

Glekaprewir/Pibrentaswir jako jedyna 8 tygodniowa, pangenotypowa opcja terapeutyczna możliwa do stosowania u większości polskich pacjentów



Robert Flisiak

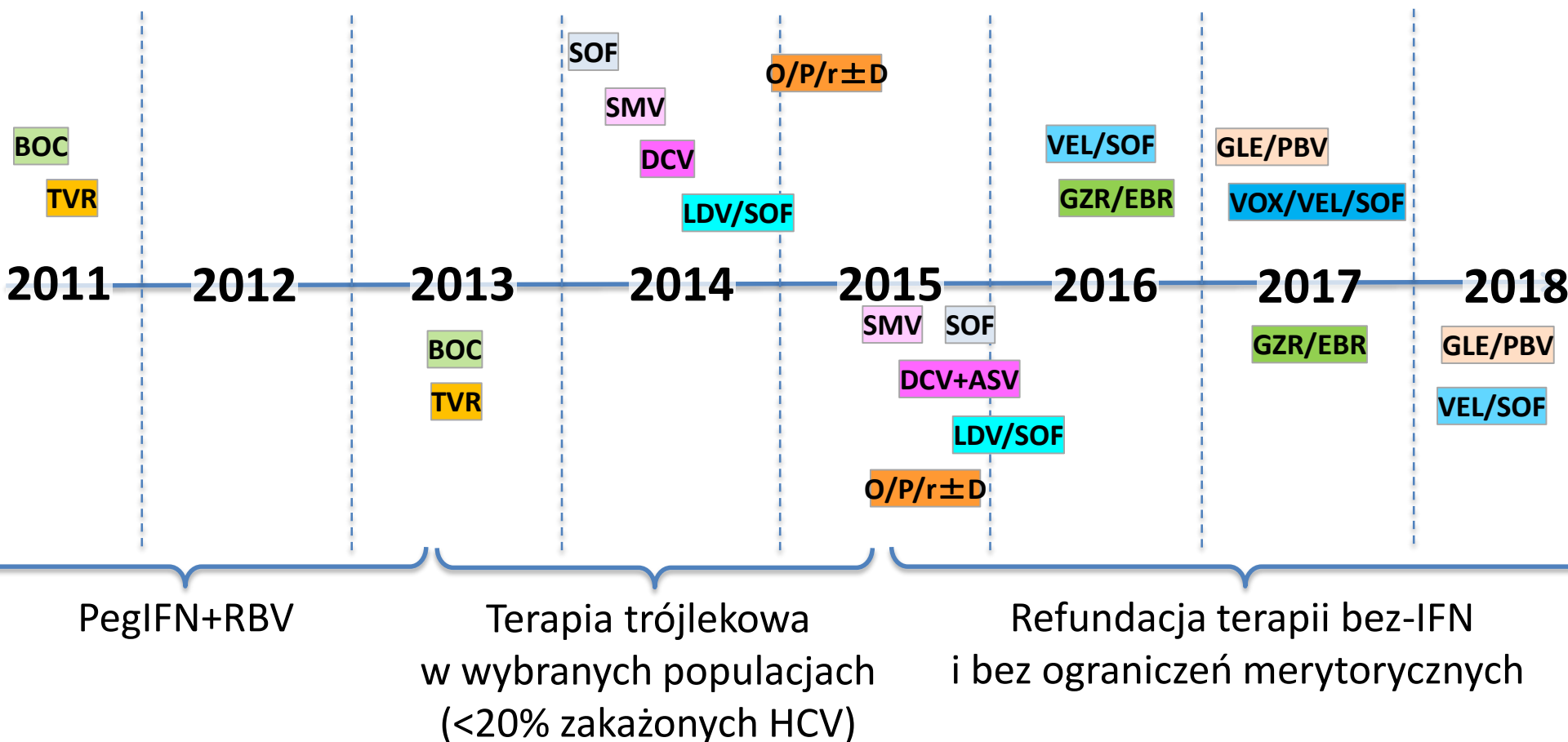
**Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**

Forum Wirusologiczne, Łódź 20-21 kwietnia 2018

Dostępność DAA w UE i w Polsce



Rejestracja w UE



Refundacja w Polsce

Aktywność przeciwwirusowa in vitro inhibitorów NS5A i NS3/4A wobec różnych genotypów HCV

NS5A inhibitor	Replicon cell line EC ₅₀ (pM for NS5A inhibitors)							
	GT1a	GT1b	GT2a	GT2b	GT3a	GT4a	GT5a	GT6a
Pibrentasvir¹	1.8	4.3	5.0	1.9	2.1	1.9	1.4	2.8
Ombitasvir ²	14	5.0	12	4.3	19	1.7	3.2	366
Daclatasvir ³	22	3.1	13,000		530	13	4.8	74
Ledipasvir ⁴	31	4	249,000	16,000	168,000	390	150	1,100
Elbasvir ⁵	4	3	3	3,400	140	0.3	1	9
Velpatasvir ⁶	12	15	14	8	12	9	75	6
Odalasvir ⁷	26	5	21					
NS3/4A inhibitor	Replicon cell line EC ₅₀ (nM for NS3/4A inhibitors)							
Glecaprevir¹	0.85	0.94	2.2	4.6	1.9	2.8	0.12	0.86
Paritaprevir ^{8,9}	1.0	0.21	5.3		19	0.09	0.42	0.69
Grazoprevir ⁵	0.4	0.5	2.3	3.7	35	0.3	6.6	0.9
Simeprevir ^{10,11}	28	8	15	7	472		36	
Asunaprevir ¹²	4	1.2	230		1,162			
Voxilaprevir ¹³	3.9	3.3	3.7	6.6	6.1	2.9	1.9	1.5

1. Ng T, et al. Hepatology 2016; 64(suppl):417A-418A (poster presentation 849); 2. Krishnan P, et al. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:979–987; 3. Wang C, et al. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:5155–5163; 4. Cheng G, et al. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:1847–1853; 5. Lahser FC, et al. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:2954–2964; 6. Cheng G, et al. J Hepatol 2013; 58:S409–S566 (poster presentation 1191); 7. Zhao Y, et al. J Hepatol 2012; 56:S330 (poster presentation 845); 8. Pilot-Matias T, et al. AAC, 2015; 9. AbbVie data on file; 10. Lin TI, et al. AAC, 2009; 11. Chase R, et al. IVHD 2013: OA25 (oral presentation); 12. McPhee F, et al. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:5387–96; 13. Taylor JG, et al. J Hepatol 2015; 62(suppl):S681 (poster presentation).

Aktywność przeciwwirusowa in vitro inhibitorów NS5A i NS3/4A wobec różnych genotypów HCV

NS5A inhibitor	Replicon cell line EC ₅₀ (pM for NS5A inhibitors)							
	GT1a	GT1b	GT2a	GT2b	GT3a	GT4a	GT5a	GT6a
Pibrentasvir¹	1.8	4.3	5.0	1.9	2.1	1.9	1.4	2.8
Ombitasvir ²	14	5.0	12	4.3	19	1.7	3.2	366
Daclatasvir ³	22	3.1	13,000		530	13	4.8	74
Ledipasvir ⁴	31	4	249,000	16,000	168,000	390	150	1,100
Elbasvir ⁵	4	3	3	3,400	140	0.3	1	9
Velpatasvir ⁶	12	15	14	8	12	9	75	6
Odalasvir ⁷	26	5	21					
NS3/4A inhibitor	Replicon cell line EC ₅₀ (nM for NS3/4A inhibitors)							
Glecaprevir¹	0.85	0.94	2.2	4.6	1.9	2.8	0.12	0.86
Paritaprevir ^{8,9}	1.0	0.21	5.3		19	0.09	0.42	0.69
Grazoprevir ⁵	0.4	0.5	2.3	3.7	35	0.3	6.6	0.9
Simeprevir ^{10,11}	28	8	15	7	472		36	
Asunaprevir ¹²	4	1.2	230		1,162			
Voxilaprevir ¹³	3.9	3.3	3.7	6.6	6.1	2.9	1.9	1.5

■ ≤5 pM/nM
 ■ 5-10 pM/nM
 ■ 10-100 pM/nM
 ■ 100-1000 pM/nM
 ■ >1000 pM/nM
 ■ Brak danych

1. Ng T, et al. Hepatology 2016; 64(suppl):417A-418A (poster presentation 849); 2. Krishnan P, et al. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:979-987; 3. Wang C, et al. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:5155-5163; 4. Cheng G, et al. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:1847-1853; 5. Lahser FC, et al. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:2954-2964; 6. Cheng G, et al. J Hepatol 2013; 58:S409-S566 (poster presentation 1191); 7. Zhao Y, et al. J Hepatol 2012; 56:S330 (poster presentation 845); 8. Pilot-Matias T, et al. AAC, 2015; 9. AbbVie data on file; 10. Lin TI, et al. AAC, 2009; 11. Chase R, et al. IVHD 2013: OA25 (oral presentation); 12. McPhee F, et al. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:5387-96; 13. Taylor JG, et al. J Hepatol 2015; 62(suppl):S681 (poster presentation).

Glekaprewir/Pibrentaswir - ChPL

Tabela 1. Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV

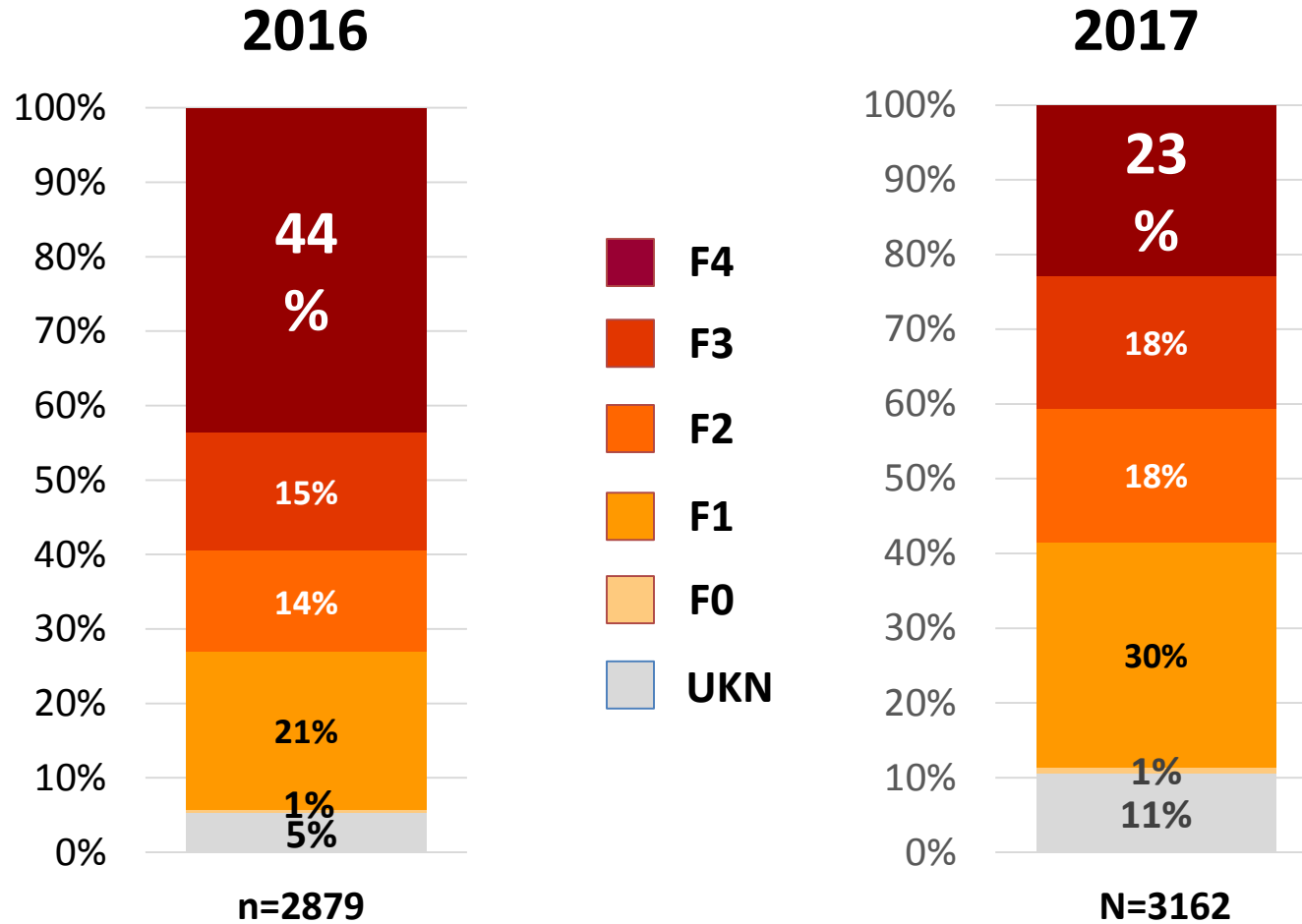
Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
Wszystkie genotypy HCV	8 tygodni	12 tygodni

Tabela 2. Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u pacjentów, u których uprzednie leczenie peg-INF + rybawiryna +/- sofosbuwir lub sofosbuwir + rybawiryna było nieskuteczne

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
GT 1, 2, 4-6	8 tygodni	12 tygodni
GT 3	16 tygodni	16 tygodni

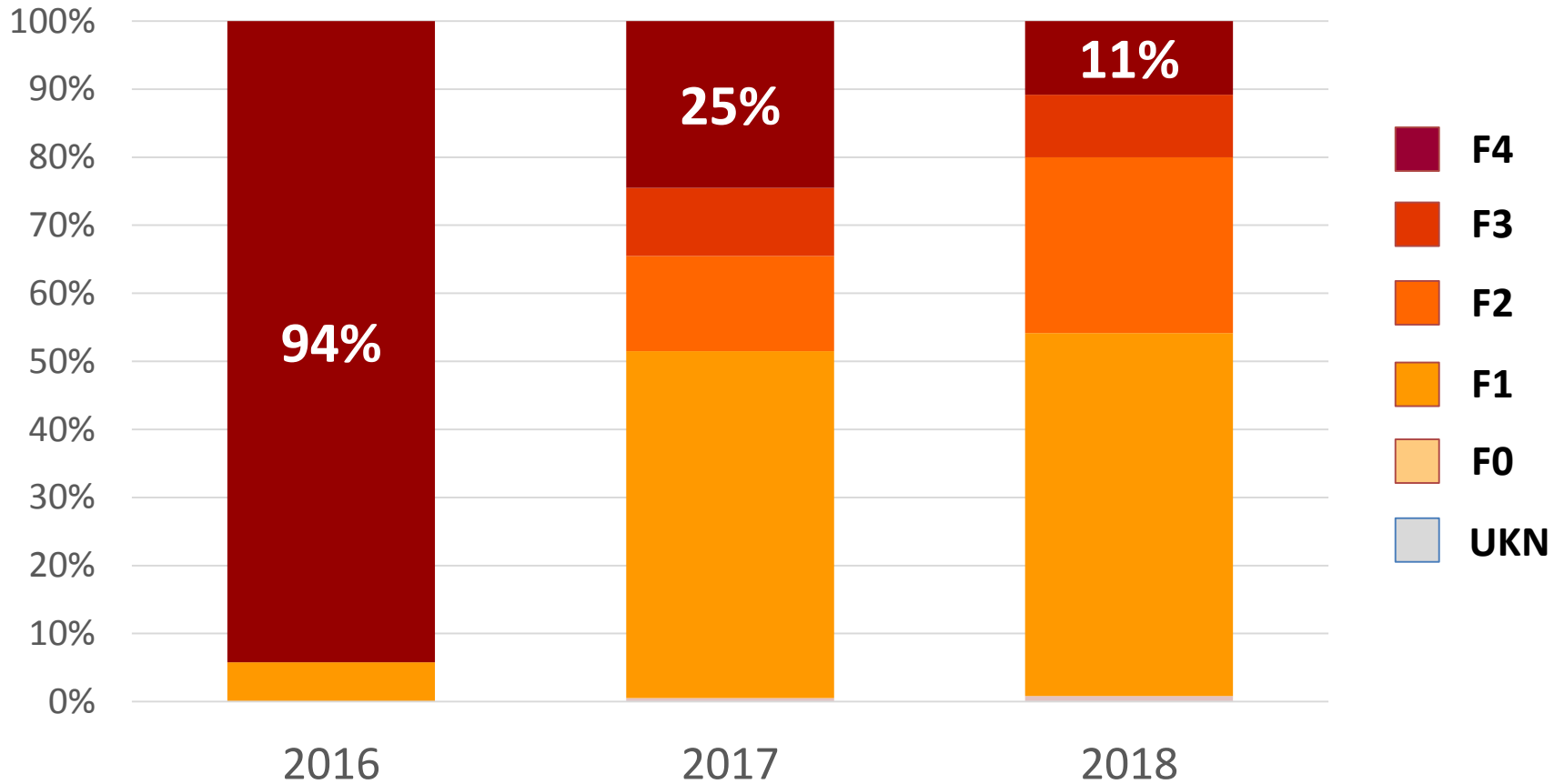
Zmniejszanie się liczby leczonych z marskością

EpiTer-2, n=6041



Zmniejszanie się liczby leczonych z marskością

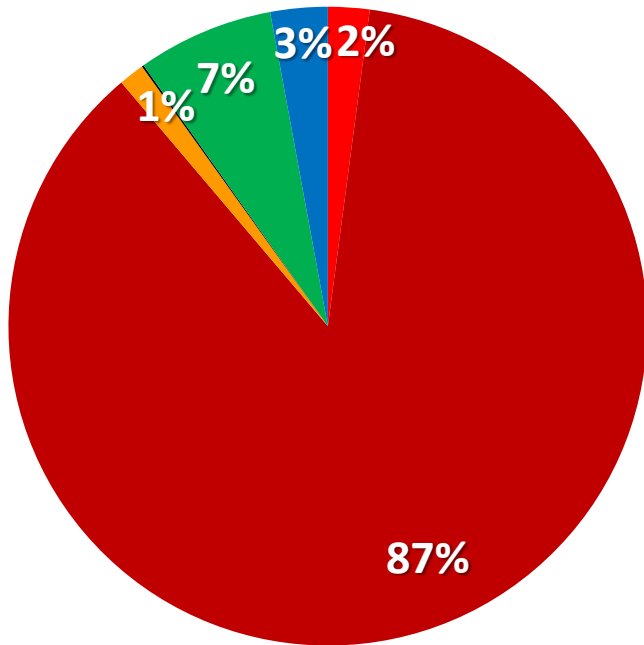
Białystok, n=372



Genotyp 3 u 7-11%

2016

n=2879



■ 1a

■ 1b

■ 1

■ 2

■ 3

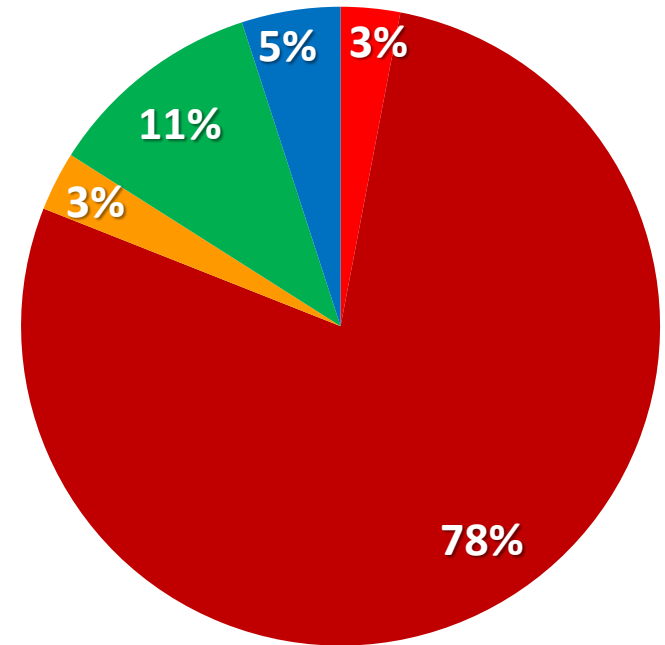
■ 4

■ 5

■ 6

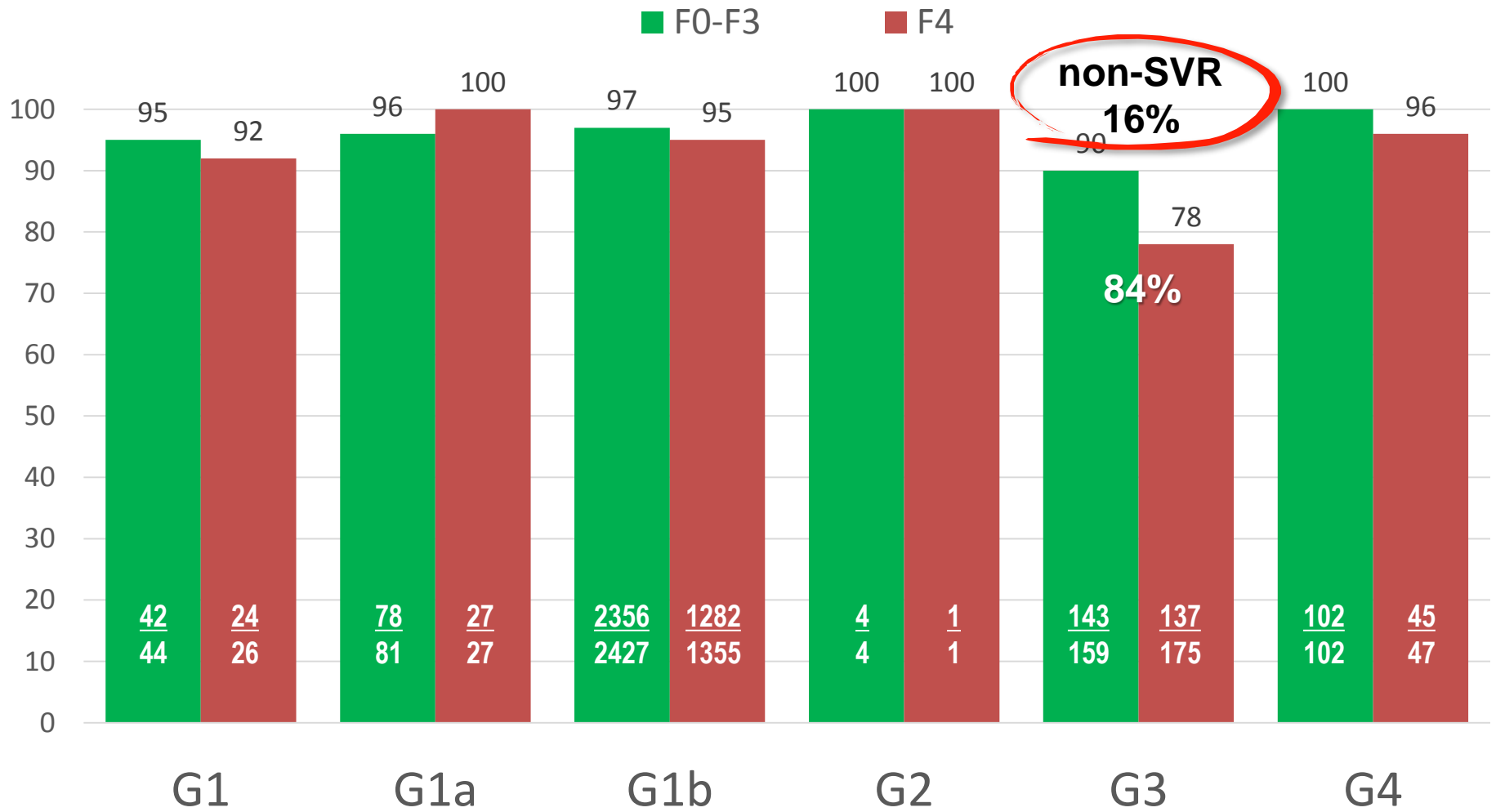
2017

n=3162



SVR zależnie od genotypów, ITT

EpiTer-2, stan na 3-03-2018, N=4447, 22 ośrodków



Glekaprewir/Pibrentaswir - ChPL

Tabela 1. Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
Wszystkie genotypy HCV	8 tygodni	12 tygodni

bez marskości - **89%**

Tabela 2. Zalecany czas trwania leczenia produktem Maviret u pacjentów, u których uprzednie leczenie peg-INF + rybawiryna +/- sofosbuwir lub sofosbuwir + rybawiryna było nieskuteczne

Genotyp	Zalecany czas trwania leczenia	
	Bez marskości wątroby	Marskość wątroby
GT 1, 2, 4-6	8 tygodni	12 tygodni
GT 3	16 tygodni	16 tygodni

GT3 - 11% → niepowodzenia w GT3 - 16%

2%

Glekaprewir/Pibrentaswir
8 tygodniowa, pangentypowa opcja
terapeutyczna możliwa do stosowania u

87%

polskich pacjentów

**W roku 2017 spośród 3184 chorych
zarejestrowanych do leczenia w bazie Epiter-2,
8 tygodniową terapię otrzymało 369 chorych**

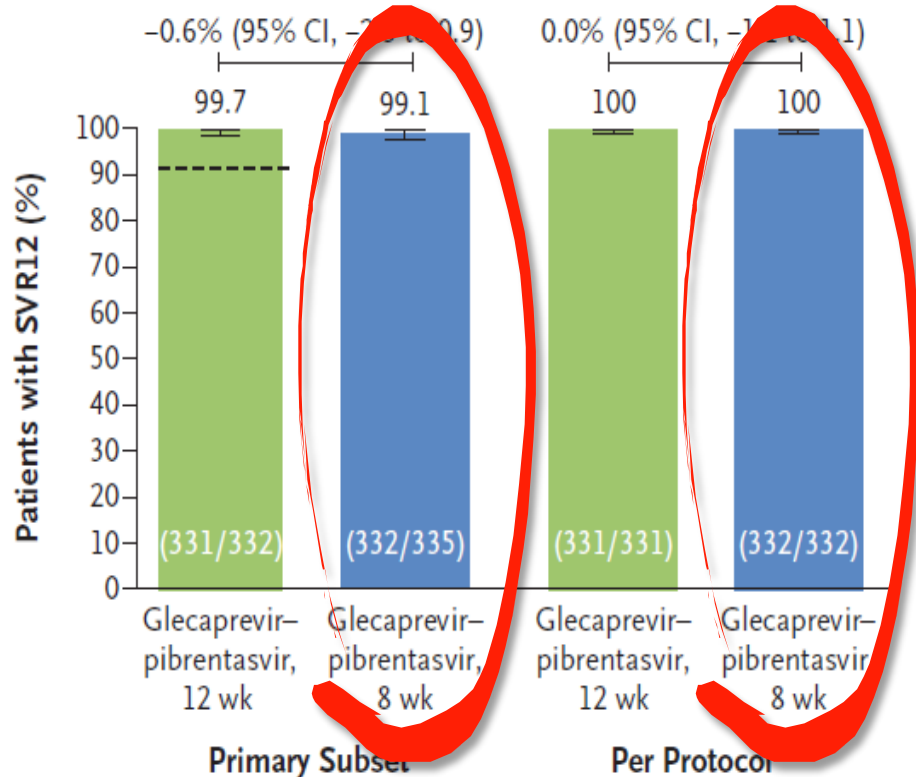
12%

polskich pacjentów

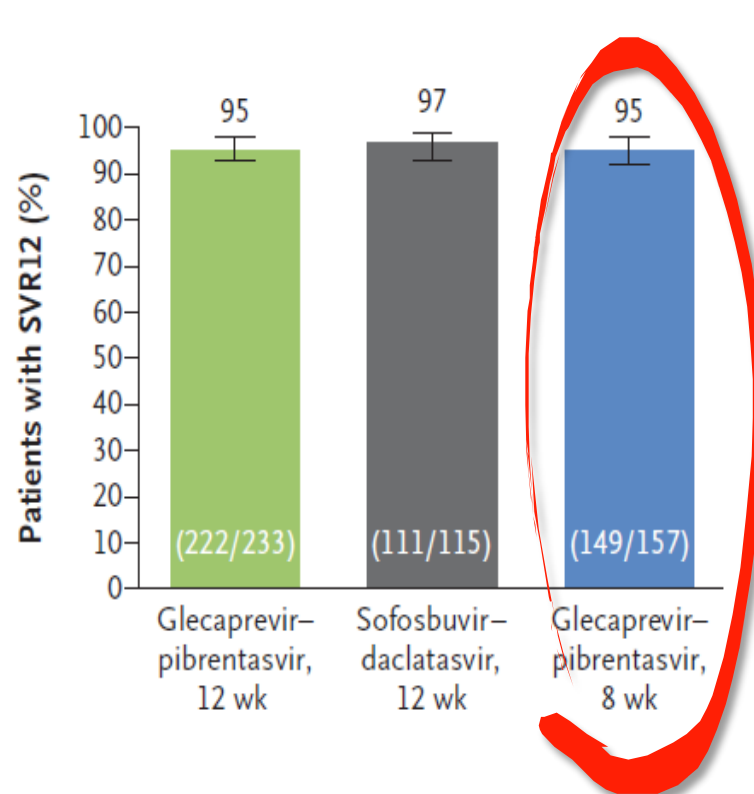
Glekaprewir/Pibrentaswir = MAVIRET

SVR po 8 vs. 12 tygodniowej terapii chorych bez marskości zakażonych genotypami 1 i 3 HCV

Genotyp 1



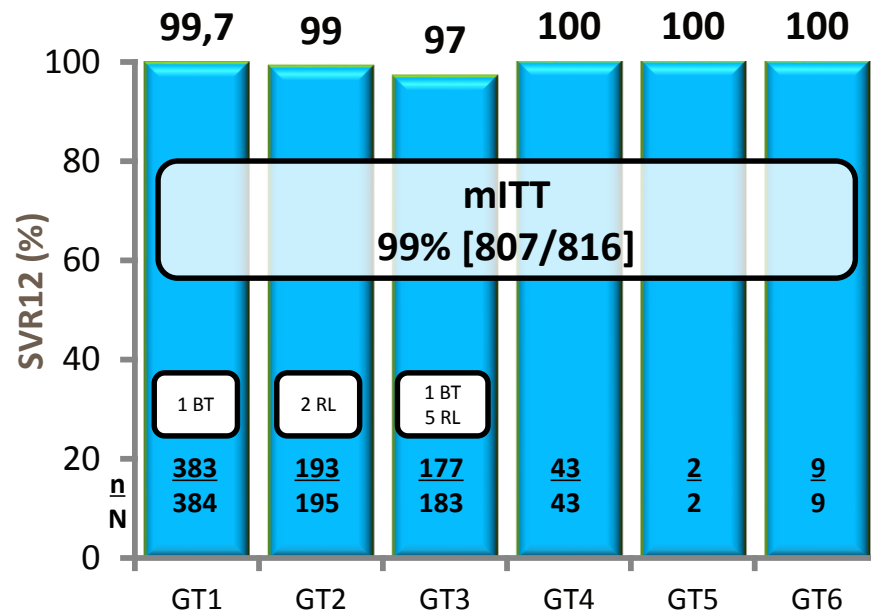
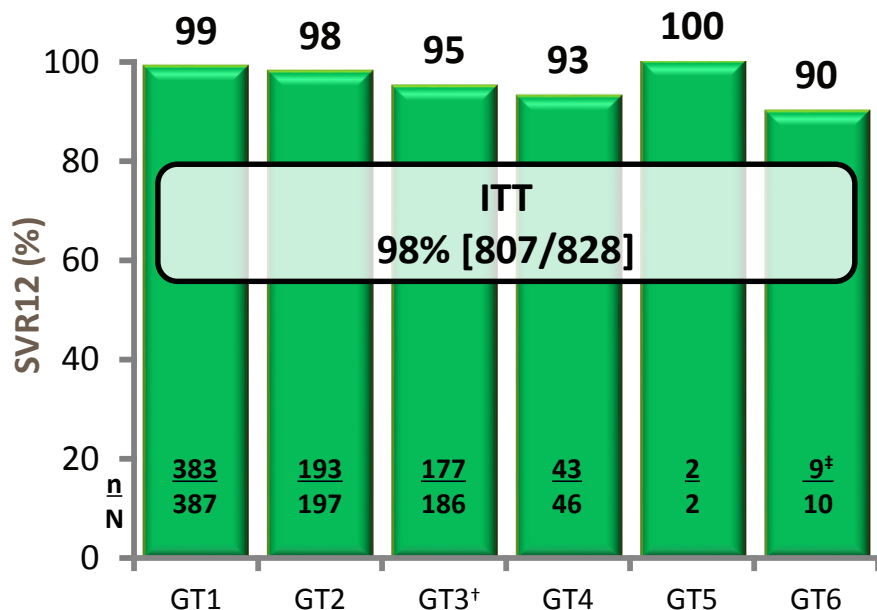
Genotyp 3



Glekaprewir/Pibrentaswir = MAVIRET

SVR12 po 8 tygodniowej terapii chorych bez marskości zakażonych genotypami 1–6 HCV

Zintegrowana analiza skuteczności u dotychczas nieleczonych lub po niepowodzeniu SOF±pegIFN±RBV w 7 badaniach klinicznych 2 i 3 fazy



BT - przełom;

mITT - modified intent-to-treat (wykluczono niepowodzenia nie wirusologiczne);

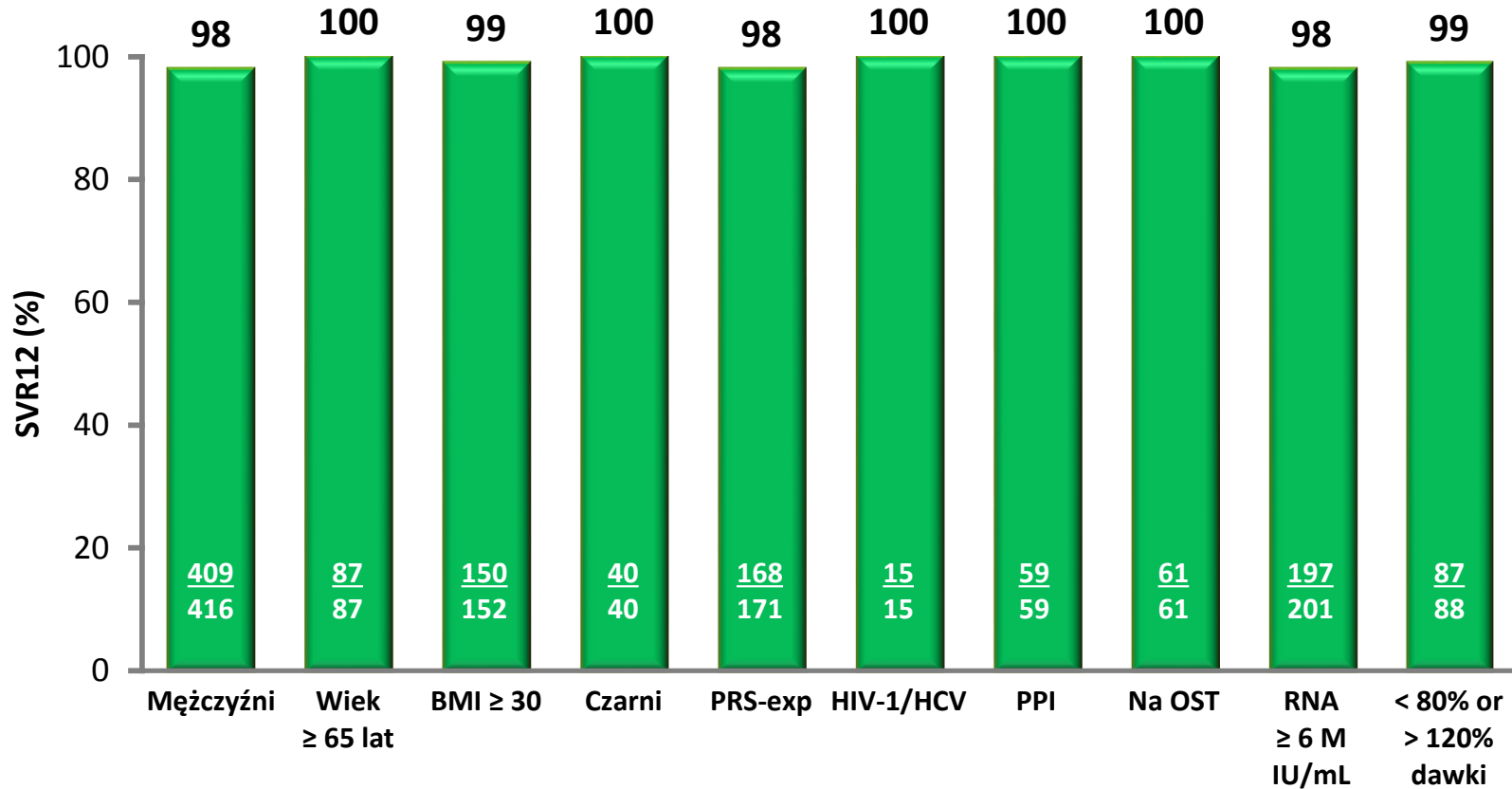
RL - nawrót;

Maviret™ SmPC.

Puoti M, et al. *J Hepatol* 2017; 66(Suppl):S721 (poster presentation, SAT-233).

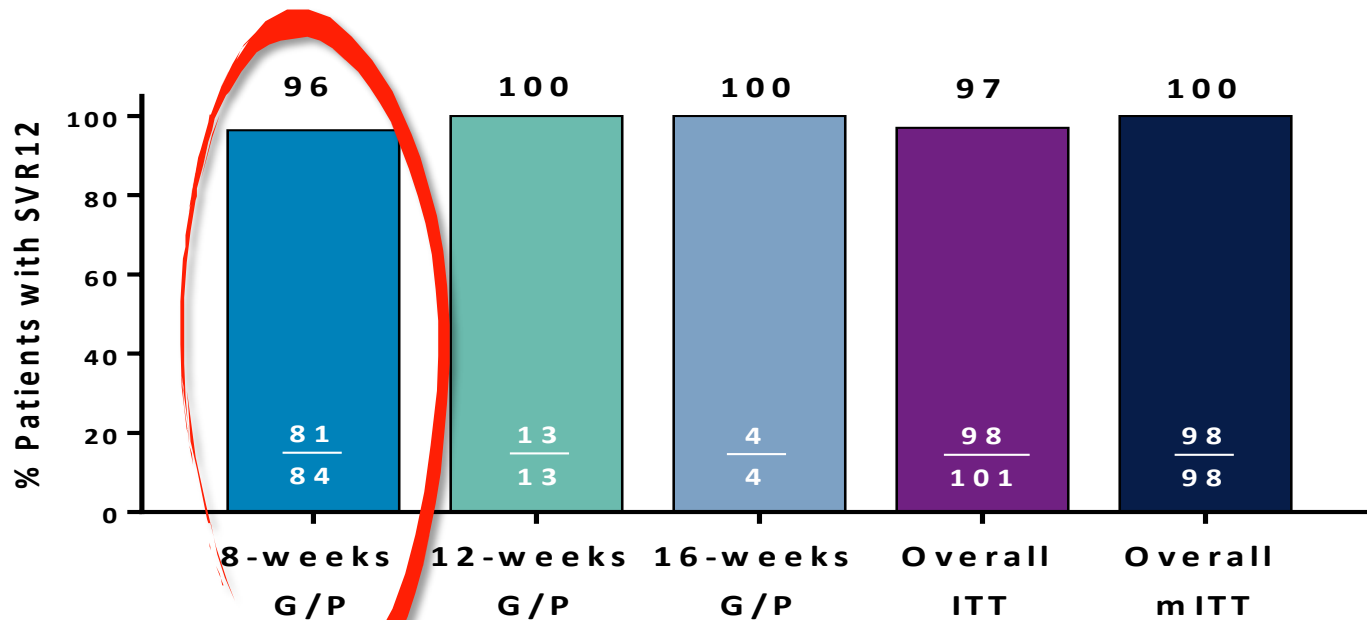
Glekaprewir/Pibrentaswir = MAVIRET

wyjściowa charakterystyka chorych nie wpływa na skuteczność leczenia



Glekaprewir/Pibrentaswir = MAVIRET

8 tyg. wystarczające u zakażonych GT 1-6 HCV z niewydolnością nerek
(EXPEDITION-5)



Reason for non-response, n (%)

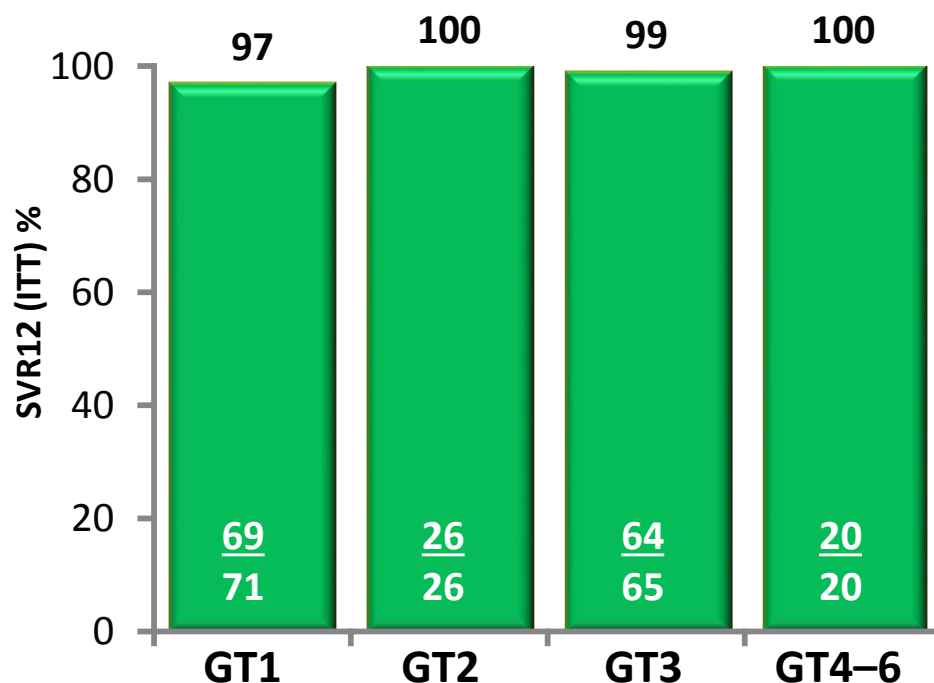
Reason for non-response	8-weeks G/P	12-weeks G/P	16-weeks G/P	Overall ITT	Overall mITT
Breakthrough	0	0	0	0	0
Relapse	0	0	0	0	0
Discontinuation *	2 (2%)	0	0	2 (2%)	
Missing SVR ₁₂	1 (1%)	0	0	1 (1%)	

* Niedrożność i świąd (tylko świąd był związany z terapią)

Glekaprewir/Pibrentaswir = MAVIRET

SVR przy 12 tygodniowej terapii chorych z marskością zakażonych genotypami 1–6 HCV

Zintegrowana analiza skuteczności u chorych z wyrównaną marskością wątroby
w 8 badaniach klinicznych 2 i 3 fazy



Czy podobna skuteczność jest możliwa po 8 tygodniowej terapii?

Glekaprewir/Pibrentaswir
8 tygodniowa, pangenotypowa opcja
terapeutyczna możliwa do stosowania u

98%

polskich pacjentów

*Jeżeli wyniki badania fazy 3b u chorych z marskością wątroby
potwierdzą skuteczność umożliwiającą zmianę ChPL*

Glekaprewir/Pibrentaswir = MAVIRET

wysoki profil bezpieczeństwa niezależnie od zaawansowania choroby wątroby

Zdarzenie , n (%)	bez marskości N = 1977	wyrównana marskość N = 288
Jakiegokolwiek AE	1316 (67)	213 (74)
AE występujące u $\geq 10\%$ leczonych		
zmęczenie	363 (18)	58 (20)
ból głowy	272 (14)	47 (16)
Jakiegokolwiek poważne AE (SAE)	31 (2)	17 (6)
SAE związane z terapią	1 (< 0.1)	0
AE prowadzące do przerwania terapii	8 (0.4)	0
AE związane z terapią na poziomie ≥ 3	4 (0.2)	0
Jakiegokolwiek śmiertelne AE	2 (0.1)	0
Zgony	5 (0.3)	1 (0.3)
ALT, poziom ≥ 3 ($> 5 \times$ ULN)*	2/1975 (0.1)	0
Bilirubina, poziom ≥ 3 ($> 3 \times$ ULN)	6/1975 (0.3)	2/288 (0.7)

* 1 przypadek powiązany ze wzrostem stężenia bilirubiny (< 2 \times ULN) ujawniony 1 dzień po zakończeniu leczenia – nieprawidłowości laboratoryjne sugerowały podłoże cholestatyczne prawdopodobnie związane z kamieniami żółciowymi

Podsumowanie

1. Glekaprewir i Pibrentaswir są najbardziej aktywnymi lekami anty-HCV w swoich klasach i spełniają kryterium pangenotypowości.
2. Aż 87% chorych w Polsce może być leczonych GLE/PIB przez zaledwie 8 tygodni ze skutecznością bliską 100%.