

Αθήνα, 6 Φεβρουαρίου 2015

10^η Εκπαιδευτική Συνάντηση

ΕΛΙΓΑΣΤ

Θεραπεία της ηπατίτιδας C στην IFN-free εποχή

Πρωτοθεραπευόμενοι και Επαναθεραπευόμενοι ασθενείς

Σπήλιος Μανωλακόπουλος

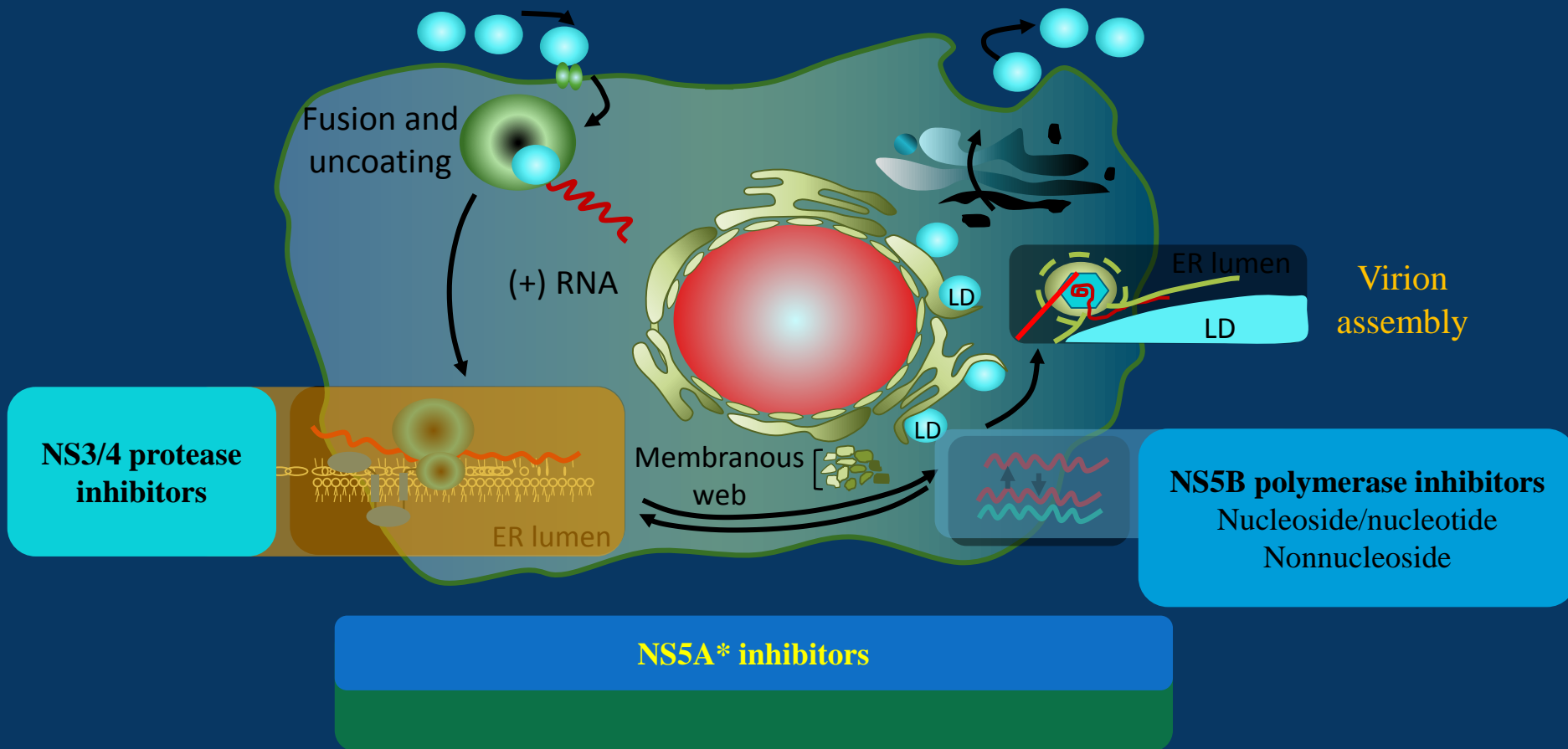
Γαστρεντερολόγος

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Δήλωση συμφερόντων

- Advisory / Lectures : Roche, Gilead, Novartis, Bristol Myer Squibb, MSD, Glaxo
- Research grants: Bristol Myer Squibb

Κύκλος ζωής του HCV και στόχοι των DAA



Αντι-ΗCV παράγοντες

2 0 1 5

Ενέσιμα	Αναστολείς πρωτεάσης s	Αναστολείς πολυμεράσης	Αναστολείς NS5A complex	Άλλα
Peg – IFN α	Simeprevir	Sofosbuvir	Daclatasvir	Ribavirin
	Paritaprevir/r	Dasabuvir	Ledipasvir	
			Ombitasvir	

All-oral DAA's 2015

**sofosbuvir +
ribavirin**

**sofosbuvir +
ledipasvir**

**sofosbuvir +
simeprevir**

**Paritaprevir/r+
Ombitasvir +
Dasabuvir**

**sofosbuvir +
daclatasvir**

ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ 1

Phase III μελέτες – χωρίς IFN

- SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR

- **ION -1 (n=865):**

TN \pm κίρρωση 12 εβδ vs 24 εβδ

- **ION -2 (n=440):**

TE (boc+tel αστοχίες)

- **ION -3 (n=647):**

TN χωρίς κίρρωση 8 εβδ vs 12 εβδ

- PARITAPREVIR/r + OMBITASVIR +
DASABUVIR + RBV

- ✓ **SAPPHIRE –I (n=631):**

TN χωρίς κίρρωση 12 εβδ

- ✓ **SAPPHIRE – II (n=394):**

TE χωρίς κίρρωση 12 εβδ

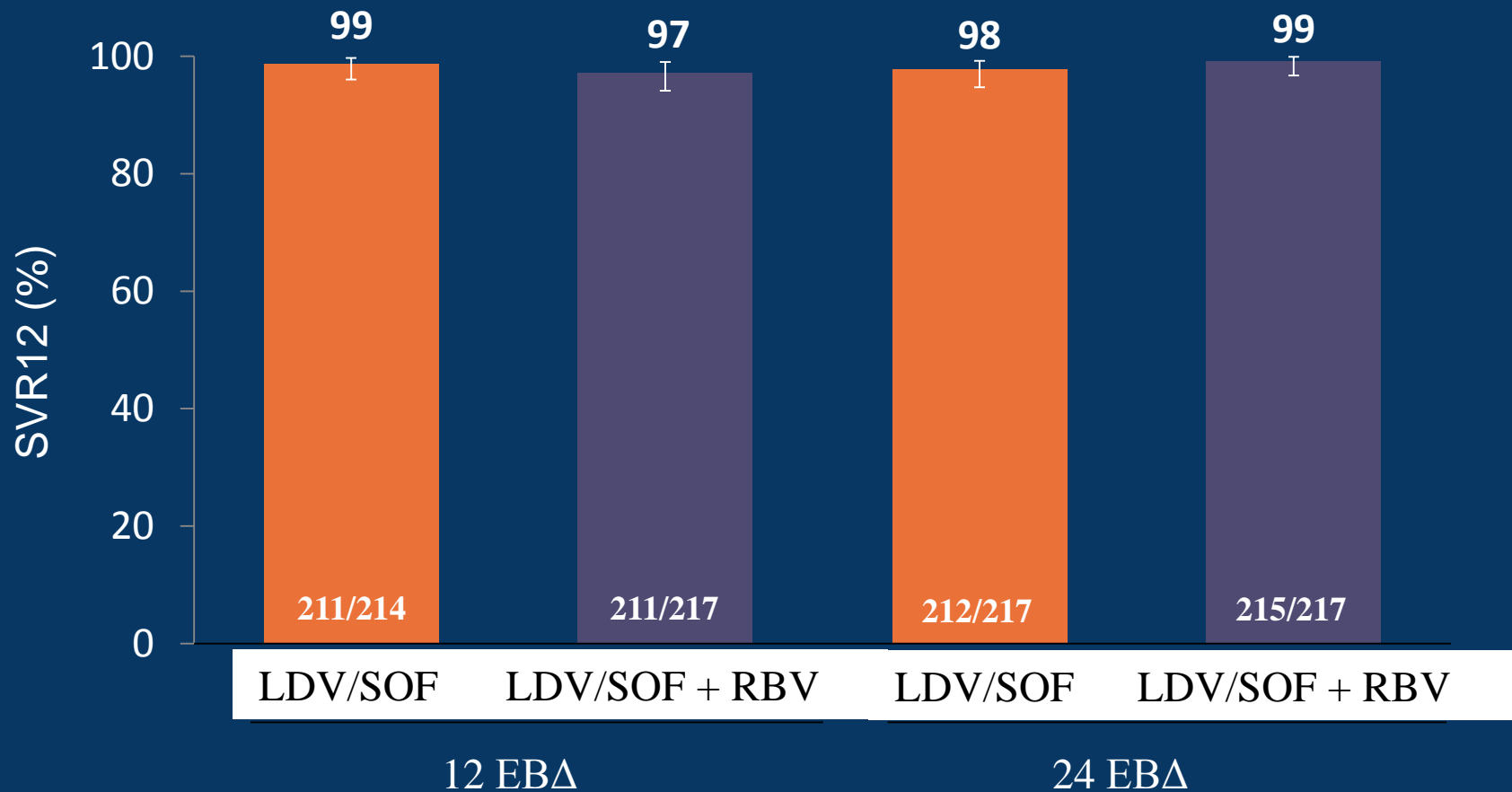
- ✓ **TURQUOISE –II (n=380):**

TN/TE+κίρρωση 12 εβδ vs 24 εβδ

- ✓ **Pearl –II,III,IV (n=1010): : \pm
RBV**

ION -1 : SVR12

GT 1 πρωτοθεραπευόμενοι



SOF = 400mg/d, LDV = 90mg/d, RBV = 1000-12000mg/d

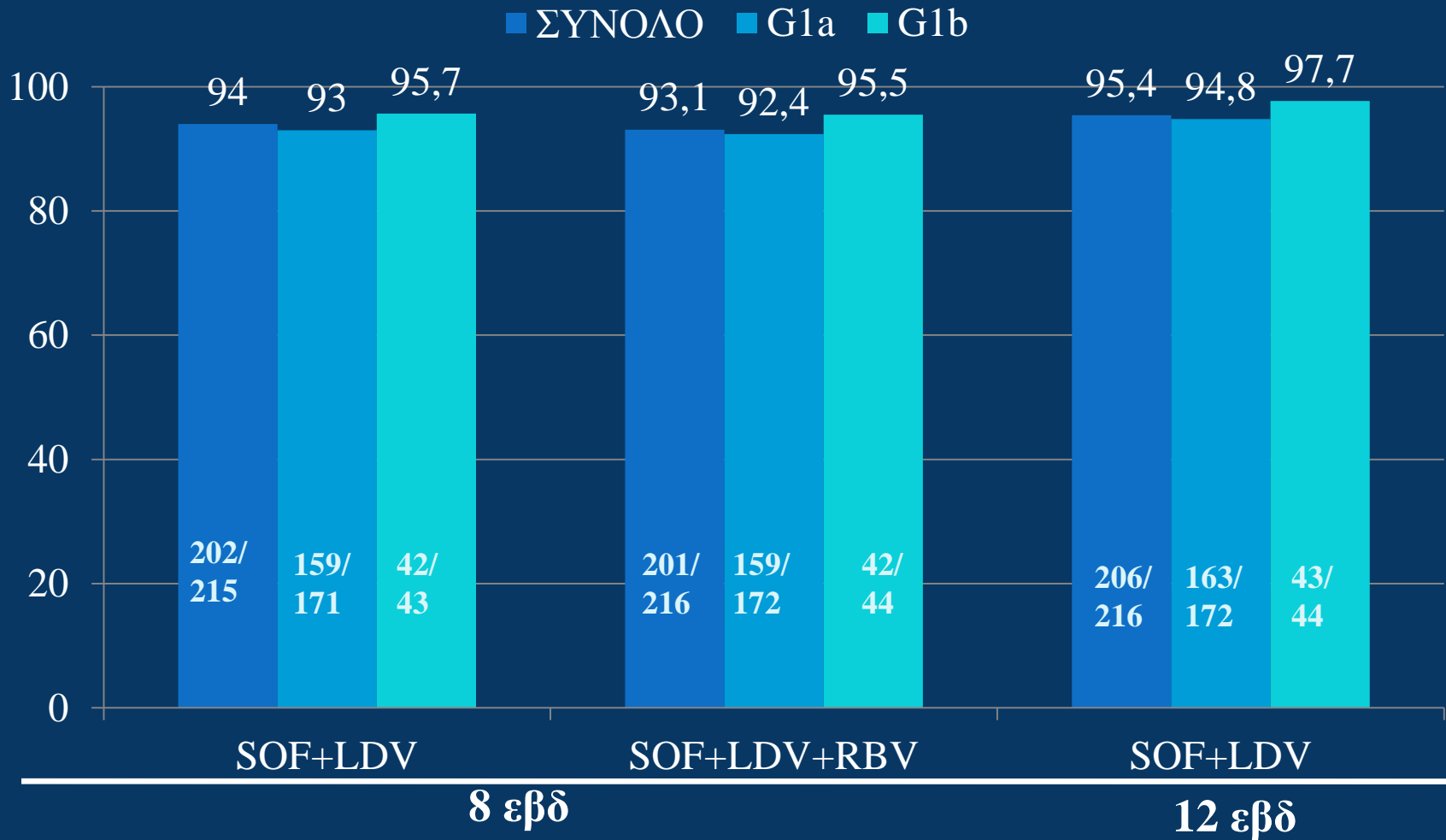
Error bars : 95% CI

Ασφάλεια ($\geq 10\%$ /κατηγορία) GT 1 πρωτοθεραπευόμενοι (ION-1)

n (%)	12 εβδ		24 εβδ	
	LDV/SOF n=214	LDV/SOF + RBV n=217	LDV/SOF n=217	LDV/SOF + RBV n=217
Σύνολο	169 (79)	185 (85)	178 (82)	200 (92)
καταβολή	44 (21)	79 (36)	53 (24)	82 (38)
κεφαλαλγία	53 (25)	49 (23)	54 (25)	65 (30)
αμνησία	17 (8)	45 (21)	26 (12)	47 (22)
ναυτία	24 (11)	37 (17)	29 (13)	32 (15)
αδυναμία	14 (7)	23 (11)	20 (9)	26 (12)
διάρροια	24 (11)	18 (8)	24 (11)	14 (6)
εξάνθημα	16 (7)	21 (10)	16 (7)	27 (12)
ευερεθιστότητα	11 (5)	17 (8)	17 (8)	24 (11)
βήχας	6 (3)	21 (10)	16 (7)	25 (12)
κνησμός	11 (5)	22 (10)	8 (4)	20 (9)
αρθραλγία	9 (4)	14 (6)	21 (10)	12 (6)
αναιμία	0	25 (12)	0	22 (10)

ION-3: SVR


GT1 πρωτοθεραπευόμενοι μη κίρρωτικοί



ION-3 : Αιτίες αποτυχίας στη θεραπεία με LDV/SOF

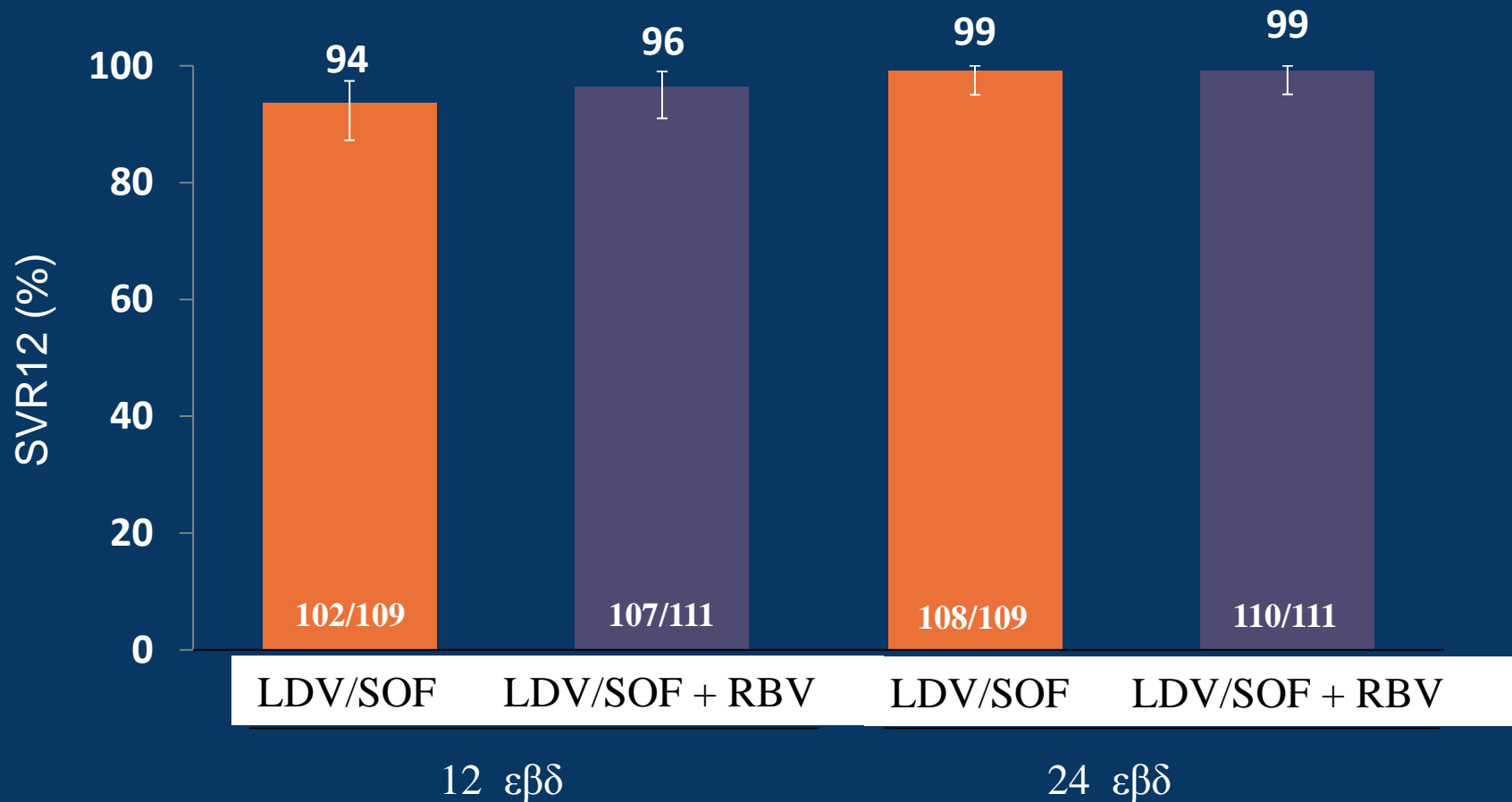
Kowdley et al New Engl J Med 2014

Ασθενείς, n (%)	8 εβδ		12 εβδ
	LDV/SOF n=215	LDV/SOF + RBV n=216	LDV/SOF n=216
SVR12	202 (94)	201 (93)	206 (95)
διαφυγή	0	0	0
υποτροπή	11 (5)	9 (4)	3 (1)
μη επανεκτίμηση	2 (<1)	6 (3)	7 (3)



SVR	94% (8 εβδ)	96% (12 εβδ)
Υποτροπή	5% (11/215)	1% (2/216)
HCV RNA < 6M	2% (2/123)	2% (2/131)
HCV RNA ≥ 6M	10% (9/92)	1% (1/25)

ION-2 : Γον 1 επαναθεραπευόμενοι SVR12



SOF =400mg/d, LDV = 90mg/d, RBV = 1000-12000mg/d

Error bars : 95% CI

Ασφάλεια

ION-1

ION-2

AEs, n (%)	12 εβδ		24 εβδ	
	SOF/L DV (n = 214)	SOF/L DV + RBV (n = 217)	SOF/LDV (n = 217)	SOF/LDV + RBV (n = 217)
Οποιαδήποτε ΑΕ	169 (79)	185 (85)	178 (82)	200 (92)
Σοβαρές ΑΕ	1 (< 1)	7 (3)	18 (8)	7 (3)
ΑΕ που οδήγησαν σε διακοπή	0	1 (< 1)	4 (2)	6 (3)
▪ Αιμοσφαιρίνη < 8.5 g/dL	0	1 (< 1)	0	0

AEs, n (%)	12 εβδ		24 εβδ	
	SOF/LDV (n = 109)	SOF/L DV + RBV (n = 111)	SOF/L DV (n = 109)	SOF/L DV + RBV (n = 111)
Οποιαδήποτε ΑΕ	73 (67)	96 (86)	88 (81)	100 (90)
Σοβαρή ΑΕ	0	0	6 (6)	3 (3)
ΑΕ που οδήγησε σε διακοπή	0	0	0	0
▪ Αιμοσφαιρίνη < 8.5 g/dL	0	0	0	2 (2)

ION-3

	LDV/SOF 8 Weeks n=215	LDV/SOF + RBV 8 Weeks n=216	LDV/SOF 12 Weeks n=216
AEs	145 (67)	165 (76)	149 (69)
Σοβαρές ΑΕs	4 (2)	1 (<1)	5 (2)
ΑΕs που οδήγησαν σε διακοπή	0	2 (<1)	2 (<1)
Hb <8.5 g/dL	0	0	0

Phase III μελέτες – χωρίς ΙΦΝ

• SOFOSBUVIR+LEDIPASVIR

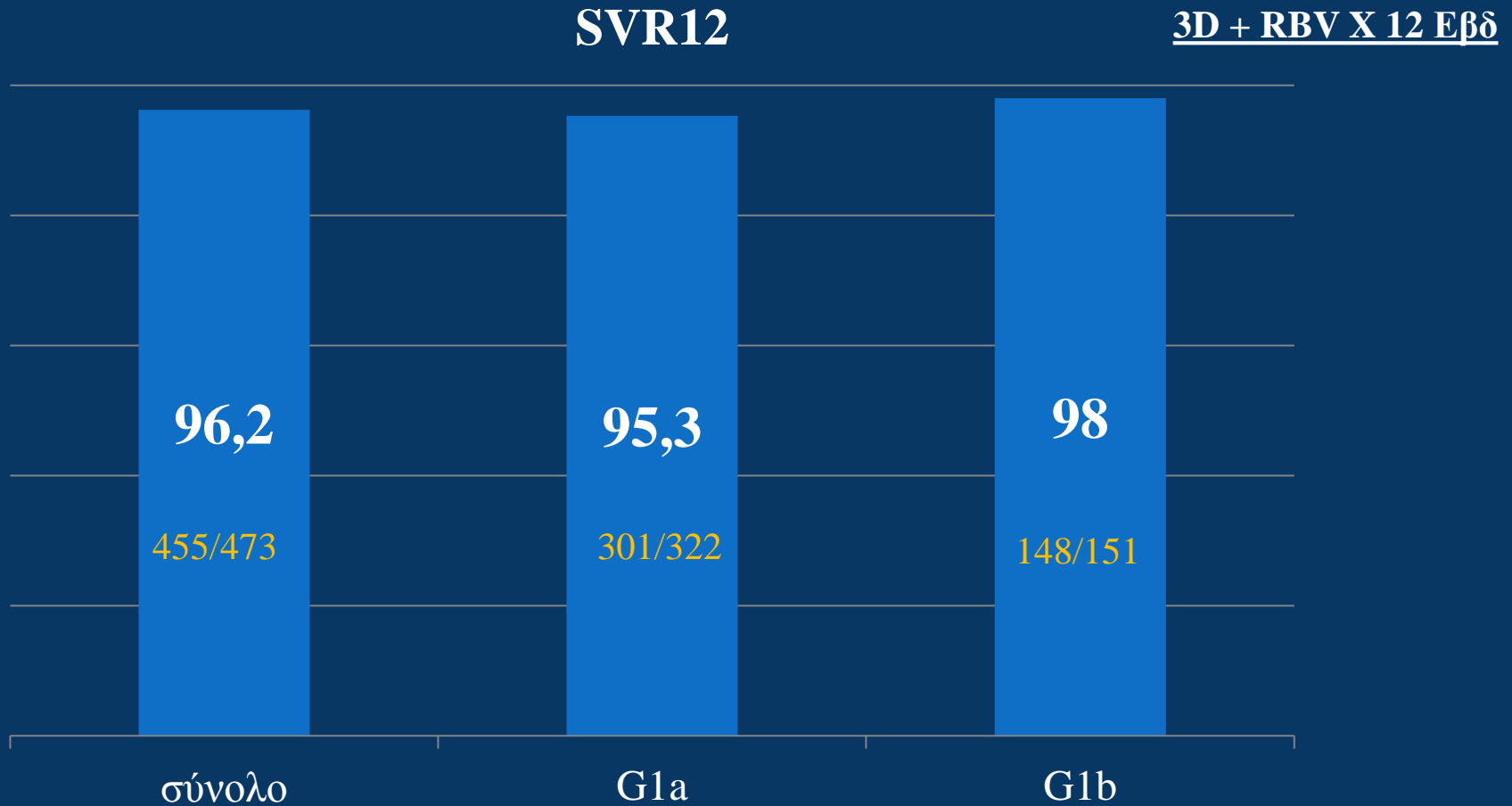
- ION -1 : TN \pm κίρρωση
 - 12 εβδ vs 24 εβδ
- ION -2 : TE (boc+tel αστοχίες)
- ION -3 : TN χωρίς κίρρωση
 - 8 εβδ vs 12 εβδ

• PARITAPREVIR/r + OMBITASVIR + DASABUVIR + RBV

- SAPPHIRE –I TN χωρίς κίρρωση
12 εβδ
- SAPPHIRE – II TE χωρίς κίρρωση
12 εβδ
- TURQUOISE –II TN/TE+κίρρωση
12 εβδ vs 24 εβδ
- Pearl –II,III,IV : \pm RBV

Sapphire-I

Γον 1 - πρωτοθεραπευόμενοι χωρίς κίρρωση



3D=Co-formulated :Paritaprevir / r / Ombitasvir 150mg/100mg /25mg x1/24ωρο + Dasabuvir 250 x2/24ωρο
RBV = 1000-1200mg/24ωρο

Feld et al New Engl J Med 2014

Sapphire-I

Παρενέργειες (10% των ασθενών)

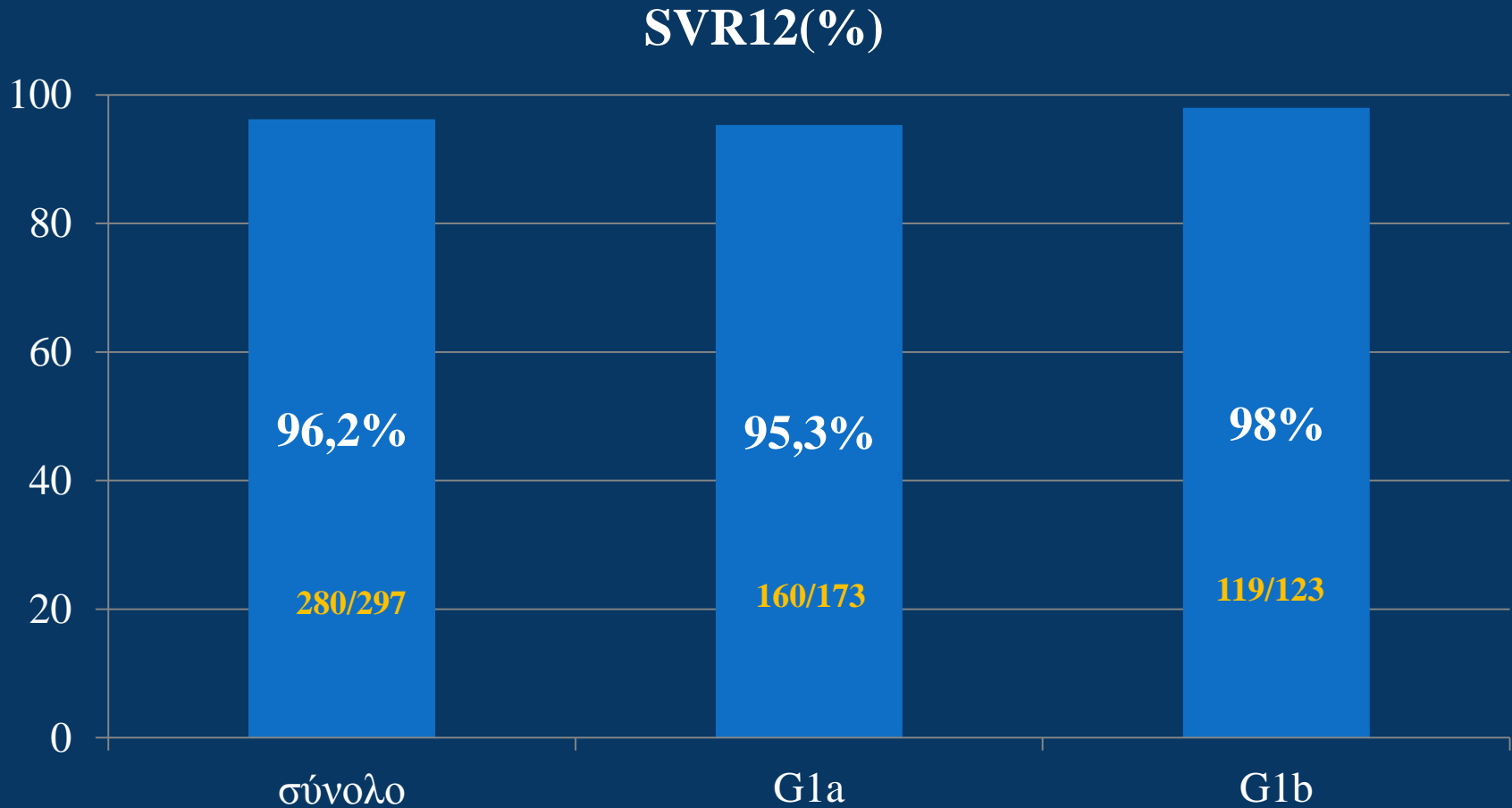
3D+RBV(n=473)

placebo(n=158)

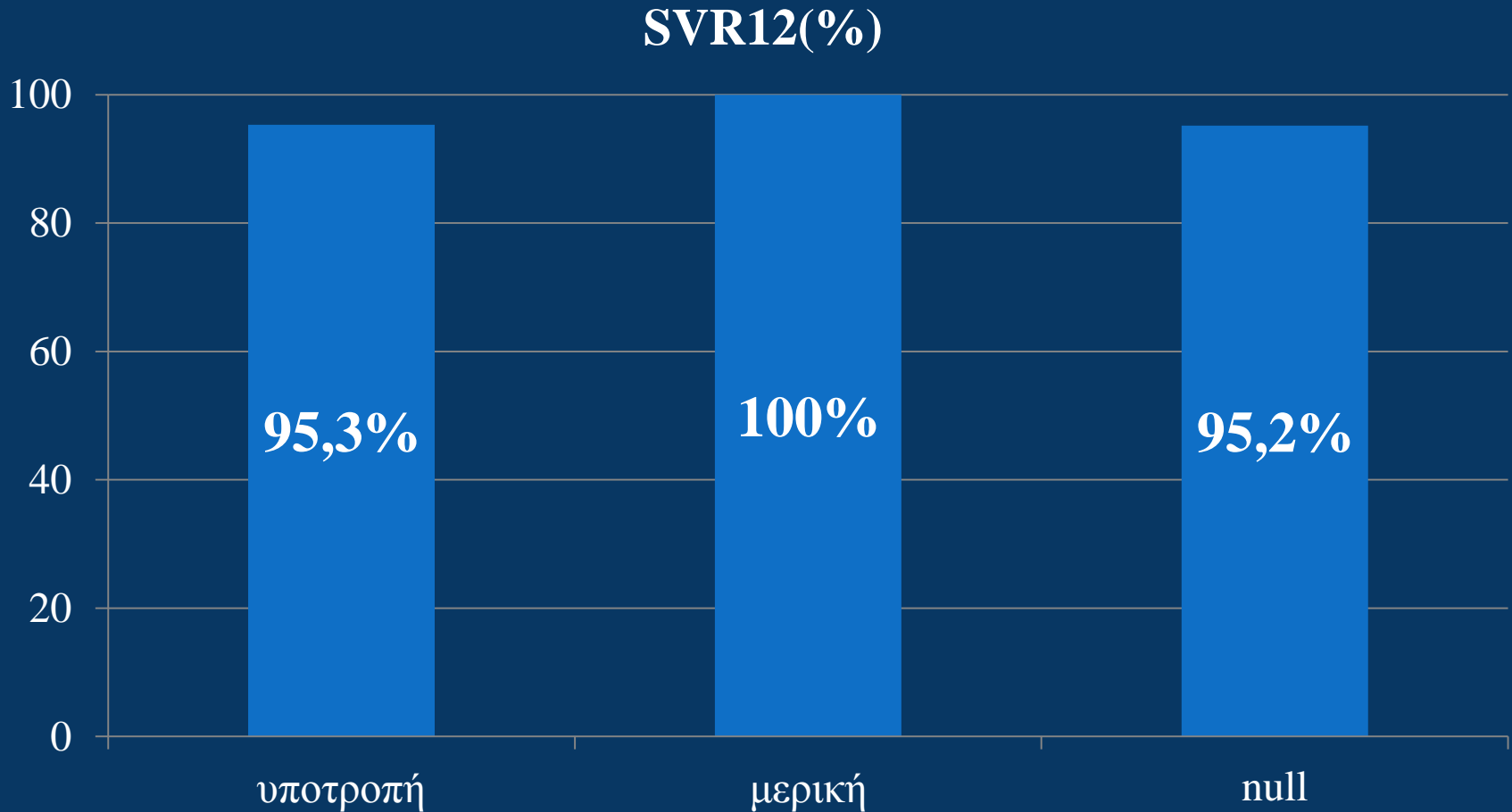
• Σύνολο	87,5%	73,4%
• Καταβολή	34,7%	28,5%
• Κεφαλαλγία	33%	26,6%
• Ναυτία	23,7%	13,3%
• Κνησμός	16,9%	3,8%
• Εξάνθημα	10,8%	5,7%
• Αδυναμία	12,6%	3,8%

Sapphire-II

Γον 1 - επαναθεραπευόμενοι χωρίς κίρρωση



Sapphire-II : SVR12 / είδος προηγούμενης μη ανταπόκρισης



Αποτυχίες με Α' γενιάς αναστολείς πρωτεάσης δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη

Zeuzem et al New Engl J Med 2014

SAPPHIRE I and II: Ανεπιθύμητες ενέργειες

AEs	SAPPHIRE I		SAPPHIRE II	
	3 DAA + RBV (n = 473)	Placebo (n = 158)	3 DAA + RBV (n = 297)	Placebo (n = 97)
Οποιαδήποτε ΑΕ n (%)	414 (87.5)	116 (73.4)	271 (91.2)	80 (82.5)
ΑΕ που οδήγησε σε διακοπή n (%)	3 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.0)	0
Σοβαρές ΑΕ, n (%)	10 (2.1)	0	6 (2.0)	1 (1.0)
Βαθμός 3/4 παθ.εργαστηρ., n/N (%)				
▪ ALT	4/469 (0.9)	7/158 (4.4)	5/296 (1.7)	3/96 (3.1)
▪ AST	3/469 (0.6)	3/158 (1.9)	3/296 (1.0)	1/96 (1.0)
▪ Alkaline phosphatase	0	0	0	0
▪ Creatinine	–	–	2/297 (0.7)	0
▪ Total bilirubin	13/469 (2.8)	0	7/296 (2.4)	0
▪ Hemoglobin < 8 g/dL	0	0	1/296 (0.3)	0
Hemoglobin < 10 to 8 g/dL, %	<u>5.8</u>	0	<u>4.7</u>	0

PEARL II, III, IV ο ρόλος της RIBA

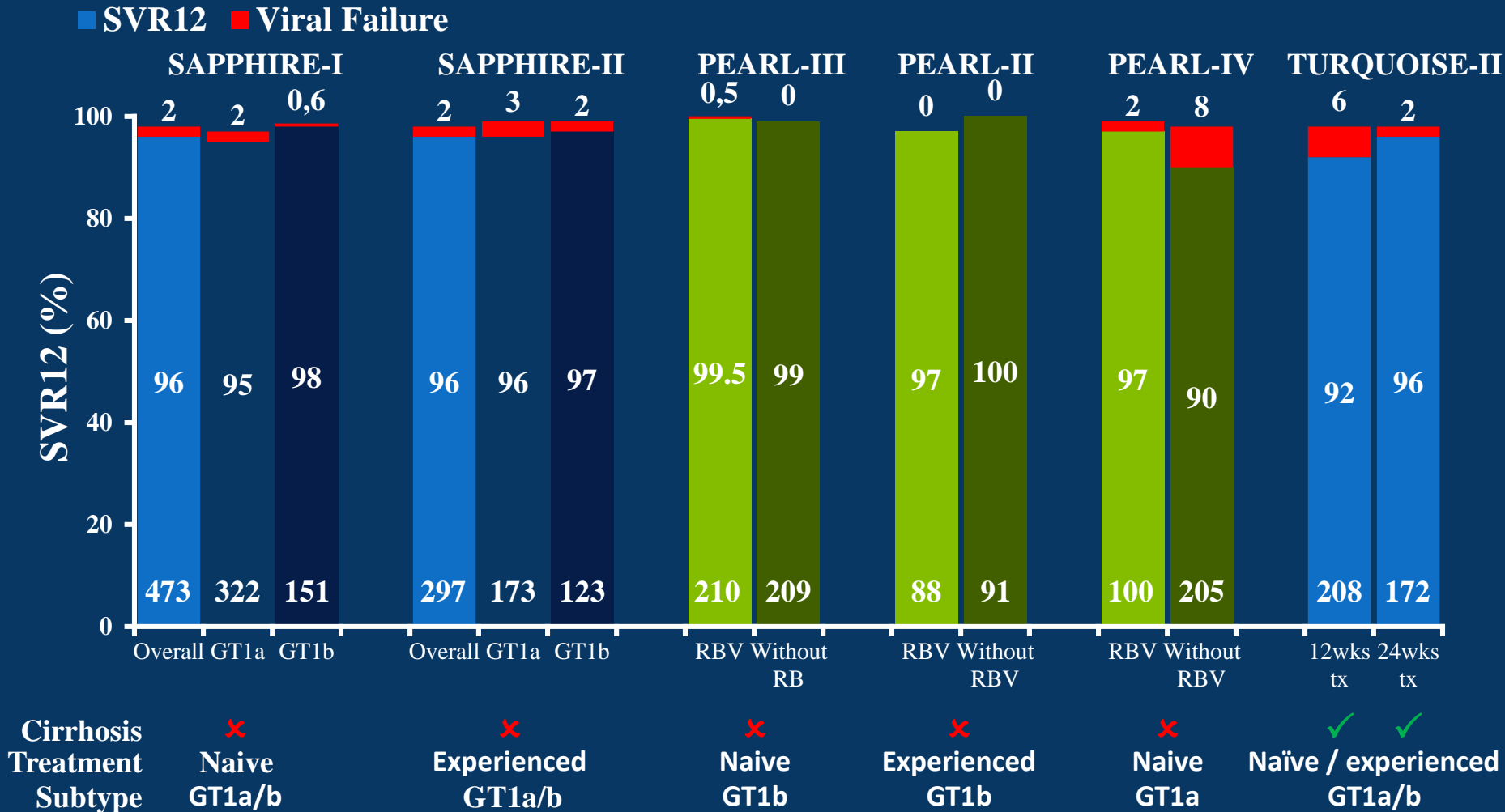
3D: Paritaprevir 150mg/ R 100mg + Ombitasvir 25mg x1/d + Dasabuvir 250 x2/d

SVR 12

	RBV	Χωρίς RBV
Πρωτοθεραπευόμενοι Gen 1α	97/100 (97%)	185 /205 (90,2%)
Πρωτοθεραπευόμενοι Gen 1b	209 / 210 (99,5%)	207/209 (99%)
Επαναθεραπευόμενοι Gen 1b	85 / 888 (99%)	91 / 91 (100%)

*Ferenci et al New Engl J Med 2014
Andreone et al Gastroenterology 2014*

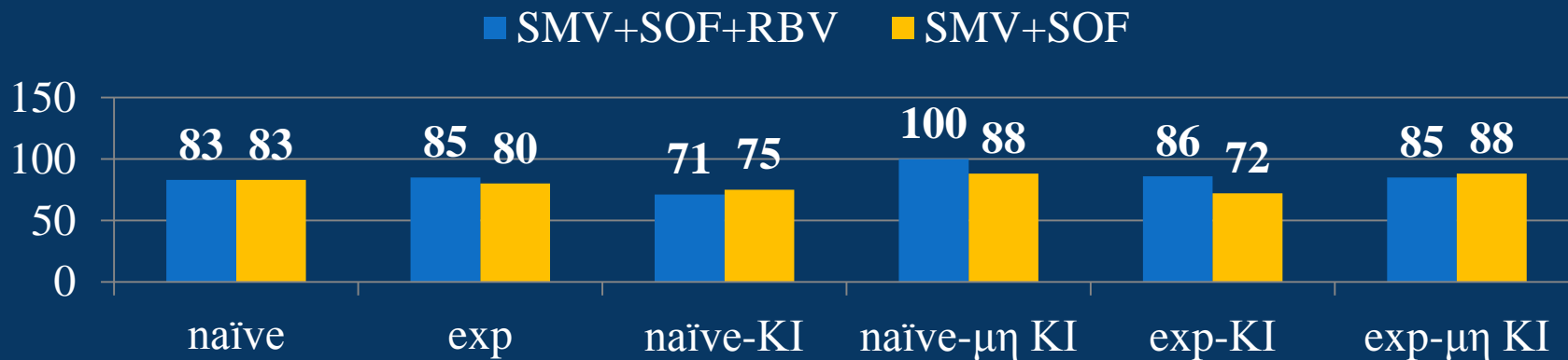
AbbVie Phase III SVR



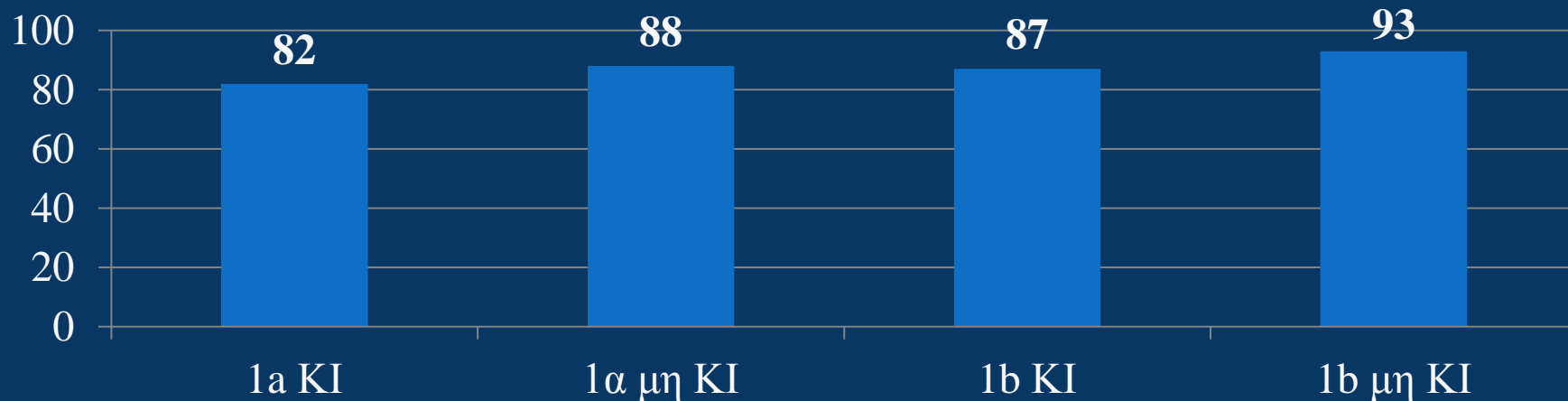
1. Feld J, *et al. NEJM* 2014; 2. Zeuzem S, *et al. NEJM*; 2014; 3. Andreone, *et al. Gastro* 2014; 4. Ferenci P, *et al. NEJM* 2014; 5. Ferenci P, *et al. NEJM* 2014; 6. Poordad F, *et al. NEJM* 2014.

Real life δεδομένα

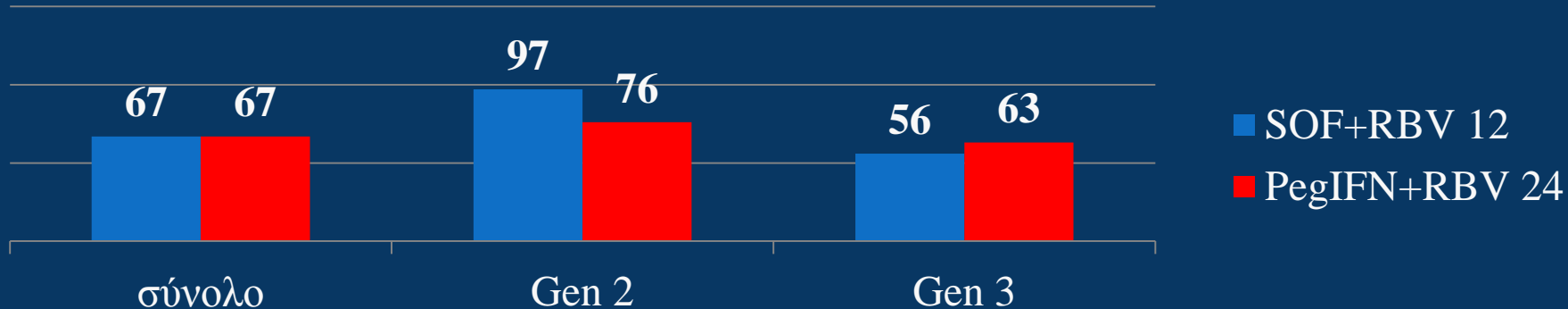
TRIO study : 150 κέντρα (31 πανεπιστ) / 52% SMV+SOF
Dieterich et al. AASLD 2014, Abs 46



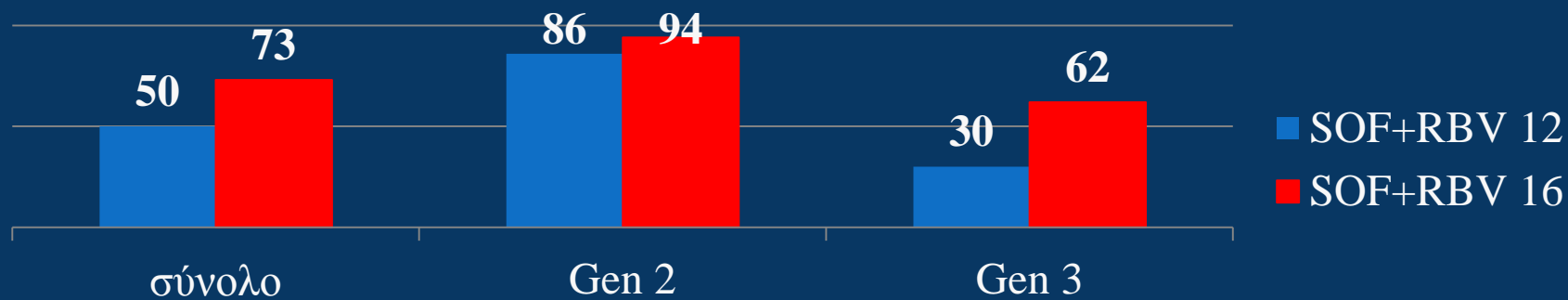
TARGET study : 38 πανεπιστ / 15 community/ n=989, 772 χωρίς RBV
Sulkowski et al. AASLD 2014, Abs 955



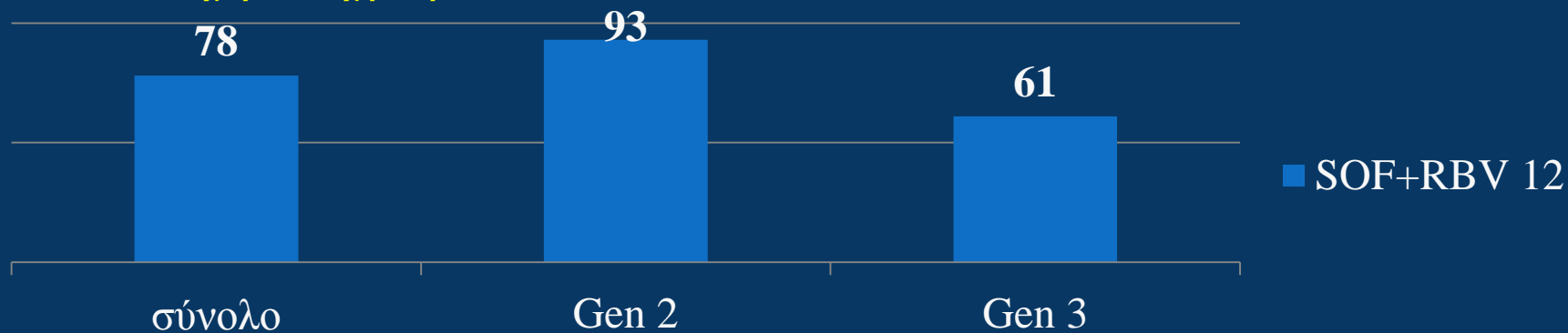
ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ 2, 3



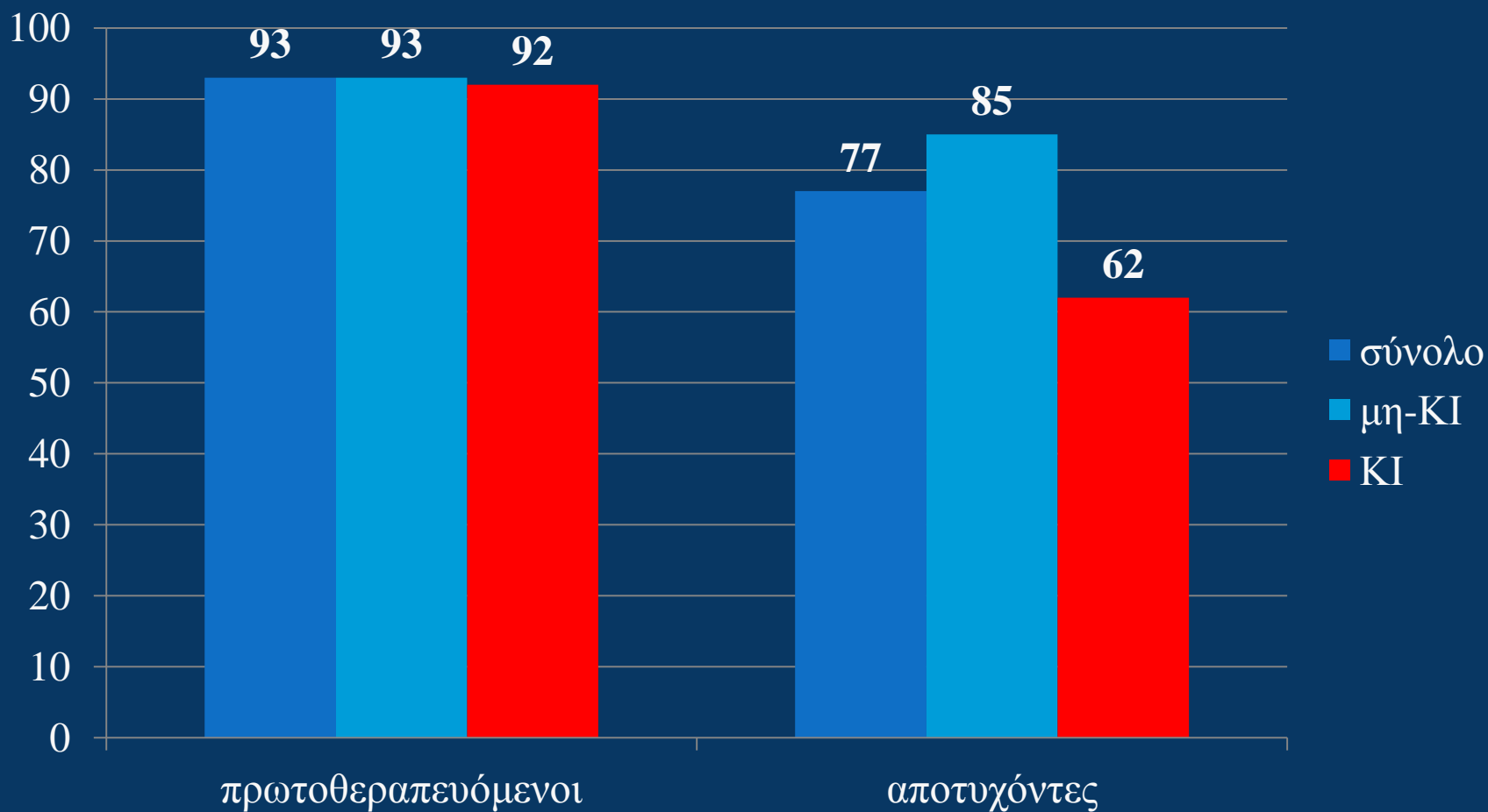
FUSSION - αποτυχόντες



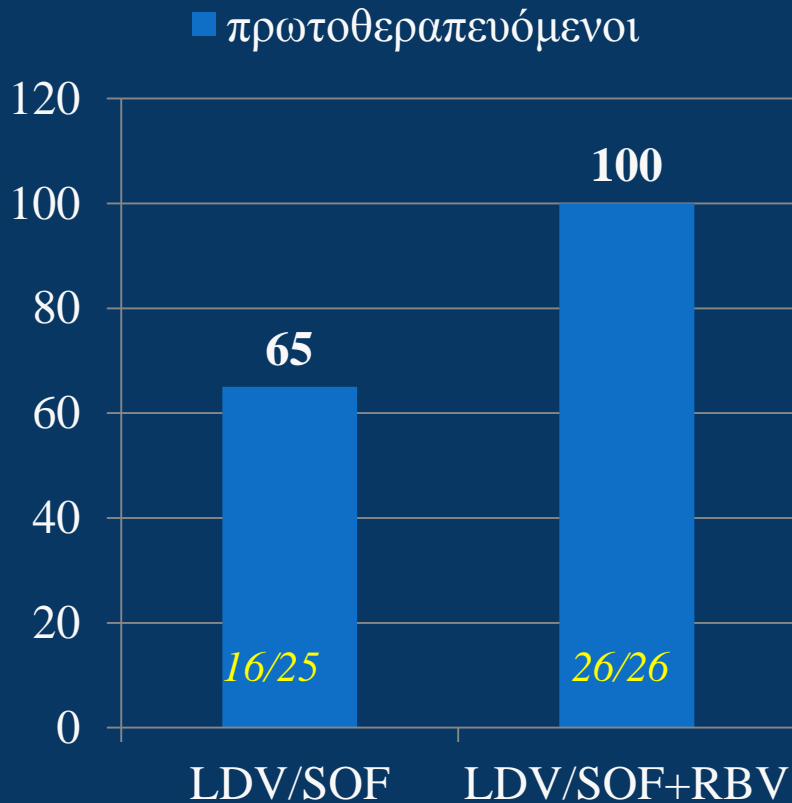
POSITRON - χωρίς ανοχή στην IFN



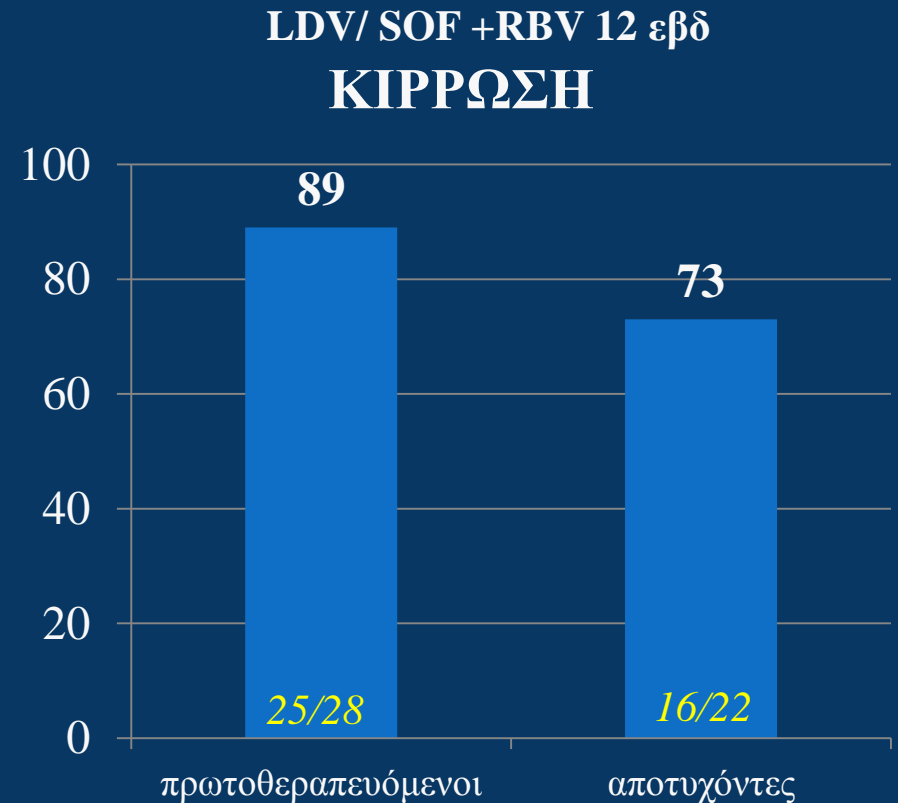
Valence study Gen 3 naïve/exp SVR12



LDV/SOF σε Γον 3



Gane et al EASL 2014, Abs O6



Gane et al AASLD 2014, Abs LB11

SOF+DCV

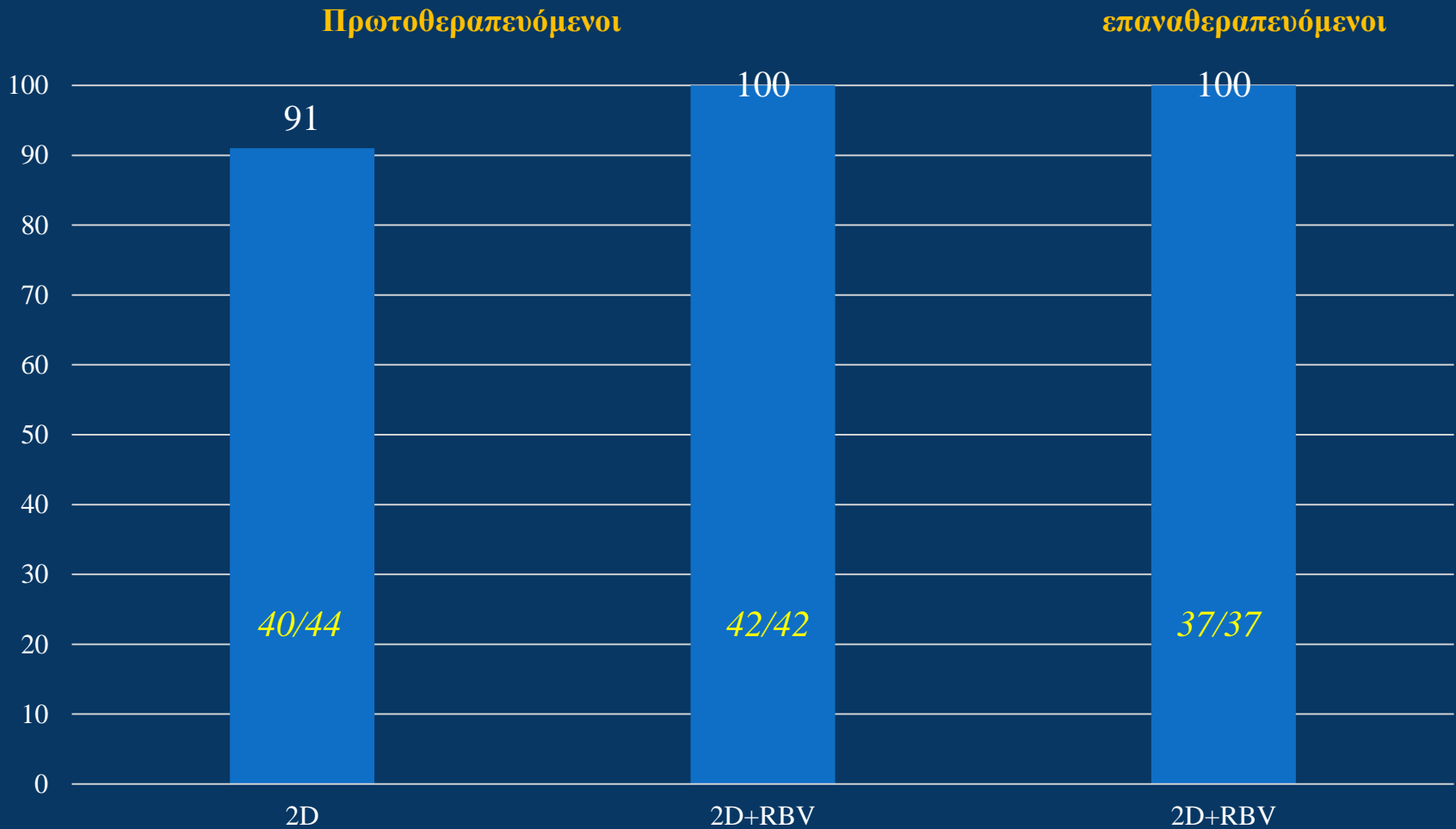
ALLY – 3

- Γον 3 / 12 εβδ χωρίς RBV
- Πρωτοθεραπευόμενοι / επαναθεραπευόμενοι
- Με ή χωρίς κίρρωση

	SVR
πρωτοθεραπευόμενοι	44 / 51 (91%)
επαναθεραπευόμενοι	44/51 (86%)
F 0-3	112 / 119 (94%)
F 4 (κίρρωση)	21 / 30 (70%)

ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ 4

PEARL 1: Γονότυπος 4



2D: paritaprevir/r (150/100 mg x1 24ωρο), ombitasvir (25 mg x2/24ωρο)
RBV (αναλόγως ΣΒ 1000 or 1200 mg/24ωρο)

Pol et al AASLD 2014

Συνοψίζοντας

- Επαναστατικές αλλαγές
- Ασφαλή κ' ανεκτά σχήματα χωρίς IFN
- Η θέση της ριμπαβιρίνης κλονίζεται
- Κίρρωση κ' ιστορικό παράγοντες που καθορίζουν διάρκεια/αποτελεσματικότητα
- Διαφορά μεταξύ σχημάτων
 - SVR / Ασφάλεια σε «δύσκολες» ομάδες
 - κόστος