

Zepatier

Grazoprevir/Elbasvir ile Deneyim

05.12.2015

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

Dicle Üniversitesi

- Grazoprevir (NS3/4A proteaz inhibitörü)
100 mg/gün
- Elbasvir (NS5A inhibitörü)
50 mg/gün

NCT02105467 Clinical Trial

- 60 ülkeden
- Naive tedavi deneyimsiz Sirotik ve Non-sirotik
- 421 hasta genotip 1,4 ve 6
- Hastaların %22'si sirotik
- Genotip 1 B de SVR %97
- Sirotik hastalarda %92
- SAE %2.8

[Zeuzem S](#), [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.](#) [Ann Intern Med.](#) 2015

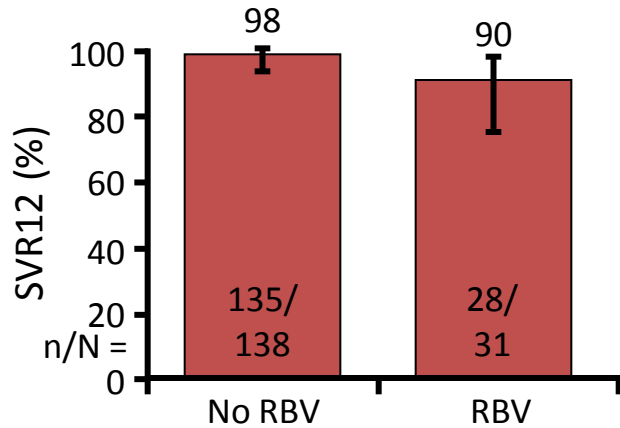
Kompanse Sirotik hastalarda Elbasvir/Grazoprevir:

- Genotip 1,4 ve 6, Child A sirotic, elbasvir/grazoprevir \pm RBV in phase II/III
 - 12 hafta tedavi edilen Tedavi naive hastalar (n = 169)
 - Tedavi deneyimli hastalar 12, 16, veya 18 hafta (n = 233)

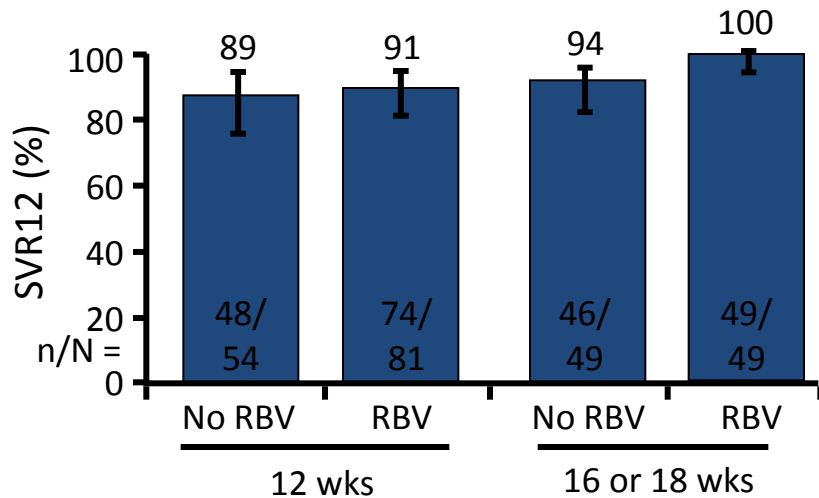
HCV Genotype, n (%)	Hasta (N = 402)
1a	219 (54.5)
1b	152 (37.8)
1 diđer	5 (1.2)
4	23 (5.7)
6	3 (0.8)

Elbasvir/Grazoprevir kompanse sirotik hastalarda 12 hafta yanitlari

Treatment Naive Pts; 12 Wks (FAS)



Treatment Experienced Pts (FAS)



Elbasvir/Grazoprevir

Güvenlik...

Safety Outcome (FAS), %	Elbasvir/Grazoprevir (n = 264)	Elbasvir/Grazoprevir + RBV (n = 193)
Drug-related AE	42.0	73.1
Serious AE	3.0	3.1
Serious drug-related AE	0.4	0
Discontinuation for AE	0.4	2.1
Discontinuation for lab abnormality*	0.4	0
Death [†]	0.4	0.5
AEs in > 10% pts		
▪ Fatigue	15.2	30.6
▪ Headache	16.7	20.7
▪ Nausea	4.2	13.5

*ALT elevation with increased eosinophils. [†]Coronary artery disease (n = 1), car accident (n = 1).

MK5172 PN077 Investigator Meeting
held on February 25-26, 2015 in Vienna, Austria



FAZ-III

Kısaltılmış Başlık	HCV GT1, 4 veya 6 Enfeksiyonunda Sofosbuvir/PR'ye kıyasla MK-5172/MK-8742
Çalışma Fazı	III
Klinik Endikasyon	Hepatit C Virüsü Enfeksiyonunun Tedavisi
Çalışma Türü	Girişimsel
Kontrol türü	Aktif kontrol
Uygulama yolu	Oral, subkütan
Çalışma Körleştirmesi	Kör olmayan Açık Etiketli
Tedavi Grupları	1. Kol: SOF/PR x 12 hafta 2. Kol: MK-5172/MK-8742 sabit doz kombinasyonu (FDC) x 12 hafta
Çalışma gönüllülerinin sayısı	Çalışmaya yaklaşık 244 gönüllü dahil edilecektir.

Çalışma Tasarımı

Bu çalışma, genotip (GT) 1, 4 veya 6 HCV ile enfekte gönüllülerde ağırlıklı olarak Avrupa ülkelerinde İyi Klinik Uygulamalara uygun şekilde yürütülen Sofosbuvir (SOF) / Pegile İnterferon (Peg-IFN, P) ve Ribavirine (RBV, R) kıyasla MK-8742 ile kombinasyon halinde (MK-5172/MK-8742 bundan sonra MK-5172A olarak adlandırılacaktır) MK-5172'nin randomize, çok merkezli, açık etiketli bir çalışmadır.

Yaklaşık 244 GT 1, 4 veya 6 HCV ile enfekte gönüllü incelenecektir. Dahil edilen gönüllülerin yaklaşık %75'i HCV için daha önceden herhangi bir tedavi almamış gönüllüler (TN) olacak ve kalan gönüllüler (yaklaşık %25) PR önceki tedavi başarısızlığı (PTF) olacaktır. Dahil edilen gönüllülerin hedeflenen yaklaşık %25'lik oranı taramada kompanse siroz bulgusu gösterecektir. Ayrıca, Avrupa'da HCV ile enfekte hastaların popülasyonunu yansıtmak için, dahil edilen hastaların en az %60'ında HCV GT 1b enfeksiyon olacaktır. GT 4 veya GT 6 gönüllülerin gerekli minimum sayısı yoktur.

Çalışma Tasarımı

1. Kol:
N=122



2. Kol:
N=122



Tedavi Haftası

0 4 8 12 24 28 36

Dicle Üniversitesi

- 4 hasta screen edildi...
- 3 hasta randomize edildi...

2 hasta MK-5172/MK-8742

1 hasta SOF+PG+RBV

1 hasta çalışma dışı

①

023500003

A-4

Visit 1 Screening

Requisition Label

023500003



092009910

2014/02/2015

Screen

Hastaya
verildi.
incelemek
bir ortam
verildi.
misade
katılma
ihis
sonra
Bir niş
celusu
medikal
vermed

50 yaş, erkek
HCV-RNA 342.000 IU/ml
Anti HCV pozitif
Genotip 1B
Tedavi deneyimsiz
Dekompanseasyon bulgusu yok
Ko-infeksiyonu yok
Batin USG normal
Alkol kullanımı yok
2006 yılında DM tanısı almış

bilgi
yap
fus
22
na
dr.
ne
Daha
-).
bu
biyo
onay
0.000

Randomize edildi...

Hasta vızete geldi. Dahil etme ve heris kutma kriterleri tekrar gözden geçirildi. Hastadan gelecek bir edens olay yok. Hastanın bulunduğu bir ek ilaç yok. Yapılan fizik muayene normal bir bulguya rastlanmadı.

A: $36,8^{\circ}\text{C}$, Nab: 70/dk, SS: 17/dk,

TA: 120/69, Ağız 86.6 by (10:10)

Hastanın randomizasyonu yapıldı.

Randomizasyon kodu 11559, olup 117110

olarak MK ilacı atanmıştır. Hastadan veriler:

TAKİP SÜRECİ

	HCV-RNA	ALT/AST	HGB	PLT	INR	AE	SAE
SCREEN	342.000	41/35	12,1	189.000	1,1	-	-
VİSİT-2	314.000	36/21	11,7	200.000	1,1	-	-
1. HAF.	0	29/21	11,8	213.000	1,05	-	-
2. HAF.	0	28/20	12,0	256.000	1,1	Bulantı	
4.HAF.	0	27/21	11,8	198.000	1,01	-	-
6.HAF.	0	28/23	12,3	242.000	0,9	-	-
8.HAF.	0	34/29	11,9	201.000	1,1	Diş ağr.	
10.HAF.	0	26/23	12,8	230.000	1,1	-	-
12.HAF.	0	28/22	11,8	221.000	1,05	-	-
14.HAF.	0	27/22	11,7	187.000	1,1	kaşıntı	
18.HAF	0	32/26	12,1	209.000	1,03	-	-

Zor Hasta ! ?

①

0235 00004

DOB: 01-FEB-1952
(P-B)

092010110

07/MAY/2015

63 yaş, Kadın

2005 yılında tanı almış

Yakını PG+RB kullandığı için kullanmak istememiş

Anti HCV pozitif

Genotip 1B

HCVRNA 2.300.000 IU/ml

Kompanse KC-S

Ko-infeksiyonu yok

HT + DM

Menapozda

Dualar eşliğinde randomize edildi 😊

Ve tuttu ! 😊

geçirildi. Hastaya ek ilaç olarak
Pondus 40mg 1x1, Cardexil plus 32mg/
12.5 1x1, Dronedron 100 60mg 1x1 kulla-
lanmaktadır. Hastada gelinen bir sonuç
olmayla alakalı. Yapılan fizik muayene
genel durumu iyi A: 37.2 °C (farenjit)
10 dk oturur poz. sonra bir vitaller
TA: 135/80, Nb: 82/dk, SS: 17/dk,
Ajinle 78.6 kg (10:00). Hastaya
randomize edildi. Randomizeasyon
kodları 111736, olup 117111 olan ilk
ilacı aldı. Hastadan sonraki lab'e

TAKİP SÜRECİ

	HCV-RNA	ALT/AST	HGB	PLT	INR	AE	SAE
SCREEN	2.300.000	23/35	13,1	109.000	1,3	-	-
VİSİT-2	2.415.000	28/41	12,3	110.000	1,34	-	-
1. HAF.	0	49/51	12,8	103.000	1,35	Baş dönmesi	-
2. HAF.	0	38/50	13,0	96.000	1,23	bulantı	-
4.HAF.	0	24/41	12,8	98.000	1,09	-	-
6.HAF.	0	22/33	13,3	102.000	1,10	SİLVAN	-
8.HAF.	0	34/39	13,9	101.000	1,19	SİLVAN	-
10.HAF.	0	36/43	12,8	130.000	1,27	pollaküri	-
12.HAF.	0	38/52	12,8	121.000	1,10	-	-
14.HAF.	0	37/42	13,7	107.000	1,23	pollaküri	-
18.HAF	0	32/36	13,1	109.000	1,20	-	-

Sonuç Olarak

- 2003-2015 doğru uzanan bir serüven...
- Bunları konuşmak ne güzel...
- HCV tarihe karışıyor gibi...

Gerçekten öyle mi düşünüyorsunuz?

☺ Teşekkür Ederim....