Interferonfreie Therapie der Hepatitis C

Eckart Schott
Med. Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie

CHARITÉ CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM

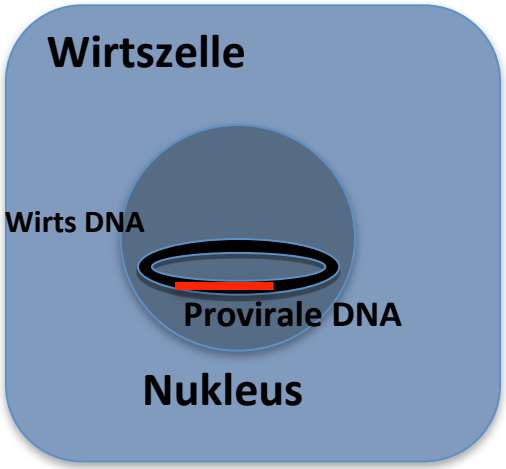
Aktuelles zur Therapie der Hepatitis C

Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial

Eric Lawitz, Edward Gane, Brian Pearlman, Edward Tam, Wayne Ghesquiere, Dominique Guyader, Laurent Alric, Jean-Pierre Bronowicki, Laura Lester, William Sievert, Reem Ghalib, Luis Balart, Fredrik Sund, Martin Lagging, Frank Dutko, Melissa Shaughnessy, Peggy Hwang, Anita Y M Howe, Janice Wahl, Michael Robertson, Eliav Barr, Barbara Haber

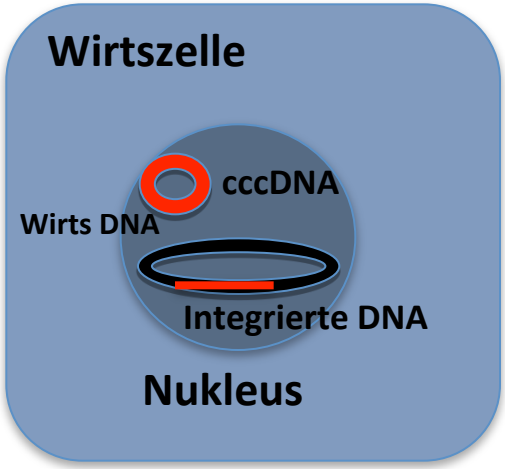
Hepatitis C kann man heilen !

HIV



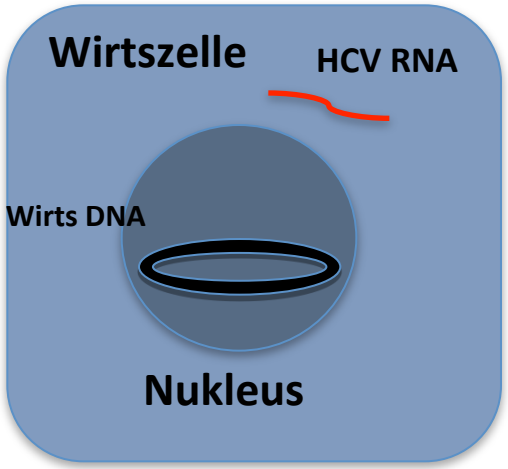
Lebenslange Virussuppression

HBV



Langzeit Virussuppression

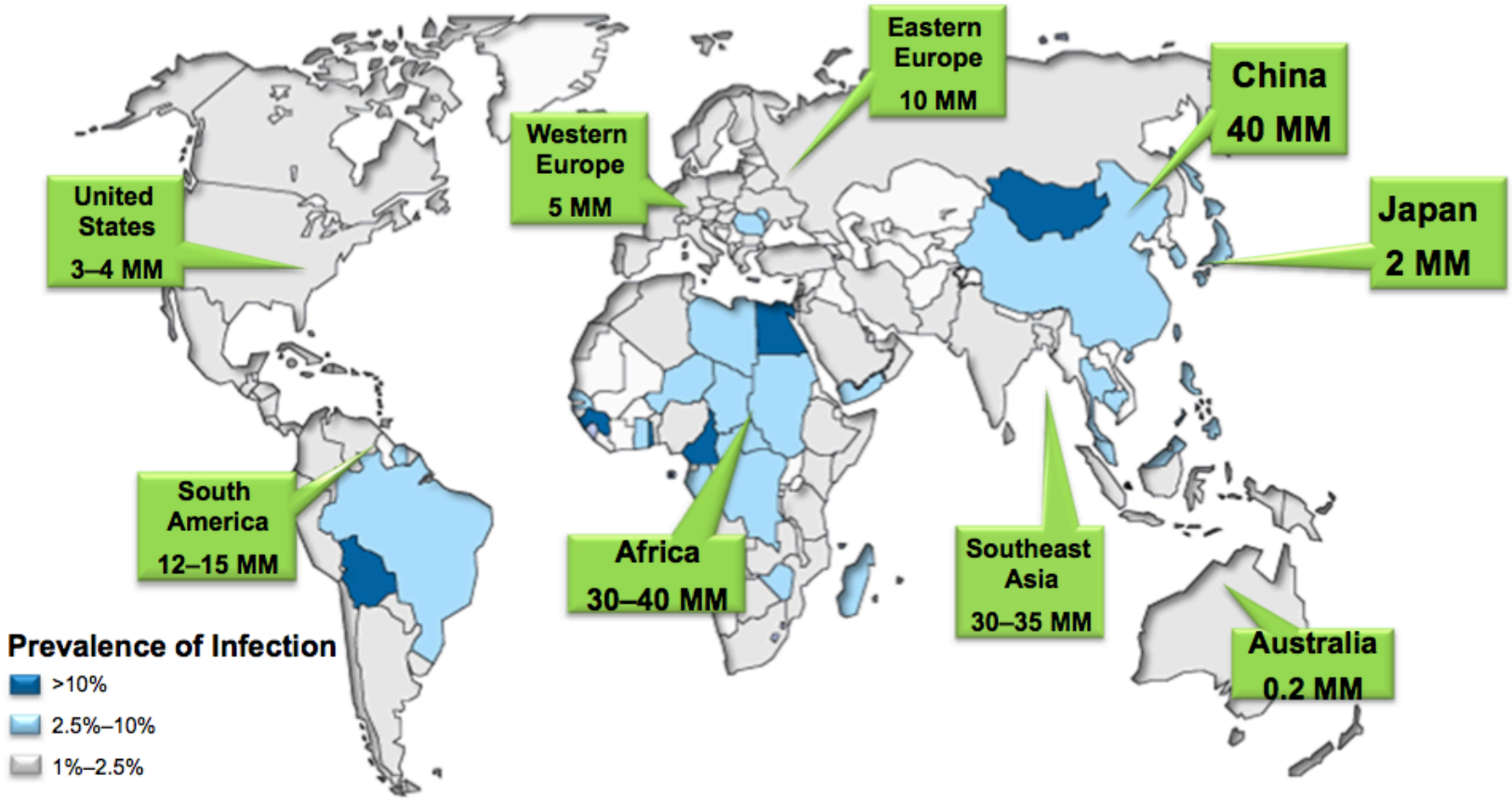
HCV



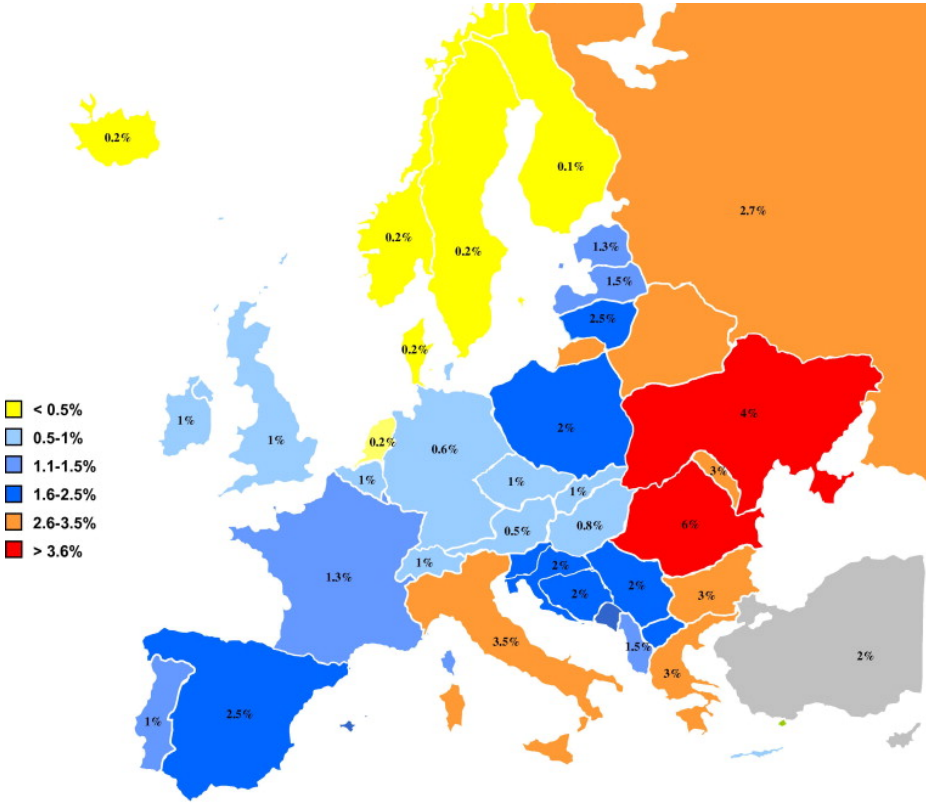
Virale Clearance und SVR

Kieffer et al. J Antimicrob Chemother 2010; Sorriano et al. J Antimicrob Chemother 2009; Clavel et al. New Engl J Med 2004; Zoulim &Locarnini Gastroenterology 2009; Sarrazin & Zeuzem Gastroenterology 2010

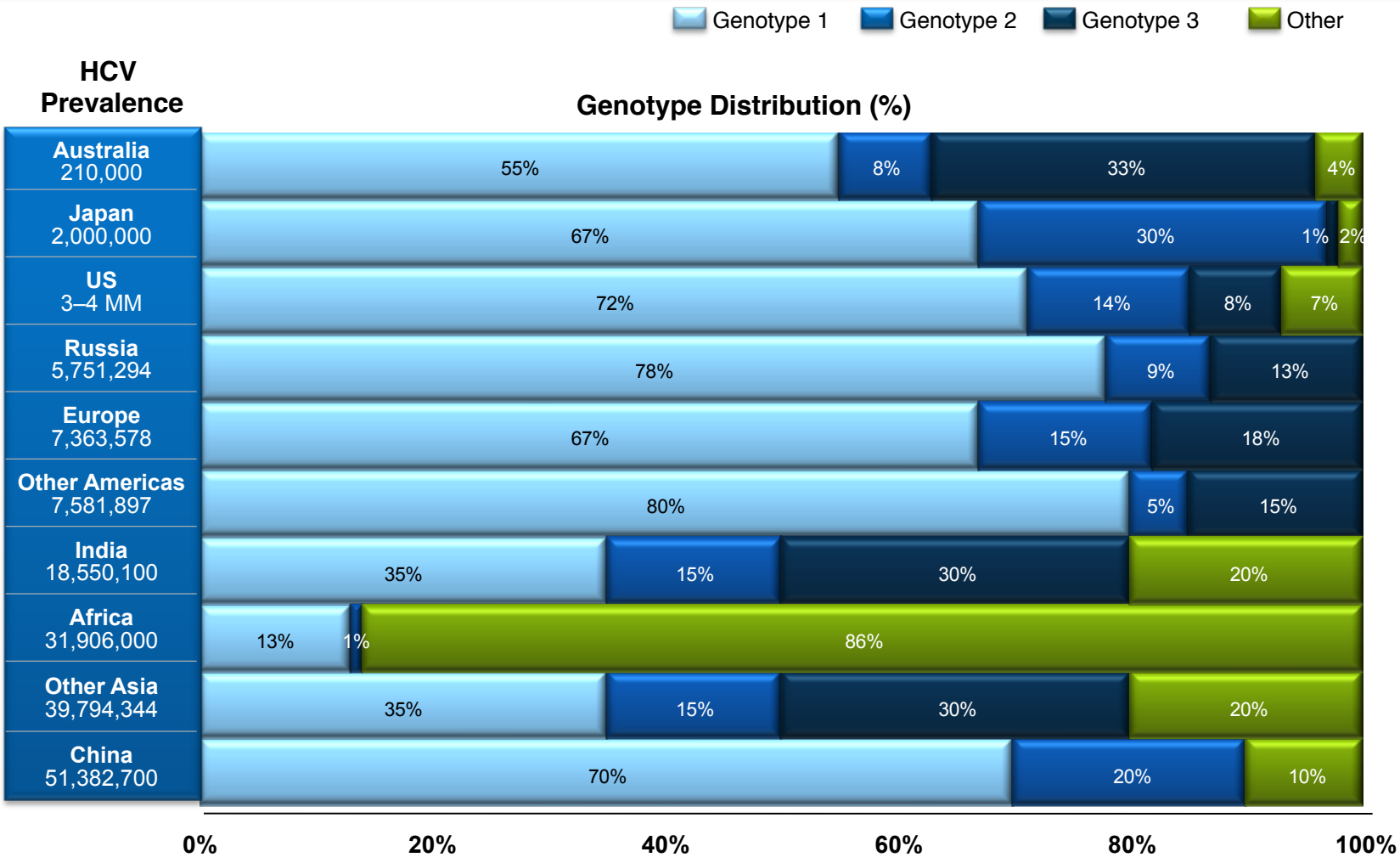
Epidemiologie der Hepatitis C



Epidemiologie der Hepatitis C

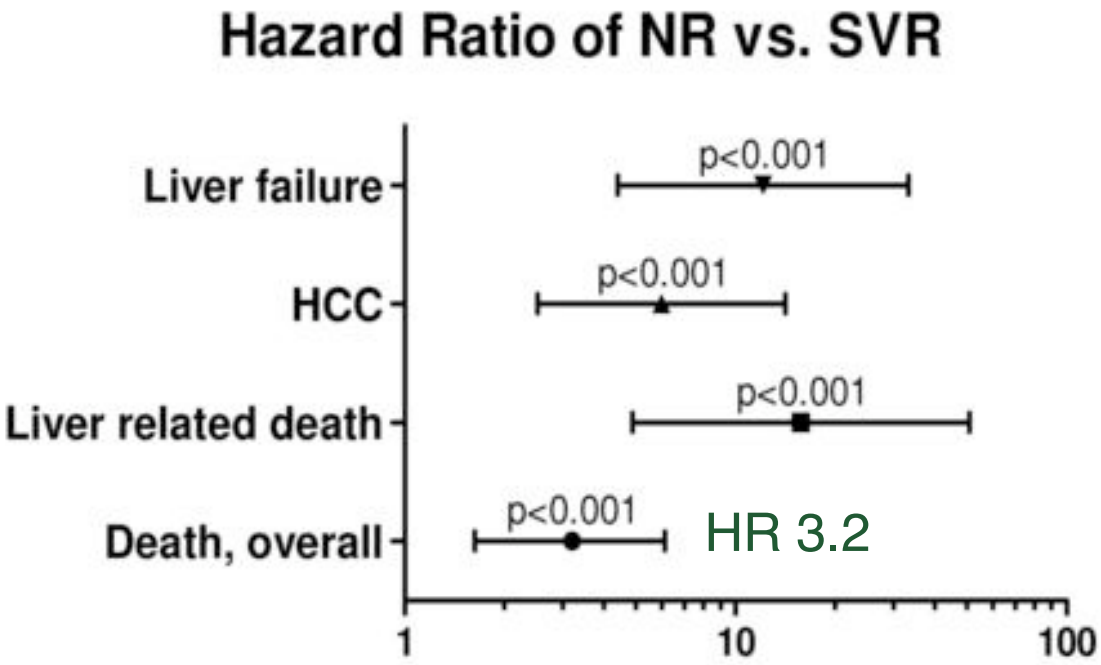


Epidemiologie der Hepatitis C



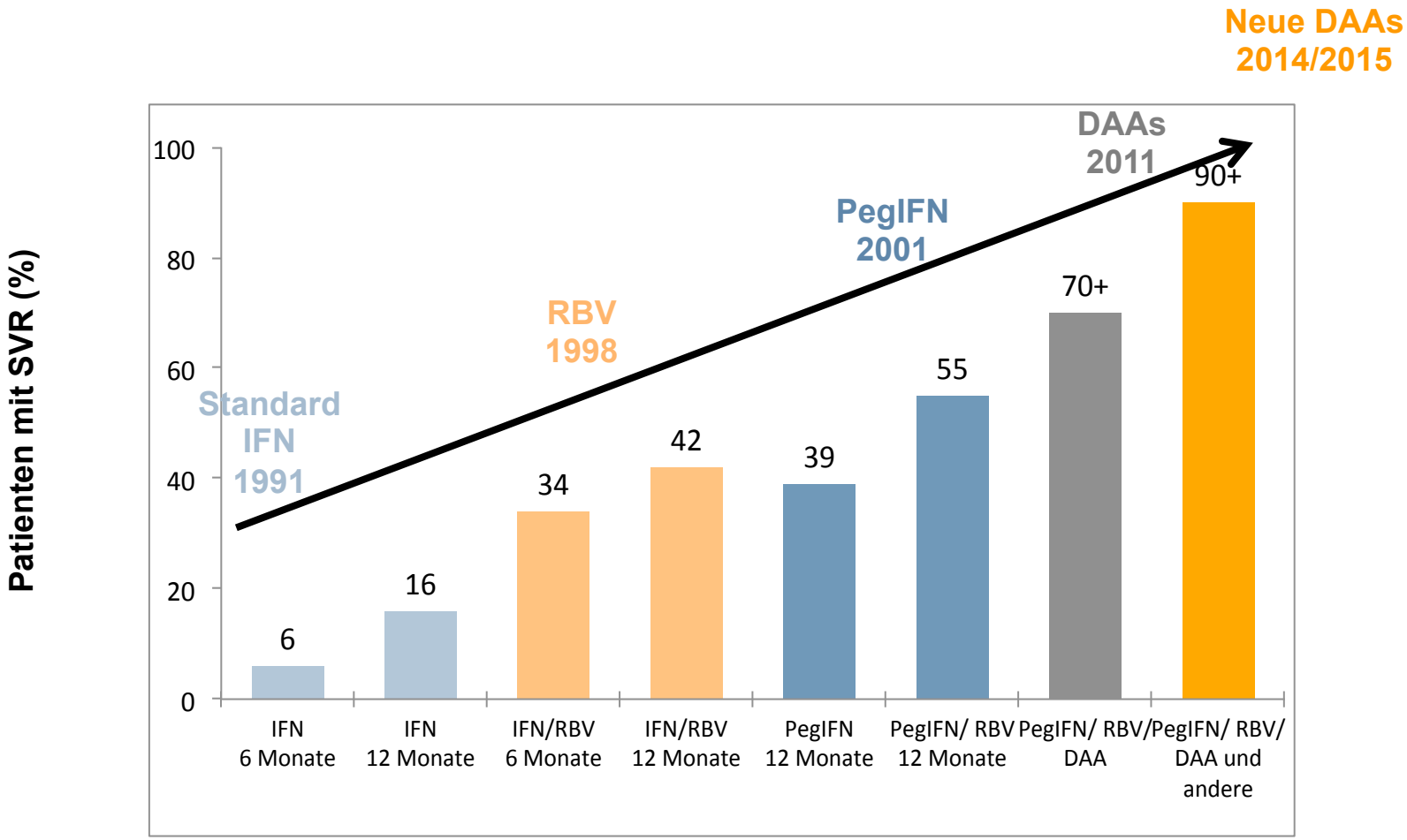
Viruselimination und Gesamtmortalität

- 529 Patienten
- Europa und Kanada
- Follow up für 7.7 Jahre (Median)



Van der Meer et al. AASLD 2011 #165

HCV
Therapieentwicklung



Adaptiert nach: US FDA, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD

HCV
Therapieoptionen 2010

- **Genotyp 1**
  - Peg/Ribavirin
- **Genotyp 2**
  - Peg/Ribavirin
- **Genotyp 3**
  - Peg/Ribavirin
- **Genotyp 4**
  - Peg/Ribavirin

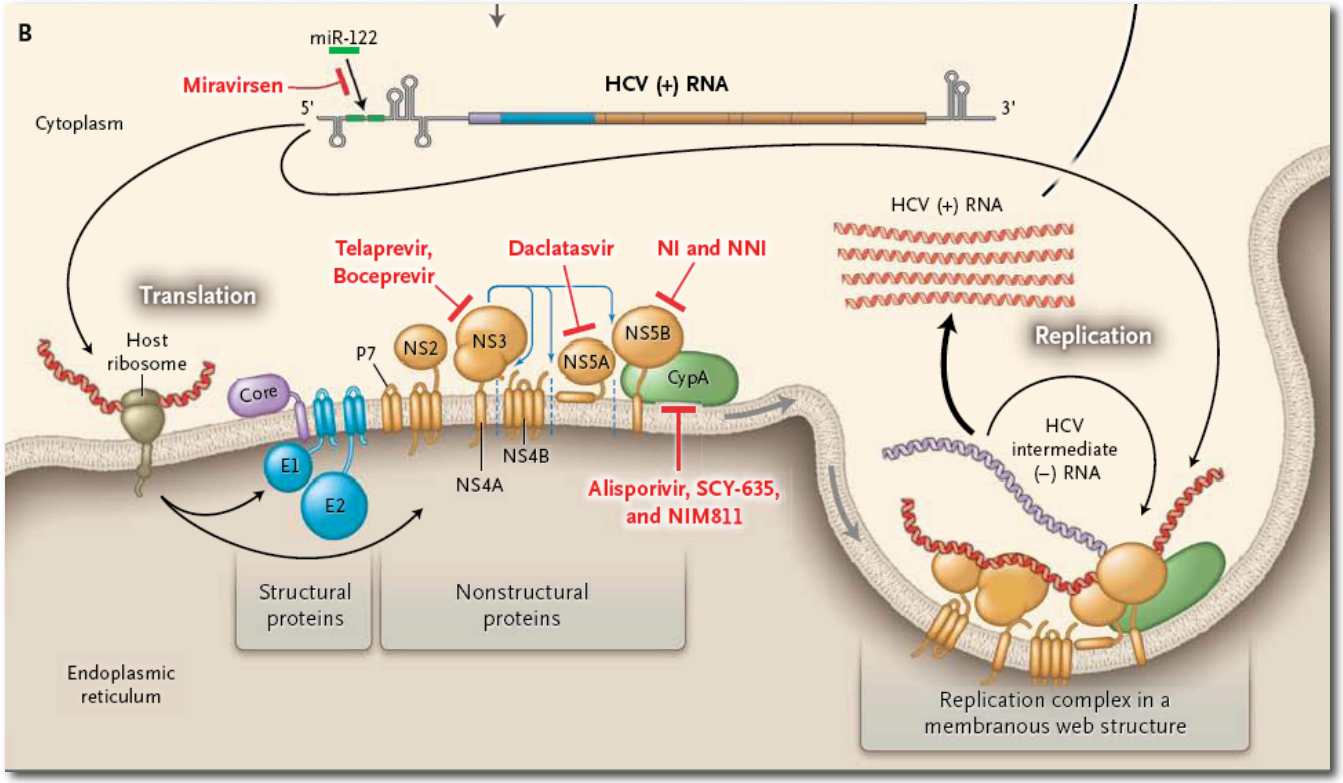
HCV
Therapieoptionen 2013

- **Genotyp 1**
  - Peg/Ribavirin
  - Boceprevir + Peg/Ribavirin
  - Telaprevir + Peg/Ribavirin
- **Genotyp 2**
  - Peg/Ribavirin
- **Genotyp 3**
  - Peg/Ribavirin
- **Genotyp 4**
  - Peg/Ribavirin

HCV
Therapieoptionen 2015

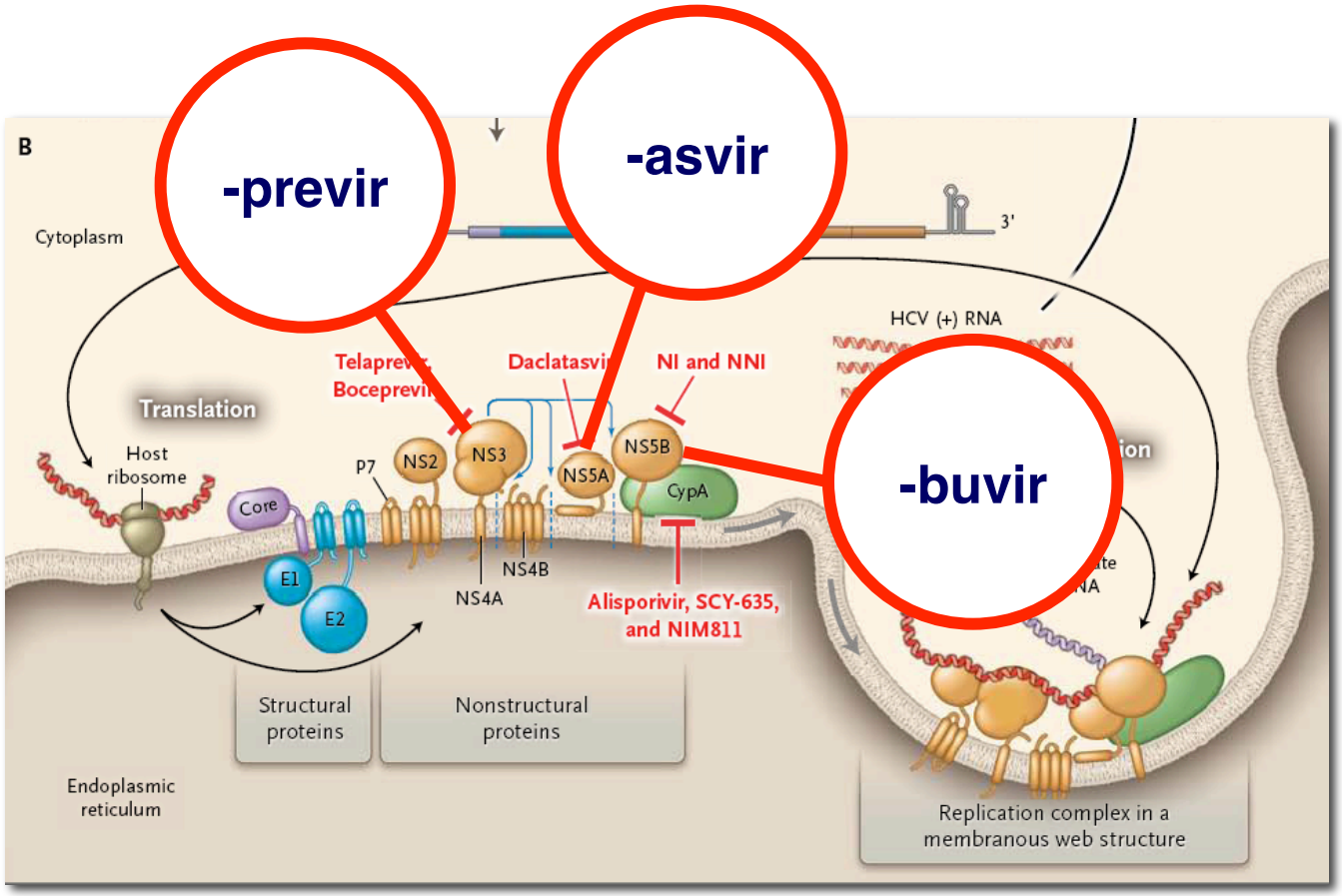
- **Genotyp 1**
  - Sofosbuvir+Peg/Ribavirin
  - Sofosbuvir+Ribavirin
  - Simeprevir+Peg/Ribavirin
  - Simeprevir+Sofosbuvir
  - Daclatasvir+Peg/Ribavirin
  - Daclatasvir+Sofosbuvir
  - Ledipasvir+Sofosbuvir
  - Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir
- **Genotyp 2**
  - Sofosbuvir+Ribavirin
- **Genotyp 3**
  - Sofosbuvir+Peg/Ribavirin
  - Sofosbuvir+Ribavirin
  - Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin
  - Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin
- **Genotyp 4**
  - Sofosbuvir+Peg/Ribavirin
  - Simeprevir+Peg/Ribavirin
  - Simeprevir+Sofosbuvir
  - Daclatasvir+Sofosbuvir
  - Ledipasvir+Sofosbuvir
  - Daclatasvir+Peg/Ribavirin
  - Paritaprevir/r, Ombitasvir

HCV
Neue Substanzen



Liang et al. NEJM 2013

HCV
Neue Substanzen



Liang et al. NEJM 2013

HCV
Neue Substanzen

	Protease-inhibitoren	Nucleosidische Polymerase-inhibitoren	Nicht nucleosidische Polymerase-inhibitoren	NS5A Inhibitoren
Wirksamkeit	Hoch	Hoch	Niedrig	Hoch
Genotyp Abdeckung	Eng	Breit	Eng	Mittel
Resistenz-barriere	Niedrig	Hoch	Niedrig	Mittel
Neben-wirkungen	Viele	Wenige	Unterschiedlich	Wenige
DDI	Viele	Keine	?	?

Liang et al. NEJM 2013

HCV
Neue Substanzen

NS3/4A-Inh.

- **Paritaprevir/r**
- ACH-1625
- Asunaprevir
- **Simeprevir**
- Faldaprevir
- Danoprevir/r
- GS-9451
- Grazoprevir
- Vaniprevir

NS5A-Inh.

- **Daclatasvir**
- **Ledipasvir**
- **Ombitasvir**
- PPI-668
- Elbasvir
- GS-5816
- Samatasvir

NS5B-Inh. Nuc

- **Sofosbuvir**
- Mericitabine
- IDX-21437
- ACH-3422

NS5B-Inh. Non-Nuc

- BI207124
- **Dasabuvir**
- ABT-072
- Beclabuvir
- Tegobuvir
- Setrobuvir
- VX-222
- Filibuvir

HCV

Sofosbuvir (Sovaldi®) – Zulassung 01/14

Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen[a, b]
	Sovaldi + Ribavirin Nur zur Anwendung bei Patienten, die eine Kontraindikation gegenüber Peginterferon alfa oder eine Interferon-Unverträglichkeit haben (siehe Abschnitt 4.4)	24 Wochen
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin	12 Wochen[b]
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen[b]
	Sovaldi + Ribavirin	24 Wochen
Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi + Ribavirin	Bis zur Leber-transplantation[c]

HCV

Simeprevir (Olysio ®) – Zulassung 05/14

Patientengruppe	Behandlung	Dauer
Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) mit HCV-Genotyp 1 oder 4[1]	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin[2]	24 Wochen[3] Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder) mit HCV-Genotyp 1 oder 4[1]	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin[2]	48 Wochen Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.
Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4, unabhängig von vorherigen Behandlungen[4]	OLYSIO + Sofosbuvir (+/- Ribavirin)[5]	12 Wochen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)

HCV

Simeprevir (Olysio ®) – Zulassung 05/14

Patientengruppe	Behandlung	Dauer
Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) mit HCV-Genotyp 1 oder 4[1]	OLYSIO + Peginterferon alfa + Ribavirin[2]	24 Wochen[3] Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 12-wöchigen Behandlung
HCV-Genotyp 1 oder 4[1]		Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.
Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4, unabhängig von vorherigen Behandlungen[4]	OLYSIO + Sofosbuvir (+/- Ribavirin)[5]	12 Wochen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)

[5] OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir sollte nur bei Patienten angewendet werden, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist.

HCV

Daclatasvir (Daklinza®) – Zulassung 08/14

HCV-Genotyp und Patientenpopulation*	Behandlung	Behandlungsdauer
Genotyp 1 oder 4 ohne Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir	12 Wochen Bei vorbehandelten Patienten, deren Therapie auch einen NS3/4A-Proteaseinhibitor beinhaltete, ist zu erwägen, die Behandlung auf 24 Wochen zu verlängern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Genotyp 1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir	24 Wochen Bei vorher unbehandelten Patienten mit Zirrhose und positiven Prognosefaktoren, wie IL28B-CC-Genotyp und/oder niedrige Ausgangsvirenlast, kann erwogen werden, die Behandlung auf 12 Wochen zu verkürzen. Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Lebererkrankung oder anderen negativen Prognosefaktoren, wie Vorbehandlung, kann die zusätzliche Anwendung von Ribavirin erwogen werden.
Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder behandlungserfahren	Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen
Genotyp 4	Daklinza + Peginterferon alfa + Ribavirin	24 Wochen Daklinza in Kombination mit 24 – 48 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 erreicht, sollten alle 3 Komponenten des Regimes insgesamt 24 Wochen angewendet werden. Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer erreicht, jedoch nicht in Woche 4 sowie in Woche 12, sollte Daklinza nach 24 Wochen abgesetzt werden, aber die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin für eine Gesamtdauer von 48 Wochen weitergeführt werden.

HCV

Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni ®) – Zulassung 11/14

Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4		
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni	12 Wochen. – 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie). – 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni	24 Wochen. – 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
Patienten mit CHC vom Genotyp 3		
Patienten mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

HCV

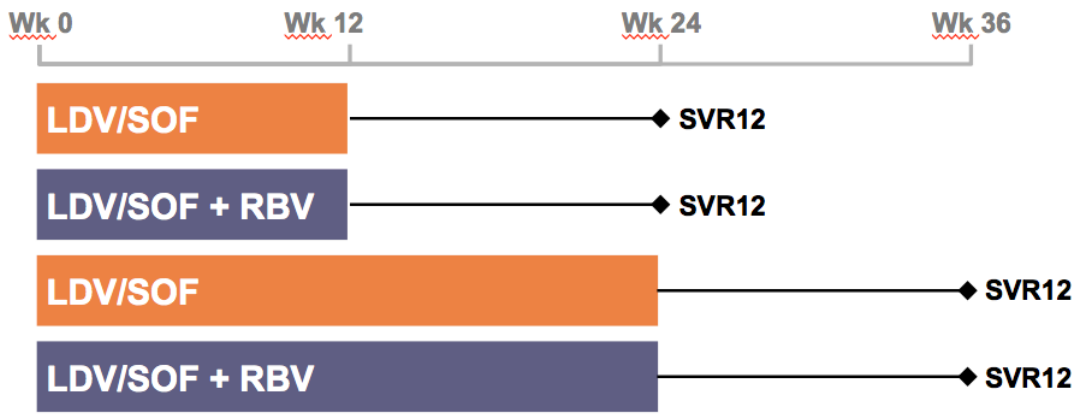
Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir (Viekirax®, Exviera®) - Zulassung 01/15

Patientenpopulation	Therapie*	Dauer
Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	Viekirax + Dasabuvir	12 Wochen
Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Viekirax + Dasabuvir + Ribavirin	12 Wochen
Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	Viekirax + Dasabuvir + Ribavirin*	12 Wochen
Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Viekirax + Dasabuvir + Ribavirin*	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)
Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose	Viekirax + Ribavirin	12 Wochen
Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Viekirax + Ribavirin	24 Wochen

* Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp 1a zu befolgen.

Harvoni ®

Genotyp 1- therapienaiv

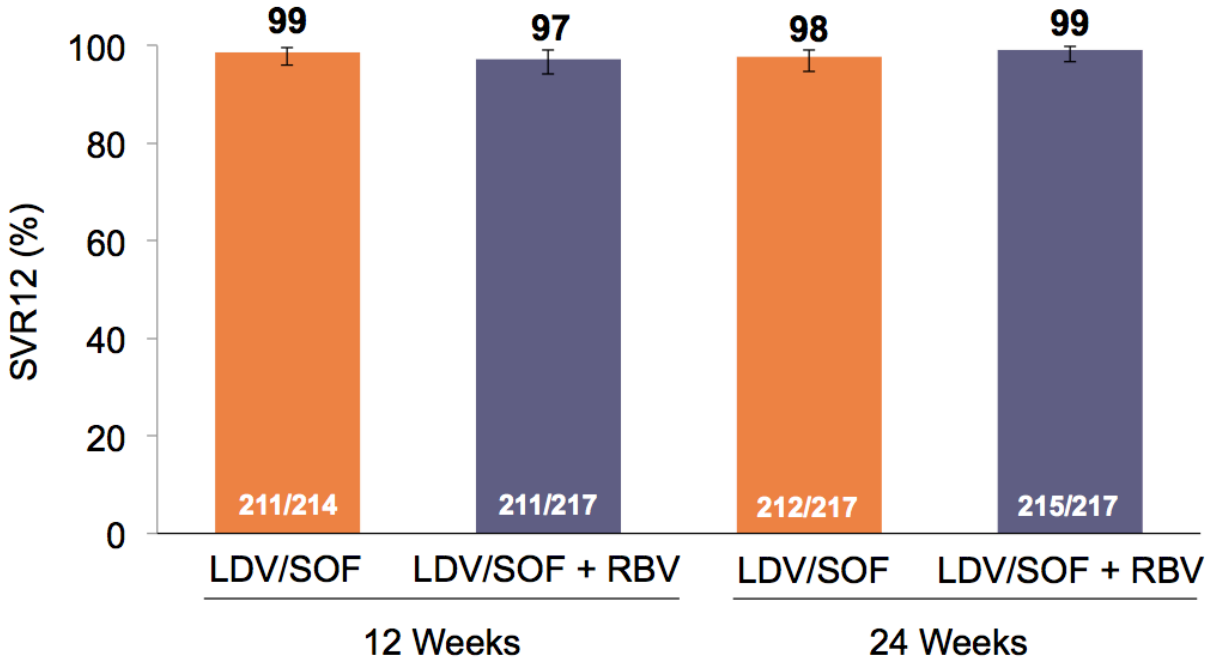


- GT 1 HCV treatment-naïve patients in Europe and USA
- Broad inclusion criteria
  - Targeted 20% enrollment of patients with cirrhosis
  - No upper age or BMI limit
  - Platelet count ≥50,000/mm^3, no neutrophil minimum
- 865 patients randomized 1:1:1:1 across four arms
- Stratified by HCV subtype (1a or 1b) and cirrhosis

Afdahl N, NEJM, 2014

Harvoni ®

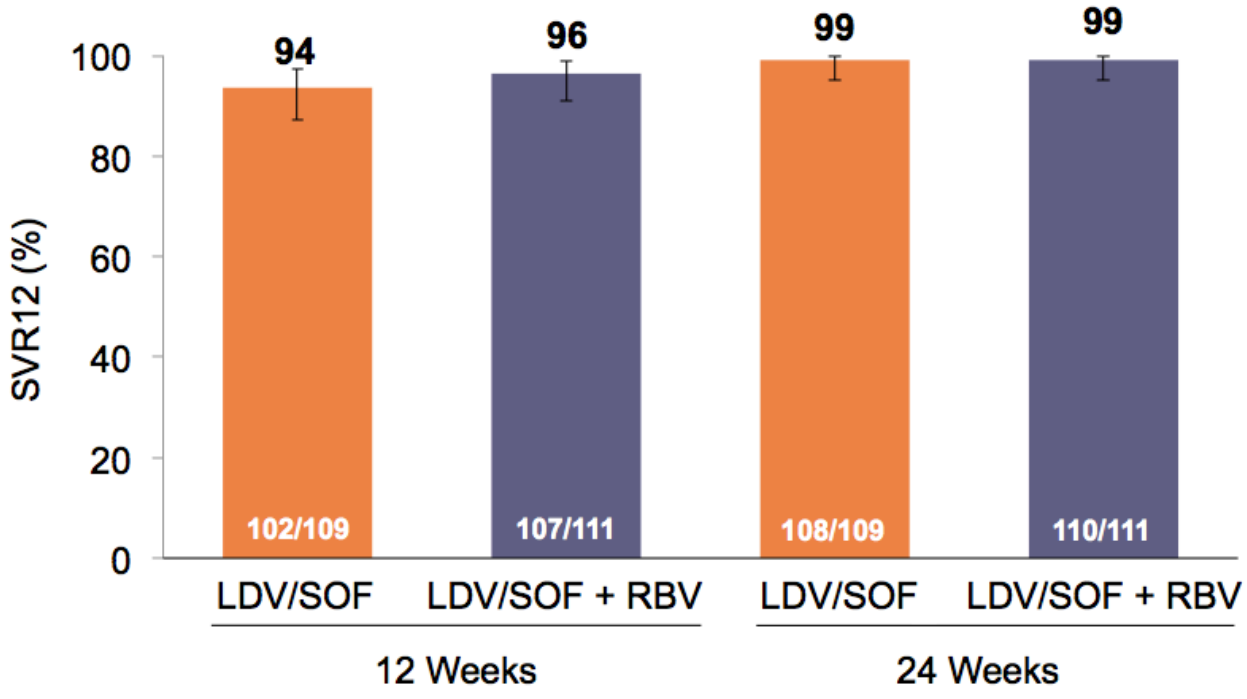
Genotyp 1- therapienaiv



Afdahl N, NEJM, 2014

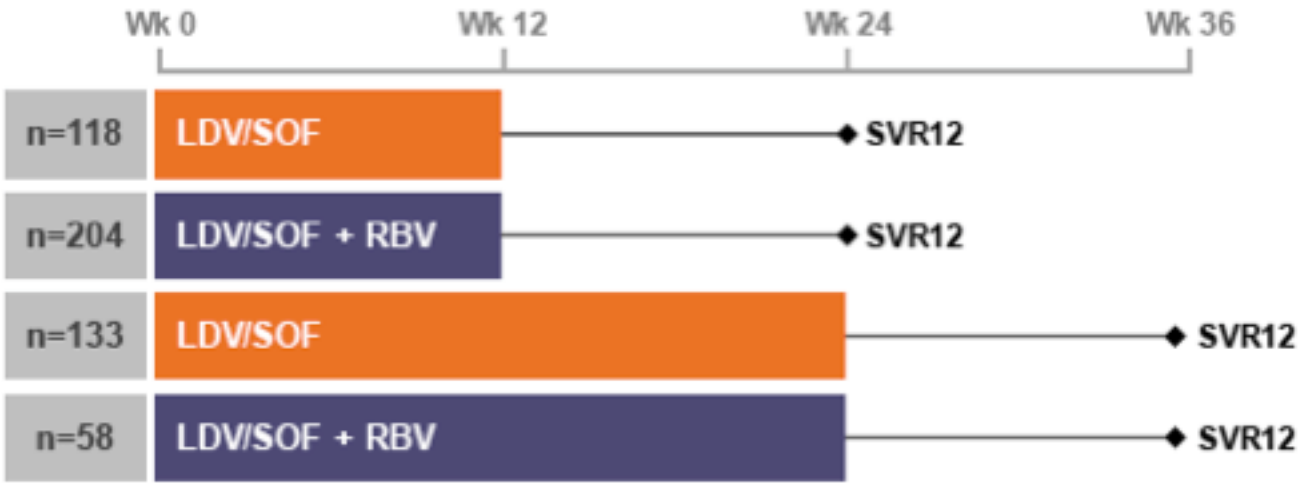
Harvoni ®

Genotyp 1- therapieerfahren



Afdal N, NEJM, 2014

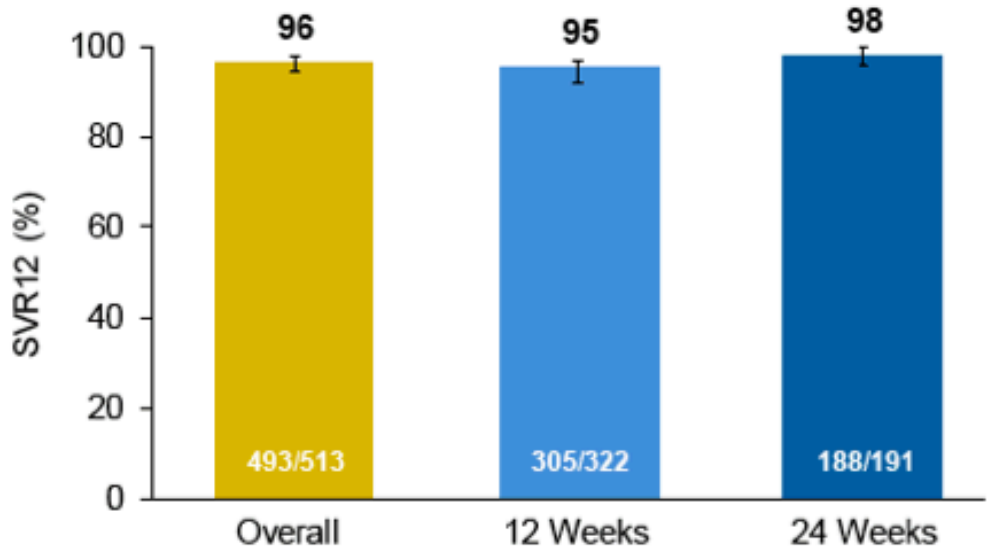
Harvoni ®
Genotyp 1- Zirrhose



- 513 patients with HCV GT 1, compensated cirrhosis
- Pooled data from Phase 2 and 3 LDV/SOF ± RBV studies
  - LONESTAR, ELECTRON, ELECTRON-2, 337-0113, ION-1, ION-2, SIRIUS
- Primary efficacy endpoint: SVR12

Bourlière M, AASLD 2014

Harvoni ®
Genotyp 1- Zirrhose



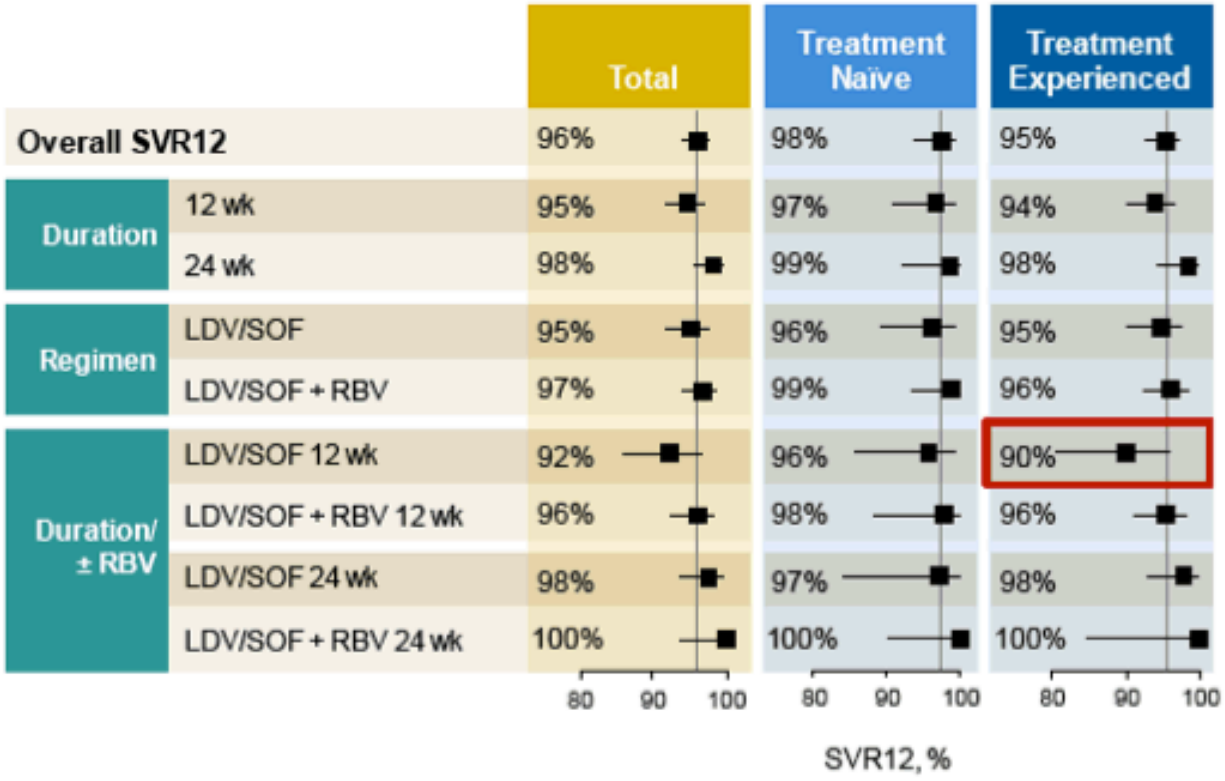
- Of 513 patients, 20 failed to achieve SVR12
  - 18 relapsed
  - 1 LTFU, 1 death (presumed infection)

Error bars represent 95% confidence intervals.

Bourlière M, AASLD 2014

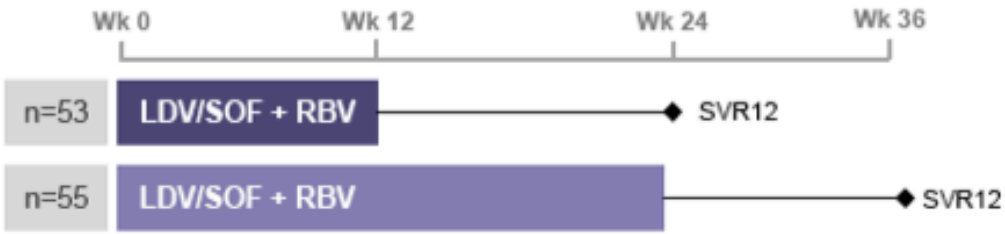
Harvoni ®

Genotyp 1- Zirrhose



Bourlière M, AASLD 2014

Harvoni ®
Genotyp 1- Zirrhose



- 108 patients randomized 1:1 to 12 or 24 weeks of treatment
- GT 1 or 4 treatment-naïve or -experienced patients with decompensated cirrhosis (CPT class B [score 7-9] or C [score 10–12]*)
- Broad inclusion criteria
  - No history of major organ transplant, including liver
  - No hepatocellular carcinoma (HCC)
  - Total bilirubin ≤10 mg/dL, hemoglobin ≥ 10 g/dL
  - CL_{cr} ≥40 mL/min, platelets >30,000 x 10^3/µL
- Stratified by CPT class B or C

*Patients with CPT scores 13-15 excluded.

Flamm S, AASLD 2014

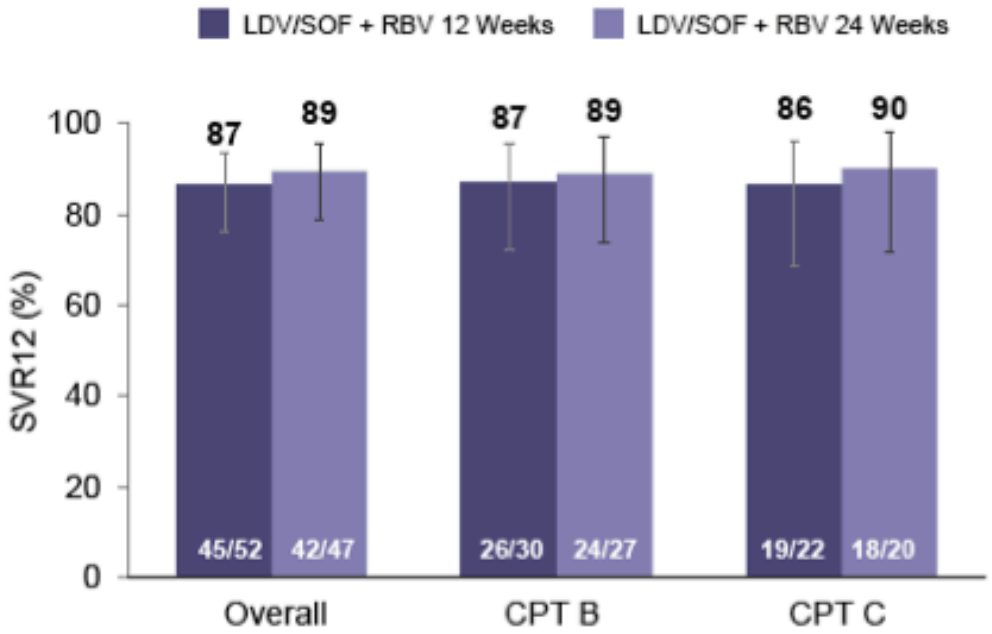
Harvoni ®

Genotyp 1- Zirrhose

	CPT B		CPT C	
	12 Weeks n=30	24 Weeks n=29	12 Weeks n=23	24 Weeks n=26
MELD score, n (%)				
<10	6 (20)	8 (28)	0	0
10–15	21 (70)	16 (55)	16 (70)	13 (50)
16-20	3 (10)	5 (17)	7 (30)	12 (46)
21-25	0	0	0	1 (4)
Ascites, n (%)	17 (57)	17 (59)	22 (96)	25 (96)
Encephalopathy, n (%)	20 (67)	16 (55)	21 (91)	23 (88)
Median bilirubin, mg/dL (range)	2.0 (0.6-5.5)	1.4 (0.8-4.5)	2.9 (1.2-14.5)	3.8 (1.1-5.7)
Median albumin, g/dL (range)	2.9 (2.1-3.7)	3.0 (2.2-3.4)	2.6 (1.6-3.5)	2.6 (2.0-3.3)
Median INR (range)	1.3 (1.0-1.5)	1.3 (1.0-2.6)	1.4 (1.2-1.9)	1.4 (1.1-2.2)
Median platelets, x 10^3 µL (range)	88 (36-212)	73 (30-154)	81 (39-177)	71 (32-179)
Median hemoglobin, g/dL (range)	13.1 (9.7-16.3)	13 (9.9-15.4)	12.3 (10.6-14.9)	12.6 (7.5-15.8)
Median CL_{Cr}, mL/min (range)	98 (34-166)	81 (45-148)	77 (36-114)	78 (54-150)

Flamm S, AASLD 2014

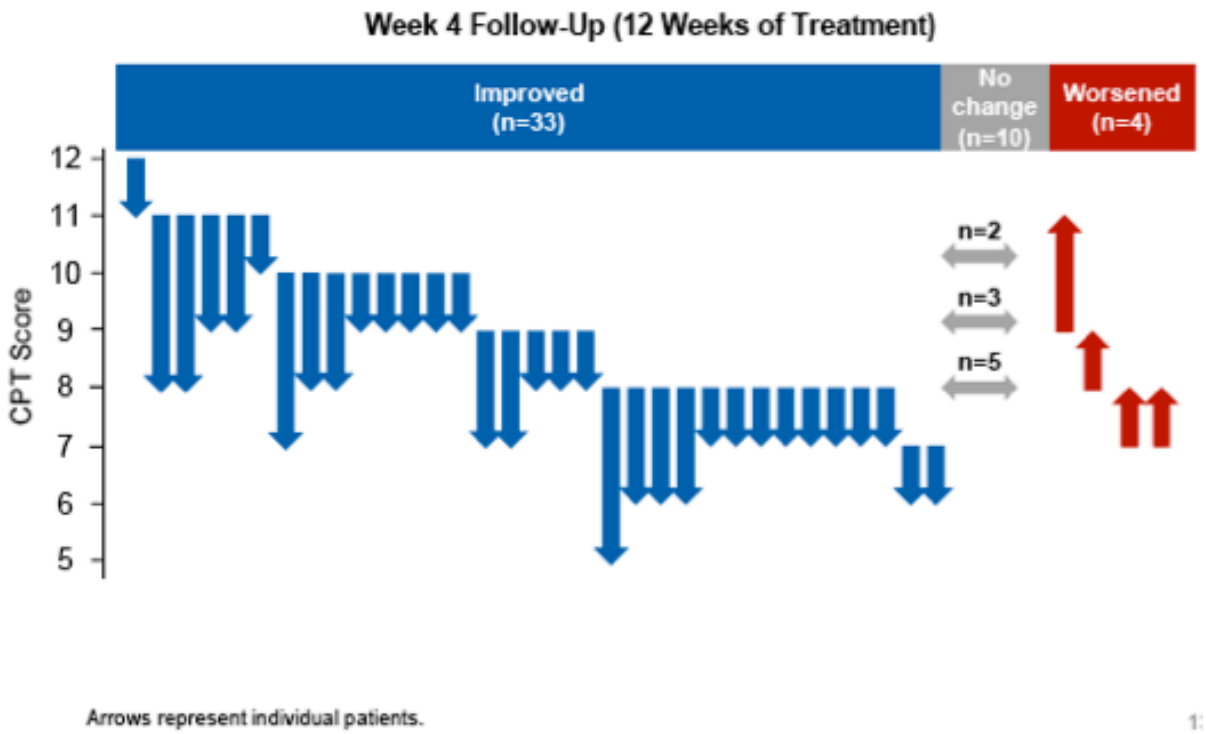
Harvoni ®
Genotyp 1- Zirrhose



6 subjects (2 CPT B/24 Wk, 1 CPT C/12 Wk and 3 CPT C/24 Wk) excluded (transplant on study);
3 subjects CPT C/24 Wk have not reached SVR12.
Error bars represent 90% confidence intervals.

Flamm S, AASLD 2014

Harvoni ®
Genotyp 1- Zirrhose



Flamm S, AASLD 2014

Harvoni ®
Nebenwirkungen

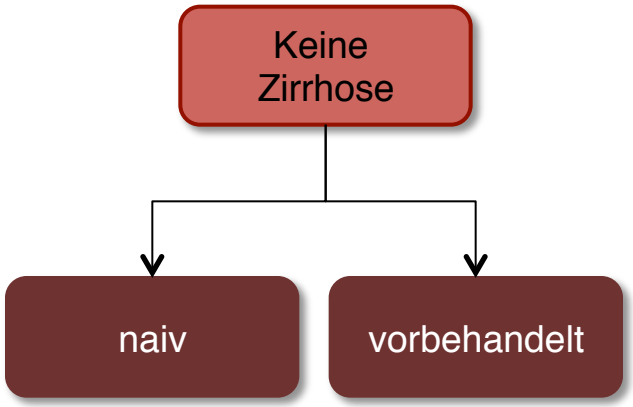
Results: Adverse Events ≥15%

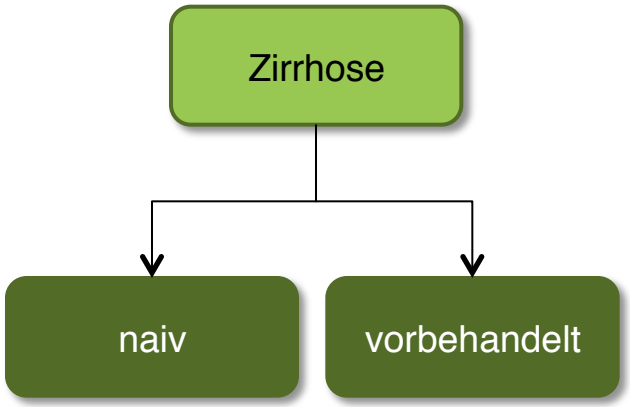
Preferred term, n (%)	Placebo 12 Wk → LDV/SOF + RBV 12 Wk			LDV/SOF 24 Wk	
	Placebo 12 Wk n=77	Second 12 Wk n=76	Overall Period n=77	First 12 Wk n=78	Overall Period n=78
Asthenia	24 (31)	29 (38)	45 (58)	28 (36)	35 (45)
Headache	16 (21)	13 (17)	21 (27)	27 (35)	31 (40)
Pruritus	14 (18)	11 (14)	22 (29)	4 (5)	7 (9)
Insomnia	9 (12)	7 (9)	17 (22)	11 (14)	13 (17)
Nausea	8 (10)	8 (11)	14 (18)	7 (9)	8 (10)
Fatigue	3 (4)	5 (7)	7 (9)	13 (17)	15 (19)
Dry skin	6 (8)	5 (7)	12 (16)	4 (5)	4 (5)
Arthralgia	5 (6)	0	6 (8)	6 (8)	12 (15)
Bronchitis	1 (1)	4 (5)	4 (5)	4 (5)	13 (17)

- Most AEs mild or moderate in severity

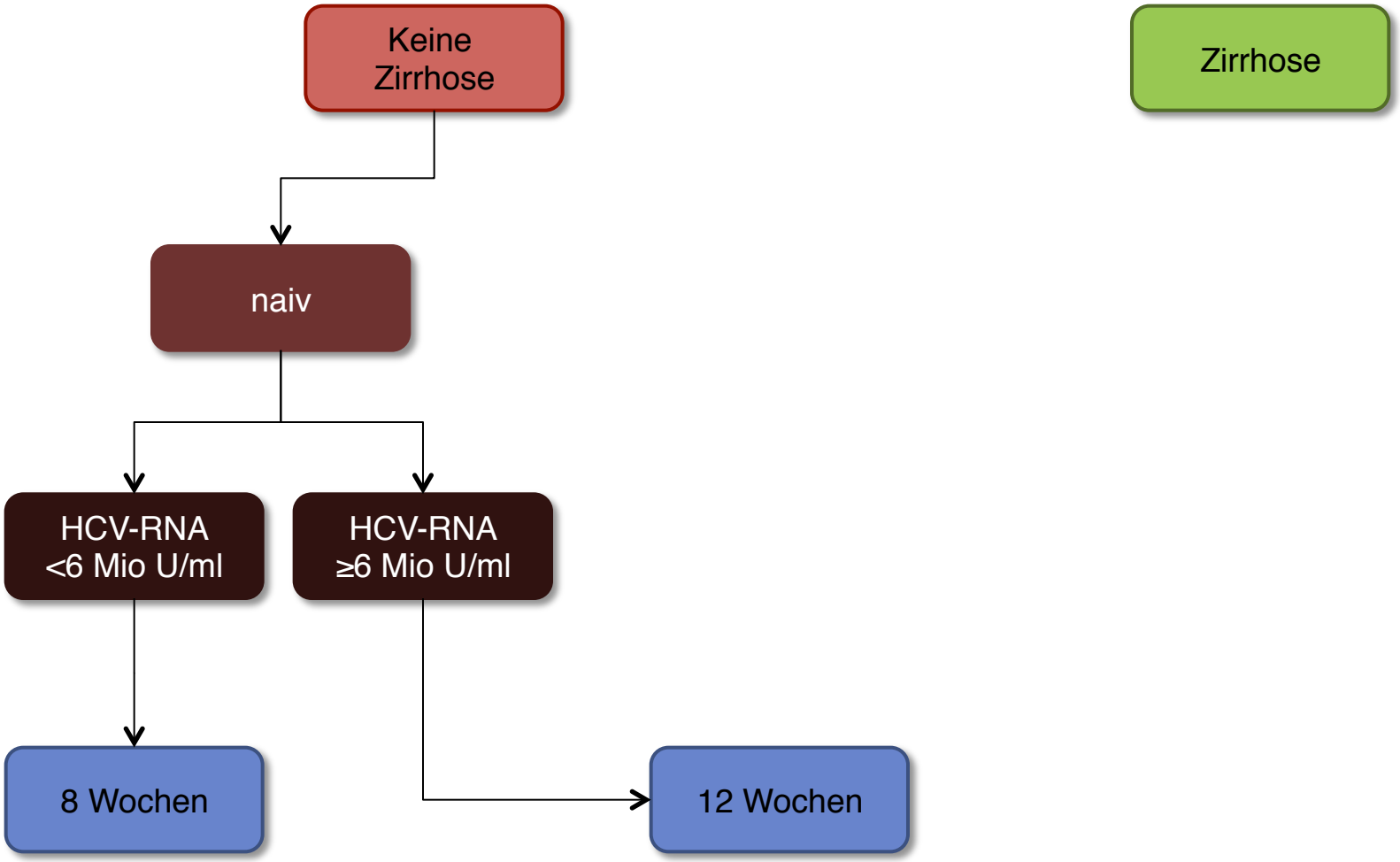
Bourlière M, AASLD 2014

Harvoni® (Sofosbuvir, Ledipasvir) - Therapiedauer

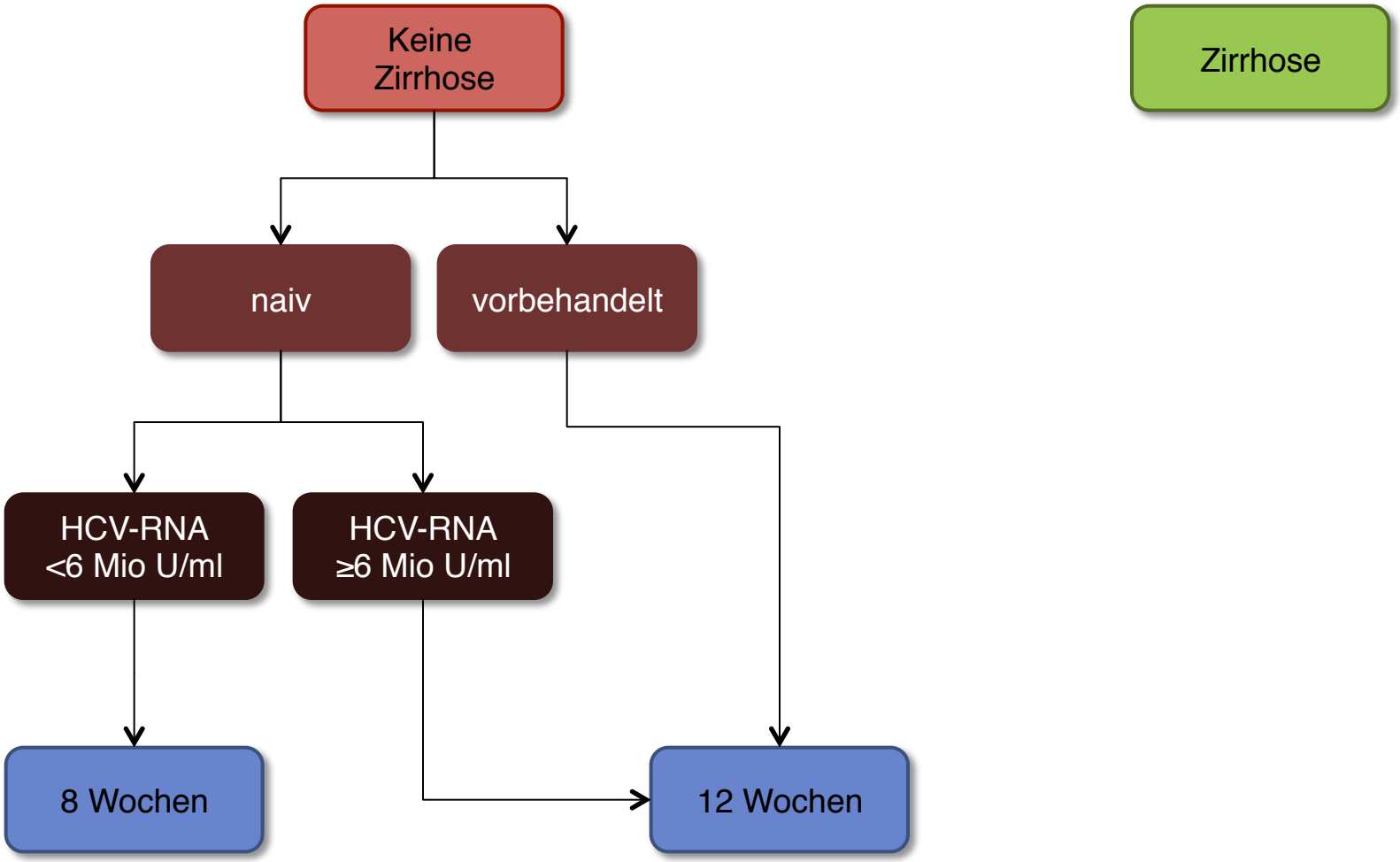




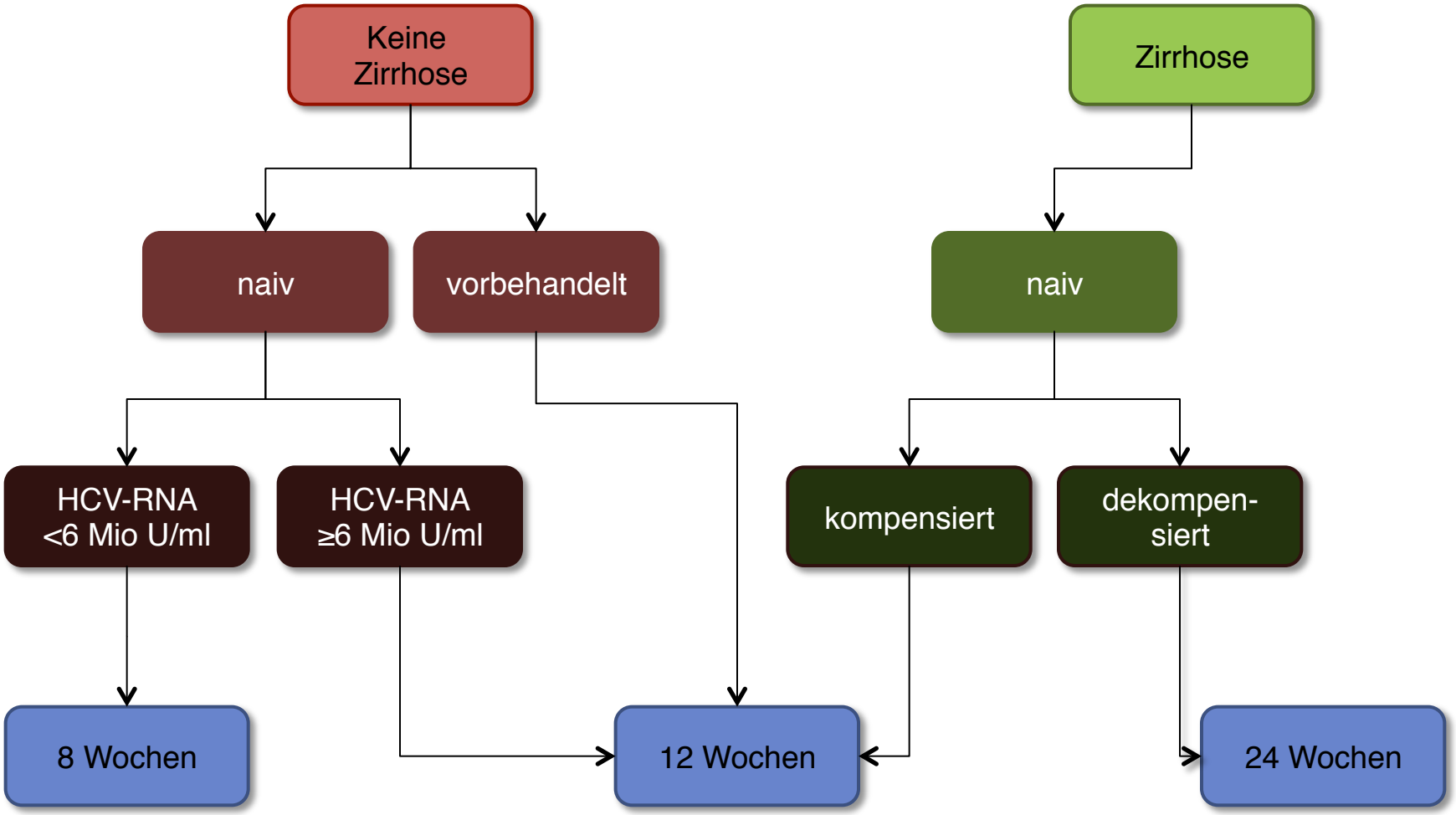
Harvoni® (Sofosbuvir, Ledipasvir) - Therapiedauer



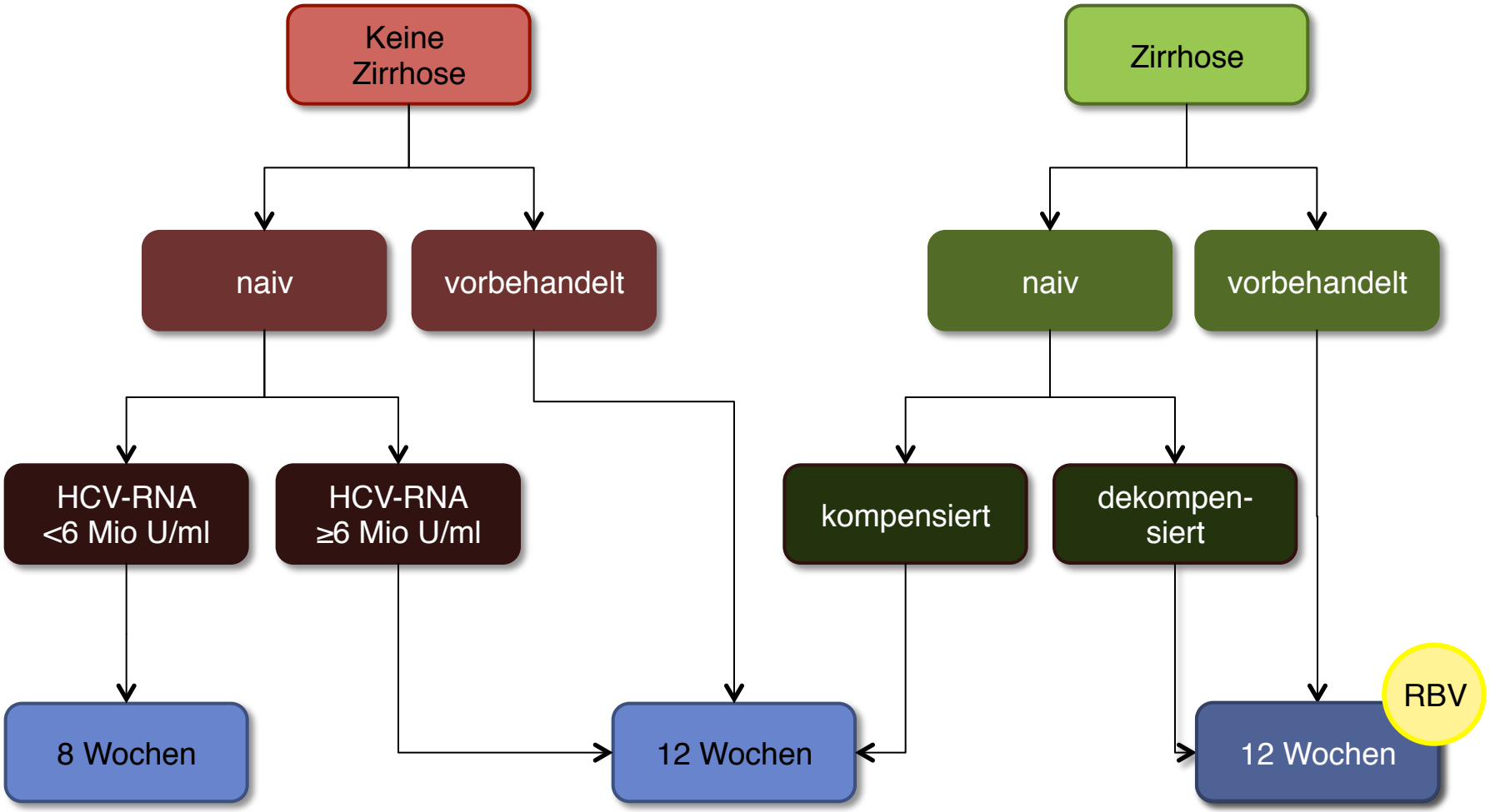
Harvoni® (Sofosbuvir, Ledipasvir) - Therapiedauer



Harvoni® (Sofosbuvir, Ledipasvir) - Therapiedauer

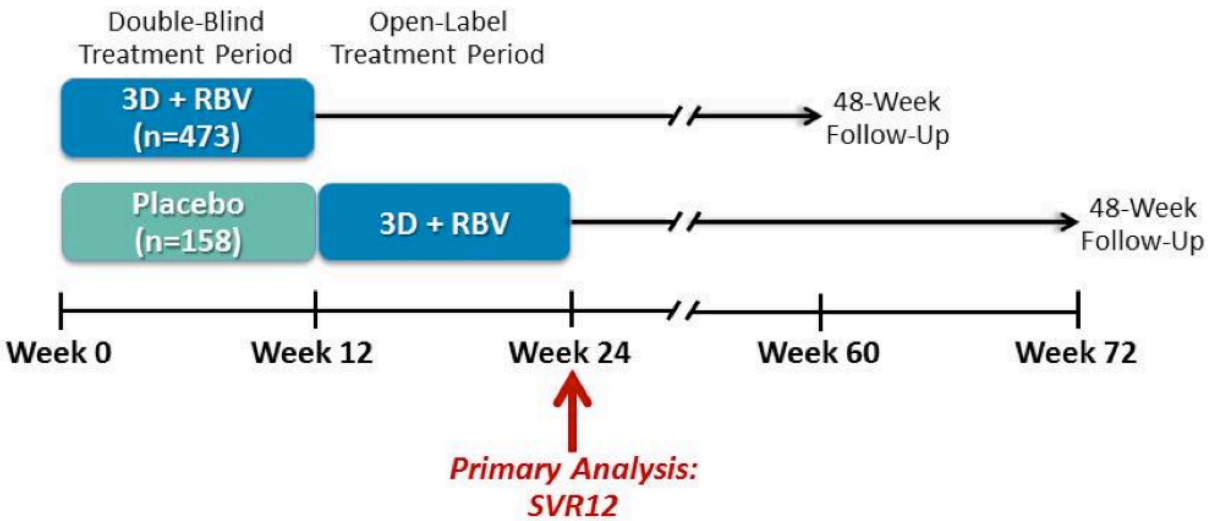


Harvoni® (Sofosbuvir, Ledipasvir) - Therapiedauer



Viekirax®, Exviera®

Genotyp 1, therapienaiv, keine Zirrhose



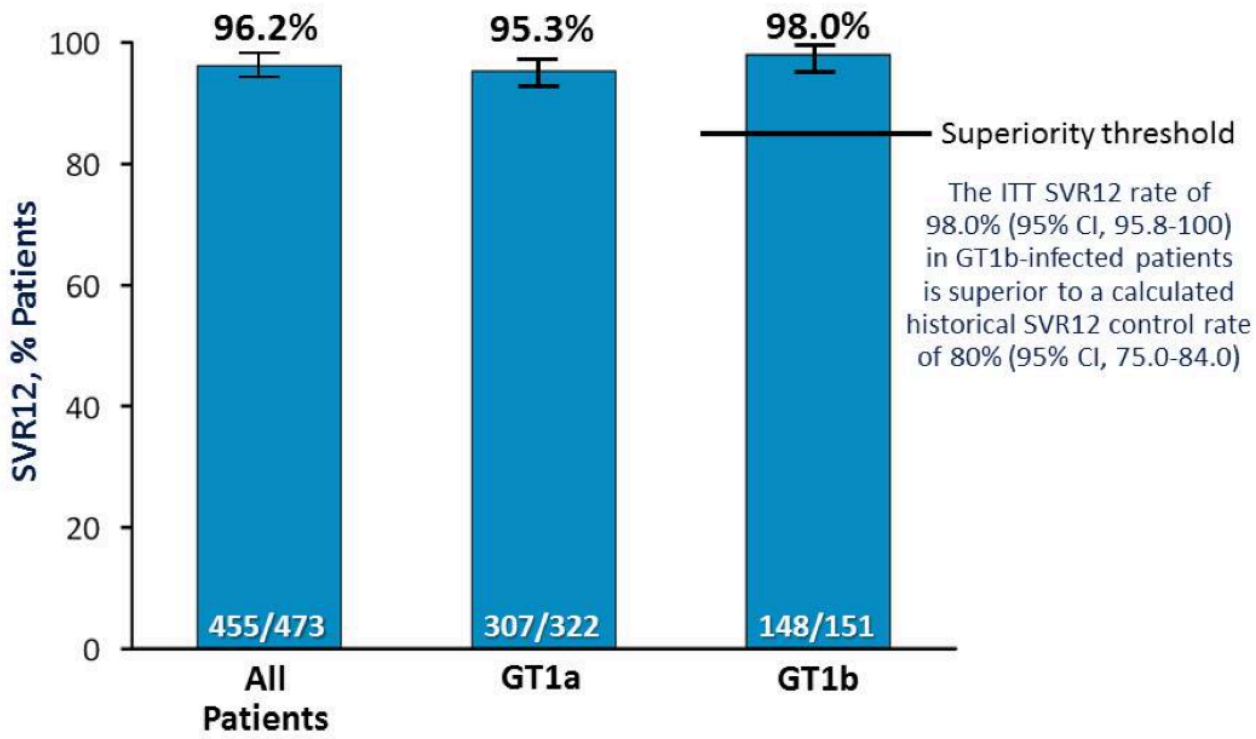
3D: co-formulated ABT-450/r/ombitasvir, 150 mg/100 mg/25 mg QD; dasabuvir, 250 mg BID

RBV: 1000-1200 mg daily according to body weight (<75 kg and ≥75kg, respectively)

Feld JJ, NEJM, 2014

Viekirax®, Exviera®

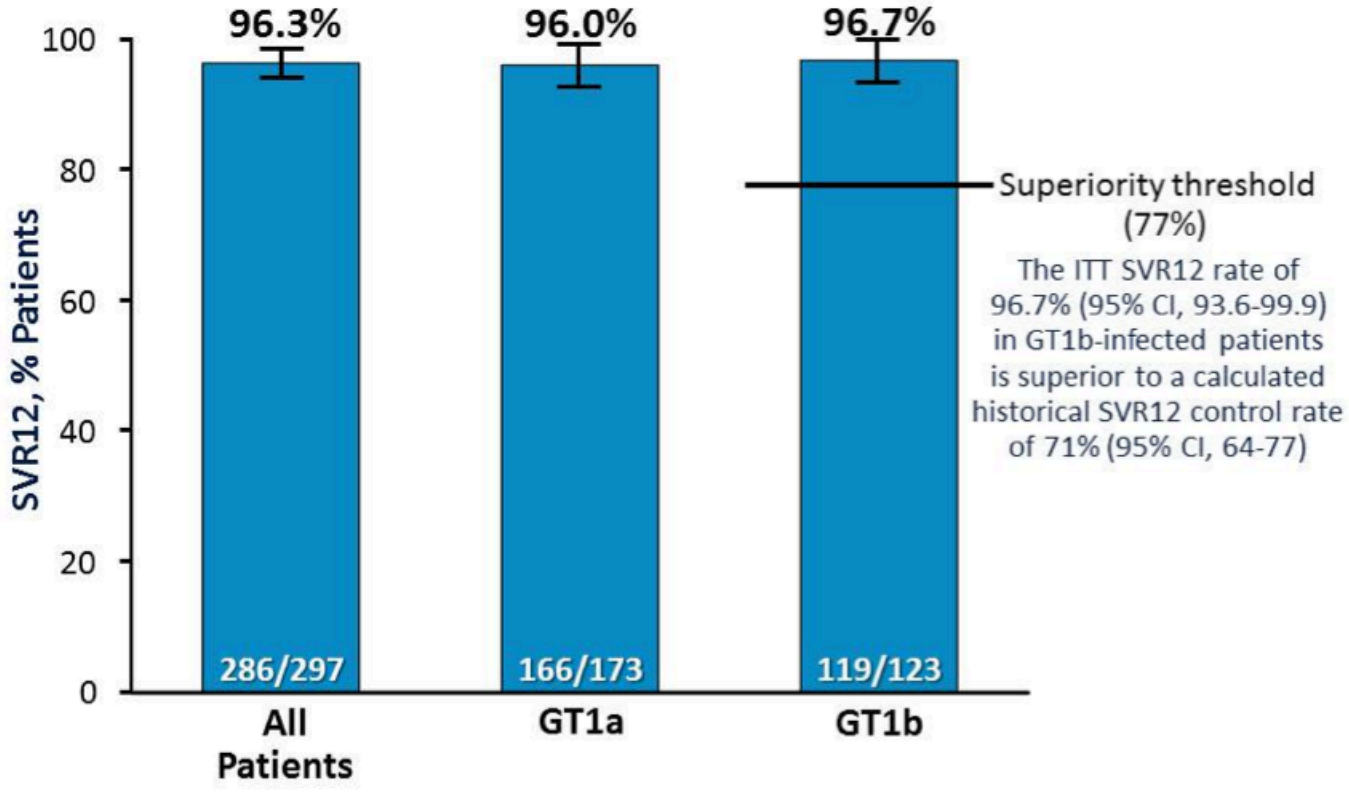
Genotyp 1, therapienaiv, keine Zirrhose



Feld JJ, NEJM, 2014

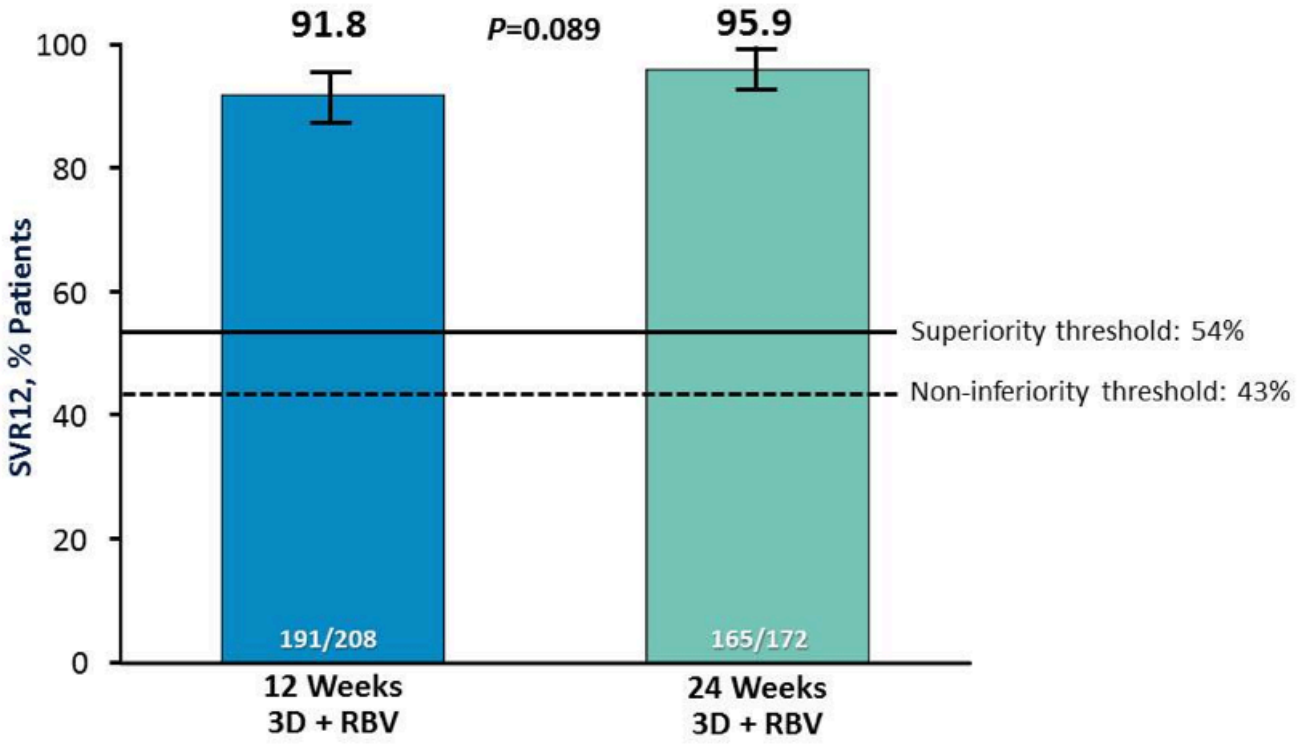
Viekirax®, Exviera®

Genotyp 1, therapieerfahren, keine Zirrhose



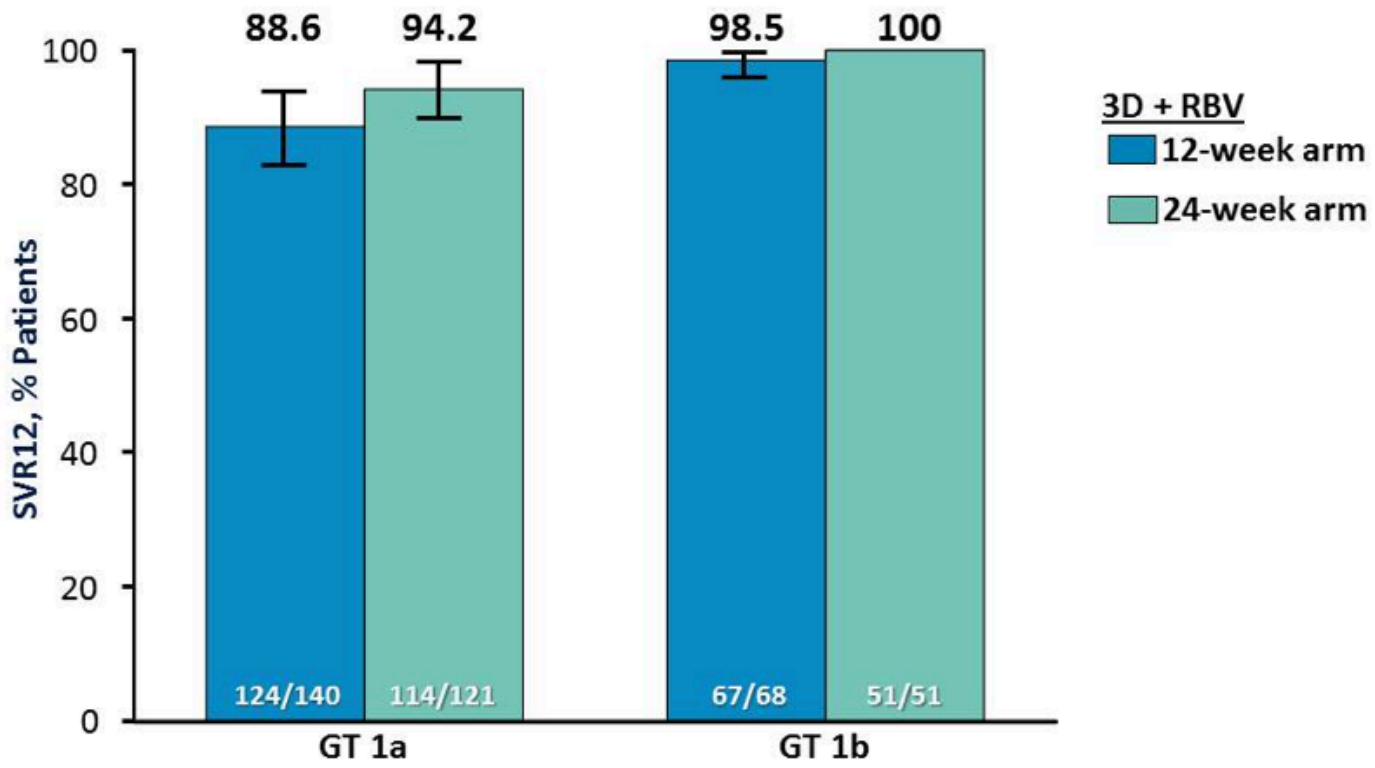
Zeuzem S, NEJM, 2014

Viekirax®, Exviera®
Genotyp 1, Zirrhose



Poordad F, NEJM, 2014

Viekirax®, Exviera®
Genotyp 1, Zirrhose



Poordad F, NEJM, 2014

Viekirax®, Exviera®
Nebenwirkungen

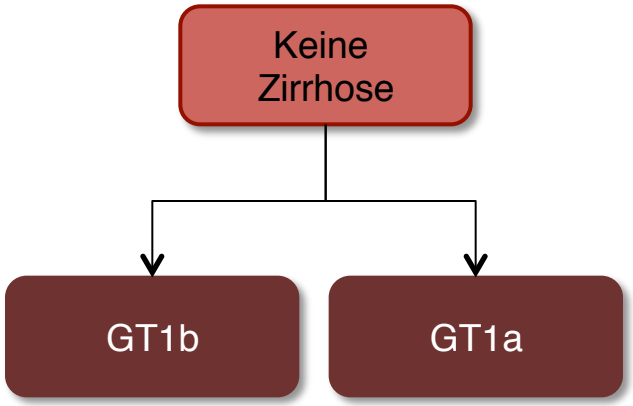
SAPPHIRE-I: Adverse Events Occurring in >10% of Patients in Either Group

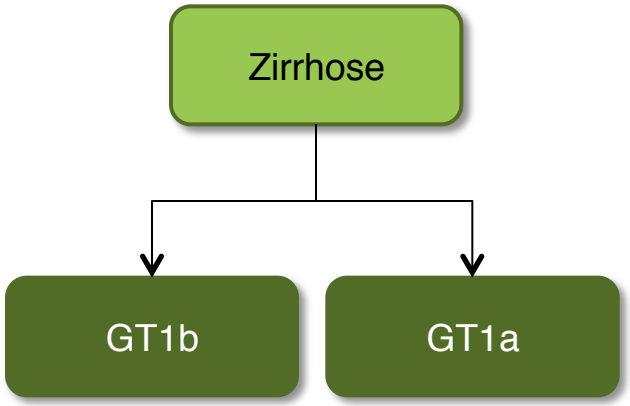
Event, n (%)	3D + RBV (N=473)	Placebo (N=158)	P Value
Any AE	414 (87.5)	116 (73.4)	<0.05
Fatigue	164 (34.7)	45 (28.5)	NS
Headache	156 (33.0)	42 (26.6)	NS
Nausea	112 (23.7)	21 (13.3)	<0.05
Pruritus	80 (16.9)	6 (3.8)	<0.05
Insomnia	66 (14.0)	12 (7.6)	<0.05
Diarrhea	65 (13.7)	11 (7.0)	<0.05
Asthenia	57 (12.1)	6 (3.8)	<0.05
Rash	51 (10.8)	9 (5.7)	NS

AEs were generally mild.

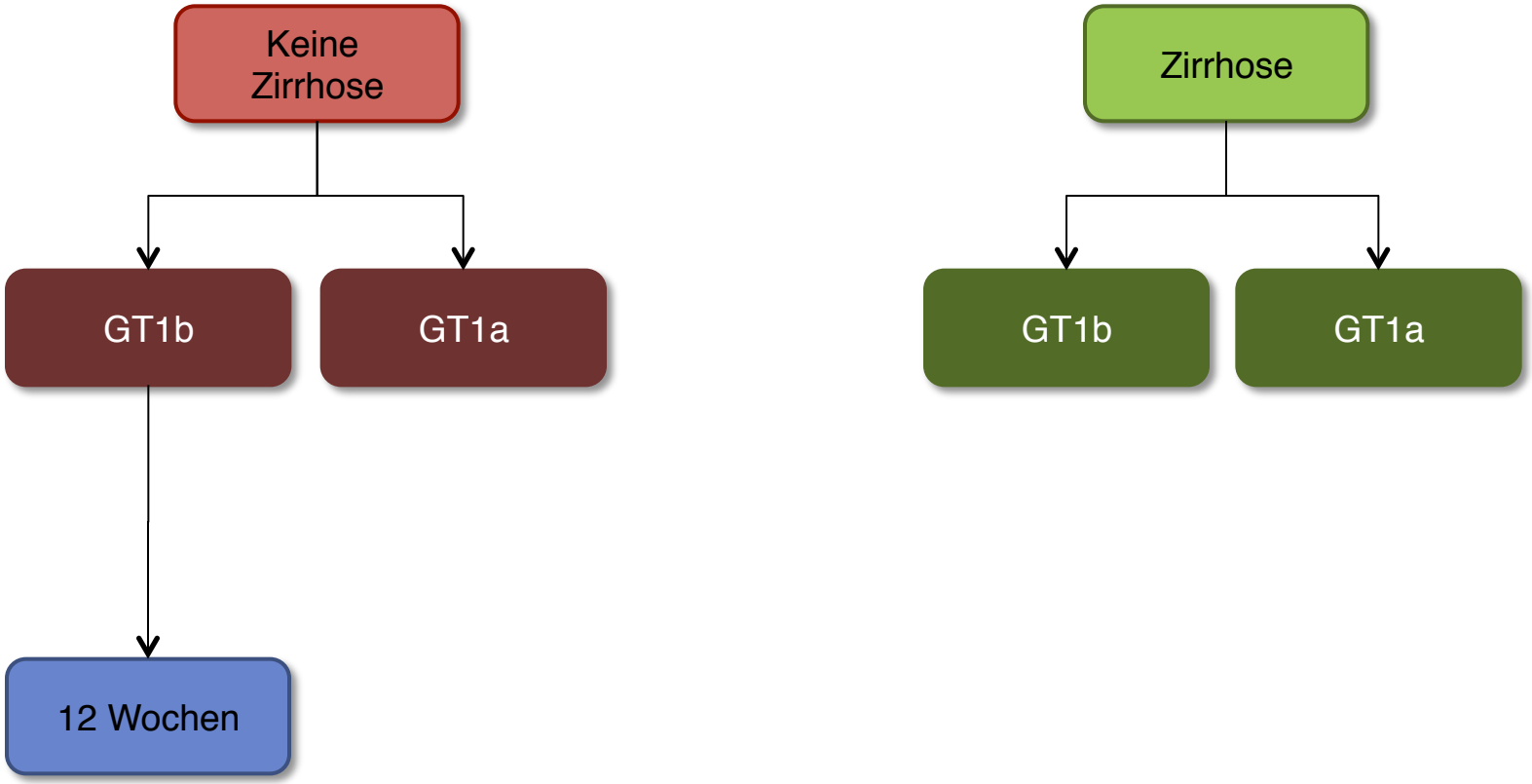
Feld JJ, NEJM, 2014

Viekirax® (Paritaprevir/r, Ombitasvir) Exviera® (Dasabuvir) - Therapiedauer

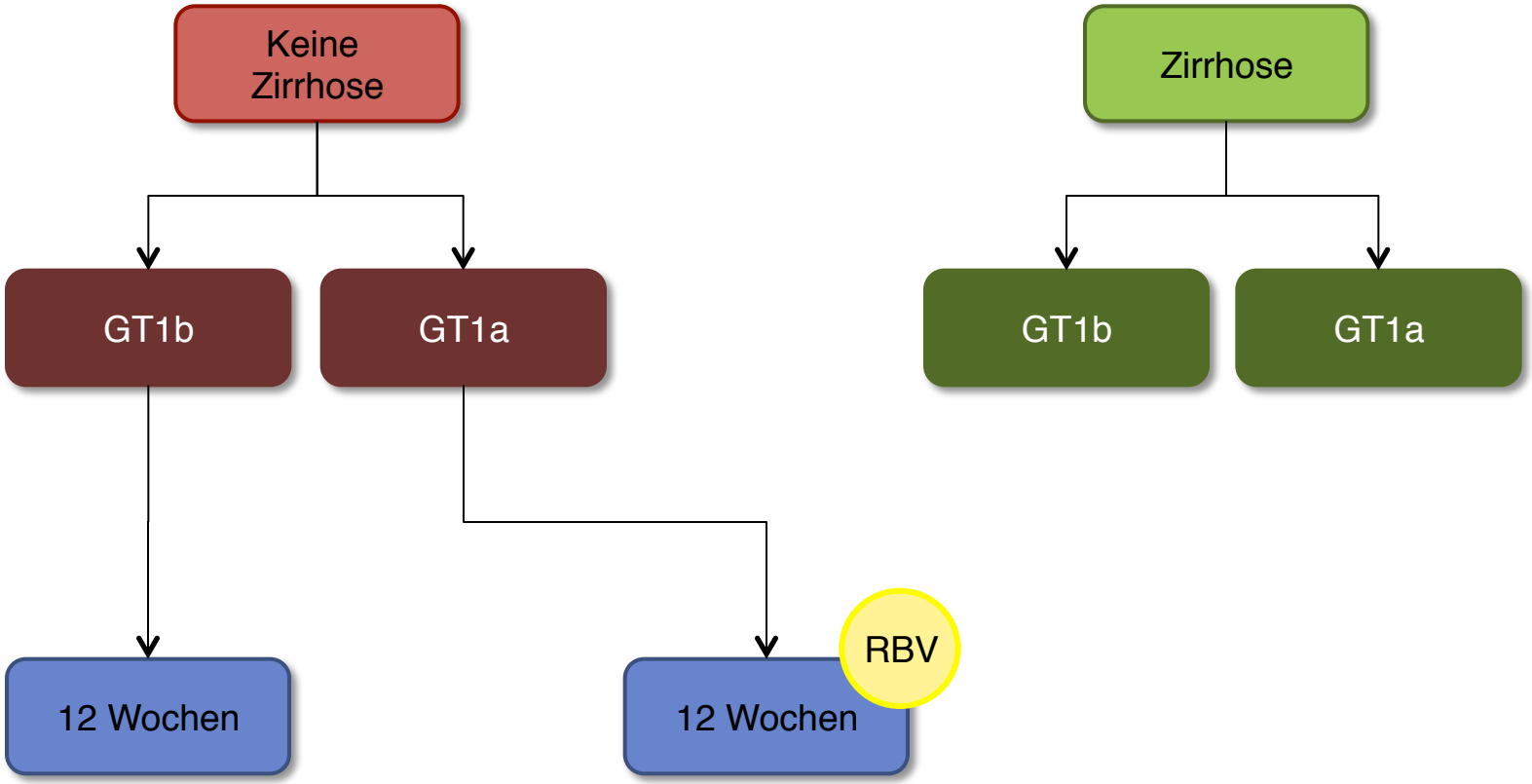




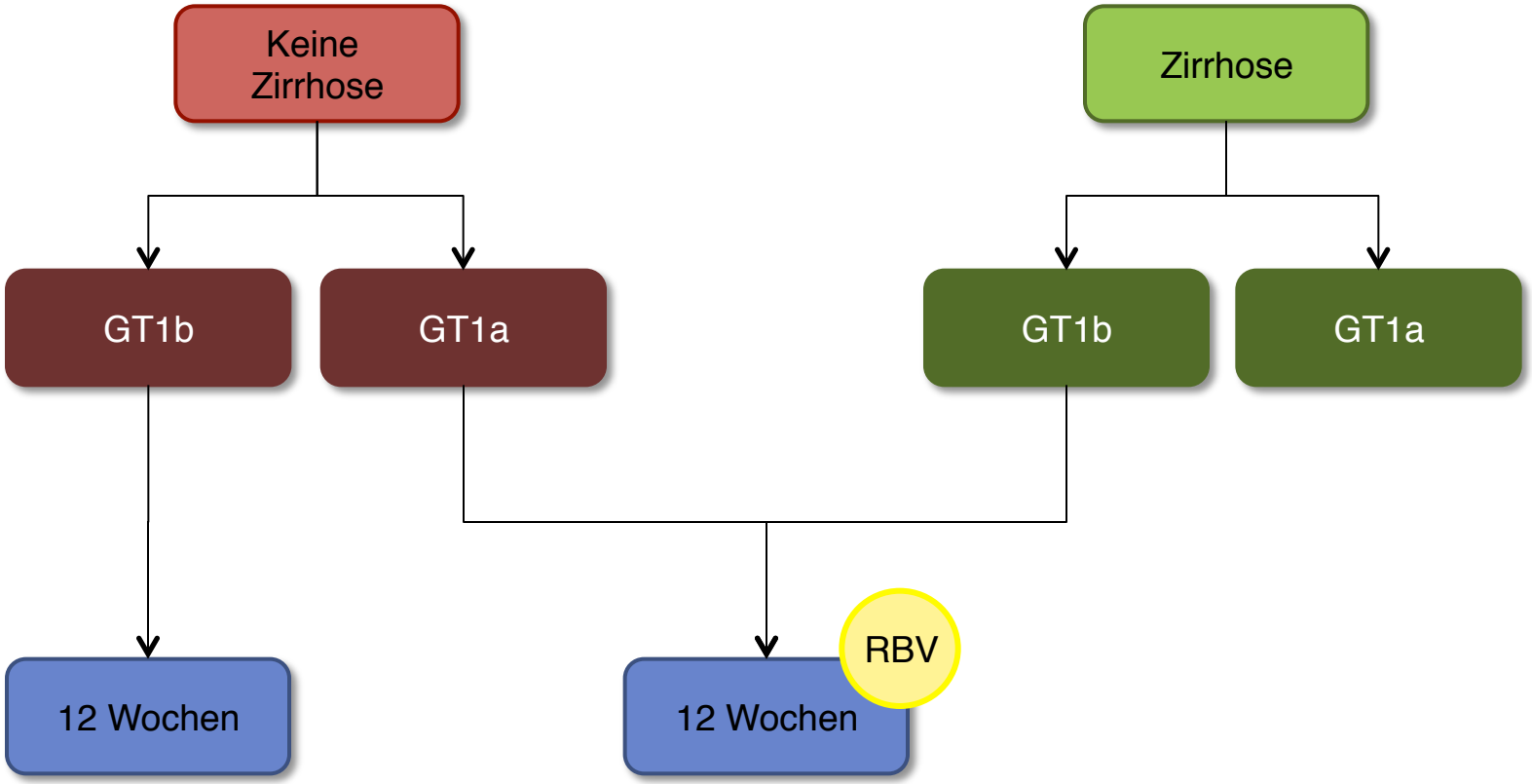
Viekirax® (Paritaprevir/r, Ombitasvir) Exviera® (Dasabuvir) - Therapiedauer



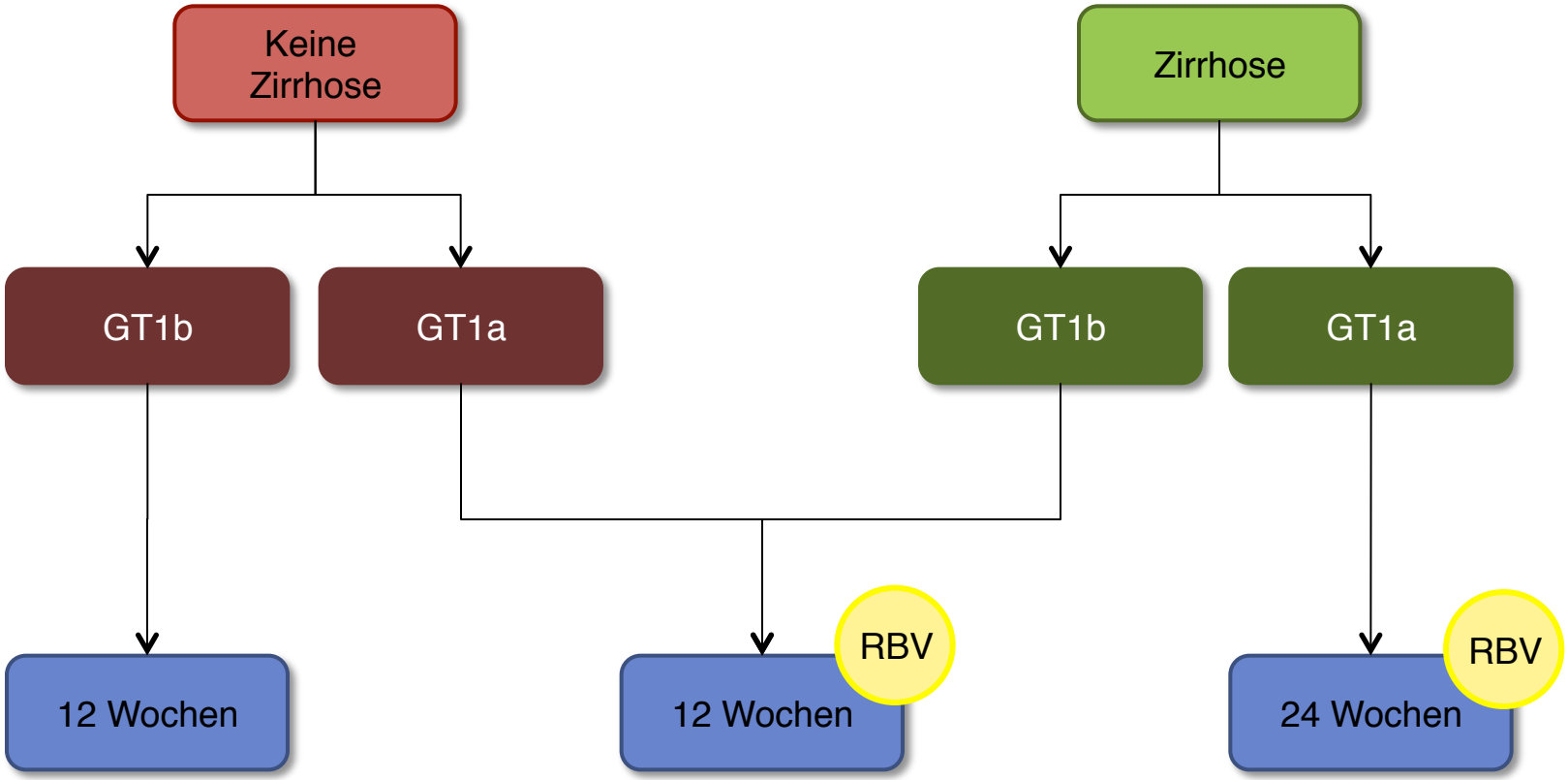
Viekirax® (Paritaprevir/r, Ombitasvir) Exviera® (Dasabuvir) - Therapiedauer



Viekirax® (Paritaprevir/r, Ombitasvir) Exviera® (Dasabuvir) - Therapiedauer



Viekirax® (Paritaprevir/r, Ombitasvir) Exviera® (Dasabuvir) - Therapiedauer



HCV
Standardtherapie 2015

- **Genotyp 1**
  - Simeprevir + Sofosbuvir 110.000€
  - Daclatasvir + Sofosbuvir 100.000€
  - Ledipasvir + Sofosbuvir 67.000€
  - Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir ± Ribavirin 56.000€

- **Genotyp 2**
  - Sofosbuvir+Ribavirin 58.000€

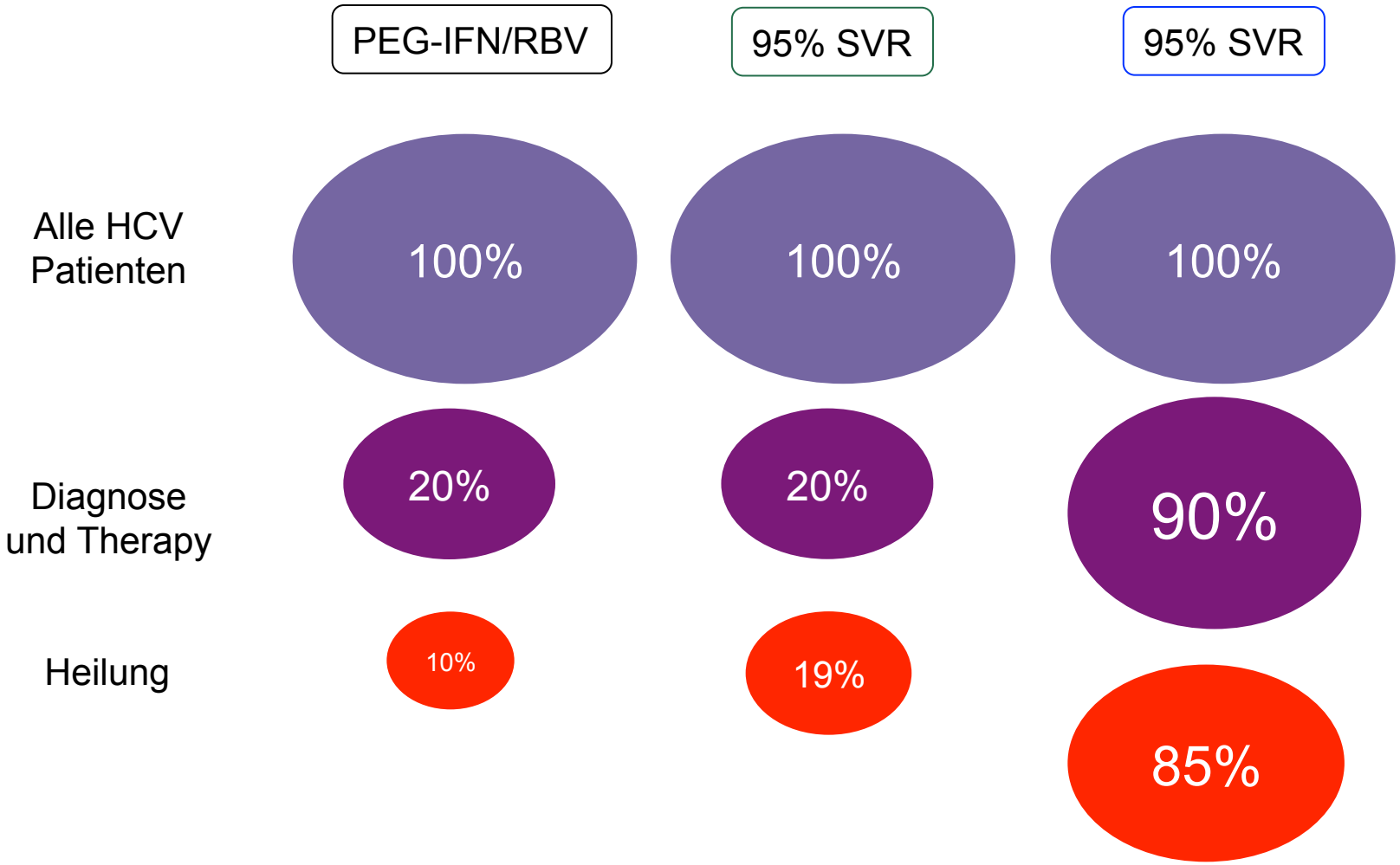
HCV
Standardtherapie 2015

- **Genotyp 3**
  - Sofosbuvir+Peg/Ribavirin 66.000€
  - Sofosbuvir+Ribavirin (24Wochen) 120.000€
  - Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavirin (24Wochen) 203.000€
  - Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin (24Wochen) 142.000€

- **Genotyp 4**
  - Simeprevir+Sofosbuvir 110.000€
  - Daclatasvir+Sofosbuvir 100.000€
  - Ledipasvir+Sofosbuvir 67.000€
  - Paritaprevir/r, Ombitasvir + Ribavirin 53.000€

HCV
Kontraindikationen/Einschränkungen

- **Harvoni®**
  - Nierenfunktionsstörung (CreaCl<30 ml/min.)
  - Behandlung mit Rosuvastatin, Johanniskraut
  - Cave: Cyp3A4, pGP Interaktionen

- **Viekirax/Exviera®**
  - Child C Zirrhose
  - Einnahme von Ethinylestradiol
  - Cave: Cyp3A4, Cyp2C8,

Hepatitis C kann man heilen – wenn man sie behandelt