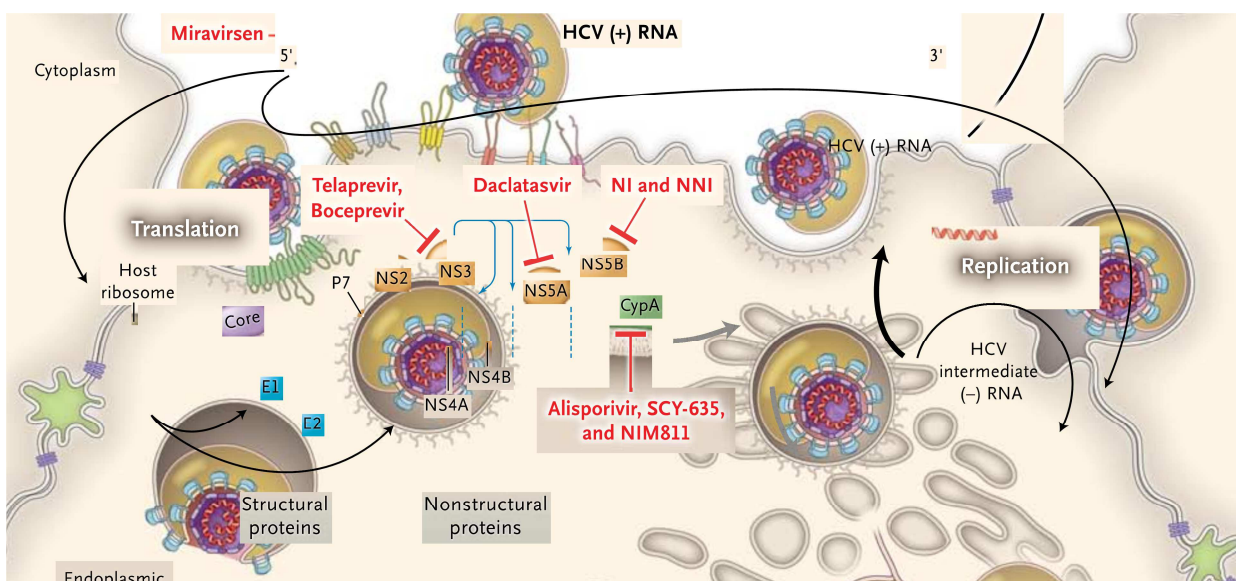
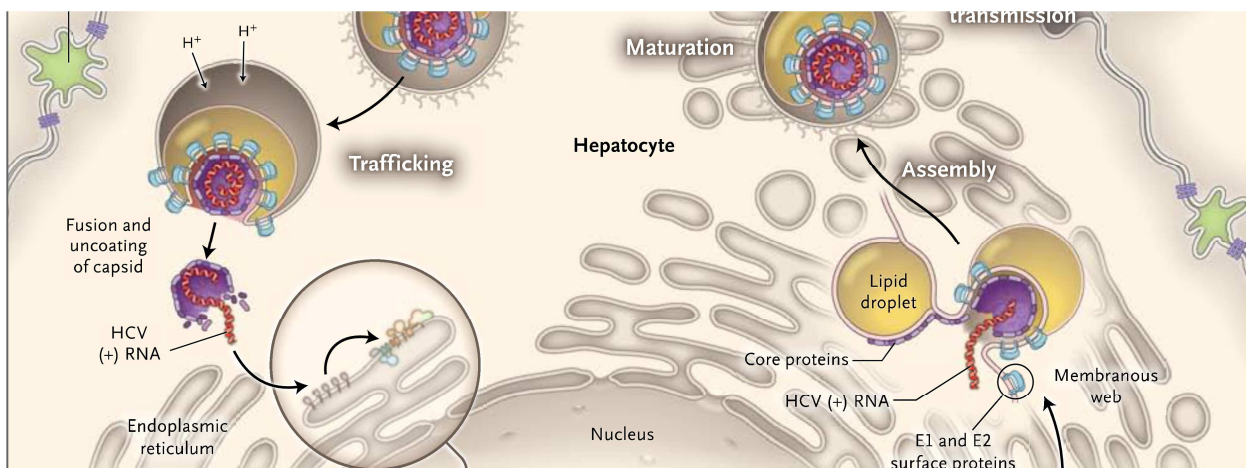


ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV

Peter Ferenci, David Bernstein, K. Rajender Reddy et al., NEJM 2014, 370(21):1983-1992

Hintergrund

- HCV verursacht akute und chronische Hepatitis. Akute Hepatitis C ist oft asymptomatisch, 15-45% aller Infizierten clearen HCV innerhalb von 6 Monaten.
- Häufigste Transmission aufgrund Gebrauch von nichtsterilem Injektionsmaterial, je nach Gesundheitssystem auch inadäquate Sterilisation von medizinischem Equipment und früher auch ungetestetes Blut u/o Blutprodukte.
- Weltweit leiden 130–150 Mio Menschen an einer chronischen Hepatitis C. Bei den Pat. mit chronischer Infektion beträgt das Risiko für eine Leberzirrhose 15-30% innerhalb von 20 Jahren. 350 000 bis 500 000 sterben jährlich aufgrund von HCV. Hepatitis C verursacht 25% aller HCC und ist die führende Indikation für eine Lebertransplantation.
- Zugelassene Therapien bestehen aus Peginterferon, Ribavirin sowie DAA.
- Peginterferon verursacht ausgeprägte Nebenwirkungen (Influenza-like, Depression, Schwäche, Müdigkeit, Zytopenien)
- Ribavirin ist besser verträglich, ist jedoch teratogen und verursacht hämolytische Anämie
- ABT-450 ist ein Inhibitor von NS3/4A. Die Substanz wird mit Ritonavir kombiniert, womit eine einmal täglich Gabe erfolgen kann. Ombitasvir ist ein Inhibitor von NS5A, Dasabuvir von NS5B. In einer Phase 2 Studie über 12 Wochen konnten mit diesen Medikamenten + Ribavirin einer SVR in 96 – 98% erreicht werden (nicht vorbehandelte Pat., GT 1)
- In dieser Phase 3 Studie soll nun die Rolle von Ribavirin evaluiert werden bei Pat. mit Genotyp 1a oder 1b



aus: Liang et al., NEJM 2013, 368: 1907

PEARL-III und PEARL-IV: Doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Funded by AbbVie)

12 wöchige Behandlung mit ABT-450/r mit Ombitasvir und Dasabuvir +/- Ribavirin in unbehandelten Pat. mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1a (PEARL IV) oder 1b (PEARL III)

Studienpopulation

Einschlusskriterien:

- 18-70 Jahre
- chronische HCV-Infektion Genotyp 1a oder 1b, HCV-RNA >10'000 IU/ml
- keine vorherige Behandlung
- 1a: Kanada, USA, GB 1b: Europa, Israel, Russland, USA
- keine Zirrhose (Biopsie, Elastographie, Fibrotest)

Ausschlusskriterien:

- Coinfektion HIV oder HBV
- non-GT-1a oder -1b
- IVDU, Alkoholabusus

Studiendesign (Fig.1)

- Stratifizierung bezüglich IL28B-Genotyp
- Randomisierung bezüglich Ribavirin (1200mg >75kg oder 1000mg <75kg) oder Placebo
- Studienmedikamente: ABT 450mg + Ritonavir 100mg + Ombitasvir 25 mg (1 x tgl.) plus Dasabuvir 250mg 2 x tgl. +/- Ribavirin
- Kontrollen Zeitpunkt 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 Wochen inkl. HCV-RNA
- Patients followed bis 48 Wochen nach Behandlungsende
- Virologisches Versagen (= Behandlungsstopp): Anstieg gegenüber Nadir von > 1 log oder messbare Virämie zum Zeitpunkt Woche 6 oder erneut messbare Virämie nach einmal supprimierter Viruslast
- Relapse = Erneut messbare Viruslast nach supprimierter Viruslast bei Behandlungsende
- End Punkte
 - o SVR zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Behandlungsende als primärer Endpunkt mit non-Inferiorität zu historischer Behandlung mit Telaprevir/IFN/RBV (72%-80%)
 - o Sekundäre Endpunkte:
 - SVR: non-Inferiorität RBV+ versus RBV-, Hb < untere Norm, Virologisches Versagen, Relapse
- Statistik
 - o Modifizierte Intention to treat Population (mind. 1 Dosis erhalten)
 - o Fixed sequence testing Plan bezüglich prim. und sek. Endpunkte gemäss Appendix

Resultate

Tab.1 Baseline Characteristics

1a	+ RBV n=100	1a – RBV n=205	1 b + RBV n=210	1b – RBV n=209
91% Nordamerika			77% Europa	
Metavir F0/F1	63%	64%	71%	67%

Fig.2 Outcome

SVR (12 Wochen post-treatment)

1a + RBV	1a – RBV	1b + RBV	1b – RBV
97%	90%	99.5%	99%
<u>Virologic failure</u>			
1%	3% (mit NW von Res.mutationen)	0.5%	0%
<u>relapse</u>			
1%	5%	0%	0%
RBV -	inferior		non-inferior

