SOCIEDADE PAULISTA DE INFECTOLOGIA

II FÓRUM DE HIV E HEPATITES VIRAIS DA SOCIEDADE PAULISTA DE INFECTOLOGIA

MESA REDONDA: REPERCUSSÃO CLÍNICA DA RESISTÊNCIA AOS ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA NA HEPATITE C

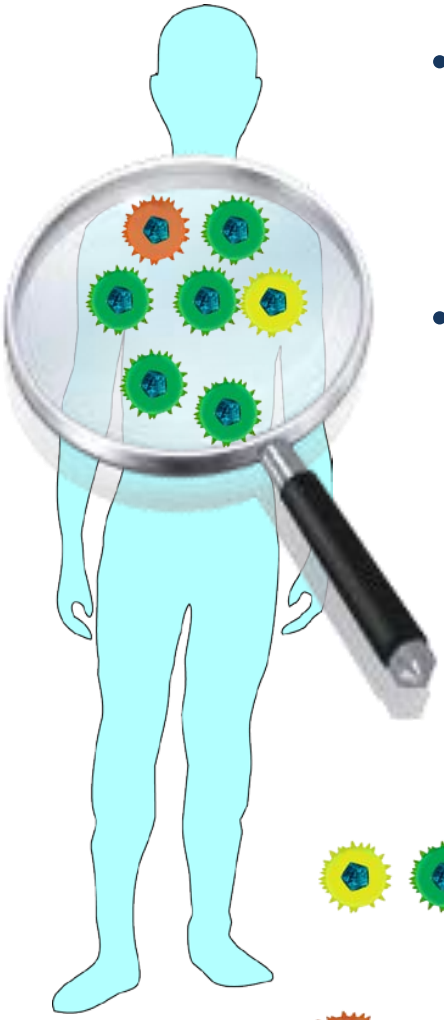
Resistência aos Inibidores de NS5A

Dra. Aline Gonzalez Vigani

Grupo de Estudos das Hepatites Virais – Unicamp

Ambulatório de Hepatites Virais do Município de Campinas

Infecção pelo Vírus da Hepatite C (VHC) e Variantes Associadas a Resistência (RAVs)



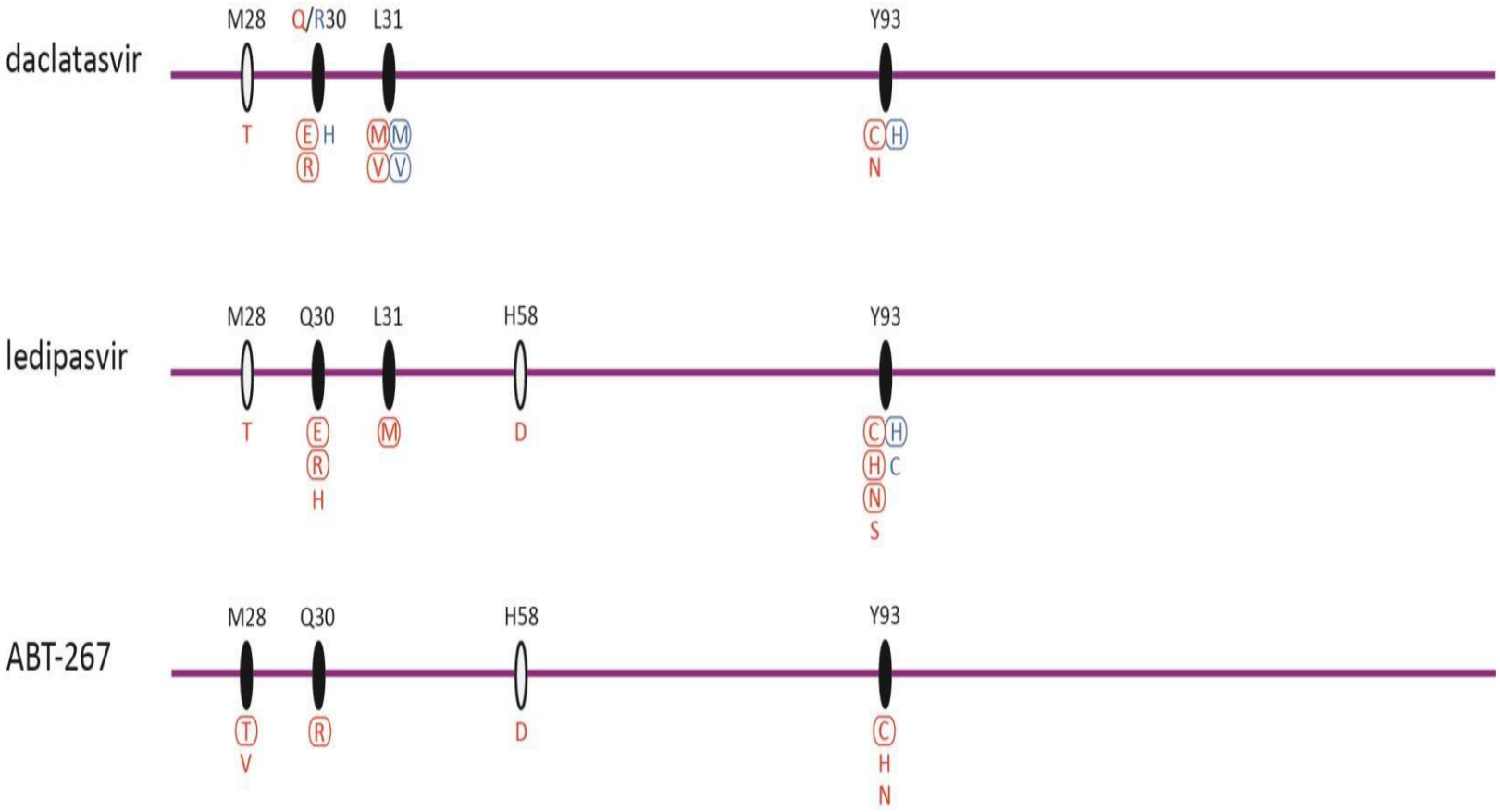
- Cada paciente carrega uma população heterogênea de VHC
  - Produzidos ~10^{12} vírus por dia
- Mutações ocorrem frequentemente durante a replicação do VHC
  - ~1 mutação de nucleotídeo por vírus produzido

Vírus selvagem

RAVs

- Vírus tipo selvagem
  - Dominante
  - Droga sensível
- RAVs
  - Minoria da população
  - Ocorrem pré tratamento

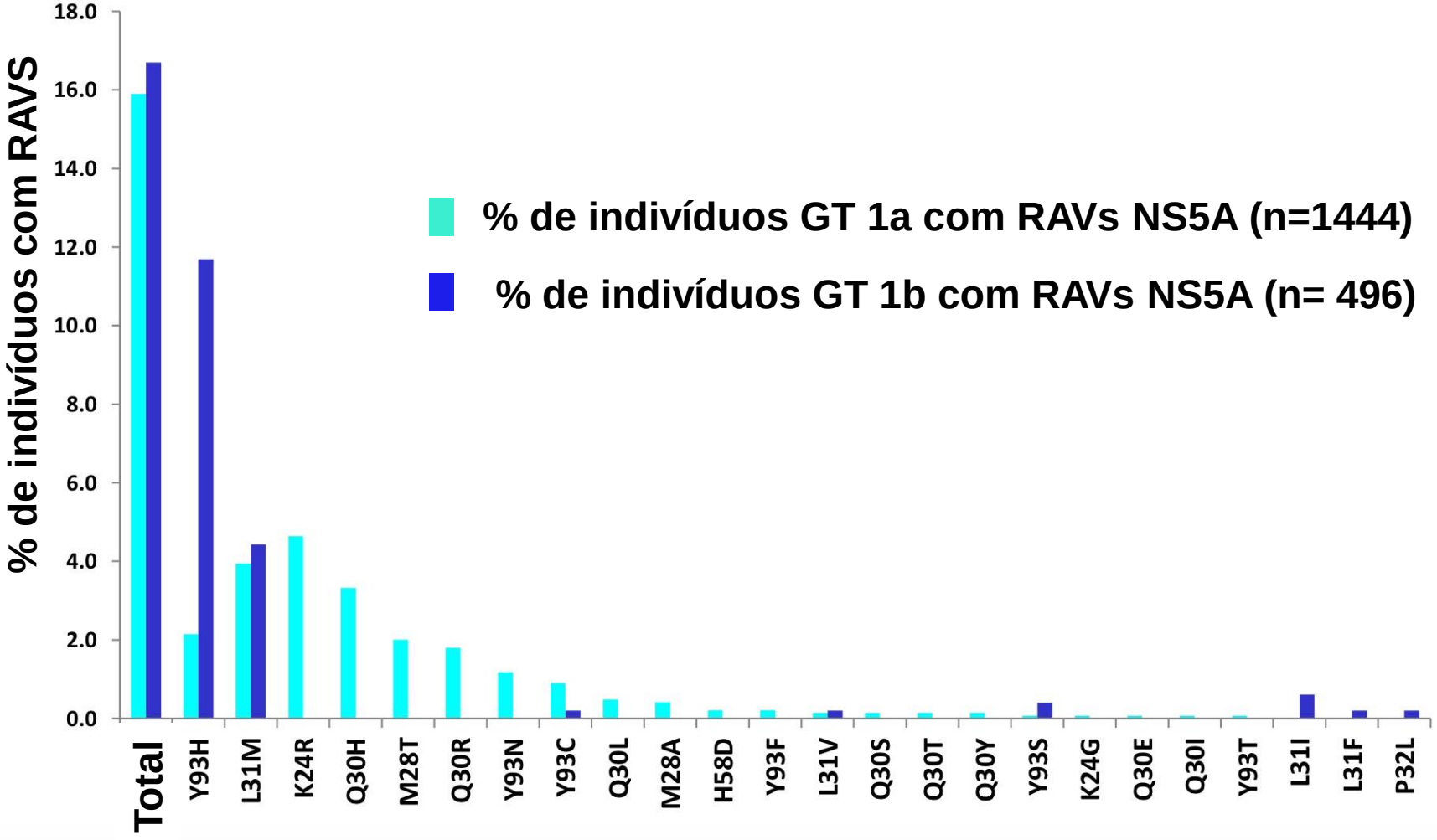
RAVs Específicas de NS5A



Resistência cruzada entre os inibidores NS5A

Prevalência de RAVs Específicas de NS5A Detectadas no Baseline

- **Dados dos estudos ION 1, 2 e 3**



Barreira Genética

- **Barreira genética: número e tipo de mudanças nucleotídicas necessárias para o vírus adquir resistência clínica a um antiviral**

Baixa

IProt 1ª geração

I NS5A (montagem) G1A

Intermediária

Não análogos aos nuc

IProt 2ª geração

I NS5A (montagem) Gñ1A

Alta

Análogos aos nucleos(t)

Barreira Genética NS5A
Genótipo 1a

Uma única substituição nucleotídica no genoma do subgenótipo 1a

↓

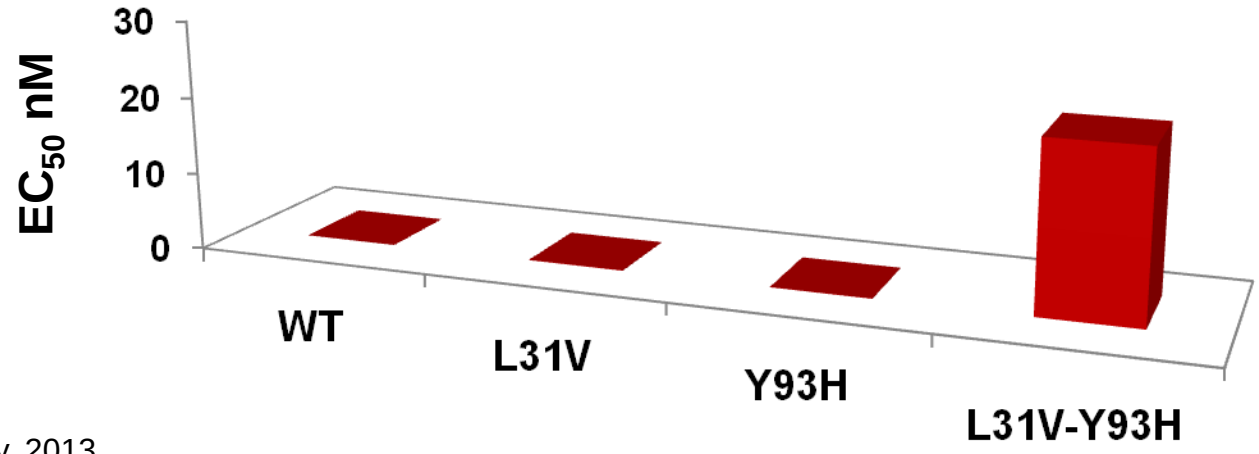
Mudança de aminoácido tirosina → aspargina na posição 93 da sequência proteica NS5A

↓

VHC 47.000 vezes menos susceptível ao daclatasvir

Barreira Genética NS5A
Genótipo 1b

- **Resistência do genótipo 1b é menos pronunciada**
- **São necessárias 2 mutações para redução da susceptibilidade do VHC subgenótipo 1-b ao daclastavir.**
- **As mutações únicas L31V ou Y93H tornam o VHC 24 a 28 vezes menos susceptível ao daclatasvir**
- **A mutação dupla L31V-Y93H torna o VHC 15.000 vezes menos susceptível**

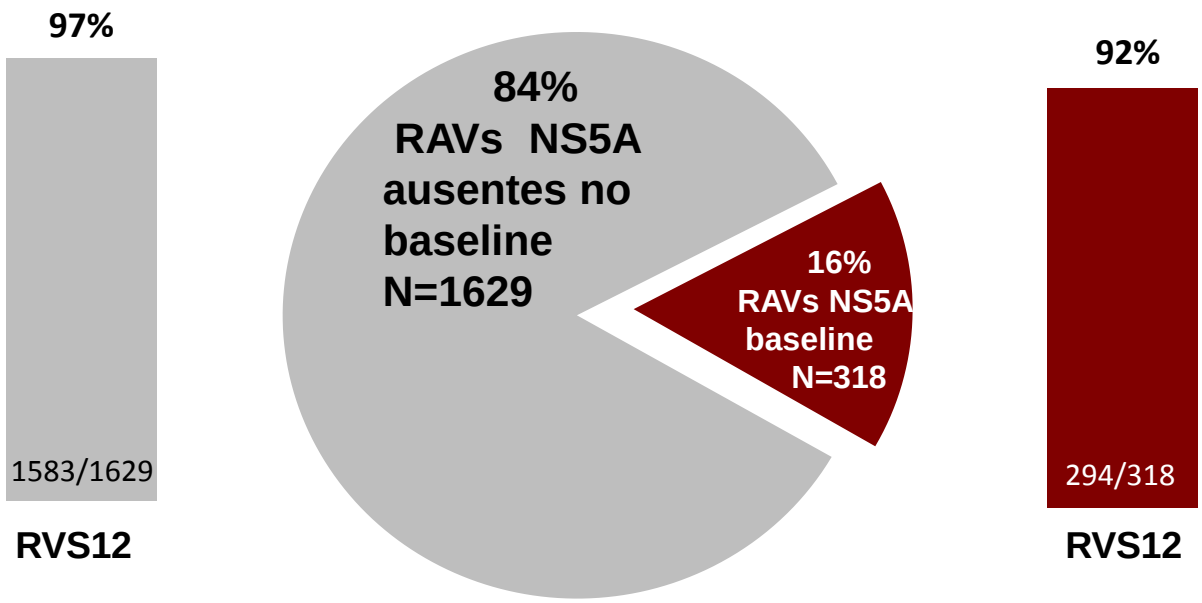


D. A. Herbst & K. R. Reddy, 2013

Resistência aos Inibidores de NS5A
Impacto no Tratamento e Retramento

- **Presença de RAVs pré-existentes ao início do tratamento afetam a taxa de RVS?**
- **Qual é o papel da resistência em pacientes que não atingem RVS (recidiva pós-tratamento)?**
- **Quanto tempo as RAVs persistem após o tratamento e as mesmas prejudicam as estratégias de retratamento?**

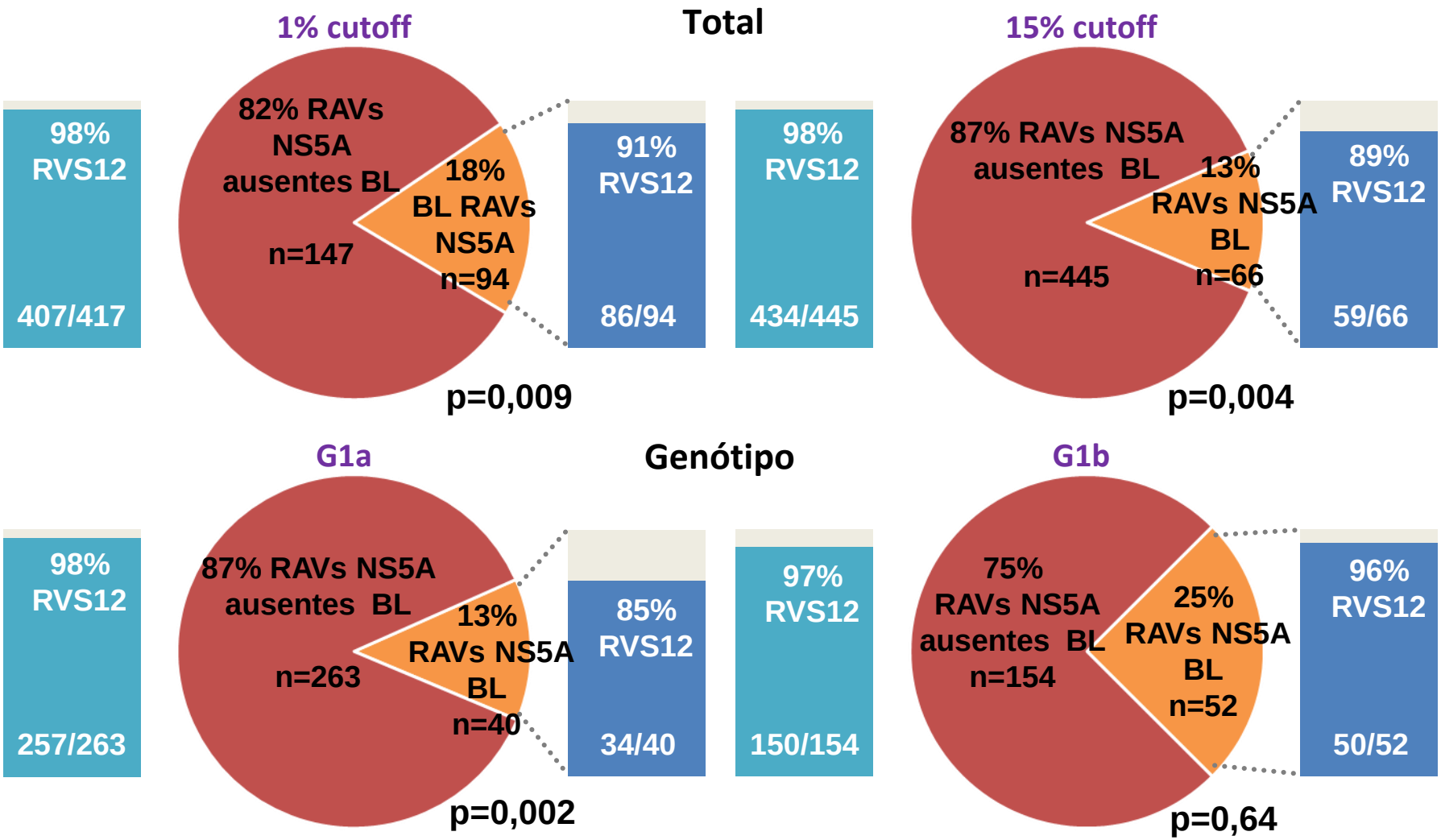
Impacto da Presença de RAVs NS5A no Baseline nas Taxas de RVS (ION-1, -2, -3)



1% cutoff

[1]Afdhal N et al, NEJM 2014 [2]Afdhal N et al, NEJM 201[3]Kowdley et al, NEJM 2014

Efeito das RAVs NS5A nas Taxas de RVS
Cirrose Compensada e Tratados com LDV/SOF ± RBV

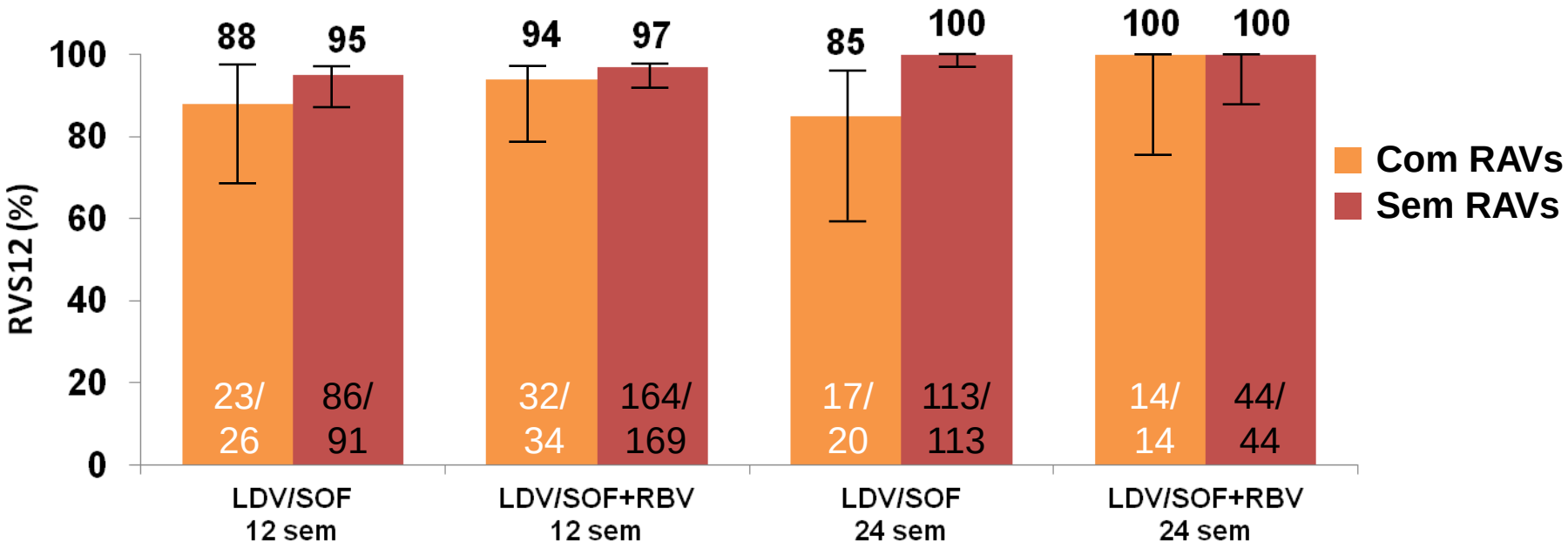


Sarrazin C, et al. EASL 2015, Vienna. #P0773

Valor p representa a diferença de RVS entre pacientes com e sem RAVS

Taxas de RVS12 de Acordo com a Presença de RAVs NS5A no Baseline

- 513 pacientes com G1 e cirrose compensada, LDV/SOF ± RBV
- 20/513 falharam em atingir RVS12
  - 18 pacientes recaíram
  - 2 pacientes excluídos da análise de resistência (1 abandono,1 óbito)

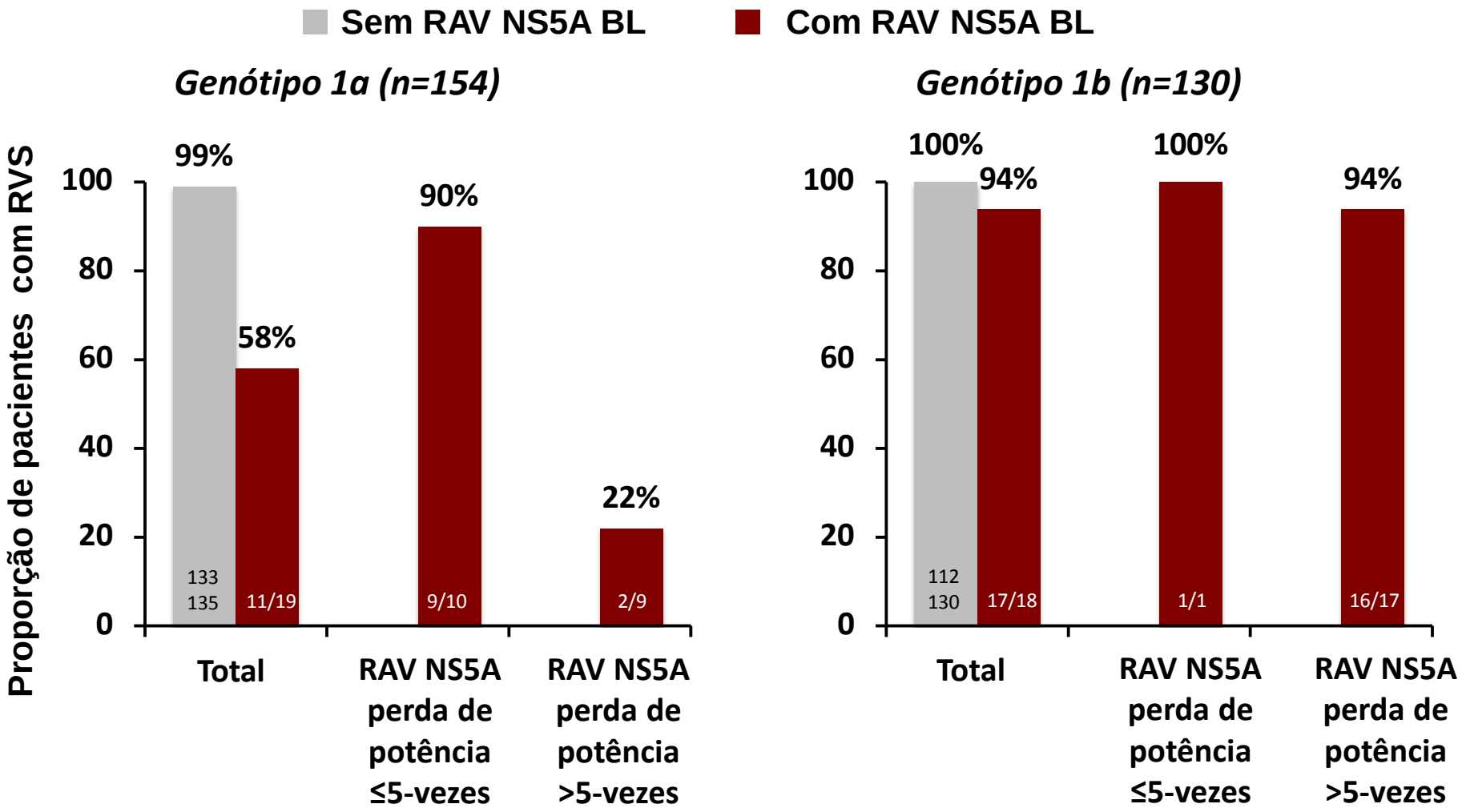


- RBV, mais do que extender a duração, supera em efetividade para evitar recaída associada a presença de RAVs NS5A

Sarrazin C, et al. EASL 2015, Vienna. #P0773

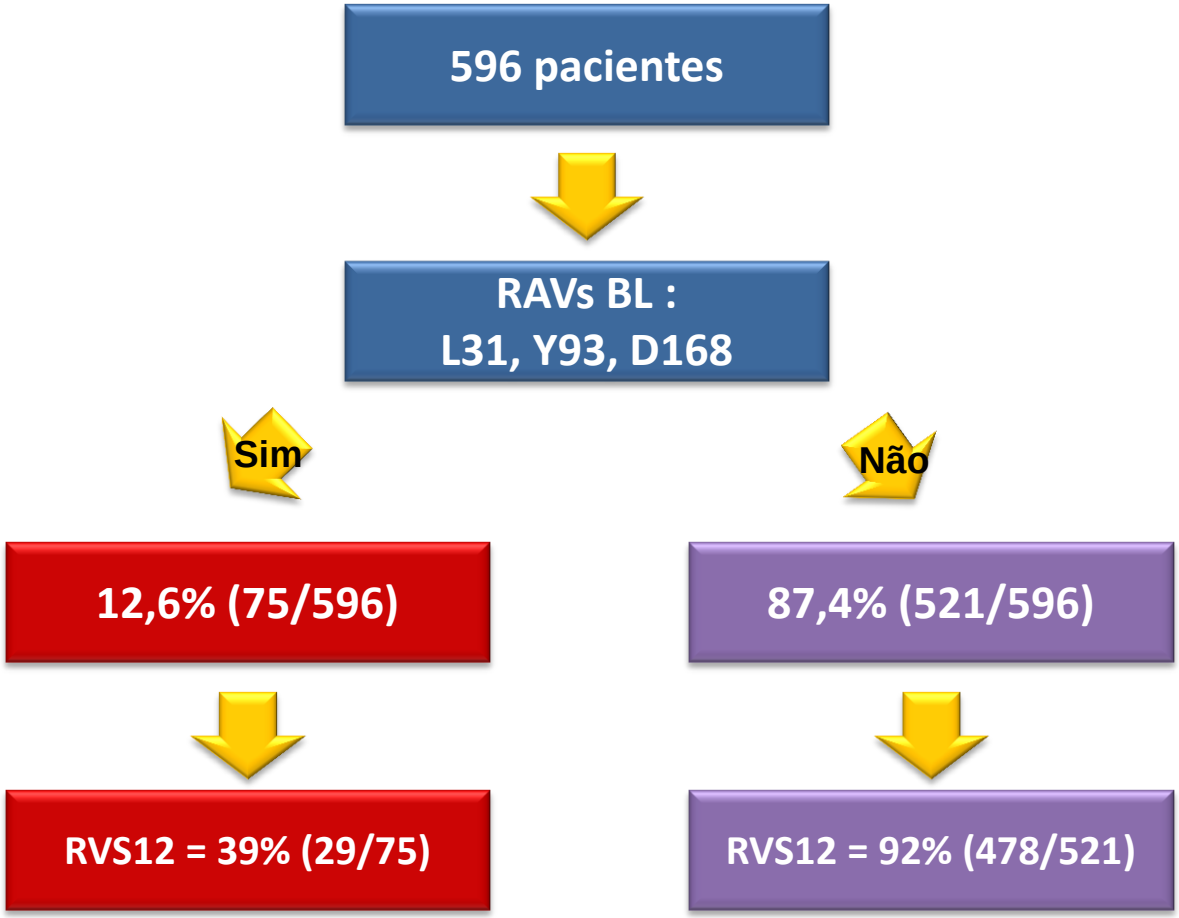
Taxas de RVS de Acordo com a Presença de RAVs NS5A no Baseline (C-EDGE)

Grazoprevir (100 mg) e elbasvir (50 mg) por 12 semanas



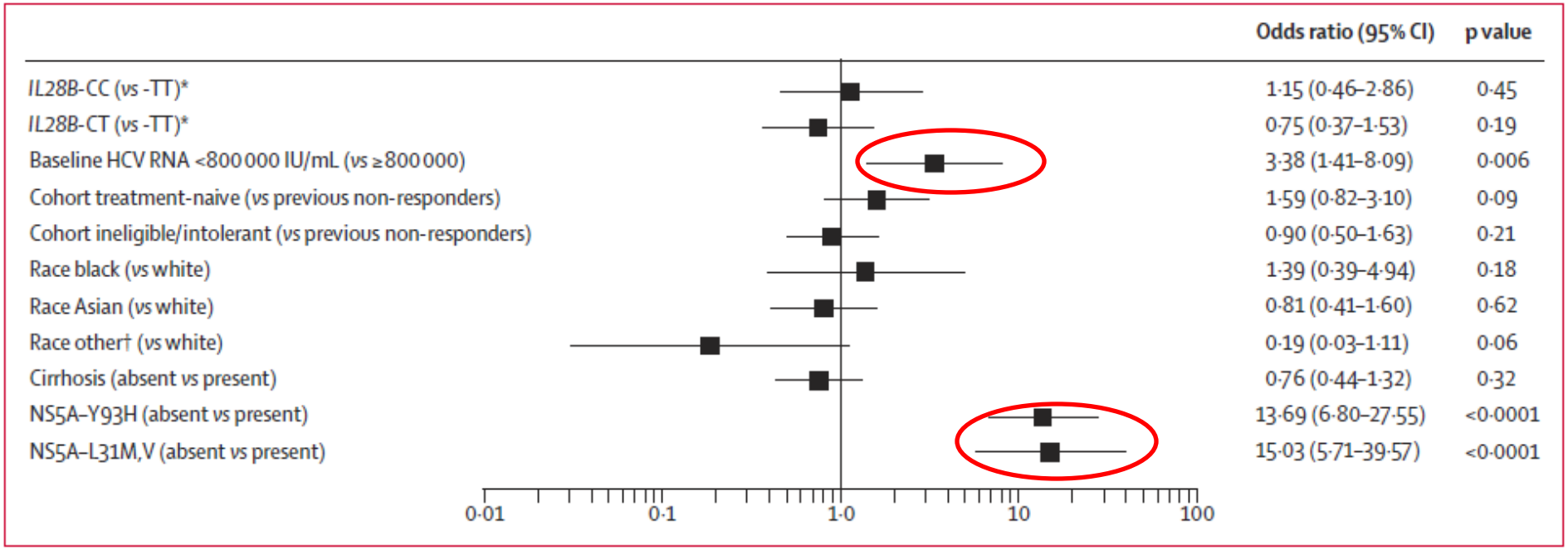
Zeuzem et al., EASL 2015;Abstract G7.

RVS12 e Resistência Basal Daclatasvir / Asunaprevir



Manns M, et al, The Lancet 2014

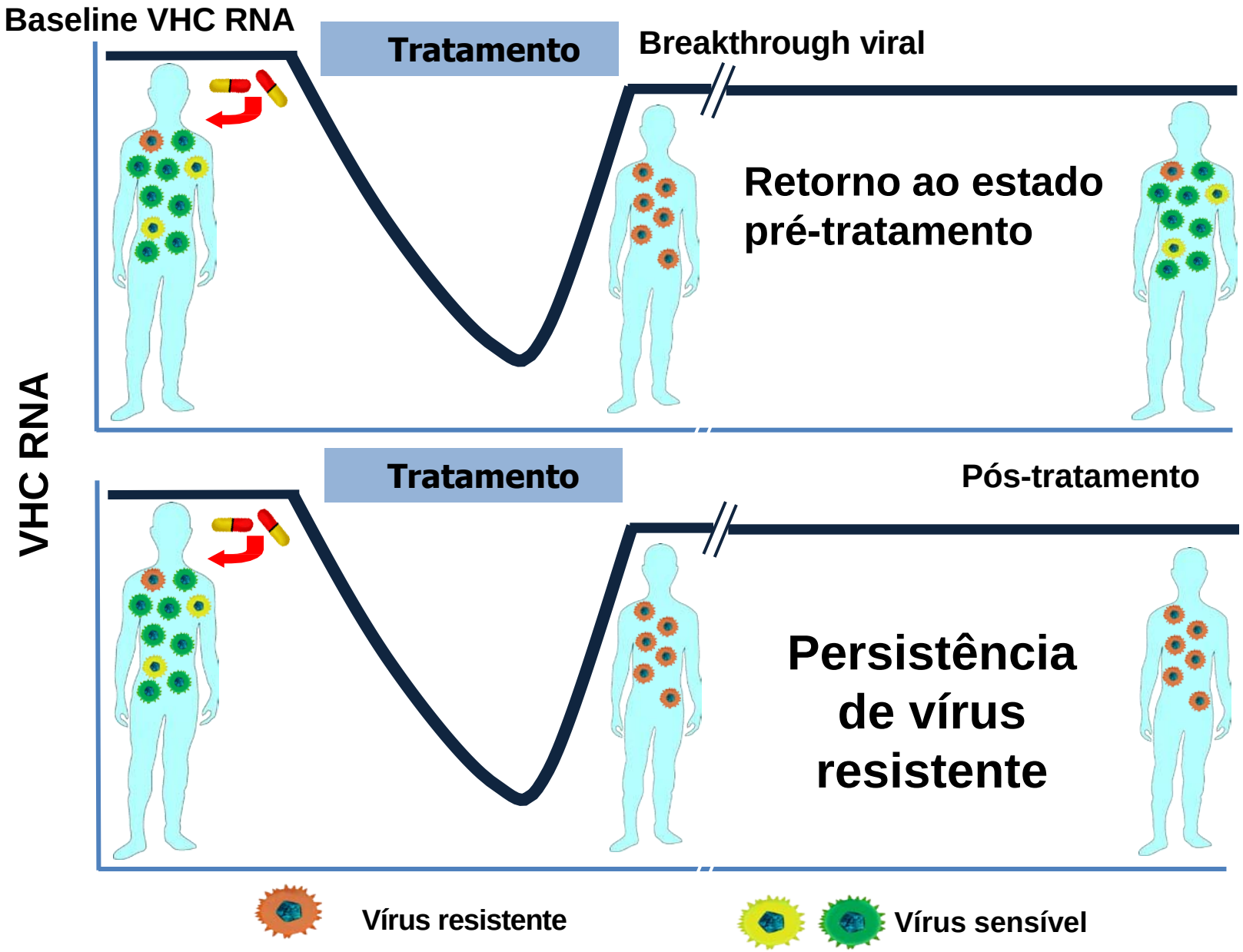
Regressão Logística Multivariada RVS12
Covariáveis basais - Daclatasvir / Asunaprevir



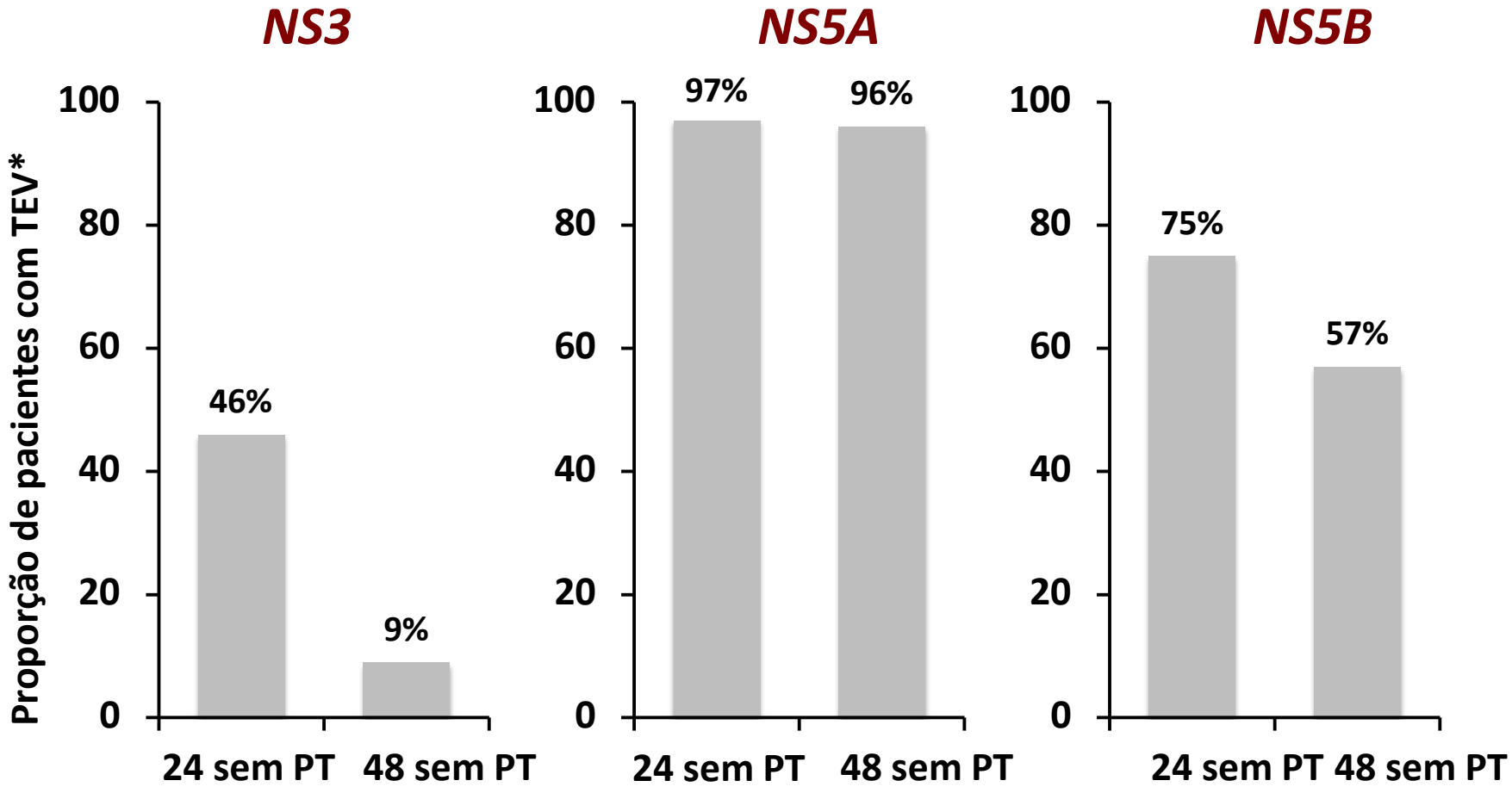
- **Análise de regressão multivariada de fatores basais identificaram VHC ≥ 800.000 UI/mL e a presença de RAVs <u>NS5A</u> como fatores preditores negativos de RVS12**
  - **Posição Y93**
  - **Posição L31**

Manns M, et al, The Lancet 2014

Persistência de RAVs



Persistência de RAVs em Pacientes com G1a e falha a Combinação 3D



*TEV: variantes associadas a resistência emergentes do tratamento

Krishnan et al., EASL 2015; Abstract O057.

Persistência de Variantes VHC NS5A após Tratamento com o Inibidor NS5A LDV sem SOF

Métodos

LDV + VDV + TGV + RBV (n=50)

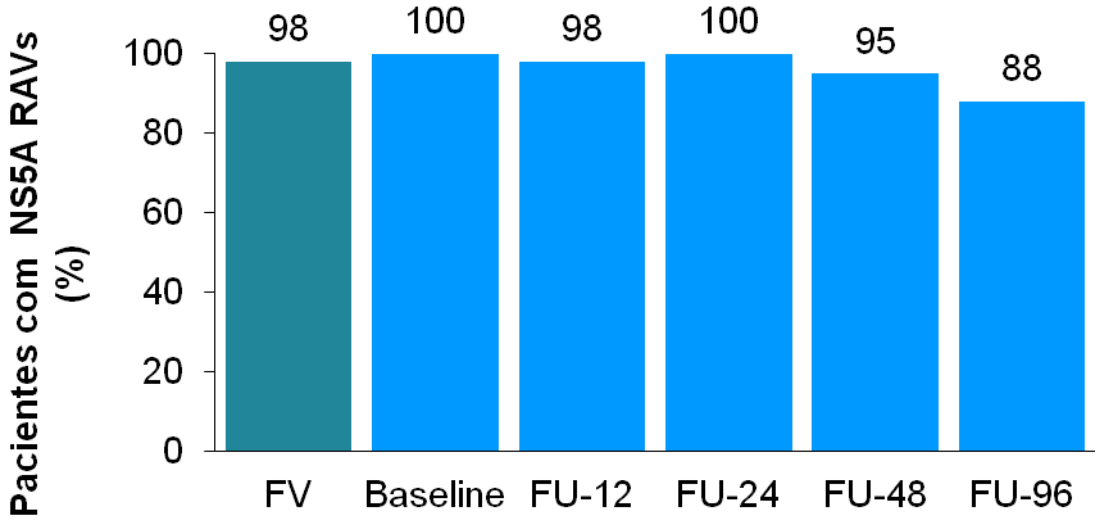
LDV ±VDV ±TGV + PEG + RBV (n=26)

BL | FU-12 | FU-24 | FU-36 | FU-48 | FU-96

Amostras de plasma para análise de sequência

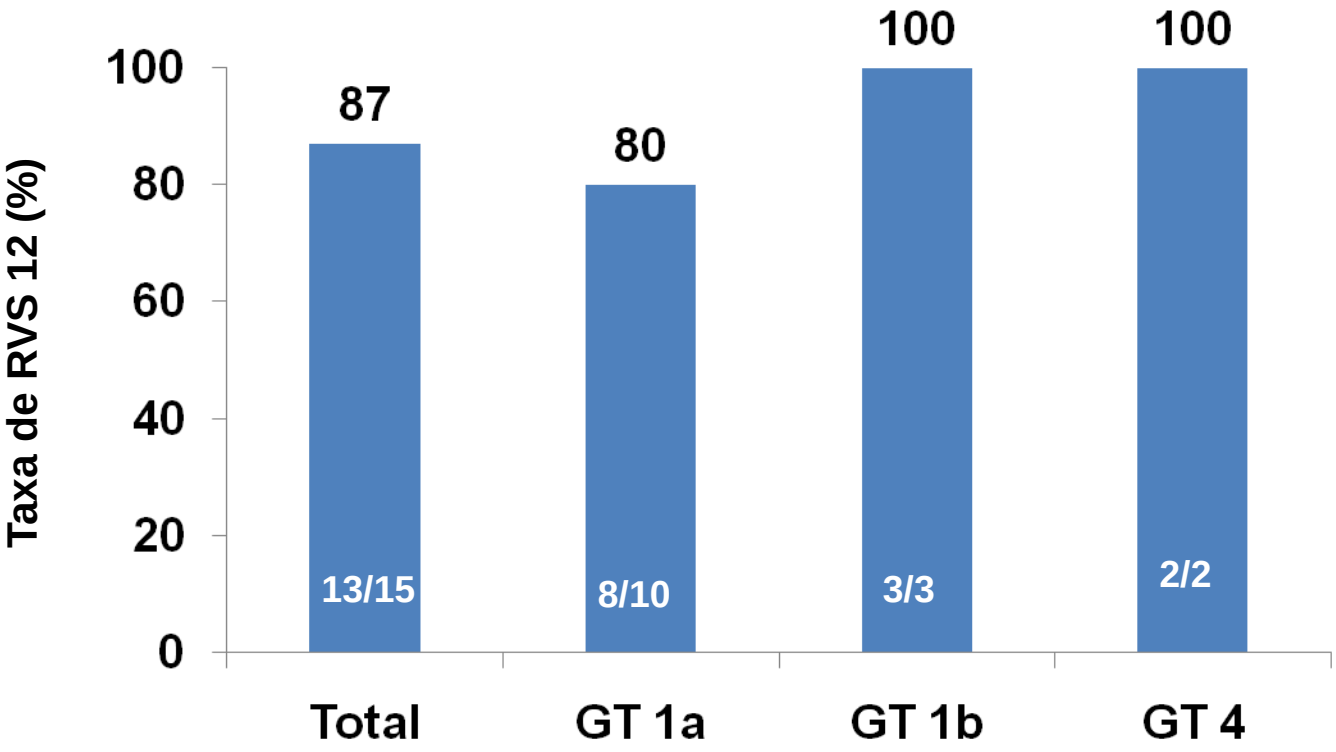
VDV: Vedroprevir; TGV: Tegobuvir

% Pacientes com qualquer RAV NS5A >1%



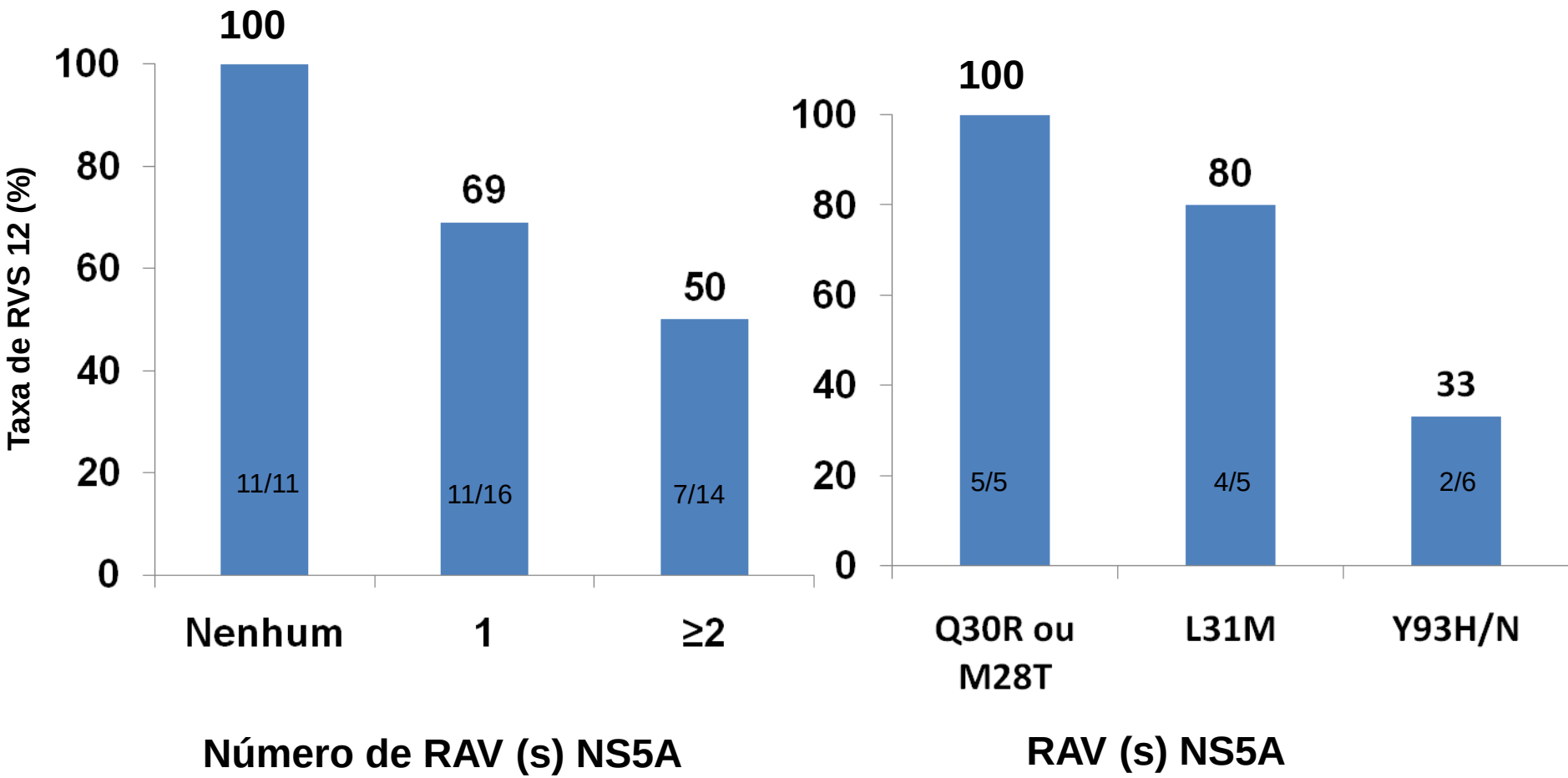
Wyles D, et al. EASL 2015, Vienna. #O059

Retratamento de Falha a NS5A SMV+SOF 12 semanas



Hezode C, et al. 13 th European Meeting on HIV and HCV Junho 2015 Barcelona

Pacientes com Falha a 8 ou 12 Semanas de LDV/SOF Retratamento com LDV/SOF por 24 Semanas



Lawitz , EASL 2015;

Retramento de Pacientes com Falha a Esquemas contendo NS5A -AASLD/IDSA

- **Pacientes com indicação urgente de tratamento e não respondedores a inibidores NS5A (ledipasvir/sofosbuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir e daclatasvir + sofosbuvir)**
  - **Testar para presença de RAVs na região NS5A e região NS3**
- **Pacientes sem RAVs NS5A**
  - **Ledipasvir/sofosbuvir e RBV por 24 semanas**
- **Pacientes com RAVs NS5A mas sem RAVs NS3**
  - **Simeprevir + sofosbuir e RBV por 24 semanas**

Caso Clínico

- **Sexo masculino, 54 anos**
- **Genótipo 1a, cirrose compensada, respondedor nulo a Peg/RBV**
- **Tratamento com ledipasvir/sofosbuvir e RBV por 12 semanas**
  - **Recaída**
- **Teste de resistência**
  - **Mutação na região NS5A na posição 93 (Y93H) – decréscimo na susceptibilidade a ledipasvir, ombitasvir e daclatasvir**
  - **Ausência de mutação Q80K**
- **Tratamento por 24 semanas com sofosbuvir, simeprevir e RBV**
  - **Porque RBV? RBV parece diminuir o risco de emergência de RAVs**
  - **Porque 24 semanas? Terapia mais longa possivelmente diminui o risco de de recaída na cirrose**

Mark S. Sulkowski, Clinical Care Options

Conclusões

- RAVs

  a) Existem antes do tratamento

  b) Podem ser seleciondas durante o tratamento

- A presença de RAVs no baseline geralmente associa-se com modesta redução das taxas de RVS

  - Exceto para RAVs que conferem alto nível de resistência aos inibidores NS5A

- A vasta maioria dos casos de recaída deve-se a resistência

- Resistência aos NS5A parece persistir por um longo tempo (por anos, talvez para sempre) como espécie dominante

Obrigada