

Efficacy of Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection With Treatment Failure After NS5A Inhibitor Plus Sofosbuvir Therapy

Anna S. Lok, Mark S. Sulkowski, Jens J. Kort, Ira Willner, K. Rajender Reddy, Mitchell L. Shiffman, Mohamed A. Hassan, Brian L. Pearlman, Federico Hineostroza, Ira M. Jacobson, Giuseppe Morelli, Joy A. Peter, Monika Vainorius, Larry C. Michael, Michael W. Fried, Gary P. Wang, Wenjing Lu, Lois Larsen, David R. Nelson

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες για τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) με αποτυχία θεραπείας μετά τη χορήγηση sofosbuvir και ενός αναστολέα NS5A. Υπάρχουν μερικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του glecaprevir/pibrentasvir (G/P) σε αυτούς τους ασθενείς. Διεξήγαμε μία τυχαιοποιημένη μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του G/P με ή χωρίς ριμπαβιρίνη για 12 και 16 εβδομάδες, σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη, γονότυπο 1 με αποτυχία εκρίζωσης μετά τη χορήγηση θεραπείας με sofosbuvir και ενός αναστολέα NS5A.

Μέθοδοι

Διεξήγαμε μια ανοιχτή μελέτη φάσης 3b σε ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη με γονότυπο 1 οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με sofosbuvir και έναν αναστολέα NS5A. Οι ασθενείς χωρίς κίρρωση χωρίστηκαν τυχαία σε ομάδες που έλαβαν G/P για 12 εβδομάδες (n = 78, ομάδα A) ή 16 εβδομάδες (n = 49, ομάδα B). Οι ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίστηκαν τυχαία σε ομάδες που έλαβαν G/P και ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες (n = 21, ομάδα C) ή G/P για 16 εβδομάδες (n = 29, ομάδα D). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η επίτευξη παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Έγινε ανάλυση αλληλουχίας για υποκαταστάσεις που σχετίζονται με αντίσταση

σε NS3 και NS5A σε δείγματα ασθενών που δεν εκρίζωσαν τον ιό και είχαν συλλεγεί προ της έναρξης και 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Αποτελέσματα

Εκ των 177 ασθενών στις 4 ομάδες, το 81% ήταν άνδρες, το 79% είχε λοίμωξη γονότυπο 1α και το 44% ανήκε στην μαύρη φυλή. Τα ποσοστά των ασθενών με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) 12 εβδομάδες μετά το τέλος της αγωγής στις ομάδες A, B, C και D ήταν 90%, 94%, 86% και 97% αντίστοιχα. Η θεραπεία απέτυχε σε 13 ασθενείς με μόλυνση με HCV γονότυπου 1α (7,3%), 6 στην ομάδα A (7,9%), 3 στην ομάδα B (6,1%) και 1 στην ομάδα D (3,4%). Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν προ της έναρξης αγωγής υποκαταστάσεις που σχετίζονται με αντίσταση στην NS5A. Υποκαταστάσεις που σχετίζονταν με την αντίσταση στη θεραπεία σε NS3 και NS5A παρατηρήθηκαν σε 9 και 10 ασθενείς με αποτυχία θεραπείας, αντίστοιχα. Το G/P ήταν καλά ανεκτό. Η ριμπαβιρίνη αύξησε τις ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά δεν αύξησε την αποτελεσματικότητα.

Συμπέρασμα

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών με χρόνια λοίμωξη HCV γονότυπου 1 που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με sofosbuvir και ένα αναστολέα NS5A, η θεραπεία με G/P για 16 εβδομάδες οδήγησε σε παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία σε ποσοστό > 90% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με αντιρροπούμενη κίρρωση. ClinicalTrials.gov, Αριθμός: NCT03092375.

Σχόλιο άρθρου

Σήμερα υπάρχουν εξαιρετικές θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη αλλά δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για την επαναθεραπεία των ασθενών με γονότυπο 1 και προηγούμενη αποτυχία σε ένα ή περισσότερα σχήματα που περιελάμβαναν αναστολείς NS5A.

Στο τεύχος Δεκεμβρίου 2019 του Gastroenterology οι Lok και συνεργάτες δημοσιεύουν τα αποτελέσματα μιας ανοιχτής, τυχαιοποιημένης μελέτης πραγματικής

φάσης IIIb για την αξιολόγηση του G/P με ή χωρίς ριμπαβιρίνη για 12 ή 16 εβδομάδες σε ασθενείς με γονότυπο 1 (χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση) και προηγούμενη αποτυχία σε συνδυασμό sofosbuvir και αναστολέα NS5A με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες: 1) ομάδα A, 78 ασθενείς χωρίς κίρρωση, που έλαβε G/P για 12 εβδομάδες, 2) ομάδα B, 49 ασθενείς χωρίς κίρρωση, που έλαβε G/P για 16 εβδομάδες, 3) ομάδα C, 21 ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση, που έλαβε G/P με ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες και 4) ομάδα D, 29 ασθενείς που έλαβε G/P για 16 εβδομάδες. Κατά την διάρκεια της ένταξης των ασθενών έγινε τροποποίηση του πρωτοκόλλου λόγω διαπίστωσης ιολογικής διαφυγής και πρώιμης υποτροπής μεταξύ των κίρρωτικών ασθενών με γον.1a που λάμβαναν θεραπεία με G/P+RIBA (διεκόπη η ένταξη στην ομάδα C) ενώ συνέχισε η ένταξη στην ομάδα D. Στο ίδιο χρονικό διάστημα έγινε και δεύτερη τροποποίηση, λόγω των αποτελεσμάτων της μελέτης MAGELLAN-1 (χαμηλότερα ποσοστά SVR σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με συνδυασμό αναστολέα NS5A και αναστολέα πρωτεάσης), και η θεραπεία έξι ασθενών παρατάθηκε από 12 στις 16 εβδομάδες.

Συνολικά το 91,5% των ασθενών πέτυχε SVR και κυρίως εκείνοι που έλαβαν αγωγή για 16 εβδομάδες. Οι ασθενείς με γονότυπο 1b πέτυχαν όλοι SVR, πλην ενός που κατέληξε πριν τη συμπλήρωση 12 εβδομάδων από το τέλος της αγωγής. Οι ασθενείς με γονότυπο 1a πέτυχαν SVR σε ποσοστό 90% (126/140), κυρίως εκείνοι που έλαβαν αγωγή για 16 εβδομάδες (94%), έναντι εκείνων με διάρκεια αγωγής 12 εβδομάδες (87%). Η επιμέρους ανάλυση με βάση το στάδιο της ίνωσης και τη διάρκεια της θεραπείας διαπίστωσε α) απουσία κίρρωσης και θεραπεία 12 εβδομάδων: SVR 87%, β) απουσία κίρρωσης και θεραπεία 16 εβδομάδων: SVR 92%, γ) αντιρροπούμενη κίρρωση και θεραπεία 12 εβδομάδων: SVR 82% και δ) αντιρροπούμενη κίρρωση και θεραπεία 16 εβδομάδων: SVR 96%. 14 ασθενείς δεν πέτυχαν την εκρίζωση (1 άτομο: τεκμηριωμένη επαναμόλυνση, 4 άτομα: ιολογική διαφυγή, 9 άτομα: υποτροπή).

Η ανάλυση αλληλουχίας για υποκαταστάσεις που σχετίζονται με αντίσταση στις NS3 και NS5A περιοχές μελετήθηκε με μια μέθοδο με κατώτερο όριο ανίχνευσης 15% (προ G/P οι 12 εκ των 13 ασθενών είχαν NS5A RASs και 1/13 είχε NS3RAS, μετά την θεραπεία με G/P εκ των ασθενών που δεν πέτυχαν SVR στους 10/13 αναδύθηκαν νέες NS5A RASs και στους 8/13 διαπιστώθηκαν NS3 RASs).

Μειονεκτήματα της μελέτης αποτελεί ο μικρός αριθμός των ασθενών που είχαν διαδοχική έκθεση σε θεραπευτικά σχήματα με αναστολέα πρωτεάσης και NS5A αναστολείς. Επιβεβαιώνονται όμως τα ευρήματα της υποανάλυσης της MAGELLAN 1 (91 ασθενείς) που προκρίνουν την επιλογή G/P ως μια θεραπευτική επιλογή για την επαναθεραπεία ασθενών με γονότυπο 1 χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση που δεν πέτυχαν SVR με soforbunivir+NS5A αναστολέα. Ενδεχομένως η διάρκεια αγωγής θα πρέπει να είναι 16 εβδομάδες, ιδίως σε εκείνους με γονότυπο 1α και παραμένει ανοιχτό το ερώτημα της πιθανής τριπλής θεραπείας διάσωσης (SOF/VEL/VOX για 12 εβδομάδες ή SOF+G/P+RIBA για 16 εβδομάδες).

Εν κατακλείδι, δεν είναι σαφές ότι μπορούμε να έχουμε την επιθυμητή αποτελεσματικότητα >95% για όλες τις υποομάδες ασθενών και η επαναθεραπεία των ασθενών που δεν πέτυχαν SVR εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.008>

Βιβλιογραφία

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018;69:461–511.
2. Panel A-IHG. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis 2018; 67:1477–1492.

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας