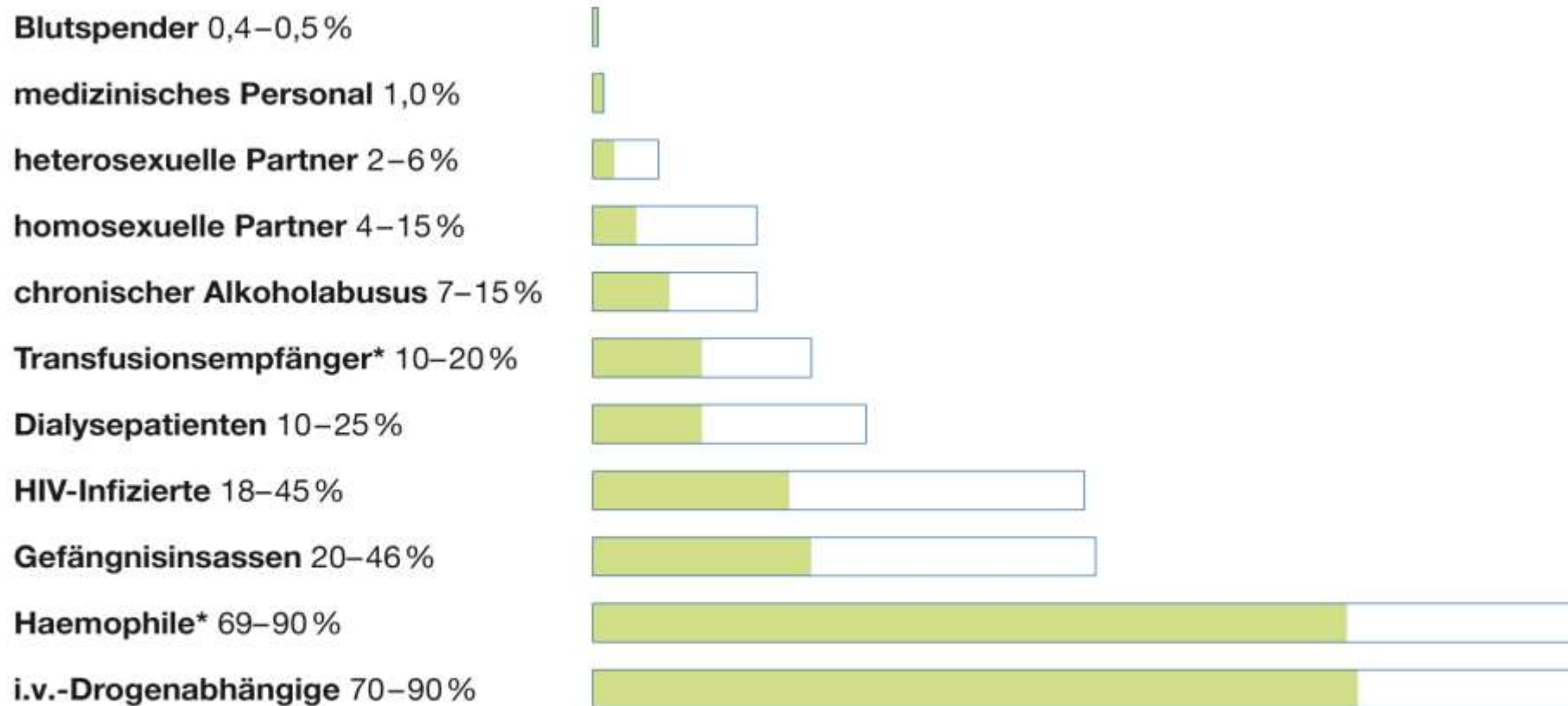


6. Fachtag Hepatitis C und Drogengebrauch
Berlin, 22-23.10.2014

State of the ART: Hepatitis-C-Behandlung in Gegenwart und Zukunft

Jörg Hendrik Gölz
Praxiszentrum Kaiserdamm Berlin

Häufigkeit der HCV-Infektion in verschiedenen Patientengruppen



* Empfänger von Blutprodukten vor 1990

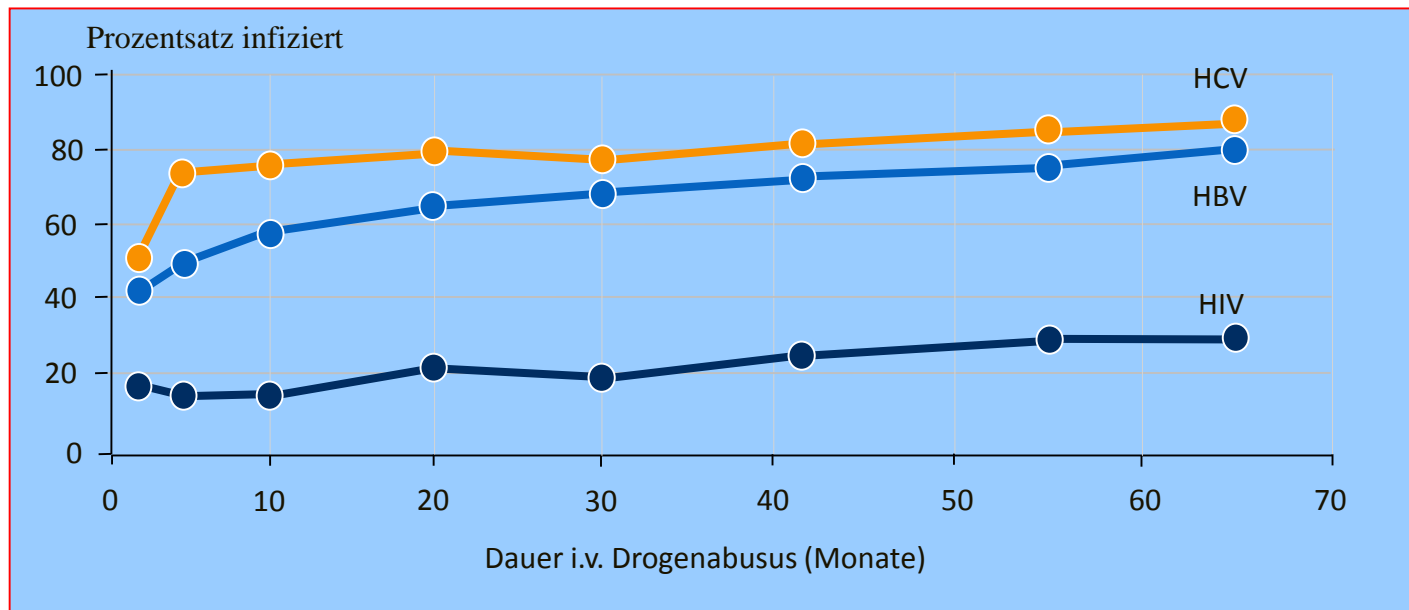
HCV-Infektion Prävalenz nach mehreren Jahren i.v.-Drogenkonsum

HBV

- 60 – 80 % aller Personen, die mind. 5 Jahre intravenösen Drogenabusus betrieben haben, weisen serologische Marker für HBV-Infektion auf (chronisch oder Z.n. akut)

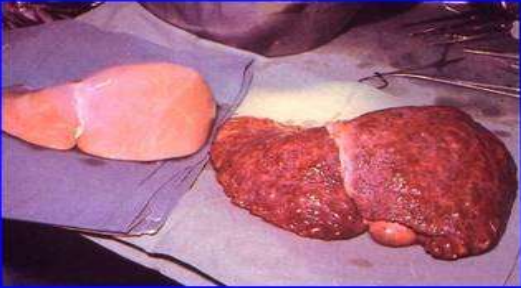
HCV

- Wichtigster Übertragungsweg
 - ➔ 40-60 % aller Neuinfektionen
 - ➔ 78 % bei 15-29-jährigen Männern
- Ca. 90 % aller Personen, die mind. 5 Jahre intravenösen Drogenabusus betrieben haben, weisen serologische Marker für HCV-Infektion auf (HCV-Ak)



Spätfolgen der unbehandelten HCV-Infektion

Letzte Chance bei Leberzirrhose:
Leberverpflanzung



Leberzirrhose



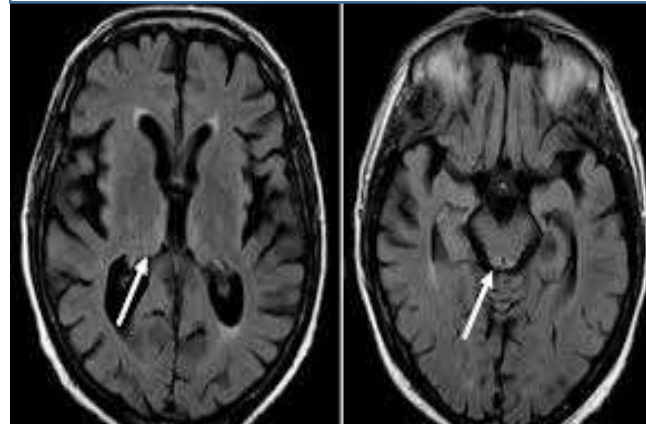
Ascites



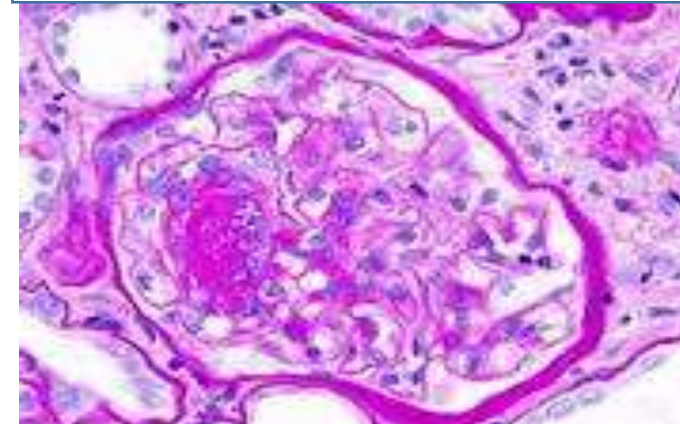
Ösophagusvarizen



Leberzell-Karzinom

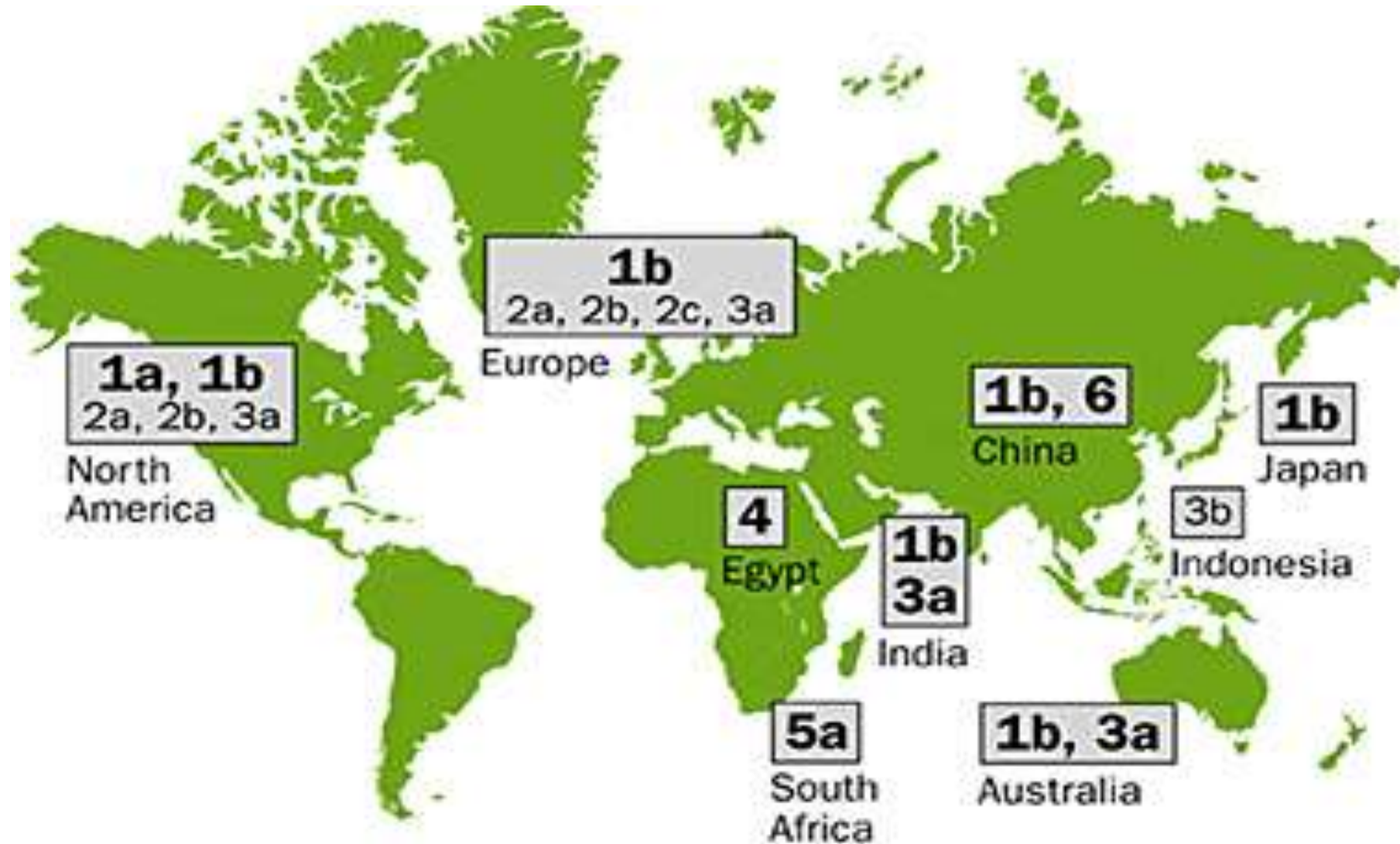


**Hepatische
Encephalopathie**



**Hepatische
Nephropathie**

Regionale Verbreitung der Genotypen



Sonstige Übertragung

- Piercing
- Tätowieren
- Zahnbürste
- Naßrasierer, Rasierklinge
- Nagelschere, Nagelclips
- Röhrchen zum Kokain-Sniefen
- Ungeklärte Übertragung 40 %

Klassische ärztliche Widerstände bei der HCV-Behandlung von IDU

- Unterschätzung der Gefahren einer HCV-Infektion
- Vorurteile wegen Compliance
- Therapie durch Richtlinien gesichert?
- Probleme der Patientenauswahl
- Furcht vor somatischen und psychiatrischen Nebenwirkungen
- Mangelnder Sinn wegen Reinfektion

Therapieaktivität: COBRA-Daten BRD 2004

- In den acht Jahren, in denen die HCV-Therapie mit pegIFN/RBV zur Verfügung steht sind jährlich nur

4 %

der HCV-infizierten Drogenkonsumenten
im Versorgungssystem der BRD behandelt worden.

Therapieaktivität: CHASE-Daten Kanada 2007

- 5-Jahres follow-up von 1361 HCV-positiven IDU in Vancouver
- Bei 15 von 1361 erfolgte HCV-Therapie

1 %

Grebely et al. Hepatology 2007;46:A296

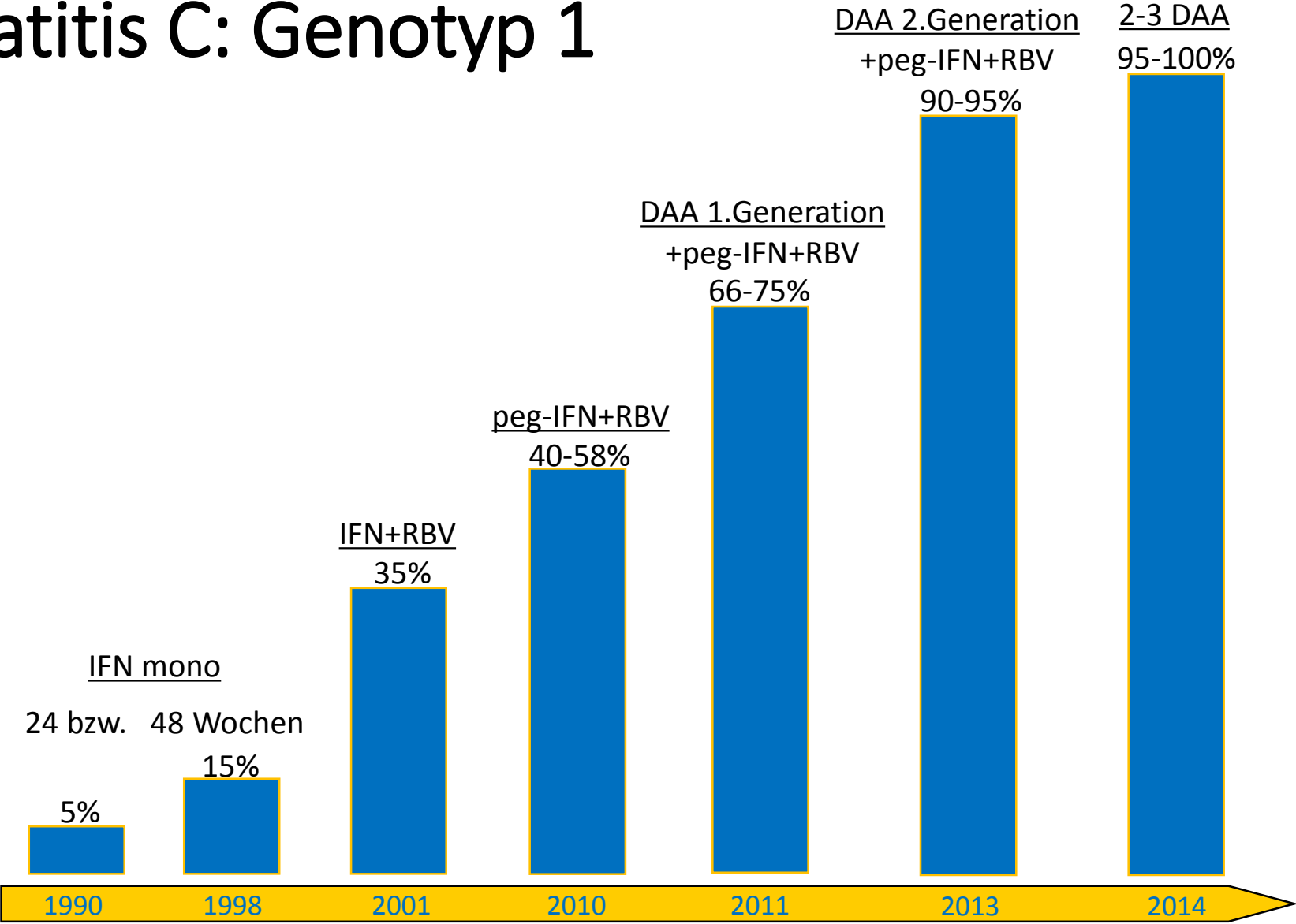
Kontraindikation zur HCV-Therapie: schlechte Compliance (15-20%)

- - mehr als 30% der Arzttermine im letzten Jahr werden versäumt
- - erkennbar kein Interesse an der eigenen Gesundheit
- - un stabile soziale Lage (Trennung von Lebenspartner, Wohnungskündigung)
- - chaotischer Lebensstil
- - schlechte Compliance bei anderen medikamentösen Therapien (HAART, Marcumar, Neuroleptika)

Kontaindikation für pegIFN/RBV-Therapie

- Paranoide oder schizophrene Psychose
- Manisch-Depressive
- Suicidalität
- Epilepsie
- Koronare Herzkrankheit
- Schilddrüsenerkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Psoriasis
- HIV-HCV-Koinfizierte mit $CD4 < 200$
- Bestimmte Augenerkrankungen

Entwicklung des Therapierfolgs bei Hepatitis C: Genotyp 1



Dauer der HCV-Behandlung

• IFN	48 Wochen
PegIFN GT 1,4	48 Wochen
PegIFN GT 2,3	24 Wochen
PegIFN +RBV GT 1,4	48 Wochen
PegIFN +RBV GT1,4 RVR	24 Wochen
PegIFN + TPV + RBV	24 Wochen
PegIFN + BOC + RBV	24 Wochen
PegIFN + SOF + RBV	12 Wochen
SOF + DCV	12 Wochen
SOF + LPV	8 Wochen

Dosierung der verschiedenen HCV-Regimes

- **pegIFN :** 1 x pro Woche subcutan
 - **RBV:** 3x1 bis 5x1 Tablette täglich
 - **TPV:** 3x2 Tabletten mit Mahlzeit
 - **BOC:** 3x4 Tabletten mit Mahlzeit
 - **SOF** 1x1 Tablette
 - **SMV:** 1x1 Tablette
 - **DCV:** 1x1 Tablette
 - **SOF + DCV** 1x2 Tabletten
 - **SOF + LDV** 1x1 Tablette
- pegIFN/RBV/BOC:**
15 – 17 Tabletten

Kosten der Behandlung

• Regime	pro Monat	Monate	gesamt
PegIFN+RBV	1 800.-	6-11	11 000.- 20 000.-
PegIFN+RBV+BOC	4 500.-	6	27 000.-
PegIFN+RBV+TPV	6 800.-	6	41 000.-
PegIFN+RBV+SOF	21 600.-	3	65 000.-
SOF+SMV	36 000.-	3	108 000.-
SOF+DCV	36 000.-	3	108 000.-
SOF+RBV (GT 3)	20 600.-	6	123 600.-

Aktuelle Voraussetzungen für eine Therapie mit zwei DAA ohne pegIFN/RBV

- dringliche Behandlung: Fibroscan > 10, Metavir > F3
(fortgeschrittene Fibrose)
- Kontraindikation: für pegIFN oder für RBV
- IL28B-Gen: T/T : pegIFN nicht aussichtsreich
- Non-response/relapse:
auf duale Therapie mit pegIFN +RBV oder
Tripletherapie mit TPV+pegIFN+RBV oder
Tripletherapie mit BOC +pegIFN+RBV

Direct Acting Antivirals (DAA der 1. Generation)

- NS3 Protease-Inhibitoren:

Boceprevir	(Victrelis [®])	BOC	2011
Telaprevir	(Incivo [®])	TVR	2011
Simeprevir	(Olysio [®])	SMV	2014
Faldaprevir			
Asunaprevir			2015
ABT 450/r			2015
MK-5172			

Direct Acting Antivirals (DAA) der 2.Generation: NS5B Polymerase-Inhibitoren

- Sofosbuvir (Sovaldi®) SOF 2013
- Mericitabine
- ALS-2200
- Filibuvir
- Setrobuvir
- Dasabuvir 2015
- ABT-072
- BMS-791325
- VX-222

Direct Acting Antivirals der 2. Generation: NS5A-Inhibitoren

- Daclatasvir (Daklinza[®]) DCV 2014
- Ledispavir LDV 2014
- Ombitasvir OBV 2015
- PPI-668
- MK-8742
- GS-5816
- GSK2336805

Interaktionen der DAA

- **Sofosbuvir:** Modafinil, Antiepileptika, Tuberkulostatika, Johanniskraut
- **Daclatasvir:** Antiarrhythmika, Antiepileptika, Antimykotika, Tuberkulostatika, Clarythromycin, Cortison, Erythromycin, Atazanavir, Darunavir, Efavirenz, Nevirapin, Ritonavir, Etravirin, Cobicistat, Johanniskraut, Lipidsenker
- **Simeprevir:** Antiarrhythmika, Antiepileptika, Antihistaminika, Erythromycin, Clarithromycin, Antimykotika, Tuberkulostatika, Cortison, Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Darunavir, Ritonavir, Cobicistat, PDE-5-Hemmer, Johanniskraut, Lipidsenker,

Nebenwirkungen von pegIFN + RBV

- **Ribavirin:**

Anämie, Schwächegefühl, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Konzentrationsstörung, Kopfschmerzen, Juckreiz, Hautausschlag, Sehstörungen, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, und weitere 35 Nebenwirkungen

pegIFN :

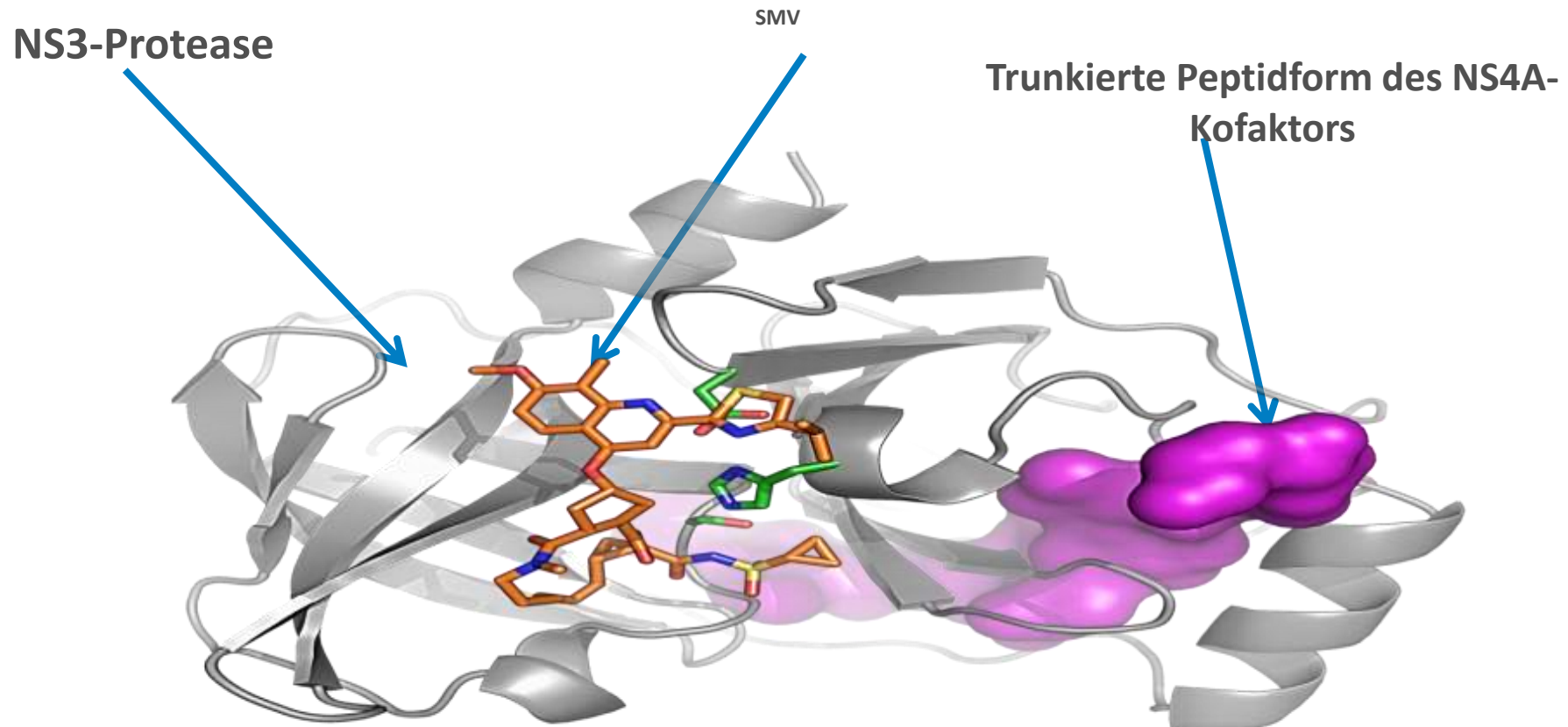
Fieber, Gelenkschmerz, Kopfschmerz, Brustschmerz, Husten, Gewichtsverlust, Depression, Suicidgedanken, Angstsyndrom, Psychose, emotionale Labilität, Juckreiz, Haarausfall, multiple Infekte, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Schilddrüsenstörung, und weitere 50 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der DAA

- Sofosbuvir: Ermüdung, Kopfschmerz,
- Daclatasvir: Ermüdung, Kopfschmerz,
- Simeprevir: Photosensibilität, Hautausschlag, Leberwerte↑

Deutlich weniger Nebenwirkungen als pegIFN und RBV

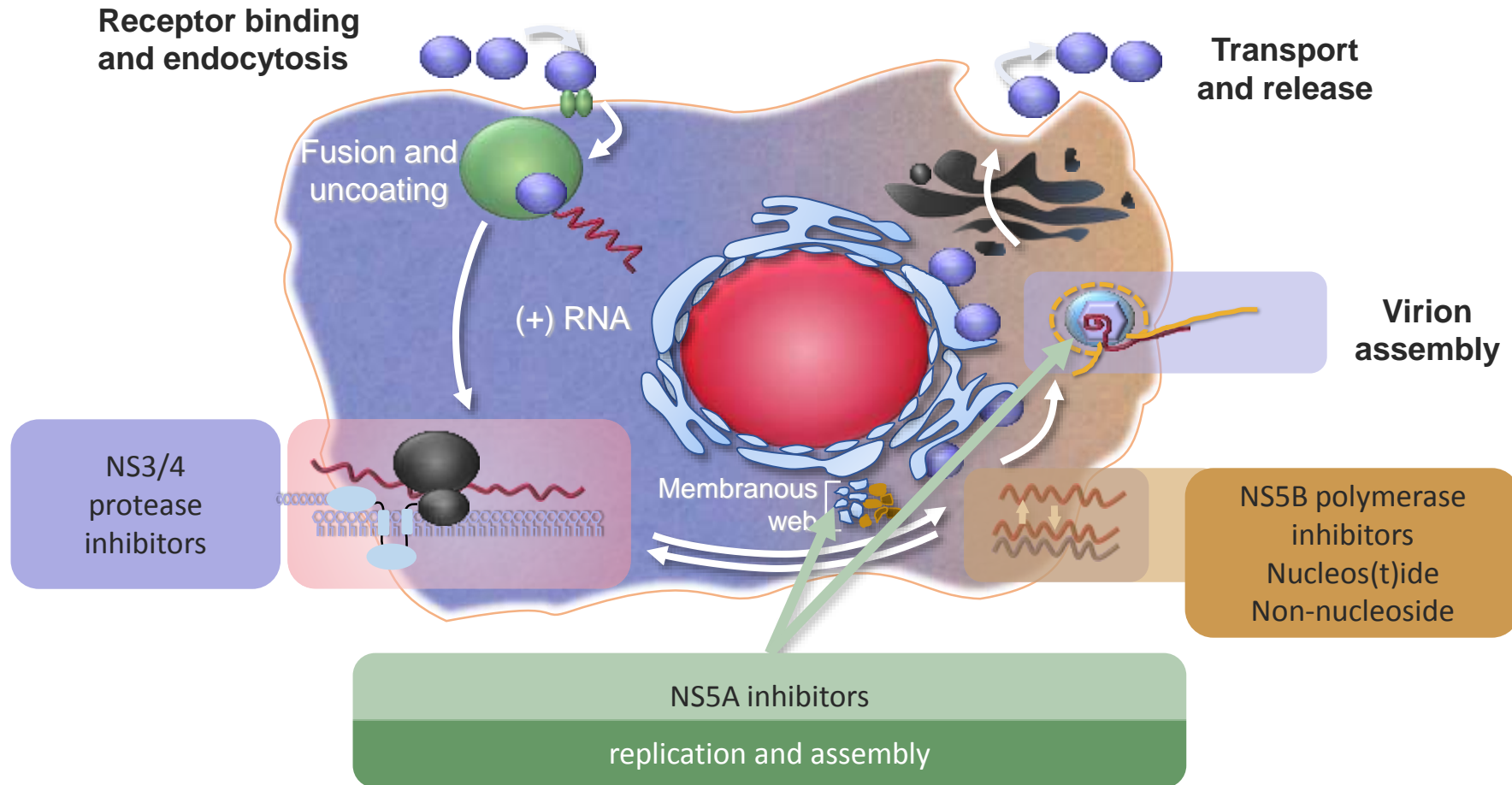
Wirkweise der DAA



3D Kristallstruktur von Simeprevir (SMV) in Bindung an seine therapeutische Zielstruktur (HCV NS3/4A Protease)

HCV Lebens-Zyklus:

Angriffsziele der Direct-Acting Antivirals (DAAs)

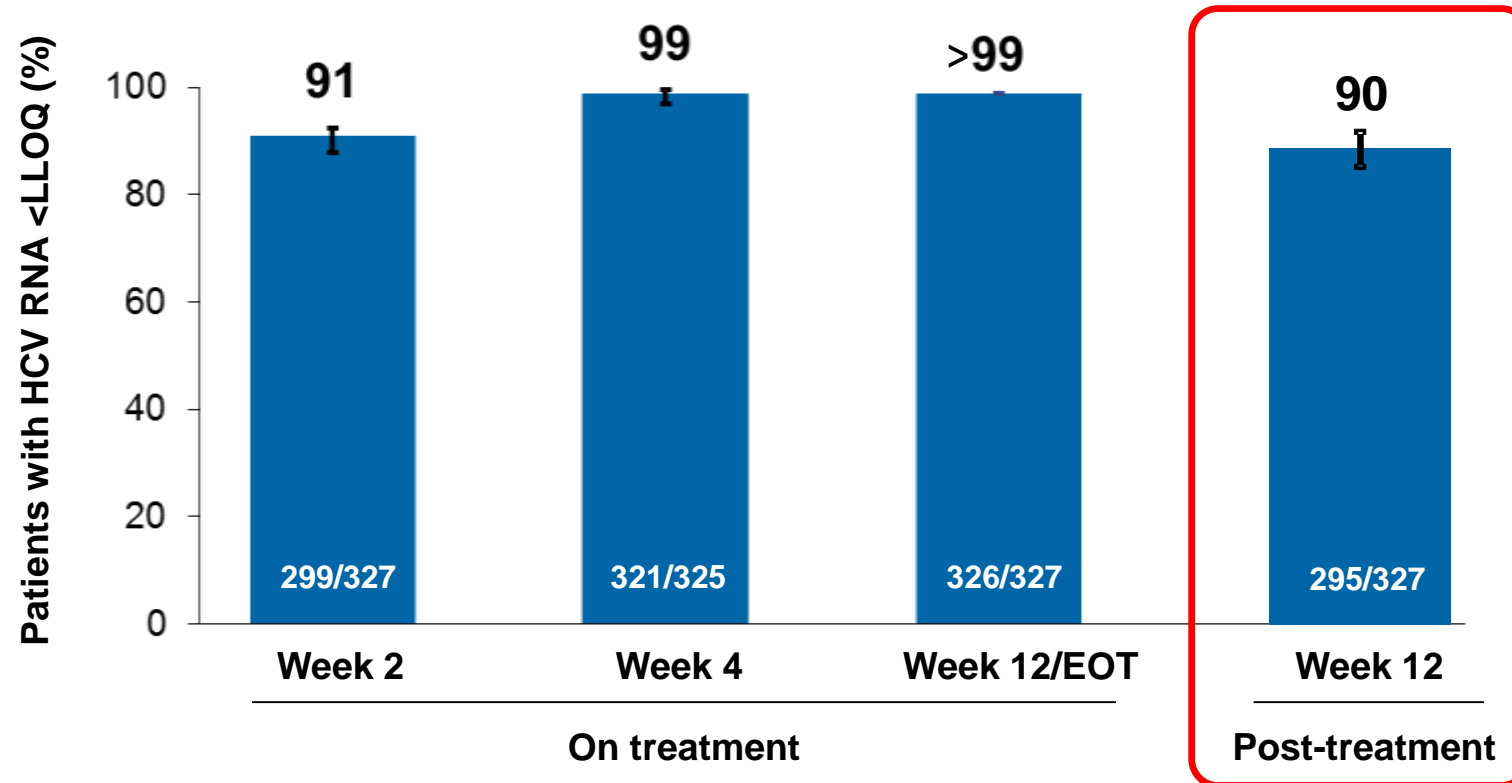


Aktuelle Therapie der HCV nach Genotyp

• Therapie	GT1	GT2	GT3	GT4
SOF + PegIFN + RBV	x		x	x
SOF+RBV		x		
SOF + SMV +/- RBV	x			x
SOF + DCV +/- RBV	x		x	x

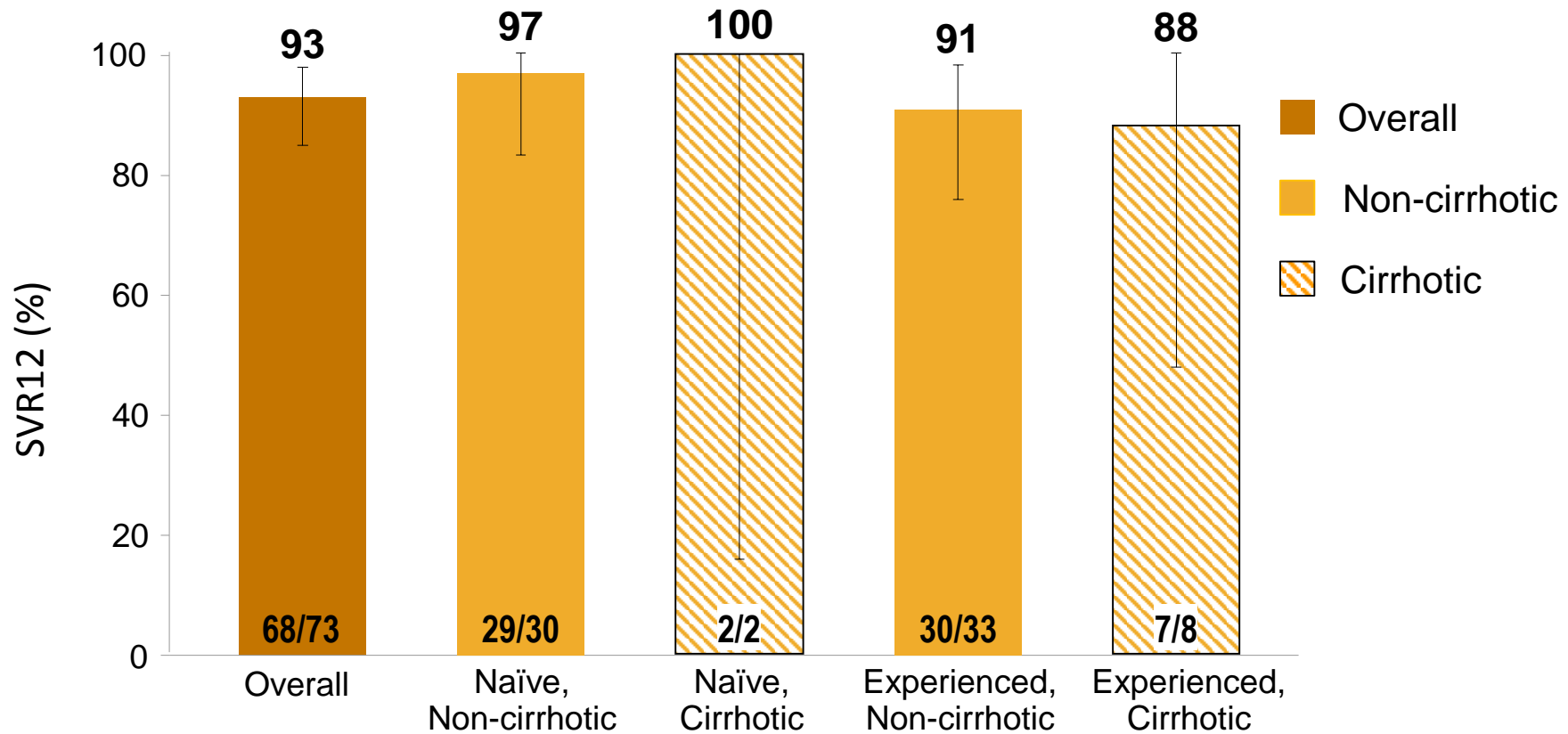
NEUTRINO: Dauerhaftes Ansprechen

GT 1, 4, 5, 6 Naïve Pat.: SOF+PEG-IFN+RBV x 12 Wochen



- ◆ Study met primary endpoint of superiority over historical control rate of 60% ($P < 0.001$)
- ◆ Relapse accounted for all virological failures
- ◆ No S282T mutations observed by population or deep sequencing (1% cutoff)

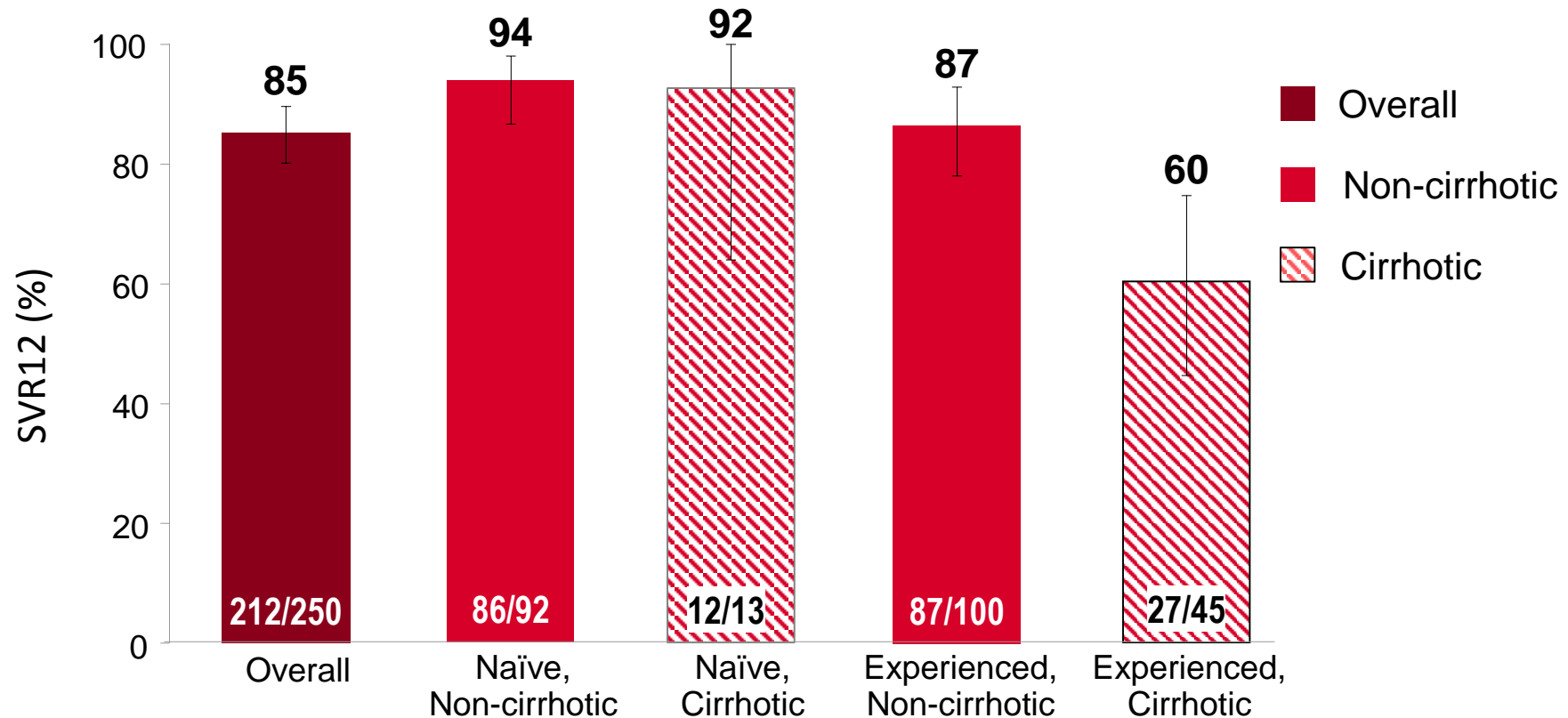
VALENCE: Heilungsraten bei GT 2



- ◆ 100% of patients had HCV RNA < LLOQ at Week 4
- ◆ Relapse after completion of therapy accounted for all virological failures
- ◆ No S282T mutations were observed by population or deep sequencing

Heilungsraten bei GT3

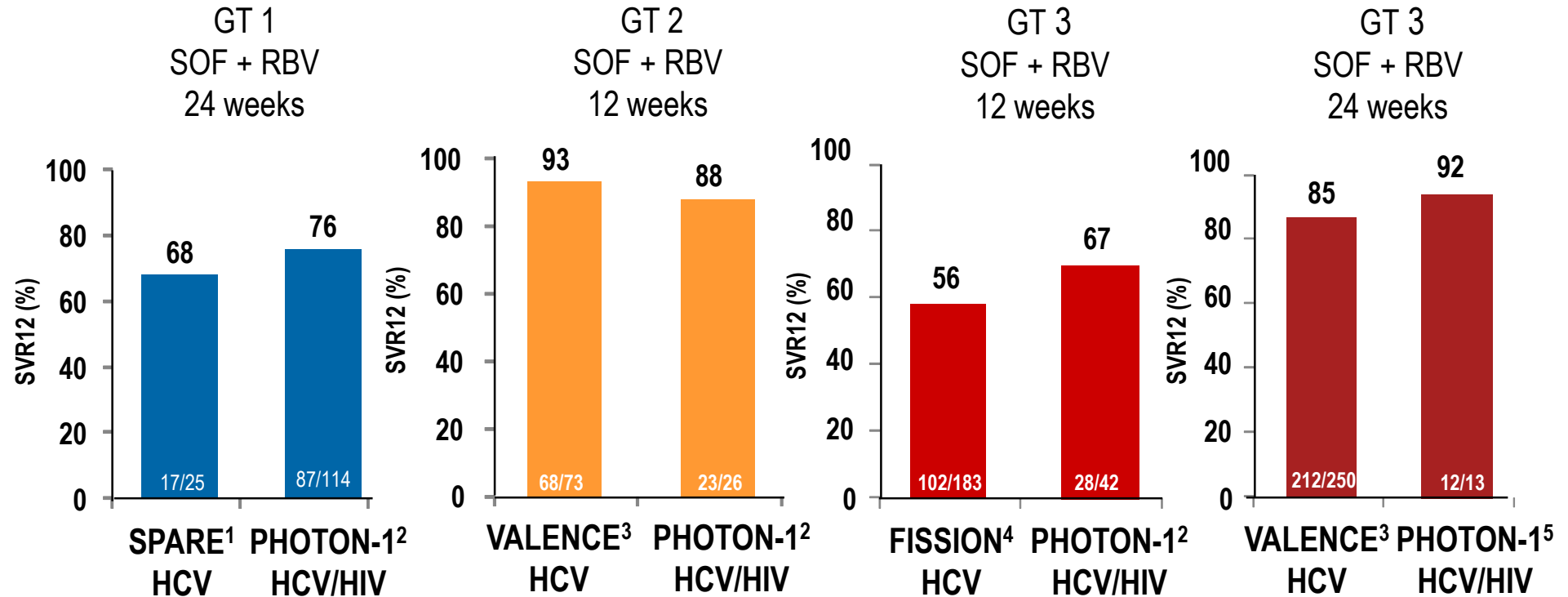
HCV GT3 Treatment-Naïve and -Experienced SOF + RBV for 24 Weeks



- ◆ 1 patient experienced virological breakthrough – PK documented non-adherence
- ◆ Relapse after completion of therapy accounted for all other virological failures
- ◆ No S282T mutations were observed by population or deep sequencing

Dauerhaftes Ansprechen bei Mono-Infizierten und HIV-Koinfizierten

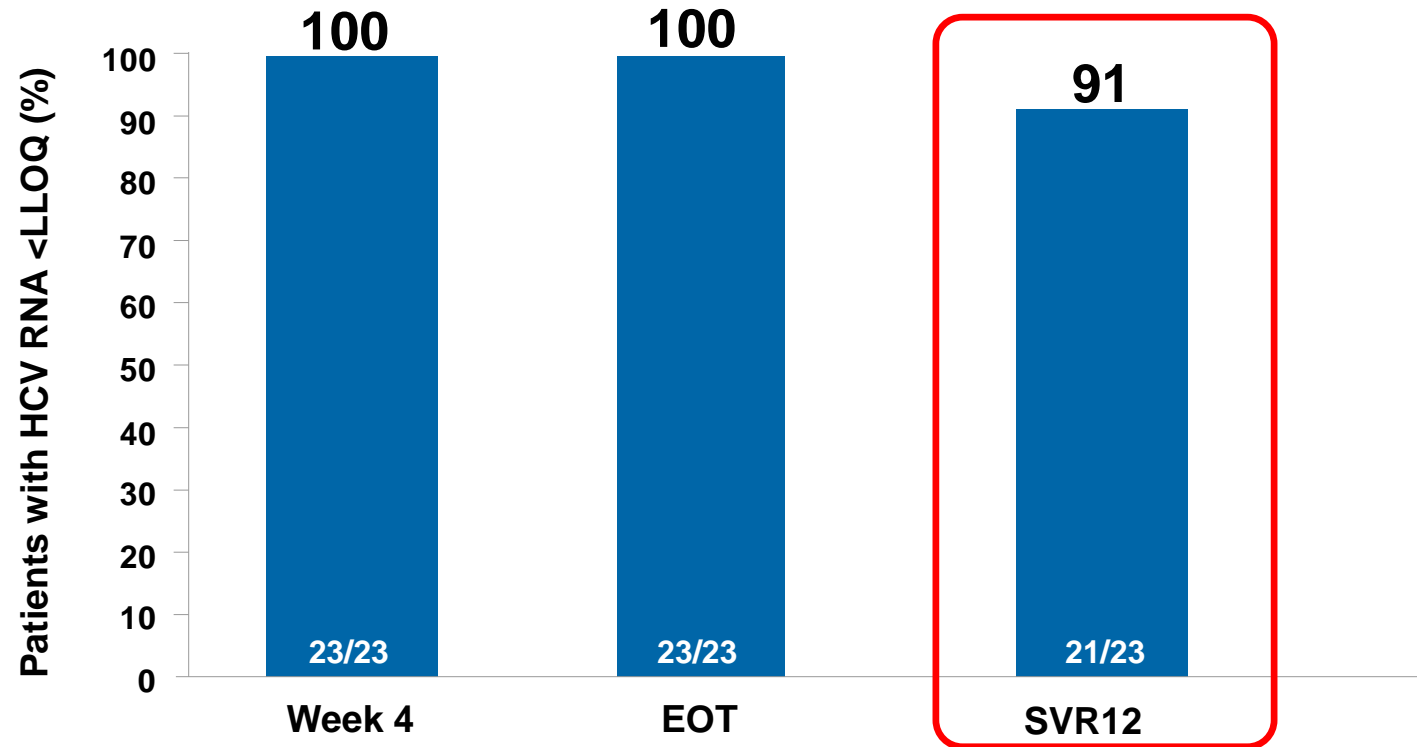
SOF + RBV x 12 or 24 Weeks



Similar response rates in HCV/HIV co-infected patients compared to HCV mono-infected patients

1. Osinusi A, et al. JAMA. 2013;310(8):804-811. 2. Sulkowski MS, et al. AASLD 2013. Washington, DC. Oral #212.
 3. Zeuzem S, et al. AASLD 2013. Washington, DC. #1085. 4. Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013 May 16;368(20):1878-87.
 5. Gilead Sciences EAME. SOVALDI (sofosbuvir), Summary of Product Characteristics, January 2014.

Studie 1910: Dauerhaftes Ansprechen bei HIV/HCV-Koinfektion SOF + PEG-IFN + RBV x 12 Weeks

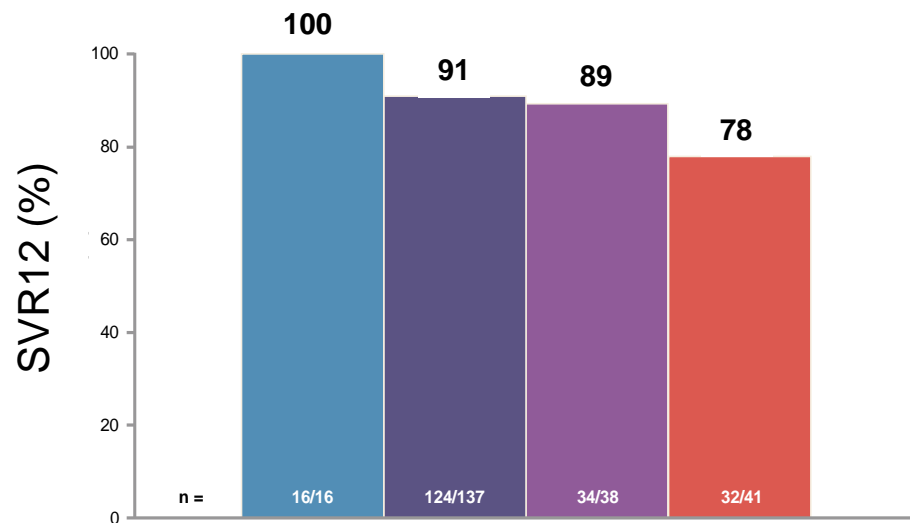


- ◆ SVR12 was similar by HCV GT and by HIV ARV regimen
- ◆ There was no on-treatment HCV or HIV virological breakthrough
- ◆ Relapse occurred in 1 patient and accounted for all virological failures
- ◆ 2 patients discontinued treatment early due to adverse events
 - 1 patient discontinued at week 6 and was lost to follow-up
 - 1 patient achieved SVR12 after 8 weeks of SOF + RBV therapy

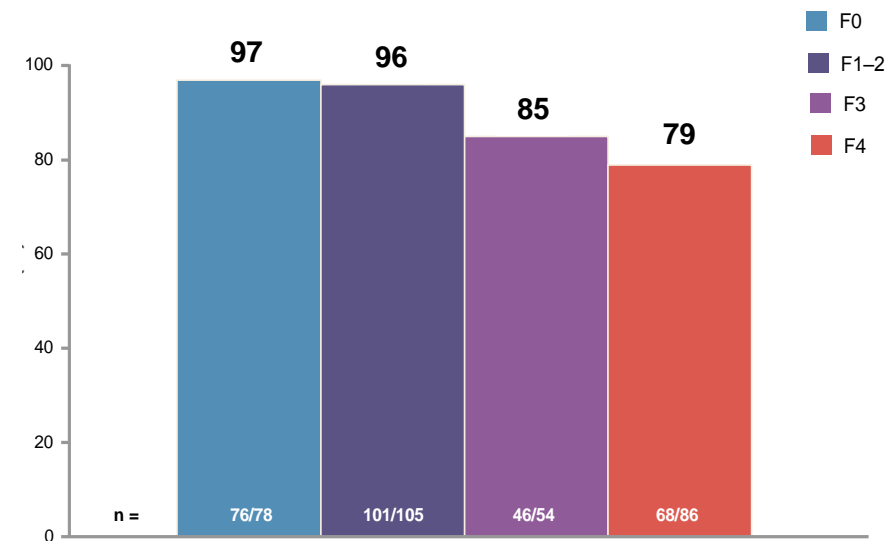
Heilungsraten je nach Fibrosegrad

GT 1, 4, 5, 6 Treatment-Naïve: SOF+PEG-IFN+RBV x 12 Weeks

SVR12 Rates by Biopsy Fibrosis Stage
(n=232)

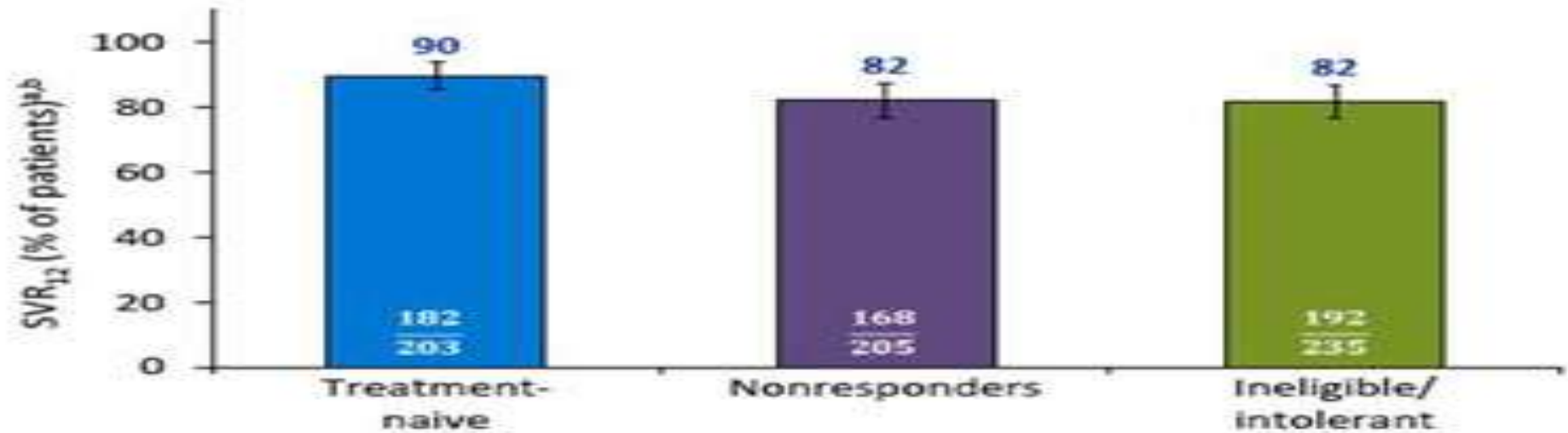


SVR12 Rates by FibroTest® Stage
(n=323)



Heilungsraten mit 2 DAA (Daclatasvir + Asunaprevir)

Virologic Response: SVR₁₂



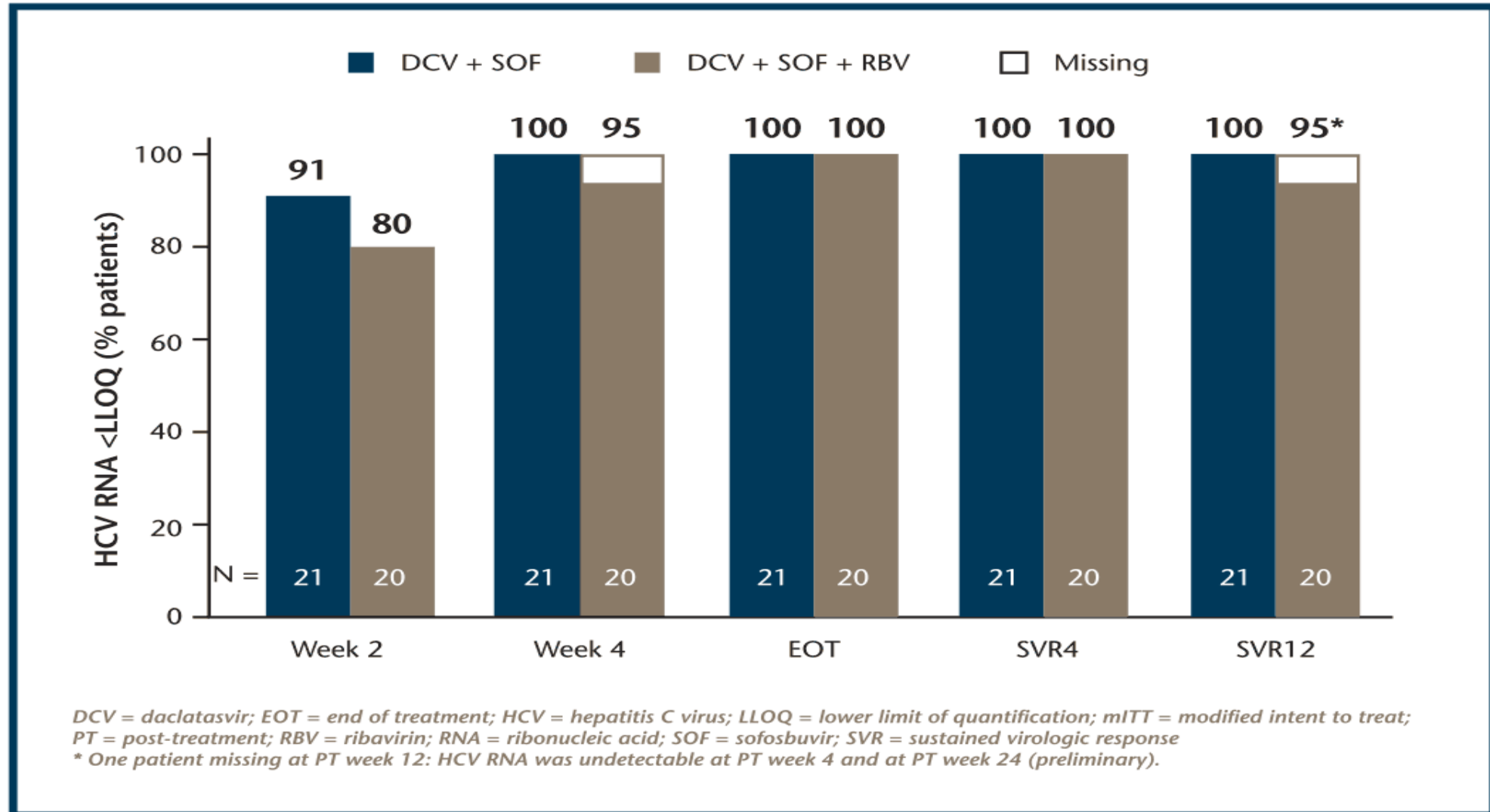
- SVR₁₂ rates documented on or after posttreatment Week 12
 - Treatment-naive: 91%
 - Nonresponders: 82%
 - Ineligible/intolerant: 83%

* HCV RNA < lower limit of assay quantitation (25 IU/mL).

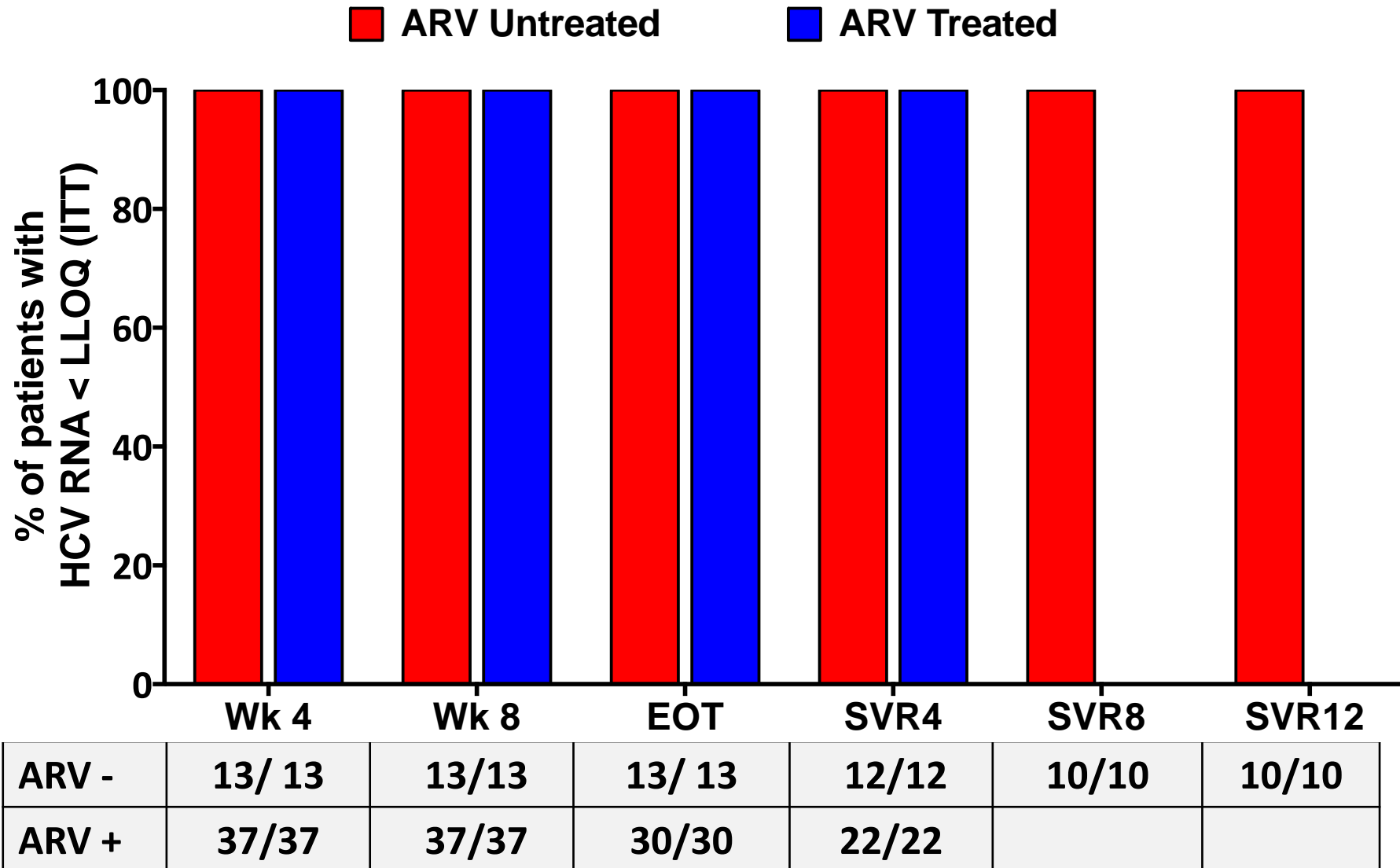
® Patients with missing SVR₁₂ data counted as treatment failures.

Heilungsraten mit 2 DAA (Sofusbuvir + Daclatasvir + - RBV)

Figure 1. Virologic response during and after treatment (mITT)



Heilungsrate HIV-HCV-Koinfizierte mit SOF/LPV



Zusammenfassung

- Mit den DAA-Therapien können endlich Patienten behandelt werden, bei denen pegIFN oder RBV kontraindiziert waren
- Die Dauer der HCV-Therapie ist auf 8-12 Wochen verkürzt
- Die Therapie mit 2-3 DAA ist nahezu ohne Nebenwirkungen
- Der Therapierfolg ist gleich bei HIV-HCV-Koinfizierten
- Die Heilung wird bei allen Genotypen in über 90% erreicht
- Problem: die Kosten von 70 – 200 000 .-€ pro Therapie wird zunächst nicht in jedem Fall von den Kassen erstattet. In den folgenden Jahren werden die Kosten aber sinken