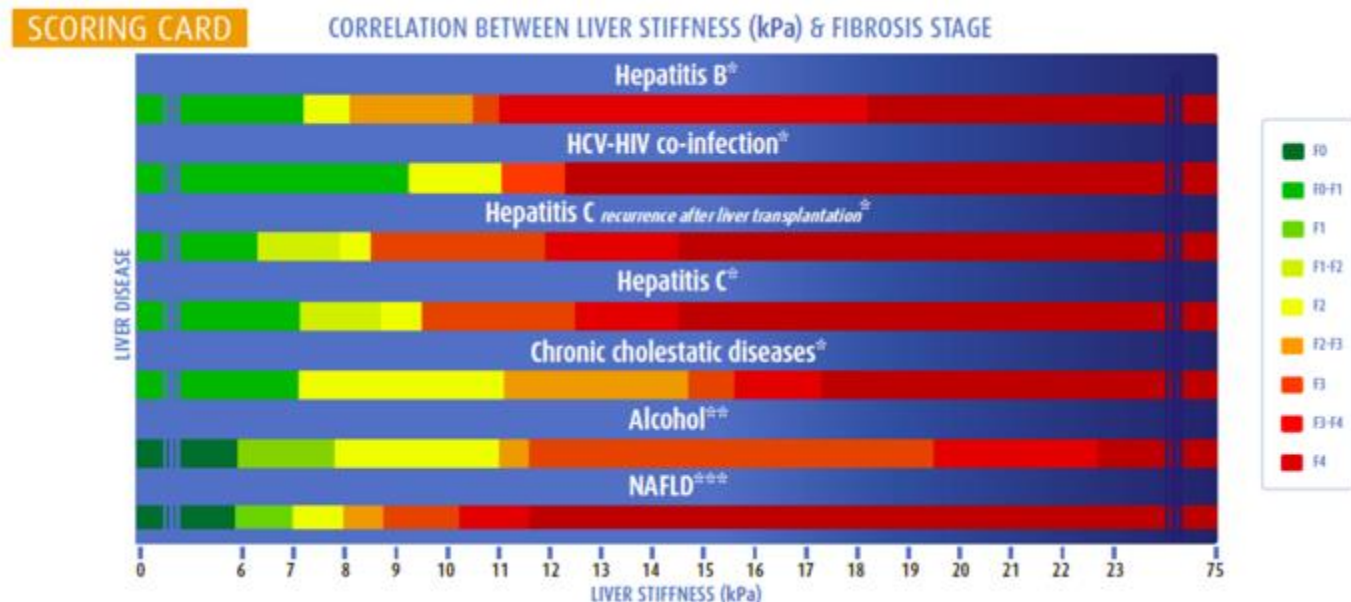
$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (yrs)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet count (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT (U/L)}^{1/2}}$$

Paciente 45 años, con GOT:58 GPT: 57 Plaquetas: 90.000

APRI: 1,6 (> 1,0 (CIRROSIS) S:75% y E: 72%)

FIB4: 3,85 (< 1,4 VVP: 90% que NO es cirrotico /// >3,2 E:97% para cirrosis)

MARCADORES NO INVASIVOS DE FIBROSIS



Por ejemplo:

GOT: 80 (23-40) y Plaquetas: 90.000

$$\text{APRI} = \frac{80/40}{90} \times 100 = 4,5$$

APRI

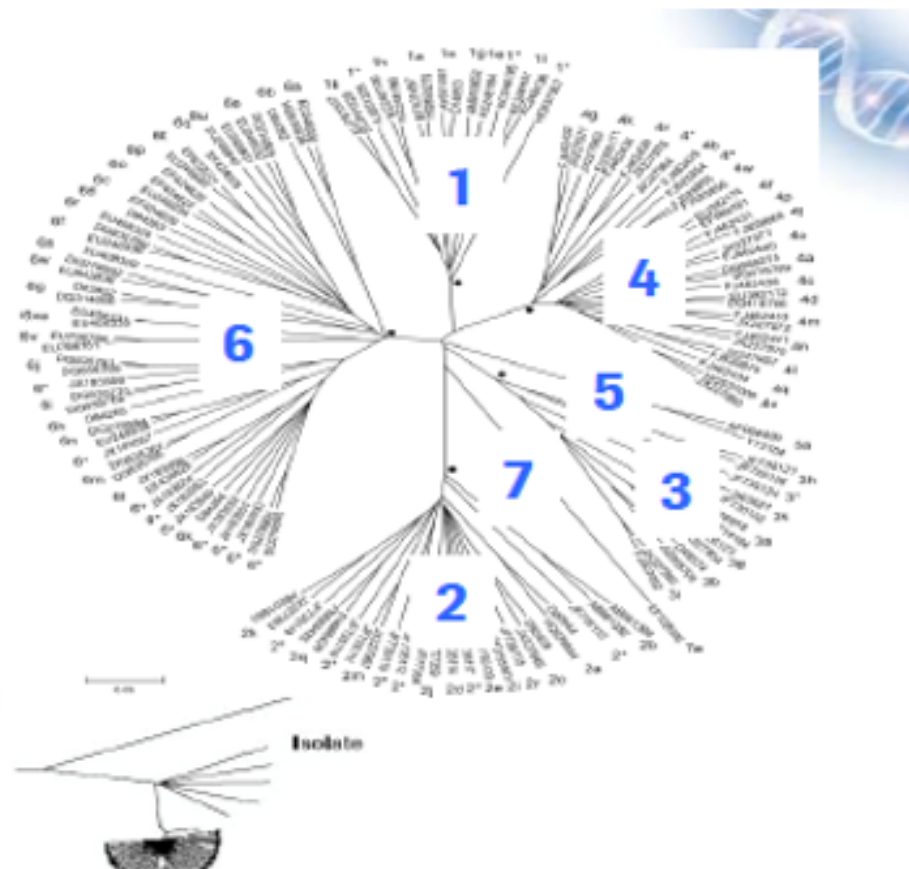
< 0,7 (F0-F1)

>1,5 (F4) CIRROSIS.

TRATAMIENTO
Con Que tratar
Mecanismo de Acción

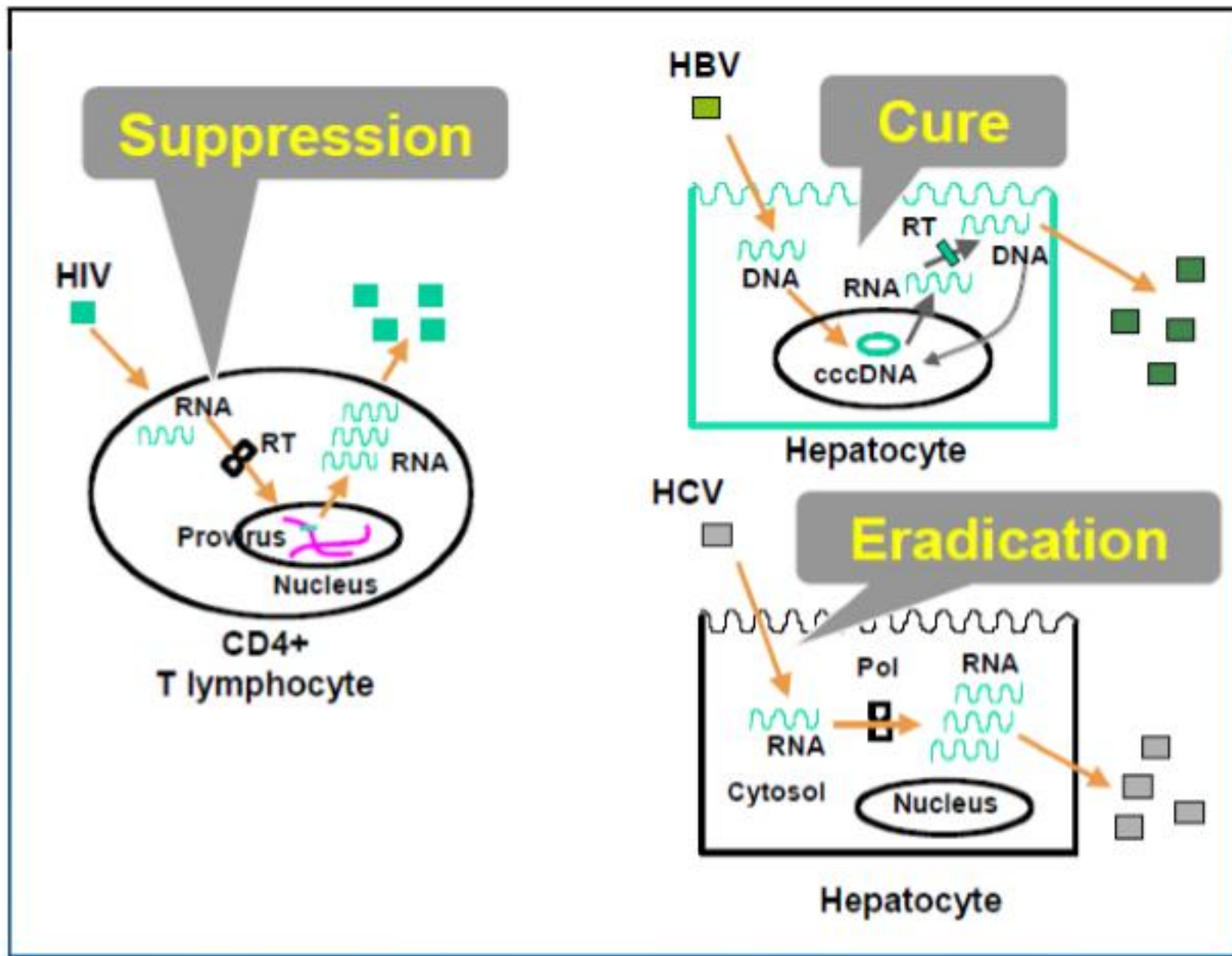
- Not exactly the same
- Greater impact of genotype/subtype on treatment

- **High replication rate + high mutation rate = extreme genetic variability**
 - **$\sim 10^{12}$ viruses/day – 1 nucleotide mutation/virus**
- **7 genotypes with 67 subtypes**
 - Genotypes vary by 31–33% at the nucleotide level.
 - Subtypes within each genotype vary by 20–25%.
- Viral mutations occur spontaneously in the patient's body
 - response to pressure from the host immune response
 - response to antiviral drugs
 - forming genetically distinct viral groups called **quasispecies**



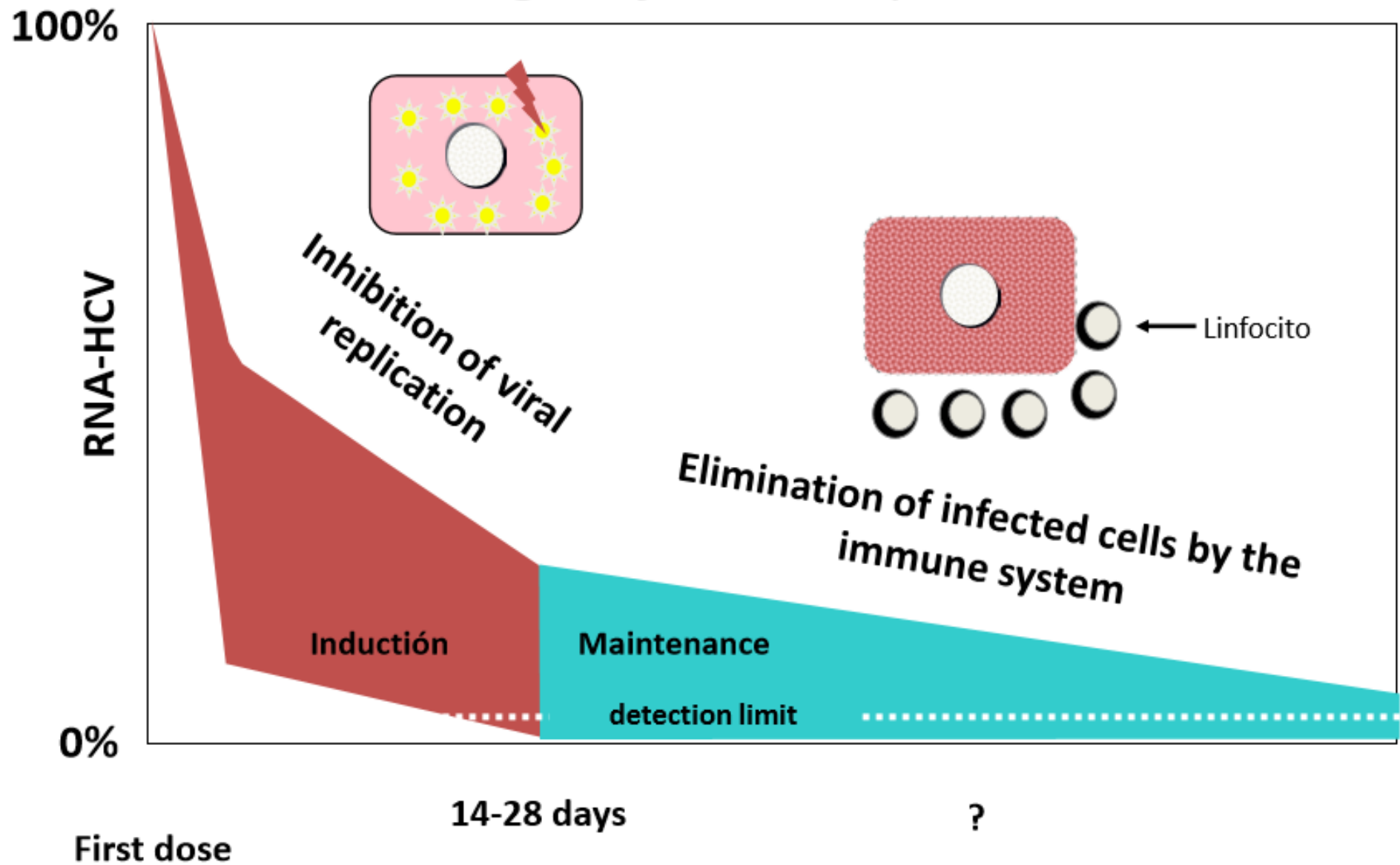
Cronificación / supervivencia de especie de la infección por VHC

- **Replicación viral permanente**
 - Tropicismo hepático
 - Baja patogenicidad
 - Alta tasa de replicación (10 bill viriones/día)
 - Alta viremia ($> 10^6$ cop/ml)
 - Alta plasticidad favorecida por la transmisión directa (cuasisespecie, escape inmunológico)

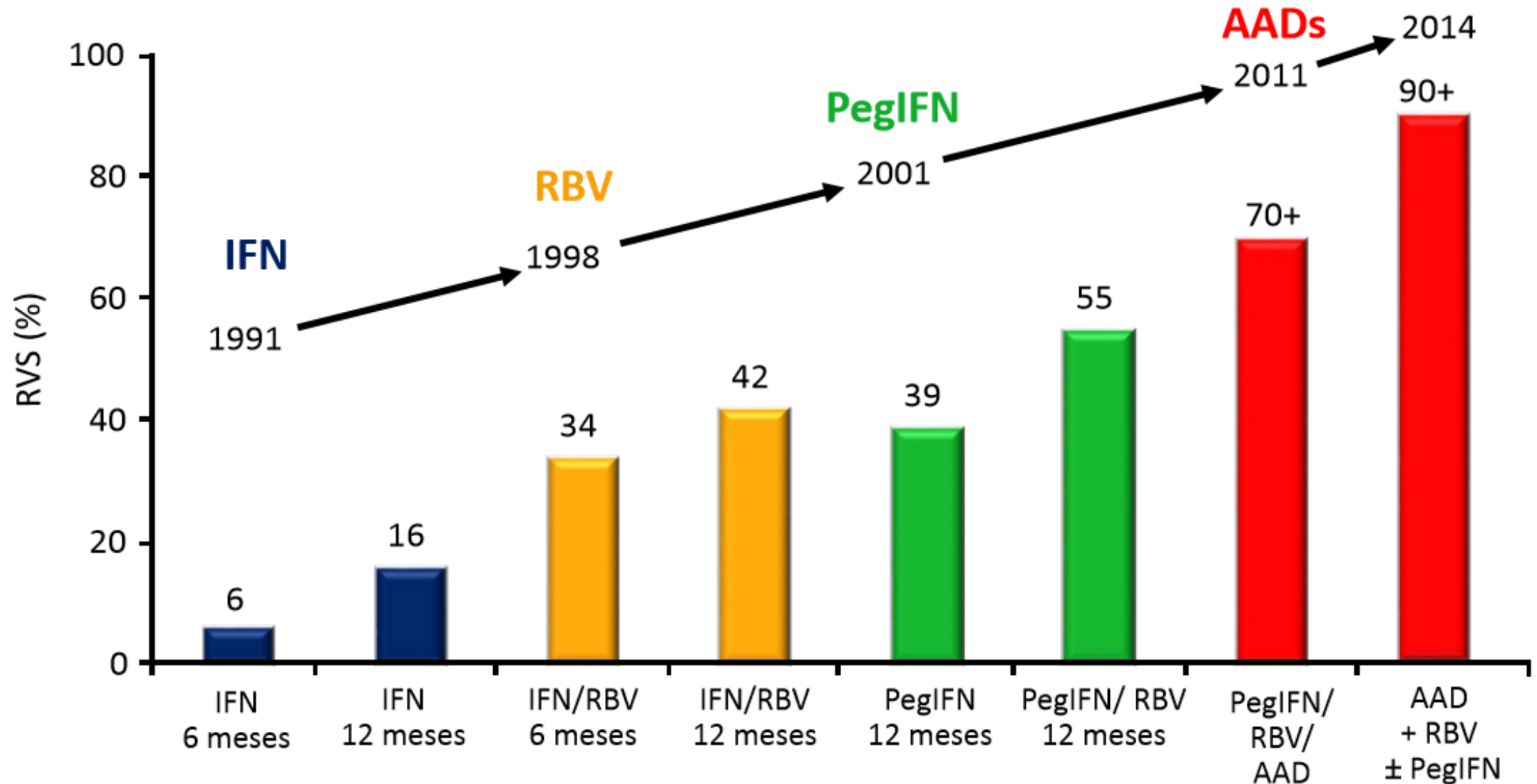


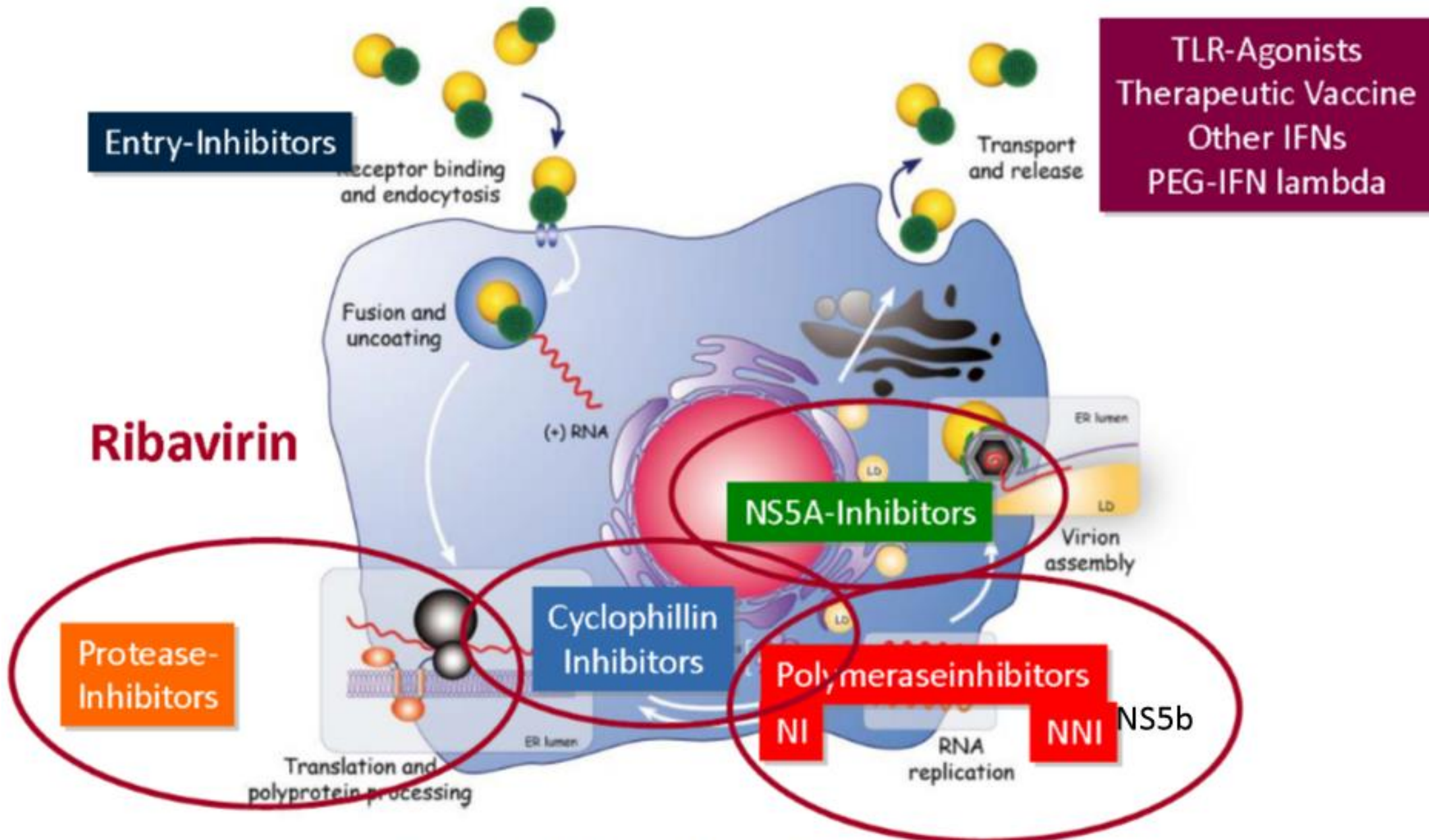
IFN treatment in patients with HCC

Stages of Viral Response



Eficacia en tratamiento VHC en la era de los DAAs





El presente y futuro próximo

AADs para VHC (2017) (+Ribavirina)

Inhibidores de proteasa

- Boceprevir
- Telaprevir
- Faldaprevir
- Asunaprevir
- Simeprevir
- Paritaprevir
- Grazoprevir
- Voxilaprevir (GS-9857)
- Glecaprevir (ABT-493)

Inhibidores NS5A

- Daclatasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Elbasvir
- Velpatasvir
- Ruzasvir (MK-8408)
- Pibrentasvir (ABT-530)

Inhibidores de la polimerasa (nucleósidos)

- Sofosbuvir
- Uprifosbuvir (MK-3682)

Inhibidores de la polimerasa (no nucleósidos)

- Dasabuvir
- Radalbuvir (GS-9669)
- Beclabuvir

DAAs para VHC en Chile desde 2015

Sofosbuvir

Simeprevir

Daclatasvir

Asunaprevir

**Inhibidor Polimerasa
Análogo nucleótido**
400 mg/24 horas
Pangenotípico
Barrera alta

Inhibidor Proteasa
150 mg/24 horas
Genotipos 1 y 4
Barrera baja

Inhibidor NS5A
60 mg/24 horas
Pangenotípico
Barrera baja

Inhibidor Proteasa
100 mg/12 hrs



Guía clínica: Manejo y tratamiento de la Infección Crónica por VHC. CHILE JULIO 2015

Primera Línea:

- Sofosbuvir / ledipasvir
- Paritaprevir /r/ ombitasvir + dasabuvir ("3D") +- ribavirina
- Asunaprevir + daclatasvir (genotipo 1b)
- Sofosbuvir + simeprevir
- Sofosbuvir + daclatasvir
- Simeprevir + daclatasvir

Segunda Línea:

Antivirales directos de 2da generación con interferón

- Sofosbuvir + peginterferón + ribavirina
- Simeprevir + peginterferón + ribavirina
- Daclatasvir + peginterferón + ribavirina

Tercera Línea:

Antivirales directos de 1a generación con interferón

- Boceprevir + peginterferón + ribavirina
- Telaprevir + peginterferón + ribavirina

Cuarta Línea:

- Peginterferón + ribavirina
- Peginterferón + ribavirina

Características del tratamiento actual

- Pautas basadas exclusivamente en AADs (+/- RBV). <<<*Requiem para el interferon*>>>
- Indicación limitada a la infección crónica por VHC
- Duración de tratamiento 8/12/16 o 24 semanas

Pautas Actuales

- Sofosbuvir/simeprevir (geno 1 y 4)
- Sofosbuvir/daclatasvir (geno 3, PAN)
- Sofosbuvir/ribavirina (geno 2)
- Sofosbuvir/Ledipasvir (geno 1, 3 y 4)
- Ombitasvir/paritaprevir/r (geno 4)
- Dasabuvir/Ombitasvir/paritaprevir/r (geno 1)
- Grazoprevir/elbasvir (geno 1 y 4) 3 con Sof
- Sofosbuvir/Velpatasvir (pangenotipico)

Pautas Actuales

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

Selección de pautas

- GENOTIPO
- Efectividad (>90%)
- Cirrosis y Child
- Comorbilidades
- Interacciones
- Simplicidad: menos comp, no RBV, pautas más cortas
- COSTE

SOFOBUVIR (SOF)

- Inhibidor polimerasa NS5B.
- Pangenotípico.
- Sofosbuvir
- Comprimidos 400 mg/día.

Tratamiento combinado

- Peg IFN + Ribavirina
- Daclatasvir
- Simeprevir
- Ledipasvir (LDV): FDC

DACLATASVIR (DCV)

- Inhibidor NS5A.
- Pangenotípico
- Daklinza®
- Comprimidos 60 mg/día
— (30 o 90 según IDD)

Tratamiento combinado

- Peg IFN + Ribavirina
- Sofosbuvir**
- Simeprevir
- Asunaprevir (ASV). Beclabuvir (BCV)*



ASUNAPREVIR (ASV)

- Inhibidor proteasa NS3-4A.
- In vitro: 1, 4, 5 y 6.
- Asunaprevir*
- Comprimidos 100 mg, bid.

Tratamiento combinado

- Peg IFN + Ribavirina
- Daclatasvir (DCV)

SIMEPREVIR (SMV)

- Inhibidor proteasa NS3-4A.
- G1,2,4,5,6
- Simeprevir
- Comprimidos 150 mg/día.

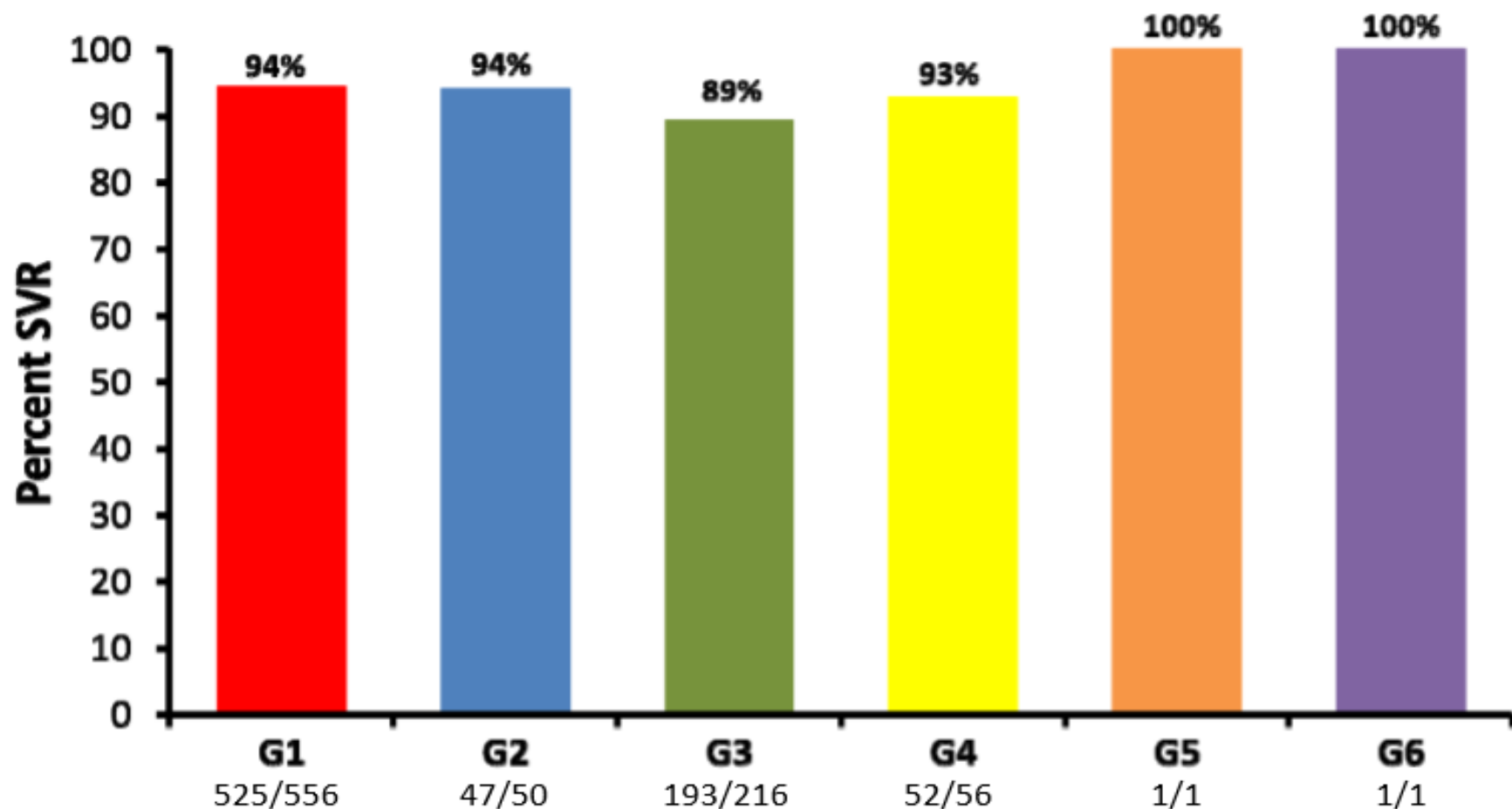
Tratamiento combinado

- Peg IFN + Ribavirina
- Daclatasvir
- Sofosbuvir*

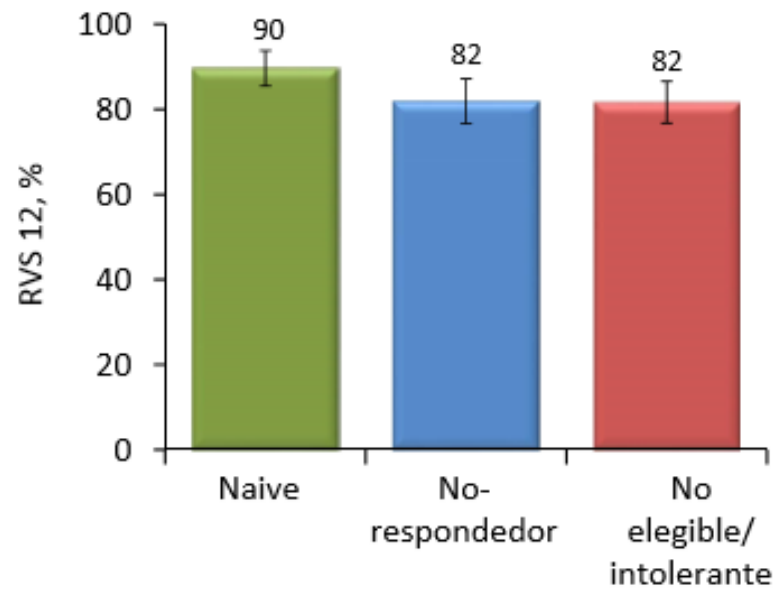
3D

- **Paritaprevir (PTV)/ritonavir** (Inhibidor proteasa NS3-4A) + **Ombitasvir (OMV)** (Inhibidor NS5A) + **Dasabuvir (DSV)** (Inhibidor polimerasa NS5B).
 - 75/50/12,5 2comp/día + 250 bid.
- Genotipo 1 y 4.
- No se combina con otros AAD.

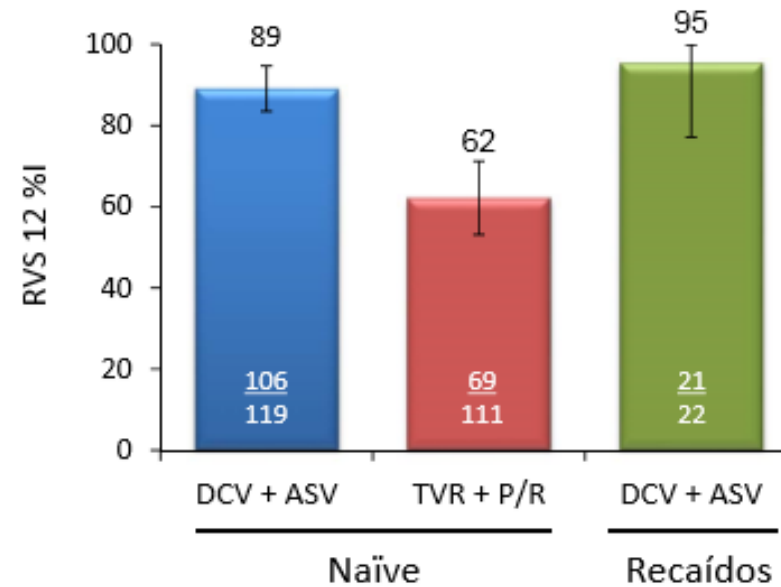
Sofosbuvir* + Daclatasvir ± RBV (12 o 24 Semanas)



Daclatasvir + Asunaprevir* (24 Semanas)



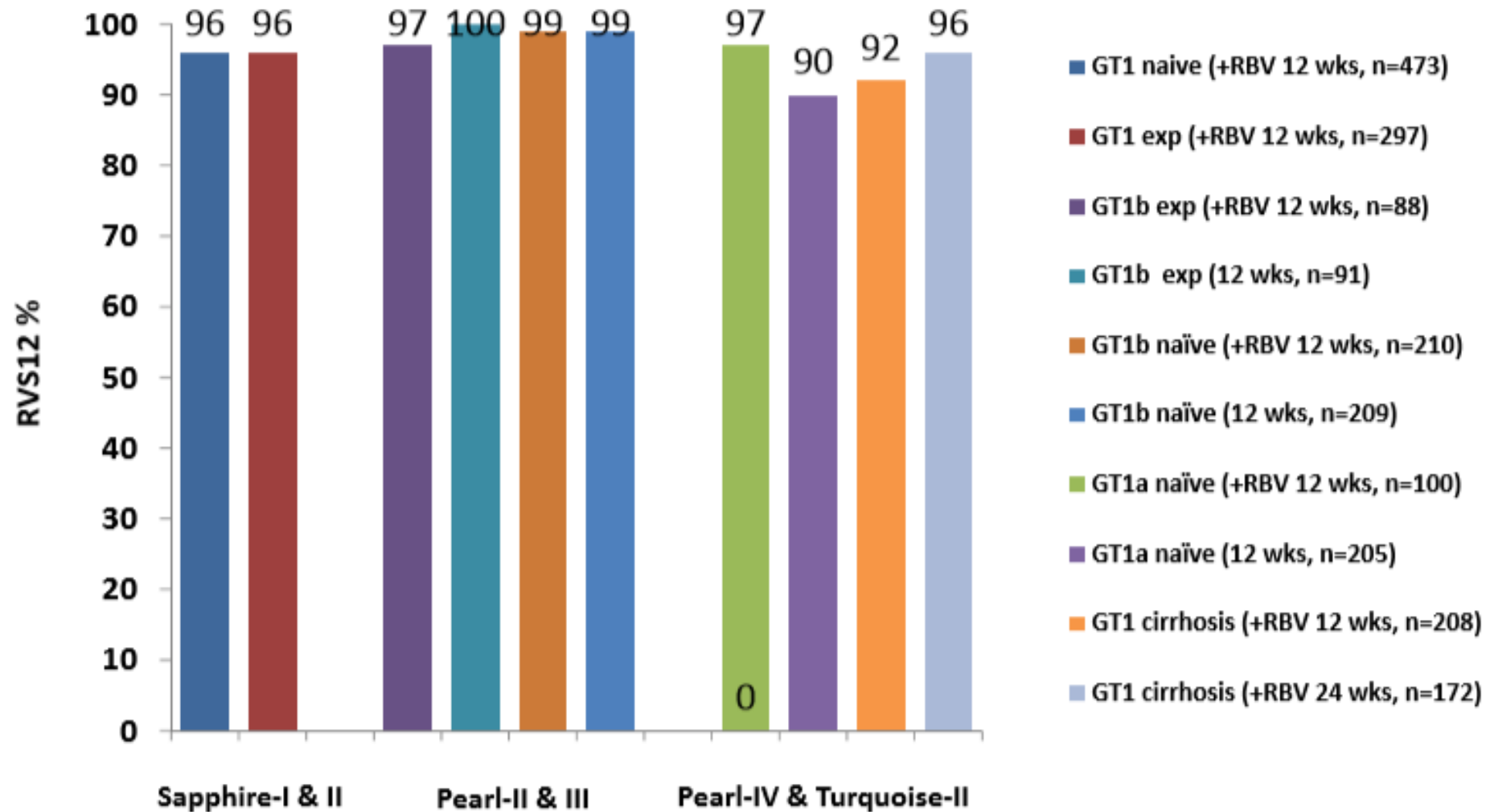
DCV + ASV
HALLAMRK DUAL



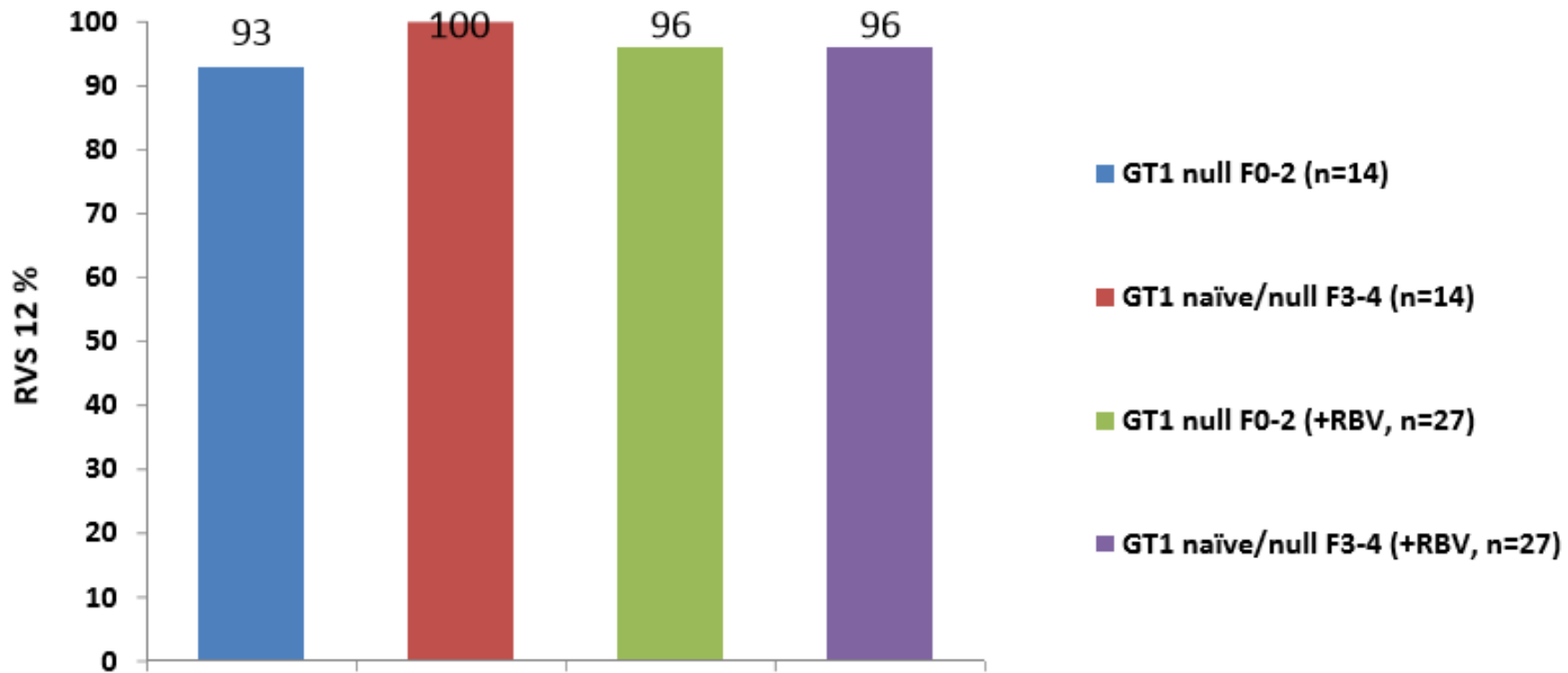
AI447-031

Manns M, et al. Lancet 2014;384:1597-1605.
Chayama K et al. AASLD 2014, Poster 1937.
Kumada H, et al. Hepatology 2014; 59:2083-91.

Paritaprevir/r/Ombitasvir/Dasabuvir



Sofosbuvir* + Simeprevir ± RBV (12 o 24 Semanas)

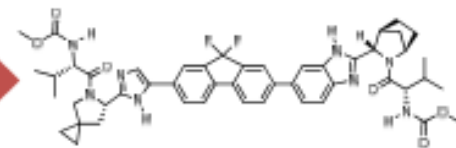


SOFOBUVIR** (SOF) + LEDIPASVIR* (LDV)

- **Ledipasvir* (LDV)**

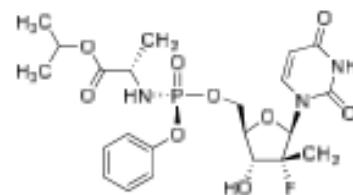
- Potente actividad contra múltiples genotipos
- Efectivo contra RAV S282T NS5B
- Una vez por día, oral, 90 mg

LDV*
Inhibidor
NS5A



- **Sofosbuvir** (SOF)**

- Actividad antiviral Potente contra HCV GT 1–6
- Efectivo contra RAVs NS5A
- Alta barrera a la resistencia
- Una vez por día, oral, 400-mg
- >380,000 pacientes tratados en practica clínica



SOF**
nucleótido
inhibidor
polimerasa

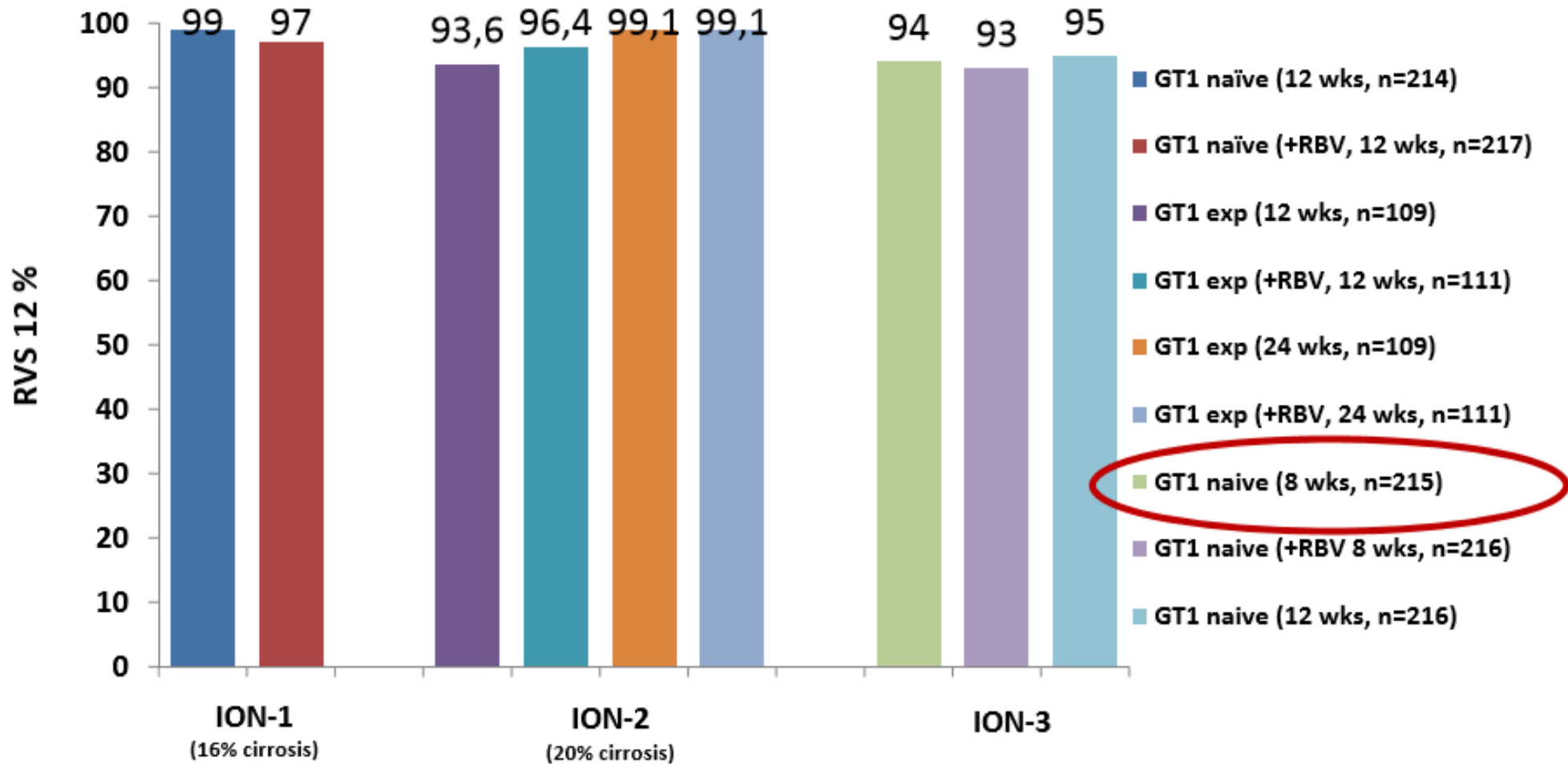
- **Ledipasvir*/Sofosbuvir****

- Dosis fija una vez por día (90/400 mg)
- RBV en cirrosis descompensada y post trasplante hepático
- IDD's limitadas, sin efecto con alimentos
- No se requiere test basal resistencia
- >4,000 pacientes tratados en RCTs

LDV*
Inhibidor
NS5A

SOF**
nucleótido
inhibidor
polimerasa

SOFOSBUVIR (SOF)* + LEDIPASVIR (LDV)**



Complicaciones del tratamiento

**Menos del 2% de los
pacientes abandonan
la terapia combinada
con DAA por efectos
adversos**

Efectos secundarios

■ Sofosbuvir

- Cefalea
- Fatiga
- Monitorizar la función renal

■ Simeprevir

- Rash
- Hiperbilirrubinemia indirecta
- Fotosensibilidad

■ Daclatasvir

- Cansancio
- Cefalea
- Náuseas

■ Combo Abbvie

- Cansancio
- Diarrea
- Náuseas

Nuevas pautas

- Paradigma curación >95% o >98%
- Pangenotípicas
- No uso de ribavirina
- Tratamientos de 12 semanas o menos
 - Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir
 - Uprifosbuvir/Grazoprevir/Ruzasvir
 - Glecaprevir/Pibrentasvir

Rescate de fracasos a AADs

Estrategias en el rescate de pacientes con fracaso a tratamiento con AADs

- Basadas en la eficacia en pequeñas series de casos
- No estudios comparativos entre las diferentes estrategias

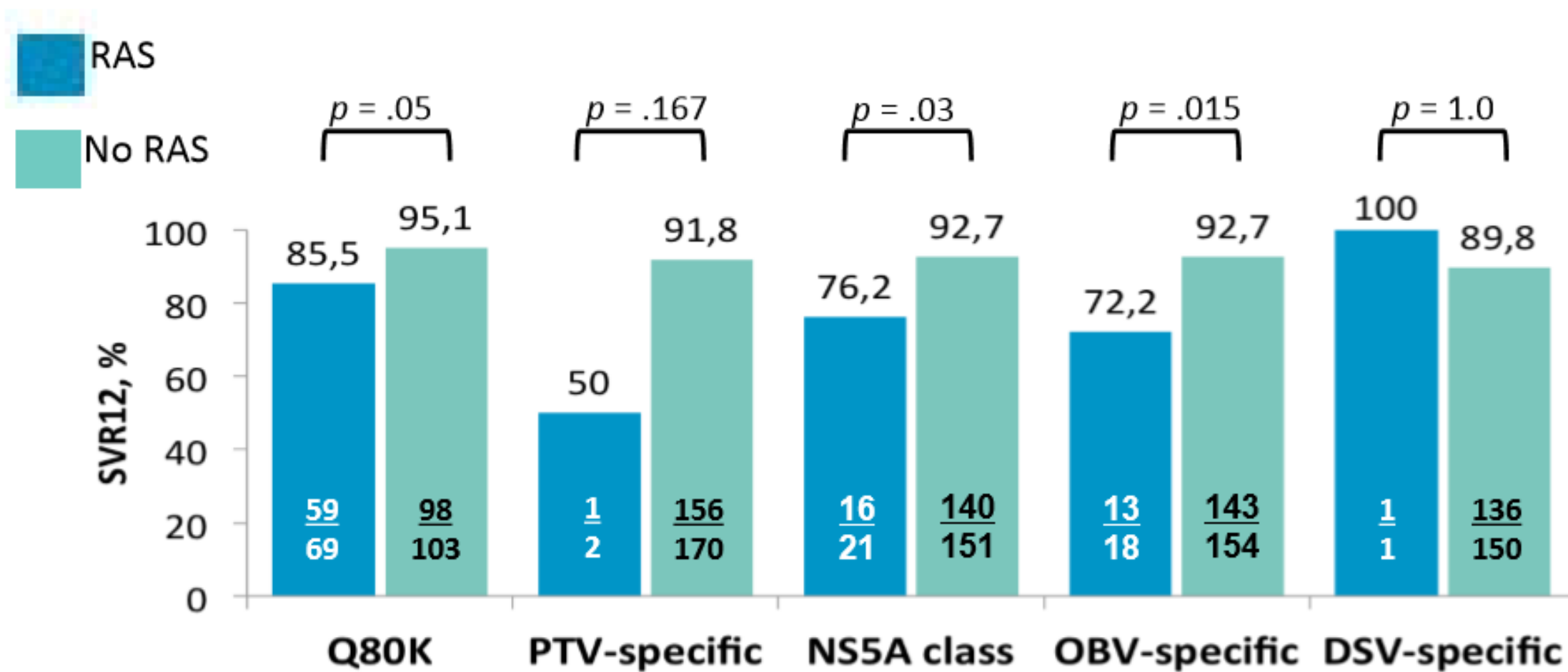
Rescate de fracasos a AADs

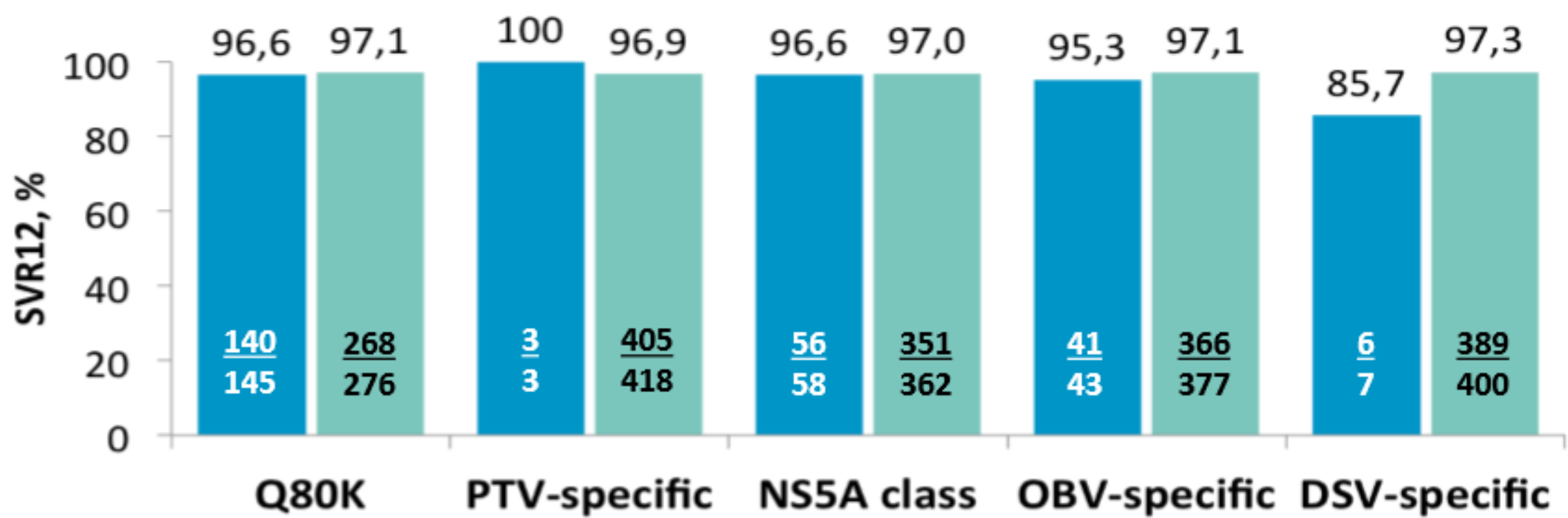
- Alargar el tratamiento a 24 semanas
- Retratar con ribavirina
- Dirigir el rescate de acuerdo a test de resistencia o a la probabilidad de ésta de acuerdo al tratamiento previo
 - Incluir sofosbuvir en la pauta de rescate
 - Si IP previo añadir inhNS5A
 - Si inhNS5A previo añadir IP
- Utilizar fármacos de nueva generación
- Combinar varias estrategias anteriores
- Si no hay urgencias considerar esperar a nuevas pautas

Drug RAS is not the same as Class RAS

	1a								
Position	K24	M28	Q30	L31	P32	S38	H58	A92	Y93
Daclatasvir	R	V	T	F	L	?	D	T	CHNS
		AT	DEGHNRY	IMV					F
Ledipasvir	G/N	AGT	T	IMV	L	F	D	T	CFHNS
	R	V	EGHKLNRY	P					
Ombitasvir	R	TV	EKRY	V	L	?	D	T	CFHLNS
			HL						
Elbasvir	?	AGT	DEGHR	FMV	?	?	D	?	CHN
			K						S
Velpatasvir	R	AT	G	F/I/M	L	?	D	K	C
		G	HLR						L
		V	EK	V					HNRSW
Pibrentasvir	?	TV	E	V	?	?	?	?	C
			D						N
		G	R	M					H

PEARL-IV – PrOD without RBV in G1a





GRACIAS!!!