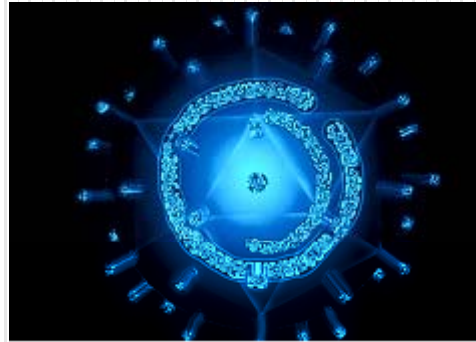




Yeni Antiviraller



Dr.Yunus GÜRBÜZ

Sunu Planı

- Hepatit B,
 - Telbivudin
 - Klevudin,
 - Tenofovir,
 - Emtrisitabin,
 - Pradefovir

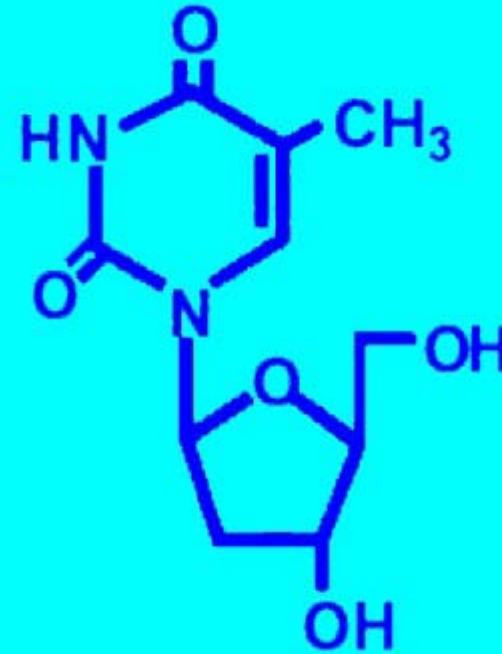
- HSV Tip 1-2, VZV, CMV
 - Famsiklovir
 - Valgansiklovir
 - Brivudin

- Hepatit C
 - Viramidin
 - Telaprevir(VX-950)
 - SCH 503034
 - Valopisitabin

- İnfluenza
 - Peramivir

TELBİVUDİN (Tyzeka)

25 Ekim 2006'da
Kronik hepatit B
infeksiyonlarında
kullanımı için FDA
onayı almıştır.



Telbivudine
(β-L-2'-deoxythymidine, LdT)

TELBİVUDİN (Tyzeka)

- Nükleozid analogu
- Woodchuck (dağ sıçanı) modelinde HBV DNA düzeyinde $8 \log_{10}$ kopya/ml düşme sağlamıştır.



TELBİVUDİN (Tyzeka)

52 hafta sonucu	Telbivudin 400 mg/gün(n=22)	Telbivudin 600 mg/gün(n=22)	Telbivudin 400 mg/gün+ LAM 100 mg/gün (n=21)	Telbivudin 600 mg/gün+ LAM 100 mg/gün (n=20)	LAM 100 mg/gün (n=19)
HBV DNA düzeyinde düşme, log 10 kopya/ml	-6,38	-6,09	-6,40	-6,05	-4,66

Lai C, et al. Gastroenterology. 2005;129-528-536.

**GLOBE Çalışması, faz III(N=1367): Kronik Hepatit B’de
Telbivudinin 1.Yıl Sonuçları**

Sonuç	HBeAg-Pozitif Hastalar, %		HBeAg-Negatif Hastalar, %	
	Telbivudin n=458	Lamivudin n=463	Telbivudin N=222	Lamivudin n=224
Tespit edilebilir düzeyin altında HBV DNA				
Hafta 52	75*	67	88*	71
Hafta 76	75*	58	84*	67
Virolojik kırılım (breakthrough)	3*	10	2*	9
ALT normalleşmesi				
Hafta 52	77	75	74	79
Hafta 76	78*	68	76	64
52.haftada fibroziste düşme	68	61	59	46
76 haftada HBeAg serokonversiyonu	41*	26	-----	-----

*P< 0.05 vs LAM

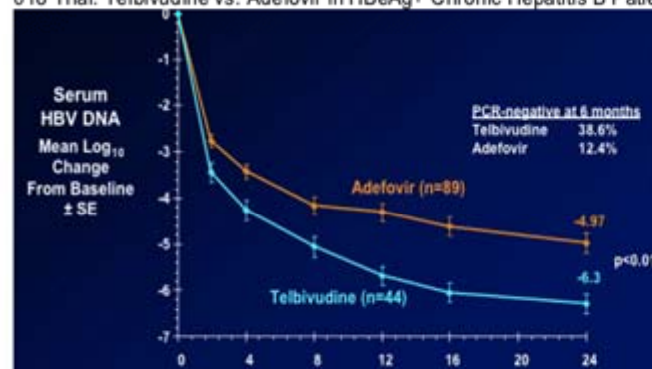
Lai C,et al. AASLD 2005 Abstract L801

A Randomized Trial of Telbivudine (LdT) vs. Adefovir for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B: Results of the Primary Week 24 Analysis

Reported by Jules Levin
EASL Annual Meeting, 26-30 April 2006, Vienna

HL-Y. Chan, C-L Lai, M Cho, J Heathcote, Y-M Moon, Y-C Chao, R Myers, G Minuk, P Marcellin, L Jeffers, W Sievert, R Kaiser, G Chao, G Harb, N Brown, and the 018 Study Group

Serum HBV DNA, Mean Log₁₀ Change from Baseline
018 Trial: Telbivudine vs. Adefovir in HBeAg+ Chronic Hepatitis B Patients



Efficacy Results at Week 24

018 Trial: Telbivudine vs. Adefovir in HBeAg+ Chronic Hepatitis B Patients

	n	HBV DNA Reduction (Log ₁₀)	HBV DNA PCR neg ¹ (%)	ALT Normalized (%)	HBeAg loss (%)
Telbivudine	44	- 6.30	38.6%	61.4%	16%
Adefovir	89	- 4.97	12.4%	62.9%	10%

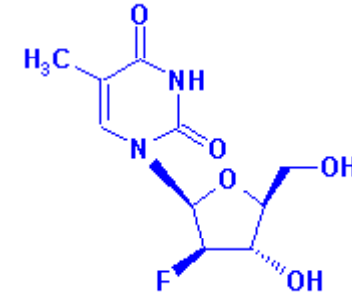
¹ COBAS PCR quantitation limit = 300 copies/mL
p < 0.01, telbivudine vs. adefovir

TELBİVUDİN (Tyzeka)

- Etkin olduğu kadar yan etkisi az bir ilaçtır ve kullanımında iyi tolere edilmiştir
- HBeAg(+) hastalarda tedavinin 1.yılı sonunda %4.4, 2.yılı sonunda %21 direnç saptanmıştır
- Yüksek direnç oranı nedeniyle monoterapide kullanımı sınırlı görülmektedir

KLEVUDİN

- Nükleozid analogudur
- HIV'a etkisi yoktur
- Oral tek doz kullanılır
- Henüz FDA onayı yok
- İlaç onayı için faz III çalışması devam ediyor



KLEVUDİN

Dağ sıçanı modelinde 10 mg/kg dozda kullanıldığında HBV DNA düzeyinde $9 \log_{10}$ kopya/ml düşmeye yol açmıştır.

HBeAg Pozitif Hastalarda Klevudin

Çok merkezli, randomize, faz III çalışması

Hastalara 24 hafta süreyle tedavi, 24 hafta takip edilmiş

Sonuç	Klevudin 30 mg/gün (n=182)	Plasebo (n=61)
HBV DNA düzeyinde değişiklik, log10 kopya/ml - Tedavi sonu - Takip sonu	-5,10* -2,02*	-0,27 -0,68
Tedavi sonu tespit edilemeyen HBV DNA Yüzdesi	59	0
Normal ALT - Tedavi sonu - Takip sonu	68* 61*	18 28
Takip sonu <u>HBeAg serokonversiyon oranı</u>	10	12

*P<0.0001 vs plasebo

Yoo BC, et al.AASLD 2005. Abstract 186

HBeAg Negatif Hastalarda Klevudin

Çok merkezli, randomize, faz III çalışması

Hastalara 24 hafta süreyle 30 mg/gün(n=63) veya plasebo(n=23)

24 hafta takip edilmiş



Sonuç	<u>Klevudin 30</u> mg/gün (n=63)	<u>Plasebo</u> (n=23)	P değeri
HBV DNA düzeyinde değişiklik, log10 kopya/ml			
• Tedavi sonu	-4,25	-0,48	<0,0001
• Takip sonu	-3,11	-0,66	<0,0001
Tedavi sonu tespit edilemeyen HBV DNA Yüzdesi			
• Tedavi sonu	92	0	<0,0001
• Takip sonu	16	0	
Normal ALT			
• Tedavi sonu	75	33	0,006
• Takip sonu	71	29	0,007

Yoo BC, et al.AASLD 2005. Abstract 183

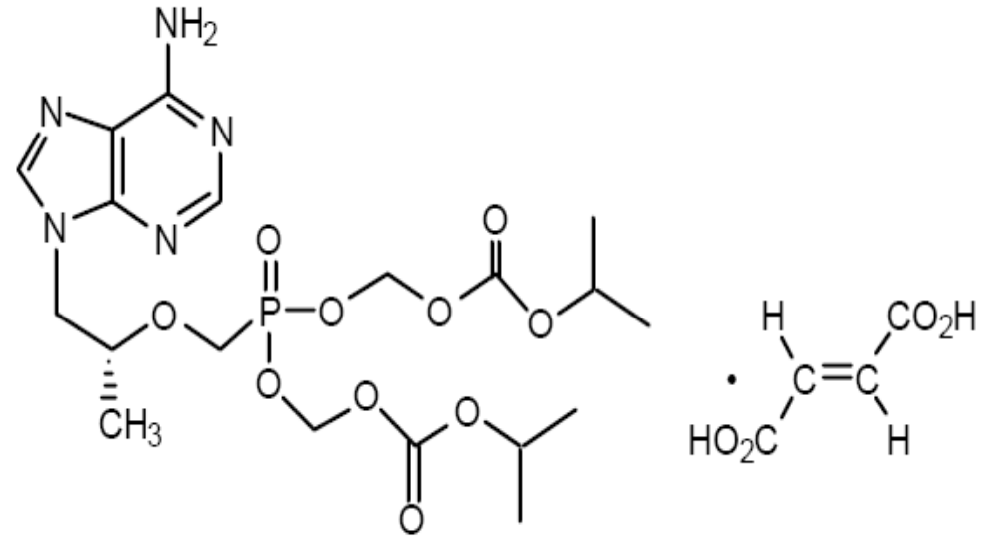
KLEVUDİN

- Breakthrough veya direnç saptanmamıştır.
- Daha önce lamivudin kullanan ve direnç gelişen hastalarda klevudin'e de çapraz direnç vardır ve lamivudin direncinde tercih edilmemelidir.

TENOFOVİR

(Tenofovir disoproxil fumarate)

Tenofovir disoproxil fumarate bir prodrug olup iki fosforilizasyon aşamasından sonra aktif form olan **tenofovir difosfata** dönüşür



TENOFOVİR

- Tenofovir HIV-1 tedavisinde kullanım için FDA onayını 26 Ekim 2006'da almıştır.
- HIV tedavisinde diğer anti-HIV ilaçlarla birlikte kullanılır.
- **Efavirenz-tenofovir-emtrisitabin** kombinasyonu ekim 2006'da yayınlanan 'OARAC' antiretroviral tedavi rehberinde naif hastalarda tercih edilen bir kombinasyon olarak yer almıştır.



TENOFOVİR

- Yapısı ve etki mekanizması adefovir'e benzer. Nükleotid analogudur
- Bu nedenle HBV infeksiyonlarında da etkili olabileceği düşünülmüş ve yapılan preklinik çalışmalarda etkili bulunmuştur.
- Klinik çalışmalar HIV pozitif hastalardaki anti HBV aktivitesiyle sınırlıdır.

Lamivudin dirençli kronik hepatit B'li hastalarda, HBV DNA baskılanmasında tenofovir adefovirden daha etkilidir



Tespit edilebilir düzeyin altında HBV DNA' hasta yüzdesi	Tenofovir 300 mg/gün (n=38)	Adefovir 10 mg/gün (n=68)
12.Ay, %	94	32
18.Ay, %	100	35
24.Ay, %	100	49



Serolojik Sonuç	Tenofovir 300 mg/gün (n=38)	Adefovir 10 mg/gün (n=68)
HBeAg kaybı, %	49	13
HBsAg kaybı, %	19	6

van Bömmel F, Mauss S, Zollner B, et al. Long-term effect of tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infections in comparison to adefovir. Program and abstracts of the 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2005; San Francisco, California. Abstract 184.

TENOFOVİR

- HIV tedavisinde emtrisitabin ile birlikte kullanıldığında HBV koinfeksiyonuna karşı da oldukça etkili bulunmuştur.
- Fakat bu endikasyonunda da henüz onay almış değildir

EMTRİSİTABİN

(Emtriva)

Bir primidin
analođu olan
emtrisitabin HIV-1
tedavisinde olduğu gibi
hepatit B tedavisinde de
etkin bir ilaçtır.

Lamivudin'e benzer
bir molekül yapısı olan
emtrisitabin HBV DNA
polimerazı iyi düzeyde
inhibe eder.



EMTRİSİTABİN

Bu ilacın dezavantajı lamivudine dirençli suşlara etkisizdir ve kendisinde benzer YMDD mutasyonlarına sebep olur

EMTRİSİTABİN

48 haftalık tedavi sonrası direnç oranı % 12,6 civarındadır ve lamivudin'in direnç oranına benzerdir.

Direnç nedeniyle monoterapide kullanımı zor görülmektedir.

- Klevudin ile kombine tedavide tek başına emtrisitabin kullanımı arasında HBV DNA titresinde düşme açısından bir fark görülmezken*, tek başına adefovir kullanımı ile, adefovir ve emtrisitabin kullanımı arasında kombinasyon tedavisi lehine önemli fark söz konusudur**
- Bu ilacın ileride kombine tedavilerde önemli bir rol üstleneceği düşünülmektedir

*Lau G, et al.55.AASLD Meeting,2004; Boston.Abstract 245

**Snow A,et al.56.AASLD Meeting,2005;California.Abstract 989

EMTRİSİTABİN

HIV tedavisinde NRTI sınıfı bir ilaçtır. Son yıllarda HIV tedavi rehberlerinde 2 NRTI ve bir NNRTI içeren HAART tedavi rejimlerinde tenofovir ile birlikte bir NNRTI (Efavirenz) ile tercih edilen bir tedavi şekli haline gelmiştir.

Bu üçlünün (efavirenz-tenofovir-emtrisitabin) 'Atripla' adında kombine preparatı da vardır.

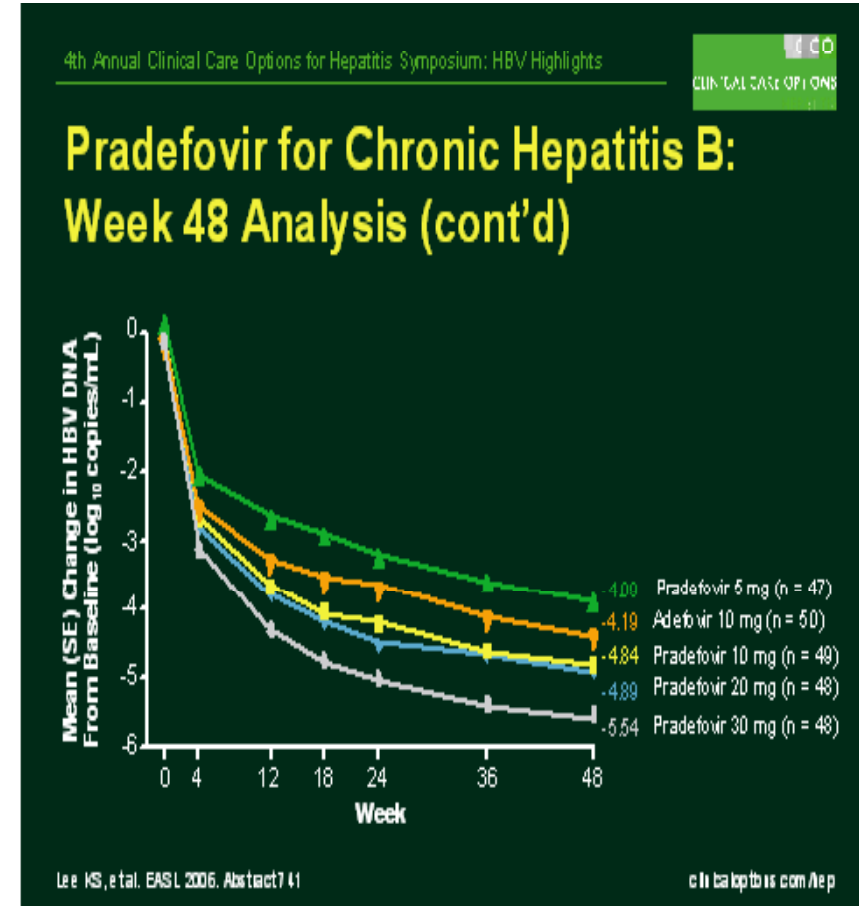
EMTRİSİTABİN

Emtrisitabin'in kapsül formu 2 Temmuz 2003 tarihinde, oral solüsyonu 28 Eylül 2005 tarihinde HIV-1 enfeksiyonu tedavisi için FDA onayı almıştır.

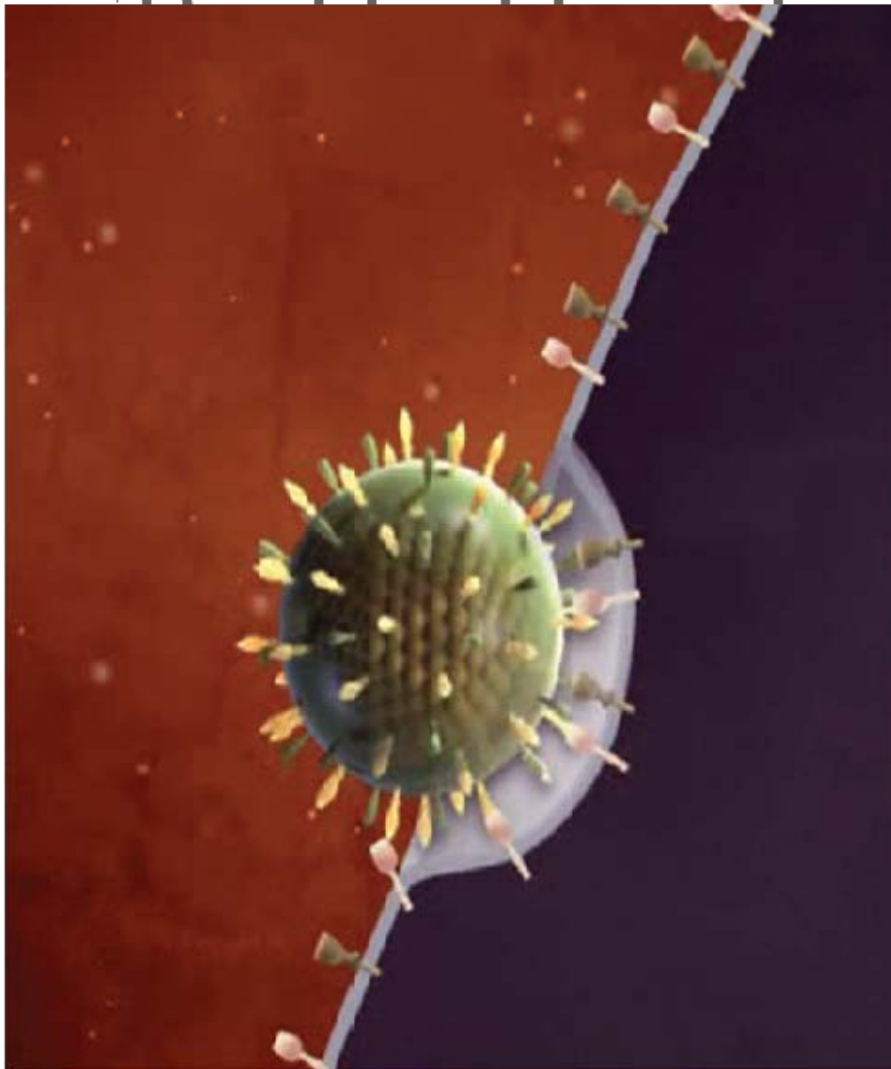
Emtrisitabin hepatit B tedavisinde kullanım için FDA onayı almış bir ilaç değildir

PRADEFOVIR MESYLATE

- Hem adefovir, hemde pradefovir HBV ye aktif **PMEA**'ya dönüşerek etki eder.
- Adefovir böbreklerde, pradefovir karaciğerde dönüşür.
- **Nefrotoksitesi yoktur.** Diğer yan etkileri adefovir'e benzer
- Faz II çalışmalarında **adefovir'den daha etkin** bulunmuştur
- Mevcut çalışmalar ümit verici olup, özellikle daha önce nükleozid tedavisi görüp yanıt alınmayan hastalarda iyi sonuç alınmaktadır



- HBV'de diğer antiviraller;
 - Valtorcitabine
 - Elvucitabine
 - LB 80380



HEPATİT C

- Viramidin
- Telaprevir(VX-950)
- SCH 503034
- Valopisitabin

VİRAMİDİN

(Taribavirin)

- Viramidin, ribavirin'in öncül bir molekülüdür.
- Karaciğerde adenozin deaminaz tarafından ribavirin'e dönüşür.
- Bu nedenle doğrudan karaciğerde kalır, eritrositleri etkilemez.
- Sonuçta hepatit C tedavisinde ribavirin kadar etkiliyken, farklı olarak anemi yapıcı etkisi çok daha azdır.

Poordad F, et al.EASL; April 23-27, 2008; Milan, Italy. Abstract 996.

Benhamou Y, et al. EASL; April 26-30, 2006; Vienna, Austria. Abstract 751.

Marcellin P, et al. EASL; April 11-15, 2007; Barcelona, Spain. Abstract 10.

VİSER 1 VE VİSER 2: ETKİNLİK VE YAN ETKİ

(Intent-to-treat analiz)

Çalışma	Anemi(<u>Hgb 10 gr/dl az</u>)		Kalıcı <u>Viral Yanıt(*)</u>	
	<u>Viramidin</u>	<u>Ribavirin</u>	<u>Viramidin</u>	<u>Ribavirin</u>
VİSER 1 (N=970)	%5	%24	%38	%52
VİSER 2 (N=962)	%6	%22	%40	%55

*Tesbit edilemeyen HCV RNA'lı hasta oranı;NGI SuperQuant Assay, sensitivite
39 IU/ml(100 kopya/ml)

VISER 1 ve VISER 2 : Vira^{midin} maruziyet analizi

Tesbit edilemeyen HCV RNA'lı hastaların oranı

(intent-to-treat analiz)

Vira ^{midin} Maruziyeti	VISER 1			VISER 2		
	Sayı	KVY	Anemi	Sayı	KVY	Anemi*
≤13 mg/kg	179	%32	%4	171	%26	%4
13-15 mg/kg	147	%31	%4	164	%42	%2
15-18 mg/kg	182	%38	%7	190	%47	%8
>18 mg/kg	138	%52	%7	119	%48	%13

* Hgb 10 gr/dl'den az

Telaprevir

(VX950)

- HCV NS3/NS4A proteaz inhibitörüdür.
- Oral yolla kullanılan bir moleküldür.
- Plasebodan farklı yan etkisi saptanmamıştır.

Telaprevir (VX950)

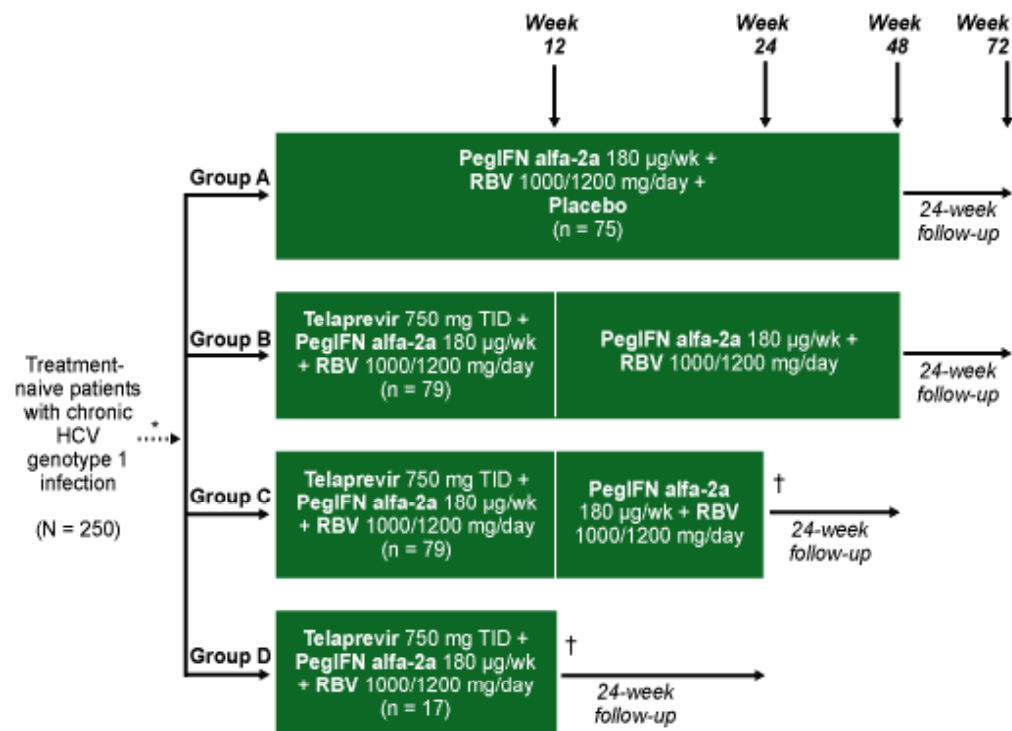
14.günde virolojik yanıt	VX-950 + Peginterferon Alfa-2a (n=8)	VX-950 (n=8)	Peginterferon alfa 2a (n=4)
<u>Viral</u> <u>yükte düşme</u> Log10 IU/ml	5,5	4	1
HCV RNA<30 IU/ml,n	6	1	0
HCV RNA<10 IU/ml,n	4	1	0

Reesink HW,et al.EASL 2006;Vienna,Austria,Abstract 737

Prove 1* çalışması

- Telaprevir, Peginterferon alfa-2a ve Ribavirin kombine tedavisi
- Randomize, plasebo kontrollü faz iki çalışması
- Genotip 1 HCV hastalarında
- Tedavi naif

*McHutchison G, Everson GT, Gordon SC, et al. PROVE1: results from a phase 2 study of telaprevir with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with hepatitis C. Program and abstracts of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 23-27, 2008; Milan, Italy. Abstract 4.



PegIFN, peginterferon; RBV, ribavirin; TID, 3 times daily.

*Patients received telaprevir 1250-mg loading dose or placebo based on the arm to which they were randomized.

†Patients must achieve undetectable HCV RNA at Week 4 (< 10 IU/mL) and at last test before stopping therapy at 12 or 24 weeks.

McHutchison et al. EASL; April 23-27, 2008; Milan, Italy. Abstract 4.

Cevap,%	Kontrol	Telaprevir		
	Grup A: 48 hafta (n=75)	Grup B: 48 hafta (n=79)	Grup C: 24 hafta (n=79)	Grup D: 12 hafta (n=17)
Tespit edilebilir düzeyin altında HBV DNA				
• 4.hafta	11	81	81	59
• 12. hafta	45	80	68	71
SVR	41	57*	61**	35

*P=0.001 vs peginterferon alfa -2a ve ribavirin(Grup A)

**P=0.02 vs peginterferon alfa -2a ve ribavirin(Grup A)

Cevap,%	Kontrol	Telaprevir		
	Grup A: 48 hafta (n=35)	Grup B: 48 hafta (n=51)	Grup C: 24 hafta (n=41)	Grup D: 12 hafta (n=9)
Nüks oranı, %	23	6	2	33

McHutchison et al. EASL; April 23-27, 2008; Milan, Italy.
Abstract 4

Telepravir içeren grupta yan etkiler sadece peginterferon alfa 2a ve ribavirin alan gruptan daha fazla görüldü. Bu Yan etkiler;

- *Gastrointestinal bulgular*
- *Deri bulguları(Döküntü, kaşıntı)*
- *Anemi*
- Diğer yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti her iki grupta benzerdi

Yan etki

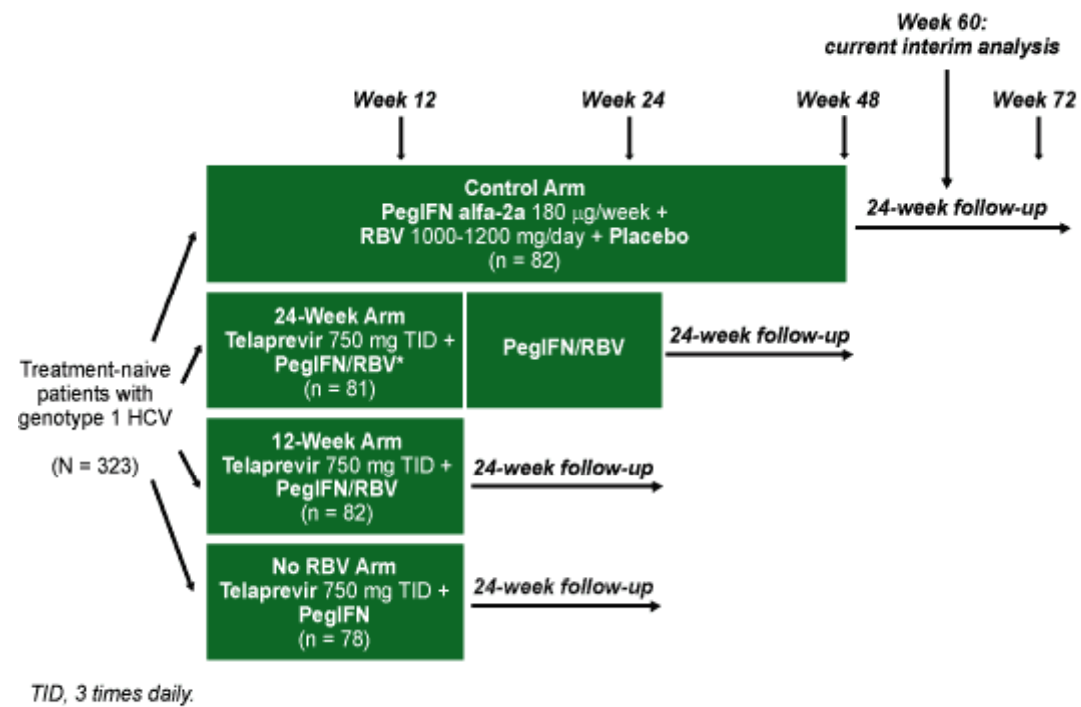
Yan etkiler,%	Kontrol		Telaprevir	
	Grup A: 48 hafta (n=75)	Grup B: 48 hafta (n=79)	Grup C: 24 hafta (n=79)	Grup D: 12 hafta (n=17)
Döküntü	41	61	59	53
Yorgunluk	76	73	70	82
Kaşıntı	23	40	48	24
Anemi	27	29	37	35
İshal	28	34	42	24
Bulantı	29	48	56	65

*Telaprevir içeren tedavi gruplarında yan etki nedeniyle ilacın kesilme oranı %18, sadece peginterferon alfa 2a ve ribavirin kullanan hastalarda %4

Prove 2* çalışması

- Telaprevir, Peginterferon alfa-2a ve Ribavirin kombine tedavisi
- Randomize, plasebo kontrollü faz iki çalışması
- Genotip 1 HCV hastalarında
- Tedavi naif

*Dusheiko GM, Hézode C, Pol S, et al. Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir (TVR) in combination with peginterferon alfa-2a with or without ribavirin: Further interim analysis results of the PROVE2 study. Program and abstracts of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 23-27, 2008; Milan, Italy. Abstract 58.



Dusheiko GM, et al. Nisan 23-27, 2008; Milan, Italy. Abstract 58.

I

Cevap,%	Kontrol	Telaprevir		
	(n=82)	24 haftalık kol (n=81)	12 haftalık kol (n=82)	<u>Ribavirinsiz</u> kol (n=78)
RVR	13	69	80	51
EVR	41	73	79	62
SVR	48	73	62	36
Nüks,% (n/N)	20	14	29	48

Dusheiko GM, et al. Nisan 23-27, 2008; Milan, Italy. Abstract 58.

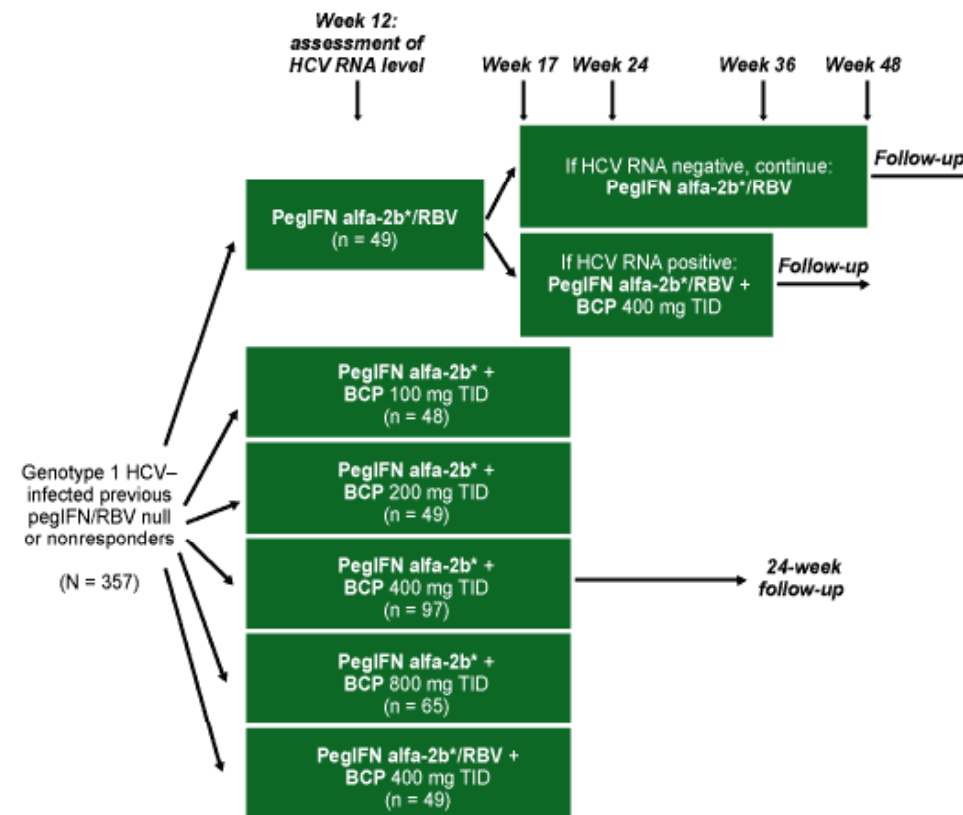
Boceprevir

(SCH 503034)

- Boceprevir HCV-NS3 proteaz inhibitörüdür
- Peginterferon ve ribavirin tedavisine **yanıtsız hastalarda** etkin olduğu düşünülmektedir
- Günde 3 kez 800 mg kullanılır
- Tedavi süresi **≥24 hafta**
- En iyi cevap 12 haftada HCV RNA **2 log10** düşme olan hastalarda görülmüştür

Schiff E, Poordad F, Jacobson I, et al. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): response dependent on interferon responsiveness. Program and abstracts of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 23-27, 2008; Milan, Italy. Abstract 104.

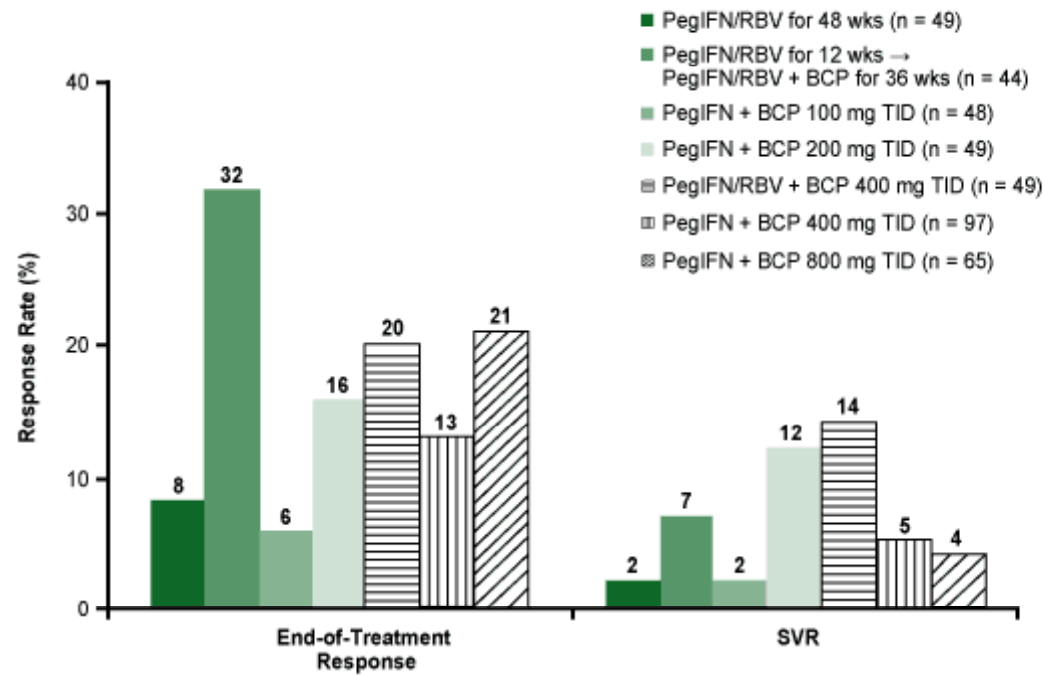
Schematic of Study Design



*PegIFN alfa-2b dosed at 1.5 µg/kg/week.

Schiff E, et al.EASL; April 23-27, 2008; Milan, Italy. Abstract 104.

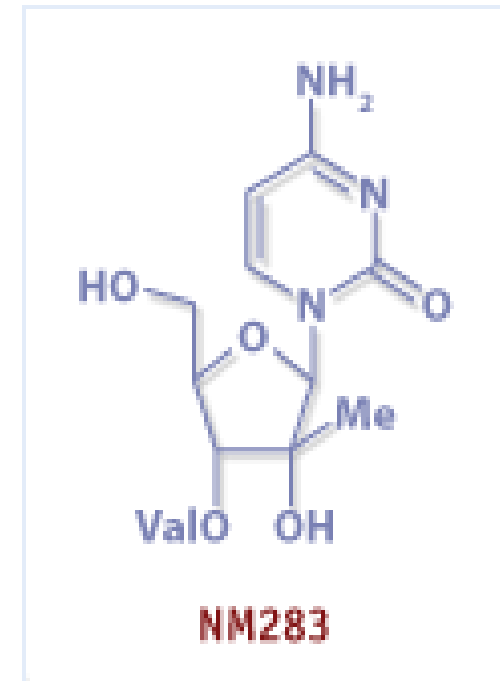
- End-of-treatment, SVR response rates highest in treatment arm containing pegIFN/RBV plus BCP

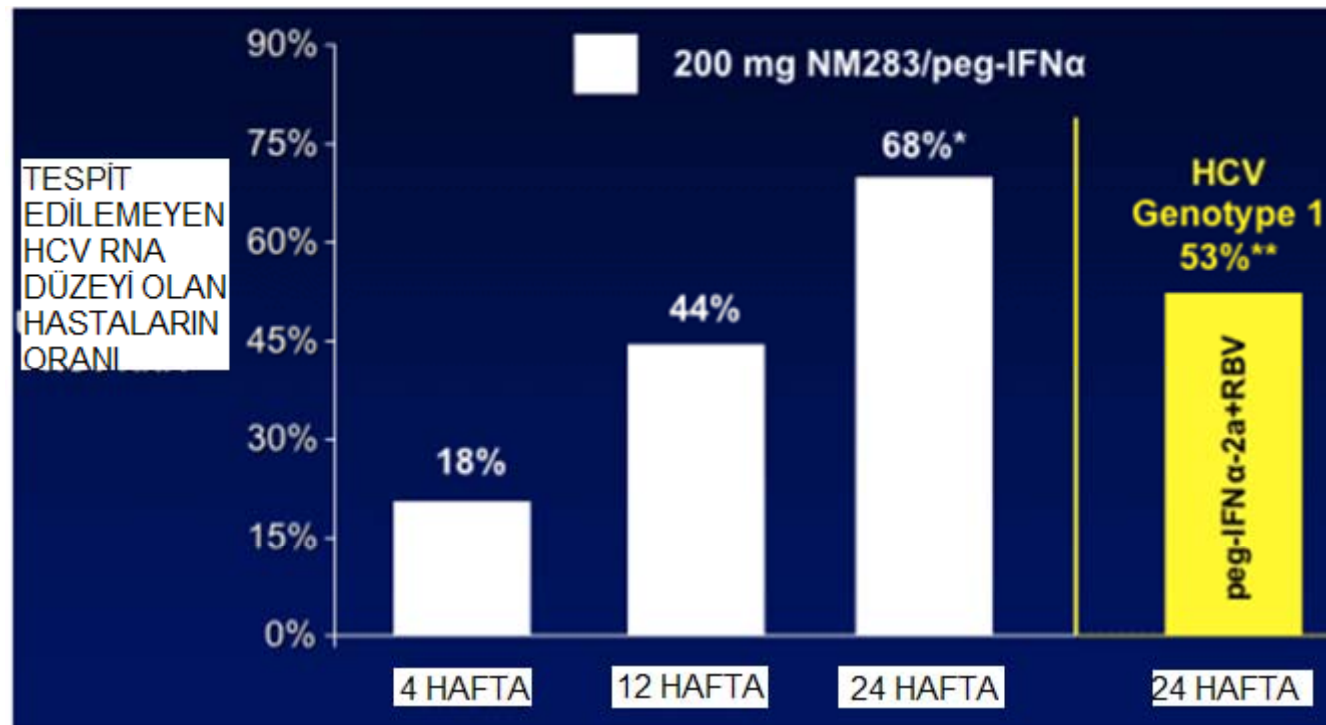


Schiff E, et al.EASL; April 23-27, 2008; Milan, Italy. Abstract 104.

VALOPİSİTABİN (NM283)

- Nükleozid inhibitörüdür.
- Oral yolla günde tek doz kullanılır.
- Faz II çalışmaları devam etmektedir.
- Brekthrough veya direnç bugüne kadar görülmemiştir.
- Gastrointestinal yan etkileri sorun olabilir.





Valopicitabine (NM283) plus Peg-Interferon in Treatment-Naïve Hepatitis C Patients with HCV Genotype-1 Infection: HCV RNA Clearance During 24 Weeks of Treatment

E Lawitz, T Nguyen, Z Younes, J Santoro, N Gitlin, D McEniry, R Chasen, J Gott, S Knox, K Kleber, B Belanger, N Brown, D Dieterich, and the 006 Investigator Group

57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)
October 27-31, 2006
Boston, MA

Famsiklovir (Famvir)

- İn vivo ve in vitro VZV dahil insan herpes viruslara etkili
- Pensiklovirin ön ilacı (**pensiklovir trifosfat**)
- Nükleozid analogu
- Viral DNA polimerazı inhibe eder
- İn vitro olarak lamivudin veya adefovir ile kombinasyonu HBV tedavisinde etkili!!
- Yarı ömrü 7-20 saat olması nedeniyle asiklovire oranla daha aralıklı dozda alım kolaylığı var

Famsiklovir (Famvir)

Endikasyon

Akut herpes zoster(zona) enfeksiyonlarının tedavisi ve **post-herpetik nevralji** gelişimi riskinde olduğu düşünülen hastalarda bu komplikasyonun iyileşme süresini kısaltmada endikedir

VZV enfeksiyonları

(3x500 mg, 7 gün)

Valgansiklovir (Valcyte)

- Gansiklovirin L-valil esteri
- Aktif formu **gansiklovir trifosfat**
- Viral DNA polimerazı inhibe eder
- Oral biyoyararlanımı gansiklovirden **10 kat fazla**
- Atılım yolu: Böbrek (HD'le %50 atılır)
- **Tedavi Dozu: 2x900 mg**
- **Profilaksi Dozu: 1x900 mg**
- RY'de doz ayarlaması gerekir

Valgansiklovir

Endikasyonlar

- CMV retinitisi (21 gün)
- **Böbrek, kalp, pankreas Tx** (ilk 100 gün-profilaksi)
Donör pozitif, Alıcı negatif
- **Solid organ Tx (KC hariç !!)**
CMV PCR veya CMV pp65 Aj (+) (preemptif tedavi)

Brivudine (Zostex)

- Timidin nükleozid analogu
- Viral DNA polimerazı inaktive eder
- Oral - topikal form (%0.1 göz damlası, %1 göz pomadı)
- **İnvitro aktivite: HSV-1, VZV**
- **Günde tek doz !!**
- VZV'ye asiklovirden daha **etkili***
- Postherpatik nevralji süresini **kısaltır***
- HSV-1'e bağlı **herpetik keratitte**
asiklovire **dirençli olgularda etkili****

*Biochem Pharmacol 2004, Antiviral Res 2003, J Eur Acad Dermatol Venereol 2005

** Curr Eye Res 1991, Can J Ophthalmol 1995

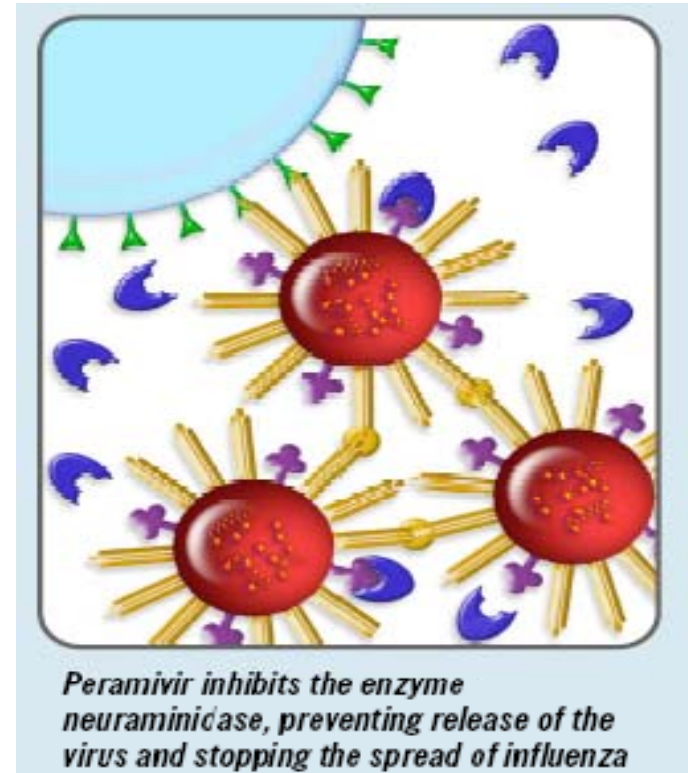
Brivudin (Zostex)

Endikasyonlar

- Mukokutanöz **HSV-1 ve VZV** infeksiyonları
İmmunkompromize hastalar dahil !!
125 mg po **tek doz 7 gün**
- Herpetik keratit %0.1 göz damlası 5 kez/gün
- Herpes labialis (merhem)

PERAMIVIR (RWJ-270201, B C X -1812)

- Peramivir viral nörominidaz inhibitörüdür.
- İnfluenza A, İnfluenza B ve avian İnfluenza (bird flu) karşı etkilidir.
- Faz iki çalışmaları devam ediyor
- Profilakside kullanımı başarılı değildir





TEŖEKKÜRLER