

HEPATİT C'DE TEK HEDEFE GERİ SAYIM

-Gerçek Yaşamdaki Başarı-

Dr. Bilgehan AYGEN

**Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
KAYSERİ**

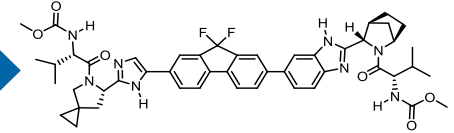
Ledipasvir/SOF: Tek tablet rejimi



◆ Ledipasvir

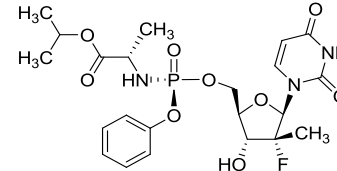
- Günde bir kez, oral, 90-mg NS5A inhibitörü

LDV
NS5A
inhibitörü



◆ Sofosbuvir

- Günde bir kez, oral, 400-mg NS5B inhibitörü



SOF
nükleotid
polimeraz
inhibitörü

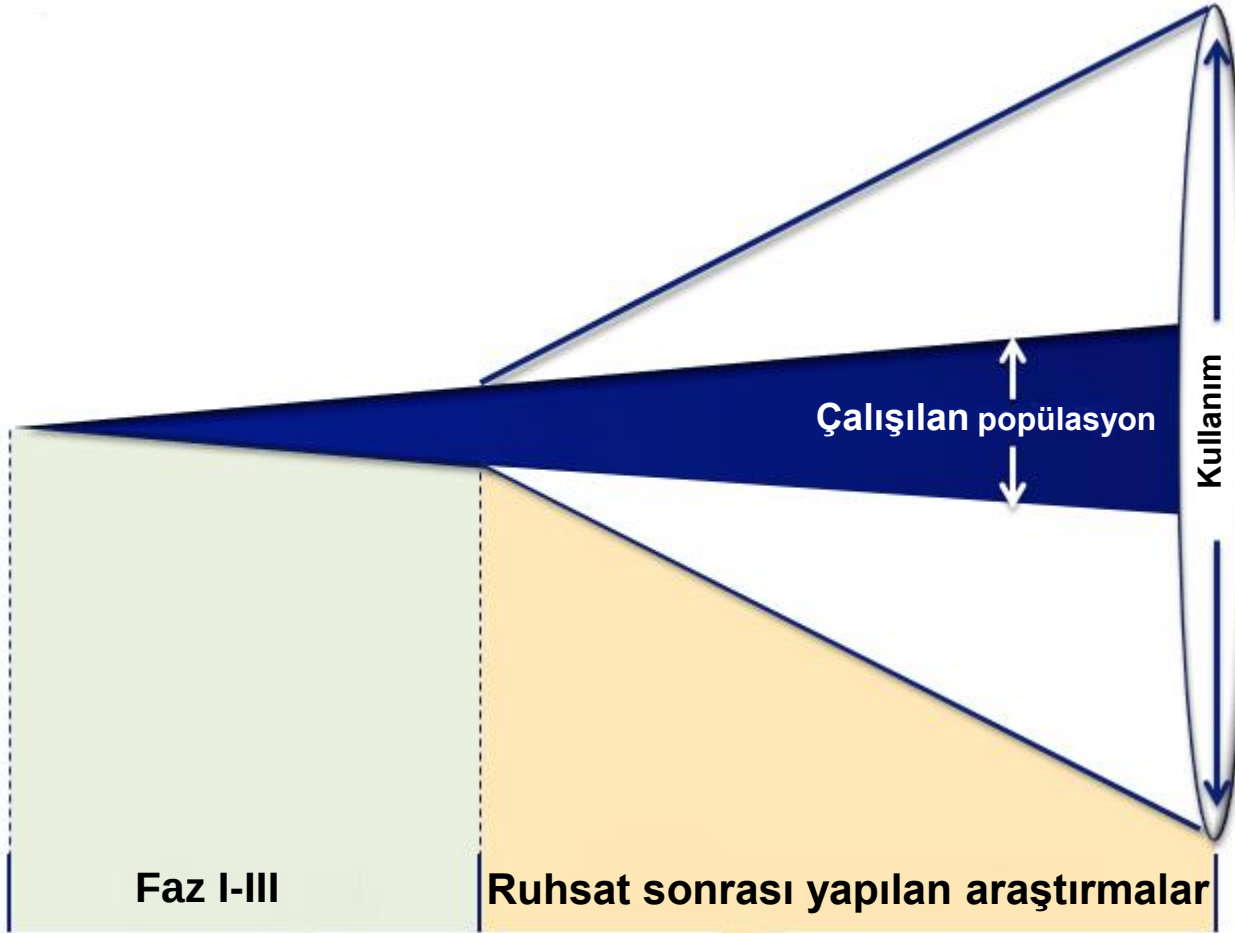
◆ Ledipasvir/Sofosbuvir FDC

- Günde bir kez, oral, sabit-doz (90/400 mg) kombinasyon tableti
- Hepatit C için tek tablet rejimi (STR)

LDV
NS5A
inhibitörü

SOF
nükleotid
polimeraz
inhibitörü

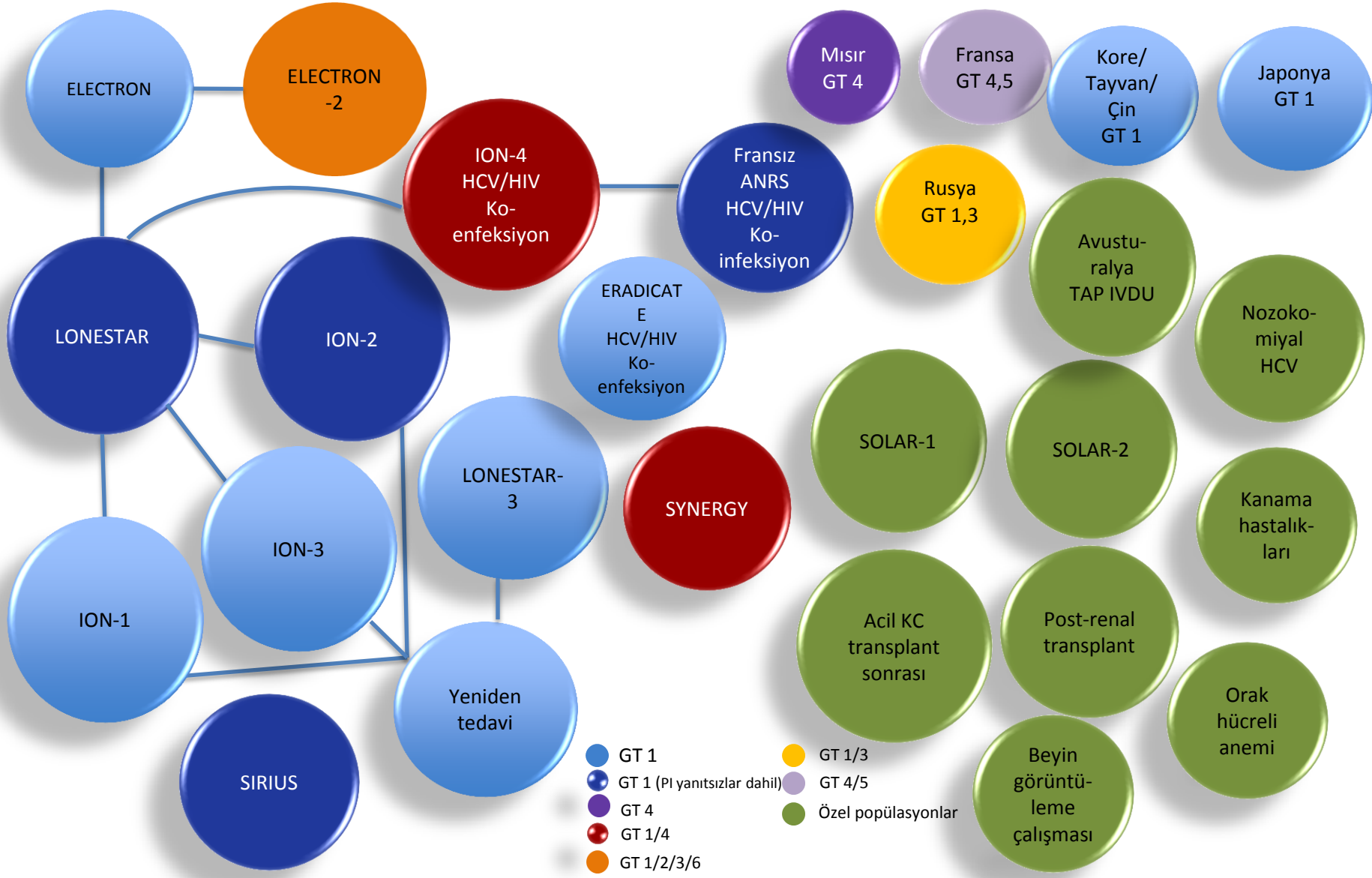
Klinik arařtırmalar ve gerçek yaşam verileri



Çalışılan popülasyonlar arasındaki farklar

- Yaş grupları (yaşlılar, çocuklar)
- Irk, etnik köken, cinsiyet
- Çalışılmayan ko-morbid koşullar
- Farklı ilaçlarla beraber birlikte kullanım
- Yaşam biçimi (sigara içme, yeme alışkanlıkları)
- Hastalık şiddeti
- Tedavi uyum oranları

Ledipasvir/sofosbuvir klinik geliştirme programları



HCV genotip 1 hastalarında 8, 12, 24 haftalık LDV/SOF±RİB tedavisi



HCV-TARGET GERÇEK YAŞAM KOHORTU: Çok merkezli, prospektif ve gözlemsel gerçek yaşam kohort çalışması: LDV/SOF±RBV alan n= 1.270 hasta

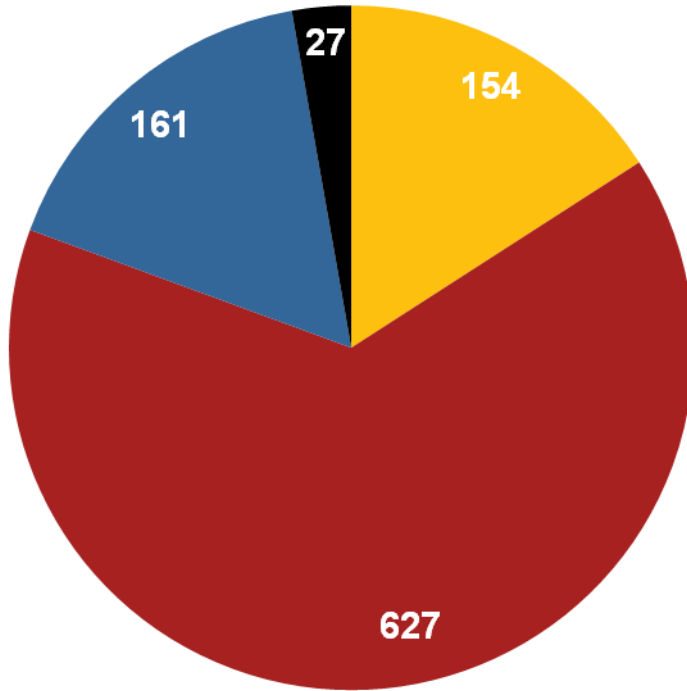
	LDV/SOF N=1.139	LDV/SOF+RBV N=131
Erkek, n (%)	647 (57)	90 (69)
Ortalama yaş, aralık, yıl	60 (19-87)	61 (31-78)
Beyaz ırk, n (%)	814 (72)	108 (82)
Siyah ırk, n (%)	245 (22)	12 (9)
Tedavi durumu, n (%)		
Tedavi almamış	634 (56)	40 (31)
Tedavi almış	505 (44)	91 (69)
DEA almış	143 (13)	24 (18)
Genotip, n (%)		
1a	751 (66)	79 (60)
1b	302 (27)	40 (31)
Siroz, n (%)	396 (35)	83 (63)
Dekompanse siroz, n (%)	142 (13)	28 (21)
Karaciğer nakli, n (%)	71 (6)	58 (44)
HIV, n (%)	35 (3)	4 (3)
Başlangıç PPI kullanımı, n (%)	305 (27)	47 (36)

*PPI: Proton pompa inhibitörü



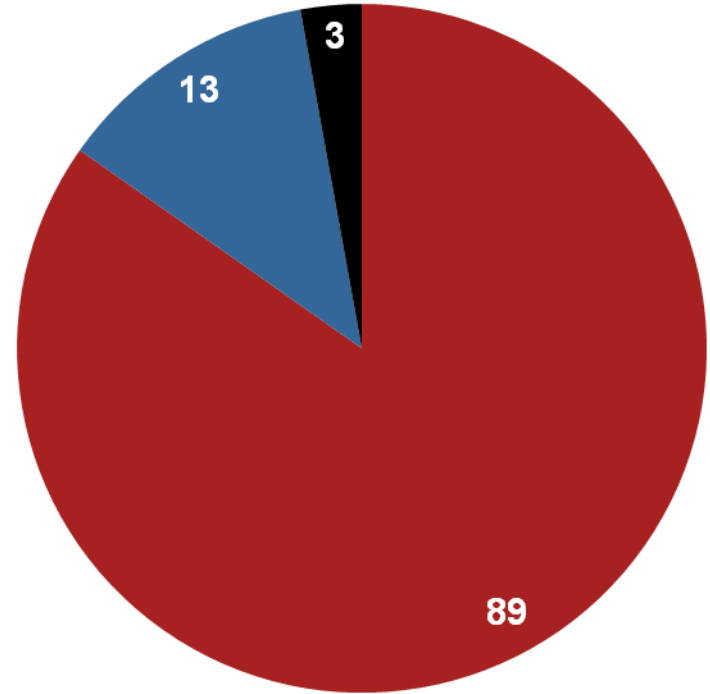
Hastaların dağılımı

LDV/SOF, n=969



■ 8 hafta, n ■ 12 hafta, n
■ 24 hafta, n ■ Diğer*, n

LDV/SOF + RBV, n=105

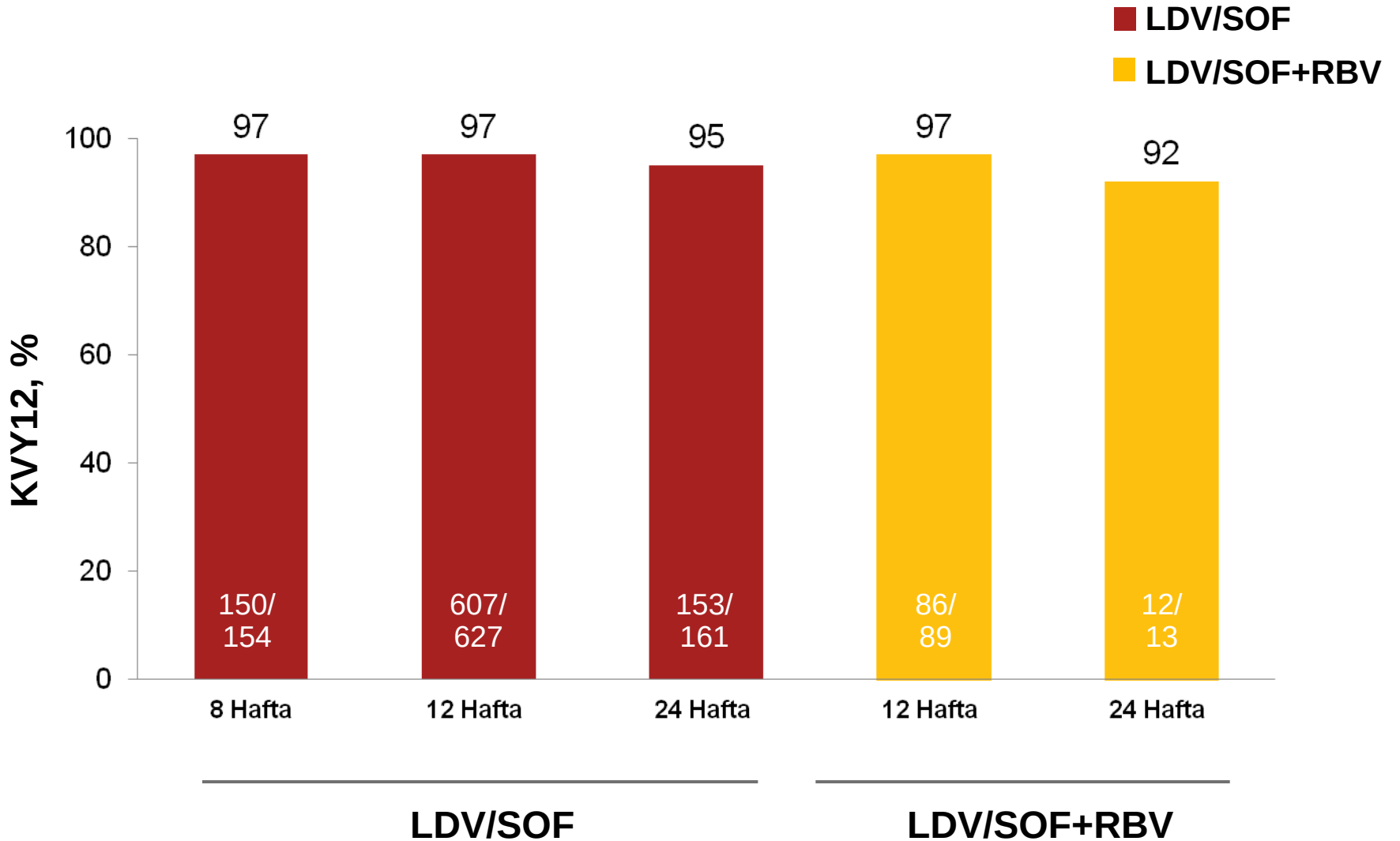


■ 12 hafta, n ■ 24 hafta, n ■ Diğer*, n

*Diğer rejim süreleri, standart süre gruplarına dahil edilebilmek için +/- 1 haftalık pencere kriterini karşılamamıştır

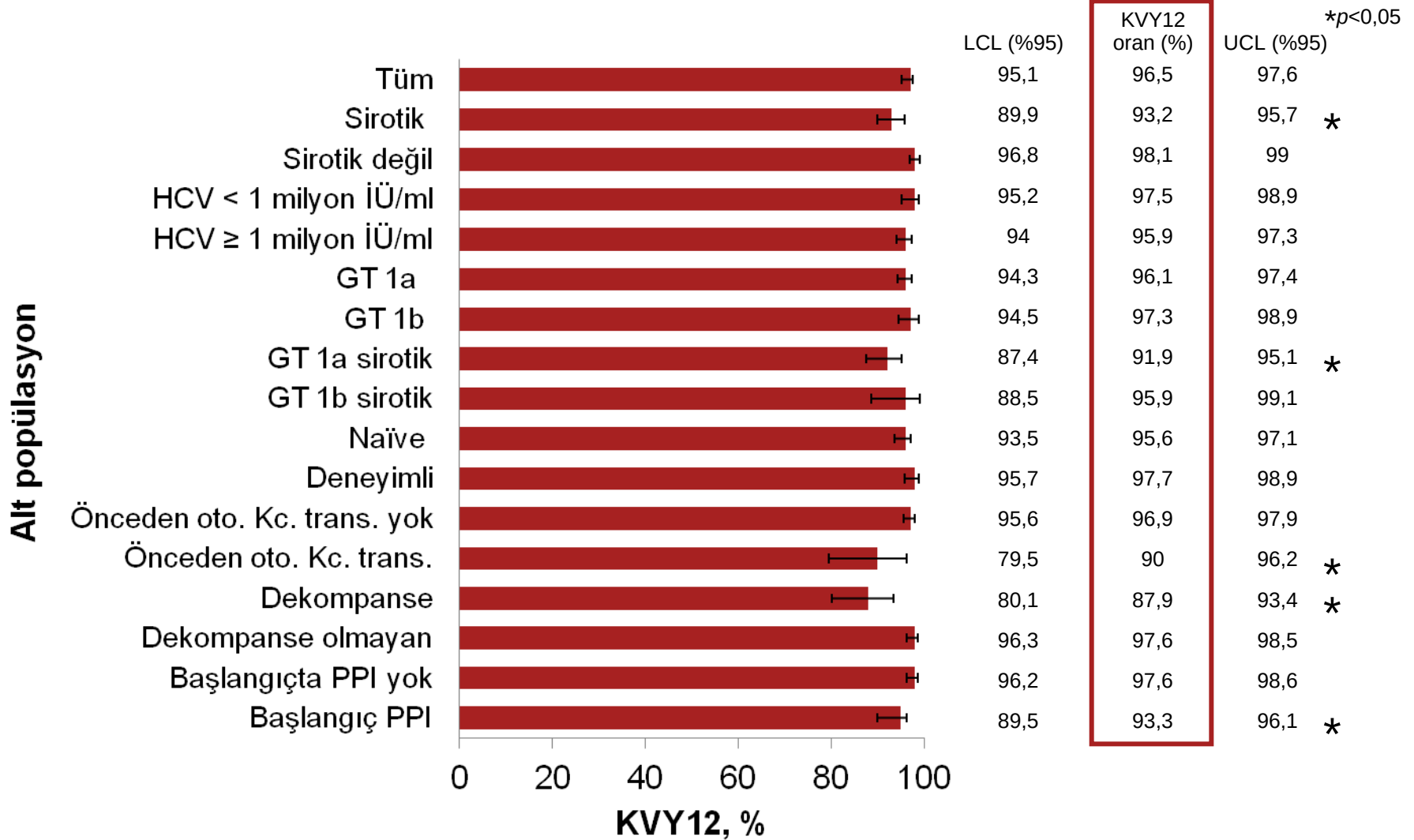


Tedavi sonuçları





Alt grup analizleri



*LCL: alt güvenlik seviyesi, UCL: üst güvenlik seviyesi, PPI: Proton pompa inhibitörü



Sekiz haftalık tedaviye uygun bulunanlarda KVV12 oranları



*Uygunluk kriterleri: Tedavi almamış olmak, sirozun olmaması, HCV RNA $\leq$ 6 milyon IU/ml

99/131 hastanın 99'unda 4. haftada HCV RNA pozitif

< Sınır değeri (n=92)

$\geq$ Sınır değeri (n=7)

KVV = 89
Nüks = 3

KVV = 7
Nüks = 0

192 hastanın 133'ünde 4. haftada HCV RNA pozitif

< Sınır değeri (n=117)

$\geq$ Sınır değeri (n=16)

KVV = 114
Nüks = 3

KVV = 15
Nüks = 1



Yan etkiler (> %10)

	LDV/SOF	LDV/SOF + RBV
Herhangi bir YE, n (%)	900 (63)	178 (84)
Yorgunluk	320 (22)	75 (35)
Baş ağrısı	307 (21)	50 (24)
Anemi	8 (1)	53 (25)
Bulantı	109 (8)	25 (12)
İshal	86 (6)	22 (10)
Döküntü	30 (2)	21 (10)
Kaşıntı	27 (2)	21 (10)



Özet

- LDV/SOF içeren 8 ve 12 haftalık tedavi rejimleri HCV genotip 1 ile infekte ve farklı klinik tablolarda olan hastalarda etkili bulunmuştur
- Dördüncü haftadaki HCV RNA düzeyi tedavi başarısızlığını göstermemektedir
- Hastaların çalışmadan ayrılma oranı düşüktür (%1,9)
- Relaps ile ilişkili faktörler
 - Siroz
 - Genotip 1a siroz
 - Karaciğer transplantasyonu
 - Dekompanse siroz
 - Başlangıçtaki PPI kullanımı

Naiv, sirotik olmayan HCV genotip 1 hastalarında 8 veya 12 haftalık LDV/SOF±RİB tedavisi

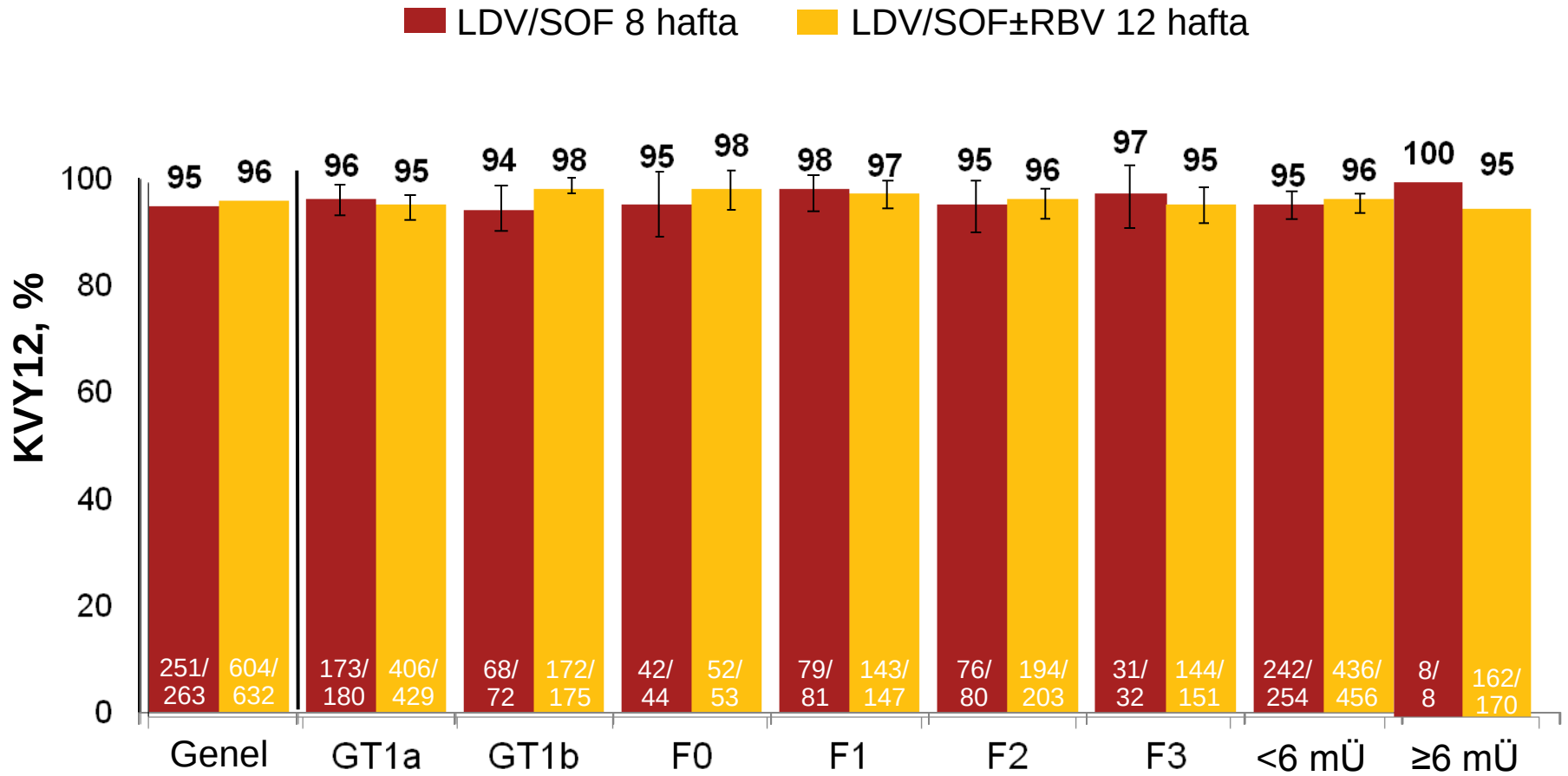


TRIO GERÇEK YAŞAM KOHORTU: ABD'deki akademik (%38) ve genel sağlık merkezlerinde (%62) 8 veya 12 hafta süreyle LDV/SOF±RBV ile tedavi edilen 895 hastayı kapsayan gerçek gözlemsel çalışma

	LDV/SOF 8 Hafta n=263	LDV/SOF±RBV 12 Hafta n=632
Akademik merkez, n (%)	86 (32)	256 (41)
Yaş, ortalama (aralık)	57 (18–84)	60 (19–89)
Erkek, n (%)	121 (%46)	353 (%56)
Etnik köken, n (%)		
Siyah ırk	39 (%15)	118 (%19)
Beyaz ırk	152 (%58)	306 (%48)
Şiddetli fibroz (F3), n (%)	32 (%12)	151 (%24)
Genotip, n (%)		
1a	180 (%68)	429 (%68)
1b	72 (%27)	175 (%27)
Başlangıç viral yük, n (%)		
<6 milyon İÜ/ml	254 (%97)	456 (%72)
≥6 milyon İÜ/ml	8 (%3)	170 (%27)
Bilinmiyor	1 (<%1)	6 (%1)



Tedavi sonuçları*



*ITT analizi.

Çalışmadan ayrılma oranı <%1(7/895)

Tedavi almış, sirotik HCV genotip 1 hastalarında 12 veya 24 haftalık LDV/SOF±RBV tedavisi



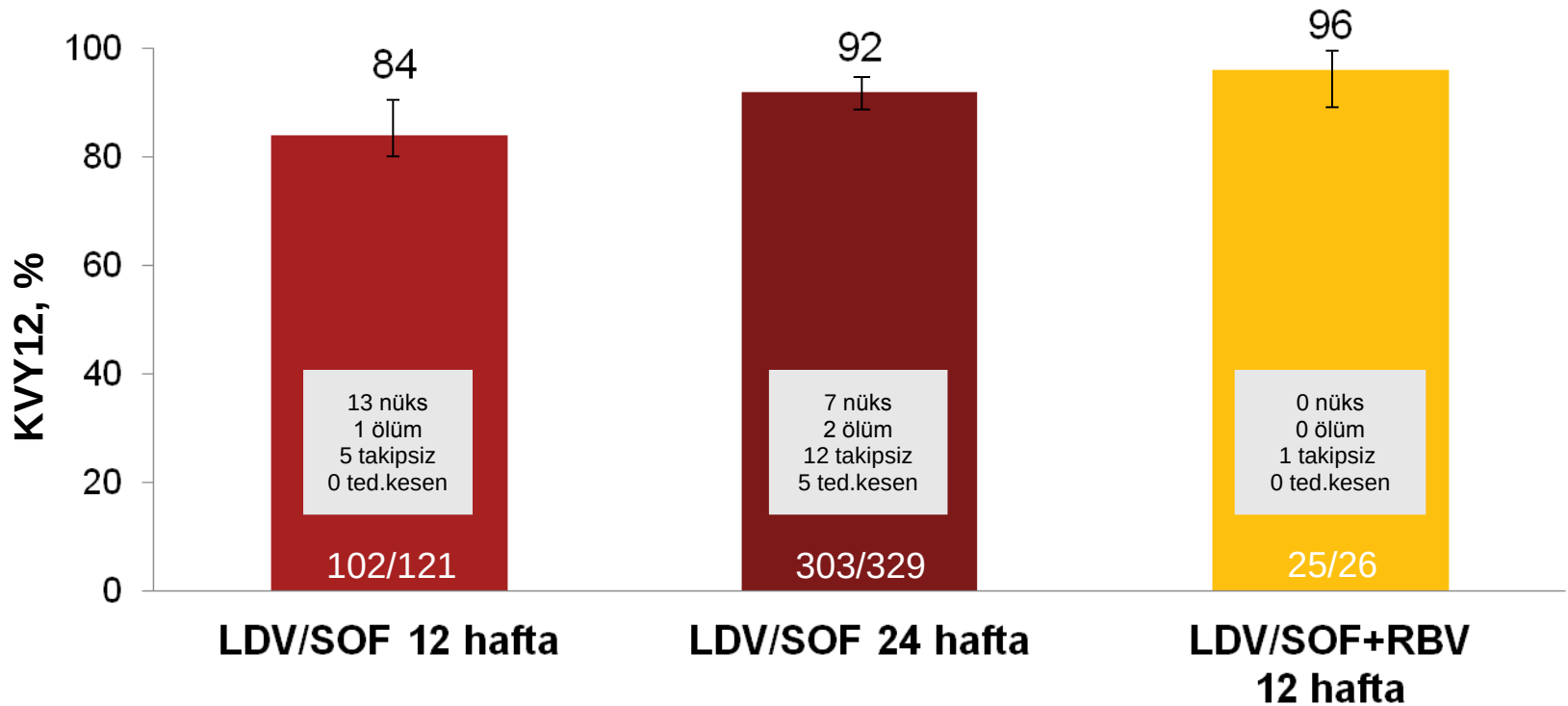
TRIO GERÇEK YAŞAM KOHORTU: 12 veya 24 hafta süreyle LDV/SOF±RBV ile tedavi edilen
476 hastayı kapsayan gerçek gözlemsel çalışma

	LDV/SOF 12 Hafta n=121	LDV/SOF* 24 Hafta n=329	LDV/SOF+RBV 12 Hafta n=26
Akademik merkez, n (%)	50 (41)	189 (57)	21 (81)
Ortalama yaş, yıl (aralık)	61 (29–88)	61 (26–84)	58 (40–71)
Erkek, n (%)	73 (60)	230 (70)	16 (62)
Siyah, n (%)	17 (14)	28 (8)	1 (4)
ALT, ortalama (SD)	69 (61)	86 (59)	92 (59)
AST, ortalama (SD)	72 (52)	86 (53)	92 (52)
HCV RNA ≥ 6 milyon IU/ml, n (%)	21 (17)	41 (12)	5 (19)
GT 1a, n (%)	75 (62)	226 (69)	18 (69)
Trombosit < 100 K/ml, n (%)	26 (25)	129 (41)	5 (21)
Daha önce hiç yanıt vermeyenler, n (%)	36 (30)	128 (39)	11 (42)
Daha önce nüks olanlar, n (%)	22 (18)	126 (38)	12 (46)
Önceki tedavi, n (%)			
SMV+SOF+RBV	0 (0)	3 (1)	0 (0)
SMV+SOF	2 (3)	27 (8)	3 (12)
SOF+Peg-IFN+RBV	2 (3)	8 (3)	0 (0)
SOF+RBV	5 (6)	6 (2)	3 (12)
LDV/SOF	1 (1)	0 (0)	0 (0)

*8/329 hasta 24 hafta süreyle LDV/SOF+RBV ile tedavi edildi

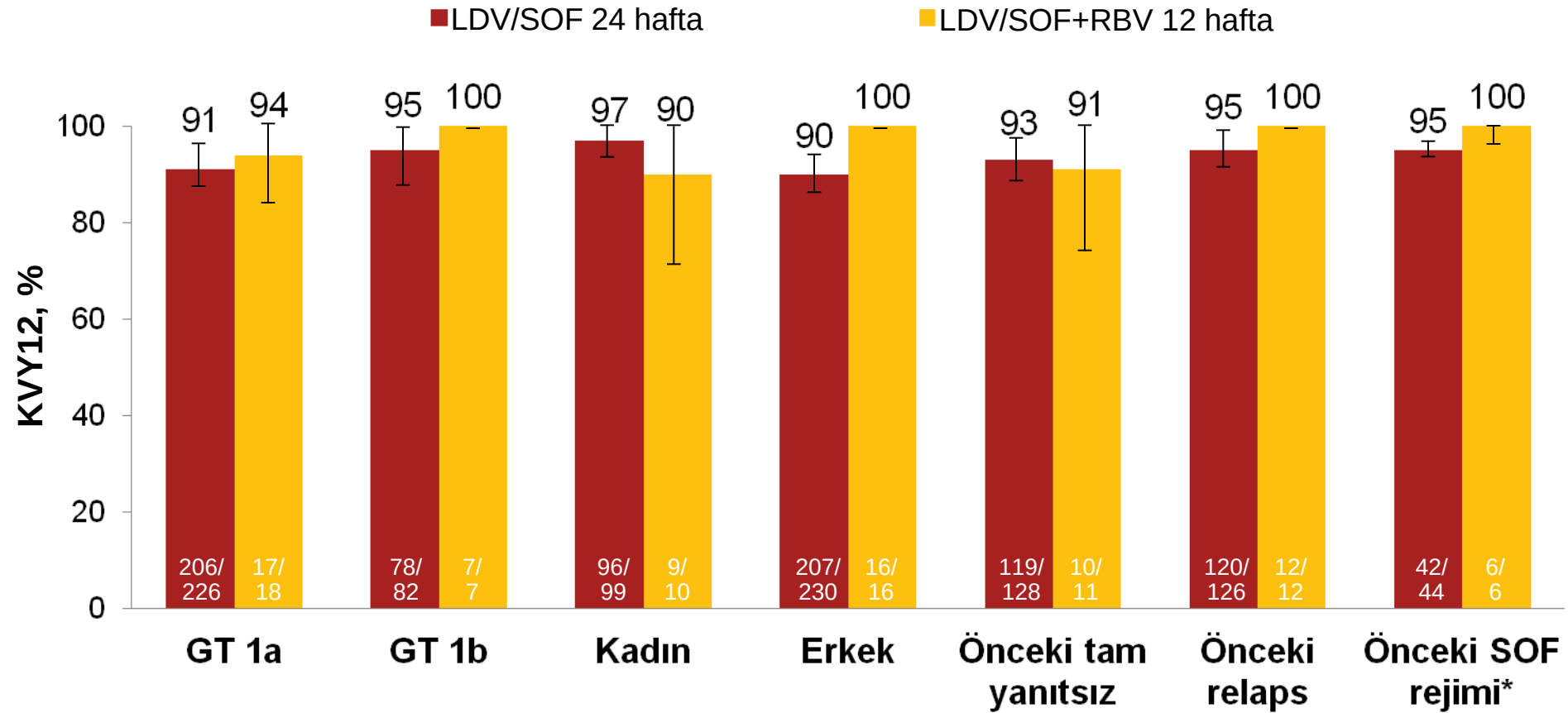
Curry M, et al. AASLD 2015. Abstract 1108.

Tedavi sonuçları



Çalışmadan ayrılma oranı %1 (5/476)

Alt grup analizleri



*SOF bazlı rejimler :SOF+PEG-İFN+RBV, SOF+RBV, SMV+SOF ve SMV+SOF+RBV

Oral DEA tedavilerin karşılaştırılması

-Başarısızlıkların analizi-



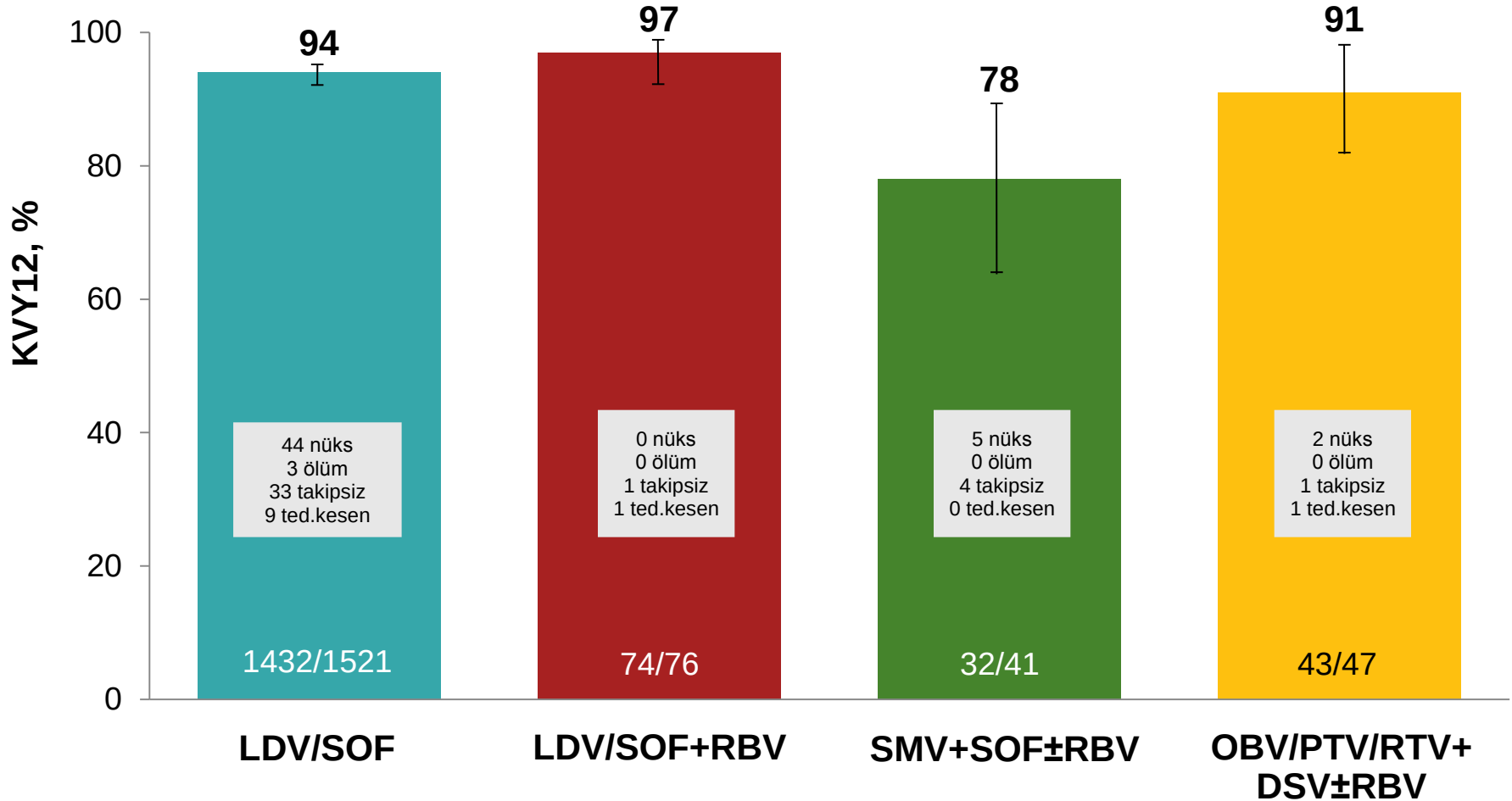
TRIO GERÇEK YAŞAM KOHORTU: 12 hafta süreyle LDV/SOF±RBV, OBV/PTV/RTV+DSV±RBV veya SMV+SOF±RBV ile tedavi edilen 1.685 HCV GT1 hastasını kapsayan gerçek bir gözlemsel çalışma

Hastaların %95'i (1597/1685) bir LDV/SOF bazlı rejim almıştır

	LDV/SOF n=1521	LDV/SOF+RBV n=76	SMV+SOF±RBV n=41	OBV/PTV/RTV+ DSV±RBV n=47
Akademik merkez, n (%)	611 (40)	65 (86)	23 (56)	19 (40)
Ortalama yaş, yıl (aralık)	60 (19-89)	59 (40-73)	60 (38-80)	58 (32-80)
Erkek, n (%)	868 (57)	56 (74)	23 (56)	28 (60)
Siyah ırk, n (%)	234 (15)	11 (14)	5 (12)	9 (19)
Genotip 1a, n (%)	1017 (67)	57 (75)	28 (68)	26 (55)
Tedavi almış hastalar, n (%)	459 (30)	46 (61)	16 (39)	15 (32)
Trombosit <100 K/mL, n (%)	142 (11)	15 (21)	7 (21)	6 (14)
Metavir F1 (hafif), n (%)	229 (16)	15 (20)	3 (7)	12 (26)
Metavir F2 (orta), n (%)	332 (22)	19 (25)	4 (10)	12 (26)
Metavir F3 (şiddetli), n (%)	253 (17)	6 (8)	6 (15)	6 (13)
Metavir F4 (siroz), n (%)	448 (29)	31 (41)	18 (44)	7 (15)



Sonuçlar





Proton pompa inhibitörü kullanan hastalarda LDV/SOF tedavisinin sonuçları

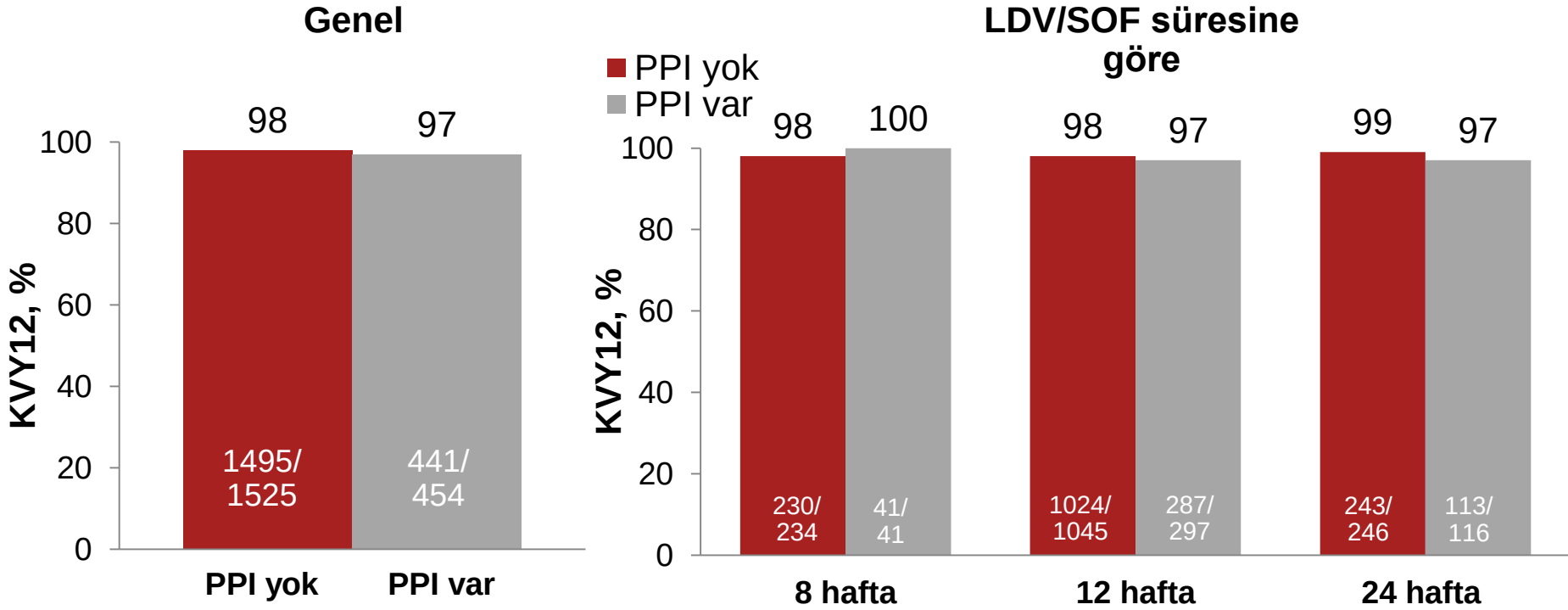
TRIO GERÇEK YAŞAM KOHORTU: 2.034 HCV GT1 ile infekte ve proton pompa inhibitörü (PPI) kullanan hastada LDV/SOF tedavisinin sonuçlarının değerlendirilmesi

	8 Hafta n=282		12 Hafta n=1378		24 Hafta n=374	
	PPI Yok	PPI Var	PPI Yok	PPI Var	PPI Yok	PPI Var
Yaş, ortalama (aralık)	57 (21-84)	57 (20-84)	60 (18-89)	60 (28-86)	61 (26-84)	60 (27-78)
Erkek, n (%)	113 (47)	20 (48)	627 (58)	164 (54)	170 (67)	85 (70)
Beyaz ırk, n (%)	141 (59)	31 (75)	553 (52)	185 (61)	157 (63)	82 (68)
Genotip, n (%)						
1a	165 (69)	23 (55)	738 (69)	198 (65)	180 (71)	84 (69)
1b	65 (27)	16 (38)	293 (27)	85 (28)	58 (23)	30 (25)
Trombosit ≥ 100 K/ml, n (%)	217 (98)	35 (97)	850 (91)	238 (85)	144 (64)	68 (61)
Başlangıçtaki viral yük ≥ 6 milyon İÜ/ml, n (%)	8 (3)	2 (5)	238 (22)	64 (21)	37 (15)	18 (15)
Fibroz, n (%)						
0	35 (15)	5 (12)	72 (7)	11 (4)	0	0
1	65 (27)	13 (31)	188 (18)	56 (18)	7 (3)	2 (2)
2	64 (27)	11 (26)	236 (22)	79 (26)	13 (5)	4 (3)
3	29 (12)	4 (10)	184 (17)	42 (14)	22 (9)	11 (9)
4	14 (6)	2 (5)	292 (27)	95 (31)	198 (78)	100 (93)
Önceki tedavi, n (%)	20 (8)	3 (7)	336 (31)	113 (37)	218 (86)	90 (74)
Peg-IFN+RBV, n (%)	13 (65)	1 (33)	221 (66)	85 (75)	123 (56)	50 (60)

Omeprazol 20 mg'a ile karşılaştırılabilir proton pompa inhibitörü dozları LDV/SOF ile eşzamanlı olarak uygulanabilir ve proton pompa inhibitörleri LDV/SOF'den önce alınmamalıdır!

Afdhal NH, et al. EASL 2016. LBP519.

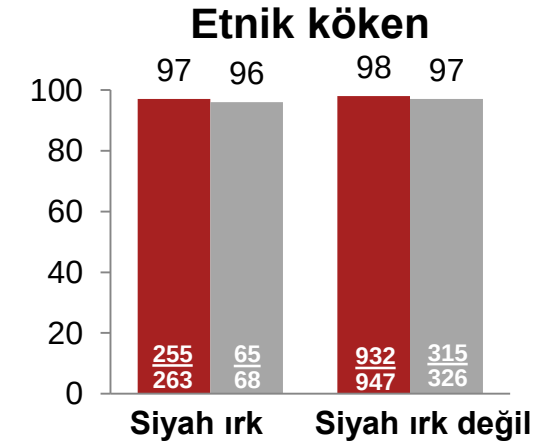
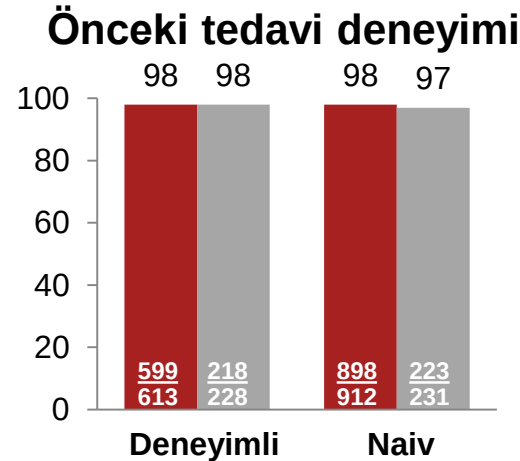
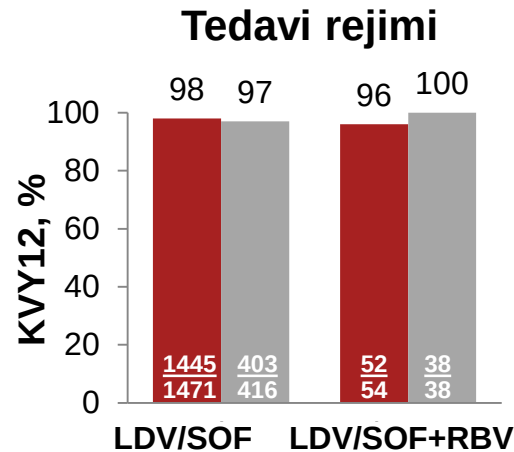
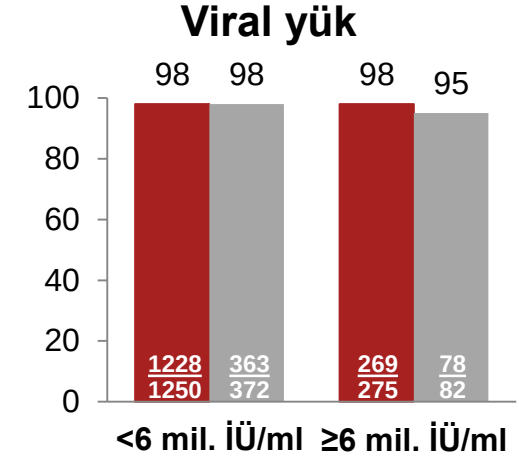
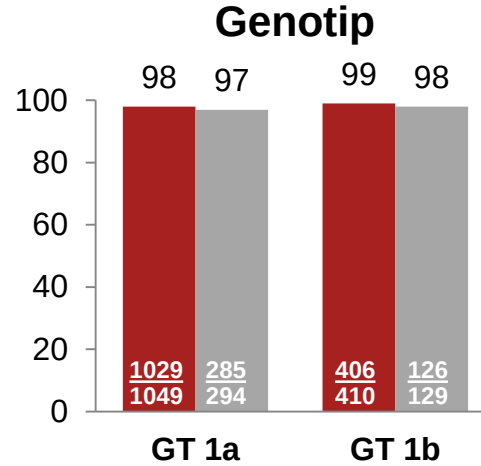
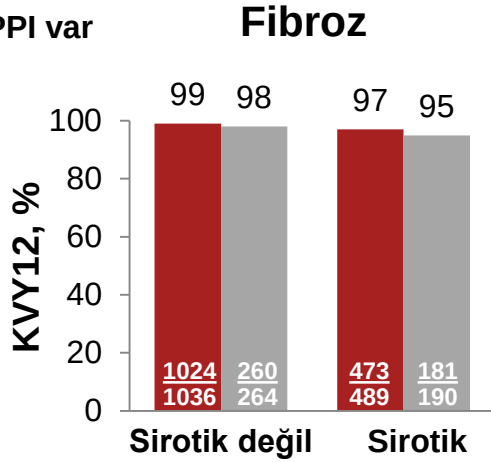
KVY oranları



Gerçek yaşamda LDV/SOF reçete bilgilerine (ABD) göre günlük PPI kullanımının KVY üzerine olumsuz etkisi yoktur!

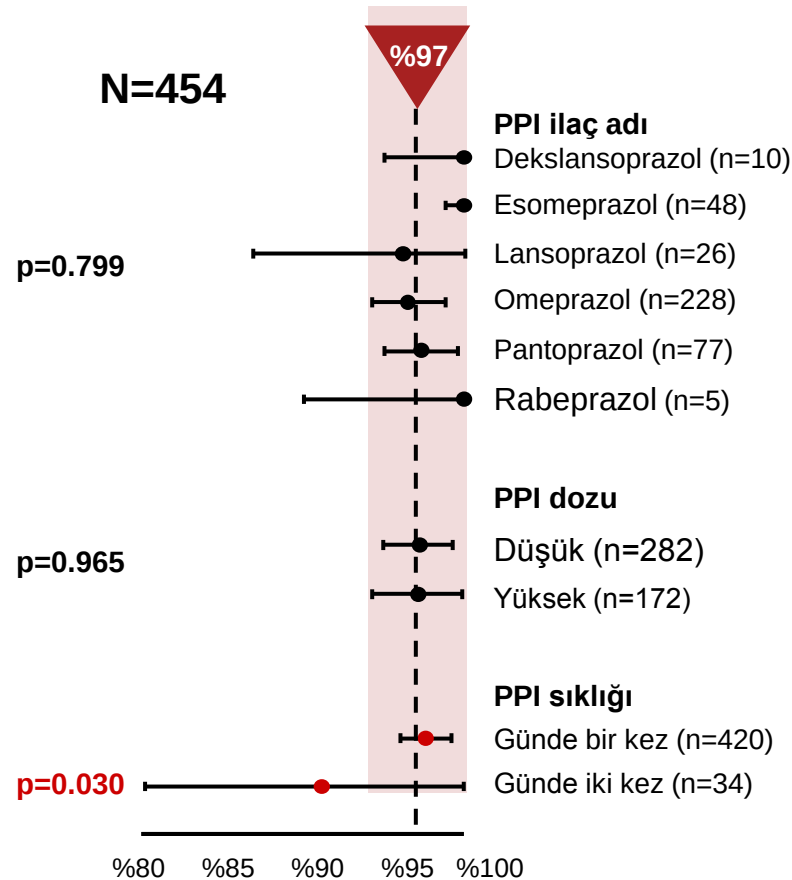
Başlangıç özelliklerine göre KVV oranları

■ PPI yok
■ PPI var



Yüksek doz proton pompa inhibitörü kullananlarda LDV/SOF tedavisinin sonuçları

- Yüksek doz alan hastaların %38'i (172/454), %7 (34/454) günde iki kez PPI almıştır (omeprazol, esomeprazol veya pantoprazol)



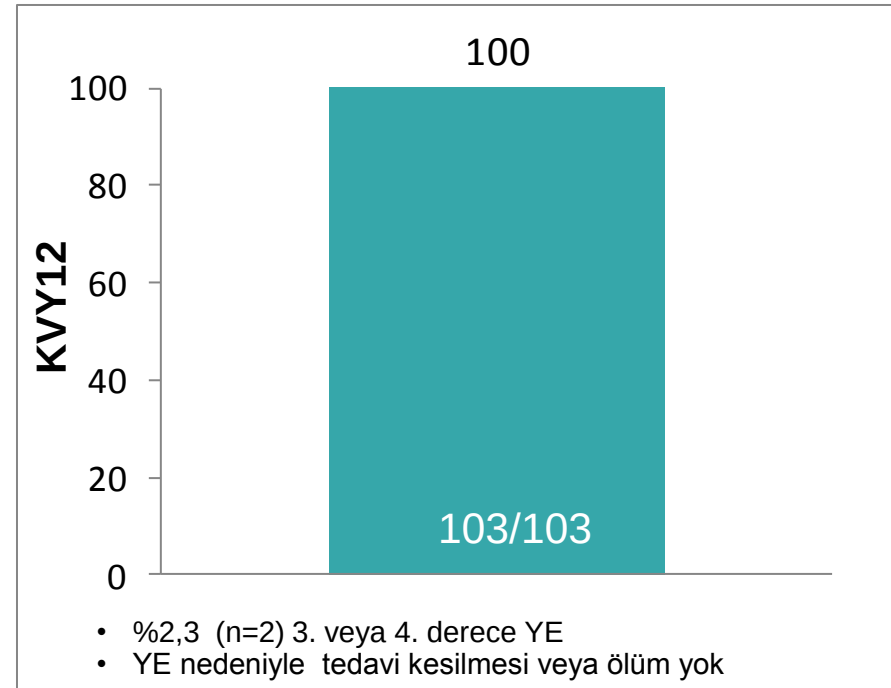
Sekiz haftalık LDV/SOF tedavisi (Almanya gerçek yaşam verileri)

Başlangıç HCV RNA düzeyi < 6 milyon İÜ/ml olan 103 naiv, “non”-sirotik hastada 8 haftalık LDV/SOF tedavisi

	N=103
Ortalama yaş, yıl	50 (22–77)
Erkek cinsiyeti, n (%)	43 (42)
Beyaz ırk, n (%)	103 (100)
Genotip, n (%)	
GT 1a	49 (46)
GT 1b	52 (51)
GT 4	2 (2)
Metavir evresi, n (%)	
F0	56 (54)
F1	25 (24)
F2	17 (17)
F3	5 (5)
Ortalama HCV RNA, İÜ/ml*	870,964
Tedavi almamış, n (%)†	100 (97)
HIV/HCV koinfeksiyonu, n (%)	3 (3)
En az bir komorbidite, n (%)	94 (91)

*Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan®, eşik değer < 12 İÜ/ml

† 1 PEG-İFN+RBV relaps dahil



8 haftalık LDV/SOF tedavisi yüksek KVV12 oranları sağlamış ve iyi tolere edilmiştir!

HCV ile monoenfekte ve HIV/HCV ile koenfekte hastalarda 8 hafta süreyle LDV/SOF: Ara analiz

GECCO GERÇEK YAŞAM KOHORTU: 8 hafta LDV/SOF alan 148 HCV GT1 ve 4 hastasından Almanya'da elde edilen gerçek yaşam verileri

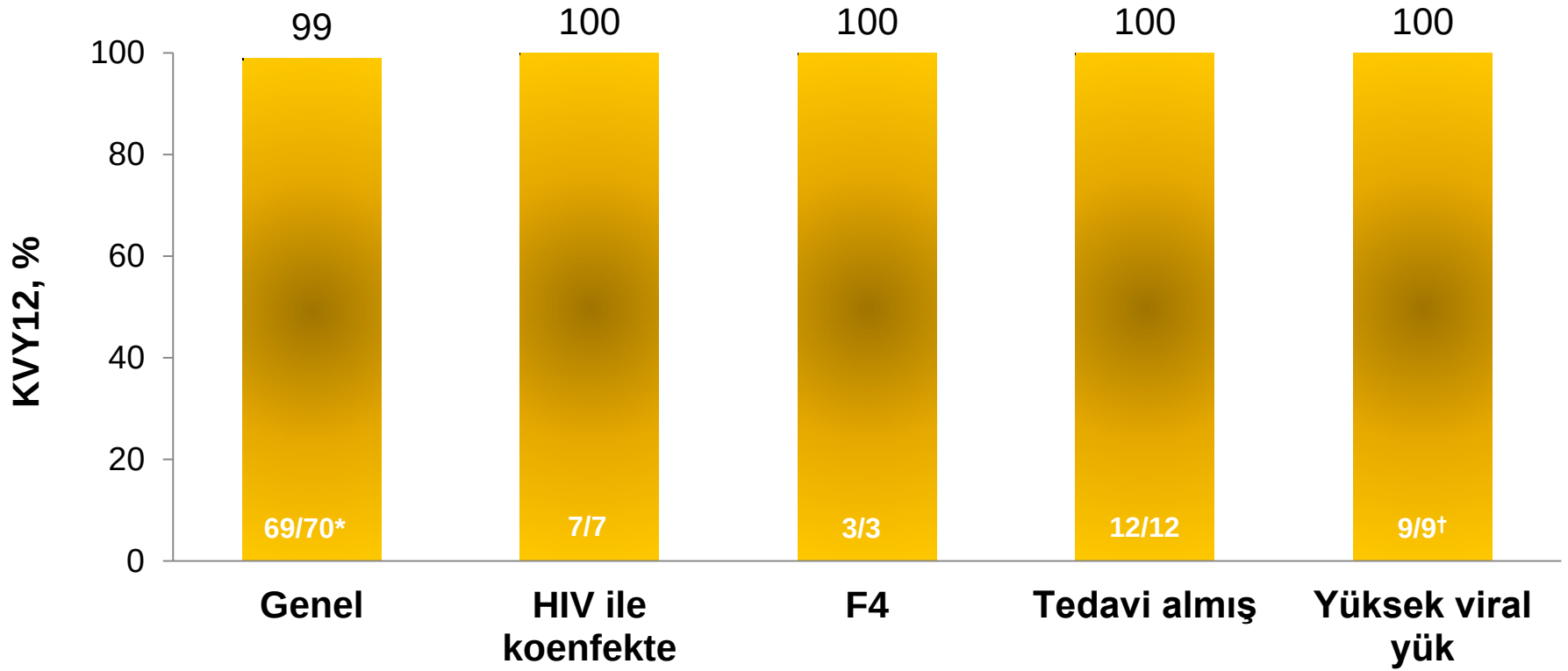
Demografik özellikler

Hastalar	n=148
Erkek, n (%)	72 (49)
Ortalama yaş, yıl	52 (44–58)
GT 1, n (%)	144 (97)
GT 4, n (%)	3 (2)
HIV/HCV koenfeksiyonu, n (%)	28 (19)
Önceki HCV tedavisi, n (%)	26 (18)
FibroScan >12,5 kPa veya APRI >2, n (%)	5 (3)
Ortalama HCV viral yükü, İÜ/ml	8,1 x 10 ⁵ (2,5 x 10 ⁵ – 1,7 x 10 ⁶)
Yüksek viral yük*	13 (8,8)

* Yüksek viral yük: > 6 milyon İÜ/ml (Roche) veya > 2 milyon İÜ/ml (Abbott)

Christensen BP, et al. AASLD 2015, Abstract 1081.

Sonuçlar



*1 hastada nüks oluştu

†Yüksek viral yük başlangıç düzeyinde > 6 milyon İÜ/ml (Roche) veya > 2 milyon İÜ/ml (Abbott) olarak tanımlanmıştır

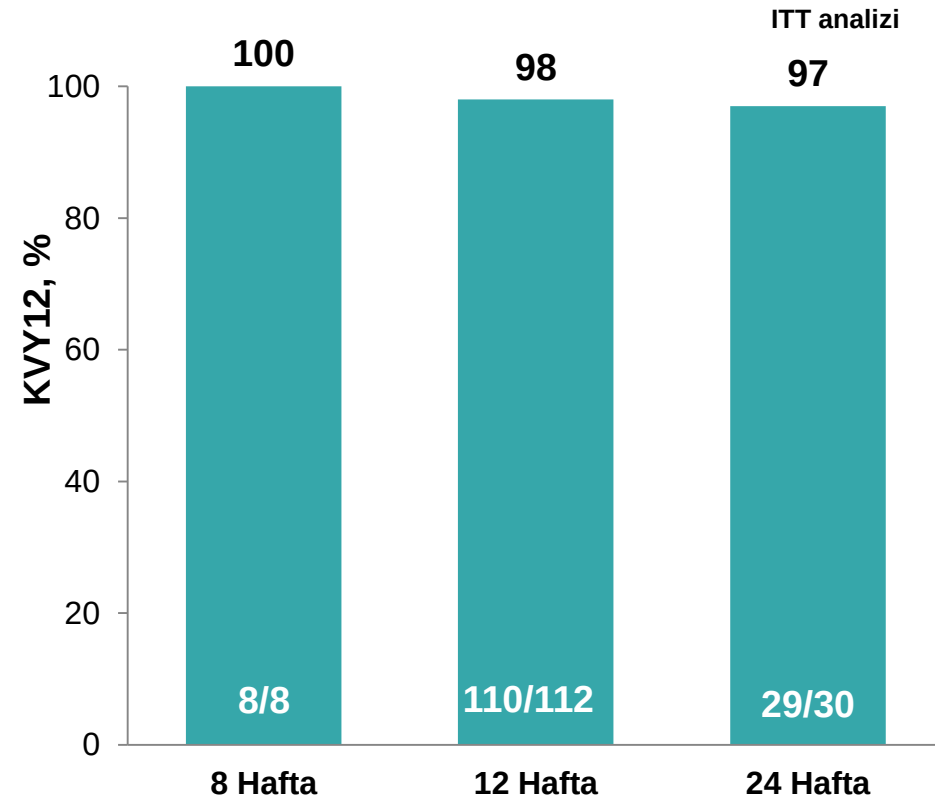
HIV ile koinfekte hastalarda LDV/SOF±RBV tedavisi



Demografik veriler

Hastalar, n (%)	Toplam N=150
Yaş, ortalama (aralık)	56 (36–84)
Akademik uygulama	68 (45)
Erkek	105 (70)
Siyah Irk	32 (21)
GT 1a	120 (80)
Siroz	53 (35)
Trombosit <100,000/ml	15 (10)
Başlangıç RNA >6 milyon İÜ/ml	32 (21)
Önceki tedavi, n (%)	29 (19)
Önceki tedavi bilinmiyor, n (%)	43 (28)
Tedavi süresi	
8 hafta	8 (5)
12 hafta	112 (75)
24 hafta	30 (20)

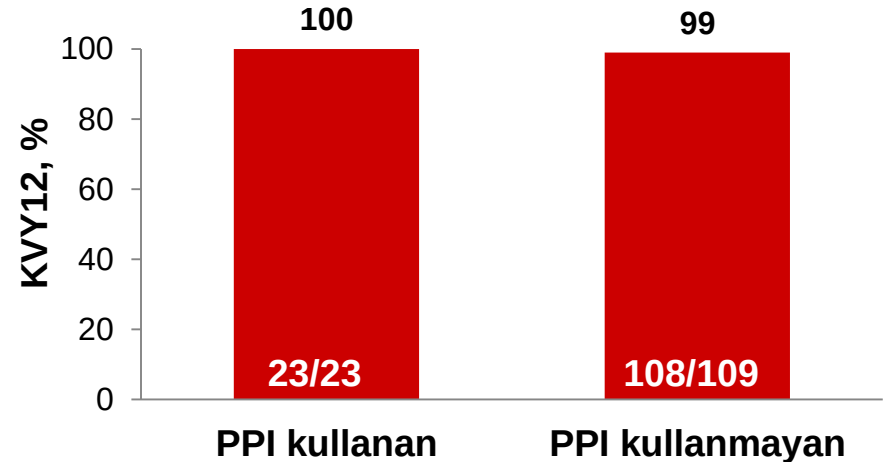
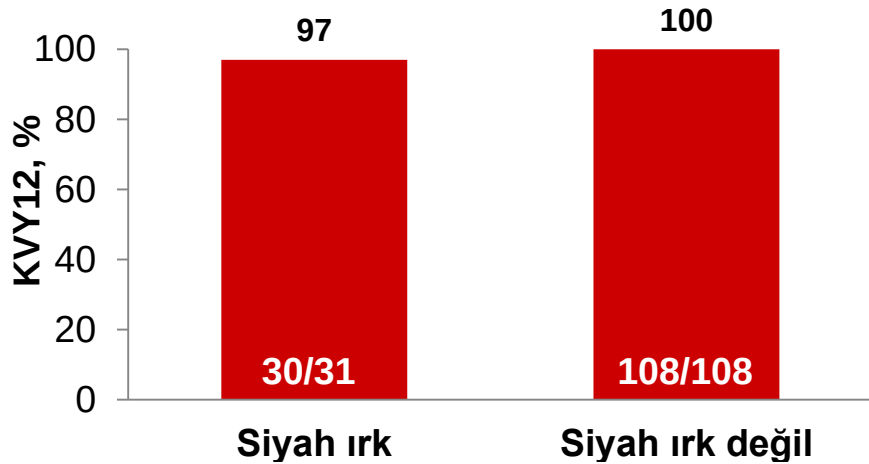
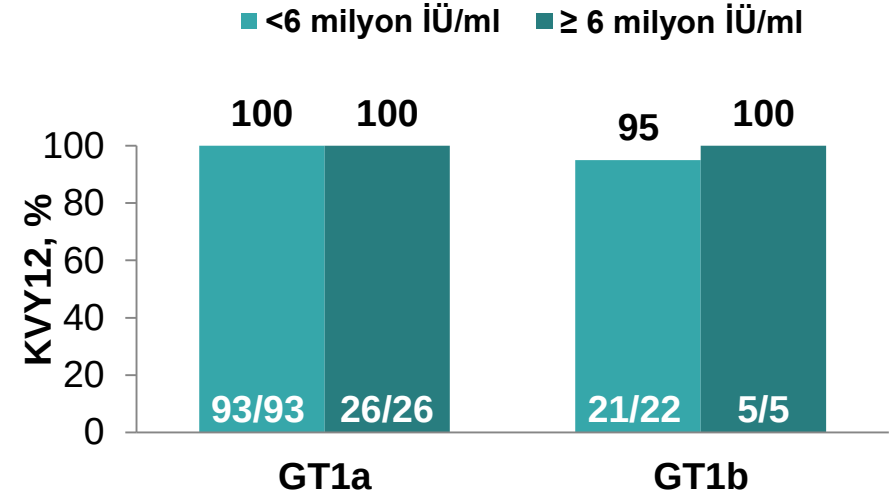
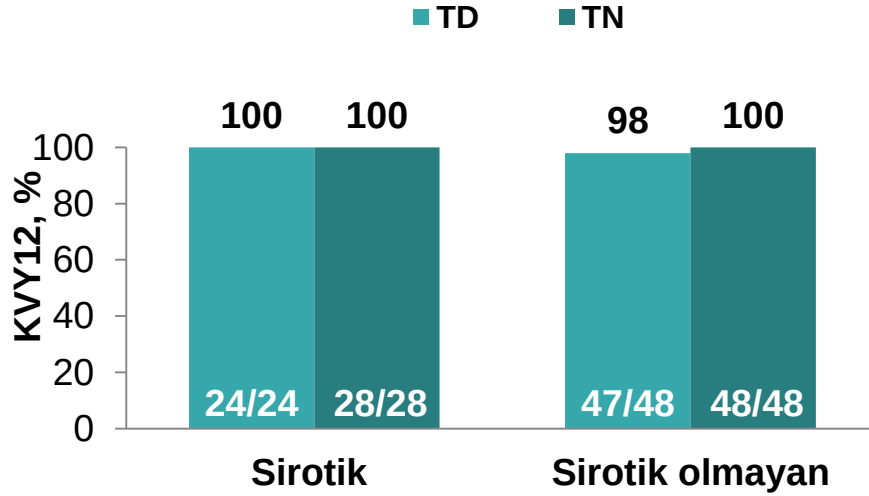
TRIO GERÇEK YAŞAM KOHORTU: 8, 12 ve 24 hafta süreyle tedavi edilen 150 hasta



Gerçek yaşam verileri HIV/HCV koinfekte hastalarda yüksek KVV oranları elde edildiğini ortaya koymuştur!

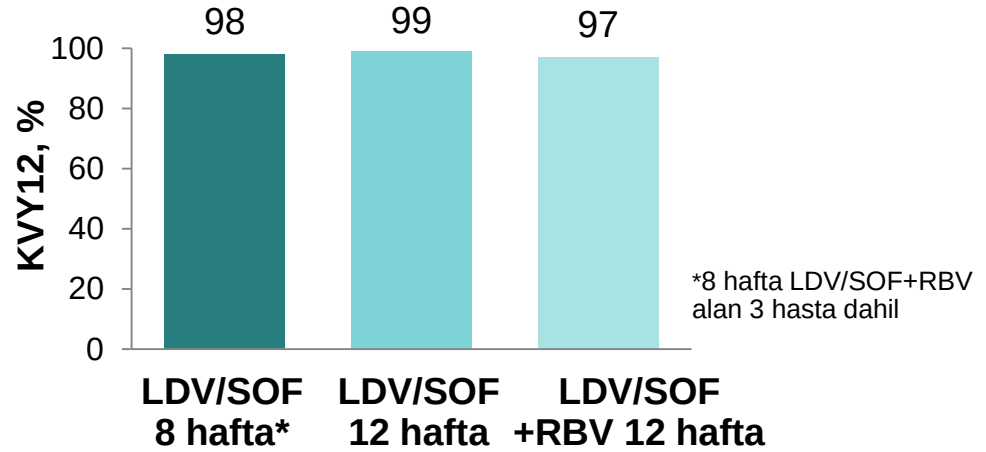
Dieterich DT, et al. EASL 2016. Abstract 134.

Başlangıç özelliklerine göre KVVY oranları



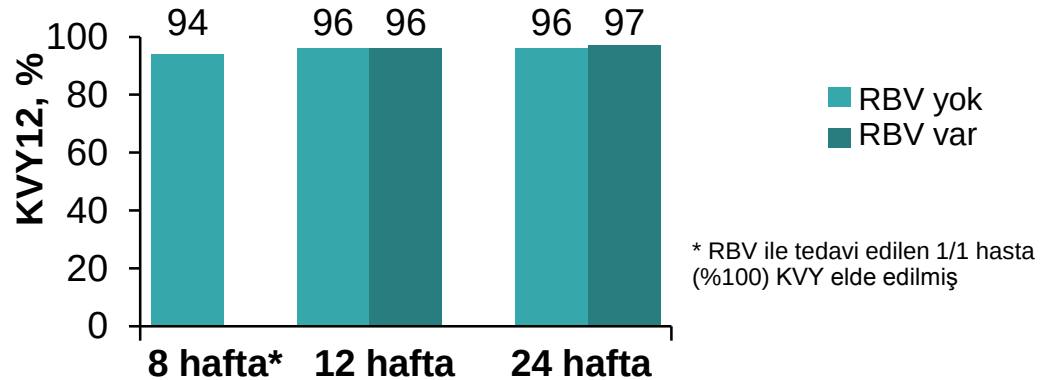
Diğer gerçek çalışmaları (1)

- **Alman Hepatit C-Arşivi (DHC-R):** 8 hafta veya 12 hafta LDV/SOF ile tedavi edilen HCV genotip 1 ile infekte 1.956 hasta



Buggisch P, et al. EASL 2016. Abstract 241.

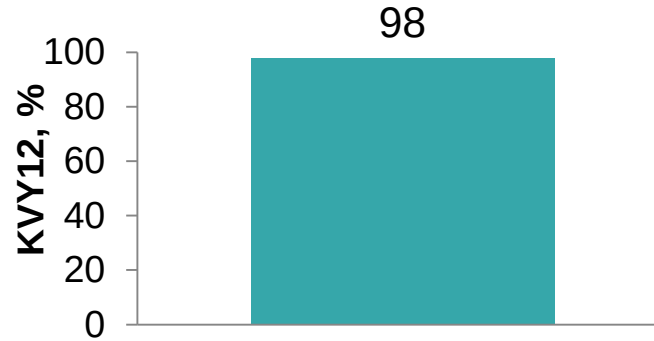
- **İspanyol HEPA-C Kohortu:** LDV/SOF alan 2.308 HCV genotip 1 hastasının gerçek yaşam ara analizi (1.060 hasta)



Cabezas C, et al. EASL 2016. Abstract LBP511.

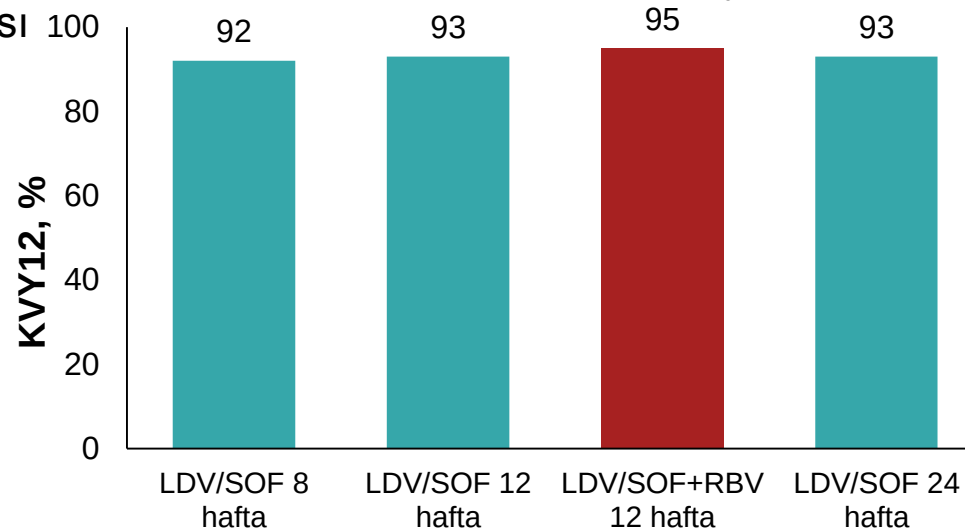
Diğer gerçek çalışmaları (2)

- **Kaiser Permanente, Los Angeles, California:** 240 HCV genotip 1 ile infekte, sirotik olmayan hastada 8 haftalık LDV/SOF tedavisi



Latt N, et al. EASL 2016. Abstract 227.

- **Kaiser Permanente, Northern California:** 8, 12 ve 24 hafta süreyle LDV/SOF± RBV alan 1.235 HCV genotip 1 hastası

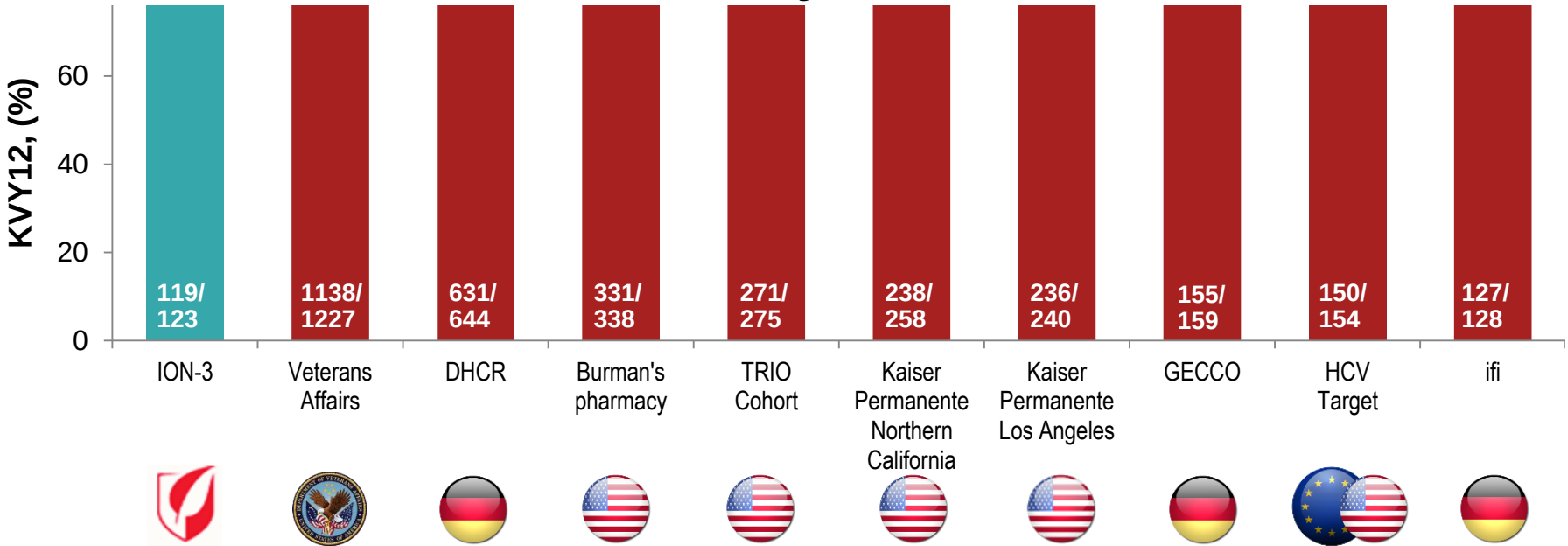


Lai CL, et al. EASL 2016. Abstract 177.

ION-3'tekine karşı gerçek yaşam kohortlarında KVV oranları

GT 1: LDV/SOF 8 hafta

Gerçek yaşam verilerinde 8 haftalık LDV/SOF ile tedavi edilen >3.000 hastada yüksek ve LDV/SOF 12 haftalık tedavi ile karşılaştırılabilir KVV oranları elde edilmiştir!



Kowdley. **ION-3**. NEJM *
Backus, VA. Hepatology 2016 ***
Afdhal. **TRIO**. LBP-519 ***
Buggisch. **IFI**. SAT-243 ***
Latt. **Kaiser**. SAT-227 **
Qureshi. **Burman's**. SAT-192 **

Terrault. **HCV-TARGET**. AASLD 2015 **
EASL 16 **
Curry. **GECCO**. AASLD 2015 ***
Buggisch. **DHC-R**. SAT-241 ***
Lai. **Kaiser**. SAT-177 ***

*Post hoc analiz ** Protokole uygun *** ITT analizi
Hastalar ağırlıklı olarak başlangıç viral yükü < 6 milyon İÜ/ml olan ve daha önce tedavi almamış sirotik olmayan hastalar



Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

Downloaded from <http://www.hcvguidelines.org>

Visit the HCV Guidance website to access the most up-to-date version

Updated: February 24, 2016. Changes made: March 17, 2016.

HCV genotip 1 ile infekte sirotik olmayan hastalar

	GZR/ EBV*	LDV/ SOF	OBV/PTV/RTV + DSV	SOF + SMV	SOF + DCV**
Genotip 1a, naiv veya deneyimli^φ	12 hafta	12 hafta	12 hafta+ RBV	12 hafta	12 hafta
	Alternatif	Rejim			
	16 hafta+ RBV				
Genotip 1b naiv veya deneyimli	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta

^φ Peg-İFN + RBV

* Başlangıçta EBV için yüksek düzey NS5A RAV (28, 30, 31 ve 93. pozisyonlardaki amino asit polimorfizmleri) mutasyonları yoksa

** Sitokrom P450 3A/4 indükleyicileri veya inhibitörleri kullananlarda DCV dozunu azaltmak ve artırmak gerekebilir!

HCV genotip 1a ile infekte sirotik olan hastalar

	GZR/ EBV*	LDV/ SOF	LDV/ SOF + RBV	
Naiv	12 hafta	12 hafta		
Tedavi deneyimli ^φ	12 hafta	24 hafta	12 hafta	
Alternatif Rejimler				
Naiv	OBV/PTV/RTV + DSV** + RBV 24 hafta	SOF + SMV*** ± RBV 24 hafta	SOF + DCV**** ± RBV 24 hafta	GZR/ EBV* + RBV 16 hafta
Tedavi deneyimli ^φ	OBV/PTV/RTV + DSV** + RBV 24 hafta	GZR/ EBV* + RBV 16 hafta	SOF + DCV**** ± RBV 24 hafta	SOF + SMV*** ± RBV 24 hafta

^φ Peg-İFN + RBV

* Başlangıçta EBV için yüksek düzey NS5A RAV (28, 30, 31 ve 93. pozisyonlardaki amino asit polimorfizmleri) mutasyonları yoksa

** OBV/PTV/RTV kullanılan sirotik hastalarda FDA uyarıları dikkate alınmalıdır

*** Q80K polimorfizmi olmayanlarda

**** Sitokrom P450 3A/4 indükleyicileri veya inhibitörleri kullananlarda DCV dozunu azaltmak ve artırmak gerekebilir!

HCV genotip 1b ile infekte sirotik olan hastalar

	GZR/ EBV*	LDV/ SOF	OBV/PTV/RTV + DSV**
Naiv	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Tedavi deneyimli ^φ	12 hafta	24 hafta veya + RBV 12 hafta	12 hafta
	Alternatif	Rejimler	
Naiv	SMV + SOF ± RBV 24 hafta	SOF + DCV*** ± RBV 24 hafta	
Tedavi deneyimli ^φ	SOF + DCV*** ± RBV 24 hafta	SMV + SOF ± RBV 24 hafta	

^φ Peg-İFN + RBV

* Başlangıçta EBV için yüksek düzey NS5A RAV (28, 30, 31 ve 93. pozisyonlardaki amino asit polimorfizmleri) mutasyonları yoksa

** OBV/PTV/RTV kullanılan sirotik hastalarda FDA uyarıları dikkate alınmalıdır

*** Sitokrom P450 3A/4 indükleyicileri veya inhibitörleri kullananlarda DCV dozunu azaltmak ve artırmak gerekebilir!

HCV genotip 4 ile infekte sirotik olan veya olmayan hastalar

	OBV/PTV/RTV + RBV**	GZR/ EBV	LDV/ SOF	LDV/ SOF + RBV
Naiv	12 hafta	12 hafta	12 hafta	
Tedavi deneyimli ^φ	12 hafta	12 hafta*	12 hafta (sirotik olmayan) 24 hafta (sirotik olan)	12 hafta (sirotik olan)
Alternatif Rejimler				
Naiv	SOF + Peg-İFN + RBV 12 hafta			
Tedavi deneyimli ^φ	SOF + Peg-İFN + RBV 12 hafta		SOF + RBV 24 hafta	

^φ Peg-İFN + RBV

* Peg-İFN + RBV tedavisine “failure” veya “breakthrough” gelişen hastalarda RBV eklenerek süre 16 haftaya uzatılabilir

** OBV/PTV/RTV kullanılan sirotik hastalarda FDA uyarıları dikkate alınmalıdır

HCV + HIV koinfeksiyonunda tedavi

- HCV ile monoinfekte olgulardaki tedavi prensipleri ile aynıdır
 - İlaç etkileşimleri açısından dikkat!

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015

European Association for the Study of the Liver*

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide [1]. The long-term impact of HCV infection is highly variable, ranging from minimal histological changes to extensive fibrosis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma (HCC). The number of chronically infected persons worldwide is estimated to be about 160 million, but most are unaware of their infection. The implementation of extended criteria for screening for HCV is a subject of major debate among different stakeholders. Clinical care for patients with HCV-related liver disease has advanced considerably during the last two decades, thanks to an enhanced understanding of the pathophysiology of the disease, and because of developments in diagnostic procedures and improvements in therapy and prevention.

These EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C are intended to assist physicians and other healthcare providers, as well as patients and other interested individuals, in the clinical decision-making process by describing the current optimal management of patients with acute and chronic HCV infections. These recommendations apply to therapies that have been approved in the European Union at the time of their publication.

The standard of care up to 2014

The primary goal of HCV therapy is to cure the infection. A sustained virological response (SVR) is defined as undetectable HCV RNA 12 weeks (SVR12) or 24 weeks (SVR24) after treatment completion. The infection is cured in more than 99% of patients who achieve an SVR. The SVR is generally associated with resolution of liver disease in patients without cirrhosis. Patients with cirrhosis remain at risk of life-threatening complications; however hepatic fibrosis may regress and the risk of complications such as hepatic failure and portal hypertension is reduced. Recent data suggest that the risk of HCC and all-cause mortality is significantly reduced, but not eliminated, in cirrhotic patients who clear HCV compared to untreated patients and non-sustained virological responders [2,3]. HCV may also affect

neurocognition and effective viral suppression is associated with reversal of cerebral magnetic resonance abnormalities [4].

Until 2011, the combination of pegylated interferon (PegIFN)- α and ribavirin for 24 or 48 weeks was the approved treatment for chronic hepatitis C [5]. With this regimen, patients infected with HCV genotype 1 had SVR rates of approximately 40% in North America and 50% in Western Europe. Higher SVR rates were achieved in patients infected with HCV genotypes 2, 3, 5, and 6 (up to about 80%, and higher for genotype 2 than for genotypes 3, 5, and 6) and intermediate SVR rates were achieved in those with HCV genotype 4 [6].

In 2011, telaprevir and boceprevir were licensed for use in HCV genotype 1 infection. These two drugs are first-wave, first-generation direct-acting antivirals (DAAs). Both target the HCV NS3-4A serine protease and are thus referred to as protease inhibitors. Both telaprevir and boceprevir must be administered in combination with PegIFN- α and ribavirin. In the Phase III trials of boceprevir and telaprevir in HCV genotype 1 treatment-naïve patients, triple therapy regimens achieved higher SVR rates than PegIFN- α and ribavirin dual therapy, of the order of 65% to 75% [7–10]. However, the side effect profiles of these triple combination therapies and the costs per SVR in patients with advanced hepatic fibrosis are such that they should ideally no longer be used in patients infected with HCV genotype 1, as soon as other, more efficacious and better tolerated options are available.

Three new HCV DAAs have been licensed in the EU in 2014, for use as part of combination therapies for HCV infection. Sofosbuvir, a pangenotypic nucleotide analogue inhibitor of HCV RNA-dependent RNA polymerase, has been approved in January 2014. Simeprevir, a second-wave, first-generation NS3-4A protease inhibitor active against genotypes 1 and 4 has been approved in May 2014. Daclatasvir, a pangenotypic NS5A inhibitor, has been approved in August 2014.

Each of these three DAAs can be used as a component of a triple combination regimen with PegIFN- α and ribavirin, yielding SVR rates of 60–100% according to the DAA used, the HCV genotype, the presence of detectable pre-existing amino acid substitutions conferring resistance to the DAA used and the severity of liver disease. Although these combinations are better tolerated than triple combination including telaprevir or boceprevir, their side effect profiles and management remain challenging because of the use of PegIFN- α and of ribavirin.

With three new HCV DAAs approved, IFN-free combinations were broadly used across Europe in 2014, initially as part of early access programs, essentially in patients with advanced liver disease (fibrosis METAVIR score F3 or F4). The combination of sofosbuvir and ribavirin is indicated in patients infected with HCV

Received 25 March 2015; accepted 25 March 2015

Coordinator: Jean-Michel Pawlotsky; Panel members: Alessio Aghemo (EASL governing board), David Back, Geoffrey Dusheiko, Xavier Forns, Massimo Puoti, Christoph Sarrazin.

* Correspondence: EASL Office, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724. E-mail address: easloffice@easloffice.eu



HCV genotip 1 veya 4 ile infekte, sirotik olmayan naiv veya peg-İFN/RBV deneyimli hastalar

Tedavi	HCV Genotip		
	1a	1b	4
SOF + PR	12 hafta		12 hafta
SMV + PR	12 hafta + PR 12 hafta (naiv veya relaps) 36 hafta (parsiyel/ “null”)		12 hafta + PR 12 hafta (naiv veya relaps) 36 hafta (parsiyel/ “null”)
LDV/SOF	8-12 hafta [†]		12 hafta
OBV/PTV/RTV + DSV	RBV ile birlikte12 hafta	12 hafta	Önerilmiyor
OBV/PTV/RTV	Önerilmiyor		12 hafta + RBV
SOF + SMV	12 hafta		12 hafta
SOF + DCV	12 hafta		12 hafta

[†] Naiv, sirotik olmayan ve bazal HCV RNA düzeyi < 6 milyon İÜ/ml olan hastalarda 8 hafta verilebilir (özellikle F3 fibroz hastalarında)

HCV genotip 1 veya 4 ile infekte, kompanse sirotik naiv veya peg-İFN/RBV deneyimli hastalar

Tedavi	HCV Genotip		
	1a	1b	4
SOF + PR	12 hafta		12 hafta
SMV + PR	12 hafta (naiv veya relaps) 24 hafta (parsiyel/ “null”)		12 hafta (naiv veya relaps) 24 hafta (parsiyel/ “null”)
LDV/SOF	RBV ile 12 hafta veya RBV’siz 24 hafta veya RBV ile 24 hafta (negatif göstergeler varsa)		RBV ile 12 hafta veya RBV’siz 24 hafta veya RBV ile 24 hafta (negatif göstergeler varsa)
OBV/PTV/RTV + DSV	RBV ile 24 hafta	RBV ile 12 hafta	Önerilmiyor
OBV/PTV/RTV	Önerilmiyor		24 hafta + RBV
SOF + SMV	RBV ile 12 hafta veya RBV’siz 24 hafta		RBV ile 12 hafta veya RBV’siz 24 hafta
SOF + DCV	RBV ile 12 hafta veya RBV’siz 24 hafta		RBV ile 12 hafta veya RBV’siz 24 hafta

İleri evre karaciğer hastalığı



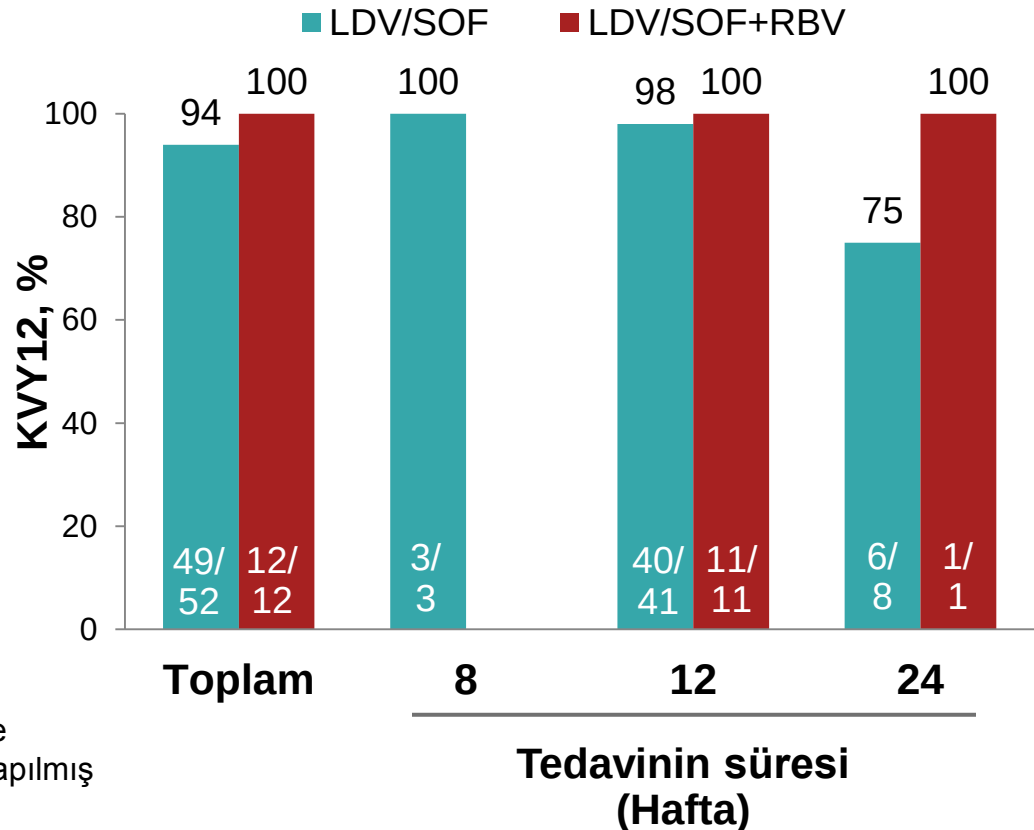
Karaciğer transplantasyonu yapılan ve HCV nüksü olan hastalarda LDV/SOF±RBV: Ara analiz

Karaciğer nakli sonrası HCV nüksü yaşayan 190 hastada LDV/SOF ± RBV'nin çok merkezli, retrospektif analizi -gerçek yaşam kohortu-

Başlangıç demografik veriler

Hastalar	LDV/SOF±RBV n=190
Ortalama yaş, yıl ± SD	61 ± 6
Erkek, n (%)	136 (72)
Beyaz, n (%)	125 (66)
GT 1a, n (%)	128 (67)
GT 1b, n (%)	45 (24)
Tedavi almamış, n (%)	98 (52)
F0-F2, n (%)	128 (67)
F3-F4, n (%)	40 (21)

Yaygın YE'ler: Yorgunluk, baş ağrısı, bulantı
3 (%2) hasta TE nedeniyle çalışmadan ayrılmış ve
60 (%32) hastada immünosupresan ayarlaması yapılmış



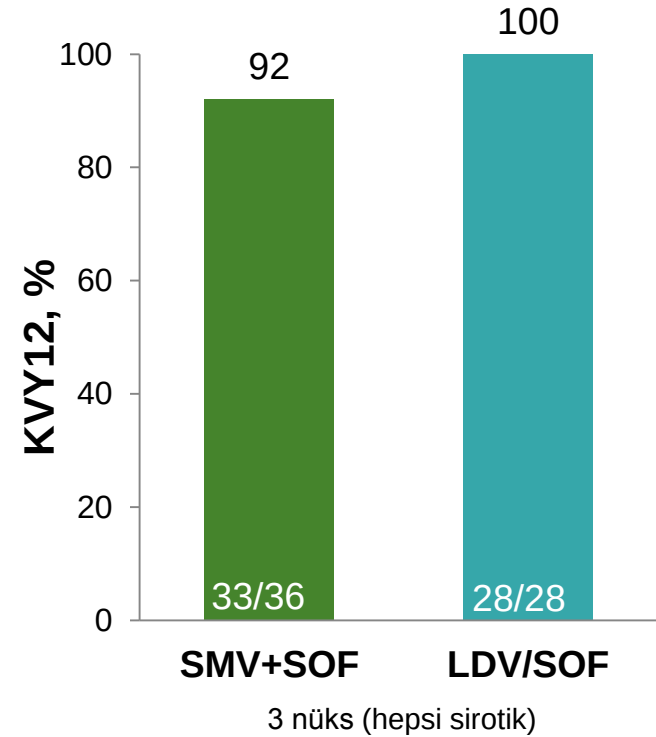
Karaciğer transplantasyonu yapılan ve HCV nüksü olan hastalarda RBV içermeyen tedaviler: Ara analiz

RBV içermeyen LDV/SOF ve SMV + SOF rejimlerine ilişkin tek merkezli, retrospektif inceleme -gerçek yaşam kohortu-

Başlangıç demografik veriler

Hastalar	SMV+SOF n=36	LDV/SOF n=42
Ortalama yaş, yıl	58	60
Erkek, %	69	72
Beyaz, %	94	88
Nakil sonrası geçen ortalama ay sayısı	61	57
Başlangıçtaki viral yük, ortalama kopya sayısı (milyon)	7	5.5
Siroz, %	11	10
Tedavi almış hastalar, %	58	55
Tedavi süresi, hafta	12	12 (n=31) 24 (n=11)

Yaygın AE'ler: yorgunluk, baş ağrısı

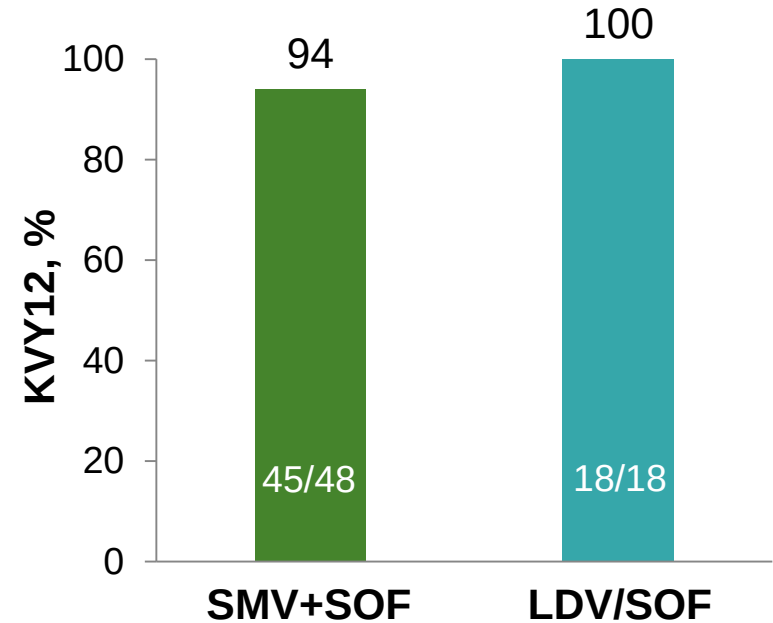


Karaciğer transplantasyonu yapılan ve HCV nüksü olan hastalarda sofosbuvir bazlı tedaviler

HCV GT 1 ile infekte 66 hastada 12 hafta süreyle RBV içermeyen LDV/SOF veya SMV+SOF tedavileri

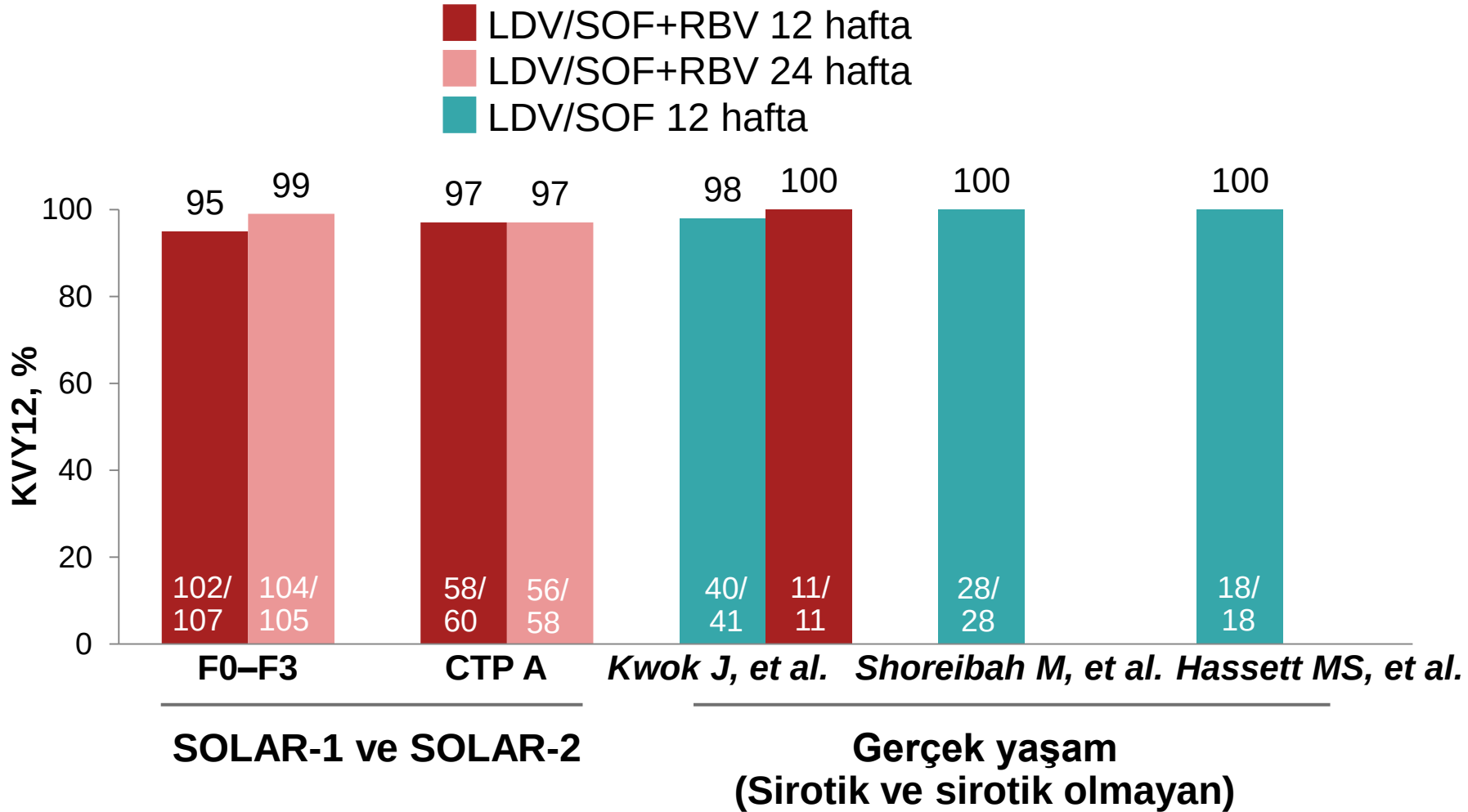
Başlangıç demografik veriler

Hastalar	SMV+SOF n=48	LDV/SOF n=18
Tedavi almış hastalar, n	35	10
3/4. evre fibroz, n	10	0
GT 1a, n	38	10
Viral yük > 6 milyon, İÜ/ml	11	6
Viral nüks, n	3	0



Sık YE'ler yorgunluk ve baş ağrısı, YE nedeniyle çalışmadan ayrılma olmamış ve immünosupresanlarda (siklosporin, takrolimus) ayarlama yapılmamıştır

Karaciğer transplantasyonu yapılan ve HCV nüksü olan hastalarda KVV12 oranları

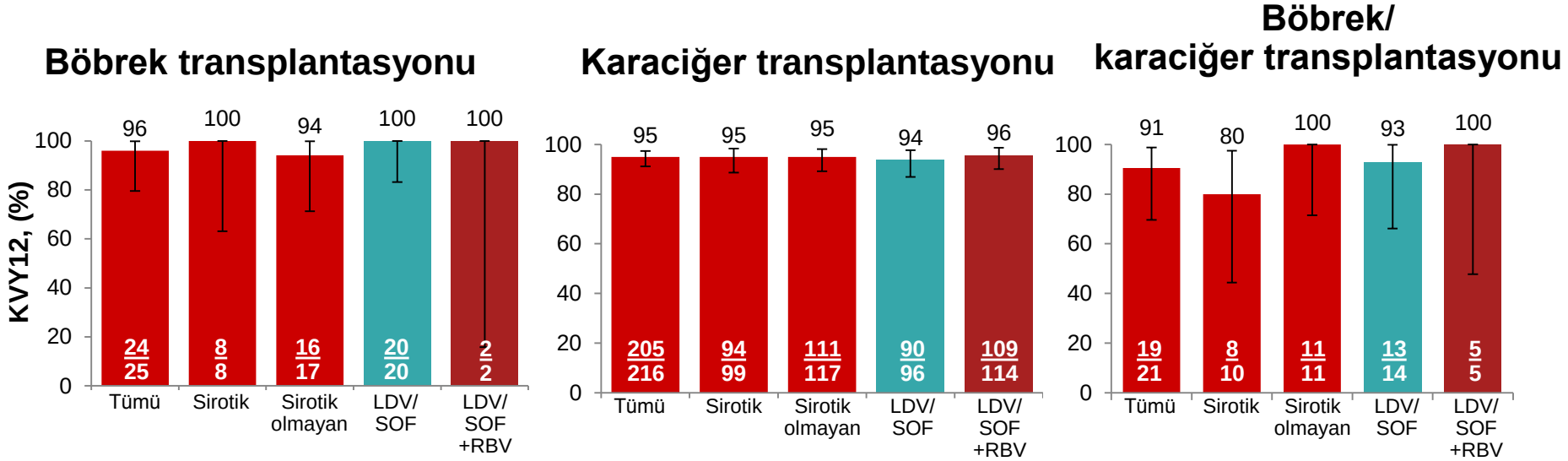


Böbrek ve/veya karaciğer transplantasyonu yapılanlarda DEA rejimlerinin etkililik ve güvenliliği

HCV-TARGET: 283 transplantasyon hastası -gerçek yaşam kohortu-

	Böbrek transp. N=31	Karaciğer transp. N=229	Böbrek/ karaciğer transp. N=23	Toplam N=283
Erkek, n (%)	19 (61.3)	173 (75.5)	18 (78.3)	210 (74.2)
Yaş > 65, n (%)	5 (16.1)	68 (29.7)	12 (52.2)	85 (30.0)
Beyaz ırk, n (%)	14 (45.2)	178 (77.7)	13 (56.5)	205 (72.4)
Siyah ırk, n (%)	10 (32.3)	18 (7.9)	4 (17.4)	32 (11.3)
GT, % 1a / 1b	51.6 / 32.3	58.1 / 26.6	56.5 / 34.8	57.2 / 27.9
Tedavi deneyimi, n (%)	10 (32.3)	136 (59.4)	13 (56.5)	159 (56.2)
Siroz, n (%)	10 (32.3)	107 (46.7)	11 (47.8)	128 (45.2)
Tedavi rejimi, n				
LDV/SOF±RBV	27	222	21	270 (95)
OBV/PTV/RTV/DSV±RBV	4	4	2	10 (4)
DCV+SOF±RBV	0	3	0	3 (1)

KVY oranları ve yan etkiler



Hastalar	LDV/SOF ±RBV N=265
YE n (%)	189 (71.4)
Önemli YE, n (%)	25 (9.4)
Böbrek reddi	1 (0.4)
YE nedeniyle çalışmayı bırakanlar	2 (0.8)

Gerçek yaşamda solid organ transplantasyonu sonrası sirozlu olan ve olmayan hastalarda LDV/SOF± RBV tedavisi etkilidir!

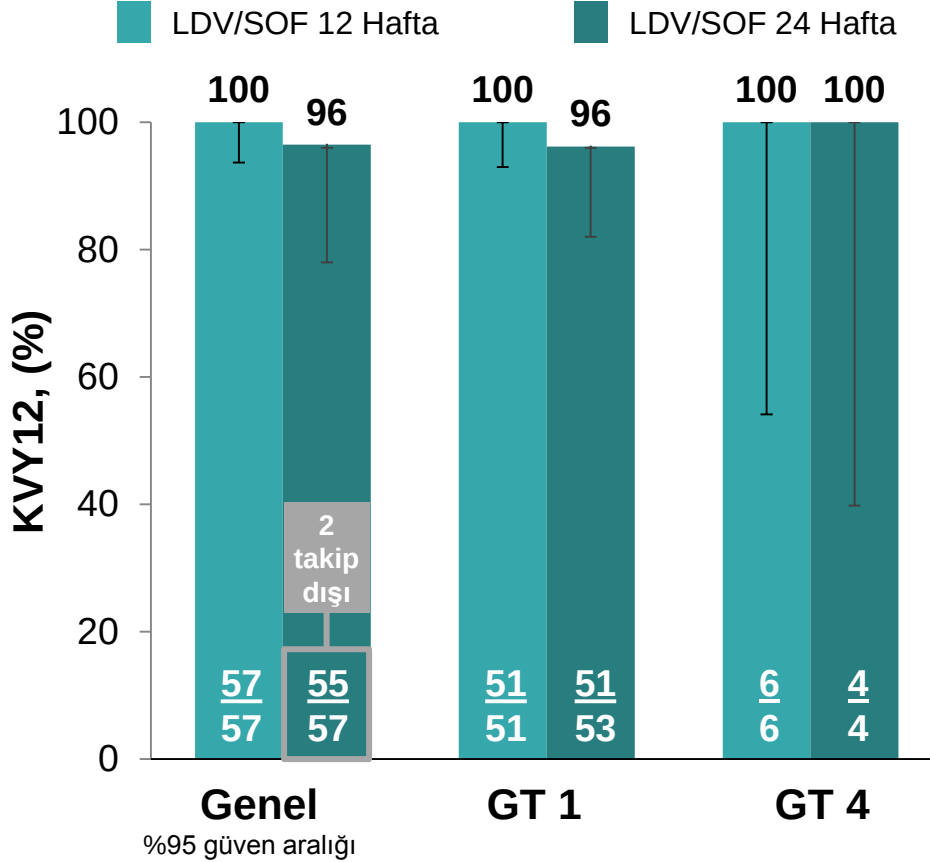
Böbrek transplantasyonu yapılan HCV genotip 1 ve 4 hastalarında 12 veya 24 hafta LDV/SOF tedavisi

114 transplantasyon hastası - faz II, açık etiketli, çok merkezli, Avrupa çalışması-

Başlangıç demografik veriler

	LDV/SOF 12 Hafta n=57	LDV/SOF 24 Hafta n=57
Ortalama yaş, y (aralık)	53 (31-72)	53 (25-75)
Erkek, n (%)	33 (58)	33 (58)
Beyaz ırk, n (%)	54 (95)	53 (93)
Ortalama VKİ, kg/m ² (aralık)	23 (18-43)	24 (20-39)
IL28B CC, n (%)	14 (25)	18 (32)
GT 1, n (%)	51 (89)	53 (93)
GT 1b, n (%)	42 (74)	43 (75)
Önceki HCV tedavisi, n (%)	17 (30)	18 (32)
Ortalama HCV RNA, log ₁₀ İÜ/ml (aralık)	6.4 (4.5-7.6)	6.2 (4.7-7.0)
Siroz, n (%)	8 (14)	9 (16)
Ortalama eGFR, mL/dak (aralık)	50 (37-135)	60 (35-130)
Ortalama serum kreatinin, mg/dl (aralık)	1.3 (0.5–2.7)	1.3 (0.8–2.4)
Nakilden sonra ortalama yıl, (aralık)	10 (0.5-40)	12 (0.8-42)

Etkililik ve güvenlik



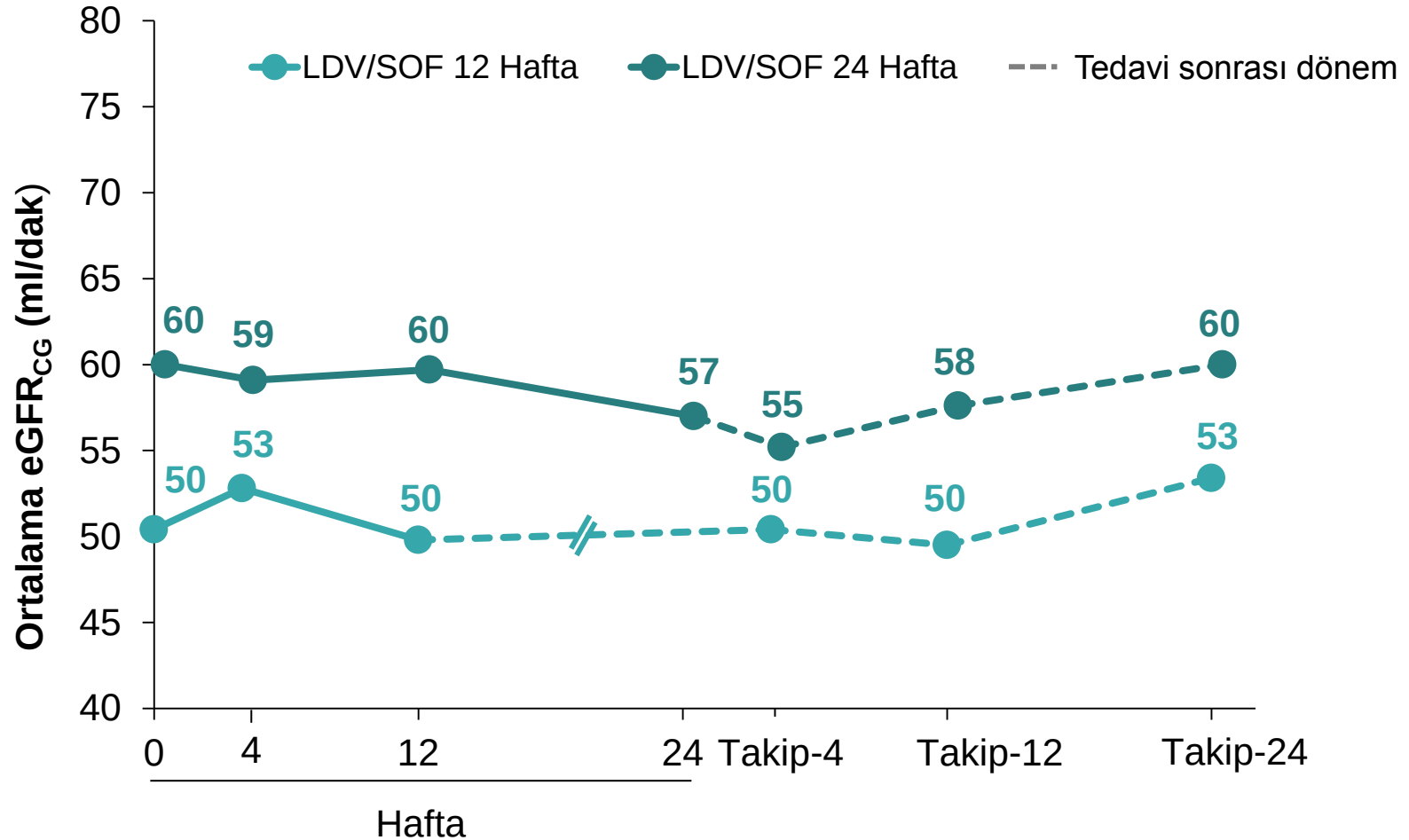
Genel güvenlik

Hastalar, n (%)	LDV/SOF 12 veya 24 hafta n=114
YE	78 (68)
3–4. derece YE	9 (8)
Önemli YE	13 (11)
Tedaviyle ilgili önemli YE*	3 (3)
YE nedeniyle tedaviyi bırakma	1 (<1)
3–4. derece laboratuvar anormalliği	25 (22)

*Yüksek kreatinin, pulmoner emboli ve amiodaron ile ilişkili bradikardi sonucu senkop

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda LDV/SOF ile 12 haftalık tedavi siroz ve tedavi deneyiminden bağımsız olarak %100 KVV12 ile sonuçlanmıştır!

Zamana göre böbrek fonksiyonları



Zamanla stabil böbrek fonksiyonu

eGFR_{CG}, Cockcroft-Gault ile eGFR

HCV genotip 1 ve 4 ile infekte dekompanse siroz olgularında tedavi ^φ

Tedavi Rejimleri		
LDV/ SOF + RBV* 12 hafta	DCV** + SOF + RBV* 12 hafta	
Alternatif Rejimler		
DCV + SOF 24 hafta***	LDV/ SOF 24 hafta***	LDV/ SOF + RBV* 24 hafta****

^φ Orta veya ağır hepatik yetmezlik, CTB sınıf B veya C, HSK dahil transplant adayları

* RBV 600 mg ile başlanır, hasta tolere ederse doz artırılır!

** Sitokrom P450 3A/4 indükleyicileri veya inhibitörleri kullananlarda DCV dozunu azaltmak ve artırmak gerekebilir!

*** RBV intoleransı olanlarda

**** SOF temelli tedavilerde başarısızlık yaşanan hastalarda

HCV genotip 1 ve 4 ile infekte dekompanse siroz olgularında tedavi^φ

Tedavi Rejimleri	
LDV/ SOF 12 hafta	SOF + DCV + RBV 12 hafta
Alternatif Rejimler*	
LDV/ SOF 24 hafta	SOF + DCV 24 hafta

^φ Child-Pugh B veya C, komorbid durumu ve transplantasyon listesinde olmayanlar

* RBV kullanımı kontrendike ise veya intolerans varsa

EASL 2015.

Karaciğer transplantasyonu sonrası nüks gelişen hastalarda tedavi (HCV genotip 1 ve 4)

	LDV/ SOF + RBV	DCV + SOF + RBV*
Kompanse sirotik hastalar	12 hafta	12 hafta
Alternatif Rejimler		
	SOF + SMV ± RBV 12 hafta (GT1)	OBV/PTV/RTV + RBV 24 hafta**
	LDV/SOF 24 hafta***	DCV + SOF 24 hafta***
Dekompanse sirotik hastalar	LDV/SOF +RBV* 12 hafta	

* RBV 600 mg ile başlanır, hasta tolere ederse doz artırılır!

** Erken dönem fibrozu (Metavir F0-F2) olanlar

*** RBV intoleransı olanlarda

Karaciğer transplantasyonu sonrası nüks gelişen hastalarda tedavi (HCV genotip 1 ve 4)

	LDV/ SOF + RBV	SOF + DCV + RBV	OBV/PTV/RTV + RBV	SOF + SMV + RBV
Sirozu olmayan veya kompanse sirotik hastalar	12 hafta	12 hafta	+ DSV 12 hafta (GT1b) + DSV 24 hafta (GT1a) 12-24 hafta (HCV GT4)	12 hafta
Dekompanse sirotik hastalar	12 hafta	12 hafta		

EASL 2015.

Böbrek yetmezliğinde tedavi (1)

- Hafif-orta renal yetmezlik (K. klirensi 30-80 ml/dk): DCV, LDV/SOF, OBV/PTV/RTV + DSV (genotip 4 dışı), SMV ve SOF doz ayarlaması gerekli değildir
- K. klirensi < 30 ml/dk olan* HCV genotip 1a, 1b ve 4 enfeksiyonu: GZR/EBV-12 hafta
- K. klirensi < 30 ml/dk olan* HCV genotip 1b enfeksiyonu: OBV/PTV/RTV + DSV-12 hafta
- K. klirensi < 30 ml/dk olan HCV genotip 1a enfeksiyonunda alternatif tedavi: OBV/PTV/RTV + DSV + RBV** (200 mg/haftada üç gün)

* Böbrek transplantasyonu seçeneği yoksa acil tedavi önceliği vardır!

** Hb < 10 g/dl ise doz azaltılmalı, eritropoetin kullanımına rağmen 2g/dl'den fazla düşerse kesilmeli!

Böbrek yetmezliğinde tedavi (2)

- Hemodiyaliz hastalarında İFN ve mümkünse RBV'siz tedaviler tercih edilmeli (sirotik olmayan hastalarda 12 hafta, sirotik hastalarda 24 hafta)
- SMV, DCV ve OBV/PTV/RTV + DSV kombinasyonu ağır böbrek yetmezliğinde kullanılabilir
- K. klirensi < 30 ml/dk olan hastalarda yeterli oluşana kadar SOF kullanılmamalıdır
- Diyaliz hastalarında DEA ile ilgili güvenli doz ve etkililik verileri yoktur, yaşamı tehdit eden ağır böbrek yetmezliği olanlara çok dikkatle kullanılabilirler
- Transplantasyon düşünülen hastalarda operasyon öncesi HCV enfeksiyonu tedavi edilmesi tercih edilmelidir (hemodiyaliz hastalarındaki öneriler geçerli!)



ÖZET

- Gerçek yaşam verileri sofosbuvir içeren tedavilerin en az klinik çalışmalardaki kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır
- AASLD ve EASL kılavuzlarında her alt grup için sofosbuvir içeren kombinasyonlar öneri seçenekleri içinde yer almaktadır
- Özel hasta gruplarında (HIV koinfeksiyonu, dekompanse siroz, transplant alıcıları ve diğerleri...) sofosbuvir’li rejimler başarıyla ve güvenle kullanılmaktadır
- Ledipasvir + sofosbuvir tedavisi HCV RNA <6 milyon IU/ml ve sirotik olmayan hastalarda 8 hafta kullanılabilir
- Ledipasvir + sofosbuvir kombinasyonunun günde tek tablet verilmesi kullanım kolaylığı sağlar ve tedaviye uyumu artırır



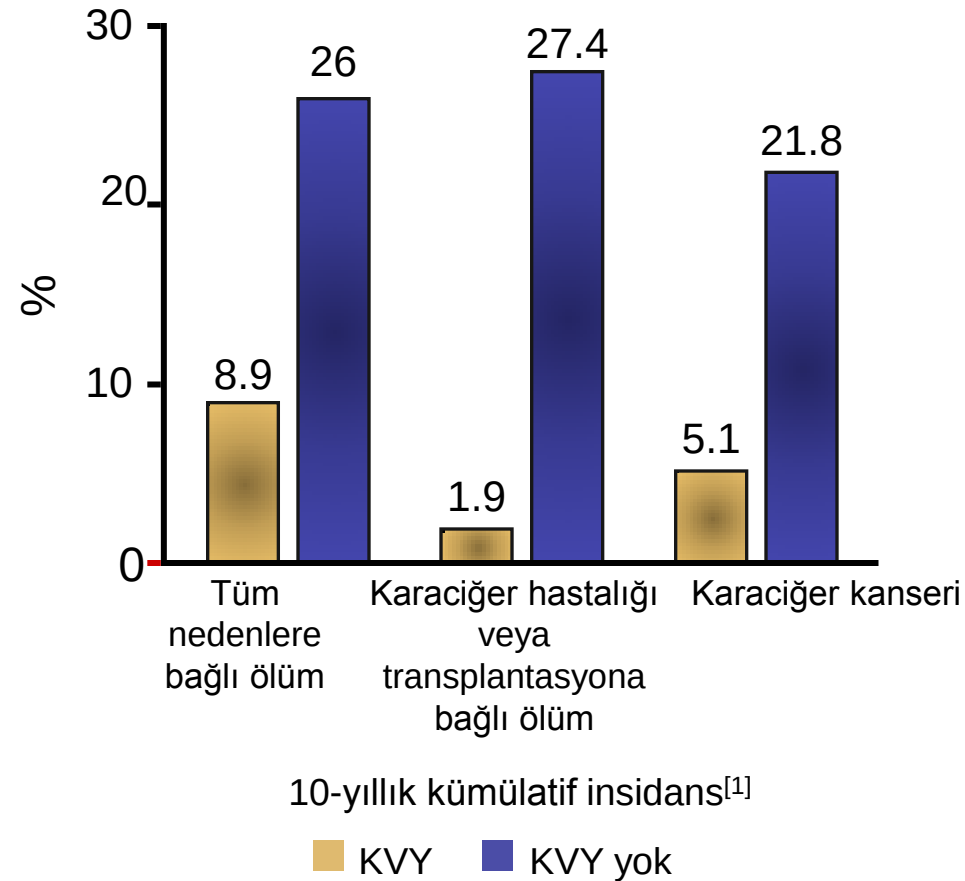
HCV tedavisinin sağlıklı yaşama katkısı

İleri fibroz veya siroz

- ◆ Çok merkezli çalışma^[1]
- ◆ 5 hastane (Avrupa, Kanada)
- ◆ HCV ile infekte 530 hasta
 - ◆ İFN tedavileri --- 1990-2003
 - ◆ Ortalama takip süresi: 8.4 yıl

Erken evre hastalık

- ◆ Ekstra-hepatik tablolar^[2]
ve
- ◆ Yaşam kalitesi düzelir^[3]





Teşekkürler...