

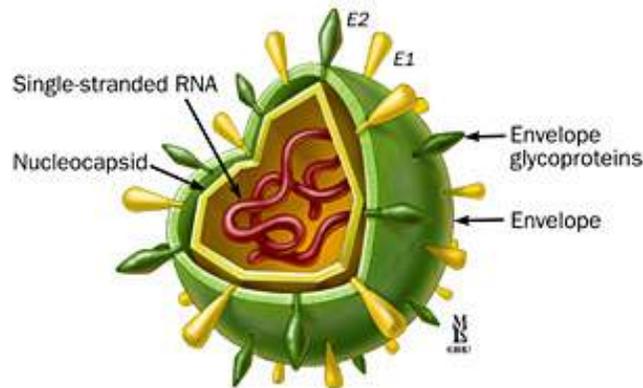
HCV-Therapie bei PatientInnen in der Opioiderhaltungstherapie

6. Interdisziplinäres Symposium zur
Suchterkrankung Medizinische,
psychologische, psychosoziale und
juristische Aspekte

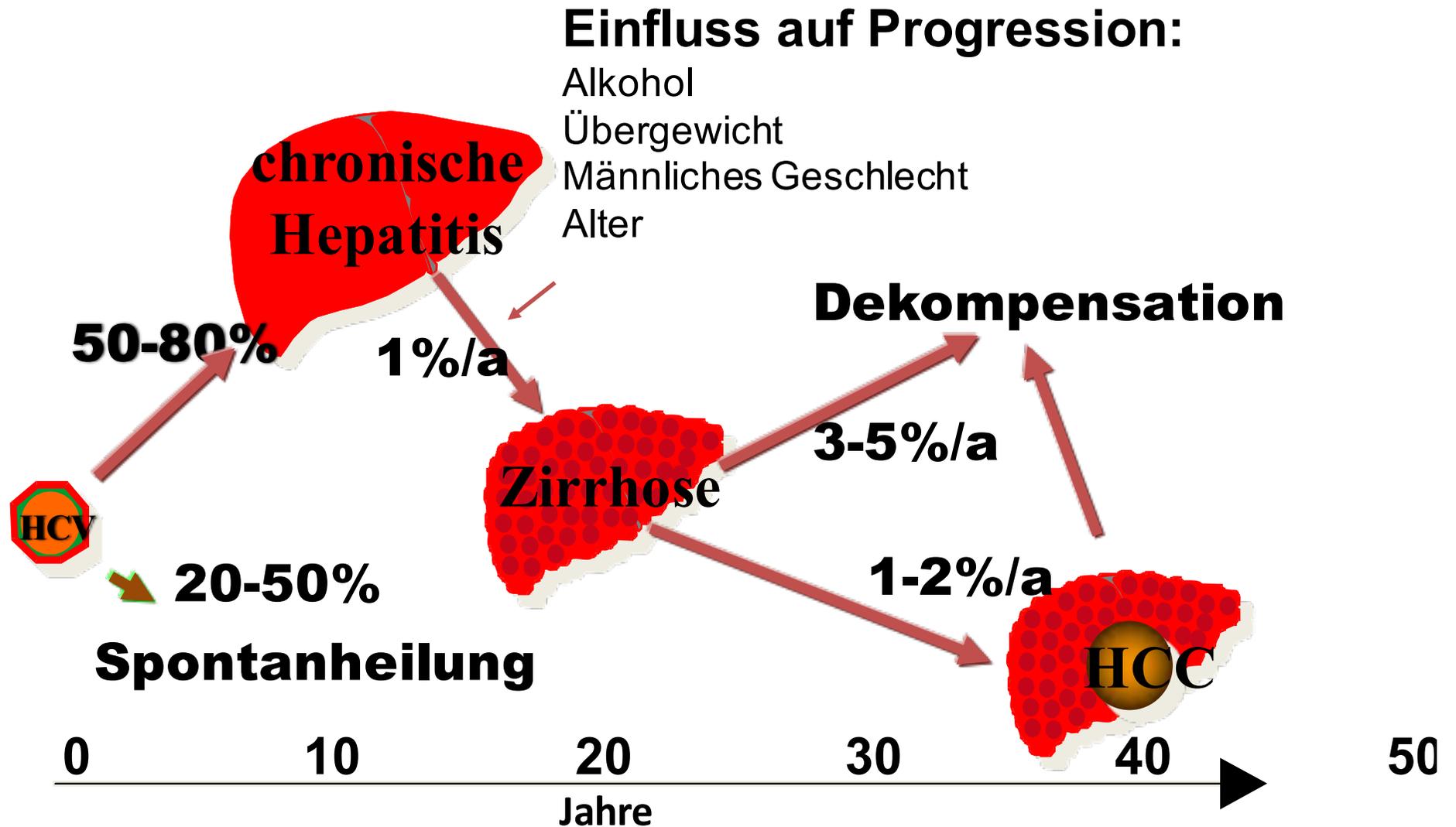
Dr. Clarissa Freissmuth & Priv. Doz. Dr. Andreas Maieron

Hepatitis C

- RNA-Virus
- 6 Genotypen (in Österreich am häufigsten = 60% GT1)
- Ansteckung über Blut-Blut-Kontakt



Verlauf der Hepatitis C Virus-Infektion



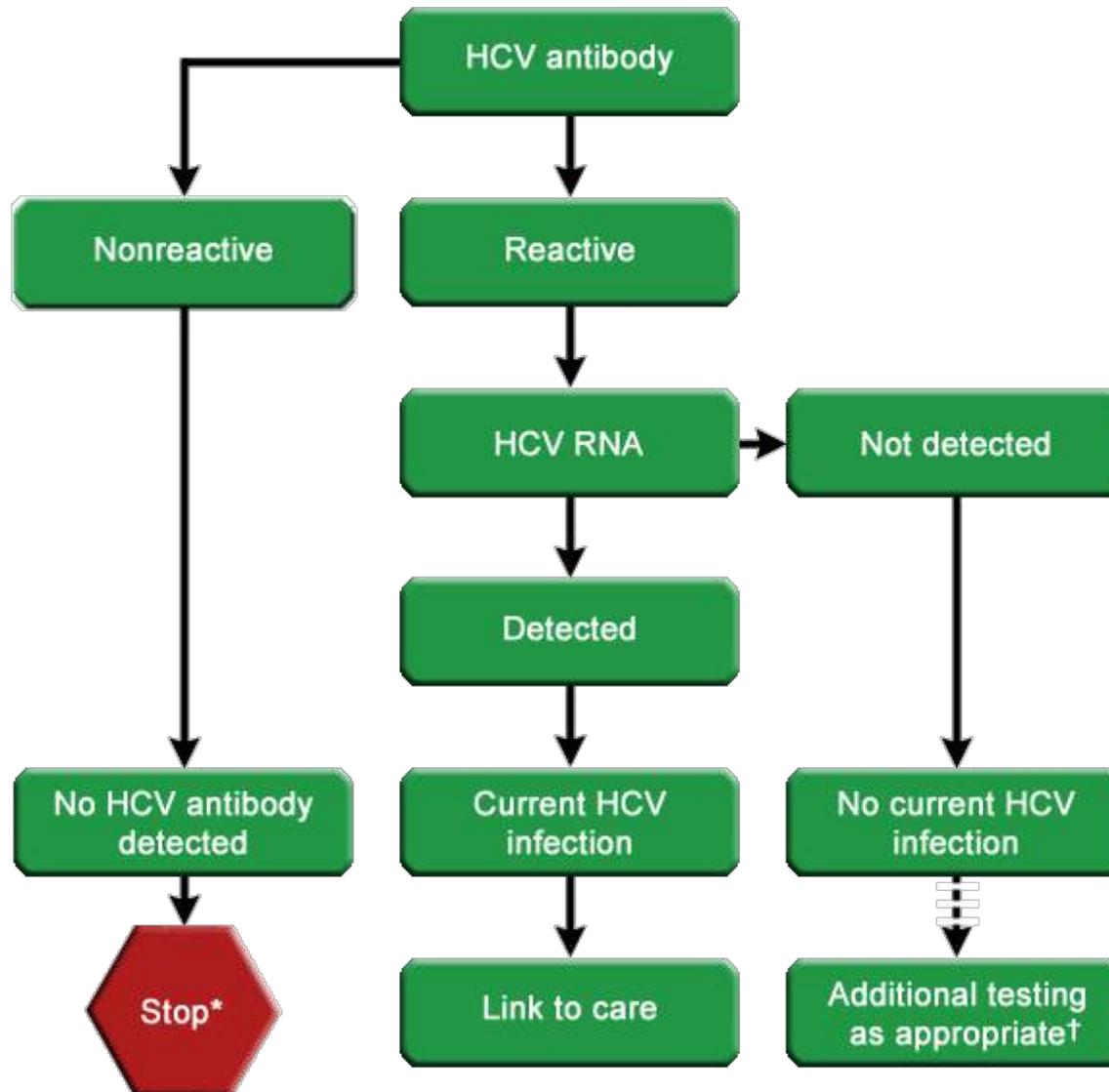
Screening

- **Jährliches Screening auf HCV für folgende Patienten:**
 - **i.v. Drogenabusus**
 - **HIV-seropositive Männer, die ungeschützten GV mit Männern haben**
- **Periodisches Screening für andere Personen mit Risiko für HCV**

Andere Personen mit Risiko für HCV

- Personen, die zwischen 1945 und 1965 geboren sind, sollten einmal im Leben HCV-Ak-Suchtest haben
- i.v. Drogenabusus in der Vergangenheit (auch bei nur einmaligem i.v. Abusus!)
- Intranasaler Drogenmissbrauch
- Längerfristige Hämodialyse
- Tattoo in nicht reguliertem Setting
- Medizinisches Personal nach Nadelstich-Verletzungen oder Schleimhaut Kontakt zu HCV-infiziertem Blut
- Kinder von HCV-infizierten Müttern
- Empfänger von Bluttransfusionen oder transplantierte, die
 - Blut von einem Spender erhielten, der später HCV positiv getestet wurde
 - Bluttransfusion, Transfusion von Blutbestandteilen oder Transplantation vor Juli 1992 hatten
 - Gerinnungsfaktoren, die vor 1987 hergestellt wurden, erhielten
- HIV Infektion
- Chronische Lebererkrankung und chronische Hepatitis mit erhöhten ALT (=GPT) Werten
- Organspender

Screening, Fortsetzung



HCV-PCR positiv, was dann?

- Zuweisung in eines der Hepatitis C Zentren

<http://www.hauptverband.at/portal27/portal/hvbportal/content/contentWindow?contentid=10008.621793&action=b&cacheability=PAGE&version=1438344698>

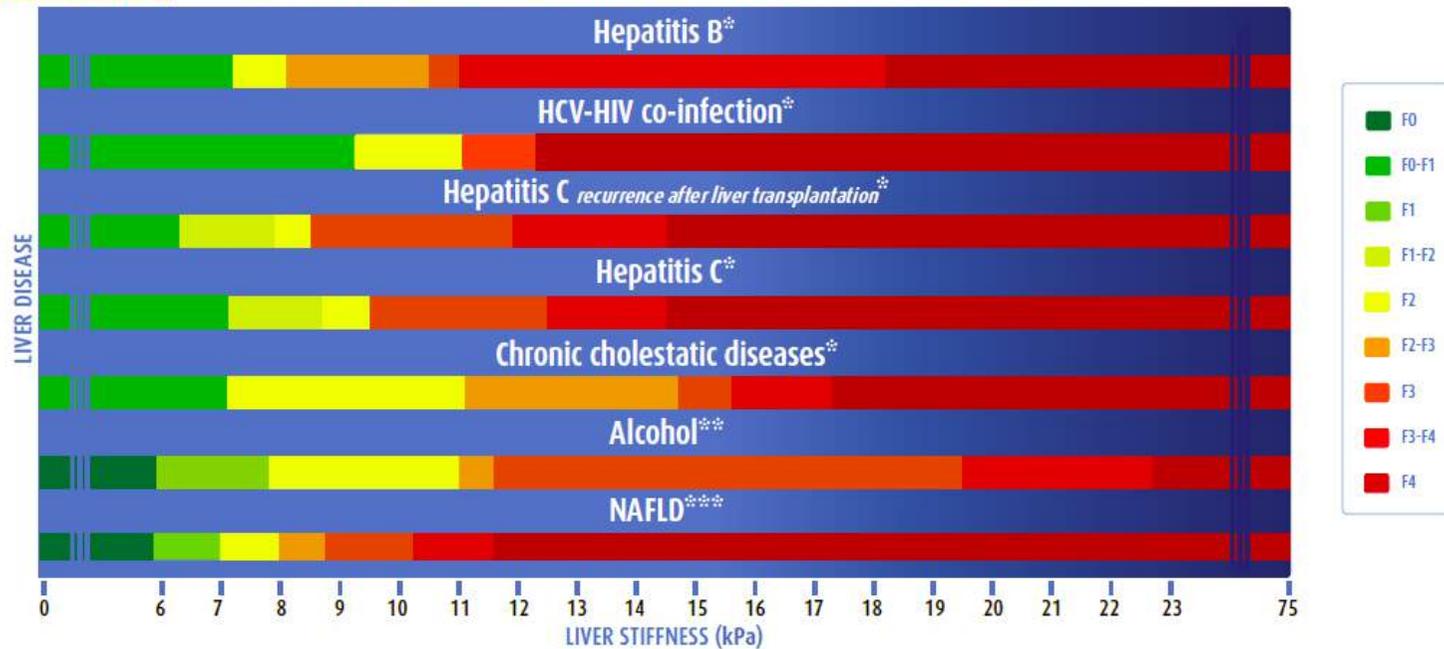
- Bestimmung von Genotyp
- Fibrosegrad (Fibroscan[®], APRI-Score, FIB-4, Leberbiopsie)
- Ausschluss von Ko-Morbiditäten und Koinfektionen

Bestimmung des Fibrosegrades



RING CARD

CORRELATION BETWEEN LIVER STIFFNESS (kPa) & FIBROSIS STAGE



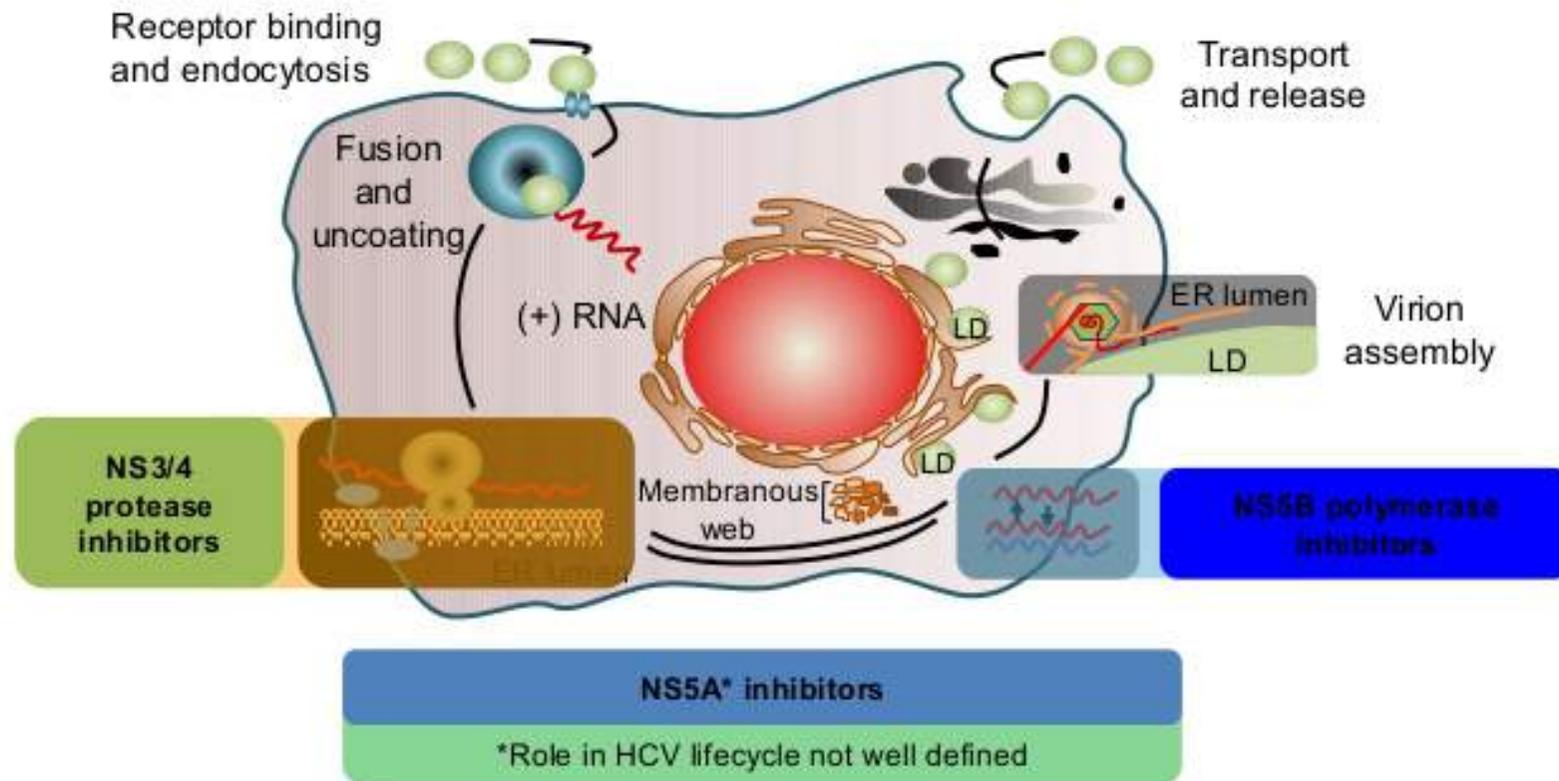
Altbekannte antivirale Substanzen

- Peginterferon (Pegasys[®], Pegintron[®])
- Ribavirin (Moderiba[®], Rebetol[®], Copegus[®])



Zahlreiche Nebenwirkungen, lange Therapiedauer (24-48 Wochen), niedrige Heilungschancen (maximal 40-50%)

HCV Lifecycle and DAA Targets



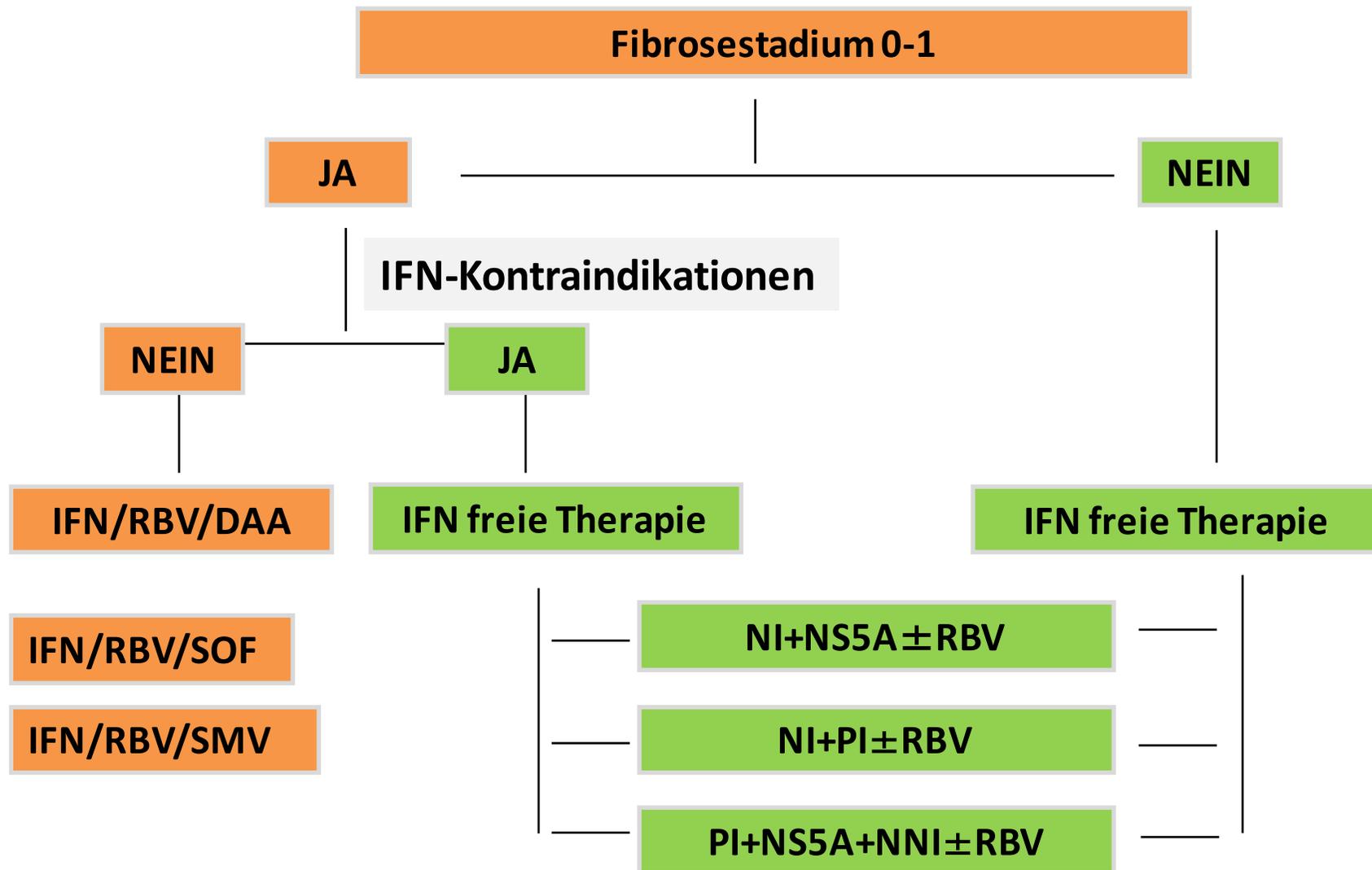
Adapted from Manns MP, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:991-1000.

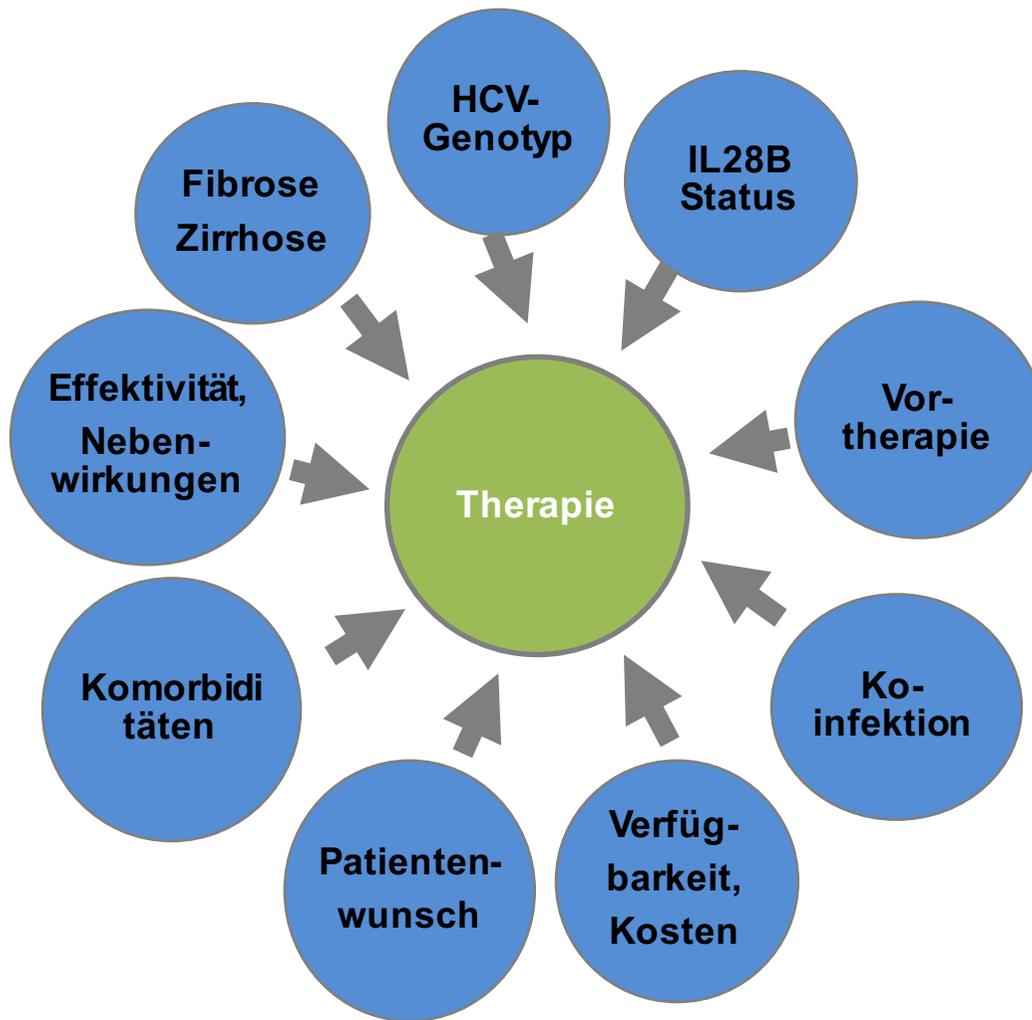
In Österreich zugelassene DAA (direct acting antivirals) zur Therapie der chronischen HCV

- 12/2013 Sofosbuvir (SOVALDI®)*, §
- 5/2014 Simeprevir (OLYSIO®) no box
- 8/2014 Daclatasvir (DAKLINZA®) no box
- 12/2014 Sofosbuvir/Ledipasvir (HARVONI®)
- 1/2015 Abbvie Combo (VIEKIRAX®+EXVIERA®)

* Nur in Kombination mit Ribavirin oder anderen DAA

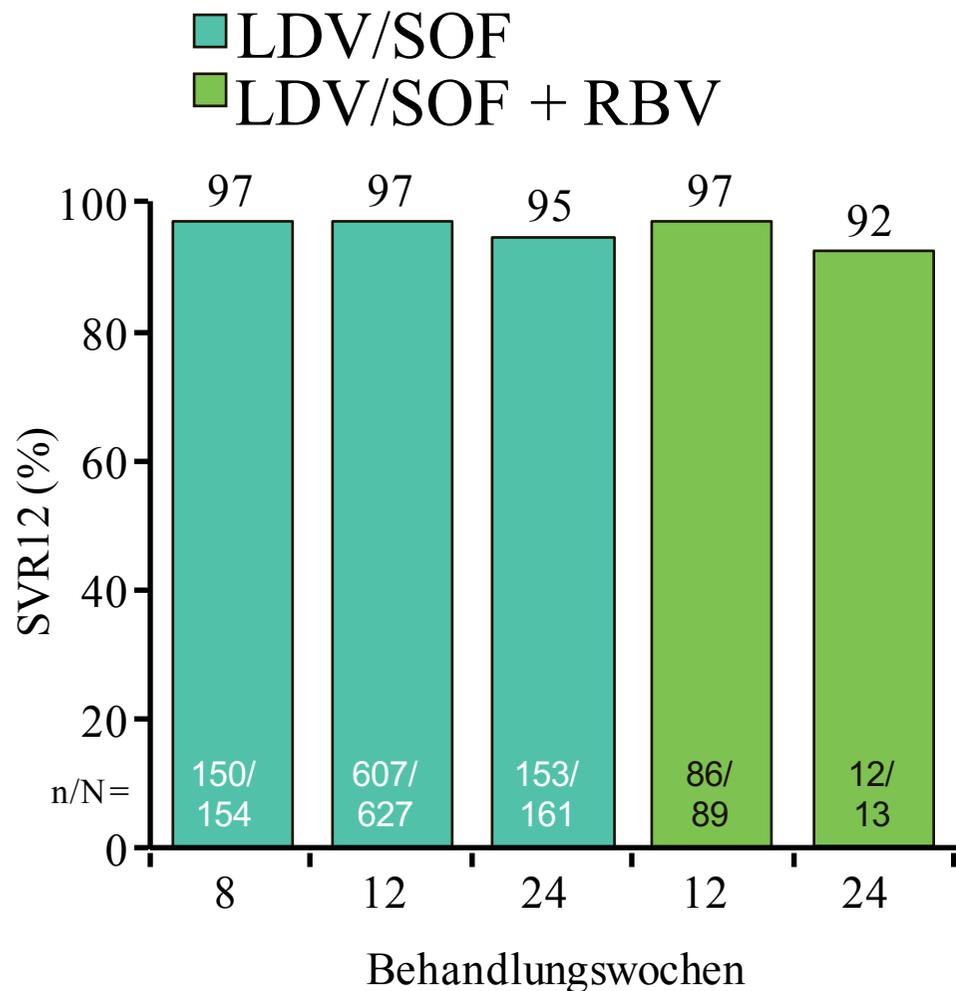
§ Von Krankenkasse refundiert





HCV-TARGET: SVR12 mit 8-, 12-, oder 24- Wochen Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin

- Von 323 Patienten, die die Ausgangskriterien für 8-wöchige Therapie erfüllten (Therapie naiv, keine Zirrhose, Baseline HCV RNA $\leq 6 \times 10^6$ IU/mL), erhielten nur 131 8 Wochen DAAs.



Baseline Predictor	OR (95% CI)	P Value
Albumin ≥ 3.5 g/dL	4.59 (2.06-9.85)	< .001
Platelet count, 1000/mm ³	1.01 (1.00-1.02)	< .001
Total bilirubin ≤ 1.2 mg/dL	3.65 (1.71-7.51)	.001
Hemoglobin, g/dL	1.22 (1.01-1.46)	.030
No cirrhosis	3.87 (1.91-8.23)	< .001
Compensated liver disease	5.49 (2.62-11.16)	< .001
No baseline PPI	3.02 (1.51-6.05)	.001

The 3 DAA (“3D”) Regimen

The 3D regimen includes:

Co-formulated ABT-450/r/Ombitasvir

- ABT-450, a NS3/4A protease inhibitor (identified by AbbVie and Enanta as a lead compound for clinical development)
- Ritonavir, a pharmacokinetic enhancer
- Ombitasvir, a NS5A inhibitor (formerly ABT-267)

plus

Dasabuvir

- A non-nucleoside NS5B polymerase inhibitor (formerly ABT-333)

Ombitasvir/ABT-450/r + Dasabuvir Phase 3 Results

The 3D regimen been studied in >2700 patients to date

12 weeks of 3D + RBV resulted in SVR₁₂ in 96% of treatment-naïve and experienced GT1-infected patients without cirrhosis^{1,2,3}

12 weeks of 3D without RBV resulted in SVR₁₂ in 99%-100% of treatment-naïve and treatment-experienced GT1b-infected patients without cirrhosis^{4,5}

12-24 weeks of 3D + RBV resulted in SVR₁₂ in 92%-96% of GT1-infected patients with compensated cirrhosis⁶

Overall discontinuation rate of 2%

¹Feld J, et al. *N Engl J Med*. 2014; 370:1594.

²Zeuzem S, et al. *N Engl J Med*. 2014; 370:1604.

³Strasser S, et al. IAC 2014; Poster TUPE051.

⁴Ferenci P, et al. *N Engl J Med*. 2014; 370:1983.

⁵Andreone, et al. *Gastroenterology*. 2014; published on-line.

⁶Poordad F, et al. *N Engl J Med*. 2014; 370:1973.

Demographics and Patient Characteristics

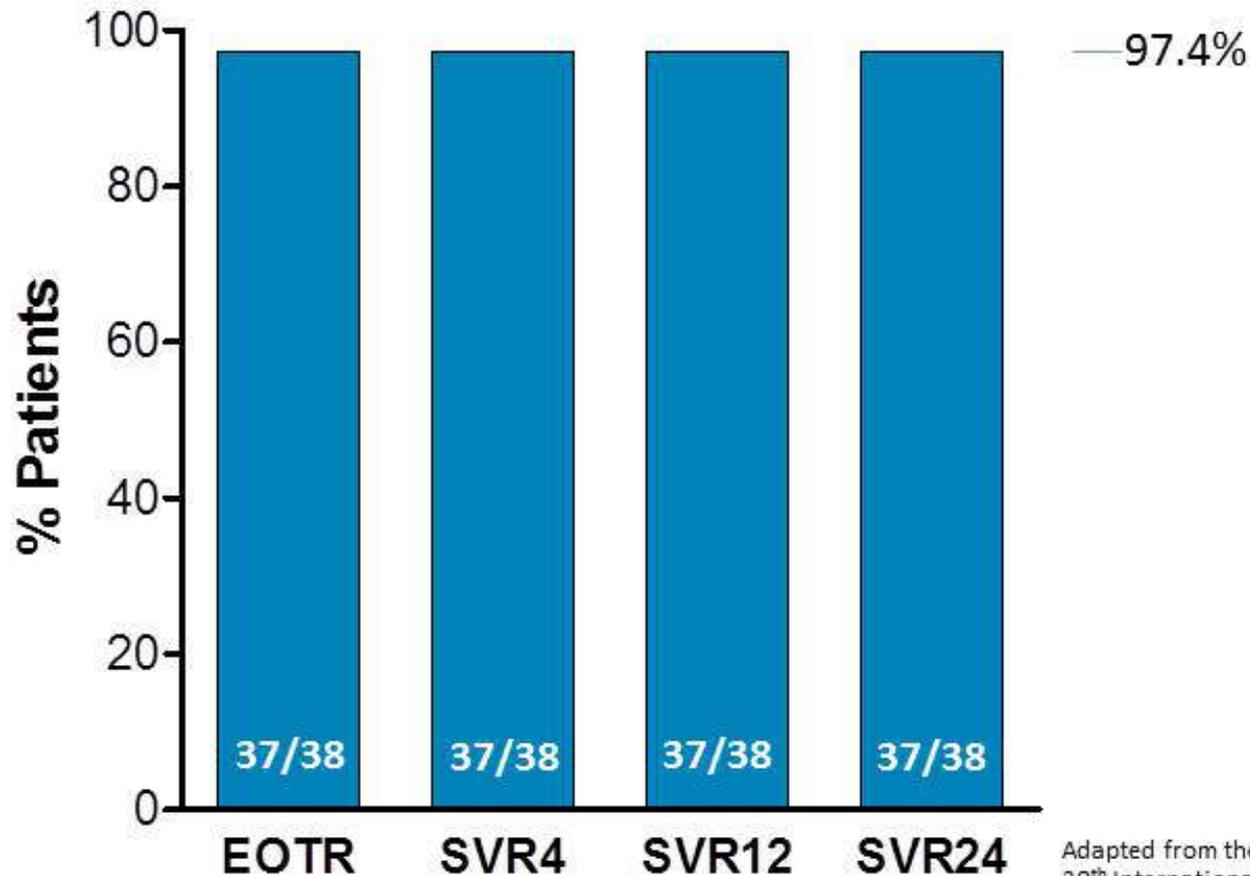
n (%) unless otherwise noted:	3D+RBV (N=38)
Male	25 (65.8)
White race	36 (94.7)
Hispanic or Latino ethnicity	1 (2.6)
Mean age in years (SD)	48.2 (11.0)
Mean BMI in kg/m ² (SD)	27.0 (3.9)
HCV RNA level, log ₁₀ IU/mL (SD)	6.58 (0.70)
IL28B non-CC	26 (68.4)
Fibrosis stage	
F0-F1	30 (78.9)
F2	6 (15.8)
F3	2 (5.3)
HCV genotype 1a	26 (68.4)
Treatment-naïve	36 (94.7)
Opioid replacement therapy	
Methadone	19 (50.0)
Buprenorphine	19 (50.0)

Adapted from the Daniel Cohen presentation at the 20th International AIDS Conference on July 21, 2014

Efficacy Results

37/38 patients (97.4%) achieved each efficacy endpoint

1 patient (2.6%) prematurely discontinued the study at week 2 of treatment due to a serious adverse event unrelated to study drug



Adapted from the Daniel Cohen presentation at the 20th International AIDS Conference on July 21, 2014

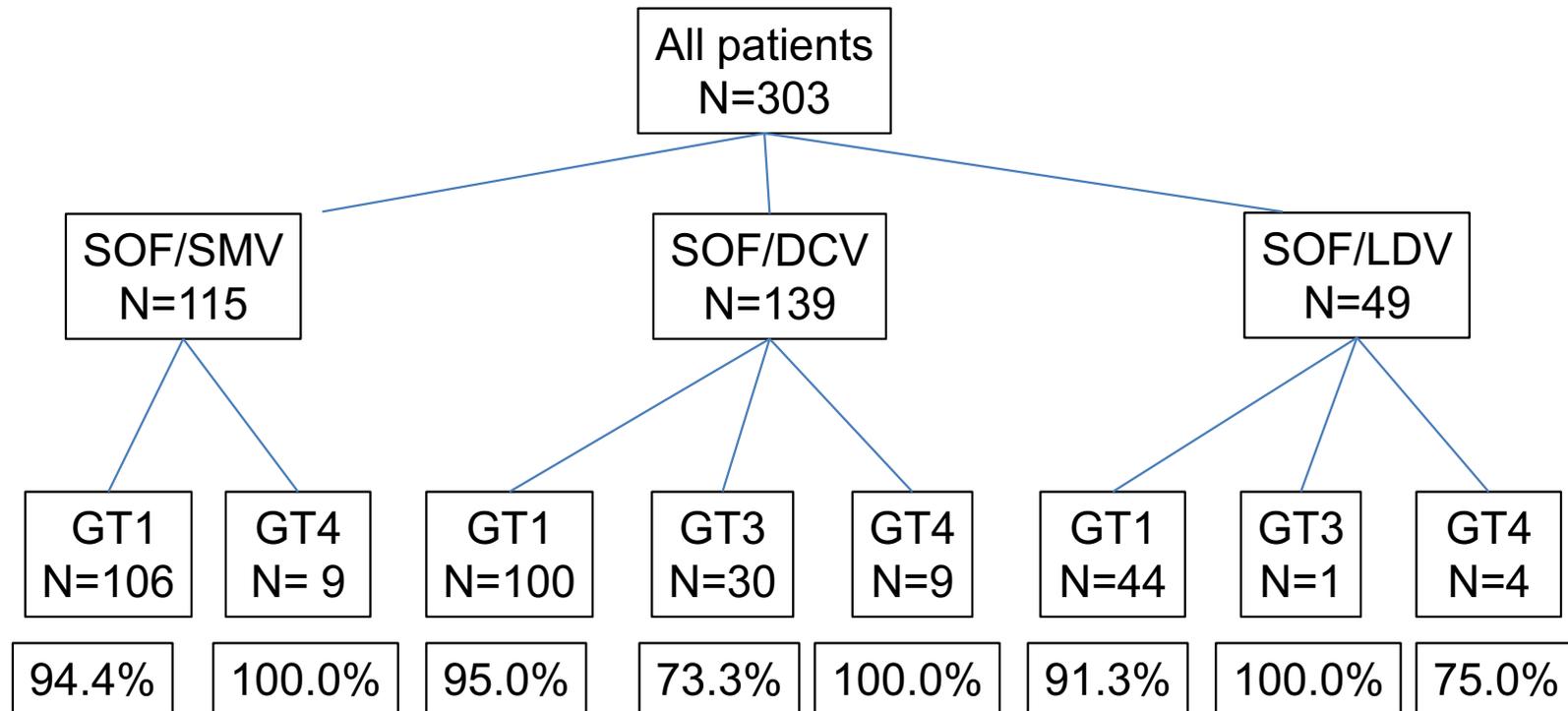
Treatment-Emergent Adverse Event Summary

Treatment-Emergent Adverse Event, n (%)	3D+RBV (N=38)
Any AE	35 (92.1)
Severe AE	2 (5.3)
Serious AE	2 ^a (5.3)
AE leading to early study discontinuation	1 (2.6)

^aUnrelated to study drug, per investigator.

No patient required a change in the dosage of methadone or buprenorphine during study treatment

AURIC Kohorte (DAA Combo ohne Ribavirin bei fortgeschrittener Leberfibrose [F3/F4])



Kozbial et al, submitted, presented at AASLD 2015

Vergleich der zugelassenen Therapien

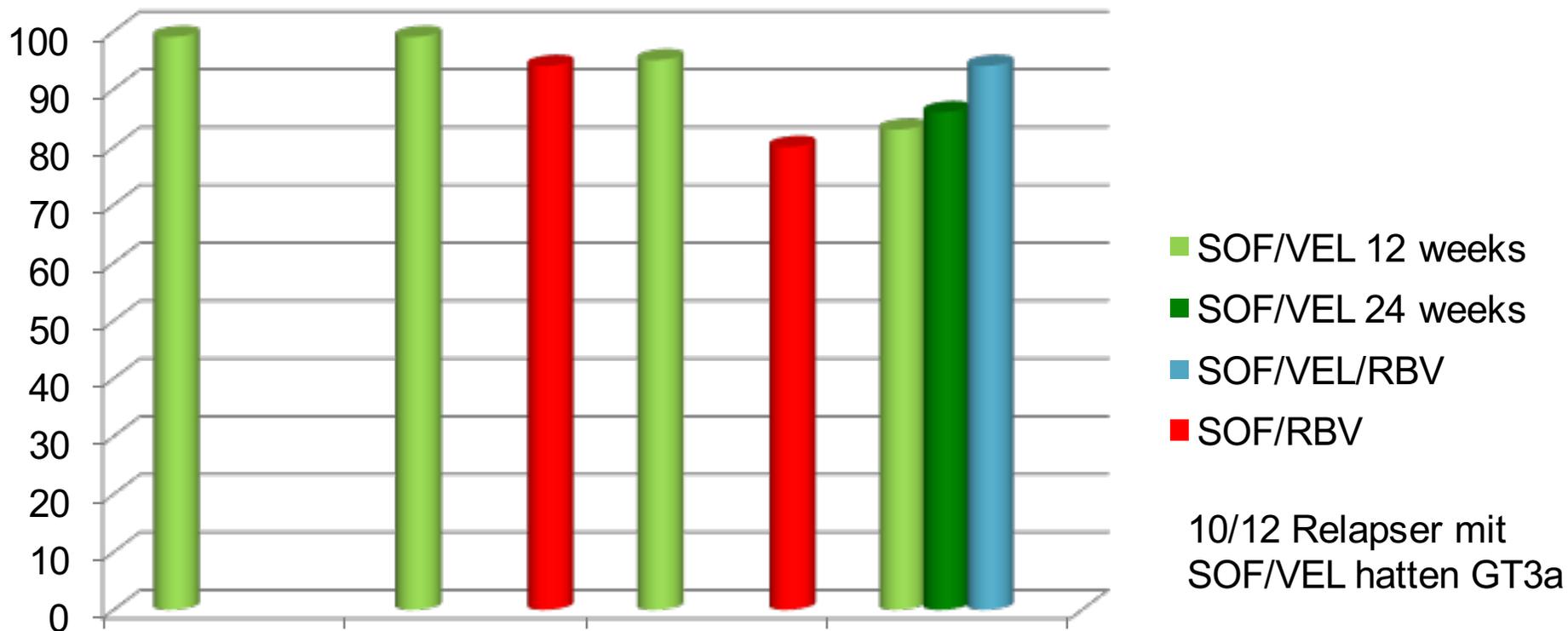
Beide Therapien sehr effektiv mit Ansprechraten von 85-100%

	SOF/LDV	Abbvie 3D
Genotyp	Pangenotypisch*	Genotyp 1 und 4
F0-F3	ja (8-12 Wochen)	ja (12 Wochen)
Ribavirin notwendig?	Bei Nonrespondern+Zi	Bei GT1a
F4 Child A	Ja (12-24 Wochen)	Ja (24 Wochen)
F4 Child B/C	Ja (12-24 Wochen)	Nein!!
Nierenversagen	Vorsicht!	ja
St.p. LTX	ja	ja (F0-F2)
HIV Koinfizierte	ja	ja
DDI's	Amiodaron	Sehr viele
PREIS	??	??

* Schwäche bei GT 3a

Was kommt 2016?

ASTRAL Studien: Sofosbuvir+Velpatasvir



ASTRAL 1	ASTRAL 2	ASTRAL 3	ASTRAL 4	
GT 1,2,4-6	GT2	GT3	Child B	
19	14	30	100	%Zirrhose
624	266	552	267	N

*

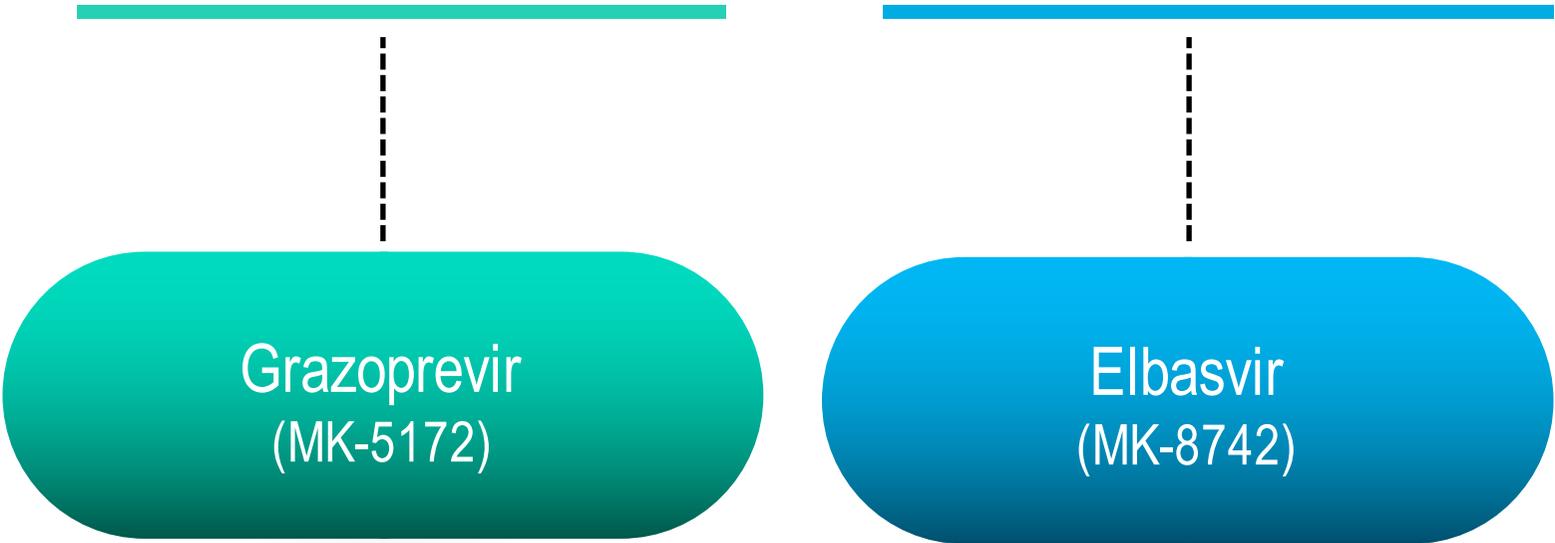
**

*Feld et al, **Foster et al, ***Curry et al., NEJM 2015

Zepatier[®]

- HCV NS3/4A Inhibitor
- 100 mg, 1x/Tag, oral

- HCV NS5A Inhibitor
- 50 mg, 1x/Tag, oral



Grazoprevir
(MK-5172)

Elbasvir
(MK-8742)

- *in vitro* Aktivität gegen die meisten HCV Genotypen
- *in vitro* Aktivität gegen die meisten klinisch relevanten RAVs
- Rein orale, einmale tägliche fixed-dose Kombination

M.B., ♀, 35a

- Chron. Hepatitis C, GT1a, Erstdiagnose 2002
- Vortherapie mit IFN, RBV und Proteasehemmer der 1. Generation (Telaprevir)
- Resistenz gegen Proteasehemmer
- LBX 2013: F3
- Medikamente: Substitol, Paspertin bei Bedarf
- 12 Wochen Therapie mit Sofosbuvir 400mg und Daclatasvir 60mg (24.10.2014 – 16.01.2015)
- Nebenwirkungen: Kopfschmerz, Arthralgien, Mylagien, Müdigkeit
- SVR 12 erreicht

F. M., 43, ♂

- Chron. HCV, GT3, Erstdiagnose 2009, bisher keine antivirale Therapie, Leberzirrhose Child A, nutritiv-toxische Komponente, kein Aszites, keine portale Hypertension
- Substitutionsprogramm (Substitol 200mg 3-0-0-2)
- Welche Therapie?

F. M., 43, ♂

- Sofosbuvir 400mg in Kombination mit Daclatasvir 60mg 1xtäglich für 12 Wochen
- Verlängerung der Therapie auf 16 Wochen bei verzögertem Ansprechen
- Nebenwirkungen: leichte Müdigkeit, Gastroenteritis (3Tage, keine Therapie notwendig)
- SVR 12 erreicht

A.R., ♂, 30

- Chron. Hepatitis C, GT1b, ED 2006, Diabetes Mellitus
- F2 im Fibroscan, APRI-Score: 0,1; FIB-4: 0,29
- HCV RNA $1,4 \times 10^5$
- Medikamente: Lantus 36-0-20 I.E., Novorapid 1 E/BE, Substitol 920 mg 1-0-0
- Therapie mit Viekirax und Exviera für 12 Wochen
- SVR4 erreicht 12/2015

S. A., 51a, ♂

- Chron. Hepatitis C, therapienaiv, GT1a
- HCV RNA $5,4 \times 10^5$
- F2 im Fibroscan, APRI-Score = 0,4; FIB-4 = 1,22
- Medikamente: Compensan
- Viekirax und Exviera für 12 Wochen
- Keine Nebenwirkungen, grippaler Infekt unter Therapie
- SVR 4 erreicht (01/2015)

N. St., ♂, 39a

- Chron. Hepatitis C, ED 1993, GT1a, therapienaiv
- St.p. IVDA, St.p. ASH, chron. C₂H₅OH-Abusus bis 2012
- Leberzirrhose
- Portale Hypertension, kleine Fundusvarizen ohne red spot signs
- Med: Methadon 49mg, Praxiten 50mg 0-0-1, Neurobion 1-1-1, Furospirobene 1-0-0, Carvedilol
- Beikonsum von Marihuana

N. St., ♂, 39a

- Leberzirrhose Child A-B, MELD 10 Punkte, APRI-Score= 0,9; FIB-4= 3,58
- Sofosbuvir/Ledipasvir (=Harvoni) für 12 Wochen
- Therapie gut vertragen, keine Komplikationen
- SVR12 erreicht
- MELD 24 Wochen nach Therapie bei 11 Punkten, CPS Child A-B (6-7Punkte)

Probleme mit DAA

- Resistente Virusstämme (RAV's)
 - NS5a Resistenzen oft schon vor Therapie, können lange persistieren
 - NS3/4 RAV's – verschwinden meist innerhalb eines Jahres
- Drug-drug Interaktionen
 - Besonders mit PI Hemmern
 - Amiodaron - Sofosbuvir