



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA
PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Guía AEEH de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C 2018

3 de Julio de 2018

GUIA DE TRATAMIENTO

1. Introducción

2. Tratamiento de la infección crónica por VHC

2.a) Recomendaciones en pacientes *naives* o pretratados con tratamientos con INF.

- Genotipo 1.
 - 1a
 - 1b
- Genotipo 2
- Genotipo 3
- Genotipo 4
- Genotipo 5 y 6

2.b) Recomendaciones en pacientes con fracaso de tratamiento con antivirales de acción directa.

3. Tratamiento en situaciones especiales:

- a) Infección aguda por VHC
- b) Cirrosis hepática y descompensación clínica
- c) Pacientes trasplantados con recurrencia de infección por VHC
- d) Infección por VIH
- e) Insuficiencia renal

1. INTRODUCCION

La introducción de los tratamientos con antivirales de acción directa ha revolucionado el tratamiento de la infección por VHC. Se ha conseguido tasas de curación de la infección superiores al 95% con tratamientos de corta duración, de una tolerancia excelente y que son aplicables a la práctica totalidad de los pacientes infectados.

La curación de la infección o respuesta viral sostenida (RVS) es definida como la negativización de la viremia en la semana 12 después del tratamiento. Esta RVS se asocia a una normalización de las pruebas de función hepática y una mejoría o desaparición de la necroinflamación y fibrosis hepática en los pacientes sin cirrosis. En los pacientes con cirrosis, la curación se asocia a una disminución, pero no eliminación, del riesgo de eventos clínicos relacionados con la hepatopatía crónica.

La evaluación pre-tratamiento debe incluir la valoración de la fibrosis hepática por métodos no invasivos. Esta valoración puede ser necesaria al usar algunas combinaciones de antivirales para decidir la duración y es esencial identificar a los pacientes con fibrosis avanzada, que requerirán seguimiento a largo plazo una vez curados. La determinación del genotipo no es necesaria para decidir el tratamiento en la mayoría de los casos si se utilizan combinaciones pangénóticas, pero puede ayudar a diferenciar reinfecciones de recidivas y a conocer la epidemiología de la infección en escenarios concretos, p.ej. en brotes de hepatitis aguda.

Durante el tratamiento no es necesario realizar visitas médicas de seguimiento, excepto en los pacientes con riesgo de complicaciones por su enfermedad hepática avanzada o en los que pueda existir duda del cumplimiento terapéutico. Los pacientes curados sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-F2) pueden ser dados de alta una vez que se confirme la RVS. Aunque es probable que en muchos casos no sea necesario, hasta que no dispongamos de más datos sobre factores predictivos de evolución, los enfermos con fibrosis avanzada deben ser seguidos de manera indefinida.

Se han tratado en España más de 100.000 pacientes desde 2014 con estas nuevas combinaciones, consiguiéndose la curación en la mayor parte de ellos. Es necesario ahora dar un paso más consiguiendo diagnosticar y dar acceso a tratamiento a aquellos pacientes que se encuentran fuera del sistema. Para ello es necesario una estrategia nacional de eliminación de la infección por virus C, que debe incluir un

cribado de la población y facilitar el acceso a la evaluación de la necesidad de tratamiento antiviral. Las pautas de tratamiento deben ser lo más sencillas posibles.

El objetivo de este documento es asistir al médico que va a tratar a los pacientes infectados para la elección del tratamiento más eficaz, seguro y simple. En 2018 el tratamiento cualquier paciente con infección por virus C debe basarse en la utilización de antivirales de acción directa sin interferón ni ribavirina.

Los regímenes están descritos por orden alfabético y no por preferencia o recomendación.

Las recomendaciones de tratamiento se encuentran resumidas en la Tabla 1 y 2 .

Graduación de la evidencia

Cada recomendación se califica con una letra que indica su fuerza [A (debe ofrecerse siempre), B (en general debe ofrecerse) o C (debe ofrecerse opcionalmente)] y un número, que expresa las pruebas que sustentan dicha recomendación [I (resultados obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos, un metaanálisis o análisis integrado de ensayos clínicos); II (datos observacionales de cohortes); y III (opinión de expertos)]

2. TRATAMIENTO DE LA INFECCION CRONICA POR VHC

2.a) RECOMENDACIONES EN PACIENTES NAIVES O PRETRATADOS CON SOFOSBUVIR MÁS RIBAVIRINA, CON O SIN IFN

- Genotipo 1
 - *Genotipo 1a*

Para el tratamiento de la infección por VHC Genotipo 1 a se recomiendan las siguientes combinaciones: elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir y sofosbuvir/velpatasvir

Elbasvir/grazoprevir

La combinación elbasvir/grazoprevir se recomienda en pacientes *naives* y pretratados con IFN, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child A), con una viremia basal inferior a 800.000 UI/ml, con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en los estudios C-EDGE TN o TE^{1,2} en los que se observó una tasa de RVS del 92% para pacientes *naives* (144/157) y pretratados con IFN (55/60). En un análisis integrado de todos los pacientes con genotipo 1a incluidos en estudios fase II y fase III con esta combinación se observó una tasa de RVS del 99% (121/122) en los pacientes con una carga viral inferior a 800.000 UI/ml³. Por el contrario, la tasa de RVS se vio disminuida en el grupo de pacientes con carga viral mayor de 800.000 UI/ml que tenían resistencias basales a inhibidores de NS5a. Dado que nuestra guía no propone la realización de resistencias basales antes de iniciar tratamiento y que existen otras opciones terapéuticas, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes con genotipo 1a y carga viral basal mayor de 800.000 copias³. Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver sección Pacientes descompensados).

Glecaprevir/pibrentasvir

La combinación glecaprevir/pibrentasvir se recomienda en pacientes *naïves* y pretratados con IFN con una duración de 8 semanas en los pacientes no cirróticos y 12 semanas en los pacientes con cirrosis. Esta recomendación está basada en los estudios ENDURANCE-1, donde la tasa de RVS fue del 98% (150/152) en pacientes sin cirrosis con 8 semanas de tratamiento⁴ y en el EXPEDITION-1⁵, con una tasa de RVS del 98% (47/48) en pacientes con cirrosis, con una duración de 12 semanas. Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (Ver sección Pacientes descompensados)

Ledipasvir/sofosbuvir

La combinación ledipasvir/Sofosbuvir se recomienda en pacientes *naïves* sin cirrosis o con cirrosis compensada con una duración de 12 semanas. Los pacientes *naïves*, no cirróticos, con una carga viral menor de 6.000.000 UI/ml, pueden ser tratados durante 8 semanas. Esta recomendación se basa en los resultados de los estudios ION-1, ION-3 y ION-4⁶⁻⁸ así como en numerosos estudios de práctica real publicados. La tasa de RVS en pacientes *naïves* con y sin cirrosis en el estudio ION 1 fue del 98% (141/144)⁶. La tasa de RVS en el estudio de vida real en España consiguió una RVS fue del 95,8%⁹.

No se recomienda la administración de esta pauta en pacientes pretratados con IFN debido a que precisa de la adición de Ribavirina³. Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada (Ver sección de pacientes descompensados).

Sofosbuvir/velpatasvir

La combinación sofosbuvir/velpatasvir se recomienda en pacientes *naïves* o pretratados con o sin cirrosis compensada con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en el estudio ASTRAL 1¹⁰, en el que se obtuvo una tasa de RVS del 98% (206/210), incluyendo pacientes con todos los genotipos, cirróticos y no cirróticos. En el estudio POLARIS 2 se obtuvo una tasa RVS del 98% en pacientes *naïves*. Estos resultados han sido confirmados en estudios de vida real^{11,12}.

Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada (Ver sección pacientes descompensados).

****RECOMENDACIONES GENOTIPO 1a**

Se pueden utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- **Elbasvir/grazoprevir 12 semanas en pacientes con carga viral basal menor de 800.000 UI/ml (BI)**
 - **Glecaprevir/pibrentasvir 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis (AI)**
 - **Ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas en pacientes *naives* (AI). En pacientes *naives*, sin cirrosis y con carga viral menor de 6.000.000 puede acortarse a 8 semanas (BII)**
 - **Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas en todos los pacientes (AI)**
- *Genotipo 1 b*

Para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1b se recomiendan las siguientes combinaciones: elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/Pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir

Elbasvir/grazoprevir

La combinación elbasvir/grazoprevir se recomienda en pacientes *naives* y pretratados con IFN sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child A) con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en los resultados del estudio C-EDGE-TN¹ (*naives*) y C-EDGE-TE² (experimentados), en el que se obtuvieron tasas de RVS del 99%(129/131) y 100%(34/34). Un análisis integrado de todos los estudios fase II y III demostró una tasa de RVS del 97%(1040/1070)¹³.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver sección pacientes descompensados).

Glecaprevir /pibrentasvir

La combinación glecaprevir/pibrentasvir se recomienda en pacientes *naives* y pretratados con IFN con una duración de 8 semanas en los pacientes no cirróticos y 12 semanas en los pacientes con cirrosis. Esta recomendación está basada en los estudios ENDURANCE-1⁴, donde la tasa de RVS fue del 100% (198/198) en pacientes sin cirrosis con 8 semanas de tratamiento y en el EXPEDITION-1⁵ con una tasa de RVS del 100 % (39/39) en pacientes con cirrosis, con una duración de 12 semanas.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver sección pacientes descompensados)

Ledipasvir/sofosbuvir

La combinación ledipasvir/sofosbuvir se recomienda en pacientes *naives* o pretratados con IFN sin cirrosis o con cirrosis compensada con una duración de 12 semanas. Los pacientes *naives* con una carga viral menor de 6.000.000 UI/ml pueden ser tratados durante 8 semanas. Esta recomendación se basa en los resultados de los estudios ION-1, ION-3 y ION-4⁶⁻⁸ así como en numerosos estudios de práctica real publicados. En el estudio ION 1 la tasa de RVS en pacientes *naives* con y sin cirrosis fue del 100%(66/66)⁶. En un análisis integrado de los estudios en fase II y III en pacientes cirróticos mostraron una tasa de RVS del 97%^{4,6} en pacientes *naives* y del 96%(124/129) en los pacientes experimentados a IFN. La tasa de RVS en el estudio de vida real en España consiguió una RVS del 97%⁹.

Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada (Ver sección Pacientes descompensados).

Sofosbuvir/velpatasvir

La combinación sofosbuvir/velpatasvir se recomienda en pacientes *naives* o pretratados con IFN, con o sin cirrosis compensada, con una duración de 12 semanas. Esta recomendación se basa en el estudio ASTRAL 1¹⁰ en los que se obtuvo una tasa de RVS del 99%(117/118) incluyendo todo tipo de pacientes. Estos resultados han sido confirmados en estudios de vida real.

Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada (Ver sección pacientes descompensados).

****RECOMENDACIONES GENOTIPO 1b**

Se pueden utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- **Elbasvir/grazoprevir 12 semanas (AI)**
 - **Glecaprevir/pibrentasvir 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis (AI)**
 - **Ledipasvir/sofosbuvir 12 semanas (AI). En pacientes *naïves* sin cirrosis y con carga viral menor de 6.000.000 puede acortarse a 8 semanas (BII)**
 - **Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas en todos los pacientes (AI)**
-
- Genotipo 2

Para el tratamiento de la infección por VHC Genotipo 2 se recomiendan las siguientes combinaciones: glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir

Glecaprevir/pibrentasvir

La combinación glecaprevir/pibrentasvir se recomienda en pacientes *naïves* y pretratados con IFN o sofosbuvir más ribavirina, con o IFN con una duración de 8 semanas en los pacientes no cirróticos y 12 semanas en los pacientes con cirrosis. Esta recomendación está basada en los resultados del estudio fase II SURVEYOR-2¹⁴ en el que se consiguió una tasa de RVS del 98%(53/54) en pacientes sin cirrosis tratados durante 8 semanas. Estos resultados fueron confirmados en el estudio CERTAIN-2¹⁵(127/129) en pacientes japoneses. En pacientes con cirrosis tratados durante 12 semanas se obtuvo una tasa RVS del 100% (31/31) en el estudio EXPEDITION-1⁵ y en el CERTAIN-2¹⁵ en pacientes japoneses.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver sección pacientes descompensados)

Sofosbuvir/velpatasvir

La combinación sofosbuvir/velpatasvir se recomienda en pacientes *naïves* o pretratados con o sin cirrosis compensada con una duración de 12 semanas. Esta

recomendación se basa en el estudio ASTRAL 2¹⁶ en los que se obtuvo una tasa de RVS del 99% (133/134) incluyendo todo tipo de pacientes con genotipo 2. Estos resultados han sido confirmados en estudios de vida real. Esta combinación puede administrarse en pacientes con cirrosis descompensada (ver sección pacientes descompensados).

****RECOMENDACIONES GENOTIPO 2**

Se pueden utilizar cualquiera de estas combinaciones

- **Glecaprevir/pibrentasvir 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis (AI)**
- **Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas en todos los pacientes (AI)**

- Genotipo 3

Las combinaciones disponibles para el tratamiento de la infección por VHC genotipo 3 son: sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir

Sofosbuvir/velpatasvir

En pacientes no cirróticos se recomiendan 12 semanas. Esta recomendación está basada en el estudio ASTRAL 3¹⁶ en el que se obtuvo una tasa RVS del 98 % (160/163).

En pacientes cirróticos se recomienda también la utilización de 12 semanas sin ribavirina. Esta recomendación está basada en el estudio ASTRAL 3¹⁶, en el que se obtuvo una tasa respuesta sin ribavirina del 91% (73/80) y en estudio POLARIS 3¹⁷, en el que la tasa fue del 96%. (105/109), también sin utilizar ribavirina. Un estudio recientemente presentado obtuvo una tasa RVS en pacientes cirróticos tratados con ribavirina del 96% (99/103) y sin ribavirina del 91% (92/101)¹⁸. El beneficio de la ribavirina se observó fundamentalmente en pacientes con resistencias basales en el gen NS5a. Por ello, la recomendación de usar RBV en pacientes en los que exista evidencia de resistencias en NS5A fue debatida dentro del panel, siendo votada por un 42% de los miembros, frente a la opción de usar SOF/VEL sin ribavirina en todos los pacientes, que fue soportada por un 58%.

Glecaprevir/pibrentasvir

En pacientes no cirróticos se recomienda el tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas. Esta recomendación está basada en el estudio ENDURANCE-3¹⁹ en el que las tasas de RVS global fueron de 95% (149/157) para el tratamiento de 8 semanas y de 96% (223/233) para el tratamiento de 12 semanas. En pacientes con resistencias basales en NS3, la tasa de RVS con 8 semanas fue del 86% (19/22) y con resistencias en NS5a (A30K) del 76% (12/16). Igualmente en pacientes con F3 la tasa de RVS fue del 89% (24/27). Por ello, cuando exista evidencia de la presencia de estos factores de mal pronóstico (fibrosis F3 o alguna de las citadas resistencias), se recomienda alargar el tratamiento a 12 semanas.

En pacientes cirróticos *naïves* se recomienda la duración de 12 semanas, en el estudio SURVEYOR-2¹⁴, donde la tasa de RVS fue del 100% (48/48). En pacientes cirróticos sin respuesta previa a IFN se recomienda una duración de 16 semanas. Esta recomendación se basa en el estudio SURVEYOR-2.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver sección pacientes descompensados).

****RECOMENDACIONES GENOTIPO 3**

Se pueden utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- **Glecaprevir/pibrentasvir 8 semanas para pacientes no cirróticos. En caso de que haya factores de mal pronóstico, extender tratamiento a 12 semanas y en pacientes con cirrosis a 16 semanas (AI)**
- **Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas en pacientes tanto cirróticos como no cirróticos (AI)**

- Genotipo 4

Se consideran recomendadas en estos enfermos las combinaciones elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir y sofosbuvir/velpatasvir.

Elbasvir/grazoprevir

Se recomienda elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas en pacientes *naïves*. En un análisis conjunto de ensayos clínicos con EBR/GZR, 97 de 101 (96%) enfermos con genotipo 4, *naïve* tratados con este fármaco 12 semanas, sin RBV lograron RVS12. Por el contrario, sólo 39 de 44 (89%) de los pretratados con PR respondieron²⁰, por lo que esta pauta no es aconsejable en este escenario.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver sección pacientes descompensados)

Glecaprevir/pibrentasvir

Se recomienda la utilización de glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis. En el ensayo en fase 3 ENDURANCE-4, se incluyeron 76 pacientes *naïve* o pretratados con Peg-IFN y/o RBV y/o SOF, sin cirrosis hepática, que recibieron GLE/PIB 12 semanas²¹. De ellos, 76 (99%) lograron RVS12. En un análisis integrado de ensayos clínicos con GLE/PIB, en el que se incluyeron 62 enfermos con genotipo 4 no cirróticos tratados durante ocho semanas, 59 (95%) lograron RVS12 en el análisis por intención de tratar, pero ninguno de los tres que no la alcanzaron tuvo un fallo virológico, por lo que la tasa de RVS por intención de tratar modificada fue del 100%²².

En el ensayo en fase 3 EXPEDITION-1, se reclutaron 16 pacientes con genotipo 4 y cirrosis compensada, que fueron tratados 12 semanas con GLE/PIB, y todos lograron RVS12²³. Los datos de vida real comunicados hasta la fecha (registro alemán y estudio NAVIGATOR-II), aunque aún escasos, son coherentes con los del EXPEDITION-1.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver sección pacientes descompensados).

Ledipasvir/sofosbuvir

Se recomienda la utilización de ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. En el estudio SYNERGY²⁴, de 21 pacientes (33% cirróticos), 20 (95%) lograron RVS12. En un

estudio multicéntrico francés²⁵, 31 de 34 (91%) pacientes no cirróticos y los 10 (100%) cirróticos incluidos lograron RVS12. Los datos comunicados de práctica clínica, con un mayor número de pacientes que en ensayos clínicos, han mostrado también tasas de RVS superiores al 95%²⁶.

Sofosbuvir/velpatasvir

Se recomienda la utilización de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas. En el ensayo ASTRAL-1 que, globalmente, incluyó un 19% de cirróticos, se trataron 116 pacientes con genotipo 4 con SOF/VEL 12 semanas, de los que todos lograron RVS12²⁷. En el ensayo POLARIS-2²⁸ se incluyeron 57 pacientes con genotipo 4 tratados con SOF/VEL y el 98% alcanzó RVS12. Igualmente, todos los 60 pacientes con genotipo 4 incluidos en un análisis integrado de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis participantes en ensayos del desarrollo clínico de SOF/VEL consiguieron RVS12²⁹.

****RECOMENDACIONES GENOTIPO 4:**

Se puede utilizar cualquiera de estas combinaciones:

- **Elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas (BI) en pacientes naïve.**
 - **Glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis (AI)**
 - **Ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas (BI)**
 - **Sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas (AI)**
-
- Genotipos 5 y 6

En estos pacientes se pueden utilizar las pautas glecaprevir/pibrentasvir, ledipasvir/sofosbuvir y sofosbuvir/velpatasvir

Glecaprevir/pibrentasvir

Se recomienda glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y durante 12 semanas en pacientes cirróticos. En el estudio ENDURANCE-5,6³⁰ cuyos datos han sido presentados sólo de manera preliminar, 22 de 23 (96%) pacientes con

genotipo 5 y 46 de 47 (98%) con genotipo 6 lograron RVS12, sin diferencias entre cirróticos y no cirróticos. En un análisis integrado de ensayos clínicos con GLE/PIB, que incluyó 30 pacientes con genotipo 5 (2 tratados durante ocho semanas) y 43 con genotipo 6 (12 tratados 8 semanas) el 100% logró RVS12²¹.

Esta combinación está contraindicada en pacientes cirróticos descompensados o con historia previa de descompensación (ver sección pacientes descompensados)

Ledipasvir/sofosbuvir

Se recomienda ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. En un estudio multicéntrico francés, 39 de 41 (95%) pacientes con genotipo 5, nueve de ellos cirróticos, consiguieron RVS12 con LDV/SOF 12 semanas. Este mismo régimen consiguió RVS12 en 24 de 25 (96%) pacientes naives y pretratados con genotipo 6 en un estudio neozelandés³¹.

Sofosbuvir/velpatasvir

Se recomienda sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas. Veintitrés de 24 (96%) pacientes con genotipo 5 y los 38 (100%) con genotipo 6 tratados 12 semanas con SOF/VEL en el ensayo ASTRAL-1²⁷ consiguieron RVS12. Los nueve pacientes con genotipo 6 en la rama de SOF/VEL del POLARIS-2²⁸ también consiguieron RVS. En un análisis integrado de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis reclutados en ensayos clínicos con SOF/VEL, los 13 (100%) y 20 (100%) con genotipo 5 y 6, respectivamente, consiguieron RVS12²⁹.

****RECOMENDACIONES GENOTIPO 5 y 6:**

Se pueden utilizar cualquiera de estas pautas

- **Glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y 12 semanas en pacientes con cirrosis (BI)**
- **Ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas (BI)**
- **Sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas (BI)**

2.b) RETRATAMIENTO EN PACIENTES CON FRACASO A TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA

Aunque la tasa de RVS es cada vez más alta, existe un número limitado de pacientes que fracasan al tratamiento antiviral previo.

En estos casos es esencial hacer un análisis del cumplimiento terapéutico así como revisar si recibió el régimen óptimo con la duración adecuada.

El retratamiento debe ser guiado por la probabilidad de respuesta según el perfil individual de resistencias, o bien de acuerdo al tratamiento previo recibido, si no existe opción de realizar determinación de resistencias.

La combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir se recomienda en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada con fracaso a cualquier régimen de antivirales de acción directa, durante 12 semanas. Esta recomendación se basa en los estudios POLARIS 1 y POLARIS 4. En el estudio POLARIS 1³², que incluyó pacientes con fallos a regímenes con inhibidores de NS5a, y hasta un 46% de pacientes cirróticos, se obtuvo con este régimen durante 12 semanas una tasa de RVS del 96% (253/263). En el estudio POLARIS 4³², que incluyó pacientes con fallos a regímenes sin inhibidores de NS5a y hasta un 46% de pacientes cirróticos, se obtuvo una tasa de RVS del 98% (178/182), con 12 semanas de tratamiento. No se observó en estos estudios ningún impacto del genotipo ni de las resistencias basales en la tasa de RVS. No existe ningún dato que permita recomendar el uso de ribavirina.

En pacientes cirróticos descompensados, que no pueden recibir un régimen que contenga un inhibidor de la proteasa, se recomienda sofosbuvir/velpatasvir con ribavirina durante 24 semanas.

No se recomienda el uso de glecaprevir/pibrentasvir como rescate. Esta recomendación se basa en el estudio MAGELLAN 1³³. La combinación de sofosbuvir/glecaprevir/pibrentasvir puede ser utilizada como último rescate en pacientes con criterios de mala respuesta. Esta recomendación está basada en la

inhibición más potente in vitro conseguida por pibrentasvir en comparación con el resto de inhibidores de NS5a y en los datos preliminares de un estudio en el que esta combinación consiguió un 100% de RVS. En el estudio MAGELLAN-3³⁴, esta combinación consiguió rescatar 22/23 pacientes con fracaso previo a glecaprevir/pibrentasvir. Aunque no existe ninguna evidencia publicada, esta combinación podría considerarse en el rescate de la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que en muchos escenarios no alcanza el 100% de respuesta.

****RECOMENDACIONES PARA EL RETRATAMIENTO DE PACIENTES CON FRACASO A ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA:**

- Conocer el perfil de resistencias del paciente individual antes del retratamiento es útil, pero no imprescindible para realizarlo (BI)
- La combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas está recomendada como terapia de rescate en todos los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada que han fracasado a un tratamiento previo, con independencia del tipo de tratamiento o del genotipo (AI).
- En pacientes con cirrosis descompensada se puede utilizar la combinación Sofosbuvir/velpatasvir con Ribavirina durante 24 semanas(BII)
- La combinación sofosbuvir/glecaprevir/pibrentasvir debe ser reservada para casos excepcionales, como podría ser el rescate de pacientes que fallan a la combinación sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (CIII) o a glecaprevir/pibrentasvir(BII)

3. TRATAMIENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES

3.a) INFECCIÓN AGUDA POR VHC

En pacientes con hepatitis aguda por VHC, en términos generales, debe iniciarse tratamiento con AAD. Las pautas recomendadas son LDV/SOF y EBR/GZR. Las tasas de RVS que se alcanzan en genotipo 1 con LDV/SOF durante 6 semanas son del 100%³⁵.

La RVS a este mismo tratamiento en pacientes infectados por VIH es del 77%. Tanto LDV/SOF durante 8 semanas³⁶, como EBR/GZR durante 8 semanas³⁷, dan lugar a tasas de RVS altas en genotipo 1 o 4 en la infección por VIH, 100% y 98%, respectivamente. En sujetos con alta probabilidad de aclaramiento espontáneo (edad ≤ 35 años, pico de bilirrubina ≥ 6 mg/dL, IL28B CC y caída de ANR-VHC $\geq 1 \log_{10}$ tras 4 semanas de infección ó $\geq 2 \log_{10}$ en los pacientes coinfectados por VIH), puede plantearse observación y diferir la decisión de tratar la infección aguda. No hay datos suficientes para sustentar recomendaciones específicas en pacientes con genotipos no 1 ni 4, por lo que el tratamiento será el mismo que el de la infección crónica.

****RECOMENDACIONES PARA INFECCIÓN AGUDA POR VHC :**

- Debe tratarse de la infección aguda por genotipo 1 o 4 en todos los pacientes con pocas posibilidades de curación espontánea (AII).
- Los pacientes no infectados por VIH con hepatitis aguda por genotipo 1 o 4 pueden tratarse con LDV/SOF durante 6 semanas (AI).
- Los pacientes infectados por VIH con hepatitis aguda por genotipo 1 o 4 pueden tratarse con EBR/GZR durante 8 semanas (AI) o con LDV/SOF durante 8 semanas (AI).
- Las hepatitis agudas por genotipos distintos del 1 y el 4 deben tratarse como las correspondientes infecciones crónicas (AIII).

3.b) CIRROSIS HEPÁTICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y DESCOMPENSACIÓN CLÍNICA.

El tratamiento antiviral está indicado en todos los pacientes con cirrosis descompensada, independientemente de la indicación de trasplante hepático. Lógicamente en aquellos pacientes sin indicación de trasplante el tratamiento no está indicado en presencia de comorbilidades graves, que condicionen la sobrevida de paciente a corto plazo.

En pacientes con indicación de trasplante, es importante recordar que la eliminación del virus se asocia a una mejoría de la función hepática en una proporción significativa de casos; de hecho se produce la salida de la lista entre un 15-20% de pacientes que obtienen RVS^{38,39}. Con los datos de que se dispone a día de hoy, parece que el mayor beneficio se obtendría en aquellos individuos con un MELD inferior a 18-20. En pacientes con MELD muy altos no parece que el tratamiento antiviral suponga un beneficio claro y por lo tanto, éste puede demorarse hasta una vez el paciente haya sido trasplantado³.

Es importante recordar que en este grupo de pacientes está contraindicada la utilización de inhibidores de proteasa y que, por lo tanto, el tratamiento se basará en la combinación de sofosbuvir y un inhibidor de la proteína NS5A (sofosbuvir/ledipasvir sofosbuvir/velpatasvir).

En pacientes con indicación de trasplante hepático por carcinoma hepatocelular el tratamiento antiviral debe individualizarse. Existen estudios que sugieren una asociación temporal entre la administración de antivirales de acción directa y la recurrencia del carcinoma hepatocelular^{40,41}. No obstante, estos hallazgos son controvertidos y otros estudios retrospectivos, de cohortes y metanálisis no han confirmado dicha asociación.

Los regímenes terapéuticos recomendables en pacientes con cirrosis descompensada son ledipasvir/sofosbuvir y sofosbuvir/velpatasvir.:

Ledipasvir/sofosbuvir

Los estudios SOLAR-1 y SOLAR-2^{42,43} evaluaron la eficacia de LDV/SOF con RBV durante 12 o 24 semanas en pacientes CPT B7 a C12, mayoritariamente genotipo 1. Incluyeron a más de 300 pacientes, el 70% pre-tratados y el 58% genotipo 1a. Las tasas de RVS a las 12 semanas oscilaron entre el 83-94%, sin diferencias con las tasas obtenidas en aquellos tratados durante 24 semanas. La eficacia en genotipo 4 fue de 57% (SOLAR-1) y 86% tras 12 o 24 semanas de tratamiento (SOLAR-2).

En la cohorte británica de vida real, en la que se incluyeron 280 pacientes mayoritariamente CPT-B y C, la combinación LDV/SOF con o sin RBV durante 12 semanas obtuvo una eficacia en genotipo 1 del 86 y 81%, respectivamente. Esta combinación (con y sin RBV) se evaluó igualmente en pacientes infectados por genotipo 3, siendo la cifra de RVS del 59% y 43% respectivamente, por lo que se considera sub-óptima⁴⁴.

Sofosbuvir/velpatasvir

En el estudio ASTRAL-4 se evaluó la eficacia de SOF/VEL, con o sin RBV, 12 o 24 semanas en pacientes con cirrosis descompensada (sólo CPT B). Se incluyeron a 267 pacientes y la tasa global de RVS en pacientes tratados durante 12 semanas sin RBV fue de 83%, siendo por subgrupos, en genotipo 1a: 88%; 1b:89%, 2:100%; G3:50% y 4:%. Con RBV, la RVS global fue 94%; en genotipo 1a: 94%; 1b:100%, 2:100%; 3: 85% y 4: 100%⁴.

****RECOMENDACIONES TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y DESCOMPENSACIÓN CLÍNICA:**

- En general, el tratamiento antiviral está indicado en todos los pacientes con cirrosis descompensada que no presenten comorbilidades graves que condicionen la sobrevida del paciente (AI).
- En pacientes en lista de espera de trasplante, el tratamiento antiviral prevendría la infección del injerto y, en una proporción considerable de casos (15-20%) puede evitar el TH al mejorar la función hepática (AII).

- La mejoría en la función hepática se ha observado particularmente en pacientes con MELD <20. Por dicho motivo, en los pacientes con cirrosis descompensada grave (MELD≥20) se recomienda posponer el tratamiento al post-TH (BII)
- La pauta terapéutica recomendada en estos pacientes es la combinación de velpatasvir y sofosbuvir durante 12 semanas. Siempre que sea posible se recomienda la utilización de RBV; en caso de que no sea posible, se alargará el tratamiento a 24 semanas.
- En el paciente en lista de espera de trasplante por carcinoma hepatocelular la prioridad debe ser el tratamiento del cáncer. La indicación de tratamiento antiviral debe individualizarse, ya que no puede descartarse la posible influencia de la utilización de antivirales de acción directa en la progresión tumoral.

3.c) TRASPLANTE HEPÁTICO

Pacientes trasplantados con recurrencia de la infección por VHC

En nuestro medio, la cirrosis por el VHC era la principal indicación de TH (www.sethepatico.org) hasta hace bien poco. El tratamiento de pacientes cirróticos infectados por el VHC ha hecho que la indicación de trasplante por descompensación en este grupo de pacientes se haya reducido de forma significativa⁴⁵. Además, gran parte de los pacientes con carcinoma hepatocelular en el contexto de una cirrosis por el VHC e indicación de trasplante ya han recibido tratamiento con AAD (y no presentan una infección activa por el VHC). Si a ello se suma el hecho de que la mayoría de los pacientes trasplantados de hígado con infección por VHC ya han recibido tratamiento durante los últimos años, son pocos los pacientes que actualmente requieren tratamiento en el post-trasplante.

A pesar de las consideraciones previas, disponemos de regímenes terapéuticos eficaces y seguros para erradicar la infección en este colectivo. Los tratamientos que se recomiendan en pacientes receptores de trasplante hepático son ledipasvir/sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir.

Ledipasvir/sofosbuvir

La combinación de LDV/SOF+RBV durante 12 (vs 24) semanas es una opción que ha sido estudiada en dos ensayos clínicos^{42,43} obteniéndose unas tasas de curación de la infección cercanas al 100% en pacientes F0-F4 y superiores al 80% en pacientes con cirrosis descompensada (CPT B y C), independientemente de la duración del tratamiento. En estos estudios, donde se incluyeron fundamentalmente pacientes infectados por el genotipo 1, la frecuencia de RVS fue del 96%-98% en pacientes sin cirrosis (108/111) o con cirrosis compensada (49/51), 85%-88% (45/52) en aquellos con disfunción moderada y 60%-75% (6/9) en los pacientes con insuficiencia hepática grave. El perfil de seguridad fue muy bueno.

Glecaprevir/pibrentasvir

El ensayo MAGELLAN-2 evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir en 100 pacientes trasplantados hepáticos (80) y renales (20). Se incluyeron pacientes a partir de los 3 meses del trasplante, infectados con cualquier genotipo (GT1, 2, 4-6), naïve o previamente tratados con IFN y ribavirina (con o sin sofosbuvir). La mayoría de pacientes tenían fibrosis leve (no se incluyeron individuos con cirrosis). La duración del tratamiento fue de 12 semanas. La tasa de RVS fue del 98% y sólo se constató un fallo virológico en un paciente trasplantado hepático infectado por el G3 y con fibrosis leve. No se observaron efectos adversos graves relacionados con la medicación. Cabe destacar que glecaprevir puede interactuar de forma leve con inmunosupresores de uso frecuente, como ciclosporina A y tacrolimus, por lo que se recomienda monitorización de sus niveles durante el tratamiento.

Sofosbuvir/velpatasvir

Esta pauta terapéutica se ensayó en 79 pacientes trasplantados hepáticos infectados por diversos genotipos (37 [47%] genotipo 1, 3 [4%] genotipo 2, 35 [44%] genotipo 3, y 4 [5%] genotipo 4 HCV). Los pacientes recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir, sin ribavirina, por espacio de 12 semanas. Un 18% tenía cirrosis compensada y el 60% habían recibido tratamiento previo. La mediana del tiempo de trasplante al inicio del tratamiento fue de 7 años. La tasa de RVS fue del 96%. Sólo se registraron dos fallos virológicos: un paciente con genotipo 1, naïve y no cirrótico, y un

paciente con genotipo 3, no cirrótico y con tratamiento previo. No se reportaron efectos adversos atribuibles al tratamiento.

****RECOMENDACIONES PACIENTES TRASPLANTADOS CON RECURRENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHC:**

- El tratamiento de la hepatitis C post-trasplante está indicado en todos los pacientes (AI).
- La utilización de regímenes terapéuticos pangenotípicos es la opción más recomendable en estos momentos. Tanto la combinación de glecaprevir/pibrentasvir como sofosbuvir/velpatasvir, sin ribavirina, y durante un período de 12 semanas, serían las pautas terapéuticas a utilizar para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes trasplantados (AI).
- En el caso de la utilización de glecaprevir/pibrentasvir es aconsejable la monitorización de los niveles de inmunosupresores, especialmente en el caso de ciclosporina (BII).
- En pacientes con cirrosis hepática compensada del injerto, infectados por el genotipo 3, las recomendaciones para la utilización de estas dos pautas terapéuticas son las mismas que para pacientes inmunocompetentes(BII)
- En pacientes con cirrosis hepática descompensada las pautas serán las mismas que utilizadas en pacientes no trasplantados (BII)

3.d) COINFECCIÓN POR VIH

Algunos datos indican que las tasas de RVS podrían ser ligeramente inferiores en la coinfección por VIH/VHC. En la hepatitis aguda, pautas de 6 semanas, que son muy eficaces en individuos sin infección por VIH, dan lugar a peores tasas de RVS en los infectados por VIH (ver capítulo correspondiente). En la hepatitis crónica, en la mayor parte de los estudios, existe una pequeña diferencia en la frecuencia de RVS en contra de los coinfectados por VIH/VHC⁴⁶⁻⁴⁸, consecuencia de una mayor tasa de recidivas. Antes de plantear un tratamiento con AAD en la coinfección por VIH/VHC, deben revisarse las interacciones potenciales entre el tratamiento antirretroviral y los AAD.

Para ello resulta muy útil consultar la web de interacciones en hepatitis vírica de la Universidad de Liverpool (<https://www.hep-druginteractions.org>).

****RECOMENDACIONES PARA COINFECCION POR VIH:**

- Los pacientes con hepatitis crónica por VHC e infección por VIH deben tratarse con la misma pauta que aquellos sin infección por VIH (AI).
- No deben emplearse pautas de corta duración no probadas en ensayos clínicos en la coinfección por VIH/VHC. Pueden plantearse de forma individualizada en pacientes con altas probabilidades de respuesta (BII).
- Deben revisarse las interacciones potenciales entre la terapia antirretroviral y los AAD actuales antes de iniciar un tratamiento con estos fármacos (AI).

3.e) INSUFICIENCIA RENAL

Las opciones de tratamiento para los individuos aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1.73 m² se restringen a EBR/GZR y GLE/PIB. Si el uso de RBV es necesario, debe iniciarse con dosis bajas, 200-400 mg cada 24-48 horas, y ajustar según los niveles de hemoglobina. Los pacientes en estadio CKD 4, es decir con filtrado de 15-29 ml/min/1.73 m², si es posible, no deben recibir SOF, dado que SOF y su principal metabolito se eliminan por vía renal⁴⁹. En la cohorte, TARGET los tratamientos basados en SOF en pacientes en estadio CKD 4 ó 5 dieron lugar a tasas de RVS y tolerabilidad similares al resto de pacientes, aunque con riesgo de deterioro de la función renal⁵⁰. En los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio CKD 3, (filtrado de 30-59 ml/min/1.73 m²) se deben seguir las recomendaciones generales de tratamiento sin ajuste de dosis.

Elbasvir/grazoprevir

EBR/GZR es un régimen seguro y eficaz en pacientes infectados por genotipo 1 con aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1.73 m². En el estudio C-SURFER^{51,52}, 212 de 221 (96%) pacientes (6% cirróticos) tratados con EBR/GZR 50/100 mg/24 h consiguieron RVS, con una frecuencia similar de efectos adversos en los grupos

placebo y tratado. En un estudio observacional se han confirmado estos resultados, con tasas de RVS del 96% en 747 pacientes en estadio CKD 4 ó 5⁵³.

Glecaprevir/pibrentasvir

GLE/PIB se ha ensayado en 104 pacientes en estadio CKD 4 ó 5 con distintos genotipos, incluyendo 54 infectados por genotipo 1, en el estudio abierto de un solo brazo EXPEDITION-4⁵⁴. Las tasas de RVS globales fueron del 98%. Los efectos adversos graves observados no fueron atribuibles al tratamiento.

Si se plantea el trasplante renal en sujetos infectados por VHC, debe discutirse el mejor momento para tratar la infección. Los AAD hoy disponibles no interaccionan significativamente con los inmunosupresores empleados para evitar el rechazo (<https://www.hep-druginteractions.org>), por lo que las opciones se abren a tratar la infección por VHC tanto antes como después del trasplante.

****RECOMENDACIONES PARA INSUFICIENCIA RENAL:**

En los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio CKD 4 ó 5, es decir, con aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1.73 m², se deben seguir las siguientes recomendaciones:

- **Genotipo 1 ó 4**
 - **EBR/GZR siguiendo las recomendaciones generales (AI para genotipo 1, AIII para genotipo 4)**
 - **GLE/PIB siguiendo las recomendaciones generales (AI)**
- **Genotipo 2 ó 3:**
 - **GLE/PIB siguiendo las recomendaciones generales (AI)**
 - **Situaciones en las que no pueda usarse una pauta basada en un inhibidor de la proteasa del VHC (EBR/GZR o GLE/PIB):SOF/VEL, vigilando la función renal estrechamente (CIII)**
- **En los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio CKD 3, es decir con aclaramiento de creatinina de 30-59 ml/min/1.73 m², se deben seguir las recomendaciones generales de tratamiento (AI).**

- Los pacientes que hayan recibido un trasplante renal pueden recibir tratamiento con AAD siguiendo las recomendaciones generales (AII). La decisión de tratar la infección por VHC antes o después del trasplante renal debe individualizarse (AII).

BIBLIOGRAFIA

- [1] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and non cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1–13.
- [2] Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2017;152:164–175, e164.
- [3] EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2018 Apr 9. pii: S0168-8278(18)31968-8. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026. [Epub ahead of print]
- [4] Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 2018;378:354–369.
- [5] Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062–1068
- [6] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
- [7] Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–1888.
- [8] Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705–713.
- [9] Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, Gea F, Lens S, García-Samaniego J, Sacristán B, García-Eliz M, Llerena S, Pascasio JM, Turnes

- J, Torras X, Morillas RM, Llaneras J, Serra MA, Diago M, Rodriguez CF, Ampuero J, Jorquera F, Simon MA, Arenas J, Navascues CA, Bañares R, Muñoz R, Albillos A, Mariño Z; Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Gro. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol*. 2017 Jun;66(6):1138-1148. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.028. Epub 2017 Feb 9.
- [10] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599–2607.
- [11] Tsai N, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, et al. Utilization of DAA therapies ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir/ velpatasvir in patients with genotype 1 HCV: real-world experience from the TRIO network. *J Hepatol* 2017;66:S726.
- [12] Landis CS, Sulkowski MS, Reau N, Lutchman GA, Vainorius M, Welzel TM, et al. Safety and efficacy of velpatasvir and sofosbuvir-based regimens for the treatment of HCV genotype 1–6: results of the HCV TARGET study. *Hepatology* 2017;66:587A.
- [13] Zeuzem S, Serfaty L, Vierling J, Cheng W, George J, Sperl J, et al. The safety and efficacy of elbasvir and grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Gastroenterol* 2018, in press.
- [14] Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;67:263–271.
- [15] Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2018, in press.
- [16] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608–2617.
- [17] Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 Phase 3 randomized trials. *Gastroenterology* 2017;153:113–122.
- [18] Buti Ferret M, Pineda JA, Calleja Panero JL, Rodríguez M, Morillas RM, Pascasio JM, Rivero A, McNabb B, Zhang G, Camus G, Stamm L, Brainard D, Subramanian M,

Carrión JA, Andrade RJ, Morano Amado LE, Turnes J, Lens S, Casado M, Esteban R. Safety and efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir with and without ribavirin in genotype 3 HCV- infected patients with cirrhosis. PS-035

[19] Foster GR, Gane E, Asatryam A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol* 2017;66:S33.

[20] Lawitz E, Landis CS, Maliakkal BJ, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Zhang J, et al. Safety and efficacy of treatment with once-daily ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg) for 12 weeks in genotype 1 HCV-infected patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2017;66:848A.

[21] Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807–816.

[22] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour Jr H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537–1545.

[23] Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londono MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:585–594.

[24] Kramer JR, Puenpatom A, Erickson K, Cao Y, Smith DL, El-Serag HB, et al. Effectiveness of elbasvir/grazoprevir in patients with chronic hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Veterans Affairs system. *Hepatology* 2017;66:597A.

[25] Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448–1455.

[26] Crespo J, Calleja JL, Fernández I, Sacristan B, Ruiz-Antorán B, Ampuero J, Hernández-Conde M, García-Samaniego J, Gea F, Buti M, Cabezas J, Lens S, Morillas RM, Salcines JR, Pascasio JM, Turnes J, Sáez-Royuela F, Arenas J, Rincón D, Prieto

M, Jorquera F, Sanchez Ruano JJ, Navascués CA, Molina E, Moya AG, Moreno-Planas JM; Spanish Group for the Study of the Use of Direct-acting Drugs Hepatitis C Collaborating Group. Real-World Effectiveness and Safety of Oral Combination Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun;15(6):945-949.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.020. Epub 2017 Feb 24.

[27] Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2599-607.

[28] Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology* 2017; 153:113-22.

[29] Asselah T, Bourgeois S, Pianko S, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1-6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. *Liver Int* 2018; 38:443-450.

[30] Asselah T, Nguyen T, Yao B, Florence W, Mahomed A, Lim SG, et al. Efficacy and safety of 30-Glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 5 or 6 infection: the ENDURANCE-5, 6 study. *International Liver Conference 2018; Paris, Francia*. 11-15 de Abril. Abstract GS-012.

[31] Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang P, Brainard D, et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*. 2015 Nov;149(6):1454-1461

[32] Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017;376:2134–2146.

[33] Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hezode C, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology* 2018;67:1253–1260.

[34] David L. Wyles, Ola Weiland, Betty Yao, Robert Reindollar, Frank Weilert, Jean-Francois Dufour, Stuart Gordon, Fred Poordad, Albrecht Stoehr, Ashley Brown, Stefan Mauss, Suvajit Samanta, Tami Pilot-Matias, Lino Rodrigues, Roger Trinh. March 4–7,

2018. Boston, Massachusetts Abstract Number: 127 Retreatment of hepatitis C infection in patients who failed glecaprevir/pibrentasvir.

[35] Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, Phase 2 study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:215–222.

[36] Naggie S, Fierer DS, Hughes M, Kim AY, Luetkemeyer A, Vu V, et al. 100% SVR with 8 weeks of ledipasvir/sofosbuvir in HIV-infected Men with Acute HCV Infection: Results from the SWIFT-C Trial (Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute HCV in HIV-1 Infected [AASLD abstract 196]. *Hepatology* 2017;66:1-148.

[37] Boerekamps A, De Weggheleire A, van den Berk G, Lauw F, Claassen M, Posthouwer D. Et al. 8 weeks of grazoprevir/elbasvir for acute HCV: A multicenter clinical trial (DAHHS 2). CROI 2018, Boston, Massachusetts, EE.UU. Abstract: 128

[38] Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, Karam V, Salizzoni M, Andujar RL, Fondevila C, De Simone P, Morelli C, Fabregat-Prous J, Samuel D, Agarwaal K, Gonzales EM, Charco R, Zieniewicz K, De Carlis L, Duvoux C; all the contributing centres (www.eltr.org), the European Liver, Intestine Transplant Association (ELITA). Impact of DAAs on liver transplantation: major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol*. 2018 Jun 22. pii: S0168-8278(18)32163-9. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.010. [Epub ahead of print]

[39] Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, Manzano ML, Lorente S, Testillano M, Xiol X, Molina E, González-Diéguez L, Otón E, Pascual S, Santos B, Herrero JI, Salcedo M, Montero JL, Sánchez-Antolín G, Narváez I, Nogueras F, Giraldez Á, Prieto M, Fornis X, Londoño MC. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol*. 2017 Dec;67(6):1168-1176. doi: 10.1016/j.jhep.2017.08.008. Epub 2017 Aug 24.

[40] Reig M1, Mariño Z, Perelló C, Iñarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, Díaz A, Vilana R, Darnell A, Varela M, Sangro B, Calleja JL, Fornis X, Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free

therapy. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(4):719-726. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.008. Epub 2016 Apr

[41] Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, Lenzi M, Mazzella G, Verucchi G, Andreone P, Brillanti S. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(4):727-733. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.015. Epub 2016 Jun 24.

[42] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT- 450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–1992.

[43] Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: the MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol* 2016;64:19–28.

[44] Coilly A, Pageaux GP, Houssel-Debry P, Duvoux C, Radenne S, De Ledinghen V, et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAAs? *Hepatology* 2015;62:257A.

[45] Crespo G, Trota N, Londoño MC, Mauro E, Baliellas C, Castells L, Castellote J, Tort J, Fornis X, Navasa M. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):11-17. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.012. Epub 2018 Mar 2.

[46] Neukam K, Morano-Amado LE, Rivero-Juarez A, Mancebo M, Granados R, Tellez F, et al. HIV-coinfected patients respond worse to direct-acting antiviral-based therapy against chronic hepatitis C in real life than HCV-monoinfected individuals: a prospective cohort study. *HIV Clin Trials* 2017;18:126-134.

[47] Boesecke C, Ingiliz P, Berger F, Lutz T, Schewe K, Schulze Zur Wiesch J, et al. Liver Cirrhosis as a Risk Factor for Direct-Acting Antiviral Therapy Failure in Real-Life Hepatitis C Virus/Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Open forum infectious diseases* 2017;4:ofx158.

[48] Boesecke C, Ingiliz P, Berger F, Lutz T, Schewe K, Wiesch JS, et al. Same same but different? Risk of DAA therapy failure in real-life HCV/HIV coinfection. *CROI 2017.* Seattle, Washington, EE.UU. Abstract: 551.

[49] Lawitz E, Landis CS, Maliakkal BJ, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Zhang J, et al. Safety and efficacy of treatment with once-daily ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg) for

12 weeks in genotype 1 HCV-infected patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2017;66:848A.

[50] Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807–816.

[51] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour Jr H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015;386:1537–1545.

[52] Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londono MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:585–594.

[53] Kramer JR, Puenpatom A, Erickson K, Cao Y, Smith DL, El-Serag HB, et al. Effectiveness of elbasvir/grazoprevir in patients with chronic hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Veterans Affairs system. *Hepatology* 2017;66:597A.

[54] Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448–1455.

Tabla 1.

Pacientes no cirróticos					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/GZR
Gen 1a	naives	12 sem	8 sem	8-12 sem *	12 sem (RNA-VHC< 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	12 sem (RNA-VHC< 800.000 IU/ml)
Gen 1b	naives	12 sem	8 sem	8-12 sem *	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
Gen 2	naives	12 sem	8 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	No
Gen 3	naives	12 sem	8-12 sem **	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8-12 sem **	No	No
Gen 4	naives	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 5	naives	12 sem	8 sem	12 sem	No
	experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 6	naives	12 sem	8 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No

*Los pacientes naives, no cirróticos con una carga viral menor de 6.000.000 UI/ml pueden ser tratados durante 8 semanas

**En pacientes con factores de mal pronóstico (F3 o presencia de resistencias basales en NS3 o la A30K en NS5A) se recomienda alargar el tratamiento a 12 semanas

Tabla 2.

Pacientes con cirrosis compensada					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/RZR
Gen 1a	naives	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem (RNA-VHC< 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	12 sem (RNA-VHC< 800.000 IU/ml)
Gen 1b	naives	12 sem	12 sem	12 sem	12w
	experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	12w
Gen 2	naives	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	No
Gen 3	naives	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	16 sem	No	No
Gen 4	naives	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 5	naives	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 6	naives	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No

Guía AEEH de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C 2018

Coordinadores:

José Luis Calleja

Xavier Forns

Juan Macías

Juan Antonio Pineda

Panel de Expertos:

Marina Berenguer

María Buti

Jose Antonio Carrión

Inmaculada Fernández

Federico García

Miguel García del Toro

Rafael Granados

Luis Morano

Julio 2018