

Kronik HCV Tedavisinde Telaprevir



Dr. Ziya Kuruüzüm

DEÜTF, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD
UVHS V, Ramada, Kapadokya, 24.05.2014

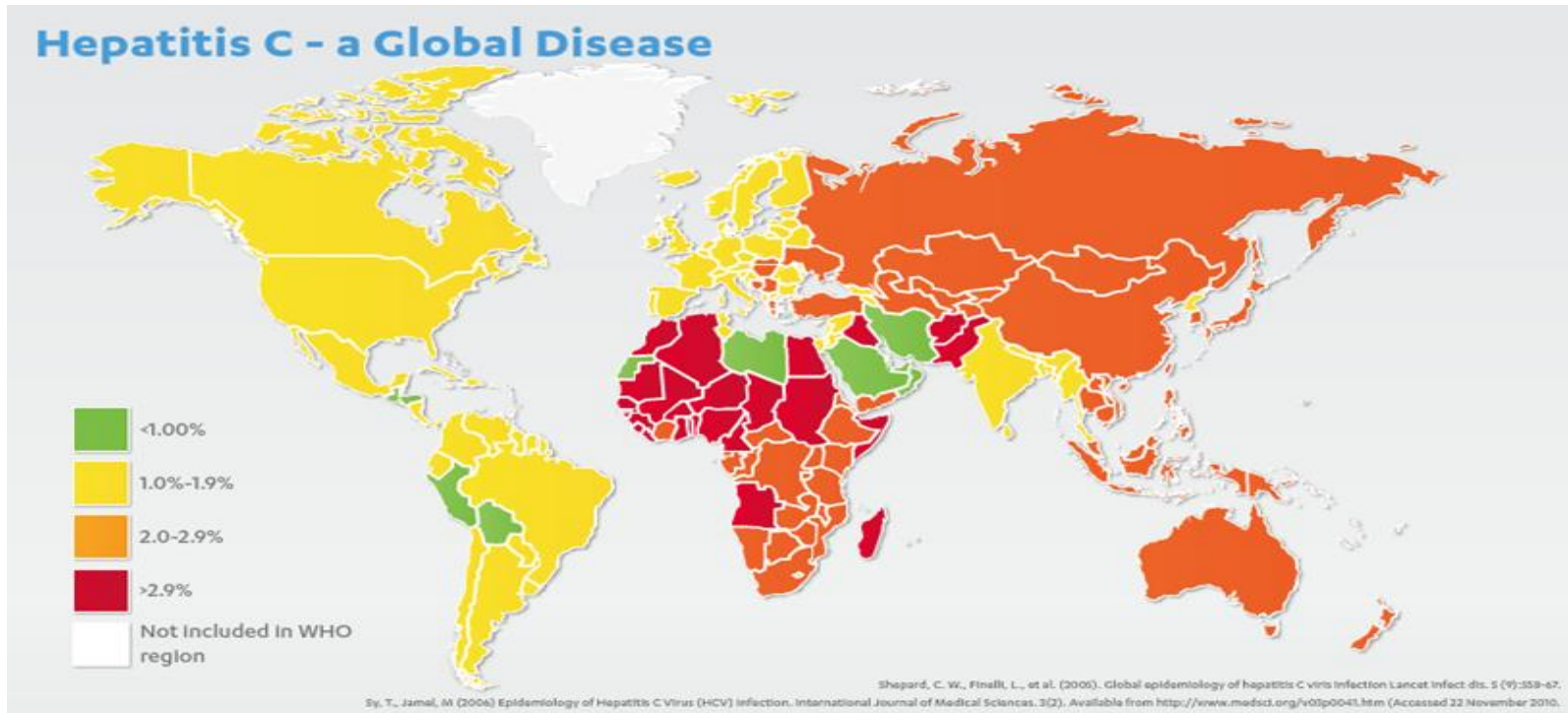
Sunum Planı



- Halk sağlığı sorunu olarak HCV
- Kronik hepatit C tedavisi: Yeni tedavi seçenekleri
- Kronik hepatit C tedavisi: Telaprevir
- Çeşitli hasta gruplarında telaprevir çalışmaları

Epidemiyoloji

- >170 milyon HCV ile enfekte kiři
- 3-4 milyon/yıl yeni vaka eklenmekte*
- Ülkemizde durum**
 - HCV seroprevalansı %0,95
 - >70 yaş %2,4

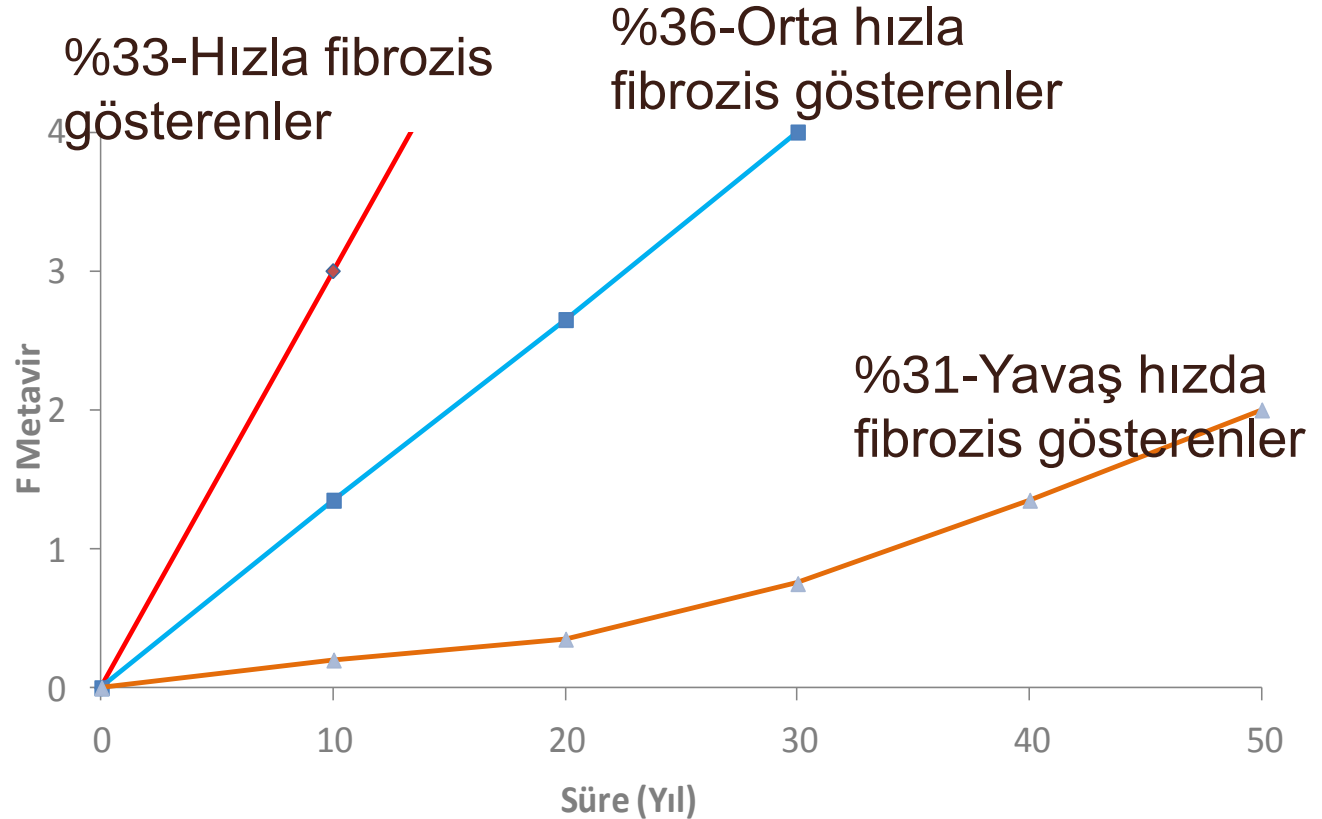


*:WHO verisi

** :TKAD alışması

Tedavi Edilmeyen Kronik Hepatit C Hastalarında Karaciğer Fibrozisinin İlerleyişi

Son 10 yılda HCV:
•Kronik hepatitlerin etiyolojisinde % 23'ten % 38.1 e
•Sirozların etiyolojisinde % 25.2'den % 45.9'a yükselmiştir**
Karaciğer transplantlarının %30'unun HCV kaynaklı olduğu bilinmektedir



Adapted from Poynard T, et al. *Lancet* 1997; 349: 825-832.

** Barut H. *Klinik Dergisi* 2009; 22(2): 38-43.

Hepatit C Tedavisindeki Gelişmeler

HCV 'nin Keşfi

Standart IFN Monoterapisi

SVR <%20

Standart IFN + RBV

SVR ~%40

Peg-IFN + RBV

SVR ~%66

Peg-IFN + RBV + Proteaz İnhibitörleri

1989

1991

1997

2001

2011

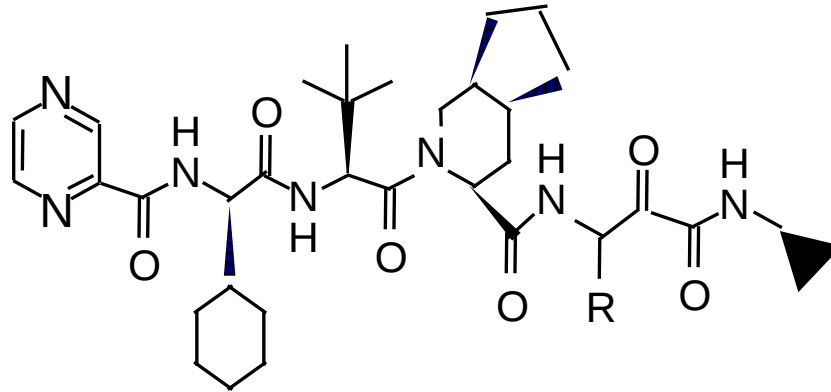
Doğrudan etkili antiviraller



- NS3/NS4A proteaz inhibitörleri
 - Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir
- NS5B nükleozid inhibitörleri
 - Sofosbuvir
- NS5B non-nükleozid inhibitörleri
- NS5A inhibitörleri

Telaprevir

- Hepatit C virüsü NS3-4A serin proteazı üzerine doğrudan etkili, güçlü, selektif inhibitörüdür.
- Bu enzim virüs replikasyonu ve virüsün konağın immün yanıtından kaçabilmesi için gerekli bir enzimdir.
- Genotip 1a ve 1b yüksek antiviral aktivite



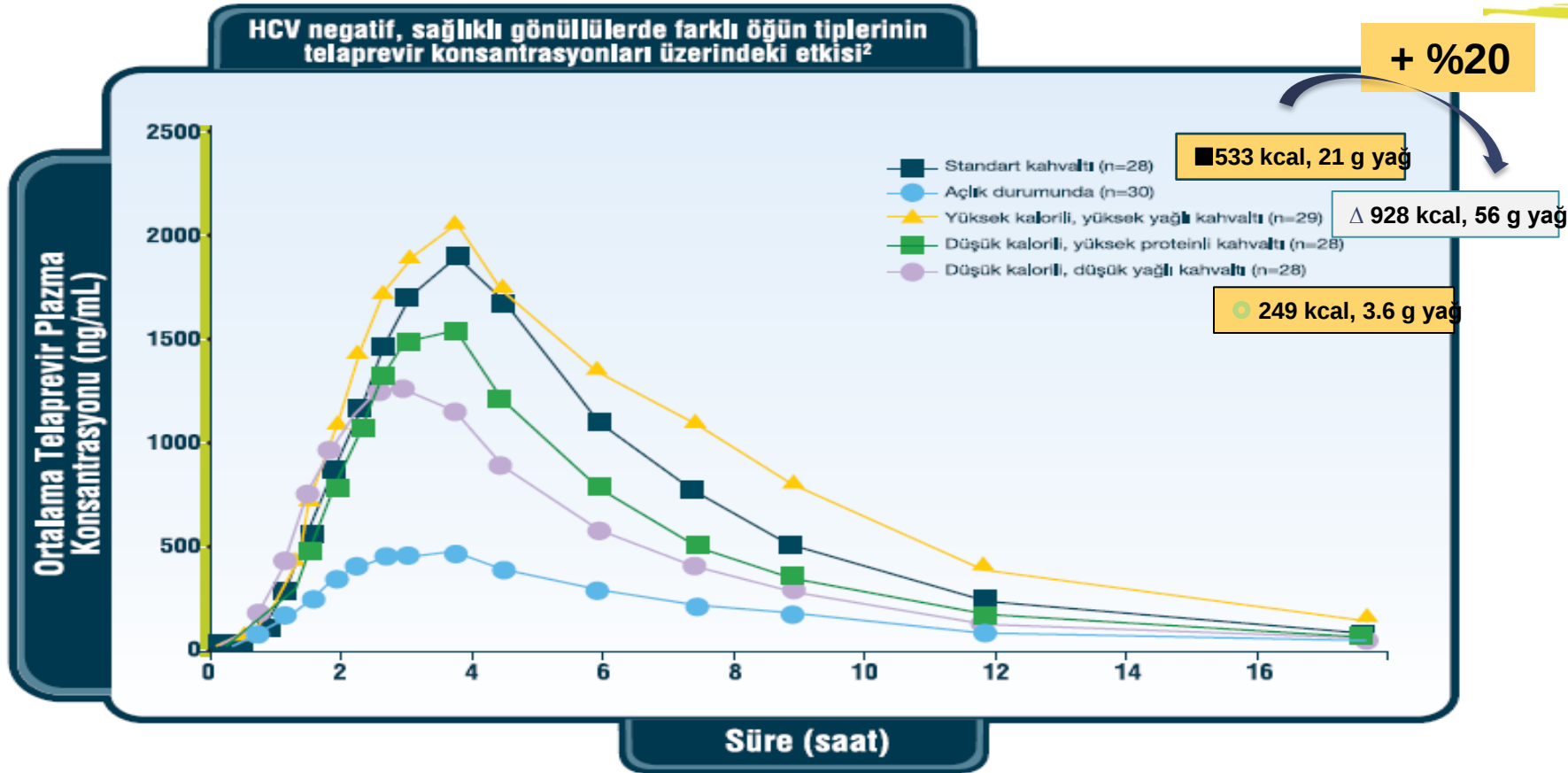
1. Perni RB et al. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 899-909.
2. Gentile I et al. Expert Opin Investig Drugs 2010; 19: 151-159

Telaprevir



- Telaprevir oral 750 mg'lık dozu, tek seferde ve tok verildiğinde
 - Ort. Cmax: 2535 ng/mL
 - Ort. Tmax: 4,0 saat,
- Kararlı düzey eliminasyon yarılanma ömrü $T_{1/2}$: 9-11 saat

Incivo Kullanım Şekli



INCIVO'nun yemekle beraber alınmaması veya ilaç alma zamanlarına uyulmaması telaprevir'in plazma konsantrasyonunda azalmaya, sonucunda terapötik etkisinin azalmasına yol açacağından tok alınması önerilmelidir¹

1. INCIVO Kısa Ürün Bilgisi
2. Van Heeswijk R, Boogaerts G, De Paepe E, et al. Poster PK_19 presented at the 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, Cambridge, MA, USA , June 22-23 2011

Telaprevir Endikasyonları



- Peginterferon alfa ve ribavirinle birlikte kullanım
- Genotip 1a ve 1b
- Erişkin kompanse kc hastalığı (siroz dahil)
 - Naiv hastalar
 - Tedavi deneyimli hastalar
 - Relaps
 - Primer yanıtızsız
 - Kısmi yanıtli

1. Perni RB et al. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 899-909.
2. Gentile I et al. Expert Opin Investig Drugs 2010; 19: 151-159

Telaprevir Klinik Araştırmalar

Faz II
Çalışmalar

PROVE

1/2 Naive

PROVE 3

Önceki Tx
başarısız

ADVANCE

- Naive
- Peg-IF/RBV/
TVR
vs
- Peg-IF/RBV

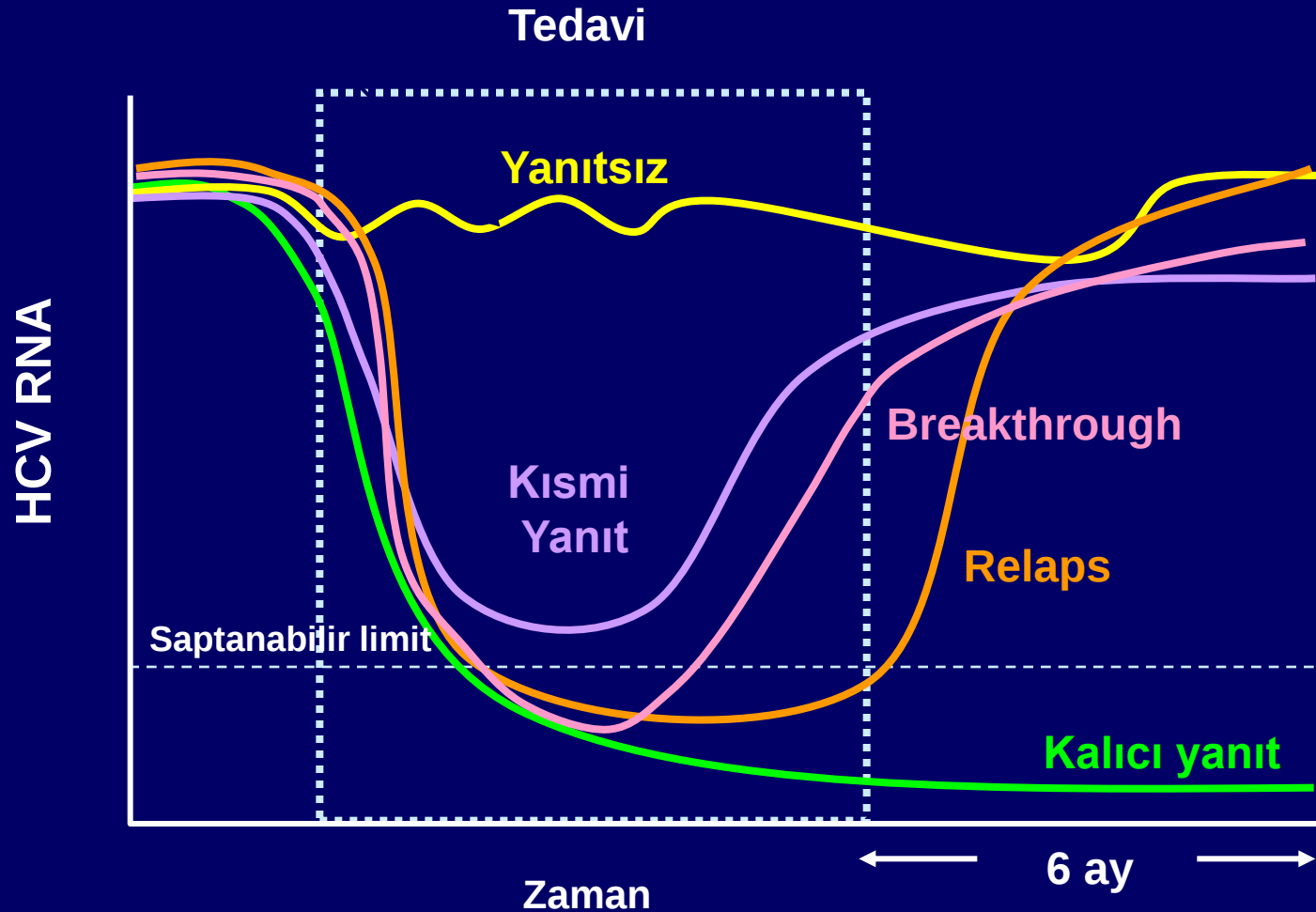
ILLUMINATE

- Naive
- Tx süresi
24 vs 48 hf

REALIZE

- Önceki Tx
başarısız
- Peg-IF/
RBV/TVR
vs
- Peg-
IF/RBV

Virolojik Yanıt Paternleri



Tedaviye Yanıt Göstergeleri

Parametre	4. hafta	12. hafta
RVR	HCV RNA <50 IU/ml	HCV RNA <50 IU/ml
EVR	RVR yok	HCV RNA <50 IU/ml ya da ≥ 2 log düşüş, ancak halen saptanabiliyor
cEVR	RVR yok	RVR yok, HCV RNA <50 IU/ml
pEVR	RVR yok	RVR yok, HCV RNA ≥ 2 log düşüş, ancak halen saptanabiliyor

ORIGINAL ARTICLE

Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection

Ira M. Jacobson, M.D., John G. McHutchison, M.D., Geoffrey Dusheiko, M.D.,
Adrian M. Di Bisceglie, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Natalie H. Bzowej, M.D.,
Patrick Marcellin, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Peter Ferenci, M.D.,
Robert Flisiak, M.D., Jacob George, M.D., Mario Rizzetto, M.D., Daniel Shouval, M.D.,
Ricard Sola, M.D., Ruben A. Terg, M.D., Eric M. Yoshida, M.D., Nathalie Adda, M.D.,
Leif Bengtsson, B.Sc., Abdul J. Sankoh, Ph.D., Tara L. Kieffer, Ph.D.,
Shelley George, M.D., Robert S. Kauffman, M.D., Ph.D., and Stefan Zeuzem M.D.,
for the ADVANCE Study Team*

“ADVANCE”

Çalışma Kriterleri



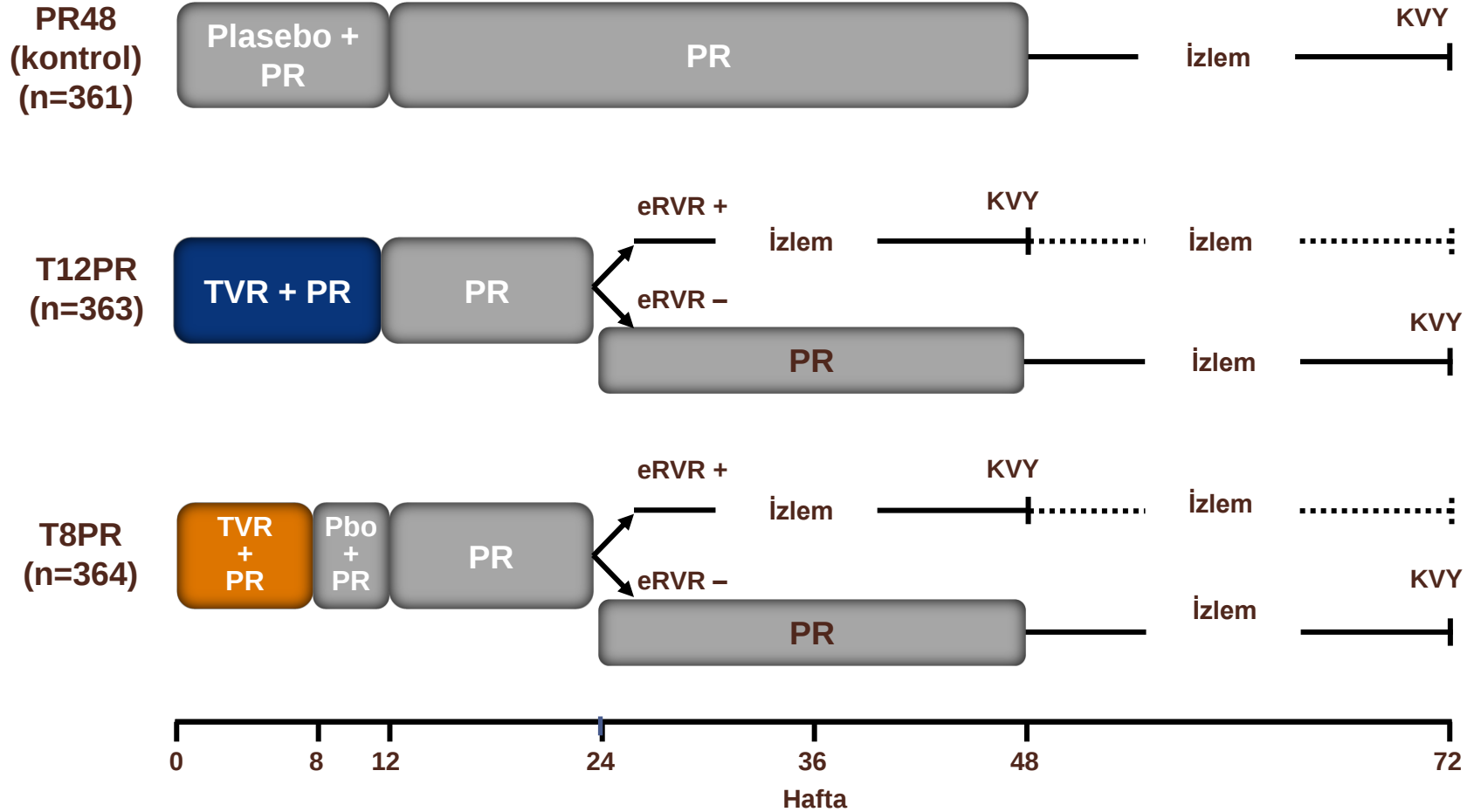
Dahil Edilme

- Naiv,
- 18 - 70 yaş,
- KHC ile uyumlu biyopsi sonucu (son bir yıl)
- HCV Genotip 1,
- Nötrofil $\geq 1500 \text{ mm}^3$,
- Trombosit $\geq 90.000 \text{ mm}^3$,
- Hemoglobin $\geq 12 \text{ g/dl}$ (♀),
 $\geq 13 \text{ g/dl}$ (♂)

Dahil Edilmeme

- Dekompanse siroz,
- HIV veya HBV ko-enfeksiyonu,
- Başka bir nedene bağlı karaciğer hastalığı,
- HCC

ADVANCE: Çalışma tasarımı



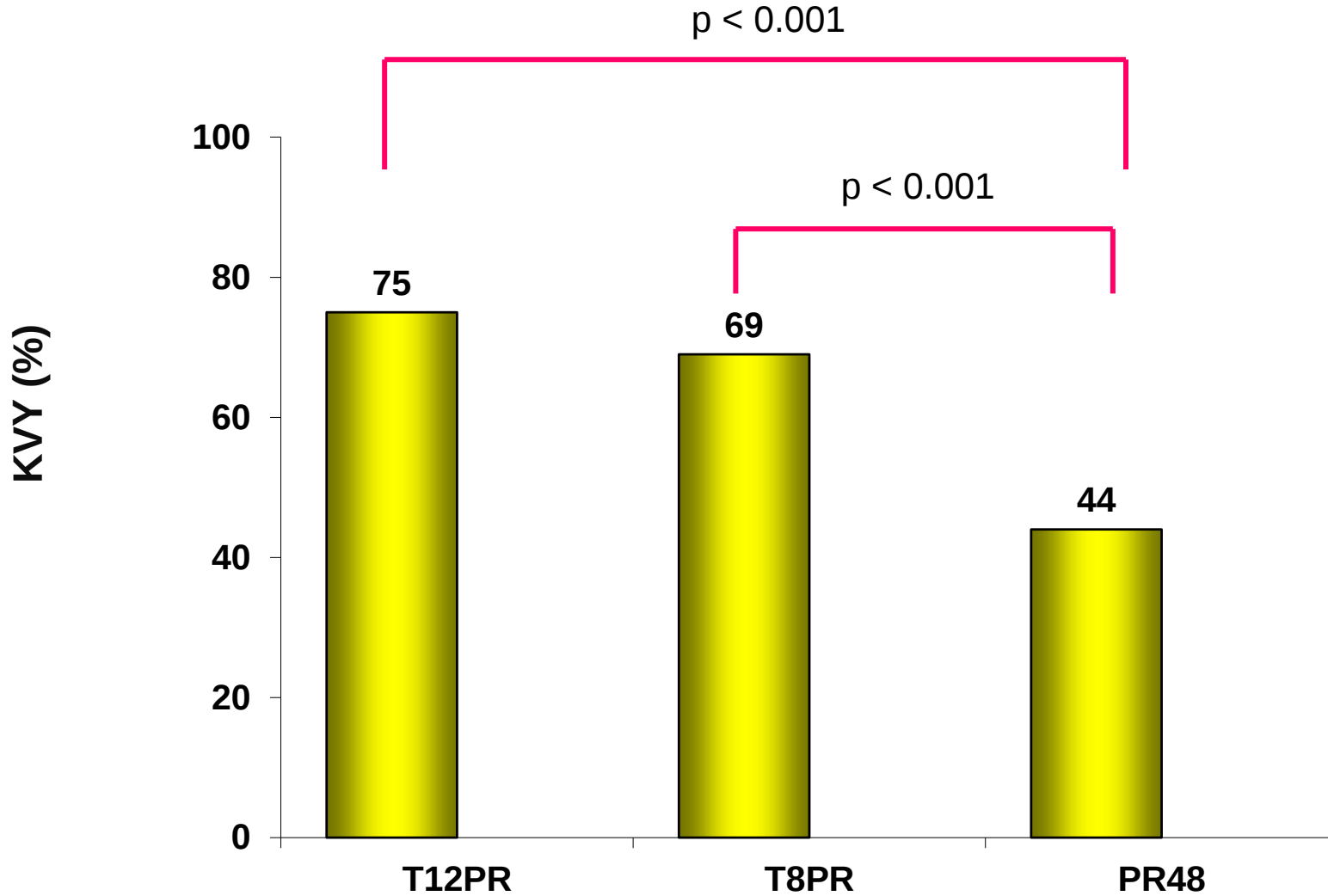
Jacobson IM, et al. N Engl J Med 2011;364:2405–16

TVR dozu: 750 mg , 3x1, yemekle beraber; Peg-IFN alfa-2a dozu: 180 µg/hf; RBV dozu: 1000 veya 1200 mg/gün
eRVR: 4 ve 12. haftalarda HCV-RNA tespit edilememesi

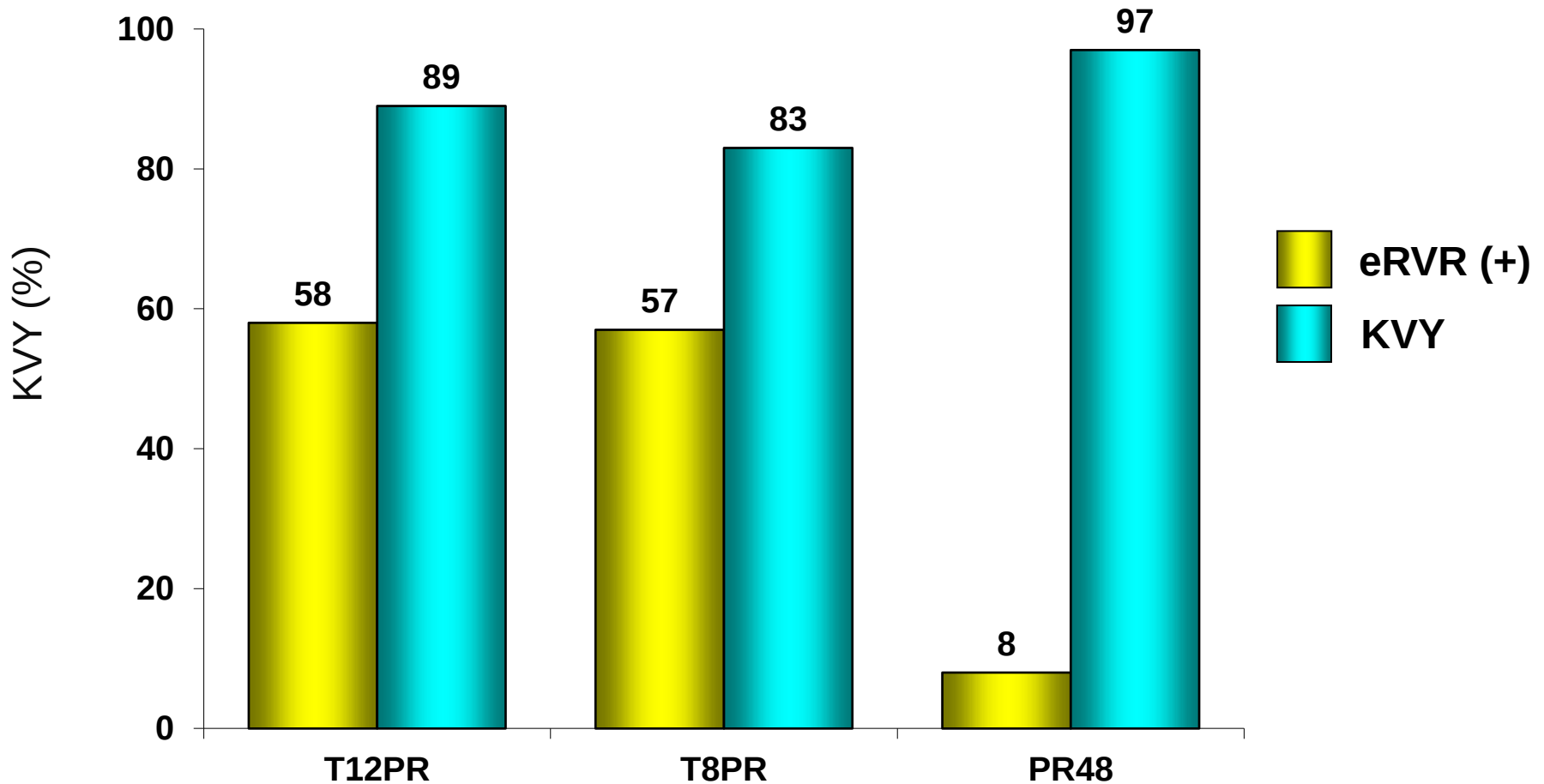
Çalışma popülasyonu; Temel Özellikler

	T12PR (N=363)	T8PR (N=364)	PR48 (N=361)
Erkek, %	59	58	58
Beyaz ırk, %	90	87	88
Yaş, yıl	49	49	49
BMI (Body mass index), kg/m ²	25.7	26.2	26.4
Başlangıç HCV RNA, log ₁₀ IU/mL	6.3±0.7	6.3±0.7	6.3±0.7
HCV genotip subtip, %			
1a	59	58	58
1b	41	41	42
Siroz %	6	7	6

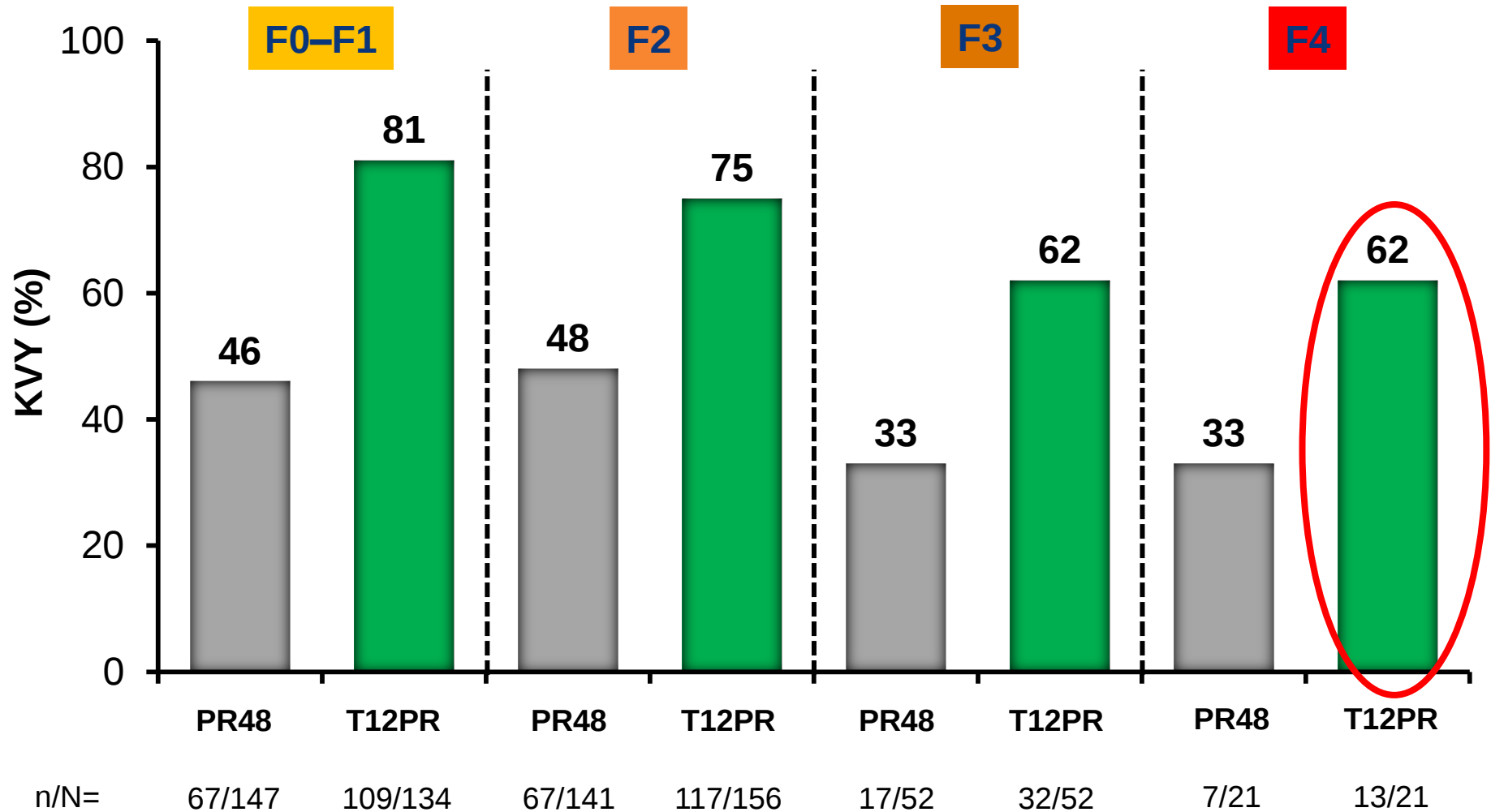
KVY Oranları: Tüm gruplar



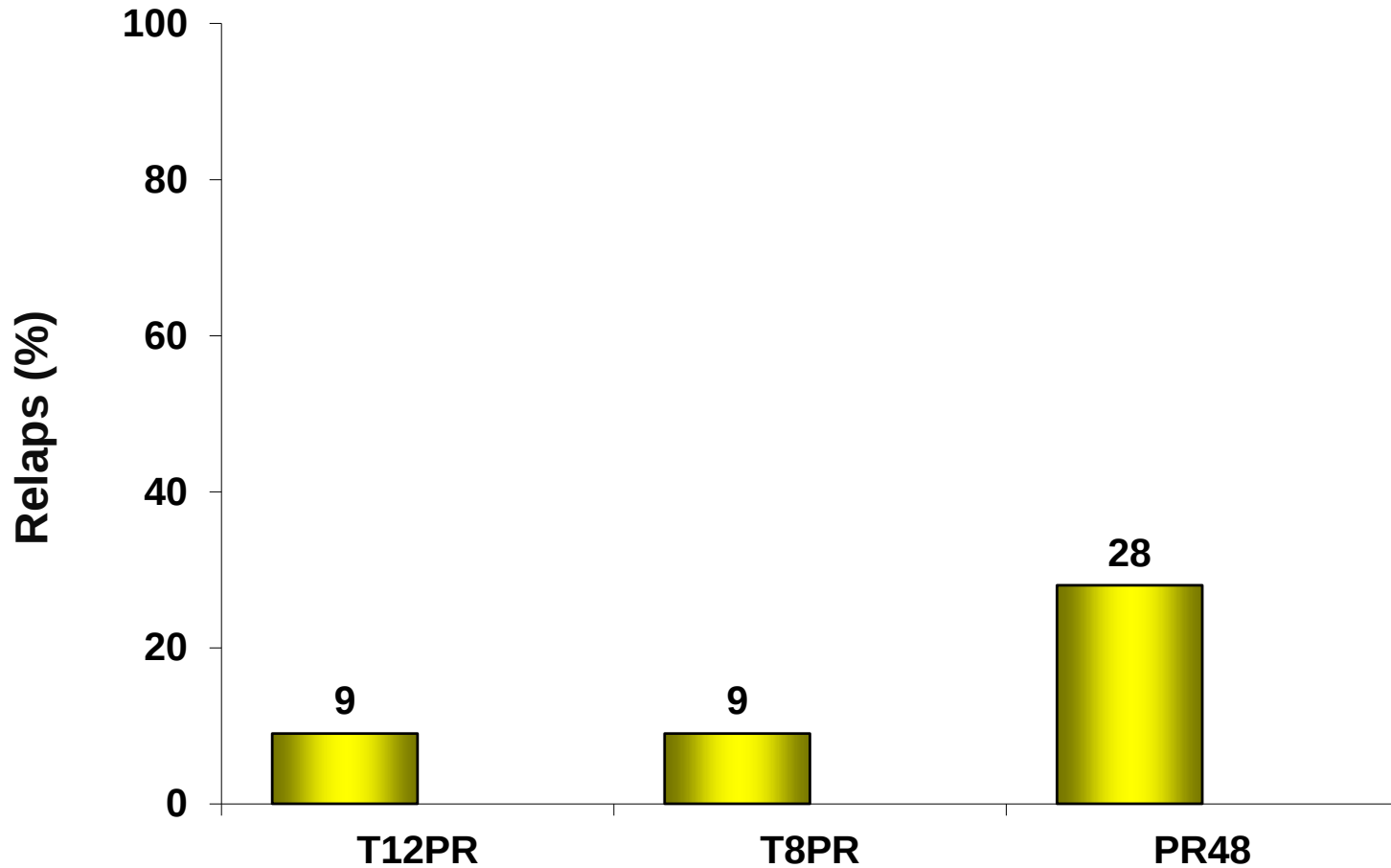
KVY Oranları: 4-12. haftalarda HCV RNA (-) (eRVR)



ADVANCE: Fibrozis düzeyi ile KVV ilişkisi



Relaps Oranları: Tüm gruplar



ORIGINAL ARTICLE

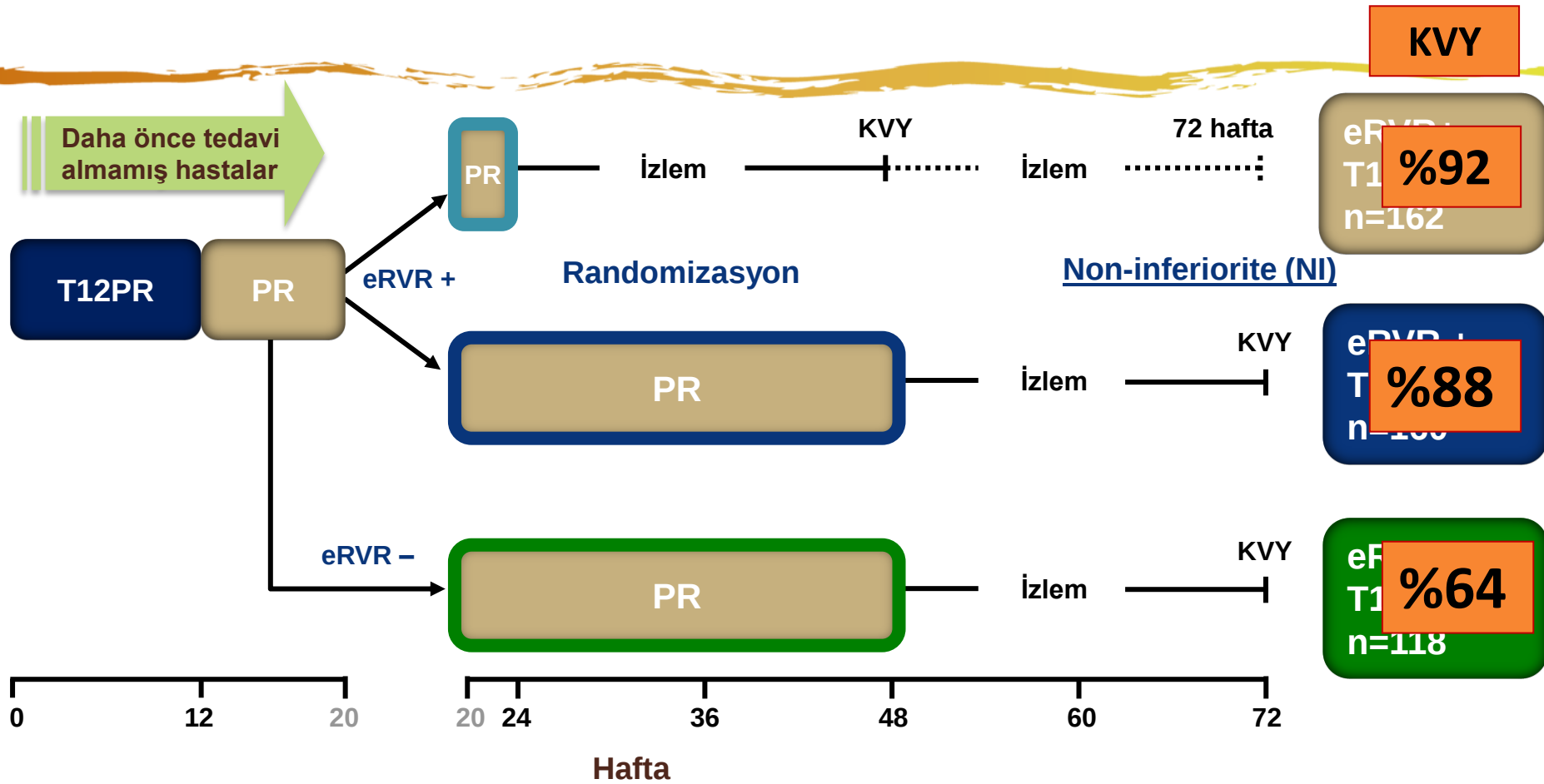
Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection

Kenneth E. Sherman, M.D., Ph.D., Steven L. Flamm, M.D., Nezam H. Afdhal, M.D.,
David R. Nelson, M.D., Mark S. Sulkowski, M.D., Gregory T. Everson, M.D.,
Michael W. Fried, M.D., Michael Adler, M.D., Ph.D., Hendrik W. Reesink, M.D., Ph.D.,
Marie Martin, Ph.D., Abdul J. Sankoh, Ph.D., Nathalie Adda, M.D.,
Robert S. Kauffman, M.D., Ph.D., Shelley George, M.D.,
Christopher I. Wright, M.D., Ph.D., and Fred Poordad, M.D.,
for the ILLUMINATE Study Team*

Genotip-1 ile enfekte naiv hastalarda, tedavi süresi kısaltılabilir mi?

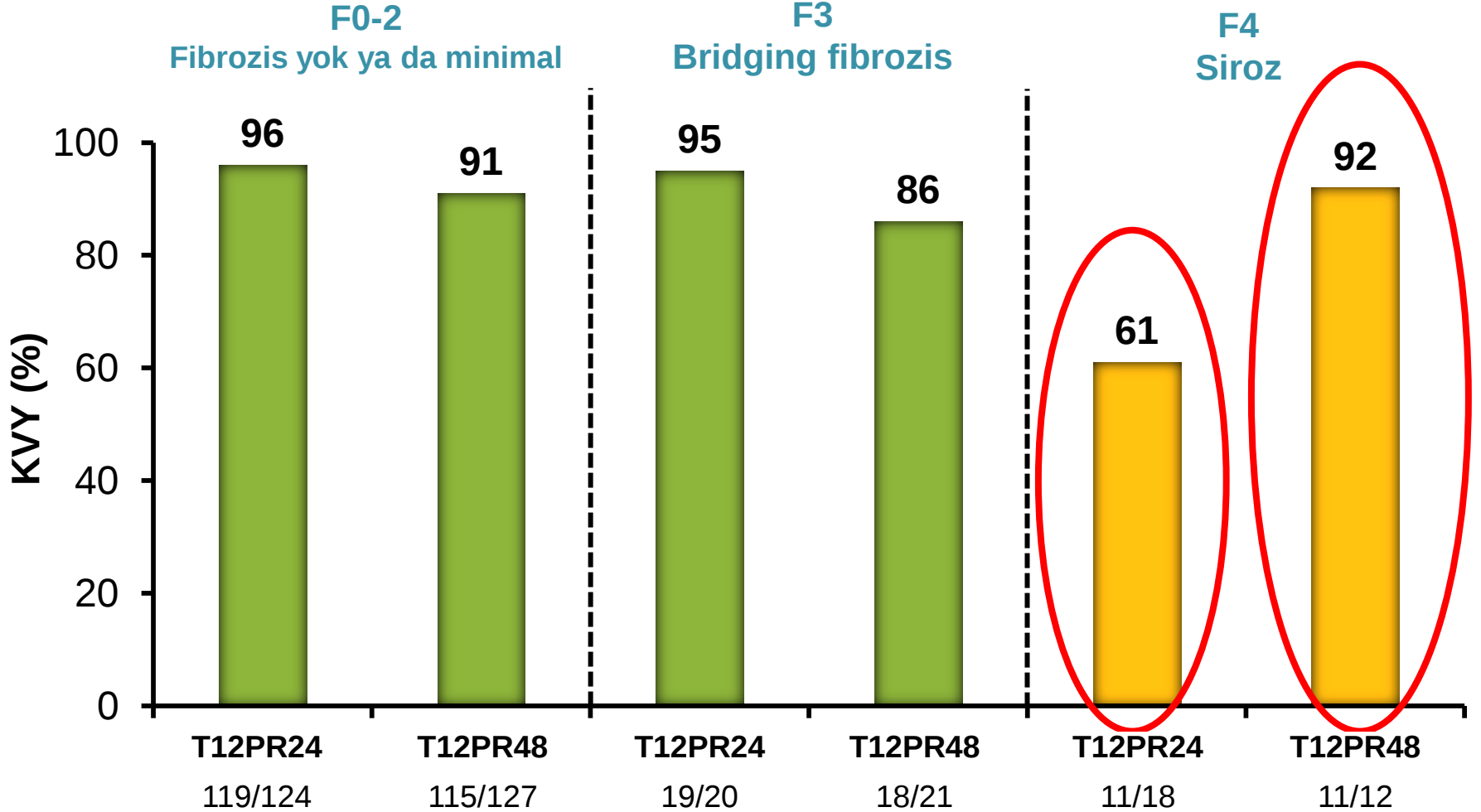
“ILLUMINATE”

ILLUMINATE: çalışma tasarımı (N=540)



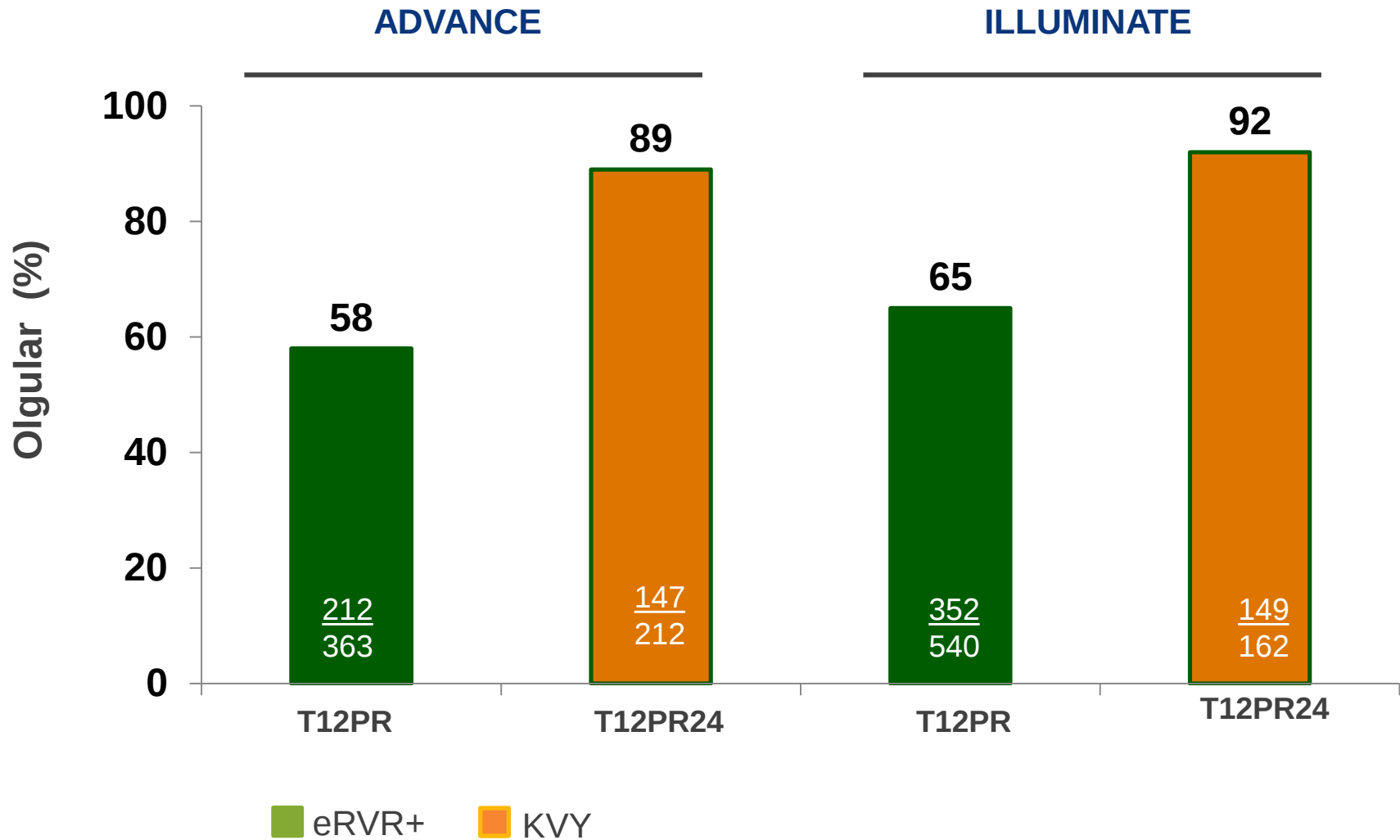
20. Haftadaki randomizasyondan önce herhangi bir nedenle tedaviyi kesen hastalar "Diğer" olarak sınıflandırılmıştır (N=100)
TVR dozu: 750 mg, 3x1, yemekle beraber; Peg-IFN alfa-2a dozu: 180 µg/hf; RBV dozu: 1000 veya 1200 mg/gün
eRVR: 4 ve 12. haftalarda HCV-RNA tespit edilememesi

ILLUMINATE: eRVR elde edilen hastalarda tedavi süresi ve fibrozise göre KVV oranları



*and randomized to T12PR24 or T12PR48 regimens at Week 20
SVR: HCV-RNA <25 IU/mL at last observation within the Week 72 visit window.
In case of missing data, the last HCV-RNA data point from Week 12 of follow-up onwards was used

Telaprevir: Faz 2/3 naiv hasta çalışmalarında eRVR (+) hastalarda KVV oranları





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Telaprevir for Retreatment of HCV Infection

Stefan Zeuzem, M.D., Pietro Andreone, M.D., Stanislas Pol, M.D.,
Eric Lawitz, M.D., Moises Diago, M.D., Stuart Roberts, M.D.,
Roberto Focaccia, M.D., Zobair Younossi, M.D., Graham R. Foster, F.C.R.P.,
Andrzej Horban, M.D., Peter Ferenci, M.D., Frederik Nevens, M.D.,
Beat Müllhaupt, M.D., Paul Pockros, M.D., Ruben Terg, M.D.,
Daniel Shouval, M.D., Bart van Hoek, M.D., Ola Weiland, M.D.,
Rolf Van Heeswijk, Pharm.D., Sandra De Meyer, Ph.D., Don Luo, Ph.D.,
Griet Boogaerts, M.Sc., Ramon Polo, Pharm.D., Gaston Picchio, Ph.D.,
and Maria Beumont, M.D., for the REALIZE Study Team*

“REALIZE”

Çalışma Kriterleri



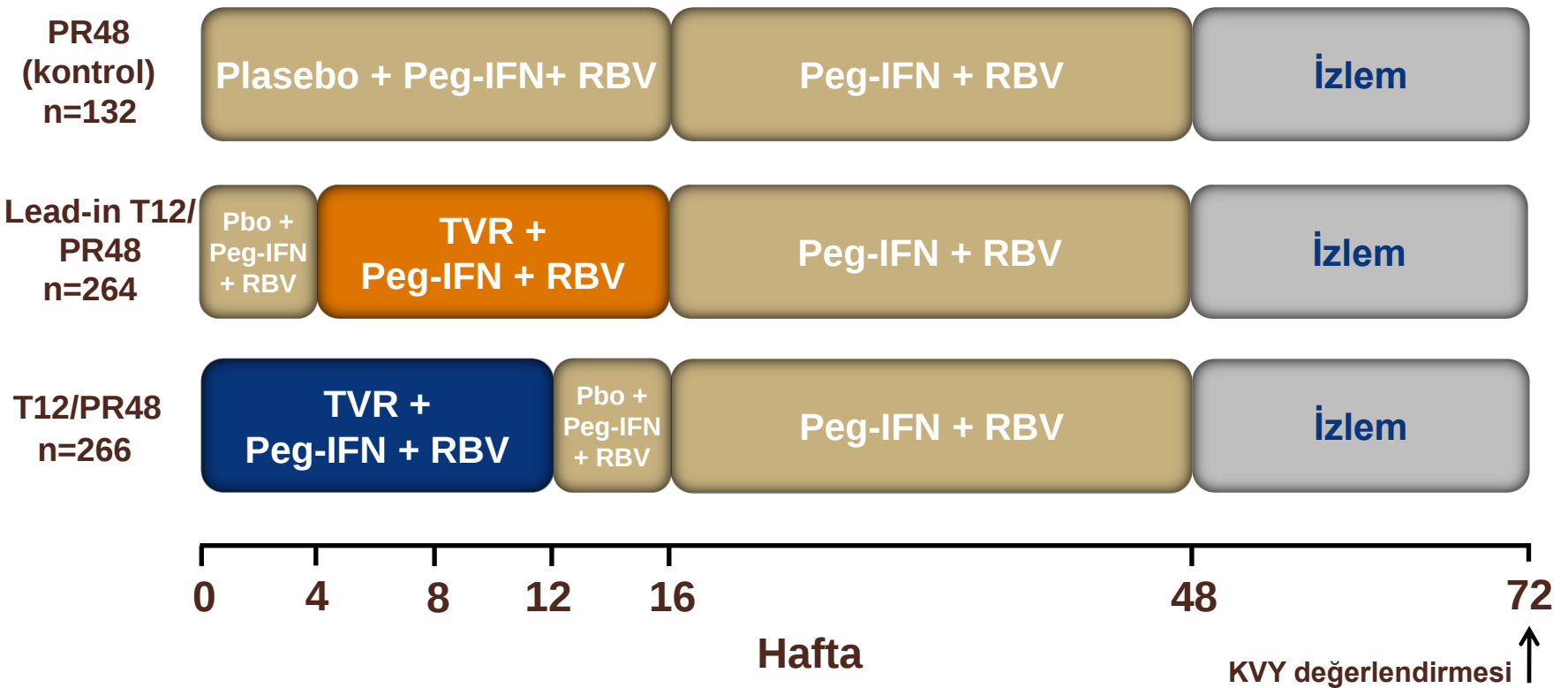
Dahil Edilme

- KVY elde edilemeyen,
- 18 - 70 yaş,
- KHC ile uyumlu biyopsi sonucu (son 18 ay)
- HCV Genotip 1,
- Nötrofil $\geq 1200 \text{ mm}^3$,
- Trombosit $\geq 90.000 \text{ mm}^3$,
- Hemoglobin $\geq 12 \text{ g/dl}$ (♀),
 $\geq 13 \text{ g/dl}$ (♂)

Dahil Edilmeme

- Dekompanse siroz,
- HIV veya HBV ko-enfeksiyonu,
- Başka bir nedene bağlı karaciğer hastalığı,
- HCC

REALIZE: Çalışma tasarımı



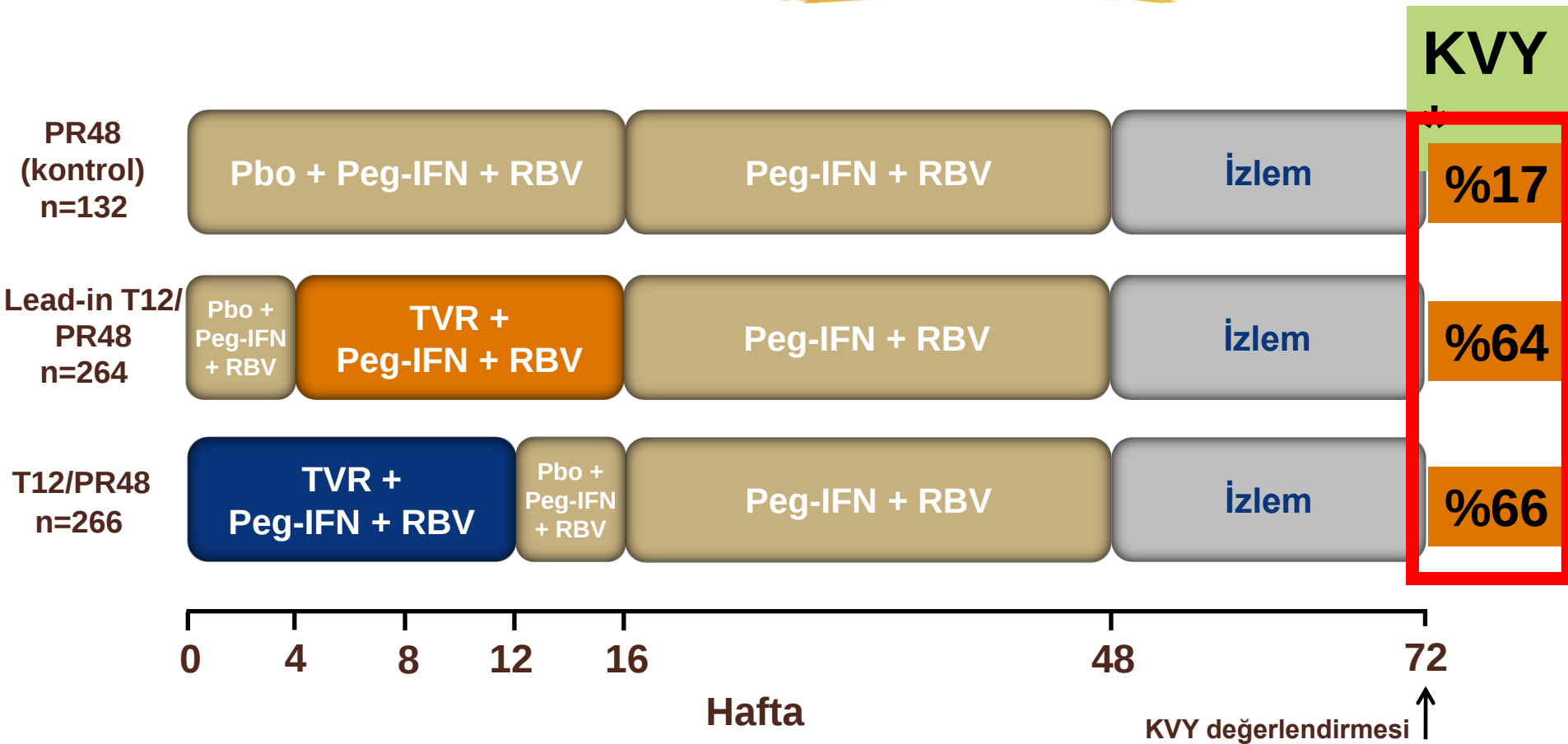
Çalışma popülasyonu; Temel Özellikler (1)

	T12PR48 (N=266)	Lead-in T12PR48 (N=264)	PR48 (N=132)
Erkek, %	69	72	67
Beyaz ırk, %	92	95	89
Yaş, yıl	51	51	50
BMI (Body mass index), kg/m²	28	27	27
Başlangıç HCV RNA, log₁₀ IU/mL	6.6±0.03	6.6±0.04	6.6±0.05
HCV genotip subtip, %			
1a	44	46	45
1b	45	44	45
HCV RNA ≥800,000 IU/ml	89	89	86

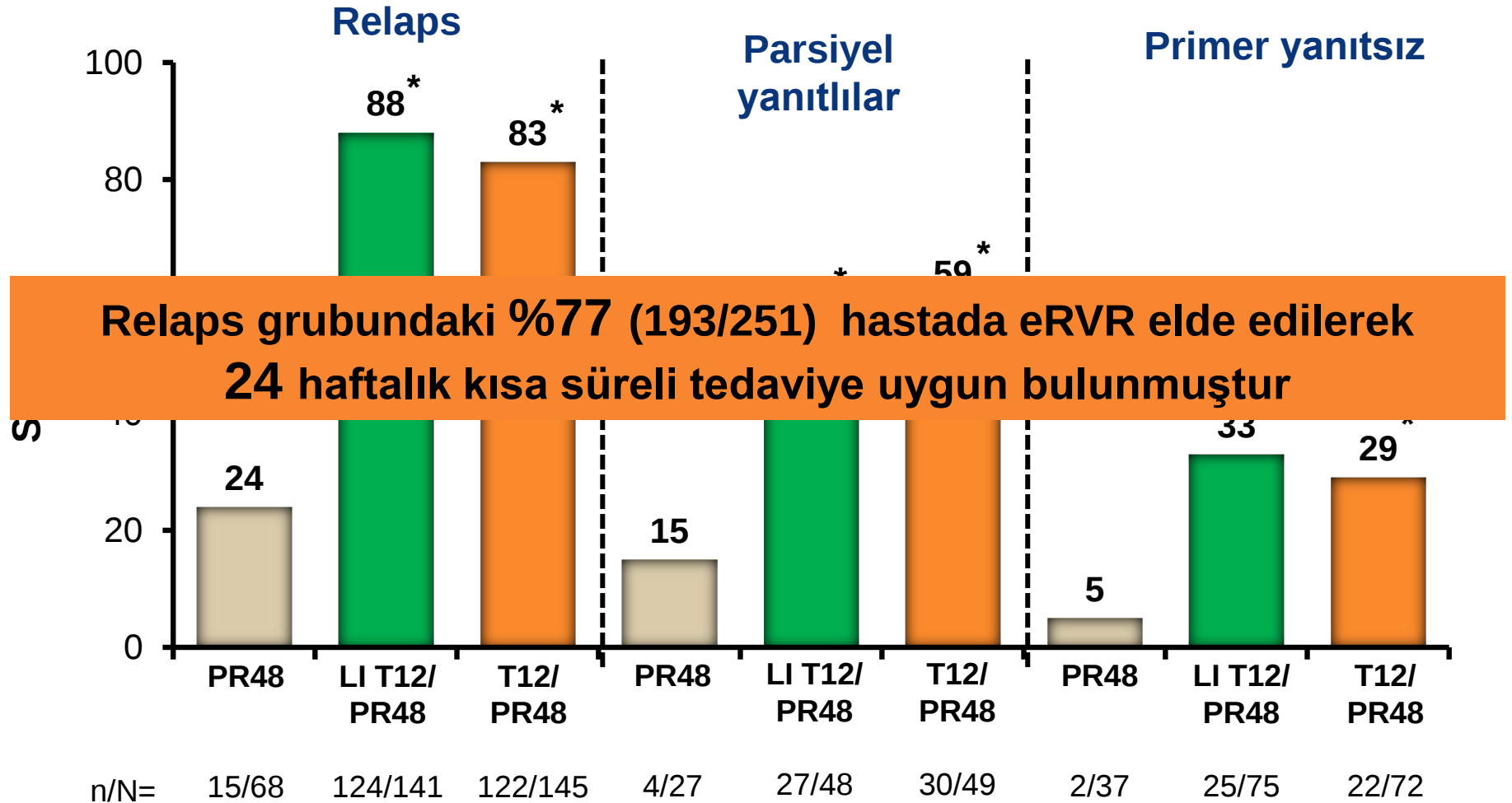
Çalışma popülasyonu; Temel Özellikler (2)

	T12PR48 (N=266)	Lead-in T12PR48 (N=264)	PR48 (N=132)
Siroz, %	27	25	23
Primer yanıtı, %	27	28	28
Parsiyel yanıt, %	18	18	20
Nüks, %	55	53	52

REALIZE: Çalışma tasarımı

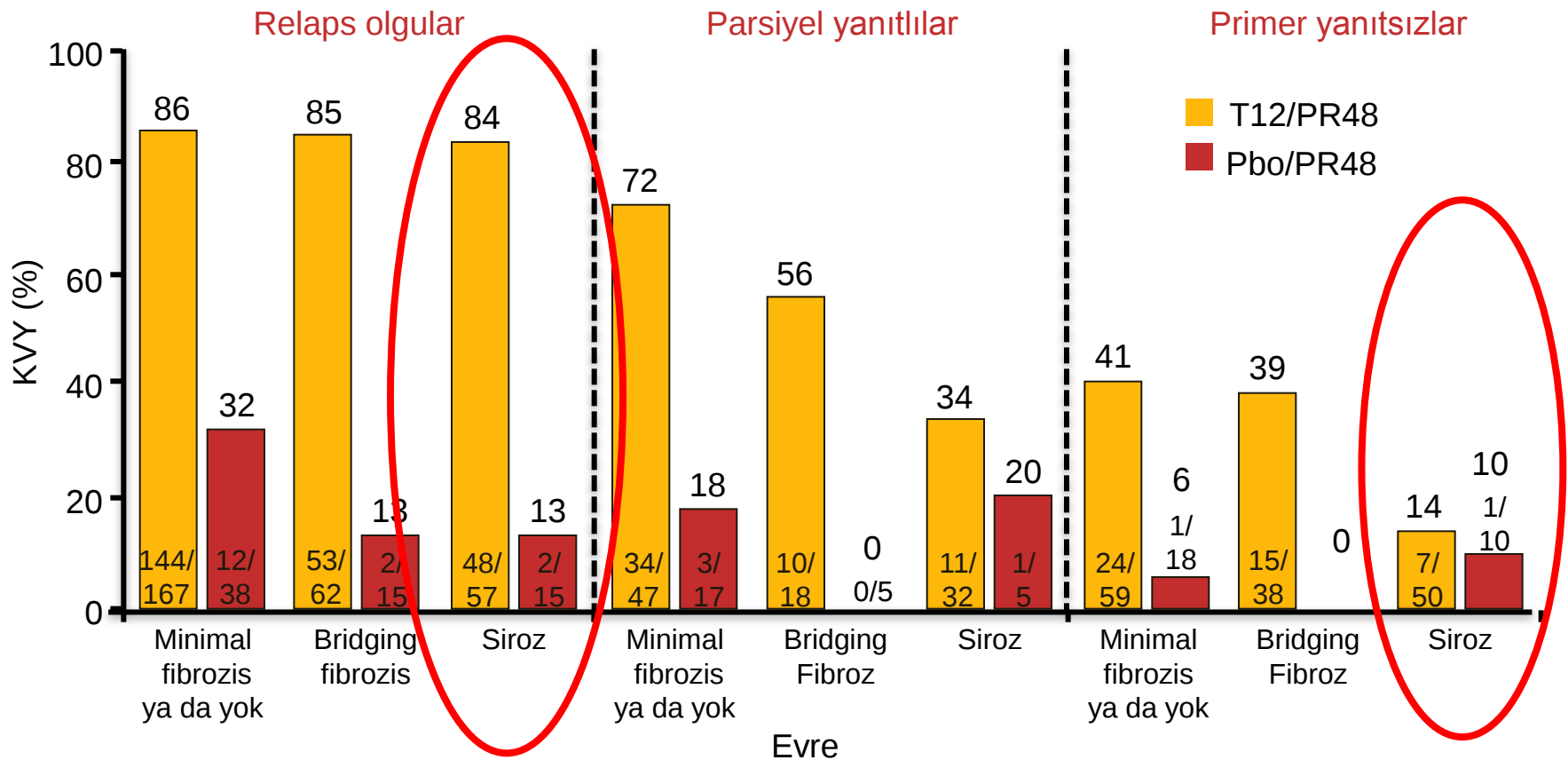


REALIZE: Önceden tedavi başarısızlığı olan hastalarda ulaşılan KVV oranları



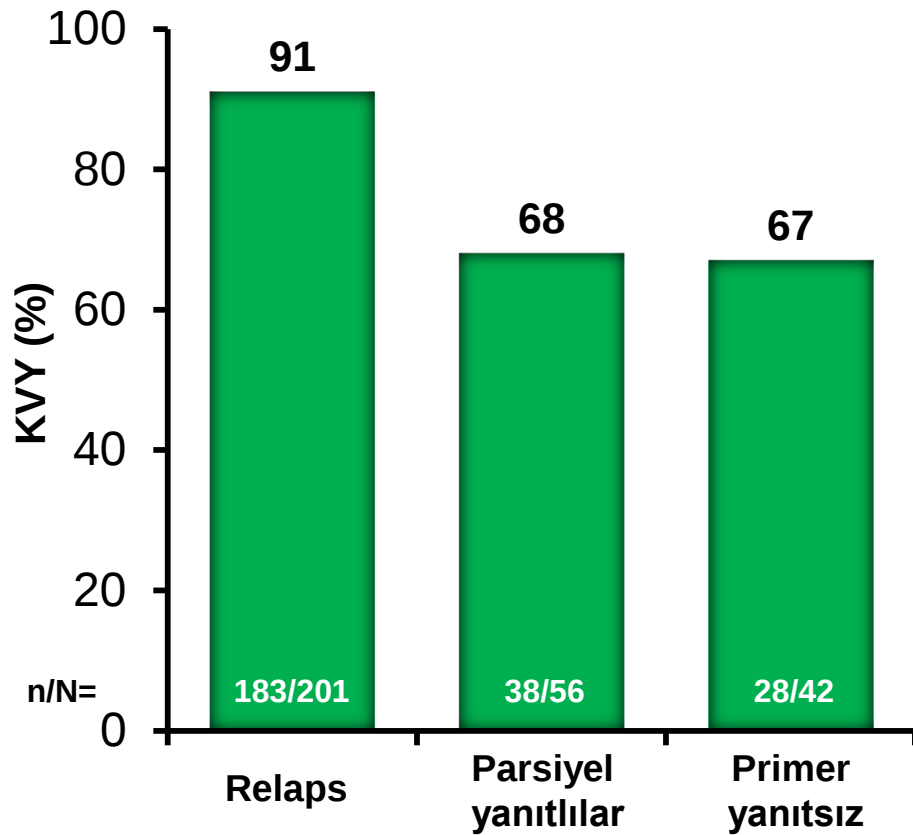
*p<0.001 vs PR48

REALIZE: Primer yanıtı olmayan sirozlu hastalarda KVV oldukça düşük



REALIZE: RVR ya da eRVR eldesi ile KVV ilişkisi (havuzlanmış veri)

RVR elde edilen hastalarda KVV



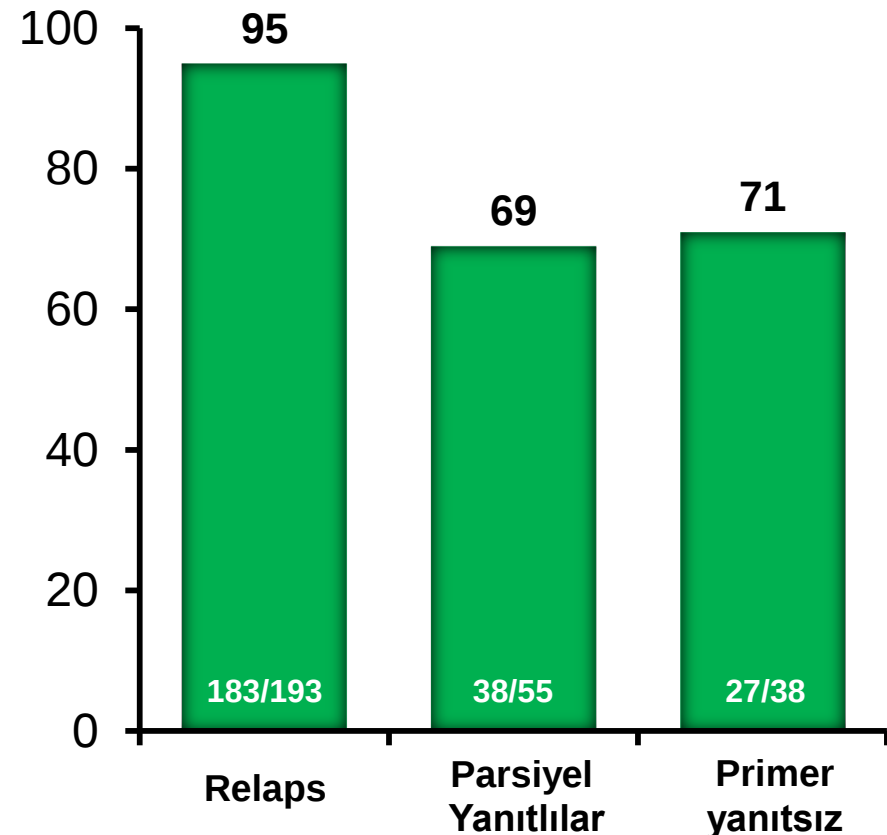
RVR ulaşan
n/N (%)

201/251 (80)

56/84 (67)

42/130 (32)

eRVR elde edilen hastalarda KVV



eRVR ulaşan
n/N (%)

193/251 (77)

55/84 (65)

38/130 (29)

RVR defined as undetectable HCV RNA 4 weeks after start of TVR (Week 4 for T12PR arm and Week 8 for LI T12PR arm)

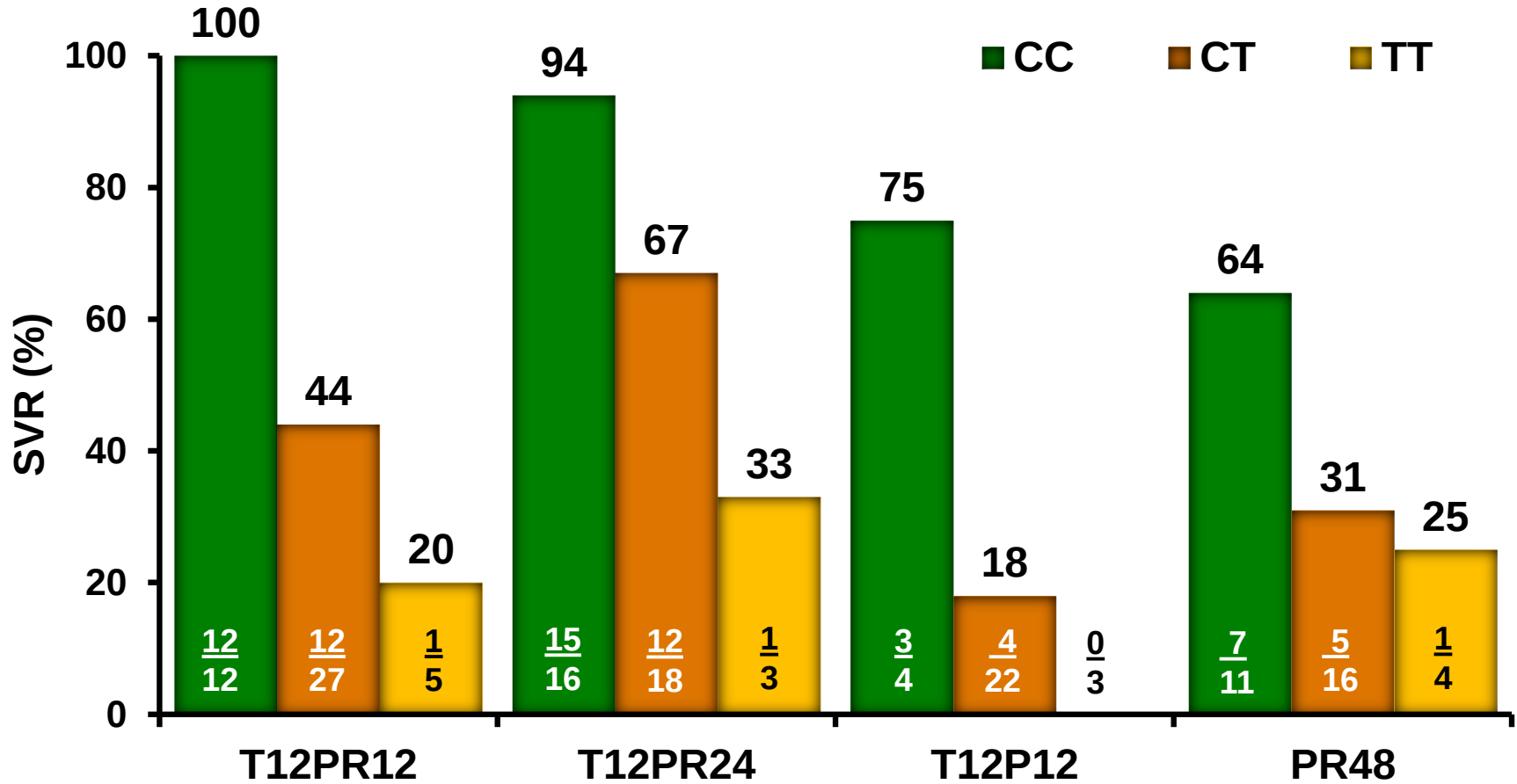
*Multiple logistic regression analysis subset (N=465); telaprevir treatment arms were pooled

Berg T, et al. Hepatology
2011;54(Suppl. S1):375A

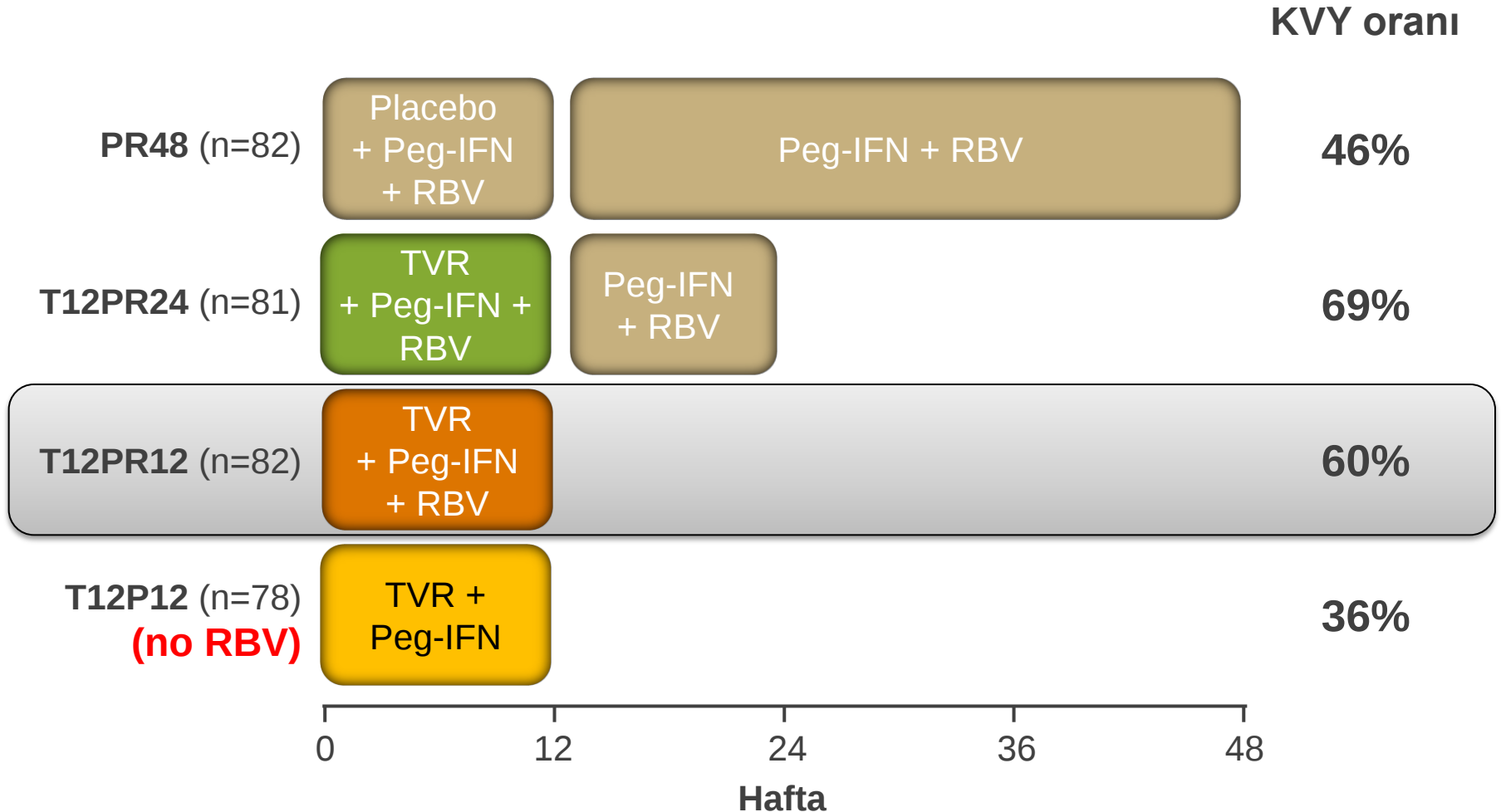


IL28b tedavi belirleyicisi olarak kullanılabilir mi?

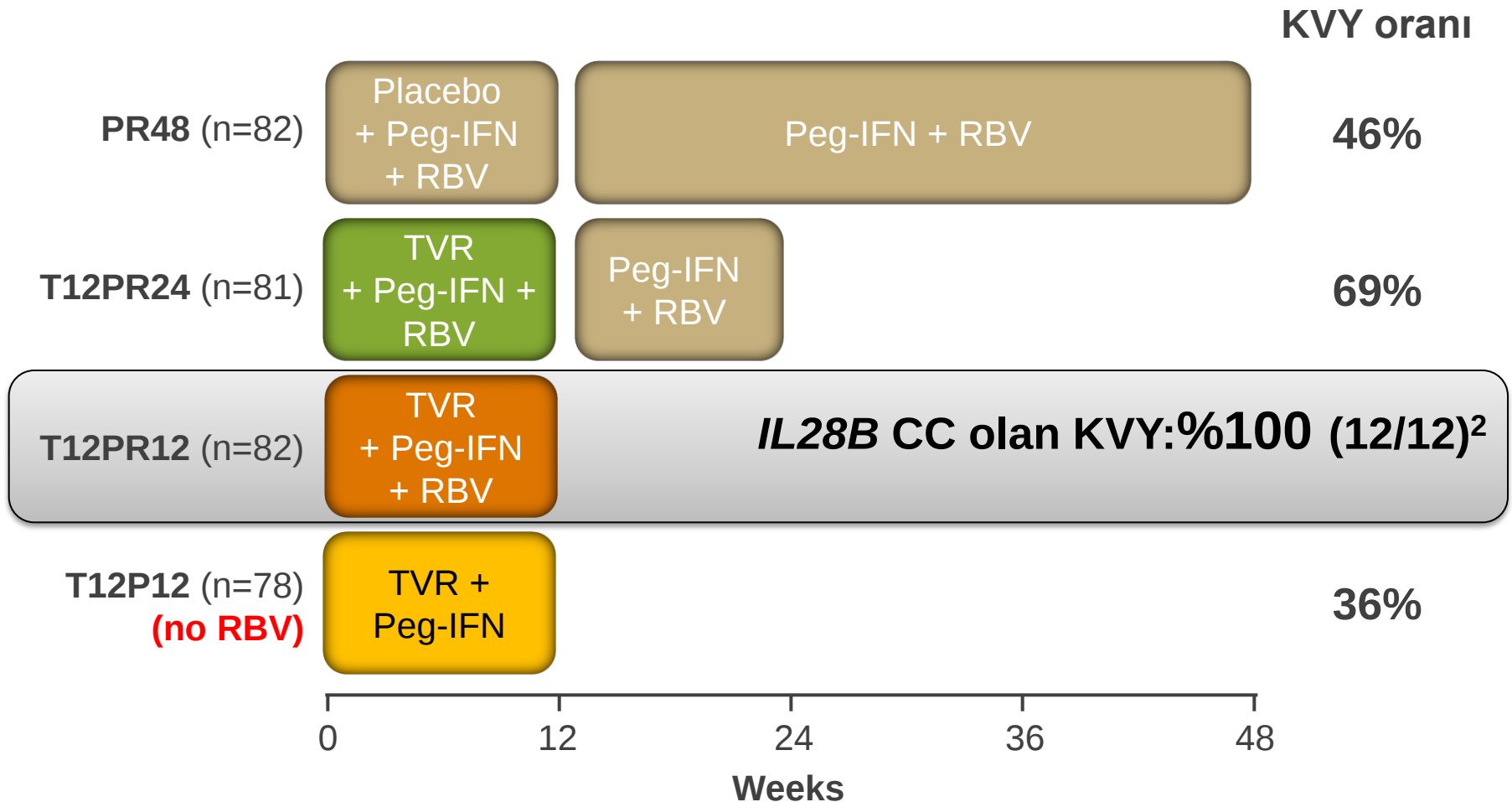
PROVE2 (telaprevir): İlaç rejimi ve IL28B genotiplerine göre KVV oranları



Tartışma: PROVE2 çalışmasından öğrendiklerimiz



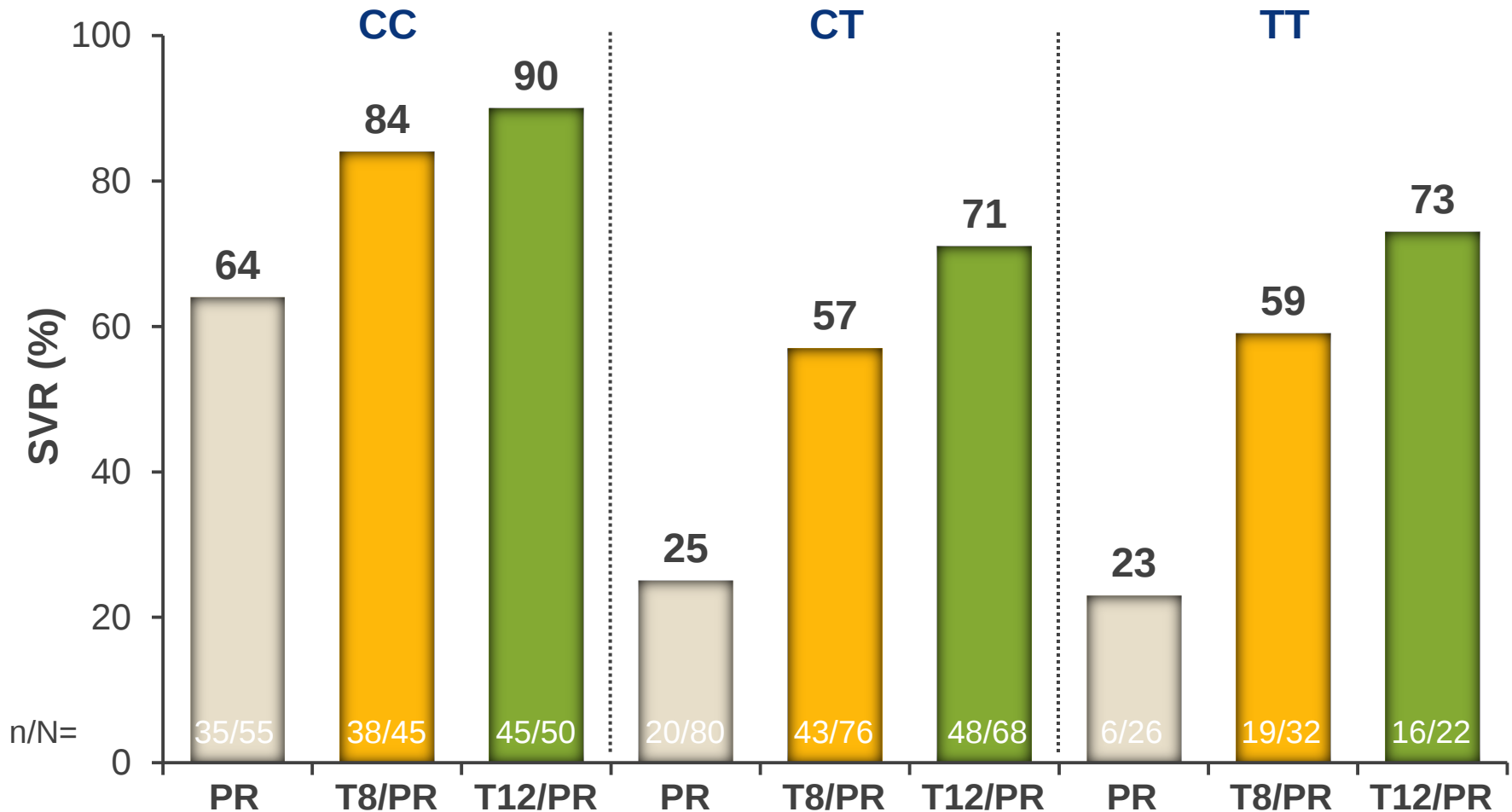
Tartışma: PROVE2 çalışmasından öğrenilenler¹



1. Hézode C, et al. N Engl J Med 2009;360:1839–50

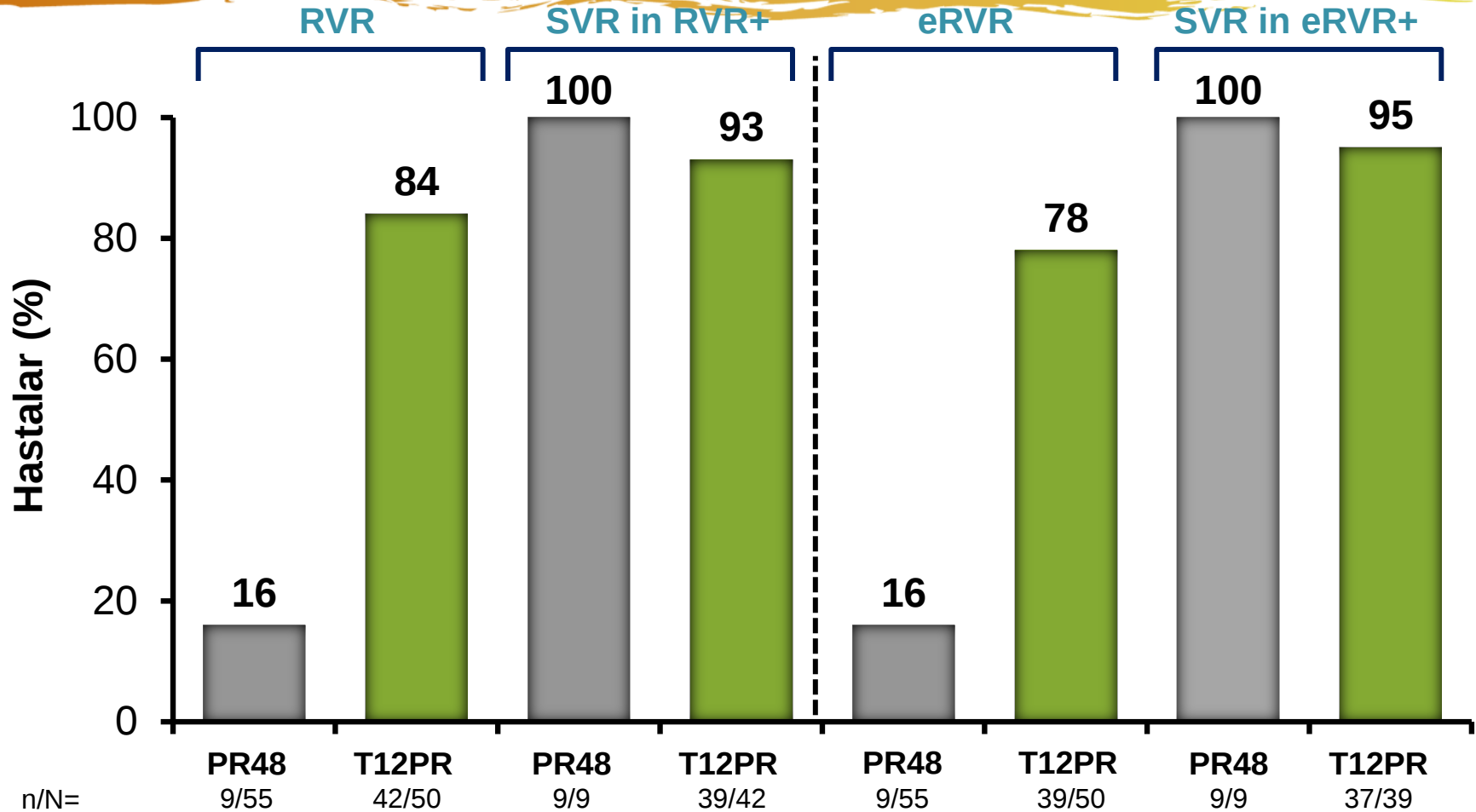
2. Bronowicki J-P. EASL 2012. Abstract 1094. Poster presented on Saturday 21st April

ADVANCE: *IL28B* genotipine göre KVV oranları



Samples were available for 454/1088 (42%) patients (Caucasian) enrolled in ADVANCE
SVR: sustained virologic response, defined as undetectable HCV RNA 24 weeks after last planned dose

ADVANCE: *IL28B* CC genotip olan RVR / eRVR ve KVV oranları



***IL28B* CC olan hastaların 78%(39/50)'inde kısa süreli (24 hf) Tx uygun bulundu**

PEG/RBV + TVR/BOC gerçekten etkin mi?



- 859 veteran hasta (BOC; 661, TVR; 198)
- KVV oranları: BOC: %50, TVR %52

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler



- Orta derecede veya ciddi böbrek yetmezliği olan ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/dk}$) kronik HCV enfekte hastalarda INCIVO kullanımına ait veri bulunmamaktadır
- INCIVO, orta derece ila ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C, skor ≥ 7) veya dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda önerilmez
- Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A, skor 5-6) olan hepatit C hastalarında INCIVO doz değişikliğine gerek olmaksızın kullanılabilir
- Ayrıca Child-Pugh skoru > 6 da peginterferon alfa ve ribavirin kontrendikedir

Tedavi Öncesi önerilen Laboratuvar ve Klinik testler

HCV RNA ve

INCIVO kombinasyon tedavisinin başlatılması için önerilen başlangıç değerleri:

Hemoglobin: ≥ 12 g/dl (kadın); > 13 g/dl (erkek)

Trombosit sayısı $\geq 90.000/\text{mm}^3$

Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1.500/\text{mm}^3$

Eutiroid düzeyde tiroid fonksiyonu (TSH)

Hesaplanan kreatinin klerensi ≥ 50 ml/dk

Potasyum ≥ 3.5 mmol/l

Child-Pugh Evre A

**Kreatinin
Klerensi**

**Tiroid
Fonksiyonu**

Kontrendikasyonlar



- Telaprevir CYP3A 'yı güçlü biçimde indükleyen ve dolayısıyla etkinliğinin azalmasına yol açan aktif maddelerle beraber kullanılmamalı
- Telaprevir veya herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılık
- Child Pugh B ve C evrelerinde kullanılmamalı

Tedavi sonlandırma kuralları



- 4. haftada HCV-RNA > 1,000 IU/ml ise
 - Tedavi kesilir
- 12. haftada HCV-RNA >1,000 IU/ml bulunursa
- 24. veya 36. haftada HCV-RNA pozitif bulunursa
 - İkili tedavi (Peg-IFN alfa ve Ribavirin) kesilir



Telaprevir ve Direnç

TVR ile tedavide dördüncü hafta HCV RNA >1000 IU/mL olan hastalarda direnç profili

Variant, n	Level of resistance	Treatment-naïve (ADVANCE/ILLUMINATE) N=14	Treatment-experienced (REALIZE) N=11
V36M + R155K	High	12	8
A156S/T/V	High	1	0
R155K	Low	0	2
WT	WT	1	1

- Dördüncü haftada HCV-RNA >1000 IU/mL olan 25 hastanın hiçbirinde KVY yok
- Dördüncü haftada HCV-RNA 100 - 1000 IU/mL olan 4/16 naiv ve 1/7 tedavi deneyimli hastalarda KVY elde edilebildi
- Onikinci haftada HCV-RNA >1000 IU/mL olan hiçbir hastada KVY yok



Telaprevir ve Yanetki Spektrumu

Yan etkiler



- Rash
- Kaşıntı
- Anemi
- Anorektal semptomlar
- Bulantı kusma
- Diyare

Telaprevir* ile beraber kullanımı kontrendike ilaçlar

İlaç sınıfı

İlaç ve etkileşim

Telaprevir düzeyini azaltacağı için kontrendike olan ilaçlar

Antimikobakterial

Rifampin

Antiepileptik

Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital

Herbal ürünler

St John's wort (*Hypericum perforatum*)= Kantaron Otu/yağı

Telaprevir ile birlikte kullanımlarında düzeyleri artacağı için kontrendike olan ilaçlar

Alpha-1 Adrenoreceptor Antagonist

Alfuzosin

Ergot Derivatifleri

Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metillergonovin

Gastrointestinal Motilite etkili ajan

Cisaprid

HMG CoA-Redüktaz İnhibitörleri

Atorvastatin, lovastatin, simvastatin

Neuroleptik

Pimozide

PDE5 İnhibitor

Sildenafil or Tadalafil (Pulmoner Hipertansiyon tedavisi dozlarında)

Sedatives/hipnotikler

Orally administered midazolam, triazolam

Antihistaminik

Astemizol, Terfenadin

Antiaritmik ajanlardan

Amiodaron. Bepridil. kinidin- IV lidokain hariç herhangi bir Sınıf Ia ve III antiaritmik



www.hep-druginteractions.org

[Interaction Charts](#)

[News & Archive](#)

[About Us](#)

[Pharmacology Resources](#)

[Feedback](#)

[Home](#)

LATEST ARTICLES

Case Scenarios – Protease inhibitors for treatment of genotype 1 HCV.

Review - Telaprevir

Meeting Report - Hep DART 2011, Hawaii

Drug Interactions - Telaprevir and oral contraceptives.

Review - Use of nucleoside/tide analogues in HBV treatment.

Drug Interactions - Effect of HIV NRTIs on response to peg-IFN and ribavirin.

[Click here for previous news items](#)

SITE UPDATES

New Comedications Added The interaction charts (web and printed versions) and the HEP iChart app have been updated to include...

[>>more](#)

Chart Updates

The interactions charts (on line and printable versions) have been updated to include studies from t...

[>>more](#)

DRUG INTERACTION CHARTS



Access our comprehensive, user-friendly, free, drug interaction charts

[CLICK HERE](#)

Providing clinically useful, reliable, up-to-date, evidence-based information



UNIVERSITY OF
LIVERPOOL

ASSOCIATED SITES



www.hiv-druginteractions.org

A comprehensive HIV drug-drug interaction resource, freely available to healthcare workers, patients and researchers.

FOLLOW US ON TWITTER



For the latest additions and updates to the site, click the button to follow hepinteractions on Twitter.

INTERACTION CHARTS FOR YOUR SMART PHONE

HEP iChart - a new app for mobile devices

Download for free to **Android** and **Apple** devices (search for HEP iChart)



Apple: Search for HEP iChart in the App Store or [click here for the iTunes preview](#)

Android: [Click here](#) or scan the QR code with your device for a direct link to the download page (select internet/browser option if prompted).



This is an "offline" app that is downloaded to your device (~350 kb). An internet connection is not required to use the app, but

is needed for downloading updates.

EMAIL UPDATES



[Click here](#) to register for website updates.

Please add noreply@hep-druginteractions.org and hivgroup@liv.ac.uk to your address book to assist in uninterrupted delivery and check your SPAM or BULK folder to ensure emails are not being lost.

Major Sponsors



[Terms & Conditions](#)

SONUÇ



- Erişkin kompanse karaciğer hastalığı (siroz dahil) olan genotip 1 kronik hepatit C hastalarında endikedir.
- Naiv ya da tedavi deneyimli olgularda kullanılabilir.
- Naiv hastalarda tedavi başarısı düşük fibrozisli, eRVR elde edilen ve IL28B CC genotipi olan hastalarda belirgin derecede yüksektir.
- Tedavi sonrası nüks olgularda da TVR ile başarılı sonuçlar alınırken, parsiyel yanıtı ve primer yanıtsız hastalarda tedavi yanıtı düşüktür.
- Tedavi sonlandırılma kurallarına dikkat edilmelidir.

A serene landscape at sunset or sunrise. A large, bright crescent moon hangs in the dark blue sky. The sun is a glowing orb on the horizon, its light reflecting on the calm water below. The horizon is marked by a range of low, dark mountains. The overall mood is peaceful and contemplative.

Sabrınız için teşekkürler