

HEPATITES CRÔNICAS B E C TRATAMENTO

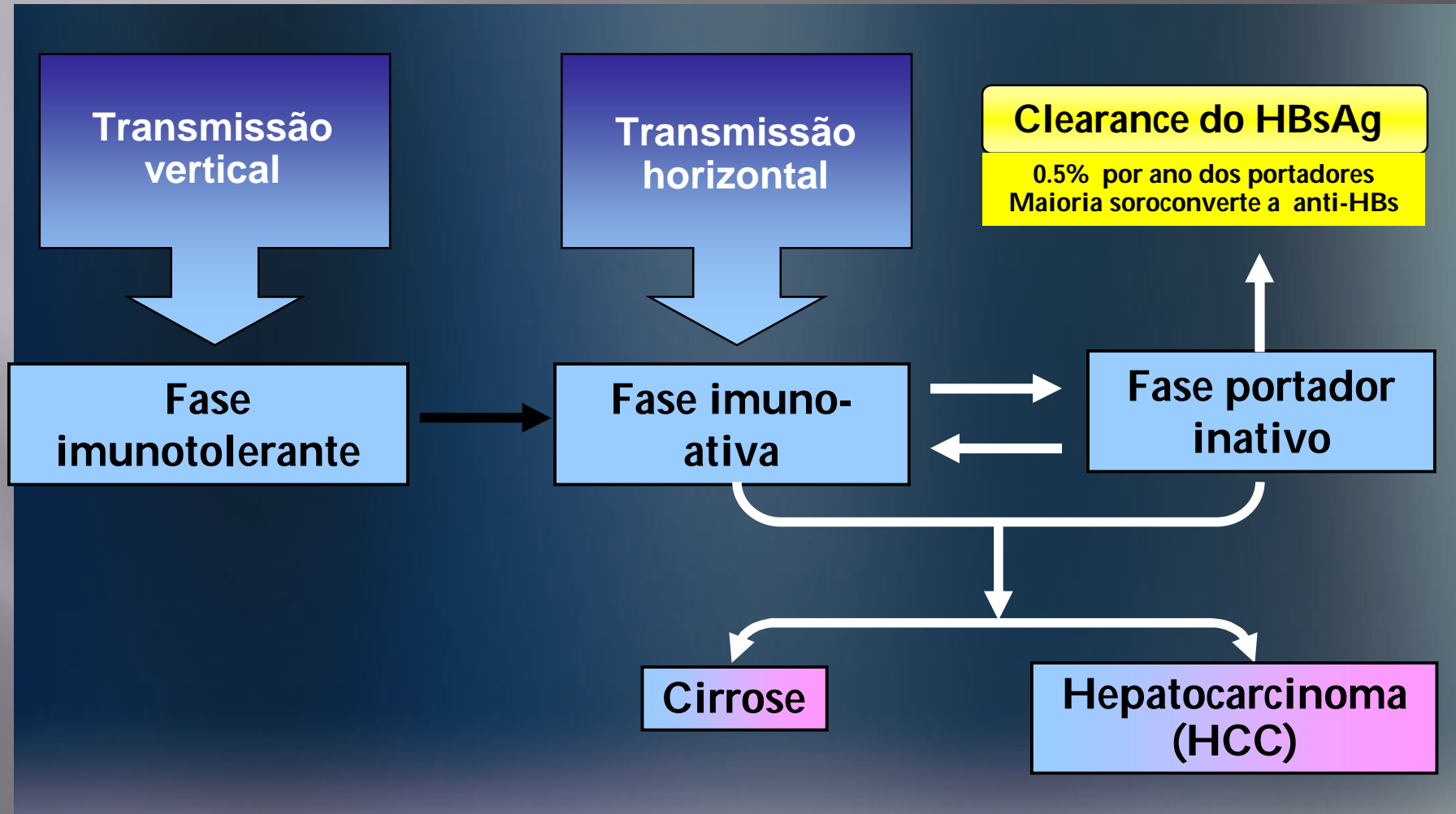
Maria Cristina Assef
Ambulatório de infectologia do CRE-
metropolitano

Infeccção crônica pelo HBV

avaliação basal

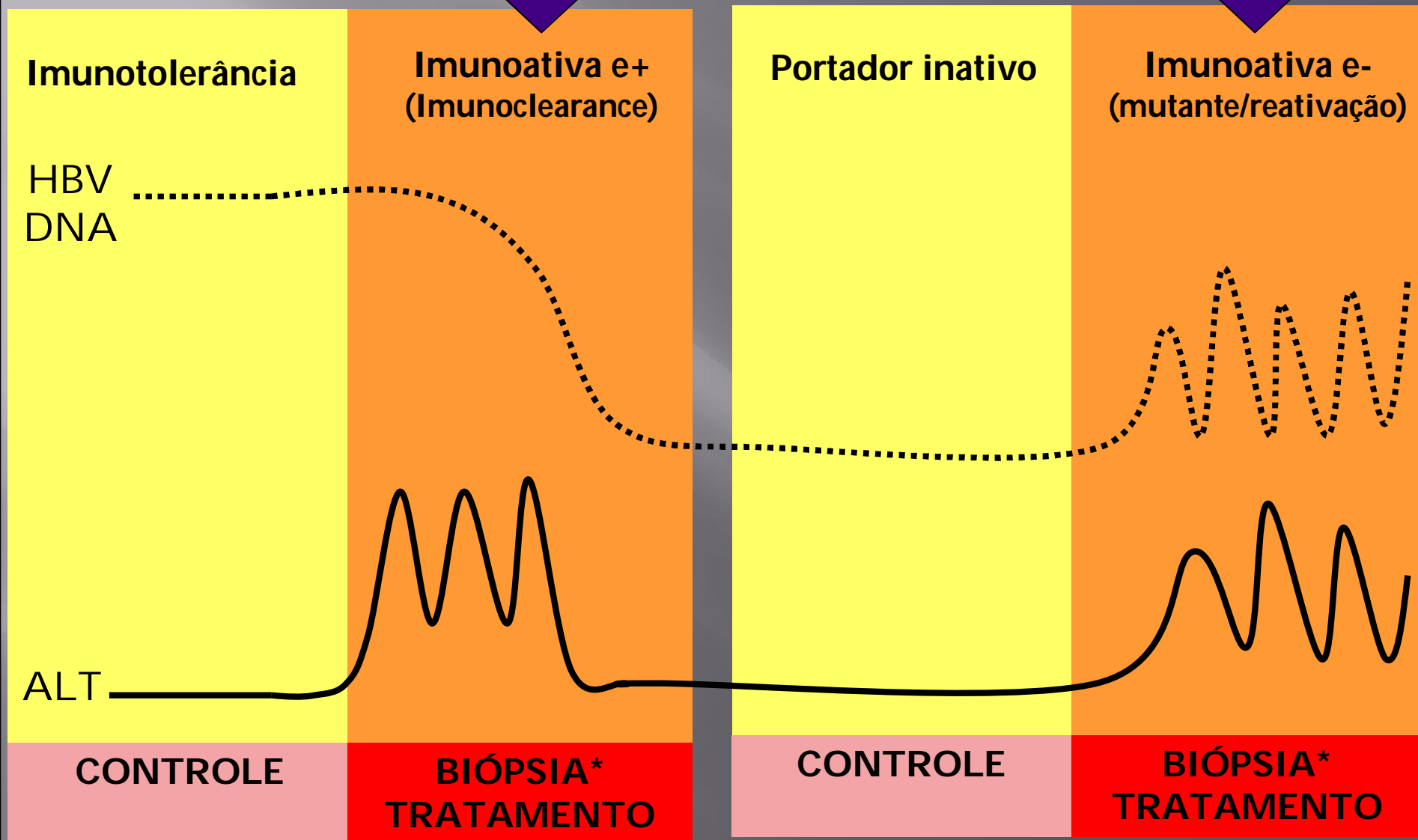
- ▣ História e exame físico
- ▣ Testes laboratoriais:
 - Hemograma, glicemia, creatinina, albumina, protombina (RNI)
 - Bilirrubinas, aminotransferases, FA, gama gt
 - TSH, T4
 - HbeAg e anti-HBe
 - HBV-DNA quantitativo ("carga viral")
 - HBV genótipo (desejável)
 - Anti-HAV, anti-HCV (anti-HDV se epidemiologia), anti-HIV
 - Alfa-fetoproteína, ultrassonografia abdome superior
 - Biópsia hepática (estadiamento da doença: grau de necro-inflamação e fibrose) - nem sempre necessária
 - Alternativa à biópsia: grau de fibrose por procedimentos não invasivos (fibroscan, fibrotest, APRI, etc.)

HBV: história natural



Hepatite crônica HBeAg (+)

Hepatite crônica HBeAg (-)



* Indicação variável segundo "guidelines"

Mutante pré-core versus portador inativo

Mutante
pré-core

Portador
inativo

Ambos têm HBeAg negativo
Ambos podem ter ALT normal*
Ambos podem ter DNA baixo/indetectável por PCR**

* **Transitoriamente**

** Seguimento prolongado
irá mostrar
elevação do HBV-DNA

* **Prolongadamente**

** Seguimento prolongado
comprova a manutenção
de HBV-DNA baixo

HBV: infecção crônica

Não candidatos a terapia

- Fase imuno-tolerante*
 - HBeAg positivo
 - HBV-DNA : nível muito alto de replicação
 - ALT normal
- Portador “inativo”
 - HBeAg negativo
 - HBV-DNA: nível baixo de replicação
 - ALT normal
 - HBsAg pode tornar-se não detectável

* Não vista na aquisição em idade adulta

Candidatos a terapia

- ✦ Imuno *clearance* (imuno-ativa)
HBeAg-positivo
 - HBV-DNA: nível alto de replicação
 - ALT níveis elevados ou flutuantes
 - Inflamação ativa à biópsia
- ✦ Reativação (imuno-ativa)
HBeAg-negativo
 - HBV-DNA : nível moderado de replicação
 - ALT níveis elevados ou fluctuantes
 - Inflamação ativa à biópsia

Tratamento da hepatite B crônica

Objetivos:

- Prevenir a progressão da doença hepática
- Reduzir o risco: cirrose, hepatocarcinoma, doença hepática terminal e morte



Reduzir a morbi-mortalidade da doença hepática

- ↓ replicação viral
- ↓ lesões necro-inflamatórias hepáticas
- ↓ lesões fibróticas (potencial regressão)

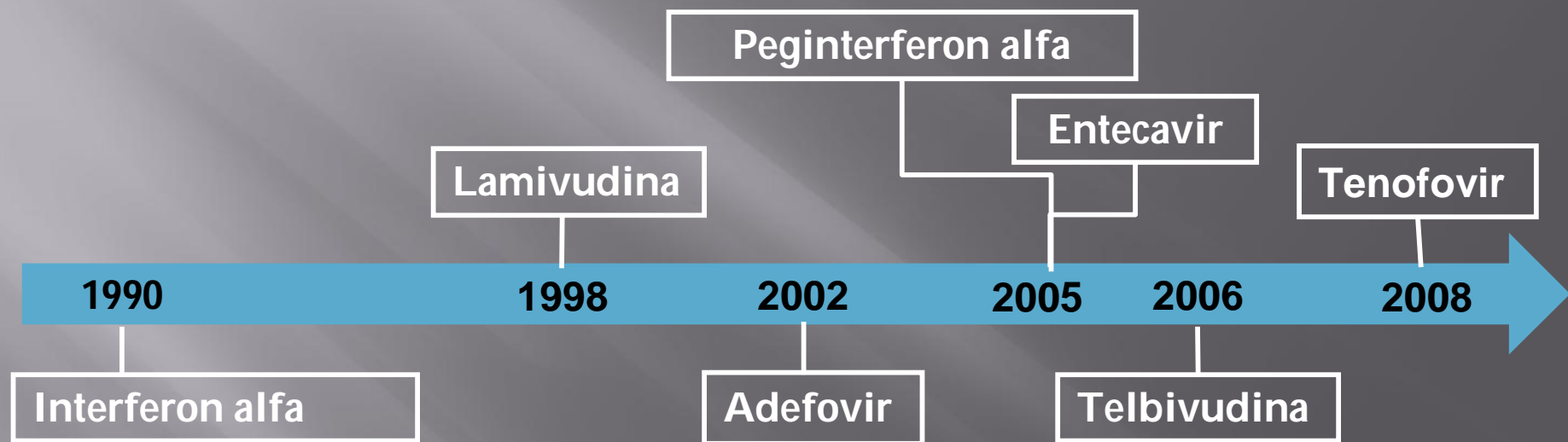
Tratamento da hepatite B crônica: avaliação da resposta

HBV: não é curável mas pode ser controlado pelo bloqueio da replicação viral, obtendo-se supressão sustentada da replicação

Indicadores de resposta ao tratamento:

- Queda do HBV-DNA sérico a níveis baixos ou indetectáveis
- Diminuição ou normalização da ALT
- HBeAg: perda com soroconversão (em pacientes HBeAg-positivos)
- Melhora histológica hepática
- HBsAg: perda ou soroconversão

HBV: opções de tratamento



Nucleos(t)ídeos: Lamivudina, Adefovir, Entecavir, Telbivudina, Tenofovir

HBV: perfil dos pacientes & escolha e duração do tratamento

- **HBeAg (+)**, ALT > 2xLSN, HBV-DNA não tão alto:
 - Considerar **IFN ou peg-IFN**; tratamento com duração definida
- **HBeAg (+)** porém sem bons preditores para Interferon & **HBeAg (-)**:
 - Tratamento de longa duração com antivirais orais:
 - e(+)** => até soroconversão a **anti-e** e consolidação por mais 12 meses (a seguir: monitorizar eventual sororreversão)
 - e(-)** => até negatificação do **HBsAg**
 - **ETV e TDF** são os medicamentos de 1ª linha

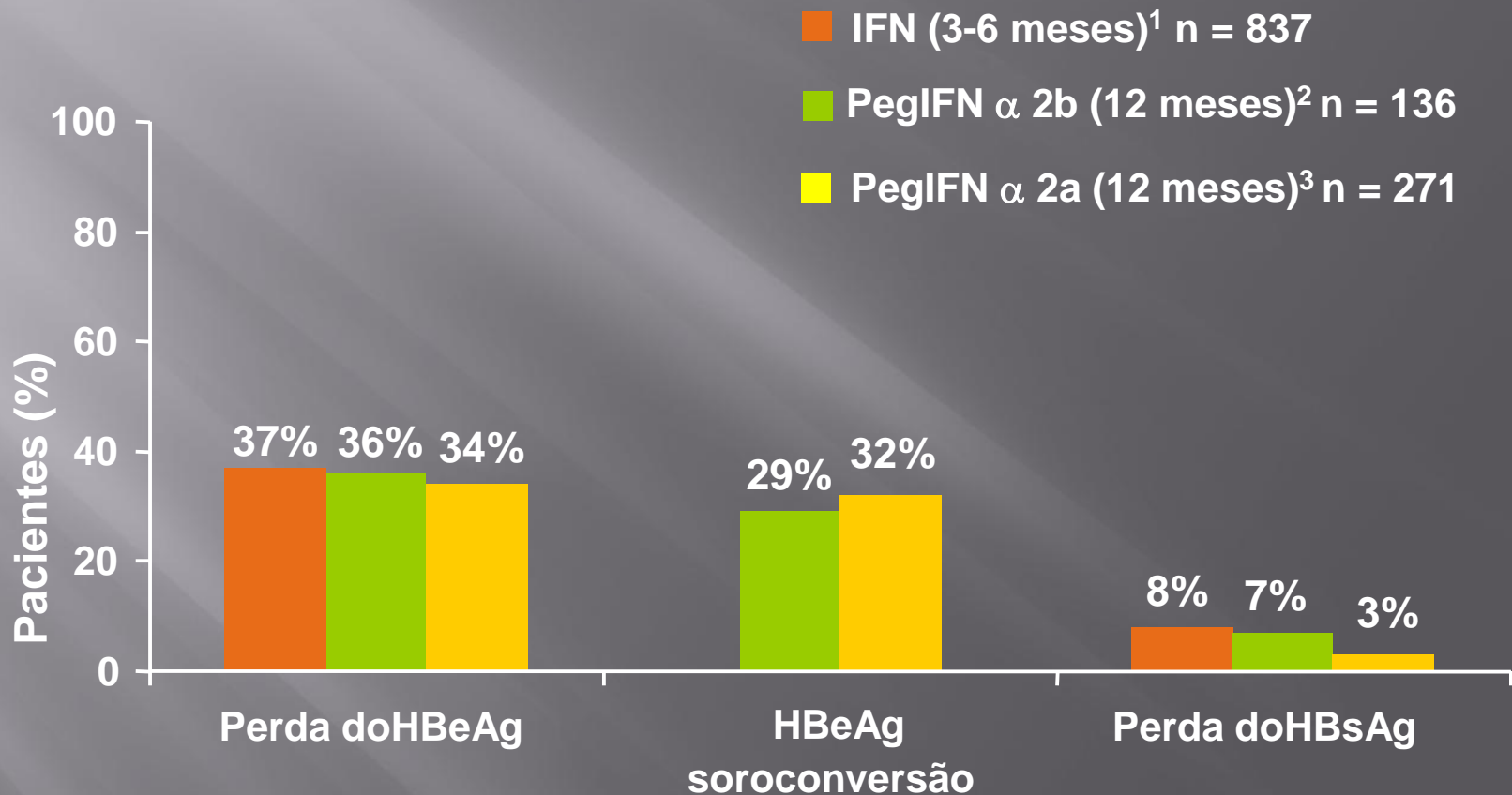
IFN: preditores de resposta favorável

- ▣ HBV-DNA relativamente mais baixo*
- ▣ ALT basal elevada*
- ▣ Histologia mostrando hepatite em atividade*
- ▣ Ausência de imunodepressão
- ▣ Genótipo A (B)
- ▣ Ausência de co-morbidade séria

* Denotam presença de resposta imune do paciente contra o HBV

HBeAg(+): IFN convencional & peg

resposta sorológica 3 a 12 m. pós terapia

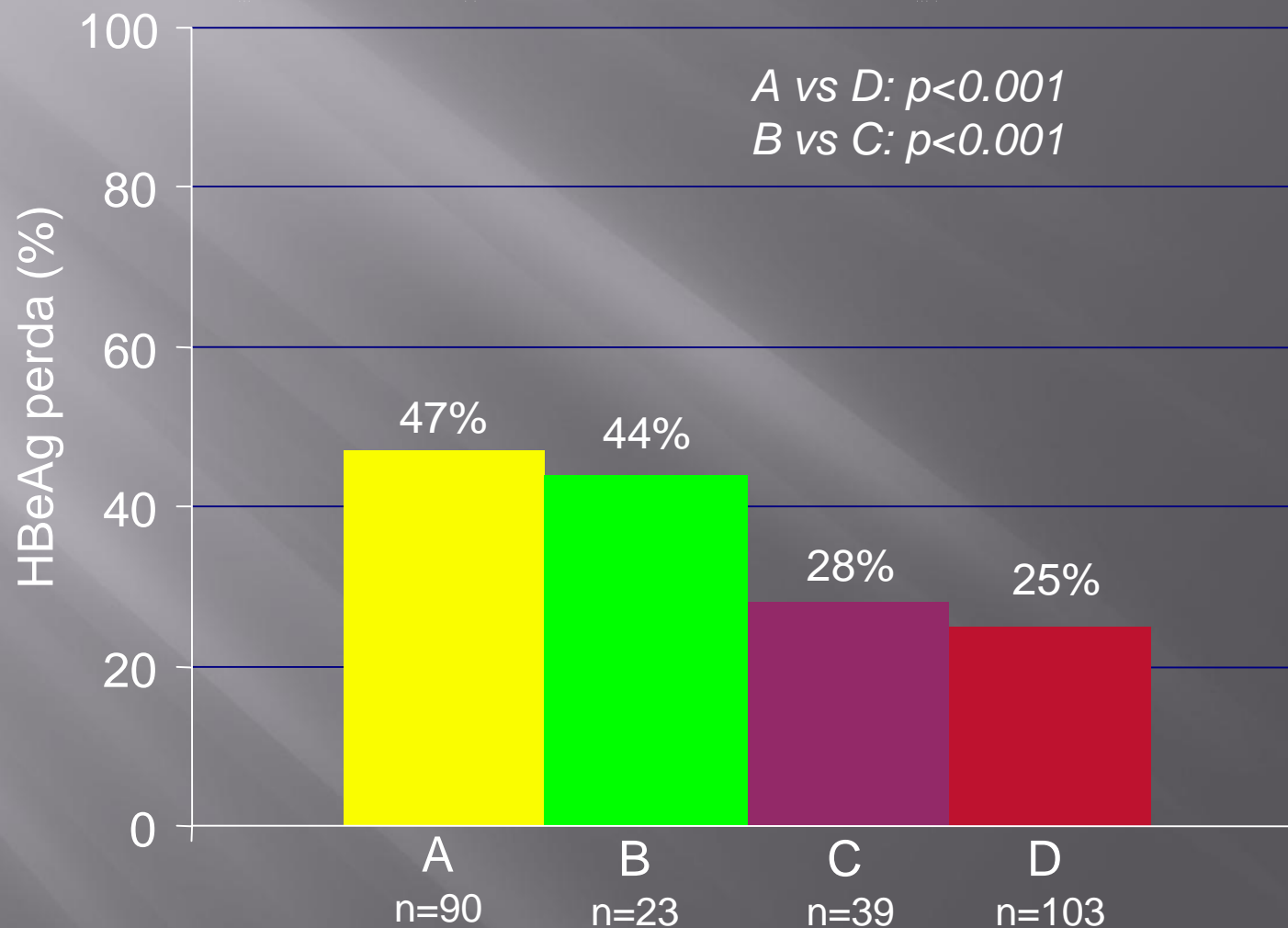


1 Wong *et al.* *Ann Intern Med* 1993;119:312-23

2 Janssen *et al.* *Lancet* 2005;365:123-9

3 Lau *et al.* *NEJM* 2005; 352:2682-95

Influência do genótipo na negativação do HBeAg (peg-IFN α -2b)



Janssen et al., Lancet 2005;365:123-29

IFN em hepatite B crônica

PRÓS

- Duração finita da terapia
- ~ 30% (-) do HBeAg
- HBe seroconversão durável
- 3-8% (-) do HBsAg
- Sem resistência
- Melhora a “*long term*”
 - Correlacionável com a negatificação do HBeAg

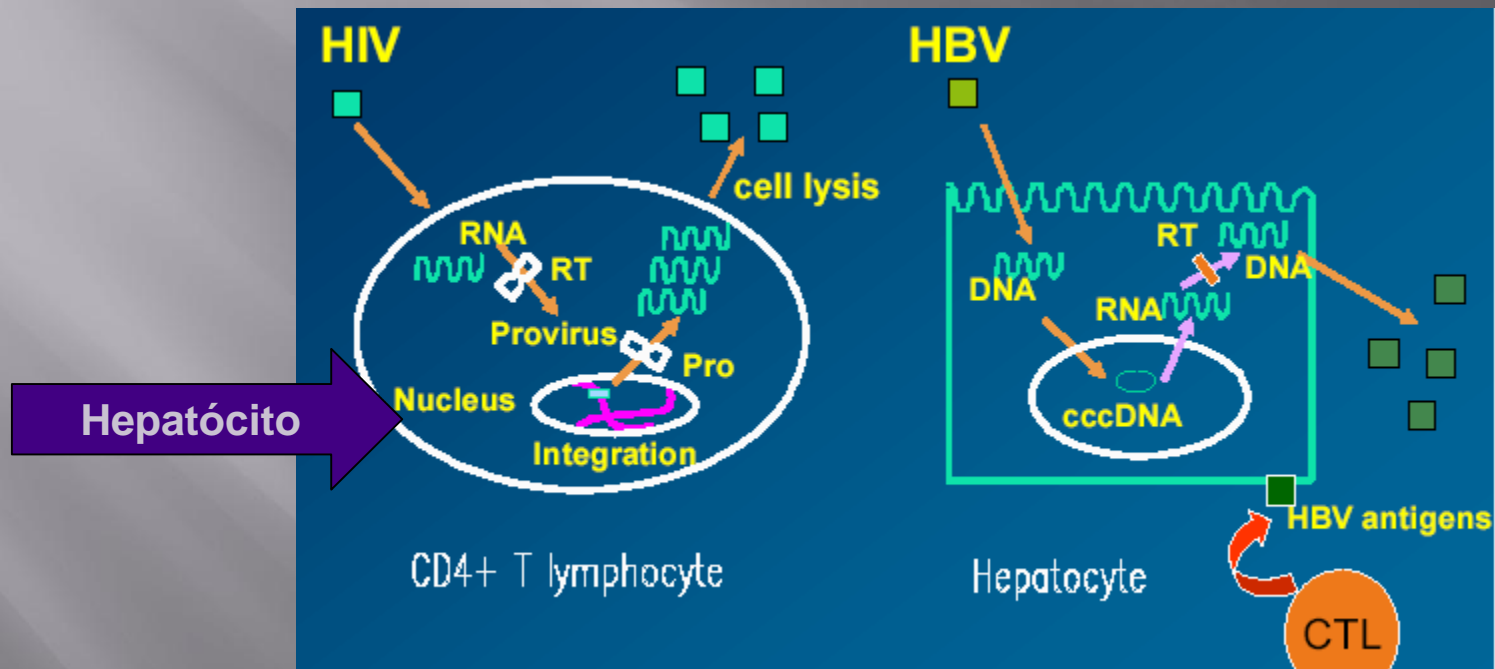
CONTRAS

- Parenteral
- Efeitos colaterais expressivos
- Limitação para uso/eficácia limitada:
 - Doença descompensada
 - ALT normal
 - Imunocomprometidos

Quantificação do HBsAg:

tema atual: a utilização da monitorização da redução/queda do HBsAg como possível indicador precoce de resposta/não-resposta ao tratamento pelo IFN (ver: Liaw: Hepatology 2011; 2121-9)

HBV: replicação & anti-virais inibidores da transcriptase reversa (TR)



RT = transcriptase reversa
cccDNA = “covalently closed circular” DNA
“replication template” no núcleo dos hepatócitos

HBV: replicação

HBV => enzima: *transcriptase reversa*

Enzima intrinsecamente “*error-prone*” (pobre “*fidelity*”)

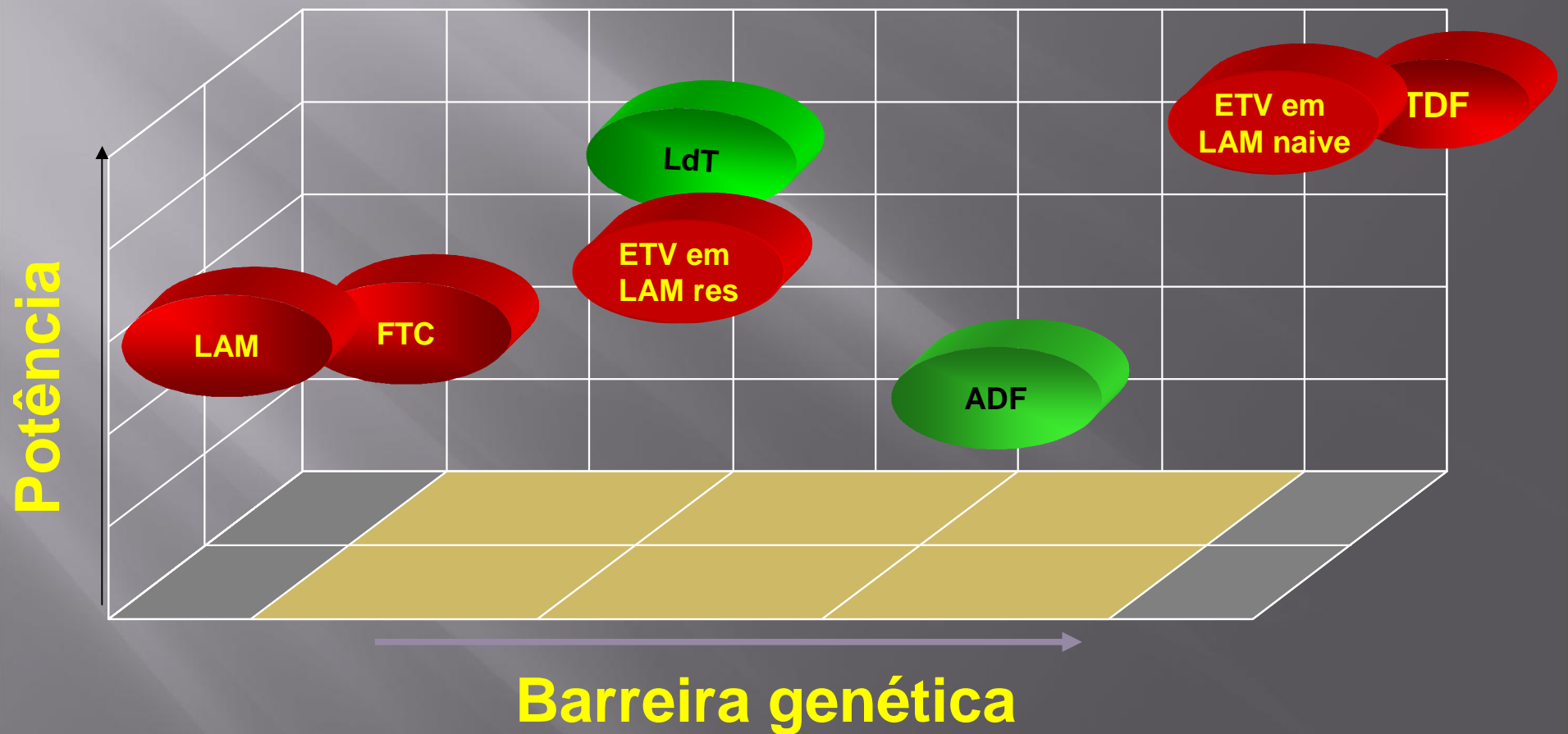
ausência: função “*proof-reading*”

polimorfismos/mutações => frequentes
geração de múltiplas variantes virais

=> *quasiespecies*

Pressão antiviral: pode agir no sentido de
selecionar variantes virais pré-existentes

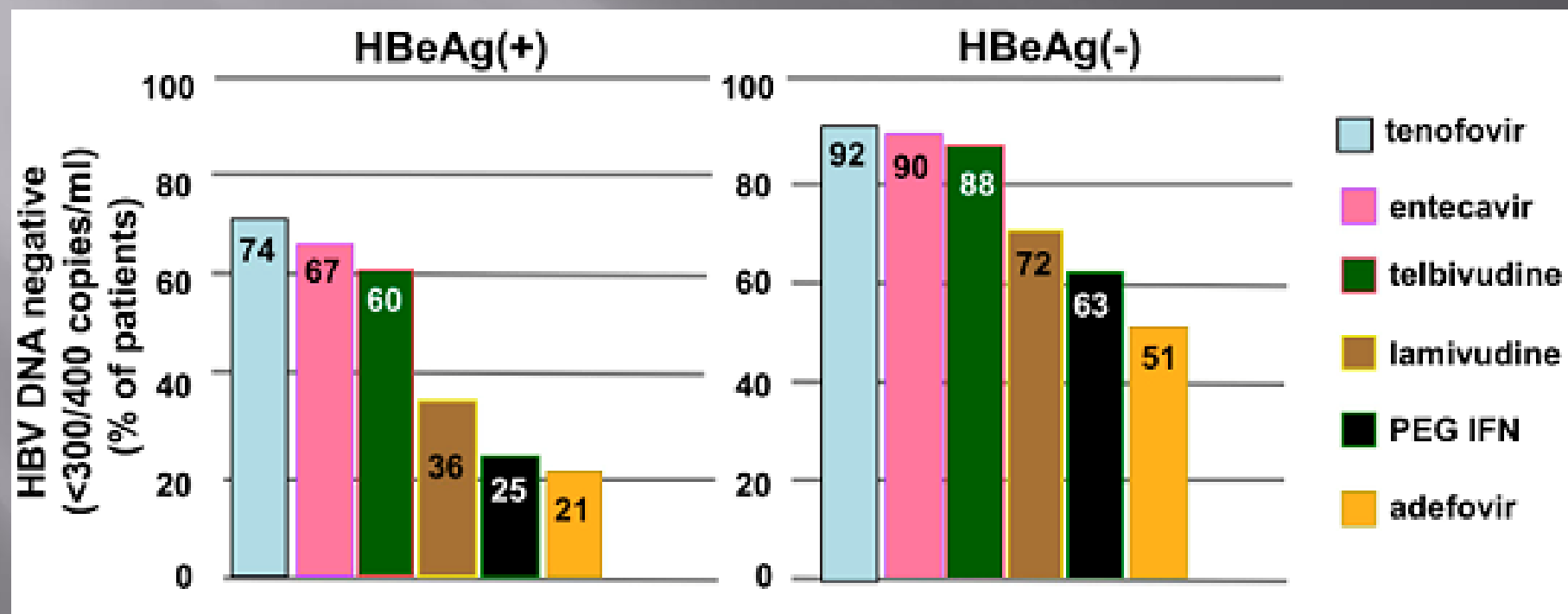
Drogas anti- HBV



Adaptado de: Soriano V et al. & International Panel. AIDS 2008; 22:1399–1410

PROPORÇÃO DE PACIENTES COM HBV-DNA INDETECTÁVEL APÓS 48 OU 52 SEMANAS DE TRATAMENTO

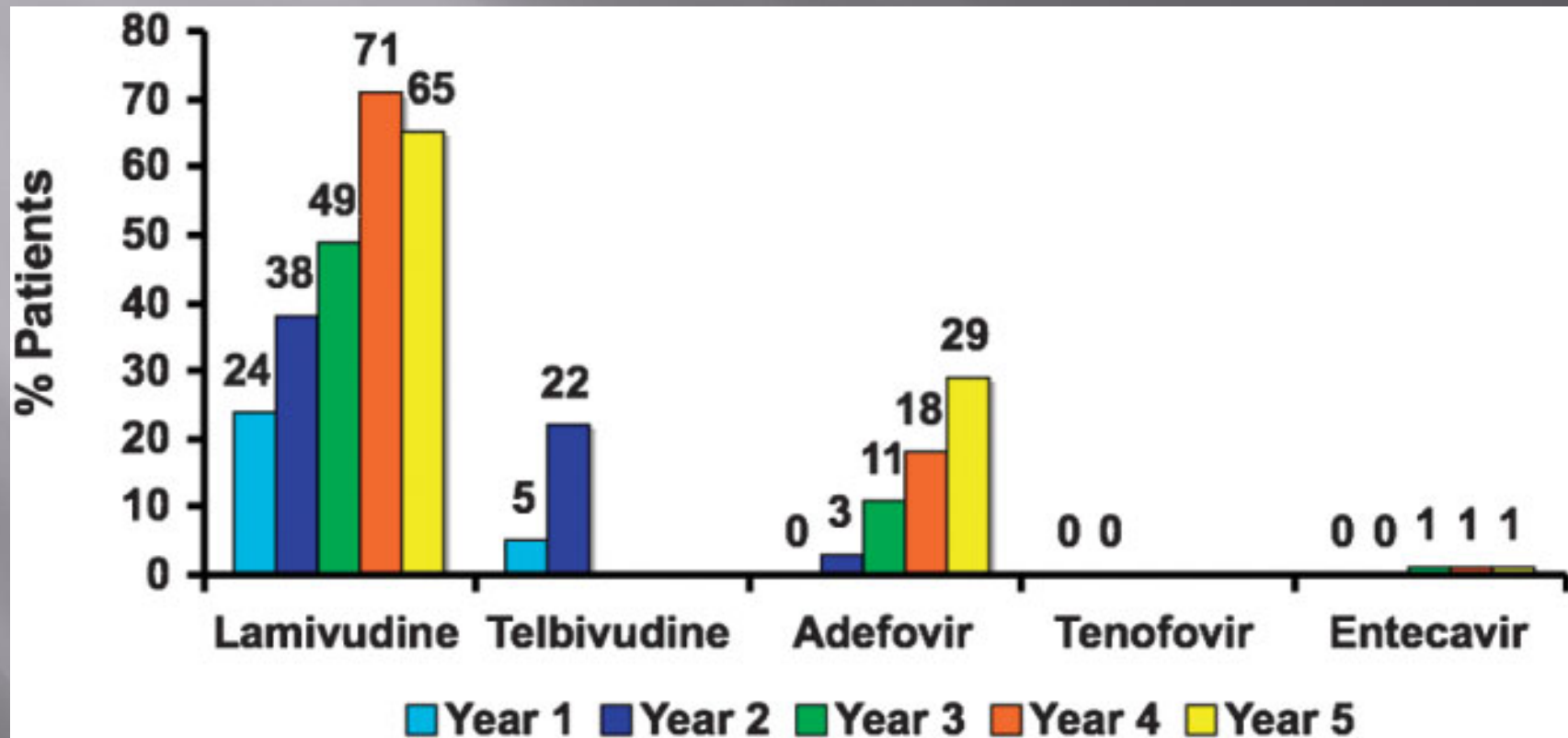
(DADOS NÃO REPRESENTAM TRIALS "CABEÇA-A-CABEÇA")



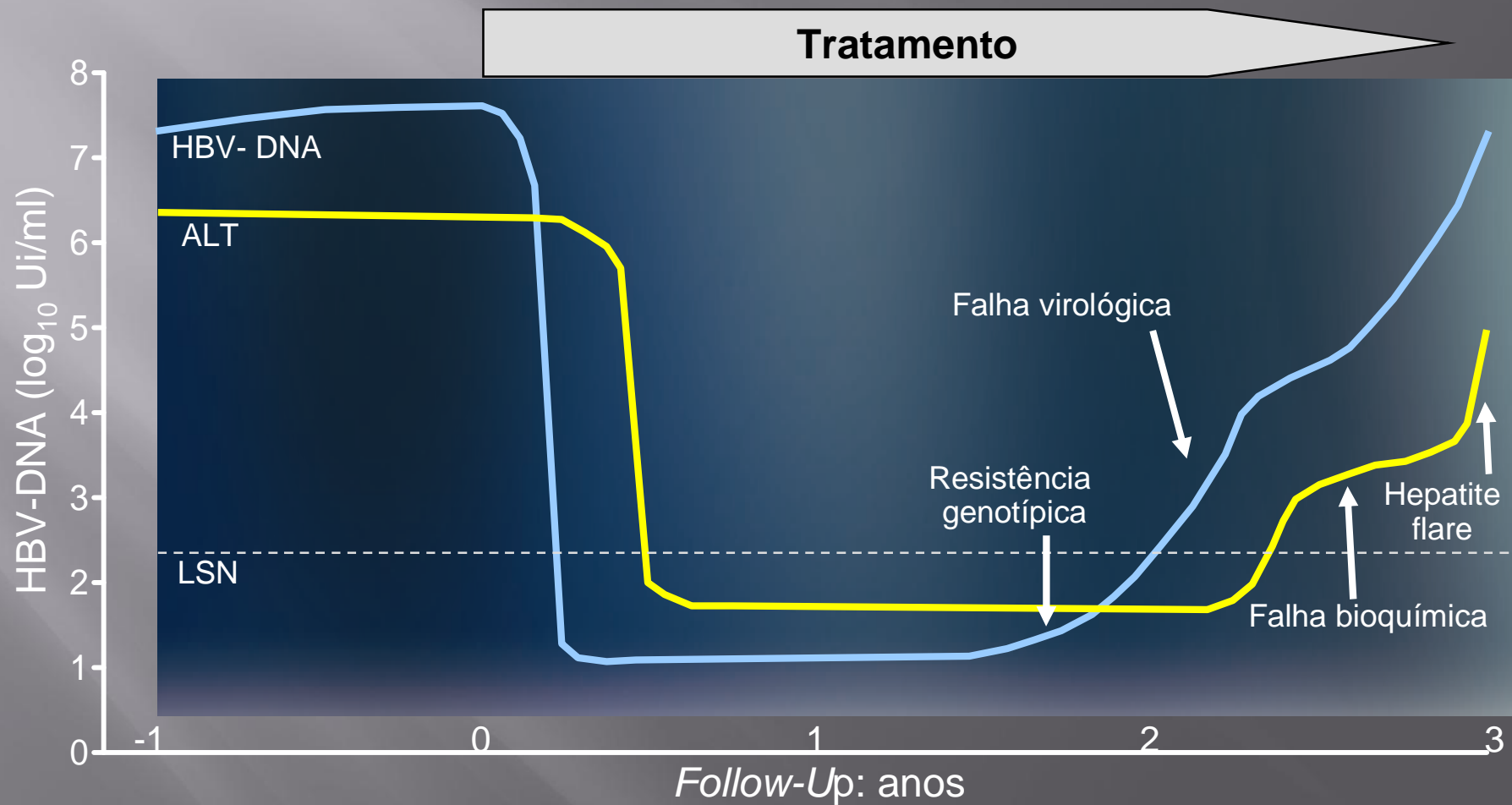
Mauss S & Wedemeyer H in: HEPATOLOGY 2009
A Clinical Textbook – Flying Publ. Berlin

HBV: resistência antiviral

taxas cumulativas em pacientes virgens de nucleos(t)ídeos

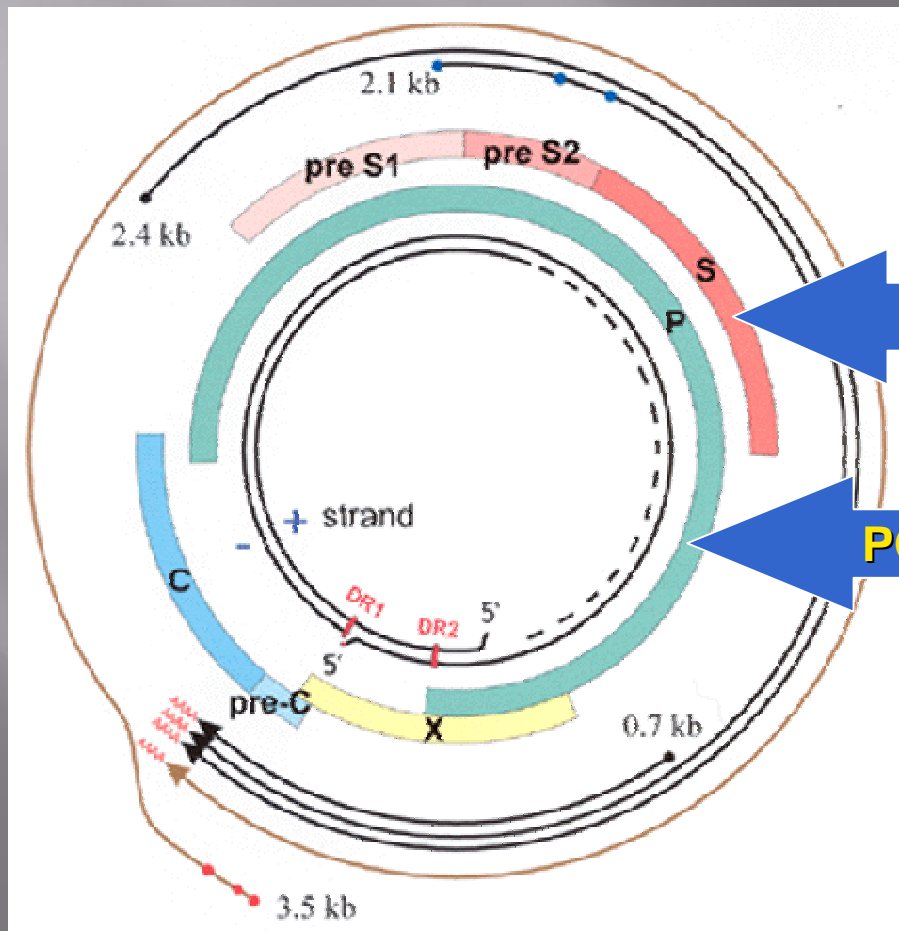


HBV: resistência antiviral



Adaptado de: Lok AS et al.: *Hepatology* 50:661-662, 2009

HBV



HBsAg

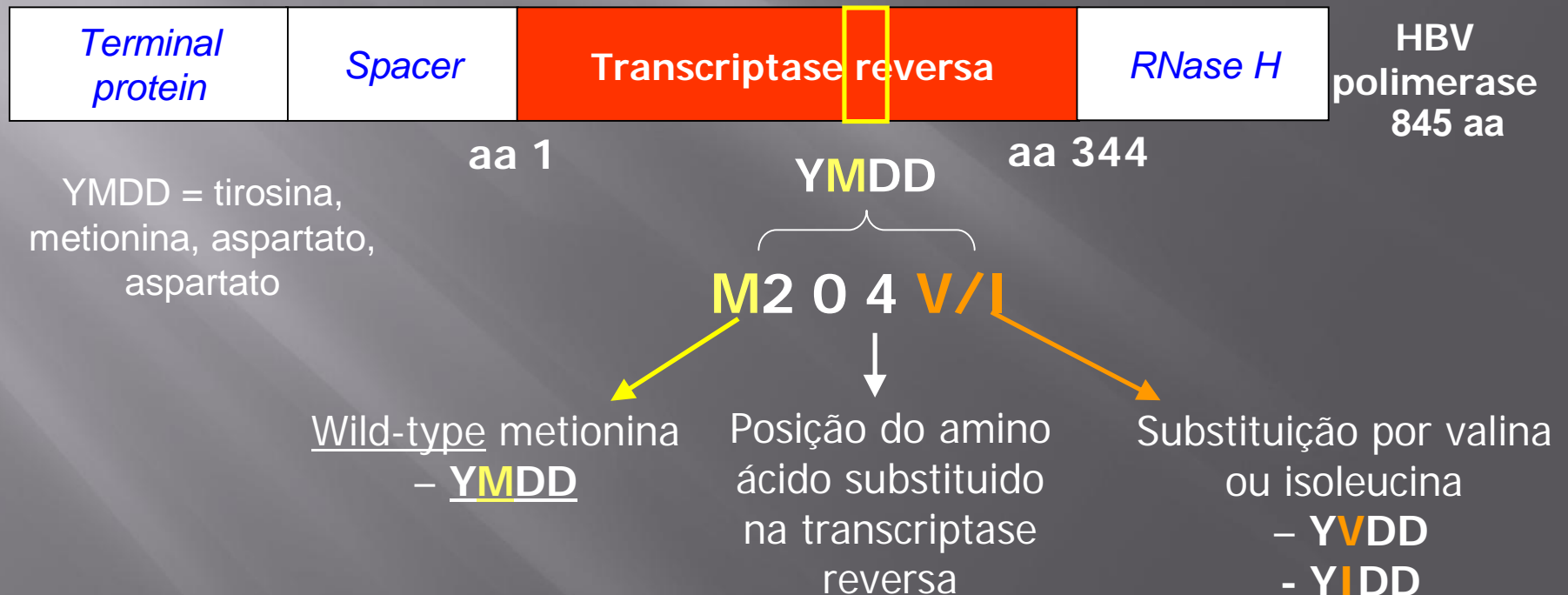
POLIMERASE/TR

Risco potencial: **alterações na sequência de aa. da TR (mutações induzidas pelos antivirais) => modif. do HBsAg => prejuízo na afinidade do anti- HBsAg**

Como a resistência genotípica é relatada?

As mutações de resistência ocorrem na região da transcriptase reversa da polimerase do HBV e são identificadas de acordo com sua posição na região da transcriptase reversa

Exemplo: mutação YMDD de resistência à lamivudina



Ghany M & Liang J. *Gastroenterology* 2007;132:1574-85.
Locarnini S & Mason WS. *J Hepatol.* 2006;44:422-31.

HBV: mutações de resistência cruzada mais comuns

	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Wild-type	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I/R	S	S
L180M + M204	R	R	I	S	S
A181 T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
I169T + V173L + M250V*	R	R	R	S	S
T184G + S202I/G*	R	R	R	S	S

* (+ L180M + M204I/V)

Durantel, et al. Hepatology (2004); Lammert et al. Hepatology (2005); Yang, et al. Antiviral therapy (2005); Villet, et al. Gastroenterology (2006); Delaney, et al. Hepatology (2006); Villet, et al. J Hepatol (2006); Lammert et al. AAC (2007); Qi, et al. Antiviral therapy (2007); Villet, et al. Hepatology (2007); Villet, et al. J Hepatol (2007); Villet, et al. AAC (2004 & 2007) ; Villet, et al. J Hepatol (2008).

Evitando o desenvolvimento de Resistência Viral....

Adesão ao tratamento

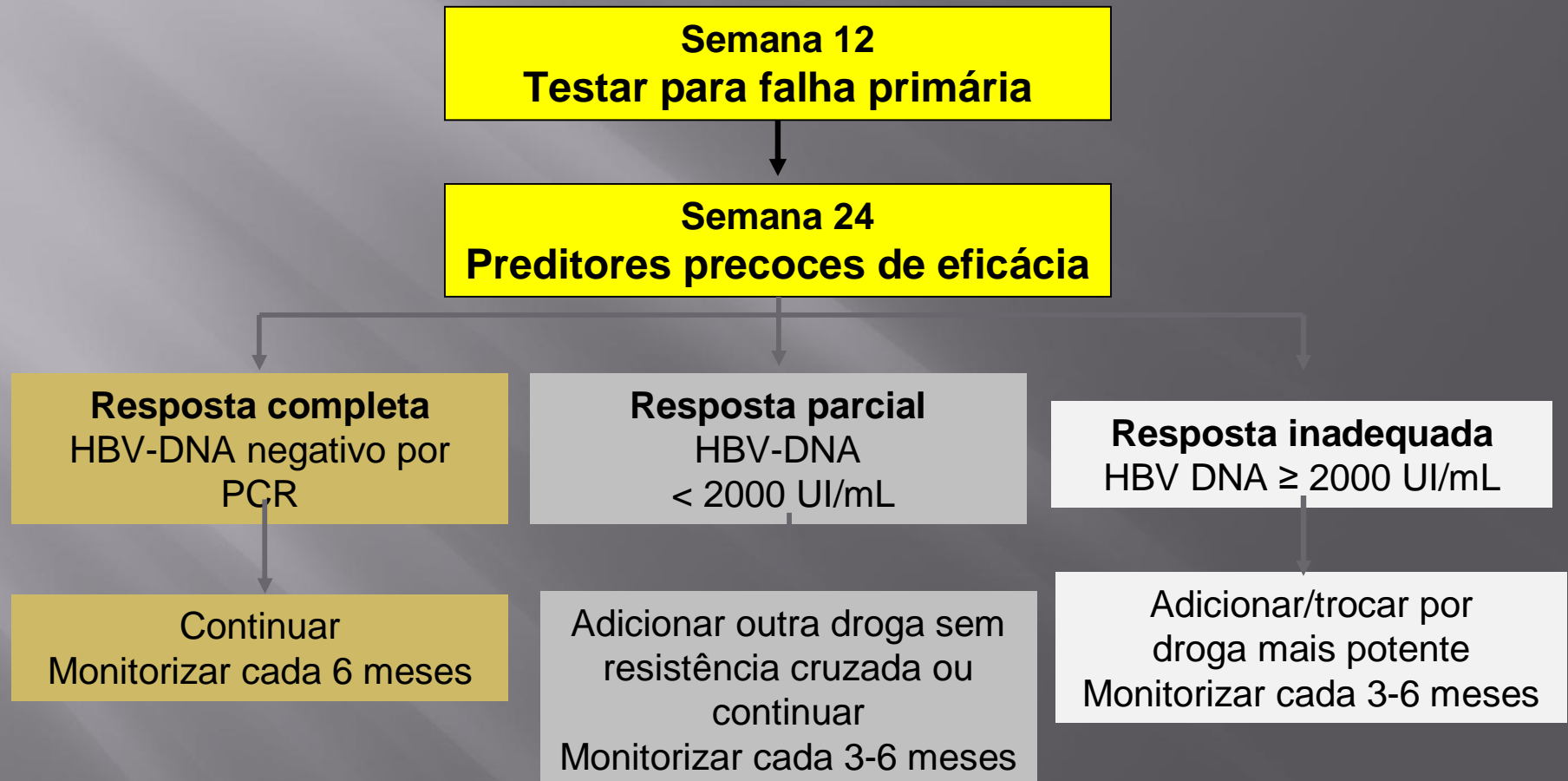
Supressão rápida e sustentada da carga viral

Maior potência e barreira genética

Monitorização da carga viral

- LVD ou TBV: HBV DNA a cada 3 a 6 m.
- **ETV ou TDF: HBV DNA a cada 6 m. após 1º ano de início da terapia**

Tratamento do HBV: monitorização da resposta (HBV-DNA)



Adaptado de Keefe E et al.: *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:890-7, 2007

Tratamento da Hepatite B crônica

protocolo brasileiro

Situações clínicas abordadas no protocolo

1. HBeAg (+) sem cirrose

2. HBeAg (-) sem cirrose

3. Cirrose: HBeAg (+) e (-)

4. Crianças e outros casos especiais:

- Coinfecção HBV / Delta
- Coinfecção HBV / HCV
- Coinfecção HBV / HIV
- Resistentes a análogos

consideradas
na presente
revisão

HBsAg (+) sem cirrose quem tratar ?

ALT / AST

- Normal <40a: 3/3m
- Normal >40a: biópsia (tratar se \geq A2/F2)
- Alteradas: tratar

~~HBV DNA~~

Não é critério
de definição
para início
de tratamento

BIÓPSIA

Facultativa;
recomendada
>40 anos com
qualquer ALT

- Pacientes que apresentem aminotransferases alteradas, independentemente de outros critérios;
- Pacientes com biópsias que apresentem atividade inflamatória e fibrose \geq A2 e/ou \geq F2, independentemente das aminotransferases.

HBeAg (+) sem cirrose como tratar ?

1ª escolha

IFN alfa
5-10 MUI
4-6 meses

RESPONDEDOR¹
HBeAg (-)
Anti-HBe (+)

Monitorar
ALT 6/6m
HBV-DNA
12/12m

RESPONDEDOR
PARCIAL²
HBeAg (-)
Anti-HBe (-)***

HBV-DNA

< 2.000 UI/mL
Monitorar
HBV-DNA 6/6m

NÃO RESPONDEDOR³
HBeAg (+)
Anti-HBe (-)

> 2.000 UI/mL
Tratar com
tenofovir

2ª escolha

Tenofovi
r

3ª escolha

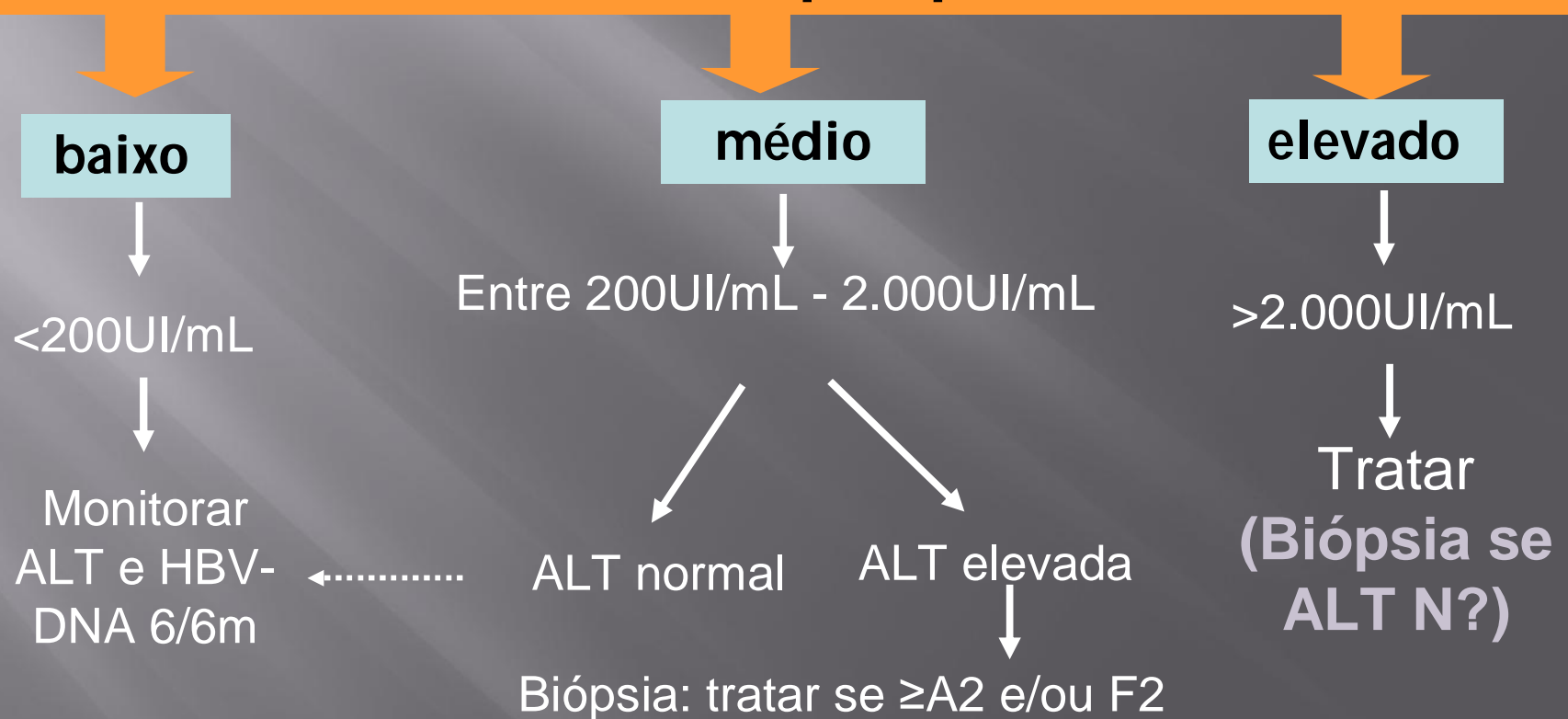
Entecavir

Contra indicação ao TDF:

- insuficiência renal
- risco de perda da função renal:
 - DM
 - HAS
 - Drogas nefrotóxicas

HBeAg (-) sem cirrose quem tratar ?

HBV DNA (UI/mL) com qualquer nível de ALT



HBeAg (-) sem cirrose como tratar ?

1ª escolha

Tenofovi
r

2ª escolha

Entecavir

não respondedores

À LAM

↓
TDF

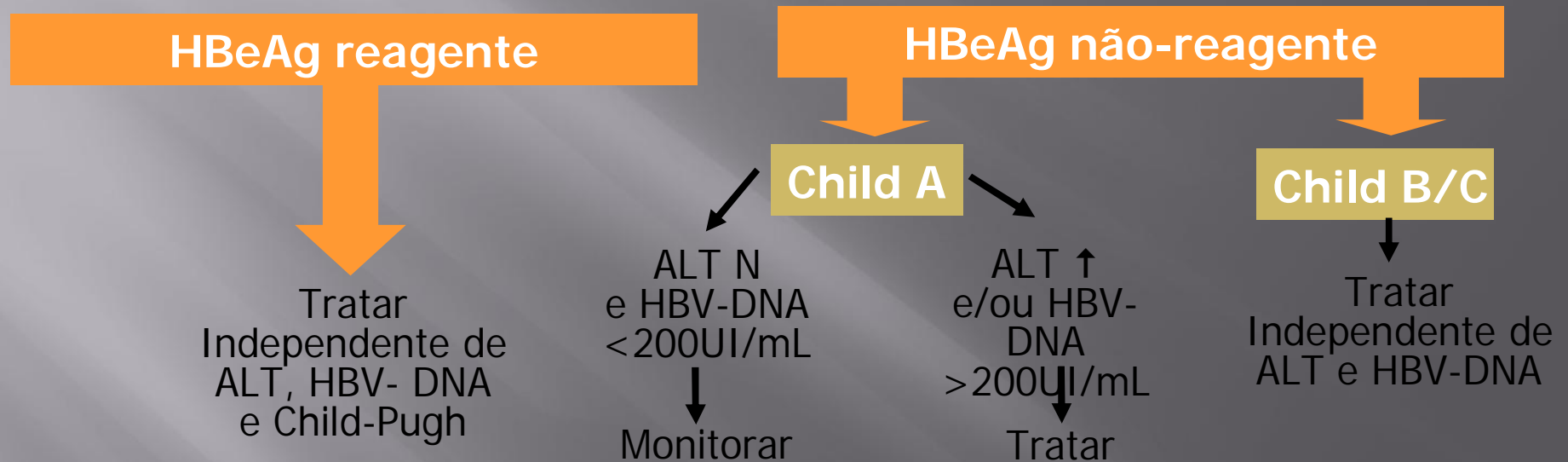
À ETV

↓
Associar
ADV ou
trocar TDF

Contraindicação ao TDF:

- insuficiência renal
- risco de perda da função renal:
 - DM
 - HAS
 - Drogas nefrotóxicas

Cirrose HBeAg(+) e (-) quem tratar ?



- i) Pacientes HBeAg reagentes têm indicação de tratamento, independentemente das aminotransferases, HBV-DNA ou classificação de Child-Pugh;
- ii) Pacientes HBeAg não reagentes, com cirrose Child-Pugh B e C, têm indicação de tratamento, independentemente da condição do HBeAg, da carga viral e das aminotransferases;
- iii) Pacientes HBeAg não reagentes, com cirrose Child-Pugh A, têm indicação de tratamento quando as aminotransferases estiverem alteradas e/ou HBV-DNA $\geq 10^3$ cópias/mL (200 UI/mL).

Cirrose HBeAg(+) e (-) como tratar ?

1ª escolha

Entecavir

2ª escolha

Tenofovir

Resistência

TDF

+

LAM

TDF

+

ETV

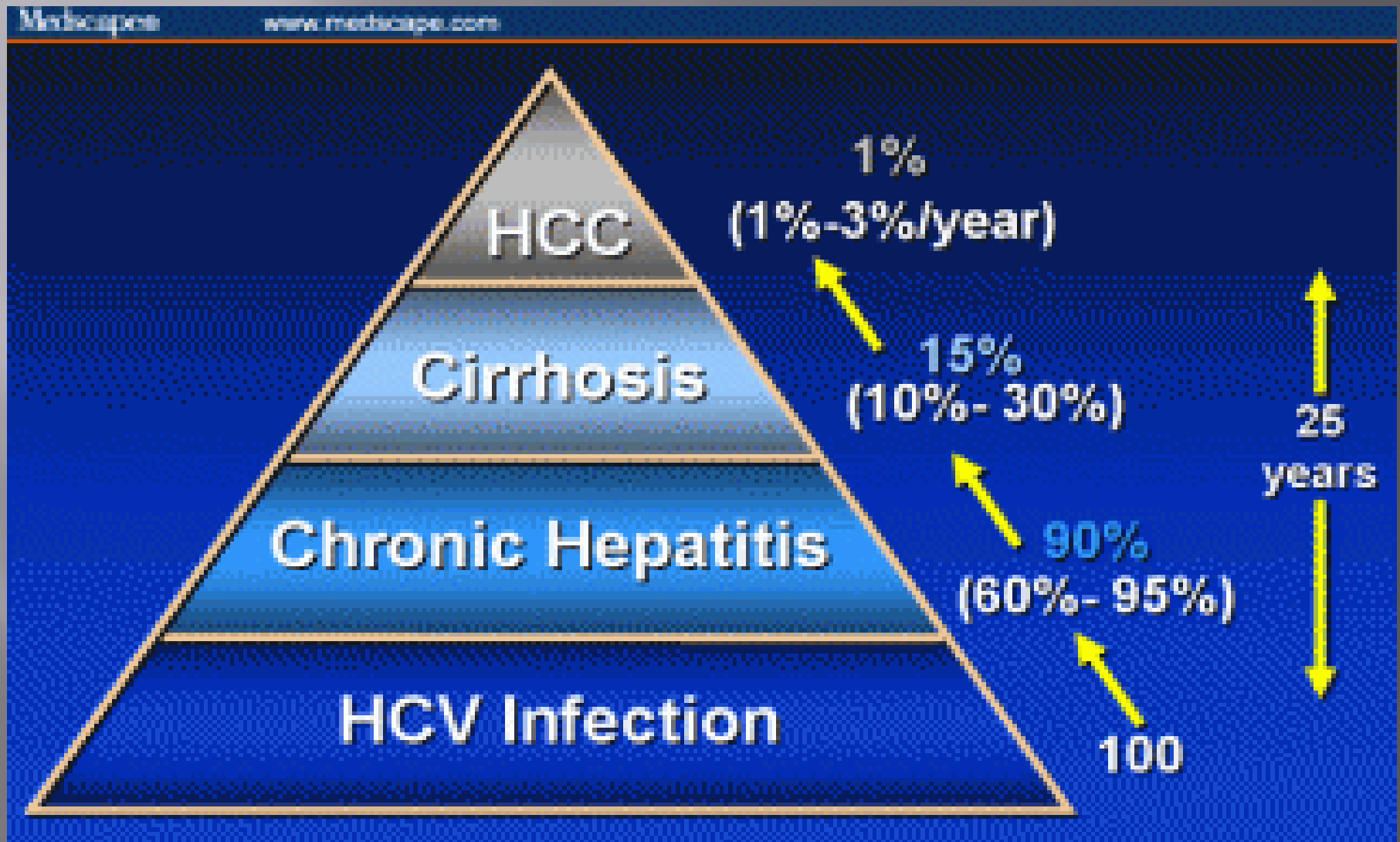
Child-Pugh B e C devem ter seu tratamento mantido e ser encaminhados à lista de transplante hepático.

a) Em pacientes cirróticos **HBeAg reagentes**, o tempo de tratamento geralmente é de **doze meses** e estará definido no paciente respondedor sorológico mediante soroconversão HBeAg/anti-HBe. Para a suspensão do tratamento, é necessário que se tenha alcançado a indetectabilidade do HBV-DNA durante os seis meses após a soroconversão. A

b) Em pacientes cirróticos **HBeAg não reagentes**, o tempo de tratamento geralmente é de **doze meses** e estará definido no paciente respondedor sorológico com soroconversão HBsAg/Anti-HBs. Para suspensão do tratamento, é necessário que se tenha alcançado a indetectabilidade do HBV-DNA durante os seis meses após a soroconversão. A partir da suspensão do

Hepatitis C

HCV – História Natural



Infeccção crônica pelo HCV

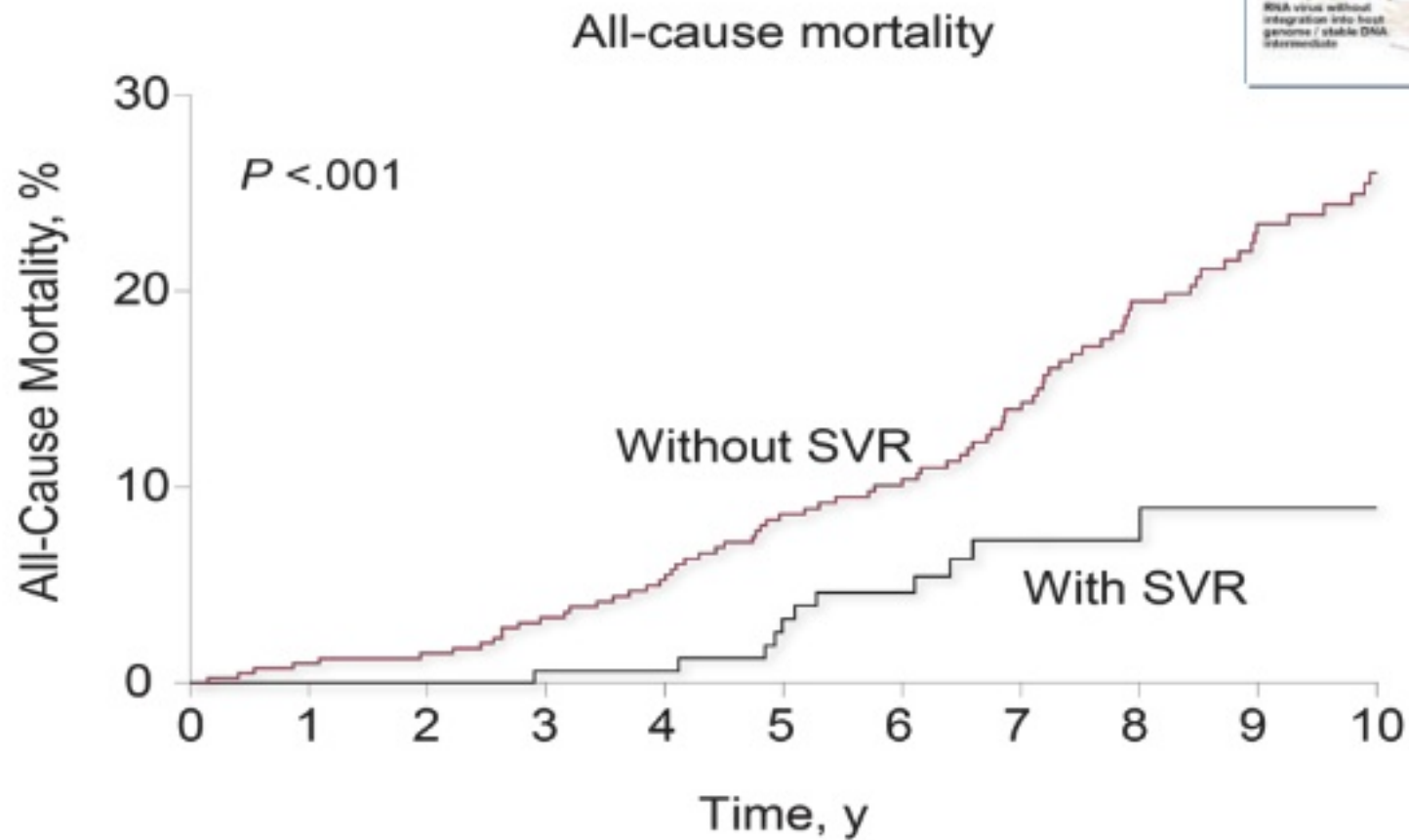
avaliação basal

- ▣ História e exame físico
- ▣ Testes laboratoriais:
 - Hemograma, glicemia, creatinina, albumina, protombina (RNI)
 - Bilirrubinas, aminotransferases, FA, gama gt
 - TSH, T4
 - HCV-DNA quantitativo ("carga viral")
 - HCV genótipo e subgenótipo (desejável)
 - Anti-HAV, HBsAg, anti-HIV
 - Alfa-fetoproteína, ultrassonografia abdome superior
 - Biópsia hepática (estadiamento da doença: grau de necro-inflamação e fibrose) - nem sempre necessária
 - Alternativa à biópsia: grau de fibrose por procedimentos não invasivos (fibroscan, fibrotest, APRI, etc.)

Objetivos do tratamento

- ▣ Eliminar a replicação viral = **CURA VIROLÓGICA**
- ▣ Interromper a evolução das lesões histopatológicas, eventualmente sua redução
- ▣ Melhora da função hepática
- ▣ Redução da probabilidade de evolução para hepatocarcinoma
- ▣ Redução da probabilidade de evolução para transplante hepático

SVR REDUCES MORTALITY



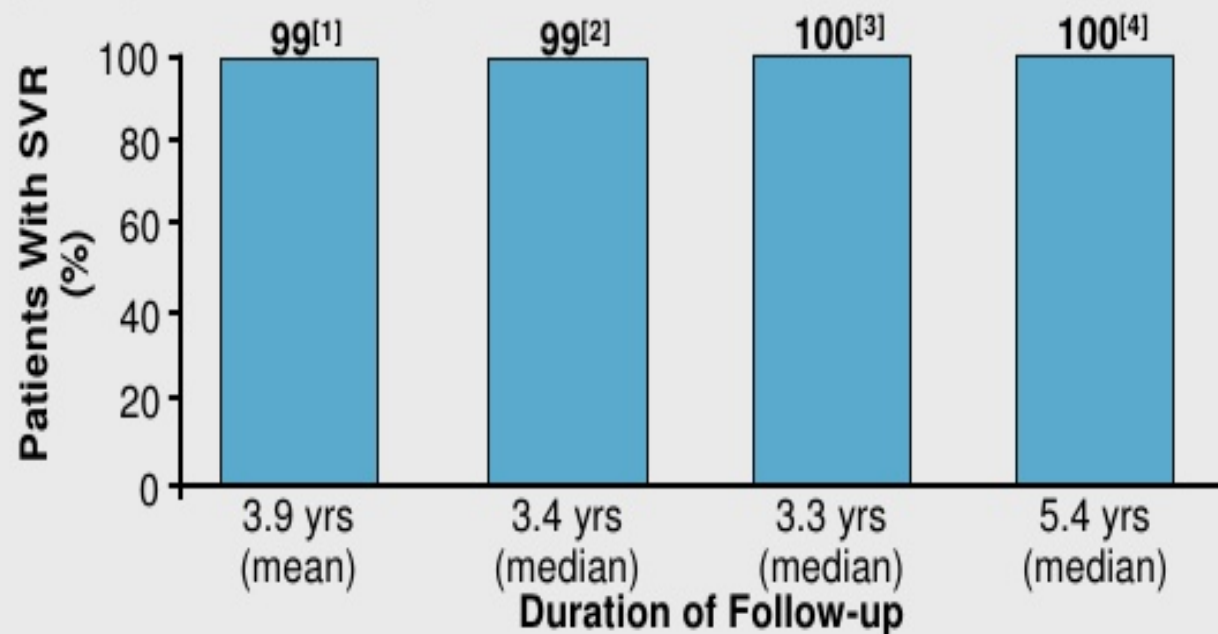
Van der Meer AJ, et al. JAMA. 2012; 308(24):2584-2593.

Clinical Outcomes by Response to Hepatitis C Treatment

Outcome	Patients with SVR	Patients without SVR	Hazard Ratio
	Events per 10,000 Patient-Years		
Overall Death	71	193	0.44
Liver Related Death	36	283	0.14
Non-Liver Related Death	36	40	1.21
Liver Failure	0	365	0.03
Hepatocellular Carcinoma	107	277	0.46

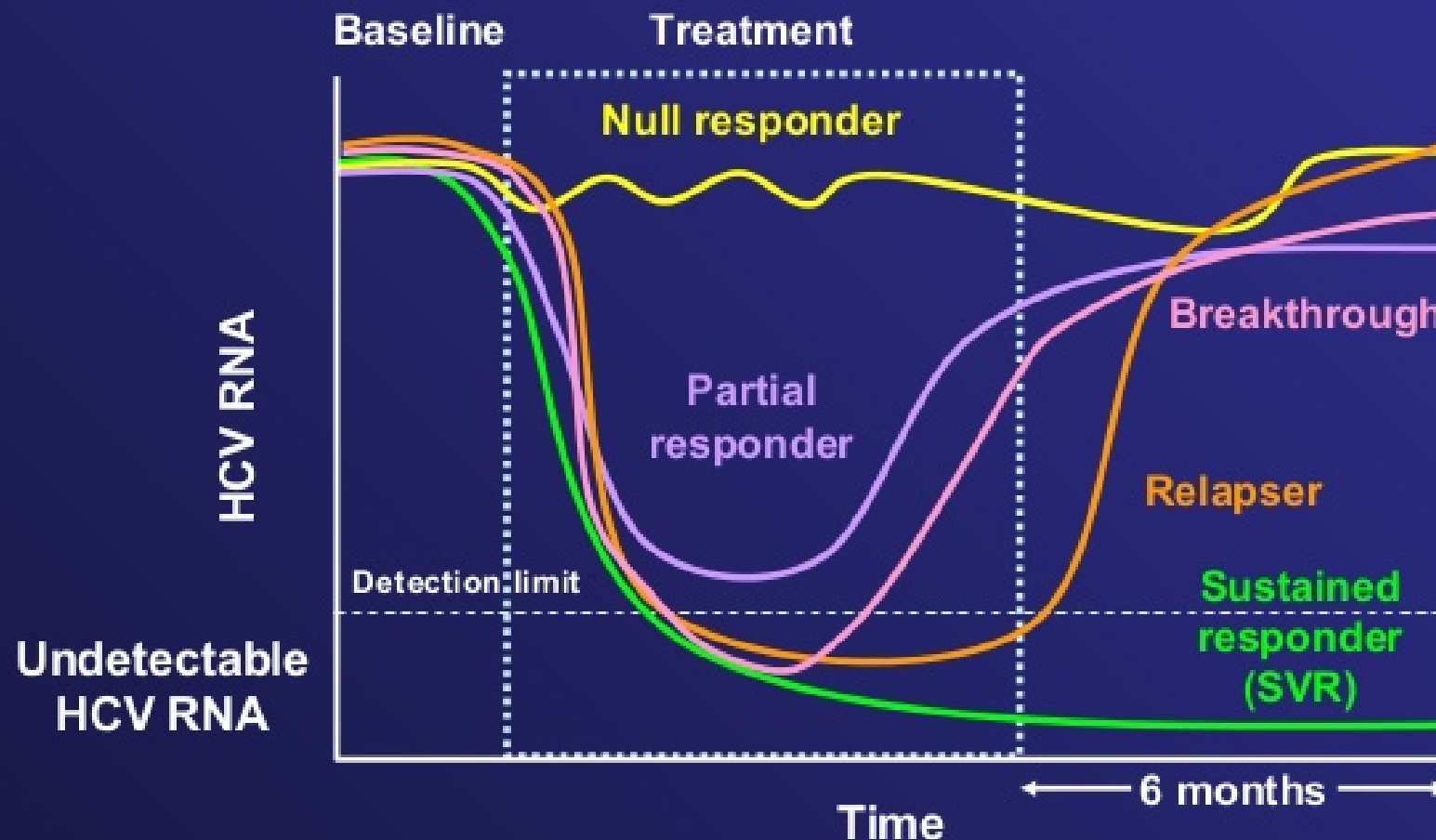
RVS = Cura

- Nearly 100% of patients who achieve SVR remain undetectable during long-term follow-up^[1-4]



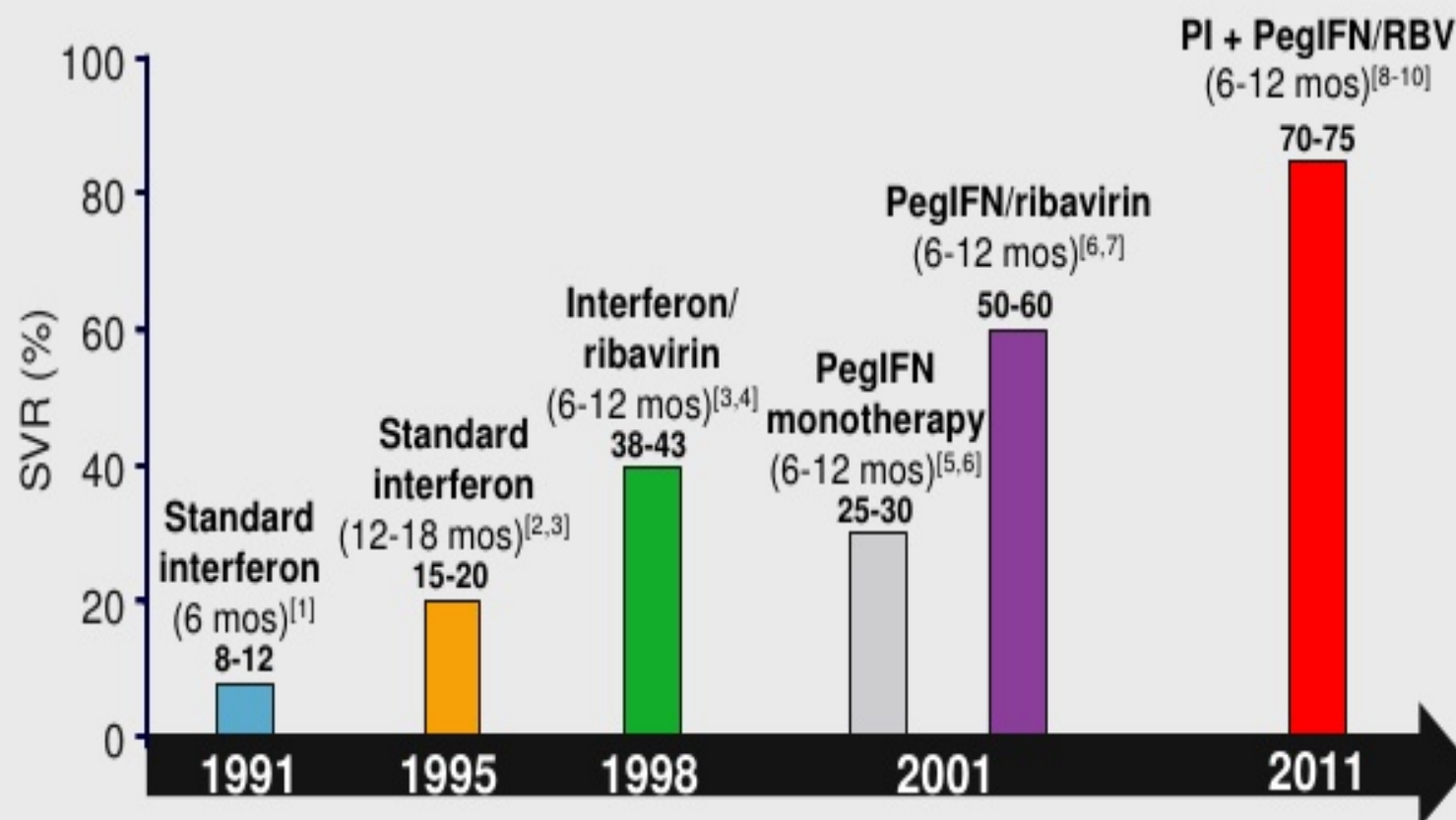
1. Swain MG, et al. *Gastroenterology*. 2010;139:1593-1601. 2. Giannini EG, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:502-508. 3. Maylin S, et al. *Gastroenterology*. 2008;135:821-829. 4. George SL, et al. *Hepatology*. 2009;49:729-738.

Patterns of virological response



1. Ghany M, et al. Hepatology 2009; 49: 1335
2. Farci P, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 3081

Eficácia da Terapia Anti-VHC na Era DAAs

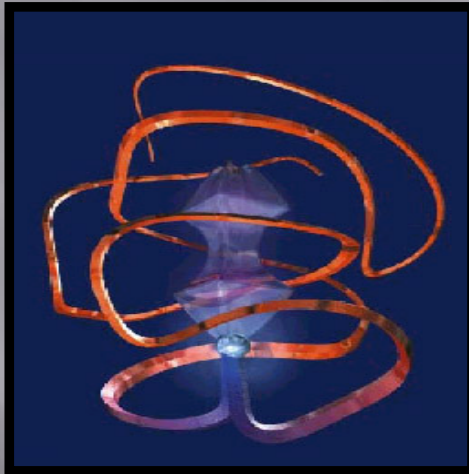


1. Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 1997;26(3 suppl 1):83S-88S. 2. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672. 3. Poynard T, et al. Lancet. 1996;352:1426-1432. 4. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492. 5. Lindsay KL, et al. Hepatology. 2001;34:395-403. 6. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 7. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. 8. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 9. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 10. Sherman KE, et al. N Engl J Med. 2011;365:1014-1024.

Hepatitis C terapia dupla

Interferon peguilado alfa 2a

Interferon peguilado alfa 2b



- ▣ Ribavirina 1000 a 1500 mg/dia
- ▣ 24 a 48 semanas

Fatores preditivos de resposta à terapia dupla

- ▣ Fibrose avançada ou cirrose
- ▣ Grupo étnico afro-americano (IL28b)
- ▣ Sexo masculino
- ▣ Idade avançada
- ▣ Obesidade
- ▣ Esteatose hepática
- ▣ Genótipo do vírus 1 e 4
- ▣ Carga viral elevada

Viral factors

Host factors

Genotype
Viral load

Viral
kinetics

Age & Sex
Race
ALT level
Fibrosis
Genetic factors
Metabolic factors
Appropriate therapy

Contra-indicações

- ▣ Doença hepática descompensada
- ▣ Depressão grave não controlada
- ▣ Psicose
- ▣ Síndrome convulsivo não controlado
- ▣ Gravidez
- ▣ Tireoidite autoimune
- ▣ Neoplasias
- ▣ DM de difícil controle
- ▣ Transplantados (exceto fígado)
- ▣ Plaquetas < 60 mil
- ▣ Neutropenia < 1000 cel/mm³

Efeitos Colaterais

INTERFERON

- ▣ Influenza like
- ▣ Neutropenia
- ▣ Trombocitopenia
- ▣ Depressão, psicose aguda, impulso suicida
- ▣ Irritabilidade
- ▣ Alterações visuais
- ▣ Fadiga, mialgias
- ▣ Hipo/hipertireoidismo
- ▣ Cefaléia
- ▣ Náusea, vômito
- ▣ Prurido
- ▣ Febre , perda de peso
- ▣ Alteração da audição
- ▣ Alopecia
- ▣ Fibrose pulmonar intersticial
- ▣ Angina/ infarto
- ▣ Infecções bacterianas

Efeitos Colaterais

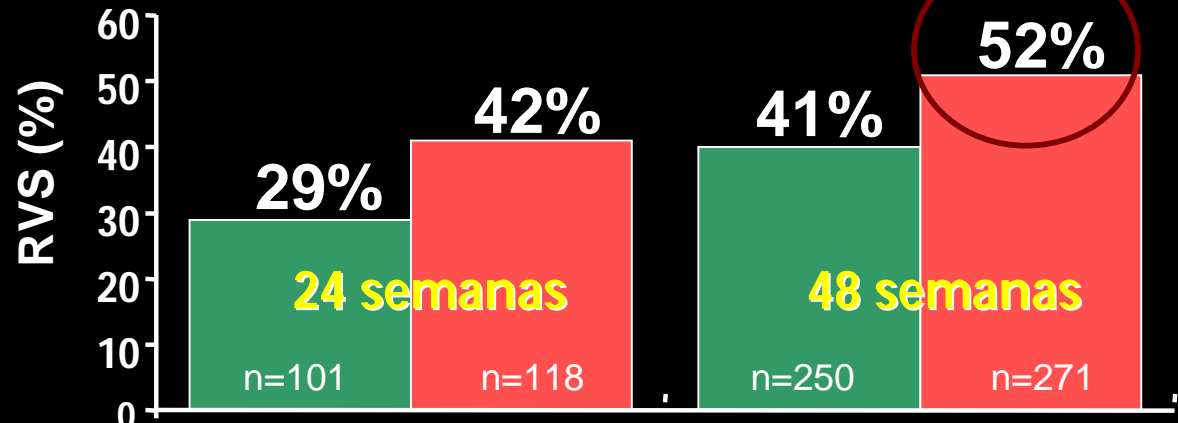
Ribavirina

- ▣ Anemia hemolítica
- ▣ Fadiga
- ▣ Prurido
- ▣ Rash cutâneo
- ▣ Sinusite
- ▣ Má formação fetal
- ▣ gota

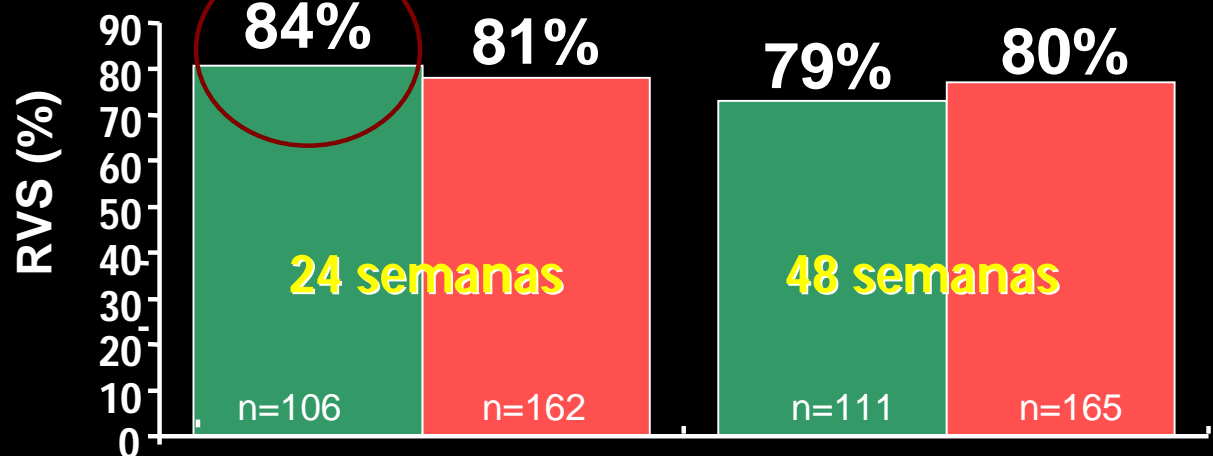
Tratamento do HCV conforme o genótipo

Gen 1

PEG IFN alfa-2a /RBV 800mg
PEG IFN alfa-2a /RBV 1-1,2g

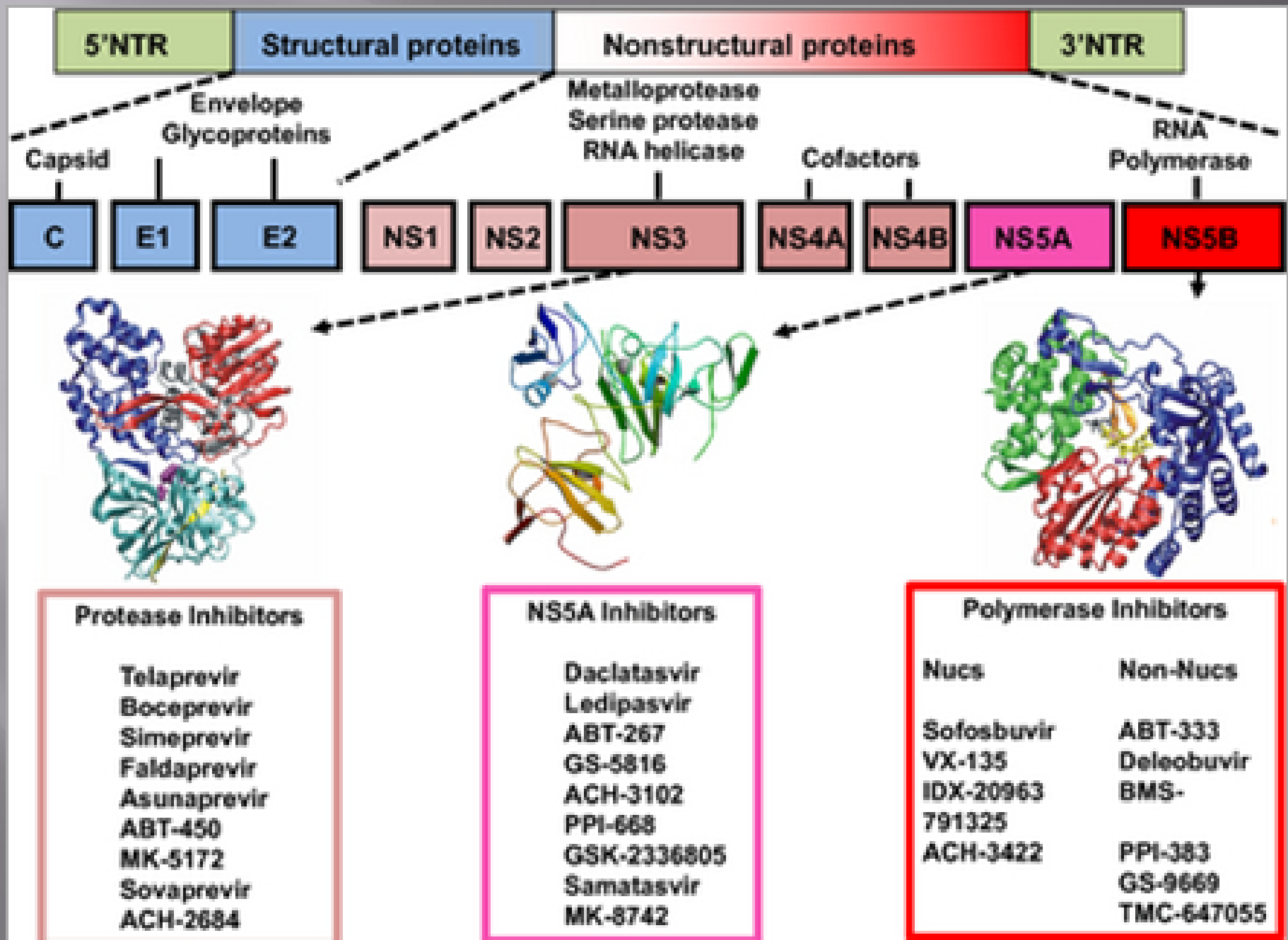


Gen 2,3



Hepatite C - novas drogas

- ▣ Inibidores de protease 1ª geração (genótipo 1)
 - telaprevir
 - boceprevir
- ▣ Inibidores de protease 2ª geração
 - simeprevir
 - asunaprevir
 - **vaniprevir** (MK-7009)
- ▣ Inibidores de NS5A
 - daclatasvir
 - **ledipasvir**
- ▣ Inibidores de polimerase análogos e não análogos de nucleosídeos
 - sofosbuvir
 - mericitabine (RG7128)



Estudos fase III boceprevir e telaprevir

TELAPREVIR

virgens de tto

▣ADVANCE

▣ILLUMINATE

Experimentados

▣REALIZE



BOCEPREVIR

virgens de tratamento

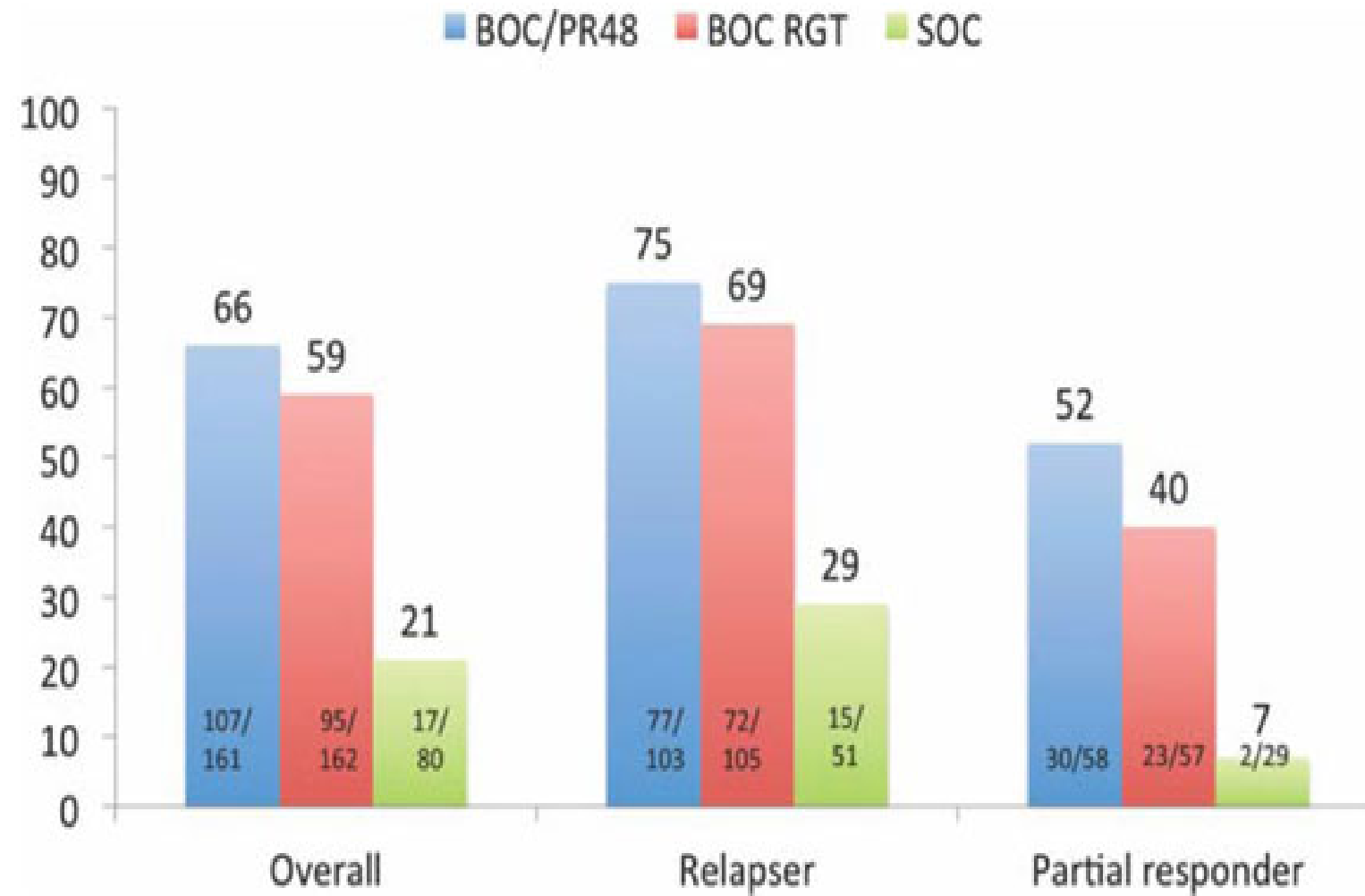
▣SPRINT-2

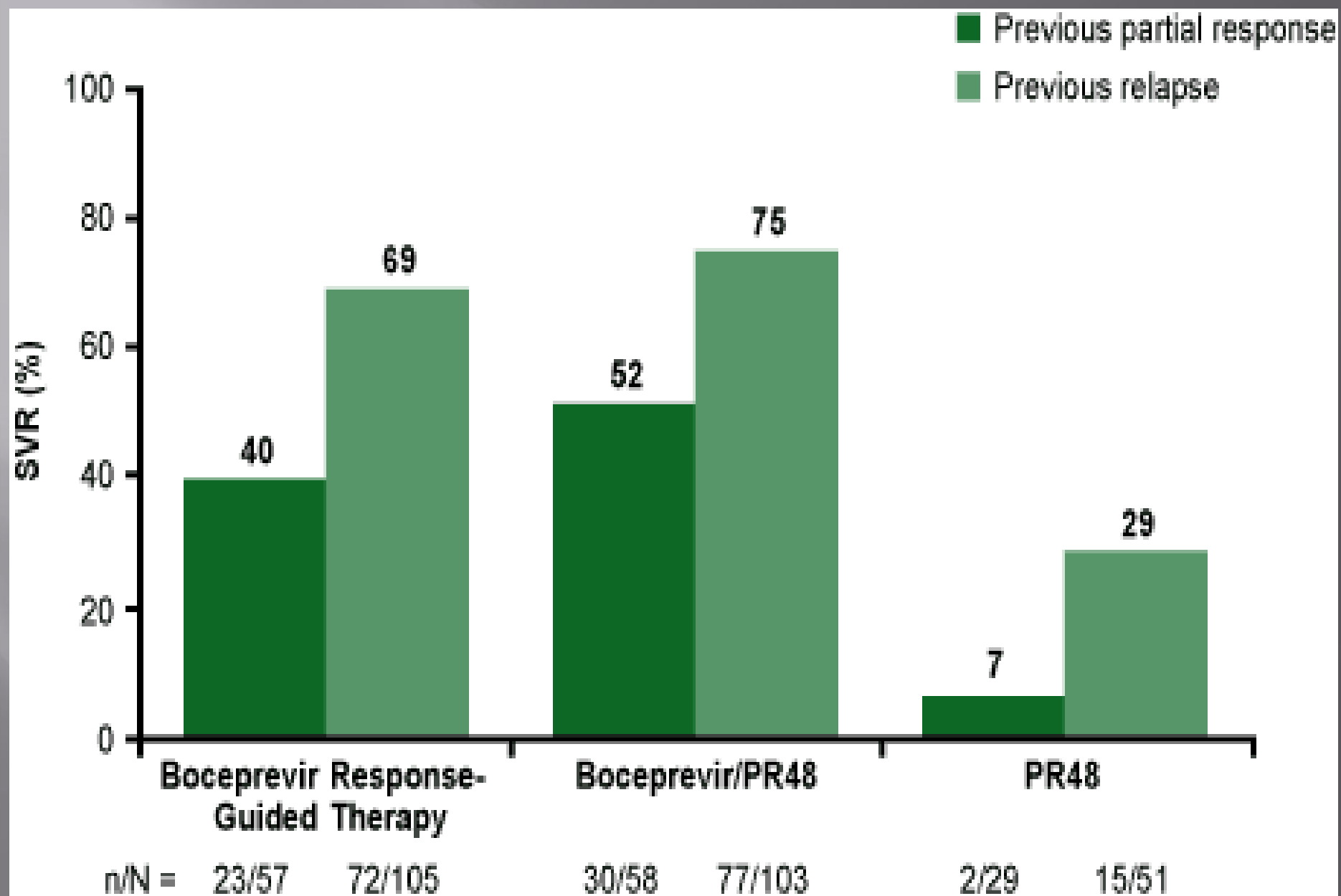
Experimentados

▣RESPOND-2

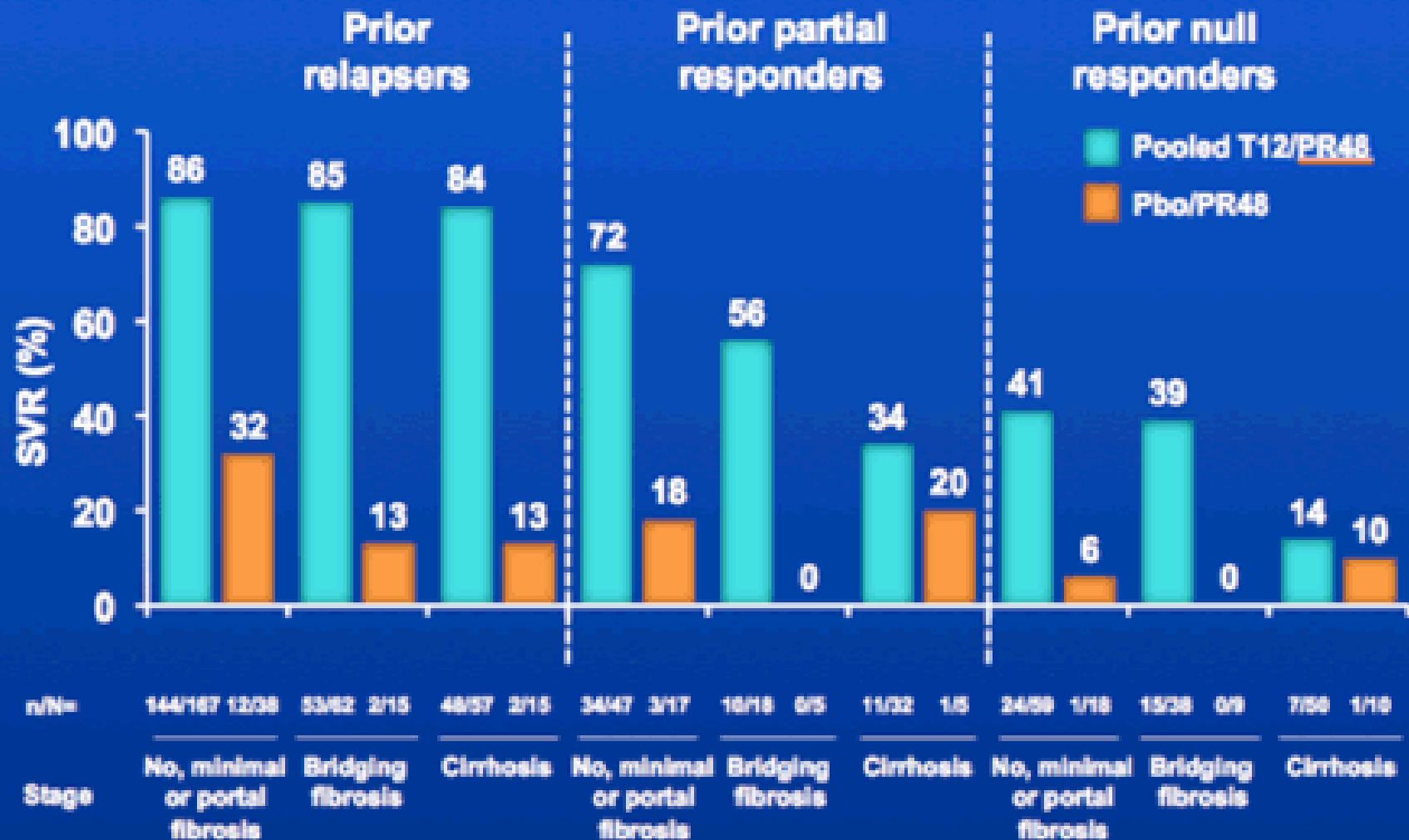


Boceprevir







REALIZE: SVR by Baseline Fibrosis Stage and Prior Response



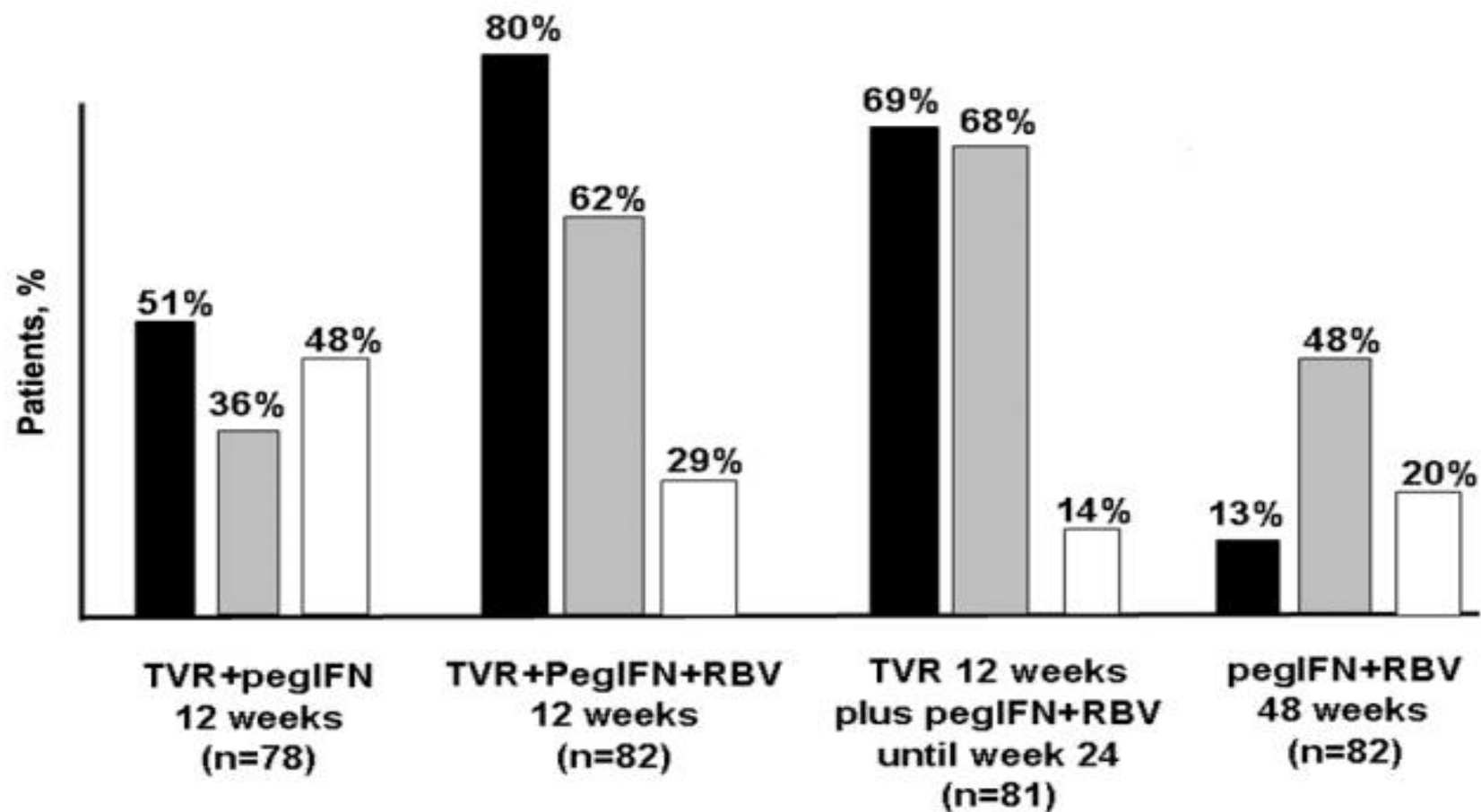
Indicação dos Inibidores de Protease Aprovados

Protease Inhibitor	Additional Regimen Components	Considerations
Boceprevir 800 mg TID (q7-9hrs) ^[1,2] 	PegIFN alfa + weight-based RBV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naive to previous therapy ▪ Previous treatment failure ▪ Compensated cirrhosis ▪ RGT ▪ Take with food
Telaprevir 750 mg TID (q7-9hrs) ^[2,3] 	PegIFN alfa + weight-based RBV	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naive to previous therapy ▪ Previous treatment failure ▪ Compensated cirrhosis ▪ RGT ▪ Take with food (not low fat)

For patients with genotype 2/3 infection, HCV therapy with pegIFN/RBV remains the standard of care

1. Boceprevir [package insert]. 2011. 2. Ghany MG, et al. Hepatology. 2011;54:1433-1444.
 3. Telaprevir [package insert]. 2011.

Telaprevir



Skin Rash Patients on Telaprevir + Peg-IFN/RBV Phase 3 Studies



Mild (localized)

Moderate (<50% BSA)

Severe (>50% BSA)

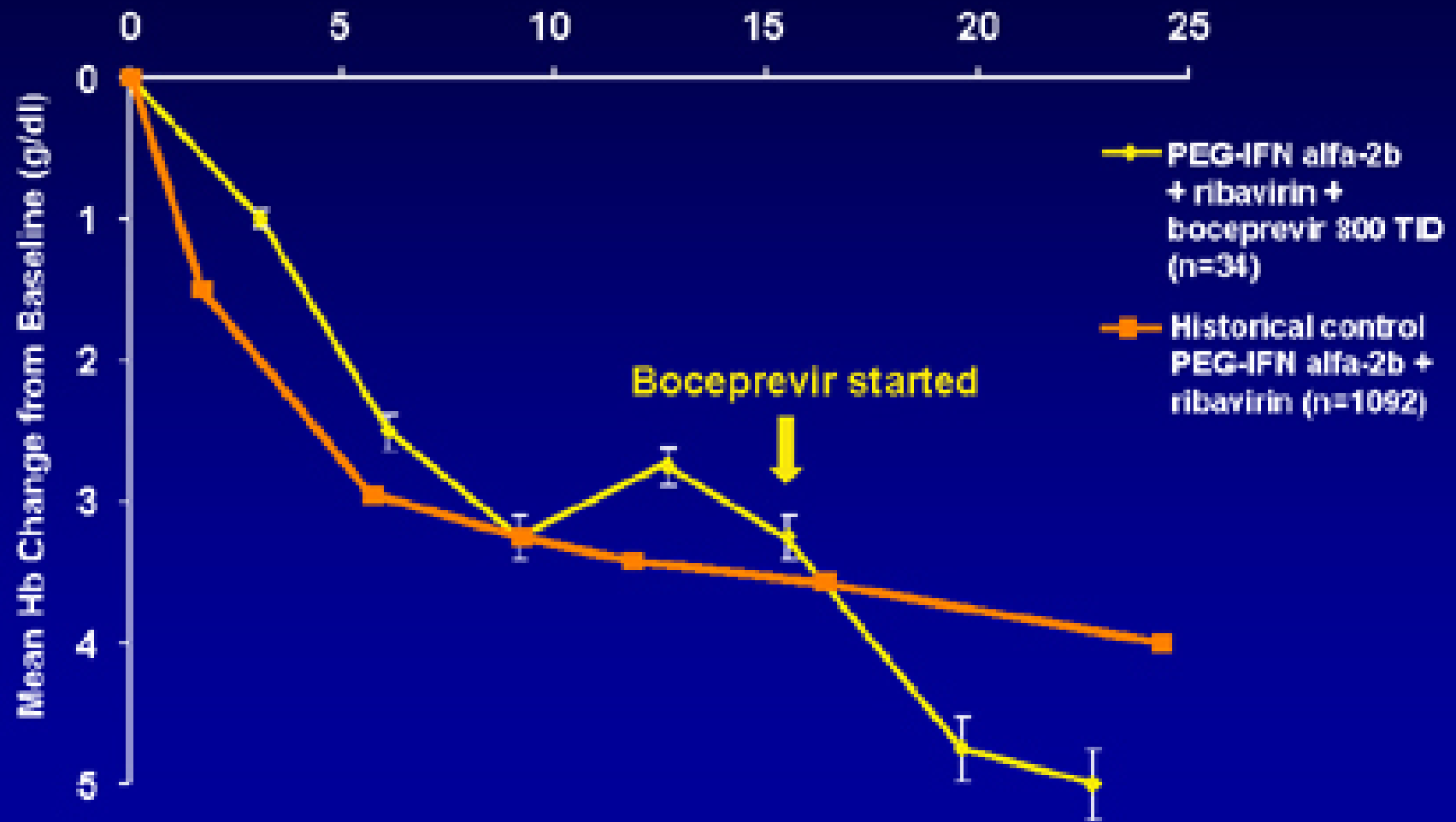


93.4% of all rash events were
of mild or moderate severity



6.5% of all rash
events

Boceprevir Therapy: Hb Changes



Estudo CUPIC

risco de complicações graves e morte

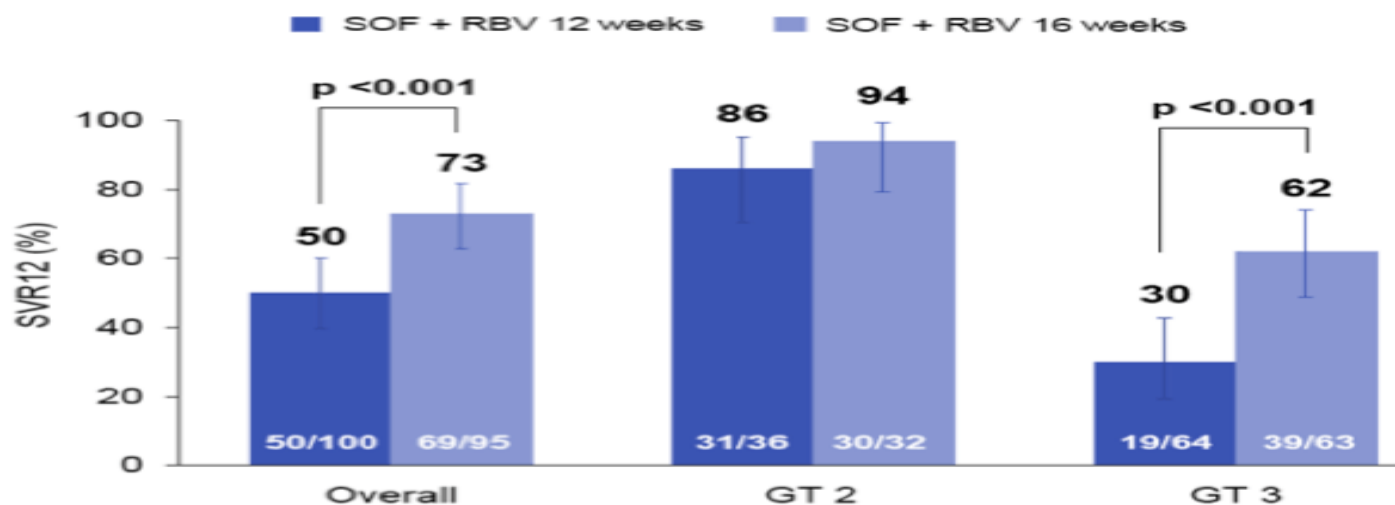
Factors	Platelet count $>100,000/\text{mm}^3$	Platelet count $\leq 100,000/\text{mm}^3$
Serum albumin		
$\geq 35 \text{ g/L}$	3.4% (10/298)	4.3% (3/69)
$< 35 \text{ g/L}$	7.1% (2/28)	44.1% (15/34)

Sofosbuvir

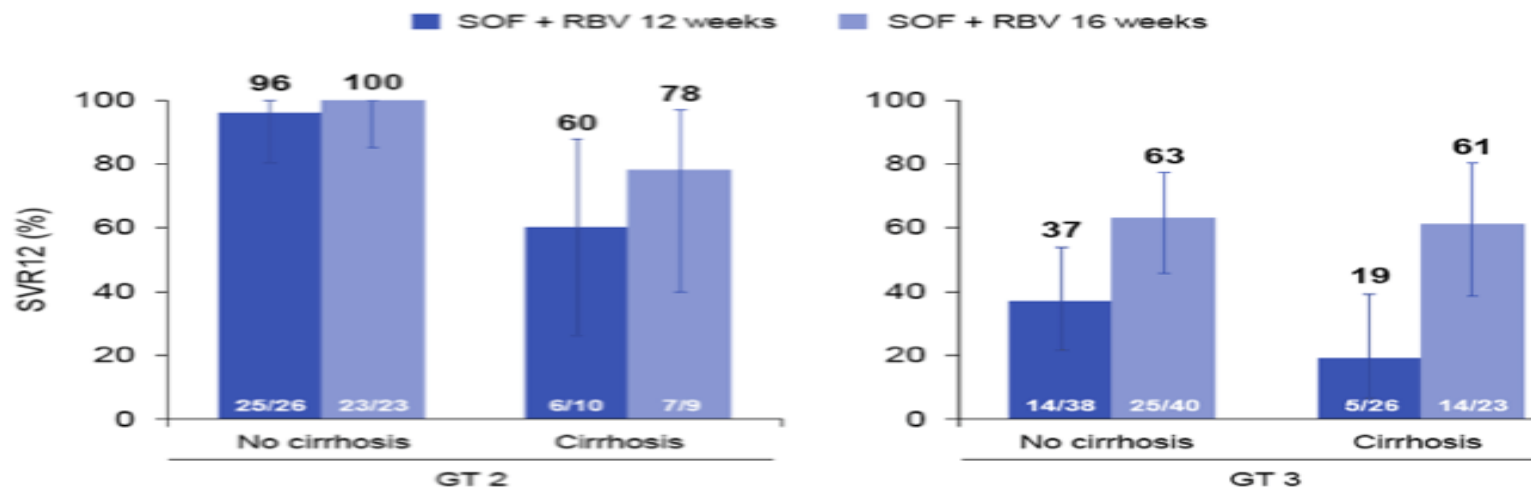
SVR Rates in 4 Phase III Studies with Sofosbuvir

Study	Population	Treatment groups	SVR12 Rates
NEUTRINO	Genotype 1/4/5/6 treatment-naïve	Sofosbuvir + RBV + Peg-IFN for 12 weeks	90% (295/327)
FISSION	Genotype 2/3 treatment-naïve	Sofosbuvir + RBV for 12 weeks or Peg-IFN + RBV for 24 weeks	67% (170/253) 67% (162/243)
POSITRON	Genotype 2/3, IFN intolerant, ineligible or unwilling	Sofosbuvir + RBV for 12 weeks or Placebo for 12 weeks	78% (161/207) 0% (0/71)
FUSION	Genotype 2/3 treatment-experienced	Sofosbuvir + RBV for 12 weeks or Sofosbuvir + RBV for 16 weeks	50% (50/100) 73% (69/95)

Results: SVR12 by HCV Genotype



Results: SVR12 by HCV Genotype/Cirrhosis



Simeprevir

Cohort 1: Prior null-responder HCV patients with METAVIR scores F0-F2				
% (n)	SMV / SOF + RBV 24-week	SMV / SOF 24-week	SMV / SOF + RBV 12- week	SMV / SOF 12-week
SVR12	79* (19/24)	93 (14/15)	96 (26/27)	93 (13/14)

*17% (4/24) non-virologic failure

Cohort 2**: Prior null-responder and treatment-naïve HCV patients with METAVIR scores F3-F4				
% (n)	SMV / SOF+ RBV Naïve 12-week	SMV / SOF Naïve 12-week	SMV / SOF + RBV Null response 12-week	SMV / SOF Null response 12-week
SVR4	100 (12/12)	100 (7/7)	93 (14/15)	100 (7/7)

Tratamento da Hepatite C crônica protocolo brasileiro

GENÓTIPO 2 E 3

O esquema recomendado para o tratamento da hepatite crônica C genótipo 2 ou 3, na inexistência de fatores preditores de baixa RVS*, é a associação de IFN convencional e RBV, durante 24 semanas (A, 1A):

INF convencional alfa-2a ou alfa-2b, 3MUI, SC, 3 vezes por semana associado a RBV 15mg/kg/dia, VO (dose diária dividida de 12 em 12 horas).

O esquema recomendado para tratamento da hepatite crônica C genótipo 2 ou 3 na existência de fatores preditores de baixa RVS** é a associação de PEG-IFN e RBV, durante 24 a 48 semanas (A, 1A):

PEG-IFN alfa-2a ou PEG-IFN alfa-2b, uma vez por semana, SC, associado a RBV 15mg/kg/dia, VO (dose diária dividida de 12 em 12 horas).

* Pacientes que apresentam os seguintes fatores preditores de baixa resposta ao tratamento com INF convencional devem receber tratamento com PEG-IFN:

- Escore METAVIR \geq F3; e/ou
- Manifestações clínicas de cirrose hepática; e/ou
- Carga viral superior a 600.000UI/mL.

Tratamento da Hepatite C crônica protocolo brasileiro

GENÓTIPO 1

O esquema recomendado para tratamento dos pacientes portadores de hepatite crônica C com genótipo 1 é a associação de PEG-IFN e RBV, durante 48 a 72⁸⁴ semanas (A, 1A):

PEG-IFN alfa-2a, 180mcg, SC, 1 vez por semana ou PEG-IFN alfa-2b, 1,5mcg/kg, SC, 1 vez por semana, ambos associados à RBV 15mg/kg/dia, VO (dose diária dividida de 12 em 12 horas).

PROTOCOLO BRASILEIRO INIBIDORES DE PROTEASE

Na ausência de contraindicações ao uso de inibidores da protease e PR, a introdução desses medicamentos está recomendada para pacientes que apresentem TODOS os seguintes critérios:

1. Monoinfecção com HCV;
2. Genótipo 1;
3. Fibrose hepática avançada (Metavir F3 ou F4)* ou evidências menos invasivas de cirrose**;
4. Doença hepática compensada (escore Child-Pugh ≤ 6 ; classe A), sem histórico de descompensação prévia;
5. Ausência de tratamento prévio com IP.

* Elastografia hepática que, de acordo com os Comitês Estaduais, possa equivaler à classificação de Metavir solicitada.

**Endoscopia digestiva alta ou exame de imagem (USN, TC e RNM), evidenciando hipertensão portal.

PROTOCOLO BRASILEIRO INIBIDORES DE PROTEASE

Pacientes com manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas*, com possibilidade de pior evolução clínica, podem ser considerados para o tratamento com IP, independentemente do resultado da biópsia, que é facultativa para esses pacientes.

* Manifestações extra-hepáticas clinicamente significativas, que indicam tratamento com IP:

- Crioglobulinemia mista sintomática;
- Vasculites cutâneas e sistêmicas;
- Glomerulonefrites**;
- Poliartrite;
- Neuropatia periférica;
- Manifestações dermatológicas: porfiria cutânea tarda e líquen plano;
- Linfomas não Hodgkin associados ao vírus C.

**O uso de IP está contraindicado na presença de insuficiência renal.

Nos pacientes com diagnóstico histológico Metavir F2 há mais de três anos, e previamente tratados com PEG-IFN + RBV, recomenda-se avaliação criteriosa, preferencialmente não invasiva, considerando-se uma possível evolução para Metavir F3 e, com isso, sua inclusão na terapia tripla, considerando a história natural da doença.

PROTOCOLO BRASILEIRO INIBIDORES DE PROTEASE

O telaprevir está recomendado para pacientes com cirrose hepática compensada (classificação histológica Metavir F4 ou evidências menos invasivas de cirrose), e para pacientes Metavir F3 nulos de resposta a tratamento prévio com PR.

O telaprevir está recomendado como inibidor da protease para os pacientes com classificação histológica Metavir F3.

O boceprevir pode ser considerado para pacientes com fibrose avançada (Metavir F3 e F4/cirrose), de acordo com critérios de individualização de tratamento, com base em relatório médico detalhado, relação risco-benefício e autorização dos Comitês Estaduais.

Pacientes Naïves



Recommendations for Testing,
Managing, and Treating Hepatitis C



Initial Treatment Box. Summary of Recommendations for Patients Who are Initiating Therapy for HCV Infection or Who Experienced Relapse after Prior PEG/RBV Therapy, by HCV Genotype

Genotype	Recommended	Alternative	NOT Recommended
1	<p>IFN eligible: SOF + PEG/RBV x 12 weeks</p> <p>IFN ineligible: SOF + SMV ± RBV x 12 weeks</p>	<p>IFN eligible: SMV x 12 weeks + PEG/RBV x 24 weeks*</p> <p>IFN ineligible: SOF + RBV x 24 weeks</p>	<p>TVR + PEG/RBV x 24 or 48 weeks (RGT)</p> <p>BOC + PEG/RBV x 28 or 48 weeks (RGT)</p> <p>PEG/RBV x 48 weeks</p> <p>Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA Do not treat decompensated cirrhosis with PEG or SMV</p>
2	SOF + RBV x 12 weeks	None	<p>PEG/RBV x 24 weeks</p> <p>Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA</p> <p>Any regimen with TVR, BOC, or SMV</p>
3	SOF + RBV x 24 weeks	SOF + PEG/RBV x 12 weeks	<p>PEG/RBV x 24-48 weeks</p> <p>Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA</p> <p>Any regimen with TVR, BOC, or SMV</p>
4	<p>IFN eligible: SOF + PEG/RBV x 12 weeks</p> <p>IFN ineligible: SOF + RBV x 24 weeks</p>	SMV x 12 weeks + PEG/RBV x 24-48 weeks	<p>PEG/RBV x 48 weeks</p> <p>Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA</p> <p>Any regimen with TVR or BOC</p>
5 or 6	SOF + PEG/RBV x 12 weeks	PEG/RBV x 48 weeks	<p>Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA</p> <p>Any regimen with TVR or BOC</p>

For genotype 1a, baseline resistance testing for Q80K should be performed and alternative treatments considered if this

Genotype	Recommended	Alternative	NOT Recommended
Patients in whom previous PEG/RBV has failed*			
1	SOF + SMV ± RBV x 12 weeks	SOF x 12 weeks + PEG/RBV 12 weeks	PEG/RBV ± telaprevir or boceprevir Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA.
		SMV x 12 weeks + PEG/RBV x 24 weeks**	Do not treat decompensated cirrhosis with PEG or SMV
2	SOF + RBV x 12 weeks	SOF + PEG/RBV x 12 weeks	PEG/RBV ± telaprevir or boceprevir Monotherapy with PEG, RBV, or a direct-acting antiviral agent
			Do not treat decompensated cirrhosis with PEG
3	SOF + RBV x 24 weeks	SOF + PEG/RBV x 12 weeks	PEG/RBV ± any current protease inhibitor Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA.
			Do not treat decompensated cirrhosis with PEG
4	SOF x 12 weeks + PEG/RBV 12 weeks	SMV x 12 weeks + PEG/RBV x 24-48 weeks	PEG/RBV ± any current HCV protease inhibitor
	SOF + RBV x 24 weeks		Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA.
			Do not treat decompensated cirrhosis with PEG
5 or 6	SOF x 12 weeks + PEG/RBV 12 weeks	SOF + RBV x 24 weeks	PEG/RBV ± any current HCV protease inhibitor Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA.
			Do not treat decompensated cirrhosis with PEG
Patients in whom previous treatment with PEG/RBV plus either telaprevir or boceprevir*** has failed††††			
1a	SOF x 12 weeks + PEG/RBV x 24 weeks	SOF + RBV x 24 weeks	PEG/RBV ± telaprevir or boceprevir or SMV
1b	SOF x 12 weeks + PEG/RBV x 12-24 weeks	SOF + RBV x 24 weeks	Monotherapy with PEG, RBV, or a DAA.
			Do not treat decompensated cirrhosis with PEG or SMV



Pacientes No Respondedores

Estimated Medication Cost for Treatment of Genotype 2 Chronic HCV

Regimen and Duration	Regimen Cost
Sofosbuvir + Ribavirin x 12 weeks	\$85,000
Sofosbuvir + Ribavirin x 16 weeks	\$113,000
Sofosbuvir + Ribavirin + Peginterferon alfa x 12 weeks	\$97,000

