

KRONİK HEPATİT C'DE GÜNCEL TEDAVİ

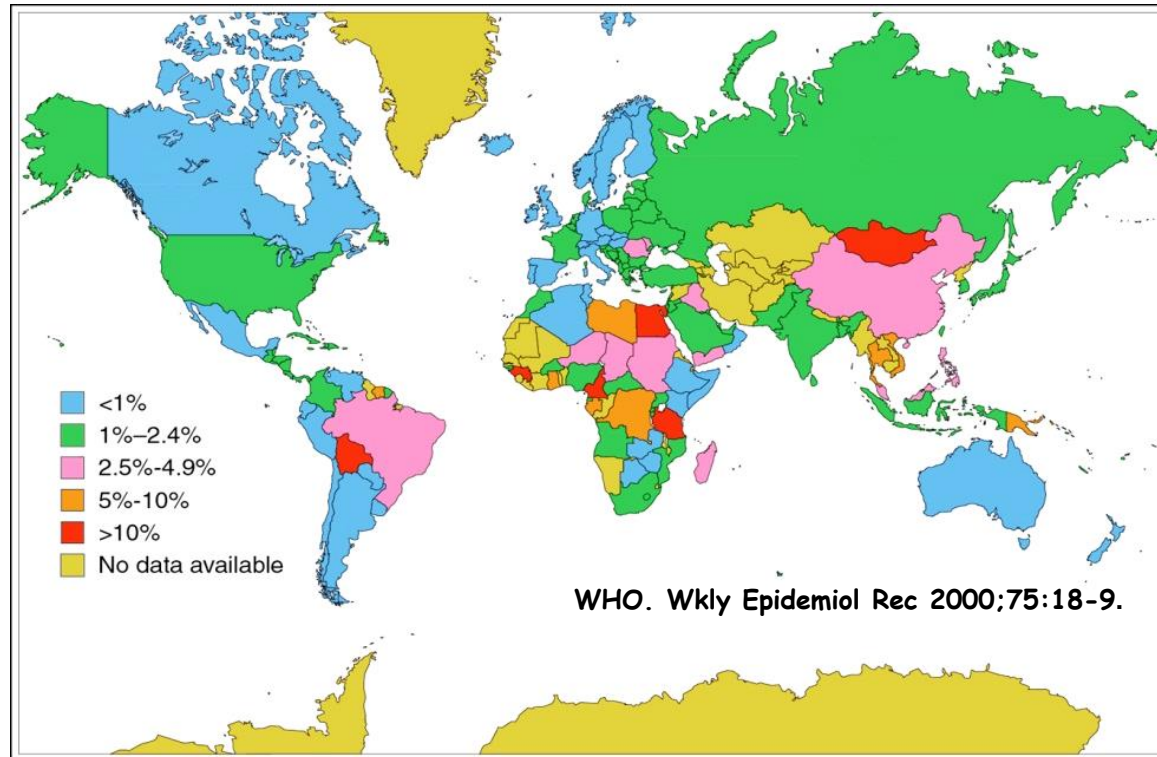


Dr. Bilgehan AYGEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD,
KAYSERİ

HCV infeksiyonu: Dünyadaki sıklık

- ✓ Dünya'da prevalans: %3
- ✓ Dünya ölçeğinde 130-210 milyon kişi HCV ile infekte
- ✓ 3-4 milyon/yıl yeni olgu
- ✓ Türkiye'de prevalans: %0.5-1



HEP-NET Türkiye verileri (16 Ocak 2013)

- Ülke genelinde 17 merkezde (enfeksiyon hastalıkları klinikleri) izlenen 29.105 hasta sistemde...
 - %58 erkek, %42 kadın
- Merkezlere göre hasta dağılımı
 - Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 3212
 - Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi 3149
 - İzmir Tepecik Devlet Hastanesi 2648
 - Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi 1979
 - Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi 1914
 - Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi 1801
 - Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi 1714

HEP-NET Erciyes Üniversitesi verileri



- Toplam hasta sayısı: 3212
 - HBV enfeksiyonu: 1990
 - HCV enfeksiyonu: 1137
 - HBV+HCV enfeksiyonu: 52
 - HBV+HDV enfeksiyonu: 31
 - HBV+HCV+HDV enfeksiyonu: 2

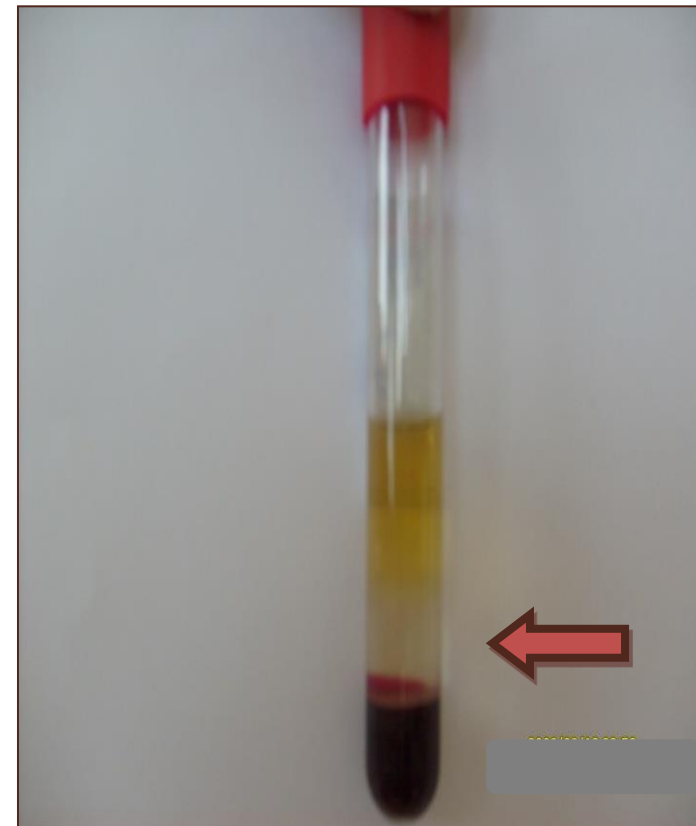
Occult HCV infections in hemodialysis patients

Ilkay Bozkurt, Bilgehan Aygen, Selma Gokahmetoglu, Orhan Yildiz

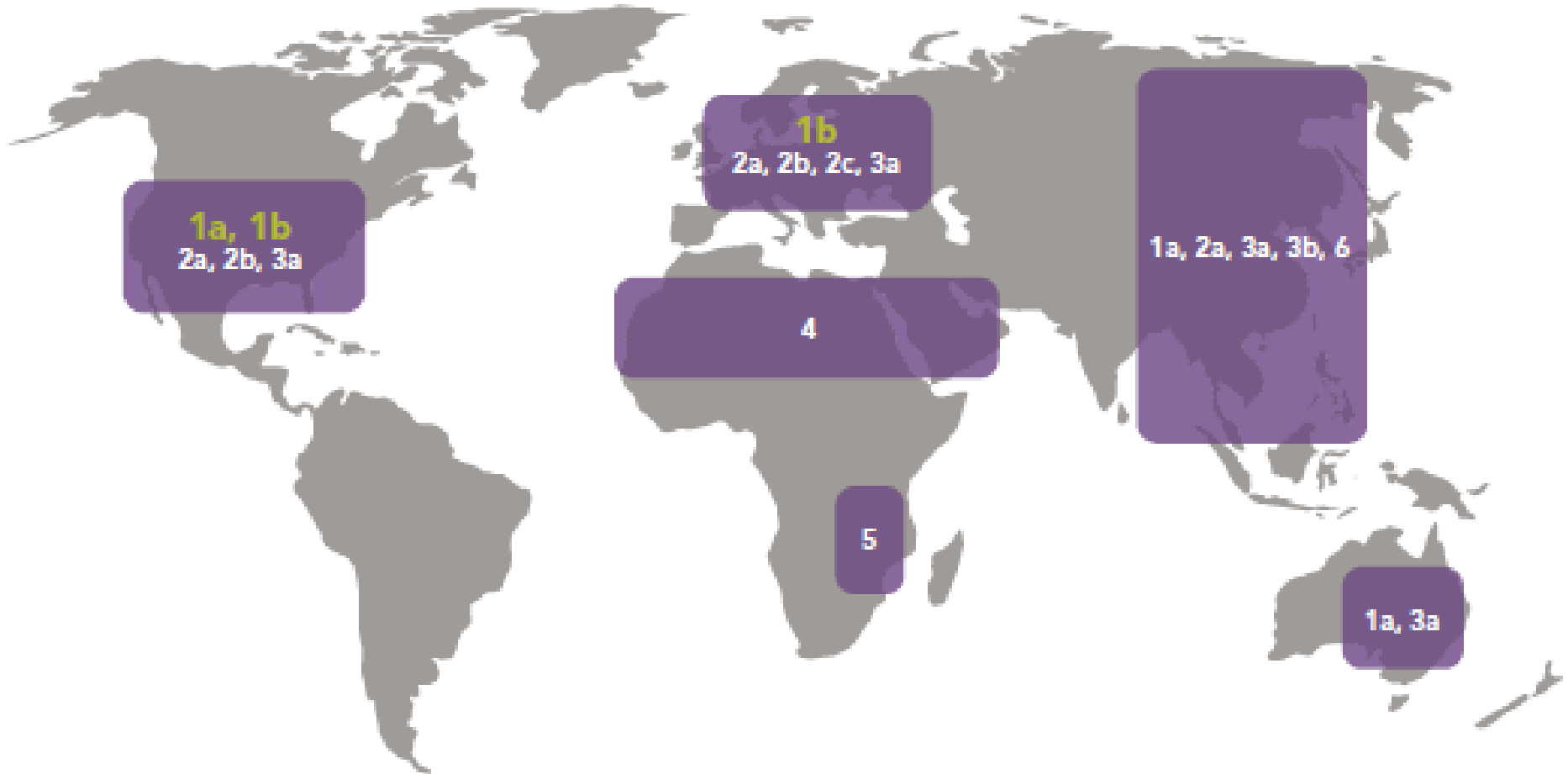
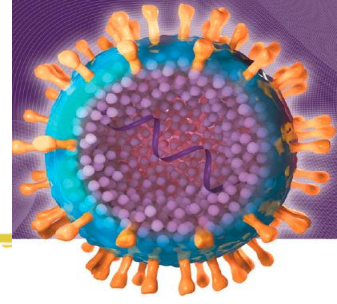
18th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses

8-12 September, 2011, Seattle, Washington

- Yüz hasta
- On hastada anti-HCV, 11 hastada plazma HCV RNA, yedi hastada PKMNH'de HCV RNA pozitif
- Anti-HCV pozitif olan dört hastada, plazma ve PKMNH'de HCV RNA pozitif
- Anti-HCV pozitif 10 hastanın beşinde plazma, dördünde PKMNH'de HCV RNA pozitif
- Hem anti-HCV hem de plazma HCV RNA negatif olan 84 hastanın üçünde (%3.6) PKMNH'de HCV RNA pozitif
→ “occult” infeksiyon



HCV- genotip dağılımı



Hepatitis C Virus genotypes detected in Erciyes University

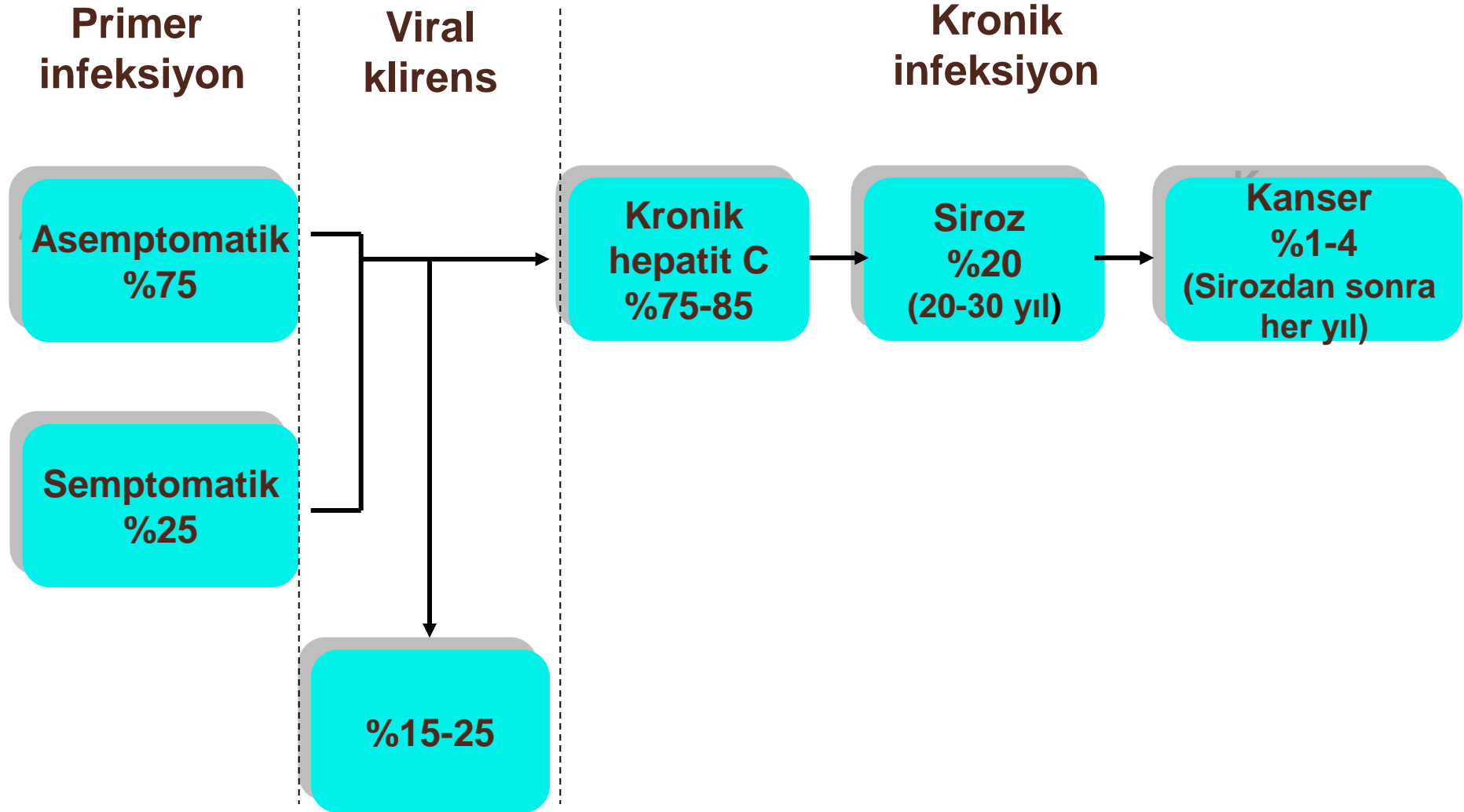
Erciyes Üniversitesi'nde saptanan Hepatit C Virüs genotipleri

Selma Gökahmetoğlu¹, Mithat Bozdayı², Ömer Özbakır³, Bilgehan Aygen⁴, Yusuf Özbal¹, Işın Soyuer⁵, Orhan Yıldız⁴

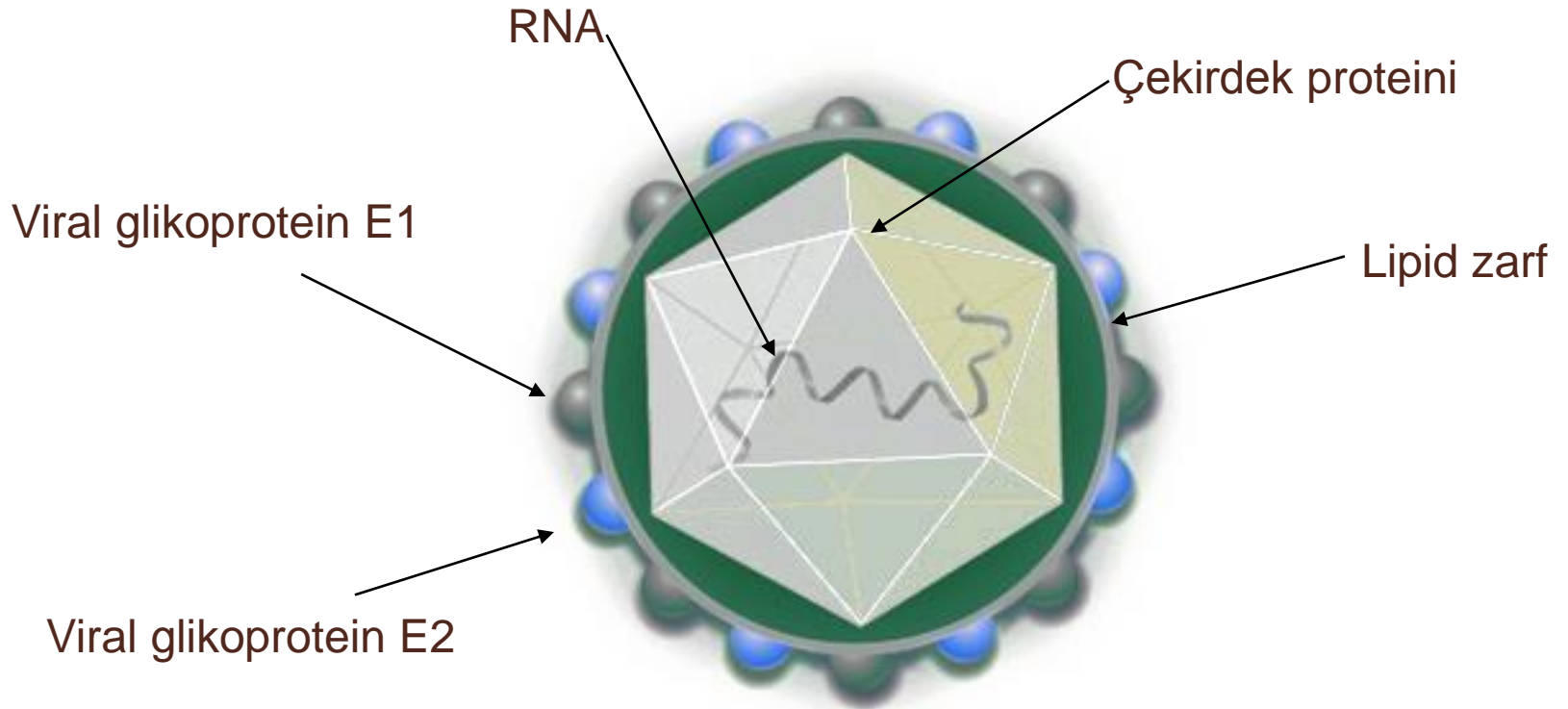
Table 1. Demographic, clinical, serum biochemical and histological features of 57 patients with chronic hepatitis C.

Features	Type 1b (n:55)	Type 1a (n:2)
Gender (F/M)	35/20	0/2
Mean age (± sd) years	48±10.5	47±9.9
Mean ALT(± sd) IU/ml	62±27 IU/mL	58±50 IU/mL
Mean AST(± sd) IU/ml	50±21 IU/mL	40±8 IU/mL
Mean serum HCV RNA (IU/mL)	5 x10 ⁵ ±5.8 10 ⁵	9 x10 ⁵ ± 2.7 10 ⁵
Transfusion history	3	1
Liver histopathology		
CAHC*	53	2
Cirrhosis	2	-

HCV infeksiyonunun doğal seyri



Hepatitis C virusu



HCV'nin yaşam döngüsü

1) Virus Girişi

2) Soyunma

3) Protein Sentezi

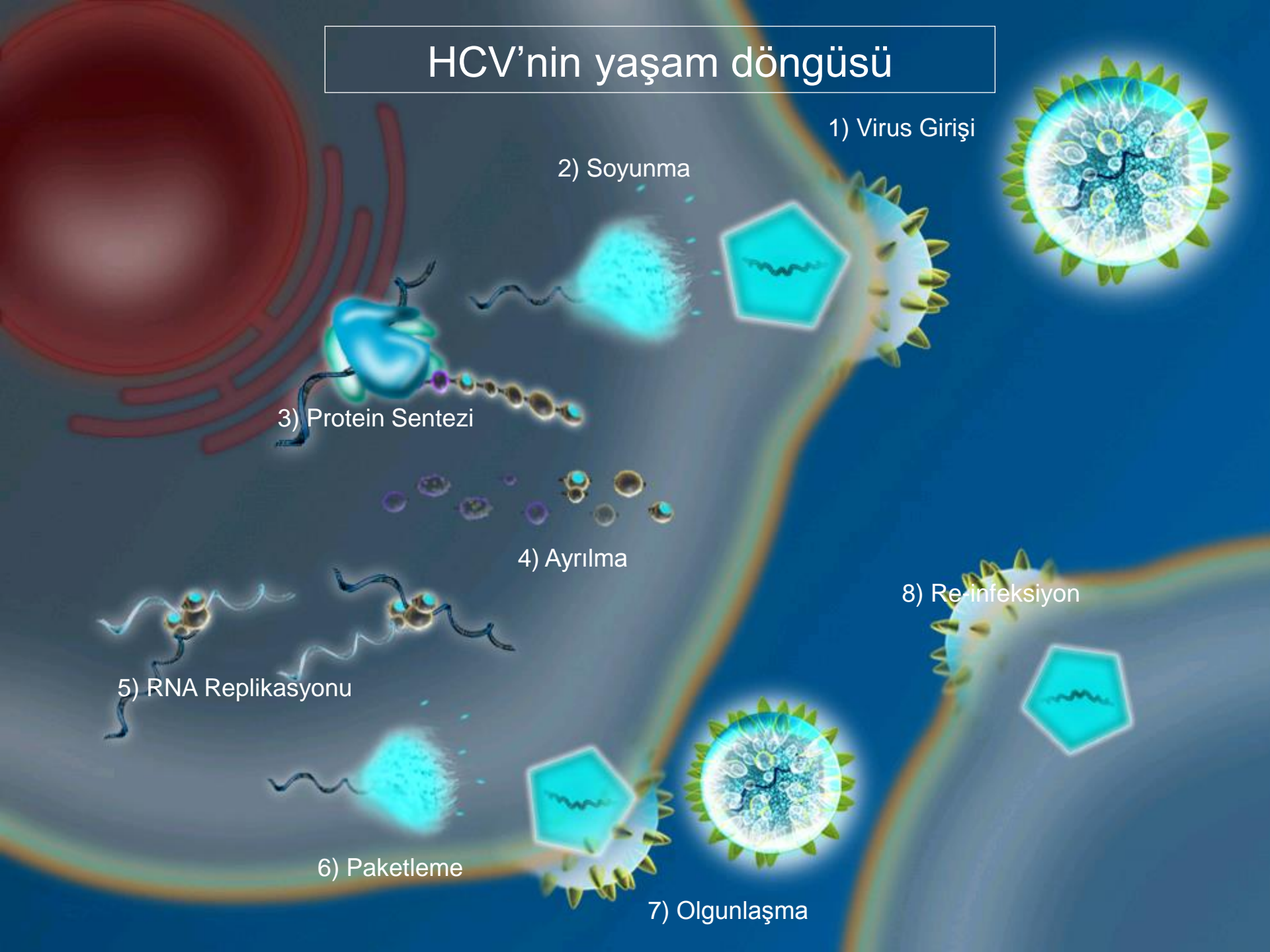
4) Ayrılma

5) RNA Replikasyonu

6) Paketleme

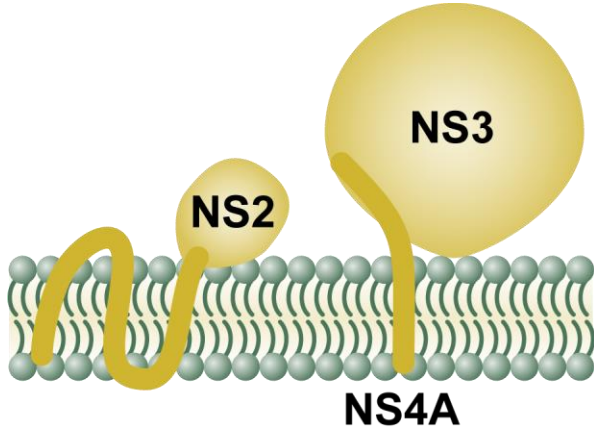
7) Olgunlaşma

8) Re-infeksiyon

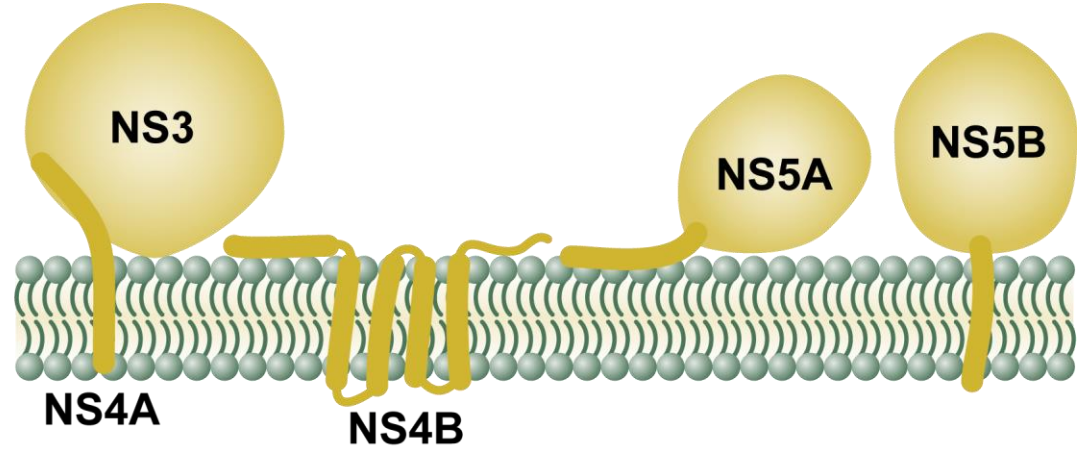


HCV replikasyonunda rol alan esansiyel proteinler

Viral proteazlar



Viral replikasyon proteinleri



- Viral proteazlar:

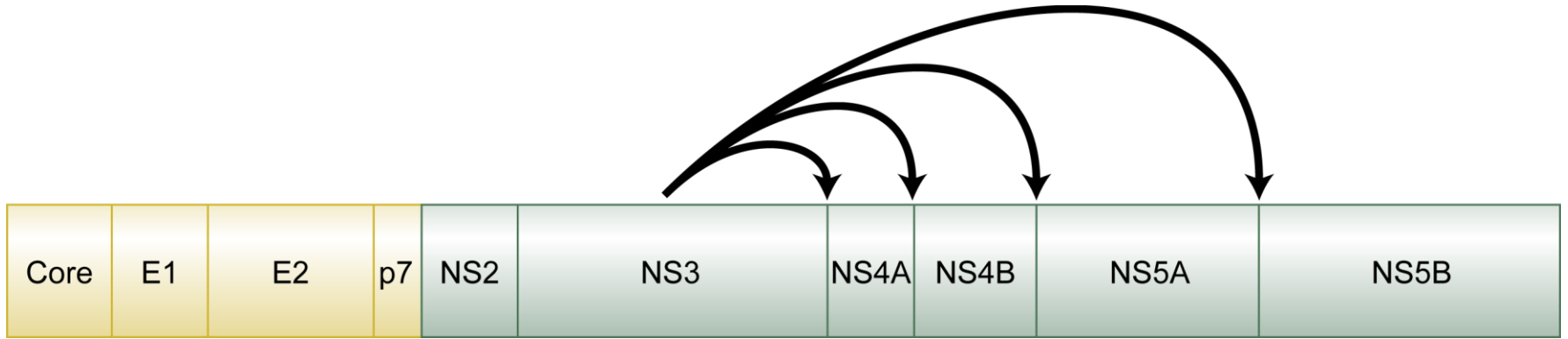
- Viral sistein proteaz (NS2)
- Esas viral serin proteaz (NS3)
- NS4A proteini NS3 proteaz için ko-faktör

- Viral proteinler HCV RNA 'yı çoğaltmak için replikasyon kompleksi yapar:

- NS3/4A kompleksi
- NS4B
- NS5A
- HCV RNA polimeraz (NS5B)

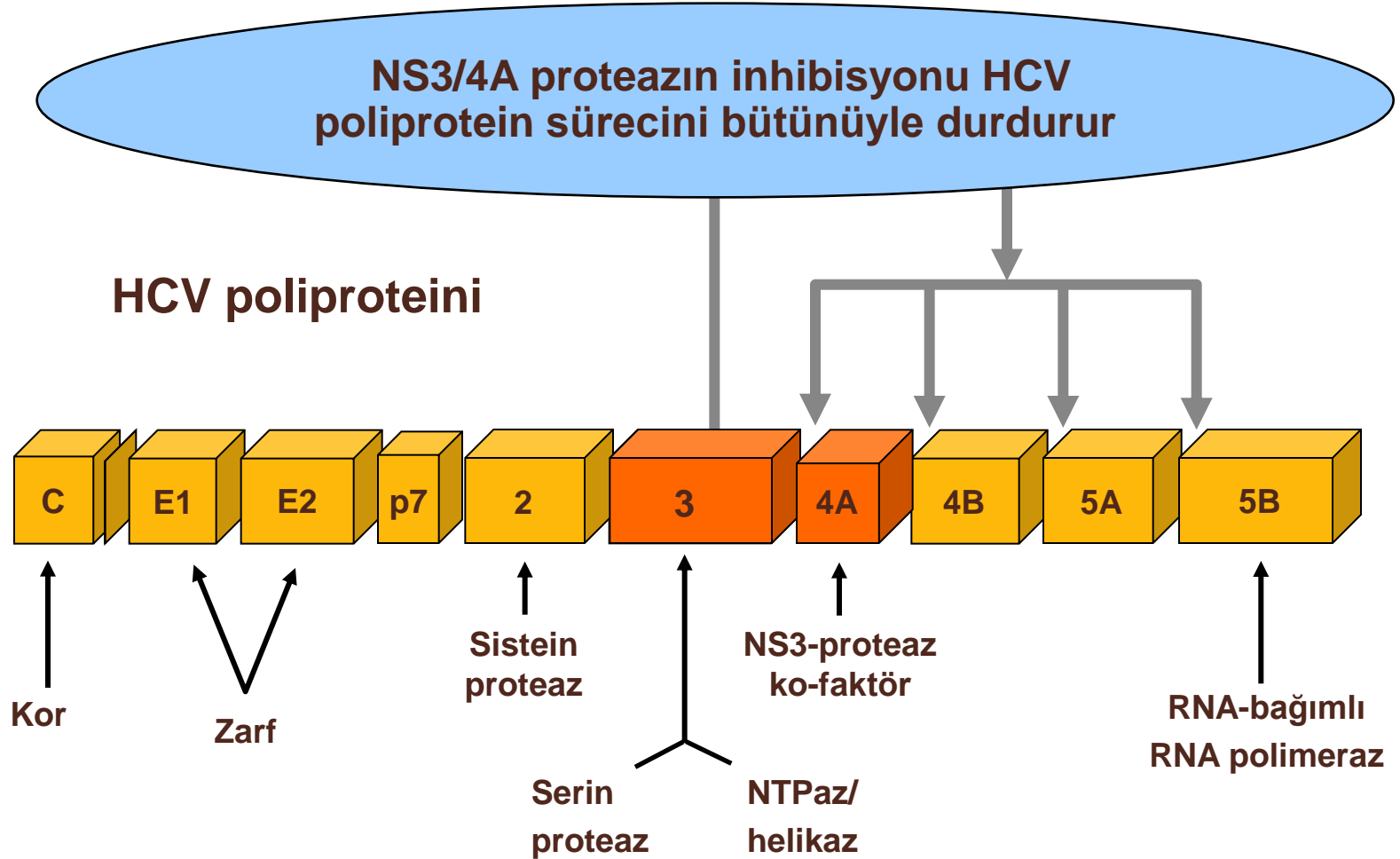
Viral serin proteaz

- Viral serin proteaz (NS3) HCV replikasyon döngüsünde yer alan esansiyel proteindir
- Poliproteini parçalara bölen esas kesicidir
- Bu önemli proteaz viral poliproteini dört kez keser ve viral proteinlerin ayrılmasını sağlar

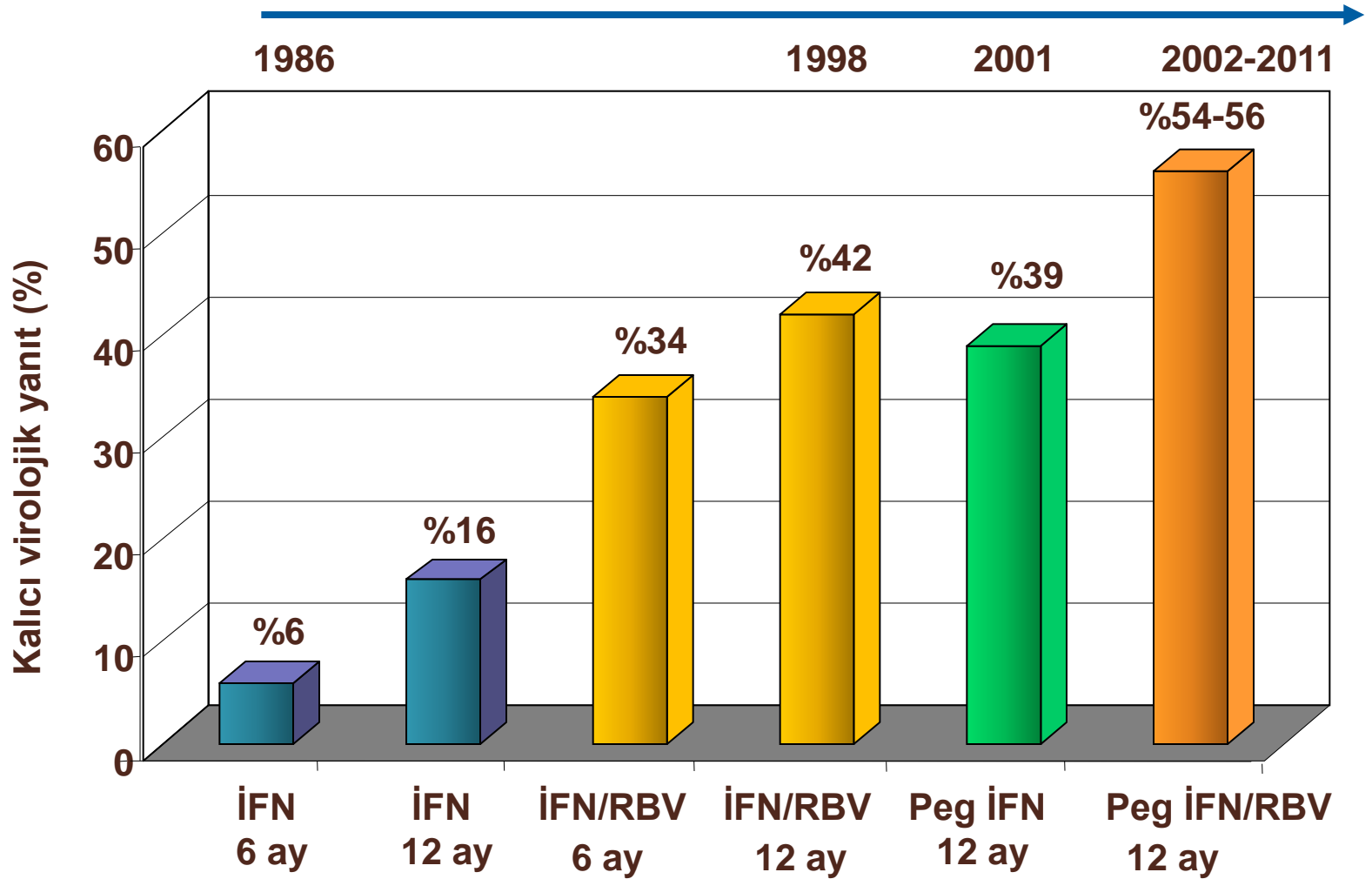


HCV poliprotein

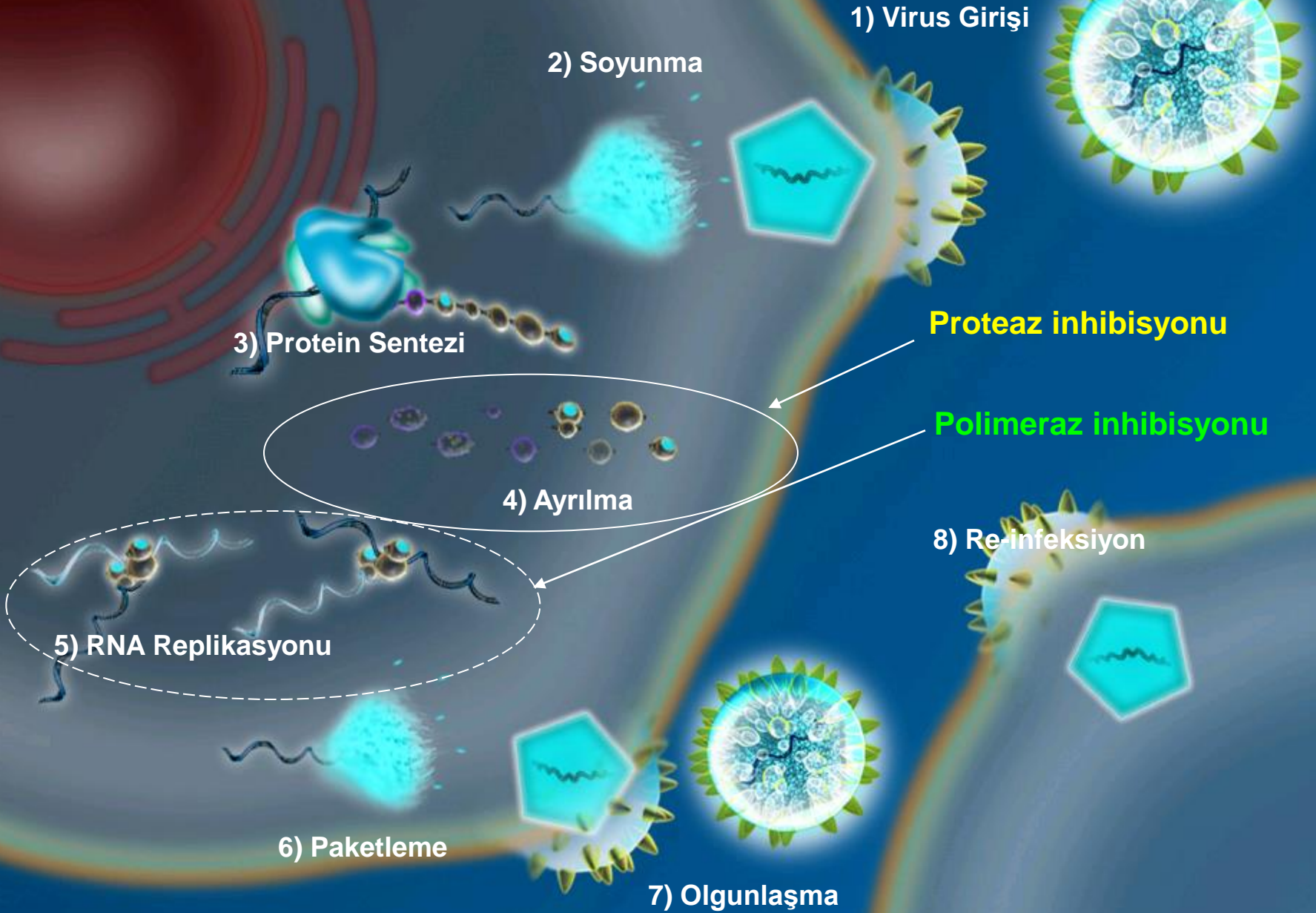
NS3/4A proteazı



Tedavideki süreç



HCV'nin yaşam döngüsü



HCV tedavisinde yeni hedefler: Direkt etkili antiviraller

HCV hepatik yetmezliğin, siroz ve HSK'nın için en sık ve önemli nedeni

Peg İFN/RBV geçtiğimiz on yılda kronik HCV enfeksiyonunun standart tedavisi oldu

Günümüzde KCH G1 enfeksiyonunun yeni standart tedavisi peg İFN/RBV ve bir proteaz inhibitörü

Proteaz inhibitörleri

Boceprevir (Victrelis)



Telaprevir (Incivo, Incivec)



Her iki ilaç Mayıs 2011'de KCH genotip 1 infeksiyonunun tedavisi için pegile interferon ve ribavirin ile birlikte kullanılmak üzere FDA onayı almıştır!

T.C. Resmî Gazete

Başbakanlık Mevzuatı Geliştirme ve Yayın Genel Müdürlüğünce Yayınlanır	
24 Mart 2013 PAZAR	Sayı : 28597

4.2.13.E-3 - Erişkin Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi

(1) Komplikasyonlar nedeniyle tedavisine 12 nci haftadan önce son verilmiş olan kronik hepatit C hastaları tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedaviye alınabilirler.

(2) İnterferon veya pegileinterferon monoterapisi alan ve cevapsız olan hastalar da tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak pegileinterferon + ribavirin tedavisi verilebilir.

(3) İnterferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisine cevap veren ancak nüks etmiş (tedavi bitiminde HCV RNA (-) olan ancak izleminde HCV RNA yeniden pozitifleşen) hastalar bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.

a) Yeniden interferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisi alabilirler. 16 ncı haftadan sonra tedavinin sürdürülebilmesi için 12 nci haftada bakılan HCV RNA (-) ya da 2 log (100 kat) azalmış olmalıdır. Tedavi süresi 48 haftayı geçemez.

b) Pegileinterferon + ribavirin + telaprevir (üçlü) tedavisi alabilirler. Bu hastalarda tedavinin 4 üncü haftasında HCV RNA bakılır.

1) Tedavinin 4 üncü haftasında bakılan HCV RNA (-) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 24 haftaya tamamlanır.

2) Tedavinin 4 üncü haftasında bakılan HCV RNA (+) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedaviye başlandıktan sonra 4 üncü hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 8 haftayı, 12 nci hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir.

(4) İnterferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisine cevap vermeyen 18 yaşının üzerindeki hastalarda yeniden pegileinterferon ve ribavirin tedavisi yapılamaz.

Boceprevir

- HCV'nin NS3-4A serin proteazı üzerine direkt etkili, güçlü, selektif, lineer peptidomimetik ketoamid inhibitörüdür
- Genotip 1a ve 1b infeksiyonunda yüksek antiviral aktivite
- Oral 800 mg'lık dozu, tek seferde verildiğinde
 - Ort. Cmax: 1723 ng/ml
 - Ort. Tmax: 2 saat
- Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 3.4 saat, dağılım hacmi 11 l/kg
- Plazma proteinlerine %75 oranında bağlanır
- CYP450 3A4/5 'i güçlü biçimde indükleyen ve dolayısıyla etkinliğinin azalmasına yol açan aktif maddelerle beraber kullanılmamalı

Telaprevir

- Orta ve ağır böbrek yetmezliği olanlarda kullanımına ilişkin veri yok
- Orta-ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C, skor ≥ 7) veya dekompanse karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmaz
- CYP3A 'yı güçlü biçimde indükleyen ve dolayısıyla etkinliğinin azalmasına yol ačan aktif maddelerle beraber kullanılmamalı

*Perni RB, et al. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:899-909.
Gentile I, et al. Expert Opin Investig Drugs 2010;19:151-9.*

Faz III proteaz inhibitör çalışmaları

▪ Telaprevir

- Tedavi-naive
 - ADVANCE^[1]
 - ILLUMINATE^[2]
- Tedavi edilmiş
 - REALIZE^[3]

▪ Boceprevir

- Tedavi-naive
 - SPRINT-2^[4]
- Tedavi edilmiş
 - RESPOND-2^[5]

1. Jacobson IM, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416.

2. Sherman KE, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1014-1024.

3. Zeuzem S, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-2428.

4. Poordad F, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-1206.

5. Bacon BR, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-1217.

Telaprevir-klinik arařtırmalar



*Çalışmanın tamamlandığı yıl

1. *McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2009;360:1827-38.*
2. *Hezode C, et al. N Engl J Med 2009;360:1839-5.*
3. *McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2010;362:1292-303.*
4. *Jacobson IM, et al. N Engl J Med 2011;364:2405-16.*
5. *Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2011;364:2417-28.*
6. *Sherman KE, et al. N Engl J Med 2011;365:1014-24.*

ORIGINAL ARTICLE

Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection

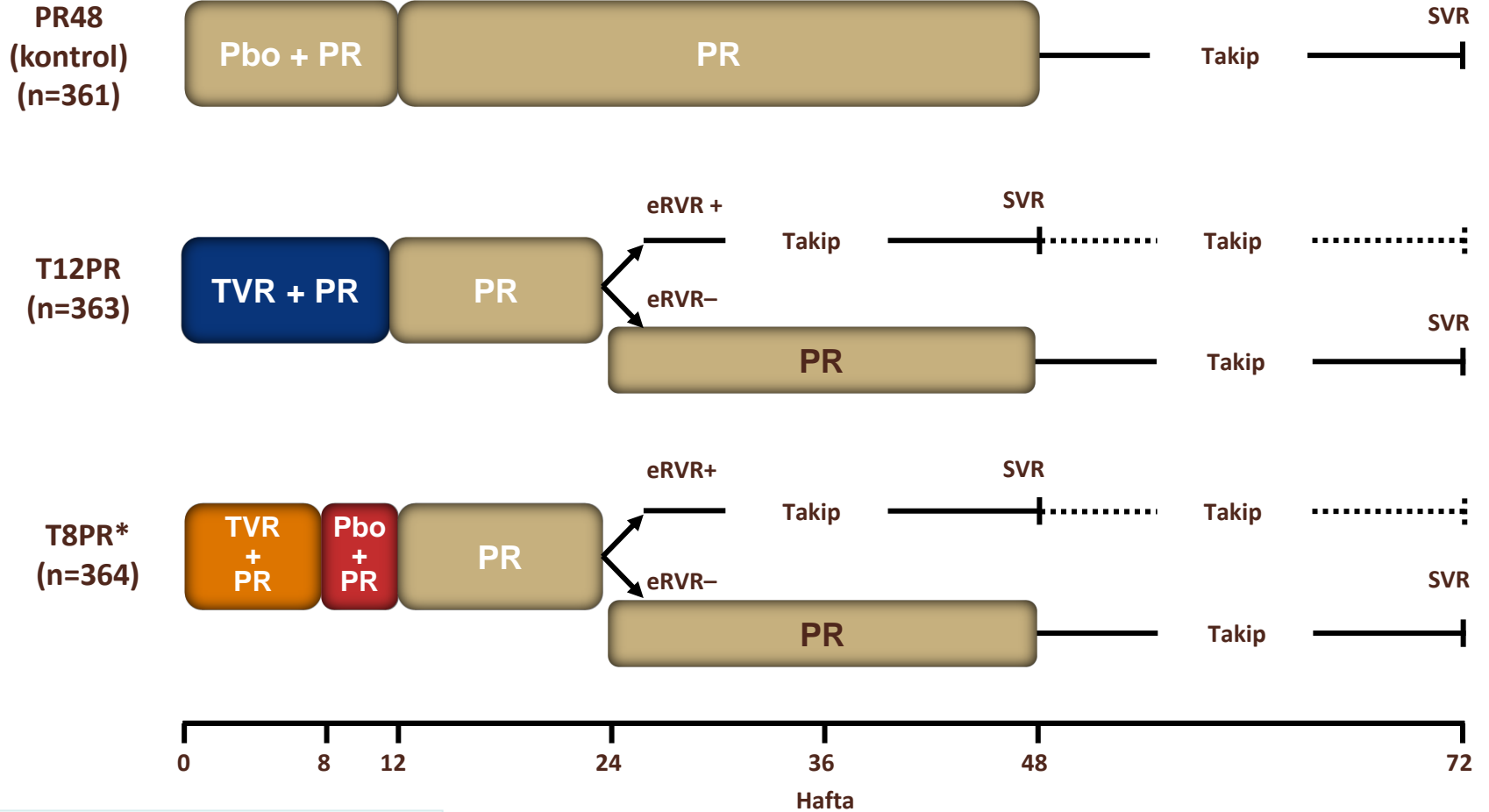
Ira M. Jacobson, M.D., John G. McHutchison, M.D., Geoffrey Dusheiko, M.D.,
Adrian M. Di Bisceglie, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Natalie H. Bzowej, M.D.,
Patrick Marcellin, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Peter Ferenci, M.D.,
Robert Flisiak, M.D., Jacob George, M.D., Mario Rizzetto, M.D., Daniel Shouval, 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*

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*

ADVANCE çalışma tasarımı (n:1088)



TVR dozu: 750 mg , 3x1, yemekle beraber;
Peg İFN alfa-2a dozu: 180 µg/hf;
RBV dozu: 1000 veya 1200 mg/gün

Tedaviyi sonlandırma kriterleri



- 4. haftada HCV-RNA > 1000 IU/ml
 - Telaprevir kesilip peg IFN+RBV ile devam edildi
- 12. hafta HCV RNA düşüşü < 2 log ise
 - Tüm tedaviler kesildi
- 24-40. haftalar arası HCV RNA pozitif ise
 - Tüm tedaviler kesildi

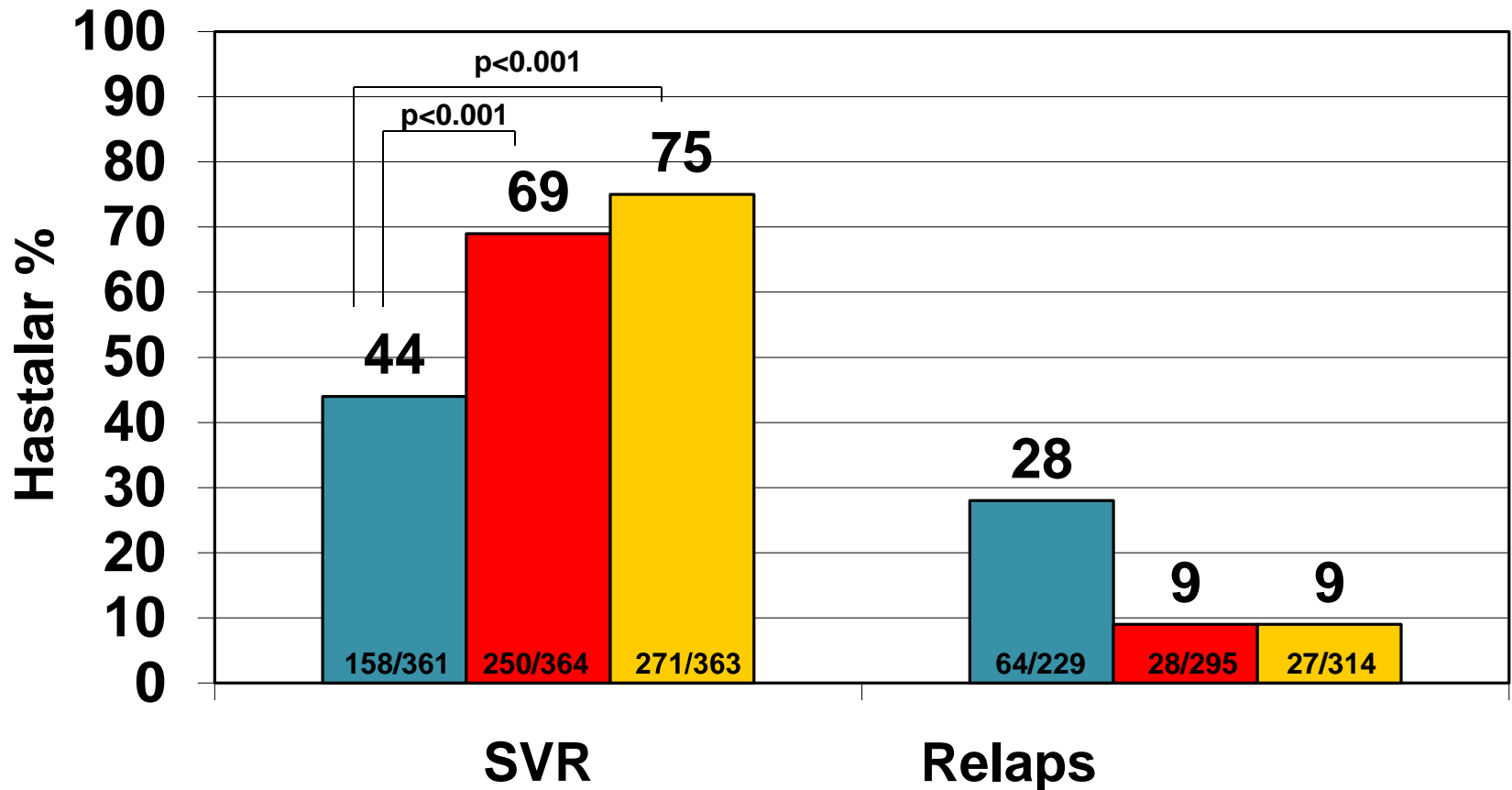
Tedavi naiv hastalarla yapılan faz III çalışmalarında demografik özellikler

Özellikler	Telaprevir ADVANCE and ILLUMINATE çalışmaları (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 kitle indeksi, kg/m ²	26–27	27–28
Başlangıç HCV RNA, log ₁₀ IU/mL	6.4–6.5	6.5
HCV genotip subtip, %		
1a	58–67	49–51
1b	33–42	35–36
Köprüleşme fibrozisi/siroz, %	20–25	7–11

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

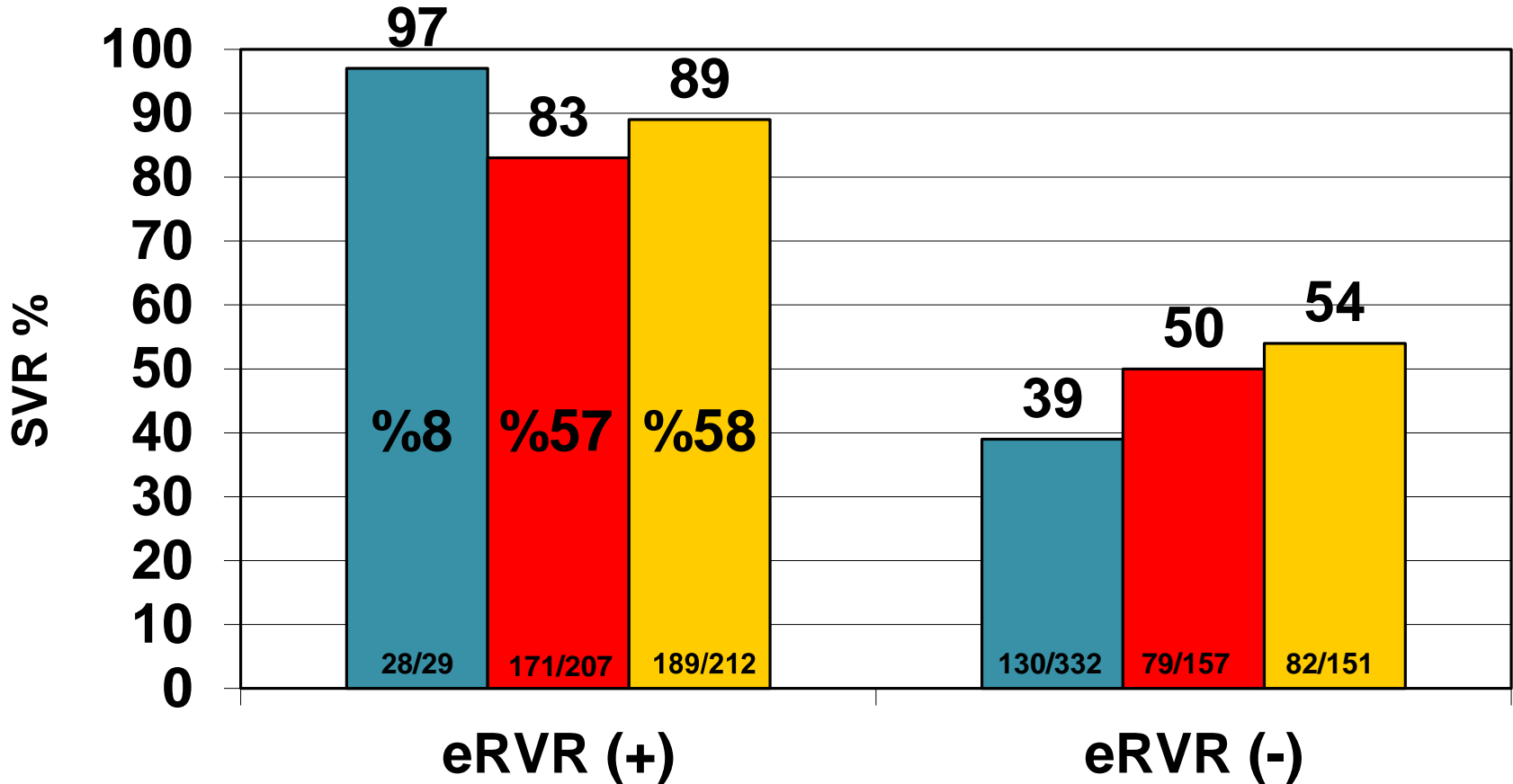
2. Poordad F, et al. N Engl J Med 2011;364:1195–206.

Kalıcı virolojik yanıt ve relaps oranları

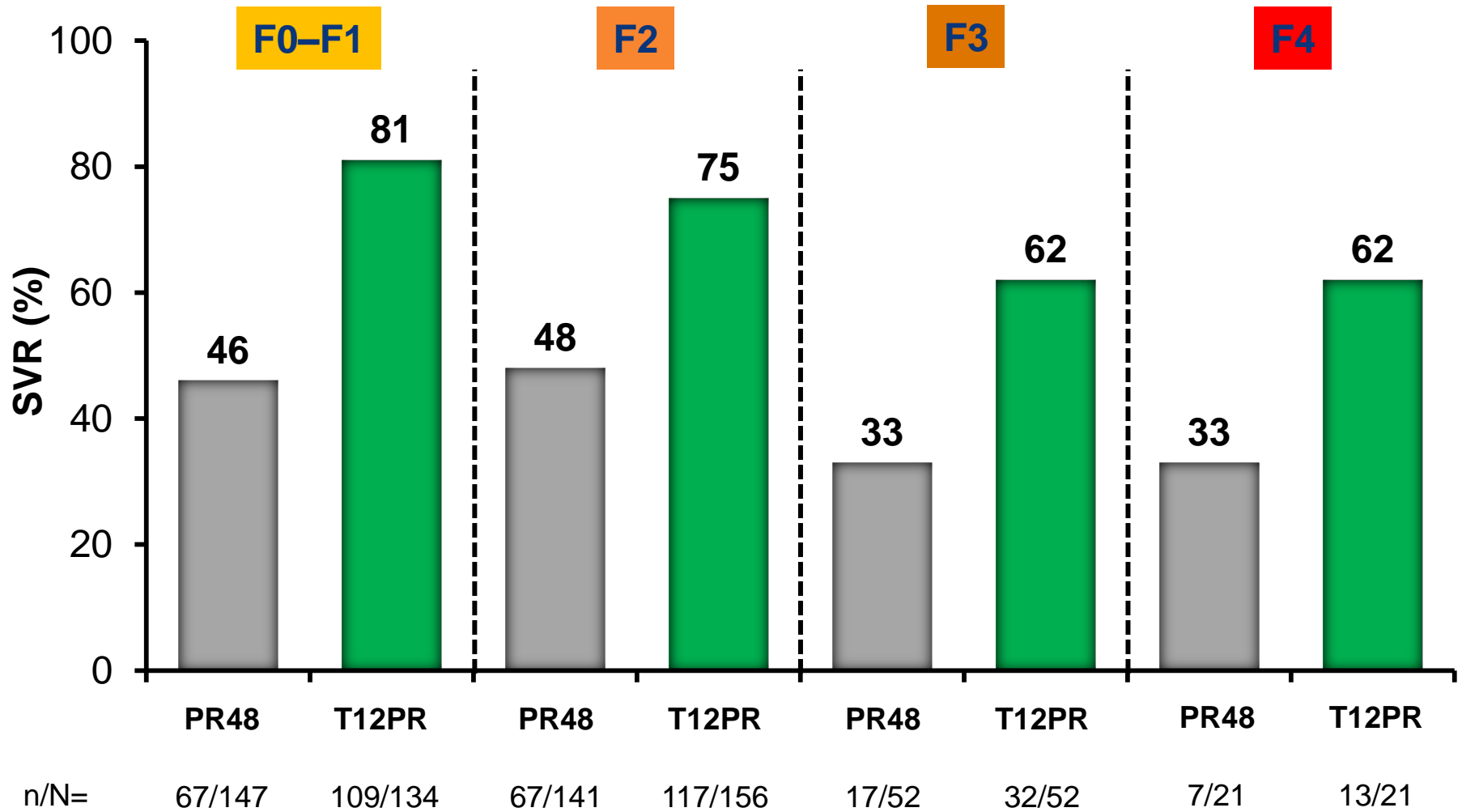


eRVR'ye göre kalıcı virolojik yanıt oranları

■ PR ■ T8PR ■ T12PR



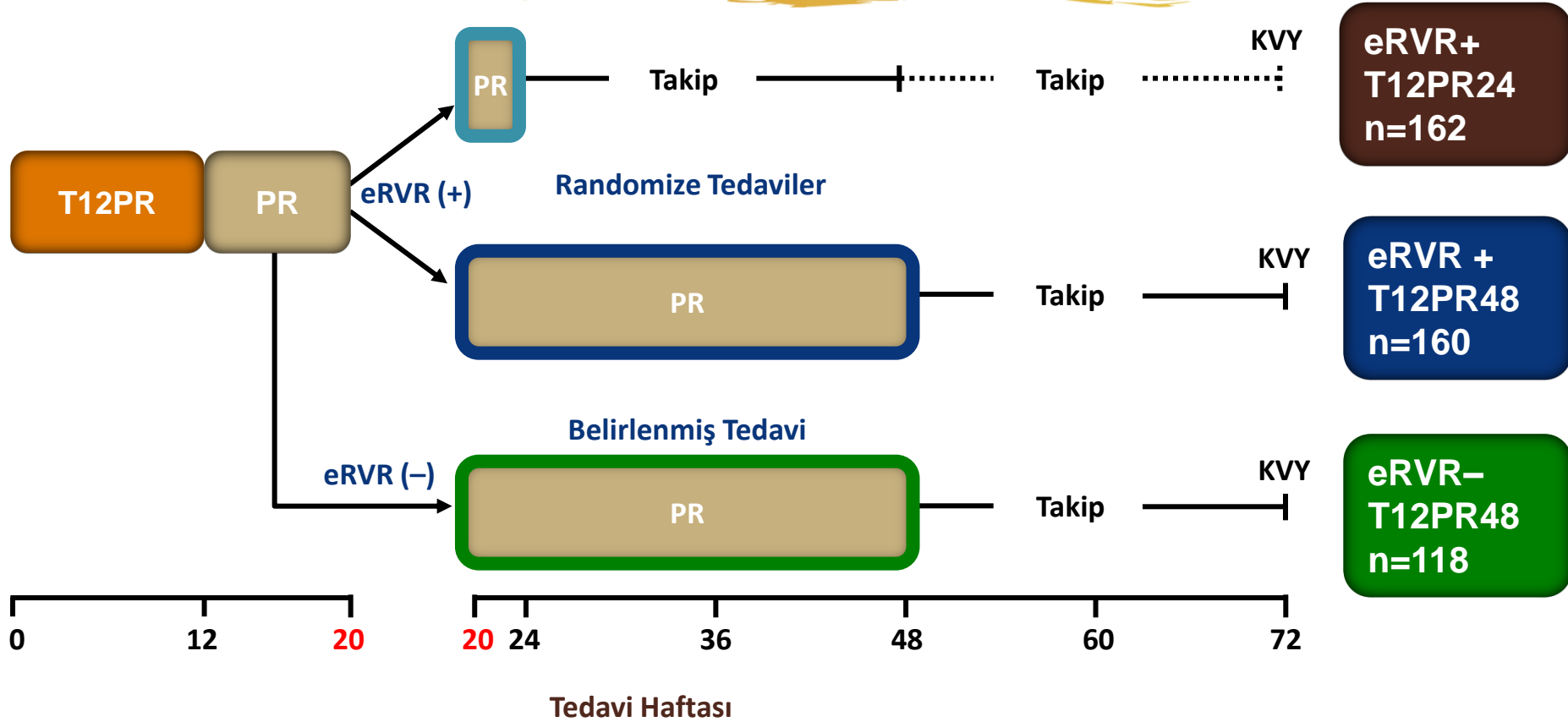
Fibrosis düzeyi ve kalıcı virolojik yanıt ilişkisi



Sonuçlar

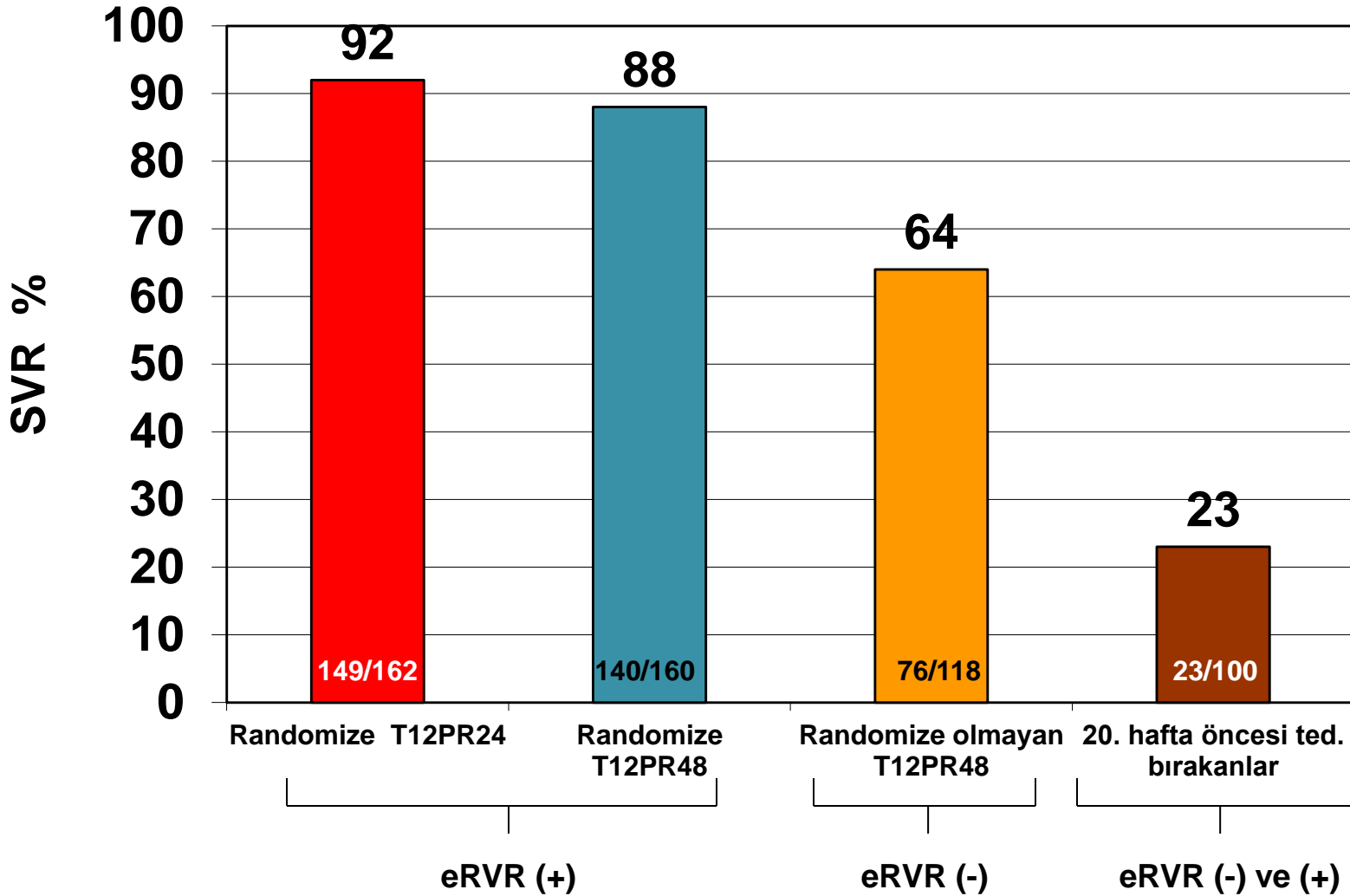
- Genotip 1 ile infekte naiv KCH'li hastaları tedavisinde telaprevir içeren protokoller peg İFN+ribavirin tedavisine oranla daha yüksek KVY oranları sağlamıştır
- eRVR sağlamış hastalarda tedavi süresi 24 haftaya kısaltılabilir
- T12PR kolu T8PR kolu ile karşılaştırıldığında:
 - Daha yüksek KVY (%75 ve %69)
 - 12. haftadan sonra daha düşük virolojik başarısızlık (%5 ve %10)

ILLUMINATE çalışma tasarımı (n=540)

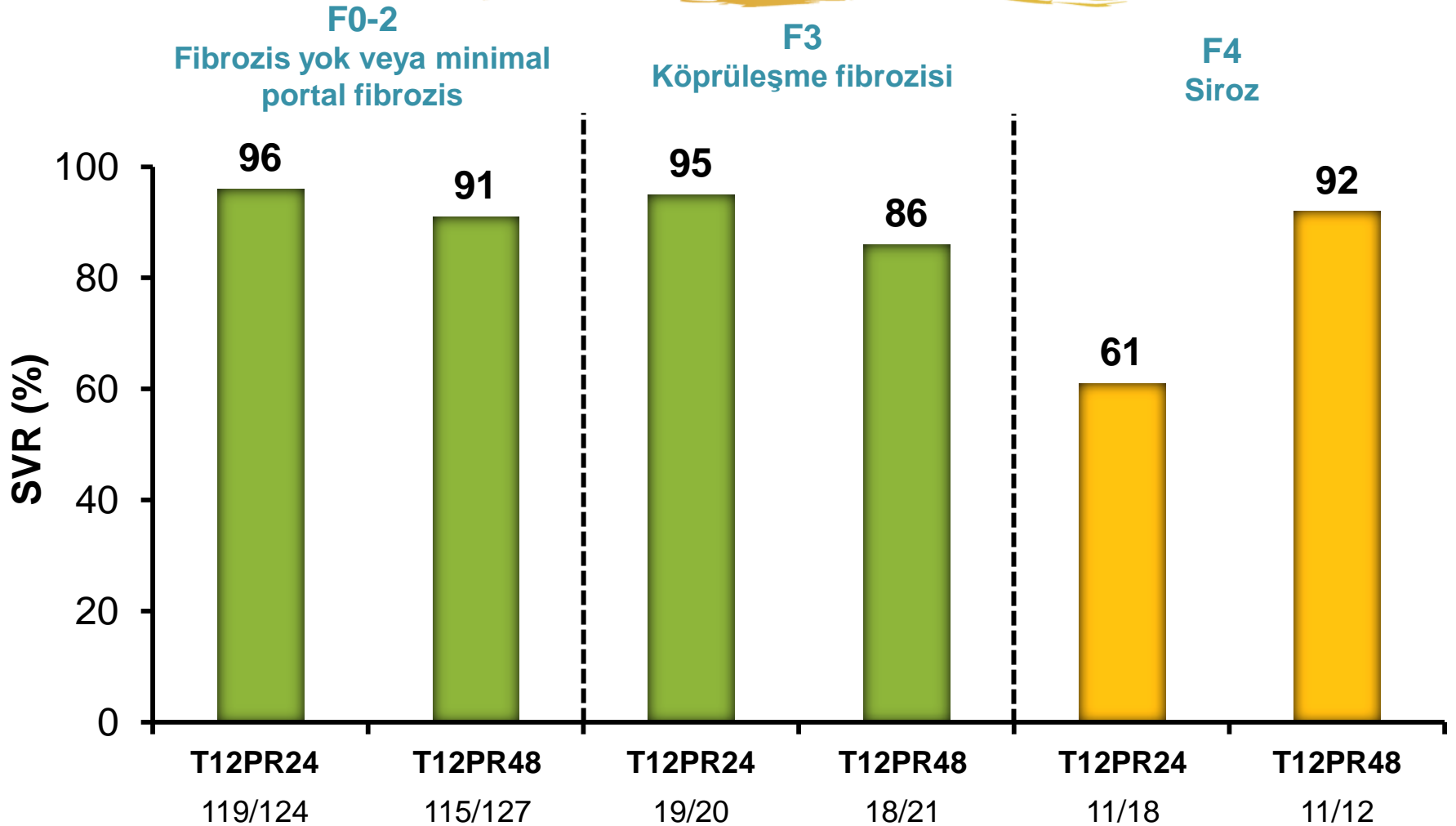


TVR dozu: 750 mg, 3x1, yemekle beraber;
Peg İFN alfa-2a dozu: 180 µg/hf;
RBV dozu: 1000 veya 1200 mg/gün

Kalıcı virolojik yanıt oranları



eRVR elde edilen hastalarda tedavi süresi ve fibrozise göre SVR oranları



Sonuçlar

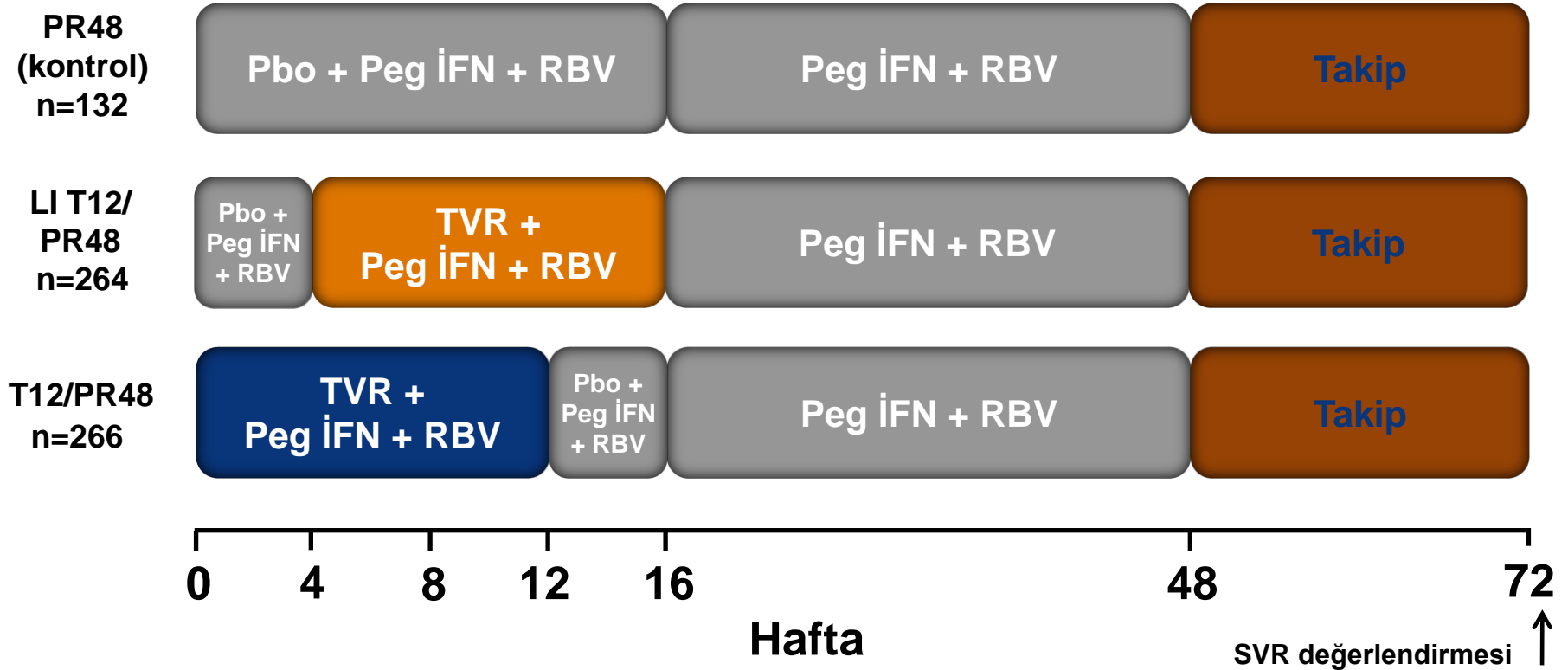
- eRVR alınan hastalarda 24 haftalık tedavinin etkinliği 48 haftalık tedavinin etkinliğinden düşük değildir
- Yanıta dayalı tedavi yaklaşımı ile hem yüksek KVY oranları elde edilerek tedavi süresi 24 haftaya kısaltılabilmekte, hem de yan etki ve hastaların tedaviyi bırakma oranları azaltılabilmektedir
- Peg İFN+ribavirin tedavisine iyi yanıt vermeyen hasta grubunda (siyah ırk, yüksek viral yük, köprüleşme fibrozisi ve siroz varlığı) telaprevirli tedavilerle yüksek KVY oranları elde edilebilmektedir

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 tasarımı (n:662)



TVR: 750mg, 8 saatte bir, yemek ile,
Peg İFN alfa-2a: 180µg/hf;
RBV: 1000–1200 mg/gün

Tedaviyi sonlandırma kriterleri

- Telaprevir tedavisi başladıktan sonra 4, 6 ve 8. haftalarda HCV RNA > 100 IU/ml ise telaprevir kesilip peg İFN+RBV kombinasyon tedavisine devam edildi
- 12. hafta HCV RNA düşüşü < 2 log ise tüm tedaviler durduruldu, öncü tedavi grubunda bu değerlendirme 16. haftada yapıldı
- 24-36. haftalar arası HCV RNA pozitif ise tüm tedaviler kesildi

Önceden tedavi almış hastalarla yapılan faz III çalışmalarında demografik özellikler

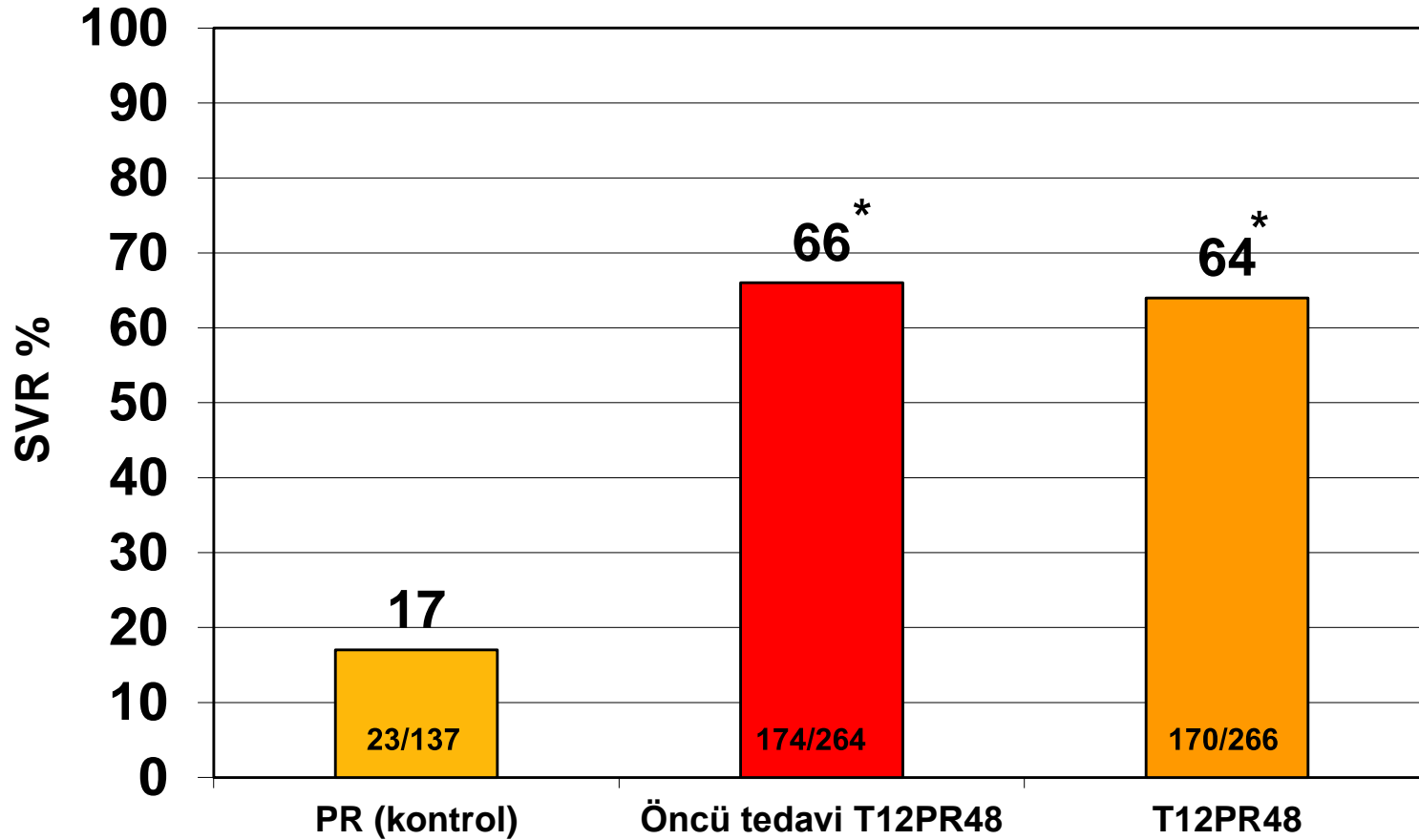
Özellikler	Telaprevir REALIZE trial (N=662) ^{1,2}	Boceprevir RESPOND-2 trial (N=403) ³
Erkek, %	67–72	60–72
Siyah ırk, %	3–8	11–15
Yaş, ortalama-yıl	50–51	52–53
HCV RNA \geq 800,000 IU/mL, %*	86–89	81–91
HCV genotip %		
1a	52–57	58–60
1b	43–48	38–42
Önceki yanıt, %		
Yanıtsızlar	27–28	0
Kısmi yanıtlılar	18–20	35–36
Relaps olanlar	52–55	64–65
Köp. fibrozisi/siroz, %	45–50	19–20

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

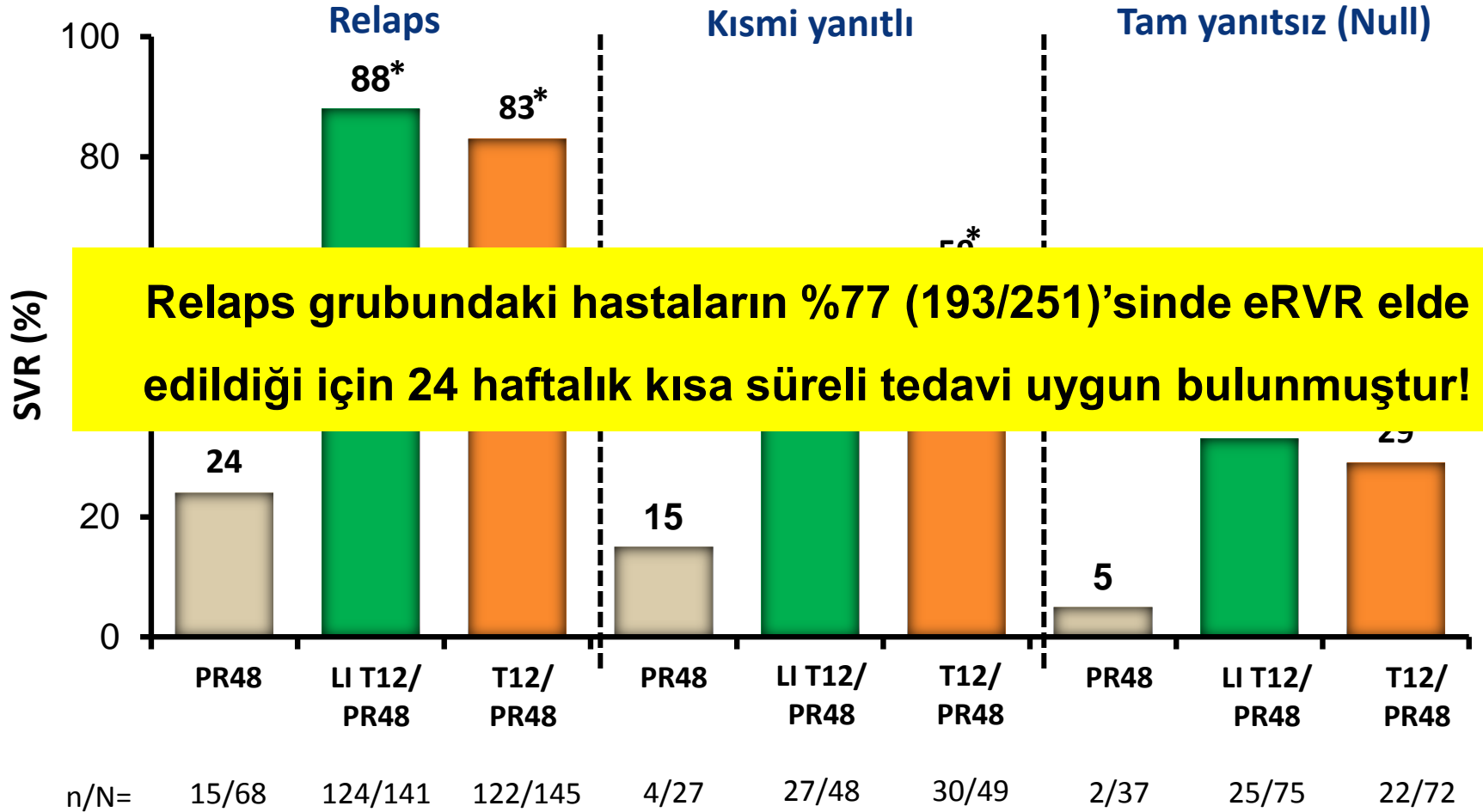
2. Zeuzem S, et al. *J Hepatol* 2011;54(Suppl. 1):S3.

3. Bacon BR, et al. *N Engl J Med* 2011;364:1207–17.

Kalıcı virolojik yanıt oranları

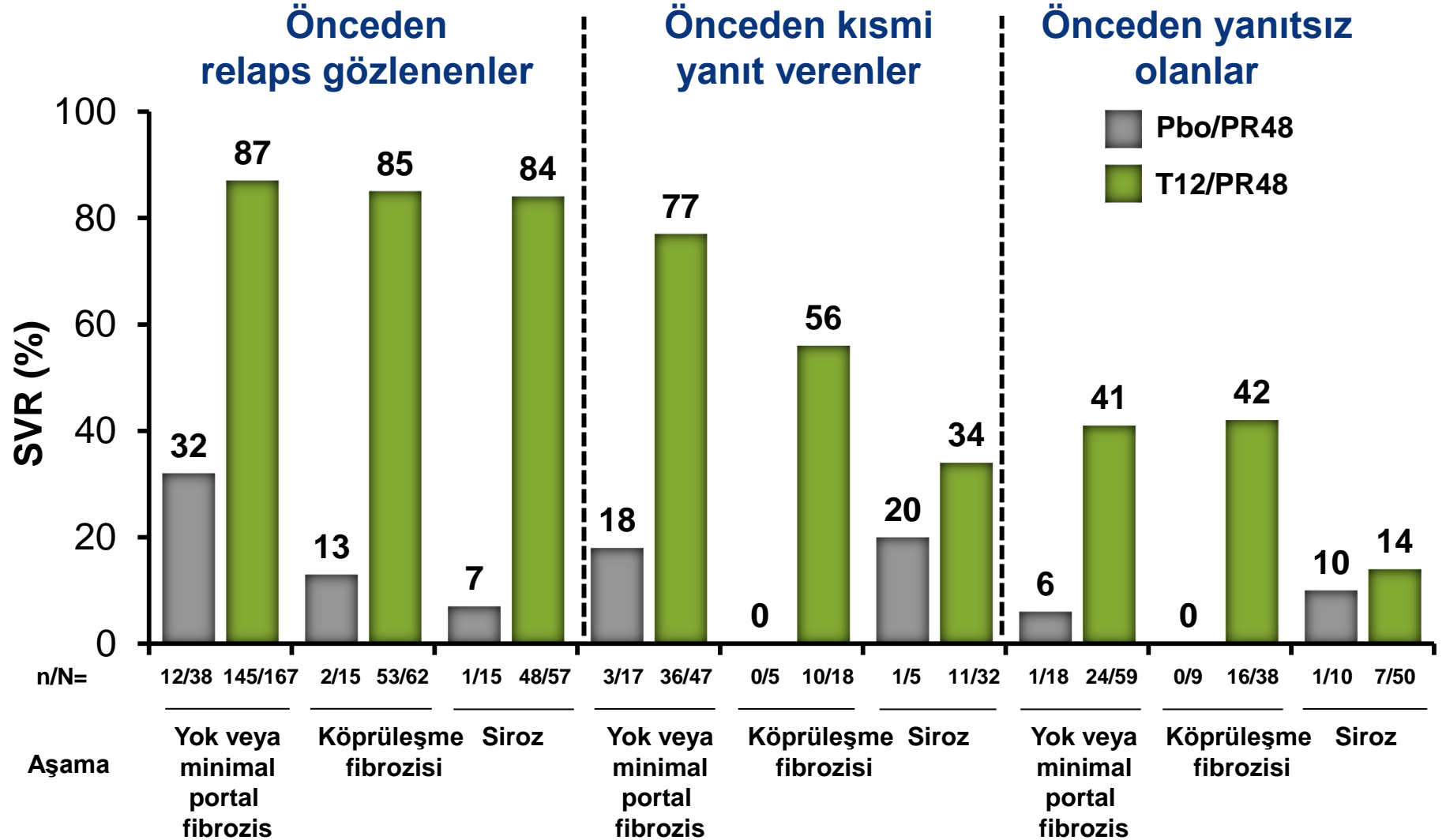


İlk tedavi yanıtına göre kalıcı virolojik yanıt oranları



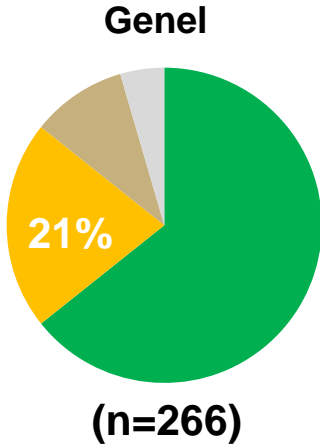
*p<0.001

İlk tedavi yanıtına ve başlangıç fibrozis düzeyine göre kalıcı virolojik yanıt oranları

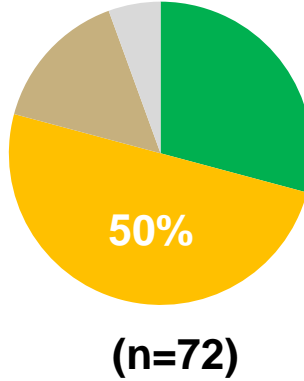


Öncü tedavi ile veya öncü tedavi olmaksızın telaprevire dirençli varyantlarda başarısızlık açısından benzer hasta oranları

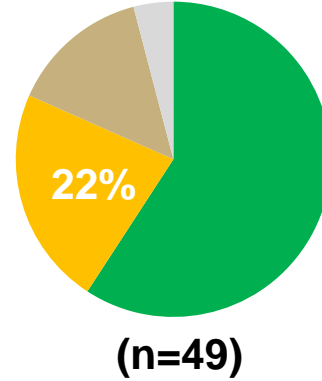
T12/PR48



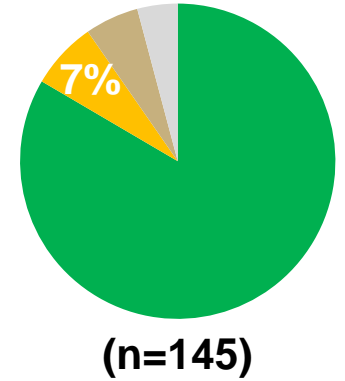
Önceden yanıt-sızlık



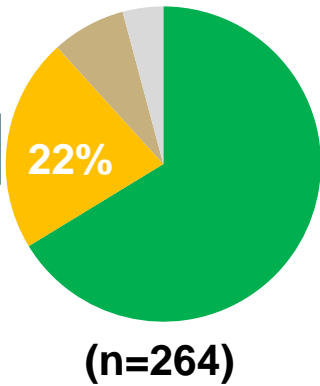
Önceden kısmi yanıt



Önceden relaps

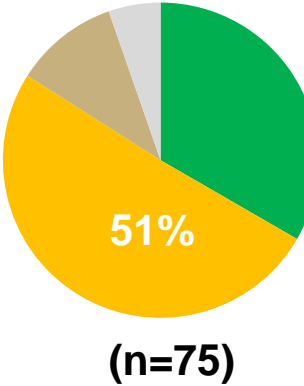


LI- T12/PR48



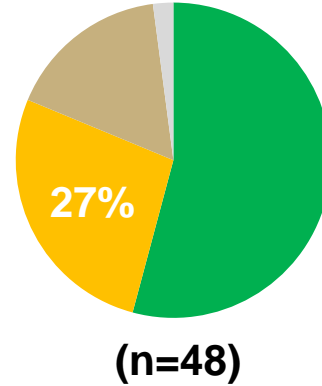
51%

(n=75)



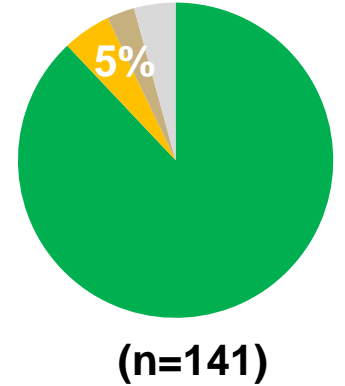
27%

(n=48)



5%

(n=141)



■ Mevcut değil

■ Doğal tip (TVR dirençli varyant yok)

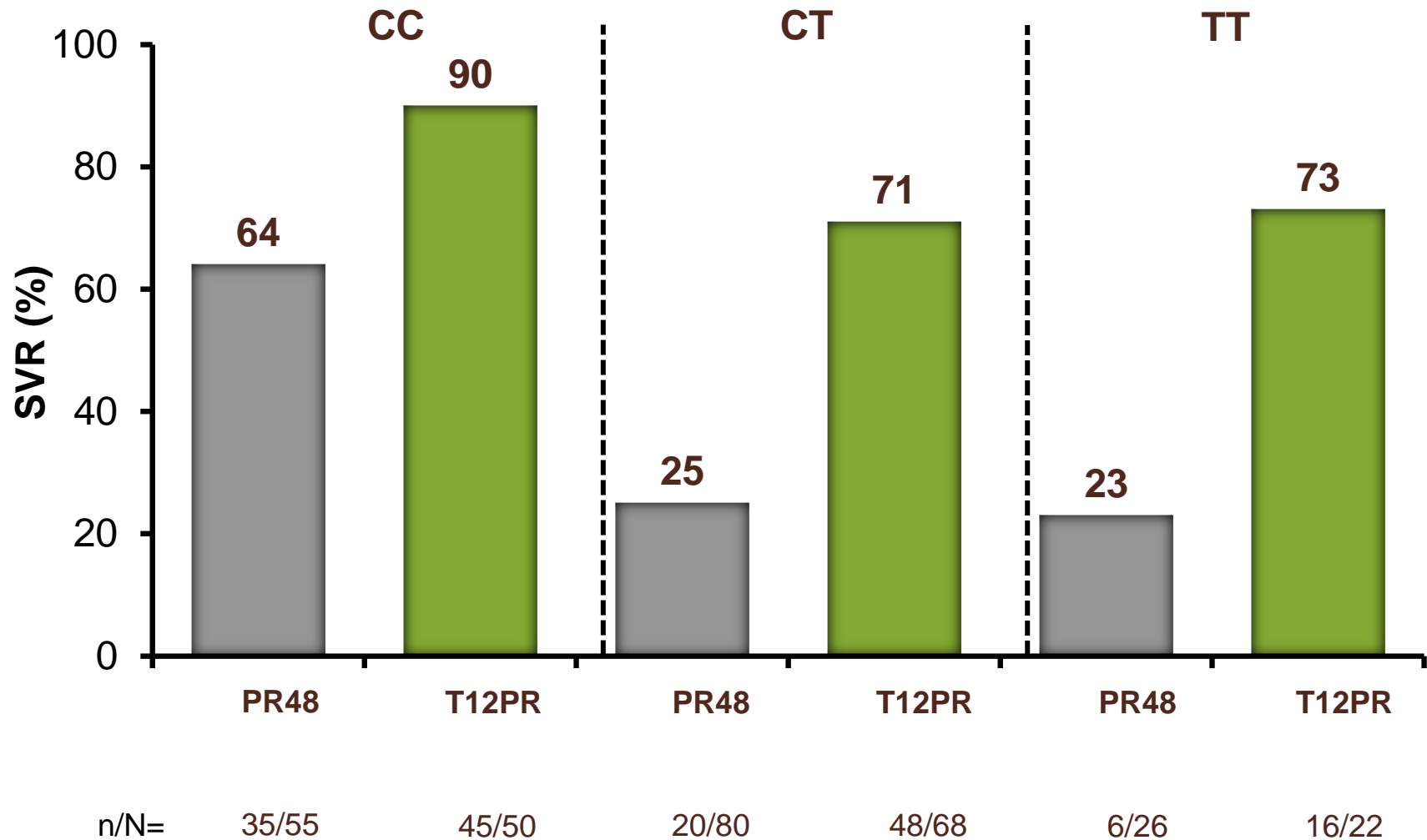
■ TVR dirençli varyantlar

■ SVR

Sonuçlar

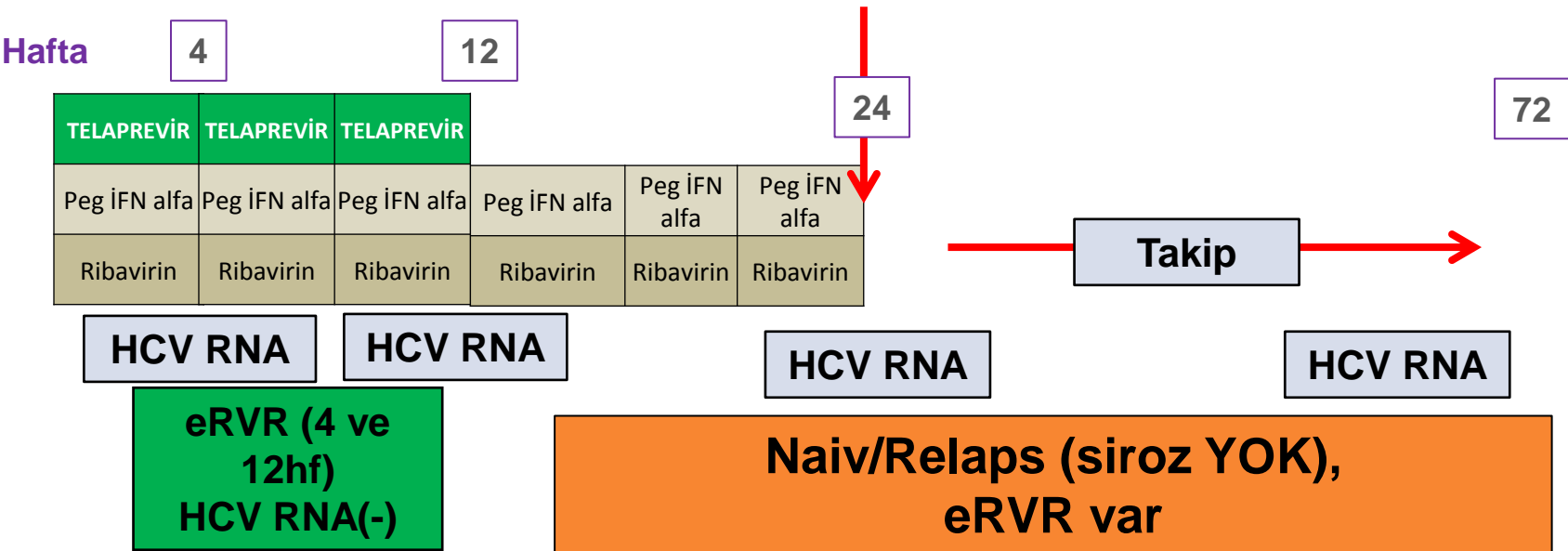
- İlk tedavisi başarısız genotip 1 ile infekte KCH'li hastaların yeniden tedavisinde telaprevir içeren tedaviler peg İFN+ribavirin kombinasyon tedavisine göre SVR'yi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırır
- Öncü tedavide telaprevir bulunan protokollerde SVR üzerine bir etki saptanmamıştır
- Önceki tedaviden sonra relaps gösterenler
 - REALIZE: 83-88% v 24% PR
- Önceki tedaviye kısmi yanıt verenler
 - REALIZE 54-59% v 15% PR
- Önceki tedaviye yanıt vermeyenler
 - REALIZE 29-33% v 5% PR
 - EPO kullanımına izin verilmemiştir
 - Telaprevir 12 hafta kullanılmaktadır ve öncü ikili tedavi gerekli değildir

ADVANCE: *IL28B* genotipine göre kalıcı yanıt oranları



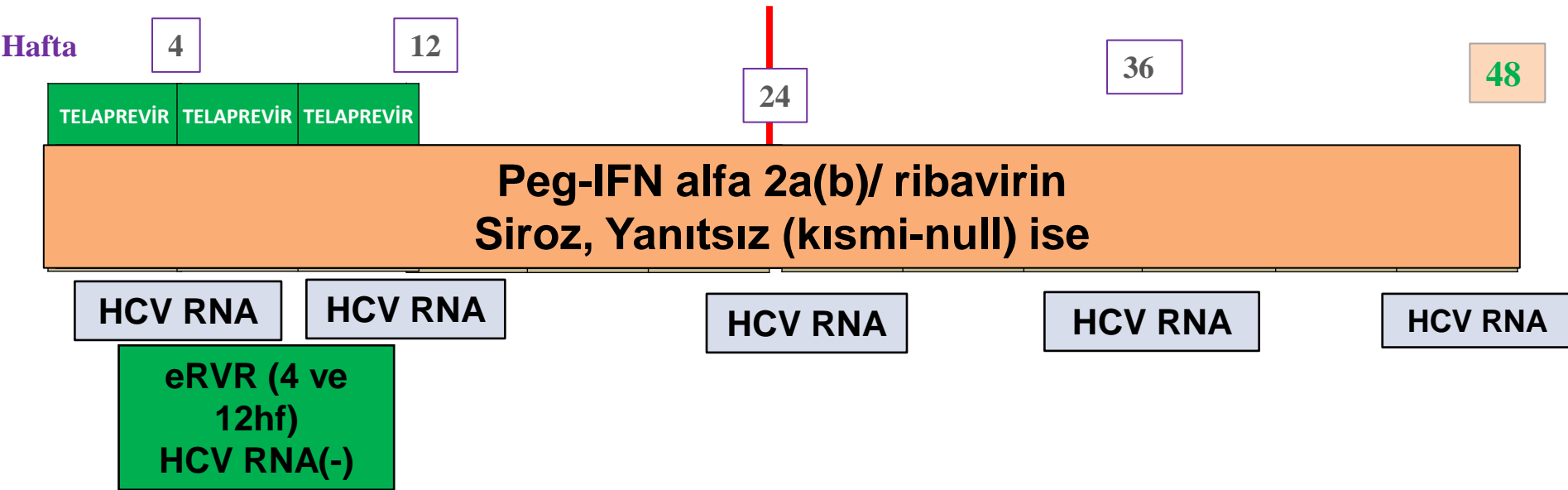
Telaprevir tedavi protokolü

**İLK 12 HAFTA üçlü tedavi TVR/PR
+12 HAFTA PR**



Telaprevir tedavi protokolü

**İLK 12 HAFTA üçlü tedavi TVR/PR
+12 HAFTA PR**



**Naiv hastalarda
boceprevir'in etkinliği ve
güvenliliđi
-SPRINT 2-**



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 31, 2011

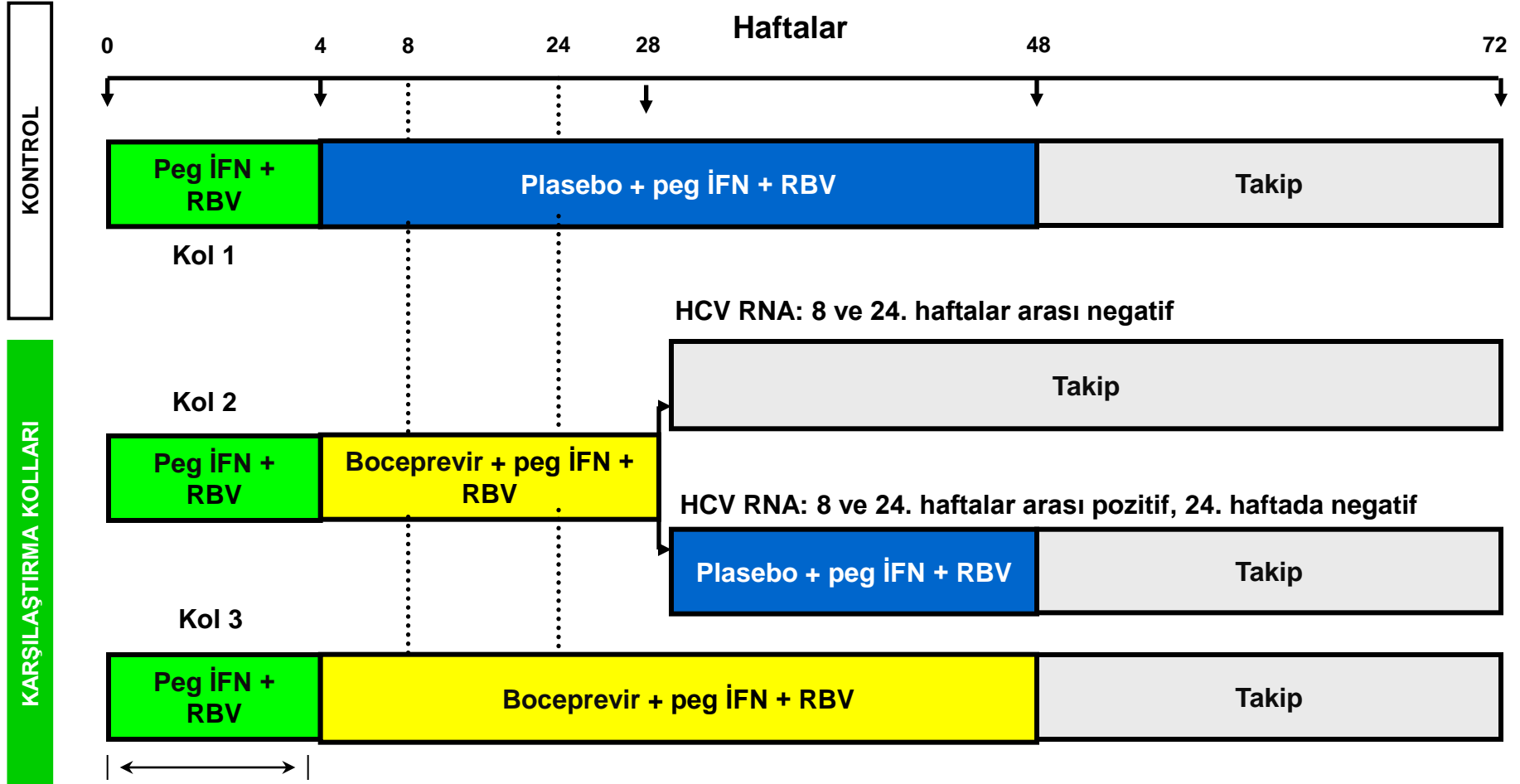
VOL. 364 NO. 13

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*

N Engl J Med 2011;364 (13):1195-206.

SPRINT-2 çalışma tasarımı (n:1097)



Öncü tedavi

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

Ribavirin: 600-1400 mg/gün

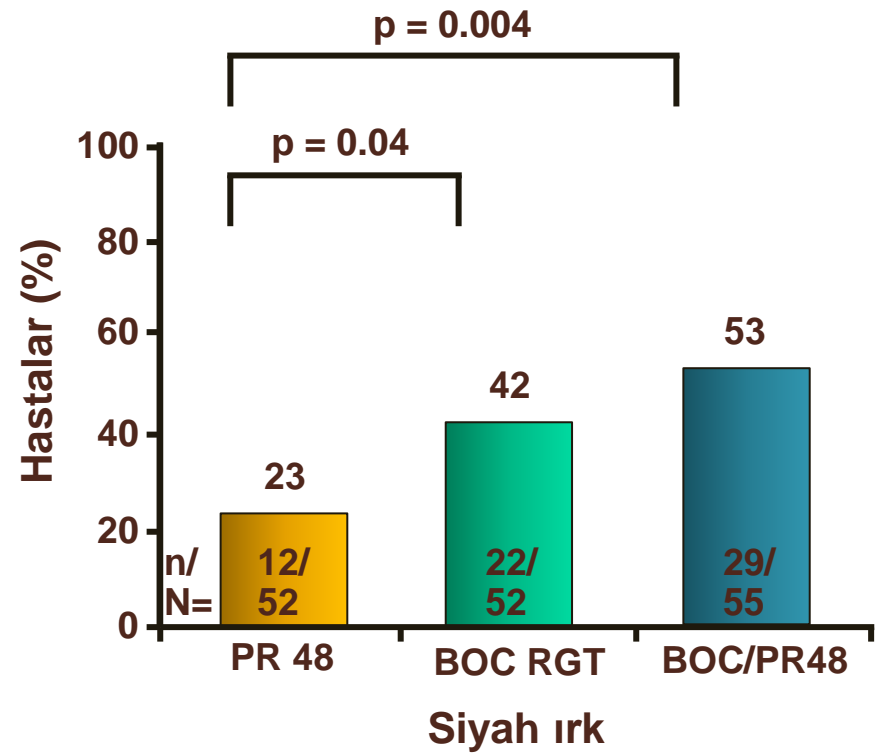
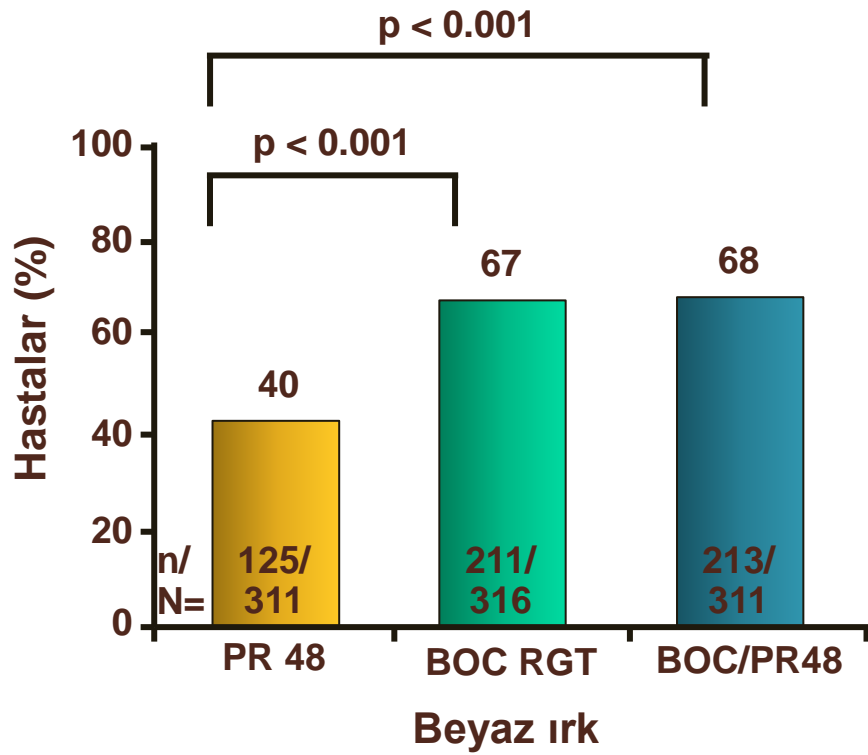
Boceprevir: 800 mg/günde üç kez

Kol 2: Yanıta dayalı tedavi- "response guided therapy"(RGT)

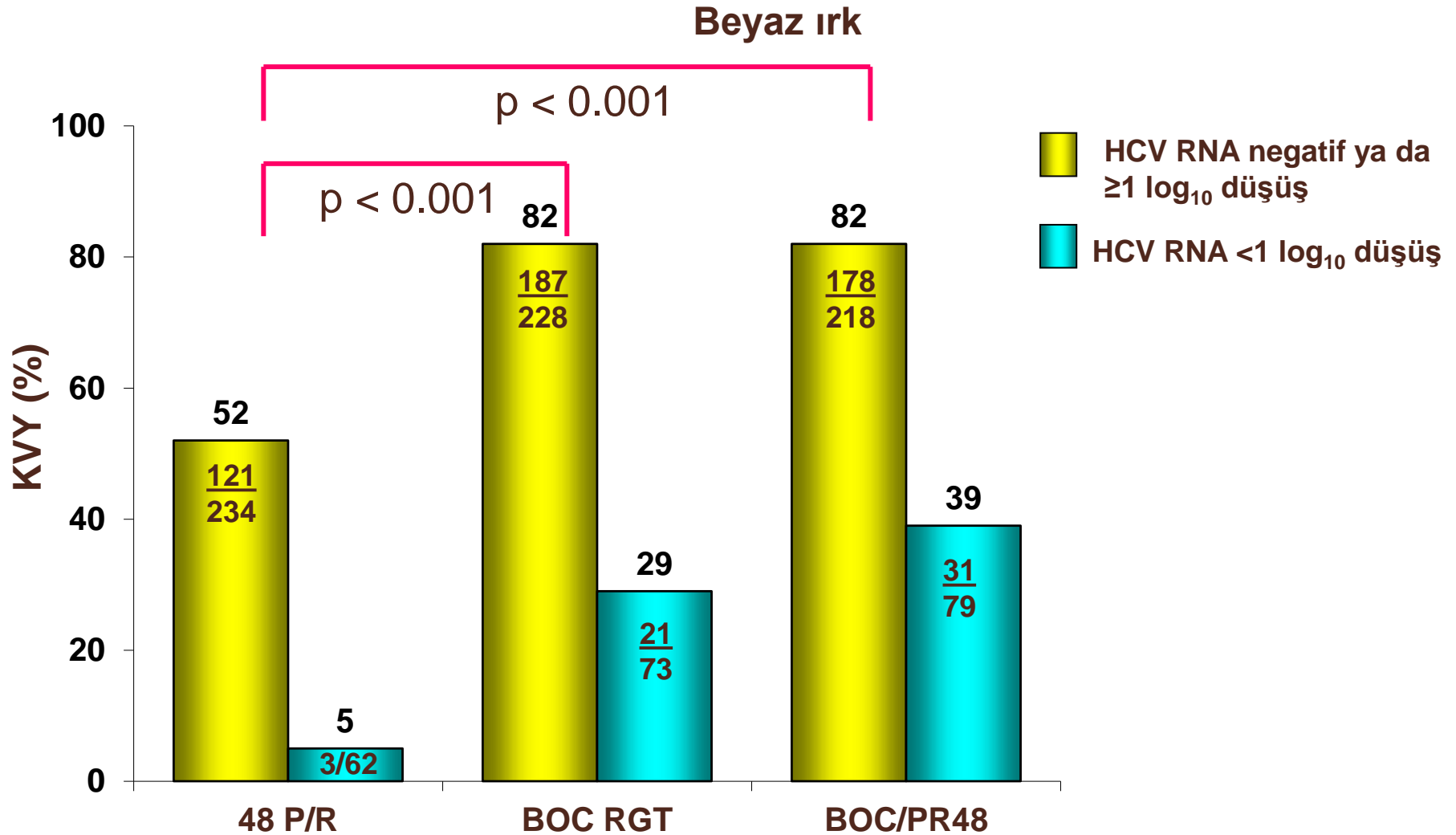
Demografik özellikler

	Kohort 1 (Beyaz), n=938			Kohort 2 (Siyah), n=159		
	48 P/R N = 311	BOC RGT N = 316	BOC/ PR48 N = 311	48 P/R N = 52	BOC RGT N = 52	BOC/ PR48 N = 55
Ortalama 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
Latin Amerika	3	4	3	0	0	0
Kilo	79	82	80	87	86	91
HCV alt tipi (%)*						
1a	60	62	63	79	75	73
1b	36	35	33	17	25	24
Belirlenemeyen	4	3	4	4	0	3
HCV RNA düzeyi						
>400,000 IU/ml (%)	92	91	93	100	94	96
METAVIR F3/F4 (%)	7	8	12	2	15	11

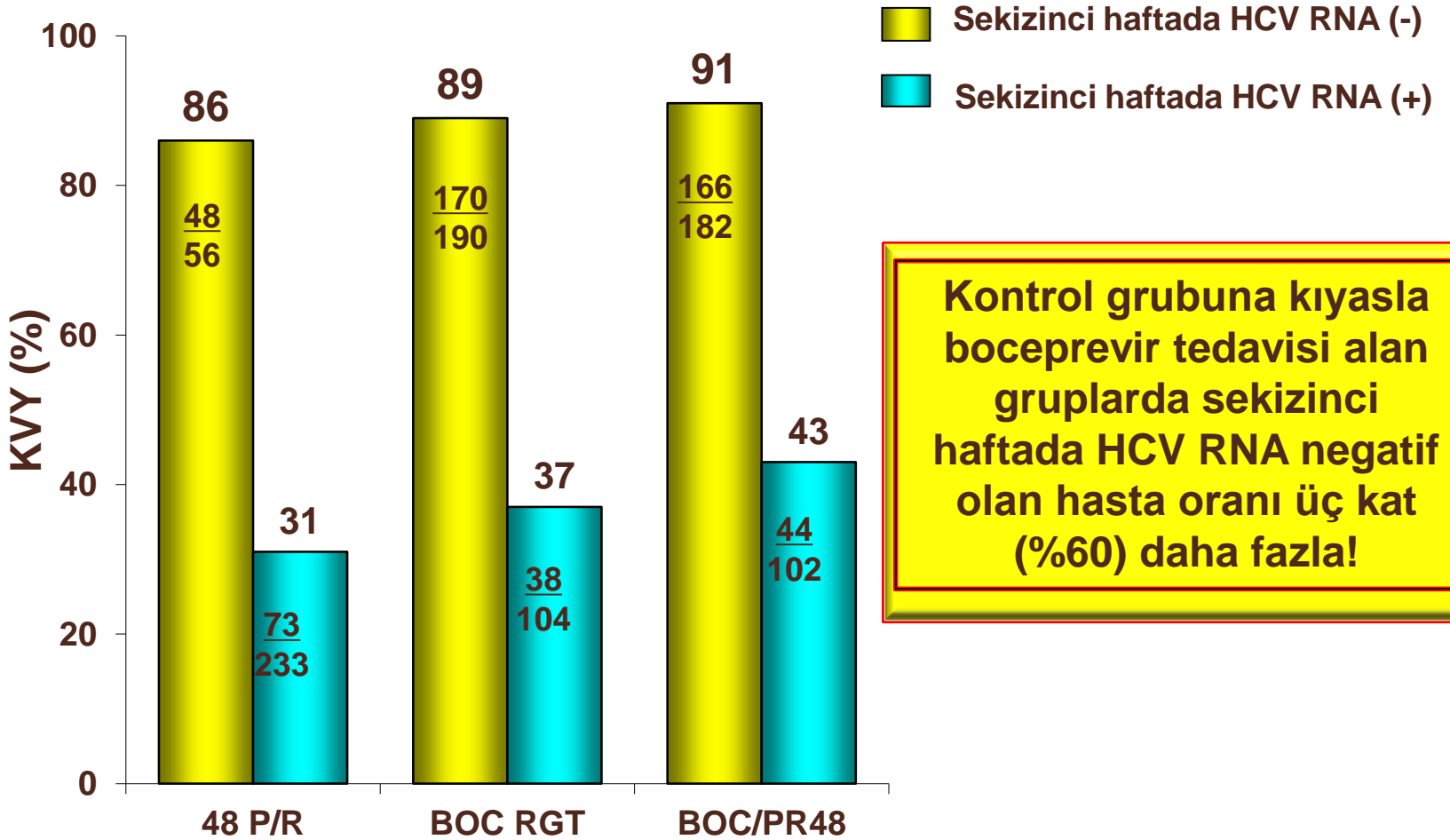
Irklara göre KVV oranları



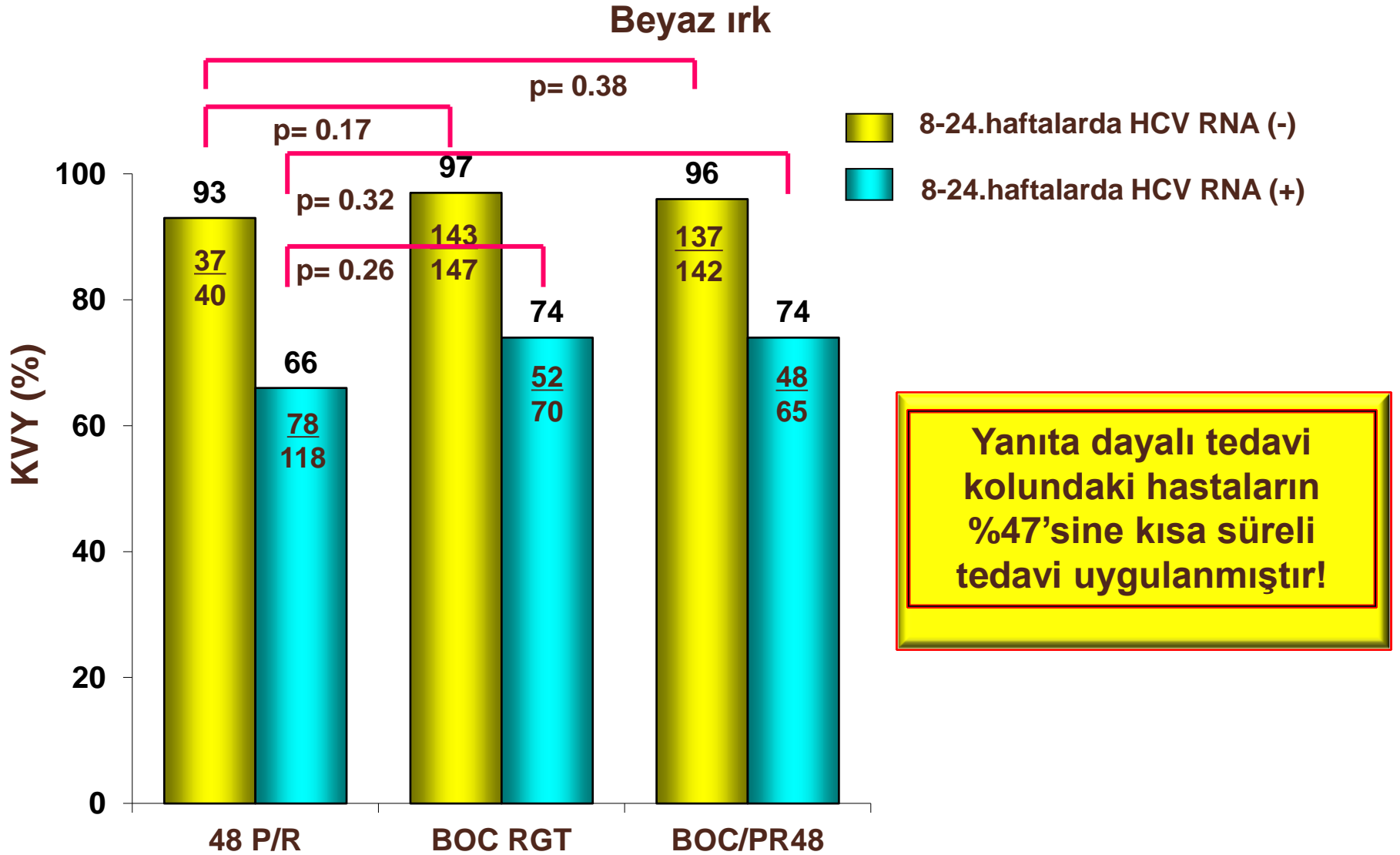
Dördüncü haftada HCV RNA düşüşüne göre KVVY oranları



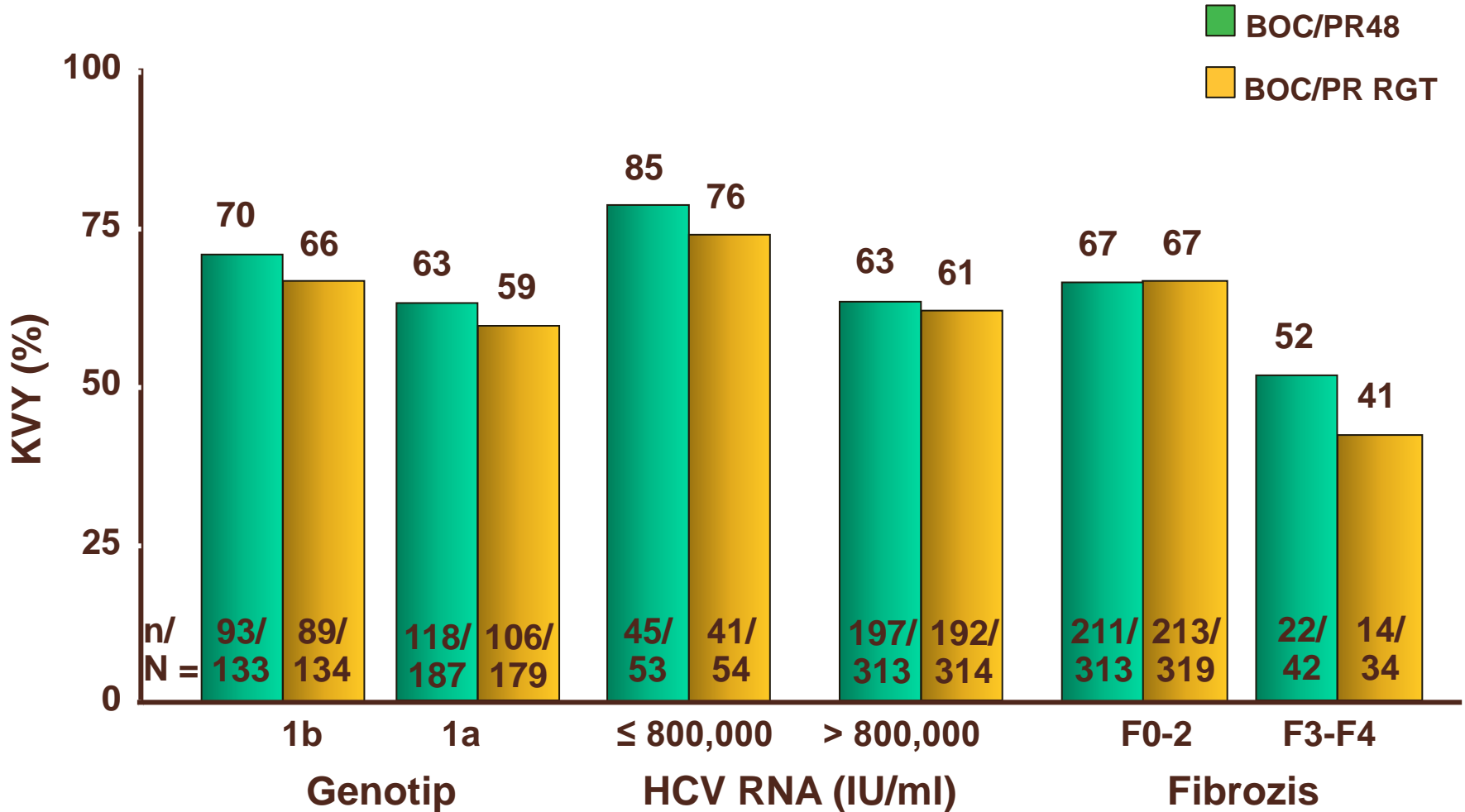
Sekizinci haftadaki HCV RNA durumuna göre KVVY oranları



Sekiz ve yirmidördüncü haftalarda HCV RNA durumuna göre KVV oranları



Hastaların özellikleri ve viral faktörlerin KVY ile ilişkisi



Çalışmanın özeti

- Peg İFN/RBV **öncü** tedavisi erken viral yanıtı dayanarak KVV'yi öngörmeyi sağlar
- Boceprevir + peg İFN/RBV hem yanıtı dayalı tedavi grubunda hem de 48 haftalık tedavi grubunda, standart tedaviye göre KVV'yi anlamlı derecede artırmıştır (%70)
- Naiv hastalarda dört hafta öncü ve 24 haftalık boceprevirle kombinasyon tedavisi 44 haftalık tedavi kadar etkilidir

**Daha önce tedavi almış
hastalarda boceprevir'in
etkinliği ve güvenliliđi
-RESPOND 2 alışması-**

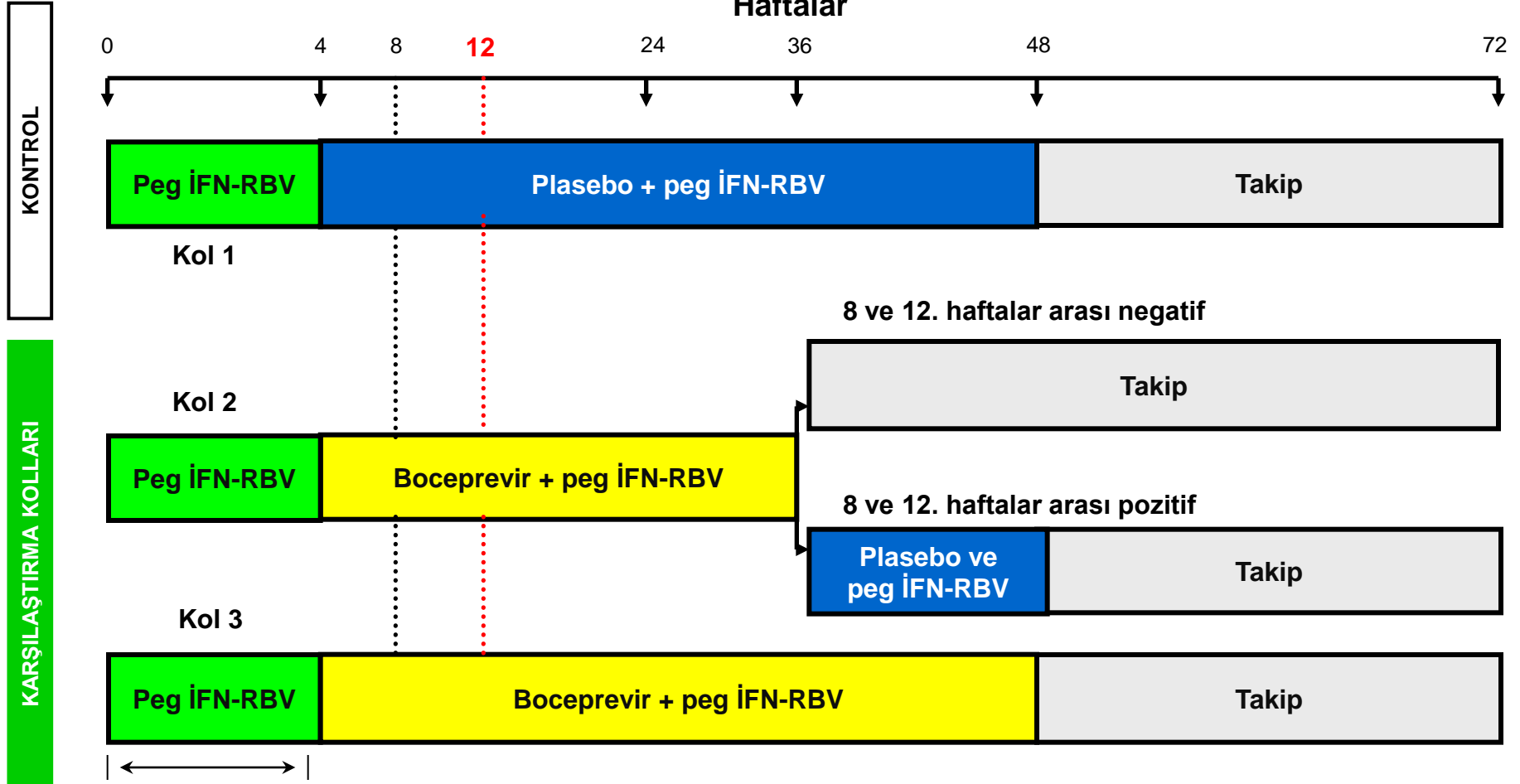


ORIGINAL ARTICLE

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*

Respond 2- çalışma tasarımı (n=403)



Öncü tedavi

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

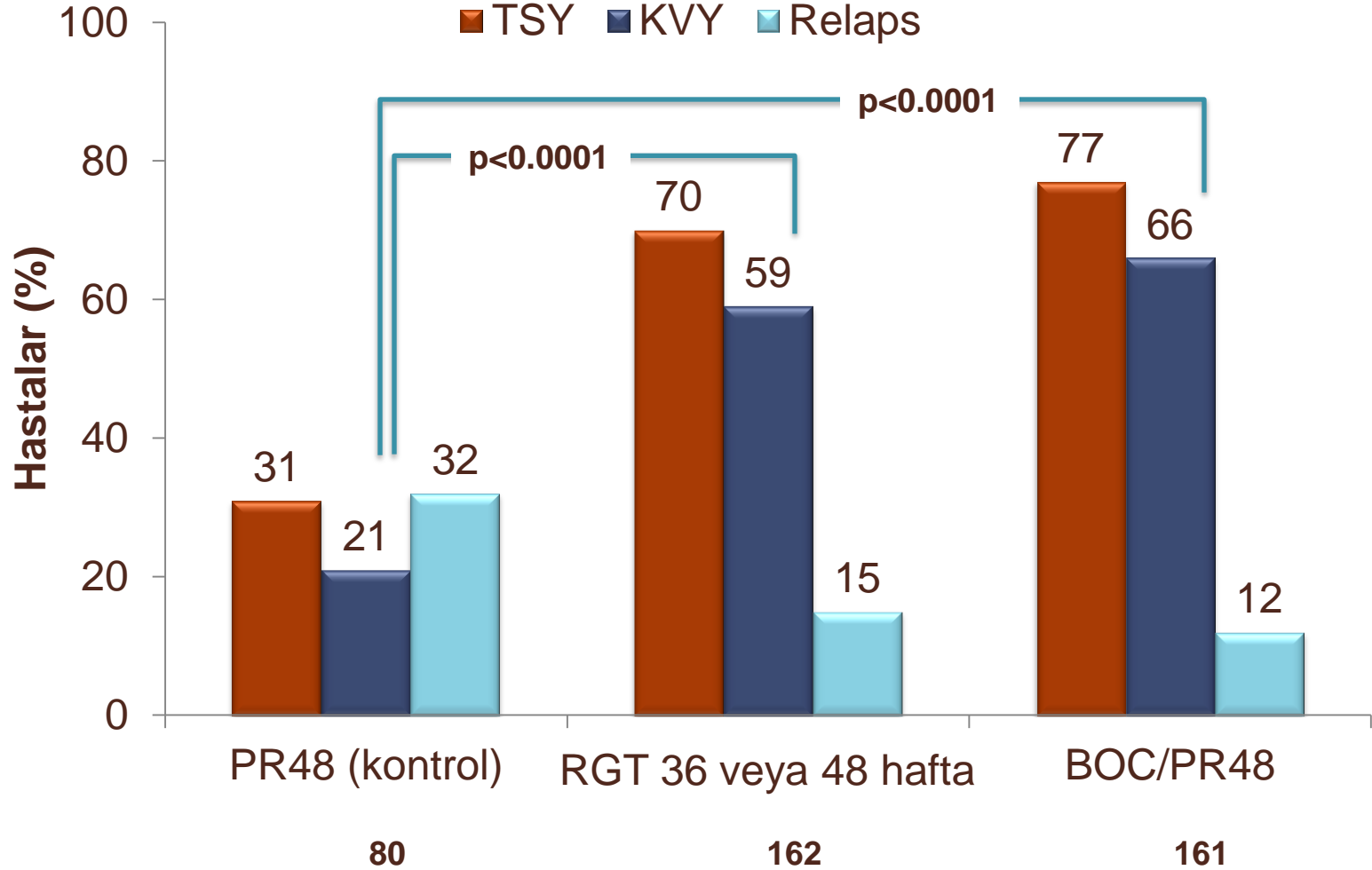
Ribavirin: 600-1400 mg/gün

Boceprevir: 800 mg/günde üç kez

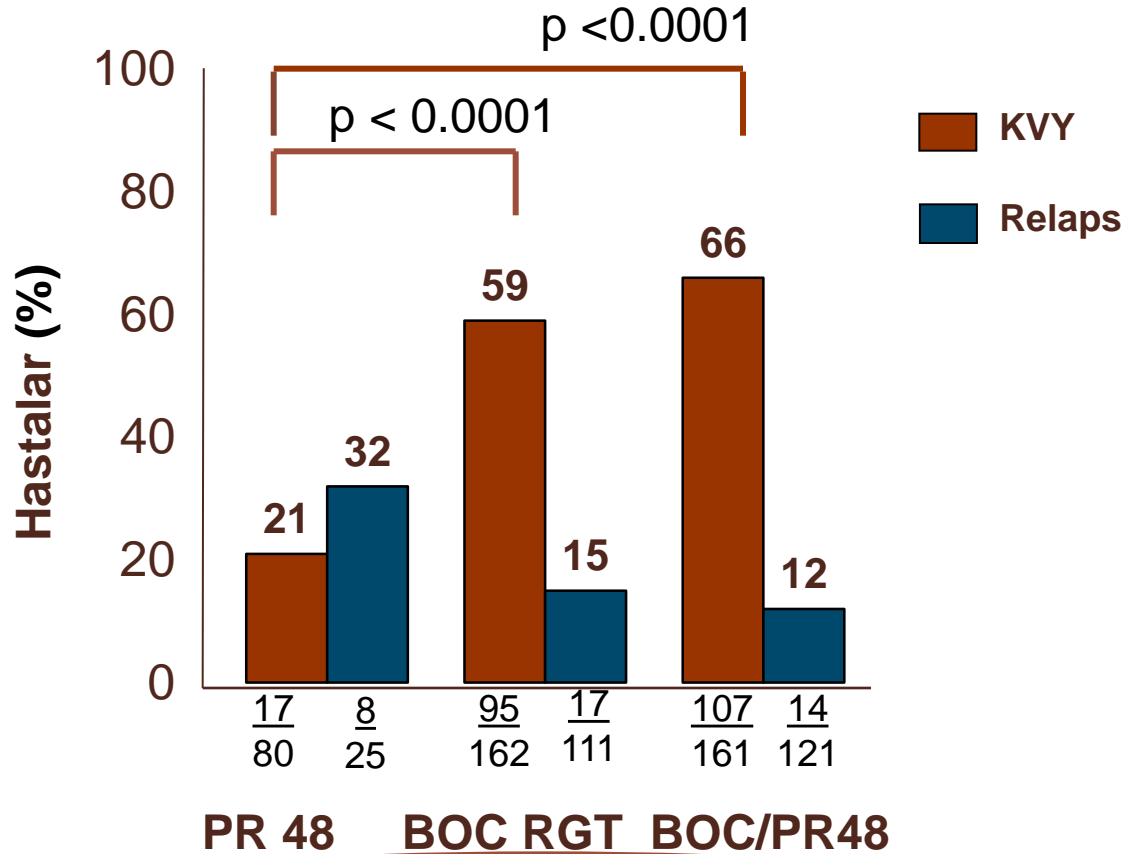
Demografik özellikler

	1.Tedavi kolu: 48 P/R N = 80	2. Tedavi kolu: BOC RGT N = 162	3.Tedavi kolu: BOC/PR48 N = 161
Ortalama yaş (yıl)	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 – ortalama (SD)	28 (4)	29 (5)	28 (5)
HCV subtipi (%)			
1a	48	46	48
1b	45	46	42
HCV RNA >800,000 IU/ ml (%)	81	91	88
METAVIR F3/F4 (%)	19	20	19
Yanıtsızlar (%)	36	35	36
Relaps olanlar (%)	64	65	64

Tedavi kollarına göre KVY oranları

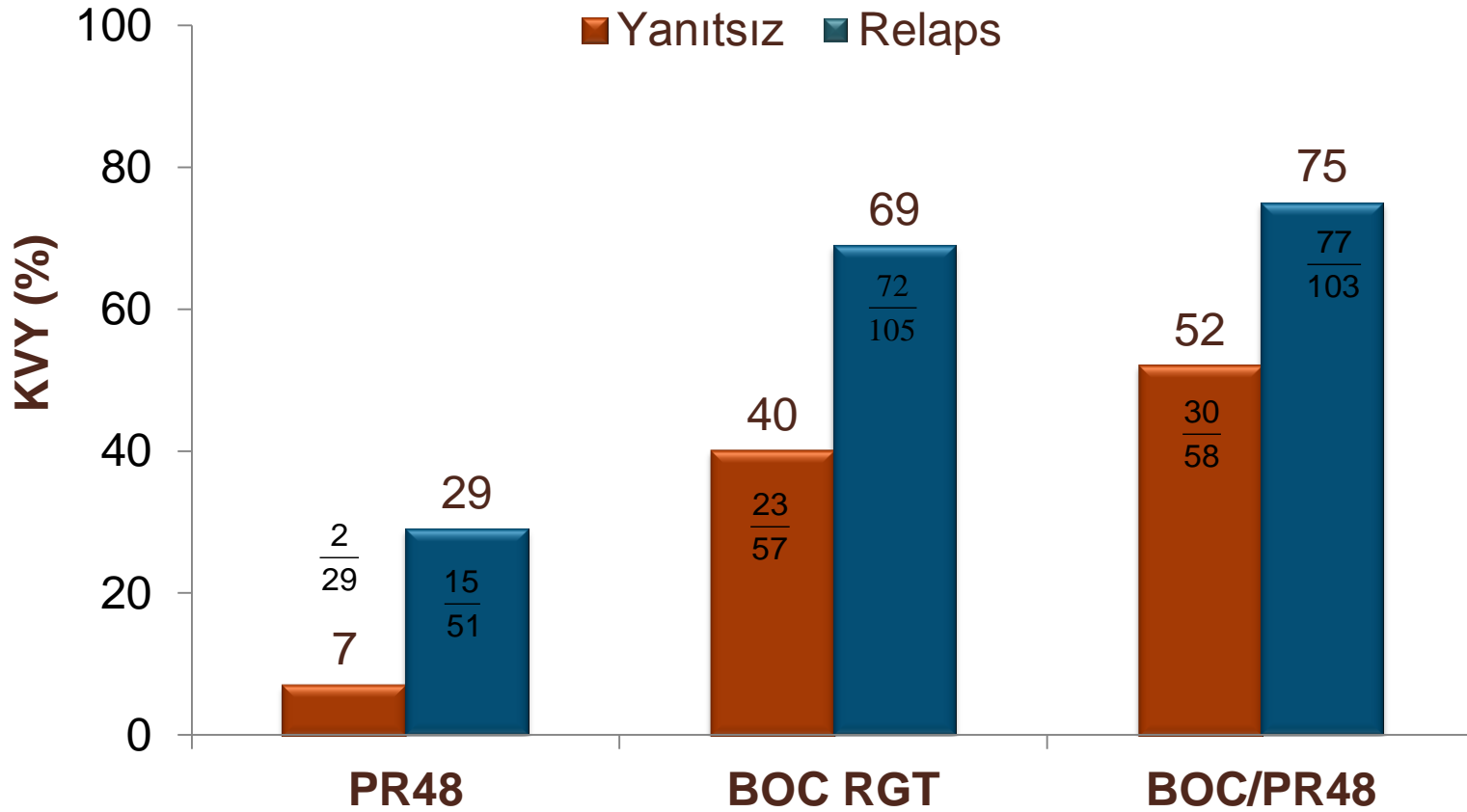


Yanıta dayalı tedavi ile 48 haftalık üçlü tedavinin karşılaştırılması

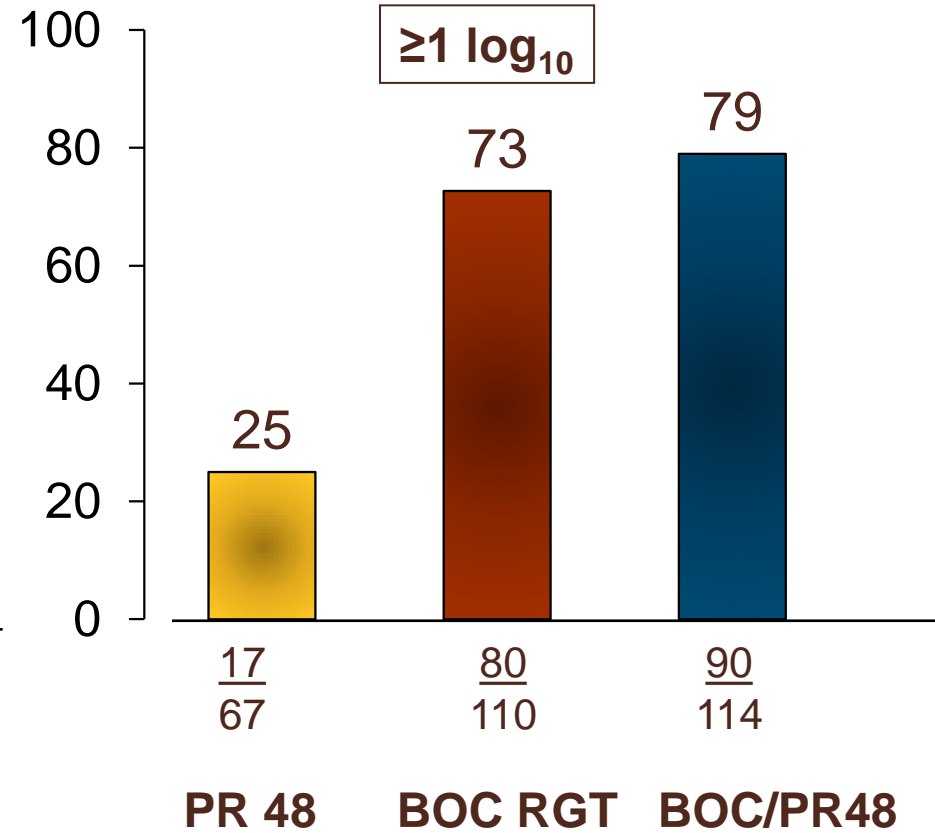
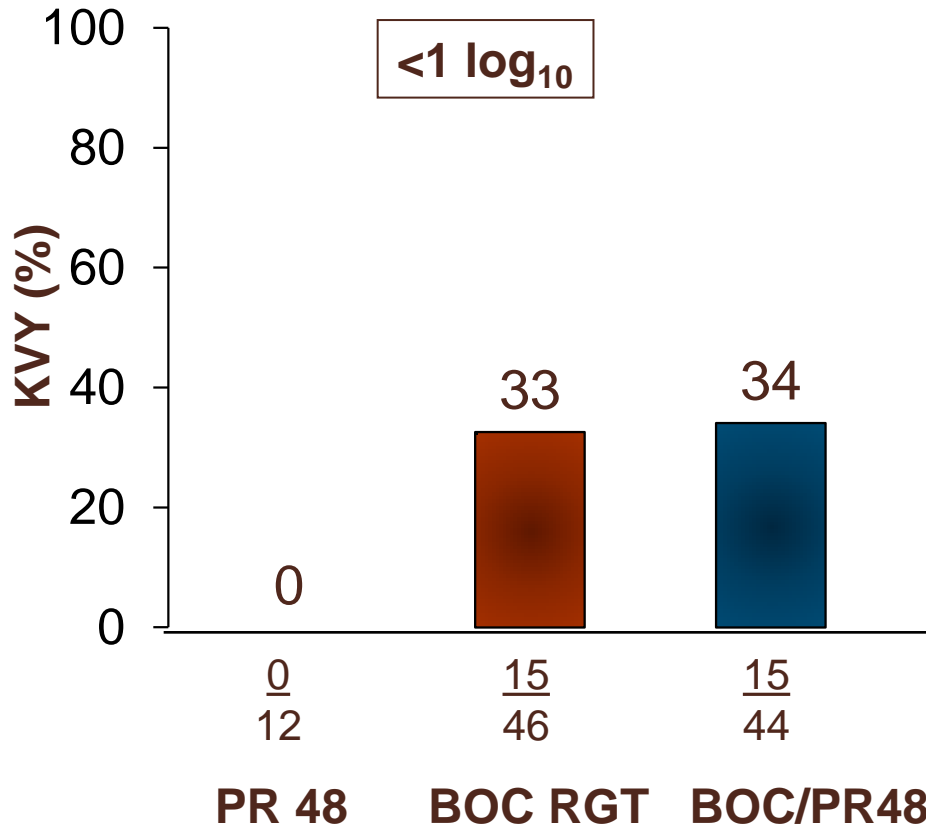


KVV açısından boceprevirli kollar arasında istatistiksel olarak fark yoktur. (OR, 1.4; %95 CI [0.9, 2.2])

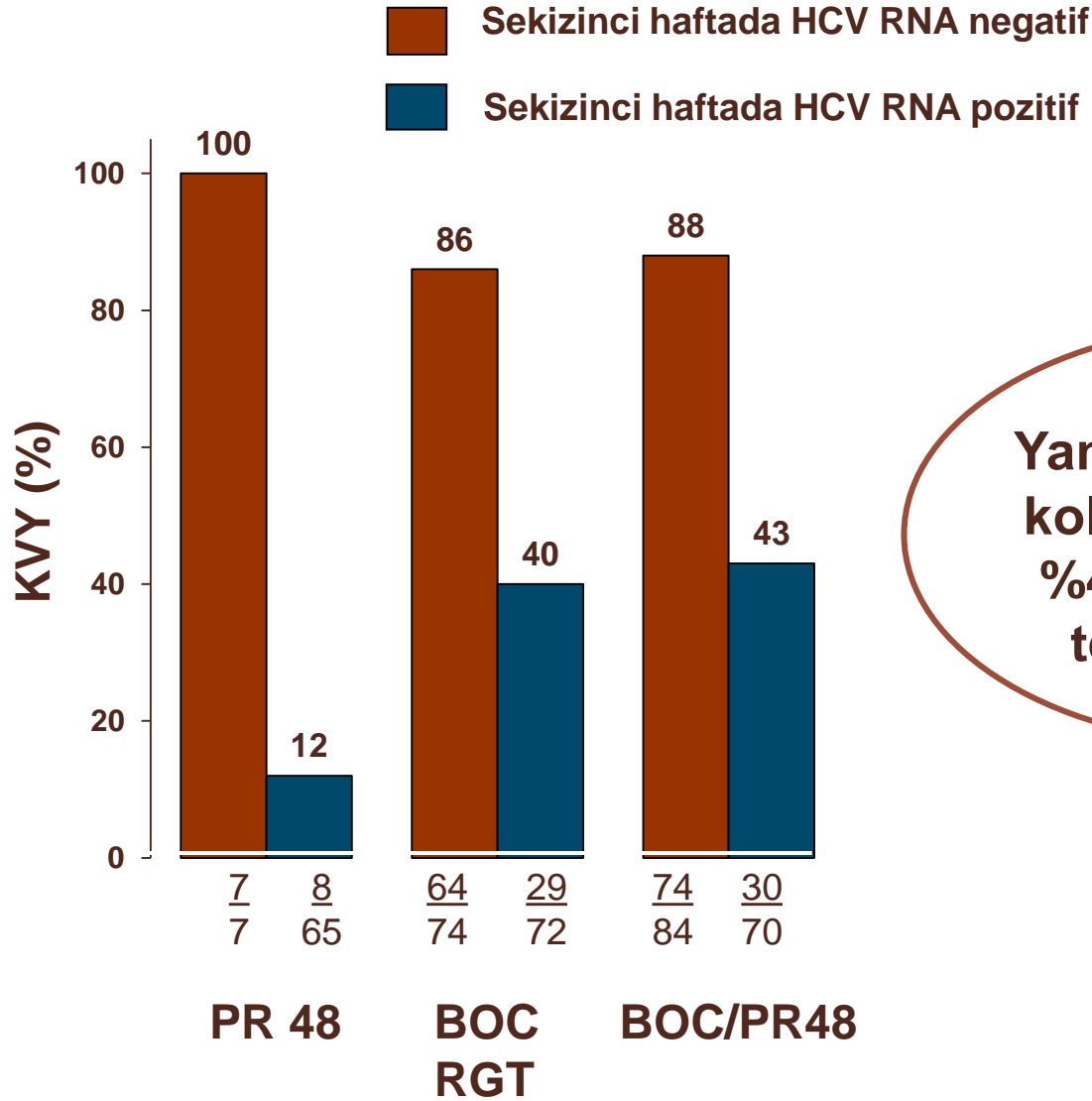
Relaps ve yanıtssız hastalarda KVVY oranları



Dördüncü hafta yanıtına göre KVV



Sekizinci hafta HCV RNA sonuçlarına göre KVVY oranları

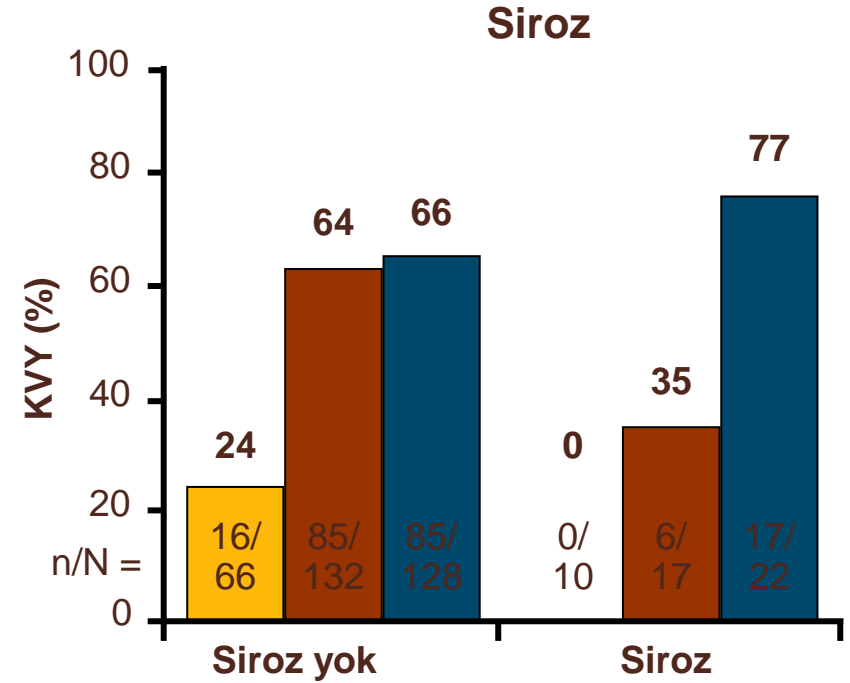
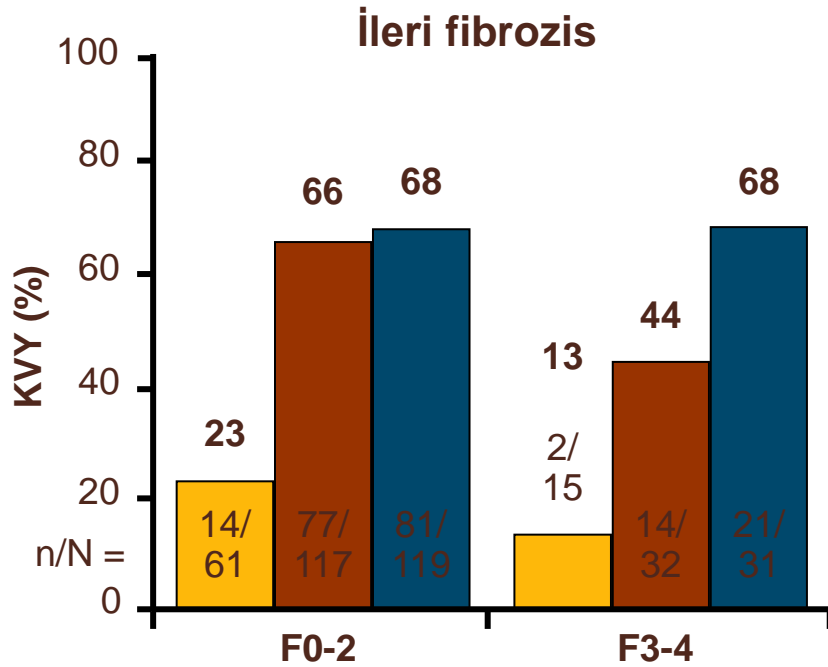


Yanıta dayalı tedavi kolunda hastaların %46'sı kısa süreli tedavi almıştır!

Tedavi deneyimli ileri fibrozisli ve sirozlu hastalarda KVY oranları

Sirotik hastalarda yanıt dayalı tedavi yaklaşımı yerine sabit süreli tedavi yaklaşımı daha uygundur!

PR BOC RGT BOC PR48

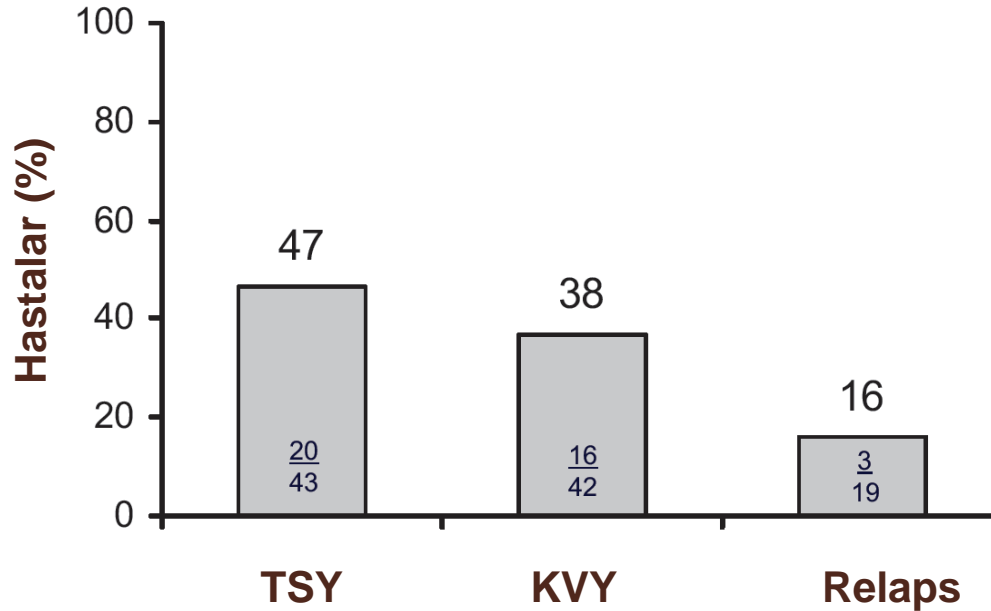


Çalışmanın özeti

- Öncü tedavi sonrası tedaviye boceprevir eklenmesi kontrol grubuna göre KVY'yi artırmıştır
- Tüm kollarda önceki tedavi sonrası relaps olan hastalarda KVY oranı yanıtızsız hastalara oranla daha yüksektir
- Önceki tedavisi başarısız hastalarda tedavi süresi 36 haftaya kısaltılabilir (8-12. haftalarda HCV RNA negatifliği)
- Öncü tedavi hastaların tedaviye vereceği yanıtı öngörmeyi sağlar
- Tüm çalışma hastalarının yaklaşık %28'ini oluşturan zayıf yanıtlı (4.haftada <1 log azalma) hastalarda boceprevir eklenmiş tedavi kollarında elde edilen KVY oranı kontrol grubuna göre daha yüksektir

PROVIDE alışması: Peg İFN + RBV tedavisine tam yanıtıız hastalarda boceprevirin etkisi

- Sprint 2 ve Respond 2 çalışmalarındaki tam yanıtıız 48 hasta
 - Dört hafta peg İFN/RBV → 44 hafta boceprevir (3x800 mg) + PR
 - Onikinci haftada HCV RNA pozitifse tedavi kesiliyor

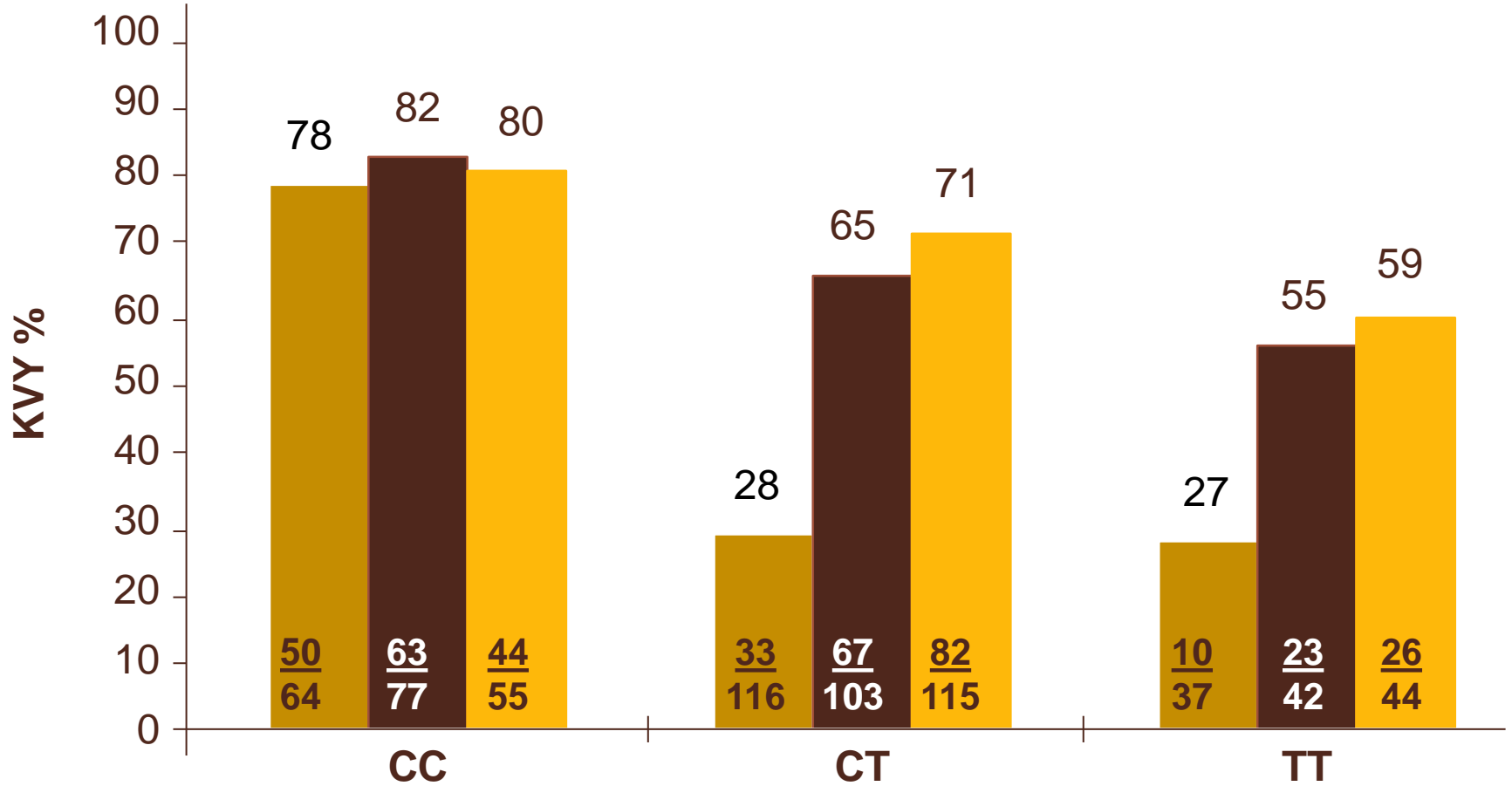


Sonuçlar

- İyi belirlenmiş “null-responder” hastalarda dört hafta öncü ikili tedavi sonrası 44 haftalık üçlü tedavi ile hastalarda %40’a yakın KVY elde edilmiştir
 - Kötü cevap kriteri taşıyan hastalarda tedavi süresi 48 hafta olmalıdır
 - Diğer hastalarda yanıtı göre tedavi ile tedavi süresi 36 haftaya kadar kısaltılabilmektedir
- Hastaların 3/4’ünde öncü tedavi sonunda HCV RNA düzeyinde $<1 \log_{10}$ azalma elde edilmiştir ve bu hastalarda KVY oranı %34’tür
- Öncü tedavi sonrası HCV RNA $\geq 1 \log_{10}$ düşenlerde KVY %50 bulunmuştur

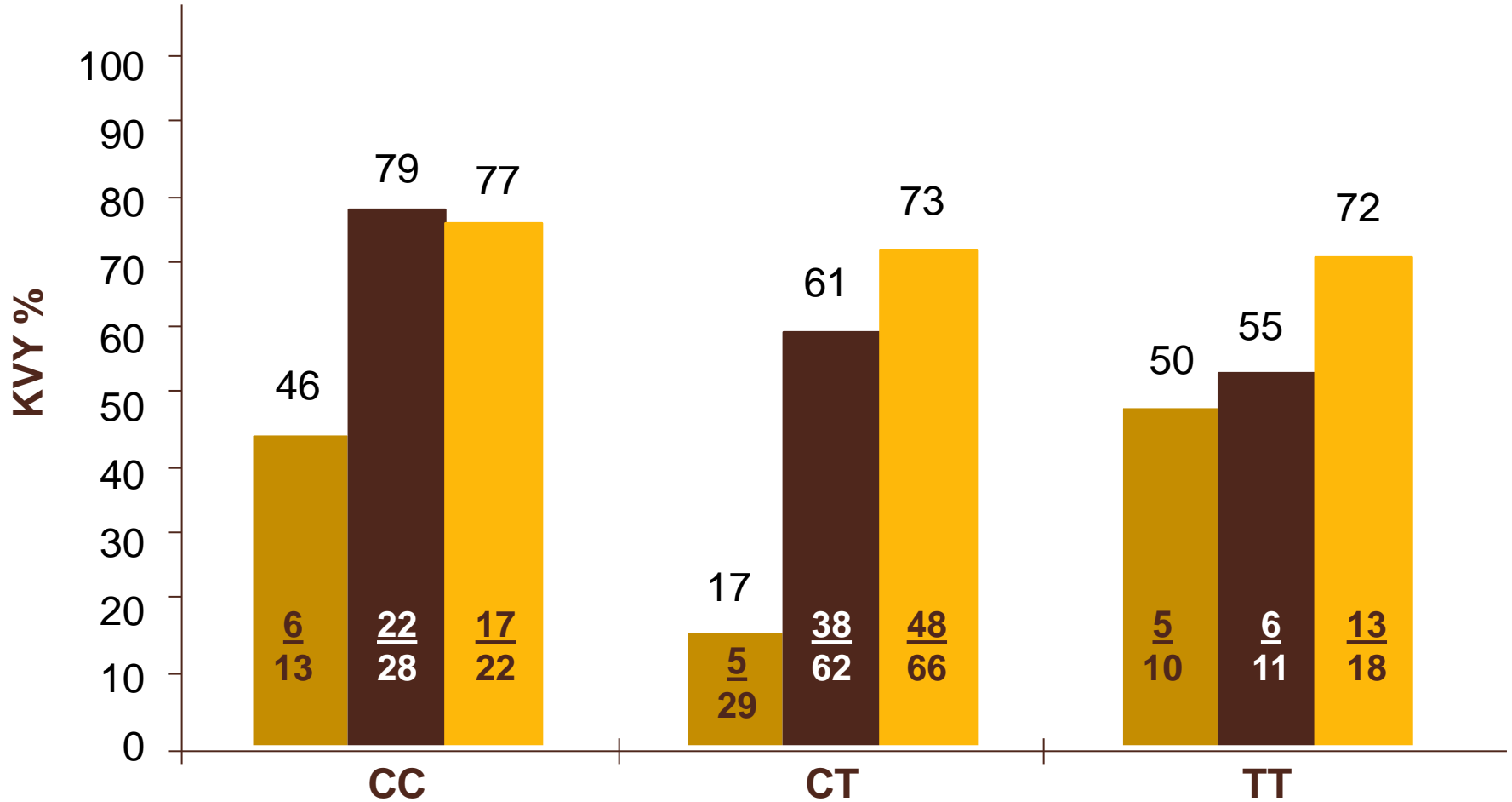
SPRINT-2: IL28B polimorfizmi ve KVVY oranları

■ PR48 ■ BOC RGT ■ BOC/PR48

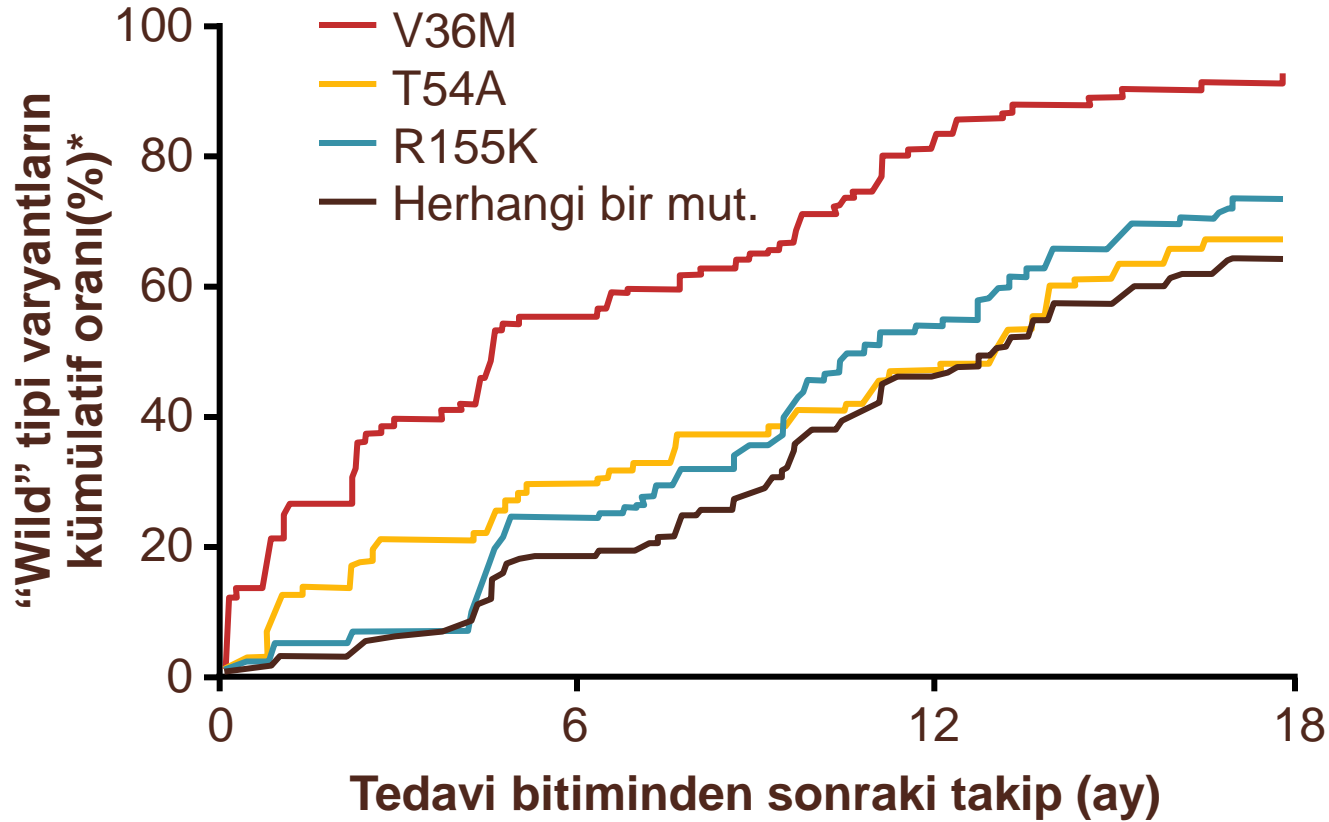


RESPOND-2: *IL28B* polimorfizmi ve KVVY oranları

■ PR48 ■ BOC RGT ■ BOC/PR48



Boceprevirli kombinasyon tedavilerinin kesilmesinden sonra saptanabilir direncin kaybolması



*Faz II çalışmaları verileri

Boseprevir tedavi protokolü

TEDAVİ SÜRELERİ

Hasta tipi	İkili öncü tedavi Peg/RBV	8. hafta RNA	24. hafta RNA	Üçlü tedavi Peg/RBV/Boc	İkili idame Peg/RBV	Toplam süre
Naiv	4 hafta	Neg	Neg	24 hafta	-	28 hafta
	4 hafta	Poz	Neg	32 hafta	12 hafta	48 hafta
Eski relapslı veya kısmi cevaplı	4 hafta	Neg	Neg	32 hafta	-	36 hafta
	4 hafta	Poz	Neg	32 hafta	12 hafta	48 hafta
Sirotikler	4 hafta		Neg	44 hafta		48 hafta
Eski tam yanıtızlar	Veri yok					

**HCV RNA 12.haftada >
100 IU/ml ve
24.haftada saptanabilir
düzey**

Tedaviyi sonlandırma kuralları

Erken yanıtılı* naiv hastalar

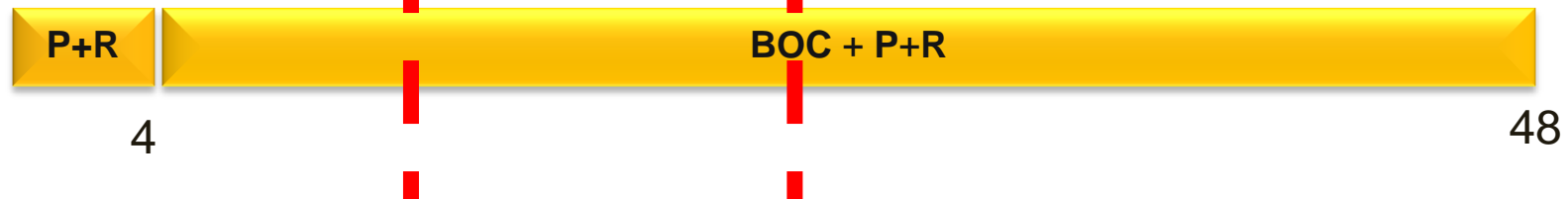


*HCV RNA; TH 8'de negatif

Önceden tedavi almış veya geç yanıtılı naiv hastalar



Sirotikler ve önceden tam yanıtsız hastalar



Öncü tedavi-Kazanımlar

Hastaların %10-12'sinde
ikili tedavi ile yüksek KVV
öngörüsü

Üçlü tedaviyi tolere
edemeyecek hastaların
belirlenmesi
(%5-10)

Alevlenme riskinin yaklaşık
üç kat düşmesi
(%12'den %4'e)

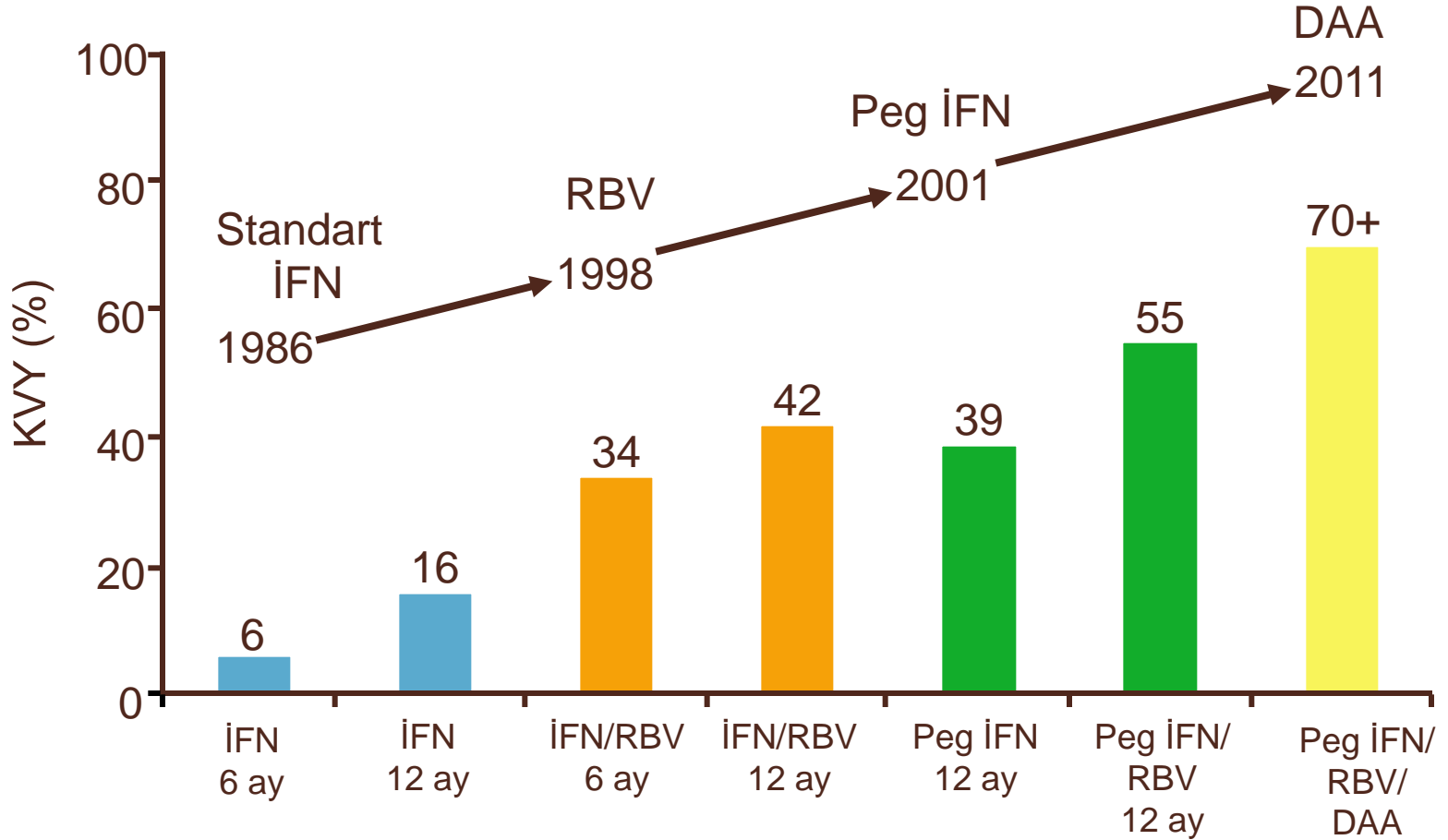
Gereksiz maliyetin
engellenmesi

Telaprevir- Boceprevir endikasyonları



- Peginterferon alfa ve ribavirinle birlikte
 - 18 yaş ve üzerindeki erişkinlerde HCV genotip 1 ile infekte kompanse kronik karaciğer hastalığı olan naiv veya önceki tedavisi başarısız hastaların tedavisi

KHC'de güncel tedavi



An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases

Marc G. Ghany,¹ David R. Nelson,² Doris B. Strader,³ David L. Thomas,⁴ and Leonard B. Seeff^{5*}

Hepatology 2011;54(4):1433-44.

Recommendations:

1. The optimal therapy for genotype 1, chronic HCV infection is the use of boceprevir or telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin (Class 1, Level A).

2. Boceprevir and telaprevir should not be used without peginterferon alfa and weight-based ribavirin (Class 1, Level A).

Direkt etkili antiviraller: Güvenlik ve tolerabilite



- Peg İFN+ribavirin tedavisi ile ortak yan etkiler
 - Yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, ateş, miyalji
 - Anemi, nötropeni
 - Depresyon, huzursuzluk ve uykusuzluk
 - Raş
- Direkt etkili antiviraller için yönetilmesi gereken ek konular
 - Telaprevir: Raş, kaşıntı, anemi, anorektal semptomlar, bulantı, diyare
 - Boceprevir: Anemi, cilt kuruluğu, tad alma bozukluğu, raş, nötropeni

Telaprevirin yan etkileri

	Telaprevir T12/PR N=1346 (%)	Kontrol Plasebo/PR48 N=764 (%)	Tedavinin kalıcı şekilde sonlandırılmasına neden olma (%)
Deri ve deri altı doku bozuklukları			
Kaşıntı	52	26	0.6
Döküntü	55	33	2.6
Gastrointestinal bozukluklar			
Mide bulantısı	39	29	<0.5
Diyare	26	19	<0.5
Hemoroid	12	3	<0.5
Anorektal rahatsızlık	8	2	<0.5
Anal kaşıntı	6	1	<0.5
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları			
Anemi	32	15	0.9

Telaprevir ve anemi

	Telaprevir T12/PR N=1346 (%)	Kontrol Plasebo/PR48 N=764 (%)
Anemi	32,1	14,8
Hemoglobin <10 g/dL	34	14
Hemoglobin <8,5 g/dL	8	2
<i>Anemi nedeniyle tedavinin sonlandırılması</i>		
Yalnızca telaprevir/plasebo	1,9	0,5
Tüm ilaçlar	0,9	0,5
Ribavirin doz azaltılması	21,6	9,4
Transfüzyon	2,5	0,7

Telaprevir klinik çalışmalarında eritropoezi uyarıcı ajanların kullanılmasına izin verilmemiştir.

Boceprevirle ilişkili yan etkiler

Yan etkiler , %	Boceprevir + Peg İFN/RBV	Peg İFN/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

Direkt etkili antiviral ilaçlar ve anemi yönetimi

DAA'larla anemi

- Anemi üçlü tedavide daha sık ve hızlı gerçekleşir
- Anemi **RBV doz azaltımı** ile yönetilmelidir
- Eritropoetin bu endikasyonda kullanımı ülkemizde onaylı değildir

RBV doz azaltımı

- Doz azaltımı telaprevir ve boceprevirle yapılan tedavide KVV oranlarını etkilemez
- Ribavirin dozu 600-800 mg/gün düzeyine kadar tedrici düşürülebilir
 - Hasta tolere edilebiliyorsa RBV dozu tekrar artırılabilir

Anemi yönetimi

	Telaprevir çalışmaları	Boceprevir çalışmaları
Anemiye bağlı RBV doz azaltımı	%21.6 (telaprevir kolları) %9.4 (kontrol)	%26 (boceprevir kolları) %13 (kontrol)
EPO kullanımı	İzin verilmemiştir(%1 hastada)	%43 (boceprevir kolları) %24 (kontrol)
Transfüzyonlar	<u>Telaprevir/placebo doz fazı:</u> %2.5 (telaprevir kolları) %0.7 (kontrol) <u>Tüm çalışma süresince:</u> %4.6 (telaprevir kolları) %1.6 (kontrol)	%3 (boceprevir kolları) <%1 (kontrol)
Tedavi kesilmesi	<u>Yalnızca telaprevirin kesilmesi:</u> %1.9 ve %0.5 kontrol <u>Tüm ilaçların aynı anda kesilmesi:</u> %0.9 (telaprevir kolları) %0.5 (kontrol)	%0–3 (boceprevir kolları) %0–1 (kontrol)

Boceprevir ile beraber kullanımı kontrendike ilaçlar

İlaç sınıfı

İlaç ve etkileşim

Boceprevir düzeyini azaltacağı için kontrendike olan ilaçlar

Antimikobakterial

Rifampin

Antiepileptik

Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital

Herbal ürünler

St John's wort (*Hypericum perforatum*)= Kantaron otu/yağı

www.hep-druginteractions.org

Alpha-1 adrenoreseptör antagonistleri

Alfuzosin

Ergo deriveleri

Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metillergonovin

Gastrointestinal motilite ilaçları

Sisaprid

HMG coA-redüktaz inhibitörleri

Atorvastatin, lovastatin, simvastatin

Nöroleptikler

Pimozid

PDE5 inhibitörleri

Sildenafil veya tadalafil (Pulmoner Hhipertansiyon tedavisi dozlarında)

Sedatifler/hipnotikler

Oral kullanılan midazolam, triazolam

Antihistaminikler

Astemizol, terfenadin

Antiarritmik ajanlar

Amiodaron, bepridil, kinidin- IV lidokain hariç herhangi bir sınıf Ia ve III antiarritmikler

Güncel tedavi ve hastaların tedavi edilme şansı

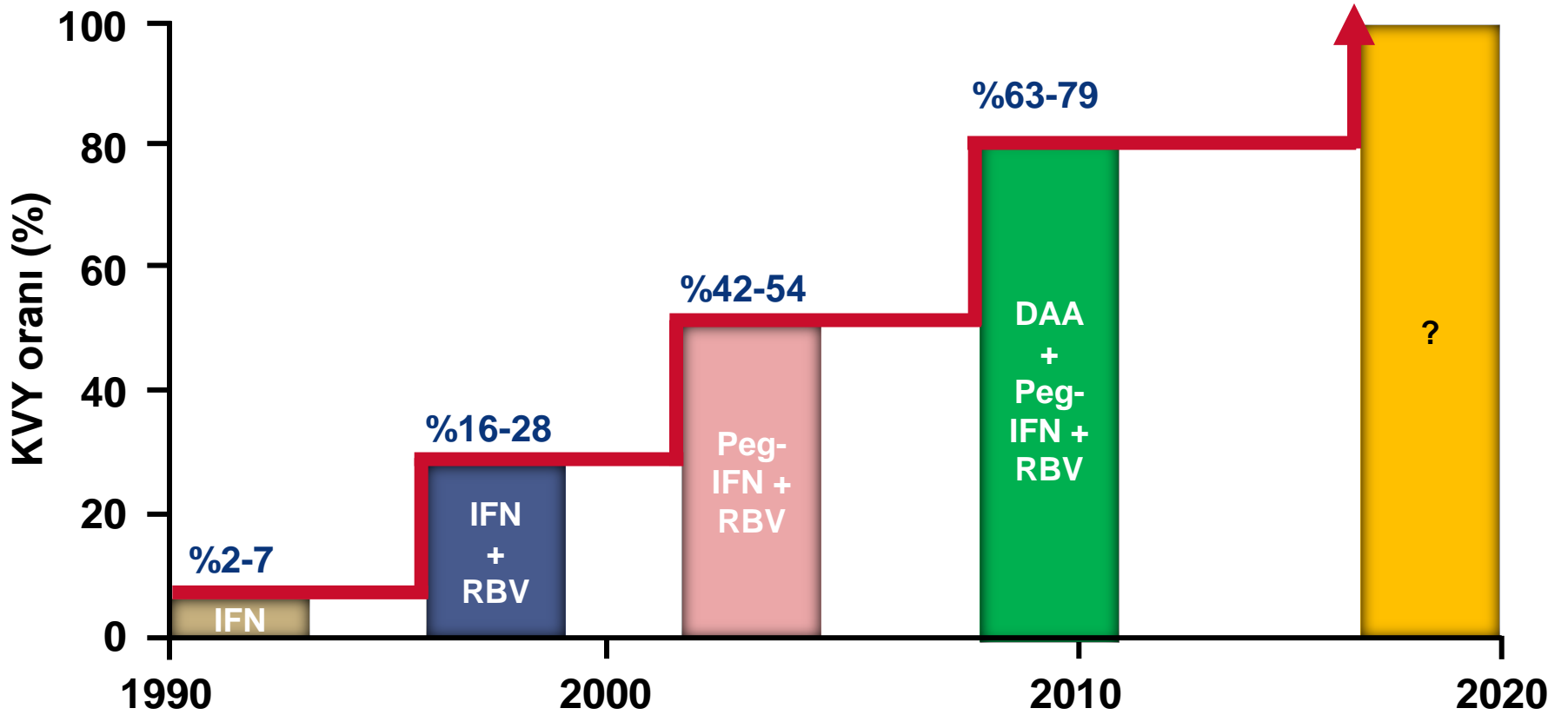
- ✓ Siyah ırk
- ✓ Siroz varlığı
- ✓ Genotip 1
(1a 1b'den daha kötü)
- ✓ Önceki tedaviye yanıtız hasta
- ✓ *IL28B* TT polimorfizimi

- ✓ Beyaz ırk
- ✓ KC'de fibrozisin olmaması
- ✓ Genotip 2/3
- ✓ İFN tedavisine yanıtız (örn; HVY/EVY veya öncü tedaviye yanıtız)
- ✓ Önceki tedavi sonucu relaps olanlar
- ✓ *IL28B* CC polimorfizimi

Daha az olumlu prognostik faktörler

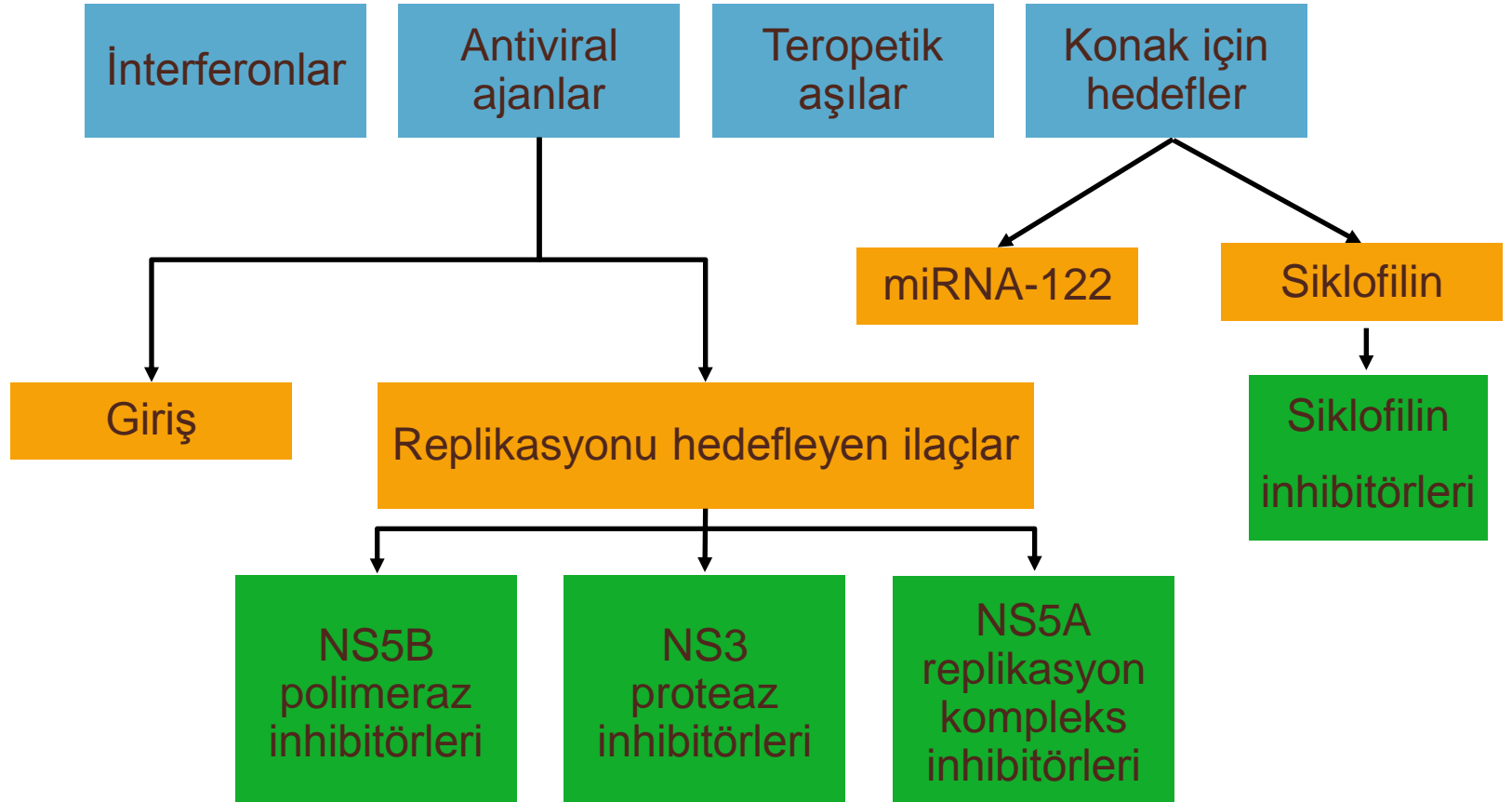
Uygun prognostik faktörler

KCH tedavisindeki gelişmeler



Direkt etkili antiviral (DAA: Direct-acting antiviral)

Araştırma aşamasındaki ajanlar



Faz III çalışmalarında araştırılan ilaçlar

1 DAA + Peg İFN alfa/RBV

Faldaprevir* (BI 201335, PI)

Daclatasvir* (BMS-790052, NS5A)

Sofosbuvir* (GS-7977, NI)

Simeprevir* (TMC435, PI)

Alisporivir* (CYP)

Vaniprevir[†] (MK-7009, PI)

Alternatif dozlar

TVR BID* (approved PI)

2 DAA + Peg İFN alfa/RBV

Daclatasvir +
asunaprevir*

Yeni interferonlar

Peg İFN lambda-1a +
RBV

Peg İFN lambda-1a +
daclatasvir + RBV

İFN'siz tedaviler

Sofosbuvir + RBV

Sofosbuvir + GS-5885
(FDC) ± RBV

Daclatasvir +
asunaprevir

ABT-450/RTV + ABT-
267 ± ABT-333 ±
RBV

*Peg İFN-α2a, [†] pegİFN-α2a ve peg İFN-α2b

Direkt etkili antiviral ajanların karşılaştırılması

	DAA				
	Birinci kuşak Pİ	İkinci kuşak Pİ	NS5A inh.	Nuk. NS5B inh.	Non-nuk. NS5B inh.
Direnç profili	●	●	●	●	●
Tüm genotiplerde etki	●	●	●	●	●
Etkinlik	●	●	●	●	●
Yan etkiler	●	●	●	●	●
İlaç etkileşimleri	●	●	●	●	●

● İyi ● Ortalama ● En az

