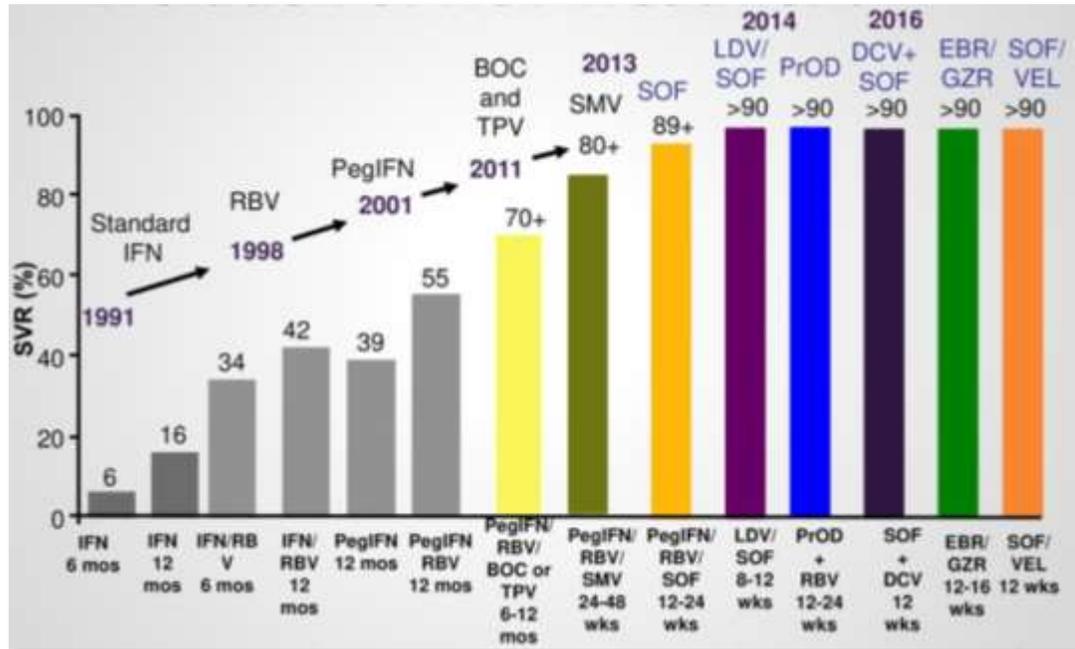


# **Fracaso Terapéutico VHC: Causas y Manejo**

**Rafael Esteban**  
**Hospital Quiron. Barcelona**

# Tratamiento de primera línea de la hepatitis C

Alta efectividad y seguridad con pautas de AAD libres de interferón



Practice Guideline > J Hepatol. 2020 Nov;73(5):1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018. Epub 2020 Sep 15.

**EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series\***

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair: EASL Governing Board representative; Panel members:

Collaborators + expand  
PMID: 32956768 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.018

Tratamientos de primera línea*	Genotipos	Fibrosis	Experiencia en tratamiento previo	Glecaprevir / Pibrentasvir	Sofosbuvir / Velpatasvir
	Todos los genotipos	Sin cirrosis	Sin tratamiento previo	8 semanas (A1)	12 semanas
			Tratamiento previo		
		Cirrosis compensada (Child-Pugh A)	Sin tratamiento previo		
Tratamiento previo			12 semanas		

\*Guías del 2020 de la EASL mantienen la recomendación de la combinación con grazoprevir/elbasvir a 12 semanas únicamente en genotipo 1b.

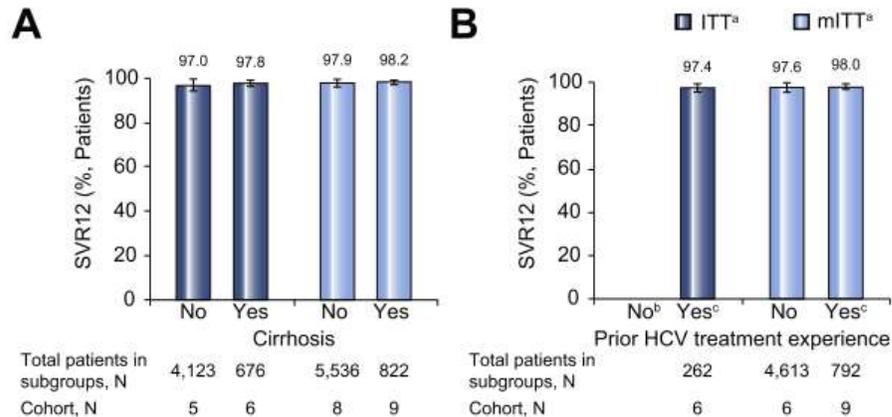
# Tasas muy elevadas de respuesta en vida real

Las cohortes de vida real han confirmado la eficacia (> 95%) del tratamiento con AADs pangénóticos

Research Article  
Viral Hepatitis

JOURNAL  
OF HEPATOLOGY

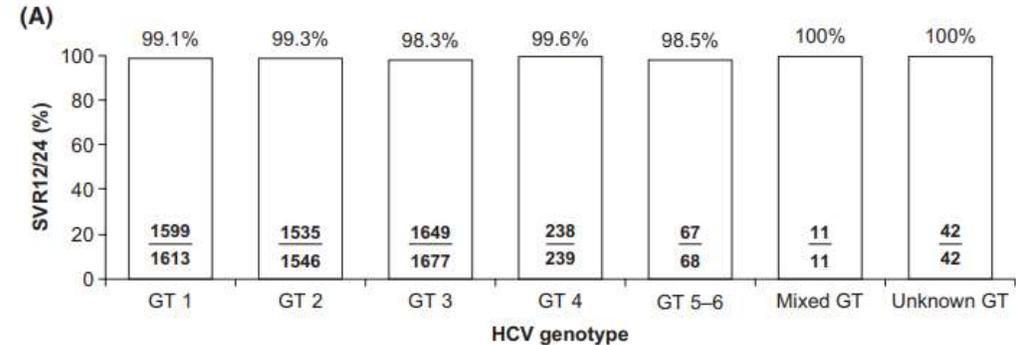
## Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis



ORIGINAL ARTICLE

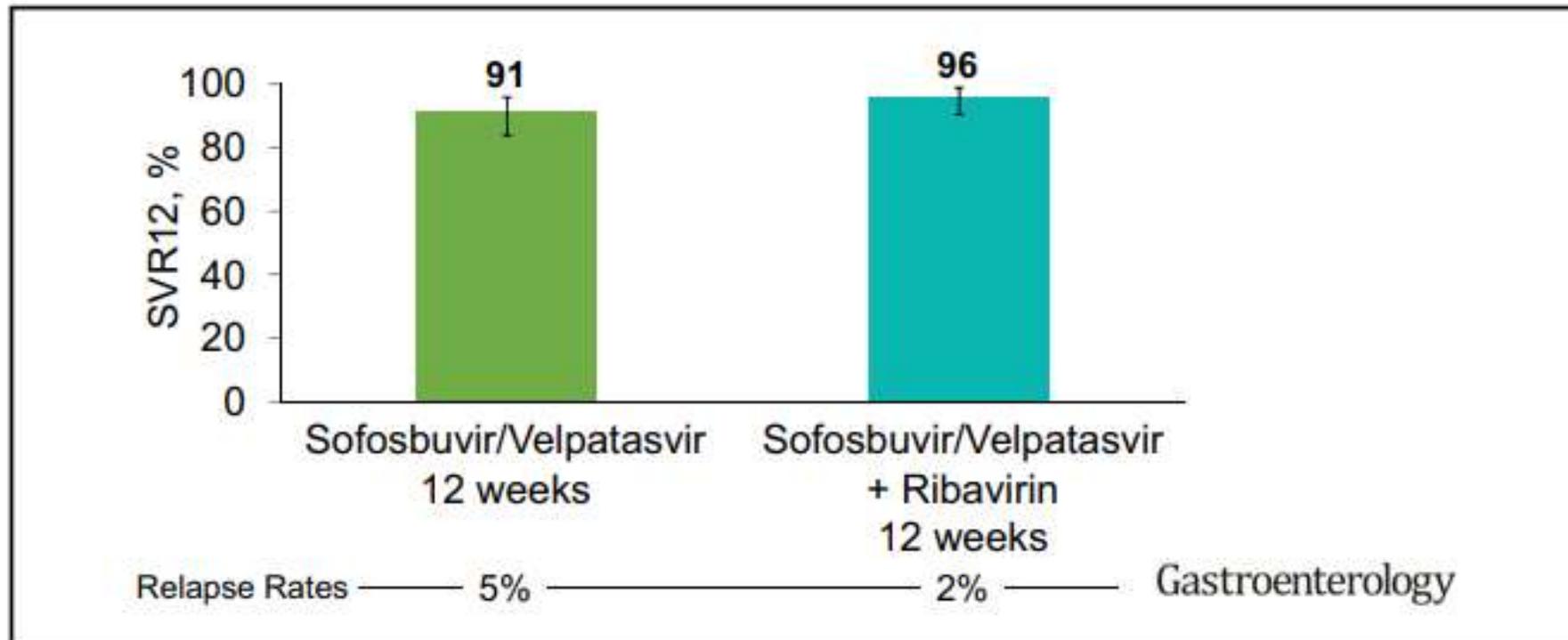
Liver INTERNATIONAL WILEY

## Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts



Las tasas de fallos son bajas pero dado el gran número de pacientes afectados a nivel mundial, el número de fallos no es despreciable

# Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 and Cirrhosis



# Causas de Fallo Terapéutico a Antivirales Directos

**Fallos No Virologicos**

**Adherencia**

**Interacciones medicamentosas**

**Fallos Virologicos**

# Fallos No Virologicos: Adherencia

- Factores demográficos (edad, etnia, sexo, nivel educacional), **creencias previas** y motivación, **relación médico-paciente**, comorbilidades (**patología psiquiátrica**), **uso de drogas ilegales (ADVP)** y alcohol.
- ¿Cuál es la adherencia óptima o necesaria?



Contents lists available at ScienceDirect

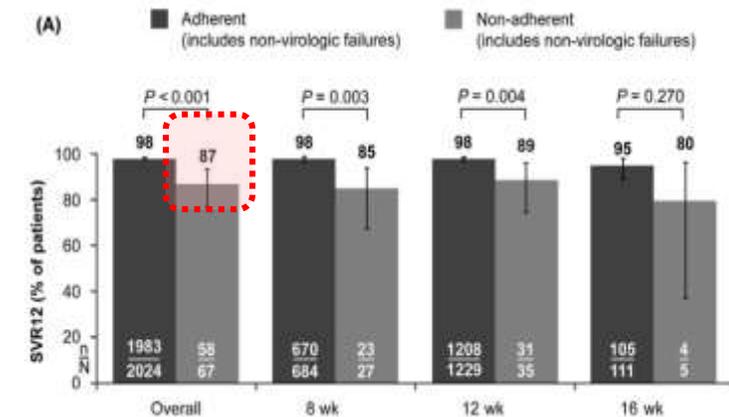
International Journal of Drug Policy

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/drugpo](http://www.elsevier.com/locate/drugpo)

Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: The SIMPLIFY study

- Pacientes (103) con consumo de drogas iv < 6 meses
- No adherente → **cumplimiento < 90%**
- Sin diferencias en SVR entre adherentes (94%) y **no (94%)** ( $p = 0,95$ )

- 2091 pacientes de 8 ensayos clínicos (GLE/PIB)
- No adherente → cumplimiento < 80% → SVR 87%**



El tratamiento con AAD pangenotípicos tiene elevada tasa de SVR incluso en pacientes con una adherencia “subóptima”

# Potential DDIs between DAAs and illicit drugs are manageable

	EBR/GRZ	OBV/PTV/r ± DSV	LDV/SOF	SOF/VEL	SOF/VEL/ VOX	GLE/PIB
Amphetamine	◆	■	◆	◆	◆	◆
Cannabis	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Cocaine	◆	■	◆	◆	◆	◆
Ecstasy (MDMA)	◆	■	◆	◆	◆	◆
Fentanyl	■	■	■	◆	◆	■
GHB (Gamma-hydroxybutyrate)	■	■	◆	◆	◆	■
LSD (Lysergic acid diethylamide)	◆	■	◆	◆	◆	◆
Mephedrone	◆	■	◆	◆	◆	◆
Methamphetamine	◆	■	◆	◆	◆	◆
Phencyclidine (PCP)	◆	■	◆	◆	◆	◆

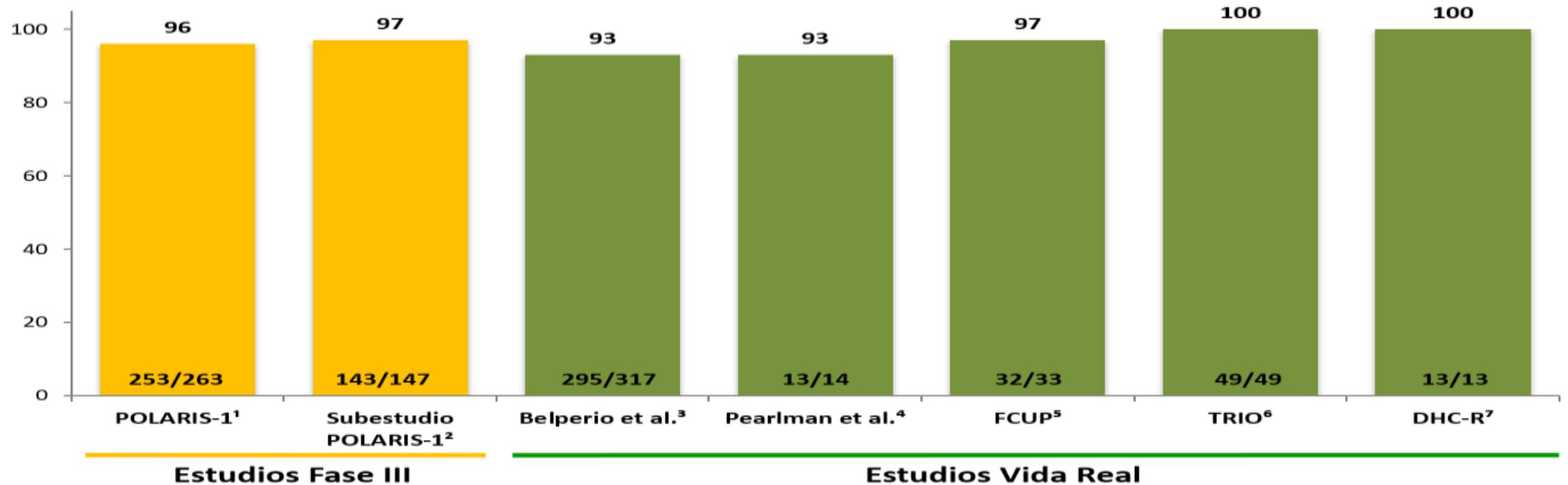
  

	No interaction expected		Potential interaction
	Potential weak interaction		Do not co-administer

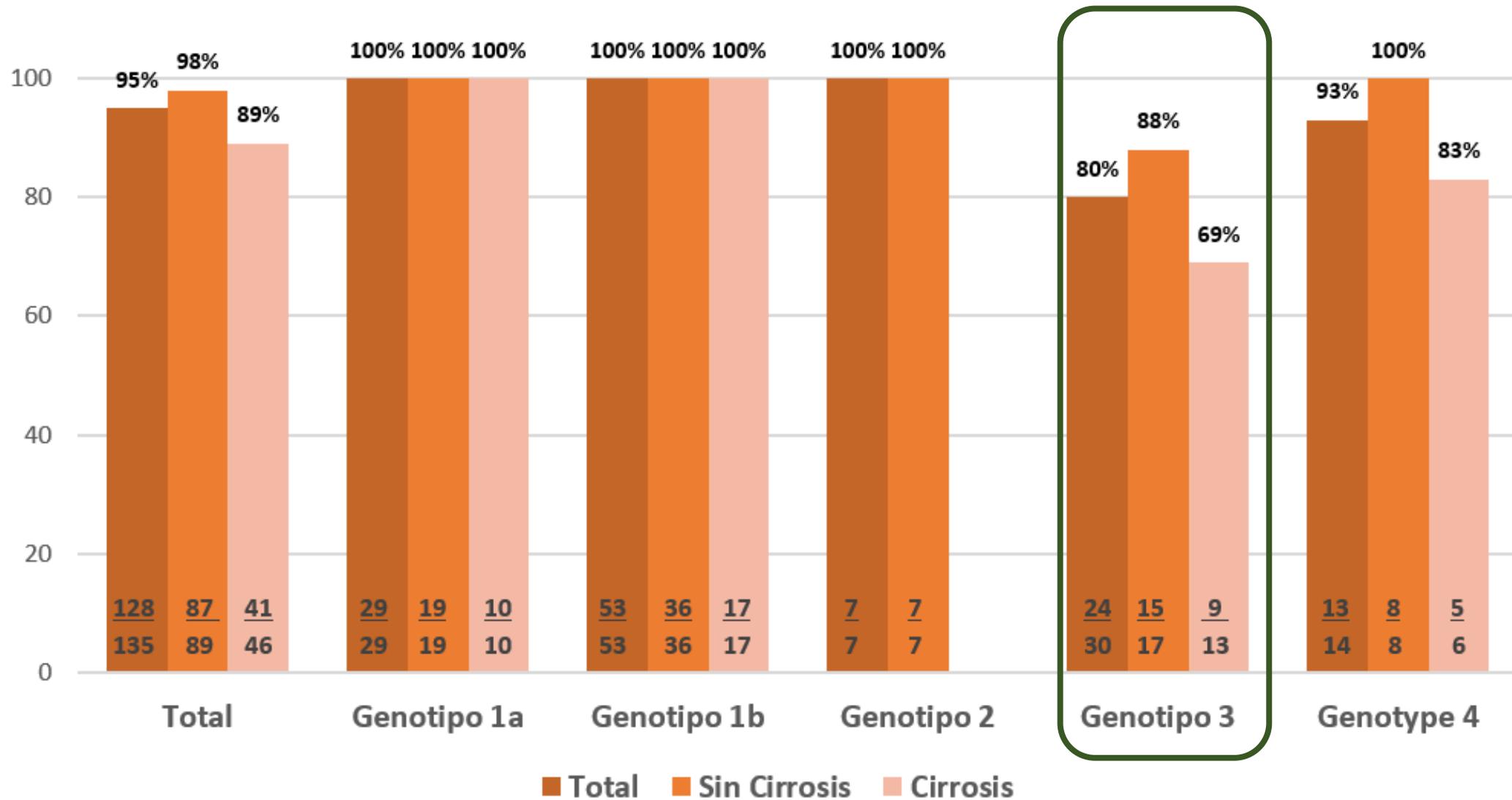
# SOF/VEL/VOX en el retratamiento de la Hepatitis C

- Aproximadamente, un 5% de los pacientes con hepatitis crónica C no alcanzan respuesta virológica sostenida con las combinaciones orales de antivirales de acción directa (AADs).

## Eficacia de la combinación SOF/VEL/VOX en estudios pivotaes y en vida real



# SOF/VEL/VOX 12 semanas. Respuesta según GT y cirrosis



EASL. Journal of Hepatology 2020.  
 Naggie S. Annual review of medicine 2017.  
 Bourlière M. New England Journal Medicine 2017.

Bourlière M. Lancet Gastroenterology 2018.  
 Chung RT. Clinical Infectious Disease 2018.  
 Gottwein JM. Gastroenterology 2018.

# Impacto de RAS previas al tratamiento SOF/VEL/VOX

Clinical Trial > J Hepatol. 2018 Dec;69(6):1221-1230. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.023.

Epub 2018 Aug 9.

## No impact of resistance-associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12 weeks in HCV DAA-experienced patients

Christoph Sarrazin<sup>1</sup>, Curtis L Cooper<sup>2</sup>, Michael P Manns<sup>3</sup>, K Rajender Reddy<sup>4</sup>, Kris V Kowdley<sup>5</sup>, Stuart K Roberts<sup>6</sup>, Hadas Dvory-Sobol<sup>7</sup>, Evguenia Svarovskia<sup>8</sup>, Ross Martin<sup>8</sup>, Gregory Camus<sup>8</sup>, Brian P Doehle<sup>8</sup>, Luisa M Stamm<sup>8</sup>, Robert H Hyland<sup>8</sup>, Diana M Brainard<sup>8</sup>, Hongmei Mo<sup>8</sup>, Stuart C Gordon<sup>9</sup>, Marc Bourliere<sup>10</sup>, Stefan Zeuzem<sup>11</sup>, Steven L Flamm<sup>12</sup>

- estudio de RAS solo 94/137 (69%)
- 49/94 (52%) RAS significativas
- No impacto en RVS de las RAS

# Recomendaciones de las Guías para tratamiento de rescate



**Las principales GPC recomiendan sofosbuvir (400mg) + velpatasvir (100mg) + voxilaprevir (100mg) 12 semanas como tratamiento de rescate en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada.**

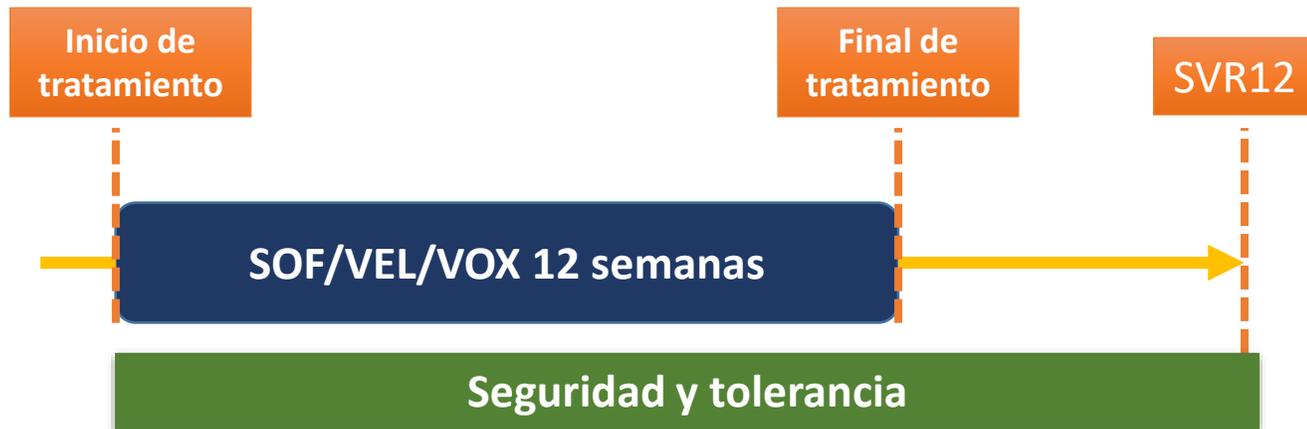
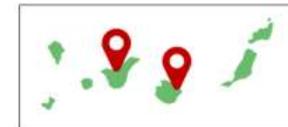
En pacientes con cirrosis descompensada el tratamiento de elección es el trasplante hepático y en caso de no considerarse candidato, el tratamiento de elección debe valorarse caso a caso en centros con experiencia.

## Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAAs

- Estudio prospectivo multicéntrico: **28 centros españoles**
- Período del estudio: **marzo 2017 a septiembre 2018**

### Criterios de inclusión:

- Adultos con Hepatitis crónica C
- Hepatitis crónica o con cirrosis compensada
- Con fracaso previo a terapia/s con AADs.



### Variables recogidas:

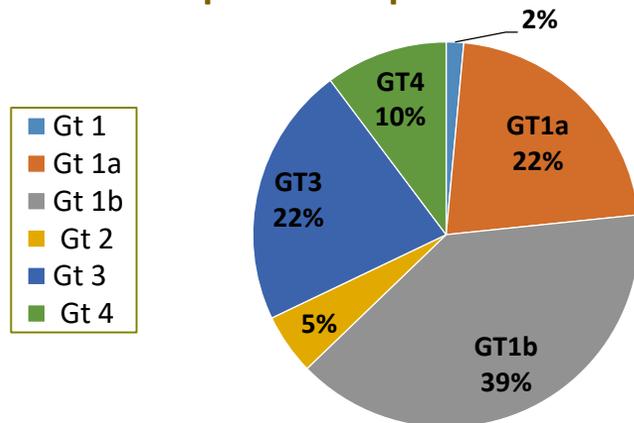
- Demográficas
- Relacionadas infección VHC
- Tratamiento previo recibido con AAD y respuesta
- Fibrosis hepática por **elastografía**
- Variables analíticas y puntuación **CPT**
- Evolución clínica, respuesta y efectos adversos

## Características de los 137 pacientes incluidos

Características basales (n=137)	
Sexo (varones)	102 (74%)
Edad (años)	58 ± 10
Cirrosis compensada	46 (34%)
Coinfección VIH	6 (4%)
Hepatocarcinoma	9 (7%)
Trasplantados hepáticos	8 (6%)

Expresado como N(%) o media ± DE

### Genotipos de los pacientes incluidos

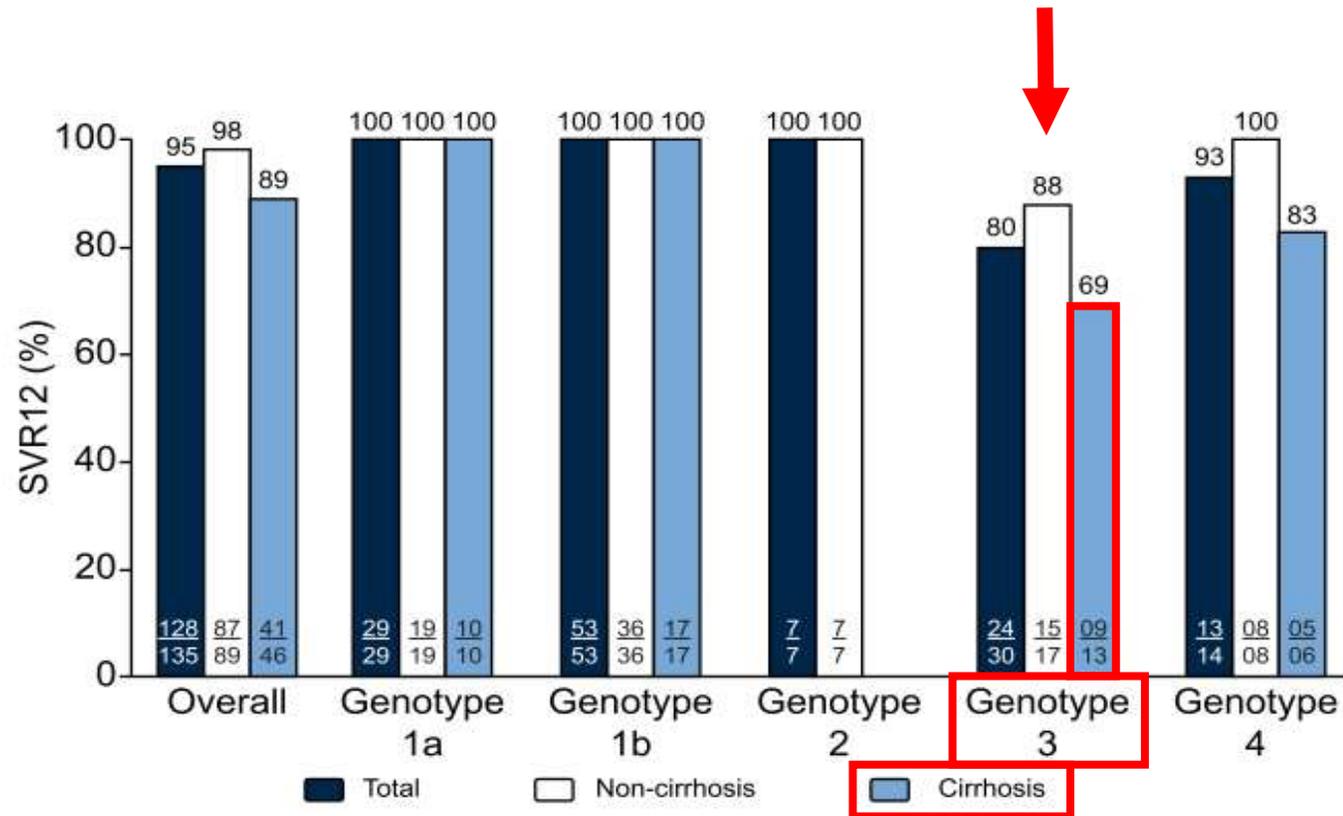


### Combinaciones de tratamientos con AAD, según genotipo, a los que fracasaron los 137 pacientes del estudio.

	Total (n=137)	GT1a (n=30)	GT1b (n=54)	GT2 (n=7)	GT3 (n=30)	GT4 (n=14)
<b>Sofosbuvir + NS5A</b>						
Sofosbuvir + Daclatasvir	25 (18%)	--	2 (4%)	1 (14%)	22 (73%)	--
Sofosbuvir/Ledipasvir	52 (38%)*	20 (67%)	20 (37%)	--	3 (10%)	7 (50%)
Sofosbuvir/Velpatasvir	8 (6%)	--	--	3 (43%)	4 (14%)	1 (7%)
<b>NS5A + NS3/4A ± NS5B</b>						
Ombitasvir/Paritaprevir/r±Dasabuvir	32 (23%)	6 (20%)	25 (46%)	--	--	1 (7%)
Elbasvir/Grazoprevir	9 (7%)	1 (3%)	5 (9%)	--	--	3 (21%)
Glecaprevir/Pibrentasvir	1 (1%)	1 (3%)	--	--	--	--
<b>Otras combinaciones</b>	10 (7%)	2 (7%)	2 (4%)	3 (43%)	1 (3%)	2 (14%)

no. (%); GT, genotipo. \*Dos pacientes, previamente tratados con la combinación de sofosbuvir/Ledipasvir, fueron genotipo 1 no subtipables.

# Resultados SOF/VEL/VOX



Las cohortes de vida real confirman que SOF/VEL/VOX es un tratamiento de rescate efectivo y seguro en pacientes con fracaso previo a otros AADs.

## Características de los no respondedores a SOF/VEL/VOX

Genero	Edad (años)	Genotipo	Fibrosis	CTP*	Tratamiento previo con AAD	RAS**
<b>Varón</b>	55	3	F4	5	Sofosbuvir+Daclatasvir +Ribavirina /24s	L28S, M31L, D168G
<b>Varón</b>	47	3	F4	5	Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirina/24s	No disponible
<b>Varón</b>	62	3	F2	--	Sofosbuvir+Daclatasvir/12s	Y93H
<b>Varón</b>	54	3	F0-F1	--	Sofosbuvir+Daclatasvir/12s	No detectadas
<b>Varón</b>	63	3	F4	7	Sofosbuvir+Daclatasvir/12s	No detectadas
<b>Varón</b>	53	3	F4	5	Sofosbuvir/Velpatasvir/12s	No disponible
<b>Mujer</b>	50	4	F4	5	Elbasvir/Grazoprevir /12s	Y93H

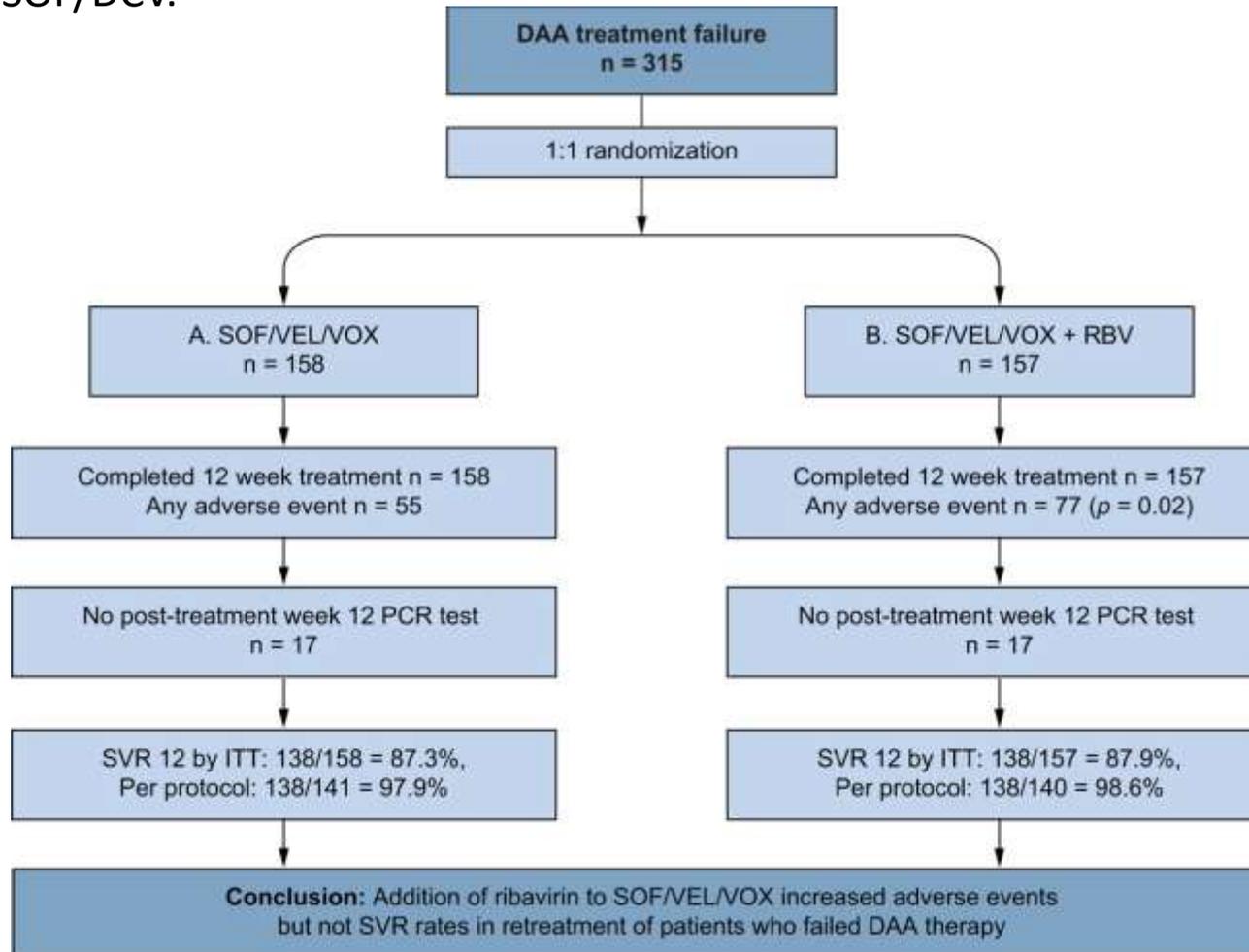
\*CTP, puntuación de Child-Turcotte-Pugh. \*\*RAS: Resistencias asociadas a sustituciones (Análisis realizado antes de recibir el tratamiento con SOF/VEL/VOX). 8s, 12s o 24s: Tratamiento durante 8, 12 o 24 semanas

de pacientes / N° total (%), Mediana (Rango). Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; CTP, puntuación de Child-Turcotte-Pugh; AAD, antiviral de acción directa; EASL, Asociación Europea para el Estudio del Hígado; CHC, carcinoma a hepatocelular.

# A randomized-controlled trial of SOF/VEL/VOX with or without ribavirin for retreatment of chronic hepatitis C

- 315 tratados con SOF/DCV.

- En Egipto GT4

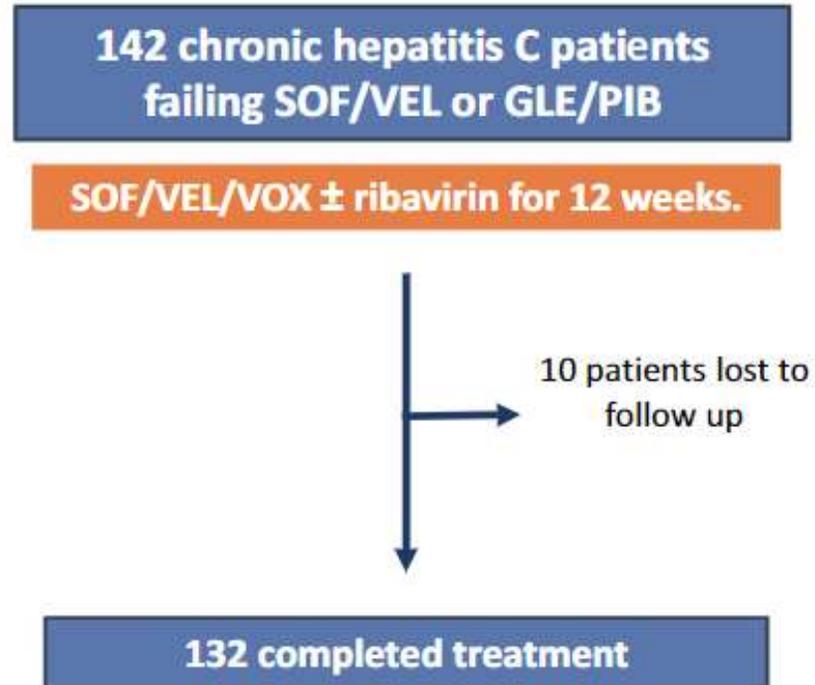


## Real-life effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients previously treated with sofosbuvir/velpatasvir or glecaprevir/pibrentasvir

Juan Carlos Ruiz-Cobo<sup>1,2</sup> | Jordi Llaneras<sup>1,2</sup> | Xavier Forns<sup>3,4,5,6</sup> | Adolfo Gallego Moya<sup>7</sup> | Isabel Conde Amiel<sup>8,9</sup> | Ana Arencibia<sup>10</sup> | Moises Diago<sup>11,12</sup> | Javier García-Samaniego<sup>6,13,14,15</sup> | Jose Castellote<sup>5,16,17</sup> | Susana Llerena<sup>18,19</sup> | Elisa Rodríguez-Seguel<sup>20,21,22,23</sup> | Beatriz Mateos<sup>24,25,26</sup> | Manuel Rodríguez<sup>27,28</sup> | Jose Miguel Rosales Zabal<sup>29</sup> | Inmaculada Fernández<sup>30</sup> | Jose Luis Calleja<sup>15,31,32</sup> | Rosa María Morillas<sup>6,33,34,35</sup> | Silvia Montoliu<sup>36,37</sup> | Raul J. Andrade<sup>6,38,39,40</sup> | Ester Badía Aranda<sup>41</sup> | Manuel Hernández-Guerra<sup>42</sup> | Carlota Jimeno Maté<sup>43</sup> | Jesús M. González-Santiago<sup>6,44,45</sup> | Beatriz de Cuenca<sup>46</sup> | Vanesa Bernal-Monterde<sup>47,48</sup> | Manuel Delgado<sup>49</sup> | Juan Turnes<sup>50</sup> | Sabela Lens<sup>3,4,5,6</sup> | María Buti<sup>1,2,6</sup>

	Total (n = 142)
Age, median, years (IQR)	54.6 (48.9-58.7)
Male sex, n (%)	120 (84.5)
BMI, median kg/m <sup>2</sup> (IQR)	25.6 (IQR 23.3-28.8)
HCV genotype, n (%)	
GT1	49/131 (37.4)
GT2	11/131 (8.4)
GT3	65/131 (49.6)
GT4	6/131 (4.6)
HCV RNA, IU/mL (IQR)	1,280,000 (249,000-3,230,000)
MELD, median (IQR)	7 (6-9)
Cirrhosis, n (%)	67/142 (47.2)
First-line therapy, n (%)	
SOF/VEL	100/142 (70.4)
GLE/PIB	42/142 (29.6)

## Real-life effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients previously treated with sofosbuvir/velpatasvir or glecaprevir/pibrentasvir

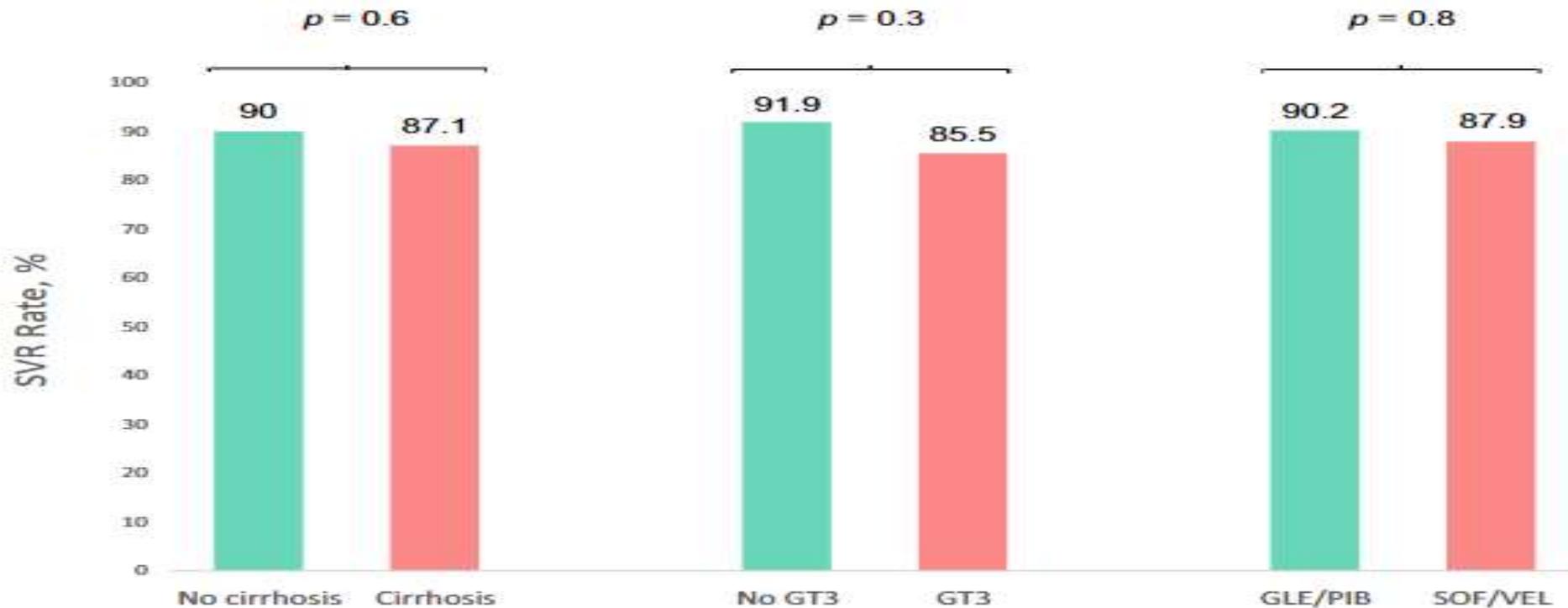


- En 8 pacientes se añadió RBV a criterio del medico

- **117 (88.6%) patients achieved SVR**
  - Prior treatment with SOF/VEL: 80
  - Prior treatment with GLE/PIB: 37
- **15 (11.4%) patients did not achieve SVR**
  - Prior treatment with SOF/VEL: 11
  - Prior treatment with GLE/PIB: 4

# Respuesta al retratamiento con SOF/VEL/VOX

La presencia de cirrosis, HCV GT3 o tratamiento previo con SOF/VEL presentaron numéricamente menor tasa de RVS, pero no era estadísticamente significativa



# Características de los pacientes tratados con SOF/VEL/VOX+ RBV

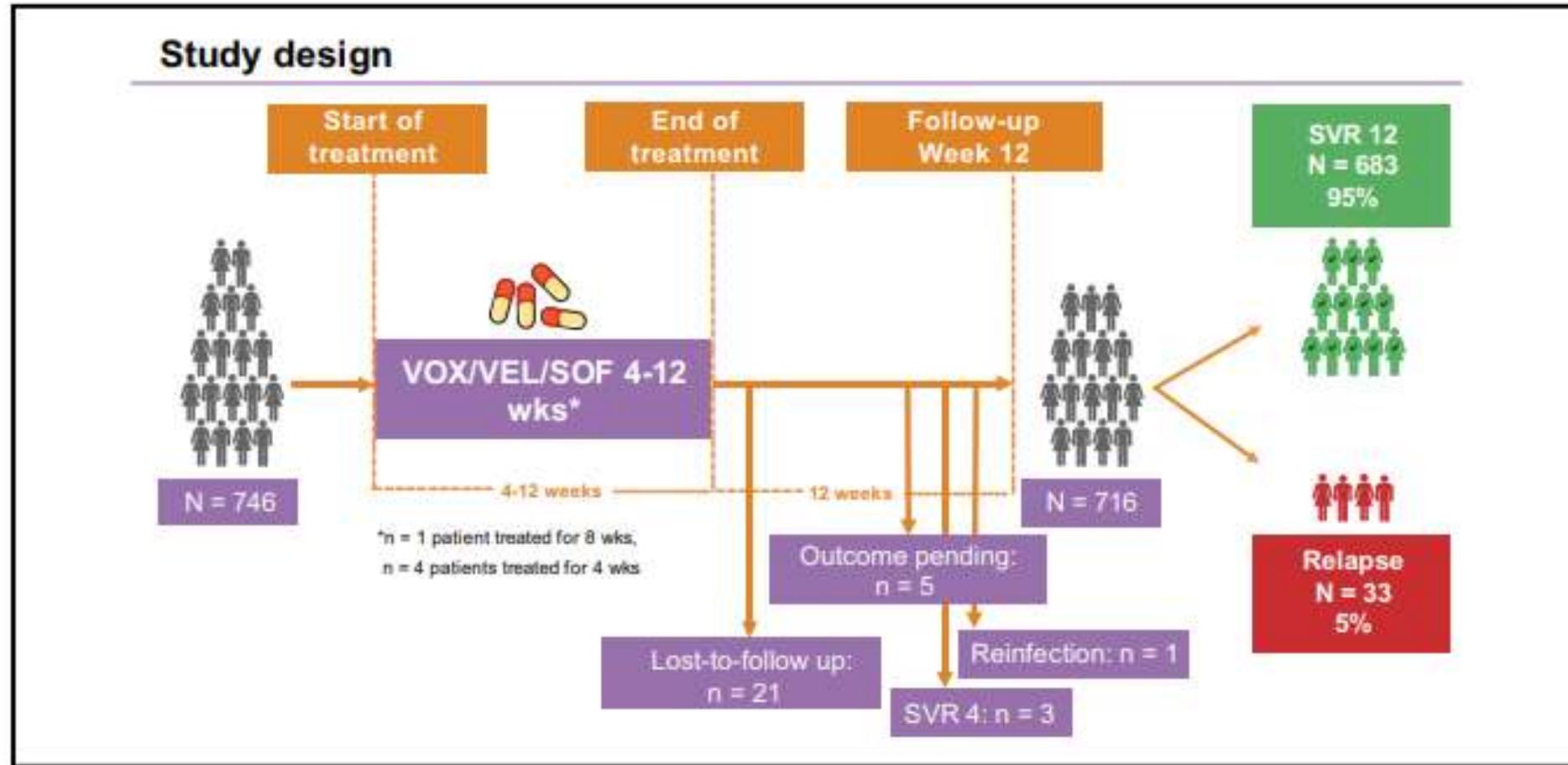
La evidencia de añadir RBV a SOF/VEL/VOX como tratamiento de rescate es limitada, aunque podría plantearse en casos con un “perfil de mala respuesta”

TABLE 2 Main characteristics of patients who received ribavirin in addition to sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

	Age (years)	Sex	GT	Cirrhosis	Previous episode of liver decompensation	Child-Pugh	Prior treatment	SVR
1.	55	Male	3	No	No	A5	GLE/PIB	Yes
2.	59	Male	3	Yes	No	A5	SOF/VEL	Yes
3.	60	Male	3	Yes	No	A6	SOF/VEL	Yes
4.	58	Male	3	Yes	Ascites hepatic encephalopathy	A6	SOF/VEL	Yes
5.	59	Male	3	Yes	Ascites hepatic encephalopathy	A6	SOF/VEL	Yes
6.	43	Male	1	No	No	A5	GLE/PIB	Yes
7.	62	Male	3	No	No	A5	SOF/VEL	Yes
8.	57	Male	3	Yes	Ascites	B7	SOF/VEL	Yes

- Los 8 pacientes alcanzaron RVS (100%)

# Real-world effectiveness of voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir in patients following DAA failure



# TRATAMIENTO DE RESCATE A FALLOS A SOF/VEL/VOX

- Limitada evidencia . Retratamiento debe individualizarse
- Las principales opciones : GLE/PIB + SOF +/- RBV, GLE/PIB +/- RBV, VOX/VEL/SOF + RBV

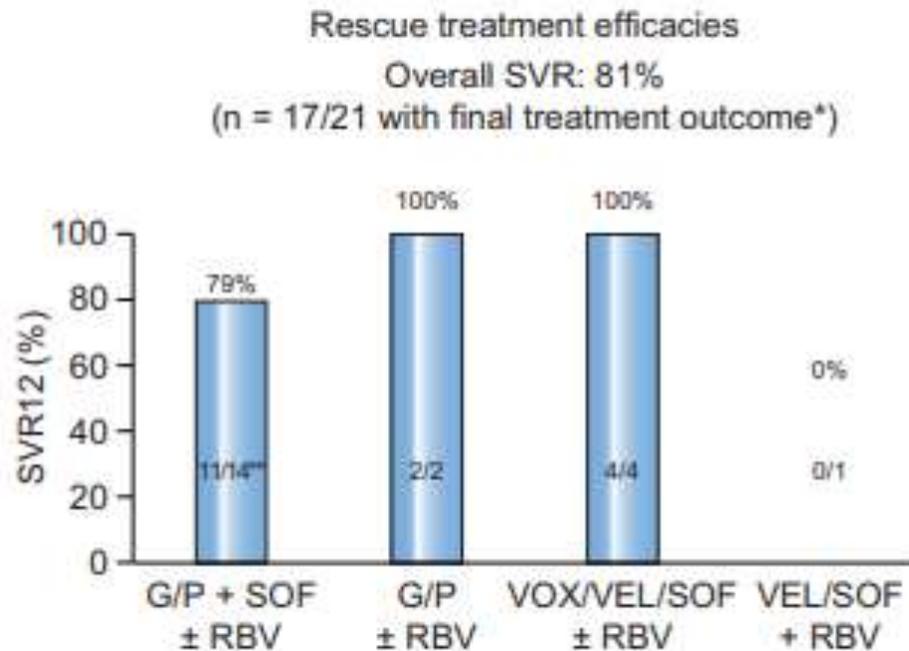
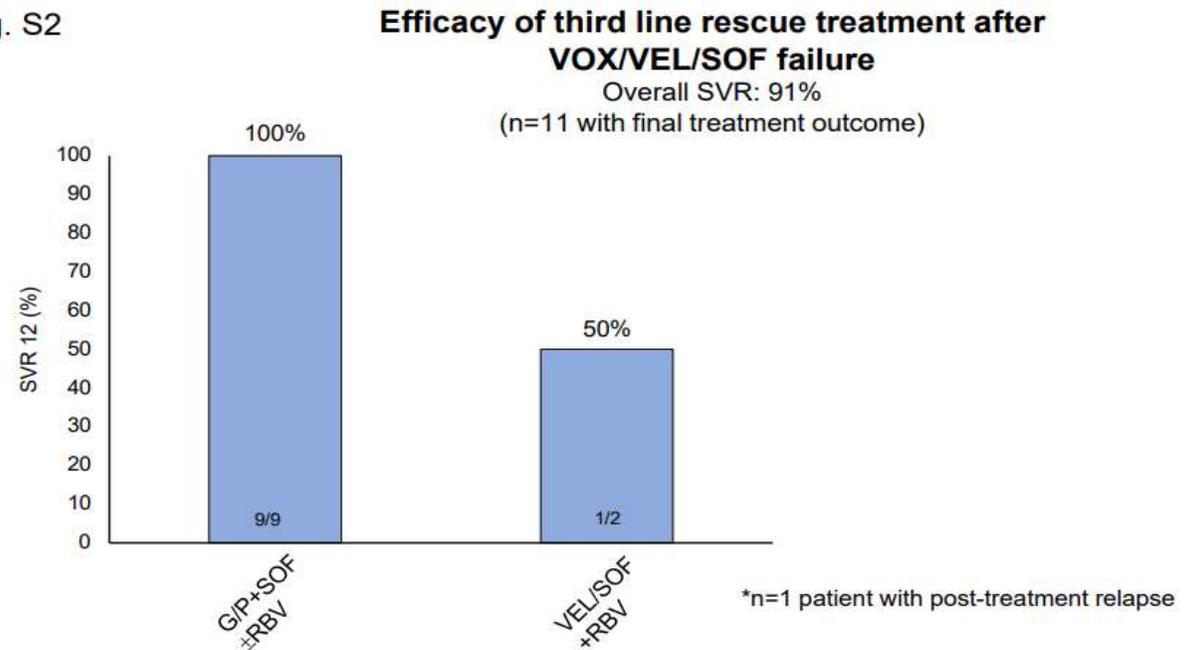


Fig. S2



- En estos pacientes debe al menos valorarse la adición de RBV dadas las limitades opciones terapéuticas

# Resumen

---

- 1.- Menos del 5% pacientes tratados con antivirales de primera linea son fracasos terapéuticos
2. En el manejo de los fracasos terapéuticos deben considerares factores virológicos y no virologicos como la adherencia y las interacciones con fármacos
- 3.- El retratamiento con Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir rescata mas del 90% de los casos
- 4.- La combinacion de cirrosis y GT 3 se asocial a una respuesta mas baja
- 5.- el manejo de los fracasos a Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir deben individualizarse