

Sofosbuvir más glecaprevir/pibrentasvir como terapia de rescate postrasplante hepático en pacientes con exposición previa a inhibidores de NS5A. Serie de casos

Ignacio García-Juárez,^{1*} Carlos Alonzo-García,¹ Alan G. Contreras,¹ Fernanda Romero-Hernández,² Maximiliano Servín-Rojas,¹ Alfonso Fernández-Ramírez¹ e Isaac Ruiz^{3,4}

¹Departamento de Gastroenterología y Unidad de Transplante de Hígado, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México; ²Departamento de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México; ³Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático, Centro Hospitalario, Université de Montréal, Montreal, Canadá; ⁴Institut Mondor de Recherche Biomédicale, INSERM U955, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est, Créteil, Francia

Resumen

Antecedentes: El tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) con antivirales de acción directa logra tasas de respuesta virológica sostenida superiores a 95 %. Sin embargo, el manejo del fracaso virológico sigue siendo un desafío clínico y la evidencia sobre el retratamiento es limitada, especialmente en poblaciones como los receptores de trasplante hepático (TH). **Objetivo:** Este estudio evaluó el régimen de sofosbuvir más glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) en receptores de TH en quienes falló el régimen basado en inhibidores de la proteína no estructural 5A (NS5A). **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 111 pacientes trasplantados entre enero de 2018 y diciembre de 2020; 18 pacientes presentaron infección recurrente por VHC posterior al TH, tres de ellos tuvieron antecedentes de al menos un régimen basado en inhibidores de NS5A. Se inició terapia de rescate con sofosbuvir más GLE/PIB durante 12 semanas posterior al TH; se registraron las características basales de los pacientes y sus desenlaces. **Resultados:** En los tres pacientes se logró obtener una carga viral indetectable de VHC a las 12 semanas de finalizar el tratamiento. No se observaron eventos adversos graves. **Conclusión:** En nuestra serie, sofosbuvir más GLE/PIB durante 12 semanas demostró ser una terapia de rescate efectiva y segura posterior al TH en pacientes previamente tratados con inhibidores de NS5A.

PALABRAS CLAVE: Antivirales de acción directa. Glecaprevir. Pibrentasvir. Terapia de rescate. Trasplante hepático. Virus de hepatitis C.

Sofosbuvir plus glecaprevir/pibrentasvir as salvage therapy after liver transplantation in NS5A inhibitor-experienced patients. A case series

Abstract

Background: Treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection with direct-acting antivirals achieves a sustained virologic response rates higher than 95%. However, virologic failure remains a clinical challenge, and data on retreatment are limited, especially in special populations such as liver transplant (LT) recipients. **Objective:** This study evaluated the sofosbuvir plus glecaprevir-pibrentasvir (GLE/PIB) regimen in LT recipients who had failed to a nonstructural protein 5A (NS5A) inhibitor-based regimen. **Material and methods:** Retrospective study of 111 liver transplant recipients between January 2018 and December 2020; 18 patients presented with HCV recurrent infection after LT, out of whom three had a history of at least one NS5A inhibitor-based regimen. Salvage therapy with sofosbuvir plus GLE/PIB was started for 12 weeks; baseline characteris-

*Correspondencia:

Ignacio García-Juárez
E-mail: drinter77@gmail.com

0016-3813/© 2023 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 03-04-2023

Fecha de aceptación: 07-06-2023

DOI: 10.24875/GMM.M23000781

Gac Med Mex. 2023;159:338-344

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

tics and outcomes were recorded. **Results:** All three patients (100%) achieved an undetectable HCV viral load 12 weeks after treatment completion. No serious adverse events were observed. **Conclusion:** In our series, sofosbuvir plus GLE/PIB for 12 weeks is an effective and safe salvage therapy after LT in patients previously treated with NS5A inhibitors.

KEYWORDS: Direct-acting antivirals. Glecaprevir. Pibrentasvir. Rescue therapy. Liver transplantation. Hepatitis C virus.

Antecedentes

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud mundial con aproximadamente 71 millones de personas crónicamente infectadas.¹⁻³ Con los nuevos regímenes pangenotípicos y panfibróticos se logra una respuesta viral sostenida (RVS) en hasta 95 % de los pacientes.^{4,5} Desafortunadamente, todavía existen fallas virológicas y el retratamiento de estos pacientes sigue siendo un desafío clínico. Las guías actuales recomiendan una combinación de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir como terapia de rescate de primera línea en pacientes con fracaso del tratamiento con inhibidores de la polimerasa de la proteína no estructural 5A (NS5A).^{2,6} Según los estudios MAGELLAN 1 y 3, glecaprevir + pibrentasvir (GLE/PIB), con o sin sofosbuvir, son una alternativa aceptable.⁷⁻⁹ En una serie de casos de pacientes previamente tratados con inhibidores de NS5A, se documentó una RVS en 100 % de los pacientes con el retratamiento con la utilización de sofosbuvir en combinación con GLE/PIB.¹⁰ Estos regímenes fueron descritos en pacientes no trasplantados. Hasta el momento no se dispone de datos sobre la eficacia de sofosbuvir + GLE/PIB como régimen de rescate posterior al trasplante hepático (TH).

Objetivo

El objetivo de este estudio fue evaluar el régimen de sofosbuvir + GLE/PIB después del trasplante de hígado en pacientes que previamente fracasaron con un régimen basado en un inhibidor de NS5A.

Material y métodos

Diseño del estudio

Esta serie de casos forma parte de un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a todos los pacientes infectados por el VHC entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2020 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México. Los datos se recopilaron al

inicio, a las 12 semanas de terapia (al finalizar el tratamiento) y a las cuatro y 12 semanas después de terminado el tratamiento. Se recolectaron los siguientes datos: nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, actividad de aspartato aminotransferasa (AST), de alanina aminotransferasa (ALT), de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa; así como niveles de bilirrubina total, indirecta y directa, creatinina sérica y parámetros virológicos, incluidos el nivel del ácido ribonucleico (ARN) de VHC y su genotipo. También se recolectó información clínica, incluida la presencia de diabetes mellitus, enfermedad renal, enfermedad cardíaca, presencia de várices esofágicas o antecedentes de carcinoma hepatocelular. Se reportaron las terapias coadministradas y se evaluaron sus posibles interacciones con los medicamentos contra el VHC en el sitio web de la Universidad de Liverpool (<https://www.hep-druginteractions.org>).¹¹ Los niveles sanguíneos de tacrolimus se midieron dos veces por semana durante y después de la interrupción del tratamiento contra el VHC. Los ajustes de la dosis de tacrolimus se realizaron de acuerdo con el régimen de inmunosupresión específico del paciente a discreción del médico. Se reportaron los efectos secundarios durante el tratamiento y hasta la semana 12 después del tratamiento.

Pacientes

Se incluyeron pacientes con o sin cirrosis compensada que fueron tratados al menos con un régimen basado en un inhibidor de NS5A y quienes desarrollaron infección recurrente por VHC posterior al TH. La infección recurrente se demostró mediante una prueba positiva de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real del ARN del VHC.

Criterios de evaluación y medidas de desenlace

El criterio principal de evaluación fue la RVS, definida como ARN del VHC indetectable después de 12 semanas de finalizado el tratamiento. La carga viral se midió con PCR en tiempo real con un límite inferior de detección de 12 UI/mL y el genotipo viral se evaluó en tiempo real utilizando Abbott RT2000/SP2000©

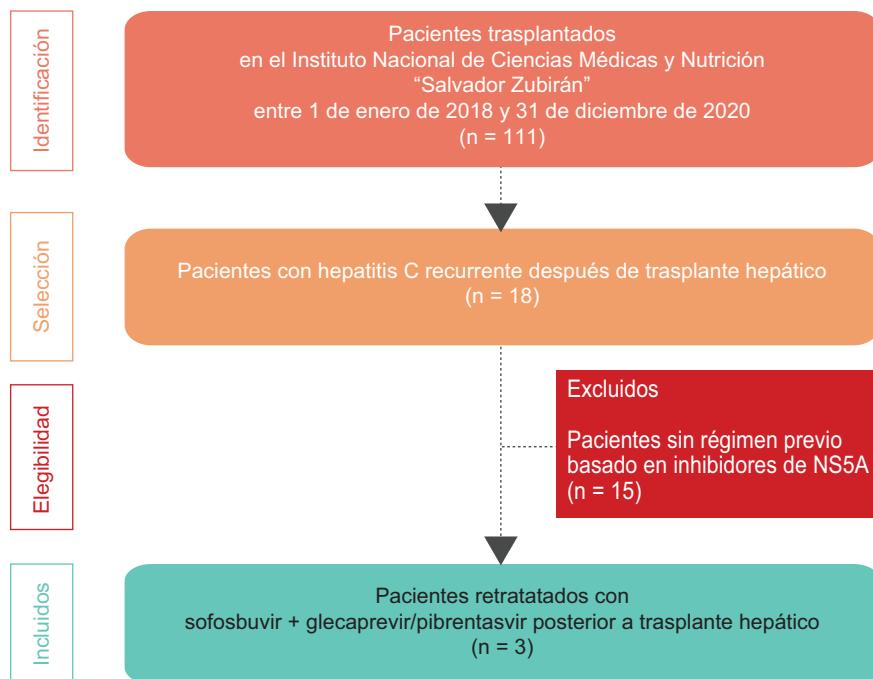


Figura 1. Diseño del estudio y diagrama de flujo de la selección de pacientes. NS5A: proteína no estructural 5A.

(Abbott Park, Illinois, Estados Unidos). El fracaso virológico se definió como la falta de RVS después de 12 semanas debido a reactivación virológica durante el tratamiento o recaída posterior a este (ARN de VHC inicialmente indetectable que en una valoración posterior vuelve a ser detectable).

Seguridad

La seguridad se evaluó mediante el monitoreo de eventos adversos y otros parámetros de seguridad, incluidos los signos vitales, los exámenes físicos y las pruebas estándar de seguridad de laboratorio. El protocolo se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por una Junta de Revisión Institucional (protocolo número 3439).

Resultados

Entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2020, 111 pacientes fueron sometidos a TH (Figura 1). Las etiologías más comunes entre los pacientes trasplantados fueron las siguientes: 37 (33.3 %) presentaron cirrosis secundaria a hígado graso no alcohólico; 27 (24.3 %), cirrosis secundaria a enfermedades hepáticas autoinmunes (hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria y colangitis

esclerosante primaria); 18 (16.2 %), cirrosis secundaria a infección por VHC; nueve (8.1 %), cirrosis secundaria a hepatopatía alcohólica; y 20 (18 %), cirrosis secundaria a otras etiologías. Entre ellos, 18 desarrollaron infección recurrente por VHC (100 %); 15 pacientes no tenían antecedentes de tratamiento contra VHC antes del TH y tres fueron tratados previamente con un régimen basado en un inhibidor de NS5A. Las indicaciones para TH en los pacientes que recibieron tratamiento previo fueron cirrosis descompensada en dos y carcinoma hepatocelular en uno. Todas las reinfecciones por VHC fueron comprobadas por la presencia de ARN de VHC en una prueba PCR después del TH. Una vez estabilizada la inmunosupresión, todos los pacientes fueron tratados con una combinación de sofosbuvir + GLE/PIB durante 12 semanas. En la Tabla 1 se muestran las principales características de los pacientes.

Caso 1

Hombre de 61 años con antecedentes de obesidad y cirrosis compensada secundaria a hepatitis C genotipo 1a. Recibió dos tratamientos diferentes antes del TH: primero sofosbuvir + ledipasvir durante 12 semanas; al finalizar el tratamiento se detectó ARN de VHC mediante PCR. Posteriormente recibió sofosbuvir +

Tabla 1. Principales características de los pacientes después del trasplante de hígado y antes del volver a tratar la hepatitis C crónica

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Hombre	Hombre	Hombre
Edad (años)	60	62	45
Genotipo/subtipo	1a	1b	1b
Tratamiento previo del virus de la hepatitis C			
Primer tratamiento	Sofosbuvir + ledipasvir por 12 semanas	PegIFN + ribavirina por 24 semanas	PegIFN + ribavirina por 48 semanas
Segundo tratamiento	Sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas	PegIFN + boceprevir + ribavirina por 24 semanas	Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina por 12 semanas
Tercer tratamiento		Sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas	
Cuarto tratamiento		Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina por 12 semanas	
Carga viral del VHC antes del tratamiento	3 460 000 copias/mL 6.89 log ¹⁰ IU/mL	370 000 copias/mL 5.57 log ¹⁰ IU/mL	478 879 copias/mL 5.68 log ¹⁰ IU/mL
Tiempo desde el TH hasta tratamiento (meses)	5	7	15
Régimen de inmunosupresión en el momento del tratamiento	Tacrolimus + MMF	Tacrolimus + MMF	Tacrolimus + MMF
Comorbilidades	Obesidad	Sobrepeso	Sobrepeso
Evaluaciones de laboratorio previas al tratamiento			
Creatinina (mg/dL)	0.8	1.0	0.9
Albúmina (g/dL)	3.9	4.1	4.3
Hemoglobina (g/L)	13.5	13.2	14.6
Cuenta plaquetaria ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	175	97	210
INR	0.9	1.1	0.9
Bilirrubina total (mg/dL)	1.5	0.9	1.2
Alanina aminotransferasa (UI/L)	155	90	32
Fosfatasa alcalina (UI/L)	135	110	83
Respuesta virológica			
Al finalizar el tratamiento	Sí	Sí	Sí
RVS a las 12 semanas de terminado el tratamiento	Sí	Sí	Sí

VHC: virus de la hepatitis C; MMF: micofenolato de mofetilo; pegIFN: interferón pegilado; RVS: respuesta viral sostenida; TH: trasplante hepático.

velpatasvir durante 12 semanas; no se detectó ARN de VHC mediante PCR al finalizar el tratamiento, pero sí en el seguimiento de 12 semanas. Seis meses después del último tratamiento con antiviral de acción directa, el paciente desarrolló un carcinoma hepatocelular de 3 cm. Se administró una terapia locorregional con embolización transarterial como terapia puente para el TH. El paciente fue trasplantado en diciembre de 2018. Cuatro meses después desarrolló elevación de las transaminasas de tres veces el límite superior de normalidad y mediante PCR se detectó ARN de VHC. Se inició tratamiento con sofosbuvir + GLE/PIB durante 12 semanas. Las siguientes tres semanas presentó dolores de cabeza leves que mejoraron sin ningún ajuste o adición de medicamentos.

No se informaron otros eventos adversos graves relacionados con la interacción o el fármaco. El paciente logró RVS después de 12 semanas de finalizado el tratamiento.

Caso 2

Hombre de 62 años con antecedentes de sobrepeso y cirrosis por hepatitis C genotipo 1b. Recibió cuatro tratamientos antes del TH: primero fue tratado con dos esquemas a base de interferón, incluido interferón pegilado (pegIFN) + ribavirina (RBV) durante 24 semanas en 2012 y en 2015 recibió pegIFN + RBV + boceprevir durante 24 semanas sin lograr RVS. Posteriormente se trató con sofosbuvir +

daclatasvir durante 24 semanas, con carga viral indetectable en las semanas 12 y 24 de tratamiento, pero con recaída a las 12 semanas de seguimiento. Finalmente, recibió sofosbuvir + velpatasvir + RBV durante 12 semanas sin alcanzar RVS después de 12 semanas de finalizado el tratamiento. Un año después del último tratamiento con antivirales de acción directa, el paciente presentó una descompensación hepática con una puntuación de 25 en el Model for End-Stage Liver Disease-Sodium (MELD-Na); fue trasplantado en marzo de 2019. Siete meses después del TH, el paciente presentó elevación de AST y ALT de dos veces por encima del límite superior de normalidad, con un ARN del VHC detectable. Se inició sofosbuvir + GLE/PIB durante 12 semanas alcanzando RVS después de 12 semanas de finalizado el tratamiento. No se observaron eventos secundarios ni interacción farmacológica grave con tacrolimus.

Caso 3

Hombre de 45 años con antecedentes de sobrepeso y cirrosis secundaria a infección por VHC genotipo 1b. Recibió dos tratamientos antes del TH: primero pegIFN + RBV durante 24 semanas sin alcanzar RVS después de 12 semanas de finalizado el tratamiento. Posteriormente recibió sofosbuvir + velpatasvir + RBV durante 12 semanas; el VHC fue indetectable mediante PCR al finalizar el tratamiento, pero se identificó en el seguimiento de 12 semanas. Un año más tarde, el paciente fue trasplantado debido a insuficiencia hepática con una puntuación MELD-Na de 22. Quince meses después del TH se documentó fibrosis F1 mediante elastografía transitoria (FibroScan®) con enzimas hepáticas normales; se indicó tratamiento contra VHC con sofosbuvir + GLE/PIB durante 12 semanas. El paciente reportó dolor de cabeza leve durante un período de dos semanas, el cual mejoró sin ningún ajuste o adición de medicamentos. No se informaron otros eventos adversos graves relacionados con la interacción o el fármaco. El paciente logró RVS después de 12 semanas de finalizado el tratamiento.

Seguridad

El tratamiento fue seguro y bien tolerado. Dos de los tres pacientes (66.6 %) informaron dolor de cabeza leve durante el tratamiento de la hepatitis C, sin ningún otro evento adverso grave. La dosis residual de

tacrolimus se midió dos veces por semana durante y después del tratamiento sin ningún evento de interacción farmacológica. No se informaron otros eventos adversos clínicos o biológicos.

Discusión

No hay datos respecto a estrategias de retratamiento en pacientes que presentan falla virológica después del TH.¹²⁻¹⁴ Este estudio demuestra que sofosbuvir + GLE/PIB durante 12 semanas puede ser utilizado como terapia de rescate después del TH en pacientes previamente tratados con inhibidores de NS5A. Todos los pacientes alcanzaron RVS después de 12 semanas de finalizado el tratamiento, el cual fue bien tolerado y sin efectos secundarios graves ni interacciones medicamentosas, especialmente con el inmunosupresor tacrolimus. Conforme a nuestro conocimiento, este es el primer reporte de sofosbuvir + GLE/PIB.

Actualmente, la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomienda sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir como tratamiento de primera línea en los pacientes en quienes fracasa un régimen basado en un inhibidor de NS5A. En el estudio POLARIS-1 se logró una RVS en más de 95 % de los pacientes, con menor efectividad en pacientes cirróticos genotipo 3.^{4,6,15} En otro estudio de la vida real, la RVS para pacientes no cirróticos, cirróticos compensados y cirróticos de genotipo 3 fue de 95, 89 y 80 %, respectivamente.¹⁶ En los receptores de trasplante de hígado, solo hay un informe de un caso de genotipo 3 con RVS, sin interacciones farmacológicas significativas con tacrolimus.¹⁷

Por otro lado, las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomiendan el régimen GLE/PIB como régimen de rescate en caso de fracaso virológico en pacientes con exposición previa a un régimen basado en un inhibidor de NS5A.² El estudio MAGELLAN-1 demostró una RVS de 95 %.⁹ La segunda fase del estudio MAGELLAN-1 evaluó pacientes con cirrosis compensada y genotipos 1 y 4, con una RVS de 100 % en un régimen de 12 semanas y de 94 % en uno de 16 semanas.¹⁸

En un estudio que incluyó a 180 pacientes cirróticos previamente tratados con un régimen basado en un inhibidor de NS5A, los pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos de 12 o 16 semanas con o sin RBV. La RVS global fue superior a 90 %, con mejores resultados en el grupo de 16 semanas, con RVS de 97 %,

independiente de la RBV.¹⁹ El estudio MAGELLAN-3, un estudio abierto de fase IIIb, demostró la eficacia de sofosbuvir + GLE/PIB durante 12 o 16 semanas de tratamiento con o sin RBV en pacientes en quienes previamente fracasó el régimen GLE/PIB. En general, la RVS fue de 96 % (22/23 pacientes).⁸ Los datos incluyeron solo pacientes no trasplantados.

Finalmente, en receptores de trasplante hepático, los antivirales de acción directa pangenotípicos han demostrado ser altamente efectivos. Agarwal *et al.*, en pacientes genotipos 1 a 4 sin tratamiento previo tuvieron una RVS de 96 %.²⁰ En el estudio MAGELLAN-2, en pacientes no expuestos a un régimen basado en un inhibidor de NS5A, la RVS fue de 99 %,²¹ sin efectos secundarios graves o interacción farmacológica grave con inmunosupresores.^{2,6}

Nuestros hallazgos deben interpretarse en el contexto de las posibles limitaciones del estudio. En primer lugar, la principal limitación fue la falta de pruebas de resistencia del VHC. Sin embargo, la terapia de rescate reseñada podría ser útil en países donde la prueba no está disponible. En segundo lugar, debido al diseño del estudio monocéntrico retrospectivo, el tamaño de la muestra es demasiado pequeño para formular conclusiones. Se deben realizar más estudios multicéntricos e internacionales para confirmar nuestros resultados. Desafortunadamente no existe ningún ensayo clínico en curso, por lo que consideramos relevante nuestra experiencia con los tres casos presentados.

Conclusión

Este estudio del mundo real demuestra la eficacia y la seguridad de la terapia de rescate con sofosbuvir + GLE/PIB durante 12 semanas para tratar la infección recurrente por VHC después de TH en una serie de casos en los que previamente fracasó un régimen basado en un inhibidor de NS5A.

Agradecimientos

Los autores agradecen y reconocen a todo el personal de la Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático por la atención y seguimiento de los pacientes a lo largo de estos años.

Financiamiento

Esta investigación no recibió una subvención específica de ninguna agencia de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de intereses

En esta investigación no se declara ningún conflicto de interés.

Responsabilidades éticas

Protección de sujetos humanos y animales. Los autores declaran que no realizaron experimentos en humanos o animales para este estudio.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado por escrito de los pacientes o sujetos mencionados en el artículo. El autor correspondiente está en posesión de este documento.

Uso de inteligencia artificial para la generación de texto. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este escrito, ni para la creación de imágenes, gráficos, tablas o sus correspondientes leyendas.

Bibliografía

1. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61:S45-57. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J Hepatol.* 2020;73:1170-218.
3. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet.* 2019;394(10207):1451-66.
4. Bourlière 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;376:2134-46.
5. Shah ND, Fried MW. Treatment options of patients with chronic hepatitis C who have failed prior therapy. *Clin Liver Dis.* 2016;7:40-4.
6. Panel AH. Guidance HCV Guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Disponible en: <https://www.hcvguidelines.org>
7. Bourlière M. Retreatment options for patients who failed direct-acting antiviral regimens containing NS5A inhibitors: Is glecaprevir/pibrentasvir a valid and robust option? *Gastroenterology.* 2019;157:1473-5.
8. 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;70:1019-23.
9. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology.* 2017;66:389-97.
10. 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;75:251-4.
11. HEP Drug Interactions [Internet]. Reino Unido: University of Liverpool. [Actualizado 2023 Jun 21]. Disponible en: <https://www.hep-druginteractions.org>
12. 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.
13. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology.* 2015;149:649-59.

14. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane E.J, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015;373:2608-17.
15. Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of hepatitis C viral resistance to direct acting antivirals. *Viruses.* 2015;7:6716-29.
16. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Lens S, Diago M, Cachero A, García-Samaniego J, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in patients with chronic hepatitis C previously treated with DAA. *J Hepatol.* 2019;71:666-72.
17. Cardona-González MG, Goldman JD, Narayan L, Brainard DM, Kowdley KV. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for treatment of recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol Commun.* 2018;2:1446-50.
18. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology.* 2018;67:1253-60.
19. Lok AS, Sulkowski MS, Kort JJ, Willner I, Reddy KR, Schiffman ML, et al. Efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection with treatment failure after NS5A inhibitor plus sofosbuvir therapy. *Gastroenterology.* 2019;157:1506-1517.e1.
20. Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, Rosenberg WMC, McNabb B, Arterburn S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2018;69:603-7.
21. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/pibrentasvir treatment in liver or kidney transplant patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2018;68:1298-307.