

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii Parytaprewir/r/Ombitaswir ±Dazabuwir ±Rybawiryna u zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV leczonych w warunkach praktyki klinicznej - analiza tymczasowa w badaniu AMBER

Robert Flisiak¹, Ewa Janczewska², Marta Wawrzynowicz-Syczewska³, Alicja Wiercińska-Drapała⁴, Dorota Zarębska-Michaluk⁵, Beata Bolewska⁶, Klaudia Godlewska⁷, Hanna Berak⁸, Katarzyna Fleischer-Stępniewska⁹, Krzysztof Tomasiewicz¹⁰, Karolina Rostkowska¹¹, Kornelia Karwowska¹², Anna Piekarska¹³, Olga Tronina¹⁴, Aleksander Garlicki¹⁵, Mariusz Łucejko¹, Arkadiusz Pisula², Ewa Karpińska³, Khalil Nazzal⁴, Wiesław Kryczka⁵, Iwona Mozer-Lisewska⁶, Maciej Jabłkowski⁷, Andrzej Horban^{8,16}, Brygida Knysz⁹.

1. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM, Białystok

2. ID Clinic, Mysłowice

3. Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby PUM, Szczecin

4. Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii UM, Warszawa

5. Klinika Chorób Zakaźnych WSZ i UJK, Kielce

6. Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych UM, Poznań

7. Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby UM, Łódź

8. SP ZOZ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie, Warszawa

9. Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, UMED, Wrocław

10. Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych UM, Lublin

11. I Oddział Chorób Zakaźnych WSS im. Gromkowskiego, Wrocław

12. Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz, Poland

13. Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM, Łódź, Poland

14. Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii UM, Warsaw, Poland

15. Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

16. Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych WUM, Warszawa

Cel badania

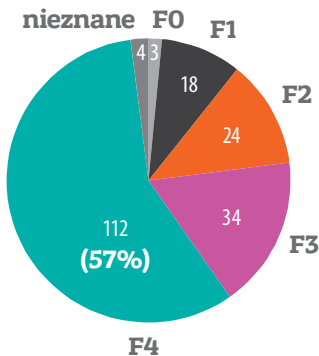
AMBER jest wielośrodkowym, inicjowanym przez badaczy, otwartym badaniem, realizowanym w Polsce w oparciu o leki dostarczone przez AbbVie w ramach „HCV Named Patient Program”. Celem badania było potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii PTV/OBV/r ±DSV ±RBV u zakażonych genotypem 1 i 4 w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

Wyjściowa charakterystyka badanych

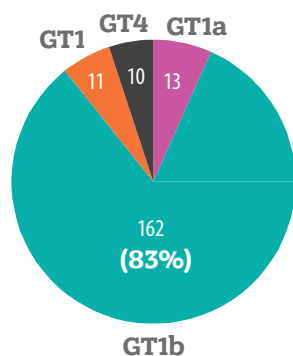
N=196

po całkowitym przeszczepieniu wątroby: n=20 (10%)
F4 + całkowity brak odp.: n=53 (27%)

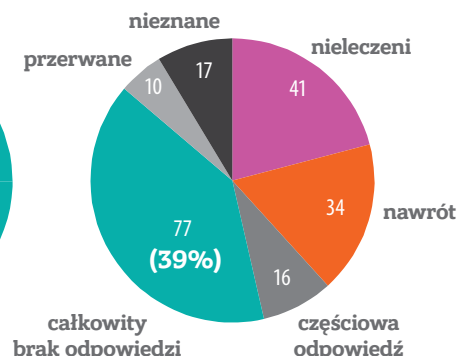
WŁÓKNIENIE



GENOTYPY



WCZEŚNIEJSZE LECZENIE



Podsumowanie

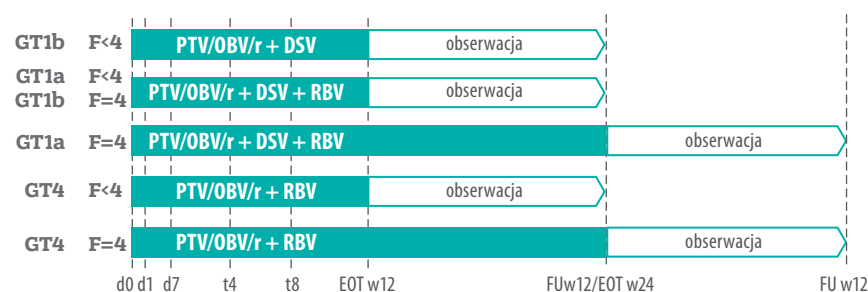
Po zakończeniu terapii przez większość (129 ze 196) chorych otrzymujących parytaprewir/ombitaswir/rytonawir i ewentualnie dazabuwir z rybawiryną w realizowanym w warunkach praktyki klinicznej badaniu AMBER, prowadzonym u zakażonych genotypem 1 lub 4 HCV, w większości z niepowodzeniem leczenia i zaawansowanym włóknieniem stwierdzono:

1. Szybką supresję replikacji HCV przejawiającą się:

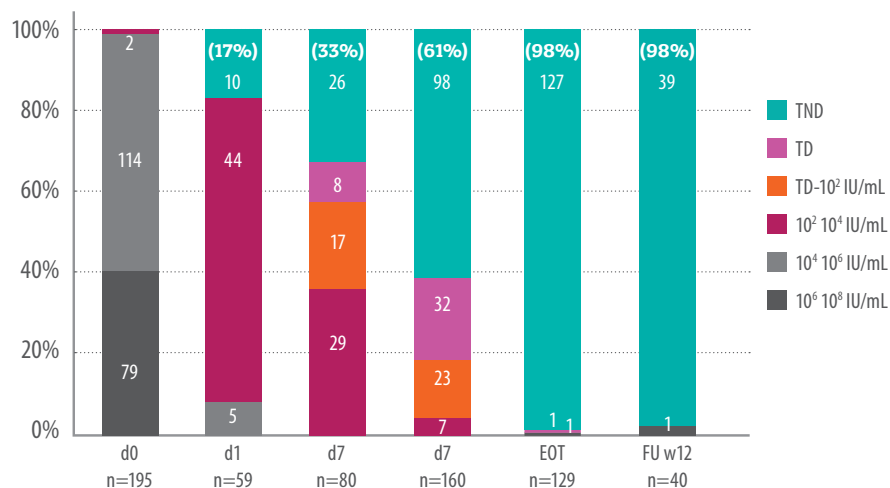
- obniżeniem stężenia HCV RNA o 1-4 logs już po 1 dniu leczenia,
- niewykrywalne HCV RNA u 31% chorych po 1 tygodniu,
- uzyskanie RVR przez 62% badanych,
- niewykrywalne HCV RNA na koniec terapii u 98%,
- SVR osiągnęli wszyscy, którzy dotychczas zakończyli terapię w wyznaczonym czasie.

2. Zdarzenia niepożądane były rzadkie, zwykle łagodne i związane ze stosowaniem rybawiryny.

Plan badania



Odpowiedź wirusologiczna



Spośród 129 pacjentów z ukończoną terapią, HCV RNA było wykrywalne u 2 chorych z marskością i całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, którzy przegrali terapię przed wyznaczonym terminem; byli to jedyni badani przedwcześnie kończący PTV OBV r ±DSV:

- Pierwszy w chwili zakończenia terapii w 10 tygodniu z powodu planowego przeszczepienia wątroby miał wykrywalną, ale niepoliczalną wiramię, jednak ostatecznie uzyskał SVR;
- U drugiego przzerwano leczenie w 2 tygodniu z podejrzeniem hepatotoksyczności 3 stopnia związanej ze wzrostem aktywności ALT i stężenia bilirubiny.

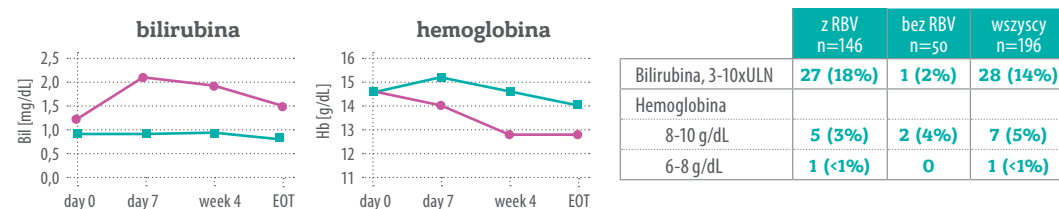
Wyjściowa charakterystyka badanych

	ŚREDNIA	±SD	MIN	MAX
wiek (lata)	52	12	22	76
BMI	26	4	18	39
HCV RNA(x10 ⁶ /IU/mL)	1,4	1,9	0,0025	12,8
Bilirubina(mg/dL)	1,2	0,8	0,1	4,8
ALT (IU/L)	104	79	16	492
ALP (IU/L)	91	44	10	251
INR	1,1	0,2	0,8	2,2
Hb (g/dL)	14,6	1,6	9,4	17,7
PLT (x10 ³ kom./mcl)	137	71	13	356
Albuminy (g/dL)	4,1	0,5	2,5	6,4
AFP (mcg/L)	16	34	0,8	306
Kreatynina (mg/dL)	0,81	0,23	0,4	2,0
Child Pugh score	5,4	0,8	5	9
MELD Score	8,5	2,6	6	17

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych

	z RBV n=146	bez RBV n=50	wszyscy n=196
Średnia liczba AE na pacjenta	1,14	0,73	1,05
Jakiegokolwiek AE	76 (52%)	25 (50%)	101 (52%)
Poważne AE*	7 (5%)	0	7 (5%)
AE prowadzące do przerwania	1 (<1%)	0	1 (<1%)
AEs w ≥ 5% badanych			
osłabienie/zmęczenie	55 (38%)	6 (12%)	61 (31%)
nudności	21 (14%)	3 (6%)	24 (12%)
bóle głowy	14 (10%)	6 (12%)	20 (10%)
świąd	12 (8%)	2 (4%)	14 (7%)
żółtaczką	11 (8%)	1 (2%)	12 (6%)
zmiany skórne	11 (8%)	1 (2%)	12 (6%)
bezsenna	9 (6%)	2 (4%)	11 (6%)

Nieprawidłowości laboratoryjne



Redukcja dawki RBV miała miejsce u 25, a całkowite odstawienie RBV u 8 chorych

