

Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection (ASTRAL 2 und ASTRAL 3)

G.R. Foster et al., NEJM 373;27, December 31, 2015

Hintergrund

- HCV Genotyp 2/3 für 35% der weltweiten HCV-Infektionen verantwortlich (58mio Pat.)
- Vorkommen v.a. in niedriglohn-Ländern (Asien, Subsahara-Afrika, Lateinamerika, Osteuropa)
- Vor DAA wurden Genotyp 2/3 als „easy-to-treat“ zusammengefasst, allerdings zeigt Genotyp 3 schnellere Progression der Erkrankung und niedrigere Response-Rate als Genotyp 2, v.a. bei Patienten mit Leberzirrhose und St.n. erfolgloser Therapie.
- Standardtherapie Sofosbuvir/Ribavirin: Genotyp 2: 12-20 Wochen, Genotyp 3: 24 Wochen. (Bekannte UAW von Ribavirin: Hb-Abfall, teratogen)
- Mit einer einfacheren, nebenwirkungsarmen und auf alle Genotypen anwendbaren Therapie könnte auf die (teure) Genotyp-Testung und das Monitoring während der Therapie verzichtet werden und so ein kostengünstigere Variante für Länder mit mittlerem Einkommen ermöglichen.
- Sofosbuvir: NS5B Polymerase-Inhibitor, zugelassen für HCV Genotyp 2+3 kombiniert mit Ribavirin.
- Velpatasvir: NS5A-Inhibitor mit antiviraler Wirkung gegen alle Genotypen. → In Phase2 Studien 12 Wochen Therapie erfolgreich.

Studienziel

- Untersuchung der Wirkung von Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir auf Hepatitis C Genotyp 2/3 (Incl. Patienten mit Leberzirrhose und St.n. erfolgloser Therapie) im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie.

Methode

- Zwei Randomisierte (**ASTRAL 2+3**), kontrollierte, Phase 3-Multicenterstudien, 1:1 randomisiert
 - **400mg Sofosbuvir/100mg Velpatasvir (S/V) 1x/d für 12 Wochen** vs.
 - **400mg Sofosbuvir/Ribavirin (S/R) für 12 Wochen (Genotyp 2) bzw. 24 Wochen (Genotyp 3)**
 - Ribavirin 2x/d Gewichtsadaptiert (1000mg/d Gewicht <75kg, 1200mg/d Gewicht ≥ 75kg)
- **ASTRAL 2**: 51 Zentren in USA 10/14-12/14; **ASTRAL 3**: 76 Zentren in USA, Kanada, Europa, Australien, Neuseeland 07/14-12/14
- Einschlusskriterien: >18 Jahre, HCV mind. 6 Monate (incl. kompensierte Leberzirrhose, St.n. Interferonbasierter Therapie). Ausschlusskriterien: St.n. Therapiestopp wg. Adverse event, dekompensiert Leberzirrhose.
- Screening: incl. HCV RNA, IL28B-Genotyp, Sequenzierung NS5A und NS5B Polymorphismen bei Screening und Therapieversagen.
- Primärer Endpunkt: SVR (<15IU/ml) in Woche 12 nach Therapiestopp.
- Statistische Analyse: Non-inferiority der SVR-Rate von S/V versus S/R, Powerberechnung, 2-seitiger stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Ergebnisse:

- Einschluss (Figure S1+S2): **ASTRAL 2**: 317 Screening, 266 Therapie. **ASTRAL 3**: 652 Screening, 552 Therapie
- Baseline Characteristics (Table 1): Keine Unterschiede, v.a. weiße Männer, non-CC IL28B Genotyp (Reduziertes Therapieansprechen), **ASTRAL 2**: 14% Zirrhose, 14-15% St.n. Therapieversagen, **ASTRAL 3**: 29-30% Zirrhose, 26% St.n. Therapieversagen.
- Therapieerfolg:
- **ASTRAL 2**: SVR 12 Wochen nach Therapiestopp: 99% S/V vs. 94% S/R (**Tabelle 2**)
 - **S/V Gruppe**: Kein virologisches Versagen, 1 Pat. Therapieabbruch nach 1 Tag wg. UAW,

- **S/R Gruppe:** 6 (5%) mit Relapse nach Therapiestopp, 2 Lost to follow-up
- **ASTRAL 3:** SVR 12 95% S/V 12 Wochen vs. 80% S/R 24 Wochen (**Tabelle 2**)
 - **S/V Gruppe:** 11 (4%) mit Relapse nach Therapiestopp (*Table S4*), 2 Lost to follow-up.
 - **S/R Gruppe:** 38 (14%) Relapse nach Therapie, 1 virologisches Versagen während Therapie, 6 lost to follow-up, 4 Stopp Therapie wg. AE, 2 Rückzug Einverständnis, 2 verstorben, 1 Therapiestopp vor supprimierter VL.
- **ASTRAL 3:** SVR abhängig von
 - Zirrhose: S/V 91% vs 97% (ohne) S/R 66% vs. 87% (ohne)
 - vorheriger Therapie: S/V 90% SVR vs. 97% (ohne) S/R 63% vs. 86% (ohne)
 - Zirrhose und St.n. Therapie: 89% (S/V) vs. 58% (S/R)
- Virologisches Versagen ohne Korrelation zu IL28B Genotyp.
- Resistenztestung:
 - **ASTRAL 2:** Trotz 60% NS5A und 10% NS5B Polymorphismen kein Virologisches Versagen.
 - **ASTRAL 3:** 43 (16%) NS5A Polymorphismen → 38 (88%) SVR
 - 25 Patienten mit Y93H Variante: 21 (84%) SVR.
 - 231 ohne NS5A Polymorphismen: 225 (97%) SVR.
 - 10 Patienten NS5B Polymorphismen → Alle SVR.
- Adverse events: ASTRAL 2: 4x SAE (2x S/V, 2x S/R) (S/V 1 Pneumonie, 1 Enteritis)(S/R (1 Arthralgie, 1 Depression) ASTRAL 3: 6 Patienten (2%) mit S/V, 15 (5%) mit S/R. S/R: 9 (3%) Therapiestopp wegen AE

Diskussion

- 12 Wochen Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir 1x/d ist der bisherigen Standardtherapie mit Sofosbuvir/Ribavirin (12 bzw. 24 Wochen) überlegen.
- Weniger AE und Laborveränderungen in der S/V-Gruppe
- Ein Ribavirin-freies Regime erlaubt die Therapie auch bei Zirrhose und Patienten mit vorangegangener Therapierversagen oder anderen Kontraindikationen für Ribavirin.
- Kein Patient mit Genotyp 2 hatte ein virologisches Versagen trotz vorangegangener Therapie und Zirrhose → ASTRAL 1 zeigt ebenfalls 100% SVR bei Genotyp 2.
- **Genotyp 3:** Weiterhin schwieriger zu behandeln, v.a. bei Patienten mit Zirrhose (Sofosbuvir/Daclatasvir 63% SVR) → S/V mit besseren Ergebnisse auch bei Zirrhose, kürzere Therapie (12 Wochen vs. 24 Wochen), weniger Nebenwirkungen.
- **Genotyp 2:** Anwesenheit von NS5A und NS5B Resistenzassoziierten Varianten ohne erhöhtes Therapieversagen → **Genotyp 3** SVR 97% ohne Varianten, 88% mit NS5A Variante, 84% mit Y93H Variante → Weitere Forschung notwendig um SVR zu erhöhen (längere Therapiedauer, 3. Substanz z.B. Ribavirin, anderes DAA?).

Limitationen:

- Studiendesign/Aufbau, Datensammlung, Statistik durch Gilead (Review durch unabhängiges Komitee)
- Erste Fassung des Manuskripts durch Gilead-Mitarbeiter.
- Wenig Dunkelhäutige/asiatische Patienten (Übertragung auf hauptsächlich betroffene Länder?)
- Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht erfasst → ASTRAL 4
- Wichtige Studie für Pat. Mit Hepatitis C Genotyp 2+3 für neue Therapieoptionen.