

# Genombrott för behandling av kronisk hepatit C-virusinfektion

## Direktverkande antivirala läkemedel ger utläkning hos över 90 procent



**OLA WEILAND**, professor, överläkare, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge, Stockholm  
ola.weiland@ki.se

Kronisk hepatit orsakad av hepatit C-virus är ett stort sjukvårdsproblem med ca 170 miljoner drabbade i världen; ca 45 000 i Sverige [1]. Obehandlad kronisk hepatit C-virusinfektion kan leda till levercirros. I Sverige är ca 30 procent av levertransplantationerna orsakade av hepatit C-virus.

Hepatit C-virus delas in dels i 6 huvudgenotyper med ca 30 procents genetisk skillnad, dels i flera undergrupper. Genotyp 1 (1a och 1b) är den vanligaste och står för ca 50 procent av hepatit C-virusinfektionerna i Sverige (enligt kvalitetsregistret InfCare Hepatit). Genotyp 3a ligger bakom 30 procent av infektionerna, följd av genotyp 2b och genotyp 4 som orsakar ca 15 respektive 4–5 procent.

Tidigare har infektioner orsakade av genotyp 1 varit svårast att behandla, medan genotyp 2- och 3-infektioner har varit lättast. Med pegylerat interferon och ribavirin läkte ca 50 procent av infektionerna orsakade av genotyp 1 på 48 veckors behandling och 80 procent orsakade av genotyp 2 och 3 på 24 veckors behandling.

### Snabb utveckling av nya läkemedel

Utvecklingen av nya läkemedel mot hepatit C-virus har gått oerhört snabbt. Interferonfri behandling med direktverkande antivirala läkemedel som inom 12 veckor läker infektioner orsakade av alla genotyper finns redan på marknaden [2]. Interferonfri behandling är efterlängtat, eftersom många patienter inte tål interferon, har kontraindikationer eller avstår på grund av biverkningsrisken.

De nya läkemedlen medger kortare behandlingstid med färre biverkningar. Det är därför möjligt att behandla fler patienter (kanske till och med komma åt hepatit C-virusepidemin). Om kostnaderna blir rimliga, kan det i framti-

den bli möjligt att inkludera även patientgrupper som tidigare inte behandlats, tex patienter med missbruk [3].

De nya behandlingarna mot hepatit C-virus utgörs av kombinationer av två eller flera läkemedelsklasser med direkt antiviral verkan, tex nukleotidanaloger, icke-nukleotider, proteashämmare och NS5A-hämmare.

Runt årsskiftet väntas flera kombinationer av läkemedel med direkt antiviral verkan, bla en trippelkombination i en tablett. Dessa kombinationer har i publicerade fas 3-studier visats ge utläkning efter 12 veckors behandling hos 95 procent av patienter med hepatit C-virusinfektioner av genotyp 1 [4-11].

### Nya läkemedelsklasser

De nya direktverkande antivirala läkemedlen klassificeras med ledning av

- antiviral effekt
- vilka genotyper av hepatit C-virus som täcks
- förmåga att motverka resistensutveckling (resistensbarriär)
- behandlingstidens längd
- biverkningsprofil
- risk för läkemedelsinteraktioner.

**Nukleotidanaloger** har hög antiviral effekt och resistensbarriär, täcker alla genotyper, har få biverkningar och tycks sakna besvärande läkemedelsinteraktioner. De kan därför förtjänstfullt användas tillsammans med enbart ett annat direktverkande antiviralt läkemedel från en annan klass, även om detta läkemedel har låg resistensbarriär (tex NS5A-hämmare eller proteashämmare).

**Icke-nukleotider** har måttlig antiviral effekt, låg resistensbarriär och lite variabel täckning av genotyper. De måste därför kombineras med direktverkande antivirala läkemedel från minst två andra klasser för att uppnå adekvat effekt. Risken för läkemedelsinteraktioner varierar [2].

**Proteashämmare** av första generationen och andra generationen har hög antiviral effekt men låg resistensbarriär. De täcker genotyp 1 och 4 men inte

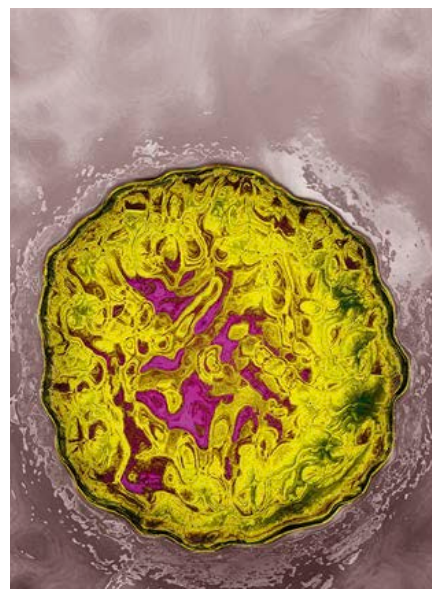


Foto: Cavallini James/BSIP/Science Photo Library/IBL

Ungefär 45 000 personer i Sverige har kronisk hepatit orsakad av hepatit C-virus; hepatit C-virus är orsak till cirka 30 procent av de levertransplantationer som görs i Sverige. Nya läkemedel öppnar nu för nya möjligheter till behandling.

genotyp 3. Andra generationens proteashämmare (tex simeprevir, faldaprevir, asunaprevir och ABT-450) har mindre biverkningar, varför man inte längre bör använda första generationens varianter (boceprevir och telaprevir).

Eftersom resistensbarriären är låg, måste proteashämmare kombineras med läkemedel med hög resistensbarriär (nukleotidanaloger) eller med två substanser från olika klasser med låg resistensbarriär (NS5A-hämmare eller icke-nukleotider).

Läkemedelsinteraktioner förekom-

### ■ SAMMANFATTAT

**Kronisk hepatit C-virusinfektion** kan nu behandlas interferonfritt med direktverkande antivirala läkemedel, tex proteashämmare, NS5A-hämmare och nukleotidanaloger.

**De nya behandlingarna** möjliggör kortare behandlingstider (8–12 veckor) och behandling i tablettform.

**Utläkning sker i >90 procent** av fallen oavsett genotyp, och biverkningarna är färre.

**Även patienter** med samtidig HIV-infektion och patienter med cirros kan behandlas.

mer fortfarande med andra generationens proteashämmare. För simeprevir är de mindre uttalade och sällan problematiska. För tex ABT-450/r (en med ritonavir förstärkt proteashämmare) kan det dock finnas betydande interaktionsrisker, som är särskilt besvärliga för levertransplanterade patienter som behandlas med avstötningshämmande kalcineurinhämmare [12].

**NS5A-hämmare** har hög antiviral effekt men låg resistensbarriär. De täcker alla genotyper. På grund av den låga resistensbarriären måste de kombineras med antingen en substans med hög resistensbarriär eller med två substanser med låg resistensbarriär från olika läkemedelsklasser (proteashämmare och icke-nukleotider). Risken för interaktioner varierar men är som regel lägre än för första generationens proteashämmare.

**Rätt kombination av läkemedel** från två klasser av direktverkande antivirala läkemedel kan korta behandlingstiden till 12 veckor för de flesta patienter. I några studier har behandlingstiden även kunnat reduceras till 8 veckor [4, 5, 8, 10, 13, 14].

När nu preparat från olika klasser av direktverkande antivirala läkemedel blivit tillgängliga, kombineras de. Fas 3-studier för registrering finns dock ännu inte tillgängliga för alla kombinationer. Situationen liknar introduktionen av den antiretrovirala terapin för HIV [15]. I denna situation har professionen ett stort ansvar att följa upp mindre väl studerade kombinationer.

Behandling med proteashämmaren simeprevir kombinerad med nukleotidanalogen sofosbuvir under 12–24 veckor studerades hos 167 patienter i en fas 2-studie [16]. Kombinationen tolererades väl och uppnådde utläkning hos >90 procent av patienter med infektion av genotyp 1. Resultaten var desamma vid enbart 12 veckors behandling.

NS5A-hämmaren daklatasvir och nukleotidanalogen sofosbuvir med eller utan ribavirin i 12–24 veckor användes i en fas 2-studie [14]. Totalt ingick 211 patienter, varav 41 där infektionen inte läkt med behandling med pegylerat in-

terferon, ribavirin och en första generationens proteashämmare. Utläkningen hos tidigare obehandlade patienter med infektion av genotyp 2 och 3 var 88–100 procent, hos patienter med genotyp 1-infektion var den 93–100 procent, och hos patienter som tidigare behandlats med äldre läkemedelskombinationer var utläkningen 95–100 procent. Andelen patienter med cirros var 7–30 procent, högst bland dem som redan hade fått behandling. Detta visar att kombinationen är effektiv för alla genotyper, även hos patienter med genotyp 1-infektion där man inte nått utläkning med interferonkombinationer [14].

Nukleotidanalogen sofosbuvir och NS5A-hämmaren ledipasvir finns kombinerade i en tablett, vilket i praktiken möjliggör behandling med en tablett om dagen. I en fas 2-studie gavs denna kombination med eller utan ribavirin med behandlingstider på 8 eller 12 veckor, och utläkning av virusinfektionen uppnåddes hos 95–100 procent [13]. Resultaten från fas 3-studier som inkluderat 1952 patienter visade uppnådd utläkning hos 93–96 procent av patienterna [4, 5].

**En behandling som innehåller** en kombination av läkemedel från tre klasser av direktverkande antivirala läkemedel (proteashämmare, NS5A-hämmare och icke-nukleotider) är under utveckling och har i fas 3-studier visat goda resultat [6, 7, 9, 11]. Handlingar för registrering är inlämnade till läkemedelsmyndigheterna i Europa och USA.

Sammantaget har >2000 patienter med genotyp 1-infektion behandlats, och utläkning har uppnåtts hos >95 procent, även hos patienter med sk Child-Pugh A-cirros (enligt Child-Pugh-klassifikationen för prognostisering) [6, 7, 9, 17]. En fördel med denna kombination är att den med tillägg av ribavirin är lika effektiv mot genotyp 1a som 1b men att tillägg av ribavirin inte behövs för genotyp 1b [17].

Hos patienter med cirros och genotyp 1-infektion gav trippelkombinationen tillsammans med ribavirin lika bra resultat för genotyp 1a-infektion som för genotyp 1b-infektion i en fas 3-studie på 380 patienter [9].

Liknande resultat finns för kombina-

tionen nukleotidanalogen och NS5A-hämmare (sofosbuvir och ledipasvir) i en studie med patienter som tidigare fått behandling, varav 20 procent hade Child-Pugh A-cirros [8].

Patienter med genotyp 4-infektioner kan behandlas som patienter med genotyp 1-infektion [2].

### Genotyp 2- och 3-infektioner

För patienter med genotyp 2-infektioner (även patienter med cirros) tycks det räcka att kombinera en nukleotidanalogen (sofosbuvir) och ribavirin i 12 veckor för att uppnå >90 procent utläkning [10]. Infektion med genotyp 3 tycks mer svårbehandlad, och behandlingen bör då förlängas till 24 veckor, vilket gör behandlingen mer kostsam. Hos tidigare behandlade patienter med cirros och genotyp 3-infektion når endast 60 procent utläkning [10].

Tillägg av en NS5A-hämmare tycks ge bättre utläkning. I en fas 2-studie studerades kombinationen daklatasvir 60 mg och sofosbuvir 400 mg dagligen med eller utan ribavirin i 12–24 veckor [14]. 211 patienter, varav 44 tidigare obehandlade, med genotyp 2- och genotyp 3-infektion redovisades. Utläkningen efter 12 veckor var 89 procent hos dem med genotyp 3-infektion.

### Ersätter interferonbaserad behandling

Interferonfri behandling med nya direktverkande antivirala läkemedel finns redan tillgänglig och kommer att helt ersätta interferonbaserad behandling vid hepatit C-virusinfektioner. Behandlingstiden kan kortas och tycks som regel kunna bli 12 veckor eller kortare, med undantag för patienter med avancerad cirros som kan behöva längre behandling. Antalet behandlade patienter med avancerad sjukdom och cirros samt transplanterade patienter är dock ännu relativt begränsat.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ola Weiland har medverkat med föreläsningar och vid expertmöten/rådgivande kommittéer för Gilead, AbbVie, MSD, Novartis, Roche och Medivir samt Johnsson & Johnsson.*

## REFERENSER

1. Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn – kunskapsunderlag. Information från Läkemedelsverket. 2014. [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV\\_kunskapsunderlag\\_2014-07-03.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV_kunskapsunderlag_2014-07-03.pdf)
2. Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn – bakgrundsdocumentation. Information från Läkemedelsverket. 2014. [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg\\_dok/Läkemedelsbehandling%20av%20hepatit%20C-virusinfektion%20hos%20vuxna%20och%20barn%20-%20bakgrundsdocumentation.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/Läkemedelsbehandling%20av%20hepatit%20C-virusinfektion%20hos%20vuxna%20och%20barn%20-%20bakgrundsdocumentation.pdf)
3. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013;58:1598-609.
4. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al; ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1483-93.
5. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889-98.
6. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-603.
7. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al; PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370:1983-92.
8. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al; ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1879-88.
9. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370:1973-82.
10. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al; VALLENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993-2001.
11. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1604-14.
12. Tischer S, Fontana RJ. Drug-drug interactions with oral anti-HCV agents and idiosyncratic hepatotoxicity in the liver transplant setting. *J Hepatol*. 2014;60:872-84.
13. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med*. 2014;370:222-32.
14. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al; AI444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370:211-21.
15. Aronsohn A, Reau N, Jensen D. Preparing for the uncertain yet inevitable: off-label combinations of antiviral agents in hepatitis C virus. *Hepatology*. 2014;59:1688-91.
16. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. Epub 26 Jul 2014.
17. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 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.