

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Zastosowanie OBV/PTV/r + DSV w ośmiotygodniowym schemacie w leczeniu zakażenia genotypem 1b HCV u pacjentów bez marskości wątroby wcześniej nieleczonych

Anna Parfieniuk-Kowerda

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

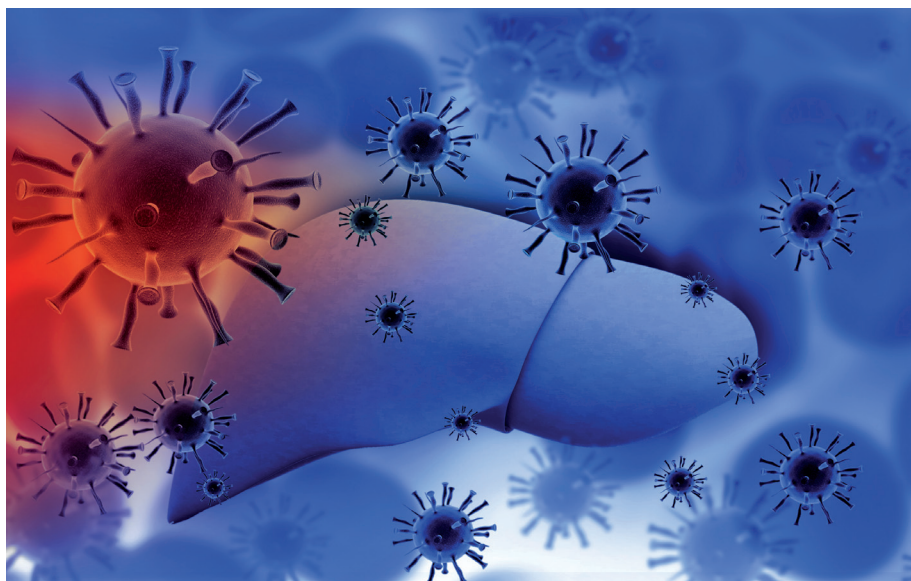
Szacuje się, że w Polsce zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (wzw C, ang. hepatitis C virus – HCV) może dotyczyć nawet 2% populacji, z czego u około 30% przewlekłe chorych występuje aktywne zakażenie z replikacją HCV i zapaleniem wątroby. Ponad 25 lat badań (od momentu identyfikacji wirusa w 1989 roku) nad rozwiązaniami terapeutycznymi dotyczącymi wzw C zaowocowało opracowaniem związków chemicznych oddziałujących bezpośrednio na białka wirusa i jego cykl replikacyjny. Terapie skojarzone, składające się z kilku leków działających na różnych etapach replikacji HCV, pozwoliły na skuteczną eradykację wirusa u ponad 90% zakażonych. Postęp w leczeniu związany z badaniami klinicznymi jest szczególnie widoczny w najczęściej występującym zakażeniu genotypem 1 HCV. Z jednej strony rekomendowane aktualnie terapie przeciwwirusowe w zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu C charakteryzują się dogodną doustną drogą podania oraz mniejszym spektrum działań niepożądanych, w porównaniu do terapii na bazie interferonu (IFN) i rybawiryny (RBV). Z drugiej jednak strony pojawiły się nowe problemy związane z potencjalnymi interakcjami pomiędzy lekami stosowanymi przez chorych, możliwością pojawienia się substytucji powiązanych z opornością wirusa na leczenie oraz koniecznością szczegółowej indywidualizacji terapii w zależności od genotypu HCV oraz czynników związanych z pacjentem. Medycyna jest coraz bliżej osiągnięcia terapii uniwersalnych, opartych na lekach z pangenotypową aktywnością przeciw różnym genotypom HCV.

Szacuje się, że w Polsce zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C może dotyczyć nawet 2% populacji, z czego u około 30% przewlekłe chorych występuje aktywne zakażenie z replikacją HCV i zapaleniem wątroby

W odniesieniu do nowoczesnych terapii niezmiernie istotną kwestią jest ich optymalizacja – zarówno dla pacjenta, jak i dla płatnika (którym jest system opieki zdrowotnej). Udogodnienia dla chorego w postaci zmniejszonej dobowej liczby tabletek czy krótszego przewidywanego czasu leczenia mają oczywisty wpływ na spektrum potencjalnych działań niepożądanych i adherencję, co przekłada się na ewidentne korzyści dla płatnika w postaci skutecznie wy-

lezonego pacjenta. Względy ekonomiczne, niezwykle istotne dla systemów opieki zdrowotnej, mogą zostać spełnione dzięki: optymalizacji/skróceniu czasu terapii u osób z czynnikami wskazującymi na wysoką szansę eliminacji wirusa oraz zastosowaniu leków o wysokim potencjale przeciwwirusowym i lepszym profilu bezpieczeństwa. Pozwala to na zmniejszenie ilości badań wymaganych w celu monitorowania terapii oraz powiązanych z nimi procedur medycznych.

Badania kliniczne nad przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (pwzw C) wskazują, że optymalny czas trwania terapii skojarzonej z co najmniej dwóch leków o różnych punktach uchwytu działających bezpośrednio na wirusa wynosi dla większości chorych 12 tygodni. Umożliwia to uzyskanie trwałej odpowiedzi wiruso-



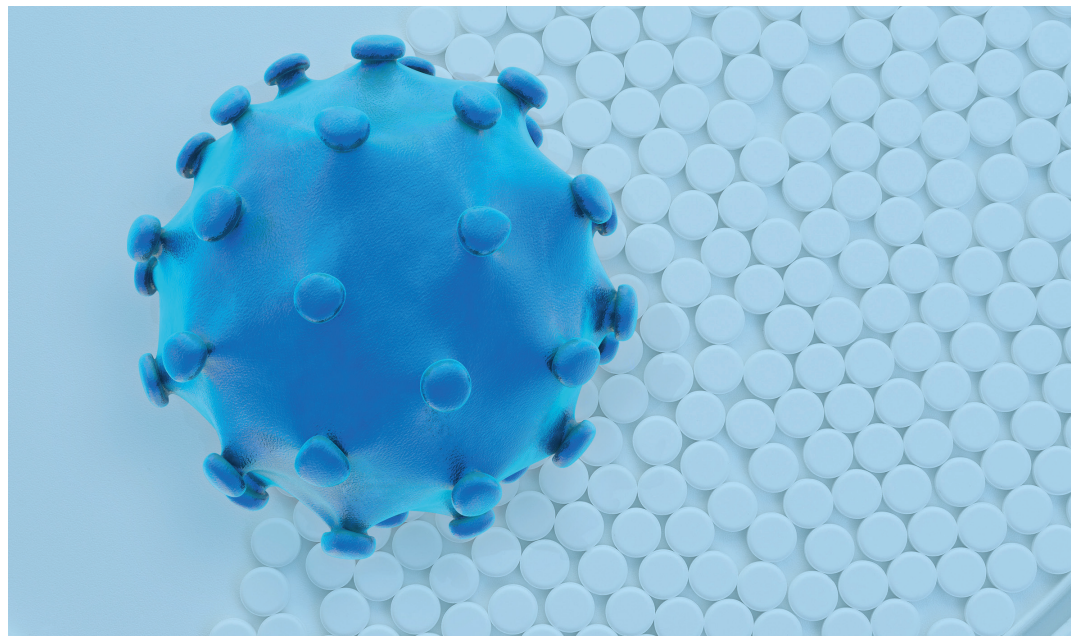
! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

logicznej (ang. sustained virologic response – SVR) u >90% zakażonych HCV. Jednocześnie doniesienia z badań klinicznych wskazują na możliwość skrócenia czasu trwania wybranych terapii do 8 tygodni w przypadku wyselekcjonowanych grup pacjentów.

Terapia skojarzona inhibitorem NS5A – ombitaswirem (OBV), inhibitorem proteazy NS3/4A – parytapwirem (PTV) z rytonawirem oraz inhibitorem NS5B polimerazy HCV – dazabuwirem (DSV) stanowi jedną z opcji leczniczych przewlekłego zakażenia genotypem 1 HCV. Za wyborem tego schematu przemawiać może nie tylko wysoka skuteczność i dobra tolerancja leczenia, lecz także argument ekonomiczny związany z ceną tych leków w Polsce. Najnowsze doniesienia z badań klinicznych AVIATOR i GARNET wskazują, że zestawienie OBV/PTV/r+DSV może być z powodzeniem stosowane przez 8 tygodni w terapii zakażenia genotypem 1b HCV u chorych bez marskości wątroby wcześniej nieleczonych. Krótsza 8-tygodniowa terapia może być odpowiednia w sytuacjach, gdy z różnych powodów (np. występowania interakcji międzylekowych) chce się zmniejszyć ekspozycję na leki, zwiększyć adherencję oraz zredukować koszty związane z leczeniem.

Terapia skojarzona inhibitorem NS5A – ombitaswirem (OBV), inhibitorem proteazy NS3/4A – parytapwirem (PTV) z rytonawirem oraz inhibitorem NS5B polimerazy HCV – dazabuwirem (DSV) stanowi jedną z opcji leczniczych przewlekłego zakażenia genotypem 1 HCV

W badaniu klinicznym 2. fazy AVIATOR, w 14 ramionach badania, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo schematów leczenia terapią skojarzoną PTV/r ± OBV ± DSV ± RBV w różnych dawkach, czasie trwania i zestawieniach poszczególnych leków u chorych zakażonych genotypem 1 HCV bez marskości wątroby uprzednio nieleczonych lub z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia. Zasadniczym celem badania była ocena potencjalnych możliwości skrócenia leczenia przeciwwirusowego do 8 tygodni. W grupie pacjentów uprzednio nieleczonych, u których zastosowano 25 mg OBV/150 mg PTV/r + 800 mg DSV + 1000/1200 mg RBV, u 88% (70/80) SVR uzyskano w 24. tygodniu po za-



kończeniu terapii (SVR24). W ramieniu badania, w którym zastosowano analogiczny schemat terapeutyczny przez 12 tygodni, SVR24 osiągnięto u 95% chorych (38/40). Nie była to różnica istotna statystycznie, ale wyniki wymagały potwierdzenia na większej grupie badanych. Przyczyną braku odpowiedzi w 8-tygodniowym ramieniu badania AVIATOR był nawrót replikacji HCV po zakończeniu leczenia: u 9 chorych przed 12. tygodniem obserwacji po leczeniu oraz u jednego chorego przed 24. tygodniem po zakończeniu leczenia [1].

W badaniu klinicznym 2. fazy AVIATOR, w 14 ramionach badania, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo schematów leczenia terapią skojarzoną PTV/r ± OBV ± DSV ± RBV w różnych dawkach, czasie trwania i zestawieniach poszczególnych leków u chorych zakażonych genotypem 1 HCV bez marskości wątroby uprzednio nieleczonych lub z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia. W grupie pacjentów uprzednio nieleczonych, u których zastosowano 25 mg OBV/150 mg PTV/r + 800 mg DSV + 1000/1200 mg RBV, u 88% (70/80) SVR uzyskano w 24. tygodniu po zakończeniu terapii (SVR24)

Wszystkich 9 chorych z ramienia 8-tygodniowej terapii badania AVIATOR, u których nie uzyskano SVR12, było płci męskiej. W tej grupie stwierdzono zaawansowane włóknienie stopnia F3 u 6 pacjentów (6/9) oraz zakażenie genotypem 1a HCV u 8 i genotypem 1b u jednej osoby. Dokładna analiza przyczyn braku odpowiedzi u tych chorych wykazała, że niezależnym czynnikiem predykcyjnym nawrotu replikacji HCV była wysoka wyjściowa wiremia HCV, zaś u chorych zakażonych genotypem 1a HCV dodatkowo znaczenie miało wyższe wyjściowe stężenie białka indukowanego przez IFN-γ (IP-10) w surowicy. SVR12 uzyskano u 96% (23/24) pacjentów z genotypem 1b HCV, w tym u 100% chorych z wyjściową wiracją ≤10 milionów IU/mL. W zakażeniu genotypem 1a HCV analogicznie SVR12 w całej grupie wynosiło 86% (48/56) oraz 100% u osób z wyjściową wiracją ≤2 milionów/mL [2].

W badaniu klinicznym fazy 3b GARNET oceniano skuteczność 8-tygodniowego schematu terapeutycznego OBV/PTV/r + DSV (25 mg/150 mg/100 mg + 500 mg) u chorych bez marskości wątroby, zakażonych genotypem 1b HCV uprzednio nieleczonych. Analiza odpowiedzi wirusologicznych wykazała, że w grupie badanych (n=163) z genotypem 1b HCV SVR12 uzyskano u 99% osób (160/162). Z analizy wyłączono jedną pacjentkę, która przerwała leczenie z powodu przejściowej hiperbilirubinemii ujawnionej w trakcie terapii (chora uzyskała SVR12). U dwóch badanych zaobserwowano niepowodzenie leczenia w po-

- ! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

staci nawrotu wirusologicznego w 4. i 12. tygodniu po zakończeniu terapii. Obaj pacjenci mieli nasilenie włóknienia w stopniu F3. W ocenie potencjalnych czynników prognostycznych wykazano, że jedynie włóknienie na poziomie F3 zmniejszało szansę uzyskania SVR12. Analiza innych czynników predykcyjnych w badaniu GARNET wykazała brak wpływu polimorfizmu wirusa i substytucji w ≤dwóch genach kodujących NS3, NS5A lub NS5B na osiągnięcie SVR12. Parametry kliniczne i demograficzne – takie jak: płeć, wiek, BMI oraz wyjściowa wiremia HCV – nie były związane z podwyższonym ryzykiem niepowodzenia leczenia [3].

W badaniu klinicznym fazy 3b GARNET oceniano skuteczność 8-tygodniowego schematu terapeutycznego OBV/PTV/r + DSV (25 mg/150 mg/100 mg + 500 mg) u chorych bez marskości wątroby, zakażonych genotypem 1b HCV uprzednio nieleczonych. Analiza odpowiedzi wirusologicznych wykazała, że w grupie badanych (n=163) z genotypem 1b HCV SVR12 uzyskano u 99% osób

Schemat terapeutyczny OBV/PTV/r + DSV (25 mg/150 mg/100 mg + 500 mg) jest dobrze tolerowany. W 8-tygodniowym ramieniu badania AVIATOR oraz w badaniu GARNET przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych potencjalnie związanych z terapią dotyczyło odpowiednio jednego chorego w badaniu AVIATOR i jednego chorego w badaniu GARNET. U dwóch pacjentów w badaniu GARNET wystąpiły poważne działania niepożądane, które uznano za niezwiązane ze stosowanym leczeniem przeciwwirusowym. Najczęściej zgłaszane

Wysokie wartości wskaźnika SVR12 zaobserwowane w badaniach AVIATOR i GARNET wskazują, że leczenie skojarzone OBV/PTV/r + DSV (25 mg/150 mg/100 mg + 500 mg) może być z powodzeniem stosowane przez 8 tygodni w grupie chorych zakażonych genotypem 1b HCV, który w Polsce jest genotypem zdecydowanie dominującym, bo występuje u 83% zakażonych HCV. Europejska Agencja Leków w lutym 2017 roku zarejestrowała zmiany w ChPL, zgodnie z którymi stosowanie OBV/PTV/r + DSV przez 8 tygodni można rozważyć u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1b z minimalnym lub umiarkowanym włóknieniem wątroby

były następujące skutki uboczne: bóle głowy, zmęczenie, świąd, nudności, kaszel, zaburzenia snu, biegunka. Leczenie nie miało większego wpływu na parametry biochemiczne i hematologiczne krwi [1, 3].

Wysokie wartości wskaźnika SVR12 zaobserwowane w badaniach AVIATOR i GARNET wskazują, że leczenie skojarzone OBV/PTV/r + DSV (25 mg/150 mg/100 mg + 500 mg) może być z powodzeniem stosowane przez 8 tygodni w grupie chorych zakażonych genotypem 1b HCV, który w Polsce jest genotypem zdecydowanie dominującym, bo występuje u 83% zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C [4]. Szczególnie korzystne wyniki uzyskano u pacjentów bez marskości wątroby, którzy wcześniej nie byli leczeni. Dodatkowym argumentem przemawiającym za tym postępowaniem jest dobra tolerancja terapii oraz względu ekono-

miczne związane z obniżeniem całkowitych kosztów leczenia. Z tego względu Europejska Agencja Leków w lutym 2017 roku zarejestrowała zmiany w ChPL, zgodnie z którymi stosowanie OBV/PTV/r + DSV przez 8 tygodni można rozważyć u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1b z minimalnym lub umiarkowanym włóknieniem wątroby [5, 6].

Piśmiennictwo

1. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014;370(3):222–232.
2. Zeuzem S, Gane E, Agarwal K et al. Sustained virologic response rates in HCV genotype 1-infected patients treated for 8 weeks with ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir with ribavirin. *Viral Hepatitis Congress*, 10–12 September 2015, Frankfurt. Poster presentation P13.
3. Welzel T. GARNET: high SVR rates following 8-week treatment with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir in patients with HCV genotype 1b infection. *Special EASL Conference: New Perspectives In Hepatitis C Virus Infection – The Roadmap For Cure*, 23–23 September 2016, Paris.
4. Flisiak R, Pogorzelska J, Berak H et al. Prevalence of HCV genotypes in Poland – the EpiTer study. *Clin Exp Hepatol* 2016;2(4):144–148.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Viekirax® AbbVie (online); https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135696/anx_135696_pl.pdf
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Exviera® AbbVie (online); http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf