

# **KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE YENİLER, DAHA YENİLER...**

Uz. Dr. Ali ASAN

# Gelişim Aşamasında Olan Antiviraller

## ◆ Interferonlar

- ◆ Pegileinterferon lambda 1a

## ◆ Aşılar

- ◆ B hücrelerini hedefleyenler

- ◆ T hücrelerini hedefleyenler

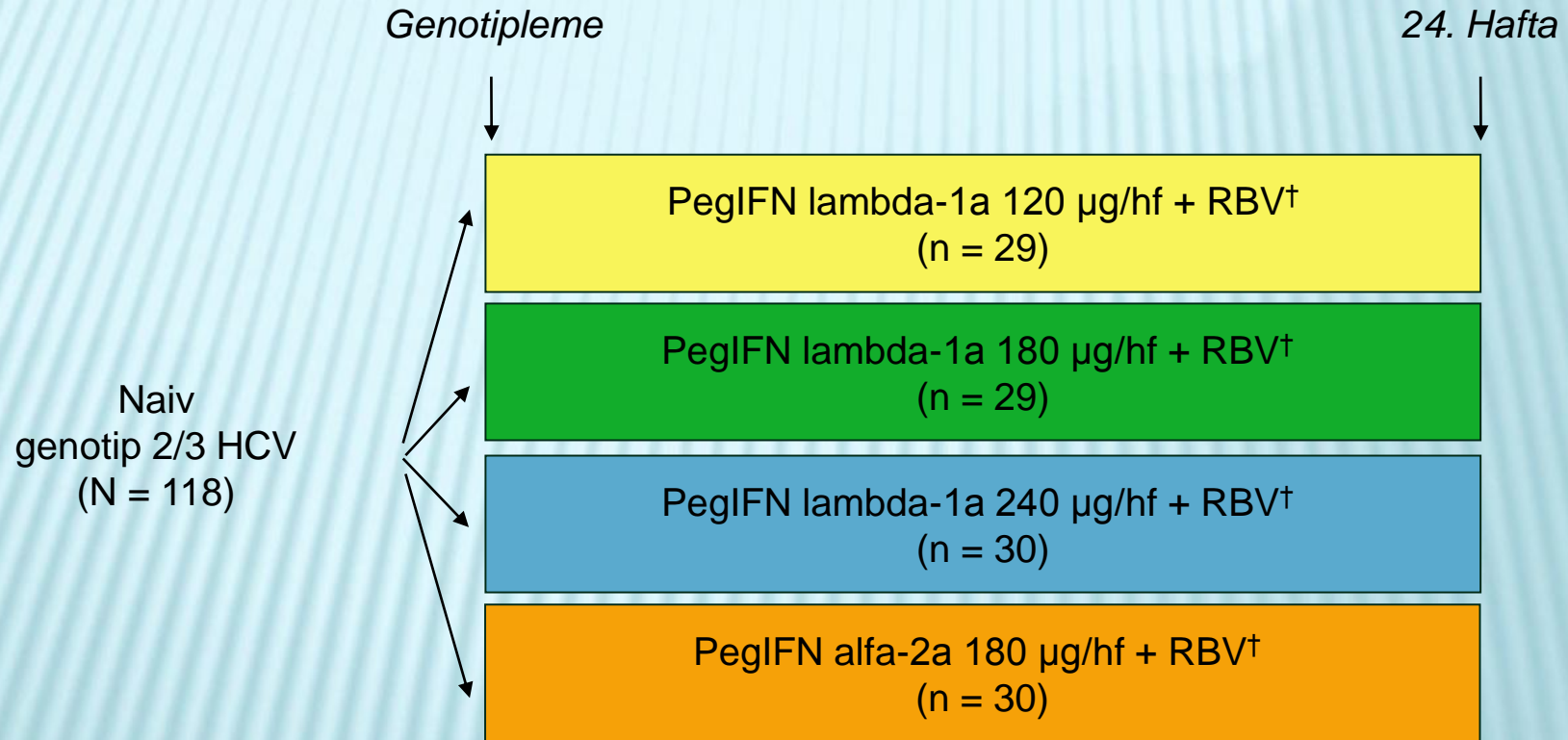
## ◆ Konağı hedefleyen ilaçlar

- ◆ Cyclophilin A inhibitörleri (Alisporivir)

- ◆ MicroRNA inhibitörleri (Miravirsen)

## ◆ Doğrudan etkili antiviraller

# EMERGE: Naiv GT 1-4 Hastaların PegIFN Lambda-1a , PegIFN alfa-2a ile Tedavisi



†RBV dozu GT2/3 hastalarında 800 mg/gün.

# EMERGE: Virolojik Yanıtlar

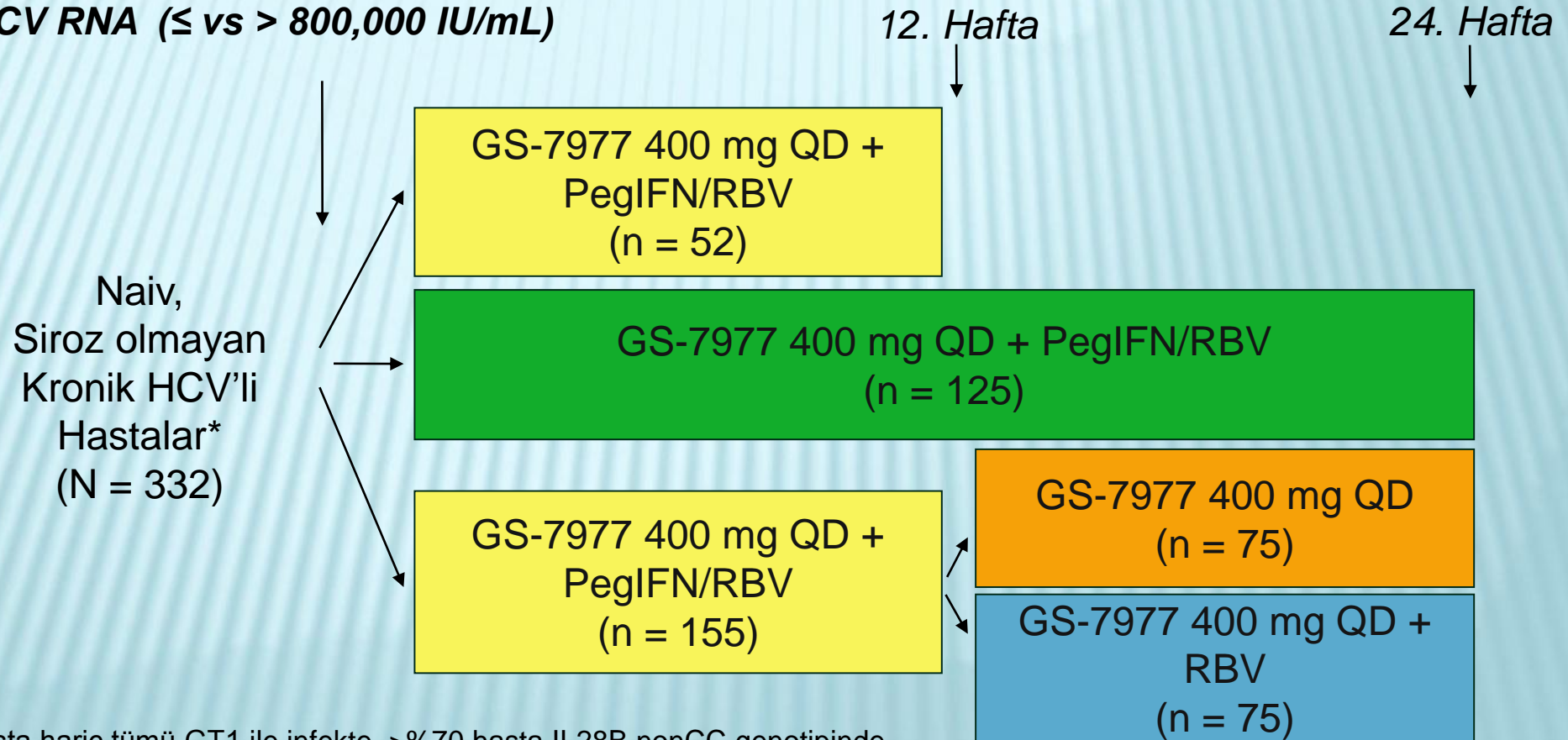
Virolojik Yanıt, %	Peginterferon lambda 1a 120µg/hafta (n=28)	Peginterferon lambda 1a 180µg/hafta (n=29)	Peginterferon lambda 1a 240µg/hafta (n=30)	Peginterferon alfa 2a 180µg/hafta (n=30)
RVR	44.8	75.9*	66.7*	30.0
cEVR	89.7	96.6	86.7	86.7
Genel SVR	65.5	75.9	60.0	53.3
Genotip 2	58.3 (n=12)	70.6 (n=17)	62.5 (n=16)	66.7 (n=15)
Genotip 3	31 (n=17)	34 (n=12)	32 (n=14)	40.0 (n=15)

# EMERGE: Yan Etkiler

Yan Etkiler, %	Peginterferon lambda 1a 180µg/hafta (n=29)	Peginterferon alfa 2a 180µg/hafta (n=30)
Hemoglobin < 10 g/dl	6.9	44.8
Ribavirin doz azaltılması	8.7	23.3
Nötrofil < 750/mm <sup>3</sup>	0	27.6
Platelet < 100.000/mm <sup>3</sup>	0	24.3
PegIF doz azaltılması	0	23.3
AST/ALT 5-10 kat artışı	6.9	10.3

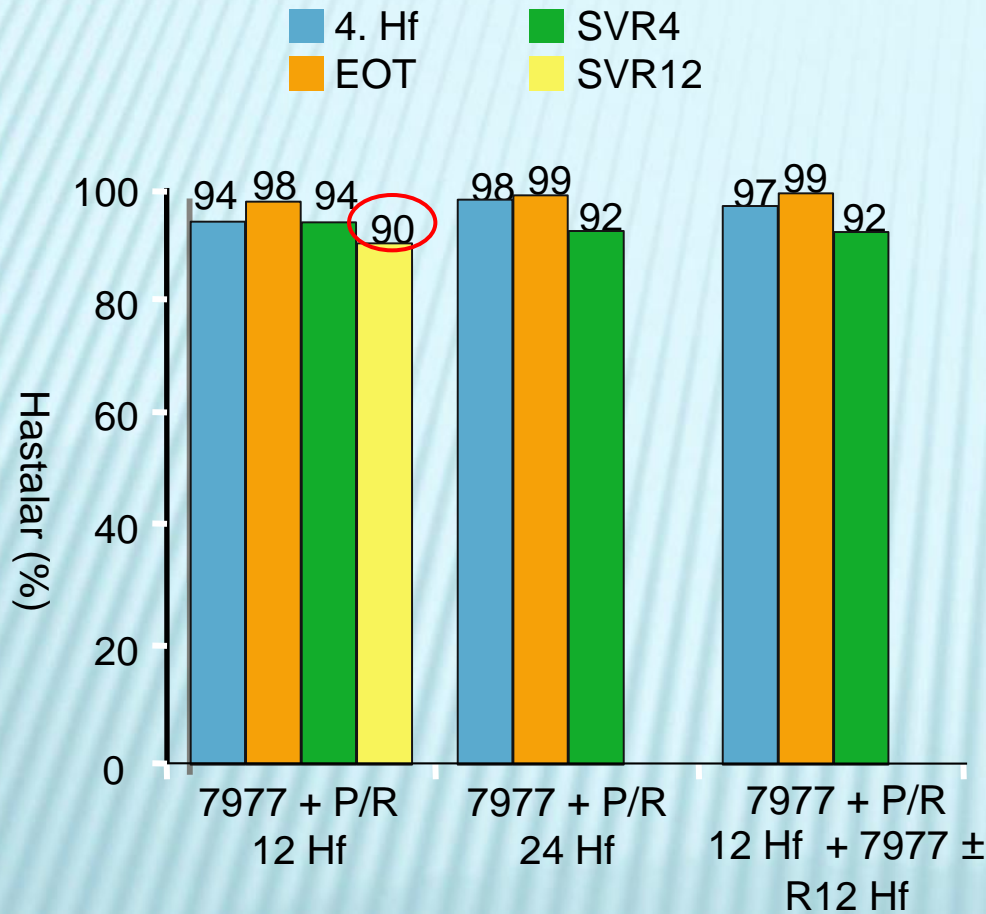
# ATOMIC: Naiv Hastalarda GS-7977 + PegIFN/RBV

**Randomizasyon (1:2:3)**  
**IL28B genotipi (CC vs non-CC) ve**  
**HCV RNA ( $\leq$  vs  $>$  800,000 IU/mL)**



\* 16 hasta hariç tümü GT1 ile infekte,  $>$ %70 hasta IL28B nonCC genotipinde

# ATOMIC: 12 Hafta GS-7977 + PegIFN/RBV ile Yüksek SVR Oranları

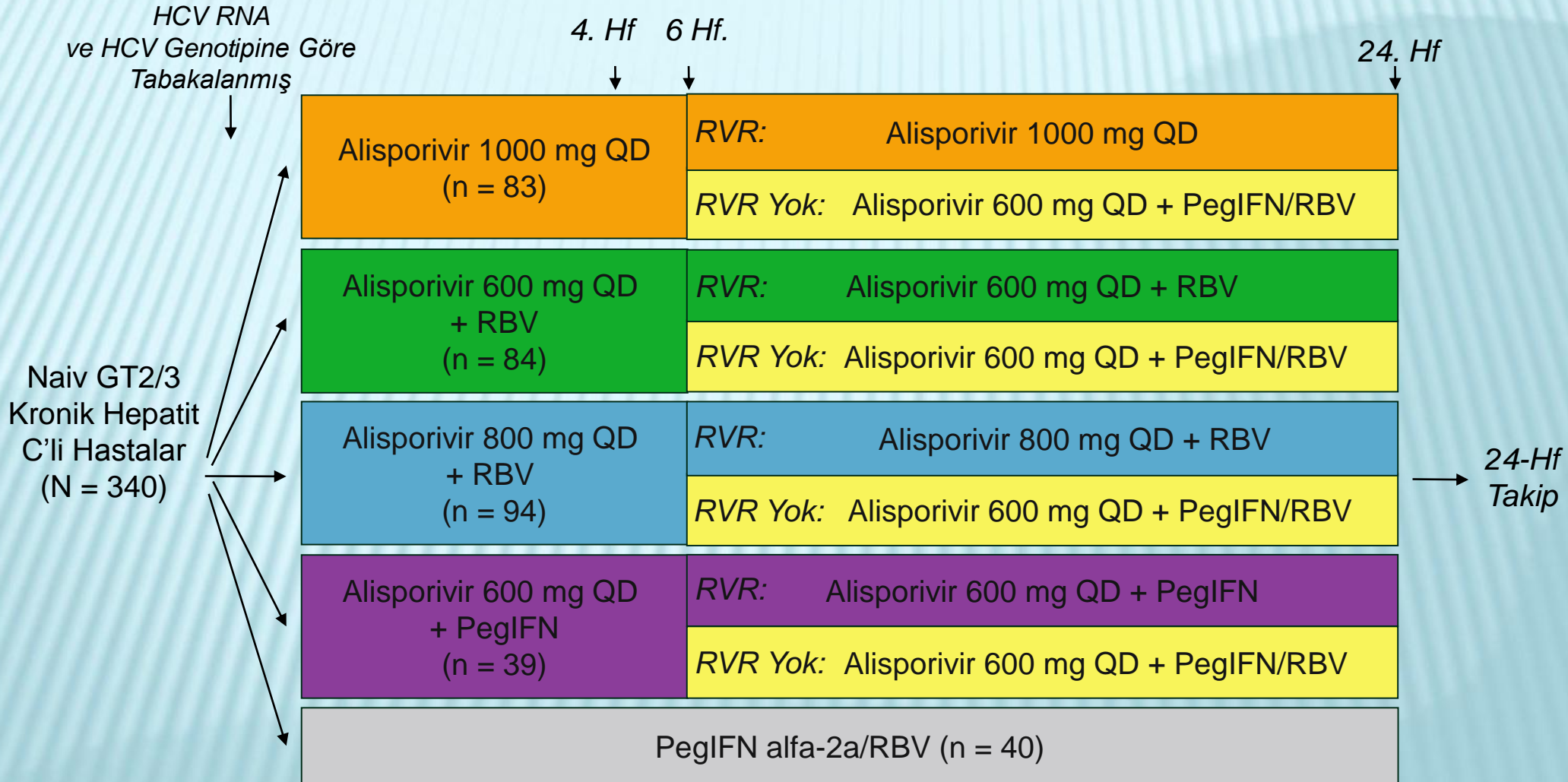


- Relaps nadir ve direnç henüz bildirilmemiş
- Relaps gelişen 4 hastada sekanslama sonrası S282T mutasyonu saptanmamış
- İnterferonla yapılan tedavilerde en kısa süreyi değerlendiriyor (12 Hf)
- Faz III çalışmasının sonuçları bekleniyor
- GS-7977 PegIFN/RBV ile kombinasyonda genel olarak iyi tolere edilmiş

Yan Etkiler, %	GS -7977 + P/R 12 Hf	GS -7977 + P/R 24 Hf	GS- 7977 + P/R 12 Hf GS-7977 ± R 12Hf
Ciddi Yan Etkiler	10	4	3
Tedaviyi kesme	8	12	4
Halsizlik	48	50	55
Baş Ağrısı	27	30	42
Bulantı	31	34	32
Ateş	35	12	17
Rash	13	20	25
Nötropeni	21	18	14
Anemi	12	23	21

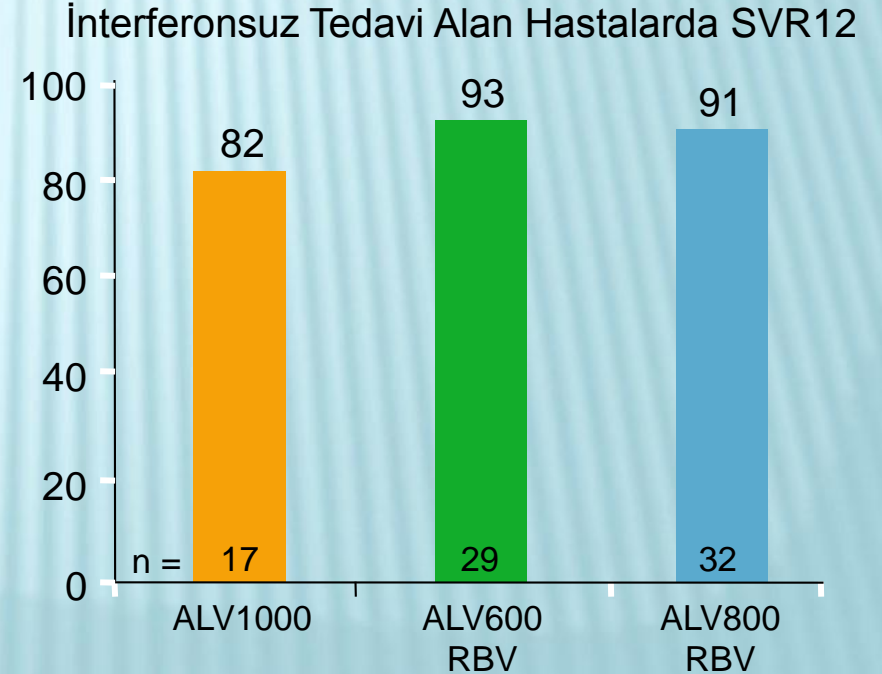
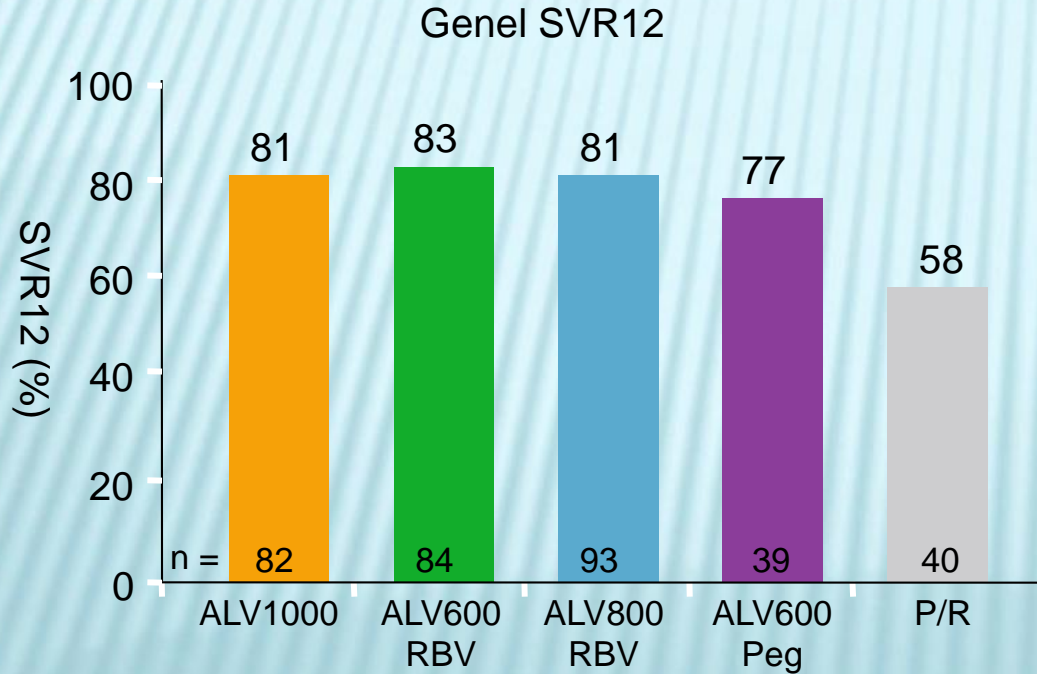


# VITAL-1: Naiv GT2/3 Hastalarında Alisporivir Tabanlı Tedavi



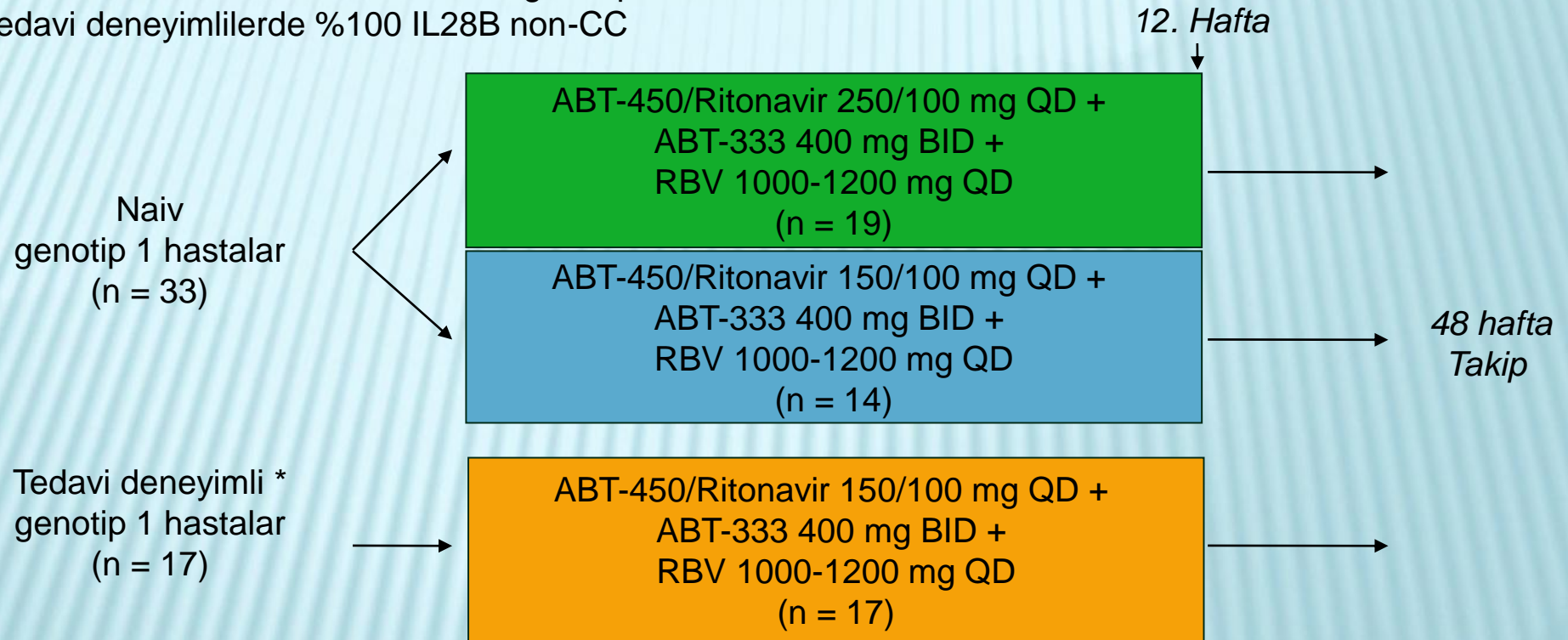
# VITAL-1: SVR12 Analizi

- İnterferonsuz alisporivir tabanlı tedavide yüksek SVR
- Hastaların %25'i PR'ye ihtiyaç duymadan tedaviyi tamamlamış
- Alisporivir çalışmaları pankreatit vakaları nedeniyle durdurulmuş (bir ölüm/1800 hasta)
- Yeni bir yaklaşım; monoterapi ile başlayıp yavaş virolojik yanıtlılarda tedaviye PR eklemek



# Co-Pilot: Naiv ve Tedavi Deneyimli GT1'li hastalarda 12 haftalık ABT-450/r + ABT-333 + RBV Tedavisi

Naiv hastaların %36-53'ü IL28B CC genotipi  
Tedavi deneyimlilerde %100 IL28B non-CC

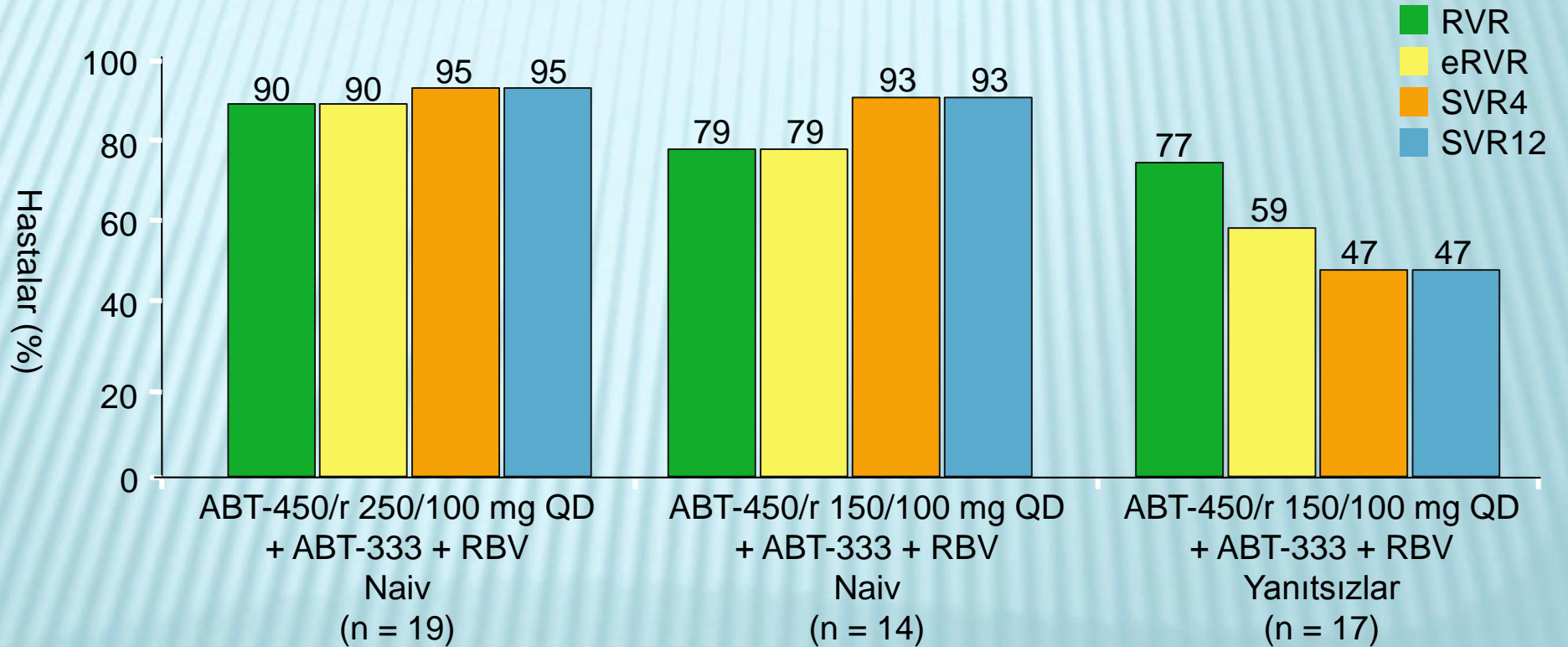


\*Daha önce yanıtızsız ;12.haftada HCV RNA < 2 log<sub>10</sub> azalma veya tedavi süresince HCV RNA'nın tespit edilebilir düzeyde olması

# Co-Pilot: Virolojik Sonuçlar

■ Naiv hastalarda SVR12 %94 ve tedavi deneyimli hastalarda SVR12 %47

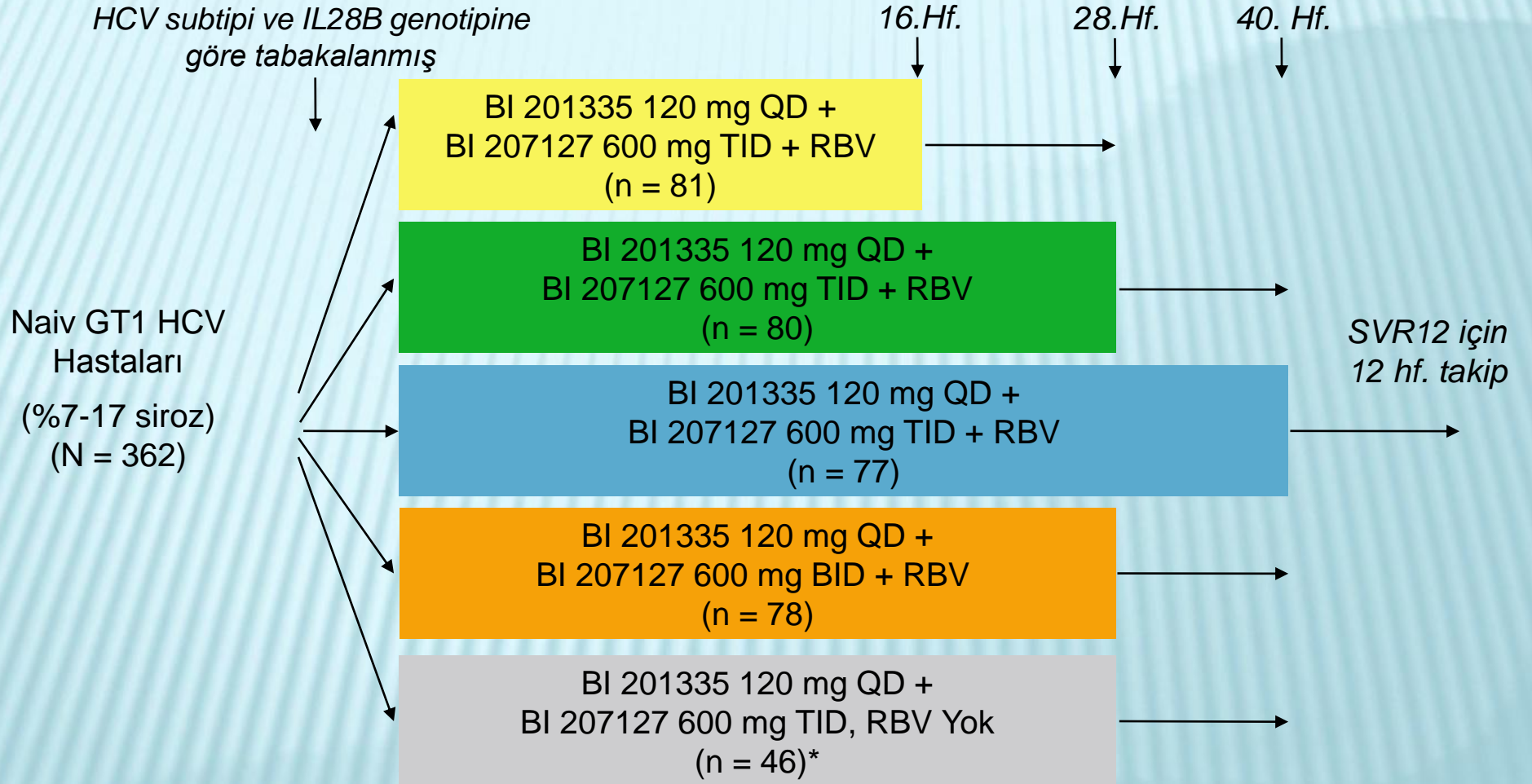
– Yanıtlar *IL28B* genotipinden bağımsız



# Co-Pilot: Yan Etkiler

Laboratuvar anomalileri, %	Naiv, ABT-450/r 250/100 + ABT-333 + RBV (n = 19)	Naiv, ABT-450/r 150/100 + ABT- 333 + RBV (n = 14)	Tedavi deneyimli, ABT-450/r 150/100 mg + ABT-333 + RBV (n = 17)
Total bilirubin $\geq$ 2x	15.8	21.4	0
Kreatin $\geq$ 1.5x	10.5	0	0
CrCl < 50 mL/dak	10.5	0	0
ALT $\geq$ 5 x	5.3	0	0

# SOUND-C2: Naiv GT1 Hastalarda BI 201335 + BI 207127 ± RBV

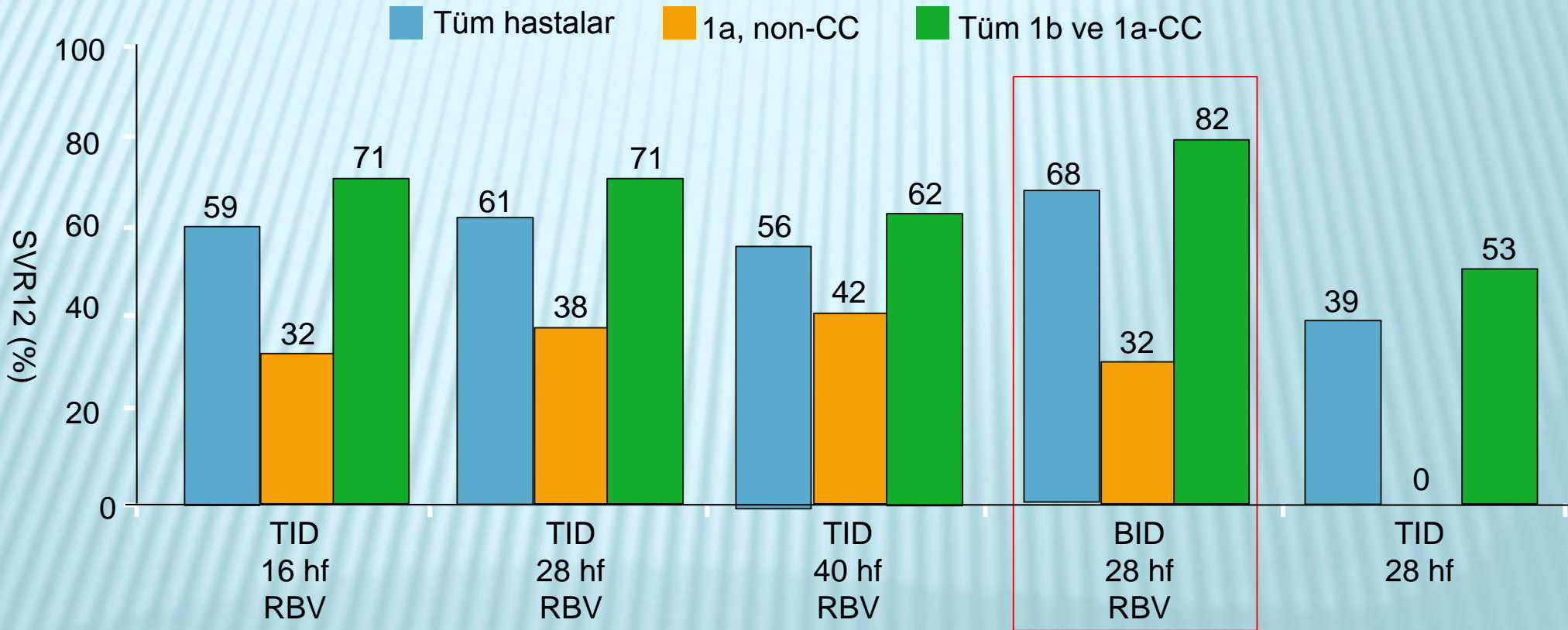


Kilo ayarlı RBV dozu (1000-1200 mg/gün).

\*Bu kolun randomizasyonu FDA tarafından RBV olmaması sebebiyle durdurulmuştur

# SOUND-C2: HCV Subgenotipi ve IL28B'ye Göre Etkinlik Analizi

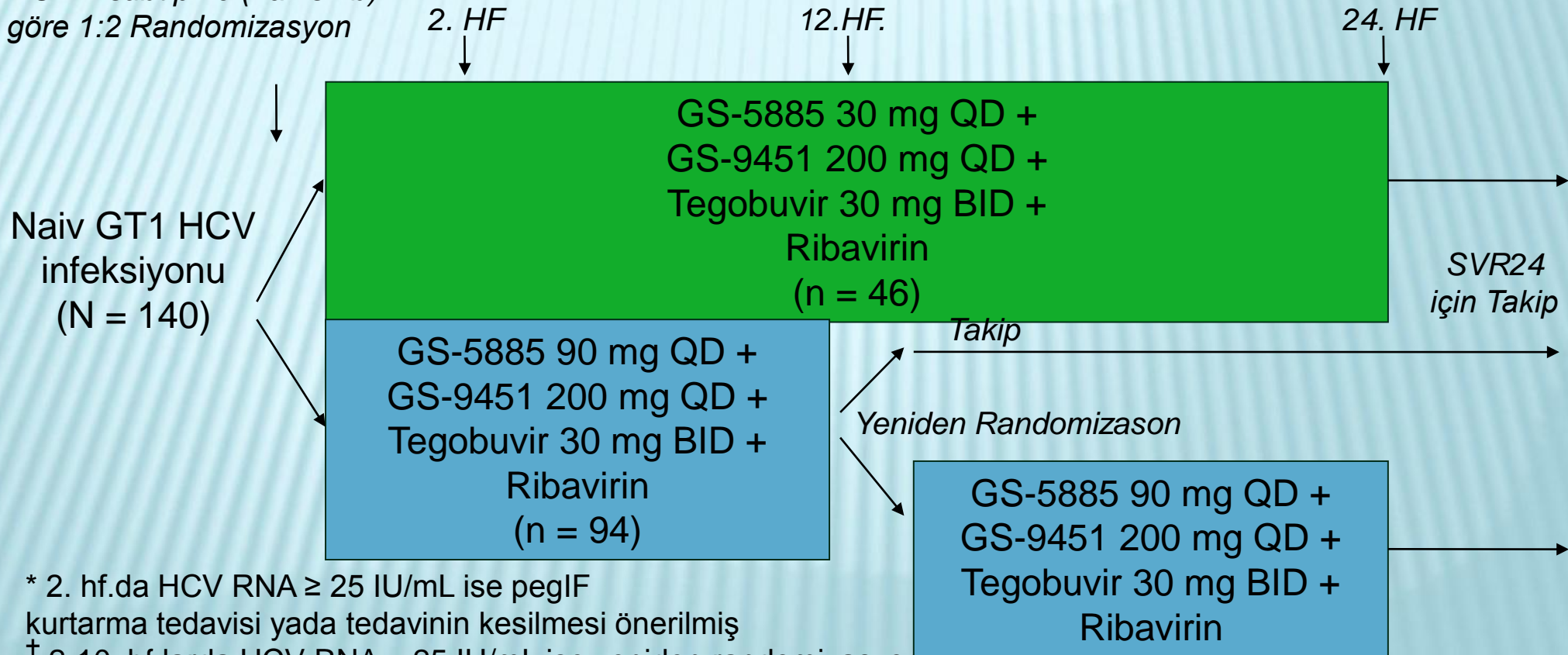
SVR IL28B ve HCV Subtipine göre SVR



# Naiv GT1 Hastalarda GS-5885, GS-9451, Tegobuvir, ve RBV Tedavisi

HCV RNA

( $\leq$  vs  $>$  800,000 IU/mL) ve  
HCV 1 subtipine (1a vs 1b)  
göre 1:2 Randomizasyon



\* 2. hf.da HCV RNA  $\geq$  25 IU/mL ise pegIF  
kurtarma tedavisi yada tedavinin kesilmesi önerilmiş

† 2-10. hf.larda HCV RNA  $<$  25 IU/mL ise yeniden randomizasyon

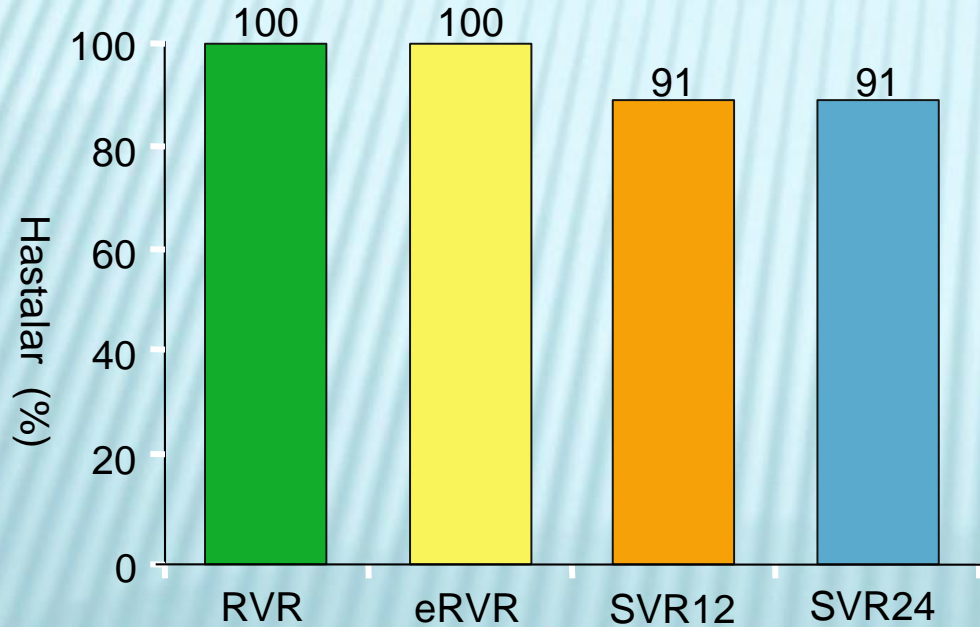


# Hepsi Oral 4 İlaçlı Tedavi: Virolojik Yanıt ve Breakthrough

- SVR, 12 hafta tedavi ile %81
- 24 hafta tedavi için veri toplanmaya devam ediyor
- Relaps ve breakthrough oranları *IL28B* CC'de non-CC genotipine göre ve GT1b'de 1a'ya göre daha düşük
- Breakthrough oranı %4-45 arasında
- Çoklu ilaç direncine bağlı
- GS-5885 dozu ve *IL28B* genotipinden etkileniyor
- Bu nedenle GT1 hastalarında uygun değil gibi
- Pansitopeni riski nedeniyle FDA Tegobuvir içeren kollara onay vermiyor

# Pilot: Naiv, GT1, IL28B CC hastalarında ABT-450/r + ABT-072 + RBV

■ 12 Hafta süreyle ABT-450/r 150/100 mg QD + ABT-072 400 mg QD + RBV 1000-1200 mg/gün



■ Tedavi sonrası 2 hastada relaps

– 12.haftadaki relaps; direnç sadece proteazda

– Sekanslanan klonların %36'sında D168V varyantı

– 36.haftadaki geç relaps, sadece polimerazda

– Sekanslanan klonların %99'unda Y448H varyantı

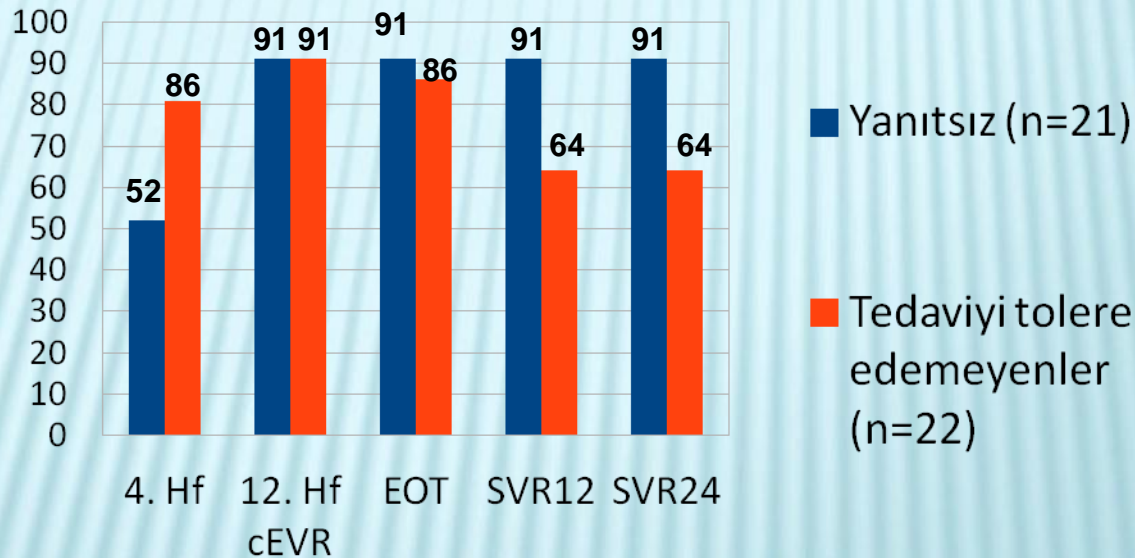
– Hasta sayısının az olması ve seçilmiş gruplarda yapılması çalışmanın zayıf yönleri

# Yanıtsız veya Tedaviyi Tolere Edemeyen GT1b Hastalarda Daclatasvir+Asunaprevir

Daclatasvir 60 mg QD + asunaprevir 200 mg BID24 Hafta (N = 43)

–10 hasta asunaprevir 600 mg BID almış

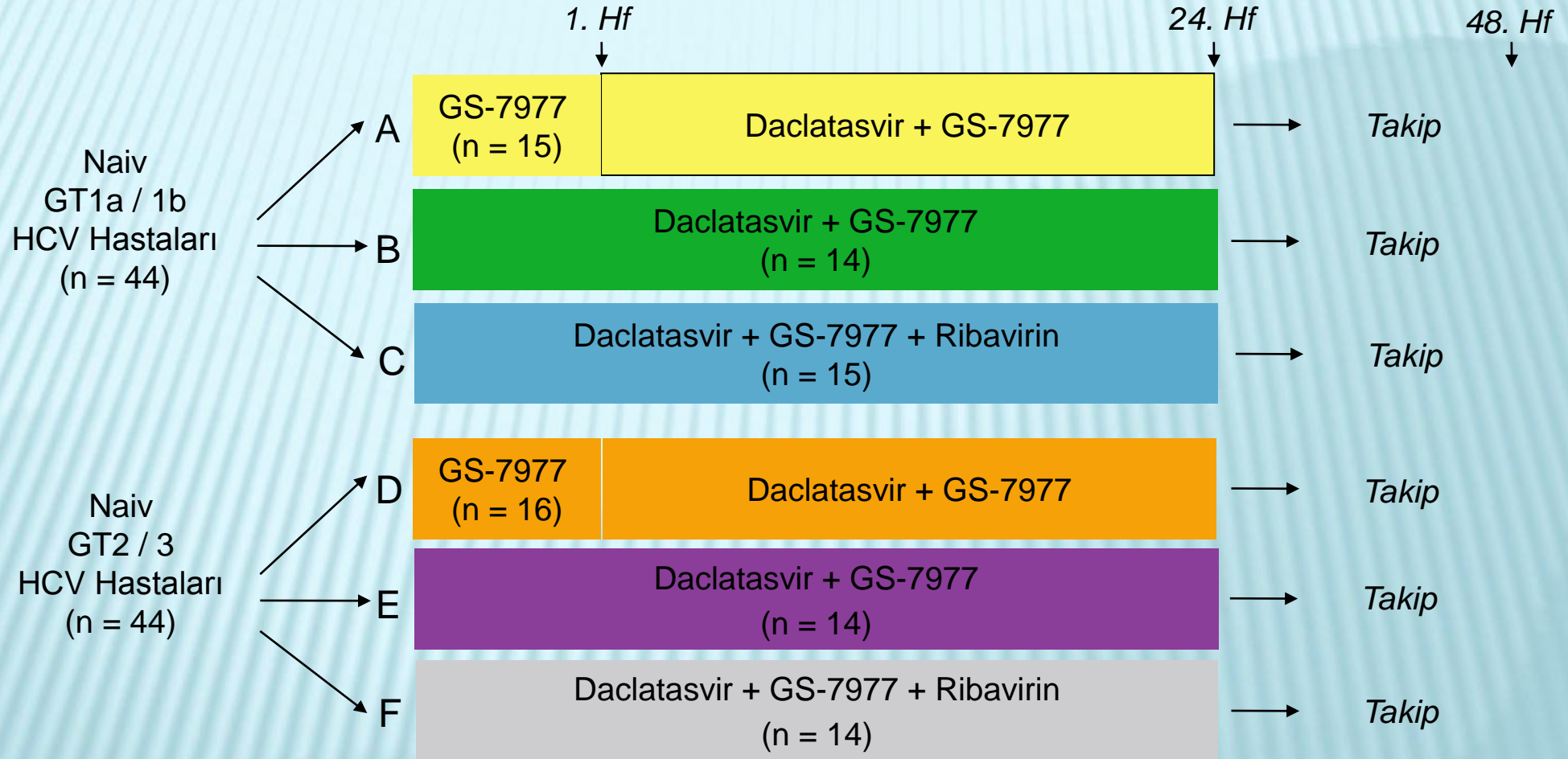
■ Virolojik breakthrough (%7.0) veya relaps (%9.3) gelişen hastalarda daclatasvir ve asunaprevir plazma konsantrasyonu düşük tespit edilmiş



# Yan Etkiler

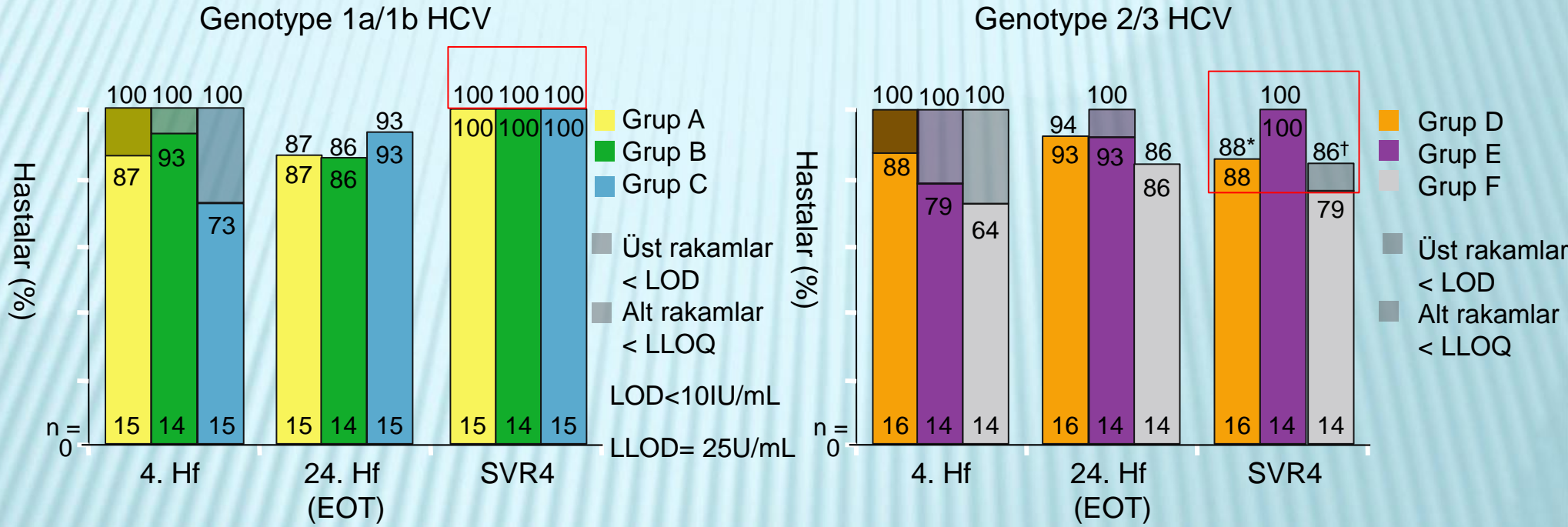
Yan Etkiler, %	Önceki Tedavisine Yanıtsız n=21	Önceki Tedaviye İntolerans n=22
Nazofarenjit	39	36
Baş Ağrısı	38	27
Diyare	43	9
ALT Artışı	29	27
AST Artışı	29	16

# AI444-040: Naiv Hastalarda Daclatasvir + GS-7977 ± RBV



GS-7977 400 mg QD. Daclatasvir 60 mg QD.  
RBV GT1 'de 1000 -1200 mg/gün, GT 2/3 için 800 mg/gün

# Daclatasvir + GS-7977 ± RBV: Genotipe Göre Etkinlik Analizi



Kombinasyon çok potent görünüyor  
Ribavirin virolojik yanıt oranını arttırmıyor  
Virolojik yanıt IL28B genotipinden bağımsız

\*1 hastaya pegIFN-alfa/RBV eklenmiş , 1 hastada tedavi kesildikten 4 hafta sonra relaps gelişmiş  
†2 hasta takibi bırakmış (12 ve 24 hafta vizitlerinden sonra)

<b>Yan Etkiler, %</b>	<b>GS -7977 Lead in + Daclatasvir Genotip 1,2,3 (N=31)</b>	<b>GS -7977 + Daclatasvir Genotip 1,2,3 (N=28)</b>	<b>GS- 7977 + Daclatasvir + Ribavirin (N=29)</b>
Ciddi Yan Etkiler	6	18	10
Tedaviyi kesme	0	4	4
Halsizlik	26	50	31
Baş Ağrısı	16	29	31
Bulantı	16	32	28
Anksiyete	10	7	14
Anemi	0	0	21
Düşük fosfor	0	4	3
Glukoz artışı	0	0	4

# Yeni Antivirallerin Klinik Özellikleri

	DAA					HTA
	NS3*	NS3 <sup>†</sup>	NS5A	Nuc NS5B	Nonnuc NS5B	CYP
Direnç Genotiplere etki	●	●	●	●	●	●
Etkinlik	●	●	●	●	●	●
Yan Etkiler	●	●	●	●	●	●

● İyi Profil   ● Orta Profil   ● Kötü Profil

\*Birinci jenerasyon  
+ İkinci jenerasyon



# Özet

- ◆ Özellikle genotip 1 HCV tedavisinde gelişme
- ◆ Polimeraz inhibitörleri, intraselüler proteinleri hedefleyen ilaçlar umut vaadediyor
- ◆ Önümüzdeki beş yılda tüm hastalara kür !!!
- ◆ Oral antivirallerin kombinasyonu