

Update terapia HCV



Epatocentro Ticino

Dr.med. Lorenzo Magenta

01.02.2014



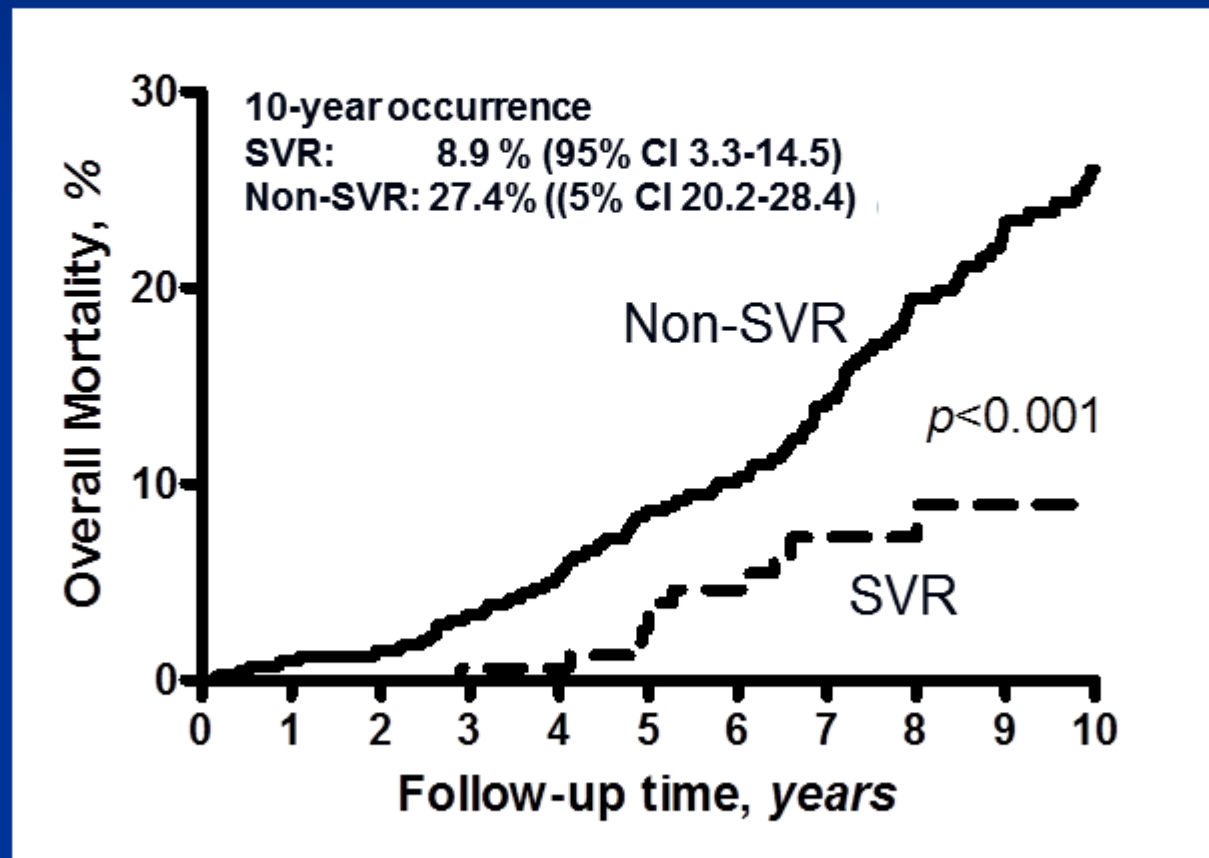
Obiettivi/endpoints della terapia anti-HCV

- **Obiettivo:** eradicare l'infezione da HCV (= **guarigione**) ed evitare le complicazioni della malattia epatica HCV-correlata
- **Endpoint:** risposta virologica sostenuta (**SVR** -> HCV-RNA non quantificabile (12-)24 settimane dopo il termine della terapia)
- **Il grado di fibrosi è il parametro fondamentale per decidere indicazione a terapia (non il valore delle ALT o la viremia)**



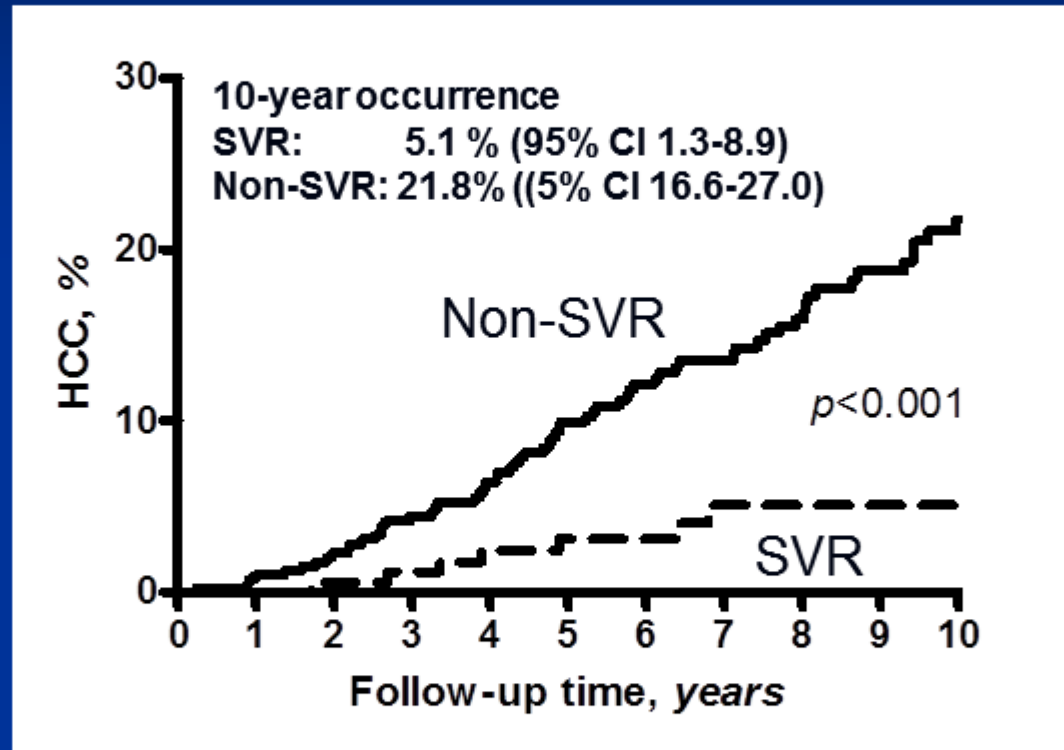
SVR Reduces *All-Cause* Mortality

Long-term follow-up of patients with F3/F4 post-treatment



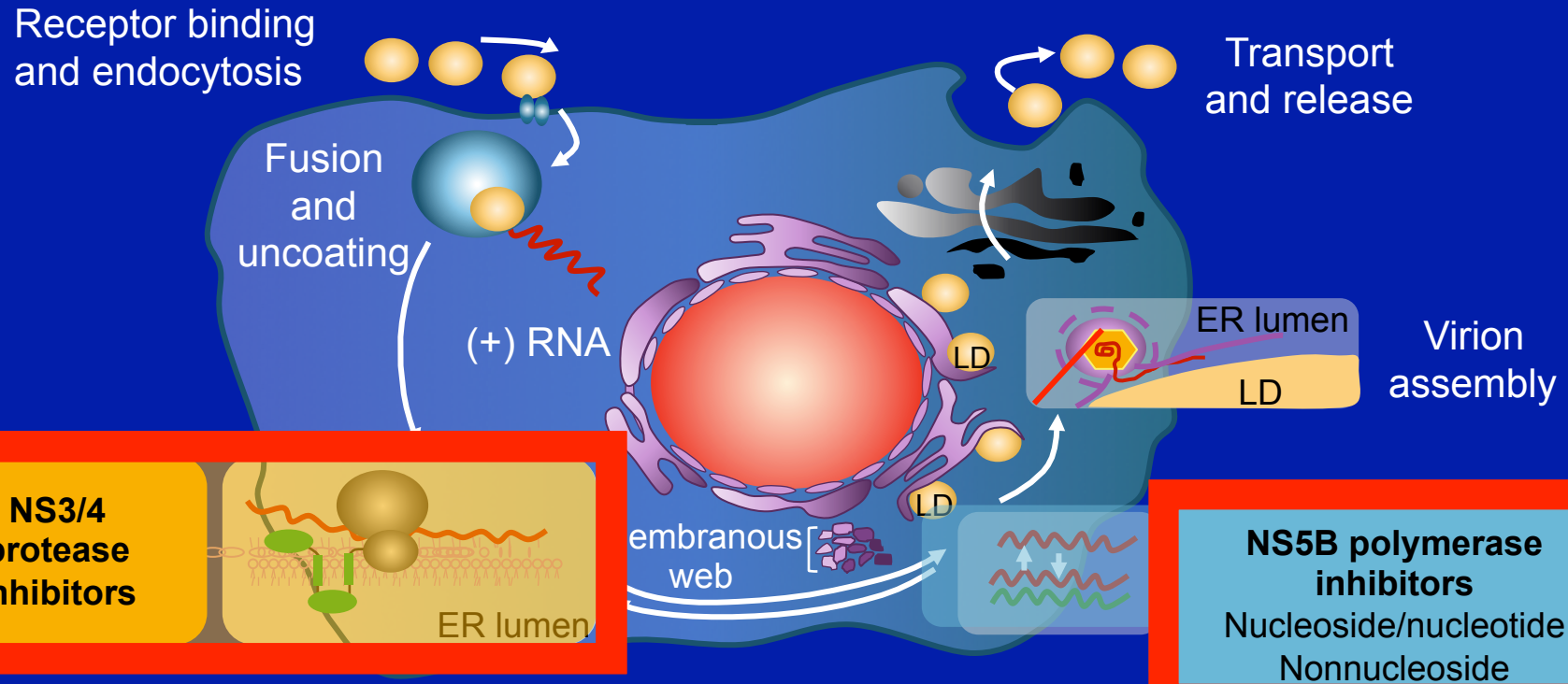
SVR is not a surrogate = reduced **all-cause** mortality

HCC still occurs post-SVR



- However – HCC curable if found early
- Surveillance necessary but effective

HCV Life Cycle and DAA Targets



...previr

...buvir

...asvir

*Role in HCV life cycle not well defined



Alcuni DAA in fase di sviluppo ...

Inibitori della proteasi	Inibitori NS5A	Inibitori della polimerasi
<p>Prima generazione: Telaprevir Boceprevir</p> <p>Seconda generazione: <u>Simeprevir</u> (Jansenn) <u>Faldaprevir</u> (BI) Asunaprevir (BMS) Paritaprevir/ritonavir (Abbvie) Sovaprevir (Achillion) Grazoprevir (Merck) ACH-2684 (Achillion)</p>	<p>Daclatasvir (BMS) Ledipasvir (Gilead) GS-5816 (Gilead) Ombitasvir (Abbvie) ACH-3102 (Achillion) Elbasvir (Merck) PPI-668 (Presidio) Samatasvir (Idenix)</p>	<p>Inibitori nucleosidici: Sofosbuvir (Gilead) VX-135 (Vertex)</p> <p>Inibitori non nucleosidici: Deleobuvir (BI) Beclabuvir (BMS) GS-9669 (Gilead) Dasabuvir (Abbvie)</p>



Caratteristiche diverse classi di DAA

	Efficacia	Copertura diversi genotipi	Barriera alla resistenza	Effetti collaterali
PI prima generazione (es telaprevir)	++	+	+	+++
PI seconda generazione (es simeprevir)	+++	++	++	+
Inibitori del NS5A (es daclatasvir)	+++	++	++	+
Inibitori nucleosidici della polimerasi (es sofosbuvir)	+++	+++	+++	++
Inibitori non nucleosidici della polimerasi	++	+	+	++

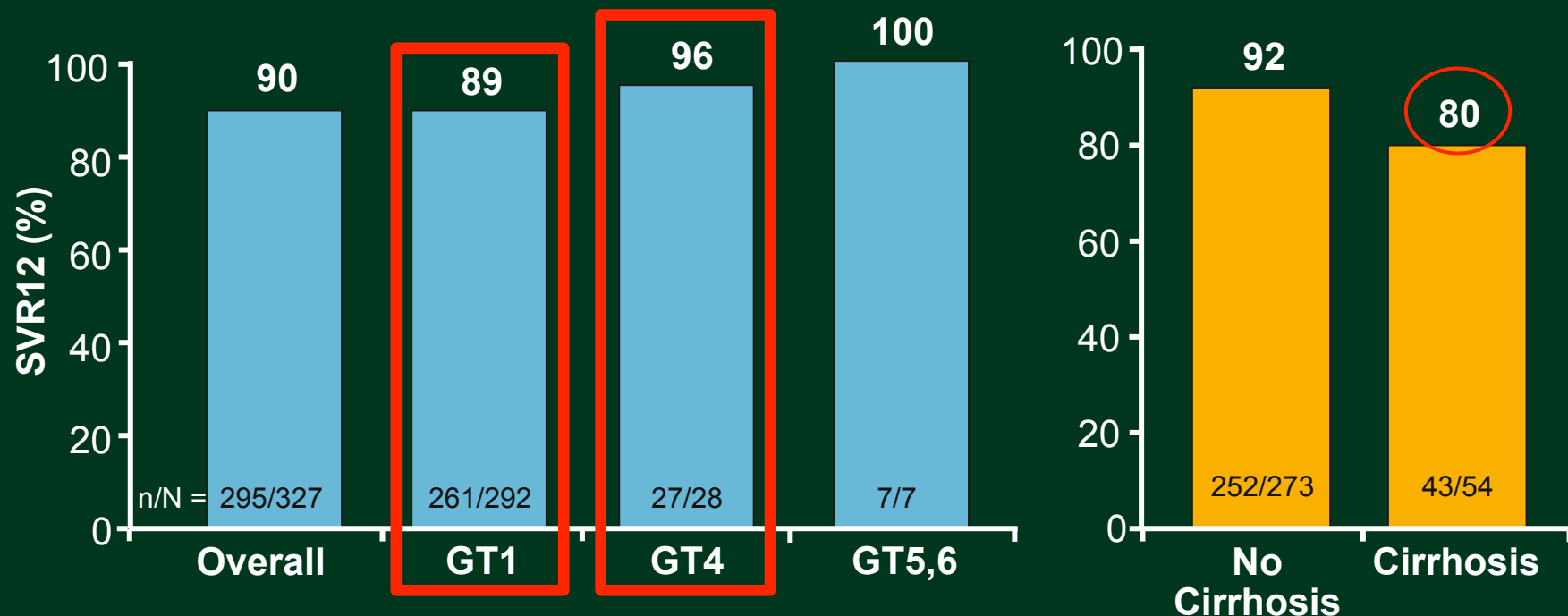
Sofosbuvir (Sovaldi®)

- In CH approvato il 28.3.14 da Swissedic, commercializzato dal 01.08.2014
- Inibitore della polimerasi, pangenotipico, rarissime resistenze, 1 cp da 400 mg al giorno
- Effetti collaterali trascurabili (rara stanchezza e cefalea)
- Trattamento approvato:
 - **Genotipo 1 e 4:** sofosbuvir, PEG, riba per 12 sett
 - **Genotipo 2:** sofosbuvir + riba per 12 sett
 - **Genotipo 3:** sofosbuvir + riba per 24 sett (sofosbuvir, PEG, riba per 12 sett)
- Costo : 19.200 CHF al mese -> limitatio (solo x pazienti con F3 o F4 o manifestazioni extraepatiche sintomatiche)

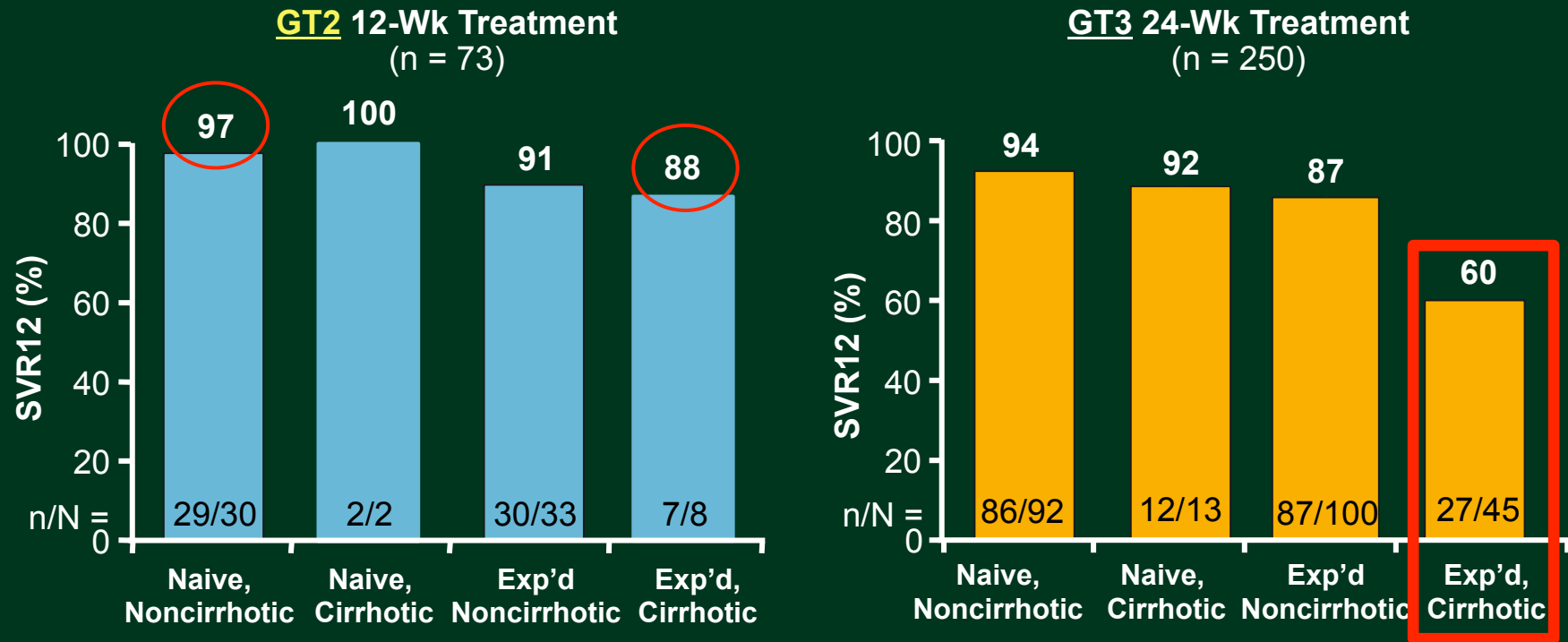


NEUTRINO: Sofosbuvir + P/R for 12 Weeks in Treatment-Naive GT 1/4/5/6 HCV

- Open-label, single-arm study of sofosbuvir 400 mg QD + P/R for 12 weeks in treatment-naive patients with GT1/4/5/6 HCV
 - 17% cirrhosis; 89% GT1; 9% GT4; < 1% GT5; 2% GT6



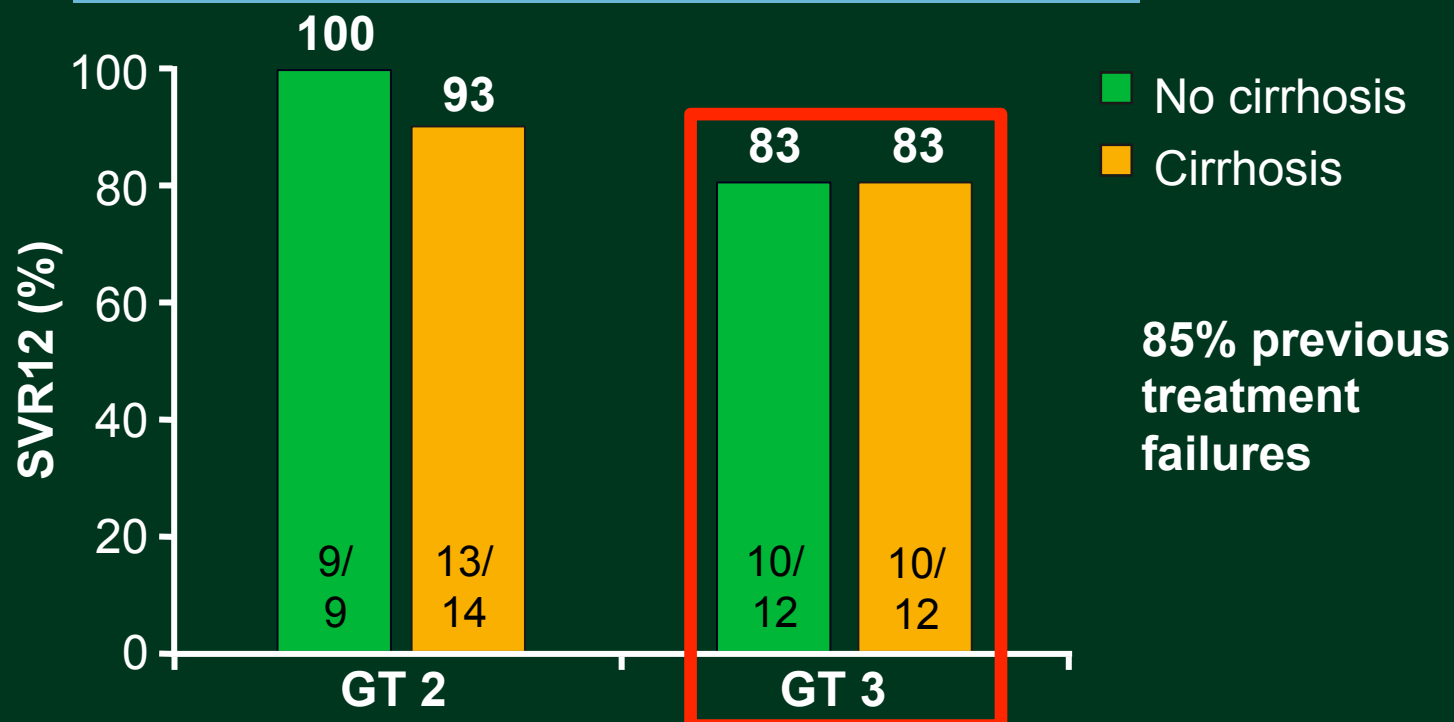
VALENCE: SVR12 With 12 or 24 Wks of SOF + RBV in GT2 and GT3 Pts



- No increase in AEs seen with longer duration treatment
 - AEs seen consistent with RBV

Do We Still Need IFN for GT3?

LONESTAR-2: SOF + PegIFN + RBV x 12 wks



- Small single-center study but looks promising. . .
- IFN is not dead yet!

Simeprevir (Olysio®)

- Commercializzato negli USA dal 11.2013, in CH da poco approvato da Swissmedic (in commercio prima metà 2015?)
- Inibitore della proteasi di seconda generazione:
-> efficace solo su **gen 1** e **gen 4**, 1 cp da 150 mg al giorno
- Effetti collaterali lievi (rash 25%, aumento bilirubina indiretta)
- Trattamento inizialmente previsto con **PEG-IFN + Riba + Simeprevir** per 12 sett, seguito da:
 - 12 sett di Peg-IFN/Riba in pz naive e relapsers (incl cirrosi)
 - 36 sett di PEG-IFN/Riba in pz non responders (sia partial che null) a precedenti terapie



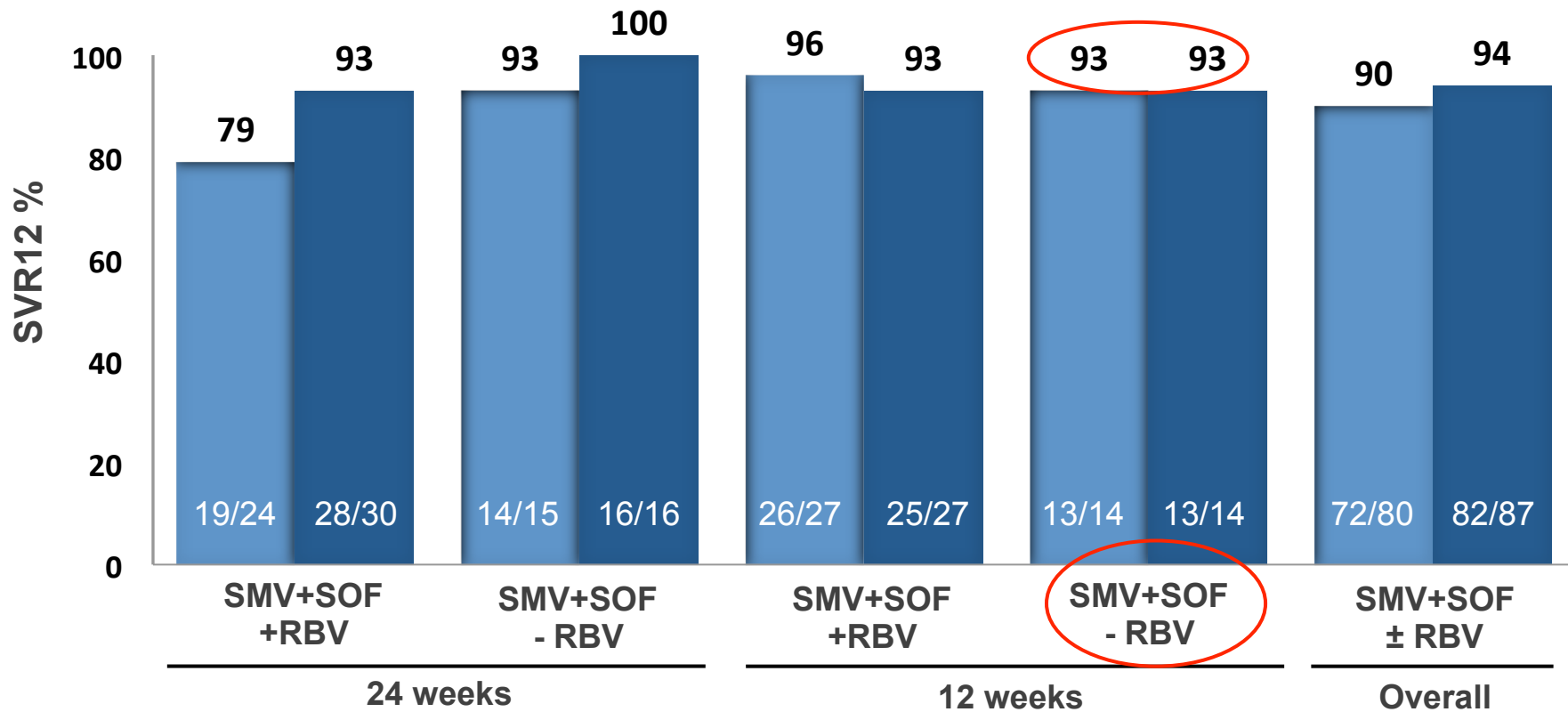
Sofosbuvir + Simeprevir (\pm RBV)

- Terapia interferon-free (e ribavirin-free) comprendente un inibitore della proteasi (seconda generazione) e un inibitore della polimerasi
- Efficace solo per genotipo 1 + 4
- 12 settimane di terapia con 2 cp al giorno (e scarsi effetti collaterali)
- La ribavirina può essere aggiunta in pazienti pretrattati non responders e cirrotici



COSMOS: SVR12 (ITT) Cohorts 1 and 2

- **Cohort 1:** Prior null responders (METAVIR F0–F2), n=80
- **Cohort 2:** Treatment-naïve and prior null responders (METAVIR F3–F4), n=87

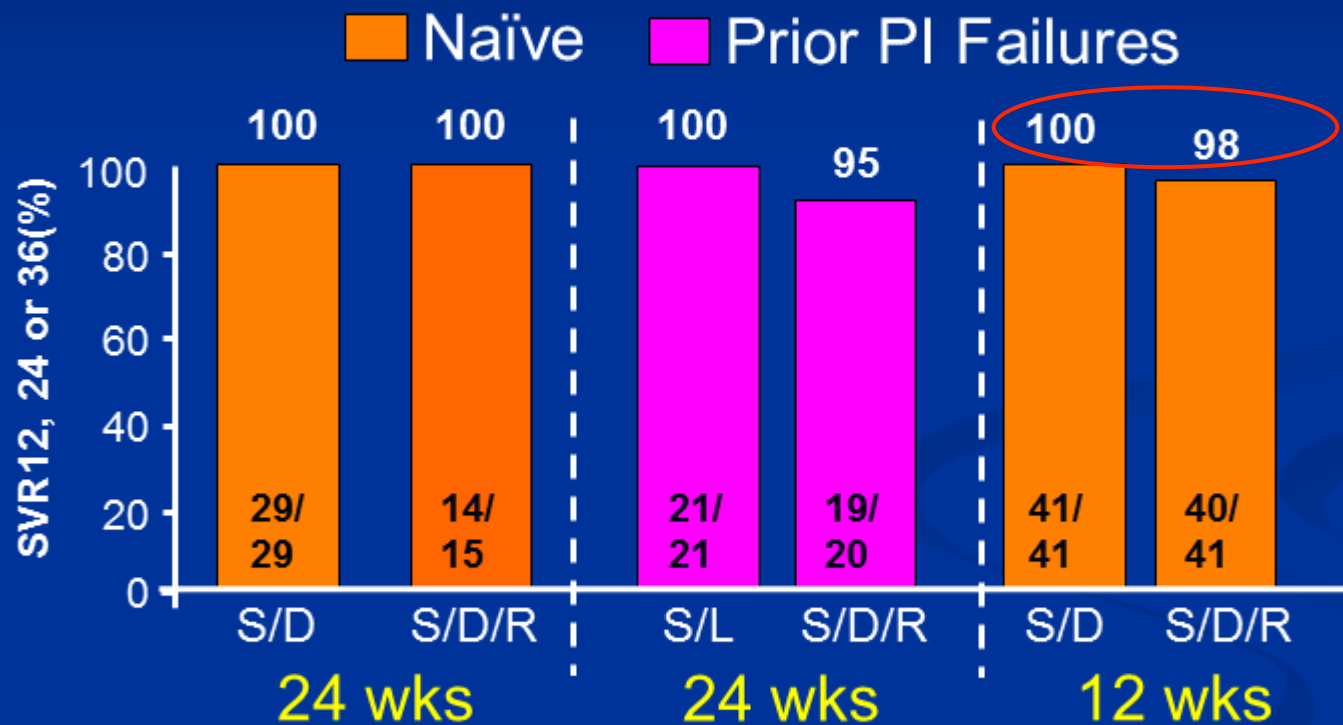


Sofosbuvir + Daclatasvir (Daklinza®) ± RBV

- Terapia interferon-free (e ribavirin-free) comprendente un inibitore della polimerasi e un inibitore NS5A da poco approvata in Europa (in CH prima metà 2015?)
- Efficace su tutti i genotipi (pangenotipica)
- 12 settimane di terapia con 2 cp al giorno per pazienti naive, 24 settimane per pretrattati (inclusi fallimenti a telaprevir/boceprevir)
- La ribavirina può essere aggiunta in pazienti pretrattati non responders e cirrotici



Nuc (sofosbuvir) + NS5A (daclatasvir) +/- RBV



- Includes 20% with cirrhosis
- Almost all cured – 12 wks adequate, RBV unnecessary

Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®) ± RBV

- Terapia interferon-free (e ribavirin-free) comprendente un inibitore della polimerasi e un inibitore NS5A approvato da Swissmedic e commercializzata in CH dal 01.02.2015 (costo 20.787 CHF/month)
- Approvato solo per **genotipo 1** ma efficace anche su gen 4 (minor efficacia su genotipo 3 spt con cirrosi)
- 12 settimane di terapia con **1 cp** al giorno per pazienti naive e pretrattati (inclusi fallimenti a telaprevir/boceprevir), 24 settimane solo per cirrotici pretrattati
- La ribavirina può essere aggiunta in pazienti pretrattati non responders e cirrotici



Protocolli fase III con sofosbuvir/ledipasvir

Studio	Popolazione	Trattamento	Durata	SVR12
ION-1 (865 pazienti)	Gen1; Naïve ; 15% cirrotici	SOF/LDV	12 weeks	99%
		SOF/LDV + RBV	12 weeks	97%
		SOF/LDV	24 weeks	98%
		SOF/LDV + RBV	24 weeks	99%
ION-2 (440 pazienti)	Gen1; experien ced (anche con PI) ; 20% cirrosi	SOF/LDV	12 weeks	94%
		SOF/LDV + RBV	12 weeks	96%
		SOF/LDV	24 weeks	99%
		SOF/LDV + RBV	24 weeks	99%
ION-3 (647 pazienti)	Gen1; naïve; non cirrotici	SOF/LDV	8 weeks	94%
		SOF/LDV + RBV	8 weeks	93%
		SOF/LDV	12 weeks	95%
Electron (25 pazienti)	Gen1; naïve; non cirrotici	SOF/LDV + RBV	6 weeks	68%

Paritaprevir/r + Ombitasvir (Viekirax®) + Dasabuvir (Exviera®) +/- RBV

- Approvato il 25.11.14 da Swissmedic, commercializzata in CH dal 01.02.2015 (costo: 20.652 CHF/mese)
- Terapia interferon-free comprendente un inibitore della proteasi boosterato con ritonavir, un inibitore della polimerasi e un inibitore NS5A (in totale **4 cp al giorno**)
- Approvato solo per **genotipo 1** (efficace anche su gen 4)
- 12 settimane di terapia con 9-10 cp al giorno (in 2 dosi) per pazienti naive e pretrattati (24 settimane per gen 1a, cirrotici, null responder)
- Ribavirina sempre richiesta nei pz cirrotici e/o con gen 1a (e costituisce il grosso delle pastiglie giornaliere)

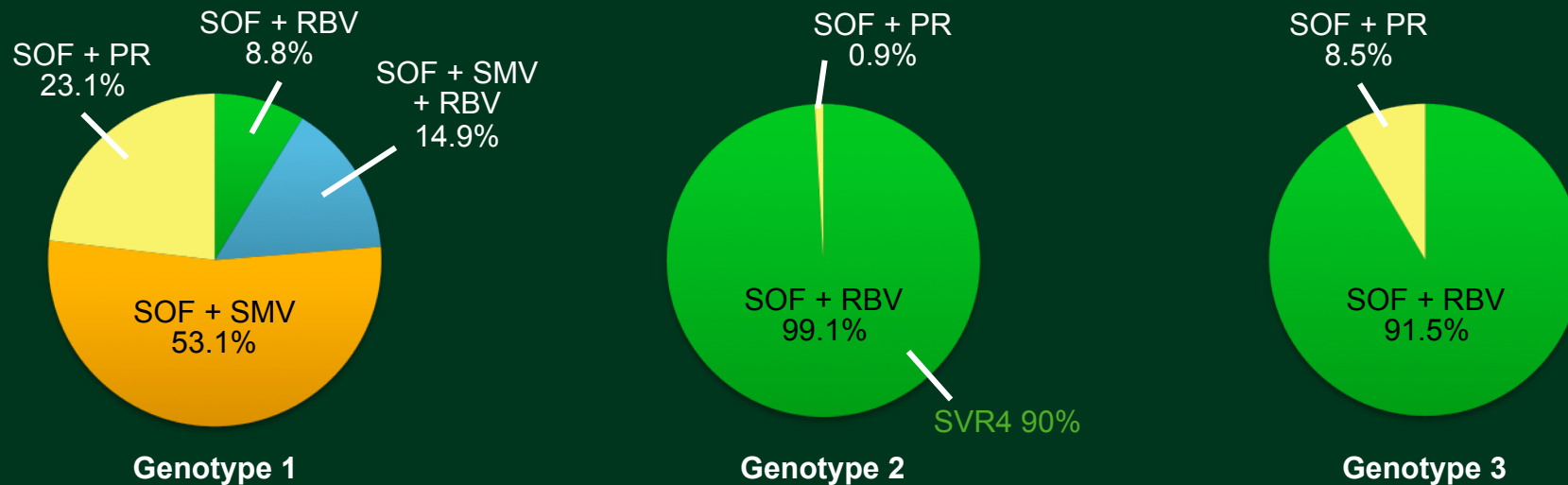


Protocolli Abbvie fase II/III

Nome	Disegno	N° pz	SVR12
Sapphire-1	Naïve, gen1; 3D/RBV; 12 weeks; no cirrhosis	631	96%
Sapphire-II	Treatment experienced, gen1; 3D/RBV; 12 weeks; no cirrhosis	394	96%
Pearl-II	Treatment experienced, gen1; 3D vs 3D/RBV; 12 weeks; no cirrhosis	179	3D = 100% 3D/RBV = 97%
Pearl-III	Naïve, gen1b; 3D vs 3D/RBV; 12 weeks; no cirrhosis	419	3D = 99% 3D/RBV = 99%
Pearl-IV	Naïve, gen1a; 3D vs 3D/RBV; 12 weeks; no cirrhosis	305	3D = 90% 3D/RBV = 97%
Turquoise-II	Naïve o experienced, gen1; 3D/RBV; 12 vs 24 weeks; compensated cirrhosis	380	12 weeks = 92% 24 weeks = 96%
Coral-I	Trapiantati con recidiva di gen1 post-trapianto; 3D/RBV; 24 weeks	34	96%

HCV-TARGET: Observational Study of Real-World Outcomes With DAAs

- HCV-TARGET: longitudinal, observational study involving 38 academic and 15 community medical centers in the United States, Germany, and Canada
- Current analysis includes data from 2063 sequentially enrolled pts receiving SOF-based regimens
- IFN-free regimens dominate treatment choice

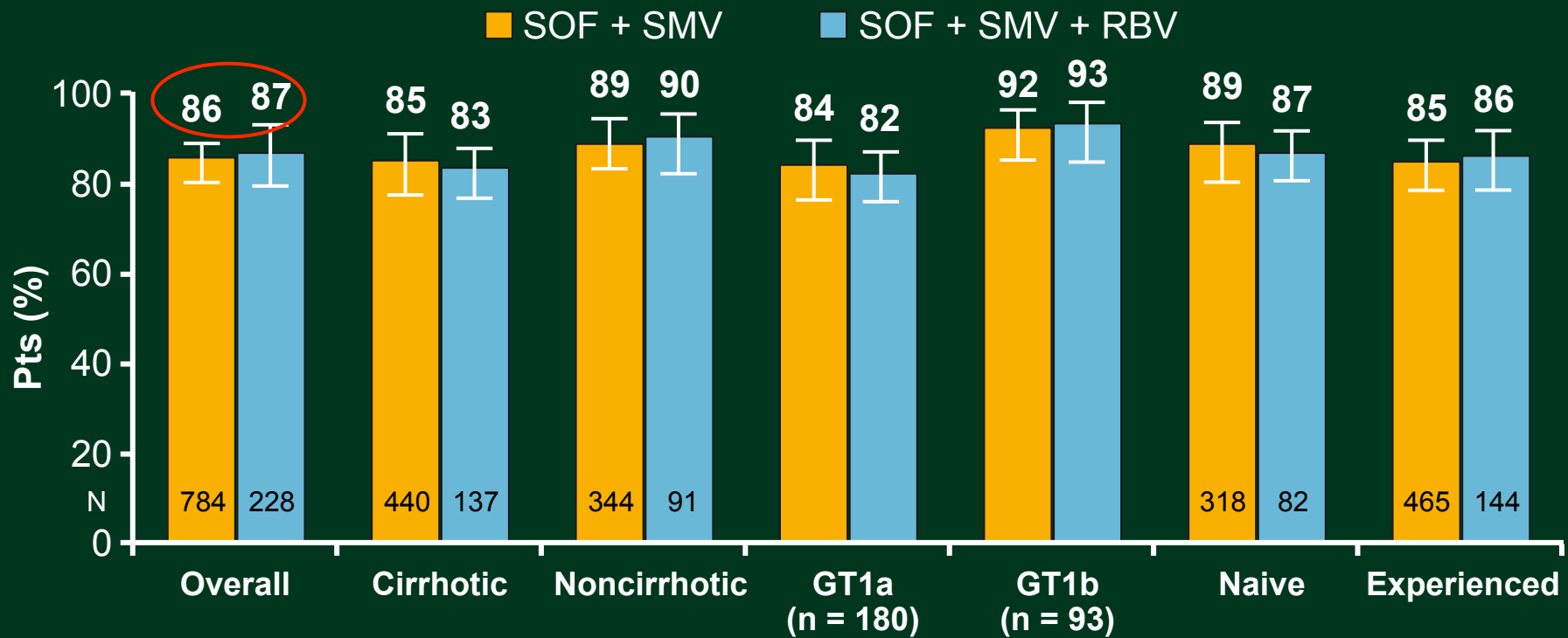


HCV-TARGET: Baseline Characteristics

Characteristic	SOF + PR (n = 384)	SOF + RBV (n = 667)	SOF + SMV (n = 784)	SOF + SMV + RBV (n = 228)	All Pts (N = 2063)
Mean age, yrs (range)	53.9 (23-79)	56.9 (21-82)	59.5 (20-83)	58.8 (29-80)	57.6 (20-83)
▪ Older than 65 yrs of age, %	8.1	19.7	24.6	17.8	19.2
Race, %					
▪ Black	18	6	13	15	12
▪ White	70	81	75	78	76
Treatment experienced, %	45	44	59	63	52
▪ PI failure	27	8	25	31	18
Cirrhosis, %	31	45	56	60	48
▪ Hx decompensation	11	50	45	51	43
▪ MELD > 10	17	44	33	29	34
Liver transplant, %	7	9	14	14	11
HIV coinfection, %	4	3	1	3	2

Data not shown: sex, liver cancer.

HCV-TARGET: Adjusted SVR4 in GT1 HCV Pts Receiving SOF + SMV ± RBV



- SVR4/SVR12 concordance was 97.2%
- In multivariate analysis, likelihood of achieving SVR4 was associated with baseline albumin, HCV genotype, previous decompensation, and history of triple therapy failure

Conclusione

- Nel 2014 è uscita in commercio il sofosbuvir, DAA dotato di migliore attività antivirale, migliore tollerabilità, dosaggio once-daily, e soprattutto la prima terapia senza interferone (per gen 2 e 3)
- Dal febbraio 2015 escono in commercio diverse combinazioni interferon (e talvolta ribavirin)-free da adattare al singolo paziente (elevatissima efficacia ed effetti collaterali trascurabili)
- L'interferone dal febbraio 2015 va definitivamente in pensione.....



Conclusione

- Nuove combinazioni solo perorali -> molto importante l'aderenza per evitare lo sviluppo di resistenze (soprattutto nei pazienti experienced e cirrotici)
- Progressi terapeutici -> assoluta necessità di diagnosticare tutti i casi di HCV.....
- Se i costi dei farmaci caleranno nel futuro, è ipotizzabile una strategia di eradicazione mondiale dell'epatite C?



Grazie dell'attenzione !



**I WANT YOU
TO GET A HCV TEST**