



Utilidad de la monitorización de la carga viral durante el tratamiento con Antivirales de Acción Directa (AAD)

Morillas RM^a, López D, Martró E^(^o), Bartolí R, Masnou H, Sala M, Morales B, Ardévol M^(^{*}), Planas R.

Unitat Hepatologia, CIBERehd, Servei Aparell Digestiu. (^o) Servei de Microbiologia, CIBERESP, (^{*}) Servei de Farmàcia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Utilidad de la monitorización de la carga viral durante los tratamientos basados en IFN de la HC-VHC

- Conseguir un **ARN-VHC no detectable a la semana 4** de haber iniciado el tratamiento es el **factor predictor más importante** de conseguir una **RVS** tanto en pacientes tratados con **PEG-IFN+RBV** como con un Inhibidor de la Proteasa en **triple terapia**
- Los **niveles de ARN-VHC en determinados puntos del tratamiento** se han utilizado para guiar las decisiones relativas a la continuación o interrupción de los tratamientos que contienen INF y han sido útiles en orientar la duración del tratamiento
- En definitiva, han permitido **optimizar terapias y, por tanto, recursos**

Tratamiento actual de la HC-VHC

Los **AAD** se han convertido en el **tratamiento de elección** de los pacientes con HC-VHC

- Y es importante volver a evaluar la utilidad de los niveles de ARN-VHC en la predicción de la respuesta a estos tratamientos

Utilidad de la monitorización de la carga viral durante el tratamiento con Antivirales de Acción Directa (AAD)

- Objetivo

- Evaluar si la carga viral a la semana 4 de tratamiento y al final de tratamiento nos permiten predecir la respuesta al tratamiento con AAD

- Pacientes y métodos

- Se incluyeron todos los pacientes tratados con AAD que hubieran finalizado el periodo de seguimiento post-tratamiento
- Las mediciones de ARN-VHC se realizaron mediante la técnica de *Abbott RealTime HCV* con un límite inferior de cuantificación (LLOQ) de 12 UI/ml
- Se calcularon los valores predictivos positivos y negativos (VPP, VPN) de los niveles de ARN-VHC en semana 4 y final de tratamiento para RVS12

Principales ensayos comercializados

Assay	Vendor	Technology (target region)	IVD Approval Status	Dynamic Range (IU/mL)	LLOQ (IU/mL)	LLOD* (IU/mL)
COBAS [®] Ampliprep/COBAS [®] TaqMan [®] v2.0 Test	CAP/CTM Roche Molecular Systems	Real-time PCR, (5'UTR)	FDA, CE	15 to 1.00×10^8	15	15
COBAS [®] TaqMan [®] for use with the High Pure System Test, v2.0	HPS/CTM Roche Molecular Systems	Real-time PCR, (5'UTR)	FDA, CE	25 to 3.91×10^8	25	20
Abbott RealTime HCV Test	ART Abbott Diagnostics	Real-time PCR, (5'UTR)	FDA, CE	12 to 1.00×10^8 [27]	12	12
Versant HCV RNA Test, 1.0 (kPCR)	Siemens	Real-time PCR, (<i>pol</i> gene)	CE	15 to 1.00×10^8	15	15
Artus Hepatitis C Test (QS-RGQ)	Qiagen	Real-time PCR (target proprietary)	CE	65 to 1×10^6 [9]	35	21

IVD: In vitro diagnostic. LLOQ: Lower limit of quantification. LLOD: Lower limit of detection (also referred to as analytical sensitivity). PCR: polymerase chain reaction. FDA: Food and Drug Administration. CE: European Community. HCV: Hepatitis C virus.

* LLOD shown is the overall analytical sensitivity, the LLOD by genotype and by matrix (plasma vs. serum) may be lower than the number shown.

LLOQ: límite inferior de cuantificación (CV más baja que se puede cuantificar de manera precisa)

LLOD: límite inferior de detección (CV más baja que puede detectarse en $\geq 95\%$ de los casos)

Por debajo de este límite ($< \text{LLOQ}$) el ARN-VHC puede ser **detectable y no cuantificable** (TD/reportado como "Positivo < 12 UI/ml") o **indetectable** (TND)

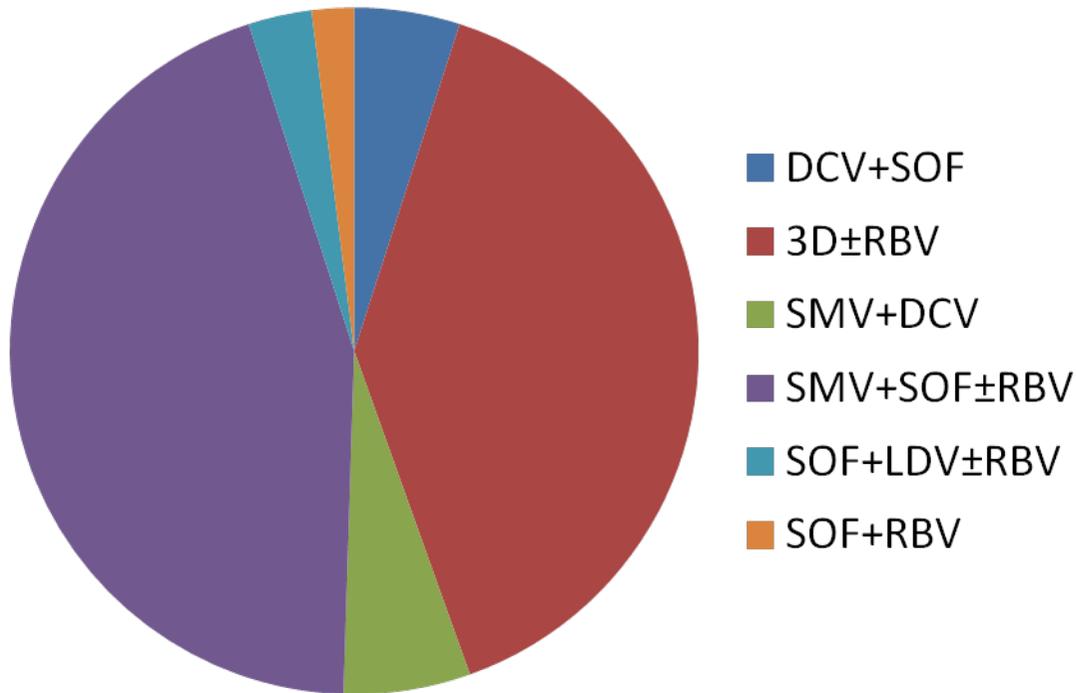
Características de los pacientes (n=101)

Características	N=101, n (%)
Edad años(media±DE)	55±11
Hombres / Mujeres	60/41(59%/41%)
Genotipo	
- 1a / 1b	14/70 (14%/ 69%)
- 2	2 (2%)
- 3	2 (2%)
- 4	13 (13%)
Naïve, n (%)	44 (44%)
Fracaso tratamiento previo	57 (56%)
R parciales o R nulos	36 (36%)
Fracaso triple terapia	3 (4%)

Características	N=101, n (%)
Grado de fibrosis	
- F1	15 (15%)
- F2	12 (12%)
- F3	19 (19%)
- F4	55 (54%)
Carga viral basal UI/mL	3.487.262
CV basal < 6.000.000 UI/mL	79 (78.2%)
CV basal > 6.000.000 UI/mL	22 (21,8%)
Albúmina basal g/l < 35 g/l	11 (11%)
Plaquetas < 90 x 10 ⁹ /L	24 (24%)

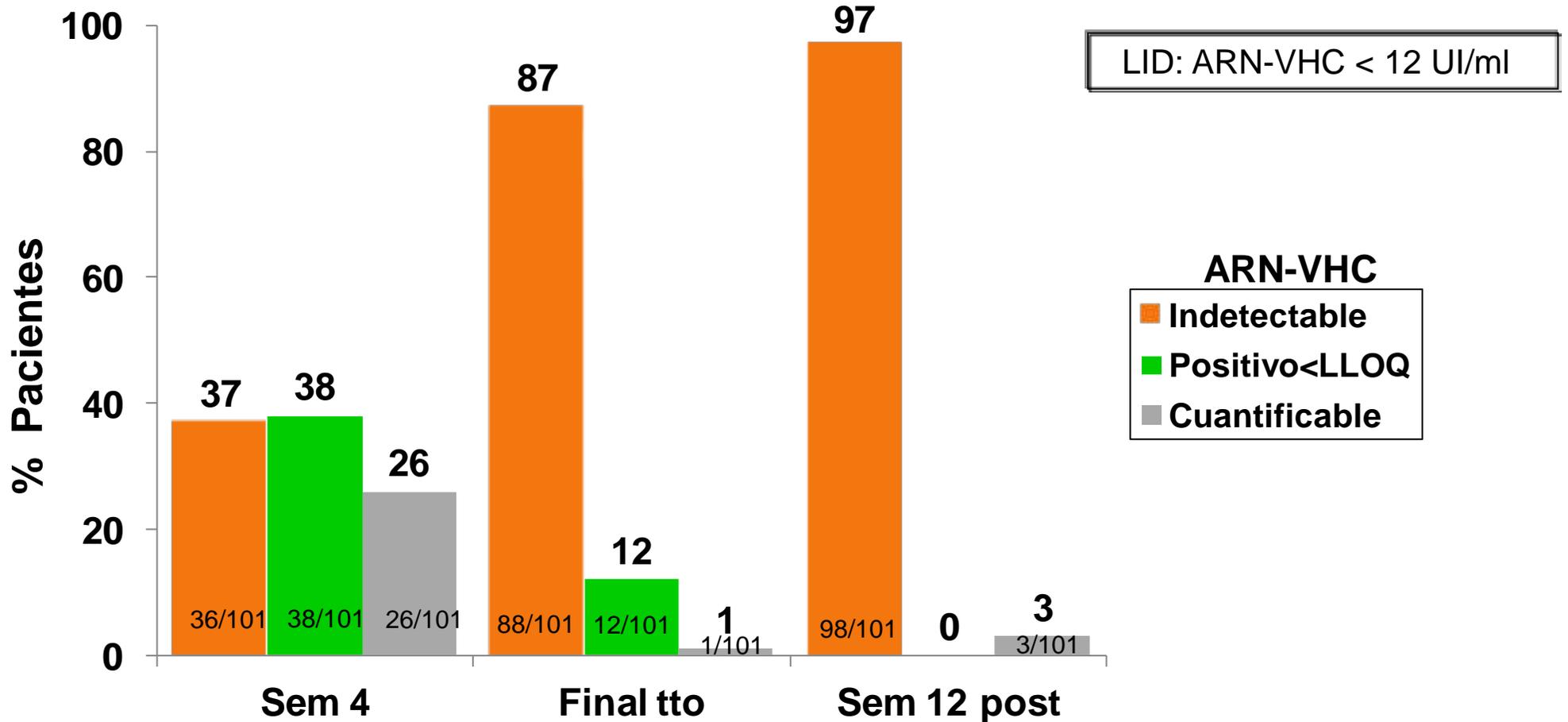
Grupos de tratamiento sin IFN

AAD



Tipo de tratamiento con AAD	N=101
DCV+SOF	5
3D	25
3D/2D + RBV	15
SMV+DCV	6
SMV+SOF	16
SMV+SOF+RBV	29
SOF+LDV	2
SOF+LDV+RBV	1
SOF+RBV	2

Eficacia tratamientos libres de IFN



Eficacia del 97% con 1 “breakthrough” a final de tratamiento y 2 recidivas post-tratamiento

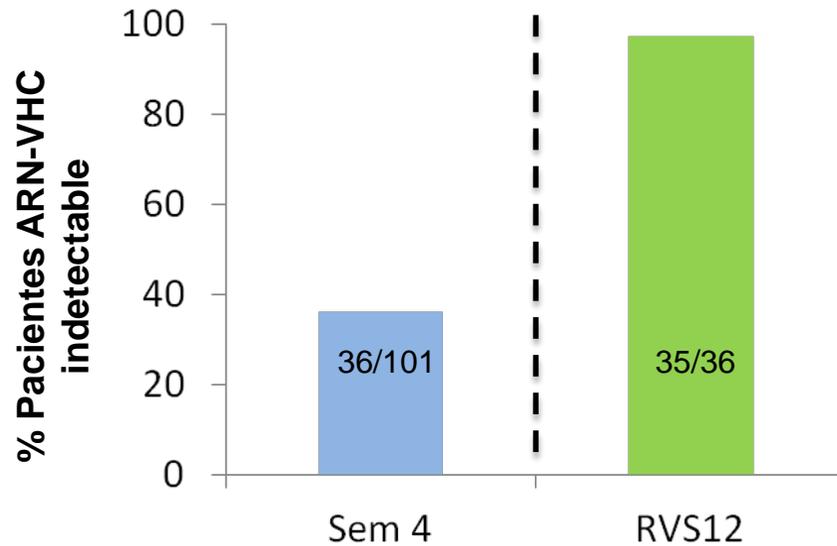
Características de los fracasos virológicos

Eficacia del 97% con 1 “breakthrough” a final de tratamiento y 2 recaídas post-tratamiento

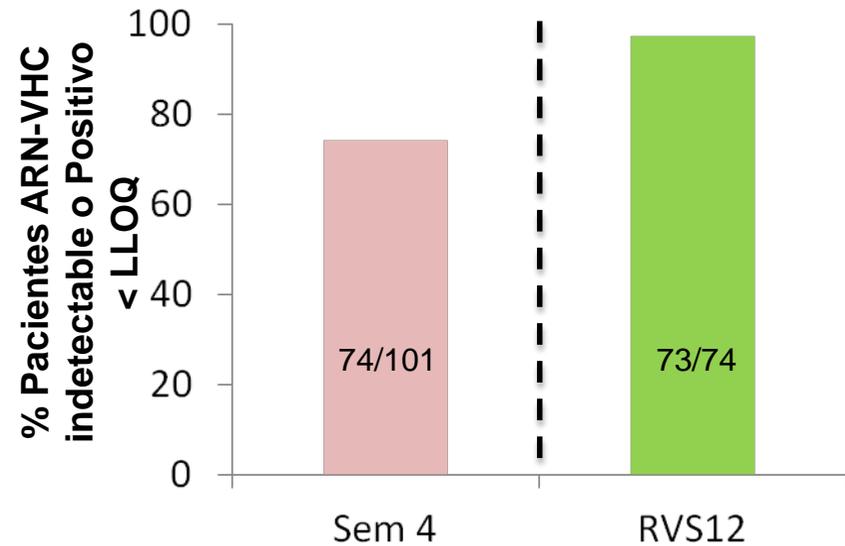
	GT	N/TE	Grado F	AAD	ARN-VHC sem 4	ARN-VHC fin de tto.
BKT	1b	TE	F3	3D Abbvie	Indetectable	Cuantificable 85649 UI/mL
Recaída	1b	TE	F4	SMV+SOF+RBV	Cuantificable 493 UI/mL	Indetectable
Recaída	4	TE	F4	SMV+SOF	Cuantificable 13 UI/mL	Indetectable

Los 3 pacientes habían fracasado a un tratamiento previo con PEG-IFN+RBV, eran Respondedores Nulos, y tenían fibrosis avanzada o cirrosis

VPP de la carga viral en semana 4 de tratamiento



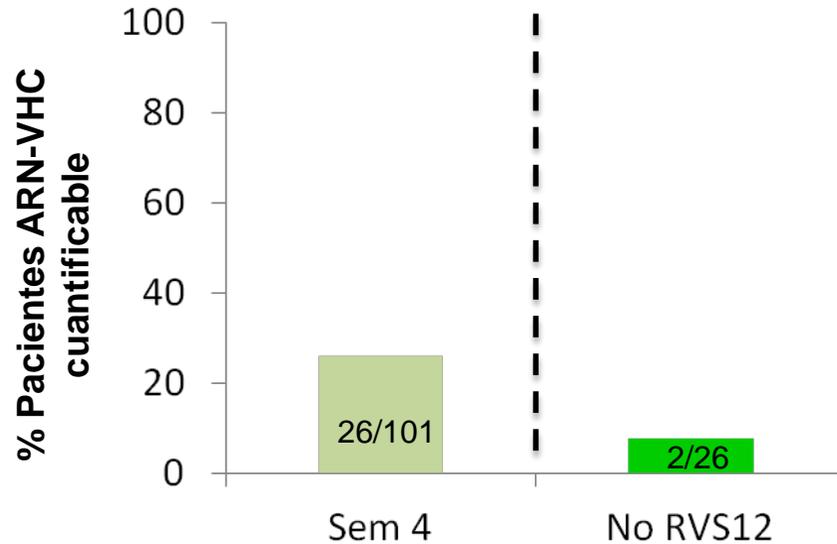
VPP 97,2%



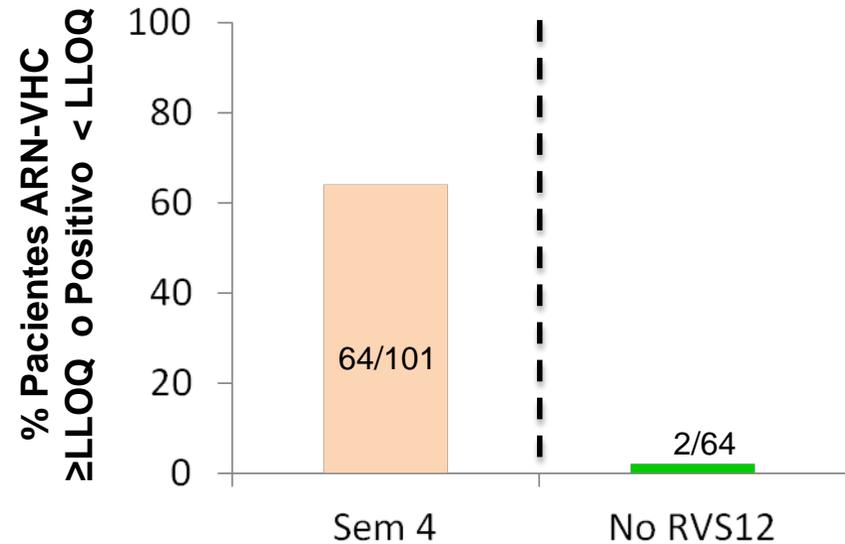
VPP 98,6%

- A la **semana 4**, en 36 pacientes el ARN-VHC fue indetectable y en 38 fue positivo < LLOQ
- El **VPP** de tener **ARN-VHC indetectable** a la semana 4 fue del **97,2%** (35/36 pacientes alcanzaron RVS12) y de tener **ARN-VHC < LLOQ** fue del **98,6%** (73/74 pacientes alcanzaron RVS12).

VPN de la carga viral en semana 4 de tratamiento



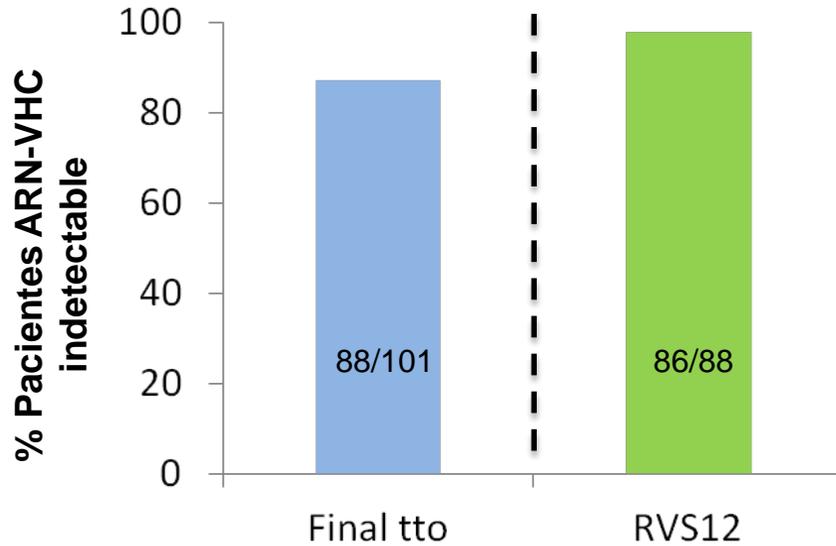
VPN 7,7%



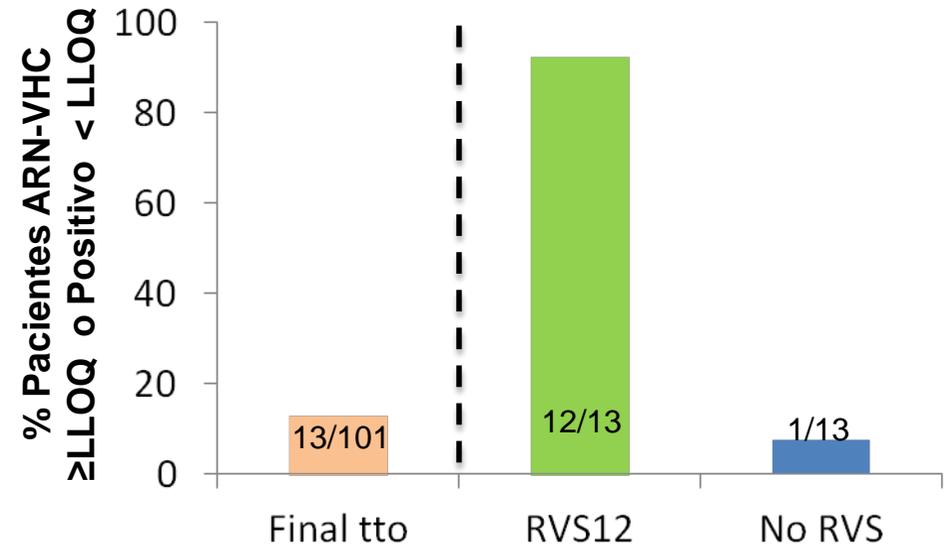
VPN 3,1%

- A la **semana 4**, 26 pacientes tenían ARN-VHC cuantificable y 38 detectable < LLOQ
- El **VPN** de tener el **ARN-VHC cuantificable** en semana 4 fue del **7,7%** (**2/26** pacientes **recidivaron**) y de tener el **ARN-VHC detectable** fue del **3,1%** (**2/64** pacientes **recidivaron**), lo que indica que **la mayoría de pacientes con ARN-VHC detectable o cuantificable a la semana 4 de tratamiento acabaron alcanzando RVS12**

VPP y VPN de la carga viral al final del tratamiento



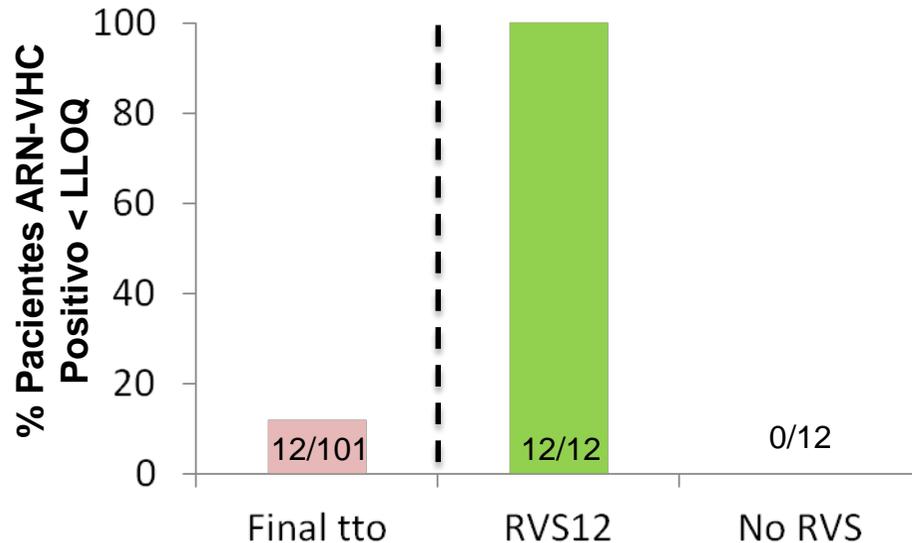
VPP 97%



VPN 7%

- El **VPP** de tener **ARN-VHC indetectable** a final de tratamiento fue del **97%** (**86/88** pacientes con ARN-VHC indetectable alcanzaron **RVS12**) y **2** recidivaron
- El **VPN** de tener **ARN-VHC detectable** al final del tratamiento fue del **7%** (de **13** pacientes con ARN-VHC detectable **sólo 1** no presentó **RVS12**)

VPN de la carga viral al final del tratamiento



• Resaltar que los 12 pacientes (11,9%) con ARN-VHC Positivo < LLOQ a final de tratamiento alcanzaron RVS12 (VPN: 0%)

VPN

0%

- En contraste con lo que se ha observado con la terapias que contienen Interferón los **niveles bajos de virus cuantificables al final del tratamiento no son predictivos de recaída**
- La erradicación viral puede lograrse incluso cuando la supresión del ARN-VHC es subóptima con los AAD

12 pacientes con ARN-VHC Positivo < LLOQ al F.T. alcanzan RVS12

Sexo	Edad	GT	N/TE	Grado F	AAD	ARN-VHC sem 4
H	61	1a	Naïve	F4	DCV+SOF	Cuantificable, 76 UI/mL
H	64	1b	TE	F3	Combo AbbVie	Positivo < LLOQ
H	28	1b	TE	F3	Combo AbbVie	Positivo < LLOQ
H	74	1b	TE	F3	SMV+SOF	Cuantificable, 17 UI/mL
M	60	1b	TE	F4	SMV+SOF	Cuantificable, 289 UI/mL
M	58	1b	Naïve	F4	SMV+SOF+RBV	Cuantificable, 26 UI/mL
H	55	1a	TE	F4	SMV+SOF+RBV	Cuantificable, 135 UI/mL
H	61	1b	TE	F4	SMV+SOF+RBV	Cuantificable, 123 UI/mL
H	47	1b	TE	F4	SMV+SOF+RBV	Cuantificable, 192 UI/mL
H	48	1b	TE	F4	SMV+SOF+RBV	Cuantificable, 20 UI/mL
M	61	1b	TE	F4	SMV+SOF+RBV	Cuantificable, 369 UI/mL
H	54	1b	TE	F4	SMV+SOF+RBV	Positivo < LLOQ

.... a pesar de tener un **grado avanzado de fibrosis** y que la mayoría eran **cirróticos**, con **fracaso a un tratamiento previo** y tenían **ARN-VHC cuantificable en semana 4** de tratamiento

Conclusiones

- La determinación del ARN-VHC durante el tratamiento y al final del tratamiento no es útil para predecir RVS12 con los AAD
- En contraste con lo que se ha observado con la terapias que contienen Interferón los niveles bajos de virus cuantificables al final del tratamiento no son predictivos de recaída
- Estos resultados hacen cuestionar la necesidad de determinar ARN-VHC en semana 4 y final de tratamiento en nuestra práctica clínica diaria