

Kronik HCV Tedavisinde Güncel Durum



Dr. Ziya Kuruüzüm

DEÜTF, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD
Hilton, İzmir, 16.01.2014

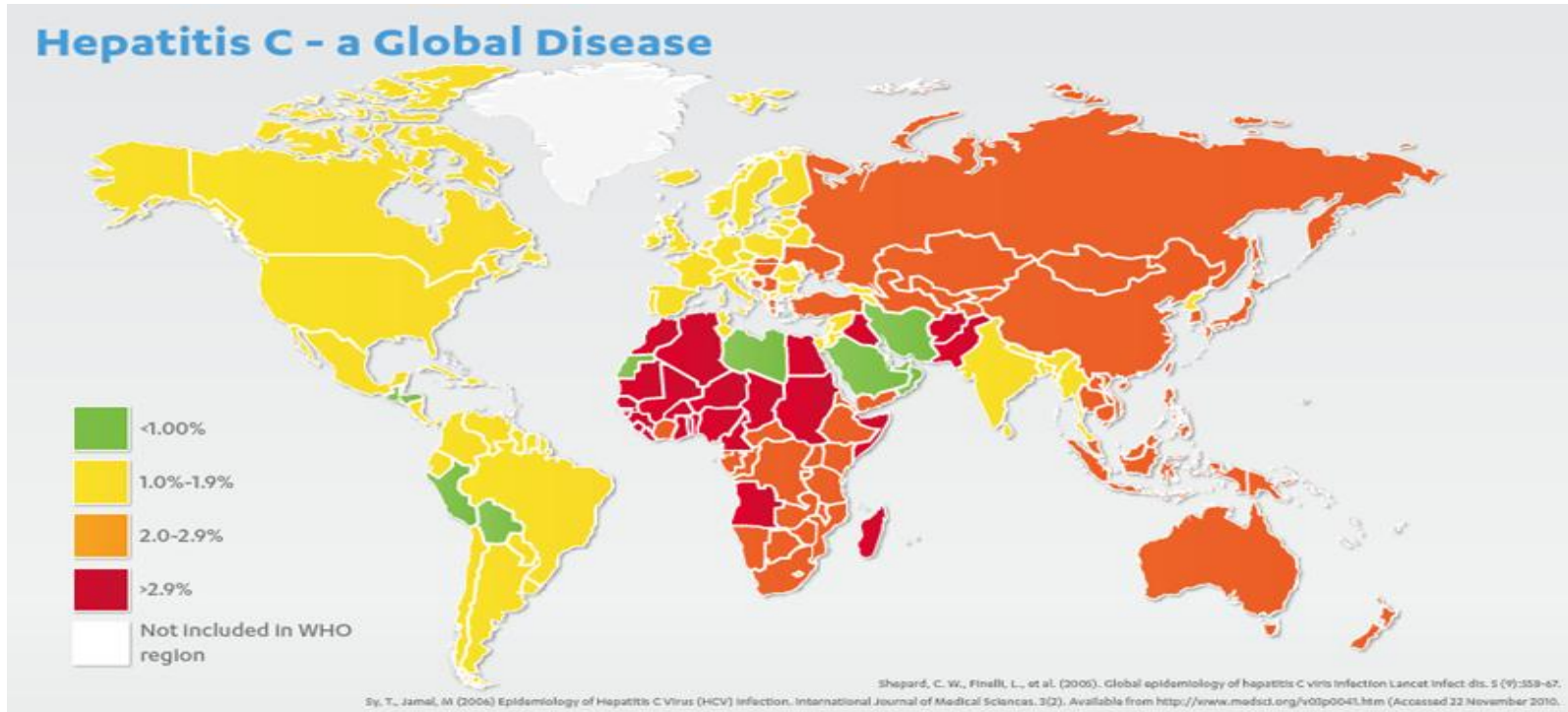
Sunum Planı



- Halk sağlığı sorunu olarak HCV
- Kronik hepatit C tedavisi: Neredeyiz?
- Kronik hepatit C tedavisi: Yeni tedavi seçenekleri
- Kronik hepatit C tedavisi: Nereye gidiyoruz?

Epidemiyoloji

- >170 milyon HCV ile enfekte kiři
- 3-4 milyon/yıl yeni vaka eklenmekte*
- Ülkemizde durum**
 - HCV seroprevalansı %0,95
 - >70 yaş %2,4

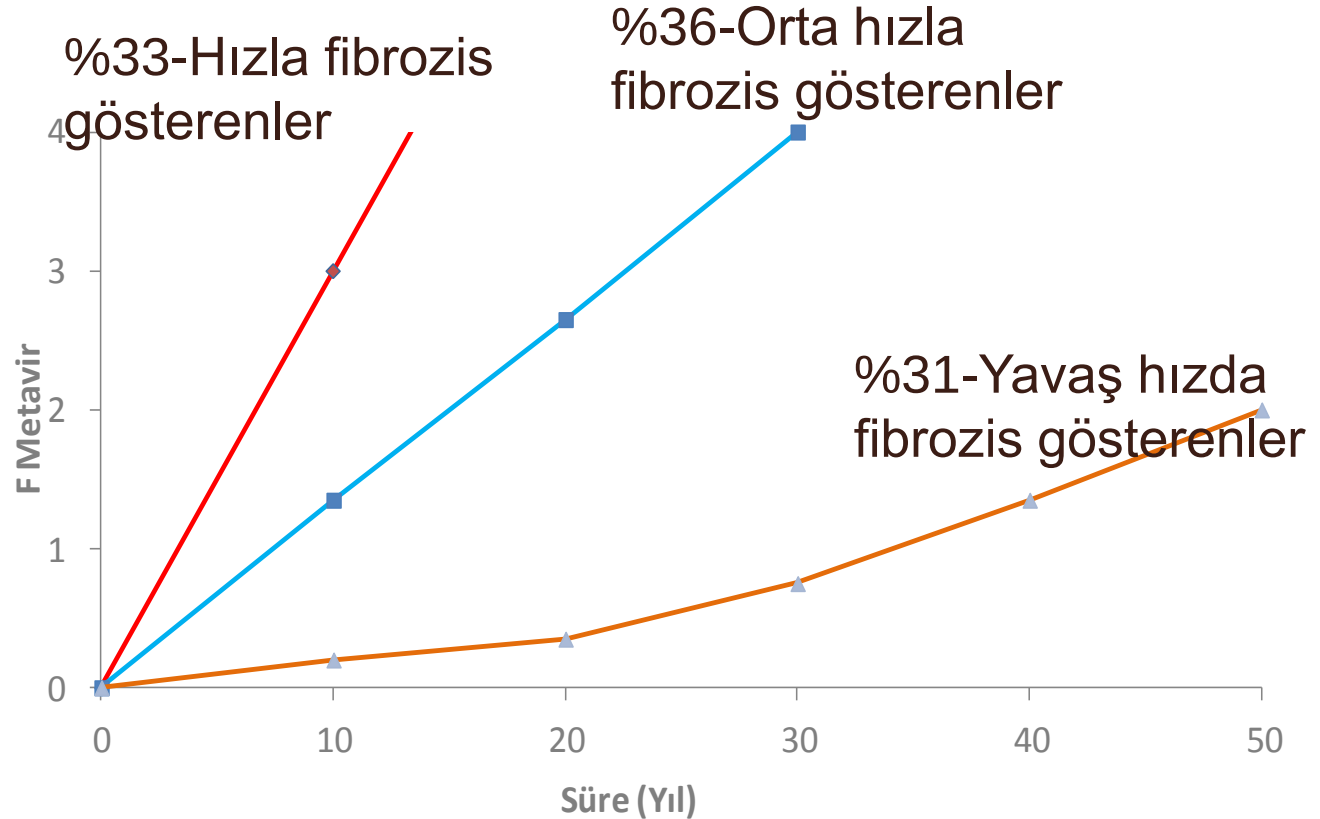


*:WHO verisi

** :TKAD alışması

Tedavi Edilmeyen Kronik Hepatit C Hastalarında Karaciğer Fibrozisinin İlerleyişi

Son 10 yılda HCV:
•Kronik hepatitlerin etiyolojisinde
% 23'ten % 38.1 e
•Sirozların etiyolojisinde
% 25.2'den % 45.9'a
yükselmiştir**
Karaciğer
transplantlarının
%30'unun HCV kaynaklı
olduğu bilinmektedir



Adapted from Poynard T, et al. *Lancet* 1997; 349: 825-832.

** Barut H. *Klinik Dergisi* 2009; 22(2): 38-43.

Hepatit C Tedavisindeki Gelişmeler

HCV 'nin Keşfi

Standart IFN Monoterapisi

SVR <%20

Standart IFN + RBV

SVR ~%40

Peg-IFN + RBV

SVR ~%66

Peg-IFN + RBV + Proteaz İnhibitörleri

1989

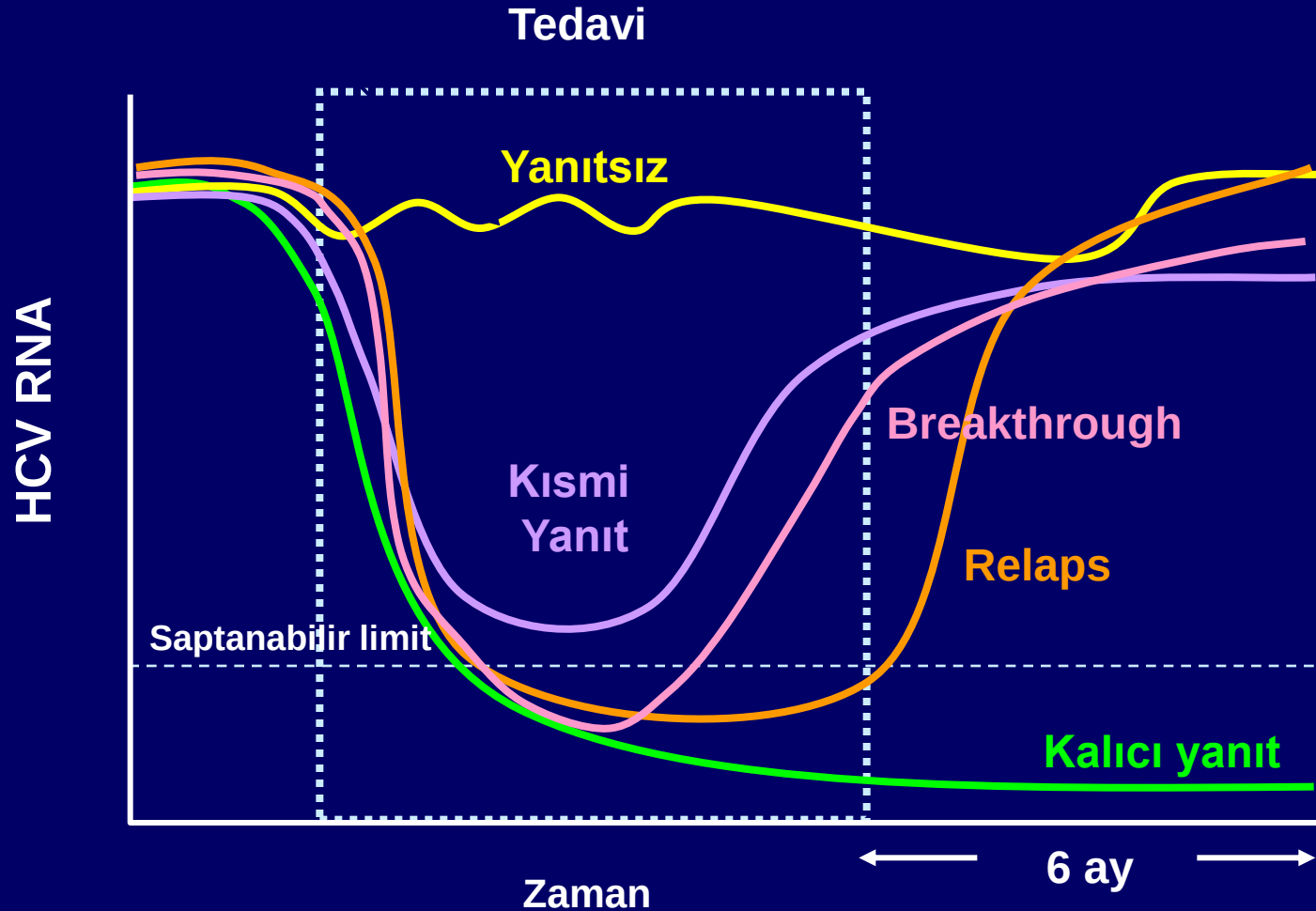
1991

1997

2001

2011

Virolojik Yanıt Paternleri



Tedaviye Yanıt Göstergeleri

Parametre	4. hafta	12. hafta
RVR	HCV RNA <50 IU/ml	HCV RNA <50 IU/ml
EVR	RVR yok	HCV RNA <50 IU/ml ya da ≥ 2 log düşüş, ancak halen saptanabiliyor
cEVR	RVR yok	RVR yok, HCV RNA <50 IU/ml
pEVR	RVR yok	RVR yok, HCV RNA ≥ 2 log düşüş, ancak halen saptanabiliyor

Doğrudan etkili antiviraller



- NS3/NS4A proteaz inhibitörleri
 - Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir
- NS5B nükleozid inhibitörleri
 - Sofosbuvir
- NS5B non-nükleozid inhibitörleri
- NS5A inhibitörleri

ORIGINAL ARTICLE

Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection

Ira M. Jacobson, M.D., John G. McHutchison, M.D., Geoffrey Dusheiko, M.D.,
Adrian M. Di Bisceglie, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Natalie H. Bzowej, M.D.,
Patrick Marcellin, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Peter Ferenci, M.D.,
Robert Flisiak, M.D., Jacob George, M.D., Mario Rizzetto, M.D., Daniel Shouval, M.D.,
Ricard Sola, M.D., Ruben A. Terg, M.D., Eric M. Yoshida, M.D., Nathalie Adda, M.D.,
Leif Bengtsson, B.Sc., Abdul J. Sankoh, Ph.D., Tara L. Kieffer, Ph.D.,
Shelley George, M.D., Robert S. Kauffman, M.D., Ph.D., and Stefan Zeuzem M.D.,
for the ADVANCE Study Team*

“ADVANCE”

Çalışma Kriterleri



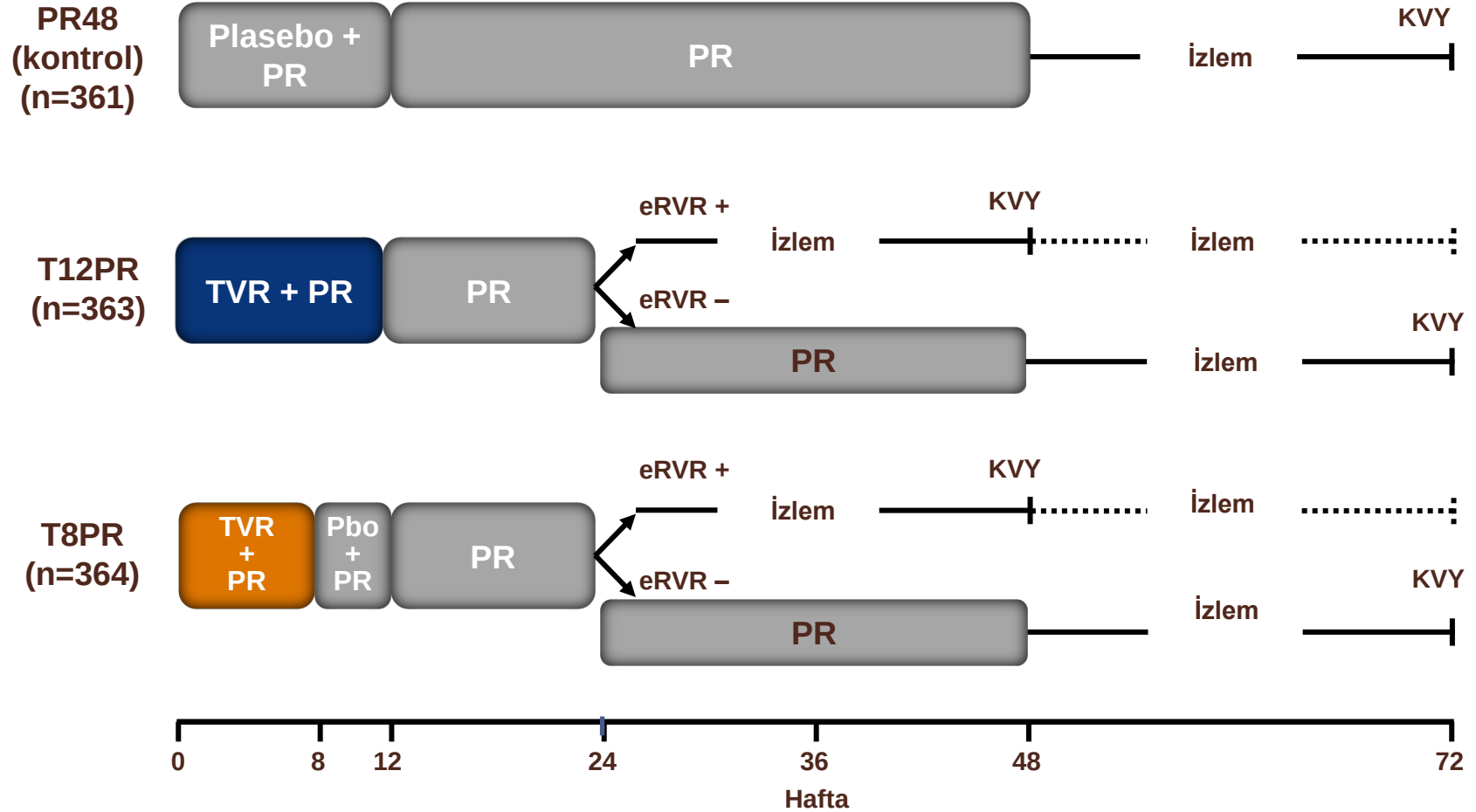
Dahil Edilme

- Naiv,
- 18 - 70 yaş,
- KHC ile uyumlu biyopsi sonucu (son bir yıl)
- HCV Genotip 1,
- Nötrofil $\geq 1500 \text{ mm}^3$,
- Trombosit $\geq 90.000 \text{ mm}^3$,
- Hemoglobin $\geq 12 \text{ g/dl}$ (♀),
 $\geq 13 \text{ g/dl}$ (♂)

Dahil Edilmeme

- Dekompanse siroz,
- HIV veya HBV ko-enfeksiyonu,
- Başka bir nedene bağlı karaciğer hastalığı,
- HCC

ADVANCE: Çalışma tasarımı



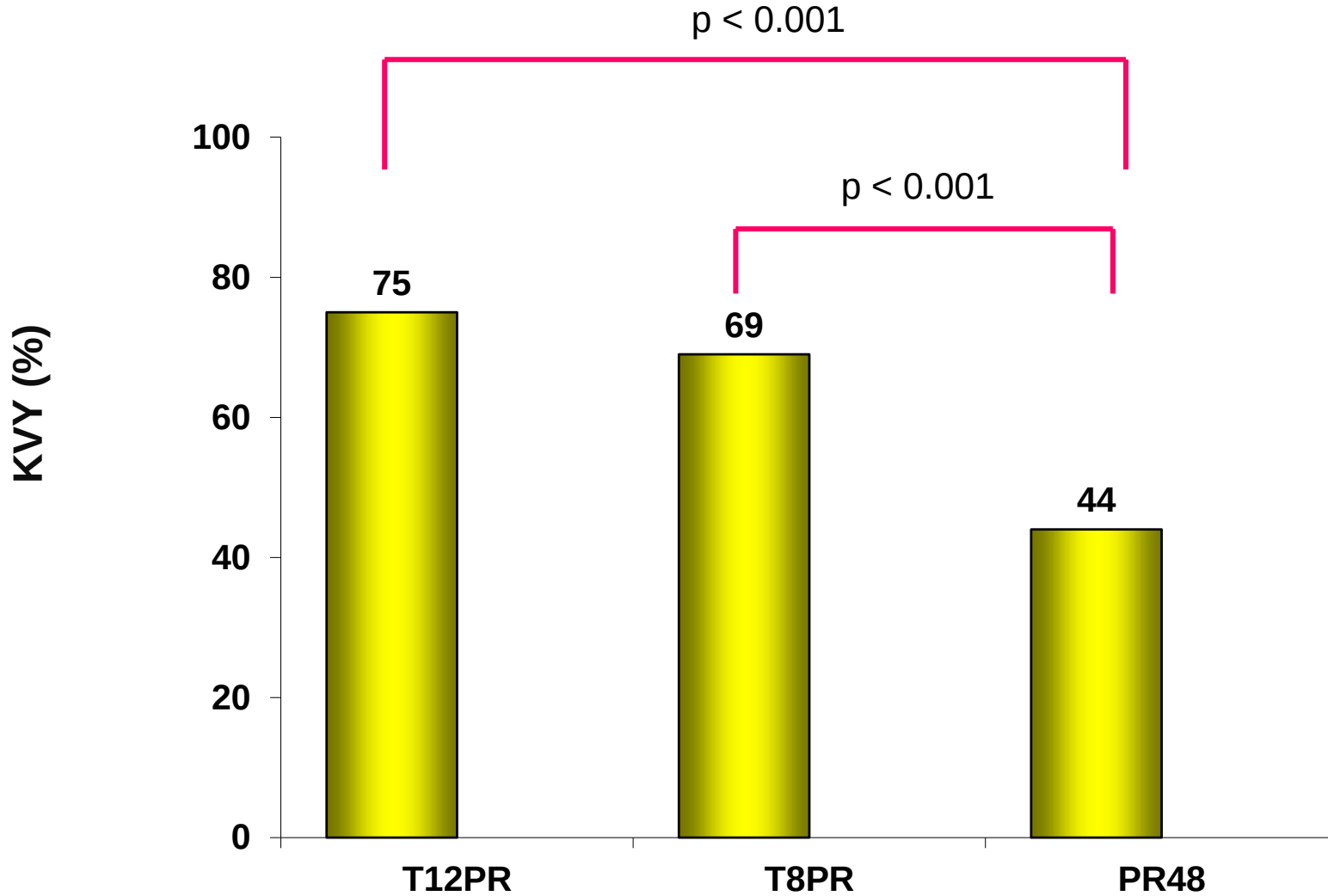
Jacobson IM, et al. N Engl J Med 2011;364:2405–16

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

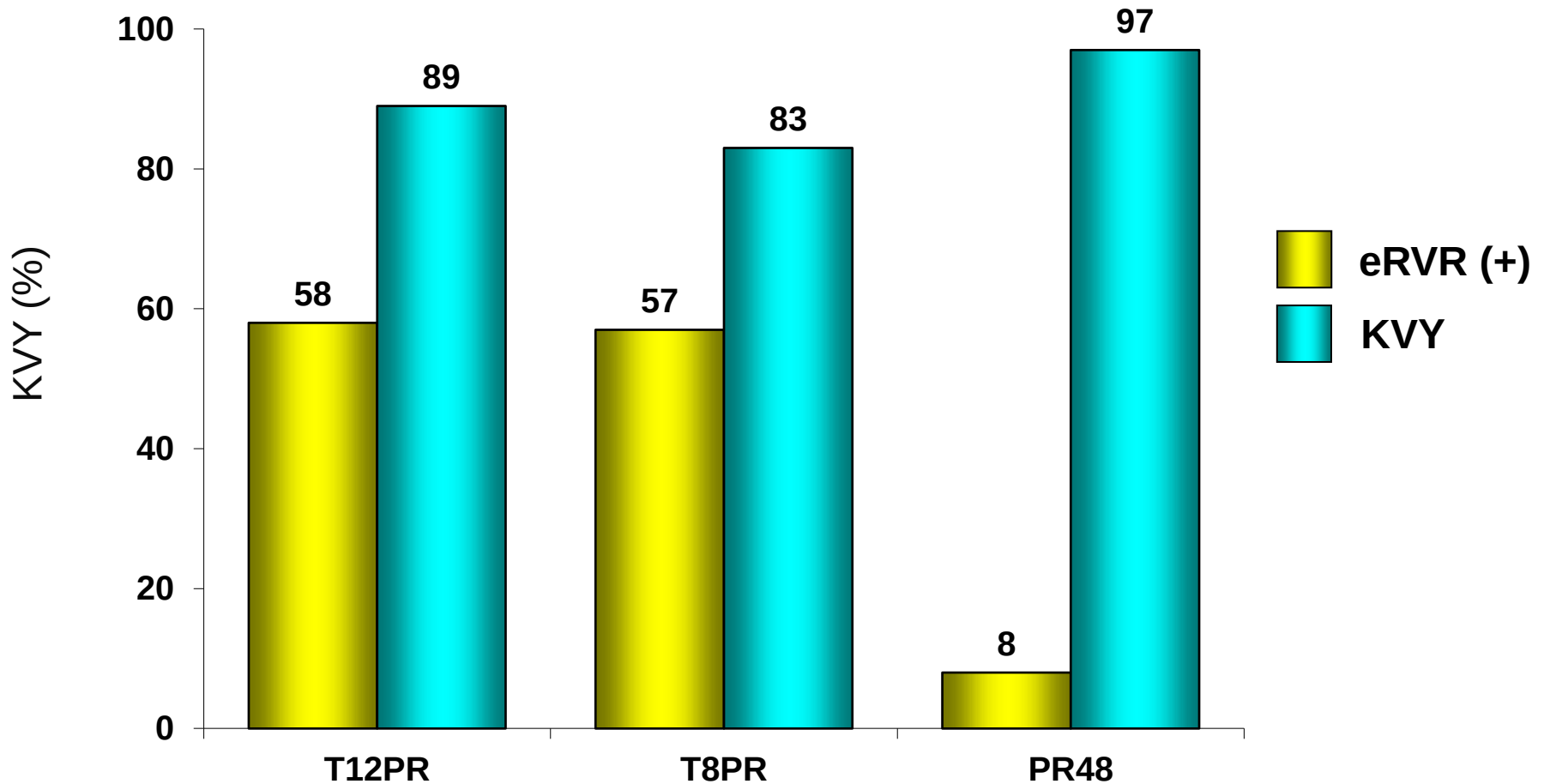
Çalışma popülasyonu; Temel Özellikler

	T12PR (N=363)	T8PR (N=364)	PR48 (N=361)
Erkek, %	59	58	58
Beyaz ırk, %	90	87	88
Yaş, yıl	49	49	49
BMI (Body mass index), kg/m ²	25.7	26.2	26.4
Başlangıç HCV RNA, log ₁₀ IU/mL	6.3±0.7	6.3±0.7	6.3±0.7
HCV genotip subtip, %			
1a	59	58	58
1b	41	41	42
Siroz %	6	7	6

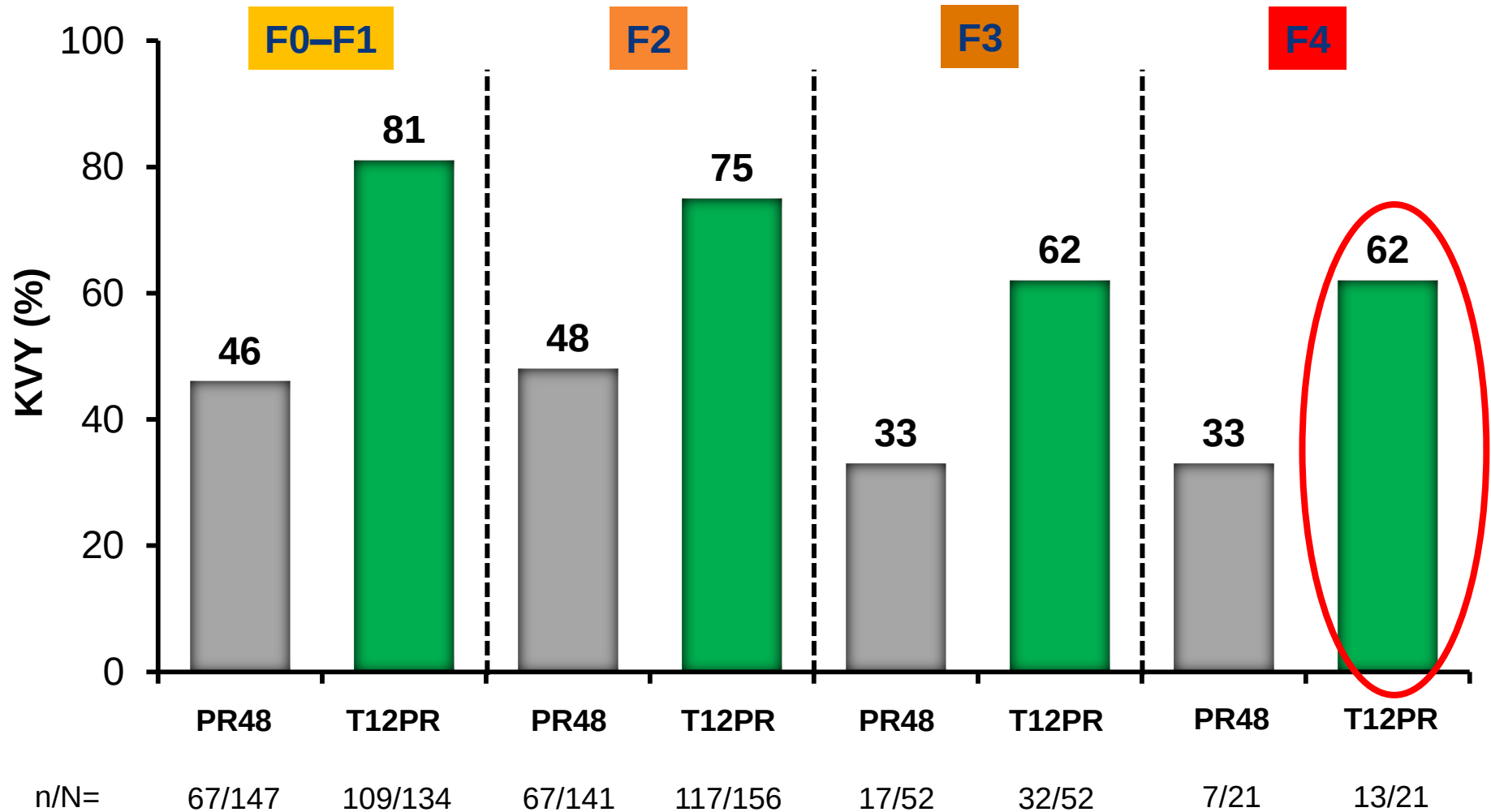
KVY Oranları: Tüm gruplar



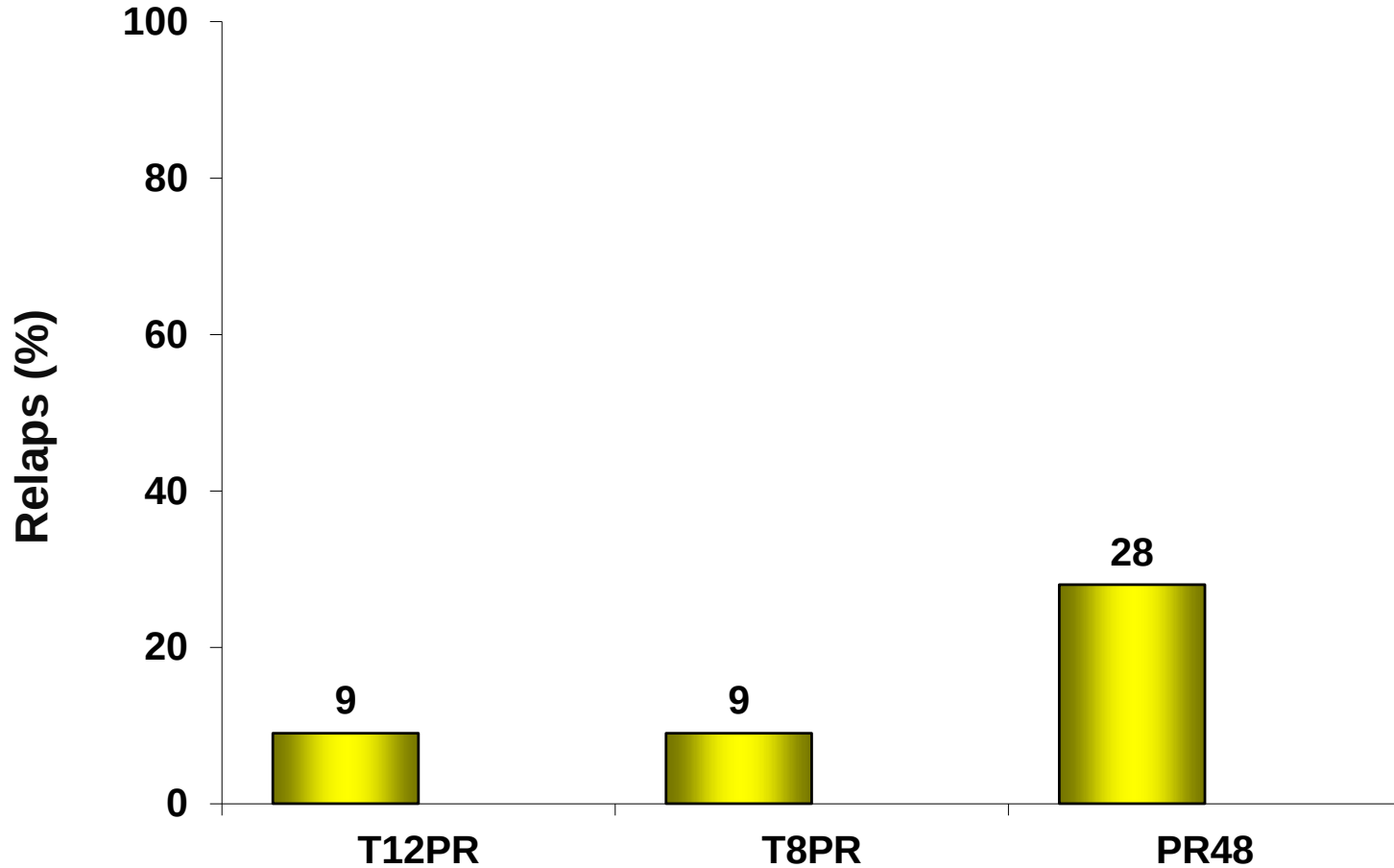
KVY Oranları: 4-12. haftalarda HCV RNA (-) (eRVR)



ADVANCE: Fibrosis düzeyi ile KVV ilişkisi



Relaps Oranları: Tüm gruplar



ORIGINAL ARTICLE

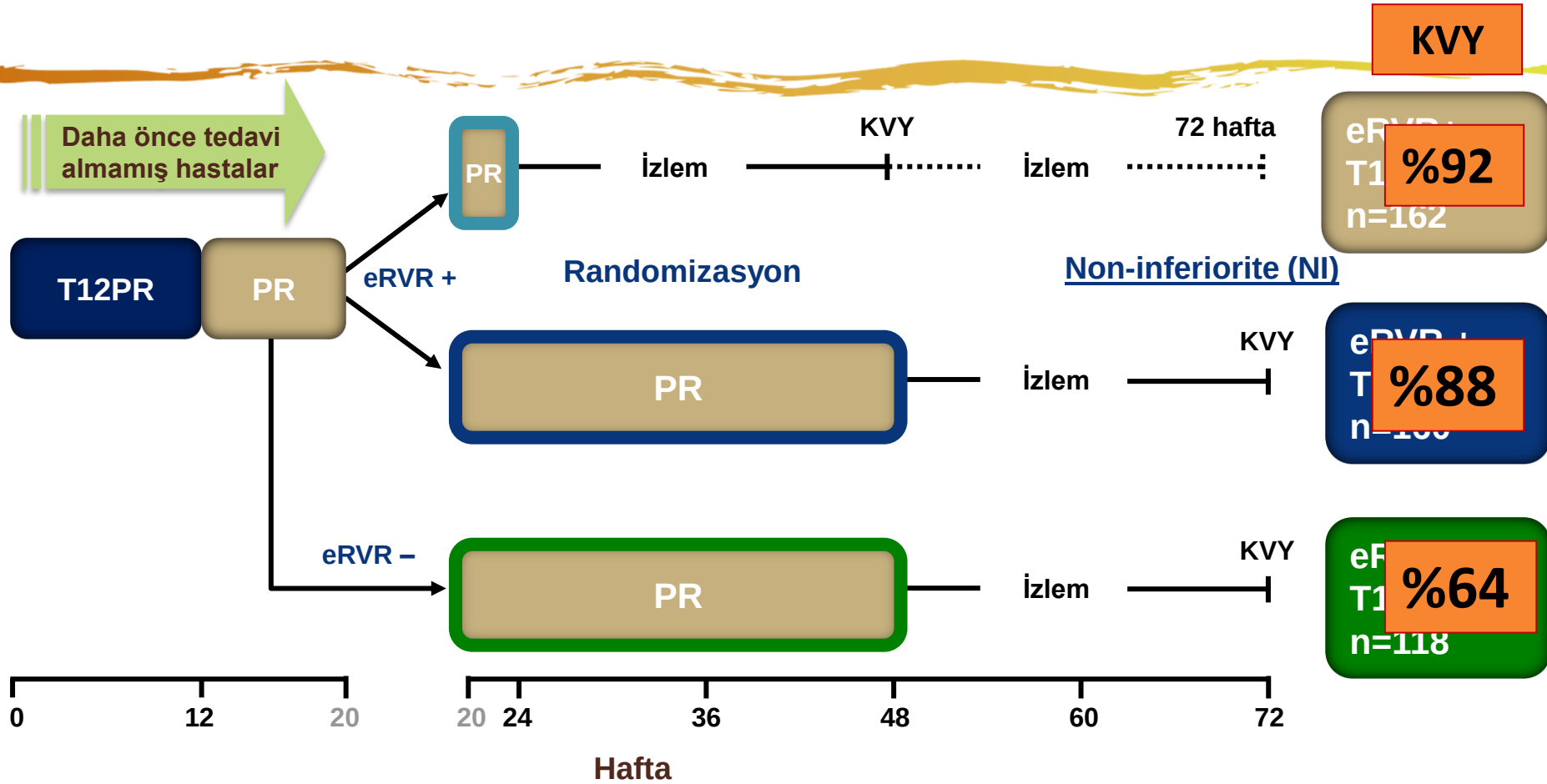
Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection

Kenneth E. Sherman, M.D., Ph.D., Steven L. Flamm, M.D., Nezam H. Afdhal, M.D.,
David R. Nelson, M.D., Mark S. Sulkowski, M.D., Gregory T. Everson, M.D.,
Michael W. Fried, M.D., Michael Adler, M.D., Ph.D., Hendrik W. Reesink, M.D., Ph.D.,
Marie Martin, Ph.D., Abdul J. Sankoh, Ph.D., Nathalie Adda, M.D.,
Robert S. Kauffman, M.D., Ph.D., Shelley George, M.D.,
Christopher I. Wright, M.D., Ph.D., and Fred Poordad, M.D.,
for the ILLUMINATE Study Team*

Genotip-1 ile enfekte naiv hastalarda, tedavi süresi kısaltılabilir mi?

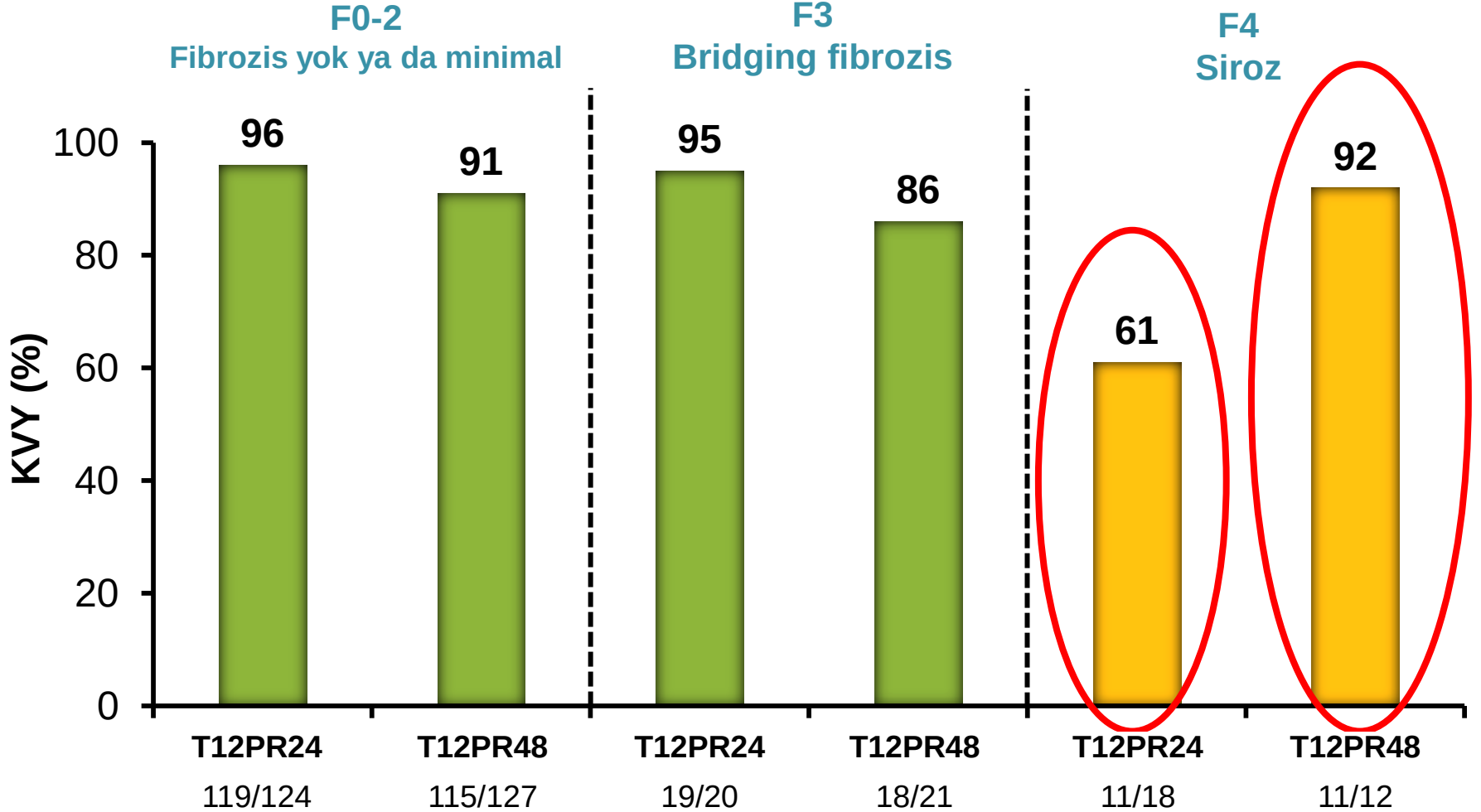
“ILLUMINATE”

ILLUMINATE: çalışma tasarımı (N=540)



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

ILLUMINATE: eRVR elde edilen hastalarda tedavi süresi ve fibrozise göre KVV oranları



*and randomized to T12PR24 or T12PR48 regimens at Week 20
SVR: HCV-RNA <25 IU/mL at last observation within the Week 72 visit window.
In case of missing data, the last HCV-RNA data point from Week 12 of follow-up onwards was used



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Telaprevir for Retreatment of HCV Infection

Stefan Zeuzem, M.D., Pietro Andreone, M.D., Stanislas Pol, M.D.,
Eric Lawitz, M.D., Moises Diago, M.D., Stuart Roberts, M.D.,
Roberto Focaccia, M.D., Zobair Younossi, M.D., Graham R. Foster, F.C.R.P.,
Andrzej Horban, M.D., Peter Ferenci, M.D., Frederik Nevens, M.D.,
Beat Müllhaupt, M.D., Paul Pockros, M.D., Ruben Terg, M.D.,
Daniel Shouval, M.D., Bart van Hoek, M.D., Ola Weiland, M.D.,
Rolf Van Heeswijk, Pharm.D., Sandra De Meyer, Ph.D., Don Luo, Ph.D.,
Griet Boogaerts, M.Sc., Ramon Polo, Pharm.D., Gaston Picchio, Ph.D.,
and Maria Beumont, M.D., for the REALIZE Study Team*

“REALIZE”

Çalışma Kriterleri



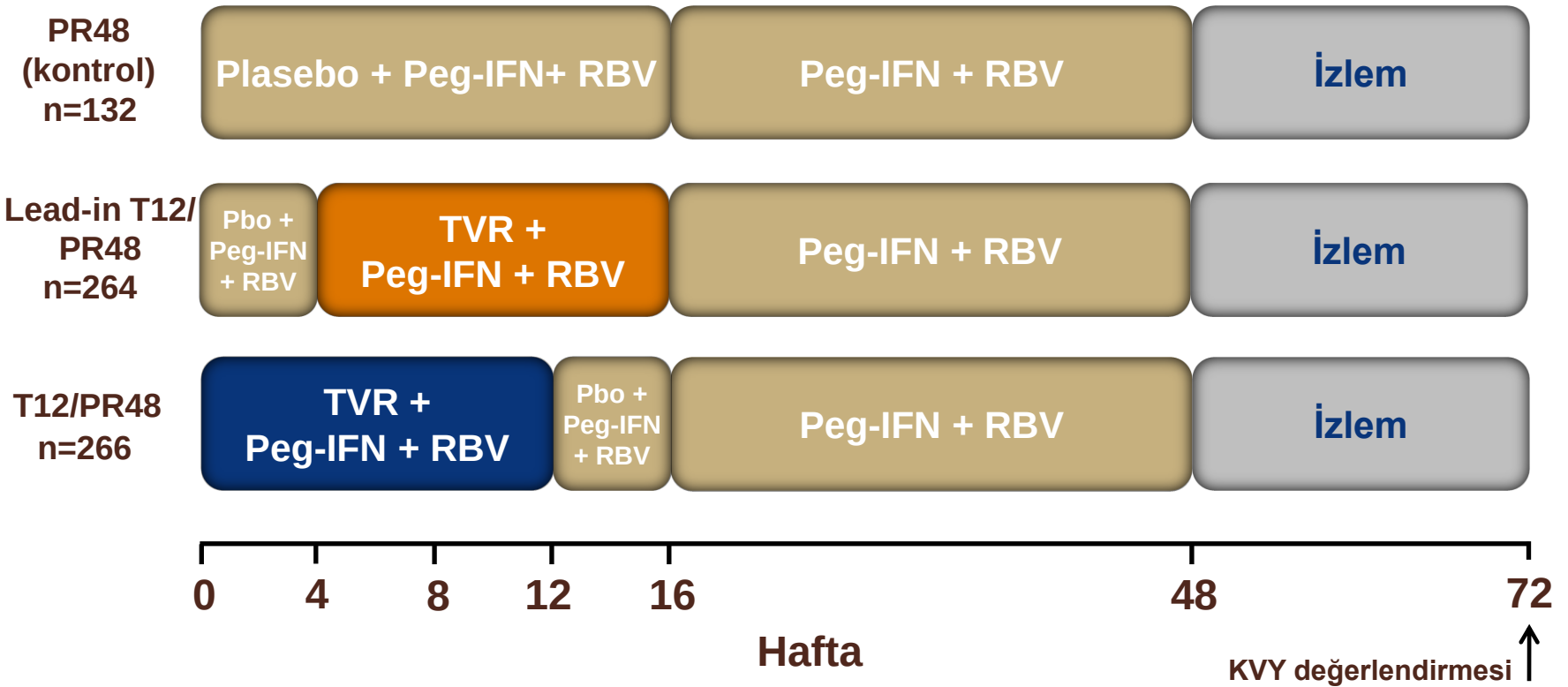
Dahil Edilme

- KVY elde edilemeyen,
- 18 - 70 yaş,
- KHC ile uyumlu biyopsi sonucu (son 18 ay)
- HCV Genotip 1,
- Nötrofil $\geq 1200 \text{ mm}^3$,
- Trombosit $\geq 90.000 \text{ mm}^3$,
- Hemoglobin $\geq 12 \text{ g/dl}$ (♀),
 $\geq 13 \text{ g/dl}$ (♂)

Dahil Edilmeme

- Dekompanse siroz,
- HIV veya HBV ko-enfeksiyonu,
- Başka bir nedene bağlı karaciğer hastalığı,
- HCC

REALIZE: Çalışma tasarımı



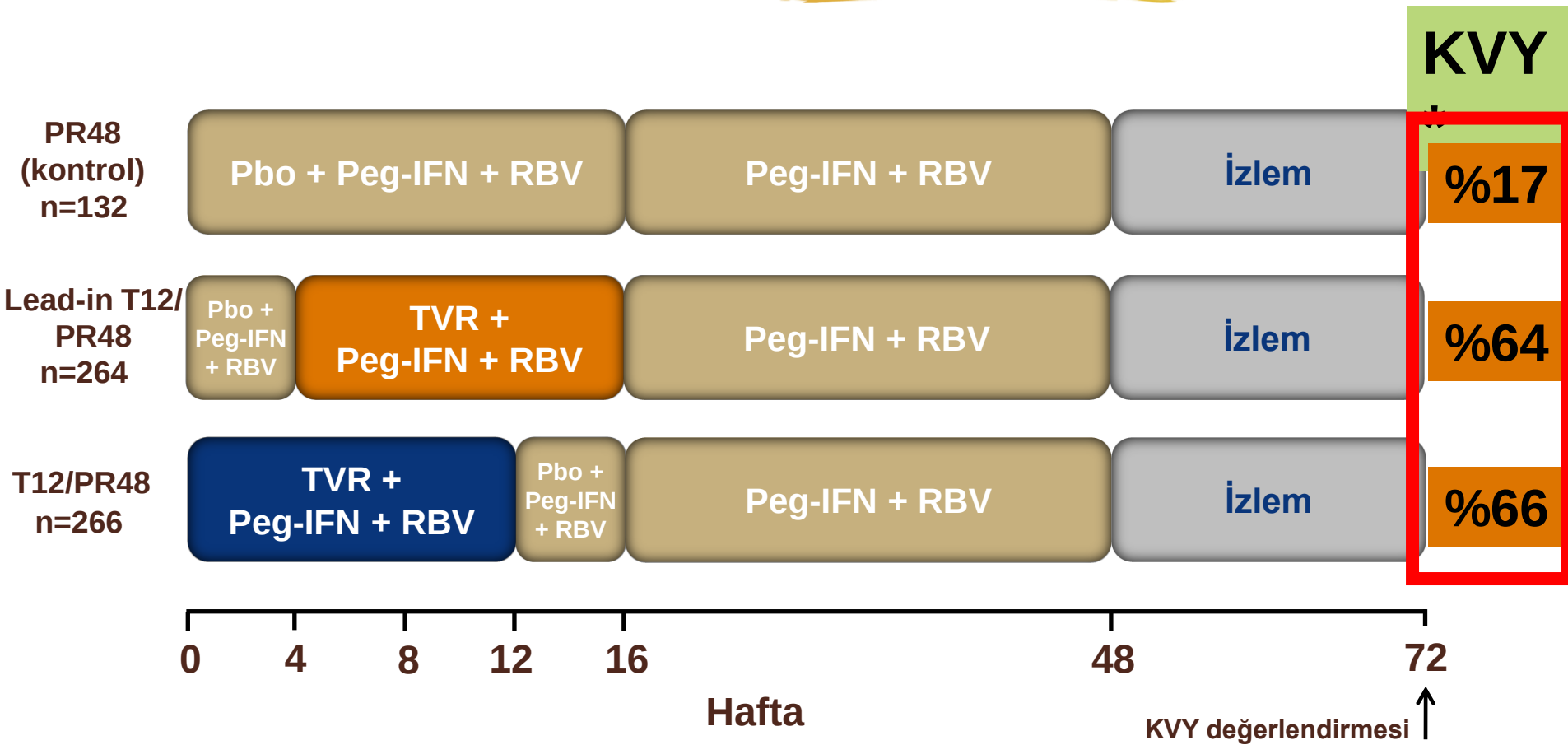
Çalışma popülasyonu; Temel Özellikler (1)

	T12PR48 (N=266)	Lead-in T12PR48 (N=264)	PR48 (N=132)
Erkek, %	69	72	67
Beyaz ırk, %	92	95	89
Yaş, yıl	51	51	50
BMI (Body mass index), kg/m²	28	27	27
Başlangıç HCV RNA, log₁₀ IU/mL	6.6±0.03	6.6±0.04	6.6±0.05
HCV genotip subtip, %			
1a	44	46	45
1b	45	44	45
HCV RNA ≥800,000 IU/ml	89	89	86

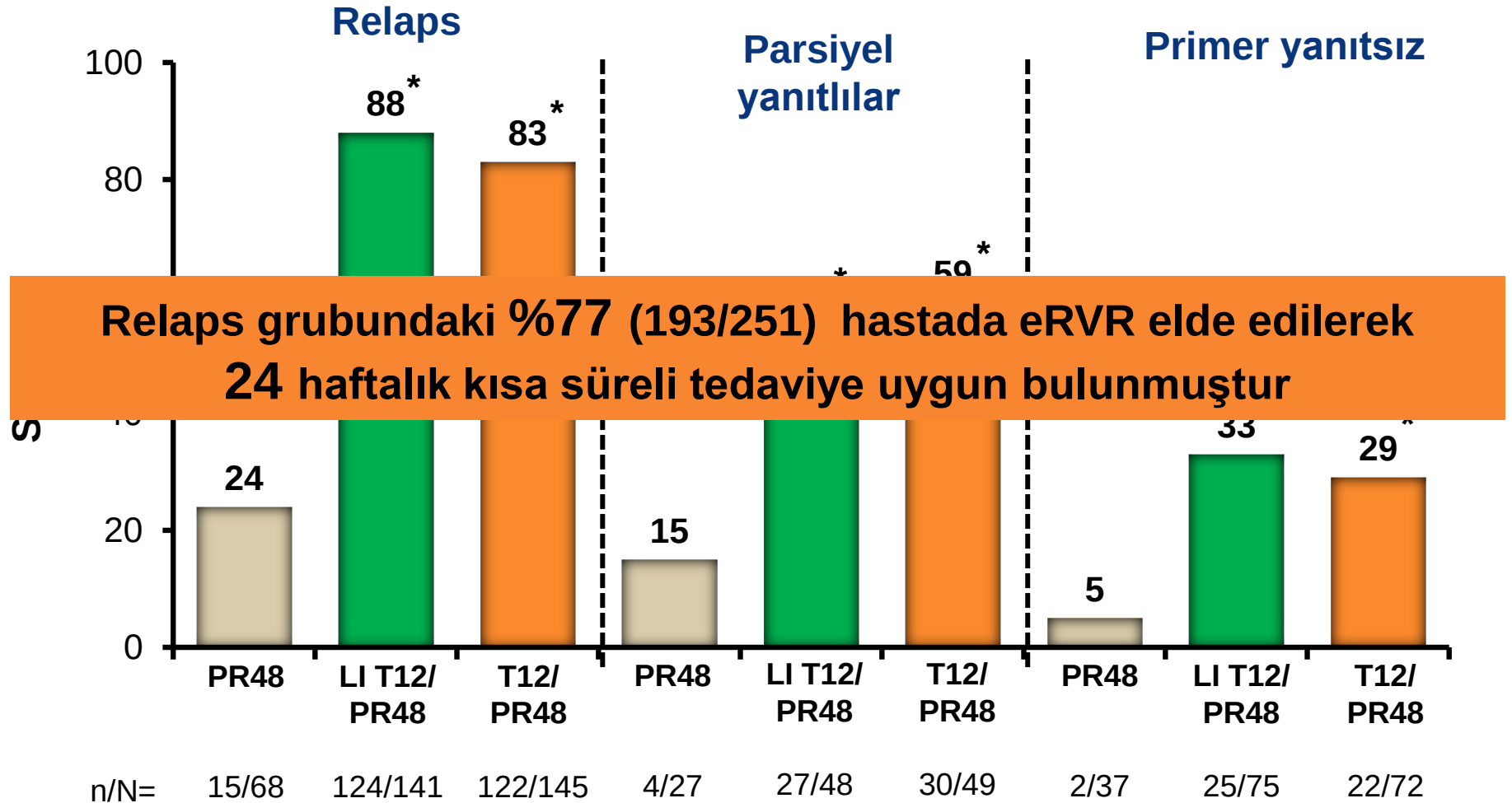
Çalışma popülasyonu; Temel Özellikler (2)

	T12PR48 (N=266)	Lead-in T12PR48 (N=264)	PR48 (N=132)
Siroz, %	27	25	23
Primer yanıtı, %	27	28	28
Parsiyel yanıt, %	18	18	20
Nüks, %	55	53	52

REALIZE: Çalışma tasarımı

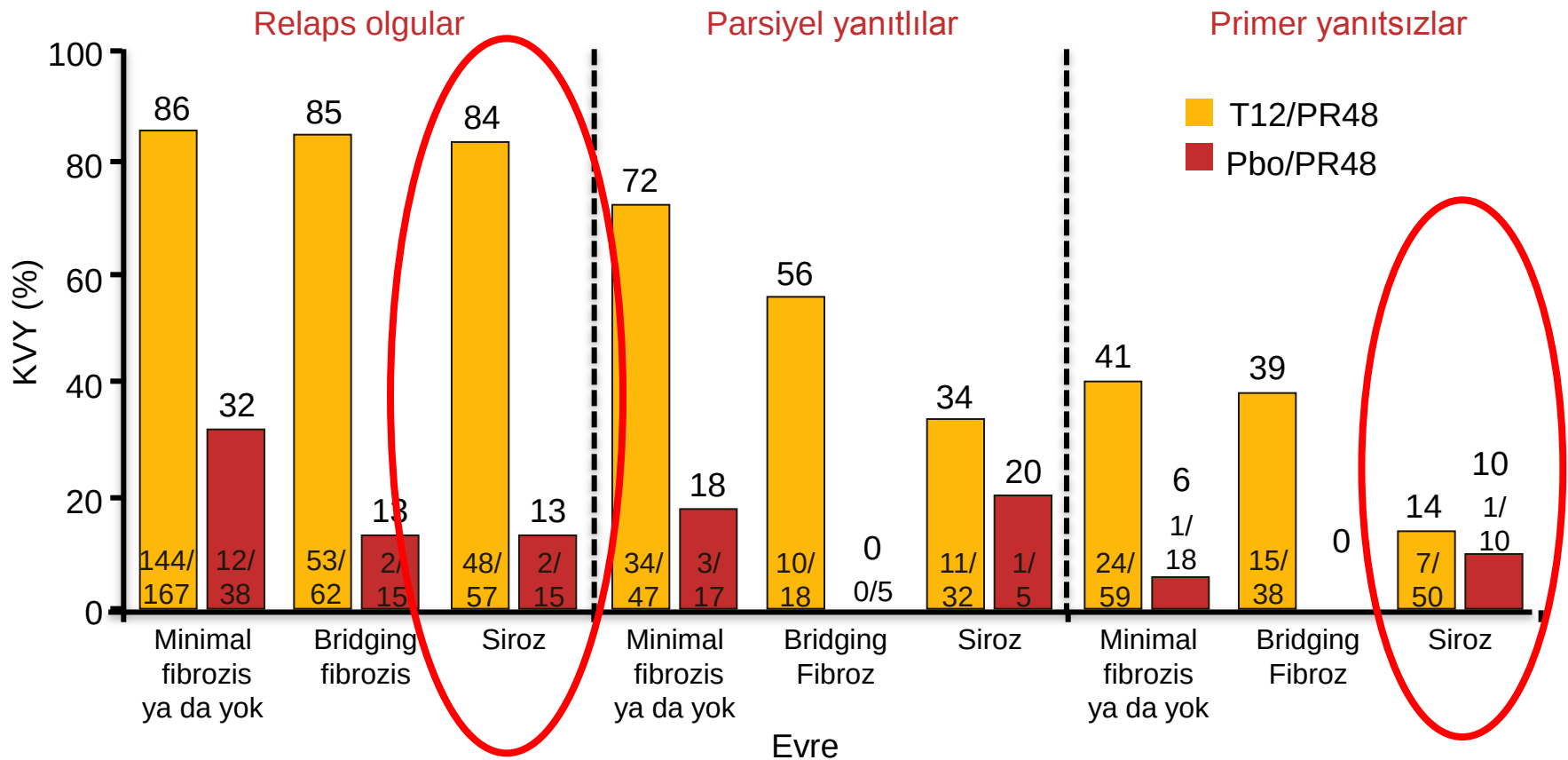


REALIZE: Önceden tedavi başarısızlığı olan hastalarda ulaşılan KVV oranları

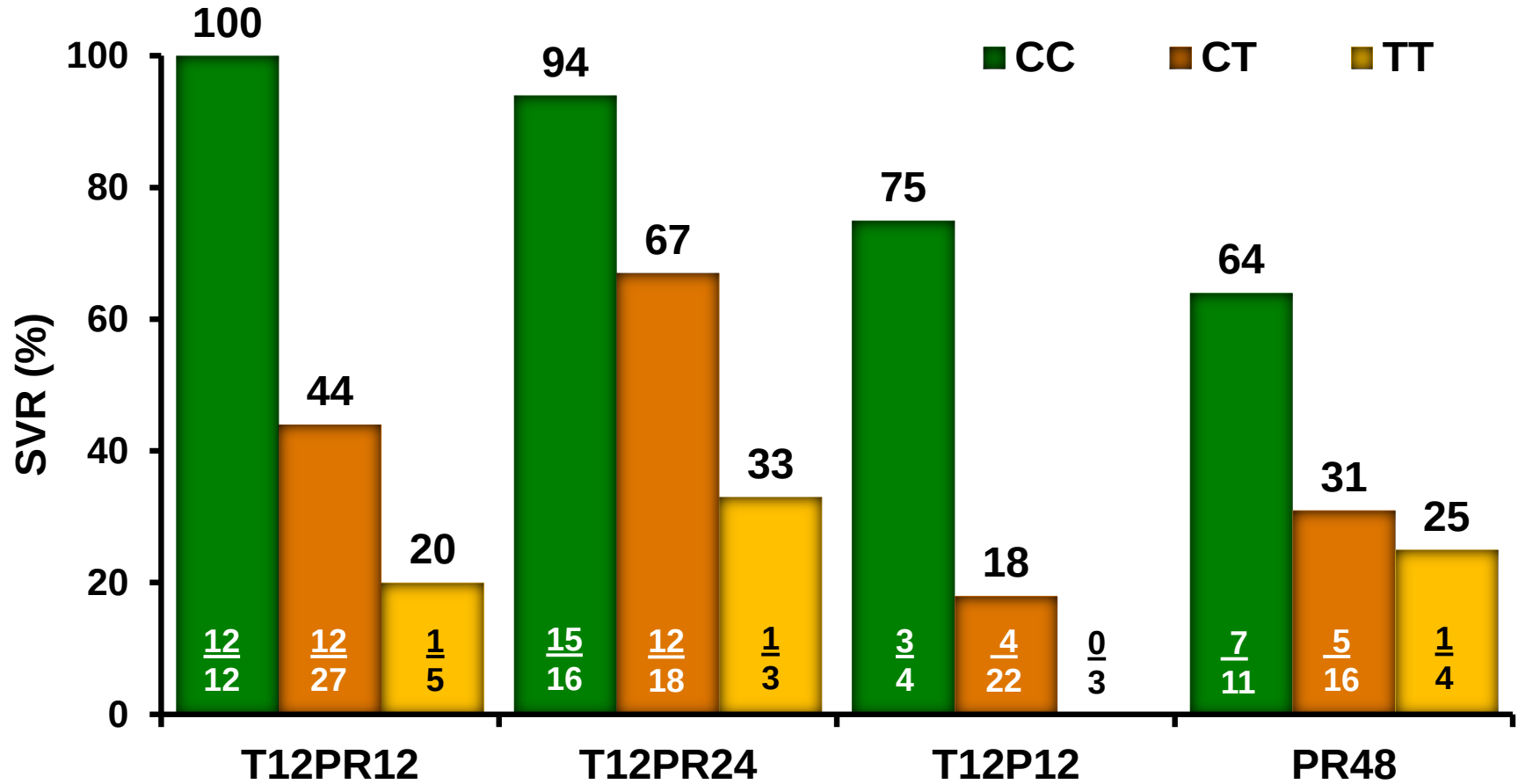


*p<0.001 vs PR48

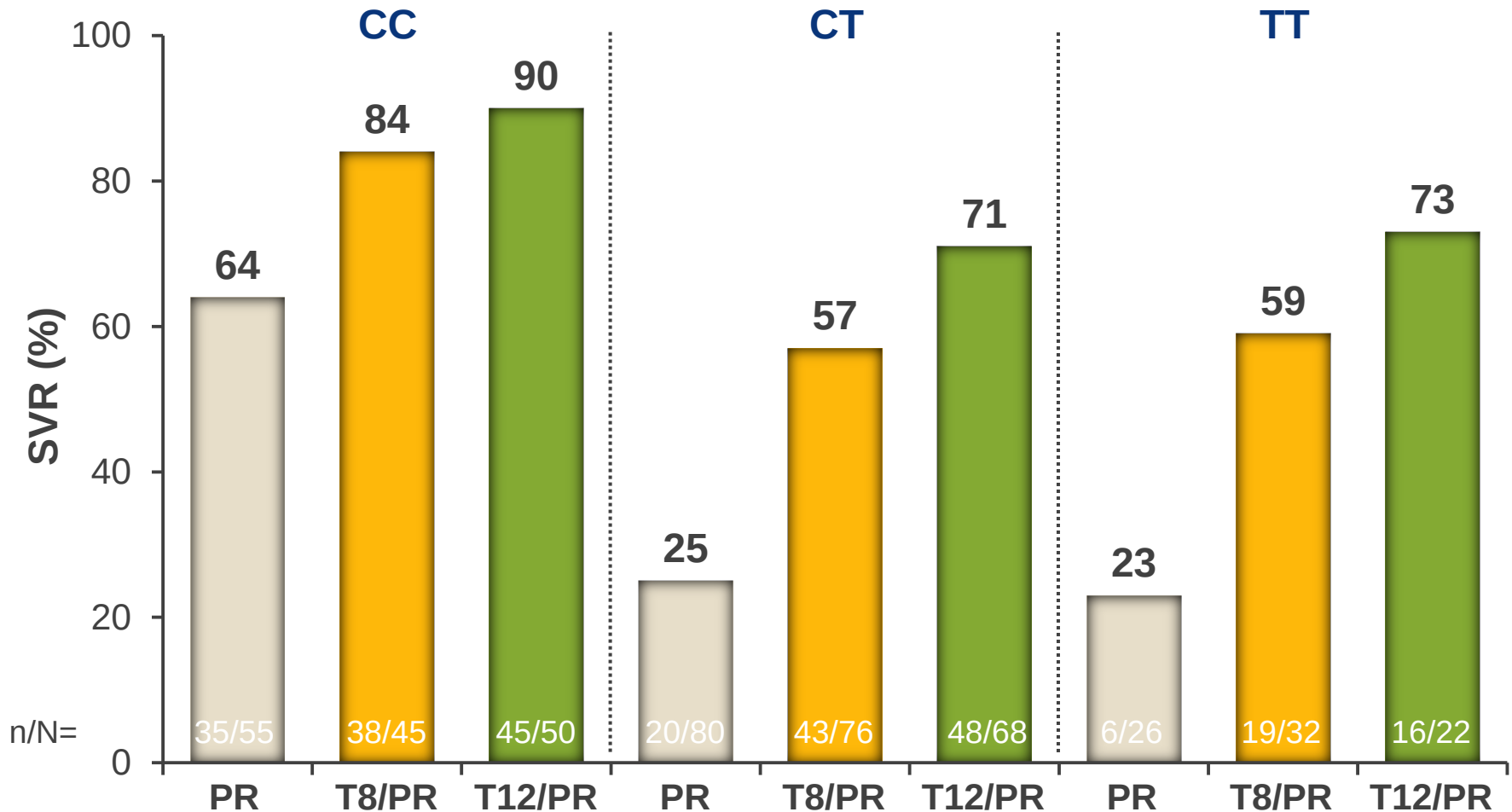
REALIZE: Primer yanıtızsız sirozlu hastalarda KVV oldukça düşük



PROVE2 (telaprevir): İlaç rejimi ve IL28B genotiplerine göre KVV oranları



ADVANCE: *IL28B* genotipine göre KVV oranları



Samples were available for 454/1088 (42%) patients (Caucasian) enrolled in ADVANCE
SVR: sustained virologic response, defined as undetectable HCV RNA 24 weeks after last planned dose

SONUÇ



- Erişkin kompanse karaciğer hastalığı (siroz dahil) olan genotip 1 kronik hepatit C hastalarında endikedir.
- Naiv ya da tedavi deneyimli olgularda kullanılabilir.
- Naiv hastalarda tedavi başarısı düşük fibrozisli, eRVR elde edilen ve IL28B CC genotipi olan hastalarda belirgin derecede yüksektir.
- Tedavi sonrası nüks olgularda da TVR ile başarılı sonuçlar alınırken, parsiyel yanıtı ve primer yanıtı olmayan hastalarda tedavi yanıtı düşüktür.
- Tedavi sonlandırılma kurallarına dikkat edilmelidir.

Serine **PR**otease **IN**hibitor **T**herapy (SPRINT-1)



Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial

*Paul Y Kwo, Eric J Lawitz, Jonathan M McCone, Eugene R Schiff, John M Vierling, David Pound, Mitchell N Davis, Joseph S Galati, Stuart C Gordon, Natarajan Ravendhran, Lorenzo Rossaro, Frank H Anderson, Ira M Jacobson, Raymond Rubin, Kenneth Koury, Lisa D Pedicone, Clifford A Brass, Eirum Chaudhri, Janice K Albrecht, on behalf of the SPRINT-1 investigators**

Lancet 2010; 376: 705–16

Çalışma Kriterleri

Dahil Edilme;

- Naiv,
- 18-60 yaş,
- KHC ile uyumlu biyopsi sonucu (son 5 yıl)
- Nötrofil $\geq 1500 \text{ mm}^3$,
- Trombosit $\geq 100.000 \text{ mm}^3$,
- Hemoglobin $\geq 12 \text{ g/dl}$ (♀)
 $\geq 13 \text{ g/dl}$ (♂),
- Bilirubin, albumin ve kreatinin normal seviyede,

Dahil Edilmeme:

- Dekompanse siroz,
- HIV veya hepatit B ko-enfeksiyonu,
- Başka bir nedene bağlı karaciğer hastalığı,
- Organ transplantasyonu,
- Ağır psikiyatrik hastalık, KVS hastalık, hemoglobinopati, hemofili, kontrol edilemeyen diyabet ve otoimmün hastalık varlığı,

Çalışma Dizaynı (n=595)

Bölüm 1

	4. Hafta	28. Hafta	48. Hafta
PR48 n=104	PEG 1.5 µg/kg + RBV 800-1400 mg 48 Hafta		24 Hafta Takip
PR4/PRB24 n=103	PEG 1.5 µg/kg + RBV 800-1400 mg 4 Hafta Lead-in	PEG 1.5 µg/kg + RBV 800-1400 mg + Boceprevir 800 mg TID / 24 Hafta	24 Hafta Takip
PR4/PRB44 n=103	PEG 1.5 µg/kg + RBV 800-1400 mg 4 Hafta Lead-in	PEG 1.5 µg/kg + RBV 800-1400 mg + Boceprevir 800 mg TID / 44 Hafta	24 Hafta Takip
PRB28 n=107	PEG 1.5 µg/kg + RBV 800-1400 mg + Boceprevir 800 mg TID / 28 Hafta		24 Hafta Takip
PRB48 n=103	PEG 1.5 µg/kg + RBV 800-1400 mg + Boceprevir 800 mg TID / 48 Hafta		24 Hafta Takip

Bölüm 2

PRB48 n=16	PEG 1.5 µg/kg + RBV 800-1400 mg + Boceprevir 800 mg TID / 48 Hafta	24 Hafta Takip
Düşük Doz PRB48 n=59	PEG 1.5 µg/kg + RBV 400-1000 mg + Boceprevir 800 mg TID / 48 Hafta	24 Hafta Takip

Neden Lead-in Düşünülmüş?



- Direnç gelişimini minimize eder
 - Öncü tedavi, boceprevir başlanmadan önce, Peg+RBV kombinasyonunun optimum kan konsantrasyonuna ulaşmasını sağlar ve Boceprevir kullanımına bağlı oluşabilecek mutasyon ve ilaç direncini minimize eder
- Hastanın tedaviye uyumunu değerlendirmeye olanak sağlar
- Prediktör değeri bulunmaktadır
 - 4 haftalık lead-in uygulaması sonrası elde edilen viral yanıt ile KVV arasındaki korelasyonu değerlendirmek

Amaç



- PEG/RBV/BOC kombinasyon tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi,
- 28 hafta vs 48 hafta karşılaştırması,
- Düşük doz Ribavirinin etkinliğini araştırmak (Part2)
- Primer sonlanım noktası: Kalıcı Viral Yanıt – KVV
 - Tedavi bitimi sonrası 24. haftada HCV RNA negatifliği
 - Roche Cobas Taqman (LLD = 15 IU/ml)

Hasta Özellikleri

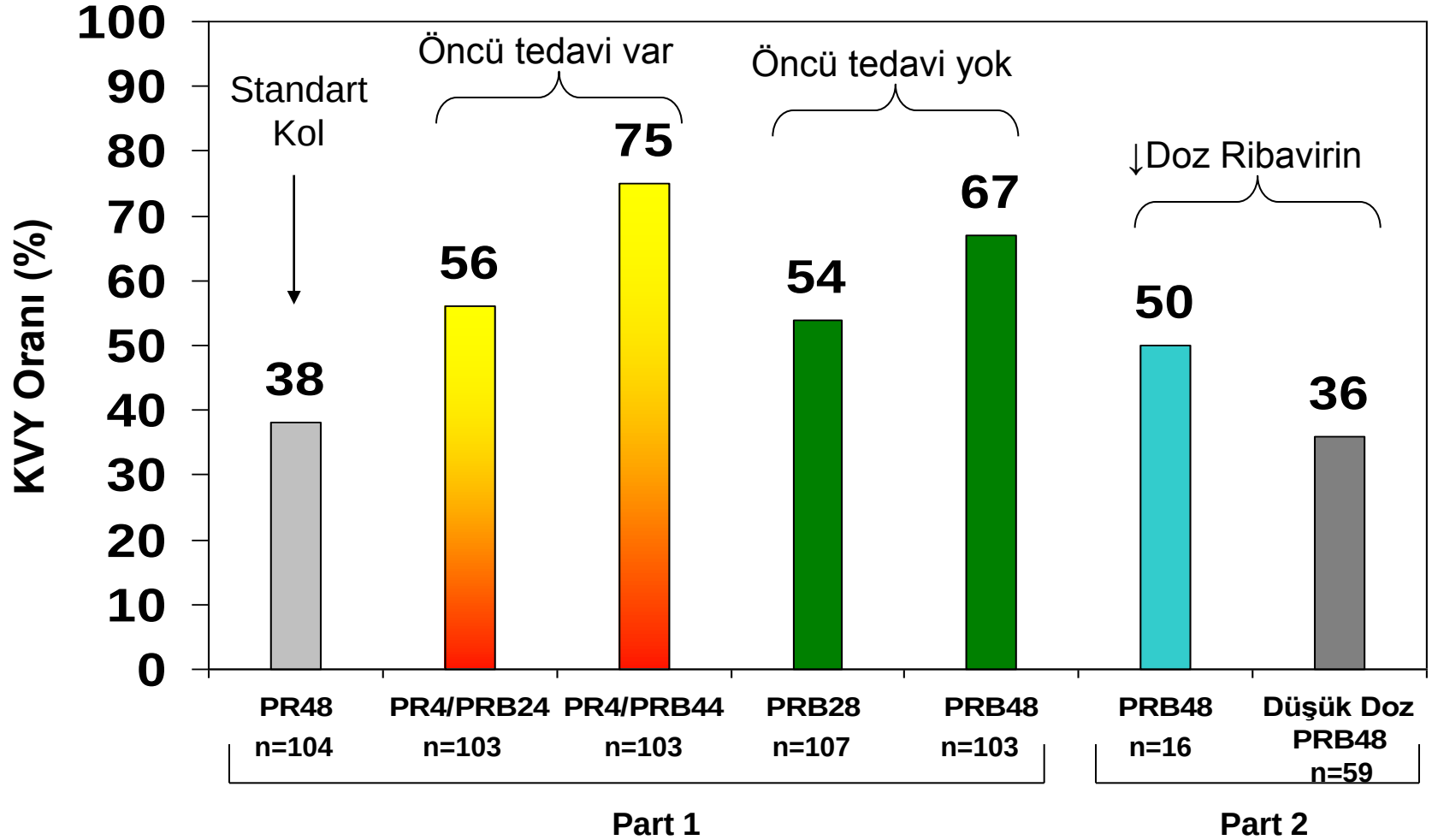
	Part 1					Part 2	
	PR48 (n=104)	PR4/PRB24 (n=103)	PR4/PRB44 (n=103)	PRB28 (n=107)	PRB48 (n=103)	PRB48 (n=16)	Low-dose PRB48 (n=59)
Sex							
Women	34 (33%)	52 (50%)	45 (44%)	44 (41%)	40 (39%)	7 (44%)	18 (31%)
Men	70 (67%)	51 (50%)	58 (56%)	63 (59%)	63 (61%)	9 (56%)	41 (69%)
Race							
White	83 (80%)	85 (83%)	85 (83%)	86 (80%)	87 (84%)	12 (75%)	43 (73%)
Non-white	21 (20%)	18 (17%)	18 (17%)	21 (20%)	16 (16%)	4 (25%)	16 (27%)
American Indian or Alaskan	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0
Asian	3 (3%)	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	0	0
Black	16 (15%)	15 (15%)	15 (15%)	18 (17%)	14 (14%)	4 (25%)	16 (27%)
Multiracial	0	1 (1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Age (years)	48.3 (6.9)	47.7 (7.4)	47.6 (8.3)	46.4 (8.0)	46.7 (8.8)	50.3 (8.5)	48.7 (5.8)
Weight (kg)	83.4 (16.2)	79.9 (14.2)	78.4 (16.5)	83.4 (17.3)	80.0 (19.4)	81.4 (12.9)	88.5 (19.9)
HCV genotype							
1a	53 (51%)	53 (51%)	60 (58%)	67 (63%)	55 (53%)	7 (44%)	39 (66%)
1b	42 (40%)	37 (36%)	35 (34%)	30 (28%)	36 (35%)	7 (44%)	18 (31%)
1 (no subtype)	9 (9%)	13 (13%)	8 (8%)	10 (9%)	12 (12%)	2 (13%)	2 (3%)
Baseline HCV RNA							
Log ₁₀ of geometric mean	6.53	6.53	6.53	6.64	6.54	6.43	6.47
>600 000 IU/mL	94 (90%)	90 (87%)	93 (90%)	98 (92%)	94 (91%)	13 (81%)	49 (83%)
Cirrhosis	8 (8%)	7 (7%)	6 (6%)	7 (7%)	9 (9%)	0	4 (7%)

Data are number (%) or mean (SD), unless otherwise indicated. PR4 (lead-in)=peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg plus ribavirin 800–1400 mg per day for 4 weeks.

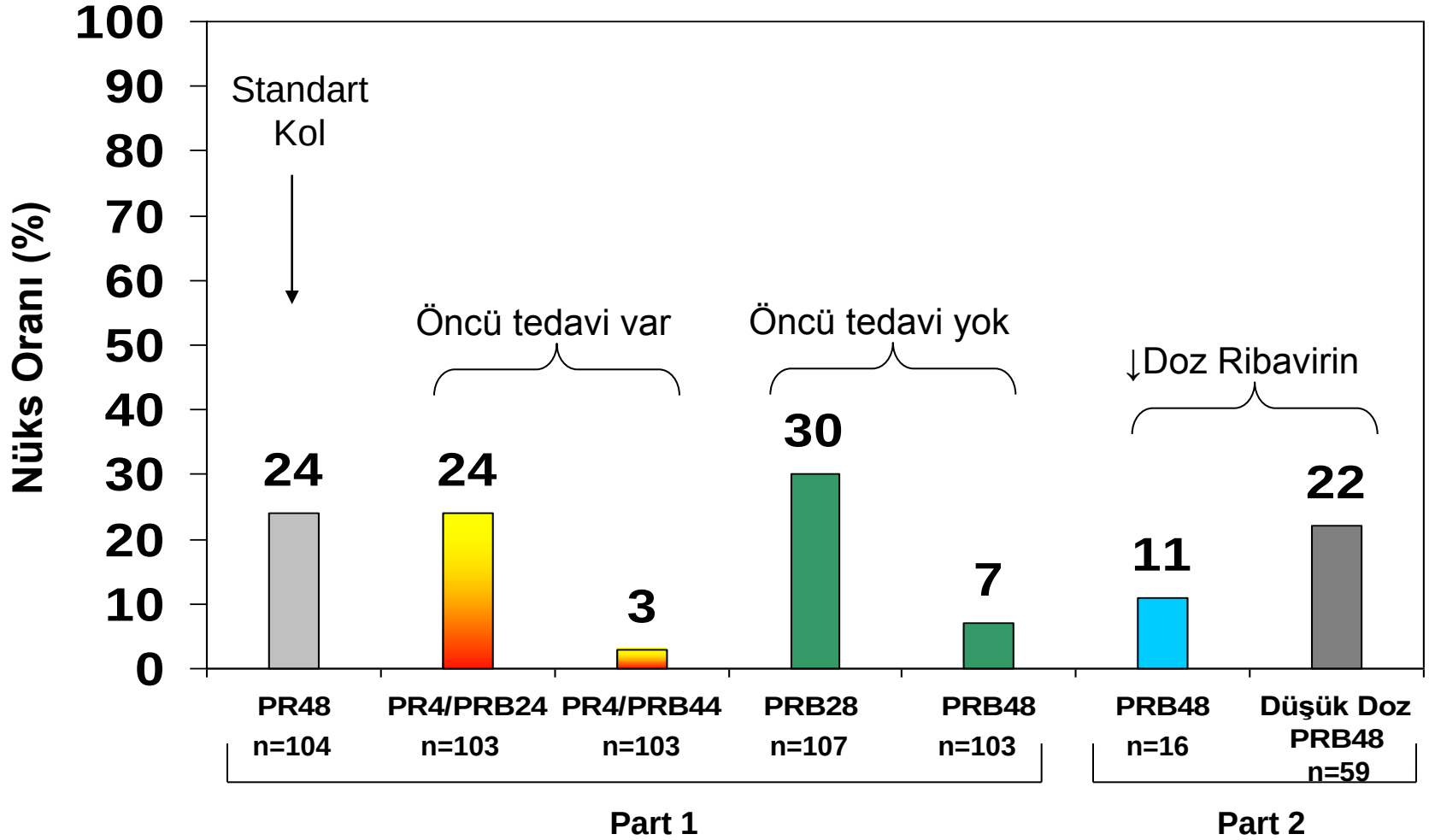
PR48 (control)=peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg plus ribavirin 800–1400 mg per day for 48 weeks. PRB24/28/44/48=peginterferon alfa-2b, ribavirin, and boceprevir 800 mg three times a day for 24, 28, 44, or 48 weeks. Low-dose PRB48=peginterferon alfa-2b, ribavirin 400–1000 mg, and boceprevir 800 mg three times a day for 48 weeks. HCV=hepatitis C virus.

Table 1: Baseline demographics and disease characteristics

Sonuç - KVV



Sonuç - Relaps



SPRINT 1: Özet



- Boceprevir, Peg+RBV ile birlikte kullanıldığında, daha önce tedavi almamış hastalarda
 - etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir,
 - tedavi süresini 28 haftaya kısaltabilir,
 - SOC ile karşılaştırıldığında yönetilemeyecek herhangi bir yan etki gözlenmemiştir
- Öncü tedavi uygulaması, SOC'a göre şu avantajları sağlar;
 - Daha yüksek KVY,
 - Daha düşük Nüks ve Breakthrough,
 - Toplam tedavi süresinin erkenden belirlenmesi(28 vs 48)
- Düşük doz ribavirin grubunda hematolojik yan etkiler azaltılmış ancak KVY oranında herhangi bir artış gözlenmemiştir.

Serine PRotease INhibitor Therapy (SPRINT-2)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 31, 2011

VOL. 364 NO. 13

Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection

Fred Poordad, M.D., Jonathan McCone, Jr., M.D., Bruce R. Bacon, M.D., Savino Bruno, M.D.,
Michael P. Manns, M.D., Mark S. Sulkowski, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., K. Rajender Reddy, M.D.,
Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Navdeep Boparai, M.S., Mark J. DiNubile, M.D., Vilma Sniukiene, M.D.,
Clifford A. Brass, M.D., Ph.D., Janice K. Albrecht, Ph.D., and Jean-Pierre Bronowicki, M.D., Ph.D.,
for the SPRINT-2 Investigators*

Çalışma Kriterleri



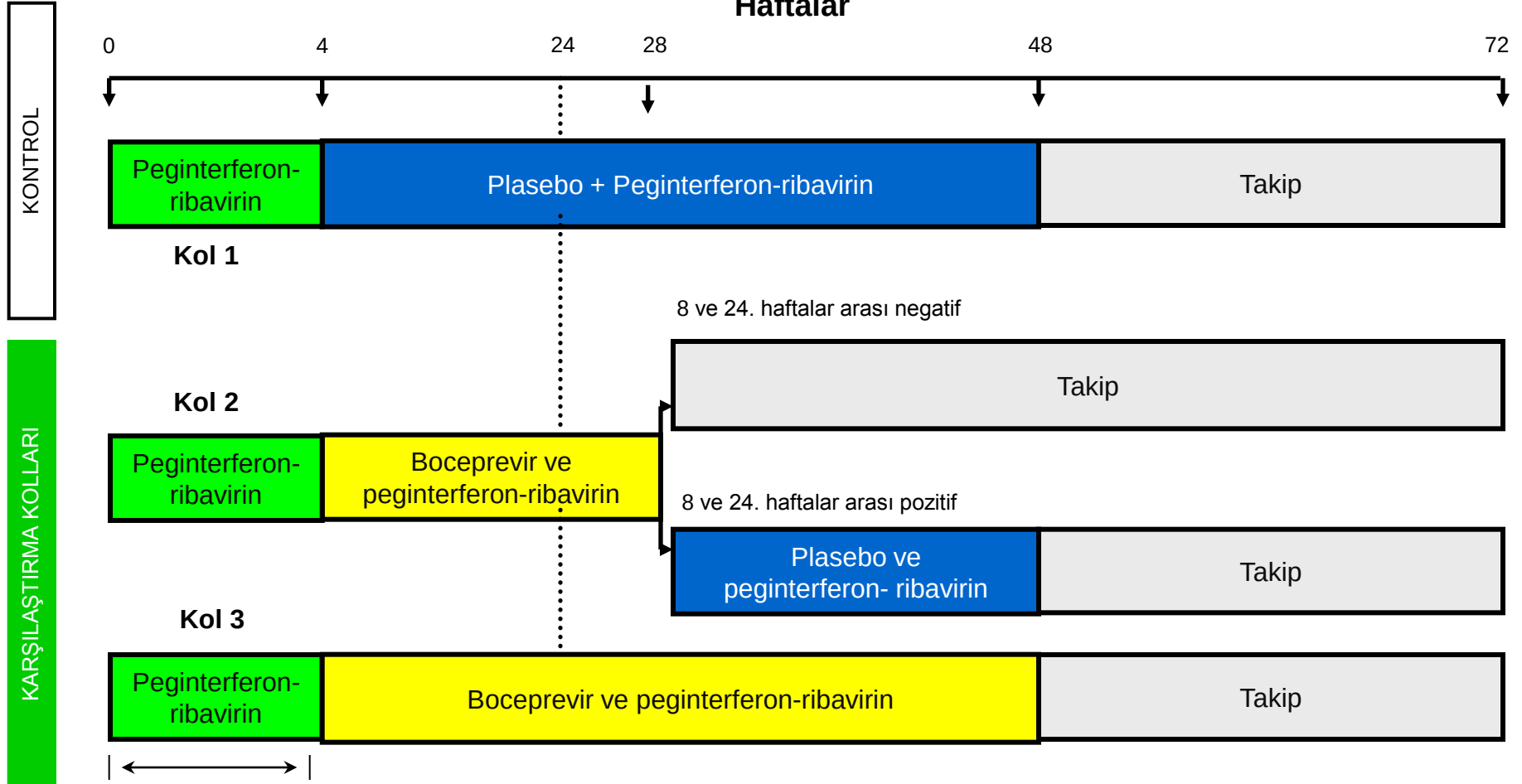
Dahil Edilme;

- Naiv,
- Genotip 1,
- Yaş>18,
- Kilo= 40-125 kg
- HCV RNA > 10.000 IU/ml,

Dahil Edilmeme:

- Dekompanse siroz,
- HIV veya hepatit B ko-enfeksiyonu,
- Başka bir nedene bağlı karaciğer hastalığı,
- Aktif Kanser,
- Böbrek yetmezliği
- Gebelik veya emzirme

Çalışma Dizaynı (n=1097)

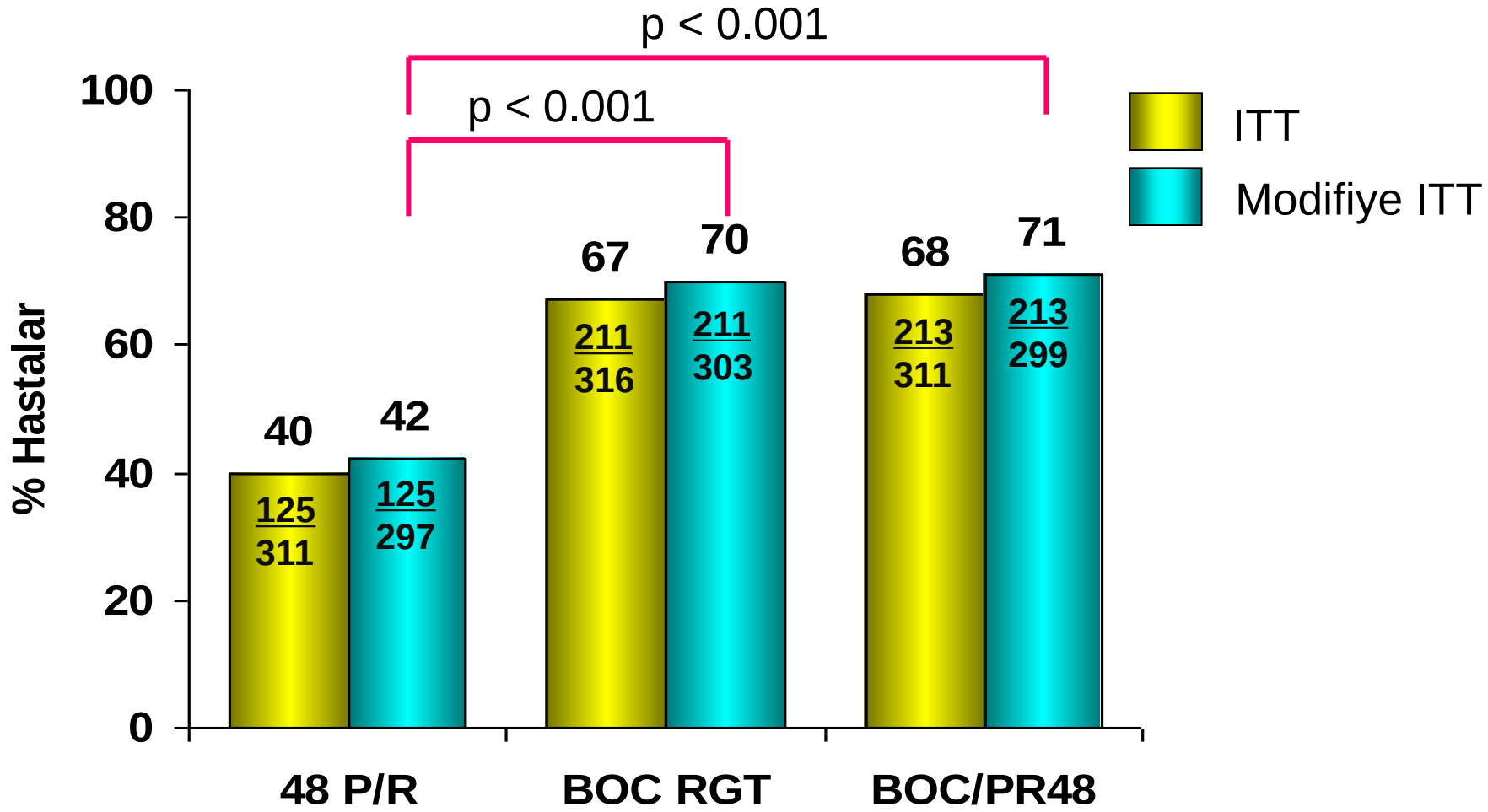


Peginterferon alfa-2b: 1,5mcg/kg/hafta

Ribavirin: 600-1400 mg/gün

Boceprevir: 800 mg/gün TID

KVY Oranları: ITT ve mITT



SPRINT 2:Özet



- Boceprevir; daha önce tedavi almamış kronik hepatit C hastalarında
 - standart tedaviye göre KVY'yi anlamlı derecede artırır
 - Tedavi süresini 28 haftaya kadar kısaltabilir
 - Yan etki profili SOC ile benzerdir;
 - boceprevir grubunda SOC'e göre daha sık gözlenen iki yan etki anemi ve disguzidir;
 - Boceprevir grubunda anemi sebebiyle tedaviyi bırakma oranı %2'dir



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection

Bruce R. Bacon, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Eric Lawitz, M.D.,
Patrick Marcellin, M.D., John M. Vierling, M.D., Stefan Zeuzem, M.D.,
Fred Poordad, M.D., Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Heather L. Sings, Ph.D.,
Navdeep Boparai, M.S., Margaret Burroughs, M.D., Clifford A. Brass, M.D., Ph.D.,
Janice K. Albrecht, Ph.D., and Rafael Esteban, M.D.,
for the HCV RESPOND-2 Investigators*

“RESPONDE”

Çalışma Kriterleri



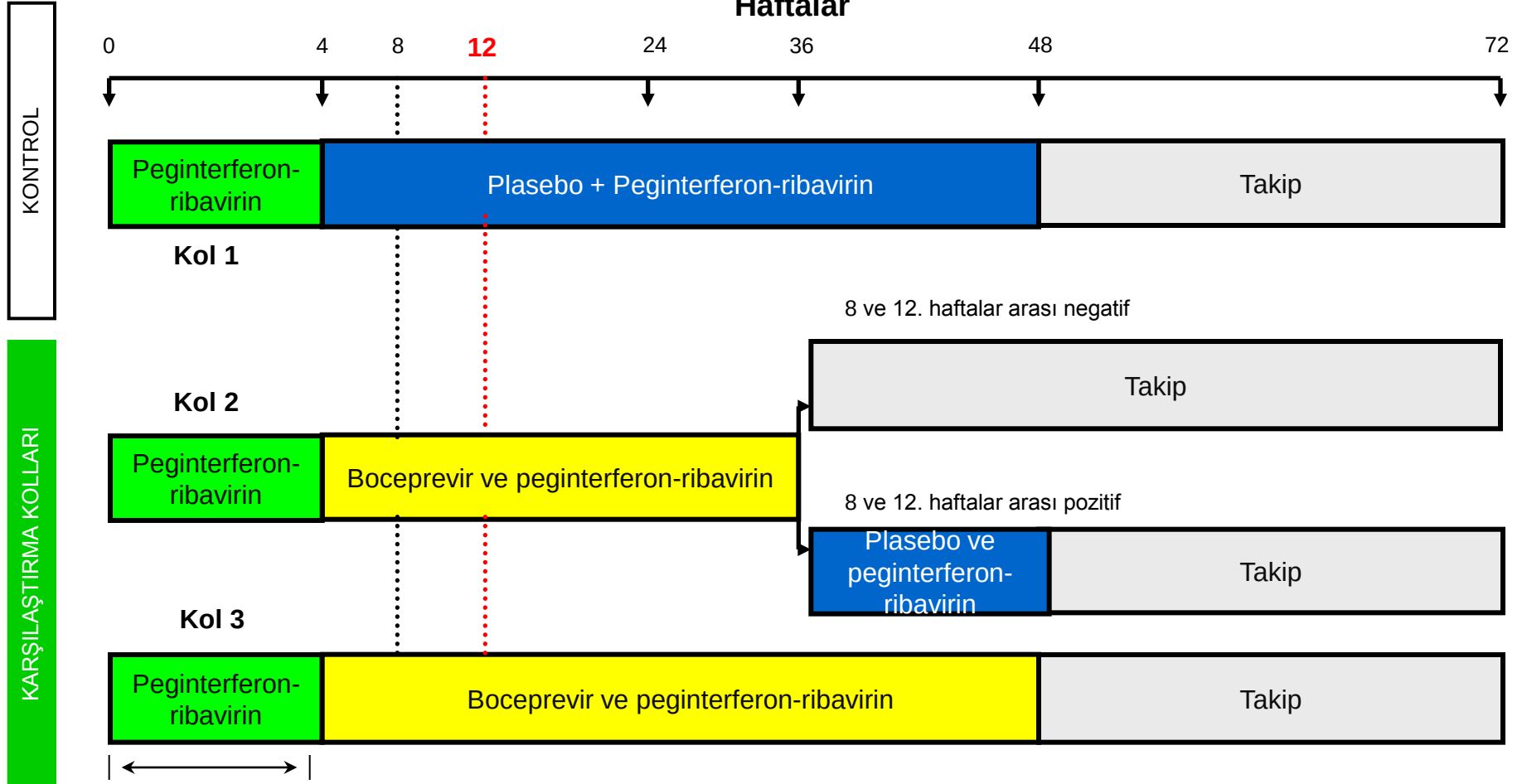
Dahil Edilme;

- Önceki tedavisi başarısız,
- Genotip 1,
- Yaş>18,
- Kilo= 40-125
- HCV RNA > 10.000 IU/ml,

Dahil Edilmeme:

- Dekompanse siroz,
- HIV veya hepatit B ko-enfeksiyonu,
- Başka bir nedene bağlı karaciğer hastalığı,
- Aktif Kanser,
- Böbrek yetmezliği
- Gebelik veya emzirme

Çalışma Dizaynı (n=403)

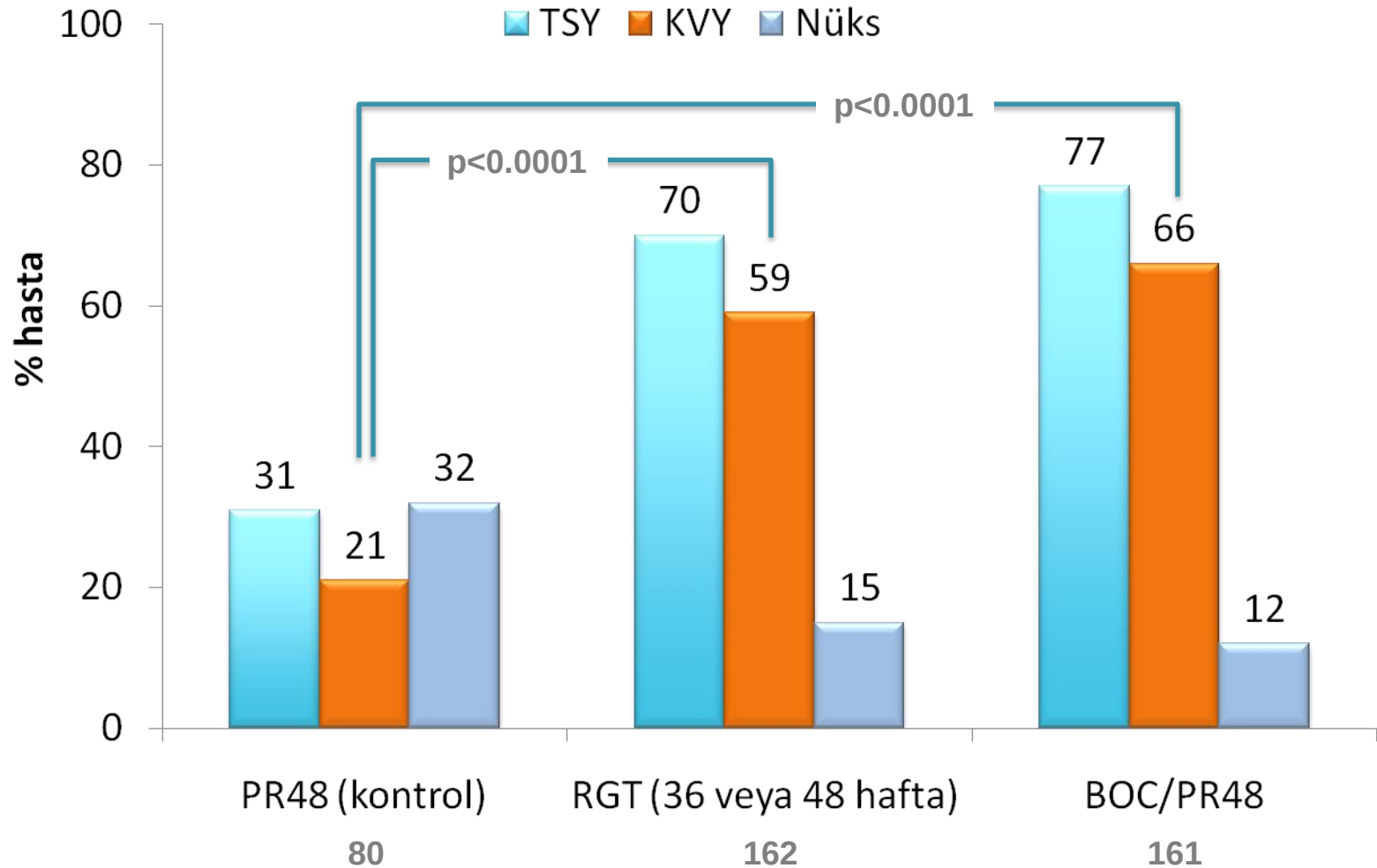


Peginterferon alfa-2b: 1,5mcg/kg/hafta

Ribavirin: 600-1400 mg/gün

Boceprevir: 800 mg/gün TID

Kalıcı Viral Yanıt Oranları



PEG/RBV + TVR/BOC gerçekten etkin mi?



- 859 veteran hasta (BOC; 661, TVR; 198)
- KVV oranları: BOC: %50, TVR %52

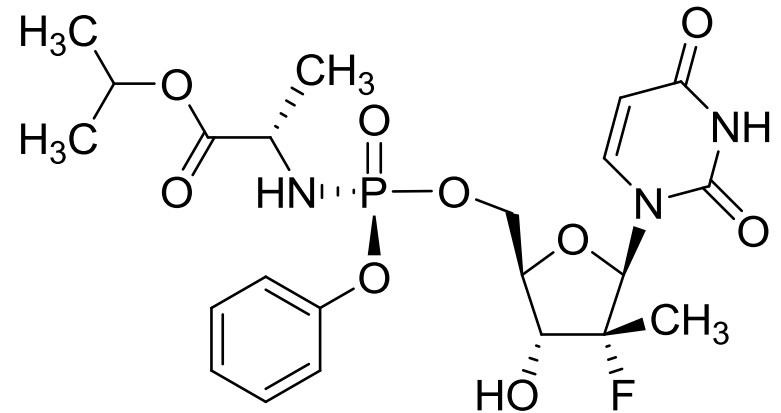
BOC/TVR: Özet



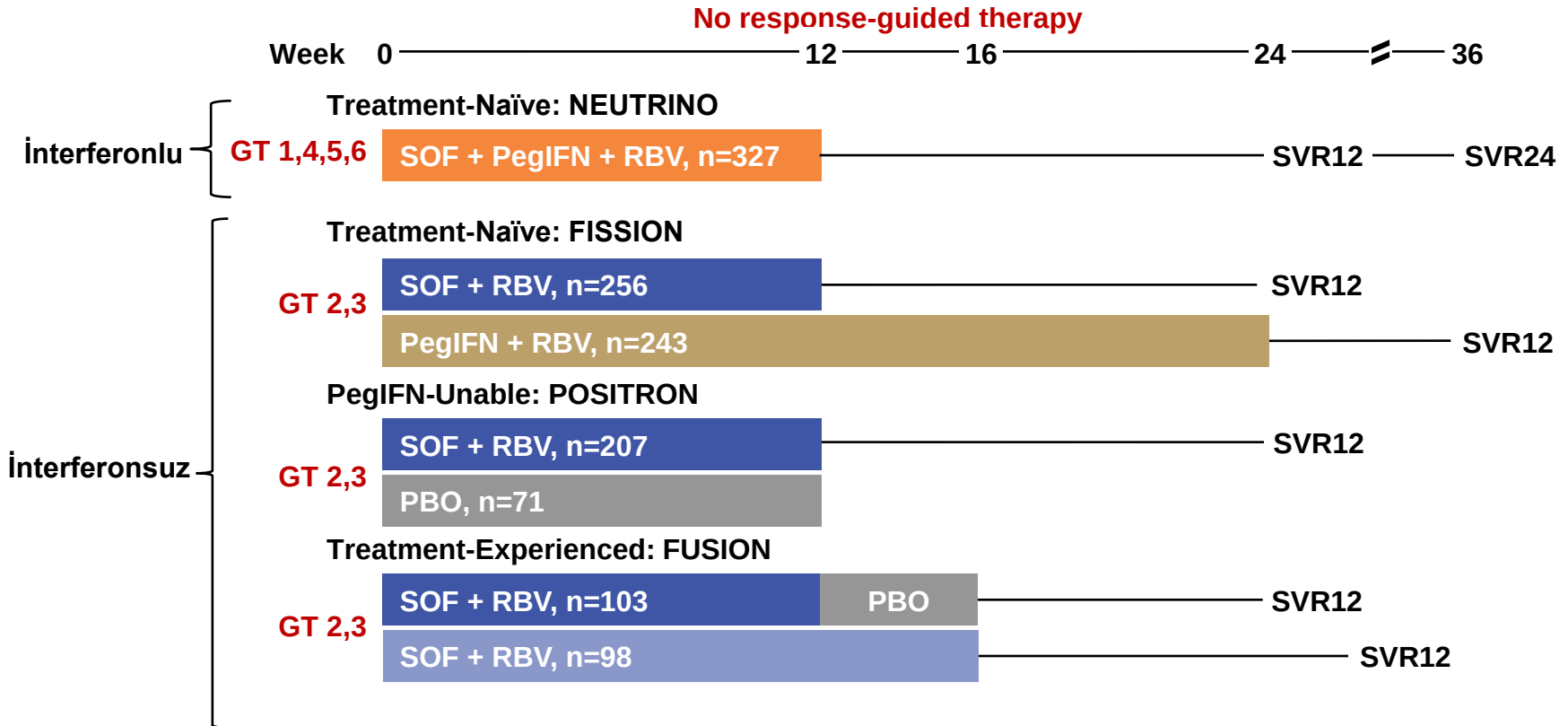
- Boceprevir ya da Telaprevirli tedavi rejimleri;
 - Naiv
 - Genotip 1b
 - IL28 CC genotipli
 - İleri fibrozu ya da kc sirozu olmayan kronik hepatit C hastalarında etkindir
 - Genotip 2 ve 3 için daha az etkin
 - Doz aralıkları sekiz saat aralıklarla
 - Hızlı direnç gelişiminden ötürü PEG-IF/RBV'siz kullanılamazlar
 - Yan etki ve ilaç etkileşim profilleri geniş

Sofosbuvir (SOF, GS-7977)

- ◆ HCV-spesifik üridin nükleotid NS5B polimeraz inhibitörü (zincir sonlandırıcısı)
- ◆ HCV genotip 1–6'ya karşı
potent antiviral aktivite
- ◆ Yüksek direnç bariyerli
- ◆ Tek doz, oral, 400-mg tablet



Sofosbuvir Faz 3 Çalışma Dizaynı



Sofosbuvir Faz 3 Yayınlanan Çalışmalar

NEUTRINO & FISSION

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection

Eric Lawitz, M.D., Alessandra Mangia, M.D., David Wyles, M.D., Maribel Rodriguez-Torres, M.D., Tarek Hassanein, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Michael Schultz, M.D., Ph.D., Mitchell N. Davis, D.O., Zeid Kayali, M.D., M.B.A., K. Rajender Reddy, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., Kris V. Kowdley, M.D., Lisa Nyberg, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Robert H. Hyland, D.Phil., Sarah Arterburn, M.S., Deyuan Jiang, Ph.D., John McNally, Ph.D., Diana Brainard, M.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Asim M. Sheikh, M.D., Zobair Younossi, M.D., M.P.H., and Edward J. Gane, M.D.*

ABSTRACT

BACKGROUND

In phase 2 trials, the nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir was effective in previously untreated patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1, 2, or 3 infection.

METHODS

We conducted two phase 3 studies in previously untreated patients with HCV infection. In a single-group, open-label study, we administered a 12-week regimen of sofosbuvir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in 327 patients with HCV genotype 1, 4, 5, or 6 (of whom 98% had genotype 1 or 4). In a noninferiority trial, 499 patients with HCV genotype 2 or 3 infection were randomly assigned to receive sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks or peginterferon alfa-2a plus ribavirin for 24 weeks. In the two studies, the primary end point was a sustained virologic response at 12 weeks after the end of therapy.

RESULTS

In the single-group study, a sustained virologic response was reported in 90% of patients (95% confidence interval, 87 to 93). In the noninferiority trial, a sustained response was reported in 67% of patients in both the sofosbuvir-ribavirin group and the peginterferon-ribavirin group. Response rates in the sofosbuvir-ribavirin group were lower among patients with genotype 3 infection than among those with genotype 2 infection (56% vs. 97%). Adverse events (including fatigue, headache, nausea, and neutropenia) were less common with sofosbuvir than with peginterferon.

CONCLUSIONS

In a single-group study of sofosbuvir combined with peginterferon-ribavirin, patients with predominantly genotype 1 or 4 HCV infection had a rate of sustained virologic response of 90% at 12 weeks. In a noninferiority trial, patients with genotype 2 or 3 infection who received either sofosbuvir or peginterferon with ribavirin had nearly identical rates of response (67%). Adverse events were less frequent with sofosbuvir than with peginterferon. (Funded by Gilead Sciences; ClinicalTrials.gov numbers, NCT01497366 and NCT01641640.)

N. ENGL. J. MED. NEJM.ORG

1

FUSION & POSITRON

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options

Ira M. Jacobson, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Kris V. Kowdley, M.D., Eric M. Yoshida, M.D., Maribel Rodriguez-Torres, M.D., Mark S. Sulkowski, M.D., Mitchell L. Shiffman, M.D., Eric Lawitz, M.D., Gregory Everson, M.D., Michael Bennett, M.D., Eugene Schiff, M.D., M. Tarek Al-Aassi, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., D. An, Ph.D., Ming Lin, Ph.D., John McNally, Ph.D., Diana Brainard, M.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Keyur Patel, M.D., Jordan Feld, M.D., M.P.H., Stephen Plank, M.D., Ph.D., and David R. Nelson, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Patients chronically infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 2 or 3 for whom treatment with peginterferon is not an option, or who have not had a response to prior interferon treatment, currently have no approved treatment options. In phase 2 trials, regimens including the oral nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir have shown efficacy in patients with HCV genotype 2 or 3 infection.

METHODS

We conducted two randomized, phase 3 studies involving patients with chronic HCV genotype 2 or 3 infection. In one trial, patients for whom treatment with peginterferon was not an option received oral sofosbuvir and ribavirin (207 patients) or matching placebo (71) for 12 weeks. In a second trial, patients who had not had a response to prior interferon therapy received sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks (105 patients) or 16 weeks (98). The primary end point was a sustained virologic response at 12 weeks after therapy.

RESULTS

Among patients for whom treatment with peginterferon was not an option, the rate of a sustained virologic response was 78% (95% confidence interval [CI], 72 to 83) with sofosbuvir and ribavirin, as compared with 0% with placebo ($P < 0.001$). Among previously treated patients, the rate of response was 50% with 12 weeks of treatment, as compared with 73% with 16 weeks of treatment (difference, -23 percentage points; 95% CI, -35 to -11; $P < 0.001$). In both studies, response rates were lower among patients with genotype 3 infection than among those with genotype 2 infection and, among patients with genotype 3 infection, lower among those with cirrhosis than among those without cirrhosis. The most common adverse events were headache, fatigue, nausea, and insomnia; the overall rate of discontinuation of sofosbuvir was low (1 to 2%).

CONCLUSIONS

In patients with HCV genotype 2 or 3 infection for whom treatment with peginterferon and ribavirin was not an option, 12 or 16 weeks of treatment with sofosbuvir and ribavirin was effective. Efficacy was increased among patients with HCV genotype 2 infection and those without cirrhosis. In previously treated patients with genotype 3 infection, 16 weeks of therapy was significantly more effective than 12 weeks. (Funded by Gilead Sciences; ClinicalTrials.gov numbers, NCT01542788 and NCT01604850.)

N. ENGL. J. MED. NEJM.ORG

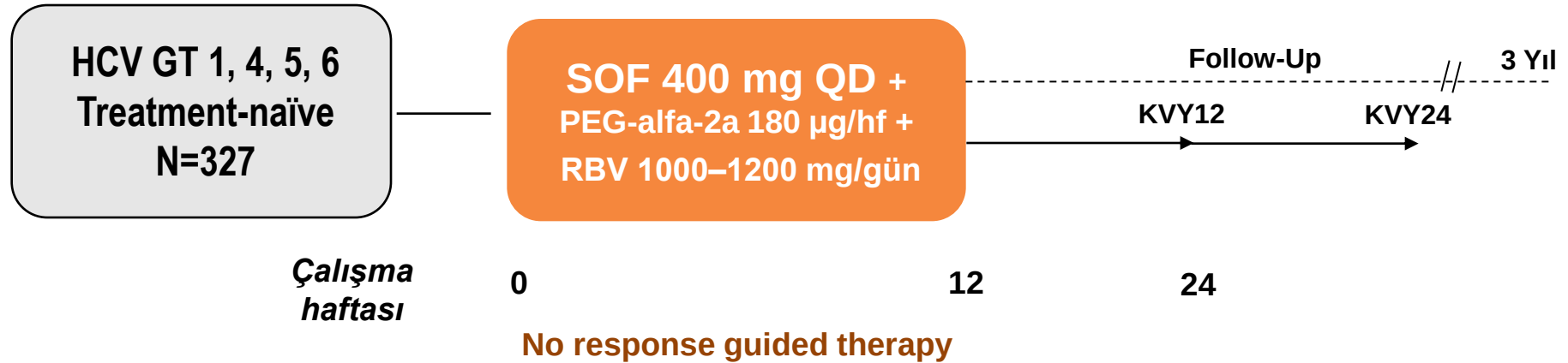
1

Lawitz E, et al. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1878-1887.

Jacobson IM, et al. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1867-1877

GT 1, 4, 5, 6 Naïve Hastalar: SOF+PEG-IFN+RBV x 12 Hafta

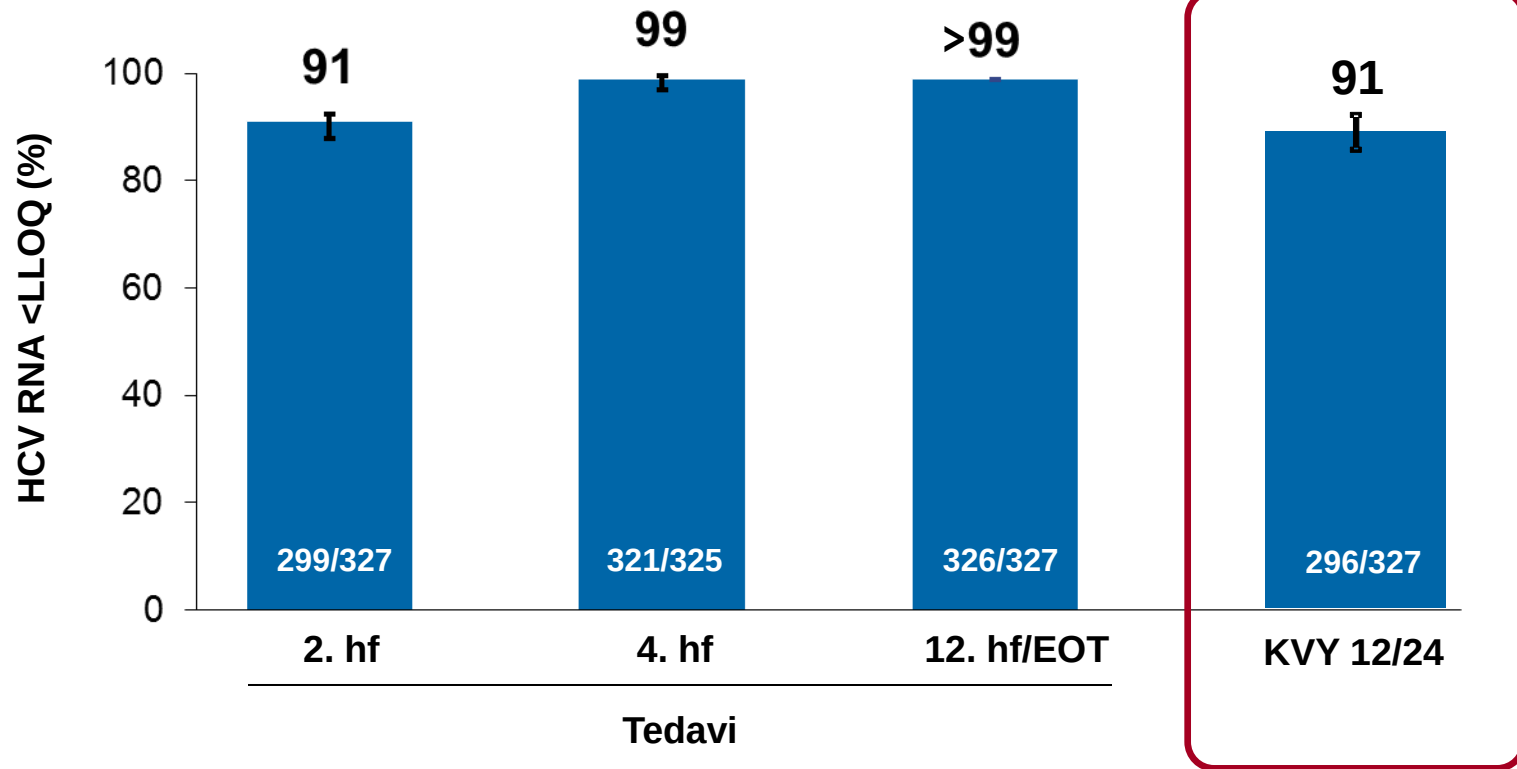
“NEUTRINO”



- ◆ Primer sonlanım noktası: KVV12
 - Ek olarak KVV24
- ◆ Genişletilmiş dahil etme kriterleri
 - 20% olarak hedeflenmiş sirozlu hastalar, yaş ve BMI sınırı olmayan, opiat replasman tedavisi alan, platelet $\geq 90,000/\text{mm}^3$, neutrophils $\geq 1500/\text{mm}^3$ veya $1000/\text{mm}^3$ (Zenciler)

GT 1, 4, 5, 6 Naïve Hastalar: SOF+PEG-IFN+RBV x 12 hafta

“NEUTRINO” Virolojik Yanıt ve KVV12/24



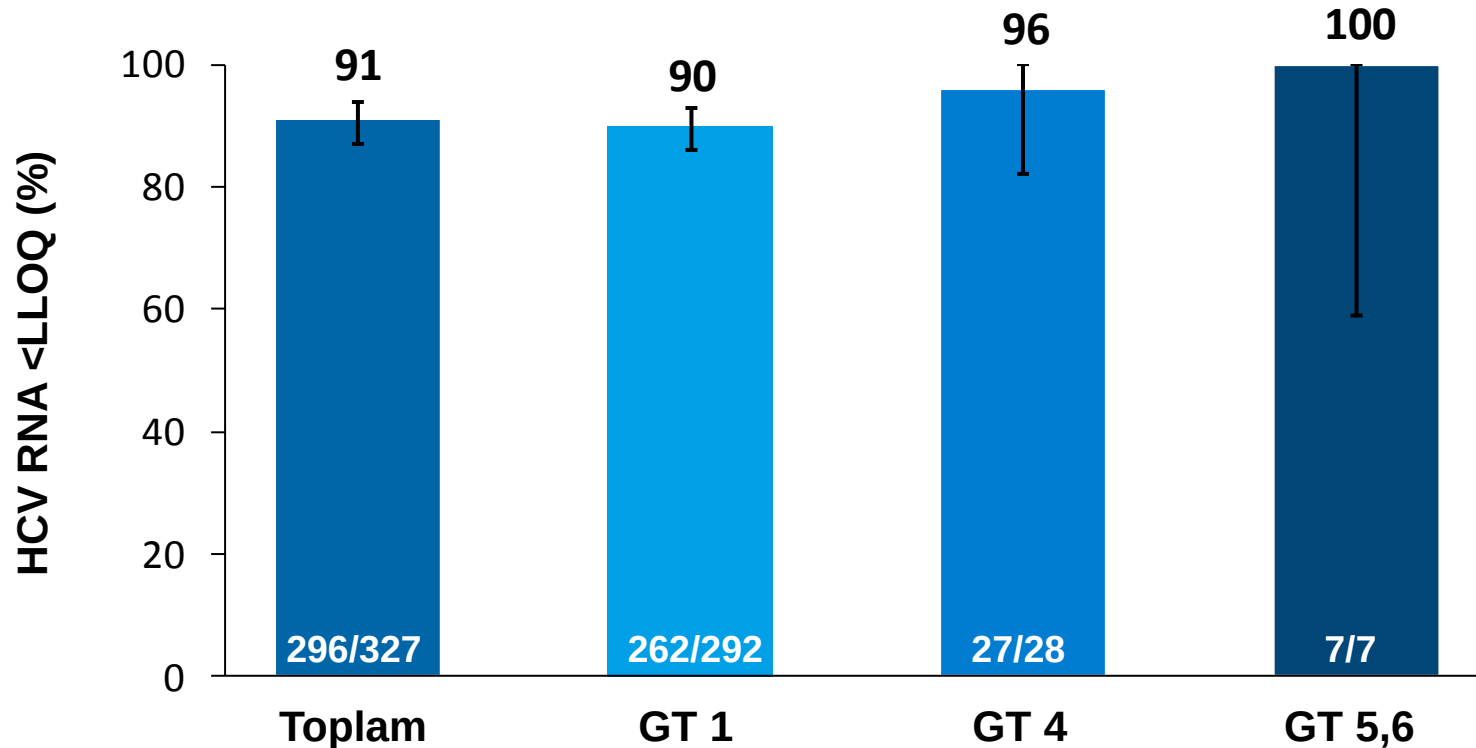
Lawitz E, et al. EASL 2013. Amsterdam, The Netherlands. Oral #1411

Lawitz E, et al. *N Engl J Med*. 2013 May 16

Lawitz E, et al. APASL 2013. Singapore. Oral #LB-02

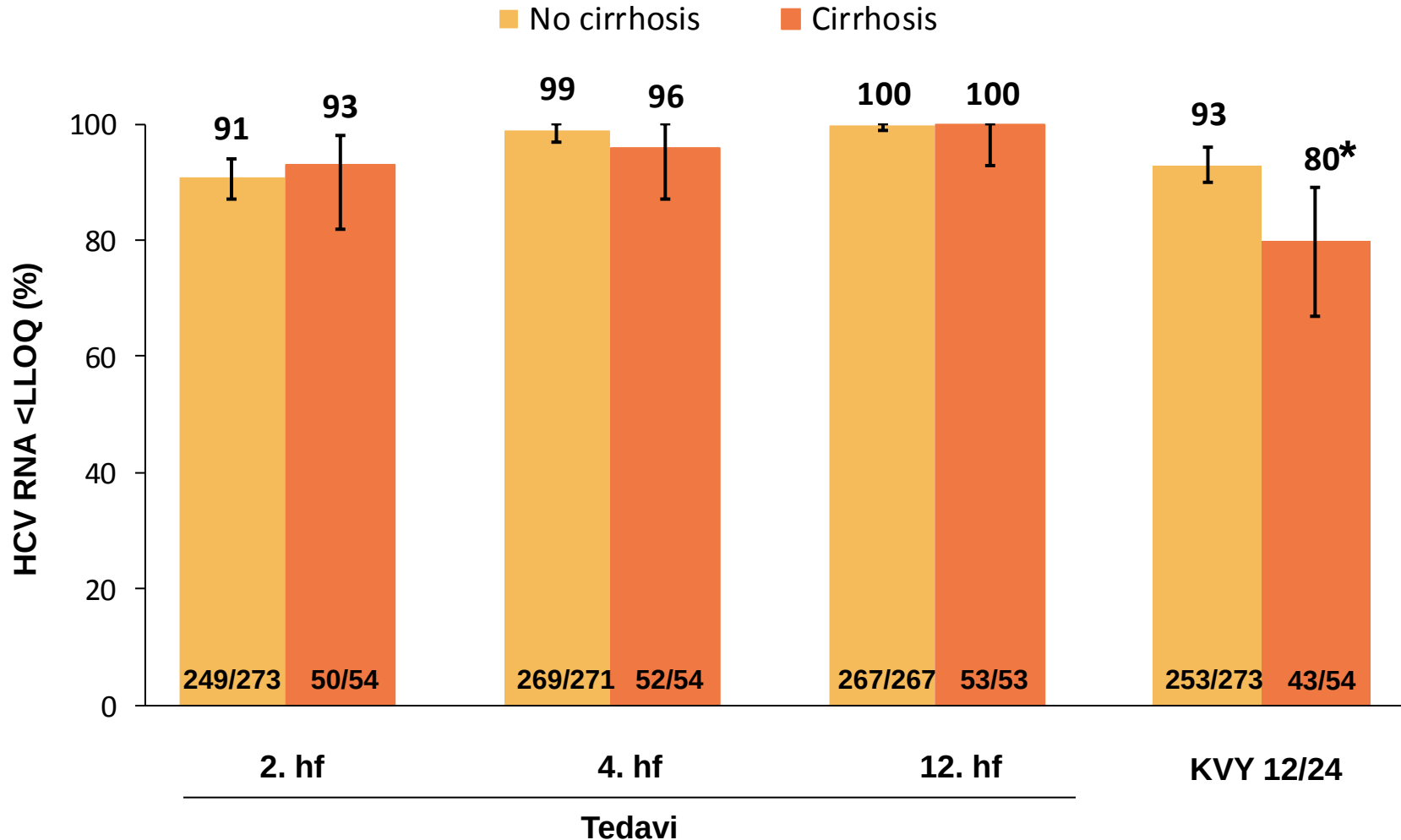
GT 1, 4, 5, 6 Naïve Hastalar: SOF+PEG-IFN+RBV x 12 Hafta

“NEUTRINO” Genotiplere Göre KVV12/24



GT 1, 4, 5, 6 Naïve Hastalar: SOF+PEG-IFN+RBV x 12 Hafta

“NEUTRINO” Siroz Durumuna Göre Virolojik Yanıt



Lawitz E, et al. EASL 2013. Amsterdam, The Netherlands. Oral #1411

Lawitz E, et al. *N Engl J Med*. 2013 May 16

Lawitz E, et al. APASL 2013. Singapore. Oral #LB-02

***SVR12 GT1 = 81%**

NEUTRINO - Özet

- ◆ SOF + PEG-IF+ RBV ile 12 haftalık tedavi sonucu KVY: %91
 - Tüm alt gruplarda %80'i aşan KVY (sirozlular, zenciler, IL28B non-CC, 1a/1b)
- ◆ Genotip 4, 5, ve 6 hastalarda KVY: %97
- ◆ SOF iyi tolere edilmiştir



Sofosbuvir Faz 3 Sonuçları

Çalışma	Primer Sonlanım Noktası: KVV 12		
NEUTRINO –Naiv	Toplam	Genotip 1	Genotip 4,5,6
SOF + PegIFN + RBV x12 weeks	91%*	90%	97%
FISSION – Naiv	Toplam	Genotip 2	Genotip 3
SOF + RBV x12 weeks	67%	97%**	56%
PegIFN + RBV x24 weeks	67%	78%	63%
POSITRON – IFN Alamamış	Toplam	Genotip 2	Genotip 3
SOF + RBV x12 weeks	78%*	93%**	61%**
Placebo	0%	0%	0%
FUSION – Tedavi deneyimli	Toplam	Genotip 2	Genotip 3
SOF + RBV x12 Weeks	50%*	86%	30%
SOF + RBV x16 Weeks	73%*#	94%	62%**

*P< 0.001 compared to historic control; ** 95% CI non-overlapping vs. control; # P<0.001 vs. 12 weeks

Simeprevir (QUEST-1)



- ◆ NS3/NS4A proteaz inhibitörü
- ◆ Naiv hastalar
- ◆ Genotip 1 hastalarda PEGIF+RBV ile birlikte ruhsatlı
- ◆ 150 mg/gün PO 12 hf
- ◆ PEG-IF/RBV/SIM vs PEGIF/RBV
- ◆ eRVR12 (+): %80 vs %12
- ◆ PEGIF/RBV 12 hf daha kullanılmış
- ◆ KVV: %91 vs %21

Simeprevir (PROMISE)



- ◆ Tedavi deneyimli hastalar
- ◆ SIM 150 mg/gün PO 12 hf
- ◆ PEGIF/RBV 24 vs 48 hf
- ◆ eRVR12 (+) olan ve 24 hf tedavi alan grupta KVY: %79 vs %37
- ◆ IL28B CC genotip KVY: %90
- ◆ İleri fibrozisli hasta grubunda KVY: %77

Ruhsat Aşamasındaki Antiviraller



- ◆ Faldaprevir
- ◆ Ledipasvir
- ◆ Daclatasvir
- ◆ Asunaprevir
- ◆ Danoprevir
- ◆ Alispirovir
- ◆ Mericitabine

A serene landscape at sunset or sunrise. The sky is a deep blue, and a large, bright crescent moon hangs in the upper half. The sun is a small, glowing orb on the horizon, its light reflecting on the calm water below. The horizon line is marked by a range of low, dark mountains. The overall mood is peaceful and contemplative.

Sabrınız için teşekkürler