Universitätsklinikum Würzburg

SIS 2014

Update Hepatitis C und B

Hartwig Klinker

Medizinische Klinik und Poliklinik II

Hepatitis B

2011

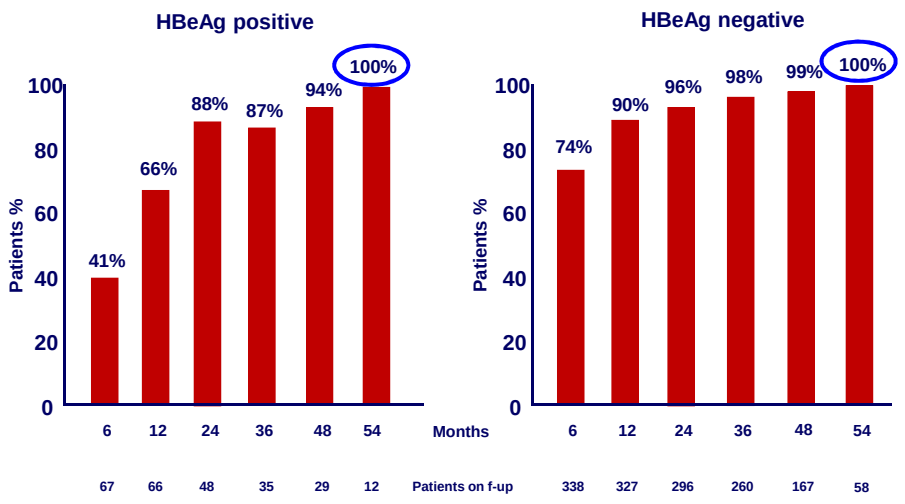
Therapie der chronischen Hepatitis B

Standard I: PEG-Interferon α-2a 1x180 µg/Woche für 48 Wo

Standard II: Nukleos(t)idanaloga langfristig (für ? Monate/Jahre)

Zugelassen:
- Lamivudin (Zeffix®) 100 mg 1x/Tag
- Adefovir (Hepsera®) 10 mg 1x/Tag
- Entecavir (Baraclude®) 0,5 mg 1x/Tag
- Telbivudin (Sebivo®) 600 mg 1x/Tag
- Tenofovir (Viread®) 245 mg 1x/Tag

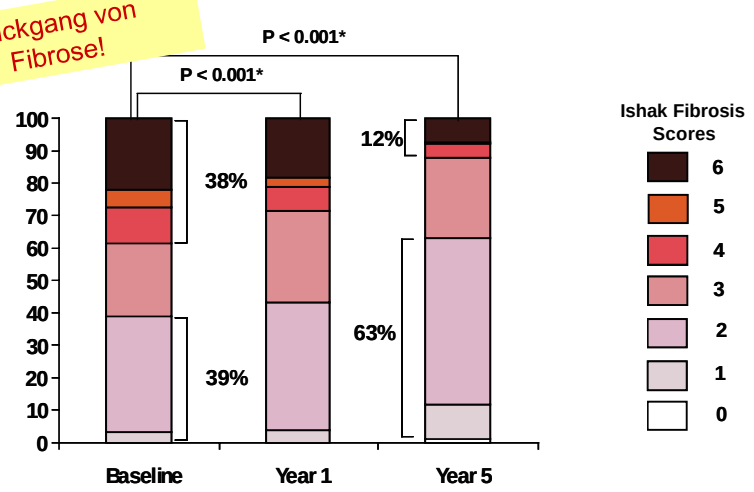
Entecavir: Virologisches Ansprechen und HBeAg-Status (HBV DNA unter der Nachweisgrenze)



Lampertico P, et al. EASL 2012; Poster #522

Tenofovir: Fibrose-Scores zu Baseline, Jahr 1 und 5

Rückgang von Fibrose!

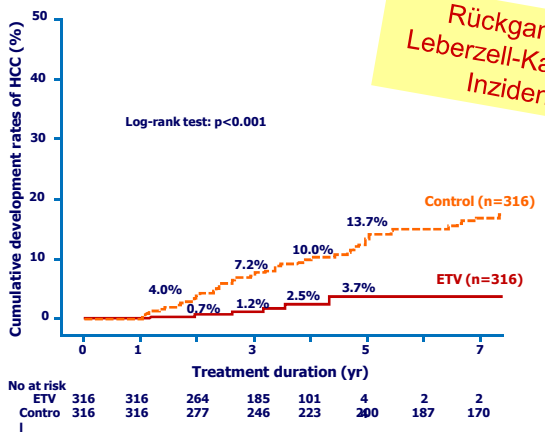


Ergebnisse bei 348 Patienten

Afdhal N, et al. EASL 2012; Poster #497

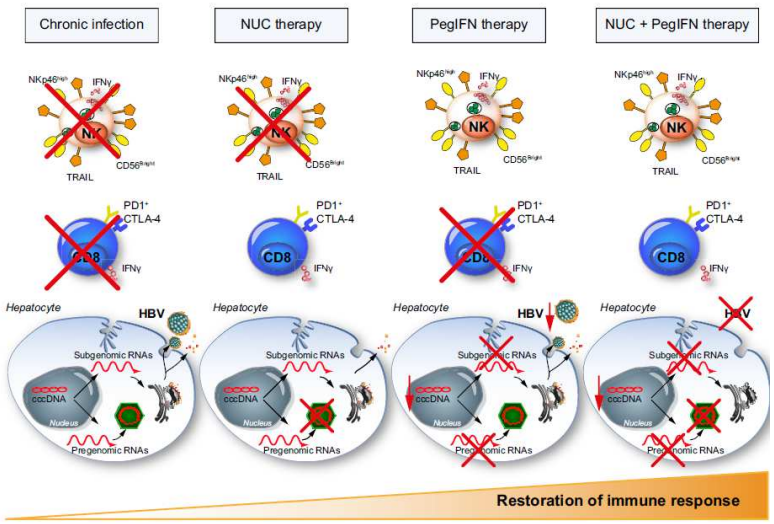
Vergleich der Leberzell-Ca-Inzidenz-Raten mit/ohne antivirale Therapie (Entecavir)

Rückgang der Leberzell-Karzinom-Inzidenz!



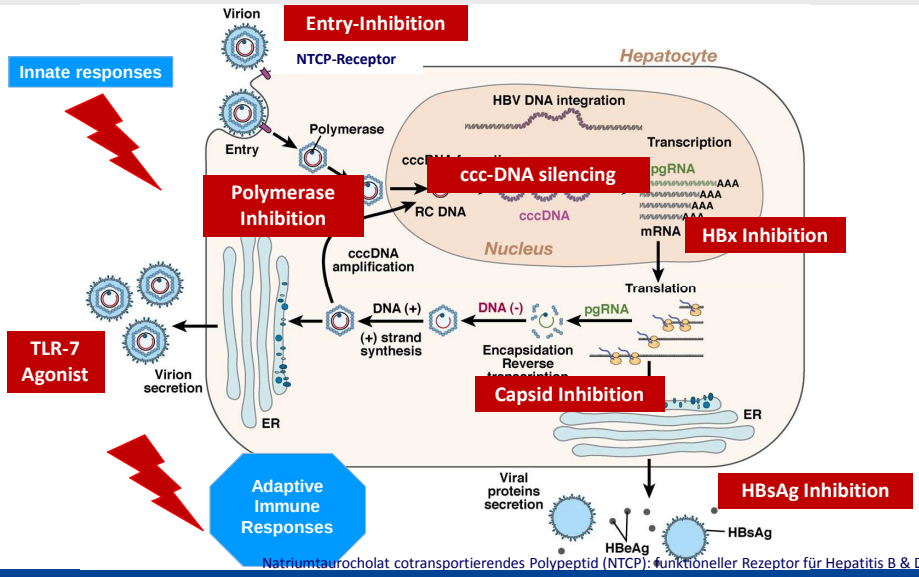
Hosaka T, et al. AASLD 2012, Boston, MA. Poster 357

Nukleos(t)idanaloga/PEG-Interferon-Kombination?



Thimme R. et al. J Hepatol 2013; 58: 205-209

Neue Therapie-Targets



Natriumtaurocholat cotransportierendes Polypeptid (NTCP): funktioneller Rezeptor für Hepatitis B & D

Tenofovir-Alafenamid (TAF)

Tenofovir-Alafenamid (TAF) vs. Tenofovir-Disoproxil-Fumarat bei
HIV-Infektion

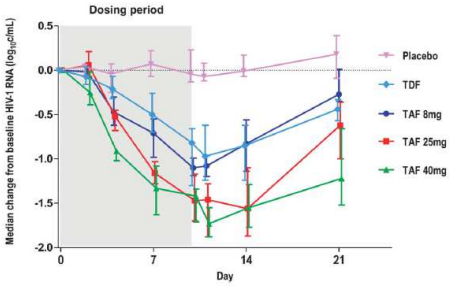


FIGURE 1. Median change from baseline in HIV-1 RNA.

Ruane PJ et al., J AIDS 2013; 63:449-455

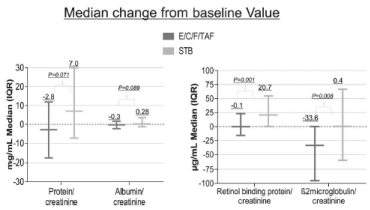
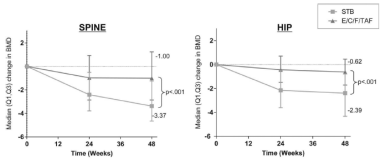


FIGURE 1. Urine tubular proteins: median change from the baseline value.

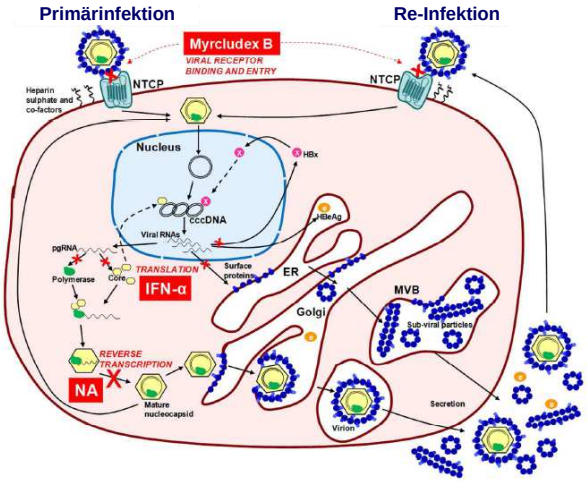


No decrease in hip BMD: 32% E/C/F/TAF vs 7% STB (p<.001)

FIGURE 2. Percent change in the spine and hip BMD as determined using DEXA.

Sax PE et al., J AIDS 2014; 67:52-58

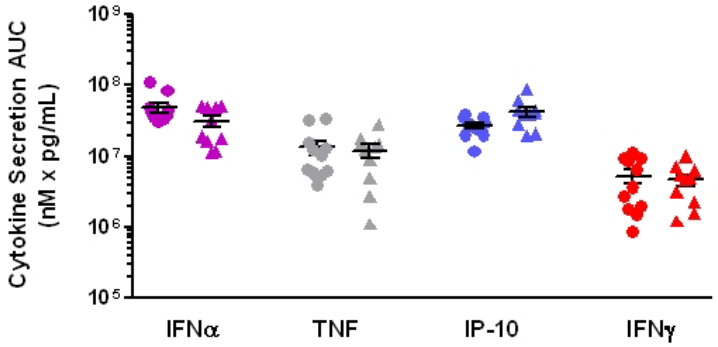
Natriumtaurocholat cotransportierendes Polypeptid (NTCP): funktioneller Rezeptor für Hepatitis B & D



Yan et al. eLife 2012; Locarnini S, Warner N. Hepatology. 2013

Der selektive TLR-7 Agonist GS-9620 induziert konsistent eine Reihe von Immunantworten in mononuklearen Zellen aus dem peripheren Blut männlicher und weiblicher menschlicher Spender

- Zytokinproduktion bei initialer (Kreise) und Recall-Blutentnahme (Dreiecke)

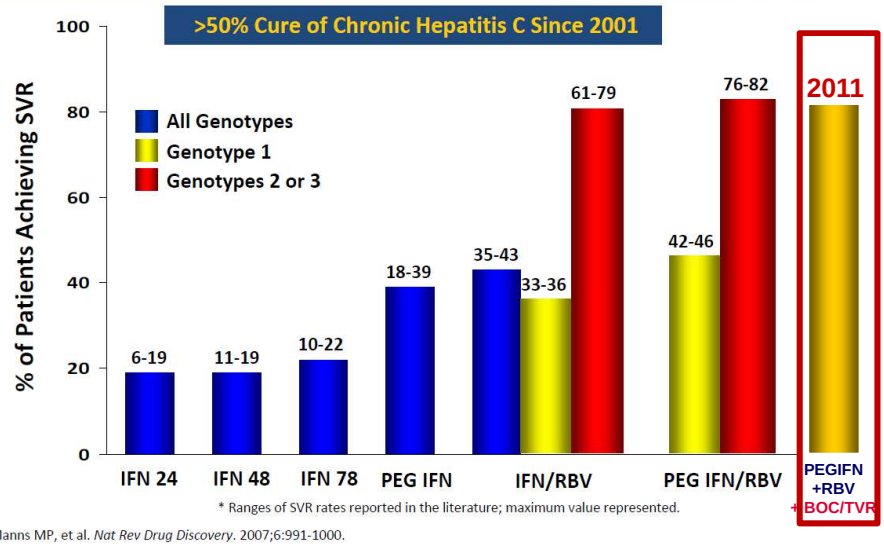


n=11 bzw. n=10, Mittelwert ± SEM)

Pflanz S et al, AASLD 2012, A373

Hepatitis C

Entwicklung der HCV-Therapie

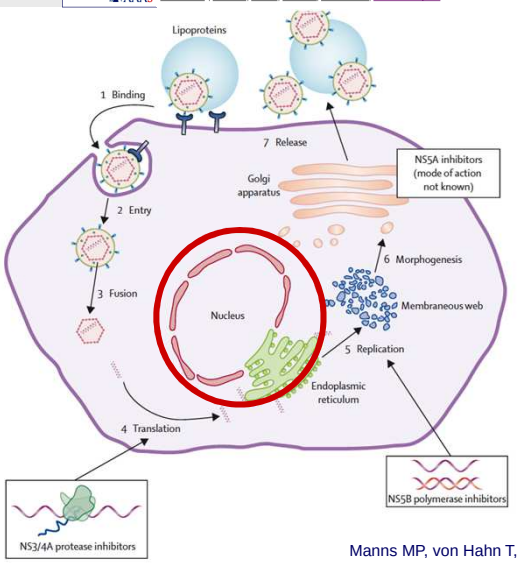


* Ranges of SVR rates reported in the literature; maximum value represented.

Manns MP, et al. *Nat Rev Drug Discovery*. 2007;6:991-1000.

Vermehrungszyklus des Hepatitis C-Virus

Science. 1999 Jul 2;285(5424):110-3.
Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line.
Lohmann V[1], Körner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R.



Keine Integration in den Zellkern!

Manns MP, von Hahn T, Nat Rev Drug Discov. 2013 ; 12: 595-610

Direct Acting Antivirals HCV

„…previrs“

NS3 Protease Inhibitor

- Boceprevir ✓
- Telaprevir ✓
- ~~Faldaprevir~~
- Simeprevir ✓
- Asunaprevir
- ~~Danoprevir~~
- ~~Sovaprevir~~
- ABT-450/r, MK-5172 — 2015

„…asvirs“

NS5A Inhibitor

- Daclatasvir ✓
- Ledipasvir — 12.2014
- ABT-267 (Ombitasvir), PPI-668, MK8742, GS-5816, GSK2336805 — 2015

„…buvirs“

NS5B Polymerase Inhibitor

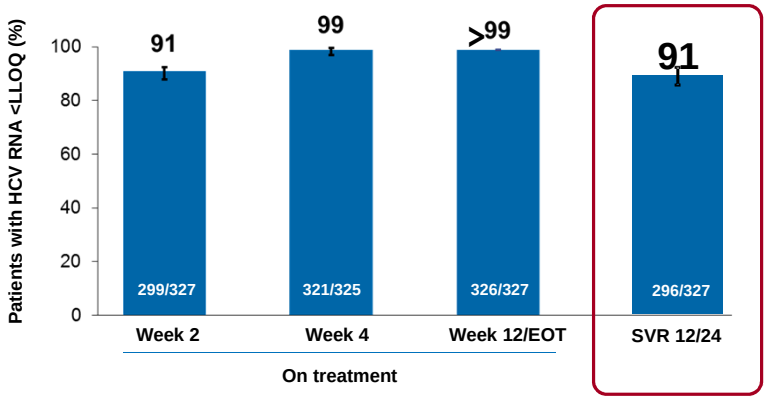
„Nucs“

- Sofosbuvir ✓
- Mericitabine
- ALS-2200

„Non-Nucs“

- ~~Beleobuvir~~
- Filibuvir
- Setrobuvir
- ABT-333 (Dasabuvir), ABT-072, BMS-791325, VX-222 — 2015

Sofosbuvir + PEG-IFNa + Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit HCV Genotyp 1, 4, 5 oder 6



Lawitz E et al., NEJM 2013 ; 368: 1878-1887

Januar 2014

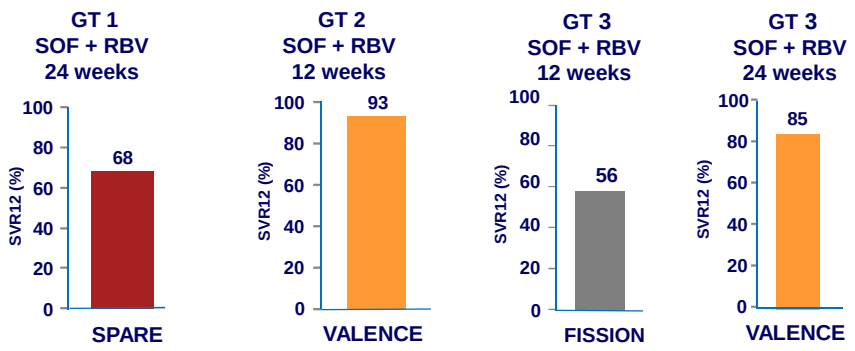
Sofosbuvir + PEG-IFNa + Ribavirin

Tabelle 1: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi

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]

Sovaldi® Fachinformation, Stand 1.2014

Interferon-freie Therapien mit Sofosbuvir + Ribavirin



Osinusi A, et al. *JAMA*. 2013;310(8):804-811.Sulkowski MS, et al. AASLD 2013. Washington, DC. Oral #212. Zeuzem S, et al. AASLD 2013. Washington, DC. #1085. Lawitz E, et al. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1878-87.

Interferon-freie Therapien mit Sofosbuvir + Ribavirin

Tabelle 1: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi

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

Sovaldi® Fachinformation, Stand 1.2014

SOF Phase 3 Studien Resistenzanalyse

Studie*	SOF+RBV	SOF+ PegIFN + RBV
NEUTRINO (n=31)		0%
FISSION (n=75)	0%	
FUSION (n=75)	0%	
POSITRON (n=46)	0%	
VALENCE (n=43)	0%	
PHOTON-1 (n=38)	0%	

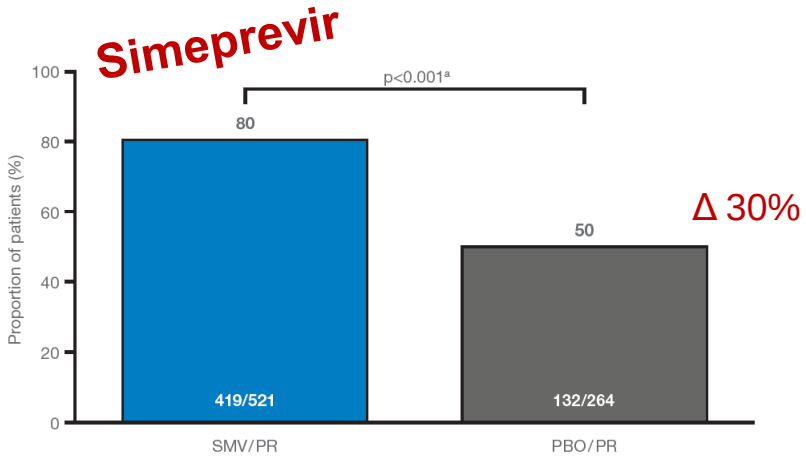
*n= Anzahl Patienten mit virologischem Versagen (**304 Relapse**; 4 Breakthrough)

Svarovskaia E, et al. AASLD 2013. Washington, DC. #1843; Zeuzem S, et al. AASLD 2013. Washington, DC. #1085; Sulkowski MS, et al. AASLD 2013. Washington, DC. Oral #212.

Mai 2014

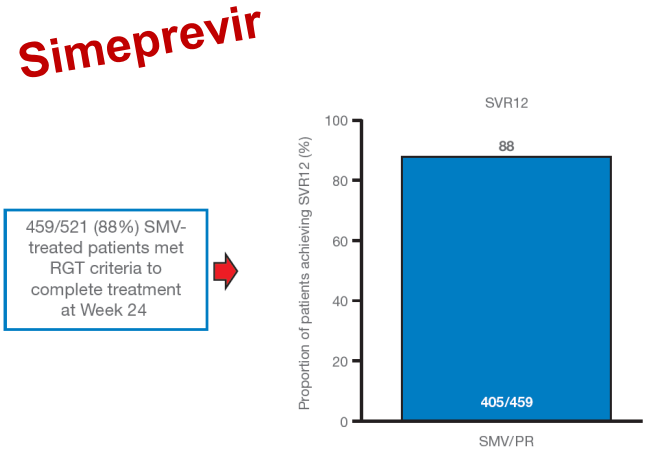
QUEST 1 and 2 (TMC435 + PegIFN/RBV)

in Genotype 1 Treatment-Naive Patients : Virologic Response (SVR12)



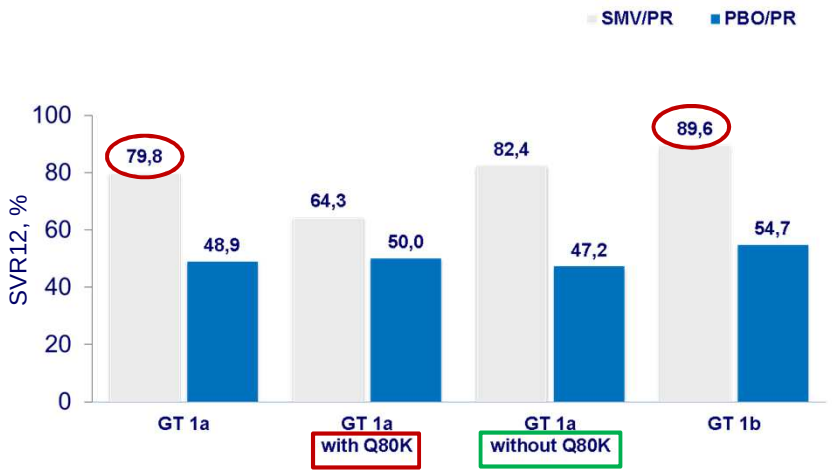
QUEST 1 and 2 (TMC435 + PegIFN/RBV)

in Genotype 1 Treatment-Naive Patients : Virologic Response (SVR12)



Simeprevir

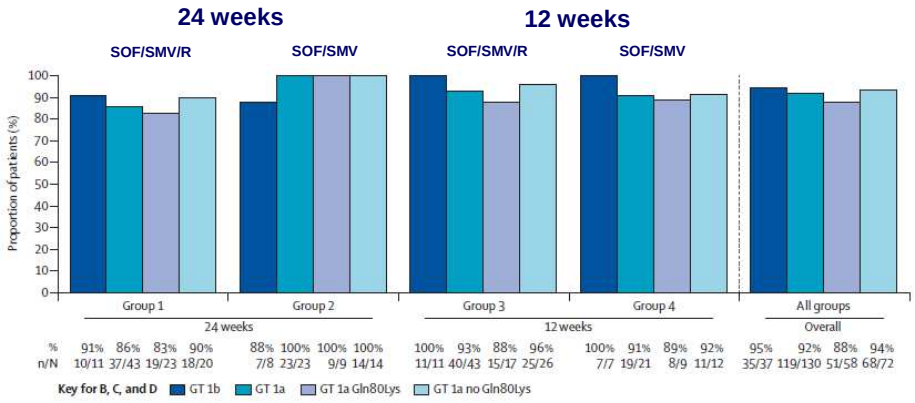
QUEST-1 and QUEST-2: Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm studies in treatment-naïve HCV genotype 1-infected adult patients.



G. Foster et a., EASL 2014, Poster 1127

COSMOS-Studie: Simeprevir + Sofosbuvir

bei HCV Genotyp 1 - Patienten

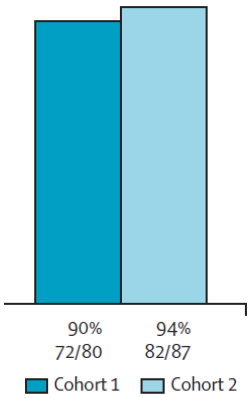


Lawitz E et al., Lancet , published online 28.7.2014

COSMOS-Studie: Simeprevir + Sofosbuvir

bei HCV Genotyp 1 - Patienten

…und bei Fibrose?



Kohorte 1: Fibrosegrad F0-F2
Kohorte 2: Fibrosegrad F3-F4

Lawitz E et al., Lancet , published online 28.7.2014

Simeprevir

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

[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. Basierend auf einer klinischen Bewertung jedes einzelnen Patienten kann

Olysio® Fachinformation, Stand 6.2014

August 2014

Daclatasvir

Virologic Response	Genotype 2 or 3, Previously Untreated			
	Group B: SOF for 7 days, then SOF and DCV for 23 wk (N=16)	Group D: DCV and SOF for 24 wk (N=14)	Group F: DCV and SOF plus RBV for 24 wk (N=14)	Total: Groups B, D, and F (N=44)
	number of study participants (percent)			
Week 24 **SVR**				
HCV RNA <25 IU/ml	14 (88)	14 (100)	13 (93)	41 (93)
HCV RNA undetectable	14 (88)	14 (100)	13 (93)	41 (93)

Genotype 1, Previously Untreated						Genotype 1, Previously Treated	
Group A: SOF for 7 days, then SOF and DCV for 23 wk (N=15)	Group C: DCV and SOF for 24 wk (N=14)	Group E: DCV and SOF plus RBV for 24 wk (N=15)	Group G: DCV and SOF for 12 wk (N=41)	Group H: DCV and SOF plus RBV for 12 wk (N=41)	Total: Groups A, C, E, G, and H (N=126)	Group I: DCV and SOF for 24 wk (N=21)	Group J: DCV and SOF plus RBV for 24 wk (N=20)
Week 12 **SVR**							
15 (100)	14 (100)	15 (100)	41 (100)	39 (95)§§	124 (98)	21 (100)	19 (95)¶¶
15 (100)	14 (100)	15 (100)	41 (100)	39 (95)§§	124 (98)	21 (100)	19 (95)¶¶

Sulkowski M et al., NEJM 2014; 370: 211-221

Daclatasvir

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.

Daklinza® Fachinformation, Stand 8.2014

Ledipasvir – Sofosbuvir bei HCV-Genotyp 1-Patienten ohne Zirrhose

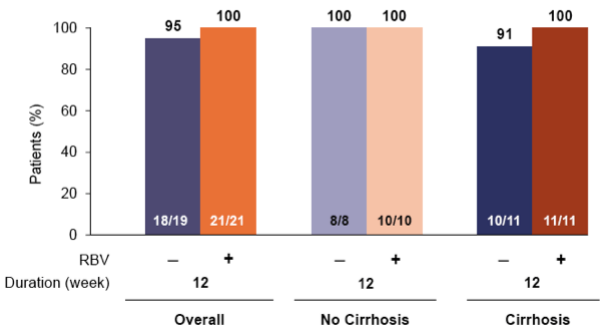
Table 2. Response during and after Treatment.

Response	LDV–SOF for 8 Wk (N=215)	LDV–SOF+RBV for 8 Wk (N=216)	LDV–SOF for 12 Wk (N=216)
HCV RNA <25 IU/ml			
During treatment period — no./total no. (%)*			
At wk 2	190/215 (88)	195/214 (91)	197/216 (91)
At wk 4	215/215 (100)	211/213 (99)	216/216 (100)
After end of treatment — no. (%)			
At wk 4	207 (96)	205 (95)	208 (96)
At wk 12	202 (94)	201 (93)	206 (95)
Virologic failure during treatment — no.	0	0	0
Relapse in patients with HCV RNA <25 IU/ml at end of treatment — no. (%)	11 (5)	9 (4)	3 (1)
Lost to follow-up — no.	1	5	7
Withdrew consent — no.	1	1	0

Kowdley KV et al., NEJM 2014: 370: 1879-88

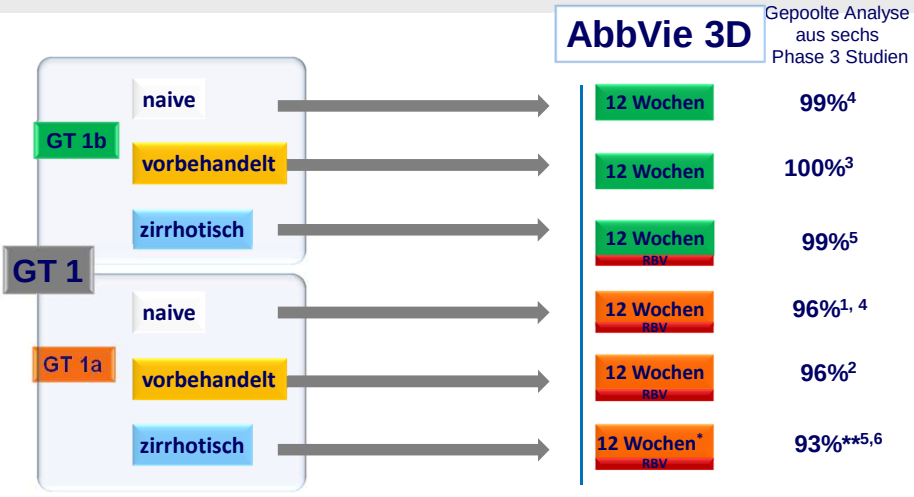
Sofosbuvir and Ledipasvir Fixed-Dose Combination with and without Ribavirin in Treatment-Naïve and Previously Treated Patients with Genotype 1 Hepatitis C: The LONESTAR Study

Patients Who Previously Failed Protease Inhibitor Therapy: With and Without Cirrhosis



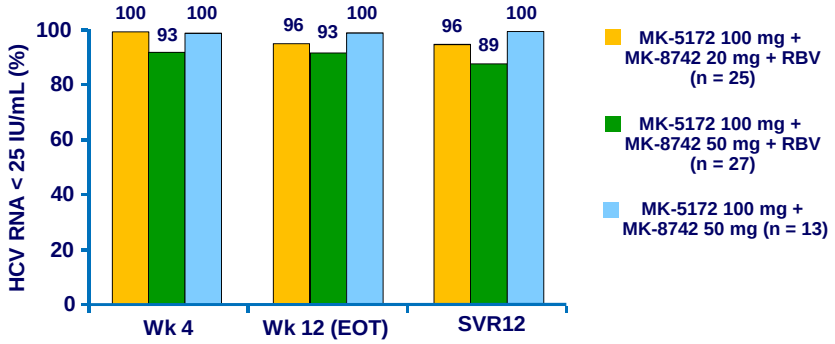
Lawitz E., AASLD, Washington, 1.-5.11.2013

Abbvie 3D – Phase 3-Daten in GT1-Subpopulationen



1. Feld JJ, *et al. New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1315722;
2. Zeuzem S, *et al. New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1401561;
3.Andreone P, *et al. Gastroenterology* 2014;146:S-159:929e; 4. Ferenci P, *et al. New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1402338;
5. Poordad F, *et al. N Engl J Med* 2014. Online DOI:10.1056/NEJMoa1402869; 6. AbbVie data on file

C-WORTHY: Virologic Response Rates With MK-5172 + MK-8742 ± RBV



- All treatment regimens safe and well tolerated
- No early discontinuations due to drug-related AEs

Lawitz E, et al. AASLD 2013. Abstract 76

Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C

(DGVS, bng, Deutsche Leberstiftung, DGP, GfV, GPGE, SGG, ÖGGH, DTG, Deutsche Leberhilfe)

Therapie	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
PEG-Interferon + Ribavirin + Sofosbuvir	x	(x)	x	x	x	x
PEG-Interferon + Ribavirin + Simeprevir	(x)			(x)		
PEG-Interferon + Ribavirin + Daclatasvir				(x)		
Sofosbuvir + Ribavirin	(x)	x	x	(x)	(x)	(x)
Sofosbuvir + Simeprevir +/- Ribavirin	x			x		
Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirin	x	(x)	x	x		

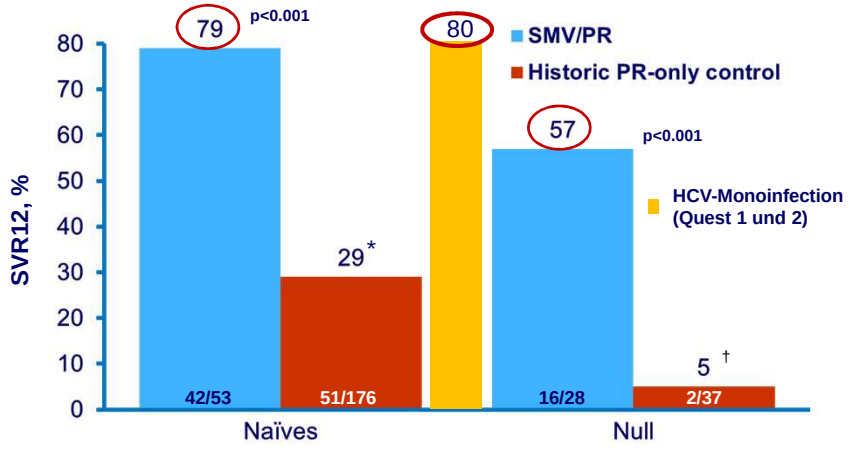
( ) = Keine allgemein empfohlene Therapie, jedoch im Einzelfall bzw. bei bestimmten Voraussetzungen möglich

September 2014

HIV/HCV-Koinfektion

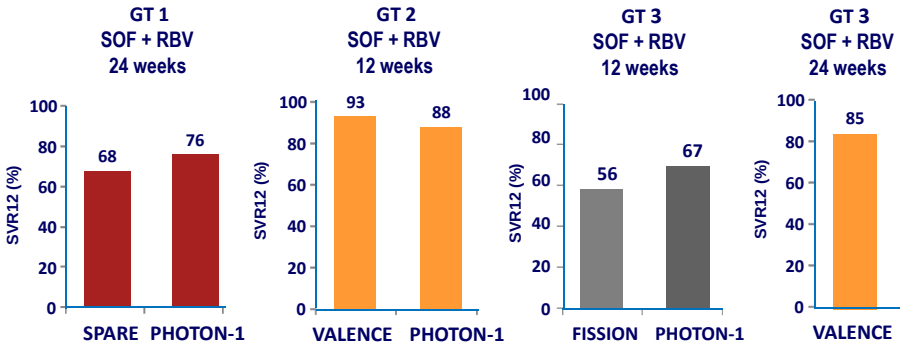
Simeprevir + PEG-IFN/Ribavirin (C212 4 -Studie, Phase 3)

SVR12 Versus Historic PR Control



*From PEGASYS® USPI, co-infected patients; †from INCIVEK™ USPI, mono-infected patients
PR, peginterferon-α2a + ribavirin; SMV, simeprevir; SVR12, sustained virologic response 12 weeks' after end of treatment

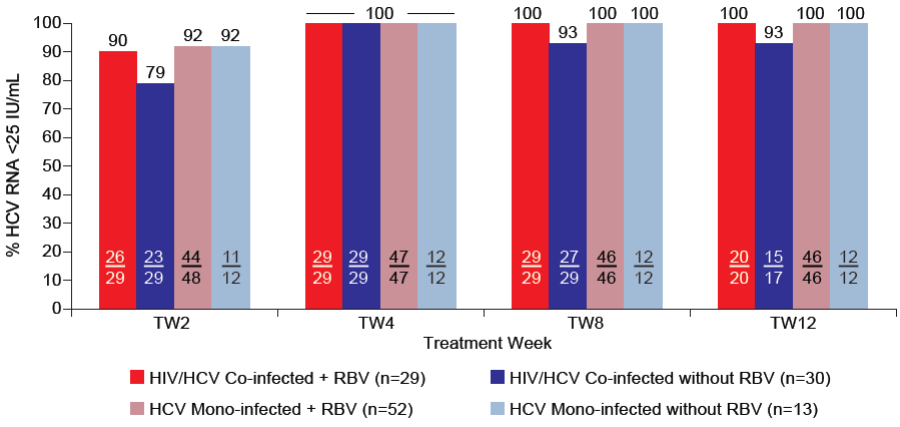
Sofosbuvir + Ribavirin (Photon1-Studie, Phase 3) bei HIV/HCV-Koinfektion, Vergleich zu HCV-Monoinfektion



Osinusi A, et al. *JAMA*. 2013;310(8):804-811.Sulkowski MS, et al. AASLD 2013. Washington, DC. Oral #212. Zeuzem S, et al. AASLD 2013. Washington, DC. #1085. Lawitz E, et al. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1878-87.

HIV/HCV-Koinfektion MK-5172/MK-8742 ± Ribavirin (C-WORTHY-Studie)

On-treatment-results



M. Sulkowski et al., CROI 2014, Boston, MA, Poster 654LB

COSMOS-Studie: Simeprevir + Sofosbuvir

bei HCV Genotyp 1 - Patienten

	24 weeks of treatment		12 weeks of treatment		Total (n=167)
	Group 1 (n=54)	Group 2 (n=31)	Group 3 (n=54)	Group 4 (n=28)	
Any serious AE	3 (6%)	1 (3%)	0	0	4 (2%)
AEs of special interest					
Increased bilirubin	6 (11%)	1 (3%)	5 (9%)	0	12 (7%)
AEs of clinical interest					
Rash (any type)	10 (19%)	5 (16%)	11 (20%)	3 (11%)	29 (17%)
Pruritus (any type)	9 (17%)	1 (3%)	5 (9%)	4 (14%)	19 (11%)
Neutropenia	0	1 (3%)	0	0	1 (1%)
Anaemia	16 (30%)	1 (3%)	7 (13%)	0	24 (14%)
Photosensitivity conditions	2 (4%)	2 (7%)	3 (6%)	2 (7%)	9 (5%)

Lawitz E et al., Lancet , published online 28.7.2014