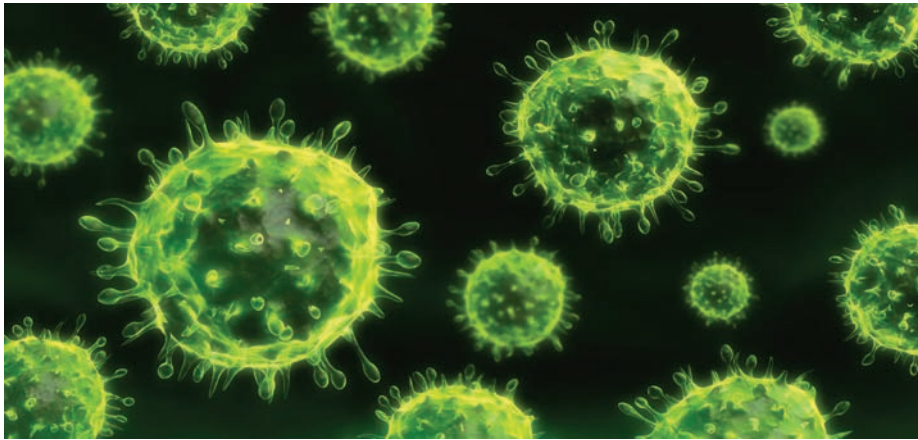




## Regimen Terapi *Glecaprevir+Pibrentasvir* telah Disetujui FDA untuk Hepatitis C



Virus hepatitis C (HCV) adalah virus RNA hepatotropik yang menyebabkan kerusakan hati progresif, yang pada akhirnya menyebabkan sirosis hati dan karsinoma hepatoseluler. Data terakhir menyebutnya ±71 juta orang terinfeksi kronik HCV di seluruh dunia.

Beberapa *direct-acting antiviral agents* (DAA) telah dikembangkan selama beberapa tahun terakhir menargetkan 3 protein yang berperan krusial dalam siklus hidup HCV, yaitu: protease NS3/4A, protein NS5A, dan RNA polimerase *RNA-dependent*. Kombinasi 2 atau 3 antivirus dapat menyembuhkan infeksi HCV yang dikenal dengan istilah SVR (*sustained virological response*) 12 minggu setelah menyelesaikan terapi pada ±90% pasien populasi yang sangat sulit di terapi di era interferon.

Terlepas dari kesuksesan DAA, beberapa pasien tidak mengalami eradikasi virus. Kegagalan umumnya berupa relaps setelah menyelesaikan terapi. Beberapa genotip HCV seperti genotip 1a dan 3 sulit disembuhkan dengan DAA atau lainnya, terutama pada pasien dengan sirosis hati. Munculnya virus

dengan *resistance-associated substitutions* (RAS) memberi tambahan tantangan untuk terapi antivirus. Belum ditemukan pengganti terapi untuk pasien hepatitis C yang gagal dengan terapi DAA.

Secara umum, angka SVR dengan DAA saat ini sudah mencapai 90%, namun beberapa subpopulasi pasien sulit disembuhkan. Regimen yang sudah ada juga memiliki keterbatasan. Selain itu, sampai bulan Mei 2017, belum ada regimen dan *guideline* internasional yang disetujui untuk direkomendasikan bagi pasien yang gagal terapi.

Beberapa kombinasi obat terbaru diteliti, salah satunya kombinasi 2 obat *glecaprevir* (nama sebelumnya adalah ABT-493) dan *pibrentasvir* (nama sebelumnya adalah ABT-530), kedua obat ini adalah penghambat protease dan NS5A terbaru yang pangentotipik. *Glecaprevir* adalah penghambat protease NS3; sedangkan *pibrentasvir* adalah penghambat NS5A, keduanya menunjukkan aktivitas antivirus yang poten pada penelitian *in vitro* terhadap semua genotip HCV. Pajanan *glecaprevir* meningkat

pada pasien insufisiensi hati, namun tidak ada bukti toksisitas saat digunakan pada 308 pasien sirosis kompensata yang menerima FDC ini di studi fase 2 dan fase 3.

Di sebuah studi fase 2, 449 pasien menerima *glecaprevir+pibrentasvir* 1 kali sehari dalam beberapa dosis dengan atau tanpa *ribavirin* selama 8 atau 12 minggu. *Outcome* primernya adalah presentase SVR di minggu ke-12. Subjek penelitian terdiri atas 25% genotip 1, 29% genotip 2, 39% genotip 3, dan 8% genotip 4-6. Pada pasien ini tidak ditemukan sirosis. Kelompok pasien regimen 8-minggu dengan 300 mg *glecaprevir*+ 120 mg *pibrentasvir* pada pasien HCV genotip 1, 2, atau 3 memberikan hasil 97-98% pada pemeriksaan di minggu 12 (SVR12) tanpa kegagalan virologis. Pasien dengan regimen terapi 12-minggu mencapai SVR12 97-100% untuk genotip 1, 96-100% untuk genotip 2, 83-94% untuk genotip 3, dan 100% untuk genotip 4-6. Dari studi ini regimen terapi 8-minggu memberikan respons SVR yang baik untuk HCV genotip 1-6. Pada studi ini tidak menggunakan tambahan *ribavirin*.

FDA mengumumkan persetujuan kombinasi obat ini di bulan Agustus 2017, namun menurut FDA pasien hepatitis C yang direncanakan menggunakan kombinasi obat ini perlu diskriminasi hepatitis B, karena pernah dilaporkan reaktivasi hepatitis B. Demikian juga pasien sirosis berat dan menggunakan *atazanavir* dan *rifampin* tidak dapat menggunakan kombinasi obat ini.

Simpulannya, kombinasi dua obat ini dapat menjadi pilihan untuk pengembangan terapi hepatitis C di Indonesia. Dengan regimen 8-minggu memungkinkan angka kepatuhan pasien lebih baik dibanding regimen yang terdahulu. (OEP)

### REFERENSI:

1. Soriano V, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Benitez-Gutierrez L, Peña JM, Arias A, et al. Treatment of hepatitis C with new fixed dose combinations. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(12):1235-42. doi: 10.1080/14656566.2017.1346609.
2. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67(2):263-71. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.039.
3. New 8-week treatment approved for all hepatitis C genotypes [Internet]. 2017 [cited 2017 August 29]. *NEJM Journal Watch*. Available from: <http://www.jwatch.org/fw113175/2017/08/07/new-8-week-treatment-approved-all-hepatitis-c-genotypes>