

Real-life effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir in hepatitis C patients with previous DAA failure.

Degasperi E, Spinetti A, Lombardi A, Landonio S, Rossi MC, Pasulo L, Pozzoni P, Giorgini A, Fabris P, Romano A, Lomonaco L, Puoti M, Vinci M, Gatti F, Carolo G, Zoncada A, Bonfanti P, Russo FP, Aghemo A, Soria A, Centenaro R, Maggiolo F, Rovere P, Pasin F, Paon V, Faggiano G, Vario A, Grossi G, Soffredini R, Carriero C, Paolucci S, Noventa F, Alberti A, Lampertico P, Fagioli S; NAVIGATORE-Lombardia and Veneto Study Groups.

Περίληψη:

Εισαγωγή/ Σκοπός: Το σχήμα Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) έχει εγκριθεί για θεραπεία ασθενών με HCV λοίμωξη, που δεν πέτυχαν κάθαρση του ιού με προηγούμενη θεραπεία με νεότερα αντικα(DAAs). Ωστόσο, τα δεδομένα από συνήθεις συνθήκες κλινικής πρακτικής είναι περιορισμένα. Σκοπός της μελέτης είναι να εκτιμήσουμε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σχήματος SOF/VEL/VOX σε επίπεδο καθημερινής κλινικής πρακτικής.

Μέθοδοι: Συγκεντρώθηκαν όλοι οι ασθενείς με HCV λοίμωξη υπό SOF/VEL/VOX από τον Μάιο μέχρι τον Οκτώβριο του 2018 από 27 κέντρα της βόρειας Ιταλίας. Γεφυροποιός ίνωση (F3) και κίρρωση (F4) διαγνώστηκαν μέσω μέτρησης ηπατικής ακαμψίας >10 και >13 kPa αντίστοιχα και μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) ορίστηκε η μη ανίχνευση HCV-RNA 4 ή 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Αποτελέσματα: Συνολικά 179 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν: μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 57έτη (18-88), 74% αυτών άνδρες και η μέση συγκέντρωση HCV-RNA στις 1,081,817 διεθνείς μονάδες (482-25,590,000 IU/ml.) Το στάδιο ίνωσης ήταν F0-F2 στο 32% ασθενών, F3 στο 21% και F4 στο 44% αυτών. Το 58% των ασθενών είχε γονότυπο 1 (1b 33%, 1a 24%, 1c 1%), το 10% είχε γονότυπο 2, το 23% γονότυπο 3 και το 9% γονότυπο 4. Το 82% των

ασθενών έφερε ανθεκτικά μεταλλαγμένα στελέχη (RAVs) στις περιοχές NS3, NS5A ή NS5B. Οι ασθενείς έλαβαν SOF/VEL/VOX για 12 εβδομάδες, και ριμπαβιρίνη προστέθηκε στο 22% των περιπτώσεων. Μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA επετεύχθη στο 74% των ασθενών την 4^η εβδομάδα και στο 99% τη 12^η εβδομάδα. Συνολικά, 162 από 179 ασθενείς (91%) στην intention to treat ανάλυση και 162 από 169 ασθενείς (96%) στην per protocol ανάλυση πέτυχαν SVR στις 12 βδομάδες αντίστοιχα. Ως αποτυχία της θεραπείας θεωρήθηκαν έξι ασθενείς με ιολογική υποτροπή και ένας που δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία (virological non-responder). Παράγοντες που συνέβαλαν σε αποτυχία της θεραπείας ήταν η παρουσία κίρρωσης (p=0.005) και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (p=0.02) και πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η κόπωση (6%), η εμφάνιση ικτέρου (6%) και αναιμίας (4%).

Συμπέρασμα: Το σχήμα SOF/VEL/VOX αποτελεί έναν αποτελεσματικό και ασφαλή θεραπευτικό συνδυασμό στην καθημερινή κλινική πρακτική για ασθενείς με HCV λοίμωξη που απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με DAA

Σύνοψη:

Η συγκεκριμένη μελέτη ασθενών με HCV σε επαναθεραπεία αποτελεί τη μεγαλύτερη ευρωπαϊκή προσπάθεια καταγραφής σε επίπεδο κλινικής πρακτικής. Συμπεριέλαβε ετερογενή πληθυσμό, με αρκετούς δύσκολα θεραπεύσιμους ασθενείς λόγω υψηλού ποσοστού ίνωσης (F3- F4) και καταγραφή συννοσηροτήτων όπως αρτηριακή υπέρταση, διαβήτη και HIV συλλοίμωξη αντιπροσωπεύοντας ένα πραγματικό μοντέλο κλινικής πρακτικής. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα SVR που παρουσιάζει η εν λόγω καταγραφή συμφωνούν με αντίστοιχα ποσοστά αποτελεσματικότητας (95-100%) από κάποια αρχικά δεδομένα των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής.

Πέραν του ποσοστού SVR, η μελέτη αυτή παρέχει σημαντικές πληροφορίες ως προς την πορεία της θεραπείας και παράγοντες ανταπόκρισης υπό θεραπεία και μετά το τέλος αυτής. Υπό θεραπεία, επετεύχθη ιολογική ανταπόκριση στο 74% των ασθενών . Το αντίστοιχο ποσοστό στις μελέτες POLARIS 1 και 4 ήταν 88-93%, αλλά αυτή η διαφορά μπορεί να εξηγηθεί από το πλούσιο εύρος συννοσηροτήτων και το υψηλότερο ποσοστό ίνωσης στους ασθενείς που συμπεριέλαβε η παρούσα μελέτη.

Συνολικά 7 ασθενείς δεν πέτυχαν SVR (η πλειοψηφία αυτών είχε γονότυπο 3 ή 1a) και ο συνδυασμός SOF/VEL αποτέλεσε το συχνότερο προηγούμενο σχήμα θεραπείας (20% ασθενών).

Επίσης, εκτός από την παρουσία κίρρωσης, η μελέτη αυτή ανέδειξε την παρουσία HKK ως ένα επίσης βασικό χαρακτηριστικό των ασθενών που απέτυχαν να εμφανίσουν SVR (με χαρακτηριστική μείωση του ποσοστού SVR στο 71% έπειτα από την εμφάνιση HKK, αλλά χωρίς να υπάρχει μεταβολή του ποσοστού για ασθενείς με ιστορικό HKK πριν τη θεραπεία με SOF/VEL/VOX.)

Επιπλέον, το γεγονός ότι σε 115 ασθενείς υπήρχε έλεγχος για RAVs συνέβαλε στην εκτίμηση του ρόλου τους στο αποτέλεσμα της θεραπείας και παρά το σύνθετο προφίλ που εμφάνισαν, δε φάνηκε να επηρεάζουν το ποσοστό SVR στον μελετούμενο πληθυσμό.

Όσον αφορά στη χορήγηση ριμπαβιρίνης, συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά SVR την 4^η εβδομάδα, επιβεβαιώνοντας ότι δόθηκε σε πιο δύσκολα θεραπεύσιμους ασθενείς. Από τους ασθενείς με γονότυπο 3, μόνο 10 έλαβαν ριμπαβιρίνη (2 εξ αυτών με κίρρωση) και οι 7 από αυτούς πέτυχαν SVR τη 12^η εβδομάδα. Ο μικρός αριθμός αυτής της ομάδας ασθενών, όμως, δεν επιτρέπει να διεξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για τη χορήγηση ριμπαβιρίνης και το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει πρόσφορο έδαφος για μελλοντικές μελέτες.

Στους περιορισμούς της μελέτης σημειώνεται ότι πιθανόν να υποεκτιμήθηκαν βασικά χαρακτηριστικά και συννοσηρότητες των ασθενών εξαρχής και πιθανόν να μην έγινε σωστή και επαρκής αναφορά τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας. Τέλος, παρόλο που

μόνο 10 ασθενείς τελικά διέκοψαν την παρακολούθηση, πολλοί εξ αυτών είχαν γονότυπο 3 και επομένως δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθεί η επίδραση του συγκεκριμένου γονοτύπου στα τελικά αποτελέσματα.

Link άρθρου: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30461-1/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30461-1/fulltext)

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London