



## Carta al Director

María del Mar Sánchez Suárez   
Alicia Martín Roldán   
María Rosa Cantudo Cuenca 

# Glecaprevir/pibrentasvir en combinación con ribavirina como terapia de rescate en hepatitis C crónica

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

### Article history

Received: 17 February 2024; Revision Requested: 12 March 2024; Revision Received: 13 March 2024;  
Accepted: 5 April 2024; Published: 19 April 2024

Estimado Editor:

En la era actual del tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con antivirales de acción directa (AAD), la terapia es segura, eficaz, de duración relativamente corta y curativa en la mayoría de los pacientes con tasas de éxito sobre el 95%. Pese a ello, una minoría de pacientes no responden a la triple terapia. La selección de virus multirresistentes asociada al fracaso terapéutico puede dificultar la eficacia de las terapias de rescate [1]. Por ello presentamos el caso de un paciente varón de 50 años derivado a nuestro centro para estudio pretrasplante hepático por hepatocarcinoma y cirrosis hepática por VHC genotipo 3a con estadio funcional de CHILD-PUGH A5 y MELD 7. Fue tratado con sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) 12 semanas en 2020 y con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) 12 semanas en febrero de 2021 en su centro de origen, sin respuesta a ambos tratamientos.

En la primera consulta se determina la carga viral en sangre (550.000 UI/mL log 5,74) y se lleva a cabo estudio de resistencias donde se detecta mutación M28V y L31M que confiere resistencia a todos los inhibidores de NS5A y Q80K en el estudio de NS3 por lo que es resistente a voxilaprevir (VOX). En cuanto al estudio de NS5B, no se detectaron variantes asociadas. Atendiendo al perfil de resistencias, las opciones posibles son un inhibidor de NS5B, sofosbuvir (SOF), un inhibidor de NS3/4A distinto a VOX, como grazoprevir (GZR) o glecaprevir (GLE), añadiendo o no ribavirina (RBV) a la terapia. Se descartó GZR por no estar indicado en genotipo 3. Se realizó una búsqueda bibliográfica donde se encontraron series de casos pacientes con fallo a SOF/VEL/VOX que precisaron tratamiento de rescate (Tabla 1). Los antivirales empleados fueron glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) junto

con RBV, GLE/PIB + SOF + RBV, SOF/VEL/VOX + RBV y SOF/VEL + RBV [2-6]. Tras comprobar que no había interacciones significativas entre el tratamiento antiviral y su medicación habitual (omeprazol, risperidona, diazepam y desvenlafaxina), finalmente se prescribió GLE/PIB y RBV 600 mg cada 12 horas durante 16 semanas, duración recomendada en pacientes con genotipo 3 pretratados. El paciente obtuvo respuesta virológica sostenida (RVS) a las 12 semanas con resultado de ARN VHC en sangre indetectable.

En la actualidad no existen directrices clínicas que respalden la toma de decisiones a la hora de retratar a los pacientes en los que fracasa el tratamiento con SOF/VEL/VOX. El fallo a esta terapia antiviral se observa mayoritariamente en pacientes cirróticos infectados por genotipo 3 y 1a, no asociándose dicho fallo a ningún patrón específico de sustituciones asociadas a resistencia en NS3, NS5a y NS5b [5]. Con la evidencia disponible, aunque limitada, el retratamiento de estos pacientes, con esquemas basados en múltiples dianas como GLE/PIB + SOF + RBV o incluso el retratamiento con SOF/VEL/VOX + RBV durante 24 semanas, permite la RVS en un importante número de ellos. Además, también se ha demostrado una RVS del 100% en la estrategia de añadir RBV y/o SOF al tratamiento con GLE/PIB en pacientes que presentan un fallo terapéutico al mismo [3,7].

Actualmente no se puede demostrar que GLE/PIB + SOF + RBV sea superior a SOF/VEL/VOX + RBV para el tratamiento de rescate de múltiples fracasos de AAD [5]. Por lo tanto, se deben realizar más estudios sobre el tratamiento de los fracasos terapéuticos para aclarar esto. Por otro lado, aunque el estudio de resistencias antes de iniciar el rescate tras el fallo a SOF/VEL/VOX no se puede considerar obligatorio, conocer el genotipo de VHC y las resistencias, 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.

Correspondencia:  
Alicia Martín Roldán  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.  
Postal address: Avenida de las Fuerzas Armadas, 2, 18014, Granada  
E-mail: aliciamartinroldan@gmail.com

Tabla 1   Resultados búsqueda bibliográfica de pacientes con fallo a sofosbuvir/velpatavir/voxilaprevir						
Autor [Referencia]	Nº pacientes	Tratamiento rescate	RVS 12	N.º pacientes Genotipo 3	Tratamiento rescate	RVS 12
Bhattacharya <i>et al.</i> [2]	1	GLE/PIB + SOF + RBV	100%	1	GLE/PIB + SOF + RBV	100%
Wyles <i>et al.</i> [3]	23	GLE/PIB + SOF + RBV	96%	14	GLE/PIB + SOF + RBV	100%
Dietz <i>et al.</i> [4]	22	GLE/PIB (n=2) GLE/PIB + SOF+ RBV (n=15) VOX/VEL/SOF + RBV (n=4) VEL/SOF + RBV (n=1)	81%	12	VEL/SOF + RBV (n=1) VOX/VEL/SOF + RBV (n=2) GLE/PIB + SOF+ RBV (n=9)	88%
Martin <i>et al.</i> [5]	6	GLE/PIB + SOF + RBV	100%	2	GLE/PIB + SOF + RBV	100%
Meszaros <i>et al.</i> [6]	5	GLE/PIB + SOF + RBV	100%	3	GLE/PIB + SOF + RBV	100%

GLE: glecaprevir; PIB:pibrentasvir; RBV: ribavirina; RVS 12: respuesta viral sostenida a las 12 semanas; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatavir; VOX: voxilaprevir

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## BIBLIOGRAFÍA

- Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V; AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2023; ciad319. doi: 10.1093/cid/ciad319.
- Bernhard B, Stickel F. Successful fourth line treatment of a relapse patient with chronic hepatitis C virus infection genotype 3a using sofosbuvir, glecaprevir/pibrentasvir, and ribavirin: a case report. *Z Gastroenterol.* 2020;58(5):451-455. doi: 10.1055/a-1131-8058.
- Wyles D, Weiland O, Yao B, Weilert F, Dufour JF, Gordon SC, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2019; 70:1019-1023. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.031
- Dietz J, Di Maio VC, de Salazar A, Merino D, Vermehren J, Paolucci S, et al. Failure on voxilaprevir, velpatavir, sofosbuvir and efficacy of rescue therapy. *J Hepatol.* 2021; 74:801-810. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.017
- Martin MT, Patel S, Kulik L, Chan C. Glecaprevir/pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirin offers high cure rate for hepatitis C virus retreatment in real-world settings. *J Hepatol.* 2021;75(1):251-254. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.024.
- Meszaros M, Truchi R, Ouzan D, Tran A, Bourlière M, Pageaux G-P. Sofosbuvir, Glecaprevir, Pibrentasvir, and Ribavirin as a rescue therapy in difficult-to-treat HCV patients. *Hepatology.*

2021;74(4):2304-2306. doi: 10.1002/hep.31909

- Aragri M, Milana M, Di Maio VC, Lenci I, Carioti L, Perno C, Fet al. Successful ongoing retreatment with glecaprevir/pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirin in a patient with HCV genotype 3 who failed glecaprevir/pibrentasvir with both NS3 and NS5A resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(9):1266-1268. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.022.