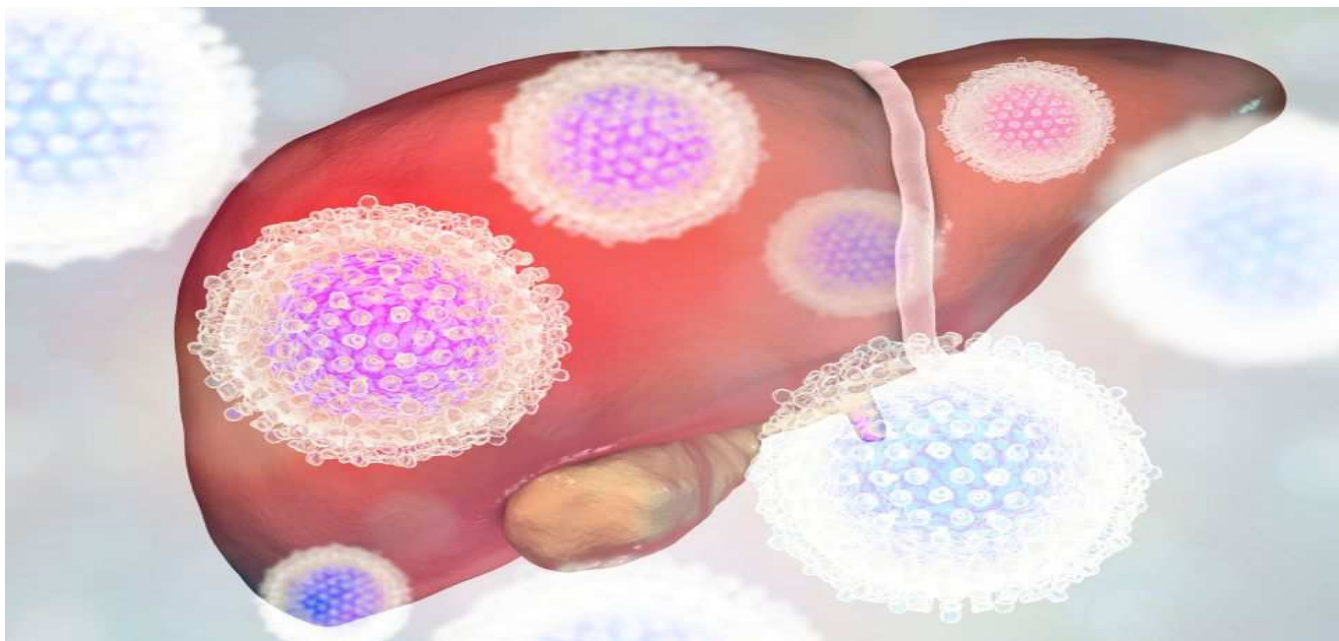


HEPATITIS C MULTIRRESISTENTE



CASOS CLINICOS – SOGAISIDA- CASO Nº 18



**SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE**

**Complexo Hospitalario Universitario
de Ourense**

Raúl Rodríguez

13-I-2021

HEPATITIS C MULTIRRESISTENTE

- El virus de la hepatitis C es un virus ARN hepatotropo de la familia Flaviviridae .
- El contagio se produce principalmente por vía parenteral.
- Más infrecuente por vía sexual, pero en ascenso la transmisión en hombres que tienen sexo con otros hombres o vertical (no hay transmisión por lactancia materna)

HEPATITIS C MULTIRRESISTENTE

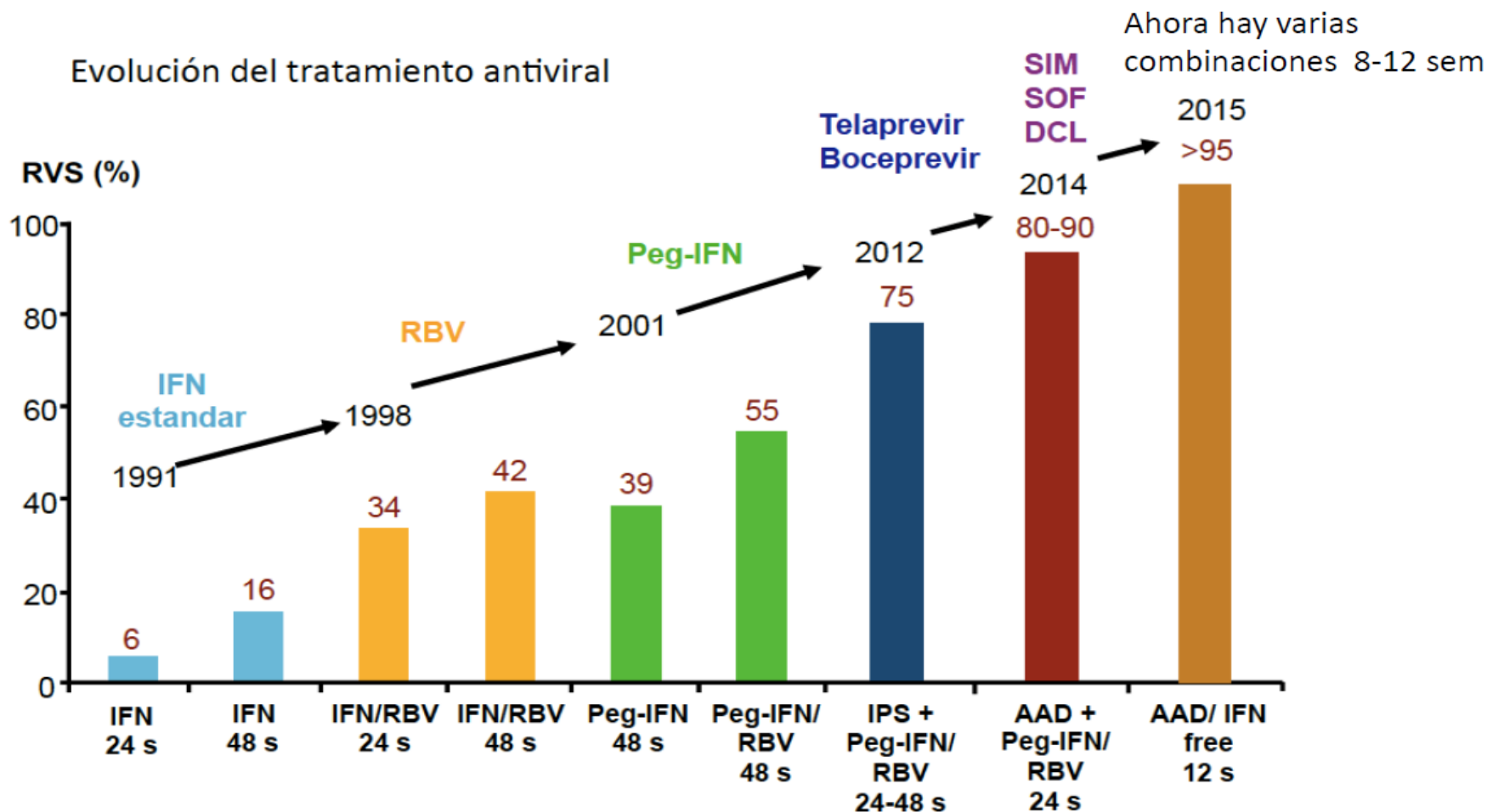
- Se han descrito hasta siete genotipos diferentes, algunos con varios subtipos. El genotipo no afecta a la decisión terapéutica en la actualidad, disponemos de fármacos pangentotípicos y activos para cualquier estadio de fibrosis.
- En España predomina el genotipo 1a y el genotipo 3 está en aumento por el uso de drogas intravenosas, se estima en nuestro país que afecta a más de 470.000 personas siendo la principal causa de muerte por infección en nuestro país.

HEPATITIS C MULTIRRESISTENTE

- En pacientes infectados por VHC, la enfermedad hepática progresa sin signos o síntomas durante décadas, las personas infectadas y no diagnosticadas, están en riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas tales como cirrosis y hepatocarcinoma (En Europa, hasta un 70% de casos de hepatocarcinoma son atribuibles a VHC).
- Los tratamientos han variado enormemente desde el uso interferon alpha en monoterapia con una tasa de curación estimada entre 10% - 15% hasta los nuevos tratamientos con agentes antivirales directos (AAD) con más de un 95% .

HEPATITIS C MULTIRRESISTENTE

Evolución del tratamiento antiviral



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

HEPATITIS C MULTIRRESISTENTE

- **Presentación del caso**

- Paciente de 64 años de edad enviado de consulta de medicina interna por sospecha de hepatitis C. Sin alergias a medicamentos, fumador desde la juventud, padece de esquizofrenia paranoide, hipertrofia benigna prostática grado 2.
- Vida basal independiente. Ingresado en geriatrico, medicación supervisada
- **Tratamiento:** Ac. Fólico, benestan retard, (alfuzosina) finasterida, lormetazepam, mirtazapina, quetiapina: 300-1200 mg, haloperidol, risperdal 37.5 mg / 14 días, clonazepam, gabapentina, omeprazol

- **Examen físico**

- Peso 70 kg y Talla 172 cms. Presión arterial 126/80. No adenopatías periféricas
- Cardio-respiratorio: Ruidos cardiacos rítmicos, no soplos ni roces, normal murmullo vesicular
- Abdomen: blando depresible, sin dolor a la palpación, sin masas ni visceromegalias

- **Estudios Complementarios**

- Hemograma: Hto. 38,2. Hb. 13,2 gr/dl, Plaquetas: 120000 /mm³
- Bioquímica con enzimas hepáticas: normales
- VIH negativo. Ac-VHC +. Genotipo 1b, PCR-VHC 1.460.000 UI /ml
- Exámenes radiológicos:
- Ecografía abdominal: múltiples lesiones de características quísticas sobre todo en lóbulo hepático derecho, posibles hemangiomas.
- TAC: Se confirman hemangiomas hepáticos.
- Fibroscan 2016: F0-F1 (5,1 Kilopascales) . Fibroscan 2017: F3 (10,5 Kilopascales).

HEPATITIS C MULTIRRESISTENTE

- Se inicia tratamiento con Harvoni® (ledipasvir/sofosbuvir) durante 12 semanas.
- Al mes de tratamiento , el control de PCR en negativa.
- A la semana 12 de tratamiento analítica muestra aumento de copias virales 659.000 UI, ante el fallo terapéutico, se inicia tratamiento con Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir).
- 2018: A los tres meses se realiza control con 178.000 UI, nuevamente fallo terapéutico, se realizan test de resistencia a VHC que muestra múltiples resistencias:Y93H (inhibidores de la proteína NS5A)-C316Y (inhibidores de la polimerasa /desabuvir)
- 2019: Se inicia tercera línea de tratamiento , basado en las recomendaciones del test de resistencias con (glecaprevir/pibrentasvir)maviret® durante 24 semanas asociado a ribavirina (4 semanas). Al mes de tratamiento tiene 16.100 UI , a las 24 semanas presenta PCR 375.000 copias ,se suspende tratamiento y se constata el tercer fracaso terapéutico. Se realizará nuevo test de resistencia para valorar nueva línea de tratamiento (Cuarta línea)

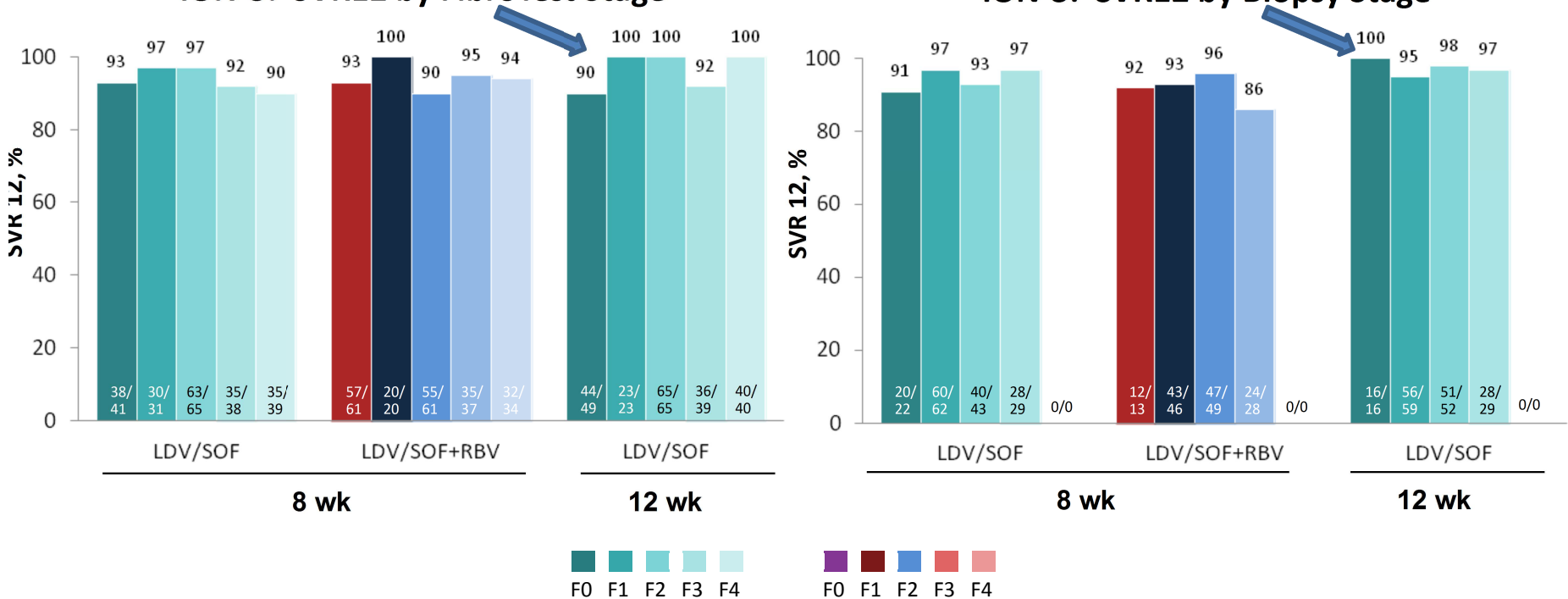
LDV/SOF ± RBV: Fibrosis Stage

Efficacy by Degree of Fibrosis in ION-3

ION-3 was a phase 3, randomized, open-label study in 647 GT 1 treatment-naïve patients without cirrhosis

ION-3: SVR12 by FibroTest Stage

ION-3: SVR12 by Biopsy Stage

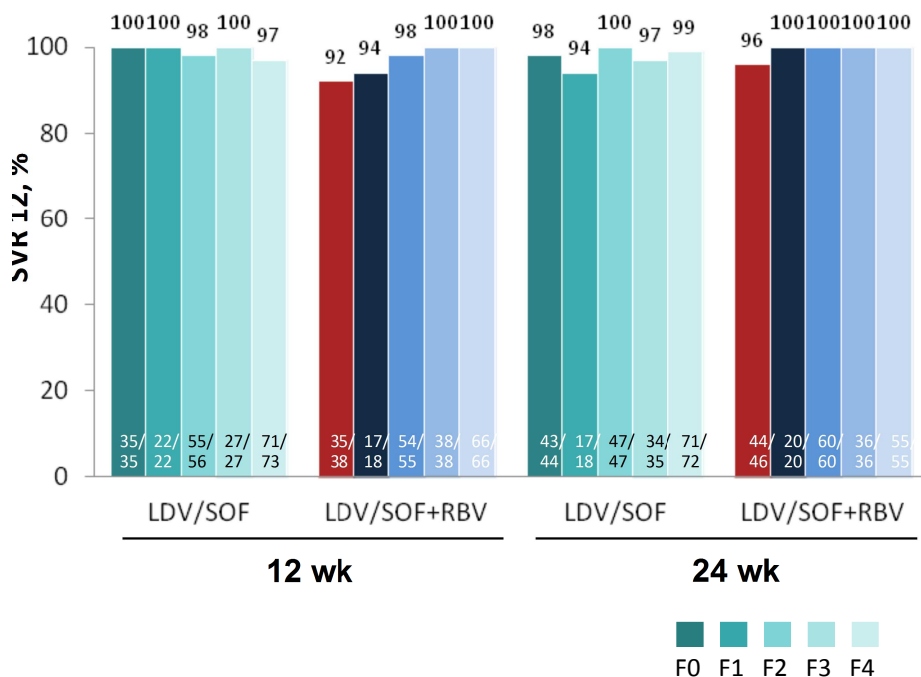


- Comparable fibrosis staging via non-invasive methods vs. biopsy
- LDV/SOF was efficacious irrespective of the degree of fibrosis, as determined by either FibroTest or liver biopsy

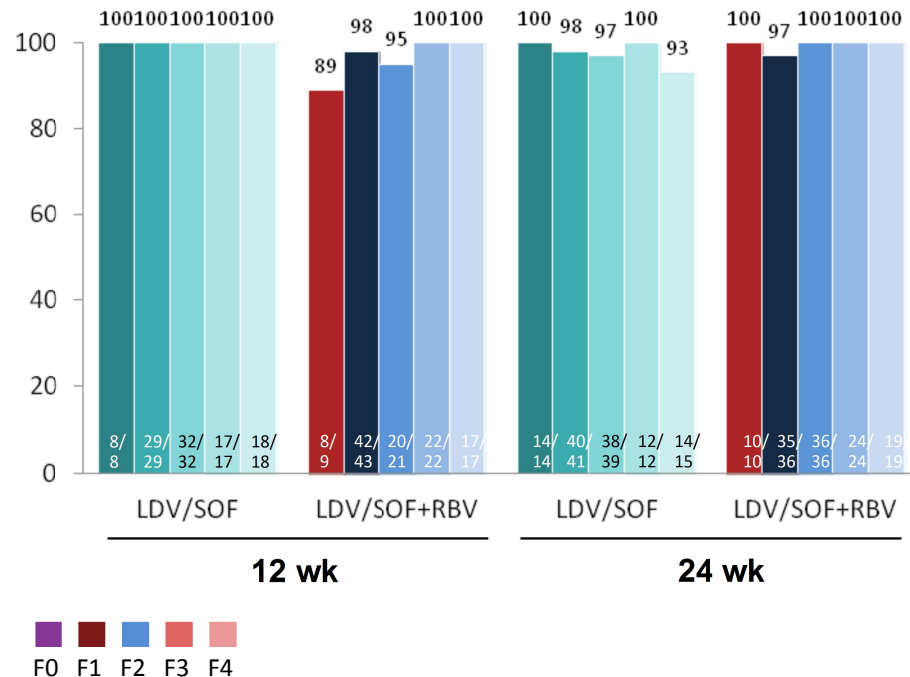
Efficacy by Degree of Fibrosis in ION-1

ION-1 was a phase 3, randomized, open-label study in 865 GT 1 treatment-naïve patients with and without compensated cirrhosis

ION-1: SVR12 by FibroTest Stage



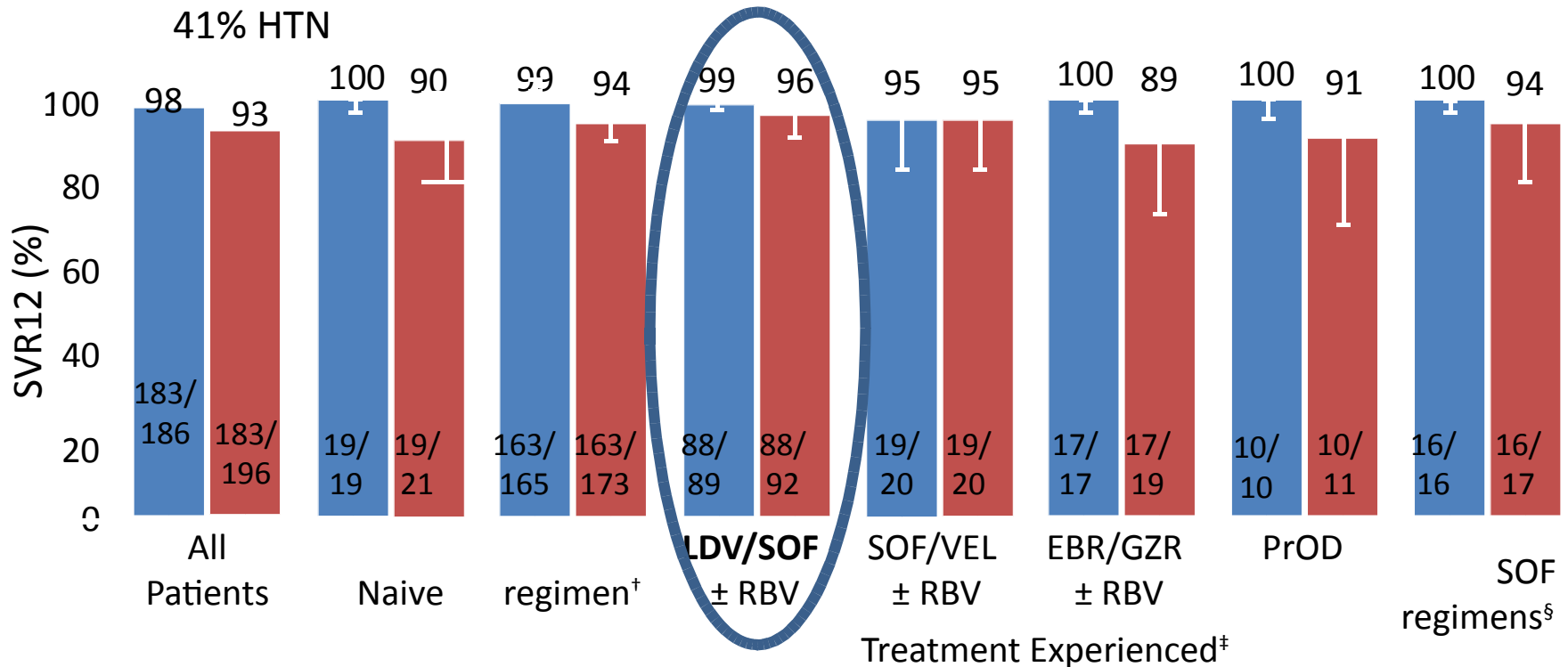
ION-1: SVR12 by Biopsy Stage



- Comparable fibrosis staging via non-invasive methods vs. biopsy
- LDV/SOF was efficacious irrespective of the degree of fibrosis, as determined by either FibroTest or liver biopsy

TRIO Network: SOF/VEL/VOX Efficacy in US Practice

- Real-world data from providers and specialty pharmacies in the TRIO Health disease management program on SOF/VEL/VOX for 12 wks initiated between July 2017 and April 2018 (N = 196)
 - 88% treatment experienced, 78% GT1 HCV, 43% stage 1-3 CKD, 42% cirrhotic, 41% HTN

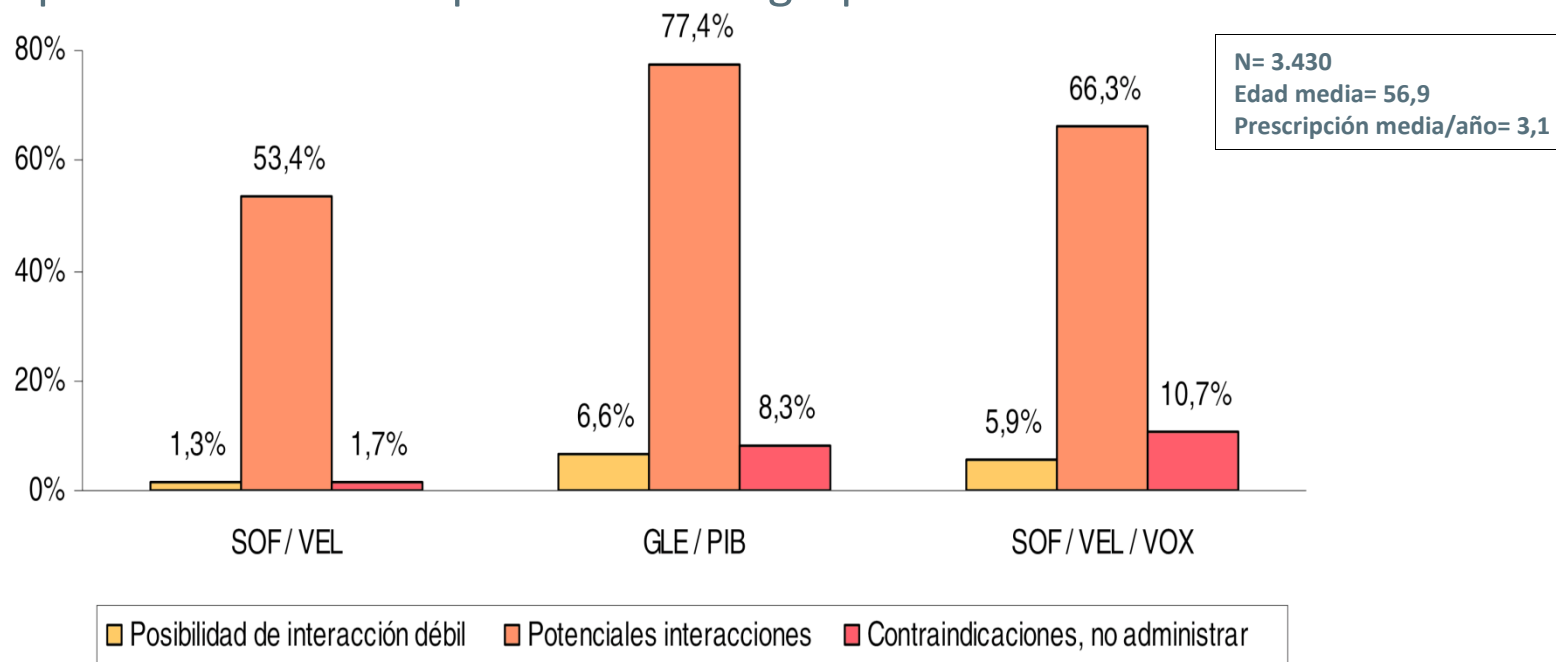


Primary endpoint. [†]One patient with prior GLE/PIB achieved SVR.
[‡]Regimens prior to SOF/VEL/VOX. [§]Includes DCV + SOF (n = 10), SOF + RBV (n = 6), PegIFN + SOF + RBV (n = 1). *reduced with permission.*

■ PP*
 ■ ITT

SOF/VEL PRESENTA MENOR POTENCIAL DE INTERACCIONES CLÍNICAMENTE RELEVANTES QUE OTROS AADp¹

- ▶ Interacciones entre AADs y medicación concomitante en pacientes con HCV para todos los grupos de edad¹



Las combinaciones basadas en SOF generalmente tienen menos interacciones que tratamientos con IP¹

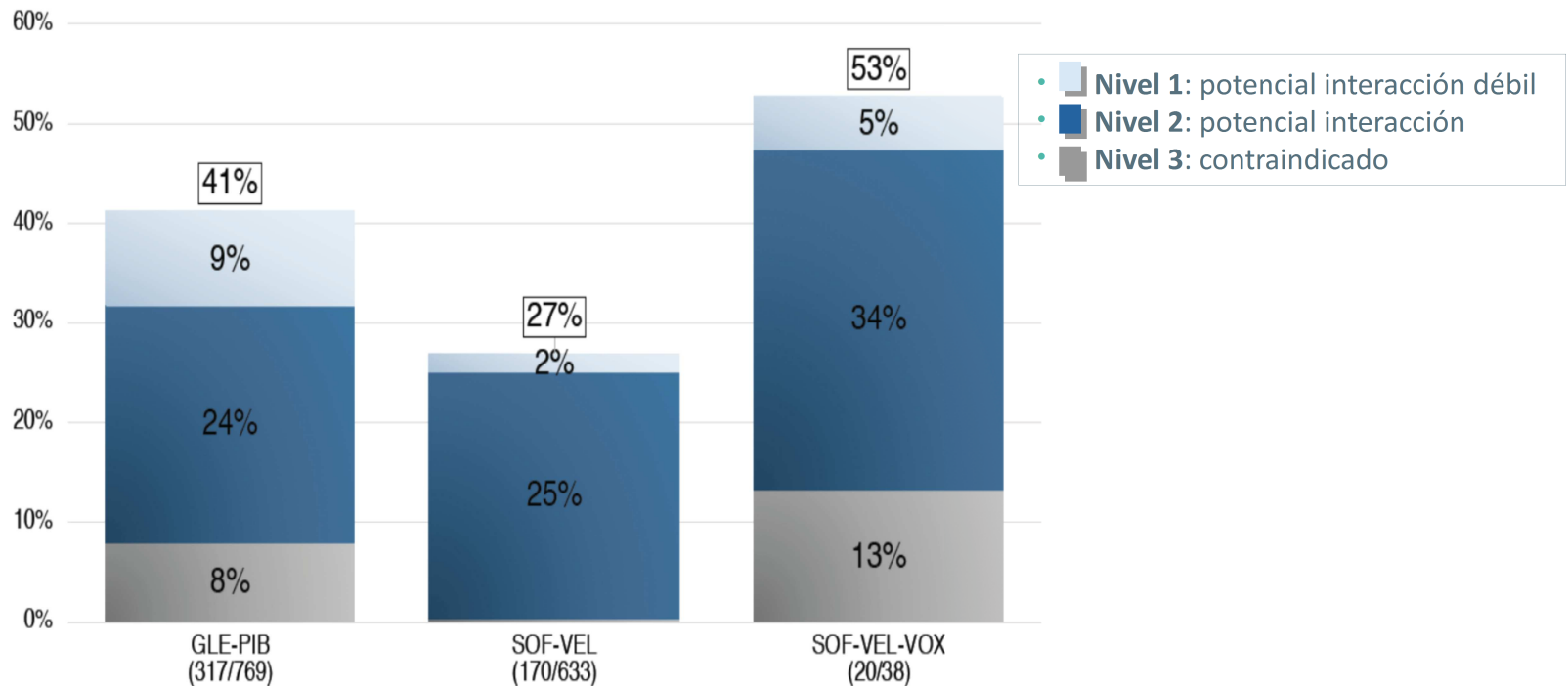
AAD: antivirales de acción directa; IFs: Interacciones farmacológicas; GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir; SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir; SOF/VEL/VOX: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir; IP: inhibidores de la proteasa.

1. Sicras-Mainar, *et al.* Prevalence of the potential drug-drug interactions between pangenotypic direct-acting antivirals and the concomitant medications associated with patients with chronic hepatitis C virus infection in Spain. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;42(8): 465-475.

AADp: RIESGO DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN VIDA REAL (COHORTE TRIO)

- ▶ Las **interacciones farmacológicas** son **comunes** en el tratamiento para el VHC, aunque más frecuentes en regímenes con inhibidores de proteasas¹

Población en tratamiento con AAD:1



AADp: antivirales de acción directa pangenotípicos; VHC: virus de la hepatitis C; GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir; SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir; SOF/VEL/VOX: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

1. Curry MP, *et al.* Drug-Drug Interactions (DDIs) with Pangenotypic Direct-Acting Antivirals (DAAs) in Patients with Hepatitis C: Understanding the Populations at Risk and Real-World Care Management. AASLD 2019; poster 1503.

Interacciones

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Glecaprevir/Pibrentasvir + Alfuzosin

Glecaprevir/Pibrentasvir + Clonazepam

Glecaprevir/Pibrentasvir + Finasteride

Glecaprevir/Pibrentasvir + Folic acid

Glecaprevir/Pibrentasvir + Gabapentin

Glecaprevir/Pibrentasvir + Haloperidol

Glecaprevir/Pibrentasvir + Lormetazepam

Glecaprevir/Pibrentasvir + Mirtazapine

Glecaprevir/Pibrentasvir + Risperidone

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir + Alfuzosin

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir + Clonazepam

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir + Finasteride

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir + Folic acid

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir + Gabapentin

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir + Haloperidol

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir + Lormetazepam

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir + Mirtazapine

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir + Quetiapine

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir + Risperidone

Potential clinically significant interaction - likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

Glecaprevir/Pibrentasvir + Quetiapine

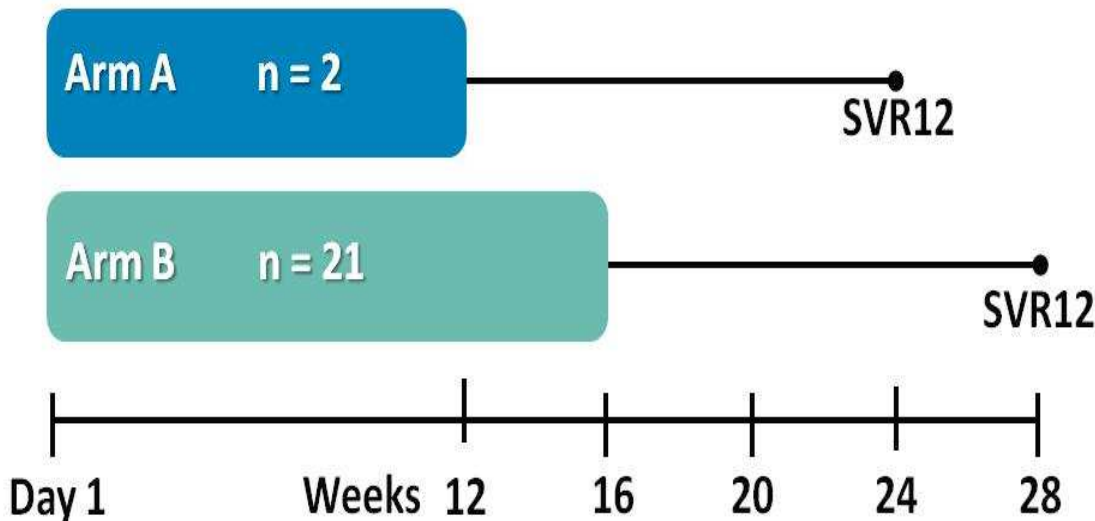
Potential weak interaction - additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required (YELLOW)

Glecaprevir/Pibrentasvir + Omeprazole

MAGELLAN-3: Study Design

Objective: Evaluate the efficacy and safety of 12- or 16-weeks of open-label G/P + SOF + RBV in patients who had VF following G/P treatment

Treatment: G/P (300 mg/120 mg QD) + SOF (400 mg QD)
 + RBV (1000–1200 mg BID)



Treatment Arm	Genotype	Cirrhosis Status	Prior NS5Ai and/or PI*
A	1, 2, 4, 5, 6	NC	No
B	3	Any	Any
B	Any	C	Any
B	Any	Any	Yes

C, cirrhotic; NC, non-cirrhotic.

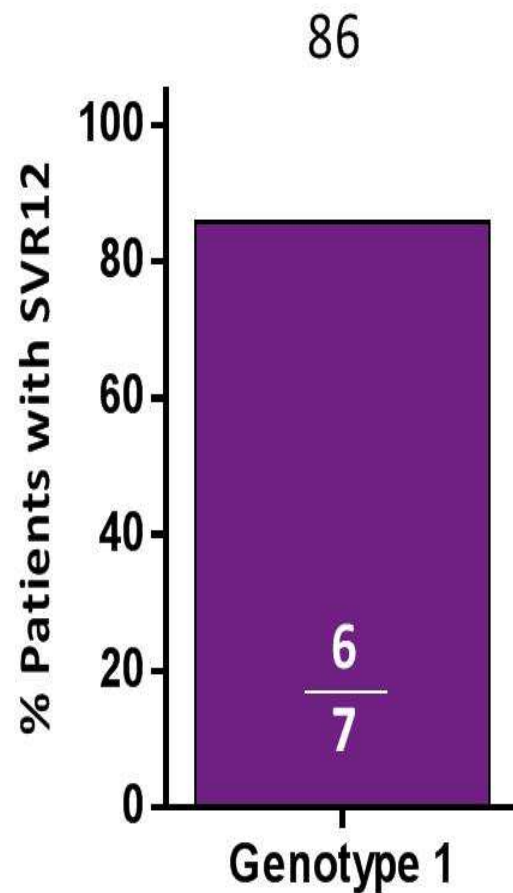
*Either treatment or combination received before treatment with G/P.

HCV resistance testing was not a criteria for arm allocation

Baseline Demographics and Efficacy by Key Subpopulations

	Genotype 1 N=7
12-week treatment duration in APS	6 (86)
16-week treatment duration in APS	1 (14)
Subtype 1a	6 (86)
NS5Ai ± PI Experience	6 (86)
With cirrhosis	4 (57)
Relapse with G/P	4 (57)
NS3 RAS at G/P failure in APS	5 (71)
NS5A RAS at G/P failure in APS	7 (100)
Time from G/P VF to retreatment, mean months (range)	9.8 (6.7–14.0)
NS3 RAS at BL (MAGELLAN-3)	2 (29)
NS5A RAS at BL (MAGELLAN-3)	7 (100)

Efficacy in Genotype 1



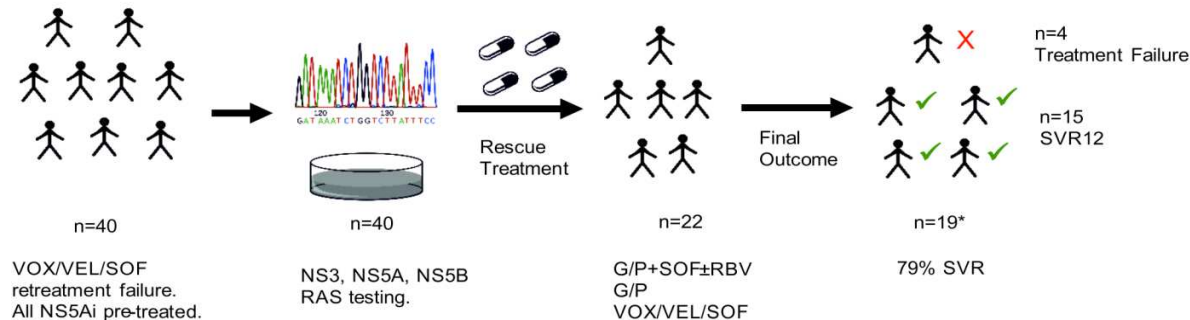
David Wyles,¹ Ola Weiland,² Betty Yao,³ Robert Reindollar,⁴ Frank Weillert,⁵ Jean-Francois Dufour,⁶ Stuart Gordon,⁷ Fred Poordad,⁸ Albrecht Stoehr,⁹ Ashley St. John Mark Brown,¹⁰ Stefan Mauss,¹¹ Suvajit Samanta,³ Tami Pilot-Matias,³ Lino Rodrigues Jr.,³ Roger Trinh³

Presented at the EASL International Liver Congress
Paris, France
12 April 2018

Retratamiento con glecaprevir / pibrentasvir y sofosbuvir en pacientes con fallo viral en DAA

- Introducción y objetivo: El desarrollo de agentes antivirales de acción directa (AAD) revolucionó el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHC y los AAD son actualmente el estándar de atención. Con frecuencia se utilizan regímenes combinados de agentes AAD dirigidos a diferentes proteínas virales para detener la replicación viral y, a menudo, > 95% de los pacientes logran una RVS 12 semanas después del tratamiento (RVS12).
- Sin embargo, una pequeña proporción de pacientes experimenta una recaída del VHC. **Varios factores virológicos [genotipos del VHC, VHC con sustituciones de aminoácidos asociadas a la resistencia (RAS), cirrosis hepática avanzada y / o mala adherencia al fármaco] pueden contribuir al fracaso del tratamiento.** Los pacientes con el virus de la hepatitis C (VHC) que presentan (FV) después de un tratamiento que contiene un inhibidor de la proteína no estructural 5A (NS5A) tienen opciones limitadas de retratamiento.
- Materiales y métodos: Realizamos un estudio **observacional retrospectivo**. Inscribimos a pacientes con VHC crónica y FV previa en al menos una terapia que contiene proteasa NS3 y / o inhibidor NS5A / NS5B para evaluar el número de pacientes con RVS 12 después **del régimen no aprobado con glecaprevir / pibrentasvir y sofosbuvir durante 12 semanas**
- Resultados: **9 pacientes** con enfermedad hepática compensada, se han inscrito 6 (66%) hombres, 1 VIH positivo. Los genotipos del VHC fueron 1b (3/9, 33%), 1a (3/9, 33%), 3 (2/9, 22%), 4 (1/9, 12%). La mayoría de los pacientes eran **F3-F4 (56%)**. RAS en **NS3** estaban presentes en **55%** (Q80K y 168A con resistencia a Voxilaprevir), **RAS en NS5A en 100%** (93H, 93N, 30R, 31 M), RAS en **NS5B en 55%** (159F con susceptibilidad reducida a sofosbuvir)
- Conclusiones Doce semanas de tratamiento con G/P y sofosbuvir alcanzaron el **100% (9/9) de la tasa de RVS12** en pacientes con infección por VHC y fallas pasadas en los regímenes que contienen inhibidores de NS5A/NS5B o inhibidores de la proteasa NS3. No se produjo ningún evento adverso

Failure on voxilaprevir, velpatasvir, sofosbuvir and efficacy of rescue therapy



- Este estudio multicéntrico europeo en el mundo real evaluó el patrón NS3, NS5A y NS5B RAS en 40, y las eficacias del tratamiento de rescate en 22 pacientes con infección crónica por hepatitis C que no lograron VOX/VEL/SOF como retratamiento. La mayoría de los pacientes se infectaron con el VHC GT3 o GT1a y tuvieron cirrosis y solo se observaron cambios menores en el patrón NS3 y NS5A RAS después de la falla de VOX/VEL/SOF en comparación con el valor basal.
- El tratamiento de rescate en fallo de VOX/VEL/SOF con múltiples terapias dirigidas fue eficaz con 79% (15/19) SVR.

- Julia Dietz, Velia Chiara Di Maio, Adolfo de Salazar, Dolores Merino, Johannes Vermehren, Stefania Paolucci, Andreas E. Kremer, Magdalena Lara, Maria Rodriguez Pardo, Heinz Zoller, Elisabetta Degasperri, Kai-Henrik Peiffer, Laura Sighinolfi, Francisco Téllez, Christiana Graf, Valeria Ghisetti, Jonas Schreiber, Elisa Fernández Fuertes, Lucio Boglione, Leopoldo Muñoz-Medina, Rudolf Stauber, William Gennari, Blanca Figueruela, Jesús Santos, Pietro Lampertico, Stefan Zeuzem, Francesca Ceccherini-Silberstein, Federico García, Christoph Sarrazin
- Accepted Date: 10 November 2020

HEPATITIS C MULTIRRESISTENTE

- **Conclusiones:**
- A pesar de la alta eficacia de los AAD, existen casos de difícil curación y generación de resistencias en proteasa y polimerasa que dificultan alcanzar la respuesta viral sostenida , como en nuestro caso.
- Valoramos la posibilidad de mala adherencia, que descartamos , al recibir el tratamiento de forma supervisada y las posibles interacciones con los fármacos que recibía , no existiendo interacciones descritas a excepción de quetiapina y omeprazol que se suspendieron, a pesar de lo cuál el tratamiento, fracasó
- En espera de nuevo test de resistencias para implementar nueva línea de tratamiento en la cual, si el test de resistencias no lo contraindica , trataremos con glecaprevir-pibrentasvir, asociado a sofosbuvir y ribavirina un tiempo estimado de 24 semanas

HEPATITIS C MULTIRRESISTENTE

- **Bibliografía**

- 1. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962-73.
- 2. Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR 19):1-39.
- 3. Sanchez JL, Sjogren MH, Callahan JD, Watts DM, Lucas C, Abdel-Hamid M, et al. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J TropMedHyg*. 2000;63(5-6):242-8.
- 4. Pinto Valdivia JL, Vidal Escudero J, Bussalleu A, Huerta Mercado Tenorio J, Ramírez Vergara D, Valdivia RJ, et al. Hepatitis C virus infection in blood bank donors at the Hospital Nacional Cayetano Heredia (1998 - 2002). *Rev Gastroenterol Peru*. 2003;23(1):22-8.
- 5. Sillini E, Locasciulli A, Santoleri L, Gargantini L, Pinzello G, Montillo M, et al. Hepatitis C virus infection in a hematology ward: evidence for nosocomial transmission and impact on hematologic disease outcome. *Haematologica*. 2002;87(11):1200-8
- 6. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52(4):1497-505
- 7. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74