

Nežádoucí účinky nových virostatik a možnosti jejich ovlivnění

MUDr. Václav Hejda

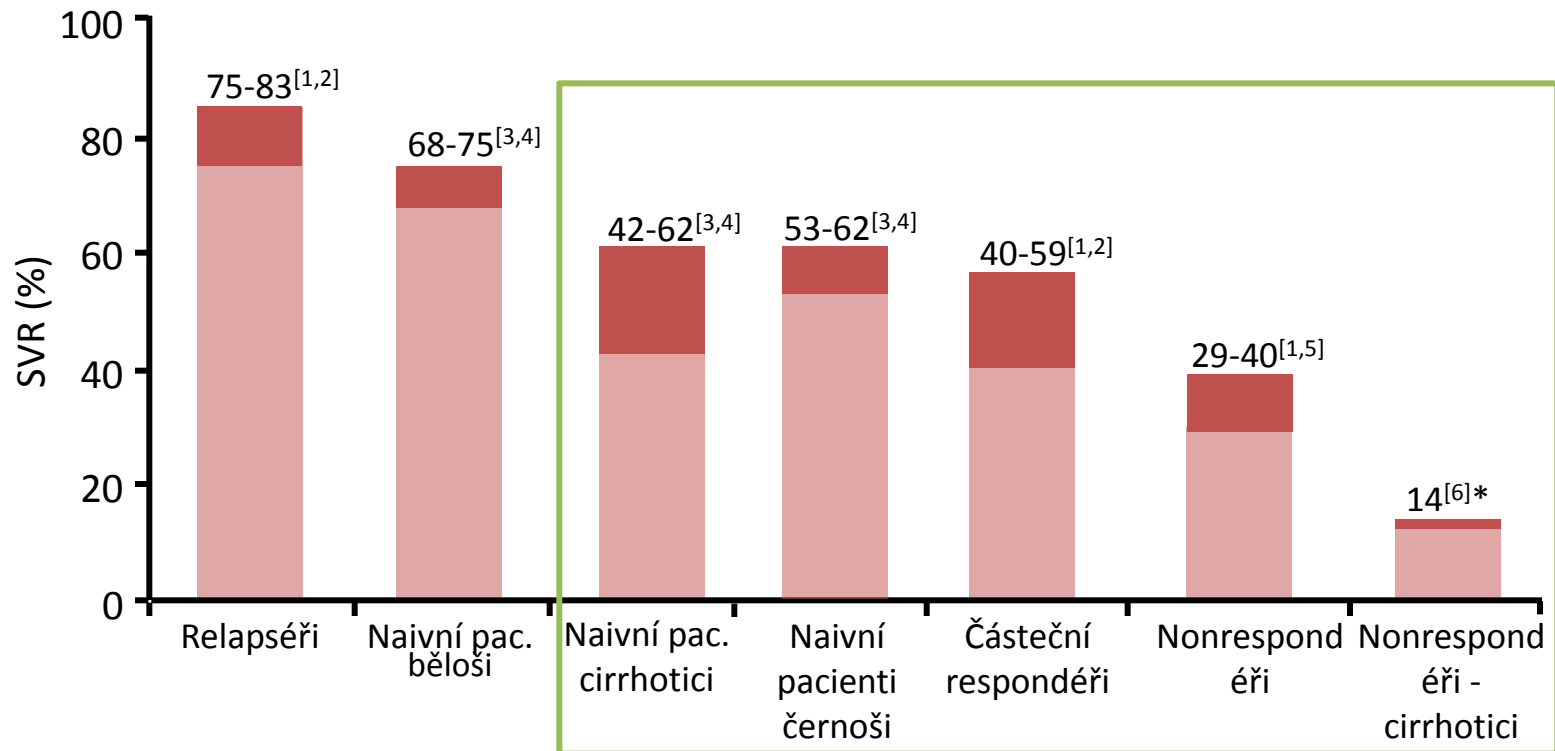
Odd.Gastroenterologie a Hepatologie

1. Interní klinika FN Plzeň

Limitace aktuální léčby HCV

- Limitovaná účinnost, zvláště ve specifických skupinách pacientů
- Vysoký výskyt nežádoucích účinků
 - Efektivní management NÚ je důležitým procesem vedoucím k udržení adherence k léčbě a dostatečného dávkování léků

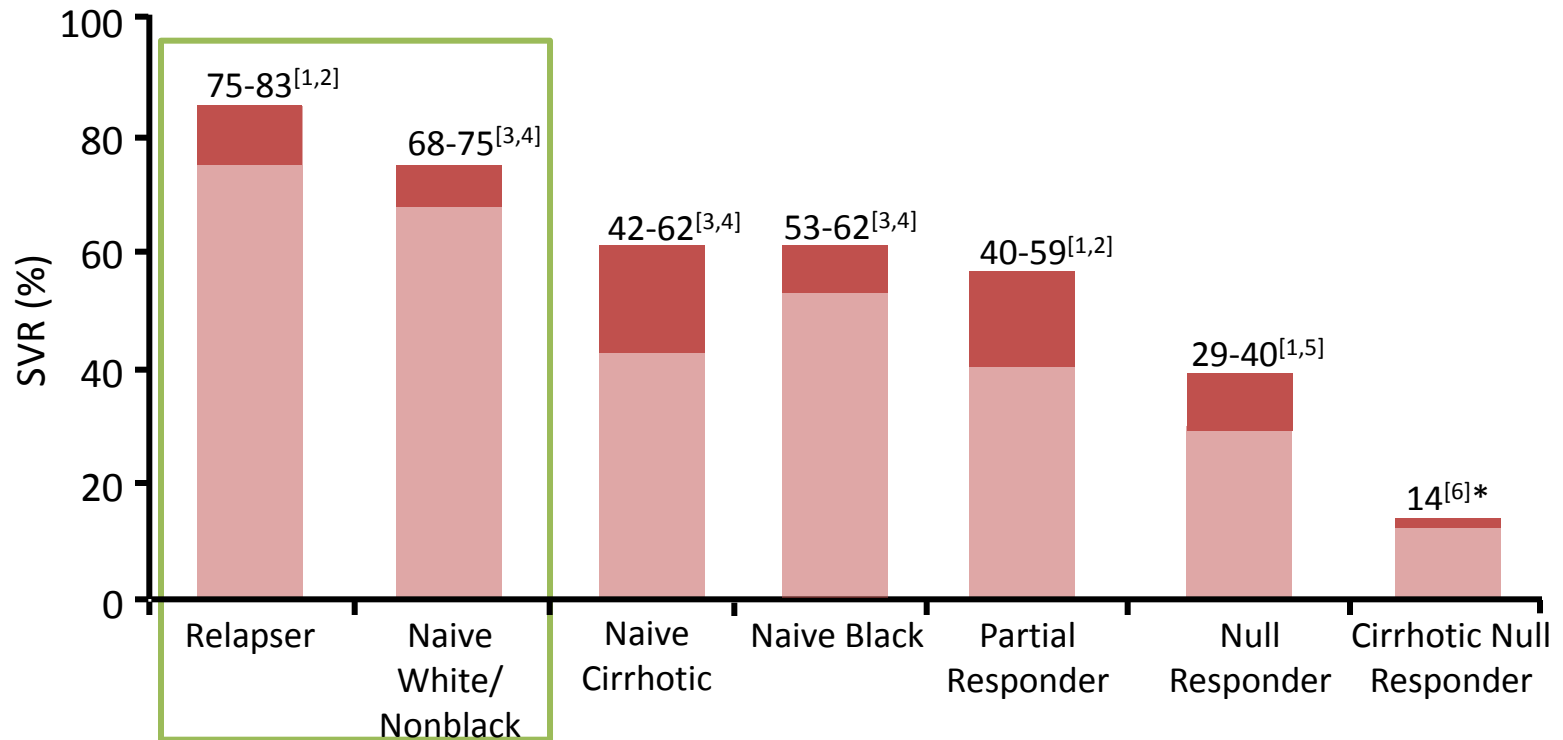
Limitovaná účinnost 3K léčby s telaprevirem a boceprevirem (dle jednotlivých skupin)



*Pooled TVR arms of REALIZE trial.

1. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428.
2. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217.
3. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.
4. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206.
5. Bronowicki J, et al. EASL 2012. Abstract 11.
6. Zeuzem S, et al. EASL 2011. Abstract 5.

Možnost zlepšení účinnosti ve všech skupinách



*Pooled TVR arms of REALIZE trial.

1. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428.
2. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217.
3. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416.
4. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206.
5. Bronowicki J, et al. EASL 2012. Abstract 11.
6. Zeuzem S, et al. EASL 2011. Abstract 5.

Problémy s adherencí ke komplexnímu protivirovému režimu

- Trojkombinační léčba je komplexní a náročná a vede k výraznému zhoršení adherence^[1,2]
 - Dávkování 3x denně v pravidelných intervalech (6 – 12 tablet navíc)
 - Užívání tablet s potravou (tučnou)
- Adherence k PegIFN/RBV se během léčby snižuje^[3]
 - Přidání DAA (PI) tento trend dále akceleruje

Budoucnost léčby hepatitidy C

- Jednodušší dávkování léků
- Minimalizace lékové toxicity
- IFN-free léčebné režimy

Nežádoucí účinky aktuální PI terapie

NÚ stávající kombinované léčby PEG-INF + RIBA



NÚ (%)	ADVANCE		SPRINT-2	
	T12+PR	PR	BOC+PR	PR
Ukončení pro AE	10	7	12	8
Ukončení pro Rash	7	1	NA	NA
Anémie, g/l				
• < 100	36	14	45	26
• < 85	9	2	5	4
Užití EPO	NA	NA	43	24
Redukce RIBA	25	14	21	13

Přehled nežádoucích účinků ADVANCE

	T12PR (N=363)	T8PR (N=364)	PR (N=361)
SAE	33 (9)	31 (9)	24 (7)
Infekce	2 (< 1)	3 (1)	1 (< 1)
Anémie	8 (2)	10 (3)	4 (1)
Rash	2 (1)	3 (1)	0
Únava	207 (57)	211 (58)	206 (57)
Gastrointestinální NÚ			
Nauzea	156 (43)	146 (40)	112 (31)
Průjem	102 (28)	115 (32)	80 (22)
Kožní nežádoucí účinky			
Pruritus	181 (50)	165 (45)	131 (36)
Rash	133 (37)	129 (35)	88 (24)
Anémie	135 (37)	141 (39)	70 (19)

Ukončení léčby (AE)

11% 7% 10%

7% 8% 10%

1% 4% 7%

Nejčastější příčina ukončení léčby: ANÉMIE, RASH

Jacobson I., NEJM 2011

Souhrn nežádoucích účinků ve studiích fáze II/III

Pacienti, %	T12/PR (750 mg q8h) n=1346	Placebo/PR48 n=764	Vedoucí k ukončení VŠECH léků*(%)
Kožní nežádoucí účinky			
Pruritus (SSC)	52	26	0.6%
Rash (SSC)	55	33	2.6% (TVR 5,8%)
Nežádoucí účinky krevního systému			
Anemia (SSC)	32	15	0.9%
Nutnost redukce RIBA	22	9	
Gastrointestinální potíže			
Nausea	39	29	<0.5
Diarrhea	26	19	<0.5
Hemorhoidy	12	3	<0.5
Anorectální dyscomfort	8	2	<0.5
Anální pruritus	6	1	<0.5

*Discontinuation of all study drugs in the T12/PR arms
(analyzed within SSC for rash and anemia)
SSC: special search category

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/Committees/MeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252562.pdf>

Nežádoucí účinky ve studiích fáze II/III - Boceprevir

SPRINT-2

RESPOND-2

NÚ (%)	BOC (734)	SOC (363)	BOC (323)	SOC (80)
Anémie	49	29	45	20
EPO	43	21	43	21
Red.RIBA	21	13	ND	ND
Transfuze	3	1	5	0
Neutropénie	31	18	26	13
Dysgeusie	40	18	44	11
Přerušeni pro NÚ	12	8	10	2

Rizikové faktory pro rozvoj anémie: věk, ženské pohlaví, nízký BMI, Hb na začátku léčby, renální funkce,

Nežádoucí účinky DAA

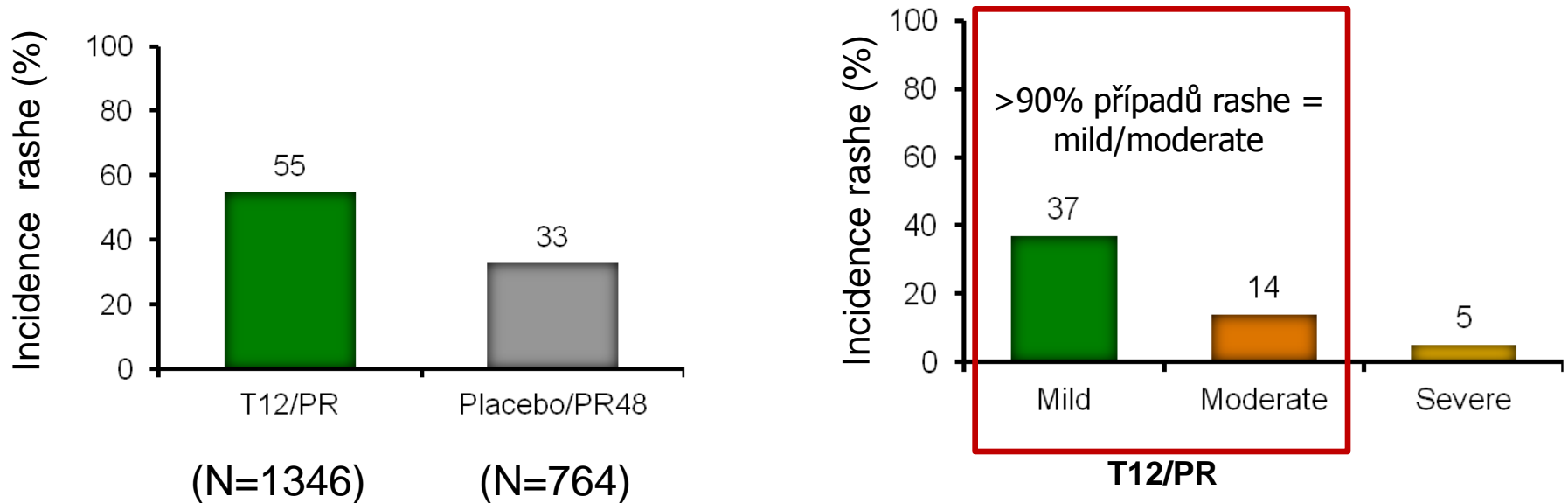
Boceprevir

- Anémie
- Dysgeusie
- Rash/pruritus

Telaprevir

- Anémie
- Rash
- GIT symptomatologie, anorektální dyskomfort

RASH - souhrn informací z registračních studií fáze II/III: větve s telaprevirem



Charakter:

- Typicky svědivý či ekzematózní, zahrnující <30% BSA, vysušení kůže,
 - ve většině případů se neliší od rashe při PEG/RIBA
- Progrese do vyšší stádia nebyla častá (<10% případů)

Doba do začátku potíží:

- Průměrně 50% případů se objeví během prvních 4 týdnů
- Nicméně rash se může objevit kdykoliv během léčby

RASH – popis a grading

Cacoub, J Hepatol 2012

LEHKÝ	STŘEDNĚ TĚŽKÝ	TĚŽKÝ
Lokalizované kožní erupce nebo kožní erupce s limitovanou distribucí (několik izolovaných míst na těle)	Difúzní rash zahrnující méně než 50 % BSA (plochy těla)	Rozsah rashe je více než 50% BSA nebo: <ul style="list-style-type: none">• signifikantní systémové projevy• slizniční ulcerace• target lesions• odlučování epidermis



36,8 %



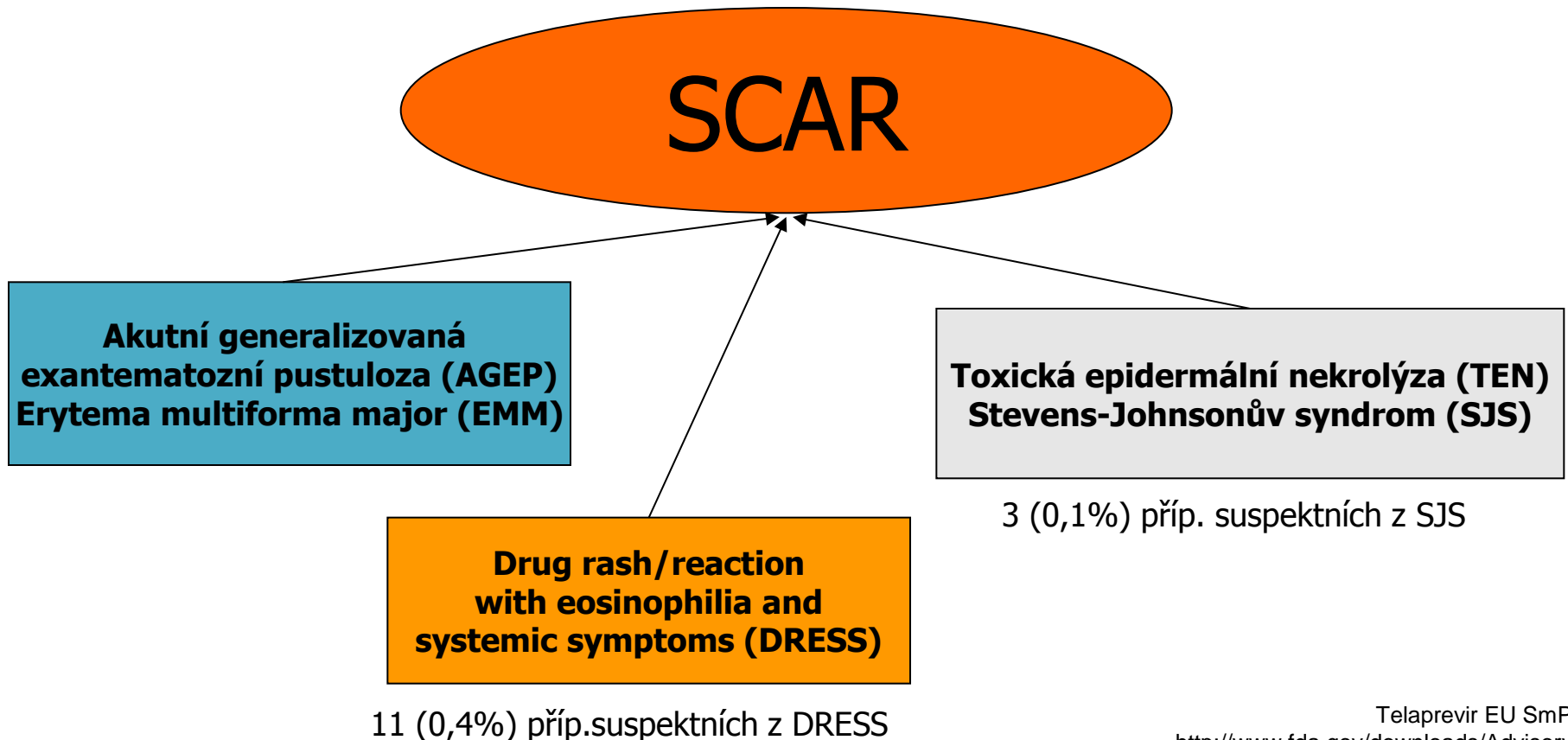
13,8 %



4,8 %

SCAR – těžké kožní reakce spojené s telaprevirem

skupina těžkých kožních reakcí spojených se
signifikantní morbiditou a ev. mortalitou



FDA report (blackbox): několik úmrtí na těžké kožní reakce

Rash (především telaprevir) – nutné znát rash management plan



Management rashe

Ukončení TELAPREVIRU není nutné

MILD RASH

- monitorace ev. systémových projevů
- monitorace pacienta do ústupu kožních projevů

Léčba:

- zvlčující krémy
- lipid-rich lotion

•Prevence !!

- **Lokální či systémová anti-His:** levocetirizine, desloratadine, hydroxizine
- Omezit pobyt na slunci či v horku, volný oděv
- **Vlastní zkušenost:** Menthol mast/krém, Cyteal sol., Dexambiderman

MODERATE RASH

- pečlivá monitorace k vyloučení progresse či systémových projevů
- monitorace pacienta do ústupu kožních projevů
- ev. konzultace dermatologa

Léčba:

- KS krém (bříško prstu 0,5g)
- zvlčující/promašťující krémy

Těžký rash (severe rash)

- Nutné okamžité ukončení telapreviru
- Opětovné zahájení TPV po přerušení není dovoleno
- Doporučeno konzultovat dermatologa
- Pečlivá monitorace klinického stavu do regrese nálezu a k vyloučení systémových projevů
- Není-li zlepšení do 7dnů od ukončení TPV (či naopak zhoršení) nutné zvážit i ukončení PEG/RIBA

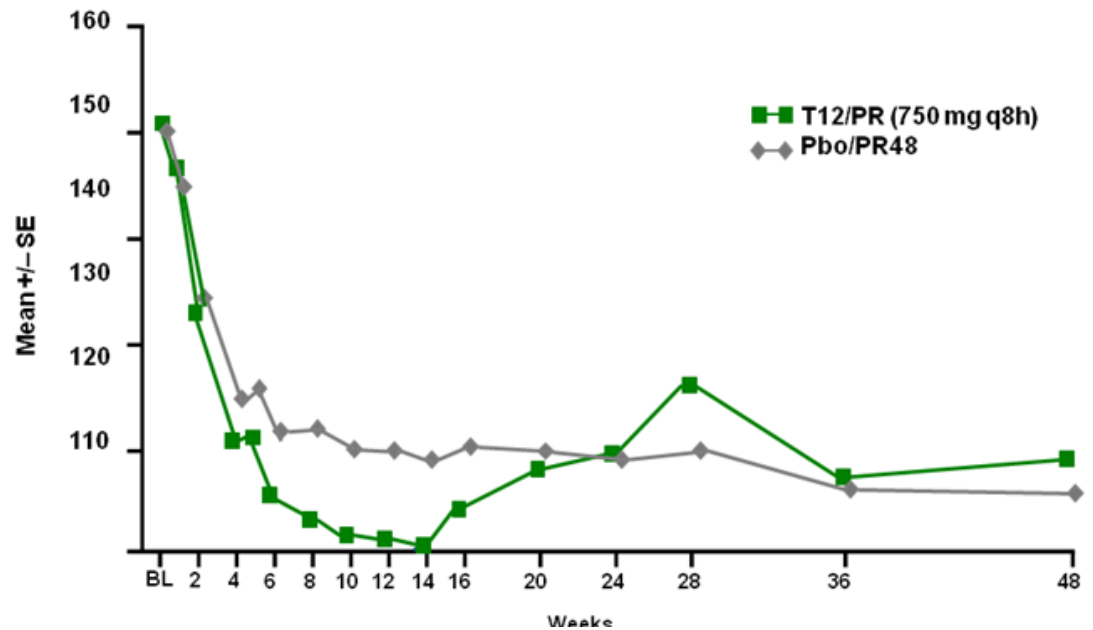
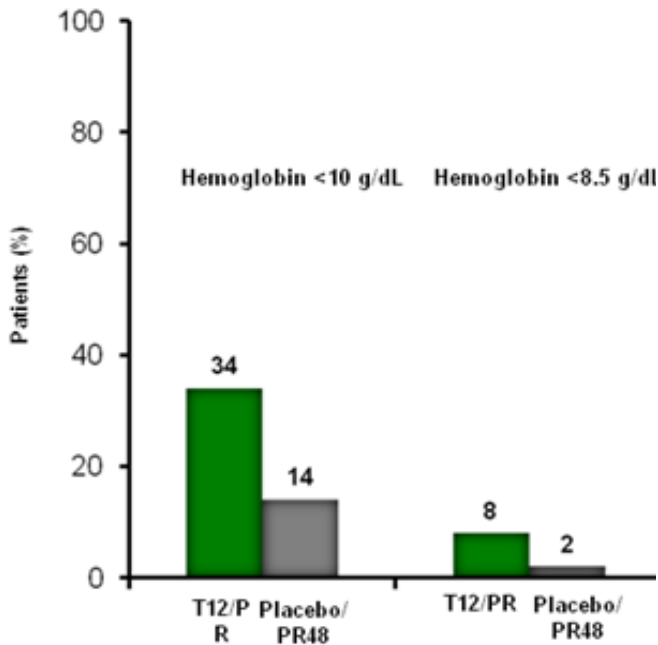
Anémie v základních studiích s DAA (TVR, BOC)

Nežádoucí účinek (anémie) reportovaný ve studiích fáze III s Boceprevirem a Telaprevirem

Anémie, %	Větev proteázové inhibitory	Větev placebo
Boceprevir ^[1] (naivní pacienti)	50	30
Boceprevir ^[1] (retreatment)	45	20
Telaprevir ^[2]	36	17

1. Boceprevir [package insert]. July 2012.
2. Telaprevir [package insert]. October 2012.

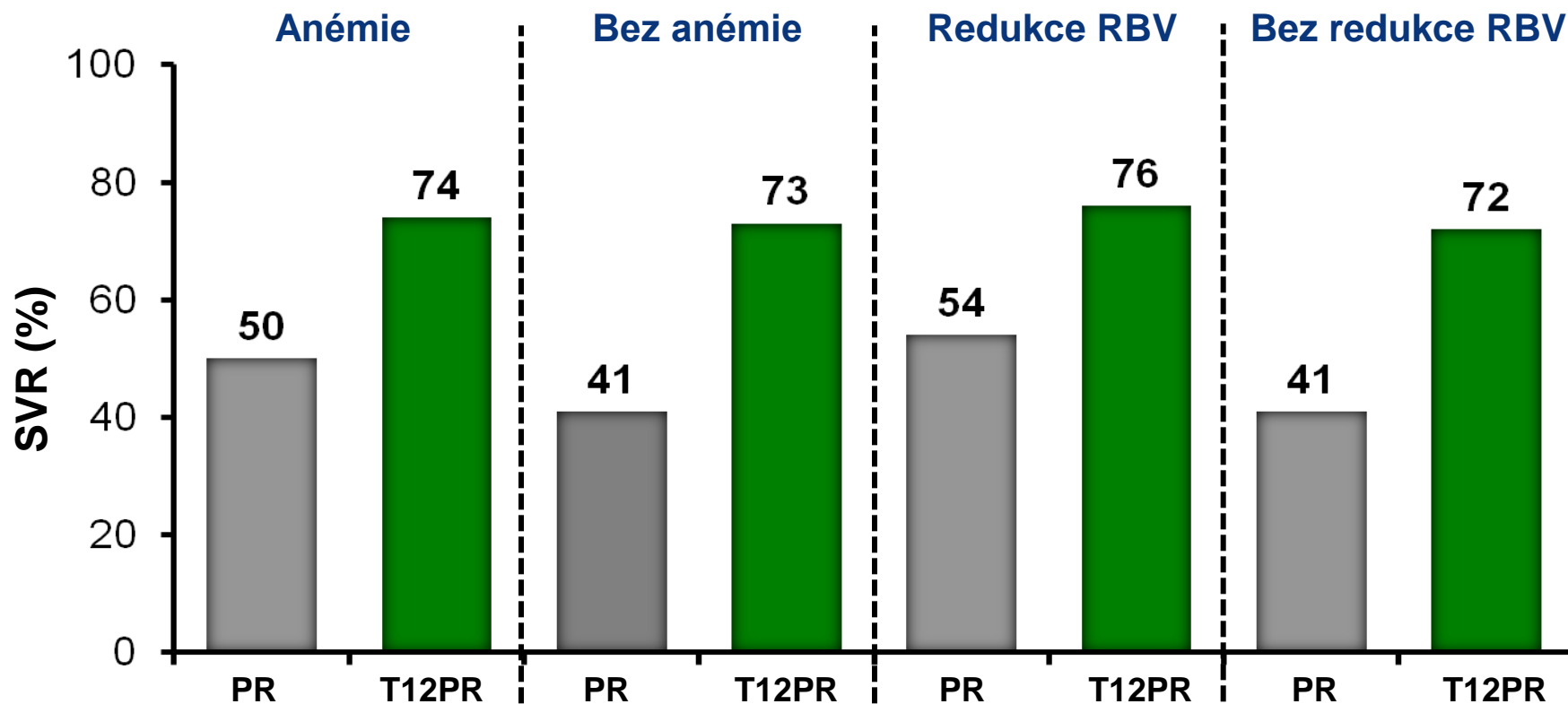
Anémie – hloubka a vývoj během tp.



Telaprevir EU SmPC

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/Committees/MeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252562.pdf>

ADVANCE a ILLUMINATE (TVR): SVR v závislosti na tíži anémie a redukci dávky ribavirinu



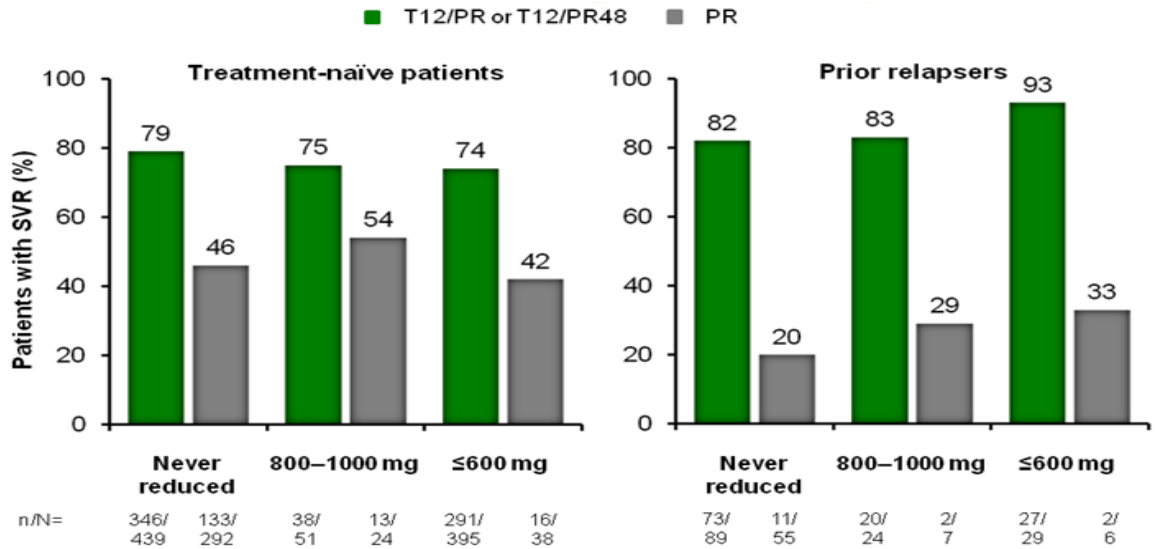
n/N= 46/92 267/36 108/262 384/52 37/69 243/32 117/285 408/56

Erythropoietin alfa (EPO) was not allowed in ADVANCE and ILLUMINATE; RBV: ribavirin
 SVR was defined as undetectable HCV RNA 24 weeks after last planned dose

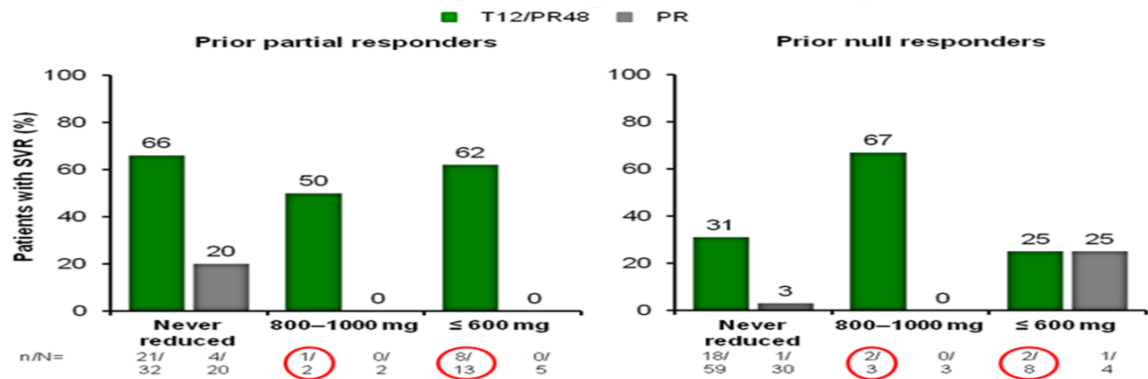
0

5

SVR v závislosti na stupni redukce RIBA u pacientů na 3 kombináčnÍ léčbě s TPR

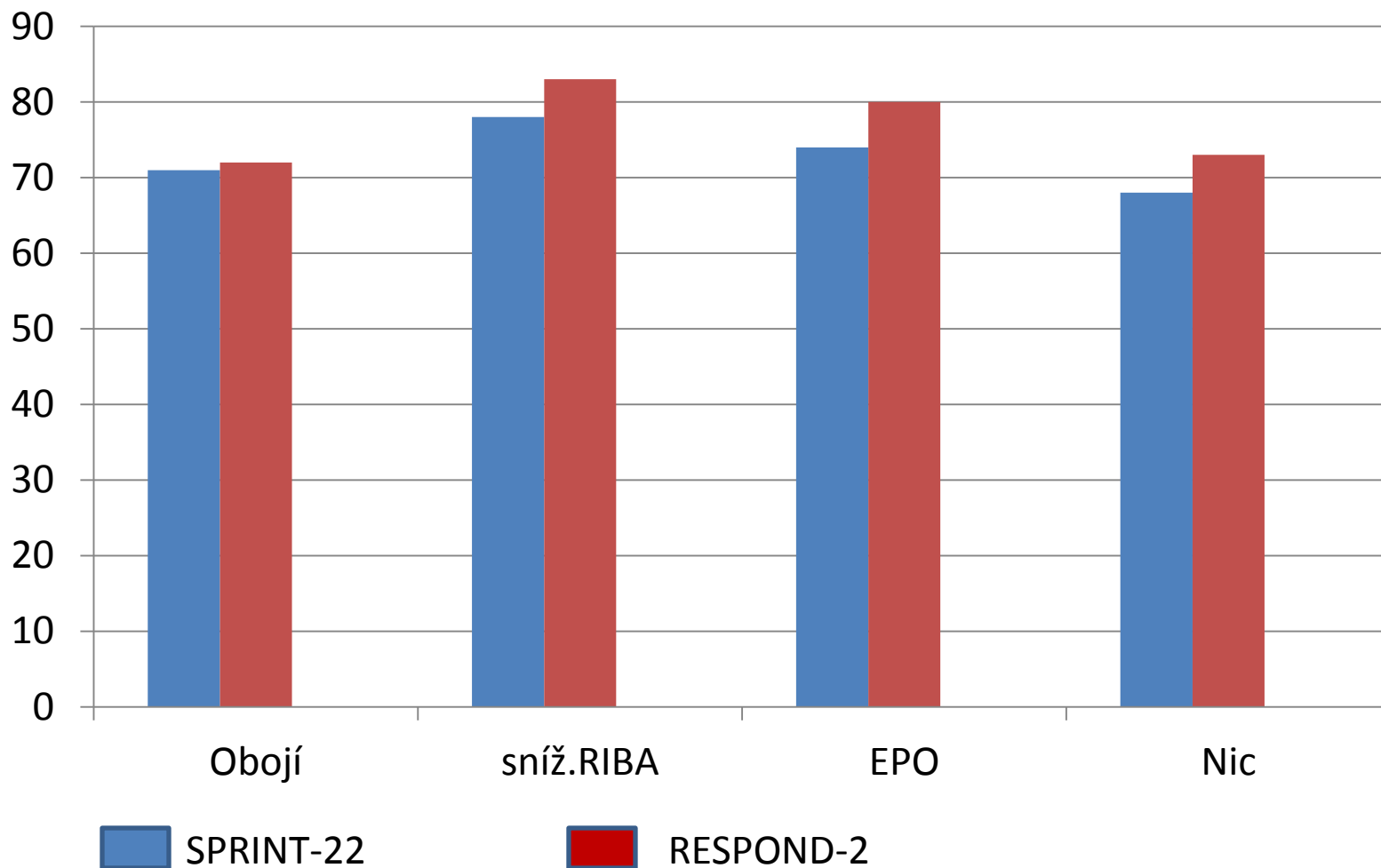


Sulkowski MS, et al. J Hepatol 2012;56(Suppl. 2):S459–S460



Sulkowski MS, et al. J Hepatol 2012;56 (Suppl 2):S459–S460

Vliv typu ovlivnění anémie na SVR (BOC větve studií SPRINT-2 a RESPOND-2)



Doporučení pro léčbu anémie při tp.

DAA (BOC, TVR)

- Změna paradigmatu z počátku 2K léčby (pravidlo 80/80/80)...*“McHutchinsonovo pravidlo“*
 - Častá kontrola KO a biochemismu nutná (v úvodu častější než při konvenční léčbě)
 - Redukce ribavirinu první volbou
 - Redukce ribavirinu nesnižuje efektivitu léčby (anémie zřejmě odrazem účinnosti léčby – individuální)
 - RBV na 600mg při Hb pod 100g/l, ev. dále snížit při poklesu pod 85g/l (ev. dle potřeb vysadit)
 - Nesmí se modifikovat či přerušit dávka DAA (Boce či Tela). Možné jej jen ukončit
 - Další možnosti:
 - Transfúze (ve studiích 1-3%)
 - Použití Epo – východisko z nouze(40 000 IU/týden) – „off-label“

Bezpečnostní profil trojkombinační léčby u pacientů s pokročilým jaterním onemocněním (cirhóza)

- **CUPIC studie:** *early access program* s telaprevirem nebo boceprevirem u již léčených pacientů s jaterní cirhózou
 - Wk 16 průběžná analýza 497 pacientů
- Vysoký výskyt SAE: 33% to 45%
- Vysoký výskyt anémie
 - Grade 2: 19% to 23%
 - Grade 3/4: 4% to 12%
- Velmi častá nutnost předčasného ukončení léčby: 23% to 26%

Vysoký podíl nutnosti předčasného ukončení léčby u pacientů v běžném životě vs. v klinických studiích

- 2 akademická centra v Dallasu a Miami – 12 týdnů follow-up^[1]
- Exclusion: transplantace, dialýza, HIV koinfekce
- 688 pac., 3K léčbu zahájilo 498 pacientů (naivní, 27% nonresp. a 44% relapséri)
 - 21% přerušilo trojkombinační léčbu před T12
 - 37% F3 a 41% F4
- I přes zkušenost obou center vysoké % pacientů ukončilo léčbu předčasně
- Potřeba efektivní a lépe tolerované léčby

- Mount Sinai Medical Center a Montefiore...12 týdnů léčby^[2]
- 174 pacientů zahájilo TVR-based triple terapii
 - 33% ukončilo TVR předčasně
 - 21% ukončilo celou léčbu pro celkové nežádoucí účinky
 - F0-2 ukončilo léčbu předčasně 30%
 - Neefektivní tp: 10%
 - Nežádoucí úč.: 20%
 - F3-4 ukončilo léčbu předčasně 36%
 - Nefektivní tp: 9%
 - Nežádoucí účinky: 26%
- Celkově 32% ukončilo TVR předčasně (z důvodu NÚ v 21%)

Lékové interakce

- BOCE i TELA jsou metabolizovány cytochromem P450 P3A4/5
- Tento cytochrom silně inhibují a inhibují rovněž p-glykoprotein
- Zvyšují plazmatické koncentrace řady léčiv, konkurenčně snížení účinnosti BOCE/TELA
- Některé interakce jsou velmi zásadní
 - Výrazné zvýšení plazm. koncentrace midazolamu (AUC stoupá 9x)
 - Výrazně stoupá hladiny imunosupresiv (CyA, tacrolimus, sirolimus)
 - Interakce se statiny s rizikem myopatií
 - Antimykotika, ATB, antiarytmika
 - Snížení účinnosti hormonální antikoncepce
- Interakce je nutné před zahájení léčby pečlivě prověřit

Léky kontraindikované při terapii DAAs

CYP3A4 induktory:

- antiepileptika: karbamazepin, fenytoin, fenobarbital
- antituberkulotika: rifabutin, rifampicin
- systémový dexamethason
- produkty obsahující extrakt z třezalky (*Hypericum perforatum*)

CYP3A4 inhibitory (relativní KI, nutná pečlivá monitorace, především QT intervalu):

- antimykotika (systémová): ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
- makrolidová antibiotika: klarithromycin, erythromycin, telithromycin
(v případě indikace je optimálním antibiotikem azithromycin)

léky metabolizované pouze CYP3A s úzkým terapeutickým indexem:

- α_1 -antagonisté: alfuzosin
- antiarytmika: amiodaron, bepridil, disopyramid, flekainid, mexiletin, lidokain, propafenon, quinidin
- antihistaminika: astemizol, terfenadin
- kortikosteroidy: prednison, methylprednisolon
- ergotové deriváty: dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin
- prokinetika: cisaprid
- inhalační β -agonisté: salmeterol
- neuroleptika: pimozid
- inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE-5): sildenafil a tadalafil (oba při plicní hypertenzi)
- sedativa: triazolam a o. midazolam
- statiny: simvastatin, lovastatin, atorvastatin

léky metabolizované cytochromem P450 CYP1A2 a mající úzký terapeutický index:

- amitriptylin, theofýlin

léky metabolizované cytochromem P450 CYP2C8 a mající úzký terapeutický index:

- repaglinid, torsemid

podle [18, 19] – US prescribing information Incivek, 2013, SPC Incivo, 2013

Problematické lékové skupiny: imunosupresiva (CyA, tacrolimus), hormonální antikoncepce

Evoluce HCV Terapie

Situace v roce 2012

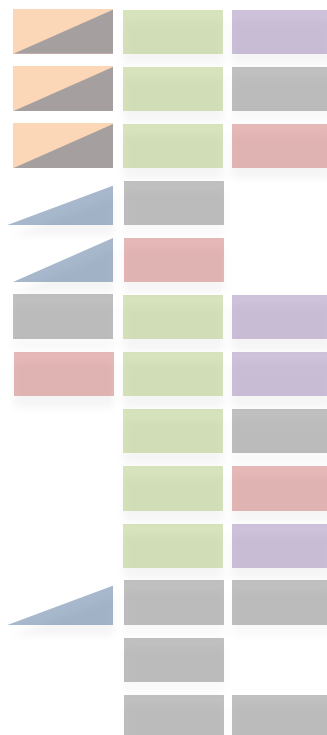
2001









2011



budoucnost



-  PegIFN/RBV
-  Proteázové inhibitory
-  Nucleos(t)ide polymerase inhibitory
-  Nonnucleoside polymerase inhibitory
-  NS5A inhibitory
-  Host targeting agent

Evoluce HCV Terapie

Pohled do budoucnosti

2001








2011



budoucnost



-  PegIFN/RBV
-  Proteázové inhibitory
-  Nucleos(t)ide polymerázové inhibitory
-  Nonnucleoside polymerázové inhibitory
-  NS5A inhibitory

Srovnání profilů DAA skupin

	DAA				
	PI, 1 generace	PI, 2 generace	NS5A Inh.	Nukl. NS5B Inh.	Nonnukl. NS5B Inh.
Profil rezistence	●	●	●	●	●
Pangenotypová účinnost	●	●	●	●	●
Účinnost	●	●	●	●	●
Nežádoucí účinky	●	●	●	●	●
Lékové interakce	●	●	●	●	●

● Good profile

● Average profile

● Least favorable profile

Bezpečnost PILLAR study (Simeprevir – TMC435 – plus PEG-INF/RIBA u GT1 naivních pacientů), ASPIRE (již léčení)

- Lepší AE profil, než první generace PI (navíc 1xdenně)
 - Podobný výskyt AE, G3/4 a hematologických NÚ
 - Podobný výskyt rash (srovnatelně s PB)
- Není asociován s výraznější anémií
- Dobrá tolerance i u pacientů s F3/F4
- Rash se vyskytl častěji, ale srovnatelně s PB
- Není jaterní toxicita u pokročilejších onemocnění jater

%	F3/F4 SIME	F3/F4 PB	F0-F2 SIME	F0-2PB
Hb (<100g/l)	18	30	10	13
Trombo (< 50 000)	8	3	1	3
Bilirubin (> 60umol/l)	7	3	7	1

Bezpečnost a účinnost Simepreviru 1xdenně + PegIFN/RBV u GT1 naivních pacientů

PILLAR study

Bezpečnostní profil, NÚ, %	Všechna TMC435 ramena (n = 309)	Placebo + PR 48W (n = 77)
Terapie trvale přerušena pro AE	3,6	5,2
Grade 3/4 AE	32	35
Závažné AE	6,5	13
Nejčastější AEs u pacientů léč. TMC435		
• Únava	42	48
• Flu-like syndrom	31	37
• Pruritus	31	45
• Bolesti hlavy	46	52
Ostatní AE		
• Rash	21	23
• Anémie	20	21
• Neutropénie	24	21

Účinnost a bezpečnost PegIFN lambda-1a vs PegIFN alfa-2a u pacientů s GT 2/3 (24 týdnů)

Nežádoucí účinek (%)	PEG-IFN lambda 180ucg (29)	PEG-IFN alfa 180 ucg (30)
Hemoglobin (< 100 g/l)	6,9	44,8
Redukce dávky Ribavirinu	0	23,3
Neutropénie (< 750/mm ³)	0	27,6
Trombopénie (< 100 000/mm ³)	0	24,1
Redukce dávky PEG-IFN (hemat.)	0	23,3
Redukce dávky pro AE (IFN...RIBA)	6,9...6,9	26,7...43,3
Flu-like symptom	7-17	20-33
Psychiatrické AE	41,4	33,3
Ukončení pro AE	0	6,7

PEG-IFN lambda: mírně vyšší účinnost, ale nepochybně lepší tolerance a bezpečnost

D-LITE: PEG-IFN lambda-1a s RBV a Daclatasvir/Asunaprevir

- Řada AE grade 3/4 při kombinaci s asunaprevirem
 - DILI
 - ALT elevace grade 3/4, elevace bilirubinu, AST
 - Tento nežádoucí účinek bude dále sledován (kombinace se specifickými DAA)
 - Celkově méně systémových a hematologických než. účinků

Typ nežádoucí události %	Daclatasvir + PEG-IFNlambda + RBV (37)	Asunaprevir + PEG-IFNlambda + RBV (32)
SAE	3	9
DILI	0	6 (ALT > 10x ULN]
Infekční kolitida	0	3
Přerušení v důsledku AE	0	12 (u 3 pacientů hyperbilirub.)
Hyperbiliurubinémie	5	13
Grade 3/4 AE	16	22
ALT vzestup	3	6
AST vzestup	3	3
Deprese...únava	3...3	0...0

Matterhorn – 4kombinační terapie s Danoprevirem zesíleným ritonavirem, Mericitabinem a PEG-IFN/RBV

- Celkově léčba s Dano/Rito, Meri a P/R dobře tolerována

Typ NÚ (%)	PEG-IFN free tp. DNV/RTV+MCB+RBV (55)	Tripple therapy DNV/RTV+ PEG-IFN/RBV (49)	Quadruple therapy DNV/RTV+MCB+PEG/RBV (12)
Anémie G3/4	13	37	31
Neutropénie G3/4	2	18	11
Trombopénie	0	1	6
Elevace Bili	2	0	0
Rash	11	12	14
Pruritus	22	22	11
Nauzea	18	27	29
Průjem	15	24	30
Teploty	4	22	26
Bolesti hlavy	37	57	49
Bolesti svalů	14	37	20

SOUND-C2: bezpečnost Faldapreviru, BI 207127 a RBV v léčbě naivních pacientů s GT1 včetně cirhotiků

Nejčastější NÚ: GI potíže, kožní reakce, hyperbilirubinémie

Typ NÚ (%)	Faldaprevir + BI207127+RBV 16 týdnů (81)	Faldaprevir + BI207127+RBV 28 týdnů (80)	Faldaprevir + BI207127+RBV 40 týdnů (77)	Faldaprevir + BI207127 28 týdnů (46)
Přerušení pro AE	5	13	25	11
Zvracení	1	3	6	0
Rash	2	4	6	9
Asthenie	0	0	8	0
SAE	1	10	16	9
Zvracení	0	0	5	2
Rash	1	1	4	1
Moderate AE	33	40	44	36
Elevace bili G3/4	46	32	33	13
Anémie G3/4	0	3	4	0
Leukopénie/trombopénie	0	0	0	0