

Θεραπεία της Χρόνιας Ηπατίτιδας C στην IFN-Free Εποχή

## Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

**Ιωάννης Γ Γουλής**

***Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ***

10<sup>η</sup> Εκπαιδευτική Συνάντηση ΕΛΙΓΑΣΤ  
Αθήνα, Φεβρουάριος 2015

# Δηλώνω ότι έχω σύγκρουση συμφερόντων (conflict of interest)

- Σύμβουλος/ Διαλέξεις: Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, Novartis, Roche
- Χορηγίες: Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck

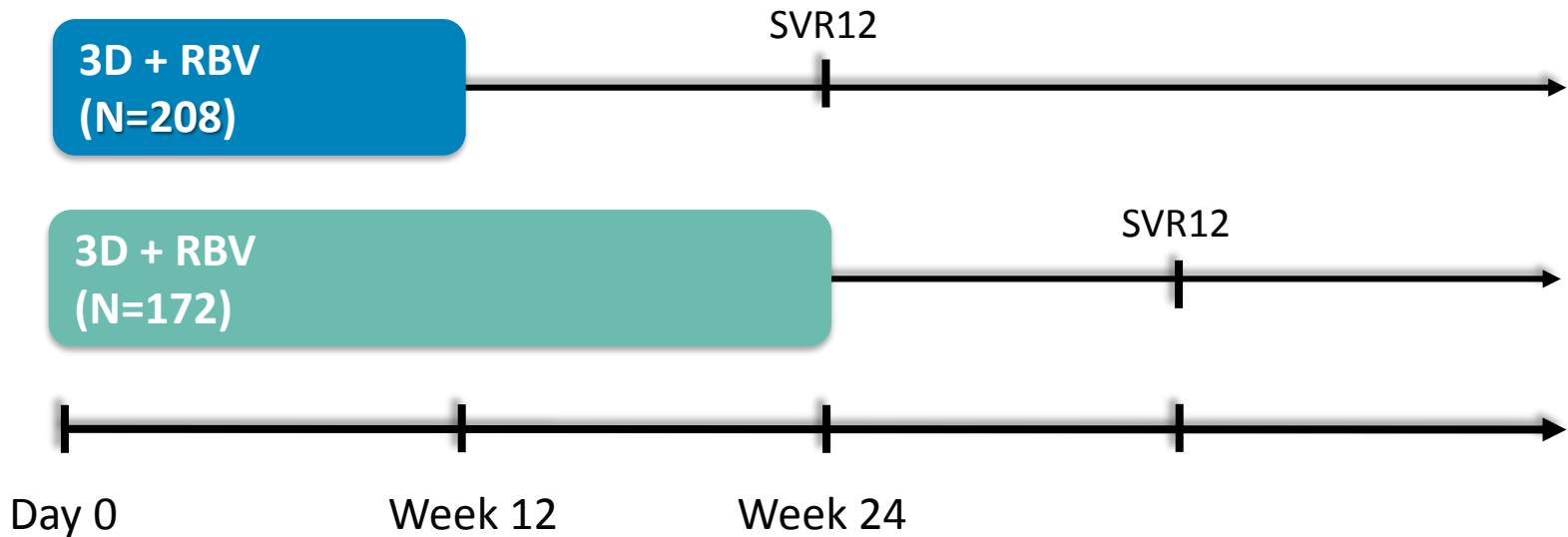
# Ειδικές πληθυσμοί ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C

Ασθενείς με:

- Αντιρροπούμενη κίρρωση
- Μη αντιρροπούμενη κίρρωση
- Υποτροπή ηπατίτιδας C στο μόσχευμα
- HCV/HIV συλλοίμωξη

Αντιρροπούμενη κίρρωση

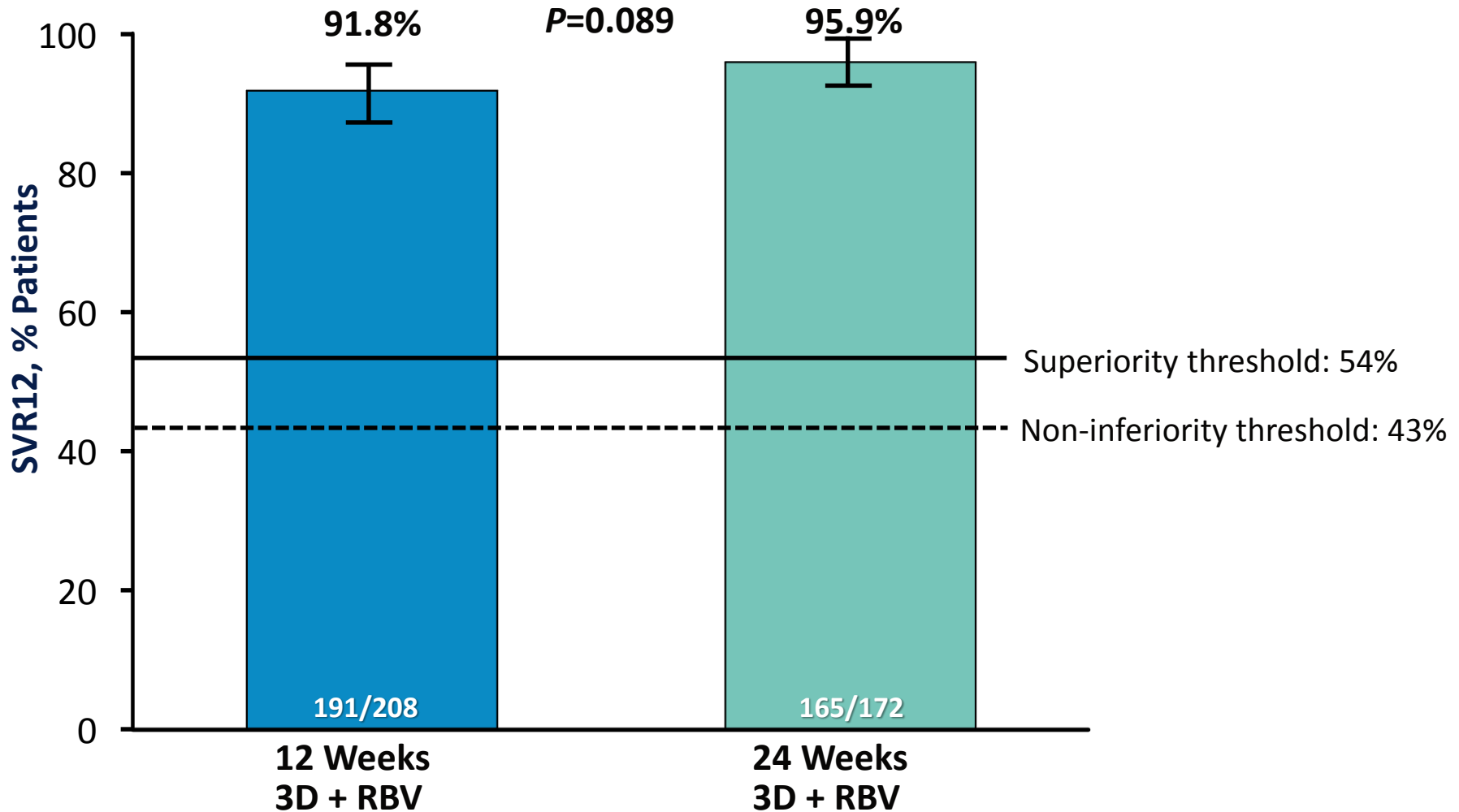
# TURQUOISE-II: Μελέτη φάσης III σε GT-1 κίρρωτικούς ασθενείς (N=380)



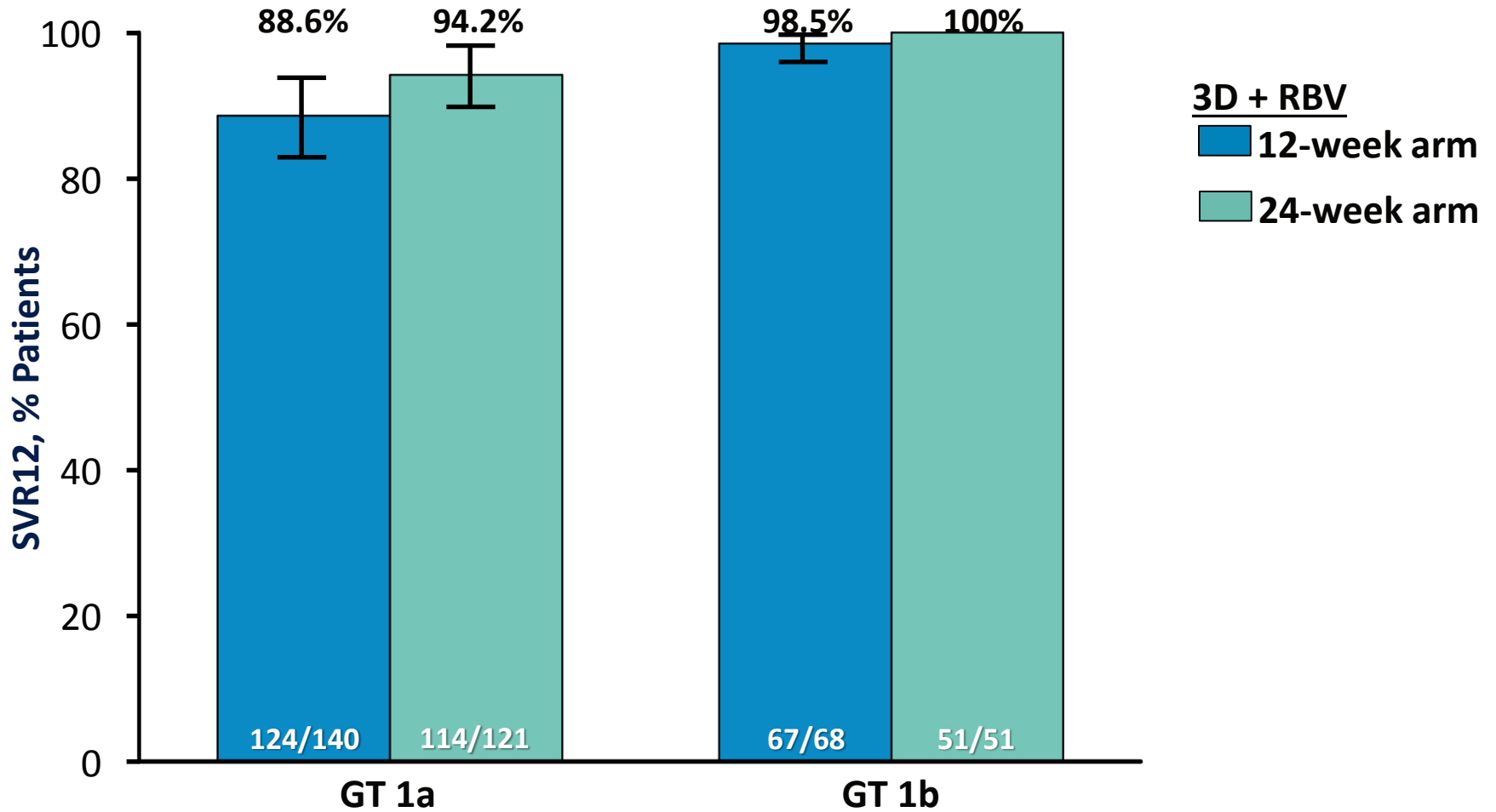
3D: co-formulated paritaprevir/r/ombitasvir, 150 mg/100 mg/25 mg QD; dasabuvir, 250 mg BID

RBV: 1000-1200 mg daily according to body weight (<75 kg and  $\geq$ 75kg, respectively)

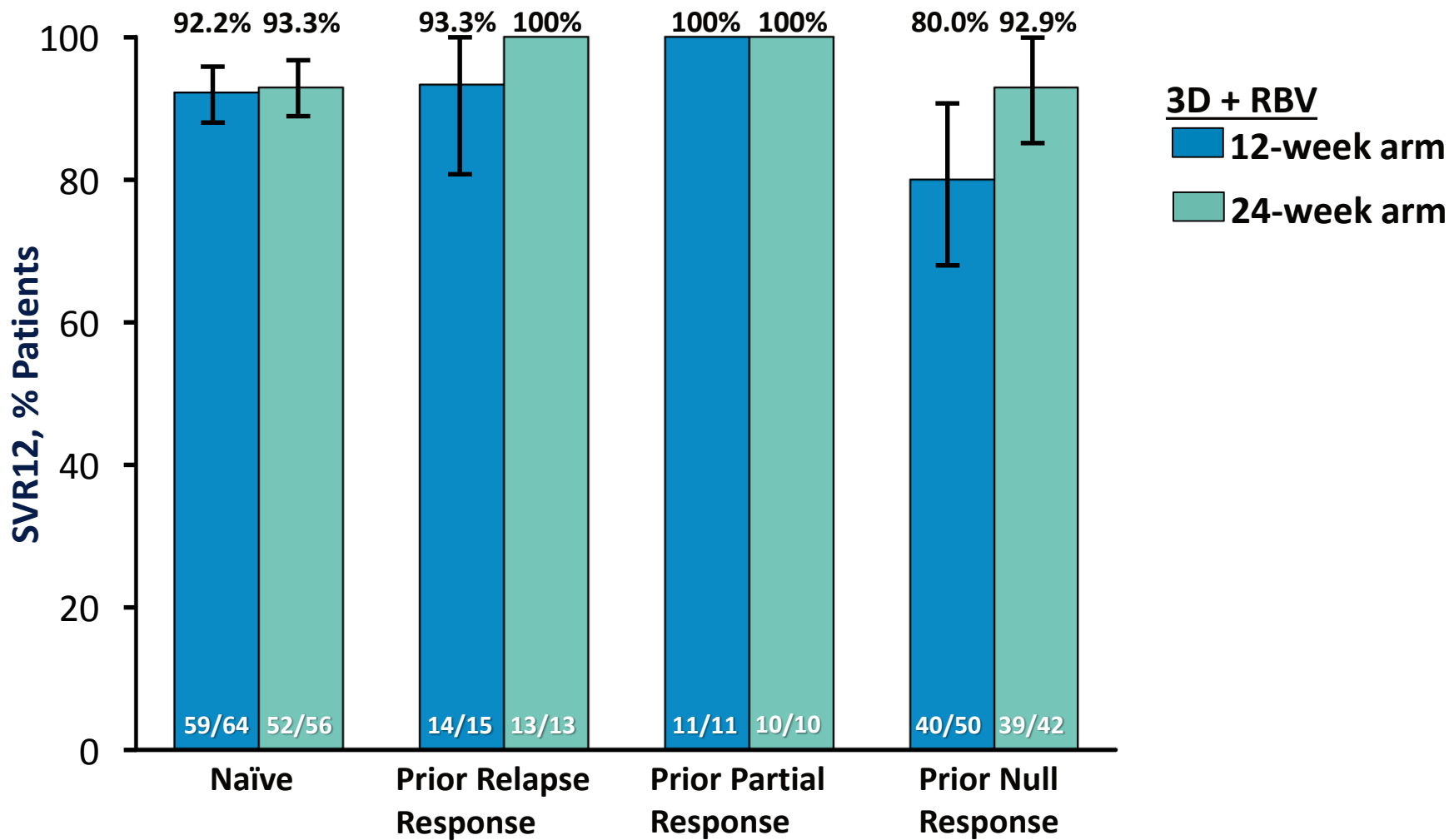
# TURQUOISE-II: Αποτελέσματα



# TURQUOISE-II: Αποτελέσματα



# TURQUOISE-II: SVR12 ανάλογα με προηγούμενη ανταπόκριση σε ασθενείς με GT-1a



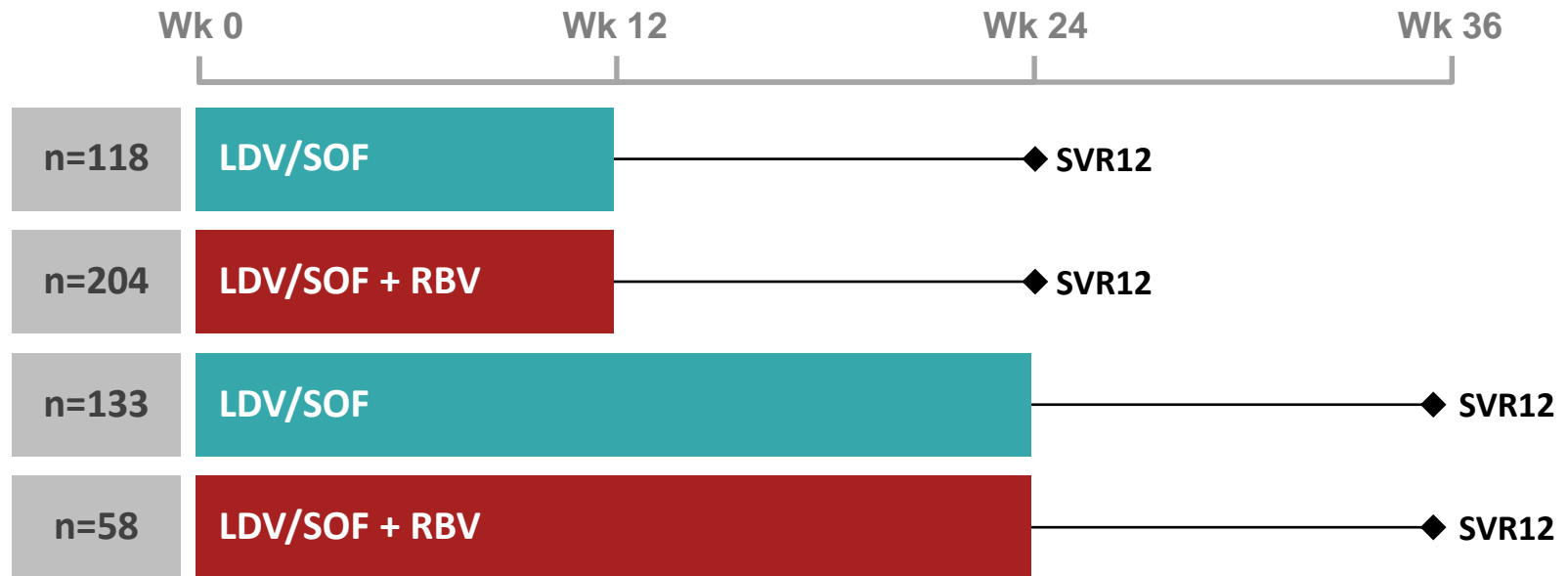


# TURQUOISE-II: Ασφάλεια

	3D + RBV	
	12-Week Arm (N=208)	24-Week Arm (N=172)
Σύνολο ΑΕ	91.8	90.7
Σοβαρές ΑΕ	6.3	4.7
ΑΕ με διακοπή φαρμάκου	1.9	2.3
Θάνατος	0	0

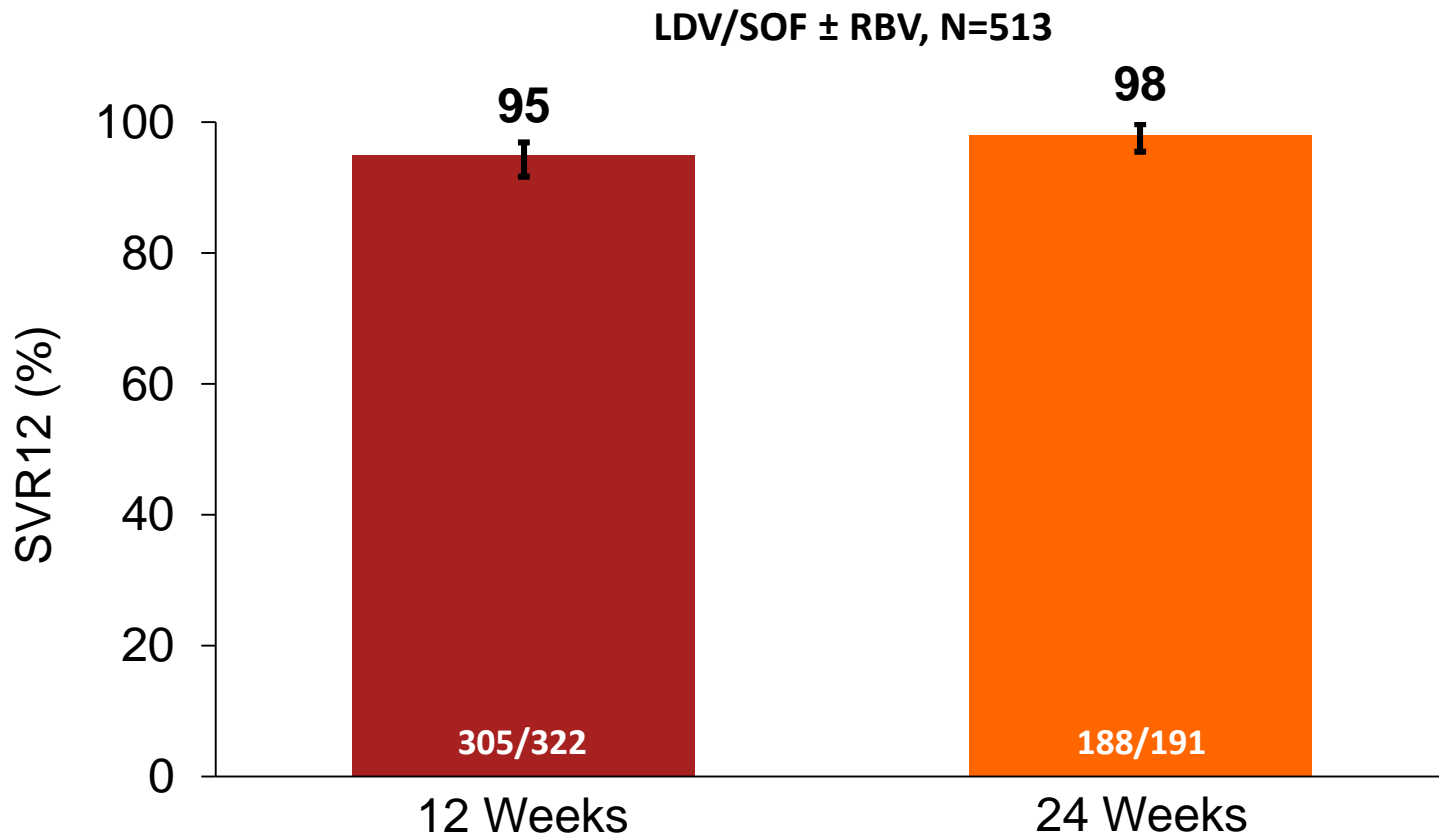
- Αρση ηπατικής αντιρρόπησης σπάνια (4 ασθενείς, 1.1%)
  - Χωρίς συσχέτιση με χορηγούμενο φάρμακο
- 21 ασθενείς (5.5%) εμφάνισαν  $\geq 1$  σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια :
  - Χωρίς συσχέτιση με χορηγούμενο φάρμακο
  - Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε  $>1$  ασθενή ήταν: αναιμία (2 ασθενείς) & ΗΚΚ (2 ασθενείς)
  - 5 ασθενείς (1.3%) διέκοψαν λόγω ΑΕ

# Ανάλυση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που έλαβαν LDV/SOF±RBV

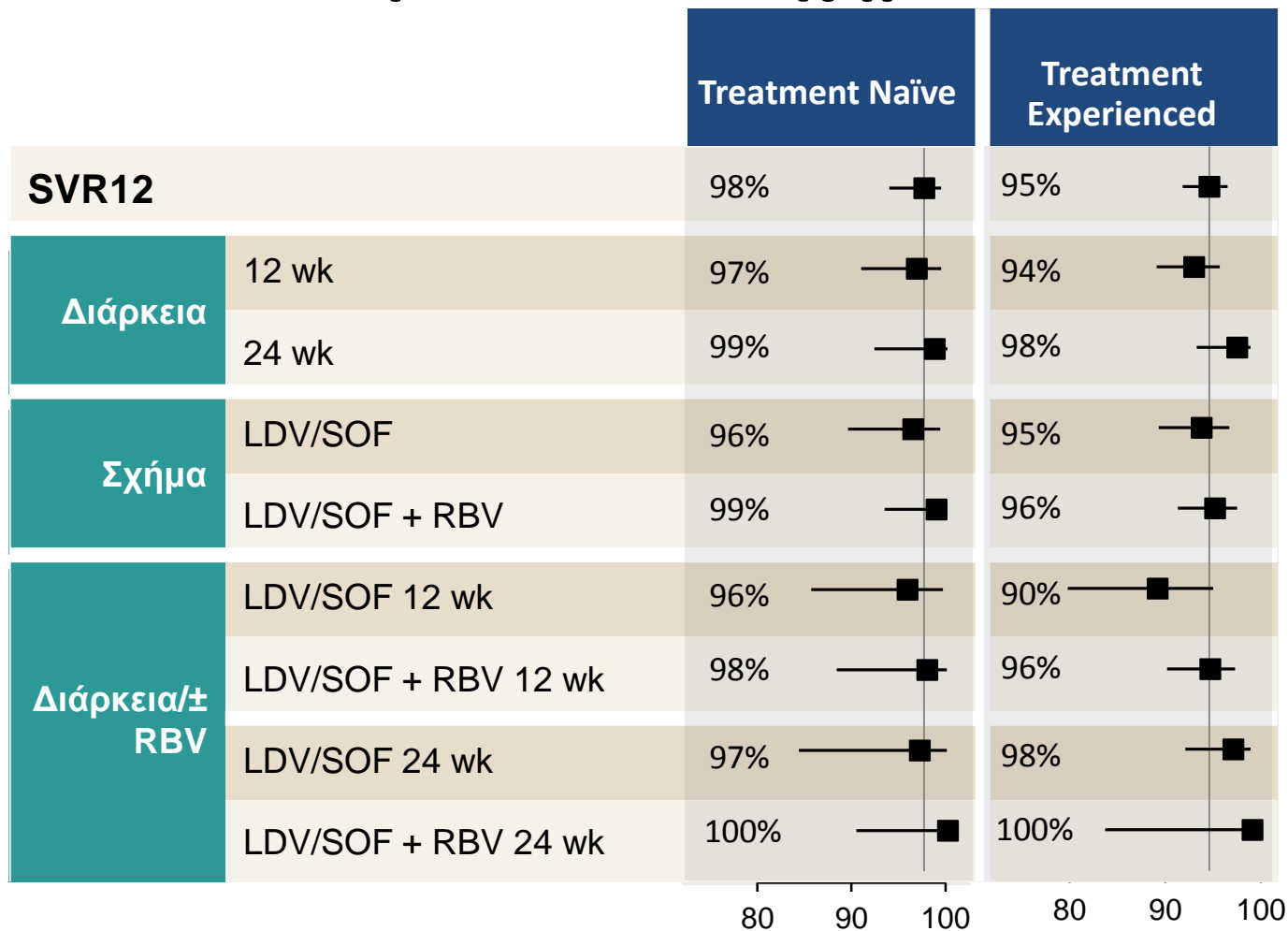


- 513 ασθενείς με HCV GT 1, αντιρροπούμενη κίρρωση
- Δεδομένα από μελέτες φάσης 2 & 3 με LDV/SOF ± RBV
  - LONESTAR, ELECTRON, ELECTRON-2, Japan phase 3 study, ION-1, ION-2, SIRIUS

# Αποτελέσματα: SVR12 ανάλογα με διάρκεια θεραπείας



# Αποτελέσματα: SVR12 ανάλογα με θεραπευτικό σχήμα



**Μεταξύ των επαναθεραπευόμενων κίρρωτικών ασθενών, 12 w LDV/SOF + RBV παρόμοια αποτελεσματικότητα με 24w LDV/SOF χωρίς RBV**

*Bourliere et al, AASLD 2014*

Μη αντιρροπούμενη κίρρωση

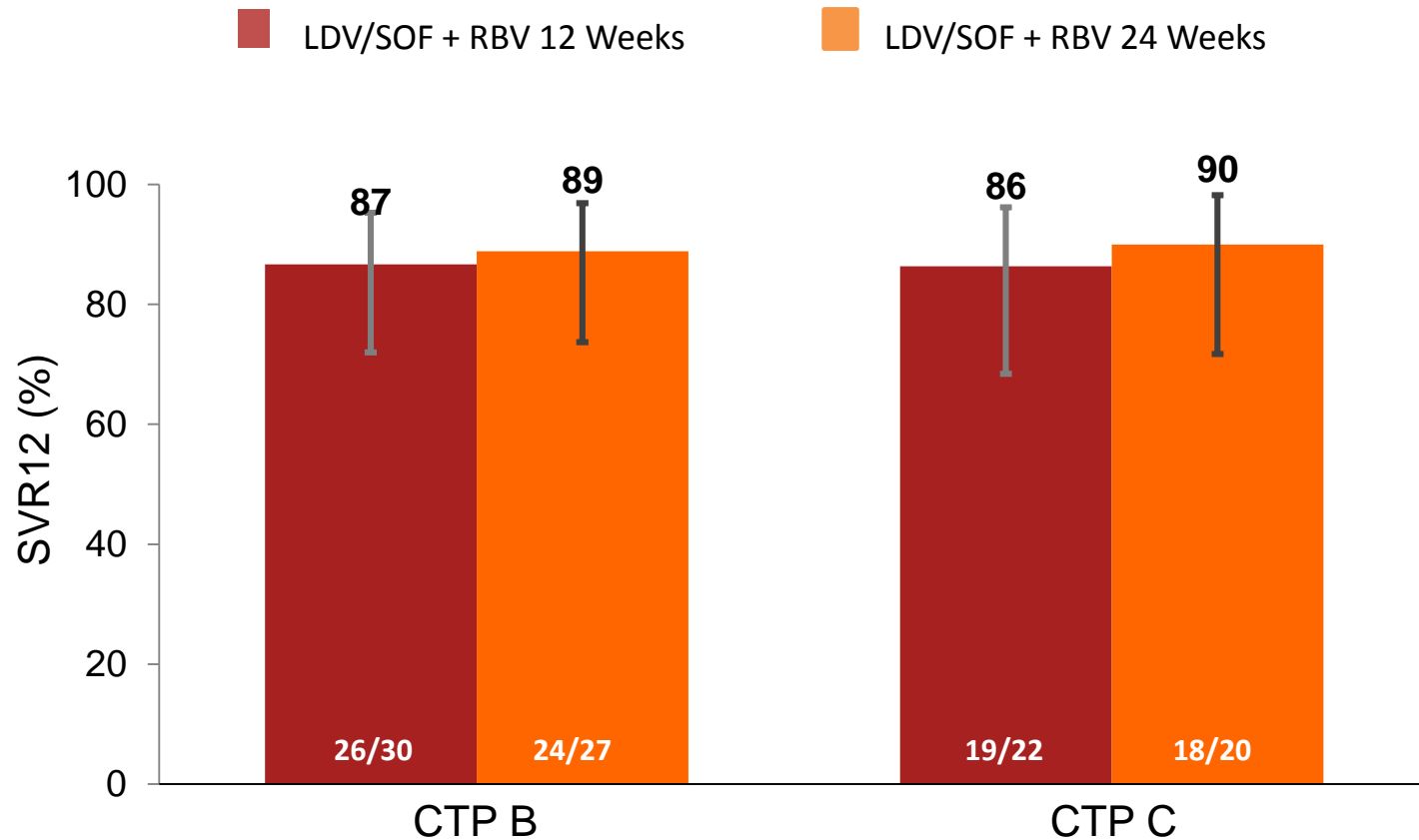
# Μελέτη SOLAR-1: LDV/SOF + RBV σε ασθενείς με HCV μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Προοπτική, πολυκεντρική μελέτη 12 ή 24 εβδομ με LDV/SOF + RBV σε πρωτο- και επανα-θεραπευόμενους ασθενείς με HCV GT 1 & 4 και CTP B (N=59) or CTP C (N=49) μη αντιρροπούμενη κίρρωση



- 108 ασθενείς με τυχαίοιση 1:1 σε 12 ή 24 εβδομ θεραπείας
- Διαστρωμάτωση σε CTP B [7-9] ή C [score 10–12]\*
- Ευρέα κριτήρια εισαγωγής:
  - Οχι ιστορικό μεταμόσχευσης οργάνου (και ήπατος)
  - Οχι ΗΚΚ
  - Ολ χολερυθρίνη  $\leq 10$  mg/dL, Hb  $\geq 10$  g/dL
  - CrCl  $\geq 40$  mL/min, Platelets  $> 30,000$
- Δοσολογία RBV: σταδιακή αύξηση δόσης, 600–1200 mg/d

# SOLAR-1: Αποτελέσματα



**Παρόμοια αποτελεσματικότητα για διάρκεια θεραπείας 12 ή 24 εβδομάδων**

## Αποτελέσματα: Ασφάλεια

Patients, n (%)	CTP B		CTP C	
	12 Weeks n=30	24 Weeks n=29	12 Weeks n=23	24 Weeks n=26
Any AE	29 (97)	27 (93)	23 (100)	26 (100)
Grade 3/4 AE	2 (7)	8 (28)	6 (26)	11 (42)
SAEs	3 (10)	10 (34)	6 (26)	11 (42)
Tx Related SAEs	2 (7)	0	0	2 (8)
D/C due to AE	0	1 (3)	0	2 (8)
Death	1 (3)	2 (7)	2 (9)	1 (4)

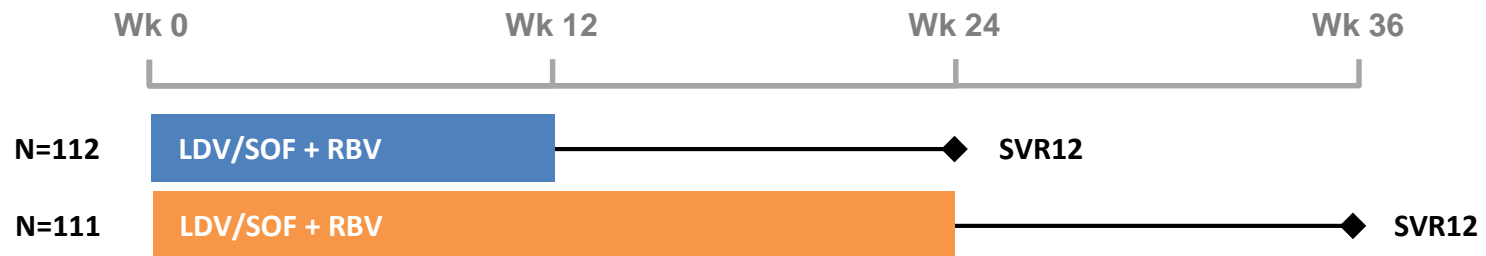
- Related SAEs: Anemia (2), hepatic encephalopathy, peritoneal hemorrhage
- Early discontinuations: Sepsis, hepatic encephalopathy, peritoneal hemorrhage
- Deaths: septic shock (2), multi-organ failure and septic shock (2), oliguric renal failure, cardiac arrest
- Patients continue to be followed for 5 years for long-term outcomes



# **Υποτροπή ηπατίτιδας C στο μόσχευμα**

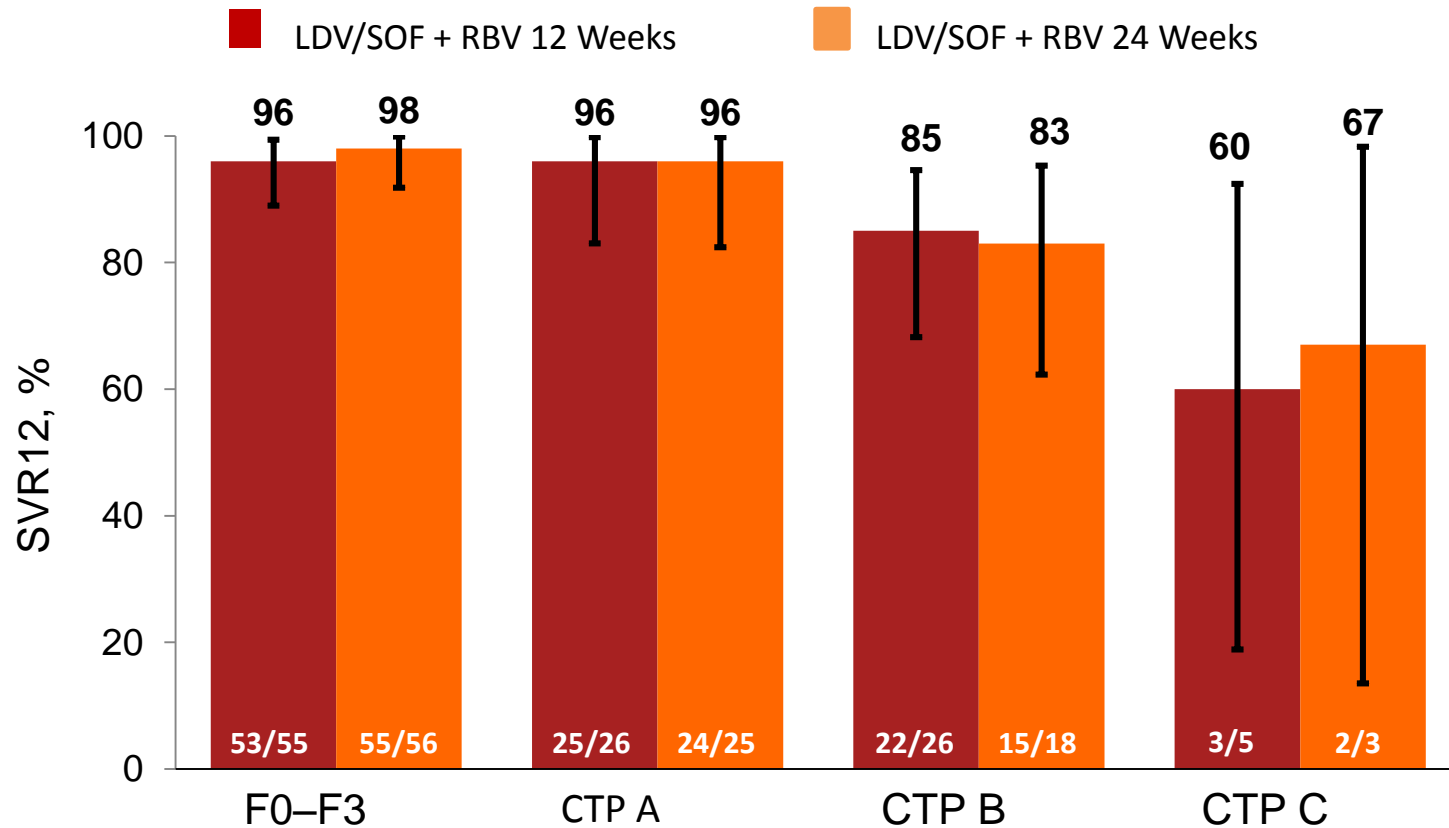
# SOLAR-1: LDV/SOF + RBV για τη θεραπεία υποτροπής της HCV λοίμωξης στο μόσχευμα

Προοπτική, πολυκεντρική μελέτη σε πρωτο- και επανα-θεραπευόμενους ασθενείς με GT 1 ή 4 και υποτροπή ηπατίτιδας C στο μόσχευμα



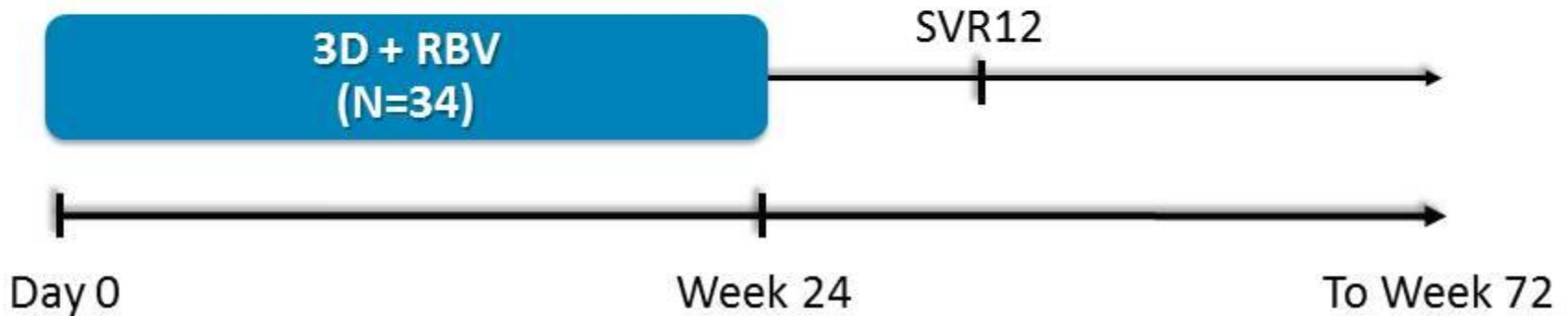
- 223 ασθενείς τυχαιοποιημένοι 1:1 για 12 ή 24 εβδομ θεραπείας
- $\geq 3$  μήνες μετά τη μεταμόσχευση
- Απουσία ΗΚΚ
- Ευρέα κριτήρια εισαγωγής:
  - Ολική χολερυθρίνη  $\leq 10$  mg/dL, Hb  $\geq 10$  g/dL
  - CrCl  $\geq 40$  mL/min, PLT  $> 30,000$
- Δόση RBV
  - F0–F3 & CTP A κίρρωση: βάσει ΣΒ (<75 kg = 1000 mg;  $\geq 75$  kg = 1200 mg)
  - CTP B & C κίρρωση: σταδιακή αύξηση δόσης, 600–1200 mg/d

# Αποτελέσματα: SVR12



Παρόμοια ποσοστά SVR μεταξύ 12 & 24 εβδομ χορήγησης LDV/SOF + RBV

# CORAL-1: Μελέτη φάσης II χορήγησης 3D+RBV σε ασθενείς με υποτροπή HCV GT 1 λοίμωξης στο μόσχευμα



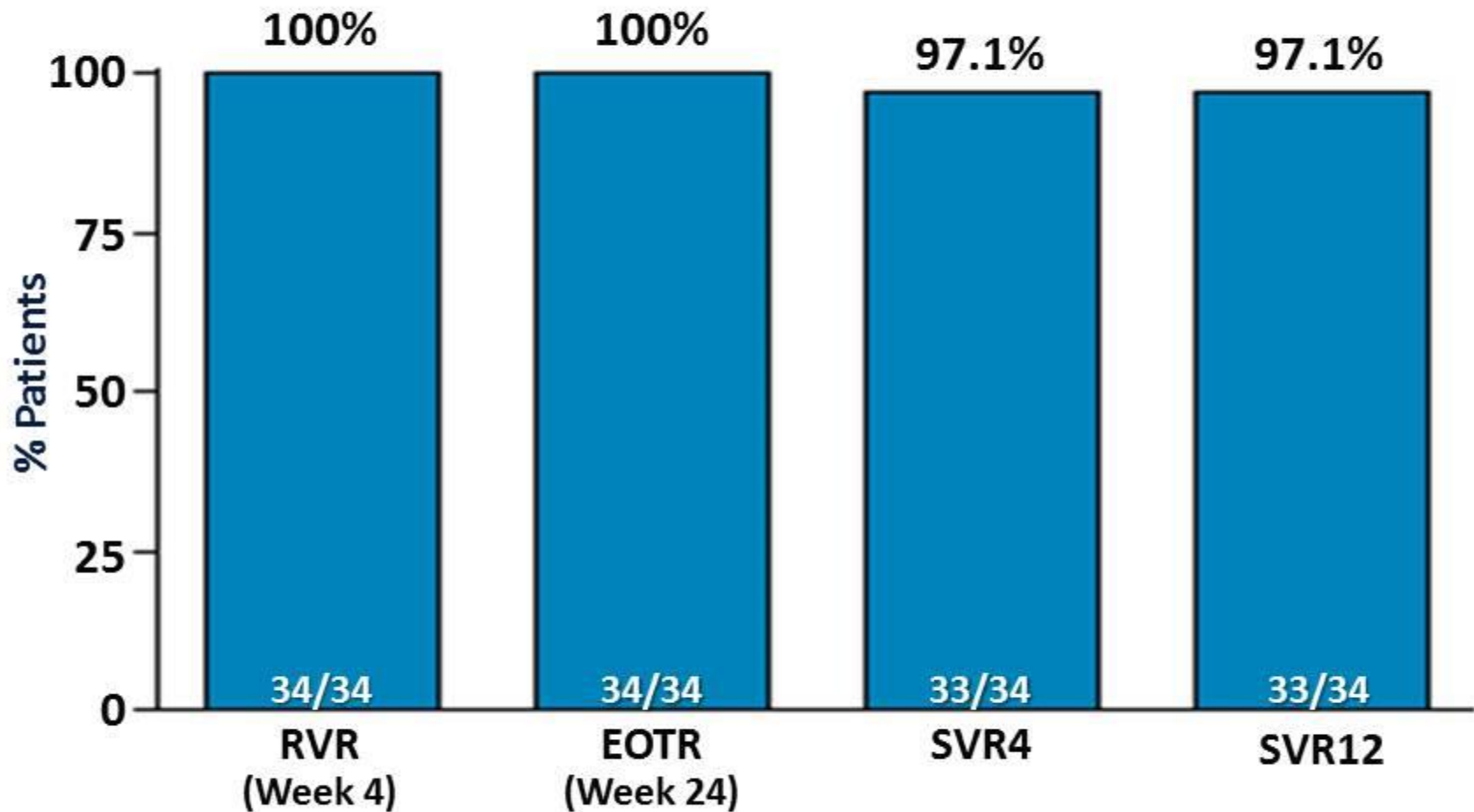
3D: co-formulated ABT-450/r/ombitasvir, 150 mg/100 mg/25 mg QD;  
dasabuvir, 250 mg BID

Η δοσολογία RBV στην ευχέρεια του ερευνητή

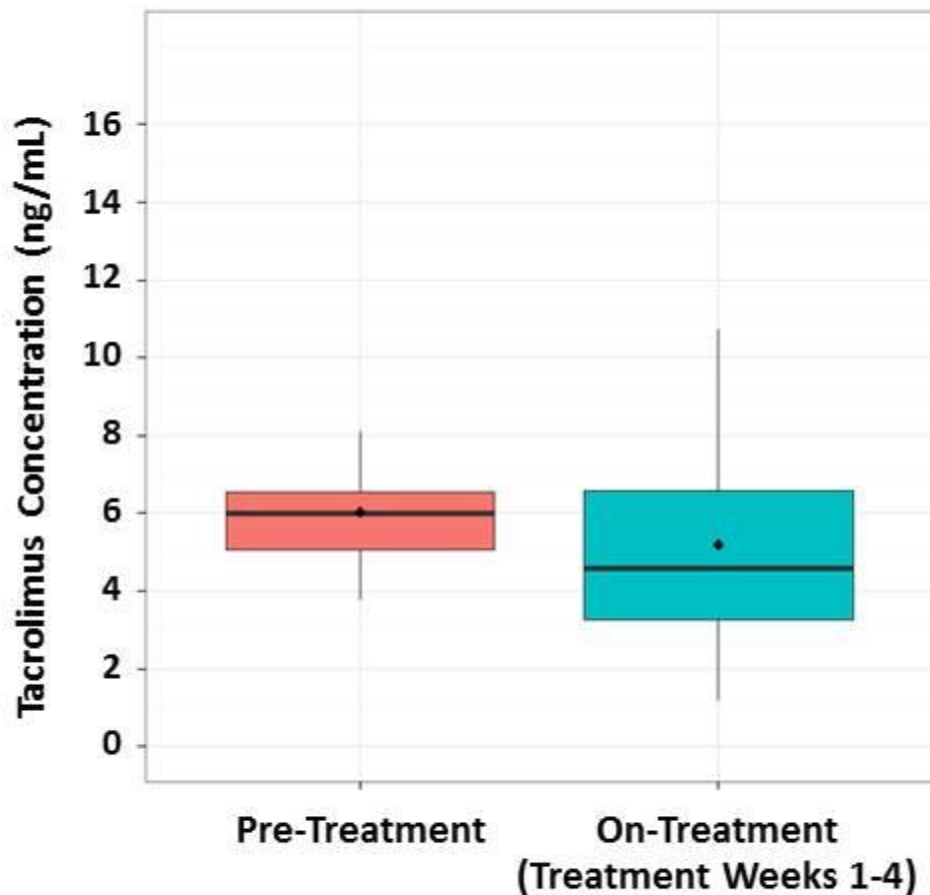
# CORAL-1: τροποποίηση δόσεων αναστολέων καλσινευρίνης

- Μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων φάσης I έδειξε ότι η χορήγηση του σχήματος 3D οδηγεί σε:
  - 7X αύξηση του χρόνου ημιζωής για TAC
  - 3X αύξηση του χρόνου ημιζωής για CYA
- Οι συνιστώμενες δόσεις των CNIs κατά τη χορήγηση 3D σχημάτων είναι:
  - TAC
    - 0.5 mg μια φορά την εβδομάδα
    - 0.2 mg κάθε 3 ημέρες
  - CYA
    - 1/5 της αρχικής δοσολογίας

# CORAL-1: Αποτελεσματικότητα



# CORAL-I: Pre-Treatment and On-Treatment Tacrolimus $C_{\text{trough}}$ Concentrations



$C_{\text{trough}}$  levels were comparable pre-treatment and on-treatment

TAC dose was 0.5 to 1.0 mg at 1-2 week intervals for most patients

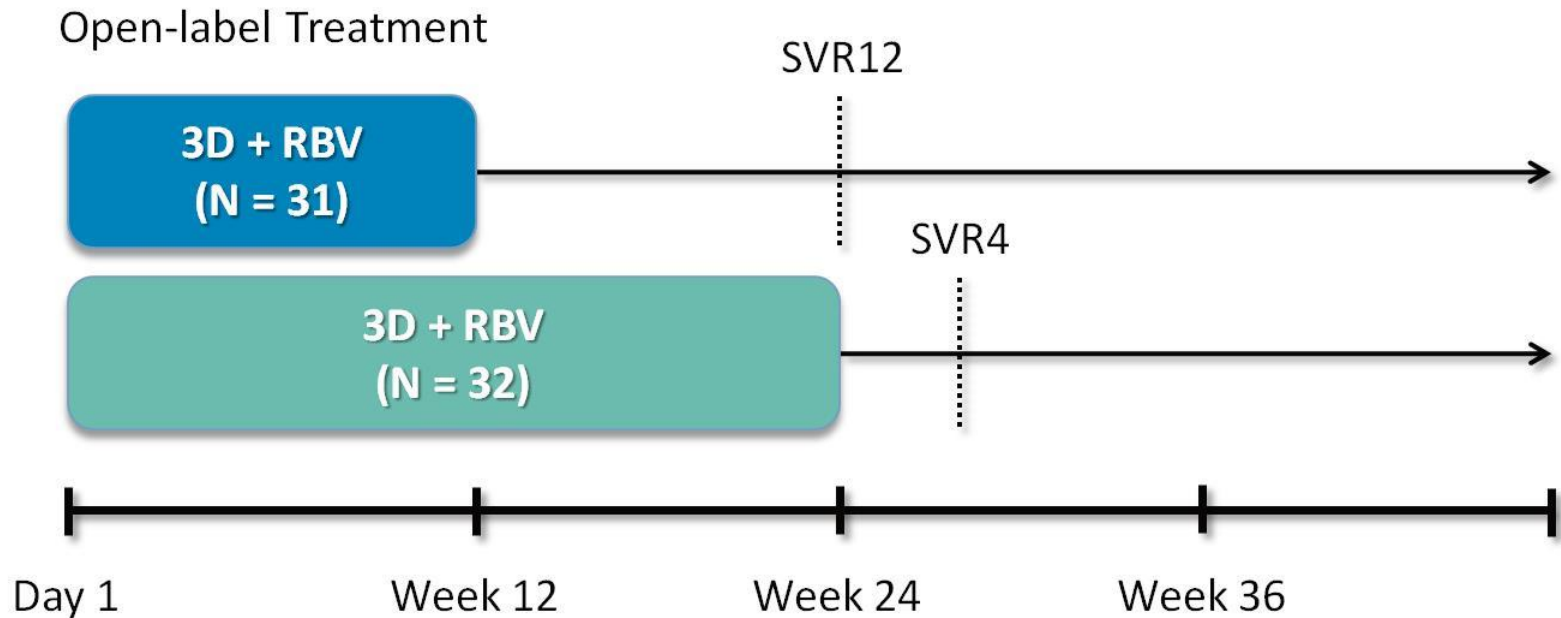
5 patients experienced a TAC level >15 ng/mL (15.7-34.1 ng/mL)

- 4/5 patients had identified TAC dosing errors
- 2 patients had associated creatinine increases (1.8 and 1.4 mg/dL), which normalized when dosing was corrected

# **HCV/HIV συλλοίμωξη**



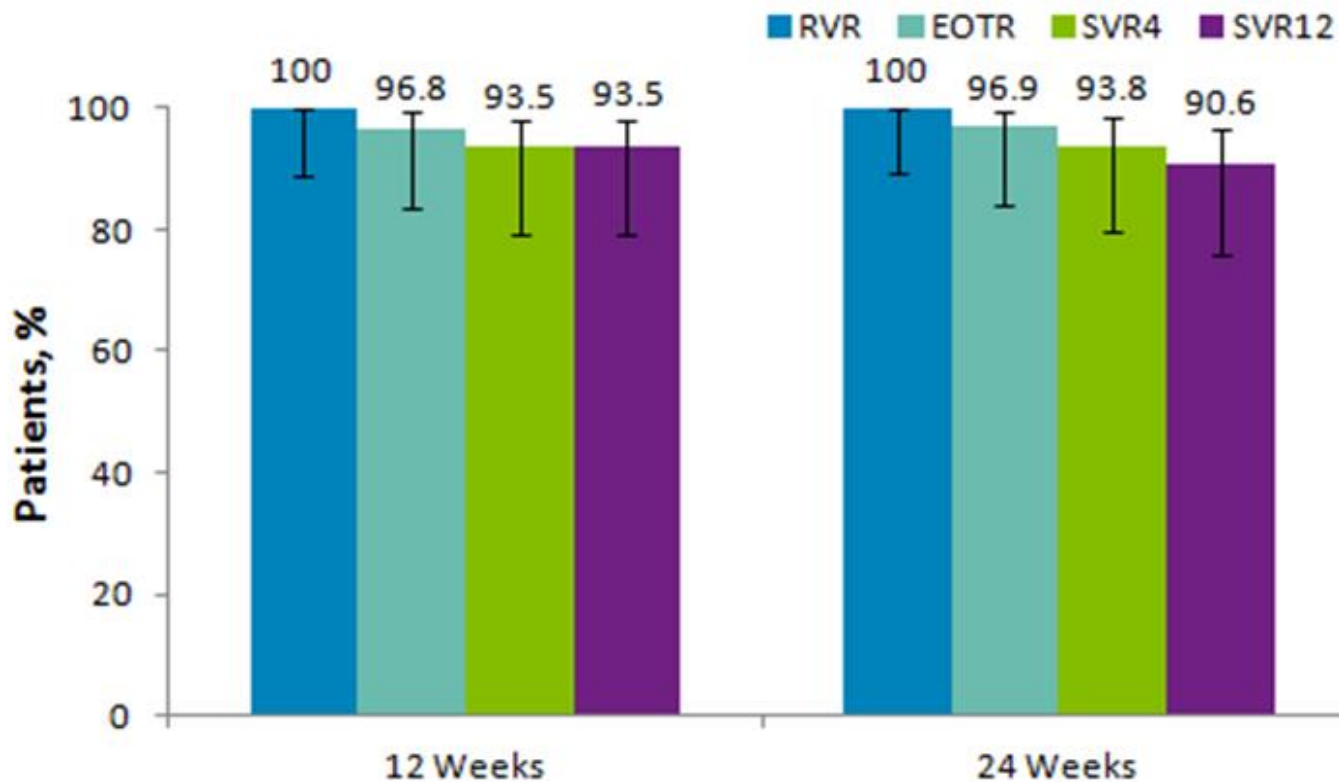
# Μελέτη TURCOISE-1: 3D+RBV σε ασθενείς με HCV/HIV συλλοίμωξη



**3D:** coformulated ABT-450/r\*/ombitasvir, 150 mg/100 mg/25 mg QD; dasabuvir, 250 mg BID

**RBV:** 1000 or 1200 mg daily according to body weight in 2 divided doses (<75 kg and ≥75 kg, respectively)

# Turquoise I: Αποτελέσματα για 12 & 24 weeks



# Συμπεράσματα

- Εξαιρετικά αποτελέσματα SVR από τη χορήγηση νεότερων DAAs σε ειδικές κατηγορίες ασθενών
- Μειωμένη διάρκεια θεραπείας σε 12/24 εβδομάδων
- Πολύ καλά δεδομένα ασφάλειας
- Οι «δύσκολοι» πληθυσμοί παύουν να υφίστανται
- Αναμονή για επιβεβαίωση αποτελεσμάτων μελετών στην κλινική πράξη
- Προσδοκία για σημαντική βελτίωση του φορτίου της νόσου στο άμεσο μέλλον



# Αποτελέσματα: Συνολική Ασφάλεια

Ασθενείς, n (%)	F0-F3		CTP A		CTP B		CTP C	
	12 Wk n=55	24 Wk n=56	12 Wk n=26	24 Wk n=25	12 Wk n=26	24 Wk n=26	12 Wk n=5	24 Wk n=4
AEs	55 (100)	55 (98)	25 (96)	24 (96)	25 (96)	26 (100)	5 (100)	4 (100)
Grade 3–4 AEs	15 (27)	14 (25)	4 (15)	7 (28)	6 (23)	9 (35)	1 (20)	1 (25)
Σοβαρές AEs	6 (11)	12 (21)	3 (12)	4 (16)	5 (19)	11 (42)	1 (20)	4 (100)
Σοβαρές και σχετιζόμενες AEs	2 (4)	1 (2)	2 (8)	2 (8)	0	1 (4)	0	0
Διακοπή θεραπείας λόγω ΑΕ	0	2 (4)	1 (4)	0	0	3 (12)	0	0
Θάνατος λόγω θεραπείας	0	0	1 (4)	0	1 (4)	2 (8)	0	0

- AEs leading to DC: shortness of breath, hemoperitoneum, thoracic aorta aneurysm dissection, seizure, elevated ALT/AST, dyspnea
- Treatment-emergent death: progressive multifocal leukoencephalitis, thoracic aorta aneurysm dissection, internal bleeding, complications of cirrhosis