

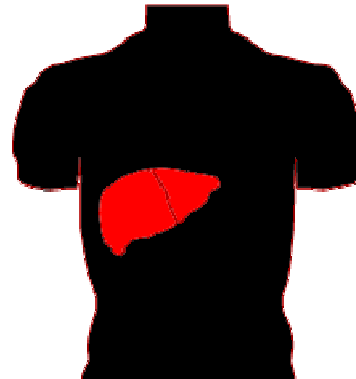


Kantonsspital
St.Gallen



Hepatitis C – neue Medikamente

Hepatitis C



Neue Medikamente
Neue Behandlungsmöglichkeiten?

FOSUMOS 04.07.2011

Patrick Schmid
Infektiologie / Spitalhygiene
Kantonsspital St. Gallen



Agenda

- Hepatitis C – das Wichtigste
- HCV bei Drogenkonsumenten St. Gallen
- 1. Gen. Proteasehemmer Telaprevir + Boceprevir
 - Tx-Naive
 - Tx-Versager
 - Probleme
- Ausblick



Hepatitis C - Klinik

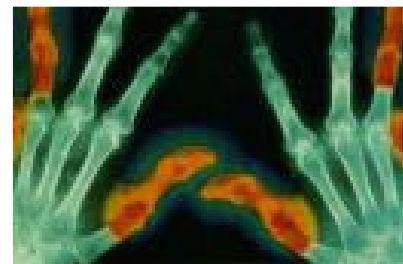
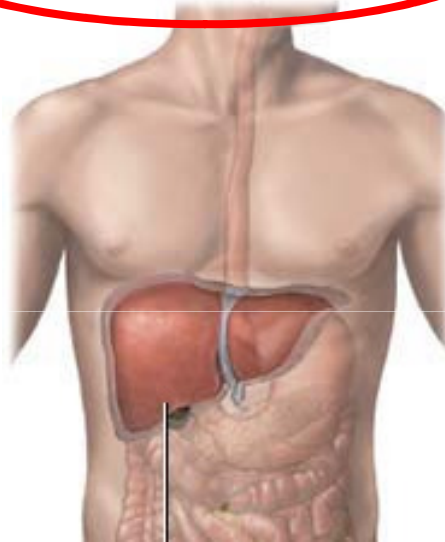
asymptomatisch



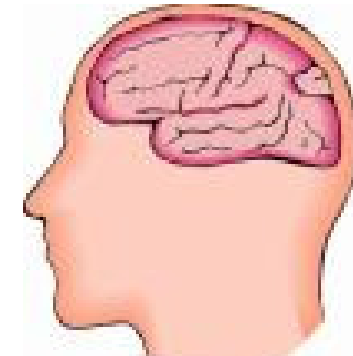
Pruritus



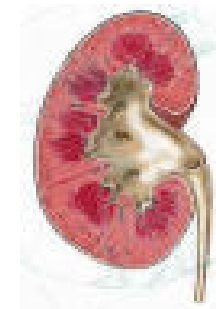
Hautprobleme



Polyarthralgien



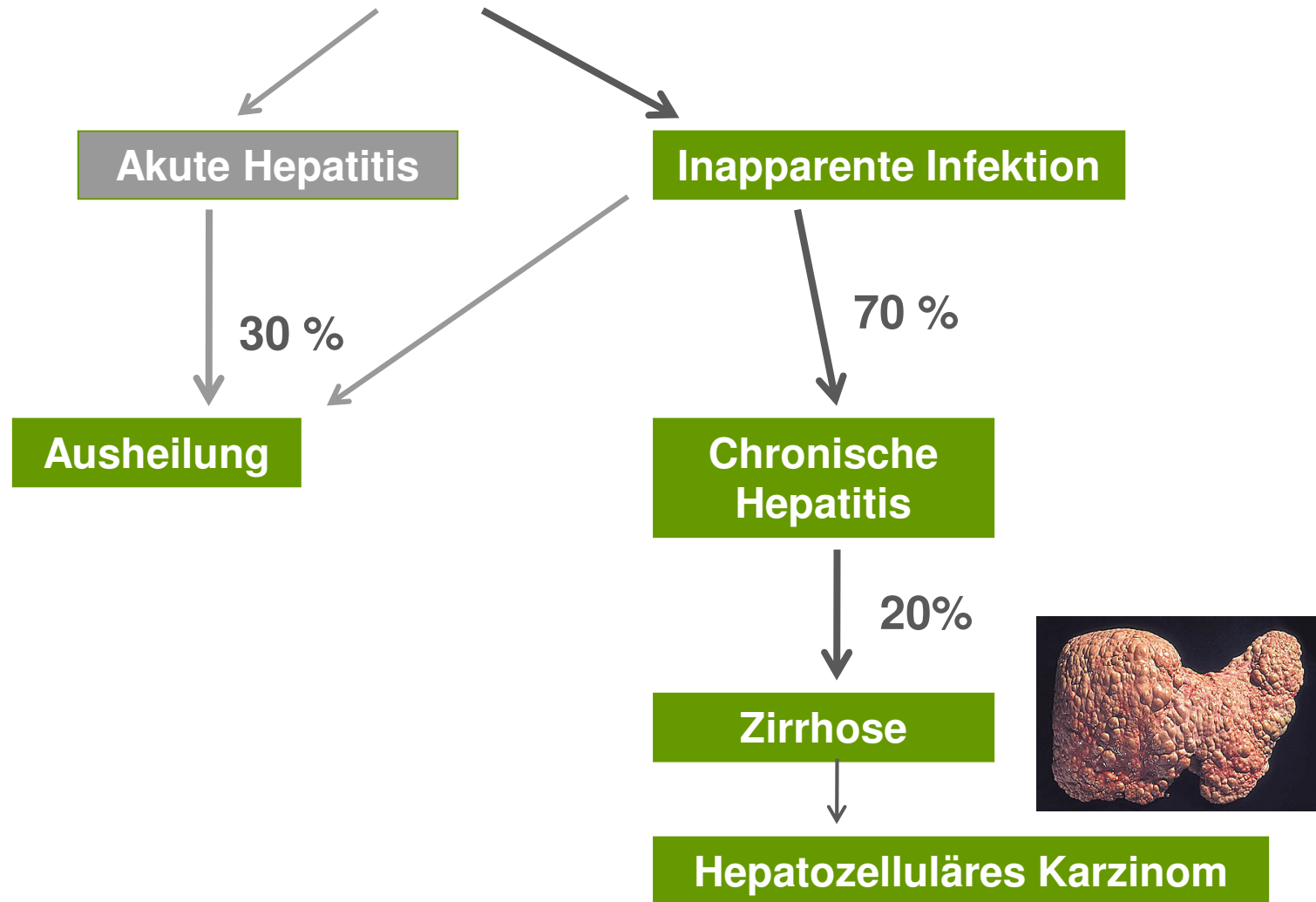
Müdigkeit / Depression ?



Glomerulonephritis

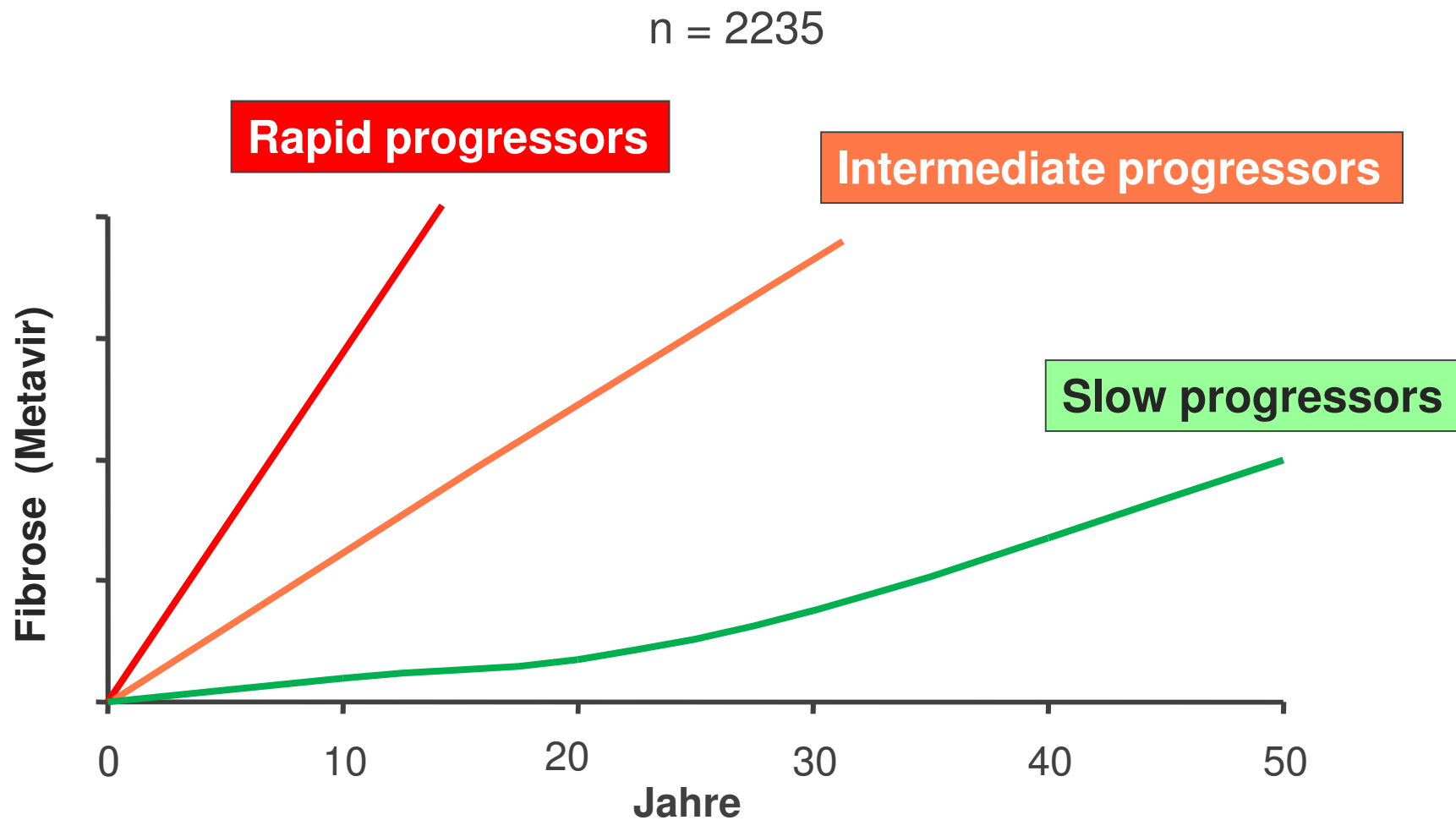


Verlauf HCV-Infektion





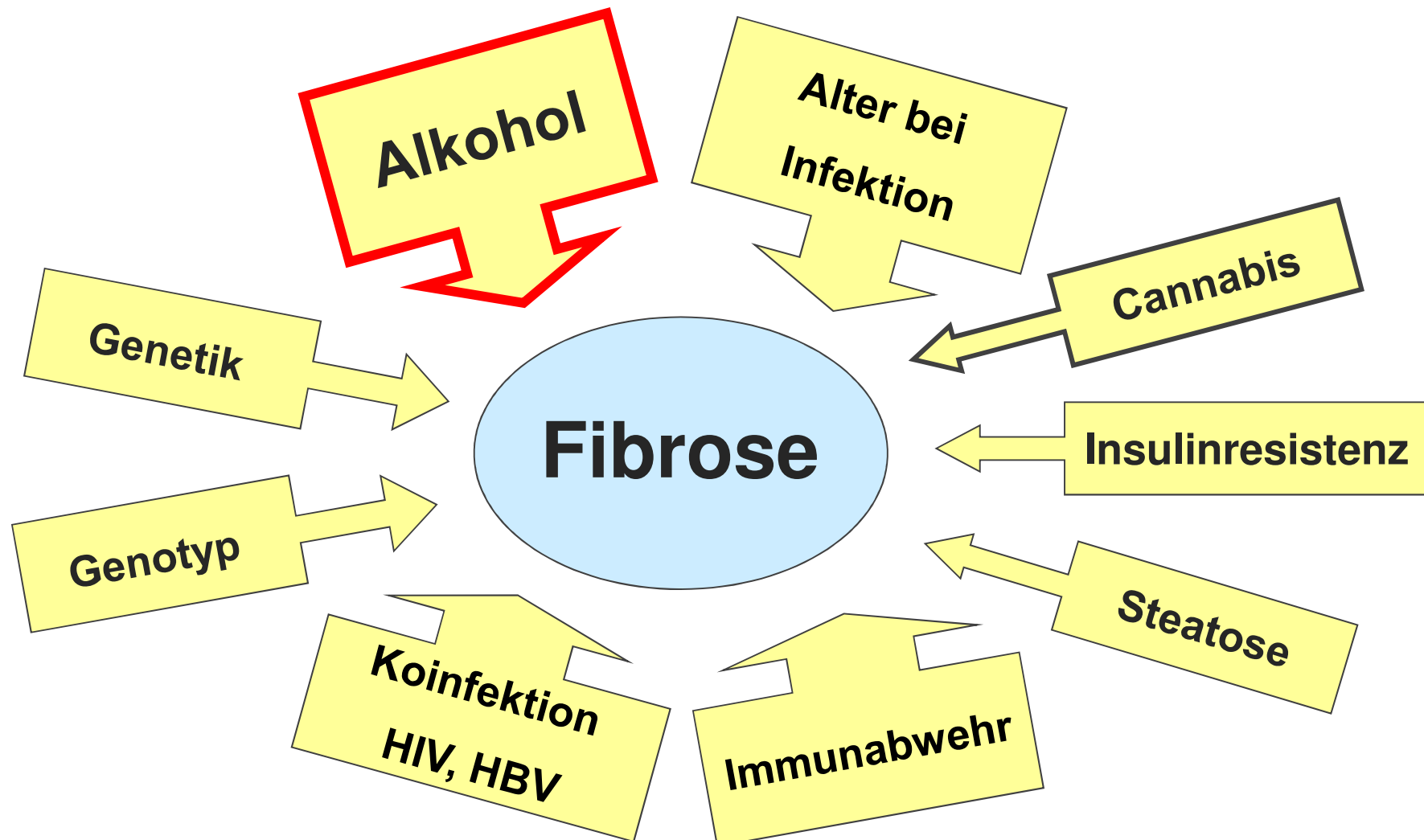
Fibroseprogression bei CHC



Poynard, Lancet, 1997



RF für Progression





Therapie-Erfolg PegINF + RBV

SVR = **S**ustained **V**irological **R**esponse

- **HCV-Genotyp**

■ G 1	≈	45%
■ G2/3	≈	80%
■ G 4	≈	60 - 70%

- **Viruslast**
- **IL 28B Genotyp (Patient)**
- **Fibrosegrad**
- **Abfall VL unter Tx**



Nebenwirkungen PegINF + RBV





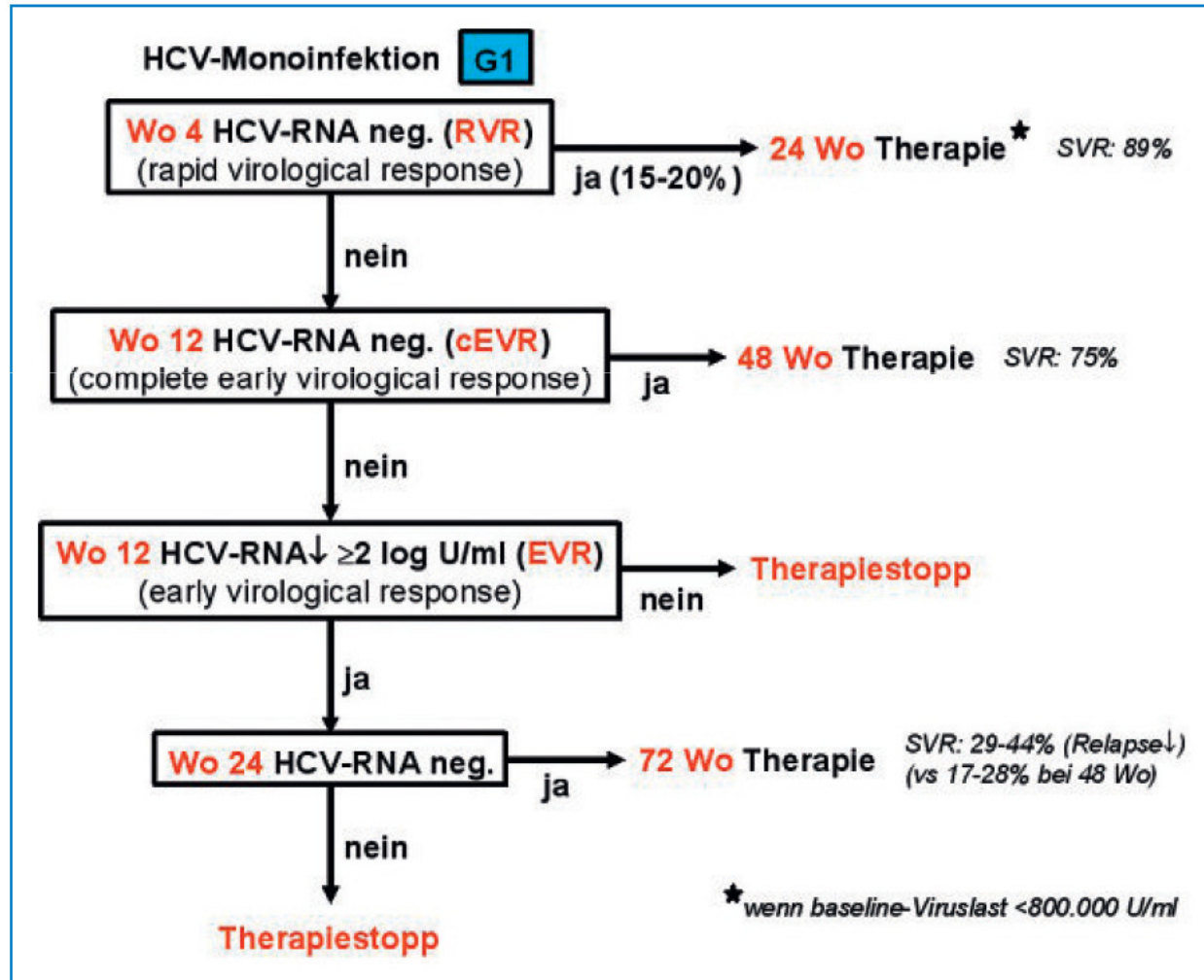
Aktuelle Therapie-Empfehlung

- Wann?
 - HCV-RNA (PCR) +
 - **Signifikante Fibrose:** \geq F2/4 (Metavir)
 - Je mehr Fibrose desto dringender
 - Gt 1 mit mässiger Fibrose: aktuell zuwarten (neue Medikamente vor Zulassung)
 - Symptomatische Kryoglobulinämie

- Wie?
 - Response guided therapy (RGT)



RGT bei Gt 1 (PegINF + RBV)



Witteck A.,
Schmid P.,
SMF 2010



Hepatitis C Therapie bei St. Galler

DROGENKONSUMENTEN



HCV-Therapie bei IVDUs möglich

Dr. Patrick Schmid
Infektiologie KSSG



- 27 Drogensüchtige in 3 Zentren CH
- Methadonsubstitution
- INF + RBV
- SVR 48%

Huber M. et al., Infection 2005



HCV-Therapie bei Drogenkonsumenten etabliert

- HCV Therapie unter Substitution
 - Backmund 2001
 - Edlin 2001
 - Sylvestre 2002
 -
 - Fried 2008

- Aenderung der Guidelines
 - Drogenkonsumenten nicht mehr ausgeschlossen



Management of hepatitis C virus (HCV) infection in drug substitution programs

Comparison of HCV treatment uptake and success rate with Swiss hepatitis C cohort study (SCCS) and Swiss HIV cohort study (SHCS) data

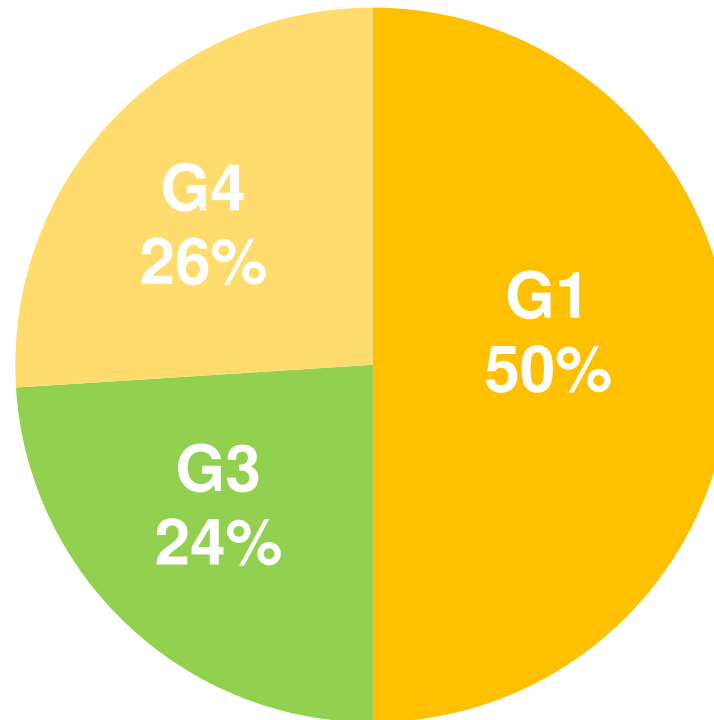
Andrea Witteck^a, Patrick Schmid^a, Katharina Hensel-Koch^b, Maria C. Thurnheer^c, Philip Bruggmann^d, Pietro Vernazza^a and the Swiss Hepatitis C and HIV Cohort Studies

- SG: n=196 (125 Methadon, 71 Heroin), HCV+ 75%
- Diagnostisches work-up
 - Serologie 99%, PCR 91% wenn HCV+
 - Sono 63%, Fibroscan 60%, Biopsie 35% wenn PCR+
- Therapie
 - SG Subst.-Programme: 23%
 - KODA Bern: 8%
 - SCCS: 57% (Substitution: 38%, non-IDUs 65%)



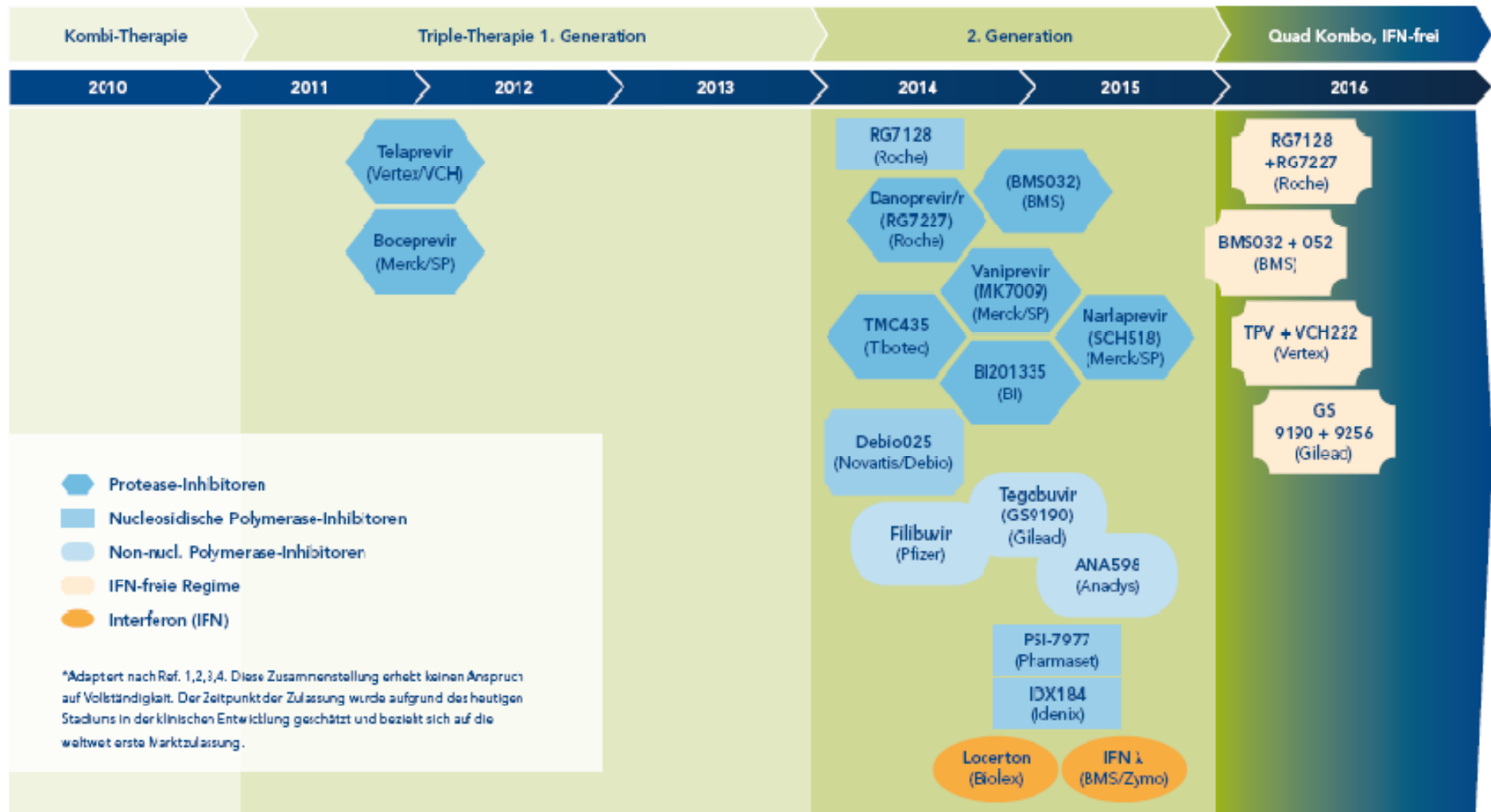
Genotypverteilung SG Subst-Programme

aktuell PCR positiv





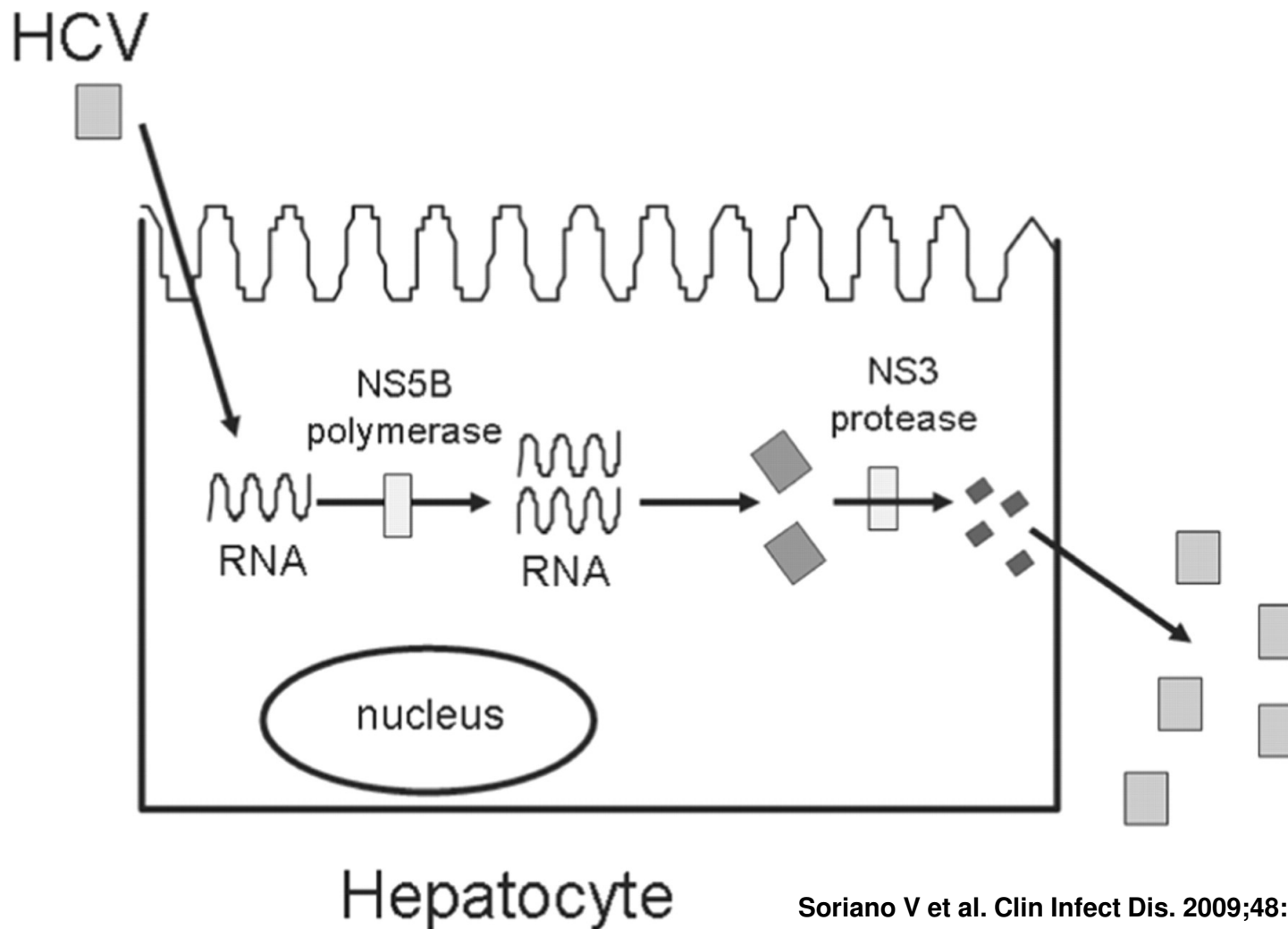
Medikamente in Entwicklung



1. Lange CM et al. Review article HCV – STAT-C era of therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2010; 32(1): 14-28
 2. www.hcvdrugs.com (abgerufen 10.01.2011)
 3. www.roche.com/research_and_development/pipeline/roche_pharma_pipeline.htm
 4. www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/4CVDrugs.html (abgerufen 10.01.2011)



Lebenszyklus HCV + neue Medikamente



Soriano V et al. Clin Infect Dis. 2009;48:313-320

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America



1. Generations HCV-Proteasehemmer

TELAPREVIR + BOCEPREVIR

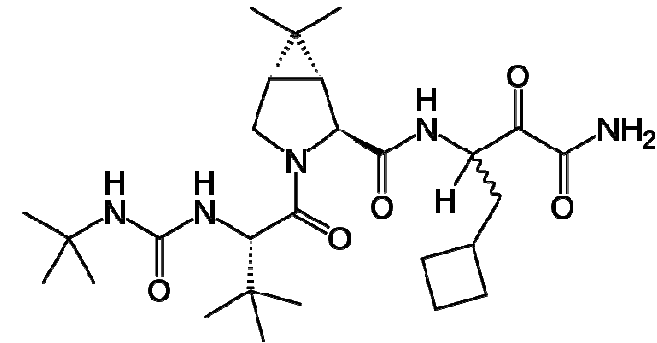


Boceprevir

- NS3/4A Proteasehemmer
- nur Genotyp 1
- Nur zusammen mit PegINF + RBV

- 3 x 800mg (3 x 4 Tbl.)
- mit dem Essen

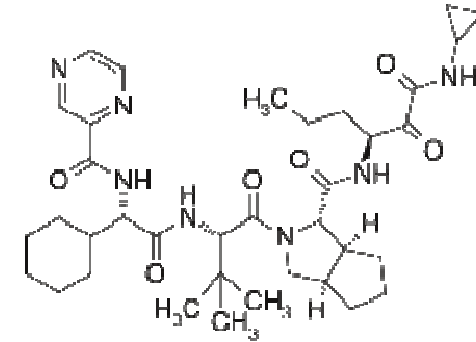
- V.a. hepatisch metabolisiert
 - Substrat + Inhibitor von CYP 3A4/5





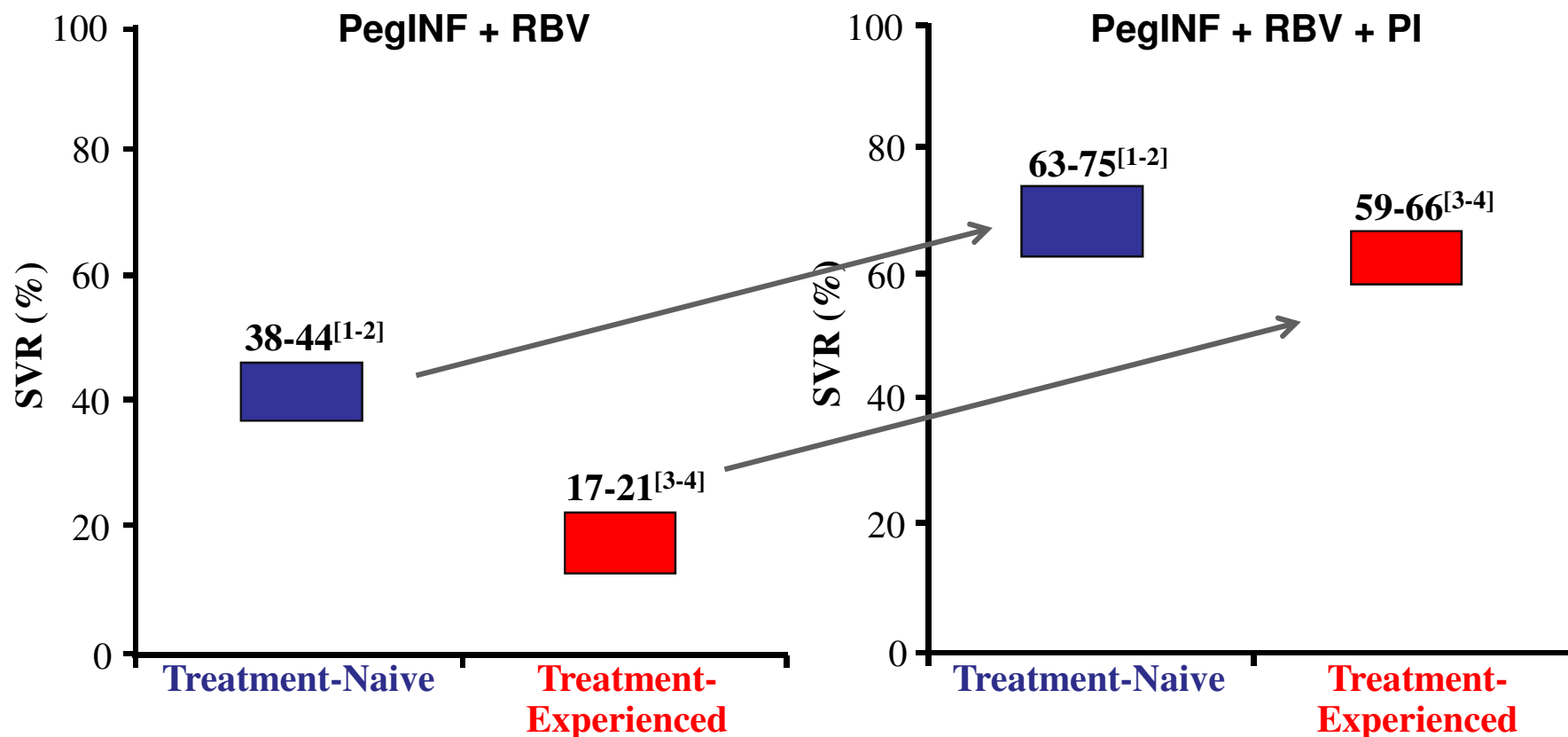
Telaprevir

- NS3/4A Proteasehemmer
- nur Genotyp 1
- Nur zusammen mit PegINF + RBV
- 3 x 750mg (3 x 2 Tbl.), alle 8 (7-9) Std.
- mit Essen („not low fat“)
- V.a. hepatisch metabolisiert
 - Substrat + Inhibitor von CYP 3A





Tx-Erfolg 1. Gen. Proteasehemmer



1. Poordad F, NEJM 2011, 2. Jacobson IM, Hepatology 2010.
3. Bacon BR, et al. AASLD 2010. Abstract 216, 4. Foster GR, et al. APASL 2011. Abstract 1529.

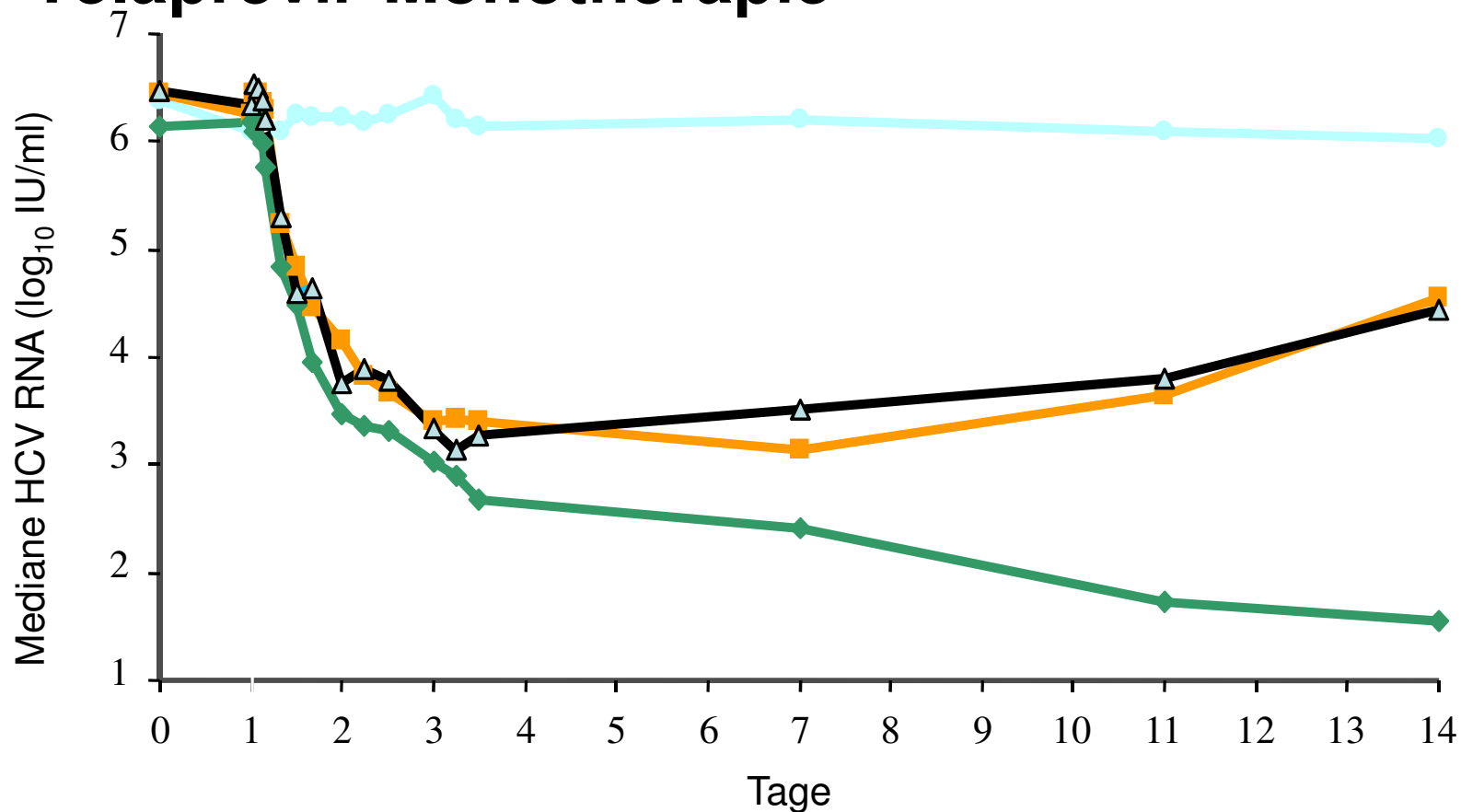


1. Generations HCV-Proteasehemmer

THERAPIE-NAIVE



Telaprevir-Monotherapie

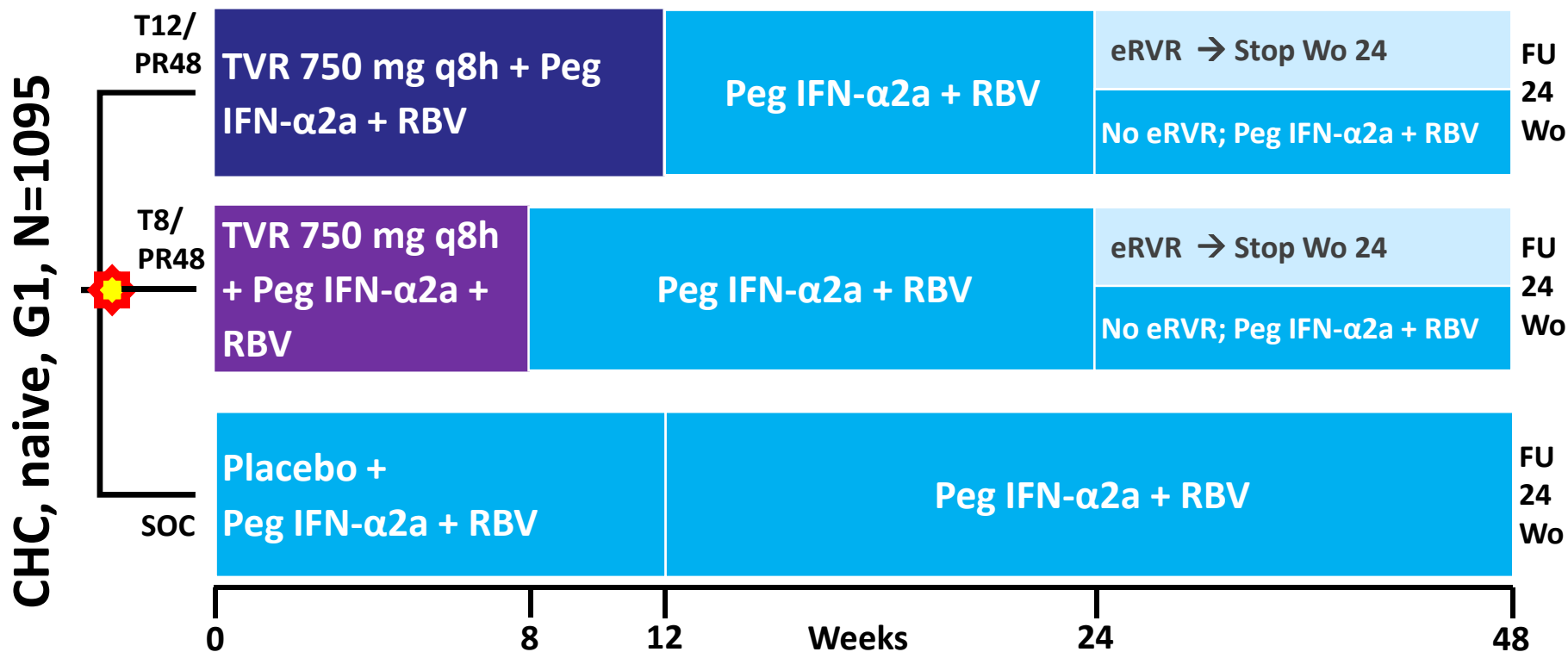


● Placebo ■ Telaprevir 450mg q8h ◆ Telaprevir 750 mg q8h
▲ Telaprevir 1250 mg q12h

Reesink HW, et al. Hepatology 2005



ADVANCE (Telaprevir)



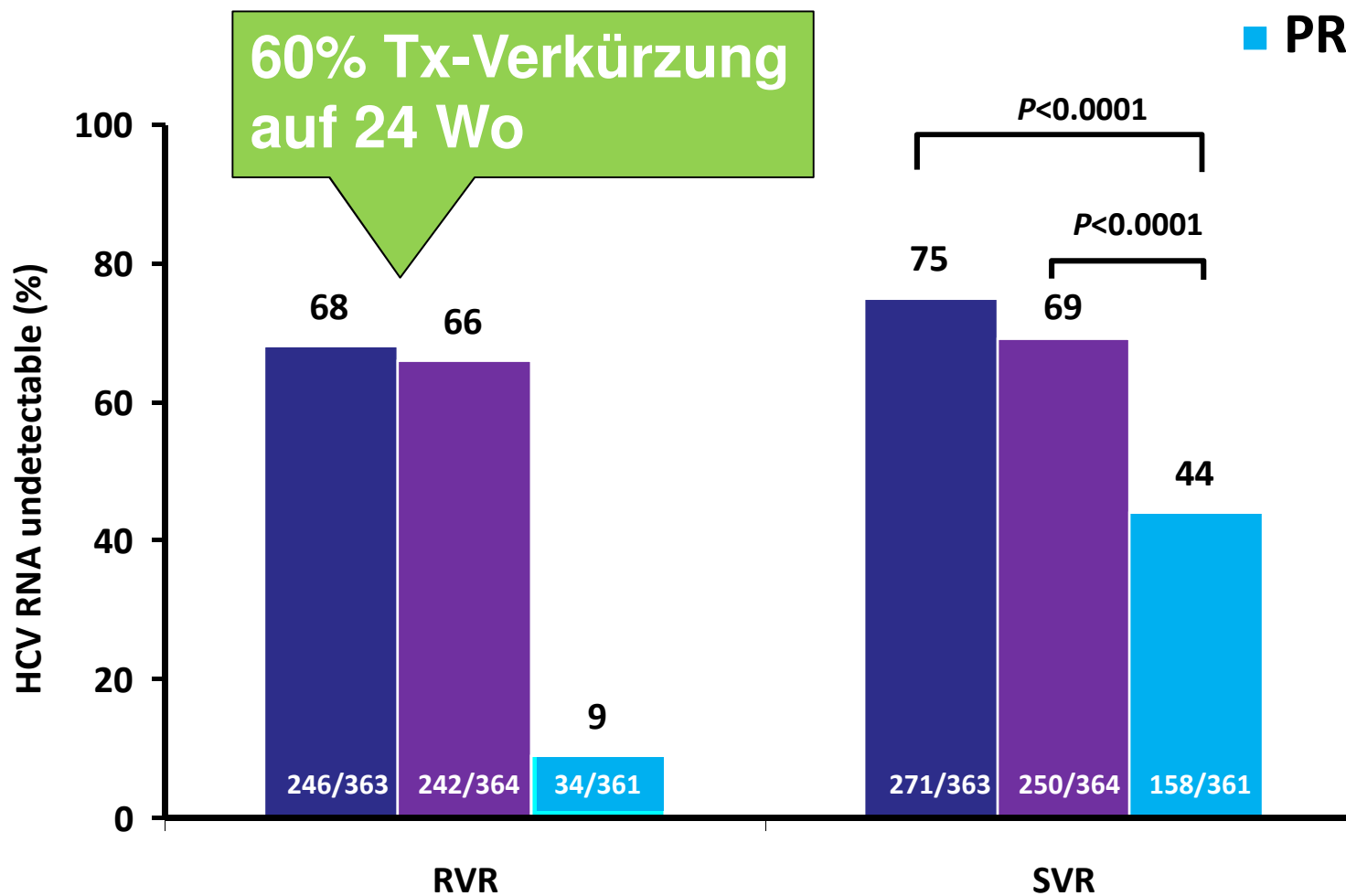
Randomisation 1:1:1

eRVR = extended rapid viral response (undetectable HCV RNA at weeks 4 and 12)



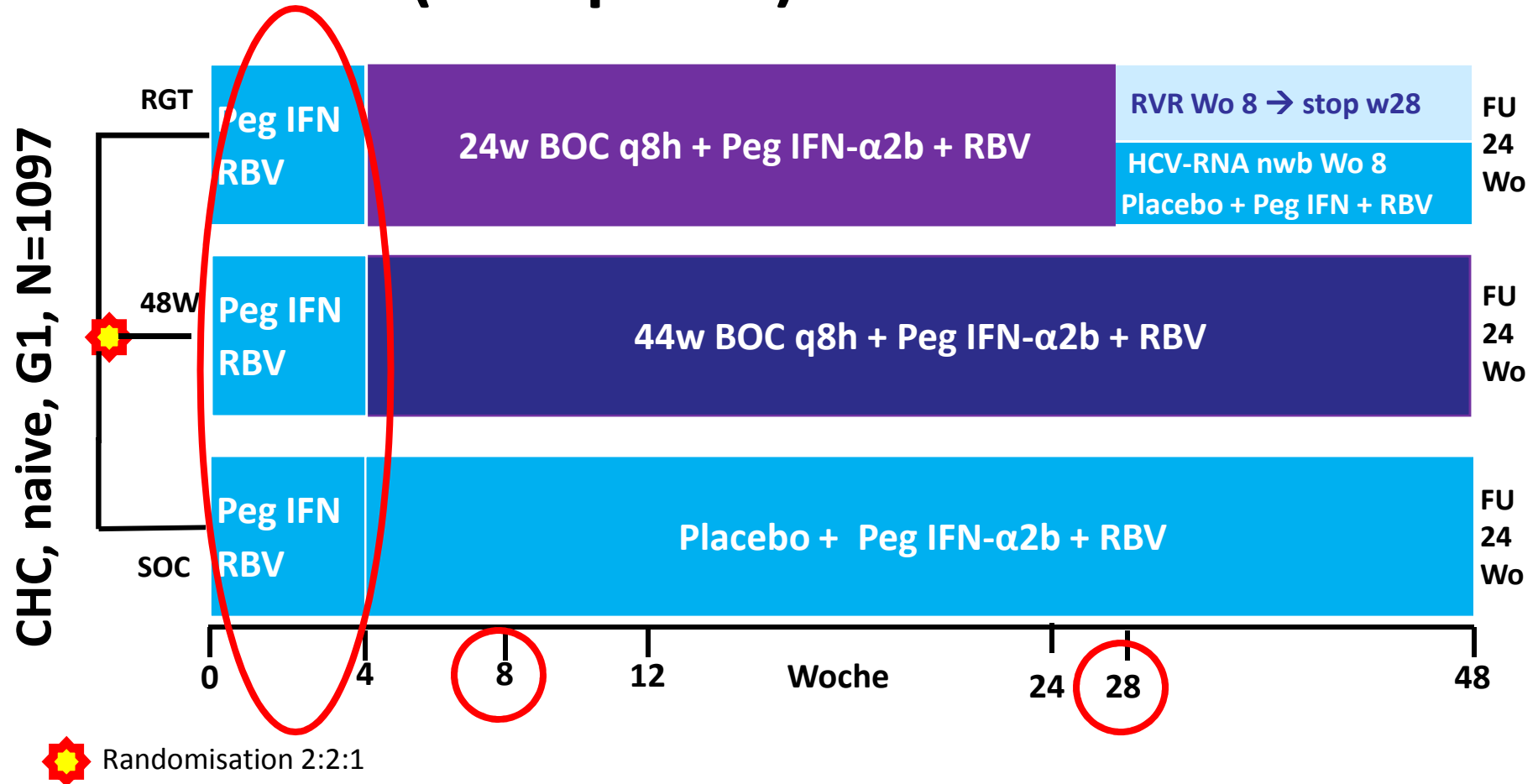
ADVANCE (Telaprevir)

- T12/PR
- T8/PR
- PR





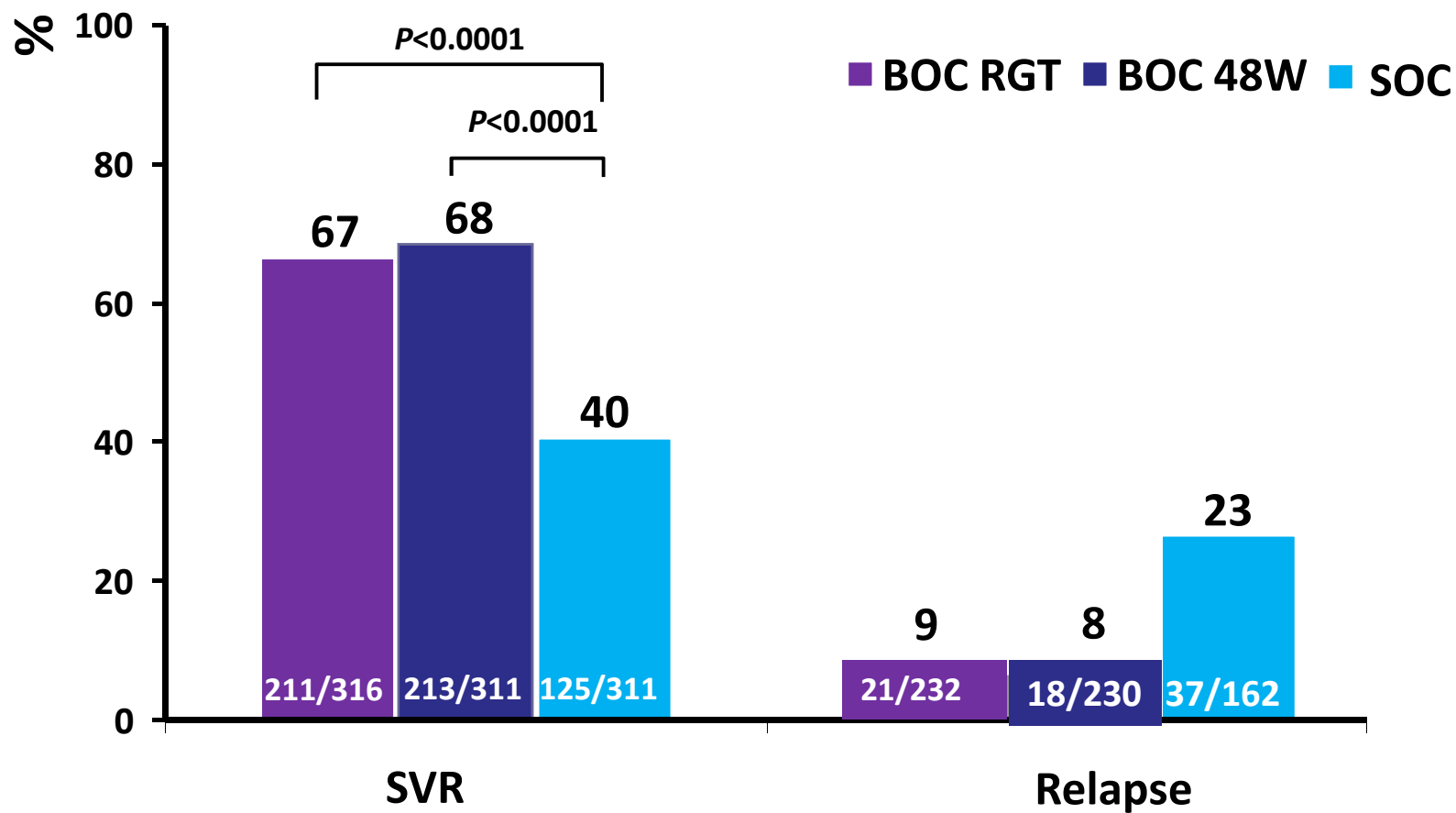
SPRINT-2 (Boceprevir)



Poordad F et al. N Engl J Med 2011



SPRINT-2 (Boceprevir) *938 non-African Americans*



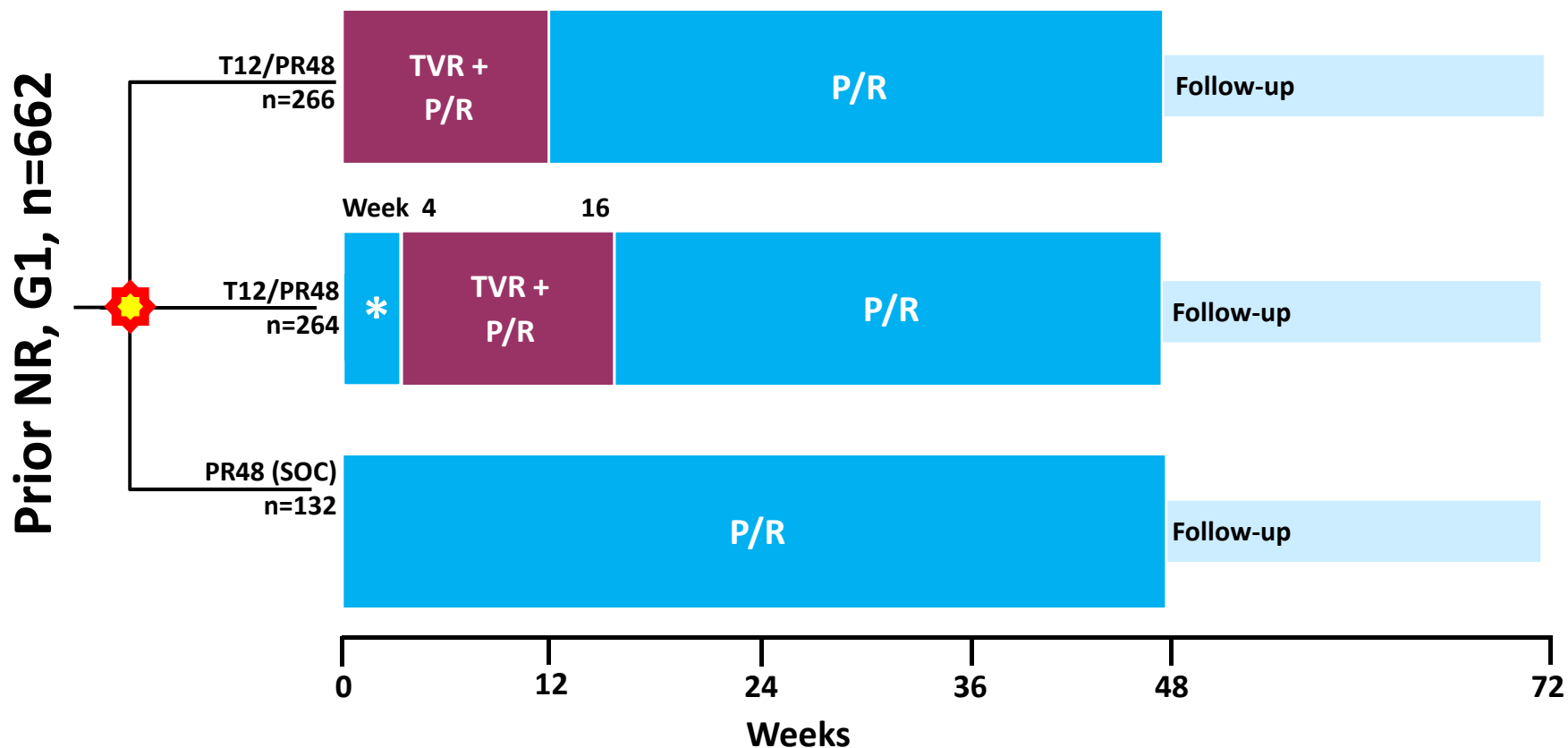


1. Generations HCV-Proteasehemmer

VORBEHANDELTE (THERAPIE-VERSAGER)



REALIZE (Telaprevir bei NR)



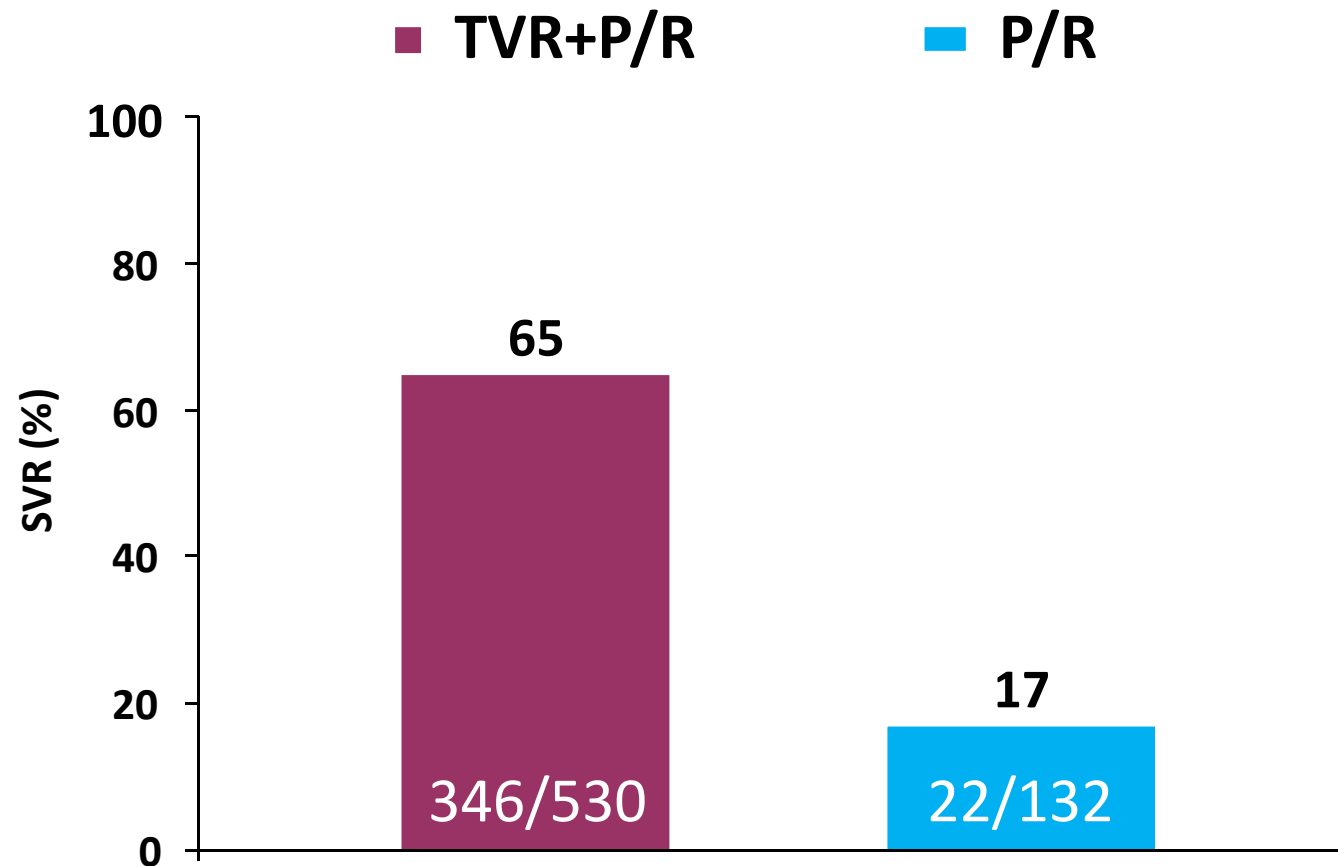
NR = non-responders (Relapser 53%, Partial Responder 19%, Null Responder 28%)

* 4 Wo lead-in mit P/R

Zeuzem S et al., J of Hepatology 2011



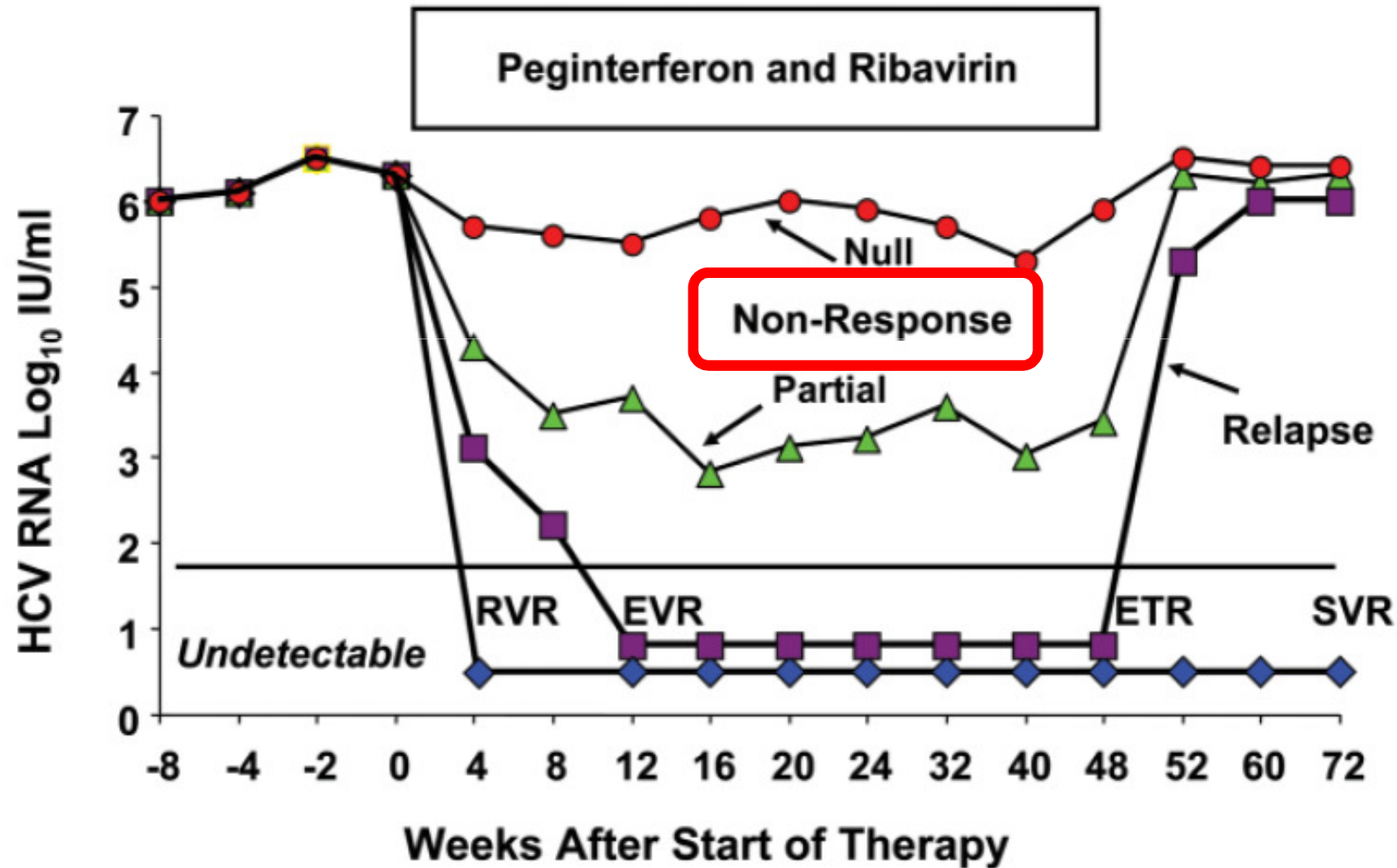
REALIZE (Telaprevir bei NR)



Zeuzem S et al. J of Hepatology 2011

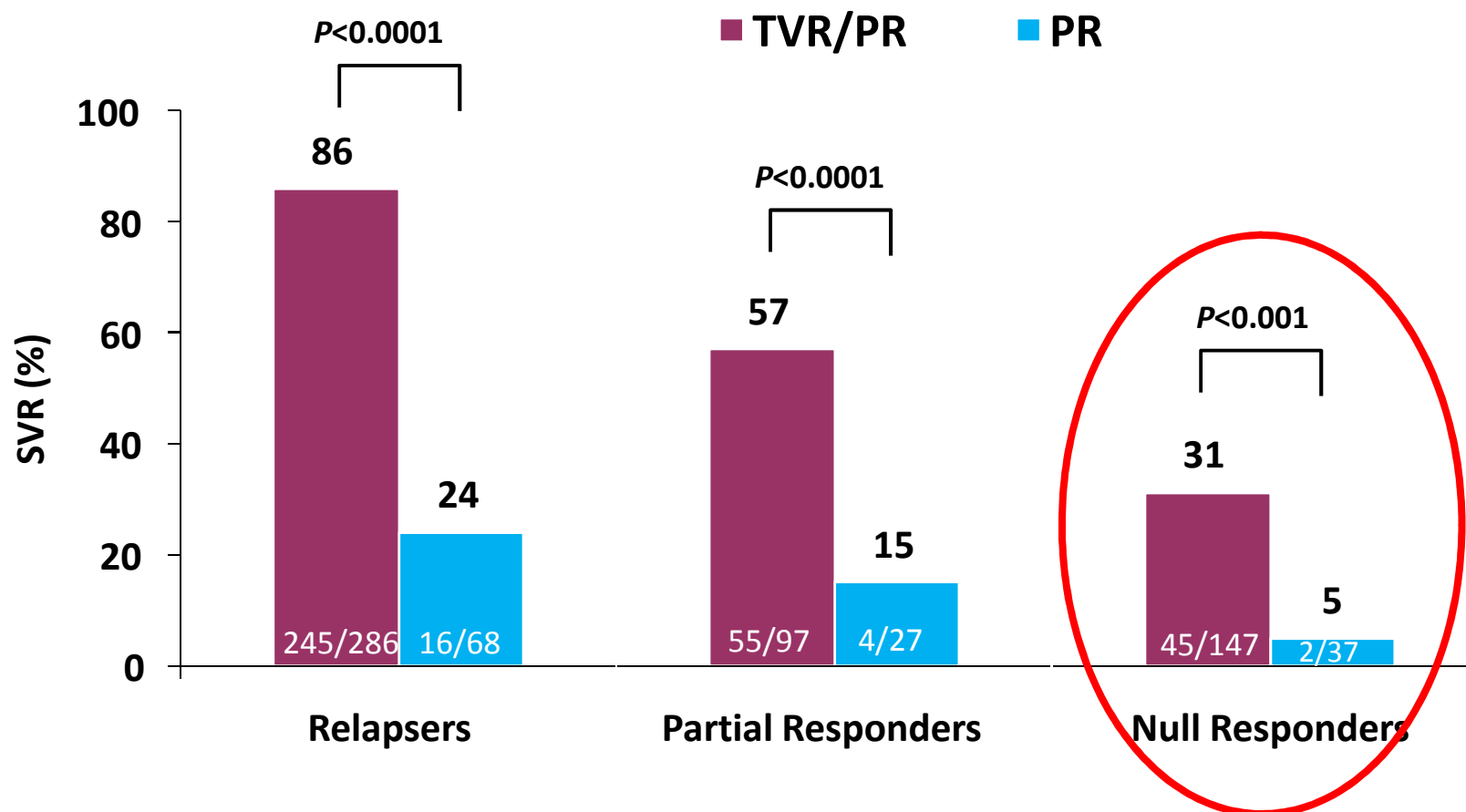


Ansprechen auf 1. Therapie





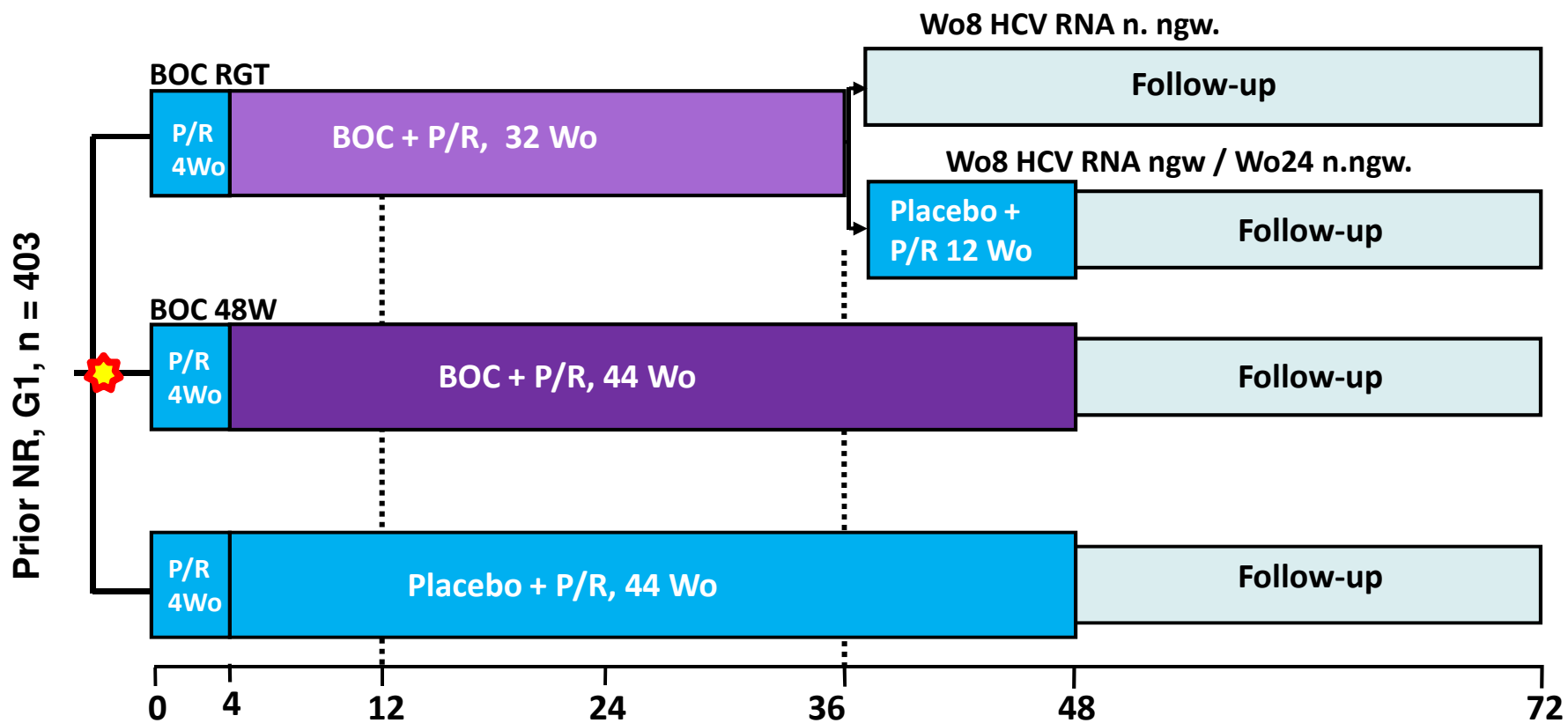
REALIZE (Telaprevir bei NR) Subgruppenanalyse



Zeuzem S et al. J of Hepatology 2011



RESPOND-2 (Boceprevir bei NR)



NR = non-responders (Relapser, Partial Responder)

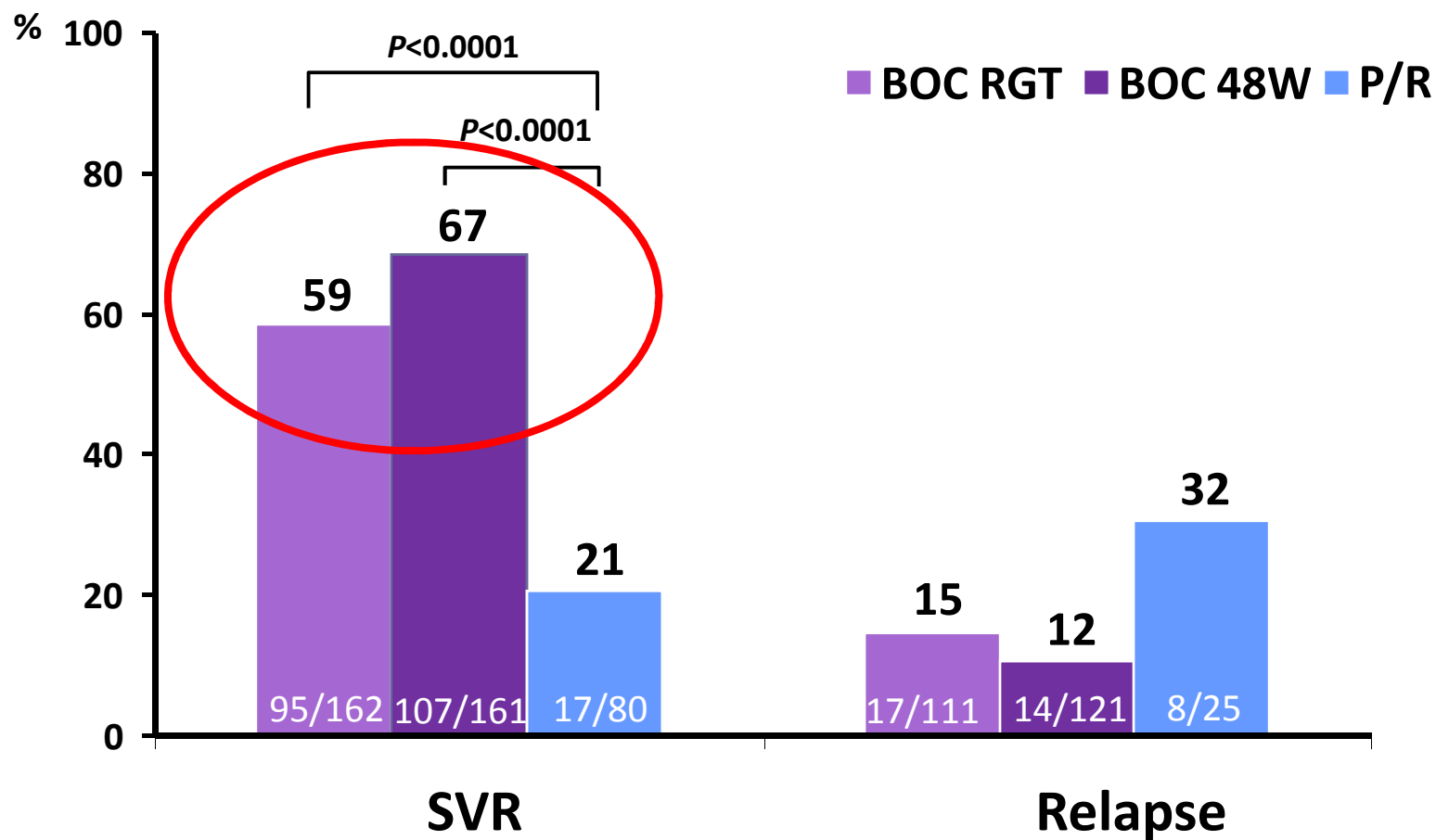


Randomisation 1:1:1

Bacon BR et al., N Engl J Med 2011



RESPOND-2 (Boceprevir bei NR)





1. Generations HCV-Proteasehemmer

PROBLEME



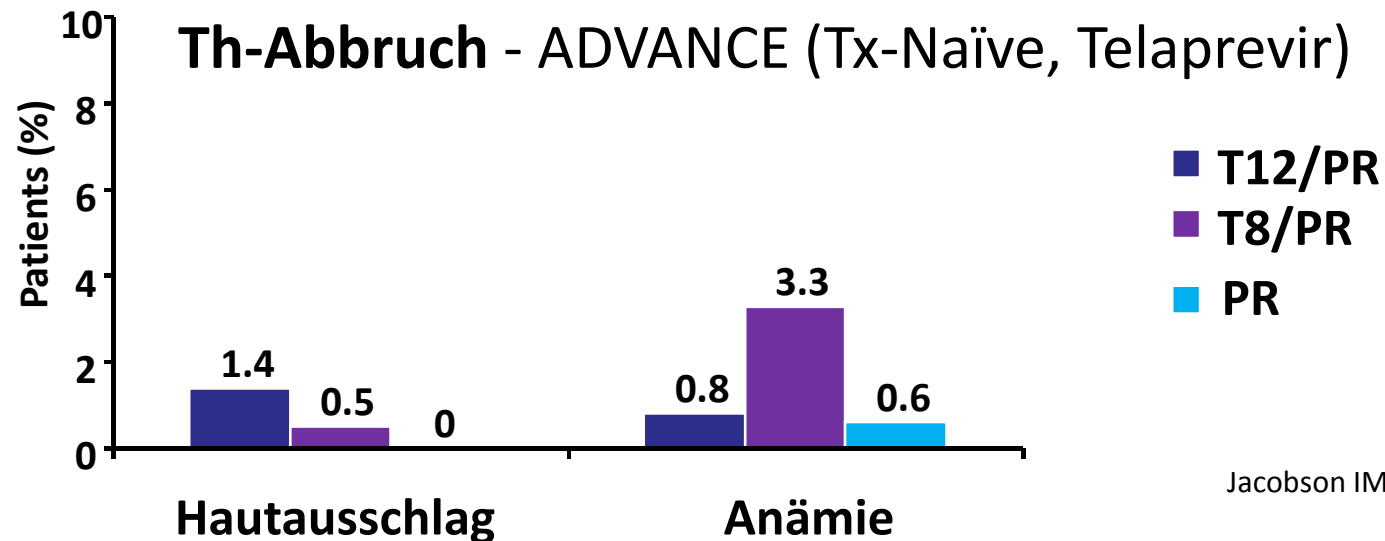
Nebenwirkungen

Telaprevir

- Anämie 50% <10g/dl
- Hautausschlag 50%
 - schwer: 5%
- Pruritus

Boceprevir

- Anämie 50% <10g/dl
- Dysgueusie 40%



Jacobson IM et al. Hepatology 2010



„rash“ unter Telaprevir

Table 1. Frequency and characteristics of cutaneous side effects observed in the PROVE1, PROVE2 and PROVE3 studies

	PROVE1		PROVE2		PROVE3	
	TLP+	TLP-	TLP+	TLP-	TLP+	TLP-
Any rash, %	59	41	47	35	51	20
Severe rash, %	7	1	5.4	0	4	0
Time to rash, days	n.a.		9–12		7–28	
Need for systemic steroids, cases	n.a.		some		6	
Patients discontinuing treatment for cutaneous side effects, %	7	0	7	0	5	0

TLP+ = Patients receiving telaprevir; TLP- = patients receiving treatment regimen without telaprevir; n.a. = not available.

H. Montaudié H. et al, Dermatology 2010



„rash“ unter Telaprevir

selten Hypersensitivitätssyndrom = DRESS-Syndrom



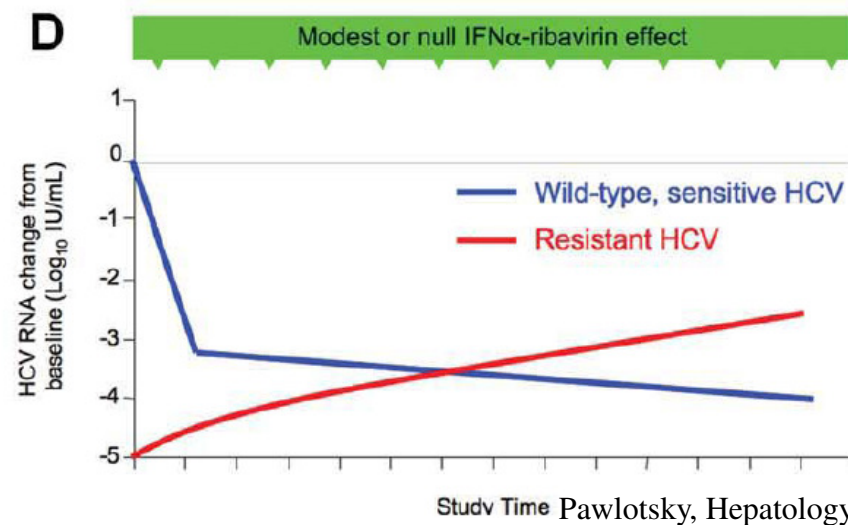
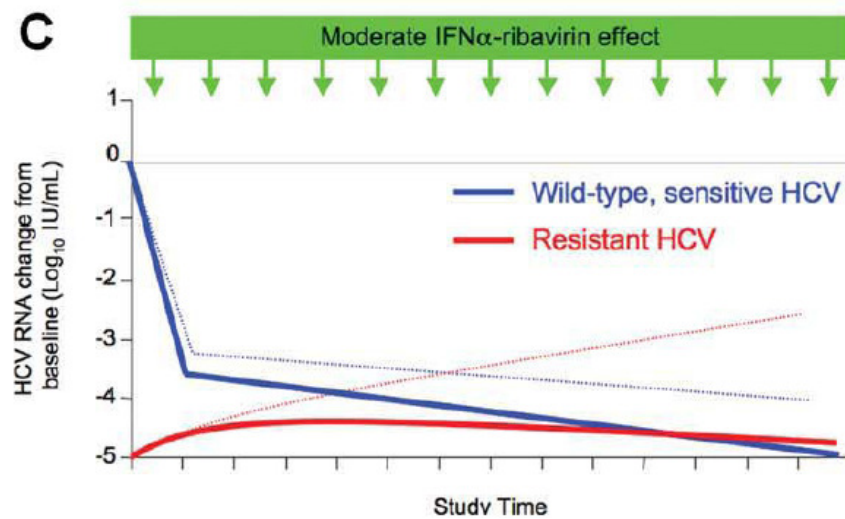
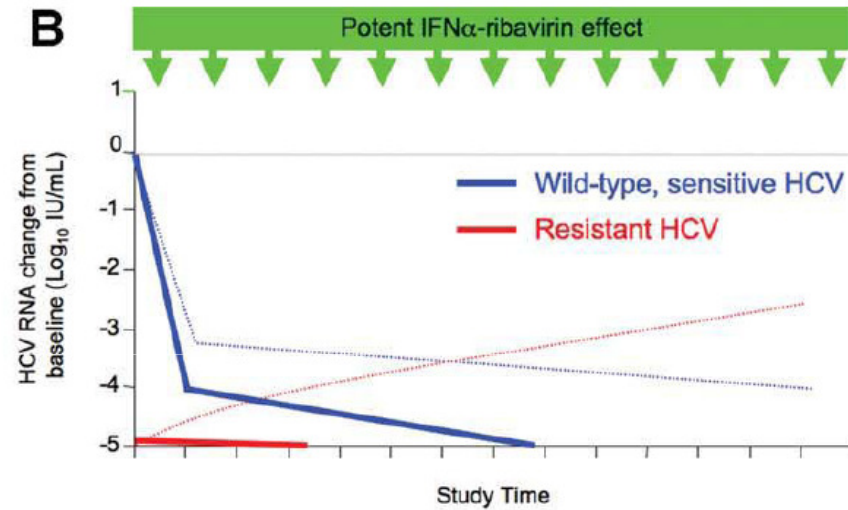
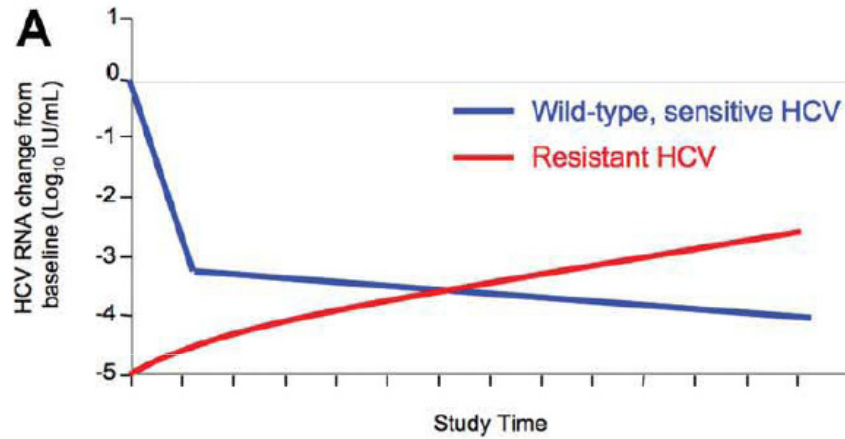


Resistenzentwicklung

- **rasch unter PI-Monotherapie**
 - Gt 1a: 1 Mutation genügt (R155K)
 - Gt 1b: 2 Mutationen
 - Mutationen sind ws schon da
- **Selektion von Mutanten wird reduziert durch Kombination mit PegINF/RBV**
- **Fehlender SVR → häufig Resistenzmutationen nwb.**



Resistenzentwicklung, Effekt von INF/RBV

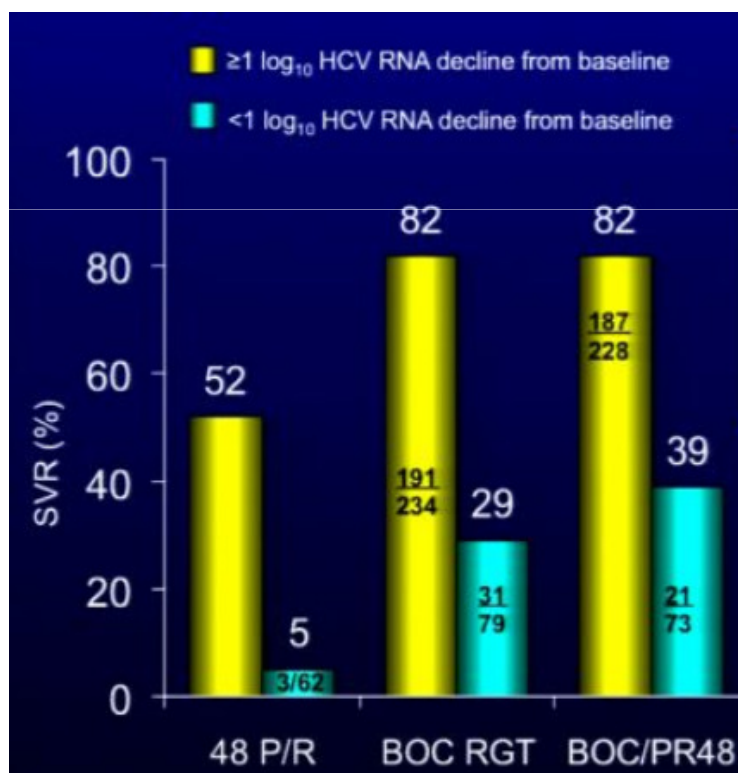




Resistenzentwicklung

SPRINT-2

BOC, Tx-Naive, non-Black



Ansprechen Lead-In (P/R)

≥ 1 Log10 –Abfall

- SVR 82%
- Res.mutationen 4%

< 1 Log10 –Abfall

- SVR 35%
- Res.mutationen 40%!



Tablettenzahl + Adhärenz

HIV:

- Anzahl Tbl. / Komplexität relevant

Bartlett JA, AIDS 2001

HCV:

- BOC 12 Tbl./d 3x/Tag
- TVR 6 Tbl./d 3x/Tag
- RBV 4-6 Tbl./d 2x/Tag
- PegINF Inj. S.c. 1x/Wo





Medikamenten-Interaktionen

- ART
- Statine ↑↑
- Sildenafil ↑↑

- Antidepressiva ↓
- Methadon ↓
- ...





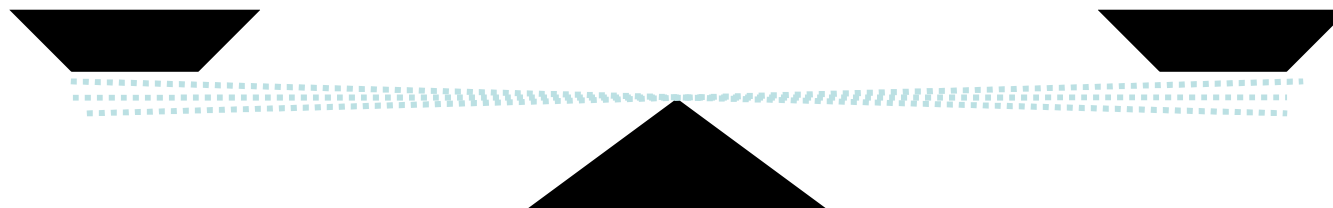
Pro + Contra Einsatz 1. Gen.-PIs

Therapie

- SVR-Raten deutlich besser
- Progression Hepatopathie kann verhindert werden, wenn Tx erfolgreich
- Patienten warten (z.T. schon lange)

Zuwarten

- Komplexe Regime, viele Pillen, Nebenwirkungen
- ws bessere Therapien in Zukunft
- Risiko von **Resistenzen**, falls Tx versagt, ev. Beeinflussung zukünftiger Tx-Optionen





WAS KOMMT WEITER?



2. Generations-Proteasehemmer

- z.T. gg Gt 4
- einfachere Regime (1x/d, 2x/d)

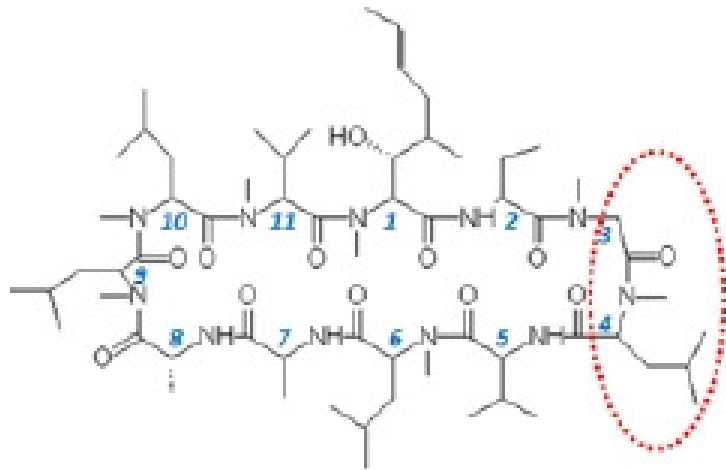
Polymerasehemmer

- z.T. gg Gt 4
- Non-NUCs
 - rasche Resistenzentwicklung
- NUCs
 - Höhere Resistenzbarriere
 - deutlicher Fitness-Verlust von resistenten Viren

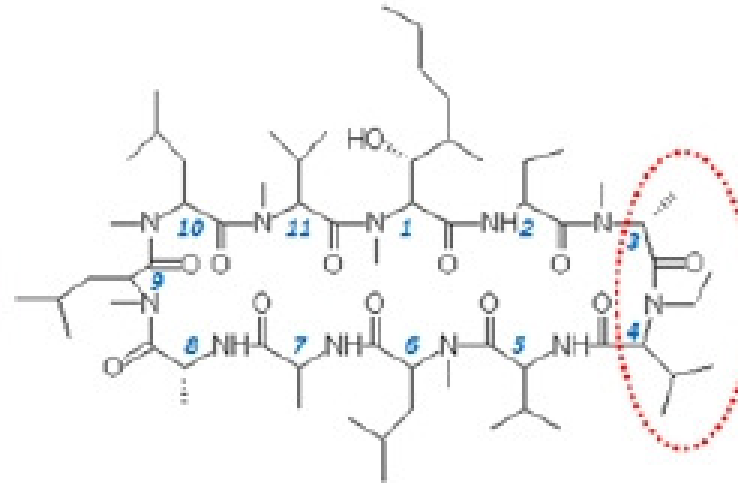


Cyclophilin-Inhibitor

Cyclosporine A



Alisporivir



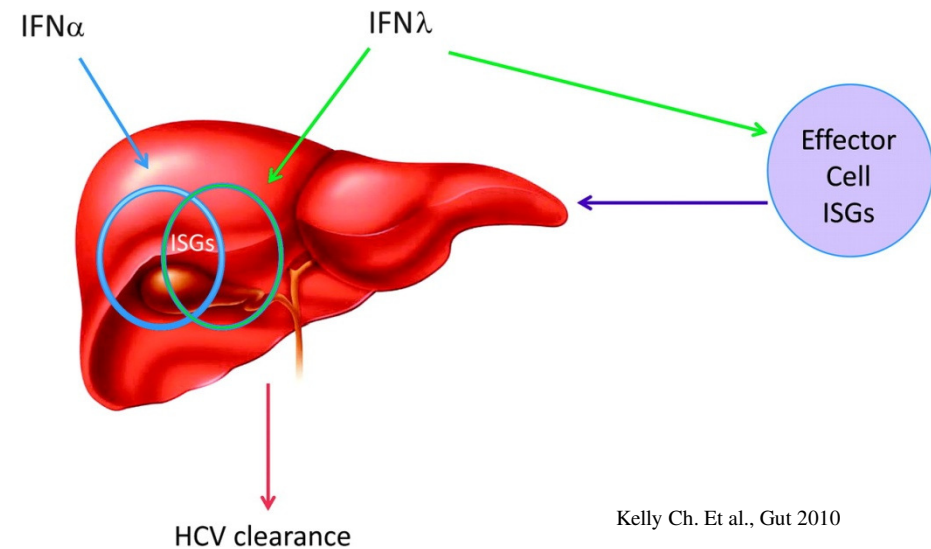
Hengli T., Viruses 2010

- Hemmung wirtseigener Zellproteine
 - die HCV für die Replikation benutzt
- wirksam gg alle HCV Gt
- gute Verträglichkeit, NW: Bilirubinerhöhung



Interferon Lambda

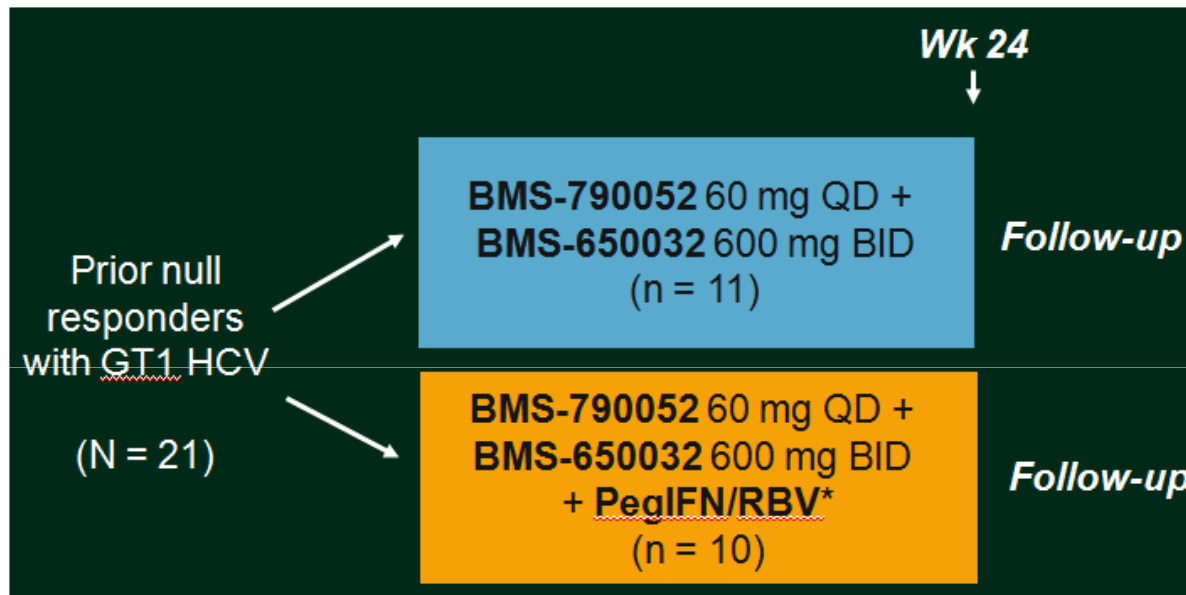
- EMERGE (Phase 2b)
 - n=625, Gt 1-4
 - vs PegINF alfa (+RBV)
- RVR und cEVR höher
- bessere Verträglichkeit
 - weniger Grippe-Sy (10% vs 42%)
 - weniger Blutbildveränderungen
- aber mehr Transaminasenanstieg!



EASL 2011



INF-freie Therapie?



- 4 von 11 Pat. SVR !
- → proof of concept



Zusammenfassung

1. Gen. HCV-PI = Zwischenlösung

- Klare Verbesserung, aber nur bei Gt 1
- Kombi mit PegINF + RBV nötig
- Tx-Naive → RGT, 60% kürzere Therapiedauer
- Tx-“Versager“ → behandelbar
 - Cave „Null-Responder“ (SVR 30%)
- Die ersten werden nicht die besten sein



Zusammenfassung

1. Gen. HCV-PI

- **HCV-Therapie wird kompliziert!**
 - Th-Indikation abhängig von vielen Faktoren
 - Komplizierte Stopp-Regeln
 - Nicht einhalten → Gefahr von Resistenzen
 - Neue Nebenwirkungen
 - Noch fehlende Erfahrung im Management
 - Viele Tabletten
 - Readiness / Adherence → Selbstmanagement

→ **Therapie vorerst am Zentrum**