

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

Referencia original: Dietz J, Chiara Di Maio V, de Salazar A, Merino D, Vermehren J, Paolucci S, Kremer AE, Lara M, Rodriguez Pardo M, Zoller H, Degasperi E, Peiffer K, Sighinolfi L, Téllez F, Graf C, Ghisetti V, Schreiber J, Fernández-Fuertes E, Boglione L, Muñoz-Medina L, Stauber R, Gennari W, Figueruela B, Santos J, Lampertico P, Zeuzem S, Ceccherini-Silberstein F, García F, Sarrazin C. J Hepatol. 2020 doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.017.

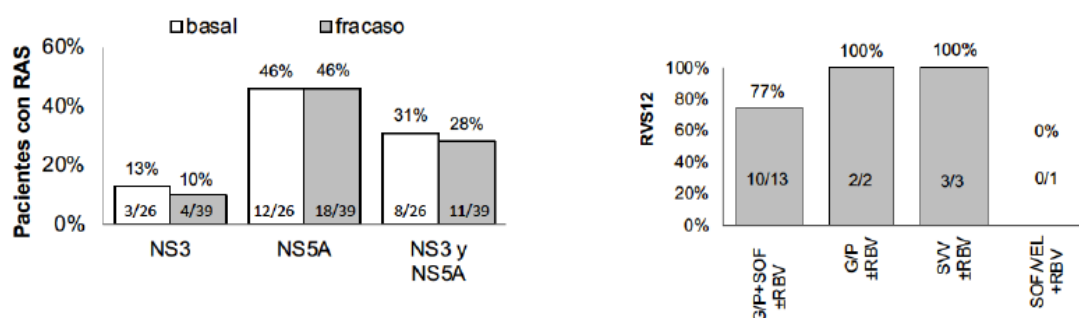
Resumen:

Los autores secuenciaron las regiones NS5A, NS5B y NS3 en 40 pacientes que habían fracasado a una pauta basada en Sofosbuvir, Velpatasvir y Voxilaprevir (Vosevi). Además, todos los centros clínicos contribuyeron con datos demográficos y clínicos, y con la respuesta viral sostenida (RVS), si estaba disponible. En el análisis de resultados se incluyeron también las sustituciones asociadas a resistencias (RAS) en antes de iniciar Vosevi.

La cohorte estudiada estaba compuesta fundamentalmente por hombres (75%), con una mediana de edad de 59 años, infectados mayoritariamente por genotipo 3a (n=18, 45%) o 1a (n=11, 28%), con baja prevalencia de coinfección VIH (n=6, 15%) o hepatitis B (n=6, 15%). La mayoría de pacientes eran cirróticos (n=28, 70%), 11 (28%) tenían hepatocarcinoma (HCC) y 6 (15%) habían sido trasplantados. Destaca una elevada exposición previa a antivirales de acción directa (AAD) (30% con experiencia previa a inhibidores de NS3; 100% a NS5a,

y 85% a sofosbuvir). Antes de iniciar Vosevi, la mayoría de los pacientes presentaban RAS en NS5A (20/26, 77%), 11/26 (44%) en NS3, y ninguno presentó S282T (NS5b). Tras el fallo a Vosevi, independientemente del genotipo de VHC, no existieron grandes cambios en el patrón ni porcentaje de detección de RAS en NS3 y en NS5a, y ningún paciente desarrolló S282T (Figura 1). En 22 pacientes se inició tratamiento de rescate, alcanzando RVS12 en 15/19 pacientes (79%). Las pautas elegidas fueron: glecaprevir/pibrentasvir (G/P)± ribavirina n=2, RVS12 100%; G/P/sofosbuvir±ribavirina, n=15, RVS12 77%; Vosevi±ribavirina, n=4, 100% de RVS12; y sofosbuvir/velpatasvir+ribavirina, n=1, paciente en le que no se alcanzó RVS12 (Figura 1). A pesar de que las causas principales para no iniciar tratamiento de rescate fueron la enfermedad hepática avanzada o HCC, 6/11 pacientes con HCC (55%) recibieron tratamiento de rescate; la tasa de RVS no fue significativamente inferior en estos (4/6, 67%) que en los pacientes retratados que no tenían HCC (10/12, 83%; p=0.5).

Figura 1



Los autores concluyen que el fallo a Vosevi se observa mayoritariamente en pacientes cirróticos infectados por genotipo 3 y 1a, y que este no se asoció a ningún patrón específico de RAS en NS3, NS5a y NS5b. Además, el tratamiento

de rescate basado en fármacos que cubren múltiples dianas demostró una elevada eficacia.

Comentario:

En este artículo se describen las resistencias de 40 pacientes que fracasaron a Vosevi, así como las pautas que se utilizaron para el rescate y la eficacia de este en un subgrupo de 22 pacientes. Aunque el número de pacientes estudiados pueda parecer bajo, se trata de la serie mundial que presenta, en vida real, el mayor número de pacientes con fallo, y posterior rescate, a Vosevi. De hecho, los únicos datos publicados hasta la fecha provienen de los ensayos de registro, en los que se comunican tan sólo 7 pacientes con fallo a Vosevi.

La metodología de laboratorio contempla el análisis y descripción de todas las RAS en NS3, NS5a y NS5b que afectan tanto a los componentes de Vosevi, como a los AADs que se utilizaron previamente a esta pauta, estratificándolas en base a los diferentes genotipos. La descripción de los tiempos entre la determinación de RAS y el fallo a pautas previas y el rescate y posterior fallo a Vosevi es muy interesante, ya que por lo general no se contemplan en los estudios que abordan la detección de RAS. Asimismo, el estudio comparativo de RAS antes y después del fallo a Vosevi, sin grandes cambios entre ambas determinaciones, resulta de gran interés, ya que parece apoyar la teoría de que en estos pacientes el virus ya no puede evolucionar más, incluso aunque replique bajo la presión de los componentes de Vosevi.

Desde el punto de vista clínico, los resultados son especialmente relevantes; en el estudio se incluyen pacientes con varios factores virológicos (genotipos 3a y 1a, RAS en NS5a), y clínicos (cirrosis, hepatocarcinoma,



trasplante), que son predictores de falta de respuesta al tratamiento con AADs, incluyendo al rescate con Vosevi. A pesar de ello, en el estudio se demuestra, por primera vez, que el retratamiento de estos pacientes, con esquemas basados en múltiples dianas (sofosbuvir + G/P \pm ribavirina) o incluso el retratamiento con Vosevi \pm ribavirina y 24 semanas, permite rescatar un importante número de pacientes. Aunque el estudio de resistencias antes de iniciar el rescate tras el fallo a Vosevi no se puede considerar obligatorio, conocer el genotipo de VHC y las RAS, además de realizar una detallada evaluación del estadio clínico del paciente, contribuirán sin duda a conseguir curar a este subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada.

Dr. Federico García
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario San Cecilio
Granada