NATAP Webinar: Estrategias para Eliminar la Hepatitis C

Marisel Bosques Rosado, MD, AAHIVS
Especialista en Enfermedades Infecciosas
CDT Manuel García Díaz y Clínica de Inmunología de Caguas

Speaker bureaus

La Dra. Bosques Rosado ha acordado dar presentaciones educacionales (promocionales y no promocionales) a nombre de las siguientes compañías:

- Janssen
- Merck
- Theratechnologies
- ViiV

Agenda

Parte 1: TRASFONDO

- ✓ ¿Qué es la hepatitis C?
- ✓ Epidemiología
- ✓ Transmisión
- ✓ Manifestaciones clínicas

Parte 2: DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO

FALLO A TRATAMIENTO

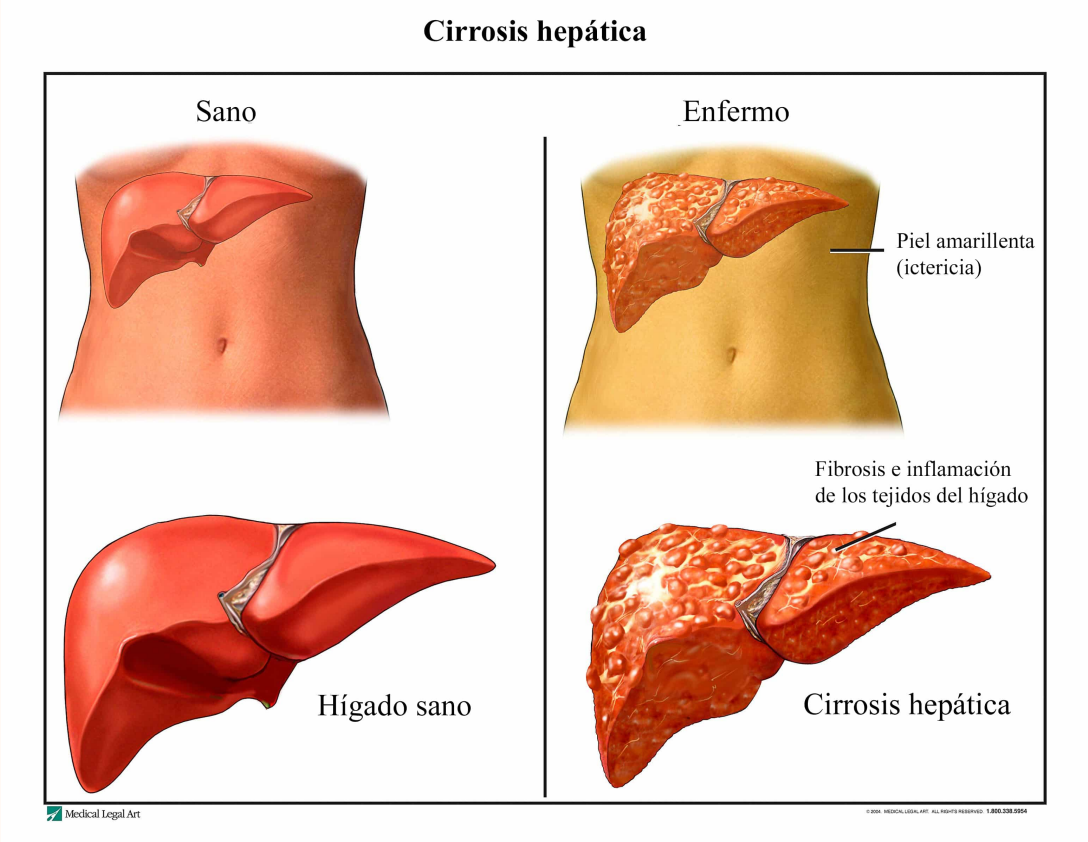
Parte 3: MANEJO DE VHC EN PERSONAS QUE SE INYECTAN DROGAS

Parte 4: ESTRATEGIAS DE ELIMINACIÓN DEL VHC

¿Qué es la Hepatitis C?

¿Qué es la Hepatitis C?

- La hepatitis C es una enfermedad infecciosa causada por el virus de hepatitis C (VHC).
  - Causa inflamación y fibrosis del tejido hepático que empeora con el transcurso del tiempo.
- Es la infección transmitida por sangre más reportada en los Estados Unidos.



Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults — United States, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-2):1–17. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6902a1

Historia Natural de la Hepatitis C Crónica

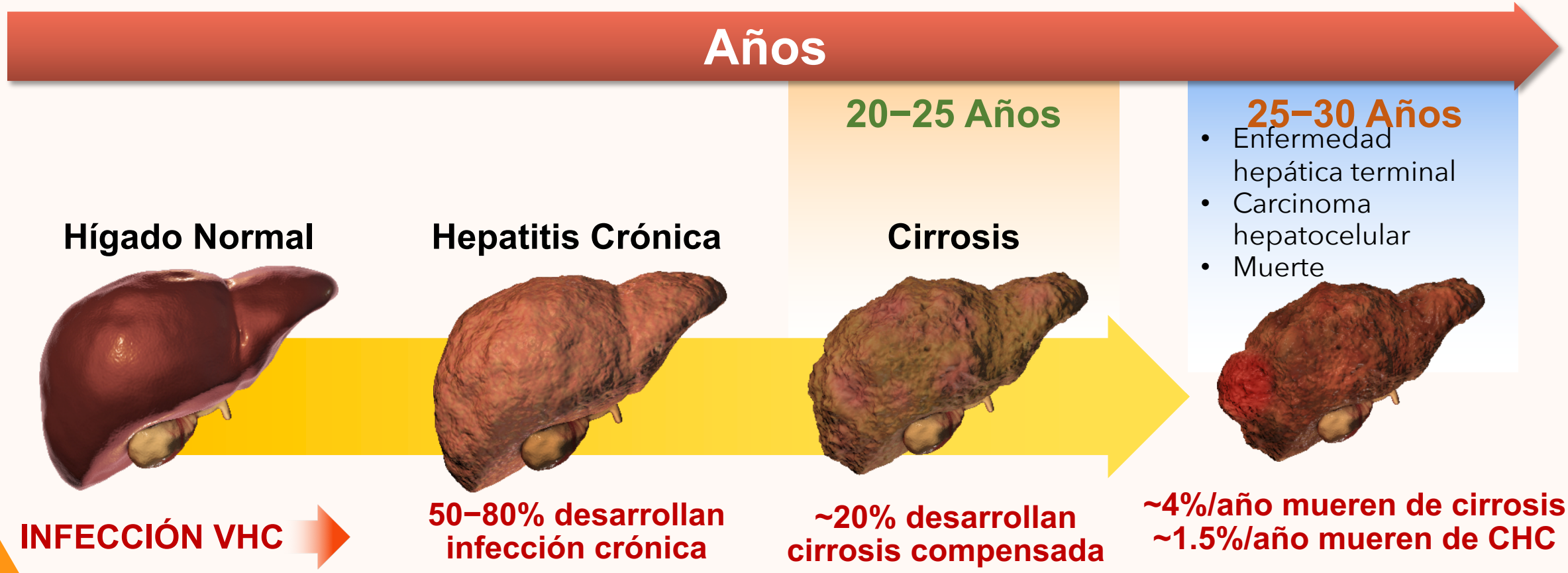


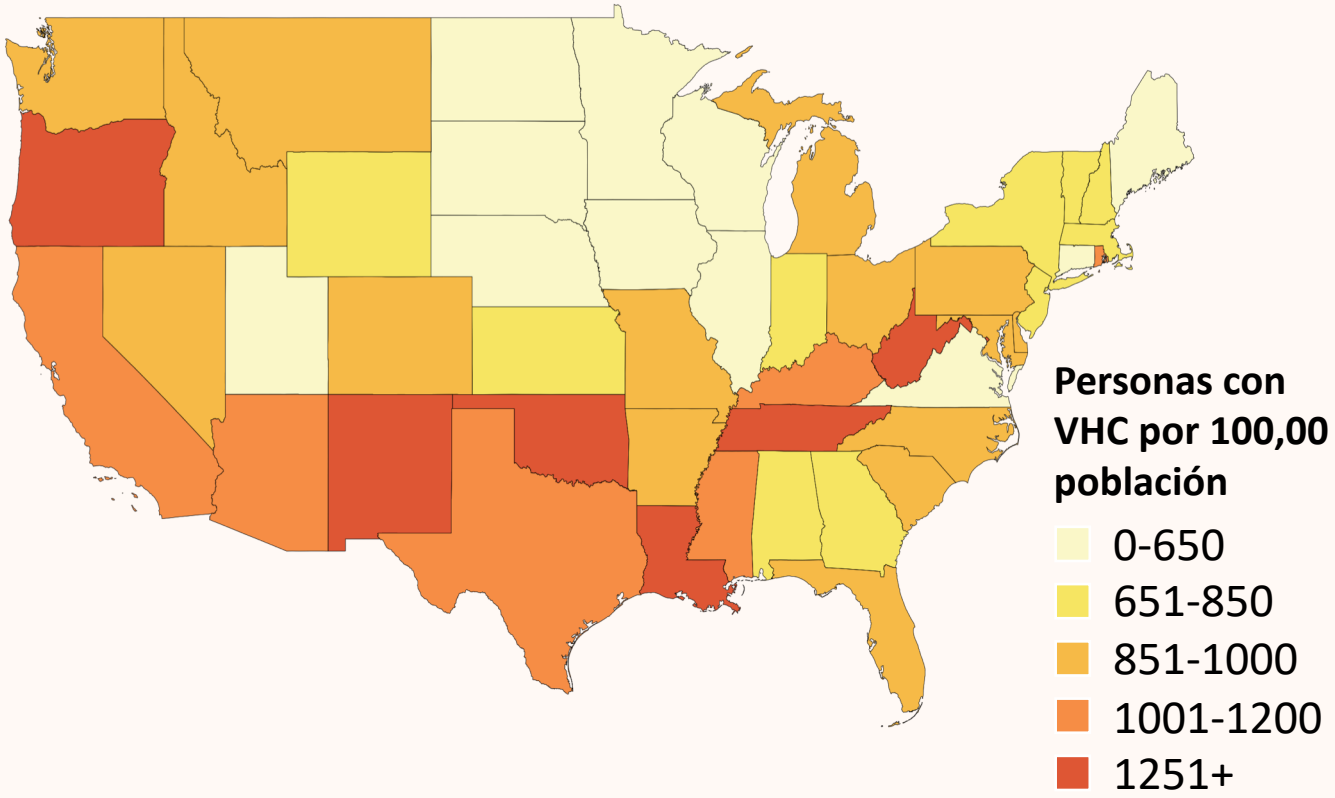
Imagen adaptada de Hepatitis C Online.
https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection. Accesado Agosto 2021.

Epidemiología

Estados Unidos

- ~ 2.4 millones de Americanos viven con VHC[1]
- Casi 50% no conocía su diagnóstico[1]

Número estimado de personas que viven con VHC, 2013-2016[2]

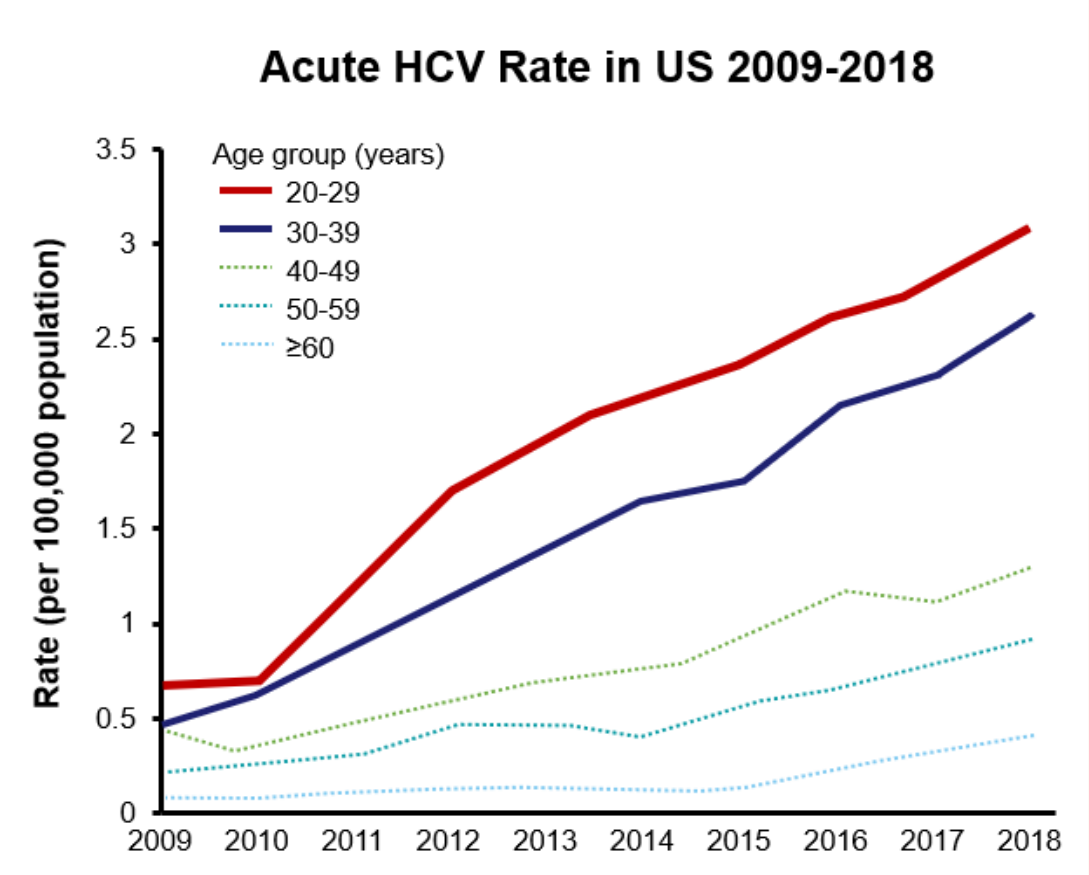


1. Ryerson. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:399. 2. HepVu. https://map.hepvu.org/map. Accessed November 17, 2020.

Slide credit: clinicaloptions.com

Estados Unidos: VHC Aguda (2009-2018)

- Los datos de vigilancia revelaron que la tasa de casos nuevos (infección aguda por VHC) triplicó desde 2009.
- Las tasas más altas de infección aguda se encuentran entre las personas de 20 a 39 años de edad.
- Refleja infecciones nuevas asociadas a las tasas en aumento de uso de drogas intravenosas.

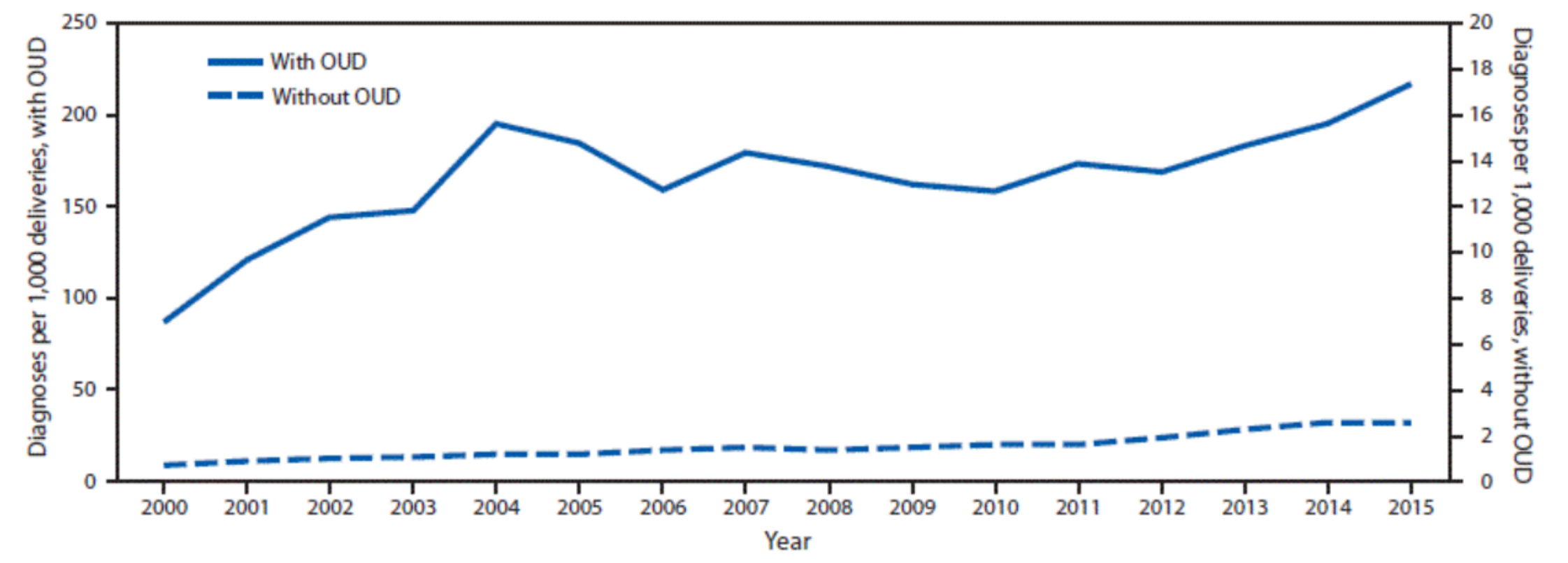


CDC Viral Hepatitis Surveillance 2020

Mujeres en edad reproductiva:

población que no se puede pasar por alto

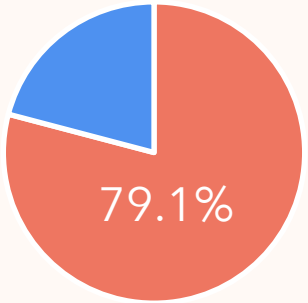
Prevalencia nacional de infección por el virus de hepatitis C en mujeres embarazadas por cada 1000 hospitalizaciones para parto, por estatus de trastorno de uso de opiáceos, 2000-2015



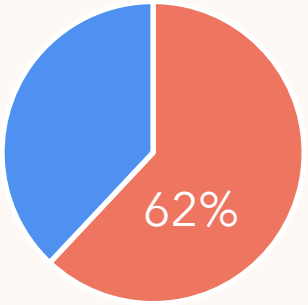
Puerto Rico, 2017: Vigilancia VHC

- 2,080 reportes de casos confirmados y sospechosos
  - 74% sexo masculino
  - 17.9% de 65 años o mas (ambos sexos)
- Se estima que al menos el 2.3% de los Puertorriqueños entre las edades de 21 a 64 años vive con VHC
- Se estima que el 80% de los individuos infectados con VHC no conocen su diagnóstico

- 282 casos coinfectados con VIH
  - Hombres



  - Transmission primaria = uso de drogas



Transmisión

Transmisión: Exposición percutánea directa

- El **uso de drogas** inyectables con agujas u otra parafernalia compartidas ha sido la fuente identificable más común de infección aguda por el VHC.
- Se ha recuperado virus vivo del interior de las jeringuillas hasta nueve semanas después de ocurrida la contaminación.
- La infección por el VHC también se ha asociado con antecedentes de consumo intranasal de drogas, presumiblemente debido a la sangre en sorbetos compartidos.

Paintsil. J Infect Dis. 2010;202(7):984
Aaron. Clin Infect Dis. 2008;47(7):931

Transmisión: Contacto sexual

- La transmisión sexual del VHC puede ocurrir, aunque el riesgo parece ser bajo.[1]
- La seroprevalencia de anti-VHC se incrementa entre:
  - heterosexuales con múltiples parejas
  - hombres que tienen sexo con hombres (HSH).[2]
- Entre los HSH, se ha reportado presencia de VHC en muestras rectales en individuos infectados y ciertas prácticas sexuales pueden producir un mayor riesgo de transmisión.[3]

1. Tohme. Hepatology. 2010;52(4):1497. 2. Lissen. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993;12(11):827. 3. Foster. Clin Infect Dis. 2017 Feb;64(3):284-288.

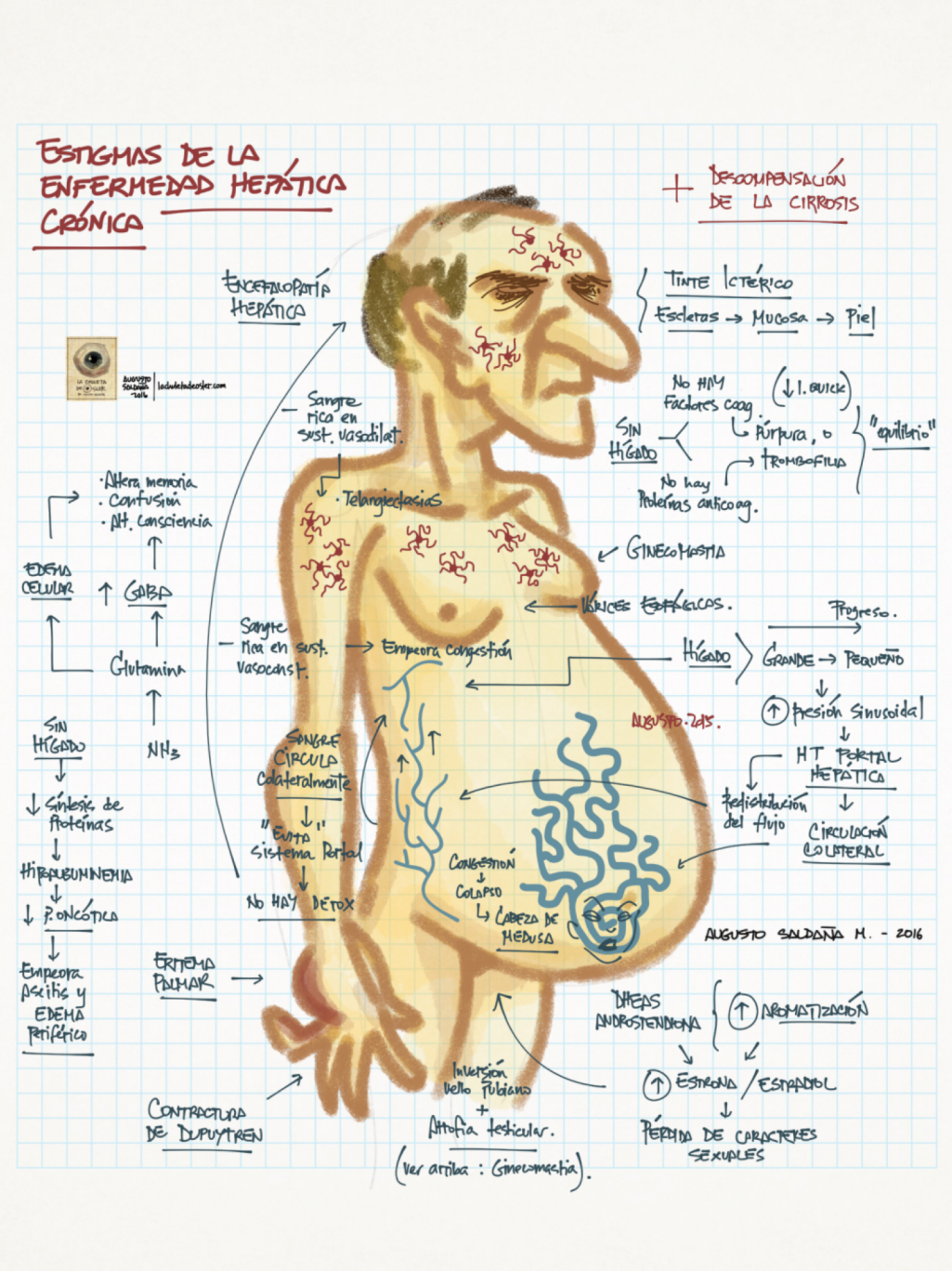
Manifestaciones clínicas

VHC Aguda

- Las personas con infección aguda por el VHC suelen ser asintomáticas o tienen enfermedad clínica leve.[1]
- La ictericia puede ocurrir en el 20%-30% de las personas.
- Síntomas inespecíficos pueden estar presentes en el 10%-20% de las personas:
  - Anorexia
  - malestar general
  - dolor abdominal
- La insuficiencia hepática fulminante es poco frecuente.

- El tiempo promedio desde la exposición hasta el inicio de los síntomas:
  - 2 a 12 semanas
  - Rango: 2 a 26 semanas

1. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. Hepatology 1997;26(Suppl 1):15S–20S.
2. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. J Hepatol 1999;31(Suppl 1):9–16
3. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. Lancet 2008;372:321–32



VHC Crónica

- Encefalopatía
- Tinte ictérico
- Ginecomastia
- Telangiectasias
- Eritema palmar
- Contractura de Dupuytren
- Varices esofágicas
- Caput medusa
- Ascitis
- Atrofia testicular
- ↑ PT, ↓ albumina, ↑ bilirubina

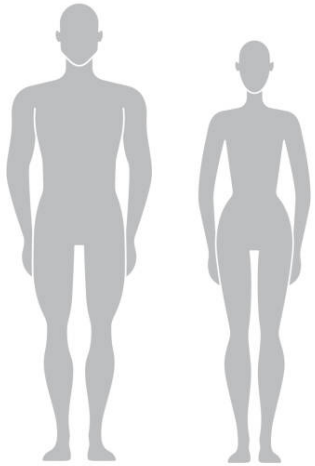
Manifestaciones extrahepáticas

Hematológica
Linfoma no-Hodgkin de células B
Crioglobulinemia

Dermatológica
Porfiria cutánea tarda
Liquen plano

Endocrinológica
Diabetes mellitus

Renal
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Síndrome nefrótico



Oftálmica
Ulcera corneal (Mooren)
Uveítis, Escleritis

Fenómeno Autoinmune
Formación de autoanticuerpos
Síndrome de Sicca
Síndrome de Sjögren

Neuropsiquiátrico
Depresión

Musculo-esqueletal
Osteoesclerosis
Artralgias y mialgias

Manifestaciones extrahepáticas

Porphyria cutanea tarda

Vesicles and erosions are visible on the dorsum of the hand in a patient with porphyria cutanea tarda related to underlying hepatitis C virus infection.

Courtesy of Jean-François Dufour, MD.

UpToDate®

Generalized lichen planus

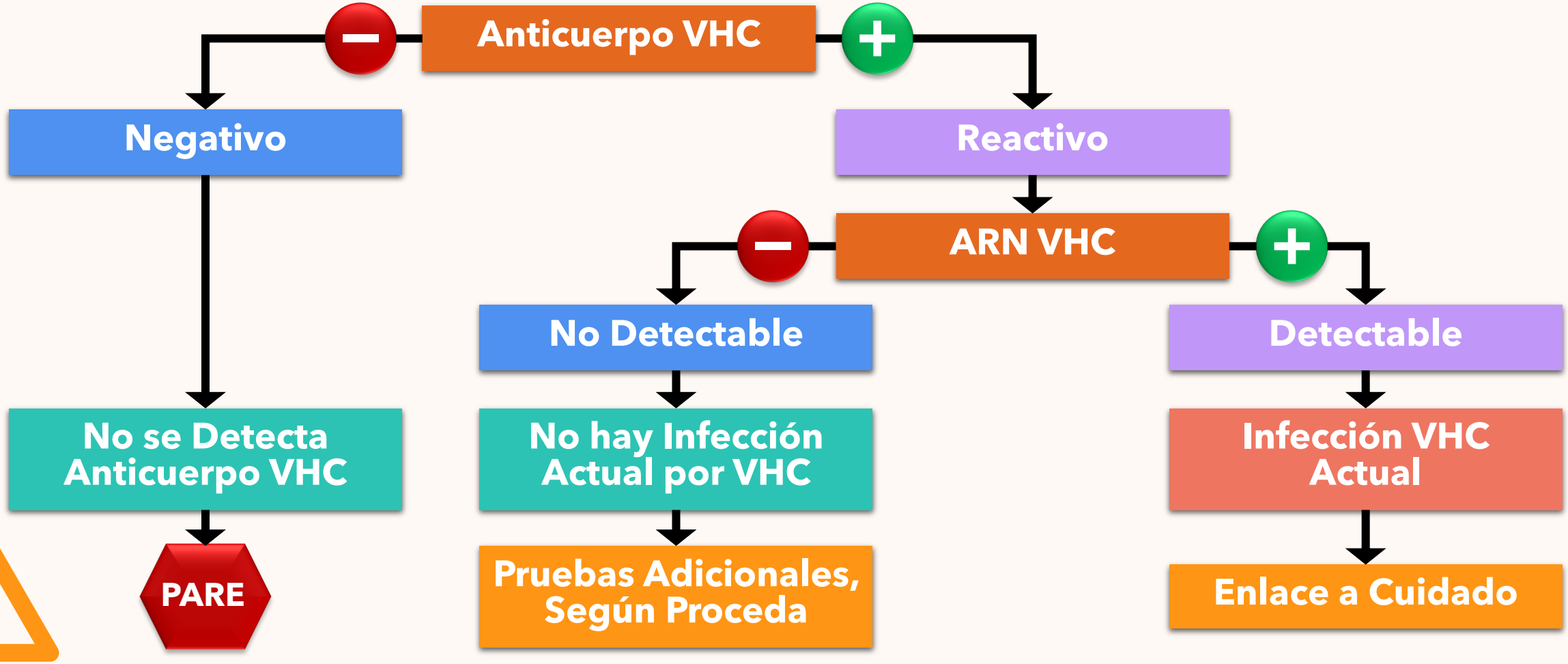
Violaceous and hyperpigmented polygonal papules are present in a widespread distribution in this patient with generalized lichen planus.

Reproduced with permission from: Wolters Kluwer. Copyright © 2008.

UpToDate®

Diagnóstico

Secuencia de Pruebas Recomendada para Identificar la Infección por VHC



RNA, ribonucleic acid.

CDC. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(18):362-365. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6218a5.htm. Accesado September 2021.

Personas en las que se recomiendan pruebas de hepatitis C

Universal

- Todo adulto entre las edades de 18 a 79 años
- Mujeres embarazadas durante cada embarazo

CDC Recommendations for Hepatitis C Screening, MMWR, April 2020

Guía AASLD/IDSA: VHC y Embarazo

- **Detección universal durante el embarazo**
  - Todas las mujeres embarazadas deben hacerse la prueba de detección de VHC con cada embarazo, idealmente en la visita inicial.
- **Tratamiento del VHC y el embarazo**
  - Para las mujeres en edad reproductiva con infección conocida por el VHC, se recomienda la terapia antiviral antes de considerar el embarazo
- **Tratamiento del VHC durante el embarazo**
  - No hay estudios clínicos a gran escala que evalúen la seguridad de los AAD en el embarazo
  - 2 estudios pequeños demostraron RVS12 del 100% sin problemas de seguridad con LDV/SOF o SOF; no hay datos sobre los regímenes pangenotípicos durante el embarazo
  - "*A pesar de la falta de una recomendación, el tratamiento se puede considerar durante el embarazo de forma individual, después de una discusión entre paciente y médico sobre los riesgos y beneficios potenciales.*"

Personas en las que se recomiendan pruebas de hepatitis C

Por lo menos una vez

- Personas con VIH
- Personas que alguna vez se inyectaron drogas y compartieron agujas, jeringuillas u otro equipo de preparación de sustancias, incluyendo a aquellos que se inyectaron una o pocas veces hace muchos años
- Personas con ciertas condiciones médicas, incluidas las personas que alguna vez recibieron hemodiálisis de mantenimiento y las personas con niveles persistentemente anormales de ALT
- Personas que recibieron transfusiones o trasplantes de órganos:
  - concentrados de factor de coagulación producidos antes de 1987
  - transfusión de sangre o componentes sanguíneos antes de julio de 1992
  - trasplante de órganos antes de julio de 1992
  - recibieron sangre de un donante que más tarde se diagnosticó con infección por VHC
- Personal de atención médica, de emergencia y de seguridad pública después de pinchazos con agujas, objetos punzantes o exposiciones de mucosa a sangre positiva para el VHC
- Niños nacidos de madres con infección por VHC

CDC Recommendations for Hepatitis C Screening, MMWR, April 2020

Personas en las que se recomiendan pruebas de hepatitis C

Periódicamente

- Personas que actualmente se inyectan drogas y comparten agujas, jeringuillas, u otro equipo de preparación de sustancias.
- Personas con condiciones médicas seleccionadas, incluyendo aquellas que alguna vez recibieron hemodiálisis de mantenimiento

CDC Recommendations for Hepatitis C Screening, MMWR, April 2020

Personas en las que se recomiendan pruebas de hepatitis C

¡Todo el que la solicite!

- Cualquier persona que solicite la prueba de hepatitis C debe recibirla, independientemente de la divulgación del riesgo.

CDC Recommendations for Hepatitis C Screening, MMWR, April 2020

Manejo antes del Tratamiento de VHC

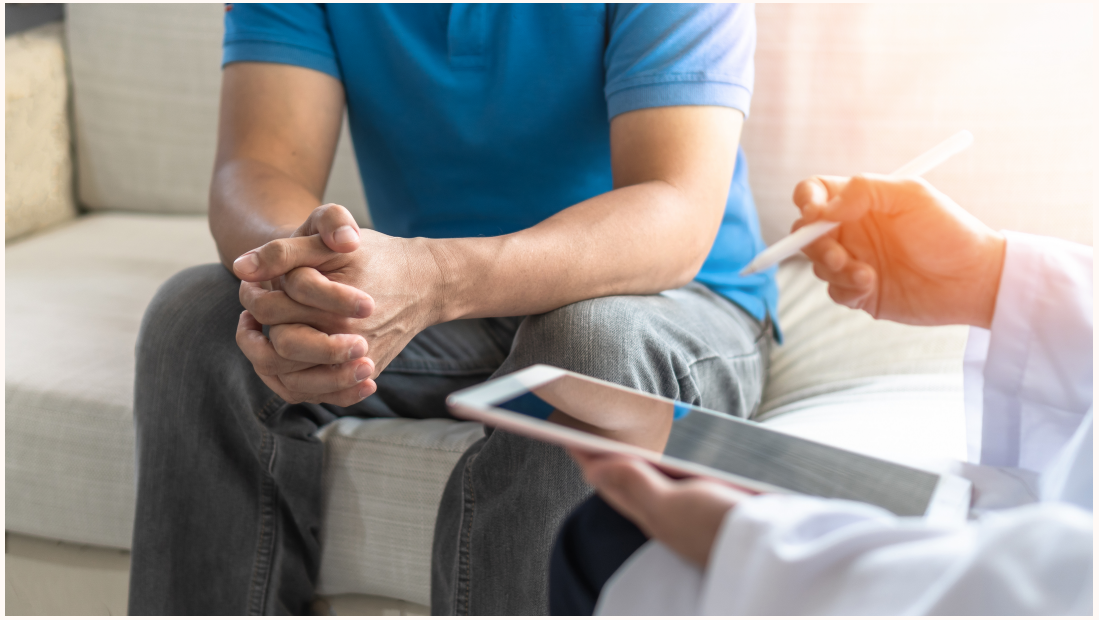
- Cuantificación de RNA VHC con prueba de genotipo
- CBC, BMP, pruebas función hepática, y hCG orina
- VIH, VHA y VHB – cernimiento y vacunación
- Evaluar nivel de fibrosis
  - Estudios no invasivos (serológicos o elastografía transitoria por sonografía) o biopsia
  - Si existe cirrosis – cernimiento de varices y CHC

Evaluación de Fibrosis: Esencial en TODO paciente

- La presencia de cirrosis afecta varias cosas:
  - Régimen
  - Duración
  - Uso de ribavirina
- La presencia de cirrosis también requiere evaluación minuciosa de signos o historial de descompensación hepática y necesita vigilancia de CHC después de la cura de VHC.
- **Pruebas de suero**
  - *FibroTest* (0.75 = cirrosis)
  - **APRI o FIB-4; se puede calcular fácilmente**
    - Muy buen **valor predictivo negativo para descartar cirrosis**.
- Biopsia hepática raramente necesaria

Elastografía Transitoria
> 12.5 KPa = cirrosis

Manejo antes del Tratamiento de VHC



Repasar plan de tratamiento de adicción

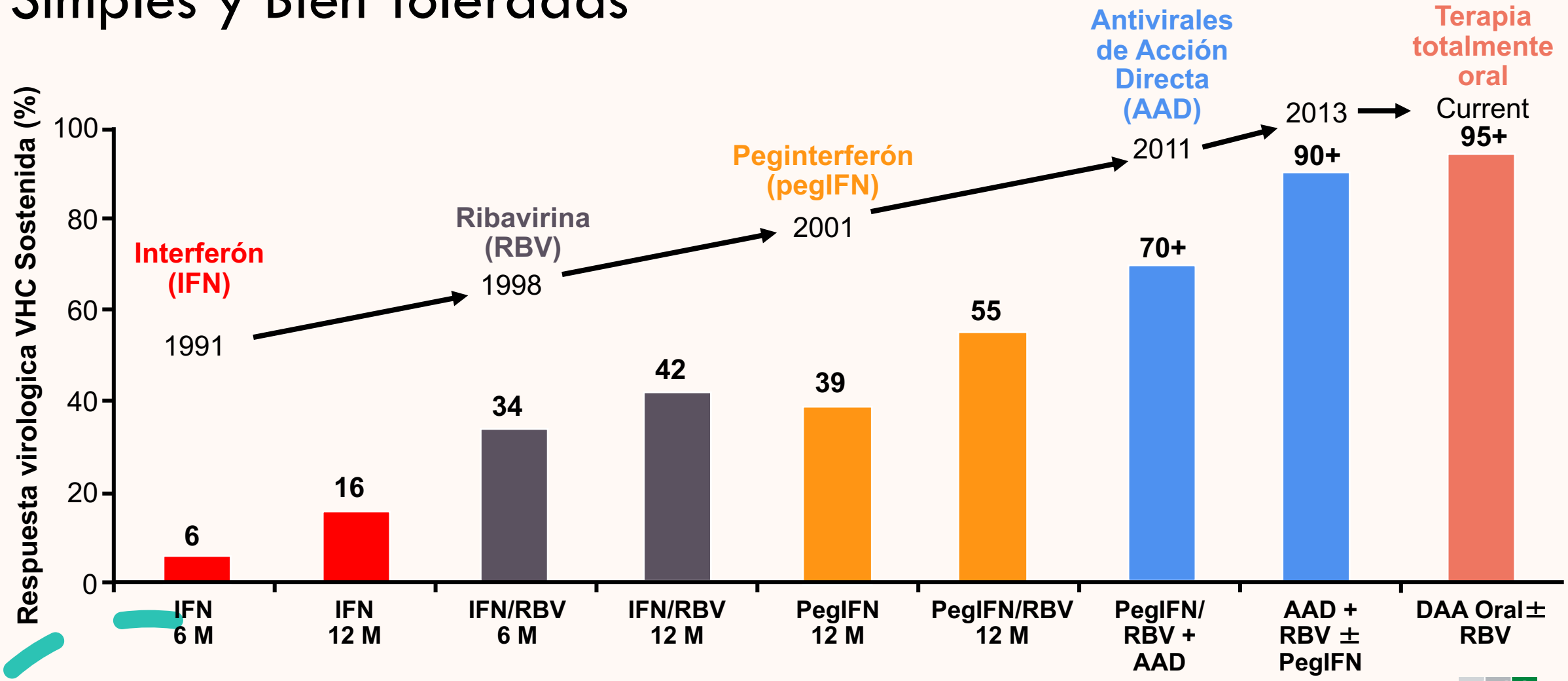
- Reducir uso de alcohol y otras Drogas y promover abstinencia por medio del tratamiento

Mensajes de prevención:

- Prevención VIH
- Limitar hepatotoxicidad, incluyendo EtOH
- Prevención de transmisión de VHC
- Reducción de daño

Tratamiento

Las Terapias Orales Actuales son Altamente Efectivas, Simples y Bien Toleradas

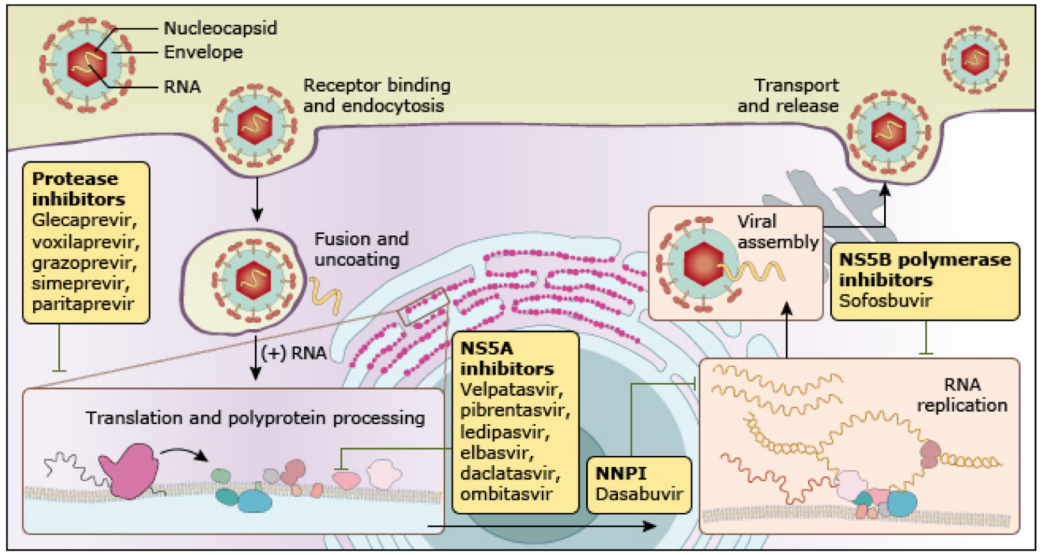


clinicaloptions.com

Antivirales de acción directa

- Harvoni, ledipasvir-sofosbuvir 2014
- Viekira Pak, ombitasvir-paritaprevir-ritonavir; dasabuvir, 2014
- Zepatier, elbasvir-grazoprevir, 2016
- **Epclusa**, velpatasvir-sofosbuvir, 2016
- Vosevi, velpatasvir-sofosbuvir-voxilaprevir, 2017
- **Mavyret**, glecaprevir-pibrentasivr, 2017

Mechanism of action of direct acting antivirals for hepatitis C virus



NS5A: nonstructural protein 5A; NS5B: nonstructural protein 5B; NNPI: non-nucleoside polymerase inhibitor.

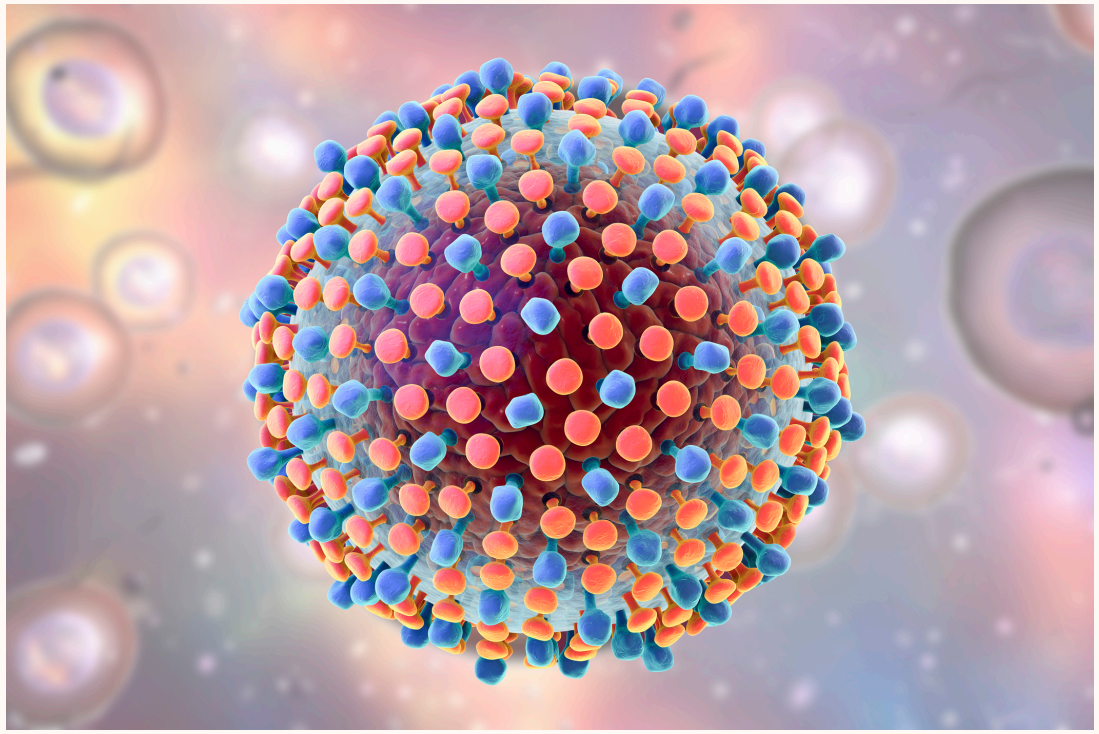
Adapted with permission from Macmillan Publishers Ltd: Clinical Pharmacology & Therapeutics. Au J, Pockros PJ. Novel Therapeutic Approaces for Hepatitis C. Clin Pharmacol Ther 2014; 95:78. Copyright © 2014. www.nature.com/clpt.

UpToDate®

El virus de hepatitis C tiene cura

- Tratamiento
  - Medicamentos orales por 8-12 semanas
  - >95% cura

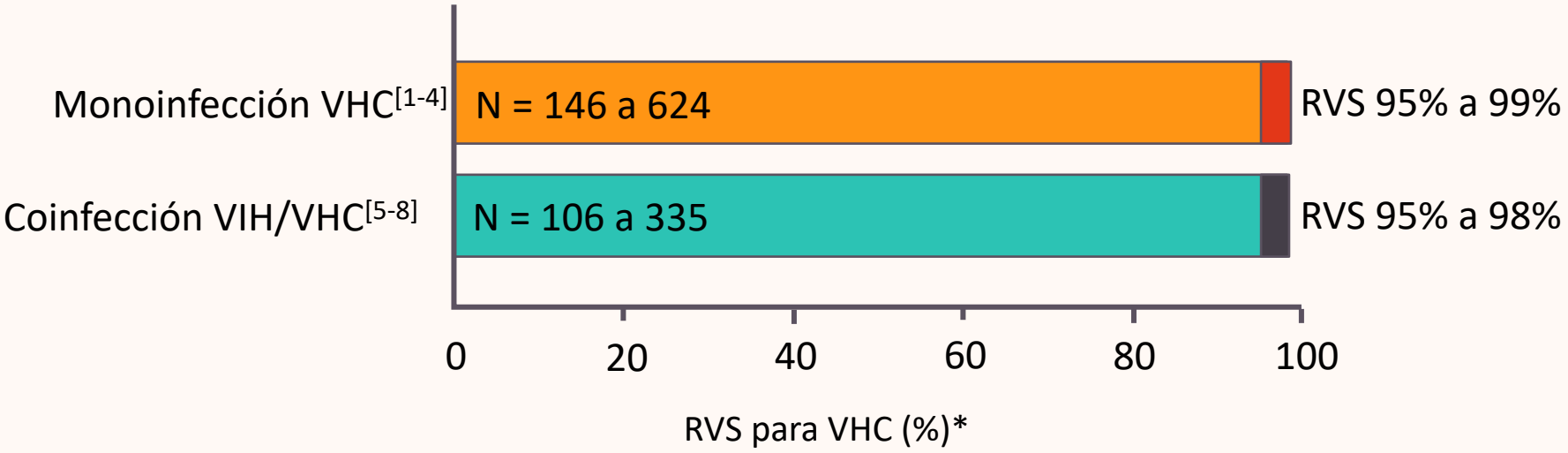
- La cura de VHC reduce la mortalidad relacionada a enfermedad hepática por 93%



Ward JW & Holtzman DA. Hepatitis C. In Zkim & Boyer's Hepatology A Textbook of Liver Disease 7th ed. 2017, 428-445
Van der Meer AJ Veld BJ, Feld JJ, et al. JAMA. 2012 Dec 26; 308 (24): 2584-93

Agentes de Acción Directa: Eficacia Similar en Monoinfección y Coinfección

Eficacia de Diferentes Estudios Fase III de Infección de GT 1-6
Con GLE/PIB, GZR/EBR, SOF/LDV, SOF/VEL



*Mayoría de data reportada para estos estudios es de pacientes nuevos a tratamiento con infección VHC GT1/4 recibiendo regímenes de 12 semanas.

1. Forns X, et al. Lancet Infect Dis. 2017;10:1062-1068. 2. Zeuzem S, et al. Ann Intern Med. 2015;163:1-13. 3. Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-1898. 4. Feld JJ, et al. N Engl J Med. 2015;373:2599-2607. 5. Rockstroh J, et al. IAS 2017. Abstract MOAB0303. 6. Rockstroh JK, et al. Lancet HIV. 2015;2:e319-e327. 7. Naggie S, et al. N Engl J Med. 2015;373:705-713. 8. Wyles D, et al. Clin Infect Dis. 2017;65:6-12

Slide credit: clinicaloptions.com

Interacciones Droga-Droga VIH/VHC

TAR	GLE/PIB	GZR/EBR	SOF/LDV	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX
ATV + (RTV o COBI)	X	X	✓*	✓*	X
DRV + (RTV o COBI)	X	X	✓*	✓*	✓*†‡
LPV + RTV	X	X	✓*	✓*	X
EFV	X	X	✓*	X	X
RPV	✓	✓	✓*	✓	✓
BIC	–§	–§	✓†	✓†	✓†
DTG	✓	✓	✓*	✓	✓
RAL	✓	✓	✓	✓	✓
EVG/COBI/FTC/TDF	✓*†	X	X	✓*	✓*†
EVG/COBI/FTC/TAF	✓†	X	✓	✓	✓†
3TC/ABC	✓	✓	✓	✓	✓
TAF o TDF	✓	✓	✓*	✓*	✓*

*Monitor for tenofovir toxicity if used with TDF. †No clinically significant drug interaction per prescribing information. ‡Guidelines recommend monitoring liver enzymes owing to lack of clinical safety data. §No information in prescribing information.

Interacciones Droga-Droga VIH/VHC

TAR	GLE/PIB	GZR/EBR	SOF/LDV	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX
ATV + (RTV o COBI)	X	X	✓*	✓*	X
DRV + (RTV o COBI)	X	X	✓*	✓*	✓*†‡
LPV + RTV	X	X	✓*	✓*	X
EFV	X	X	✓*	X	X
RPV	✓	✓	✓*	✓	✓
BIC	–	–	✓†	✓†	✓†
DTG	✓	✓	✓*	✓	✓
RAL	✓	✓	✓	✓	✓
EVG/COBI/FTC/TDF	✓*†	X	X	✓*	✓*†
EVG/COBI/FTC/TAF	✓†	X	✓	✓	✓†
3TC/ABC	✓	✓	✓	✓	✓
TAF o TDF	✓	✓	✓*	✓*	✓*

No se recomienda la coadministración de inhibidores de proteasa

*Monitor for tenofovir toxicity if used with TDF. †No clinically significant drug interaction per prescribing information. ‡Guidelines recommend monitoring liver enzymes owing to lack of clinical safety data. §No information in prescribing information.

Interacciones Droga-Droga VIH/VHC

TAR	GLE/PIB	GZR/EBR	SOF/LDV	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX
ATV + (RTV o COBI)	X	X	✓*	✓*	X
DRV + (RTV o COBI)	X	X	✓*	✓*	✓*†‡
LPV + RTV	X	X	✓*	✓*	X
EFV	X	X	✓*	X	X
RPV	✓	✓	✓*	✓	✓
BIC	–§	–§	✓†	✓†	✓†
DTG	✓	✓	✓*	✓	✓
RAL	✓	✓			
EVG/COBI/FTC/TDF	✓*†	X			
EVG/COBI/FTC/TAF	✓†	X	✓		✓†
3TC/ABC	✓	✓	✓		✓
TAF o TDF	✓	✓	✓*	✓*	✓*

Coadministración de LDV o VEL con TDF, **pero no TAF**, requiere monitoreo hepático

*Monitor for tenofovir toxicity if used with TDF. †No clinically significant drug interaction per prescribing information. ‡Guidelines recommend monitoring liver enzymes owing to lack of clinical safety data. §No information in prescribing information.

ALCANCE DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C (VHC) A PACIENTES COINFECTADOS CON VIH BENEFICIARIOS DEL PROGRAMA ADAP

Desde septiembre del **2015** el Programa Ryan White Parte B/ADAP ha estado ofreciendo tratamiento de VHC con Agentes Antivirales de Acción Directa a pacientes coinfetados con VIH

El tratamiento de Hepatitis C se ofrece a pacientes con diagnósticos positivos a VIH y VHC a través del Programa Ryan White Parte B/ADAP por lo que los pacientes a tratarse tienen que ser elegibles a ADAP.

El Tratamieto es ofrecido en los **51 Centros Clínicos de la la Red de ADAP** .

La red de proveedores de Ryan White Parte B/ADAP se ha mantenido ofreciendo tratamiento de VHC desde el 2015 sirviendo como modelo de tratamiento a emular.

Desde septiembre del 2015 hasta el 31 de marzo de 2022 , un total de **434** pacientes se han beneficiado del tratamiento de VHC subvencionado por ADAP

El **99%** de los pacientes tratados de VHC por ADAP alcanzó la supresión viral al finalizar su tratamiento.

Medicamentos Disponibles por ADAP para Tratamiento de VHC

Al día de hoy, los medicamentos de nueva generación que están disponibles en el Formulario de Medicamentos de ADAP son:

Harvoni

Sovaldi

Zepatier

Epclusa

Mavyret

Vosevi

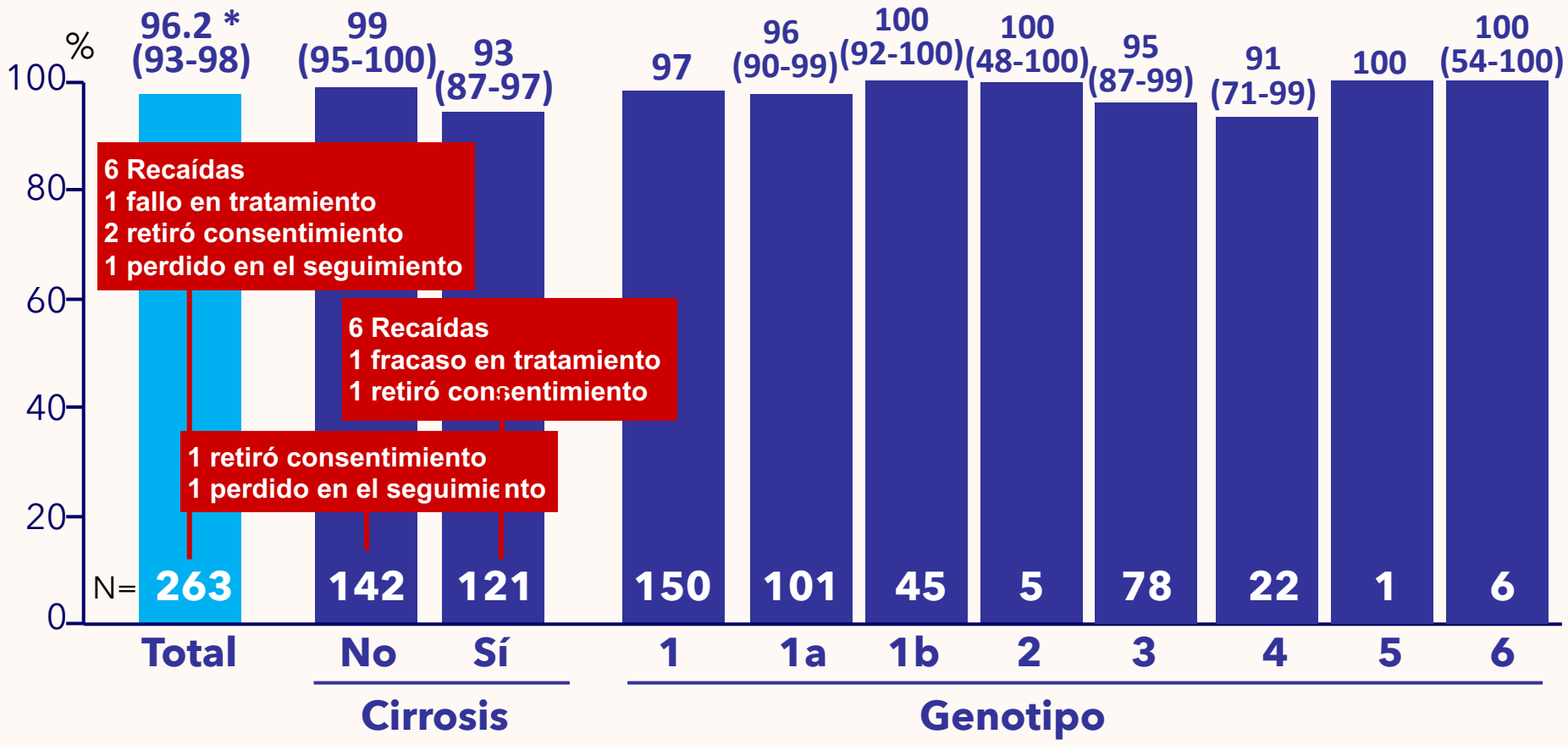
Otros servicios disponibles subvencionados por el Programa Ryan White Parte B/ADAP para pacientes co-infectados con VHC elegibles:

- El Programa también subvenciona, como pagador de último recurso, **pruebas especializadas de Hepatitis C** a pacientes elegibles.
- Subvenciona **vacunas contra hepatitis A y B.**
- Ofrece el servicio de una **navegadora** para los participantes co-infectados con VHC en toda la red de ADAP.

Fallo a Tratamiento

POLARIS-1: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

SOF/VEL/VOX 12 Sem: RVS_{12} en general y por subgrupos, % (95% CI)

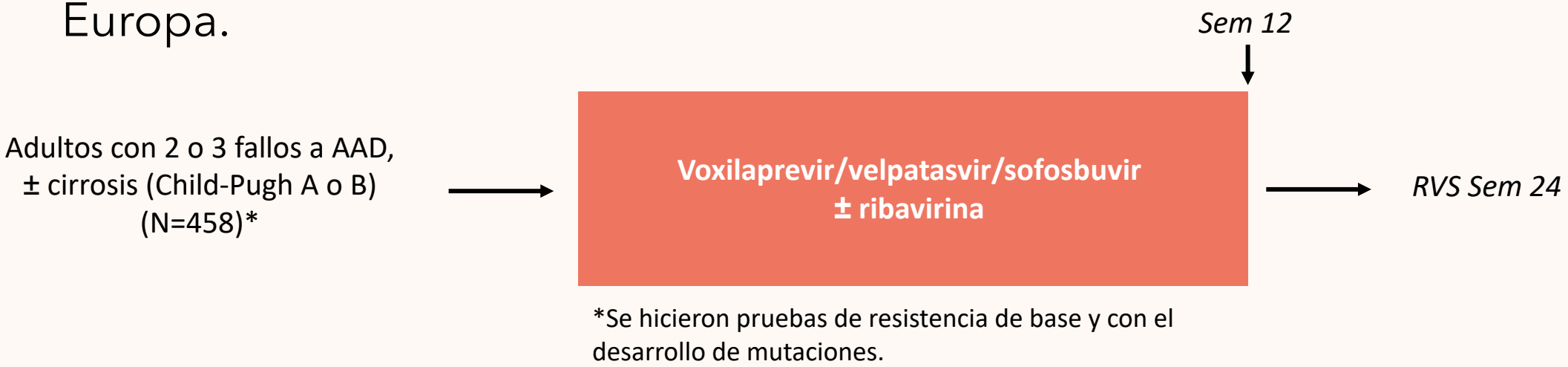


* Superior a 85% ($p < 0.001$)

Bourlière M. NEJM 2017; 376:2134-46

Tratamiento con Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir después de fallo a AAD: Diseño de Estudio

- Estudio del mundo real, retrospectivo, longitudinal en múltiples centros de adultos con VHC en la base de datos de resistencia en Europa.



- Se hicieron evaluaciones retrospectivas de demográficos, parámetros virológicos, y características clínicas de base, durante tratamiento y al final de tratamiento

Graf. EASL 2022. Abstr OS003.

Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir en Pacientes con VHC e Historial de Fallo a AAD: RVS

Factores significativamente asociadoa con RVS		
Factor	**Tasa RVS12, %**	**P Value**
CHC Previo ▪ **Sí** ▪ No	88 98	.005
Trasplante hígado ▪ **Sí** ▪ No	75 95	.03
Cirrosis ▪ **Sí** ▪ No	90 98	.001
Child-Pugh ▪ A ▪ **B**	96 74	.004

- Tasa RVS por protocolo 94% (401/427)
- Tasa RVS12 equivalentes con vs sin RBV
- Tasa RVS12 en pacientes con ≥3 mutaciones NS5A: 95% (18/19)
- Tasa RVS12 en pacientes con 2 fallos a ADD: 95% (21/22)

Graf. EASL 2022. Abstr OS003.

Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir en Pacientes con VHC e Historial de Fallo a AAD: Otros Análisis

- Mas pacientes lograron RVS12 si VEL/SOF **no** era (vs era) parte del régimen de tratamiento anterior (95% vs 87%; *P* = .02)

- VOX/VEL/SOF fue efectivo en genotipos poco comunes
  - Excepción genotipo 2b (n = 1; no hubo RVS)

Factores de Fallo a Tratamiento Predictivos Independientes en Análisis Multivariado		
Factor	**OR (95% CI)**	**P Value**
CHC Previo	0.31 (0.10-0.96)	.04
Cirrosis hepática	0.26 (0.08-0.86)	.03

- Factores que *no* predicen fallo a tratamiento:
  - Sexo, edad, trasplante hígado, Child Pugh, genotipo, uso previo de interferón, combinación de AAD previa, uso de ribavirina, mutaciones

Graf. EASL 2022. Abstr OS003.

Puntos Importantes

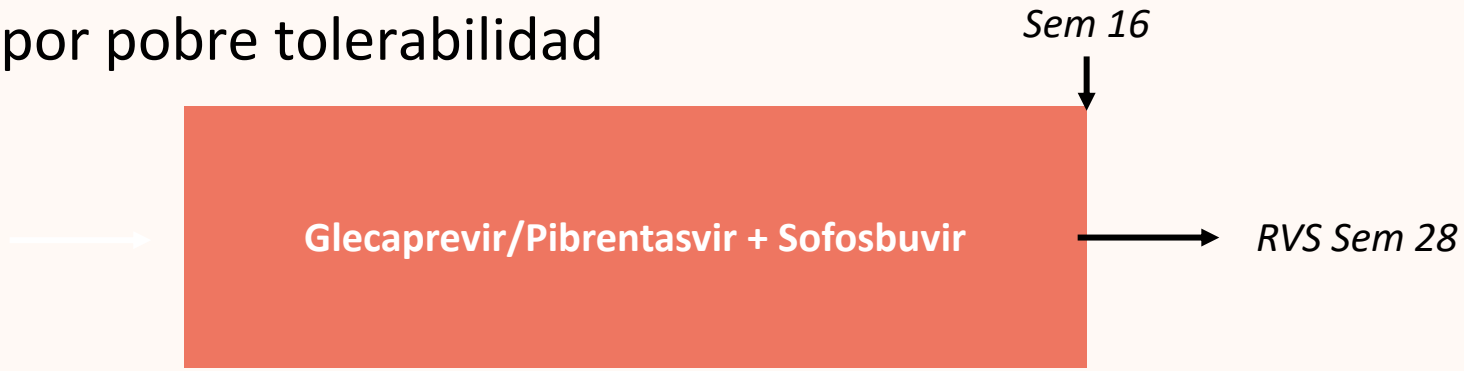
- En pacientes con VHC e historial de fallo a AAD, VOX/VEL/SOF por 12 semanas fue efectivo
- Los predictores de fallo a tratamiento mas fuertes **no fueron virológicos**
  - CHC Previo
  - Cirrosis (Child Pugh B)
- RVS se logró a pesar de la presencia de mutaciones y genotipos poco comunes.

Tratamiento con Glecaprevir/Pibrentasvir + Sofosbuvir luego de Fallo a AAD en Pacientes con VHC: Diseño de Estudio

- Estudio abierto, de un brazo, iniciado por investigador, en Nueva Zelanda
  - Se omitió ribavirina por pobre tolerabilidad

Pacientes ≥18 años con fallo AAD y resistencia NS5A confirmada (N = 66)*

*Exclusiones: cirrosis descompensada, CHC, embarazo, lactancia



- Criterios de evaluación:
  - RVS12
  - Seguridad (EA graves, EA relacionados al tratamiento, embarazo)

Gane. EASL 2022. Abstr OS004.

Tratamiento con Glecaprevir/Pibrentasvir + Sofosbuvir luego de Fallo a AAD en Pacientes con VHC: Resultados provisionales

- N = 55 pacientes completando tratamiento:
  - Intención de tratar RVS12: 93%
  - Por protocolo RVS12: 98%
- EA Serios:
  - 1 sobredosis mortal
  - 1 CHC (resecado)
- Fallos a Tratamiento (n = 4):
  - 3 fallos no virológicos, todos uso activo de drogas inyectables
    - Destaca necesidad de apoyo
  - 1 fallo virológico confirmado Se volvió a tratar con GLE/PIB + SOF + RBV

Gane. EASL 2022. Abstr OS004.

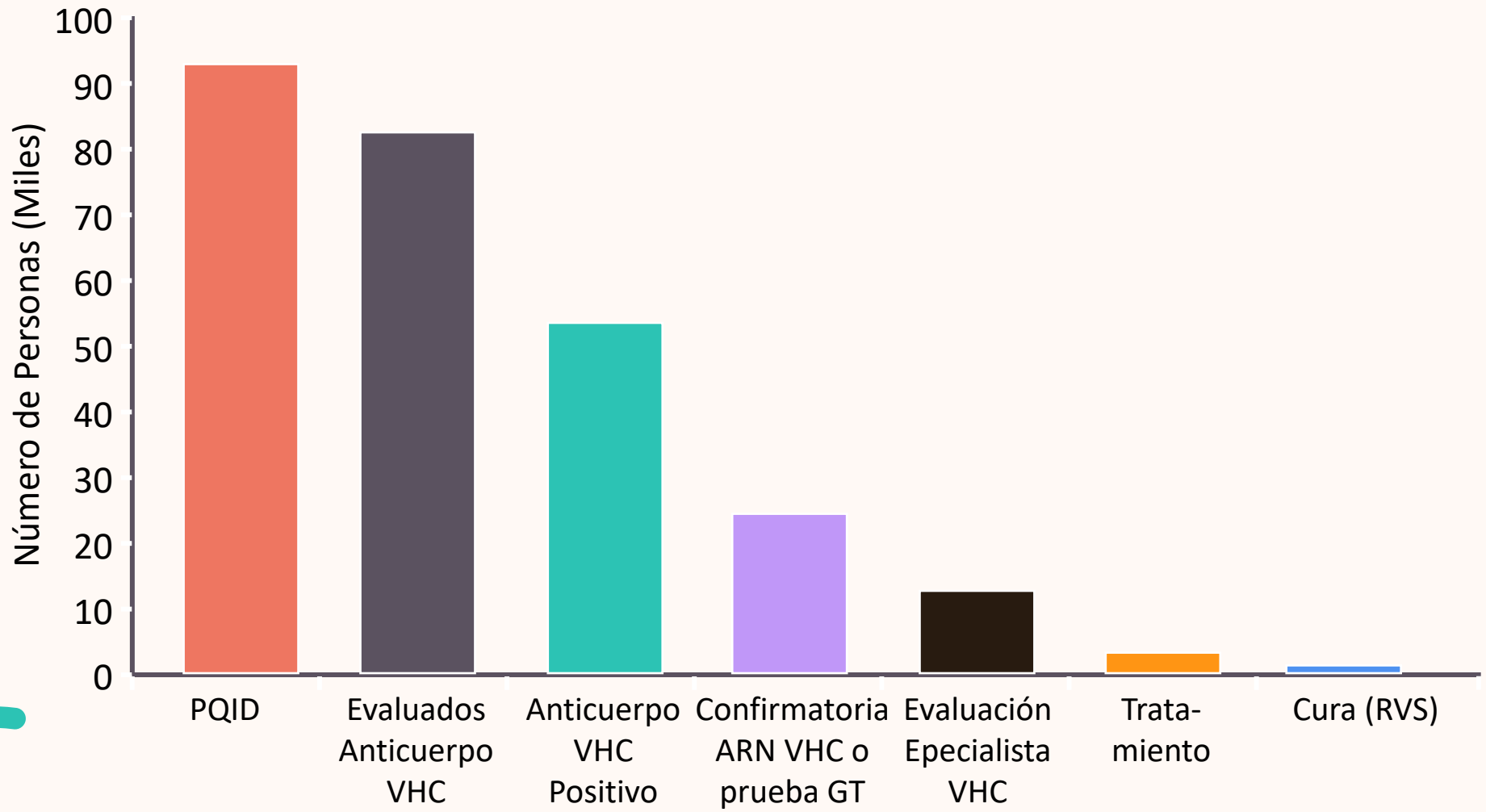
Puntos Importantes

- En pacientes con VHC, resistencia confirmada a NS5A y fallo previo a DAA, GLE/PIB + SOF durante 16 semanas fue seguro y efectivo
- La ausencia de ribavirina no afectó la eficacia
- No está claro si GLE/PIB + SOF por 12 semanas sería efectivo
- Los resultados confirman que la causa más común de fracaso del tratamiento **no es virológica**
- Es necesario desarrollar la infraestructura para apoyar la adherencia al tratamiento

Manejo de VHC

Personas que se Inyectan Drogas

Cascada de atención del VHC entre PQID



Grebely. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14:641. Iversen. Int J Drug Policy. 2017;47:77.

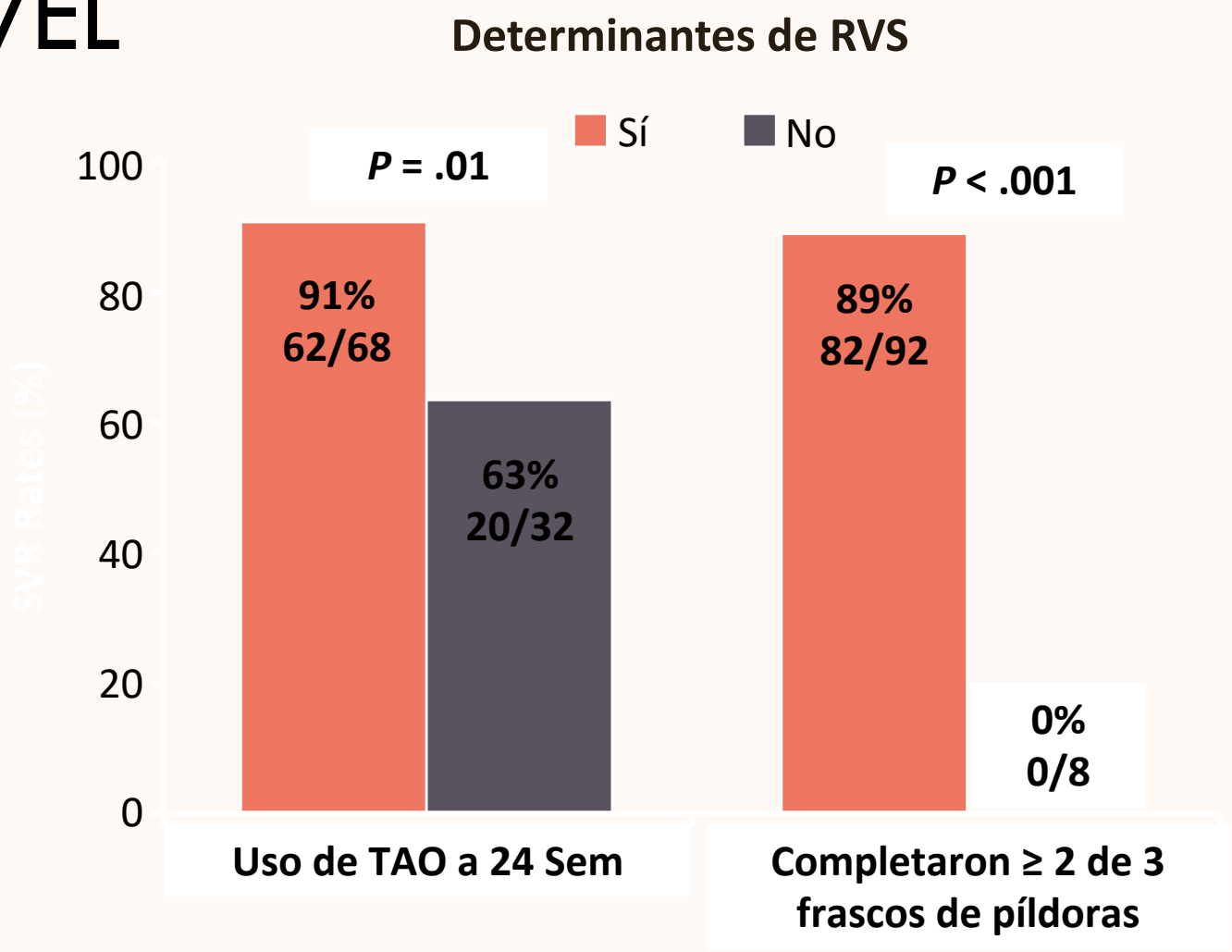
Recomendaciones Manejo de VHC en Personas que se Inyectan Drogas

Cernimiento	Hacer pruebas de VHC por lo menos una vez al año
Consejería	Dar estrategias para reducir riesgo de transmitir VHC
Reducción de daños	Enlazar a servicios que estén disponibles • Intercambio de agujas • Programas de tratamiento de uso problemático de sustancias Recetar naloxona a PQID que usan opioides
Tratamiento	El uso de drogas activo o reciente no es una contraindicación para ofrecer tratamiento de VHC
Seguimiento	Hacer pruebas de VHC por lo menos una vez al año

American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Updated March 12, 2021.

Estudio ANCHOR: Tasas de RVS12 en PQID tratados con SOF/VEL

- Estudio prospectivo abierto en Washington, DC de 100 pacientes con infección por VHC y trastorno de uso de opioides y uso activo de drogas inyectables
- Tratados con SOF/VEL durante 12 semanas y ofrecidos TAO con buprenorfina
- Resultado principal = RVS12
- El 82% logró RVS12, a pesar del uso activo de drogas inyectables y la adherencia imperfecta



Rosenthal. Clin Infect Dis. 2020;71:1715.

Seguridad y Eficacia de GLE/PIB en PQID con Infección por Hepatitis C

- Análisis de los datos agrupados de 8 ensayos internacionales de fase 2 y 3 de GLE/PIB; N = 2256, incluidos 157 (7%) que recibieron TSO
- Los pacientes recibieron GLE (300 mg)/PIB (120 mg) QD durante 8, 12 o 16 semanas
- Resultados: completaron tratamiento y adherencia; RVS12; y seguridad
- **GLE/PIB demostró una alta eficacia en todos los genotipos del VHC, independientemente del uso de TSO**

Resultados	**Con TSO (n = 157)**	**Sin TSO (n=2099)**
Completaron, n/N (%)	154/157 (98)	2070/2099 (99)
Adherencia, n/N* (%)	121/123 (98)	1884/1905 (99)
RVS12 n/N (%)	151/157 (96)	2055/2099 (98)
▪ GT 1	40/41 (98)	841/848 (99)
▪ GT2	17/17 (100)	443/449 (99)
▪ GT3	89/94 (95)	523/549 (95)
▪ GT4	4/4 (100)	170/174 (98)
▪ GT5	0 (0)	32/32 (100)
▪ GT6	1/1 (100)	46/46 (98)
EA graves relacionados con AAD, n (%)	0 (0)	1 (< 1)
EA relacionados con AAD que produjeron descontinuacion, n (%)	0 (0)	5 (< 1)†

*Los pacientes con registros de responsabilidad de medicamentos faltantes no fueron evaluados para la adherencia (por lo tanto, la adherencia total N es menor que el total de pacientes inscritos). †Diarrea; dolor abdominal; mareos; dispepsia; fatiga; dolor de cabeza; malestar; náuseas; prurito; ataque isquémico transitorio en un paciente con ECV de alto riesgo.

Grebely. Int J Drug Policy. 2019;66:73.

SIMPLIFY: SOF/VEL por 12 Sem en PQID

- Estudio multicéntrico, un brazo, Mar-Oct 2016
- N=103 participantes con VHC crónica (GT 1-6) tratados con 12 semanas SOF/VEL provistos en 'blísters' electrónicos
  - Reclutados de clínicas hospitalarias y comunitarias
  - Se excluyeron aquellos con coinfección por VIH y/o enfermedad hepática descompensada

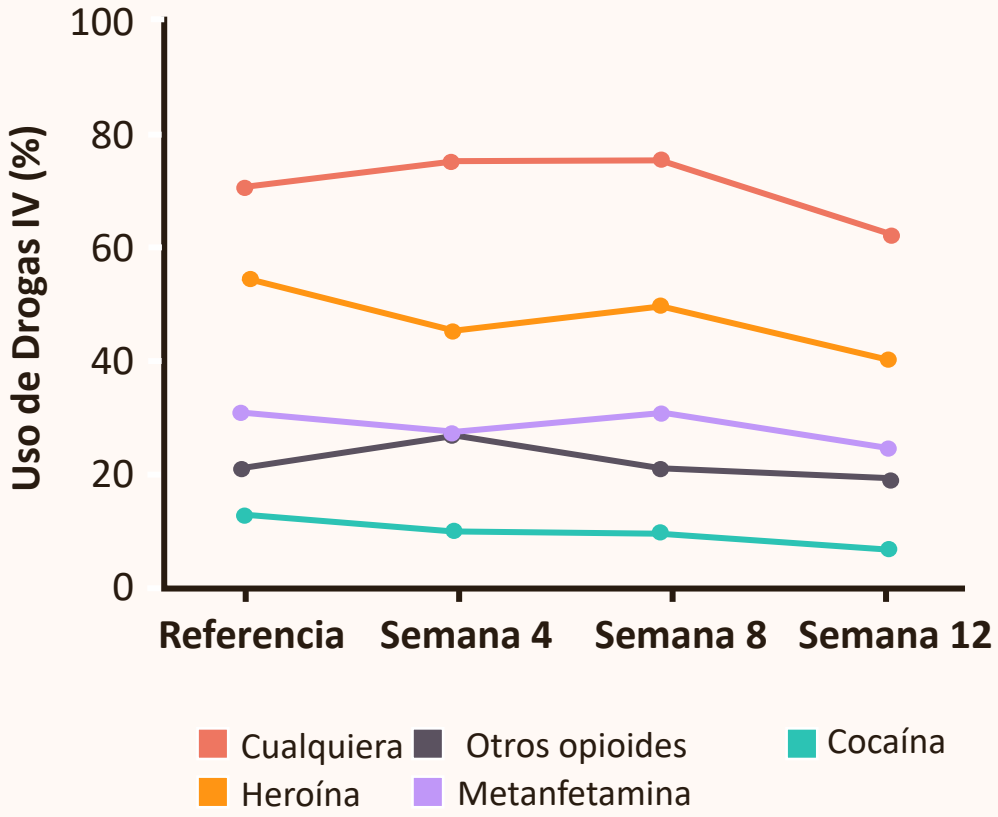
Características	**Participantes (N = 103)**
Median age, yrs (SD)	48 (41-53)
Male sex, n (%)	74 (72)
HCV GT 1/2/3/4, n	36/5/60/2
Cirrhosis (Fib-4), n (%)	9 (9)
Unstable housing, n (%)	24 (23)
Any IVDU in past 6 mos, n (%)	103 (100)
Any IVDU in past 30 days, n (%)	76 (74)
At least daily IVDU in past 30 days, n (%)	27 (26)
Alcohol use in past 30 days, n (%)	62 (60)
History of OST use, n (%)	84 (82)
Current OST, n (%)	
▪ Methadone	45 (44)
▪ Buprenorphine	4 (4)
▪ Buprenorphine-naloxone	12 (12)

Grebely. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3:153. Grebely. Clin Infect Dis. 2016;63:1479.

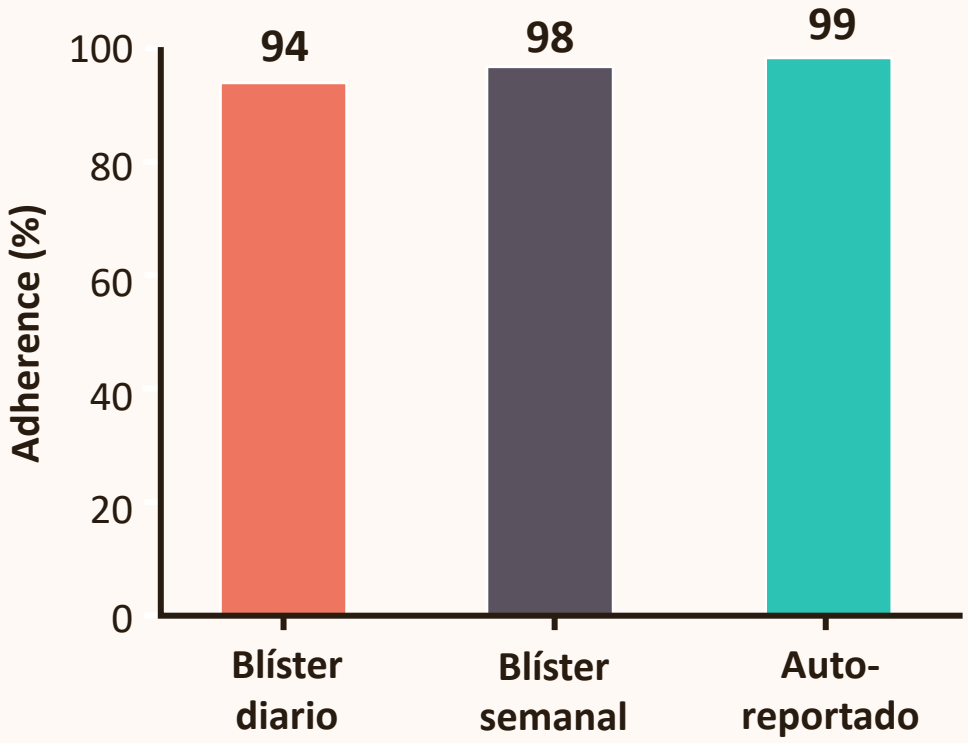
Slide credit: clinicaloptions.com

SIMPLIFY: Uso de Drogas Inyectables y la Adherencia a Tratamiento

Uso auto-reportado de drogas inyectables durante la terapia[1],a



Adherencia al tratamiento[2]a

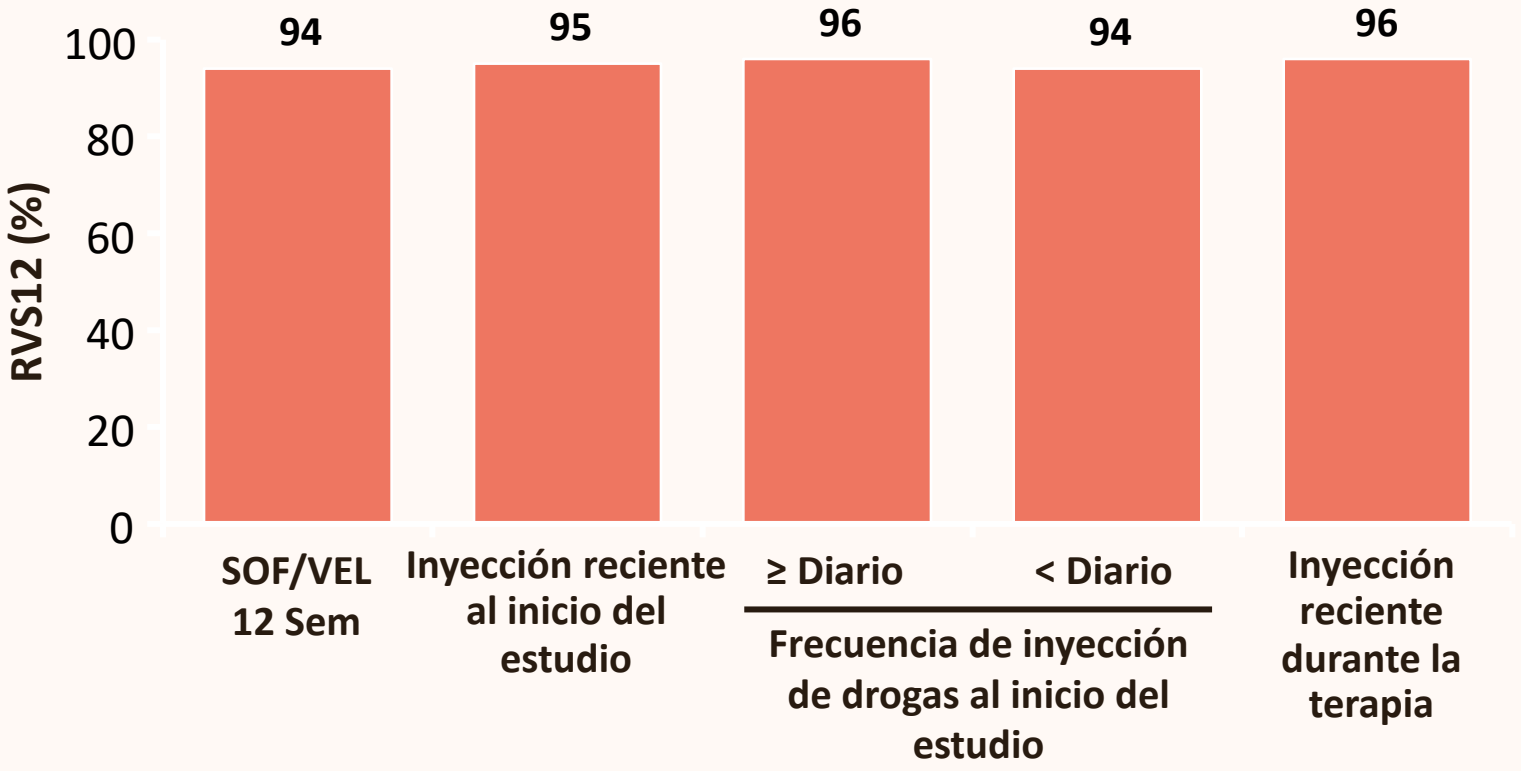


1. Gilead Sciences. EPCLUSA US full Prescribing Information. 2. Cunningham. Int J Drug Policy. 2018;62:14.

Slide credit: clinicaloptions.com

SIMPLIFY: Eficacia de SOF/VEL en PQID con Hepatitis C crónica

6/103 pacientes no tenían RVS_{12}(4 LTFU, 1 muerte por sobredosis, 1 reinfección)



Grebely. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3:153. Grebely. Clin Infect Dis. 2016;63:1479.

ESTUDIO HERO: Evaluando Terapia AAD para VHC en PQID en Ambientes del 'Mundo Real'

- Estudio estadounidense de personas con uso activo de drogas inyectables (uso dentro de las 12 sem previas) recibiendo tratamiento VHC con SOF/VEL por 12 sem en centro de base comunitaria o programa de tratamiento de opioides.

PQID uso activo con VHC, GT 1-6, sin Tx AAD previo, ± VIH (N = 755)

→ TOD modificada SOF/VEL x 12 Sem (n = 376)

→ Navegación de pacientes SOF/VEL x 12 Sem (n = 379)

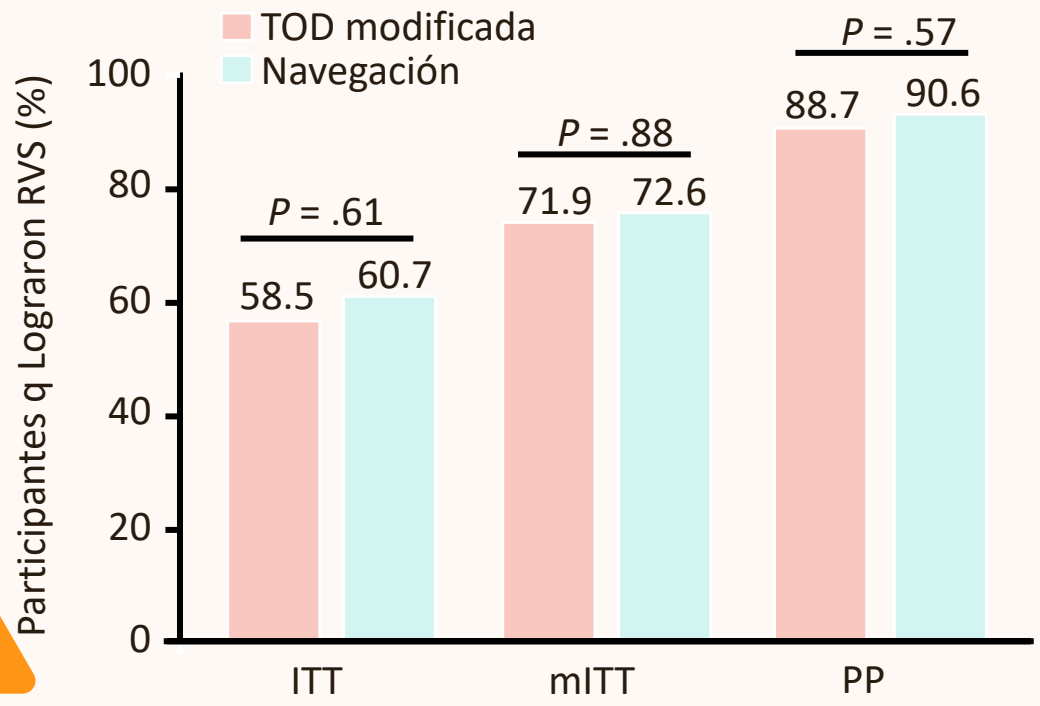
→ *Seguimiento para RVS*

- Resultado primario: RVS12
- Resultado secundario: iniciación de tratamiento, adherencia, terminación

Litwin. AASLD 2020. Abstr LO10.

HERO: Resultados Cascada de Cuidado VHC

- Tasas de iniciación de Tx (81.4% vs 83.6%; *P* = .414) and y terminación de Tx (66.8% vs 69.7%; *P* = .392) similares con TOD modificada vs navegación de pacientes



Predictores RVS

- Predictores positivos: **edad ≥40** vs < 40 años (*P* = .004); **Latino** vs otra etnicidad (*P* = .021); vivienda **estable** vs inestable (*P* < .001)**; Tx con metadona vs buprenorfina** en 3 meses previos(*P* = .004); **uso menos reciente de drogas inyectables** 5-12 vs 0-4 sem (*P* = .001)
- Predictores negativos: **> 2 inyecciones** vs ≤ 2 veces/día (*P* = .001); **inyección ≥ 30** vs < 30 días en 3 meses previos (*P* = .035); **prueba toxicología orina positiva** para metanfetamina (*P* = .016), cocaína (*P* = .024), opiáceos (*P* = .006)

Predictores RVS	OR (95% CI)	P Value
10% aumento adherencia	1.5 (1.3-1.7)	< .0001
100% terminación tratamiento	9.5 (5.8-15.6)	< .0001
10-d aumento en duración Tx	1.3 (1.2-1.4)	< .0001

Litwin. AASLD 2020. Abstr LO10.

Terapia sustitución opioides y Terapia VHC: Interacciones Droga-Droga

- No coadministrar
- Interacción débil
- No se espera interacción

	EBR/GZR	GLE/PIB	LDV/SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/ VOX
Buprenorphine					
Methadone					
Naloxone					
Naltrexone					

https://www.hep-druginteractions.org

C-EDGE CO-STAR: Evaluación de Riesgo de Reinfección por VHC en Pacientes con Terapia de Sustitución de Opioides que Recibieron GZR/EBR

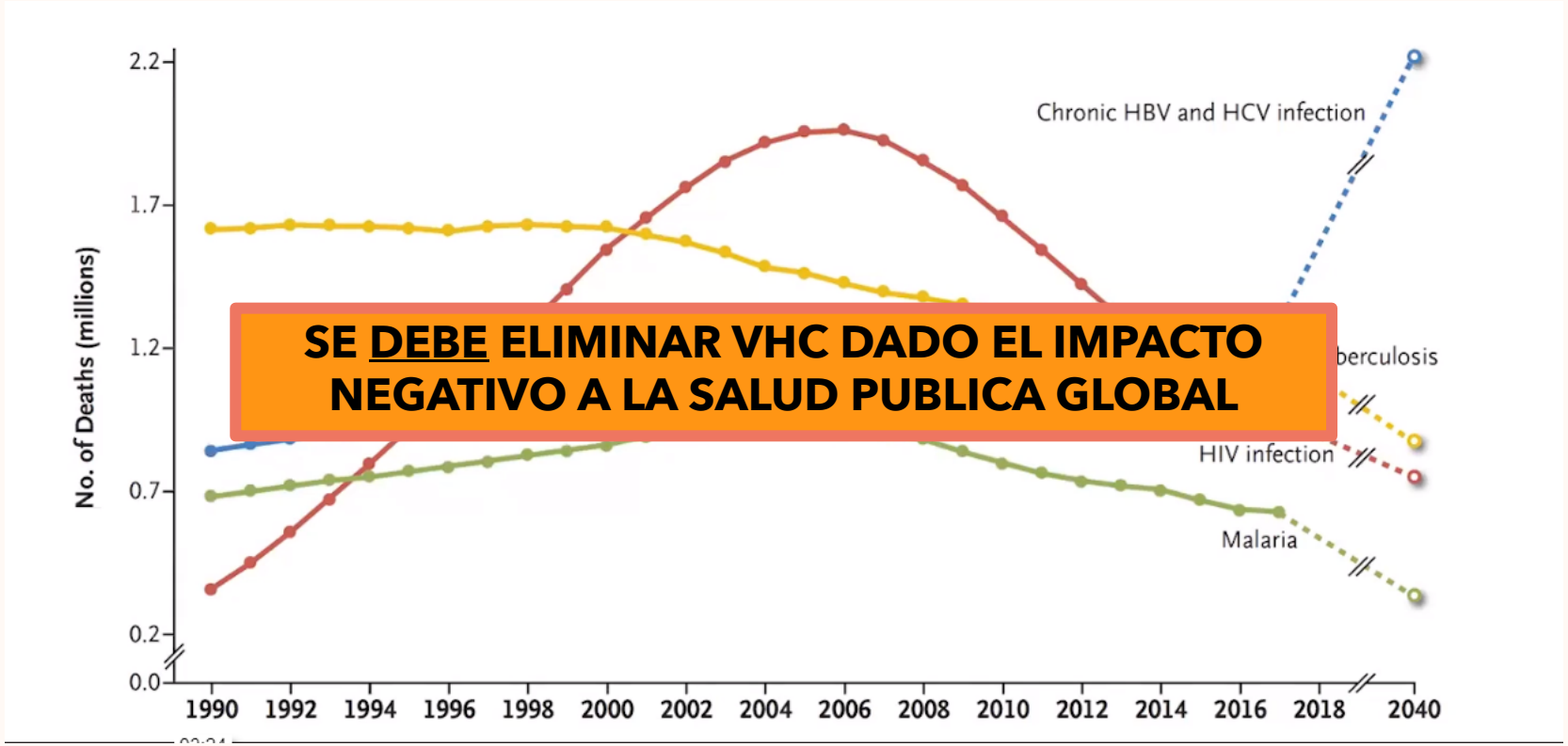
- Parte A: GZR/EBR por 12 sem en pacientes con GT1, 4, o 6 con TSO (N = 296)
  - RVS12: 91%; 97% pacientes tuvieron > 95% adherencia
- Parte B: estudio observacional de seguimiento en pacientes que recibieron ≥ 1 dosis de GZR/EBR; reinfección VHC, uso de drogas evaluado (n = 199)
- **10 reinfecciones** durante los 36 meses después de completar tratamiento
  - Ocurrieron en los primeros 6 meses después de tratamiento, n = 6
  - Resolución espontánea, n = 2; viremia persistente, n = 8 (4/8 resolución luego de tratamiento por segunda vez)

Parámetro luego de Tratamiento Mes 36	**Todos Pacientes (n = 296)**	**Parte B***	
		UDI (n = 80)	**No UDI (n = 119)**
Tasa reinfección/100 PY (95% CI)	1.8 (0.8-3.3)	2.8 (1.0-6.2)	0.3 (0-1.8)

*UDI auto-reportado después de completar Tx VHC.

Eliminación de la Hepatitis C

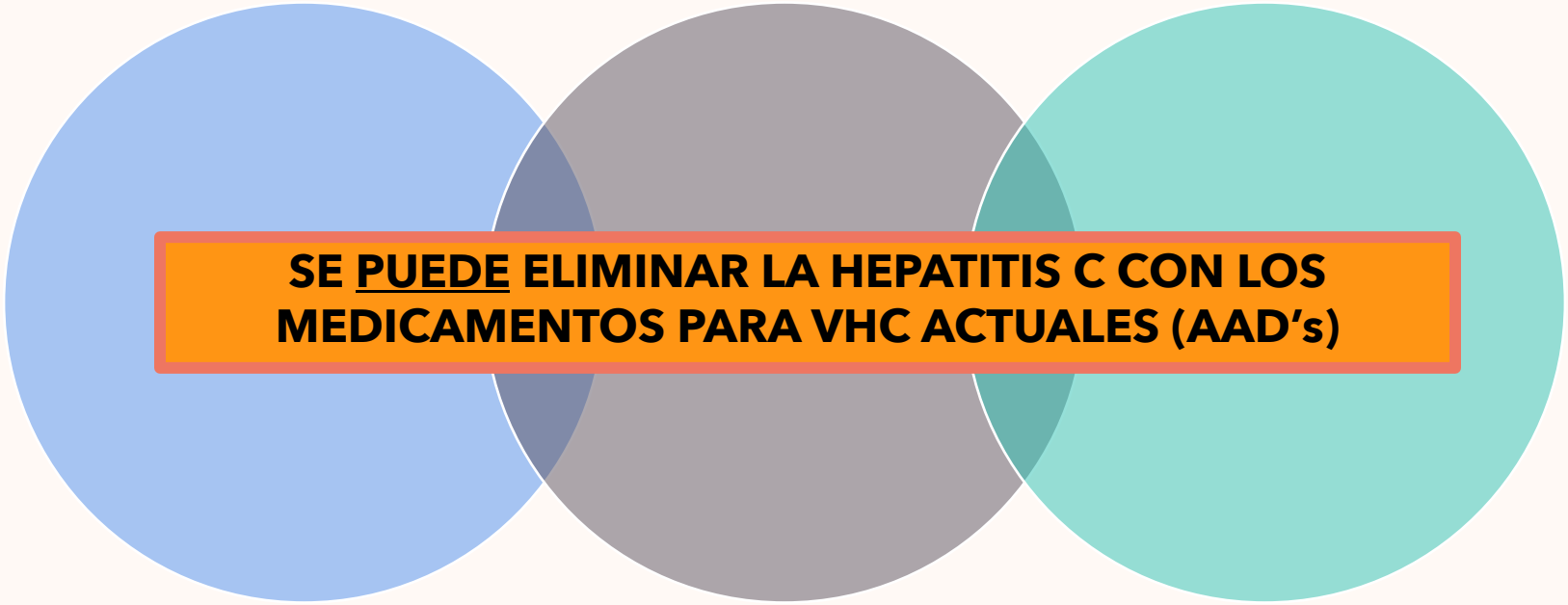
La mortalidad relacionada a hepatitis viral será una causa importante de muerte para el 2040



SE <u>DEBE</u> ELIMINAR VHC DADO EL IMPACTO NEGATIVO A LA SALUD PUBLICA GLOBAL

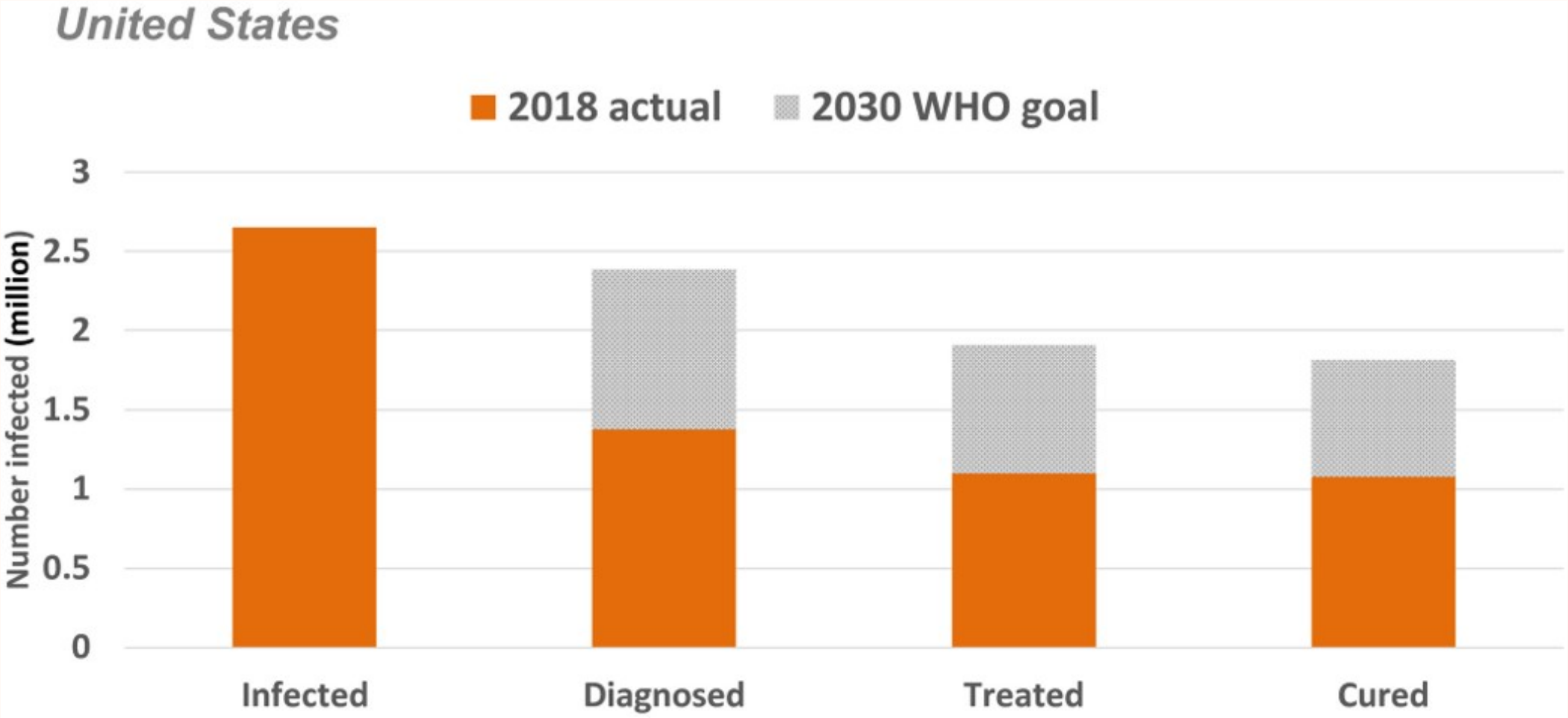
Thomas NEMJ 2019; Foreman Lancet 2018

Eliminación no es erradicación



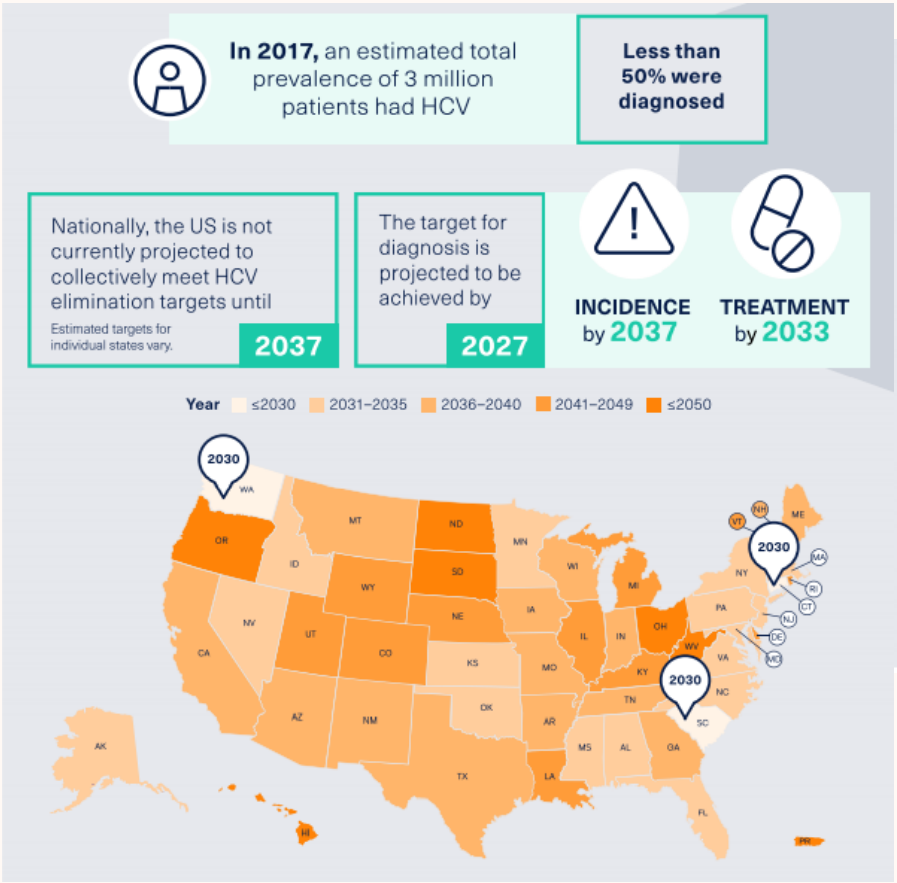
Impacto a Salud Pública

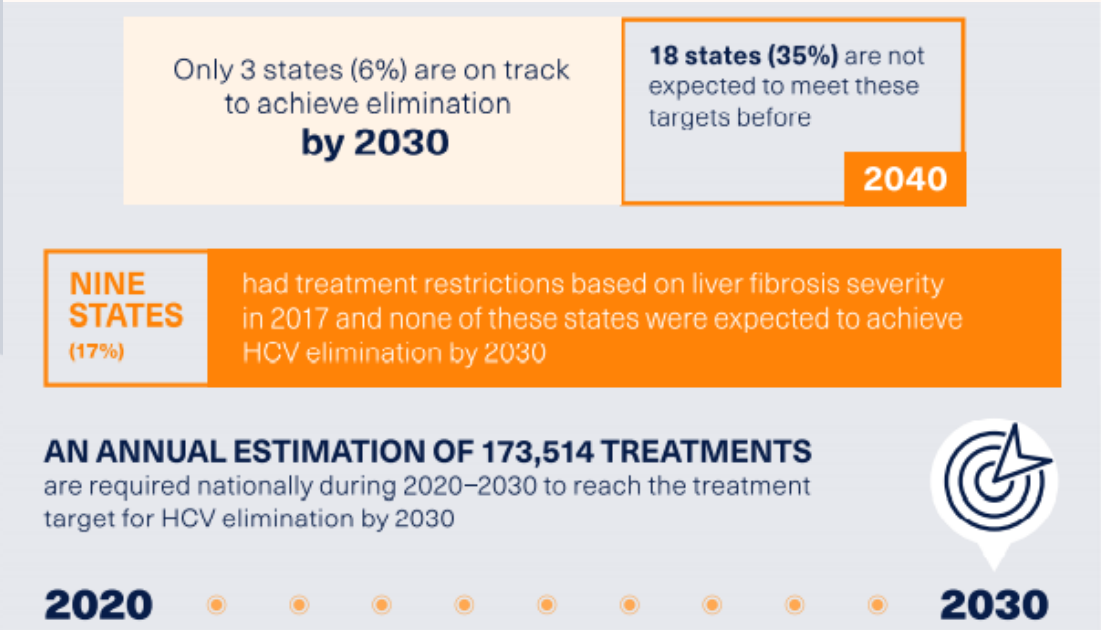
Cascada de Cuidado en EU



Thomas Clinical Liver Disease 2020

Progreso hacia la eliminación en los Estados Unidos





Sulkowski. Adv Ther. 2021; 38(1): 423-440.

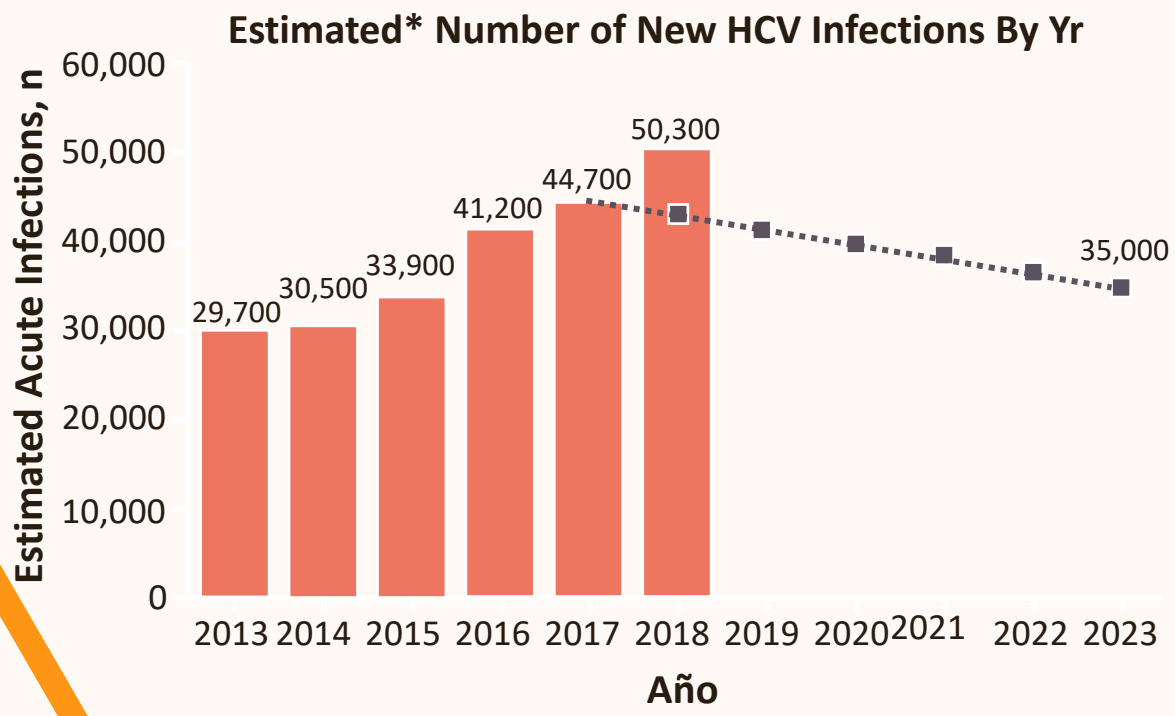
Metas OMS: eliminar el VHC como amenaza mayor a la salud publica para el 2030

Reducir el número de infecciones nuevas por **80%**	Reducir la mortalidad relacionada a VHC por **65%**
2030	
Diagnosticar **90%** de la población infectada con VHC	Proveer tratamiento para **80%** de la población eligible

WHO 2016 Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis Elimination, Sulkowski Adv Therapy 38: 423-440

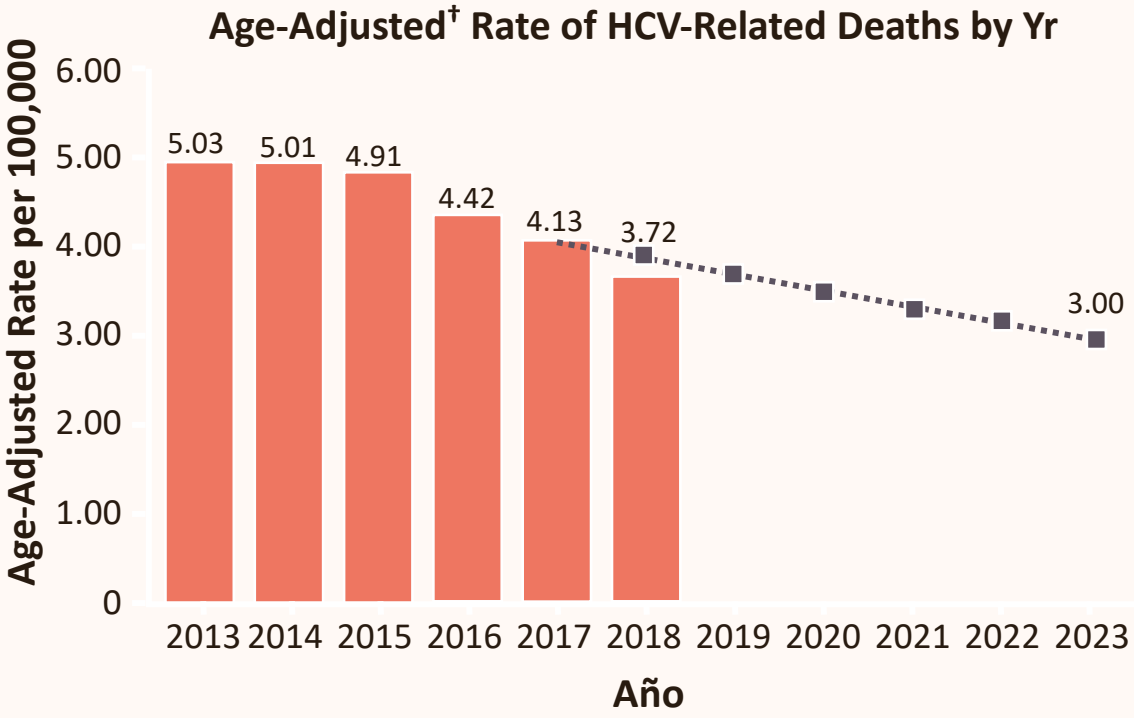
CDC: Informe Nacional de Progreso

Incidencia



*By multiplying the no. of reported cases by a factor to adjust for under-reporting.

Muertes relacionadas a VHC



†Age-adjusted to the 2000 US standard population.

CDC. National Viral Hepatitis Progress Report 2025. https://www.cdc.gov/hepatitis/policy/NationalProgressReport.htm.

Slide credit: clinicaloptions.com

¿Cómo podemos lograr las Metas de Eliminación de la OMS?

Medidas de Prevención

Mejorar la seguridad de la sangre y el control de infecciones

Ampliar las medidas de reducción de daños para PQID

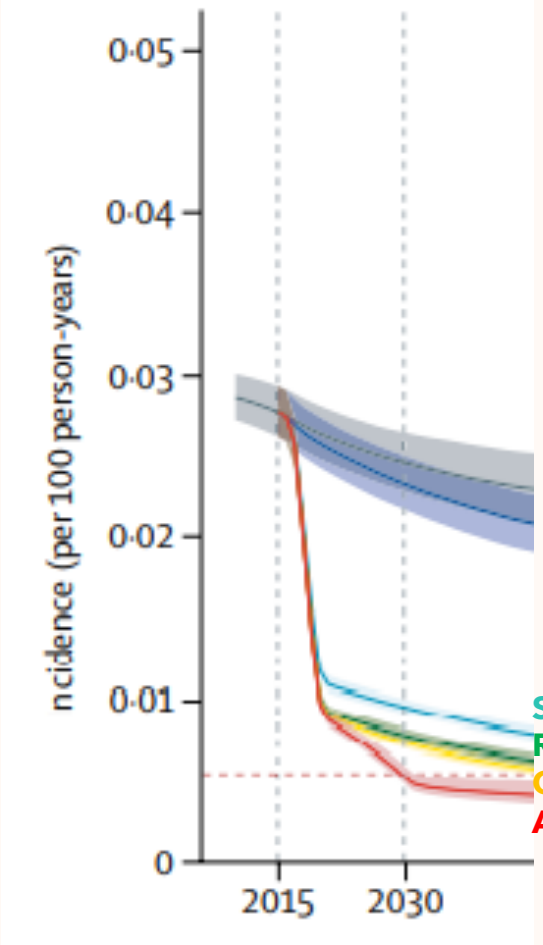
Diagnostico y Tratamiento

Ampliar las pruebas y el tratamiento con AAD para aquellos que ya están infectados

WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1. Accessed November 17, 2020.

Slide credit: clinicaloptions.com

La disminución en la incidencia del VHC depende de la expansión de los programas preventivos



Heffernan Lancet 2019

- El acceso a equipos de inyección seguros y rehabilitación/tratamiento de adicción puede disminuir los riesgos de transmisión **>70%**
- Si le añadimos terapia antiviral, cura como prevención, se pueden reducir las infecciones y transmisiones por **90%**
- Las áreas con incidencia alta tiene cubiertas de programas preventivos deficientes.

Seguridad de la sangre y control de infecciones
Reducción de daños
Ofrecer AAD en el momento del diagnóstico
Alcance comunitario

Canary L, Hariri S, Campbell C, et al. Clin Infect Dis. 2017 Aug 1; 65(3):514-517; Fraser H, Zibbell J, Hoerger T, et al. Addiction. 2018 Jan; 113(1):173-182; Campbell CA, Canary L, Smith N, et al. MMWR 2017 May 12, 66(18):465-469

¿Cómo podemos lograr las Metas de Eliminación de la OMS?

Medidas de Prevención

Mejorar la seguridad de la sangre y el control de infecciones

Ampliar las medidas de reducción de daños para PQID

Diagnostico y Tratamiento

Ampliar las pruebas y el tratamiento con AAD para aquellos que ya están infectados

WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1. Accessed November 17, 2020.

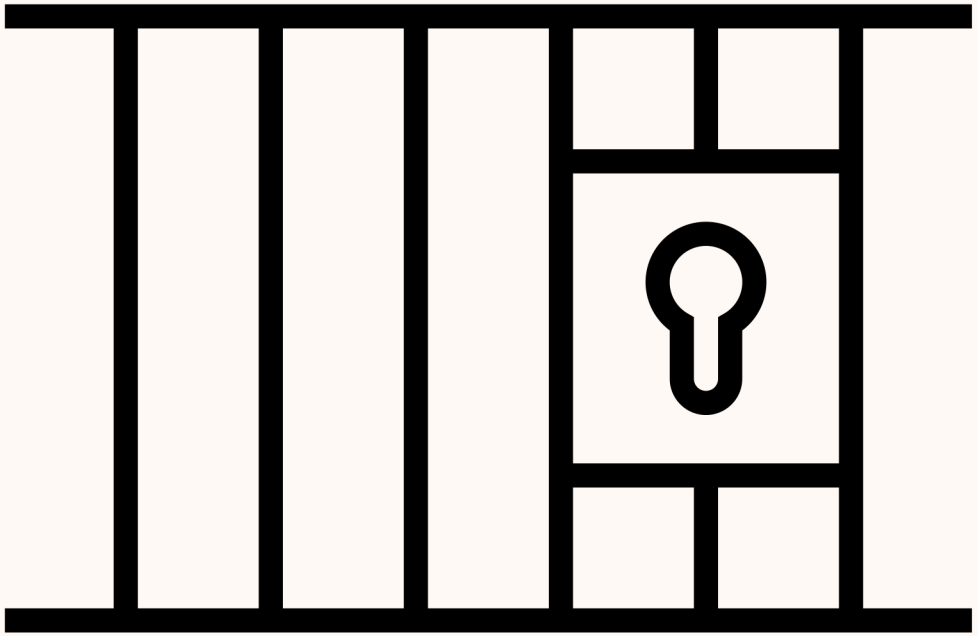
Slide credit: clinicaloptions.com

Para eliminar VHC, los esfuerzos deben incluir a la población encarcelada

Alta prevalencia de VHC en las cárceles

La pruebas diagnosticas y el tratamiento son una prevención eficaz

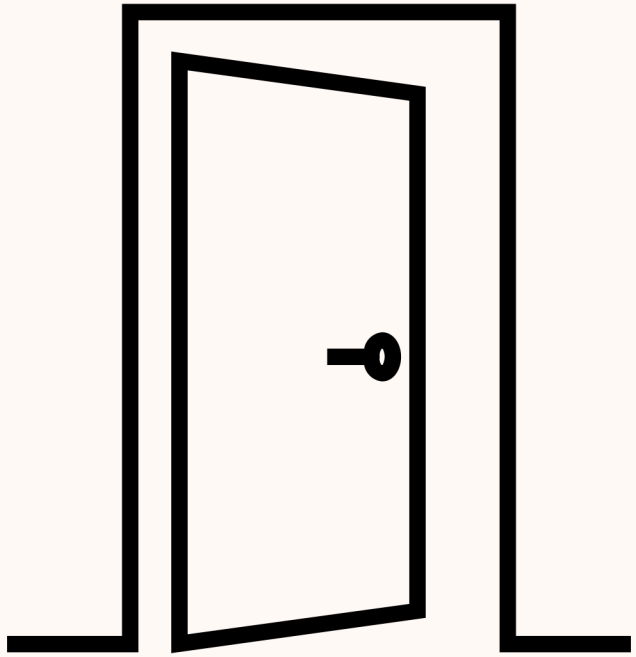
- Se reducen las muertes y se previenen infecciones nuevas en la comunidad



He T, Li K, Roberts MS, et al. Ann Intern med. 2016 Jan 19; 164(2):84-92.

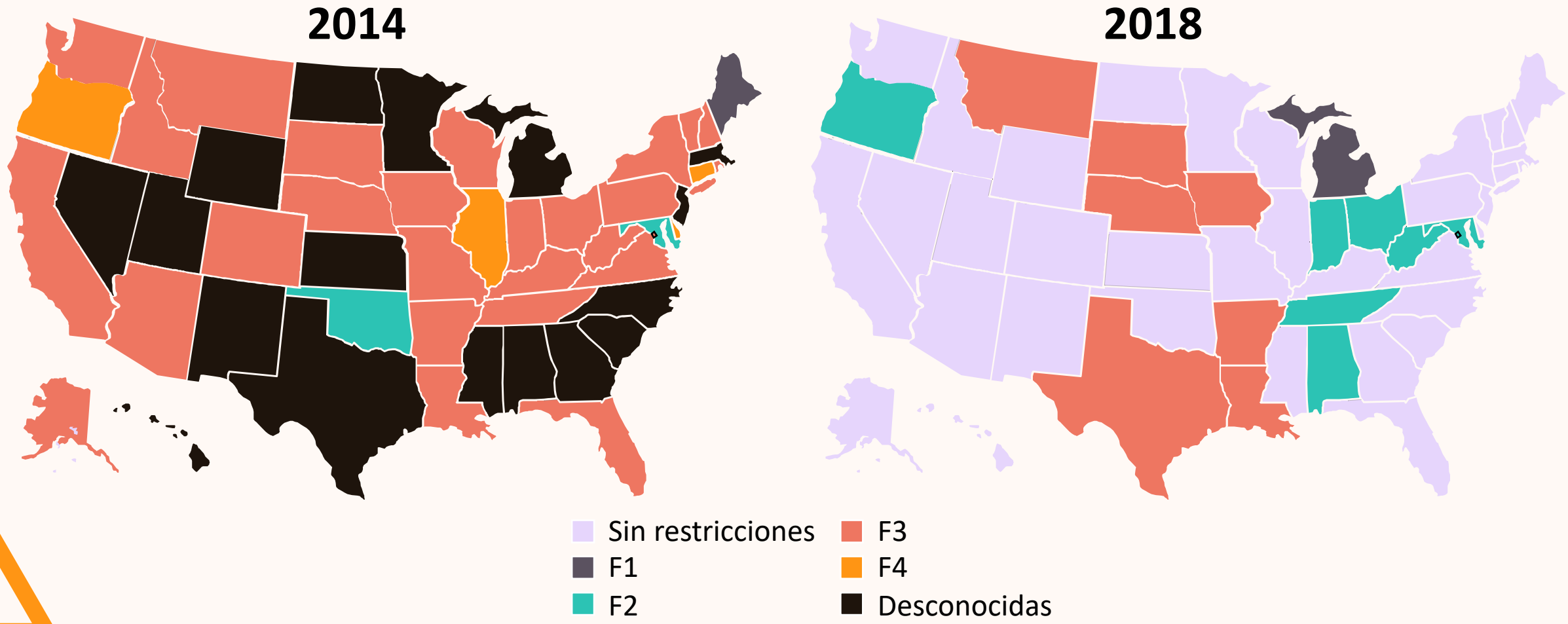
Eliminar Barreras de Acceso a AAD

- Restricciones por Fibrosis
- Restricciones por sobriedad
- Limitación a ciertos tipos de prescriptores
- Requerimiento de autorizaciones previas y de genotipos



Hepatitis C State of Medicaid Access https://stateofhepc.org

Restrictiones por Severidad de Enfermedad

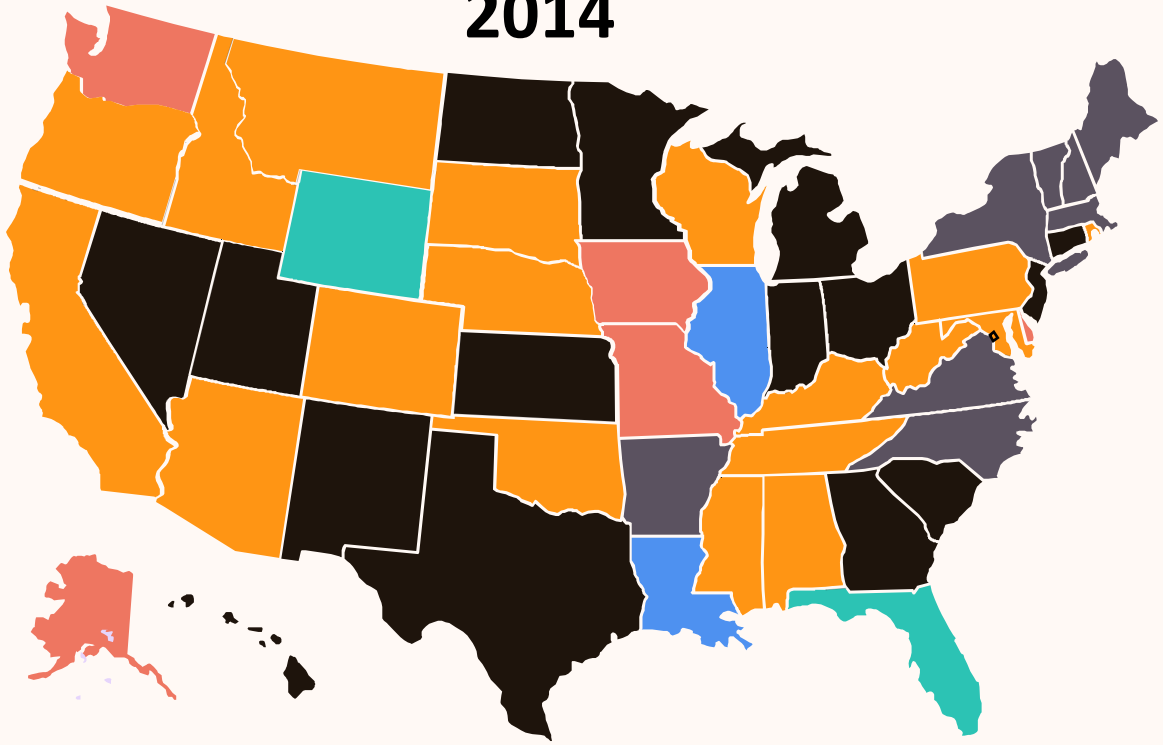


CHLPI and NVHR at https://stateofhepc.org/.

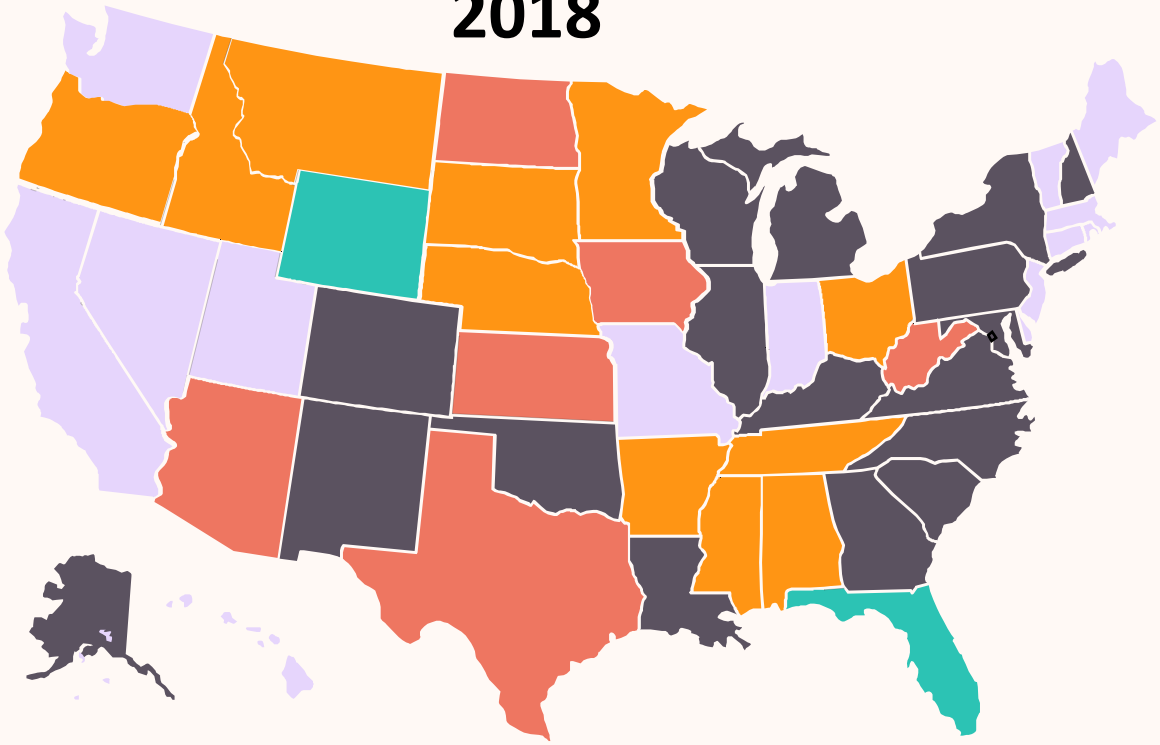
clinicaloptions.com

Restricciones por Uso de Sustancias

2014



2018

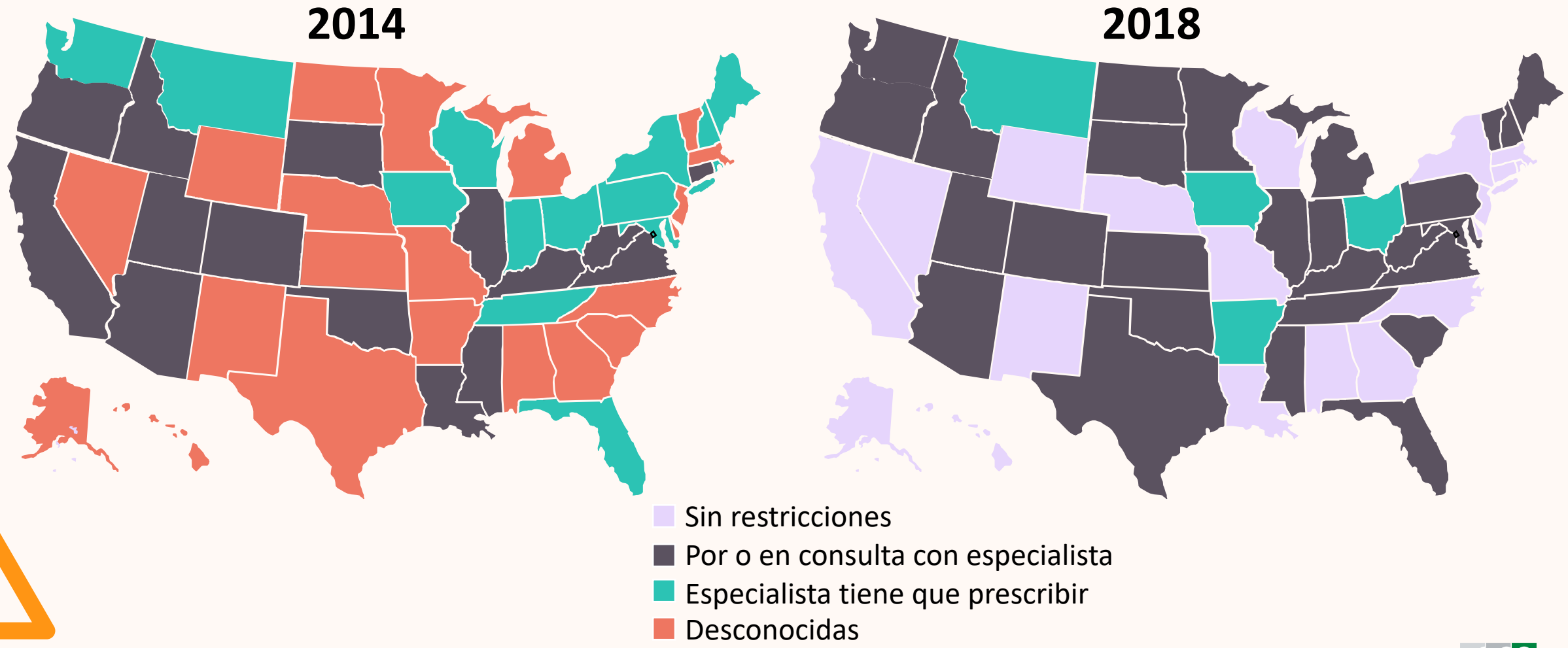


- Sin restricciones
- Cernimiento y consejería
- 1 mes abstinencia
- 3 meses abstinencia
- 6 meses abstinencia
- 12 meses abstinencia
- Restrictions unknown

CHLPI and NVHR at https://stateofhepc.org/.

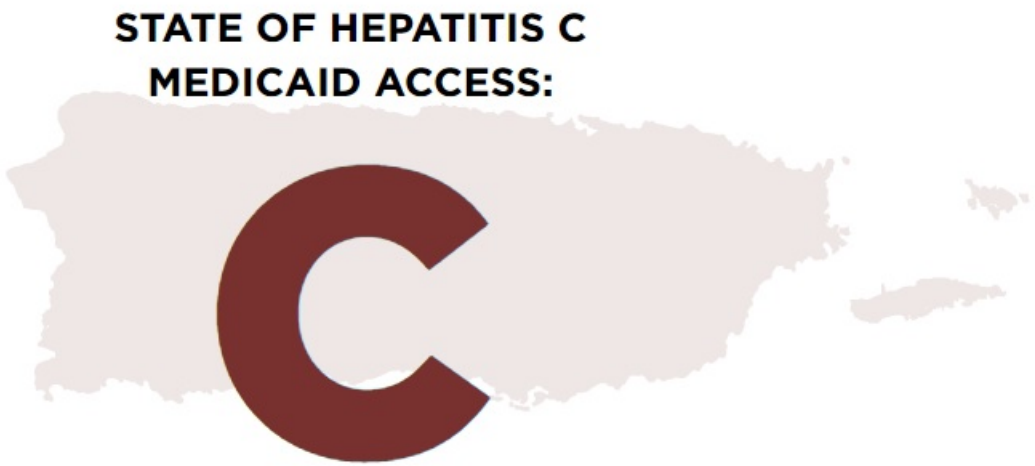
clinicaloptions.com

Restricciones Prescriptor



CHLPI and NVHR at https://stateofhepc.org/.

Eliminar Barreras de Acceso a AAD



PUERTO RICO

- Remover pre-autorización para el tratamiento de VHC
- Remover requerimiento de certificación de médicos primaries
- Remover restricciones adicionales detalladas abajo:

• Pruebas de laboratorio de bilirrubina, ALT, albumina e INR con fecha no mas de 30 días antes de solicitar la reautorización.
• Documentación de genotipo.
• Documentación de consejería de adherencia. El paciente debe consentir a "100% adherencia a medicamentos."

Hepatitis C State of Medicaid Access https://stateofhepc.org

Eliminación de VHC:
Hay espacio para continuar mejorando…

- Técnico
  - Vacuna de VHC
  - Pruebas "point-of-care" para simplificar proceso de diagnóstico
- Operacional
  - Modelos de cuidado simplificados para expandir acceso a tratamiento en lugares con menos recursos
  - Pruebas de campo para evaluar las estrategias de tratamiento de VHC como prevención *("treatment as prevention")* para personas que se inyectan drogas.
  - Ampliar acceso a tratamiento a la población encarcelada
- Evaluación y data
  - Sistemas para proveer data para evaluar calidad y monitorear progreso hacia la eliminación

Liang J. & Ward JW. N Engl J Med. 2018 Mar 29; 378(13):1169-1171

¿Preguntas?

¡Gracias!

Marisel Bosques Rosado,MD

mariselbosquesmd@mail.com