



# **Behandlung der Hepatitis C - Neue Entwicklungen**

## **7. Europäische Konferenz zur Gesundheitsförderung in Haft, 13 und 14 März**

**2014, Bonn**

Jürgen Rockstroh  
Medizinische Klinik I  
Universitätsklinikum Bonn

# Gesamt-Mortalität bei US HCV-positiven und -negativen Veteranen



**195,585 HCV+ Patienten  
202,739 HCV- Veteranen**

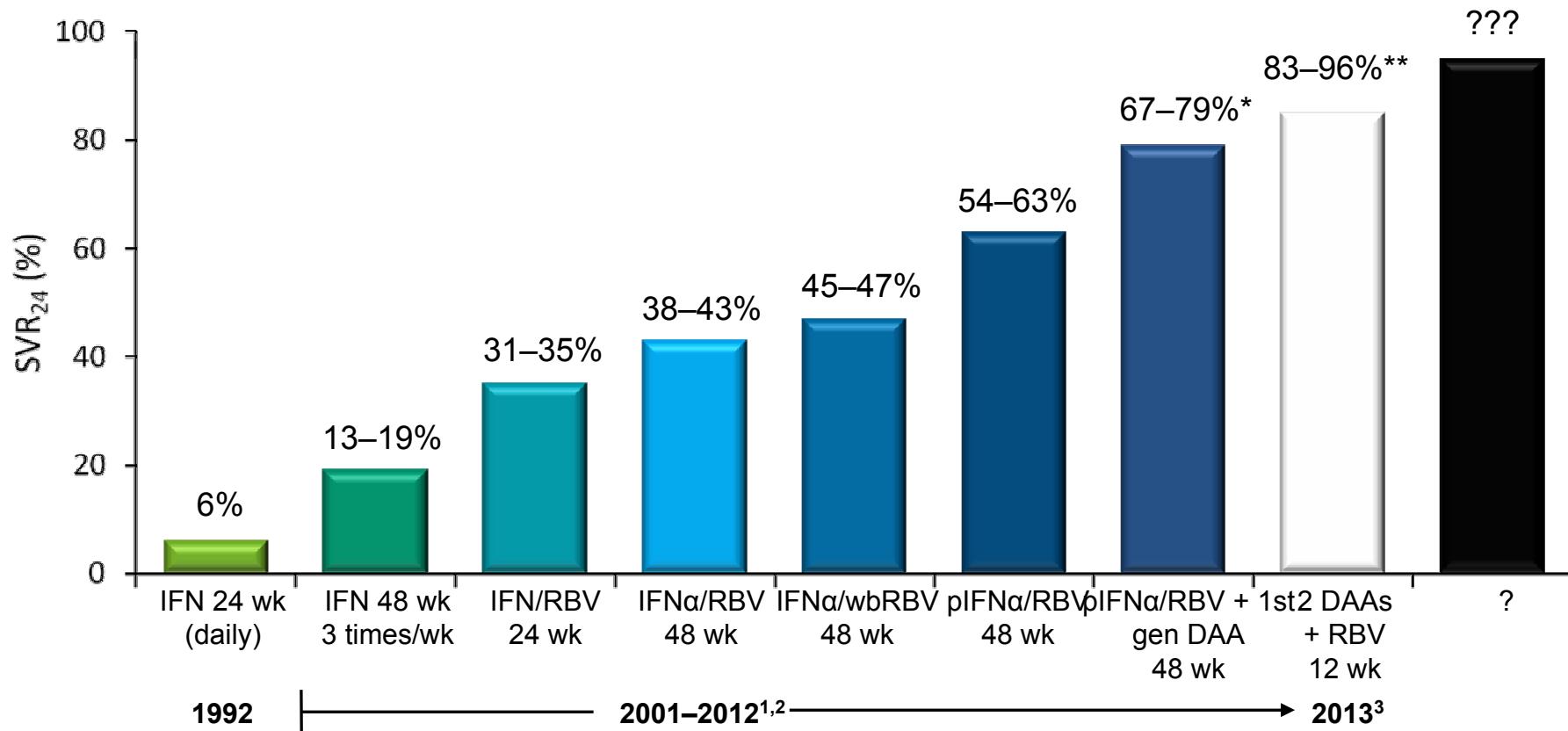


- **All cause mortality**
  - **43.9 per 1000 person-years**
- **All cause mortality**
  - **24 per 1000 person-years**

# Prädiktoren für Mortalität bei US HCV-infizierten Veteranen

Predictor	Hazard ratio (95 % CI)
Decompensated Liver Disease	3.05 (2.97-3.14)
Anemia	2.03 (1.98-2.08)
Cancer	1.72 (1.67-1.77)
Chronic Kidney Disease	1.42 (1.38-1.46)
COPD	1.40 (1.35-1.44)
<b>HCV Treatment</b>	<b>0.43 (0.41-0.46)</b>

# Heilungserfolge bei Hepatitis C

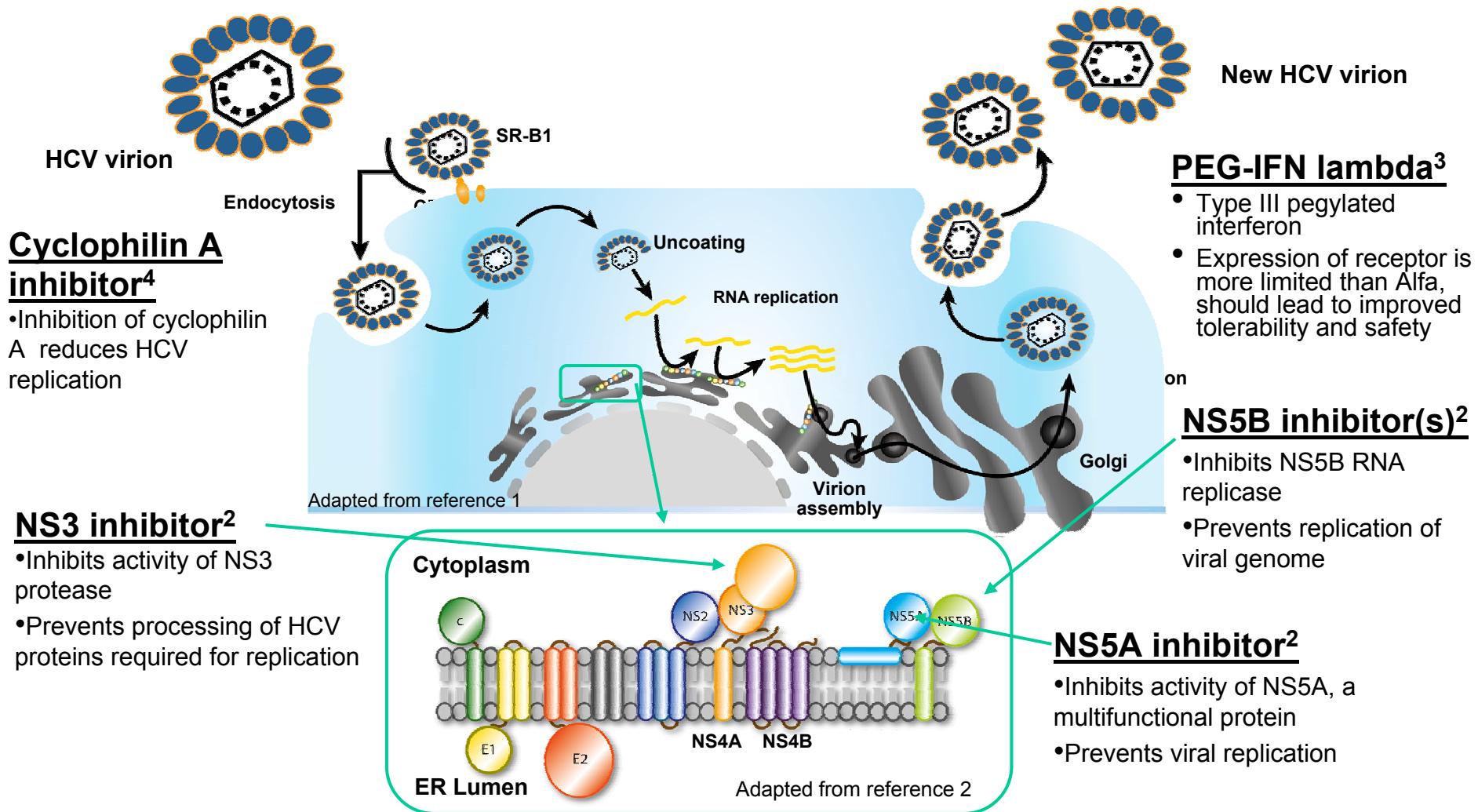


\*In patients with HCV genotype 1; \*\* In treatment-naïve patients

IFN, interferon; RBV, ribavirin; SVR, sustained virologic response

1. Adapted from Manns MP, et al. Gut 2006;55:1350–59. 2. Tran TT. Am J Manag Care 2012;18(14 Suppl):S340–9. 3. Kowdley KV, et al. EASL 2013. Abstr 3. Available at: [www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Conference%20Coverage/Amsterdam%202013/Viral%20Hepatitis/Capsules/3.aspx](http://www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Conference%20Coverage/Amsterdam%202013/Viral%20Hepatitis/Capsules/3.aspx). Accessed 25Jul13

# HCV lifecycle and potential therapeutic targets



# HCV Substanzklassen und Einzelsubstanzen

NS3/4A Proteasehemmer	NS5A Inhibitoren	NS5B Polymerasehemmer	Cyclophilin A	IFN-lambda	
<b>Characteristics</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Low-to-medium barrier to resistance<sup>1</sup></li> <li>QD, BID or TID dosing<sup>1</sup></li> <li>Some may require ritonavir boosting<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>General picomolar activity against multiple GTs in vitro<sup>2</sup></li> <li>Low-to-medium barrier to resistance<sup>2</sup></li> <li>QD dosing<sup>3</sup></li> </ul>	<u>Nucleos(t)ide analogue (NUC)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Broad GT coverage<sup>1</sup></li> <li>High barrier to resistance<sup>1</sup></li> <li>QD or BID dosing<sup>5,6</sup></li> </ul>	<u>Non-nucleoside analogue (NNI)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Most are GT/subtype specific<sup>1</sup></li> <li>Low barrier to resistance<sup>1</sup></li> <li>QD or BID dosing<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Broad GT coverage in vitro<sup>7</sup></li> <li>High barrier to resistance<sup>7</sup></li> <li>BID/QD dosing<sup>7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>More limited receptor expression may lead to fewer adverse events<sup>8</sup></li> <li>No evidence of haematological toxicity<sup>8</sup></li> </ul>
<b>Drugs</b>					
ABT-450/r <sup>9</sup> Sovaprevir <sup>10</sup> Asunaprevir <sup>11</sup> Simeprevir <sup>12</sup> Faldaprevir <sup>14</sup> Danoprevir <sup>13</sup> GS-9451 <sup>15</sup> MK-5172 <sup>16</sup> ACH-806/GS-9132 <sup>17</sup>	Daclatasvir <sup>18</sup> Ledipasvir <sup>18</sup> ABT-267 <sup>9</sup> PI-688 <sup>19</sup> AZ-689 <sup>18</sup> MK-8742 BMS-824393 <sup>18</sup> PPI-461 <sup>18</sup>	Sofosbuvir <sup>20</sup> Mericitabine <sup>6</sup> VX-135 <sup>21</sup>	Deleobuvir <sup>22</sup> ABT-333 <sup>9</sup> ABT-072 <sup>23</sup> BMS-791325 <sup>24</sup> Tegobuvir <sup>13</sup> Setrobuvir <sup>13</sup> VX-222 <sup>25</sup> Filibuvir <sup>13</sup>	Alisporivir <sup>27</sup> , SCY-635 <sup>17</sup> BMS-914143 <sup>26</sup>	

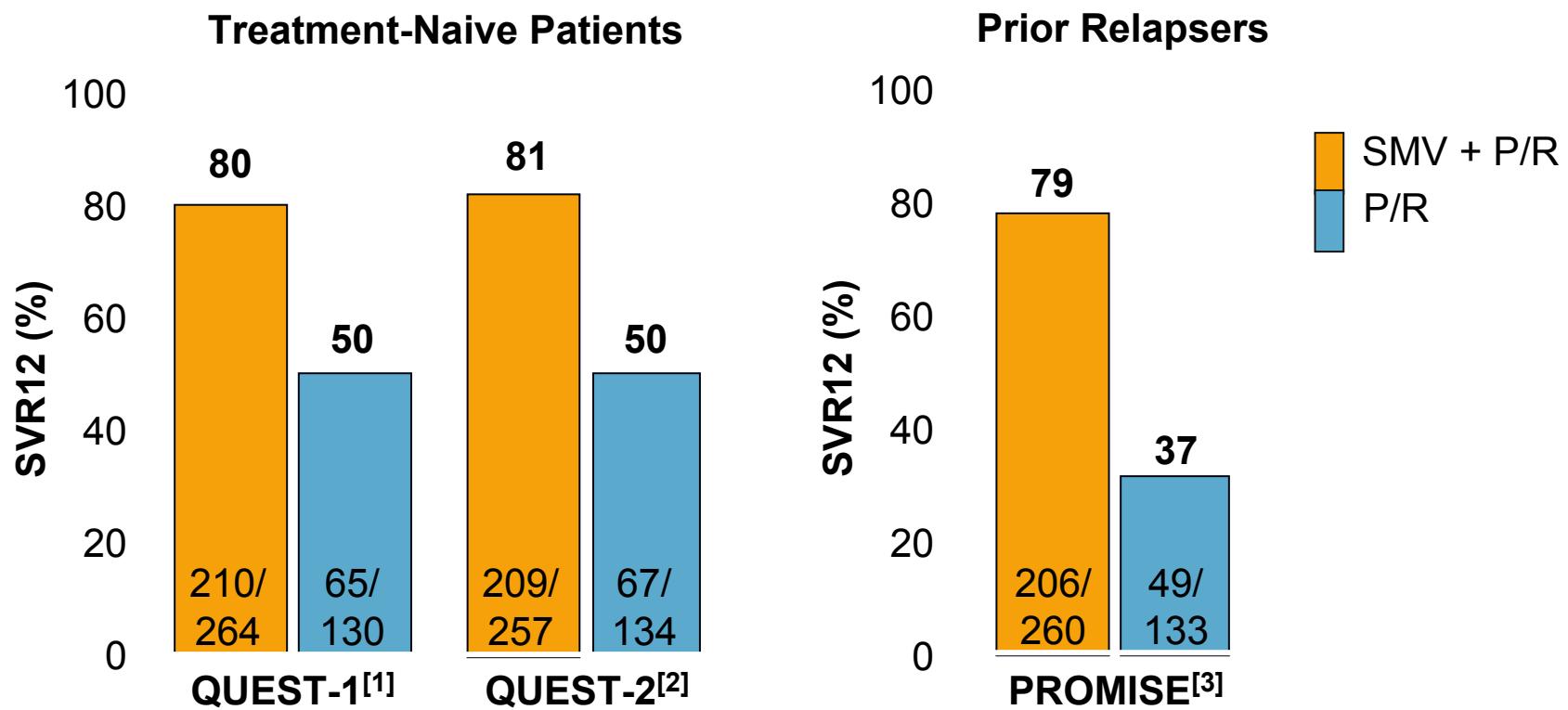
1. Soriano V, et al. J Antimicrob Chemother 2011;66:1673–86. 2. Belda O, et al. Virus Res 2012;170:1–14. 3. Pol S, et al. ICAAC 2011, oral HI-376. 5. Gane EJ, et al. N Engl J Med 2013;368:34–44. 6. Wedemeyer H, et al. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26274 [Epub ahead of print]. 7. Gallay P, Lin K. Drug Des Devel Ther 2013;7:105–15. 8. Donnelly R, et al. Trends Immunol. 2011 September ; 32(9): 443–450. 9. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464827>. 10. <http://ir.achillion.com/releasedetail.cfm?releaseid=698938>. 11. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01030432>. 12. Poordad F, et al. AASLD 2012. Abstract 83. 13. Delang L, et al. Viruses 2010;2:826–66. 14. Dieterich D et al. CROI 2013. Abstr 40LB. Available at: [http://www.natap.org/2013/CROI/croi\\_02.htm](http://www.natap.org/2013/CROI/croi_02.htm). Accessed 13 Aug 2013. 15. [www.gilead.com/research/pipeline](http://www.gilead.com/research/pipeline) 16. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353911>. 17. Rehman S, et al. Genet Vaccines Ther 2011;9:11. 18. Gish RG & Meanwell NA. Clin Liver Dis 2011;15:627–39. 19. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01448200>. 20. Gane E, et al. EASL 2013. Abstr5. 21.<http://www.vrtx.com/research-development/pipeline22>. 22. [www.pipelineresort.org/browse/hcv-treatment/bi-207127](http://www.pipelineresort.org/browse/hcv-treatment/bi-207127). 23. [www.pipelineresort.org/browse/hcv-treatment/abt-072](http://www.pipelineresort.org/browse/hcv-treatment/abt-072). 24. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01193361>. 25. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT0158113826>. 26. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01309932>. 27. Coelmont et al. PLoS One 2010;5:e13678.

# Warum brauchen wir dennoch zusätzliche DAAs?

- (Noch) höhere SVR
- Weniger Nebenwirkungen
- Kürzere Therapiedauer
- Geringere Pillenlast
- Weniger Medikamenteninteraktionen
- Geringere Therapiekosten
- Bessere Resistenzprofile
- Therapieoptionen für Non-Responders und andere difficult-to-treat populations (Zirrhose, oLTx)

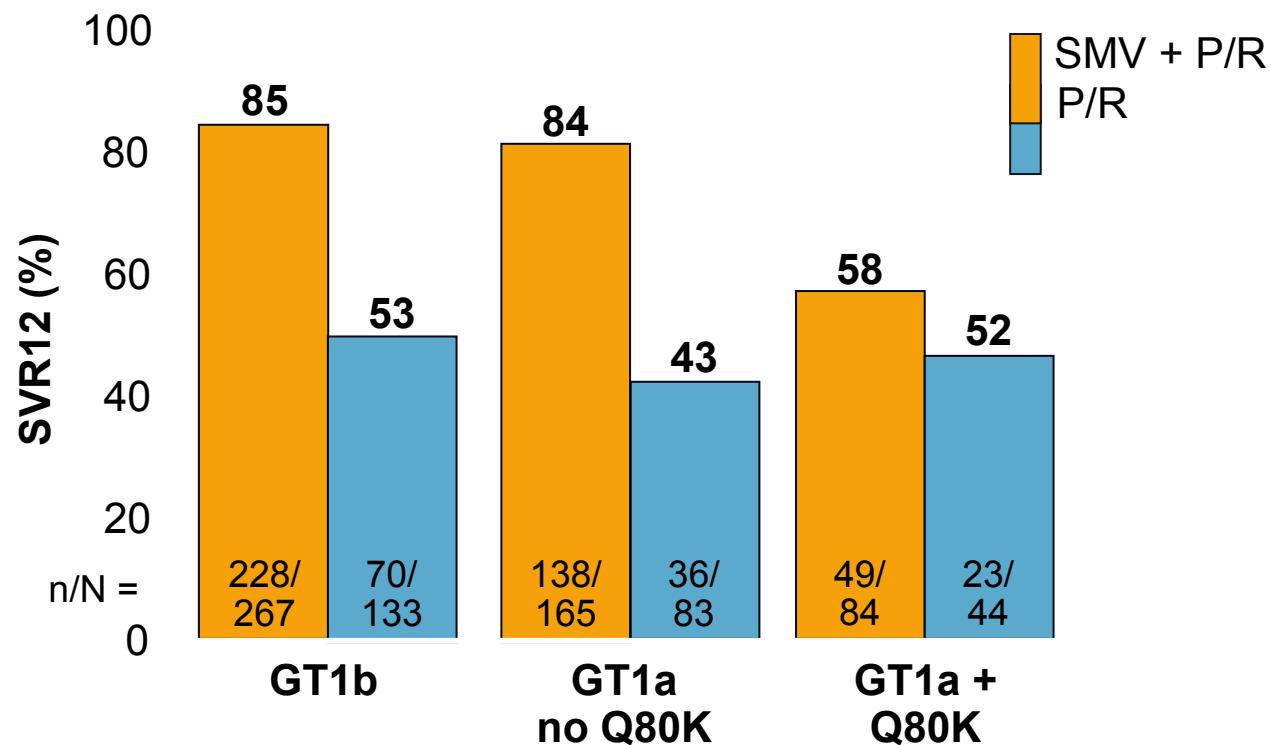


# Simeprevir + P/R in GT1 therapienaiven Patienten & Relapsern



1. Jacobson I, et al. EASL 2013. Abstract 1425. 2. Manns M, et al. EASL 2013. Abstract 1413.  
3. Lawitz E, et al. DDW 2013. Abstract 869b.

# Simeprevir: Effektivitätsverlust bei Q80K Resistenz



Q80K present in 34% of GT1a patients  
No benefit of simeprevir if Q80K positive

# Simeprevir + P/R bei HCV GT1: Indikationen

- Simeprevir 150 mg/day with food, administered with P/R
  - Fixed duration (no RGT)
- Treatment-naïve patients and relapsers (including cirrhotic patients)



- Previous partial or null responders (including cirrhotic patients)

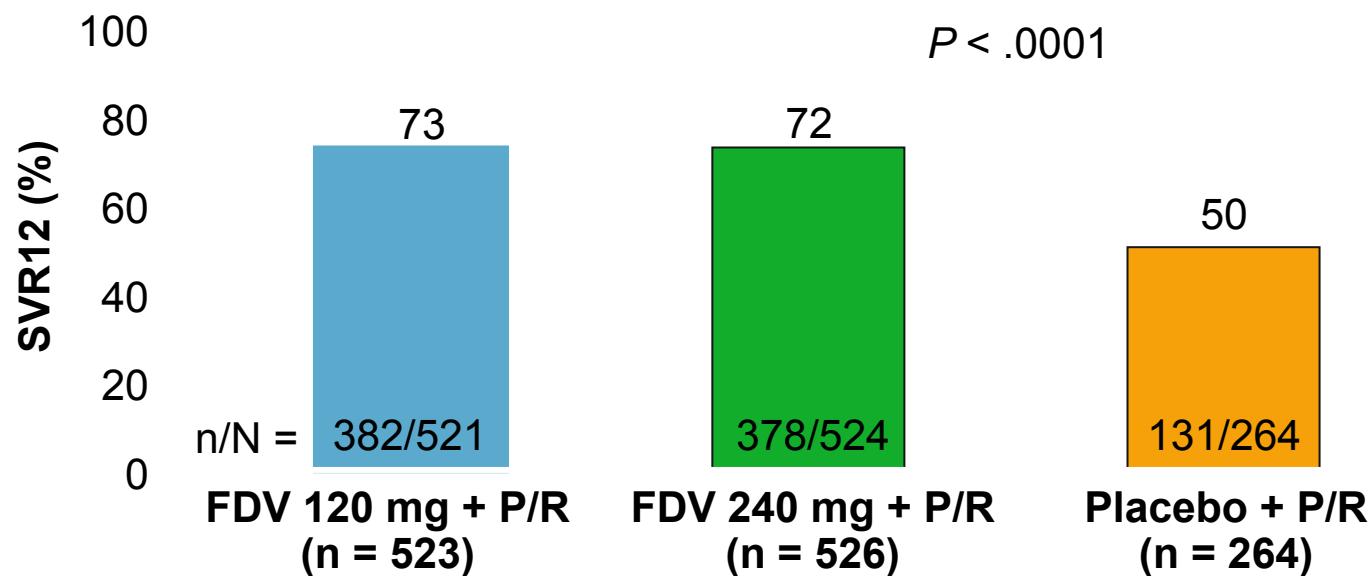


- Stopping rules

Treatment Wk	HCV RNA (IU/mL)	Action
4	≥ 25	Discontinue simeprevir, pegIFN, and RBV
12	≥ 25	Discontinue pegIFN and RBV (SMV stops at 12 wks)
24	≥ 25	Discontinue pegIFN and RBV

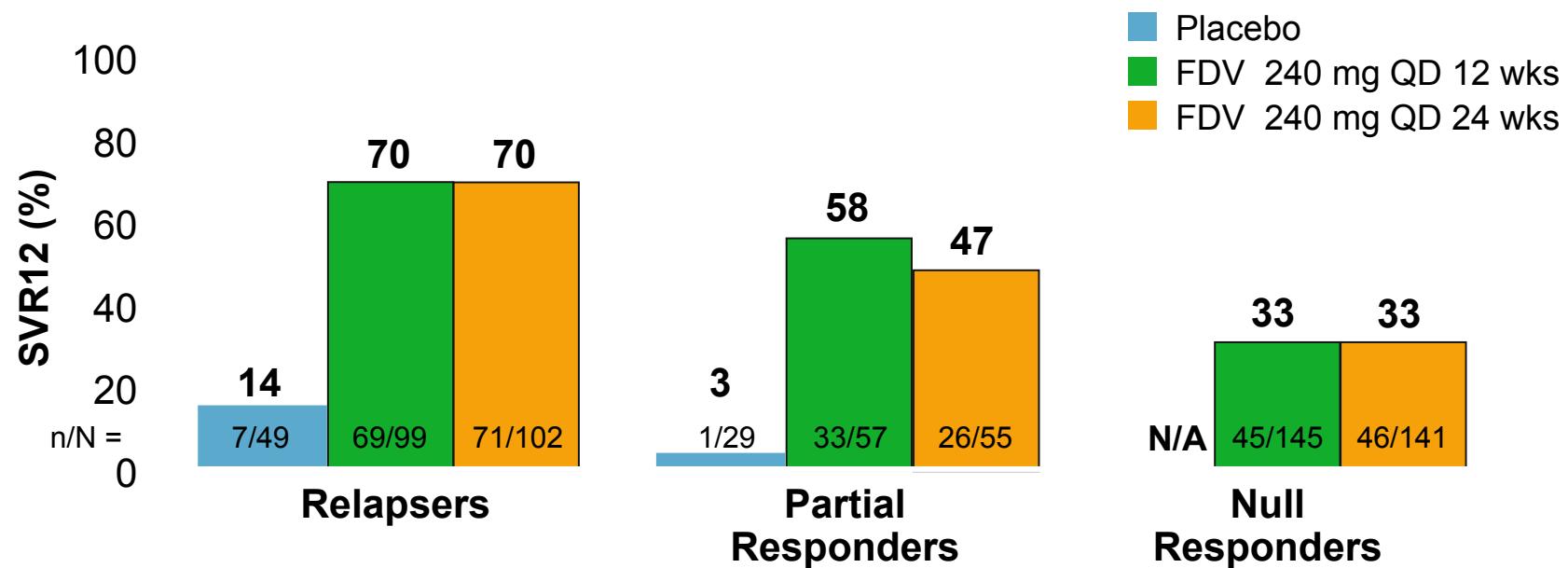
# Faldaprevir + P/R in GT1 therapienaiven Patienten

- Patients treated with FDV: 84% achieved ETS, stopped treatment at Wk 24
- Treatment failure more common with subtype 1a; no impact of Q80K on SVR
- Safety profile of FDV 120 mg regimen similar to placebo



# Faldaprevir + P/R in GT1 vorbehandelten Patienten

- Higher virologic failure rates with subtype 1a; no impact of Q80K
- Higher rates of bilirubin with 240 mg dose than with 120 mg dose in naive trials



# Simeprevir und Faldaprevir: Pro und Contra

- Pro
  - Einmal täglich
  - Deutlich weniger NW
  - >85% verkürzte Therapiedauer (6 Monate)
- Contra
  - Q80K großes Problem bei Simeprevir: Resistenztestung vor Therapiebeginn
  - Weiterhin Medikamenteninteraktionen (SMV > FDV)
  - Nur mit P/R

## Neue Pille schützt vor Leberkrebs

Seit Freitag gibt es ein neues Medikament gegen **Hepatitis C**. Wahrscheinlich kann es sogar Menschen retten, die auf eine neue Leber warten

Von VOLKER WEINL

Diese Tablette heilt eine chronische Krankheit, schützt vor Krebs und hat kaum Nebenwirkungen. Was sich wie der Steckbrief einer Wunderpille anhört, sind die Eigenschaften eines neuen Medikaments gegen Hepatitis C.

Am Freitagmittag hat die Europäische Arzneimittelbehörde dem Wirkstoff Sofosbuvir die Zulassung erteilt. Jetzt ist er auch in Deutschland verfügbar. In Studien heilte die Arznei innerhalb von zwölf Wochen Patienten, die zuvor jahrelang mit der chronischen Erkrankung leben mussten. „Mit dieser Substanz beginnt ein neues Zeitalter bei der Behandlung von Hepatitis-Patienten“, sagt Prof. Thomas Berg (50), Leiter der Hepatologie am Uniklinikum Leipzig.

Einer von ihnen war Frank Legat (57, Foto). Der frühere Zahntechniker hat-



Die Pille kommt unter dem Namen Sovaldi auf den Markt

te sich vor über 20 Jahren im Labor mit dem Erreger angesteckt.

Etwa 500 000 Menschen in Deutschland haben Hepatitis C. Viele davon, ohne es zu wissen, denn eine Infektion verläuft schleichend, zerstört aber auf lange Sicht die Leber. Ein Warnzeichen ist ständige Müdigkeit. Schließlich kann es zu Leberzirrhose und Leberkrebs kommen. Chronische Hepatitis C ist häufigste Ursache für spätere Lebertransplantationen.

Frank Legat wird dieses Schicksal erspart bleiben. Er erhielt die neue Pille im Rahmen einer Studie. „Das Virus ist ein für alle Mal weg - für mich wie ein Sechser im Lotto. Meine Angst vor Leberkrebs bin ich los.“

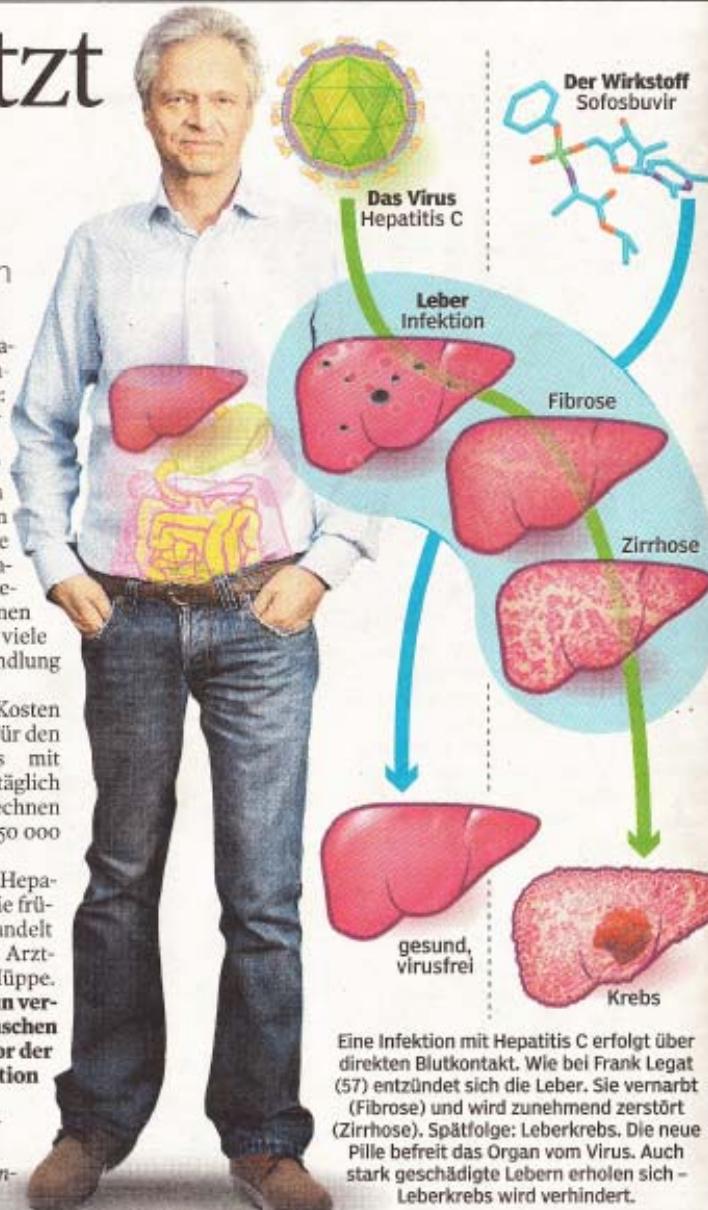
Was auch Experten verblüffte, war die Verträglichkeit der Therapie. Dr. Dietrich Hüppe (63) ist Gastroenterologe mit ei-

ner Schwerpunktpraxis für Leberkrankheiten in Herne: „Durch Sofosbuvir traten fast keine Nebenwirkungen auf.“ Bei der bisherigen mäßig erfolgreichen Interferon-Therapie dagegen waren negative Effekte wie Fieber und Depressionen oft so heftig, dass viele Patienten die Behandlung abbrachen.

Enorm sind die Kosten für die neue Pille. Für den Behandlungszyklus mit einer Tablette täglich über 12 Wochen rechnen Experten mit über 50 000 Euro.

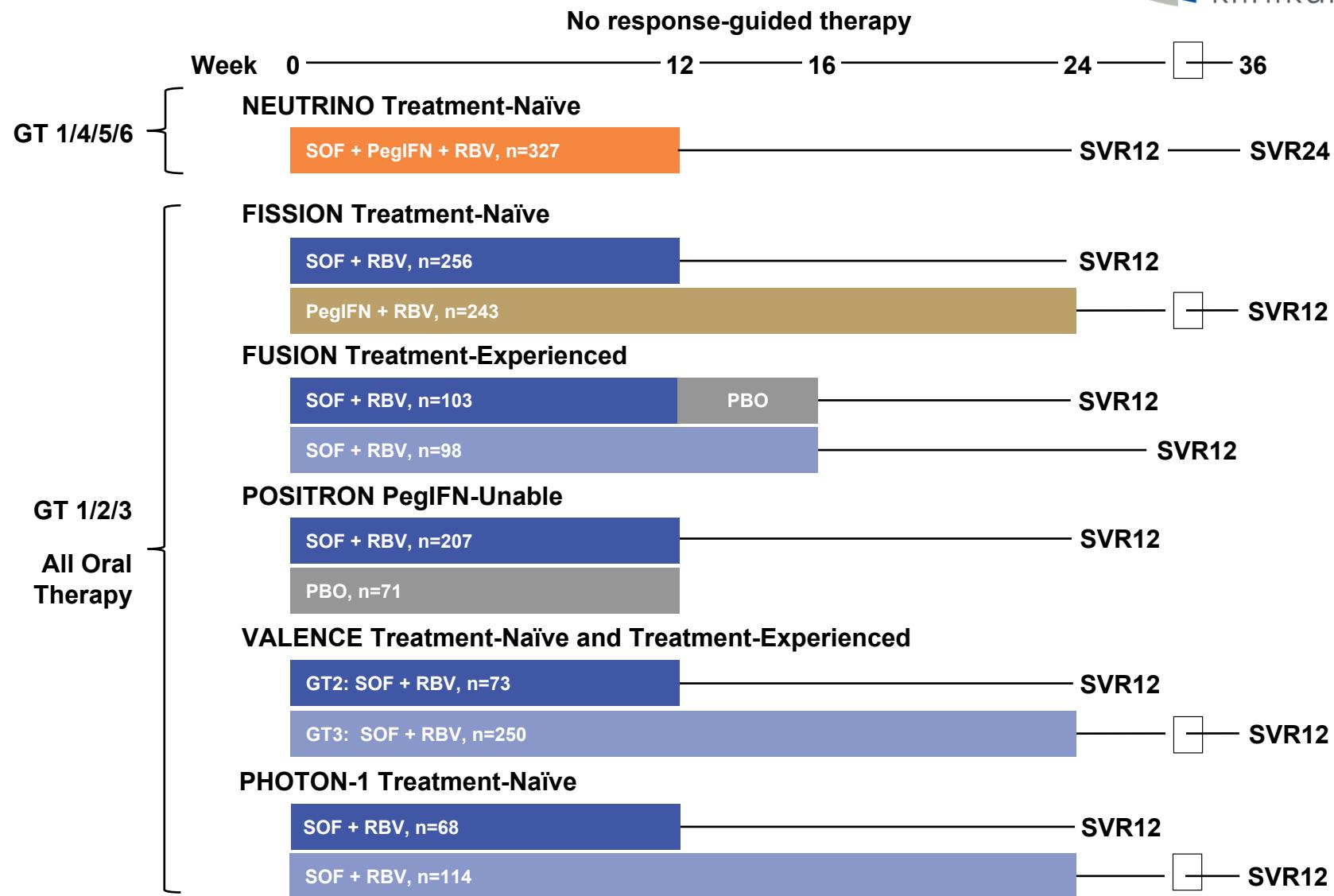
„Wir raten allen Hepatitis-C-Patienten, die früher erfolglos behandelt wurden, zu einem Arztbesuch“, sagt Dr. Hüppe. „Die Therapie kann vermutlich sogar Menschen helfen, die kurz vor der Lebertransplantation stehen.“

Weitere Infos zur neuen Therapie auf [www.internisten-im-netz.de](http://www.internisten-im-netz.de)



Eine Infektion mit Hepatitis C erfolgt über direkten Blutkontakt. Wie bei Frank Legat (57) entzündet sich die Leber. Sie vernarbt (Fibrose) und wird zunehmend zerstört (Zirrhose). Spätfolge: Leberkrebs. Die neue Pille befreit das Organ vom Virus. Auch stark geschädigte Lebern erholen sich - Leberkrebs wird verhindert.

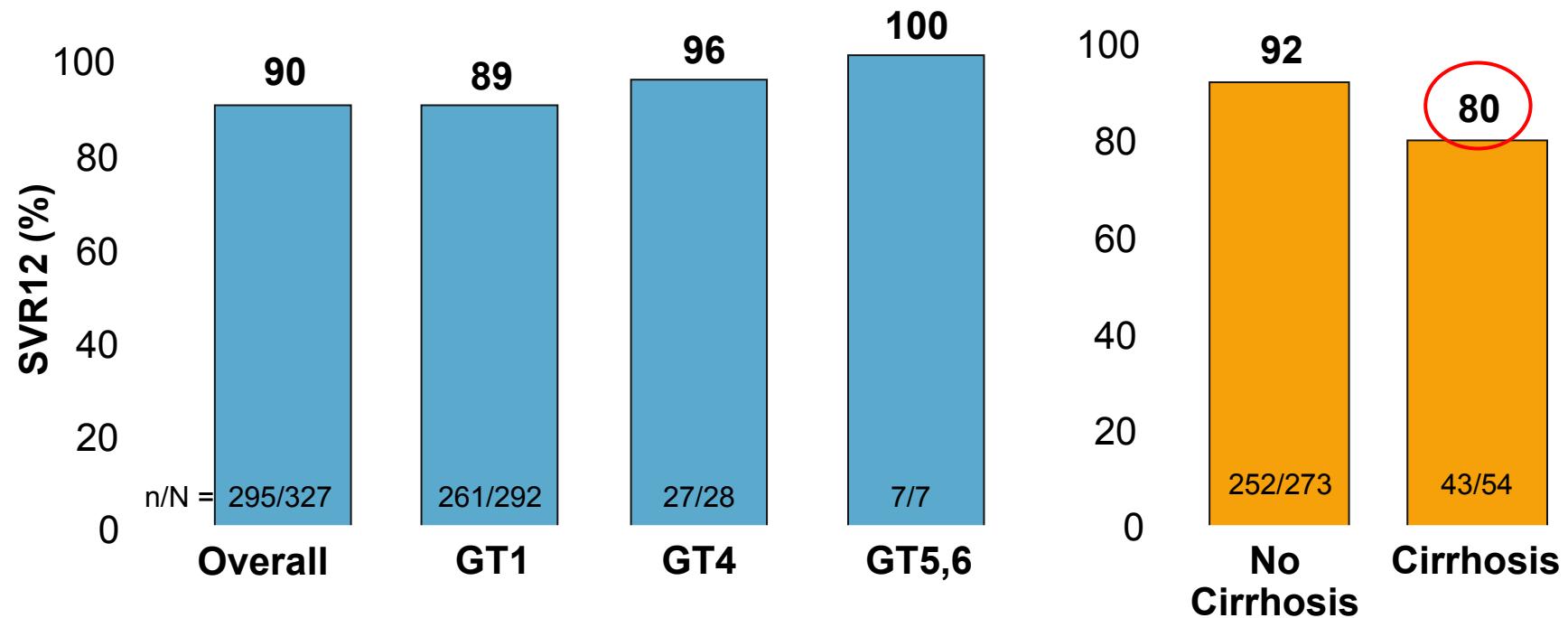
# Sofosbuvir (SOF) Phase 3 Studien



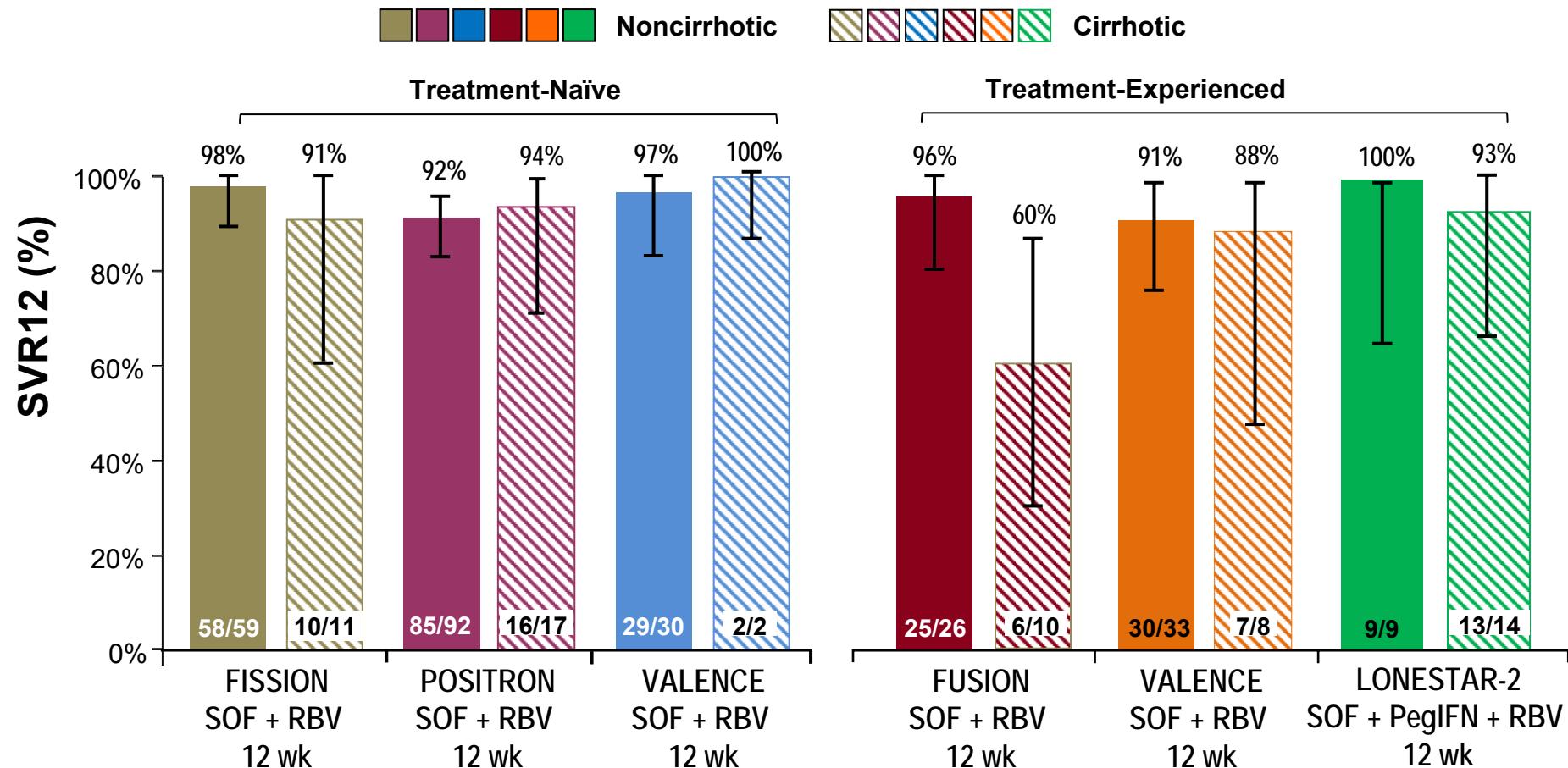
SOF 400 mg/d; PegIFN 180 µg/wk; RBV 1000-1200 mg/d for SOF+RBV arms and 800 mg/d for PegIFN+RBV arm

# Sofosbuvir + P/R in therapienaiven GT 1/4/5/6 Patienten (NEUTRINO)

- 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

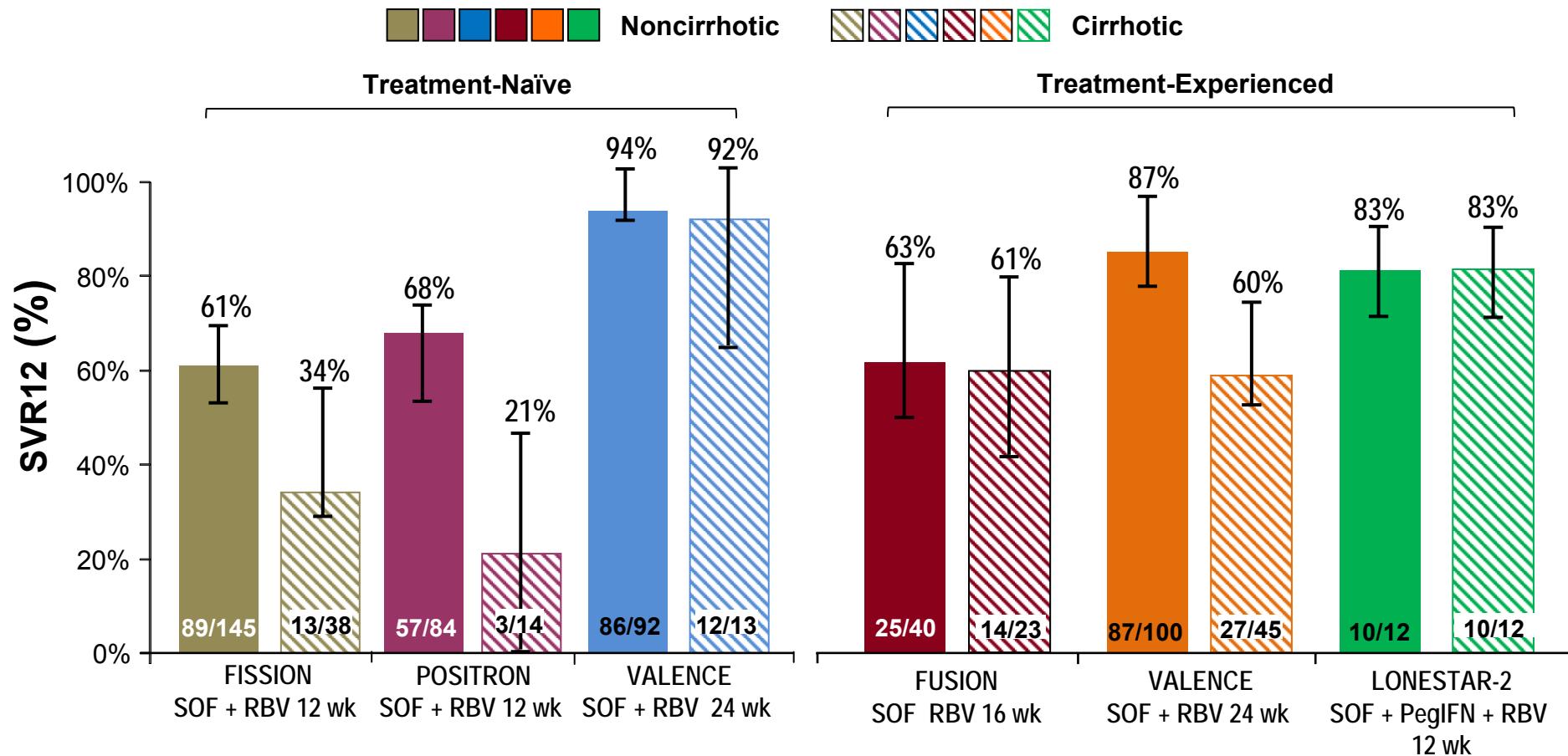


# SVR12 Raten der SOF Studien in HCV GT 2 Patienten



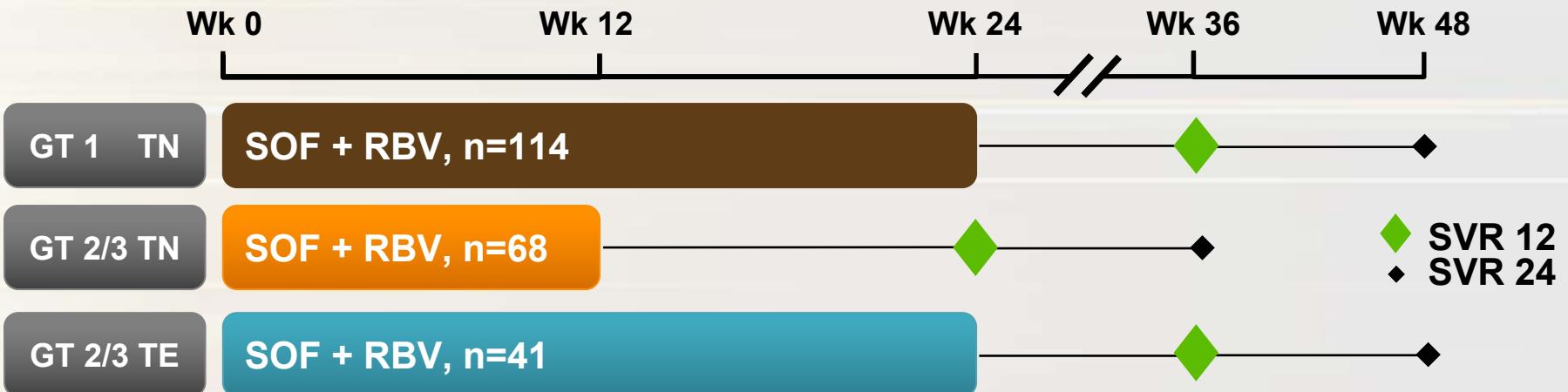
Lawitz E, et al. *N Engl J Med.* 2013 May 16;368(20):1878-87. Zeuzem S, et al. AASLD 2013. Washington, DC. #1085.  
 Jacobson IM, et al. *N Engl J Med.* 2013 May 16;368(20):1867-77.

# SVR12 Raten der SOF Studien in HCV GT 3 Patienten



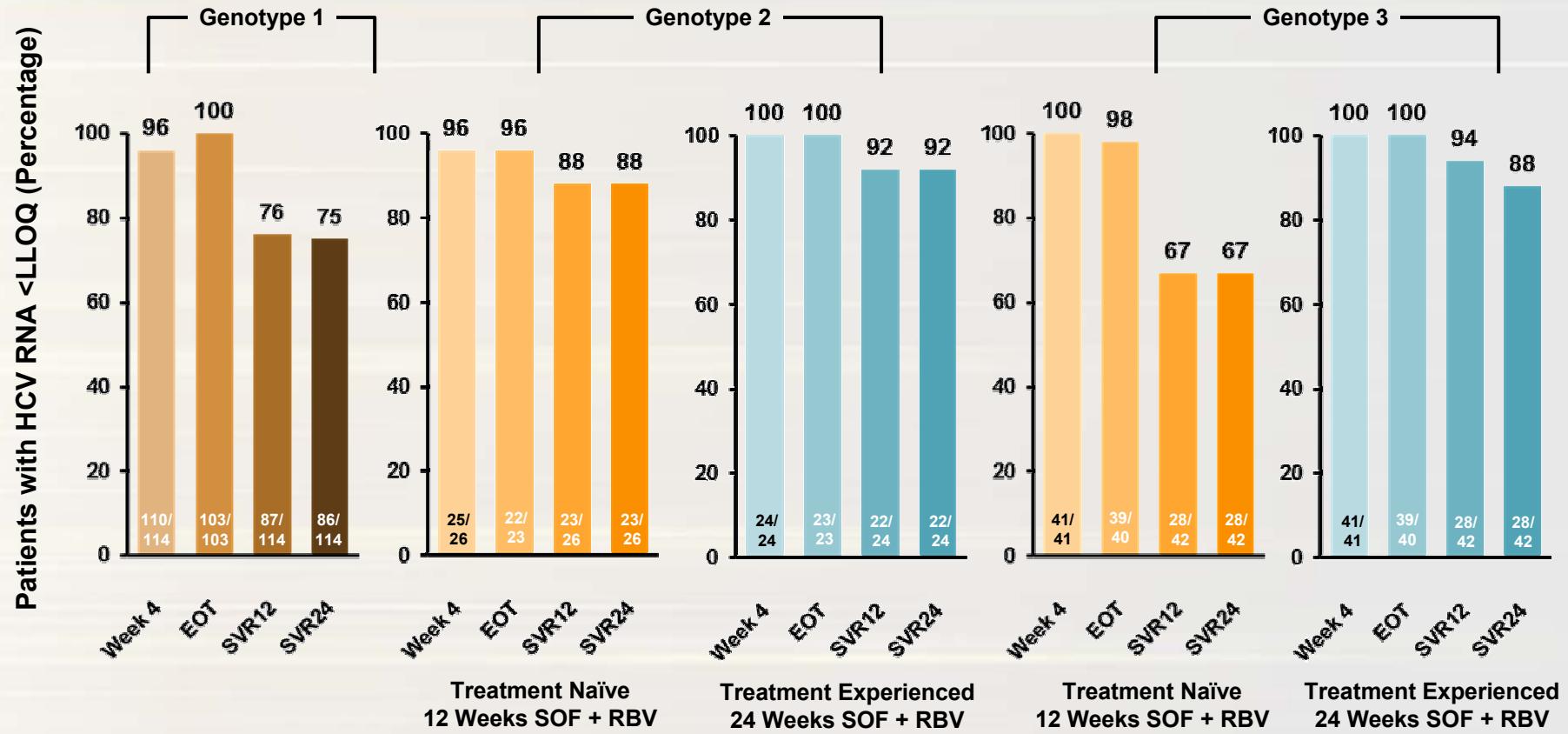
Lawitz E, et al. *N Engl J Med.* 2013 May 16;368(20):1878-87. Zeuzem S, et al. AASLD 2013. Washington, DC. #1085.  
 Jacobson IM, et al. *N Engl J Med.* 2013 May 16;368(20):1867-77. Lawitz E, et al. AASLD 2013. Washington, DC. Oral #LB-4.

# PHOTON-1: Study Design



- **Broad inclusion criteria**
  - Cirrhosis permitted with no platelet cutoff
  - Hemoglobin:  $\geq 12$  mg/dL (males);  $\geq 11$  mg/dL (females)
- **Wide range of ART regimens allowed**
  - Undetectable HIV RNA for >8 weeks on stable ART regimen
- **Baseline CD4 count**
  - ART treated: CD4 T-cell count  $>200$  cells/mm<sup>3</sup> and HIV RNA  $<50$  c/mL
  - ART untreated: CD4 T-cell count  $>500$  cells/mm<sup>3</sup>

# PHOTON-1 Study: Virologic Response - Genotype 1, 2, and 3



# PHOTON-1 Study: Virologic Outcome

Outcome, n (%)	Treatment Naïve			Treatment Experienced	
	GT 1 n=114	GT 2 n=26	GT 3 n=42	GT 2 n=24	GT 3 n=17
<b>SVR12</b>	87 (76)	23 (88)	28 (67)	22 (92)	16 (94)
<b>HCV virologic failure</b>	26 (23)	1 (4)	12 (29)	1 (4)	1 (6)
Relapse	25 (22)	0	12 (29)	1 (4)	1 (6)
Completed study drug	19	0	11	0	1
Did not complete study drug	6	0	1	1	0
HCV viral breakthrough	1 (<1)	1 (4)	0	0	0
<b>Other</b>	1 (<1)	2 (8)	2 (5)	1 (4)	0

# Sofosbuvir bei HCV und HCV/HIV-Patienten: Indikationen



Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen <sup>a,b</sup>
	Sovaldi + Ribavirin Nur zur Anwendung bei Patienten, die eine Kontraindikation gegenüber Peginterferon alfa oder eine Interferon-Unverträglichkeit haben (siehe Abschnitt 4.4)	24 Wochen
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin	12 Wochen <sup>b</sup>
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen <sup>b</sup>
	Sovaldi + Ribavirin	24 Wochen
Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi + Ribavirin	Bis zur Lebertransplantation <sup>c</sup>

\* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immunodefizienzvirus (HIV).

<sup>a</sup> Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sovaldi mit Ribavirin und Peginterferon alfa vor (siehe Abschnitt 4.4).

<sup>b</sup> Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschritten Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und Ribavirin) assoziiert waren.

<sup>c</sup> Siehe unten: „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.

# Sofosbuvir bei HCV und HCV/HIV-Patienten: Nebenwirkungen

Häufigkeit	SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen:</i>		
Häufig	Nasopharyngitis	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>		
Sehr häufig	verminderte Hämoglobinkonzentration	Anämie, Neutropenie, verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Thrombozytenzahl
Häufig	Anämie	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>		
Sehr häufig		verminderter Appetit
Häufig		Gewichtsabnahme
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>		
Sehr häufig	Schlaflosigkeit	Schlaflosigkeit
Häufig	Depression	Depression, Angst, Unruhezustände
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>		
Sehr häufig	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen
Häufig	Aufmerksamkeitsstörungen	Migräne, Gedächtnisstörung, Aufmerksamkeitsstörungen
<i>Augenerkrankungen:</i>		
Häufig		Sehstörungen
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>		
Sehr häufig		Dyspnoe, Husten
Häufig	Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Husten	Belastungsdyspnoe

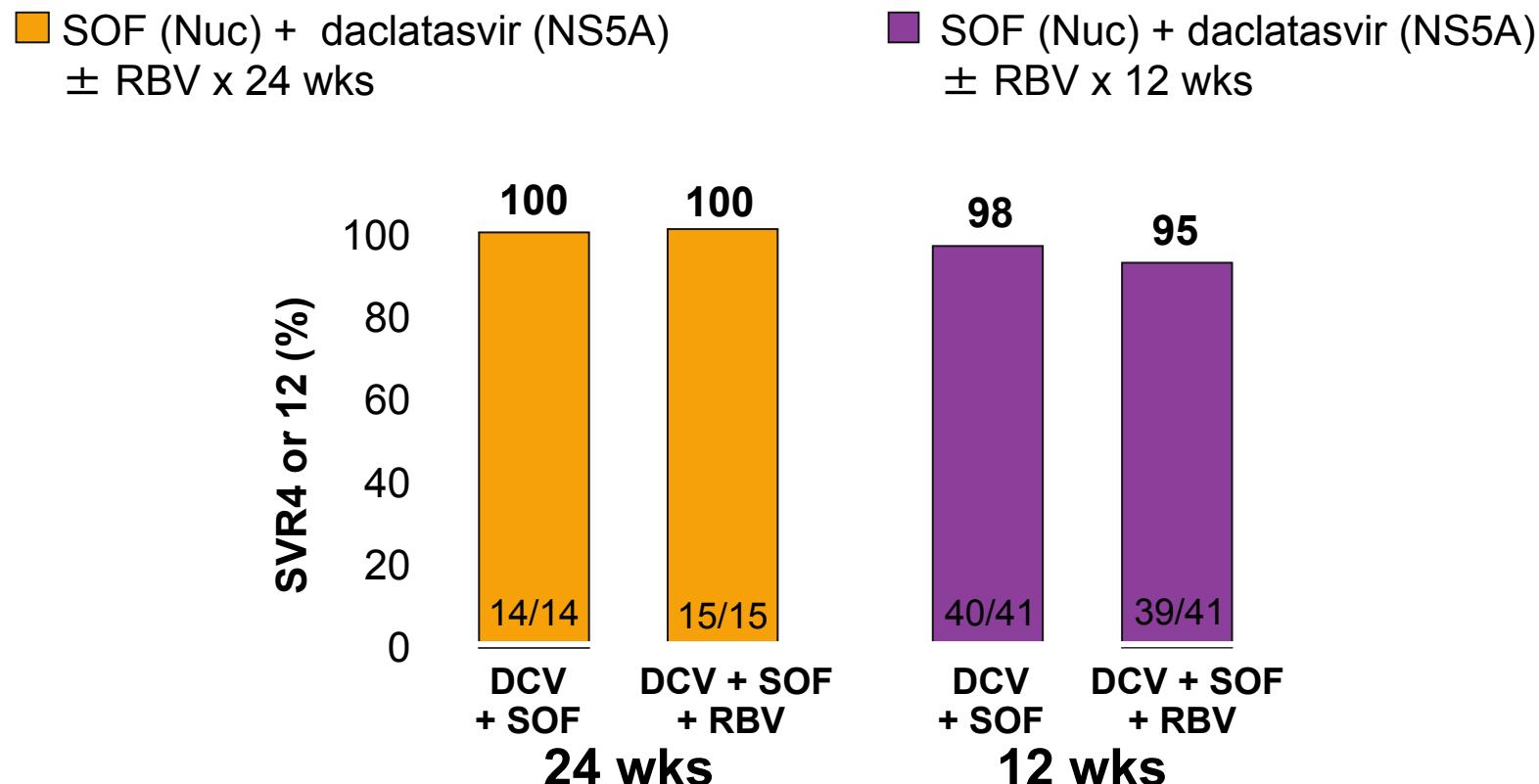
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>		
Sehr häufig	Übelkeit	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
Häufig	abdominale Beschwerden, Obstipation, Dyspepsie	Obstipation, Mundrockenheit, gastroösophagealer Reflux
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>		
Sehr häufig	erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut	erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>		
Sehr häufig		Hautausschlag, Pruritus
Häufig	Alopezie, trockene Haut, Pruritus	Alopezie, trockene Haut
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>		
Sehr häufig		Arthralgie, Myalgie
Häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie	Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>		
Sehr häufig	Erschöpfung, Reizbarkeit	Schüttelfrost, Erschöpfung, grippeähnliche Symptome, Reizbarkeit, Schmerzen, Fieber
Häufig	Fieber, Asthenie	Brustschmerzen, Asthenie

# HCV Substanzklassen und Einzelsubstanzen

NS3/4A Proteasehemmer	NS5A Inhibitoren	NS5B Polymerasehemmer	Cyclophilin A	IFN-lambda	
<b>Characteristics</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Low-to-medium barrier to resistance<sup>1</sup></li> <li>QD, BID or TID dosing<sup>1</sup></li> <li>Some may require ritonavir boosting<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>General picomolar activity against multiple GTs in vitro<sup>2</sup></li> <li>Low-to-medium barrier to resistance<sup>2</sup></li> <li>QD dosing<sup>3</sup></li> </ul>	<u>Nucleos(t)ide analogue (NUC)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Broad GT coverage<sup>1</sup></li> <li>High barrier to resistance<sup>1</sup></li> <li>QD or BID dosing<sup>5,6</sup></li> </ul>	<u>Non-nucleoside analogue (NNI)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Most are GT/subtype specific<sup>1</sup></li> <li>Low barrier to resistance<sup>1</sup></li> <li>QD or BID dosing<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Broad GT coverage in vitro<sup>7</sup></li> <li>High barrier to resistance<sup>7</sup></li> <li>BID/QD dosing<sup>7</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>More limited receptor expression may lead to fewer adverse events<sup>8</sup></li> <li>No evidence of haematological toxicity<sup>8</sup></li> </ul>
<b>Drugs</b>					
ABT-450/r <sup>9</sup> Sovaprevir <sup>10</sup> Asunaprevir <sup>11</sup> Simeprevir <sup>12</sup> Faldaprevir <sup>14</sup> Danoprevir <sup>13</sup> GS-9451 <sup>15</sup> MK-5172 <sup>16</sup> ACH-806/GS-9132 <sup>17</sup>	Daclatasvir <sup>18</sup> Ledipasvir <sup>18</sup> ABT-267 <sup>9</sup> PI-688 <sup>19</sup> AZ-689 <sup>18</sup> MK-8742 BMS-824393 <sup>18</sup> PPI-461 <sup>18</sup>	Sofosbuvir <sup>20</sup> Mericitabine <sup>6</sup> VX-135 <sup>21</sup>	Deleobuvir <sup>22</sup> ABT-333 <sup>9</sup> ABT-072 <sup>23</sup> BMS-791325 <sup>24</sup> Tegobuvir <sup>13</sup> Setrobuvir <sup>13</sup> VX-222 <sup>25</sup> Filibuvir <sup>13</sup>	Alisporivir <sup>27</sup> , SCY-635 <sup>17</sup> BMS-914143 <sup>26</sup>	

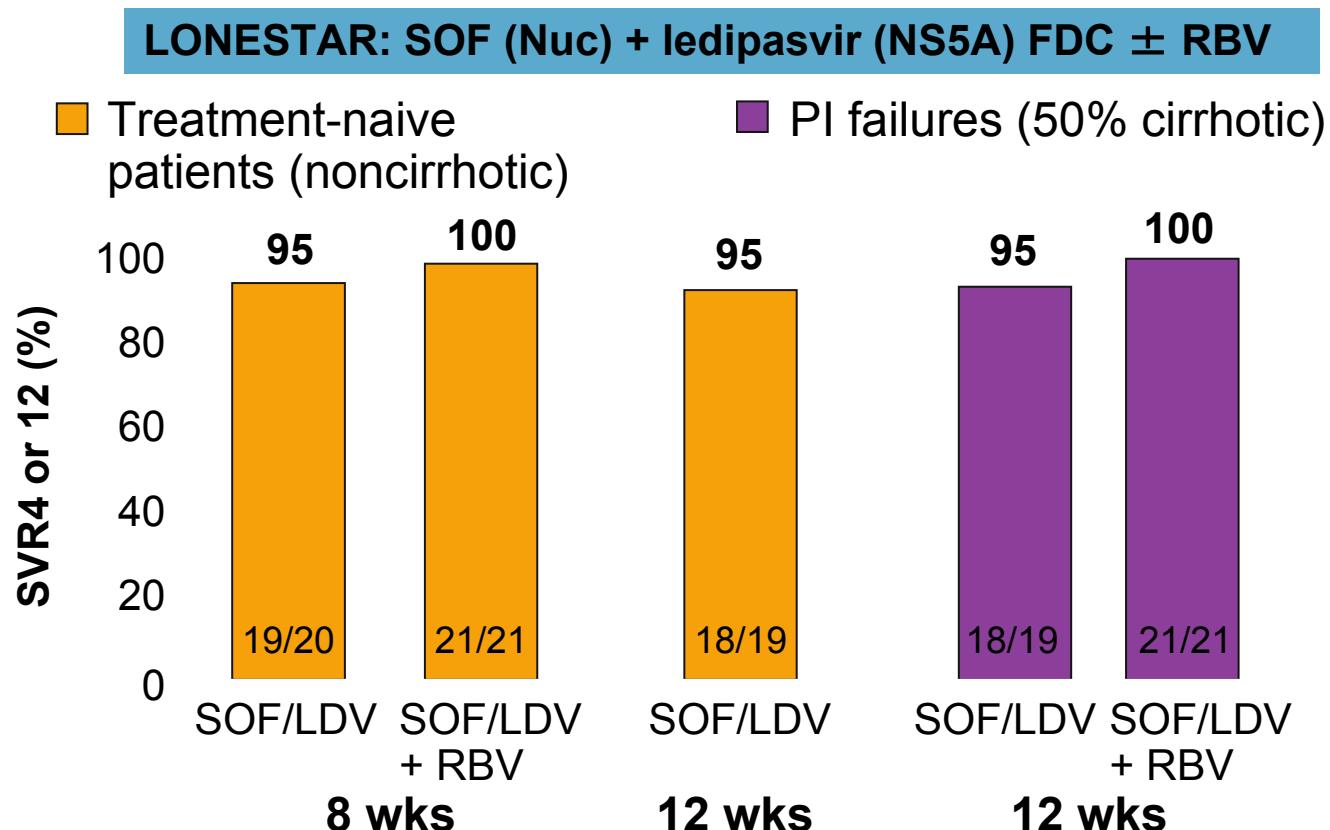
1. Soriano V, et al. J Antimicrob Chemother 2011;66:1673–86. 2. Belda O, et al. Virus Res 2012;170:1–14. 3. Pol S, et al. ICAAC 2011, oral HI-376. 5. Gane EJ, et al. N Engl J Med 2013;368:34–44. 6. Wedemeyer H, et al. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26274 [Epub ahead of print]. 7. Gallay P, Lin K. Drug Des Devel Ther 2013;7:105–15. 8. Donnelly R, et al. Trends Immunol. 2011 September ; 32(9): 443–450. 9. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464827>. 10. <http://ir.achillion.com/releasedetail.cfm?releaseid=698938>. 11. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01030432>. 12. Poordad F, et al. AASLD 2012. Abstract 83. 13. Delang L, et al. Viruses 2010;2:826–66. 14. Dieterich D et al. CROI 2013. Abstr 40LB. Available at: [http://www.natap.org/2013/CROI/croi\\_02.htm](http://www.natap.org/2013/CROI/croi_02.htm). Accessed 13 Aug 2013. 15. [www.gilead.com/research/pipeline](http://www.gilead.com/research/pipeline) 16. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353911>. 17. Rehman S, et al. Genet Vaccines Ther 2011;9:11. 18. Gish RG & Meanwell NA. Clin Liver Dis 2011;15:627–39. 19. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01448200>. 20. Gane E, et al. EASL 2013. Abstr5. 21.<http://www.vrtx.com/research-development/pipeline22>. 22. <http://pipelinereport.org/browse/hcv-treatment/bi-207127>. 23. <http://pipelinereport.org/browse/hcv-treatment/abt-072>. 24. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01193361>. 25. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT0158113826>. 26. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01309932>. 27. Coelmont et al. PLoS One 2010;5:e13678.

# Nuc Backbone + NS5A



Caveats: Kleine Fallzahl, keine Phase III Studie geplant

## 1x1: Nuc + NS5A

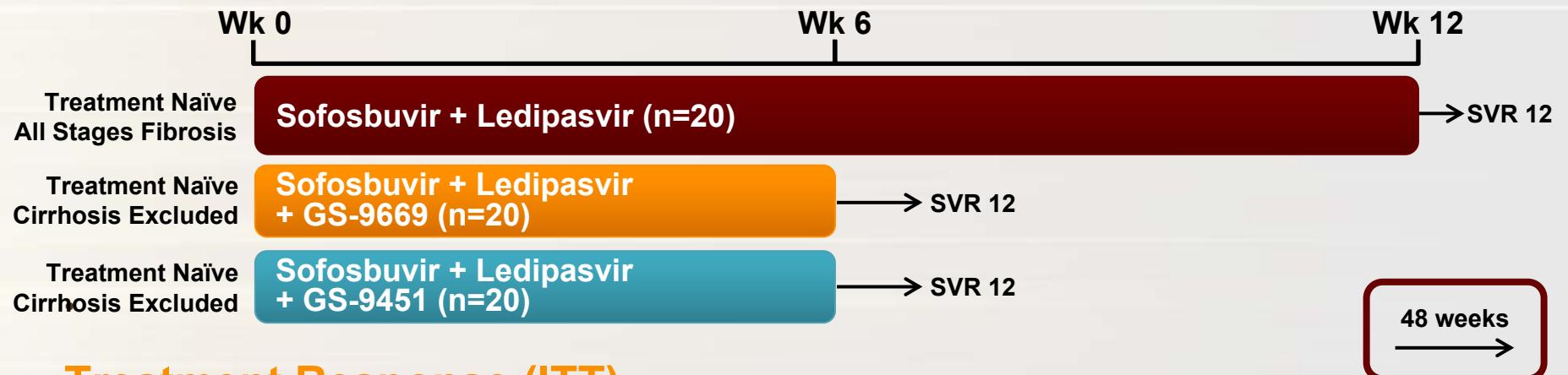


- No breakthrough; 2 relapses, both without RBV
- 1 case of resistance – retreated with SOF/LDV + RBV x 24 weeks → SVR

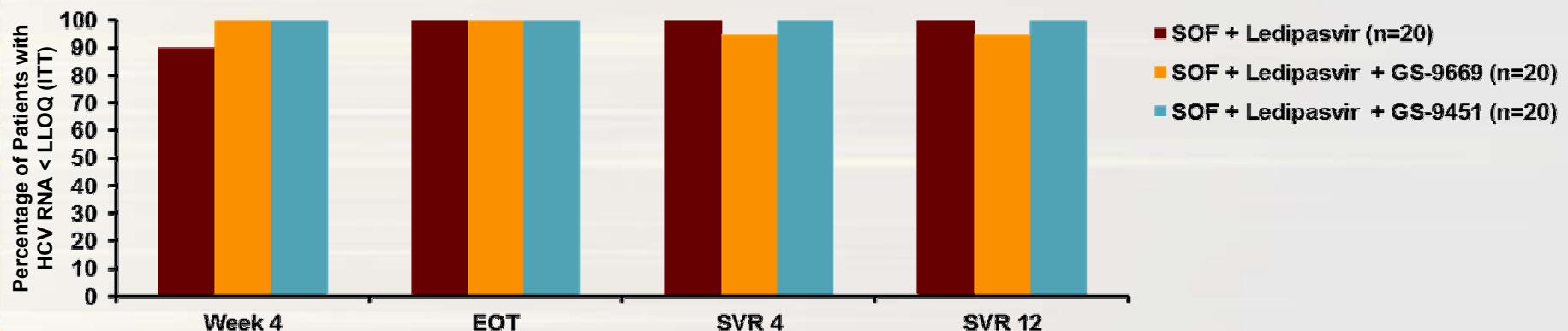
# SYNERGY (NIH Trial): Sofosbuvir + Ledipasvir ± GS-9669 or GS-9451 in HCV GT1

## Study Design

- Sofosbuvir (nucleotide NS5B inhibitor) 400 mg/ledipasvir (NS5A inhibitor) 90 mg once daily
- GS-9669 (non-nucleoside NS5B inhibitor) 500 mg once daily
- GS-9451 (a protease/NS3/4 inhibitor) 80 mg once daily



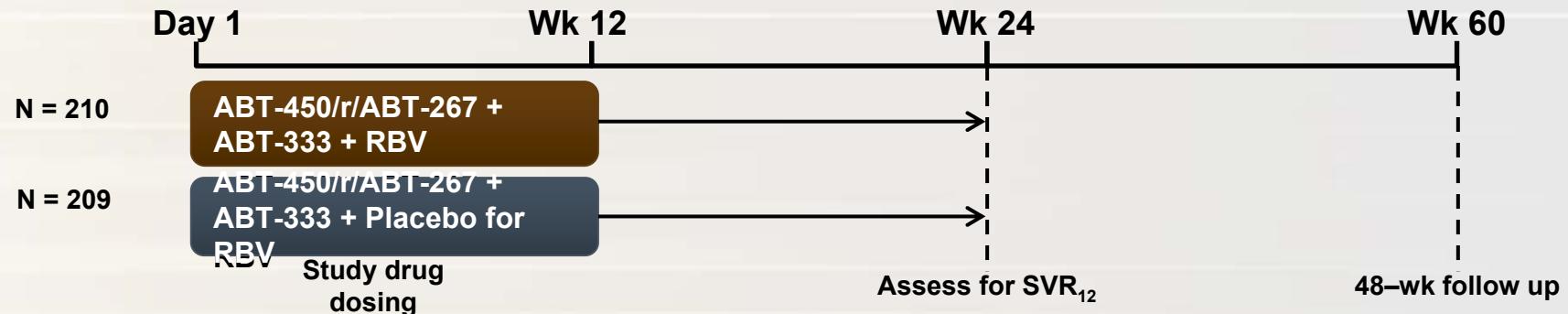
## Treatment Response (ITT)



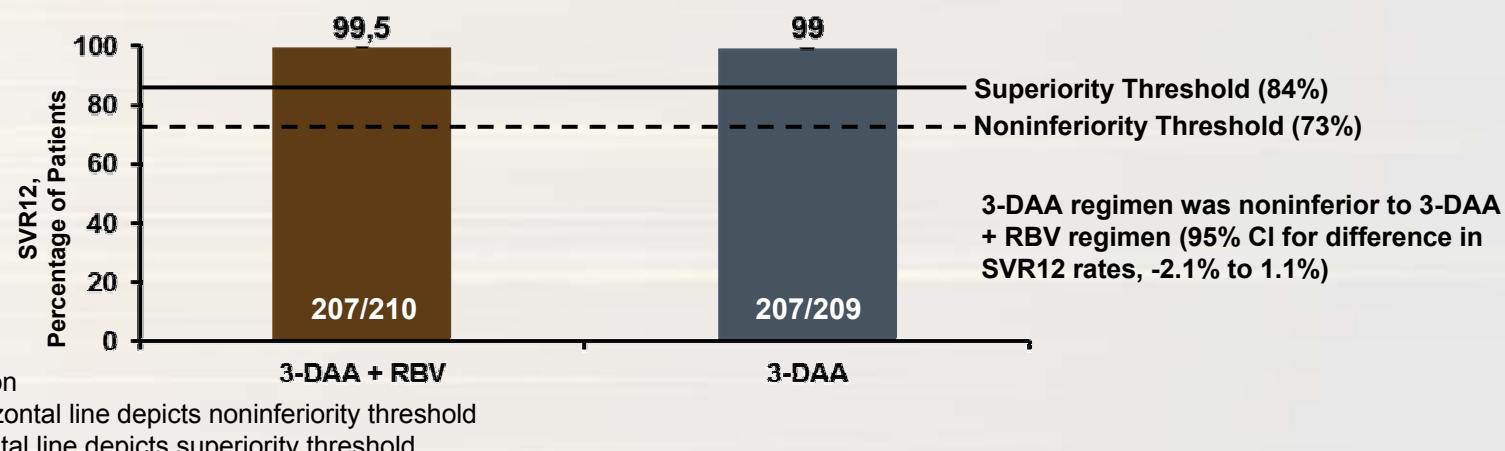
# PEARL-III Study: ABT-450/r/ABT-267 + ABT-333 ± RBV in treatment-naïve GT1b

## Study Design

- ABT-450/r/ABT-267: 150 mg/100 mg/25 mg QD
- ABT-333: 250 mg BID
- RBV: 1,000 mg if body weight was <75 kg, 1,200 mg if body weight  $\geq$ 75 kg, or matching placebo



**SVR<sub>12</sub> ≥99% Achieved after 12 Weeks with 3-DAA ± RBV**



ITT population

Dashed horizontal line depicts noninferiority threshold

Solid horizontal line depicts superiority threshold

# Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir

## Ersttherapie:

Genotyp 1, 4-6:

- *Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen*

Hier liegt eine Zulassung auf der Grundlage von Phase 2/3 Studiendaten mit hohen SVR-Raten (ca. 90%) vor. Auch für Patienten mit kompensierter Leberzirrhose konnten hohe SVR-Raten (ca. 80%) erzielt werden (Lawitz 2013). Eine Therapieverlängerung führte in Phase 2 Studien zu keinem Vorteil bei therapienaiven Patienten ohne Leberzirrhose (Kowdley 2013). Die Triple-Therapie mit PEG-IFN, Ribavirin und Sofosbuvir über 12 Wochen ist daher die empfohlene Therapie für diese Patientengruppe. Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen, wie es nach der Zulassung für Patienten mit negativ prädiktiven Faktoren möglich wäre, sollte bei fehlender Studiendatenlage nur im Einzelfall erwogen werden. Telaprevir und Boceprevir basierte Triple-Therapien sollten nicht mehr eingesetzt werden.

# Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir

Genotyp 2:

- □ *Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin für 12 Wochen*

Hier liegt eine Zulassung für 12 Wochen Therapiedauer auf der Grundlage einer Phase 3 Studie mit hohen SVR-Raten (ca. 90%) vor (Lawitz 2013, Jacobson 2013, Zeuzem 2013).

Eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen, wie es in der Zulassung für Patienten mit negativ prädiktiven Faktoren möglich wäre, sollte bei fehlenden Studien nur im Einzelfall erwogen werden.

Hohe SVR-Raten werden für den Genotyp 2 auch mit einer dualen Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin erzielt (70-90%). Jedoch ist die Therapiedauer in der Regel länger (12-24 Wochen) und die Behandlung nebenwirkungsreicher (Younossi 2013, Mangia 2005).

# Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir

Genotyp 3:

- *Triple-Therapie Sofosbuvir, PEG-Interferon und Ribavirin für 12 Wochen oder Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen*

Hier liegt eine Zulassung sowohl für eine Dreifachtherapie mit PEG-IFN, Ribavirin und Sofosbuvir über 12 Wochen als auch für eine duale Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen vor (Lawitz 2013, Zeuzem 2013). Bei Patienten erscheinen beide Therapieoptionen hinsichtlich der SVR-Raten gleichwertig. Für Patienten mit Leberzirrhose ist die Anzahl der behandelten Patienten jedoch niedrig (Zeuzem 2013).

Zusätzlich kann laut der Zulassung eine Therapieverlängerung auf 24 Wochen bei der Triple-Therapie mit pegyliertem Interferon, Ribavirin und Sofosbuvir erwogen werden, wenn negative prädiktive Faktoren vorliegen. Dies sollte analog zu den Patienten mit Genotyp 1 bzw. 2 bei fehlenden Studien nur im Einzelfall erwogen werden.



Berufsverband Niedergelassener  
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

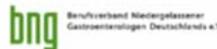
Hüdingerstraße 13  
89081 Ulm  
Tel. 0731 7042718  
Fax. 0731 7054711  
[kontakt@bng-gastro.de](mailto:kontakt@bng-gastro.de)  
[www.bng-gastro.de](http://www.bng-gastro.de)

Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach  
Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir

Christoph Sorrazin<sup>1</sup>, Peter Buggisch<sup>2</sup>, Holger Hinrichsen<sup>3</sup>, Dietrich Hüppé<sup>4</sup>,  
Stefan Manns<sup>5</sup>, Jörg Petersen<sup>6</sup>, Karl-Georg Simon<sup>7</sup>

# Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir

Für eine Kombinationstherapie von Sofosbuvir mit Simeprevir oder Daclatasvir und Ribavirin wurden in kleinen Studien sehr hohe SVR-Raten (ca. 90%) erreicht, so dass die Möglichkeit einer entsprechenden Therapie nach Zulassung bzw. Verfügbarkeit der Substanzen zu prüfen wäre (Jacobson 2013, Sulkowski 2014). Allerdings ist die Wirksamkeit von Simeprevir auf die HCV Genotypen 1, 4 und 6 beschränkt, während Daclatasvir auch beim HCV Genotyp 2 und 3 eingesetzt werden kann.



Berufsverband Niedergelassener  
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

Höldergraben 13  
89081 Ulm  
Tel.: 0731 7042718  
Fax: 0731 7054711  
[kontakt@bng-gastro.de](mailto:kontakt@bng-gastro.de)  
[www.bng-gastro.de](http://www.bng-gastro.de)

Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach  
Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir

Christoph Soratzin<sup>1</sup>, Peter Bruggisch<sup>2</sup>, Holger Hinrichsen<sup>3</sup>, Dietrich Höppé<sup>4</sup>,  
Stefan Manns<sup>5</sup>, Jörg Petersen<sup>6</sup>, Karl-Georg Simon<sup>7</sup>