



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** FREIBURG

Hepatitis C Therapie 2017

Christoph Neumann-Haefelin
Gerok-Leberzentrum
Klinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum Freiburg

**25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft
Rostock, 06. Oktober 2016**



2017

20

Potentielle Interessenskonflikte

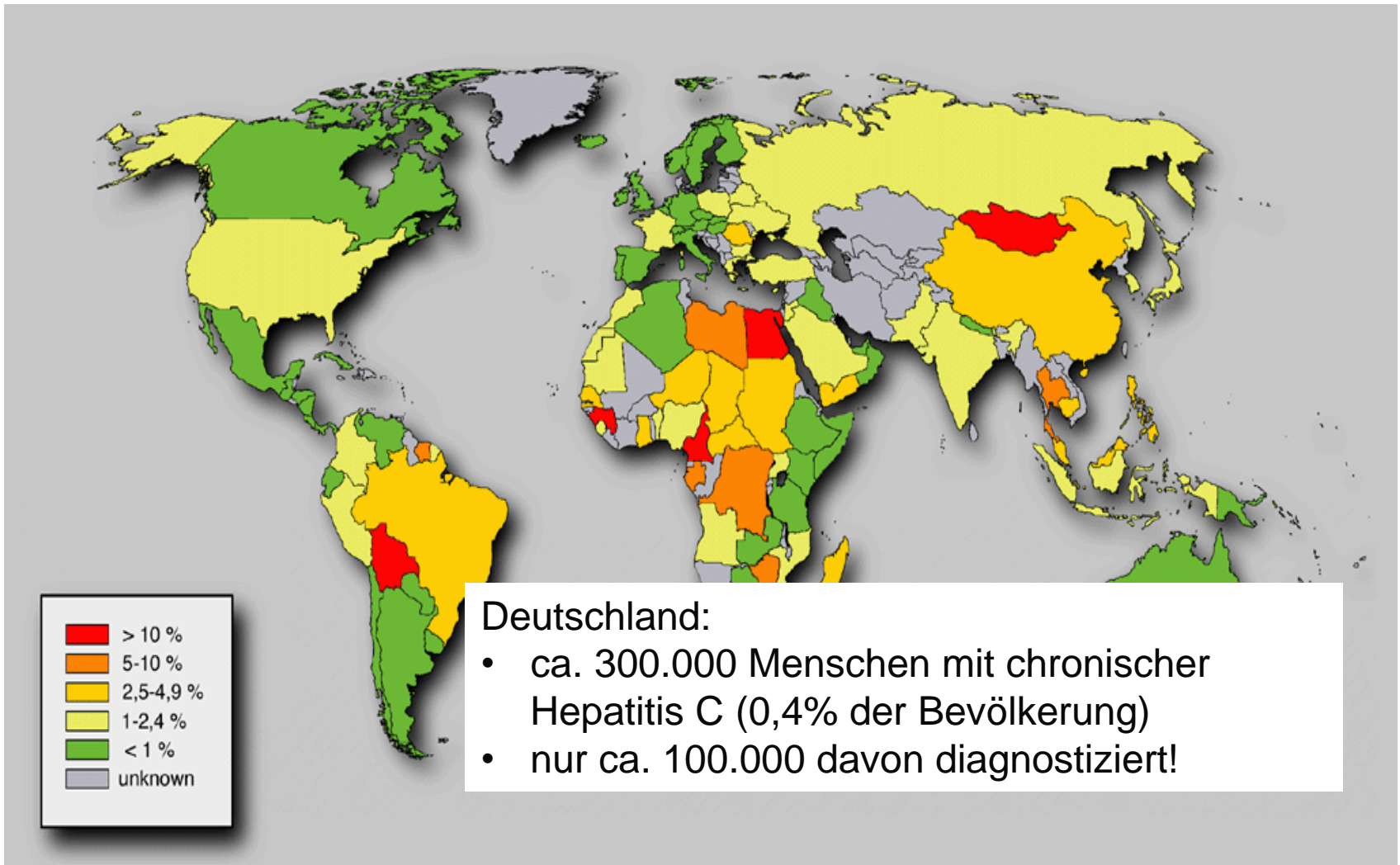
Referenten-/ Beratertätigkeit für:

- **AbbVie** Deutschland GmbH & Co. KG
- **Bristol-Myers Squibb** GmbH & Co. KGaA
- **Gilead Sciences** GmbH
- **Janssen-Cilag** GmbH

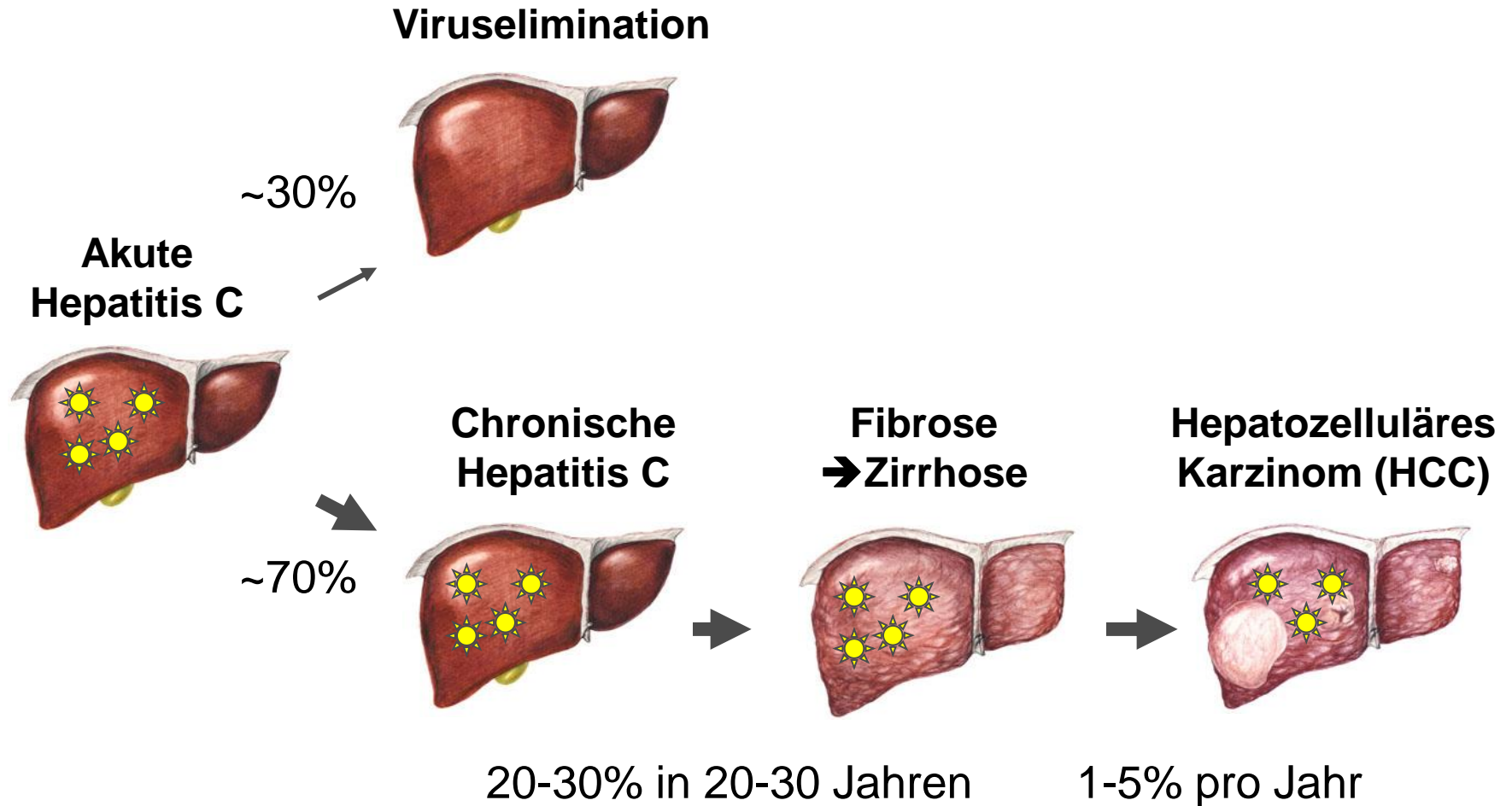
Diskussion von „off-label use“:

- Medikamente in Entwicklung: Glecaprevir (ABT-493), Pibrentasvir (ABT-530), GS-9857, MK-3682, MK-8408
- Einsatz von Sofosbuvir-haltigen Regimen bei schwerer Niereninsuffizienz
- Einsatz von Exviera und Viekirax bei GFR <15 ml/min

Hepatitis C Virus



Natürlicher Verlauf der chronischen Hepatitis C

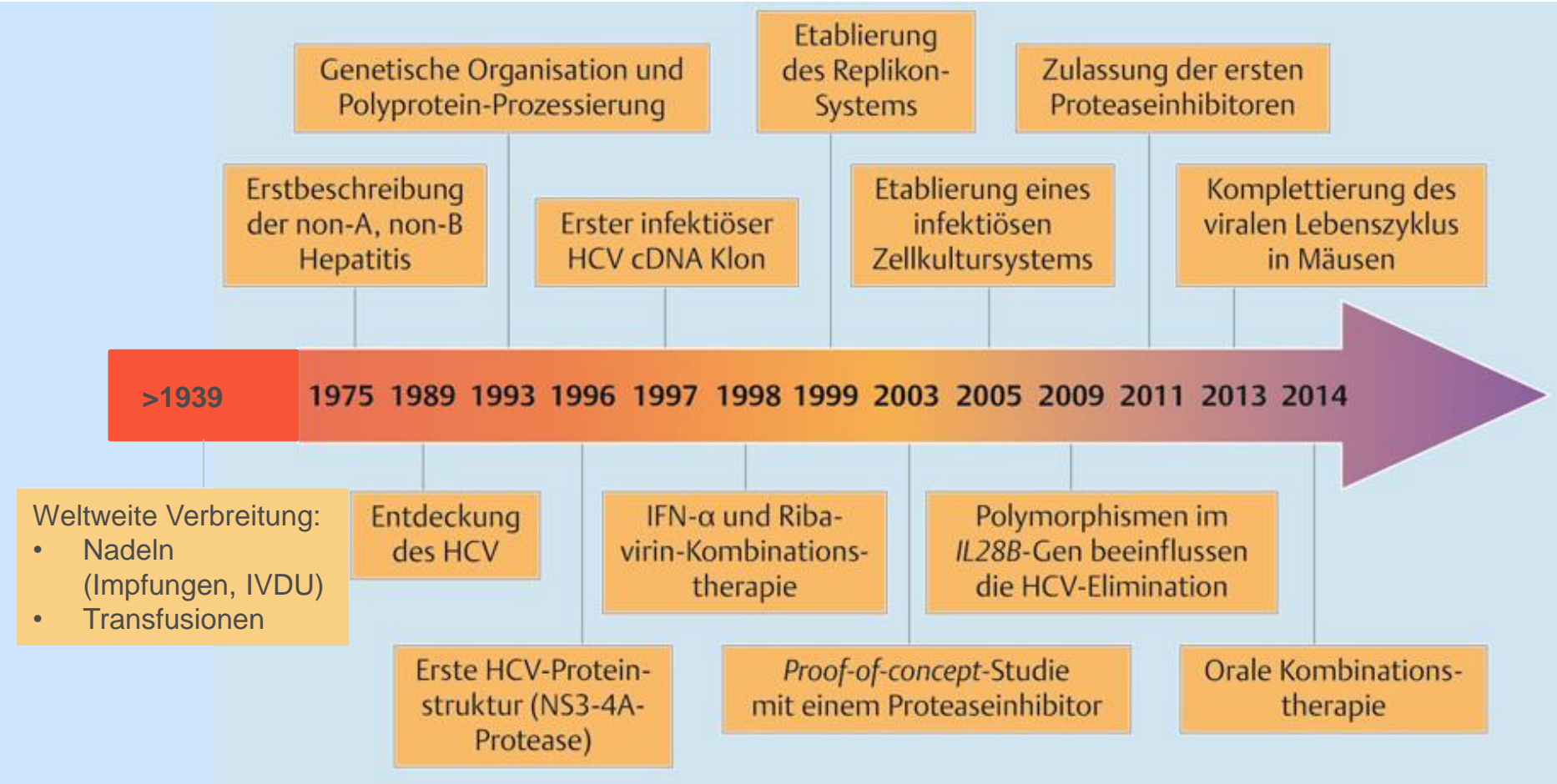


- **Ca. 1/4 der Leberzirrhose-Fälle in Deutschland!**
- **Ca. 1/4 der HCC-Fälle in Deutschland!**
- **Häufigste Indikation für Lebertransplantation in Deutschland!**

10 führende Todesursachen weltweit (2013)

1. Ischämische Herzerkrankung
2. Zerebrovaskuläre Erkrankungen
3. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
4. Infektionen der Atemwege
5. M. Alzheimer
6. Lungenkrebs
7. **Virushepatitis**
8. Verkehrsunfälle
9. HIV und Aids
10. Diabetes

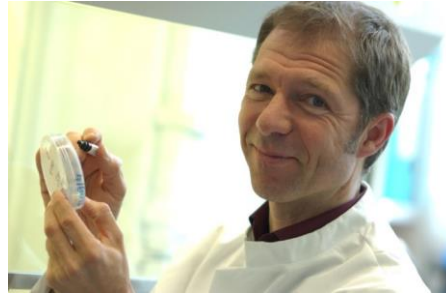
Geschichte der HCV



ergänzt nach Thimme et al., DMW 2014

Bench to Bedside ...to Bench

Bench



Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line.
Volker Lohmann, ..., Ralf Bartenschlager,
Science 1999; 285:110-13.

Bedside

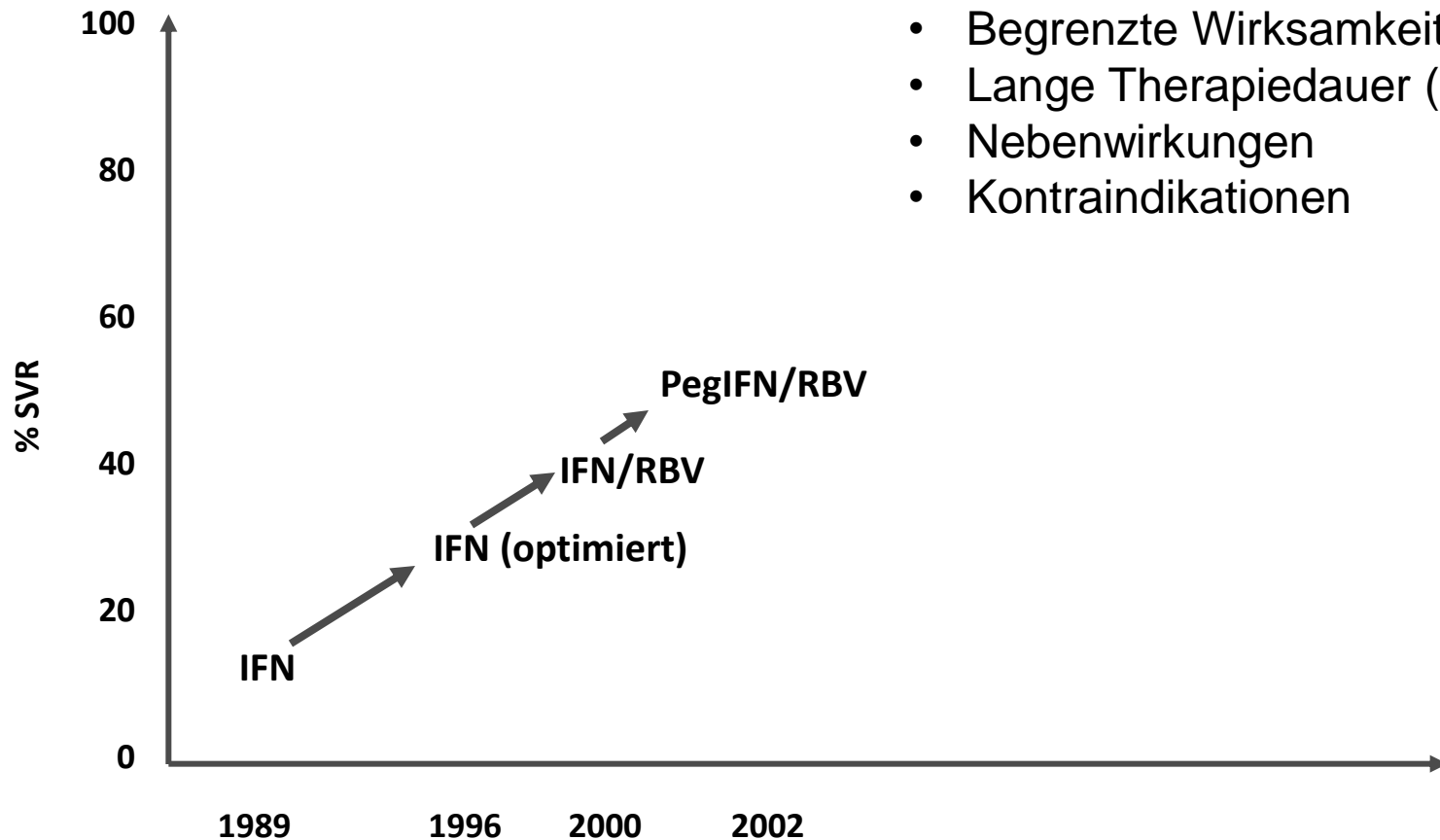


Bench

TRR179: Determinants and dynamics of elimination versus persistence of hepatitis virus infections



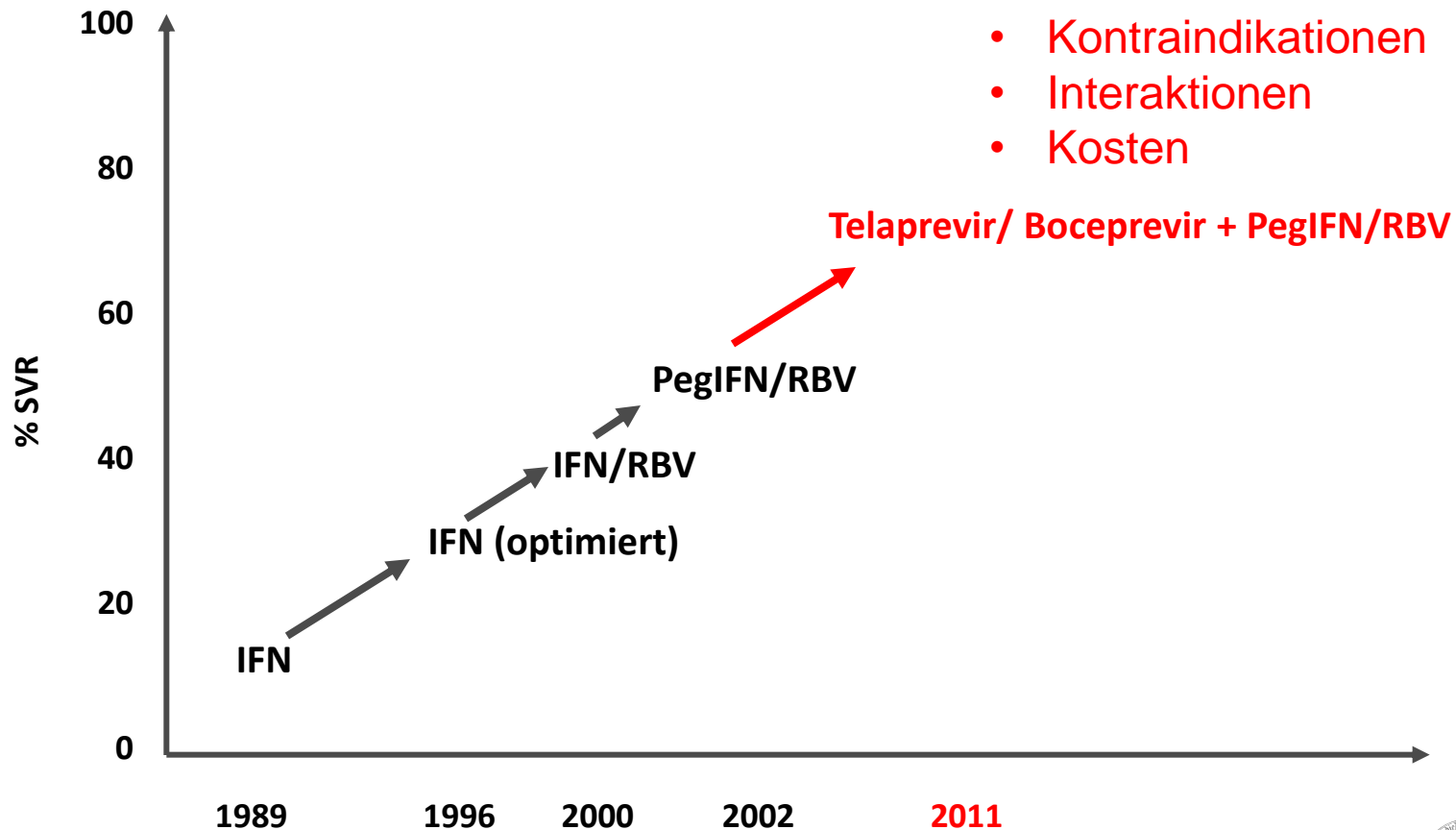
Meilensteine der HCV-Therapie



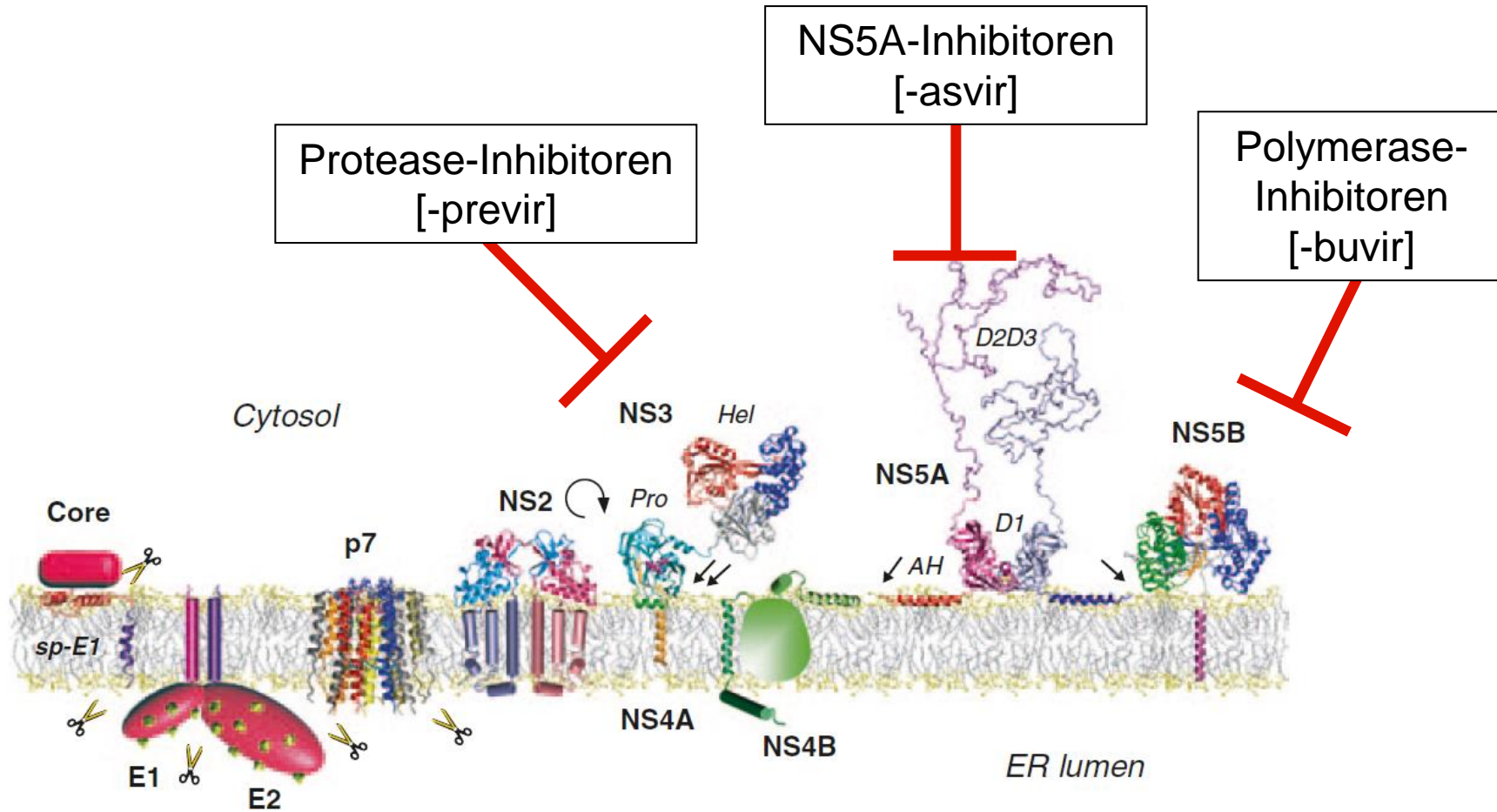
- Begrenzte Wirksamkeit (50%)
- Lange Therapiedauer (48 Wo)
- Nebenwirkungen
- Kontraindikationen

Meilensteine der HCV-Therapie

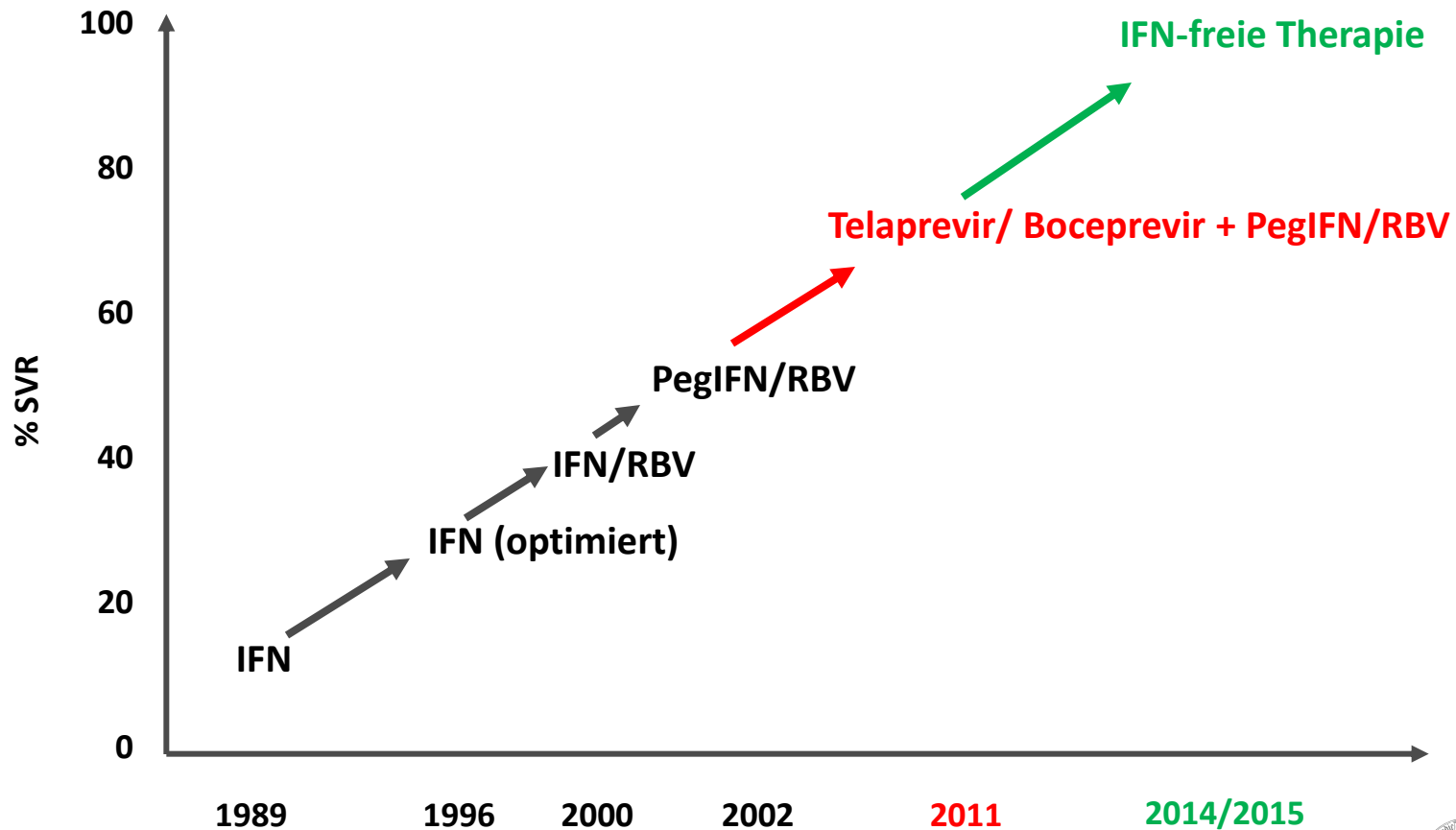
- Bessere Wirksamkeit (70%)
- Kürzere Therapiedauer
- Stärkere Nebenwirkungen
- Kontraindikationen
- Interaktionen
- Kosten



Neue direkt-antivirale Substanzen (DAA)



Meilensteine der HCV-Therapie



Neue direkt-antivirale Substanzen (DAA)

Proteaseinhibitoren [-previr]	NS5A-Inhibitoren [-savir]	Polymeraseinhibitoren [-buvir]	
		Nuc	Non-Nuc
Simeprevir (Olysio)	Daclatasvir (Daklinza)	Sofosbuvir (Sovaldi)	Dasabuvir (Exviera)
Paritaprevir/RTV (in Viekirax)	Ledipasvir (in Harvoni)		
Grazoprevir (in Zepatier)	Ombitasvir (in Viekirax)		
Glecaprevir (ABT493/530 combo)	Velpatasvir (in Epclusa)		
GS-9857 (mit SOF/VEL)	Elbasvir (in Zepatier)		
	Pibrentasvir (ABT493/530 combo)		

2014

2015

2016

2016/17

2017/18

Grün: zugelassen und verfügbar

Rot: zugelassen, aber in Europa noch nicht verfügbar

Blau: in Entwicklung

Stand: 06.10.2016

HCV Genotyp 1

HCV Genotyp 1: Sofosbuvir/Ledipasvir

Ohne Zirrhose:

Therapienaiv
und < 6 Mio IU/ml
oder Frau

8 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir

alle anderen

12 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir

Mit Zirrhose:

12 Wochen Sofosbuvir/Ledipasvir + **Ribavirin**

SVR12 ca. 95%
(Ausnahme: dekompenzierte Leberzirrhose)

HCV Genotyp 1: Viekirax/Exviera +/- RBV

Genotyp 1b

Viekirax (Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir)	2-0-0
Exviera (Dasabuvir)	1-0-1

naiv / vorbehandelt / komp. Zirrhose 12 Wochen

Naiv ohne Zirrhose: ggf. 8 Wochen ausreichend!

SVR12

99-100%

98%

GARNET Studie, Welzel T et al., EASL Special Conference Paris September 2016

Genotyp 1a

Viekirax	2-0-0
Exviera	1-0-1
<i>Ribavirin</i>	<i>3-0-2 (KG-adaptiert)</i>

naiv / vorbehandelt / komp. Zirrhose

12 Wochen

SVR12

94-96%

Verlängerung auf 24 Wochen bei

- AFP >20 ng/ml *oder*
- Thrombozyten <90 Tsd. *oder*
- Albumin <3,5 g/dl

„Real life“ Daten

Deutsches Hepatitis C Register (HepNet)

Israelische Kohorte

Freiburger Gerok-Leberzentrum

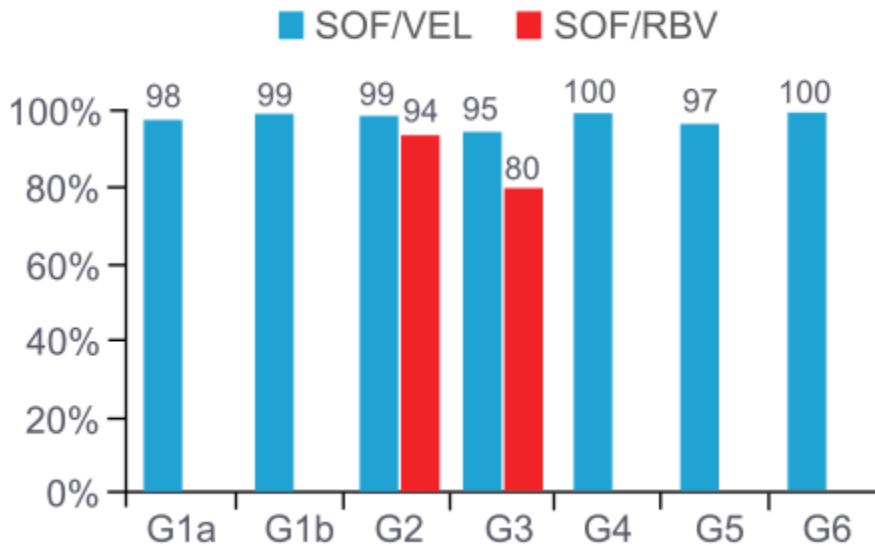
etc...

➤ **SVR-Raten >95%**

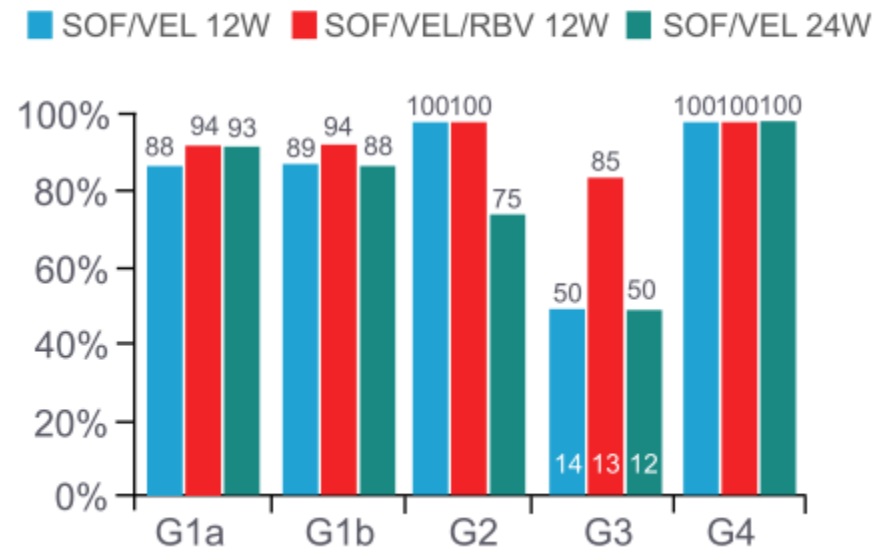
HCV Genotyp 1: Sofosbuvir/Velpatasvir

- Epclusa® seit August 2016 zugelassen
- One pill per day
- Pangenotypisch: 12 Wochen

ASTRAL-Studien
(N = 1.035 SOF/VEL 12 W)
ASTRAL-1-3









Dekompensierte Zirrhose
(N = 267)
ASTRAL-4



Epclusa® für alle?

Therapiekosten z.B. Genotyp 1b:

• SOF/LDV 8 Wochen (naiv, keine Zirrhose)	40.052 €	
• SOF/LDV 12 Wochen (keine Zirrhose)	60.078 €	
• SOF/LDV + RBV 12 Wochen (Zirrhose)	61.580 €	
• OBV/PTV/RTV + DSV 12 Wochen (alle)	53.171 €	
• <i>OBV/PTV/RTV + DSV 8 Wochen (naiv, Ø Zirrhose)</i>	<i>35.447 €</i>	
• SOF/VEL 12 Wochen (alle)	66.782 €	
• <i>GZR/EBR 12 Wochen (alle)</i>	<i>55.000 \$</i>	

(ohne Rabatte, ohne Gewähr)

HCV Genotyp 1: Grazoprevir/Elbasvir

- Zepatier® in den USA seit Januar 2016 zugelassen und erhältlich
- In Europa zugelassen, aber noch nicht erhältlich
- One pill per day
- Gegen Genotyp 1 und 4 wirksam

12 Wochen Therapie:

Genotyp 1b: SVR12 99%

Genotyp 1a:

- keine NS5A-RAV:	SVR12 99%
- NS5A-RAV:	SVR12 52%

**Patienten mit Genotyp 1a und VL >800.000 IU/ml: RAV-Testung,
ggf. 16 Wochen + RBV**

Ausblick 2017/2018: Genotyp 1

Neue 8-Wochen-Regime:

- VEL/SOF/GS-9857 (12 Wochen bei Vortherapie)
- Glecaprevir (ABT-493) + Pibrentasvir (ABT-530) (12 Wochen bei Zirrhose)
- MK-3682/GZR/MK-8408 (nur Therapie-naiv, ohne Zirrhose)

In der Regel 1x täglich, meist “one pill” Kombinationen

Größere Produktvielfalt – günstigere Preise?

HCV Genotyp 3

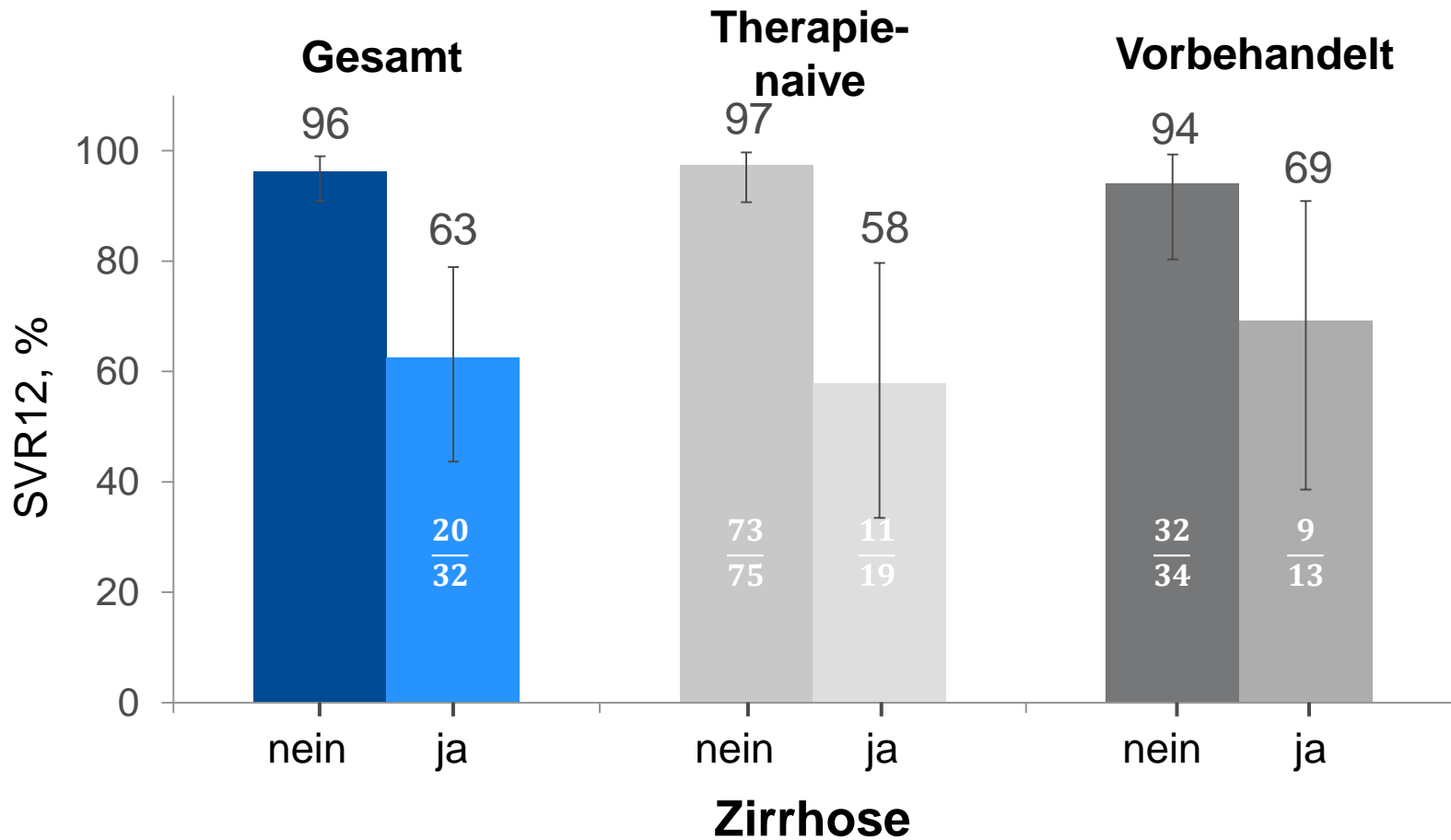
HCV Genotyp 3

Bis August 2016 „Problemgenotyp“ der Interferon-freien Therapien

HCV Genotyp 3: Sofosbuvir + Ribavirin 24 Wochen

250 Patienten:	<u>SVR12</u>
- ohne Zirrhose:	91%
- mit Zirrhose, naiv:	92%
- mit Zirrhose, vorbehandelt:	60%

HCV Genotyp 3: Sofosbuvir + Daclatasvir 12 Wochen



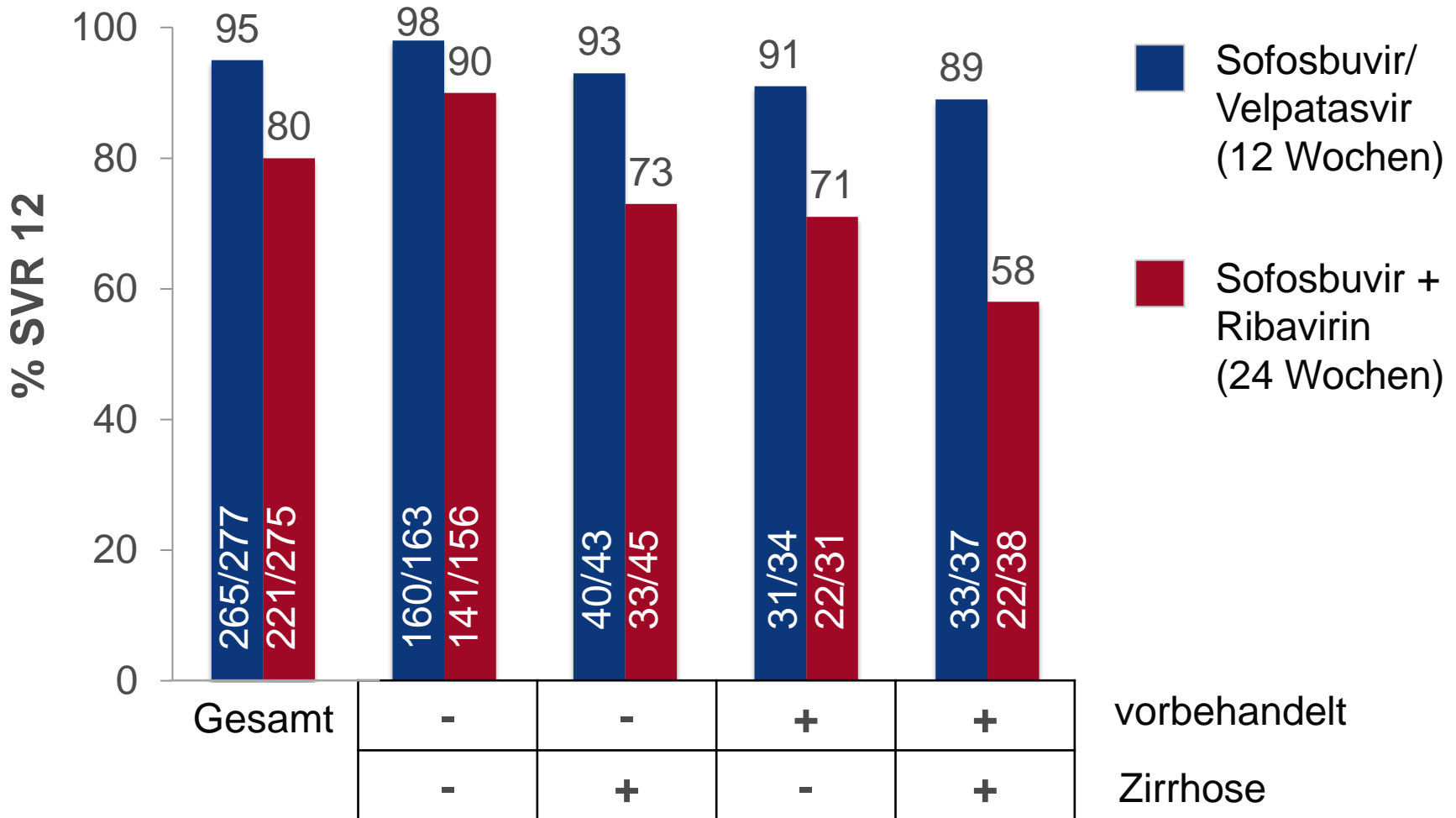
HCV Genotyp 3

Bis August 2016 „Problemgenotyp“ der Interferon-freien Therapien

Ab August: Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa) erhältlich

Alle Patienten (+/- Zirrhose, +/- Vortherapie): 12 Wochen

Sofosbuvir und Velpatasvir bei HCV Genotyp 3



Ausblick 2017/2018: Genotyp 3 mit Zirrhose

SURVEYOR-II: Phase II Studie

- **Glecaprevir** (ABT-493: pangenotypischer NS3/4A Proteaseinhibitor)
- **Pibrentasvir** (ABT-530: pangenotypischer NS5A-Inhibitor)
- Einmal täglich
- Biliäre Exkretion (< 1% renale Exkretion)

48 Patienten mit Genotyp 3 + Zirrhose (naive)

- 12 Wochen Therapie +/- Ribavirin
- 100% SVR12

Nebenwirkungen, Kontraindikationen

Häufige Nebenwirkungen:

- Kopfschmerzen
- Müdigkeit/Abgeschlagenheit

Kontraindikationen:





- Harvoni, Epclusa: schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min)
- Exviera/Viekirax: Leberzirrhose Child C (bei Child B nicht empfohlen)

Medikamenteninteraktionen:

- Vor Therapiestart Begleitmedikation überprüfen
(www.hep-druginteractions.org)
- Teilweise lebensgefährliche Auswirkungen (z.B. Sofosbuvir/Amiodoron)
- Patienten aufklären



Interaktionen: www.hep-druginteractions.org

HEP Drug Interactions  Apps 

Interaction Charts Site Updates Interaction Query Service About Us Pharmacology Resources Contact Us

Having trouble viewing the interactions? [Click here for the Interaction Checker Lite.](#)

HEP Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="Search HEP drugs..."/>	<input type="text" value="Search co-medications..."/>	Switch to table view
<input type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	Reset Checker
<input checked="" type="checkbox"/> Daclatasvir	<input type="checkbox"/> Aluminium hydroxide	Do Not Coadminister
<input type="checkbox"/> Elbasvir/Grazoprevir	<input type="checkbox"/> Alverine citrate	Daclatasvir
<input type="checkbox"/> Entecavir	<input type="checkbox"/> Amantadine	Amiodarone
<input type="checkbox"/> Lamivudine (HBV)	<input type="checkbox"/> Ambrisentan	More Info
<input type="checkbox"/> Ledipasvir/Sofosbuvir	<input type="checkbox"/> Amikacin	Do Not Coadminister
<input type="checkbox"/> OBV/PTV/r	<input type="checkbox"/> Amiloride	Sofosbuvir
<input type="checkbox"/> OBV/PTV/r + DSV	<input checked="" type="checkbox"/> Amiodarone	Amiodarone
<input type="checkbox"/> Peg-IFN alfa	<input type="checkbox"/> Amisulpride	More Info
<input type="checkbox"/> Ribavirin	<input type="checkbox"/> Amitriptyline	No Interaction Expected
<input type="checkbox"/> Simeprevir	<input type="checkbox"/> Amlodipine	Sofosbuvir
<input checked="" type="checkbox"/> Sofosbuvir	<input type="checkbox"/> Amlodipine	Daclatasvir
<input type="checkbox"/> Telaprevir	<input type="checkbox"/> Amodiaquine	More Info
	<input type="checkbox"/> Amoxicillin	

Hepatitis C Therapie 2017

GFR <30 ml/min oder Dialyse

GFR <30 ml/min / Dialyse: aktuelle Therapieoptionen

GFR 15-30 ml/min

Dialyse / GFR < 15 ml/min

Sofosbuvir-haltig:

- Harvoni/Epclusa
- alle Genotypen

„bei GFR < 30 ml/min nicht untersucht“

Akkumulation des toxischen Metaboliten

Kleine Fallstudien bei GFR < 30 ml/min/Dialyse

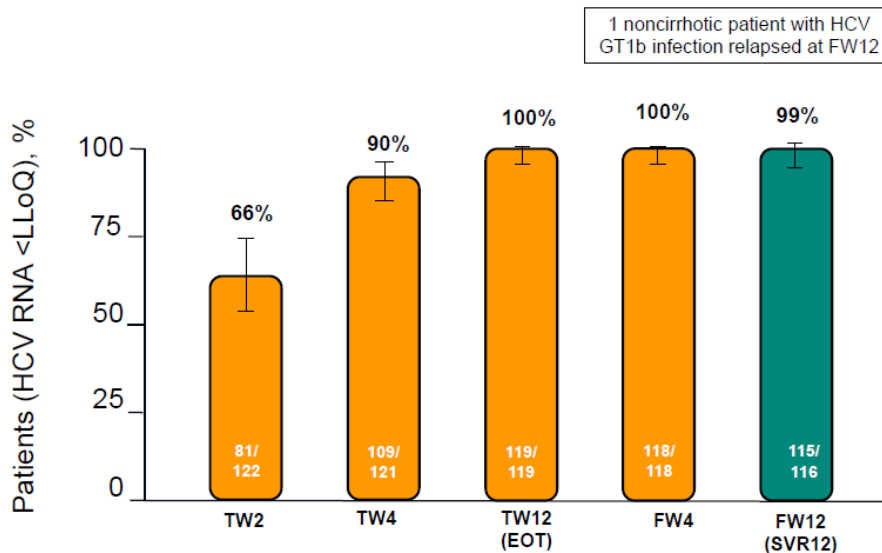
Grazoprevir / Elbasvir (Zepatier) bei CKD/Dialyse

- 12 Wochen
- 1x täglich
- Renale Elimination <1%
- Phase 1 Studie: keine Dosisanpassung an Nierenfunktion erforderlich
- Gegen Genotyp 1 und 4 wirksam



C-SURFER-Studie:

- 235 Patienten mit HCV Genotyp 1
- Therapie-naiv oder vortherapiert
- CKD Stadium 4/5, 80% Dialyse



Keine relevanten
Nebenwirkungen!

Ausblick 2017/2018: Dialyse + Genotyp 3

SURVEYOR-II: Phase II Studie

- **Glecaprevir** (ABT-493: pangenotypischer NS3/4A Proteaseinhibitor)
- **Pibrentasvir** (ABT-530: pangenotypischer NS5A-Inhibitor)
- Einmal täglich
- Biliäre Exkretion (< 1% renale Exkretion)

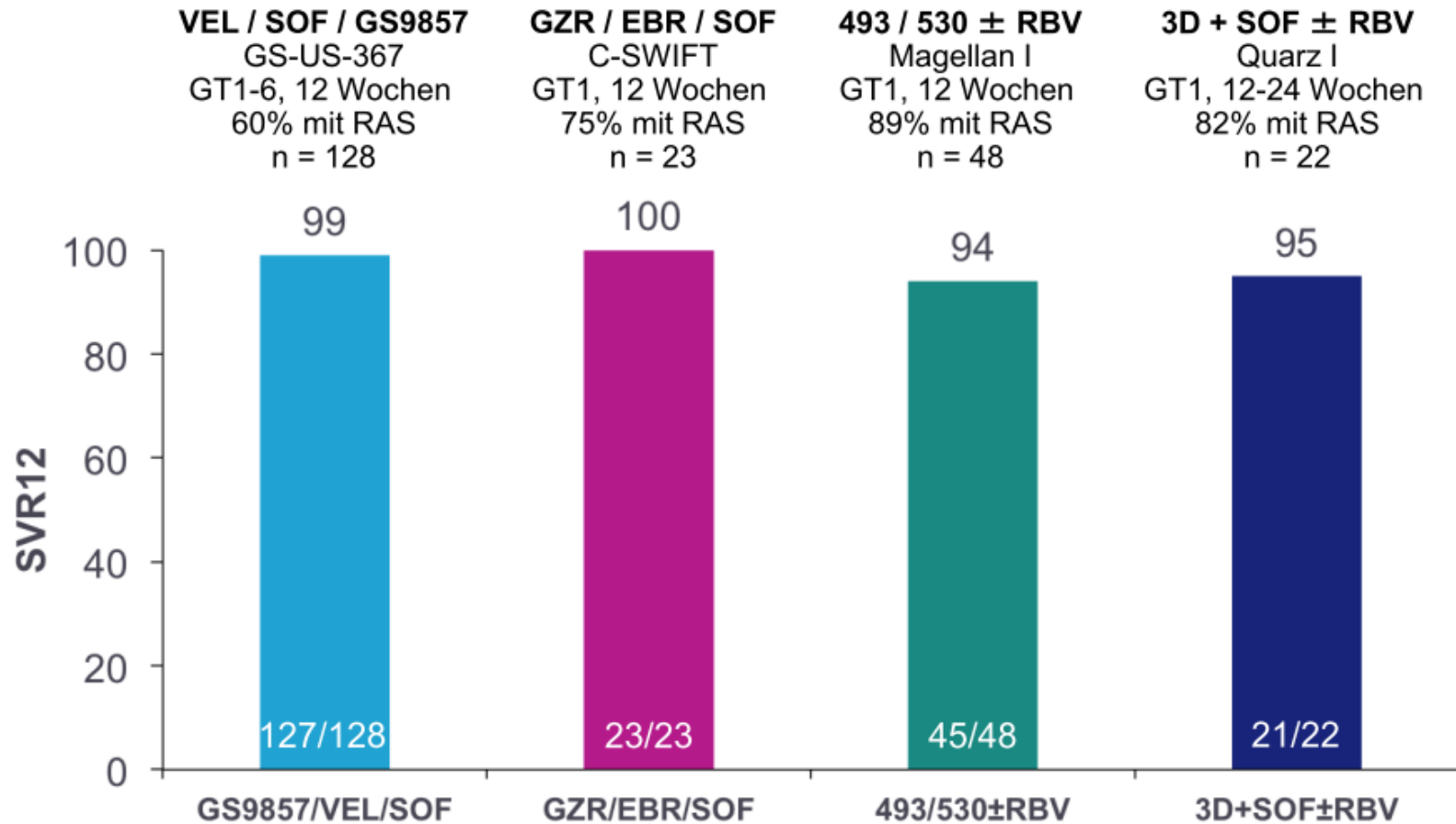
48 Patienten mit Genotyp 3 + Zirrhose (naive)

- 12 Wochen Therapie +/- Ribavirin
- 100% SVR12

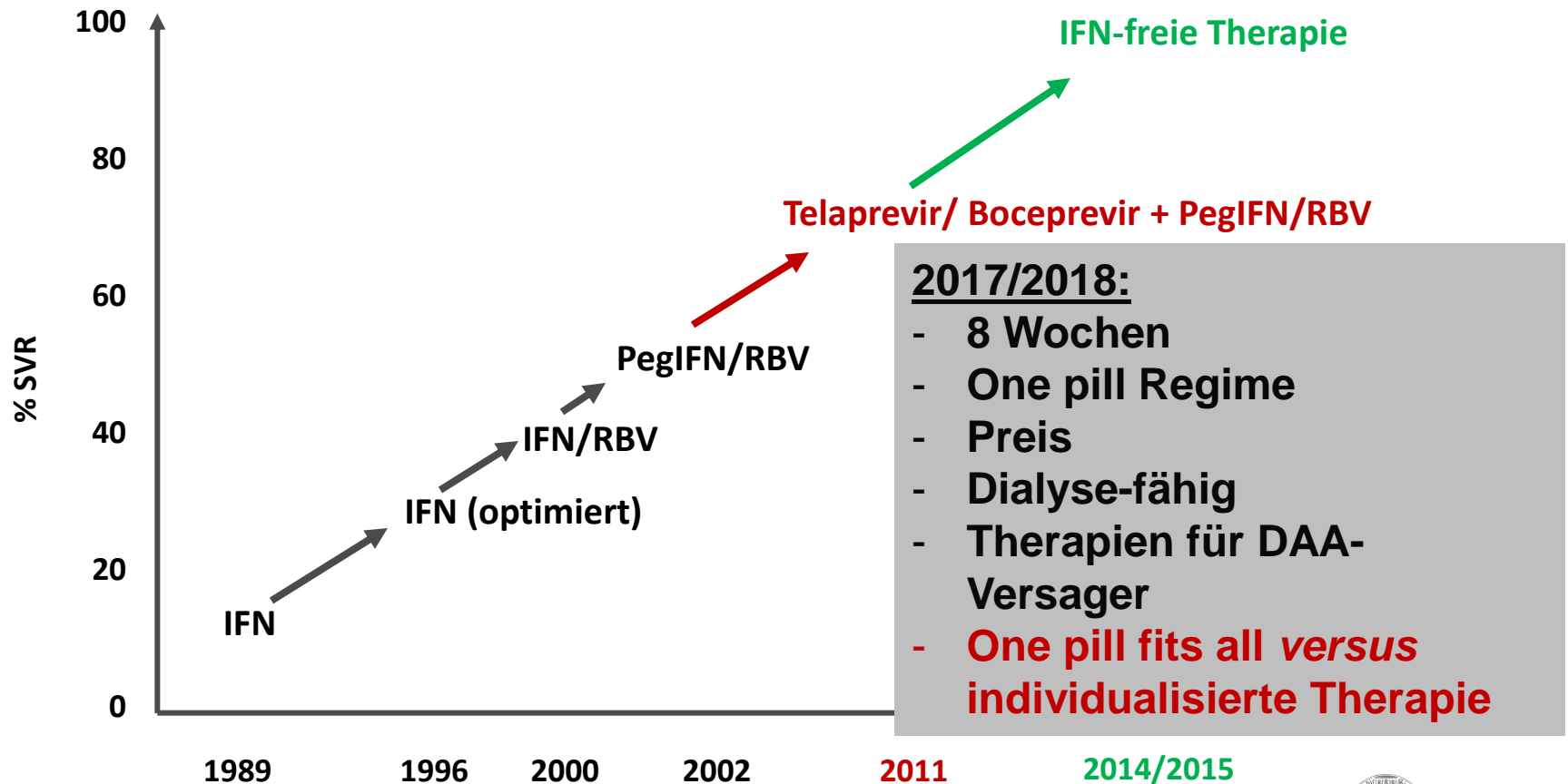
Hepatitis C Therapie 2017

DAA-Therapieversager mit RAV

Ausblick 2017/2018: DAA-Therapieversager mit RAV



Meilensteine der HCV-Therapie



2017/2018:

- 8 Wochen
- One pill Regime
- Preis
- Dialyse-fähig
- Therapien für DAA-Versager
- **One pill fits all versus individualisierte Therapie**

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

