

Viekirax/Exviera – inovatyvi terapija HCV pacientų gydymui be interferono

Jolanta Zaikauskienė, AbbVie

2015/06/12

Klaipėda



abbvie

AI 1659270 | DE/HCV/0615/0513



viekirax[®]
ombitasvir / paritaprevir /
ritonavir tablets



exviera[®]
dasabuvir tablets

3D: Viekirax/Exviera – terapija be interferono



Kaip ir AbbVIE

AbbVie režimo vaistiniai preparatai

PARITAPREVIRAS (ABT-450)

NS3/4A proteazės inhibitorius

OMBITASVIRAS (ABT-267)

NS5A inhibitorius

DASABUVIRAS (ABT-333)

NS5B polimerazės nenukleozidų inhibitorius

3 skirtingi antivirusiniai vaistiniai preparatai su skirtingais veikimo mechanizmais, ir nepersidengiančiais atsparumo atsiradimo profiliais, gali paveikti HCV virusą įvairiuose jo dauginimosi ciklo etapuose.

1. Viekirax plėvele dengtos tabletės (ombitasviras/paritapreviras/ritonaviras) , Produkto Charakteristikų Santrauka , 2015
2. Exviera plėvele dengtos tabletės (dasabuviras) Produkto Charakteristikų Santrauka , 2015

Viekirax/Exviera gydymo efektyvumo klinikinių studijų programa

Ciroze nesergančių pacientų populiacijos saugumo duomenų santrauka pagrįsta dvejais placebo kontroliuojamais tyrimais

SAPPHIRE-I

(GT1, anksčiau negydyti tiriamieji, placebo kontroliuojamas; n=631)

SAPPHIRE-II

(GT1, P/R anksčiau gydyti tiriamieji, placebo kontroliuojamas; n=394)

Klinikinis tyrimas pacientams, sergantiems kompensuota kepenų ciroze

TURQUOISE-II*

(GT1, anksčiau negydyti ir P/R gydyti, su kompensuota kepenų ciroze; n=380)

Klinikinis tyrimas pacientams, sergantiems GT1a ir GT1b, be cirozės, įtraukiant anksčiau negydytus ir P/R ± RBV gydytus tiriamuosius

PEARL-II*

(GT1b, P/R anksčiau gydyti; n=179)

PEARL-III

(GT1b, anksčiau negydyti; n=419)

PEARL-IV

(GT1a, anksčiau negydyti; n=305)

Išsamią klinikinio vystymo programą sudarė:

- Šeši atsitiktinės imties klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo daugiau nei 2300 HCV GT1 užsikrėtusių tiriamųjų, su įvairiu ligos profiliu

*Open-label

Viekirax/Exviera gydymo efektyvumo klinikinių studijų rezultatai

| TYRIMAS | POPULIACIJA | REŽIMAS | SVR12 | Atkrytj patyrė | Virusologinę nesėkmę patyrė |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|-----------------------------|
| SAPPHIRE-I ^{1,2} (n=631) | GT1, be cirozės, negydyti | viekirax + exviera + RBV 12 sav. (n=473) placebo 12 sav. (n=158) | 96% | 1.5% | 0.2% |
| SAPPHIRE-II ^{1,2} (n=394) | GT1, be cirozės, anksčiau gydyti | viekirax + exviera + RBV 12 sav. (n=297) placebo 12 sav. (n=97) | 96% | 2.4% | 0% |
| TURQUOISE-II ^{1,2} (n=380) | GT1, negydyti ir gydyti su kompensuota kepenų ciroze (Child- Pugh A) | viekirax + exviera + RBV 12 sav. (n=208) viekirax + exviera + RBV 24 sav. (n=172) | 92% 97% | 5.9% 0.6% | 0.5% 1.7% |
| PEARL-II ^{1,2} (n=179) | GT1b, be cirozės, anksčiau gydyti | viekirax + exviera + RBV 12 sav. (n=88) viekirax + exviera – RBV 12 sav. (n=91) | 98% 100% | 0% | 0% |
| PEARL-III ^{1,2} (n=419) | GT1b, be cirozės, negydyti | viekirax + exviera + RBV for 12 sav. (n=210) viekirax + exviera – RBV for 12 sav. (n=209) | 99.5% 100% | 0% | 0.5% 0% |
| PEARL-IV ^{1,2} (n=305) | GT1a, be cirozės, negydyti | viekirax + exviera + RBV 12 sav. (n=100) viekirax + exviera – RBV 12 sav. (n=205) | 97% 90% | 1% 5% | 1% 2.9% |

Viekirax plėvele dengtos tabletės (ombitasviras/paritapreviras/ritonaviras) , Produkto Charakteristikų Santrauka , 2015
Exviera plėvele dengtos tabletės (dasabuviras) Produkto Charakteristikų Santrauka , 2015

Viekirax/Exviera: klinikinių tyrimų programa specialiose pacientų populiacijose

II b fazės klinikiniai tyrimai, skirti specialioms pacientų grupėms

Pacientai po kepenų transplantacijų

CORAL-I
(GT1 infekcija po kepenų transplantacijos, fibrozės stadija pagal METAVIR 2 arba mažiau; n=34)

Pacientai su ŽIV koinfekcija

TURQUOISE-I
(GT1, HCV/HIV-1 koinfekcija, ± kompensuota cirozė, anksčiau negydyti arba gydyti P/R terapija; n=63)

Pacientai, kuriems taikoma pakeičiamoji opioidų terapija (POT)

M14-103
(GT1, be cirozės, kuriems taikoma POT; n=38)

GT4

PEARL-I
(GT4, negydyti, be cirozės ir anksčiau gydyti P/R; n=135)

Viekirax/Exviera gydymo efektyvumo rezultatai specialiose pacientų populiacijose

| Tyrimas | Populiacija | Režimas | SVR12 | Patyrė atkrytį | Patyrė virusologinę nesėkmę |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|-----------------------------|
| CORAL I^{1,2} | GT1 infekcija po kepenų transplantacijos, fibrozės stadija pagal METAVIR 2 arba mažiau; n=34) | viekirax + exviera + RBV 24 sav. | 97% | 2.9% | 0% |
| TURQUOISE-I^{1,2} (n=63) | GT1, HCV/ŽIV-1 koinfekcija, ± Kompensuota cirozė, anksčiau negydyti arba gydyti P/R | viekirax + exviera + RBV 12 sav. (n=31) viekirax + exviera + RBV 24 sav. (n=32) | 94% 91% | 3.2% 6.3%* | 0% 3.1% |
| M14-103^{1,2} (n=38) | GT1, POT be cirozės | viekirax + exviera + RBV 12 sav. | 97% | 0% | 0% |
| PEARL-I^{1,2} (n=135) | GT4, be cirozės | viekirax + RBV 12 sav. (n = 42) | 100% | 0% | 0% |
| | anksčiau negydyti: | viekirax – RBV 12 sav. (n = 44) | 91% | 4.5% | 2.3% |
| | anksčiau gydyti P/R režimu: | viekirax + RBV 12 sav. (n = 49) | 100% | 0% | 0% |

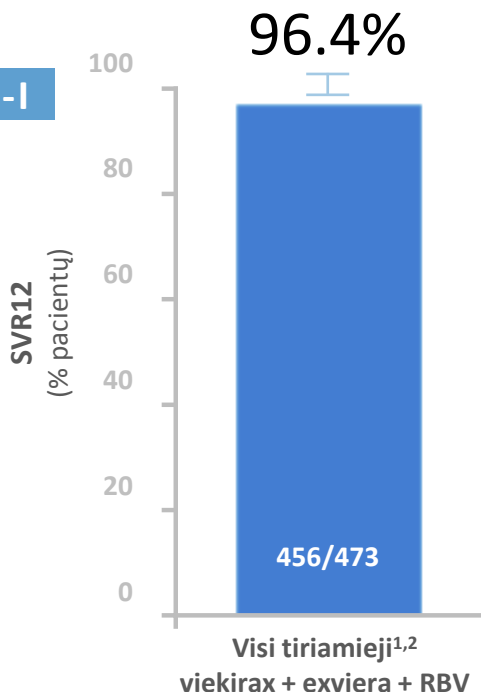
*Both relapses appear to have resulted from reinfection

Klininių studijų
rezultatai: GT1 ciroze
nesergantys pacientai

Anksčiau negydyti pacientai: ITT SVA12 dažnis po gydymo Viekirax + Exviera + RBV režimu

HCV GT1^{1,2}

SAPPHIRE-I



Bendras ITT SVR12 buvo 96.4%
(95% CI, 94.7–98.1)^{1,2}

1. Viekirax tablets (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

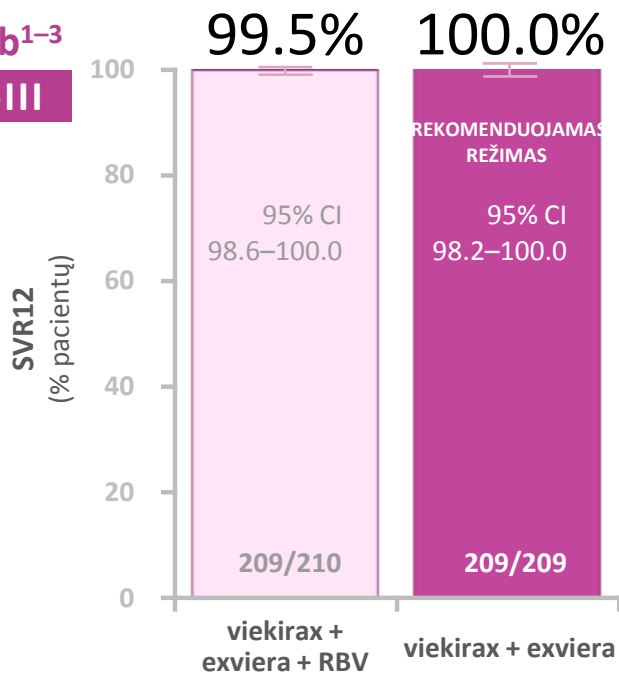
2. Exviera tablets (dasabuvir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

Error bars: 95% CI

Anksčiau negydyti pacientai: ITT SVA12 dažnis po gydymo Viekirax + Exviera ± RBV režimu

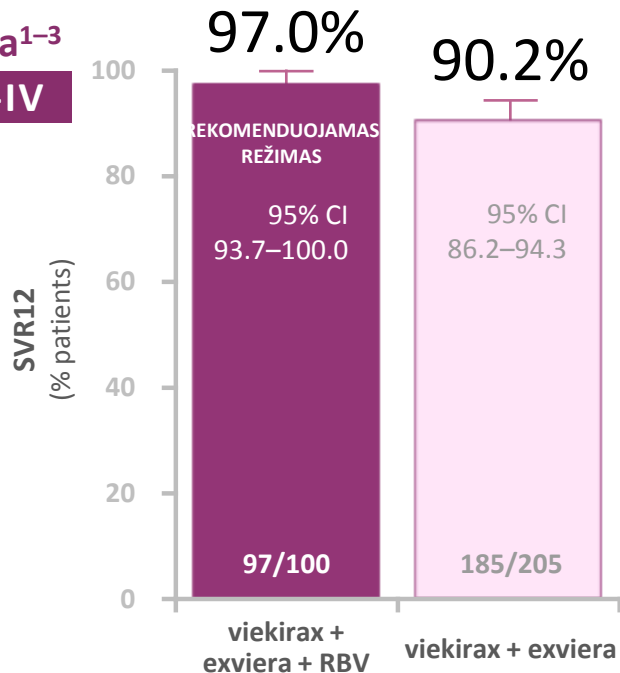
HCV GT1b¹⁻³

PEARL-III



HCV GT1a¹⁻³

PEARL-IV



1. Ferenci P, et al. N Eng J Med 2014;370:1983–92; 2. Viekirax tablets (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

3. Exviera tablets (dasabuvir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

Dauguma šalutinių poveikių visose tiriamųjų grupėse buvo lengvi

| Šalutinis poveikis, n (%) | SAPPHIRE-I ^{1†} | | REKOMENDUOJAMAS REŽIMAS | | | |
|---------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| | viekirax + exviera + RBV (n=473) | Placebo (n=158) | viekirax + exviera + RBV (n=210) | viekirax + exviera (n=209) | viekirax + exviera + RBV (n=100) | viekirax + exviera (n=205) |
| Bet kuris ŠP | 414 (87.5) | 116 (73.4)* | 168 (80.0) | 140 (67.0)* | 92 (92.0) | 169 (82.4)* |
| Nuovargis | 164 (34.7) | 45 (28.5) | 51 (24.3) | 49 (23.4) | 46 (46.0) | 72 (35.1) |
| Galvos skausmas | 156 (33.0) | 42 (26.6) | 45 (21.4) | 48 (23.0) | 25 (25.0) | 58 (28.3) |
| Pykinimas | 112 (23.7) | 21 (13.3)* | 23 (11.0) | 9 (4.3)* | 21 (21.0) | 28 (13.7) |
| Niežėjimas | 80 (16.9) | 6 (3.8)* | 25 (11.9) | 11 (5.3)* | 10 (10.0) | 12 (5.9) |
| Nemiga | 66 (14.0) | 12 (7.6)* | 19 (9.0) | 7 (3.3)* | 17 (17.0) | 16 (7.8)* |
| Viduriavimas | 65 (13.7) | 11 (7.0)* | 9 (4.3) | 13 (6.3) | 14 (14.0) | 33 (16.1) |
| Silpnumas | 57 (12.1) | 6 (3.8)* | – | – | – | – |
| Bėrimas | 51 (10.8) | 9 (5.7) | – | – | – | – |

*P<0.05 between treatment groups;

†Common AEs were those that occurred in >10% of patients in either group during study treatment

AE = adverse event

1. Feld J, et al. *N Engl J Med* 2014;370:1594–603. 2. Ferenci P, et al. *N Engl J Med* 2014;370:1983–92.

Anksčiau negydyti pacientai: laboratoriniai tyrimų nuokrypiai

| rodiklis, n (%) | RECOMMENDED REGIMEN | | | | |
|------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| | SAPPHIRE-I ¹ | PEARL-III ² | | PEARL-IV ² | |
| | viekirax + exviera + RBV (n=473) | viekirax + exviera + RBV (n=210) | viekirax + exviera (n=209) | viekirax + exviera + RBV (n=100) | viekirax + exviera (n=205) |
| ALT >5X ULN | 4/469 (0.9) | 2 (1.0) | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.5) |
| AST >5X ULN | 3/469 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Šarminė fosfatazė >5X ULN | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Visas bilirubinas >3X ULN | 13/469 (2.8) | 12 (5.7) | 1 (0.5) | 3 (3.0) | 1 (0.5) |
| Hemoglobinas | | | | | |
| 2 laipsnis (≤10 g/dL) | 27/469 (5.8) | 18/210 (8.6) | 0 | 3 (3.0) | 0 |
| 3 laipsnis (<8–6.5 g/dL) | 0 | 1/210 (0.5) | 0 | 1 (1.0) | 0 |
| 4 laipsnis (<6.5 g/dL) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

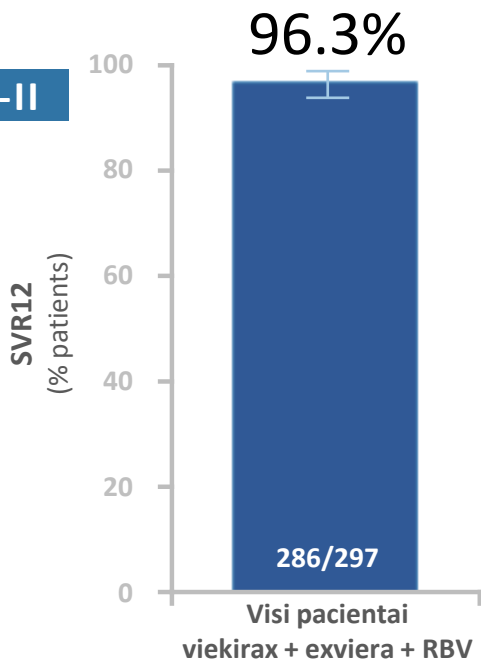
No patient discontinued study drug due to laboratory abnormalities; No patients met the criteria for Hy's law; Elevations in bilirubin were related to transporter OATP1B1/1B3; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase

1. Feld J, et al. N Engl J Med 2014;370:1594–603.
2. Ferenci P, et al. N Engl J Med 2014;370:1983–92.

P/R anksčiau gydyti pacientai: ITT SVR12 dažnis

HCV GT1

SAPPHIRE-II



Bendras ITT SVR12 dažnis buvo 96.3%
(95% CI, 94.2–98.4)

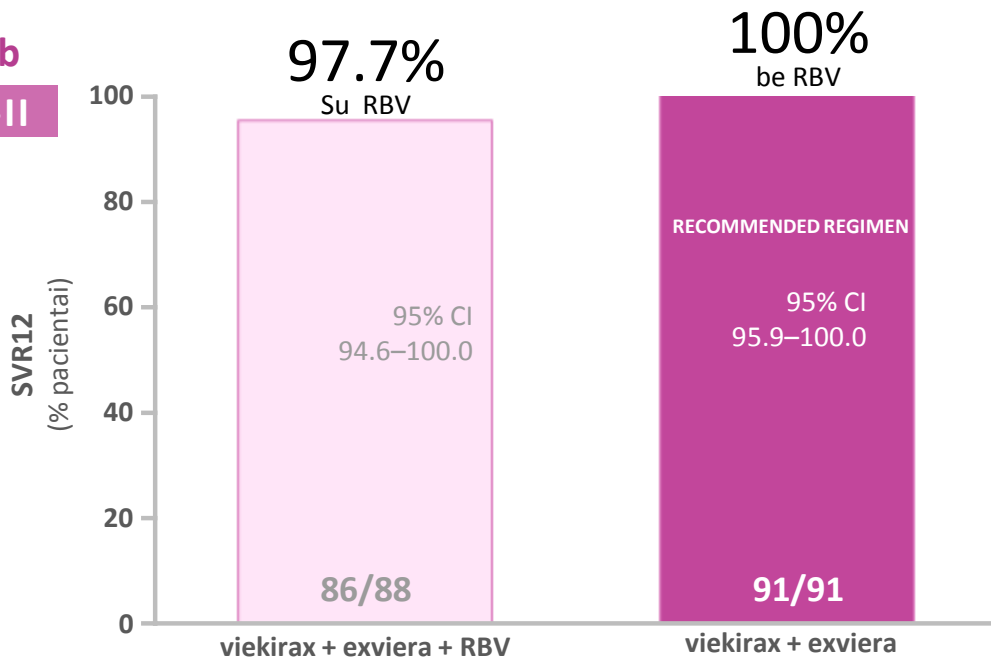
Zeuzem S, et al. *N Engl J Med* 2014;370:1604–14.

Error bars: 95% CI

P/R režimu anksčiau gydyti pacientai: ITT virusologinio atsako rodikliai

HCV GT1b

PEARL-II



100% SVR12

12-savaičių gydymas viekirax + exviera yra rekomenduojamas pacientams, sergantiems GT1b be cirozės

viekirax + exviera režimas nebuvo pranašesnis lyginant su viekirax + exviera + RBV režimu (95% CI skirtumas tarp SVR12 rodiklių, -0.4% to 7.2%)

1. Viekirax tablets (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

2. Exviera tablets (dasabuvir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

GT1, pacientai po kepenų transplantacijos

Pradinės pacientų, po kepenų transplantacijos su pasikartojančiu GT1 HCV¹⁻³, charakteristikos

| | | viekirax + exviera + RBV (n=34) |
|--------------------------------------------|-----------|---------------------------------|
| Laikas po transplantacijos, vidurkis(mėn.) | | 47.9 |
| Vyrai (%) | | 79.4 |
| Amžiaus vidurkis (metai) | | 59.6 |
| Fibrozės stadija (%) | F0–F1/F2 | 55.9/44.1 |
| IL28B be CC (%) | | 76.5 |
| HCV potypis (%) | GT1a/GT1b | 85.3/14.7 |
| HCV RNA vidurkis(log ₁₀ IU/mL) | | 6.6 |
| Imunosupresantai (%) | TAC/CSA | 85.3/14.7 |
| Kreatinino klirensas, vidurkis(mL/min) | | 90.5 |
| Vid. ALT (U/L) | | 78.9 |
| Vid. AST (U/L) | | 63.9 |
| Vid. GGT (U/L) | | 170.3 |

1. Viekirax tablets (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

2. Exviera tablets (dasabuvir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

3. Mantry PS, et al. Oral presentation 198 at 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 7–11, 2014, Boston, MA.

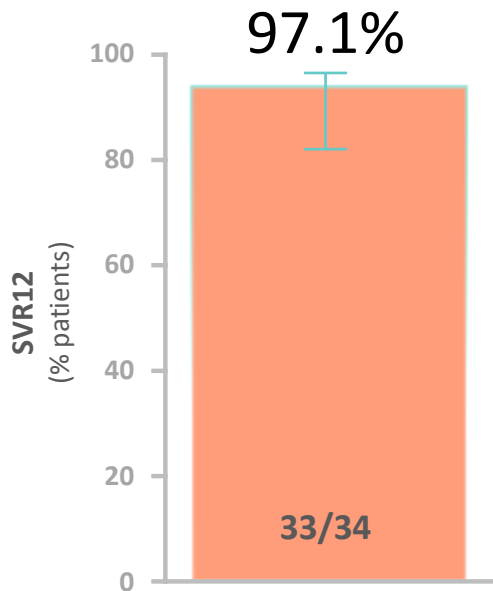
ALT = alanine transaminase;

ASR = aspartate transaminase;

GGT = gamma-glutamyl transferase

Vaistų efektyvumas pacientų po kepenų transplantacijos tarpe

viekirax + exviera + RBV^{1,2}



97.1% SVR12

Priežastys, dėl kurių nepasiektas SVR

Vienas pacientas patyrė virusologinį atkrytį (trečią dieną po gydymo)

Atkryčio metu buvo matomi pokyčiai (amino rūgštis rodikliai R155K NS3 proteazėje, M28T+Q30R NS5A, ir G554S NS5B), kurių nebuvo pradžioje gydymo³

1. Viekirax tablets (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

2. Exviera tablets (dasabuvir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

3. Mantry PS, et al. Oral presentation 198 at 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 7–11, 2014, Boston, MA.

No patients were lost to follow-up and none had a virologic breakthrough

GT1, pacientai, sergantys
kompensuota kepenų ciroze

TURQUOISE-II: tyrimo tikslas ir tyrimo schema

Atsitiktinės imties, atviras, III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 380 HCV GT1 anksčiau negydytų ir P/R režimu anksčiau gydytų pacientų su kompensuota kepenų ciroze



- 220 GT1 pacientų anksčiau gydytų P/R režimu; iš kurių 137 nesulaukė jokio atsako į P/R gydymą (62%)¹⁻³
- Pirminė analizė: SVR12 (HCV RNA <LLOQ [25 iu/ml] 12 savaičių po gydymo)¹

1. Poordad F, et al. *N Engl J Med* 2014;370:1973–82.

2. Viekirax tablets (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

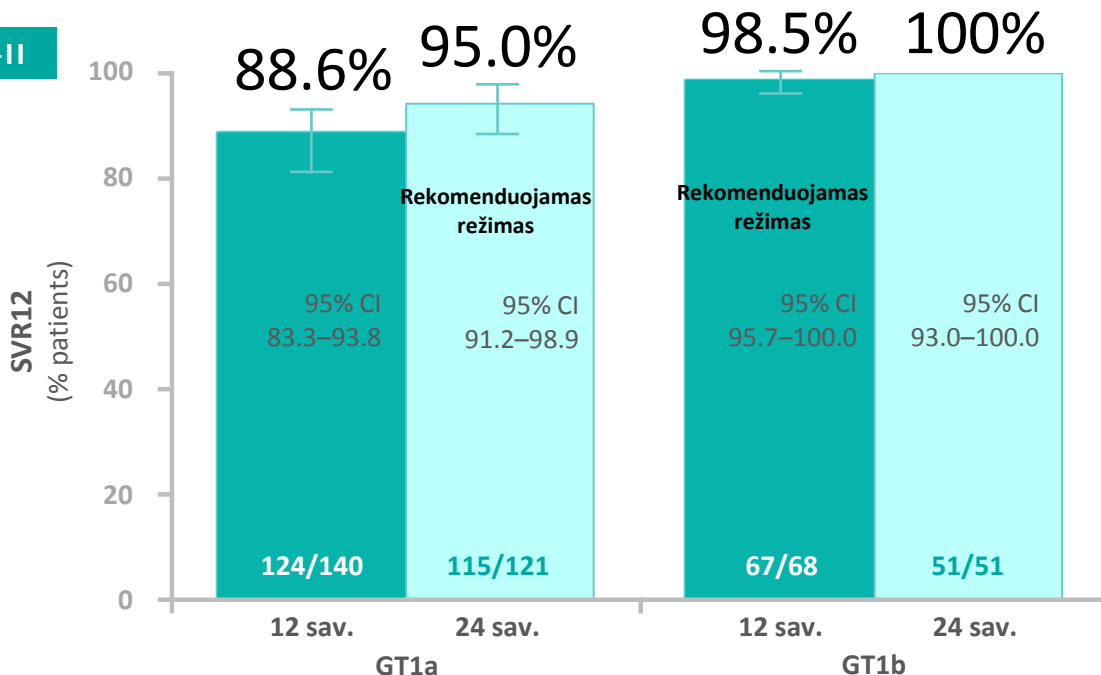
3. Exviera tablets (dasabuvir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

Viekirax + exviera = co-formulated paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, 150 mg/100 mg/25 mg QD; *dasabuvir*; *RBV* = ribavirin; *GT* = genotype; *P/R* = peginterferon/ribavirin; *SVR12* = sustained virologic response at week 12 post-treatment; *LLOQ* = lower limit of quantification

SVA12 dažnis anksčiau negydytų ir anksčiau gydytų P/R režimu

viekirax + exviera + RBV

TURQUOISE-II



GT1b pacientų tarpe, SVR dažnis buvo aukštas abiejose: 12 ir 24 savaitių šakose

GT1a pacientų tarpe, SVR dažnis buvo didesnis 24 sav. šakoje

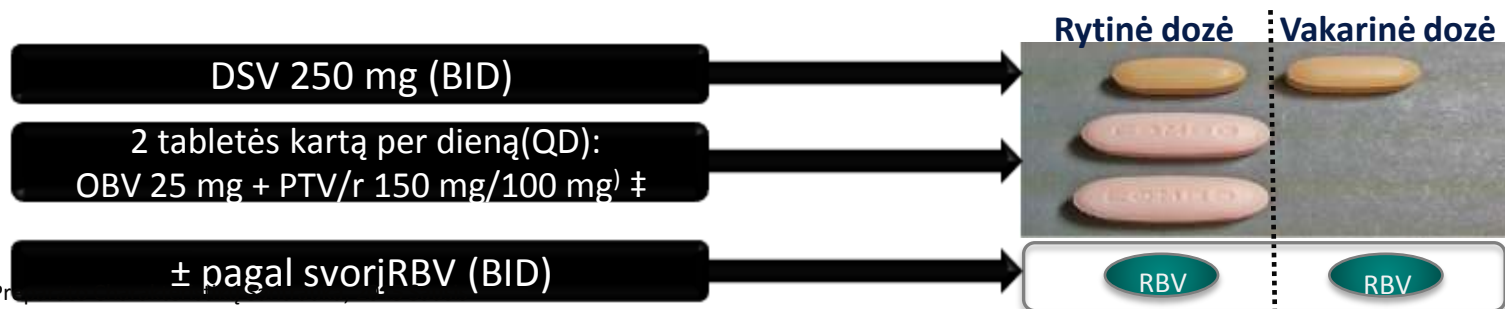
1. Viekirax tablets (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

2. Exviera tablets (dasabuvir) Summary of product characteristics. Maidenhead, UK. AbbVie, Ltd. Jan 2015.

Viekirax/Exviera: Dozavimas ir vartojimo metodas*

| <u>Viekirax</u> | <u>Vartojimo metodas</u> | <u>Dozavimas</u> | <u>Veikimo mechanizmas</u> |
|---------------------------------------|--------------------------|------------------|-------------------------------|
| Ombitasviras (OBV) | Per burną | 25 mg QD | NS5A inhibitorius |
| Paritapreviras/r (PTV/r) [†] | Per burną | 150 mg/100mg QD | NS3/4A proteazės inhibitorius |

| <u>Exviera</u> | <u>Vartojimo metodas</u> | <u>Dozavimas</u> | <u>Veikimo mechanizmas</u> |
|--------------------|--------------------------|------------------|--------------------------------------------|
| Dasabuvir as (DSV) | Per burną | 250 mg BID | NS5B polimerazės nenukležidų inhibitorius. |



Exviera Pr
Viekirax Preparato Charakteristikų Santrauka, 2015 Sausis

Viekirax/Exviera rekomenduojamas vartojimas

| Pacientų grupės | Gydymas * | Trukmė |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| 1b HCV genotipas, nėra kepenų cirozės | Viekirax + Exviera | 12 savaičių |
| 1b HCV genotipas, kompensuota kepenų cirozė | Viekirax + Exviera + ribavirinas | 12 savaičių |
| 1a HCV genotipas, nėra kepenų cirozės | Viekirax + Exviera + ribavirinas * | 12 savaičių |
| 1a HCV genotipas, kompensuota kepenų cirozė | Viekirax + Exviera + ribavirinas * | 24 savaitės |
| 4 HCV genotipas, nėra kepenų cirozės | Viekirax + ribavirinas | 12 savaičių |
| 4 HCV genotipas, kompensuota kepenų cirozė | Viekirax + ribavirinas | 24 savaitės |
| * Pastaba. Pacientams, užsikrėtusiems nežinomo 1-ojo genotipo potipio arba mišria 1-ojo genotipo HCV infekcija, reikia taikyti dozavimo rekomendacijas, skirtas 1a genotipo infekcija užsikrėtusiems pacientams. | | |

- **Viekirax/Exviera** klinikinių tyrimų programoje dalyvavo daugiau nei **2600 pacientų**
- **Pasiektas aukštas SVA (97%*)** visuose **šešiuose III fazės klinikiniuose tyimuose, įvairiose HCV GT1 užsikrėtusiųjų pacientų populiacijose**, įskaitant pacientus, sergančius kompensuota kepenų ciroze, anksčiau gydytus P/R režimu.
- Virusologinis proveržis stebėtas tik 0.5% studijų pacientų, atkrytį po gydymo patyrė 1.3% pacientų
- **II b fazės tyimuose AbbVie režimas įvertintas specialiose pacientų populiacijose**: po kepenų transplantacijos, su ŽIV ko-infekcija, gydomiems pakaitine opioidų terapija.
- **Gydant** viekirax + exviera + RBV **97% SVA12** dažnis pasiektas pacientų, po kepenų persodinimo tarpe, esant lengvam ir vidutinio sunkumo kepenų sutrikimui
- III fazės klinikinis tyrimas išskirtinai tik pacientams su kompensuota ciroze (n=380)
- Dažniausiai pasitaikęs šalutinis poveikis buvo nuovargis ir galvos skausmas

**jungtiniai duomenys apie vaisto efektyvumą, gauti iš III fazės tyrimų, kuomet pacientai buvo gydomi pagal nustatytą režimą.*

Ačiū už dēmesī!

