

Republica Dominicana, 22 de Noviembre 2014

Como optimizar el tratamiento de la hepatitis crónica C con los nuevos antivirales de acción directa

Fernando Bessone

Profesor Adjunto de Gastroenterología

Universidad Nacional de Rosario

Rosario - Argentina



“This is an independent event for which Gilead Sciences Inc. (“Gilead”) provided funding.

Gilead has had no input into the content of the materials and/ or presentations used during today’s sessions.”

TREATMENT OF CHRONIC NON-A, NON-B HEPATITIS WITH RECOMBINANT HUMAN ALPHA INTERFERON

A Preliminary Report

JAY H. HOOFNAGLE, M.D., KEVIN D. MULLEN, M.D., D. BRIAN JONES, M.D., VINOD RUSTGI, M.D.,
ADRIAN DI BISCEGLIE, M.D., MARION PETERS, M.D., JEANNE G. WAGGONER, B.A., YOON PARK, R.N.,
AND E. ANTHONY JONES, M.D.

Abstract We treated 10 patients who had chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon in varying doses (0.5 to 5 million units) daily, every other day, or three times weekly for up to 12 months.

In 8 of the 10 patients, elevated serum aminotransferase levels decreased rapidly during therapy and eventually fell into the normal or nearly normal range. In two of these patients, the interferon therapy was stopped after four months, and in both cases, a prompt return of aminotransferase activities to pretreatment values occurred. Prolonged treatment was associated with a sustained im-

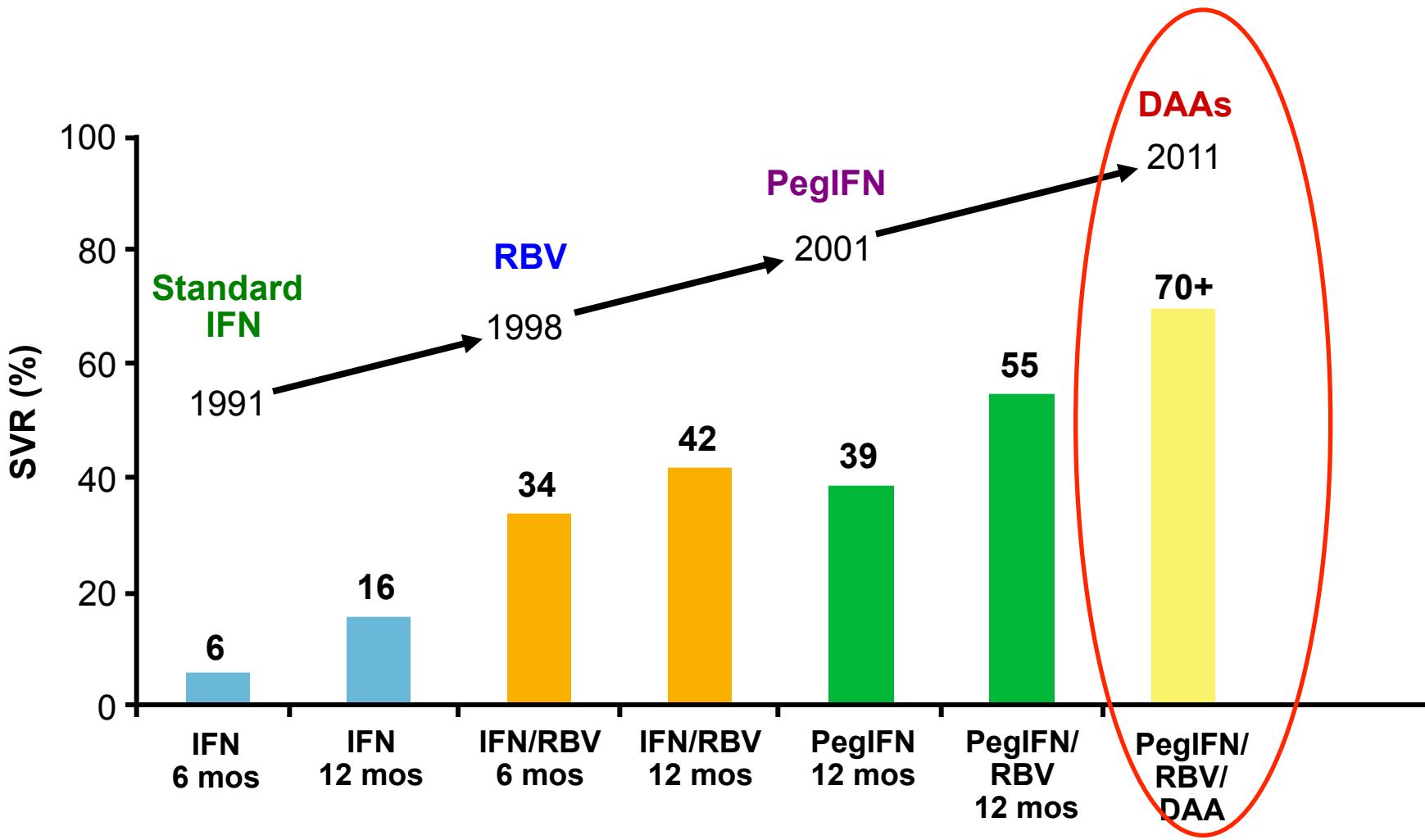
provement in aminotransferase levels; in three cases, biopsy specimens obtained after one year of therapy showed marked improvement in hepatic histology, even though low doses of alpha interferon had been used.

These preliminary findings, although not adequately controlled, suggest that long-term, low-dose alpha interferon therapy may be effective in controlling the disease activity in some patients with chronic non-A, non-B hepatitis. A prospective controlled trial is now needed to assess the role of interferon therapy in this disease. (N Engl J Med 1986; 315:1575-8.)

**8 de 10 pacientes con hepatitis crónica NANB
normalizaron las transaminasas
con IFN a diferentes dosis**

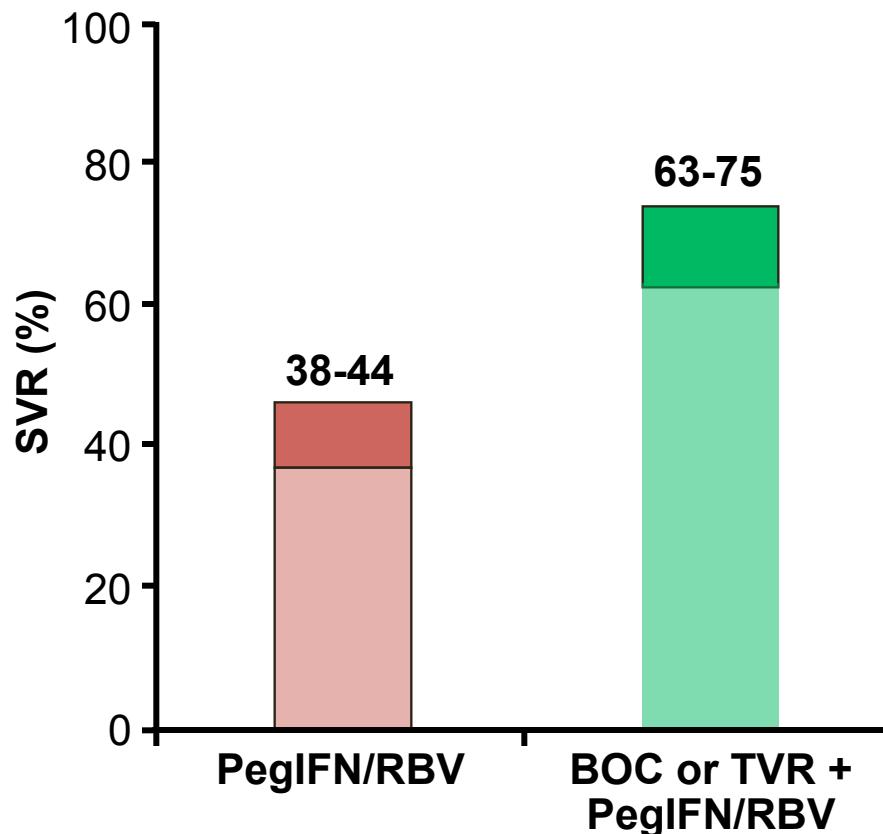
*Hoofnagle et al
N Engl J Med 1986*

The Good News



Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.

A Major Advance: GT1 Treatment-Naive Patients



Poordad F, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-1206.

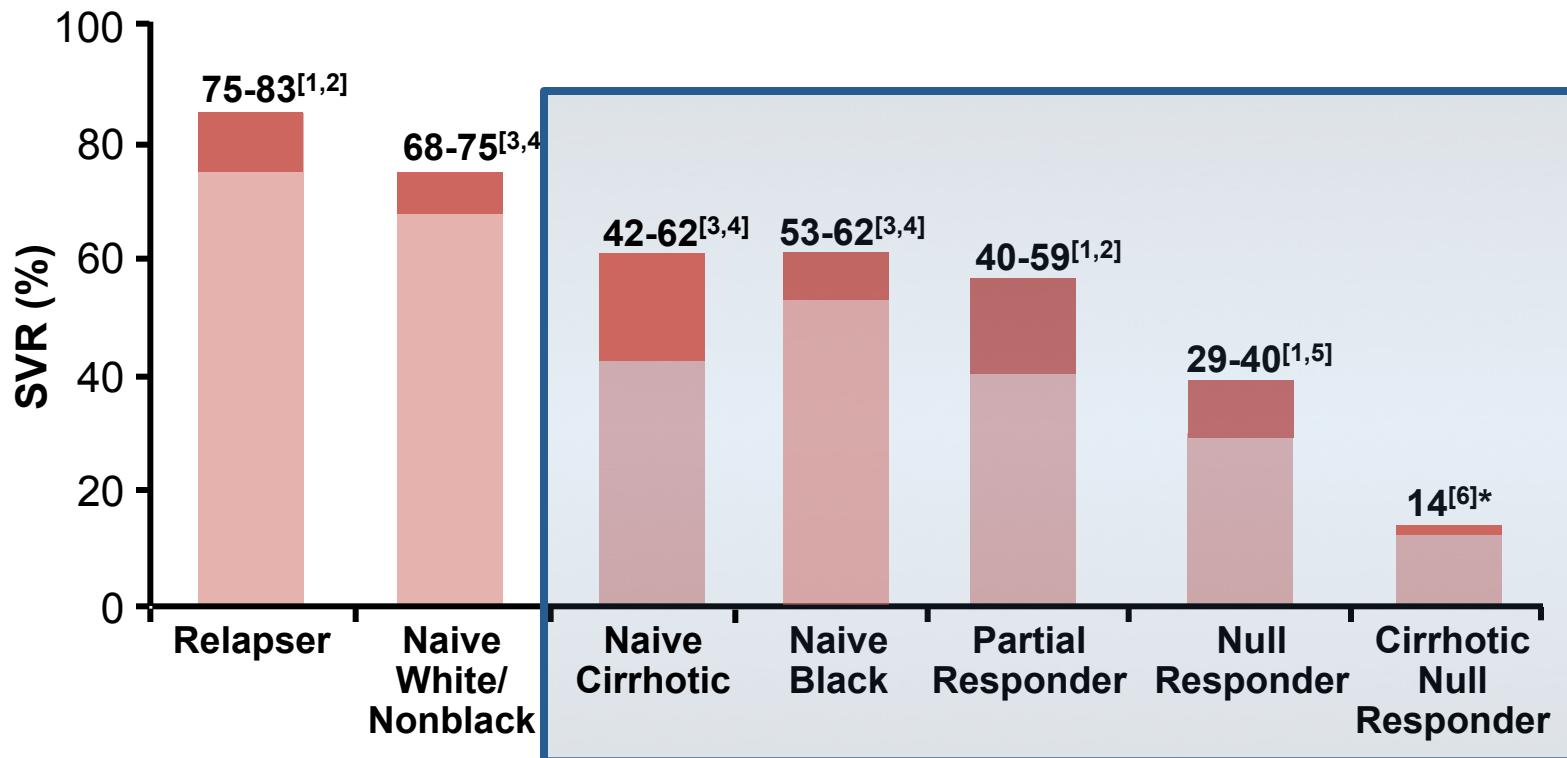
Jacobson IM, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416.

**Este esquema mejoró la RVS
PERO....**

Limitaciones de los esquemas actuales

- Eficacia aún insuficiente.
 - Eficacia dependiente de genotipos, estadío de fibrosis y respuesta a tratamientos previos.
-
- Posibilidad de resistencia.
 - Complejidad.
 - Tolerabilidad.

Limited Efficacy With Telaprevir and Boceprevir in Some Patient Groups



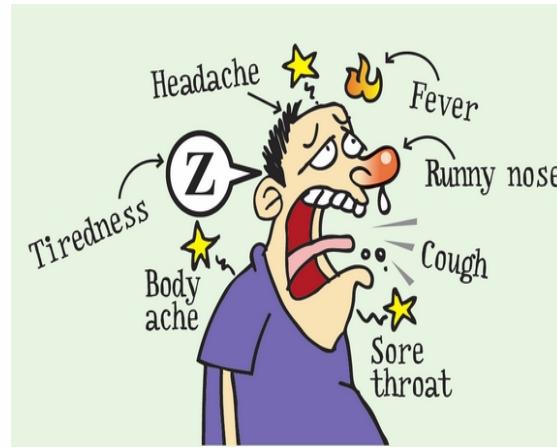
*Pooled TVR arms of REALIZE trial.

1. Zeuzem S, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-2428. 2. Bacon BR, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-1217.
3. Jacobson IM, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416. 4. Poordad F, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-1206.
5. Bronowicki J, et al. *EASL 2012. Abstract 11.* 6. Zeuzem S, et al. *EASL 2011. Abstract 5.*

Limitaciones de los esquemas actuales

- Eficacia aún insuficiente.
- Eficacia dependiente de genotipos, estadío de fibrosis y respuesta a tratamientos previos.
- Posibilidad de resistencia.
- Complejidad.
- Tolerabilidad.

More severe adverse events....



Treatment is more effective but much more difficult

Other Issues With PI-Based Therapy

Pill burden



Food requirement



Resistance



BOC = 12/day TVR = 6/day
RBV = 4-7/day RBV = 4-7/day

Drug-drug interactions

PI CYP3A4 metabolites

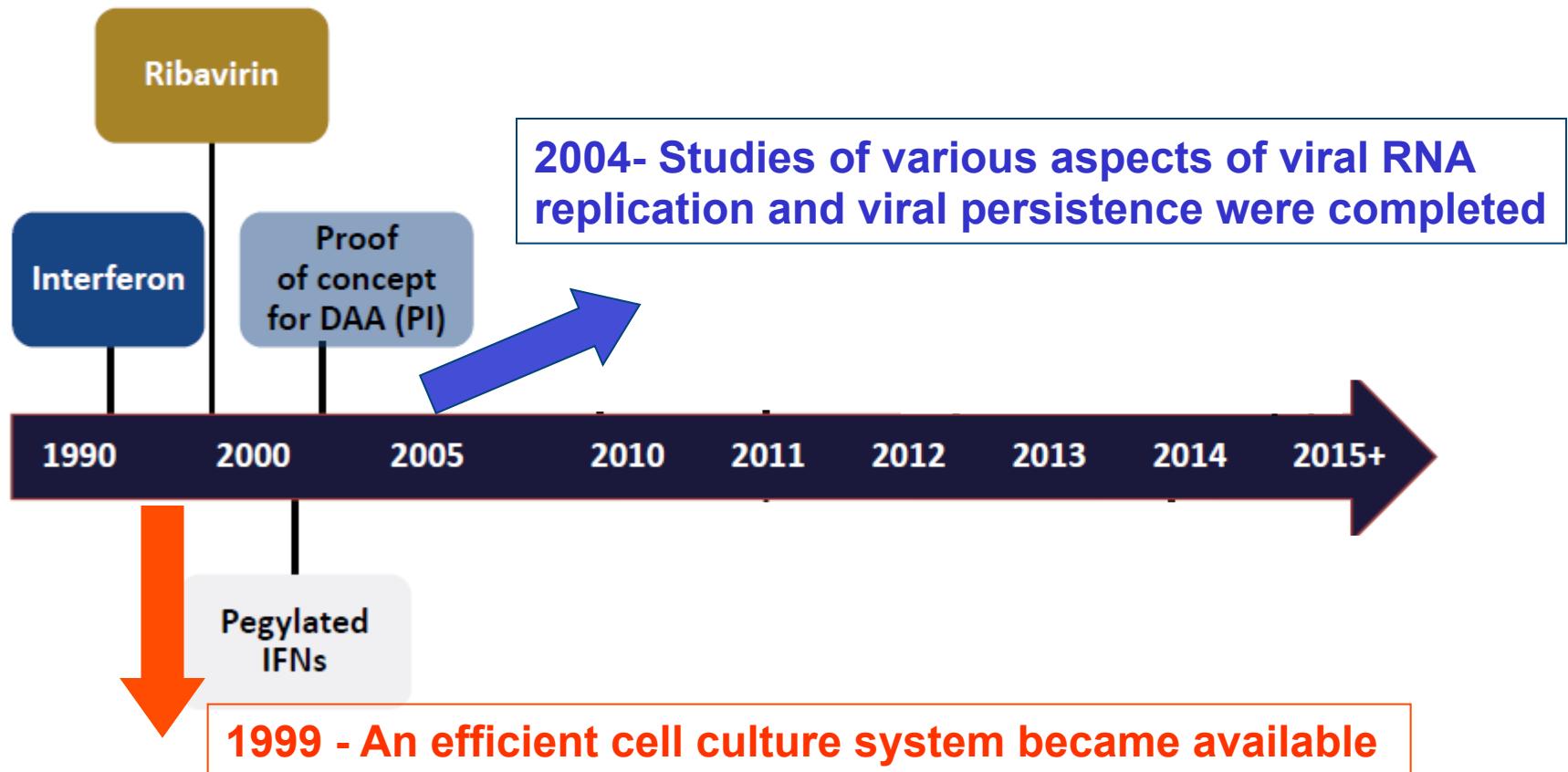
**33% to 46% of telaprevir-treated patients
and 29% to 40% of boceprevir-treated
patients would not have been eligible
for the phase III registration trials**

- Wk 16 interim analysis of 497 patients
- High rate of serious adverse events: 33% to 45%
- High rate of anemia
 - Grade 2: 19% to 23%
 - Grade 3/4: 4% to 12%

2 predictors of severe complications: baseline platelet counts of $\leq 100,000/\text{mm}^3$ and baseline serum albumin level of $< 35 \text{ g/L}$

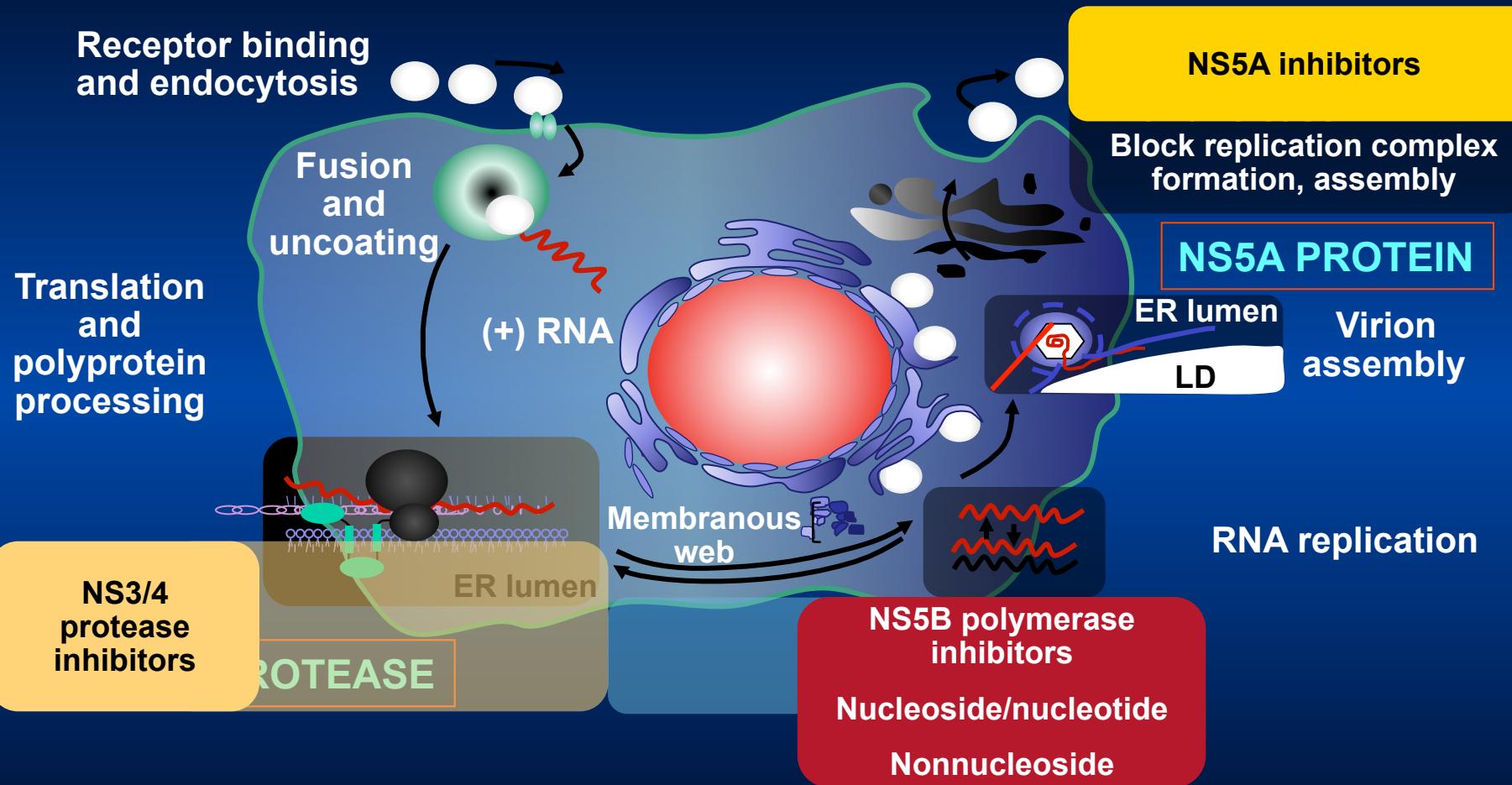
**El conocimiento del ciclo viral
contribuyó a comprender el target
de los diferentes DAAs**

HCV Therapy: Past, Present, and Future



DAA: direct-acting antiviral; GT: genotype; IFN: interferon; PI: protease inhibitor; NI: nucleoside/nucleotide inhibitor; RBV: ribavirin; r: ritonavir.

HCV Life Cycle and DAA Targets

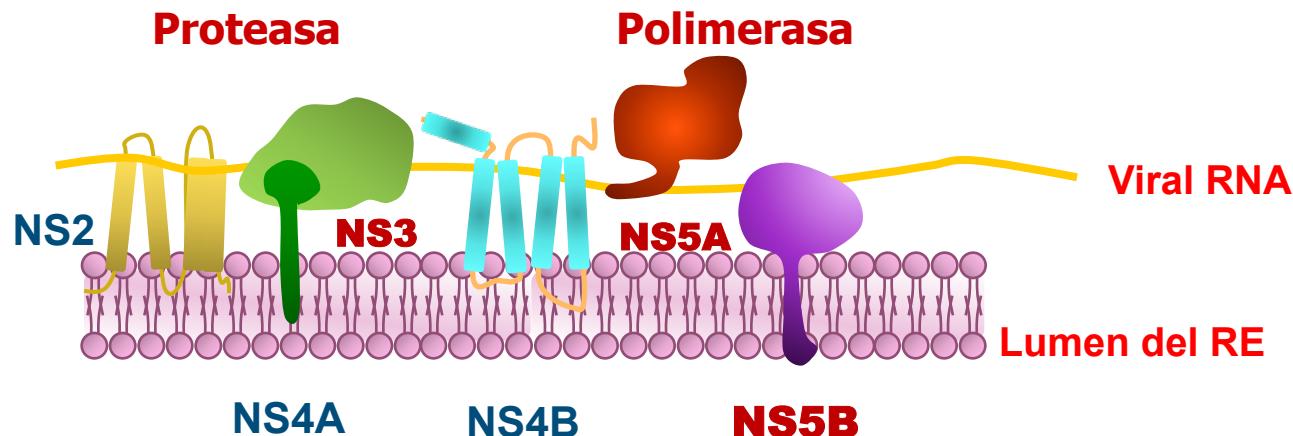


Adapted from Manns MP, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:991-1000.

El genoma viral y el target de los DAAs

Región Estructural

Región No-Estructural



Inibidores de Proteasa

NS3 y NS3/4A

"PREVIRs"

Telaprevir
Boceprevir
Simeprevir
Faldaprevir
Asunaprevir

Inibidores da NS5a

"ASVIRs"

Daclatasvir
Ledipasvir

Inibidores de Polimerase

Inhibidores nucleósidos y no nucleósidos

"BUVIRs"

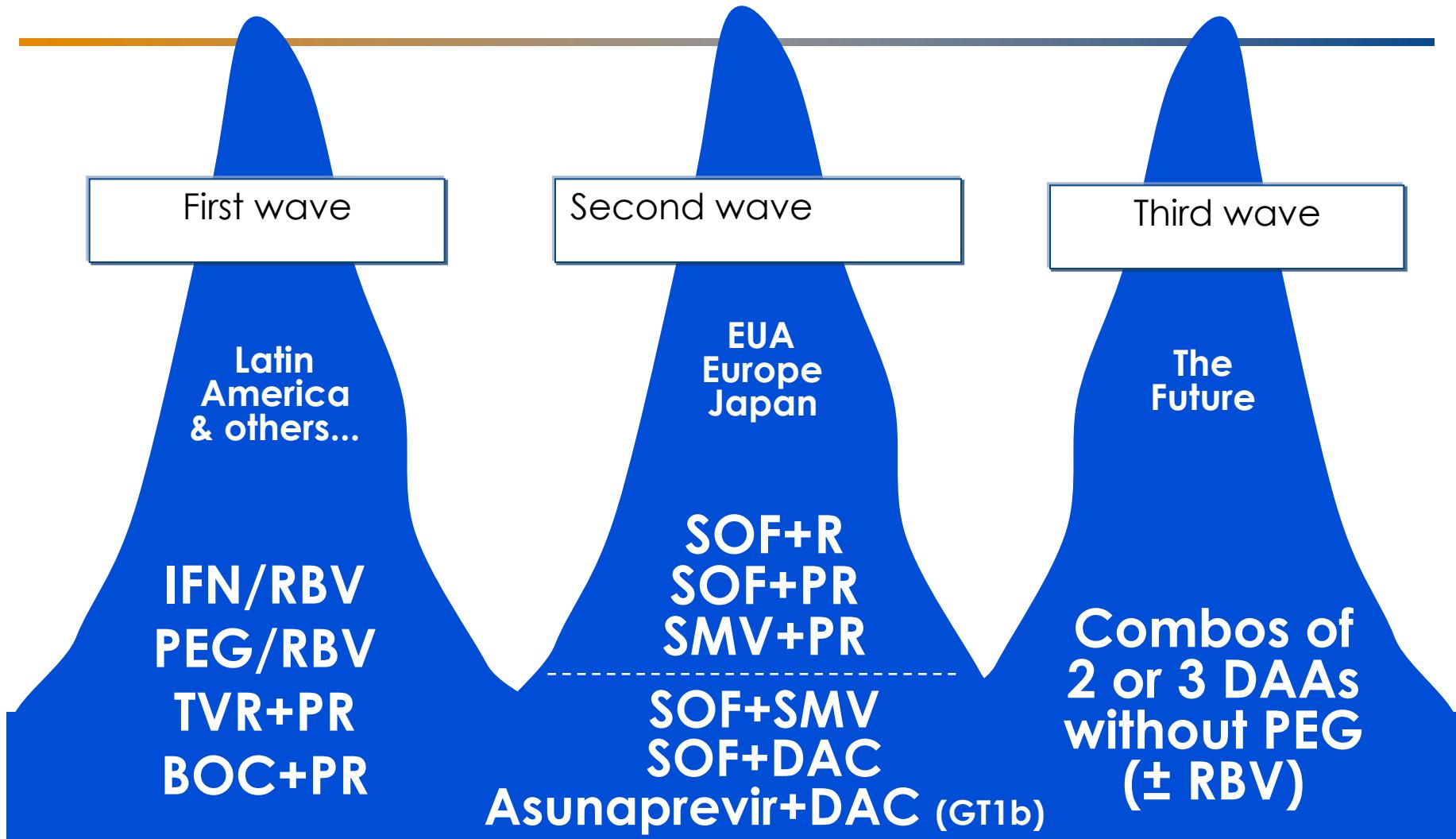
Sofosbuvir
Deleobuvir
Tegobuvir

Cuales son todas las combinaciones posibles ?



Describir todos los estudios realizados con todas las nuevas moléculas podría recalentar nuestro disco rígido

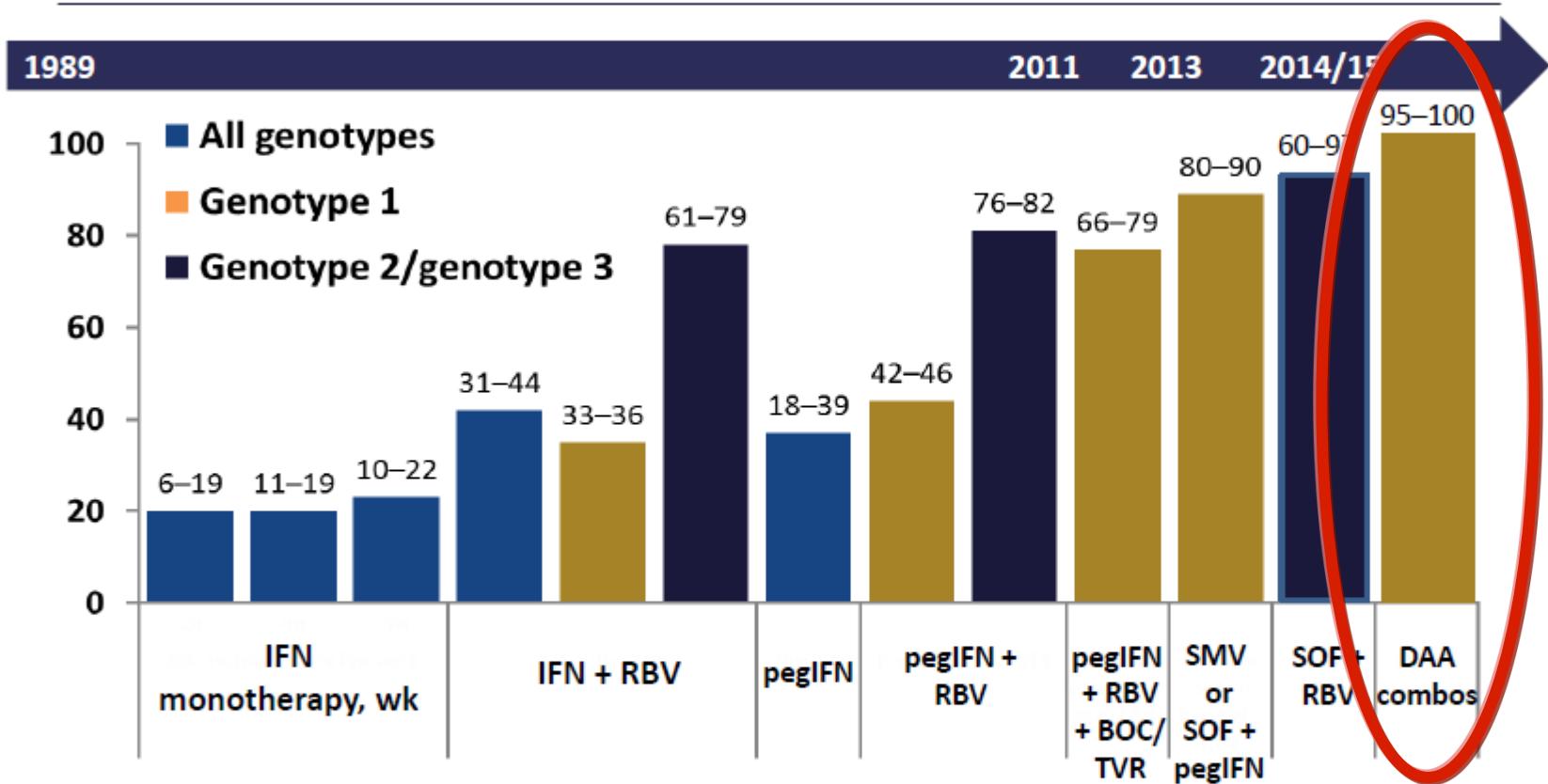
DAA_s: las tres “Olas” de la terapia anti-HCV



América Latina ?

**Hoy los combos con DAAs ya
son una realidad !!**

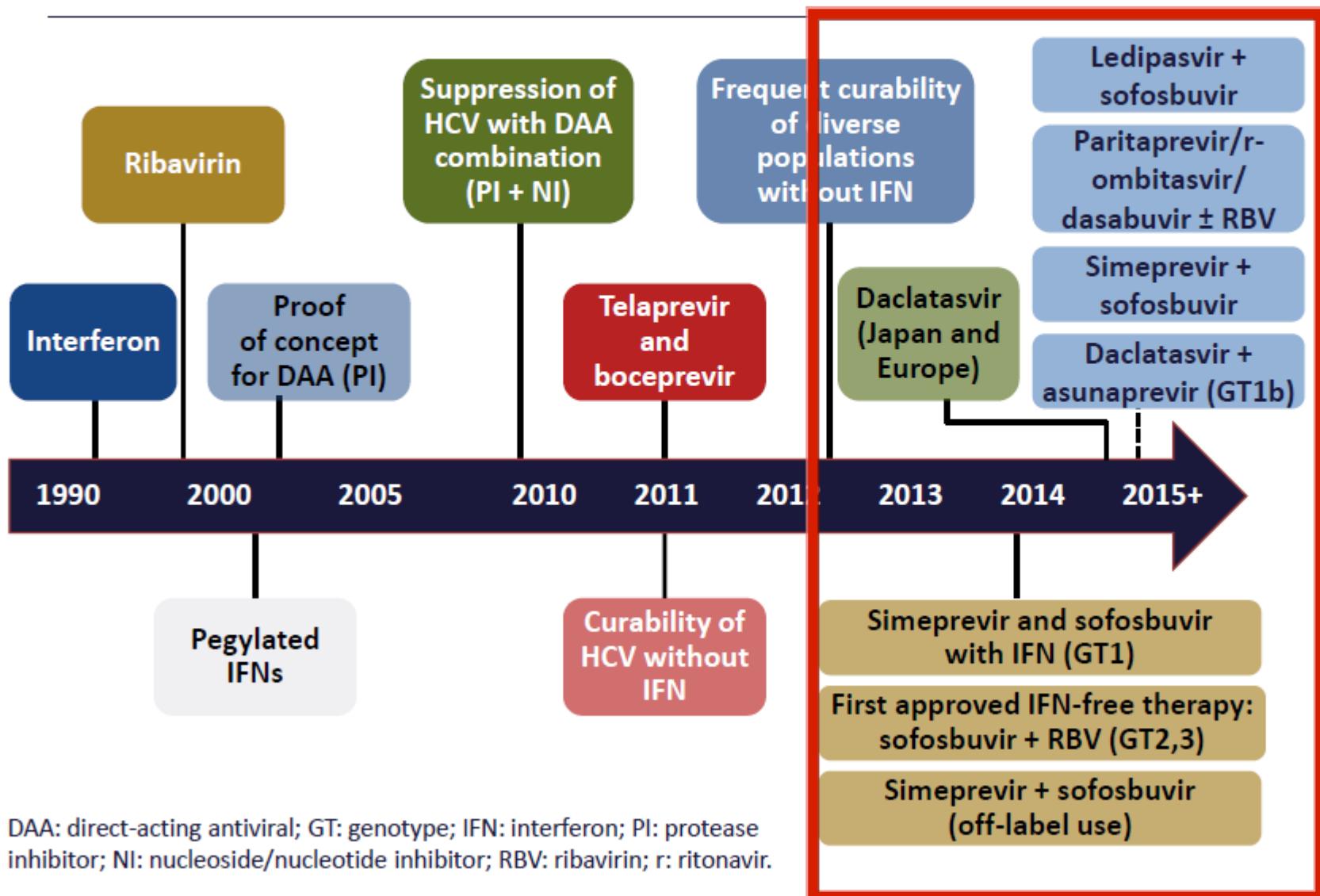
What's the Next Stage in the Evolution of HCV Treatment?¹⁻¹⁷



BOC: boceprevir; pegIFN: pegylated interferon; SOF: sofosbuvir;
SMV: simeprevir; SVR: sustained virologic response; TVR: telaprevir.

1. Davis GL et al. *N Engl J Med.* 1989;321:1501-1506.
2. Poynard T et al. *N Engl J Med.* 1995;332:1457-1462.
3. McHutchison JG et al. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-1492.
4. Poynard T et al. *Lancet* 1998;352:1426-1432.
5. Zeuzem S et al. *N Engl J Med.* 2000;343:1666-1672.
6. Linsay KL et al. *Hepatology*. 2001;34:395-403.
7. Pockros PJ et al. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1298-1305.
8. Manns MP et al. *Lancet*. 2001;358:958-965.
9. Fried MW et al. *N Engl J Med.* 2002;347:975-982.
10. Poordad F et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-1206.
11. Jacobson IM et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416.
12. Simeprevir prescribing information, November 2013.
13. Lawitz E et al. *N Engl J Med.* 2013;368:1878-1887;
14. Zeuzem S et al. *Hepatology*. 2013;58(Suppl 1):733A.
15. AbbVie press release 2014. Accessed October 22, 2014.
16. Gilead press release 2013. Accessed October 22, 2014.
17. Sulkowski MS et al. *N Engl J Med.* 2014;370:211-221.

HCV Therapy: Past, Present, and Future



**Como elegir el candidato y el
esquema para tratar al HCV
con las nuevas moléculas?**

Pilares del tratamiento con los DAAs

Supresión
viral

Prevención de
resistencia

Duración de
la terapia

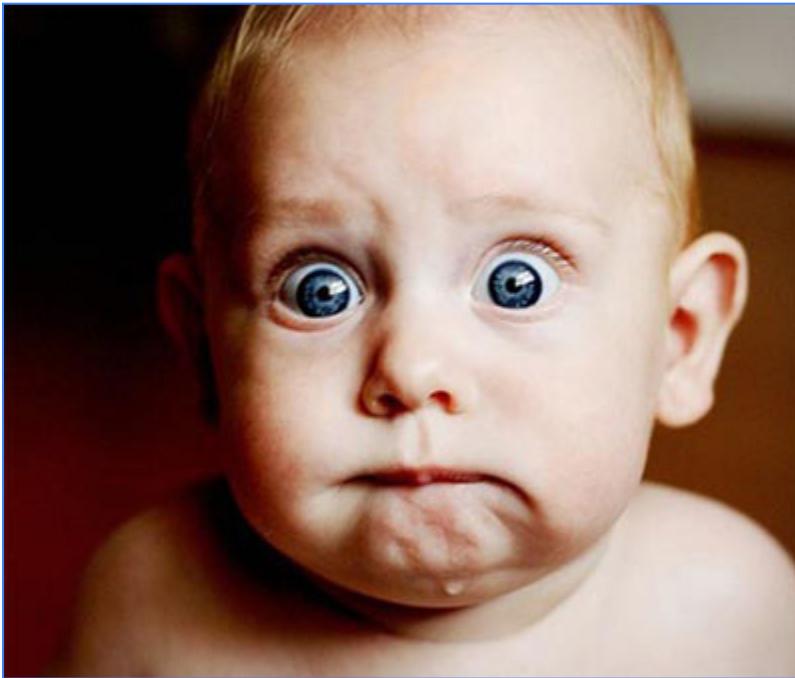


Los diferentes esquemas deben adaptarse al candidato

Diferentes combinaciones pueden ser necesarias para diferentes pacientes

Una larga duración de la terapia puede ser necesaria de acuerdo al escenario

Con que arsenal contamos hasta ahora ?



15 minutos para contarles
todo sobre DAAs ??????

Que drogas tenemos aprobadas hasta ahora por FDA ?

- **Sofosbuvir** – Noviembre 2013
- **Simeprevir** – Noviembre 2013
- **Daclatasvir** – Agosto 2014
- **Ledipasvir** – Octubre 2014

Cuales son las combinaciones probables en Latinoamérica?

Dependerá de la disponibilidad en cada país !

- Esquemas utilizando IFN
 - 1 DAAAs+ IFN / RBV
- Esquemas libres de IFN
 - 2 DAAs ± RBV
- Esquemas utilizando 3 o más drogas
 - 2 DAAs + IFN / RBV o 3 DAAs ± RBV

Que debemos conocer del paciente ?

- Genotipo y subtípo
- Severidad de la enfermedad hepática
- Si es naïve o no respondedor

Cuales son los intolerantes a IFN?

- Enfermedad autoinmune
- Enfermedad hepática descompensada
- Hipersensibilidad
- Trastorno psiquiátrico o cardíaco severo
- Neutropenia, trombocitopenia y/o anemia

Cuales son las combinaciones probables en Latinoamérica?

Dependerá de la disponibilidad en cada país !

- Esquemas utilizando IFN
 - 1 DAA+ IFN / RBV

Cuales son los esquemas posibles!

Optimización Secuencial de la Terapia en Pacientes con HCV- Gt 1

I. Reemplazo del BOC-TVR por drogas orales de segunda generación + IFN/RBV:

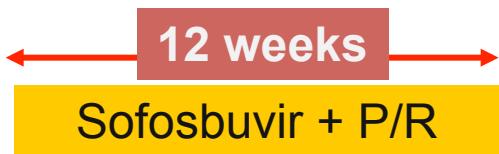
- ✓ **SMV + PEG-RBV**

- ✓ **SOF + PEG-RBV**

- ✓ **DCV + PEG-RBV**

- ✓ **ASV + DCV + PEG-RBV**

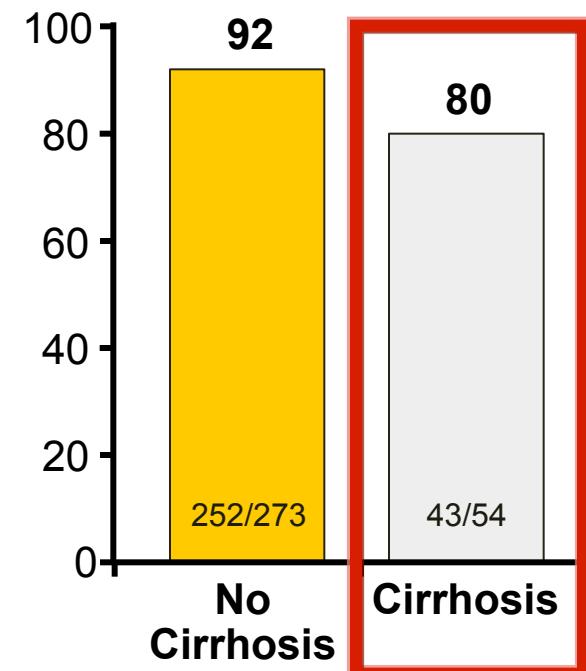
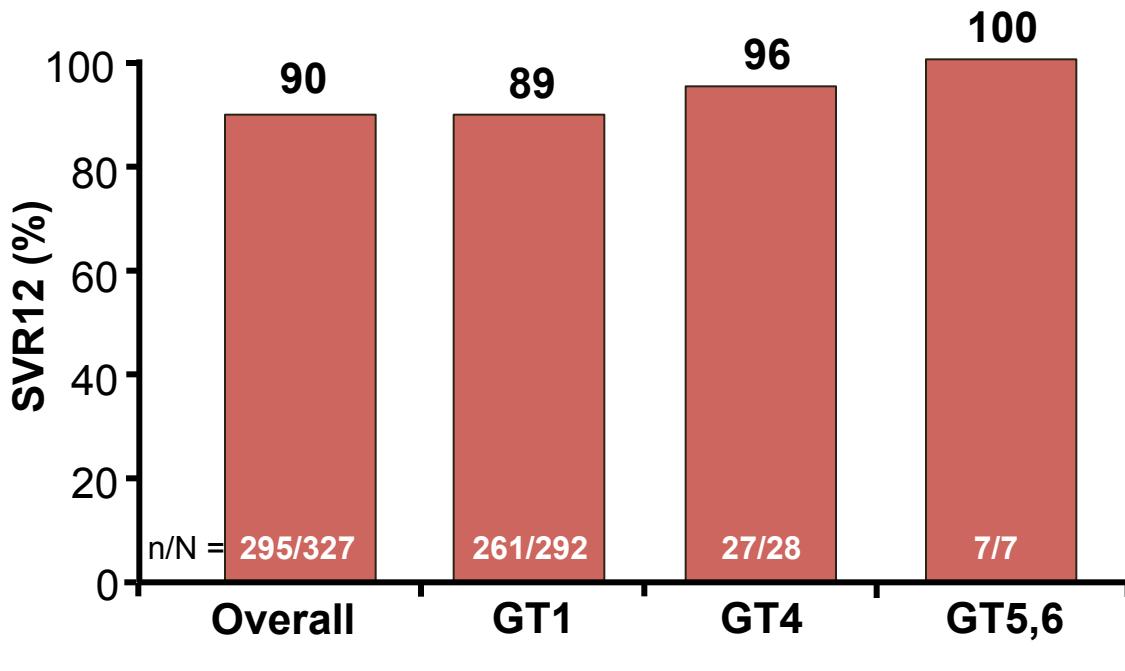
Sofosbuvir + P/R for GT1 HCV: Approved Indications

- Sofosbuvir 400 mg/day with or without food, administered with P/R
- All GT1 patients receive same regimen, regardless of previous treatment history or fibrosis level
 - Same regimen approved for GT4 HCV

The diagram consists of a yellow rectangular box containing the text "Sofosbuvir + P/R". Above this box is a horizontal red double-headed arrow. Inside the red arrow is the text "12 weeks", indicating the duration of the treatment regimen.
- Additional option for GT1 patients ineligible for IFN therapy
 - Sofosbuvir + ribavirin for 24 weeks
- If drugs combined with sofosbuvir must be permanently discontinued, sofosbuvir should also be discontinued

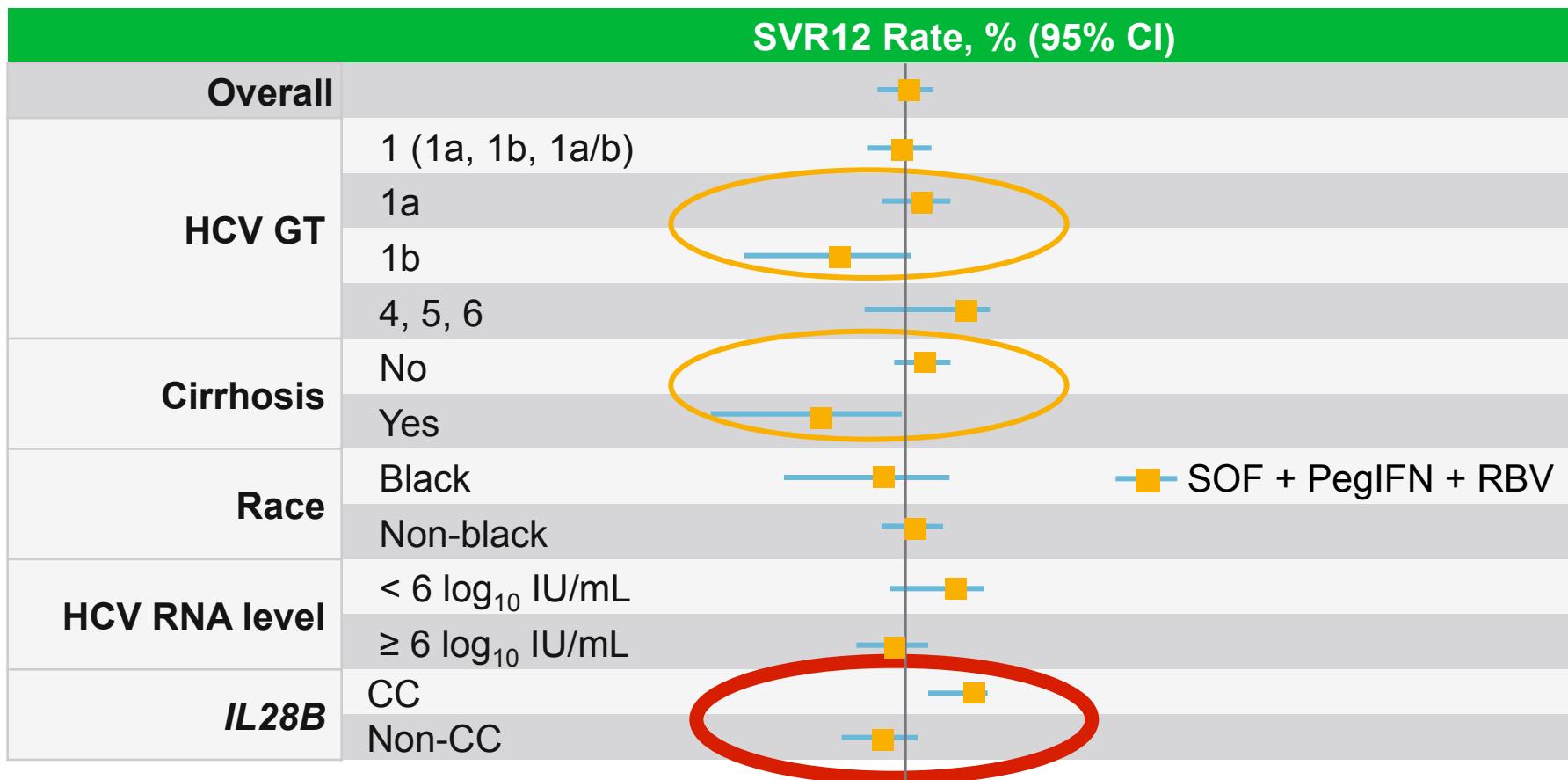
NEUTRINO: Sofosbuvir + P/R for 12 Weeks in Treatment-Naive GT 1/4/5/6 HCV

- Open-label, single-arm study of sofosbuvir 400 mg QD + P/R for 12 weeks in treatment-naive patients with GT1/4/5/6 HCV
 - 17% cirrhosis; 89% GT1; 9% GT4; < 1% GT5; 2% GT6



Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013;368:1878-1887.

NEUTRINO Study: SVR12 by Prespecified Subgroups



Resumen de SOF/PR

Pros

- Un comprimido/d de un inhibidor de polimerasa “nuc”
- Muy bien tolerado
- Dado por sólo 12 semanas en todos los pacientes (sin RGT)
- Alta RVS aún en cirróticos (80%)
- Alta barrera a la resistencia, no escapes solo una recaída

Cons

- Ausencia de grupo control
- Sin data en pacientes previamente tratados, sólo en naives

Cuales son las combinaciones probables en Latinoamérica?

Dependerá de la disponibilidad en cada país !

Esquemas libres de IFN

- 2 DAA^s ± RBV

SMV + SOF

SOF + DCV

DCV + ASP

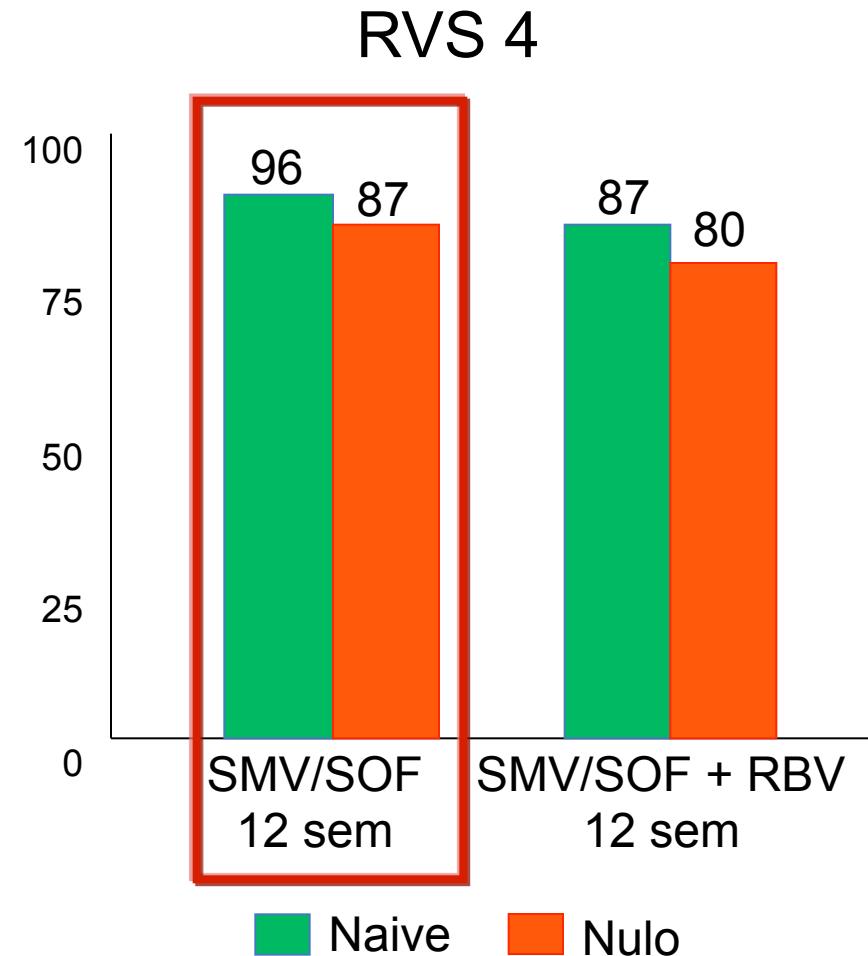
SOF + LDP

Simeprevir + Sofosbuvir con o sin RBV en G1 Naives y Resp Nulos: Estudio COSMOS

- Simeprevir (IP2^{da}) mg, 1/d
- Sofosbuvir mg, 1/d

12 semanas

- Cohorte 2 (n=84): Naives y Nulos F3-4
- **G 1a 78%, Q80K 40%**
- **Cirrosis 46 %**
- **Nulos 54 %**
- **Pacientes sin RVS (n=1)**
- **1 recaído (Nulo, cirrotico, 1a, Q80K)**



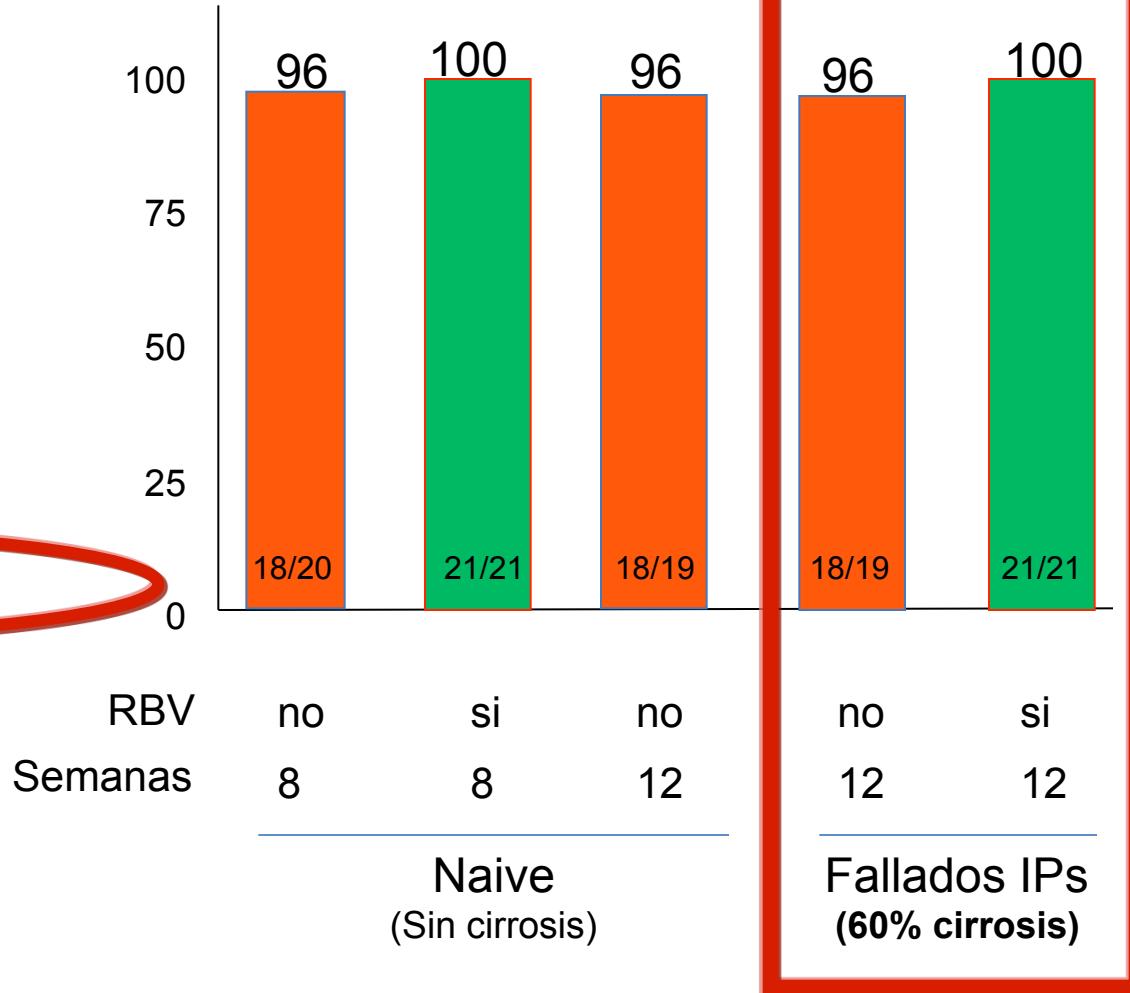
Sofosbuvir + Ledipasvir FDC con o sin RBV para G1 incluyendo cirróticos y fallados a IPs: LONESTAR

- Naive, n=60
SOF/LDV +/- RBV, 8 o 12 sem

- Fallados a Ips, n=40
Cirrosis, n=22
SOF/LDV +/- RBV, 12 sem

- Sin RVS, n=3
Perdida de seguimiento, n=1
recaídos, n=2

- Sin discontinuaciones por EA



Que pasa con el tratamiento utilizando una sola pastilla ?



ONE PILL ?

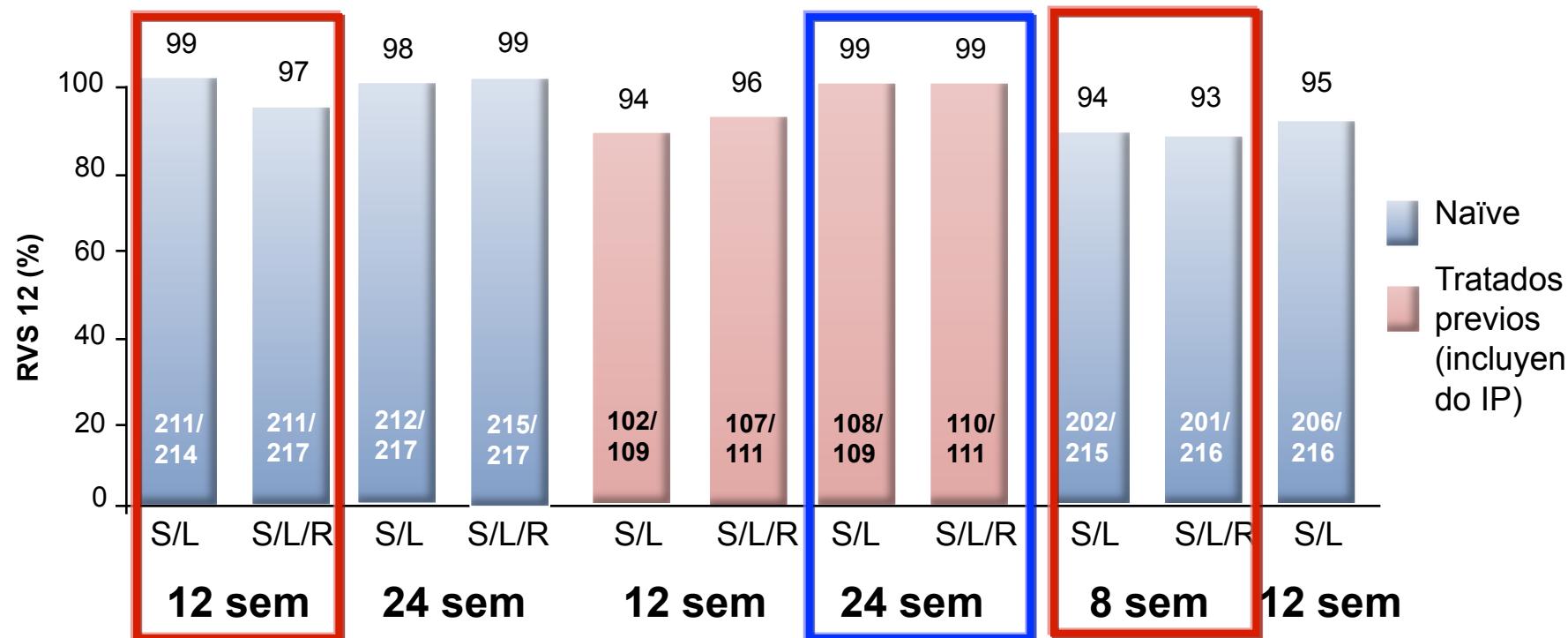
SOF (NUC) /LDV (NS5A) ± RBV

Que tal una sola pastilla diaria ?

- ✓ ION-1: GT1 naive, régimen de 12 vs. 24 semanas
- ✓ ION-2: GT1 previamente tratados, 12 vs. 24 semanas
- ✓ ION-3: GT1 naive-no cirróticos, 8 vs. 12 semanas
- ✓ ELECTRON 2: los difíciles de tratar actualmente

SOF (nuc) + LDV (NS5A) +/- RBV: ION 1-2-3

Que tal una sola pastilla diaria ?

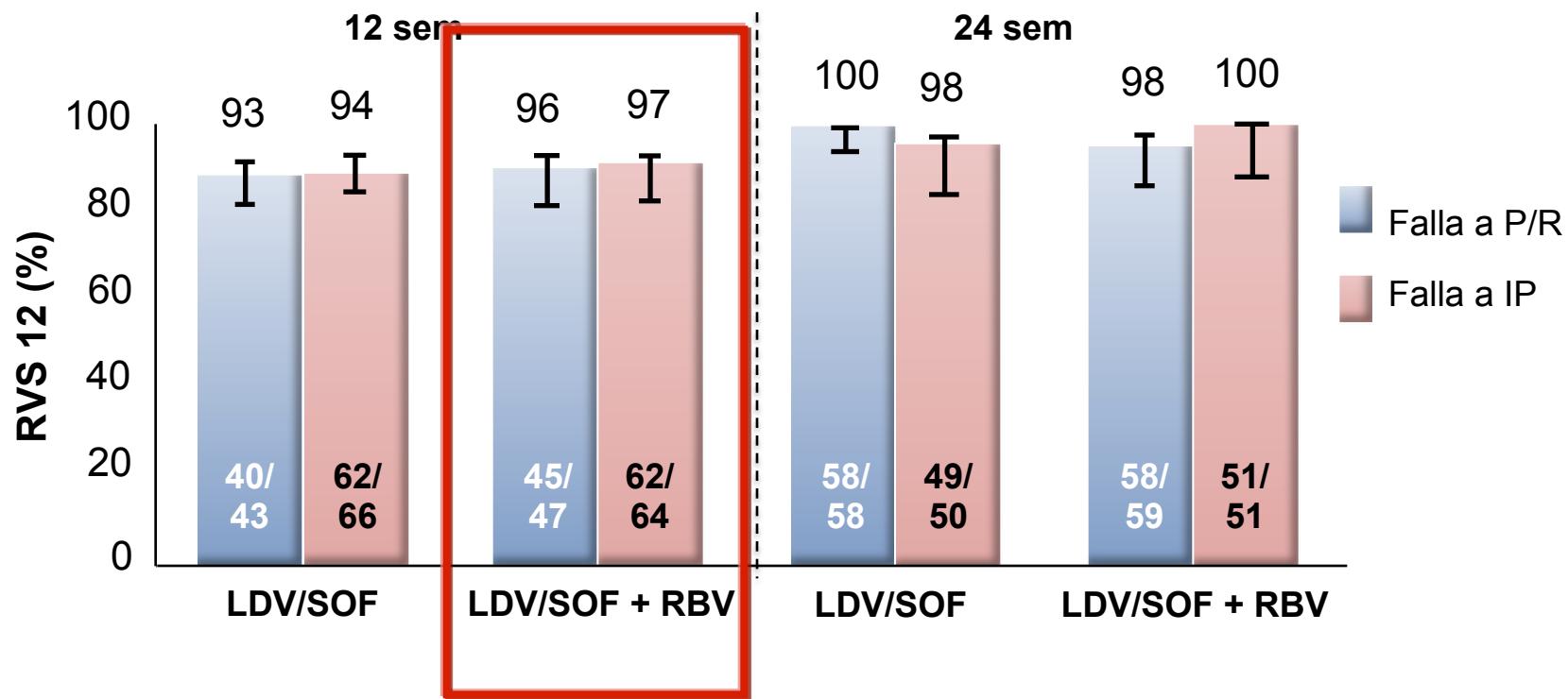


- 8 semanas son adecuadas para naive-no cirróticos
- RBV no agrega beneficio
- No resistencia

Mangia EASL 2014, Afdhal EASL 2014,
Kowdley EASL 2014

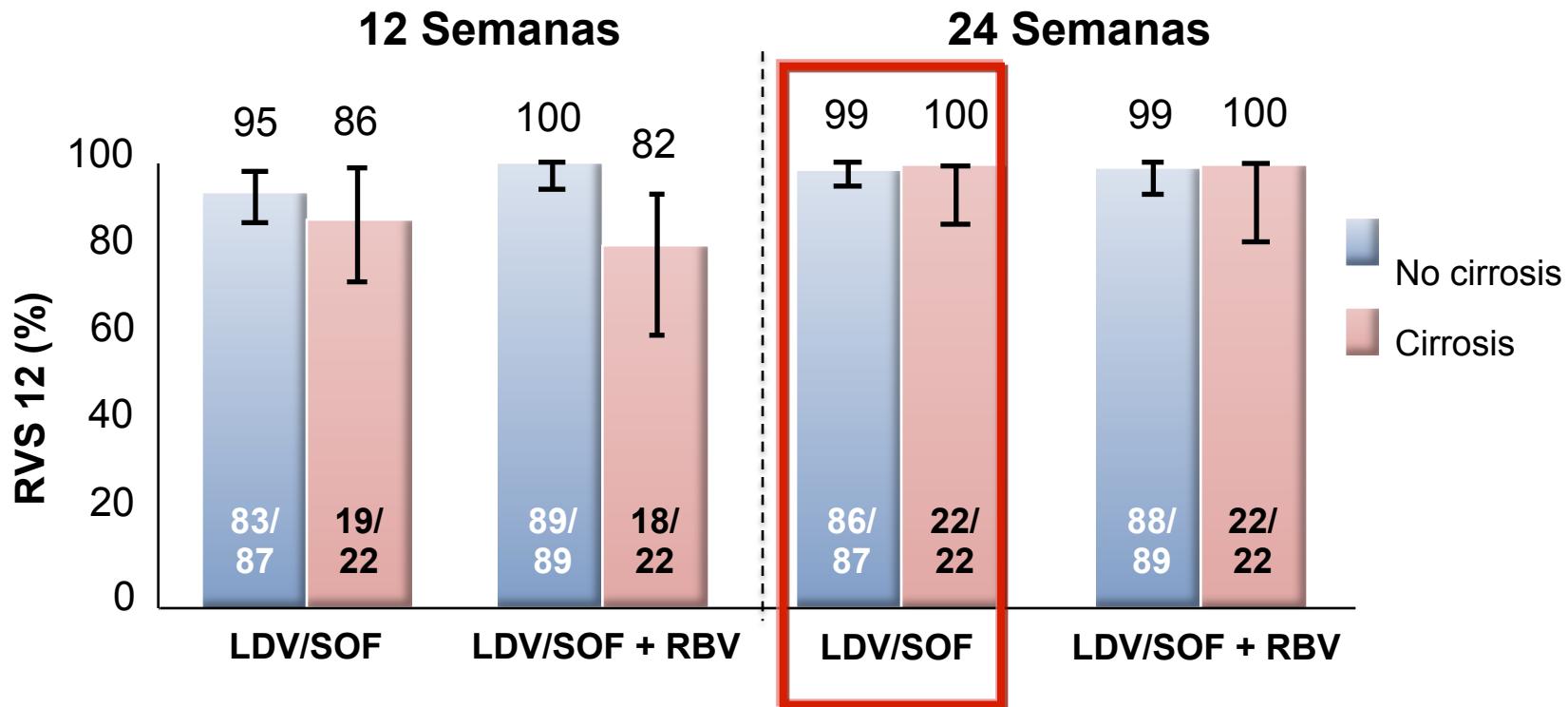
SOF (nuc) + LDV (NS5A) +/- RBV: ION 1-2-3

Muy Efectiva Combinación en No Resp a IP



- Sin resistencia cruzada entre IP y SOF/LDV

SOF/LDV +/- RBV en Cirrosis



- Cirróticos necesitan 24 semanas de tratamiento
- RBV no agrega mejoría

Resumen de data del SOF/LDV

- Régimen de una pastilla diaria muy efectivo
- Sin diferencias entre G1a vs G1b
- 8 semanas parecen suficientes en naives no cirróticos
- RBV claramente no necesaria, excepto en los nuevos difíciles de tratar (GT3 ó Child-B)
- Se pueden considerar tratamiento más largos que 12 semanas en cirróticos – probablemente menos de 24
- Muy bien tolerados
- No hay evidencias de resistencia

Regímenes libres de IFN en pacientes con G1

- Existen diversas estrategias de tratamiento en diferentes fases de desarrollo con tasas de curación de 80 a 100 % y altos perfiles de seguridad.
- **El tratamiento libre de IFN será eficaz aún en las poblaciones que se presentaban como «dificiles de tratar» (F4, Nulos, 1a...).**

Regímenes libres de IFN en pacientes con G1

- Si bien es posible anticipar regímenes diferentes para las distintas subpoblaciones, los predictores de respuesta tendrán cada vez menos impacto.
- **Los tratamientos serán mas cortos (12 sem), simplificados, seguros, con buena tolerancia y menor necesidad de controles intratratamiento.**

Que pasa con genotipo 2 / 3 ?

Sofosbuvir + RBV en G2 y G3: Estudios de fase 3

Mangia et al,
AASLD 2013

- Sofosbuvir (400 mg, 1/D)

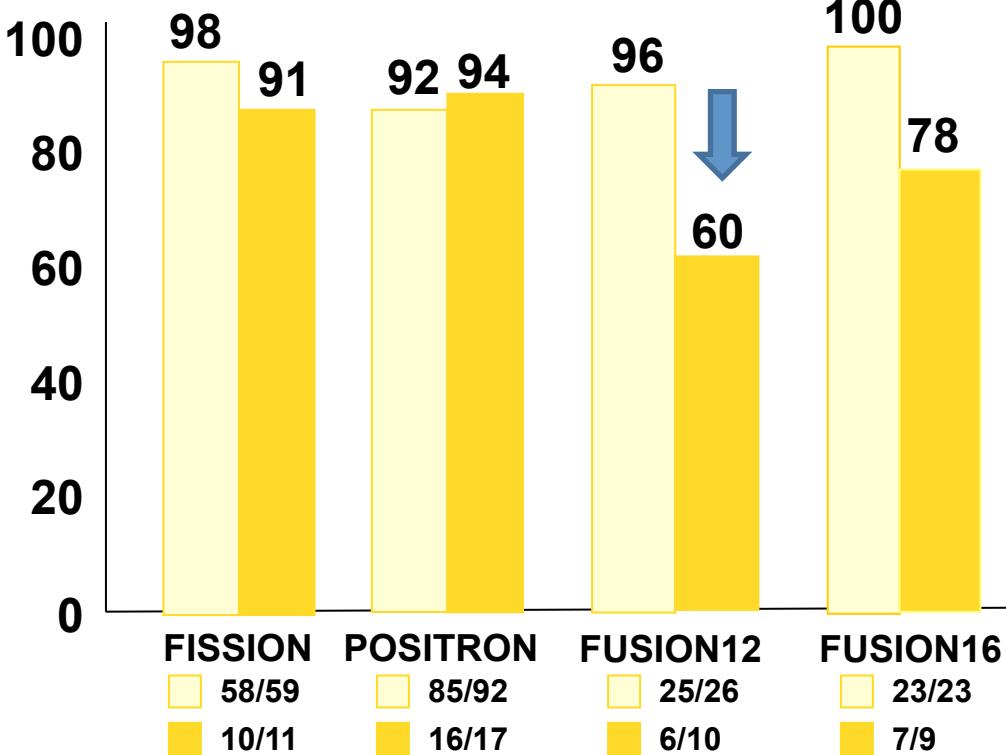
- 982 pacientes tratados en FISSION, POSITRON y FUSION (+NEUTRINO)

- GT 2/3: SOF/RBV, 12 a 16 semanas de tratamiento

■ ■ No Cirrosis vs. Cirrosis: ■ ■

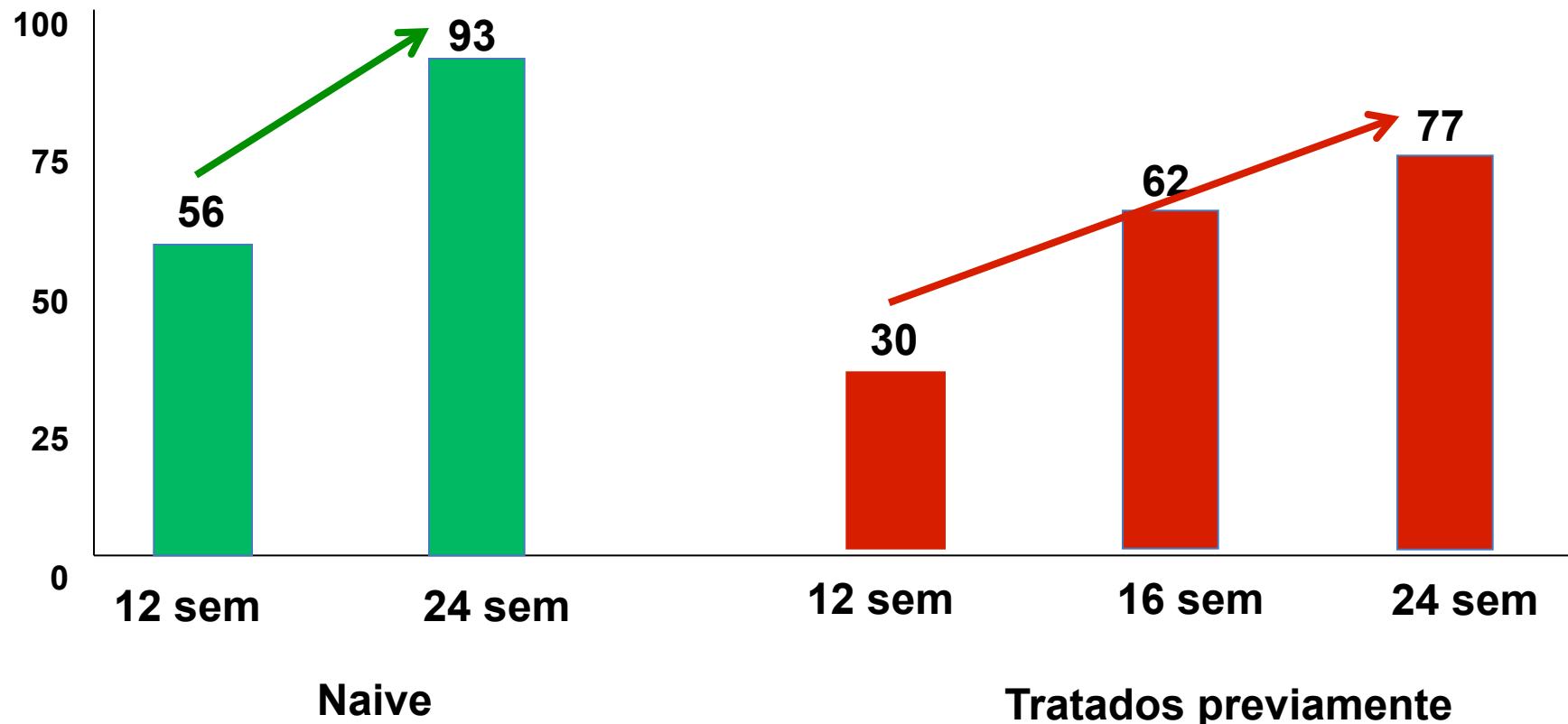
SVR 12

Genotipo 2



Influencia de la duración del tratamiento con Sofosbuvir/RBV en pacientes G3

Análisis (FDA) de FISSION, POSITRON, FUSSION y VALENCE



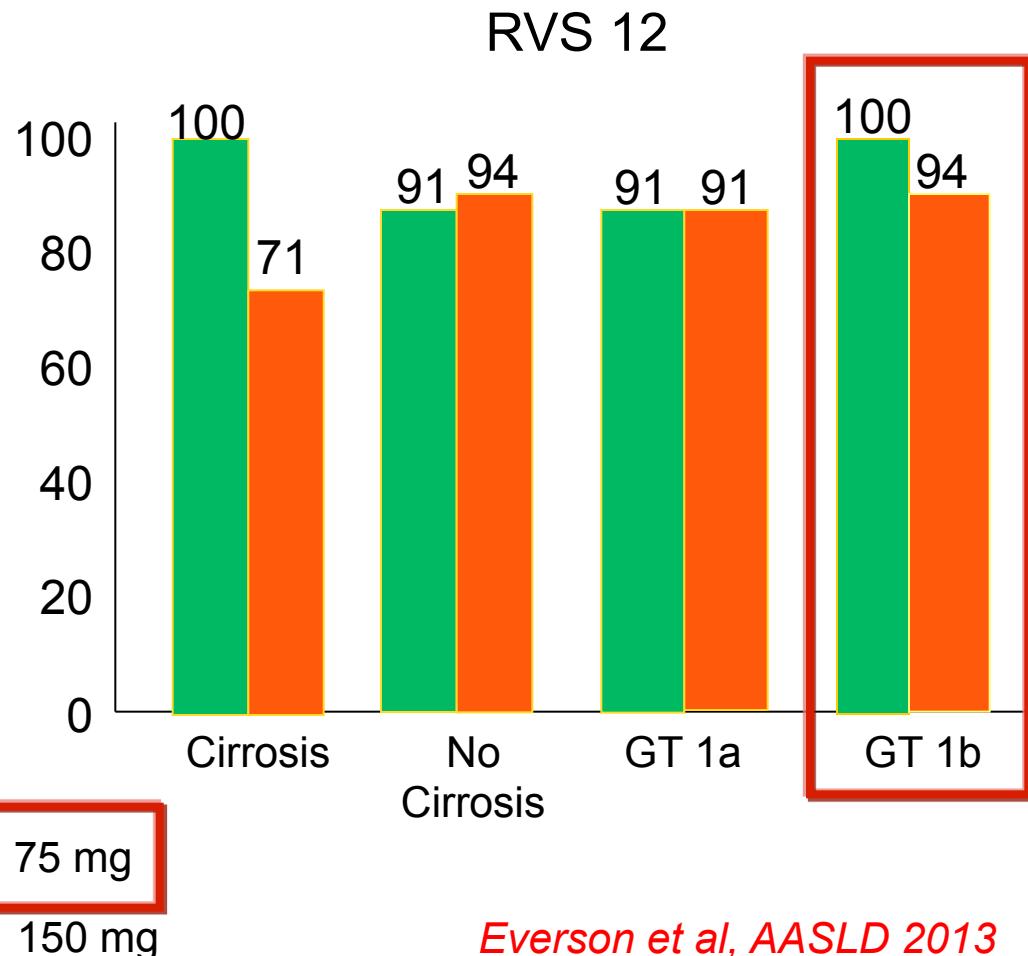
Regímenes libres de IFN en pacientes con G2 y G3

- El tratamiento con Sofosbuvir/RBV por 12 semanas es altamente eficaz en pacientes G2 naives y G2 no respondedores, no cirróticos.
- Los pacientes G2 no respondedores cirróticos podrían requerir tratamientos más prolongados.
- El tratamiento con Sofosbuvir/RBV por 12 semanas no es suficientemente eficaz para pacientes con G3. La prolongación del tratamiento en estos pacientes aumenta la eficacia.

**Que es lo que se viene
combinando tres o más
moléculas?**

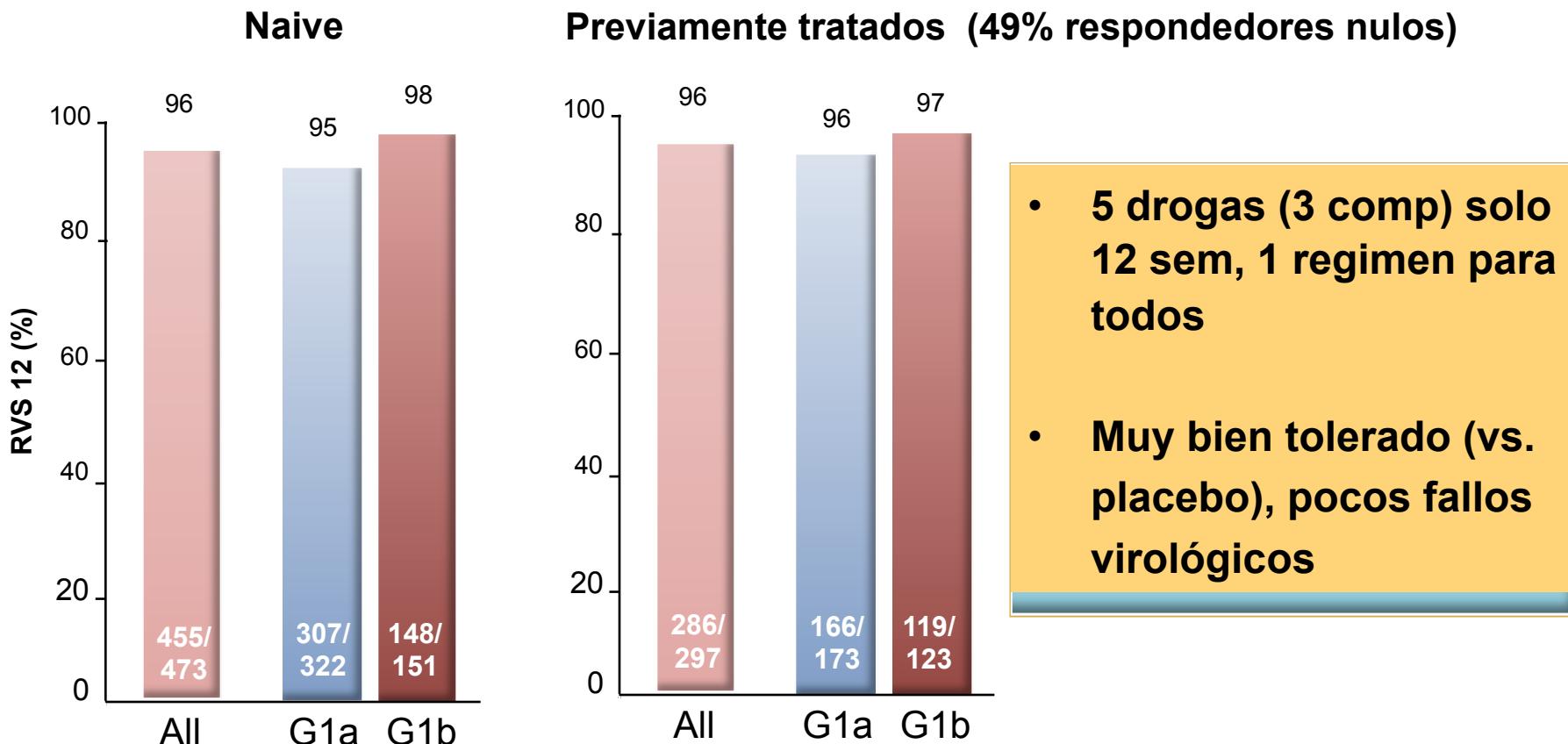
Daclatasvir + Asunaprevir + BMS 791325 por 12 semanas en pacientes naive, G 1

- Daclatasvir 1/d + Asunaprevir 2/d + BMS 791325 (INNP) 2/d (75 o 150 mg)
- Naive (n=166)
 - **G 1a: 82%**
 - **Cirrosis 10%**
- Breakthrough, n=5, (G 1a)
- Recaídos, n=6, (G 1a)
- Discontinuación por EA, n=2
- **Elevación ALT grado 3-4, n=1**
- Estudios fase 3 en marcha con FDC, 2/d

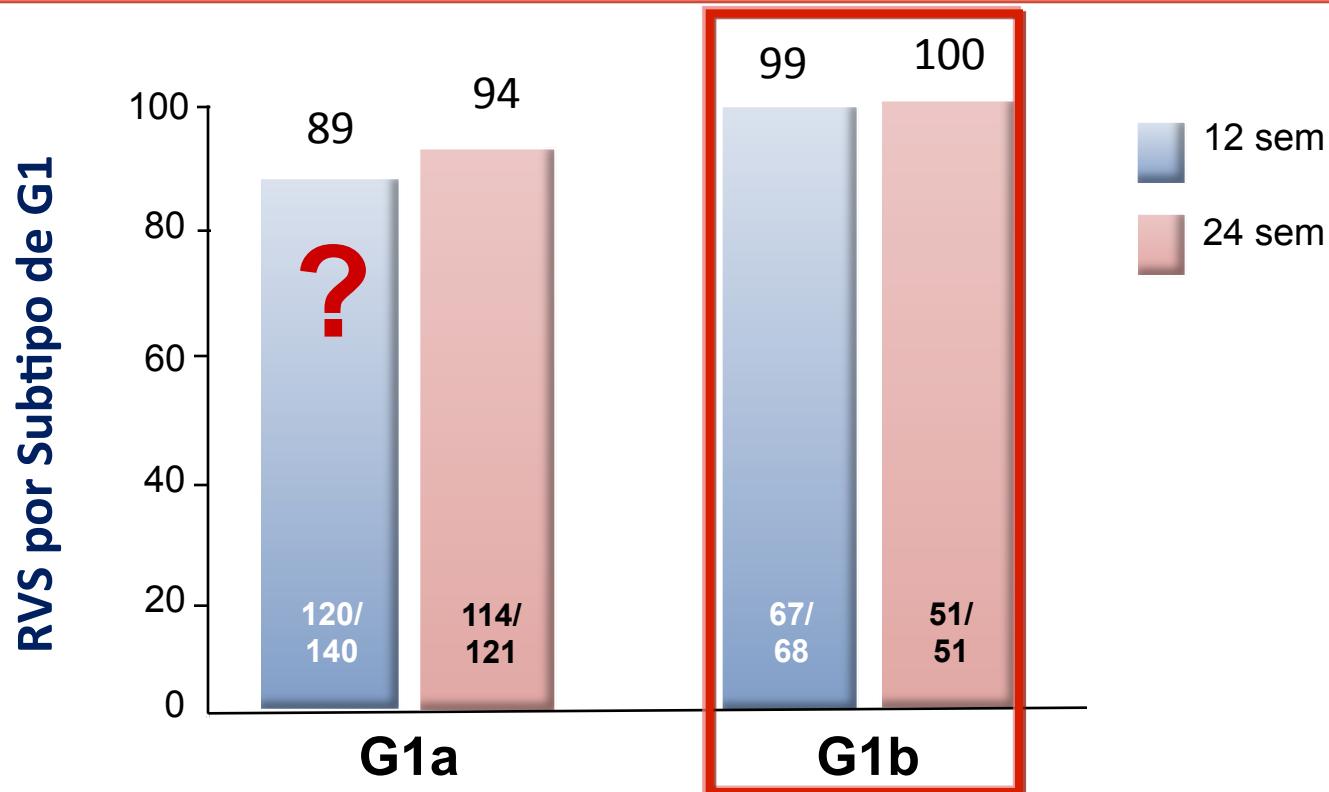


AbbVie 3D (PI + NS5A + NNI) + RBV en No Cirróticos: SAPPHIRE 1&2

3D + RBV: ABT-450/r + ABT-267 (ombitasvir) + ABT-333 (dasabuvir) + RBV x 12 sem



ABT-450/RTV + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV en Cirróticos Gt1: TURQUOISE II



- 12 semanas más que adecuado para G1b
- Es lo mismo en G1a??

Y entonces a quienes tratamos..?

Que dicen las guías ?

HCV en 2014: Guías AASLD/EASL

AASLD / IDSA

AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES



IDSA
Infectious Diseases Society of America

**Recommendations for Testing,
Managing, and Treating Hepatitis C**

Downloaded from <http://www.hcvguidelines.org>

Visit the HCV Guidance website to access the most up-to-date version

Revised Date: March 21, 2014

Collaborating Partner
IAS-USA
International Antiviral Society-USA

<http://www.hcvguidelines.org>

EASL

APRIL 2014

**EASL Recommendations
on Treatment of Hepatitis C**

2014



EASL
European Association
for the Study of the Liver

Coordinator: Jean-Michel Pawlotsky
Panel members: Alaino Agnelli (EASL Governing Board)
Geoffrey Doussoud
Kader Forns
Massimo Pusti
Christophe Sernais

<http://files.easl.eu/easl-pdf>

HCV en 2014: Guías AAEEH*



◆ GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C genotipo 1

Marcelo Oscar Silva,¹ Ezequiel Ridruejo,^{1,2} Omar Galdame,³ y Comisión de Expertos en Hepatitis Virales de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (Fernando Bessone, Luis Colombato, Jorge Daruich, Hugo Fainboim, Eduardo Fassio, Fabián Fay, Bernardo Frider, Adrián Gadano, María Cristina Galoppo, Jorge González, Hugo Tanno, Rubén Terg, Federico Villamil). Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado.

¹ Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Austral. Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

² Sección Hepatología, Departamento de Medicina. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Italiano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2012;42:234-249

Introducción

Dos son los grandes avances que han ocurrido desde la publicación del último consenso de nuestra asociación¹ y que han cambiado el enfoque del tratamiento de la infeción crónica por el virus de la hepatitis C (HCV): la identificación de polimorfismos de nucleótido único asociados a la respuesta al tratamiento^{2,3} y el desarrollo de los antivirales de acción directa (AAD).⁴⁻¹⁰ A pesar de que el Peg-interferón y la Ribavirina (PR) continúan siendo componentes vitales de dicho tratamiento, la suma de los AAD ha mejorado significativamente la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) y ha permitido acortar los tiempos de tratamiento en muchos pacientes con HCV crónico genotipo 1 (G1).

Con el objeto de servir de apoyo a los médicos, la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH) ha preparado estas guías de tratamiento con las recomendaciones referidas a la utilización del Boceprevir (BOC) y Telaprevir (TVR), los inhibidores de proteasas (IP), recientemente aprobados por la ANMAT para el tratamiento de la hepatitis crónica por HCV G1.

El beneficio terapéutico de estas nuevas drogas orales es tal que, en un plazo no muy lejano, cuando

se las combine con otros AAD como los inhibidores de polimerasa y de la NS5A, estaremos indicando tratamientos libres de PR.

La mayor eficacia de la terapia con BOC y TVR está acompañada de una mayor complejidad, de un diferente perfil de tolerancia, de un requerimiento de tecnología diagnóstica virológica de alta sensibilidad y de costos superiores.

La explosión del conocimiento y de las publicaciones en esta área terapéutica es de tanta magnitud y dinamismo que la AAEEH creyó conveniente generar información científica con diferentes características a las de un consenso para poder abordarla con la dinámica que las actuales circunstancias demandan.

Se creó entonces el Comité de expertos en hepatitis virales de la AAEEH, el cual está formado por un grupo de profesionales que participan activamente en investigación epidemiológica, virológica y clínica de las hepatitis virales, desde que comenzaron los primeros tratamientos para esta enfermedad casi dos décadas atrás.

Las guías de recomendaciones para el manejo terapéutico de los pacientes con hepatitis crónica por HCV G1 surgen entonces como uno de los primeros aportes que la AAEEH planea para acompañar a la comunidad médica y a las autoridades sanitarias en el desarrollo de normas que hagan más costo-eficiente el tratamiento de la epidemia silenciosa del HCV.

Estas recomendaciones están basadas en el análisis sistemático de información relevante reciente-

AASLD 2014: ¿A quién tratar?

Altísima Prioridad

(alto riesgo de complicaciones severas)

- Metavir F3/F4
- Receptores de THO
- Crioglobulinemia esencial mixta tipo 2/3 con manifestaciones de daño de organo (ej, vasculitis)
- Proteinuria, nefrótico síndrome, o gromerulonefritis membranoproliferativa

Alto riesgo transmisión HCV



Alta Prioridad

(riesgo de complicaciones)

- Metavir F2
- Coinfección HIV
- Coinfección HBV
- Otras enfermedades hepáticas concomitantes (ej, NASH)
- Fatiga debilitante
- Diabetes mellitus Tipo 2
- Porfiria cutánea tarda

HSH; DIV; Prisión, Hemodiálisis

EASL 2014: ¿A quién tratar?

Tratamiento
Prioritario

- Metavir F3/F4
- Receptores de THO y cirrosis descompensada (IFN free)

Tratamiento
Justificado

- Metavir F2

Tratamiento
Individualizado

- Metavir F0-1

- Severidad de la enfermedad,
- Comorbilidades,
- Probabilidad de respuesta virológica,
- Tipo de respuesta y tolerancia a tratamientos previos.

Gt 1 naïve

IFN elegible

IFN no elegible

AASLD & EASL

Sofosbuvir + P/R (12 sem)

Alternativa: Simeprevir + P/R (24 sem)

**Sofosbuvir + Simeprevir ± RBV
(12 sem)**

Alternativa: Sofosbuvir + RBV (24 sem)

EASL

Sofosbuvir + Daclatasvir (12 sem)

Alternativa: Daclatasvir + PEG/R (24 sem), solo G1b

Gt 2 naïve o previamente tratado

IFN elegible

IFN no elegible

AASLD & EASL

Sofosbuvir + RBV (12 sem)

Alternativa: Sofosbuvir + PR (12 sem, si F4 y NR)

EASL

Sofosbuvir + RBV (16-20 sem si F4)

Gt 3 naïve o previamente tratado

IFN elegible

IFN no elegible

AASLD & EASL

Sofosbuvir + RBV (24 sem)

Alternativa: Sofosbuvir + PR (12 sem)

EASL

Sofosbuvir + Daclatasvir (12-24 sem)

Cual es la droga ideal ?

Better tolerability



Rash

IFN / RBV free treatment



Once daily



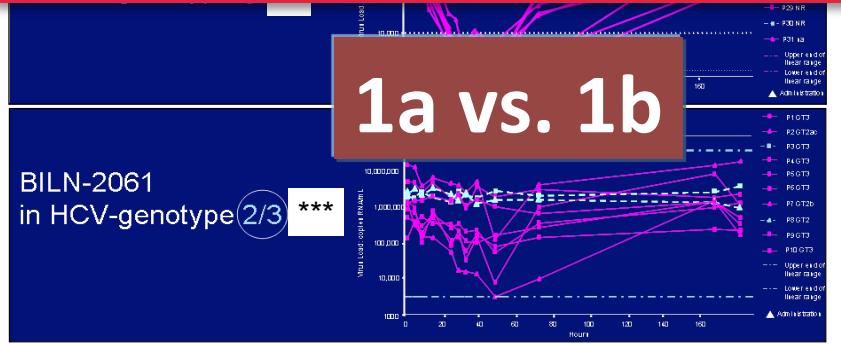
No selection of resistance

Short treatment duration

No significant interaction

Accesible?

Pangenotypic responses



Ya no es una quimera...

Consideraciones para tener en cuenta...

- Algunos estudios tienen un número insuficiente de pacientes.
- Perfil de seguridad aún incierto en algunos escenarios (combinación?, cirrosis?).
- Muy pocos datos en G4 y poblaciones especiales (pre y post Transplante, HIV, HD, dializados, etc.)
- Cuando se realizará la entrada en los países de LA de todos los compuestos aprobados por FDA ?
- Los costos serán elevados..?, serán un factor limitante al acceso público y privado ?



ROSARIO

**Cuna de la Bandera
Argentina**

Ciudad del buen pescado

