VIII Jornadas de sensibilización y formación en VIH / VHC

CONVIHVE 2017

Actualización en Hepatitis C

Actualización sobre nuevos fármacos y nuevas estrategias en el tratamiento del VHC

Carlos Mínguez Gallego
Especialista en Medicina Interna
Hospital La Magdalena. Castellón

Ashecova

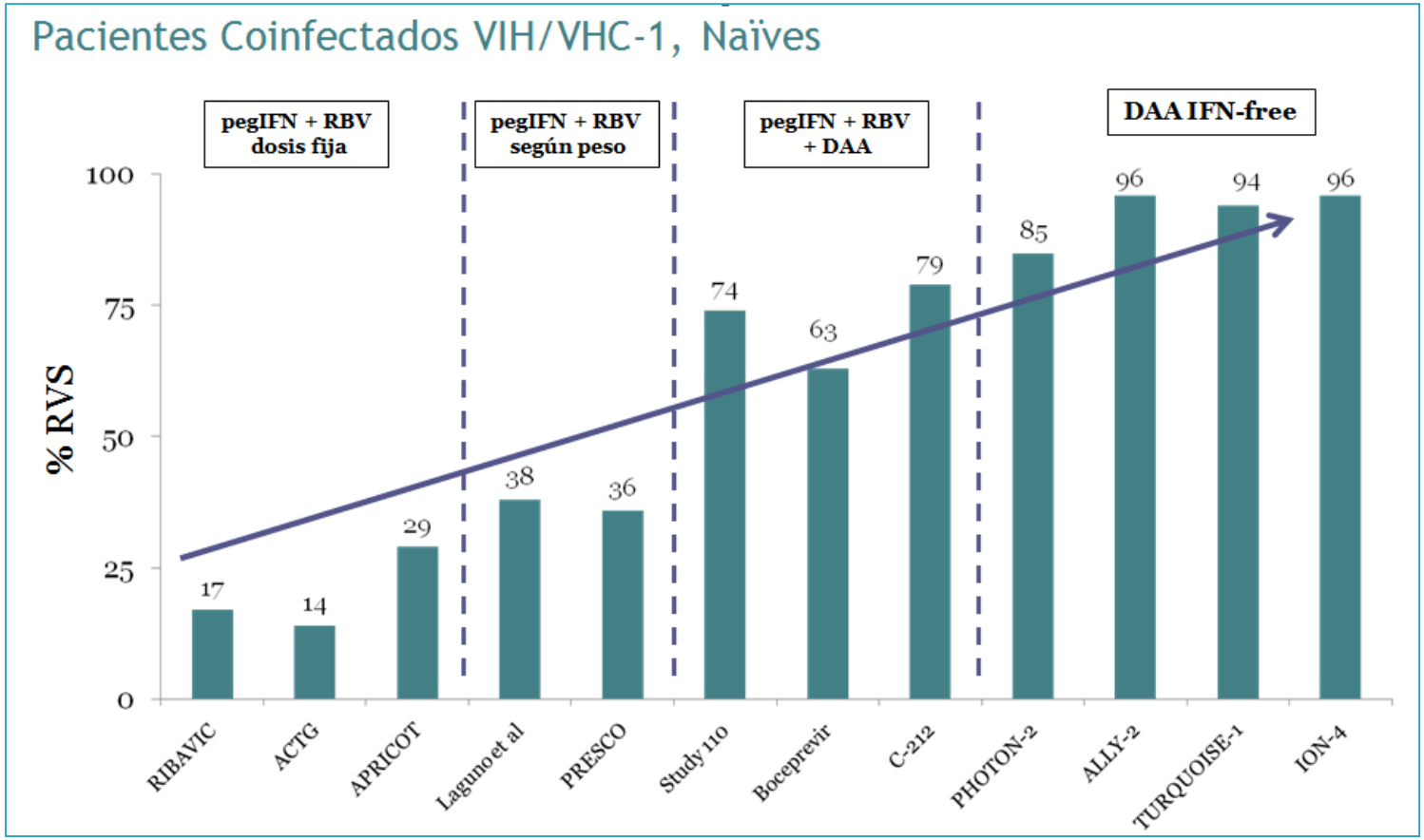
GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

EVES
ESCUELA VALENCIANA DE ESTUDIOS DE LA SALUD

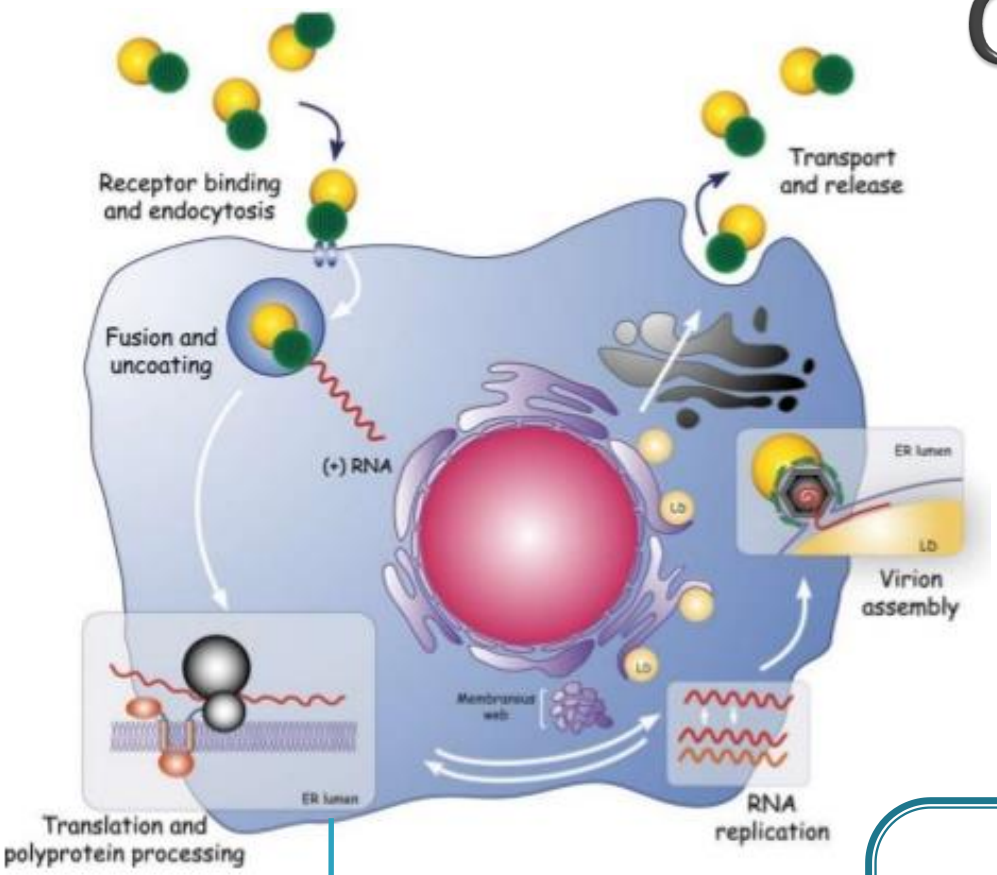
Coordinadora (CALCSICOVA) Asociaciones VIHsida Comunidad Valenciana

Valencia, 05 de octubre de 2017

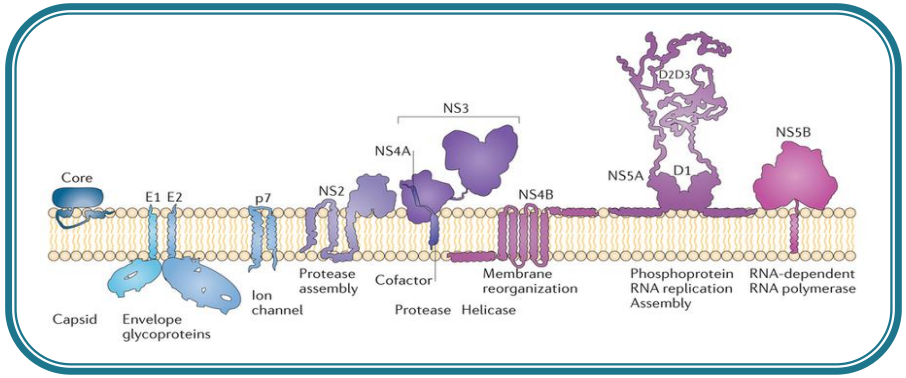
Excelente respuesta virológica con combinaciones de AAD sin IFN



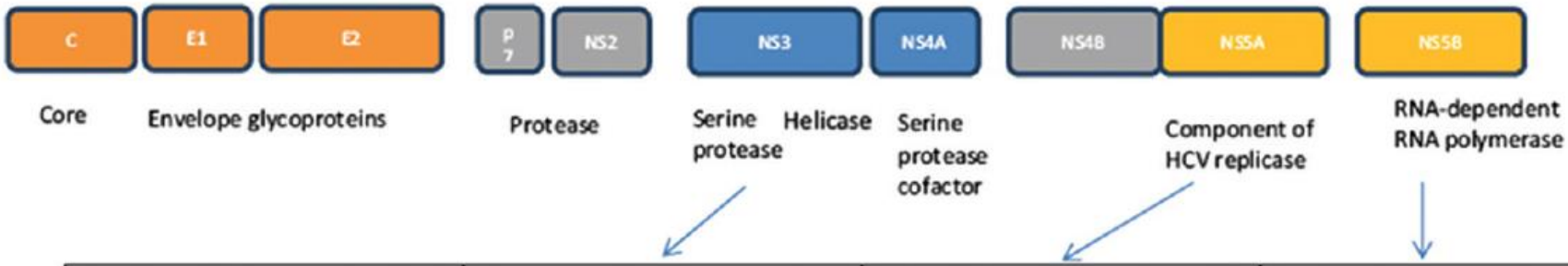
Ciclo vital VHC



Poliproteína de traducción y procesamiento



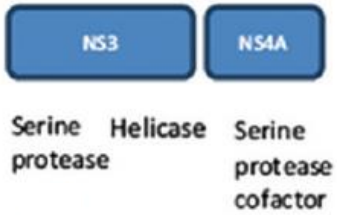
Poliproteína de traducción y procesamiento
Dianas Terapéuticas

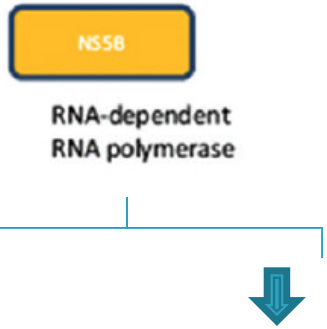


Viral protein	NS3/4A	NS5A	NS5B
Function	Serine protease	Component of HCV replication complex	RNA-dependent RNA polymerase

ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

Familias y Fármacos disponibles





INHIBIDORES PROTEASA

- ~~Telaprevir~~
- ~~Boceprevir~~
- Simeprevir
- Paritaprevir
- Grazoprevir

INHIBIDORES NS5A

- Ledipasvir
- Daclatasvir
- Ombitasvir
- Elbasvir
- Velpatasvir

INHIBIDORES POLIMERASA ANÁLOGOS NUCLEÓS(T)IDOS

- Sofosbuvir

INHIBIDORES POLIMERASA **NO** ANÁLOGOS NUCLEÓS(T)IDOS

- Dasabuvir

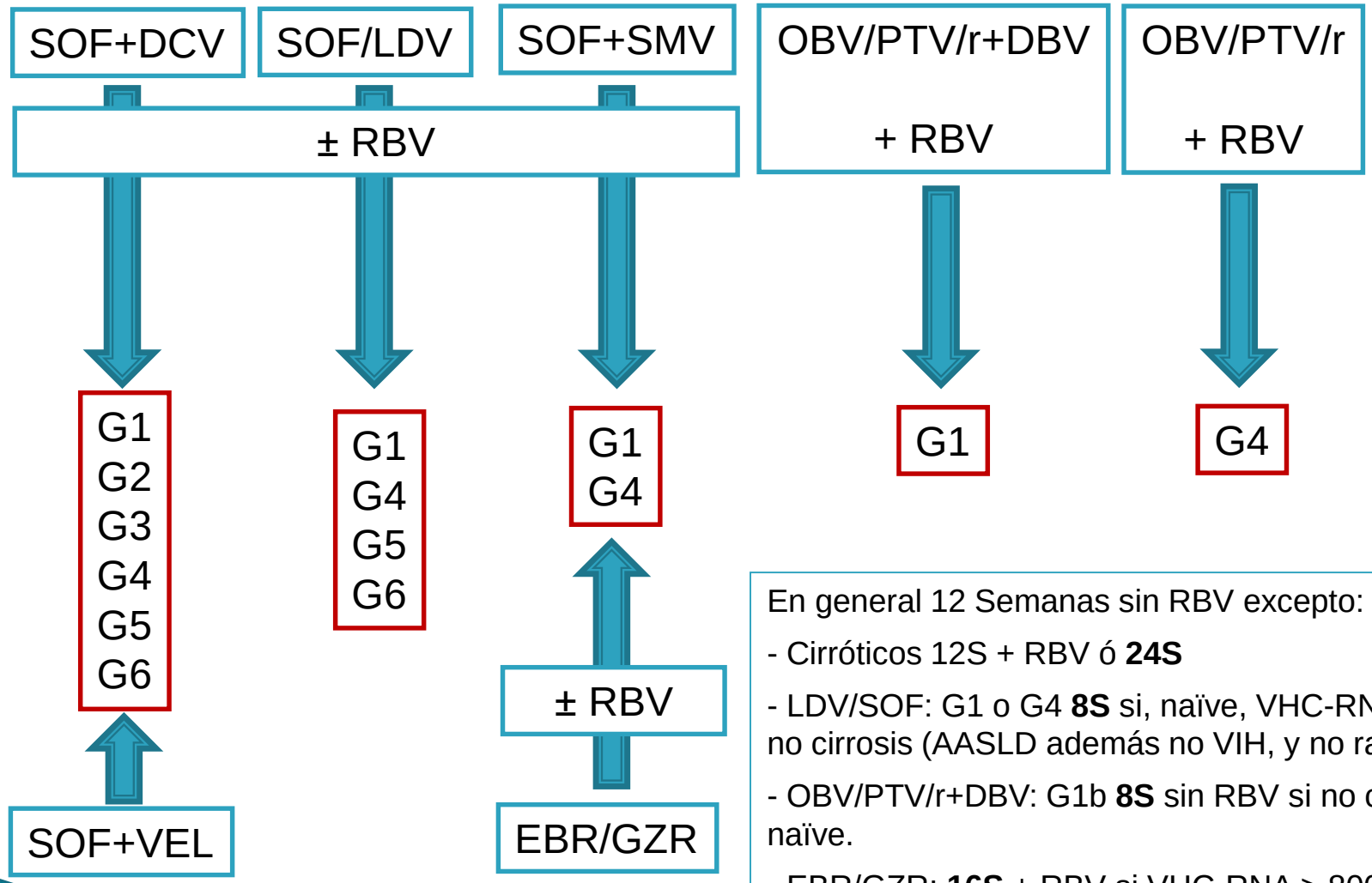
Fármacos frente al VHC

DAA comercializados

10 fármacos, 8 compuestos

Daclatasvir	*Daklinza*	Bristol-Myers Squibb
Elbasvir-Grazoprevir	*Zepatier*	Merck & Co., Inc.
Ledipasvir-sofosbuvir	*Harvoni*	Gilead Sciences
Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir	***Viekirax***	AbbVie
Dasabuvir	***Exviera***	AbbVie
Simeprevir	*Olysio*	Janssen
Sofosbuvir	*Sovaldi*	Gilead Sciences
Sofosbuvir-Velpatasvir	*Epclusa*	Gilead Sciences

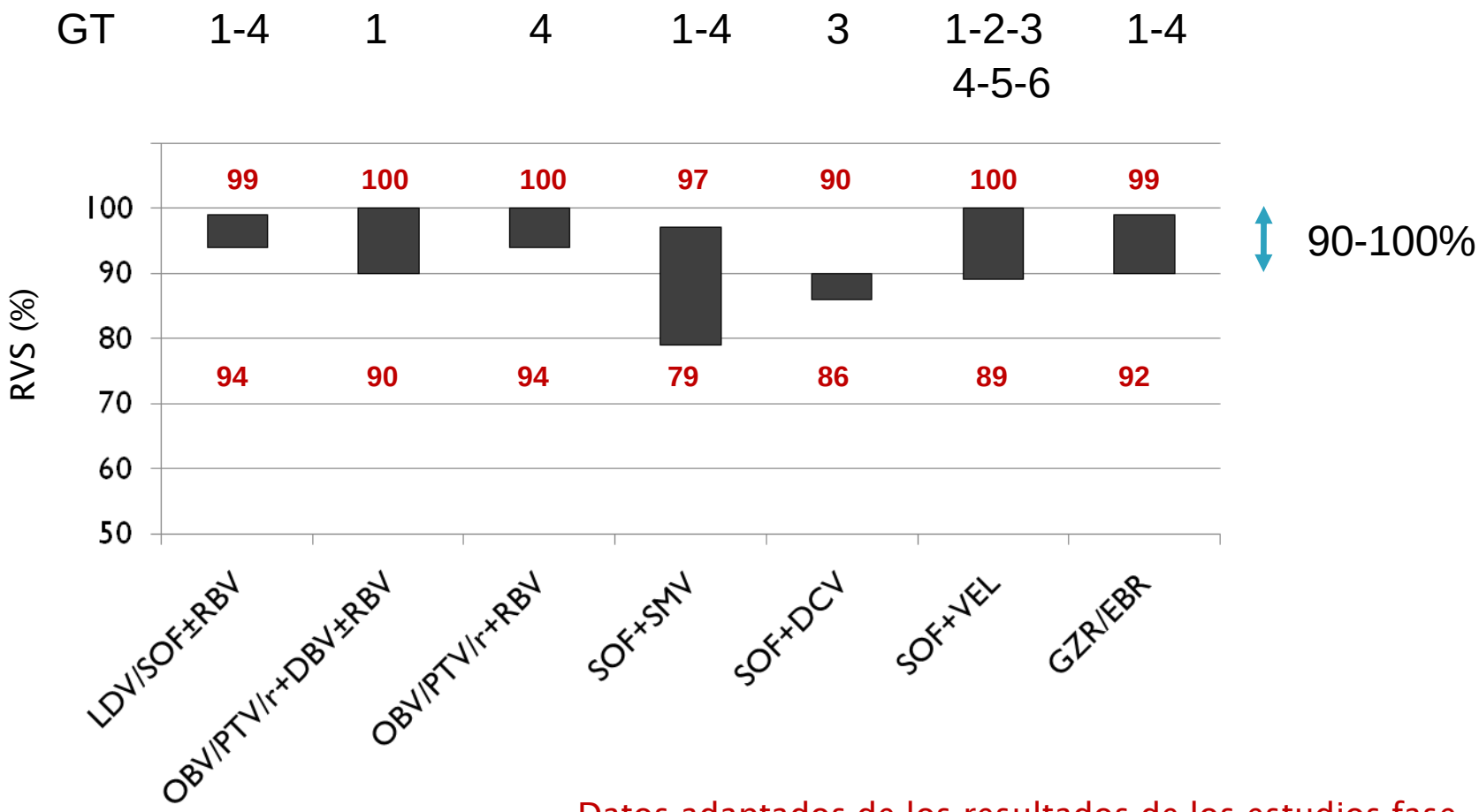
Combinaciones de DAA y Genotipos diana



En general 12 Semanas sin RBV excepto:

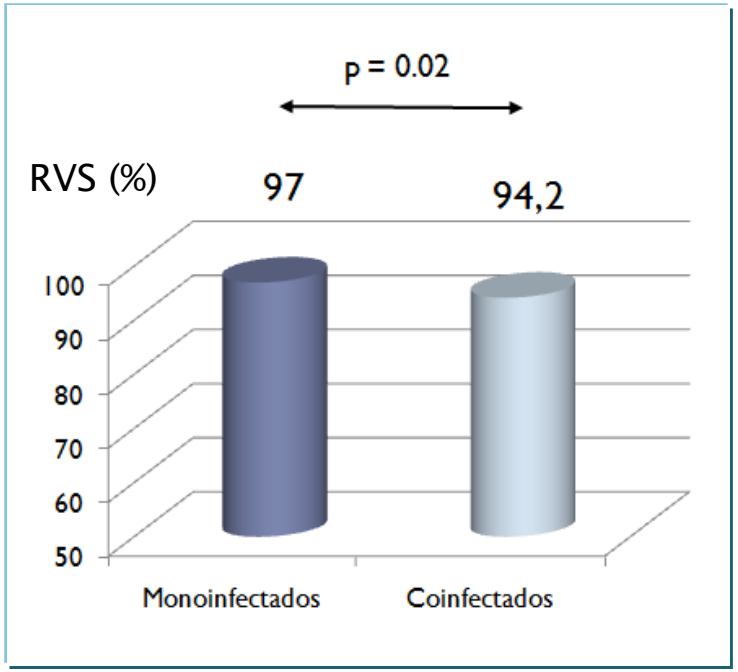
- Cirróticos 12S + RBV ó **24S**
- LDV/SOF: G1 o G4 **8S** si, naïve, VHC-RNA<6 M y no cirrosis (AASLD además no VIH, y no raza negra).
- OBV/PTV/r+DBV: G1b **8S** sin RBV si no cirrosis y naïve.
- EBR/GZR: **16S** + RBV si VHC-RNA > 800000 ó RAVs basales a NS5A

Respuesta Viral Sostenida con DAA en estudios fase III



Datos adaptados de los resultados de los estudios fase III: ION 1 y 2, PEARL I, III y IV AGATE, OPTIMIST 1 y 2, ALLY-3, ASTRAL, C-EDGE

Estudios en vida-real:
DAA en Coinfectados vs Monoinfectados



	Monoinfectados	Coinfectados	p
N	1634	482	
Con tratamiento previo	53 %	58.7 %	ns
Con cirrosis	42.1 %	48.4 %	0.02
Con cirrosis descompensada	9.7 %	15.6 %	<0.01
Genotipo 1a	17.1 %	36.9 %	<0.001
1b	67.4 %	15.7 %	
2	1.6 %	1 %	
3	6.6 %	14.9 %	
4	3.1 %	23.3 %	

No diferencias entre mono y coinfectados al ajustar por cirrosis, genotipo y combinación de DAA.

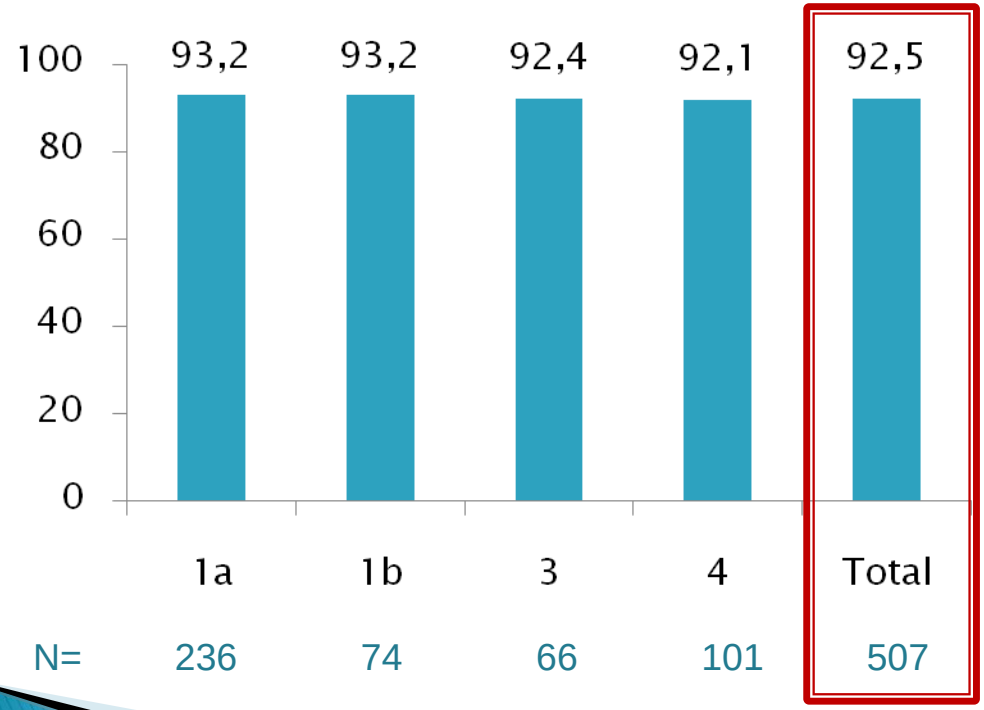
1% de efectos adversos graves en total, sin diferencias entre ambos grupos.

Adaptado de Montes ML. AIDS 2017;31:1253

Estudios en vida-real:
DAA en Coinfectados (COINFECOVA-2)

Estudio retrospectivo en 13 centros de la Comunidad Valenciana que incluyó pacientes **coinfectados** tratados con DAA durante 2015.

- N= 507; 54% con cirrosis; 46% con fracaso a tratamiento previo



Abandono por efectos adversos
0.4%

Pérdidas de seguimiento
1.8%

Abandono voluntario
1%

Fracaso virológico
4.7%

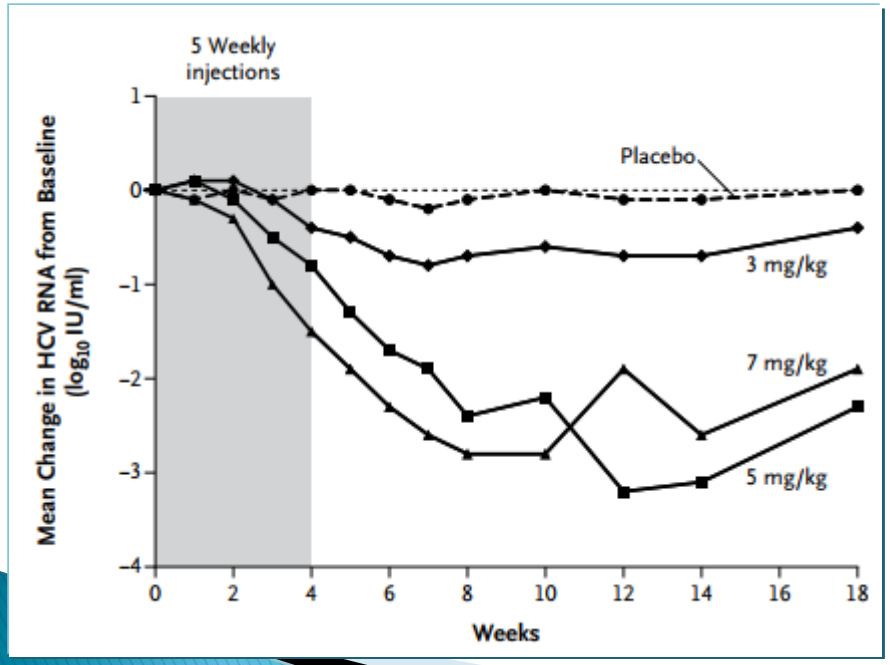
Mínguez C. AASLD 2016. Boston. Abst 1964

¿Se van a poder mejorar estos resultados?

Nuevos fármacos y nuevas estrategias

Previsiones

- Es improbable que vayan a desarrollarse fármacos de nuevas familias (nuevas dianas terapéuticas)…
- …¿Inhibidores de microRNA-122?



Estudio fase IIa

-N = 36

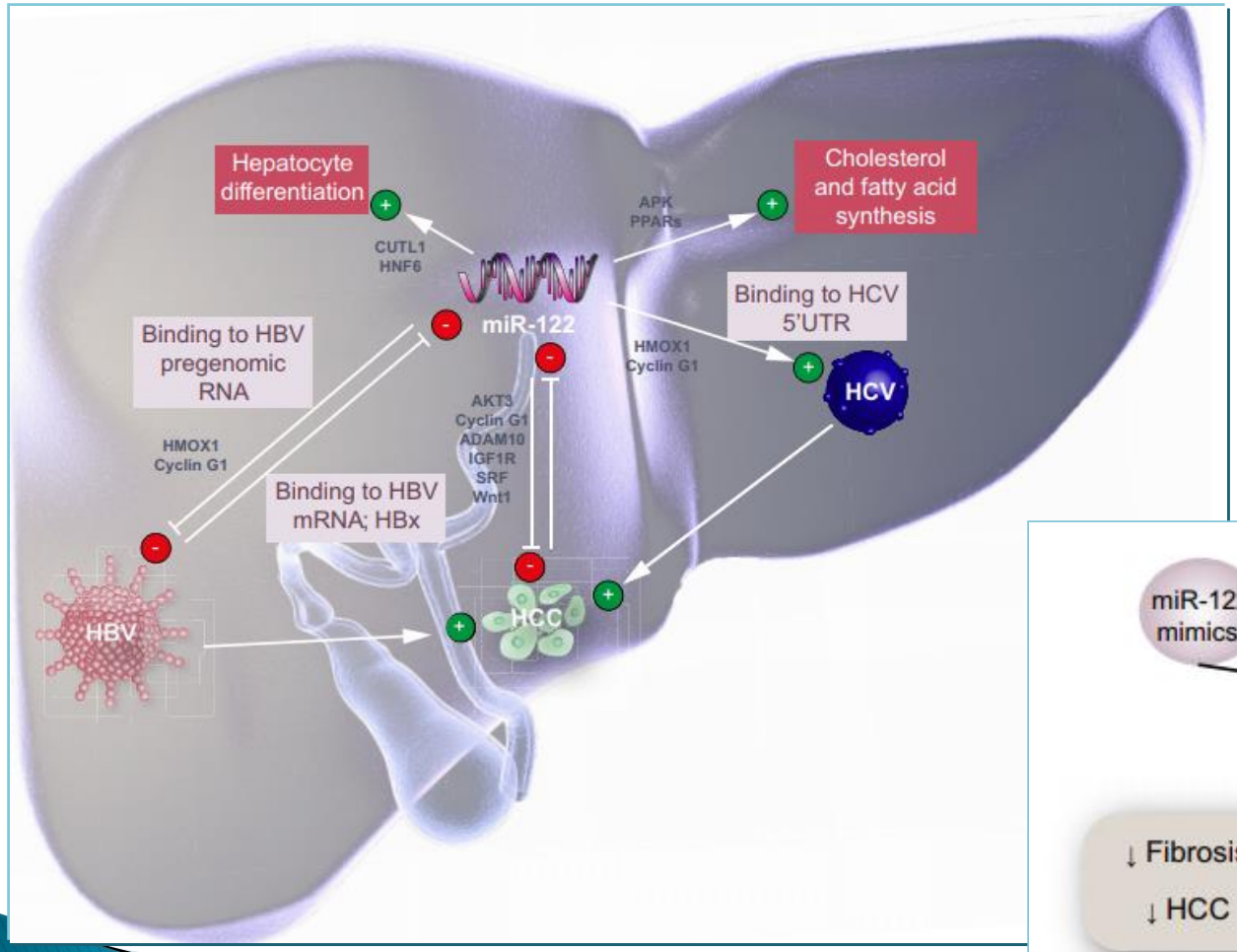
-MIRAVIRSEN sc a distintas dosis, 5 veces/semana (5 semanas)

Ausencia de resistencias

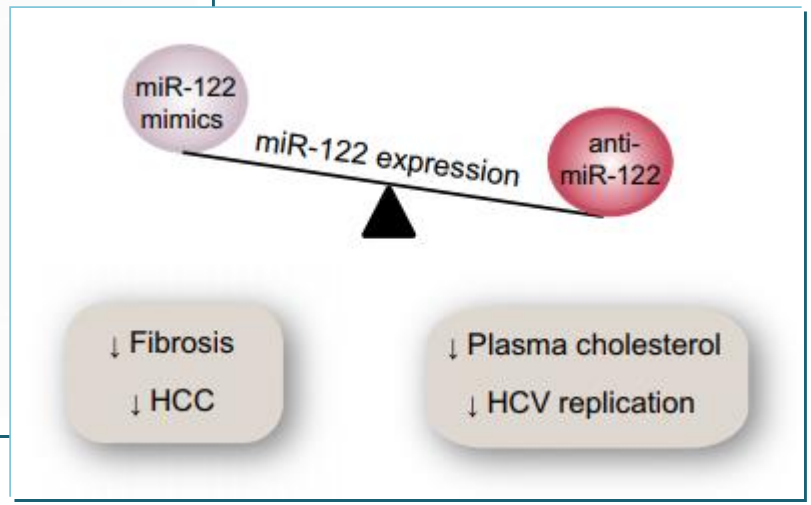
¿Seguridad?

Janssen HL. N Eng J Med 2013;368:1685-1694

MicroRNA-122



MicroRNA: porción de RNA transcritas de un DNA pero no traducidas a proteínas. Actúan regulando la expresión de otros genes.



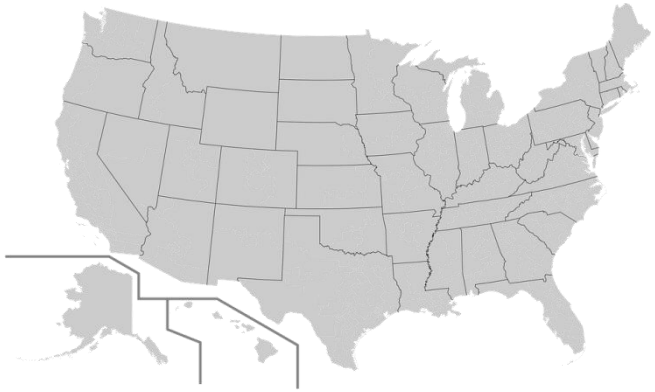
Bandiera S. J Hepatol 2015;62:448

Futuras Generaciones AAD: Necesidades

- Combinaciones pangenotípicas
- Eliminar la necesidad de Ribavirina
- Reducción de la duración de los tratamientos
- Reducir el coste de los tratamientos

- Eficacia frente a virus con mutaciones de resistencia (primarias o adquiridas)
- Eficacia en pacientes que hayan fracasado a pautas con inhibidores NS5A.
- Eficacia en pacientes con genotipo 3, sobre todo en aquellos con cirrosis y/o fracaso a tratamiento previo

ÚLTIMOS DATOS



Four weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin with or without interferon gives very high and sustained cure rates in difficult to reach but easy to treat injecting drug users with chronic hepatitis C: final results of the 4WIDUC study

-**Criterios inclusión**: VHC+ naïve, en TSO; 18-49 años; FibroScan< 8 kPa ó biopsia con F0-F1; RNA-VHC< 2 millones UI/mL; IMC< 30; supuestamente adherente; cualquier genotipo.
-**Criterios exclusión**: riesgo de no adherencia; VIH ó VHB+; signos de cirrosis; contraindicación a los fármacos; no entender danés; mal acceso venoso; cualquier otro factor que pueda comprometer la respuesta.

RBV: 15 mg/kg qd, peg IFN α2a 180/semana

Oevrehus ALH. EASL 2017

4WIDUC: resultados

Figure 1 SVR 12 and 24 ITT population

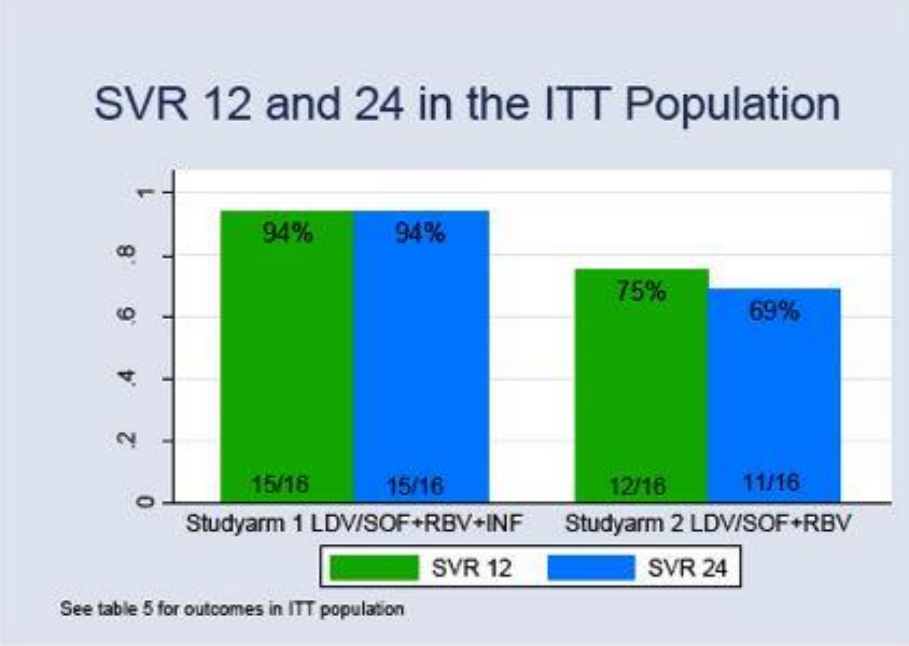
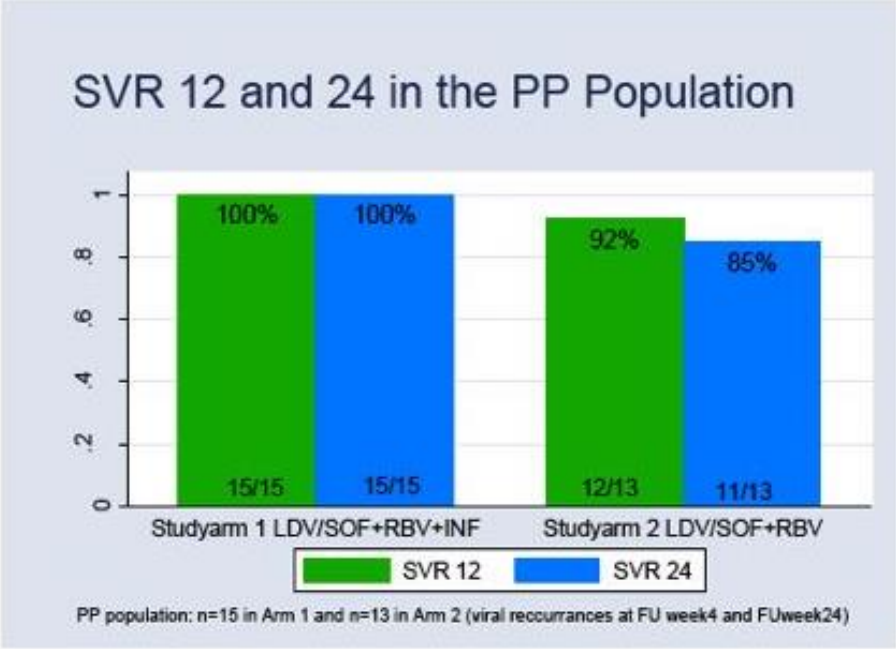


Figure 2 SVR 12 and 24 PP population



- 4 pacientes se excluyeron del análisis PP, por falta de cumplimiento con el protocolo (1 en brazo-1 y 3 en brazo-2)
- 2 (15%) pacientes en brazo-2 presentaron recidiva viral

Oevrehus ALH. EASL 2017

GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR

Aprobado para FDA en Agosto 2017 (MAVIRET ®)

Glecaprevir
(formerly ABT-493)
pangenotypic NS3/4A protease inhibitor

Coformulated: G/P

Pibrentasvir
(formerly ABT-530)
pangenotypic NS5A inhibitor

In vitro:[5]

- High barrier to resistance
- Potent against common NS3 polymorphisms (eg, positions 80, 155, and 168) and NS5A polymorphisms (eg, positions 28, 30, 31, and 93)
- Synergistic antiviral activity

Clinical PK & metabolism:

- Once-daily oral dosing
- Minimal metabolism and primary biliary excretion
- Negligible renal excretion (<1%)

G/P is coformulated and dosed once daily as three 100 mg/40 mg pills for a total dose of 300 mg/120 mg.
Glecaprevir was identified by AbbVie and Enanta.

Análisis agrupado de estudios con GLE/PIB

- Data was pooled from arms of the SURVEYOR-I and -II, and EXPEDITION-4 and ENDURANCE 1, 2, 3, and 4 studies, in which patients received treatment with GLE 300 mg + PIB 120 mg or coformulated G/P (300 mg/120 mg) without ribavirin (RBV) for either 8 or 12 weeks

KEY ELIGIBILITY CRITERIA

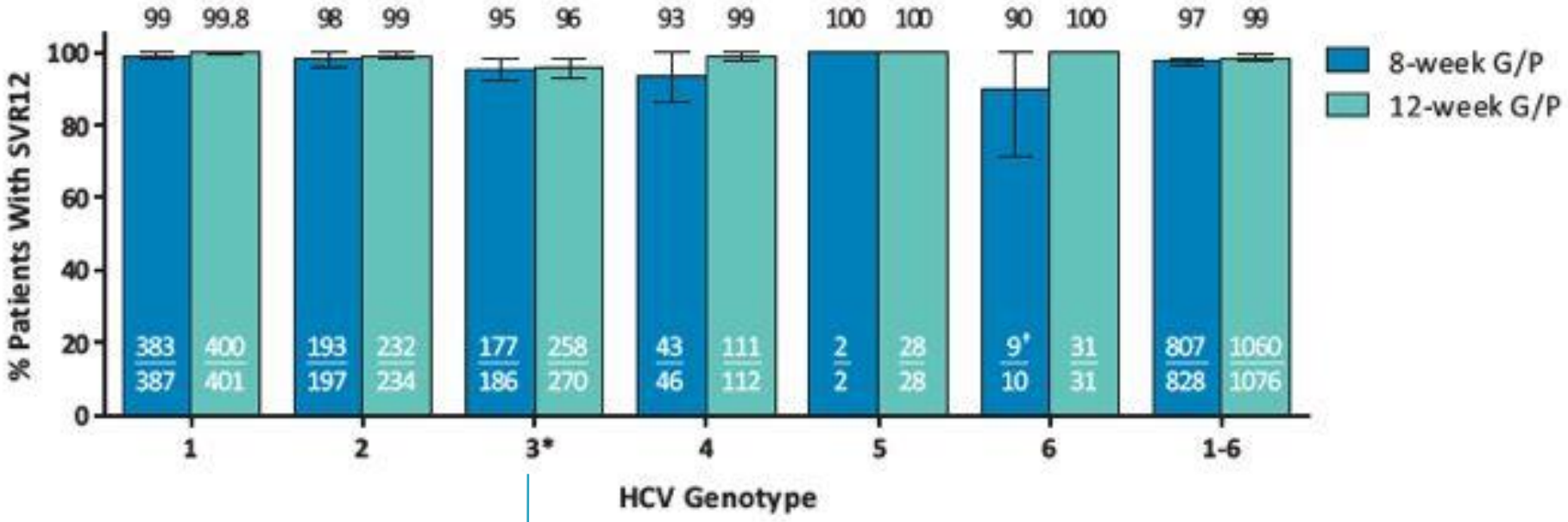
- Adults with chronic HCV GT 1, 2, 3, 4, 5 or 6 infection (HCV RNA >1000 IU/mL)
- Age ≥18 years and BMI ≥18 kg/m²
- HCV treatment-naïve or treatment-experienced with interferon (IFN) or pegylated IFN (pegIFN) ± RBV, or sofosbuvir (SOF) plus RBV ± pegIFN
- Absence of cirrhosis based on liver biopsy, transient elastography (Fibroscan®), or serum biomarkers (Fibrotest®) and APRI
- No prior HCV treatment experience with a DAA other than SOF
- Absence of co-infection with hepatitis B virus

Puoti M. EASL 2017

Análisis agrupado de estudios con GLE/PIB

Figure 1. Efficacy of 8- vs 12-week G/P

Figure 1a. SVR12, ITT Population

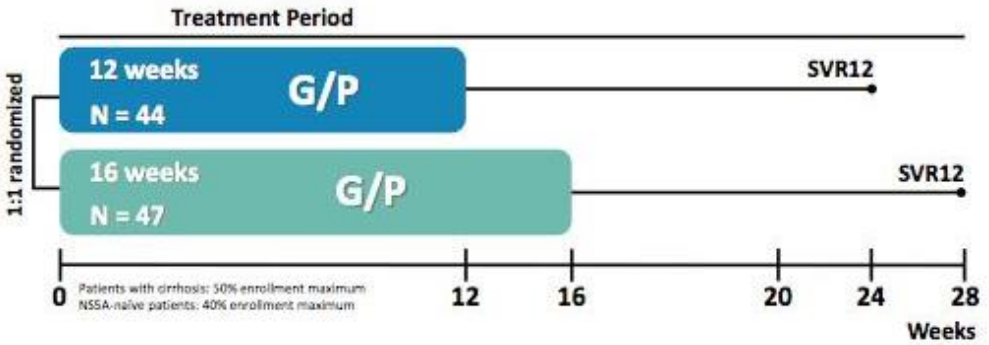


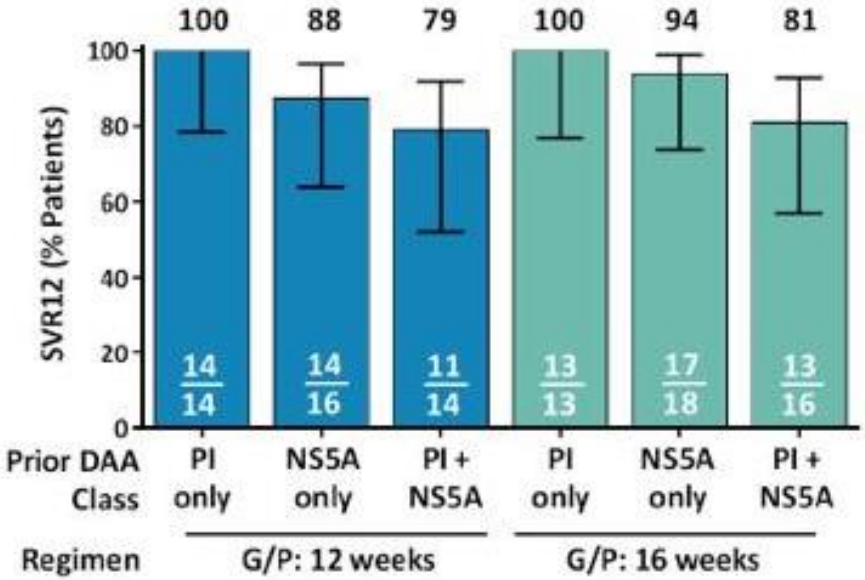
Todos los GT-3 eran naïves

Puoti M. EASL 2017

Estudio MAGELLAN-1 part2

- Pacientes con GT 1, 4, 5 ó 6
- Fracaso previo a una combinación con al menos un I. NS3/A4 ó un I. NS5A.
- Sin cirrosis o cirrosis compensada (≈ 30%)





Overall SVR12:

12-week: 89% (39/44)
- 1 OTVF; 4 relapse

16-week: 91% (43/47)
- 4 OTVF; 0 relapse

Prior Treatment History
PI: TVR, SMV, BOC
NS5A: LDV, DCV
NS5A+PI: OBV and PTV, or other combinations

OTVF, on-treatment virologic failure

Poordad F. EASL 2017

GLE/PIB: indicaciones

Pacientes Naïves

Genotipo	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Con cirrosis
Todos los genotipos del VHC	8 semanas	12 semanas

Pacientes con fracasoprevio a pegIFN+RBV, pegIFN+SOF, ó SOF+RBV

Genotipo	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Con cirrosis
GT 1, 2, 4-6	8 semanas	12 semanas
GT 3	16 semanas	16 semanas

Ficha técnica Maviret®. EMA.

GLE/PIB: precauciones

- Contraindicado en cirrosis CHILD-C
- No recomendado en:
  - Coinfección con VHB (reactivaciones graves)
  - CHILD-B
  - Fracaso previo a combinaciones con inhibidores de NS3 ó NS5A

- Interacciones con todos los inductores de la P-gp y del CYP3A

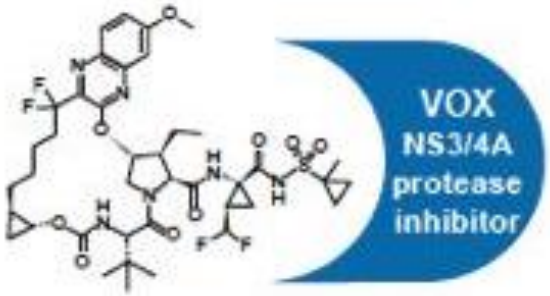
Ficha técnica Maviret®. EMA.

SOF/VEL/VOXILAPREVIR

Aprobado por FDAen Julio 2017 (Vosevi®)

Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL)

- **SOF**: Nucleotide polymerase inhibitor with activity against HCV GT 1–6
- **VEL**: Potent pangenotypic NS5A inhibitor



Voxilaprevir (VOX)

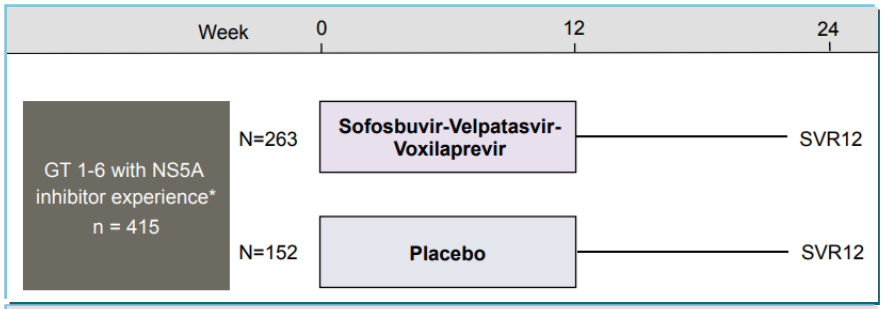
- HCV NS3/4A PI with potent antiviral activity against GT 1–6, including most RASs

SOF/VEL/VOX

- Once daily, oral, fixed-dose combination (400/100/100 mg) for GT 1–6

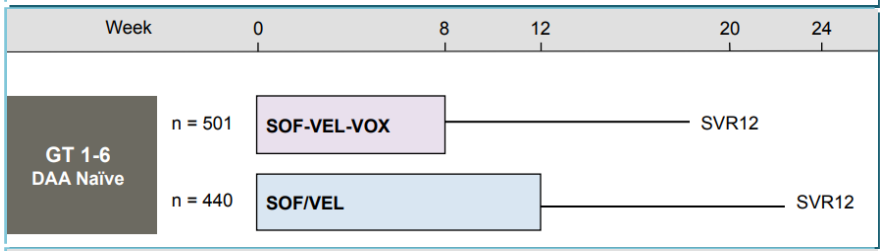
Estudios POLARIS (SOF/VEL/VOX)

POLARIS-1



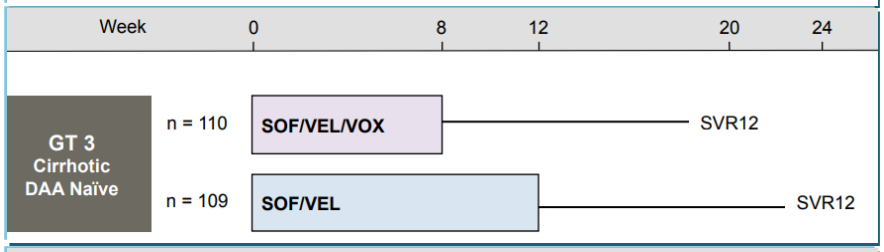
- GT 1-6; **12 w**
- Fracaso a I.NS5A
- Con cirrosis (46%)

POLARIS-2



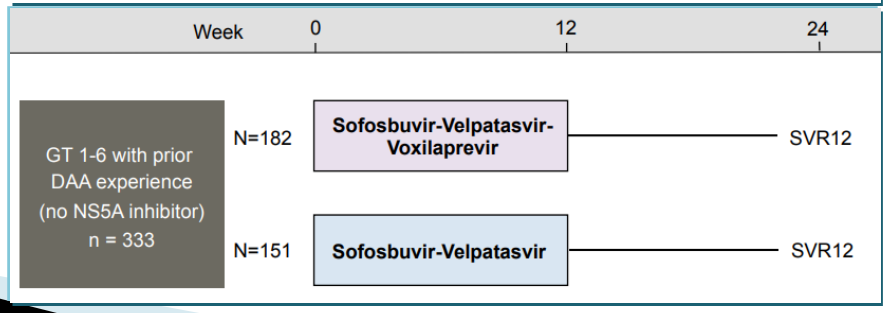
- GT 1-6; **8 w**
- Naïves
- Con cirrosis (18%)

POLARIS-3



- GT 3; **8 w**
- Naïves ó fracaso pegIF +RBV (30%)

POLARIS-4

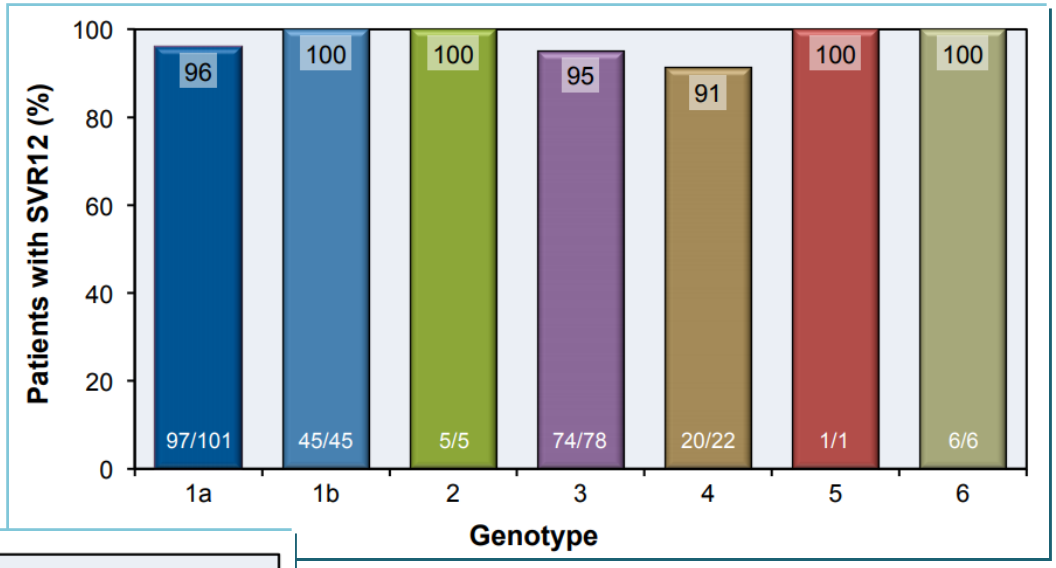


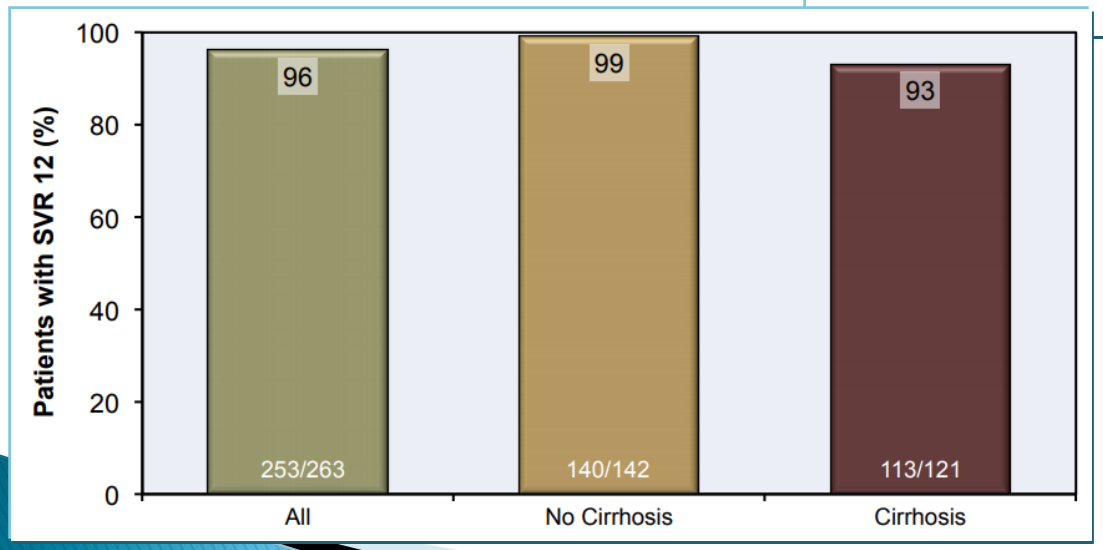
- GT 1-6; **12 w**
- Fracaso a AAD no I.NS5A
- Con cirrosis (46%)

Estudio POLARIS-1 (Fracaso previo)

83% de los incluidos tenían variantes basales de resistencia.

Ningún fracaso virológico entre los **no** cirróticos



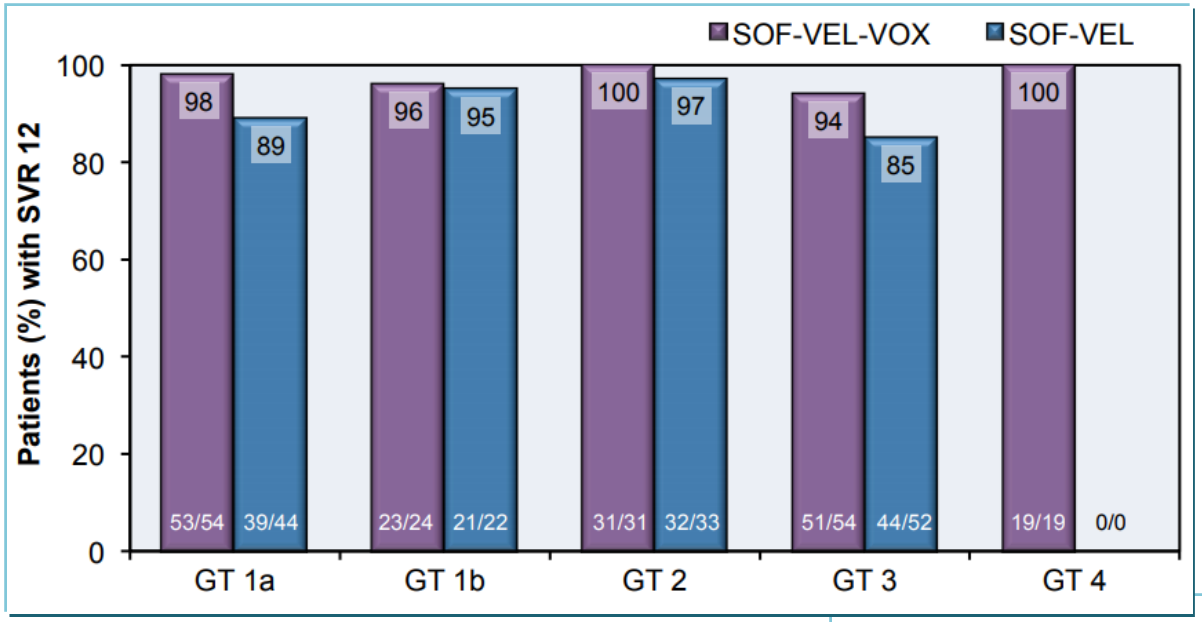


6 recidivas entre los cirróticos (4.9%).

Ninguna RAV nueva tras la recidiva.

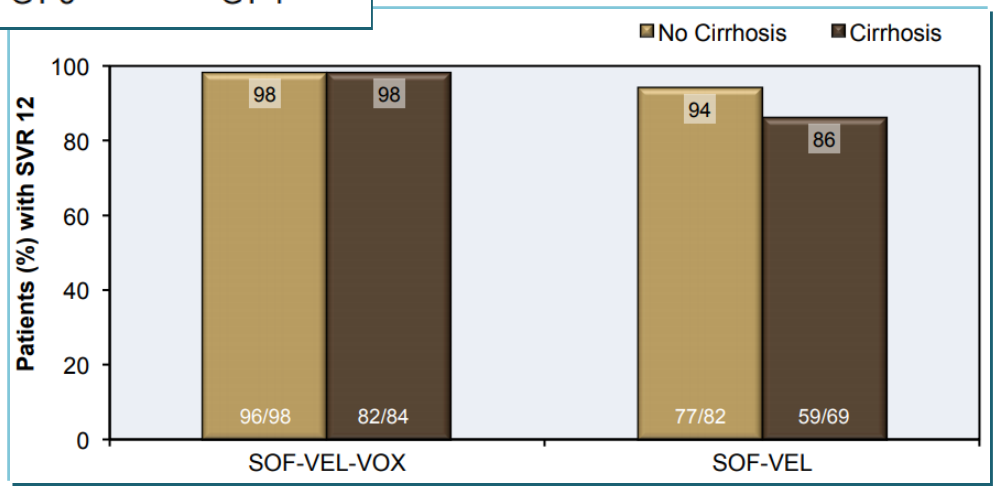
Bourliere M. N Eng J Med 2017;376:2134

Estudio POLARIS-4 (Fracaso previo)



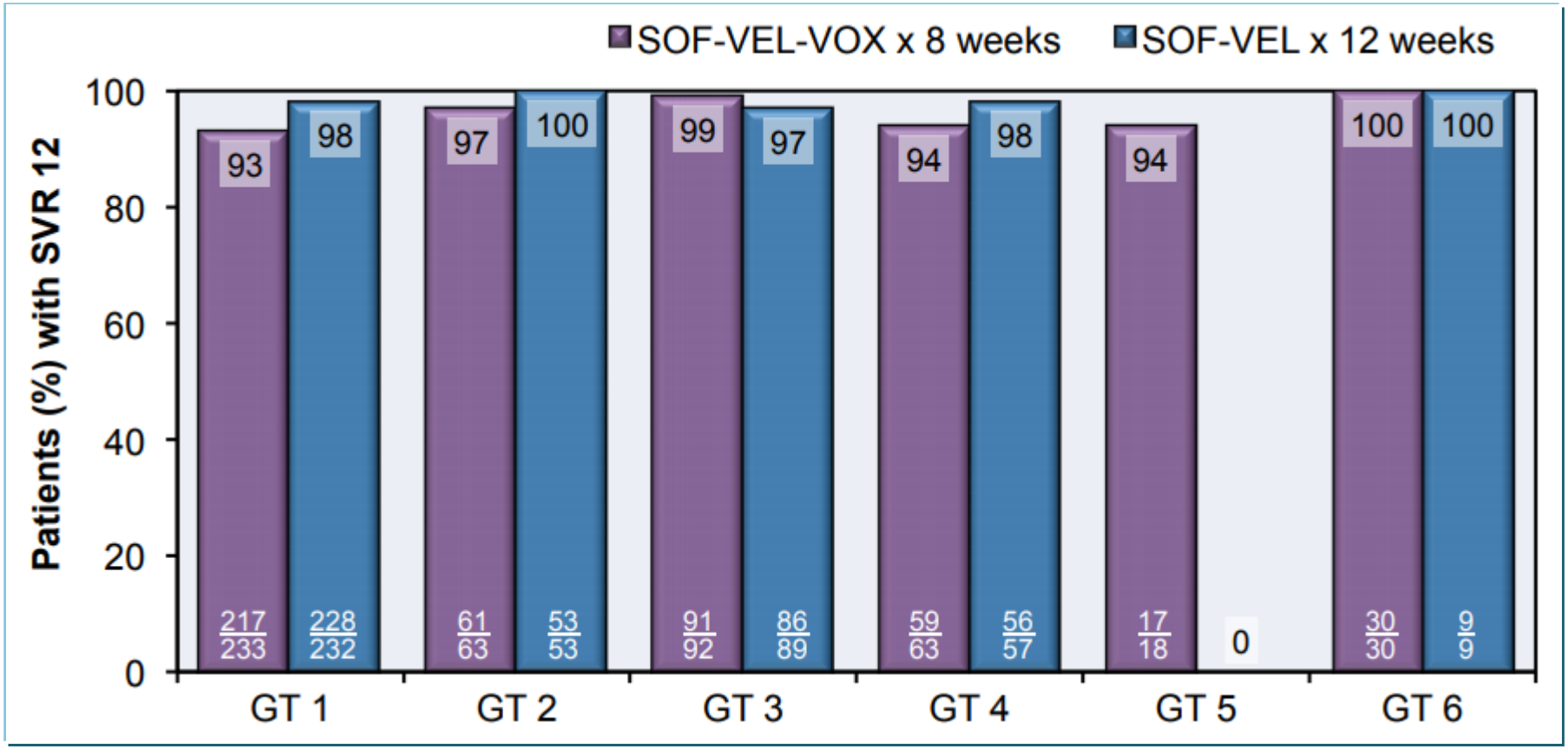
RVS_{12} global: 97%

Las mutaciones de resistencia basales no afectaron al resultado



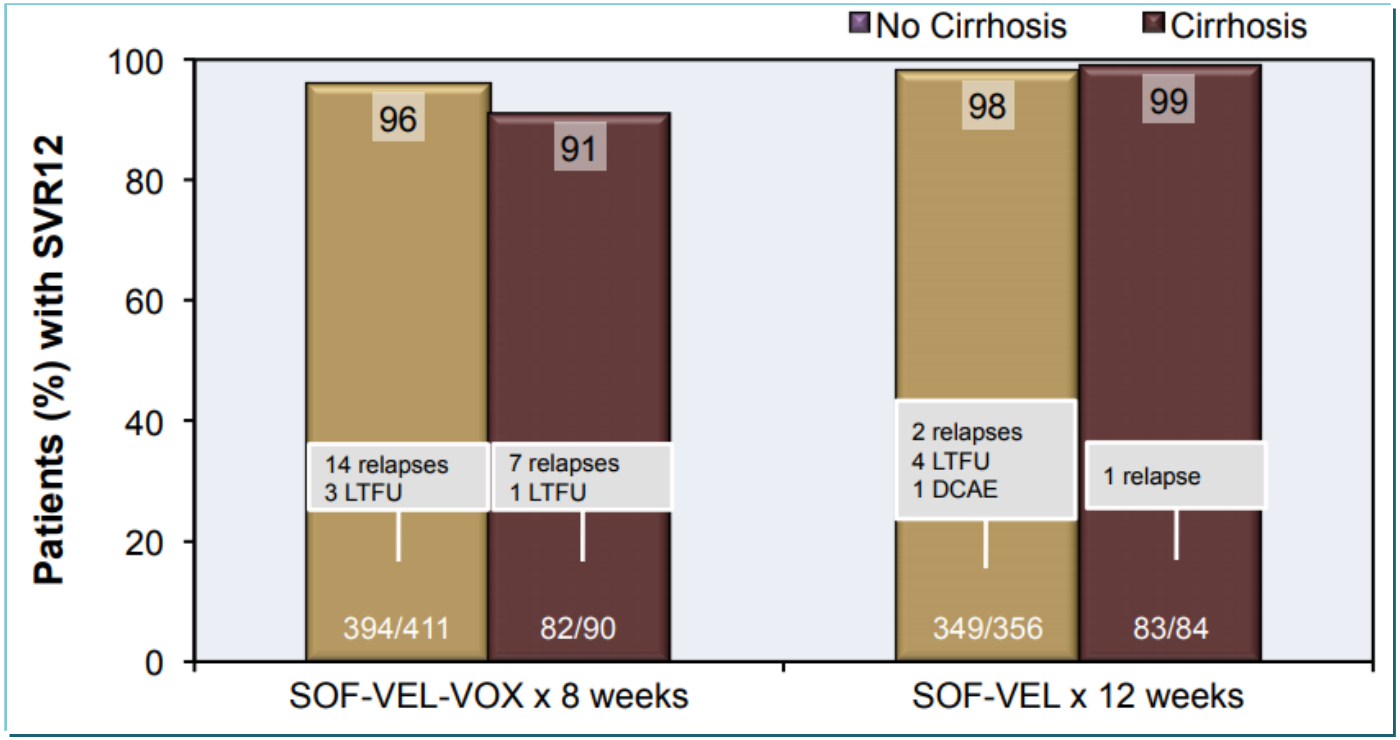
Bourliere M. N Eng J Med 2017;376:2134

Estudio POLARIS-2 (Naïves)



Jacobson IM. Gastroenterology 2017;153:113

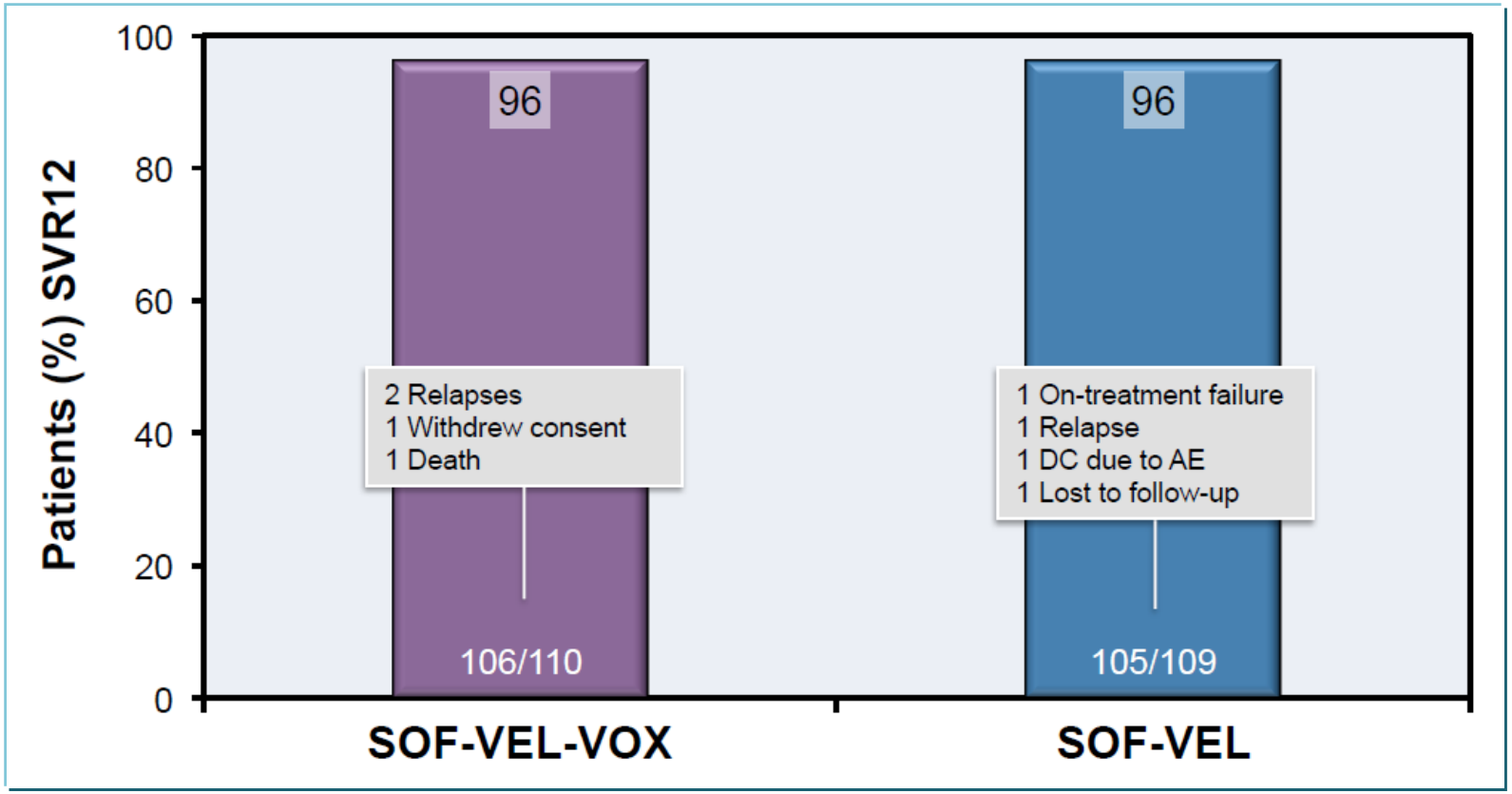
Estudio POLARIS-2



No se consigue demostrar la no-inferioridad de SOF/VEL/VOX 8w, peores resultados que SOF/VEL 12w en cirróticos

Jacobson IM. Gastroenterology 2017;153:113

Estudio POLARIS-3 (Naives)



No se consigue demostrar la no-inferioridad de SOF/VEL/VOX 8w, pero resultados similares que SOF/VEL 12w.

Jacobson IM. Gastroenterology 2017;153:113

SOF/VEL/VOX: Indicaciones

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento con Vosevi para todos los genotipos del VHC

Población de pacientes	Duración del tratamiento
Pacientes no tratados previamente con AAD y sin cirrosis	8 semanas
Pacientes no tratados previamente con AAD y con cirrosis compensada	12 semanas Se puede considerar la duración de 8 semanas en pacientes infectados por el genotipo 3 (ver sección 5.1)
Pacientes tratados previamente con AAD* sin cirrosis o pacientes con cirrosis compensada	12 semanas

AAD: fármaco antiviral de acción directa

PRECAUCIONES:

-Sin datos con coinfección por VHB (casos de reactivaciones graves).

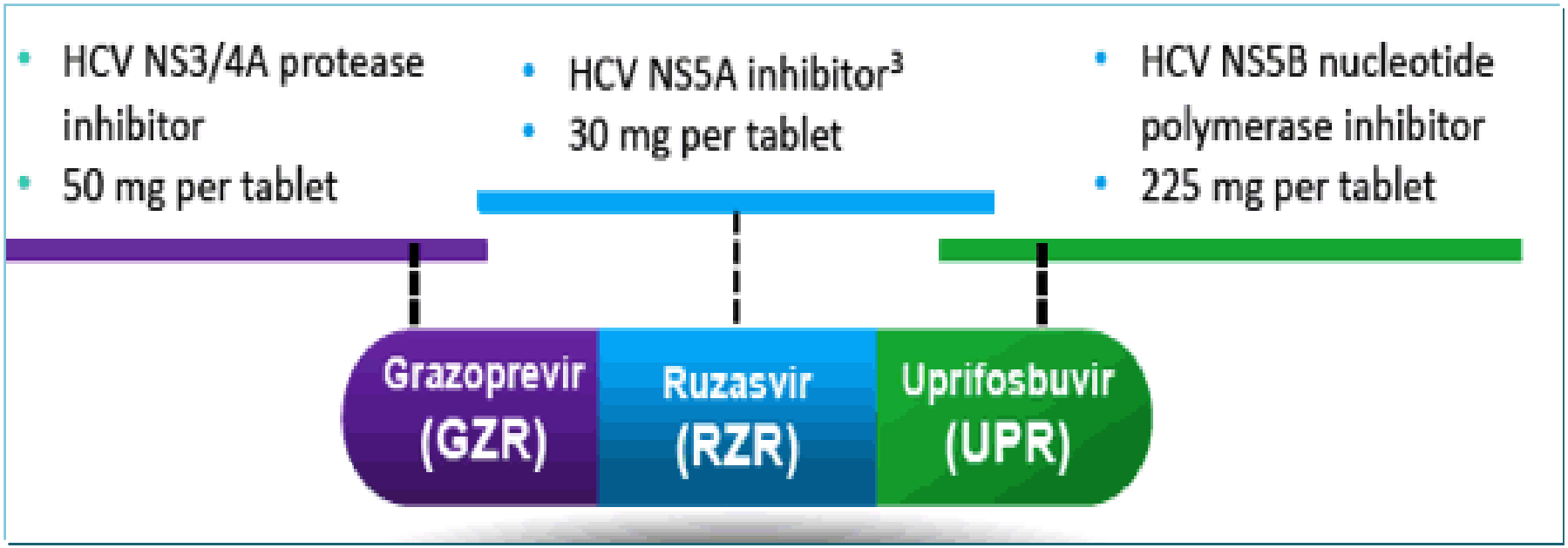
-No recomendado en caso de cirrosis con CHILD B ó C

-No recomendado con amiodarona (bradicardia y bloqueo A-V) causa ¿?

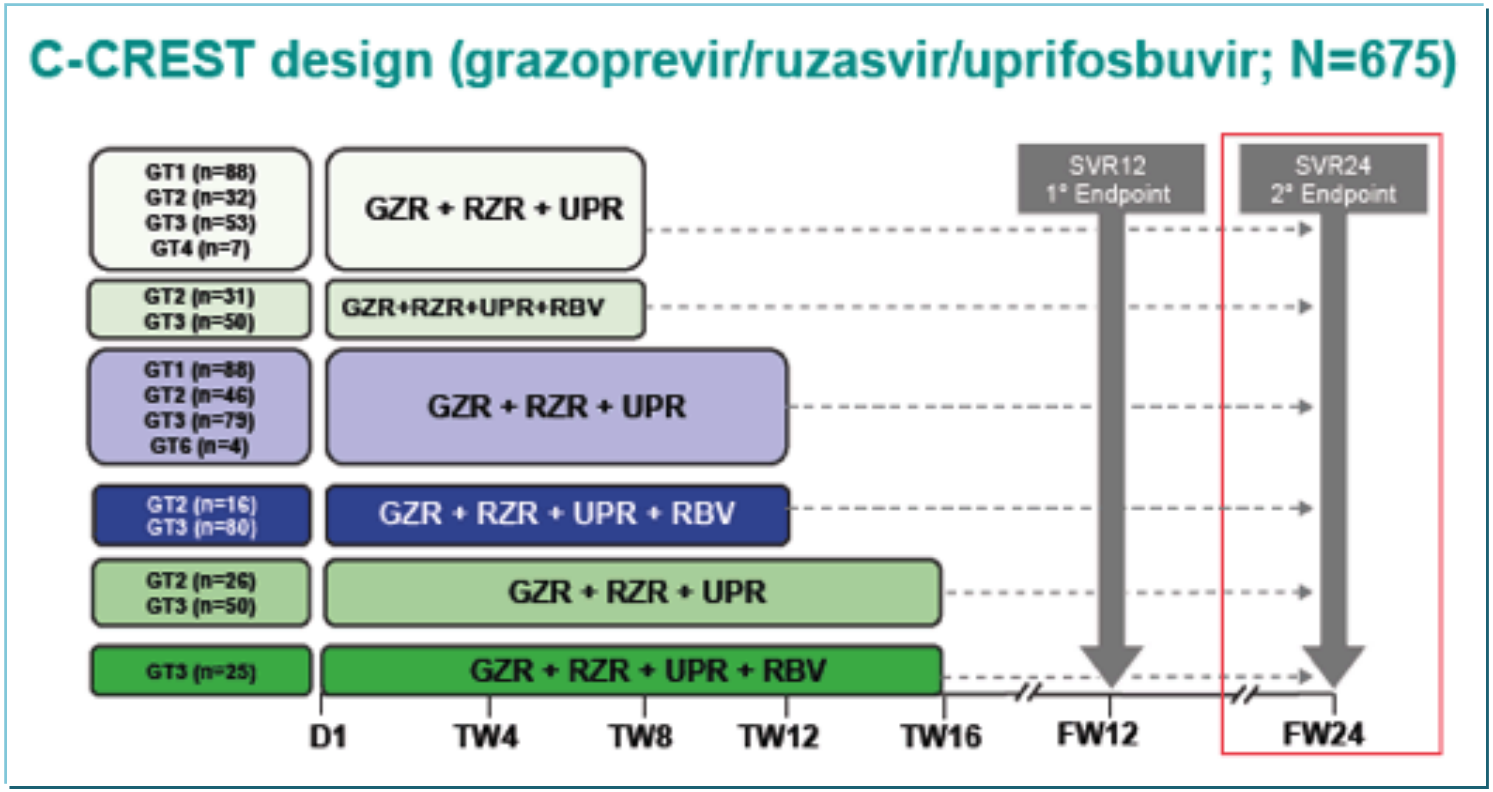
-Interacciones con inductores moderados de gpP y CYP, y con inhibidores potentes o sustratos de PTAO1B1

Ficha técnica Vosevi®. EMA.

GZR/UPRIFOSVIR/RUZASVIR



C-CREST STUDY parte B

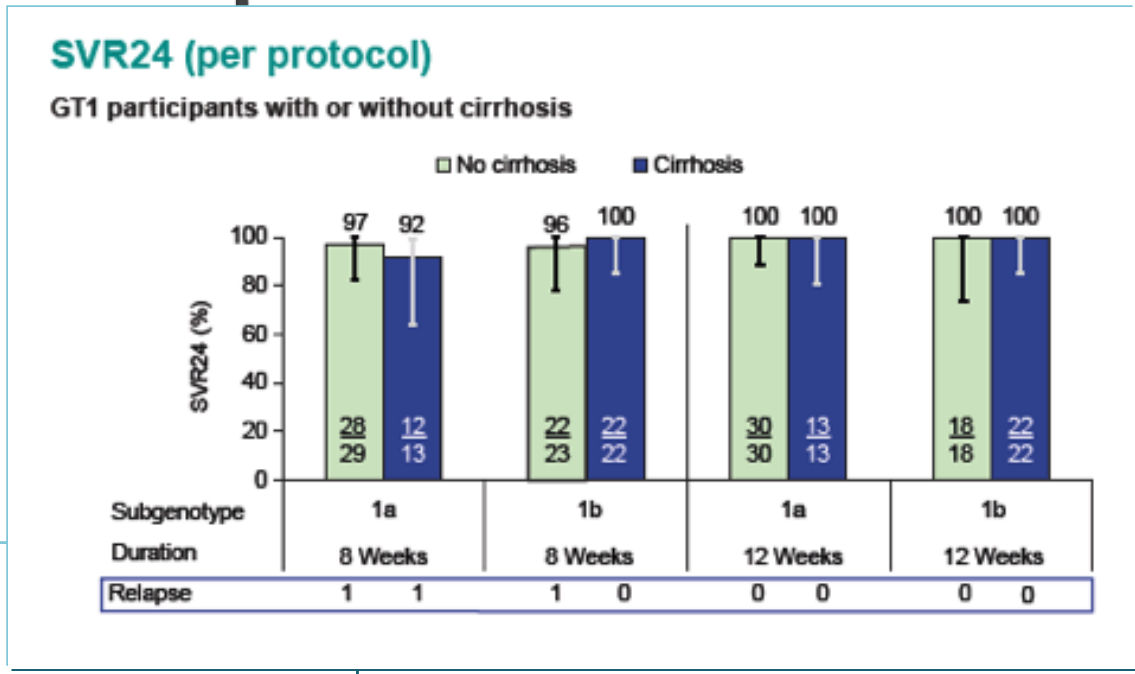


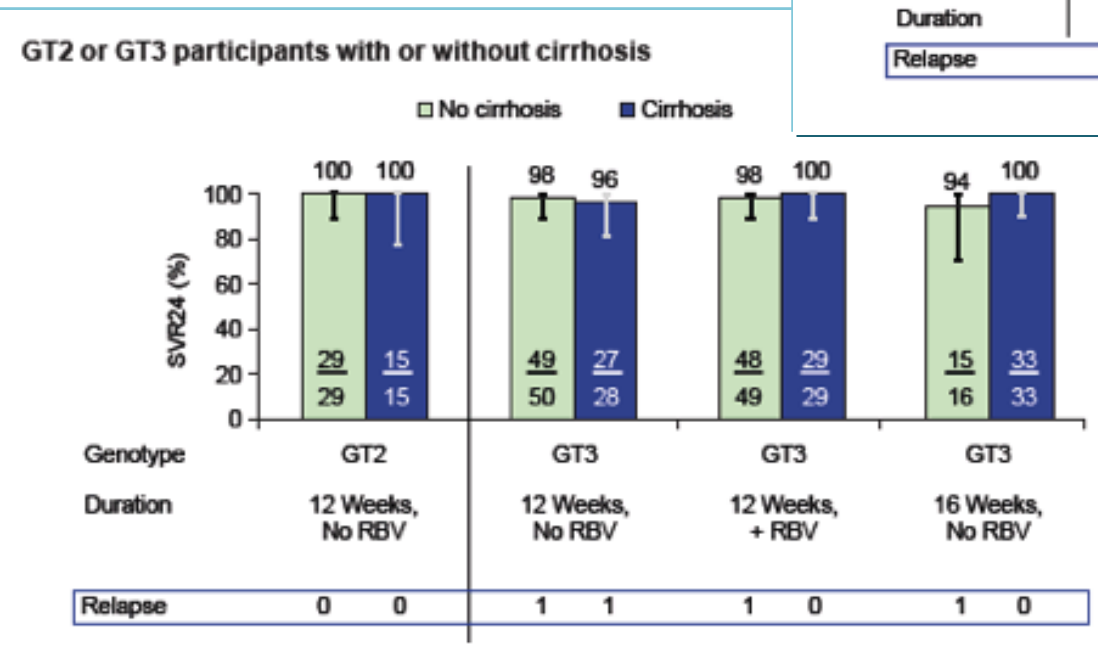
Pacientes **<u>naïves</u>** (excepto en GT-3: se permiten fracasos a pegIFN+RBV)
Se permiten cirrosis compensadas (CHILD A)
Se permiten coinfectados con el VIH, no con el VHB

Lawitz E. EASL 2017

C-CREST STUDY parte B

Según cirrosis

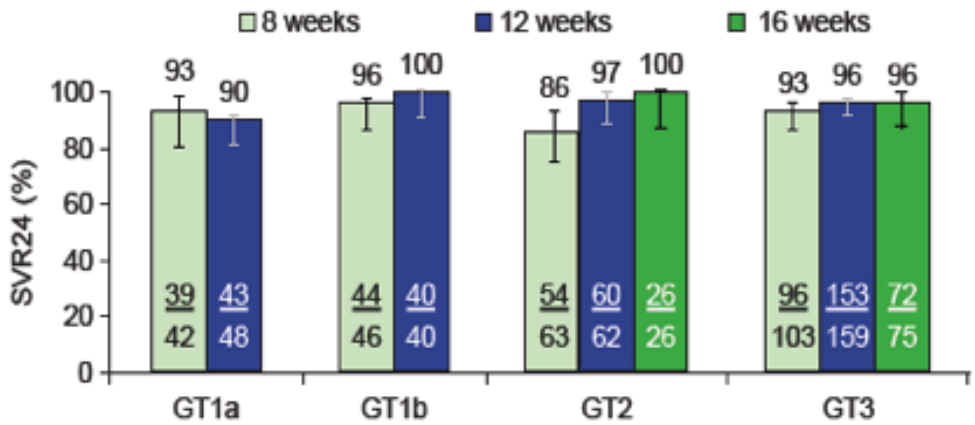




Lawitz E. EASL 2017

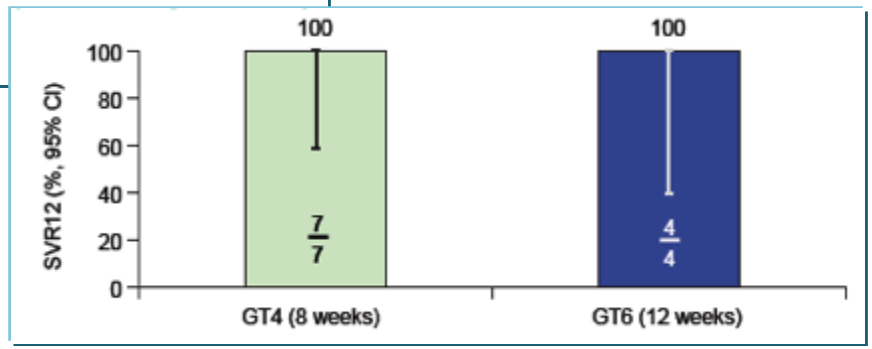
C-CREST STUDY parte B

SVR24 (Full Analysis Set) GT1–3: 8, 12, or 16 Weeks



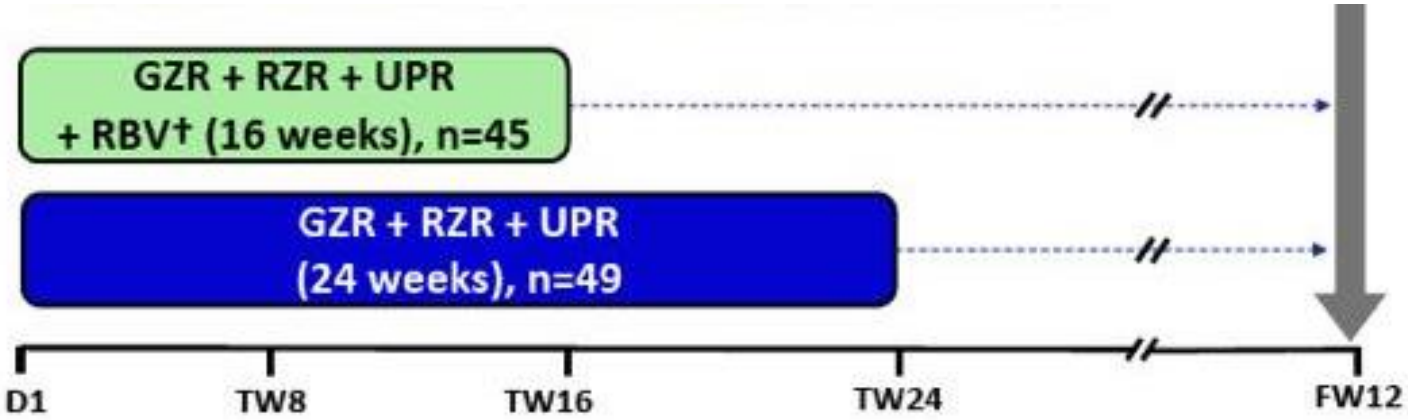
	GT1a		GT1b		GT2			GT3		
Relapse before FW12*	2	0	1	0	7	0	0	4	3	2
Discontinuation (DR-AE)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Reinfection	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LTFU before FW12	0	1†	0	0	1	1	0	1	1	1
LTFU betw. FW12 & FW24	0	4	1	0	0	1	0	2	2	0

DR-AE = drug-related adverse event.
*There were no new virologic relapses between follow-up week 12 and follow-up week 24.
†1 participant died due to study-drug unrelated bacterial sepsis.



Lawitz E. EASL 2017

C-SURGE: uprifosbuvir/grazoprevir/ruzasvir for genotype 1 with prior DAA-failure



> 18 years
HCV infection
Genotype 1
Relapse after LDV/SOF or EBR/GZR
Compensated cirrhosis** allowed
Well-controlled HIV co-infection allowed

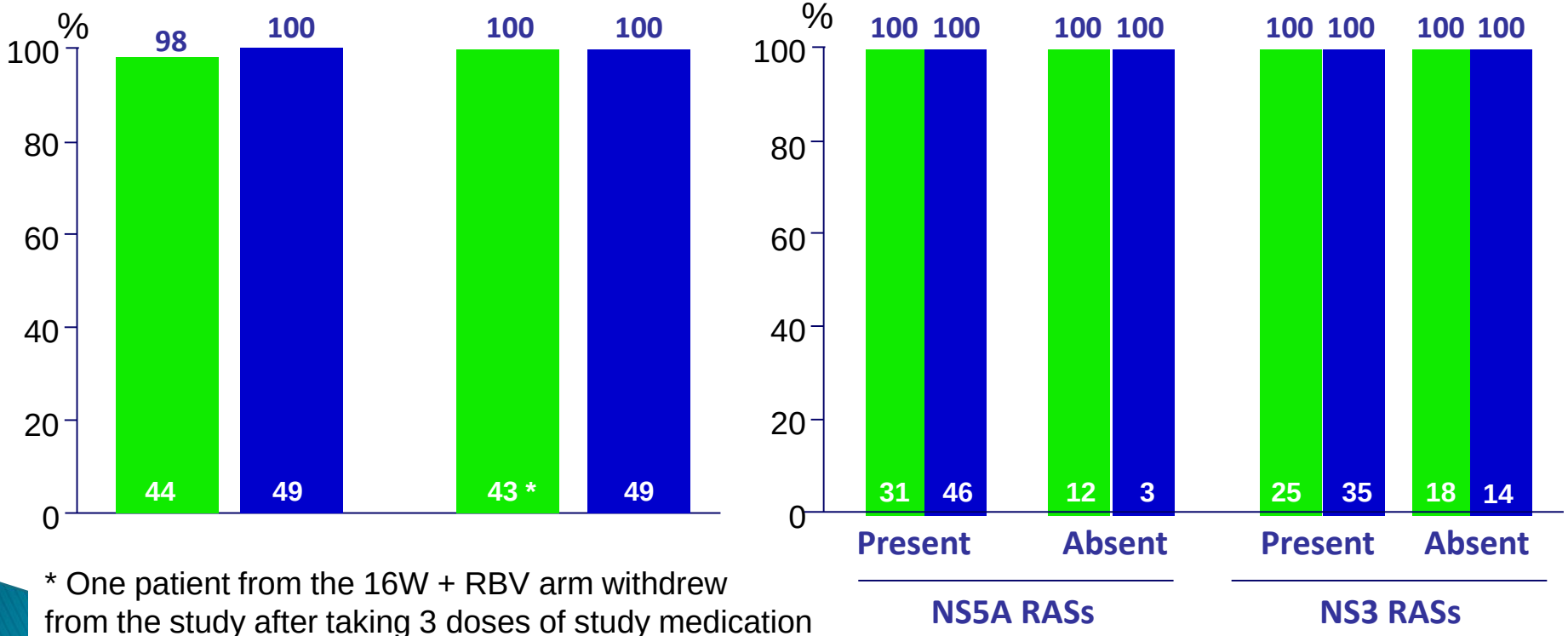
43%

5%

Wyles D. Hepatology 2017 (ePub ahead of print)

C-SURGE: uprifosbuvir/grazoprevir/ruzasvir for genotype 1 with prior DAA-failure

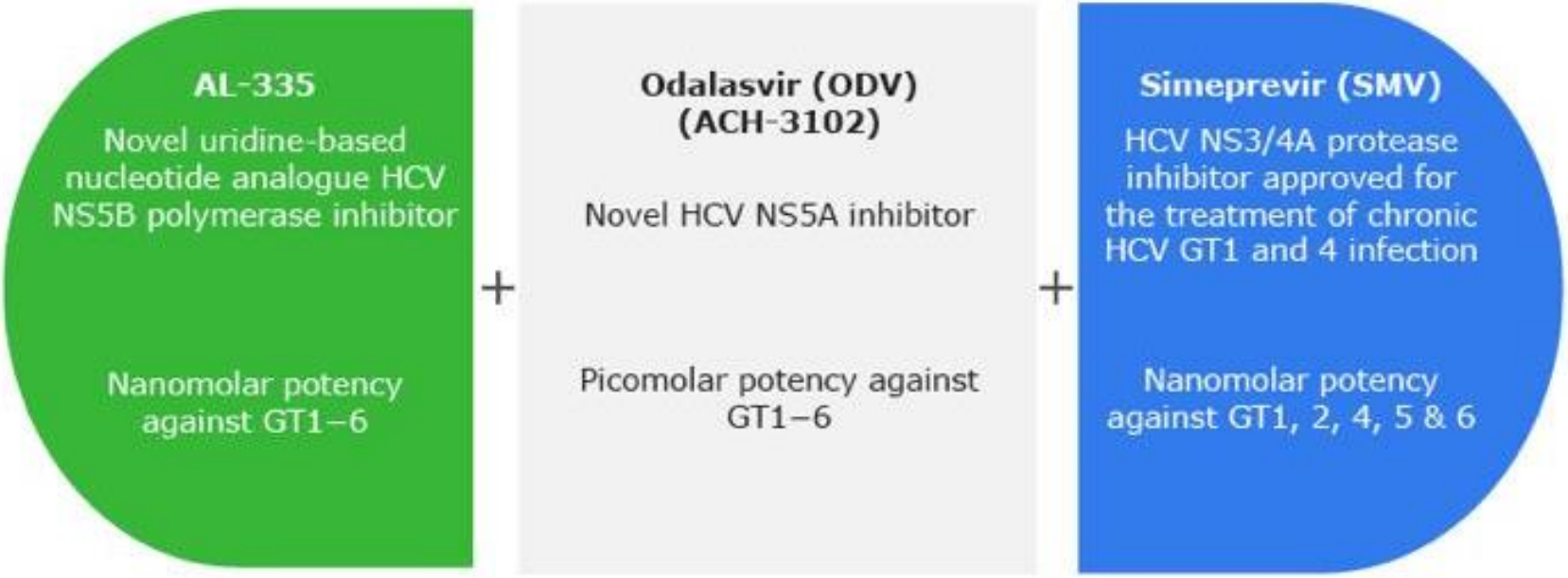
SVR_{12} (HCV RNA <15 IU/mL)



* One patient from the 16W + RBV arm withdrew from the study after taking 3 doses of study medication (this patient was excluded in the mFAS analysis)

Wyles D. Hepatology 2017 (ePub ahead of print)

SMV/ODALASVIR/ALS-335



AL-335-604 STUDY: Diseño

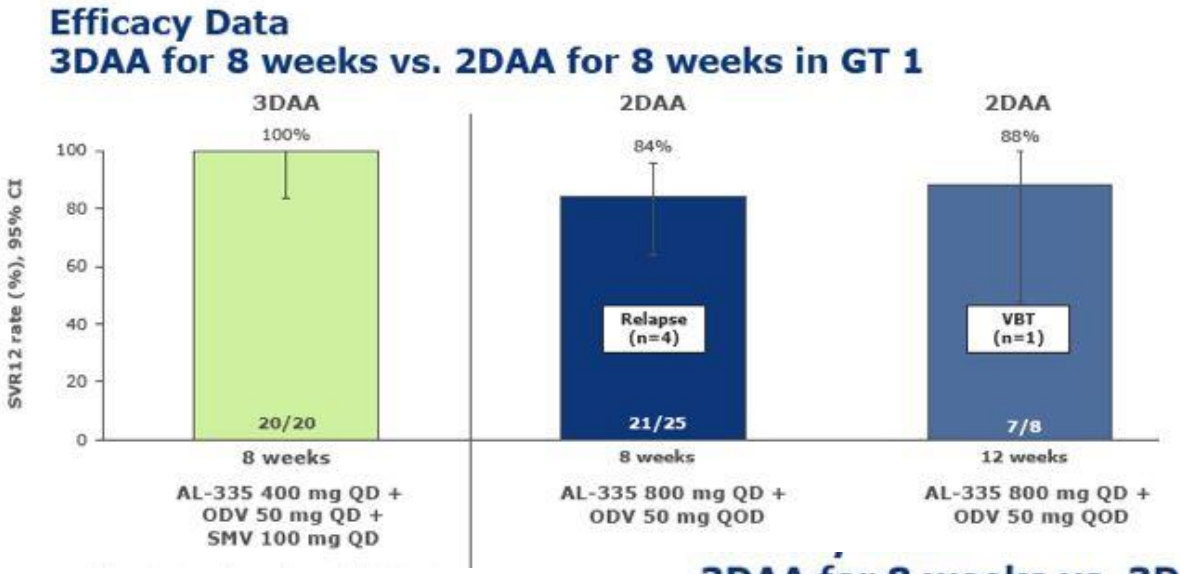
SMV/ODALASVIR/ALS-335

- Pacientes **Naïves**, genotipo 1 ó 3, **sin** cirrosis
- N = 112

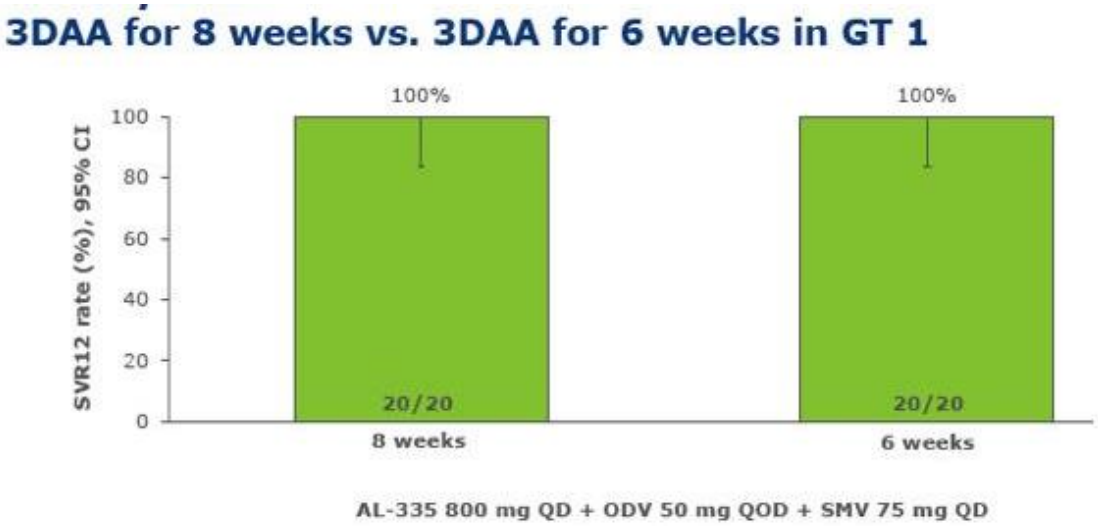
Gane E. EASL 2017

AL-335-604 STUDY: Resultados GT-1

SMV/ODALASVIR/ALS-335



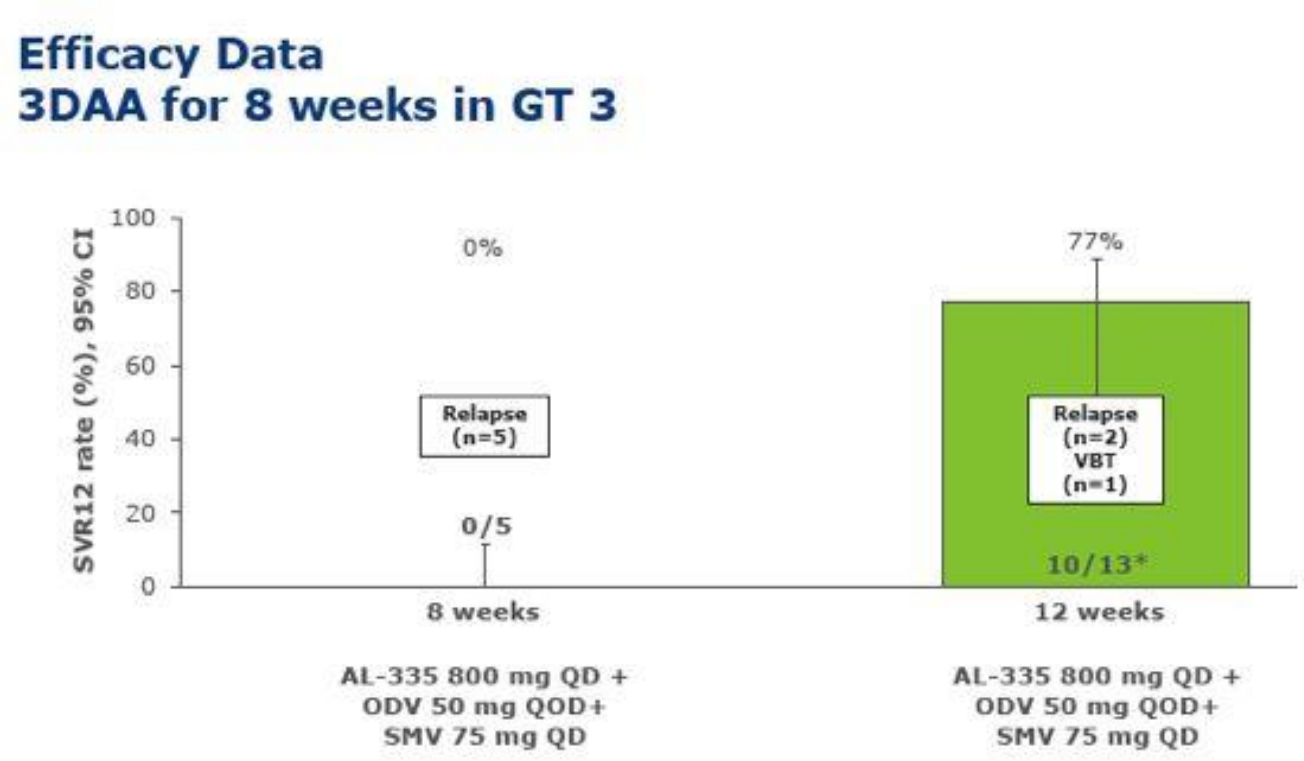
3 DAA, 6w: 100%



Gane E. EASL 2017

AL-335-604 STUDY: Resultado GT-3

SMV/ODALASVIR/ALS-335



ESCASA EFICACIA EN GENOTIPO 3

Gane E. EASL 2017

Combinaciones futuras de AAD
Características

	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/RZR/UPR	SMV/ODV/AL-335
Lab.	AbbVie	Gilead	MSD	Janssen
Uso RBV	No	No	No/Si	No
Duración (w)	8-16	8-12	8-24	6-¿?
Pan-GT	Si	Si	Si	Si
Eficaz si fallos a I.NS5A	No	Si	Si	¿?
En Cirrosis CHILD-A	Si	Si	Si	¿?

GLE: Glecaprevir; PIB: Pibrentasvir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velaptasvir; VOX: Voxilaprevir; GZR: Grazoprevir; RZR: Ruzasvir; UPR: Uprifosvir; SMV: Simeprevir; ODV: Odalasvir

Combinaciones futuras de AAD
Seguridad

- Todos los nuevos AAD han mostrado muy buena tolerancia.
- Prácticamente ningún abandono por toxicidad achacable a los fármacos.
- No alteraciones de laboratorio achacables a los fármacos excepto el aumento de Br. con VOX.

- ¡Ojo con las interacciones! Siguen presentándose en la misma medida que las generaciones anteriores, sobre todo con los I.Proteasa (NS3/4A).

Conclusiones

- Los nuevos AAD están aportando ciertas ventajas con respecto a las anteriores generaciones:
- Mayor comodidad en pacientes SIN factores de riesgo de fracaso virológico
  - Tratamientos más cortos
  - Sin Ribavirina
- Mayor eficacia/comodidad en pacientes con factores de riesgo de fracaso
  - Cirróticos
  - Con fracaso previo a otros AAD

THANK
YOU
GRACIAS
ARIGATO
SHUKURIA
DANKSCHEEN
BÏYAN
SHUKRIA
TINGKI
YAQHANYELAY
TASHAKKUR ATU
SUKSAMA
EKHMET
GRAZIE
MEHRBANI
KOMAPSUMNIDA
MAAKE
GOZAIMASHITA
EFCHARISTO
JUSPAXAR
BOLZÏN
MERCI
PALDIES
SPASSIBO
SNACHALHUYA
NUHUH
CHALTU
WABEEJA
MAITEKA
YUSPAGARATAM
HUI
GUI
HATUR
UNALCHEESH
SPASIBO
DENKAUJA
NENACHALHYA
EKOJU
SIKOMO
MAKETAJ
MINMONCHAR
DHANYABAAD
AMHA
ATTO
MERSI
SANCO
MERASTAWHY
GAEJTHO
LAH
TAVTAPUCH
MEDAWAGSE
AGUYJE
FAKAAUE
BAIKA