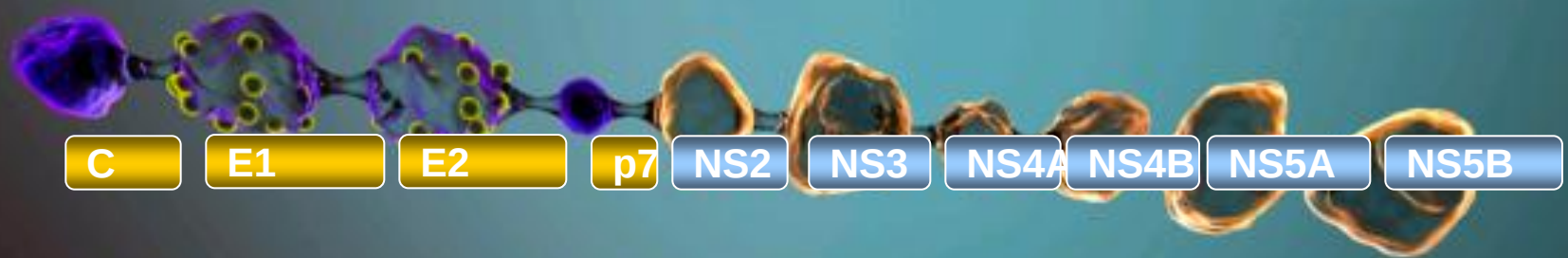


boceprevir ve klinik kullanımı

Reşit Mıstık

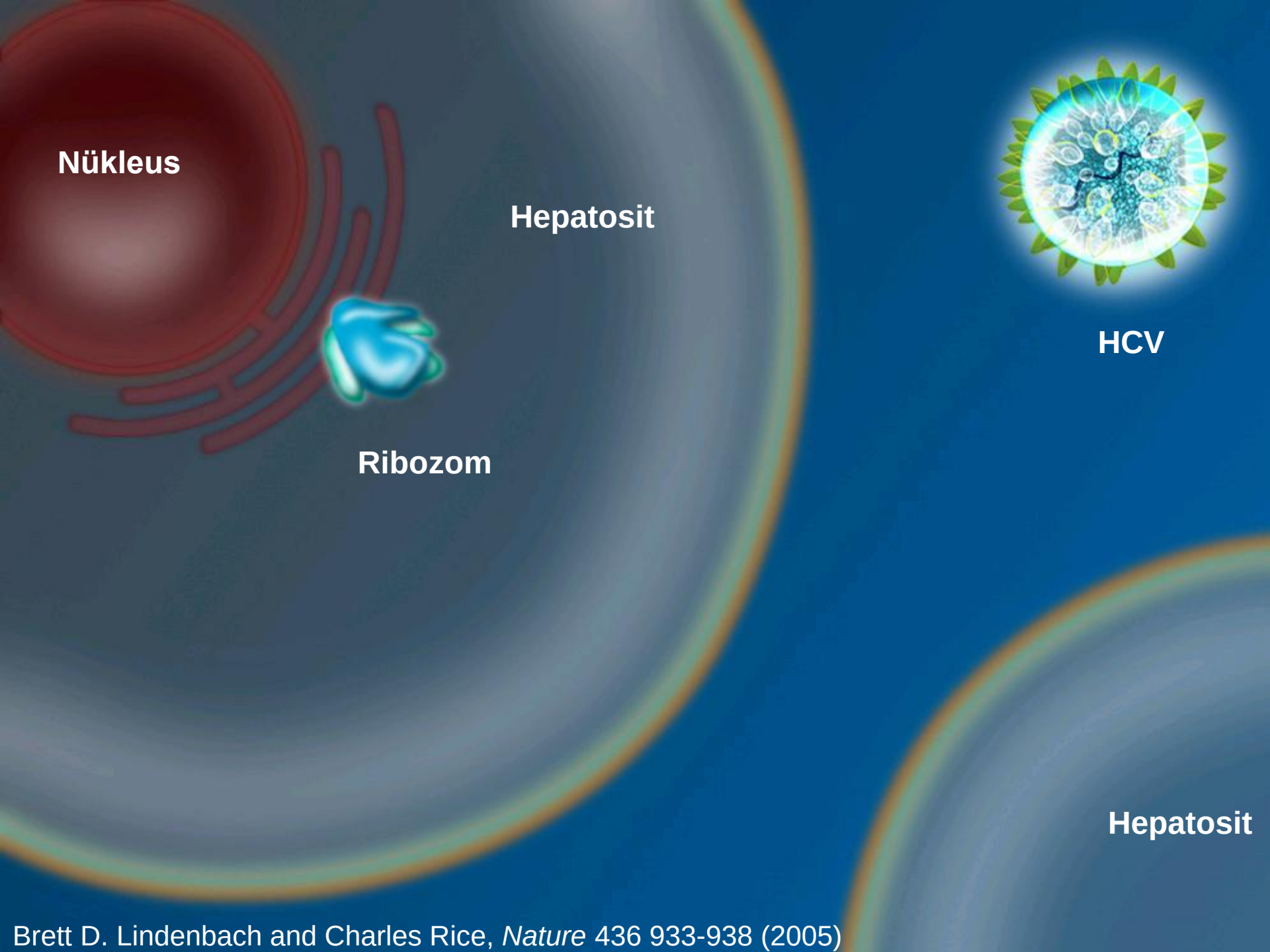
KLİMİK VHÇG V. UVHS

25.05.2014 Kapodokya



Proteaz

Polimeraz



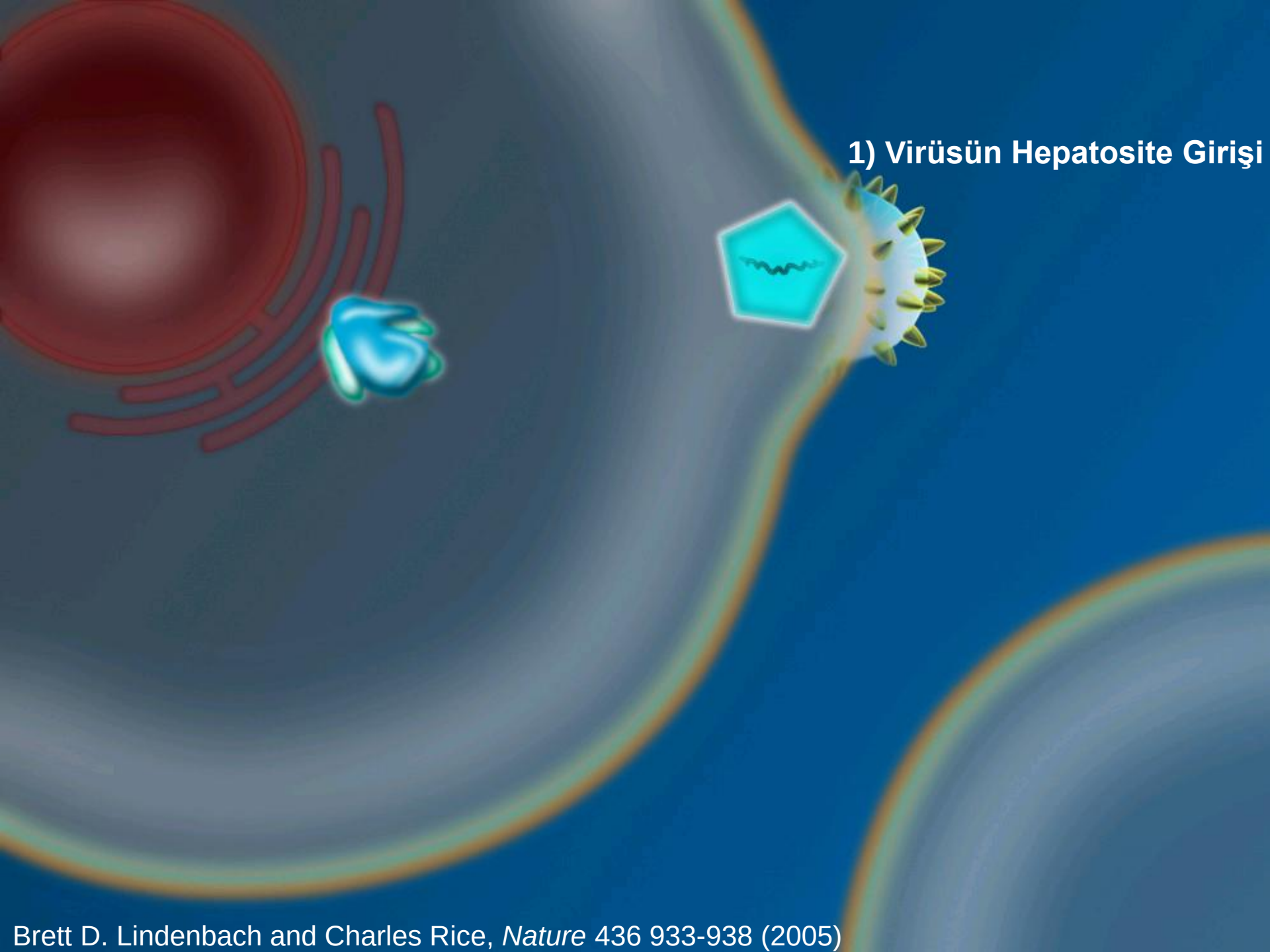
Nukleus

Hepatosit

Ribosom

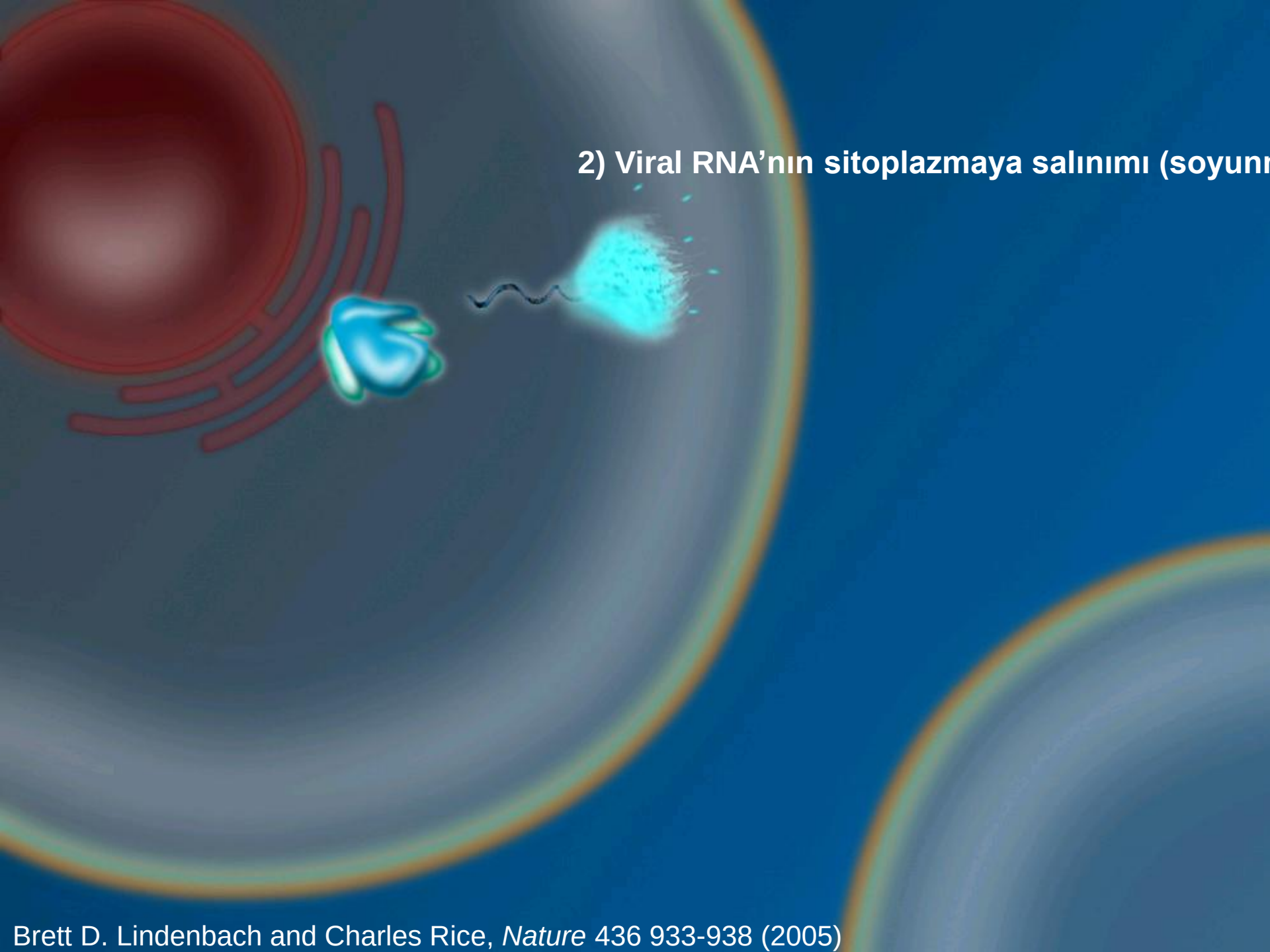
HCV

Hepatosit

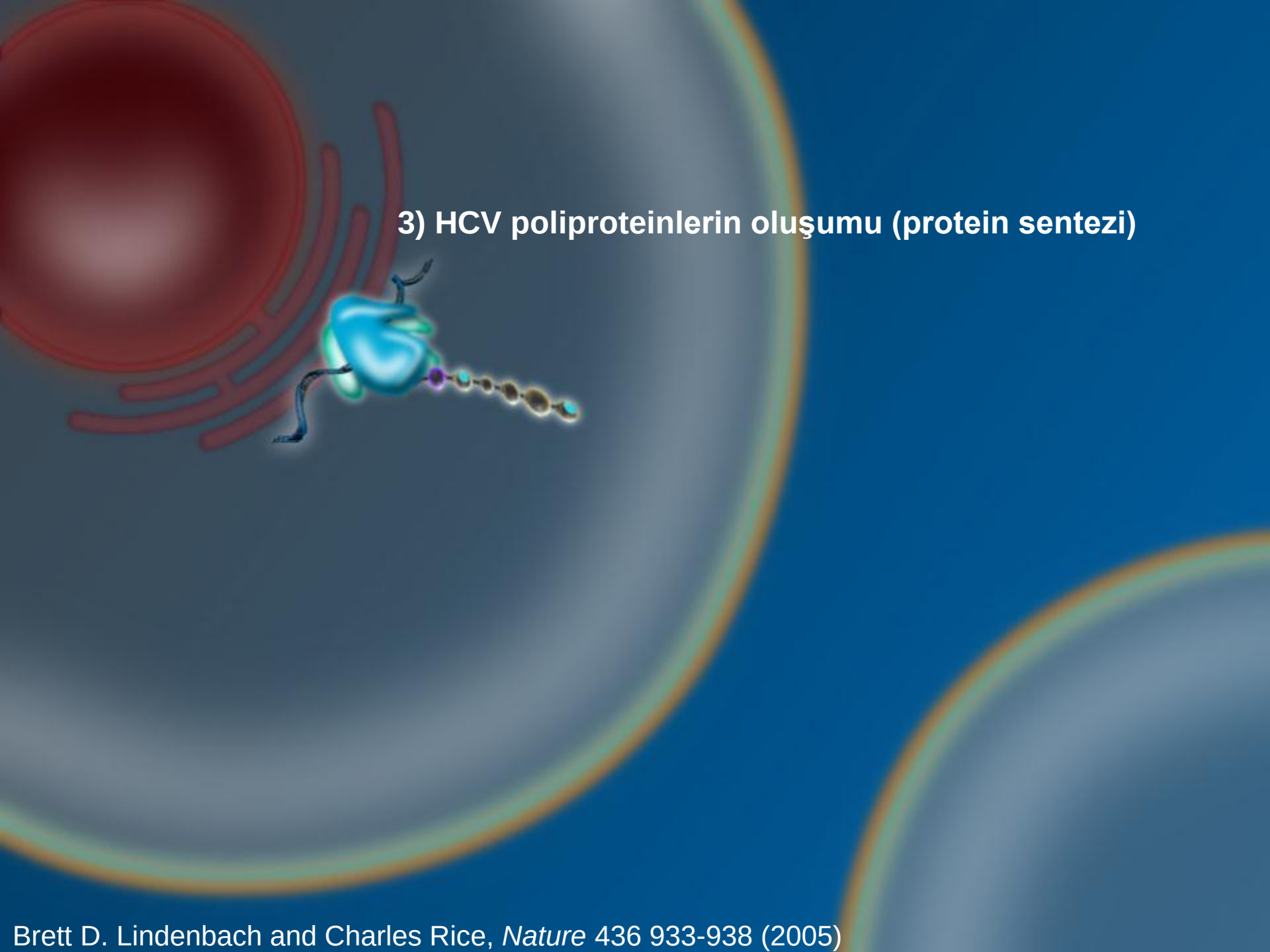


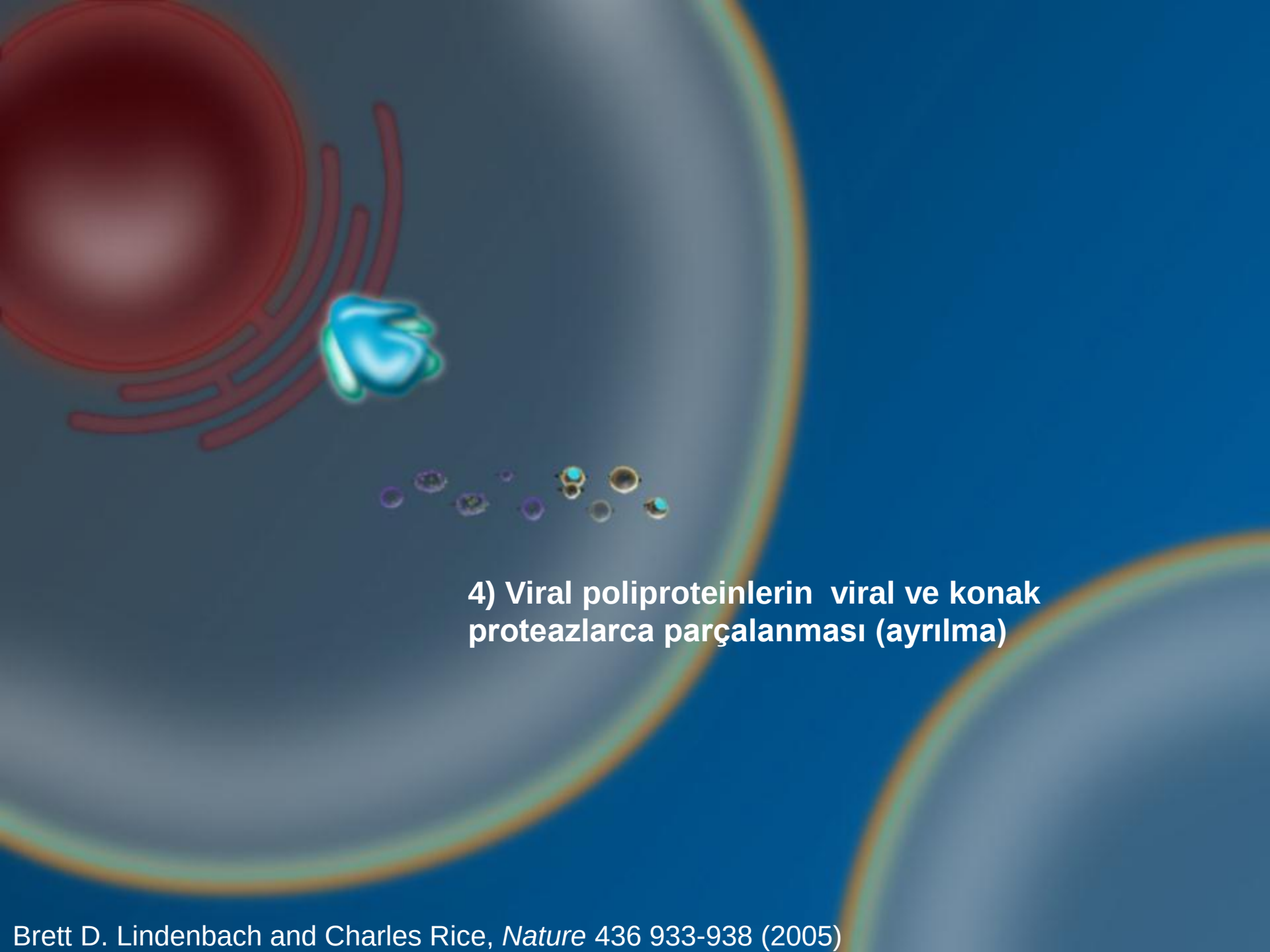
1) Virüsün Hepatosite Girişi

2) Viral RNA'nın sitoplazmaya salınımı (soyunma)

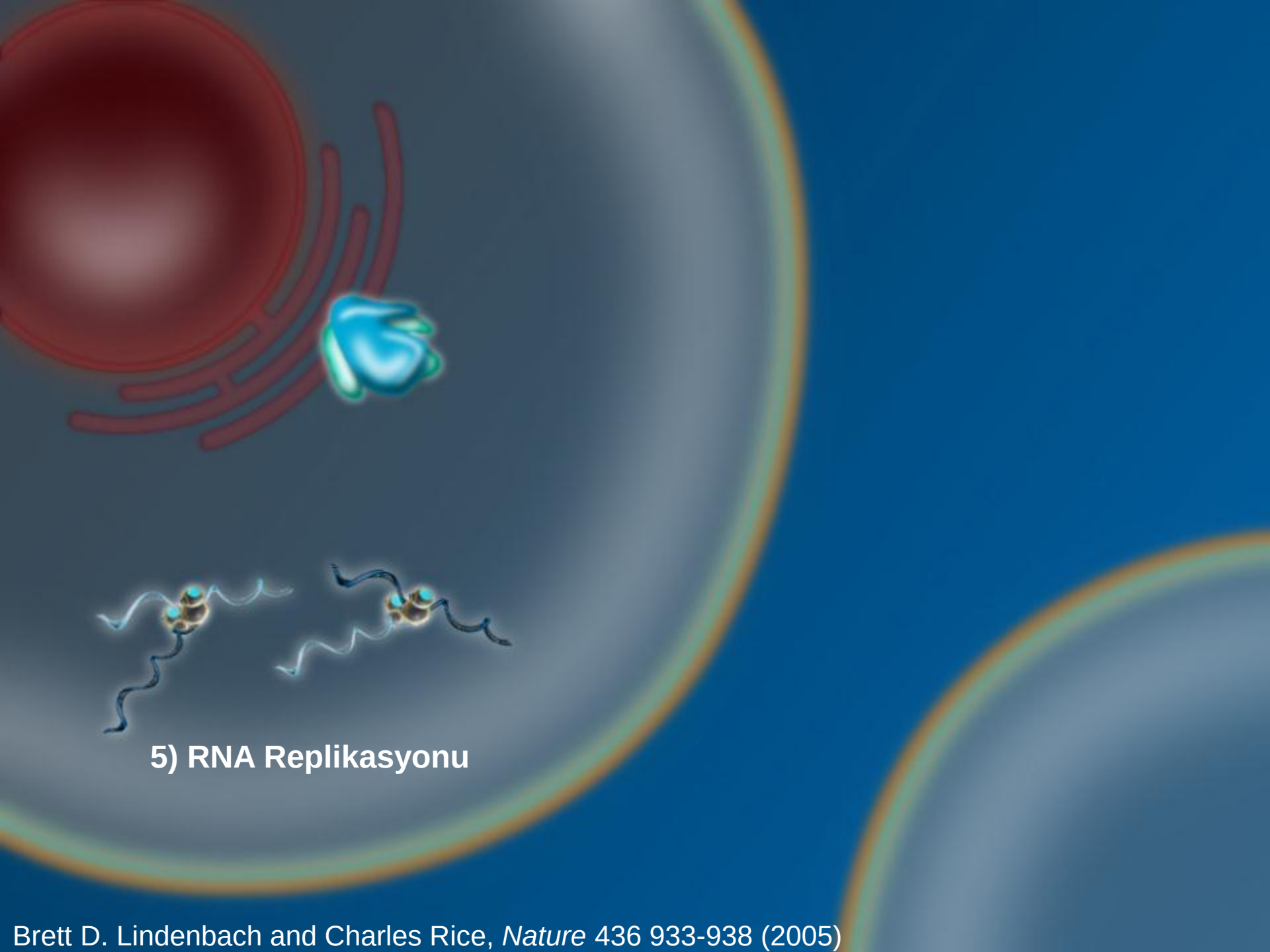


3) HCV poliproteinlerin oluşumu (protein sentezi)

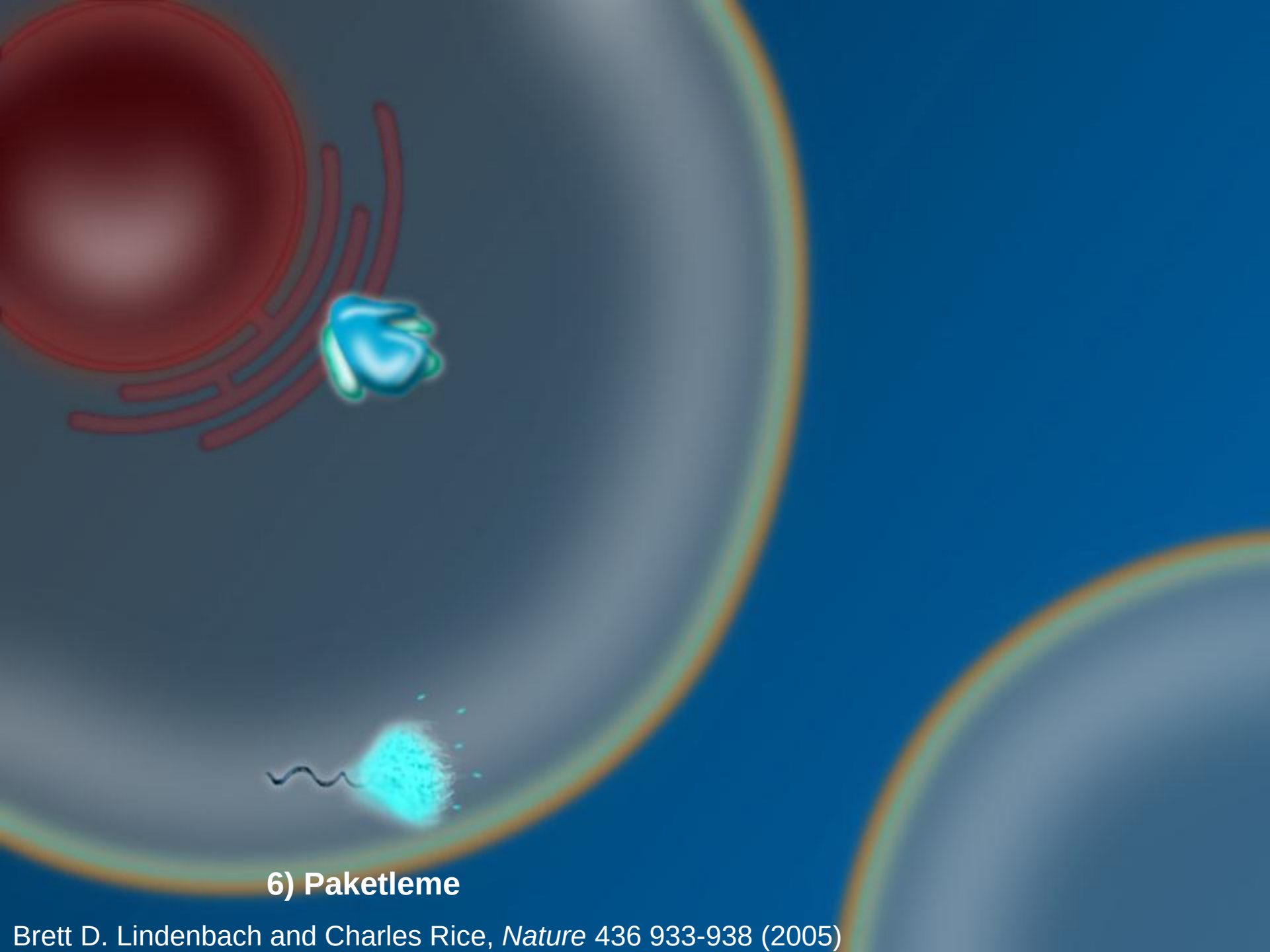




4) Viral poliproteinlerin viral ve konak proteazlarca parçalanması (ayrılma)

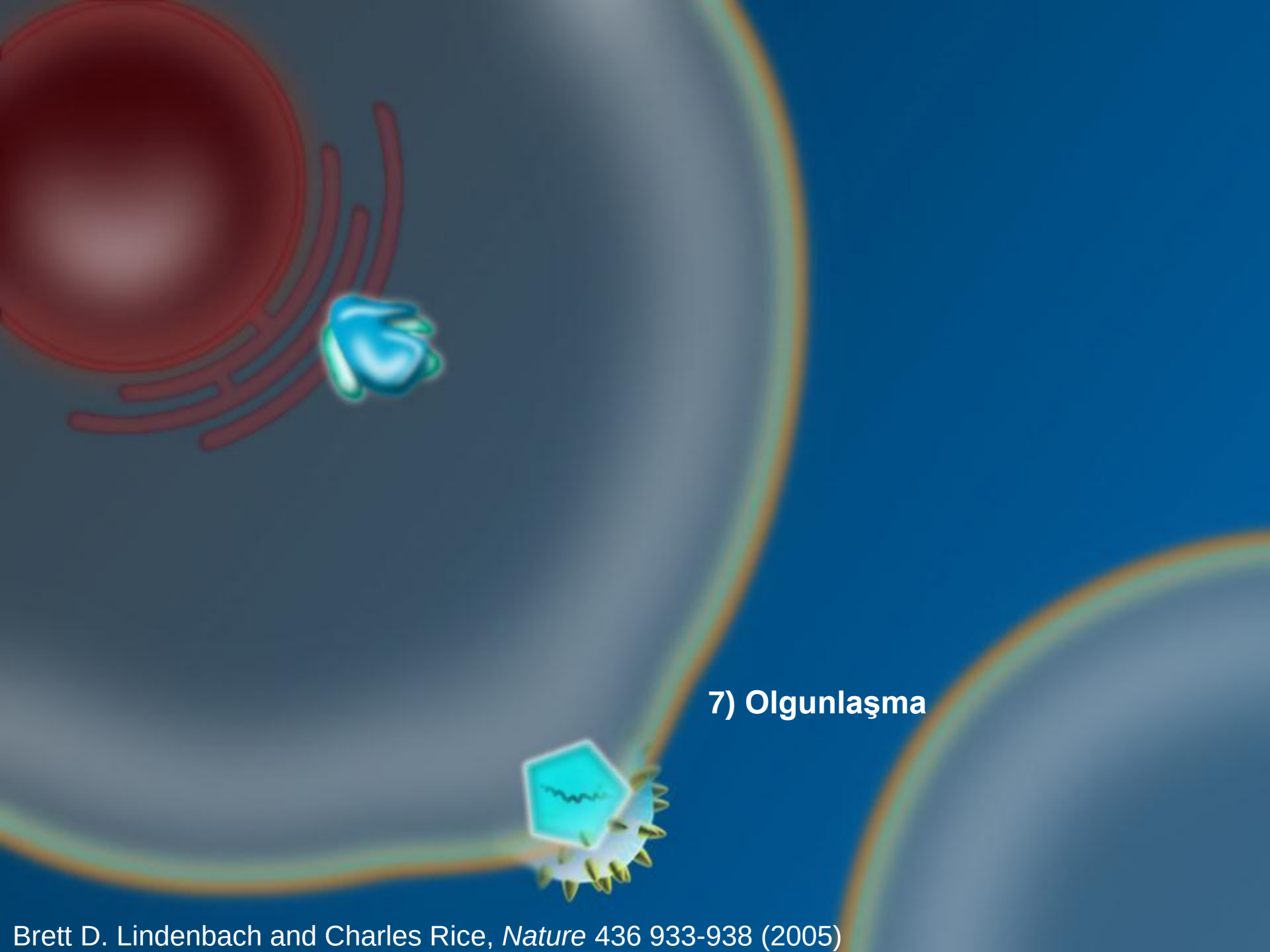


5) RNA Replikasyonu

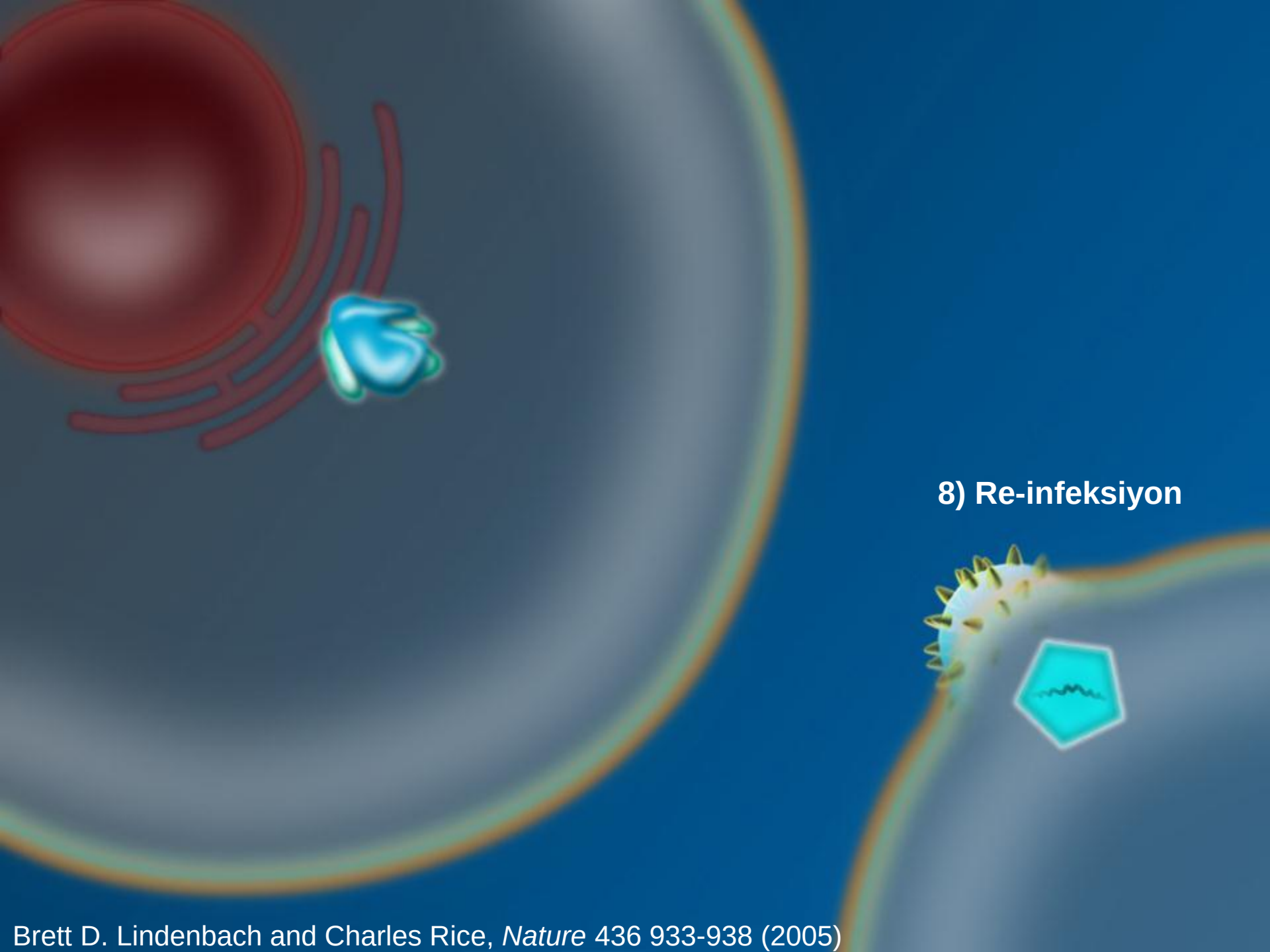


6) Paketleme

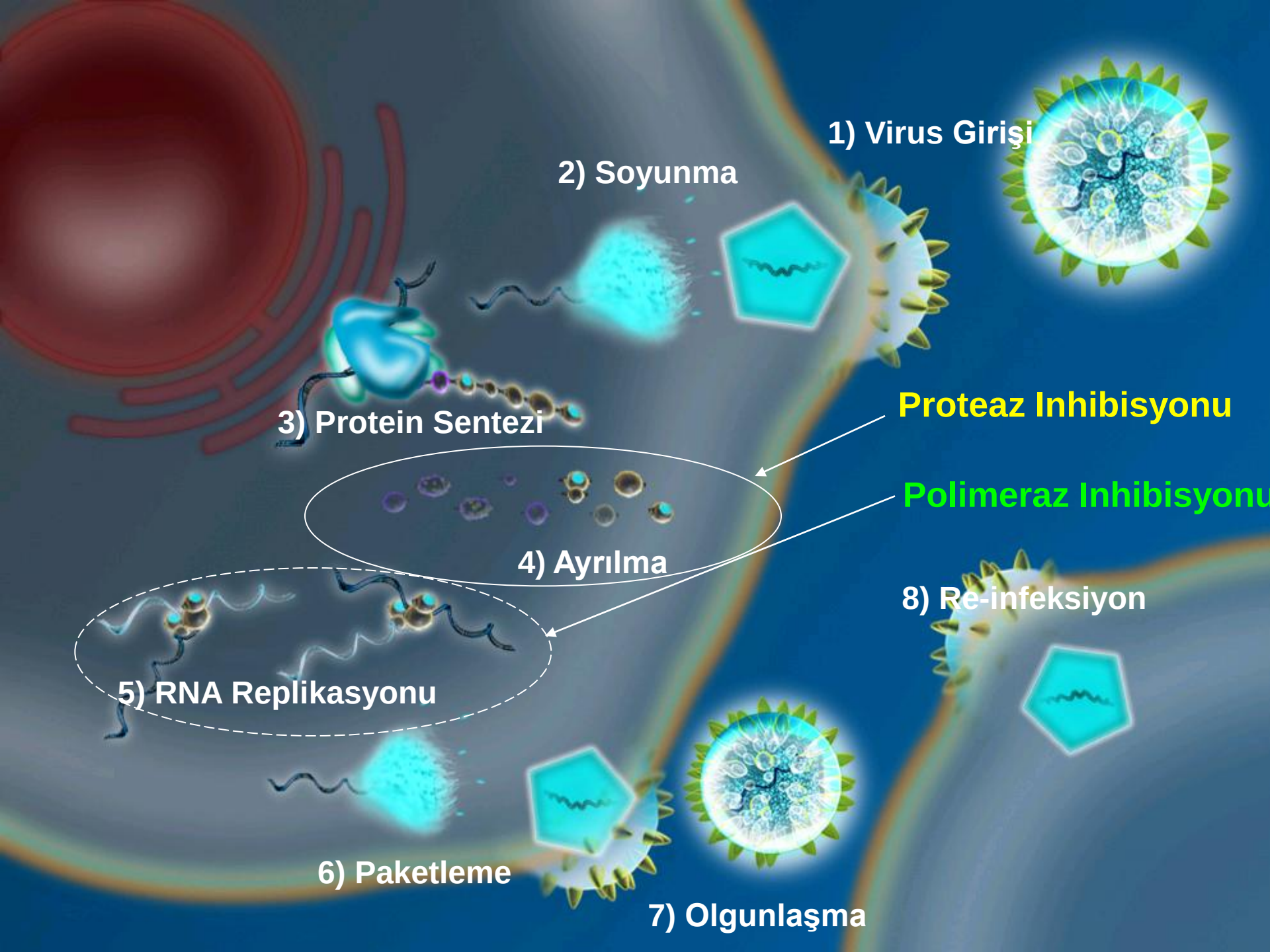
Brett D. Lindenbach and Charles Rice, *Nature* 436 933-938 (2005)



7) Olgunlaşma



8) Re-infeksiyon



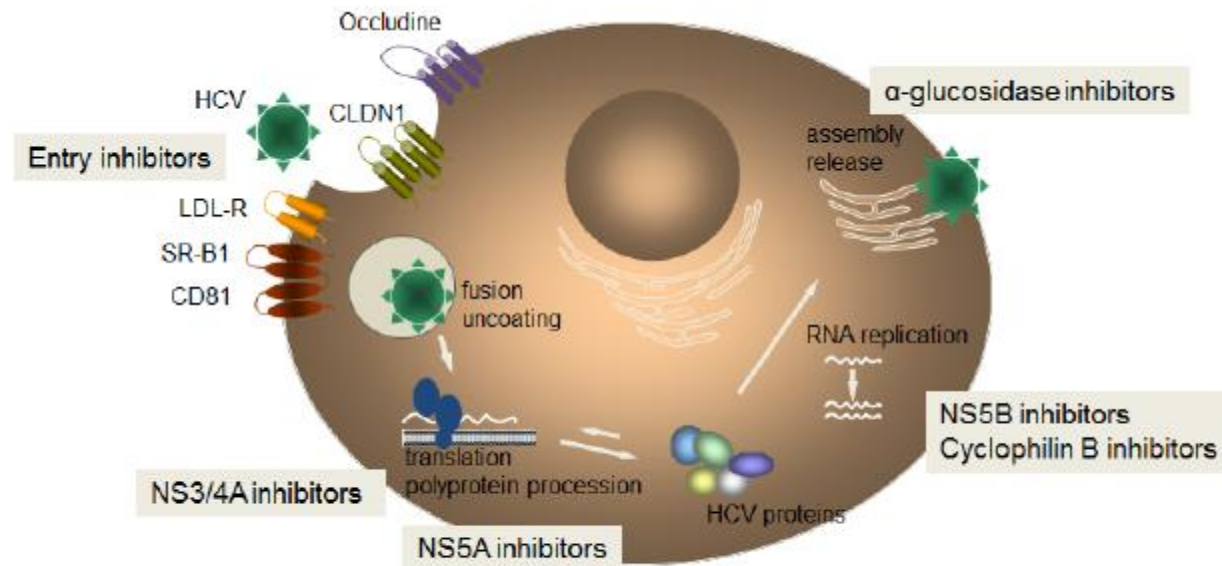


Figure 1. HCV life cycle and targets for directly acting antiviral (DAA) agents

Table 1. Selected directly acting antiviral agents (DAAs) and host targeting agents (HTAs) in the pipeline

Drug name	Company	Target / Active site	Phase
NS3/4A protease inhibitors			
Telaprevir (VX-950)	Vertex	Active site / linear	IV
Boceprevir (SCH503034)	Merck	Active site / linear	IV
Simeprevir (TMC435)	Janssen / Medivir	Active site / macrocyclic	III
Danoprevir (R7227)	Roche / InterMune	Active site / macrocyclic	III
Vaniprevir (MK-7009)	Merck	Active site / macrocyclic	III
MK-5172	Merck	Active site / macrocyclic	II
Faldaprevir (BI201335)	Boehringer Ingelheim	Active site / linear	III
Asunaprevir (BMS-650032)	Bristol-Myers Squibb	Active site	II
GS-9256	Gilead	Active site	II
GS-9451	Gilead	Active site	II
ABT-450	Abbott	Active site	III
IDX320	Idenix	Active site	II
ACH-1625	Achillion	Active site / macrocyclic?	II
Nucleoside analog NS5B polymerase inhibitors (NI)			
Mericitabine (R7128)	Roche / Pharmasset	Active site	III
Sofosbuvir (GS-7977)	Gilead	Active site	III
ALS-220	Allos / Vertex	Active site	II

Non-nucleoside NS5B polymerase inhibitors (NNI)

BI207127	Boehringer Ingelheim	NNI site 1 / thumb 1	II
BMS-791325	Bristol-Myers Squibb	NNI site 1 / thumb 1	II
TMC647055	Janssen	NNI site 1 / thumb 1	I
Filibuvir (PF-00868554)	Pfizer	NNI site 2 / thumb 2	II
VX-222	Vertex	NNI site 2 / thumb 2	II
GS-9669	Gilead	NNI site 3 / palm 1	II
ABT-333	Abbott	NNI site 3 / palm 1	II
Tegobuvir (GS-9190)	Gilead	NNI site 4 / palm 2	II
Setrobuvir (ANA598)	Anadys	NNI site 4? / palm 1	II

NS5A inhibitor

Daclatasvir (BMS-790052)	Bristol-Myers Squibb	NS5A domain 1 inhibitor	III
BMS-824393	Bristol-Myers Squibb	NS5A protein	I
PPI-461	Presidio	NS5A protein	I
GS-5885	Gilead	NS5A protein	II
ABT-267	Abbott	NS5A protein	II
ACH-2928	Achillion	NS5A protein	I
MK-8742	Merck	NS5A protein	I

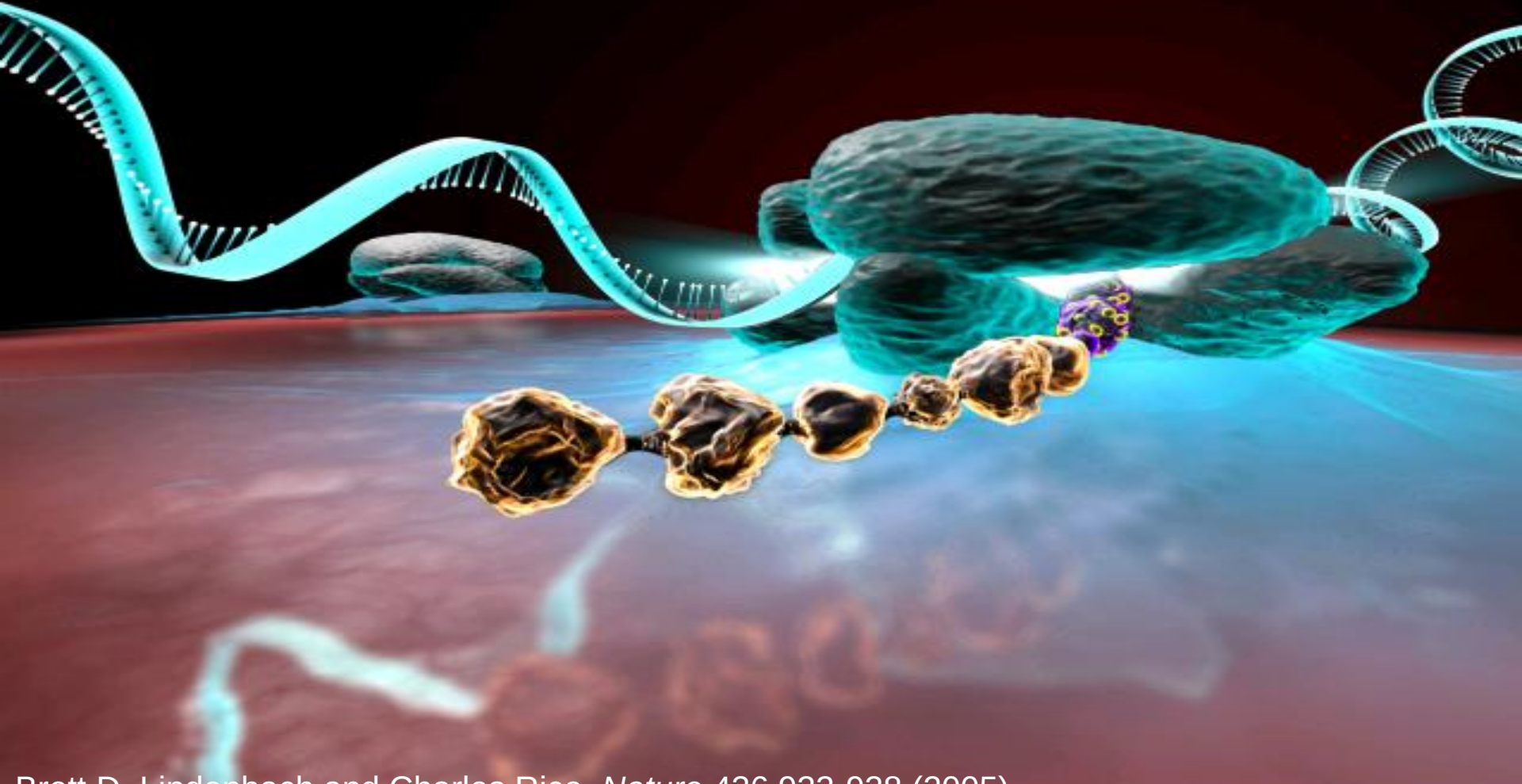
Host targeting agents

SCY-635	Scynexis	Cyclophilin inhibitor	II
Miravirsen	Santaris	miRNA122 antisense RNA	II

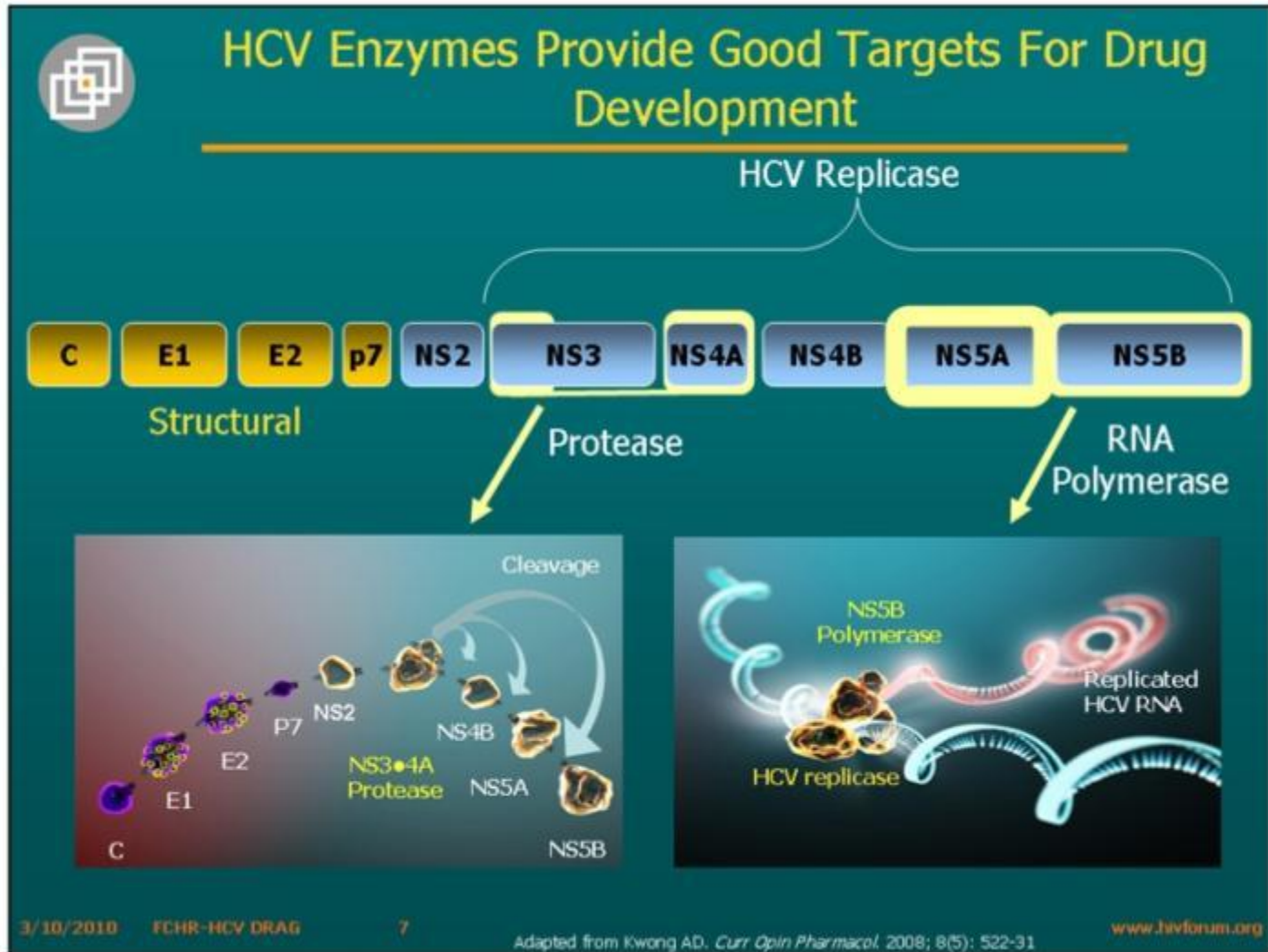
Table 1a. Selected directly acting antiviral agents (DAAs) and host targeting agents whose development has recently been stopped or temporarily halted

Drug name	Company	Target / Active site
NS3/4A protease inhibitors		
Ciluprevir (BILN 2061)	Boehringer Ingelheim	Active site / macrocyclic
Narlaprevir (SCH900518)	Schering-Plough	Active site / linear
PHX1766	Pheromix	Active site
Nucleoside analog NS5B polymerase inhibitors (NI)		
Valopicitabine (NM283)	Idenix/ Novartis	Active site
R1626	Roche	Active site
GS-938	Gilead	Active site
IDX184	Idenix	Active site
Non-nucleoside NS5B polymerase inhibitors (NNI)		
BILB 1941	Boehringer Ingelheim	NNI site 1 / thumb 1
MK-3281	Merck	NNI site 1 / thumb 1
VX-759	Vertex	NNI site 2 / thumb 2
VX-916	Vertex	NNI site 2 / thumb 2
ABT-072	Abbott	NNI site 3 / palm 1
HCV-796	ViroPharma / Wyeth	NNI site 4 / palm 2
IDX375	Idenix	NNI site 4 / palm 2
Host targeting agents		
Alisporivir (Debio-025)	Novartis	Cyclophilin inhibitor
NIM811	Novartis	Cyclophilin inhibitor

İlaç Aktivitesi için Potansiyel Hedefler: Protein Sentezi

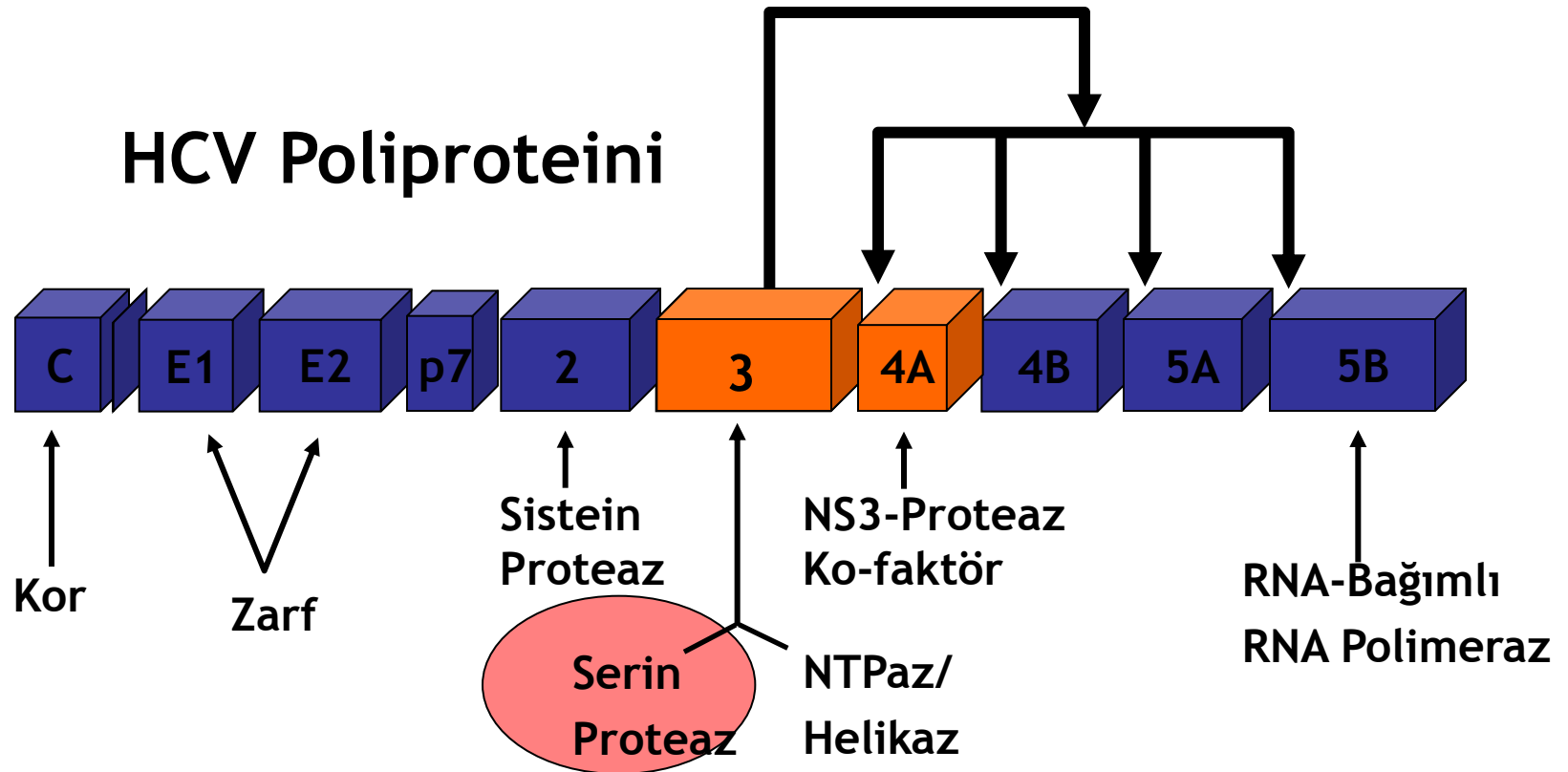


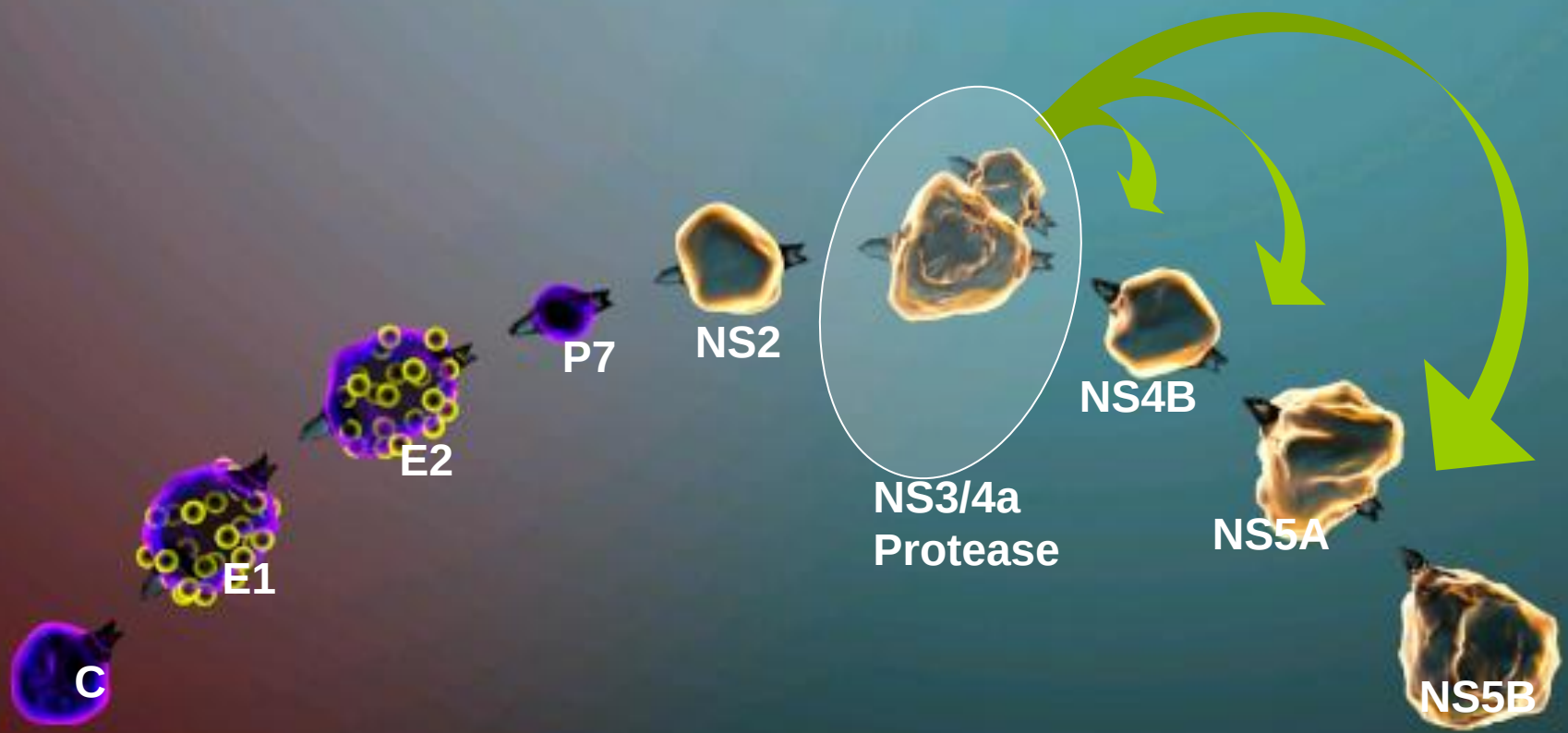
Direkt Etkili Antiviral (DAA) Inhibitör Hedefleri



NS3/4A Proteazların HCV Replikasyondaki Rolü

NS3/4A proteazları viral poliproteini çok sayıda parçaya (viral proteine) ayırmaktan sorumludur.





etki mekanizması

- boceprevir bir HCV NS3 proteaz inhibitörüdür.
- HCV ile enfekte olmuş konak hücrelerde, viral replikasyonu inhibe etmek için, NS3 proteaz aktif bölge serinine (Ser139) bir (alfa)-ketoamid fonksiyonel grup üzerinden, kovalent, ancak geri dönüşümlü olarak bağlanır

(VICTRELIS (Boceprevir) ürün bilgisi. <http://www.victrelis.com>)

boceprevir - farmakokinetik

absorpsiyon:

- yemeklerle birlikte alınması boceprevirin emilimini %40-60 artırmakta
 - kraker, meyve suyu gibi hafif atıştırmalık yeterli
- Tmax: 2 saat
- günde 3 defa uygulama ile sabit kan konsantrasyonuna 1 gün sonunda ulaşır

boceprevir - farmakokinetik

metabolizasyon

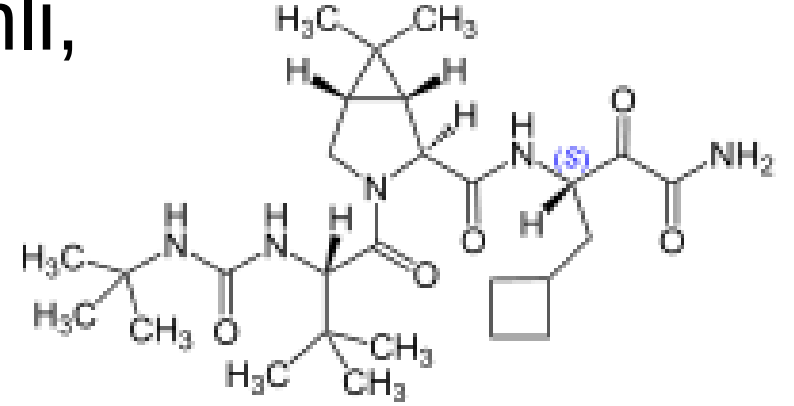
- aldo-ketoredüktaz enzimi ile metabolitlere ayrılır ancak metabolitleri HCV'ye karşı etkili değil
- ayrıca CYP3A4/5 enzimi ile de oksidatif metabolizasyona uğramakta ve bu sebeple bazı ilaç etkileşimlerine sebep olabilmekte

boceprevir - farmakokinetik

- eliminasyon
 - boceprevirin ortalama plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 3.4 saat
 - primer olarak karaciğerden elimine edilmekte; 800mg oral tek doz uygulamadan sonra %9'u idrarla, %79'u ise dışkıyla atılmakta

endikasyon

- naiv veya tedavi deneyimli,
- yetişkin (≥ 18 yaş),
- genotip 1,



KHC hastalarının tedavisinde,

- PegIFN ve RBV ile kombine olarak endike

kontrendikasyonlar

- ürünlerin içeriğinde bulunan aktif yada yardımcı maddelere karşı duyarlılığı olan,
- PegIFN/RBV tedavisini tolere edemeyen veya bu tedaviye kontrendikasyonu bulunan hastalarda,
- CYP3A4/5 enzim sistemi ile etkileşimi olan ilaçlarla birlikte kullanım.
- yeterli bilgi bulunmayan hasta grupları;
 - Yaş < 18,
 - non GT1
 - dekompanse siroz veya KC nakilliler,
 - HBV veya HIV ko-infekteler,

Boceprevir – Özel bazı hastalar

Bazı özel hasta gruplarında boceprevir kullanımı

Karaciğer yetmezliği

- doz ayarlamasına gerek yoktur
- PR ile kombine kullanıldığından Child-Pugh skoru >6 (dekompanse siroz) olan hastalarda kontrendikedir

Böbrek yetmezliği

- doz ayarlamasına gerek yoktur
- son dönem böbrek yetmezliğine dair veri yok

Cinsiyet, Irk, Yaş

- boceprevir farmakokinetiği üzerine herhangi bir etkileri yoktur

Gebelik

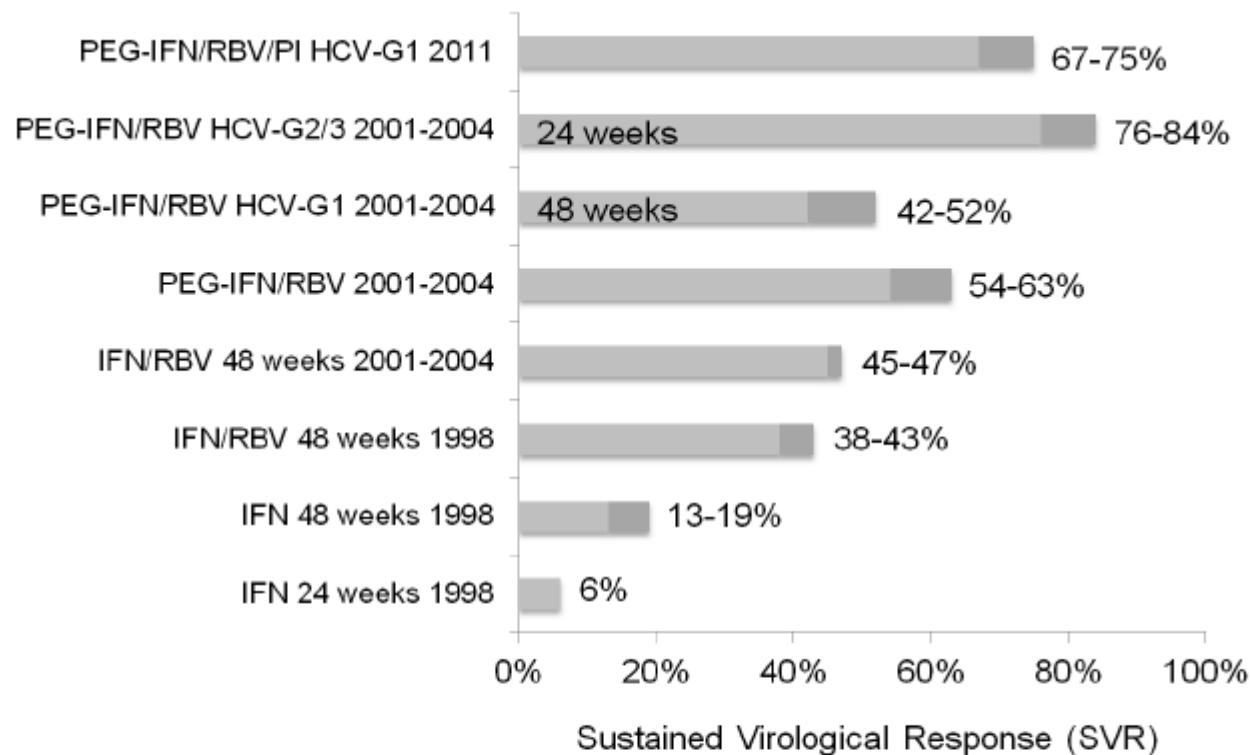
- gebe kadınlarda boceprevir kullanımı ile ilgili bir çalışma yok
- PR ile kombine kullanıldığından gebe hastalarda kontrendikedir

boceprevir –ilaç/ilaç etkileşimleri

Önemli Etkileşimler;

- doğum kontrol ilaçları (drospirenon içerenler).
- CYP3A4 indükleyici ilaçlar (rifampisin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin gibi)
- antiaritmik ilaçlar –amiodaron, kinidin
- antimikrobiyal ilaç- pentamidin
- bazı nöroleptikler
- antifungal ilaçlar –ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol

- HIV ilaçları
 - nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörü- efavirenz
 - proteaz inhibitörü- ritonavir
 - integras inhibitörü- raltegravir
- intravenöz sedatifler- benzodiazepinler (örn., alprazolam, midazolam, triazolam)
- bağışıklığı baskılayan ilaçlar –takrolimus, siklosporin
- statinler- simvastatin veya atorvastatin
- metadon



IFN trials	PEG-IFN trials	PI trials
USA trial: McHutchison et al., NEJM 1998 Int. trial: Poynard et al., Lancet 1998	PEG-IFN2b: Manns et al., Lancet et al., 2001 PEG-IFN2a: Friedet et al., NEJM 2002 PEG-IFN2a: Hadziyannis et al., Ann Int Med. 2004	Boceprevir: Poordad et al., NEJM 2011 (non-black cohort) Telaprevir: Jacobson et al., NEJM 2011

Figure 1. Development of chronic hepatitis C therapy. The sustained virologic response rates have improved from around 5% with interferon monotherapy in the early 90s to >70% today with triple therapy of PEG-IFN + ribavirin + PI (data for treatment-naïve patients)

etkinlik

boceprevirin KHC (genotip 1) enfeksiyonunun tedavisindeki etkinliği, daha önce tedavi edilmemiş (SPRINT-2) ya da önceki tedavisi başarısız olmuş (RESPOND-2) yaklaşık 1,500 yetişkin hastada, Faz III klinik çalışmalarda değerlendirilmiş

- her iki çalışmada da boceprevirin eklenmesi kalıcı viral yanıt (KVY) oranlarını standart tedaviye (PegIFN ve RBV) göre anlamlı derecede arttırmış

(Poardad F, et. al. N Engl J Med 2011; 364:1195-1206 ; Bacon BR, et. al. N Engl J Med 2011; 364:1195-1206)

Table 4. Phase III studies with BOC or TLV treatment regimens in treatment-naïve patients with HCV genotype 1. Studies are not head-to-head and it is difficult to compare SVR between different studies because the populations had significant differences in genetic and socioeconomic backgrounds

Study	Dosing	eRVR, SVR
SPRINT-2 (Poordad 2011b) n=938 non-black (NB) n=159 black *28 weeks if eRVR BOC	a) 1.5 µg/kg PEG-IFN α-2b, 600-1400 mg RBV 48 weeks 44 weeks placebo (wk 4-48)	a) eRVR: 40/363 (11%) / NB: 12% SVR: 137/363 (38%) / NB: 40%
	b) 1.5 µg/kg PEG-IFN α-2b, 600-1400 mg RBV <u>28*-48 weeks</u> 24 weeks 800 mg TID BOC (wk 4-28)	b) eRVR: 156/368 (42%) / NB: 45% SVR: 233/368 (63%) / NB: 67%
	c) 1.5 µg/kg PEG-IFN α-2b, 600-1400 mg RBV 48 weeks 44 weeks 800 mg TID BOC (wk 4-48)	c) eRVR: 155/366 (42%) / NB: 44% SVR: 242/366 (66%) / NB: 68%
ADVANCE (Jacobson 2011b) n=1088 *24 weeks if eRVR TLV	a) 180 µg PEG-IFN α-2a, 1000-1200 mg RBV 24*-48 weeks, <u>12 weeks</u> 750 mg TID TLV (wk 0-12) (T12PR)	a) eRVR: 210/363 (58%) SVR: 271/363 (75%)**
	b) 180 µg PEG-IFN α-2a, 1000-1200 mg RBV 24*-48 weeks, <u>8 weeks</u> 750 mg TID TLV, 4 weeks placebo (wk 0-12)	b) eRVR: 207/363 (57%) SVR: 250/364 (69%)
	c) 180 µg PEG-IFN α-2a, 1000-1200 mg RBV 48 weeks, 12 weeks placebo (wk 0-12)	c) SVR: 158/361 (44%)
ILLUMINATE (Sherman 2011a) n=540 n=352 (65%) eRVR n=322 randomised	a) eRVR: 180 µg PEG-IFN α-2a, 1000-1200 mg RBV <u>24 weeks</u> , 12 weeks 750 mg TID TLV (wk 0-12)	a) SVR: 149/162 (92%)
	b) eRVR: 180 µg PEG-IFN α-2a, 1000-1200 mg RBV <u>48 weeks</u> , 12 weeks 750 mg TID TLV (wk 0-12)	b) SVR: 140/160 (88%)
	c) no eRVR: 180 µg PEG-IFN α-2a, 1000-1200 mg RBV 48 weeks, 12 weeks 750 mg TID TLV (wk 0-12)	c) SVR: 76/118 (64%)

**numbers from the published data are different from the numbers accepted by FDA, i.e., 79% SVR for telaprevir 12 weeks, PEG-IFN/RBV

Table 6. Phase III studies with BOC or TLV treatment regimens in treatment-experienced patients infected with HCV genotype 1. Studies are not head-to-head and SVR between studies are difficult to compare because they had significant differences in genetic and socioeconomic backgrounds

Study	Dosing	SVR
RESPOND-2 (Bacon 2011) n=403 *36 weeks if eRVR BOC	a) 1.5 µg/kg PEG-IFN α-2b, 600-1400 mg RBV 48 weeks 44 weeks placebo (wk 4-48)	a) REL: 29% PR: 7% All: 21%
	b) 1.5 µg/kg PEG-IFN α-2b, 600-1400 mg RBV <u>36*-48 weeks</u> <u>32 weeks 800 mg TID BOC</u> (wk 4-36)	b) REL: 69% PR: 40% All: 59%
	c) 1.5 µg/kg PEG-IFN α-2b, 600-1400 mg RBV 48 weeks 44 weeks 800 mg TID BOC (wk 4-48)	c) REL: 75% PR: 52% All: 66%
(Flamm 2011) n=201	a) 180 µg PEG-IFN α-2a, 1000-1200 mg RBV 48 weeks 44 weeks placebo (wk 4-48)	a) REL, PR: 21%
	b) 180 µg PEG-IFN α-2a, 1000-1200 mg RBV 48 weeks 44 weeks 800 mg TID BOC (wk 4-48)	b) REL, PR: 64%
PROVIDE (Bronowicki 2012b) n=49 (47 available)	1.5 µg/kg PEG-IFN α-2b, 600-1400 mg RBV 48 weeks 44 weeks 800 mg TID BOC (wk 4-48)	40% (19/47)
REALIZE (Zeuzem 2011) n=663	a) 180 µg PEG-IFN α-2a, 1000-1200 mg RBV 48 weeks, 12 weeks placebo (wk 0-12)	a) REL: 24% PR: 15% NULR: 5%
	b) 180 µg PEG-IFN α-2a, 1000-1200 mg RBV 48 weeks, <u>4 weeks placebo (wk 0-4)</u> , 12 weeks 750 mg TID TLV (wk 4-16) → Lead-in cohort	b) REL: 88% PR: 54% NULR: 33%
	c) 180 µg PEG-IFN α-2a, 1000-1200 mg RBV 48 weeks, 12 weeks 750 mg TID TLV (wk 0-12), <u>4 weeks placebo (wk 12-16)</u>	c) REL: 83% PR: 59% NULR: 29%

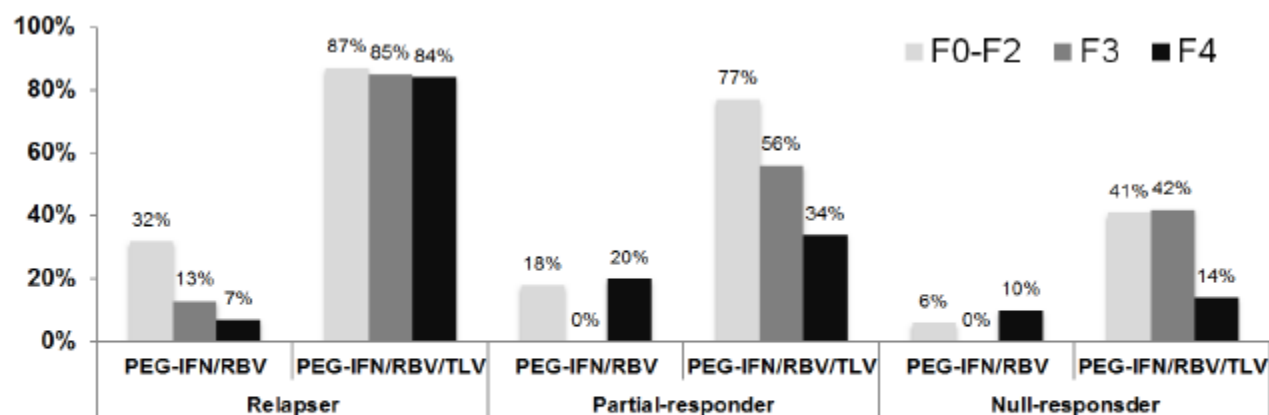


Figure 7A. SVR of TLV-based regimens in patients with HCV genotype 1 according to fibrosis stage. Sub-analysis of the REALIZE Phase III trial (Pol 2011b)

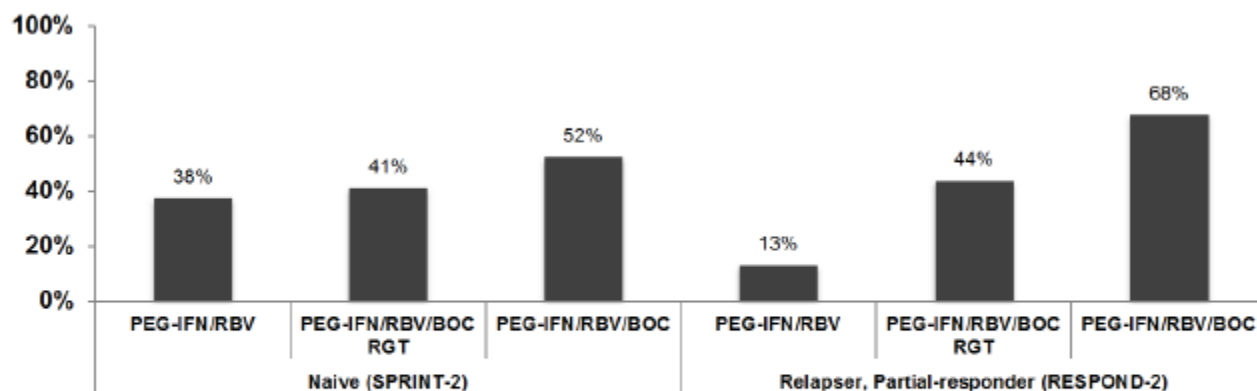


Figure 7B. SVR of BOC-based regimens in patients with HCV genotype 1 with advanced fibrosis and cirrhosis (F3-F4). Subanalysis of the SPRINT-2 and RESPOND-2 trials (Bruno 2011)

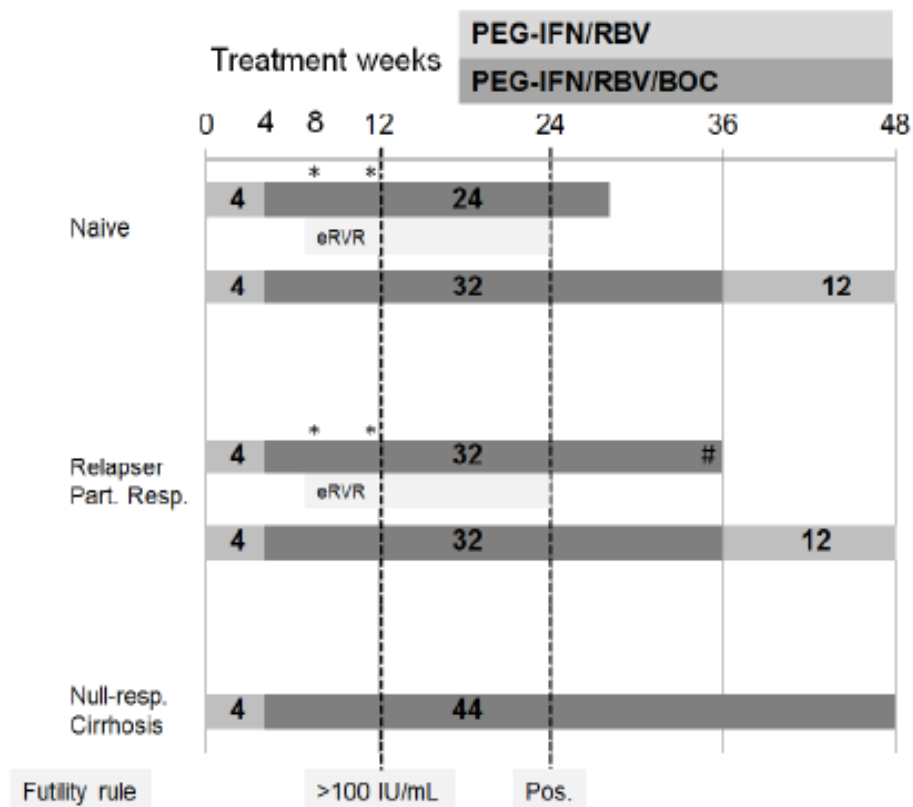


Figure 2A. Treatment with BOC/PEG-IFN/RBV: Approved treatment algorithm for HCV GT1 patients. *, RGT if eRVR (HCV RNA LLD week 8-24); #, EMA did not approve RGT for BOC regimens in previously-treated patients

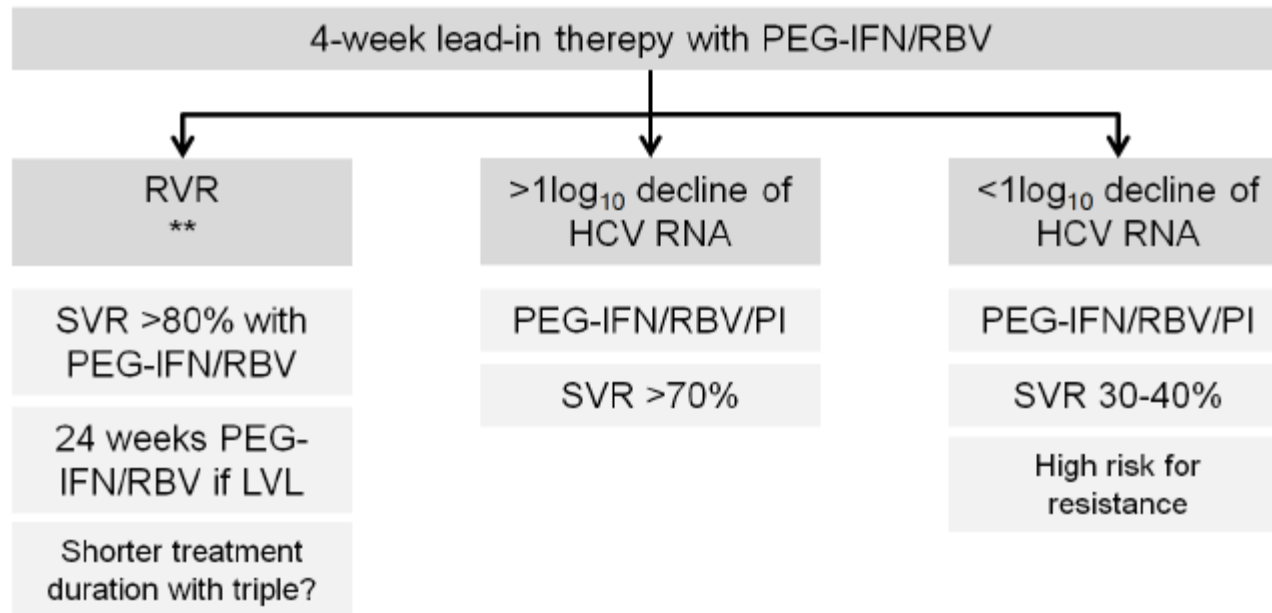


Figure 3. Suggestion to use the lead-in strategy for individualisation of treatment in patients with HCV genotype 1. **The number of patients with low baseline HCV RNA and RVR may vary between different countries due to IL28B differences

direnç

- boceprevir'e diren, araştırılmış
- majör direnç-ilişkili amino asit varyantları (V36M, T54A, R155K, A156S ve V170A) nedeniyle boceprevirin potensi azalmış (2-16 kat).
- direnç-ilişkili aminoasit varyant (A156T) ile etki kaybı (> 50 kat) gözlenmiş
- dikkat çekici olarak, A156T varyantını taşıyanlar diğerlerini taşıyanlara göre daha az kalıcı

direnç

dizi analiziyle

- boceprevir ile tedavi edilen hastalarda, interferona yanıt verme, (tedavinin 4. haftasında viral yükte $\geq 1\text{-log10}$ düşüş olarak tanımlanır) daha az sayıda RAV'ların saptanmasıyla ilişkili bulunmuştur, yanıt veren hastaların %6'sında RAV'lar bulunmakta,
- buna karşılık tedavinin 4. haftasında viral yükündeki düşüş $< 1\text{-log10}$ olan hastalarda (düşük interferon yanıtı) bu oran %41'dir.
- boceprevir ile tedavi edilip KVV'ye ulaşamamış ve başlangıç sonrası numuneleri RAV'lar için analiz edilen hastalarda, interferona yanıt verenlerde daha az sayıda RAV'ların tespit edilmiştir,
- bu hastaların %31'inde başlangıçtan sonra RAV'lar bulunmasına karşın tedavinin 4. haftasında viral yükte $< 1\text{-log10}$ düşüş olan hastaların %68'inde RAV'lar gözlenmiş

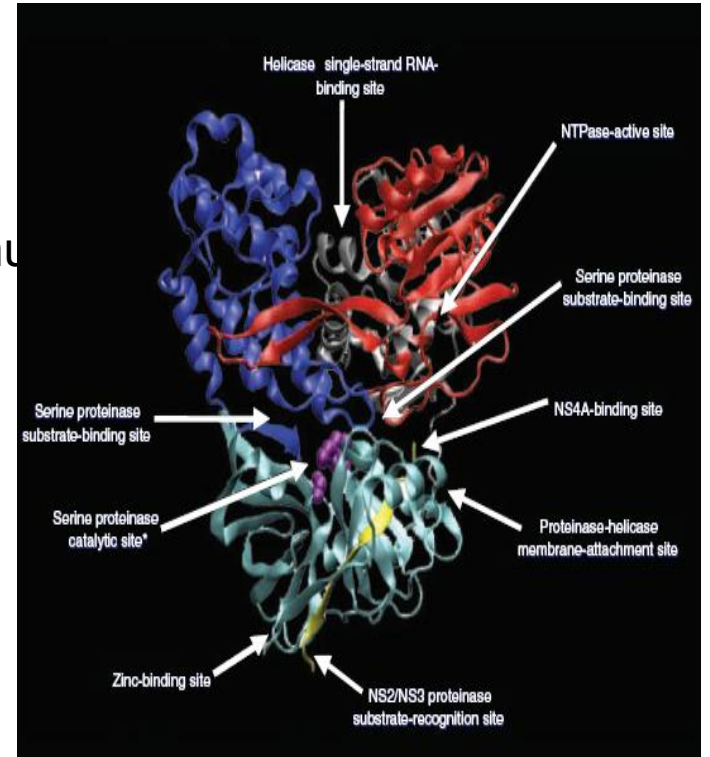
(Barnard RJ, et. al. Hepatology 2011; 54:164; Susser S, et. al. J Clin Viro 2011; 52:321-7)

•

boceprevir

boceprevir

Sınıf	Serin Proteaz İnhibitörü
Etki Mekanizması	NS3/4A Proteaz İnhibisyonu
Formülasyon	200 mg kapsül
Doz ve uygulama	800 mg TID
Günlük ilaç sayısı	12 kapsül
FDA onayı	Mayıs 2011
EMA onayı	Temmuz 2011
Türkiye Ruhsat tarihi	Ekim 2012



boceprevir; 4 haftalık PR öncü tedavisinden sonra oral olarak başlanmakta

- VICTRELIS (boceprevir 800 mg) günde 3 defa hafif atıştırmalıklar ile birlikte alınmalı

Boceprevir



7-9 saat

Öğle



7-9 saat

Akşam



Peginterferon



Kiloya ayarlı



Ribavirin



Kiloya ayarlı

proteaz inhibitörleri

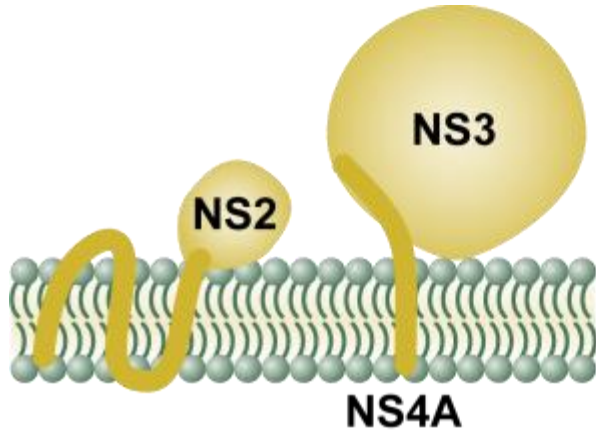
proteaz inhibitörleri;

- monoterapi olarak kullanılamaz
- dozu azaltılamaz
- ara verilip tekrar başlanılamaz
- kesinlikle PegIFN/RBV ile kombine olarak kullanılmalı

- teşekkürler

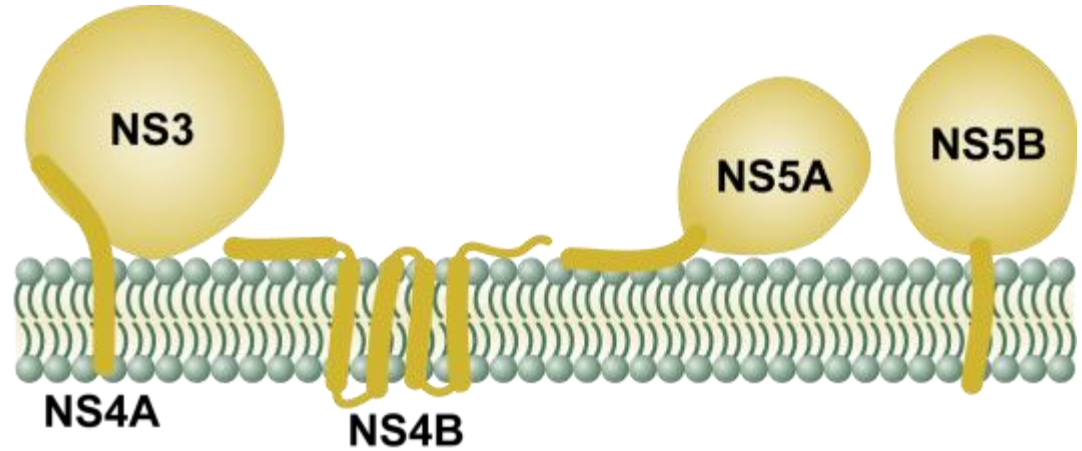
HCV Replikasyonunda Rol Alan Esansiyel Proteinler

Viral Proteazlar



- ▶ Viral proteazlar:
 - viral sistein proteaz (NS2)
 - **esas viral serin proteaz (NS3)**
 - NS4A proteini, NS3 proteaz için ko-faktör

Viral Replikasyon Proteinleri



- ▶ Viral proteinler HCV RNA 'yı çoğaltmak için replikasyon kompleksi yapar:
 - NS3/4A kompleksi
 - NS4B
 - NS5A
 - HCV RNA polimeraz (NS5B)

Saklama Koşulları ve Raf Ömrü

- ▶ Soğuk zincir şartlarında kutu üzerindeki tarihine kadar,
- ▶ Oda ısısında 3 ay, raf ömrü bulunmaktadır.
- ▶ Hasta Victrelis içmeyi unutur ise;
 - Bir sonraki doza 2 saatten az bir süre varsa doz atlanır.
 - Bir sonraki doza iki saatten fazla süre varsa hemen unutulmuş doz içilerek tamamlanır.

Boceprevir [package insert]. May 2011. Telaprevir [package insert]. May 2011.

Ghani MG, et al. Hepatology. 2012;54:1433-1444.

direnç

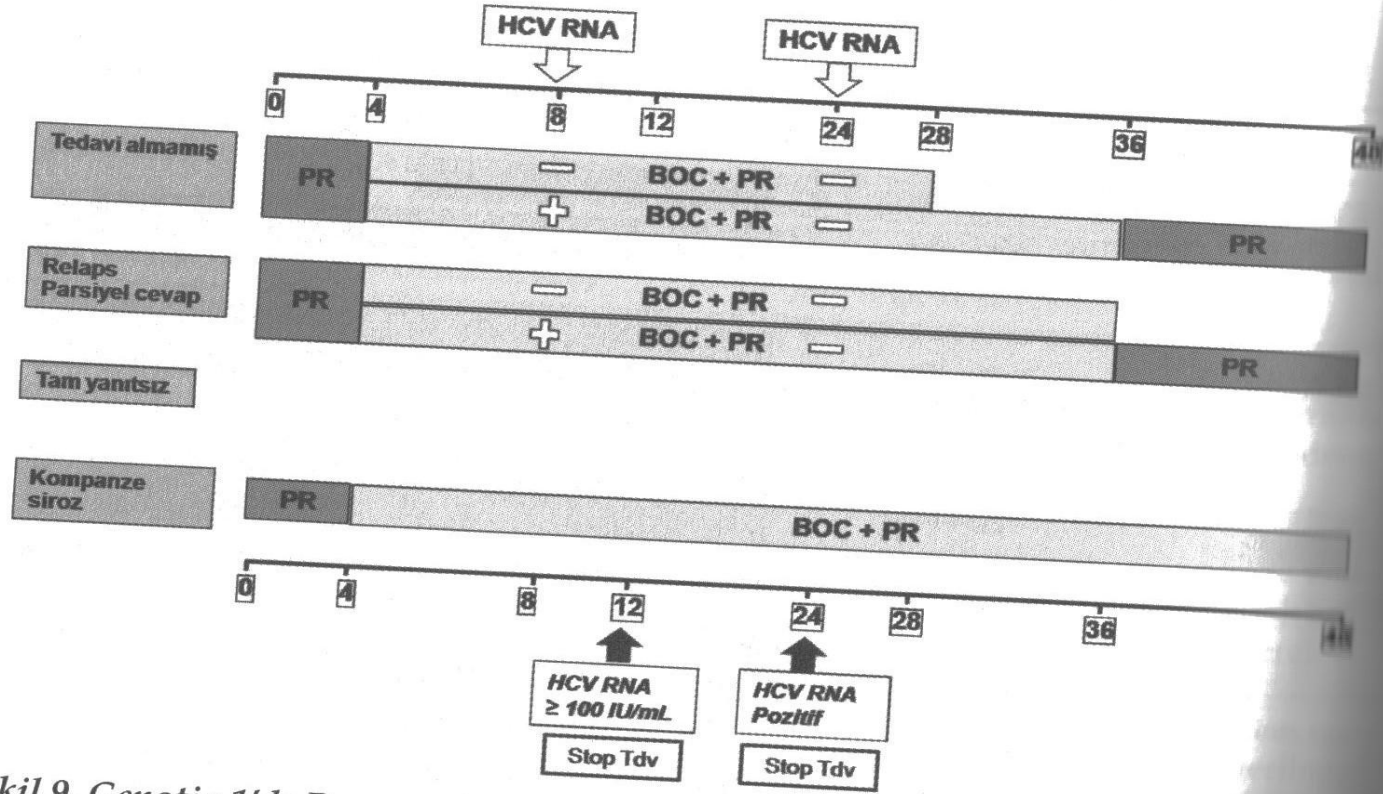
- Benzer sonuçlar *in vitro* NS3 enzim çalışmalarında boceprevir ile elde edilmiş ve
- V36M, T54A, T54S, V55A, R155K, A156S ve V170A RAV'larıyla potens 2-17 kat, A156T ile 50 kattan fazla azalmış
- A156T ile ilişkili potens kaybı 50 kattan fazlaydı.
- İki RAV için dirençte misli artış, RAV'lardan her birinde dirençte misli artışların çarpımına yaklaşık olarak eşittir.

direnç

- Daha önce tedavi edilmemiş hastaların ve önceki tedavisi başarısız olmuş, dört hafta peginterferon alfa-2b ve ribavirini takiben peginterferon alfa-2b ve ribavirin ile kombine halde günde üç kez boceprevir S 800 mg alan hastaların iki Faz III çalışmadaki toplu veri analizinde başlangıçtan sonra (post-baseline) RAV'lar tüm hastaların %15'inde tespit edildi.
- Analiz edilen numunelerde, boceprevir ile tedavi edilip kalıcı viral yanıt (KVY) elde edilemeyen hastaların %53'ünde başlangıçtan sonra RAV tespit edildi.
- Bu hastalarda en sık tespit edilen (hastaların >%25'inde) başlangıç sonrası RAV'lar genotip 1a virüsleriyle enfekte hastalarda V36M (%61) ve R155K (%68) ve genotip 1b virüsleriyle enfekte hastalarda T54A (%42), T54S (%37), A156S (%26) ve V170A (%32) aminoasit substitüsyonlarıydı.

direnç

- Ancak, 4 haftalık öncü tedavi döneminde peginterferon alfa-2b/ribavirine zayıf yanıt veren hastalar arasında, başlangıçta V36M, T54A, T54S, V55A veya R155K varyantlarının saptandığı hastalarda boceprevirin etkinliği azalmış gibi görünüyordu.
- Başlangıçta bu varyantlara sahip olan ve peginterferon alfa-2b/ribavirine azalmış yanıt veren hastalar boceprevir ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'ini oluşturunuyordu. boceprevir ile kombine peginterferon alfa-2b/ribavirin alan hastalarda başlangıçta RAV'ların varlığı ile tedavi yanıtı arasında dikkate değer bir ilişki mevcut gibi görünmemektedir.
- Bu Faz III çalışmalarda KVV'ye ulaşamamış hastalardan devam eden, uzun süreli bir takip çalışması RAV'ların kalıcılığını incelemiştir.
- Tedaviden sonraki 6-14 aylık dönemde hastaların büyük kısmında (%68-94) RAV'lar popülasyon dizi analiziyle incelendiğinde saptanamayacak kadar azalmıştır.



Şekil 9. Genotip 1'de Boceprevir ile tedavi algoritması (PR: peg-IFN/RBV, BOC: Boceprevir)

- 1-VICTRELIS (Boceprevir) ürün bilgisi. <http://www.victrelis.com>.
- 2-Poardad F, McCone J Jr, Bacon BR, et. al. Boceprevir for untreated chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364:1195-1206.
- 3-Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et. al. Boceprevir for previously treated chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364:1195-1206.
- 4-Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the AASLD . Hepatology 2011; 54:1433-1444.
- 5-Barnard RJ, Zeuzem S, Vierling J, et. al. Analysis of resistance – associated amino acid variants in non SVR patients enrolled in retrospective longterm follow-up analysis boceprevir phase III clinical trials. Hepatology 2011; 54:164.
- 6-Susser S, Vernehen J, Forestier N et. al. Analysis of longterm persistence of resistance mutations within the hepatitis C virus NS3 protease after treatment with telaprevir or boceprevir. J Clin Viro 2011; 52:321-7.