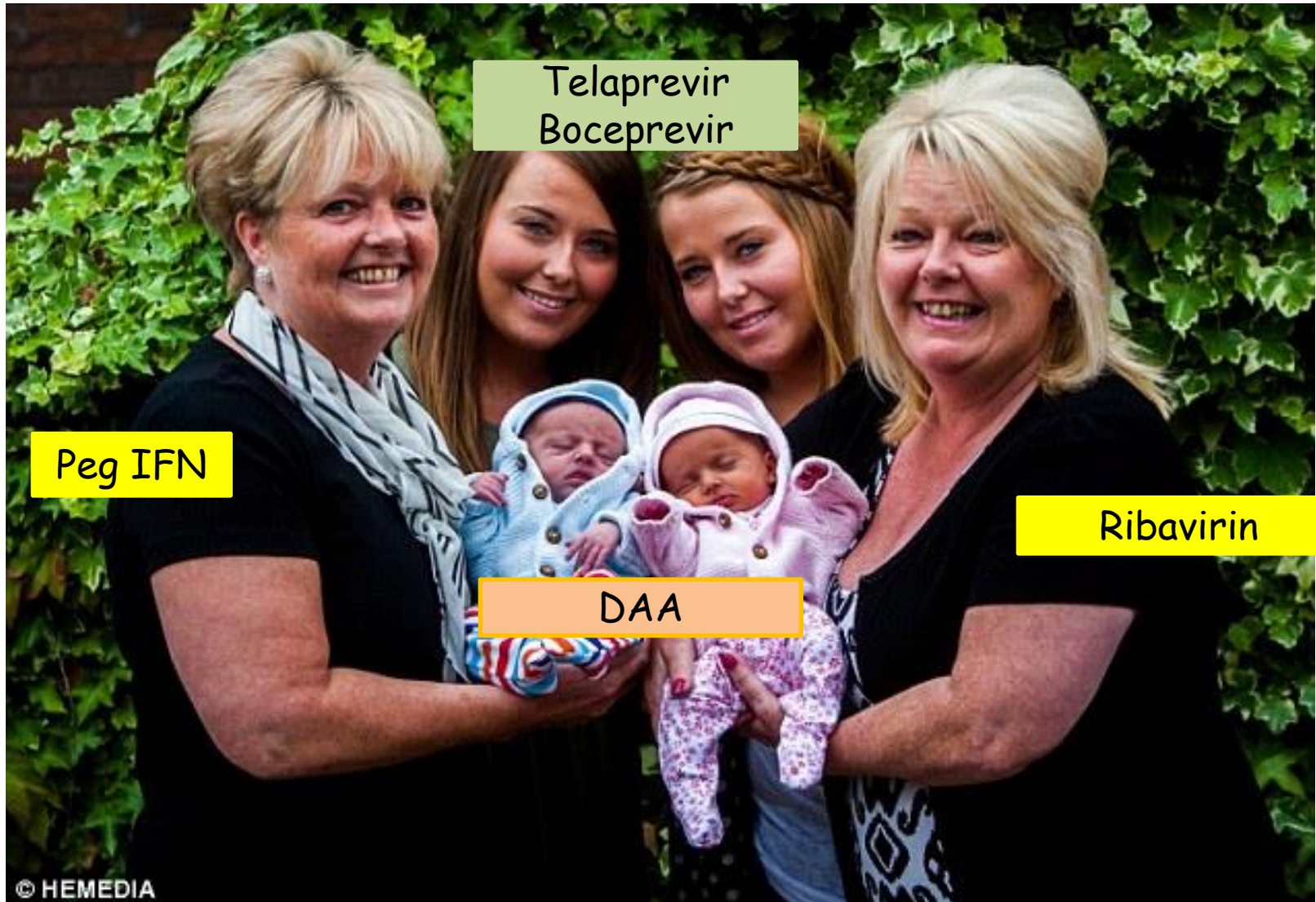




Dünyadaki Güncel Deneyimlerin Aktarımı II

Dr Onur Ural
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Konya

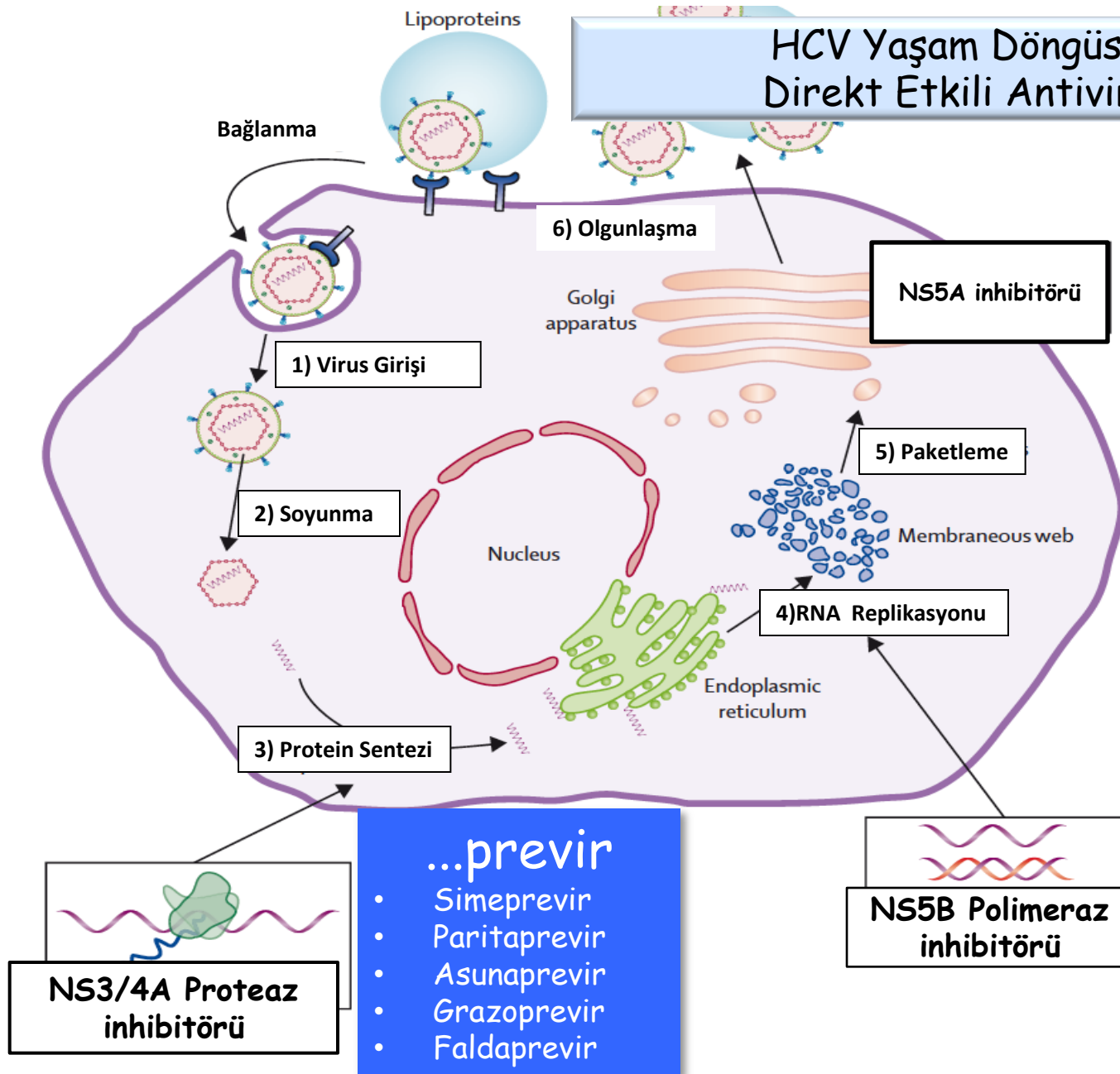
Kronik hepatit C tedavisi



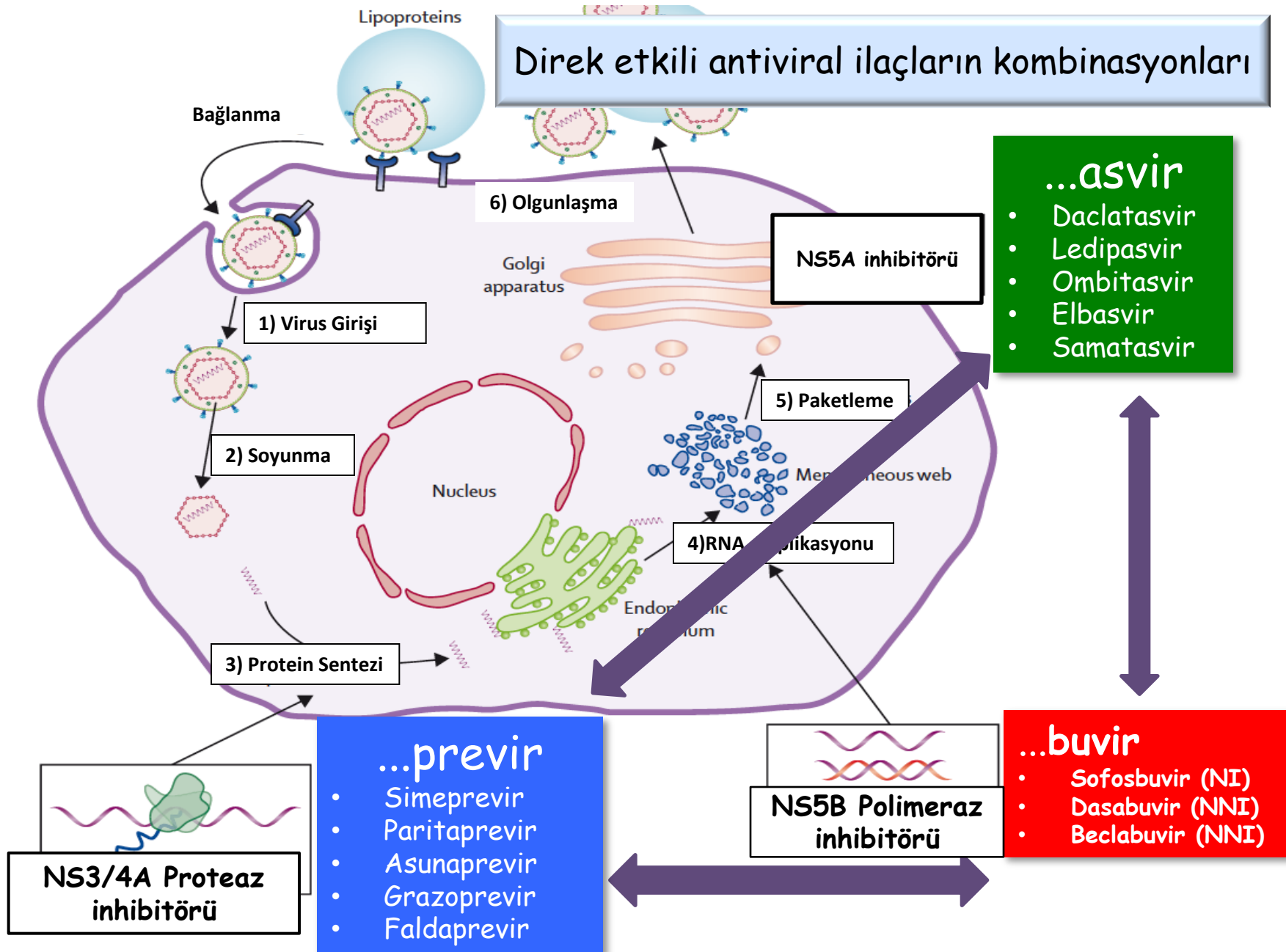
SUNUM PLANI

- Grazoprevir + Elbasvir ± Ribavirin kombinasyonu
- Grazoprevir + Elbasvir + Sofosbuvir Kombinasyonu

HCV Yaşam Döngüsünde Direkt Etkili Antiviraller



Direk etkili antiviral ilaçların kombinasyonları



Kronik Hepatit C'li Genotip 1 veya 4 ile İnfekte Hastaların tedavisinde Grazoprevir + Elbasvir $\pm$ Ribavirin kombinasyonu etkili mi?

Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE

Maria Buti,¹ Stuart C. Gordon,² Eli Zuckerman,³ Eric Lawitz,⁴ Jose L. Calleja,⁵ Harald Hofer,⁶ Christopher Gilbert,⁷ John Palcra,⁷ Anita Y. M. Howe,⁷ Mark J. DiNubile,⁷ Michael N. Robertson,⁷ Janice Wahl,⁷ Eliav Barr,⁷ and Xavier Forns⁸
¹Hospital Universitario Valle Hebrón and Cibersalud, Barcelona, Spain; ²Henry Ford Health System, Detroit, Michigan; ³Carmel Medical Center, Haifa, Israel; ⁴Texas Liver Institute, University of Texas Health Science Center, San Antonio; ⁵Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, Spain; ⁶Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Austria; ⁷Merck and Co, Inc, Kenilworth, New Jersey; and ⁸Liver Unit, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Barcelona, Spain

- Tedavi deneyimli (Peginterferon/Ribavirin/Telaprevir-boceprevir-simeprevir)
79 olgu

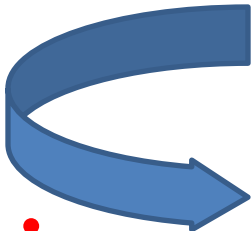
Grazoprevir (100mg/gün)
+
Elbasvir (50mg/gün)
+
Ribavirin kiloya ayarlı dozda

12 hafta

Tedavi sonu 24.hafta KVV %96.2 (76/79)

- Genotip-1 olgularda (28/30) KVV %93.3
- Virolojik olarak tedavi başarısız (63/66) KVV %95.5
- Tedavi başlangıcında NS3 ve/veya NS5 dirençli varyantı olan olgularda (33/36) KVV %91.7
- Kompanse sirozlu olgularda (32/34) KVV %94.1





Tedavi sonu KVV %98.7 (78/79)
24 hafta sonu KVV %96.2 (76/79)

- **Relaps olan 3 olgu dikkate alındığında**
 - Relaps görülen 3 olguda baseline NS3 dirençli varyant %100 (3/3)
 - NS3-A156T
 - Relaps görülen 3 olguda baseline NS5A dirençli varyant %67 (2/3)
 - NS5A -Y93H
- Dirençli varyantlar:
 - NS3-A156T : 4.-8. haftalarda çıktı tedavi sonunda yok
 - NS5A -Y93H: 4.-8. haftalarda çıktı tedavi sonunda var
 - NS3-Q80K,D168N,R155T,V36L,T54S baseline ve tedavi sonu pozitif
 - NS5A- H58D, L31M baseline ve tedavi sonu pozitif

Relaps gelişen 3 olguda dirençli varyantların değerlendirilmesi

Virologic Failures			Study Week				
Cirrhosis Status and Type of Failure on Prior PI Treatment	Infecting Sub-genotype and Type of Study Failure	HCV Parameters	Baseline (Day 0)	Week 4 Follow-up	Week 8 Follow-up	Week 12 Follow-up	Week 24 Follow-up
Patient 1: Noncirrhotic/relapsed after PR + BOC	GT-1a Relapse	HCV RNA, IU/mL	273 018	265 373	459 993	176 437	289 094
		NS3 variants with $\leq 5\times$ GZR resistance	Q80K, D168N	Q80K, D168N	Q80K, D168N	Q80K, D168N	Q80K, D168N
		NS3 variants with $> 5\times$ GZR resistance	R155T	R155T, A156A/T	R155T	R155T	R155T
		NS5A variants with $\leq 5\times$ EBR resistance	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
		NS5A variants with $> 5\times$ EBR resistance	⊖	M28T, Q30H, Y93H	M28T, Q30H, Y93H	M28T, Q30H, Y93H	M28T, Q30H, Y93H
Patient 2: Cirrhotic/broke through PR + TLP after TLP stopped ^a	GT-1a Relapse	HCV RNA, IU/mL	1 756 431	434 344	1 179 252 ^b	Lost to follow-up after the virologic failure confirmation visit at week 6	
		NS3 variants with $\leq 5\times$ GZR resistance	V36L, R155K	V36L, R155K, D168N	V36L, R155K, D168N ^b		
		NS3 variants with $> 5\times$ GZR resistance	⊖	A156T	A156T ^c		
		NS5A variants with $\leq 5\times$ EBR resistance	⊖	⊖	⊖		
		NS5A variants with $> 5\times$ EBR resistance	H58D	Q30R, H58D	Q30R, H58D ^b		
Patient 3: Cirrhotic/broke through PR + TLP after TLP stopped	GT-1b Relapse	HCV RNA, IU/mL	1 793 936	TND	10 554	171 395	530 872
		NS3 variants with $\leq 5\times$ GZR resistance	T54S	ND	T54S	T54S	T54S
		NS3 variants with $> 5\times$ GZR resistance	⊖	ND	A156T/A	⊖	⊖
		NS5A variants with $\leq 5\times$ EBR resistance	⊖	ND	⊖	⊖	⊖
		NS5A variants with $> 5\times$ EBR resistance	L31M	ND	L31M, Y93H	L31M, Y93H	L31M, Y93H

- Relaps olgularında HCV-RNA'nın tespit edilecek düzeylerin altında kaldığı fakat çoğalmaya devam ettiği vurgulanmış.
- **NS3 ve/veya NS5A dirençli varyantların** Grazoprevir + Elbasvir tedavisindeki etkisini tanımlamak için zamana ihtiyaç var

Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial



Eric Lawitz, Edward Gane, Brian Pearlman, Edward Tam, Wayne Ghesquiere, Dominique Guyader, Laurent Alric, Jean-Pierre Bronowicki, Laura Lester, William Sievert, Reem Ghalib, Luis Balart, Fredrik Sund, Martin Lagging, Frank Dutko, Melissa Shaughnessy, Peggy Hwang, Anita Y M Howe, Janice Wahl, Michael Robertson, Eliav Barr, Barbara Haber

Summary

Background There is a high medical need for an interferon-free, all-oral, short-duration therapy for hepatitis C virus *Lancet* 2015; 385: 1075–86

- Tedavi deneyimsiz siroz ve tedaviye yanıtızsız siroz/non-sirotik 253 olguya;
- Grazoprevir (100mg/gün) + elbasvir (50mg/gün) ribavirinli veya ribavirinsiz kombinasyonu 12 veya 18 hafta tedavi verilmiş.

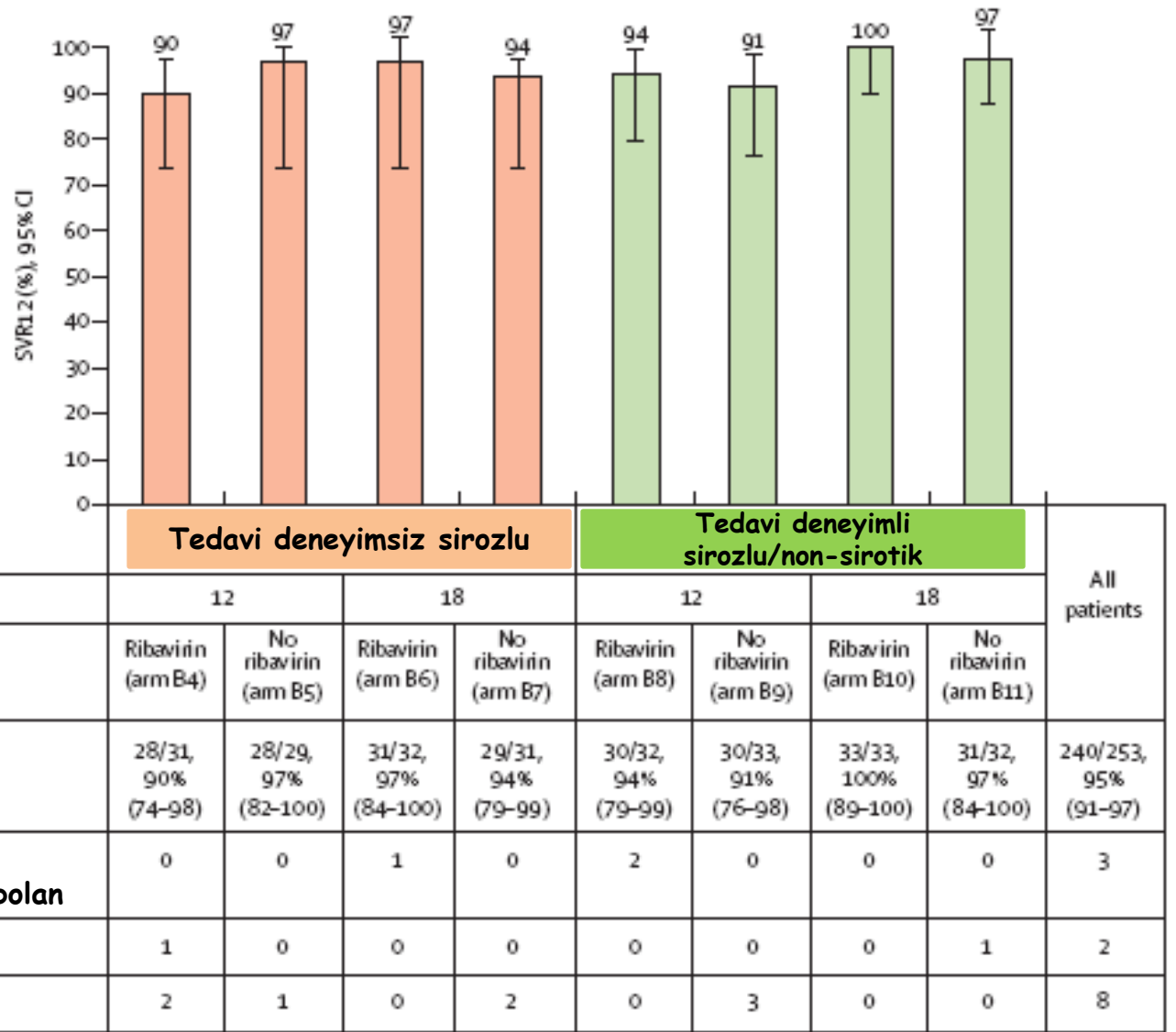


Figure 3 12 haftalık takipten sonra KVV oranları

- Grazoprevir (100mg/gün)+ elbasvir (50mg/gün) kombinasyonu,
 - Hem ribavirinli hem de **ribavirinsiz rejimlerde**,
 - Hem **12 haftalık** hem de 18 haftalık tedavi sürelerinde,
 - Hem tedavi almamış sirozlu olgularda hem de **tedaviye yanıtızsız sirozlu/non-sirotik olgularda** yüksek oranda etkili olduğu bildirilmiş.

Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial

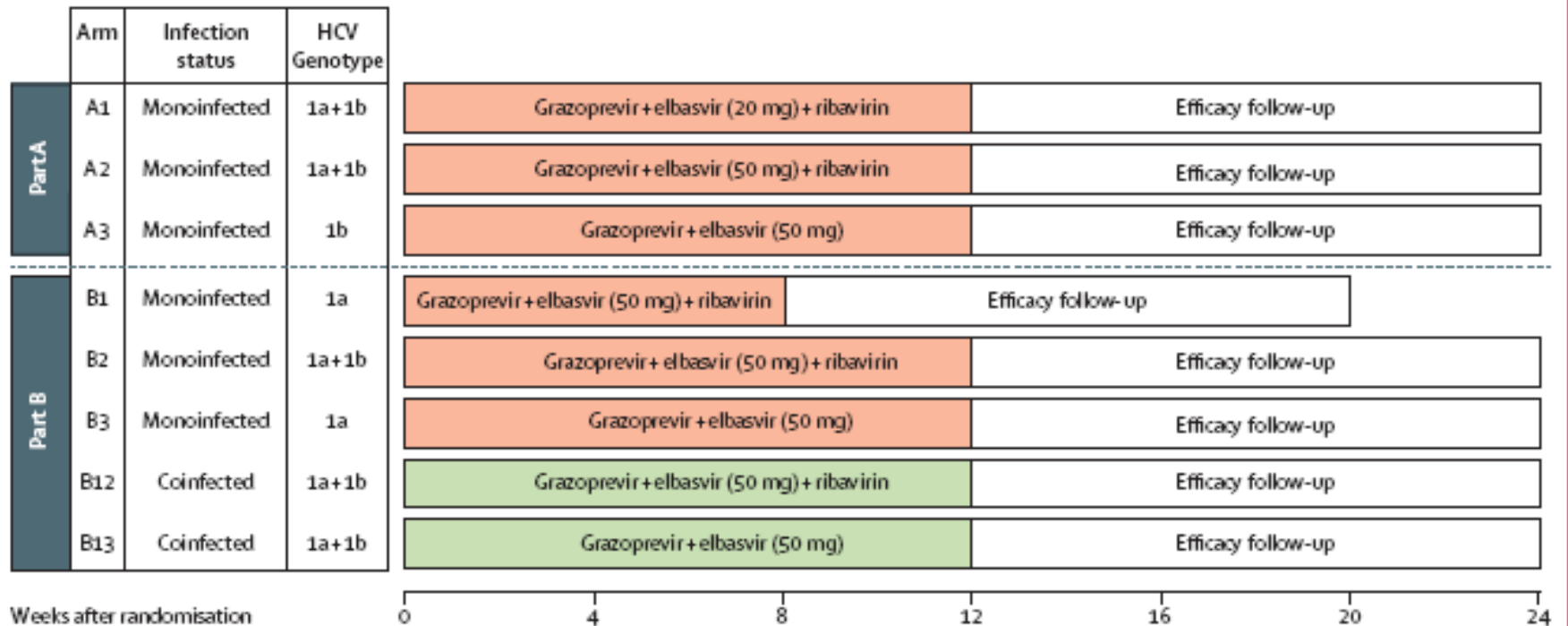


Mark Sulkowski, Christophe Hezode, Jan Gerstoft, John M Vierling, Josep Mallolas, Stanislas Pol, Marcelo Kugelmas, Abel Murillo, Nina Weis, Ronald Nahass, Oren Shibolet, Lawrence Serfaty, Marc Bourliere, Edwin DeJesus, Eli Zuckerman, Frank Dutko, Melissa Shaughnessy, Peggy Hwang, Anita Y M Howe, Janice Wahl, Michael Robertson, Eliav Barr, Barbara Haber

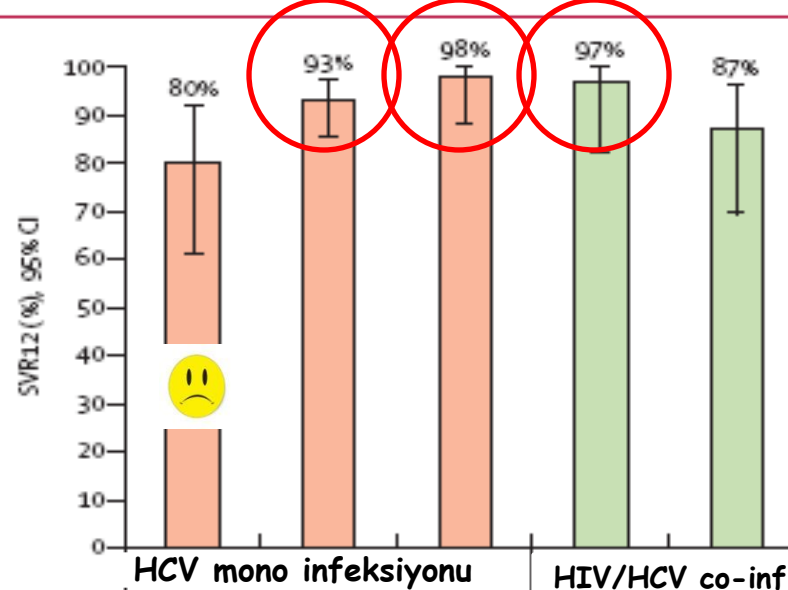
Summary

Background Both hepatitis C virus (HCV) mono-infected and HIV/HCV co-infected patients are in need of safe, *Lancet* 2015; 385: 1087-97

- HCV mono enfeksiyonlu genotip-1 ve HCV-HIV koenfeksiyonlu 218 olgu
- Grazoprevir (100mg/gün) + elbasvir (50mg/gün) ribavirinli veya ribavirinsiz kombinasyonlarla 8 veya 12 hafta tedavi verilmiş.

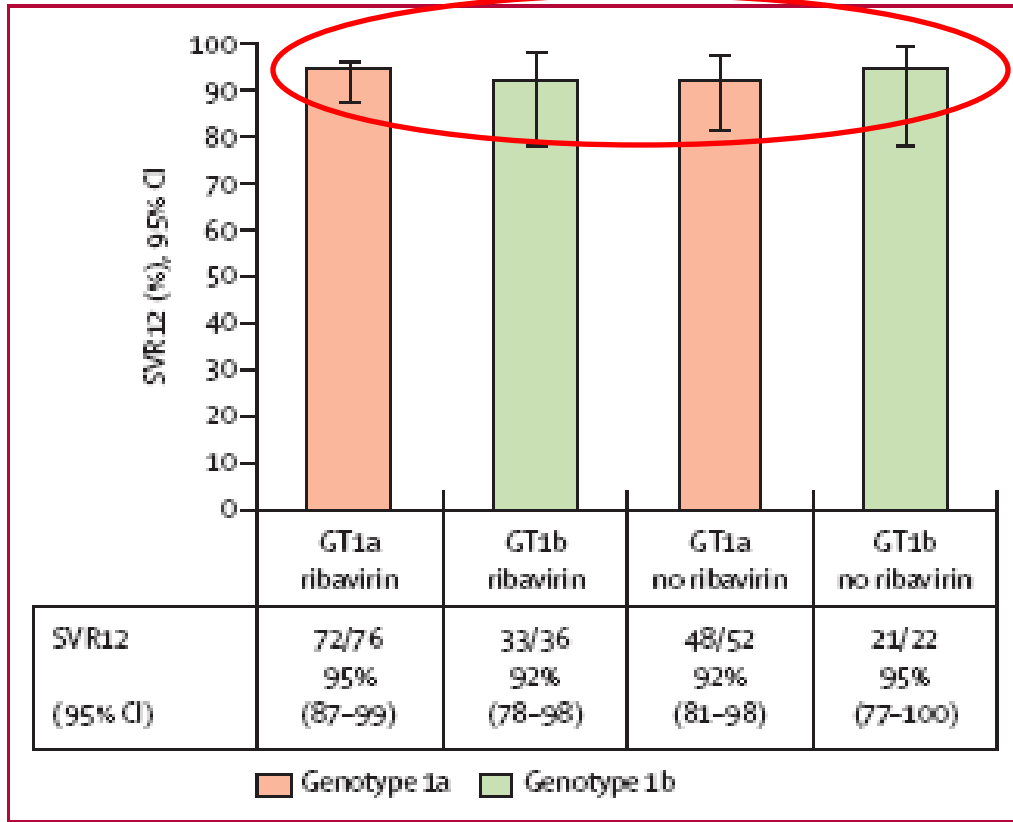


Tedavi grupları



Tedavi süresi (hafta)	8	12	12	12	12
Ribavirin	Ribavirin (arm B1)	Ribavirin (arms A1, A2, B2)	No ribavirin (arms A3, B3)	Ribavirin (arm B12)	No ribavirin (arm B13)
KVY 12	24/30, 80% (61-92)	79/85, 93% (85-97)	43/44, 98% (88-100)	28/29, 97% (82-100)	26/30, 87% (69-96)
Virolojik başarısızlık dışı nedenlerle takipten çıkan-kaybolan	1	3	0	0	2
Virolojik alevlenme	0	1*	0	0	2
Virolojik relaps	5	2†	1	1	0

Grazoprevir + elbasvir tedavisi sonrası KVY 12 hafta sonuçları



HCV genotiplerinde 12 hafta tedavi sonucu KVV 12 oranları

Sirozu olmayan HCV/HIV ko-enfeksiyonlu olgularda ve naif HCV mono enfeksiyonlu genotip-1 olgularında;

- Grazoprevir (100mg/gün) + elbasvir (50mg/gün) kombinasyonu, ribavirinli/ **ribavirinsiz rejimlerinde 12 hafta süreyle kullanılması %93-98 KVV oluşturmaktadır.**

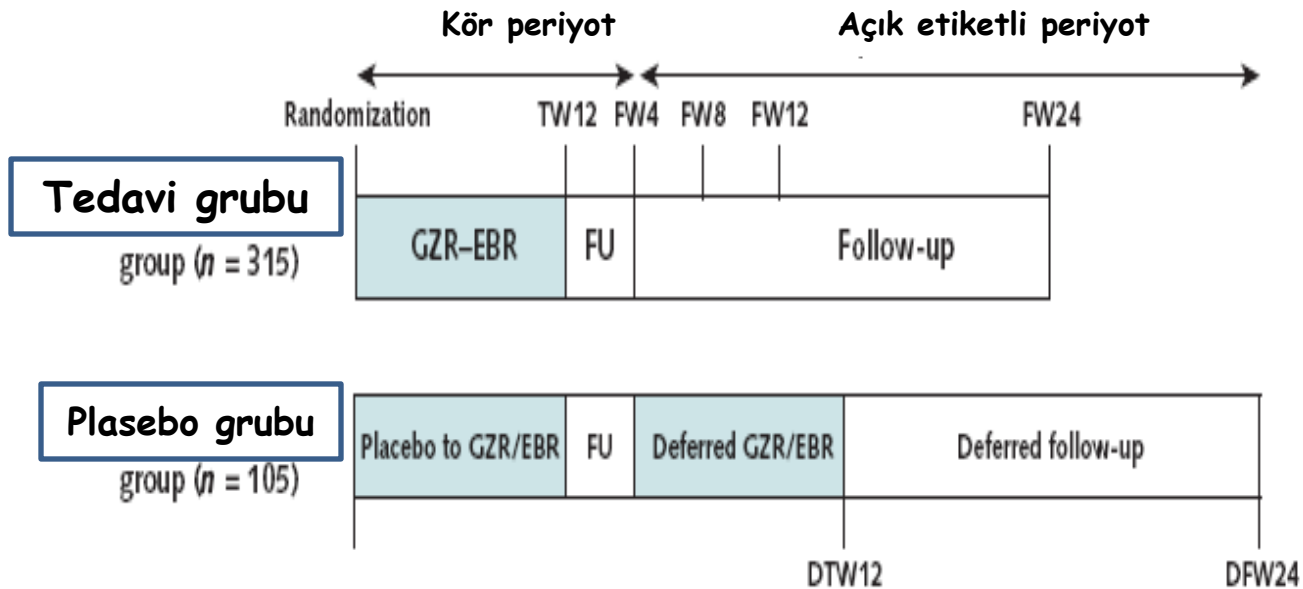
Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection

A Randomized Trial

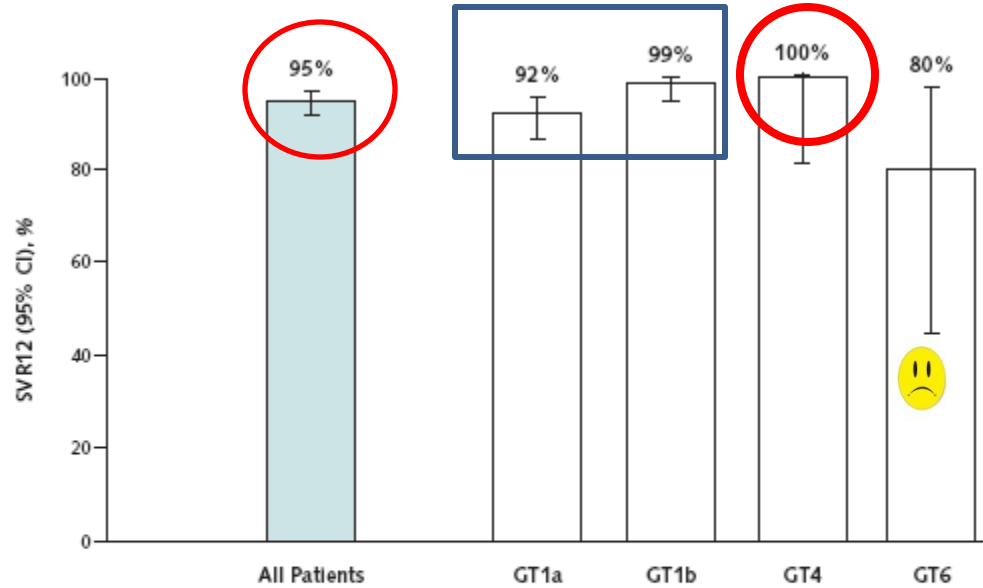
Stefan Zeuzem, MD; Reem Ghalib, MD; K. Rajender Reddy, MD; Paul J. Pockros, MD; Ziv Ben Ari, MD; Yue Zhao, PhD; Deborah D. Brown, BS; Shuyan Wan, PhD; Mark J. DiNubile, MD; Bach-Yen Nguyen, MD; Michael N. Robertson, MD; Janice Wahl, MD; Eliav Barr, MD; and Joan R. Buttrick, MD

- Tedavi deneyimi olmayan(naif,) siroz veya non-sirozik genotip 1, 4 ve 6 olan 421 olguya;
 - Grazoprevir (100mg/gün) + elbasvir (50mg/gün) kombinasyonu
 - 12 hafta

Çalışmanın planlanması



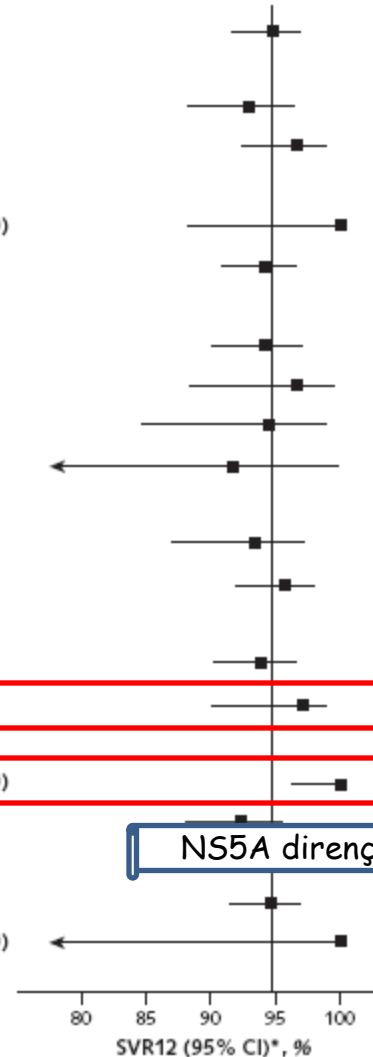
Tedavi tamamlandıktan 12 hafta sonra KVV12 oranları



SVR12 (95% CI), n/N; %	299/316; 95% (92%–97%)	144/157; 92% (86%–96%)	129/131; 99% (95%–100%)	18/18; 100% (82%–100%)	8/10; 80% (44%–98%)
Virolojik başarısızlık dışı nedenlerle takipten çıkan-kaybolan	4*	3	1	0	0
Virolojik alevlenme	1	1	0	0	0
Virolojik relaps	12	9	1	0	2

Alt grup analizi

Subgroup	Patients, n/N	SVR12 (95% CI)*, %
Overall	299/316	94.6 (91.5–96.8)
Sex		
Male	159/171	93.0 (88.1–96.3)
Female	140/145	96.6 (92.1–98.9)
Age		
≥65 years	29/29	100.0 (88.1–100.0)
≤65 years	270/287	94.1 (90.7–96.5)
Race		
White	180/191	94.2 (89.9–97.1)
Black or African American	57/59	96.6 (88.3–99.6)
Asian	51/54	94.4 (84.6–98.8)
Other	11/12	91.7 (61.5–99.8)
IL28B genotype		
CC genotype	99/106	93.4 (86.9–97.3)
Non-CC genotype	199/208	95.7 (91.9–98.0)
Cirrhosis		
No	231/246	93.9 (90.1–96.5)
Yes	68/70	97.1 (90.1–99.7)
Baseline HCV RNA		
Low (≤800 000 IU/mL)	94/94	100.0 (96.2–100.0)
High (>800 000 IU/mL)	205/222	92.3 (88.0–95.5)
IFN treatment eligibility status		
Eligible	293/310	94.5 (91.4–96.8)
Ineligible	6/6	100.0 (54.1–100.0)



NS5A dirençli varyant oranı yüksek

Düşük HCV-RNA
Sirozlu olgularda
KVY yüksek

- **Genotip-1 olgularında KVV %95**
 - Genotip-1b KVV %99
 - Genotip-4 olgularında KVV %100 (18 olgu)
- **Sirozlu olgularda KVV %97**
- **Non-sirozik olgularda KVV %94**
- **Virolojik başarısızlık 13 olgu(%4) bildirilmiş.**

G+E tedavi başarısızlığı olan olgularda baseline ve tedavisi sırasında gelişen dirençli varyantlar

Category of Virologic Failure	HCV Sub-Genotype	Cirrhosis	HCV RNA Level at Baseline (IU/mL)	Day of Virologic Failure Diagnosis	Variants			
					At Baseline		At Failure	
					NS3	NS5A	NS3	NS5A
Breakthrough	1a	Yes	1238923	Rx D71	Q80K, S122G	L31L/M	V36M, (Q80K, S122G), D168A	Q30R, (L31M)
					WT	L31M	(WT)	Q30R, (L31M)
					WT	Q30H/Q	D168A	(Q30H), Y93H
					Q80K	M28V, Q30L, Y93H	(Q80K), D168A	(M28V/A, Q30L), L31V, (Y93H)
					WT	M28M/V, H58H/D	D168A	Q30R, (L31M)
					WT	L31M	WT	Q30R, (L31M)
Relapse	1a	No	1846427	F/U D54	WT	WT	WT	Q30R, L31M
Relapse	1a	No	1939436	F/U D61	WT	WT	Y56H, D168V	Y93N
Relapse	1b	No	4475338	F/U D89	T54S	Y93H	(T54S), V170I	L31F, (Y93H)
Relapse	1a	No	3913374	F/U D29	V55A	Q30R, L31L/M	(V55A), D168A	(Q30R, L31M)
Relapse	6	No	15689194	F/U D25	[EUHK2] V36I, L80Q, S122T, I132L, I170V	[QC99] WT	[[EUHK2] (V36I, L80Q, S122T, I132L), D168Y, (I170V)	[QC99] (WT)
Relapse	1a	No	1574151	F/U D56	WT	M28V	(WT)	M28G
Relapse	6	No	15056901	F/U D25	[EUHK2] L80K, I170I/V	[EUHK2] F28L	[EUHK2] Y56Y/H, (L80K), D168E, (I170V)	[EUHK2] (F28L), L31M

Q80K pozitif olgularda Simeprevirli kombinasyonlarda KVV oranı düşük (%54..%84)

Ombitasvir+paritaprevir+dasabuvir kombinasyon tedavisinde başarısız olan olgularda başarılı olanlara göre Q80K pozitifliği 2 kata daha fazla

Tedavi öncesi baseline dirençli varyant oranı

%57 (86/151) %12 (19/154)

Dirençli varyantlarda tedavi sonu KVV-12

%97 (83/86) %58 (11/19)



- Tedavi deneyimi olmayan siroz/ non-sirotik genotip 1,4,ve 6 olgularında yüksek oranda KVV elde edilmiştir.
- En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, halsizlik ve bulantı
- ALT, AST yükselmesi (>5 kat) %1.3, geri dönüşlü
- Günde tek doz G+E ile 12 hafta tedavi kronik HCV enfeksiyonda yeni bir tedavi seçeneğidir

Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study



David Roth, David R Nelson, Annette Bruchfeld, AnnMarie Liapakis, Marcelo Silva, Howard Monsour Jr, Paul Martin, Stanislas Pol, Maria-Carlota Londoño, Tarek Hassanein, Philippe J Zamor, Eli Zuckerman, Shuyan Wan, Beth Jackson, Bach-Yen Nguyen, Michael Robertson, Eliav Barr, Janice Wahl, Wayne Greaves

Summary

Background Chronic hepatitis C virus (HCV) infection in patients with stage 4–5 chronic kidney disease increases the *Lancet* 2015; 386: 1537–45

- Evre 4-5 kronik böbrek hastalığı olan tedavi deneyimli/naif genotip-1 HCV'li 224 olguya,
- Grazoprevir (100mg/gün) + elbasvir (50mg/gün) kombinasyonu (111 olgu) veya plasebo (113 olgu) 12 hafta süreyle verildi.

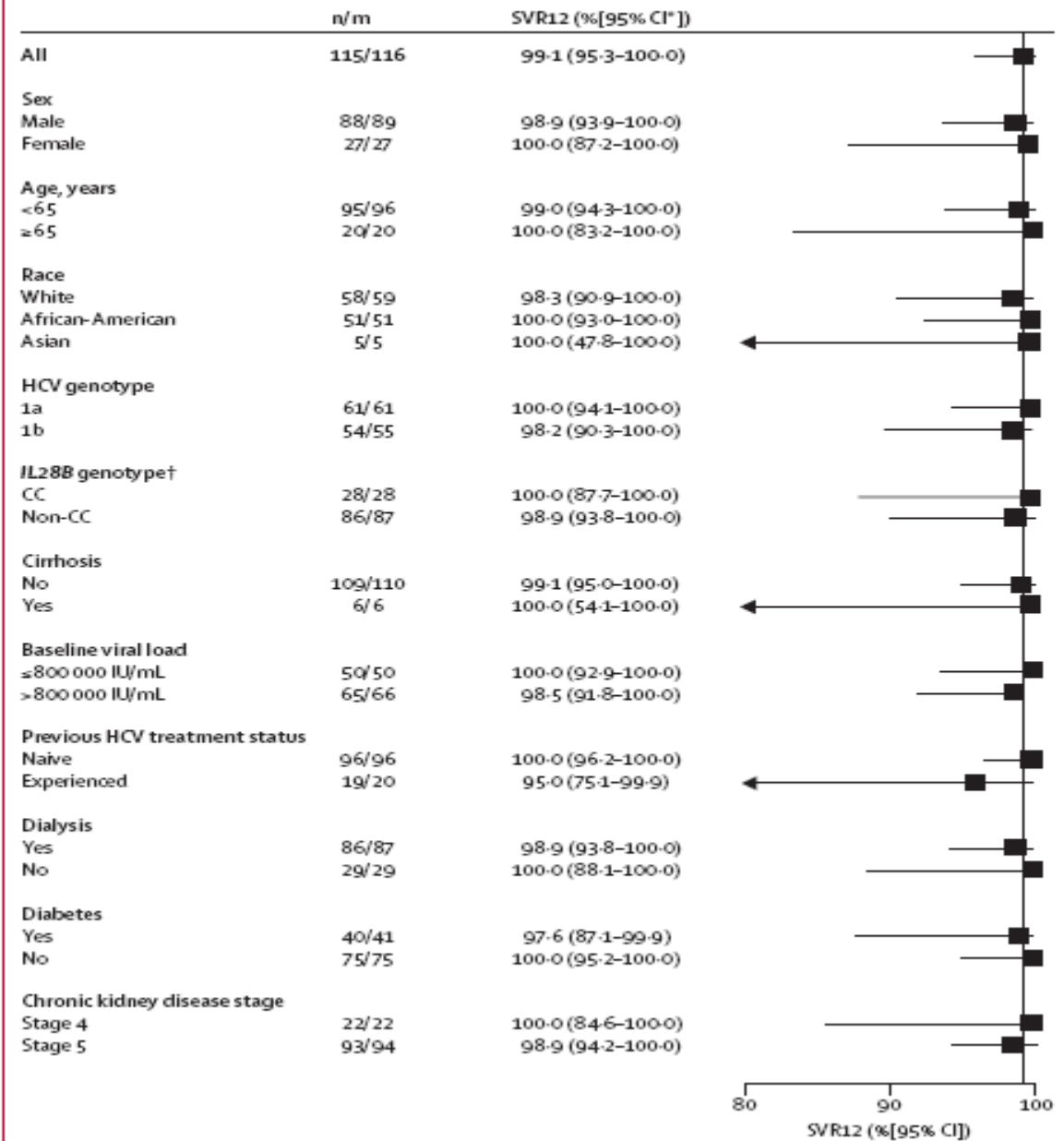
Roth D. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1537–45

- Olguların;
 - %76(179/235) hemodiyalize giriyor
 - %81 (191/235) Evre-4-5 böbrek hastası
 - %34 Diabetes mellitus
 - %41 Kardiovasküler Hastalık
 - %52 Genotip1 HCV olgusu
 - %80 HCV tedavisi açısından naif
 - %6 Sirotik

Alt gruplarda KVV12 oranlarının irdelenmesi

Cinsiyet
Yaş
Etnik durum
Genotip
IL B28
Siroz olması
HCV-RNA yükü
Diyalize girme
Evre 4-5 hasar
Durumundan bağımsız
KVV oranları %97.6-100

Tedavi deneyimlilerde
KVV %95
Naiflerde
KVV %100

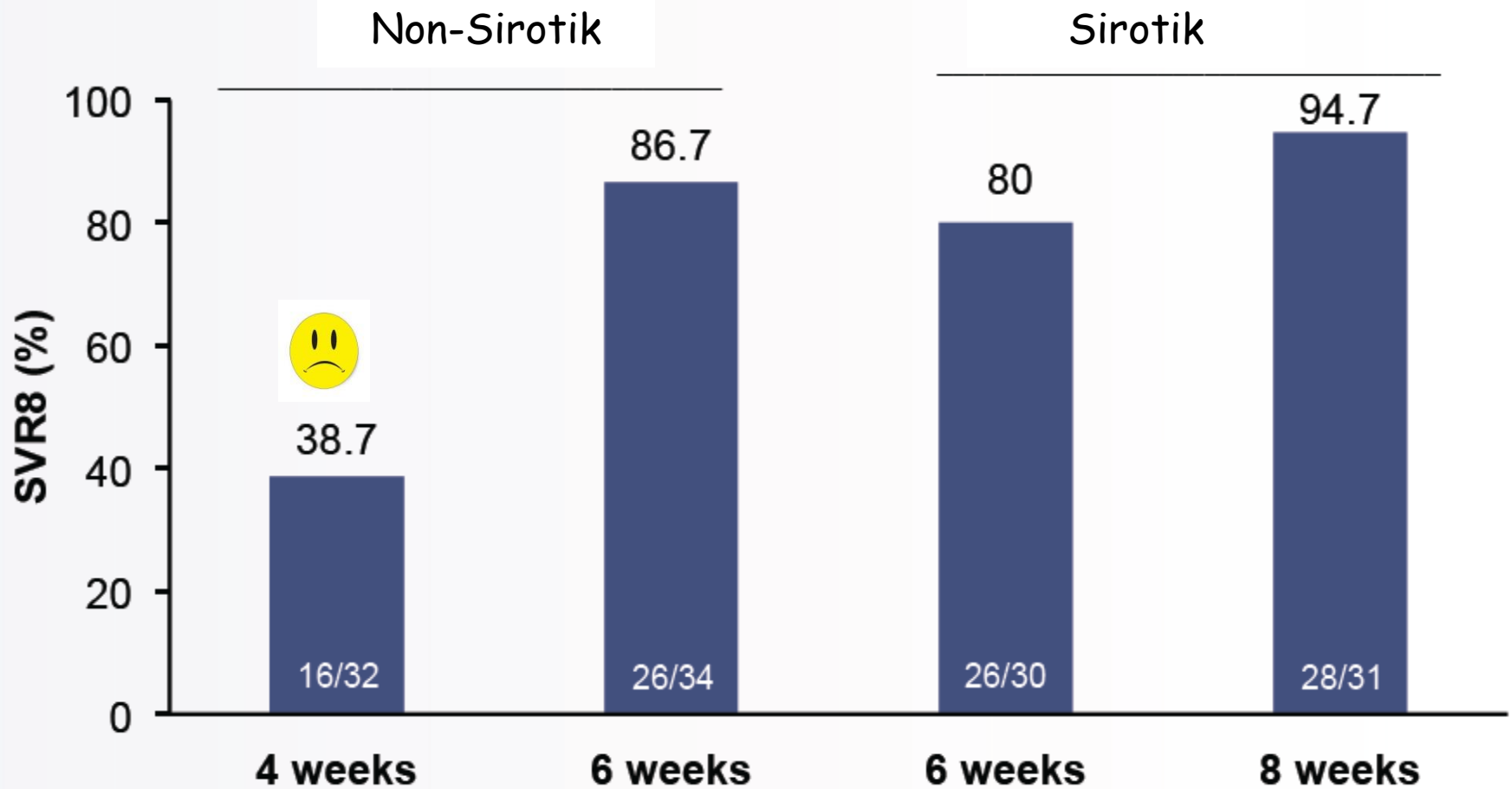


- Tedavi grubunda 12 hafta sonunda KVV %99 olarak bildirildi. Bir olguda (Genotip1b, evre-5 böbrek hasarlı) tedavi bitiminden 12.hafta sonra relaps görüldü.
- 12 hafta G+E tedavisi, yan etkilerinin az olması, KVV oranının yüksek olması nedeniyle evre 4-5 kronik böbrek hastalığı olan genotip1 HCV olgularında etkili bulundu.

**Kronik Hepatit C'li Genotip 1 ile İnfekte Hastaların
tedavisinde Grazoprevir + Elbasvir + Sofosbuvir
kombinasyonu etkili mi?**

AASLD 2014 - LB-33. C-SWIFT: MK-5172 + MK-8742 + Sofosbuvir in Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection, With and Without Cirrhosis, for Durations of 4, 6, or 8 Weeks

- Tedavi deneyimi olmayan sirotik/non-sirotik genotip- 1 olgularında 4, 6 ve 8 hafta süreyle **grazoprevir** (100mg/gün) + **elbasvir** (50mg/gün) + **sofosbuvir** (400mg/gün) kombinasyonunun etkinliği araştırıldı.



Tedavi deneyimsiz Genotip 1 olgularında
8 haftalık tedavide KVV oranları daha yüksek

- Sirotik olgularda ise 8 haftalık tedavide %94.7 KVV bildirilmiştir.
-
- Üçlü kombinasyonda 4 haftalık tedavi süresi etkin değildir.
- Virolojik başarısızlık relapsa bağlı gelişmektedir
- Bu verilerin daha fazla sayıda olguyla yapılacak çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Grazoprevir + elbasvir özet

- Naif sirozlu ve tedaviye yanıtızsız sirozlu/non-sirotik olgularda 12 hafta,
- Genotip-1 olgularda 12 hafta ribavirinsiz kullanımı,
- Kronik böbrek hastalığı olan tedavi deneyimli/naif genotip-1 olgularda 12 hafta kullanımı
- %90-100 KVV oluşturmaktadır.

Grazoprevir + elbasvir özet

- Kullanımının kolay, yan etkilerinin az, tedavi süresinin kısa (8-12 hafta), KVV oranı yüksek olması bu kombinasyonun en önemli avantajıdır.
- Tedaviye başlarken veya tedavi sırasında tanımlanan **dirençli varyantların, kalıcı virolojik yanıt ve relaps üzerindeki etkisi araştırılması gereken bir alandır.**

İstisnalar kaideyi bozar
ama istisnalar her zaman
daha ilginçtir.

Carlos Fuentes

