TELAPREVİR

Prof.Dr.Sıla Akhan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Genotype Distribution of Hepatitis C virus in the Kocaeli City, Turkey

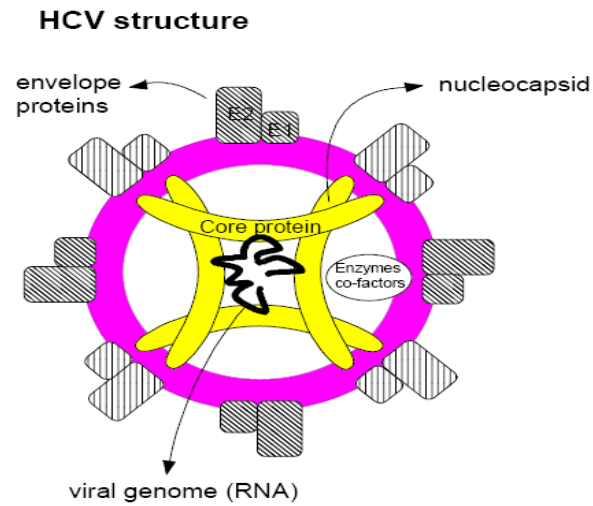
- 2004-2010 yıllarında 352 hasta
- %12 1a
- %76 1b
- %4 1c
- %1 1a/1b
- %1 1b/1c
- %3 2a
- %1 2b
- %1 3a
- %2 4a
- %0,2 5a

Genotype	**HCV RNA** (**GMT** - IU/ml)
1a	5 720 000
1b	5 200 000
1c	2 087 000
1a/1b	1 550 000
1b/1c	180 350
3a	2 672 000
4a	1 347 000

APASL 2011 *Hepatology Int* ; Sayan M, Akhan S, Senturk O PP14-24

HCV replikasyonu

Viral RNA sitoplazmaya salınır ve mRNA olarak görev yapar
Poliproteinin translasyonu gerçekleşir.
Kor proteini; sinyal sekansının sinyal peptid peptidazla ayrılmasından sonra sitoplazmada kalır
Bu sırada E1 ve E2 proteinleri endoplazmik retikulum lümenine sekrete edilir



HCV replikasyonu

NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'den oluşan replikaz kompleksi, ER tarafından oluşturulan sitoplazmik kümeler meydana getirir
Bu replikaz kompleksi genomik RNA'nın 3' ucundaki spesifik yapı ve sekansları tanıyarak genomun negatif kopyasını sentezler
Oluşan çift zincirli RNA'dan çok sayıda pozitif RNA zinciri kopyalanır

HCV replikasyonu

HCV, virus replikasyonu için en az dört enzim kodlamaktadır.

NS2/3 otoproteaz,

NS3 helikaz,

NS3/4A serin proteaz

NS5B RNA'ya bağlı RNA polimeraz

Özellikle son iki tanesine yönelik spesifik inhibitörler geliştirilmesi için çalışılmaktadır

Proteaz inhibitörleri

VX-950, SCH503034

Polimeraz inhibitörleri

Valopisitabin

C E1 E2 NS1 NS2 NS3 NS4A/NS4B NS5A/NS5B

5’-UTR

Yapısal proteinler

NS3 proteaz
NS3 helikaz

RNA polimeraz

3’-UTR

Proteaz inhibitörleri

Telaprevir (Incivo, Incivek) ve boseprevir (Victrelis) FDA tarafından Mayıs 2011'de kronik hepatit C genotip 1 infeksiyonun tedavisi için pegile interferon ve ribavirin ile birlikte kullanılmak üzere onay almıştır

Her ikisi de tek başlarına kullanılamaz

Proteaz inhibitörleri

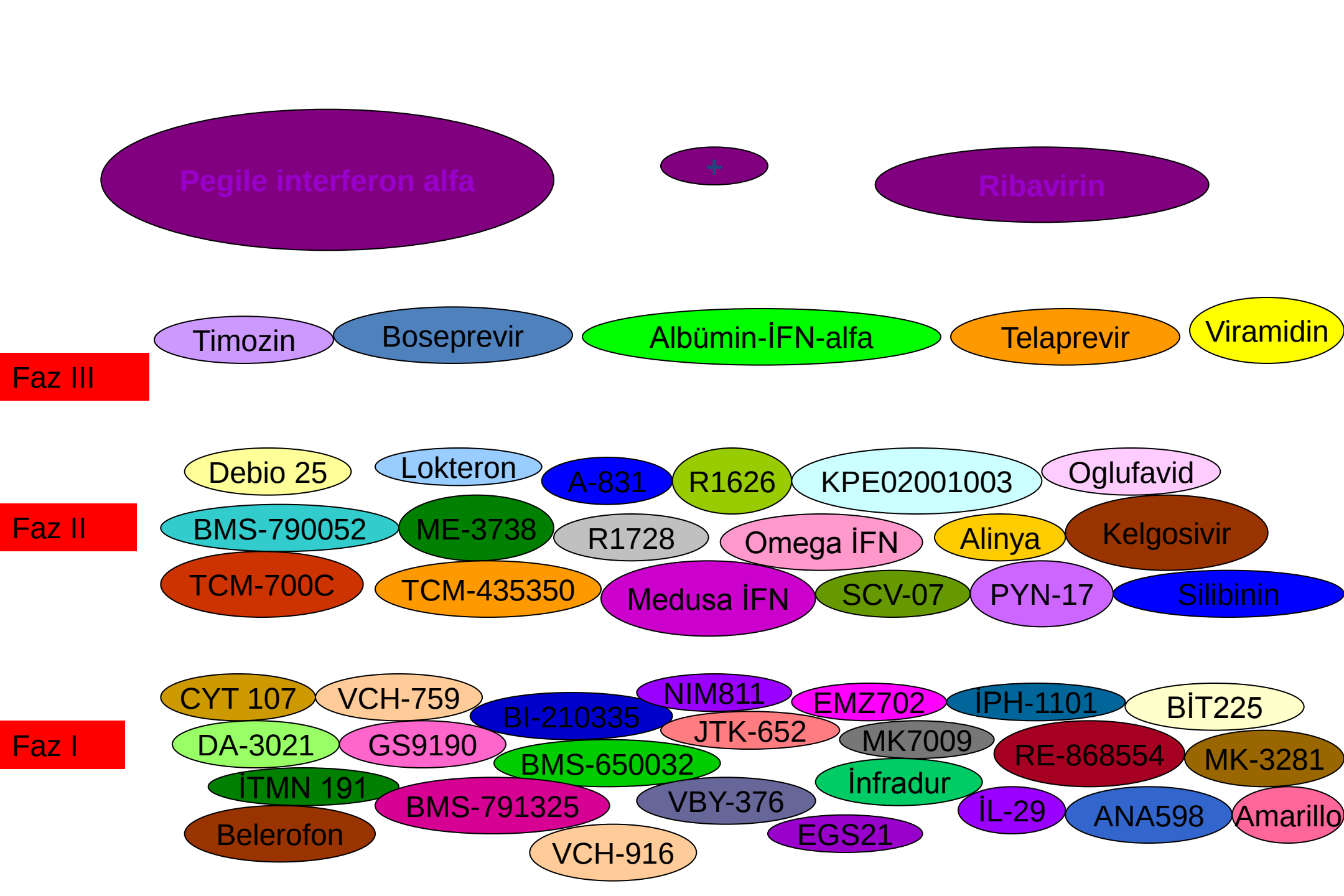
Erişkin kompanse karaciğer hastalığında, siroz dahil; tedavi almamış naif veya interferon bazlı bir tedavi almış hastalarda kullanılabilir

Her ikisi de HCV replikasyonu için gerekli olan NS3/4A serin proteaz enziminin inhibitörüdür

HCV replikasyonu

Virus replikasyon sırasında hücre nukleusuna uğramaz

HBV ve HIV'den farklı olarak tam eradikasyon bu sayede gerçekleşmektedir


Pegile interferon alfa
+
Ribavirin
Faz III
Timozin
Boseprevir
Albümin-İFN-alfa
Telaprevir
Viramidin
Faz II
Debio 25
Lokteron
A-831
R1626
KPE02001003
Oglufavid
BMS-790052
ME-3738
R1728
Omega İFN
Alinya
Kelgosivir
TCM-700C
TCM-435350
Medusa İFN
SCV-07
PYN-17
Silibinin
Faz I
CYT 107
VCH-759
NIM811
EMZ702
İPH-1101
BİT225
BI-210335
JTK-652
DA-3021
GS9190
MK7009
RE-868554
MK-3281
BMS-650032
İTMN 191
İnfradur
BMS-791325
VBY-376
İL-29
ANA598
Amarillo
Belerofon
EGS21
VCH-916

Serin proteaz inhibitörü
Faz II

PROVE 1: Naif,sirotik olmayan, genotip 1 hastaları; ABD

PROVE 2: Naif, sirotik olmayan, genotip 1 hastaları; Avrupa

Her iki çalışma da üçlü tedavinin ikiliye üstünlüğünü gösteriyor

250 hasta 4 grup:

Telaprevir 12+Pegile interferon+ribavirin 12	→	SVR %35
Telaprevir 12+Pegile interferon+ribavirin 24	→	**SVR %61**
Telaprevir 12+Pegile interferon+ribavirin 48	→	**SVR %67**
Pegile interferon+ribavirin+plasebo 48	→	SVR %41

PROVE 2

323 hasta 4 grup:

Telaprevir 12+Pegile interferon+ribavirin 12

SVR %60

Telaprevir 12+Pegile interferon+ribavirin 24

SVR %69

Telaprevir 12+Pegile interferon 12

SVR %36

Pegile interferon+ribavirin 48

SVR %48

PROVE 3

Tedaviye rağmen nüks eden, cevapsız, genotip 1 hastaları

%66 genotip 1a, %33 genotip 1b;

%60 cevapsız (tam ya da kısmi), %35 nüks

4 grup:

Telaprevir 12+Pegile interferon+ribavirin 24

SVR %51

Telaprevir 24+Pegile interferon +ribavirin 48

SVR %52

Telaprevir 24+Pegile interferon 24

SVR %24

Pegile interferon+ribavirin 48

SVR %11

Faz III

ADVANCE ve ILLUMINATE çalışmaları: naif genotip 1 hastaları

ADVANCE 1088 hasta 3 grup:

Telaprevir 3x750mg +pegile interferon 2a 180μg/hafta + ribavirin 1000-1200mg/gün

- ***Hızlı virolojik cevap:*** ***4.haftada HCV RNA negatif olması***
- ***Uzamış hızlı virolojik yanıt*****: hem 4.haftada hem de 12 haftada HCV RNA negatif kalması**

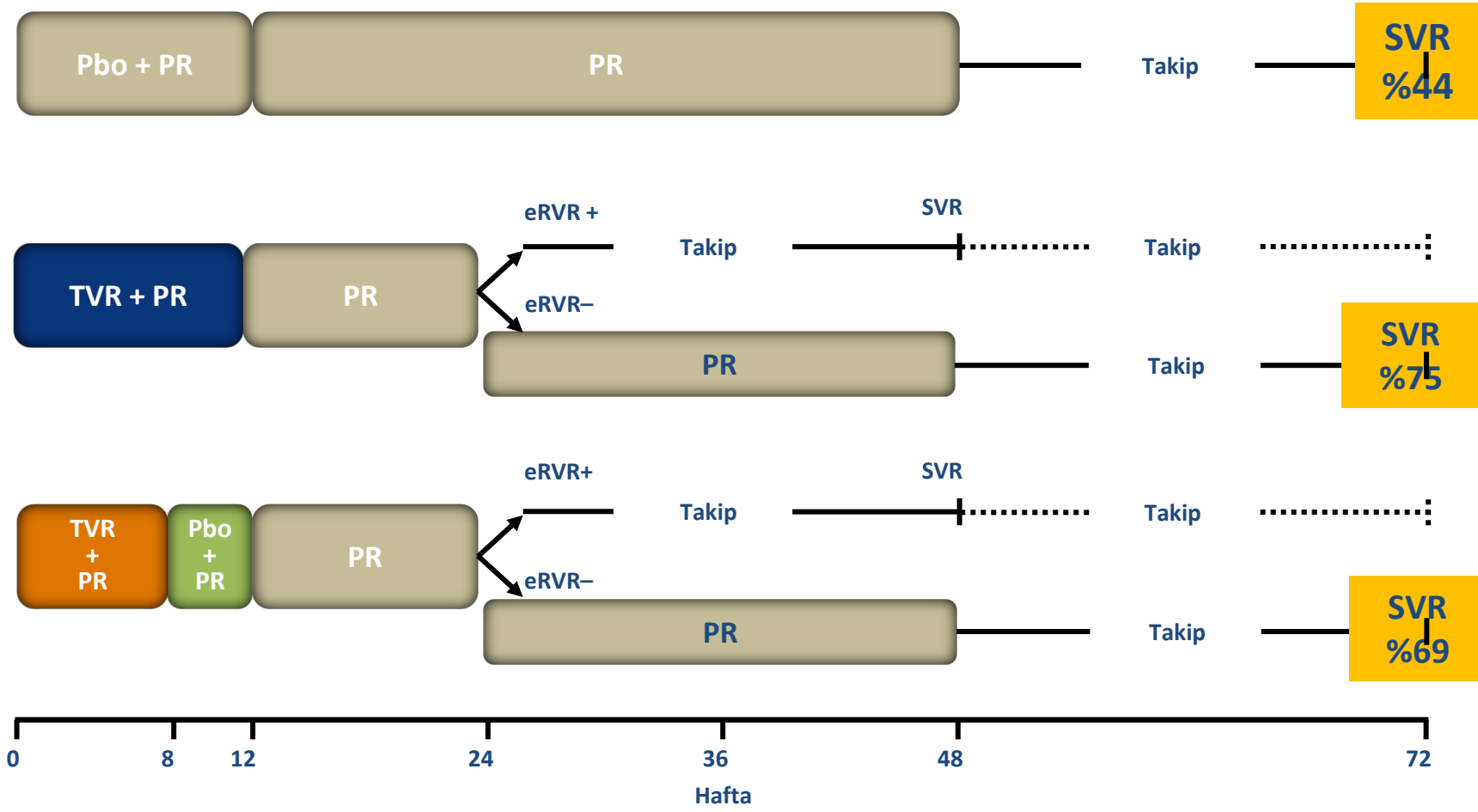
ADVANCE

Hızlı ve uzamış virolojik yanıt varsa pegile interferon +ribavirin 12 hafta devam ediyor toplam 24 hafta
Hızlı ve uzamış virolojik yanıt yoksa 36 hafta devam ediyor toplam 48 hafta
"Response guided therapy": pegile interferon +ribavirin süresi (24 veya 48 hafta)

Cevaba göre tedavi yaklaşımında:
Hızlı ve uzamış virolojik yanıt oranları T12PR kolunda %57; T8PR kolunda %58 ve PR kolunda %8

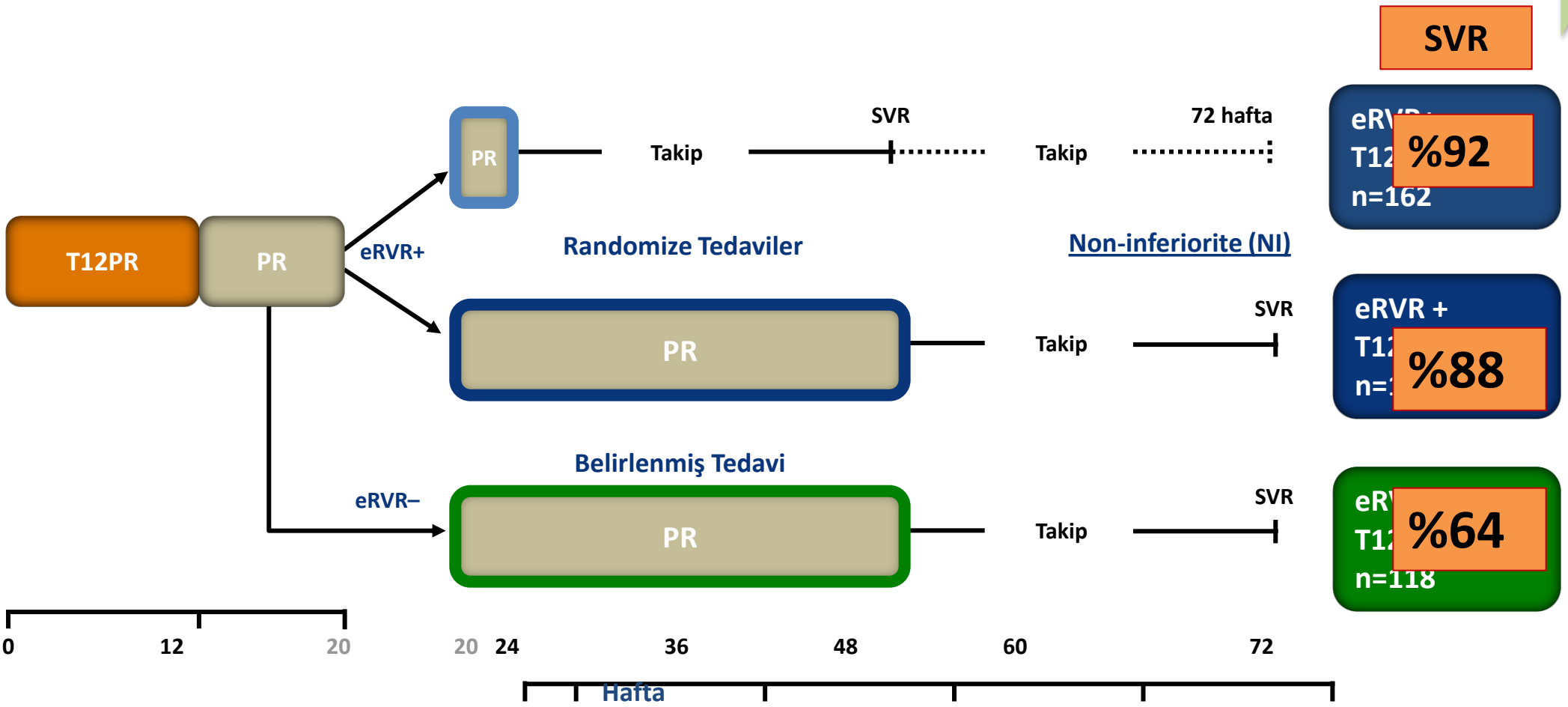
Hızlı ve uzamış virolojik yanıt varsa SVR:
T12PR kolunda %89; T8PR kolunda %83 ve PR kolunda %97

ADVANCE


PR48
(kontrol)
(n=361)
Pbo + PR
PR
Takip
SVR
%44
T12PR
(n=363)
TVR + PR
PR
eRVR +
eRVR–
Takip
SVR
Takip
PR
Takip
SVR
%75
T8PR*
(n=364)
TVR
+
PR
Pbo
+
PR
PR
eRVR+
eRVR–
Takip
SVR
Takip
PR
Takip
SVR
%69
0
8
12
24
36
48
72
Hafta

ILLUMINATE

Daha önce tedavi almamış hastalar



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

Sherman KE, et al. Hepatology 2010;52(Suppl.):401A

Daha önce tedavi görmemiş olan hastalar üzerinde yürütülen Faz III çalışmalarındaki başlangıç özellikleri

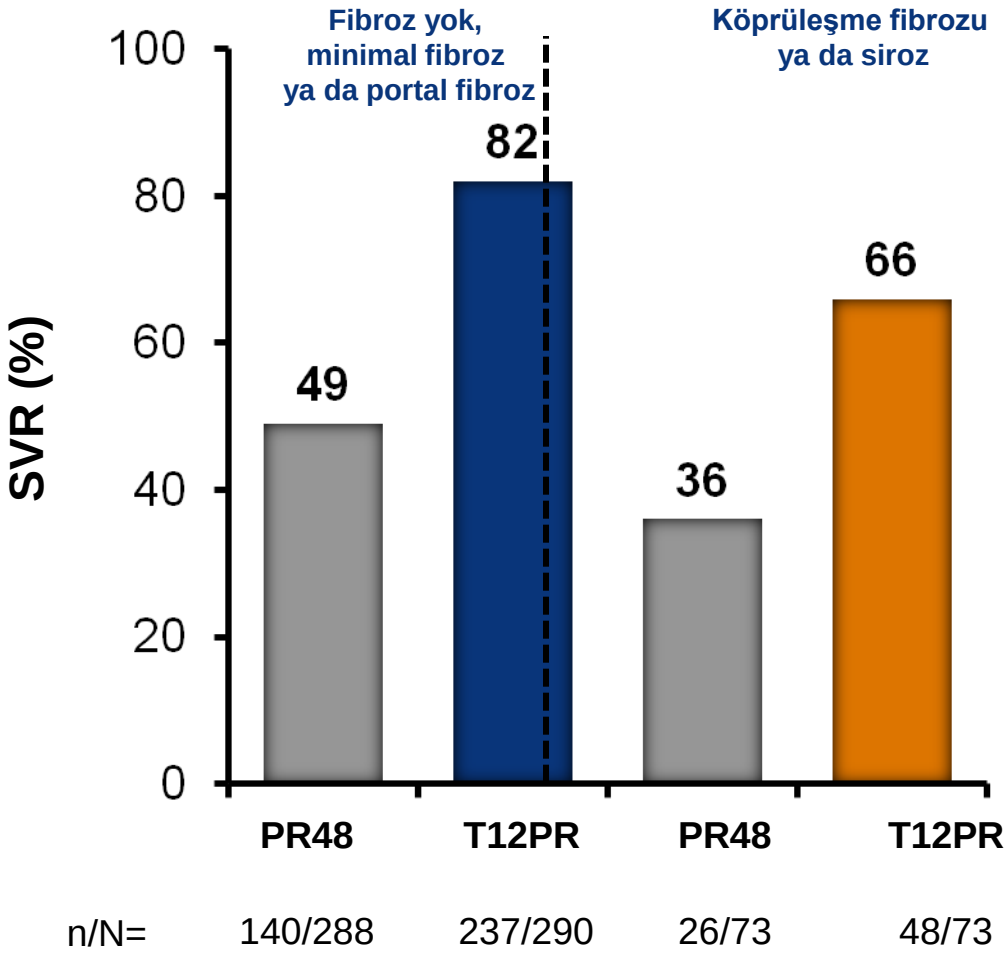
Özellik	Telaprevir ADVANCE ve ILLUMINATE çalışması (N=1264)[1]	Boceprevir SPRINT-2 çalışması (N=1097)[2]
Erkek, %	58–60	57–62
Siyah ırk, %	8–11	14–15
Yaş, yıl	50*	49–50‡
Vücut kütle endeksi, kg/m^2	26–27*	27–28‡
Başlangıç HCV RNA seviyesi, log_{10} IU/mL	6,4–6,5*	6,5**
HCV genotip alt tipi, %		
1a	58–67	63–65
1b	33–42	32–34
Köprüleşme fibrozu/siroz, %	20–25	7–11

Farklı çalışmalarda elde edilen bulguların kıyaslamalı şekilde yorumlanması konusunda doğal sınırlamalar mevcut olduğu unutulmamalıdır.
Gösterilen veriler ADVANCE ve ILLUMINATE çalışmasında T12PR kollarında yer alan hastalara aittir.
Telaprevir çalışmalarına ilişkin toplu veriler yalnızca T12PR ve PR kollarını kapsamaktadır.[1]
*Medyan; ‡ortalama; **geometrik ortalama

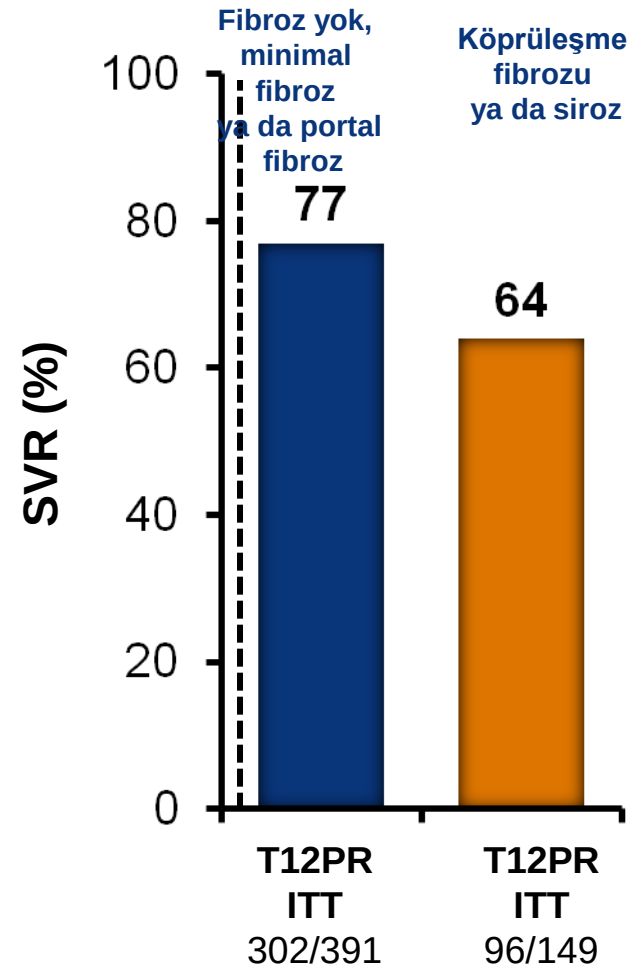
1. Sherman KE, et al. CROI 2011. Abstract 957
2. Poordad F, et al. N Engl J Med 2011;364:1195–206

ADVANCE ve ILLUMINATE (telaprevir): Fibroz evresine göre SVR oranları

ADVANCE[1]



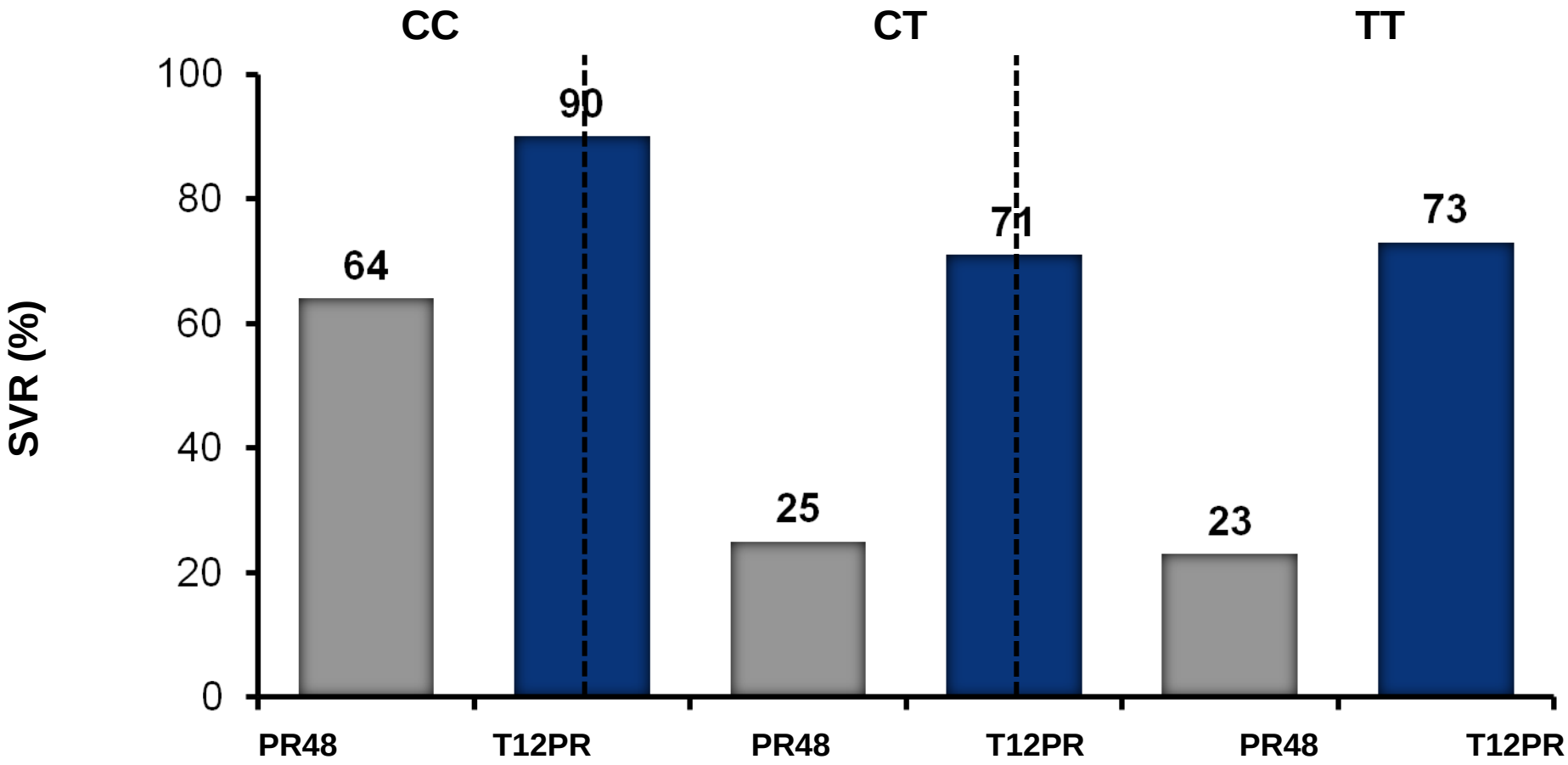
ILLUMINATE[2]



Virolojik iyileşme olarak kabul edilen SVR, 72. hafta viziti aralığındaki son gözlemde HCV RNA seviyesinin <25 IU/mL olması şeklinde tanımlanmıştır.
Veriler eksik olduğu takdirde, 12. haftalık takipten itibaren son HCV RNA verisi noktası kullanılmıştır.

INCIVO (telaprevir) EU SmPC

ADVANCE: *IL28B* genotipine göre SVR oranları



n/N=	35/55	45/50	20/80	48/68	6/26	16/22

ADVANCE çalışmasına dahil edilen 1088 hastanın (Beyaz hastalar) 454'üne (%42) ait örnekler mevcuttu.
SVR, planlanan son dozdan 24 hafta sonra tespit edilemeyen HCV RNA seviyelerinde sahip olunması şeklinde tanımlanmıştır.

Jacobson IM, et al. J Hepatol 2011;54(Suppl.):S542

JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS
JVH

Journal of Viral Hepatitis, 2012, 19, 677–684 doi:10.1111/jvh.12003

REVIEW

Does IL28B genotyping still have a role in the era of direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection?

J. A. Holmes,[1] P. V. Desmond[1] and A. J. Thompson[1,2,3] [1]*Department of Gastroenterology, St. Vincent's Hospital, University of Melbourne, Fitzroy, Victoria, Australia;* [2]*Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, North Melbourne, Vic., Australia; and* [3]*Department of Gastroenterology, Duke University Medical Center, Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA*

Received July 2012; accepted for publication July 2012

2009 yılının sonlarında Genome-Wide Association Studies (GWAS) 19.kromozomdaki IL28B geninin bölgesinde tek nukleotid polimorfizmi olan genetik varyantlar saptandı

Pegile interferon ve ribavirin cevabı ile sıkı ilişkili idi

İyi cevap geni varsa "SVR" 2-3 kat artmaktaydı

2011 yılında "Direct Acting Antivirals" (DAA) ile birlikte SVR neredeyse ikiye katlandı ve interferonsuz tedaviler konuşulmaya başlandı

Bu durumda DAA ile üçlü tedavide veya interferonsuz tedavilerde IL28B nasıl yer alacak?

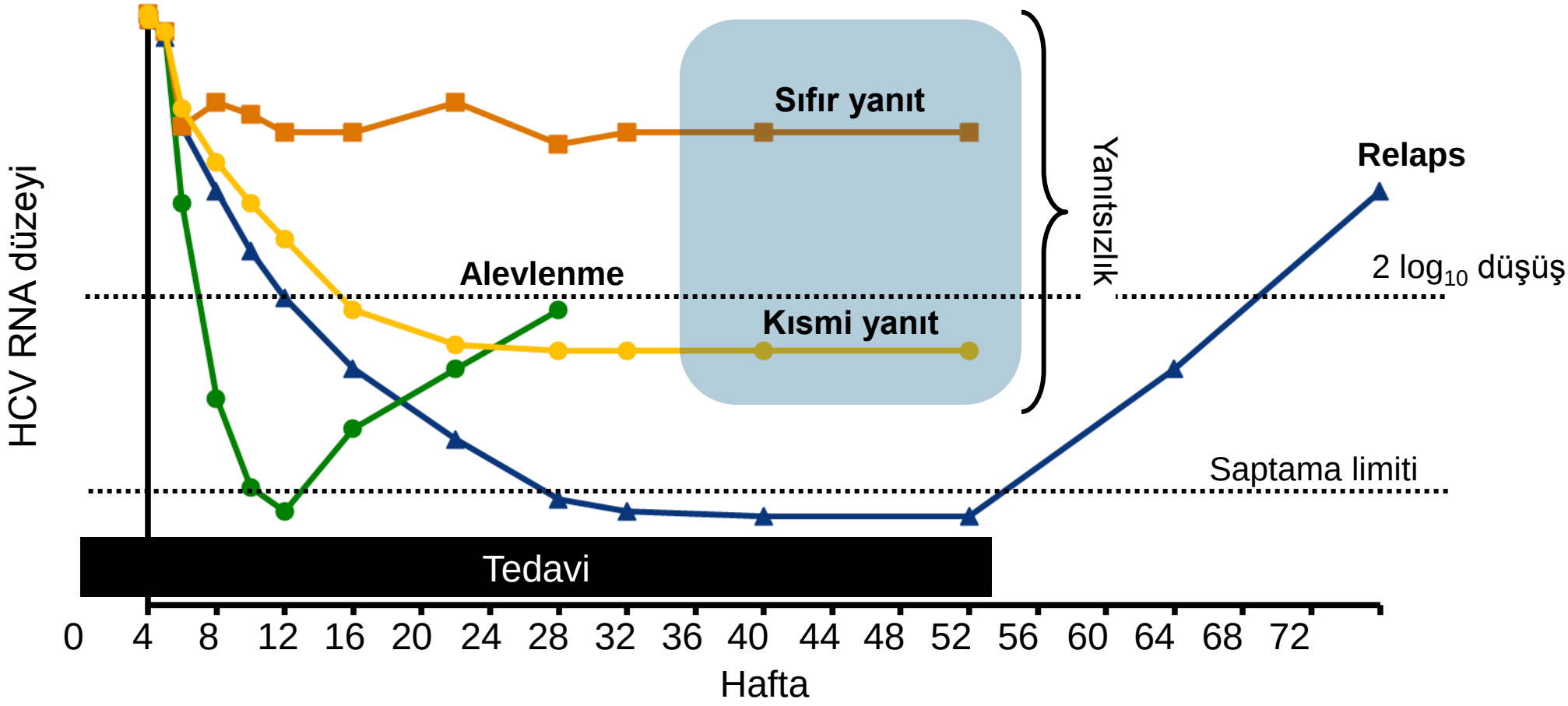
Naif hastada tedavi protokolü

- **Hangisine ikili pegile interferon + ribavirin ?**
- **Hangisine üçlü pegile interferon + ribavirin + telaprevir ?**
- IL28B CC ise ikili tedavi yetebilir, ama süre 48 hafta; üçlü tedavide daha fazla yan etki ve belki de etkinlik ile 24 haftada tedavi bitebilir
- IDEAL çalışmasında F3-4 fibrozu olan CC genine sahip hastalarda “SVR” %41

IL28B

- Telaprevir ve boseprevir genotip 1 mono infekte hastalar için onay almış durumda; diğer genotipler ikili tedaviye devam
- IL28B genotip 1 ve 4 için tedavi sonucunu öngörebiliyor
- Genotip 2 ve 3 daha fazla interferon duyarlı oldukları için IL28B sonuçları cevapla daha az ilişkili bulunmuş
- Ancak eğer genotip 2veya 3 olup yavaş cevaplı ise IL28B gene işe yarayabiliyor

Önceki Pegile IFN/RBV tedavisinde başarısızlık tanımları



Shiffman M. Curr Gastroenterol Rep 2006;8:46–52
Neumann A, et al. Science 1998;282:103–7; De Bruijne J, et al. Neth J Med 2008;66:311–22

Genotip 1 HCV ile infekte hastalarda telaprevir rejimi: önceden tedavi başarısızlığı gözlenen hastalar

Önceden relaps gözlenen sirozsuz hastalar

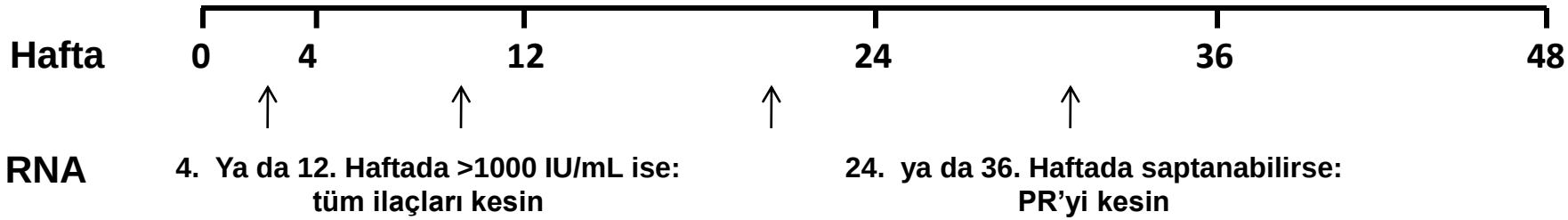
4. Ve 12. Haftada saptanamazsa 24. Haftada tedaviyi durdurun*

Telaprevir + PR → Peg IFN alfa + Ribavirin

Peg IFN alfa + Ribavirin; 4. Veya 12. Haftada saptanabilirse

Önceden kısmi ve sıfır yanıt verenler

Telaprevir +PR → Peg IFN alfa + Ribavirin



4. haftadan sonra 12 hafta arasında her ne zaman olursa olsun HCV RNA>1000 IU/ml ise tedavi kesilir

*Faz III çalışmalarında, hesaplama limiti 25 IU/mL ve saptama limiti 10–15 IU/mL olan duyarlı bir gerçek zamanlı PCR testi, HCV RNA düzeylerinin saptanamaz olup olmadığını belirlemek için kullanılmıştır. Testin alt hesaplama limitinin altında saptanabilir HCV RNA, tedavi süresiyle ilgili kararlara varmak için 'saptanamaz' olarak kullanılmamalıdır, çünkü bu yaklaşım, yetersiz tedavi süresine ve daha yüksek relaps oranlarına yol açabilir. Önceden sıfır yanıt verenlerde, 4. ve 12. Hafta arasında bir HCV RNA testinin gerçekleştirilmesine dikkat edilmeli ve HCV RNA >1000 IU/mL ise tüm ilaçlar kesilmelidir.

INCIVO (telaprevir) EU SmPC

Önceden tedavi görmüş hastalarla yapılan Faz III çalışmalarındaki başlangıç özellikleri*

Özellik	Telaprevir REALIZE çalışması (N=662)[1]	Boseprevir RESPOND-2 çalışması (N=403)[2]
Erkek, %	67–72	60–72
Siyah ırk, %	3–8	11–15
Yaş (yıl), ortalama	50–51	52–53
HCV RNA ≥800.000 IU/mL, %**	86–89	81–91
HCV genotipi, %		
1a	44–46	58–60
1b	44–45	38–42
Önceki yanıt, %		
Sıfır yanıt verenler	27–28	0
Kısmi yanıt verenler	18–20	35–36
Relaps gözlenenler	52–55	64–65
Köprü oluşturan fibroz/siroz, %	45–50	19–20

*Bulguların çalışmalar arasında karşılaştırılmasında işlemin doğasından kaynaklanan sınırlamalar olduğuna dikkat edin

**COBAS TaqMan HCV test versiyonu 2.0 kullanılarak belirlenir

1. Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2011;364:2417–28
2. Bacon BR, et al. N Engl J Med 2011;364:1207–17

Faz III çalışmalarında “DAA”(Direct acting antivirals) ile görülen relaps oranları

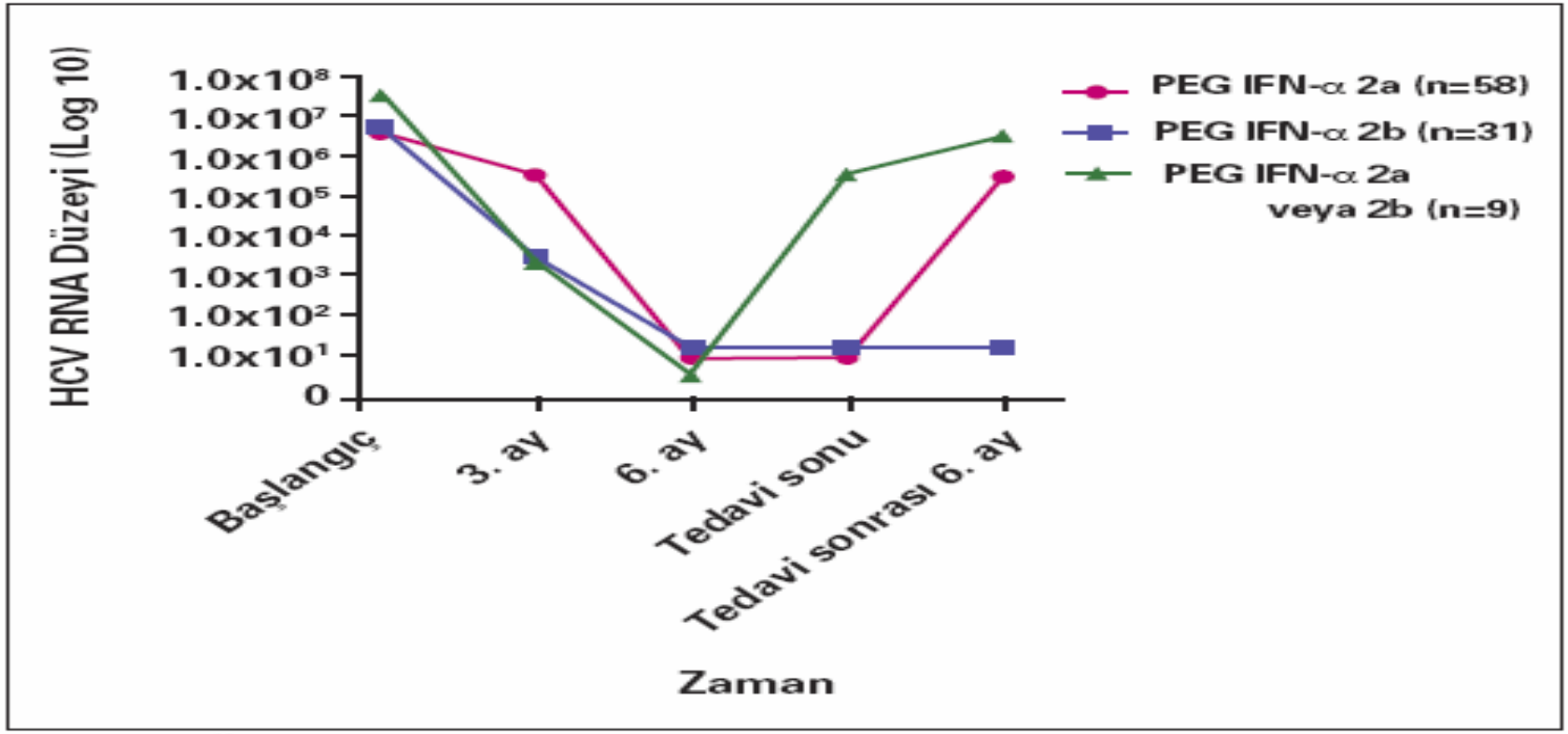
	Çalışma	Tedavi kolu	Relaps oranı
Telaprevir bazlı tedavi	ADVANCE[1]	T12PR	%4
	ILLUMINATE[1]	ITT	%4
		T12PR24	%6
		T12PR48	%1
Boseprevir bazlı tedavi	SPRINT-2[2]	BOC RGT	%9
		BOC44/PR48	%9
Peg-IFN/RBV	ADVANCE[1]	PR48	%26
	SPRINT-2[2]		%22

1. INCIVO (telaprevir) EU SmPC; 2. VICTRELIS (boceprevir) EU SmPC

Kronik Hepatit C Hastalarının Beş Yıllık Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Treatment Results of Patients with Chronic Hepatitis C Followed for Five Years

Sıla Akhan[1], Aynur Aynıoğlu[1], Elif Sargın[1], Murat Sayan[2]
[1]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[2]Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, PCR Ünitesi, Kocaeli, Türkiye

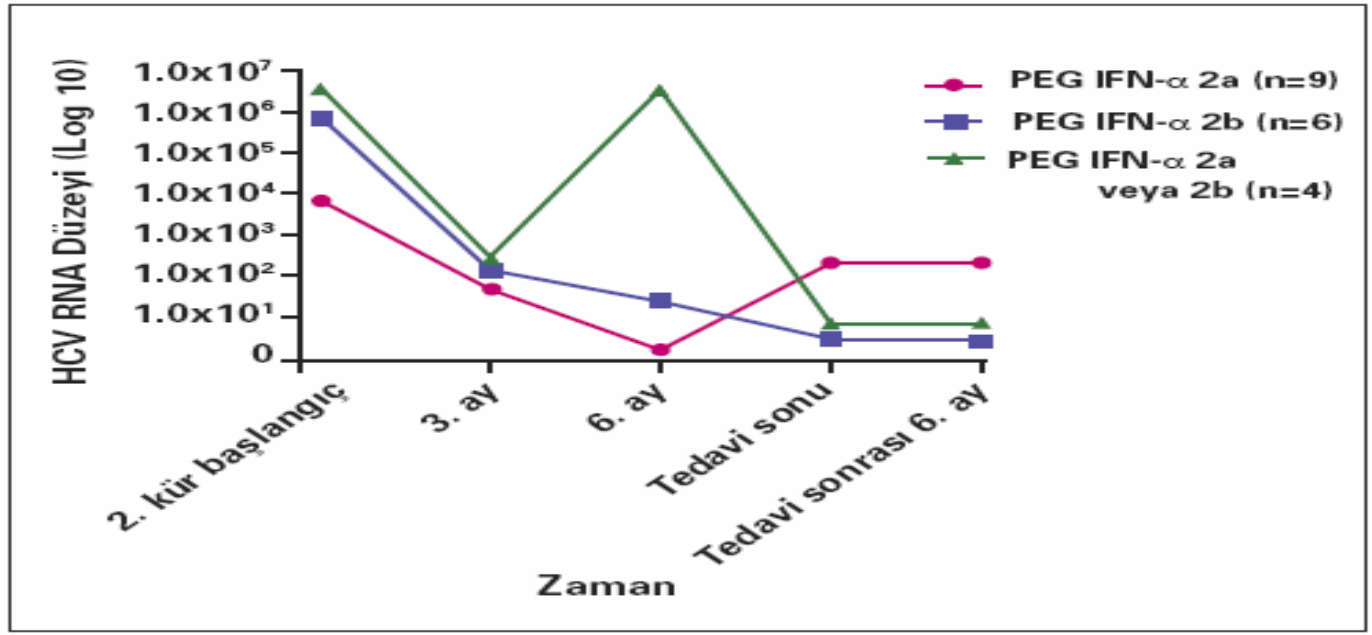


Şekil 1. Üç hasta grubunda elde edilen tedavi yanıtlarının HCV RNA düzeylerine göre karşılaştırılması.

IDEAL çalışmasında relaps oranları 2a ve 2b için %31.5 ve %23.5 olarak farklı saptanmıştır

Bu bizim çalışmamız için de geçerlidir

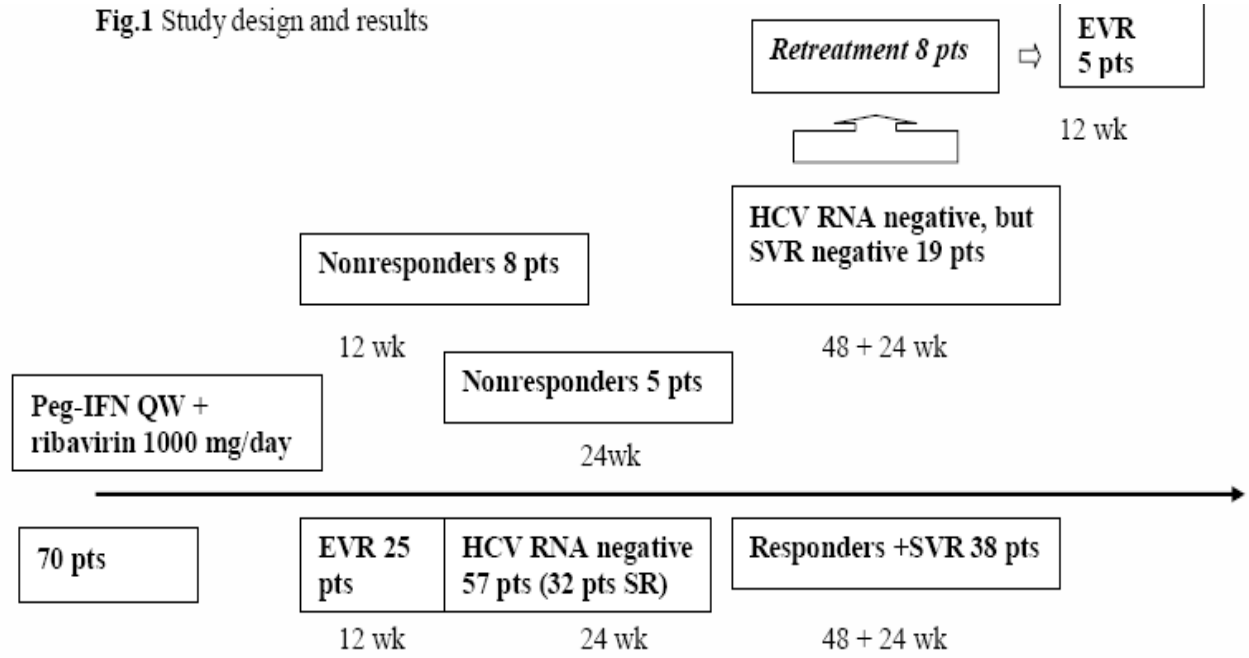
Tedavi sonu yanıt elde edilip, “SVR” oluşturmayan hasta sayısı pegile interferon alfa 2a ile 21 hasta (%36), 2b ile ise 9 hastadır (%29)



Şekil 2. Nüks eden olgularda ikinci kürle elde edilen tedavi yanıtlarının HCV RNA düzeylerine göre karşılaştırılması.

Pegile interferon + ribavirin ikinci tedavi sonuçları

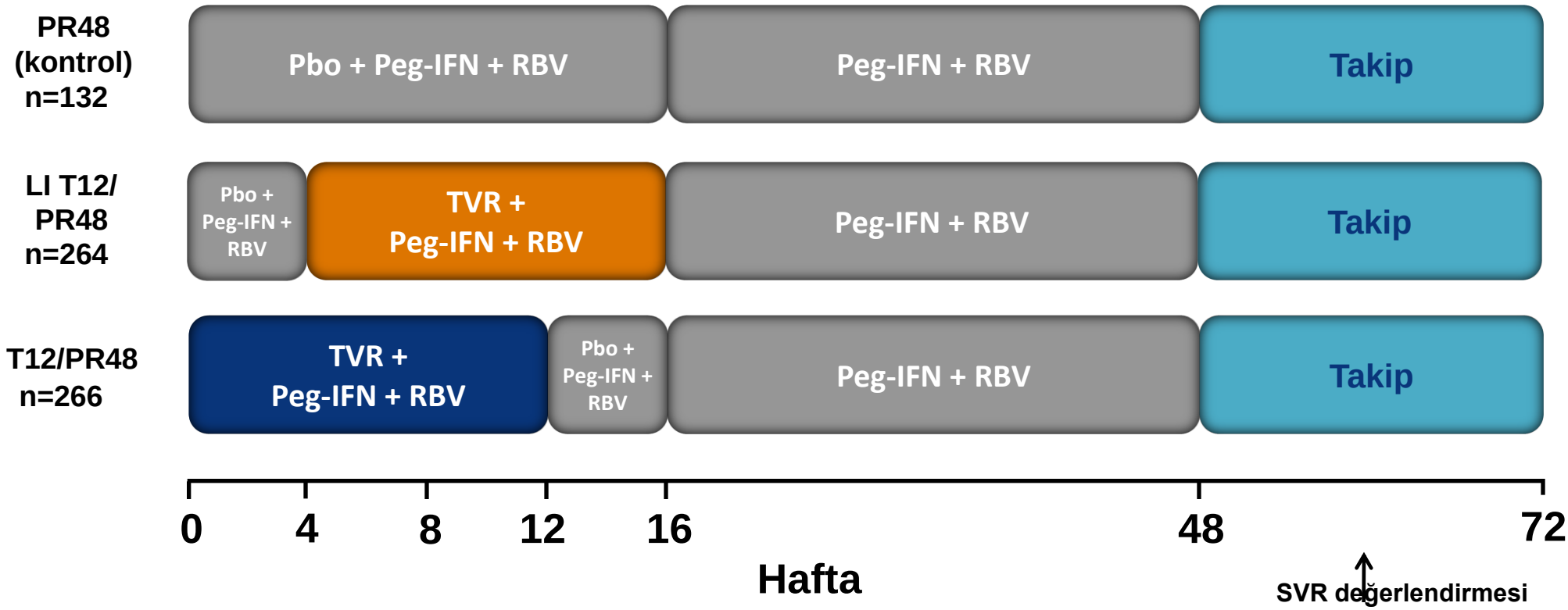
Fig.1 Study design and results



EVR: early virologic response; SR: slow responders; SVR: sustained viral response

Akhan SC, et.al, Indian J Pathol Microbiol, 2011

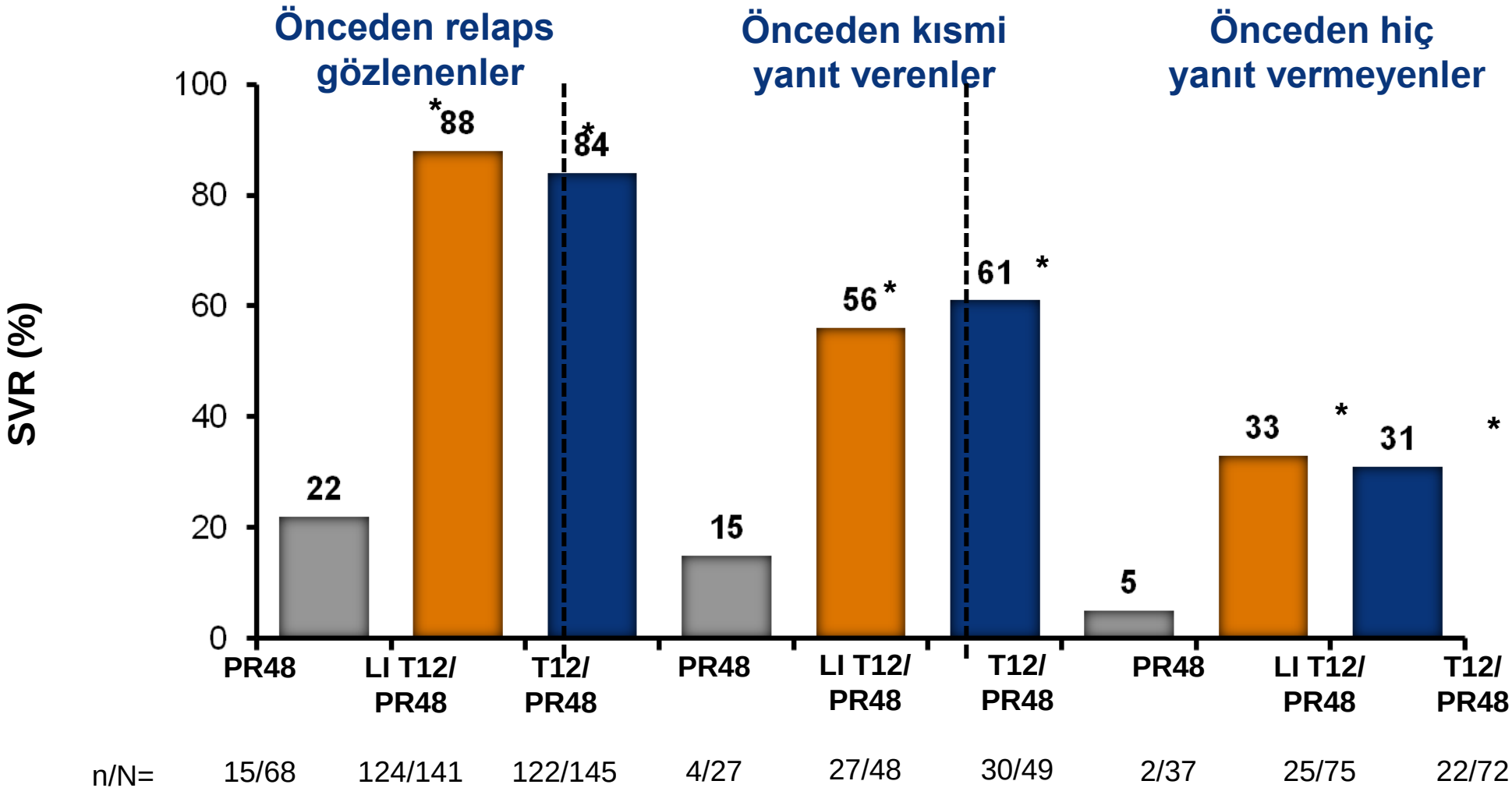
REALIZE



Randomizasyon, viral yüke ve önceki yanıt kategorisine göre gruplanmıştır. Telaprevir (telaprevir başlangıcından sonra 4., 6. ve 8. Hafta) ve PR (12/16. [tedavi koluna göre], 24. ve 36. Hafta)
Peg-IFN alfa-2a için geçerli sonlandırma kuralları: subkütan 180µg/hafta; RBV: 1000–1200mg/gün; TVR: 8 saatte bir 750mg

Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2011;364:2417–28

REALIZE : Önceden relaps gözlenenlerde, kısmi yanıt verenlerde ve hiç yanıt vermeyen hastalarda SVR oranları

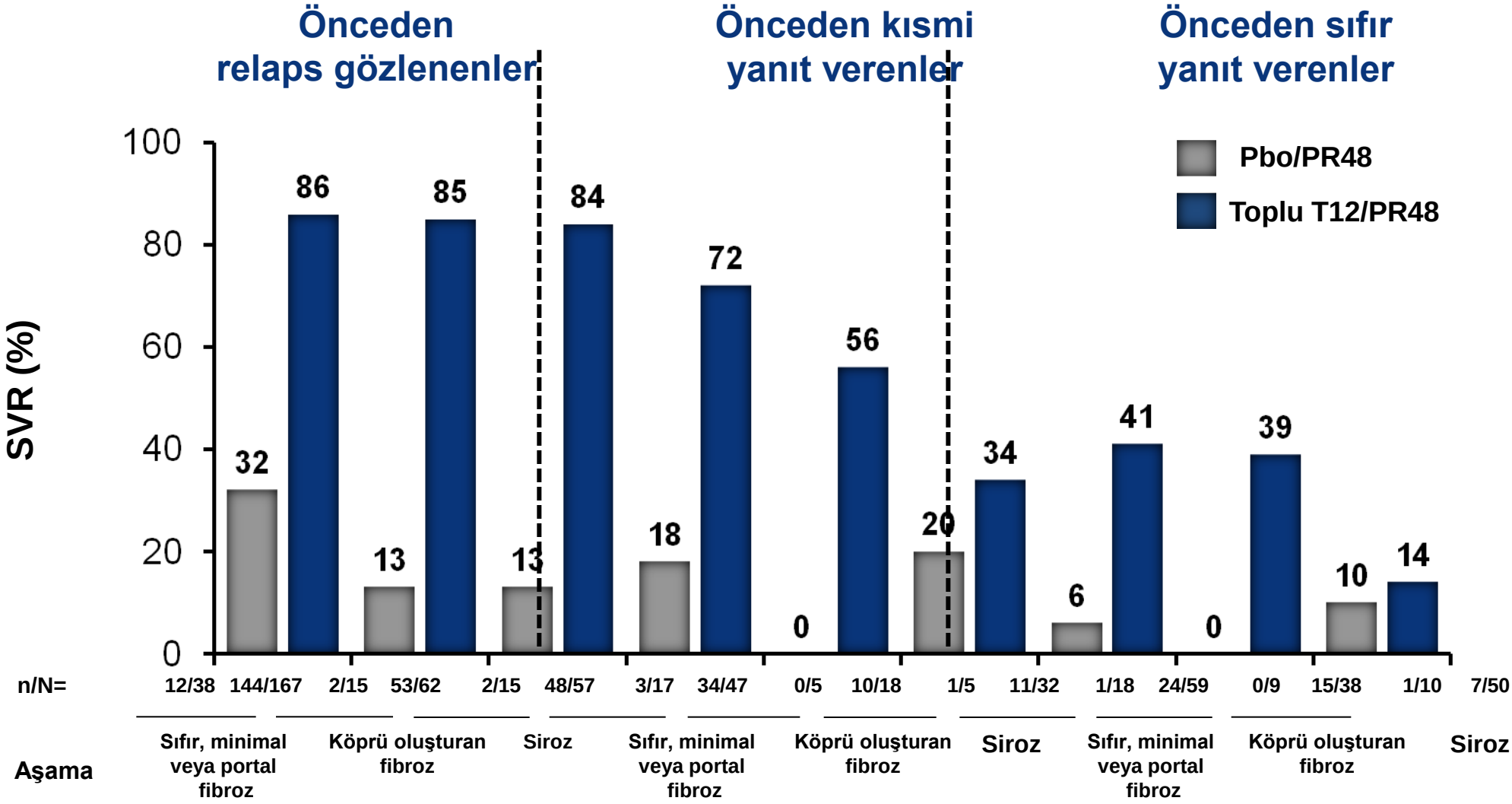


*p<0.001; PR48'e karşın

Virolojik tam iyileşme olarak kabul edilen SVR, 72. Hafta vizit penceresi içindeki son gözlemde HCV RNA <25 IU/mL olarak tanımlanmıştır. Verilerin eksik olması halinde, takibin 12. Haftasından itibaren son HCV RNA veri noktası kullanılmıştır

INCIVO (telaprevir) EU SmPC

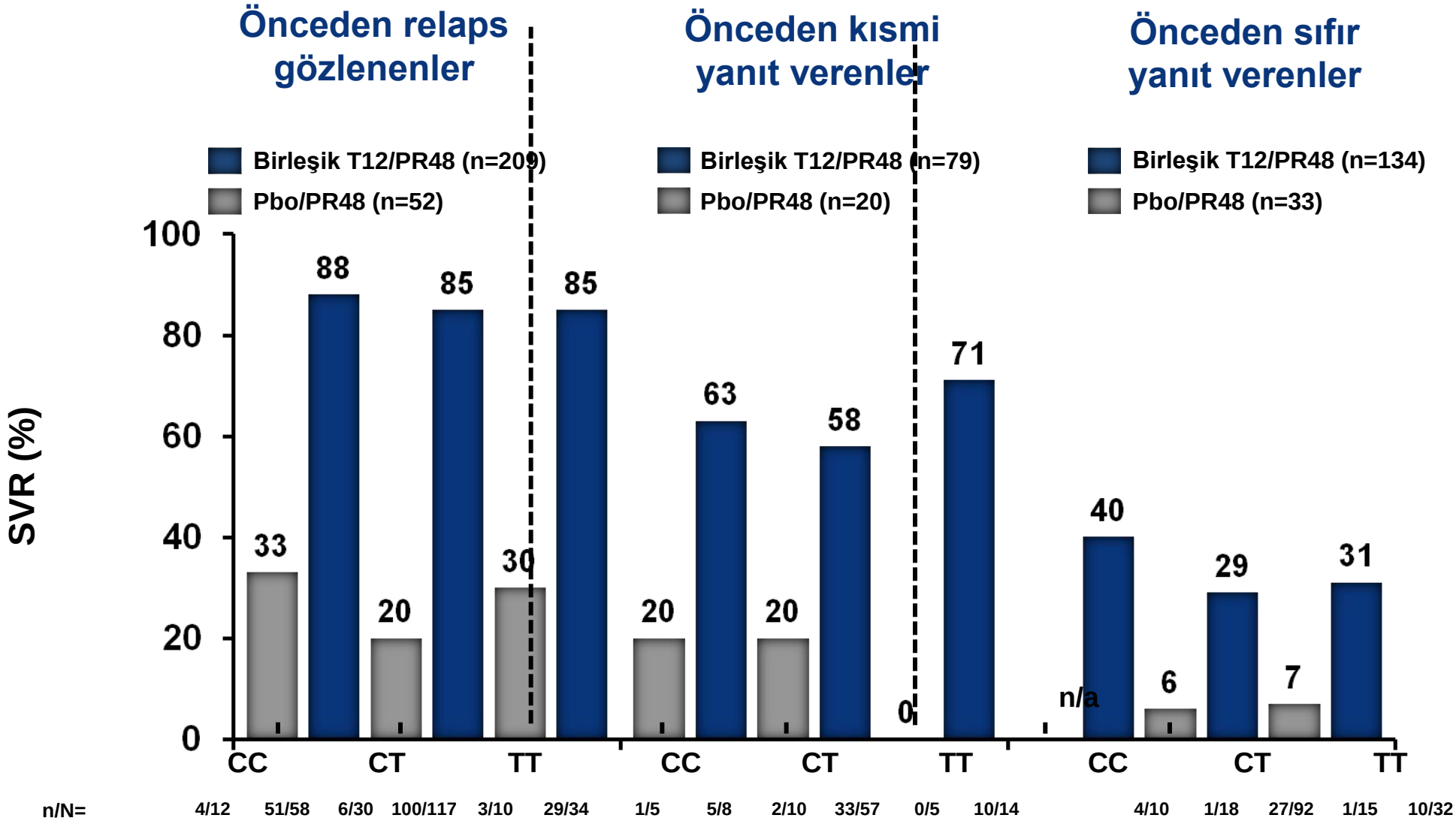
REALIZE: Başlangıç fibroz aşamasına ve önceki Pegile IFN/RBV yanıtına göre SVR



SVR, planlanan son dozdan 24 hafta sonra saptanamaz HCV RNA olarak tanımlanmıştır

Zeuzem S, et al. J Hepatol 2011;54(Suppl.):S3

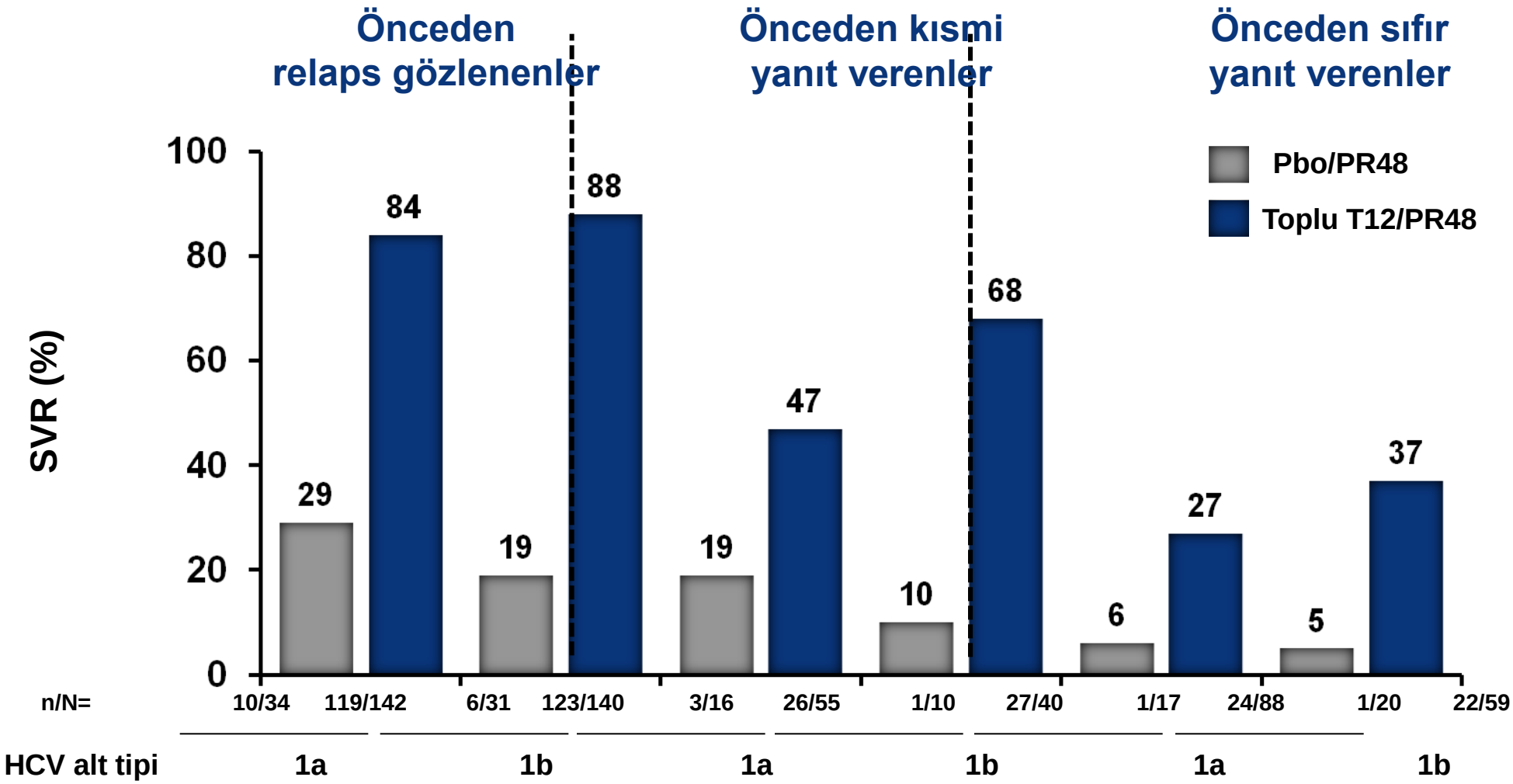
REALIZE: *IL28B* genotipine ve Pegile IFN/RBV'ye verilen önceki yanıta göre SVR oranları



SVR, planlanan son dozdan 24 hafta sonra saptanamaz HCV RNA olarak tanımlanmıştır

Pol S, et al. J Hepatol 2011;54(Suppl. 1):S6

REALIZE: HCV genotip alt tipine ve Pegile IFN/RBV'ye verilen önceki yanıta göre SVR



SVR, planlanan son dozdan 24 hafta sonra saptanamaz HCV RNA olarak tanımlanmıştır

Zeuzem S, et al. J Hepatol 2011;54(Suppl. 1):S3

Farmakokinetik

İnce barsaktan emilir

Optimal kullanım için az yağlı olmayan bir yemekle birlikte içilmelidir

Birlikte pegile interferon kullanımı telaprevirin plazma konsantrasyonlarını artırır

Ribavirin ise etkilemez

İn vitro çalışmalar P glikoprotein (P-gp) ve CYP3A için substrat ve inhibitör olduğunu göstermektedir; bunun da klinik açıdan önemli ilaç etkileşimlerini getirebileceğini unutmamak gerekmektedir

Telaprevir, pegile IFN alfa ve ribavirin üçlü tedavi durdurma ilkeleri

İLAÇ	Tedavinin 4. haftasında HCV-RNA>1,000 IU/ml	Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA>1,000 IU/ml
INCIVO	Kalıcı olarak durdurulur	INCIVO tedavisi tamamlanmıştır
Peg-IFN alfa ve ribavirin	Kalıcı olarak durdurulur	

Birlikte kullanımı kontrendike olan ilaçlar

Ergo alkaloidleri, alfozosin, atorvastatin, lovastatin, simvastatin, pimozid, pulmoner hipertansiyon (sildenafil veya tadalafil), oral midazolam, triazolam, rifampin

Östrojen içeren oral kontraseptifler telaprevir ile kullanıldığında etkisiz

Anemi

Faz II ve III çalışmaları telaprevirin dozunun ayarlanmasına veya kan transfüzyonuna veya eritropoetin kullanılmasına verilmesine izin vermiyordu

Anemi ribavirin dozu ayarlanması ile yönetiliyordu

PR ile hemoglobinde ortalama 3g/dl bir düşüş olurken Telaprevir ile birlikte 3,5-4 g/dl saptanmış

Yan etkiler

Döküntü %51 ama %5 ilaç kesilmesi gerektirmiş

Kaşıntı (anorektal)

Anemi %36 (PR %17; boseprevir ile %40-50)

İlaç etkileşimleri

www.hep-druginteractions.org

Telaprevirin boseprevire göre farkları:

Tedavi süresi daha kısa
Kullanım protokolü uygulaması daha kolay
Tam cevapsızlarda kullanılabiliyor
Sirozda üçlü tedavi sonuçları iyi