

Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients with Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virological Response.

Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM *et al.*, *Gastroenterology* 2016, *In Press*

Η έγκριση του Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF), τον Νοέμβριο του 2014, αποτέλεσε ακόμα ένα επίτευγμα στην θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (ΧΗC) γονοτύπου 1 (G1), επιτυγχάνοντας υψηλά ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR12) με ημερήσια χορήγηση ενός μόνο δισκίου για 12 εβδομάδες. Επιπλέον, ο συνδυασμός LDV/SOF έδωσε για πρώτη φορά τη δυνατότητα βραχείας θεραπείας 8 εβδομάδων σε ασθενείς με ευνοϊκά προθεραπευτικά χαρακτηριστικά. Πιο συγκεκριμένα, σε post-hoc ανάλυση των δεδομένων της μελέτης ION-3, μη-κίρρωτικοί πρωτοθεραπεύομενοι ασθενείς με ιικό φορτίο $<6 \times 10^6$ IU/ml πέτυχαν SVR12 σε ποσοστό 96% όταν έλαβαν τη θεραπεία για 12 εβδομάδες και 97% για διάρκεια θεραπείας 8 εβδομάδων. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ωστόσο πως τα έξοχα αυτά αποτελέσματα επετεύχθησαν στις ιδανικές συνθήκες μια ελεγχόμενης τυχαιοποιημένης μελέτης. Έως σήμερα παραμένει άγνωστο αν δύναται να αναπαραχθούν στις πιο «δύσκολες» συνθήκες της καθημερινής κλινικής πράξης, όπου σωρεία παραγόντων (πχ μειωμένη συμμόρφωση, προηγούμενες αντιικές θεραπείες, συνοσηρότητες, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα) μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Στο πλαίσιο αυτό με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αναμένονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας του συνδυασμού LDV/SOF σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) καθώς είναι γνωστό, και αναγράφεται στο SPC του φαρμάκου, πως η διαλυτότητα του ledipasvir αναμένεται να είναι μειωμένη σε συνθήκες αυξημένου γαστρικού pH. Για το λόγο αυτό συστήνεται η ημερήσια δόση του PPI να μην ξεπερνάει τα 20mg ομεπραζόλης (ή συγκρίσιμη δόση άλλου PPI) και να λαμβάνεται ταυτόχρονα με το δισκίο LDV/SOF.

Η μελέτη HCV-TARGET αποτελεί την μεγαλύτερη έως σήμερα προοπτική καταγραφή καθημερινής κλινικής εμπειρίας με τη χρήση LDV/SOF με συμμετοχή 61 κέντρων από Αμερική (n=57) και Ευρώπη (n=4). Στην παρούσα δημοσίευση αναλύθηκαν τα δεδομένα 2099 ασθενών με ΧΗC-G1 που έλαβαν LDV/SOF ως μονοθεραπεία (n= 1788, εκ των οποίων 282 για 8 εβδομάδες, 910 για 12 εβδομάδες, 510 για 24 εβδομάδες και 86 για άλλη διάρκεια) ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (RBV) (n=311, εκ των οποίων 212 για 12 εβδομάδες, 81 για 24 εβδομάδες και 18 για άλλη διάρκεια θεραπείας). Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος συμπεριλαμβανομένης της προσθήκης RBV καθώς και της διάρκειας θεραπείας ήταν στην ευχέρεια του θεράποντα ιατρού. Μελετήθηκαν τα ποσοστά SVR12 (κατά πρωτόκολλο ανάλυση) και επιχειρήθηκαν ανεξάρτητοι συσχετισμοί.

Από τον πληθυσμό της μελέτης (60% άνδρες, ενδιάμεση ηλικία 60 έτη) 25% ήταν αφροαμερικανοί, 66% είχαν G1a, 41% είχαν κίρρωση, 50% είχαν προηγούμενη θεραπευτική αποτυχία και 30% λάμβαναν PPI κατά την έναρξη της θεραπείας. SVR12

παρατηρήθηκε σε 96% (95%CI: 93-98%) των ασθενών που έλαβαν LDV/SOF για 8 εβδομάδες, 97% (95%CI: 96-98%) για 12 εβδομάδες και 95% (95%CI: 93-97%) για 24 εβδομάδες. Σε ασθενείς που έλαβαν LDV/SOF+RBV, SVR12 παρατηρήθηκε σε 97% (95%CI: 97-99%) για διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδων και 95% (95%CI: 88-99%) για διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων. Από τους 586 ασθενείς με ευνοϊκά προθεραπευτικά χαρακτηριστικά (μη-κίρρωτικοί πρωτοθεραπευόμενοι, ιικό φορτίο $<6 \times 10^6$ IU/ml), μόνον 255 (44%) έλαβαν θεραπεία 8 εβδομάδων επιτυγχάνοντας ποσοστά SVR12 ανάλογα εκείνων που λάβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες (96% και 98% αντίστοιχα). Σε κίρρωτικούς ασθενείς τα ποσοστά SVR12 ήταν 93% (12 εβδομάδες χωρίς RBV), 97% (12 εβδομάδες με RBV), 95% (24 εβδομάδες με RBV) και 94% (24 εβδομάδες χωρίς RBV). Σε μη-αντιρροπούμενη κίρρωση, SVR12 παρατηρήθηκε ωστόσο στο 89.8%. Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 63% των ασθενών που έλαβαν LDV/SOF (κόπωση 22.6%, κεφαλαλγία 21.2%) και 85% εκείνων που έλαβαν LDV/SOF+RBV (κόπωση 36.9%, κεφαλαλγία 23.2%, αναιμία 28.3%). Πρώιμη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε στο 2.8%. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης, η πιθανότητα επιτυχούς έκβασης της θεραπείας ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με λευκωματίνη ορού ≥ 3.5 g/dL (OR 4.7, $p < 0.001$), χολερυθρίνη ≤ 1.2 mg/dL (OR 3.7, $p < 0.001$) και ασθενείς χωρίς κίρρωση (OR 2.97 $p < 0.001$), ενώ η λήψη PPI συσχετίστηκε αρνητικά με την επίτευξη SVR12 (OR 0.41, $p < 0.001$). Σε υποανάλυση, ημερήσια δόση ομεπραζόλης > 20 mg (ή συγκρίσιμη δόση άλλου PPI) και δις ημερήσια χορήγηση του PPI βρέθηκε να προβλέπουν την αποτυχία της θεραπείας (OR 0.15 και 0.21 αντίστοιχα). Αντίθετα, η διάρκεια λήψης του PPI (fraction of treatment time on PPI) δεν φάνηκε να έχει προγνωστική αξία.

Συμπερασματικά, η παρούσα μεγάλης κλίμακας προοπτική μελέτη (HCV-TARGET) επιβεβαιώνει σε συνθήκες «αληθινής» κλινικής πράξης την υψηλή αποτελεσματικότητα του συνδυασμού LDV/SOF, ακόμα και για παραδοσιακά «δύσκολους» πληθυσμούς (π.χ. κίρρωτικοί, ασθενείς με προηγούμενη θεραπευτική αποτυχία). Για επιλεγμένους ασθενείς (μη-κίρρωτικοί πρωτοθεραπευόμενοι με φορτίο $<6 \times 10^6$ IU/ml) ενθαρρύνεται η χρήση βραχέος σχήματος 8 εβδομάδων, το οποίο στην κλινική πράξη φαίνεται να μην χρησιμοποιείται συχνά. Η λήψη PPIs φαίνεται να αποτελεί τον μοναδικό τροποποιησιμο προγνωστικό παράγοντα έκβασης της θεραπείας. Συνεπώς εφίσταται η προσοχή των κλινικών για μετριασμένη και απόλυτα λογικευμένη χρήση των PPIs κατά τη διάρκεια της θεραπείας με LDV/SOF.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508516349277>

Επιμέλεια: Β. Παπαστεργίου