

6º Congreso Argentino de Hepatología Pediátrica

# Hepatitis C: Nuevos tratamientos



Paloma Jara

S. Hepatología y Trasplante

Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid

# Inicio tto VHC con antivirales directos: 2012

## Primera publicación de resultados: 2014



### Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection

Nezam Afdhal, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., David R. Nelson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Eugene Schiff, M.D., Ronald Nahass, M.D., Reem Ghalib, M.D., Norman Gitlin, M.D., Robert Herring, M.D., Jacob Lalezari, M.D., Ziad H. Younes, M.D., Paul J. Pockros, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., Sanjeev Arora, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Yanni Zhu, Ph.D., Hadas Dvory-Sobol, Ph.D., Jenny C. Yang, Pharm.D., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Mark Sulikowski, M.D., and Paul Kwo, M.D., for the ION-2 Investigators\*

440 pacientes previamente NR  
94% respuesta

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE  
NEJM.ORG MAY 15, 2014



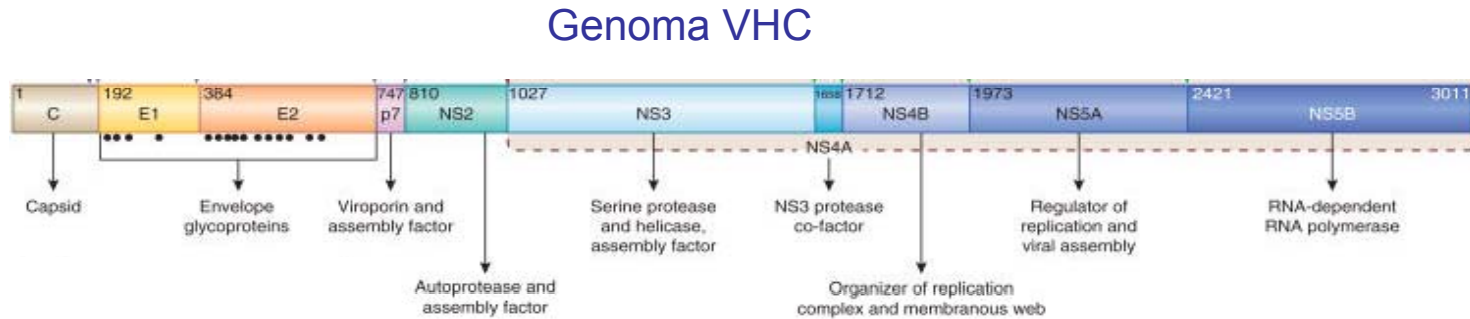
### Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection

Nezam Afdhal, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Paul Kwo, M.D., Mario Chojkier, M.D., Norman Gitlin, M.D., Massimo Puoti, M.D., Manuel Romero-Gomez, M.D., Ph.D., Jean-Pierre Zarski, M.D., Ph.D., Kosh Agarwal, M.D., Peter Buggisch, M.D., Graham R. Foster, Ph.D., Norbert Bräu, M.D., M.B.A., Maria Buti, M.D., Ph.D., Ira M. Jacobson, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Xiao Ding, Ph.D., Hongmei Mo, M.D., Jenny C. Yang, Pharm.D., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Andrew J. Muir, M.D., M.H.S., Alessandra Mangia, M.D., and Patrick Marcellin, M.D., Ph.D., for the ION-1 Investigators\*

865 pacientes naive  
99% respuesta

# Fármacos antivirales directos

## mecanismo de acción



### Inhibidores Proteasa NS3/4A

Peptidomiméticos  
Unen al sitio catalítico  
de la proteasa

...PREVIR

### Inhibidores NS5A

Alteran:  
Regulación replicación  
Ensamblaje, liberación virus

...ASVIR

### Inhibidores polimerasa NS5B

**Análogos nucleósido**  
Falso sustrato polimerasa

**Inhibidores no nucleosídicos**  
Unión a polim. → cambio conformación

...BUVIR

No pueden darse solos (resistencia)

# Indicaciones 2017

AASLD

Genotipo 1a o 1b  
Sin cirrosis

*Duración: 12 semanas*  
*Cualquiera de estos:*

=	Sofosbuvir	Ledipasvir	=		
12-16s	Elbasvir	Grazoprevir	=		
24s	Dasabuvir	Ombitasvir	Paritaprevir/ritonavir	Ribavirina Solo en 1a	=
24s	Sofosbuvir	Simeprevir	24s		
12-24s	Sofosbuvir	Velpatasvir	=		
24s	Sofosbuvir	Daclatasvir	24s		

Respuesta >95%

1b Con cirrosis compensada

1a Con cirrosis compensada (menor duración si naive)

# Indicaciones 2017

AASLD

Genotipo 4  
Sin cirrosis

*Duración: 12 semanas*  
*Cualquiera de estos:*

Sofosbuvir Ledipasvir

Elbasvir Grazoprevir

Ombitasvir Paritaprevir/ritonavir Ribavirina

Sofosbuvir Velpatasvir

Con cirrosis compensada: IGUAL

Respuesta  
95-100%

AASLD

# Indicaciones 2017

Genotipo 2 ó 3  
Sin cirrosis

*Duración: 12 semanas*

→ Sofosbuvir Velpatasvir		=(12s)
Sofosbuvir Daclatasvir	16-24s	24s

Con cirrosis compensada G2

Con cirrosis compensada G3

Respuesta

G2:100%

G3:91-98%



**Sofosbuvir  
Ledipasvir**



**Paritaprevir  
ritonavir  
Ombitasvir  
Dasabuvir**

**Viekira Pak**



# Conclusiones actuales AASLD, EASL, AEEH

**El objetivo del tratamiento en personas infectadas por VHC es reducir la mortalidad y consecuencias adversas para la salud a través de la curación virológica**

***Recomendaciones sobre a quién y cuándo tratar:***

**El tratamiento es recomendado a todos los pacientes con infección crónica por VHC , salvo que tengan una expectativa de vida muy corta que no cambiará tratando VHC o realizando trasplante hepático**



# Normas del tratamiento

AEEH 2017

Historia de tratamientos previos, serología VHB  
Evaluar estado hígado: Bioquímica, hemograma, coagulación, FGE  
signos físicos, **indicadores indirectos fibrosis (BQ y/o elastografía)**



Buena discriminación: leve vs fibrosis avanzada

Genotipo, subtipo y carga viral

Consultar últimas guías (AASLD, EASL.): tto según genotipo, subtipo y  $\pm$  cirrosis  
Educar en cumplimiento, valorar interacciones medicamentos (VIH, estatinas), Tratar

Controles (no cirróticos):

BQ 4 s, 12 s  
RNA-VHC

12s post-tto  
12s post-tto

12m post-tto  
12m post-tto

alta



Curación infección  
RNA-VHC (-) a s12

Controles (cirróticos)

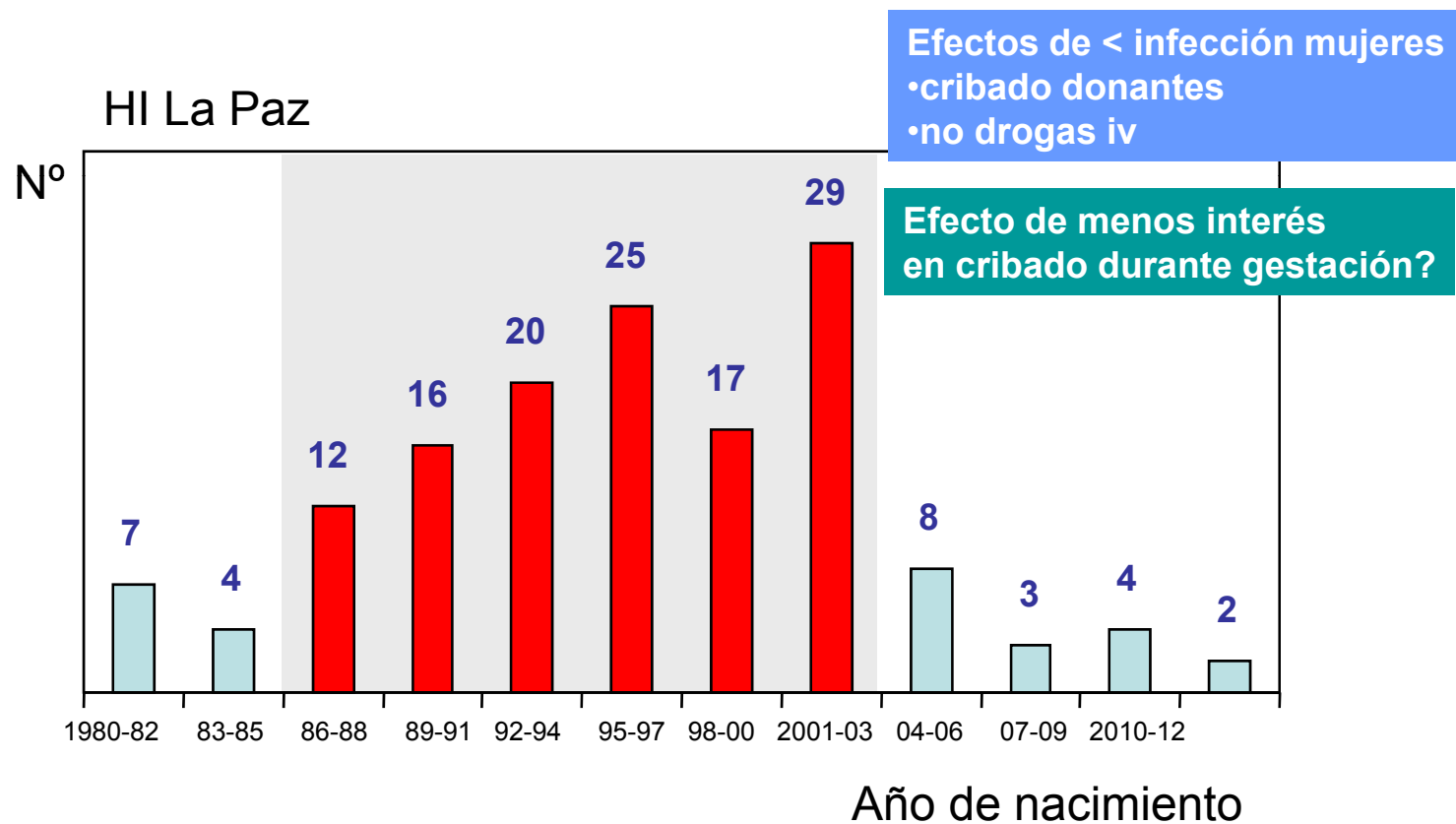
Más estrecho clínico/bioquímico

Seguimiento  
(HCC/desc)

# Hepatitis crónica C en niños

## por transmisión madre-hijo

Disminución de casos



# Hepatitis C crónica en niños

“1-6% cirrosis en edad infantil”

## HI La Paz

Tto pegIFN-Riba 2000-2012

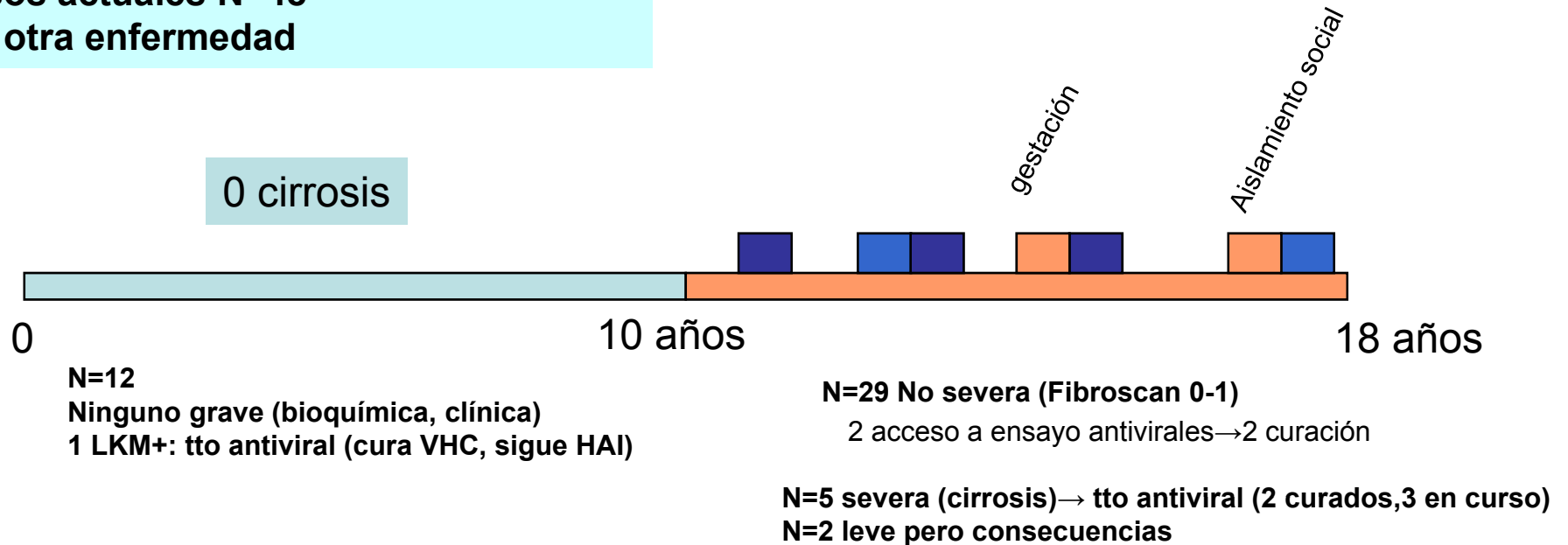
Expectante después

Antivirales fuera ficha técnica (cirrosis)

Casos actuales N=48

Sin otra enfermedad

13.8% (5/36) mayores de 10 años  
hepatopatía severa (F4)



# Tratamiento PegIFN-riba en niños

## Respuesta

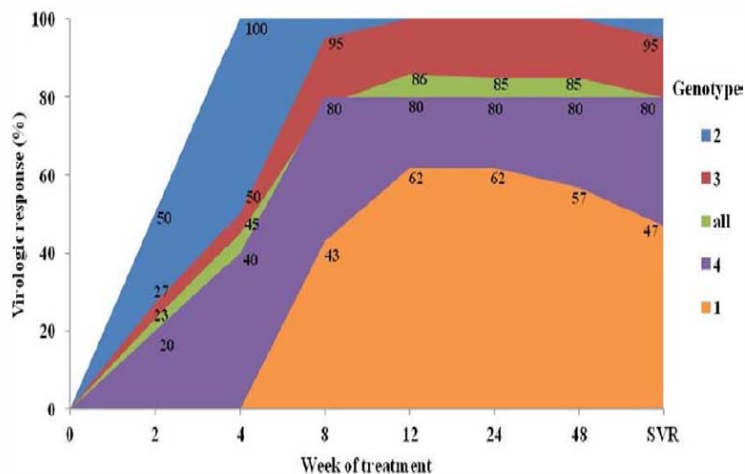
**G2 (100%), G3 (95%) y G4 (80%)**  
**G1: 47%**

Fiebre, astenia, <neutrófilos, <Hb

## Reduce la talla final

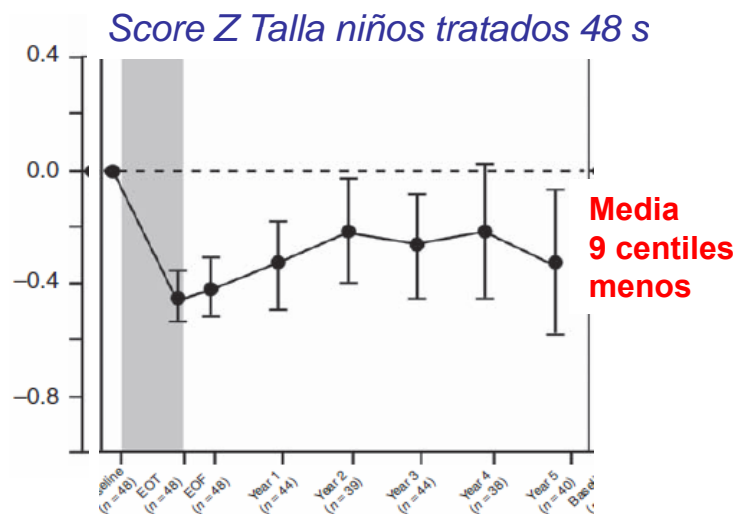
El 40% de los tratados 48 semanas bajan talla más de 15 centiles a largo plazo

G1: n=21  
 G2: n=16  
 G3: n=22  
 G4: n=5  
 Total: 64



Indolfi G. JPGN 2016

Multicéntrico Italia 2012-2015  
**Peg2b 1.5 µg/kg/semana /Riba 15 mg/kg/día**  
 G2 y G3: 24 semanas  
 G1 y G4: 48 semanas



Haber B. JPGN 2017

Multicéntrico (EEUU, Argentina)  
 N=48 tratados 48 semanas

# Antivirales directos en niños

Solamente estudiados en edad 12-17 años Peso >40Kg

Sofosbuvir Ledipasvir

Dosis fija igual que adultos  
Exposición similar a adultos

*Kirby B.*

*AASLD 2015*

Dasabuvir Ombitasvir Paritaprevir/ritonavir Ribavirina

Ombitasvir Paritaprevir/ritonavir Ribavirina

Dosis fija igual que adultos  
Exposición similar a adultos

*Leung DH.*

*EASL 2017*

# Sofosbuvir–ledipasvir 12s en adolescentes

Balistreri WF  
Hepatology  
Diciembre 2016

**N=100 (12-17 años)**  
**Genotipo 1 1a: 81% 1b:19%**

	Naive (n=80)	NR (n=20)	Todos (n=100)
<b>VHC-RNA indetectable</b>			
<b>S2</b>	75%	75%	75%
<b>S8</b>	100%	100%	100%
<b>S12</b>	100%	100%	100%
<b>Post-tto</b>			
<b>S4</b>	98%*	100%	98%*
<b>S12</b>	98%*	100%	98%*
<b>Fallo virológico</b>			
<b>En tto o postto</b>	0	0	0

\* 2 no completaron seguimiento

## Efectos adversos

<b>Graves</b>	<b>0</b>
<b>Alguno</b>	<b>71%</b>
Cefalea	27%
Diarrea	14%
Fatiga	13%
Dolor abdominal	7%
Amilasa >	3%
CPK>	1%

# Otros antivirales en adolescentes

Dasabuvir

Ombitasvir

Paritaprevir/ritonavir

Ribavirina

Ombitasvir

Paritaprevir/ritonavir

Ribavirina

**N=38**

Genotipo 1 o 4

**Todos RNA-VHC indetectable a último seguimiento** *Leung DH. EASL 2017*

Sofosbuvir

Daclatasvir

*Manal El-Sayed. EASL 2017*

Adolescentes (15-17 años) egipcios

**N=13** (n=4 cirrosis, añaden ribavirina)

**100% respuesta sostenida**

Efectos adversos

Leve: cefalea, somnolencia, prurito

# HVC en niños: nuevos tratamientos

- Emplear elastografía en niños mayores
- Actitud expectante para acceso a tto mejor y menos tóxico en futuro dependiendo de circunstancias de cada país

Contribuir en ensayos clínicos antivirales en niños

Aplicar antivirales fuera de ficha técnica en niños particulares

Datos conocidos de farmacocinética y eficacia en ADOLESCENTES

Diálogo con autoridades sanitarias

Mejorar detección de niños VHC: cribado VHC a todas las gestantes

Autorización de antivirales en niños