

# **Glekaprewir/Pibrentaswir**

**– nowa pangenotypowa terapia dla pacjentów  
po przeszczepieniu wątroby lub nerki**

MAŁGORZATA PAWŁOWSKA

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK

*Niniejsza prezentacja zawiera informacje naukowe dotyczące postępów w leczeniu HCV, w tym informacje o wynikach badań klinicznych.*

*Celem prezentacji nie jest promowanie produktów leczniczych, zachęcanie do stosowaniu zarejestrowanych produktów leczniczych poza ich wskazaniami, czy zachęcanie do stosowania niezarejestrowanych produktów leczniczych.*

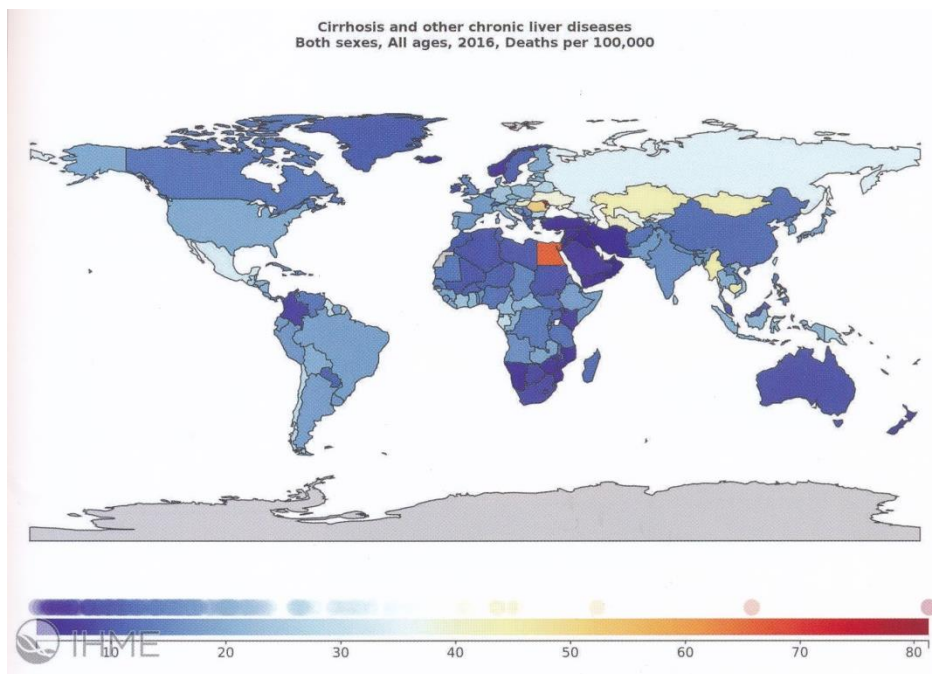
# Projekt HEPAHEALTH

## Europa

- wysoka częstość chorób wątroby
- wysoka częstość zgonów z powodu chorób wątroby
- częstość marskości wątroby i innych przewlekłych chorób wątroby  
od 500 do >1.100/100.000 → alkohol, HCV
- częstość raka wątroby od <2 do 12/100.000 → HBV, HCV

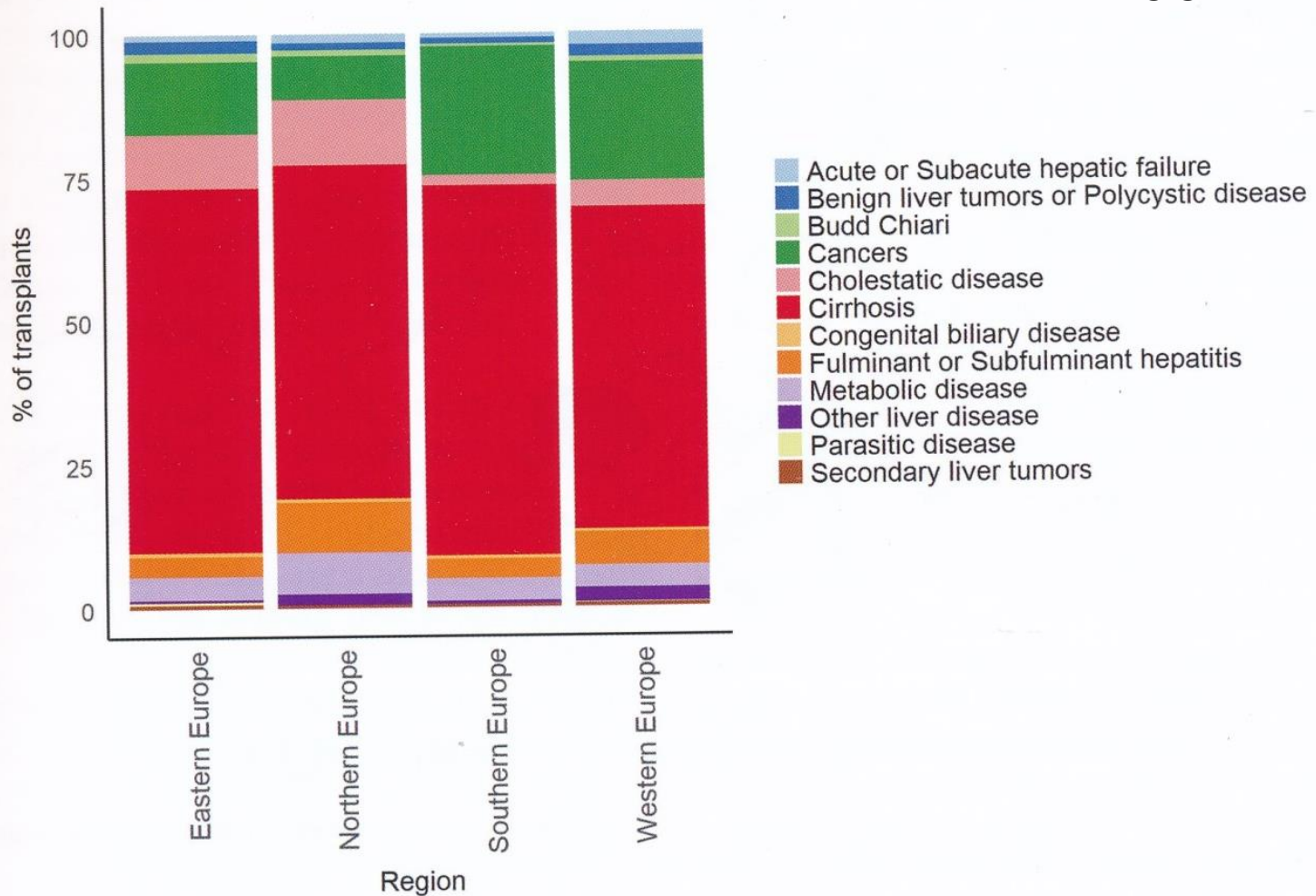
- czynniki ryzyka:

- alkohol
- otyłość
- cukrzyca t.2
- HBV, HCV



# Wskazania do transplantacji wątroby w Europie 01/01/1968-30/06/2017

n=119.512

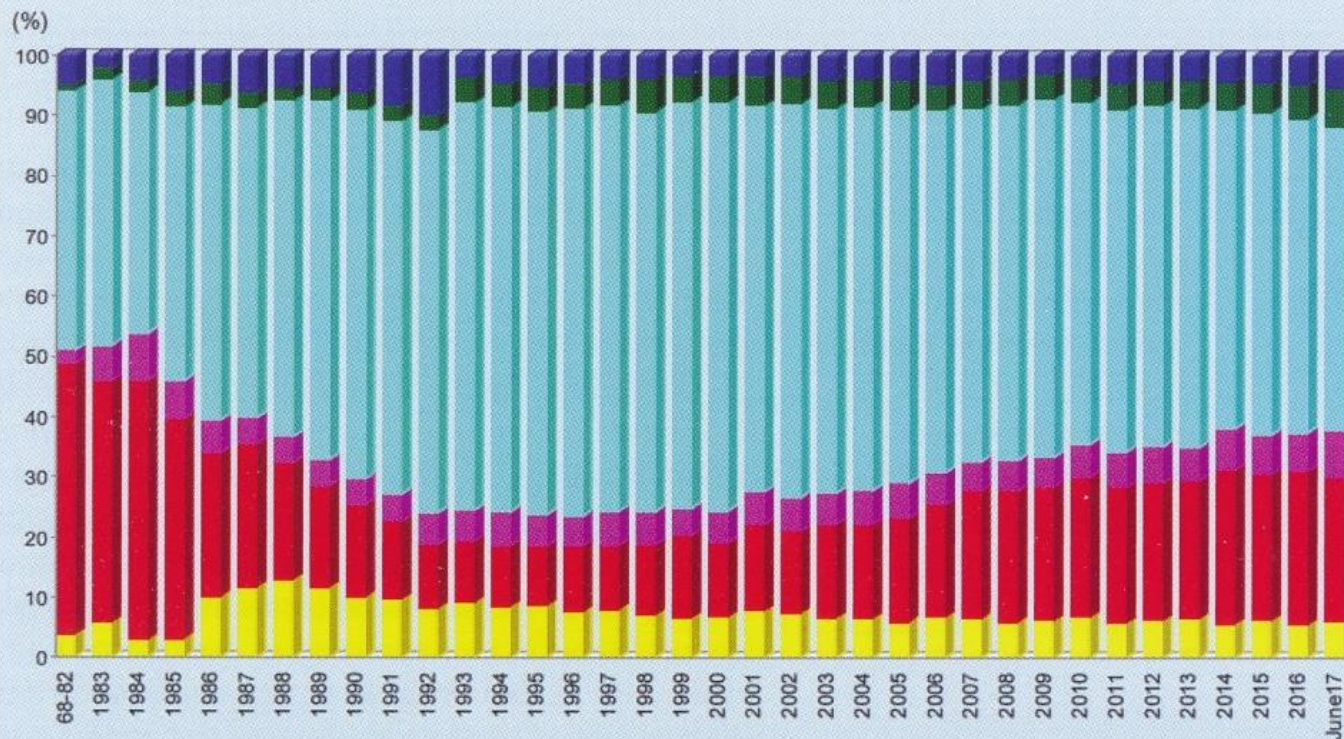


Source: European Liver Transplant Registry

# Ewolucja pierwotnych chorób wątroby prowadzących do transplantacji w Europie (1968-2017)



All Europe : Adults Overall : Evolution of Primary Disease Leading to Liver Transplantation in Europe  
N = 119,512



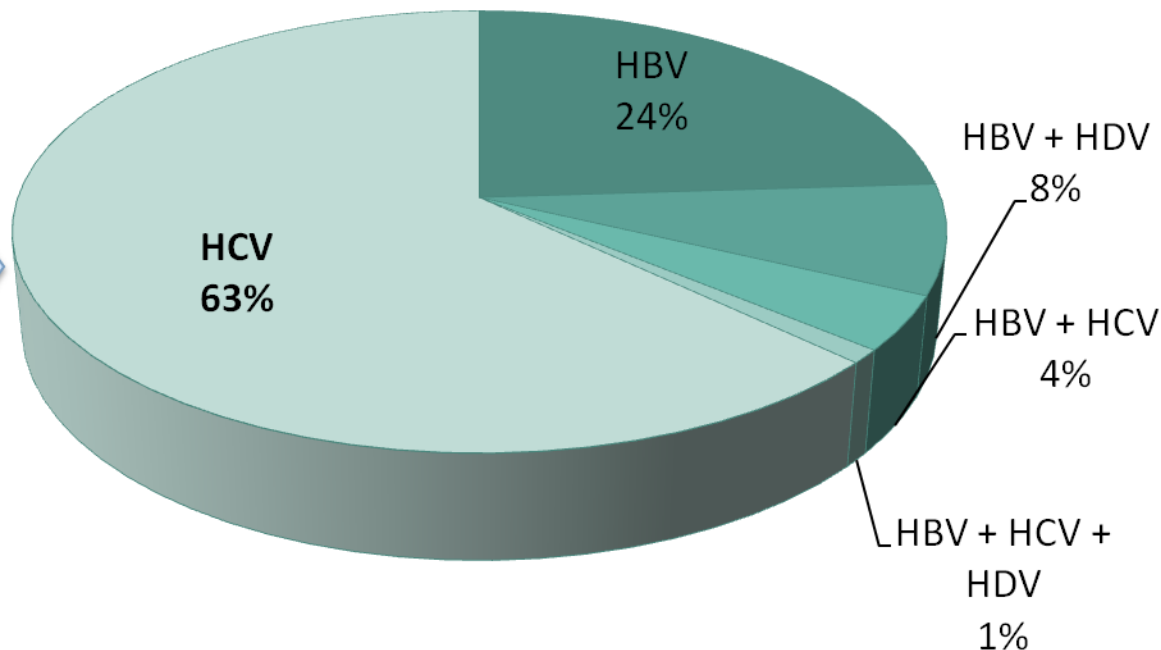
Main Disease

Acute hepatic failure : 8212	Cancers : 22357	Cholestatic-Cong disease : 6652
Cirrhosis : 72066	Metabolic disease : 5355	Other disease : 4870

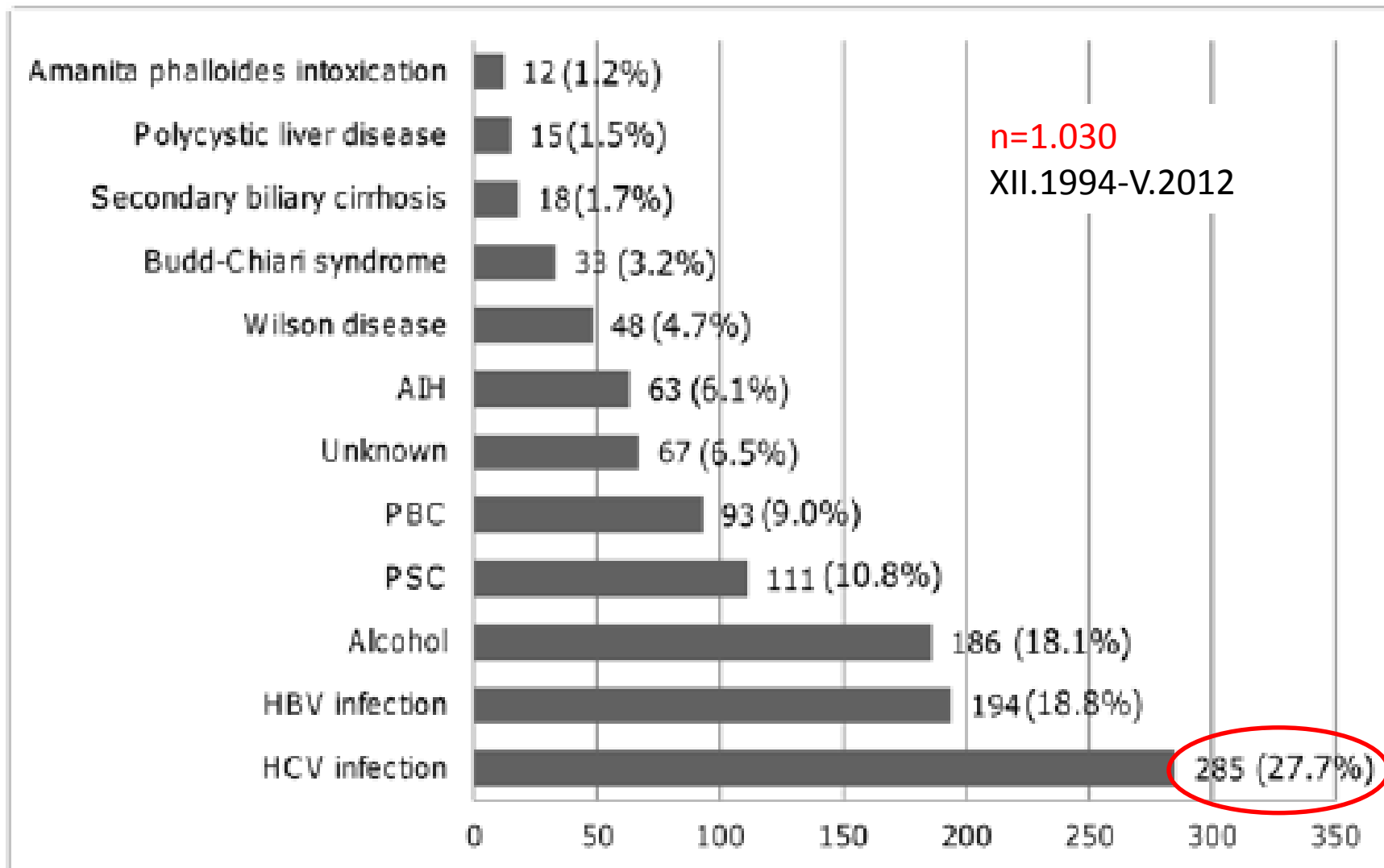
# Główne wskazania do przeszczepienia wątroby w Europie wśród pacjentów z chorobami wątroby związanymi z zakażeniami wirusowymi (lata 1988–2009)

Niewydolność wątroby związana z zakażeniem HCV było najczęstszym wskazaniem do przeszczepienia wątroby, u pacjentów zakażonych wirusami hepatotropowymi.

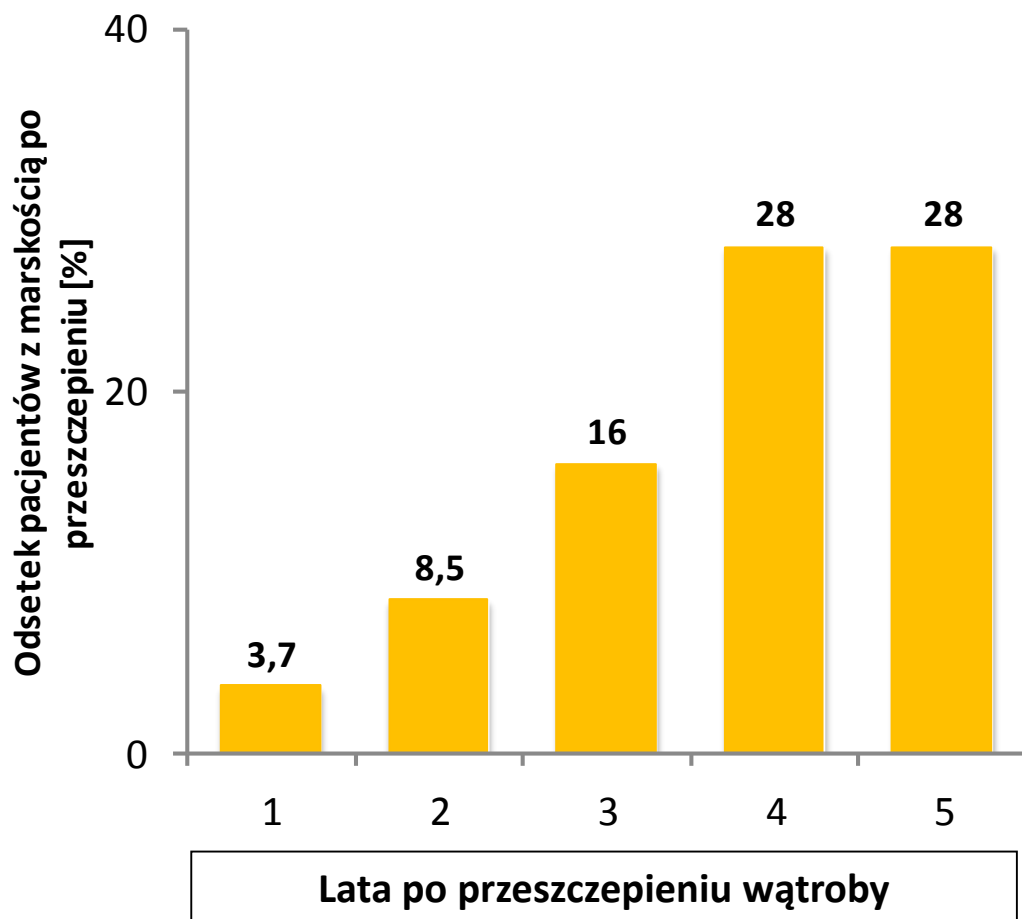
W Europie HCV było głównym wskazaniem do przeszczepienia wątroby wśród pacjentów z chorobą wątroby związaną z zakażeniem wirusowym.



## Zakażenie HCV – najczęstszą przyczyną przeszczepień wątroby w Polsce



## Przyspieszona progresja włóknienia u biorców przeszczepu wątroby zakażonych HCV



**Postęp włóknienia graftu może być przyspieszony u pacjentów zakażonych HCV**

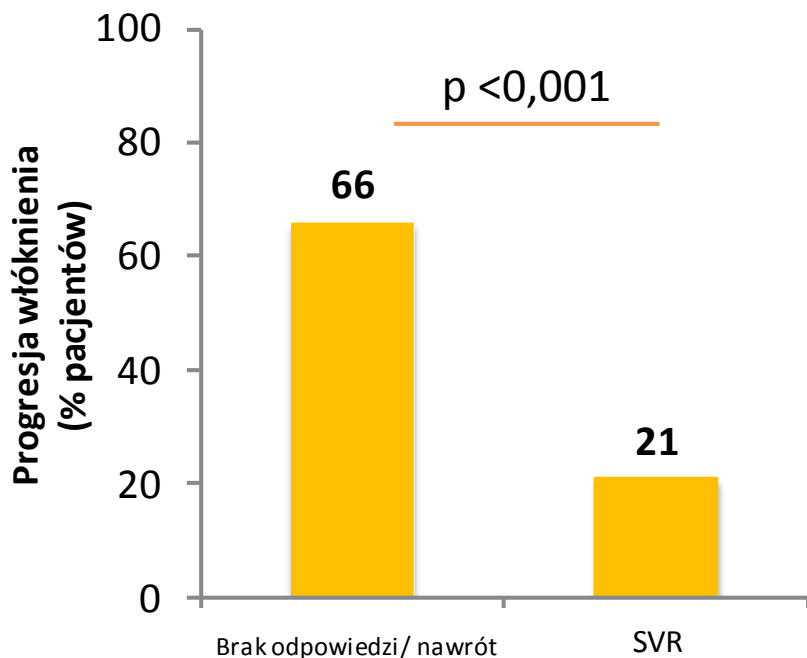
**Nawet u 28% osób zakażonych HCV może się rozwinąć marskość w ciągu 5 lat od przeszczepienia**



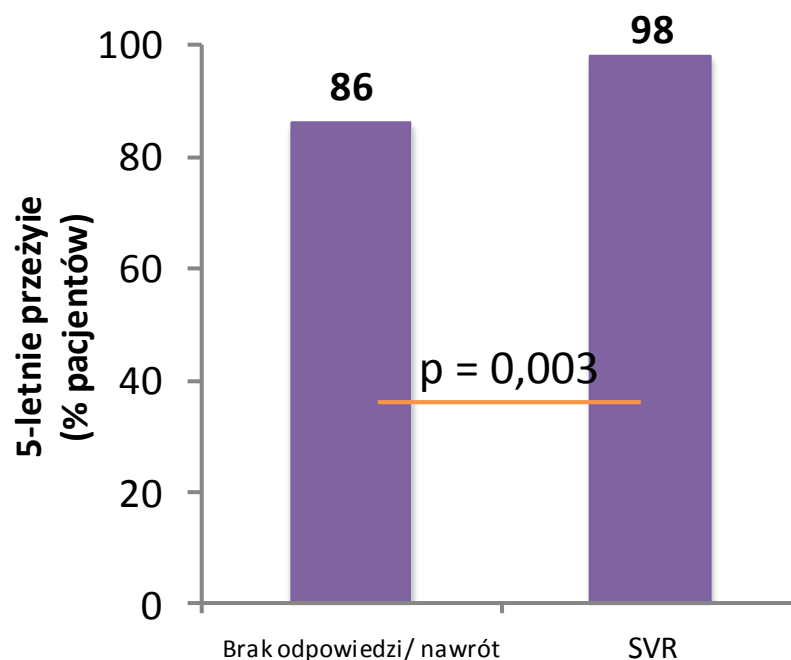
# SVR jest związany z redukcją ryzyka progresji włóknienia, u pacjentów po przeszczepie wątroby, zakażonych HCV

116 pacjentów po przeszczepieniu wątroby, leczono z powodu zakażenia HCV, przy użyciu terapii opartej na IFN.

SVR jest związany z poprawą wyników histologicznych.



SVR wiąże się z większą przeżywalnością

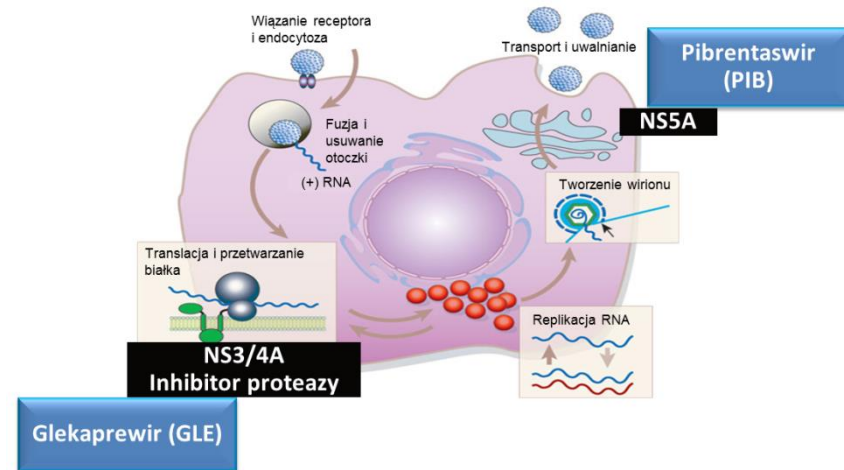


# Glekaprewir/Pibrentaswir: DAAs nowej generacji



**Glekaprewir**  
Pangenotypowy  
Inhibitor proteazy  
NS3/4A

**Pibrentaswir**  
pangenotypowy  
inhibitor NS5A



Glecaprevir: wcześniej ABT-493;  
Pibrentaswir: wcześniej ABT-530;  
Kofarmulacja glekaprewiru/pibrentaswiru jest określana jako G/P.

**In vitro:**<sup>1,2</sup>

- Wysoka bariera genetyczna
- Potencjał aktywności przeciw powszechnym NS3 polimorfizmom (np, pozycja 80, 155 i 168) i NS5A polimorfizmom (np, pozycje 28, 30, 31 i 93)
- Synergistyczna aktywność przeciwwirusowa

**Kliniczna FK  
&  
metabolizm:**

- Dawkowanie raz dziennie
- Minimalny metabolizm i podstawowe wydzielenie żółciowe
- Nieznaczne wydzielenie w nerkach (<1%); bez potrzeby dostosowania dawki w przypadku CKD<sup>3</sup>

G/P jest złożonym lekiem, dawkowanym raz dziennie jako trzy tabletki zawierające- 100 mg/40 mg.  
Dawka dzienna -f 300 mg/120 mg

1. Ng TI, et al. Abstract 636. CROI, 2014.
2. Ng TI, et al. Abstract 639. CROI, 2014.
3. Kosloski M, et al. Abstract THU-230. EASL 2016.

# Działanie przeciwwirusowe G/P wobec HCV GT1-6 in vitro w porównaniu z innymi inhibitorami NS5A lub NS3/4A

Skuteczność inhibit. NS5A  
w odniesieniu do GT1a:

Bez zmian

< 10-krotna utrata

Od 10- do 100-krotnej  
utruty

> 100-krotna utrata

Brak danych

Inhibitor NS5A	Linia komórek replikonowych EC <sub>50</sub> (pM NS5A; nM NS3/4A)							
	1a	1b	2a	2b	3a	4a	5a	6a
Pibrentaswir <sup>1</sup>	2	4	2	2	2	2	1	3
Ombitaswir <sup>1</sup>	14	5	12	4	19	2	3	366
Daklataswir <sup>2</sup>	22	3	13 000		530	13	5	74
Ledipaswir <sup>3</sup>	31	4	21 000	16 000	168 000	390	150	1100
Elbaswir <sup>4</sup>	4	3	3	3000	20	3		
Welpataswir <sup>5</sup>	12	15	9	8	12	9	75	6
Odalaswir <sup>6</sup>	14	12		~150				
Inhibitor NS3/4A								
Glekaprewir <sup>1</sup>	0,85	0,94	2,7	–	1,6	2,8	0,12	0,86
Paritaprewir <sup>7</sup>	1,0	0,21	5,3	–	19	0,09	0,42	0,68
Grazoprewir <sup>8,9</sup>	0,4	0,5	1,2	–	35	1,2	0,9	0,89
Symeprewir <sup>10</sup>	13	9,4	15	–	472	–	36	–
Asunaprewir <sup>11</sup>	4	1,2	230	–	1162	–	52	–
Woksylaprewir <sup>12</sup>	3,9	3,3	3,7	–	6,1	2,9	1,9	1,5

1. Ng T. et al., *Hepatology* 2014; **60**(suppl):1142A (prezentacja plakatu).

2. Wang C. et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2014; **58**:5155–5163. 3. Harvoni US, Informacje o stosowaniu (wersja z sierpnia 2015).

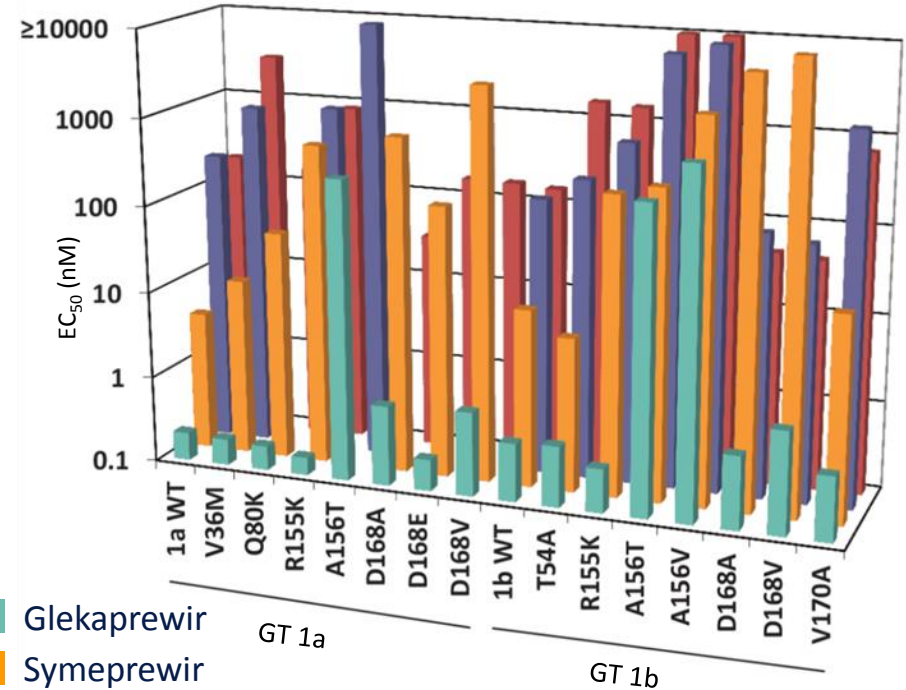
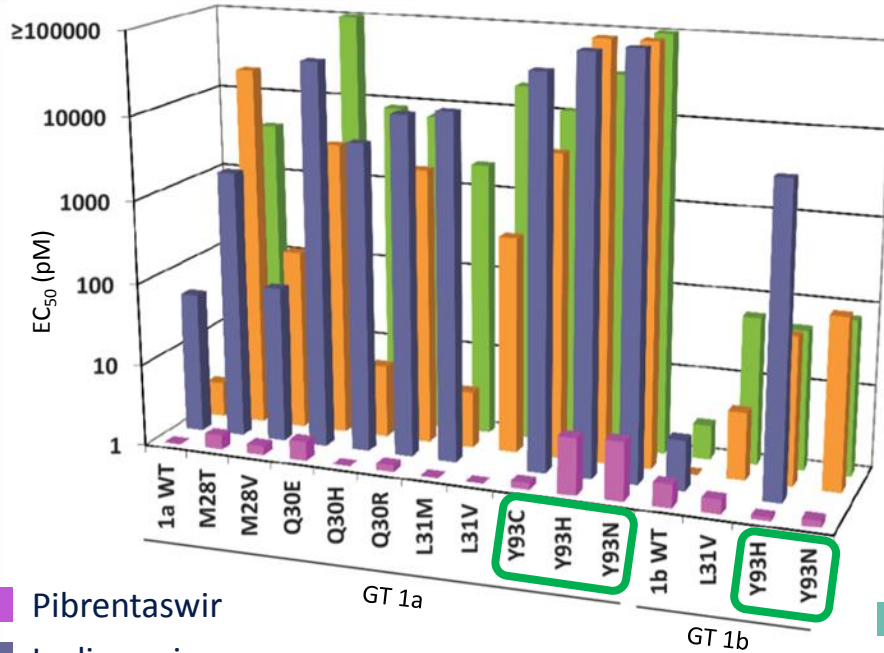
4. Lui R. et al., *J Hepatol* 2012; **56**(Suppl):S334–S335 (prezentacja plakatu). 5. Cheng G. et al., *J Hepatol* 2013; **58**(Suppl):S484–S485 (prezentacja plakatu).

6. Zhao Y. et al., *J Hepatol* 2012; **56**(Suppl):S330 (prezentacja plakatu). 7. Dane własne AbbVie. 8. Lahser F. et al., *Hepatology* 2014; **60** (suppl):1168A (prezentacja plakatu).

9. Chase R. et al., *IVHD* 2013: OA25 (prezentacja ustna). 10. Olysio US, Informacje o stosowaniu (wersja z sierpnia 2015).

11. McPhee F. et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**:5387–96. 12. Taylor J. G. et al., *J Hepatol* 2015; **62**(suppl):S681 (prezentacja plakatu).

# G/P wykazuje wysoką skuteczność wobec typowych wariantów GT1 związanych z opornością na NS5A oraz NS3/4A in vitro



Pibrentaswir zachowuje skuteczność działania wobec wariantów GT1 Y93, przeciwko którym wiele stosowanych obecnie inhibitorów NS5A jest mało skutecznych.

Warianty NS3 A156T/V są związane z opornością na glekaprewir, jednak ich żywotność jest niska.

# PIB zachowuje skuteczność wobec typowych substytucji GT1a i GT3 NS5A w pojedynczej pozycji

**Pibrentasvir jest wysoce skuteczny wobec typowych wariantów GT1a i GT3 NS5A związanych z opornością.**

Inhibitor NS5A	Wielokrotność zmiany EC <sub>50</sub>						
	Warianty GT1a NS5A				Warianty GT3 NS5A		
	Q30E	L31M/V	H58D	Y93H/N	M28T	A30K	Y93H
<b>Pibrentaswir<sup>1, 2</sup></b>	<b>2,4</b>	<b>1,1–1,3</b>	<b>1,1</b>	<b>6,7–7,1</b>	<b>0,4</b>	<b>1,1</b>	<b>2,5</b>
Ledipaswir <sup>3–5</sup>	3279	393–2787	> 1000	4918	N/A	> 1000	> 1000
Welpataswir <sup>6, 7</sup>	37	2,1–9	N/A	81–609	N/A	10–100	>100
Daklataswir <sup>8, 9</sup>	25 205	341–3386	500	5432–47 477	46	56–62	2738–2752
Elbaswir <sup>7, 10</sup>	50	125	N/A	600–2000	N/A	50	486
Ombitaswir <sup>11</sup>	1326	2	243	41 383–66 740	423	N/A	6728
Odalaswir <sup>3, 7</sup>	71	1–2,4	8	5083	N/A	N/A	N/A

**PIB zachowuje skuteczne działanie przeciwko wariantom GT1a i GT3, wobec których inne inhibitory NS5A są mało skuteczne.**

- Poordad F. *et al.*, EASL 2016 (oral #GS11).
- Muir A. *et al.*, EASL 2016 (oral #PS098).
- Patel D. *et al.*, EASL 2015.
- Microbiology & Virology Review. Dostępne na: [http://www.accessdata.fda.gov/DRUGSATFDA\\_DOCS/NDA/2014/205834Orig1s000MicroR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/DRUGSATFDA_DOCS/NDA/2014/205834Orig1s000MicroR.pdf) (wersja z września 2016).
- Hernandez D. *et al.*, *J Clin Virol* 2013.
- Doehle B. P. *et al.*, EASL 2015.
- Gao M. *et al.*, *Curr Opin Virol*; **3**:514–520.
- Fridell R. A. *et al.*, *Hepatology* 2011; **54**:1924–1935.
- Wang C. *et al.*, AAC 2013; **57**:611–613.
- Gane E. *et al.*, EASL 2015.
- Krishnan P. *et al.*, AAC 2015.

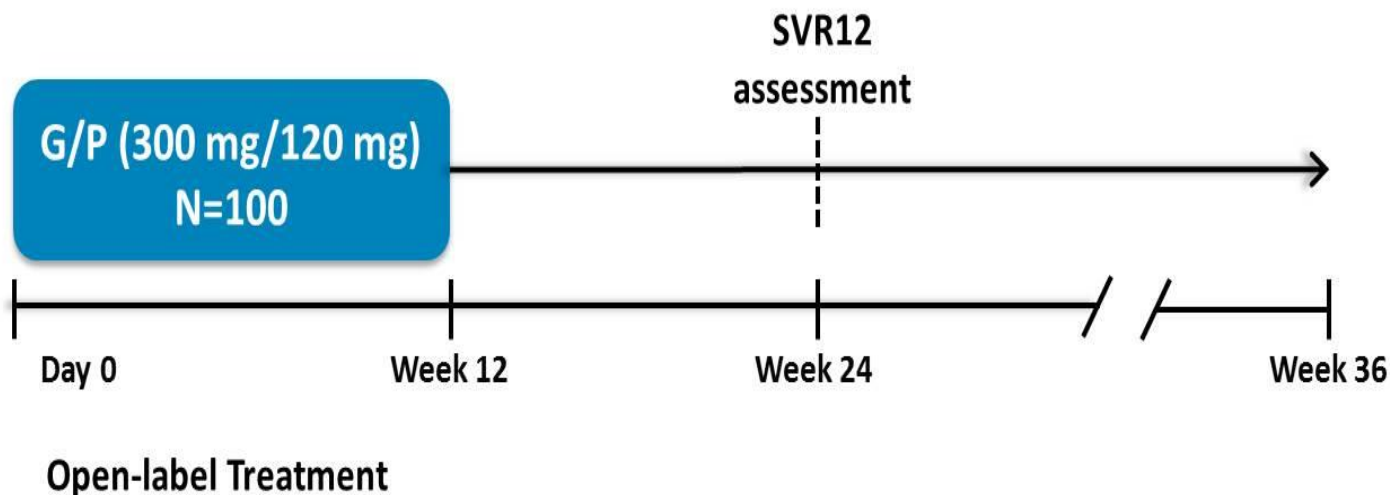
# Glecaprevir/Pibrentasvir Clinical Development Program

	Population	N	Treatment	Prior Treatment <sup>a</sup>	Cirrhosis Status	
Phase 2	MAGELLAN-I	GT1, 4-6	141	GLE + PIB ± RBV x 12 or 16 wks	DAA-exp	NC, CC
	SURVEYOR-I	GT1, 4-6	174	GLE + PIB ± RBV x 8 or 12 wks	TN, TE	NC, CC
	SURVEYOR-II	GT2-6	694	GLE + PIB ± RBV x 8, 12, or 16 wks	TN, TE	NC, GT3 CC
Phase 3	ENDURANCE-1	GT1	705	G/P x 8 or 12 wks	TN, TE	NC
	ENDURANCE-2	GT2	304	G/P x 12 wks	TN, TE	NC
	ENDURANCE-3	GT3	506	G/P x 8 or 12 wks; SOF/DCV <sup>b</sup>	TN	NC
	ENDURANCE-4	GT4-6	121	G/P x 12 wks	TN, TE	NC
Special Population	EXPEDITION-1	GT1, 2, 4-6	146	G/P x 12 wks	TN, TE	CC
	EXPEDITION-2	GT1-6; HIV	160	G/P x 8 or 12 wks	TN, TE	NC, CC
	EXPEDITION-4	GT1-6; Renal Imp	104	G/P x 12 wks	TN, TE	NC, CC
	MAGELLAN-2	GT1-6; Transplant <sup>c</sup>	90	G/P x 12 wks	TN, TE	NC
	MAGELLAN-3	GT1-6; AbbVie VFs <sup>d</sup>	40	G/P + SOF + RBV x 12 or 16 wks	AbbVie DAAs	NC, CC

Abbreviations: CC, compensated cirrhosis; DAA, direct-acting antiviral; DCV, daclatasvir; G/P, glecaprevir/pibrentasvir; GLE, glecaprevir; GT, genotype; NC, non-cirrhotic; PIB, pibrentasvir; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir; TN, treatment-naïve; TE, treatment-experienced; wks, weeks; VFs, virologic failures. <sup>a</sup> TE patients received prior IFN or pegIFN ± RBV; or SOF + RBV ± pegIFN. <sup>b</sup> G/P 12 week arm compared with SOF + DCV x 12 weeks. <sup>c</sup> Includes both liver and renal transplant recipients. <sup>d</sup> Includes patients that previously failed an AbbVie HCV DAA therapy.

# MAGELLAN-2

**MAGELLAN-2:** badanie fazy III; skuteczność i bezpieczeństwo G/P podawanego przez 12 tygodni, pacjentom po przeszczepieniu wątroby lub nerki, przewlekle zakażonym GT1-6 HCV, bez marskości wątroby



**W badaniu uczestniczyły ośrodki z:**

Australii,  
Kanady,  
Włoch,  
Nowej Zelandii,  
Puerto Rico,  
Hiszpanii,  
Taiwanu,  
Wielkiej Brytanii  
oraz USA

G/P tabletki złożone w dawce 100 mg/40 mg, podawane jako 3 tabl. 1x dziennie

## Charakterystyka kliniczna chorych

	12 tyg. G/P N = 100
Mężczyźni, n/%	75
Rasa biała*, n/%	78
Wiek, średnia (zakres), lata	60 (39 – 78)
BMI, średnia (zakres), kg/m <sup>2</sup>	26.0 (17.4 – 42.5)
Genotyp <sup>†</sup> , n/%	
1	57
2	13
3	24
4	4
5	0
6	2
HCV RNA, średnia (zakres), log <sub>10</sub> IU/ml <sup>‡</sup>	6.5 (4.0 – 7.6)
Włóknienie /% <sup>§</sup>	
F0-F1	80
F2	6
F3	14

G/P, glecaprevir/pibrentasvir; HCV, hepatitis C virus; BMI, body mass index.

\* Race was self-reported. †Genotype determined by the Versant HCV Genotype Inno-LiPA Assay Version 2.0. ‡ HCV RNA quantified by Roche COBAS Ampliprep/TaqMan v2.0. §Data missing for 2 patients.



## Charakterystyka kliniczna chorych

Charakterystyka	12 tyg. G/P N = 100
Leczenie w przeszłości,, n/%	34
IFN-based	32
SOF-based	1
Leczenie przed przeszczepieniem, n/%	24
Leczenie po przeszczepieniu, n/%	10
Po przeszczepieniu wątroby, n/%	80
Po przeszczepieniu nerki, n/%	20
Czas od przeszczepienia (mediana), m-ce	55.6 (4.2 – 545.3)
eGFR, median (range), mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	62.3 (28.7 – 132.2)
Immunosupresja, n/%*	
Tacrolimus	68
Mycophenolic acid	30
Cyclosporine	13
Prednisone	13
Prednisolone	11
Everolimus	8
Azathioprine	6
Sirolimus	7

## Wyjściowa obecność polimorfizmów NS3 i lub NS5A

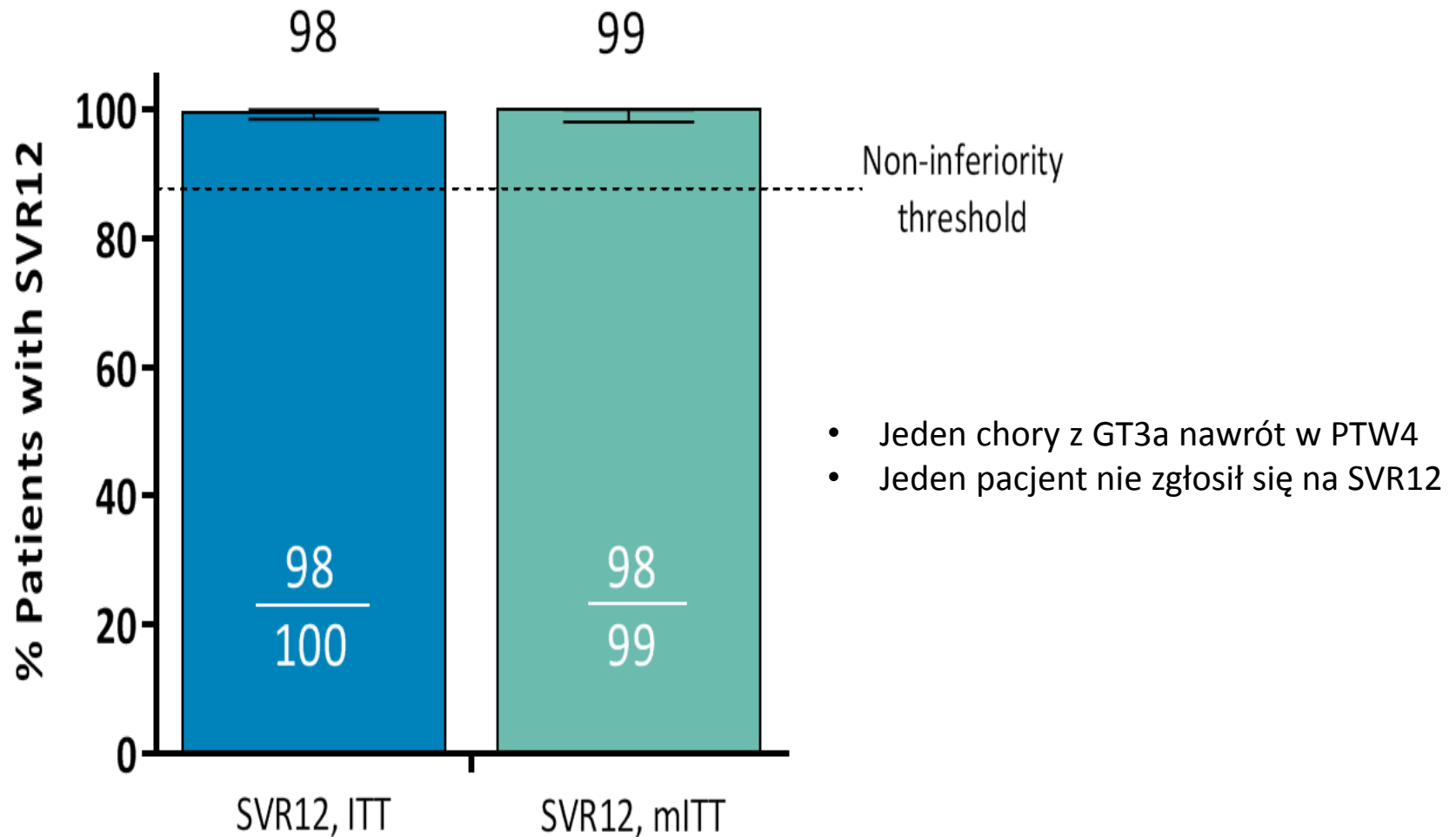
Polimorfizm/y, n (%) <sup>*</sup>	12 tyg. G/P N = 98 <sup>*</sup>
Brak	66 (67)
Tylko NS3	0
Tylko NS5A	32 (33)
NS3 + NS5A	0

\*Baseline polymorphisms relative to appropriate subtype specific reference sequence at 15% detection threshold by next generation sequencing in samples that had sequences available for both targets (N) at amino acid positions:

NS3: 155, 156, 168

NS5A: 24, 28, 30, 31, 58, 92, 93

# Skuteczność terapii, analiza ITT i mITT



ITT – analiza danych wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku,  
mITT – analiza danych z wyłączeniem niepowodzeń nie-wirusologicznych

## Zdarzenia niepożądane (AEs)

Event, n/%	12 tyg. G/P N = 100
Jakiegokolwiek AEs*	85
Przerwanie leczenia z powodu AE	1 <sup>†</sup>
Poważne AE	8
Poważne związane z DAA	2 <sup>‡</sup>
Przerwanie leczenia związane z DAA	0
Zgon	0
AE u $\geq$ 10% chorych leczonych	
Ból głowy	22
Zmęczenie	22
Nudności	12
Świąd	12
Biegunka	10
Odrzucanie narządu	1 <sup>§</sup>

\*Includes all AEs regardless of relation to study drugs

<sup>†</sup>Cerebrovascular accident unrelated to G/P on week 6; patient achieved SVR12

<sup>‡</sup>Sinusitis (day 2); abnormal hepatic function (PTW4)

<sup>§</sup>Patient with non-serious AE of mild liver transplant rejection at week 10 unrelated to DDIs; did not lead to treatment interruption; treated with short course of steroid and increase in IS dose

## Odchylenia w badaniach laboratoryjnych

Charakterystyka, n (%)	12 tyg. G/P N = 100
AST, Grade $\geq 3$ ( $>5 \times$ ULN)	0
ALT, Grade $\geq 3$ ( $>5 \times$ ULN)	1*
Bilirubina całkowita, Grade $\geq 3$ ( $3 \times$ ULN)	1 <sup>†</sup>
Klirens kreatyniny, Grade $\geq 3$ ( $\leq 29$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	2

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ULN, upper limit of normal

\* Izolowane podwyższenie aktywności ALT (Grade 3), w 3 dniu terapii, bez jednoczesnego wzrostu bilirubiny; po tym incydencie aktywność ALT obniżyła się do wartości normalnych i pozostała na poziomie normalnym.

<sup>†</sup> Wzrost stężenia bilirubiny (Grade 3), w 46 dniu, u pacjenta z zaburzeniami funkcji nerek, związany z interakcją lekową między takrolimusem i klarytromycyną. Ustąpiło w dniu 85, bez przerywania terapii; pacjent osiągnął SVR12.

## Wniosek z badania MAGELLAN 2

---

Zastosowanie w pełni doustnej 12 tygodniowej terapii  
**Glekaprewir/Pibrentaswir**  
(bez dodatku rybawiryny),  
pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka SVR (98%),  
w grupie pacjentów zakażonych HCV bez marskości,  
leczonych po przeszczepieniu wątroby lub nerki.

# G/P - rekomendacje leczenia zakażenia HCV u pacjentów po przeszczepieniu

Wytyczne

Zapis w wytycznych

**AASLD  
Sep 2017**

**Patients Who Develop Recurrent HCV Infection **Post Liver** Transplantation:**

***GT 1-6 without cirrhosis*** - „Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg)” [RECOMMENDED]

***GT 1-6 with compensated cirrhosis*** - „Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg)” [ALTERNATIVE]

**Treatment-Naive and -Experienced **Kidney Transplant** Patients With Genotype 1-6 Infection, With or Without Compensated Cirrhosis:**

„Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg)” [RECOMMENDED]

# G/P - rekomendacje leczenia zakażenia HCV u pacjentów po przeszczepieniu

Wytyczne	Zapis w wytycznych
<b>EASL 2018</b>	<p><b><u>Post-liver transplantation recurrence:</u></b></p> <p><i>„Patients with post-transplant recurrence of all HCV genotypes, without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, with an eGFR &lt;30 ml/min /1.73 m<sup>2</sup> can be treated with the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks (B1).”</i></p> <p><b><u>Non-hepatic solid organ transplant recipients:</u></b></p> <p><i>„After transplantation, solid organ transplant recipients, including kidney, heart, lung, pancreas or small bowel recipients, with an eGFR &lt;30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> , can be treated with the fixed-dose combination of glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks (B1).”</i></p>



# G/P - rekomendacje leczenia zakażenia HCV u pacjentów po przeszczepieniu

Wytyczne	Zapis w wytycznych
<b>draft wytycznych PGE HCV 2018</b>	<p><b><u>Rozdział „Przeszczepienie wątroby”:</u></b></p> <p><i>„Optymalnymi opcjami terapeutycznymi w zakażeniach wszystkimi genotypami u chorych <b>po przeszczepieniu wątroby</b> są GLE/PIB lub SOF/VEL.”</i></p> <p><b><u>Rozdział „Leki pangenotypowe”:</u></b></p> <p><i>„Chorzy z wyrównaną marskością wątroby i <b>po zabiegu przeszczepienia wątroby</b> powinni otrzymywać GLE/PIB przez 12 tygodni, a zakażeni genotypem 3 HCV po nieskutecznej wcześniejszej terapii przez 16 tygodni.</i></p> <p><i>Lek nie jest zalecany u chorych z zaburzeniami czynności wątroby (klasa B i C wg CP), zwłaszcza w przypadkach niewyrównanej marskości wątroby ”</i></p>

# MAVIRET – Charakterystyka Produktu Leczniczego

## *Pacjenci po przeszczepieniu wątroby*

U pacjentów z przeszczepioną wątrobą produkt Maviret można stosować przez co najmniej 12 tygodni (patrz punkt 4.4). Leczenie przez 16 tygodni należy rozważyć u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 3 uprzednio leczonych peg-IFN + rybawiryna +/- sofosbuvir lub sofosbuvir + rybawiryna.

# Podsumowanie

1. Pangenotypowa terapia Glekaprewir/Pibrentaswir charakteryzuje się:
  - wysoką skutecznością (98% SVR) u pacjentów zakażonych GT1-6 HCV, leczonych po przeszczepieniu wątroby i po przeszczepieniu nerki
  - korzystnym profilem bezpieczeństwa, niezależnie od wyjściowej charakterystyki klinicznej chorych
  - wysoką barierą oporności, co umożliwia leczenie chorych z substytucjami w pozycjach, w przypadku których inne terapie DAA wykazują niższą skuteczność (np. substytucja Y93H)
2. Glekaprewir/Pibrentaswir umożliwia zastosowanie u większości pacjentów po przeszczepieniu 12 tyg. terapii bez rybawiryny, której wydłużenie do 16 tygodni należy jedynie rozważyć w przypadku pacjentów zakażonych GT3 HCV, którzy byli wcześniej leczeni.