

NOVÁ ANTIVIROTIKA V LÉČBĚ HCV INFEKCE

Soňa Fraňková

Klinika hepatogastroenterologie

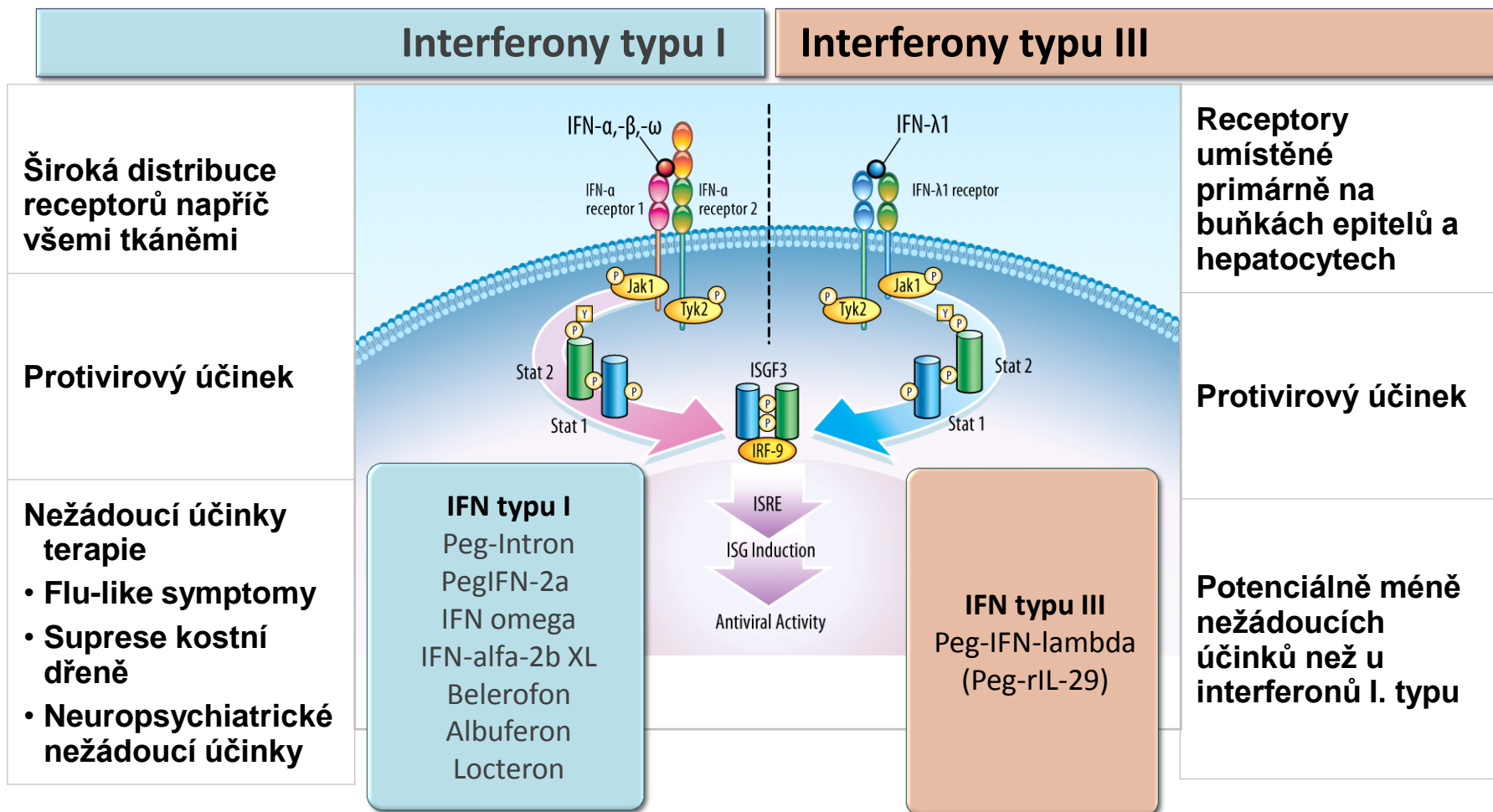
Transplantcentrum IKEM

Bude budoucnost v léčbě HCV bez interferonu?

- Nevzniká rezistence
- Je levný
- Jsou s ním dlouholeté zkušenosti
- Funguje i na ostatní infekce (HBV)
- Nežádoucí účinky
- Četné kontraindikace

Cílem je bezpečnější a účinnější
interferon

IFN-lambda-indukovaná protivirová aktivita přes podobnou signální dráhu, ale jiný receptor

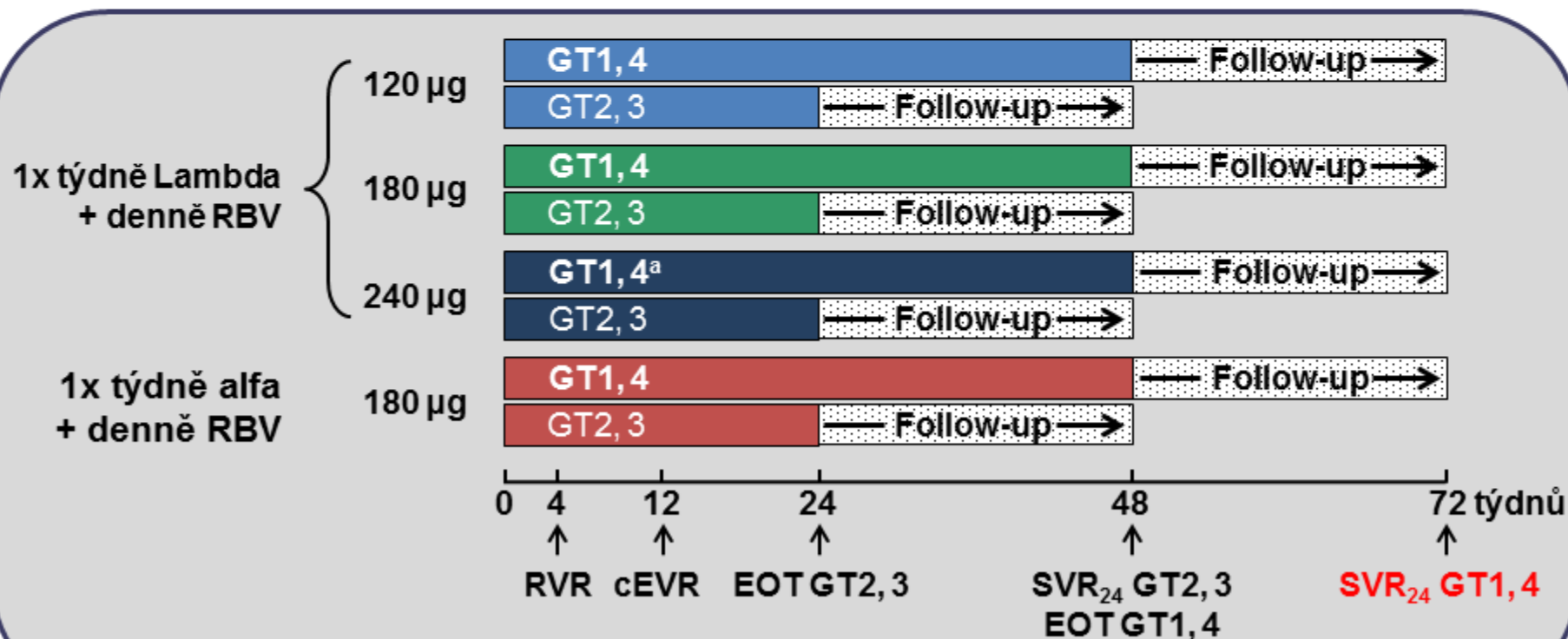


Peginterferon Lambda-1a (Lambda) Compared With Peginterferon Alfa-2a (Alfa) in Treatment-Naive Patients With HCV Genotypes 1 or 4: SVR₂₄ Results From EMERGE Phase 2b

- Léčba HCV infekce interferonem a ribavirinem je limitována nežádoucími účinky, zejména hematologickou toxicitou
- Peginterferon lambda-1a (Lambda) je interferon typu III, má vysokou protivirovou aktivitu a příznivou distribuci receptorů
- Studie EMERGE 2b srovnává účinnost a bezpečnost Lambda s peginterferonem alfa-2a (alfa), v kombinaci s ribavirinem, u naivních pacientů s chronickou hepatitidou C

Design studie EMERGE 2b

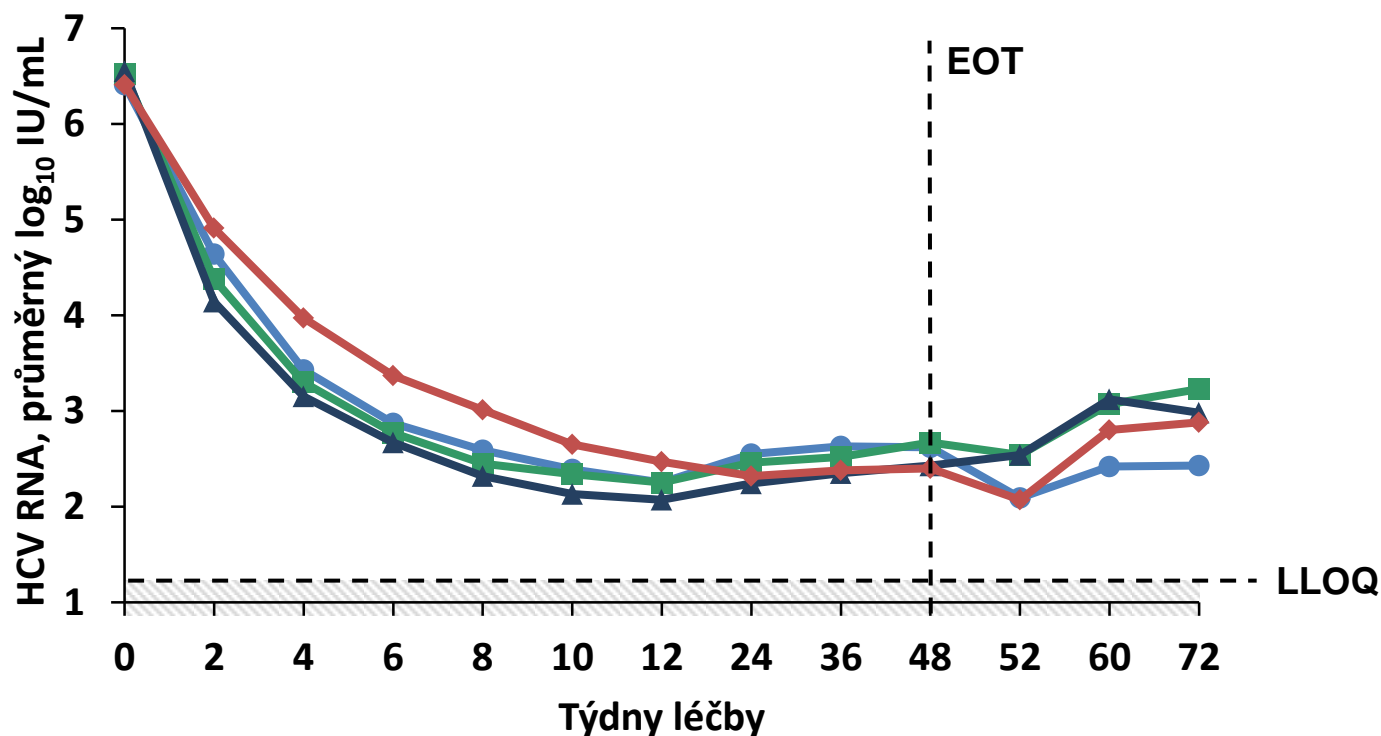
- 526 naivních pacientů s chronickou HCV infekcí, genotyp 1,2,3 nebo 4
- Randomizace 1:1:1:1 do větví alfa, nebo 1 ze 3 různých dávek Lambda, podávaných 1x týdně v kombinaci s ribavirinem (doporučené dávkování dle váhy a GT)
- Výsledky z týdne 72 (SVR_{24}) pro genotypy 1 a 4



^a Genotypy 1 a 4: dávka 240 µg redukována na 180 µg (Duben 2011).

Průměrné hodnoty HCV RNA v průběhu léčby

● Lambda 120 µg ■ Lambda 180 µg ▲ Lambda 240 µg ◆ Alfa 180 µg



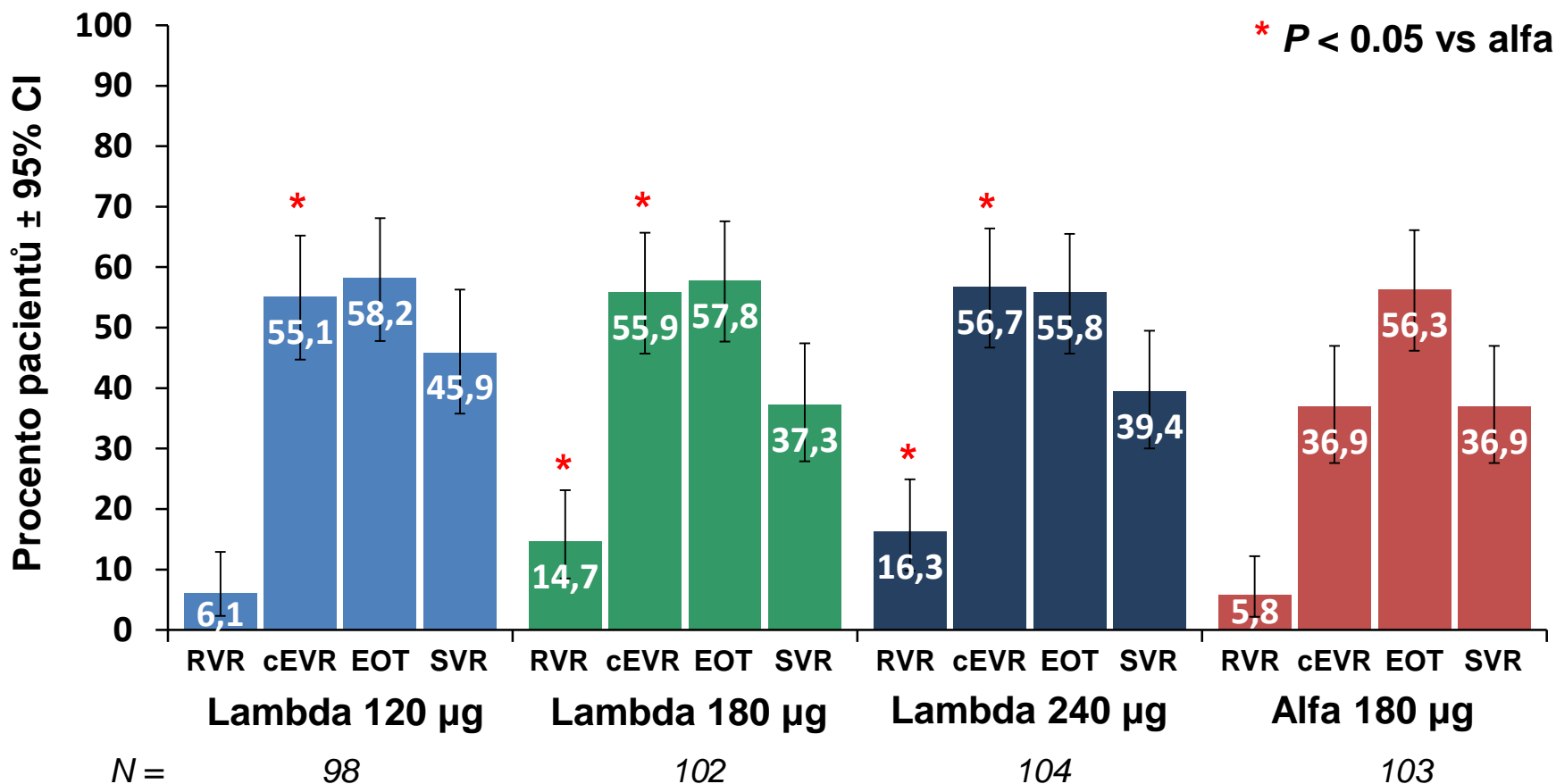
Zaznamenan rychlejší a hlubší pokles HCV RNA při léčbě IFN-Lambda

Modified intention-to-treat (mITT) efficacy analysis: discontinuations prior to an endpoint classified as nonresponders.

LLOQ, lower limit of quantitation: 25 IU/mL.

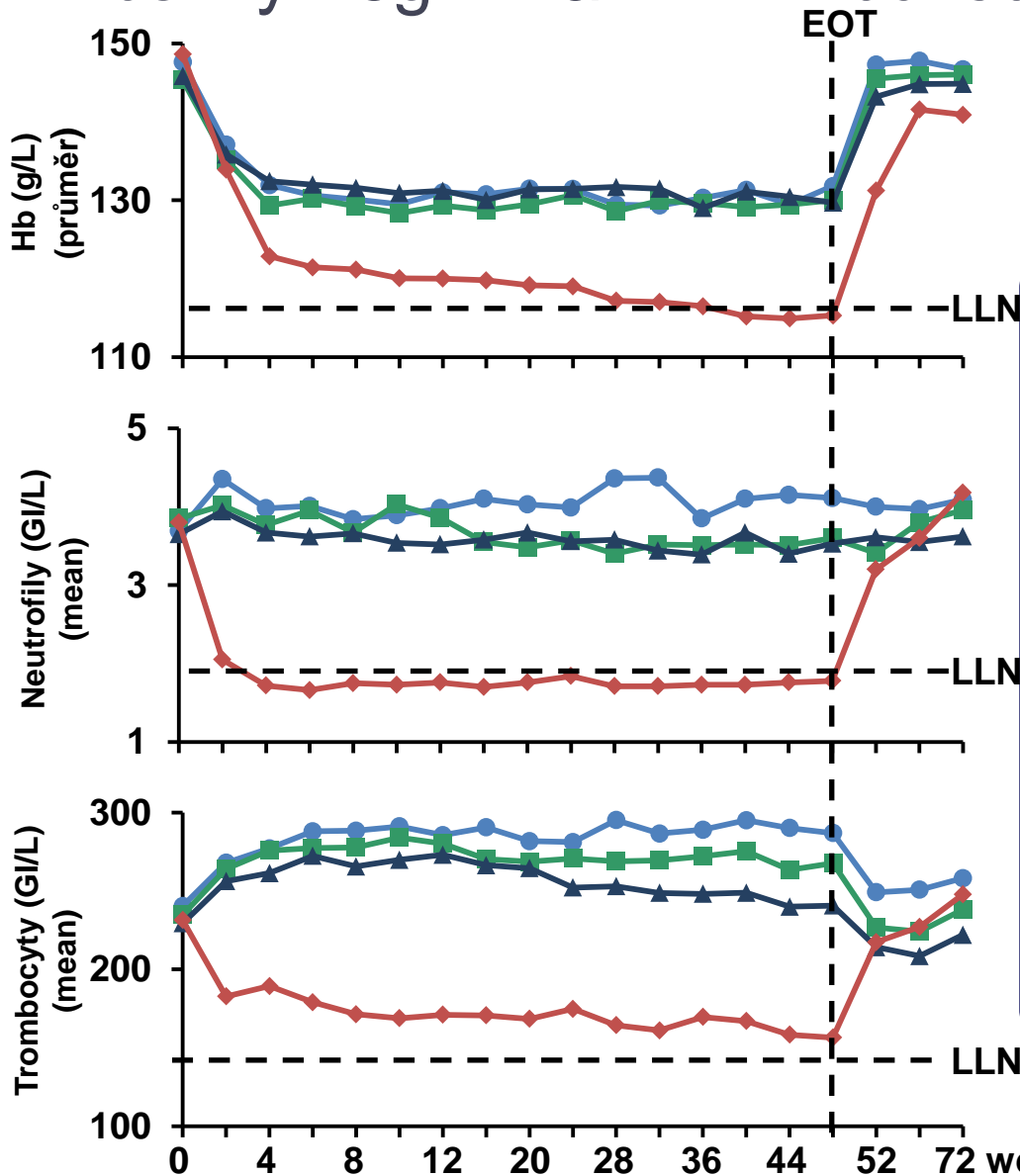
Nedetekovatelná HCV RNA v týdnu 4 (RVR), týdnu 12 (cEVR), týdnu 48 (EOT) a týdnu 72 (SVR₂₄)

- Dávka 180 µg vybraná pro fázi 3 měla rychlejší dosažení virologické odpovědi se stejným procentem dosažených SVR a počtem relapsů ve srovnání s PEG-IFN alfa



Modifikovaná ITT analýza: pacienti, kteří přerušili léčbu, byli klasifikováni jako nonrespondenti.
HCV RNA stanovena pomocí Roche COBAS TaqMan HCV test v2.0.

Změny v hematologických parametrech a redukce dávky PegIFN a RBV z důvodu myelotoxicity



● Lambda 120 µg
▲ Lambda 240 µg
■ Lambda 180 µg
◆ Alfa 180 µg

	Lambda 180 µg (N = 102)	Alfa 180 µg (N = 103)
%		
Pokles hemoglobinu < 9 g/dL OR $\Delta \geq 4.5$ g/dL	5.9	31.1
Redukce RBV (z důvodu anémie)	0	23.3
Pokles neutrofilů < 750/mm ³	1.0	20.4
Pokles destiček < 50,000/mm ³	0	1.9
Redukce PegIFN (hematol. abnormalita)	0	20.4

Závěr

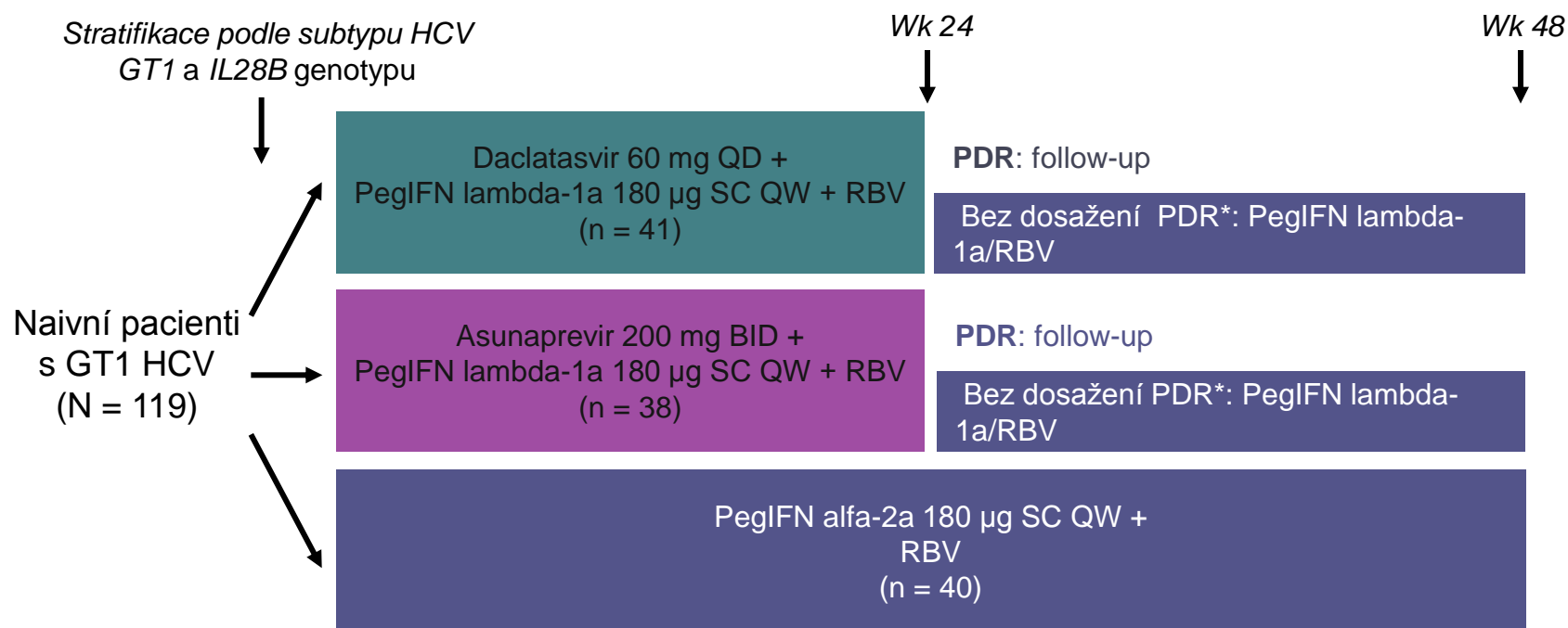
Dávka 180- μ g IFN-lambda, vybraná pro studie fáze 3, ve srovnání s PEF-IFN alfa:

Účinnost	<ul style="list-style-type: none">■ Rychlý pokles virémie, signifikantně vyšší počet RVR a cEVR■ Obdobný počet SVR₂₄■ Obdobný počet relapsů po ukončení terapie
Bezpečnost	<ul style="list-style-type: none">■ Nižší počet redukcí dávky RBV a pegIFN■ Méně muskuloskeletálních a flu-like symptomů■ Méně hematologických abnormalit■ Obdobný počet elevací aminotransferáz a bilirubinu

Zlepšení tolerance, spolu se zkrácením doby do dosažení virologické odpovědi, podporují zařazení IFN-Lambda do studií s přímo působícími antivirotiky u pacientů s genotypem 1 a 4

D-LITE: PegIFN lambda-1a + RBV + Daclatasvir nebo Asunaprevir u GT1 HCV

- Interim analýza randomizované, dvojité-zaslepené, studie fáze IIb s pegIFN Lambda-1a (IFN typu III spolu s daclatasvirem (NS5A inhibitor) nebo asunaprevirem (inhibitor NS3 proteázy)



*PDR: HCV RNA < LLOQ (-TD or -TND) v týdnu 4, < LLOQ-TND v týdnu 12.

D-LITE: Vývoj virologické odpovědi u pacientů, kteří dosáhli protokolem definované odpovědi

- Většina pacientů dosáhla PDR, proto u nich mohla být zkrácena léčba
- Vyšší počet SVR12 u GT1b HCV, vyšší počet léčebných odpovědí nezávisle na *IL28B* genotypu

Výsledek, %	PegIFN lambda-1a + RBV + Daclatasvir (n = 41)	PegIFN lambda-1a + RBV + Asunaprevir (n = 38)
PDR	90	84
Pouze PDR+ pacienti (n = 37)	(n = 37)	(n = 32)
▪ RVR	73	91
▪ cEVR	100	100
▪ eRVR	73	91
▪ SVR4	78	84
▪ SVR12	76	75
SVR12 dle subtypu HCV, % (n/N)		
▪ 1a	65 (15*/23)	67 (14†/21)
▪ 1b	93 (13*/14)	91 (10*/11)
SVR12 dle <i>IL28B</i> genotypu, % (n/N)		
▪ Non-CC	75 (9/12)	90 (9/10)
▪ CC	76 (19/25)	68 (15/22)

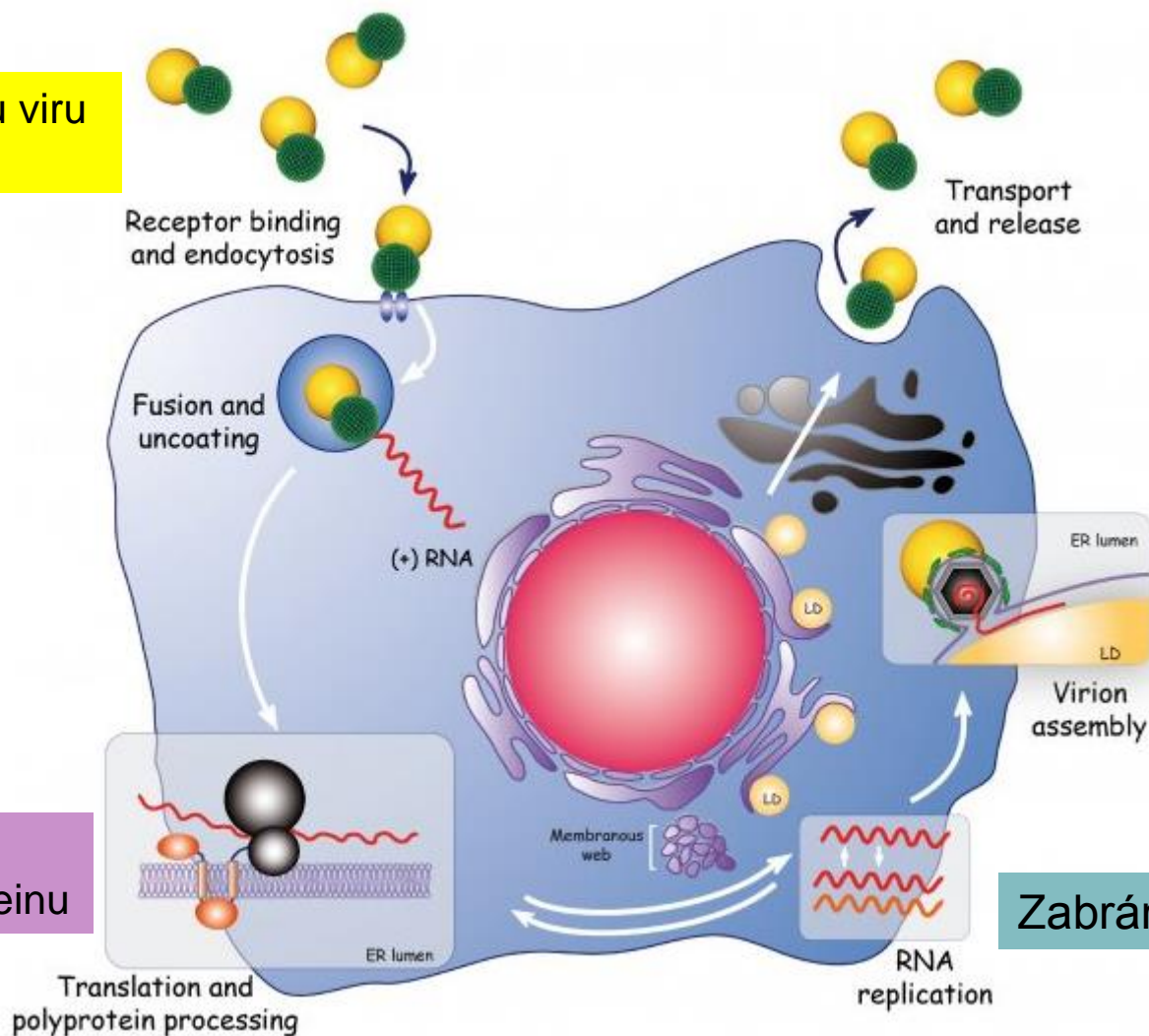
*6 *IL28B* CC; †5 *IL28B* CC.

Ideální přímo působící antivirotikum

- Jednoduché dávkování
 - 1x denně
 - 1 tableta
 - bez nutnosti jídla
- Dobrá tolerance
- Bez lékových interakcí
- Možnost individualizace délky terapie dle dosažené virologické odpovědi
- Účinnost na všechny genotypy
- Vysoká rezistenční bariéra

Replikační cyklus HCV

Zamezit vstupu viru do hepatocytu

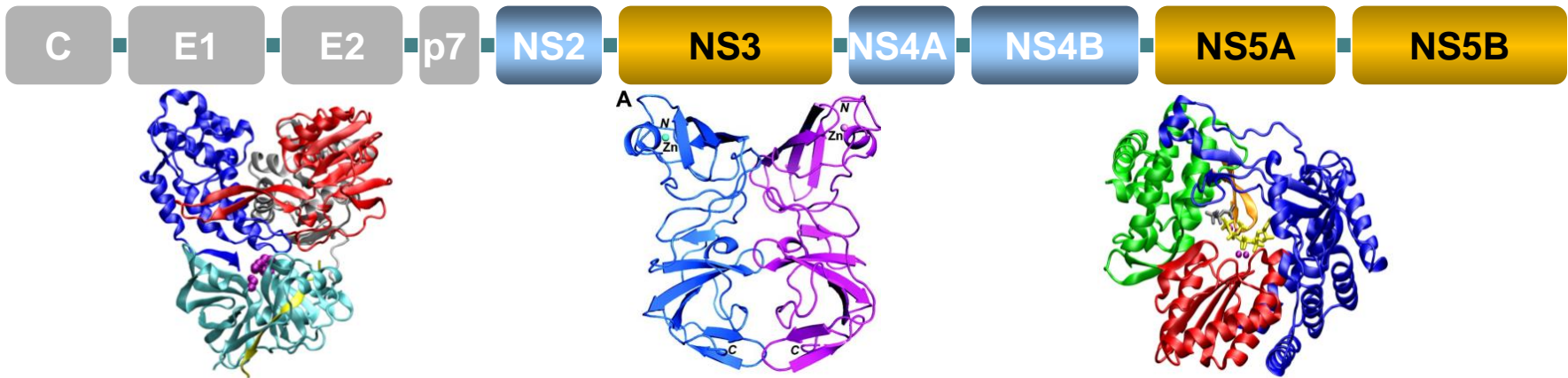


Zabránit štěpení virového polyproteinu

Zabránit replikaci viru

Antivirotika působící proti HCV

Cíle DAA



NS3/4A	NS5A	NS5B	
Serinová proteáza, nezbytná pro potranslanční úpravu HCV polyproteinů ^[1]	Membránový fosfoprotein, základní komponenta HCV replikačního komplexu ^[2,3]	RNA-dependentní RNA polymeráza ^[1]	
		Nucleos(t)idová analoga	Non-nucleos(t)idová analoga
Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Asunaprevir, Danoprevir (fáze 3)	Daclatasvir (fáze 3)	Sofosbuvir (fáze 3)	BMS-791325 VX-222 (fáze 2)

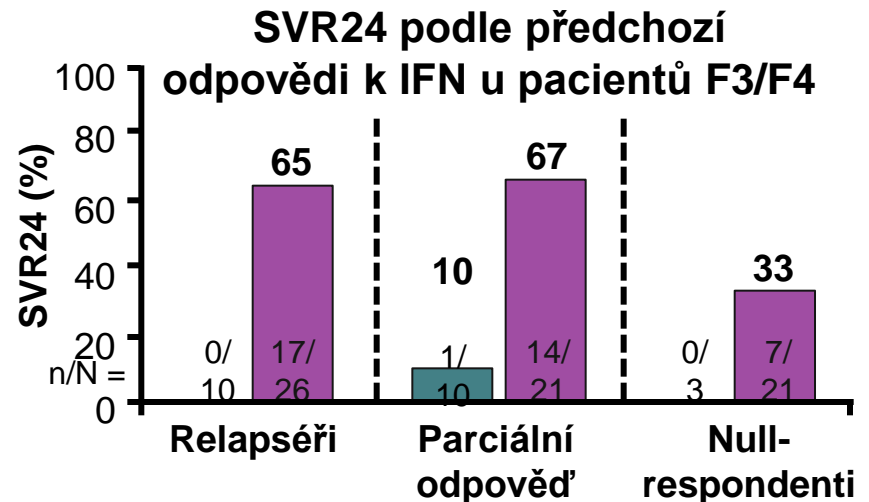
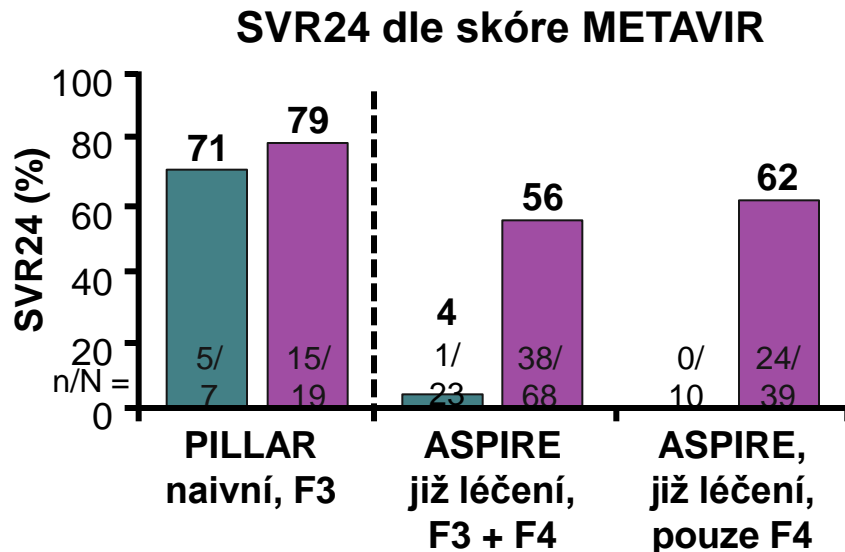
1. Pawlotsky JM, et al. Gastroenterology 2007;132:1979–98;
 2. Tellinghuisen TL, et al. Nature 2005;435:374–9; 3. Gish R & Meanwell NA. Clin Liver Dis. 2011;15:627–39.

HCV = Hepatitis C Virus
 DAA = Direct-Acting Antiviral Agent

PILLAR/ASPIRE: Simeprevir + PegIFN/RBV u pacientů s HCV GT1 a fibrózou F3/4

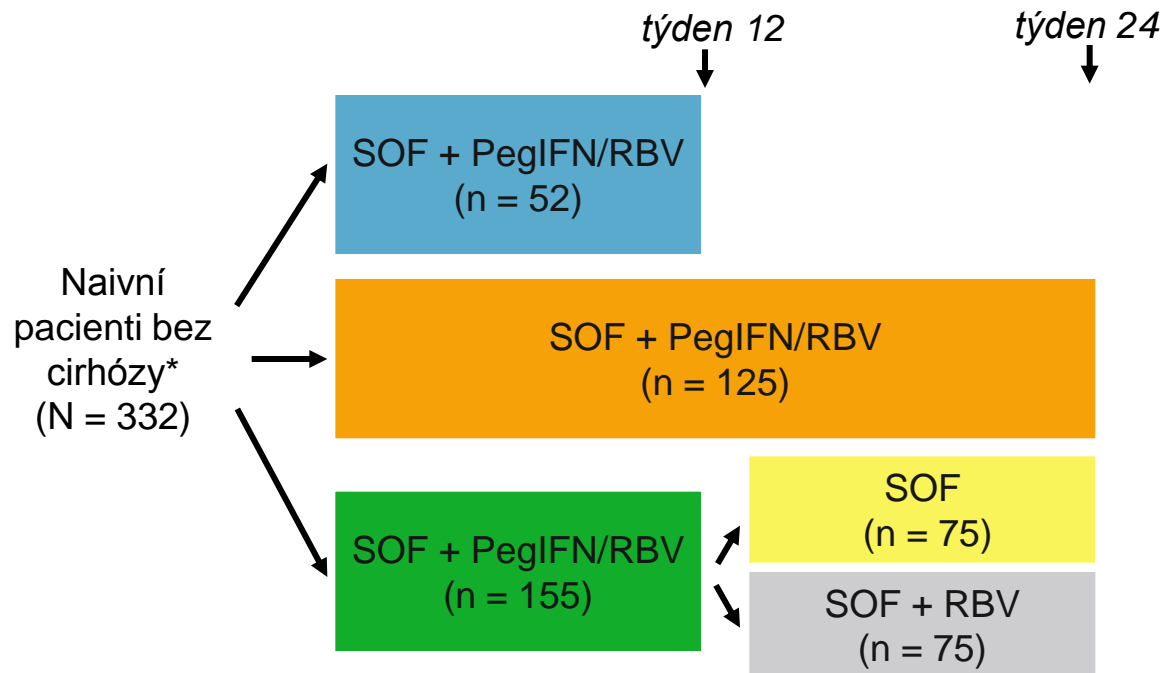
- Subanalýza randomizované, placebem kontrolované studie fáze IIb s TMC435 (simeprevir, proteázový inhibitor)
- Relativně vysoké procento SVR24 u pacientů s pokročilou fibrózou
 - Ve studii ASPIRE, 4/13 (31%) nullrespondentů s cirhózou (F4) dosáhlo SVR24

■ Placebo + PR
 ■ Simeprevir 150 mg QD + PR



Studie ATOMIC: Sofosbuvir (GS-7977) spolu s PEG-IFN a RBV u naivních pacientů s GT1

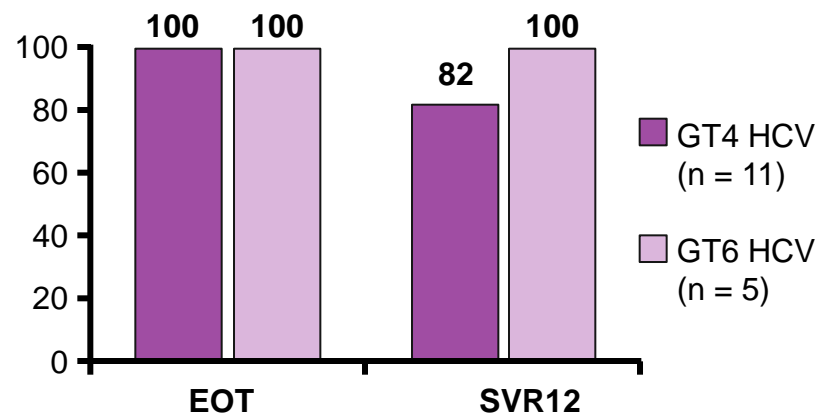
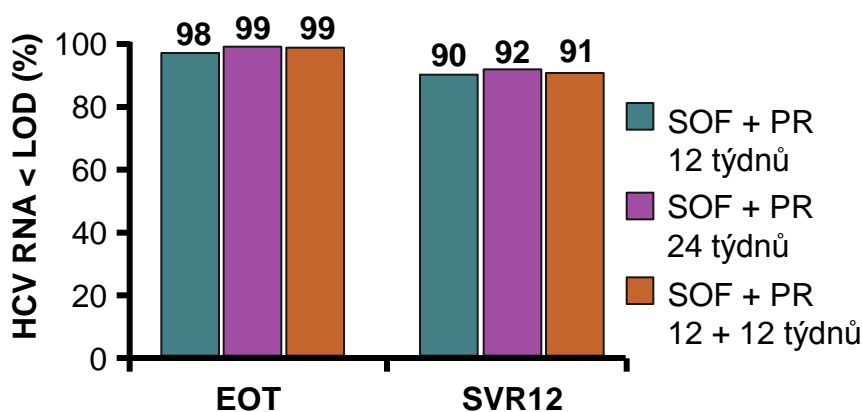
- Interim analýza randomizované, otevřené studie fáze IIb se sofosbuvirem (nukleotidový polymerázový inhibitor)



*Všichni pacienti infikováni GT1 HCV, vyjma 11 pacientů s GT4 HCV a 5 pacientů s GT6 HCV v 24-týdenní větvi +pegIFN/RBV.

Studie ATOMIC: Sofosbuvir (GS-7977)+ PEG-IFN a RBV u naivních pacientů s GT1

- SVR12 u ~ 90% pacientů léčených 12 nebo 24 týdnů
- Vyšší počty SVR12 u genotypů 4/6 ve větvi 24 týdnů
- Sofosbuvir byl dobře tolerován až do týdne 24



- 11 pacientů (1 v 12-týdenní skupině), kteří dosáhli SVR12 byli následně k dispozici k dalšímu hodnocení
- Bez relapsu po SVR12 ve všech skupinách
- 11/11 pacientů s genotypem 4 HCV dosáhlo RVR a EOT
 - 2 ztraceni z další analýzy
- Bez relapsu po SVR12 ve všech skupinách

Studie ELECTRON: Sofosbuvir, GS-5885, a RBV u pacientů s GT1 HCV bez cirhózy



- Interim analýza nerandomizované studie fáze II se sofosbuvirem (nukleosidový polymerázový inhibitor) ± GS-5885 (inhibitor NS5A)

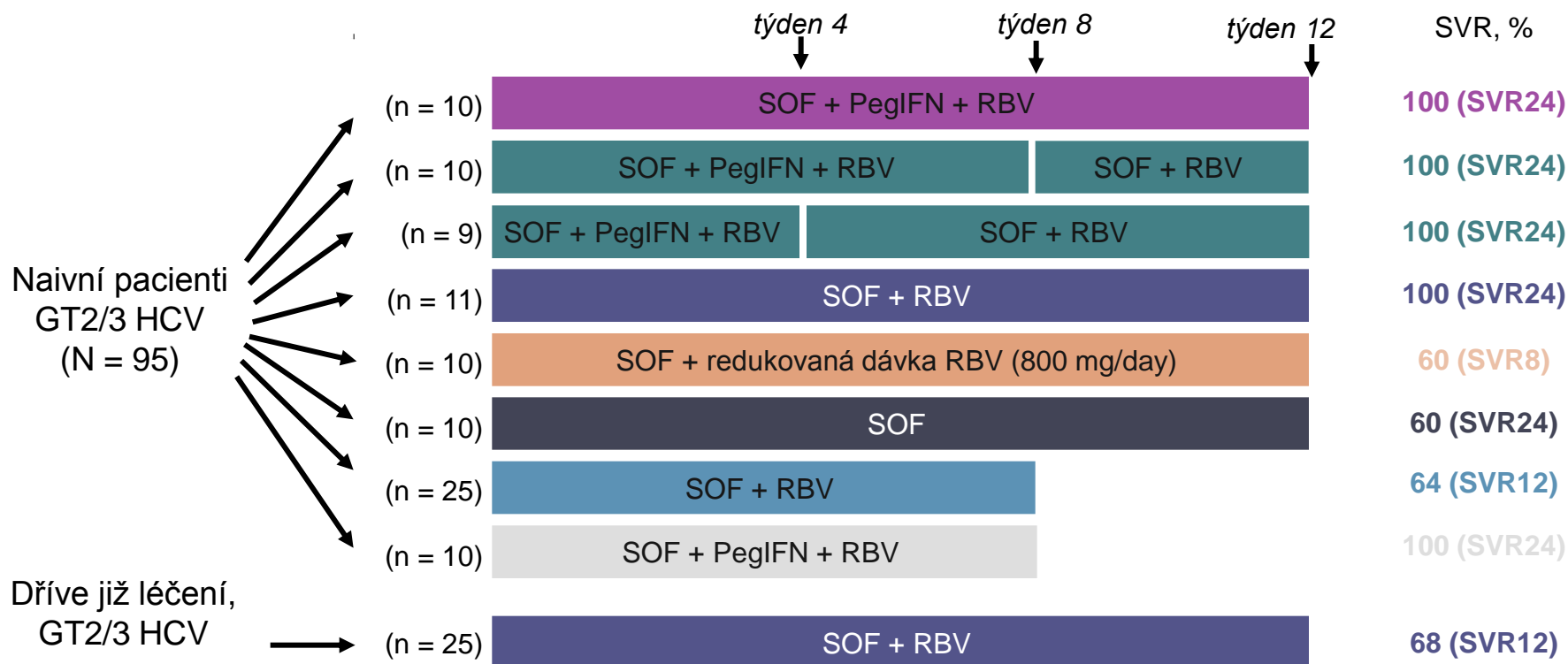
		% pacientů		
		EOT	SVR4	SVR12
Naivní pacienti (n = 25)	SOF + RBV	100	88	84
Nullrespondenti (n = 10)	SOF + RBV	100	10	10
Naivní pacienti (n = 25)	SOF + GS-5885 + RBV	100	100	100
Nullrespondenti (n = 9)	SOF + GS-5885 + RBV	100	100*	100

Wk 12 ↓

- Bez nežádoucích příhod v souvislosti se studijní medikací, profil nežádoucích účinků srovnatelný s AE ribavirinu

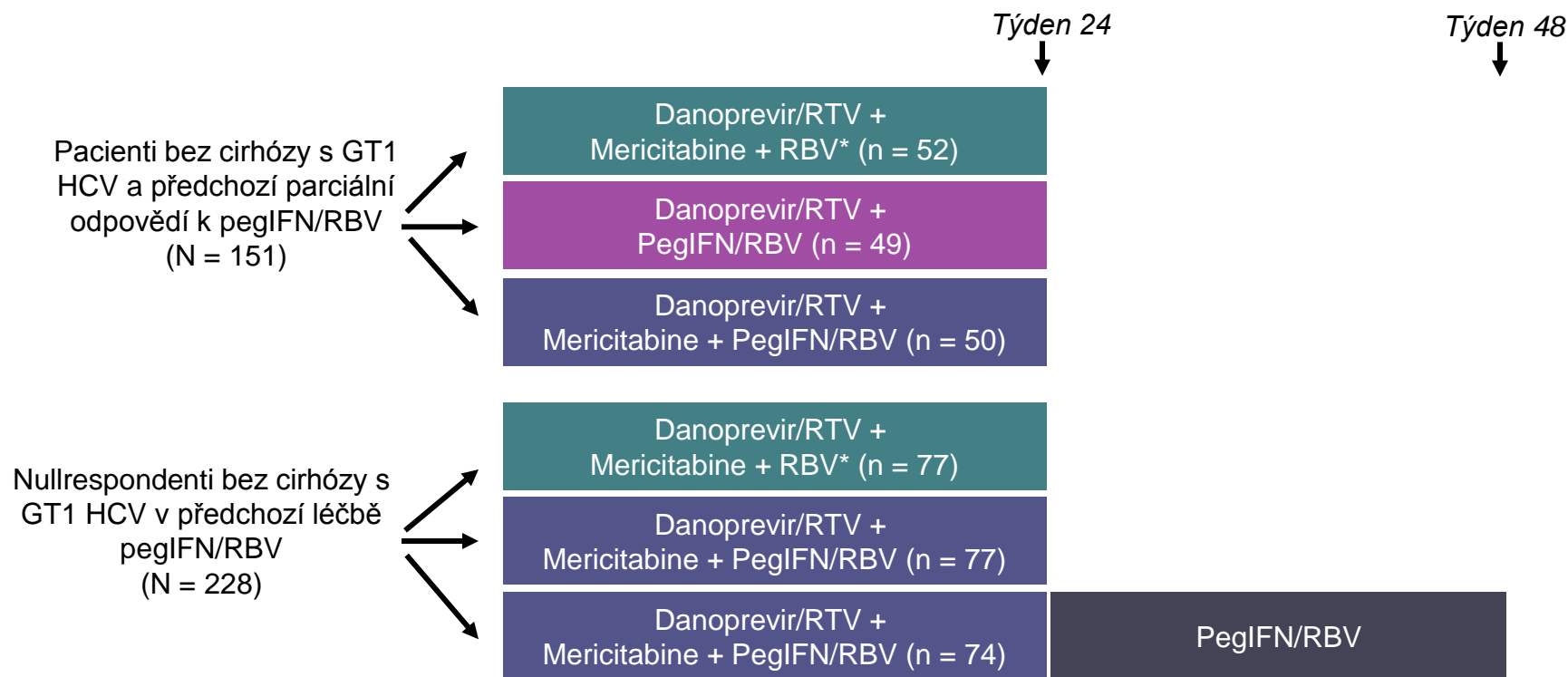
Studie ELECTRON: Sofosbuvir u pacientů s GT2/3 HCV

- Interim analýza nerandomizované studie fáze II se sofosbuvirem (nukleosidový polymerázový inhibitor) ± GS-5885 (inhibitor NS5A)



Studie MATTERHORN: Danoprevir/RTV, Mericitabin, a PegIFN/RBV u GT1 HCV

- Randomizovaná, otevřená studie fáze II s RTV-boosted danoprevirem (proteázový inhibitor), mericitabinem (nukleosidový polymerázový inhibitor), a pegIFN/RBV

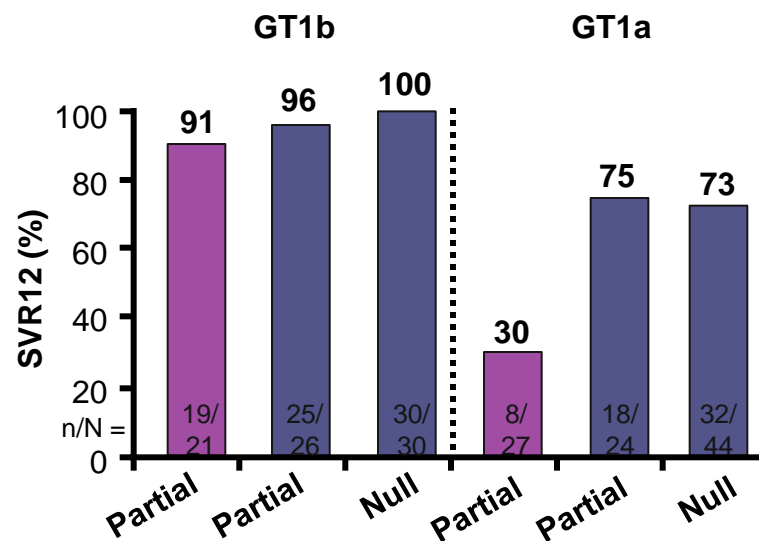
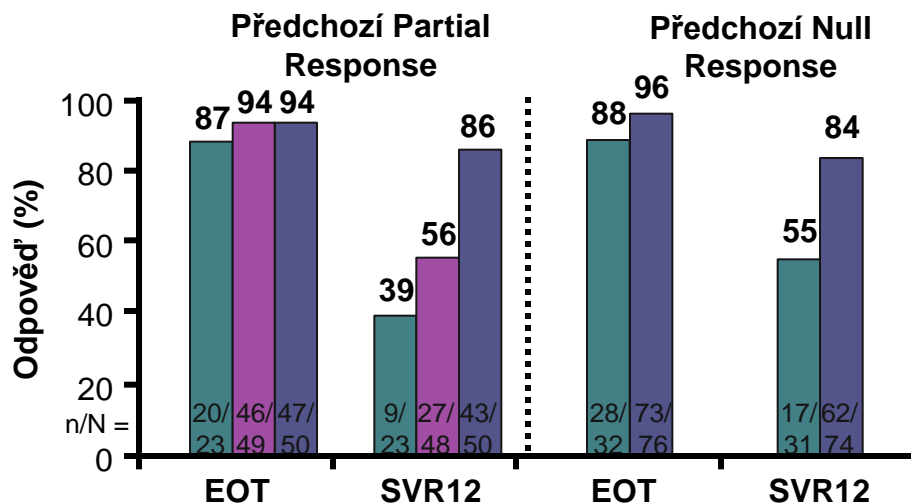
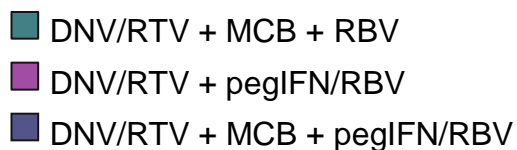


*GT1a HCV pacienti, kterým byl přidán pegIFN/RBV z důvodu vysokého počtu relapsů, byli vyřazeni z této analýzy.

MATTERHORN: Odpověď k danopreviru/RTV, mericitabinu , a PegIFN/RBV u GT1 HCV

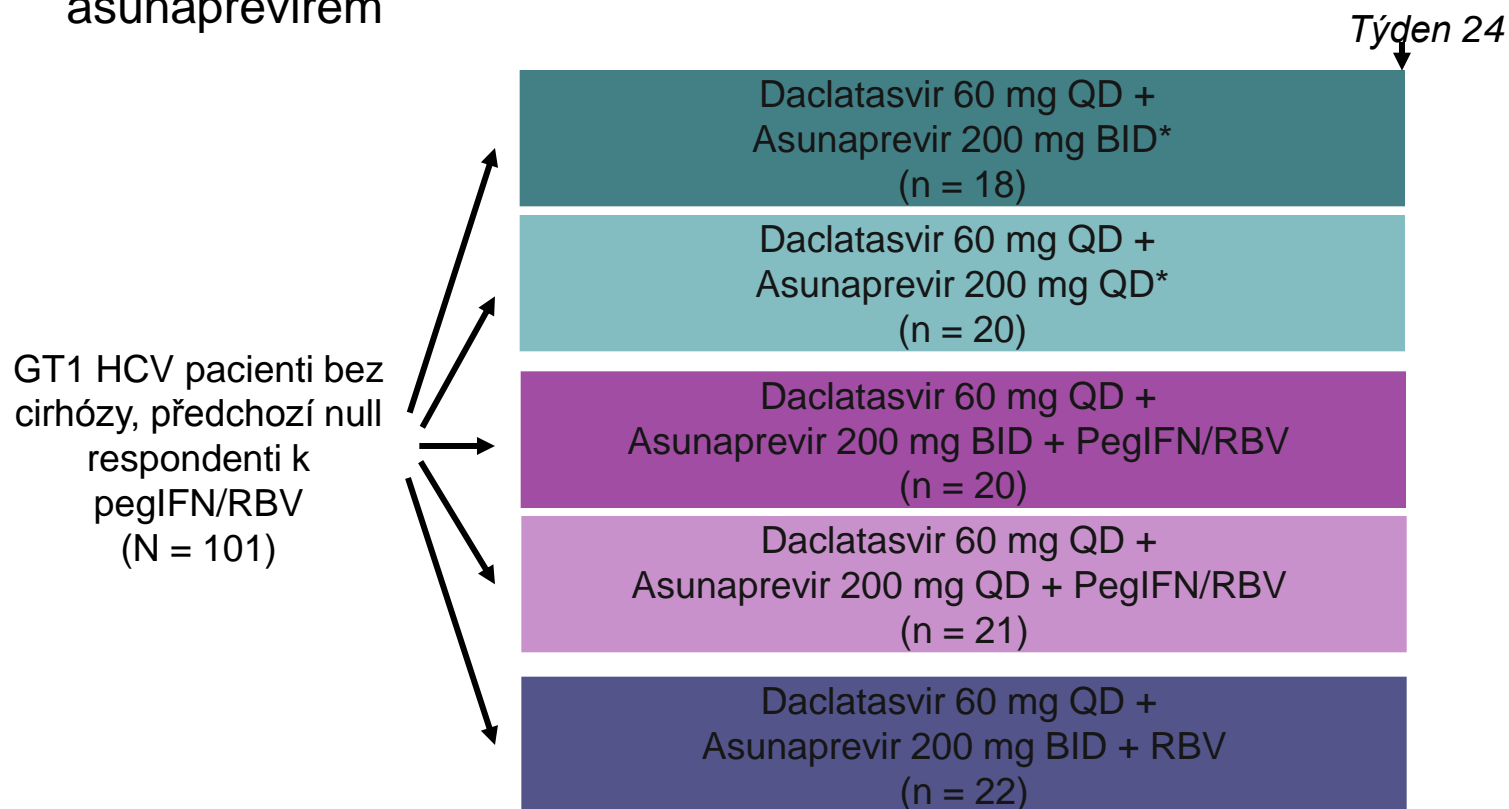
- Vyšší procento dosažených odpovědí ve 4-kombinaci a nejnižší ve větví bez pegIFN v obou skupinách

- Vyšší procento dosažených odpovědí ve skupině s pegIFN u GT1b vs 1a
 - Méně relapsů při přidání MCB
- Všechny režimy dobře tolerovány
 - 3 SAE s možnou souvislostí s podávanou medikací
 - 5 předčasných ukončení z důvodu AEs



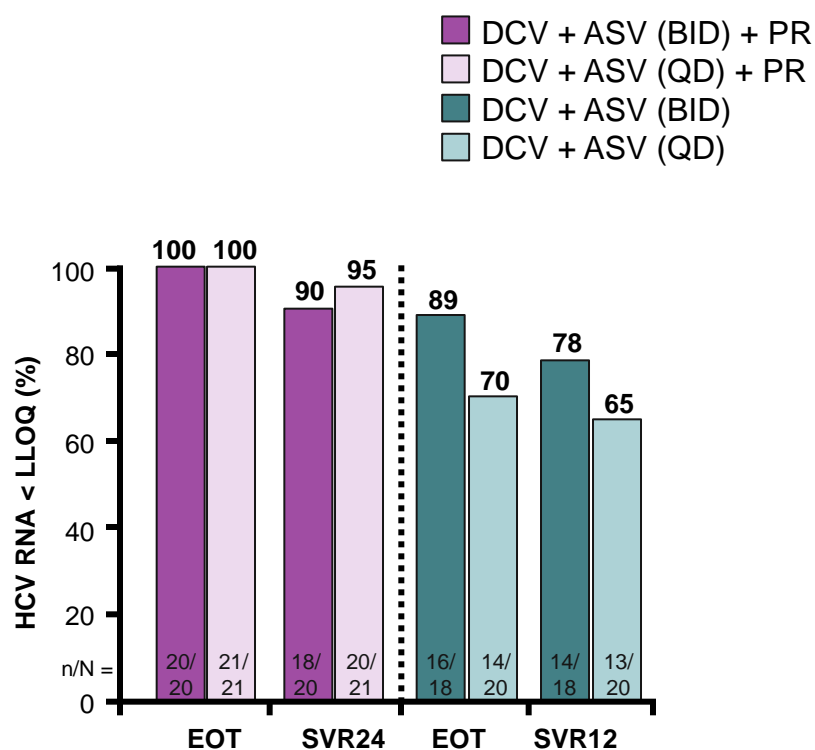
Daclatasvir a Asunaprevir u GT1 HCV předchozích nullrespondentů

- A1447-011: randomizovaná, otevřená studie fáze IIa s daclatasvirem a asunaprevirem



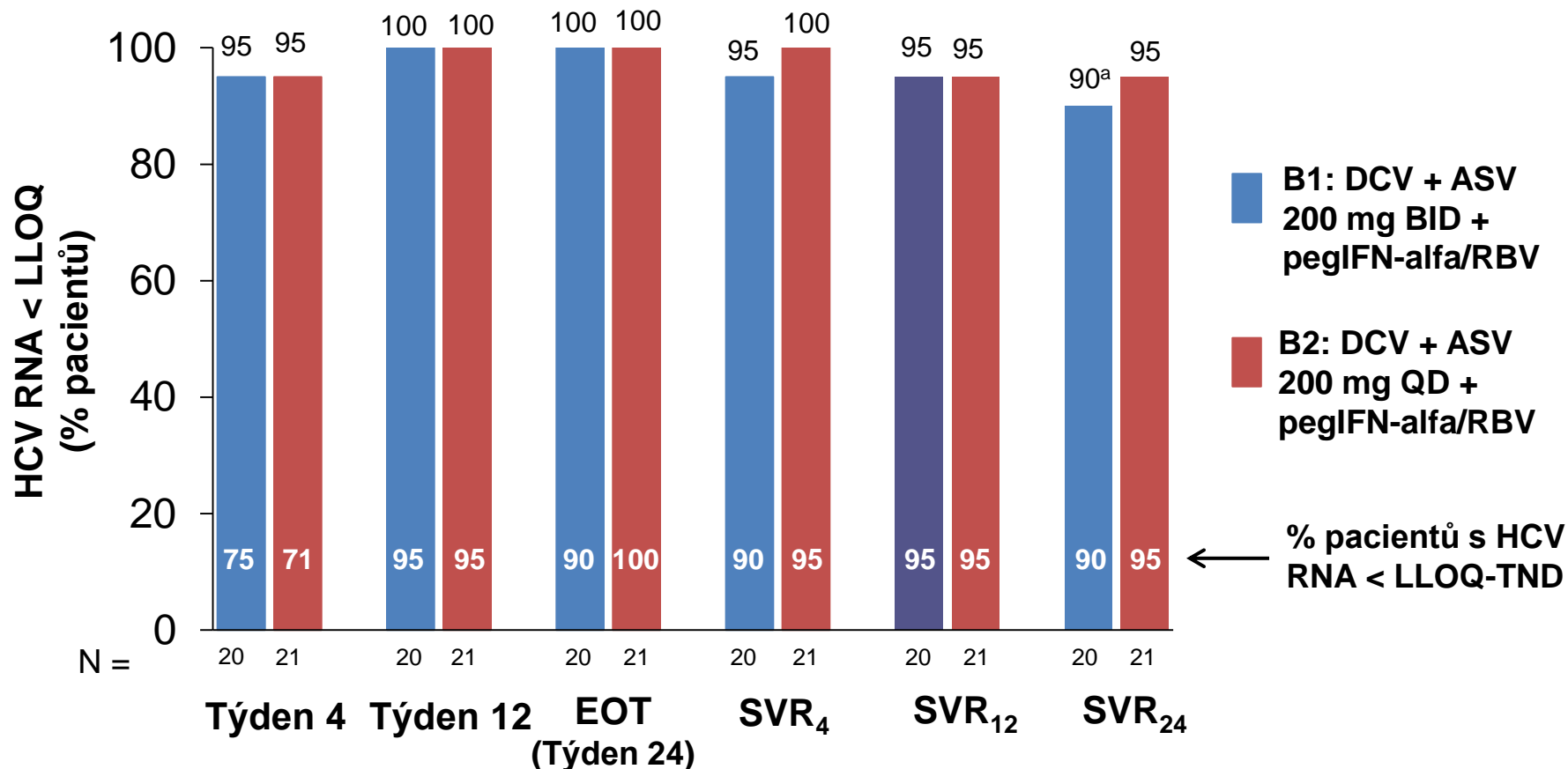
*Ve větvi s dvojkombinací byli pouze pacienti s GT1b HCV

Výsledky léčby Daclatasvirem + Asunaprevirem ± PegIFN /RBV nebo RBV u nullrespondentů



- Vyšší počet dosažených SVR ve 4-kombinaci DCV + ASV + pegIFN/RBV
- Nižší počet dosažených SVR ve 2-kombinaci (všichni pacienti s GT1b)
 - Lepší odpověď u ASV 200 mg BID vs ASV 200 mg QD
- SVR data z 3-kombinační větve nejsou sdělena z důvodu vysokého počtu breakthrough u GT1a (ne u GT1b)
 - 10 GT1a pacientů s breakthrough
 - Bez breakthrough s přidáním pegIFN
- Breakthrough u 8 pac. v 2-kombinaci a u nikoho ve 4-kombinaci
- 3 relapsy
 - 1 DCV + ASV QD
 - 2 DCV + ASV + PR
- Všechny režimy s dobrou tolerancí, bez nutnosti ukončení léčby z důvodu toxicity

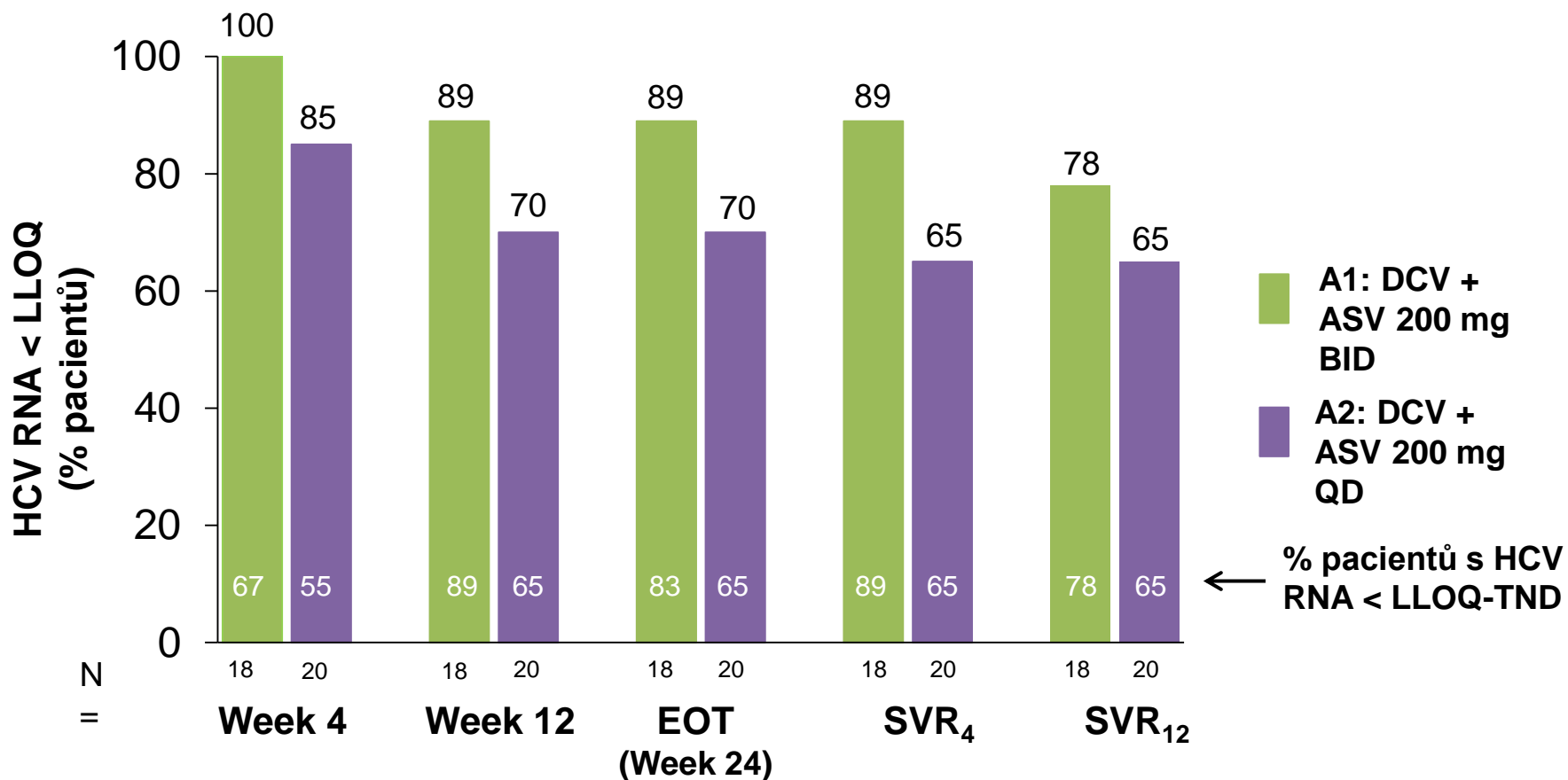
Virologická odpověď: 4-kombinace B1 a B2, GT 1a/1b



- Nikdo neměl breakthrough
- 2 pacienti zrelabovali: 1 po 4 týdnech po ukončení léčby (B1); 1 v týdnu 12 po ukončení léčby(B2)

^a Chybělo měření HCV RNA u 1 pacienta; LLOQ 25 IU/mL; LOD ≈ 10 IU/mL..

Virologická odpověď: dvojkombinace A1 a A2, GT 1b



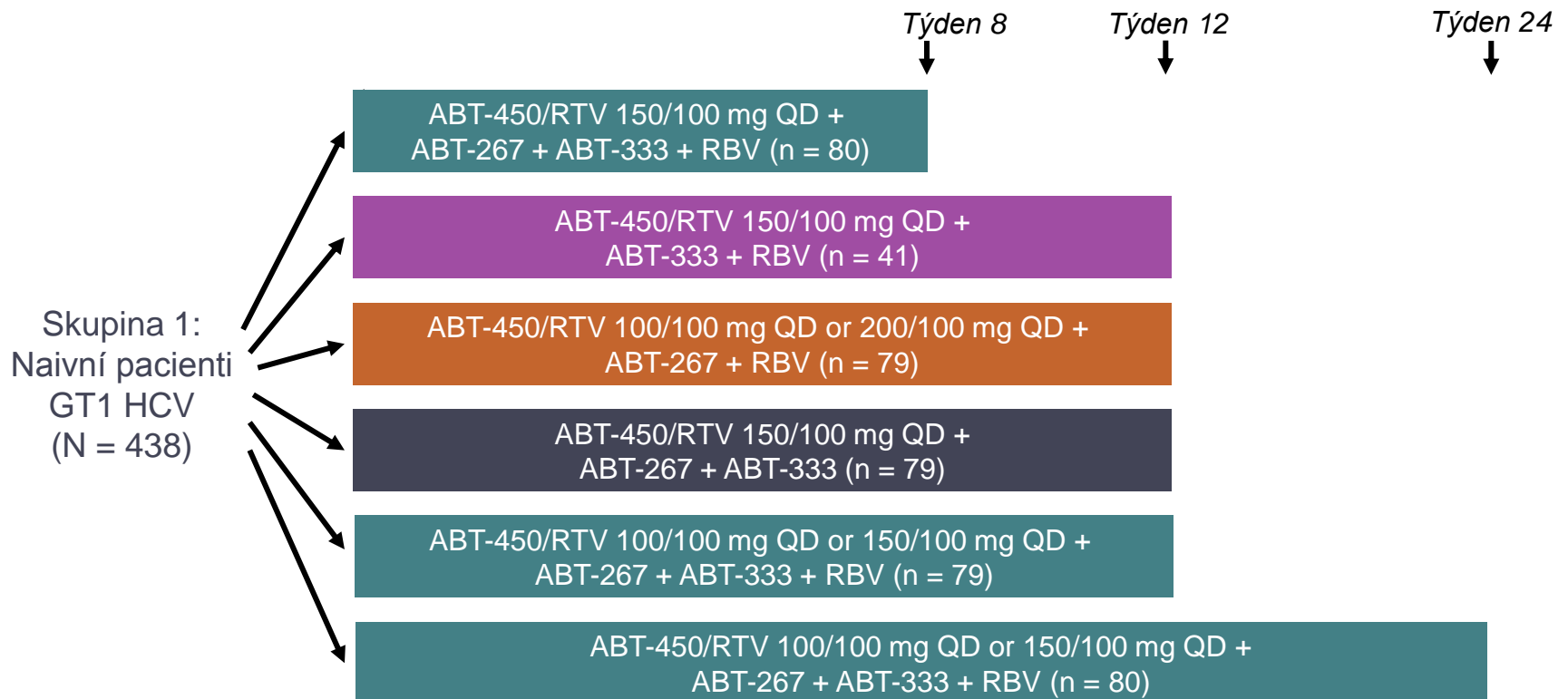
- Breakthrough u 8 pacientů (A1, 2; A2, 6)—všichni dostali rescue léčbu; 1 relaps (A2) v týdnu 4 po ukončení terapie
- Ze 4 pacientů v A1, kteří nedosáhli SVR₁₂, 2 měli HCV RNA < LLOQ-TND při dalších návštěvách

End-of-treatment (EOT) zahrnuje pacienty, kteří předčasně ukončili, EOT; LLOQ 25 IU/mL; LOD ≈ 10 IU/mL..

Studie AVIATOR: režimy bez IFN s ABT-450/RTV, ABT-267, ABT-333 a RBV



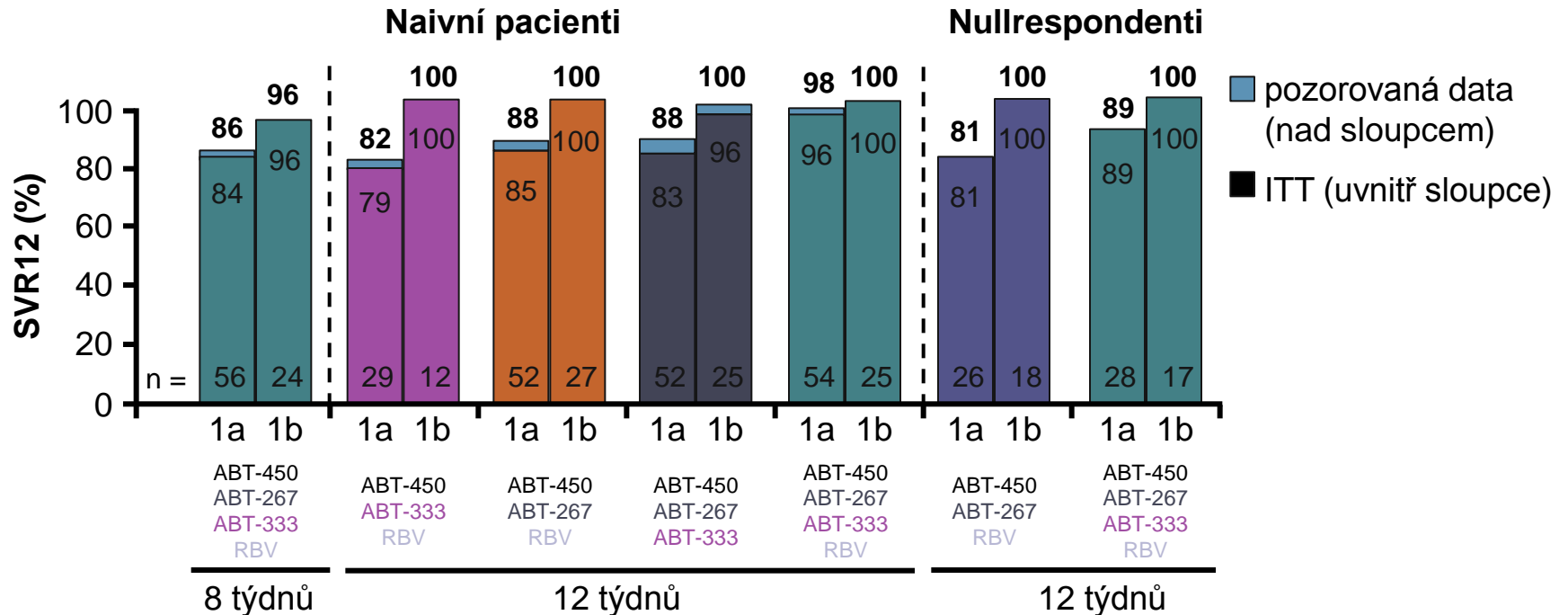
- Interim analýza randomizované, otevřené studie fáze II s ABT-450/RTV boosted (proteázový inhibitor), ABT-267 (inhibitor NS5A), and ABT-333 (nonnukleosidový polymerázový inhibitor)



Studie AVIATOR: režimy bez IFN s ABT-450/RTV, ABT-267, ABT-333 + RBV



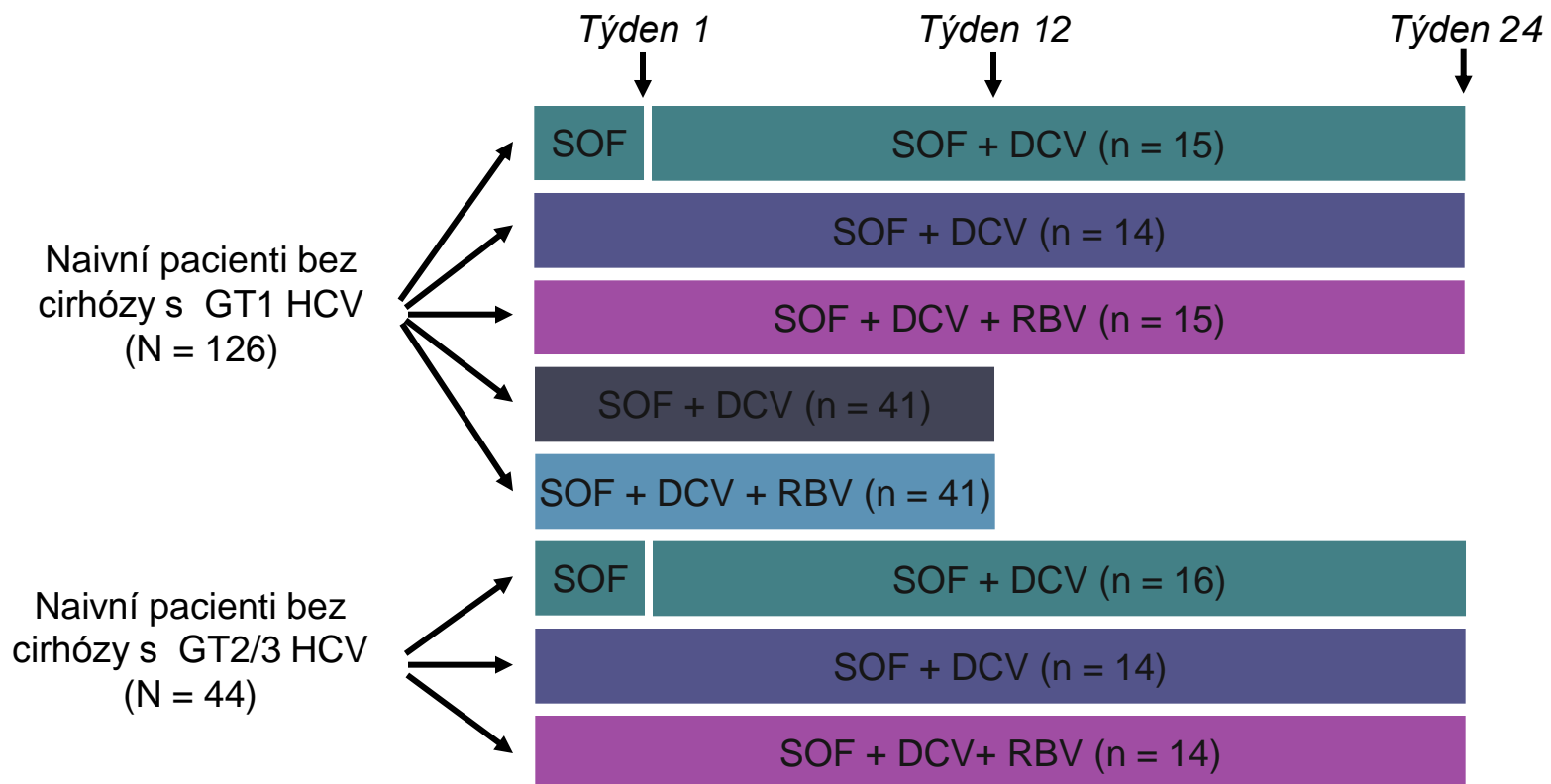
- Vyšší procento SVR12 u pacientů s GT1b HCV ale i uspokojivé výsledky u pacientů s GT1a HCV
 - 12-týdenní schéma s 3-kombinací DAAs + RBV vedlo k nejvyššímu dosaženému počtu SVR12
- Bez SAE v souvislosti s podávanou léčbou; 2 pacienti předčasně ukončili léčbu z důvodu AE souvisejících s terapií



Daclatasvir + Sofosbuvir ± RBV u naivních pacientů s HCV GT1-3

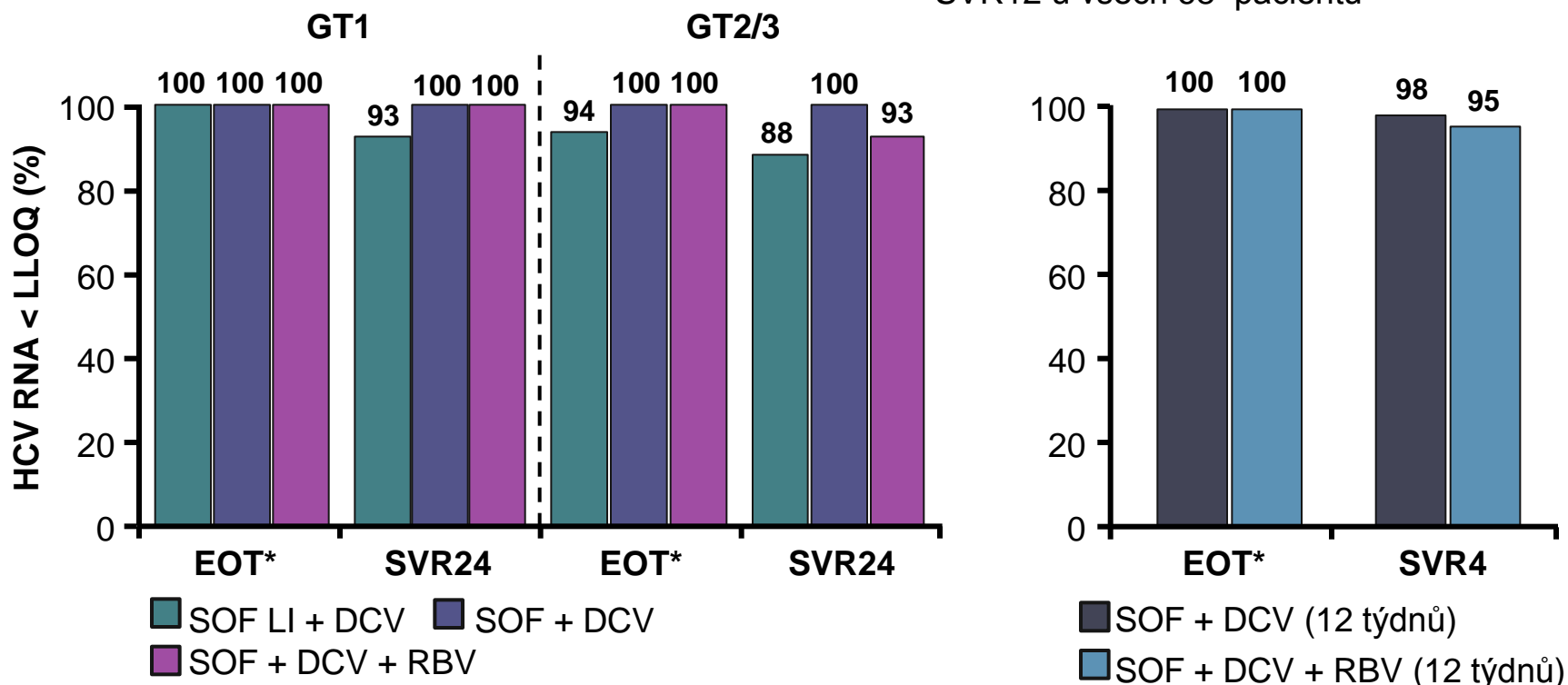


AI444-040: interim analýza randomizované, otevřené studie fáze IIa s daclatasvirem (inhibitor NS5A) a sofosbuvirem (nucleotidový polymerázový inhibitor)



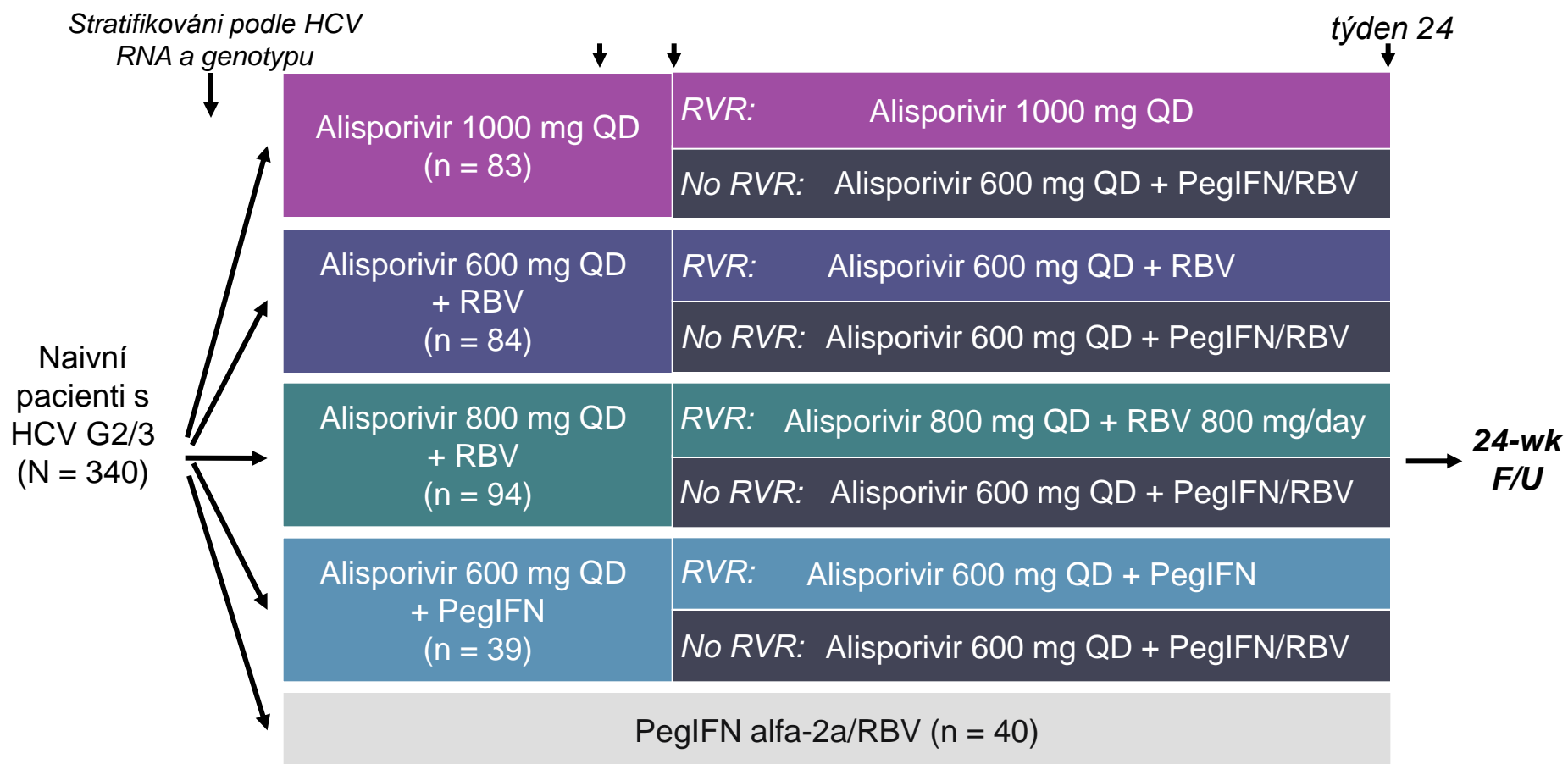
Dosažení SVR 12-ti nebo 24-týdenní léčbou kombinací Daclatasvir+ Sofosbuvir ± RBV

- Vysoký počet dosažených SVR24 24-týdenní léčbou ve všech genotypch
- Obdobné výsledky SVR4 při 12-týdenní léčbě
 - SVR12 u všech 68 pacientů



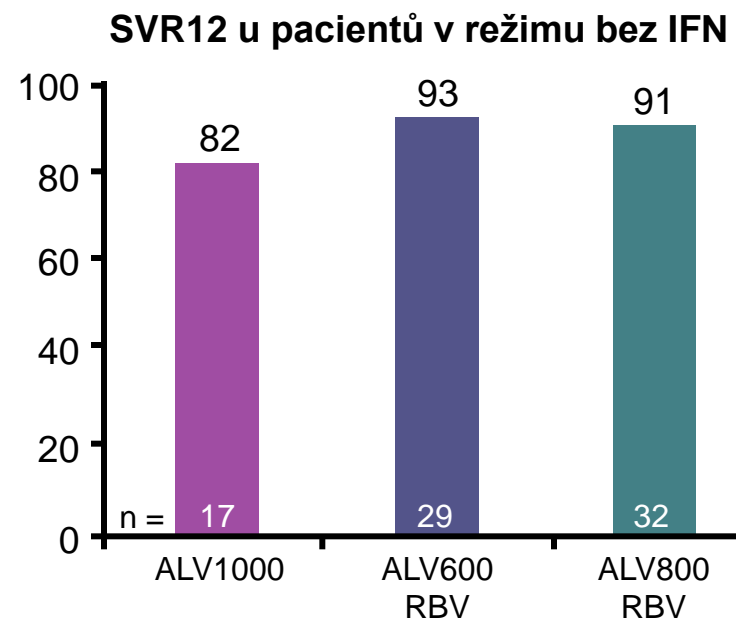
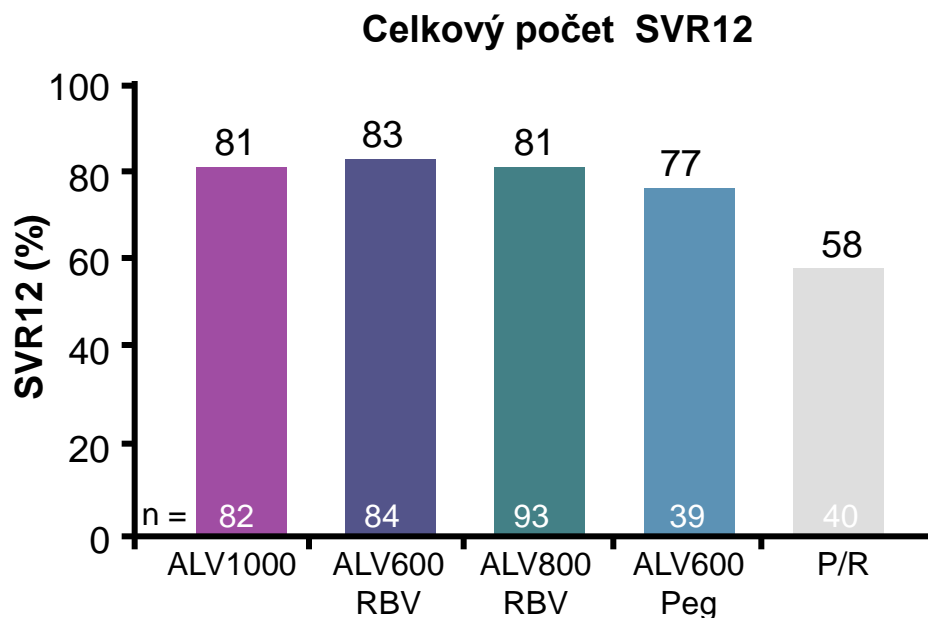
*EOT zahrnuje i pacienty, kteří léčbu předčasně ukončili, EOT je poslední návštěva.

VITAL-1: Alisporivir v léčbě naivních pacientů s genotypem 2 a 3



VITAL-1: Dosažení SVR12

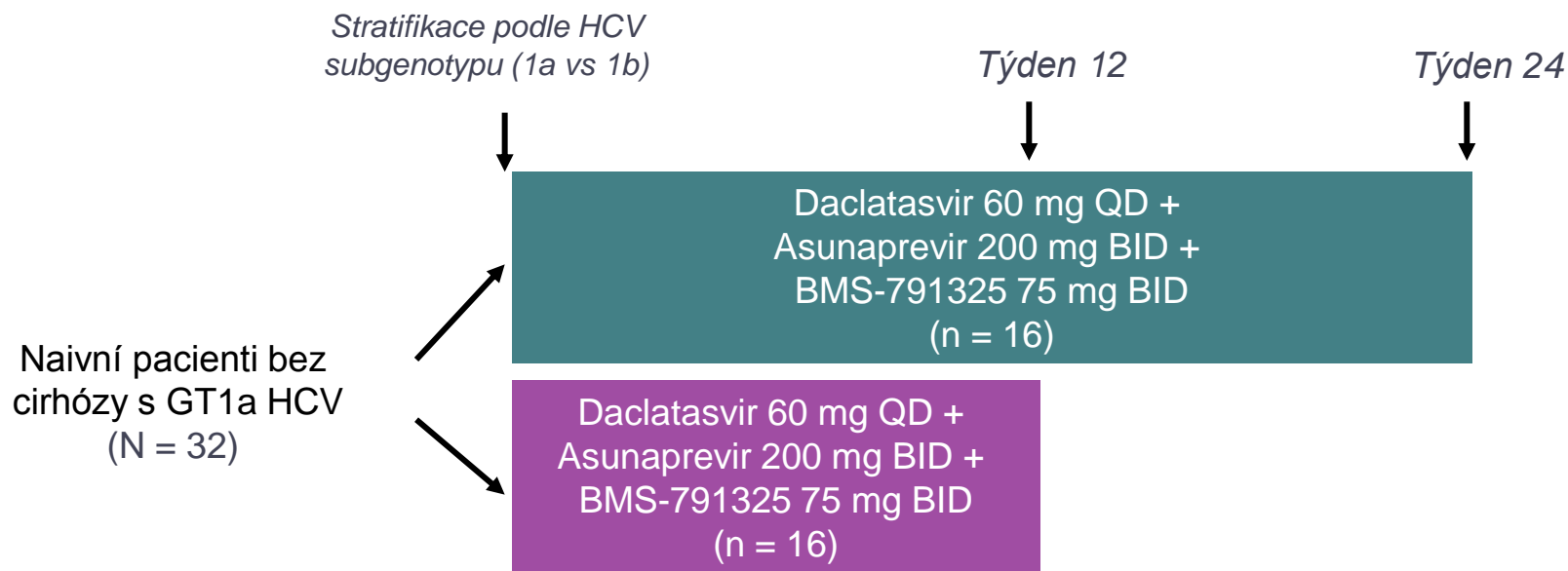
- Vysoké počty dosažených odpovědí v léčbě alisporivirem včetně režimů bez interferonu
 - Pozastaven z důvodu pankreatitid (1 úmrtí) u ~ 1800 léčených pacientů



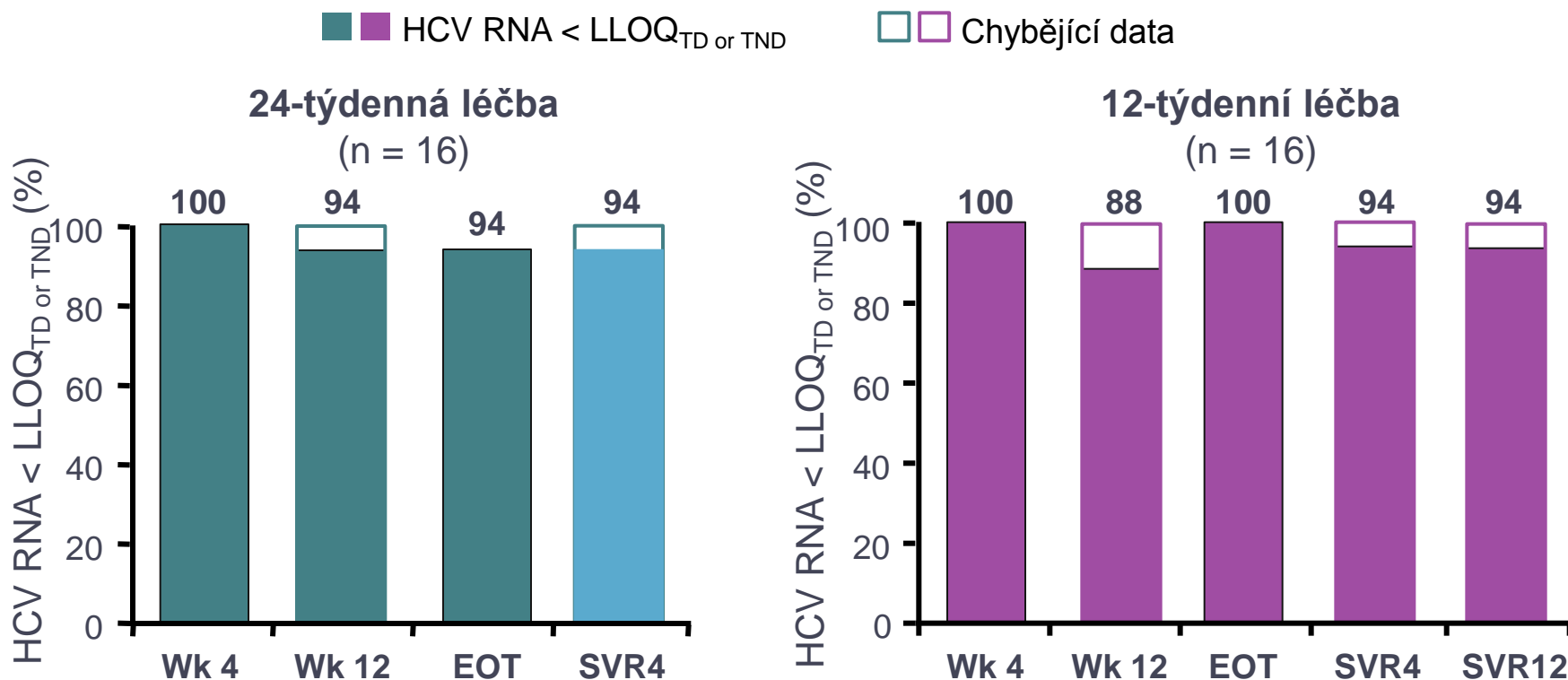
Daclatasvir, Asunaprevir + BMS-791325 v léčbě naivních pacientů HCV GT1



- Interim analýza části 1 studie AI443-014: randomizovaná, otevřená studie fáze IIa s daclatasvirem (inhibitor NS5A), asunaprevirem (NS3 proteázový inhibitor), and BMS-791325 (NS5B nonnukleosidový polymerázový inhibitor)



Odpověď na Daclatasvir, Asunaprevir a BMS-791325 v modifikované ITT analýze



- Oba režimy dobře tolerované, bez nutnosti ukončit léčbu z důvodu nežádoucích účinků
- Zřídka SAE, G 3/4 AE nebo G 3/4 laboratorní abnormality

Budoucností je snaha o individualizaci léčby

