

Hepatitis C y los nuevos antivirales orales

Zoe Mariño, PhD, MD
Hepatología. Hospital Clinic
Barcelona



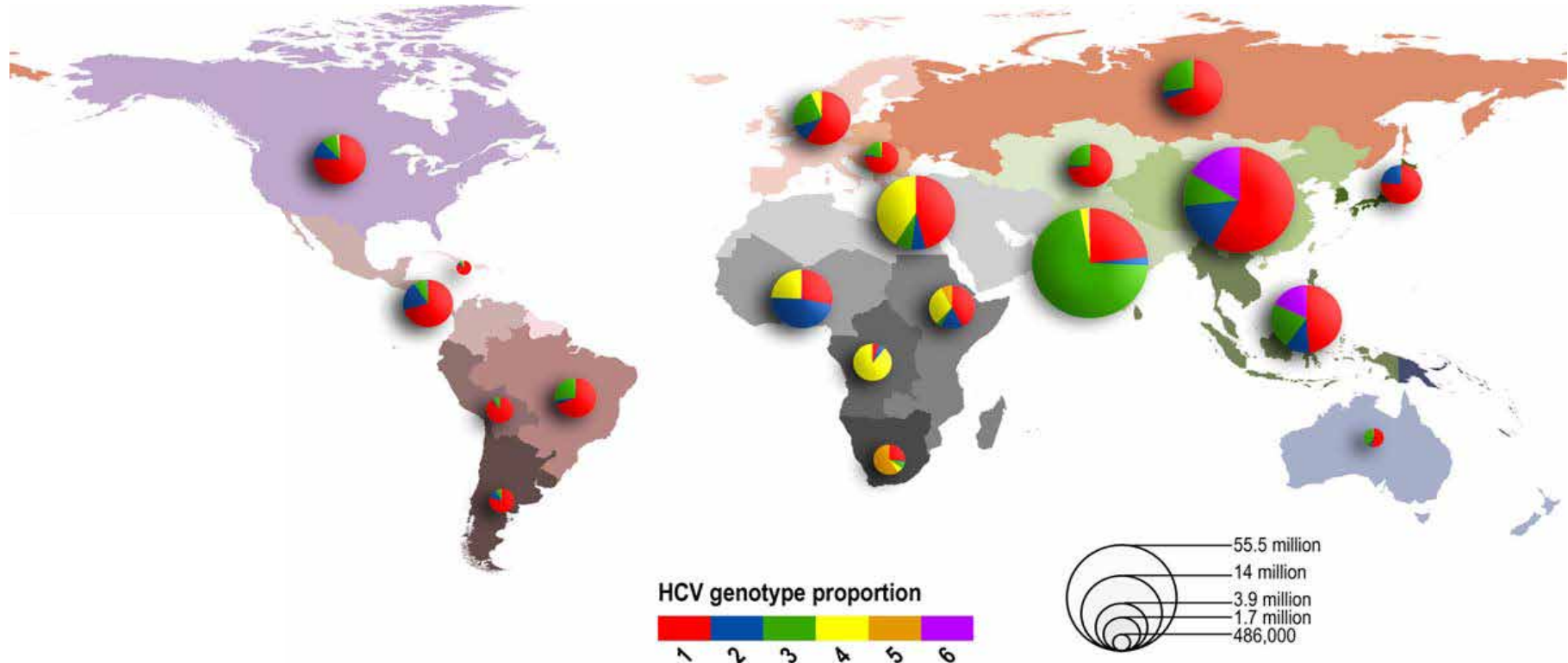
Agenda

- 1) Virus de la Hepatitis C (HCV).
 - ü Prevalencia e historia natural.
 - ü Características del VHC y ciclo vital.
 - ü Beneficios de la erradicación viral.

- 2) Tratamiento antiviral.
 - ü Pasado y presente.
 - ü Antivirales de acción directa (DAAs).
 - ü “Poblaciones especiales”

Prevalencia e Historia natural

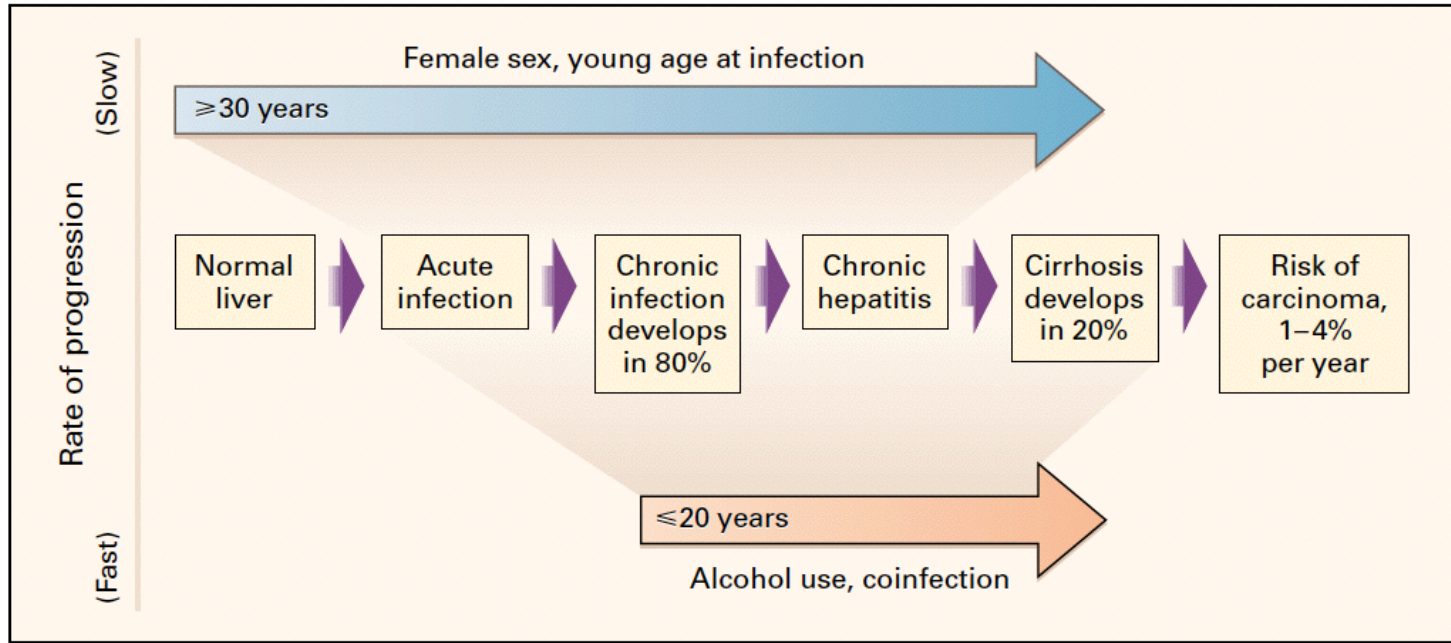
- ü >185 millones de personas infectadas.
- ü España ~ 2%.
- ü Transmisión parenteral.
- ü Gran diversidad genética: 7 genotipos, >67 subtipos, quasispecies individuales.



Messina et al, Hepatology 2015

Prevalencia e Historia natural

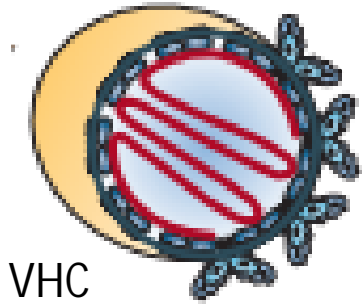
Lauer and Walker, NEJM, 2001; Chen SL et al, Int J Med Sci 2006



- ü Progresión lenta en la mayoría de los casos.
- ü Pauci-sintomáticos/ asintomáticos à infra Dx
- ü Influencia de factores individuales y ambientales.

VHC: 1º causa en nuestro medio de ESLD, TH y hepatocarcinoma

Características del VHC y ciclo vital.

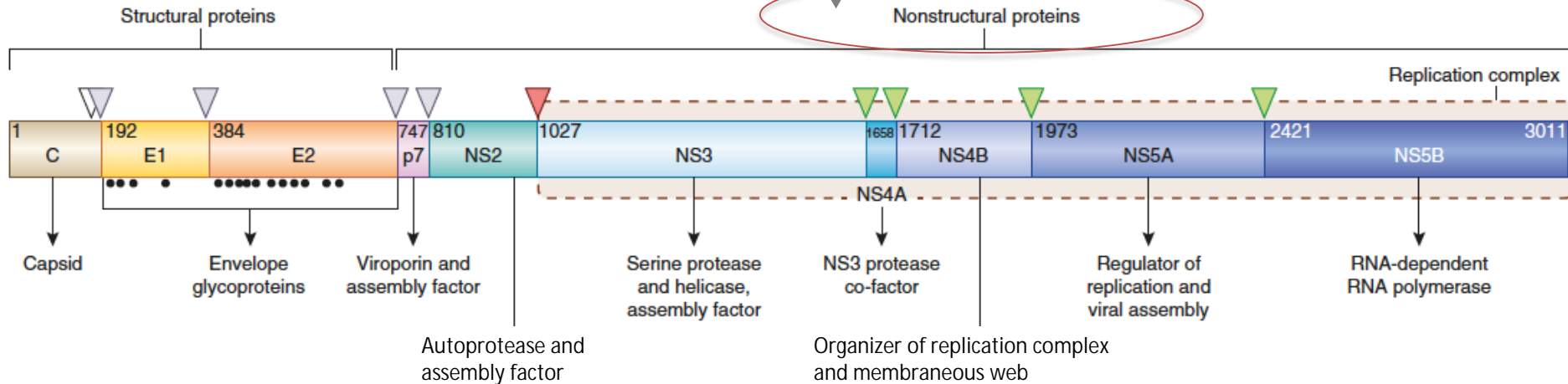


VHC

- ü Género *Hepacivirus*, familia *Flaviviridae*.
- ü Virus pequeño con envuelta (~ 50 nm)
- ü Cadena única de RNA que codifica una poliproteína precursora.
- ü Polimerasa del virus sin corrección de errores (diversidad)

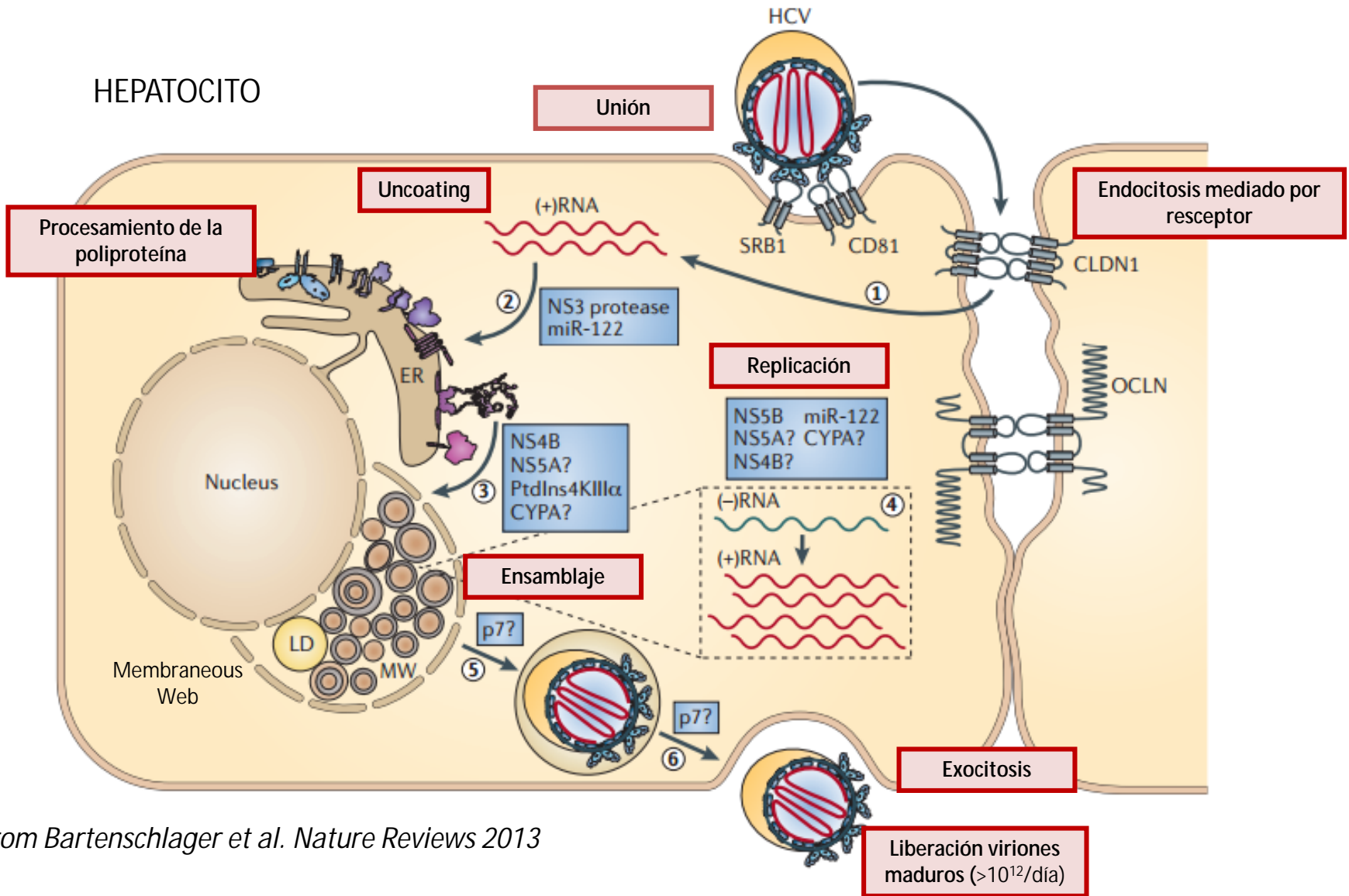


Procesamiento poliproteína



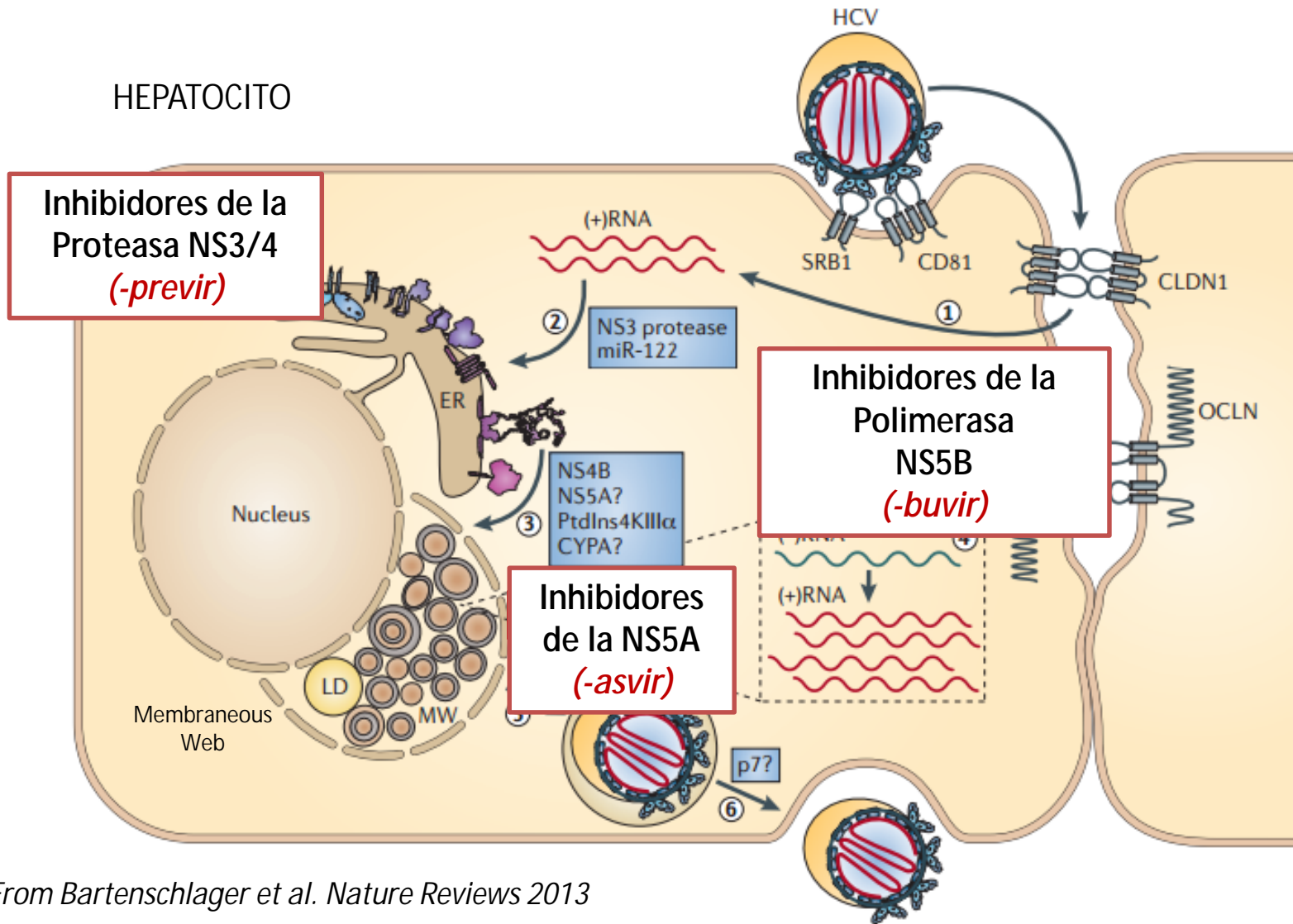
Koutsoudakis G et al, Gastroenterol & Hepatol 2013

Características del VHC y ciclo vital.



From Bartenschlager et al. Nature Reviews 2013

Características del VHC y ciclo vital.

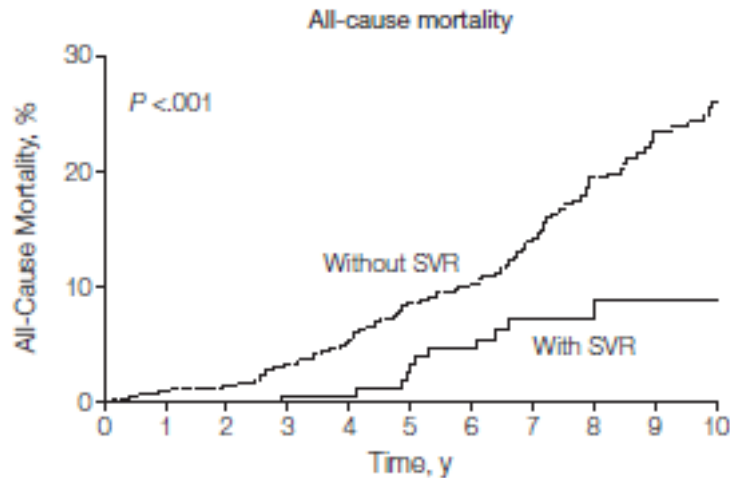


From Bartenschlager et al. Nature Reviews 2013

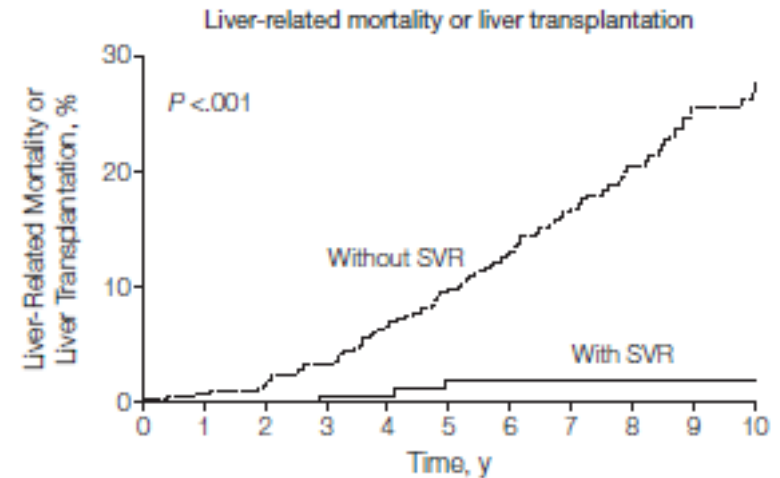
Beneficios de la erradicación viral

ü Objetivo del tratamiento: CURAR la infección à RVS

ü La erradicación del VHC frena la fibrosis hepática, previene el desarrollo de CH y CHC, mejora la supervivencia .



No. at risk	
Without SVR	405 393 382 363 344 317 295 250 207 164 135
With SVR	192 181 168 162 155 144 125 88 56 40 28



No. at risk	
Without SVR	405 392 380 358 334 305 277 229 187 146 119
With SVR	192 181 168 162 155 144 125 88 56 40 28

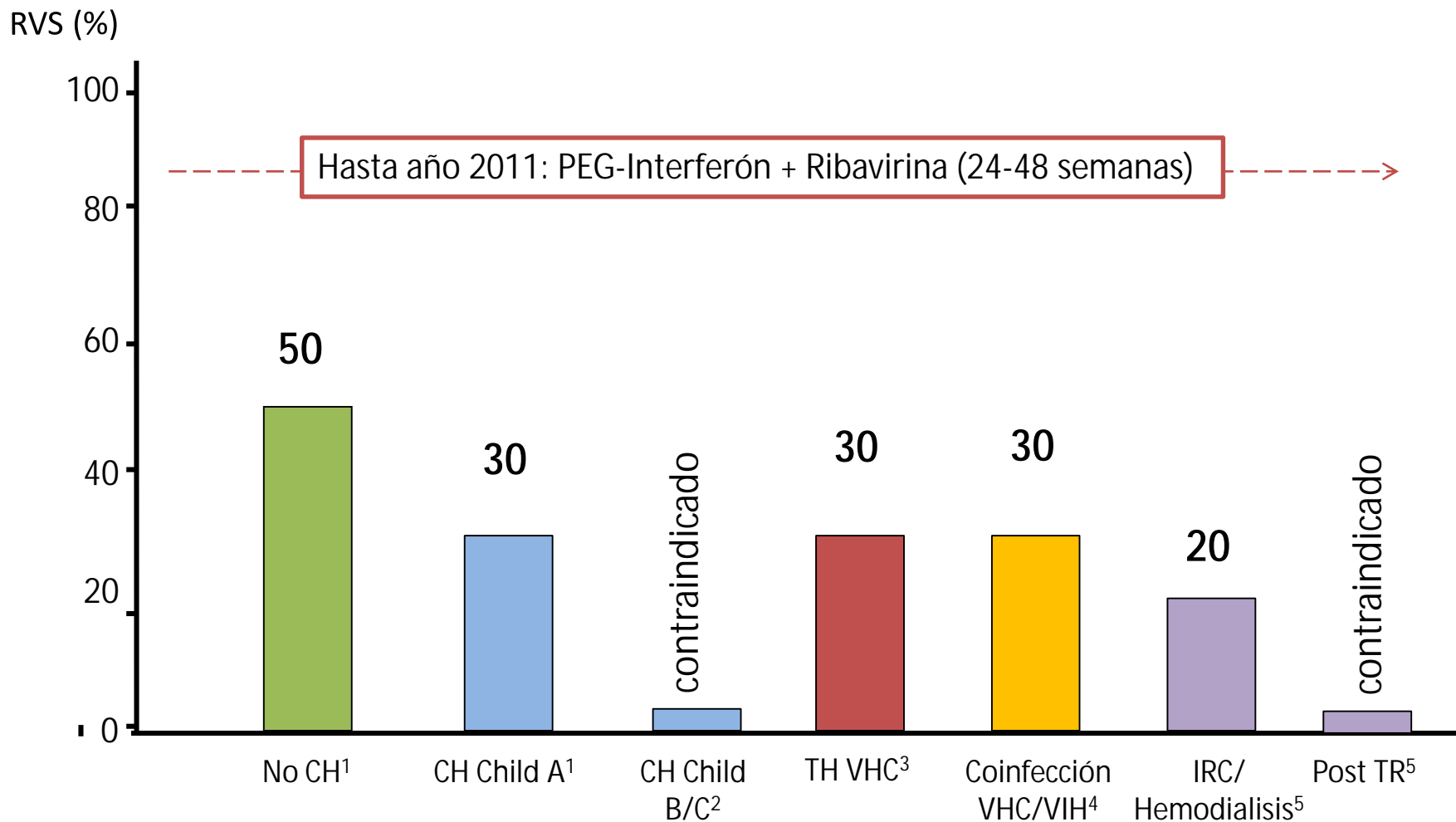
Swain MG et al, Gastroenterol 2010; Lee YA et al, Antiviral research 2014; van der Meer AJ et al, JAMA 2012

Agenda

- 1) Virus de la Hepatitis C (HCV).
 - ü Prevalencia e historia natural.
 - ü Características del VHC y ciclo vital.
 - ü Beneficios de la erradicación viral.

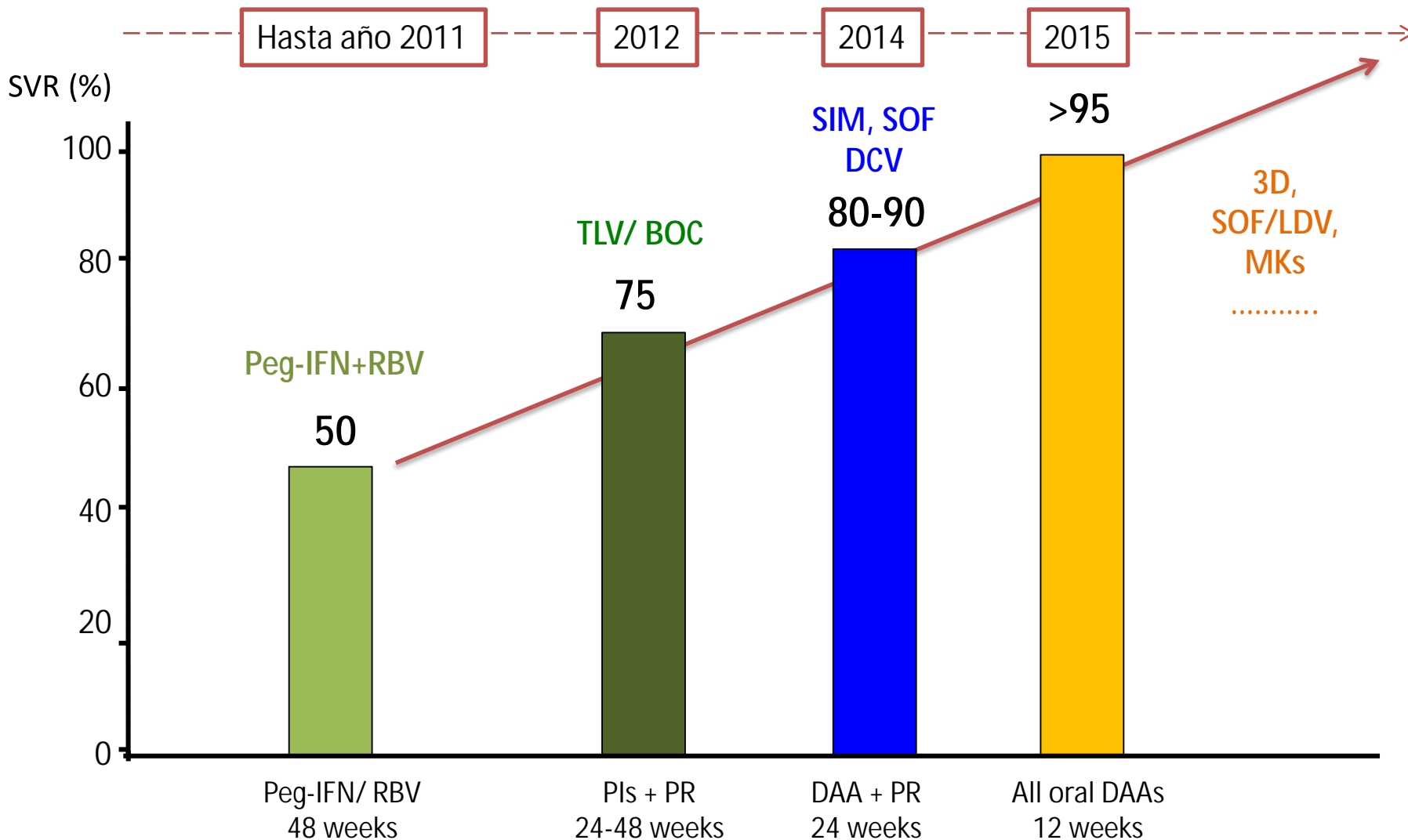
- 2) Tratamiento antiviral.
 - ü Pasado y presente.
 - ü Antivirales de acción directa (DAAs).
 - ü “Poblaciones especiales”

Tratamiento antiviral: pasado y presente

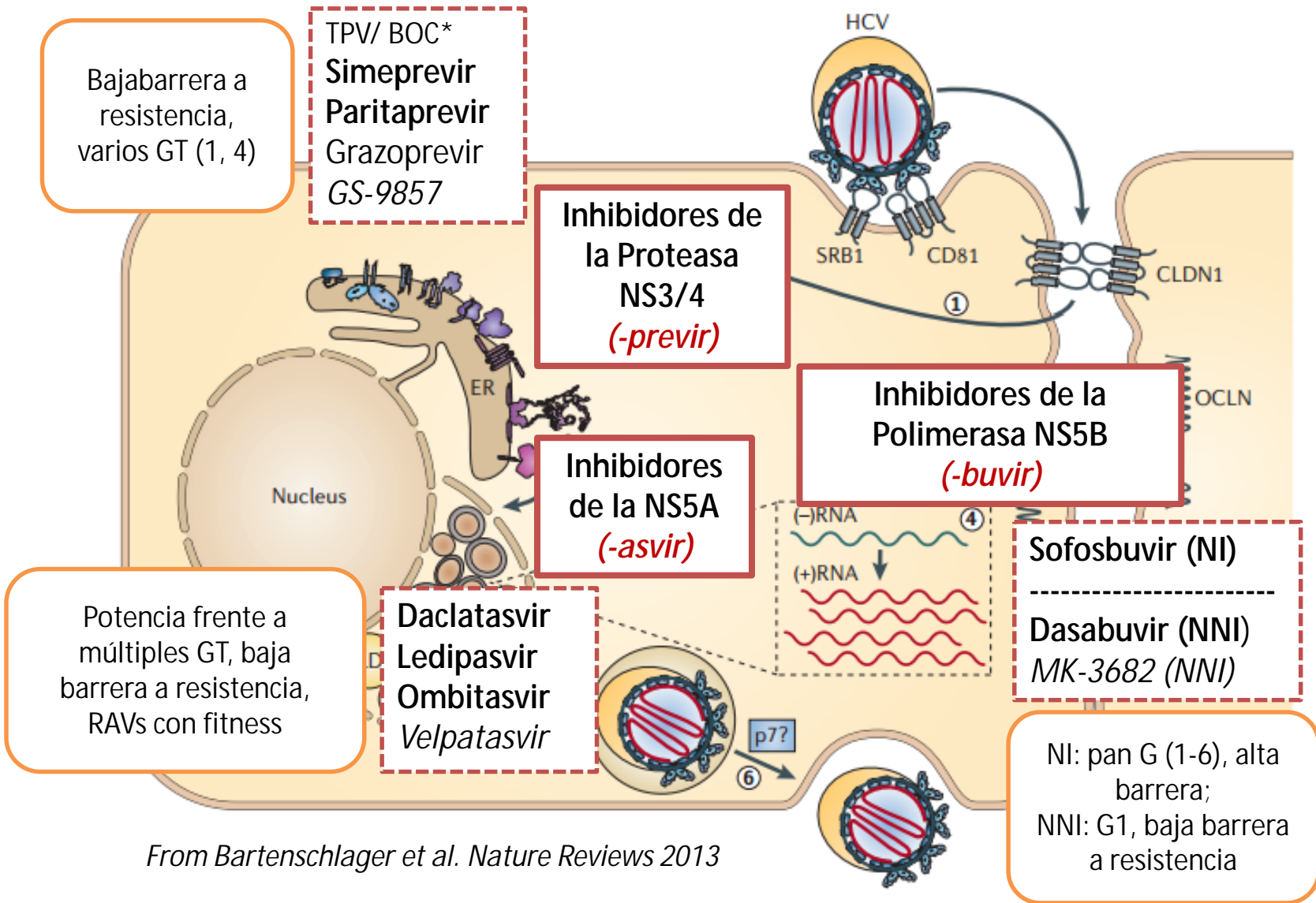


¹EASL Clinical Guidelines, *J Hepatol* 2011; ²Carrión et al, *J Hepatol* 2009; ³Berenguer, *J Hepatol* 2013; ⁴delBello et al, *Curr Opin HIV AIDS* 2015; ⁵Murayama et al, *Nephrol Dial Transpl* 2015

Tratamiento antiviral: pasado y presente



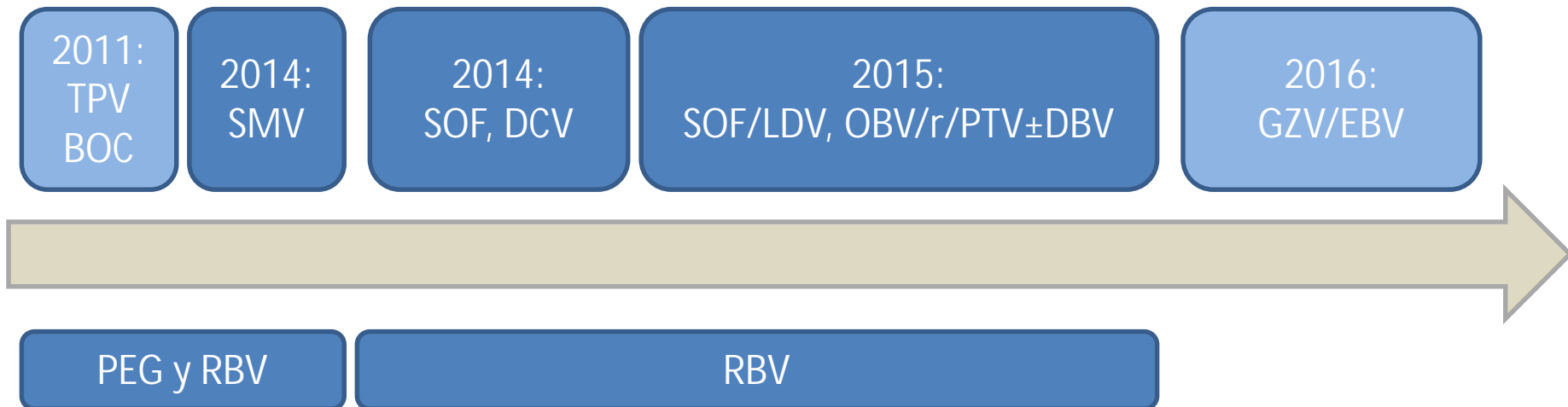
Antivirales de Acción Directa (DAAs)



*TPV/ BOC: uso restringido por ausencia de otras opciones; ** Velpatasvir: GS-5816

Tratamiento antiviral

Disponibilidad actual de DAA



EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015

European Association for the Study of the Liver*

Treatment priority	Patient group
Treatment is indicated	<ul style="list-style-type: none">• All treatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated and decompensated liver disease
Treatment should be prioritized	<ul style="list-style-type: none">• Patients with significant fibrosis (F3) or cirrhosis (F4), including decompensated cirrhosis• Patients with HIV coinfection• Patients with HBV coinfection• Patients with an indication for liver transplantation• Patients with HCV recurrence after liver transplantation• Patients with clinically significant extra-hepatic manifestations• Patients with debilitating fatigue• Individuals at risk of transmitting HCV (active injection drug users, men who have sex with men with high-risk sexual practices, women of child-bearing age who wish to get pregnant, haemodialysis patients, incarcerated individuals)
Treatment is justified	<ul style="list-style-type: none">• Patients with moderate fibrosis (F2)

EASL guidelines, Journal of Hepatology 2015 vol. 63

Tratamiento antiviral (sin cirrosis)

Ø Muy buenas RVS en pacientes sin cirrosis

mono infectados y coinfectados, tanto naïve como tratados con PR.

Ø Tratamiento 12 semanas (* incluso 8 si buenos predictores de RVS).

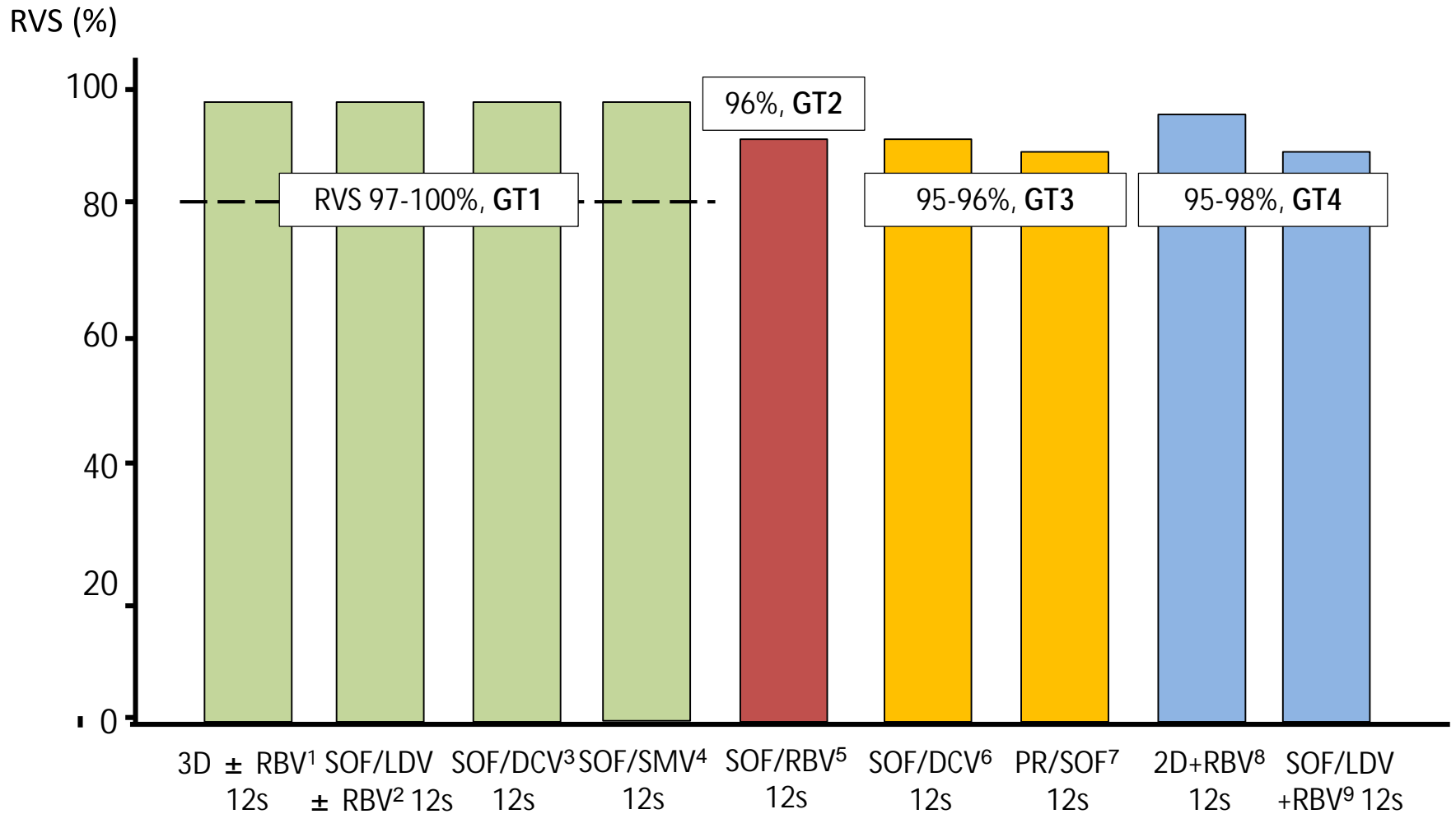
Ø Mayoría sin RBV.

EASL, Clinical Practice Guidelines 2015

Table 5. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfectd patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on PegIFN- α and ribavirin (RBV).

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	12 wk with RBV	12 wk without RBV	No	12 wk without RBV	12 wk without RBV
Genotype 1b		8-12 wk, without RBV						
Genotype 2	12 wk	No	12 wk	No	No	No	No	12 wk without RBV
Genotype 3	12 wk	No	24 wk	No	No	No	No	12 wk without RBV
Genotype 4	12 wk	12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 24 wk (partial or null responders)	No	12 wk without RBV	No	12 wk with RBV	12 wk without RBV	12 wk without RBV
Genotype 5 or 6	12 wk	No	No	12 wk without RBV	No	No	No	12 weeks without RBV

Tratamiento antiviral (sin cirrosis)



¹Ferenci et al, NEJM 2014; ²Afdhal N et al, NEJM 2014; ³Sulkowski et al, NEJM 2014; ⁴Kwo et al, EASL 2015; ⁵Zeuzem et al, NEJM 2014; ⁶Nelson et al, Hepatology 2015; ⁷Foster et al, EASL 2015; ⁸Kapoor et al, Hepatology 2014

Tratamiento antiviral (con cirrosis)

- ∅ La respuesta en pacientes cirróticos no es tan homogénea.
- ∅ Tratamientos 12-24 semanas.
- ∅ Muchos con RBV.

EASL, Clinical Practice Guidelines 2015

Cirrosis compensada (CPA)

Table 6. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on PegIFN- α and ribavirin (RBV).

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	12 wk with RBV, or 24 wk without RBV, or 24 wk with RBV if negative predictors of response	24 wk with RBV	No	12 wk with RBV, or 24 wk without RBV	12 wk with RBV, or 24 wk without RBV
Genotype 1b				12 wk with RBV				
Genotype 2	12 wk	No	16-20 wk	No	No	No	No	12 wk without RBV
Genotype 3	12 wk	No	No	No	No	No	No	24 wk with RBV
Genotype 4	12 wk	12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 24 wk (partial or null responders)	No	12 wk with RBV, or 24 wk without RBV, or 24 wk with RBV if negative predictors of response	No	24 wk with RBV	12 wk with RBV, or 24 wk without RBV	12 wk with RBV, or 24 wk without RBV
Genotype 5 or 6				12 wk with RBV, or 24 wk without RBV, or 24 wk with RBV if negative predictors of response			12 wk with RBV, or 24 wk without RBV	

Cirrosis descompensada (CPB y CPC)

- Patients with decompensated cirrhosis (Child-Pugh B or C) awaiting liver transplantation can be treated with the combination of sofosbuvir and ribavirin for 16–20 weeks (genotype 2), with the fixed-dose combination of sofosbuvir and ledipasvir with ribavirin for 12 weeks (genotypes 1, 4, 5 or 6), or with the combination of sofosbuvir and daclatasvir with ribavirin for 12 weeks (all genotypes); however, data are limited in patients with Child-Pugh C cirrhosis >12 points or with a MELD score >20 (A1)
- The optimal timing of treatment (i.e. before transplantation or post-transplantation) to maximize survival is still debatable and requires individual assessment (B2)
- Due to the limited amount of safety data reported in patients with decompensated cirrhosis awaiting liver transplantation, frequent clinical and laboratory assessment is necessary (B2)

Tratamiento antiviral: farmacocinética y función hepatocelular

PKs and DDI

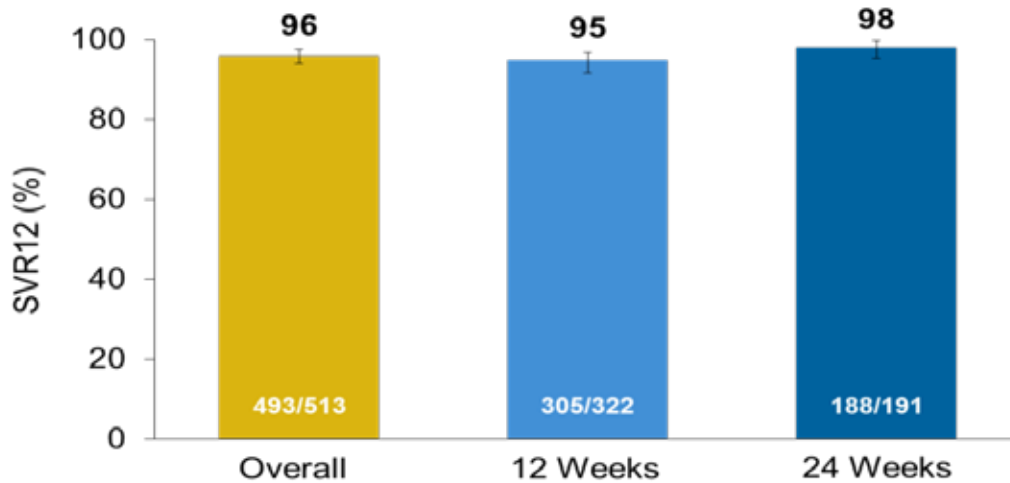
Drug	Child A	Child B	Child C
Sofosbuvir	NR	NR	NPD
Simeprevir	NR	NR	AUCx3
Daclatasvir	NR	NR	NR
Ledipasvir	NR	NR	NR
Paritaprevir/r	NR	NR	AUCx11
Dasabuvir	NR	NR	NR
Ombitasvir	NR	NR	NR

Drug	Propranolol	Furosemide	Cefotaxime	Ciprofloxacin	Omeprazol
Sof/LDV	●	●	●	●	■
Simeprevir	●	●	●	●	●
Daclatasvir	●	●	●	●	●
P/r/O/D	■	■	■	■	■

- No interaction
- Potential interaction

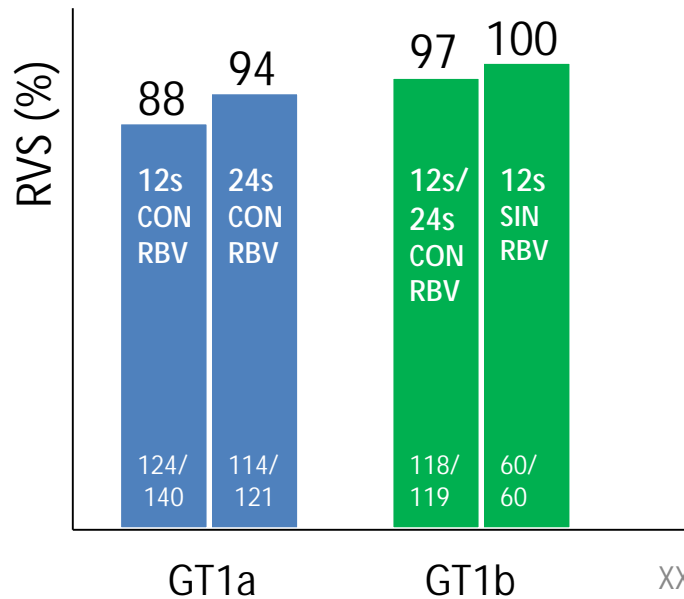
Gambato et al J Hepatol 2014; <http://hep-druginteractions.org/interactions.aspx>

Tratamiento antiviral: cirrosis compensada CPA



LDV/SOF±RBV 12-24 sem (n=513)

Bourliere et al, Hepatology 2014

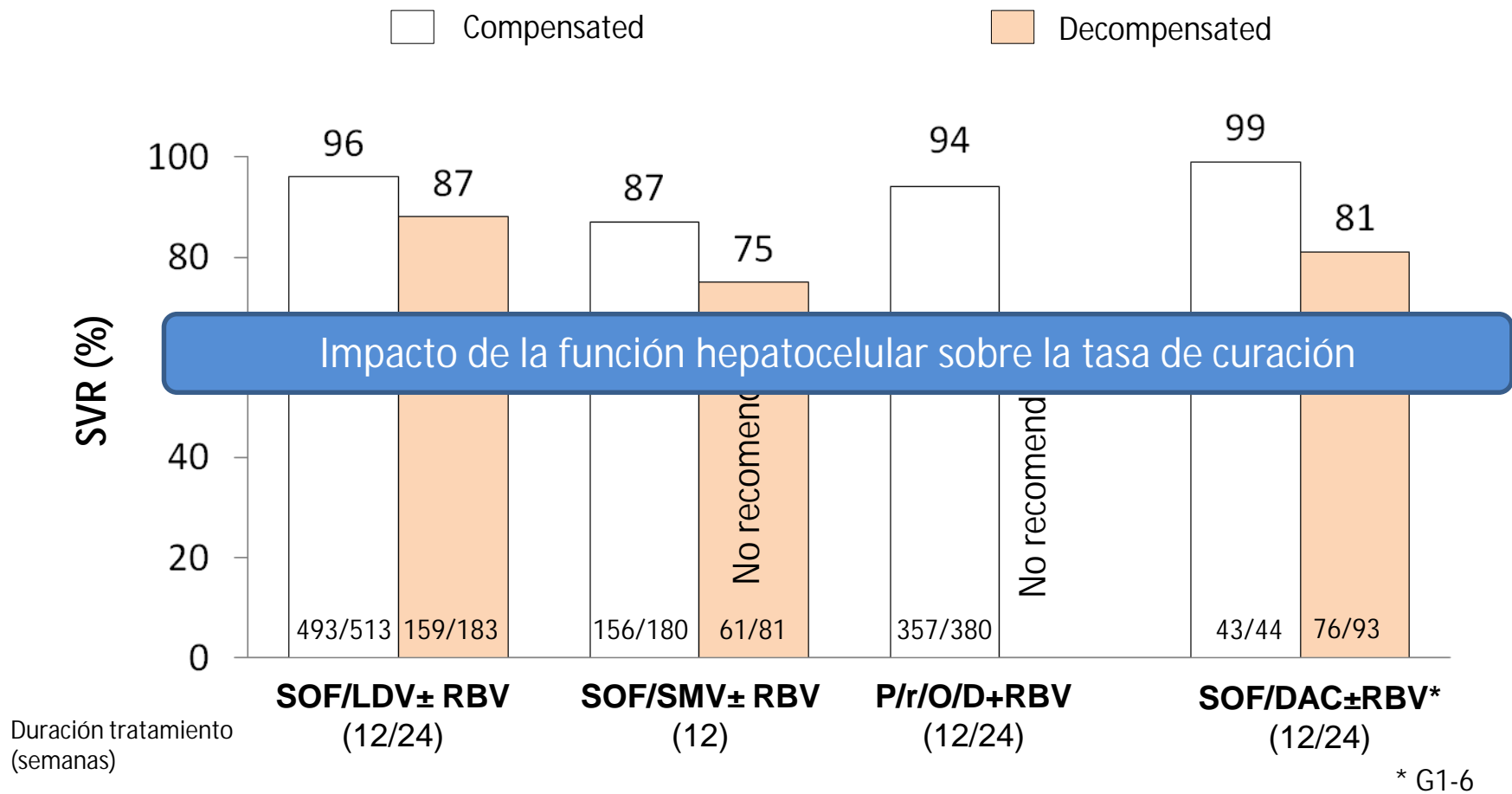


O/r/PTV+DBV±RBV 12-24 sem (n=440)

Poordad et al, NEJM 2014

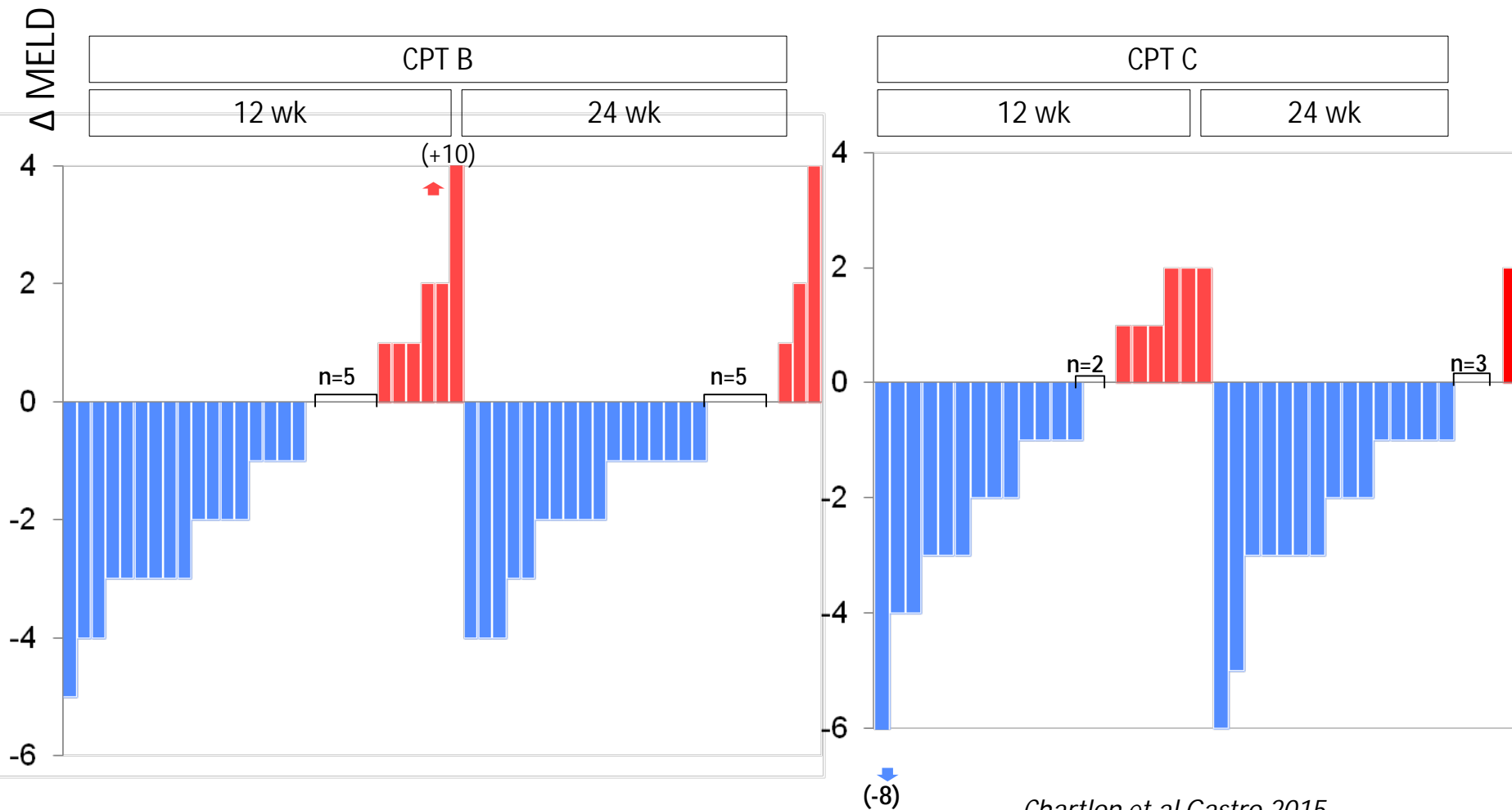
Feld JJ, et al. ISVHLD 2015

Tratamiento antiviral: cirrosis descompensada CPB/ CPC



Chartlon et al Gastro 2015; Manns et al EASL 2015; Jensen et al AASLD 2014, Oral #45; Bourliere, AASLD, 2014, Oral #82; Poordad et al NEJM 2014, Sulkowski et al NEJM 2014, Foster et al EASL 2015, Poordad et al EASL 2015, Gambato et al J Hepatol 2015

Beneficios de la RVS sobre la función hepática: SOF/LDV+ RBV en pacientes con CH CPB y C (estudio SOLAR)



Chartlon et al Gastro 2015

- Objetivos tratamiento:

- ü Erradicar la infección, prevenir la progresión
- ü Mejorar la función hepática
- ü Punto de "no retorno"

..... (*delisting???*)



- Experiencia muy limitada con DAAs en pacientes con CPC (>12 puntos) o MELD>20

- ü Tratamiento no recomendado.
- ü ¿Seguridad?

Tratamiento antiviral: poblaciones “especiales”

Ø Pacientes coinfectados VIH/VHC.

Ø HAART concomitante

Ø Pacientes trasplantados hepáticos.

Ø Progresión rápida de la HepC post TH.

Ø Tratamiento inmunosupresor.

Ø Perfil de seguridad.

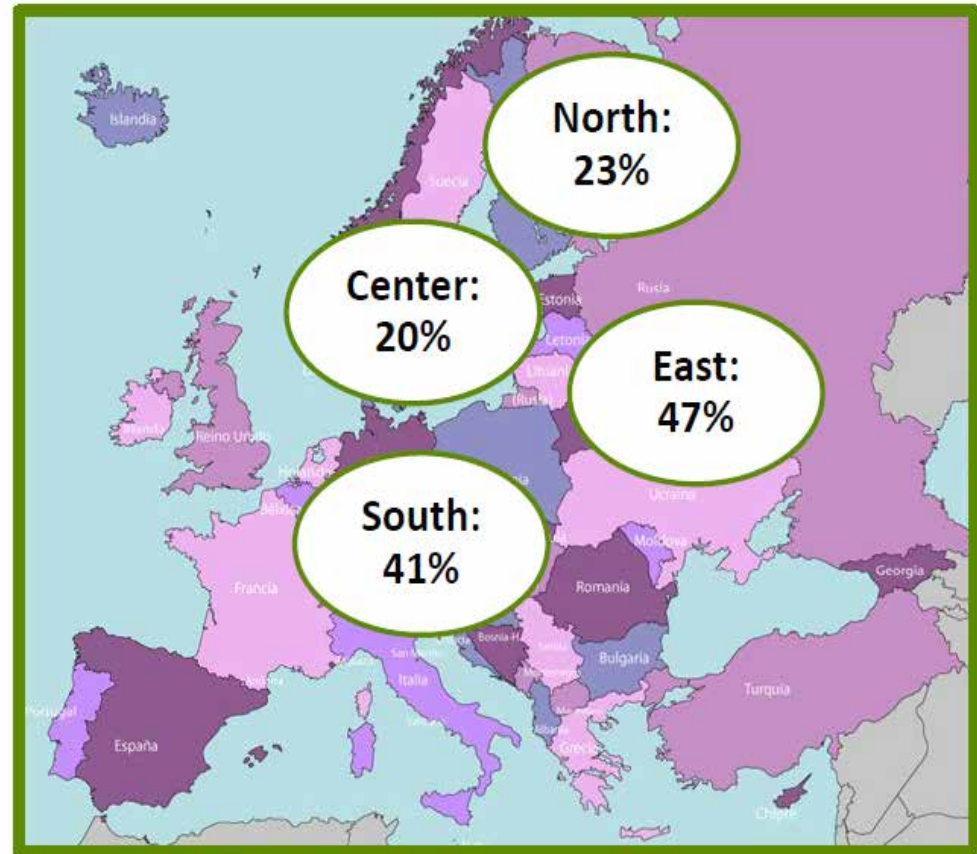
Ø Pacientes con enfermedad renal terminal/ HD.

Ø Farmacocinética

Ø Fracasos a previos DAA

Tratamiento antiviral: coinfectados VIH/VHC

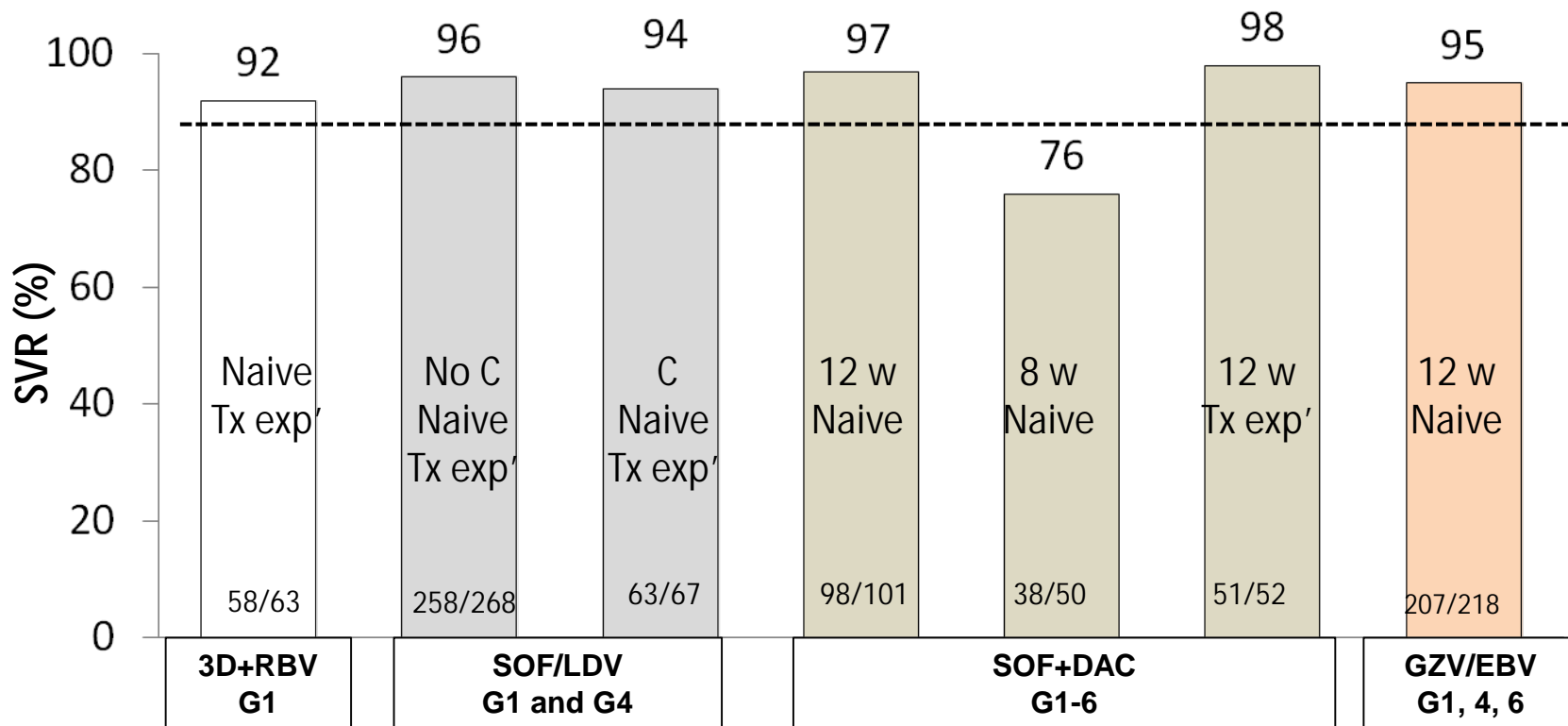
ü Prevalencia global de VHC entre pacientes con VIH: 33%



DelBello et al, Curr Opin HIV AIDS 2015; Rockstroh et al, J Infect Dis 2005; Castro Iglesias et al, GESIDA, Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; Alberti et al, J Hepatol 2005; Sherman et al, Clin Infect Dis 2002

Tratamiento antiviral: coinfectados VIH/VHC

Los pacientes coinfectados no deben ser considerados de forma distinta a los pacientes mono infectados (EASL Guidelines, 2015)



Molina et al, Lancet 2015; . Basu P et al, EASL 2015; Del Bello et al, CROI 2015 ; Gilmore et al. CROI 2015; Naggie et al N Engl J Med. 2015; Wyles et al. CROI 2015; Sulkowsky et al. JAMA 2015; Rockstroh et al. EASL 2015; Cooper et al EASL 2015

Tratamiento antiviral: coinfectados VIH/VHC

Table 4A. Drug-drug interactions between HCV DAAs and HIV antiretrovirals.

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
NRTIs	Abacavir
	Didanosine
	Emtricitabine
	Lamivudine
	Stavudine
	Tenofovir
	Zidovudine
NNRTIs	Efavirenz	.	.	.	*	.
	Etravirine
	Nevirapine
	Rilpivirine	.	.	.	*	.
Protease inhibitors	Atazanavir; atazanavir/ritonavir	.	.	.	*	.
	Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat	.	.	.	*	.
	Fosamprenavir	.	.	.	*	.
	Lopinavir	.	.	.	*	.
	Saquinavir	.	.	.	*	.
Entry/Integrase inhibitors	Dolutegravir
	Elvitegravir/cobicistat	.	.	.	*	.
	Maraviroc
	Raltegravir

- DDI con HAART pueden limitar el uso de algunas combinaciones de DAA en estos pacientes.
- EVITAR INHIDORES DE PROTEASA

<http://hep-druginteractions.org/interactions.aspx>



Tratamiento antiviral: poblaciones “especiales”

Ø Pacientes coinfectados VIH/VHC.

Ø HAART concomitante

Ø Pacientes trasplantados hepáticos.

Ø Progresión rápida de la HepC post TH.

Ø Tratamiento inmunosupresor.

Ø Perfil de seguridad.

Ø Pacientes con enfermedad renal terminal/ HD.

Ø Farmacocinética

Ø Fracasos a previos DAA.

Tratamiento antiviral: trasplante hepático

- Recidiva C universal post TH con progresión acelerada en 30% pacientes.
- Consideraciones acerca de DDIs y la IMS.

Drug	CsA	Tacrolimus	B-blockers	Ca-antagonist	RAS inhibitor	PDN
Sof/LDV	■	●	●	■	■	●
Simeprevir	●	●	●	■	■	●
Daclatasvir	●	●	●	■	■	●
P/r/O/D*	■	■	●	■	■	■

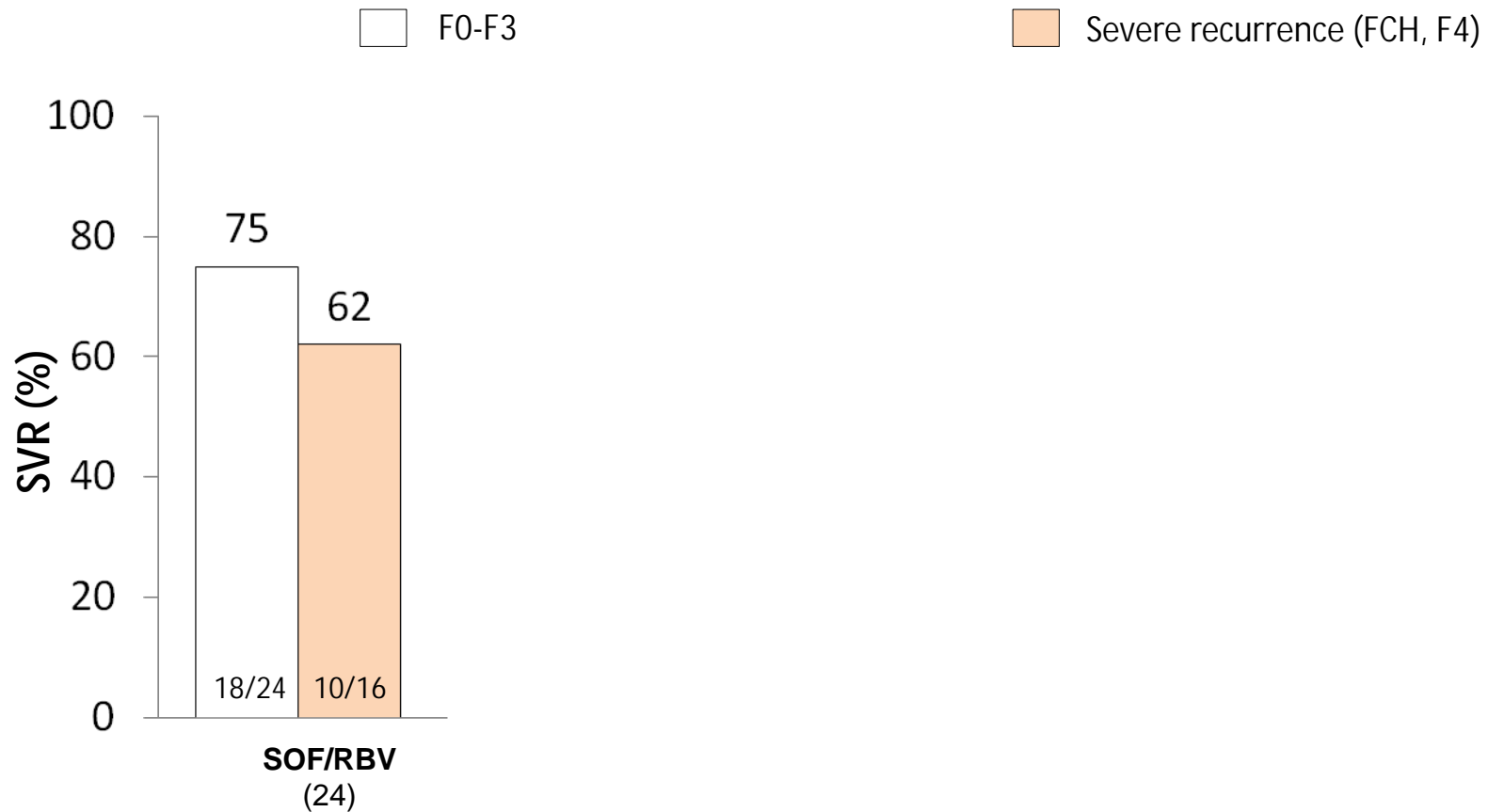
* requieren ajustes de dosis: TAC 0.2-0.5 c/7-10 días, CsA descenso a 1/5 de la dosis.

<http://hep-druginteractions.org/interactions.aspx>

- No interaction
- Potential interaction
- Drugs should not be coadministered

Mariño et al, Curr Op Organ Transpl 2015

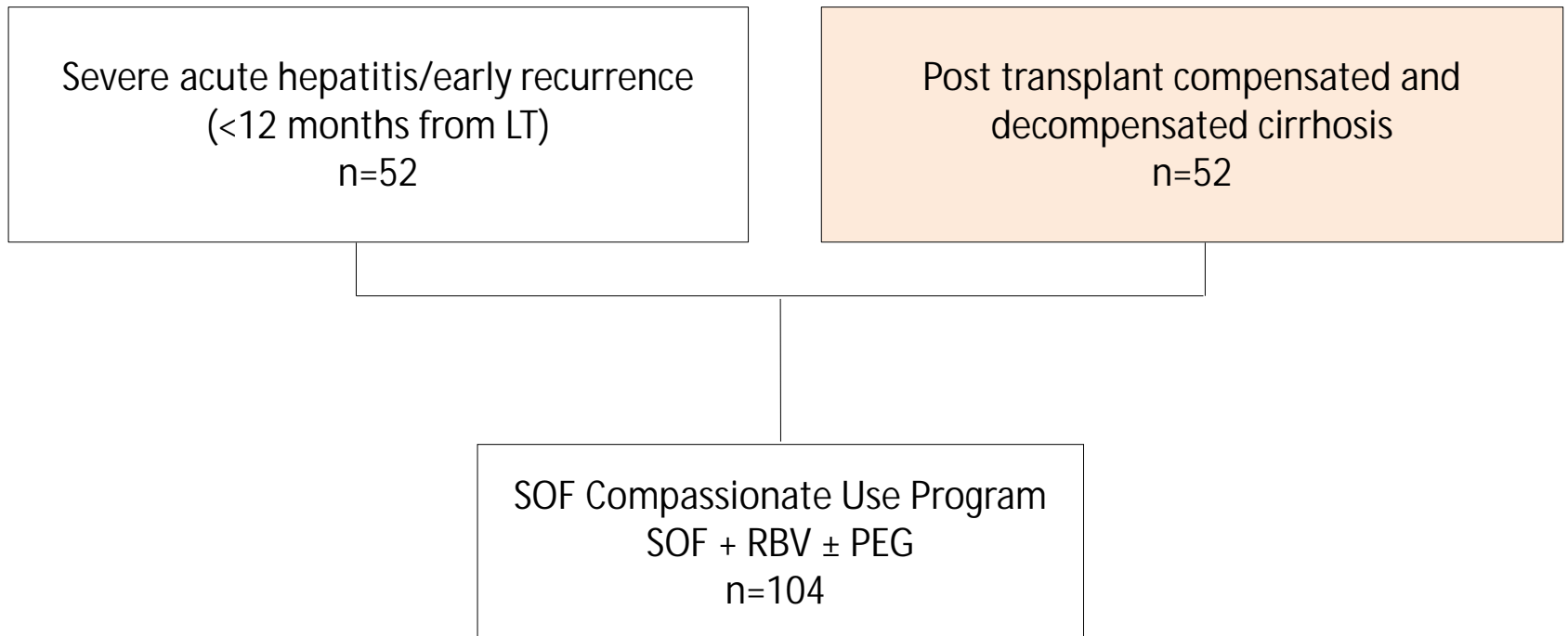
Tratamiento antiviral: trasplante hepático, eficacia



Chartlon et al Gastroenterology 2015; Brown et al AASLD 2014; Pungapong et al AASLD 2014 ; Kwo et al NEJM 2014; Manns et al EASL 2015, Londoño et al EASL 2015; Leroy et al AASLD 2014; Coilly et al EASL 2015, Poordad et al EASL 2015

Tratamiento antiviral: trasplante hepático, ¿cuándo tratar?

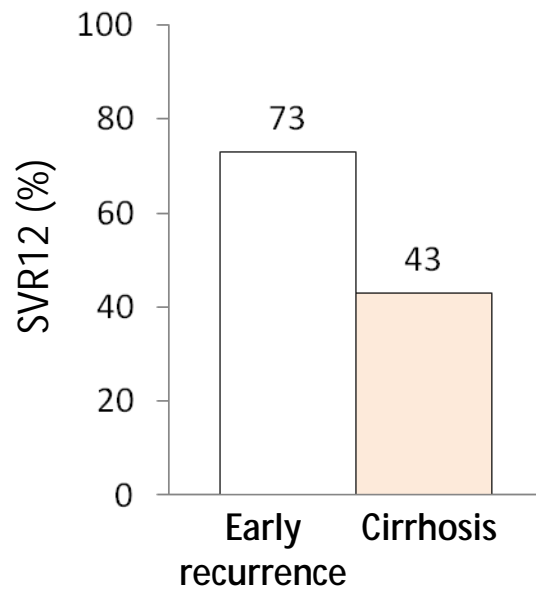
104 pacientes tratados con SOF+RBV ± PEG-IFN (programa de uso compasivo)



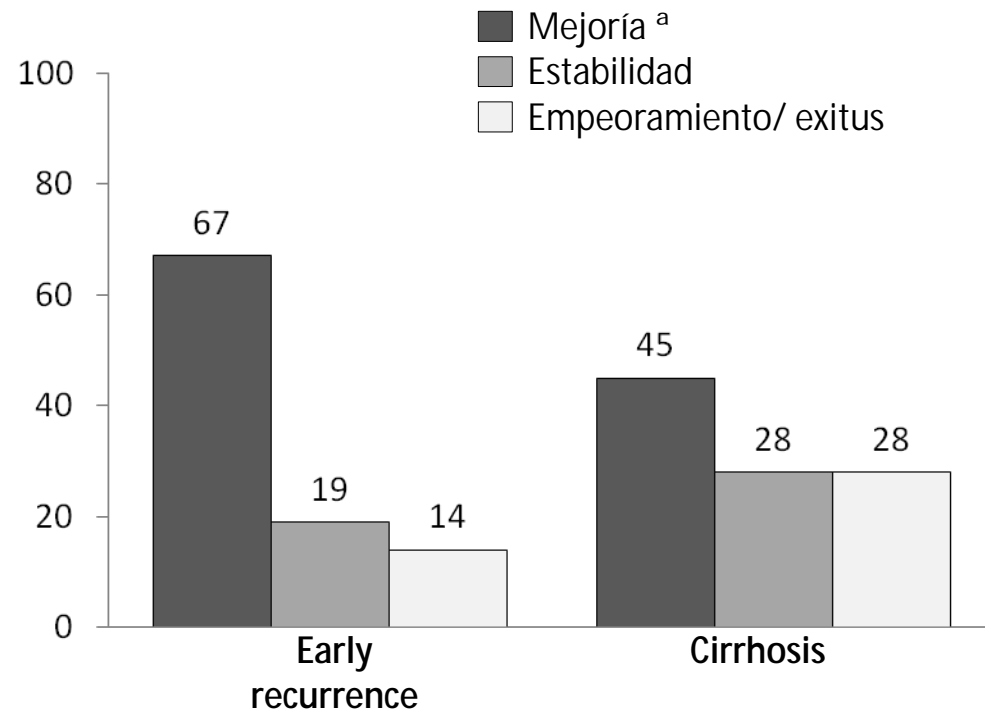
Forns, et al. Hepatology 2015

Tratamiento antiviral: trasplante hepático, ¿cuándo tratar?

Eficacia (RVS %)



Impacto clínico



^a Mejoría significativa de la EH, mejoría o desaparición de la ascitis, mejoría bioquímica.

Tratamiento antiviral: poblaciones “especiales”

Ø Pacientes coinfectados VIH/VHC.

Ø HAART concomitante

Ø Pacientes trasplantados hepáticos.

Ø Progresión rápida de la HepC post TH.

Ø Tratamiento inmunosupresor.

Ø Perfil de seguridad.

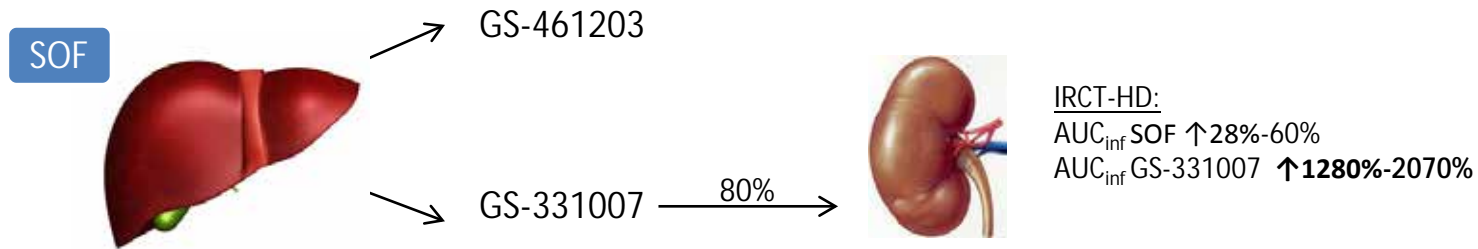
Ø Pacientes con enfermedad renal terminal/ HD.

Ø Farmacocinética

Ø Fracasos a previos DAA.

Tratamiento antiviral: enfermedad renal terminal/ HD.

- ü La prevalencia de la infección por VHC en pacientes en diálisis es superior a la de la población general (5-9.5%)
- ü Los pacientes con VHC en HD tienen mayor mortalidad que los pacientes no VHC.



NO SE RECOMIENDA SOFOSBUVIR EN
PACIENTES CON FG<30 ml/min

- ü Opciones limitadas actualmente.

Cornprost, EASL 2012
Goodkin et al. Am J Nephrol 2013
Garcia-Agudo et al. Nefrología 2013

RUBY study: 3D ± RBV for G1 naive patients with CKD stage 4/5 (n=20)

CKD stage 4: n= 7

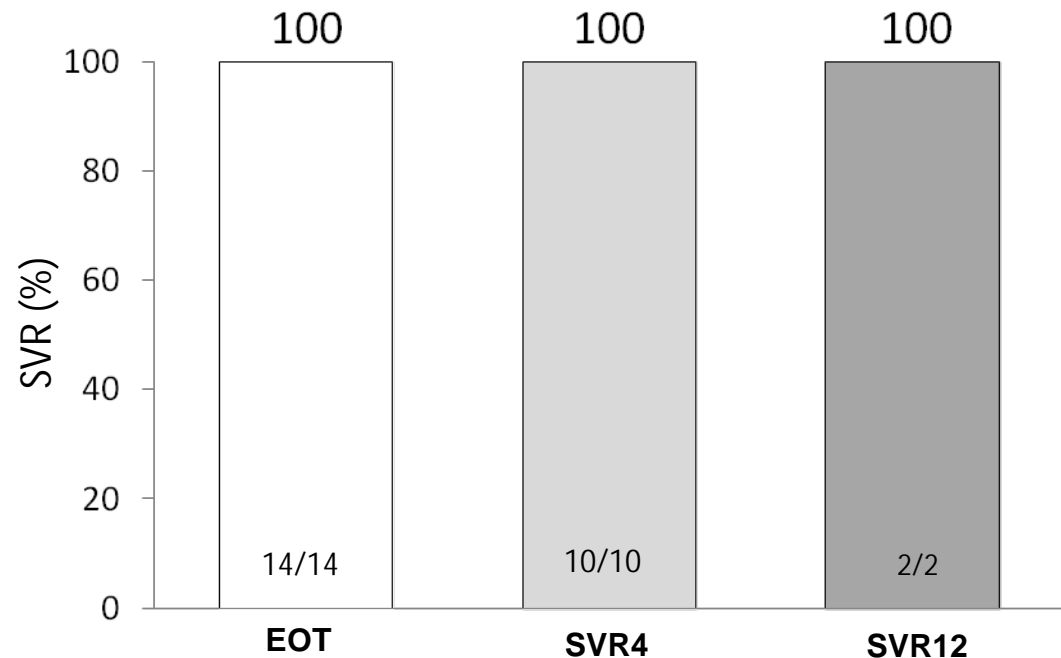
CKD stage 5:n= 13

HD: n=13

G1a: n= 13, G1b: n= 7

F0-2: 80%, F3 20%

Resultados preliminares de eficacia (SVR4)

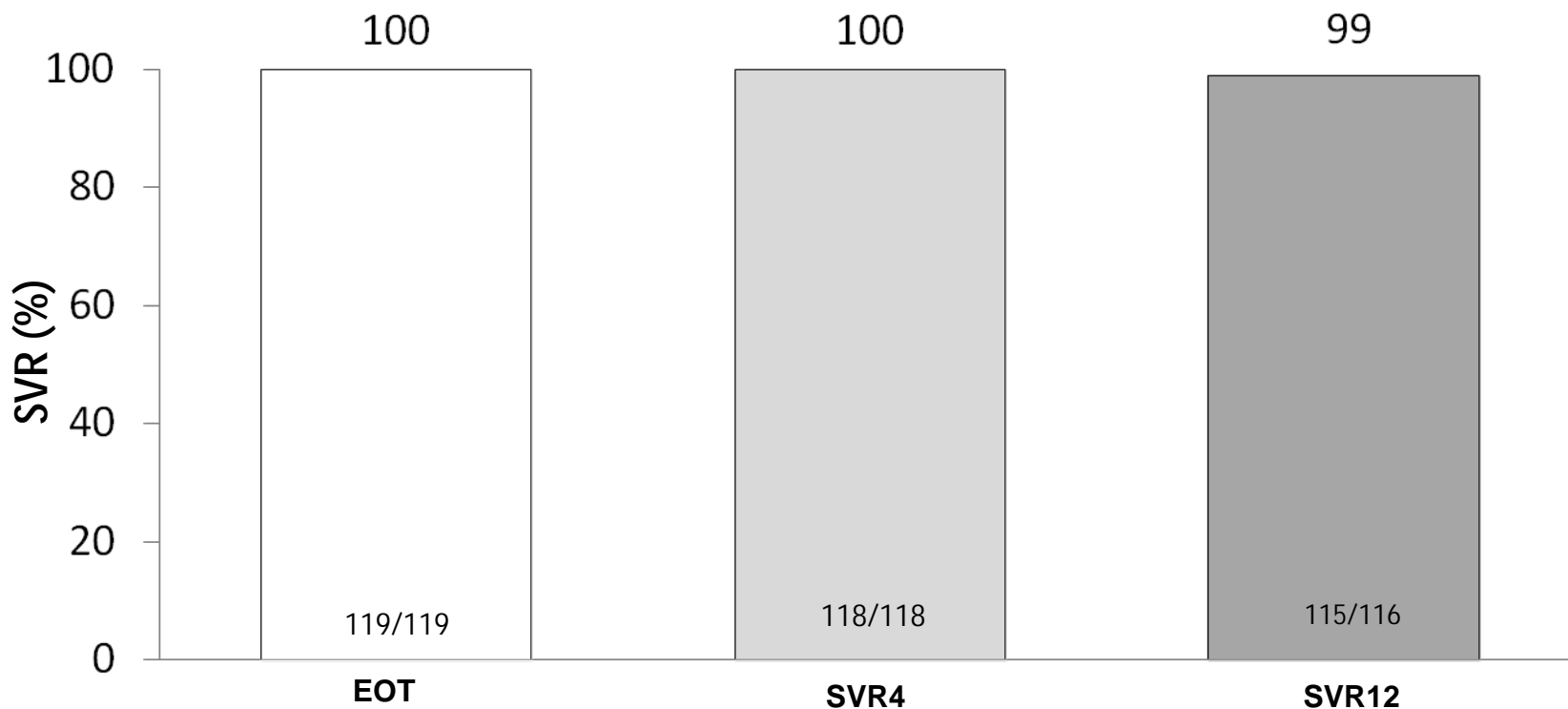


Pockros al EASL 2015

Tratamiento antiviral: enfermedad renal terminal/ HD.

GZV/ EBV no son de eliminación renal y no se dializan: excelente alternativa (2016)

Grazoprevir/Elbasvir en pacientes con G1 y CKD estadio 4/5
Resultados preliminares (n=235)



Tratamiento antiviral: poblaciones “especiales”

Ø Pacientes coinfectados VIH/VHC.

Ø HAART concomitante

Ø Pacientes trasplantados hepáticos.

Ø Progresión rápida de la HepC post TH.

Ø Tratamiento inmunosupresor.

Ø Perfil de seguridad.

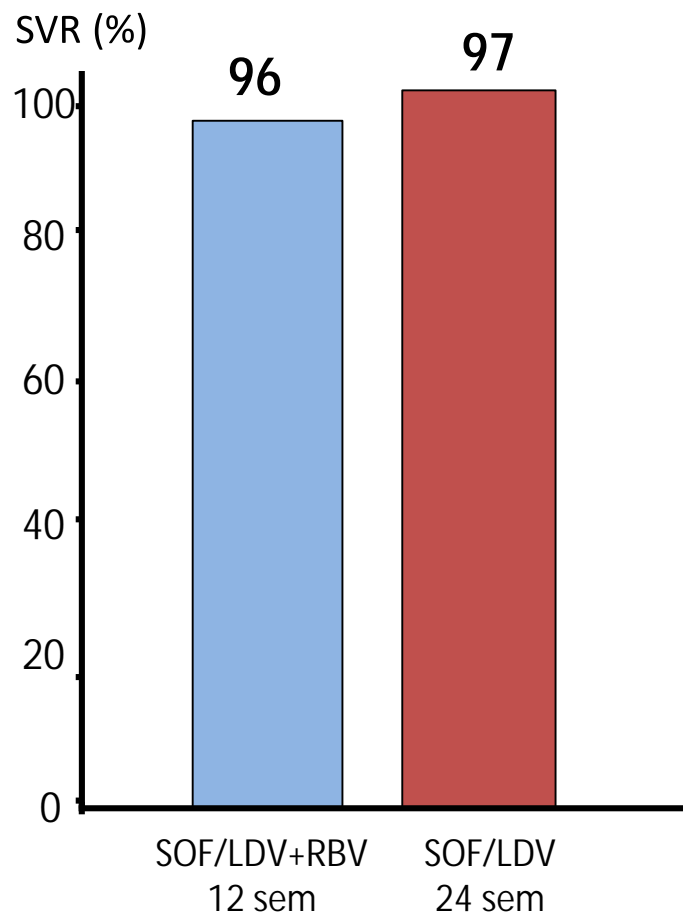
Ø Pacientes con enfermedad renal terminal/ HD.

Ø Farmacocinética

Ø Fracasos a previos DAA.

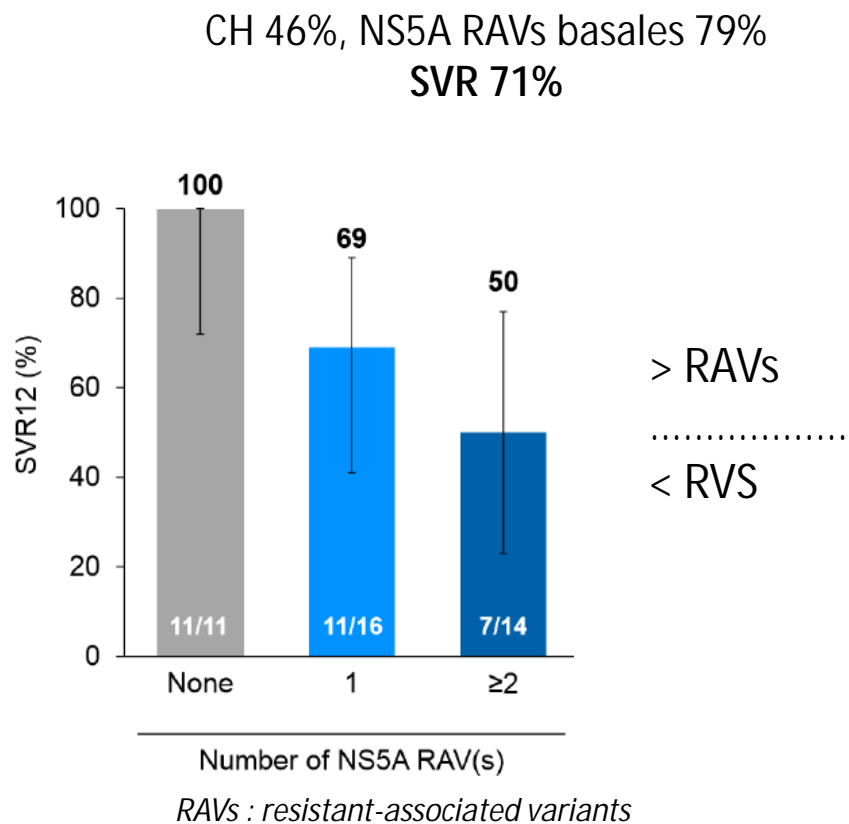
Tratamiento antiviral: Fracasos a previos DAA

SOF/LDV ± RBV 12-24 sem en 155 pacientes con CH y previo fallo a triple terapia (IP)



Bourliere et al, Lancet Infect Dis 2015

Retratamiento de 41 GT-1 previos fallos a SOF/LDV 8 -12 sem con SOF/LDV 24 sem



Lawitz et al, EASL 2015

Mensajes finales

Perfil de seguridad bueno.

Excelentes opciones en pacientes sin cirrosis o cirrosis compensada

La eficacia de DAAs en pacientes con CH descompensada es menor.
La RVS redundante en una mejoría clínica y funcional.

Experiencia limitada y perfil de seguridad no conocido en MELD > 20

Los pacientes coinfectados tienen tasas de RVS excelentes.
Considerar DDIs con HAART

La terapia con DAAs en la recidiva C post TH es eficaz y bien tolerada.
Considerar DDIs con IMS.

Las opciones terapéuticas para IRC son limitadas pero prometedoras.

Impacto de NS5A RAVS en futuros tratamientos.

Muchas gracias



Dr. Xavier Forns
Dr. JM Sánchez-Tapias
Dra. María Londoño
Dra. Sabela Lens
Dra. Zoe Mariño
Dr. Josep Costa
Dra. Sofía Pérez-del-Pulgar
Dr. Giorgos Koutsoudakis
Martina Gambato
Martin Bonacci
Noelia Caro
Patricia González
Concepción Bartrés
Anna Pla
Marta Montero
Gabriel Ojeda

zmarino@clinic.ub.es

CLÍNICA
BARCELONA
Hospital Universitari

