



Hepatit C Tedavisinde Güncel Tedavi

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 %3 2a
- %76 1b %1 2b
- %4 1c %1 3a
- %1 1a/1b %2 4a
- %1 1b/1c %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

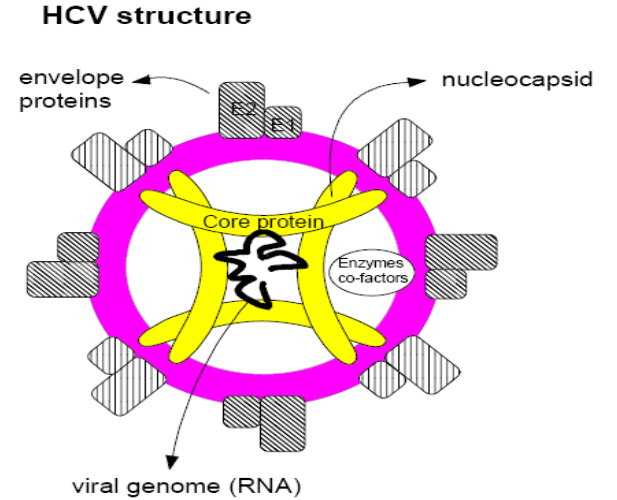


HCV replikasyonu

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



Yapısal
proteinler

NS3 proteaz
NS3 helikaz

RNA
polimeraz

3'-UTR



5'-UTR

Proteaz inhibitörleri

Telaprevir (Incivo, Incivek) ve boseprevir (Victrelis) FDA tarafından Mayıs 2011’de kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun 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 nükleusuna uğramaz

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



Pegile interferon alfa

+

Ribavirin

Timozin

Boseprevir

Albümin-İFN-alfa

Telaprevir

Viramidin

Faz III

Debio 25

Lokteron

A-831

R1626

KPE02001003

Oglufavid

Faz II

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

BI-210335

NIM811

EMZ702

IPH-1101

BIT225

DA-3021

GS9190

BMS-650032

JTK-652

MK7009

RE-868554

MK-3281

İTMN 191

BMS-791325

VBV-376

Infradur

İL-29

ANA598

Amarillo

Belerofon

VCH-916

EGS21

Faz III

ADVANCE ve ILLUMINATE alışmaları: 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*
- *Hızlı ve uzamış 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

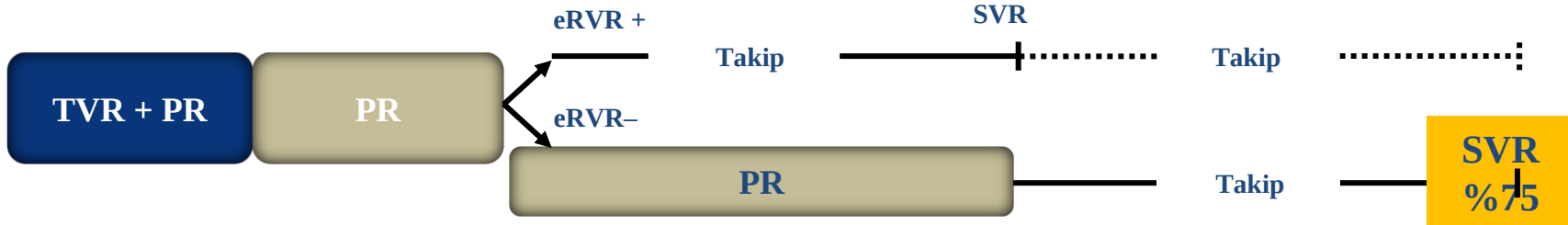


ADVANCE

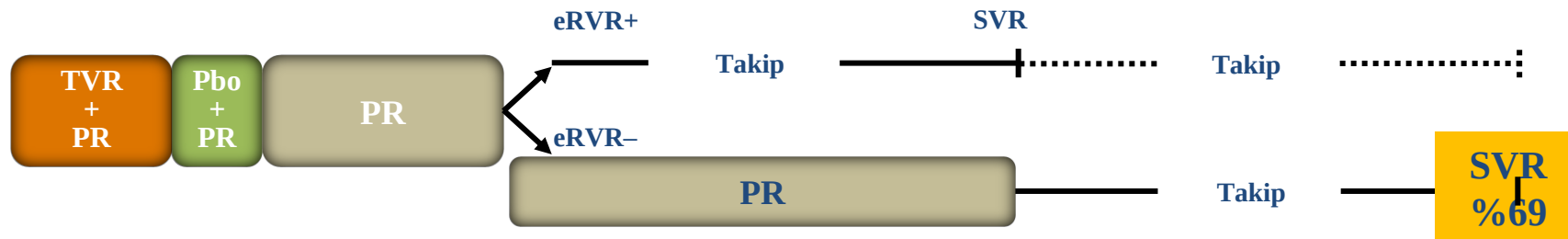
**PR48
(kontrol)
(n=361)**



**T12PR
(n=363)**

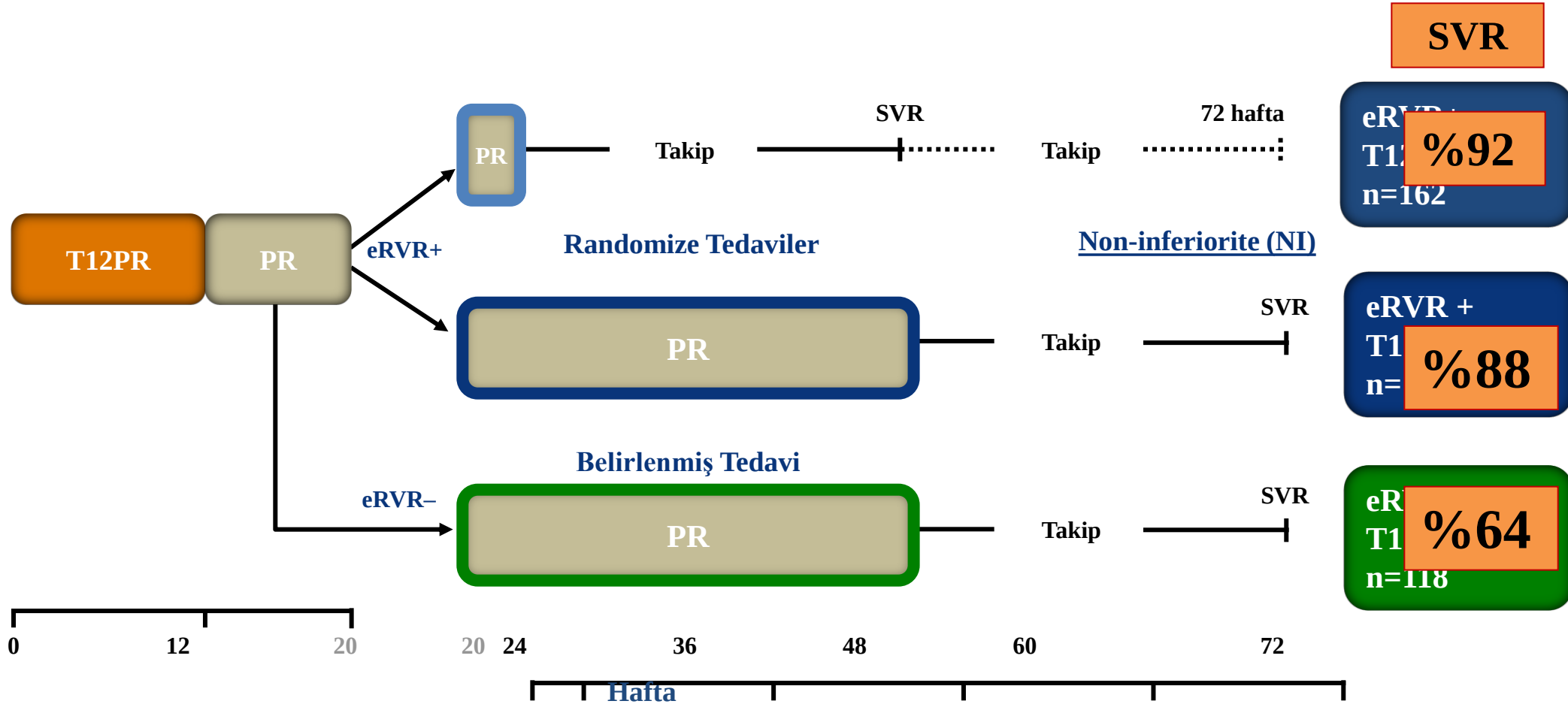


**T8PR*
(n=364)**



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

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.

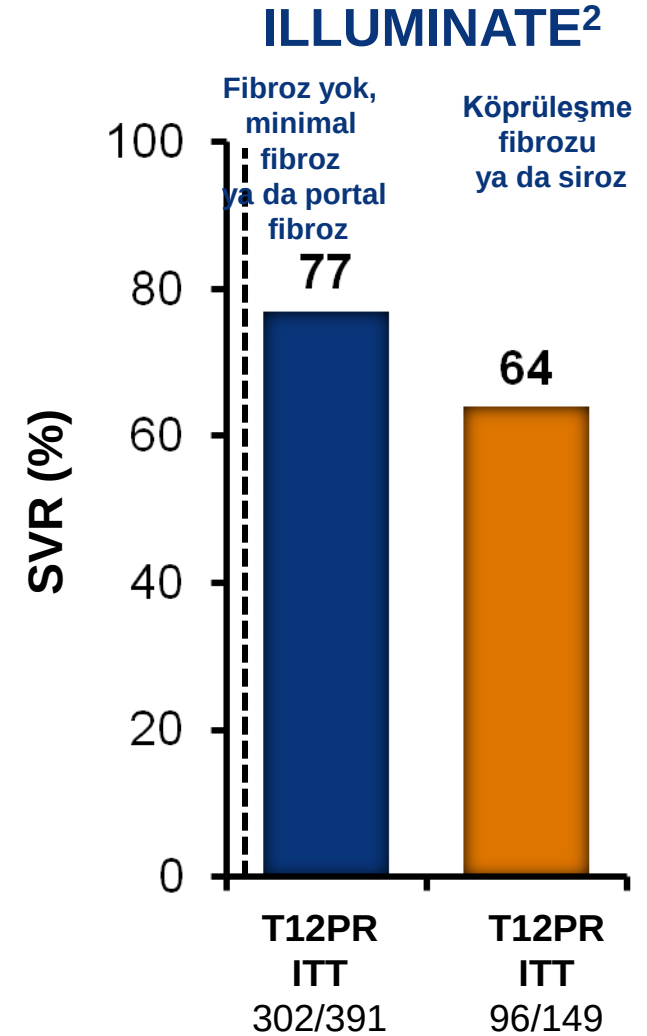
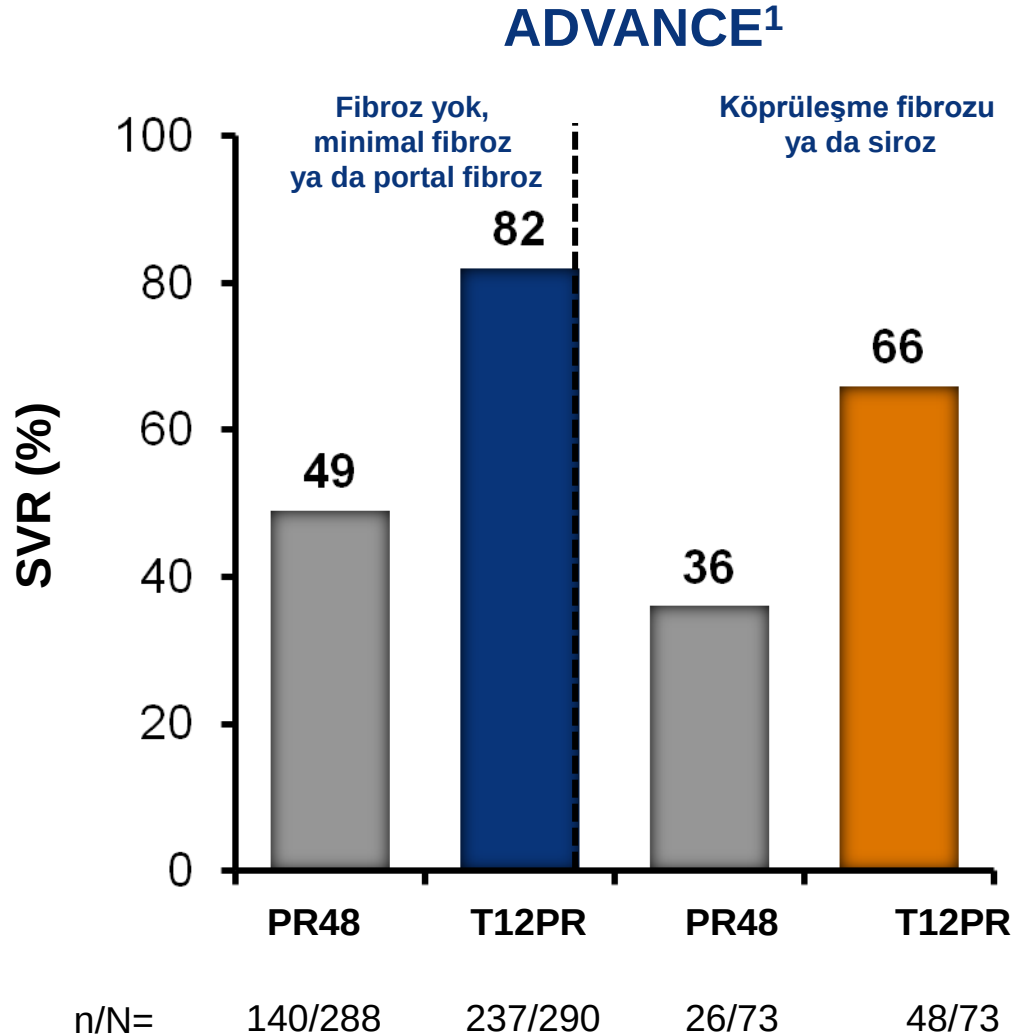
Telaprevir çalışmalarına ilişkin toplu veriler yalnızca T12PR ve PR kollarını kapsamaktadır.¹

*Medyan; ‡ortalama; **geometrik ortalama

1. Sherman KE, et al. CROI 2011. Abstract 957

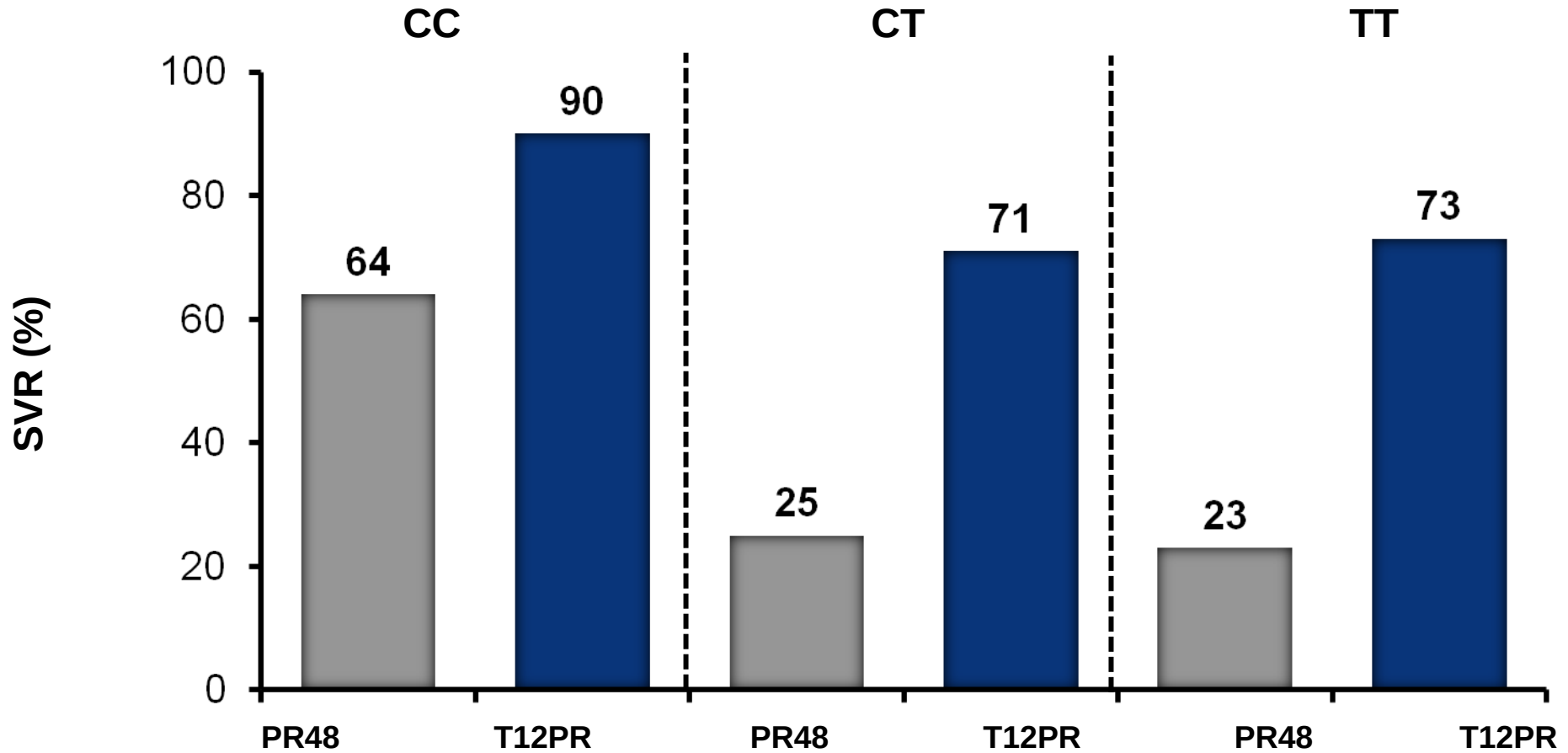
2. Poordad F, et al. N Engl J Med 2011;364:1195–206

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



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

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.

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. Desmond¹ and A. J. Thompson^{1,2,3} ¹Department of Gastroenterology, St. Vincent's Hospital, University of Melbourne, Fitzroy, Victoria, Australia; ²Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, North Melbourne, Vic., Australia; and ³Department 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?

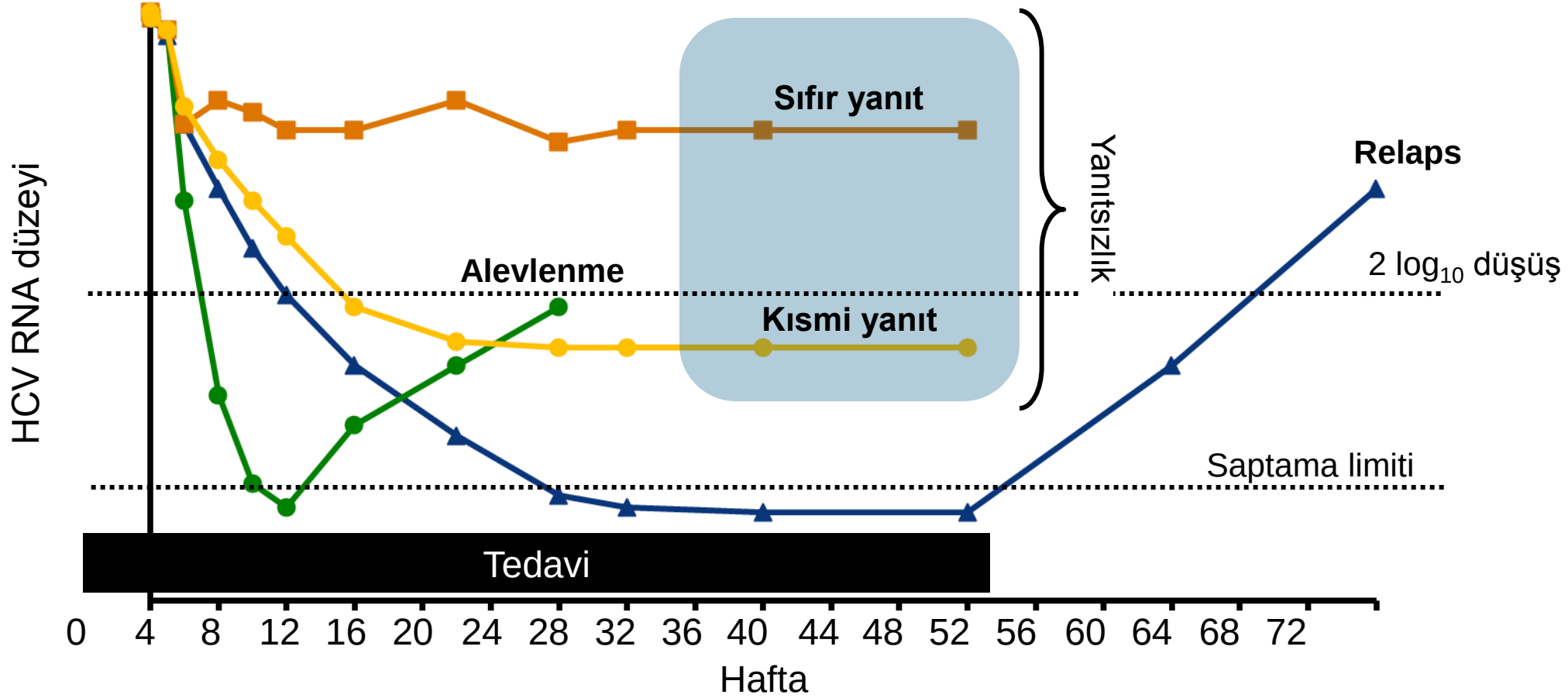
Naif hastada tedavi protokolü

- 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

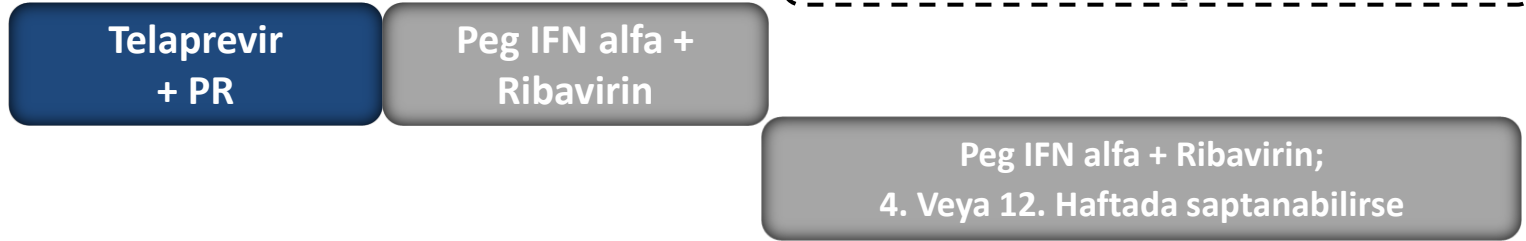
- Telaprevir ve boseprevir genotip 1 mono infekte hastalar için onay almış durumda; diğer genotipler ikili tedaviye devam
- IL28B genotip 1 ve 4 için tedavi sonucunu öngörebiliyor
- Genotip 2 ve 3 daha fazla interferon duyarlı oldukları için IL28B sonuçları cevapla daha az ilişkili bulunmuş
- Ancak eğer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

Önceki Pegile IFN/RBV tedavisinde başarısızlık tanımları

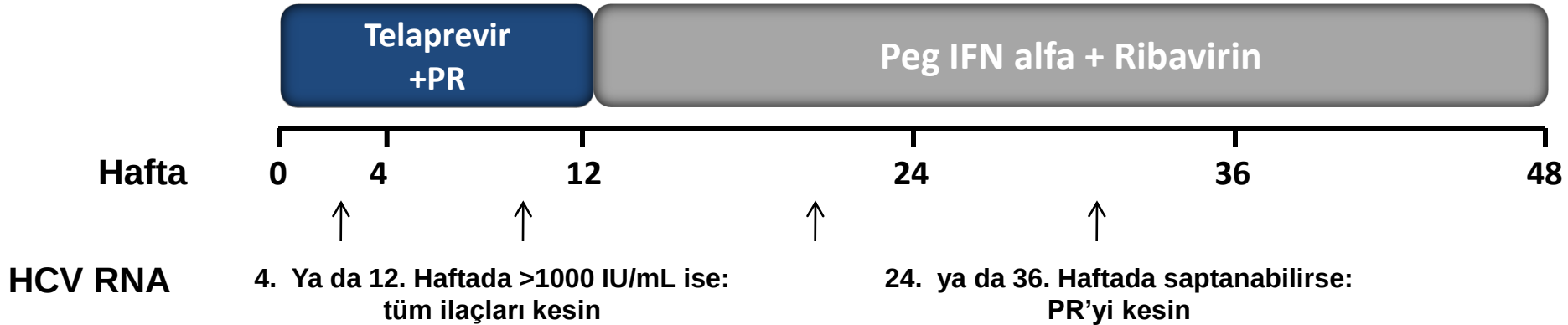


Genotip 1 HCV ile infekte hastalarda telaprevir rejimi: önceden tedavi başarısızlığı gözlenen hastalar

Önceden relaps gözlenen sirozsuz hastalar



Önceden kısmi ve sıfır yanıt verenler



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.

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/PR4 8	%9
Peg-IFN/RBV	ADVANCE ¹	PR48	%26
	SPRINT-2 ²		%22

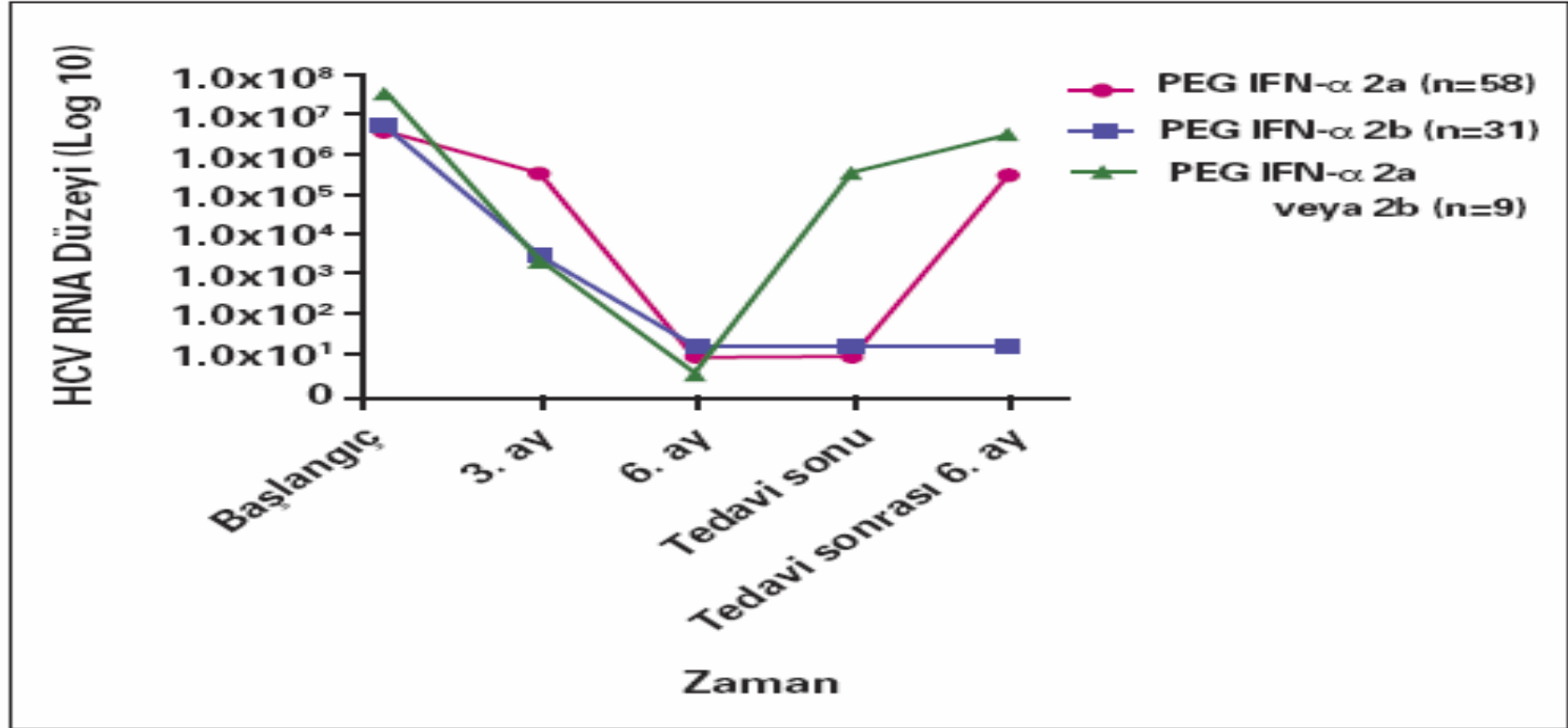
Kronik Hepatit C Hastalarının Beş Yıllık Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

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

Sıla Akhan¹, Aynur Aynioğlu¹, Elif Sargın¹, Murat Sayan²

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, PCR Ünitesi, Kocaeli, Türkiye



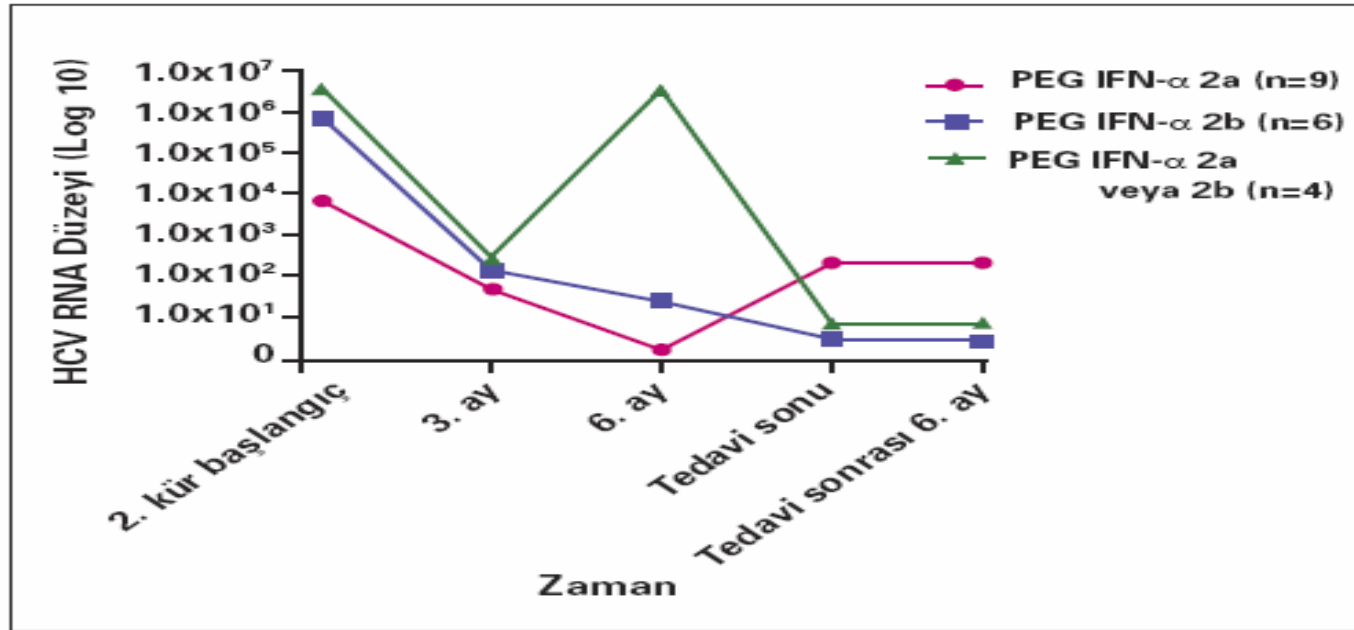
Şekil 1. Üç hasta grubunda elde edilen tedavi yanıtlarının HCV RNA düzeylerine göre karşılaştırılması.



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” oluşturmamayan hasta sayısı pegile interferon alfa 2a ile 21 hasta (%36), 2b ile ise 9 hastadır (%29)

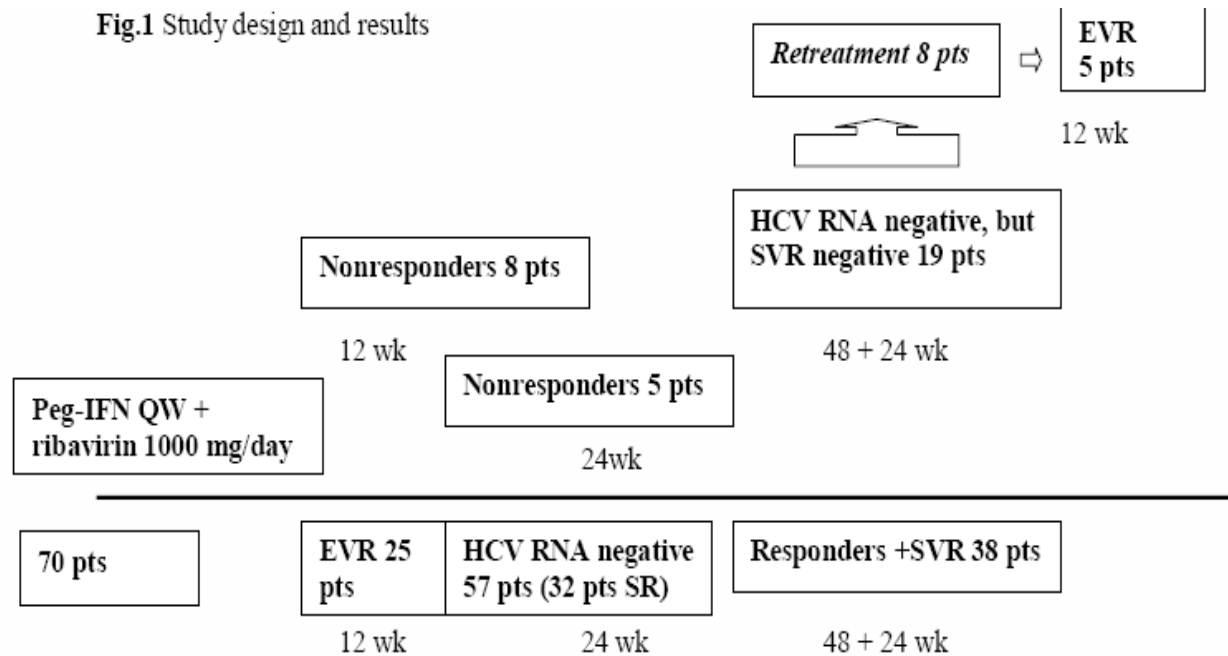


Şekil 2. Nüks eden olgularda ikinci kürle elde edilen tedavi yanıtlarının HCV RNA düzeylerine göre karşılaştırılması.



Pegile interferon + ribavirin ikinci tedavi sonuçları

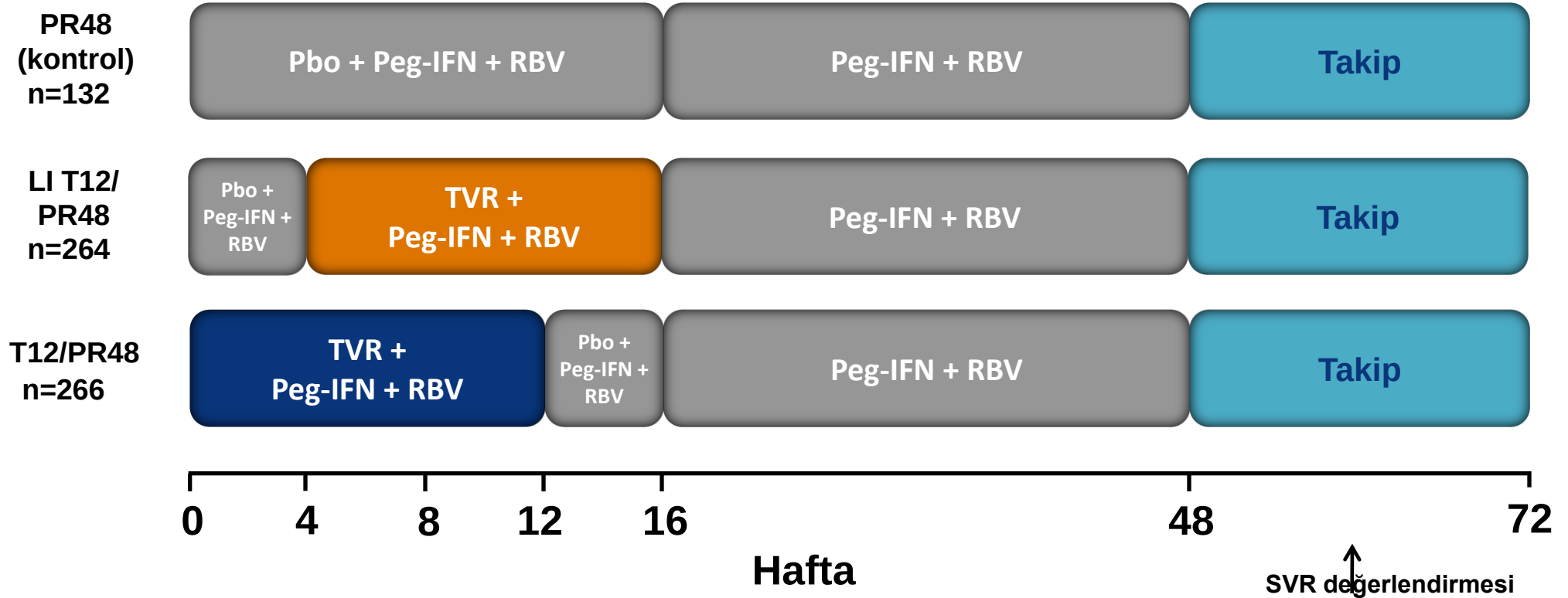
Fig.1 Study design and results



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

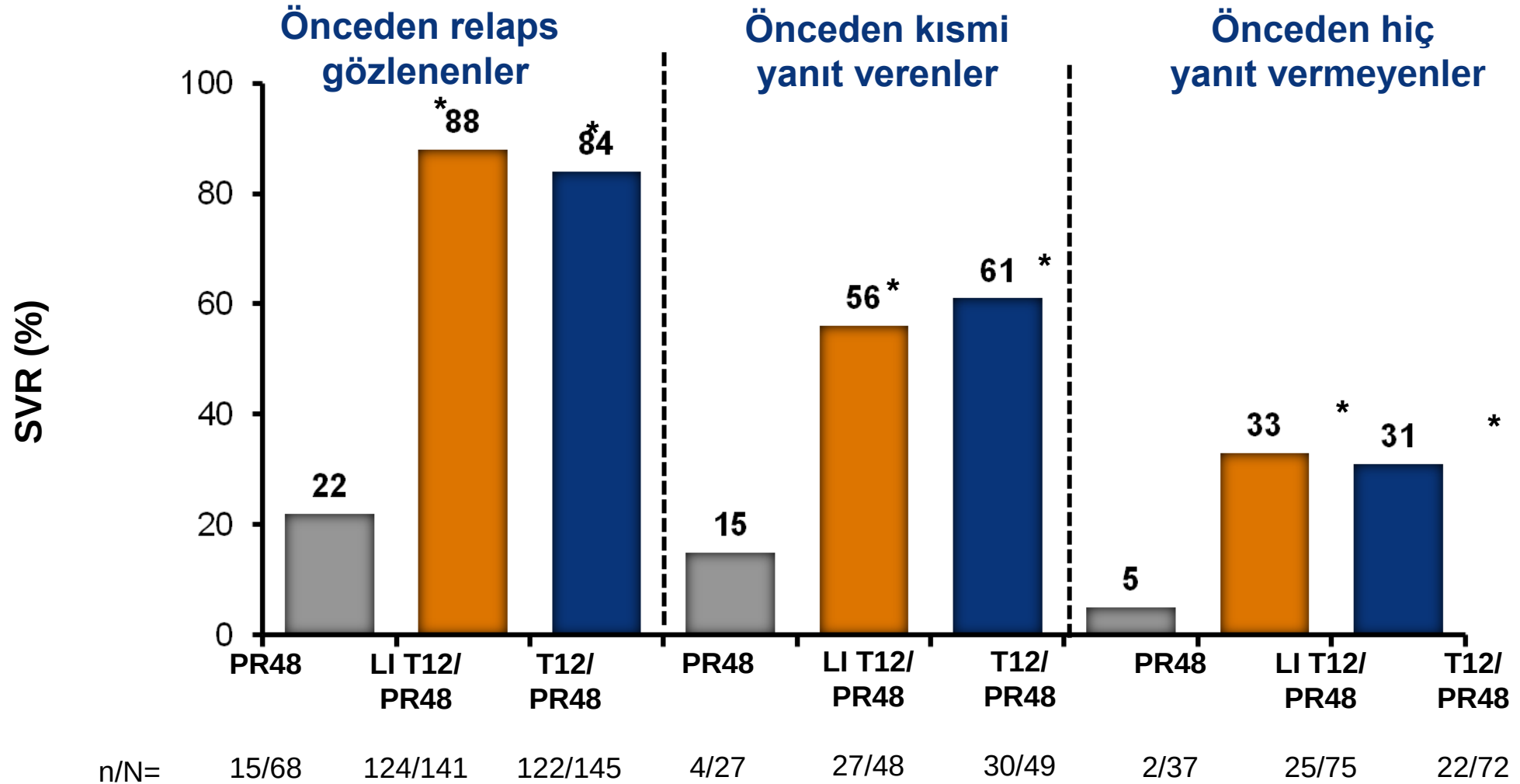


REALIZE



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

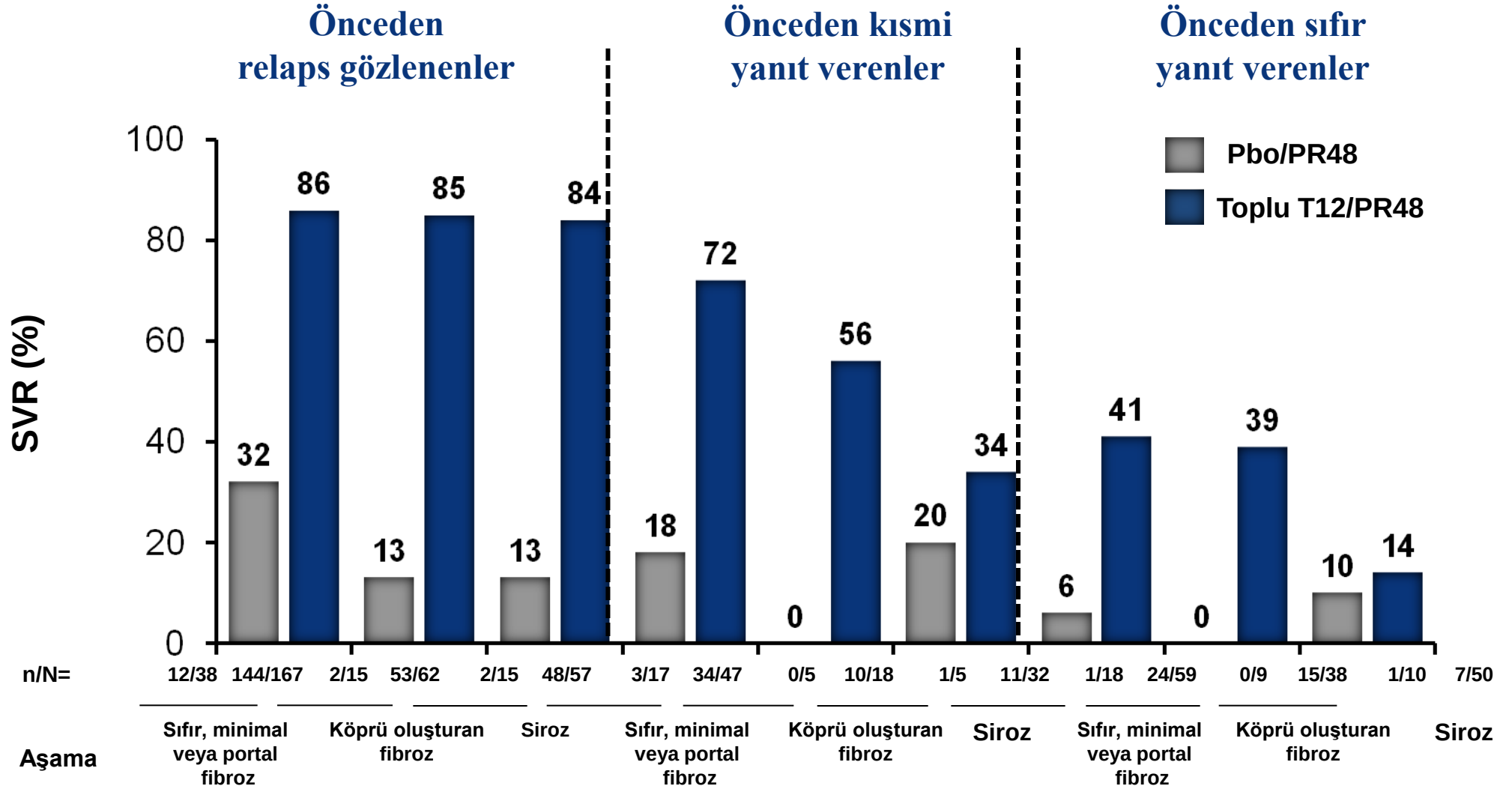
REALIZE : Önceden relaps gözlenenlerde, kısmi yanıt verenlerde ve hiç yanıt vermeyen hastalarda SVR oranları



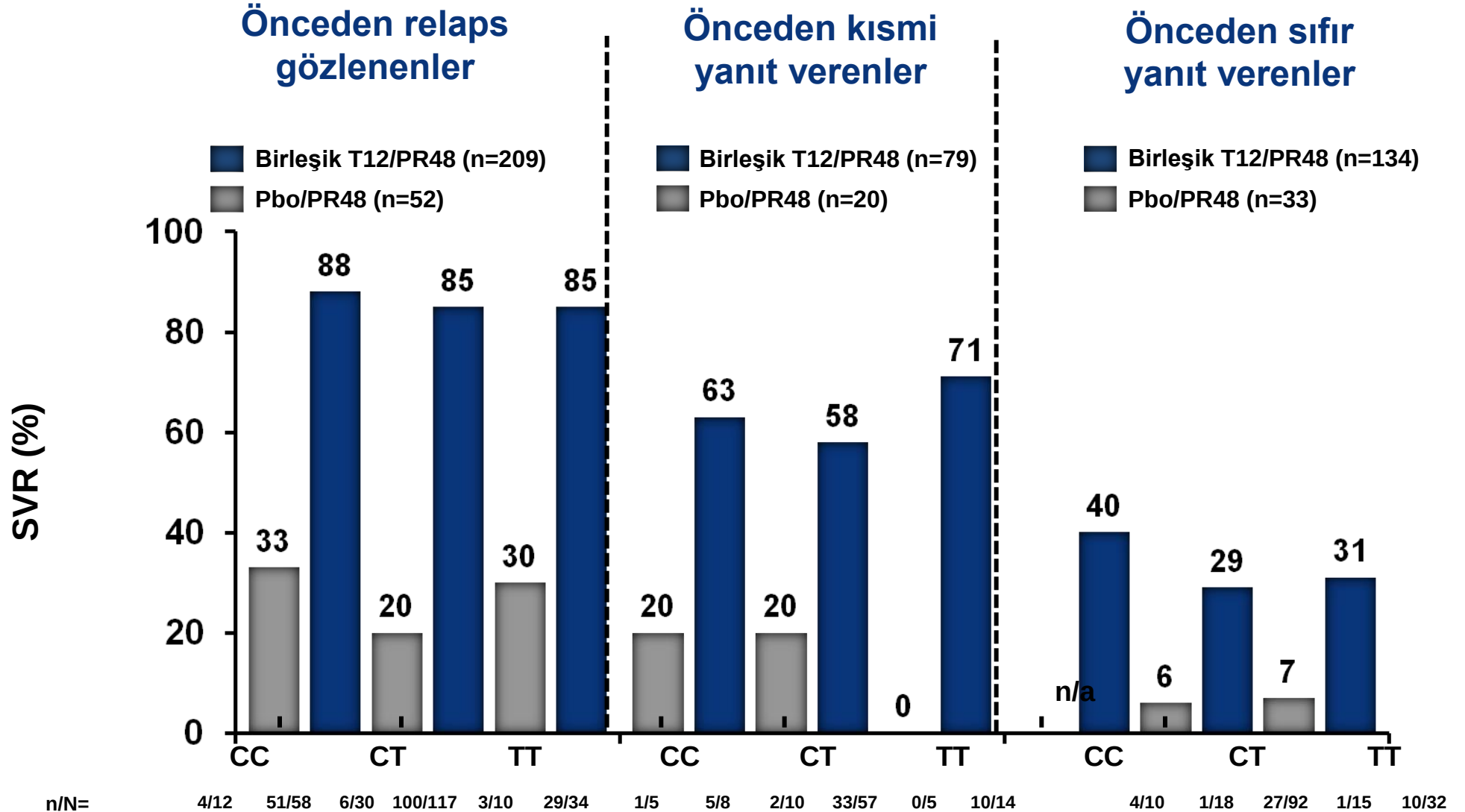
*p<0.001; PR48'e karşı

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

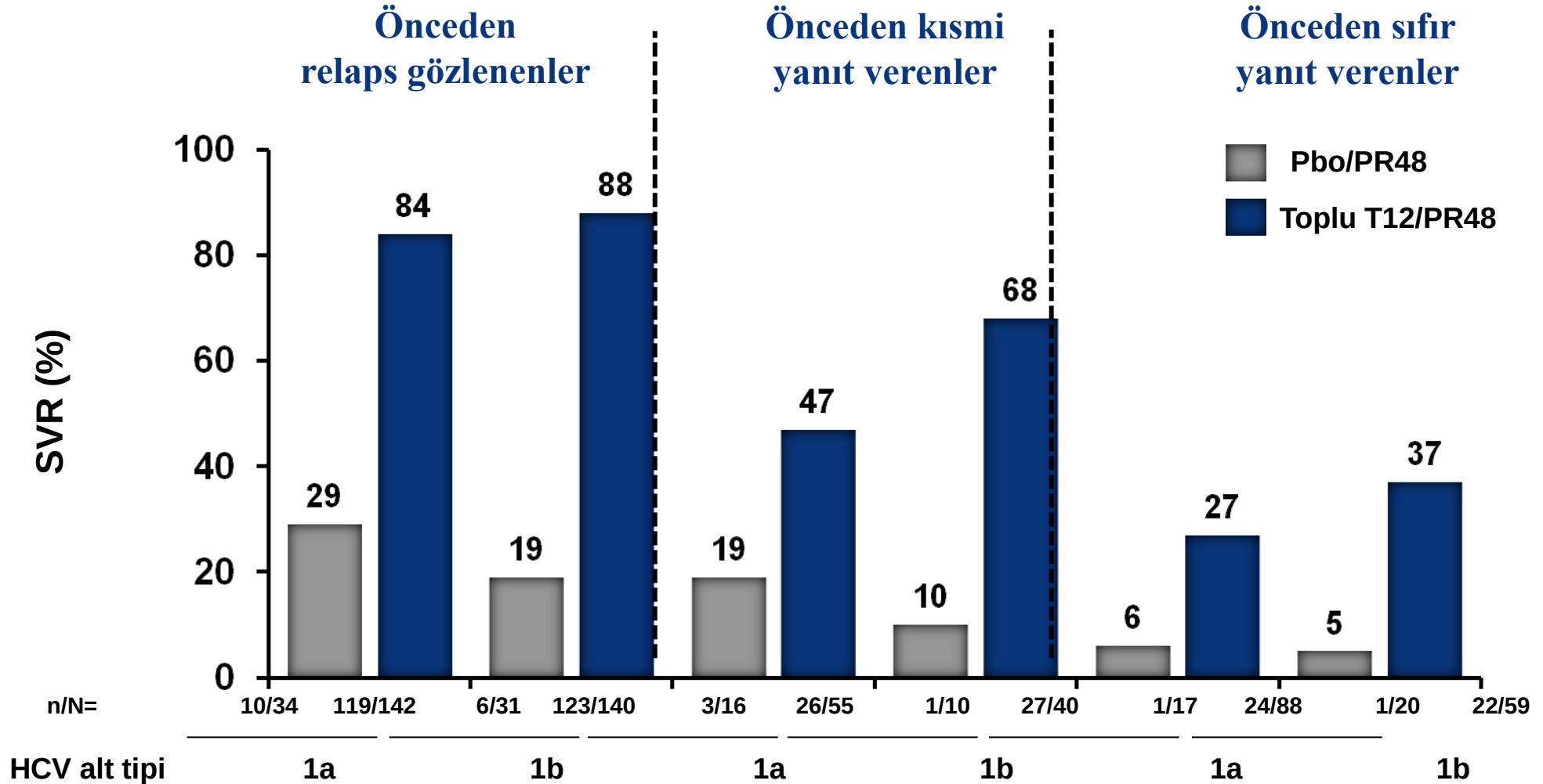
REALIZE: Başlangıç fibroz aşamasına ve önceki Pegile IFN/RBV yanıtına göre SVR



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



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



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

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



Birlikte kullanımı kontrendike olan ilaçlar

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



Östrojen içeren oral kontraseptifler telaprevir ile kullanıldığında etkisiz

Anemi

Faz II ve III alışmaları 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)



Naive HCV Genotip 1 Hastalarda Boseprevir & Pegile interferon alfa- 2b/Ribavirin Kombinasyon Tedavisi

SPRINT-2 Sonuçlar

Fred Poordad, Jon McCone, Bruce R. Bacon,
Savino Bruno, Michael Manns, Mark Sulkowski,
Ira Jacobson, Rajender Reddy, Navdeep Boparai,
Vilma Sniukiene, Clifford A. Brass, Janice K. Albrecht, *and* Jean-Pierre Bronowicki
For the SPRINT-2 Investigators

Daha önceden tedavi almamış G1 hastalarda standard tedavi ile Boseprevir eklenmiş tedavinin etkinliğini ve güvenilirliği karşılaştırmak

Boseprevir + pegile interferon/ribavirin (PR) vs PR

Boseprevir içeren yanıtı dayalı 24 haftalık tedavi rejimi
(Response Guided Therapy RGT) ile

4-haftalık PR “lead-in” uygulaması sonrasında **Boseprevir** içeren
44 haftalık tedavi rejimini (BOC/PR48) karşılaştırılmış

Toplam tedavi süresi 28 hafta ya da 48 hafta

Çalışmadaki iki farklı hasta popülasyonunda etkinliği ve güvenilirliği
birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmiş

Beyaz hastalar → Kohort 1

Siyah hastalar → Kohort 2

SPRINT-2: Hasta Populasyonu

- 1097 naiv G1 KHC hastası
- Kuzey Amerika ve Avrupa'daki merkezler
- İki farklı kohort
 - ❑ 938 Beyaz hastalar (Kohort 1)
 - ❑ 159 Siyah hastalar (Kohort 2)
- Sirozlu hastalar (dekompanse olmayan) ve köprüleşme fibrozu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir
 - ❑ %9 Metavir F3/F4
- %92'si yüksek viral yük
 - ❑ >400,000 IU/mL HCV-RNA

SPRINT 2: Çalışma Tasarımı

4.hafta

28.hafta

48.hafta

72.hafta

Kontrol
48 P/R
N = 363

**PR
lead-in**

PR + Placebo

Takip

Peginterferon (P) haftada bir kez sc 1.5 µg/kg dozunda ve ribavirin (R) vücut ağırlığına göre hesaplanan 600-1400 mg/gün'lük bölünmüş dozlarda uygulanmıştır.

SPRINT 2: Çalışma Tasarımı

4. hafta

28. hafta

48. hafta

72. hafta

Kontrol
48 P/R
N = 363

**PR
lead-in**

PR + Placebo

Takip

BOC/
PR48
N = 366

**PR
lead-in**

PR + Boceprevir

Takip

Peginterferon (P) haftada bir kez sc 1.5 µg/kg dozunda ve ribavirin (R) vücut ağırlığına göre hesaplanan 600-1400 mg/gün'lük bölünmüş dozlarda uygulanmıştır.

SPRINT 2: Çalışma Tasarımı

4.hafta

28.hafta

48.hafta

72.hafta



8. ve 24. haftada HCV RNA (-) ise:

Takip

BOC
RGT
N = 368



8.-24. haftalar arasında HCV RNA (+),
24. haftada HCV RNA(-) ise:

PR + Placebo

Takip

BOC/
PR48
N = 366



Peginterferon (P) haftada bir kez sc 1.5 µg/kg dozunda ve ribavirin (R) vücut ağırlığına göre hesaplanan 600-1400 mg/gün'lük bölünmüş dozlarda uygulanmıştır.

Boceprevir günde 3 kere 800 mg dozunda uygulanmıştır.

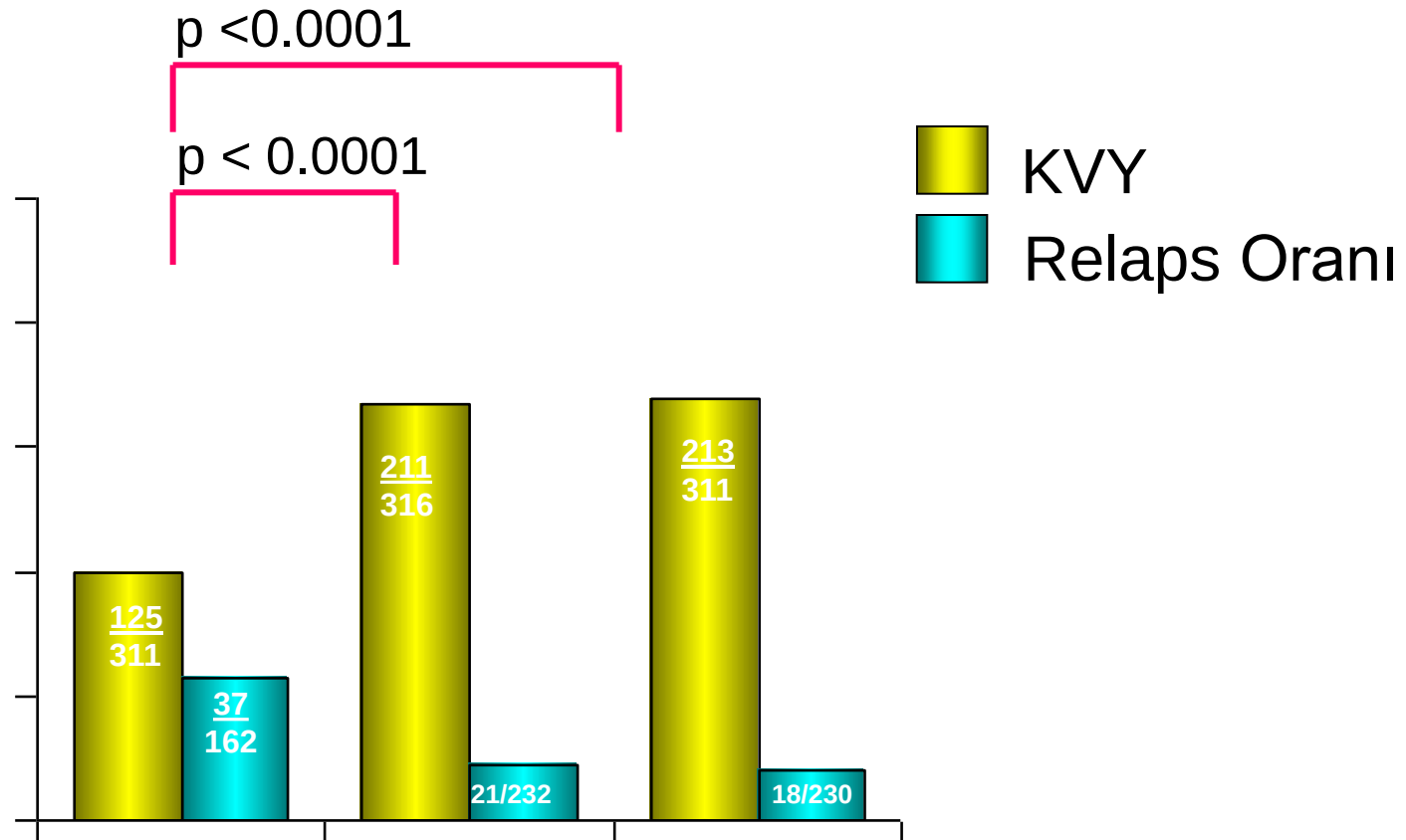
Tedavinin 24. haftasında saptanabilir HCV-RNA'sı olan tüm hastaların tedavisi kesildi.

SPRINT 2 Başlangıç Özellikleri

	Kohort 1 (Beyaz)			Kohort 2 (Siyah)		
	Kol 1: 48 P/R N = 311	Kol 2: BOC RGT N = 316	Kol 3: BOC/ PR48 N = 311	Kol 1: 48 P/R N = 52	Kol 2: BOC RGT N = 52	Kol 3: BOC/ PR48 N = 55
Medyan yaş (yıl)	48	49	49	51	52	51
Erkek (%)	55	63	60	67	56	60
Yaşanan yer (%)						
Kuzey Amerika	65	72	70	98	98	95
Avrupa	32	25	27	2	2	5
BMI – medyan (SD)	27 (5)	28 (5)	27 (5)	28 (4)	29 (5)	31 (6)
HCV alt tipi (%)*						
1a	60	62	63	79	75	73
1b	36	35	33	17	25	24
HCV RNA düzeyi						
>400,000 IU/mL (%)	92	91	93	100	94	96
METAVIR F3/F4 (%)	7	8	12	2	15	11

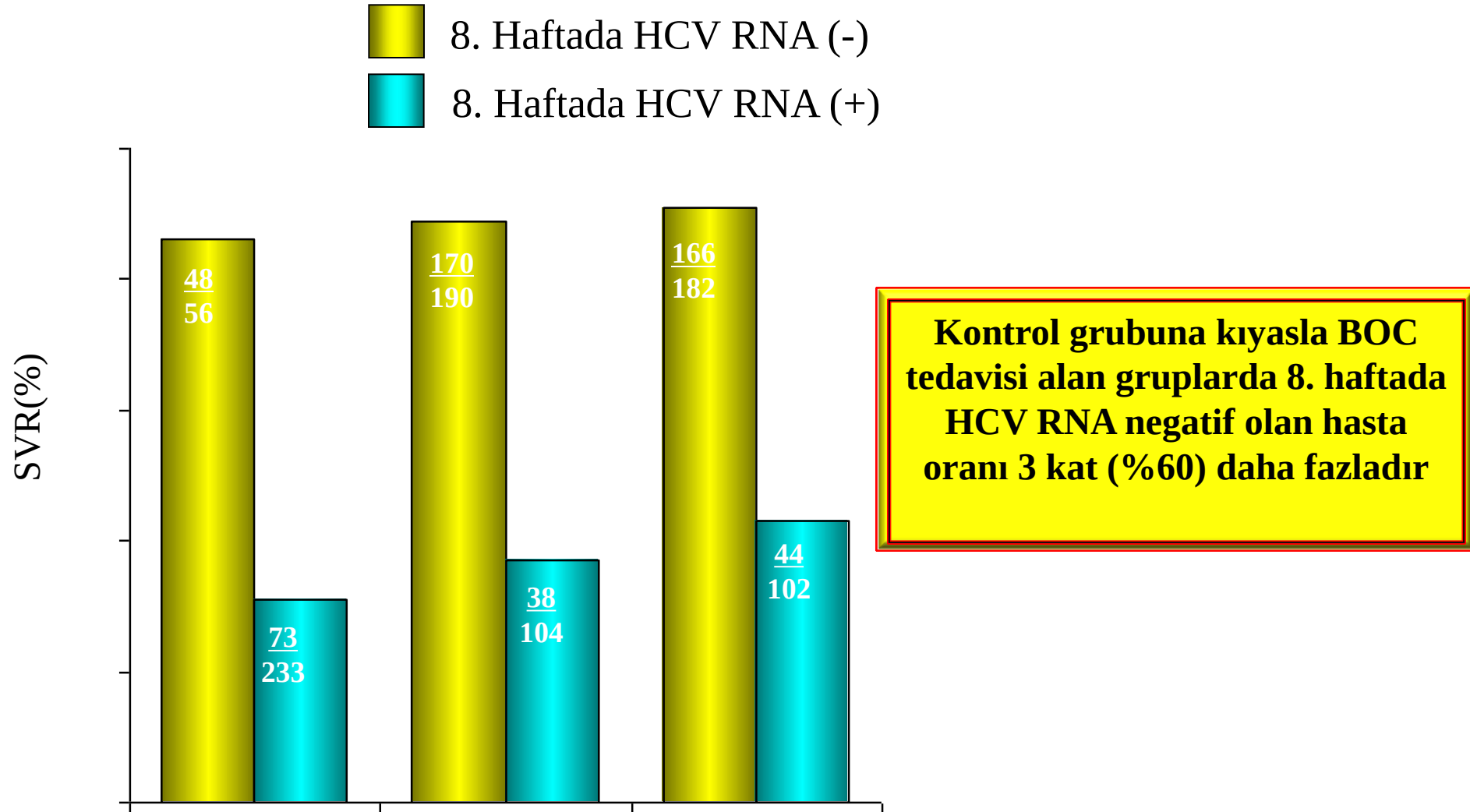
* Alt tipler NS5B sekanslama yöntemiyle belirlenmiştir (Virco, Mechelen, Belgium)

SPRINT 2: KVY ve Relaps Oranları (ITT)

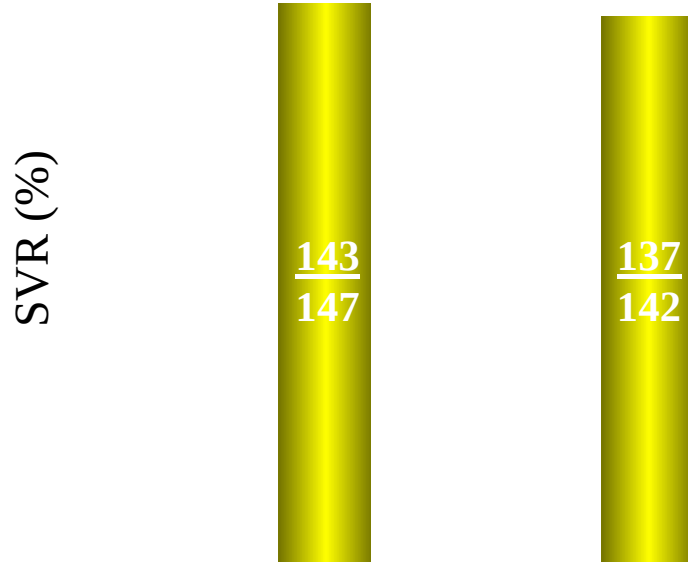


Beyaz Hastalar

Beyaz hastalarda 8. haftadaki (4 haftalık Boc tedavisinden sonra) HCV RNA durumuna göre SVR



8-24. haftalarda HCV RNA (-) olan
hastalarda SVR



8-24. haftalarda HCV RNA en az 1 kez (+)
olan hastalarda SVR



**RGT kolundaki beyaz hastaların
%47'sine kısa süreli tedavi
uygulanmıştır**

**RGT kolundaki beyaz hastaların
%22* sine >28 haftadan daha uzun
süreli tedavi uygulanmıştır**

•Geri kalan hastalar tedaviden yarar görmeme, advers olaylar ya da tıbbi olmayan nedenlerle tedaviye
28. haftadan önce son vermiştir.

Tüm Tedavi Süresince Güvenlilik Profili

	48 PR n=363	BOC RGT n=368	BOC/PR48 n=366
Medyan tedavi süresi, gün	203	197	335
Ölüm	N=4	N=1	N=1
Ciddi Advers Olaylar	9%	11%	12%
Advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma	16%	12%	16%
Advers olaylara bağlı doz ayarlaması	26%	40%	35%
Hematolojik parametreler			
Nötrofil sayısı (<750 to $500/\text{mm}^3$ / $<500/\text{mm}^3$)	14% / 4%	24% / 6%	25% / 8%
Hemoglobin (<10 - 8.5 g/dL / <8.5 g/dL)	26% / 4%	45% / 5%	41% / 9%
Anemiye bağlı tedaviyi bırakma	1%	2%	2%
Anemiye bağlı doz azaltımı	13%	20%	21%
Eritropoetin kullanımı	24%	43%	43%
Ortalama (medyan) kullanım süresi (gün)	121 (109)	94 (85)	156 (149)

SPRINT 2 Güvenilirlik Özeti

- Anemi ve disguzi boseprevir alan gruplarda kontrol grubuna göre daha sık gelişti
 - ❑ Sırasıyla %20 ve %19-25% daha fazla
- Anemiye bağlı tedaviyi bırakma hastaların %2'sinden azında görüldü
- Kontrol koluyla kıyaslandığında, boseprevir alanlarda EPO %19 daha fazla kullanıldı

SPRINT 2 Sonuçlar

- PR Lead-in Tedavisi
 - ❑ Erken viral yanıtı dayanarak SVR'ı öngörmeyi sağlar;
- BOC/P/R hem yanıtı dayalı tedavi grubunda (RGT), hem de 48 haftalık tedavi grubunda , standart tedaviye göre SVR'yi anlamlı derecede arttırmıştır (%70)
- Naif hastalarda 4 hafta Lead-in ve 24 haftalık boseprevirle kombinasyon tedavisi 44 haftalık tedavi kadar etkilidir

Yeni Tedaviler

Yanıtsız ve Nükslü hastalardaki
Tedavi Başarısını nasıl Etkileyecek?

HCV RESPOND-2 Sonuçlar

**Önceki Pegile interferon/ribavirin tedavisine yanıtıız ve nüks
olan G1 hastaların Boseprevir+Pegile interferon alfa-
2b)/Ribavirin ile yeniden tedavisinde elde edilen yüksek
Kalıcı Viral Yanıt**

Bruce R. Bacon, Stuart C. Gordon, Eric Lawitz, Patrick Marcellin,
John M. Vierling, Stefan Zeuzem, Fred Poordad, Navdeep Boparai,
Margaret Burroughs, Clifford A. Brass, Janice K. Albrecht, and Rafael
Espan

Çalışmanın Amaçları

- Önceki tedavisi başarısız olan G1 hastalarda P/R tedavisi ile Pegile IFN/Ribavirin'e **Boseprevir**'in eklenen tedavinin etkinlik ve güvenlilirliliğinin karşılaştırılması
- 2 farklı hasta popülasyonunda etkinlik ve güvenilirlik değerlendirilmesi:
 - ❑ Nüks hastalar
 - ❑ Önceki tedaviye yanıtsız hastalar
- Yanıta dayalı tedavi ile (Response-Guided Therapy-RGT) 4 hafta P/R+ 44 hafta Boseprevir tedavisinin değerlendirilmesi (BOC/PR48)

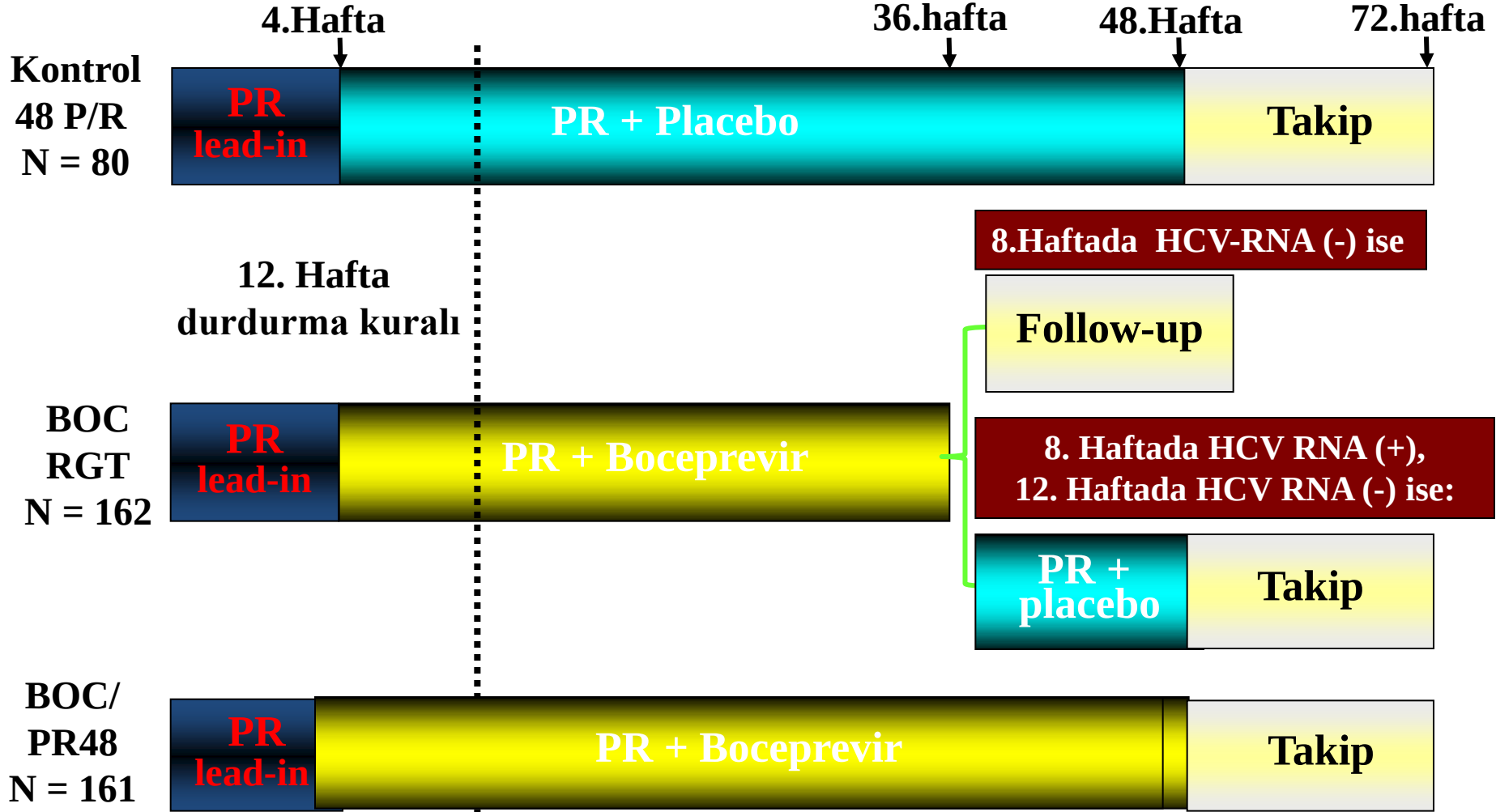
RESPOND-2 Hasta Popülasyonu

- Önceki tedavisi başarısız olmuş 403 G1 hasta
- Nüksler, parsiyel yanıtlılar ve 4.hafta sıfır yanıtlılar
 - 4 haftalık “Lead-in” döneminden sonra, hastaların %26’sında, viral yük düşüşü $<1 \log_{10}$ olmuştur.
- Amerika ve Avrupa’daki merkezler
- Randomizasyon 1:2:2
- Saptanabilir HCV RNA varsa 12. hafta durdurma kuralı uygulanmıştır.

RESPOND-2 Başlangıç Özellikleri

	1.Tedavi kolu: 48 P/R N = 80	2. Tedavi kolu: BOC RGT N = 162	3.Tedavi kolu: BOC/PR48 N = 161
Ortalama yaş (yıllar)	52.9	52.9	52.3
Erkek (%)	73	60	70
Siyah ırk (%)	15	11	12
Bölge (%)			
Kuzey Amerika	64	71	75
Avrupa	36	28	26
Latin Amerika	0	1	0
BMI – mean (SD)	28 (4)	29 (5)	28 (5)
HCV subtipi (%)*			
1a	48	46	48
1b	45	46	42
HCV RNA seviyesi >800,000 IU/mL (%)	81	91	88
METAVIR F3/F4 (%)	19	20	19
Yanıtsızlar (%)	36	35	36
Nüksler (%)	64	65	64

Çalışma Tasarımı



HCV-RNA ölçümünde Cobas TaqMan kullanılmıştır. 12. haftada HCV RNA + olan hastalar (LLD=9.3 IU/mL) tedavisi başarısız olarak belirlenmiştir.

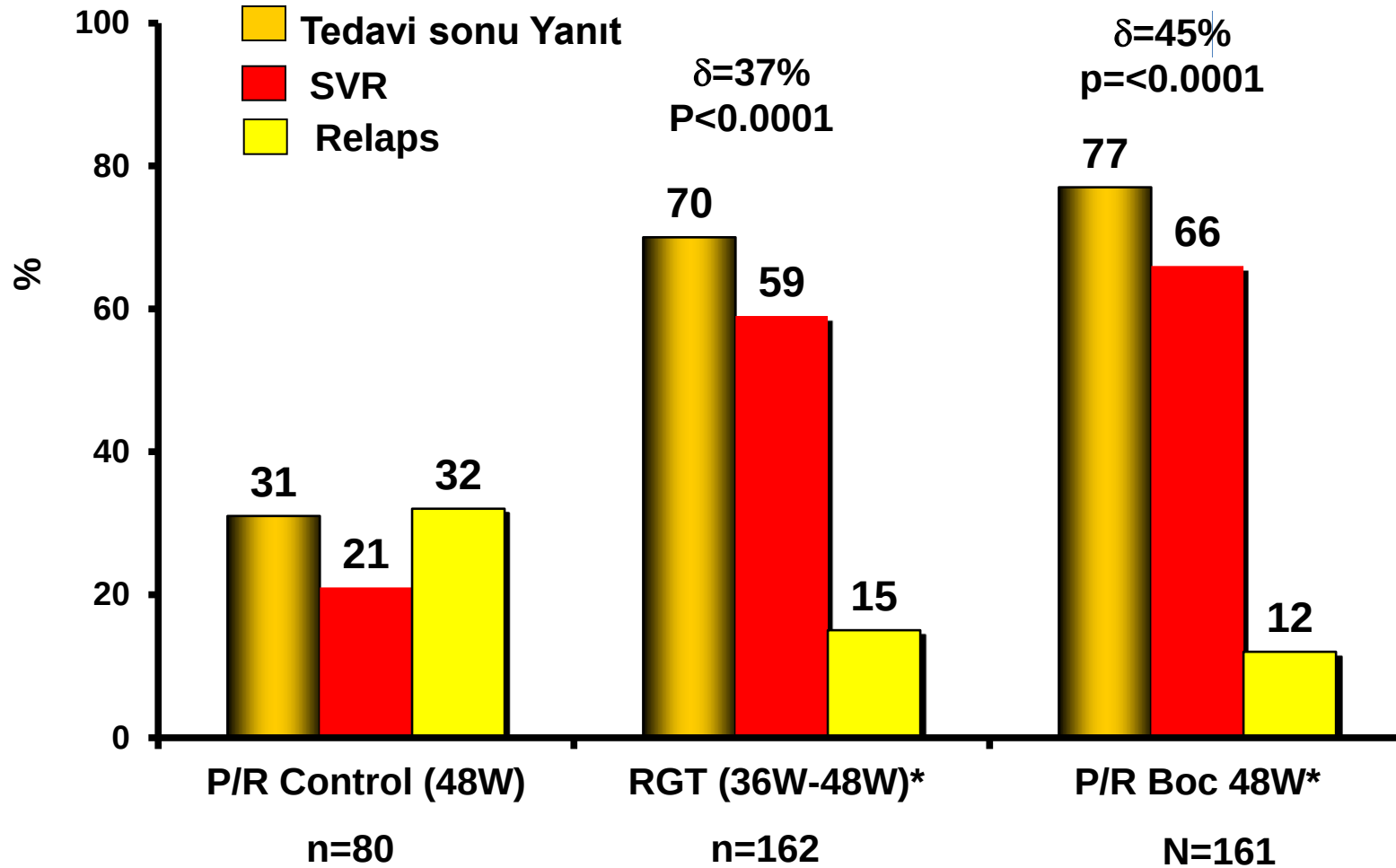
Peginterferon (P) haftada bir kez sc 1.5 µg/kg dozunda ve ribavirin (R) vücut ağırlığına göre hesaplanan 600-1400 mg/gün'lük bölünmüş dozlarda uygulanmıştır. Boceprevir günde 3 kere 800 mg dozunda uygulanmıştır.

RESPOND 2: Yanıta Dayalı Tedavi

(Response Guided Therapy)

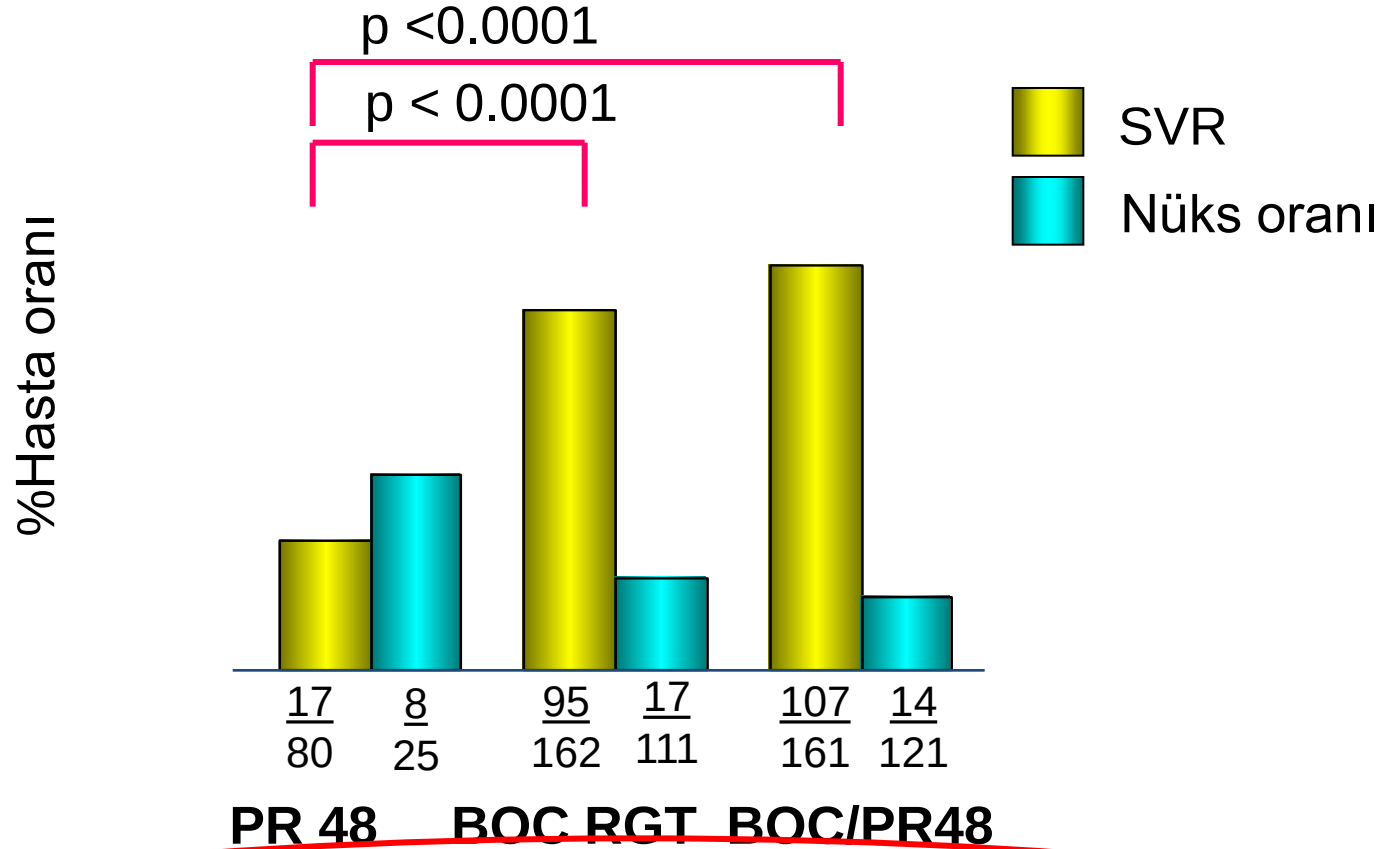
- Tedavinin 8. ve 12. haftasında HCV RNA'sı saptanamayan hastalar:
 - 36 haftalık tedavi almışlardır.
 - P/R ile Lead-in sonrası 32 hafta tedaviye Boseprevir eklenmiştir.
- 8. Haftada saptanabilir ancak 12. haftada saptanamayan HCV RNA'sı olan hastalar:
 - 48 haftalık tedavi almışlardır.
 - 36. haftada BOC kesilmiş, 12 hafta daha P/R ile tedaviye devam edilmiştir.
- 12. Haftada saptanabilir HCV RNA'sı olan hastaların tedavisi kesilmiştir.
 - Tedaviyi erken durdurma kuralı

RESPOND-2 Etkinlik :SVR



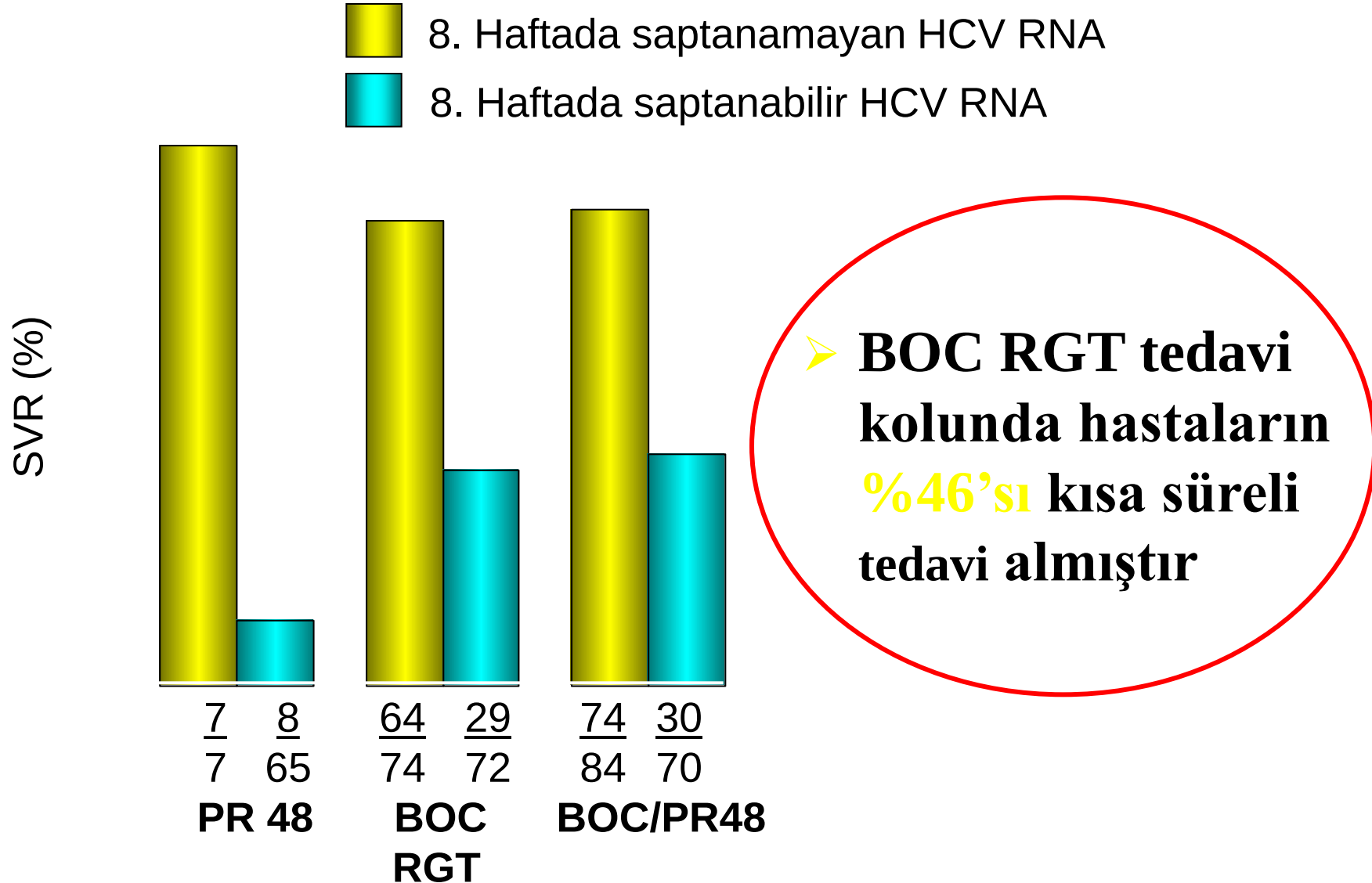
•Boceprevir PEG-IFN α-2b + ribavirinle 4 hafta lead-in sonrası tedaviye eklenmiştir.

RESPOND-2 SVR: RGT ile 48 haftalık P/R/B tedavisi arasında istatistiksel olarak fark var mı?

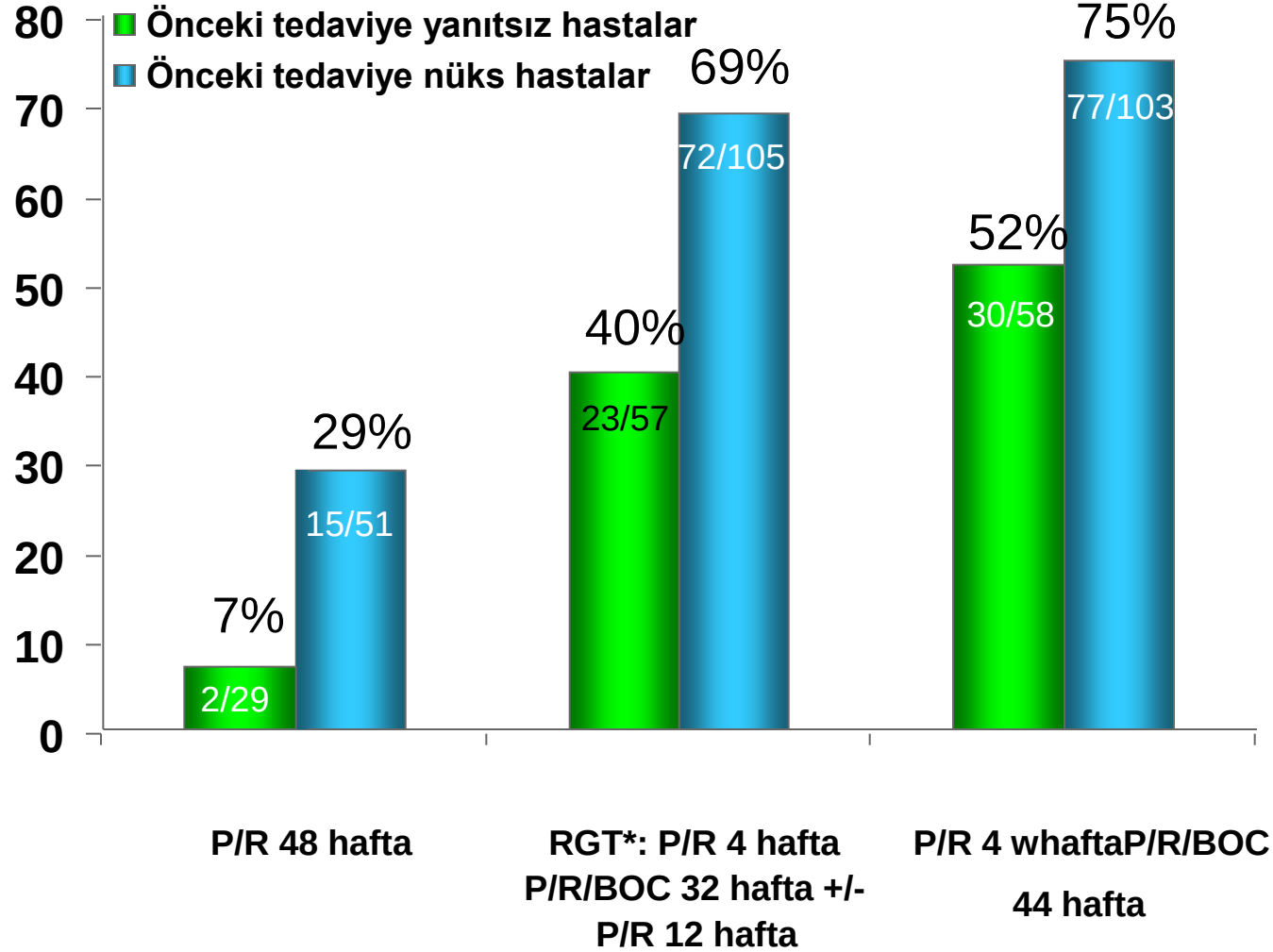


- SVR açısından BOC RGT ve BOC/PR48 tedavi kolu arasında istatistiksel olarak fark yoktur. (OR, 1.4; 95% CI [0.9, 2.2])

RESPOND 2: Sonuçlar



Nüks ve yanıtssız hastalarda SVR



RESPOND 2:Tüm Tedavi Süresince Güvenilirlik Profili

	48 PR N = 80	BOC RGT N = 162	BOC/PR48 N = 161
Medyan tedavi süresi, gün	104	252	336
Ölüm	N=0	N=1	N=0
Ciddi advers olaylar	5%	10%	14%
Advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma	3%	8%	12%
Advers olaylar nedeniyle doz modifikasyonu	14%	29%	33%
Hematolojik parametreler			
Nötrofil sayısı (<750 to 500/mm³ / <500/mm³)	9% / 4%	19% / 6%	20% / 7%
Hemoglobin (<10 to 8.5 g/dL / <8.5 g/dL)	24% / 1%	43% / 5%	35% / 14%
Anemi nedeniyle tedaviyi bırakma	0%	0%	3%
Anemi nedeniyle doz azaltımı	8%	19%	22%
Eritropoetin kullanımı	21%	41%	46%
Ortalama (medyan) kullanılan gün sayısı	65 (55)	135 (155)	130 (90)
Boceprevir direnci ile ilişkili varyantlar % (n/n)			
< 1 log₁₀ azalma (4 hafta lead-in)	NA	28% (13/46)	32% (14/44)
≥ 1 log₁₀ azalma (4 hafta lead-in)		8% (9/110)	6% (7/112)

RESPOND-2: Güvenlilik Özeti

- **3'lü tedavi genel olarak iyi tolere edilmiştir.**
- Anemi ve disguzi kontrol grubuna kıyasla boseprevir eklenen tedavi kollarında daha sık görülmüştür
- Yan etkiler nedeniyle 1,2 ve 3. tedavi kollarındaki tedaviyi bırakma oranı sırasıyla %3, %8 ve %12dir

RESPOND 2: Etkinlik Özeti

- “Lead-in” sonrası Boseprevirin tedaviye eklenmesi kontrol grubuna kıyasla SVR’ı önemli ölçüde arttırmıştır
 - ❑ BOC RGT tedavi kolunda SVR: %59 vs %21
 - ❑ BOC/PR48 tedavi kolunda SVR: %67 vs %21
- Tüm kollarda önceki tedaviye nükslü hastalarda SVR oranı yanıtatsızlara kıyasla daha yüksektir

RESPOND-2:Önemli Etkinlik Sonuçları

- **Önceki tedavisi başarısız hastalarda 36 haftalık RGT ve BOC/PR 48 haftalık tedavi eşit oranda etkindir**
- Bu da, boseprevir'in önceki tedavisi başarısız hastaların tedavilerini **36 haftaya** kısaltabileceğini göstermektedir

Telaprevirin boseprevire göre farkları:

Tedavi süresi daha kısa

Kullanım protokolü uygulaması daha kolay

Tam cevapsızlarda kullanılabiliyor

Sirozda üçlü tedavi sonuçları iyi



İlaç etkileşimleri

www.hep-druginteractions.org

