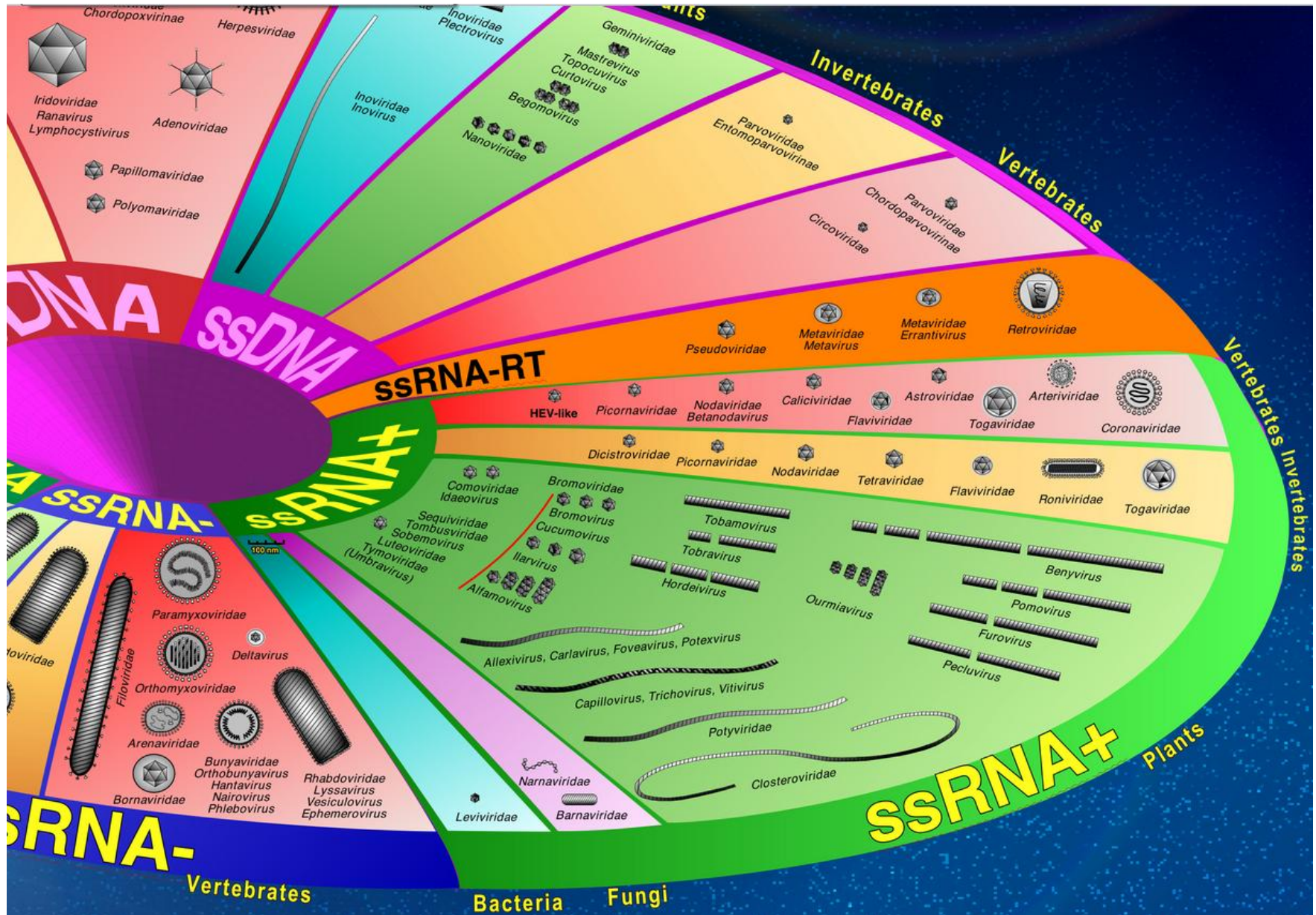


Boseprevirin Yeni Tedavi Protokolündeki Yeri

Uzm.Dr.Taner Yıldırım

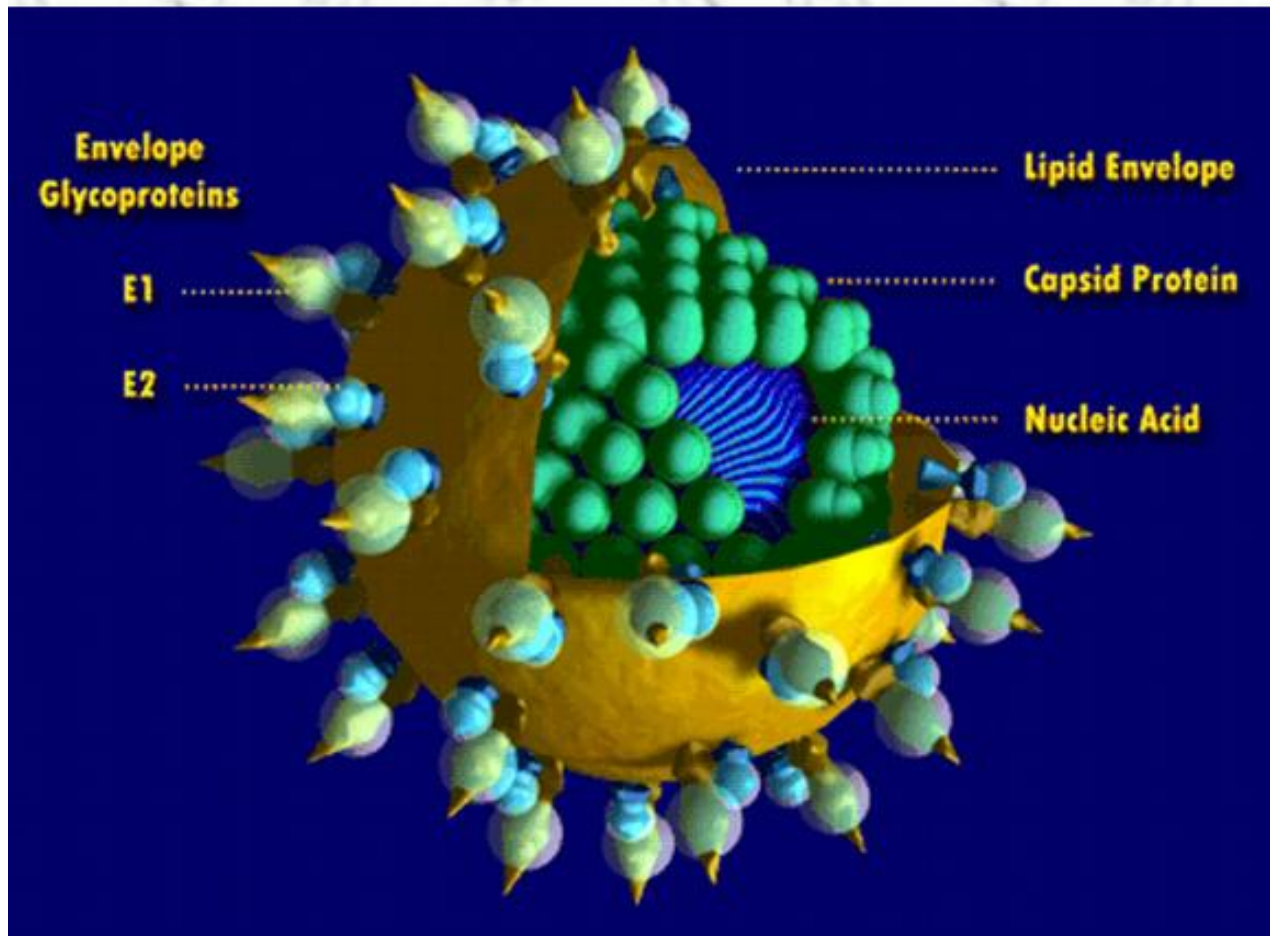
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Ataşehir-İstanbul
30 Eylül 2012, UVHS-II

HCV



Family-**Flaviviridae**> Genus-**Hepacivirus**> species-**Hepatitis C virus** (9.6 kb tek sarmal +/-RNA virusu)

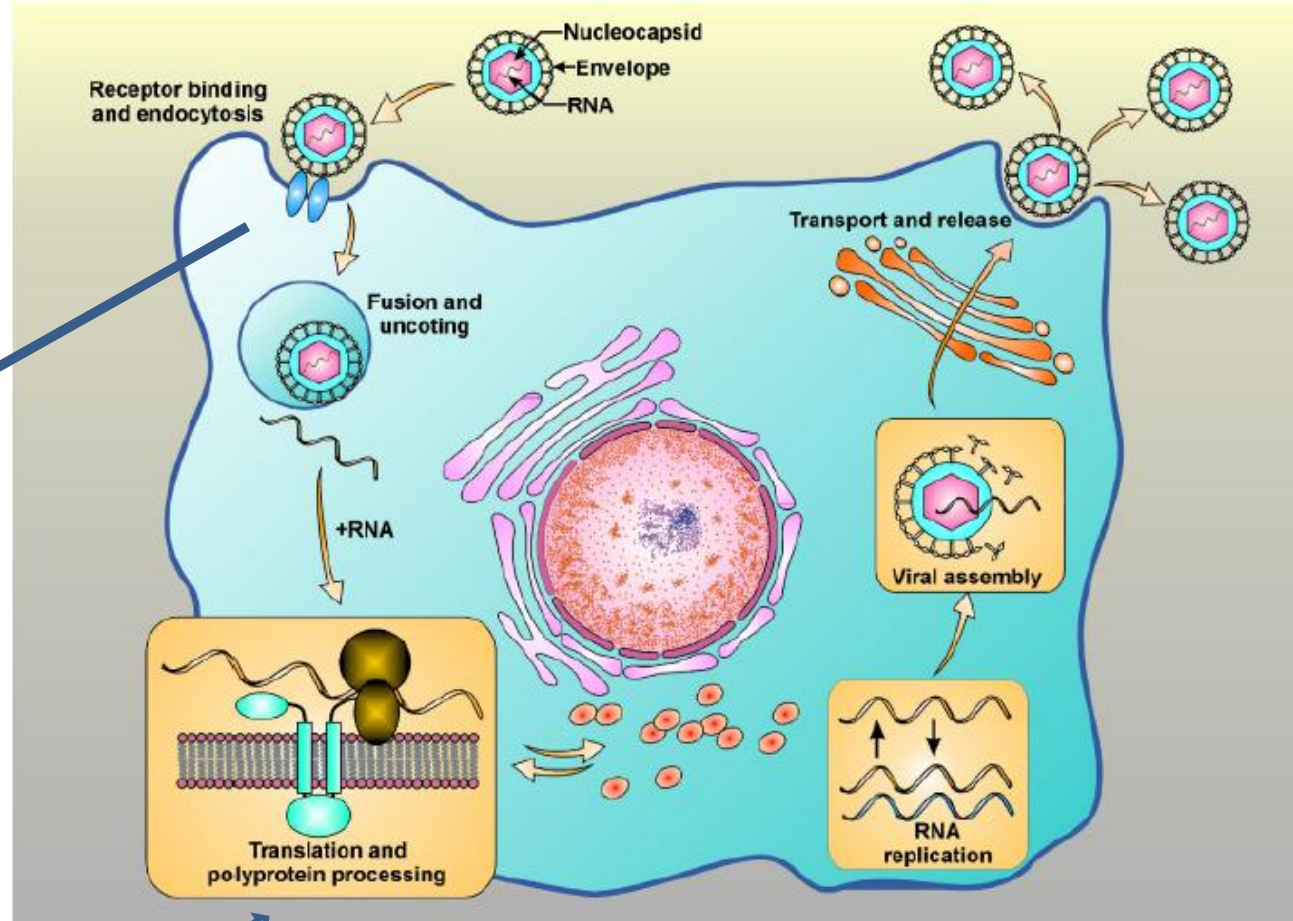
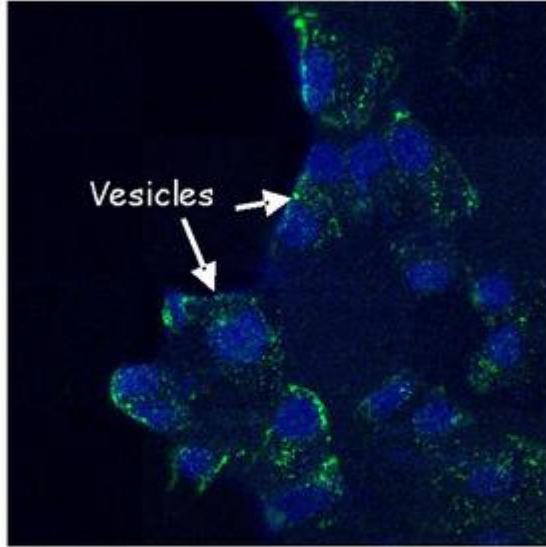
HCV



(Imagen obtained from Louis E. Henderson (Frederick Cancer Research Center))

HCV yaşam siklusu

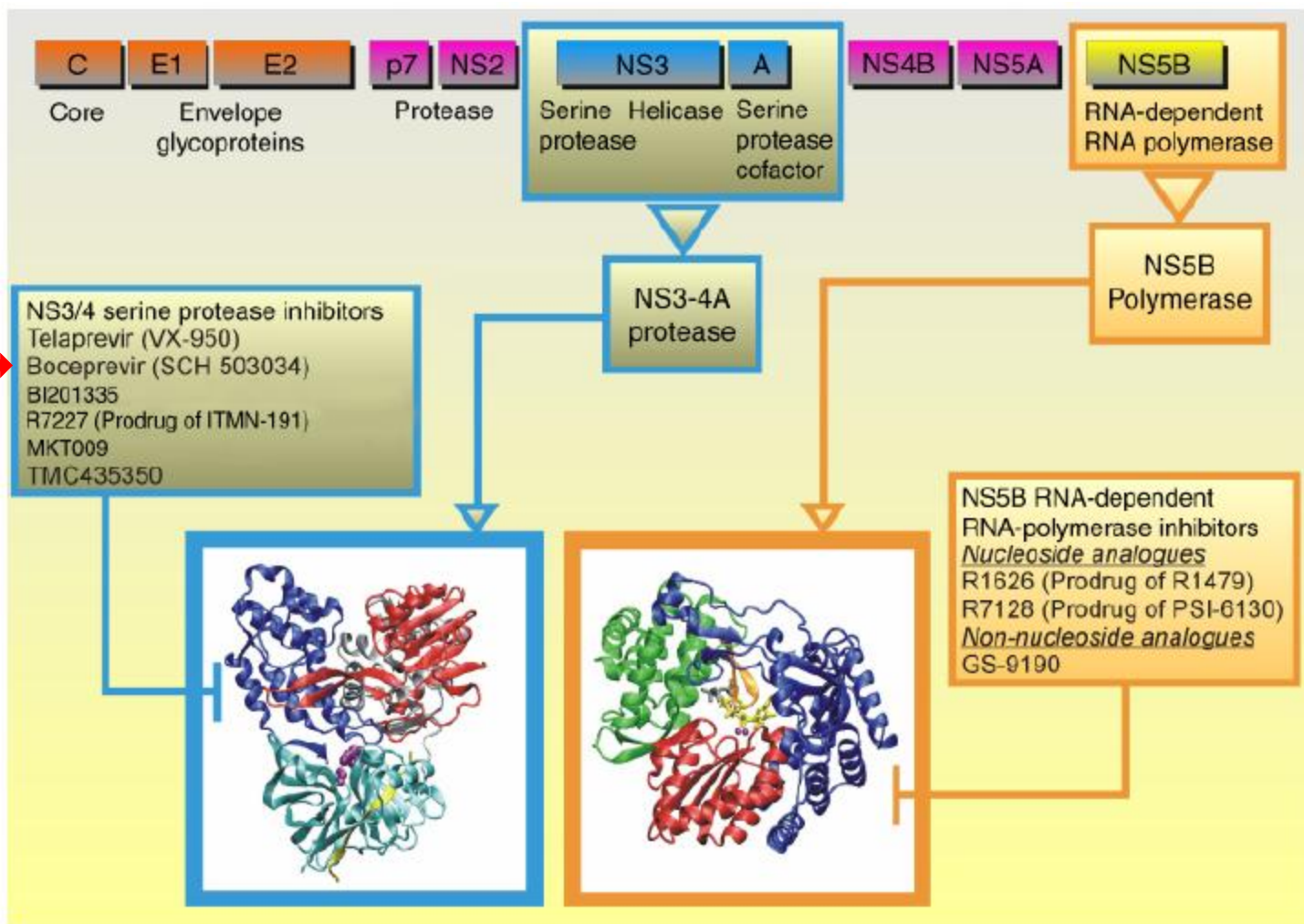
İşaretli E2'nin hücreye
endositozu **Huh-7 Cells**



Endocytosis of E2 at 37 °C
(45 min)

Boceprevir etki bölgesi

NS2-NS3 proteaz



- Standart PegINF+RBV tedavisiyle Genotip-1 Kronik HCV infekte 2 hastadan 1'inde kalıcı viral yanıt beklenmektedir (%40-50)
- Tedavi yanıtındaki bu yetersizlik direkt virusu hedef alan proteaz ve polimeraz inhibitörü yeni ilaç tedavilerinin geliştirilmesine yol açmıştır

“Specifically targeted antiviral therapy (STAT-C)”

Hepatit C tedavisi için proteaz ve polimeraz inhibitörü ilaçların geliştirilme süreçleri

Drug name	Drug class	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III
Telaprevir (VX-950) (Janssen, tibotec)	NS3/4 serine protease inhibitors				
Boceprevir (SCH 503034) (Schering-Plough)	NS3/4 serine protease inhibitors				
BI201335 (Bohringer)	NS3/4 serine protease inhibitors				
TMC435350 (Tibotec, Medivir)	NS3/4 serine protease inhibitors				
R7227 (prodrug of ITMN-191) (Roche, Intermune)	NS3/4 serine protease inhibitors				
MK7009 (Merck)	NS3/4 serine protease inhibitors				
R1626 (prodrug of R1479) (Roche)	NS5B RNA-dependent RNA-polymerase inhibitors <u>Nucleoside analogues</u>				
R7128 (prodrug of PSI-6130) (Roche)	NS5B RNA-dependent RNA-polymerase inhibitors <u>Nucleoside analogues</u>				
GS-9190 (Gilead Sciences)	NS5B RNA-dependent RNA-polymerase inhibitors <u>Non-nucleoside analogues</u>				
A-831 (Astra Zeneca, Arrow)	NS5A inhibitors				

Boceprevir

(**Victrelis®**, Merc Sharp&Dohme)

Schering Plough (Kenilworth, NJ) tarafından geliştirilmiştir. Hepatit C virusun NS3-NS4A proteazına özgü bir inhibitördür



VICTRELIS
Four (200 mg) capsules

Hepatit C tedavisinde Boseprevir

Mayıs 2011'de FDA

Temmuz 2011'de EMA tarafından

pegIFN/RBV ile birlikte kombine kullanımı onaylandı

Tedavi endikasyonu

Daha önce pegIFN/RBV kullanıp tedavisi yetersiz kalan veya tedavi edilmemiş HCV-GT1 hastaları

PI üçlü tedavisine alınmayacak hastalar

- Önceden pegIFN/RBV tedavisinde ciddi yan etki nedeniyle tedavisi kesilmiş olanlar
- Boceprevire kontrendikasyon
 - Gebe kadın veya eşi gebe olan erkek hasta
 - CYP3A4/5 ile klirensi olan ve birlikte kullanımda yükselen plazma düzeyleri nedeniyle hayati tehlike yaratacak başka ilaçlar kullananlar
 - Güçlü CYP3A4/5 indükleyicisi olan ilaçları kullananlarda boceprevir plazma düzeyleri ve etkisi azalabilir
- Dekompanse sirozlu ve karaciğer nakli yapılmış hastalarda PI'lerinin PK ve güvenliği henüz bilinmiyor
- GT1 dışındaki diğer HCV genotipleriyle infekte hastalar

PI içeren üçlü tedavi adaylarında tedavi cevabını etkileyen faktörler

Faktör	Etkisi
Genotip	Boseprevir sadece GT1 için ruhsatlandırılmıştır
Fibrozis evresi	Hafif orta fibrozisli hastalarda ileri fibroz ve sirozlulara göre daha iyi kalıcı yanıt sağlanmaktadır (F0-3 >F4)
Tedavi deneyimi	•Naiv hastalarla, IFN tedavisine kısmi cevaplı veya nüks gelişmiş olanlarda PI/IFN/RBV tedavisine yanıt oranları çok iyidir •Önceden tedaviye cevapsız ve kısmi cevaplılarda SVR daha düşük oranlardadır. (Naive>PR>NR)
Fibrozis düzeyi + tedavi deneyimi birlikte	•<u>En yüksek SVR beklenenler</u> naiv ve önceden tedavi alıp da nüks görülen minimal fibrozisli hastalar •<u>En düşük SVR beklenenler</u> ise sirozlu ve önceki tedaviye NR olanlardır

Tedavi öncesinde hastaların *IL28B* genotipinin belirlenmesi çok gerekli değildir.

Biyopsi gereği:

şart değil, noninvaziv yöntemler kullanılabilir,
tedavi kararında bilgi sağlayacak, yardımcı olaksa kullanılmalıdır.

Karaciğer biyopsinin rolü

- Pl içeren üçlü tedavide gözlenen yüksek cevap oranları biyopsinin tedavi stratejisini belirlemedeki rolünü azaltıyor

Biyopsinin önemli olabileceği durumlar

Tedavi deneyimli hastalarda önceki tedavi cevabıyla birlikte biyopsi bulgularının cevabı öngörmede ve üçlü tedavi kararı verilmesinde faydalı olacağı durumlar

Hastayı histolojik başlangıç noktası konusunda bilgilendirmek amacıyla

Diğer klinik durumlar hakkında bilgi almak (ör,steatoz ve demir deposu) veya komorbid durumlar (ör, otoimmün hastalık, sarkoidoz)

Tedaviyi reddeden hasta

Karaciğer fibrozunun invaziv olamayan şekilde ölçülemeyişi

Tedaviyi tolere edemeyen hastalarda sonraki tedaviyi planlamada yararlı olabilir

Önceki tedavi deneyimini sınıflamada karşılaşılan zorluklar

- Klinik düzeyde
 - Ayrıntılı kayıt bulunmayışı
 - Cevabın standardize tanımlanmamış olması
 - Standart zaman kesitinde hastanın değerlendirilemeyişi
 - Hasta hafızasındaki yanılğı
- Cevapsız ve kısmi cevaplı ayırımındaki zorluk
 - Çoğu klinisyen gerçek HCV RNA $\log_{10}$ azalmasını tam zamanında belirleyemez
- Eğer önceki tedaviye yanıt bilgisi saptanamıyorsa cevapsızmış gibi ele alınması öneriliyor, veya 4 haftalık pegIFN+RBV tedavi cevabına göre de karar verilebilir.

Hastanın tedavi cevabını belirleyen özellikler neler?

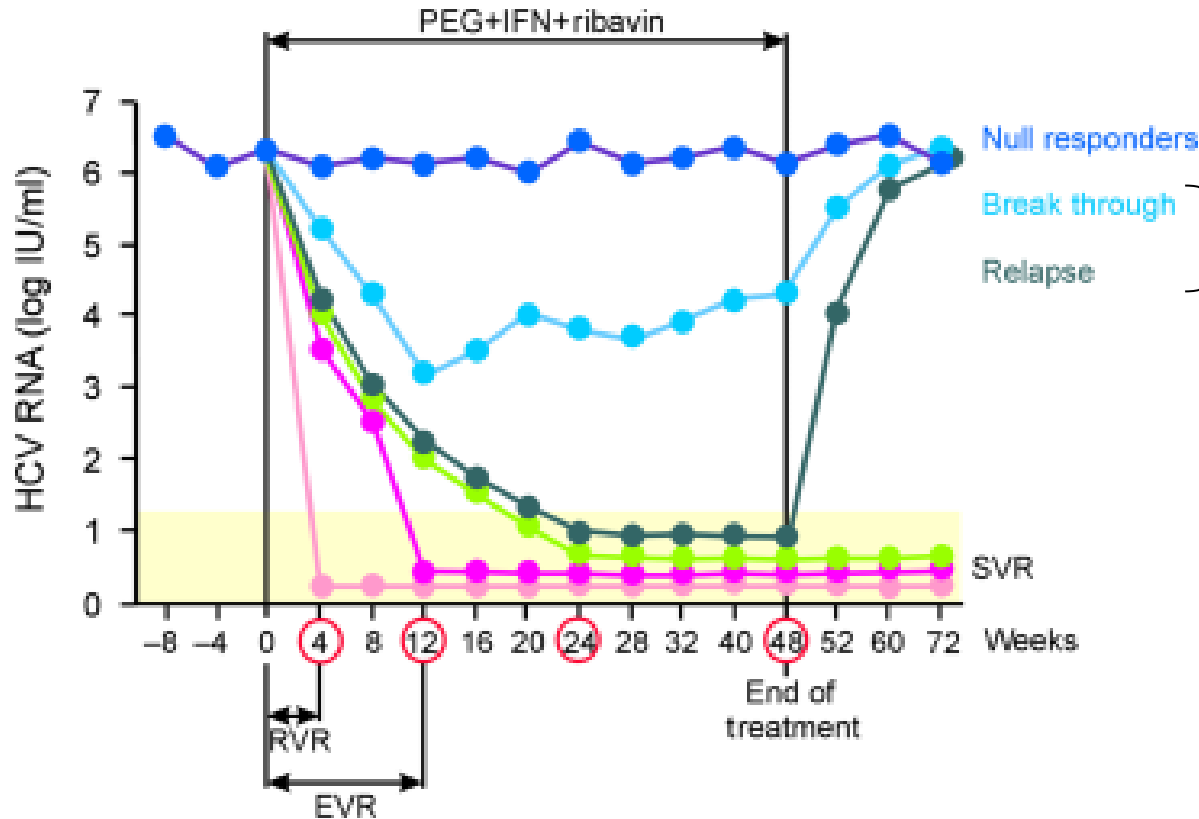
Tedavi beklentisi konusunda bilgilendirme

Faktör	etkisi
Hastanın <i>IL28B</i> genotipi	CT ve TT gruplarında üçlü tedavide özellikle naivde daha yüksek SVR, tedavi deneyimlilerde sabit süreli tedavi alacaksa hastaya genotip bakılması çok anlamlı değil
İrk	Beyaz > Siyah, ama her ikisinde de eski tedaviden daha yüksek SVR
HCV RNA düzeyi	İkili tedaviye oranla daha az belirleyici olmak üzere, düşük VY hafif daha iyi
Yaş	<40 yaş daha iyi
HCV subtipleri (1a & 1b)	▪ Subtip 1b > 1a (~7% to 10% hafif bir farkla) ▪ İlaç direnci gelişimine göre farklılık: 1a da daha erken direnç görülür. 1b daha çabuk kaybolur, (V36M + R155K) çift mutasyonu 1a da hemen daima görülür
BMI	▪ Yüksek BMI olanlarda cevap daha az
Fibrozis	F0-3 > F4
Viral kinetik	4 haftalık pegIFN+RBV'e ilk virolojik cevap üçlü tedavi sonu SVR belirleyici
Eski tedavi cevabına göre	▪ Naiv=Nüks > kısmi cevaplı > cevapsız ▪ ancak yine de üçlü tedavide tedavi şansları daha yüksek

Peg IFN-RBV tedavisinde viral kinetiğe göre tedavi cevabının tanımlanması

Hızlı virolojik cevap (RVR)	Sensitif testle (alt limit ≤ 50 IU/ml) HCV RNA'nın 4. haftada kaybı ve tedavi süresi ve sonuna kadar devamı
Erken virolojik cevap (EVR)	HCV RNA 4. haftada tespiti ancak 12. haftada kaybı ve tedavi süresi ve sonuna kadar devamı
Geç virolojik cevap (DVR)	HCV RNA 12. haftada $>2 \log_{10}$ düşmesi ancak tespit edilmesi ve tedavi süresi ve sonuna kadar devamı
Cevapsız "null"(NR)	HCV RNA'nın 4. haftada $<1 \log_{10}$ düşmesi
Kısmi cevap (PR)	HCV RNA'nın 4. haftada $<2 \log_{10} - >1 \log_{10}$ bulunması
"breakthrough" (BT)	Tedavi esnasında virolojik cevap alındıktan sonra herhangi bir zamanda HCV RNA'nın yeniden saptanması
Kalıcı viral yanıt (SVR)	Tedavi bitiminden 24 hafta sonra HCV RNA negatifliği
eRVR (boceprevir)	Tedavinin 8. ve 24. haftasında (extended)HCV RNA kaybı
8. hafta cevabı	4 hafta ikili giriş + 4 hafta 3'lü tedavi sonrası HCV RNA kaybı
Öncü tedavi (Lead-in RVR) cevabı	4 hafta pegIFN/RBV tedavisiyle HCV RNA kaybı

STANDART TEDAVİDE VİRAL KİNETİĞE GÖRE YANITSIZLIK



PI'lı tedaviden
yararlanacak öncelikli
hasta grubu

(Kalıcı yanıtı artırabilmek adına hastadaki düzeltilebilecek olumsuz faktörleri mümkünse tedavi öncesi kontrole almak gerekiyor. Ör. Obesite, alkol ve ilaç kullanımı, insülin direnci steatoz..)

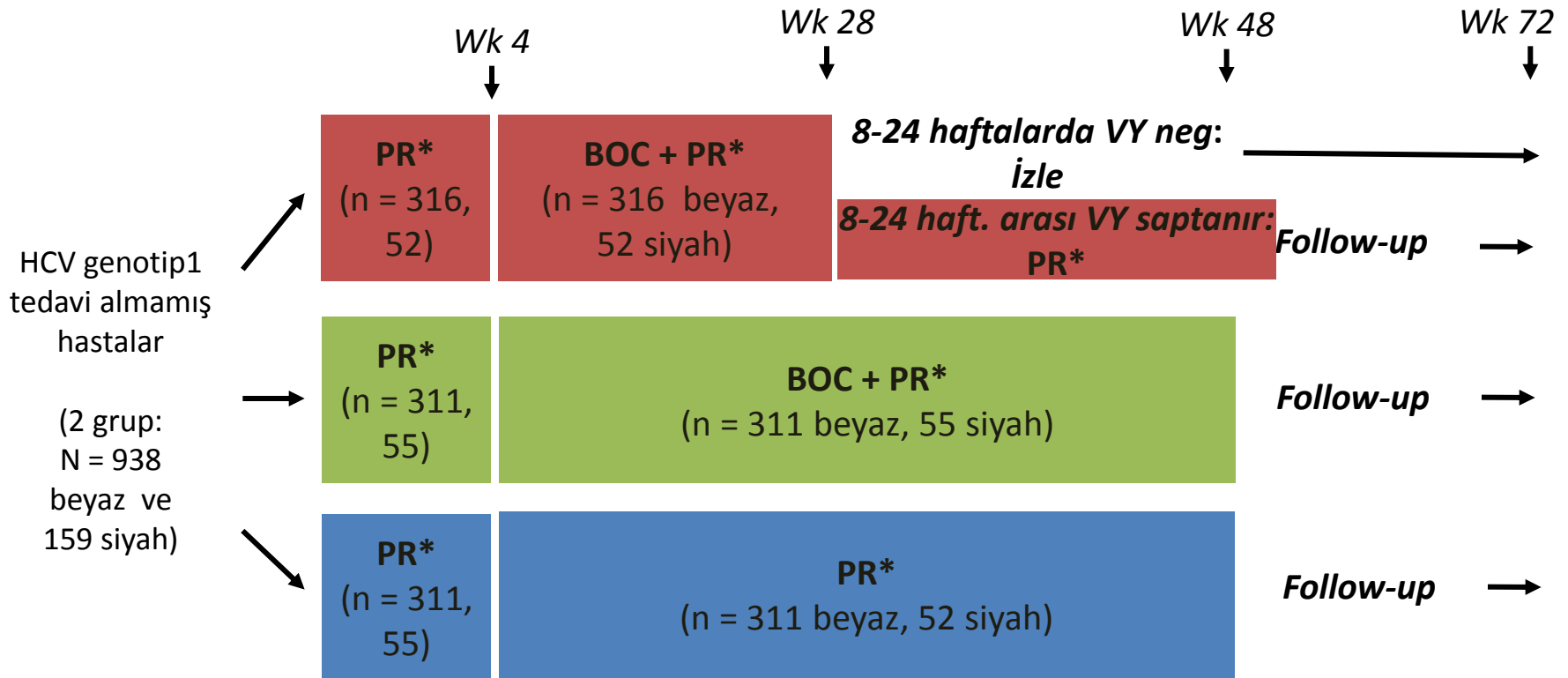
- Hepatit C tedavisinde PI'leri additif bir etki oluşturuyor ve tek başına yeterli değil
- Eksojen IFN'a ekspresyon cevabı oluşturmayan bir genetik yapıya sahip olan bireyler cevapsızlar grubunu oluşturuyor
- IFN+Ribavirin öncü tedavisi bir etki yaratmıyorsa üçlü tedavi sonucunun yine olumsuz olacağı öngörülüyor

Faz-3 çalışmalar

- SPRINT-2: Tedavi almamış naiv hastalar
(Serine PRoteaz INhibitör Tedavisi)
- RESPOND-2: Tedavi deneyimi olan hastalar

SPRINT-2:

Boceprevir GT1 Tedavi-Naiv hastalar

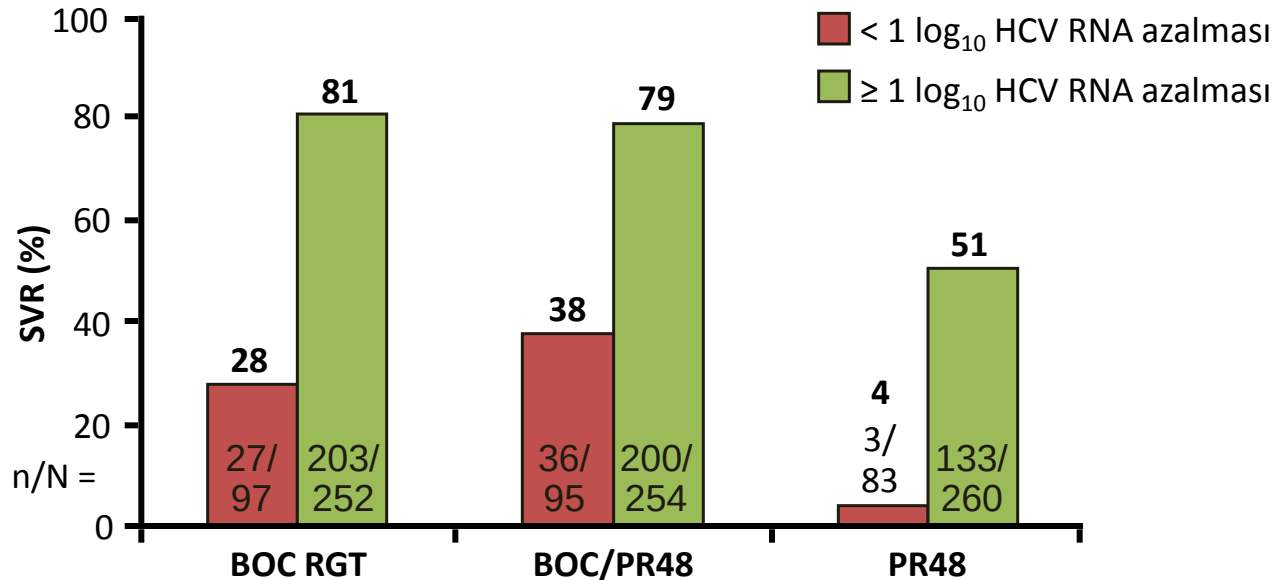


*BOC 3 x 800 mg/gün , pegIFN alfa-2b 1.5 µg/kg/hafta, ağırlığa göre RBV 600-1400 mg/gün.

SPRINT-2 alt analizi: 4-hafta

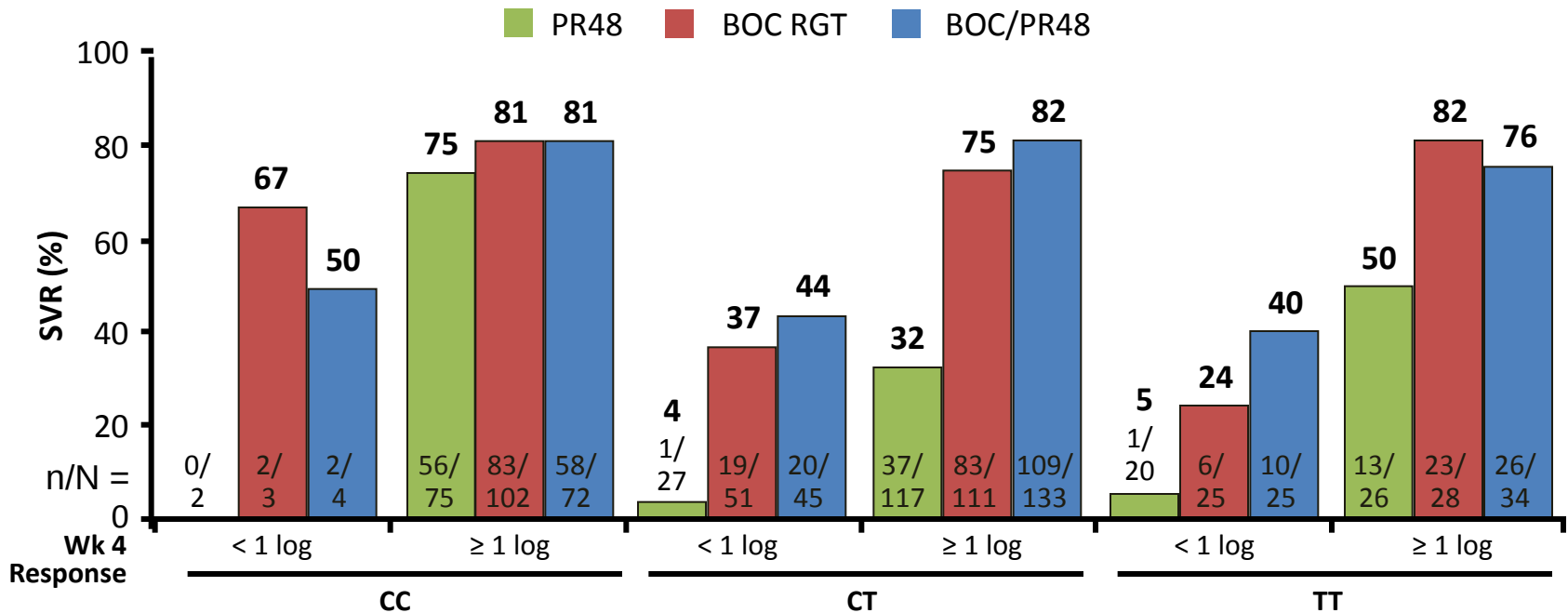
PegIFN/RBV giriş tedavisi

- Çok değişkenli analizde ilk 4 haftalık **pegIFN/RBV** giriş tedavisine alınacak viral cevabın SVR için en güçlü belirteç olduğu görülmüş (OR: 9.0; $P < .001$)
 - Bu tedavi periodundaki viral cevap sürekli bir değişken olarak alındığında , hastanın *IL28B* genotipini gösterge olarak kullanmaya gerek kalmadığı anlaşılmış.



SPRINT-2/RESPOND-2: geriye dönük alt analizde

- En yüksek viral cevap *IL28B* genotipi **dikkate alınmaksızın** 4 hafta giriş tedavisinde $\geq 1 \log_{10}$ azalma görülen grupta ortaya çıkmaktadır



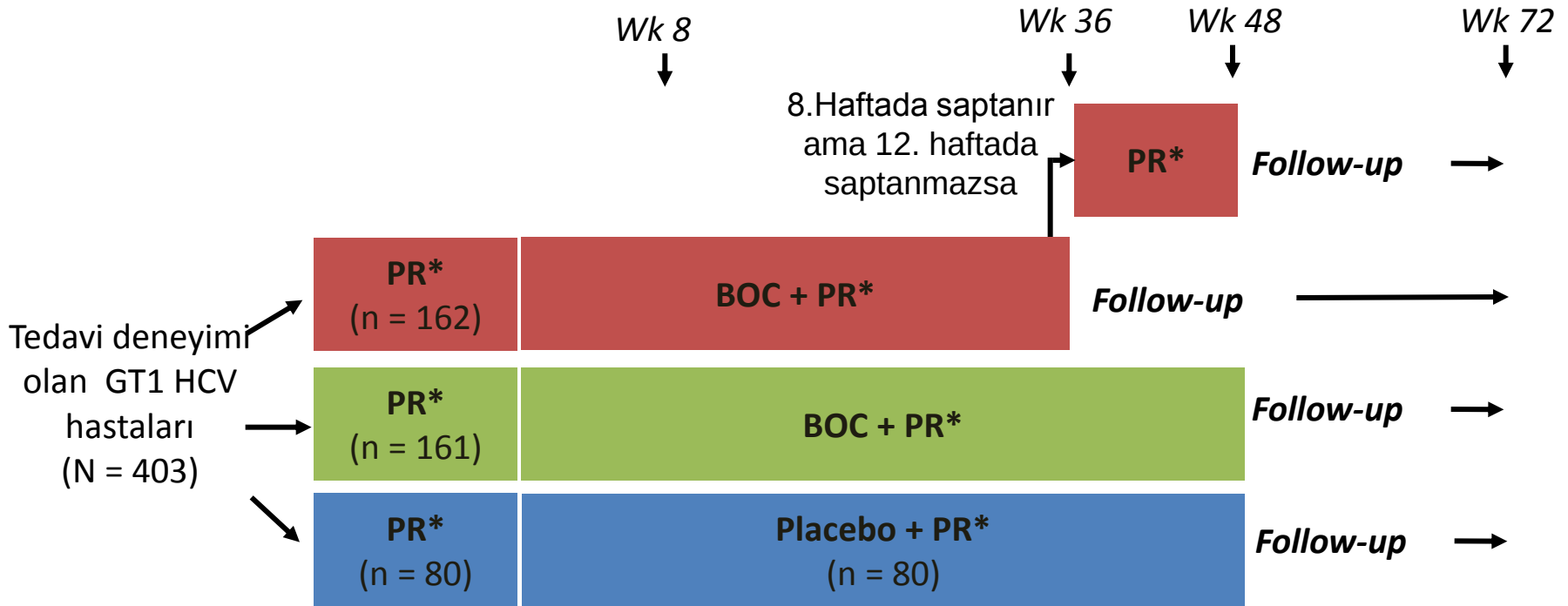
Boseprevir ile *IL28B* genotip ve SVR ilişkisi

- SPRINT-2 (naiv)
 - *IL28B* **CC** genotip hastalar üçlü ve ikili kolda yüksek SVR cevabı vermişler
 - **CT** ve **TT** genotipler ise üçlü tedavide ikiliye göre yüksek SVR vermişler
- RESPOND-2 (deneyimli)
 - **CC** ve **CT** genotipler üçlü tedavilere ikiliden daha yüksek oranda SVR vermişler
 - **TT** genotipli olanlarda sabit süreli boseprevir içeren üçlü tedaviye SVR oranı, süresi cevaba göre saptanan üçlü tedavi ve ikili tedaviye göre daha yüksek bulunmuş

Boseprevir alanlarda tüm tedavi şemalarında 4 hafta giriş tedavisi öneriliyor. Bu aşamada gözlenen etki SVR olasılığını veya üçlü tedaviye direnç olacağını öngörmekte oldukça etkili

RESPOND-2: Boceprevir

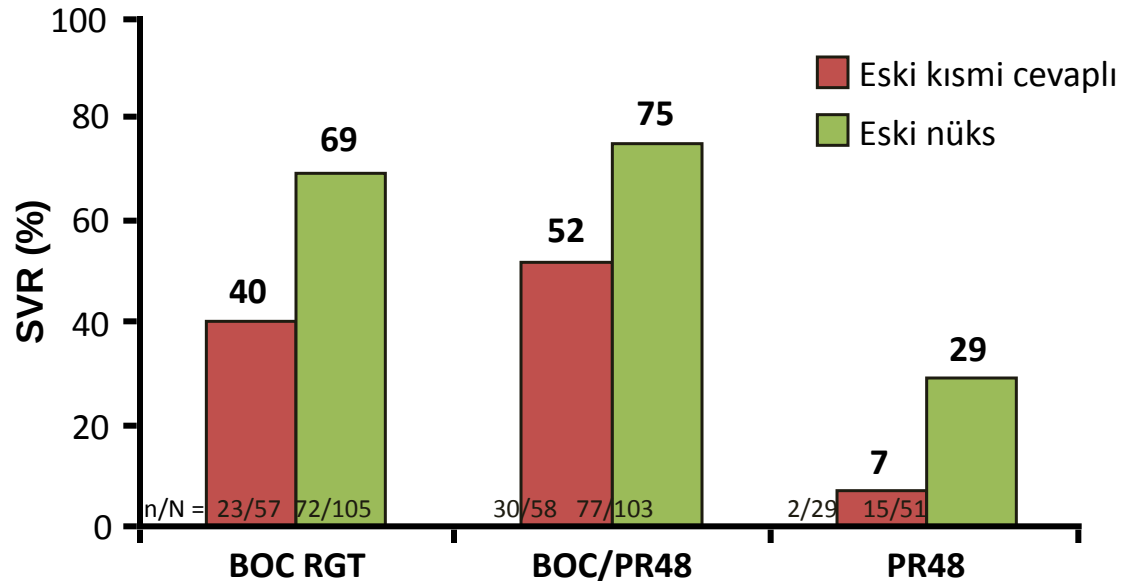
GT1 tedavi deneyimli hastalar



*BOC 800 mg TID, pegIFN alfa-2b 1.5 µg/kg/wk, ağırlığa göre RBV 600-1400 mg/day.

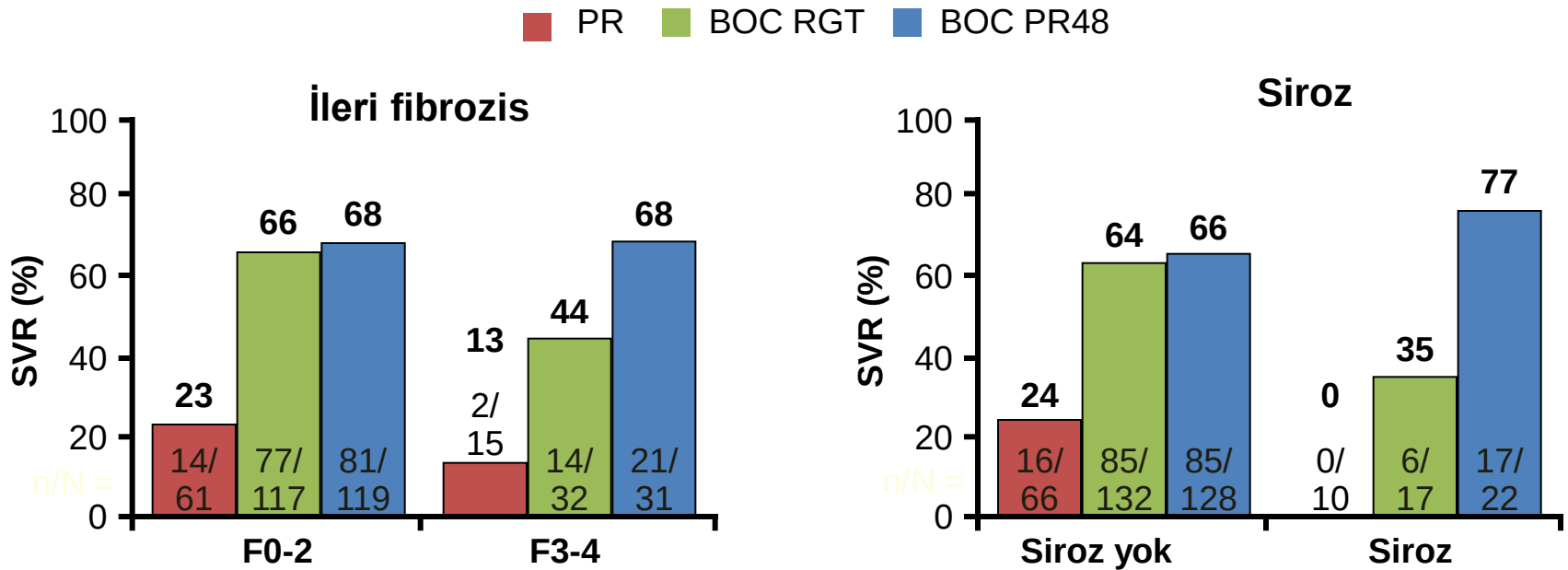
RESPOND-2: Boceprevir tedavisinde eski tedavi cevabına göre yeni SVR oranları

- Kalıcı viral cevap oranları (SVR) eskiden pegIFN/RBV alıp relaps olanlarda kısmi cevaplılardan daha yüksek bulunmuş (cevapsızlar çalışma dışı tutulmuş)
 - Her iki grupta (cevaba odaklı ve sürekli tedavi alan grup) tek başına pegIFN/RBV tedavisine göre cevap yüksek

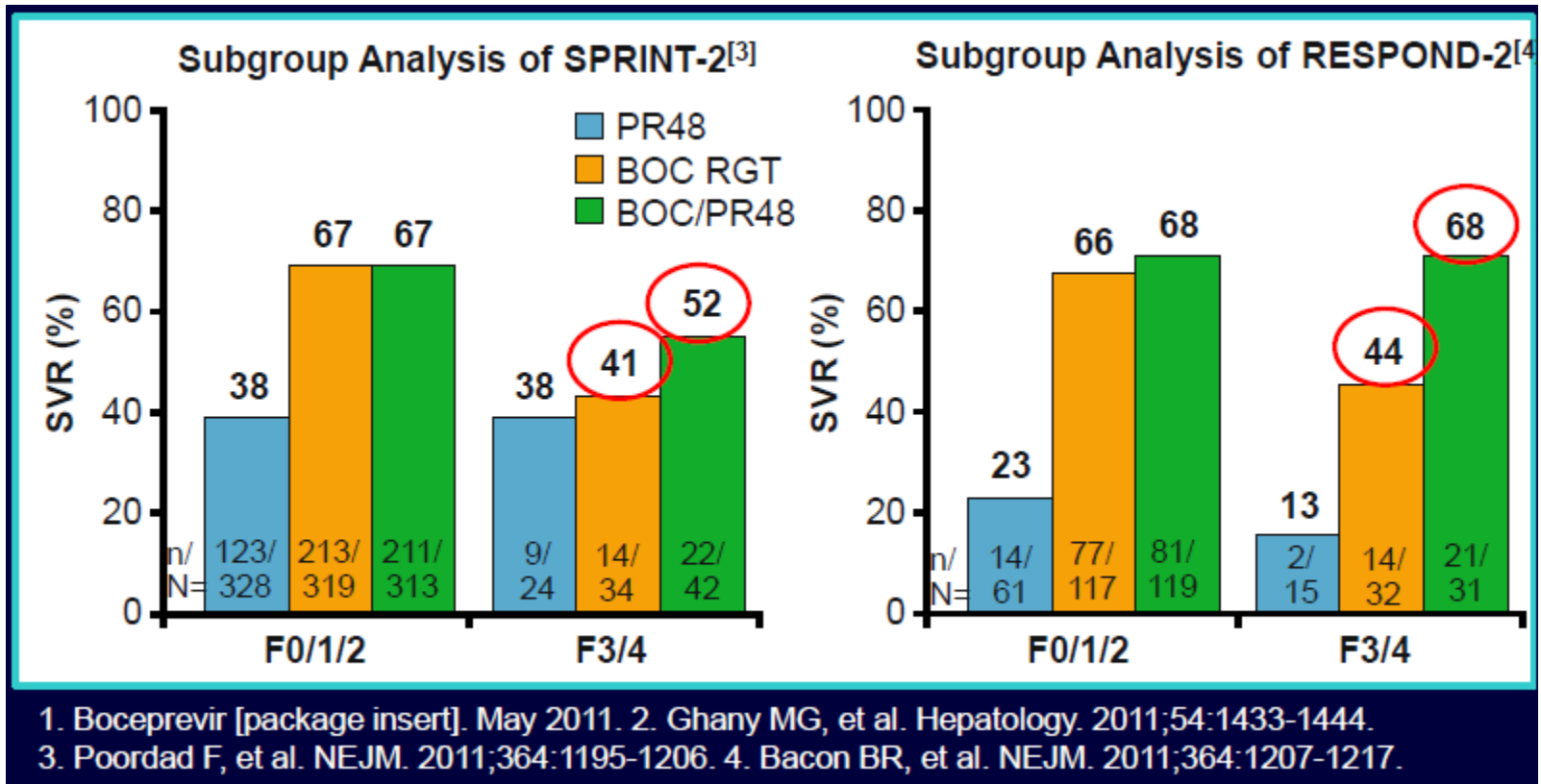


Tedavi deneyimli ileri fibrozlu ve sirozlu hastalar

- RESPOND-2 çalışması bulgularına dayanarak sirotiklerde cevaba göre tedavi yaklaşımı yerine sabit süreli tedavi önerilmektedir



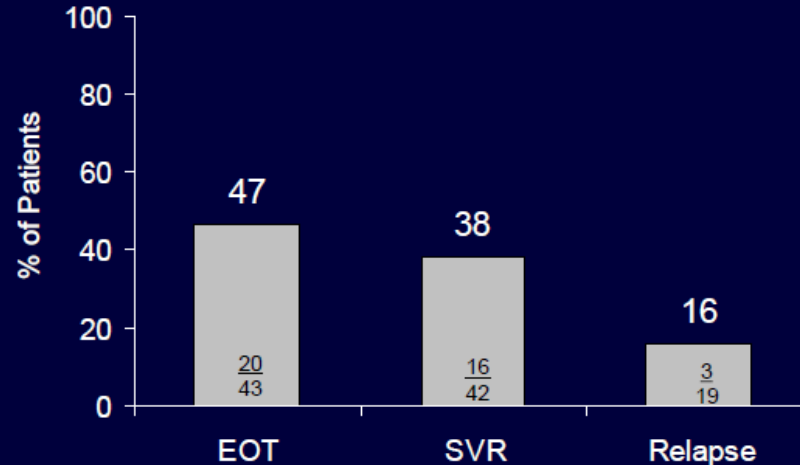
Sirotik hastalar 48 hafta tedavi almalı



PROVIDE çalışması

Eski PR tedavisine cevapsız hastalarda boseprevirin etkisi

Responses in Prior Null Responders*



*Of 48 prior Null Responders from SPRINT-2 and RESPOND-2, 3 discontinued during the 4-week lead-in phase, 2 are ongoing treatment (1 entering TW3, 1 entering TW18 of BOC/PR) and 1 is in follow-up phase

EOT = end of treatment.

SVR = sustained virologic response

Relapse = an undetectable HCV RNA level at EOT, but with a detectable HCV RNA level

-during the follow-up period

Vierling, et al. AASLD 2011

1st Global Workshop on HCV Therapy Advances // 9 - 10 December 2011, Madrid, Spain

Boceprevir ile kontrendike ilaçlar

İlaç sınıfı	Boceprevir ile kontrendike ^[1]
Alpha 1-adrenoreceptor antogonisti	Alfuzosin
Antikonvülzanlar	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
Antimikobakteriyeller	Rifampin
Ergo türevleri	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine
GIS motilite ilaçları	Cisapride
Bitkisel ürünler	<i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort)
HMG CoA reductase inhibitörleri	Lovastatin, simvastatin
Oral kontraseptifler	Drospirenone
Nöroleptik	Pimozide
PDE5 inhibitörü	Sildenafil veya adalafil pulmoner arteriel hipertansiyon için kullanıldığında
Sedatif / hipnotikler	Triazolam; oral midazolam

ESKİ TEDAVİYE VİROLOJİK CEVABI YETERSİZ HASTA

Kötü cevap göstergesi olan öngörü faktörlerini ve eski virolojik cevabını sapta

Önceden tedaviye cevapsız , parsiyel cevaplı veya relaps olan hastalar

Sirotik, önceki tedaviye cevapsız, diğer kötü prognoz göstergelerinin bulunması

Peg IFN-RBV ile 4 hafta öncü tedavi başla

Bekle, gör*

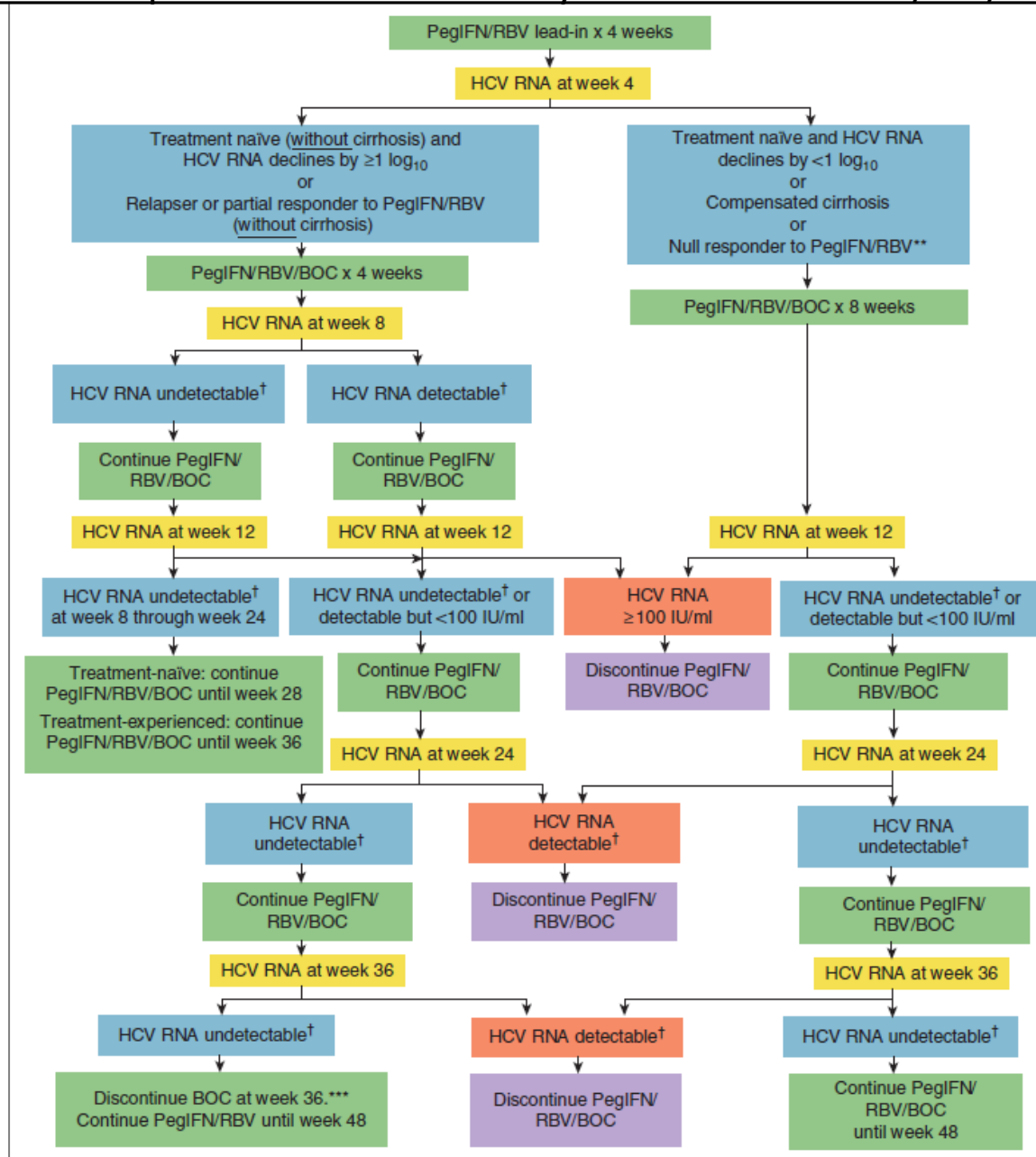
4. Haftada HCV RNA düşüşü $> 1 \log_{10}$

4. Haftada HCV RNA düşüşü $< 1 \log_{10}$

Boseprevir veya telaprevir içeren üçlü tedavi başla

Tedaviyi kesmeyi düşün*

Kronik HCV Genotip-1 naiv ve tedavi deneyimli hastalarda PEG/RIB/BOC tedavi şeması



Boseprevir tedavi şeması

BOSEPREVİR TEDAVİ SÜRELERİ						
Hasta tipi	İkili öncü tedavi Peg/Rib	8. Hafta RNA	24.Hafta RNA	Üçlü Tedavi Peg/Rib/Boc	İkili idame Peg/Rib	Toplam süre
Naiv	4 hafta 4 hafta	Neg Poz	Neg Neg	24 hafta 32 hafta	- 12 hafta	28 hafta 48 hafta
Eski relapslı veya kısmi cevaplı	4 hafta 4 hafta	Neg Poz	Neg Neg	32 hafta 32 hafta	- 12 hafta	36 hafta 48 hafta
Sirotikler	4 hafta		Neg	44 hafta		48 hafta
Eski cevapsızlar	Veri yok					

28 haftalık tedavi (4+24): Naiv hasta, 8,12 ve 24. hafta HCV RNA (-)

36 haftalık tedavi (4+32): Önceden kısmi cevaplı veya nükslü hastalar, 8,12 ve 24. hafta HCV RNA (-)

48 haftalık tedavi (4+32+12): Naiv, önceden kısmi cevaplı veya nükslü hastalar. 8.(+), 12 ve 24. HCV RNA(-)

48 haftalık tedavi (4+44): Sirotik hastalar ile öncü tedavi cevabı düşük (4. hafta HCV RNA <1Log10) olanlar

Tedaviyi durdurma kuralları: Eğer 12. haftada HCV RNA ≥ 100 IU/mL veya 24. haftada herhangi bir düzeyde pozitif ise tedavi işe yaramıyor anlamına geliyor. Tedavi esnasında HCV RNA'da sıçrama (en alt noktadan >1log10 artış) görülmesi..

Boseprevir kullanımı için öneriler*

- Cevaba göre değişken (RGT) tedavi süresi sirotik olmayan naive hastalara önerilir
- FDA ve EMA'nın eski nüks ve cevapsız olgular için farklı tavsiyeleri vardır
- Boseprevir eski cevapsız hastalara kullanılacaksa 48 hafta sabit süreli tedavi yapılmalıdır
- Eskiden tedavi almış ve naiv hastalarda 4 hafta ikili başlangıç tedavisinde HCV RNA'da $<1\log$ azalma varsa 4+44 hafta süreli tedavi verilmelidir
- Sirotik hastalarda sabit 48 hafta süreli tedavi uygundur

*CCO panel: A Practical Guide for the Use of Boceprevir and Telaprevir for the Treatment of Hepatitis C

Boseprevir içeren üçlü tedaviyi erken sonlandırma kuralları

- 12. haftada HCV RNA ≥ 100 IU/mL
- 24 haftada HCV RNA saptanır düzeyde ise pegIFN/RBV/BOC kesilir

Test yöntemi alt sınırı HCV-RNA ≤ 25 IU/mL ve HCV-RNA tespit eşiği 10-15 IU/mL olmalı.

Tedavi başarısızlığını ve direnç gelişimini önlemek adına kurallar

- PI (boseprevir) monoterapisi uygulanmaz
- IFN/RBV kesilirse, PI'de kesilir
- PI'lerinde doz azaltılması yapılmaz, tedavi kesilip tekrar başlanamaz
- Tedavi uyumunun önemi hastaya anlatılmalı
- PI'leri arasında birinden ötekine geçiş önerilmiyor
- Bir PI'ne yanıt yoksa diğeri kullanılmaz

Boceprevirle ilişkili yan etkiler

– Anemi

- RBV dozu ayarlanması (tedavi etkinliğini azaltmamış)
- Eritropoetin %43, transfüzyon %3
- SVR anemik hastalarda daha yüksek?

– Nötropeni, tat alma bozukluğu (Dysgeusia)

Yan etkiler , %	Boceprevir + PegIFN/RBV	PegIFN/RBV
Naiv hastalar	(n = 1225)	(n = 467)
▪ Anemi	50	30
▪ Nötropeni	25	19
▪ Tat bozukluğu	35	16
Eskiden tedavi almış hastalar	(n = 323)	(n = 80)
▪ Anemia	45	20
▪ Tat bozukluğu	44	11

Boseprevir tedavisinde anemi

- <10g/dl %49 (pegIFN/RBV tedavide %29)
- <8.5g/dl %9 ve %3'ü transfüzyon gerektirmiş
- Tedavi bitiminde reversibl
- Ciddi vakalar RBV 200mg basamaklı azaltılarak ve/veya eritropoietin(%44, kontrolde %24 kullanılmış) ile tedavi edilmiş
- RBV doz indirimi >eritrosit transfüzyonu >eritropoietin
- Anemi gelişenlerde SVR oranı yüksek olması RBV dozu azaltılanlarda da görülüyor
- SPRINT-2'de Boceprevir grubunda anemi nedeniyle tedavi bırakma oranı %2 dir
- Respond-2 'de YE nedeniyle 1, 2 ve 3. tedavi kollarındaki tedaviyi bırakma oranı sırasıyla %3, %8 ve %12dir.

Özel hasta gruplarında PI kullanımı

Güvenlik ve etkinliğin henüz belirlenmediği hasta grupları

- Organ transplante hastalar
- Son dönem karaciğer hastaları
- HIV ve/veya HBV koinfekte hastalar
- Pediatrik hastalar

Dekompanse sirozlular ile orta ve ağır karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh B veya C, skor ≥ 7) PI önerilmiyor

Anahtar mesajlar

- PI'lü üçlü tedavi GT1'de SVR'yi artırıyor
 - 63-75 % naivde
 - 69-83 % nüksde
 - 40-59 % kısmi cevaplılarda
 - 29-38 % cevapsızlarda
- Zorluklar
 - Yan etkiler
 - Direnç gelişimi
 - Tedaviye hasta uyumu
 - İlaç etkileşimleri

“Medicine is a science of uncertainty and an art of probability”



Sir William Osler

Tıp belirsizlik bilimi ve olasılık sanatıdır