

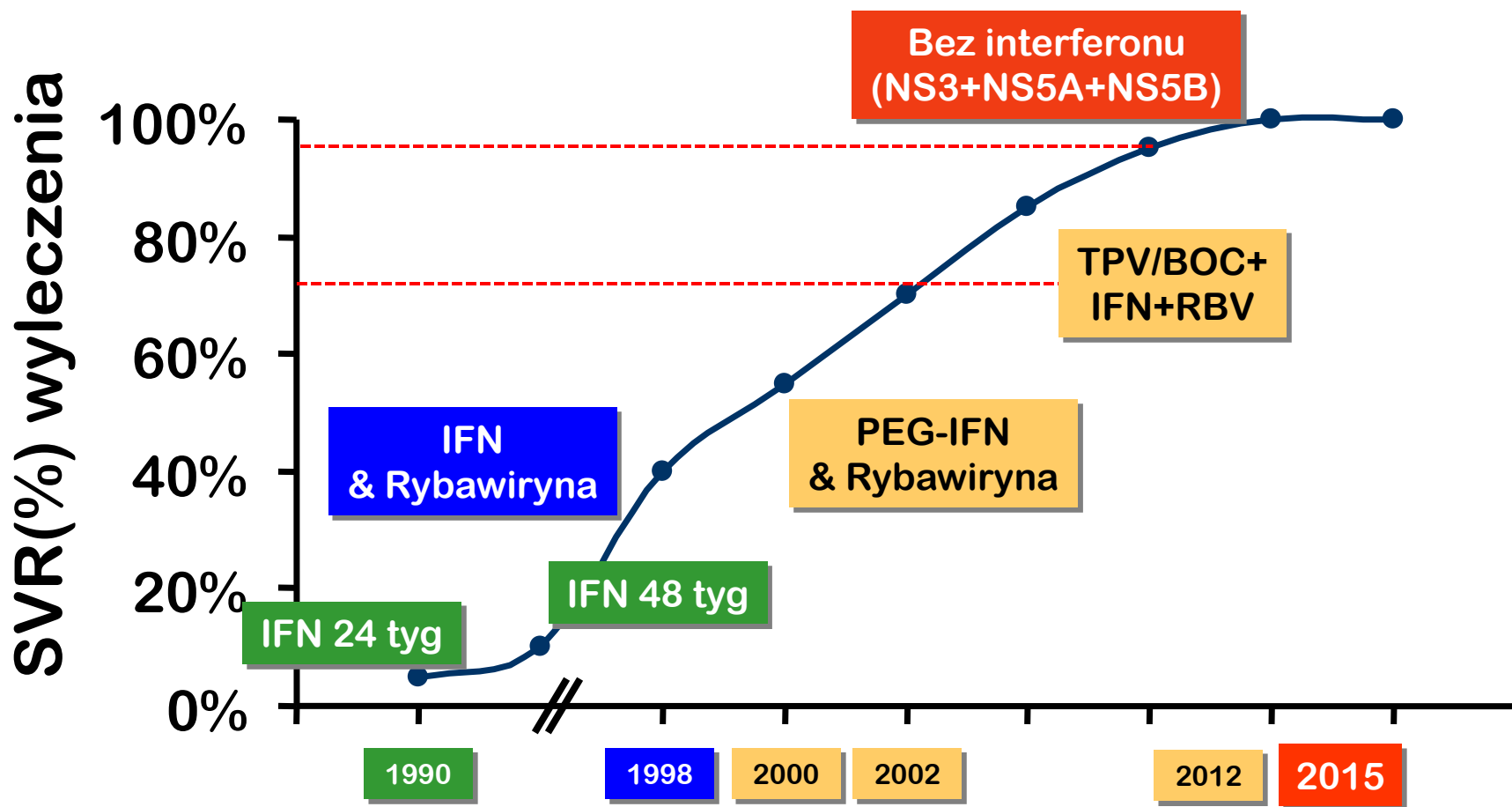
# Wyniki najnowszych badań klinicznych i perspektywy ich wykorzystania

**Dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz**



Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Kierownik: prof. Robert Flisiak

# REWOLUCJA w leczeniu HCV: 2011-2015

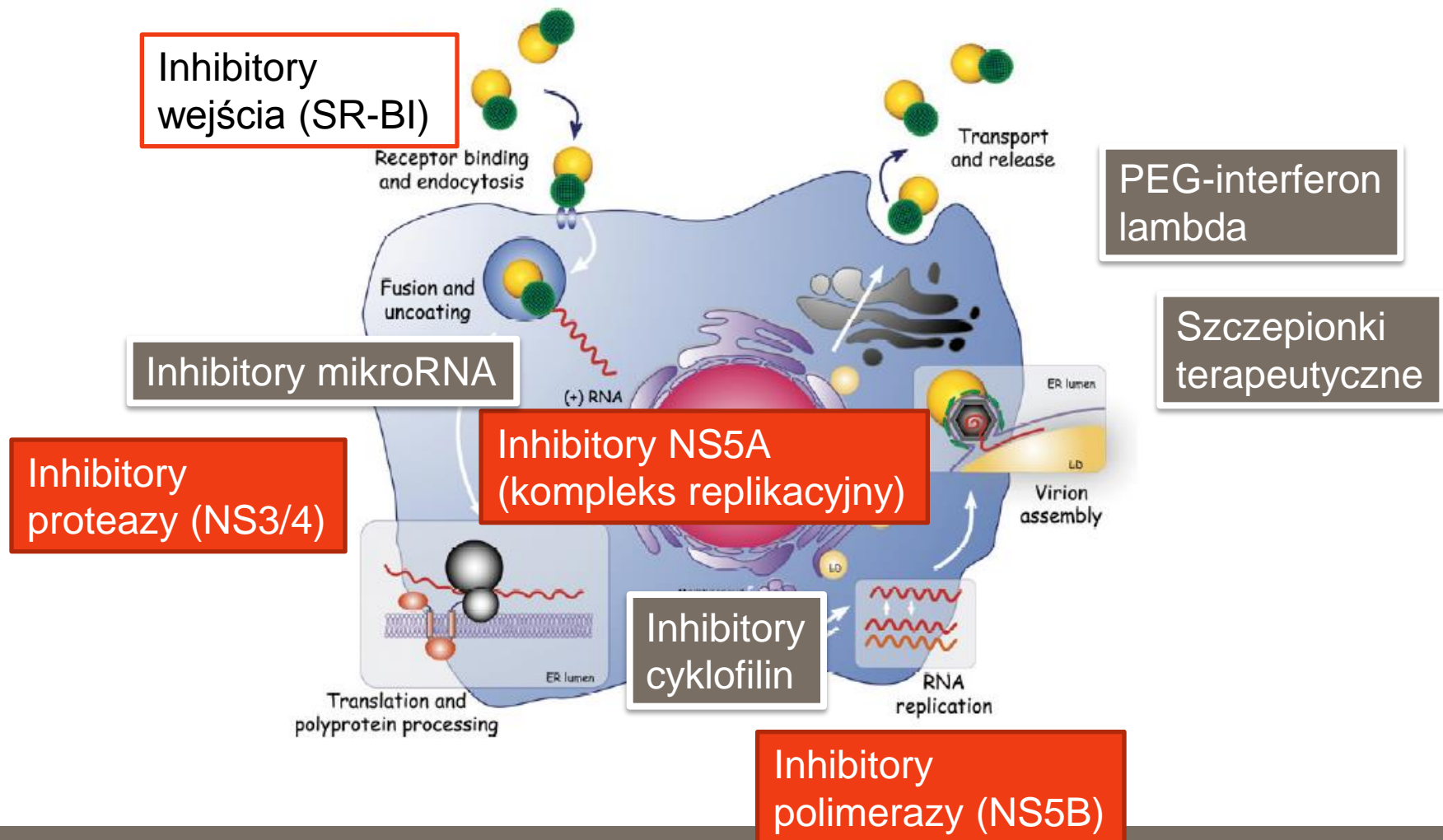


25 lat wyęźonej pracy oraz postępu medycyny molekularnej  
Unikalny dotąd postę w leczeniu choroby przewlekłej!

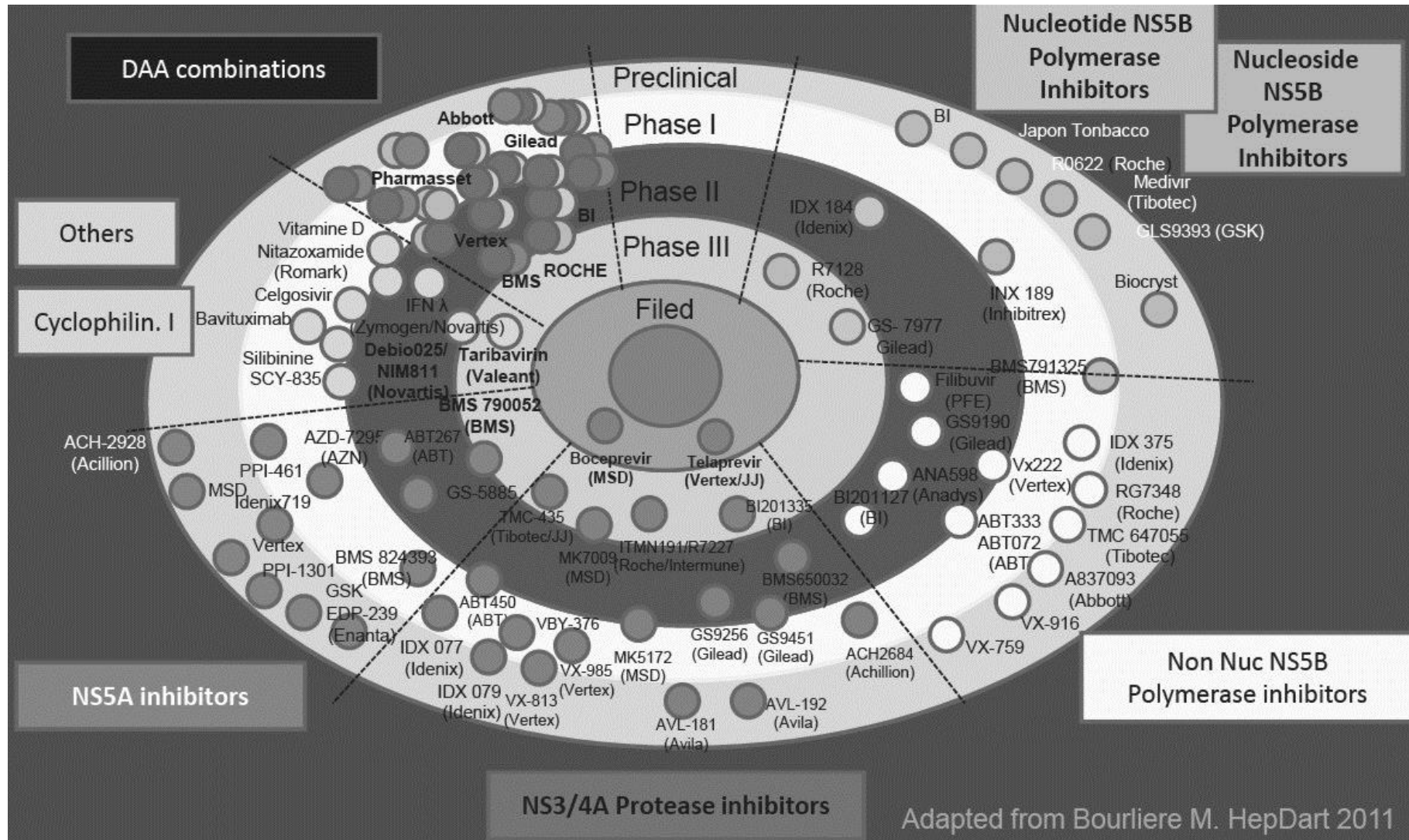
# Liczne nowe grupy leków anty-HCV

Leki bezpośrednio przeciwwirusowe (DAA, *direct-acting antivirals*)

Leki działające na elementy gospodarza (HTA, *host-targeting agents*)



# Horyzont HCV – nowe leki w roku 2011

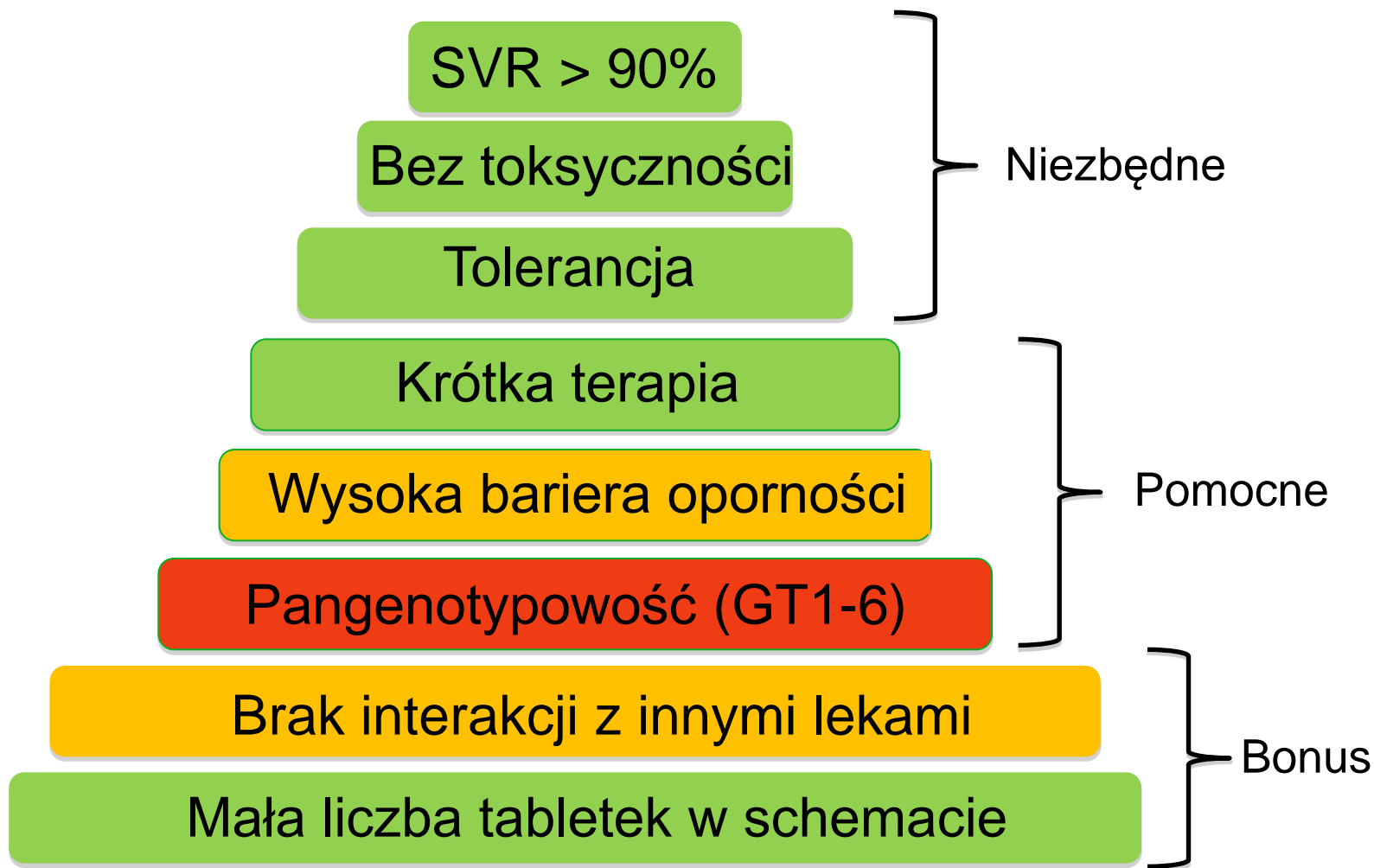


# Nowe rejestracje 2014

Agencja	Sofosbuvir	Simeprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir +ledipasvir	3D (ombitasvir, paritaprevir/r + dasabuvir)
FDA	12-2013	11-2013	W toku	10-10-2014	19-12-2014
EMA	01-2014	03-2014	27-08-2014	26-09-2014	W toku

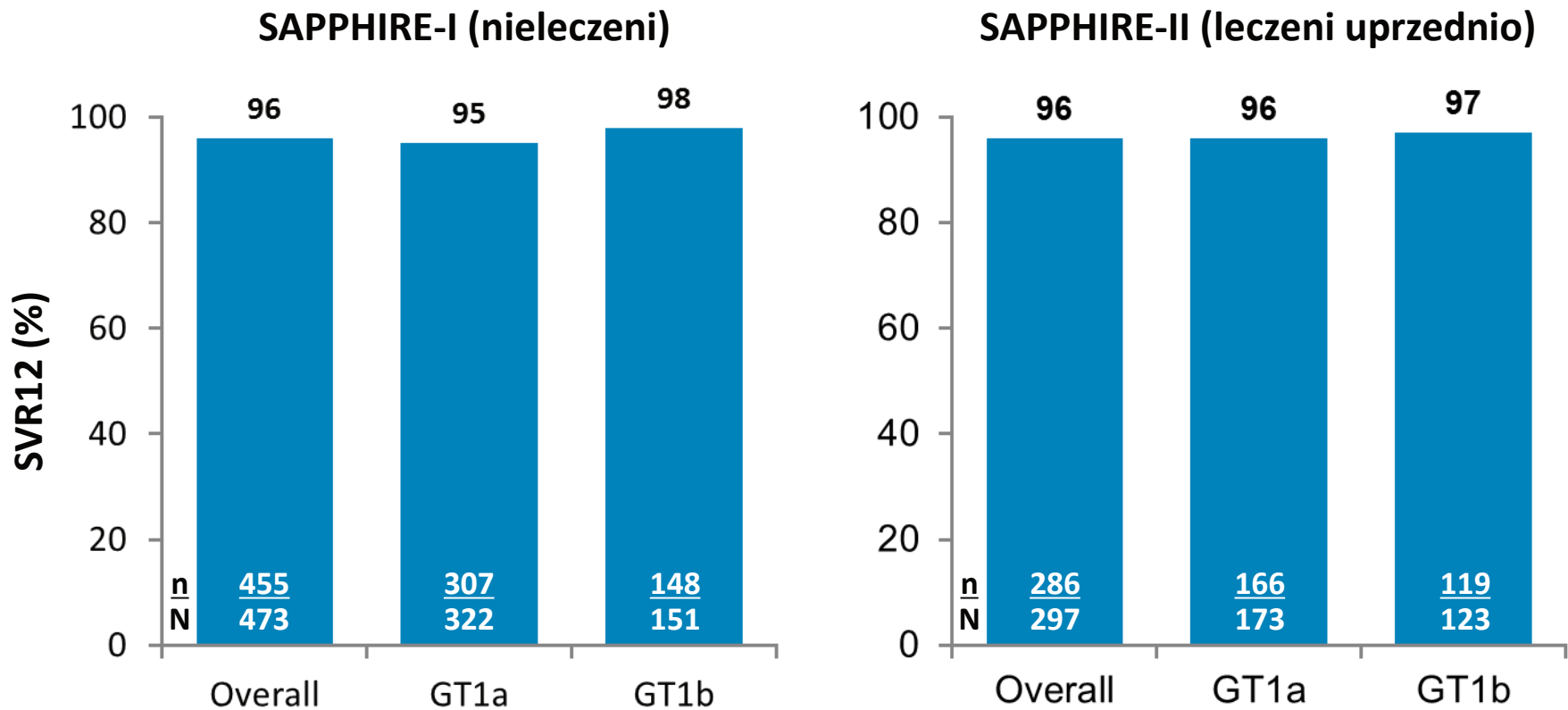
**SVR: 90 – 100%**

# Wymagania co do idealnego leku anty-HCV w 2015 r.



# MP Manns: 100% EASL

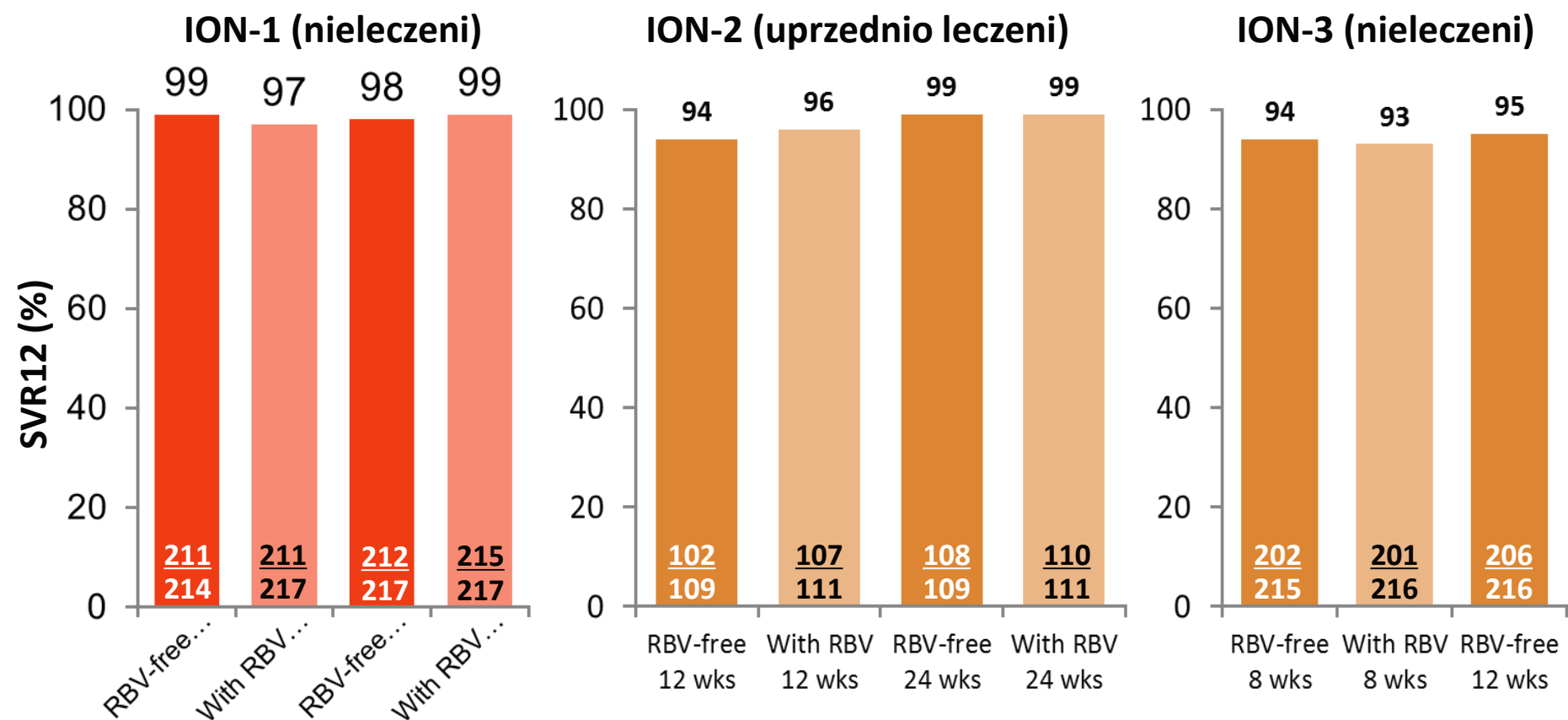
ABT-450/r (**paritaprevir**)/ABT-267 (**ombitasvir**) + ABT-333 (**dasabuvir**) + RBV podawane przez 12 tyg. u chorych z HCV-1 jest równie skuteczna u chorych uprzednio leczonych oraz nieleczonych





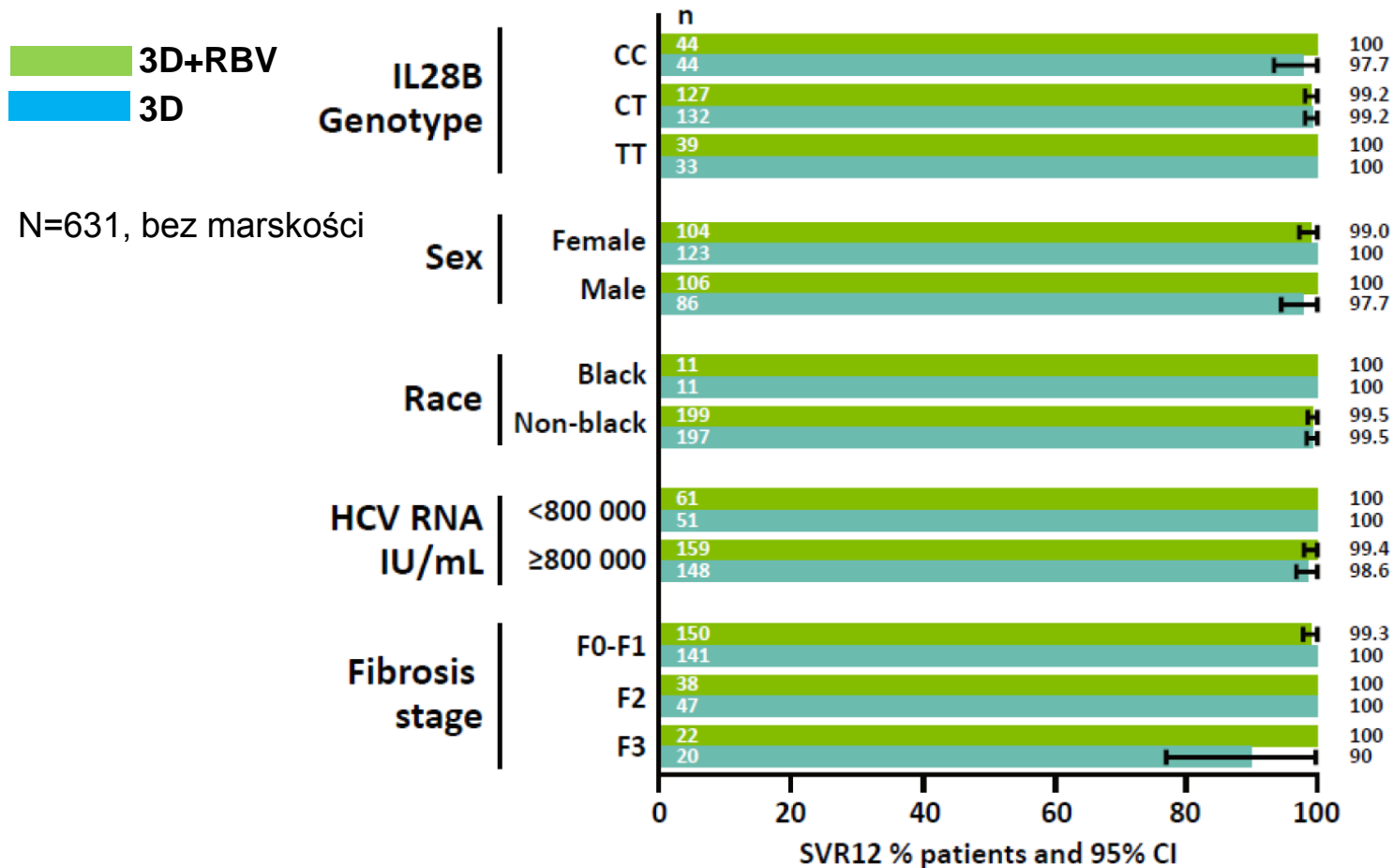
# Leczenie większości chorych zakażonych HCV genotypem-1 nie stanowi trudności

Sofosbuvir + ledipasvir ± RBV podawane 8, 12 lub 24 tygodni w HCV GT1 u chorych uprzednio nieleczonych i z niepowodzeniem terapii





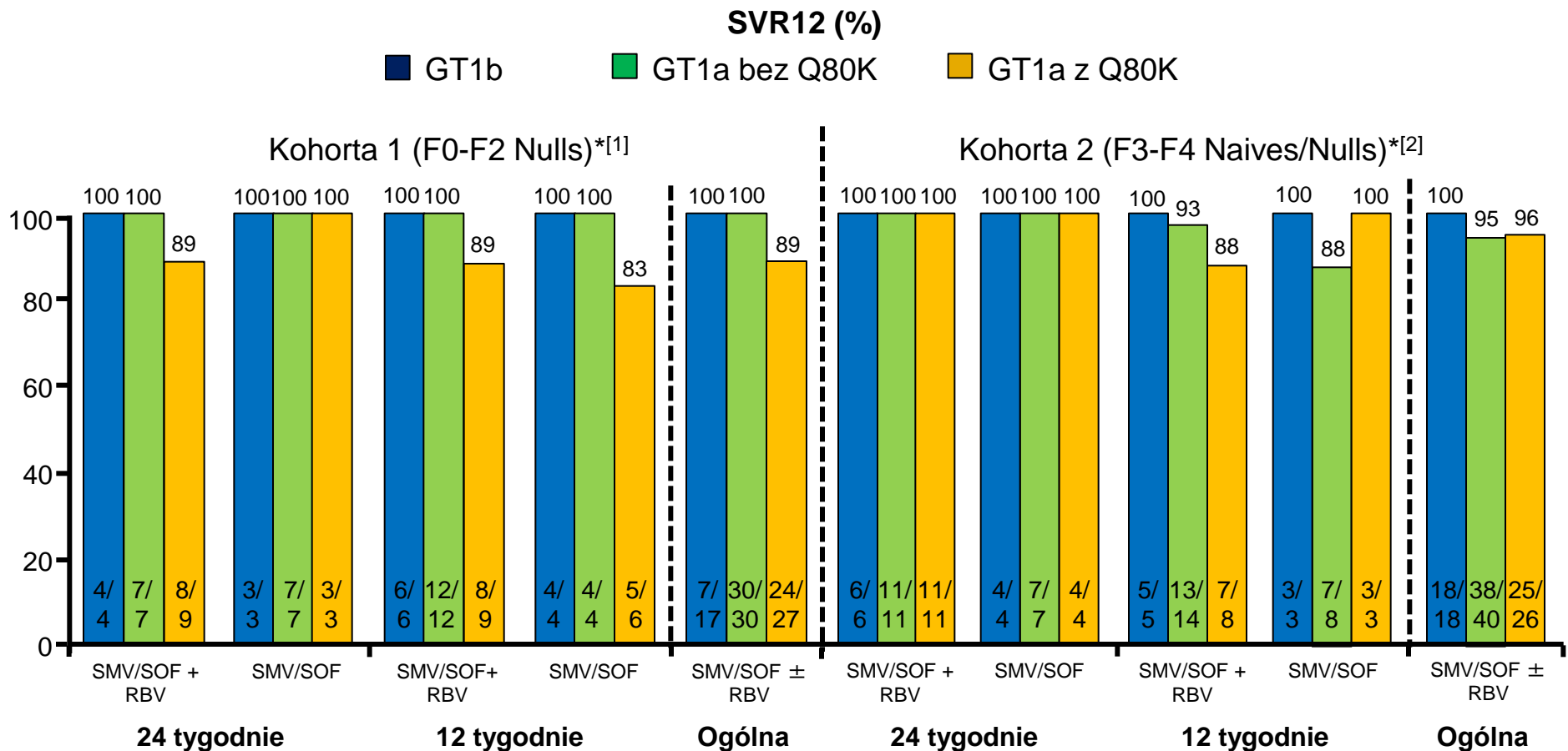
# PEARL 3: 3D±RBV u chorych uprzednio nieleczonych z HCV-1, SVR12 99.0-99.5% (n=631) niezależnie od klasycznych predyktorów – terapia „egalitarna”



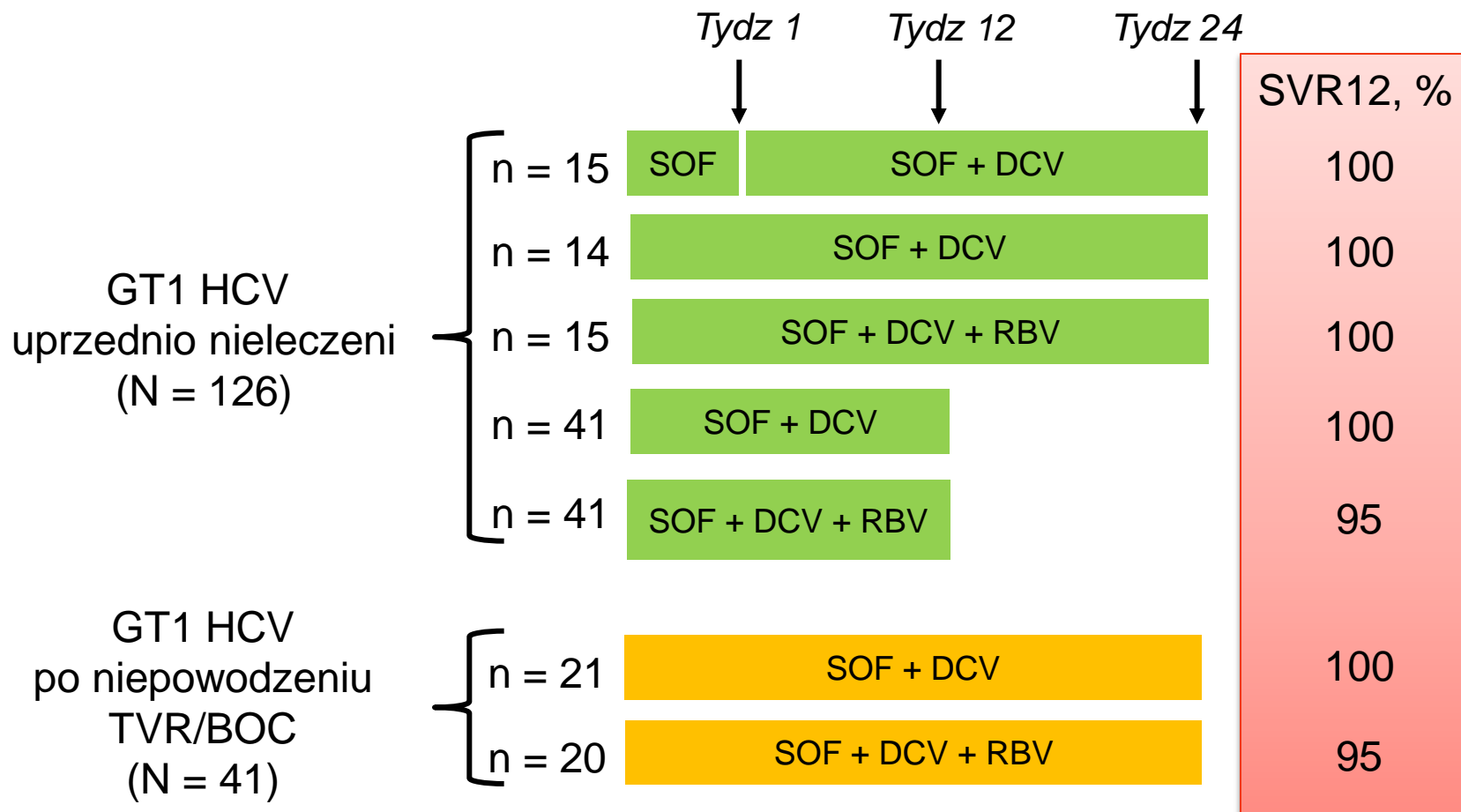
3D: paritaprevir/r + ombitaswir + dasabuwir

# A jaki będzie efekt, gdy połączymy dwa pierwsze zarejestrowane DAA?

## COSMOS (sofosbuvir+simperevir ± RBV)

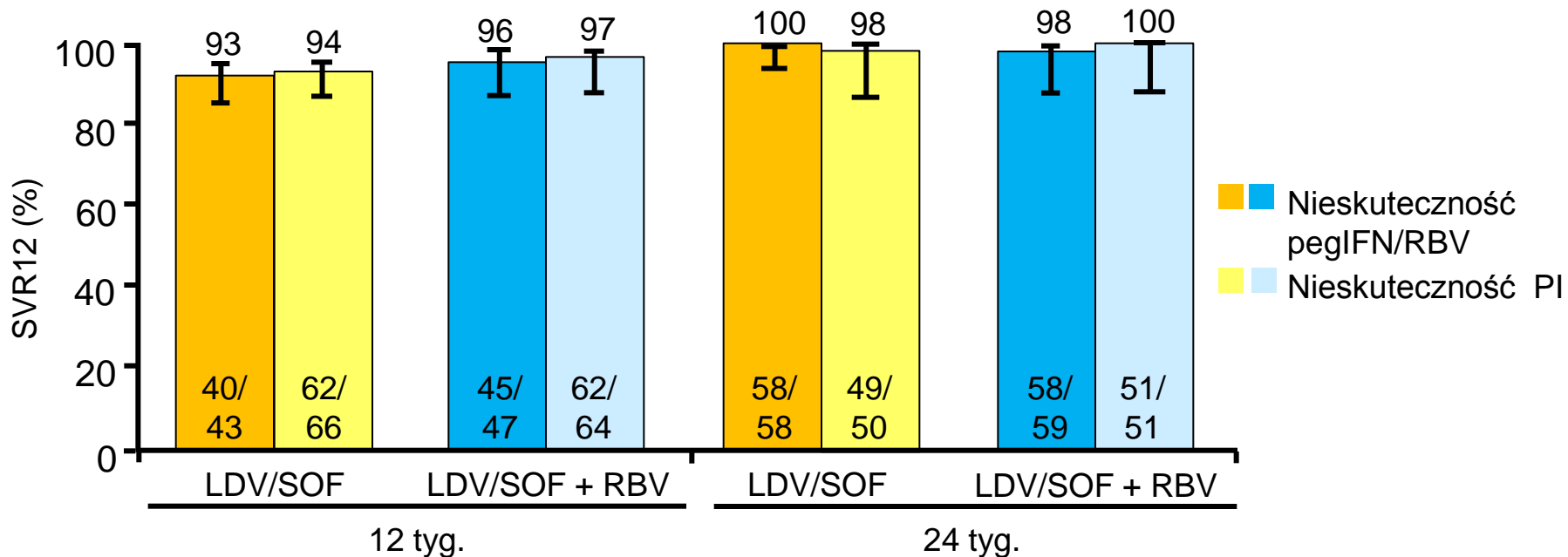


# Sofosbuvir + Daclatasvir u zakażonych HCV genotypem 1 uprzednio nieleczonej oraz z niepowodzeniem terapii trójlekowych



# ION 2: SOF/LDV±RBV u chorych nie odpowiadających na uprzednie terapię PEG+RBV lub BOC/TPV: taka sama skuteczność 96-100% SVR12

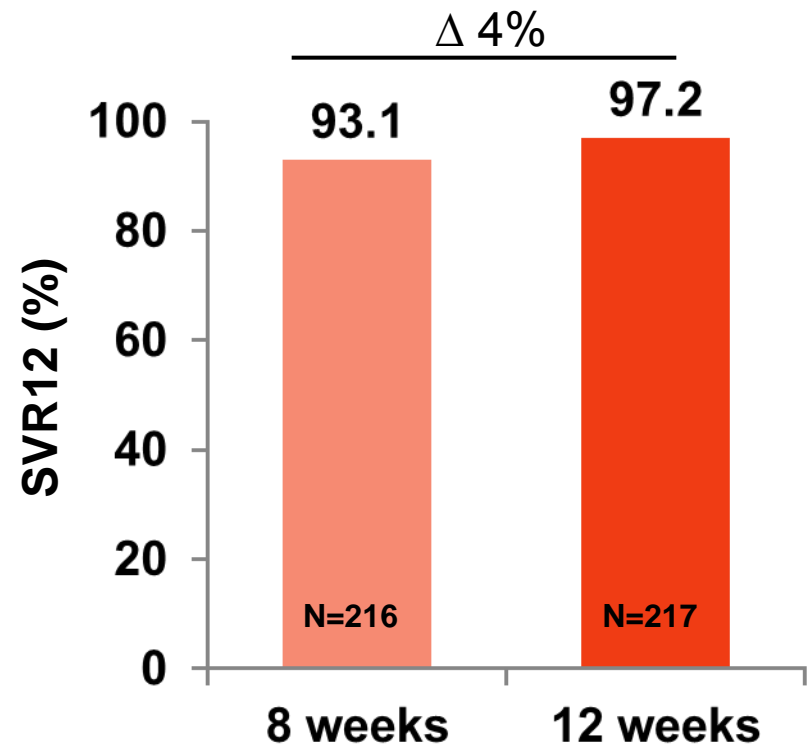
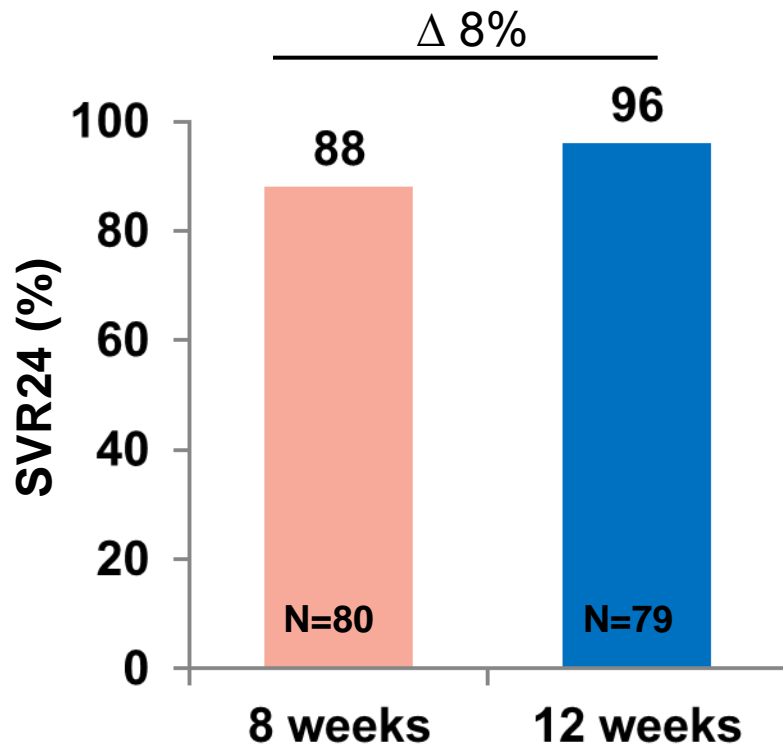
20% chorych z marskością wątroby, 52% brak odpowiedzi na uprzednie leczenie trójlekkowe (BOC/TPV)



# Czas leczenia? O ile można skrócić i jakim kosztem?

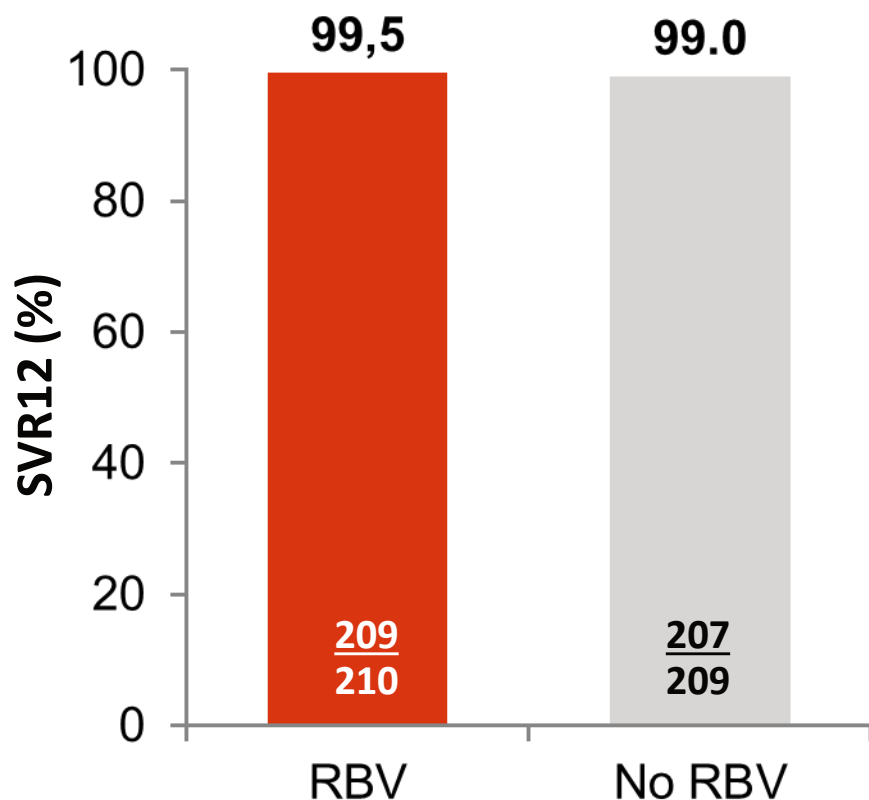
AVIATOR:<sup>1</sup> GT1 uprzednio nieleczeni, ABT-450/r/ABT-267 (**ombitasvir**) + ABT-333 (**dasabuvir**) + RBV, przez 8 lub 12 tygodni

ION-1/3:<sup>2</sup> GT1 uprzednio nieleczeni, SOF + LDV + RBV przez 8 lub 12 tygodni

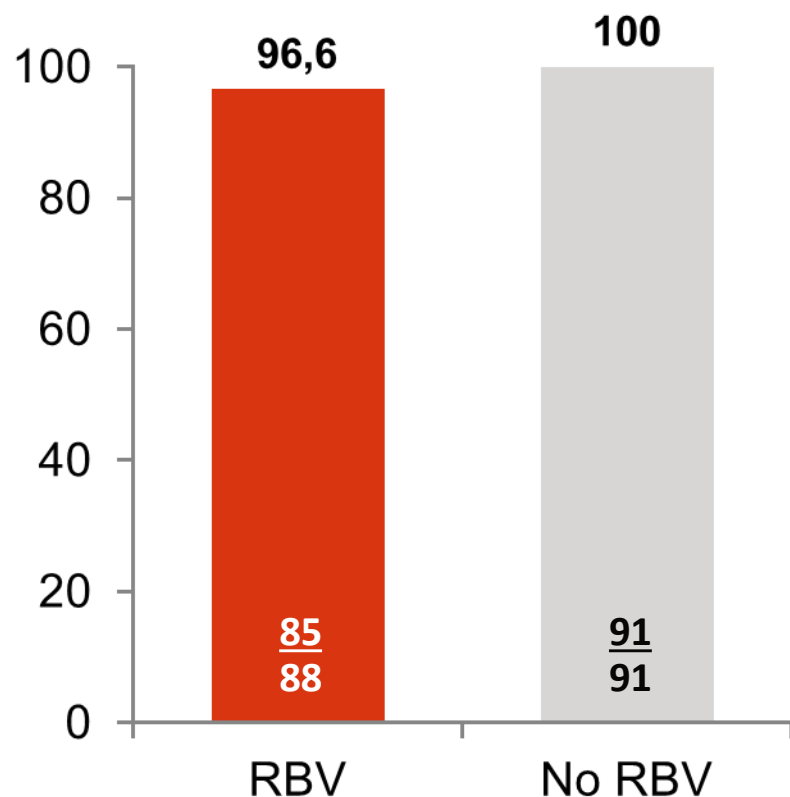


# Czy RBV jest potrzebna? ABT-450/r/ABT-267 (ombitasvir) + ABT-333 (dasabuvir) ± RBV

GT1b nieleczeni, 12 tygodni  
(PEARL-III)

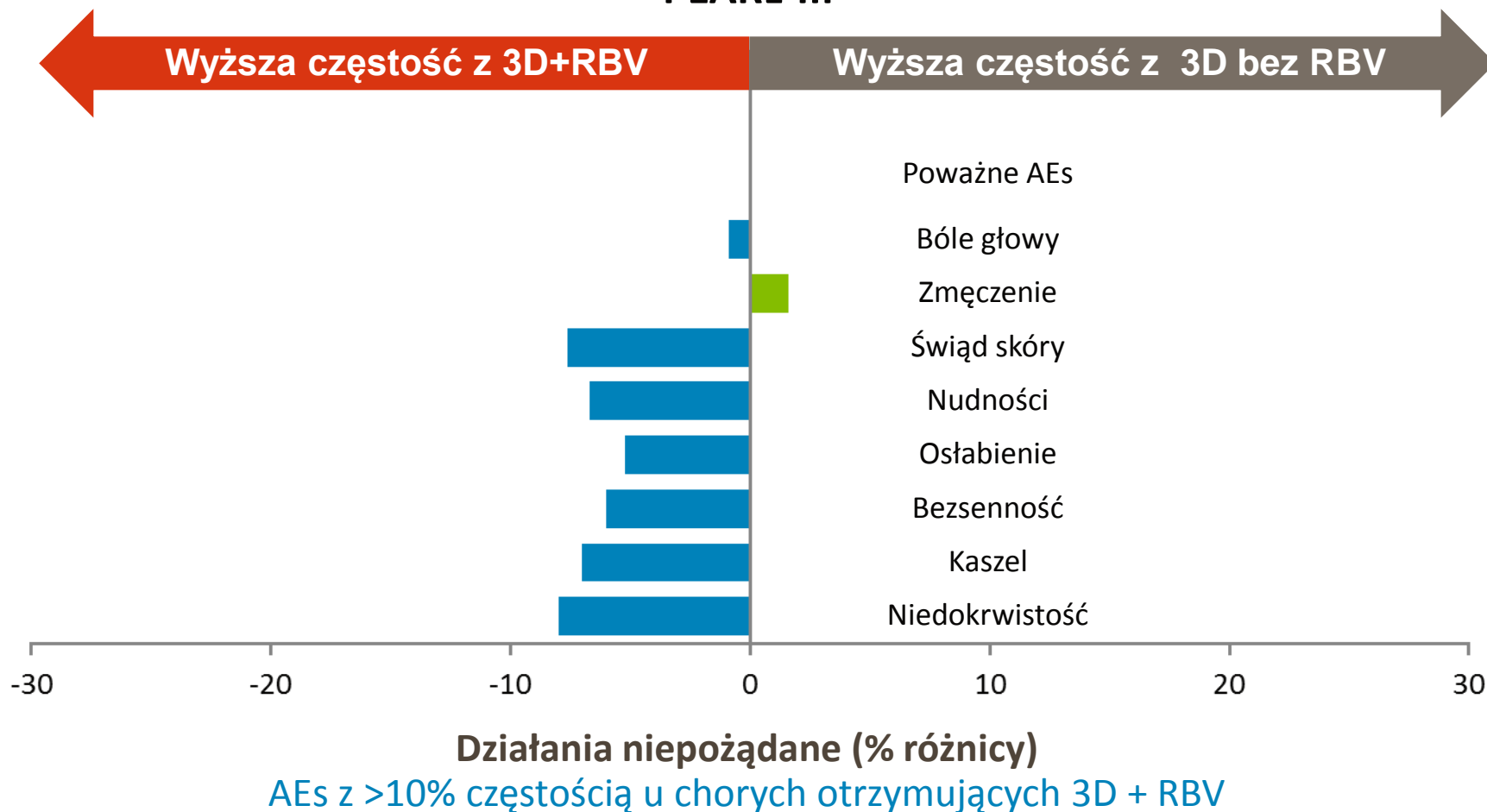


GT1b uprzednio leczeni, 12 tygodni  
(PEARL-II)



# Bezpieczeństwo leczenia u chorych uprzednio nieleczonych z HCV GT1b leczonych ABT-450/r/ABT-267 (ombitasvir) + ABT-333 (dasabuvir) ± RBV (3D)

## PEARL-III



HCV GT1b, uprzednio nieleczeni, bez marskości wątroby (N=419).

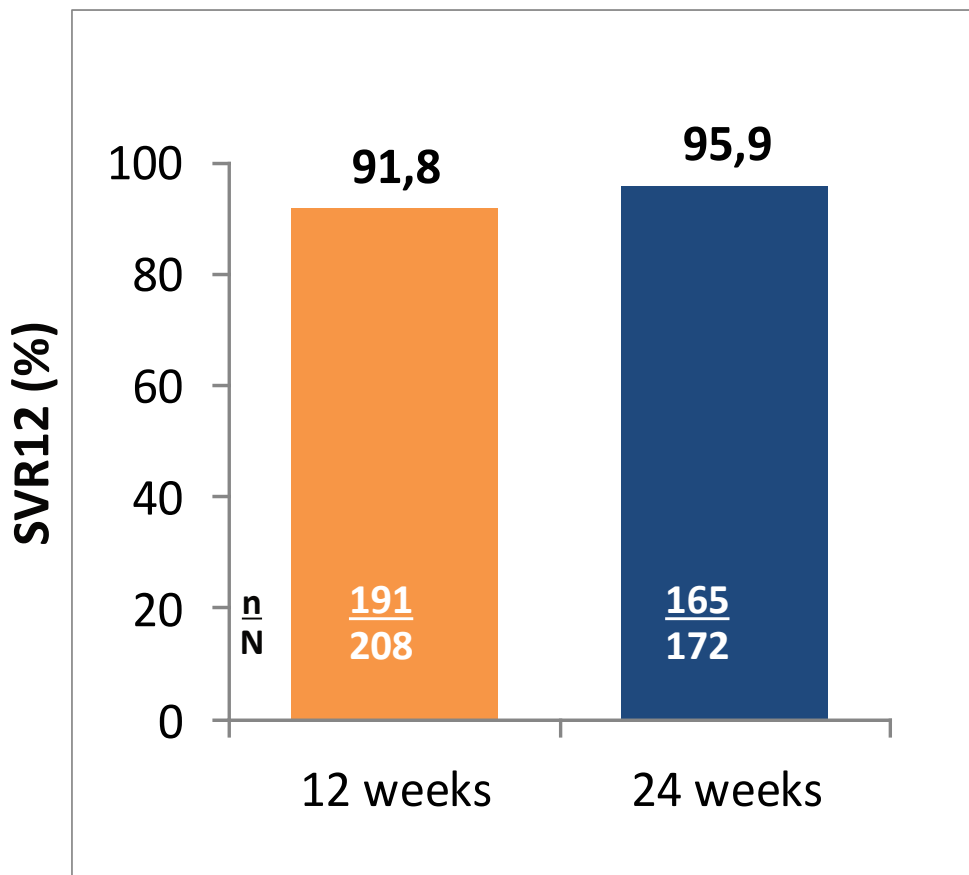


# ION 1: SOF/LDV±RBV u uprzednio nieleczonego chorych z marskością: **RBV nie tylko niepotrzebna, ale generuje dodatkowe AEs**

Działania niepożądane, n (%)	12 tygodni		24 tygodnie	
	SOF/LDV (n = 214)	SOF/LDV + RBV (n = 217)	SOF/LDV (n = 217)	SOF/LDV + RBV (n = 217)
Jakiegokolwiek	169 (79)	185 (85)	178 (82)	200 (92)
Stopień 3/4	4 (2)	14 (6)	21 (10)	12 (6)
Poważne (SAE)	1 (< 1)	7 (3)	18 (8)	7 (3)
Przerwanie terapii	0	1 (< 1)	4 (2)	6 (3)
Zaburzenia hematologiczne (stopień 3/4)	10 (5)	21 (10)	22 (10)	27 (12)
▪ HGB < 10 g/dL	0	20 (9)	0	16 (7)
▪ HGB < 8.5 g/dL	0	1 (< 1)	0	0

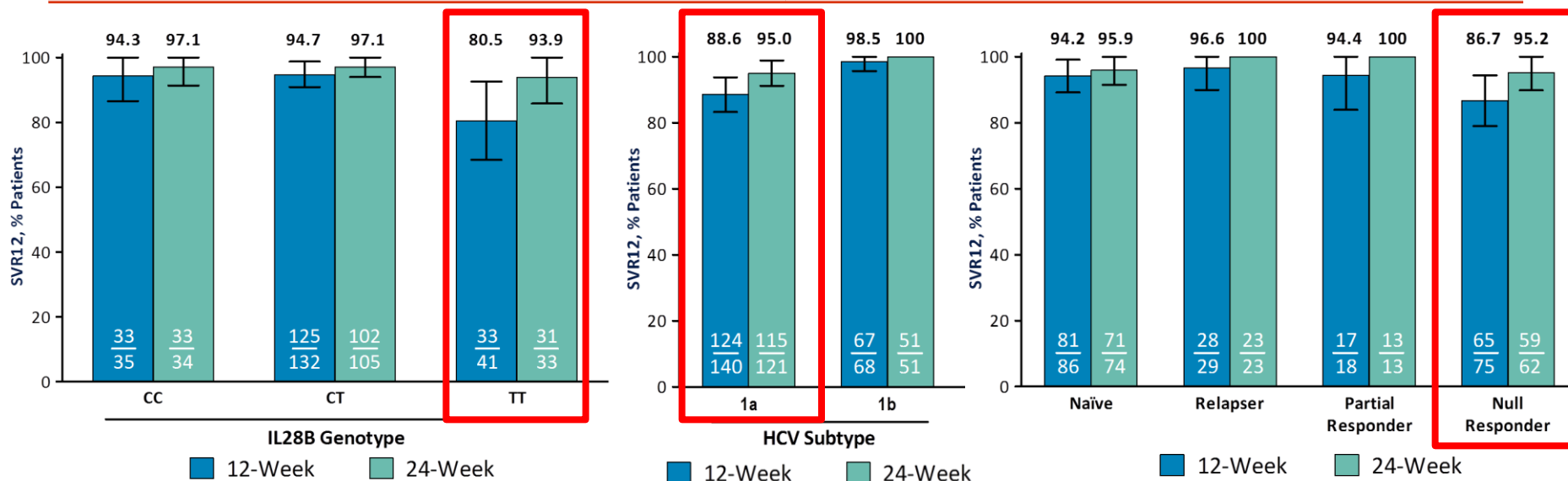
# Jaka różnica skuteczności może wpłynąć na decyzje terapeutyczne?

**TURQUOISE-II:** ABT-450/r/ABT-267 (**ombitasvir**) + ABT-333 (**dasabuvir**) + RBV przez 12 lub 24 tyg. u chorych z GT1 uprzednio leczonych i nieleczonych z marskością wątroby



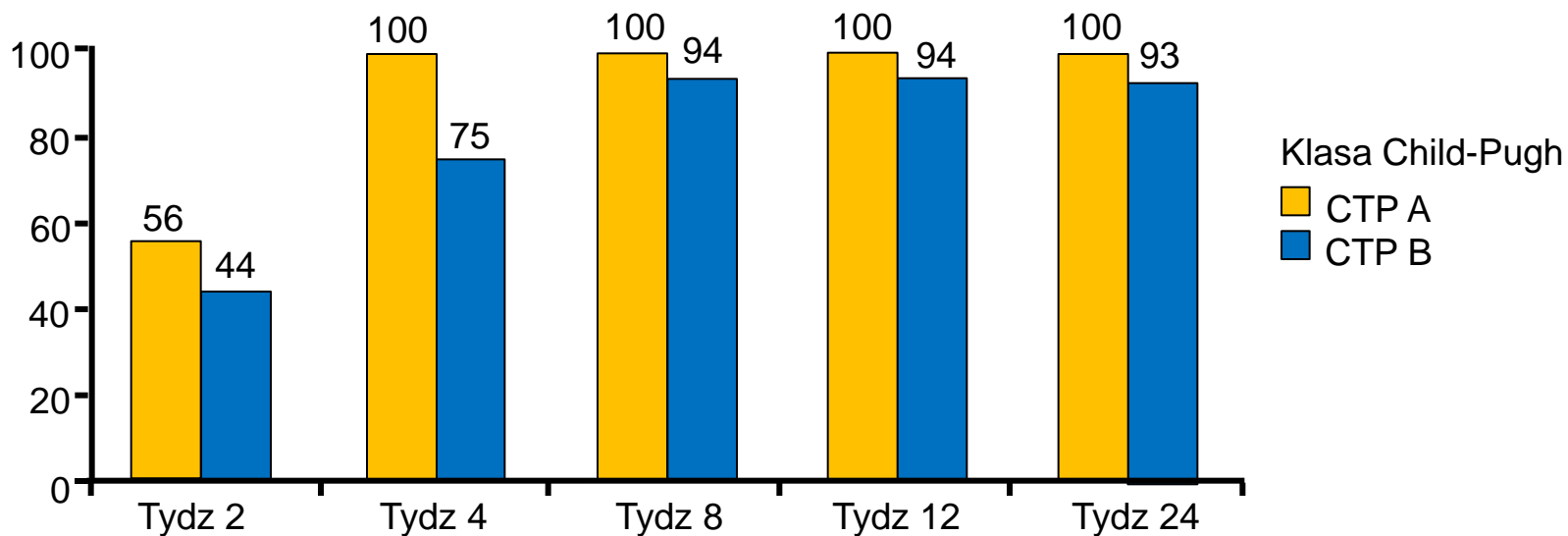
# TURQUOISE-II: Jakie czynniki wpływają na SVR u chorych z marskością wątroby leczonych ABT-450/r/Ombitasvir + Dasabuvir + RBV

Czynnik	Wartość p
IL28B TT	0.021
HCV GT1a	0.046
„Zerowa odpowiedź”	0.038



W analizie wieloczynnikowej na SVR nie wpływały: wiek, płeć, rasa, BMI, stężenie albumin, liczba płytek krwi, cukrzyca, IDU, HCV-RNA, czy też punktacja Child-Pugh

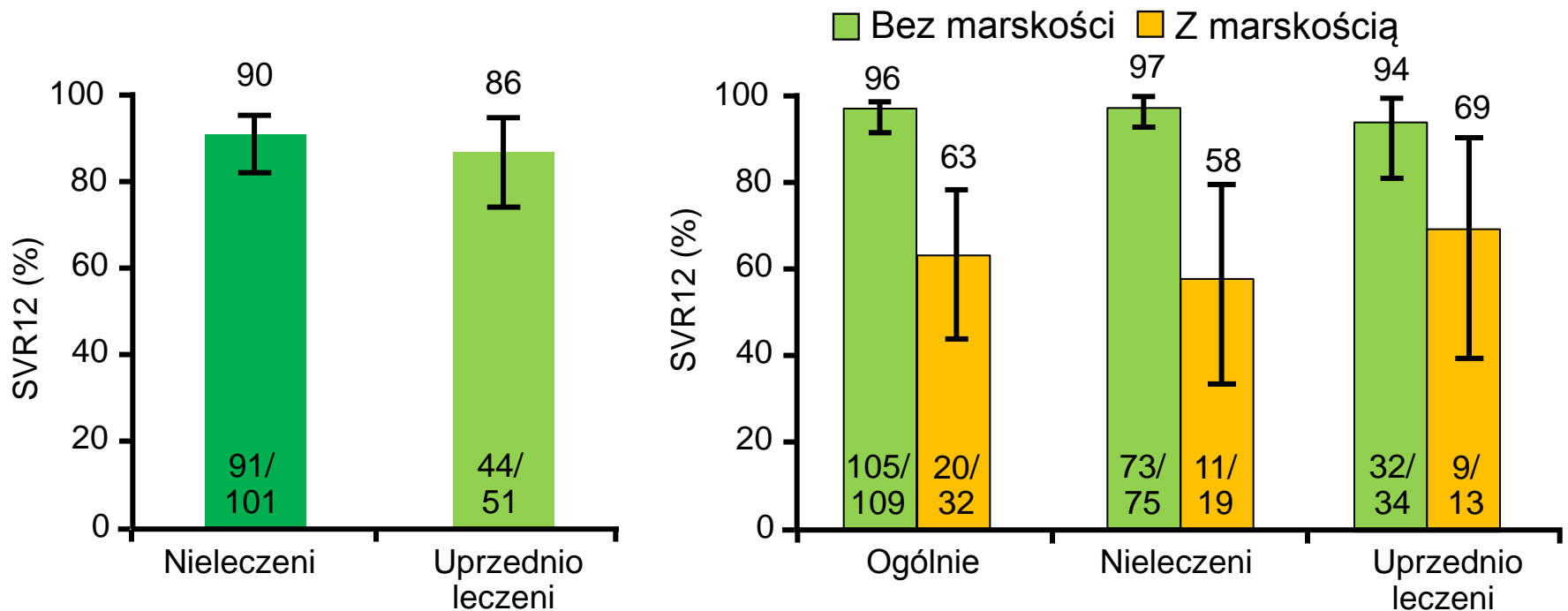
# Odpowiedź wirusologiczna w trakcie SOF + RBV u chorych z nadciśnieniem wrotnym (HCV-1)



Powikłanie marskości, n	Wodobrzusze		Encefalopatia wątrobowa	
	SOF + RBV (n = 25)	Obserwacja (n = 25)	SOF + RBV (n = 25)	Obserwacja (n = 25)
Wyjściowo przed leczeniem	6	9	5	2
Tydzień 12	5	8	3	3
Tydzień 24	0	7	0	4

# Leczenie zakażonych genotypem 3 HCV: największe niespełnione oczekiwanie

Badanie ALLY-3: SOF + DCV przez 12 tygodni



Wśród 16 chorych z nawrotem wirerii 11 miało marskość wątroby  
U 9 z 16 stwierdzano oporność w zakresie NS5A – Y93H

# „Populacje trudne do leczenia”

## Marskość wątroby

- Skompensowana: inne schematy terapeutyczne?
- Zdekompensowana: brak danych

## Przed OLTx

- Pierwsze dowody na skuteczne zapobieganie reaktywacji leczeniem doustnym<sup>1</sup>

## Po OLTx

- Duże odsetki SVR w przypadku wczesnej terapii<sup>2,3</sup>

## Choroby nerek

- Mało danych, może zależeć od sposobu eliminacji DAA z ustroju

## Afro-Amerykanie

- Nieznacznie niższa skuteczność przy użyciu IFN-free...

## HCV-HIV

- Wyniki porównywalne z monoinfekcją HCV

## Co już wiemy (2014/15) ?

1. Ponad 95% wskaźnik SVR będzie wkrótce osiągalny bez udziału interferonu i rybawiryny u zakażonych genotypem 1b i 2 po zaledwie 12 tygodniach terapii.
2. U zakażonych genotypem 1a i 4, a także u chorych z marskością wątroby oraz po przeszczepieniu wątroby dla osiągnięcia tak wysokiej skuteczności może być celowe dodanie rybawiryny i/lub wydłużenie czasu terapii do 24 tygodni.
3. W przypadku pozostałych grup chorych nadal może być potrzebne stosowanie interferonu.



# Zagadnienia otwarte (2014/15) ?

1. Jaki jest optymalny czas leczenia u chorych z marskością wątroby (12 vs 24 tyg.)?
2. Jak postępować w przypadku oporności na nowe DAA?
3. Jaki będzie wpływ DAA na śmiertelność, HCC (listy osób kwalifikowanych do OLTx, bad. długoterminowe)?
4. Jak stosować DAA u osób z niewydolnością nerek, po przeszczepie nerek?
5. Jaki będzie wpływ DAA na przebieg współistniejących schorzeń autoimmunizacyjnych (AIH, RZS)?
6. ...