

HCV Epidemiyolojisi ve Kronik Hepatit C Tedavisinde PROD Rejimi

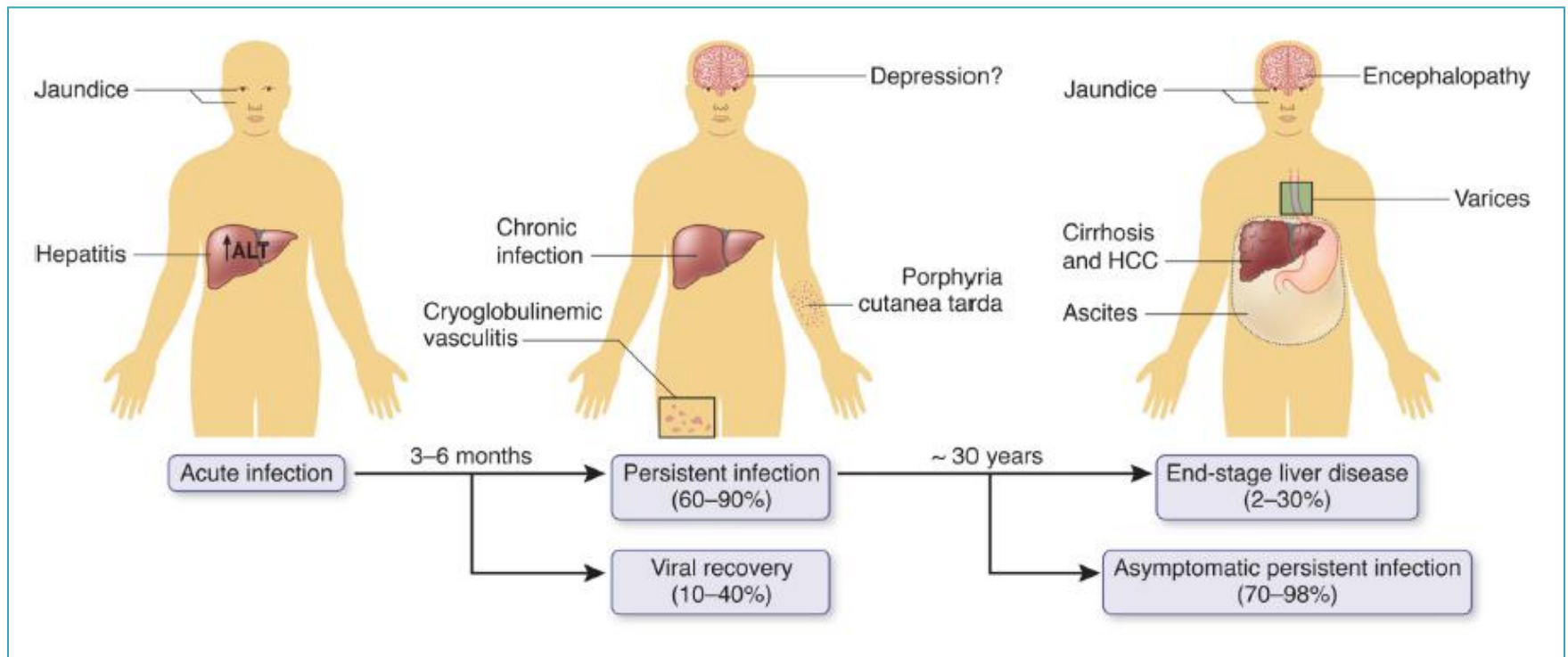
Dr Dilara İnan

21.01.2017

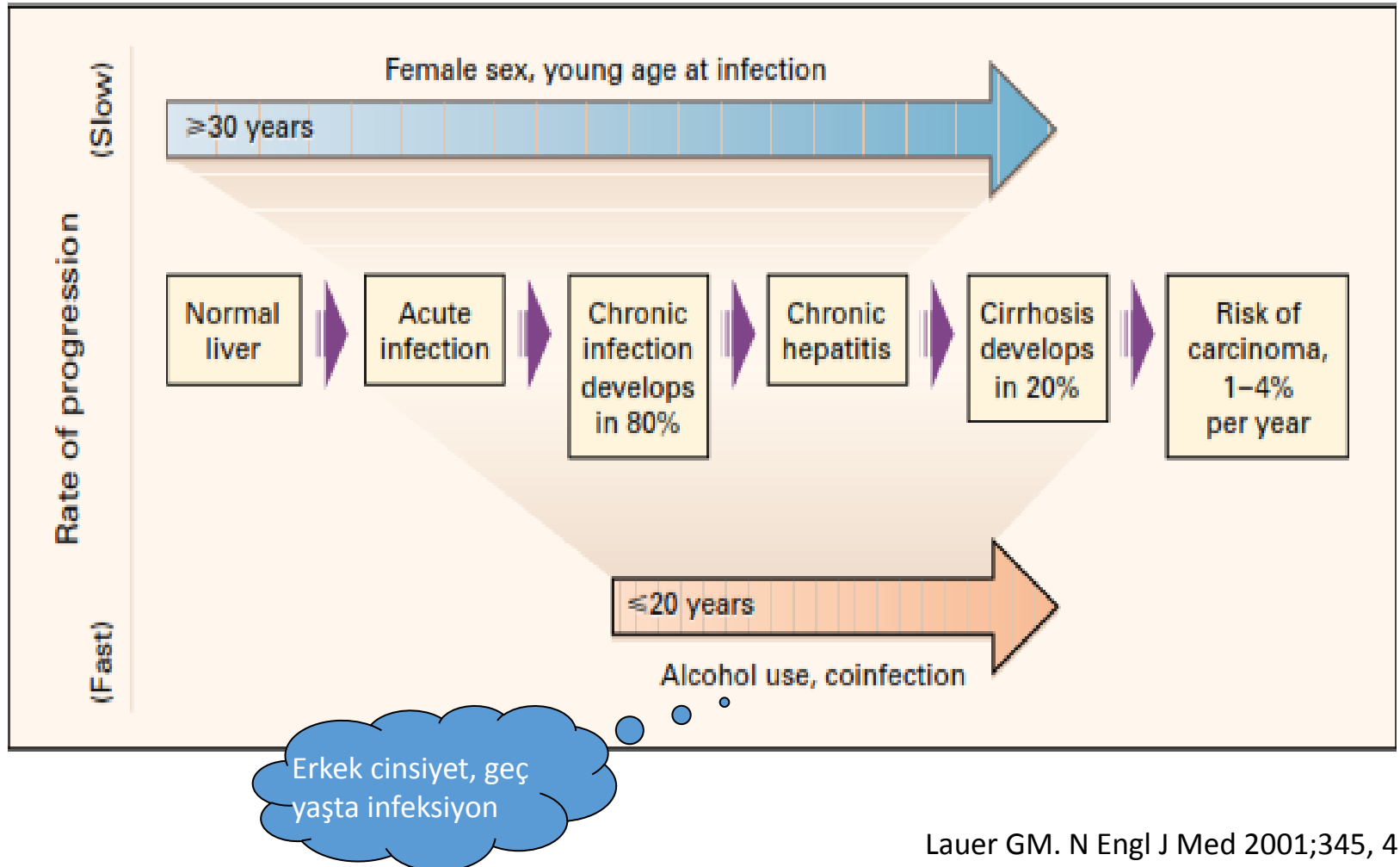
Viral Hepatit Akademisi, Bursa

HCV Epidemiyolojisi

Hepatit C: Doğal seyir



Hepatit C



Dünyada HCV prevalansı

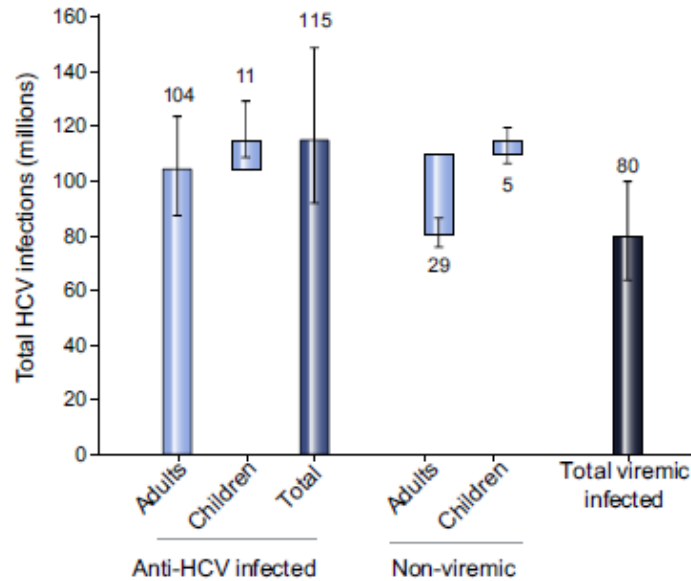
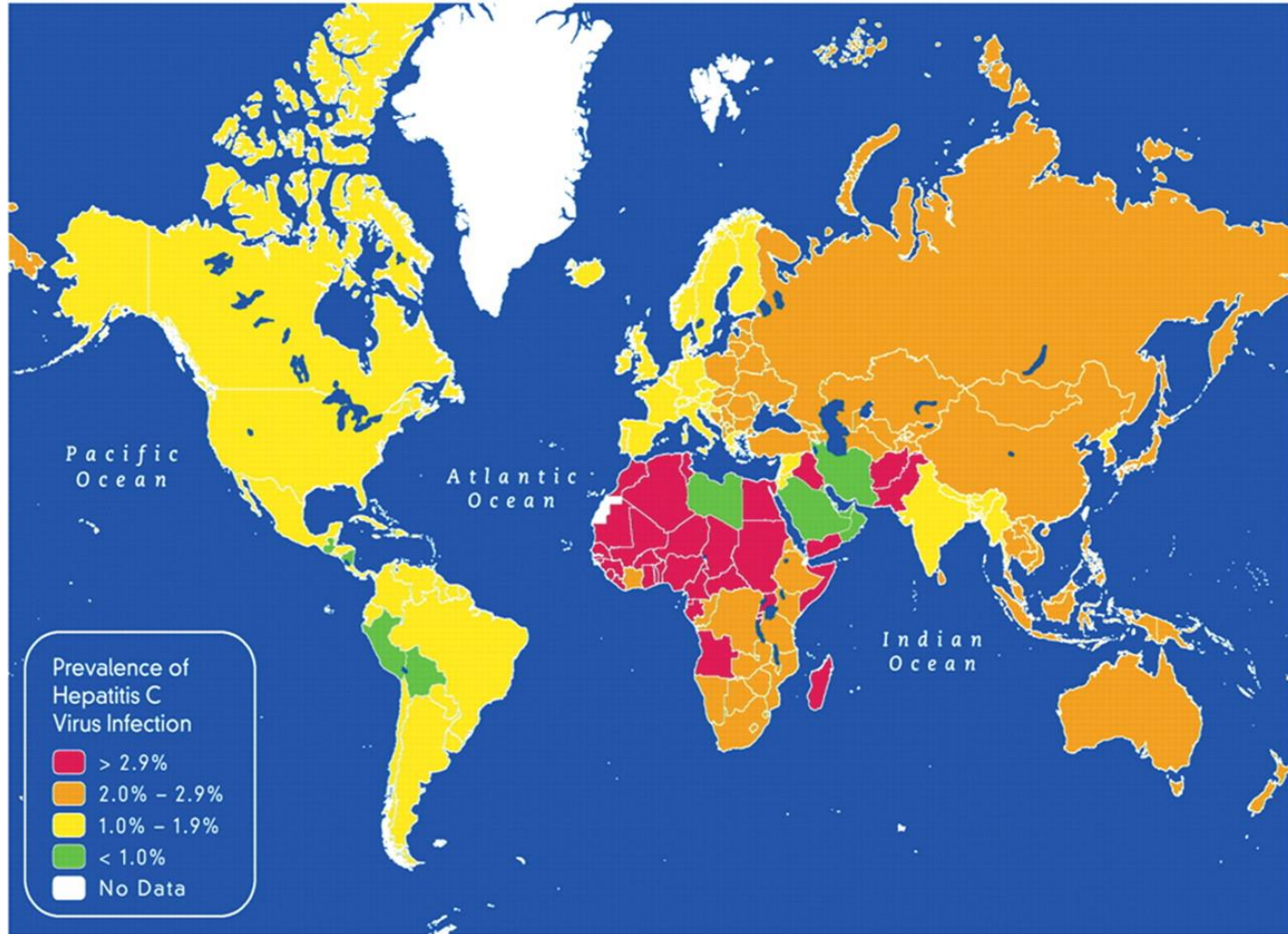


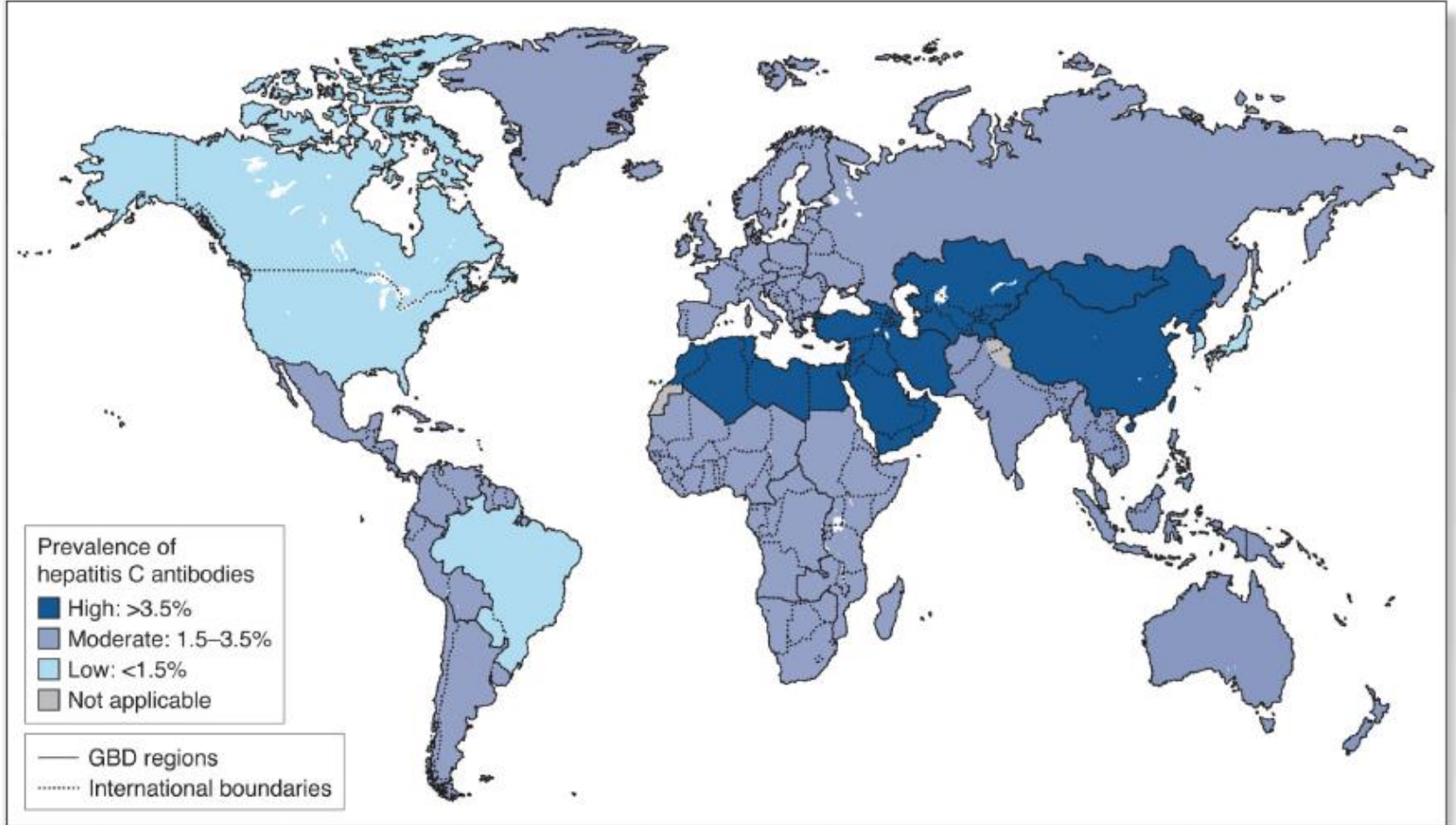
Fig. 3. The global number of HCV infections (anti-HCV and viraemic).

- Tüm dünyada anti-HCV prevalansı
 - %1.6 (%1.3-2.1),
 - 115 milyon (92-149 milyon) HCV infeksiyonuna denk gelmekte
- HCV RNA pozitiflerin prevalansı
 - %1.1 (%0.9-1.4),
 - 80 (64-103) milyon viremik infeksiyon

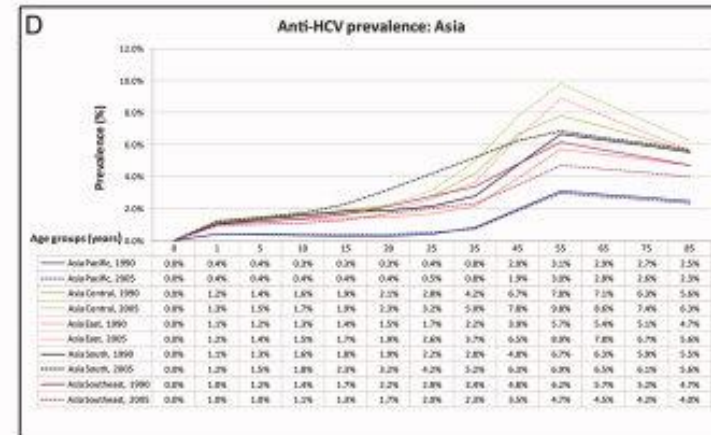
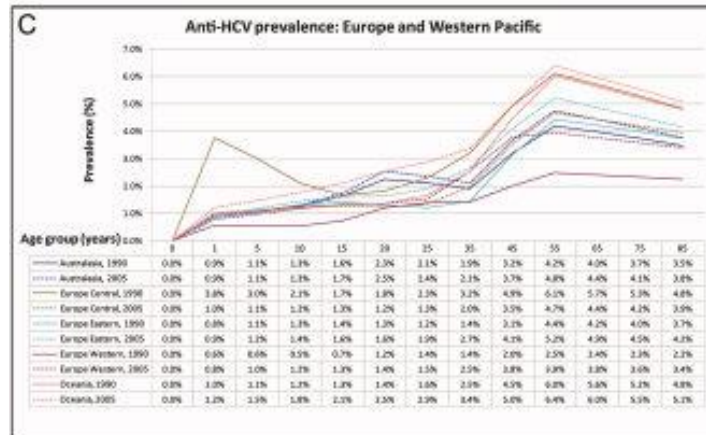
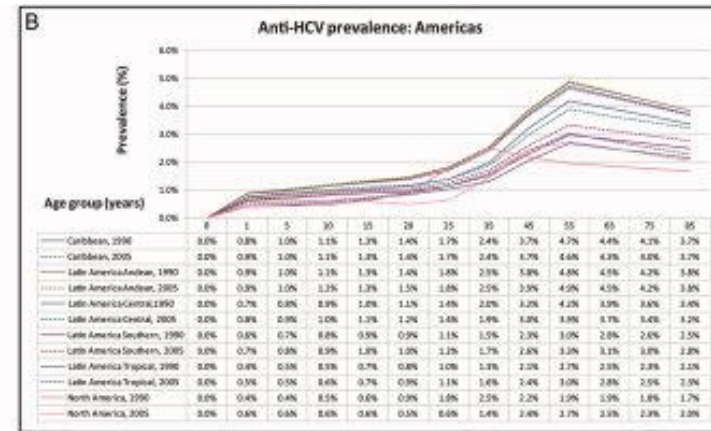
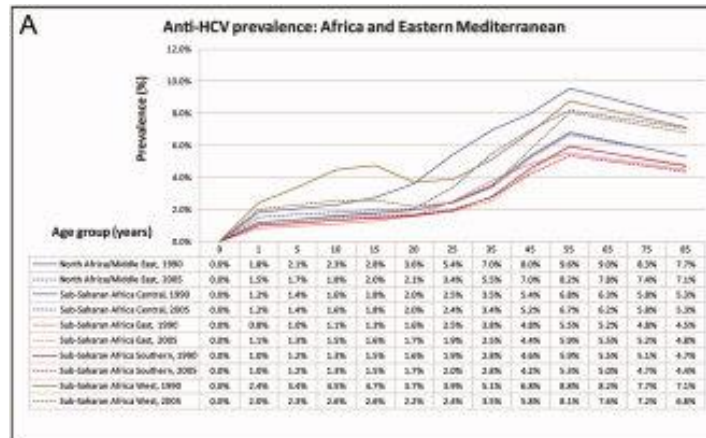
Dünyada hepatit C virus infeksiyonunun prevalansı



Dünyada hepatit C virus infeksiyonunun prevalansı

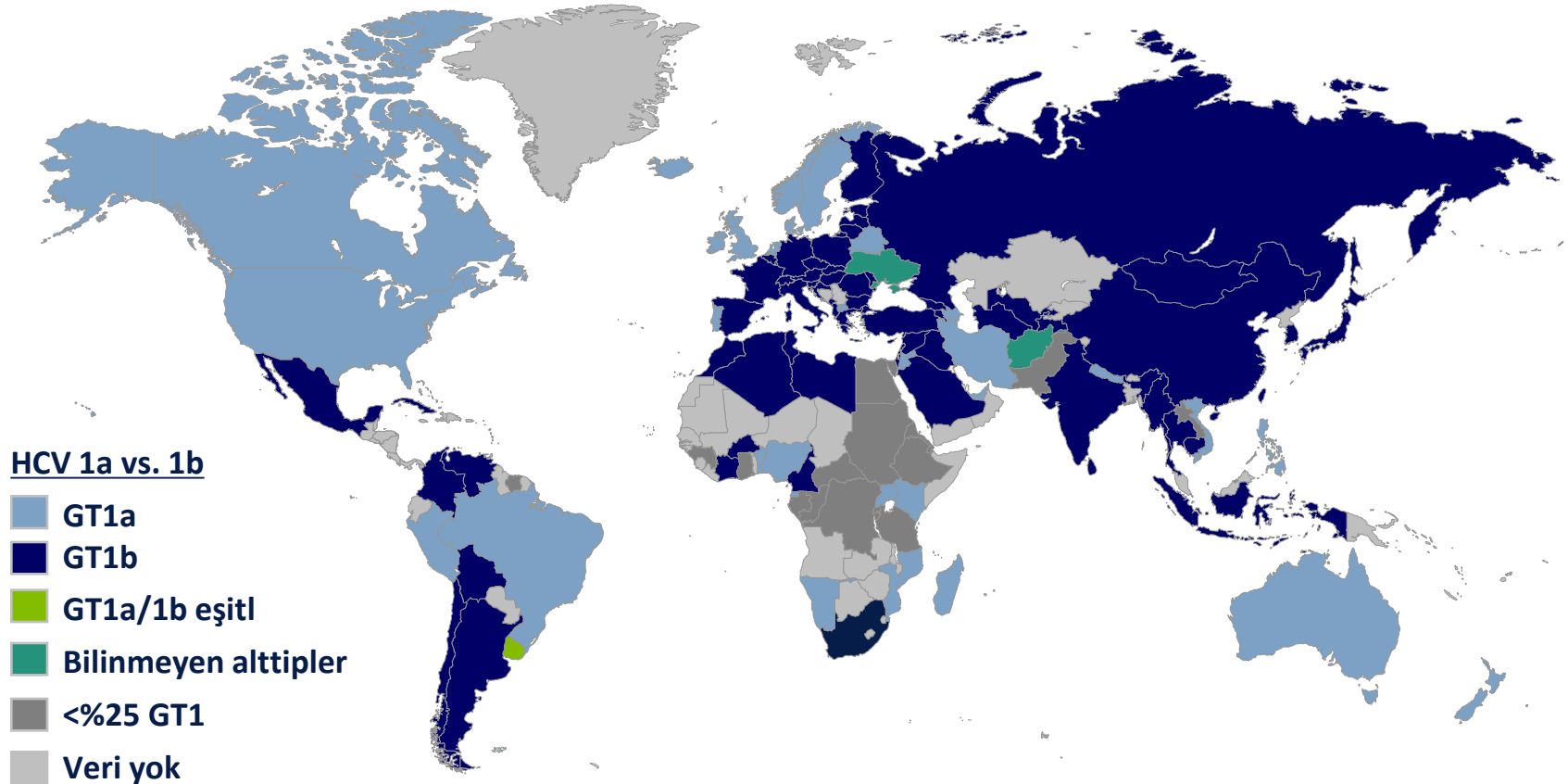


Dünyada yaşa göre Anti-HCV seroprevalansı



Ülkelere Göre HCV GT1 Dağılımı

Avrupa, Güney Amerika ve Asya'nın çoğu ülkesinde GT1 vakalarının çoğunu GT1b oluşturur ve en sık gözlenen genotiptir.



Türkiye'de HCV Prevalansı

- Prevalans : % 1,9 (DSÖ)
% 0,5-1 (TKAD & VHSD)
- Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16 160 kişideki anti-HCV pozitifliği %1.15
- Ülkemizde genotip dağılımında Genotip 1b başta olmak üzere belirgin bir Genotip 1 hakimiyeti vardır

Altuğlu I. Int J Infect Dis. 2008 May;12(3):239-44

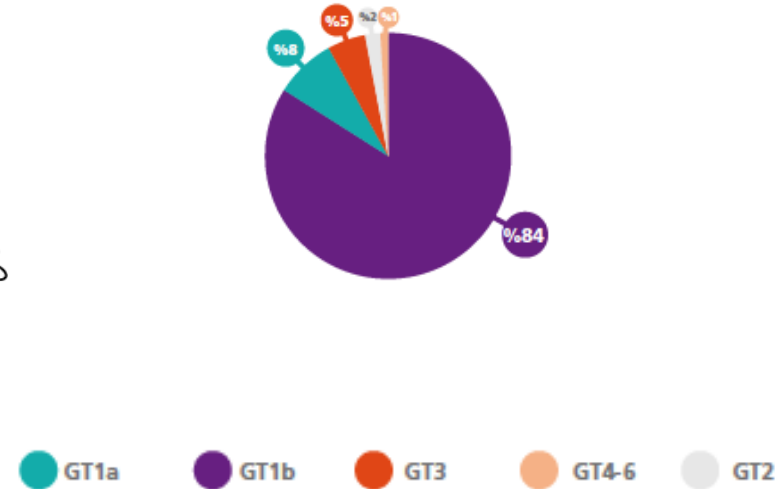
Türkiye’de HCV Prevalansı

Region/ country	Adult anti-HCV prevalence	Viraemic rate	Adult viraemic prevalence	Adult anti-HCV population (000)	Adult viraemic population (000)	Genotypes									
						1a	1b	1c	1 (other)	2	3	4	5	6	Mixed/ other
Turkey	1.0% (0.6%-2.1%)	82.0%	0.8% (0.5%-1.7%)	529 (334-1170)	434 (274-959)	8.1%	83.7%			2.2%	4.9%	1.1%			

Türkiye’de Genotip Dağılımı



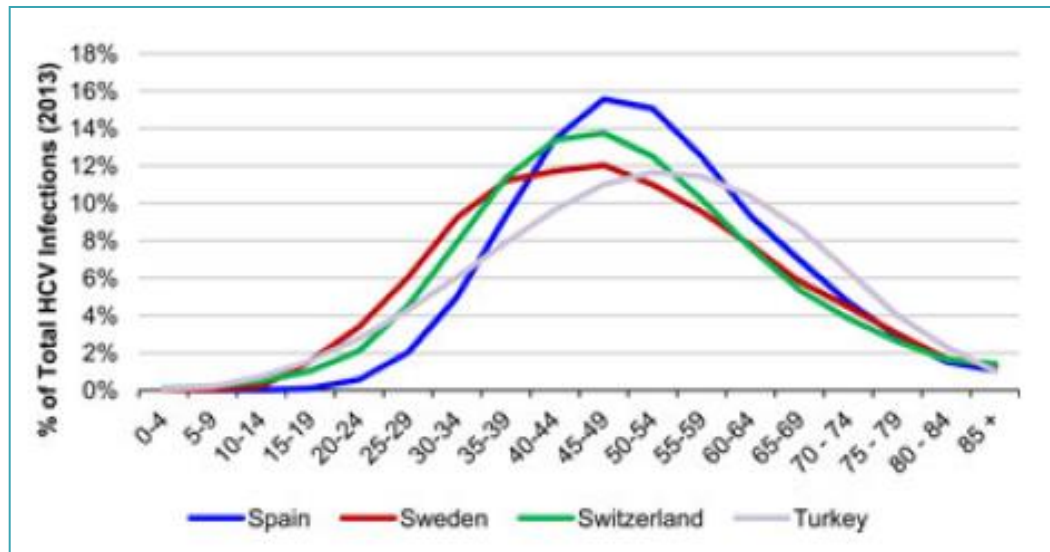
Ülkemizdeki genotip dağılımı¹³



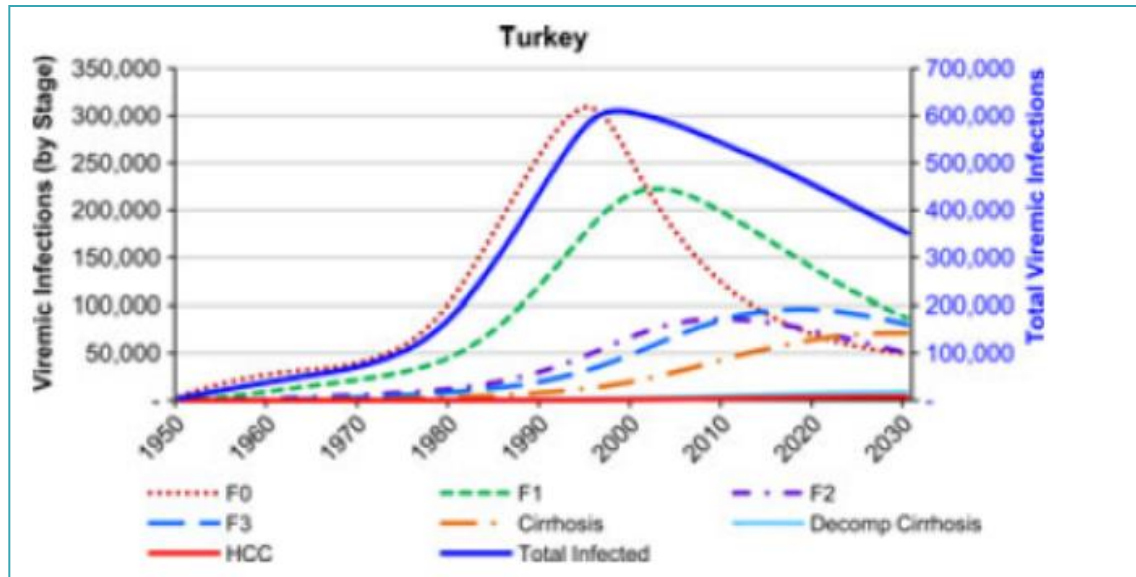
HCV genotipi terapötik açıdan önemlidir:

- IFN/RBV kombinasyonuna genotip 1 hastaları genotip 2 ve 3’e göre çok daha az yanıt vermektedir

Türkiye’de HCV hastalarında yaş dağılımı

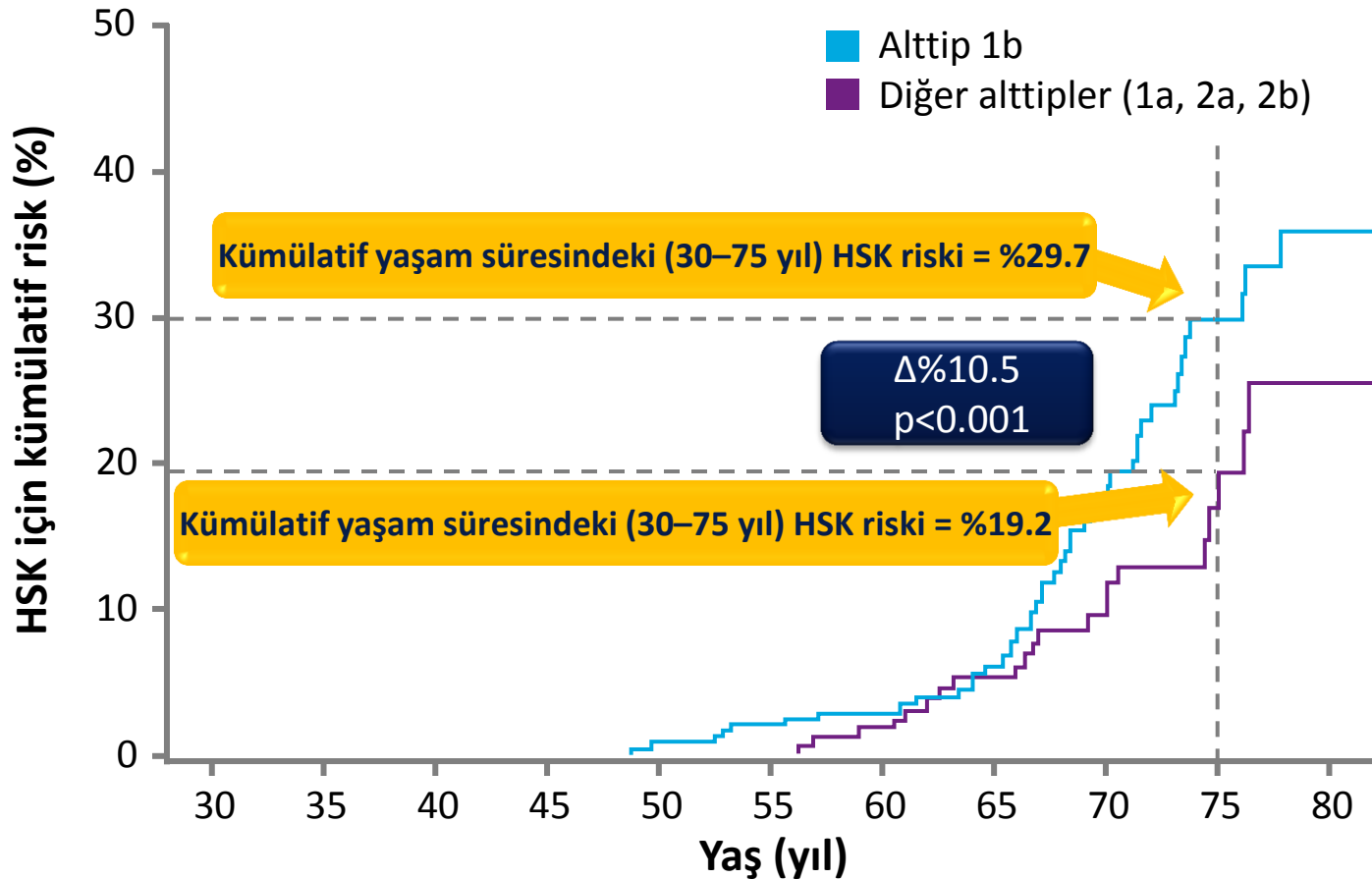


Türkiye’de HCV hastalığında beklenen değişim

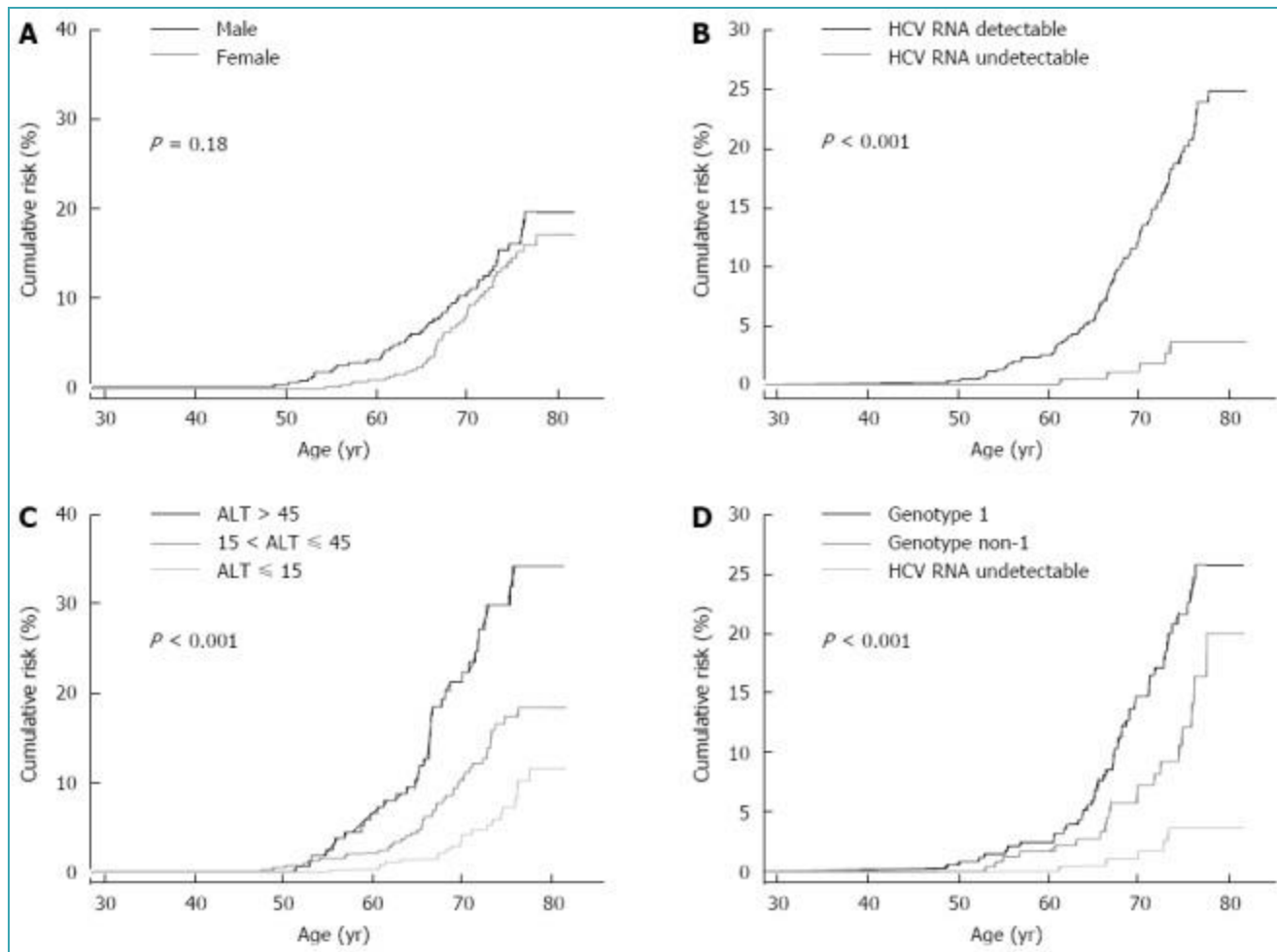


HCV Genotip ve Alttipine Göre Kümülatif HSK Riski

Kümülatif yaşam süresindeki (30–75 yıl) HSK riski, HCV GT1b (%29.7) ile infekte hastalarda GT1a, 2a ve 2b (%19.2) hastalarına göre daha yüksektir.

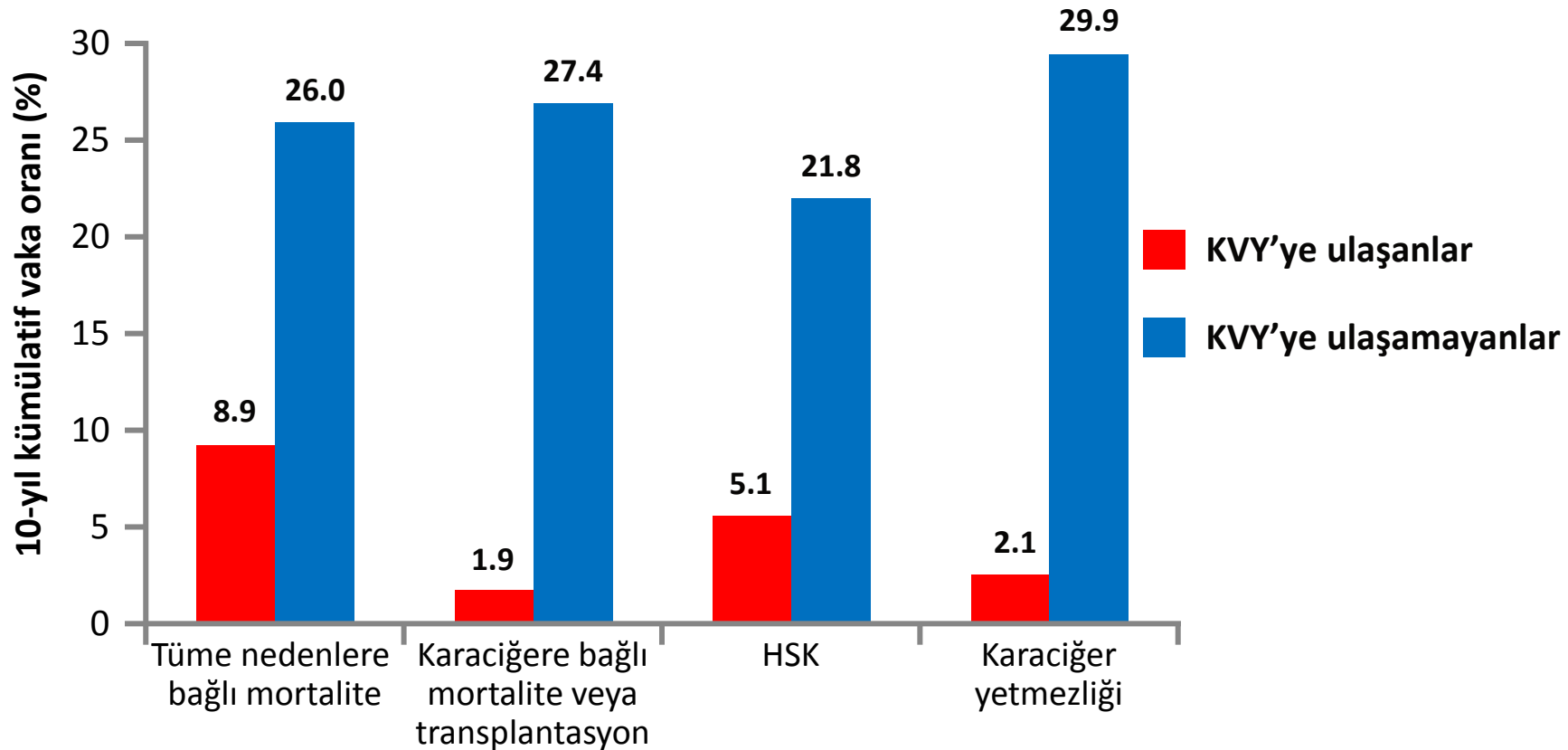


Kümülatif HSK Riski



HCV tedavisinin amacı “Kalıcı Virolojik Yanıt”tır

İleri fibrozu veya sirozu olan 530 hasta, 8.4 yıl boyunca takip edilmiştir.



Hepatit C Tedavisinde Hasta İhtiyaçları



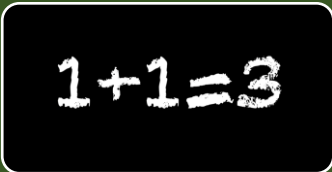
Daha etkili



Daha iyi tolere edilen



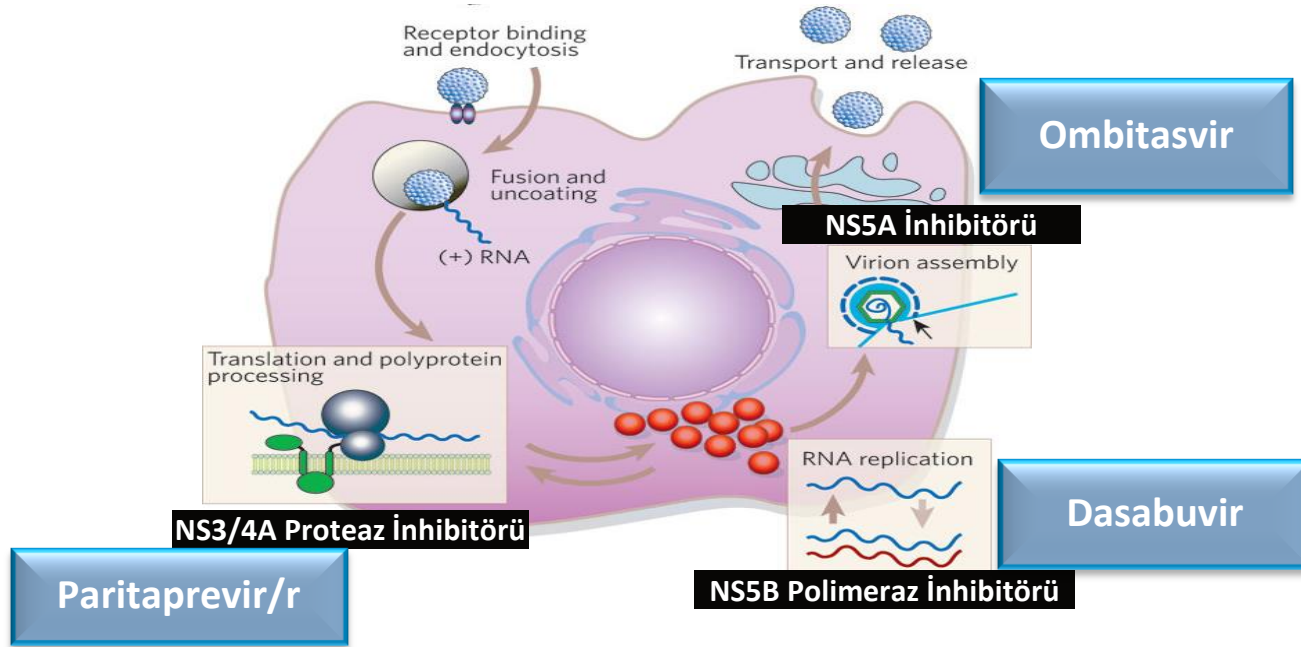
Daha kısa tedavi süresi olan



Daha kolay kullanılabilen

Paritaprevir/r/ombitasvir/dasabuvir: Etki Mekanizması

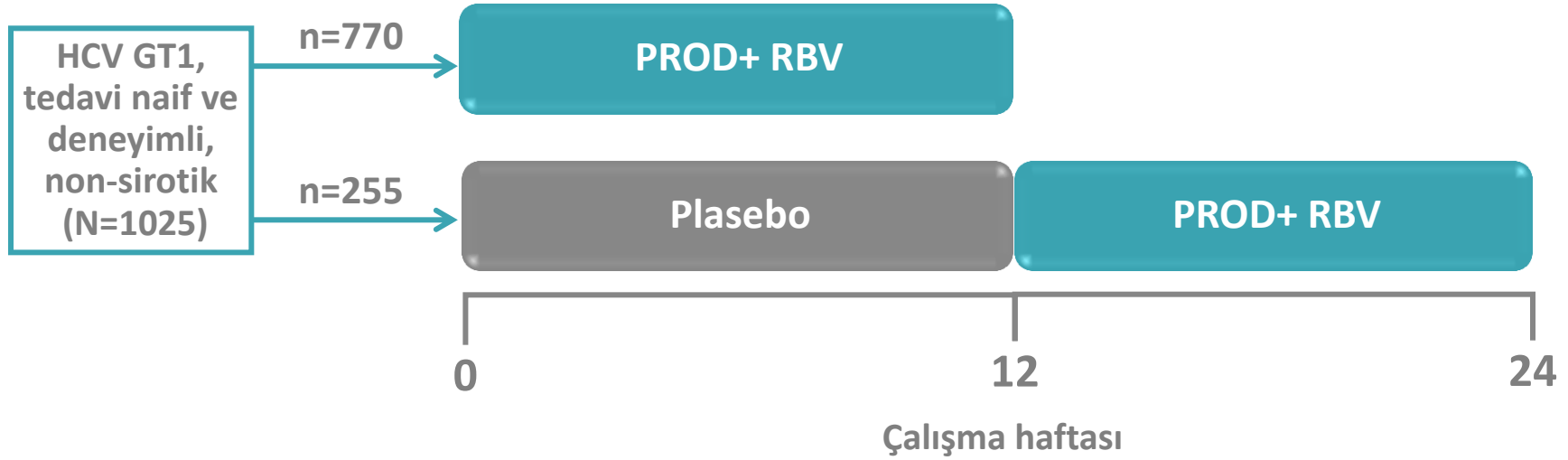
Hepatit C virüsünün viral replikasyonunu 3 farklı noktadan engelleyerek **kalıcı virolojik yanıt sağlamaya yönelik 3 direkt etkili antiviral**
Örtüşmeyen direnç profilleri sayesinde **direnç gelişimine karşı daha yüksek bariyer ve yüksek etkililik profili**



HCV GT1 Hastalarında Etkililik ve Güvenlilik (Toplu Analiz)

SAPPHIRE-I ve -II: Çalışma Dizaynı

PROD+ RBV, 12 hafta, GT1 non-sirotik hastalar

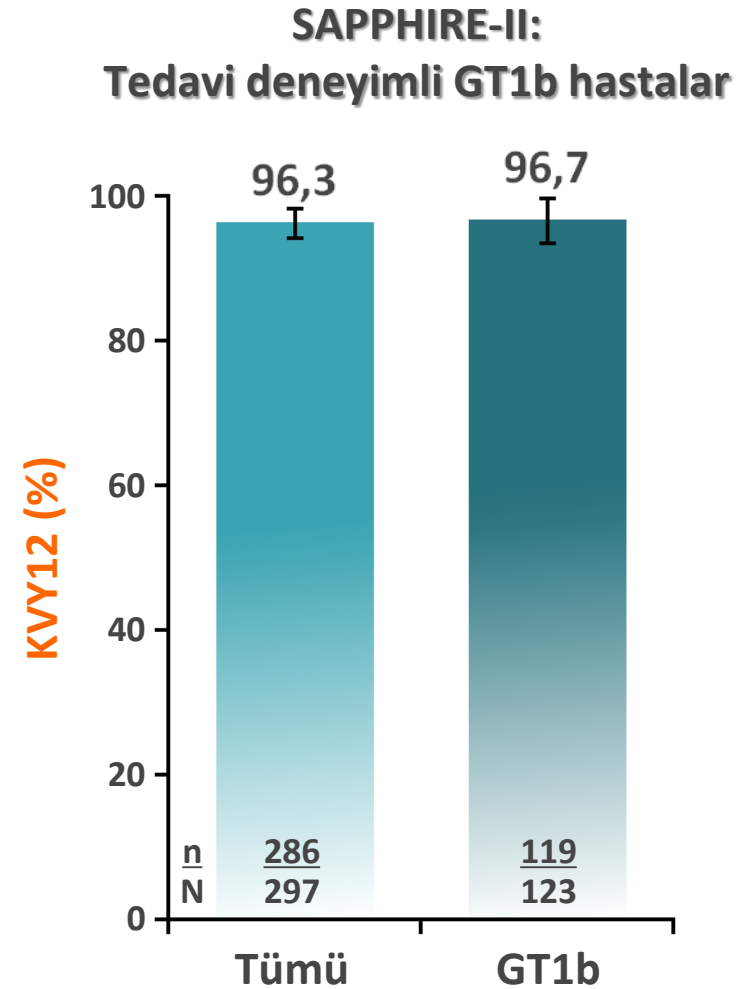
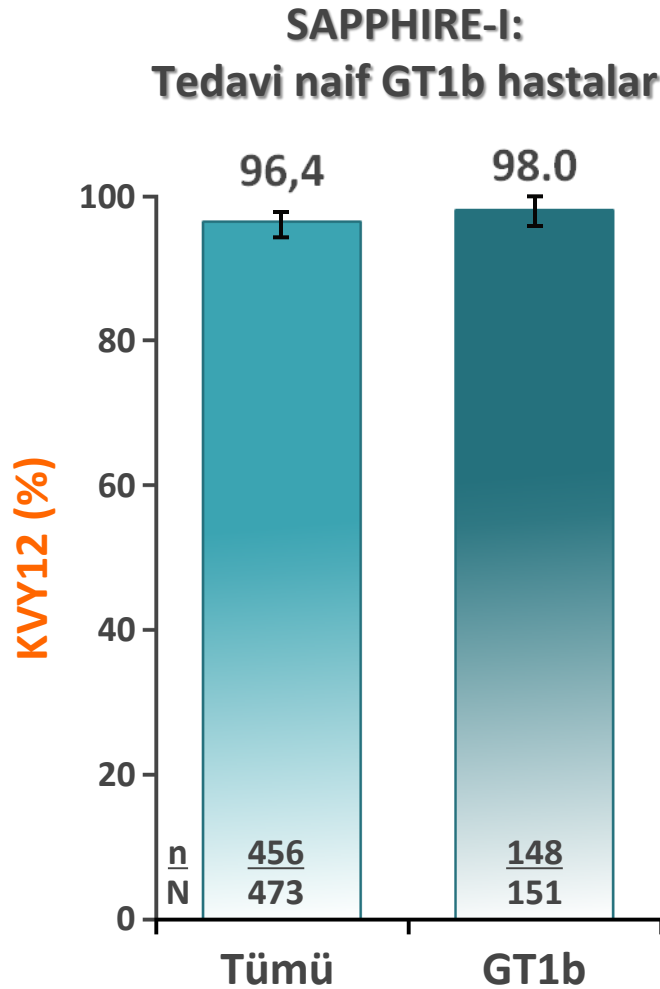


- Viekirax
 - **Ombitasvir (OBV)** daha önce ABT-267 ismiyle ifade edilen yapısal olmayan protein 5A (NS5A) inhibitörü
 - **Paritaprevir (PTV)** güçlü bir yapısal olmayan protein 3 (NS3)/yapısal olmayan protein 4A (NS4A) inhibitörü
 - Ritonavir
- Exviera
 - **Dasabuvir, (DSV)** daha önce ABT-333 ismiyle ifade edilen non-nükleozid yapısal olmayan protein 5B (NS5B) polimeraz inhibitörü,
- RBV: Ribavirin kiloya bağlı olarak günde iki kez verilmiştir

Feld JJ, et al. New Engl J Med. 2014;370:1594–1603.

Zeuzem S, et al. New Engl J Med. 2014;370:1604–1614.

SAPPHIRE-I ve -II: Sonuçlar



Feld JJ, et al. New Engl J Med. 2014;370:1594–1603.
Zeuzem S, et al. New Engl J Med. 2014;370:1604–1614.

SAPPHIRE-I ve -II: Güvenlilik

PROD+ RBV, 12 hafta, GT1 non-sirotik hastalar

Olay, n (%)	PROD+ RBV (N= 770)	Plasebo (N= 255)
Herhangi AO (Advers olay)	685 (89.0)*	196 (76.9)
Şiddetli AO	27 (3.5)*	1 (0.4)
Ciddi AO	16 (2.1)	1 (0.4)
Çalışma ilacı ile ilişkili ciddi AO (SAE)	3 (0.4)	0 (0)
AO'a bağlı devamsızlık	6 (0.8)	1 (0.4)
AO†'a bağlı RBV doz redüksiyonu	45 (5.8)	N/A
Hastalarda AO'lar %≥10 , n (%)		
Baş ağrısı	264 (34.3)	76 (29.8)
Halsizlik	263 (34.2)*	67 (26.3)
Bulantı	172 (22.3)*	38 (14.9)
Pruritus	121 (15.7)*	11 (4.3)
Insomnia	108 (14.0)*	19 (7.5)
Asteni	104 (13.5)*	17 (6.7)
Diye	104 (13.5)	23 (9.0)

* P<0.05;

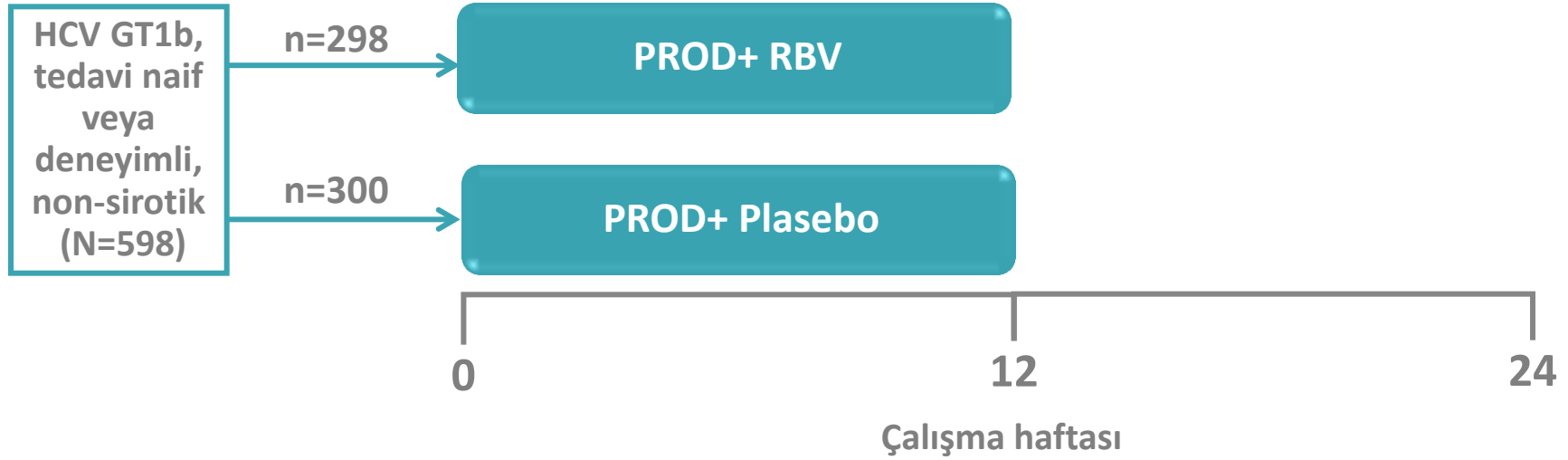
† RBV doz modifikasyonlu hastalarda daha düşük SVR12'ye rastlanmadı.

Feld JJ, et al. New Engl J Med. 2014;370:1594–1603.
Zeuzem S, et al. New Engl J Med. 2014;370:1604–1614.

HCV GT1b Non-Sirotik Hastalar (Toplu Analiz)

PEARL-II ve -III: Çalışma Dizaynı

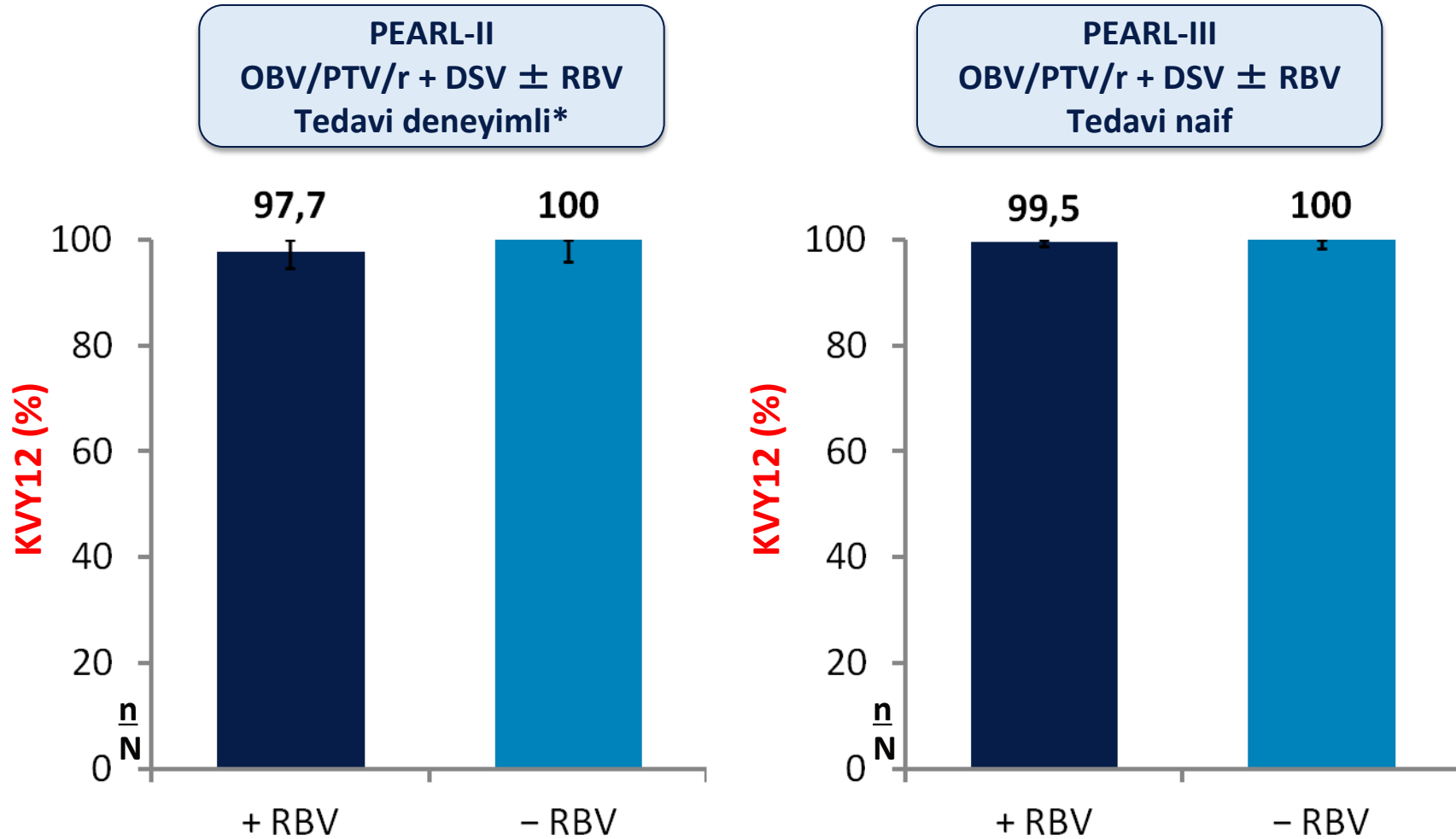
PROD±RBV, 12 hafta, GT1b non-sirotik hastalar



- Viekirax
 - **Ombitasvir (OBV)** daha önce ABT-267 ismiyle ifade edilen yapısal olmayan protein 5A (NS5A) inhibitörü
 - **Paritaprevir (PTV)** güçlü bir yapısal olmayan protein 3 (NS3)/yapısal olmayan protein 4A (NS4A) inhibitörü
 - Ritonavir
- Exviera
 - **Dasabuvir, (DSV)** daha önce ABT-333 ismiyle ifade edilen non-nükleozid yapısal olmayan protein 5B (NS5B) polimeraz inhibitörü,
- RBV: Ribavirin kiloya bağlı olarak günde iki kez verilmiştir

Andreone P, et al. Gastroenterol 2014; 147:359–365
Ferenci P, et al. New Engl J Med. 2014;370:1983–1992

PEARL-II ve -III: HCV GT1b Non-Sirotik Hastalar – Sonuçlar



* Önceki PegIFN/RBV tedavisi;
Hata çubuğu: %95 CI.

Andreone P, et al. Gastroenterol 2014; 147:359–365
Ferenci P, et al. New Engl J Med. 2014;370:1983–1992

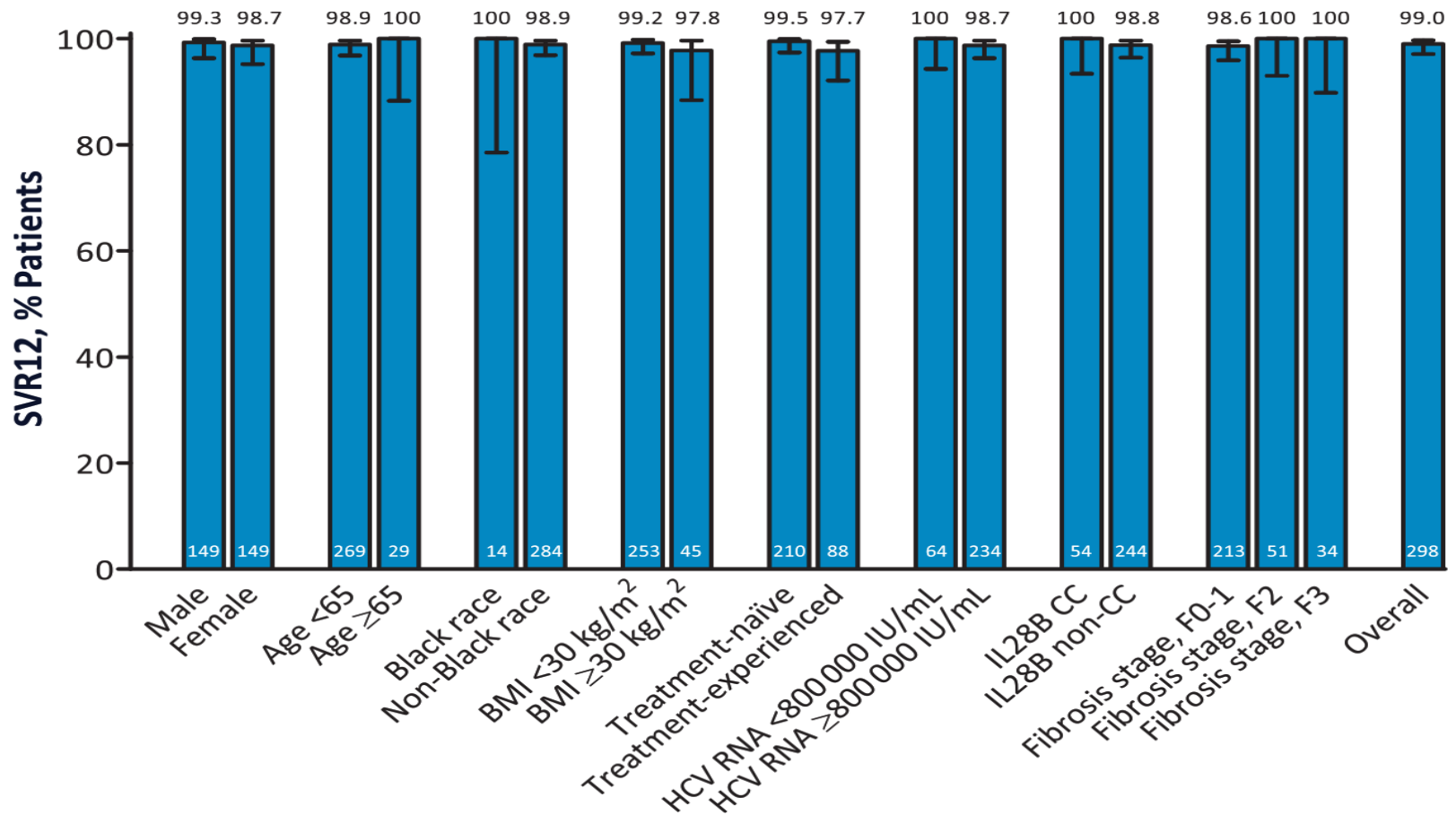
PEARL-II ve-III: Güvenlilik

Olay, n (%)	PROD+ RBV (N= 301)	PROD (N= 304)
Herhangi Advers Olay (AO)	240 (80.5)	214 (71.3)
Şiddetli AO	2 (0.7)	2 (0.7)
Ciddi AO	6 (2.0)	6 (2.0)
AO'a bağlı devamsızlık	2 (0.7)	0
Her iki kolda AO'lar >%10		
Halsizlik	74 (24.6)	63 (20.7)
Baş ağrısı	73 (24.3)	71 (23.4)
Bulantı	42 (14.0)*	15 (4.9)
Pruritus	38 (12.6)*	19 (6.3)
Asteni	33 (11.0)*	18 (5.9)
Insomnia	32 (10.6)*	10 (3.3)

- Her grupta ciddi AO görülen 6 hastadan; sadece bir tanesi çalışma ilacına bağlı addedildi (arthritis, 3D arm)
- 1 hasta *muhtemelen* çalışma ilacına bağlı anksiyete, taşikardi, ateş ve dispne nedenleriyle tedaviye devam etmedi.

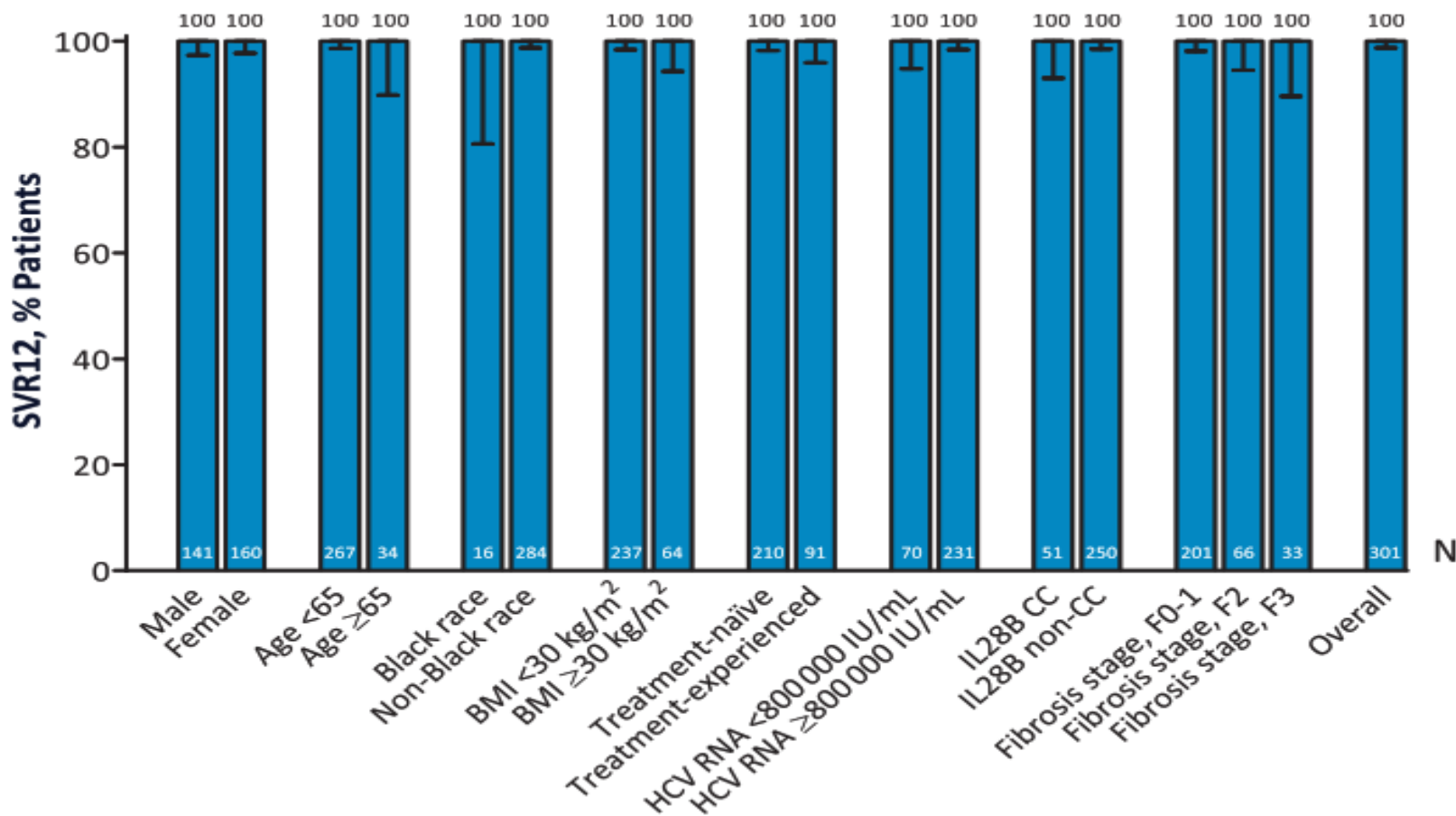
PEARL II-III: HCV GT1b Non-Sirotik Hastalar

PROD+RBV alan hastalarda başlangıç özelliklerine göre KVV



PEARL II-III: HCV GT1b Non-Sirotik Hastalar

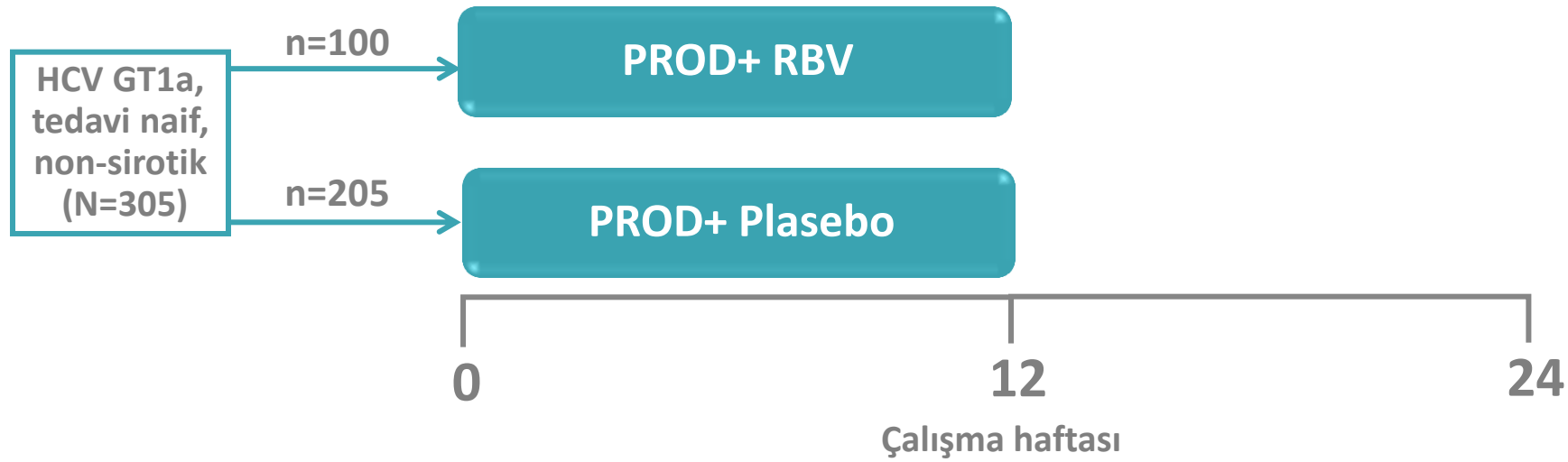
PROD alan hastalarda başlangıç özelliklerine göre KVV



HCV GT1a Non-Sirotik Hastalar

PEARL-IV: Çalışma Dizaynı

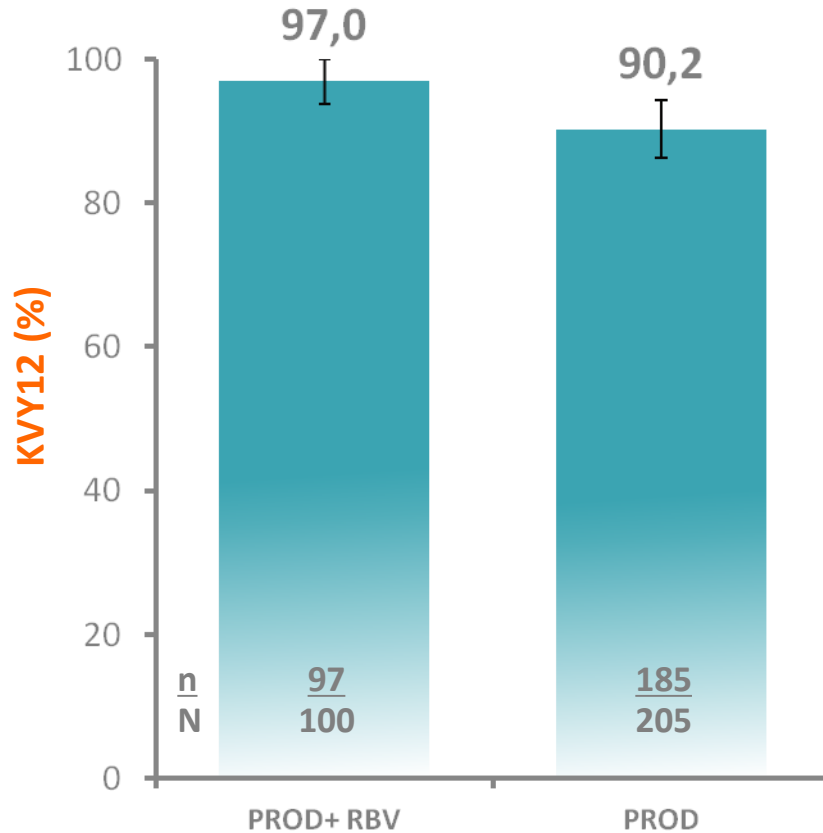
PROD±RBV, 12 hafta, GT1a non-sirotik hastalar



- viekirax
 - **Ombitasvir (OBV)** daha önce ABT-267 ismiyle ifade edilen yapısal olmayan protein 5A (NS5A) inhibitörü
 - **Paritaprevir (PTV)** güçlü bir yapısal olmayan protein 3 (NS3)/yapısal olmayan protein 4A (NS4A) inhibitörü
 - Ritonavir
- exviera
 - **Dasabuvir, (DSV)** daha önce ABT-333 ismiyle ifade edilen non-nükleozid yapısal olmayan protein 5B (NS5B) polimeraz inhibitörü,
- RBV: Ribavirin kiloya bağlı olarak günde iki kez verilmiştir

PEARL-IV: Sonuçlar ve Güvenlilik

PROD±RBV, 12 hafta, GT1a non-sirotik hastalar



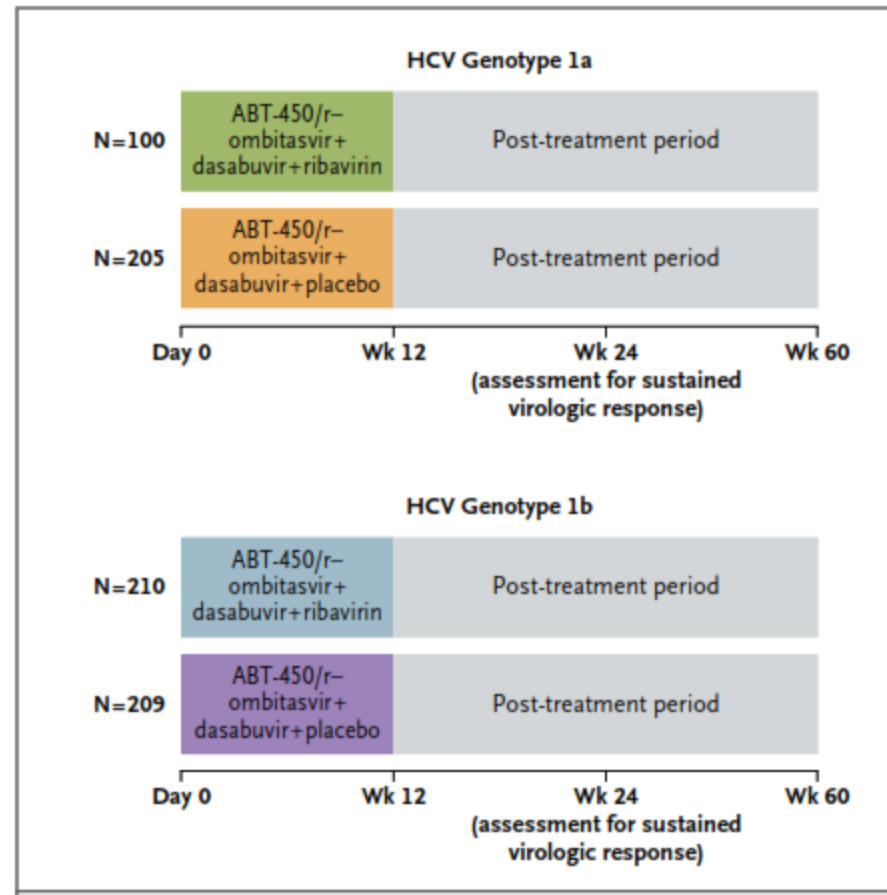
Olay, n/N (%)	PROD+ RBV (N= 100)	PROD (N= 205)
KVY12	97/100 (97.0)	185/205 (90.2)
Virolojik Başarısızlık		
Alevlenme	1 (1.0)	6 (2.9)
Nüks	1/98 (1.0)	10/194 (5.2)
Çalışma ilacına prematür devamsızlık	0	3 (1.5)
Tedavi bitimi sonrası takipte kayıp	1 (1.0)	1 (0.5)

PEARL-IV: Güvenlilik

PROD ± RBV, 12 hafta, GT1a non-sirotik hastalar

Hastalar, n (%)	PROD+ RBV (N= 100)	PROD (N= 205)
Ciddi Advers Olay (AO)	3 (3.0)	1 (0.5)
AO ilişkili RBV doz modifikasyonu†	6 (6.0)	0
AO ilişkili çalışma ilacına devamsızlık	0	2 (1.0)
Herhangi AO	92 (92.0)	169 (82.4)
>10% hastada AO		
Baş ağrısı	25 (25.0)	58 (28.3)
Halsizlik	46 (46.0)	72 (35.1)
Pruritus	10 (10.0)	12 (5.9)
Bulantı	21 (21.0)	28 (13.7)
Insomnia	17 (17.0)	16 (7.8)
Diyare	14 (14.0)	33 (16.1)

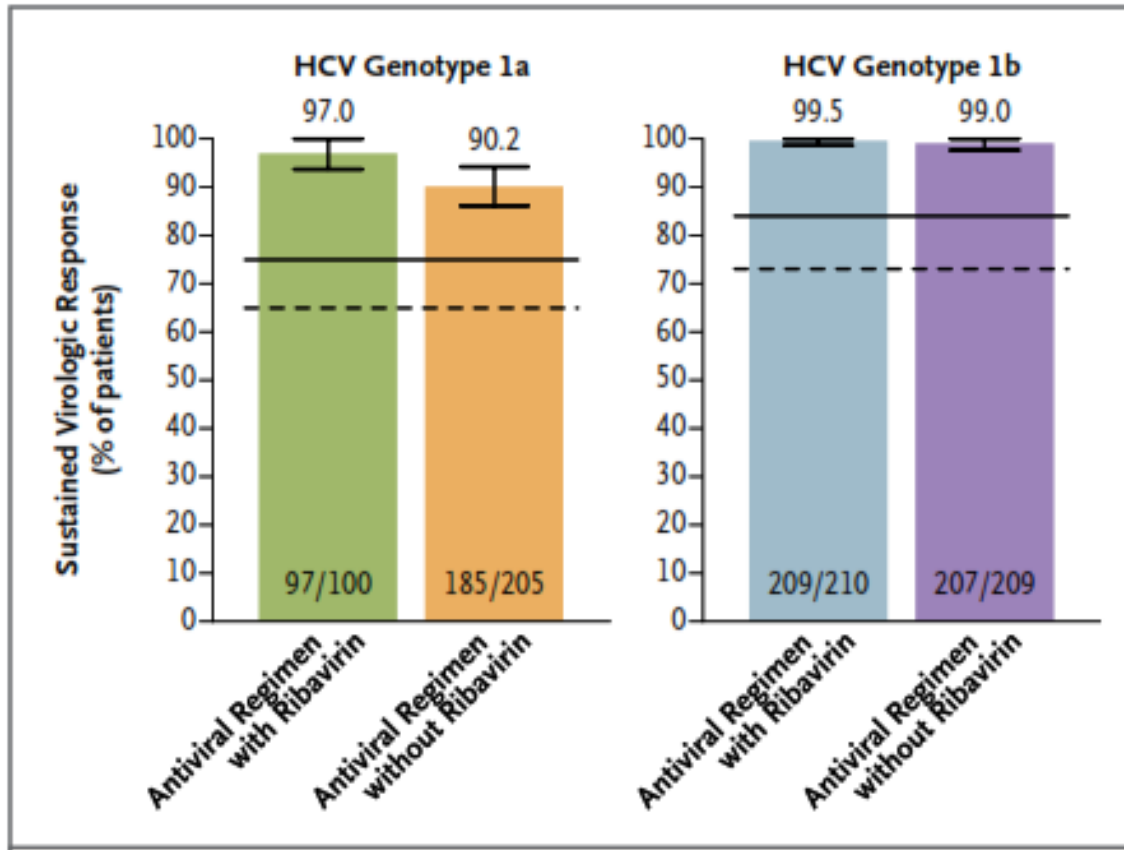
PEARL III-IV



PEARL-IV

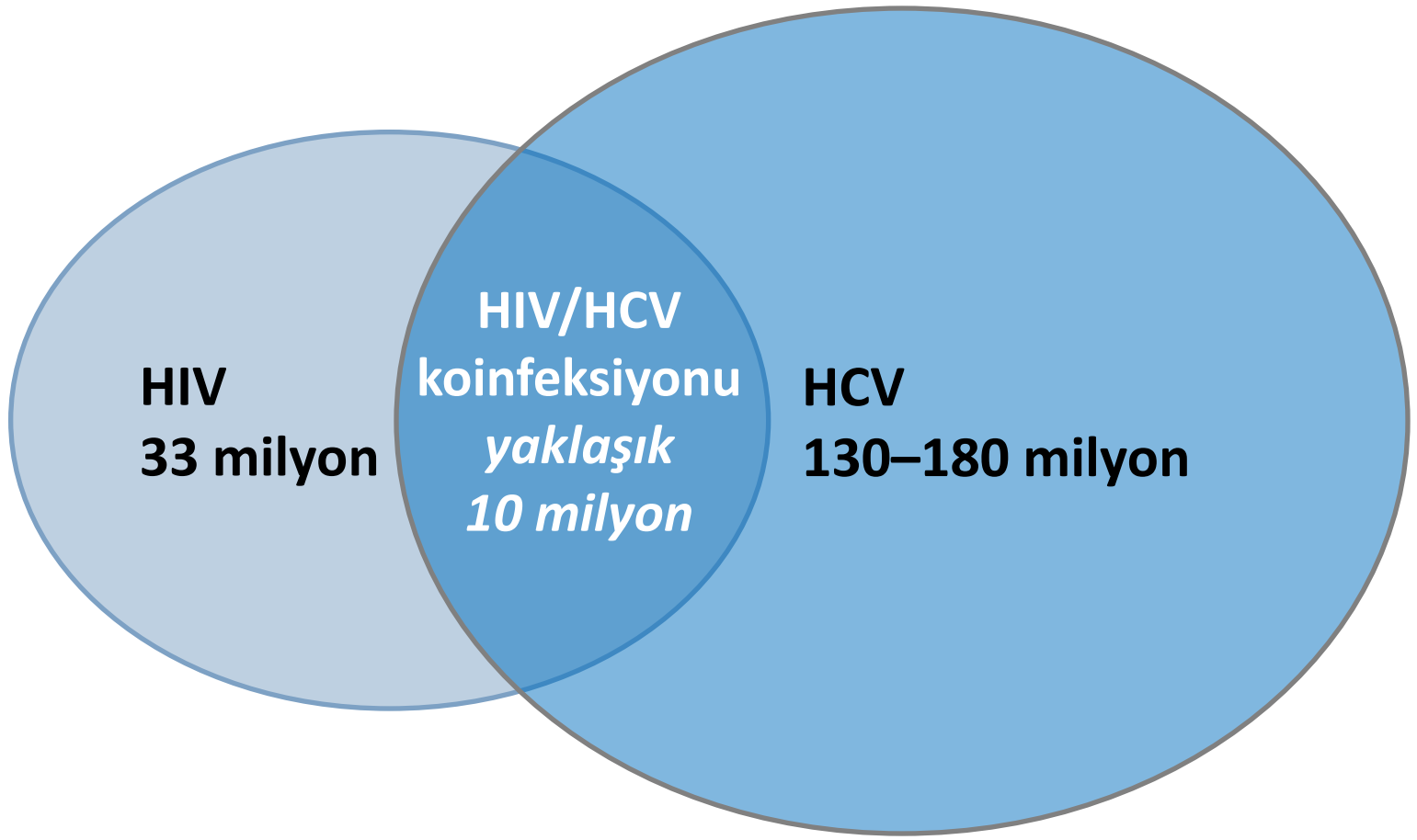
PEARL-III

PEARL III-IV



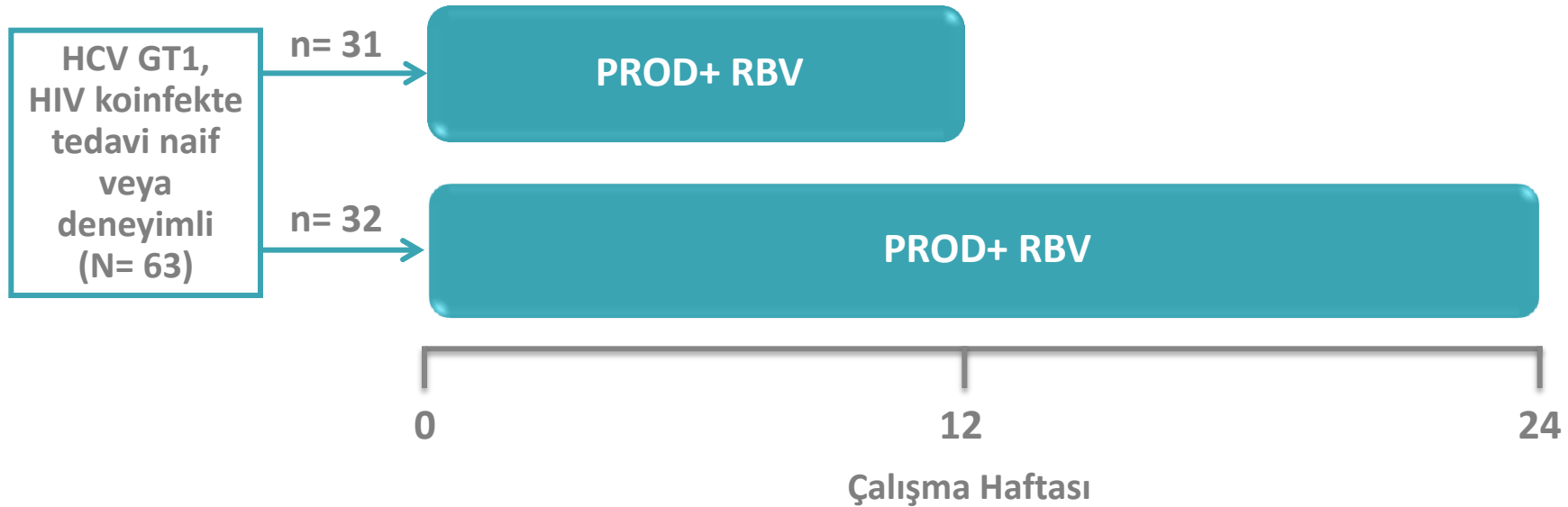
HCV GT1/HIV Koinfekte Hastalar

Dünyada Tahmin Edilen HIV/HCV Koinfekte Hasta Sayısı



TURQUOISE-I: Çalışma Dizaynı

PROD+RBV, 12 veya 24 hafta, HCV GT1/HIV koinfekte hastalar



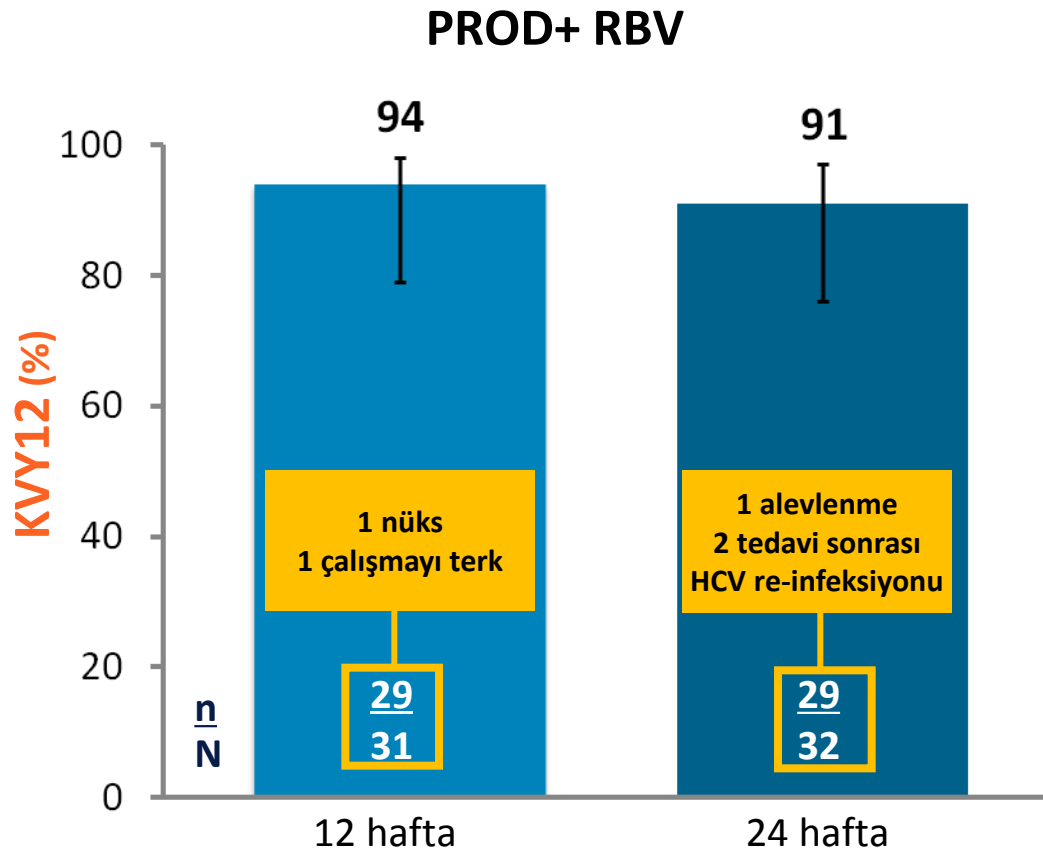
TURQUOISE-I: Hasta Özellikleri

PROD+RBV, 12 veya 24 hafta, HCV GT1/HIV koinfekte hastalar

Hasta Özellikleri	PROD+ RBV (12 hafta) (n= 31)	PROD+ RBV (24 hafta) (n= 32)
Erkek, n (%)	29 (94.0)	29 (91.0)
Siyah, n (%)	7 (23.0)	8 (25.0)
Yaş (yıl), ortalama (SD)	50.9 (6.0)	50.9 (8.3)
VKI, ortalama (SD)	26.4 (3.9)	27.2 (4.3)
Fibroz düzeyi (METAVIR), n (%):		
F0-F1	16 (52.0)	20 (63.0)
F2	5 (16.0)	5 (16.0)
F3	4 (23.0)	1 (3.0)
F4	6 (19.0)	6 (19.0)
HCV viral yükü log ₁₀ (IU/mL); ortalama (SD)	6.54 (0.57)	6.6 (0.78)
GT1a, n (%)	27 (87.0)	29 (91.0)
IL28B non-CC, n(%)	26 (84.0)	25 (78.0)
Önceki P/R deneyimi, n (%):		
Naif	20 (65.0)	22 (69.0)
Nüks	1 (3.0)	3 (9.0)
Kısmi Yanıtlı	5 (16.0)	2 (6.0)
Tam Yanıtsız	5 (16.0)	5 (16.0)
HIV-1 ART rejimi, n (%):		
Atazanavir	16 (52.0)	12 (38.0)
Raltegravir	15 (48.0)	20 (63.0)

TURQUOISE-I: Sonuçlar

PROD+RBV, 12 veya 24 hafta, HCV GT1/HIV koinfekte hastalar



GT1a hastaların %91'i (n=51/56) ve GT1b hastaların %100'ü (n=7/7) K12'ye ulaşmıştır.

Alevlenme ve nüks vakalarının ikisi de kompanse sirotik hastalarda gerçekleşmiştir.

TURQUOISE-I: Güvenlilik

PROD+RBV, 12 veya 24 hafta, HCV GT1/HIV koinfekte hastalar

Olay, n (%)	12-Hafta (n= 31)	24-Hafta (n= 32)
Herhangi Advers Olay (AO)	28 (90.3)	28 (87.5)
Herhangi Ciddi AO	0	0
AO'a bağlı çalışma ilacına devamsızlık	0	0

Advers olaylar çoğunlukla hafif veya orta idi, hiçbir ciddi AO bildirilmedi.

Bildirilen 5 şiddetli AO: insomnia, hipofosfatemi, dissemine herpes zoster, diş absesi, ve vertigo

Kısa Ürün Bilgisi ve Pozoloji

Kısa Ürün Bilgisi

Gebelik



PROD'un ribavirin ile kombine alınması sırasında, kadın hastalarda ve erkek hastaların kadın partnerlerinde gebeliğin önlenmesi yönünde aşırı dikkatli olunmalıdır.

Emziren anneler



PROD ve metabolitlerinin, insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerde tıbbi üründen kaynaklanan advers reaksiyonlar potansiyeli nedeniyle, terapinin anne için önemi dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesi veya PROD ile tedavinin kesilmesi yönünde bir karar alınmalıdır.

Kısa Ürün Bilgisi

Pediyatrik kullanım



PROD'un, pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Geriatrik kullanım



Geriatrik hastalarda, PROD doz ayarlamasına gerek duyulmamıştır.

Kısa Ürün Bilgisi

Renal yetmezlik



Hafif şiddette, orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği olan kişiler için, PROD doz ayarlaması gerekli değildir.

Hepatik yetmezlik



Hafif şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalarda, PROD doz ayarlaması gerekli değildir.



PROD orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan hastalarda kullanılmamalıdır.



PROD, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Kısa Ürün Bilgisi

Kaçırılan dozlar



Bir paritaprevir/r/ombitasvir dozunun kaçırılması halinde, reçete edilen doz, 12 saat içerisinde alınabilir.



Paritaprevir/r/ombitasvirin alınması gereken zamanın üzerinden 12 saatten fazla geçmesi halinde, kaçırılan doz, alınmamalıdır ve hasta bir sonraki dozu, olağan doz uygulama takvimine göre almalıdır.



Bir dasabuvir dozunun kaçırılması halinde, reçete edilen doz, 6 saat içerisinde alınabilir.



Dasabuvirin alınması gereken zamanın üzerinden 6 saatten fazla geçmesi halinde, kaçırılan doz, alınmamalıdır ve hasta bir sonraki dozu, olağan doz uygulama takvimine göre almalıdır.

GT1 Hastalar için Pozoloji ve Kullanım



viekirax™
ombitasvir / paritaprevir /
ritonavir tablet



exviera™
dasabuvir tablet

Hasta Popülasyonu	Tedavi	Süre
Genotip 1b non-sirotik	 viekirax™ ombitasvir / paritaprevir / ritonavir tablet +  exviera™ dasabuvir tablet	12 Hafta
Diğer Genotip 1 (sirotik veya non-sirotik)*	 viekirax™ ombitasvir / paritaprevir / ritonavir tablet +  exviera™ dasabuvir tablet + RBV	

*GT1a kompanse sirotik hastalarda viekirax + exviera + RBV tedavisinin 24 hafta sürdürülmesi önerilmektedir.

 Sabah (Kahvaltı ile)	 Akşam (Akşam yemeği ile)
  viekirax™ +  exviera™	 exviera™

GT4 Hastalar için Pozoloji ve Kullanım



viekirax™
ombitasvir / paritaprevir /
ritonavir tablet

Hasta Popülasyonu	Tedavi	Süre
GT 4*	 viekirax™ ombitasvir / paritaprevir / ritonavir tablet  RBV	12 Hafta

*GT4 kompanse sirotik hastalarda viekirax + RBV tedavisinin 12 hafta sürdürülmesi önerilmektedir.





 **viekirax™**
ombitasvir / paritaprevir /
ritonavir tablet



 **exviera™**
dasabuvir tablet