



Üçlü Tedavide Etkinlik

Dr. Onur URAL
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

21.09.2013

Üçlü tedavi alan
Kronik Hepatit C hastalarımız...

	HCV-RNA IU/ml (0. hafta)	HCV-RNA (4. hafta)	HCV-RNA (12.hafta)	HCV-RNA (6. ay)
1.Hasta-E (R)	124.583	0	0	0
2.Hasta-K (R)	931.499	Tedaviyi bıraktı		
3.Hasta-K (R)	12.041		0	0
4.Hasta-E (R)	180.000.000	15	0	0
5.Hasta-E (R)	621.997	0	0	0
6.Hasta-K (R)	12.068.231	0	0	0
7.Hasta-E (R)	2.868.922	0	0	0
8.Hasta-E (R)	130.054	0	0	0
9.Hasta-E (R)	723.512	0	0	0
10.Hasta-E (KS)	88.002	0	0	
11.Hasta-K (R)	52.500			
12.Hasta-K (ED)	2.454.563			
13.Hasta-E (ED)	1.910.00			

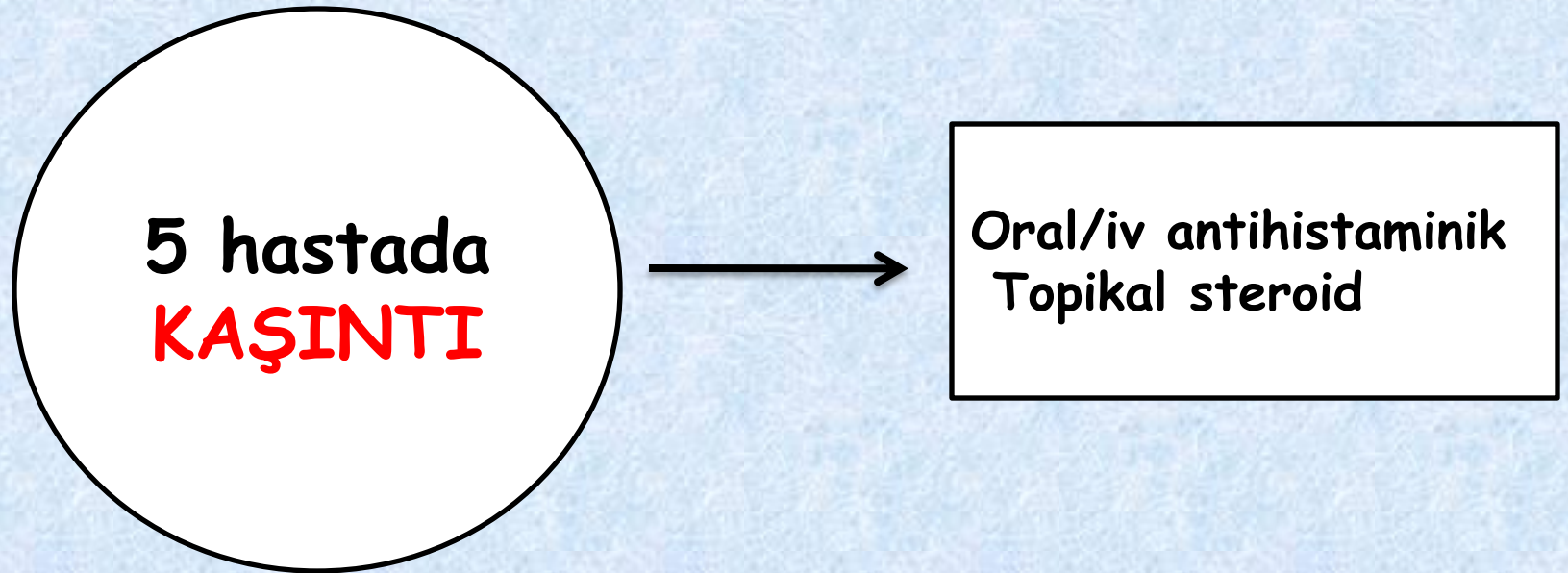
R-Relaps, KS-Kompanse siroz, ED-Endikasyon dışı kullanım

	ALT (0.hafta)	ALT (4. hafta)	ALT (12.hafta)	ALT (6.ay)
1.Hasta (R)	26	24	35	28
2.Hasta (R)	87	Tedaviyi bıraktı		
3.Hasta (R)	58	24	19	22
4.Hasta (R)	24	46	61	41
5.Hasta (R)	14	21	14	12
6.Hasta (R)	27	15	20	18
7.Hasta (R)	119	26	26	32
8.Hasta (R)	49	27	22	19
9.Hasta (R)	171	80	57	84
10. Hasta -KS	74	40	16	
11.Hasta (R)	17			
12.Hasta-(ED)	37			
13.Hasta- (ED)	30			

	Kaşıntı	Döküntü	Diğer
1.Hasta (R)	-	-	Kreatinin yüksekliği, kasılma, anemi
2.Hasta (R)			
3.Hasta (R)	-	-	Anorektal ağrı
4.Hasta (R)	+	+	Göğüs ağrısı, nefes darlığı, anemi
5.Hasta (R)	+	+	Anemi
6.Hasta (R)	-	-	Anemi, anorektal ağrı
7.Hasta (R)	-	-	Trombositopeni
8.Hasta (R)	-	-	Anemi
9.Hasta (R)	+	+	Anemi, trombositopeni
10. Hasta -KS	-	-	Trombositopeni, anemi, lökopeni
11.Hasta (R)	+	-	Anemi, trombositopeni, anorektal ağrı
12.Hasta-(ED)	+	-	
13.Hasta- (ED)			

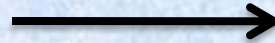
**Tedavi sırasında
karşılaştığımız yan etkiler**

YAN ETKİ



YAN ETKİ

3 hastada
DÖKÜNTÜ



Oral/iv antihistaminik
Topikal steroid









YAN ETKİ

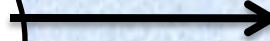
8 hastada
Anemi



Ribavirin doz ayarı
+
Eritrosit süspansiyonu
(3 hasta)

YAN ETKİ

4 hastada
Trombositopeni



İnterferon doz
ayarı

Hastalarımızın son durumu

- 8 hasta 6. ay tedavisini tamamladı
- 1 hasta 12. hafta tedavisini tamamladı
- 3 hasta ise tedavinin 1. ayında



KRONİK HEPATİT C 3'LÜ TEDAVİ TAKİP FORMU

Hastanın adı soyadı :
Yaşı :
Mesleği :
Telefon numarası : Cep.0 Ev:
Adresi :
.....
.....
Kilo :kg
Boy :cm
Tedavi ilaç dozları: ☐ Peg-İnterferon.....haftada tek doz
: ☐ Ribavirinmg/gün
: ☐ Telaprevir.....mg/gün
Tedavi başlama tarihi : / /
Genotip:
Tedavi başlama endikasyonu:
.....

Tedavi öncesi laboratuvar tetkikleri**Tarih:**

Anti-HCV		Lökosit/ mm ³	
HCV RNA IU/ml		Nötrofil %	
HBsAg		Hemoglobin	
Anti-HBs		Hematokrit	
Anti-HBcTotal		Trombosit	
Anti-Delta		Sedimentasyon	
Anti-HAV Total			
Anti-HIV		PT	
		APTT	
ANA			
Anti-dsDNA		ALT	
		AST	
AFP		T.bil / D.bil	
		GGT	
sT3		Üre	
sT4		Kreatinin	
TSH		Glukoz	
AntiTm- Ab		Kolesterol	
AntiTg- Ab		Trigliserit	
		HDL	
		LDL	

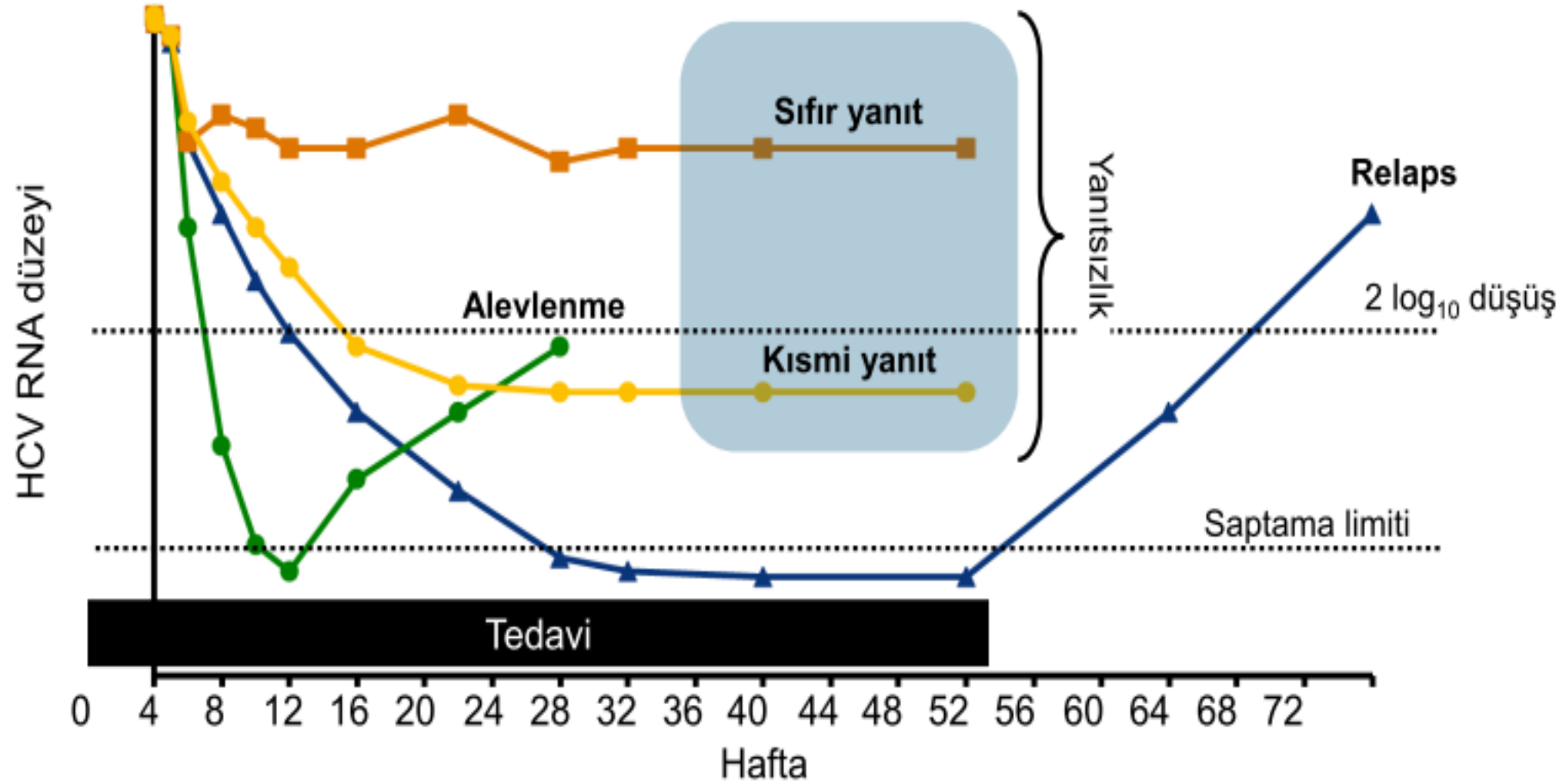
Laboratuvar tetkikleri	15. gün	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay
Tarih							
AST							
ALT							
Total/direk bilirubin							
Üre							
Kreatinin							
Lökosit							
Hemoglobin							
Hematokrit							
Trombosit							
AFP							
FT3							
FT4							
TSH							
AntiTm-Ab							
AntiTg-Ab							
HCV RNA							

Tetkik	15. gün	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay
Tarih							
İnterferon Yan Etkileri							
Üşüme titreme							
Ateş							
Miyalji							
Artralji							
Baş ağrısı							
Bitkinlik							
Letarji							
İştahsızlık							
Bulantı							
Kusma							
Kilo kaybı/varsa kilosuz							
İshal							
Ağızda tat değişimi							
Ağızda kuruluk							
Unutkanlık							
Uykusuzluk							
Konvülsiyon							
Sinirlilik							
Kaşıntı							
Parestezi							
Saç dökülmesi							
Diğer							

Tetkik	15. gün	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay
Tarih							
Ribavirin Yan Etkileri							
Göğüs ağrısı							
Öksürük							
Herpes labialis							
İmpotans							
Depresyon							
Dispne							
Çarpıntı							
Diğer							
Tetkik	15. gün	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay
Tarih							
Telaprevir Yan Etkileri							
Yorgunluk							
Kaşıntı							
Bulantı							
Baş ağrısı							
İnfluenza benzeri hastalık							
Döküntü							
Anemi							
Uykusuzluk							
İshal							
Ateş							
Diğer							

**Hangi hastalara üçlü tedavi
(Telaprevir +Peg-IFN+
Ribavirin) verilmeli ?**

Önceki Pegile IFN/RBV tedavisinde başarısızlık tanımları



Tedaviye yanıt tanımları

Yanıtsızlık

Tedavi süresince hiçbir zaman HCV-RNA kaybının olmaması

Kısmi yanıt

12.haftada HCV-RNA $< 2 \log_{10}$ düşüş olması

Virolojik breakthrough (Alevlenme)

Tedavi ile HCV-RNA kaybı sağlandıktan sonra tedavi altındayken HCV-RNA'nın yeniden saptanması

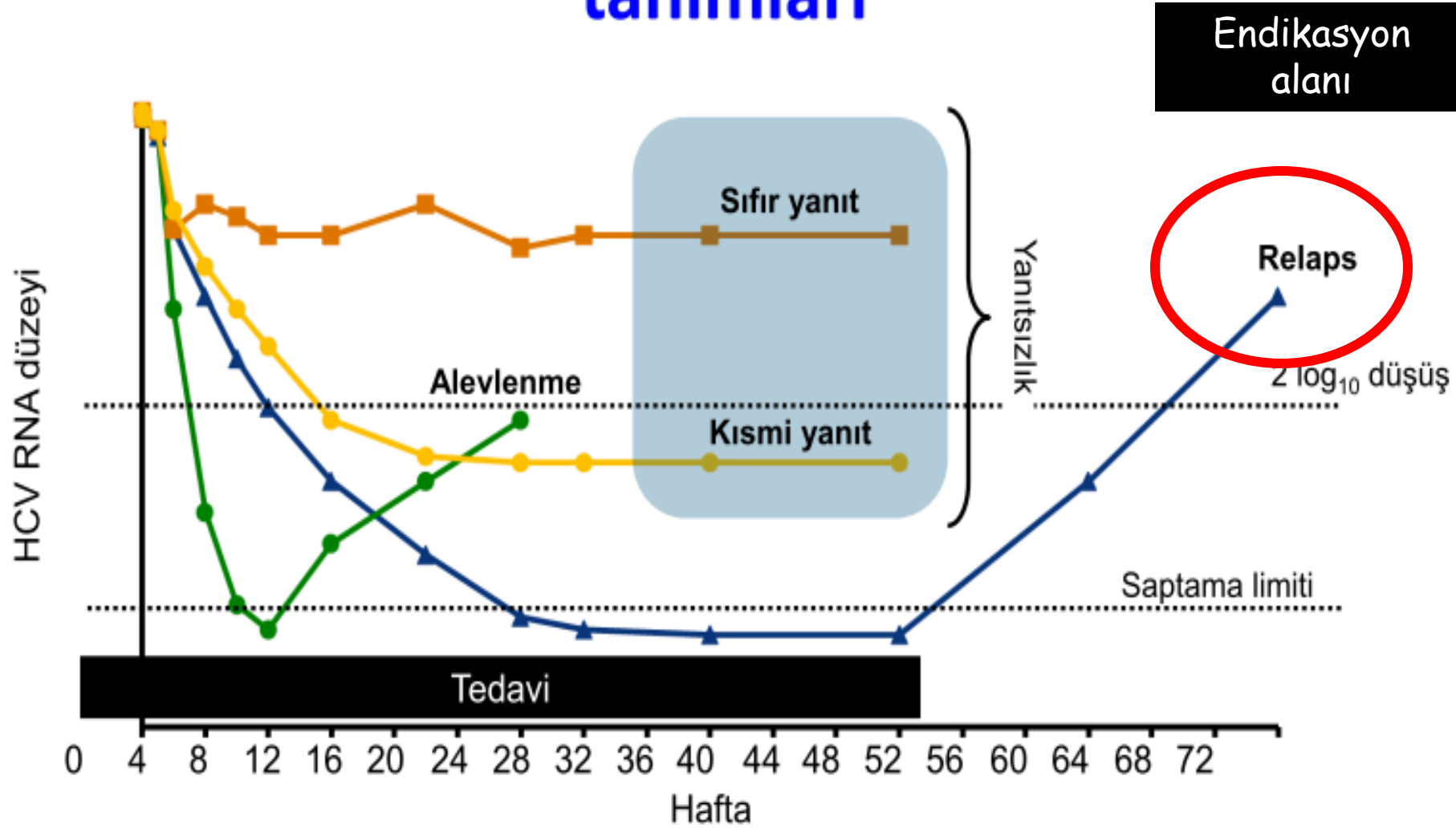
Relaps

Tedavi bitiminde tedavi sonu yanıt sağlandıktan sonra HCV-RNA'nın yeniden saptanması

**Sağlık Uygulama Tebliğine göre
Kronik Hepatit C'li hangi hastalara
üçlü tedavi verilmeli ?**

- a.Yanıtsız**
- b.Kısmi yanıt**
- c.Alevlenme**
- d.Relaps**

Önceki Pegile IFN/RBV tedavisinde başarısızlık tanımları



**Sağlık Uygulama Tebliğ (SUT)'a
göre üçlü tedavi...**

SUT Yürürlük Tarihi 24.03.2013

4.2.13.E-2 - Kronik Hepatit C tedavisi

- **Kompanze sirozu olan Genotip 1 hastalarda**
 - KC biyopsisinde ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya
 - Trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya
 - Protrombin zamanı kontrolün 3 saniye üzerinde olanlarda
- **Peg-interferon + ribavirin + telaprevir tedavisi başlanabilir.**
 - Tedavi süresi 48 haftadır.
 - Telaprevir 12 haftadan daha uzun süre kullanılamaz!

(6) Kompanse sirozu olan genotip I hastalarda (karaciğer biyopsisinde ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya protrombin zamanı kontrolün 3 saniye üzerinde olanlar) peginterferon + ribavirin + telaprevir tedavisi başlanabilir. Tedavi süresi 48 haftadır. Telaprevir 12 haftadan daha uzun süre kullanılamaz.

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

- **İnferon+Ribavirin** veya **Peg-inferon+Ribavirin** tedavisine cevap veren ancak nüks etmiş (**Tedavi bitiminde HCV RNA (-) olan ancak izleminde HCV-RNA yeniden pozitifleşen**) hastalarda bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.

a) Yeniden interferon + ribavirin veya peg-inferon + ribavirin tedavisi alabilirler.

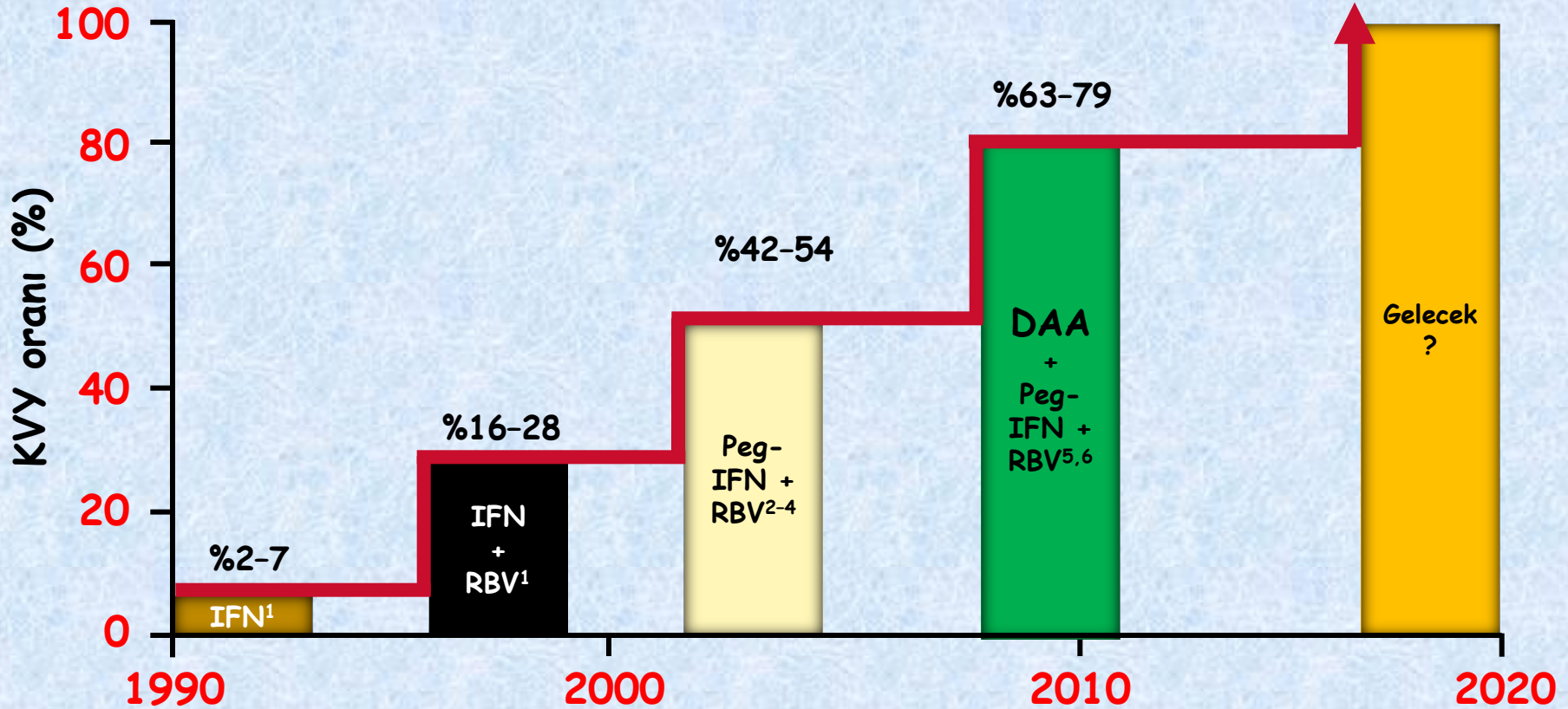
- 16. haftadan sonra tedavinin sürdürülebilmesi için 12. haftada bakılan HCV RNA (-) ya da 2 log (100 kat) azalmış olmalıdır.
- Tedavi süresi 48 haftayı geçemez.

b) Peg-interferon + ribavirin + telaprevir (üçlü) tedavisi alabilirler. Bu hastalarda tedavinin 4. haftasında HCV RNA bakılır.

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

**Üçlü tedavide hangi ilaçlar
kullanılıyor?**

TEDAVİ: DÜN, BUGÜN, YARIN...



1. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 1998;339:1485-92.
2. Fried M, et al. N Engl J Med 2002;347:975-82.
3. Manns MP, et al. Lancet 2001;358:958-65.
4. Hadziyannis SJ, et al. Ann Intern Med 2004;140:346-55.
5. Telaprevir EU SmPC; 6. Boceprevir EU SmPC.

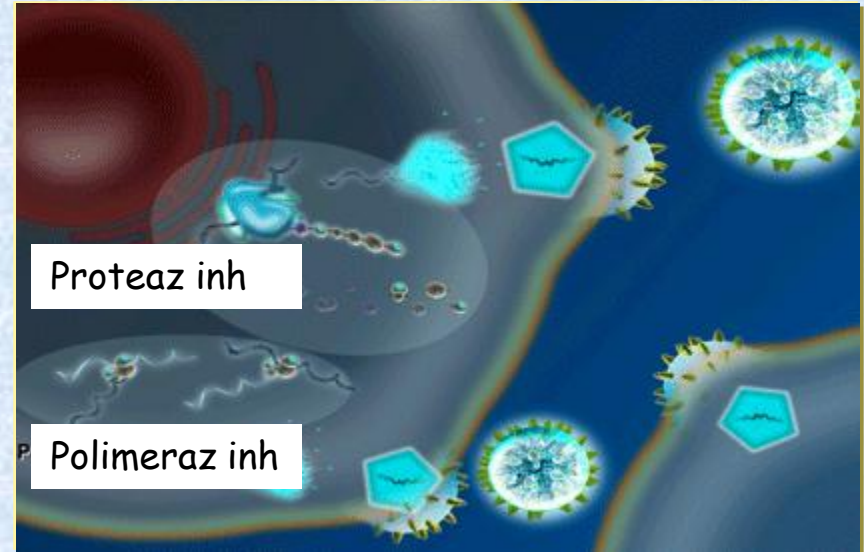
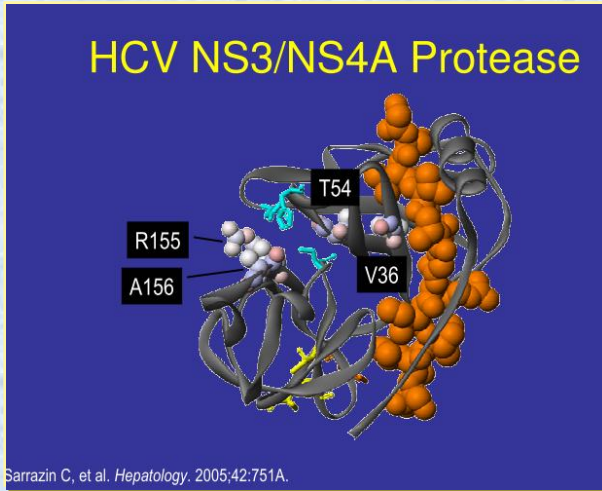
Önceki Tedavisi Başarısız Olan Hastaların Tedavisi

- Yeni antiviraller ?
 - Proteaz İnhibitörleri (Telaprevir, Boceprevir)
 - Polimeraz inhibitörleri
 - Polimeraz kompleks inhibitörleri
 - Non-Nüklozit polimeraz inhibitörleri

McHutchison JG, N Engl J Med 2009;361:580-93;
Fried M, N Engl J Med 2002;347:975-82
McHutchison JG, N Engl J Med. 2009;360:1827-38;
Hézode C, N Engl J Med. 2009;360:1839-50;
Jacobson IM, N Engl J Med 2011;364:2405-16;
Sherman KE, Hepatology 2010;52(Suppl.):401
AShiffman ML, Liver Int 2013;33 Suppl 1:105-10

Etki Mekanizması

- Telaprevir, iki aşamalı bir mekanizma ile enzimin aktif bölgesine bağlanarak NS3/NS4 proteazı inhibe eder.



Gentile I et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 151-159

Telaprevir

- PR tedavisi kronik HCV genotip 1 enfeksiyonu olan hastaların %50'sinden azında etkilidir ^{1,2}
- Telaprevir temelli üçlü kombine tedavi ile elde edilen Kalıcı Virolojik Yanıt (KVY), Faz II çalışmalarda ikili tedavi ile elde edilenden daha iyidir³⁻⁴
- Daha önce tedavi almamış hastalarda yapılan Faz III Telaprevir çalışmaları
 - ADVANCE⁵ ve ILLUMINATE⁶
- Telaprevir temelli bir tedavi rejimi ile tedavi edilen 2600'den fazla hasta üzerinde yapılan Faz II ve III klinik çalışmalar ile telaprevirin etkinliği detaylı olarak çalışılmıştır

1. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2009;361:580-93; 2. Fried M, et al. N Engl J Med 2002;347:975-82
3. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 2009;360:1827-38; 4. Hézode C, et al. N Engl J Med. 2009;360:1839-50;
5. Jacobson IM, et al. N Engl J Med 2011;364:2405-16; 6. Sherman KE, et al. Hepatology 2010;52(Suppl.):401A

Telaprevir çalışmalarının özeti

- **Telaprevir daha önce tedavi almamış (HCV Genotip1) olgularda**
 - PROVE 1: Faz 2b
 - PROVE 2: Faz 2b
 - ADVANCE: Faz 3
 - ILLUMINATE : Faz 3
- **Telaprevir tedavi deneyimli olgularda kullanımı**
 - PROVE 3: Faz 2b
 - REALIZE: Faz 3

Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi PROVE1

Çalışma

PROVE protokolu (Protease Inhibition for Viral Evaluation)

- N = 236 olgu
- Randomize çift kör, plasebo kontrollü
- Faz II
- Kronik HCV daha önce tedavi almamış olgular (Siroz olmayan)
- Tamamı Genotip 1
- Yaş: 18-65; HIV negatif, HBsAg negatif
- 4 tedavi grubundan birisine randomize

Kullanılan ilaç dozları

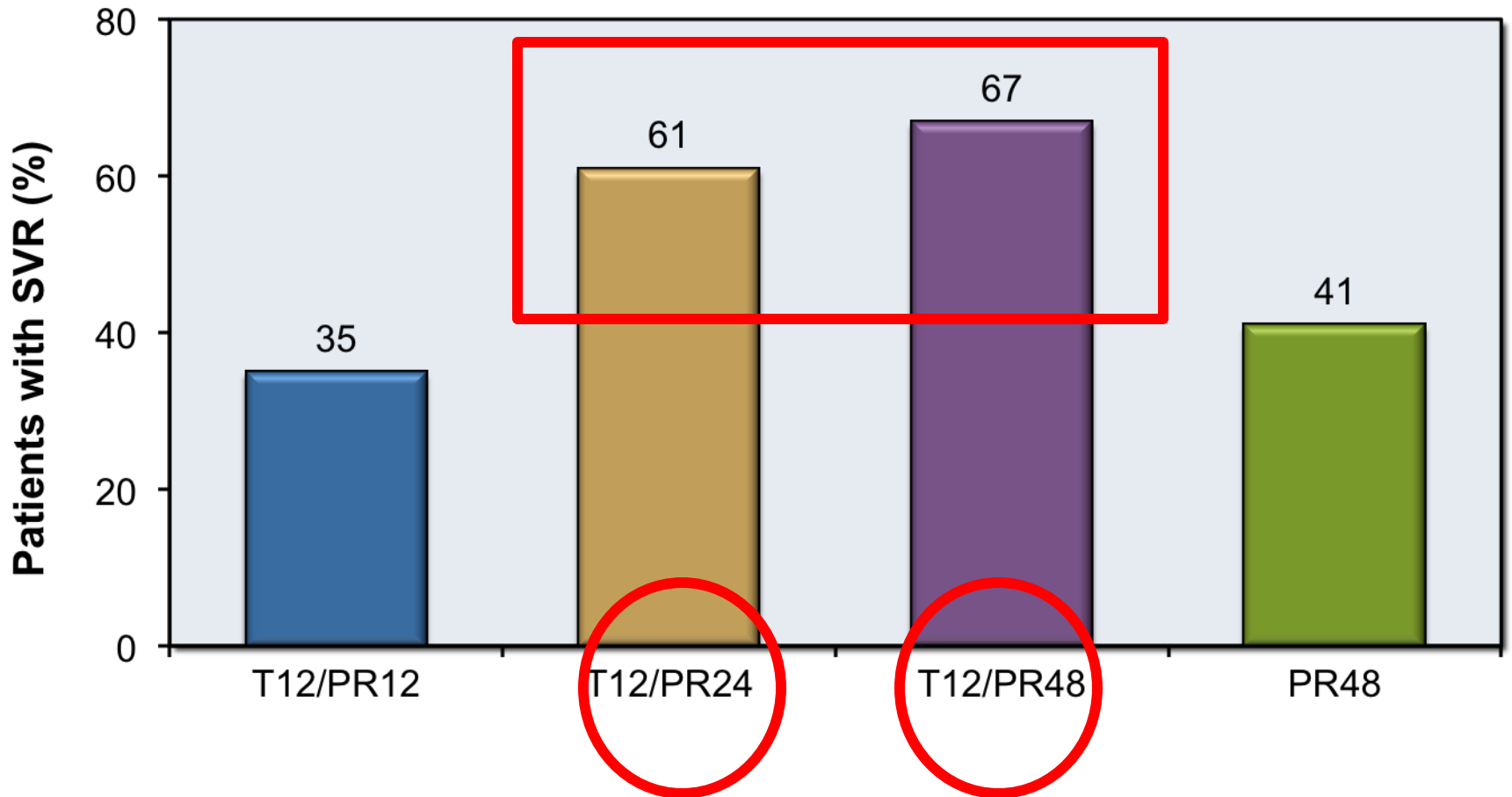
Telaprevir = 1250 mg tek doz, sonra 3 X 750 mg /gün

PEG-alfa-2a = 180 µg /hafta

Ribavirin = 1000 mg/gün < 75 kg; 1200 mg/gün ≥ 75 kg

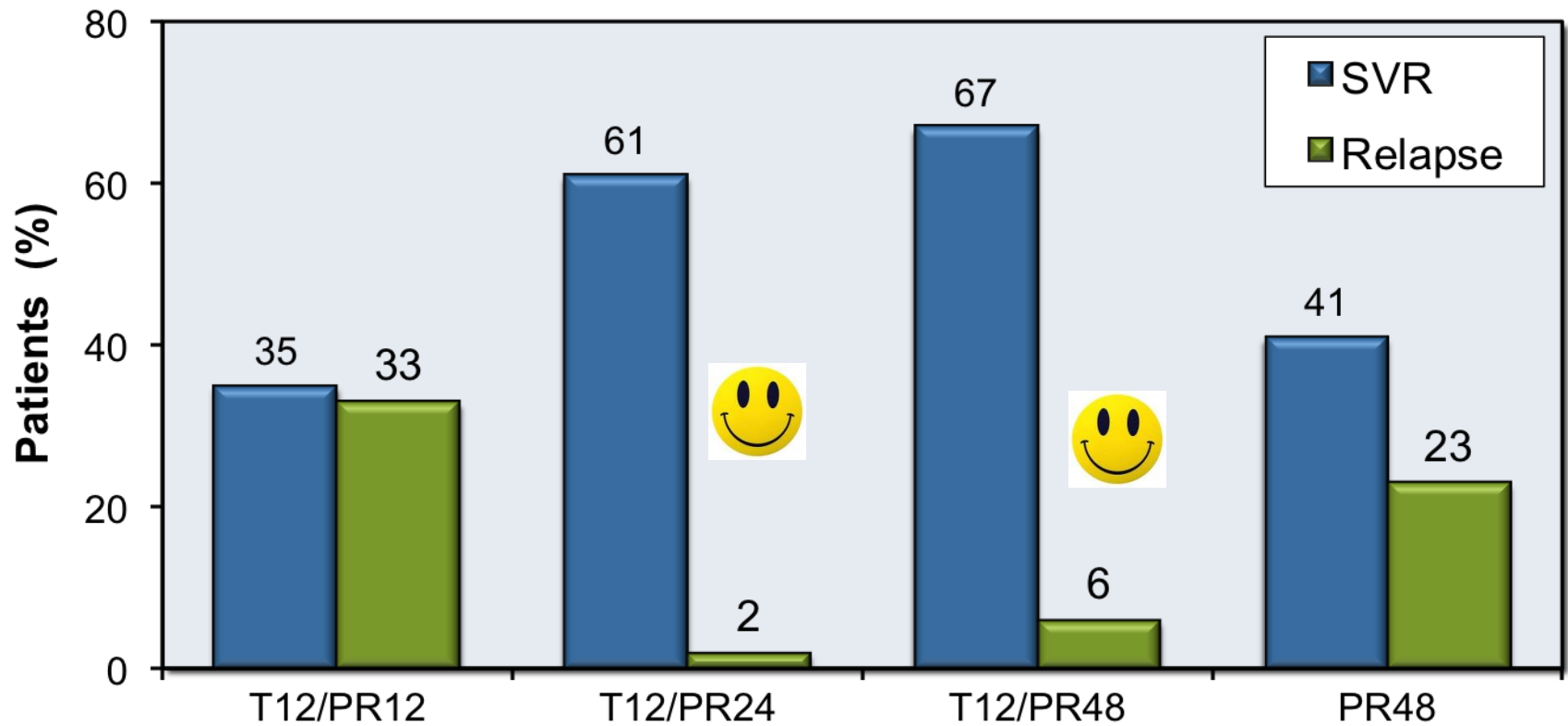
Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi PROVE1

Kalıcı Virolojik Yanıt Oranları



Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi PROVE1

Kalıcı Virolojik Yanıt ve Relaps Oranları



Daha önce tedavi almamış genotip-1
hastalarında Telaprevir ile tedavi
PROVE 1

Sonuç:

Üçlü tedavide yan etkiler (döküntü-anemi)
nedeniyle ilacın kesilme oranı yüksek olsa da, HCV
genotip 1 olgularında kalıcı virolojik yanıt oranını
anlamli oranda yükselttiği görülmüştür

Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi PROVE 2

Çalışma

PROVE protokolu (Protease Inhibition for Viral Evaluation)

- N = 323 olgu
- Randomize, kısmen çift kör, plasebo kontrollü
- Faz II b
- Kronik HCV daha önce tedavi almamış olgular (Siroz olmayan)
- Tamamı Genotip 1, Olguların %84'ünde HCV RNA $\geq$ 800,000 IU/ml
- Yaş: 18-65; HIV negatif
- 4 tedavi grubundan birisine randomize

Kullanılan ilaç dozları

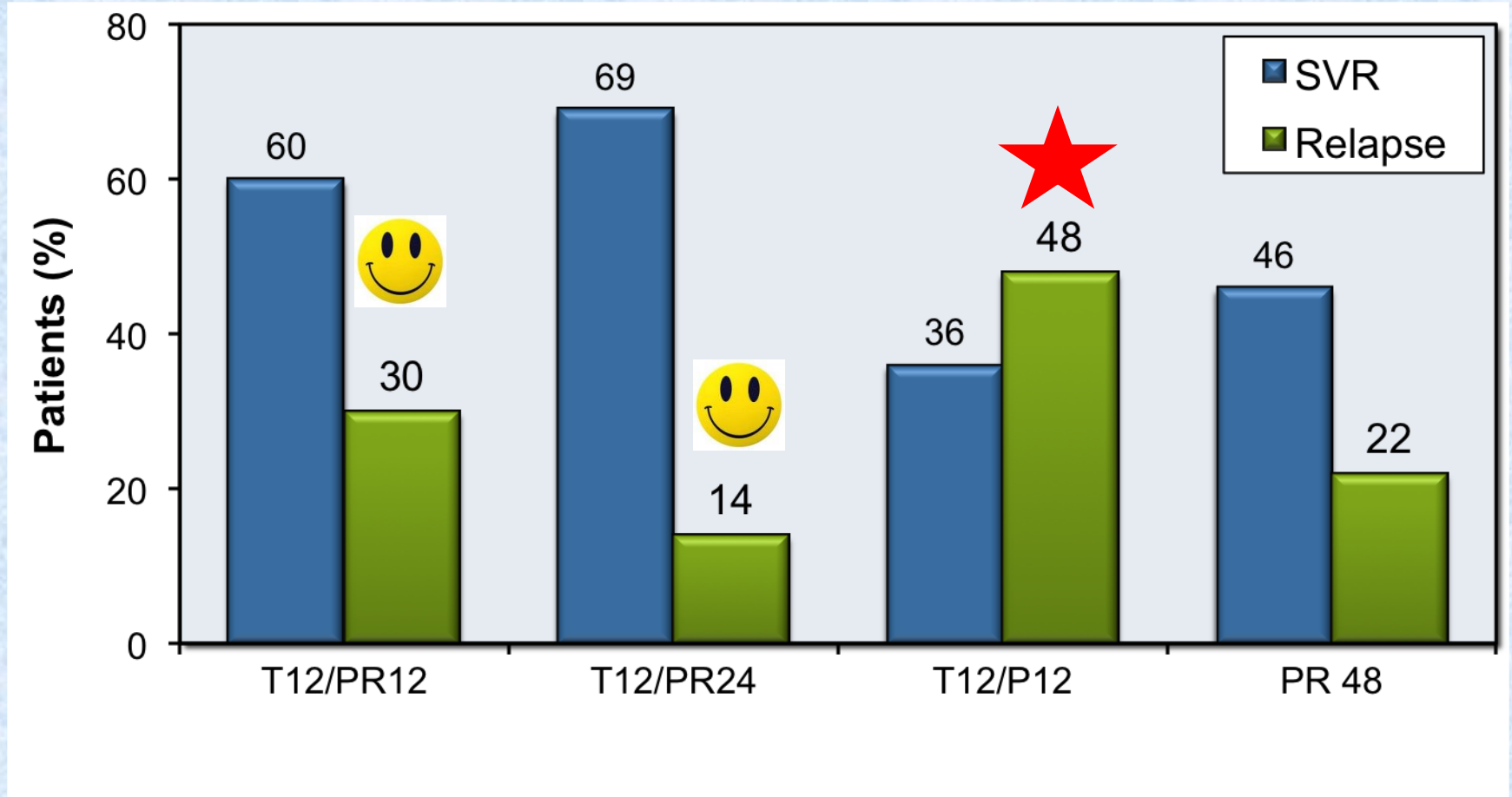
Telaprevir = 1250 mg tek doz, sonra 3 X 750 mg /gün

PEG-alfa-2a = 180 μ g /hafta

Ribavirin = 1000 mg/gün < 75 kg; 1200 mg/gün $\geq$ 75 kg

Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi PROVE 2

Kalıcı Virolojik Yanıt ve Relaps Oranları



Daha önce tedavi almamış genotip-1
hastalarında Telaprevir ile tedavi
PROVE 2

Sonuç:

- Daha önce tedavi almamış HCV genotip 1 olgularında Telaprevir grubunda kalıcı virolojik yanıt, standart tedaviye göre anlamlı yüksek bulundu.
- En düşük cevap oranları ribavirin almayan grupta görüldü.

Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi ADVANCE

Çalışma

ADVANCE protokolu

- N:1088 olgu ,randomize, çift kör, plasebo kontrollü,Faz 3
- Kronik HCV daha önce tedavi almamış olgular
- Tamamı Genotip 1, Olguların %77'sinde HCV RNA $\geq$ 800,000 IU/ml
- 3 tedavi grubundan birisine randomize
- RVR = HCV RNA 4 hafta içinde (<25 IU/ml)
- eRVR = HCV RNA 4 veya 12 hafta içinde (<25 IU/ml)
- Eritropetin kullanımına izin verilmedi
- Telaprevir tedavisi altında eRVR gelişmeyen olgular, PR tedavisine 48 hafta devam etti

Kullanılan ilaç dozları

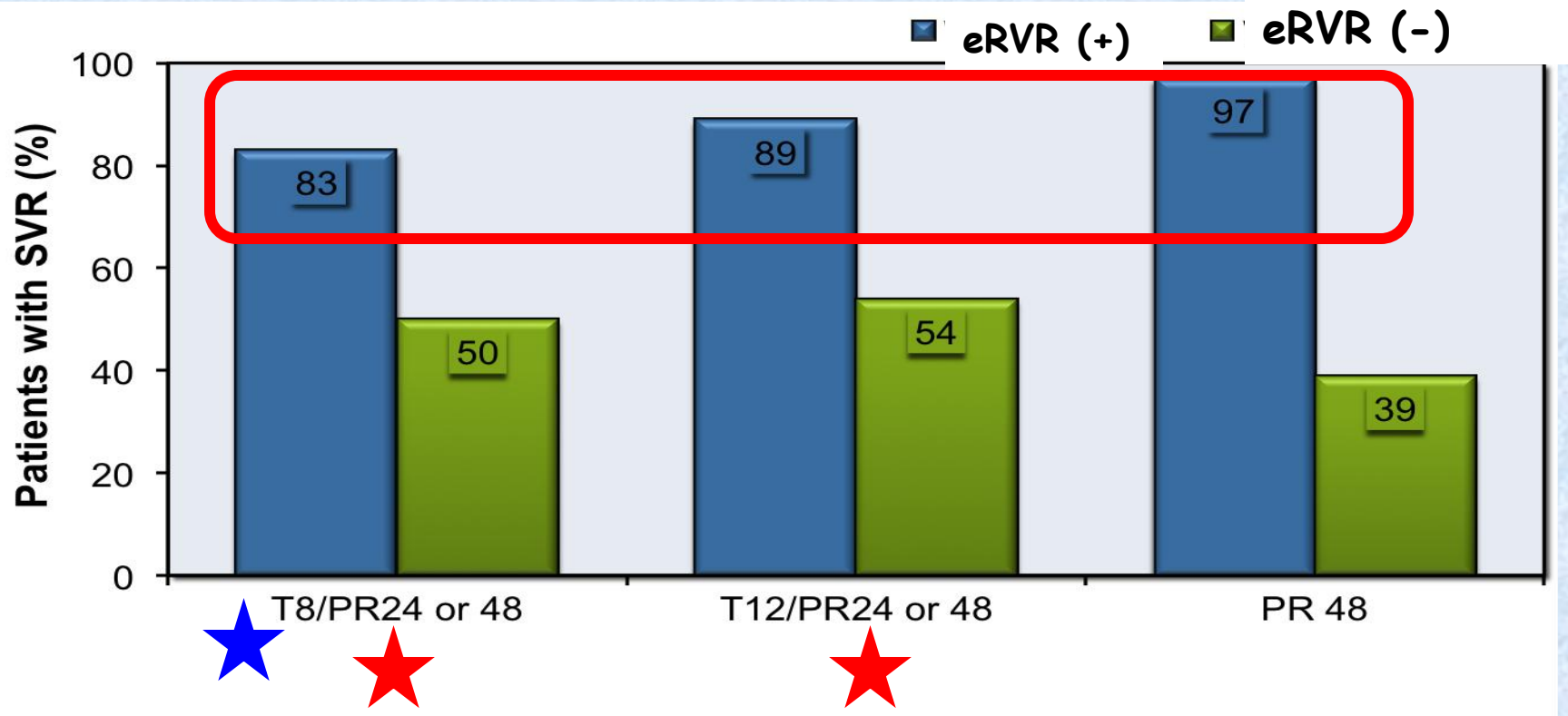
Telaprevir = 3 X 750 mg /gün

PEG-alfa-2a = 180 μ g /hafta

Ribavirin = 1000 mg/gün < 75 kg; 1200 mg/gün ≥ 75 kg

Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi ADVANCE

Kalıcı virolojik yanıt oranları



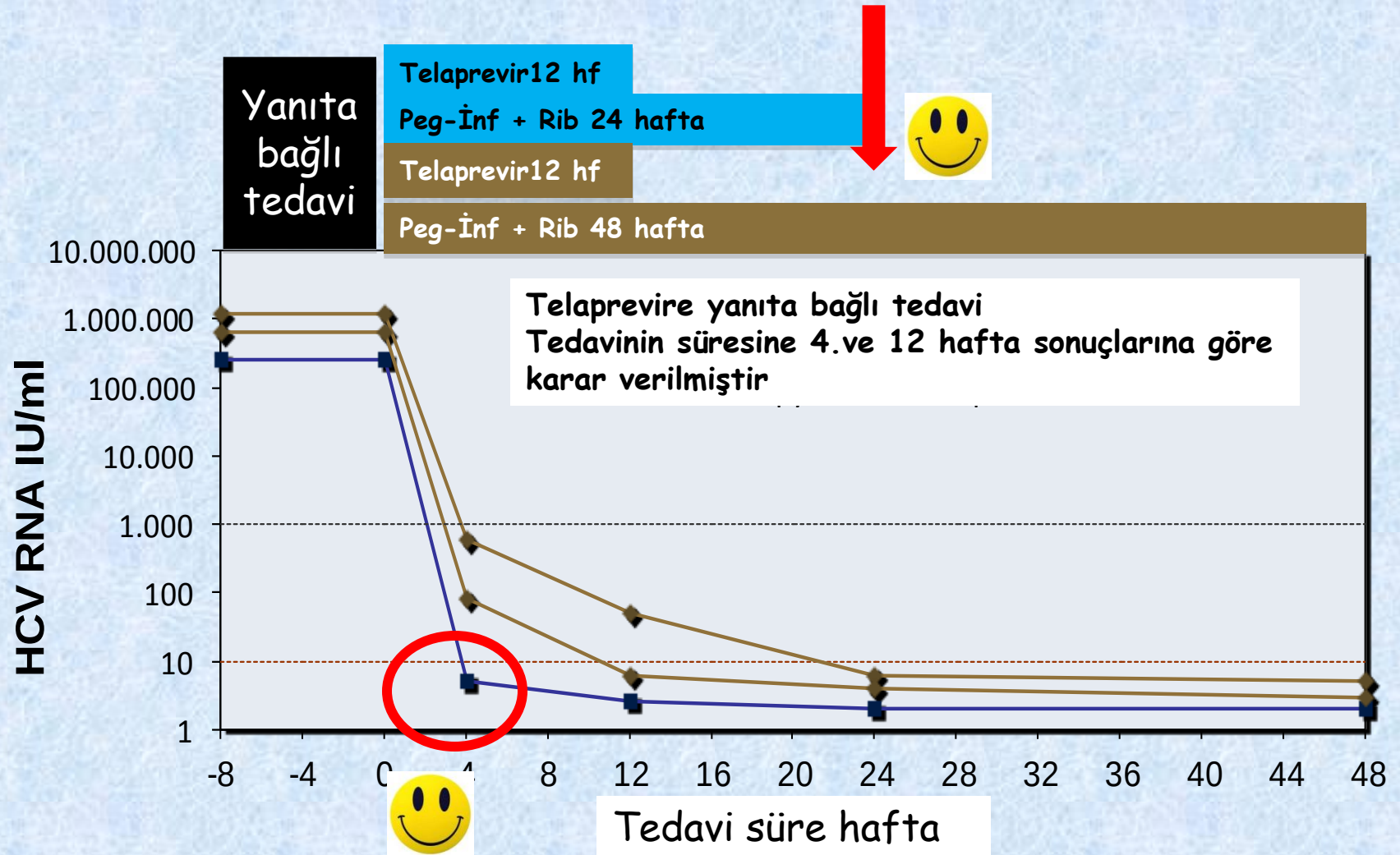
eRVR = extended rapid virologic response (HCV RNA'nın 4-12 haftalarda tespiti edilmemesi)

Jacobson IM, N Engl J Med. 2011;364:2405-16.

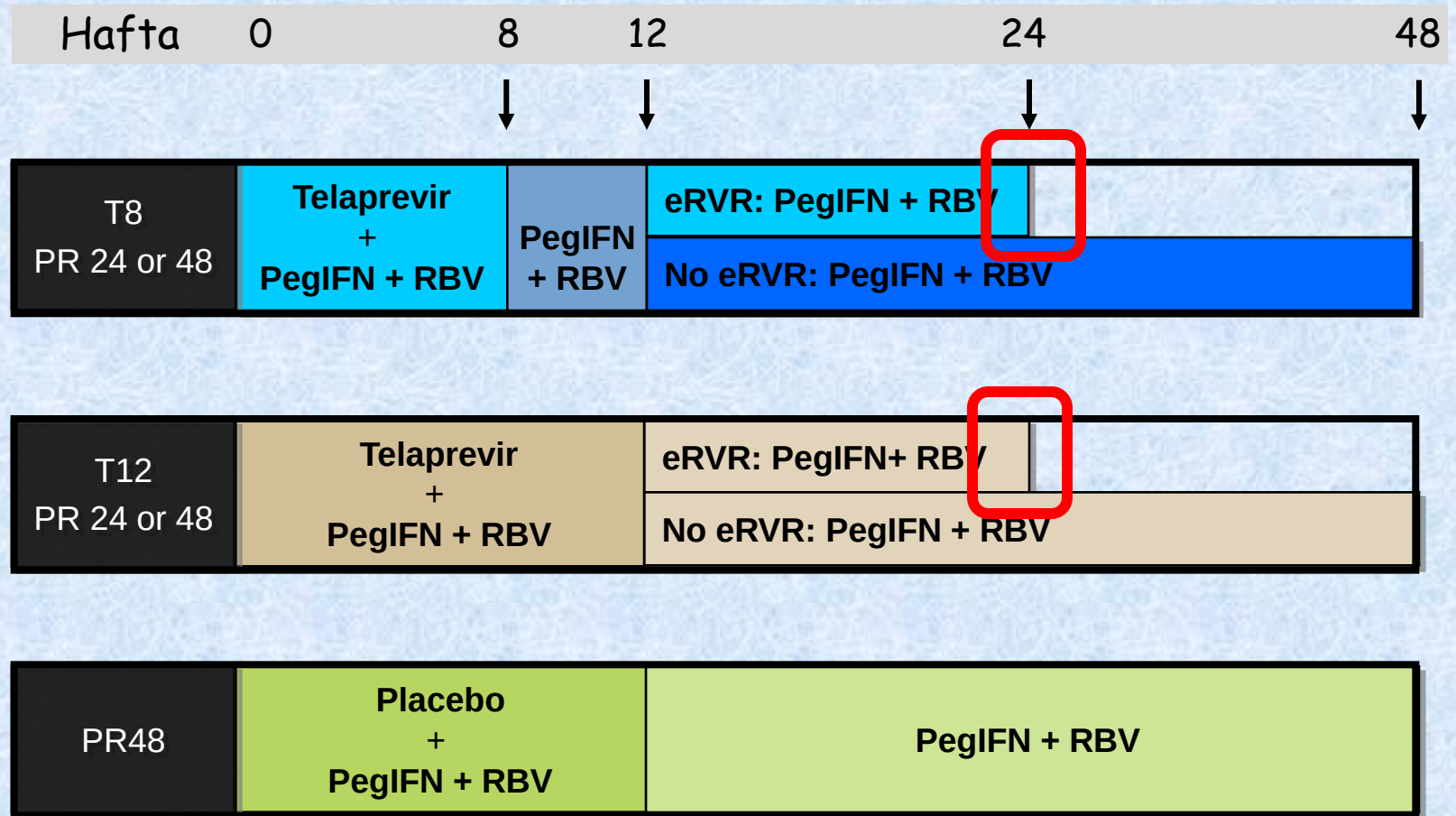
Telapravirle üçlü tedavide **yanıta bağlı tedavi kararı** verilirken hangi haftada HCV-RNA'nın hangi değeri temel alınır?

- a. 4. hafta HCV-RNA negatif
- b. 12. hafta HCV-RNA < 1000 İÜ/ml
- c. 12. hafta HCV-RNA < 50 İÜ/ml
- d. 24. hafta HCV-RNA negatif

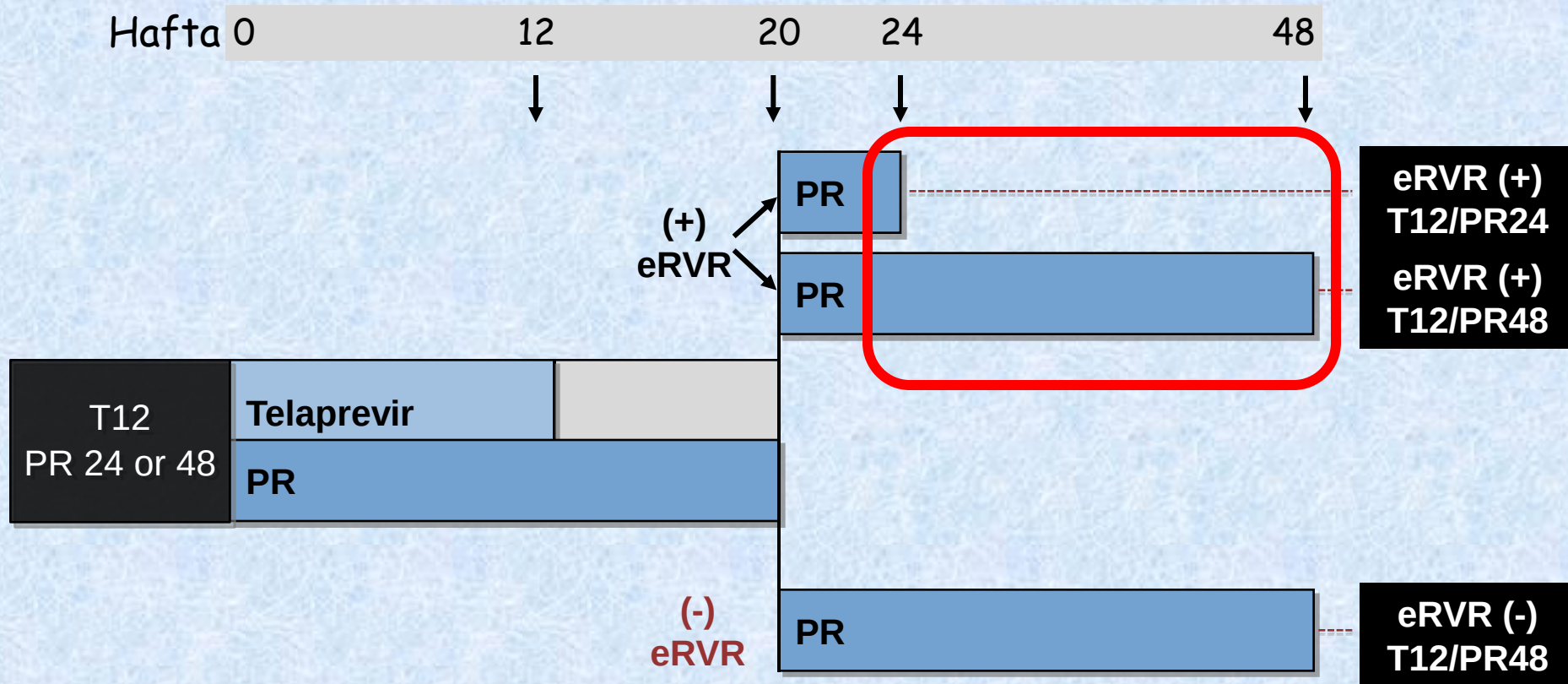
Daha önce tedavi almamış olgularla, relaps HCV olgularında yanıtla bağlı tedavi



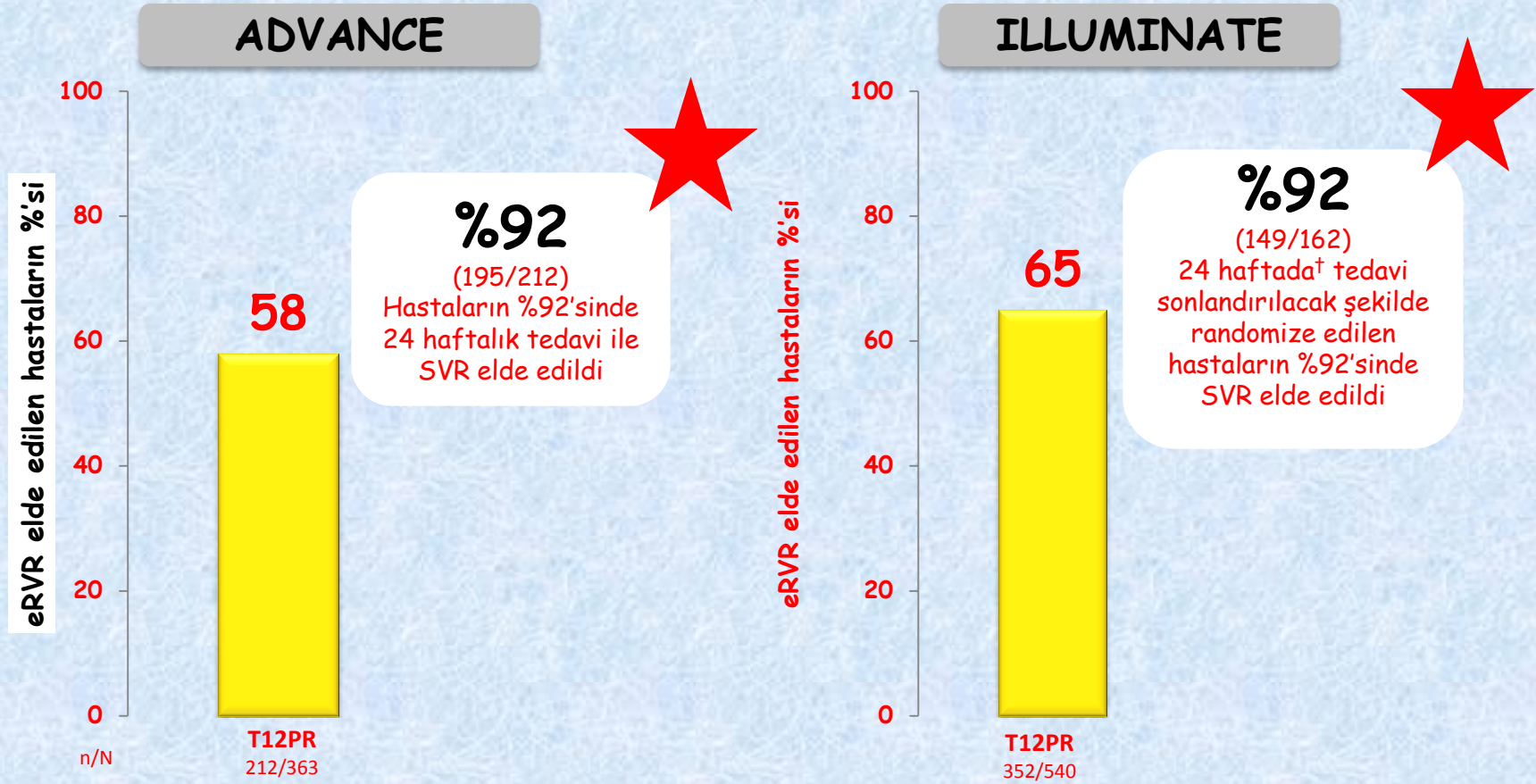
ADVANCE Çalışması



ILLUMINATE Çalışması



Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi



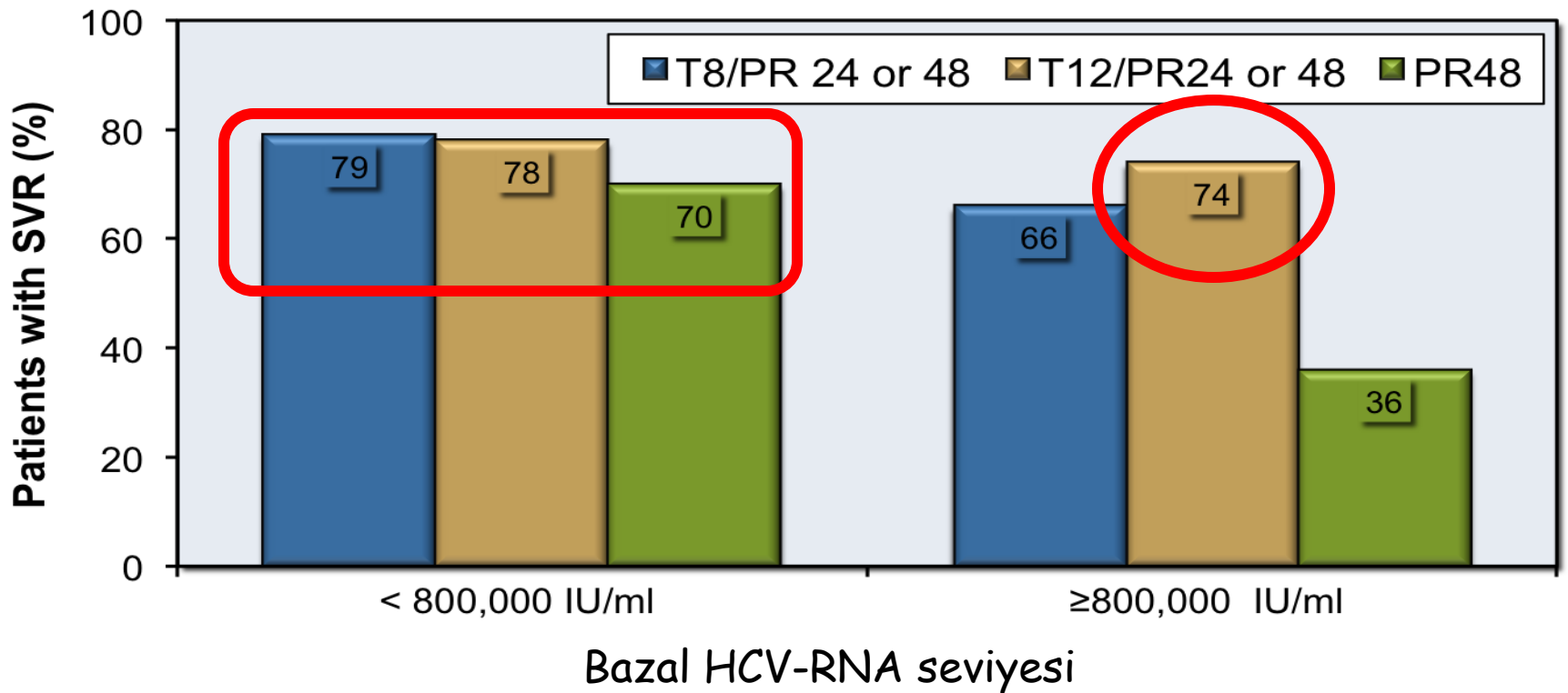
eRVR: 4 ve 12. haftalarda HCV-RNA tespit edilememesi

[†] Hastaların %65'inde (352/540) eRVR elde edildi; 322/352 hasta 20. hafta kontrolünü tamamladı ve 24. hafta tedaviyi tamamlayacak şekilde (T12/PR24, N=162) veya 48. haftaya kadar devam edecek şekilde (T12PR48, N=160) randomize edildi . 30/352 hasta 20. haftadaki randomizasyondan önce çalışmadan çıktı.

SVR: 72. hafta kontrolünde yapılan son ölçümde , HCV-RNA'nın <25IU/mL'nin altında olması. Bu verinin olmadığı durumda takibin 12. haftasından sonraki son kontrolde ölçülen HCV-RNA değeri kullanılmıştır

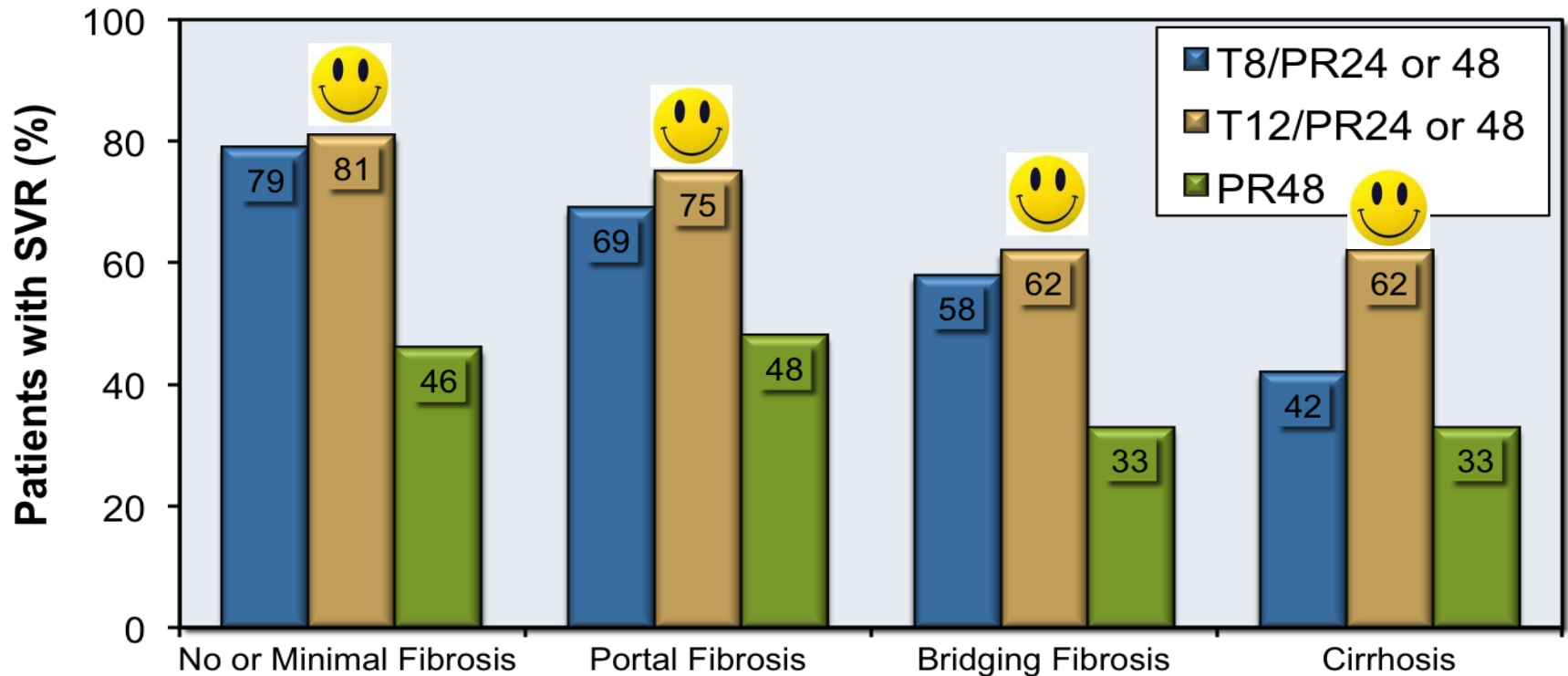
Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi ADVANCE

Bazal HCV-RNA seviyesine göre
Kalıcı virolojik yanıt oranları



Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi ADVANCE

Karaciğer histopatolojisine göre
Kalıcı virolojik yanıt oranları

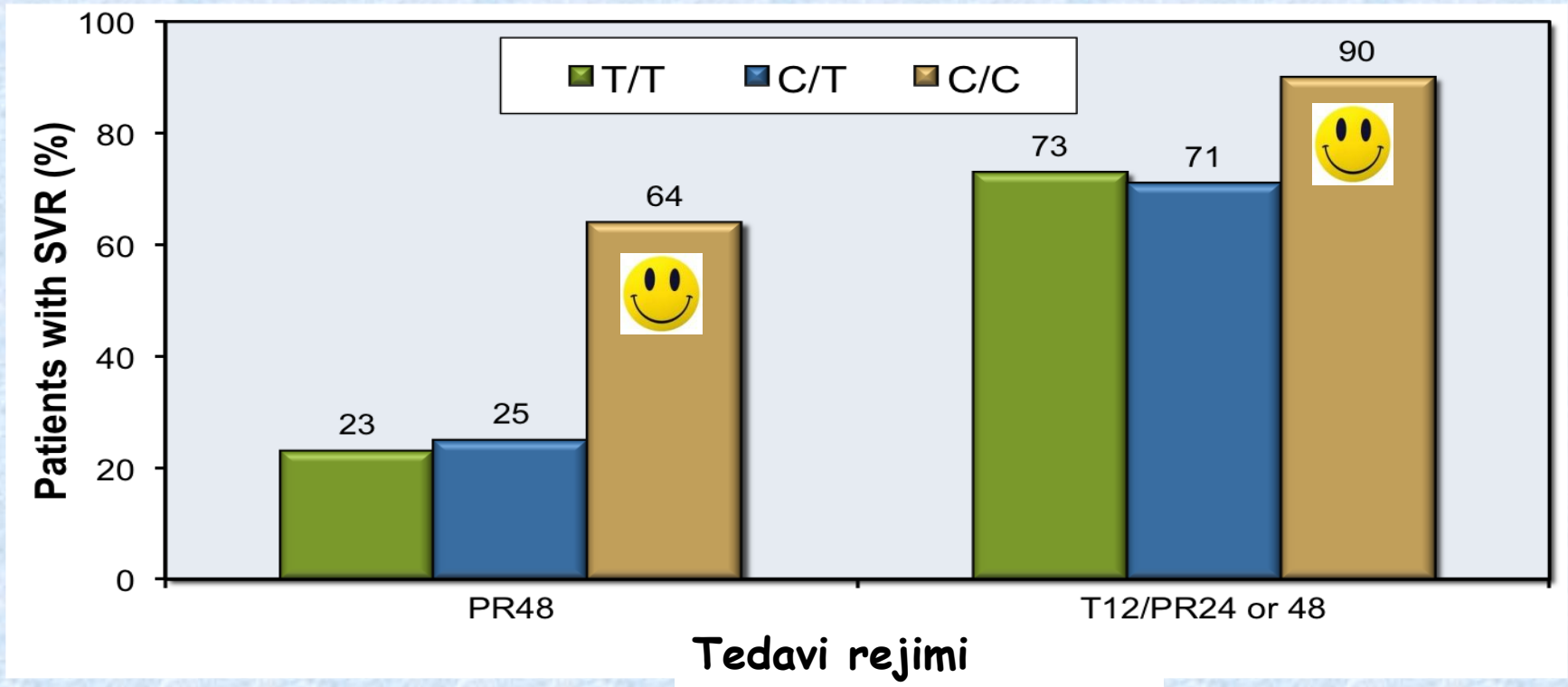


Daha önce tedavi almamış HCV Genotip 1 olgularında, ILB28 genotiplerinden hangisinde kalıcı virolojik yanıt daha yüksektir?

- a. TT
- b. CT
- c. CC

Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi ADVANCE

ILB28 genotip sonuçlarına göre
Kalıcı virolojik yanıt oranları



Jacobson IM, N Engl J Med. 2011;364:2405-16.

Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi ADVANCE

Sonuç:

- Tedavi almamış HCV genotip 1 olgularında telaprevir + PR tedavisi, tek başına PR tedavisine göre kalıcı virolojik yanıt oranlarını anlamlı bir şekilde düzeltmiştir.
- Uzamış hızlı virolojik yanıt veren olgularda 24 hafta üçlü tedavi yüksek oranda kalıcı virolojik yanıt oluşturur.

Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi ILLUMINATE

Çalışma

ILLUMINATE protokolu

- N :540 olgu, randomize, açık etiketli, Faz 3
- Kronik HCV daha önce tedavi almamış olgular ve/veya siroz
- RVR = HCV RNA 4 hafta içinde (<25 IU/ml)
- eRVR = HCV RNA 4 veya 12 hafta içinde (<25 IU/ml)
- Eritropetin kullanımına izin verilmedi
- Bütün olgular telapreviri 12 hafta aldı
- eRVR gelişen olgular PR tedavisi 24 veya 48 hafta olarak randomize edildi
- eRVR gelişmeyen olgularde PR tedavisi 48 hafta verildi.

Kullanılan ilaç dozları

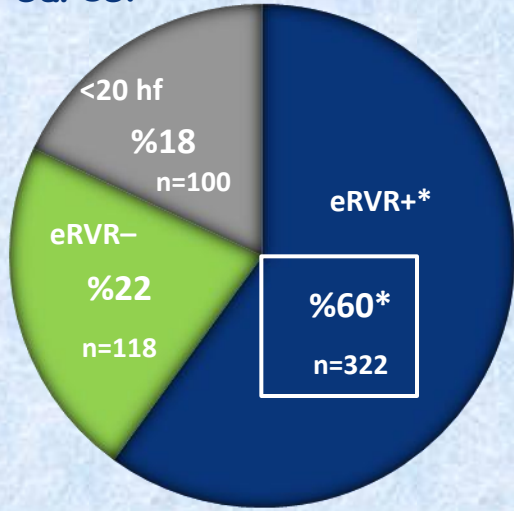
Telaprevir = 3 X 750 mg /gün

PEG-alfa-2a = 180 µg /hafta

Ribavirin = 1000 mg/gün < 75 kg; 1200 mg/gün ≥ 75 kg

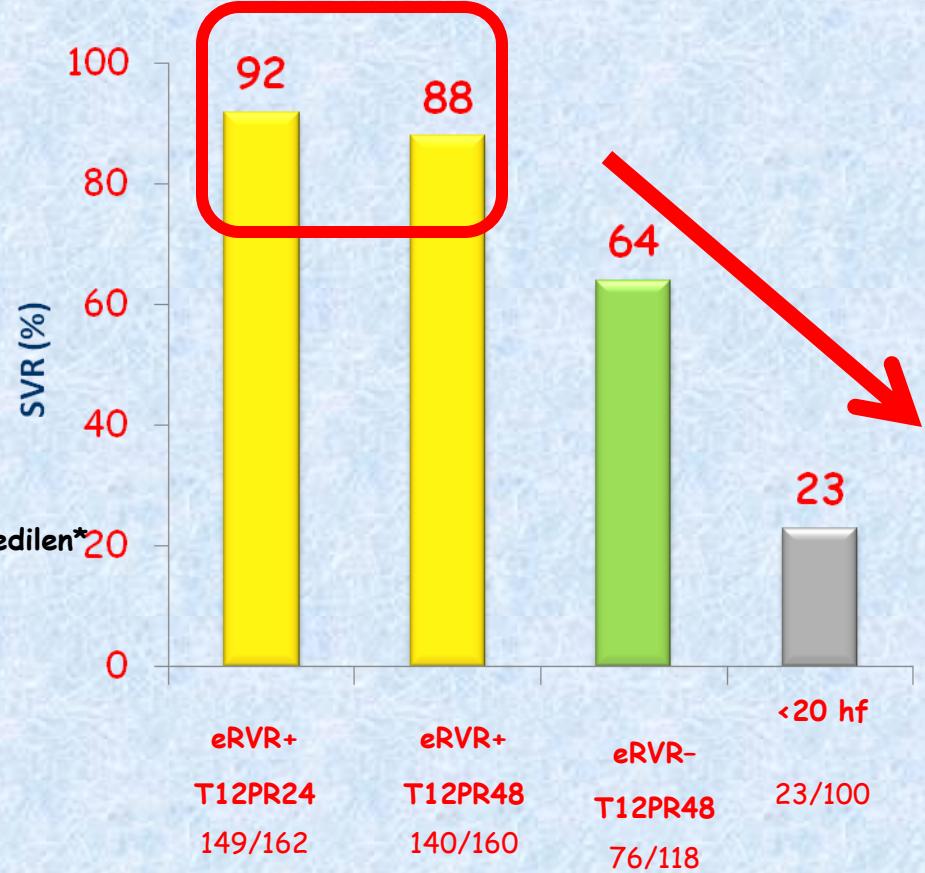
Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile üçlü tedavi ILLUMINATE

eRVR durumuna göre tedavi süresi



- 24 hf için uygun ve 24 veya 48 hafta için randomize edilen*
- 48 hafta
- <20 hafta (tedavinin erken sonlandırılmasına bağlı)

SVR oranı



*eRVR elde edilen (4 ve 12. haftalarda HCV-RNA negatif) ve 20. hafta kontrolüne katılan hastalar 4 veya 28 hafta süreyle sadece PR alacak şekilde randomize edildi
Hastaların %65'i nde eRVR elde edildi (352/540); 322/352 hasta 20. haftada randomize edilirken 30 /352 hasta çalışmayı yarıda bıraktı.

Daha önce tedavi almamış genotip-1 hastalarında Telaprevir ile üçlü tedavi ILLUMINATE

Sonuç:

- Telaprevir + PR tedavisinde eRVR oluşan olgularda, tedavinin 24 veya 48 hafta sürmesi Kalıcı Virolojik Yanıt açısından anlamlı fark oluşturmuyor (%92- %87.5).
- Böylece olguların 2/3 ünde tedavi süresi kısaltılarak (24hafta) yan etkilerin azalmasını sağlamaktadır.

Önceki tedavisi başarısız olan (tedavi deneyimli) hastaların tedavisi

- Kronik HCV genotip-1 enfeksiyonu olan hastalarının yaklaşık %60'ı PR ile tedaviye yanıt vermemektedir ¹
- Bu hastaların tekrar tedavi edilmesi düşük kalıcı virolojik yanıt oranları ile sonuçlanmaktadır²
- DAA'lar önceki tedavisi başarısız olan hastalarda tedavi başarısını arttırma olanağı sağlamaktadır
 - HCV proteaz inhibitörü olan telaprevir'in önceki tedavileri başarısız olan hastalar üzerinde yapılan Faz III çalışmalarında başarı sağlanmıştır.

Tedavi deneyimli HCV genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi PROVE 3

Çalışma

PROVE 3 protokolu (Protease Inhibition for Viral Evaluation)

- Randomize, kısmen çift kör, plasebo kontrollü
- Faz II b
- PR tedavisine kalıcı virolojik yanıt vermeyen bütün HCV olguları
- N:453 olgu
- Tamamı Genotip 1, olguların %92'sinde HCV RNA $\geq$ 800,000 IU/ml
- Yaş: 18-70
- 4 tedavi grubundan birisine randomize

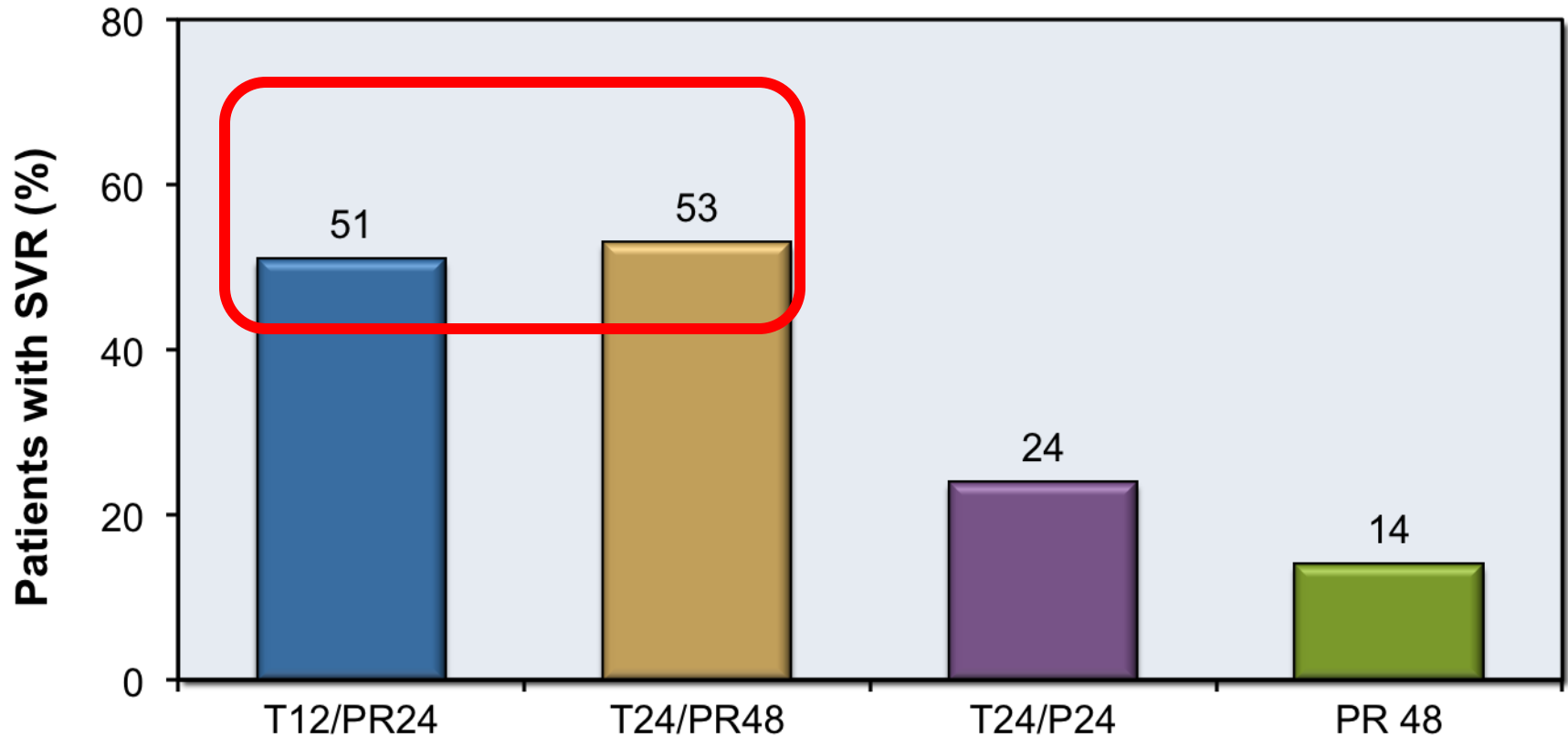
Kullanılan ilaç dozları

Telaprevir = 1250 mg tek doz , sonra 3 X 750 mg /gün

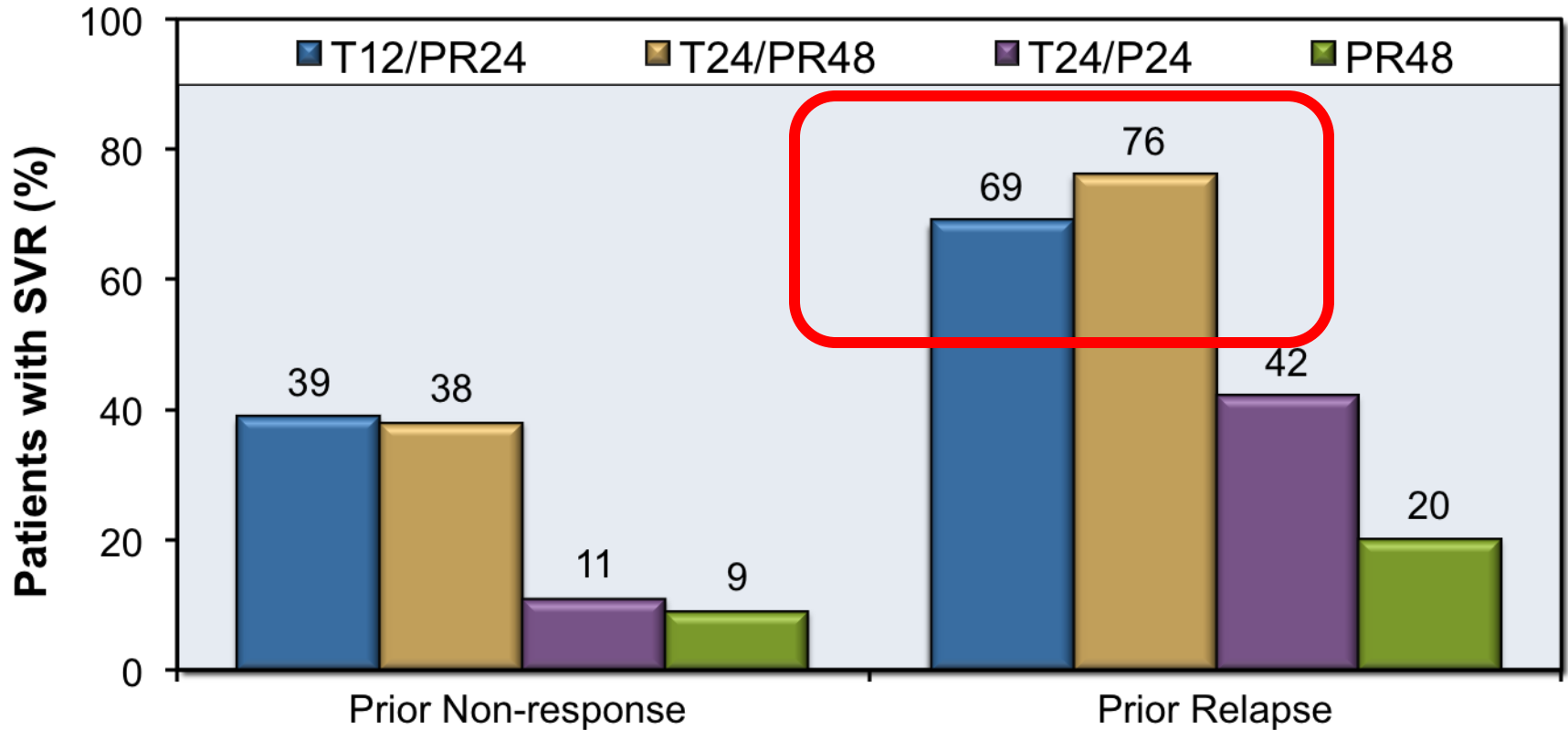
PEG-alfa-2a = 180 μ g /hafta

Ribavirin = 1000 mg/gün < 75 kg; 1200 mg/gün $\geq$ 75 kg

Tedavi deneyimli HCV genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi PROVE 3



Tedavi deneyimli HCV genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi PROVE 3



Tedavi deneyimli HCV genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi PROVE 3

Sonuç:

PR ile tedavileri başarısız olan HCV olgularının Telaprevir + PR kombinasyonu ile tedavisi PR tedavisine göre daha etkili bulunmuştur.

Tedavi deneyimli HCV genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi REALIZE

Çalışma

REALIZE protokolu

- Randomize, çift kör, plasebo kontrollü
- Faz III
- N: 663 olgu
- Tamamı Genotip 1
- Daha önce PR tedavisi ile kalıcı virolojik yanıt yok
- Yaş: 18-70
- 3 tedavi grubundan birisine randomize

Kullanılan ilaç dozları

Telaprevir 3X 750 mg /gün

PEG-alfa-2a = 180 µg /hafta

Ribavirin = 1000 mg/gün < 75 kg; 1200 mg/gün ≥ 75 kg

Tedavi deneyimli HCV genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi REALIZE

Çalışma

REALIZE protokolu

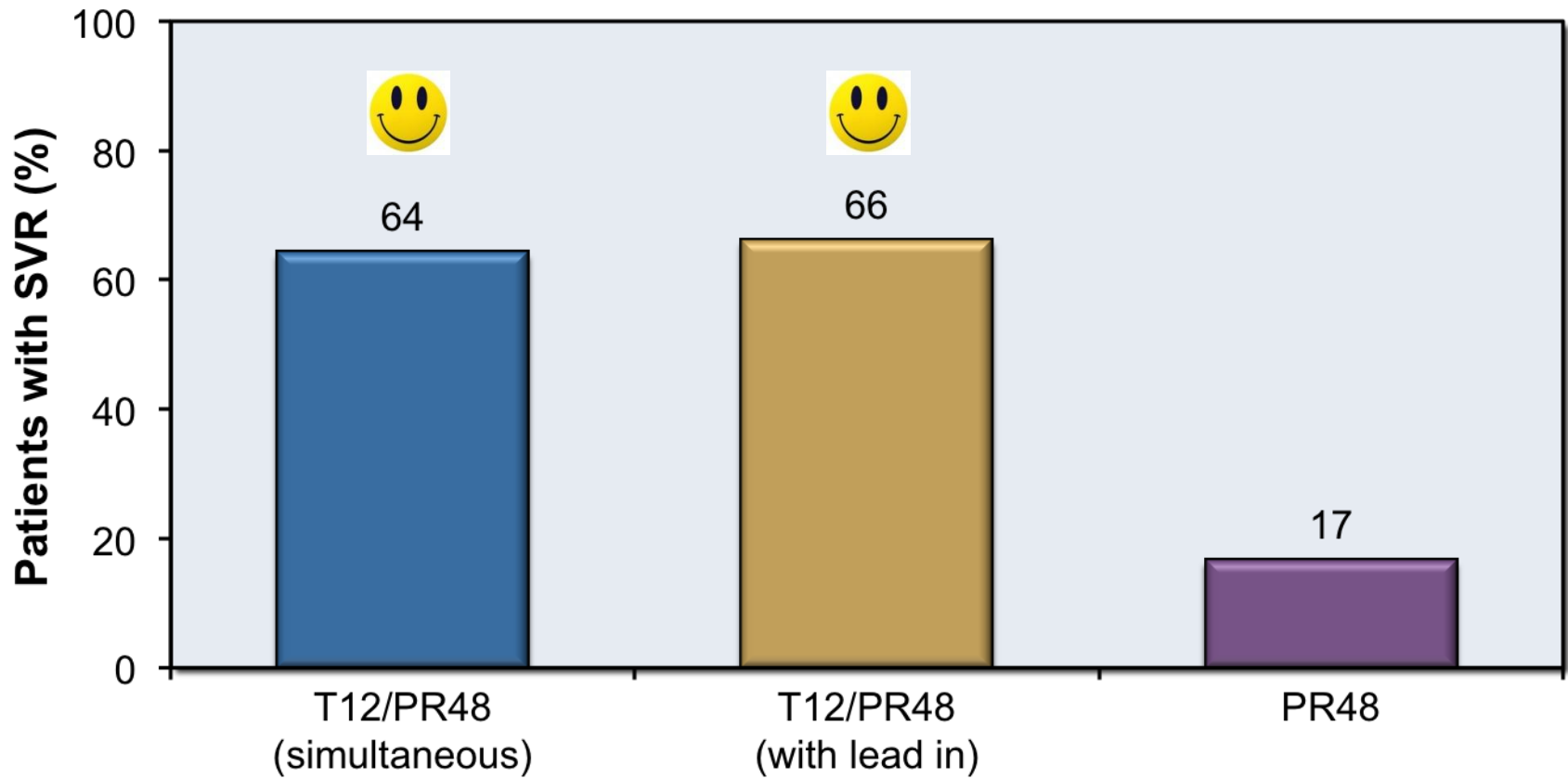
Cevapsız : Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA da $2 \log_{10}$ 'dan az azalma olması

Kısmi cevap: Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA da $2 \log_{10}$ veya daha fazla azalması fakat HCV RNA' nın hala pozitif kalması

Relaps: Tedavi kürünün sonunda HCV-RNA nın tespit edilememesi fakat daha sonra pozitifleşmesi

Tedavi deneyimli HCV genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi REALIZE

Kalıcı Virolojik Yanıt oranları

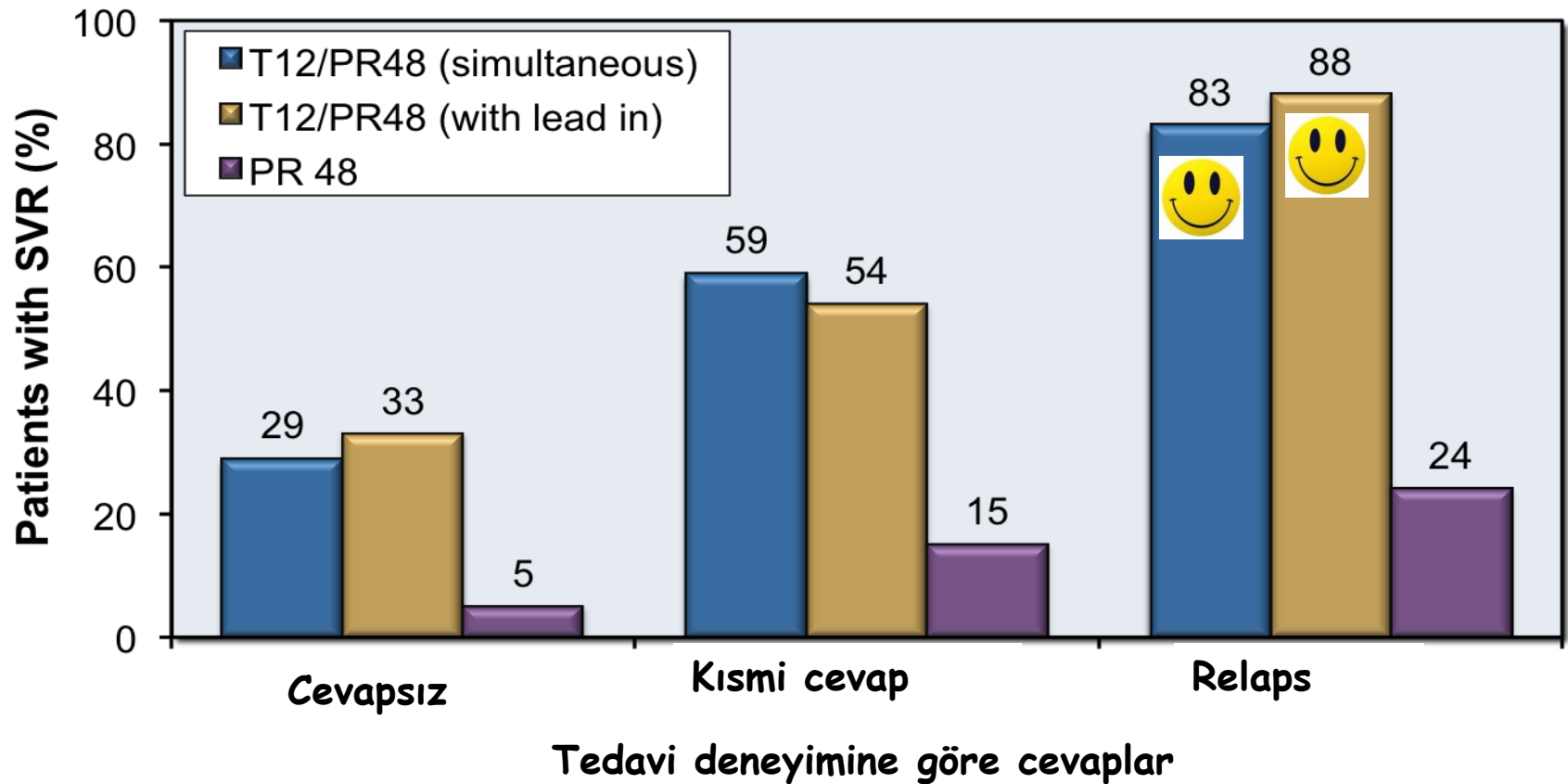


Tedavi deneyimli HCV genotip-1 hasta gruplarından hangisinde Telapravir + Peg-INF + Rib tedavisine kalıcı virolojik yanıt oranı en yüksektir?

- a. Relaps**
- b. Kısmi yanıt**
- c. Yanıtsız**
- d. Alevlenme**

Tedavi deneyimli HCV genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi REALIZE

Tedavi deneyimine göre Kalıcı Virolojik Yanıt oranları



Tedavi deneyimli HCV Genotip 1
olgularında, üçlü tedavi ILB28
genotiplerinden hangisinde kalıcı virolojik
yanıt oranını yükselmiştir?

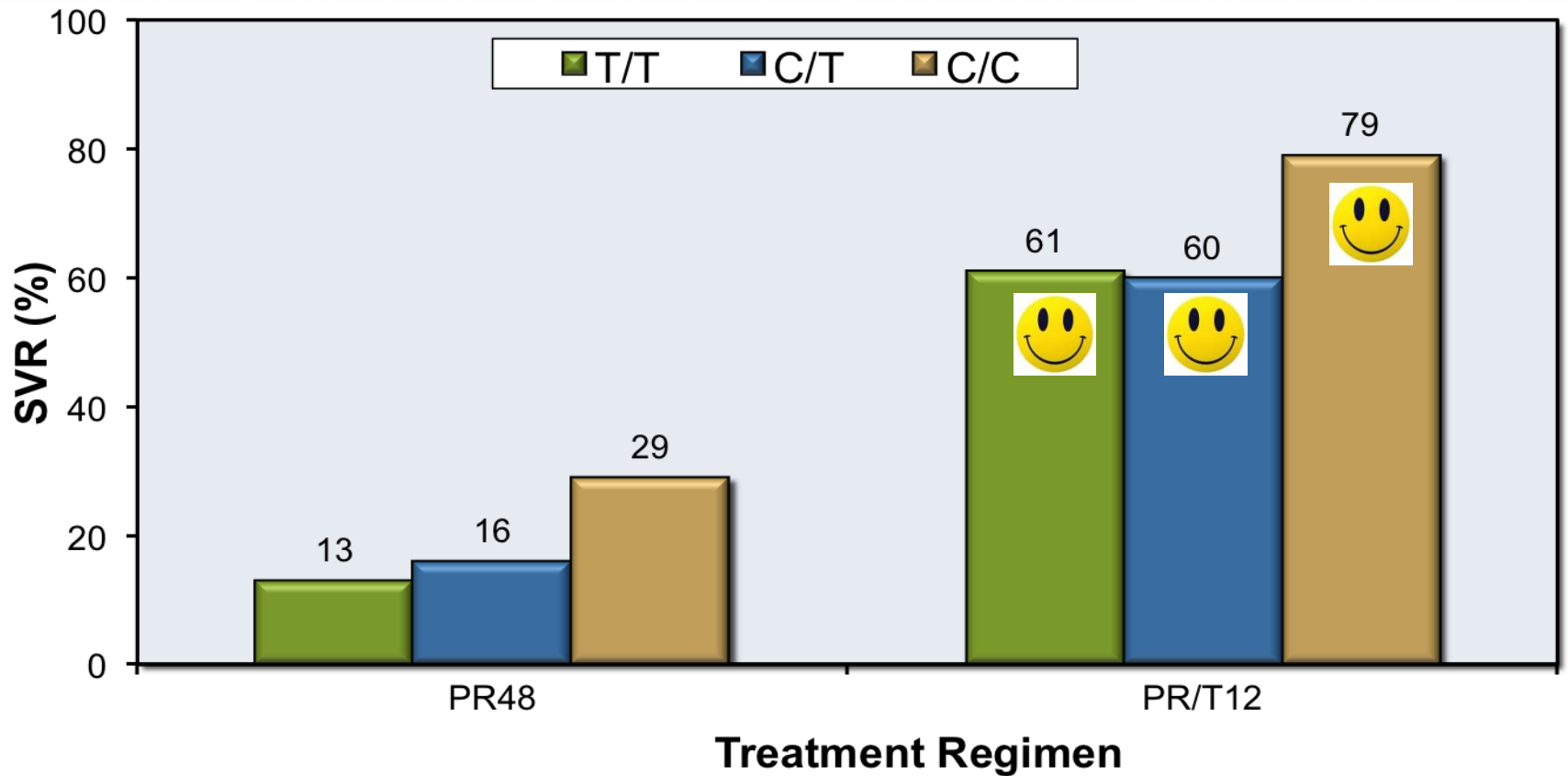
a. TT

b. CT

c. CC

Tedavi deneyimli HCV genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi REALIZE

ILB28 Genotipine göre Kalıcı Virolojik Yanıt oranları



Tedavi deneyimli HCV genotip-1 hastalarında Telaprevir ile tedavi REALIZE

Sonuç:

Tedavi deneyimli HCV olgularında Telaprevir + PR kombinasyonu kalıcı virolojik yanıt oranlarını anlamlı bir şekilde düzeltmektedir.

HCV'de kötü seyir senaryosu

- Genotip 1
- HCV-RNA > 800.000 IU/ml
- Fibrosis düzeyi
- ILB28 CT veya TT
- Doz azaltımı >%60

Daha önce tedavi almamış, telaprevir temelli tedavi alan genotip-1 hastalarda **tedavi süresi kısaltılabilir mi?**

Daha önce hiç tedavi görmemiş genotip-1 hastalarında
Telaprevir ile tedavi

Cevap: EVET

0
n/N

T12PR
212/363

0

T12PR
352/540

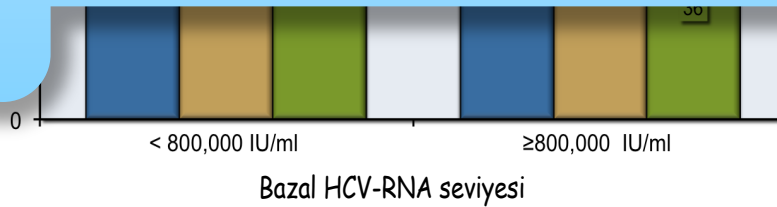
eRVR: 4 ve 12. haftalarda HCV-RNA tespit edilememesi

† Hastaların %65'inde (352/540) eRVR elde edildi; 322/352 hasta 20. hafta kontrolünü tamamladı ve 24. hafta tedaviyi tamamlayacak şekilde (T12/PR24, N=162) veya 48. haftaya kadar devam edecek şekilde (T12PR48, N=160) randomize edildi. 30/352 hasta 20. haftadaki randomizasyondan önce çalışmadan çıktı.

SVR: 72. hafta kontrolünde yapılan son ölçümde, HCV-RNA'nın <25IU/mL'nin altında olması. Bu verinin olmadığı durumda takibin 12. haftasından sonraki son kontrolde ölçülen HCV-RNA değeri kullanılmıştır

Daha önce tedavi almamış, telaprevir temelli tedavi alan genotip-1 hastalarda **HCV-RNA düzeyi ile kalıcı virolojik yanıt arasında ilişki var mı?**

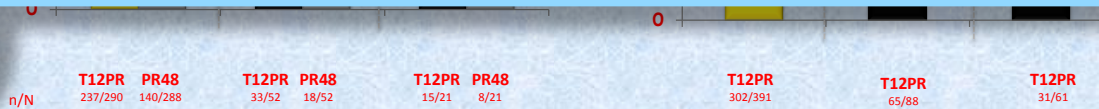
**HCV-RNA < 800.000 IU/ml
ise yanıt oranları daha yüksek**



Daha önce tedavi almamış, telaprevir temelli tedavi alan
genotip-1 hastalarda **fibrozis düzeyi ile**
kalıcı virolojik yanıtı arasında nasıl bir ilişki var?

Fibrozis evresine göre SVR

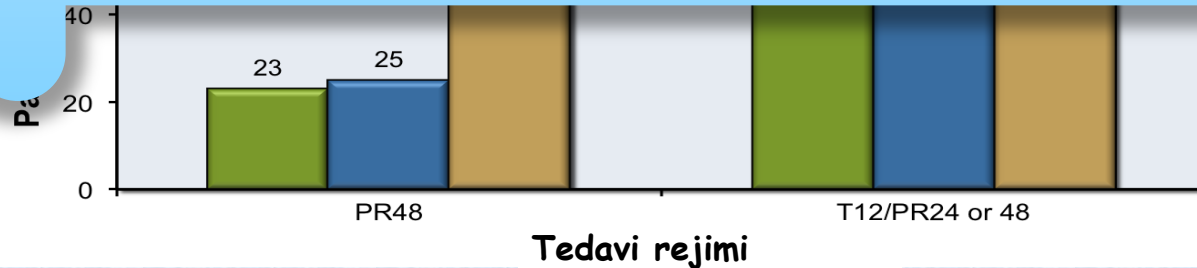
**F0-F2 arasında olan,
minimal fibrozis veya portal
fibrozisde
yanıt oranı daha iyi**



Virolojik kür olarak kabul edilen SVR, 72. hafta kontrolünde yapılan son ölçümde , HCV-RNA'nın <25IU/mL'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Bu verinin olmadığı durumda takibin 12. haftasından sonraki son kontrolde ölçülen HCV-RNA değeri kullanılmıştır.

Daha önce tedavi almamış, telaprevir temelli tedavi alan genotip-1 hastalarda **ILB28 genotip CT veya TT olgularında kalıcı virolojik yanıt oranları nasıl?**

ILB28 genotip CT ve TT alt tiplerinde kalıcı virolojik yanıt oranları anlamlı artmıştır



Daha önce tedavi almamış, telaprevir temelli tedavi alan genotip-1 hastalarda **ribavirinin dozunun azaltılması kalıcı virolojik yanıt oranını etkiler mi?**

ADVANCE ve ILLUMINATE çalışmalarında RBV dozunu

Cevap: HAYIR



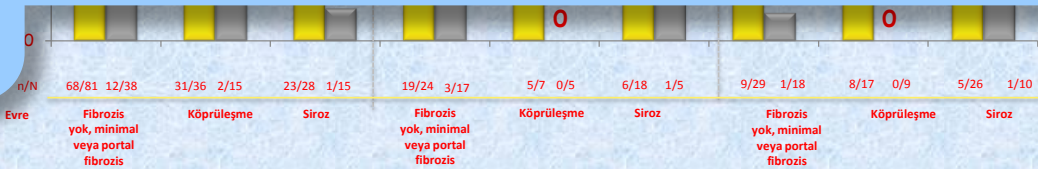
Ribavirin doz azaltılması telaprevirli kollarda olumsuz etki yaratmadığı halde, telaprevirsiz kollarda KVV'ı azaltmaktadır.



Tedavi deneyimli olgularda durum nasıl?

Tedavi deneyimli, telaprevir temelli tedavi alan genotip-1 hastalarda **fibrozis düzeyi ile kalıcı virolojik yanıtı arasında nasıl bir ilişki var?**

- Relaps olgularında fibrosis düzeyinde bağımsız,
- Kısmi yanıtli olgularda, siroz dışında kalıcı virolojik yanıt oranı yüksek



SVR: 72. hafta kontrolünde yapılan son ölçümde , HCV-RNA'nın <25IU/mL'nin altında olması. Bu verinin olmadığı durumda takibin 12. haftasından sonraki son kontrolde ölçülen HCV-RNA değeri kullanılmıştır

Tedavi deneyimli, telaprevir temelli tedavi alan genotip-1 hastalarda **ILB28 genotipleri ile kalıcı virolojik yanıtı arasında nasıl bir ilişki var?**

- ILB28 genotip CC en yüksek KVV oranına sahip
- ILB28 genotip CT ve TT alt tiplerinde kalıcı virolojik yanıt oranları anlamlı artmıştır
- Telaprevirin kullanıldığı üçlü tedavide ILB28 genotip bakılması gerekli mi?



dozdan 24 hafta sonra HCV-RNA tespit edilememesi

Pol S, et al. J Hepatol 2011;54(Suppl. 1):S6

Daha önce tedavi almamış veya tedavi deneyimli,
telaprevirli tedavi alan genotip-1 hastalarda **viral
supresyon etkinliği açısından fark var mı?**

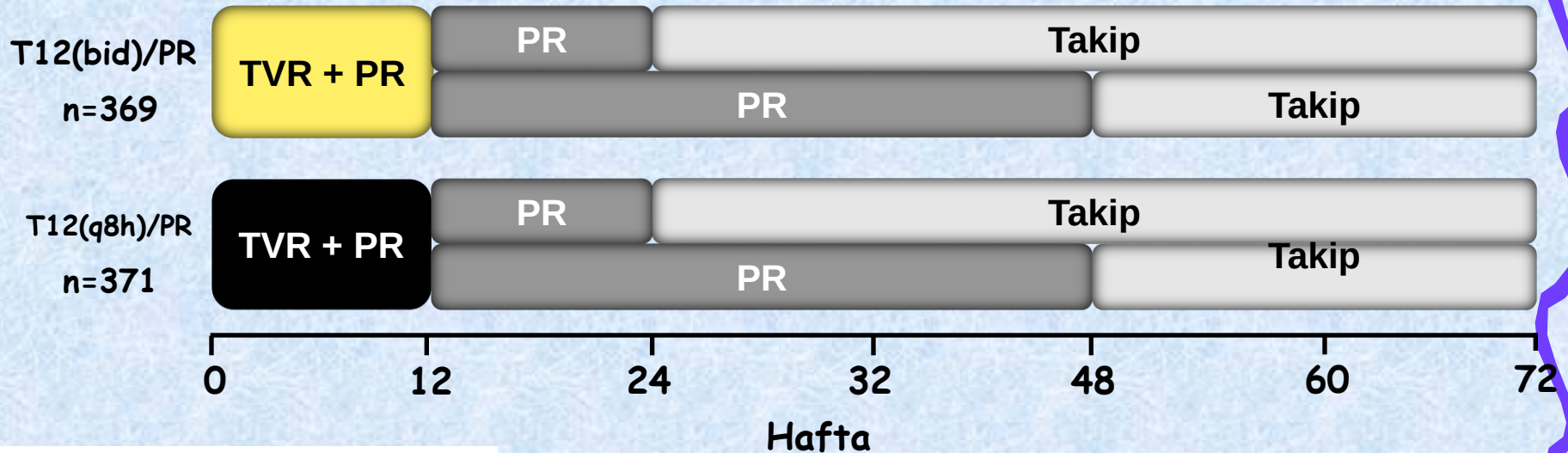
•Daha önce tedavi almamış veya
tedavi deneyimli olgularda viral
supresyon etkinliği açısından fark yok

HCV Genotip 1 olgularında, üçlü tedavide telapravir günde 2 doz olarak kullanılabilse 3 doz kullanıma göre kalıcı virolojik yanıt oranını nasıl etkiler?

- a. Azalır
- b. Artar
- c. Değişmez

OPTIMIZE: telaprevir günde 2 doz kullanımı ile üç doz kullanımın karşılaştırılması (N=740)

- Randomize, açık etiketli, çok merkezli
- Daha önce tedavi almamış, Genotip 1



Treatment administered: telaprevir 1125 mg/bid or 750 mg/q8hP 180 µg/week; R 1000-1200 mg/day
Total treatment duration of 24 or 48 weeks depending on early response at Week 4 (RGT)
All treatments were stopped if HCV RNA levels >1000 IU/mL at Week 4
or if HCV RNA levels ≥25 IU/mL at Weeks 12, 24, 32 or 40
RGT: response guided therapy

OPTIMIZE: telaprevir günde 2 doz kullanımı ile üç doz kullanımın karşılaştırılması (N=740)

Kalıcı Virolojik Yanıt %

100

Kalıcı virolojik yanıt açısından günde 2 doz(%74) veya 3 doz (%73) kullanımları arasında fark yok.

T12(bid)/PR

T12(q8h)/PR

Üçlü tedavide kalıcı virolojik yanıt (KVY) ipuçları

1. Uzamış hızlı virolojik yanıt (4-12 hafta) tedavi süresini kısaltıyor(24 hafta) ve KVY oranları yüksek 😊
2. HCV-RNA < 800.000 IU/ml KVY oranları yüksek 😊
3. Histopatoloji ye göre KVY sıralaması
F0-F2 > F3 > F4
😊😊😊
4. Tedavi deneyimli olgularda KVY sıralaması
Relaps > Kısmi yanıt > Yanıtsız
😊😊😊
5. Ribavirin dozunu azaltılması veya anemi KVY oranlarını etkilemiyor 😊
6. ILB28 genotip bakılması gerekli mi?



Geleceğe bir bakış atalım, yeni antiviraller ?



Yeni antiviraller ?

- **Proteaz İnhibitörleri**
- **Polimeraz inhibitörleri**
- **Polimeraz kompleks inhibitörleri**
- **Non-Nüklozit polimeraz inhibitörleri**

Geleceğe bir bakış atalım, yeni antiviraller ?

Şimdi veya geçiktirilmiş tedavi kararını etkileyen faktörler

Tedavi	Standart tedavi	İnterferonsuz tedaviler
Etnik yapı	Diğer	Siyah
Viral yük	Düşük	Yüksek
IL B28 genotip	CC	TT
Fibrosis	F0-F2	F3,F4
Tedavi deneyimi	Naif, relaps,kısmi yanıtlı	Yanıtsız
İnterferon		Kısmi kontredikasyon veya intolerans

Shiffman ML,Liver Int 2013;33 Suppl 1:105-10

Patients with HCV and F1 and F2 fibrosis stage: treat now or wait?

