

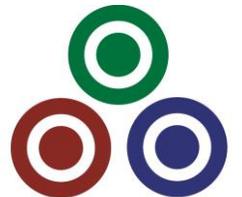
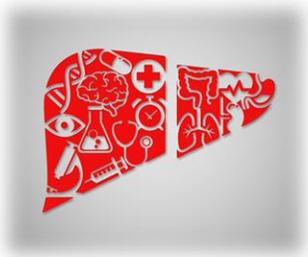
Lobos

Quince años después.

*HCV: ¿qué hacemos con los no respondedores a
sofosbuvir/ledipasvir?*

Ana Palazzo
Tucumán

27 de septiembre 2019



HEPATOLOGIA
HOSPITAL PADILLA



Abril 2016

Mujer 71 años.

Jubilada docente.

HTA tratada con losartan.

Sin hábitos tóxicos.

Sin otros antecedentes.

IMC 24.2

Sin estigmas de hepatopatía crónica.

Actividad física trisemanal.

Dx de HCV en 2013

Febrero 2014 a Enero 2015 tratada con PR
(no biopsia, sin seguir reglas de futilidad. Sin
CV fin de tratamiento)

Laboratorio	May 16						
Hb	13						
GB	7800						
Plaquetas	310000						
TP%/RIN	100/1						
Albúmina	3,6						
ALT/AST (31/32)	102/79						
Bili	0,76						
Falc/GGT (300/43)	300/69						
Creatinina	0,95						
Glucemia	0,87						
Ionograma plasmático	N						

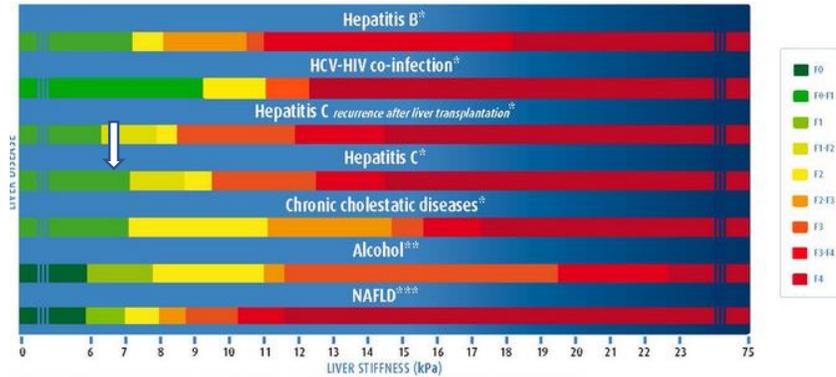
Laboratorio	May 16						
HCV RNA cuantitativo	1620000 UI/ml						
Genotipo	1b						
HBc Ig G	NoR						
HIV	NoR						
TSH	1,29						

Perfil inmunológico y de hierro normal.

Mayo 2016

Ecografía abdominal con Döppler: Hígado discreto aumento de tamaño a expensas LD

Fibroscan: 6.8 kPa F0 – F1



VEDA: gastropatía erosiva

Marzo 2017

	May 16	Dic 16	Mar 17						
Hb	13	15,34	13						
GB	7800	7100	8000						
Plaquetas	310000	378000	350000						
TP %/RIN	100/1	100/1	92/1.06						
Albúmina	3,6	3,5	3.86						
ALT/AST (31/32)	102/79	133/98	145/100						
Bili	0,76	0,78	0.89						
Falc/GGT (300/43)	300/69								
Creatinina	0,95	0,63	0,70						
Glucemia	0,87	0,89	0,90						
Colesterol			185						

Ecografía abdominal: hígado de ecogenicidad finamente heterogénea, bordes algo lobulados.

Elastografía: (ARFI) F0 F1

Septiembre 2017

Laboratorio	May 16	Dic 16	Mar 17	Sep 17					
Hb	13	15,34	13	15,2					
GB	7800	7100	8000	8200					
Plaquetas	310000	378000	350000	360000					
TP %/RIN	100/1	100/1	92/1.06	65/1.25					
Albúmina	3,6	3,5	3.86	3,7					
ALT/AST (31/32)	102/79	133/98	145/100	175/127					
Bili	0,76	0,78	0.89	0.80					
Falc/GGT (300/43)	300/69			260/40					
Creatinina	0,95	0,63	0,70	0.95					
Glucemia	0,87	0,89	0,90						
Colesterol			185						

Septiembre 2017

Fibroscan kPa 10,8 /F3

Entonces...

Mujer de 72 años

HTA medicada con losartan

Genotipo 1b

En abril 2016 F0

En septiembre 2017 F3

No respondedora a PR

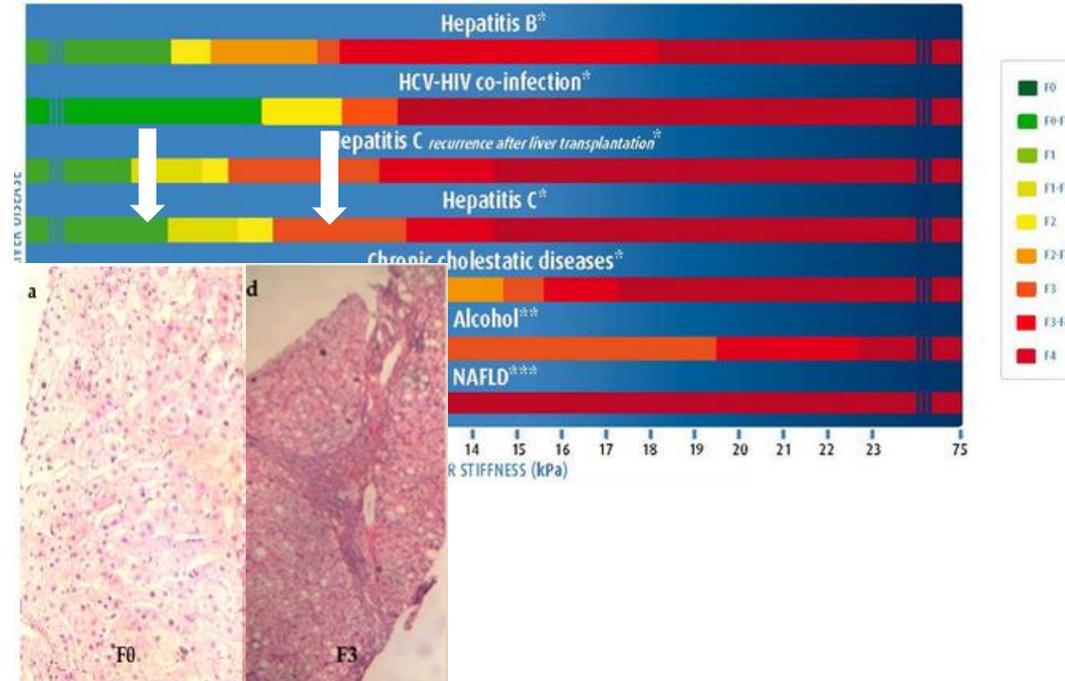
¿Qué harían?

Laboratorio: prácticamente sin cambios.

Ecografía abdominal: hígado de ecogenicidad finamente heterogénea, bordes algo lobulados.

Se solicitó tratamiento con **sofosbuvir 400 mg (inhNS5B)/ledipasvir (inhNS5A) 90 mg**

Un comprimido por día durante 12 semanas.



Noviembre 2017 Inicia tratamiento

	May 16	Dic 16	Mar 17	Sep 17	Nov 17	Dic 17		
Hb	13	15,3	13	15,2	14,1	15,2		
GB	7800	7100	8000	8200		7740		
Plaquetas	310000	378000	350000	360000	295000	231000		
TP %/RIN	100/1	100/1	92/1.06	65/1.25		100/1		
Albúmina	3,6	3,5	3.8	3,7		3,8		
ALT/AST (31/32)	102/79	133/98	145/100	175/127	180/115	49/44		
Bili	0,76	0,78	0.89		0,73	0,60		
Falc/GGT (300/49)					295/85			
Creatinina	0,95	0,63	0,70	0.95		0,83		
Glucemia	0,87	0,89	0,90			0,80		
Colesterol			185			192		
Alfa feto				6,2		4,9		
HIV					No R			

	May 16	Dic 16	Mar 17	Sep 17	Nov 17	Dic 17	Feb 18	May 18	
Hb	13	15,3	13	15,2	14,1	15,2	14		
GB	7800	7100	8000	8200		7740	11330		
Plaquetas	310000	378000	350000	360000	295000	231000	243000		
TP %/RIN	100/1	100/1	92/1.06	65/1.25		100/1	98/1		
Albúmina	3,6	3,5	3.8	3,7		3,8	3,9		
ALT/AST (31/32)	102/79	133/98	145/100	175/127	180/115	49/44	27/22		
Bili	0,76	0,78	0.89		0,73	0,60	0.87		
Falc/GGT (300/49)					295/85		99 / 40		
Creatinina	0,95	0,63	0,70	0.95		0,83			
Glucemia	0,87	0,89	0,90			0,80			
Colesterol			185			192	174		
Alfa feto					6,2		3,94		
HCV RNA							58	531000	



¿Por qué no respondió a tratamiento esta paciente?

¿Es una paciente difícil de tratar o difícil de curar?

Paciente “difícil de tratar”

- Por mala adherencia al tratamiento
- Por suspensión precoz del tratamiento
- Por no haber hecho adecuado seguimiento post tratamiento

Paciente “difícil de curar”

- Por fracaso relacionado a características del virus
 - a) Errores del genotipado
 - b) Fenómenos de recombinación genética
 - c) Variantes resistentes al tratamiento (preexistentes o adquiridas tras la exposición inicial al AAD)**
 - d) Persistencia de la infección
 - e) Reinfeción
 - f) Sobreinfeción

c) Variantes asociadas a resistencias al tratamiento (VAR/RAV)

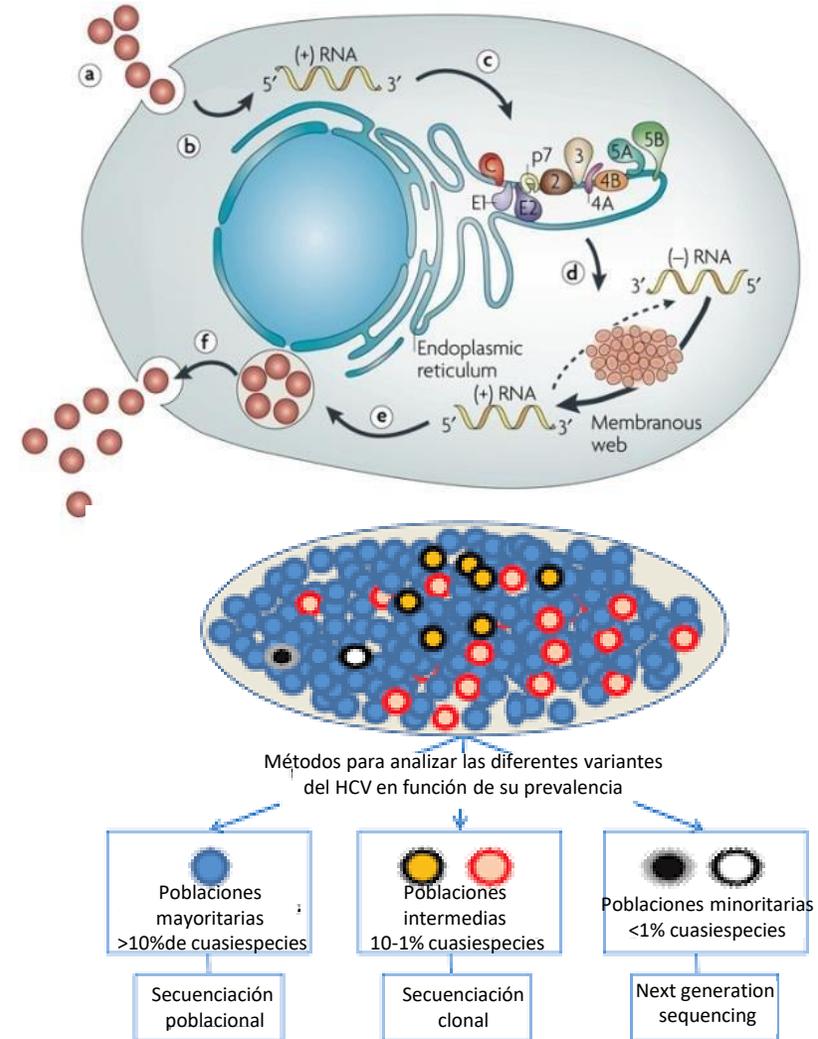
¿Por qué el virus C es tan diverso genéticamente?

- Porque hay una elevada producción de viriones diariamente
- Porque hay una elevada tasa de mutación
- Porque la polimerasa RNA dependiente tiene escasa capacidad para reparar errores.

¿Cómo se detectan estas RAVS?

La detección depende del método utilizado

- Mediante **secuenciación poblacional** podemos detectar variantes que representan al menos un 10 % de la población viral.
- Con **secuenciación clonal** detectamos variantes que pueden suponer sólo el 1% de la población viral completa
- Con técnicas de extraordinaria sensibilidad como **Next Generation Sequencing (NGS)** se pueden analizar poblaciones que suponen menos del 0,5 – 1% de la muestra total.

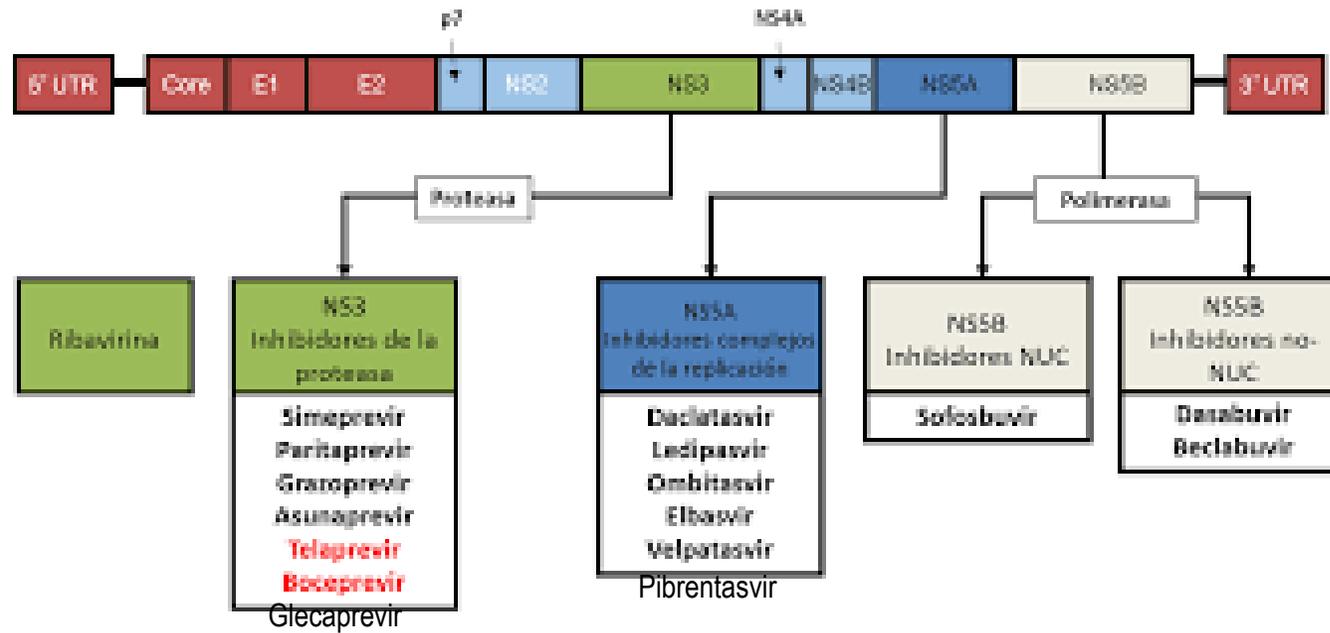


**La sola presencia de las RAV no justifica la resistencia a un tratamiento.
¿Entonces, con qué está relacionada la resistencia?**

- ❖ Con la importancia cuantitativa de esa RAV
- ❖ Con la potencia del régimen antiviral
- ❖ La barrera genética del AAD (es decir, el número de mutaciones necesarias para que el virus se haga resistente al AAD)
- ❖ La capacidad replicativa de la RAV, o sea, el *fitness* viral.



RAV más frecuentes



Asociadas a NS3

- Baja frecuencia antes del tratamiento.
- R155 K/T tras boceprevir, telaprevir, faldaprevir
- Polimorfismo Q80K, frecuente en genotipo 1a, se asocia a resistencia a simeprevir

Asociadas a NS5A

- Son múltiples.
- L31V/M, Y93H/N relacionadas con daclatasvir y ledipasvir.
- En posiciones 28,30,58 y 93 las relacionadas con ombitasvir (1a)

Asociadas a NS5B

- Sustitución S282T, la única (nucleos) ↓ sensibilidad a sofosbuvir.
- RAS que afectan a inhibidores no nucleosídicos son algo más frecuentes. Están relacionadas con resistencia y breakthrough.

Pero, ¿cuál es el significado clínico de las RAV?

¿Su presencia se correlaciona con menor RVS?

❖ RAV basales en NS3 no tendrían influencia decisiva en RVS.

❖ RAV NS5A

- Impacto variable. Ej: cirrosis constituye un factor predictivo negativo.
- Estudio de 76 pacientes G1 no respondedores a SOF/LED. Pretratamiento RAV en 14%. Postratamiento, persistieron y de los que no tuvieron RVS, 98% las desarrolló y en 86% se detectaron durante seguimiento de 96 semanas.
- Estudio de 462 pacientes G1, tratados con E/G. De los 22 fallados, 91% (20) presentaban RAV. Más de la mitad (13), pretratamiento.
- Metaanálisis (10 estudios, 2248 pacientes) demuestra que casi todos los pacientes fallados a SOF/LED con o sin RBV, tenían RAV basales.

Cabezas J, Llerena S, Puente A, Fábrega E, Crespo J. Causas del fracaso del tratamiento de la hepatitis C en la era de la terapia antiviral directa. Rev Esp Enferm Dig 2016;108(7):421-430.

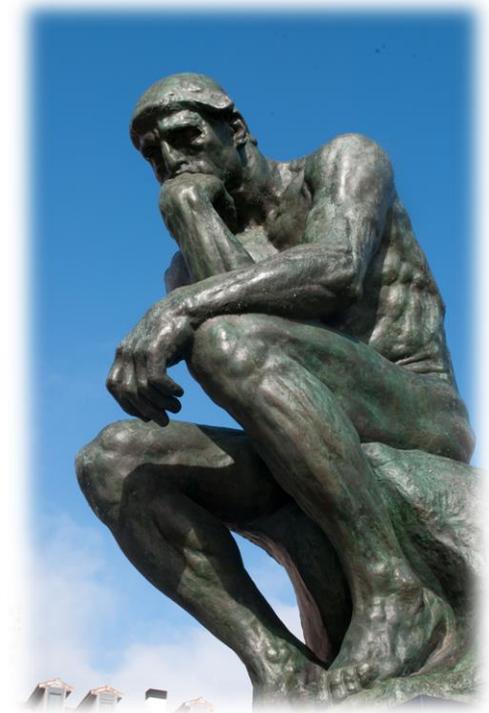
Wyles D et al Long-term persistence of HCV NS5A resistance-associated substitutions after treatment with the HCV NS5A inhibitor, ledipasvir, without sofosbuvir Antivir Ther. 2018;23(3):229-238.

Black S, Pak I, Ingravallo P, et al. Resistance analysis of virologic failures in hepatitis C genotype 1 infected patients treated with Grazoprevir/Elbasvir +/- Ribavirin: The C-Worthy study. J Hepatol 2015; 62(Supp2):S677.

Mohammad Saeid Rezaee-Zavareh y col SOF/LDV for HCV Genotype 1: a Meta-analysis. Annals of Hepatology, 2017; 16 (2): 188-19

Lawitz E, Flamm S, Yang JC, et al. Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir-based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. J Hepatol 2015;62(Supp2):S192.

- Otro estudio (511 pacientes, 94 con RAV basales, tratados con SOF/LED) RVS similar con o sin RAV basales.
- ION 3: pacientes tratados 8 semanas, sin RVS, retratados 24 semanas tenían < 50% RVS si portaban 2 o más RAVS basales.



Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, et al. The prevalence and the effect of HCV NS5A resistance associated variants in subjects with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir +/- RBV. J Hepatol 2015;62(Supp2):S620

Lawitz E, Flamm S, Yang JC, et al. Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir-based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. J Hepatol 2015;62(Supp2):S192

¿El tratamiento debería ser guiado por las RAV?

En principio no está recomendado.

¿El re tratamiento debería ser guiado por las RAV?

Datos preliminares sugieren que determinar RAV optimizaría el tratamiento.



Julio 2018 Test de resistencia a NS5A

I. General information		
Patient:	Study ID:	
Birth date:	Viral load:	
Sample received:	Sample collected:	
Sample ID:	Predicted subtype:	NS5A: 1b (87.64%)
Sample type:	Report date:	12.07.2018
Physician:	Reported by:	

II. Sequence information	
NS5A codons covered	1 - 213
NS5A region (w.r.t. D90208)	K6R, T141M, S17T, L31M, L34V, L37F, T83M, Y93H, S107ST, V124R, V138R, V164A, E171D, V174T, Q176M, Q181H, L183PS, S186A, A197T, L199C, T200A, M202LM
NS5A region (w.r.t. H77)	I8V, E141M, S17T, K24Q, A25S, M28L, Q30R, L31M, I34V, V37F, R44K, H54Q, R56T, H58P, E62Q, T71S, R78K, R81S, S85H, Y93H, L101S, K107ST, F108R, S114A, I121V, R122T, V124R, S131T, L138R, I144V, S146A, L153V, F161Y, P164A, E171D, S174T, R176M, H180N, E181H, P183PS, S186A, A197T, L199C, T200A, M202LM, A213T

III. Resistance analysis		
Drug	Prediction	Scored Mutations
Daclatasvir	resistant	31M,93H
Elbasvir	resistant	31M,93H
Ledipasvir	resistant	31M,93H
Ombitasvir	resistant	31M,93H
Pibrentasvir	susceptible	none
Velpatasvir	resistant	93H

La prevalencia de RAV es mayor en pacientes genotipo 1b que 1a

Los pacientes tratados y fallados a inhibidor NS5A por 12 o más semanas tienen RAV en el 75% de los casos.

Entonces, en febrero de 2018...

Mujer de 72 años

HTA medicada con losartan

Genotipo 1b

F3

No respondedora a PR

No respondedora a sofosbuvir 400 mg (NS5B) /ledipasvir 90 mg (NS5A) durante 12 semanas

Con RAV que impiden tratamiento casi con todos los inhibidores de NS5A

Qué hacer?



Julio 2018 Interconsulta con expertos:
“Darle con todo lo que puedas”
“Guardar suero”



Solicito Sofosbuvir 400 mg+ Glecaprevir 300/pibrentasvir 120 (no sólo lo único disponible sino el único esquema que podía hacer)

Julio 2019 casi un año y otro test de resistencia de por medio, pedido por su obra social, inicia Maviret/Sovaldi.

Agosto 2019: CV no detectable.

¿Qué esquemas de tratamiento podemos ofrecer hoy a los pacientes genotipo1 no respondedores a sofosbuvir/ledipasvir?

EASL

No cirróticos y cirróticos compensados

SOF/VEL/VOX	12 semanas (A1)
SOF/ GP	12 semanas (B2)
SOF/VEL/VOX RBV	12 semanas (C2)
SOF/GP/RBV	12 semanas (C2)

AASLD

No cirróticos y cirróticos compensados

SOF/VEL/VOX	12 semanas (IA)
GP	16 semanas (IIa, B)

Polaris 1: Evaluó respuesta a retratamiento de 12 semanas con SOF/VEL/VOX en pac no respondedores a un régimen con inh NS5A. (61% SOF/LED). Se obtuvo RVS en G1a de 96% (97/101) y G1b 100% (45/45). RAV basales y cirrosis no fueron predictores significativos de falla a tratamiento.

Magellan 1: Evaluó respuesta a retratamiento de 16 semanas con GP en pacientes no respondedores a régimen con inh NS5A, G1 (DCV o LDV) Se obtuvo RVS en 94% (16/17)



Reloj Floral-Parque 9 de Julio- Tucumán

A modo de conclusión

- Los **tratamientos logran la curación en un alto porcentaje de pacientes**, pero habrá que estar atentos a los no respondedores.
- Hay que tratar de **disminuir el número de no respondedores**: estadificar y genotipificar adecuadamente pre tratamiento.
- En los **pacientes fallados a AAD** que serán retratados , **evaluar**:
 - a) **urgencia de tratamiento** : estadio de fibrosis, función hepática, riesgo de descompensación, grado de hipertensión portal, potencial ingreso a lista de trasplante hepático. Considerar posibilidad de reinfección o sobreinfección.
 - b) **tipo de régimen antiviral previo**: fármacos empleados, uso o no de RBV, tiempo, eventuales problemas de adherencia.
 - c) **características virológicas**: carga viral, genotipo, subtipo
- **Los pacientes a retratar**:
 - a) Probablemente requieran sofosbuvir (alta barrera genética / RAV excepcionales) asociado a otro AAD preferentemente no usado, con sitio de acción diferente.
 - b) Podrían necesitar RBV
 - c) Si ya fracasaron a un NS5A, quizás tengan RAV con resistencia cruzada a cualquier NS5A (que además perduran)
 - d) Deberían poder acceder a test de resistencia.