

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Viekirax®/Exviera® Wirksamkeit im klinischen Alltag bestätigt

H. Leitner

Die Therapie einer chronischen HCV-Infektion mit direkt wirkenden oralen antiviralen Substanzen bringt für nahezu alle Patienten Heilung. Die hohen Raten an anhaltendem virologischem Ansprechen von bis zu 100 % in den Zulassungsstudien konnten in verschiedenen „Real-World“-Studien in der klinischen Praxis bestätigt werden.

Laut epidemiologischen Untersuchungen sind in Österreich rund 27.000 Menschen mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infiziert. Die Schätzungen weisen dabei eine große Breite auf und gehen von 5.000 bis zu 37.000 Infizierten [1]. Gemäß den aktuellen Guidelines der EASL (European Association for the Study of the Liver 2015) ist eine Therapie mit direkten antiviralen Substanzen (DAA – Direct Acting Antivirals) bei allen mit HCV chronisch infizierten Patienten mit kompensierter oder dekompensierter Lebererkrankung indiziert. Da jedoch nicht alle Patienten in nächster Zeit eine DAA-Therapie erhalten können, empfiehlt die EASL, Patienten mit höhergradiger Fibrose (METAVIR-Score F3–F4) oder dekompensierter Zirrhose oder mit HIV- oder HBV-Koinfektionen bevorzugt zu behandeln [2]. In einer 2014 publizierten Arbeit [3] wurde prognostiziert, dass, wenn ab 2016 alle Patienten mit DAA behandelt würden, in den Jahren 2024 bis 2025 die Hepatitis C eine Orphan Disease wäre.

„Die aktuellen Entwicklungen zeigen, dass die Neudiagnosen von HCV-Infektionen in Tirol zurück gehen. Leider liegen für Österreich keine harten Daten vor“, bedauert **Univ.-Prof. Dr. W. Vogel**, Department Innere Medizin, Univ.-Klinik f. Innere Medizin II, Innsbruck. Die Elimination der chronischen HCV-Infektion durch DAAs bei Fibrotestadien < 2 scheitert laut dem Experten jedoch an der Kostenrückerstattung. „Bei der heutigen Kostensituation und Effizienz der Therapie sollte aber jeder diese Therapie erhalten. Wir als Ärzte sind verpflichtet, Menschen zu behandeln“, plädiert Vogel für eine generelle Erstattung der DAA-Therapien bei allen Fibrotestgraden.

■ „Wichtige Daten kommen aus der Real-World-Erfahrung“

Mit der Kombination von Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/r) und Exviera® (Dasabuvir) steht erstmals ein aus drei DAA bestehendes Therapieregime zur Verfügung, mit dem bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion hohe anhaltende virologische Ansprechraten (SVR) erzielt werden können. Das klinische Entwicklungsprogramm umfasst sechs randomisierte klinische Zulassungsstudien mit mehr als 2.300 Patienten in über 25 Ländern [4–9] sowie zahlreiche weitere Phase-II/III-Studien [10]. Diese randomisierten Phase-II- und -III-Studien wurden strikt nach strengen Studienprotokollen mit strengen Ein- und Ausschlusskriterien sowie Kontrolle der Studienmedikation durchgeführt. „Tatsache ist, dass randomisierte, kontrollierte Studien nicht alle klinischen Fragen beantworten können. Wichtige Daten kommen aus der „Real-World“-Erfahrung“, sagt **Priv.-Doz. Dr. Andreas Maieron**, 4. Interne Abteilung, KH der Elisabethinen, Linz.

■ Das Deutsche Hepatitis C-Register (DHC-R)

Es existieren bereits zahlreiche „Real-World“-Studien, die die hohen SVR-Raten aus klinischen Studien bestätigen [11].

Einen großen Datenpool stellt das Deutsche Hepatitis C-Register dar, in dem mittlerweile mehr als 1.000 mit Viekirax®/Exviera® ± Ribavirin behandelte Patienten aus 254 Zentren erfasst sind. 228 Patienten (22 %) haben eine Zirrhose und 598 (59 %) sind vorbehandelt. Insgesamt konnten mit Viekirax®/Exviera® ± Ribavirin je nach Genotyp Heilungsraten zwischen 95 % und 100 % erzielt und damit die Ergebnisse aus den Phase-II- und -III-Studien auch in der klinischen Praxis bestätigt werden (Abb. 1) [12]. Dabei machte es auch so gut wie keinen Unterschied, ob die Patienten eine Zirrhose hatten oder nicht.

„Hinsichtlich der Verträglichkeit von Viekirax®/Exviera® zeigt das DHC-R, dass nicht einmal bei jedem zweiten Patien-

ten Nebenwirkungen auftraten“, berichtet Maieron. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 1 % bis 4 % der Patienten beobachtet. So schließen die Autoren aus den

Daten, dass sich das Therapieregime Viekirax®/Exviera® ± Ribavirin in der klinischen Praxis als ebenso effektiv und sicher erweist wie im klinischen Studienprogramm.

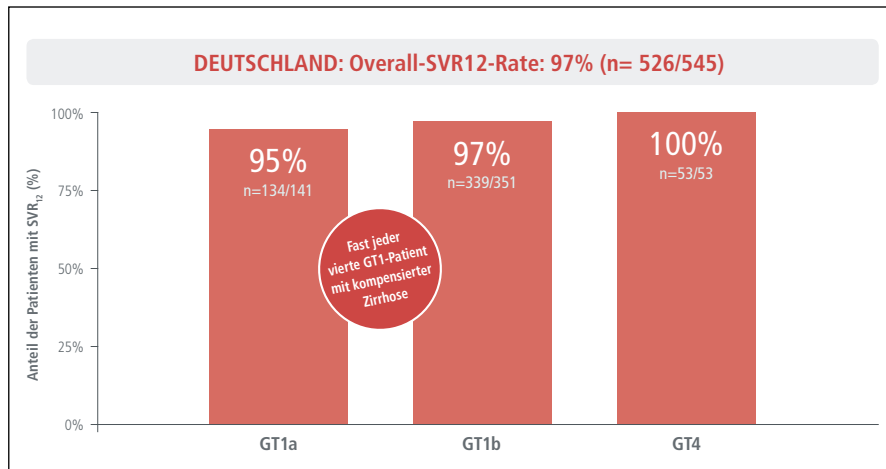


Abbildung 1: Wirksamkeit von Viekirax®/Exviera® bei Genotyp 1 und 4 (mod. nach [12])

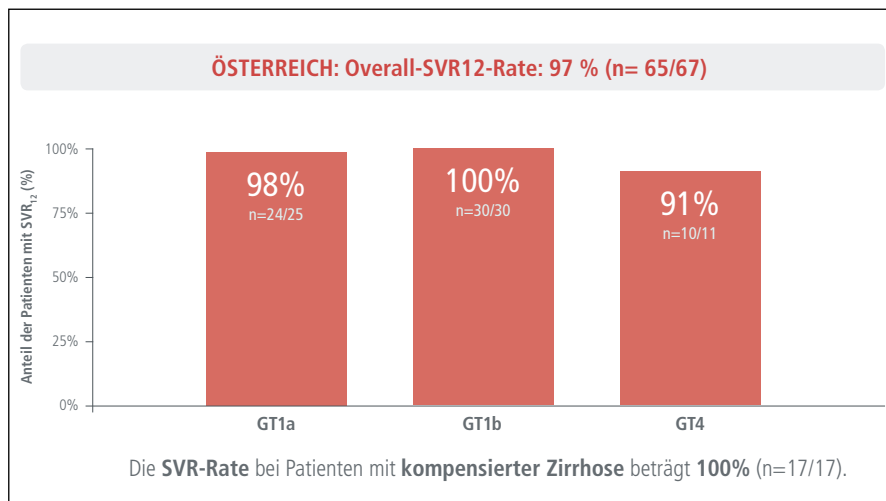


Abbildung 2: Österreichische „Real-life“-Kohorte für GT1 und GT4 (mod. nach [13])

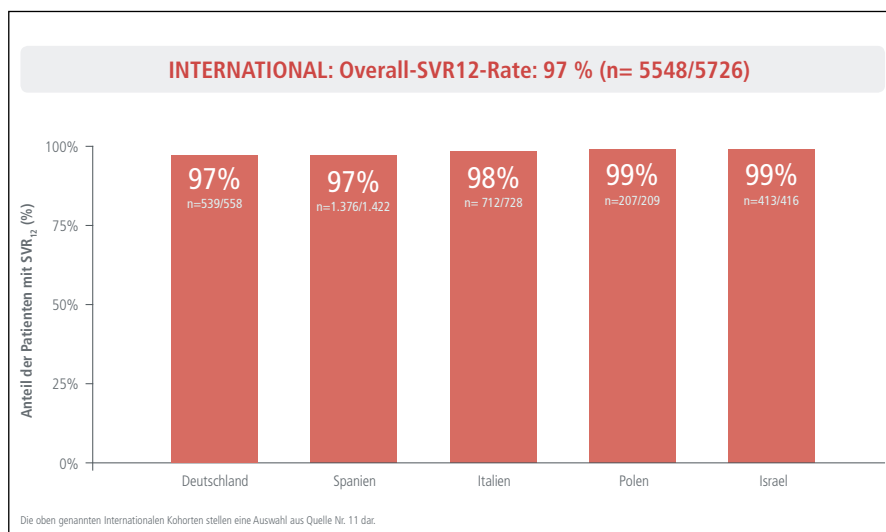


Abbildung 3: Wirksamkeit von Viekirax®/Exviera® im internationalen Ländervergleich (mod. nach [11])

Real-Life-Daten aus Österreich

Anlässlich der Jahrestagung der ÖGGH (Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie), welche im Juni dieses Jahres stattgefunden hat, wurden Ergebnisse einer österreichischen Kohorte präsentiert. Hierbei wurden 73 Patienten mit dem Viekirax®/Exviera®-Regime behandelt und erfasst [13]. 64,4 % der Patienten sind Männer, 23,3 % der Patienten haben eine kompensierte Zirrhose und 51 % sind vortherapiert. Bei 46,4 % lag eine Infektion vom GT 1b, bei 38,4 % vom GT 1a und bei 15 % vom GT 4 vor. Insgesamt wurde in diesem Kollektiv eine Ansprechrate von 97 % erzielt (Abb. 2).

Maieron berichtet darüber hinaus von den Erfahrungen am KH der Elisabethinen in Linz, in dem bisher 67 Patienten mit Viekirax®/Exviera® behandelt wurden. Auch in dieser Kohorte lag die SVR-Rate bei 97 %.

Internationale Real-World-Metaanalyse mit über 5.700 Patienten

Die hohen Ansprechraten in Österreich und Deutschland spiegeln somit die internationalen Erfahrungen wider. In einer rezent publizierten Metaanalyse von 19 „Real-World“-Studien, in welche die Daten von insgesamt 5.726 Patienten aus aller Welt inkludiert worden waren, zeigte sich ebenfalls eine Heilungsrate von 97 % [11] (Abb. 3). Auch hier war das virologische Ansprechen unabhängig davon, ob eine Zirrhose vorlag oder nicht. Ein Zeichen für die gute Verträglichkeit des Viekirax®/Exviera® ± RBV-Regimes ist, dass nur 3 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen. Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass das Viekirax®/Exviera® ± RBV-Regime das Versprechen aus den klinischen Studien, Ansprechraten von bis zu 100 % zu erzielen, auch im klinischen Alltag erfüllt.

Literatur:

1. Iyengar S et al. Prices, costs, and affordability of new medicines for Hepatitis C in 30 countries: An economic analysis. PLoS Med 2016; 13: e1002032.
2. Pawlotsky et al. EASL Recommendations on treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol 2015; 63: 199–236.
3. Wedemeyer H et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. J Viral Hepatitis 2014; 21 (Suppl. 1): 60–89.
4. Press Release AbbVie Jan 2016. European Commission Grants Marketing Authorizations for AbbVie's VIEKIRAX® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tablets) + EXVIERA® (dasabuvir tablets) for the Treatment of Chronic Hepatitis C.
5. Feld JJ et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370: 1594–603.
6. Zeuzem S et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370: 1604–14.
7. Andreone P et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieve 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology 2014; 147: 359–65 (e1).
8. Ferenci P et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370: 1983–92.
9. Poordad F et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370: 1973–82.
10. Fachinformation Viekirax®, Stand April 2016.
11. Pogorzelska R, Flisiak R. Real-world experience with ombitasvir/paritaprevir boosted with ritonavir and possibly combined with dasabuvir and ribavirin in HCV infection. Clinical and Experimental Hepatology 2016; 2: 34–7.
12. Hinrichsen H et al. Real-World Safety and Effectiveness of Ombitasvir/Paritaprevir/r ± Dasabuvir ± Ribavirin in the German Hepatitis C Registry. 51st Annual Meeting of the EASL, 16 April 2016, Barcelona (E).
13. Hametner S et al. Therapieansprechen bei Patienten mit HCV Infektion unter Einsatz des Abbvie Regimes in einer „real-life Kohorte“. ÖGGH 2016, Wien.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-mail: hl@teamword.at

Expertenkommentare



„Es ist beeindruckend, dass sich die Zahlen der klinischen Studien in die klinische Realität übersetzen lassen. Heute ist nicht die Heilung der Hepatitis C-Infektion das Problem, sondern Patienten in Therapie zu bringen, indem Zugangsbeschränkungen aufgehoben werden.“

OA Priv.-Doz. Dr. Andreas Maieron, KH der Elisabethinen, Linz



„Unsere eigenen Daten zeigen, dass wir 49 von 50 Patienten mit Viekirax®/Exviera® heilen konnten. Diese Heilungsrate von 98 % bestätigt die Studiendaten 1:1. Die Verträglichkeit des Regimes ist sehr gut. Die Patienten haben meist keine Nebenwirkungen.“

Univ.-Prof. Dr. Rudolf Stauber, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz



„Genotyp 1-Patienten können mit einer 12-wöchigen Therapie bestehend aus Viekirax® und Exviera® zu nahezu 100 Prozent geheilt werden, wobei kaum Nebenwirkungen auftreten. Es hat sich gezeigt, dass die hervorragenden Heilungsraten aus den Phase III-Studien auch in Real-Life-Kohorten nachvollzogen werden können.“

Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Gschwantler, Wilhelminenspital, Wien



„In der Evolution der Therapie für Patienten mit chronischer Hepatitis war die Einführung von Viekirax® und Exviera® ein echter Meilenstein. Mit dieser Kombination konnten wir selbst in ribavirinfreien Behandlungsarmen eine Heilungsrate von 100 % erfahren. Bei Beachtung des Interaktionsprofils und der Einschränkung bei fortgeschrittener Leberzirrhose besticht die Kombination von Viekirax® und Exviera® selbst bei lebertransplantierten Patienten und komplexer Komedikation unabhängig von der Nierenfunktion durch Sicherheit und Effektivität.“

Univ.-Prof. Dr. Heinz Zoller, Univ.-Klinik f. Innere Medizin II, Innsbruck

FACHKURZINFORMATION

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten, Exviera 250 mg Filmtabletten **ZUSAMMENSETZUNG:** Viekirax: Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Ombitasvir, 75 mg Paritaprevir und 50 mg Ritonavir. Exviera: Jede Filmtablette enthält 250 mg Dasabuvir (als Natrium-Monohydrat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 44,94 mg Lactose (als Monohydrat). **ANWENDUNGSGEBIETE:** Wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformationen. **GEGENANZEIGEN:** Viekirax: Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C). Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven Vaginalringen enthaltenen. Arzneimittel, deren Abbau und Ausscheidung stark von CYP3A abhängen und bei denen ein erhöhter Wirkstoffspiegel im Plasma mit schwerwiegenden Ereignissen vergesellschaftet ist, dürfen nicht zusammen mit Viekirax verabreicht werden. Beispiele für CYP3A4-Substrate sind: Alfuzosinhydrochlorid, Amiodaron, Astemizol, Terfenadin, Chinidin, Cisaprid, Colchicin bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylethylergometrin, Fusidinsäure, Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, oral angewendetes Midazolam oder Triazolam, Pimozid, Quetiapin, Salmeterol, Sildenafil (bei Behandlung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie), Ticagrelor. Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir sinken und ihre therapeutische Wirkung reduziert ist; sie dürfen nicht zusammen angewendet werden. Beispiele kontraindizierter starker oder moderater Enzyminduktoren sind: Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Enzalutamid, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Mitotan, Rifampicin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von CYP3A4 sind, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Paritaprevir ansteigen; sie dürfen daher nicht zusammen mit Viekirax angewendet werden. Beispiele kontraindizierter starker CYP3A4-Inhibitoren sind: Clarithromycin, Telithromycin, Cobicistat, Conivaptan, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol. Exviera: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven Vaginalringen enthaltenen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Exviera mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die Dasabuvir-Plasmakonzentrationen sinken und seine therapeutische Wirkung reduziert ist. Beispiele kontraindizierter Induktoren sind Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Enzalutamid, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Mitotan, Rifampicin. Arzneimittel mit starken CYP2C8-hemmenden Eigenschaften können zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Dasabuvir führen und dürfen nicht zusammen mit Exviera verabreicht werden. Ein Beispiel kontraindizierter CYP2C8-Inhibitoren ist Gemfibrozil. Exviera wird zusammen mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir angewendet. Zu den Kontraindikationen für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir siehe die entsprechende Fachinformation. **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Viekirax: *Tablettenkern:* Copovidon, Tocofersolan, Propylenglykolmonolaurat, Sorbitanlaurat, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumstearylummarat. *Filmüberzug:* Poly(vinylalkohol) (E 1203), Polyethylenglykol 3350, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). Exviera: *Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose (E 460(ii)), Lactose-Monohydrat, Copovidon, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b). *Filmüberzug:* Poly(vinylalkohol) (E 1203), Titandioxid (E 171), Polyethylenglykol 3350, Talkum (E 553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). **NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Vereinigtes Königreich. **VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH:** AbbVie GmbH, 1230 Wien **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKEN-PFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: Viekirax J05AX67, Exviera J05AX16

Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

STAND DER INFORMATION: 04/2016

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion: Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel. 01/40400-4740, Fax 01/40400-4735, E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810, Internet: www.kup.at/gastroenterologie, **Layout:** Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz, **Druck:** druck.at Druck- und Handelsgesellschaft mbH, A-2544 Leobersdorf, Aredstraße 7, **Verlagsort:** A-3003 Gablitz, **Erscheinungsweise:** 4x im Jahr, **Abonnement:** EUR 36,-/Jahr (im Ausland zzgl. Porto- und Versandspesen), Einzelheft 10,-