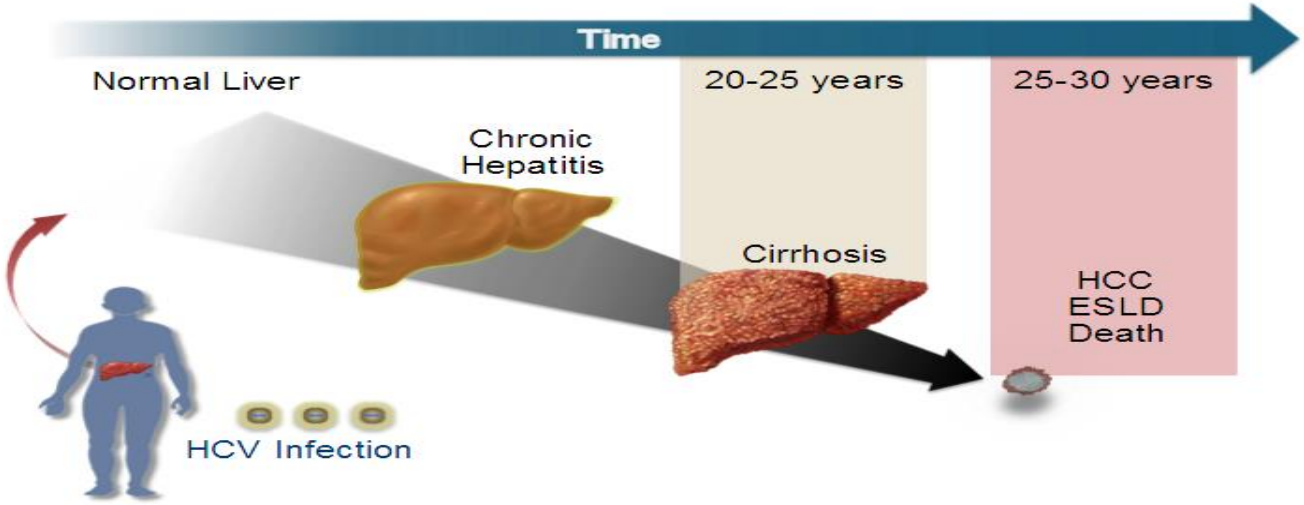
Türkiye’de Tedavi Pratiği Nasıl Yönlendirilmeli? Naif Hasta Yönetimi Gelecek Tedavi Seçeneklerini Beklerim

Uz. Dr. Saadet YAZICI

KLİMİK
TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ
Bilimle Sağlıkla 30 Yıl

Hepatit C

- Kronik hepatit C (KHC) dünya çapında önemli bir sağlık sorunu
- Ölüm ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri
- Siroza, hepatosellüler karsinomaya gidiş ve karaciğer transplantasyon ihtiyacının ortaya çıkması

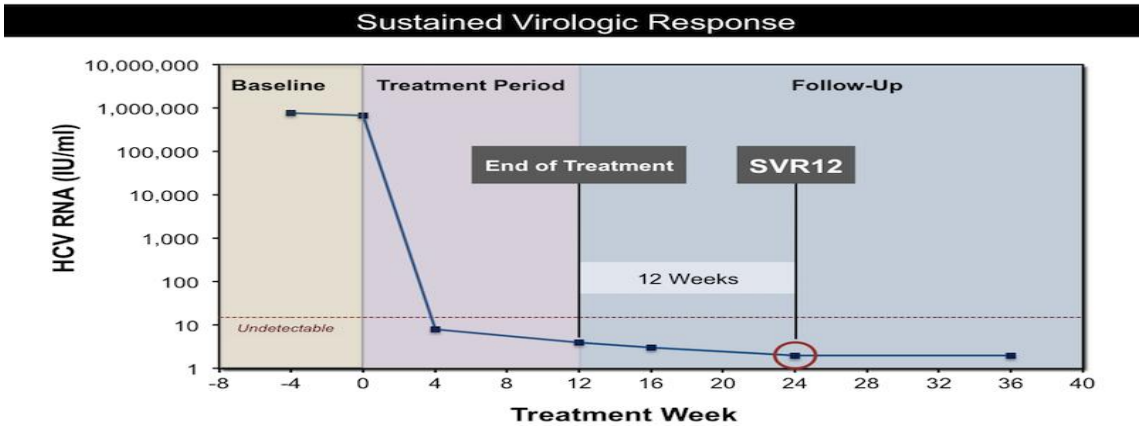


Kronik Hepatit C(KHC) tedavisinin ana hedefi

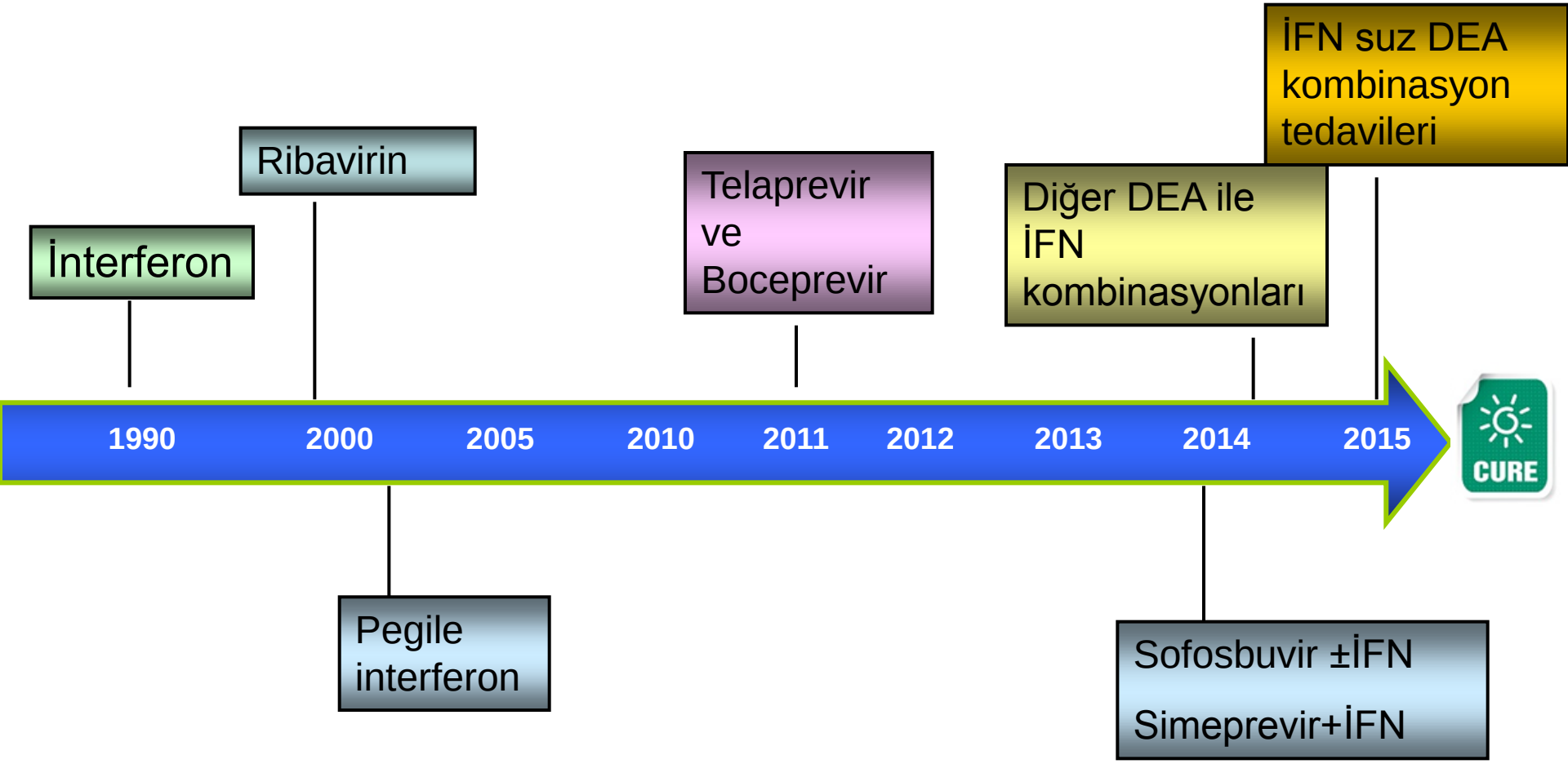
- Virüsün tamamen temizlenmesi
- Hastalığın ilerlemesinin önlenmesi
- Tedavi ile fibroz ve siroz gelişmesinin önlenmesi
- Karaciğer dışı bulguların ve hastalık bulaşının önlenmesi

- Tedavi başarı belirteci olarak tedavinin bitiminden en az 12 hafta sonra HCV-RNA negatifleşmesi kalıcı viral yanıt(KVY12) ve HCV RNA negatifleşmesinin devamı kür olarak kabul edilir

- Tedavi naif veya tedavi deneyimli, kontrendikasyonu olmayan bütün HCV'lü kronik karaciğer hastaları tedavi adayıdır

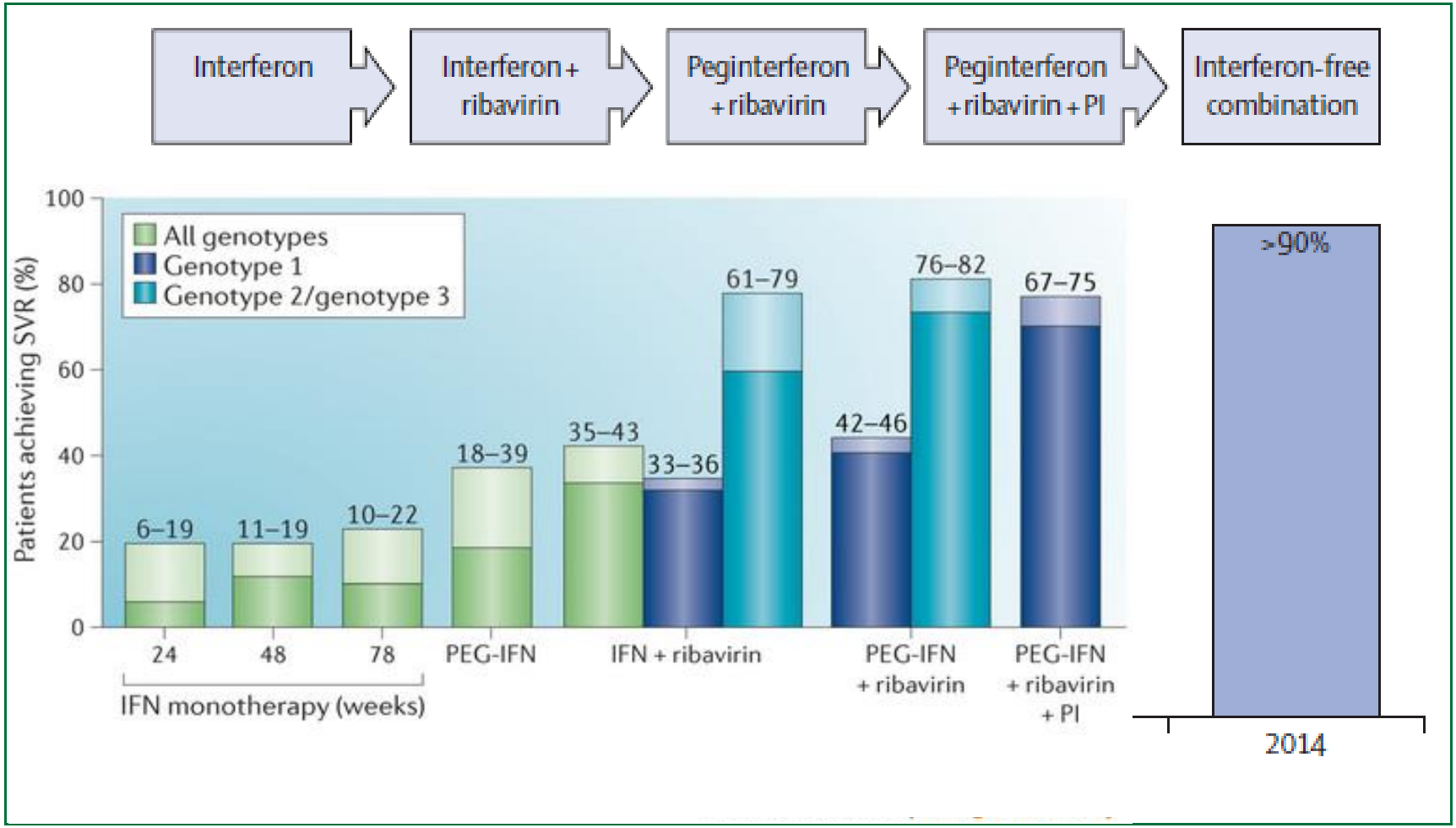


KHCV tedavisi geçmiş, bugün ve gelecek



İFN:İnterferon DEA:Direk etkili antiviral

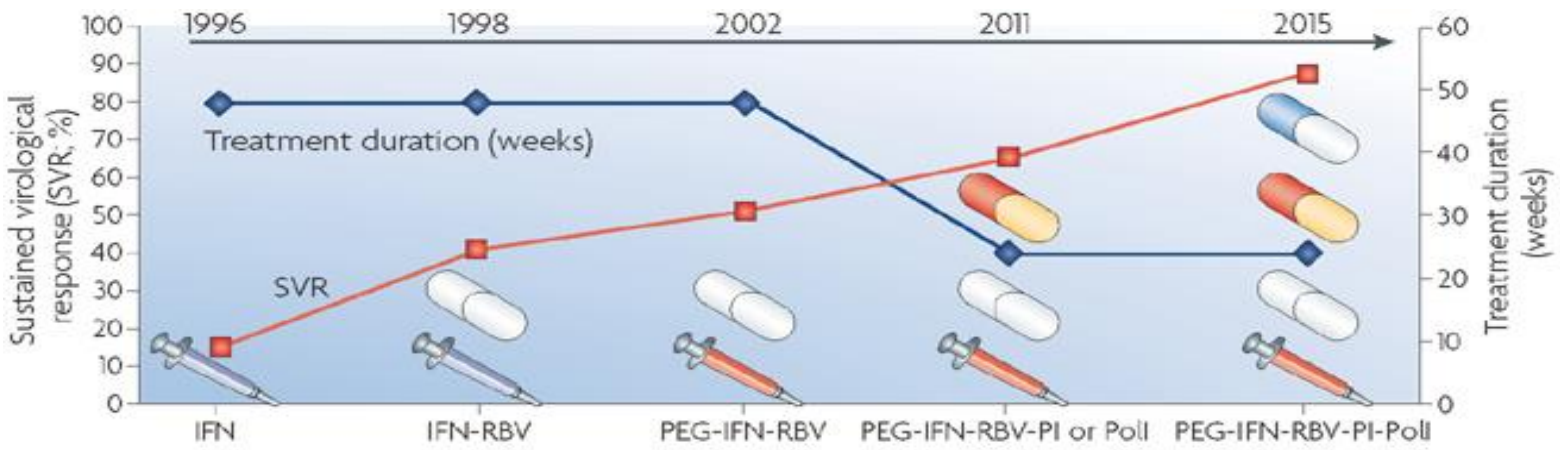
HCV tedavisindeki değişiklikler



Hepatitis C Daniel P Webster, Paul Klenerman, Geoff rey M Dusheiko www.thelancet.com February 14, 2015

İnterferonlu tedavilerdeki sorunlar

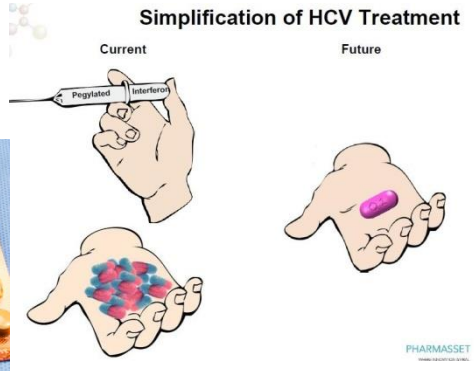
- 2011 yılına kadar PegİFN alfa + RBV standart tedavi idi;
- KVY oranı düşük; G 1 için %40-50, G 2 ve 3 için %80 veya daha yüksek oranda
- Tedavi süreleri uzun; HCV G 1, 4, 5 ve 6 için 48 hafta, HCV G 2, 3 için 24 hafta



İnterferonlu tedavilerdeki sorunlar

- Yan etkiler oldukça sık
  - ateş
  - yorgunluk
  - anemi
  - depresyon
  - anksiyete
- Uyum sorunu (interferonun cilt altı uygulanımı, ribavirin dozu, otoimmun hastalık, v.s)
- İleri evre sirozlu hastalar
- Sonraki tedavilerde başarısızlık
- Maliyet
- İlaç etkileşimleri
- Relaps oranları
- IL28B durumu

- epilepsi
- hamile kadınlar
- hipertansiyon
- kalp yetmezliği
- kötü kontrollü diyabet
- KOAH
- kreatinin düzeyi yüksek hastalar
- koroner kalp hastaları
- tiroid hastaları tedavi için relatif kontrendike sayılabilirler



Yeni tedavi arayışları

- **KVY %90** ⬆
- **Tedavi süresi kısa** ⬇
- İyi tolere edilebilme
- Yan etki az
- Yüksek direnç bariyeri
- İlaç-ilaç etkileşimi yok
- Tüm genotiplere etki
- Günde tek tabletle tedavi

G 1 için Pİ lü tedaviler

- 2011 de G1 için ilk DEA lar;
  - PegİFN + RBV+ Boceprevir veya telaprevir
- Yararları:
  - KVY24 tedavi naif hastalarda %70-75
  - Tedavi süresi daha kısa 24-48 hafta
- İlave yük;
  - Daha fazla ilaç
  - Anemide %30-50 artış
  - Döküntü, tad alma bozukluğu, ilaç etkileşimleri
  - EPO veya eritrosit transfüzyonu kullanımı
  - Maliyet artış

- N=86 Hasta PEG-IFN/RBV+Telaprevir veya Boceprevir
- %86 F3/F4 fibrozis, % 73 deneyimli hasta

- %28 ciddi yan etki
- 2 hasta ölüm (sepsis)

%42 KVY

Maasoumy et al., European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2014

Eski tedaviler

PEG-Interferon alfa
Ribavirin

+

KVY

29-83%

12 tablet/gün

HCV G 1 için Proteaz inhibitörleri

6 tablet/gün

Tedavi süresi 24-48 hafta

Özellikle G1a da düşük KVY oranı

Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364: 2405-2416. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364: 2417-2428. Bronowicki JP, et al. EASL 2012. Abstract 11. Buti et al., AASLD 2012

HCV TARGET Gerçek yaşam verileri:

- Çok merkezli(90)
- KHC li PegİFN,RBV ve ya telaprevir veya boceprevir alan hastalar
- Toplam 2084 hasta
- %97 HCV genotip 1
- %38 hasta siroz
- %57 tedavi deneyimli
- PI alan hastaların %12 sinde ciddi yan etki
- Tedavi deneyimli hastaların %66 da anemi
- Ribavirin doz azaltımı %42
- Eritropetin kullanımı %37
- %11 kan transfüzyonu
- Yan etkileri olan hastaların %90 nında tedavi veya doz değişikliği
- %39 hastada erken tedavi kesimi
- Karaciğer yetersizliği tüm hastaların %3 ünde görüldü
- 5 ölüm olgusu
- **Tüm olgularda KVY oranı %52**

Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET.Gordon SC. Et al.J.hepatology 2015 Feb;62(2):286-93

Mevcut tedavi mi? Yeni tedaviyi bekleyelim mi?

Hastalığın sonuçları(Siroz ve HCC)

Yan etkiler ve ilacı tolere edebilme

Tedavinin etkinliği

Maliyet ve ilacın bulunabilirliği

Çevre

Yandaş hastalık

Klavuz

Yaş

Tedavi seçimleri;Klavuzlar

- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ve the Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2015
- European Association for the Study of the Liver (EASL) updated 2015
- United Kingdom consensus guidelines, 2014
- World Health Organization (WHO) 2014 tarama testleri ve tedavi özellikle düşük gelirli ve orta gelir düzeyli ülkelere göre öneriler
- www.hcvguidelines.org.

Kronik hepatit C tedavi endikasyonları: Kim ne zaman tedavi yapılmalı? EASL 2015

Tedavi öncesi	Hasta grupları
Tedavi uygundur	Kompanse, dekompanse, tedavi naif veya tedavi denevimli tüm hastalar
Tedavi öncesi bilinmesi gerekli	•Fibrosis veya siroz durumu, dekompanse siroz durumu •HIV koinfeksiyonu •HBV koinfeksiyonu •Karaciğer transplantasyon endikasyonu var mı? •Karaciğer transplantasyon sonrası rekürrens durumu •Ekstra hepatik bulgular var mı? •Hasta düşkün mü? •Bulaş riski yüksek olan kişiler
Tedavi başlanmalı	Orta derecede fibrosiz(F2)
Tedavi beklenebilir	Hafif hastalık durumu(F0-1) veya ekstra hepatik bulguları olmayan hasta

Biyopsi

İnvaziv olmayan testler

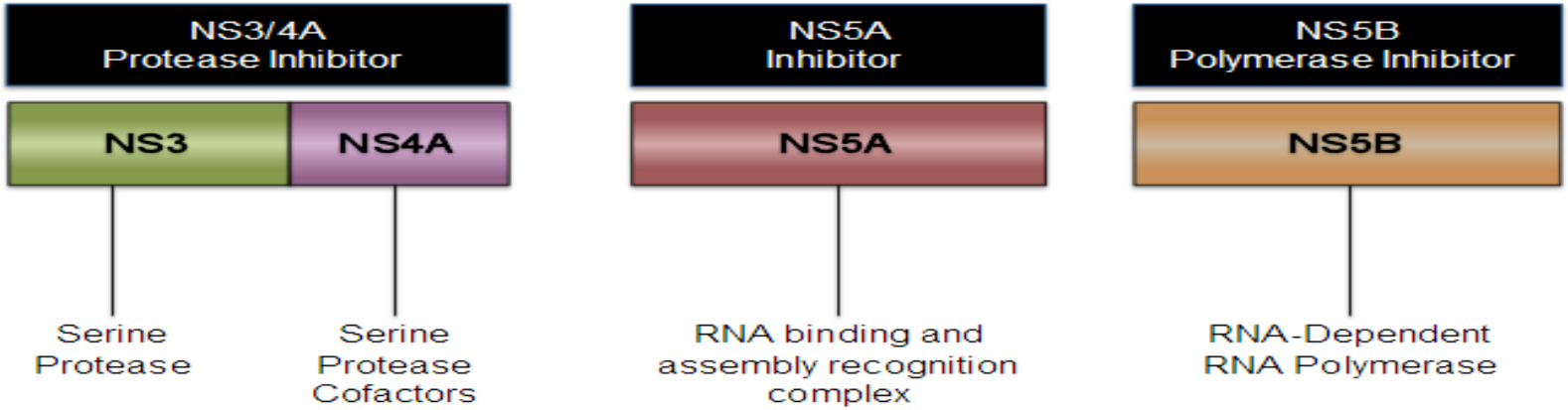
Görüntüleme yöntemleri

Tedavi önerilmez	Karaciğer ile ilişkili olmayan komorbiditelere bağlı sınırlı yaşam beklentisi olan hastalar

Tedavi seçimleri

- Özellikle G1 KHC infeksiyonu olan hastalarda;
- Tedavinin etkinliği
- Süresi
- Tedavinin yan etkileri
- İlaç etkileşimleri
- Hastanın öncesinde tedavi olup olmadığı
- Fibrozis evresi önemli rol oynar
- Hastanın gelir düzeyi
- Finansal durumu
- Sosyal kurum ödemeleri
- DEA ilaçlar her ülkede farklı olarak bulunabilir
- Tedavi seçiminde ilacın bulunabilirliği göz önünde bulundurulmalıdır

Direk- Etkili Antiviral Ajanlar



NS3 | NS4A

Protease Inhibitors

- Asunaprevir
- Danoprevir
- Faldaprevir
- Simeprevir
- Vaniprevir
- ABT-450/r

NS5A

NS5A Inhibitors

- Daclatasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- IDX-719

NS5B

Polymerase Inhibitors

- Mericitabine
- Sofosbuvir
- Dasabuvir
- BMS-791325
- BI-207127

AB de 2015 de bulunan ilaçlar

- PegİFN –α2a
- PegİFN –α2b
- Ribavirin
- Sofosbuvir
- Simeprevir
- Daclatasvir
- Sofosbuvir/ledipasvir
- Paritaprevir/ombitasvir/ ritonavir
- Dasabuvir

Türkiye'de bulunan ilaçlar

- PegİFN –α2a
- PegİFN –α2b
- Ribavirin

Geri ödeme var

- Sofosbuvir
- Sofosbuvir/ledipasvir
- Paritaprevir/ombitasvir/ ritonavir
- Dasabuvir

Geri ödeme yok

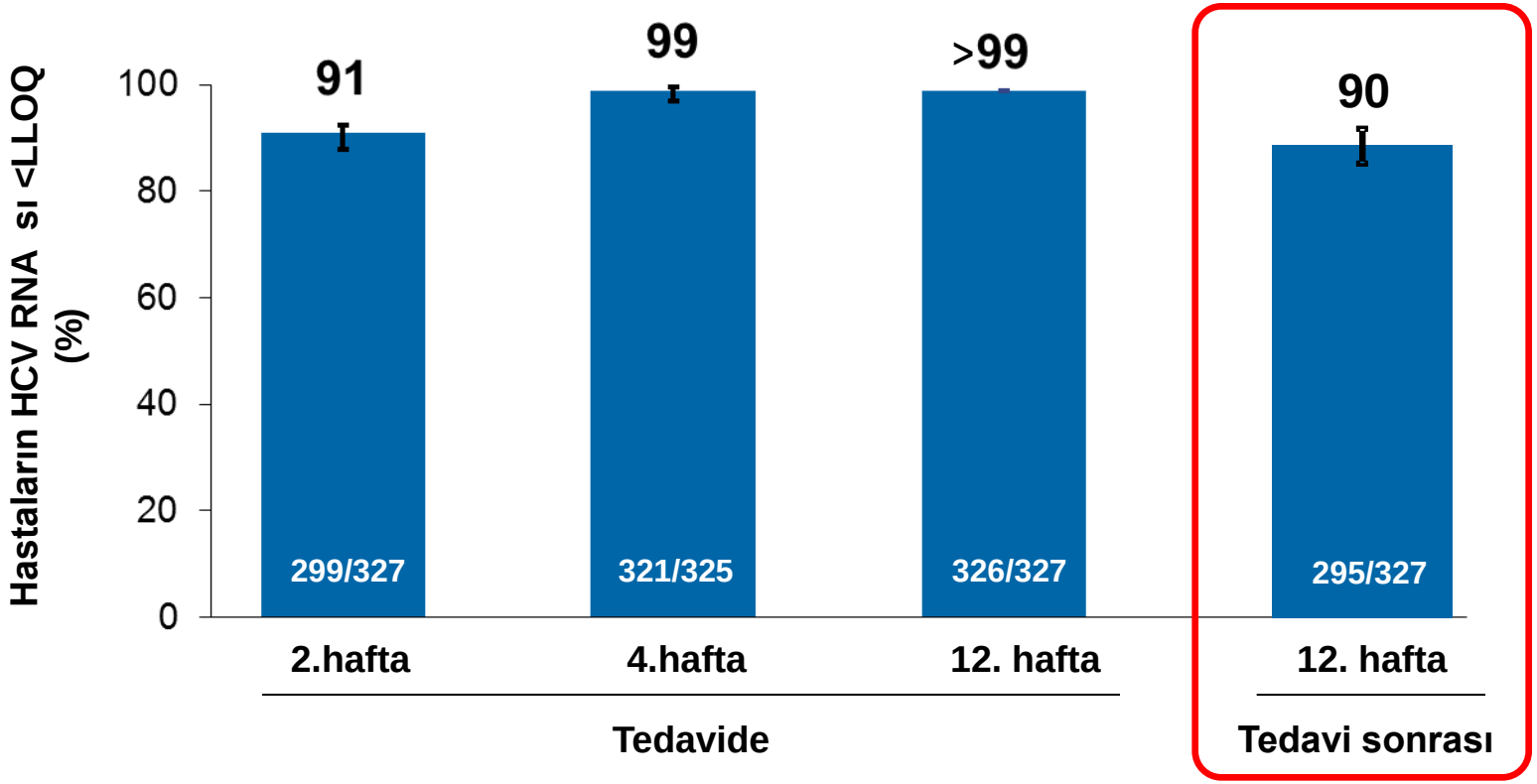
Sofosbuvir

- NS5B polimeraz inhibitörü
- Proteaz inhibitörlerinden farklı olarak direkt olarak virusun genetik materyaline etki eder
- Orta potent
- Önemli ilaç etkileşimi yok
- Tüm genotiplere etkili (G1-6 ya kadar)
- Günde tek doz, oral, gıda ile alınan 400 mg tablet
- Dirence karşı yüksek bariyer
- Uygun klinik farmakoloji profili
  - Böbrek yolu ile atılım
  - Hepatik CYP450 metabolizması yok
  - Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda SOF kullanımına dikkat etmek gerekir, SOF kaynaklı metabolitlerin temizlenmesi ile ilgili böbrek fonksiyon bozukluğu etkisi hala araştırılmakta
  - Klinik çalışmalarda genellikle iyi tolere edilebilirlik

Sofosbuvir+PEGİFN+Ribavirin

- ABD de G1 infeksiyonların da kullanılmıyor
- Bu tedavi G1 infeksiyonu için bir kaç İFN suz tedaviden daha etkin ve güvenilir
- Diğer tedavi seçenekleri olmayan bazı ülkelerde kullanılmakta
- Tedavi naif ve öncesinde tedavi görmüş hastalarda etkili
- Özellikle öncesinde PI ile tedavi görmüş hastalarda daha az etkili
- Tedavi süresi 12 hafta
- Tedavi naif hastalarda etkinliği NEUTRİNO çalışması ile gösterilmiş
- KVY G1a ve 1b de %92-%82
- Sirozlu hastalarda bu oran düşük
- Sirozlu hastalarda KVY %80

NEUTRINO Çalışması
Tedavi süresi ve virolojik cevap
GT 1, 4, 5, 6 Tedavi naif: SOF+PEG-IFN+RBV x 12 hafta

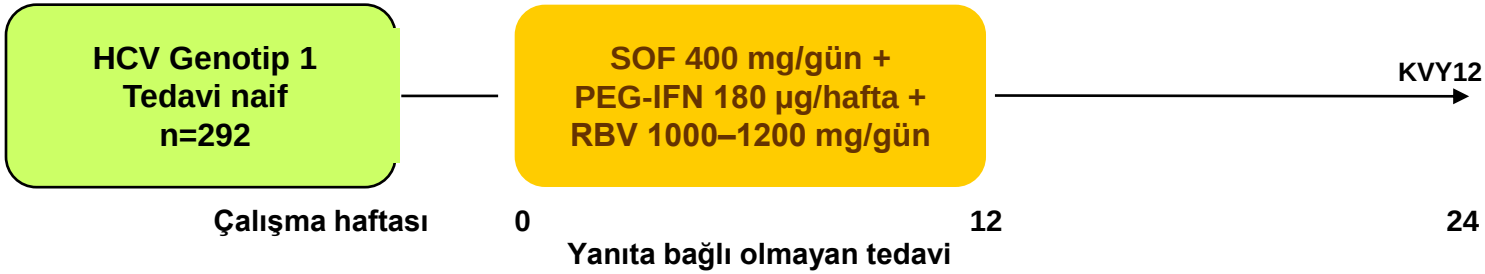


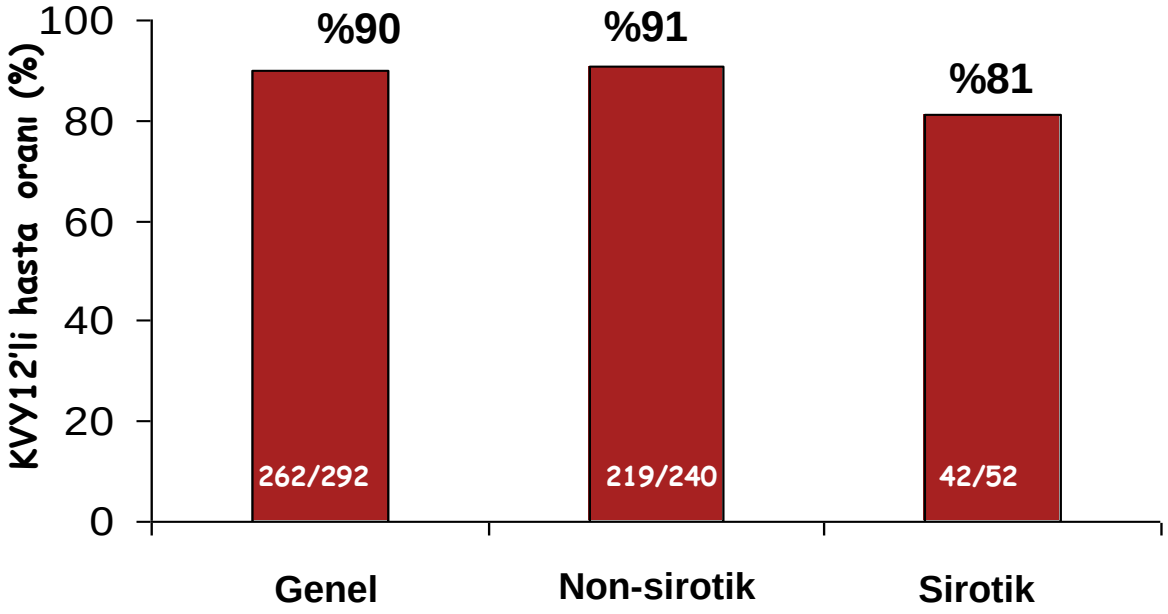
- Primer sonlanma noktası: **KVY 12**

Lawitz E, et al. EASL 2013. Amsterdam, The Netherlands. Oral #1411;
Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013;368(20):1878–87.

NEUTRINO Çalışması

Tedavi naif Genotip1 SOF + PEG-IFN + RBV x 12 Hafta





Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013;368(20):1878–87;

Sofosbuvir + PEG-IFN/RBV (naif GT1,4,5 hastalar)

Neutrino çalışması(naif)
%17 siroz

GT1 N=292	GT4 N=28	GT5/6 N=7	Siroz N=54	Tüm N=327
89%	96%	100%	80%	90%

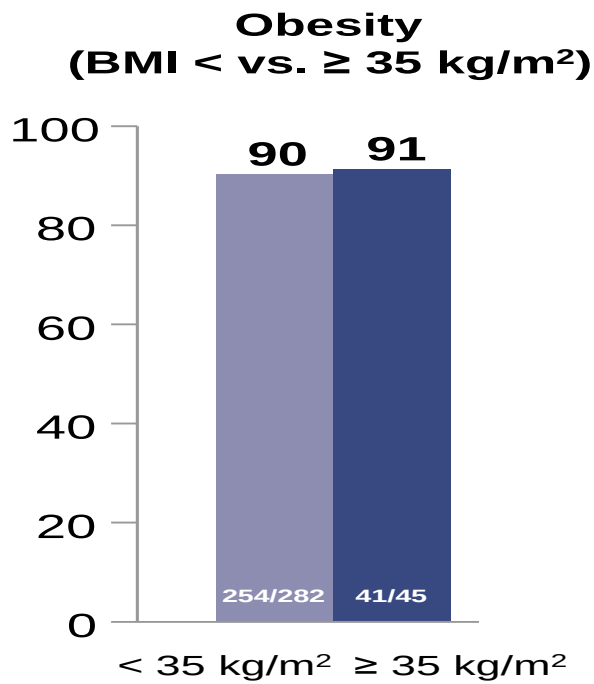
Sofosbuvir

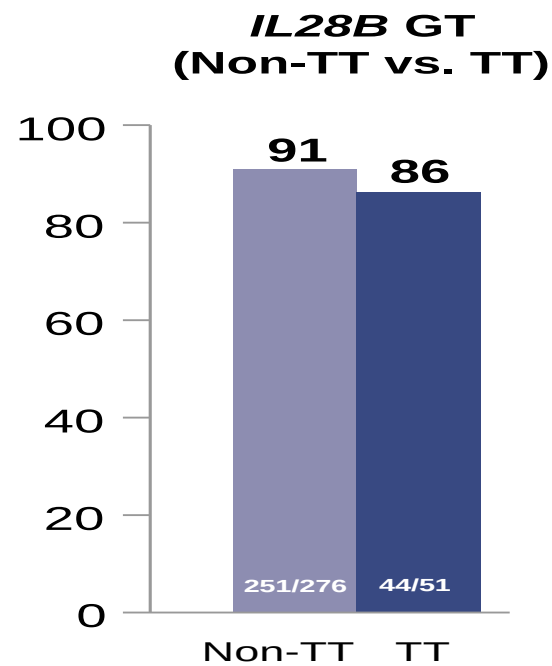
RBV

PEG-IFN

N=327

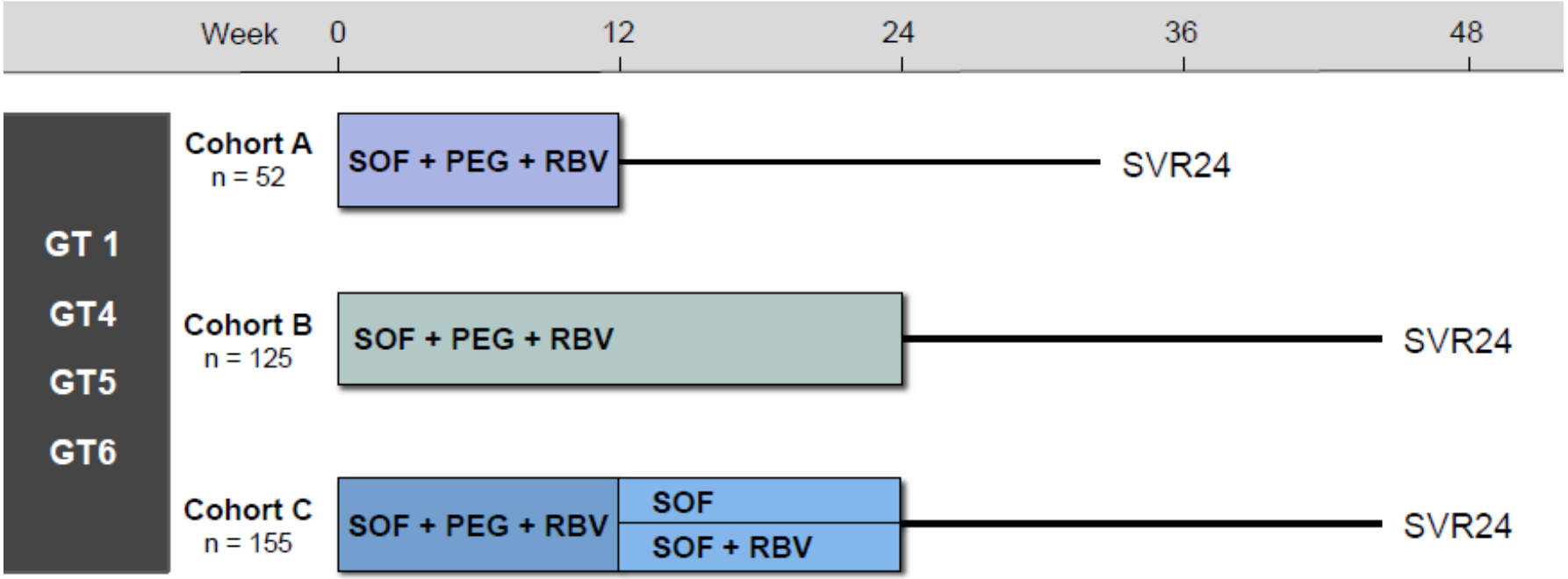
12 Hafta





Lawitz E, et al. N Engl J Med. 2013;368(20):1878–87.
Mangia A, et al. AASLD 2013. Washington, DC. #1115.

Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirin in Genotypes 1,4,5,6
ATOMIC Trial: Design



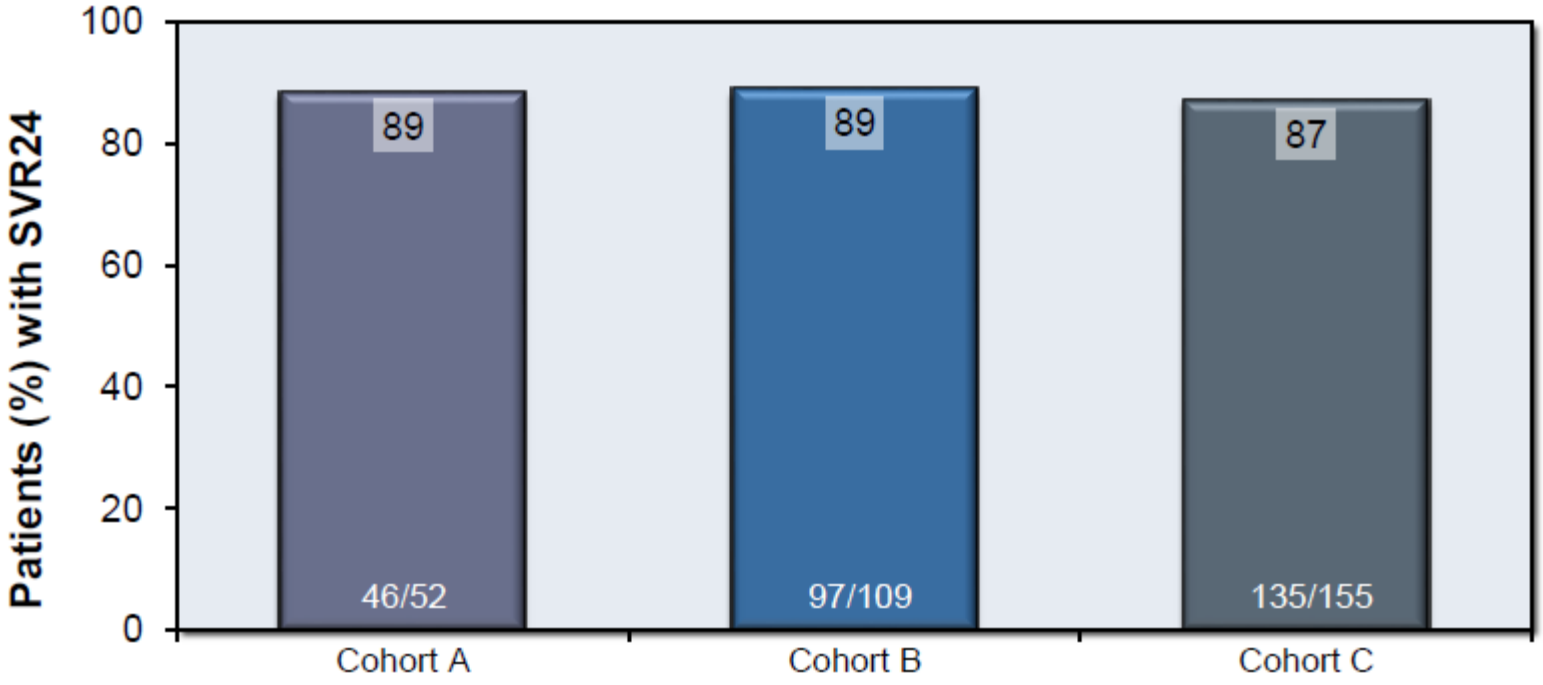
Drug Dosing
Sofosbuvir (SOF): 400 mg once daily
Ribavirin (RBV) weight-based and divided bid: 1000 mg/day if < 75 kg or 1200 mg/day if ≥ 75 kg
Peginterferon alfa-2a (PEG): 180 µg once weekly

Source: Kowdley K, et al. Lancet. 2013;381:2100-7.

Hepatitis web study

Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirin in Genotypes 1,4,5,6
ATOMIC Trial: Results, by Cohort (Regimen)

ATOMIC: SVR 24 by Cohort (Regimen)



Patients with Genotype 1, 4, or 6

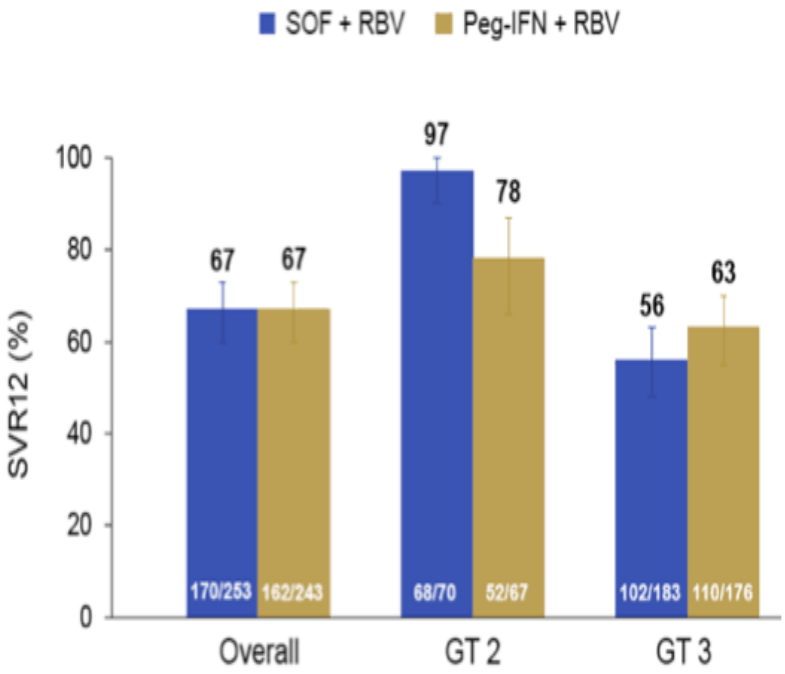
- IFN/RBV ek yan etki yok
- Tolerabilitesi iyi

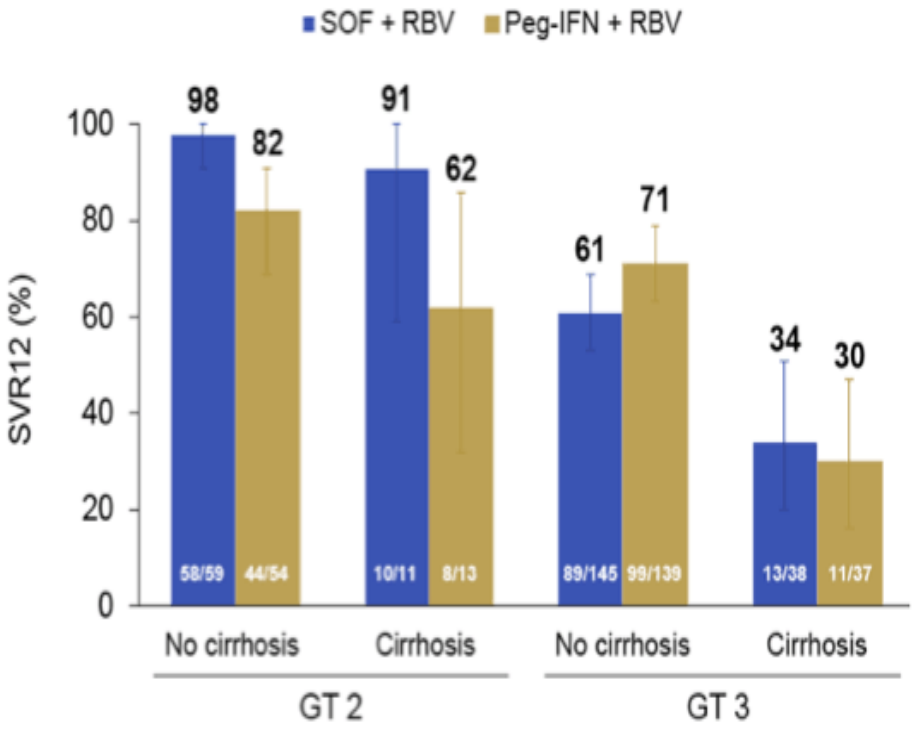
Source: Kowdley K, et al. Lancet. 2013;381:2100-7.

FISSION çalışması

Randomize kontrollü çalışma, tedavi naif ,G2, G3 hastalar

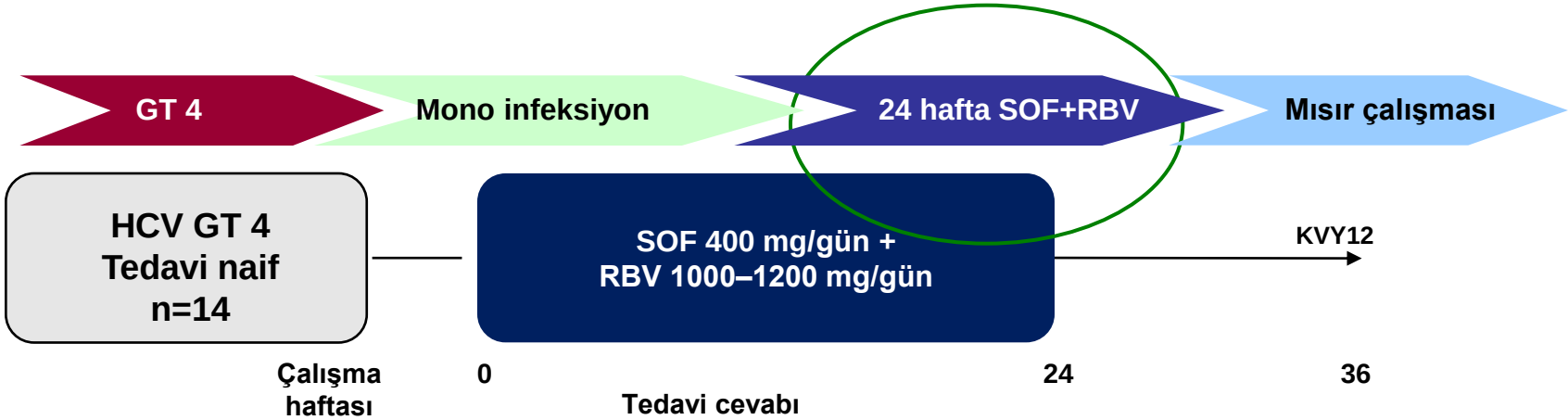
- SOF + RBV - 12 hafta
- PEG IFN+RBV – 24 hafta

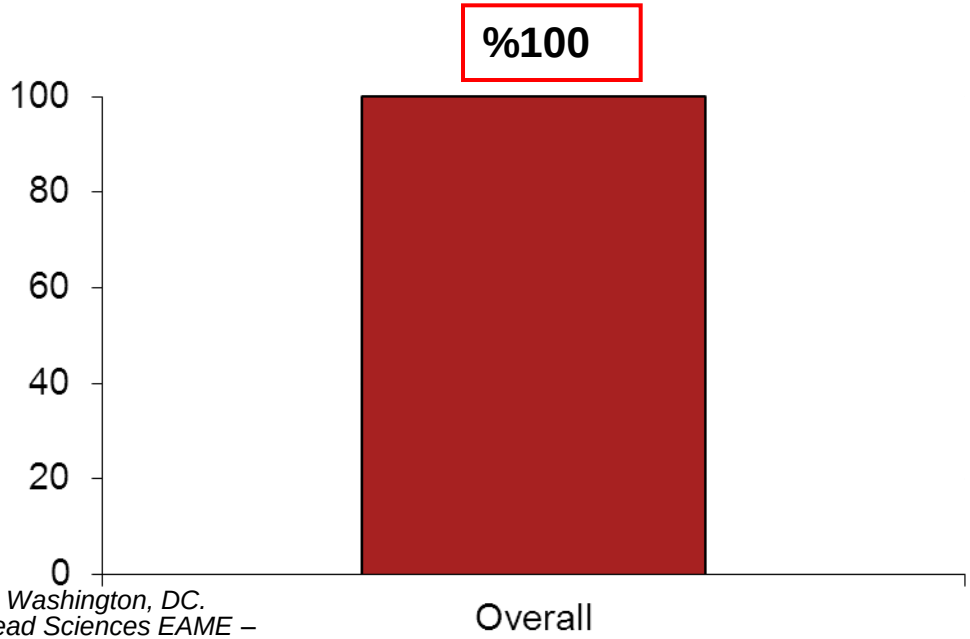




Egyptian Study

GT 4 Tedavi naif: SOF + RBV x 24 hafta





Ruane PJ, et al. AASLD 2013. Washington, DC. #1090;Data on file – Gilead Sciences EAME – (HCV1300007).

- Sofosbuvirli kombinasyonların yan etki nedeniyle tedavinin kesilme oranları PEG+RBV ya göre daha düşük
- SOF+RBV alanlarda hematolojik ve biyokimyasal yan etkileri PEG + RBV alanlardan daha düşük
- Sofosbuvire özgü klinik yan etki tanımlanmamış
- Yan etkiler birlikte kullanılan RBV ve IFN larla ilgili
- SOF+RBV alan sirozlu hastalarda görülen yan etkiler sirozsuz hastalardan farklı değil
- Dekompanse sirozda kullanım güvenli

Ledipasvir

- Ledipasvir, 90 mg
- HCV NS5A inhibitörü
- HCV G1a ve 1b karşı potent antiviral etki
- Hızlı absorbe edilir

Simeprevir

- 150 mg tablet
- Oral, günde tek doz,
- NS3 proteaz inhibitörü, yüksek potent
- 1.kuşak PI’ne göre yan etkileri minimal, anemi ve ilaç etkileşimi yok
- GT1 HCV’ nin kombinasyon tedavisinde onaylı
- GT1a’da Q80K gen polimorfizmi çalışılmalı

Sofosbuvir / ledipasvir

- 400 mgf sofosbuvir ve 90 mg ledipasvir sabit doz kombinasyonu
- NS5B polimeraz inh.+ NS5A inhibitörü
- Günde tek tablet gıdalarla birlikte veya gıdadan bağımsız
- Sofosbuvir: Orta potent, pangenotipik
- Ledipasvir: Yüksek potent
- Amiodarone(ve dronedarone) sofosbuvir/ledipasvir ile birlikte alımı kontrendikedir
- Ciddi semptomatik bradikardi riski nedeni ile
- GT1 HCV’de FDA onaylı

Sofosbuvir / ledipasvir

- Naif hastalarda tedavi süresi viral yük ve siroz durumuna bağlıdır
- Naif ve sirozu olmayan hastalarda tedavi süresi 12 hafta
- Sirozu olmayan ve viral yük 6 MIU/ml den az olan hastalarda tedavi süresi genellikle 8 hafta
- Bu tedaviye RBV eklenmesinin sonuçları belirgin değil
- Tedavi cevabı için birçok negatif prediktif faktör olanlarda (erkek hasta, yaş, obezite,siyah ırk) tedavi süresi 12 hafta olabilir(bunu destekleyen pratik bir veri yok)
- Tedavi naif ve viral yük 6 MIU/ml den fazla veya hasta sirozlu ise tedavi süresi 12 hafta olmalı

Sofosbuvir-Ledipasvir çalışmaları G1 hastaları

ION I,II,III çalışmaları

- Güvenlik ve etkinlik çalışmaları
- 12 veya 24 hafta
- RBV ile birlikte veya RBV siz
- Tedavi naif veya deneyimli
- Sirozu olan veya sirozu olmayan hastalarda
- Faz III, randomize, çok merkezli

ION-1çalışması :

- Genotip 1, naif LDV + SOF ± RBV kombinasyon tedavisi
- Fiks doz
- Tedavi süresi 12 ve 24 hafta
- Olguların %20 den fazlası kompanze siroz
- Sonlanım noktası KVY12
- LDV/SOF ION 1 çalışmasına dayanılarak FDA onayı verilmiştir
- KVY %97-99
- Tedaviyi uzatmanın ve RBV kullanımının veya HCV genotip1 subtipleri arasında fark yok
- Sirozlu hastalar ile sirozsuz hastalar arasında da fark yok sirozsuz hastalarda KVY %97 sirozlularda KVY %98

Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014a;370(20):1889-1898.

ION 3 çalışması

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 15, 2014 VOL. 370 NO. 20

Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis

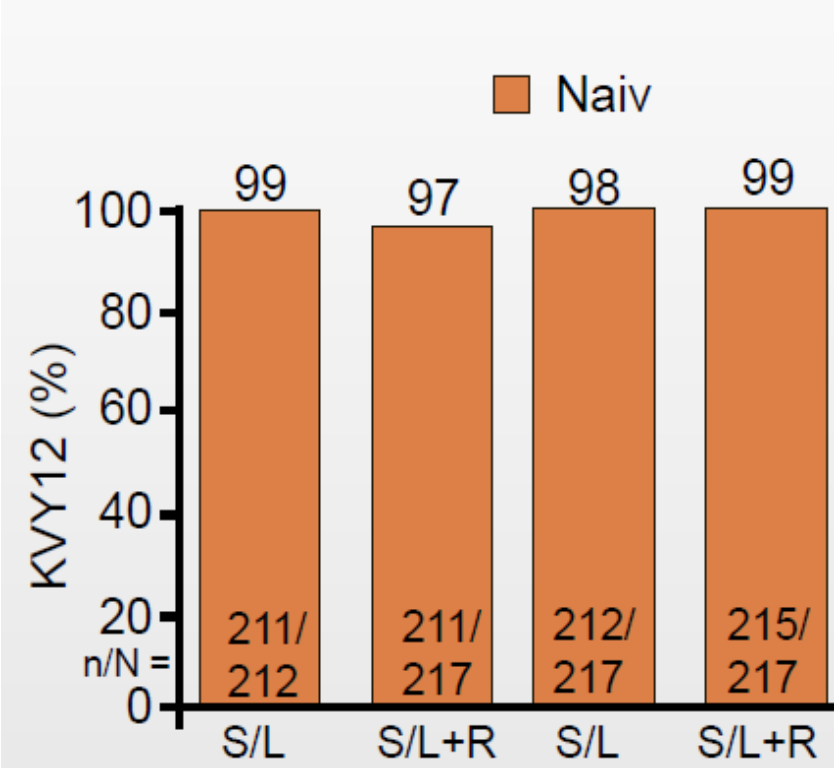
Kris V. Kowdley, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Lorenzo Rossaro, M.D., David E. Bernstein, M.D., Eric Lawitz, M.D., Mitchell L. Shiffman, M.D., Eugene Schiff, M.D., Reem Ghalib, M.D., Michael Ryan, M.D., Vinod Rustgi, M.D., Mario Chojkier, M.D., Robert Herring, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., Paul J. Pockros, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Di An, Ph.D., Evguenia Svarovskaia, Ph.D., Robert H. Hyland, D.Phil., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Andrew J. Muir, M.D., David Pound, M.D., and Michael W. Fried, M.D., for the ION-3 Investigators*

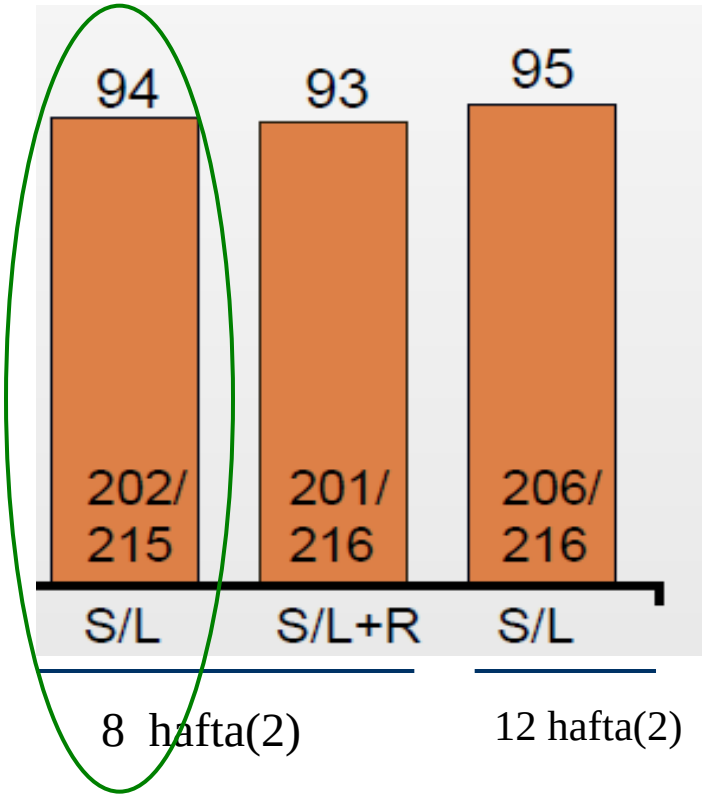
- 647 tedavi naif ve sirozlu olan hastalarda tedavi süresi 12 haftaya karşı 8 haftaya kısaltılması (RBV li veya RBV olmadan)

- Tek tablet 8 hafta sirozu olmayan tedavi naif G1 hastalarında KVY yüksek
- 12 haftalık tedavi süresinin 8 haftalık tedavi süresine g[illegible] aha etkili olduğu gösterilememiştir
- Her iki grupta KVY %93 ve %97 olarak h[illegible] öre fark yok)
- Sirozu olmayan G1 hastalarında [illegible]
- 8 haftalık tedavi süresi [illegible] ndirilmemiştir
- RBV kullanımı[illegible] ştirildığında (216 hastanın 3 ünde) 8 h[illegible] elaps oranları yüksekti. (431 hastanın [illegible]
- HCV RNA [illegible] U/ml den daha düşük olan hastalarda 8 ve 12 hafta LED/SOF a[illegible]da relaps oranları daha düşük
- Bu analiz ko[illegible]olü değil

Relaps oranları;
- Süre
- HCV RNA seviyesi (HCV RNA 6 MIU/ML)

ION 1 ve 3: Sofosbuvir/Ledipasvir ± RBV,Tedavi Naif Hastalar





12 hafta(1) 24 hafta(1) 8 hafta(2) 12 hafta(2)

1. *Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-1898*
2. *Kowdley KV, et al. N Engl J Med. 2014;370:1879-1888.*

Ledipasvir/Sofosbuvir gerçek yaşam verileri

Effectiveness of 8 or 12 week LDV/SOF in Treatment-Naïve Patients with Non-Cirrhotic, Genotype 1 Hepatitis C: Real-World Experience from the TRIO Network

Michael P. Curry[1], Bruce Bacon[2], Douglas Dieterich[3], Steven L. Flamm[4], Lauren Guest[5], Kris V. Kowdley[6], Yoori Lee[5], Naoky Tsai[7], Zobair Younossi[8]

[1]Beth Israel Deaconess Medical Center, [2]Saint Louis University School of Medicine, [3]Mount Sinai School of Medicine, [4]Northwestern University Feinberg School of Medicine, [5]Trio Health Analytics, [6]Swedish Liver Center and Transplant Program, Swedish Medical Center, [7]Queens Medical Center, University of Hawaii, [8]Center for Liver Diseases, Department of Medicine, Inova Fairfax Hospital

Trio Health

1. BACKGROUND

The current recommendation for the treatment of genotype 1 non-cirrhotic patients who are naïve to treatment is 12 weeks ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) though patients with baseline HCV RNA <6MM IU may be treated for 8 weeks (www.hcvguidelines.org). This guidance stemmed from a post hoc analysis of the ION 1 and ION 3 trials (Afdhal N, et al. NEJM 2014; 370:1889, Kowdley K, et al. NEJM 2014; 370:1879). However, there has been no real evaluation of non-inferiority between these two regimens, either in clinical trials or in a real-world population.

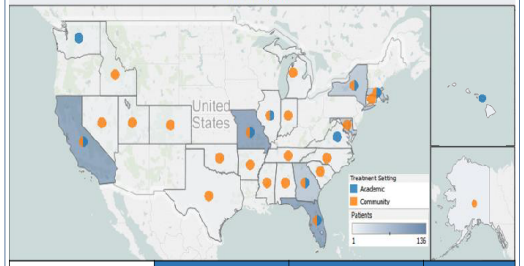
2. AIM

To determine SVR12 rates for 8 or 12 weeks of LDV/SOF for GT1, non-cirrhotic, treatment-naïve patients.

3. METHODS

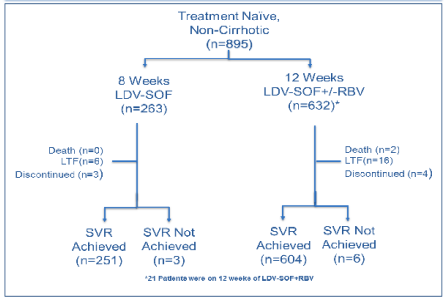
Data were obtained through Trio Health's Innervation Platform, a cloud-based disease management platform, and directly from specialty pharmacies including AcariaHealth, Allcare Plus, Aureus, BioCure, Encompass Rx, IslandCare, Pharmacare Hawaii, Premier, Skyemed, and other pharmacies for 895 treatment-naïve patients with non-cirrhotic GT1 Hepatitis C who initiated 8 or 12 week LDV/SOF between Oct 2014 and Mar 2015. 62% (553/895) of the patients were treated in community practices with the remainder from academic centers.

Patients by State



n = 895	LDV-SOF 8 week	LDV-SOF +/- RBV 12 week	Grand Total
Academic: n (%)	86 (32%)	256 (41%)	342 (38%)
Community: n (%)	177 (67%)	376 (59%)	553 (62%)
Total	263	632	895

4. PATIENT DISPOSITION



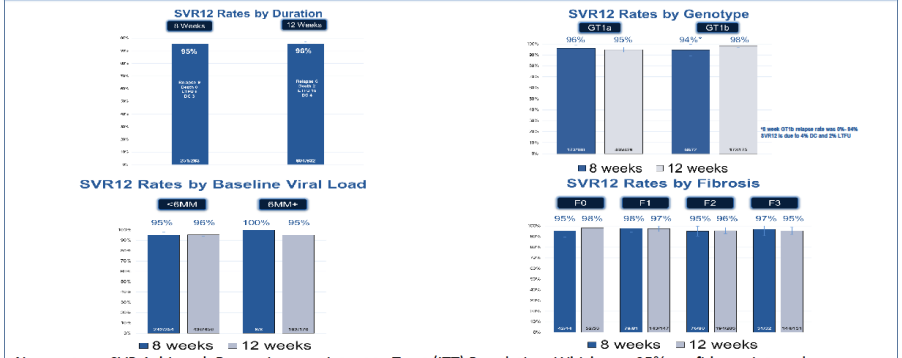
5. BASELINE CHARACTERISTICS

Patients on a 8 or 12 week regimen, **n = 895**		
Patient Demographics and Clinical Characteristics at Baseline		
Group - no. (%)	**LDV-SOF 8 Week n= 263**	**LDV-SOF +/- RBV 12 Week n= 632**
Academic Practice – no. (%)	86 (32%)	256 (41%)
Age - mean (range)	57 (18-84)	60 (19-89)
Male - no. (%)	121 (46%)	353 (56%)
Patient Ethnicity - no. (%)		
Asian	1 (0%)	19 (3%)
Black	39 (15%)	118 (19%)
Hispanic/Latin	15 (6%)	35 (6%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0%)	1 (0%)
White	152 (58%)	306 (48%)
Other	2 (1%)	3 (0%)
Unknown	54 (20%)	150 (24%)
Baseline Labs		
ALT - mean (s.d.)	65 (66), n=256	61 (56), n=584
AST - mean (s.d.)	53 (66), n=257	53 (56), n=578
Hb - mean (s.d.)	14 (1), n=254	14 (2), n=589
Platelets <100 K/ml - no. (%)	2 (1%)	25 (4%)
Platelets >=100 K/ml - no. (%)	248 (99%)	536 (96%)
Fibrosis - no. (%)		
0 - No Fibrosis	44 (17%)	53 (8%)
1 - Mild	81 (31%)	147 (23%)
2 - Moderate	80 (30%)	203 (32%)
3 - Severe	32 (12%)	151 (24%)
No Cirrhosis - Score Unknown	26 (10%)	78 (12%)
Genotype - no. (%)		
1a	180 (69%)	429 (68%)
1b	72 (27%)	175 (27%)
1Mixed	1 (0%)	4 (1%)
1Unknown	10 (4%)	24 (4%)
Initial Viral Load - no. (%)		
<800K IU/ml	106 (40%)	155 (24%)
800K<2MM IU/ml	61 (23%)	119 (19%)
2MM<6MM IU/ml	87 (33%)	182 (29%)
6MM+ IU/ml	8 (3%)	170 (27%)
Unknown	1 (1%)	6 (1%)

This study was funded by Gilead Sciences, Inc.

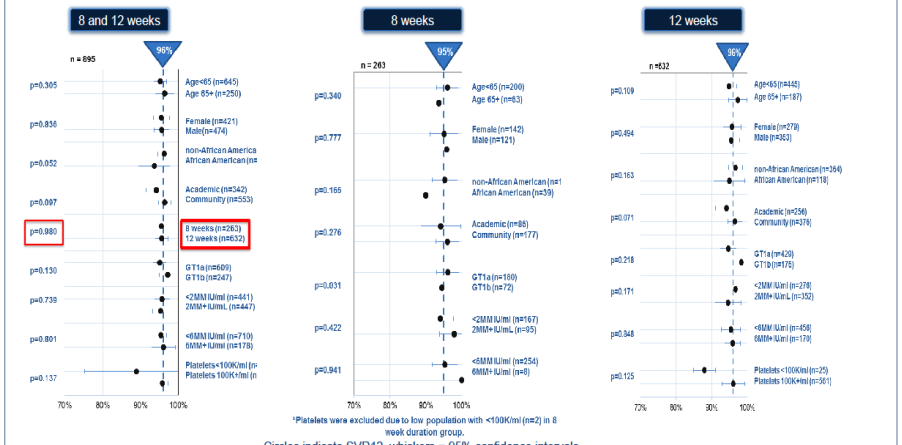
One or more of the authors have served as a consultant or scientific advisor for AbbVie, Achillion Pharmaceuticals, BioCryst, Biotica, Bristol-Myers Squibb, Enanta, Evidera, Gilead Sciences, Inc, Idenix Pharmaceuticals, Inc, Janssen Therapeutics, Merck & Co, Inc, Novartis, Regulus, Santaris Pharmaceuticals, Tekmira Pharmaceuticals, Theravance, Trio Health, Vertex Pharmaceuticals; received grant or research support from AbbVie, Beckman, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Inc, Idenix Pharmaceuticals, Inc, Ikaria, Intercept, Janssen Therapeutics, Merck & Co, Inc, Novartis, Presidio, Roche, Santaris Pharmaceuticals, Theravance, Vertex Pharmaceuticals; and/or received speaker honoraria from AbbVie, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Inc, Janssen Therapeutics, Kadmon, Merck & Co, Inc, Roche, Salix, Vertex Pharmaceuticals.

6. SVR12 RATES



Numerator = SVR Achieved; Denominator = Intent to Treat (ITT) Population. Whiskers = 95% confidence intervals.

7. PREDICTORS OF RESPONSE



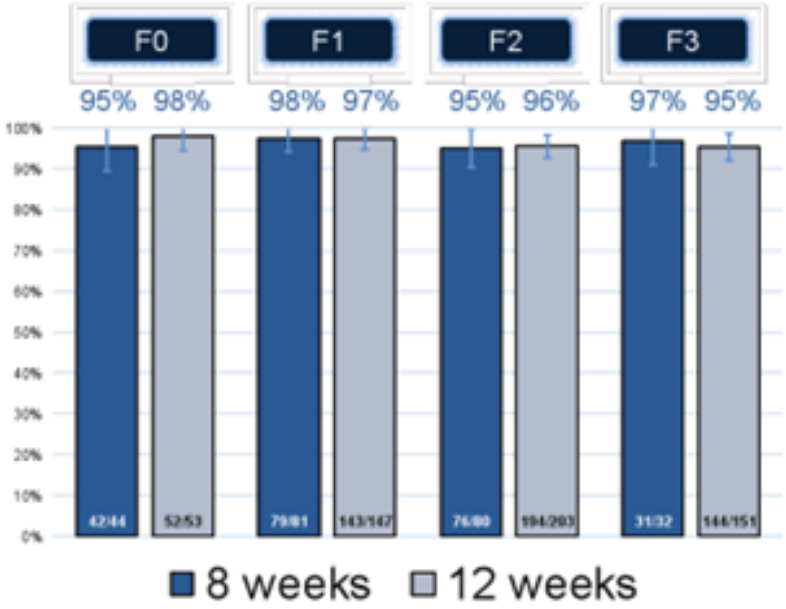
*Platelets were excluded due to low population with <100K/ml (n=2) in 8 week duration group.

Circles indicate SVR12, whiskers = 95% confidence intervals.

8. SUMMARY

In a large real life genotype 1 treatment naïve, non-cirrhotic population SVR12 for 8 and 12 week regimens were 96%. In real world the 8 week regimen (SVR 95%) were comparable to the 12 week regimen of LDV/SOF (96%). Response rates were similar regardless of degree of fibrosis and baseline viral load. 456 patients (51%) with a viral load < 6MM received 12 weeks of therapy rather than 8 weeks. Overall discontinuation rate was <1% (7/895).

SVR12 Rates by Fibrosis



SVR12 Rates by Baseline Viral Load

Sofosbuvir and ledipasvir for 8 weeks (SL8) in patients with hepatitis C virus (HCV) mono-infection and human immunodeficiency virus (HIV)-HCV co-infection with genotype (GT) 1 and 4 in clinical practice – results from the German hepatitis C cohort (GECCO)

Stefan Christensen[1], Stefan Mauss[2], Dietrich Hueppe[3], Knud Schewe[4], Thomas Lutz[5], Juergen Rockstroh[6], Marcel Schuetze[7], Guenther Schmutz[2], Karl Georg Simon[8], Torben Kimhofer[8], Heiner Busch[1], Guenther Schmutz[4], Patrick Ingilis[7], Axel Baumgarten[7]

[1] CIM Infectious diseases, Muenster, [2] Center for HIV and Hepatogastroenterology, Duesseldorf, [3] Practice for Gastroenterology Herne, Herne, [4] Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg, Hamburg, [5] Infektiologikum, Frankfurt, [6] Medical Department 1, University Hospital Bonn, Bonn, [7] Medizinisches Infektiologie Zentrum Berlin, Berlin, [8] Practice for Gastroenterology Leverkusen, Leverkusen, Germany, [8] Division of Computational and Systems Medicine, Department of Surgery and Cancer, FoM, Imperial College London, London, UK.

Objective

In January 2014, the EMA approval of sofosbuvir heralded a new era in the management of hepatitis C patients in Europe. Henceforward, interferon-sparing or interferon-free regimens became the standard-of-care in Germany. However, the available data from clinical trials was very limited, especially with regards to certain patient populations such as HCV-mono and HIV-HCV coinfected patients who were treate
(SL8). The multicentric GErman hepa
obtain fast and reliable real-life da
Germany.

Methods

The GECCO cohort is a multicenter
following DAAs were included in the
and ribavirin (RBV); SOF and RBV;
RBV; SOF and ledipasvir (LDV); pa
dasabuvir (DSV). All GECCO patient
only on patients with GT1 and 4 treat

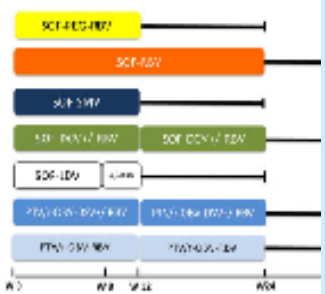


Figure 1: DAA regimes and duration of treatment doc

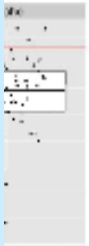
Results

Up to now, 1157 patients were inclu
as follows (figure 2): 845 (73%) GT 1, 46 (4%) GT 2, 185 (16%) GT 3, 81 (7%) GT4. N=148 were treated with SL8. In SL8 group n= 144 (97%) were GT1, n=3 GT4 infected. N=72 (49%) were male, and the mean age was 52 years. 28 (19%) were HIV-HCV coinfected with a median CD4 cell count of 531/mm³ (346-683) (table 1). N=5 (3%) had F4 Fibrosis defined as Fibroscan > 12,5 KPa or APRI > 2

Results cont.

Baseline viral load was measured with either Roche Taqman v2.0 (used by 4 sites, n=79) or Abbott Real Time PCR (used by 3 sites, n=54, one site used both). N=13 (8,8%) had a high viral load (high VL) defined as > 6 Mill. IU/ml. (Roche) or > 2 Mill. IU/ml. (Abbott) at

ct:
nsen@cim-ms.de



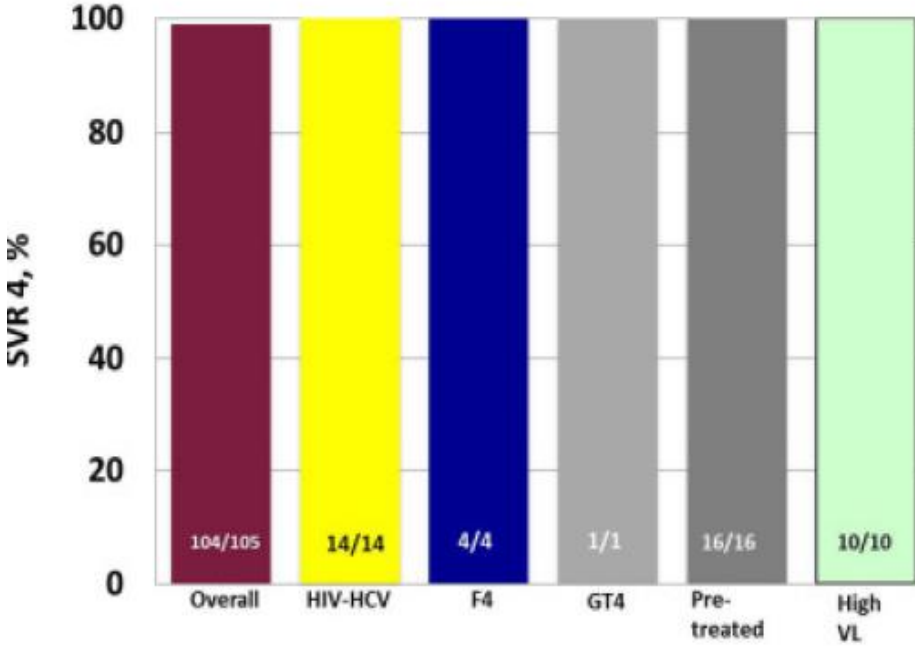
roups (ITT)

Conclusion

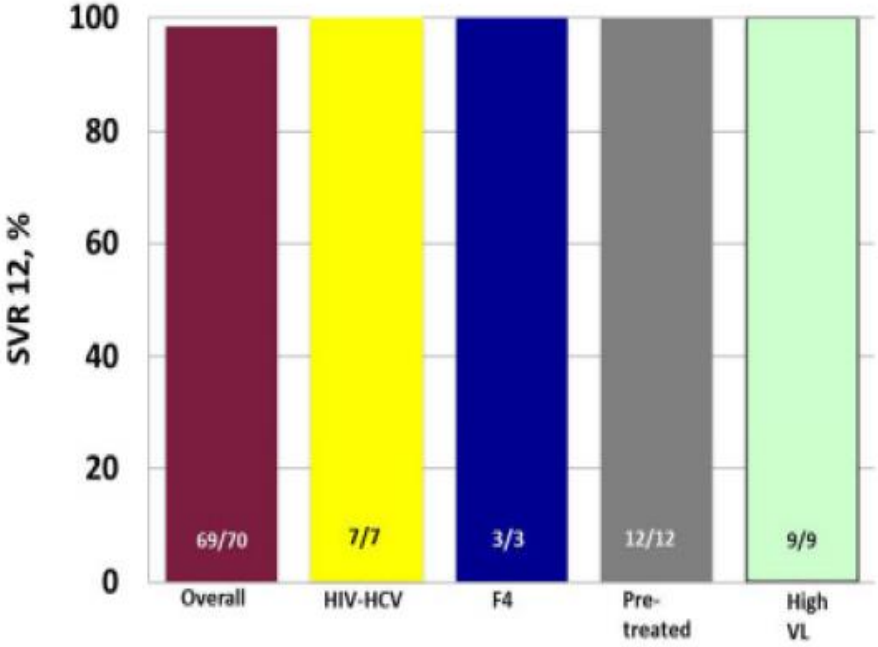
Sofosbuvir plus ledipasvir for 8 weeks (SL8) achieved excellent response rates in a German real-life setting. HIV coinfected patients responded as well as HCV monoinfected patients. High SVR rates were even seen in subpopulations without recommendation for a short course of therapy (high VL, F4, prior treatment, GT4). SL8 was safe and well tolerated.

- Alman GECCO kohort çalışması(çok merkezli)
- LED/SOF 8 hafta
- SOF, PEG İFN ve RBV
- SOF ve RBV
- SOF ve SMV
- SOF ve DCV +/- RBV
- SOF ve LDV
- PTV/r+OBV+/- RBV +/- DSV
- GT1 ve 4, SOF ve LDV ile 8 hafta tedavi
- Bütün hastalarda erkek (n=72; 49%) ve ortalama yaş 52
- 44 hastanın %97 si G1ile infekte, GT4 %19,) HIV-HCV koinfekte hastalarda CD 4 hücre sayısı ortalama 531
- %3 F4 fibrozis

- Farklı subgruplarda KVY 4 oranları(SOF/LDV8) (ITT) (A)
- Farklı subgruplarda KVY12 oranları(SOF/LDV8) (ITT) (B)



A



B

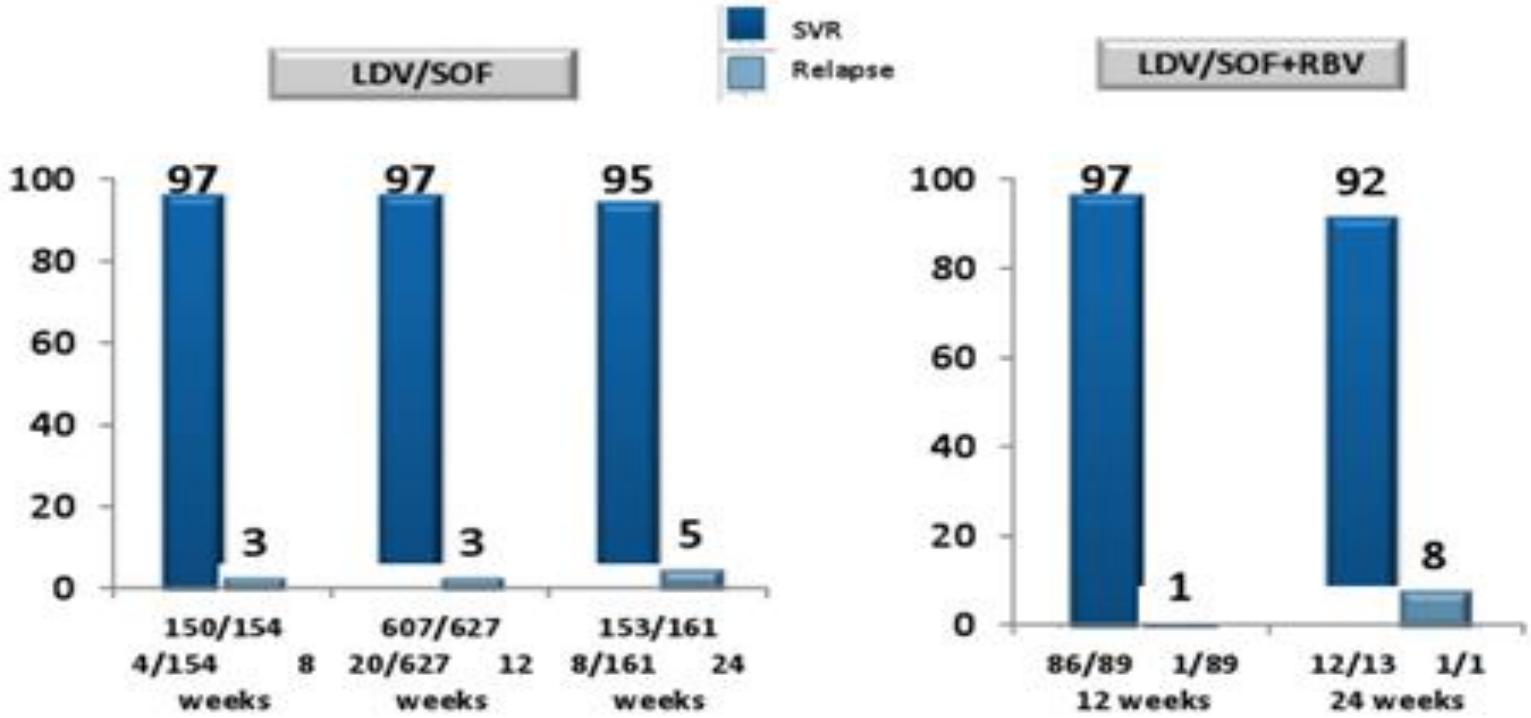
Her iki gruptada yüksek oranda KVY12 gözlendi.

- 8 haftalık tedavi süresi olan hastalarda (251/263) KVY 12 %95
- 12 haftalık tedavi süresi olan hastalarda (604/632)KVY12 %96
- KVY 12 oranı tedavi başlangıcındaki fibrozis evresine ve HCV viral yükün 6 MIU/ml altında veya üstünde oluşuna bağlı olduğu gösterildi

HCV-TARGET: LDV/SOF ile tedavi edilen G1 hastaları

- LDV/SOF tedavilerinin etkinlik ve güvenirliliğinin araştırılması
- 8 haftaya karşı 12 haftalık tedavi süresi karşılaştırması
- Çok merkezli, prospektif kohort çalışması
- Kuzey Amerika ve Avrupa'da direkt etkili antiviral kullanan HCV hastalarının uzun dönem gözlemsel analizi
- 1270 G1 hasta
- 1139 hasta LDV/SOF ve 131 hasta LDV/SOF + RBV
- RBV alan hastalar sirotik veya öncesinde tedavi yetersizliği var (35 hasta %63 ve 44 hasta %69)
- Sirozu olmayan naif hastalar 8 hafta tedavi (n=154)
- Farklı tedavi sürelerine ve RBV durumuna göre KVY oranları bakıldı

HCV-TARGET: KVY 12 ve relaps oranları



•LDV/SOF içeren tedaviler 8,12 ve 24 hafta etkinlik ve güvenlik araştırıldı

•Tedavi genelde güvenli, iyi tolere edilebilir ve geniş spektrumlu etkili

•Fibrozis durumuna ve önceki tedavi durumuna göre RBV eklenebilir.

• 8 hafta tedavi edilen hastaların tedavisi daha kolay, bireylerin önemli maliyet tasarruflarına yol açıyor

•Yüksek HCV kür oranları

Simeprevir+sofosbuvir

- Tedavi naif ve sirozu olmayan hastalarda tedavi süresi 12 hafta, sirozu olan hastalarda 24 hafta
- Sirozu olan G1a hastalarında bu tedavi düşünüldüğü zaman Q80K polimorfizmi test edilmeli ve polimorfizmin mevcudiyetinde farklı tedavi seçenekleri düşünülmeli
- Child-Pugh klas B ve C siroz durumunda simeprevir kullanılmamalı
- Bu tedavi seçeneğine RBV ilavesinin yararı veya potansiyel yan etkiler durumu için yeteri kadar çalışma olmamasına rağmen seçilmiş hasta gruplarında kiloya ayarlı RBV ilave edilebilir.
- Simeprevir+sofosbuvir tedavisi ile KVY oranları %90 olarak gösterilmesine rağmen çalışmalar küçük hasta gruplarında yapılmıştır

Simeprevir+sofosbuvir

OPTİMİST I Çalışması sirozu olmayan 310 G1 naif veya tedavi deneyimli hastası

- SMV+SOF 12 haftaya karşı 8 hafta tedavi
- 8 haftalık tedavi süresinde KVY %83, 12 haftada KVY %97
- G1a Q80k varyantı varsa tedavi cevabı düşük

OPTİMİST II çalışması

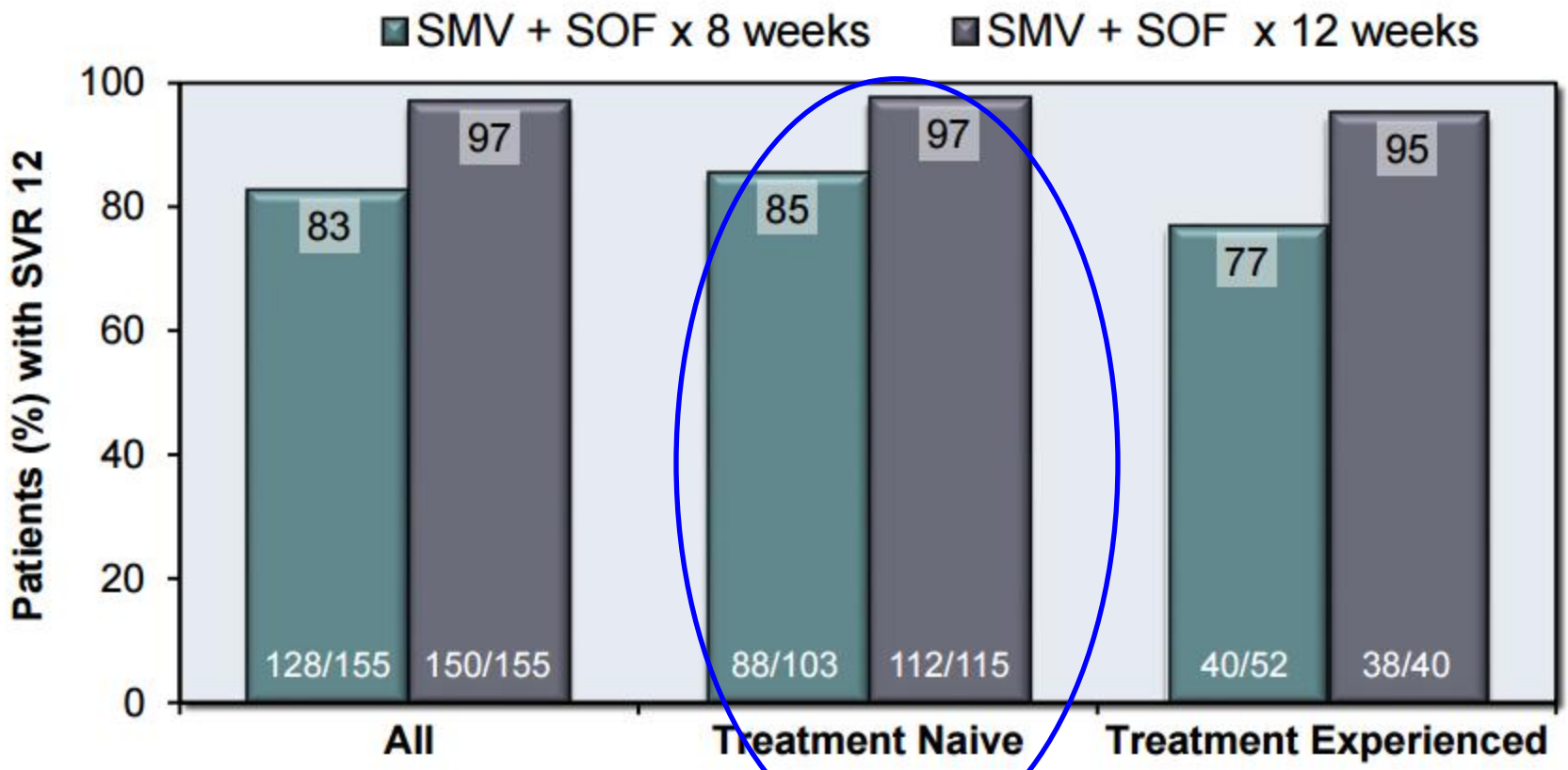
- 103 sirozlu hasta
- 12 hafta tedavi
- KVY %83 (Tedavi naif %88)
- Q80K pozitif G1a hastasında KVY %74
- Sirozlu hastalarda 24 hafta tedavi daha etkili

COSMOS çalışması

- SMV/SOF ± RBV 12-24 hafta
- Sirozlu hastalarda 24 haftalık tedavide KVY oranları daha yüksek(%100-%86)
- COSMOS çalışması RBV ilavesinin anlamlı olmadığını gösteriyor

Simeprevir + Sofosbuvir for HCV GT 1 without Cirrhosis
OPTIMIST-1 Trial: Results

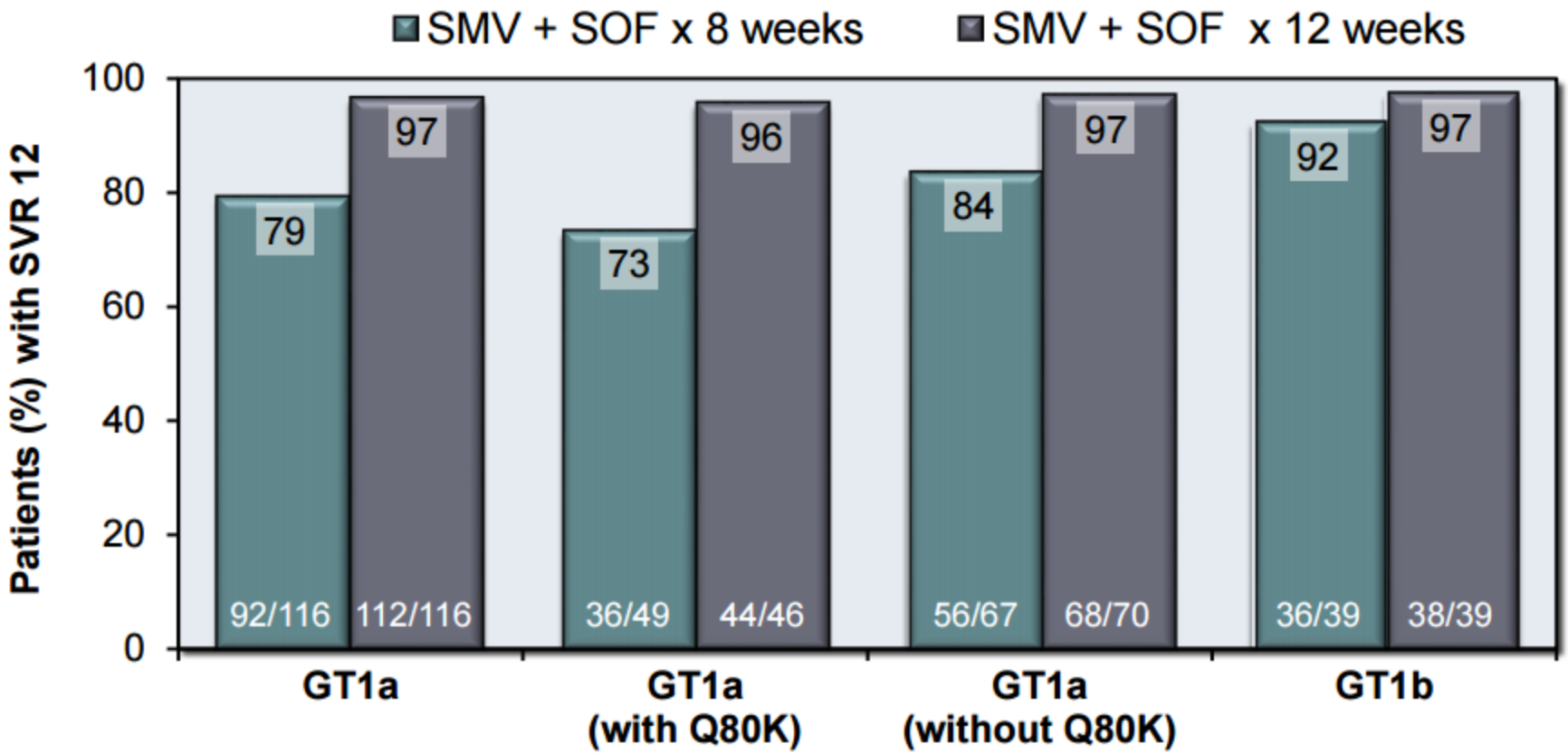
OPTIMIST 1: SVR12, by Treatment Experience



Kwo P, et al. 50th EASL; 2015. Abstract LB14

Simeprevir + Sofosbuvir for HCV GT 1 without Cirrhosis
OPTIMIST-1 Trial: Results

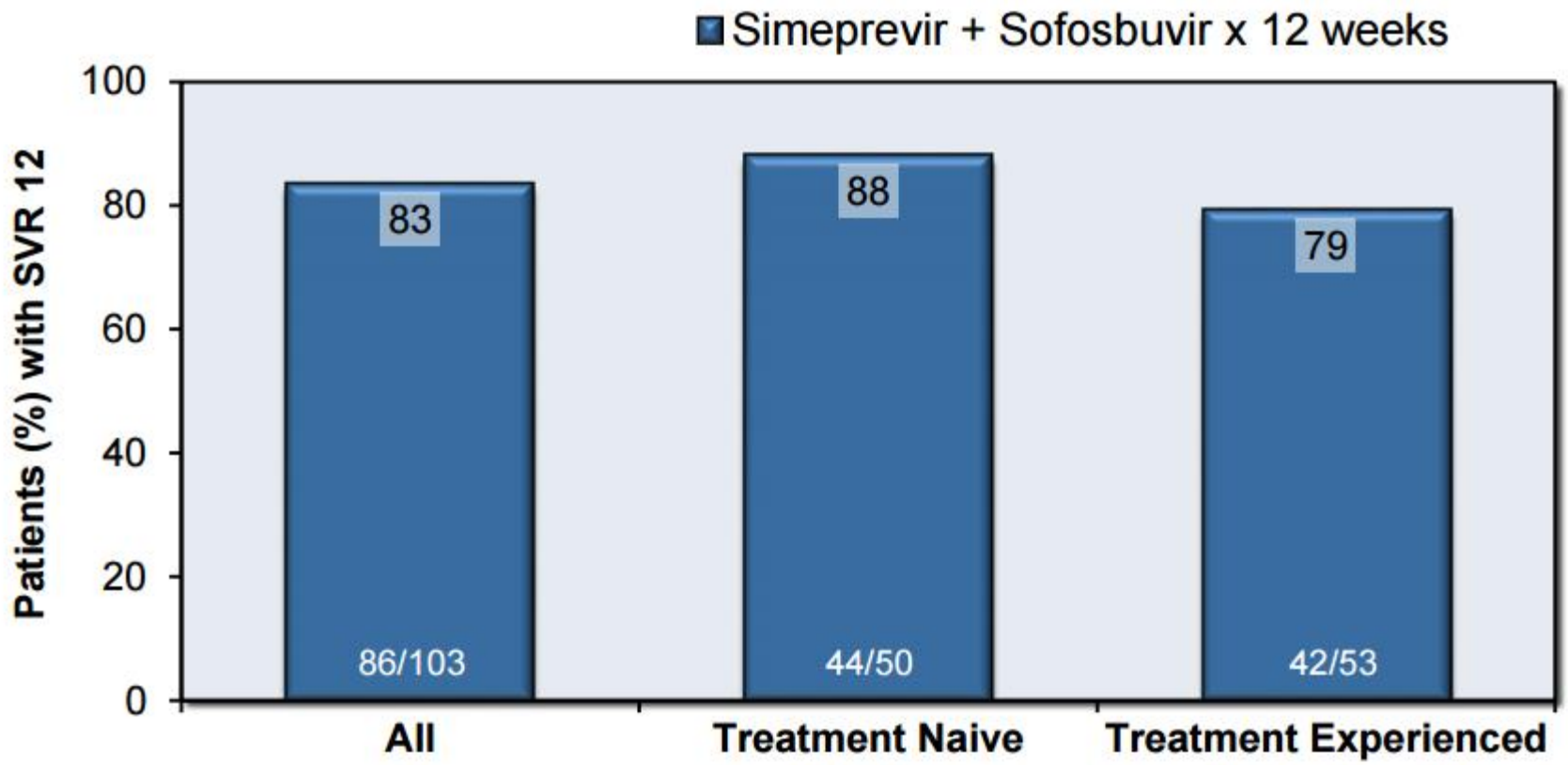
OPTIMIST 1: SVR12, by Genotype 1 Subtype



- *Kwo P, et al. 50th EASL; 2015. Abstract LB14*

Simeprevir + Sofosbuvir for HCV GT 1 with Cirrhosis
OPTIMIST-2 Trial: Results

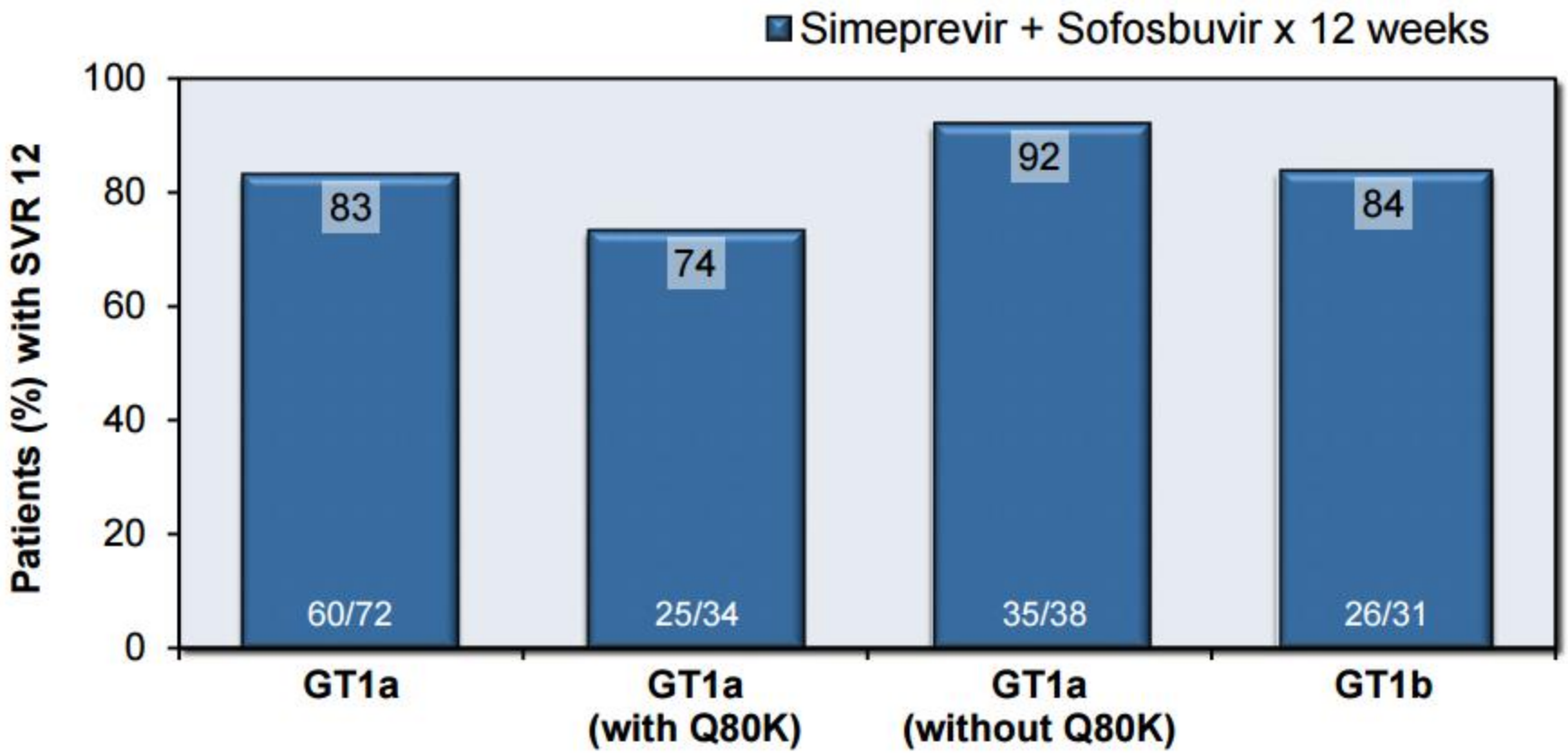
OPTIMIST 2: SVR12, by Treatment Experience



Lawitz E, et al. 50th EASL; 2015. Abstract LP04.

Simeprevir + Sofosbuvir for HCV GT 1 with Cirrhosis
OPTIMIST-2 Trial: Results

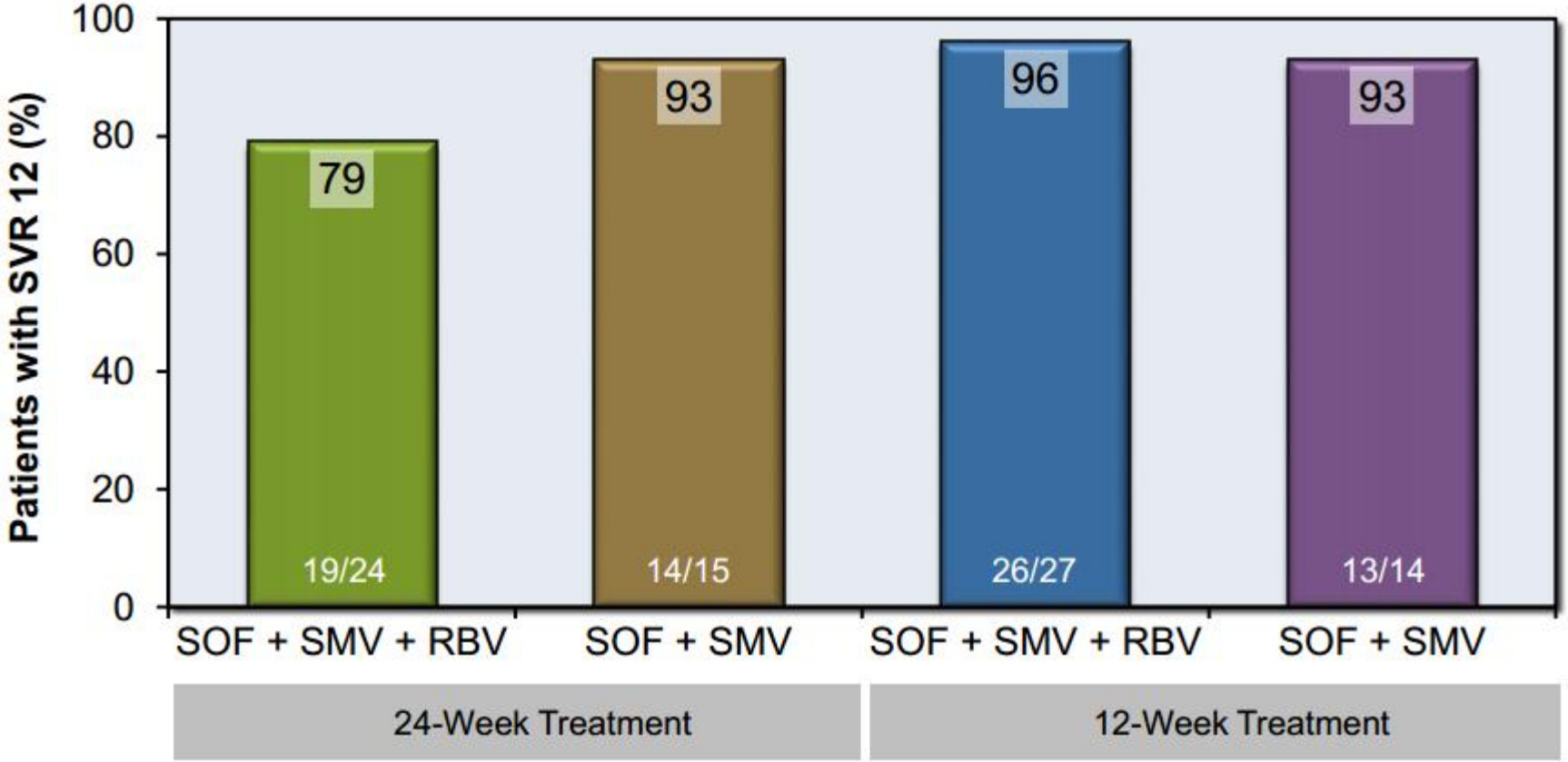
OPTIMIST 2: SVR12, by Genotype 1 Subtype



Lawitz E, et al. 50th EASL; 2015. Abstract LP04.

Simeprevir + Sofosbuvir +/- Ribavirin for HCV GT 1
COSMOS Trial: Results for Cohort 1

COSMOS (Cohort 1): SVR 12 by Regimen



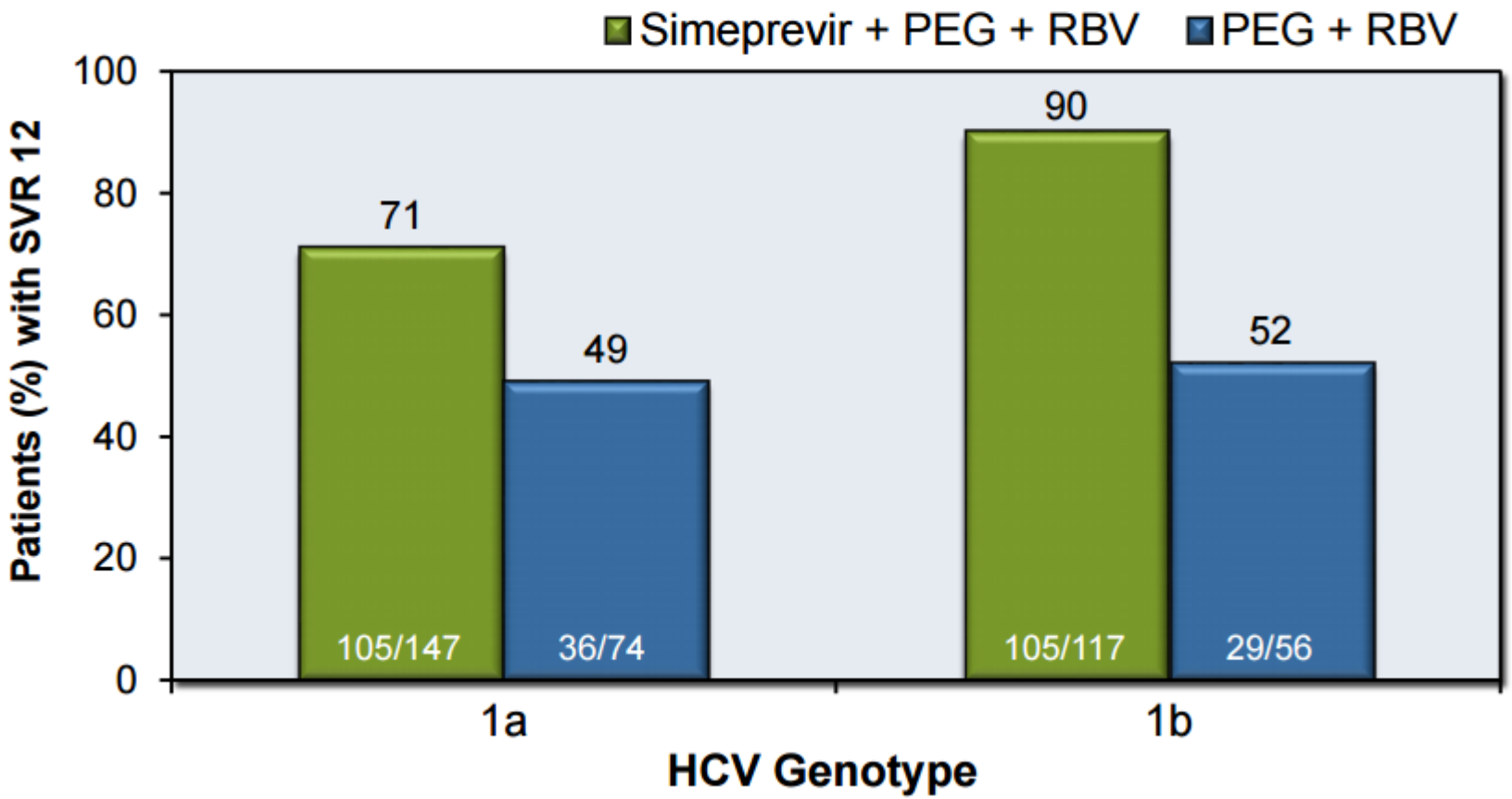
SOF = sofosbuvir; SMV = simeprevir; RBV = ribavirin

Source: Lawitz E, et al. Lancet. 2014;July 28 [Epub ahead of print]

Hepatitis web study

Simeprevir + PEG + RBV for Treatment-Naïve HCV GT1
QUEST-1 Trial: Results

SVR12 by HCV Genotype 1 Subtype



Simeprevir +PEG İFN+RBV

- G1 infeksiyonlarında ABD de önerilmiyor
- Simeprevir, öncesinde PI ile tedavi olmuş ve tedavi cevapsız hastalarda kullanılmamalı
- Q80K mutasyonu olanlarda bu tedavi yapılmaz
- QUEST 2 çalışmasında KVY12 oranları PegİFN alfa 2a ile %88, alfa 2b ile %78

Daclatasvir+sofosbuvir

- G1 infeksiyonlarında etkili
- Özellikle ABD de, bu rejimin diğer seçeneklerin üzerinde yararı belirgin olmadığından, daclatasvir FDA tarafından genotip 1 tedavisinde kullanımı için onaylanmamıştır,
- Diğer ülkelerde daha yaygın kullanılabilir
- Sirozu olmayan hastalarda tedavi süresi 12 hafta
- Sirozu olan hastalarda optimal tedavi süresi belirgin değil
- AASLD/IDSA klavuzu kiloya ayarlı RBV ile veya RBV siz 24 hafta, EASL RBV ile 12 hafta, RBV siz 24 hafta tedavi süresi önermekte

N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1306218.

Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection.

Sulkowski MS[1], Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; AI444040 Study Group.

Author information

Erratum in
N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1469.

Abstract

BACKGROUND: All-oral combination therapy is desirable for patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. We evaluated daclatasvir (an HCV NS5A replication complex inhibitor) plus sofosbuvir (a nucleotide analogue HCV NS5B polymerase inhibitor) in patients infected with HCV genotype 1, 2, or 3.

METHODS: In this open-label study, we initially randomly assigned 44 previously untreated patients with HCV genotype 1 infection and 44 patients infected with HCV genotype 2 or 3 to daclatasvir at a dose of 60 mg orally once daily plus sofosbuvir at a dose of 400 mg orally once daily, with or without ribavirin, for 24 weeks. The study was expanded to include 123 additional patients with genotype 1 infection who were randomly assigned to daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks (82 previously untreated patients) or 24 weeks (41 patients who had previous virologic failure with telaprevir or boceprevir plus peginterferon alfa-ribavirin). The primary end point was a sustained virologic response (an HCV RNA level of <25 IU per milliliter) at week 12 after the end of therapy.

RESULTS: Overall, 211 patients received treatment. Among patients with genotype 1 infection, 98% of 126 previously untreated patients and 98% of 41 patients who did not have a sustained virologic response with HCV protease inhibitors had a sustained virologic response at week 12 after the end of therapy. A total of 92% of 26 patients with genotype 2 infection and 89% of 18 patients with genotype 3 infection had a sustained virologic response at week 12. High rates of sustained virologic response at week 12 were observed among patients with HCV subtypes 1a and 1b (98% and 100%, respectively) and those with CC and non-CC IL28B genotypes (93% and 98%, respectively), as well as among patients who received ribavirin and those who did not (94% and 98%, respectively). The most common adverse events were fatigue, headache, and nausea.

CONCLUSIONS: Once-daily oral daclatasvir plus sofosbuvir was associated with high rates of sustained virologic response among patients infected with HCV genotype 1, 2, or 3, including patients with no response to prior therapy with telaprevir or boceprevir. (Funded by Bristol-Myers Squibb and Pharmasset (Gilead); A1444040 ClinicalTrials.gov number, NCT01359644.).

International Hepatology

CrossMark

EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection: An oral combination therapy with high antiviral efficacy

Tarik Asselah*

Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), UMR 1149 Inserm, Université Paris Diderot, Service d'Hépatologie, AP-HP Hôpital Beaujon, Clichy, France

COMMENTARY ON:

Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; AI444040 Study Group. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211–221. doi: 10.1056/NEJMoa1306218. Copyright © (2014) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428467

Abstract:

BACKGROUND: *All-oral combination therapy is desirable for patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. We evaluated daclatasvir (an HCV NS5A replication complex inhibitor) plus sofosbuvir (a nucleotide analogue HCV NS5B polymerase inhibitor) in patients infected with HCV genotype 1, 2, or 3.*

METHODS: *In this open-label study, we initially randomly assigned 44 previously untreated patients with HCV genotype 1 infection and 44 patients infected with HCV genotype 2 or 3 to daclatasvir at a dose of 60 mg orally once daily plus sofosbuvir at a dose of 400 mg orally once daily, with or without ribavirin, for 24 weeks. The study was expanded to include 123 additional patients with genotype 1 infection who were randomly assigned to daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks (82 previously untreated patients) or 24 weeks (41 patients who had previous virologic failure with telaprevir or boceprevir plus peginterferon alfa-ribavirin). The primary end point was a sustained virologic response (an HCV RNA level of <25 IU per milliliter) at week 12 after the end of therapy.*

RESULTS: *Overall, 211 patients received treatment. Among patients with genotype 1 infection, 98% of 126 previously untreated patients and 98% of 41 patients who did not have a sustained virologic response with HCV protease inhibitors had a sustained virologic response at week 12 after the end of therapy. A total of 92% of 26 patients with genotype 2 infection and 89% of 18 patients with genotype 3 infection had a sustained virologic response at week 12. High rates of sustained virologic response at week 12 were observed among patients with HCV subtypes 1a and 1b (98% and 100%, respectively) and those with CC and non-CC IL28B genotypes (93% and 98%, respectively), as well as among patients who received ribavirin and those who did not (94% and 98%, respectively). The most common adverse events were fatigue, headache, and nausea.*

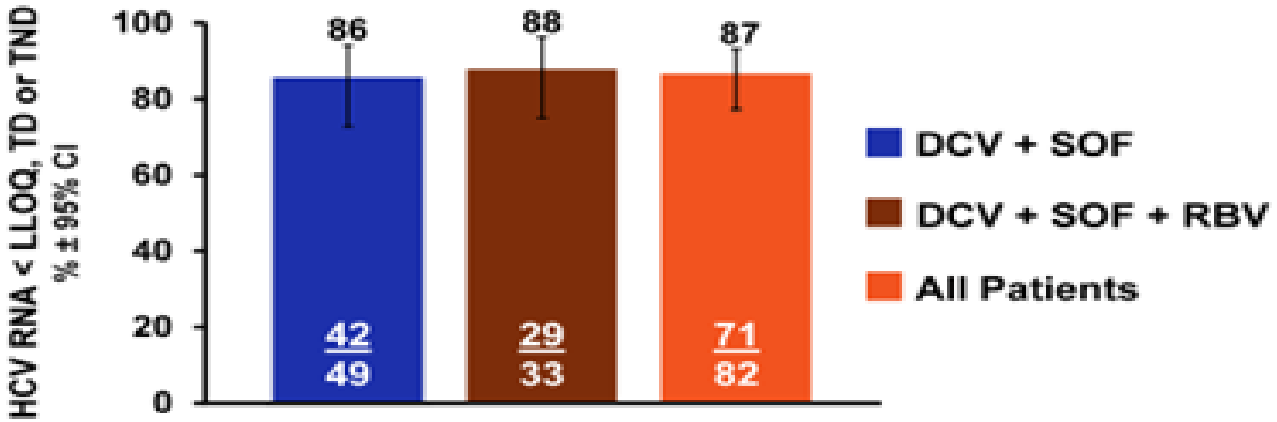
CONCLUSIONS: *Once-daily oral daclatasvir plus sofosbuvir was associated with high rates of sustained virologic response among patients infected with HCV genotype 1, 2, or 3, including patients with no response to prior therapy with telaprevir or boceprevir. (Funded by Bristol-Myers Squibb and Pharmasset (Gilead); A1444040 ClinicalTrials.gov number, NCT01359644.).*

© 2014 Published by Elsevier B.V. on behalf of the European Association for the Study of the Liver.

Introduction

There have been major advancements these past years with large numbers of trials with various direct-acting antivirals (DAAs) oral regimens showing increased SVR rates, favourable tolerability, and shortened treatment duration [1–5]. These DAAs target multiple viral sites: NS3/4a protease, NS5B polymerase, and NS5A. HCV regimens in Phase II or III, or already approved in 2014 are

ALLY çalışması;Daclatasvir + Sofosbuvir çalışması tedavi naif ve tedavi deneyimli HCV G3 hastaları.



Not Achieving SVR12	7	4	11
Breakthrough	1	0	1
Relapse	3	3	6
Discontinuation (AE)	0	1	1
Death	3	0	3

Gerçek yaşam verilerinde G3 sirozlu hastalarda DCV+SOF ±RBV KVY oranları %86

Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir + Dasabuvir

- GT1 HCV'de onaylı

Paritaprevir (PTV) 150

- Potent NS3/4A proteaz inhibitörü

Ritonavir(r) 100 mg:

- Paritapirevir düzeylerini artırır (CYP3A inhibe eder)

Ombitasvir (OMV) 25 mg:

- Potent NS5A inhibitörü

Dasabuvir (DSV) 250 mg:

- Nonnükleozid NS5B polimeraz inhibitörü

Günde bir kez iki tablet sabit doz OMV/PTV/r +
Günde iki kez bir tablet DSV

Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir + Dasabuvir

- Naif hastalarda tedavi süresi ve kiloya ayarlı RBV ilavesi (1000 mg <75 kg ve 1200 mg ≥75 kg) genotip subtip ve siroz durumuna bağlıdır.
- Genotip subtip 1a olanlarda sirozu olmayan hastalarda RBV ile birlikte 12 hafta, sirozlu hastalarda 24 hafta verilmelidir
- Özellikle G1b hastalarında siroz durumuna bakılmaksızın RBV olmadan 12 hafta tedavi verilir
- Bu tedavi ile KVY oranları %95 den fazladır
- KVY özellikle G1b de%99-100
- Child-Pugh klas B ve C siroz durumunda tedavi kontrendikedir
- Tedavi oldukça iyi tolere edilir
- Yan etkiler hafif
- İlaç etkileşimlerine dikkat edilmeli

OMV/PTV/r + DSV

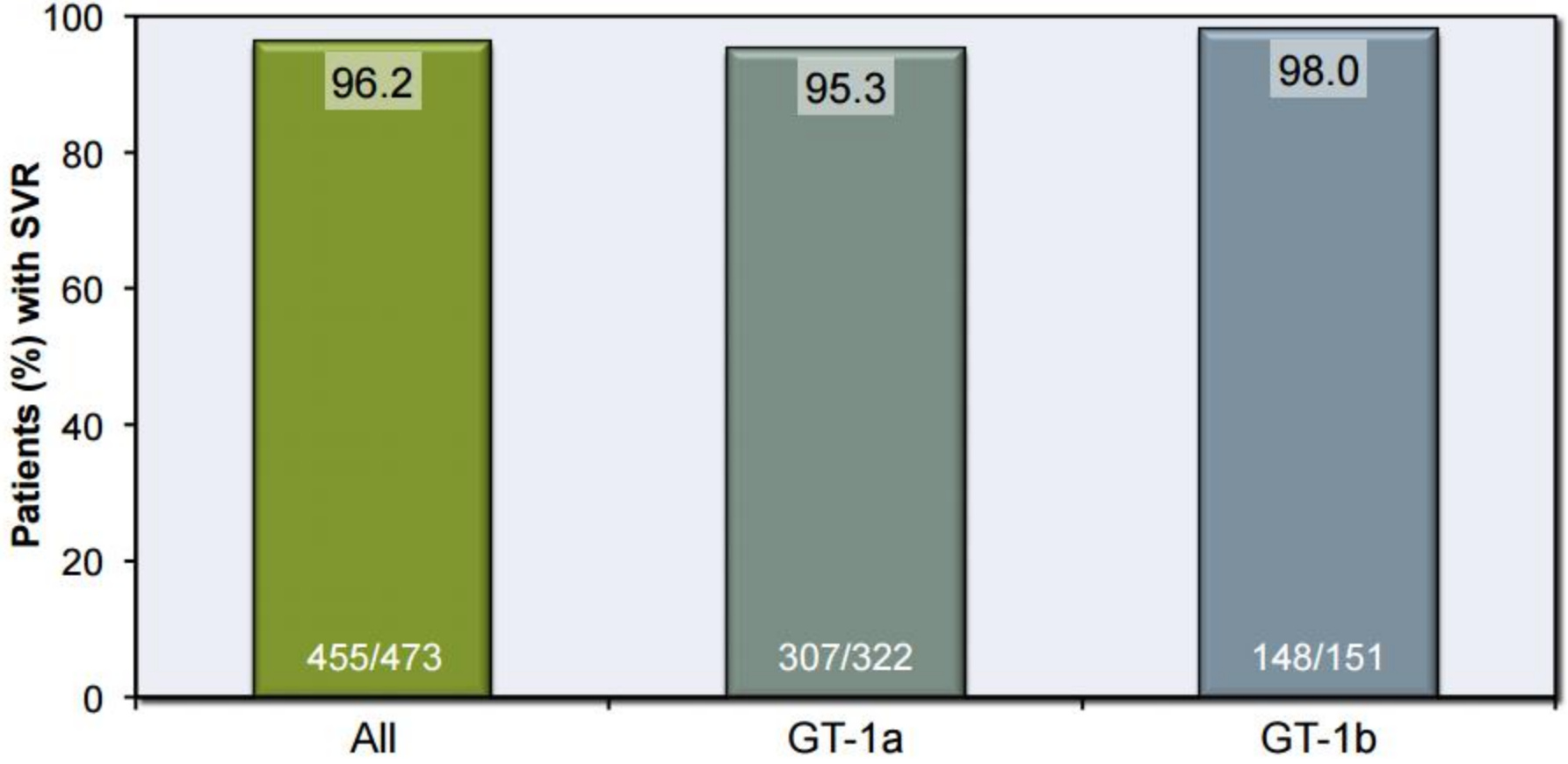
Sirozu olmayan hastalarda

- **SAPPHIRE –I** çalışması;Tedavi naif sirozu olmayan hastalar (n=473) ve plasebo(n=158)çift kör çalışma
- 12 hafta tedavi
- KVY %96
- 1 hastada tedavi sırasında breakthrough ve tedavi sonrası 7 hastada relaps
- Virolojik yetersizliği olan hastalar en az bir tane antiviral ajanlardan birine tedavi başlangıcında dirençli idi
- Sirozu olmayan hastalarda SAPPHIRE çalışmaları AVİATOR çalışması ile doğrulandı
- Tedavi naif OMV/PTV/r + DSV+ RBV 12 hafta KVY %96
- **PEARL-III** çalışması: tedavi naif, sirozu olmayan,G1b infekte hastada RBV kullanımına bakılmaksızın KVY oranları %99
- G1a sirotik olmayan 300 üzerinde naif hastada **PEARL IV** çalışması RBV kullanıldığı zaman daha yüksek(%97 ye %90)

- Tedavi naif G1 hastalarda

Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir and Dasabuvir + Ribavirin in GT1
SAPPHIRE-I Study: Results

SAPPHIRE-I: SVR12 in Group A, by Genotype 1 Subtype



Feld JJ, et al. N Engl J Med. 2014;370:1594-1603.

OMV/PTV/r + DSV

Sirozlu hastalarda:

- TURQUOISE II çalışması
- 380 tedavi naif ve tedavi deneyimli sirozlu hasta OMV/PTV/r + DSV+ RBV 12 ve 24 hafta tedavi KVY %92-%96 arada anlamlı fark yok
- G1a %89-%92
- G1b %99-%100
- G1b sirozlu hastalarda dasabuvir oldukça etkili hatta RBV ilavesi olmasa bile

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

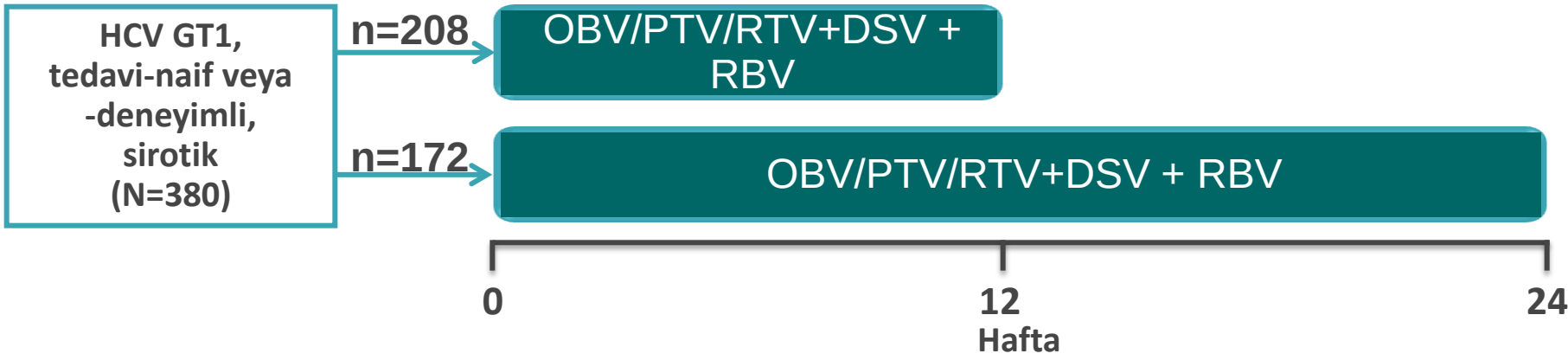
ORIGINAL ARTICLE

ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis

Fred Poordad, M.D., Christophe Hezode, M.D., Roger Trinh, M.D., M.P.H., Kris V. Kowdley, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Kosh Agarwal, M.D., Mitchell L. Shiffman, M.D., Heiner Wedemeyer, M.D., Thomas Berg, M.D., Eric M. Yoshida, M.D., Xavier Forns, M.D., Sandra S. Lovell, Ph.D., Barbara Da Silva-Tillmann, M.D., Christine A. Collins, Ph.D., Andrew L. Campbell, M.D., Thomas Podsadecki, M.D., and Barry Bernstein, M.D.

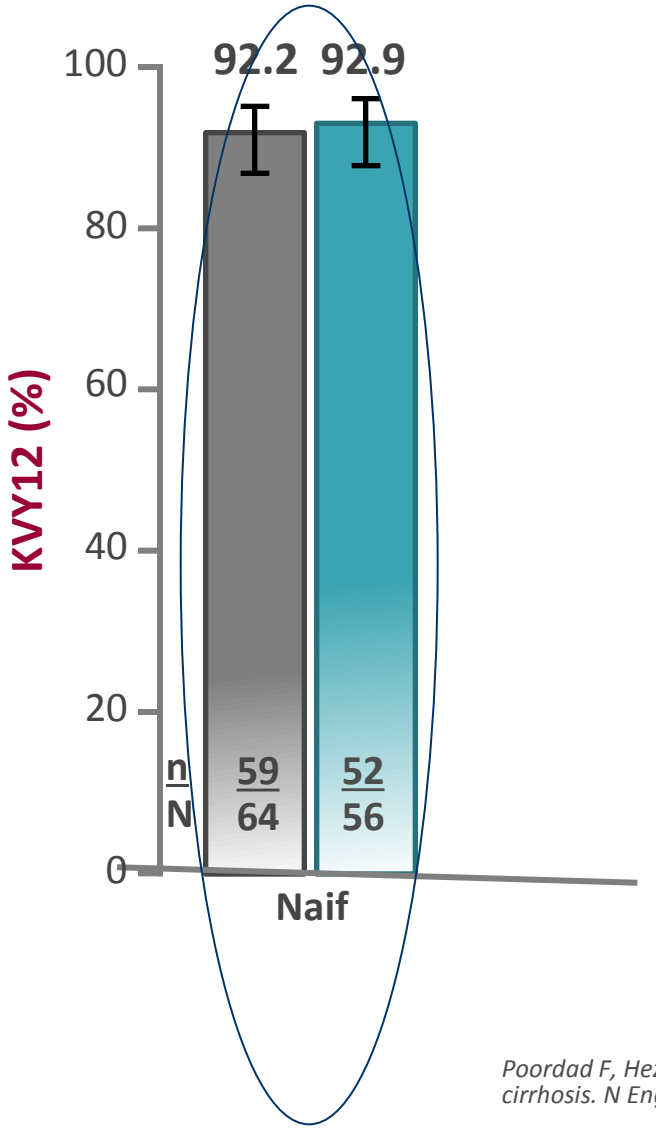
TURQUOISE-II: HCV GT1, Tedavi-naif ve deneyimli, Sirotik Hastalar

OBV/PTV/RTV+DSV + RBV, 12 veya 24 hafta



Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82.

TURQUOISE-II: GT1a Hastalarda KVY_{12} Oranları



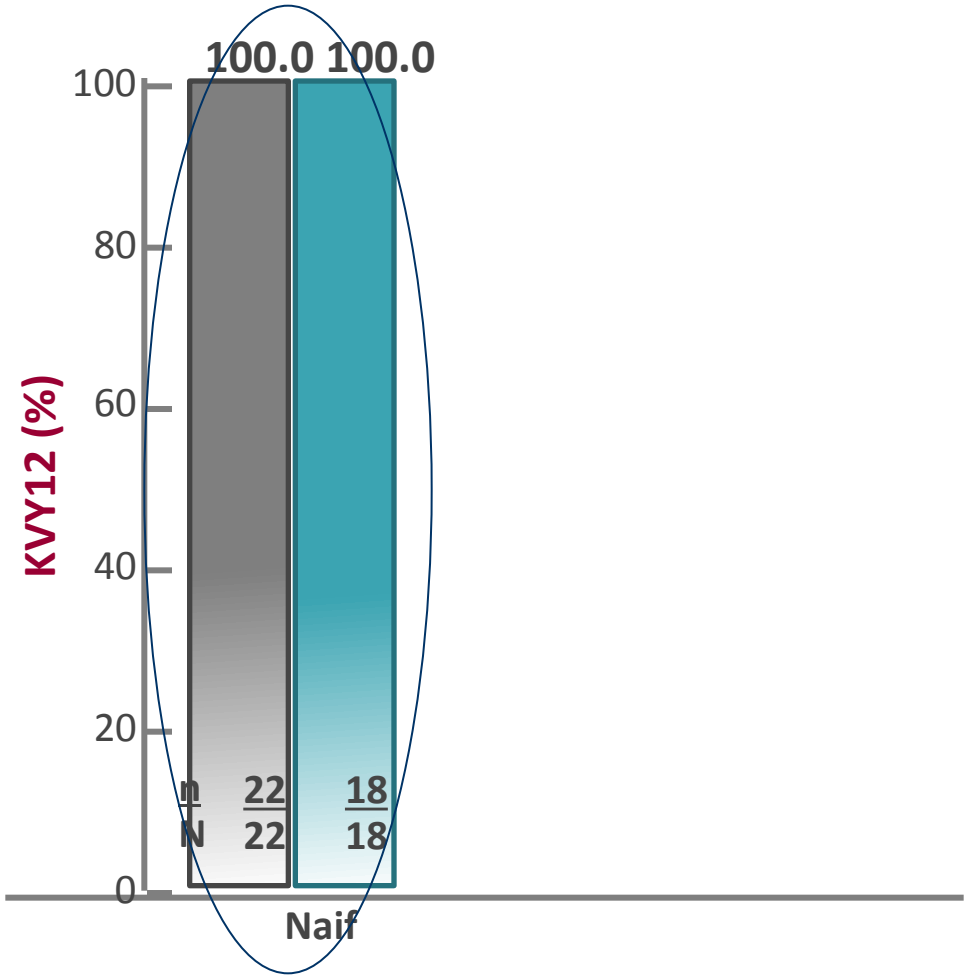
OBV/PTV/RTV+
DSV + RBV,

12-hafta

24-hafta

Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82.

TURQUOISE-II: GT1b Hastalarda KVY12 Oranları



OBV/PTV/RTV+
DSV + RBV,

12-hafta

24-hafta

Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82.

TURQUOISE-II: Yan etkiler

OBV/PTV/RTV+DSV+RBV,12 veya 24 hafta , **GT1, tedavi-naif veya deneyimli, sirotik hastalar**

	viekirax™ + exviera™ + RBV		
Olay, %	12-hafta (n= 208)	24-hafta (n= 172)	p
Halsizlik	32.7	46.5	<0.01
Başağrısı	27.9	30.8	NS
Bulantı	17.8	20.3	NS
Pruritus	18.3	19.2	NS
Insomnia	15.4	18.0	NS
Diyare	14.4	16.9	NS
Asteni	13.9	12.8	NS
Rash	11.1	14.5	NS
Asabiyet	7.2	12.2	NS
Anemi	7.7	10.5	NS
Dispne	5.8	12.2	<0.05

Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014 May 22;370(21):1973-82.

TURQUOISE-III: HCV GT1b, Tedavi-naif ve deneyimli, kompanse sirotik hastalar

OBV/PTV/RTV+DSV 12 hafta, GT1b, tedavi-naif veya deneyimli, sirotik hastalar

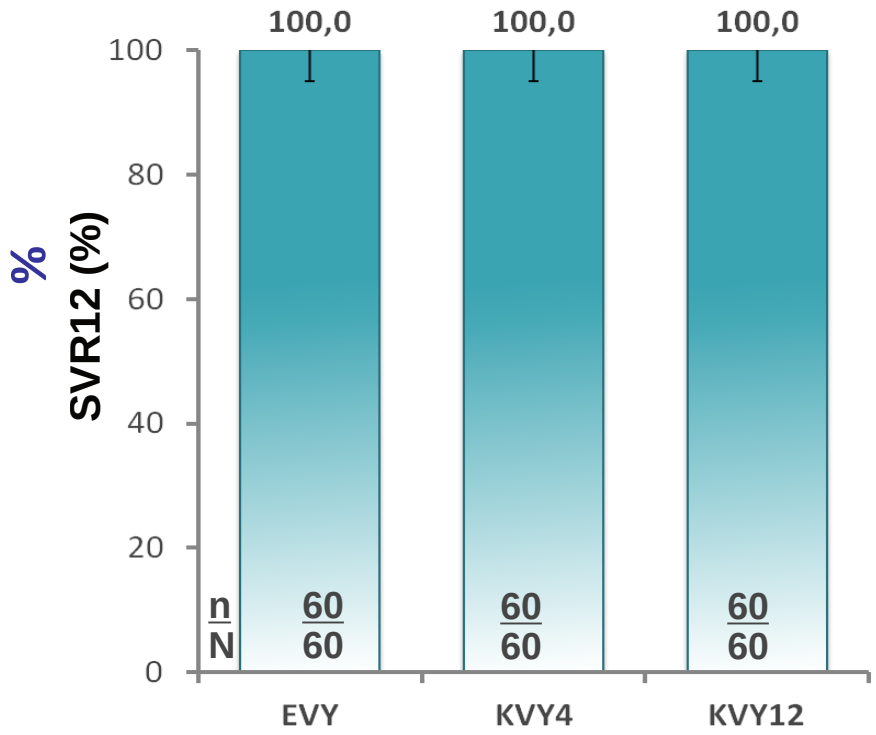
- ***Ombitasvir (OBV)***
- ***Paritaprevir (PTV)***
- Ritonavir(RTV)
- ***Dasabuvir, (DSV)***

http://www.natap.org/2015/HCV/062615_03.htm

Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. TURQUOISE-III: Safety and efficacy of 12-week Ribavirin-free treatment for patients with HCV genortpe 1b and cirrhosis. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Berlin, Germany, 26 June 2015..

TURQUOISE-III: HCV GT1b, Tedavi-naif ve deneyimli, Kompanse Sirotik Hastalar – KVY_{12} Oranları

OBV/PTV/RTV+DSV, 12 hafta, GT1b, tedavi-naif veya deneyimli, sirotik hastalar



- Hastaların tümünde tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA değerleri negatifleşmiştir
- Tüm hastalar tedaviyi tamamlamıştır.
- Tüm hastalar KVY12'ye ulaşmıştır.

EVY … Erken Virolojik Yanıt
KVY … Kalıcı Virolojik Yanıt

http://www.natap.org/2015/HCV/062615_03.htm
Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. TURQUOISE-III: Safety and efficacy of 12-week Ribavirin-free treatment for patients with HCV genortpe 1b and cirrhosis. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Berlin, Germany, 26 June 2015..
Yayın beklenmektedir.

Sirozu olmayan hastalarda AASLD önerileri

Naif hasta	Genotiplere göre tedavi seçenekleri					
	1a	1b	2	3	4	5, 6
	EBR+GZR 12 hft LDV/SOF 12 hft/ OMV/PTV/RTV + DSV + RBV 12 hft SMV + SOF 12 hft DAC + SOF 12 hft **Alternatif:** ELB+GRA +RBV 16 hafta	ELB+GRA 12 hft LDV/SOF 12 hft OMV/PTV/RTV + DSV 12 hft SMV + SOF 12 hft DAC + SOF 12 hft	SOF+ RBV 12 hft DAC+SOF 12 hft	DAC +SOF 12 hft SOF+RBV +PEG İFN 12 hafta	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV 12 hft EBR+GZR 12 hft LDV/SOF 12 hft/	LDV/SOF 12 hafta **Alternatif tedavi** SOF+ RBV + PEG-IFN 12 hafta(İFN için uygun hasta)

Tedavi naif sirozu olmayan Genotip1

Genotip 1a

- Elbasvir/grazoprevir 12 hafta
- Ledipasvir/sofosbuvir 12 hafta
- Paritaprevir /ritonavir /ombitasvir +dasabuvir + RBV 12 hafta
- Simeprevir + sofosbuvir 12 hafta
- Daclatasvir + sofosbuvir 12 hafta

Alternatif

Elbasvir/grazoprevir + RBV 16 hafta

Genotip 1b

- Elbasvir /grazoprevir 12 hft
- Ledipasvir /sofosbuvir 12 hft
- Paritaprevir /ritonavir /ombitasvir +dasabuvir 12 hafta
- Simeprevir + sofosbuvir 12 hft
- Daclatasvir + sofosbuvir 12 hft

AASLD AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES

IDSA Infectious Diseases Society of America

Updated 24 şubat 2016

EASL 2015:HCV monoinfekte veya HCV/HIV koinfekte sirozu olmayan tedavi naif veya öncesinde PegİFN ve RBV tedavi deneyimli hastalarda tedavi

Patients	PegIFN-α, RBV and sofosbuvir	PegIFN-α, RBV and simeprevir	Sofosbuvir and RBV	Sofosbuvir and ledipasvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombit-asvir and dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, and ombitasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
Genotype 1a	12 wk	12 wk, then PegIFN-α and RBV 12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 36 wk (partial or null responders)	No	8-12 wk, without RBV	12 wk with RBV	No	12 wk without RBV	12 wk without RBV
Genotype 1b					12 wk without RBV			
Genotype 2	12 wk	No	12 wk	No	No	No	No	12 wk without RBV
Genotype 3	12 wk	No	24 wk	No	No	No	No	12 wk without RBV
Genotype 4	12 wk	12 wk, then PegIFN-α and RBV 12 wk (treatment-naïve or relapsers) or 36 wk (partial or null responders)	No	12 wk without RBV	No	12 wk with RBV	12 wk without RBV	12 wk without RBV
Genotype 5 or 6	12 wk	No	No	12 wk without RBV	No	No	No	12 weeks without RBV

Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j 199–236

Sirozlu hastalarda tedavi

Tedavi Naif Sirozlu Hastalar

- **Kompanse sirozlu;**
- İFN suz DEA tedaviler oldukça etkili ve güvenli görünmesine rağmen deneyimli bir uzman konsültasyonu ile tedavi yapılmalı
- OMV+PTV+RTV içeren tedavil[illegible]talarda dekompanzasyon riski [illegible] çok dikkatli izlenmeli
- Hasta İF[illegible]çemiyorsa İFN lu tedaviler için ç[illegible]lmesi gerekli
- Özelli[illegible]uşak PI tedaviler uygulanmamalı (CUBİC çalışması)
- İFN içeren tedavi seçenekleri ile tedavide KVY oranları düşüktür

Tedavi seçimi;

- Siroz var/yok

Tedavi naif G1 kompanse sirozlu

Genotip 1a

- Ledipasvir /sofosbuvir 12 hafta
- Elbasvir /grazoprevir 12 hafta

Alternatif

- *P*aritaprevir /ritonavir /ombitasvir + dasabuvir +RBV 24 hafta
- Simeprevir + sofosbuvir ± RBV 24 hafta
- Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV 24 hafta
- Elbasvir /grazoprevir + RBV 16 hafta

Genotip 1b

- Elbasvir / grazoprevir 12 hafta
- Ledipasvir /sofosbuvir 12 hafta
- Paritaprevir /ritonavir /ombitasvir +dasabuvir 12 hafta

Alternatif

- Simeprevir + sofosbuvir ± RBV 24 hafta
- Daclatasvir + sofosbuvir ± RBV 24 hafta

Önerilmeyen tedavi

- Sofosbuvir + RBV 24 hafta
- PEG-IFN/RBV ± sofosbuvir, simeprevir, telaprevir, veya boceprevir 12-48 hafta
- Monoterapi PEG-IFN, RBV, veya DEA

AASLD AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES

IDSA Infectious Diseases Society of America

EASL Önerileri: HCV GT1 Kompanse Sirotik Hastalarda

Hasta	OBV/PTV/r + DSV	LDV/SOF	DCV + SOF	SMV + SOF
Kompanse siroz (Child-Pugh A), tedavi naif veya önceki PegIFNα + RBV tedavisinde başarısız				
GT1a	+ RBV 24 hafta (A1)	+ RBV 12 hafta veya 24 hafta RBV'siz (A1), veya + RBV 24 hafta eğer yanıta negatif prediktörler varsa (B2)	+ RBV 12 hafta, veya 24 hafta RBV'siz (B1)	+ RBV 12 hafta, veya 24 hafta RBV'siz (B1)
GT1b	+ RBV 12 hafta(A1)			

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 (accessed July 2015);

Tedavi Naif Sirozlu Hastalar

Dekompanse sirozlu;

- Tedavi seçenekleri sınırlı
- Tedavi transplantasyon merkezlerinde yapılmalı
- Dekompanse sirozu olan veya MELD skoru 10 dan büyük olan hastalar HCV tedavisi öncesi karaciğer transplantı için değerlendirilmeli
- İFN suz tedaviler seçilebilir
- Simeprevir, elbasvir/grazoprevir Child-Pugh klas B ve C siroz durumunda hasarlı karaciğerde ilaç seviyesi arttığından kullanılması kontrendikedir
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Child-Pugh klas B ve C siroz durumunda karaciğer dekompanzasyonunu arttırdığı için kontrendikedir

Böbrek hastalığı olanlarda tedavi

- Anti viral tedavi seçimi genotipe ilaveten kara ğer hastalığının derecesine ve geçmis avi durumu ile böbrek hastalığı r
- Sofosbuvir seviye yetersizli ormal böbrek sbuvir içeren te ştir
- D svir/grazoprevir kullanılabilir
- DE bu grup hastalarda araştırılmalıdır

Tedavi seçimi;

- ✓ Genotip
- ✓ Karaciğer hastalığının evresi
- ✓ Siroz
- ✓ Böbrek hastalığının durumu

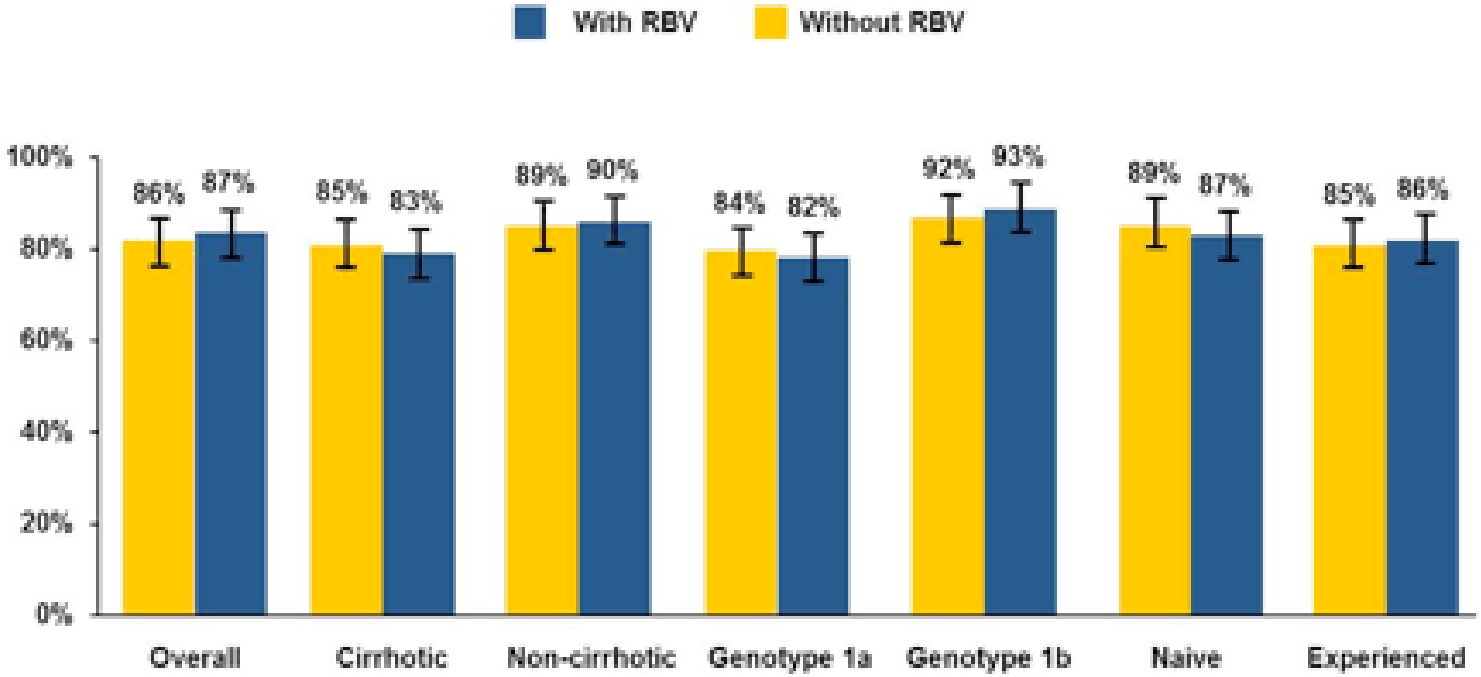
HIV-HCV hastalarda

- PegİFN ve RBV tedavisi ile koin[illegible]erde HCV mono infekte kişilere göre [illegible]a düşüktür
- DEA ilaçlar ile ted[illegible]KVY oranları mono infek[illegible]
- Bununla[illegible] ilaçlar arasında ilaç-ilaç e[illegible]abilir

Tedavi seçimi;

- Genotip
- Karaciğer hastalığının evresi
- Siroz
- Böbrek hastalığının durumu
- Koinfeksiyon

- AASLD: Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort HCV-TARGET - (11/10/14)



Sonuç

- Tedavi amacı → KYY → kür
- İnvaziv olmayan oral tedavi
- Özellikle G1 etkili tedaviler
- Yan etki az
- Tedavi süreleri kısa
- Sirozlu hastalarda oral kullanım
- KVY oranları yüksek

Uygun hastada yeni tedavileri beklerim

Teşekkür ederim