

# Chronische Hepatitis C: Neue Therapieoptionen

Pharmazeutische Gesellschaft Zürich  
ETHZ Zentrum  
Zürich, 27.11.14

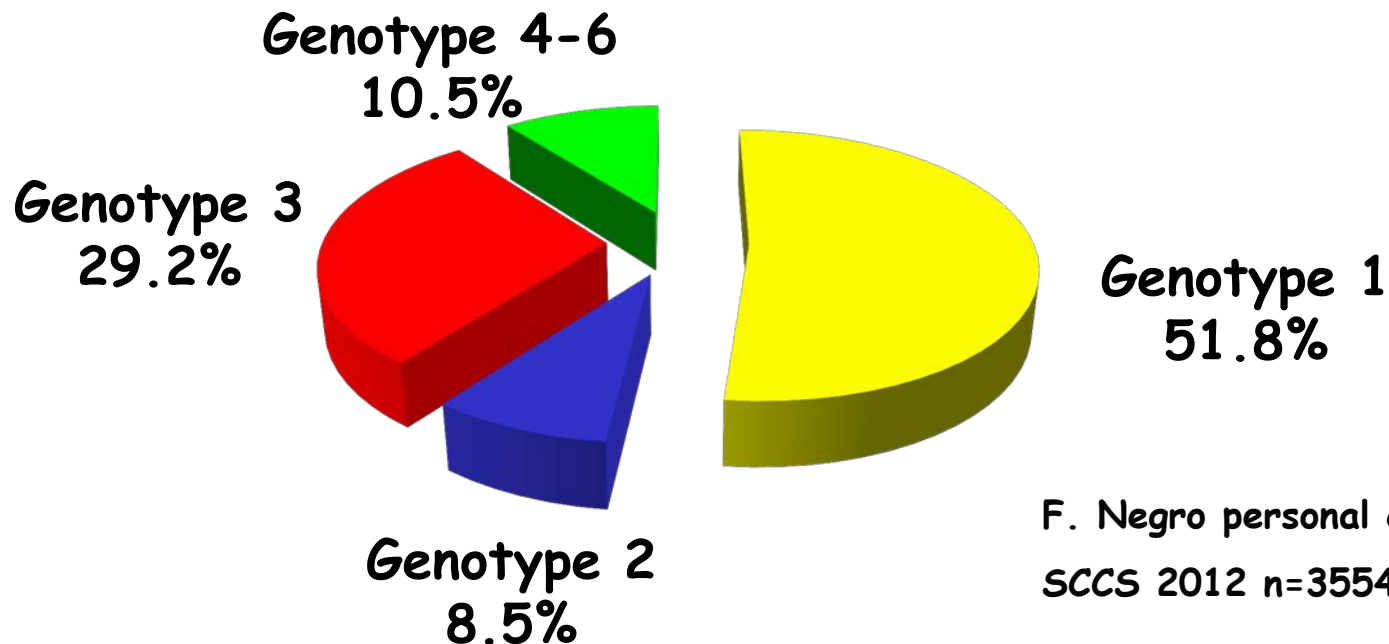
**B. Müllhaupt**  
Gastroenterology and Hepatology  
Swiss HPB-Center  
University Hospital Zurich

# Hepatitis C

- **Das Virus**
- **Die chronische Hepatitis C Infektion**
  - Wie häufig ist die Hepatitis C Infektion?
  - Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?
  - Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion?
  - Was bedeutet dauerhafte Viruselimination?

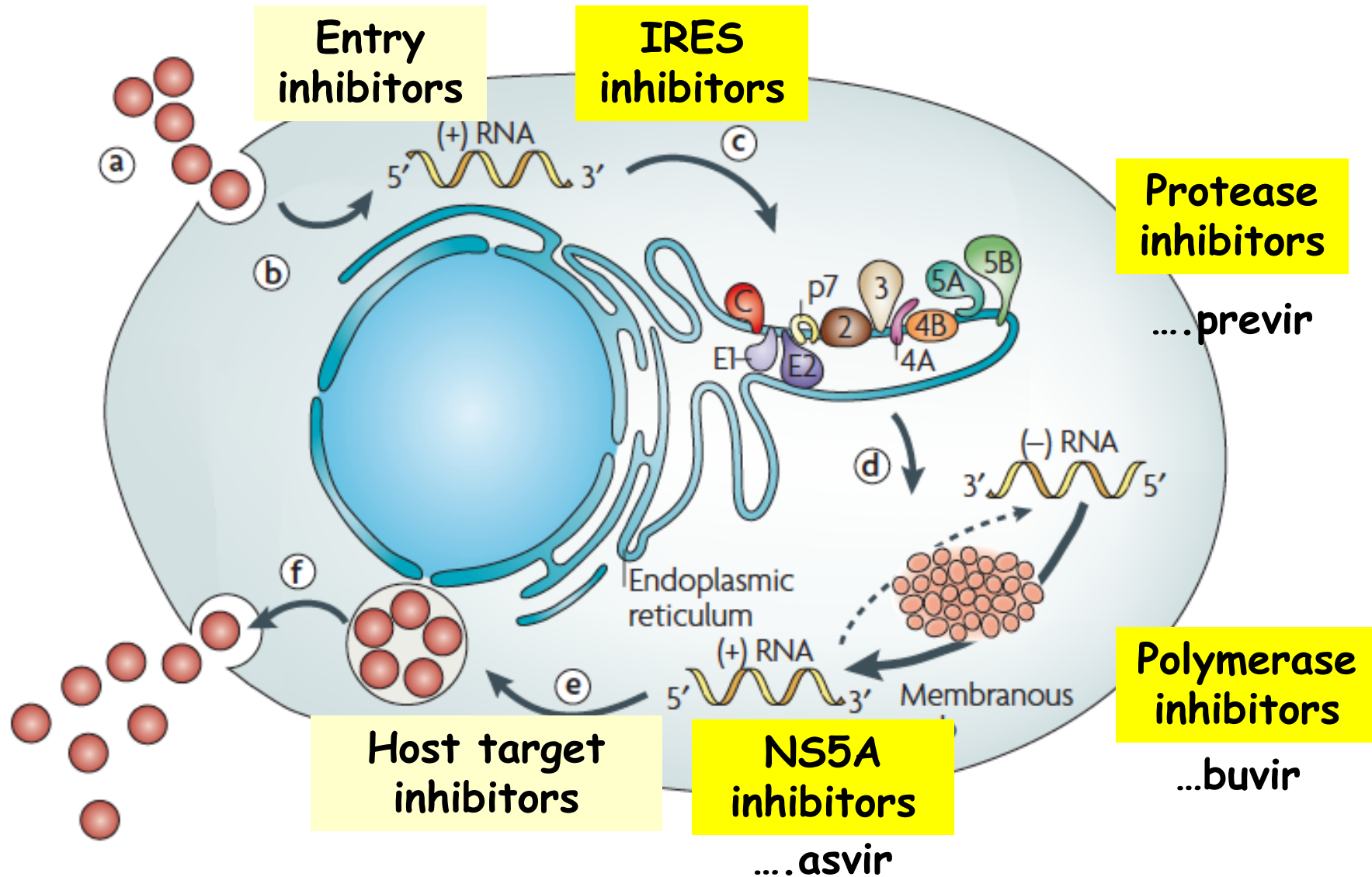
# Hepatitis C Virus

- Kleines RNA-Virus
  - 7 Genotypen
- Virusproduktion pro Tag  $10^{12}$
- Hohe Fehlerrate



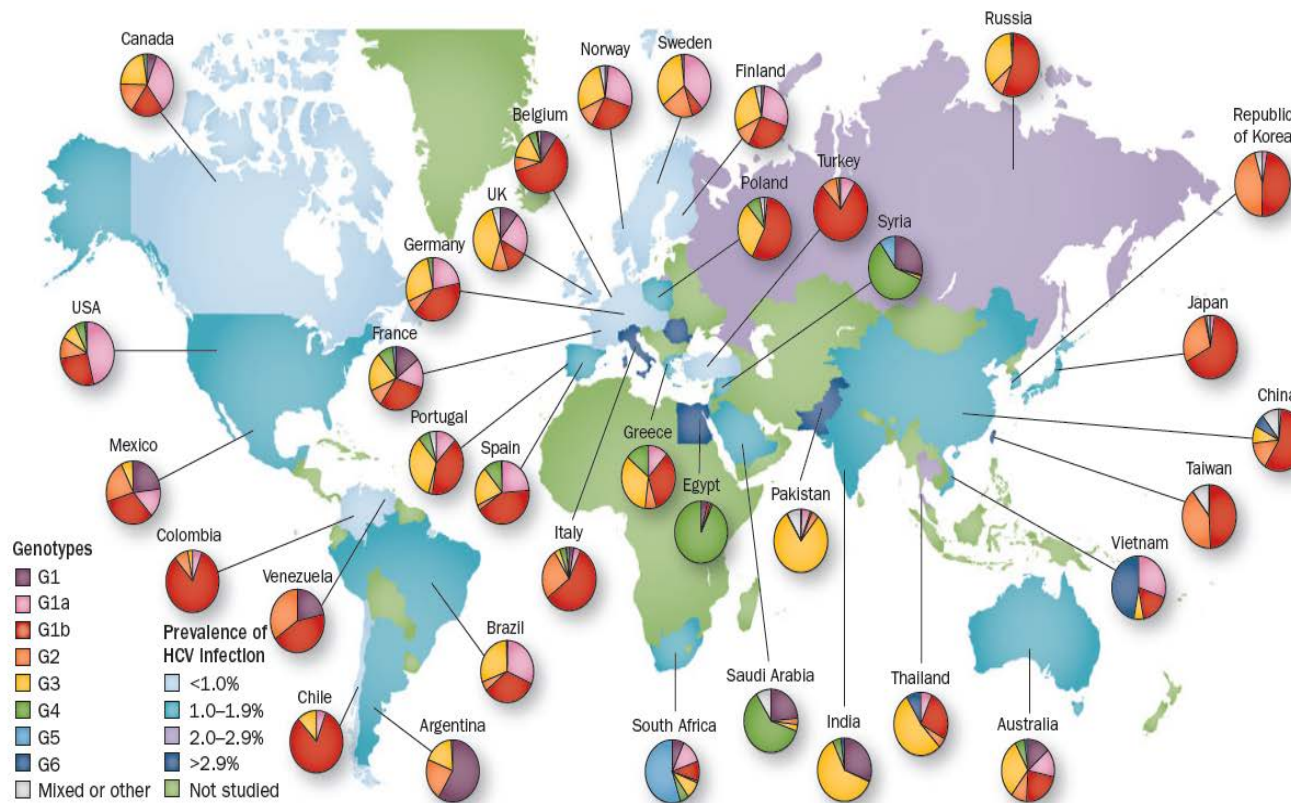
F. Negro personal communication  
SCCS 2012 n=3554 Patienten

# Hepatitis C Virus



Moradpour et al Nat Rev Micro 2007;5:453-63

# Wie häufig ist sie?



**Egypt: 15 %**  
**China: 3.2 %**  
**USA: 1.5 %**  
**WHO, 2011**

**New HCV infections:**

**3-4 mio/year**

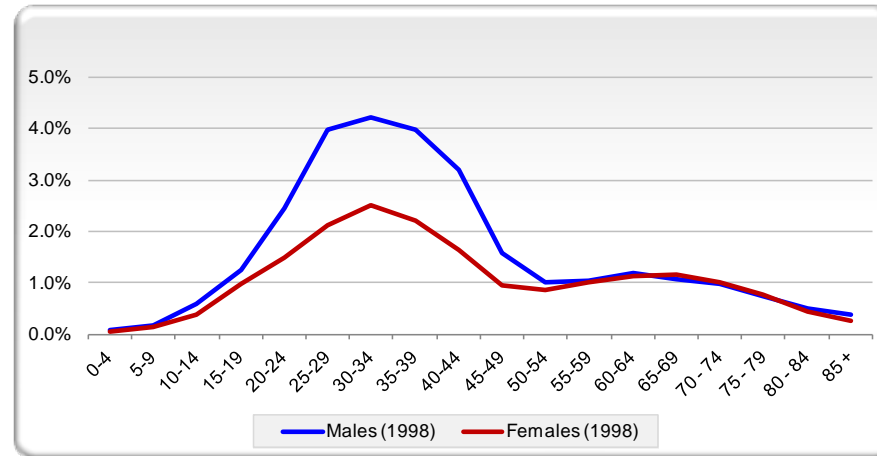
**Chronic HCV infection:**

**150 million**

**Deaths due to HCV-related liver disease:**

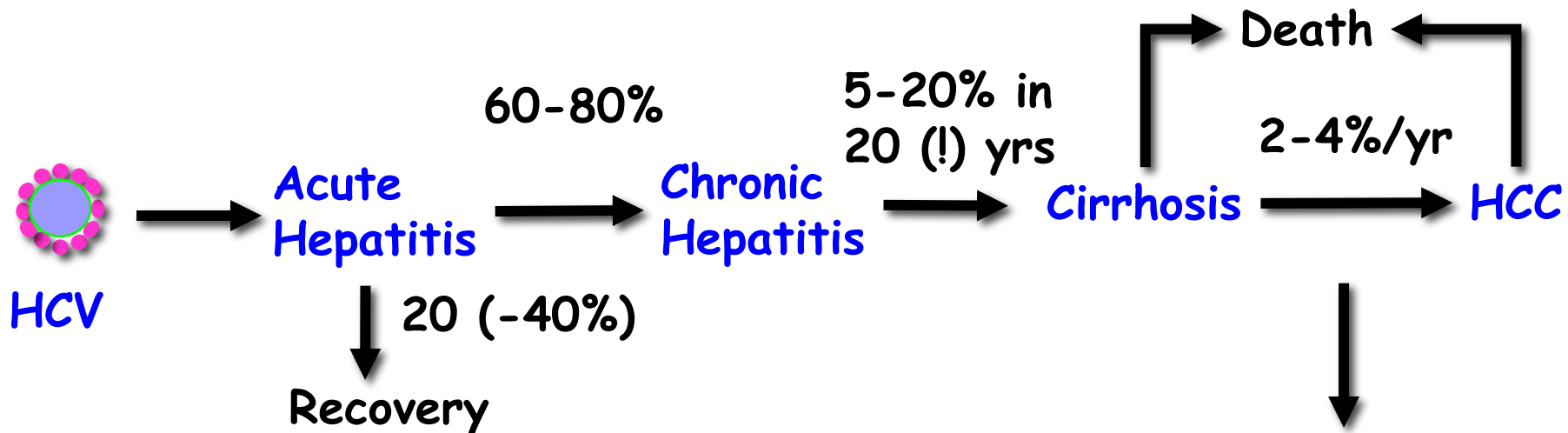
**350'000/year**

# Wie häufig ist die Hepatitis C Infektion?



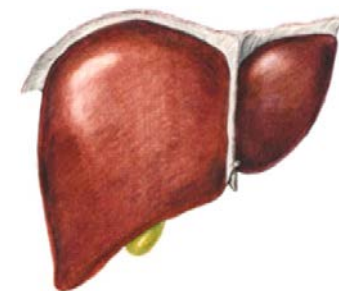
Historical Input	Estimate	Estimate Year	Source
Anti-HCV Prevalence	1.6% (0.8-1.6)	1998	Sagmeister 2002
Viremic Prevalence	1.2 (0.6-1.4)	1998	Sagmeister 2002
Age and Gender Distribution (anti-HCV)	Shown Above	1988-2012	FOPH 2013
Viremic Rate	79.7%	2005	Armstrong 2006
Total Diagnosed (anti-HCV)	41,320	2012	FOPH 2013
Annual Newly Diagnosed	1,050	2011	FOPH 2013
Annual Number Treated	1,100	2010	IMS Health

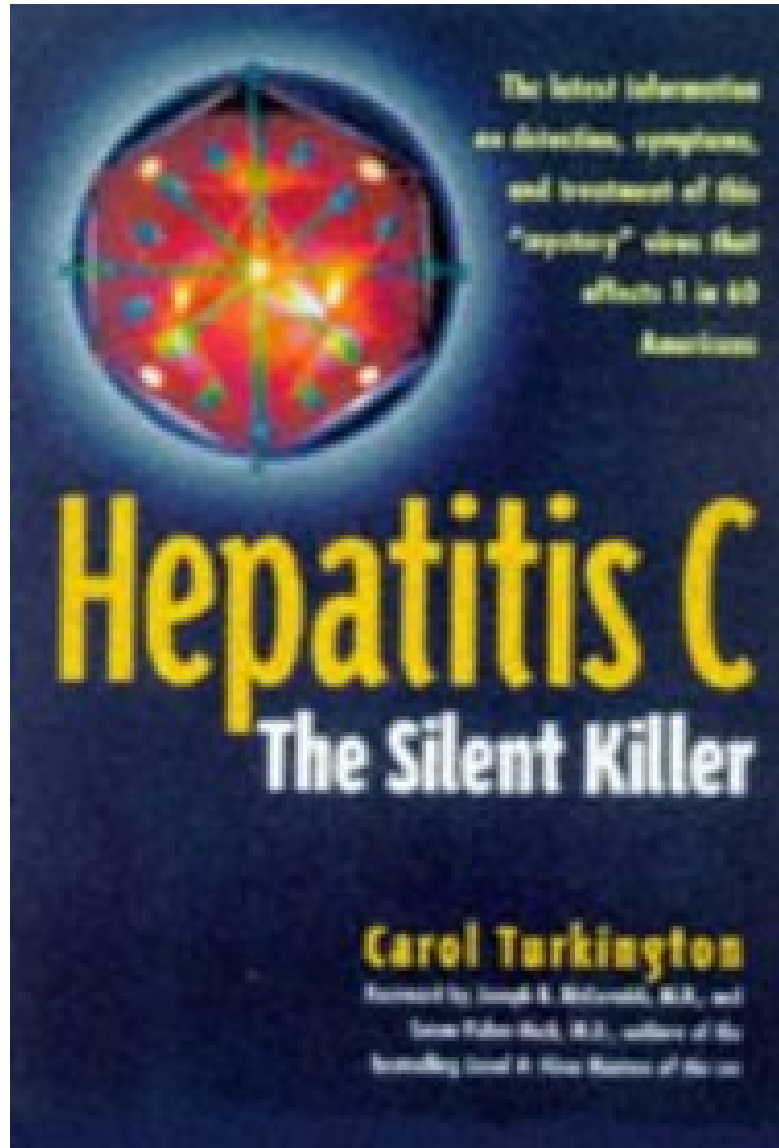
# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?



## Predictive Factors for Fibrosis Progression Transplantation

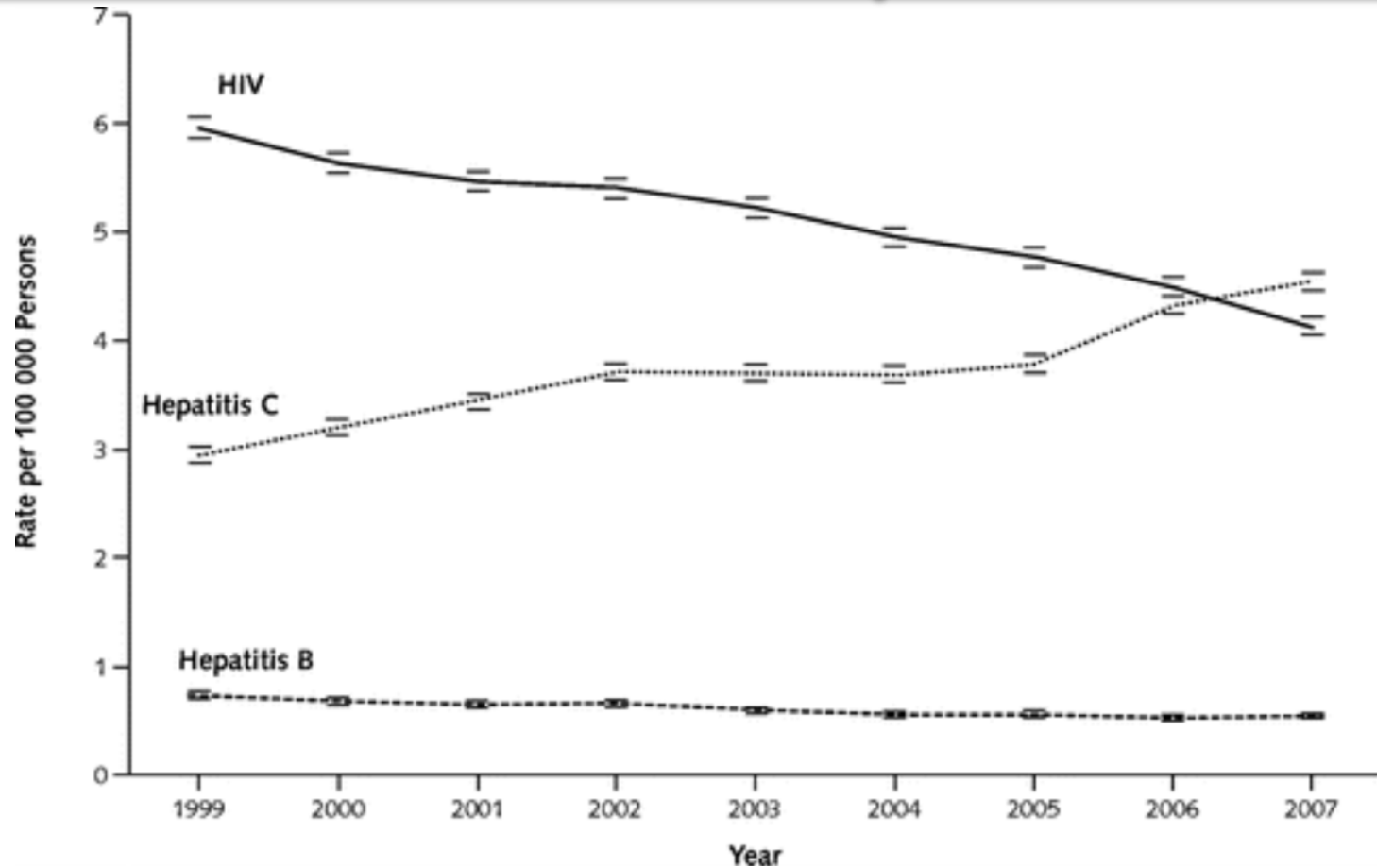
- Alcohol (<50g/d), Cannabis, Tobacco
- Age at infection (>40 yrs.?)
- Co-infektion (HIV, HBV)
- Men
- Adipositas
- Immunodeficiency
- Iron Overload





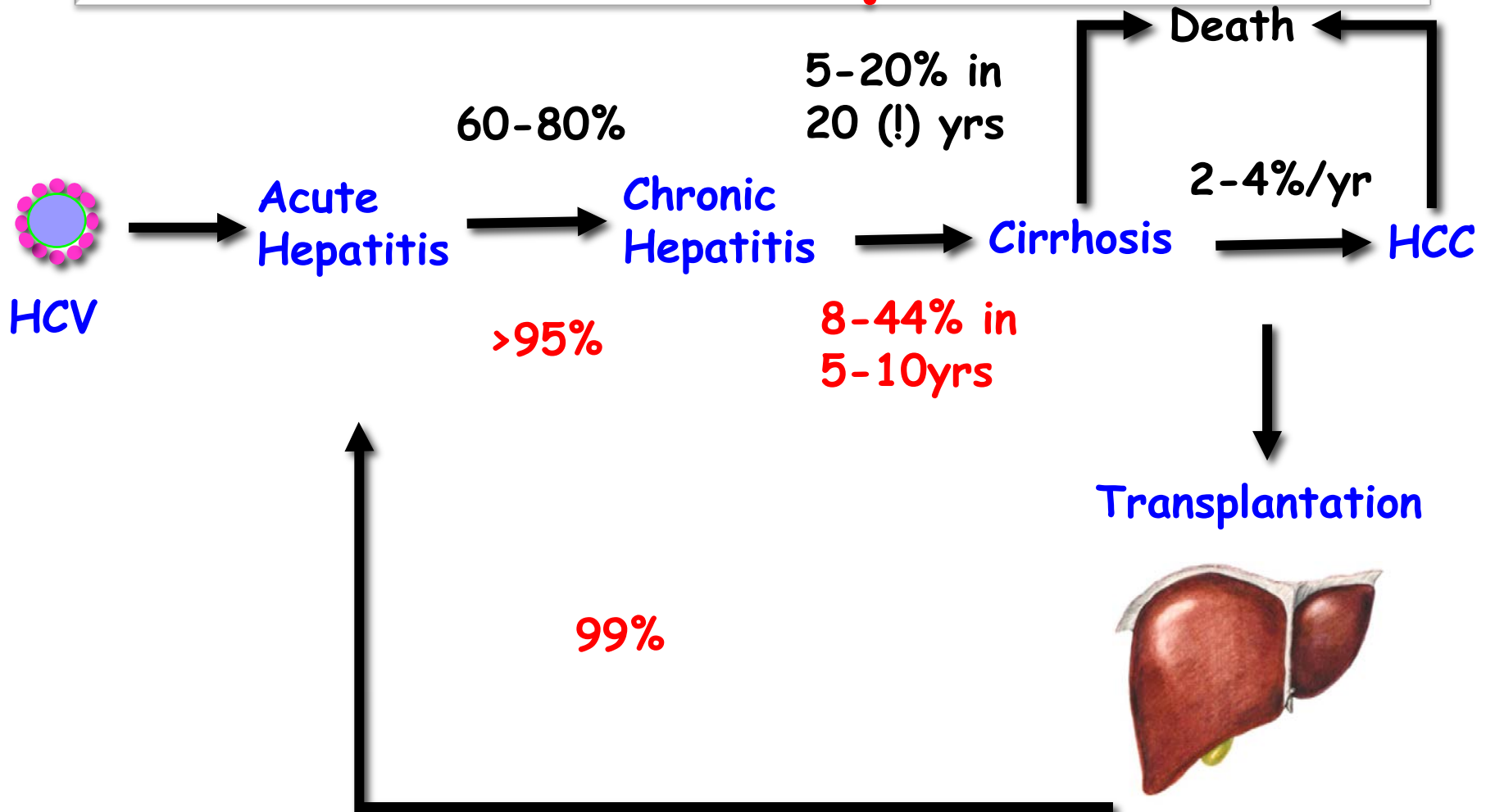


# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?

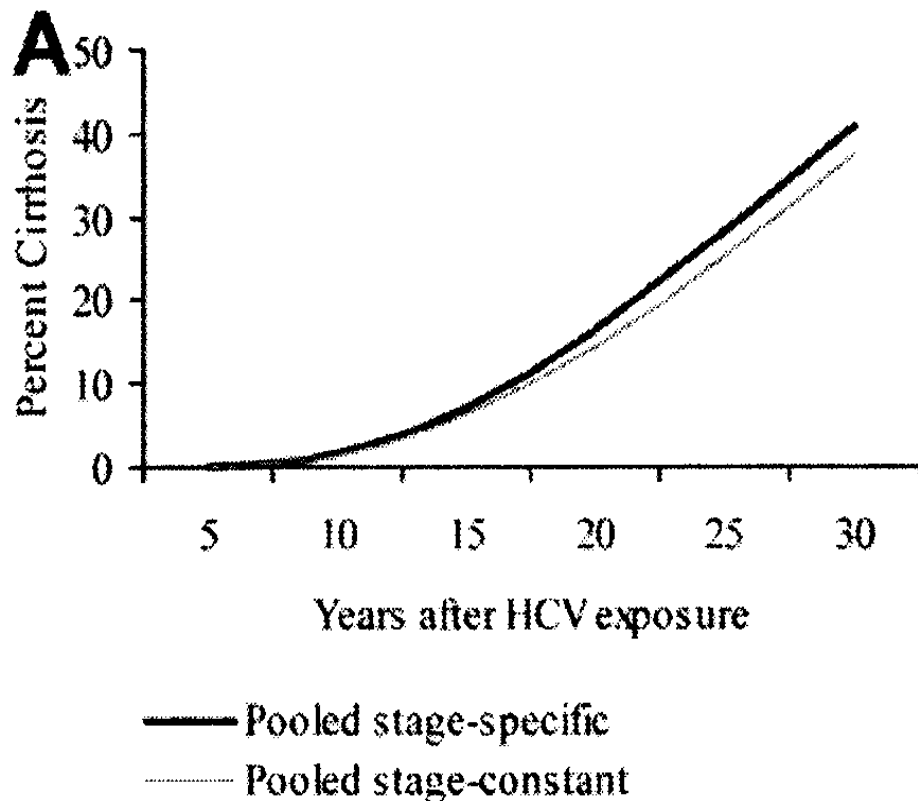


Ly et al Ann Intern Med 2012; 156: 271-278

# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?



# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?

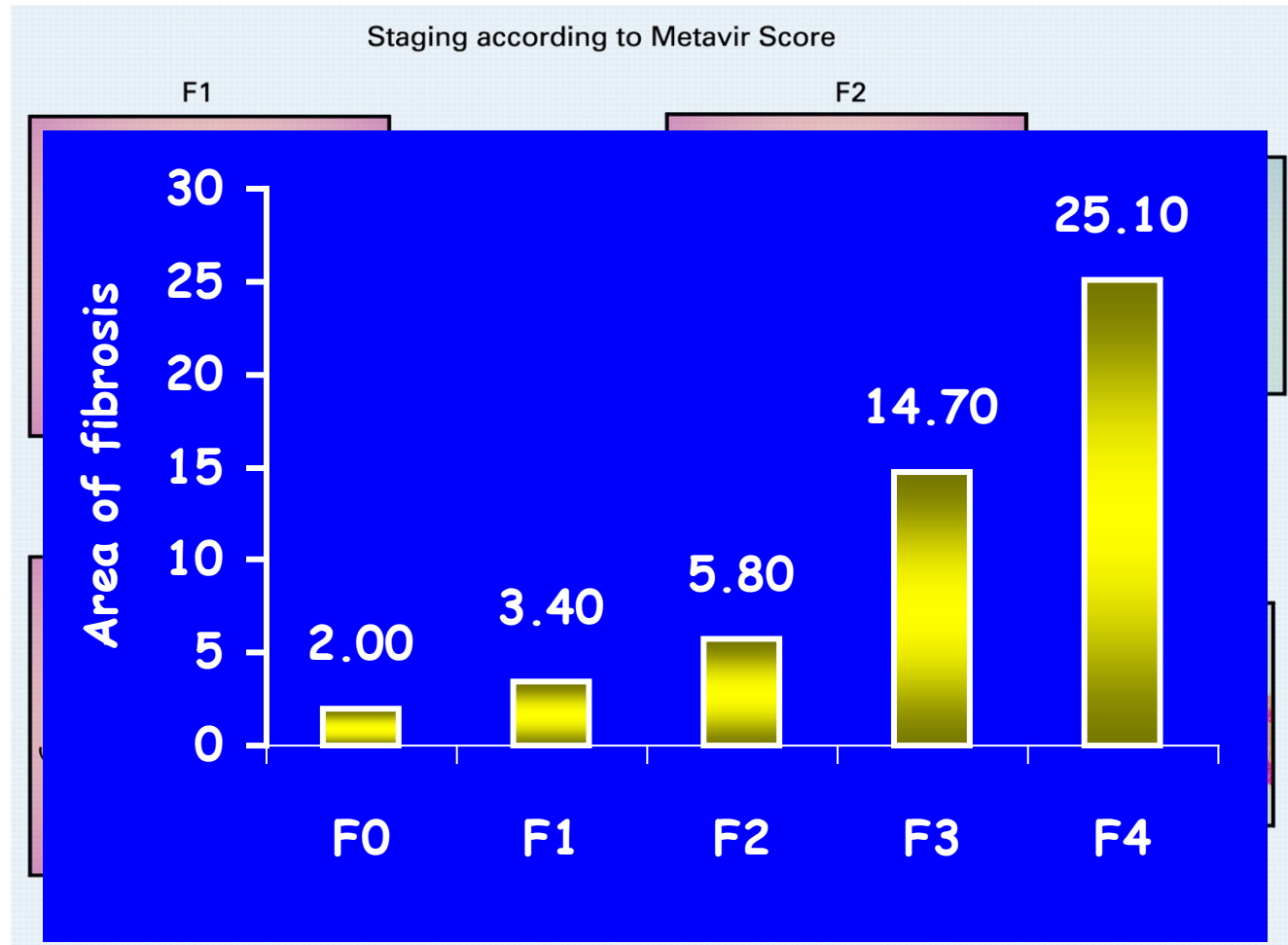


20 Jahre = 16%  
(14-19%)  
30 Jahre = 41%  
(36-45%)

Kein linearer,  
sondern  
exponentieller  
Verlauf.

Thein et al, Hepatology 2008; 48: 418-431

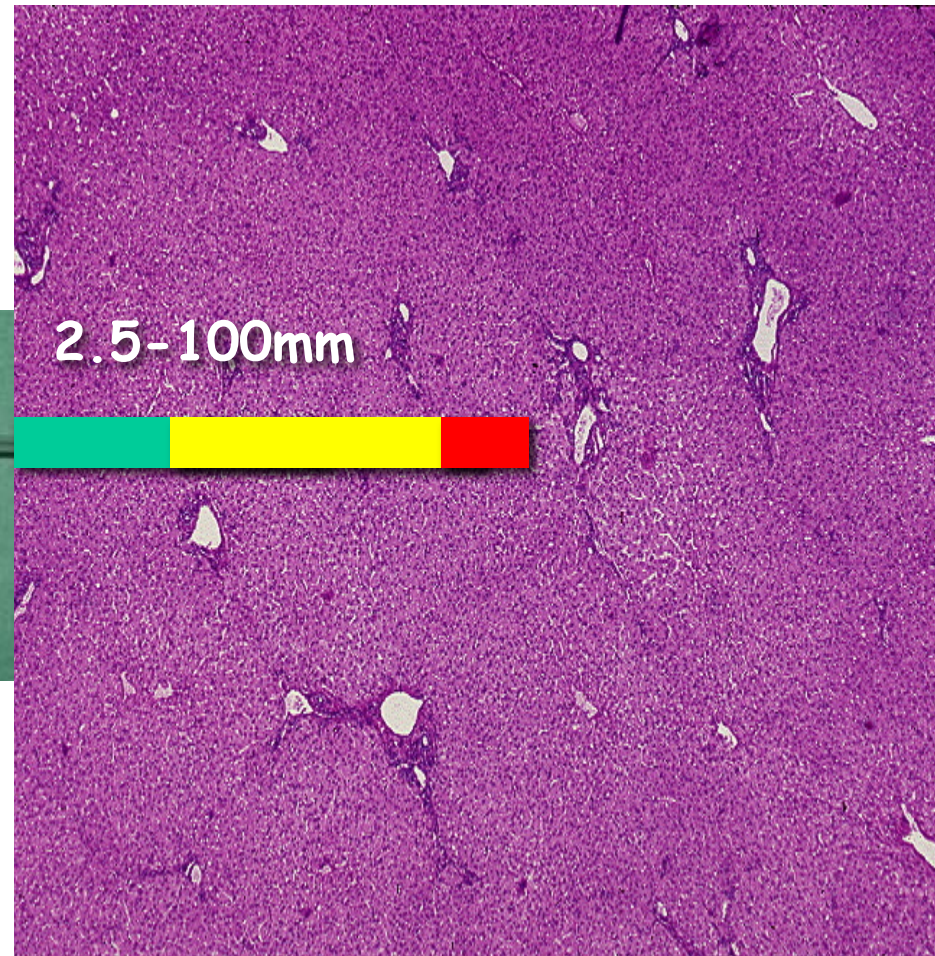
# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?



[www.pathologyoutline.com](http://www.pathologyoutline.com)

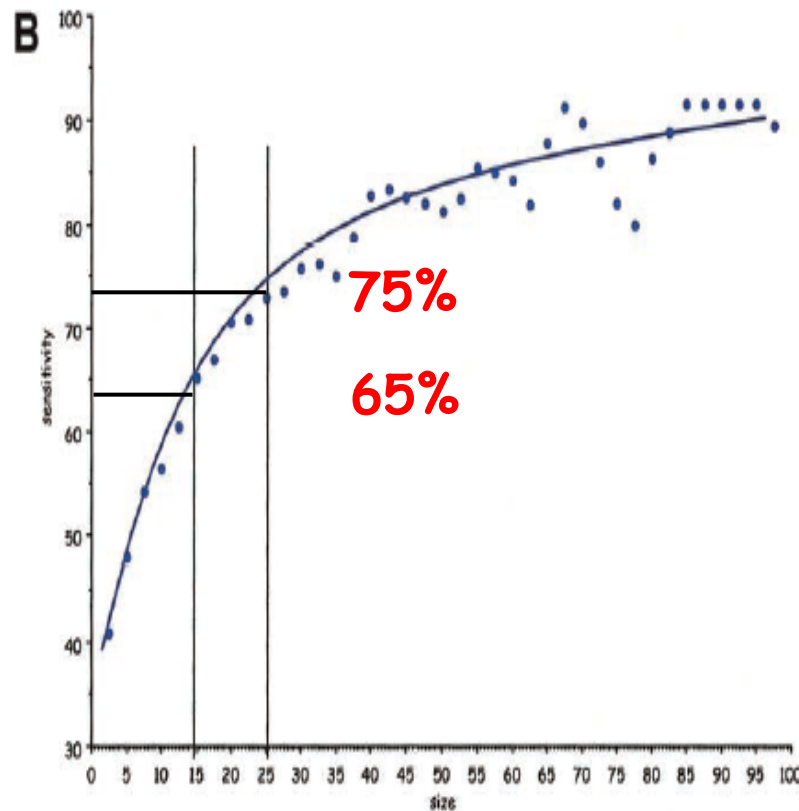
Bedossa et al, Hepatology 2003;38:1449-57

# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?



Bedossa et al, Hepatology 2003;38:1449-57

# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?



Bedossa et al, Hepatology 2003;38:1449-57

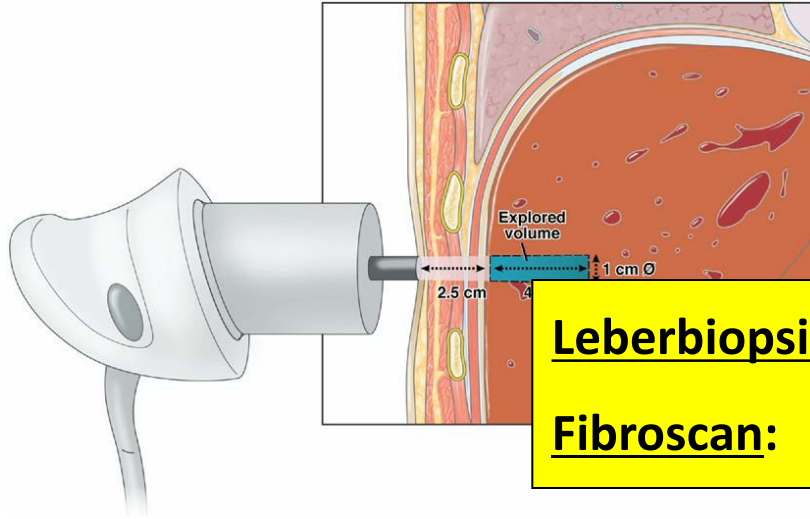
# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?



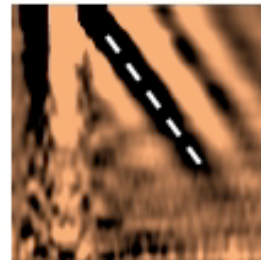
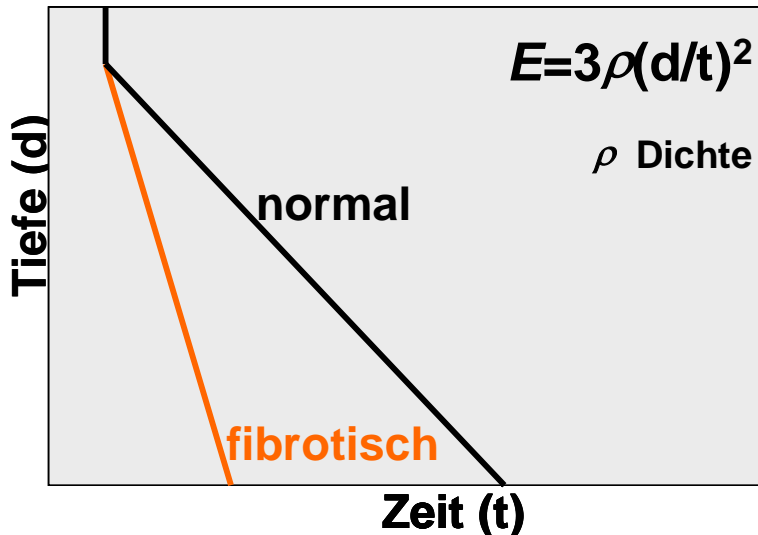
Sonde

- **Niederfrequenter Vibrationssender (50 Hz)**
- **Niederfrequente elastische Welle (Ausbreitungsgeschwindigkeit 1m/s)**
- **Eingebauter 5 MHz Ultraschall Transducer**
- **→ hochfrequente Ultraschallwelle (Ausbreitungsgeschwindigkeit 1500 m/s)**

# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?

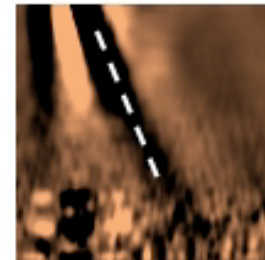


**Leberbiopsie:** 1:50.000 des Lebervolumens  
**Fibroscan:** 1:500 des Lebervolumens



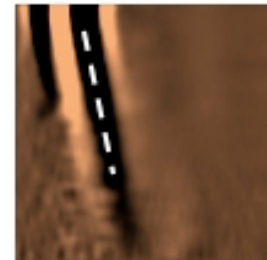
$V_s = 1.1 \text{ m/s}$   
 $E \sim 3 \text{ kPa}$

F0



$V_s = 1.7 \text{ m/s}$   
 $E \sim 9 \text{ kPa}$

F1

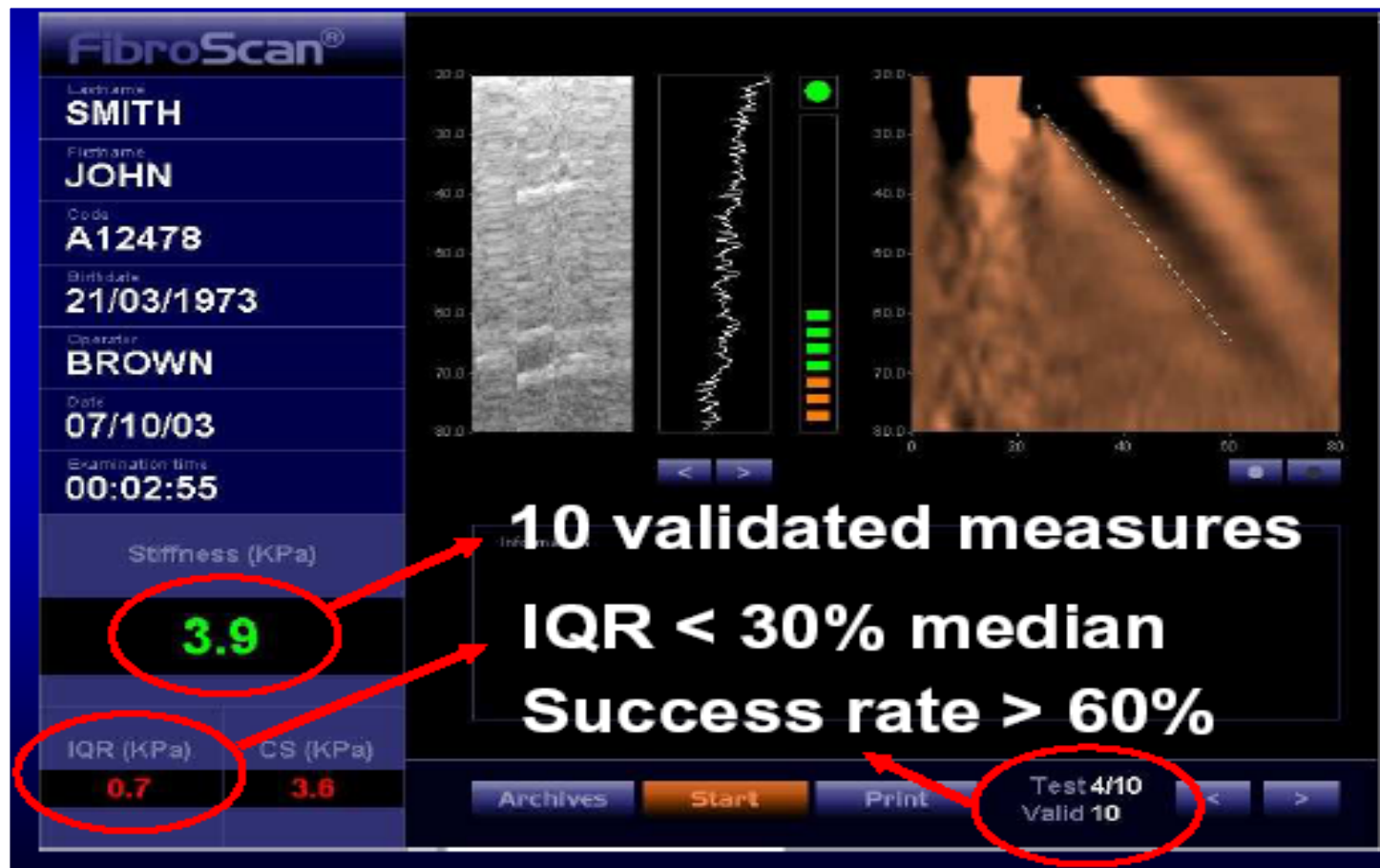


$V_s = 3.6 \text{ m/s}$   
 $E \sim 40 \text{ kPa}$

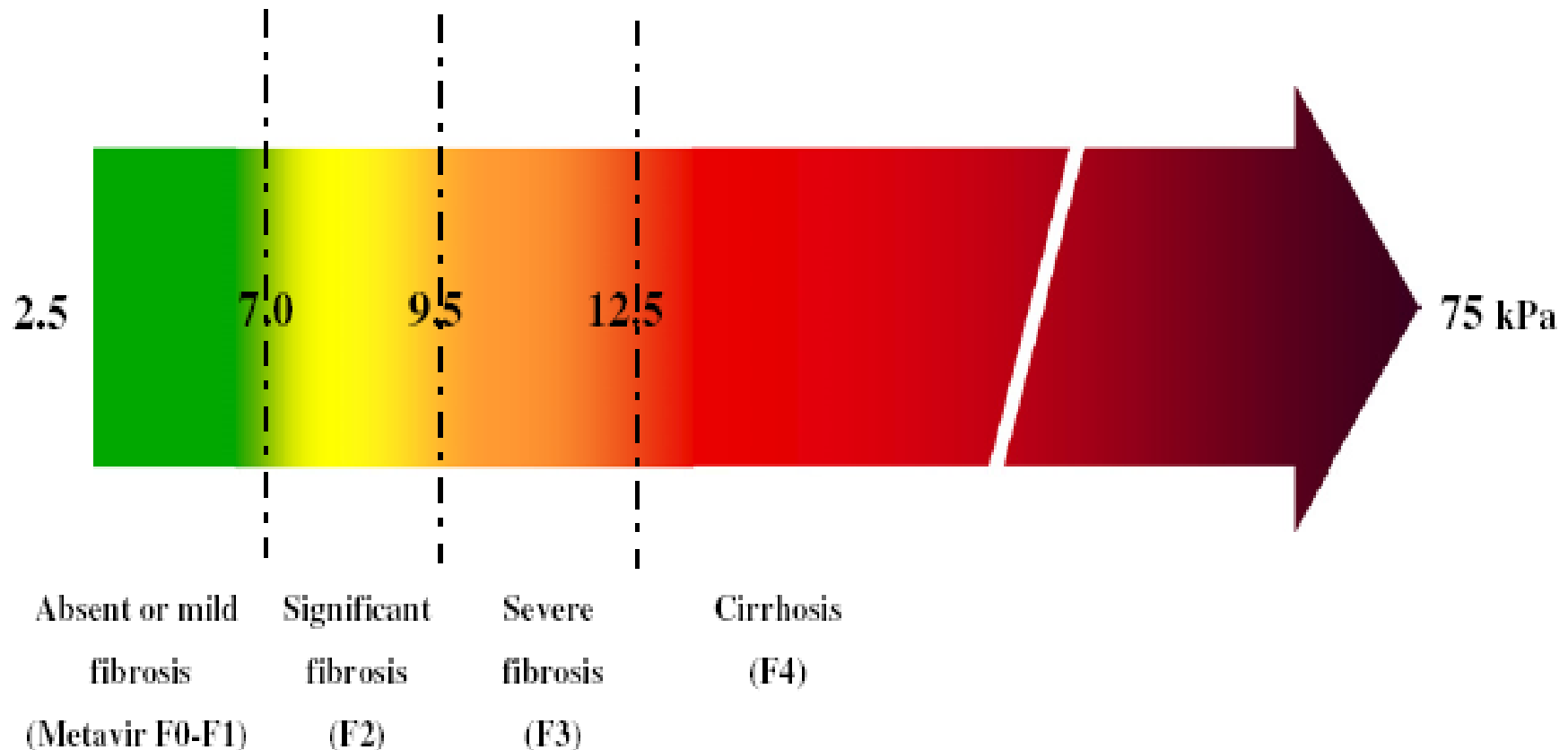
F4



# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?

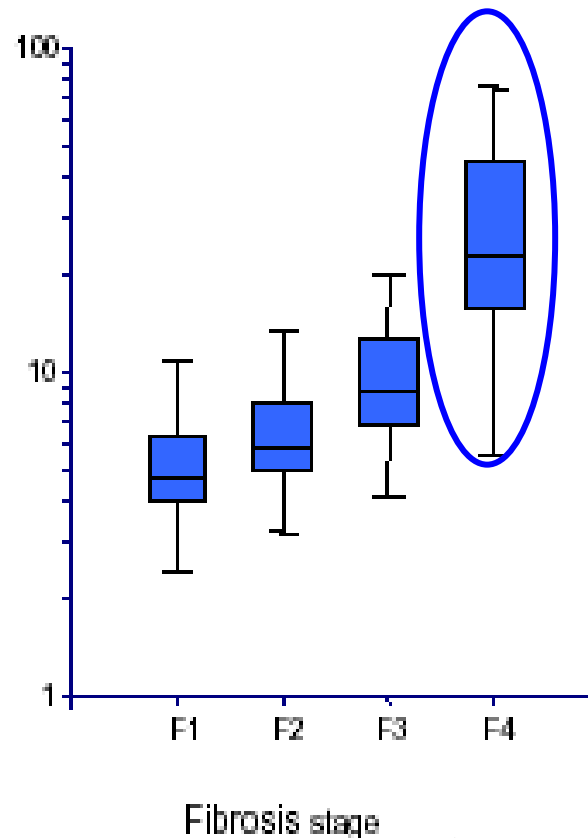


# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?



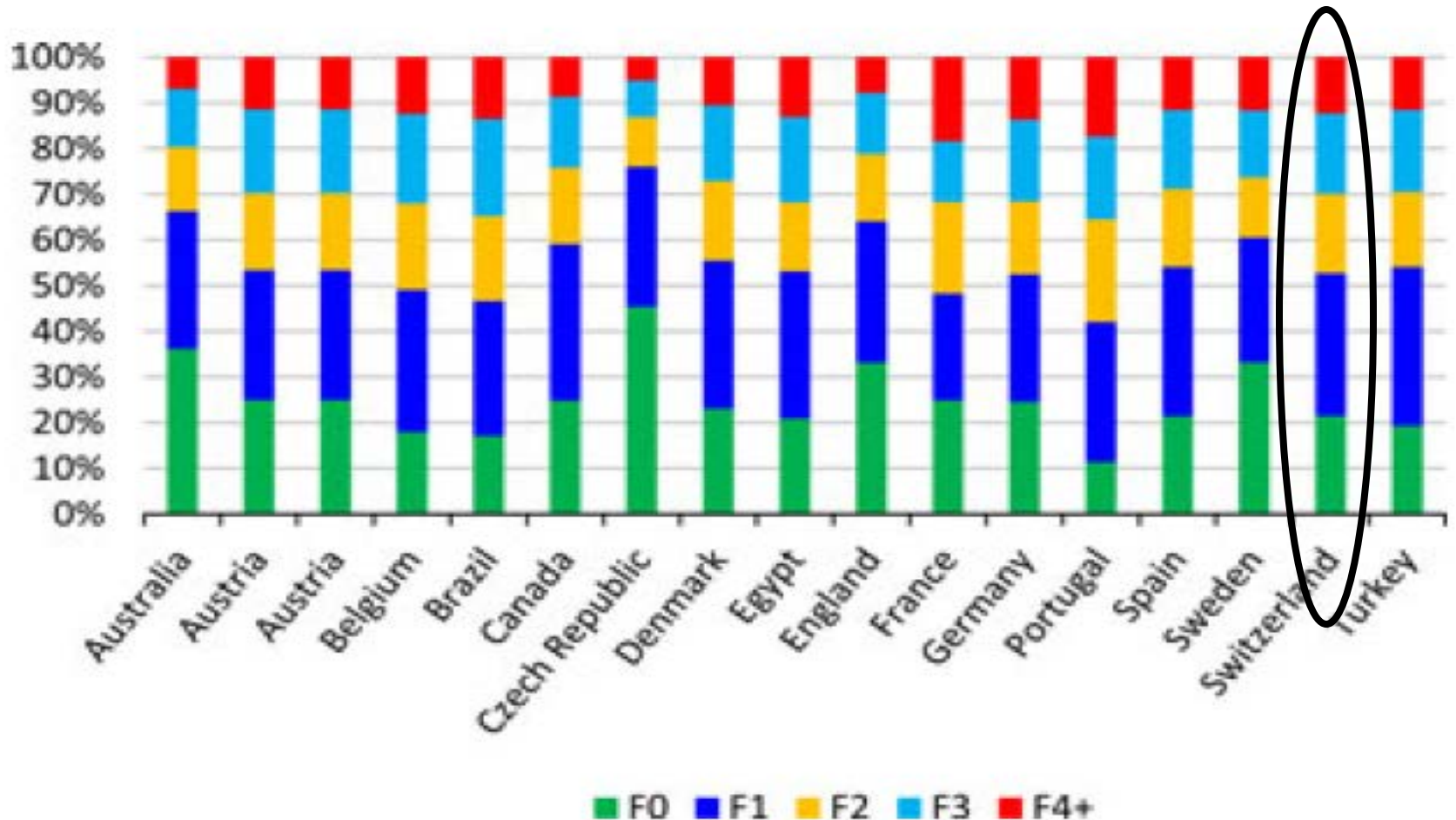
# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?

## FibroScan



Castera et al Gastroenterol 2005;128:343-50

# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?



Dore et al J Viral Hepatitis 2014: Vol 21 Suppl 1; 1-4

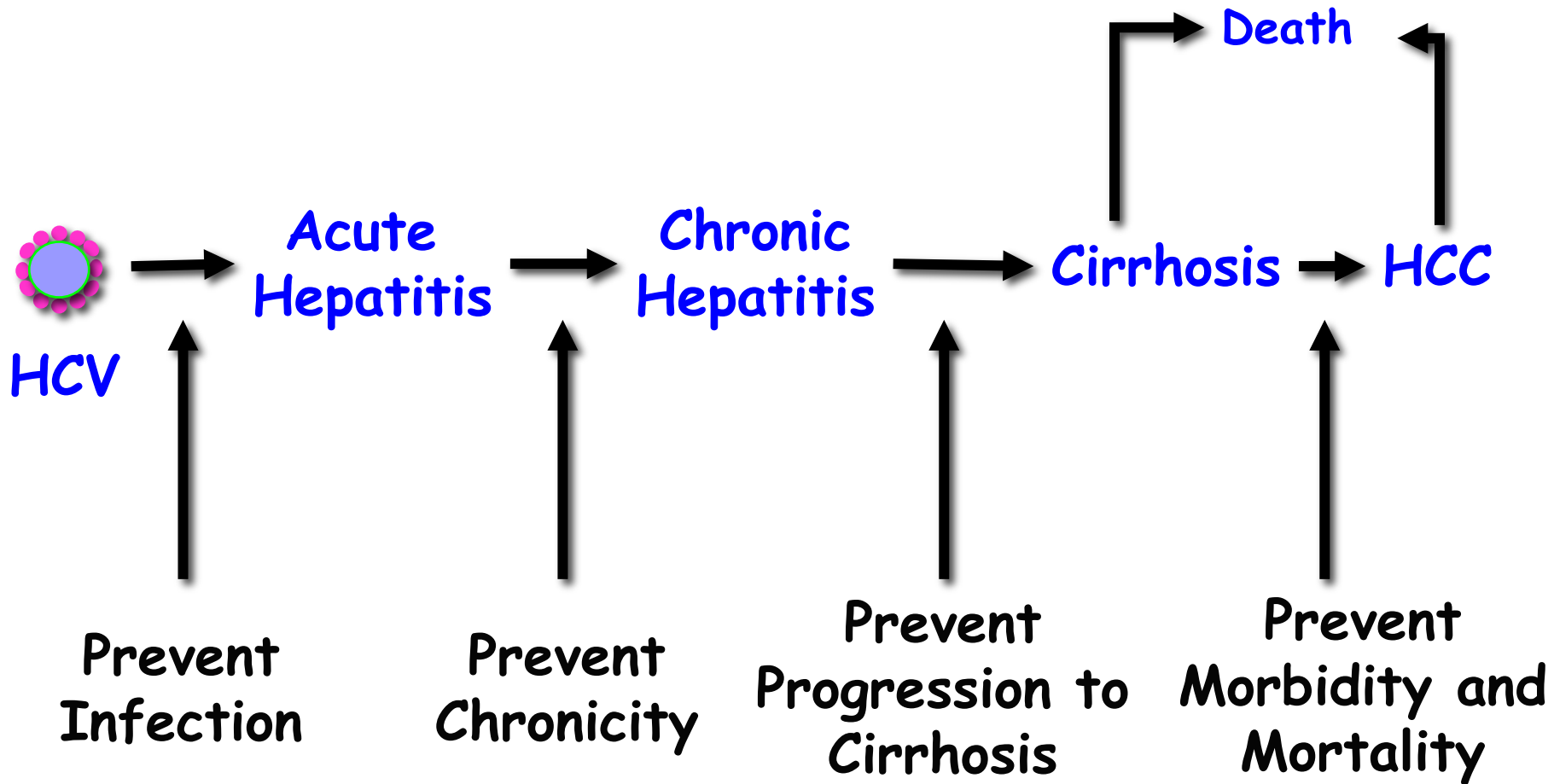
# Was sind die Folgen der chronischen Hepatitis C?

Disease Stage	Base Cost, per Patient (2011 CHF)	Low Cost per Patient (2011 CHF)	High Cost per Patient (2011 CHF)
Chronic HCV (F0)	130	26	805
F1	212	17	1,376
F2	477	89	2,104
F3	1,083	168	5,779
Compensated Cirrhosis	2,720	122	20,462
Decompensated Cirrhosis	20,594	5,284	37,686
Hepatocellular Carcinoma	16,977	2,482	72,886
Liver Transplant	125,352	109,862	299,209
Liver Transplant - Subseq. Yrs	19,361	242	215,044

- Base costs were calculated by summing in- patient and outpatient records to generate a total cost for each patient
- Costs per patient were averaged by disease stage (ICD-10 and CHOP codes were used) and adjusted for the diagnosis rate
- Low and high costs represent the minimum and maximum cost associated with each stage, respectively
- Treatment costs were not included, as the cost of future therapies is unknown

unpublished

# Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion?



# Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion?

i-based



# Therapie der chronische Hepatitis C Infektion?

- HCV RNA positive, irrespective of ALT
- Fibrosis Score  $\geq$  F2 -  $\geq$ F3 (Metavir)
- Fibrosis Score  $<$  F2, individual decision
- Compliance
- No significant contraindication
  - uncontrolled depression, psychosis, epilepsy
  - uncontrolled autoimmune disease

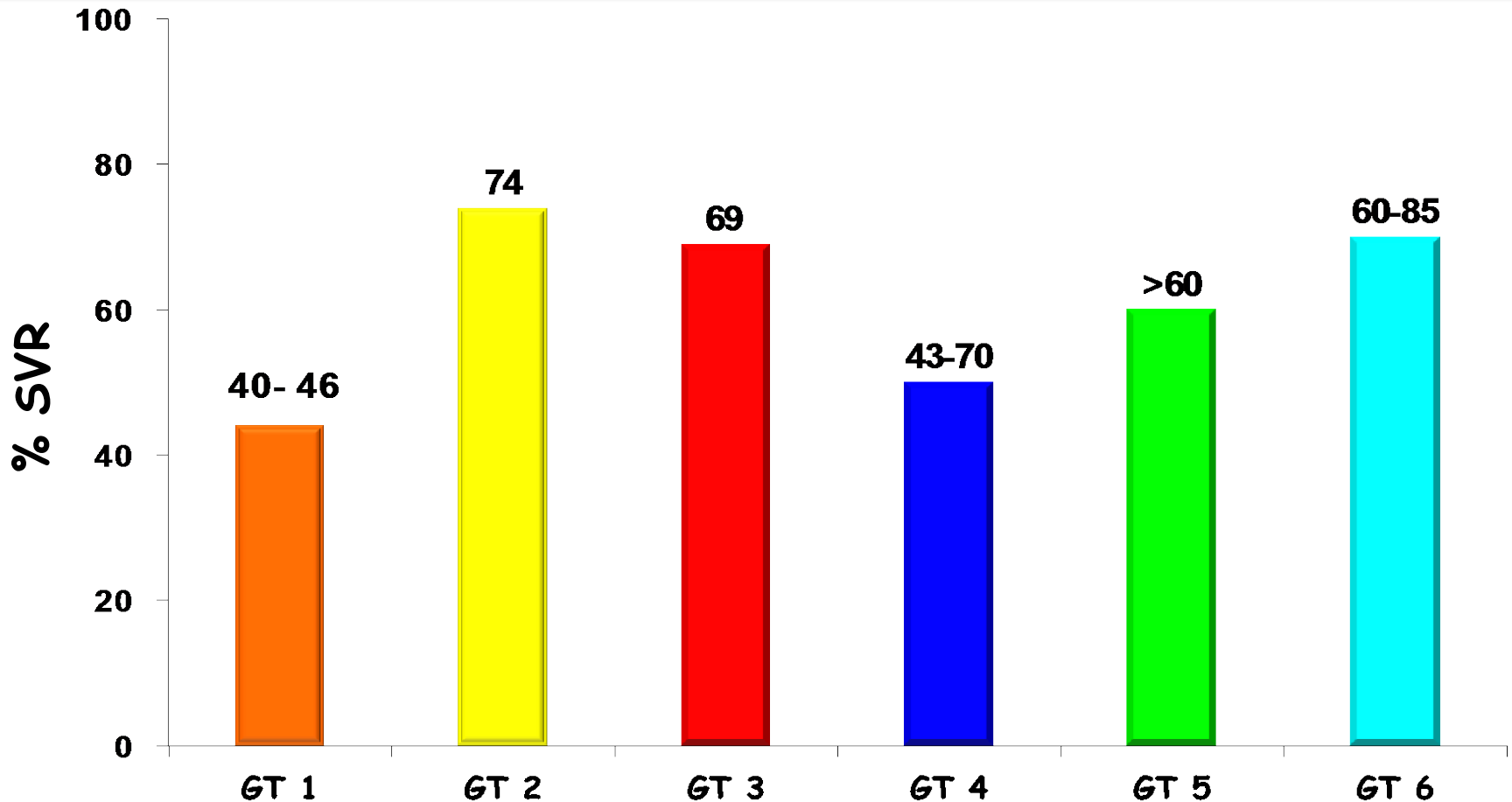
Consider:

Age, personal/professional plan, duration of disease, likelihood of response, comorbidity

EASL CPG 2011;55:245-264  
SASL SMW 2012;142:



# Therapie der chronische Hepatitis C Infektion

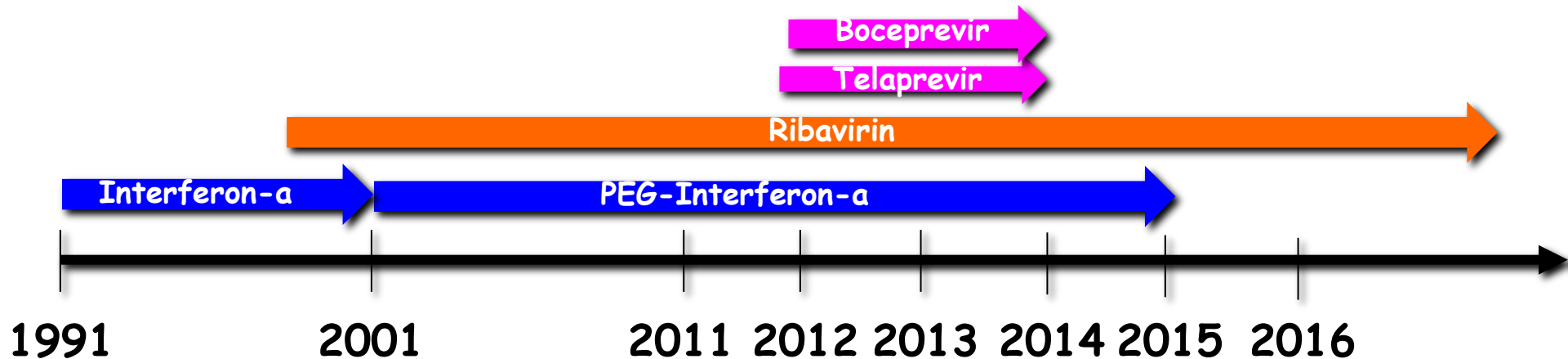


EASL CPG 2011;55:245-264

Antaki et al Liver Intern 2010;30:342-55

# Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion?

i-based



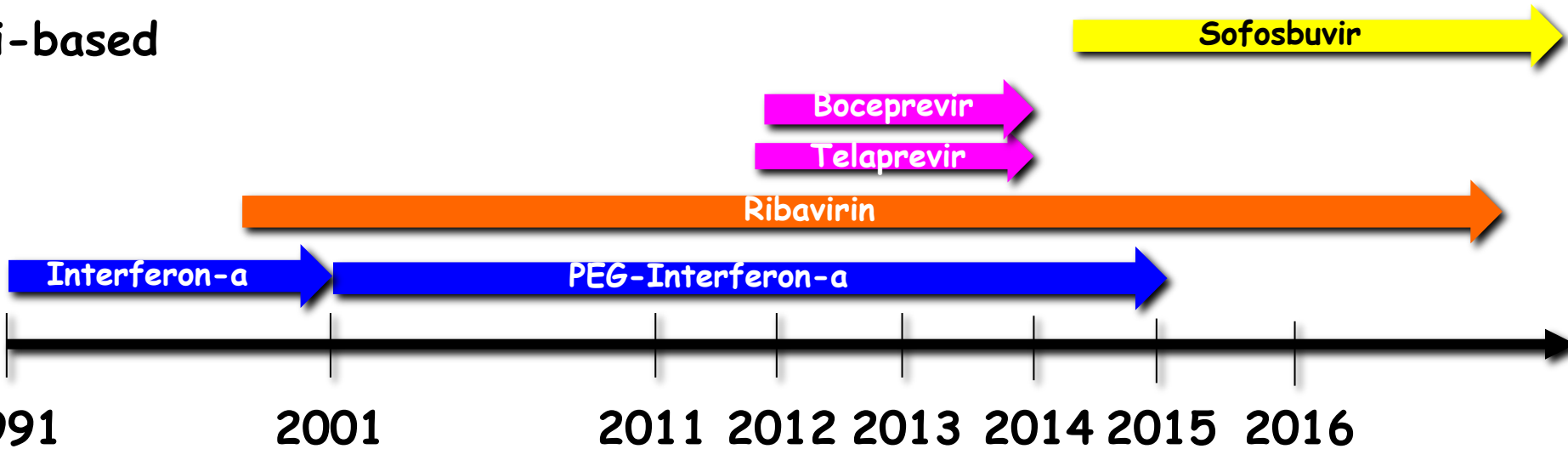
# Protease Inhibitors

## Genotype 1

	PEG-R	PEG-R-PI
Naive:	38-46%	63-79%
Relapsers:	22-29%	69-88%
Partial-Responders:	7-15%	40-61%
Null-Responders:	5%	31-33%

# Therapie der chronische Hepatitis C Infektion?

i-based



Sofosbuvir/Ribavirin

i-free

# Sofosbuvir - Sovaldi

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe «Dosierung/Anwendung», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen»).

# Sofosbuvir - Sovaldi

## *Limitatio:*

*In Kombination mit Ribavirin oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC), die die folgenden Kriterien erfüllen:*

- *Bioptisch nachgewiesene Leberfibrose Grad 3 oder 4 (Metavir-Score) oder zweimal im Abstand von mindestens 3 Monaten mittels Fibroscan gemessene erhöhte Lebersteifigkeit von  $>9.5$  kPa.*
- *Symptomatische Patienten mit einer extrahepatischen Manifestation der Hepatitis-C-Infektion unabhängig von Leberschäden.*
- *Die Vergütung ist auf maximal 24 Wochen zu begrenzen. Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten, können bis zur Lebertransplantation behandelt werden. Die potenziellen Risiken und der Nutzen sind für diese Patienten einzeln zu prüfen.*
- *Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Gastroenterologie, insbesondere Träger des Schwerpunkttitels Hepatologie oder durch Fachärzte für Infektiologie, sowie durch ausgewählte Ärzte mit Erfahrung in Suchtmedizin und in der Behandlung von CHC erfolgen. Die entsprechende Liste der Ärzte mit Erfahrung in Suchtmedizin und in der Behandlung von CHC ist unter folgender Adresse BAG abrufbar: <http://www.bag.admin.ch/sl-ref>.*

# Extrahepatische Manifestationen

38% mit mindestens 1 extrahepatische Manifestation <sup>2</sup>

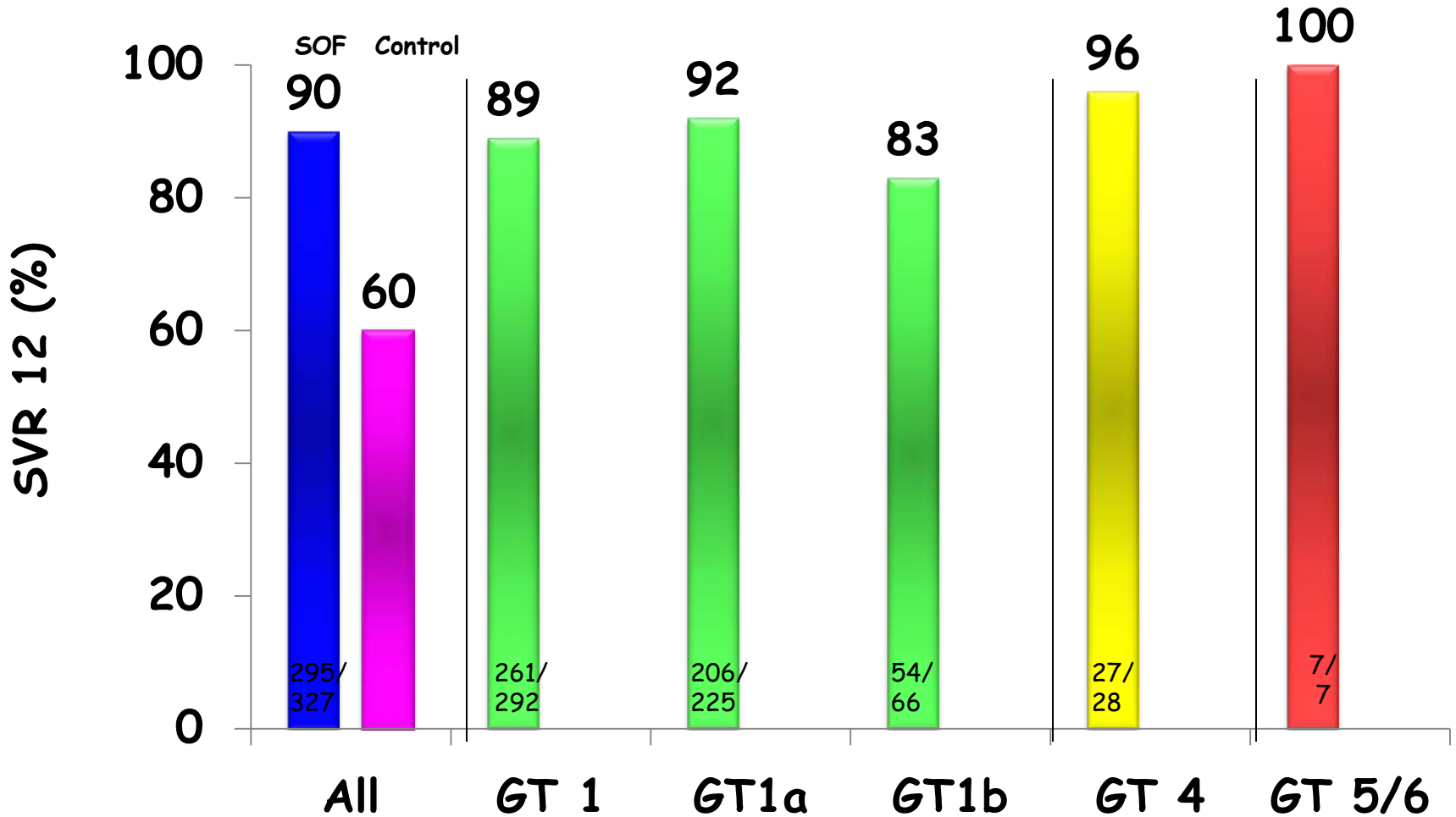
Hämatologisch	Rheumatischer Formenkreis	andere Organsysteme	Dermatologisch
Cryoglobulinemia *	Thyroiditis	Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM)	Lichen planus
Non-Hodgkin's Lymphoma*	Insulin Resistence * / Diabetes mellitus *	Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN) *	Porphyria cutanea tarda
immune thrombocytopenic purpura (ITP)	Sjögren's syndrome	membranous Nephropathy*	Raynaud's Syndrome
multiple Myeloma	Systemic Lupus erythematosus (SLE)	Peripheral Neuropathy	Vitiligo
Autoimmun-hämolytische Anämie	Hypothyroidism	Fibromyalgia	
	Vasculitis *	Allg. Abgeschlagenheit / Müdigkeit	
	Myasthenia gravis	depressive Symptome*	
	Sarcoidosis		

\* Kausalität gesichert

<sup>1</sup> Zignego et al. Dig Liver Dis. 2007 Jan;39(1):2-17

<sup>2</sup> Cacoub, Medicine (Baltimore). 2000;79(1):47

# SOF i-based GT 1 & 4-6



Lawitz et al N Engl J Med. 2013;368:1878-87

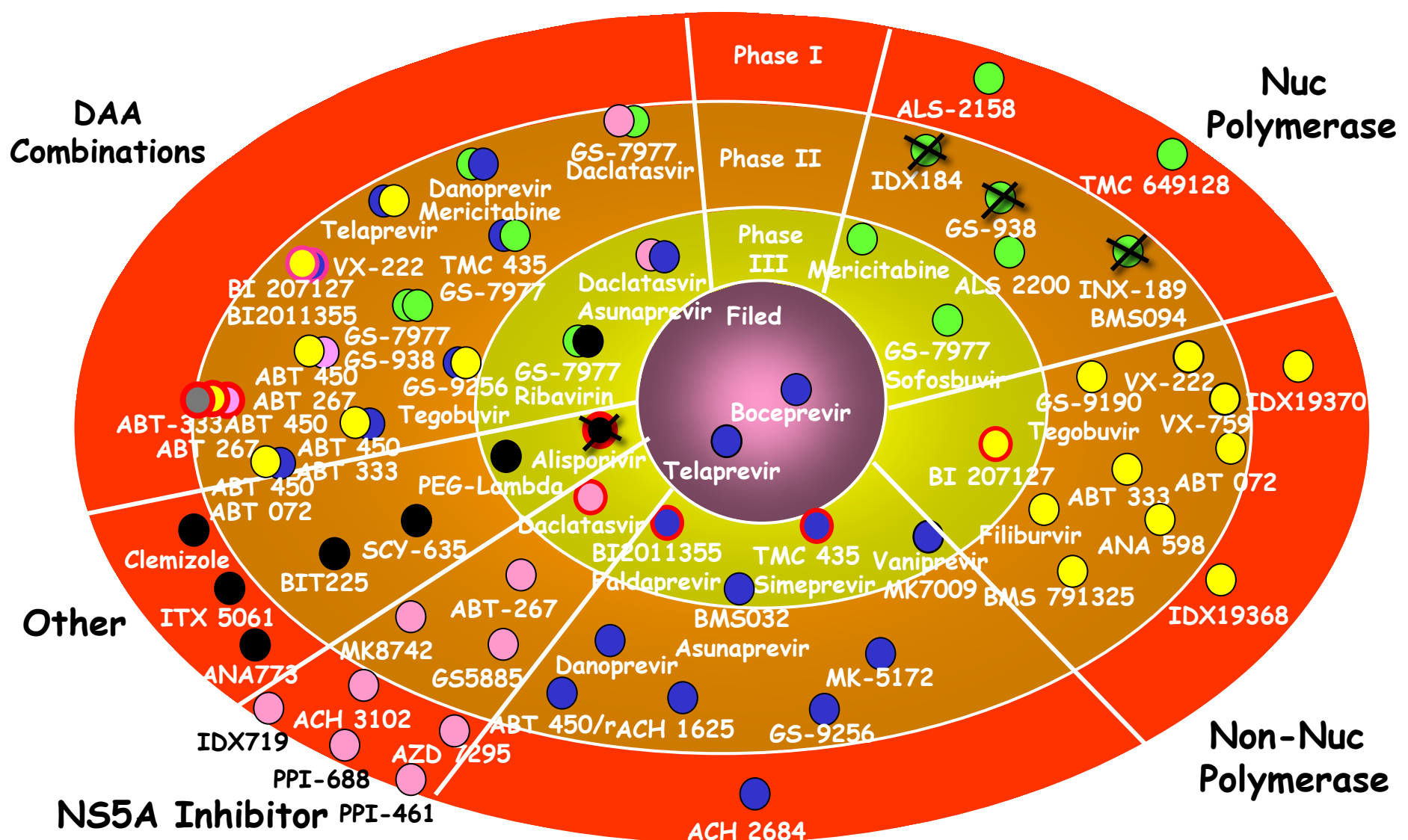


# New regimens in 2014

Genotype	Treatment-naïve	Treatment-experienced
1	SOF + PEG-IFN- $\alpha$ + RBV for 12 wks IFN-ineligible: seek expert advice <sup>1</sup>	Seek expert advice <sup>2</sup>
2	SOF + RBV for 12 wks <sup>3</sup> Alternative: SOF + PEG-IFN- $\alpha$ + RBV for 12 wks (cirrhotic and/or TE)	SOF + RBV for 12 wks <sup>3</sup> Alternative: SOF + PEG-IFN- $\alpha$ + RBV for 12 wks (cirrhotic and/or TE)
3	SOF + PEG-IFN- $\alpha$ + RBV for 12 wks Alternative: SOF + RBV for 24 wks <sup>4</sup>	Seek expert advice <sup>2</sup>
4	SOF + PEG-IFN- $\alpha$ + RBV for 12 wks IFN-ineligible: seek expert advice <sup>5</sup>	Seek expert advice <sup>2</sup>
5-6	SOF + PEG-IFN- $\alpha$ + RBV for 12 wks	Seek expert advice <sup>2</sup>

# What is the future goal?

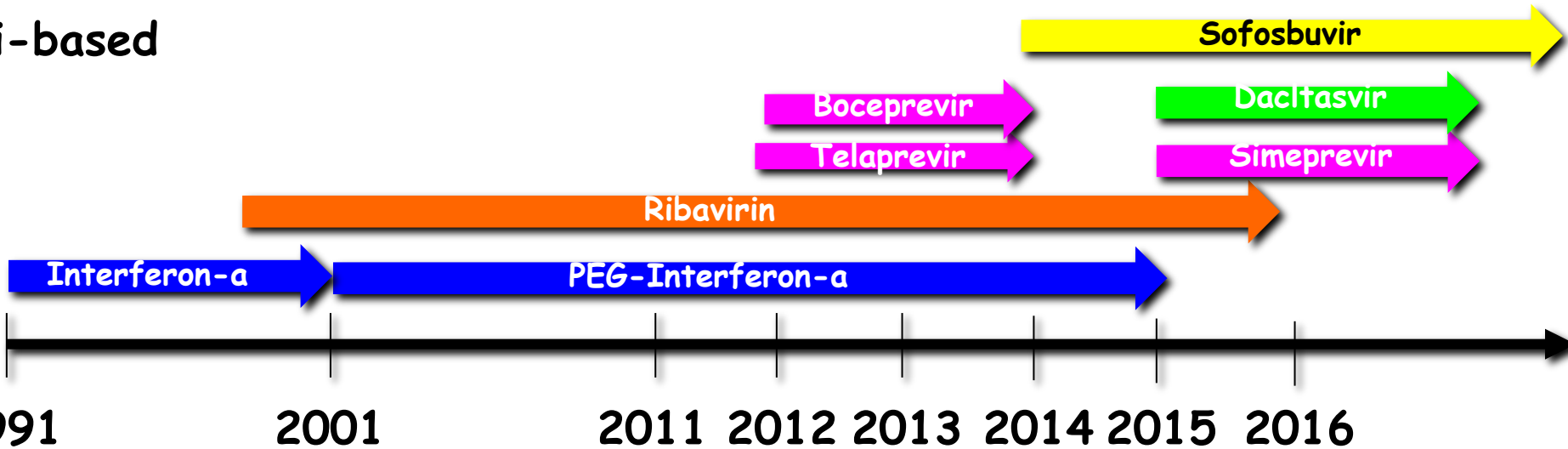
- **INF, Riba free combination therapy**
- **Once daily, one pill oral therapy**
- **High barrier to resistance**
- **Pan-genotypic antiviral activity**
- **Reasonable safety**
- **Short duration (4-6-8-12 weeks?)**
- **High SVR (>90%?)**



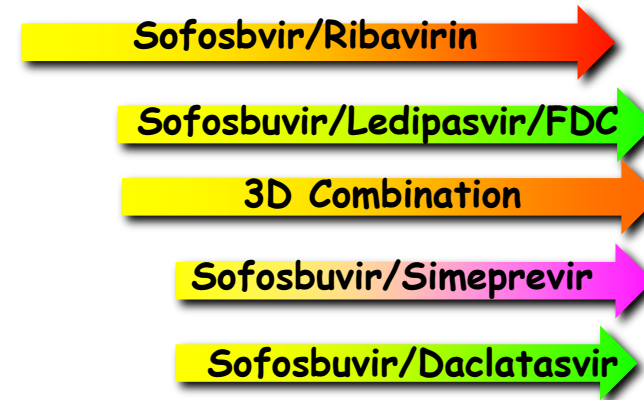
Not complete  
Last updated Okt 2012

# Therapie der chronische Hepatitis C Infektion?

i-based



i-free



# Die nahe Zukunft

Sofosbuvir und Daclatasvir:	N. Engl J. Med 2014:370;211-221
Sofosbuvir und Simeprevir:	Lancet epub
Sofosbuvir und Ledipasvir:	N. Engl J. Med 2014:370;1483-93 N. Engl J. Med 2014:370;1879-88 N. Engl J. Med 2014:370;1889-98
3D ABT450/r-Ombitasvir, Dasabuvir ±R	N. Engl J. Med 2014:370;1594-1603 N. Engl J. Med 2014:370;1604-14 N. Engl J. Med 2014:370;1973-82 N. Engl J. Med 2014:370;1983-93 Gastroenterol 2014 epub

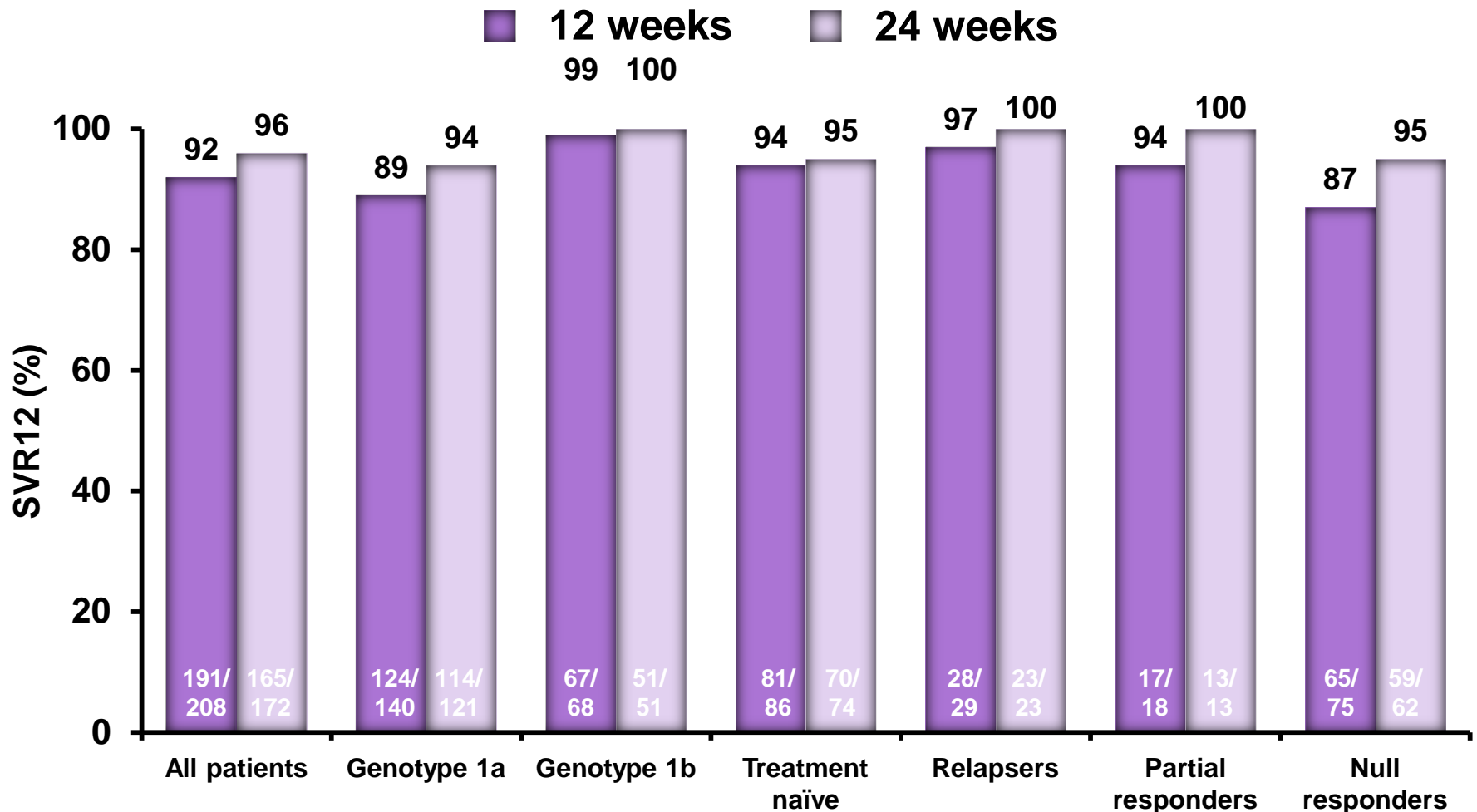
# Ledipasvir-Sofosbuvir FDC ± R

Population	Treatment	Duration	SVR12	
			No Ci	Ci
HCV-1 naive (includes 136/865 or 15.7% with cirrhosis)	SOF/LDV	12 weeks	99%	94%
	SOF/LDV + RBV	12 weeks	97%	100%
	SOF/LDV	24 weeks	98%	94%
	SOF/LDV + RBV	24 weeks	99%	100%
HCV-1 experienced (including 88/440 or 20% with cirrhosis)*	SOF/LDV	12 weeks	95%	86%
	SOF/LDV + RBV	12 weeks	100%	82%
	SOF/LDV	24 weeks	99%	100%
	SOF/LDV + RBV	24 weeks	99%	100%
HCV-1 647 naive (all non--cirrhotics)	SOF/LDV	8 weeks	94%	
	SOF/LDV + RBV	8 weeks	93%	
	SOF/LDV	12 weeks	95%	

# Paritaprevir/r-Ombitasvir, Dasabuvir ± R

Name	Design	n	SVR12
SAPPHIRE-I	Naïve HCV--1 3D/RBV; 12 weeks; no cirrh.	631	96%
PEARL-IV	Naïve HCV--1a 3D vs 3D/RBV; 12 weeks; no cirrh.	305	3D = 90% 3D/RBV = 97%
PEARL-III	Naïve HCV--1b 3D vs 3D/RBV; 12 weeks; no cirrh.	419	3D = 99% 3D/RBV = 99%
SAPPHIRE-II	Treatment experienced HCV--1 3D/RBV; 12 weeks; no cirrh.	394	96%
PEARL-II	Treatment experienced HCV--1b 3D vs 3D/RBV; 12 weeks; no cirrh.	179	3D = 100% 3D/RBV = 97%
TURQUOISE-II	Treatment naïve or experienced HCV--1 3D/RBV; 12 vs 24 weeks Compensated cirrhosis	380	12 weeks = 92%
			24 weeks = 96%

# Paritaprevir/r-Ombitasvir, Dasabuvir ± R, Zirrhose





# SAPPHIRE I and II: Adverse Events

AEs	SAPPHIRE I		SAPPHIRE II	
	3 DAA + RBV (n = 473)	Placebo (n = 158)	3 DAA + RBV (n = 297)	Placebo (n = 97)
Any AE, n (%)	414 (87.5)	116 (73.4)	271 (91.2)	80 (82.5)
AE leading to D/C, n (%)	3 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.0)	0
Any serious AE, n (%)	10 (2.1)	0	6 (2.0)	1 (1.0)
Grade 3/4 lab events, n/N (%)				
▪ Hemoglobin < 8 g/dL	0	0	1/296 (0.3)	0
Hemoglobin < 10 to 8 g/dL, %	5.8	0	4.7	0

# Paritaprevir/r-Ombitasvir, Dasabuvir ± R

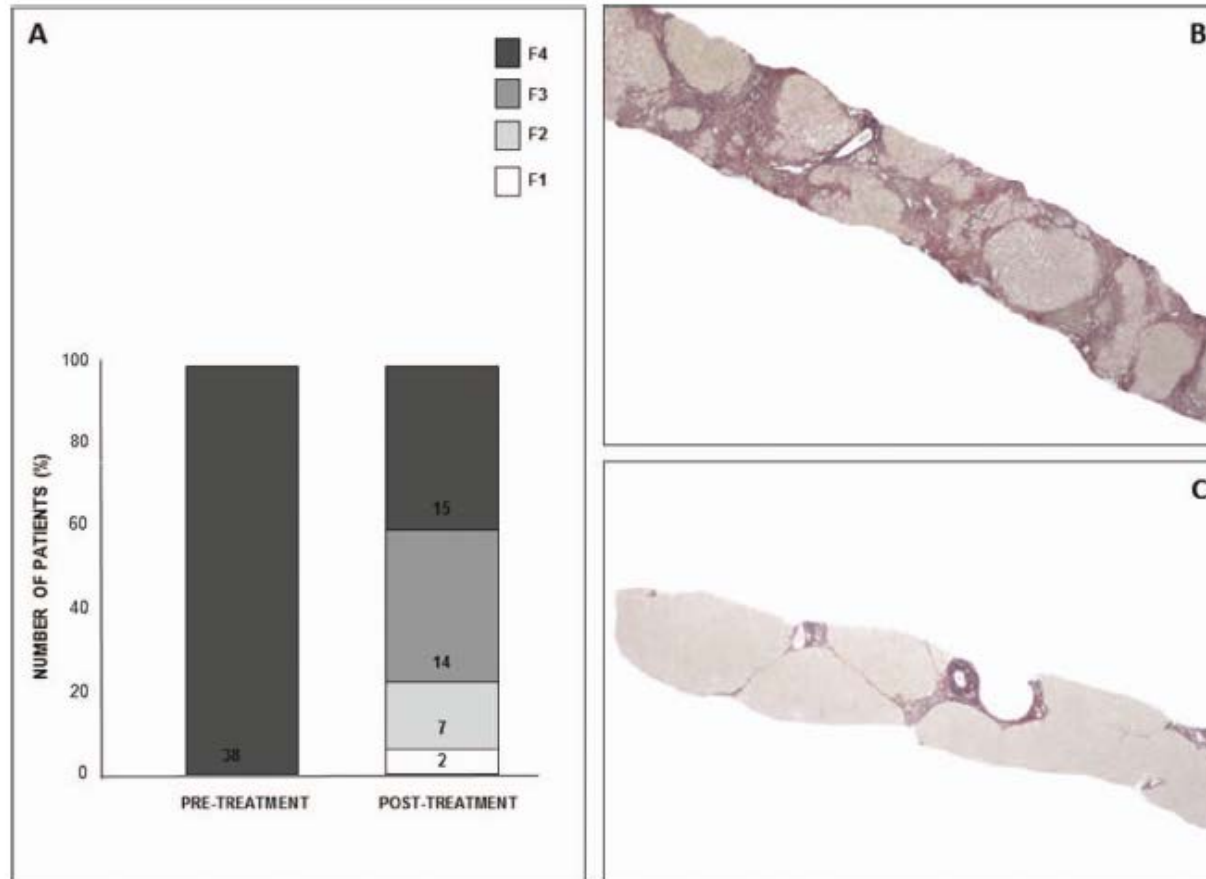
## Zugelassene Indikation<sup>1,2</sup>

Viekirax<sup>®</sup> ist in Kombination mit Exviera<sup>®</sup> oder Exviera<sup>®</sup> mit Ribavirin für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 1 indiziert.

Exviera<sup>®</sup> ist in Kombination mit Viekirax<sup>®</sup> oder Viekirax<sup>®</sup> mit Ribavirin für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 1 indiziert.

Patientengruppe	Behandlung	Dauer
Genotyp 1b ohne Zirrhose	Viekirax <sup>®</sup> und Exviera <sup>®</sup>	12 Wochen
Genotyp 1a ohne Zirrhose	Viekirax <sup>®</sup> und Exviera <sup>®</sup> mit Ribavirin*	12 Wochen
Genotyp 1 mit Zirrhose	Viekirax <sup>®</sup> und Exviera <sup>®</sup> mit Ribavirin	12 Wochen**

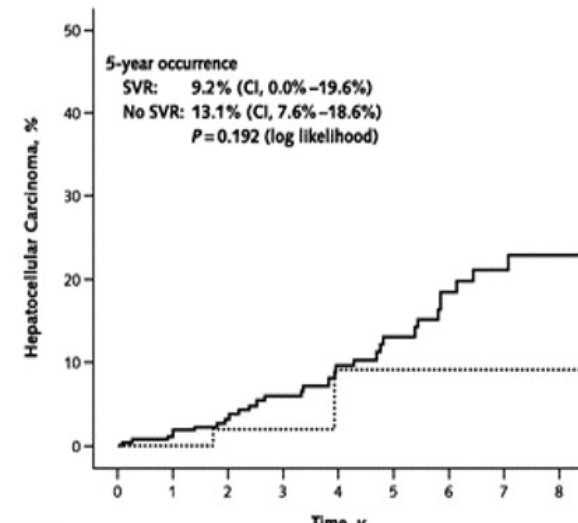
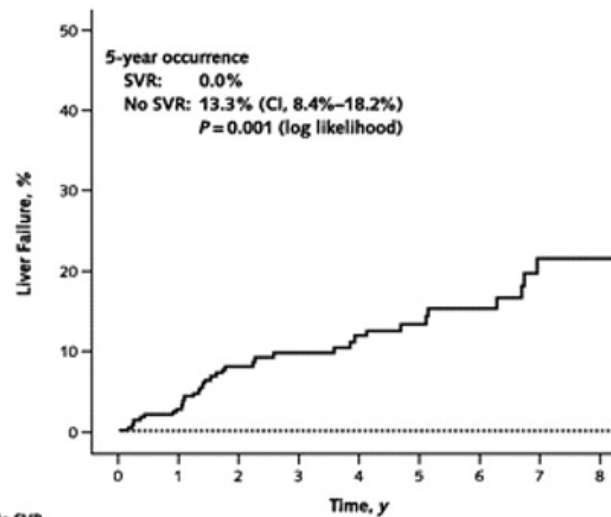
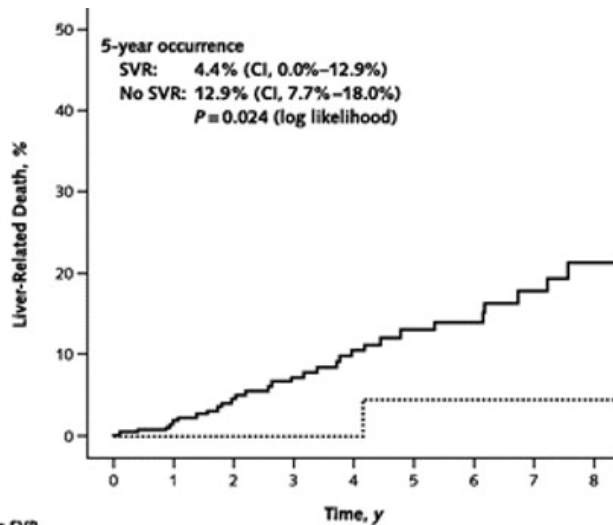
# Was bedeutet dauerhafte Viruselimination?



D'Ambrosio et al Hepatology 2012;56:532-543

# Was bedeutet dauerhafte Viruselimination?

470 Pts with Ishak Score 4-6



		Time, y									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	
No SVR	At risk	337	261	192	160	124	95	79	49	31	
	Events	0	5	11	16	20	24	25	28	30	
SVR	At risk	142	76	48	35	25	14	8	6	5	
	Events	0	0	0	0	0	1	1	1	1	

		Time, y									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	
No SVR	At risk	337	256	183	155	121	92	74	44	27	
	Events	0	8	21	24	27	29	31	35	35	
SVR	At risk	142	76	48	35	25	14	8	6	5	
	Events	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

		Time, y									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	
No SVR	At risk	337	259	188	153	117	90	71	43	30	
	Events	0	5	8	13	18	22	27	29	30	
SVR	At risk	142	76	48	35	24	14	8	6	5	
	Events	0	0	1	1	3	3	3	3	3	

Veldt et al: Ann Intern Med 2007;147:677-84

# Was bedeutet dauerhafte Viruselimination?

Meta-Analyse von 129 Studien mit 23'309 Patienten mit chronischer Hepatitis C

Population	RR 95% CI		10-year mortality rate (%)	
	HCC	Death	SVR	Non-SVR
HCV infected n=15'067	0.23 (0.2-0.27)	0.4 (0.35-0.46)	6.88	15.59
HCV cirrhosis n=4987	0.32 (0.26-0.40)	0.21 (0.15-0.31)	3.54	35.77
Transplanted n=1170	0.31 (0.03-2.98)	0.21 (0.15-0.29)	12.89	49.26
Co-infected n=2085	0.21 (0.09-0.45)	0.16 (0.08-0.29)	4.51	27.84

Hill et al Hepatology 2014 A44



# SOF

## GT 2 & 3

		GT 2	GT 2 Ci	GT 3	GT 3 Ci
<b>Fission:</b>	SOF + RBV 12wks (n=256)	98%	91%	61%	34%
Tx-naive	PEG + RBV 24wks (n=243)	82%	62%	71%	30%
<b>Valence</b>	SOF + RBV 12 wks (n=32)	97%	100%	ns	ns
	SOF + RBV 24 wks (n=105)	ns	ns	94%	92%
<b>Fusion:</b>	SOF + RBV 12 wks (n=103)	96%	60%	37%	19%
Tx-exp	SOF + RBV 16 wks (n=98)	100%	78%	63%	61%
<b>Lonestar</b>	PEG + RBV + SOF 12wks (n=24)	100%	93%	83%	83%
<b>Valence</b>	SOF + RBV 12 wks (n=41)	91%	88%	ns	ns
	SOF + RBV 24 wks (n=145)	ns	ns	87%	60%
<b>Positron:</b>	SOF + RBV 12wks(n=207)	92%	93%	60%	85%
INF intol/ineleg/unwilling					
Placebo controlled					

Lawitz et al N Engl J Med. 2013;368:1878-87  
 Jacobson et al N Engl J Med. 2013;368:1867-77  
 Zeuzem et al N Engl J Med 2014;370:1993-2001  
 Lawitz et al AALSD 2013