

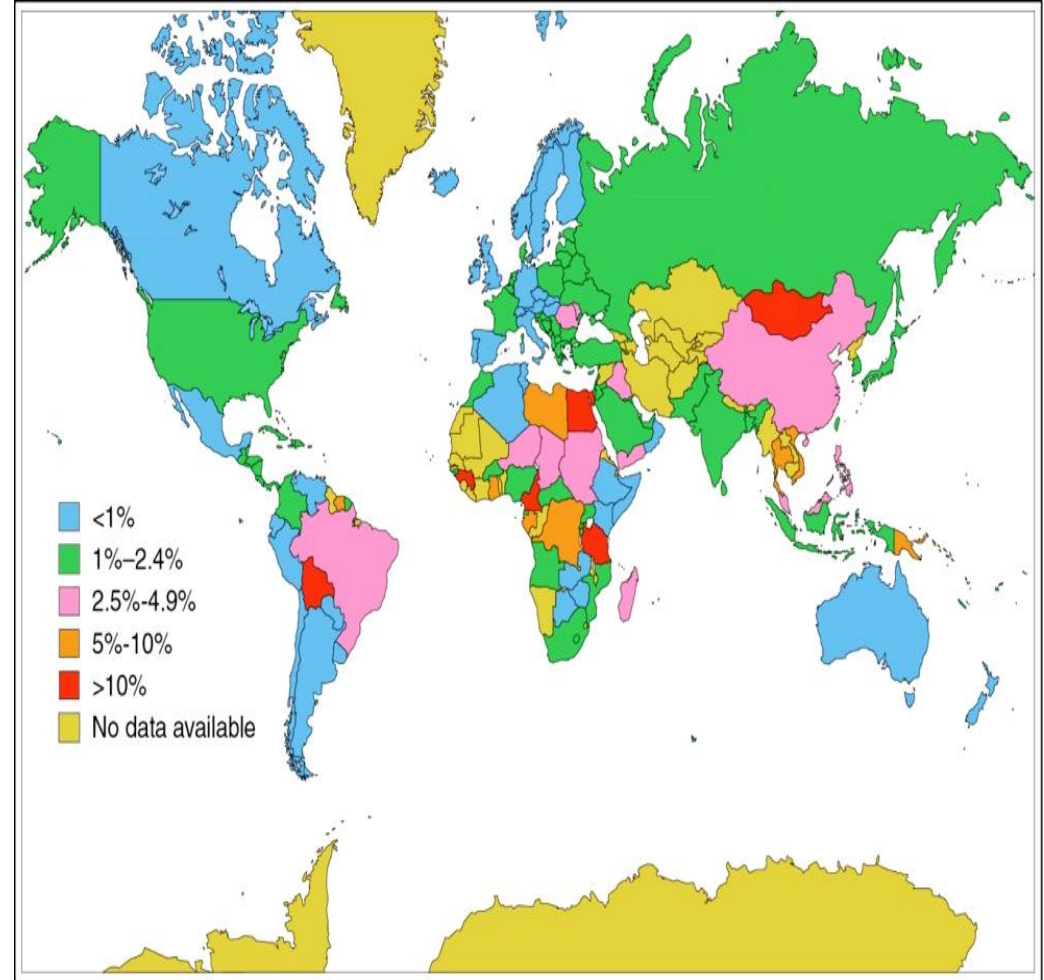
KRONİK HCV TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

DR. ŞAFAK KAYA



Kronik Hepatit C

- Dünyada prevalans %3
- Kronik hepatitlerin % 70, sirozun % 40, karaciğer kanserinin %60'ının nedeni



1) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, 2011

2) TKAD 2010

3) VHSD 2010

Ülkemizde HCV

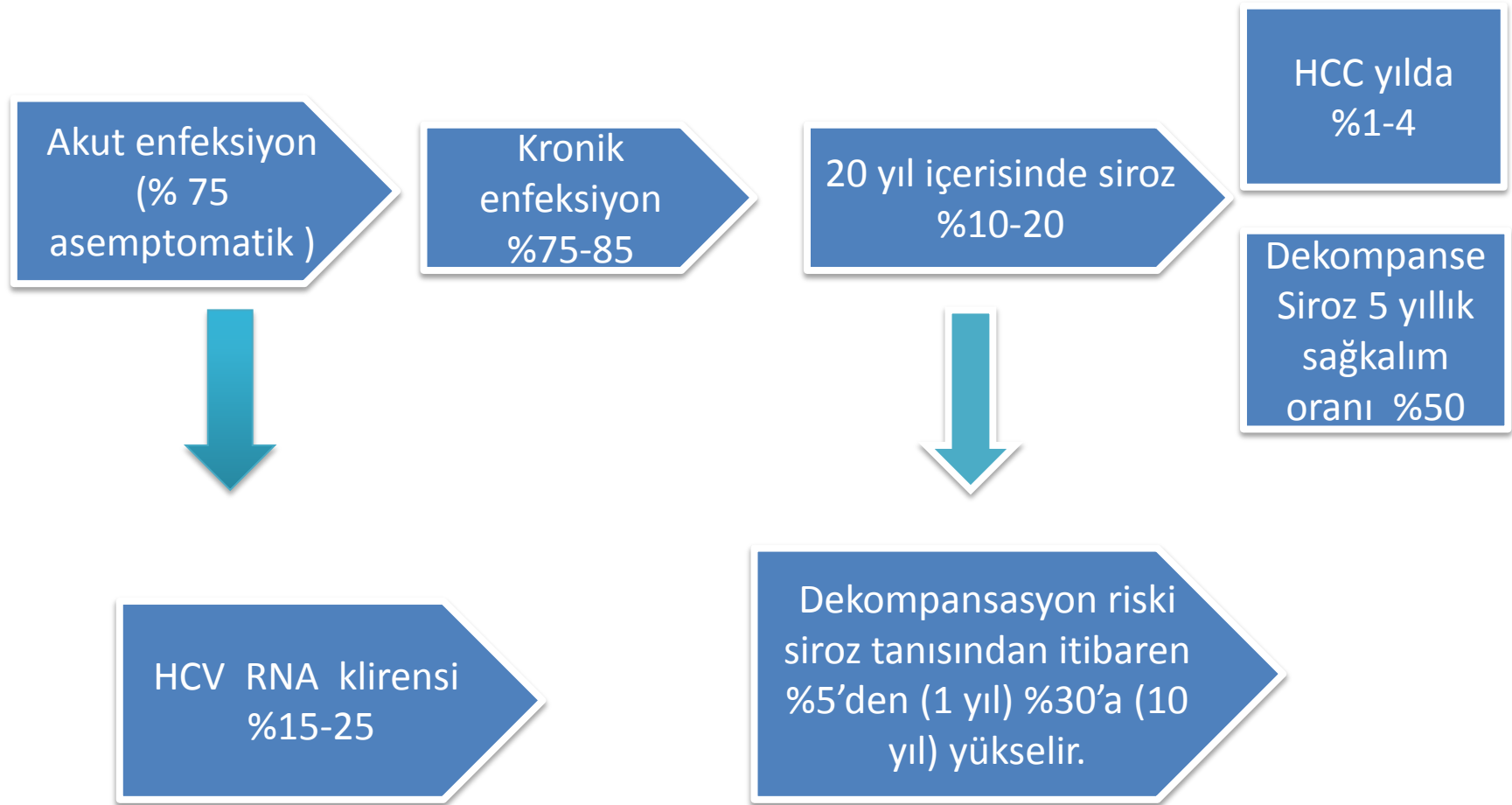
- Ortalama % 0.5-1 pozitiflik mevcut
- En sık genotip 1b
- Kc tx'un en sık ikinci nedeni
- Kc kanserinin en sık nedenleri arasında

1) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection, 2011

2) TKAD 2010

3) VHSD 2010

HCV Klinik seyir



Tedavi

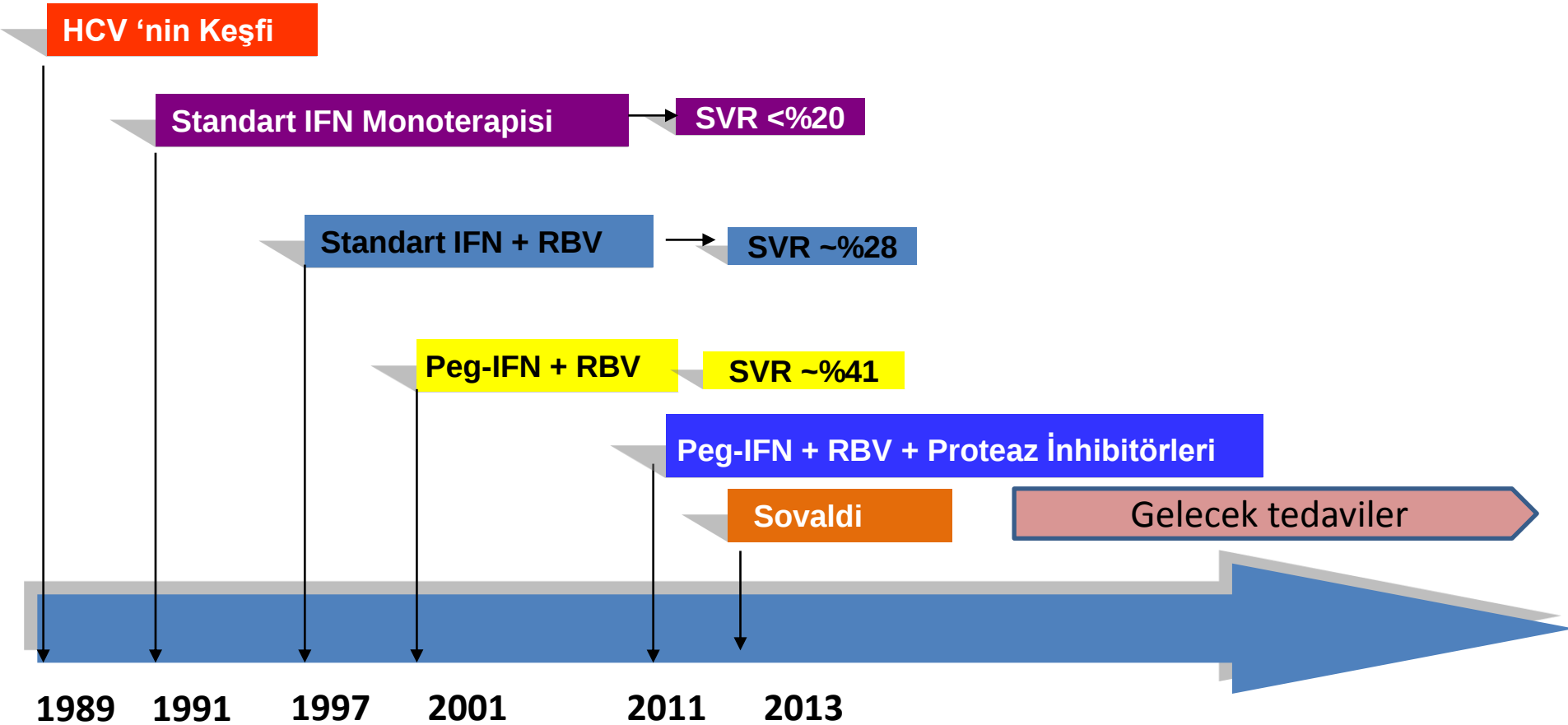
- Tedavide amaç kalıcı viral yanıt (KVY).
- KHC genotip 1 için peg lfn + ribavirinle yapılan standart tedavi 48 hafta

Zayıf tolerabilite ve güçlü yan etkiler nedeniyle
48 haftalık standart tedavinin tamamlanması
güç!!!

48 haftalık tedavi sonrası genotip 1 hastalarda
KVY % 38-41.....

- Daha az yan etki
 - Daha iyi tolerabilite
 - Daha yüksek yanıt
-
- Bu nedenlerle Yeni Tedavi rejimleri gerekli.....

Hepatit C Tedavisindeki Gelişmeler



HCV, replikasyonu için 4 enzim kodlar.

Bunlar:

- NS2/3 otoproteaz
- NS3 helikaz
- NS3/4A serin proteaz
- NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp)

Tedavide yeni hedef

- Escape mutasyonları ortaya çıkarmayan direkt etkili antivirallerin etkin kombinasyonu ile KVV elde etmek.
- Çalışmalar NS3/4A ve NS5B'nin spesifik inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Direkt Etkili Antiviraller

- Virüs yapısının, kritik enzimlerin ve hücre siklusunun üzerine yapılan yoğun çalışmalar sonucu direkt etkili antiviraller (DEA) geliştirilmiştir.

Dört farklı grubu vardır:

- NS3/NS4A serin proteaz inhibitörleri
- NS5b polimeraz inhibitörleri
- NS5A inhibitörleri
- Siklosporin inhibitörleri

Bu grup ajanlar içinde onaylanan DEA

Telaprevir ve Boceprevir
Sovaldi

Telaprevir ve Boceprevir

- Mayıs 2011 FDA onaylı
- Endikasyonları

Pegileinterferon-alfa ve ribavirin ile kombine

- 18 yaş erişkinlerde
- Kronik Hepatit C genotip 1 enfeksiyonunda
- Siroz dahil kompanse karaciğer hastalığında
- Naiv ya da önceki standart tedavi başarısızlığında

- Boceprevir

800 mg (4 tablet) günde 3 kez,
Hafif atıştırmalık yiyeceklerle
alınmalıdır.

Telaprevir

750 mg (2 tablet) günde 3 kez
Yağlı yiyeceklerle beraber alınmalıdır.



Telaprevirli ya da Boceprevirli üçlü tedavide PEG-IFN ve Ribavirin dozu

Recommended Dosing with Treatment of HCV Genotype 1	
Medication	Recommended Dose
Peginterferon alfa-2a (<i>Pegasys</i>)	180 µg SQ once/week
Ribavirin	< 75 kg: 1000 mg/day ≥ 75 kg: 1200 mg/day
Peginterferon alfa-2b (<i>Peg Intron</i>)	1.5 µg/kg SQ once/week
Ribavirin (<i>Rebetol</i>)	≤ 65 kg: 800 mg/day 66-80 kg: 1000 mg/day 81-105 kg: 1200 mg/day >105 kg: 1400 mg/d

Telaprevir (*Incivo*)

Yanıtı Göre Tedavi Süresi

Treatment-Naïve and Prior Relapse Patients			
HCV RNA*	Regimen		Total
Weeks 4 & 12: Undetectable	Telaprevir 12 weeks		24 Weeks
	Peginterferon + Ribavirin 24 weeks		
Weeks 4 and/or 12: Detectable at Low-level (≤ 1000 IU/ml)	Telaprevir 12 weeks		48 Weeks
	Peginterferon + Ribavirin 48 weeks		
Prior Partial and Null Responders			
All Patients	Telaprevir 12 weeks		48 Weeks
	Peginterferon + Ribavirin 48 weeks		

*In clinical trials, HCV-RNA in plasma was measured using a COBAS® TaqMan® assay with a lower limit of quantification of 25 IU/mL and a limit of detection of 10 IU/mL.

Telaprevir (*Incivo*)

Tüm Hastalar için Tedavi Kuralları

	Regimen and Duration			
HCV RNA Results*	At Treatment Week		Total	
	0	4	12	24
Week 4: > 1000 IU	Telaprevir		4 Weeks	
	PR			
Week 12: > 1000 IU	Telaprevir		12 Weeks	
	PR			
Week 24: Detectable	Telaprevir		24 Weeks	
	PR			

PR = Peginterferon + Ribavirin

*In clinical trials, HCV-RNA in plasma was measured using a COBAS® TaqMan® assay with a lower limit of quantification of 25 IU/mL and a limit of detection of 10 IU/mL.

Faz III Çalışmalar

ADVANCE

- Naive
- Peg IF + RBV + TVR vs SoC

ILLUMINATE

- Naive
- Tx süresi
24 vs 48 hf

REALIZE

- Önceki Tx başarısız
- Peg IF + RBV + TVR vs SoC

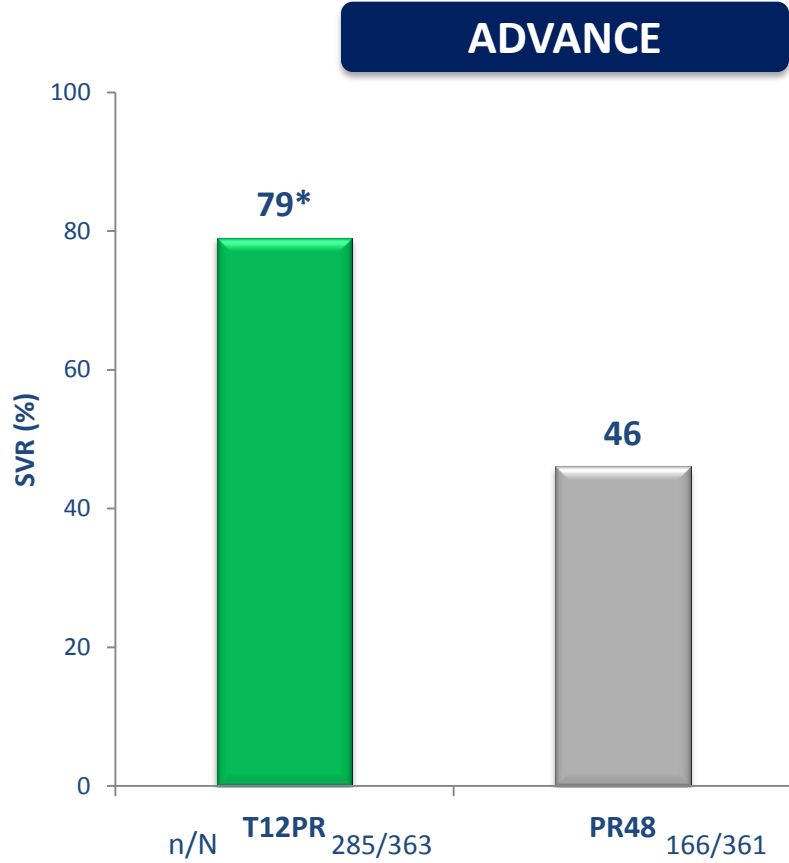
Daha önce tedavi almamış
hastalardaki üçlü tedavinin
sonuçları

Faz III çalışmalarda daha önce tedavi almamış hastaların başlangıç özellikleri

Özellik	ADVANCE ¹ T12PR 48 (N=363)	ADVANCE ¹ PR48 (N=361)
Erkek, %	59	58
Afrika-Amerikalı ırk, %	7	8
Yaş, yıl (medyan)	49	49
Vücut kütle indeksi ≥ 30 kg/m ² , %	21	24
HCV RNA $\geq 800,000$ IU/ml, %	77	77
HCV genotip alt tipi, %		
1a	59	58
1b	41	42
Köprüleşme,%	14	14
siroz, %	6	6

INCIVO-temelli tedaviler ile sadece PR tedavisinde SVR oranları

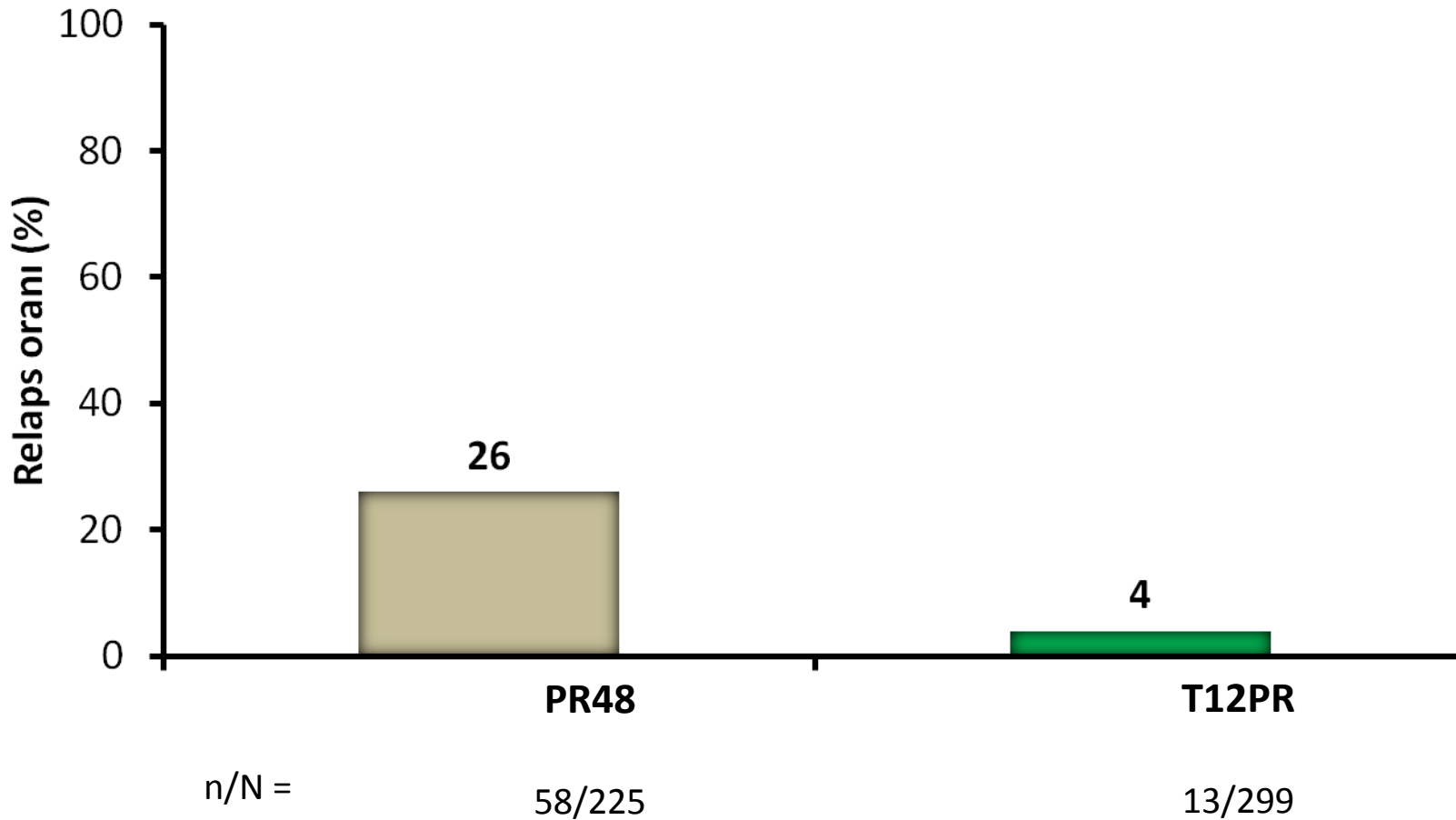
ADVANCE



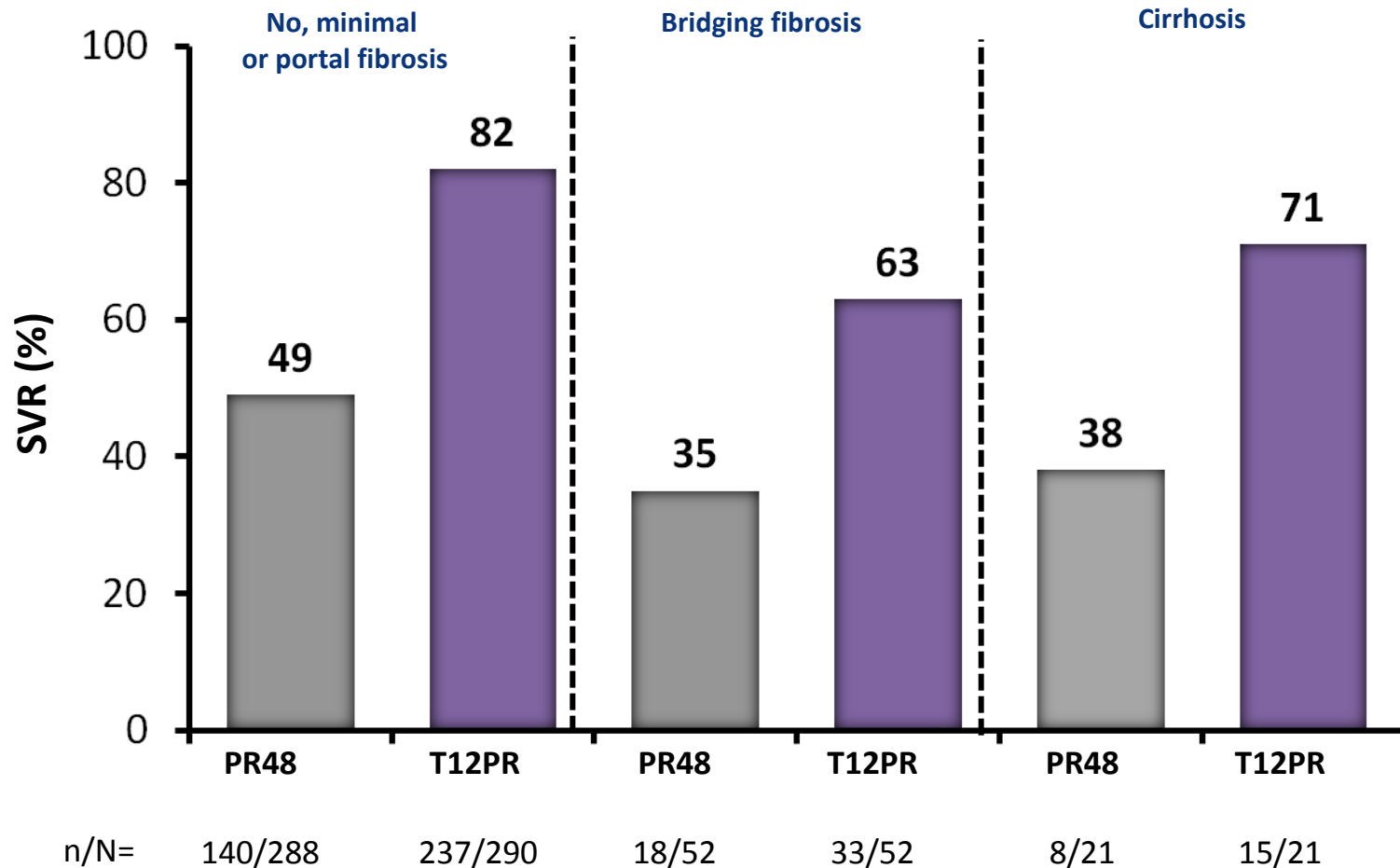
*p<0.0001 vs PR48

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.

ADVANCE (Telaprevir): Relaps oranı



ADVANCE (Telaprevir): SVR % fibrosis derecesine göre



SVR, considered virologic cure, was defined as 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

Önceki Tedavileri Başarısız
hastalardaki üçlü tedavinin
sonuçları

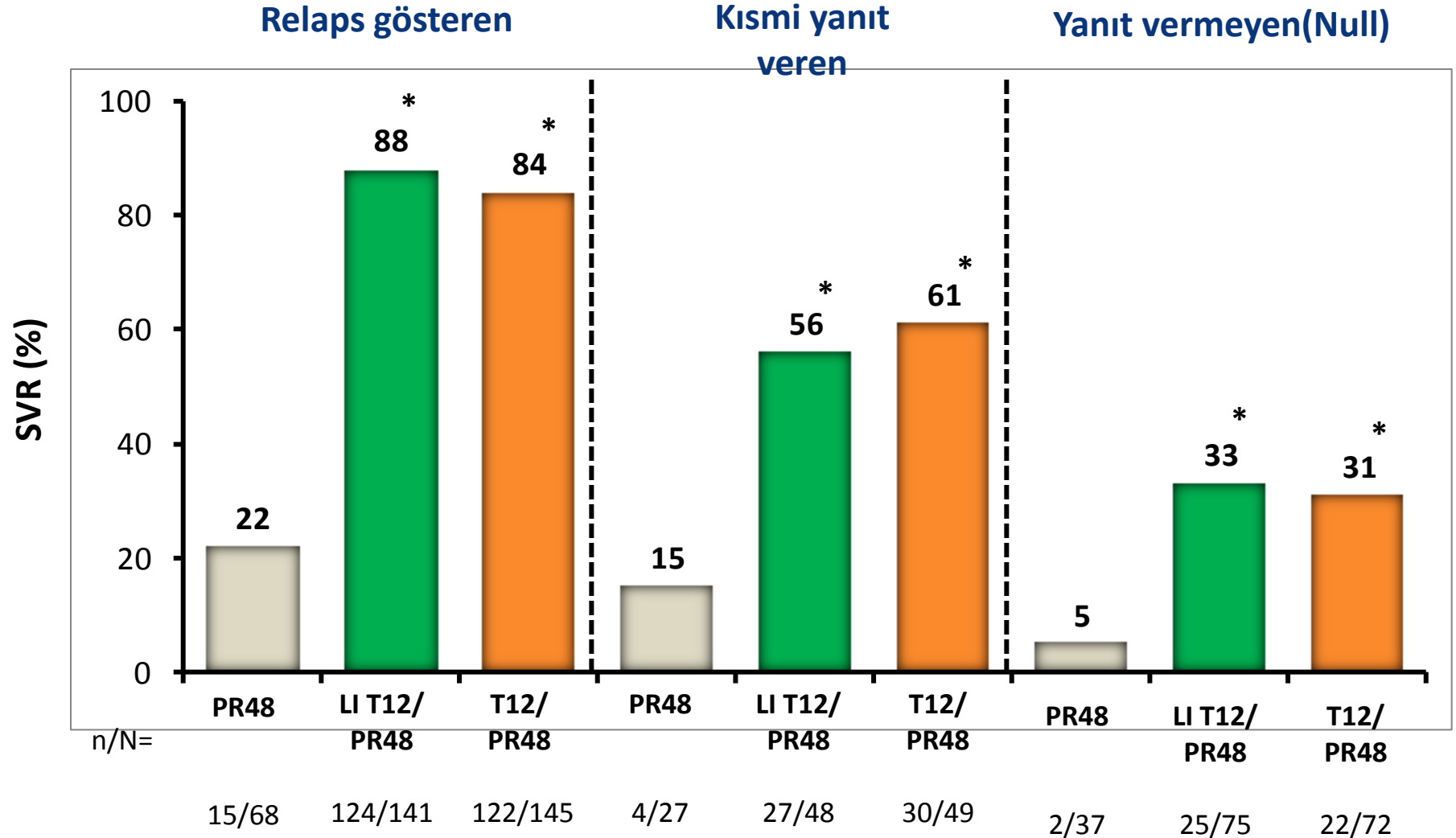
Daha önce tedavi almış hastalar üzerinde yapılan Faz III çalışmanın (REALIZE) başlangıç özellikleri

Özellik	T12PR48 N=266	PR48 N=132
Erkek, %	69	67
Afrika-Amerikalı ırk, %	4	8
Yaş, ortalama	51	50
Vücut kütle indeksi, kg/m ²	28	27
HCV RNA ≥800,000 IU/mL, %*	89	86
HCV genotip, %		
1a	44	45
1b	45	45
Önceki yanıt, %		
Yanıt yok	27	28
Kısmi yanıt	18	20
Relaps	55	52
Köprüleşme,%	23	22
Siroz, %	27	23

*COBAS TaqMan HCV assay version 2.0 kullanılarak belirlendi

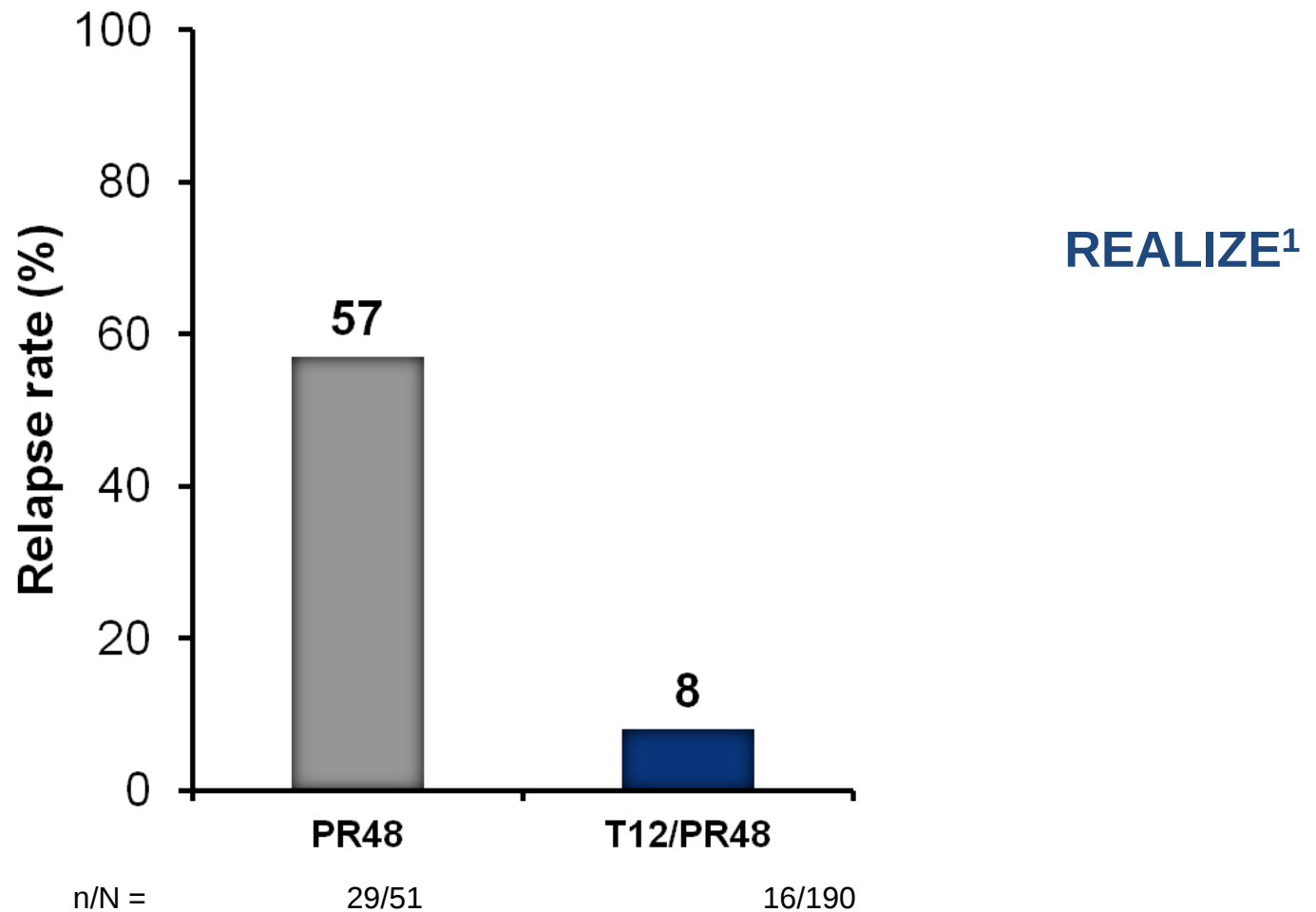
Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2011;364:2417–28

Önceden tedavi başarısızlığı olan hastalarda SVR % (Telaprevir – Realize Çalışması)



*p<0.001 vs PR48

Relaps oranları: REALIZE (Telaprevir)



Telaprevir* ile beraber kullanımı kontrendike ilaçlar

İlaç sınıfı

CYP3A4

İlaç ve etkileşim

Telaprevir düzeyini azaltacağı için kontrendike olan ilaçlar

Antimikobakterial	Rifampin
Antiepileptik	Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital
Herbal ürünler	St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)= Kantaron Otu/yağı

Telaprevir ile birlikte kullanımlarında düzeyleri artacağı için kontrendike olan ilaçlar

Alpha-1 Adrenoreceptor Antagonist	Alfuzosin
Ergot Derivatifleri	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metillergonovin
Gastrointestinal Motilite etkili ajan	Cisaprid
HMG CoA-Redüktaz İnhibitörleri	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Neuroleptik	Pimozide
PDE5 İnhibitor	Sildenafil or Tadalafil (Pulmoner Hipertansiyon tedavisi dozlarında)
Sedatives/hipnotikler	midazolam, triazolam
Antihistaminik	Astemizol, Terfenadin
Antiarritmik ajanlardan	Amiodaron, Bepridil, kinidin- IV lidokain hariç herhangi bir Sınıf Ia ve III antiarritmik

* TVR: CYP3A inhibitörü -

Boceprevir (*Victrelis*)

Yanıtı göre Tedavi

	HCV-RNA Results		Regimen and Duration				
	At Treatment Week 8	At Treatment Week 24	At Treatment Week				
			0	4	28	36	48
Previously Untreated	Early Responder			Boceprevir-24			
	Undetectable	Undetectable		PegIFN + Ribavirin-28			
	Late Responder			Boceprevir-32			
	Detectable	Undetectable		PegIFN + Ribavirin-48			
Previous Partial Responders or Relapsers	Early Responder			Boceprevir-32			
	Undetectable	Undetectable		PegIFN + Ribavirin-36			
	Late Responder			Boceprevir-32			
	Detectable	Undetectable		PegIFN + Ribavirin-48			
Compensated Cirrhosis	Undetectable or Detectable	Undetectable		Boceprevir-44			
				PegIFN + Ribavirin-48			

Boceprevir (*Victrelis*)

Tüm Hastalar için Tedavi Kuralları

HCV RNA Results*	Regimen and Duration					Total
Treatment Week	0	4	12	24	48	
Week 12: ≥ 100 IU		Boceprevir 8 weeks				12 Weeks
		PegIFN + RBV 12 weeks				
Week 24: Detectable (confirmed)		Boceprevir 20 weeks				24 Weeks
		PegIFN + RBV 24 weeks				

*In clinical trials, HCV-RNA in plasma was measured using a Roche COBAS® TaqMan® assay with a lower limit of quantification of 25 IU/mL and a limit of detection of 9.3 IU/mL.

Serine PRotease INhibitor Therapy (SPRINT-2)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

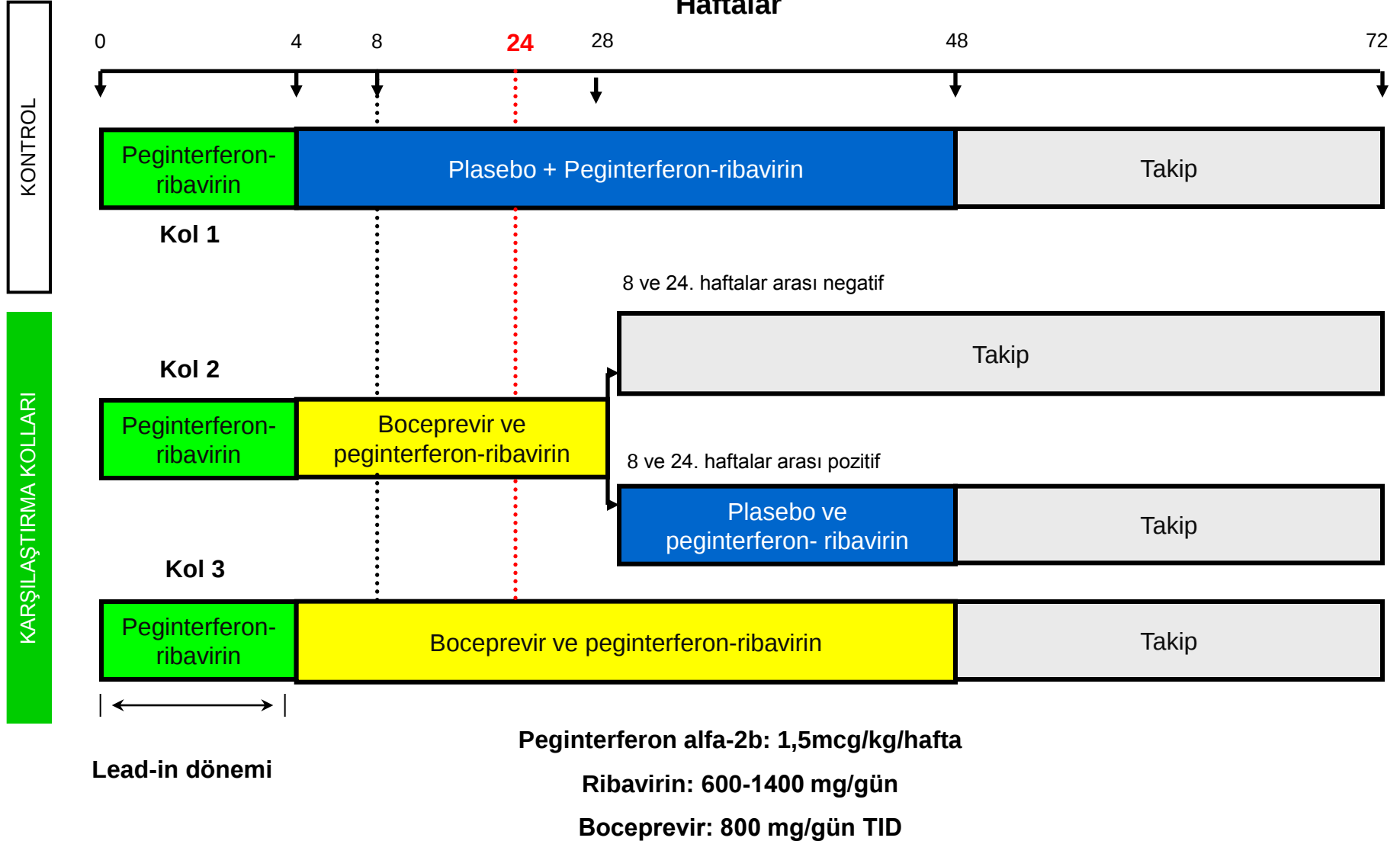
MARCH 31, 2011

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*

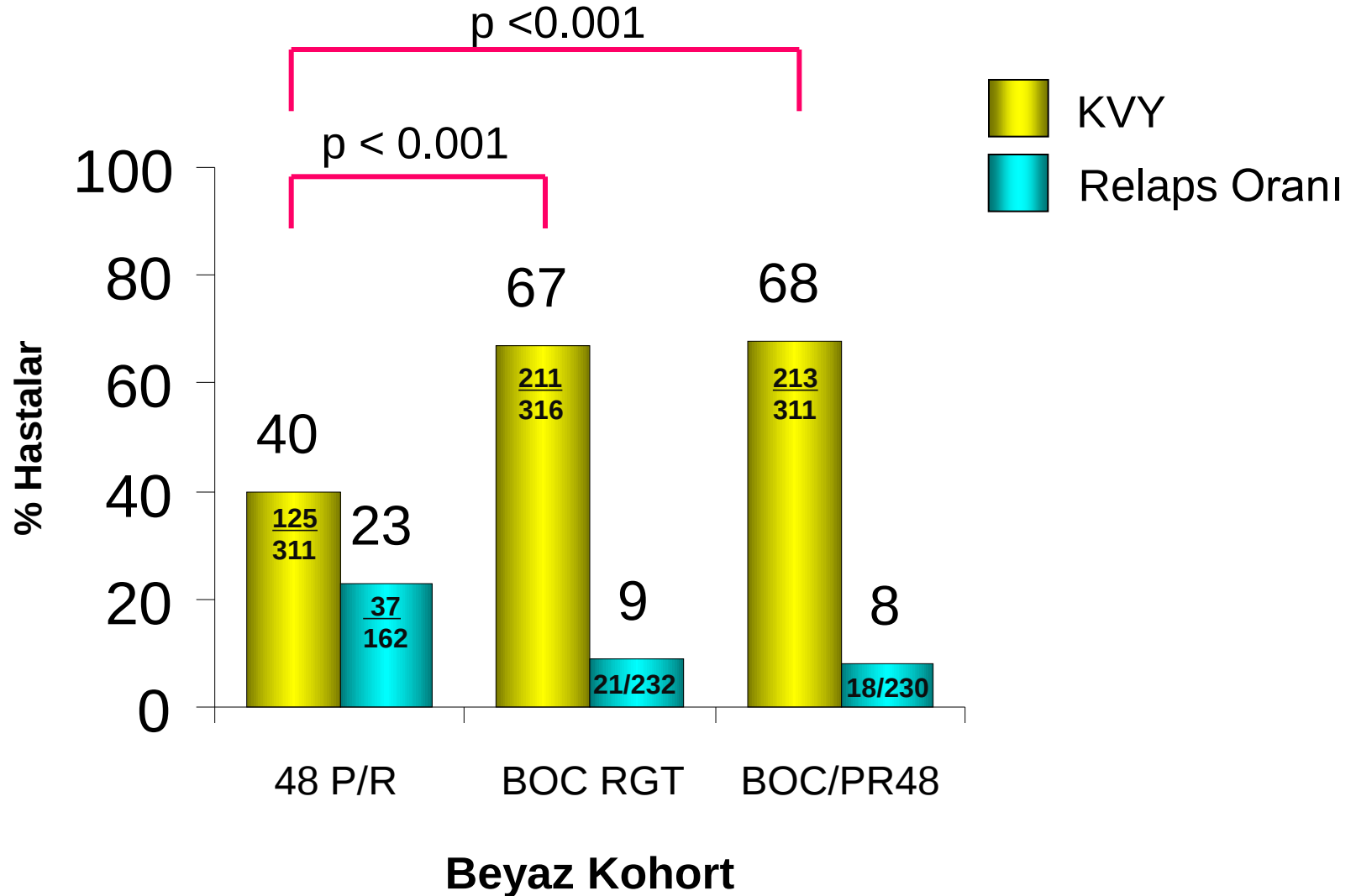
Çalışma Dizaynı (n=1097)



Hasta Başlangıç Özellikleri

	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
Medyan yaş (yıl)	48	49	49	51	52	51
Erkek (%)	55	63	60	67	56	60
Yaşanan yer (%)						
Kuzey Amerika	65	72	70	98	98	95
Avrupa	32	25	27	2	2	5
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

Sonuç: KVY ve Relaps Oranları (ITT)



RESPOND 2

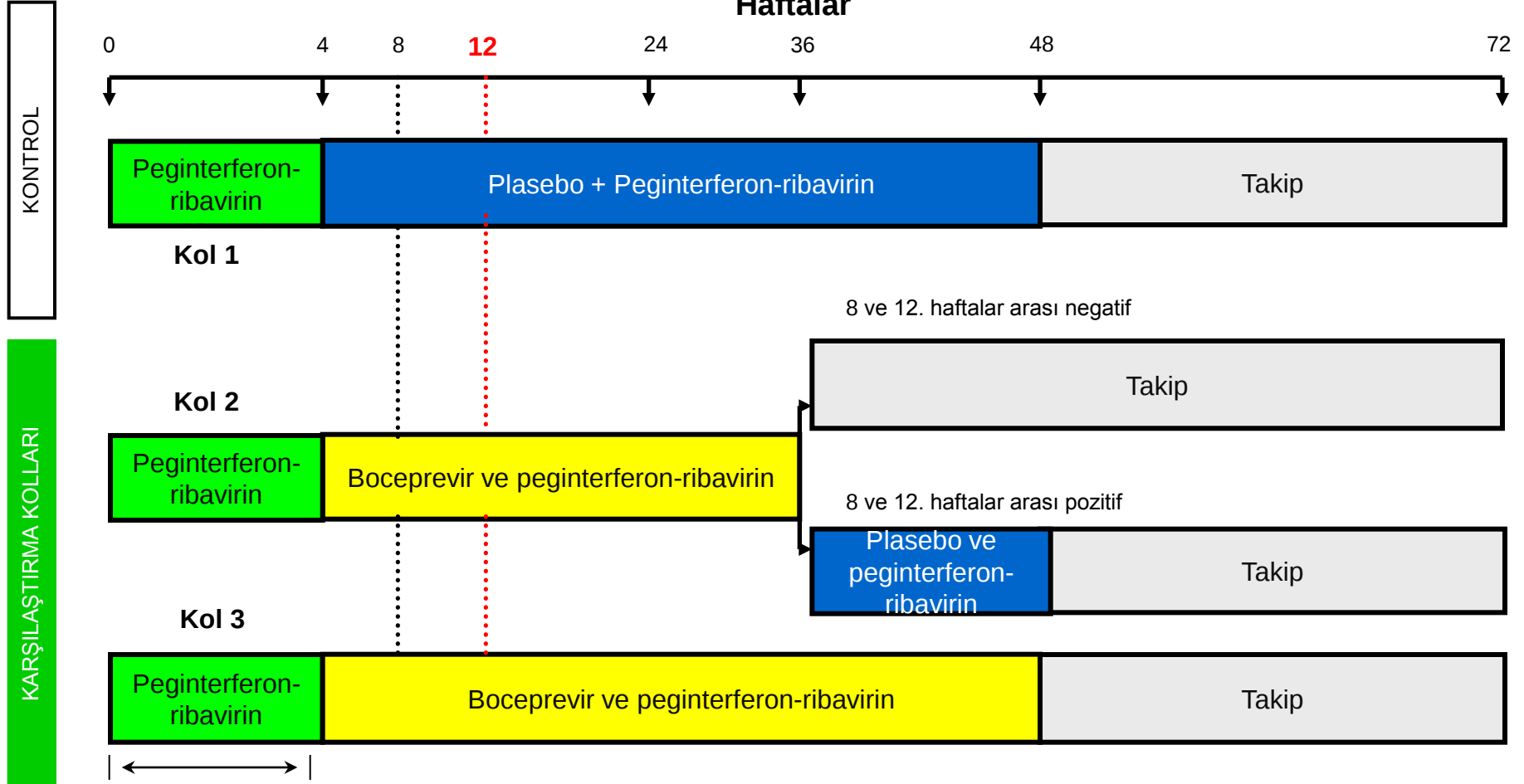
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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*

Çalışma Dizaynı (n=403)



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

Ribavirin: 600-1400 mg/gün

Boceprevir: 800 mg/gün TID

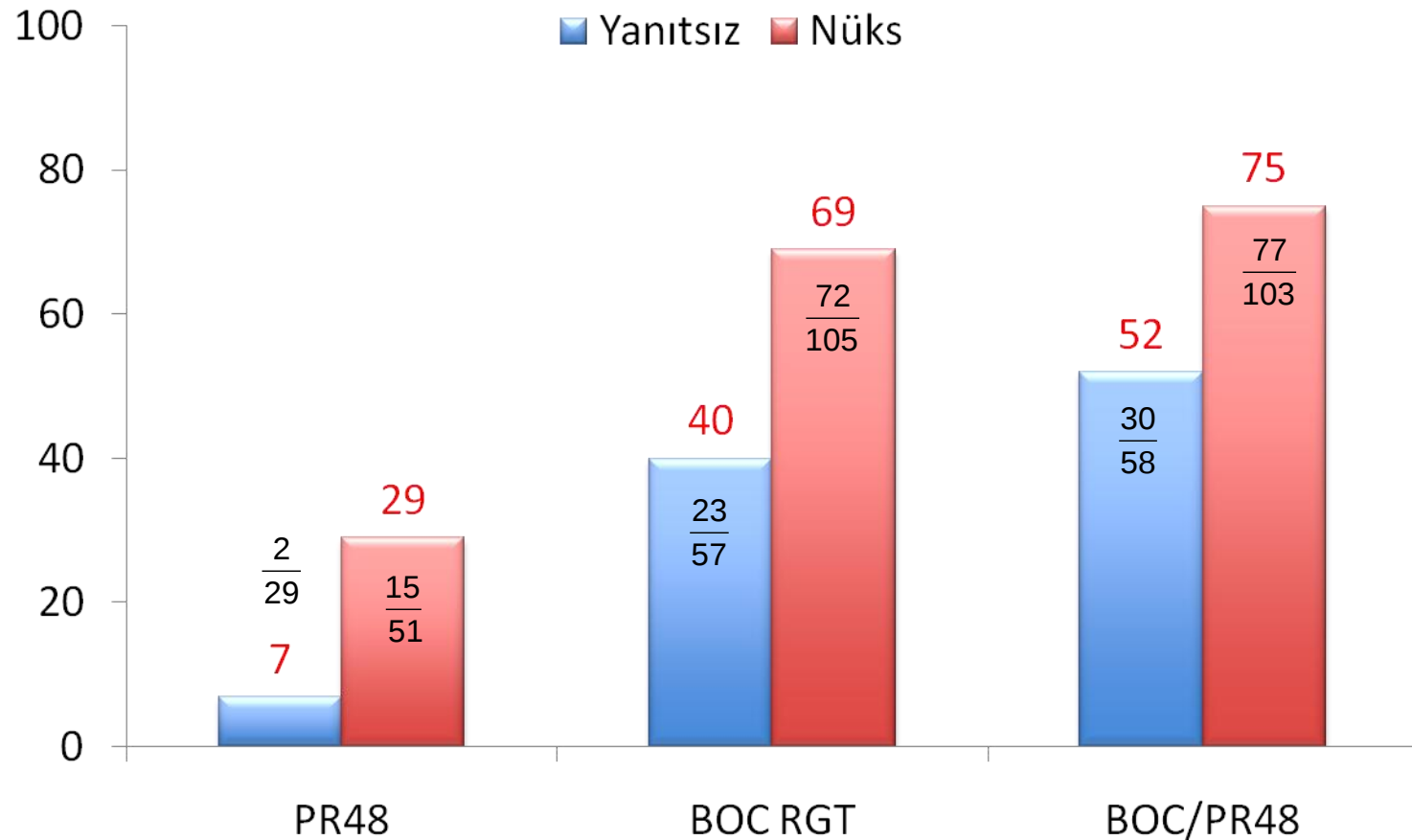
Amaç

- Önceki tedavisi başarısız olan G1 hastalarda BOC+P+R kombinasyon tedavisinin etkinliği ve güvenliğini araştırmak.
- 2 farklı hasta popülasyonunda etkinlik ve güvenilirlik değerlendirilmesi:
 - Nüks hastalar
 - Önceki tedaviye yanıtız hastalar

Başlangıç Değerleri

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

Nüks ve Yanıtsız Hastalarda KVV



- YAN ETKİ YÖNETİMİ

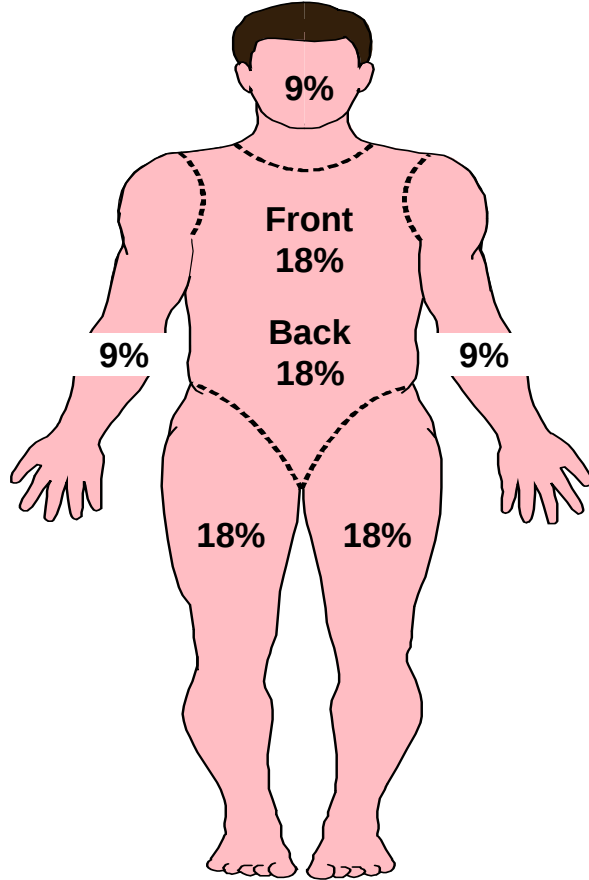
Telaprevir (*Incivo*)

Yan Etkiler

Semptom	Telaprevir + Peg-IFN + RBV	Peg-IFN + RBV
Döküntü	56%	34%
Yorgunluk	56%	50%
Kaşıntı	47%	28%
Bulantı	39%	28%
Anemi	36%	17%
Diyare	26%	17%
Kusma	13%	8%
Hemoroid	12%	3%
Anorektal rahatsızlık	11%	3%
Disquzi	10%	3%
Anal Kaşıntı	6%	1%

Source: Telaprevir (*Incivek*) Prescribing Information and Vertex Pharmaceuticals.

Yaklaşık Vücut Yüzey Alanı Değerlendirmesi (VYA)



Erişkin Vücut Bölümleri	VYA (%)
Kasık Bölgesi	1
Kol	9
Baş (ön ve arka)	9
Bacak	18
Göğüs Bölgesi	18
Sırt Bölgesi	18

Hafif Döküntü

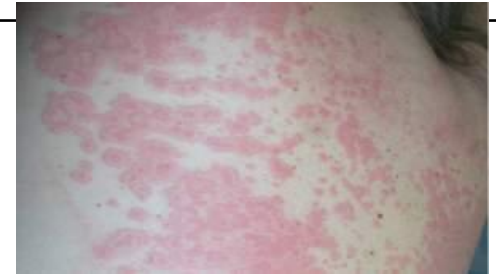
Orta Döküntü

Şiddetli Döküntü

Lokalize deri lezyonları ve / veya sınırlı alanda deri döküntüsü (gövdenin birkaç izole bölgesinde)

Yaygın görülen döküntü vücut yüzey alanının $\leq 50\%$

- Döküntü Kapsamı vücut yüzey alanı $> 50\%$ veya
- Belirgin sistemik semptomlar
- Mukoz membran ülserasyonu
- Hedef lezyonlar
- Epidermal ayrılma-dekolman



Teloprevir kullanan 36.8% hastada

Teloprevir kullanan 13.8% hastada

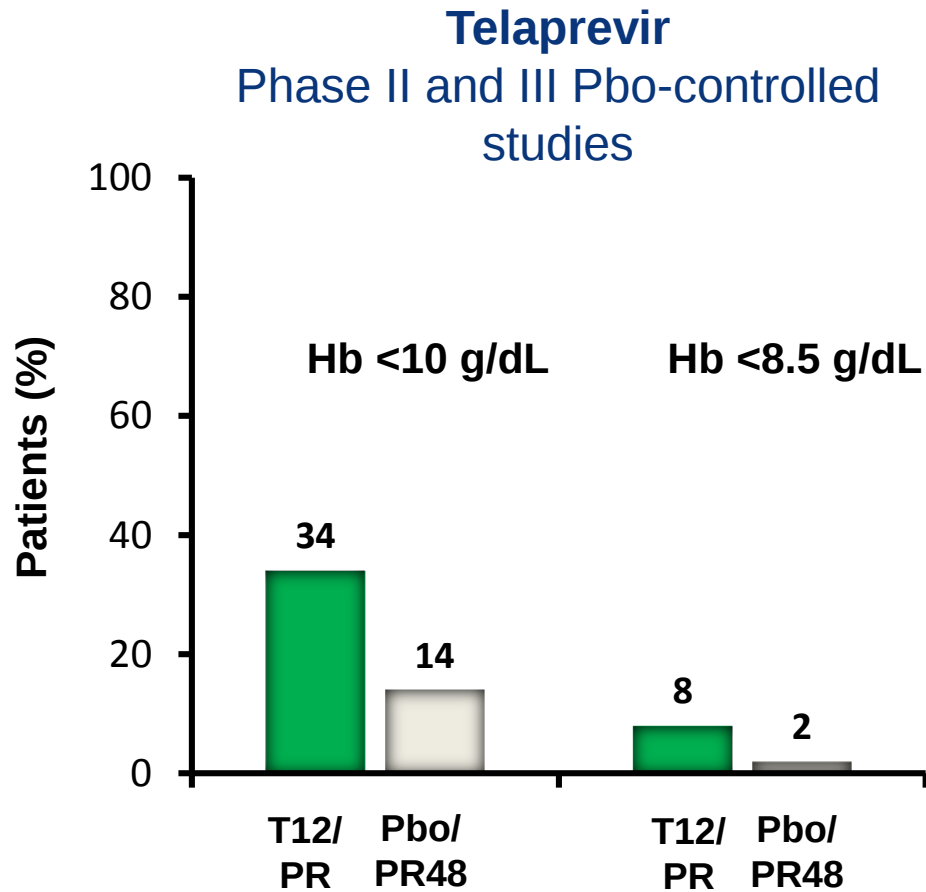
Teloprevir kullanan 4.8% hastada

- **Döküntülerin çoğunluğu hafif veya orta derecededir**
- TVR kullanmakta olan hastaların 44% 'inde hiç döküntü gözlenmemiştir.

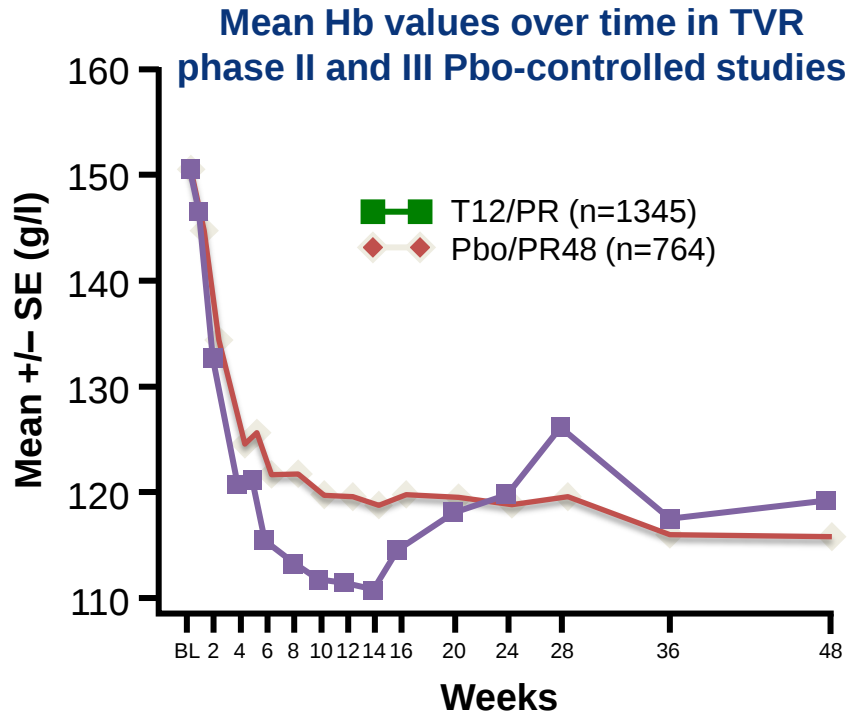
Rash Yönetim Planı : Telaprevir

Rash Tanımı:	Yönetimi
Hafif-Orta Döküntü	-Tüm ilaçlara devam edilir.Telaprevir dozu değiştirilmemeli -Döküntü progresyonu veya sistemik semptomlar takip edilmeli - Oral Antihistaminikler ve/veya topikal kortikosteroidler --Sistemik kortikosteroidler önerilmemektedir*
İleri/şiddetli Döküntü	-Telaprevir kesilir.PegIFN+Rbv devam edilir -7 gün içersinde düzelme/gerileme görülmezse - PegIFN+Rbv kesilmesi önerilir - Oral Antihistaminikler ve/veya topikal kortikosteroidler --Sistemik kortikosteroidler önerilmemektedir* - Dermatoloji konsultasyonu önerilir Ciddi Deri Reaksiyonları (SJS-DRESS) : Tüm ilaçlar derhal kesilir . Hızla tedavileri Dermatoloji ile birlikte multidisipliner olarak yürütülmelidir.
Tüm döküntülerde	Cildin iyi şekilde bakımı ve korunması önerilir: Sınırlı güneş maruziyeti Çok sıkı ve cildi havasız bırakacak derecede yoğun kumaşlardan kaçınılmalı Günde iki kez banyo sonrası nemlendirme Hafif kuru temizleme ve deterjan kullanılmamalı

Telaprevir ile Anemi sıklığı



Hemoglobin Değişimleri



- Anemia RBV doz düzenlemesi ile yönetilebildi
- RBV doz düzenlemesi , 21.6% of T12PR vs 9.4 PR
- Hastaların 1% 'inde EPO kullanıldı.

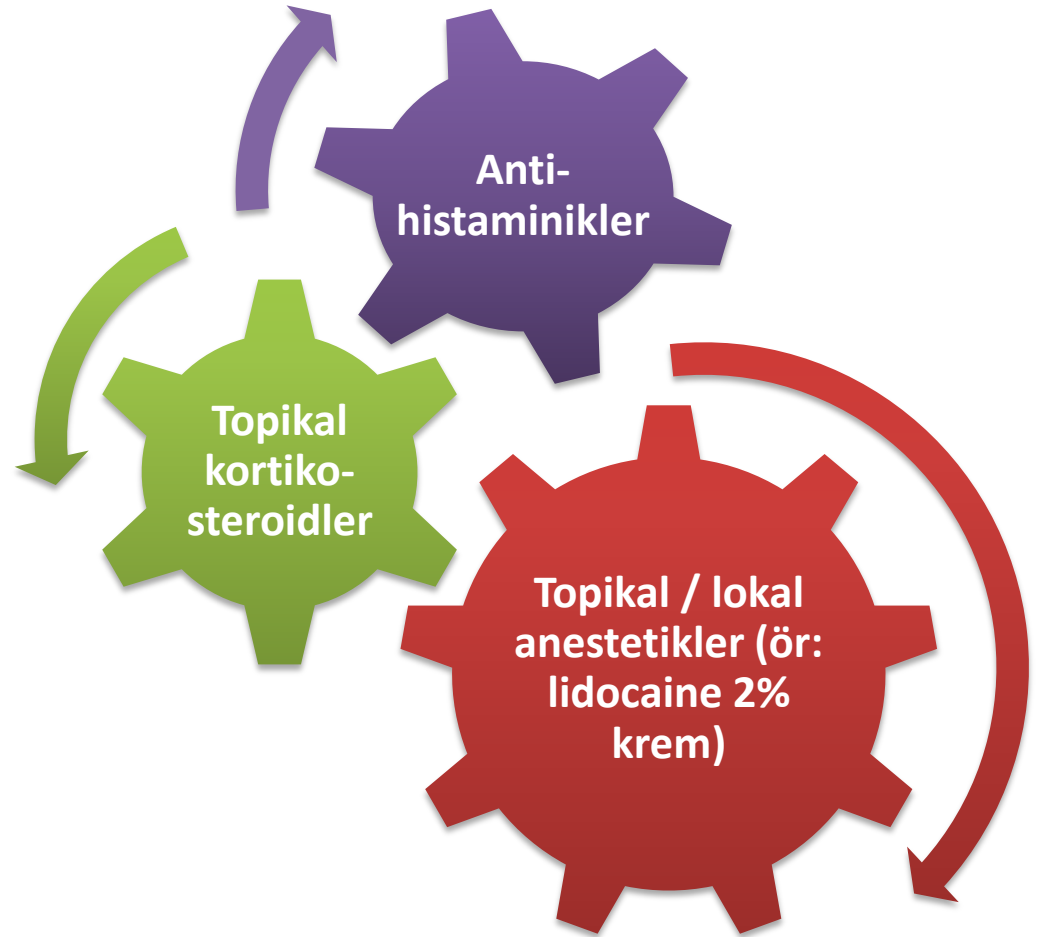
EPO: erythropoietin

Anorektal semptomlar :

Hastalar, %	INCIVO T12/PR N=1346	Kontrol Plasebo/PR48 N=764	Tedavinin kalıcı şekilde sonlandırılmasına neden olma*(%)
Gastrointestinal sistem yan etkiler			
Hemoroid	12	3	<0.5
Anorektal rahatsızlık	8	2	<0.5
Anal prurit	6	1	<0.5

Anorektal semptomlar

- Standart, kısa süreli tedavilerle yönetilebilirler
- Hemoroidal yakınmalarda kullanılan ilaçların yanında geleneksel yöntemlerde değerlendirilmelidir. (oturma banyosu gibi)

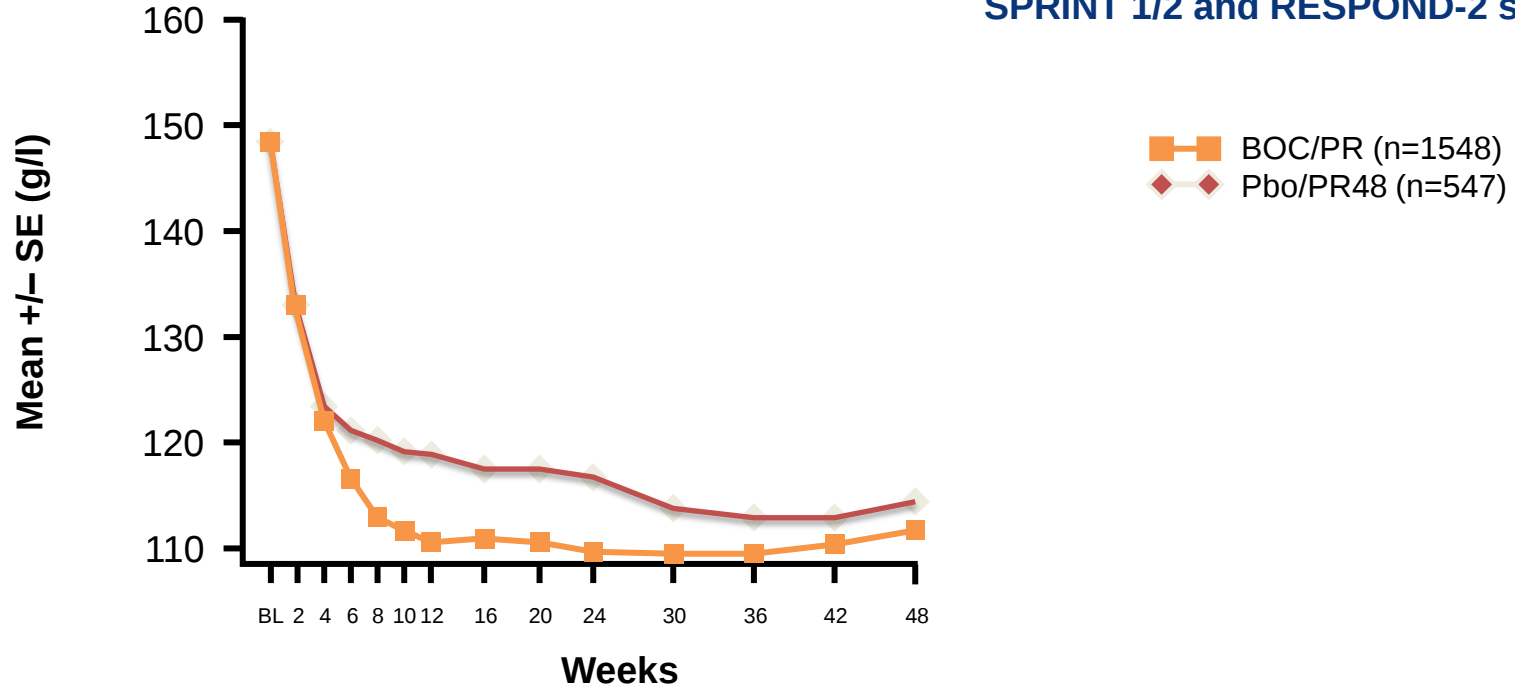


Boceprevir En Sık Görülen Yan Etkiler (SPRINT 2)

Advers Olaylar	PR48, n=363 (%)	RGT, n=368 (%)	BOC/PR48, n=366 (%)
Yorgunluk	59	52	57
Başı ağrısı	42	45	43
Bulantı	40	46	42
Anemi	29	49	49
Disguzi	18	37	43
Üşüme-titreme	28	36	33
Pireksi	32	33	30
Uykusuzluk	32	31	32
Alopesi	27	20	28
İştah azalması	25	26	24
Kaşıntı	26	23	25
Nötrofil	21	25	25
Grip benzeri semptomlar	25	23	22
Myalji	26	21	24
Döküntü	22	24	23
İrritabilite	24	22	22
Depresyon	21	23	19
Diyare	19	19	23
Kuru cilt	18	18	22
Dispne	16	18	22
Sersemlik	15	21	17

Hemoglobin Değişimleri

Mean Hb values over time in BOC
SPRINT 1/2 and RESPOND-2 studies



- Anemia EPO ve RBV doz düzenlemesi ile yönetilebildi
- RBV doz düzenlemesi , 26% BOC-PR vs 13% PR
- EPO Kullanımı, 43% BOC-PR vs 26% PR

EPO: erythropoietin

Sofosbuvir

- 6 Aralık 2013 tarihinde FDA onayı
- **Endikasyonu**
 - GT 1,4: Sofosbuvir + peginterferon + ribavirin (12 hafta)
 - GT 2: Sofosbuvir + ribavirin (12 hafta)
 - GT 3: Sofosbuvir + ribavirin (24 hafta)
- HCC ve transplant bekleyen hastalarda:
Sofosbuvir + ribavirin (48 hafta)
- NS5B polymerase enziminin nükleotid analog inhibitörüdür.
- 400 mg oral, günde bir kez yiyeceklerle alınır.



Sofosbuvir

- Proteaz inhibitörlerinden farklı olarak direkt olarak virüsün genetik materyaline etki eder.
- Spesifik olarak virüsün genetik yapıtaşlarının yerine geçer ve genetik materyali parçalar.

Sofosbuvir

İlaç-İlaç Etkileşimi

Sofosbuvir ile birlikte kullanılması önerilmeyen ilaçlar*:

- **Antikonvulsifler**
 - Carbamazepine
 - Oxcarbazepine
 - Phenobarbital
 - Phenytoin
- **Antimikobakteriyeller**
 - Rifabutin
 - Rifampin
 - Rifapentine
- **Herbal ürünler**
 - St. John's wort (Sarı kantaron)
- **HIV Proteaz inhibitörleri**
 - Tipranavir/ritonavir

*Sofosbuvir düzeyinde belirgin azalmaya neden olduklarından dolayı önerilmezler.

Sofosbuvir: Faz 3 ve Faz 2 Çalışmalarının Özeti

- **Treatment Naïve**
 - **NEUTRINO**: GT 1, 4, 5, or 6 / Sofosbuvir + PEG + RBV
 - **FISSION**: GT 2 or 3 / Sofosbuvir + RBV vs. PEG + RBV
- **Peginterferon Intolerant or Unwilling**
 - **POSITRON**: GT 2 or 3 / Sofosbuvir + RBV
- **Treatment Experienced**
 - **FUSION**: GT 2,3; Sofosbuvir + RBV for 12 or 16 weeks; prior Rx failure
- **Treatment Naïve/Experienced**
 - **VALENCE**: GT 2,3 / Sofosbuvir + RBV for 12 or 16 weeks; prior failure
- **HIV Coinfection: Treatment Naïve/Experienced**
 - **PHOTON-1**: GT 1-3 / Sofosbuvir + RBV
 - **PHOTON-2**: GT 1-4 / Sofosbuvir + RBV

Sofosbuvir

- **Treatment Naive**

- ATOMIC: Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirin in Genotypes 1,4,5,6
- NIH Spare: GT-1 / Sofosbuvir + RBV; Unfavorable baseline predictors
- PROTON: GT 1-3 / Sofosbuvir + RBV + PEG x 12 weeks
- QUANTUM: GT 1-4 / Sofosbuvir, RBV, and GS-0938 x 12 or 24 weeks

- **Treatment Experienced**

- LONESTAR-2: GT 2 or 3 / Sofosbuvir, RBV, PEG x 12 weeks

- **Treatment Naïve or Treatment Experienced**

- ELECTRON: GT 1-3 / Sofosbuvir + RBV +/- PEG x 8-12 weeks
- Egyptian Ancestry Trial: GT 4 / Sofosbuvir + RBV x 8 or 12 weeks
- Pre Liver Transplantation: Sofosbuvir + RBV x 12-48 weeks
- Post Liver Transplantation: Any GT / Sofosbuvir + RBV x 24 weeks

Naiv

Tedavi Naiv GT 1,4,5,6 Hastalarda Sofosbuvir +
PEG + RBV
NEUTRINO Çalışması*

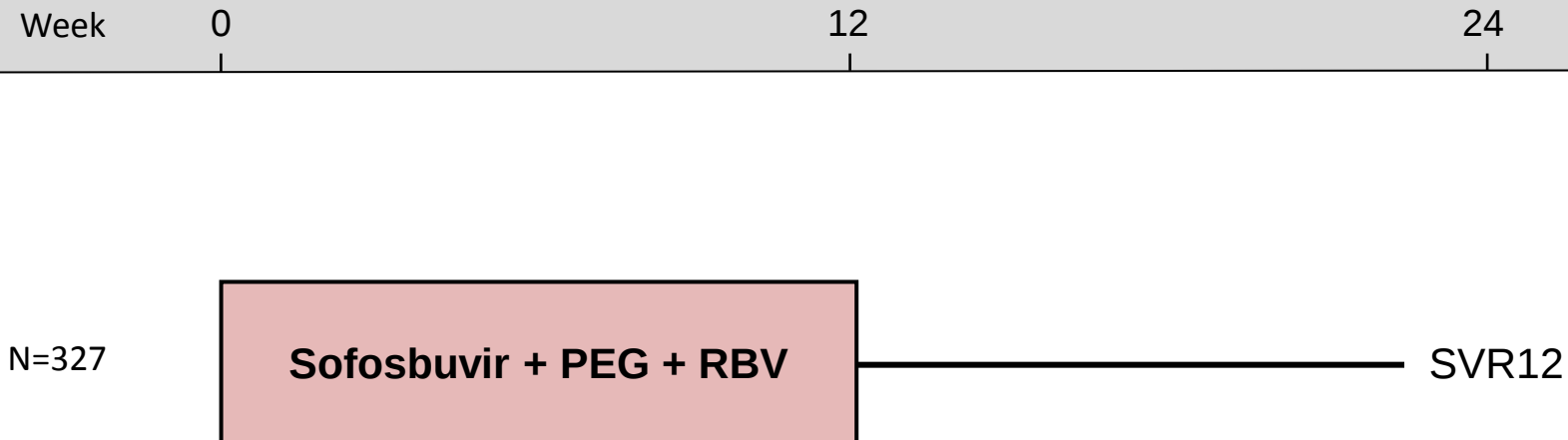
*Note: Published in NEJM in tandem with **FISSION** Trial (Genotypes 2,3)

Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013;368:1878-87.

Sofosbuvir + PEG + RBV: Naiv HCV GT 1,4,5,6 NEUTRINO Çalışması

- **NEUTRINO Çalışması:**
- **Dizayn:** Genotip 1,4,5 ve 6 hastalarla yapılan tek kollu faz 3 çalışması
- **Haziran-Ağustos 2012 döneminde ABD’de 56 birimin katılımı**
- **Çalışmaya dahil edilme kriterleri**
 - Naiv, KHC enfeksiyonu
 - HCV RNA $\geq 10,000$ IU/ml
 - HCV Genotip 1, 4, 5, 6
- **Hastaların özellikleri**
 - N = 327
 - HCV Genotip: 1 (%89); 4 (%9); 5 veya 6 (%2)
 - IL28B Genotip: %71 non-CC
 - Ort. yaş 52 (range 19-70); %64 erkek
 - Irk: %17 siyah
 - Karaciğer hastalığı: % 17 siroz
- **Tedavi süresi:** 12 hafta

Sofosbuvir + PEG + RBV: Naiv HCV GT 1,4,5,6 NEUTRINO Çalışması



Drug Dosing

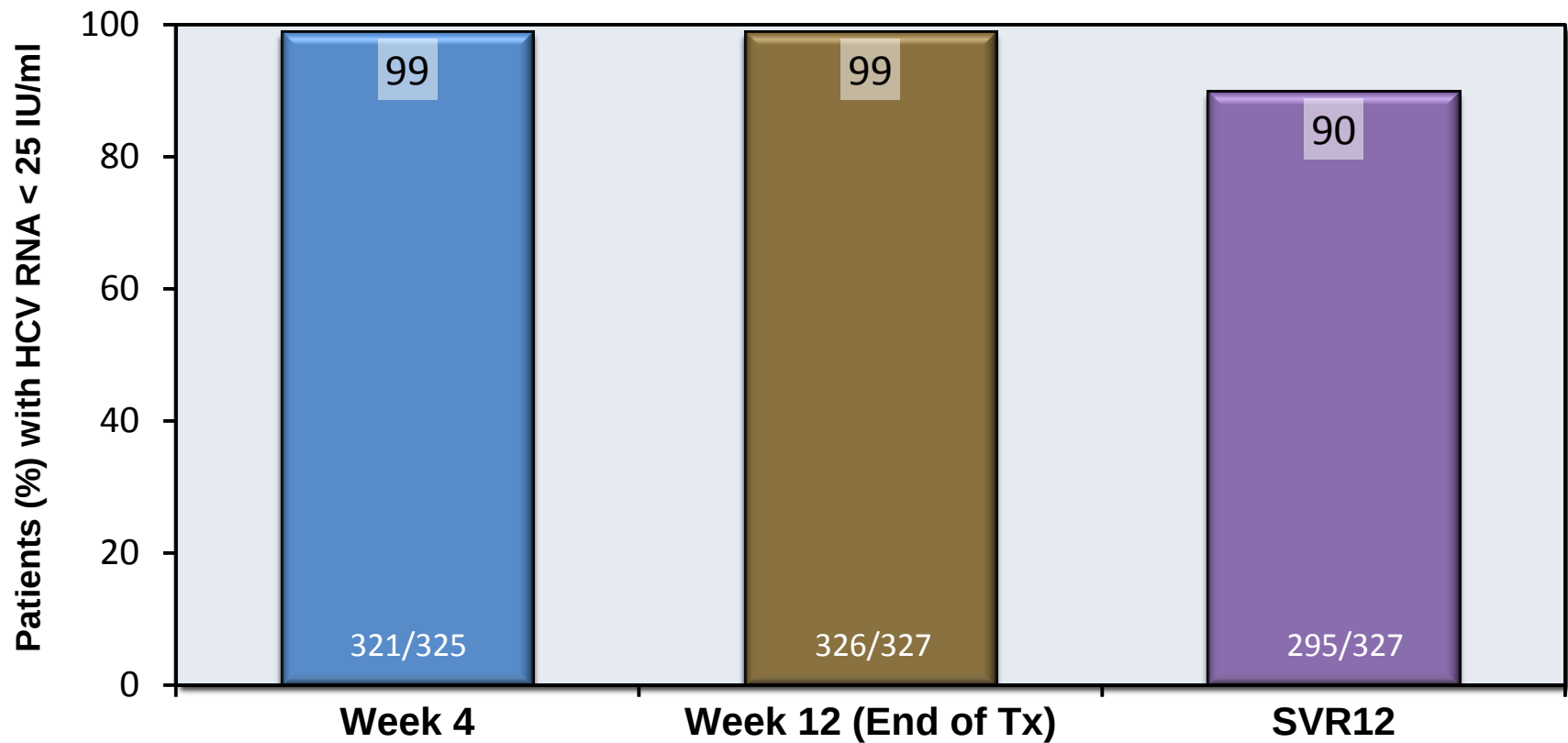
Sofosbuvir: 400 mg once daily

Peginterferon alfa-2a: 180 µg once weekly

Ribavirin (weight-based and in 2 divided doses): 1000 mg/day if < 75 kg or 1200 mg/day if ≥ 75 kg

Sofosbuvir + PEG + RBV: Treatment-Naive HCV GT 1,4,5,6 NEUTRINO Trial: Results

NEUTRINO: HCV RNA <25 IU/ml by Study Timepoint

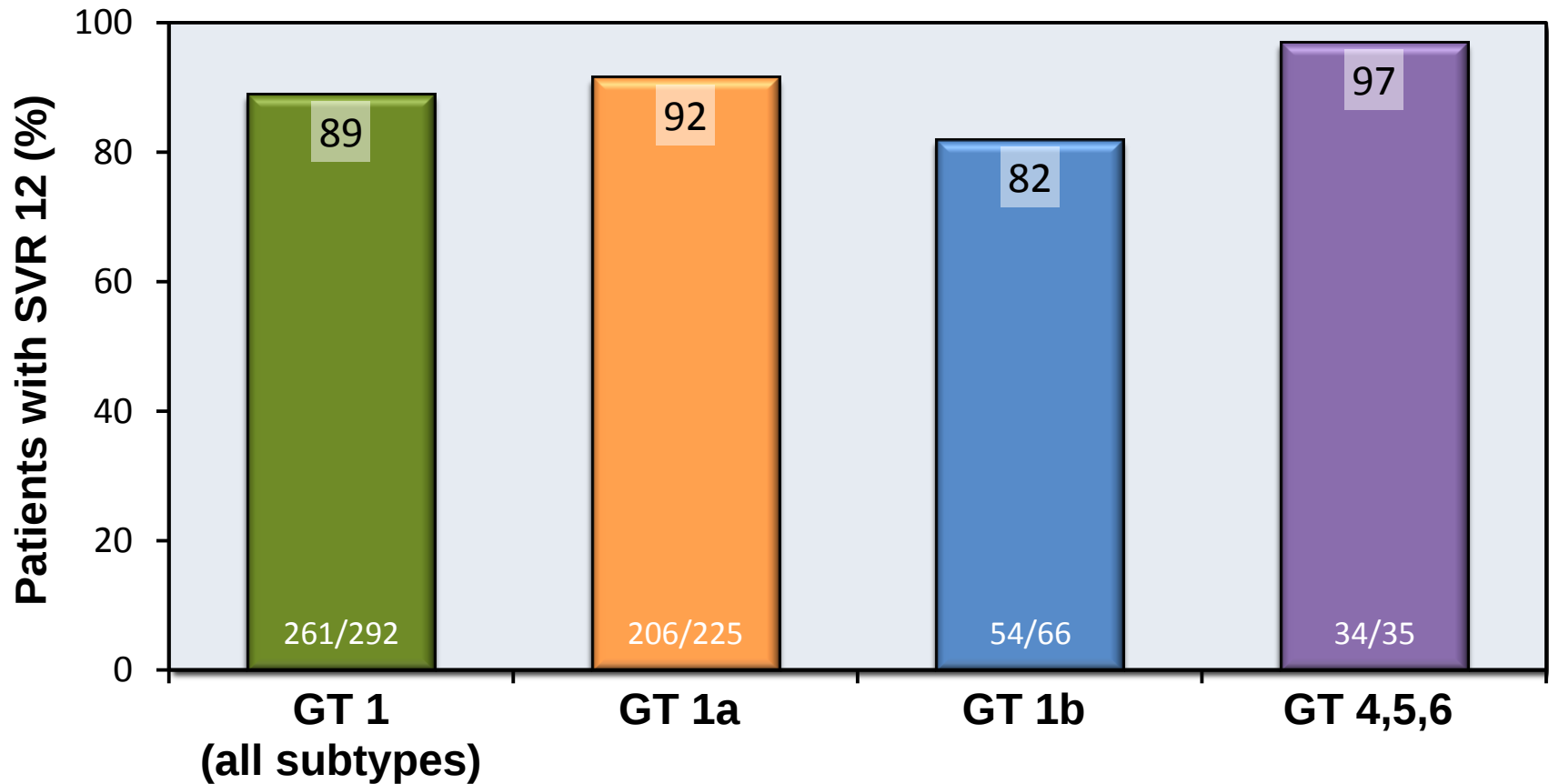


SVR = sustained virologic response

Source: Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013;368:1878-87.

Sofosbuvir + PEG + RBV: Treatment-Naive HCV GT 1,4,5,6 NEUTRINO Trial: Results

NEUTRINO: SVR 12 by Genotype

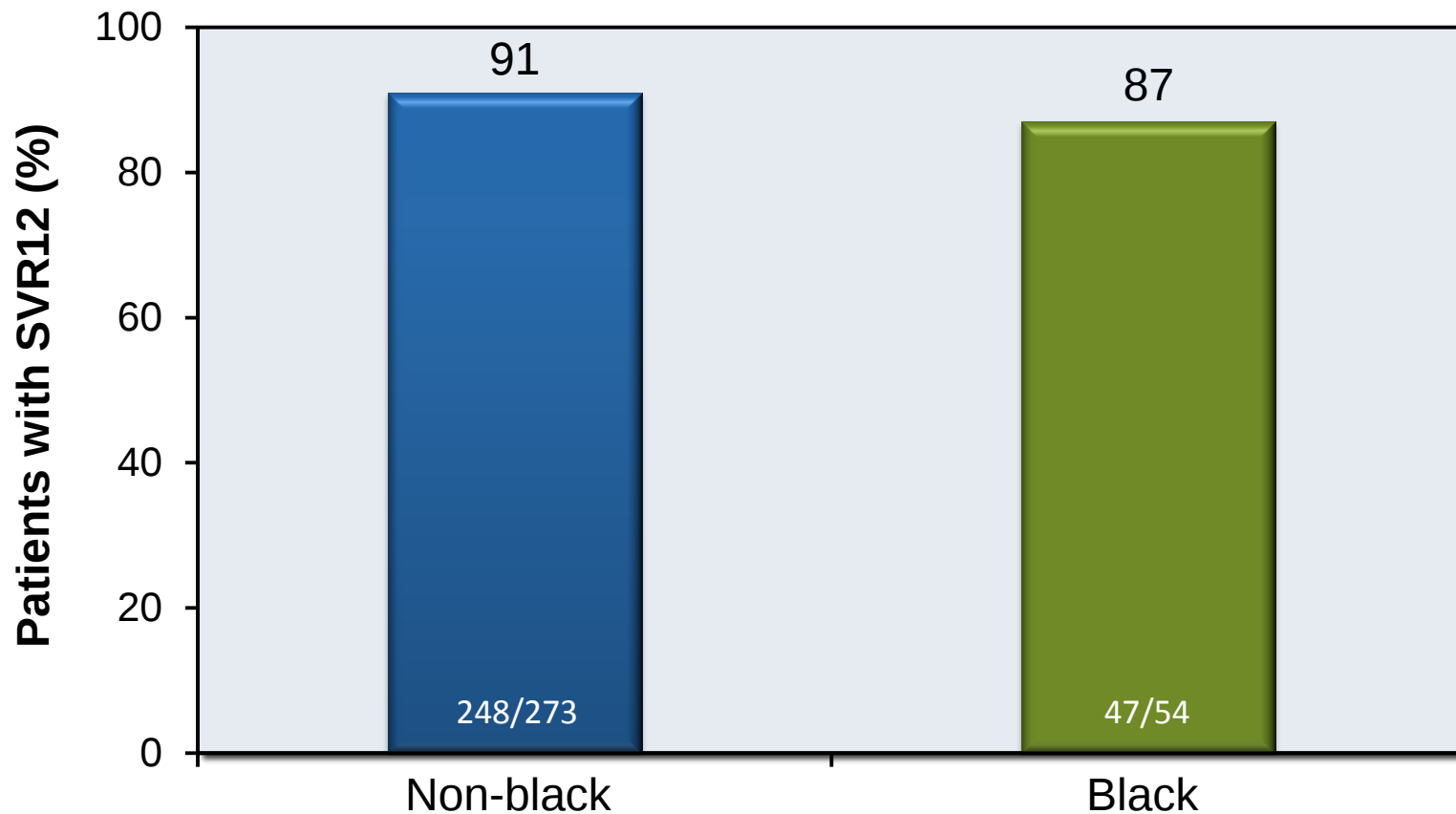


GT = genotype

Source: Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013;368:1878-87.

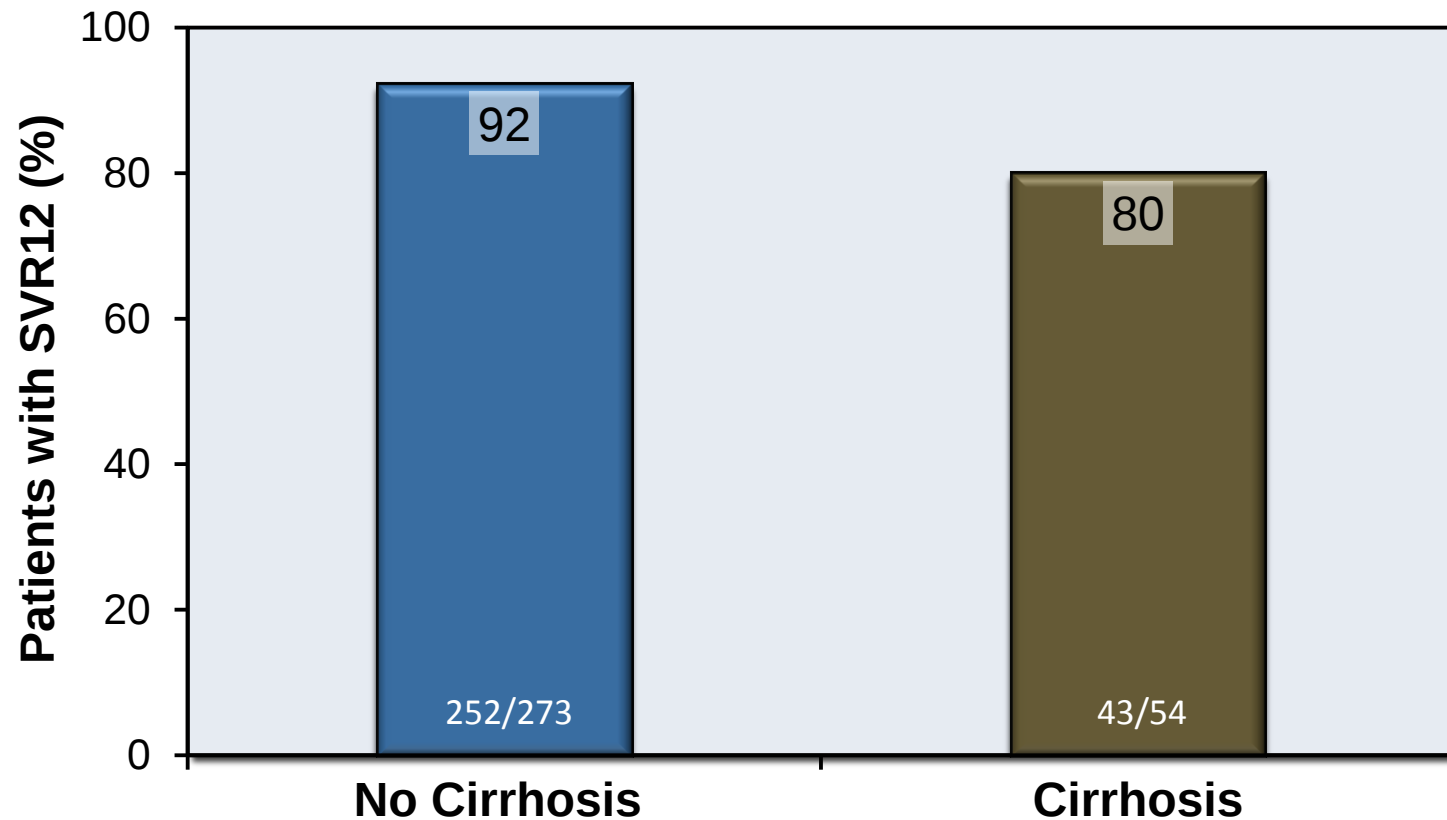
Sofosbuvir + PEG + RBV: Treatment-Naive HCV GT 1,4,5,6 NEUTRINO Trial: Results

NEUTRINO: SVR 12 by Race



Sofosbuvir + PEG + RBV: Treatment-Naive HCV GT 1,4,5,6 NEUTRINO Trial: Results

NEUTRINO: SVR 12 by Liver Disease



Sofosbuvir + PEG + RBV: Treatment-Naive HCV GT 1,4,5,6 NEUTRINO Trial: Adverse Events

Event	SOF + PEG + RBV (n=327)
Discontinuation due to adverse event	5 (2%)
Fatigue	192 (59%)
Headache	118 (36%)
Nausea	112 (34%)
Rash	59 (18%)
Hemoglobin < 10 g/dl	74 (23%)
Neutropenia	54 (17%)
Influenza-like illness	51 (16%)
Depression	31 (9.5%)
Insomnia	81 (41%)

Rates of adverse events shown in triple therapy did not exceed rates seen in dual therapy (Peg + RBV) arm of FISSION.

Source: Lawitz E, et al. *N Engl J Med.* 2013;368:1878-87.

Sofosbuvir + PEG + RBV: Treatment-Naive HCV GT 1,4,5,6 NEUTRINO Trial: Conclusions

Sonuç: Sofosbuvir, peginterferon-ribavirinle 12 haftalık tedavi, genotip 1 ya da 4 tedavi naiv hastalarda yüksek etkinliğe ve düşük yan etki profiline sahiptir.

*Note: This conclusion pertains to both the **NEUTRINO** and **FISSION** trials, which were published in tandem

Treatment Naïve (unfavorable baseline treatment characteristics)

Sofosbuvir + Ribavirin in HCV Genotype 1

NIH SPARE

Osinusi A, et al. JAMA. 2013;310:804-11.

Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment-Naïve HCV GT 1

NIH SPARE Trial: Features

NIAID/NIH Trial: Features

■ Design

- Randomize, tek merkezli, iki bölümlü, sofosbuvir+ribavirinin faz 2 çalışması
- Part 1: “hafif ve orta derecede fibrozisi olan hastalarda kilo bazlı ribavirin+sofosbuvir”
- Part 2: her evreden fibrozisi olan hastalarda düşük doz ya da kilo bazlı ribavirin+sofosbuvir

■ Dahil edilme kriteri: HCV genotip 1; naiv hasta

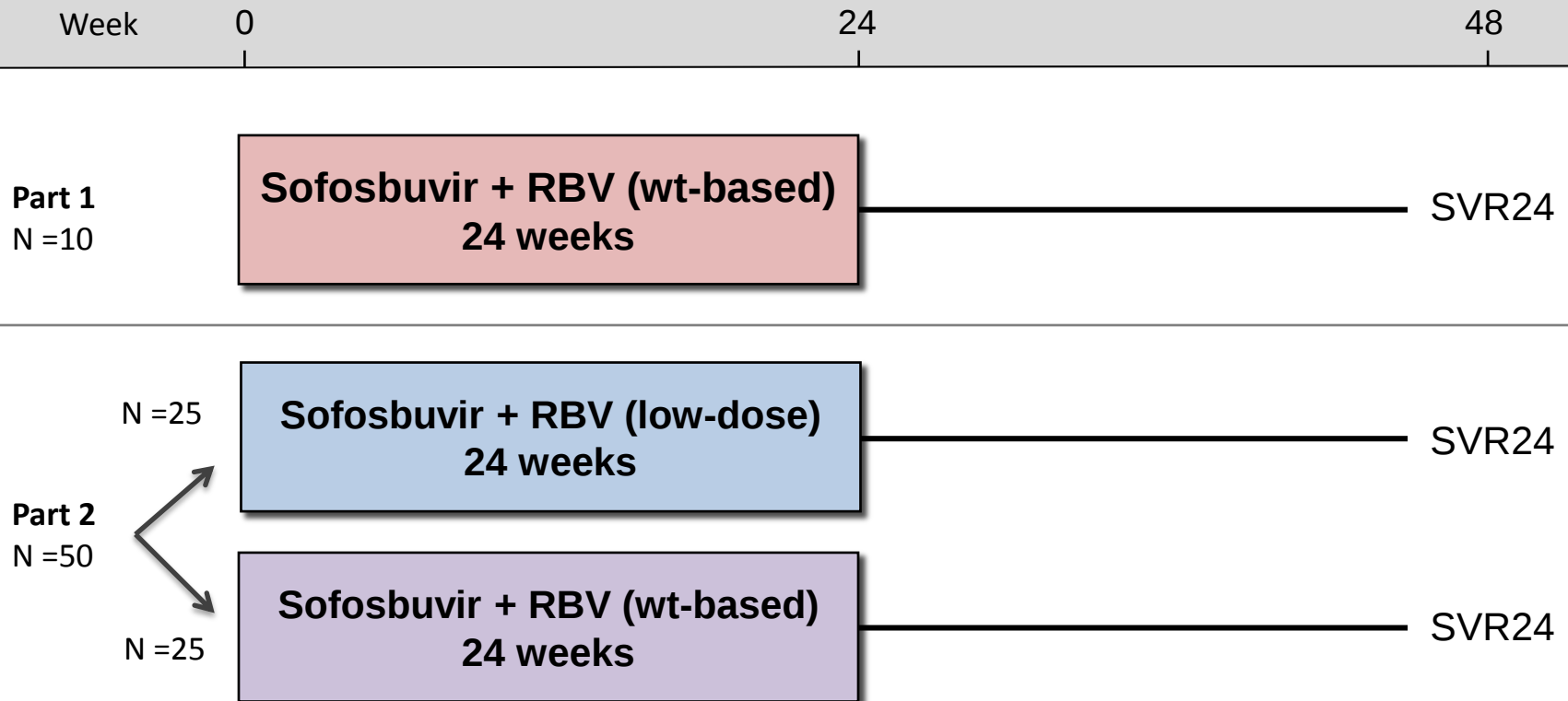
■ Hasta özellikleri

- N = 60
- HCV Genotip: 1a (%70), 1b (%30)
- IL28B Genotip: %81 non-CC
- Ort. yaş 54 (range 48-57); %62 erkek
- Irk: %83% siyah; %13% beyaz
- % 23 ileri evre fibrozis (F3-F4 Knodel skoru)

■ Tedavi süresi: 24 hafta

Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment-Naïve HCV GT 1

NIH SPARE Trial: Design



Drug Dosing

Sofosbuvir: 400 mg once daily

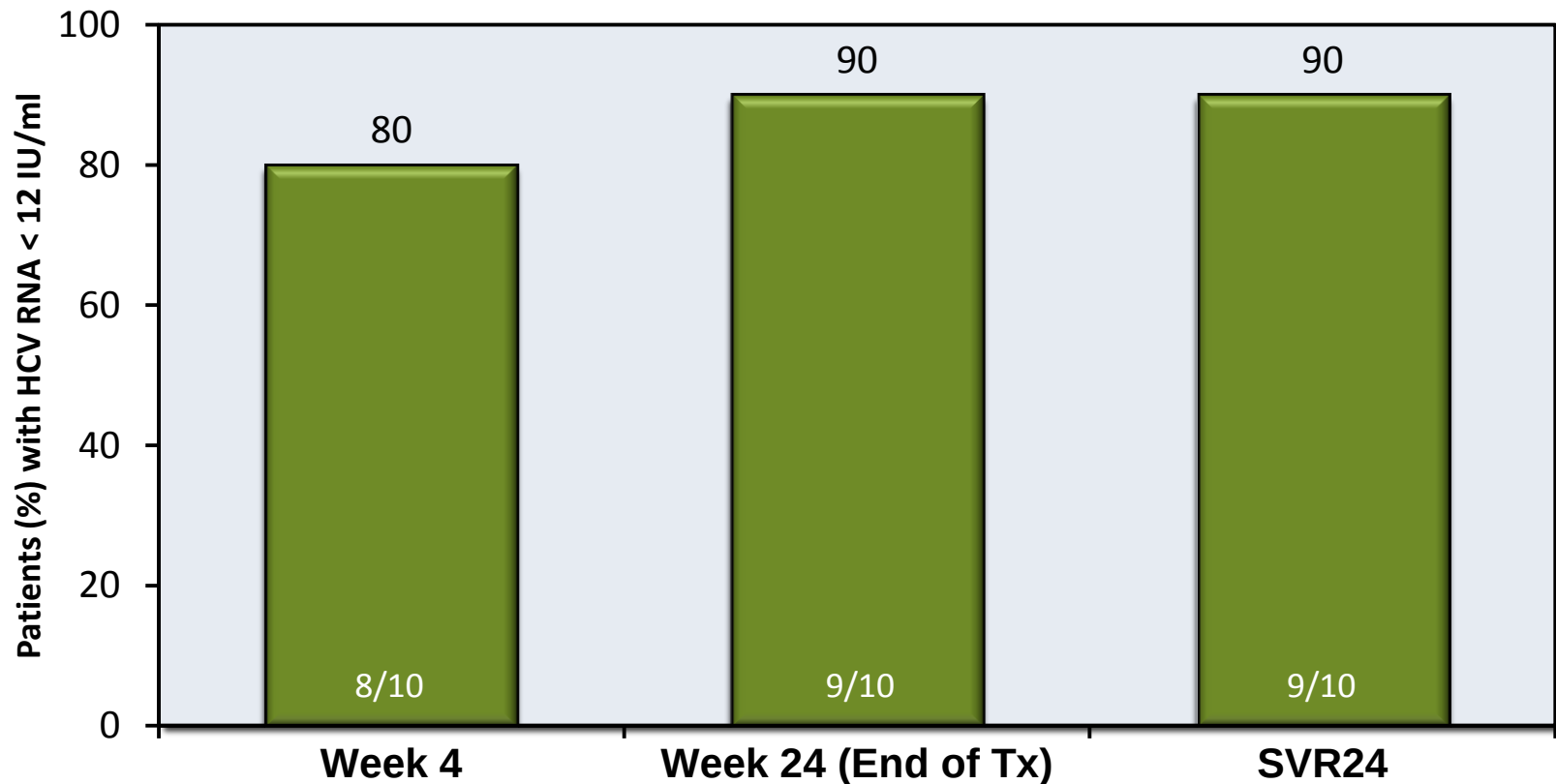
Low-dose Ribavirin (divided bid): 800 mg/day

Weight-based Ribavirin (divided bid): 1000 mg/day if < 75 kg or 1200 mg/day if ≥ 75 kg

Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment-Naïve HCV GT 1

NIH SPARE Trial: Part 1 Results

NIH SPARE Part 1: HCV <12 IU/ml by Study Timepoint



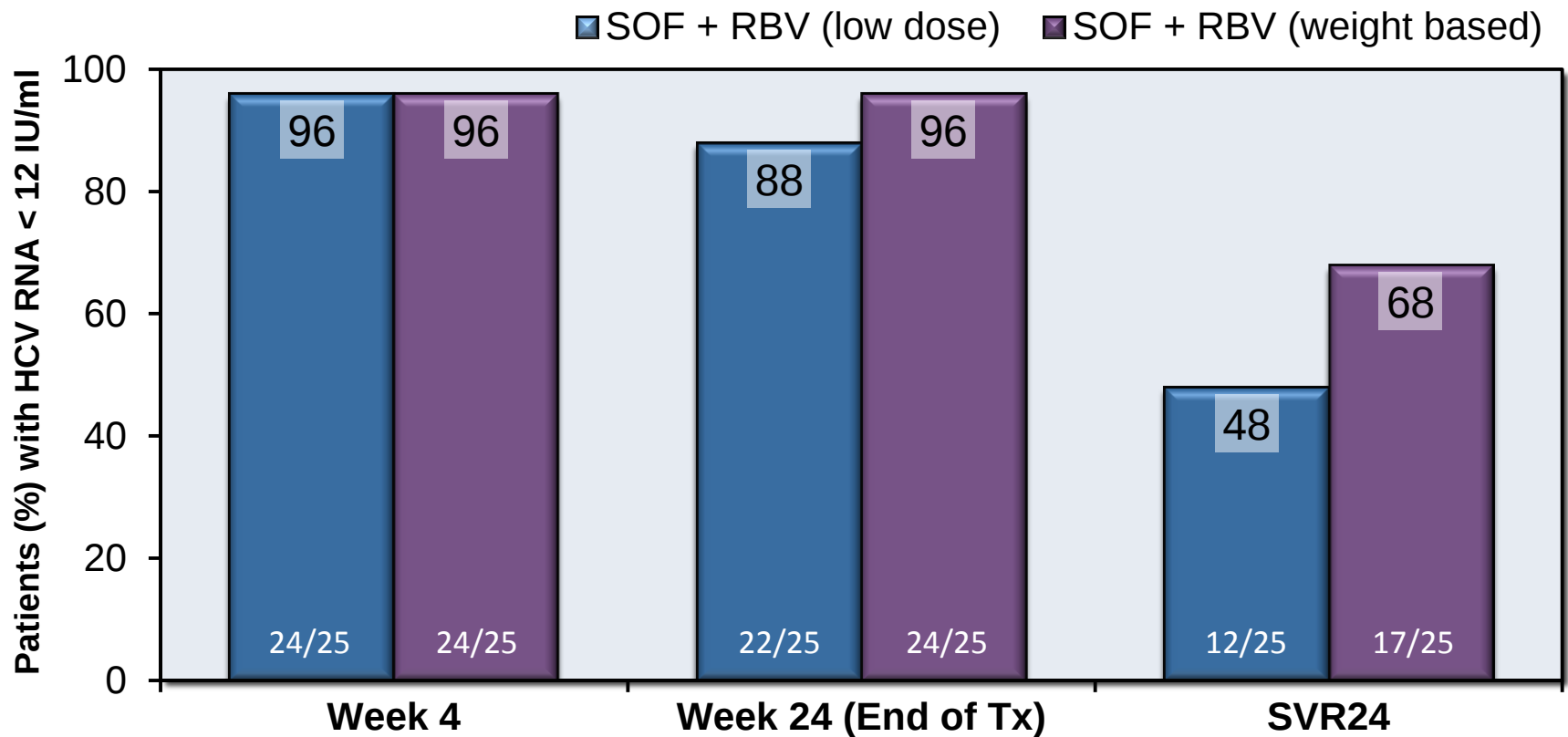
All 10 patients in Part 1 received sofosbuvir plus weight-based ribavirin

Source: Osinusi A, et al. JAMA. 2013;310:804-11.

Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment-Naïve HCV GT 1

NIH SPARE Trial: Part 2 Results

NIAID/NIH Part 2: HCV RNA <12 IU/ml by Study Timepoint



SOF = Sofosbuvir; RBV = Ribavirin

Source: Osinusi A, et al. JAMA. 2013;310:804-11.

Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment-Naïve HCV GT 1

NIH SPARE Trial: Conclusions

Sonuç: “24 haftalık sofosbuvir ve ribavirin tedavisinde KVY oranı kiloya göre ribavirin kullanıldığında %68, düşük doz ribavirin rejiminde ise %48’dir.

Treatment Experienced

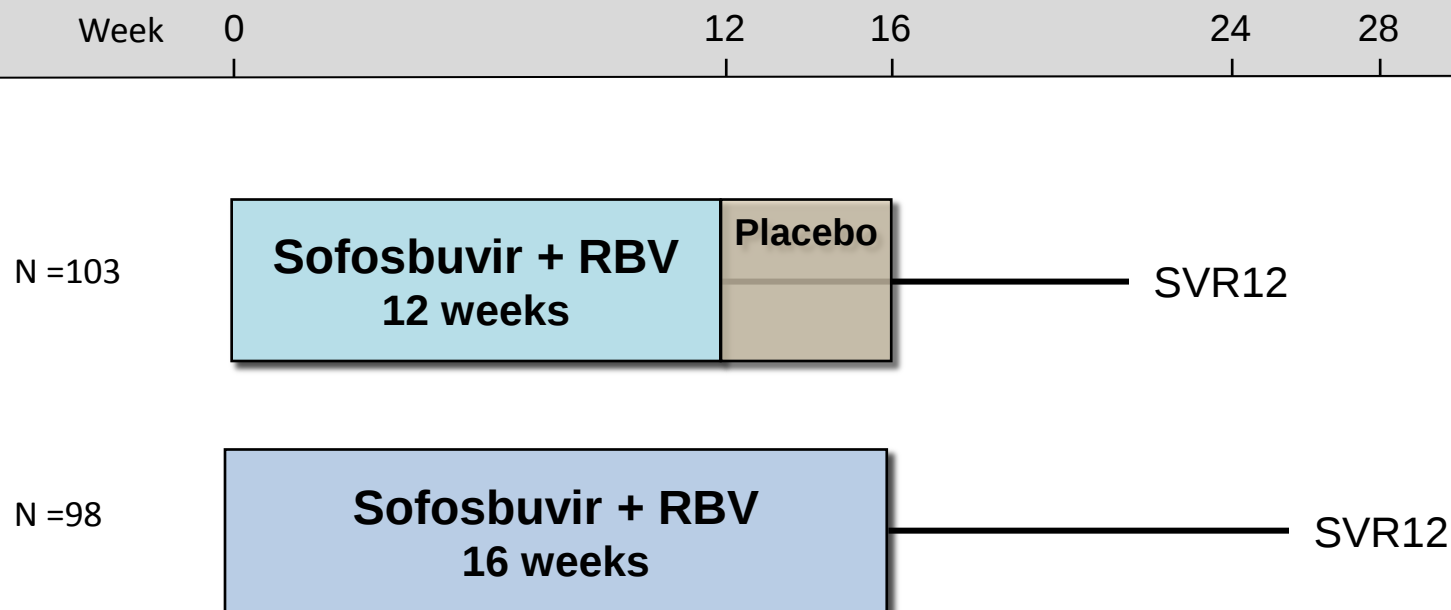
Sofosbuvir in Genotype 2 or 3 FUSION Trial

*Note: Published in NEJM in tandem with POSITRON Trial (GT 2,3 Unable to receive PEG)

Jacobson I, et al. N Engl J Med. 2013;368:1867-77.

Sofosbuvir + RBV in Treatment-Experienced HCV GT 2 or 3

FUSION Trial: Design



Drug Dosing

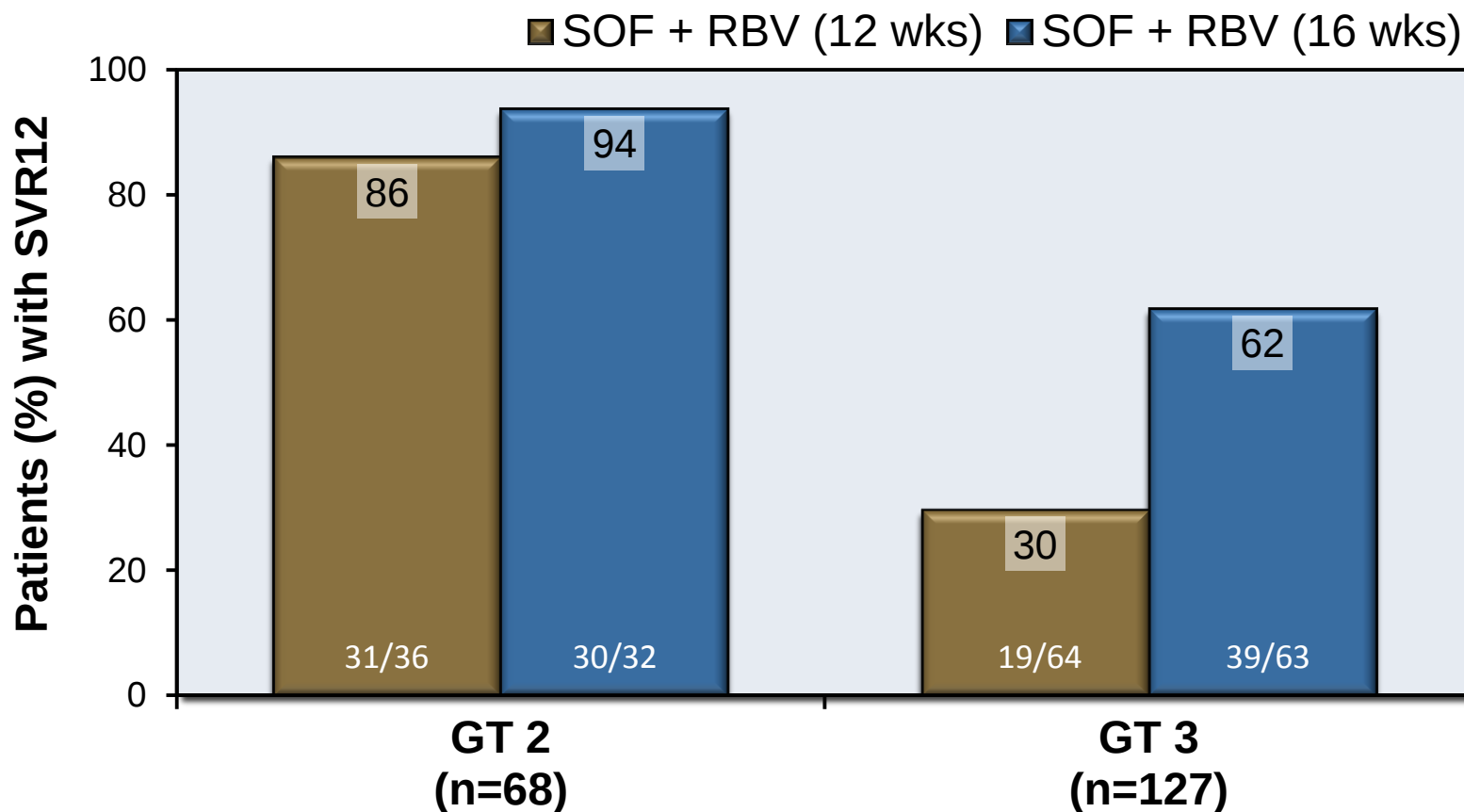
Sofosbuvir: 400 mg once daily

Weight-Based Ribavirin (in 2 divided doses): 1000 mg/day if < 75 kg or 1200 mg/day if ≥ 75 kg

Sofosbuvir + RBV in Treatment-Experienced HCV GT 2 or 3

FUSION Trial: Results

FUSION: SVR12 by Genotype and Treatment Duration



SOF = Sofosbuvir; RBV = Ribavirin

Source: Jacobson I, et al. N Engl J Med. 2013;368:1867-77.

Sofosbuvir + RBV in Treatment-Experienced HCV GT 2 or 3

FUSION Trial: Conclusions

Sonuç: “Tedavi deneyimli genotip 2 HCV hastalarında 12 hafta sofosbuvir ve ribavirin rejimi efektif bir tedavidir.

Bununla birlikte , genotip 3 ve özellikle sirotik ve interferonlu tedaviye cevapsız hastalarda tedavi süresinin 16 haftaya uzatılması faydalı olabilir.

*Note: This conclusion pertains to both the **FUSION** and **POSITRON** trials, which were published in tandem

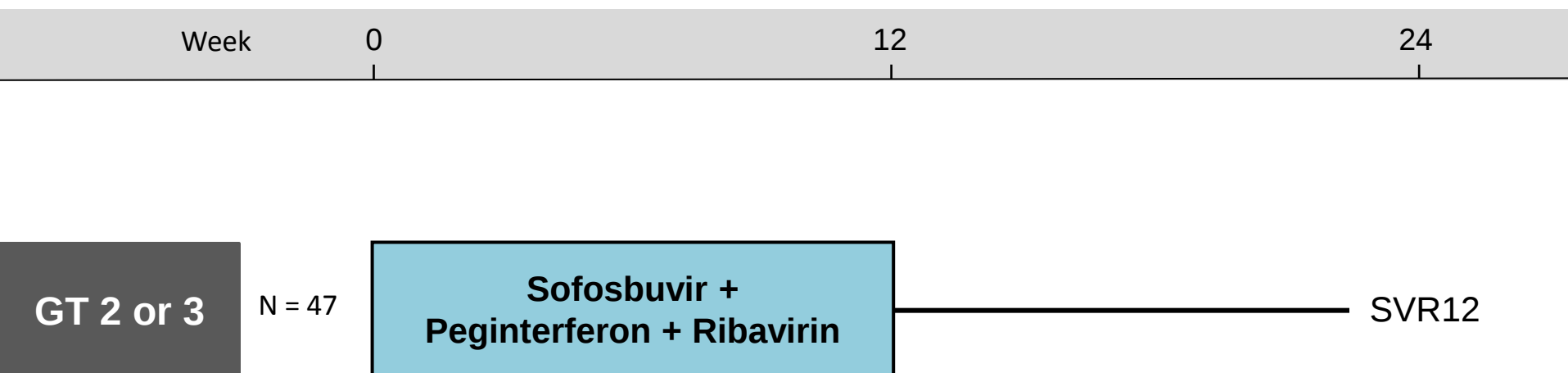
Treatment Experienced

Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirin in Genotype 2 or 3 LONESTAR-2

Lawitz E, et al. Hepatology. 2014 Oct 16. [Epub ahead of print].

Sofosbuvir + PEG + RBV in Treatment-Experienced HCV GT 2 or 3

LONESTAR-2 Trial: Design



Drug Dosing

Sofosbuvir: 400 mg once daily

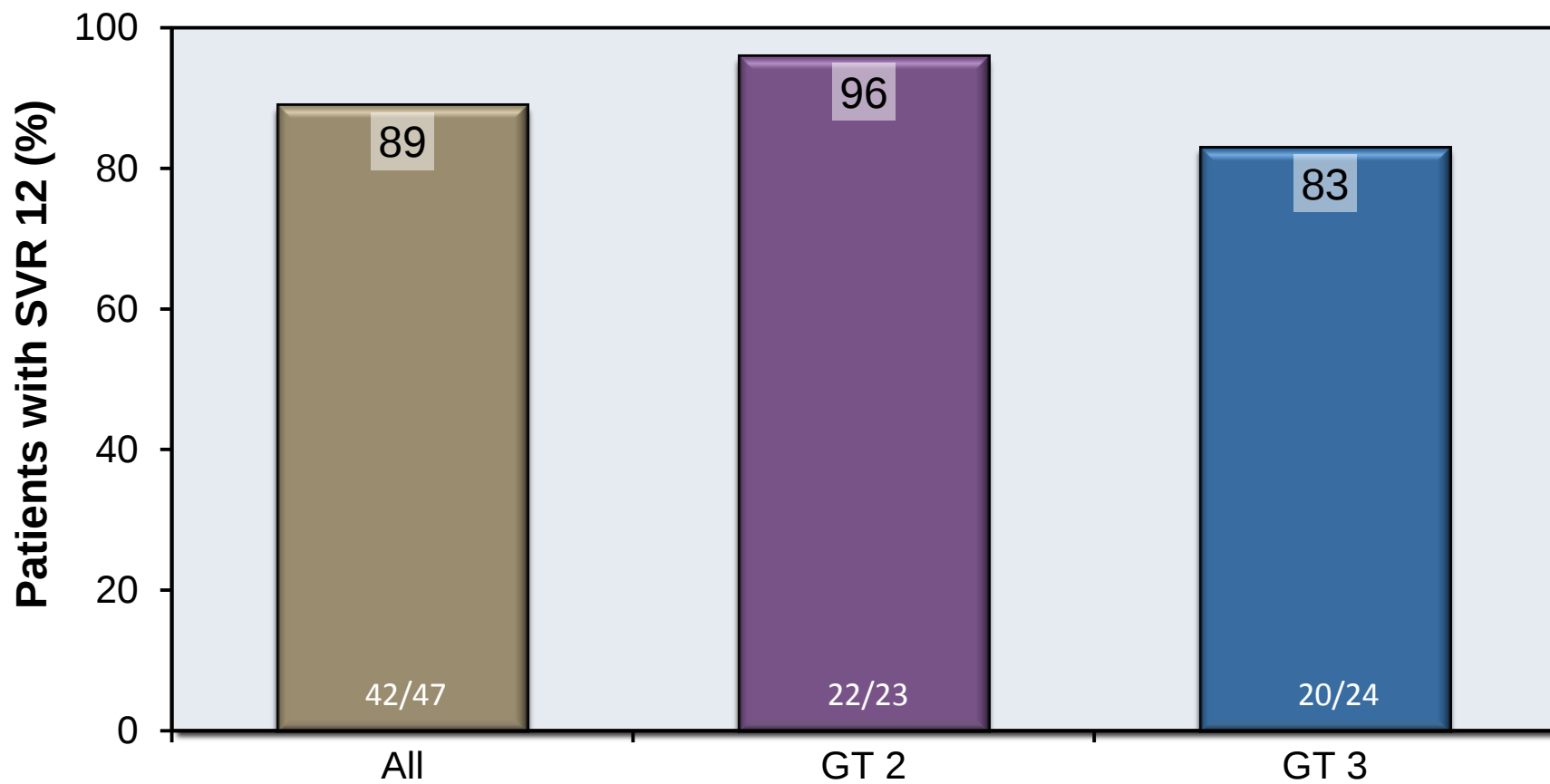
Peginterferon alfa-2a: 180 µg once weekly

Ribavirin (weight-based and in 2 divided doses): 1000 mg/day if < 75 kg or 1200 mg/day if ≥ 75 kg

Sofosbuvir + PEG + RBV in Treatment-Experienced HCV GT 2 or 3

LONESTAR-2 Trial: Results

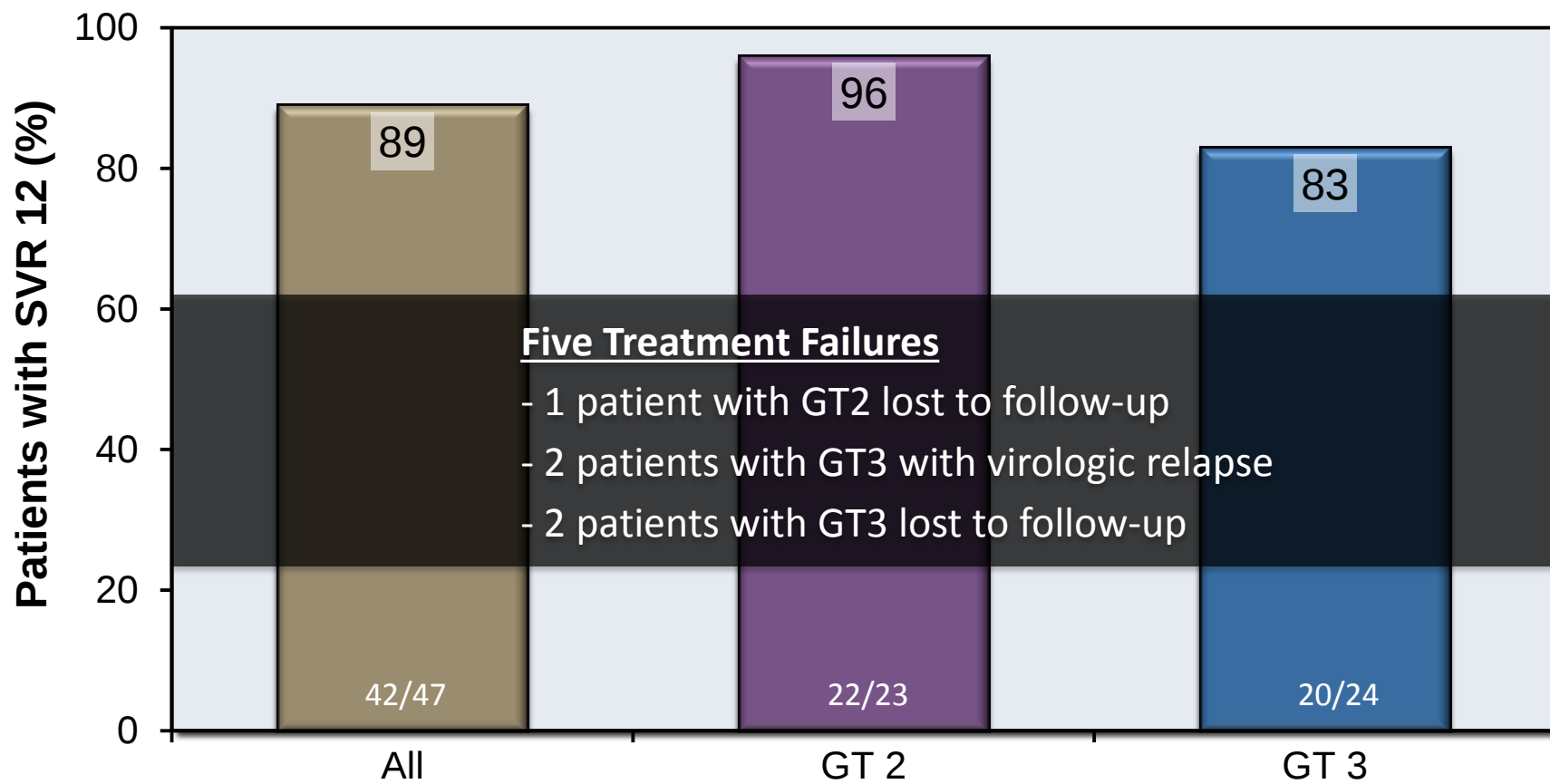
SVR12 in Treatment-Experienced by HCV Genotype



Sofosbuvir + PEG + RBV in Treatment-Experienced HCV GT 2 or 3

LONESTAR-2 Trial: Results

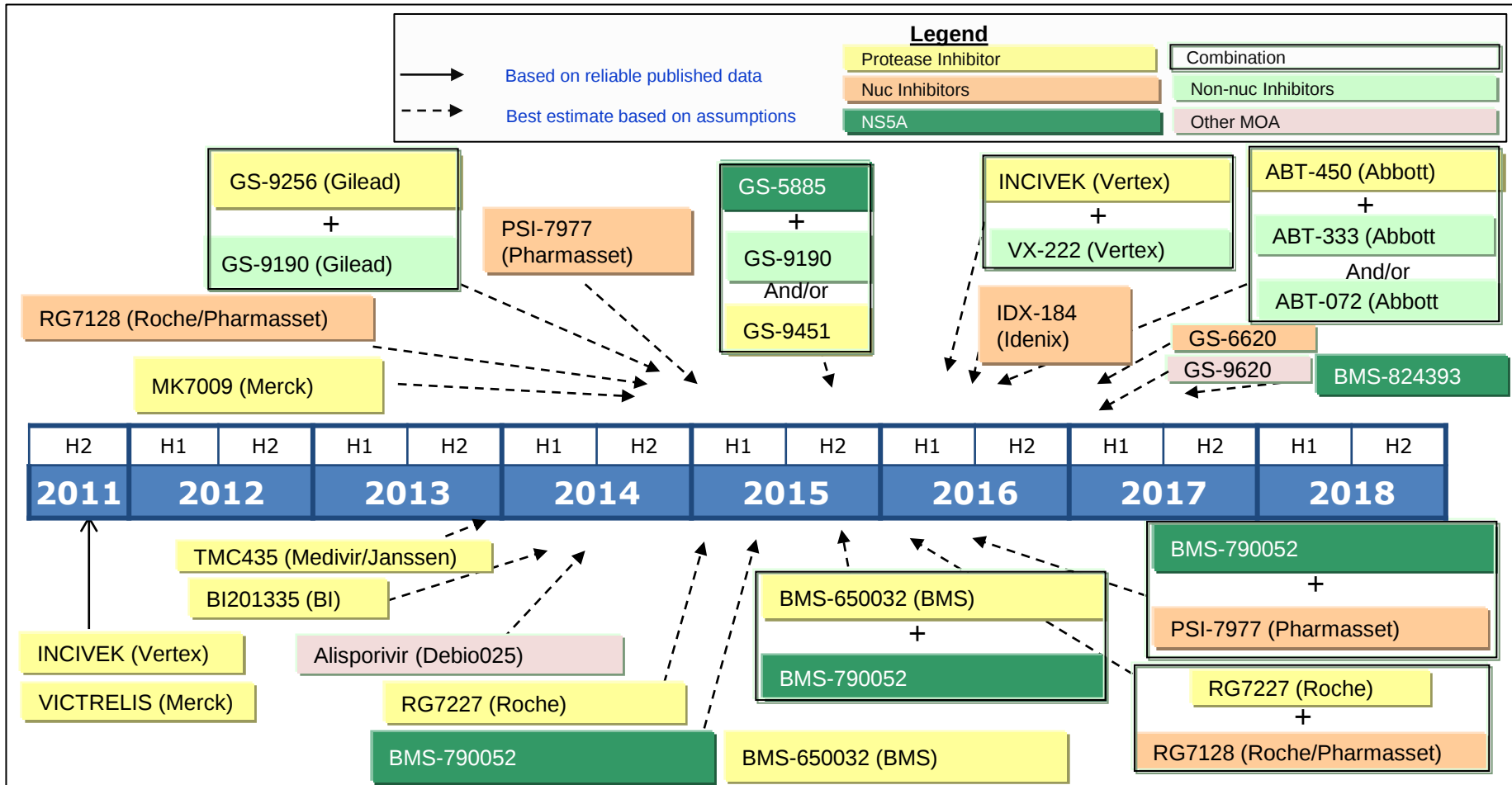
SVR12 in Treatment-Experienced by HCV Genotype



Sofosbuvir + PEG + RBV in Treatment-Experienced HCV GT 2 or 3 LONESTAR-2 Trial: Conclusion

Sonuç: “Genotip 2 ve 3 tedavi deneyimli hastalarda 12 hafta sofosbuvir+peginterferon+ribavirin tedavisi sirozdan bağımsız olarak yüksek KVV sağlamaktadır ve güvenlidir.”

HCV Gelecek Ürünler*



Sources: Frost & Sullivan



SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER