

Dünyadaki Güncel Deneyimlerin Aktarımı

Prof. Dr. Sıla Akhan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

HCV, virus replikasyonu için en az dört enzim kodlamaktadır.

NS2/3 otoproteaz,

NS3 helikaz,

NS3/4A serin proteaz

NS5B RNA'ya bağlı RNA polimeraz

Özellikle son iki tanesine yönelik spesifik inhibitörler geliştirilmesi için çalışılmaktadır

Yeniler

NS3/4 Proteaz inhibitörleri

-previr

NS5A inhibitörleri

-asvir

NS5B Polimeraz inhibitörleri

-buvir

NS3/4 Proteaz inhibitörleri

- **Telaprevir**
- **Boseprevir**
- **Diğerleri**
 - **Asunaprevir**
 - **Grazoprevir**
 - **Simeprevir**
 - **Faldaprevir**
 - **Paritaprevir**

NS5A inhibitörleri

NS5A membranla ilişkili fosfoprotein olup,
virus yaşam siklusunda bulunur

Daklatasvir

Ledipasvir

Ombitasvir

Elbasvir

Bütün genotiplere etkili, diğer DAA ile
sinerjistik

NS5B polimeraz inhibitörleri

Nükleosid analogları
– **Sofosbuvir**

Yüksek genetik bariyer
Bütün genotiplere etkili

Non-nükleosid analogları

- **Dasabuvir**
- **Beklabuvir**

Düşük genetik bariyer
Genotipe bağımlı



HCV NS3 inhibitors resistance mutations in the telaprevir started Turkish patients with chronic HCV

M. Sayan¹, S. C. Akhan², B. Aygen³, S. Tekin Koruk⁴, R. Mistik⁵, N. Demirtürk⁶, O. Ural⁷; 1Kocaeli University, Clinical Laboratory, Kocaeli, IZMIT/TR, 2Kocaeli University, Infectious Diseases, Izmit, Kocaeli/TR, 3Medical School of Erciyes University, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri/TR, 4Harran University, Sanliurfa/TR, 5Uludag University, Bursa/TR, 6Medical School of Kocatepe University, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Afyon/TR, 7Selcuk University, Konya/TR

Characteristics	Study group
Gender, M/F, n(%)	12 (33%) / 24 (66%)
Age, median (range)	56.6 (25 - 76)
HCV RNA load, median (range), IU/ml	4.2+E7 (33+E2 - 10+E9)
HCV genotype, n(%)	1b; 35 (97.2) 1a; 1 (2.8)
ALT, median (range), U/L	67 (16 - 202)
AST, median (range), U/L	49.7 (8 - 116)
NS3 inhibitors resistance, n(%)	Telaprevir; 3 (8.3) Boceprevir; 1 (2.8)
NS3 inhibitors resistance mutation	Telaprevir T54S L155I I132V Boceprevir R109K
NS3 inhibitors resistance mutation fold change (fold change cutoff: 1.2)	T54S; 1.9 L155I; 4.3 - 16.4 I132V; 1.8 R109K; 1.2

Üçlü tedaviye başlamadan 36 hastanın %8,3'ünde telaprevir %2,8'inde boseprevir direnci saptandı

Sayan et.al. ICID, 2014; Cape Town

VHÇG Türkiye Verileri

Demografik özellikler

Hasta sayısı	178
Cinsiyet	%54.5 kadın; %45.5 erkek
Yaş ortalaması (yaş aralığı)	56 (19-93)
HCV RNA ortalama	10 255 000 IU/mL (2630-1 050 000 000)
Genotip 1 / 1a /1b	%4.5 / %7.9 / %87.6
ALT/AST	61 U/L (8-280); 51 U/L (6-220)

Hastaların 145'inde (% 81,5) virus; TVR, BOC, simeprevir, faldaprevir ve pariteprevire karşı duyarlı

Direnç ve tedavi korelasyonu

- Antiviral ilaç direnci saptanan hastalardan yedisi telaprevir içeren kombinasyon tedavisi aldı.
- Bu hastalardan birinde (%14,3) tedavi yan etkiler nedeniyle erken sonlandırıldı. İki hastada (%28,6) ise KVY elde edildi
- Bir hasta (%14,3) tedaviye yanıtızsız iken üç hastada (%42,9) da “rebound” gelişti
- Kalıcı virolojik yanıt alan iki hastadan birinde TVR, BOC primer ilaç direncine neden olan **R155G** mutasyonu, diğerinde ise olası TVR direncine neden olan ancak tedavide olumsuz etkisi bulunmayan T54S mutasyonu saptandı

Direnç ve tedavi korelasyonu

- Tedaviye yanıt vermeyen hastanın tedavi öncesi yapılan ilaç direnci analizlerinde telaprevir, boseprevir, simeprevir, faldaprevir ve pariteprevir direncine neden olan **R155K** mutasyonu saptandı
- Tedavi sırasında rebound gelişen üç hastadan birinde Q80K mutasyonu (olası TVR, BOC direnci, simeprevir, faldaprevir ve pariteprevir primer ilaç direnci) ve N174S mutasyonu (olası TVR, BOC direnci) saptandı, iki hastada ise telaprevir ve boseprevir direncine neden olan V55A primer ilaç direnci mutasyonu saptandı

Yeni ajanlara genel bakış...

Direkt Etkili Antiviraller

	1. Jenerasyon PI (Telaprevir, Boseprevir)	2. Jenerasyon PI (Simeprevir, Paritaprevir, Asunaprevir)	1. Jenerasyon NS5A İnhibitörleri (Ledipasvir, Ombitasvir, Daklatasvir)	2. Jenerasyon NS5A inhibitörleri	NS5B nükleotid Analogları (Sofosbuvir)	NS5B non nükleotid İnhibitörleri (Dasabuvir)
Etkinlik						
Direnç Profili						
Pangenotipik etki						
Yan etkiler						
İlaç-ilaç etkileşimleri						



Kötü profil

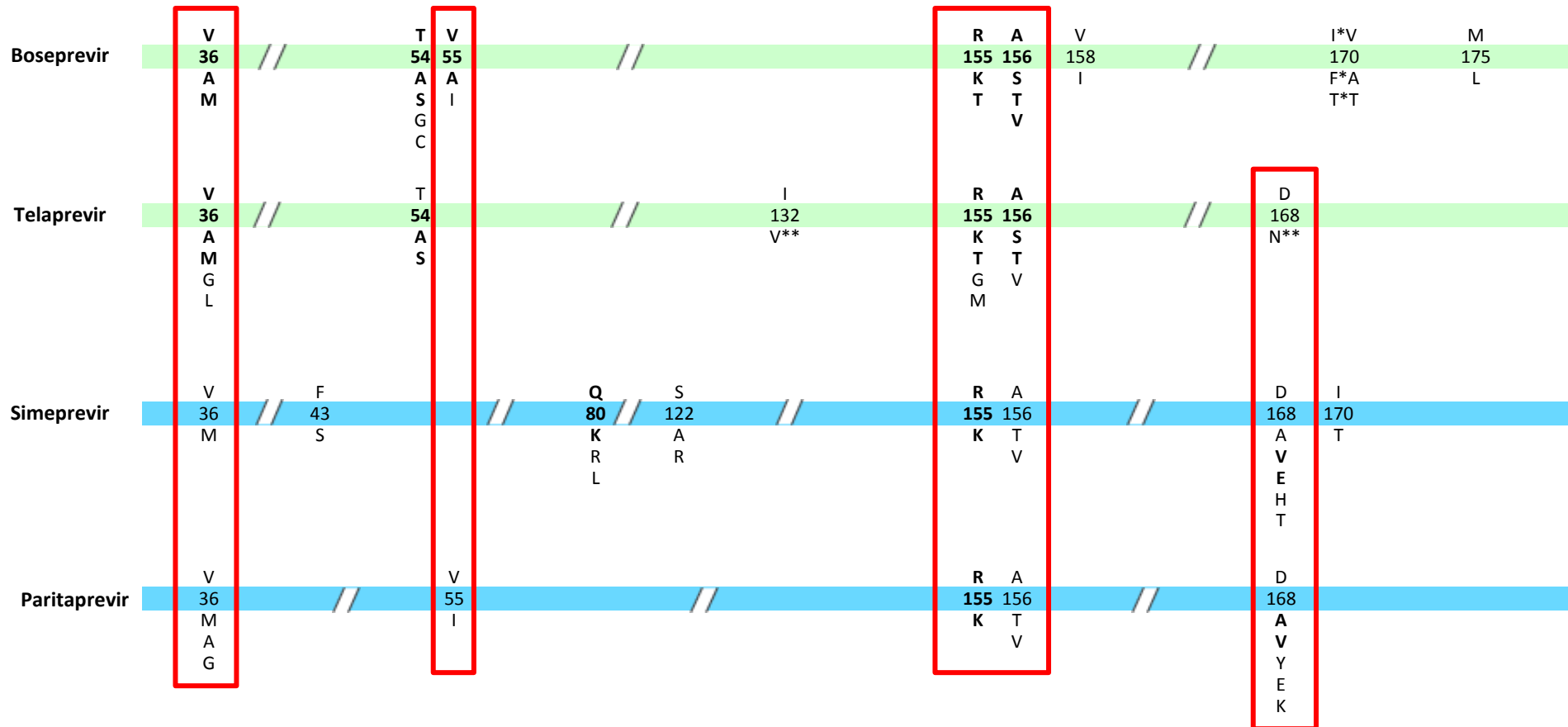


Orta profil



İyi profil

HCV proteaz geninde yapısal olmayan protein 3 (NS3) proteaz inhibitörleri ile ilişkili mutasyonlar



Bolded type under the amino acid (AA) position number represents the key mutations that are clearly associated with virologic failure and result in a resistant phenotype. A single asterisk indicates that the majority of mutations seen in HCV GT 1a are I170F/T substitutions in which I is the consensus AA. The majority of mutations seen in HCV GT 1b are V170A/T, in which V is the consensus AA. Double asterisks indicate variants rarely seen *in vivo* and of unclear clinical significance. These variants are most frequently seen in combination with other resistance-associated mutations.

Genotip 1'de NS5A inhibitörlerinin direnç profilleri

Emergent Resistance-Associated Variants							
Drug	L28 X	M28 X	Q30 X	L31 X	H/Q 54X	H58 X	Y93 X
Ledipasvir		✓ (T/V)	✓ (R/H/K/L)	✓ (V/M/I)			✓ (H or N)
Daclatasvir		✓ (T)	✓ (E/H/R)	✓ (M)			✓ (C/H/N)
Ombitasvir	✓ (T)	✓ (A/T/V)	✓ (E/K/R)	✓ (F/V)	✓ (Y)	✓ (D/P/R)	✓ (C/H/N)

Kırmızı renkte olan mutasyonlar >100 kattan fazla duyarlılıkta azalmayı göstermektedir



Contents lists available at ScienceDirect

Antiviral Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/antiviral



Commentary

Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: Do we need resistance testing?



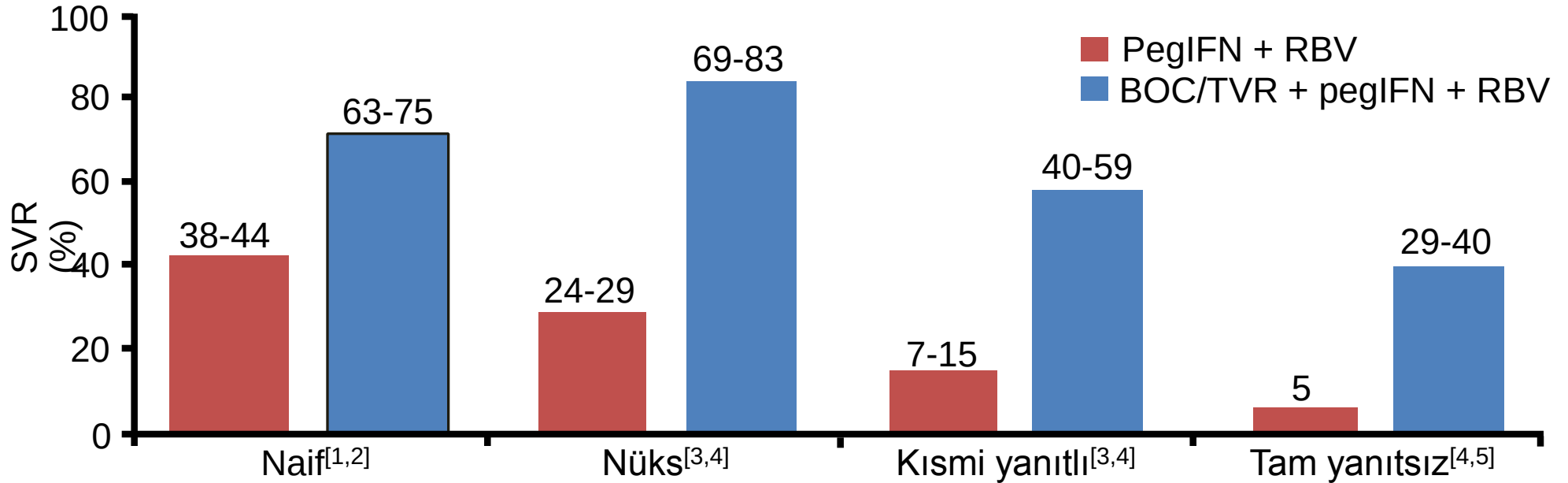
Maximilian David Schneider, Christoph Sarrazin *

J. W. Goethe University Hospital, Department of Internal Medicine I, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany

Q80K mutasyonu sadece önceden genotip 1a'da Güney Amerika %9, Avrupa'da %19, Kuzey Amerika'da %48); nadiren genotip 1b'de (%0,5) bulunuyor

Simeprevir açısından önemli

G1 hastalarda tedaviye telaprevir veya boseprevir eklenmesi ile “SVR” anlamlı ölçüde yükselir



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

Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection with Telaprevir: Preliminary Results in Turkey

Bilgehan Aygen¹, Orhan Yıldız¹, Sıla Akhan², Mustafa Kemal Çelen³, Onur Ural⁴, Süda Tekin Koruk⁵,
Şükran Köse⁶, Fatime Korkmaz⁷, Ziya Kuruüzüm⁸, Nazan Tuna⁹, Serpil Taheri¹⁰, Murat Sayan¹¹,
Nazlım Aktuğ Demir⁴, Şua Sümer⁴, Elif Sargın Altınok²

TABLE 2. Treatment responses

Patients	RVR n/total (%)	EVR n/total (%)	eRVR n/total (%)	24 th week of treatment n/total (%)
Relapse (n=80)	69/80 (86.3)	73/80 (91.3)	67/80 (83.8)	71/80 (88.8)
Null response (n=25)	14/25 (56)	14/25 (56)	12/25 (48)	14/25 (56)
Partial response (n=6)	3/6 (50)	5/6 (83.3)	3/6 (50)	4/6 (66.7)
p	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

RVR: rapid virological response; EVR: early virological response; eRVR: extended rapid virological response

TABLE 3. Adverse events during the overall treatment period

Adverse events	no. (%)	Adverse events	no. (%)
Fatigue	90 (81.1)	Psychiatric disorders	
Headache	87 (78.4)	Depression ^b	25 (22.5)
Malaise	79 (71.2)	Anxiety	12 (10.8)
Pyrexia	29 (26.1)	Insomnia	9 (8.1)
Weight loss ^a	17 (15.3)	Mood impairment	7 (6.3)
Cough	14 (12.6)	Emotional lability	3 (2.7)
Gastrointestinal disorders		Decrease in laboratory value	
Anorexia	87 (78.4)	Hemoglobin ^c	
Dyspeptic complaints	48 (43.2)	To 8.5 to ≤10 g/dL	62 (55.9)
Nausea	45 (40.5)	To <8.5 g/dL	27 (24.3)
Stomachache	29 (26.1)	Neutrophil	
Diarrhea	24 (21.6)	To 500 to <750/mm ^{3d}	4 (3.6)
Vomiting	21 (18.9)	To <500/mm ^{3e}	2 (1.8)
Dry mouth	15 (13.5)	Platelet count	
Constipation	16 (14.4)	To 25.000 to <50.000 mm ^{3d}	9 (8.1)
Dysgeusia	9 (8.1)	To <25.000 mm ^{3e}	2 (1.8)
Anorectal problems		Other adverse events	
Discomfort	28 (25.2)	Hypothyroidism ^f	2 (1.8)
Hemorrhoid	25 (22.5)	Infection ^g	2 (1.8)
Pruritus	23 (20.7)	Reason for discontinuation	
Hemorrhage	17 (15.3)	Anorectal problems	3 (2.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders		Excessive nausea, vomiting	3 (2.7)
Pruritus	70 (63.0)	Major depression	1 (1.8)
Dry skin	67 (60.4)	Severe rash	1 (1.8)
Rash	53 (47.7)	Upper gastrointestinal bleeding (Mallory-Weiss)	1 (1.8)
Mild	35 (66.0)	Hemoptysis	1 (1.8)
Moderate	16 (30.2)	Constitutional symptoms	1 (1.8)
Severe	1 (1.8)		

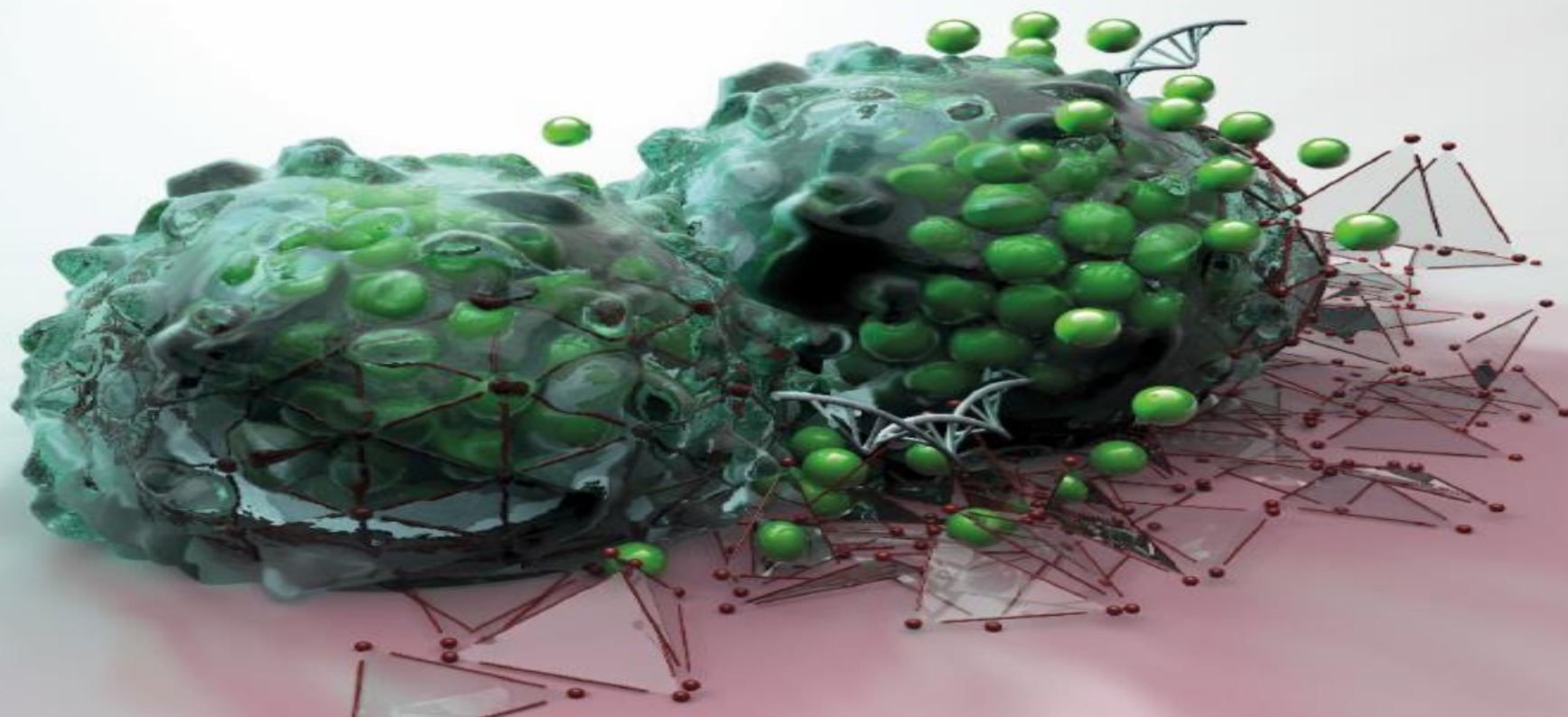
Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection with Telaprevir: Preliminary Results in Turkey

Bilgehan Aygen, Orhan Yıldız, Sıla Akhan, Mustafa Kemal Çelen, Onur Ural, Süda Tekin Koruk, Şükran Köse, Fatime Korkmaz, Ziya Kuruüzüm, Nazan Tuna, Serpil Taheri, Murat Sayan, Nazlım Aktuğ Demir, Şua Sümer, Elif Sargın Altınok

Hastalar %	RVR	EVR	eEVR	24.hafta
Relaps n=80	86.3	91.3	83.8	88.8
Cevapsız n=25	56	56	48	56
Kısmi cevaplı n=6	50	83.3	50	66.7
<i>p</i>	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

APRIL 2014

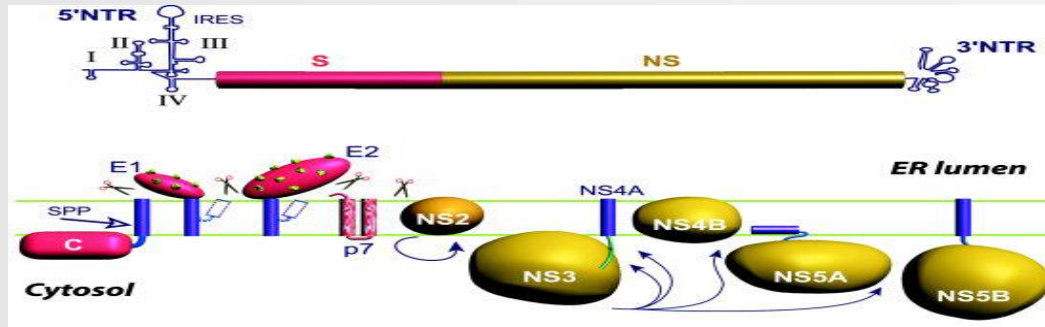
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014



EASL 2014: GENOTİP 1 TEDAVİ OPSİYONLARI

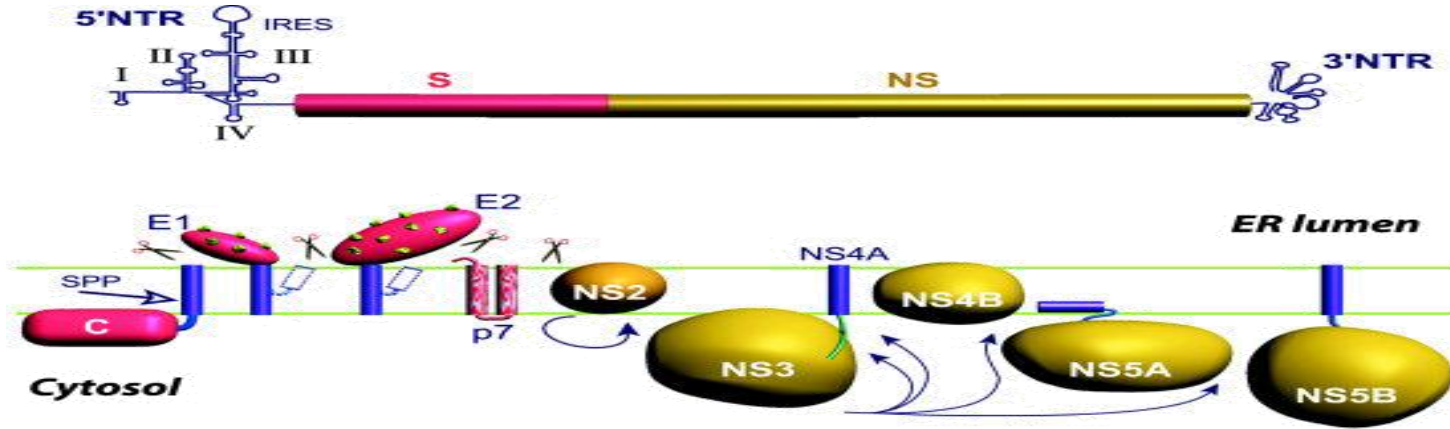
PEG-İFN (1x/hafta)	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Sofosbuvir (400mg/gün)	12 hafta
PEG-İFN (1x/hafta)	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Simeprevir (150mg/gün) (genotip 1a dışı)	Üçlü 12 hafta+ 12 hafta PEG-İFN+RBV= 24 hafta
PEG-İFN (1x/hafta)	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Daklatasvir (sadece genotip 1b) (60mg/gün)	Üçlü 12 hafta+ 12 hafta PEG-İFN+RBV= 24 hafta
<i>PEG-İFN kullanılamıyorsa ve başka bir interfonsuz tedavi opsiyonu yoksa</i>	Ribavirin (1000-1200mg/gün)	Sofosbuvir (400mg/gün)	24 hafta
Sofosbuvir (400mg/gün)	Simeprevir (150mg/gün) (genotip 1a dışı)	±Ribavirin (1000-1200mg/gün)	12 hafta
Sofosbuvir (400mg/gün)	Daklatasvir (sadece genotip 1b) (60mg/gün)	±Ribavirin (1000-1200mg/gün)	12 hafta naif hasta 24 hafta cevapsız hasta

Genotip 1b KHC'de Daklatasvir - Asunaprevir İkili Tedavi



Asunaprevir (ASV; BMS-650032)

HCV NS3 Proteaz İnhibitörü

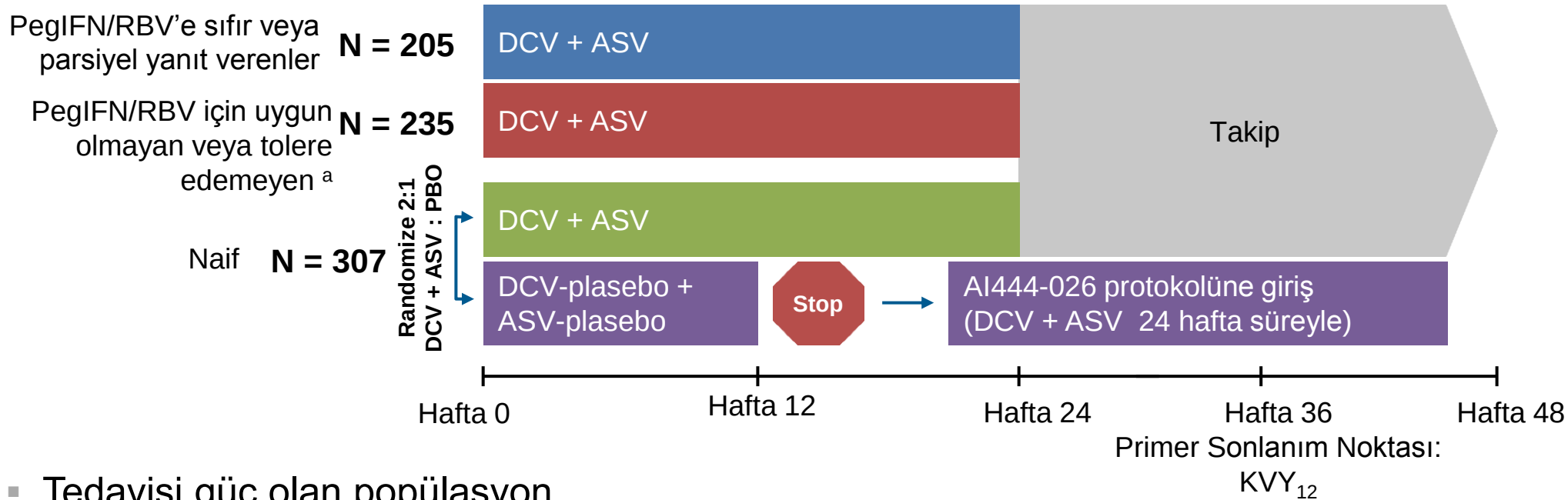


- **Asunaprevir** potent HCV genotip 1 ve 4'e karşı aktif olan seçici HCV NS3 proteaz inhibitörüdür

DCV + ASV HALLMARK DUAL Çalışma Dizaynı

- Faz3 multikohort, 18 ülke 116 merkez,
- Kronik HCV genotip tip 1b PEG INF+ribavirin intoleran yada uygun olmayan hastalar
- Randomize olarak Daklatasvir 60 mg; Asunaprevir 200 mg ya da plesebo

DCV-DUAL (AI447-028): Global

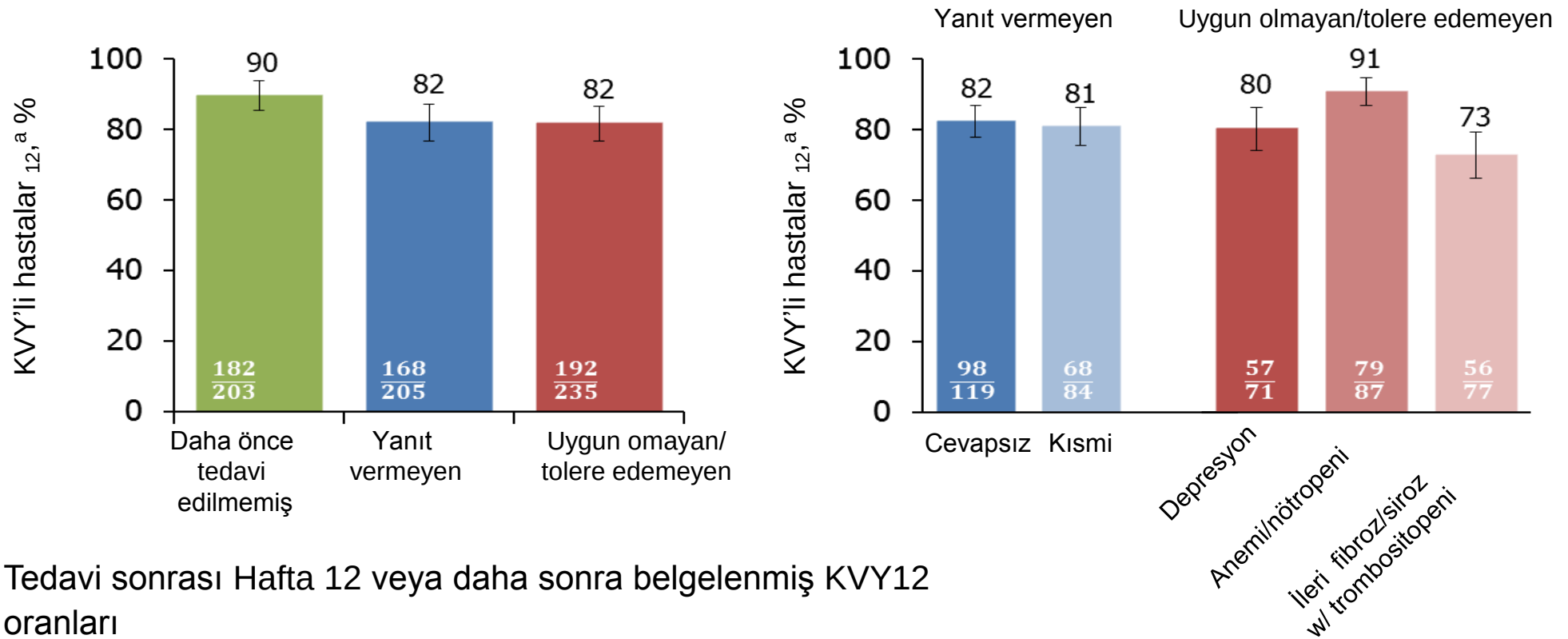


■ Tedavisi güç olan popülasyon

- ≈%30 sirotik hastalar
 - %16 daha önce tedavi edilmemiş, %31 yanıt vermeyen ve %47 uygun olmayan/tolere edemeyen
- %79 HCV RNA düzeyleri yüksek ($\geq 800,000$ IU/mL)
- %69 *IL28B* non-CC genotipi

^aInterferon tedavisine uygun olmayan/tolere edemeyen (daha önce tedavi edilmemiş veya edilmiş) depresyon, anemi/nötropeni veya trombositopeni ile birlikte kompanse ileri fibroz/sirozu (F3/F4) olan hastalar

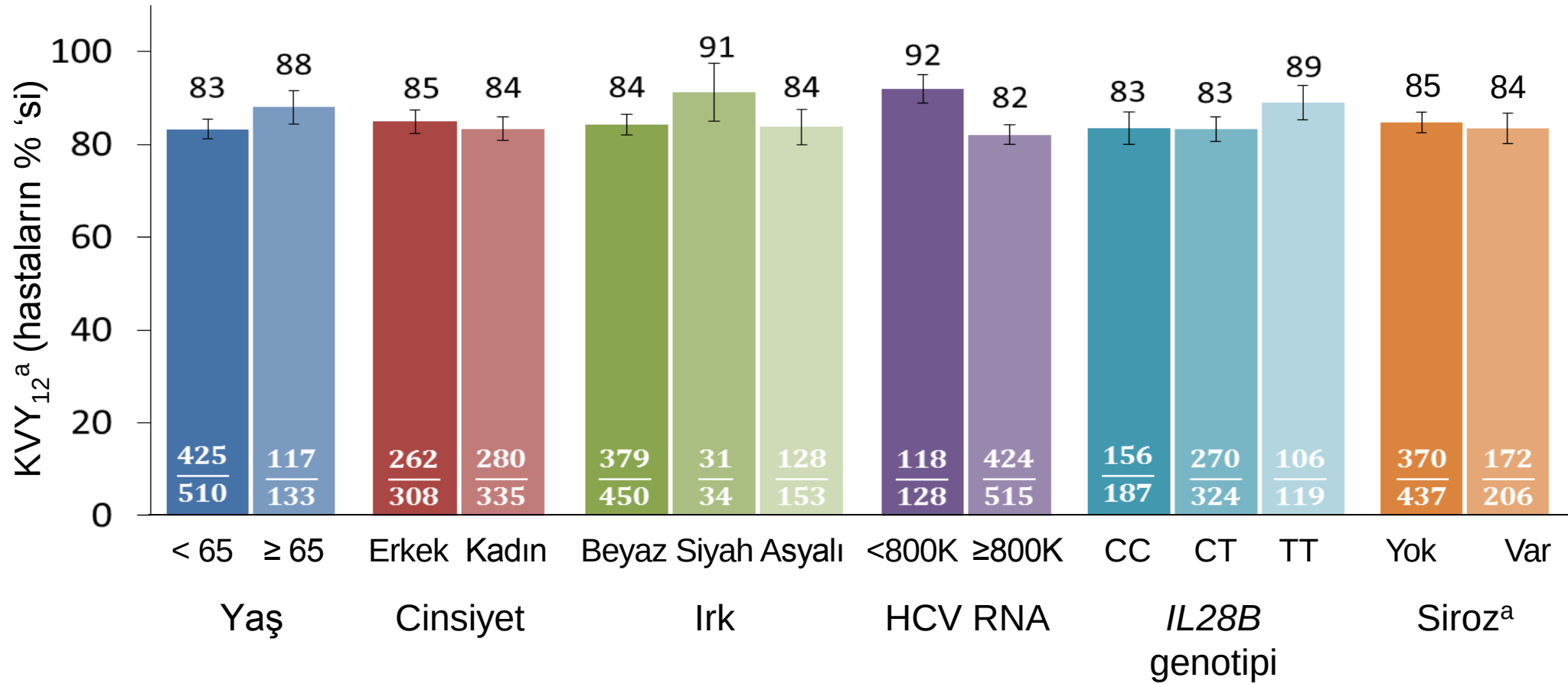
IFN Uygun Olmayan/Tolere Edemeyen ve Yanıtsız Hasta Gruplarında Yüksek KVV



- Tedavi sonrası Hafta 12 veya daha sonra belgelenmiş KVV12 oranları
 - Daha önce tedavi edilmemiş olan: %91
 - Yanıt vermeyen: %82
 - uygun olmayan/tolere edemeyen: %83

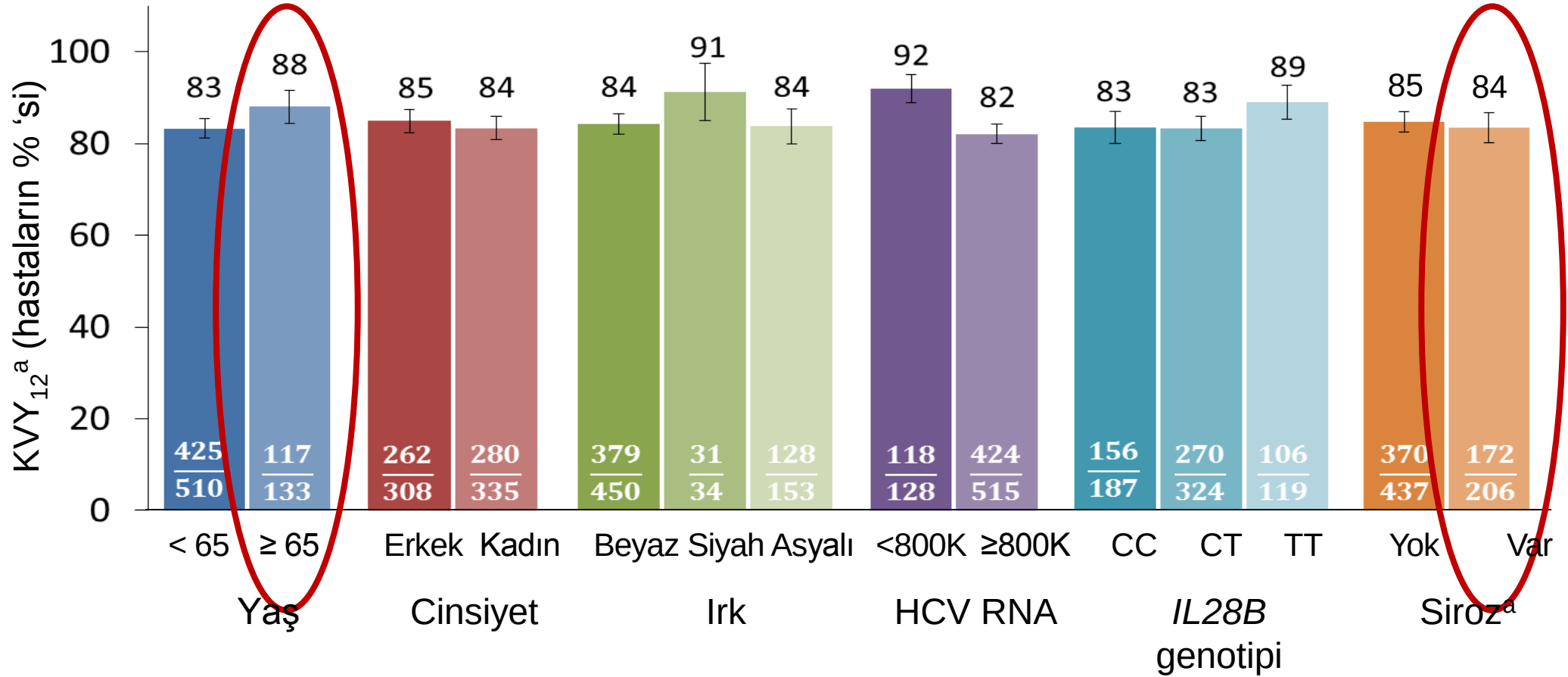
^a ≥ 1 doz çalışıma ilacı alan bütün hastalar; tedavi sonrası Hafta 12 'de verileri eksik olan hastalar tedavi başarısızlığı sayılmıştır.

İleri yaş (≥ 65 yaş) ve Siroz Dahil, Bazal Faktörlerden Bağımsız Yüksek KVV



^a ≥ 1 doz çalışıma ilacı alan bütün hastalar; tedavi sonrası Hafta 12 'de verileri eksik olan hastalar tedavi başarısızlığı sayılmıştır.

İleri yaş (≥ 65 yaş) ve Siroz Dahil, Bazal Faktörlerden Bağımsız Yüksek KVV



^a ≥ 1 doz çalışıma ilacı alan bütün hastalar; tedavi sonrası Hafta 12 'de verileri eksik olan hastalar tedavi başarısızlığı sayılmıştır.

All-Oral Dual Therapy with Daclatasvir and Asunaprevir in Patients with Genotype 1B Infection: Phase 3 Study Results

- Çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli randomize faz 3 HALLMARK DUAL ÇALIŞMASI
 - PEGINF+RBV'e cevapsız, kısmi cevaplı, tolere edemeyen, +/- siroz ve naif hastalar; 24 hafta
 - İleri fibrozlu 77 hastada SVR12 %73

PEGIFN+ RBV	Naif (n=203)	Cevapsız (n=119)	Kısmi cevaplı (n=84)	Tolere edemeyen (n=235)
SVR12 %	90	82	81	82
Viral alevlenme %	4	13	0	9
Ciddi yan etki %	6	5	0	7

DCV-DUAL – İyi Tolere Edilmiştir

Tedavi Bırakma Oranı < %2

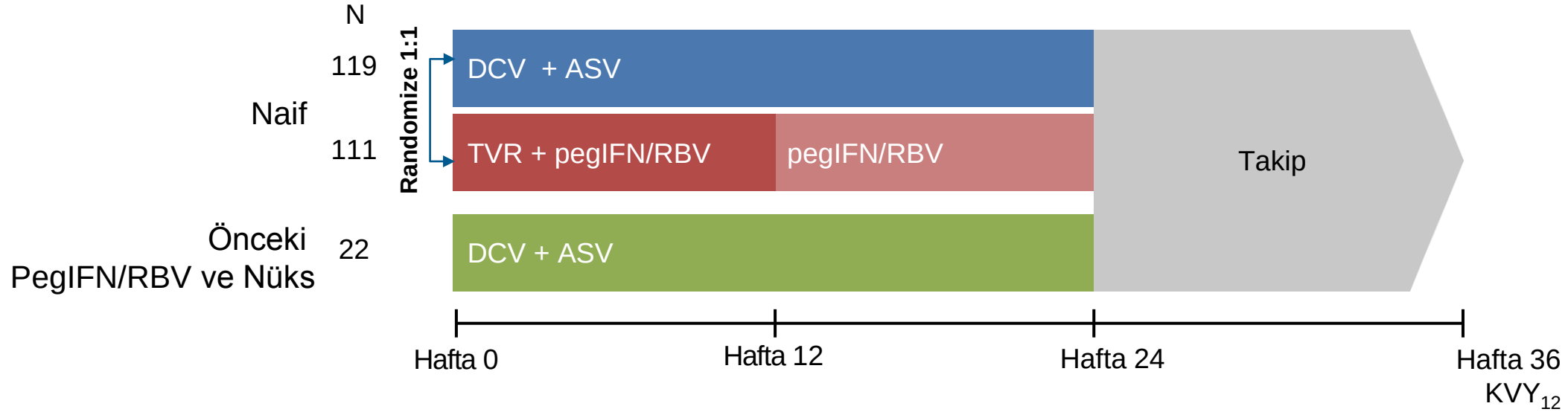
Hastalar, n (%)	Naif (N = 205)	Yanıt vermeyen (N = 205)	IFN uygun olmayan/tolere edemeyen (N = 235)
Ölüm	0	0	0
Ciddi AO ^a	12 (6)	11 (5)	16 (7)
Kesmeye yol açan AO'lar ^b	6 (3)	2 (1)	2 (1)
Yaygın AO'lar (hastaların ≥ %10 'u)			
Baş ağrısı	50 (24)	50 (24)	59 (25)
Yorgunluk	43 (21)	45 (22)	52 (22)
Diyare	24 (12)	28 (14)	51 (22)
Bulantı	25 (12)	22 (11)	28 (12)
Asteni	4 (2)	12 (6)	25 (11)
Grad 3/4 laboratuvar anormallikleri			
Hemoglobin (< 90 g/L)	0	1 (0.5)	0
Mutlak nötrofil (< 0.75 x 10 ⁹ hücre/L)	2 (1)	2 (1)	5 (2)
Lenfositler (< 0.5 x 10 ⁹ hücre/L)	1 (0.5)	2 (1)	5 (2)
Trombositler(< 50 x 10 ⁹ hücre/L)	0	1 (0.5)	10 (4)
ALT (> 5 x ULN)	7 (3)	4 (2)	4 (2)
AST (> 5 x ULN)	7 (3)	2 (1)	3 (1)
Total bilirubin (> 2.5 x ULN)	1 (0.5)	0	2 (1)

^a Doğrulanmış Gilbert sendromu olan bir hasta potansiyel ilaçla indüklenen karaciğer hasarının klinik değil ama laboratuvar kriterlerine uymaktadır. Hastada ciddi AO olarak grad 3 artmış hepatik enzim ve grad 4 ALT anormallığı olmuştur; hasta tedaviyi tamamlamış ve KVV₁₂'ye ulaşmıştır.

^b Most commonly ALT/AST elevasyonları, tedavisiz düzelmiştir (7 hasta; 6/7 hasta KVV₁₂'ye ulaşmıştır).

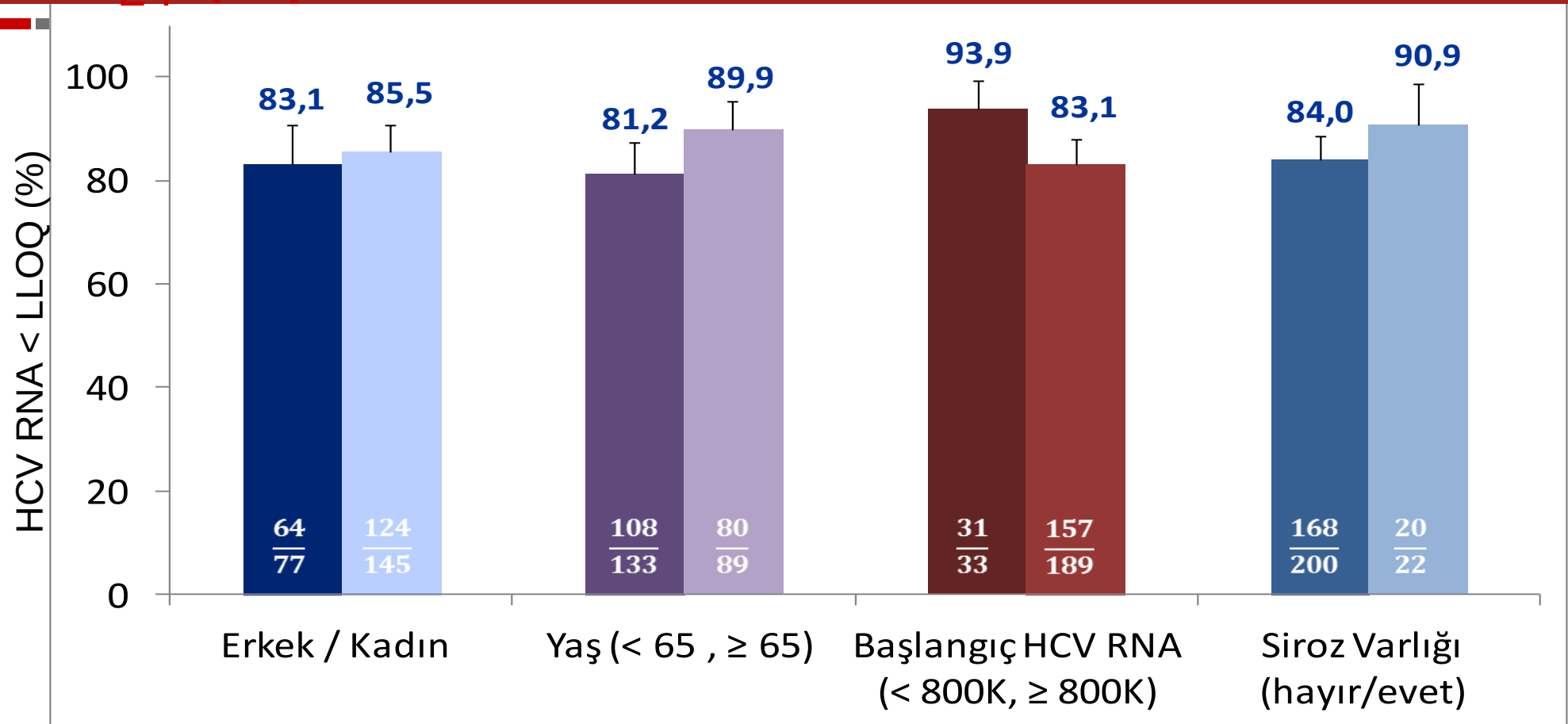
AI447-031 (JAPONYA)- Faz III

DCV-DUAL (AI447-031) – Japonya



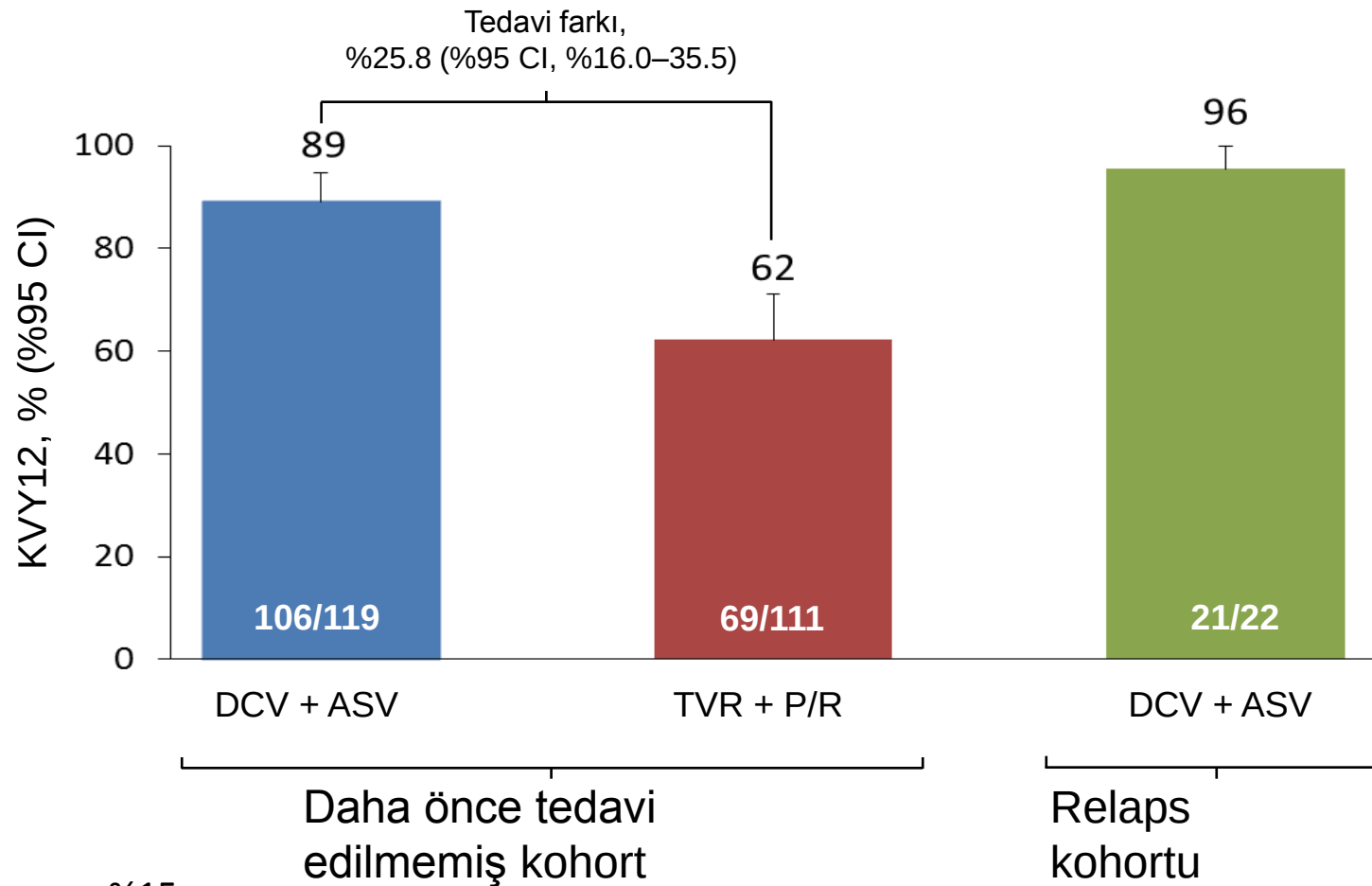
- Non-inferiorite çalışması (KVV12 sınır -%15): Daha önce tedavi edilmemiş Japon hastalarda DCV-DUAL ile TVR + P/R tedavilerinin etkililik/güvenliliğinin ilk kez doğrudan karşılaştırıldığı çalışma
- Tedavisi güç olan bir popülasyon
 - %8’inde FibroTest ile F4
 - %92’sinde HCV RNA düzeyi yüksek($\geq 800,000$ IU/mL)

SVR₂₄ (%) Bazal Faktörler



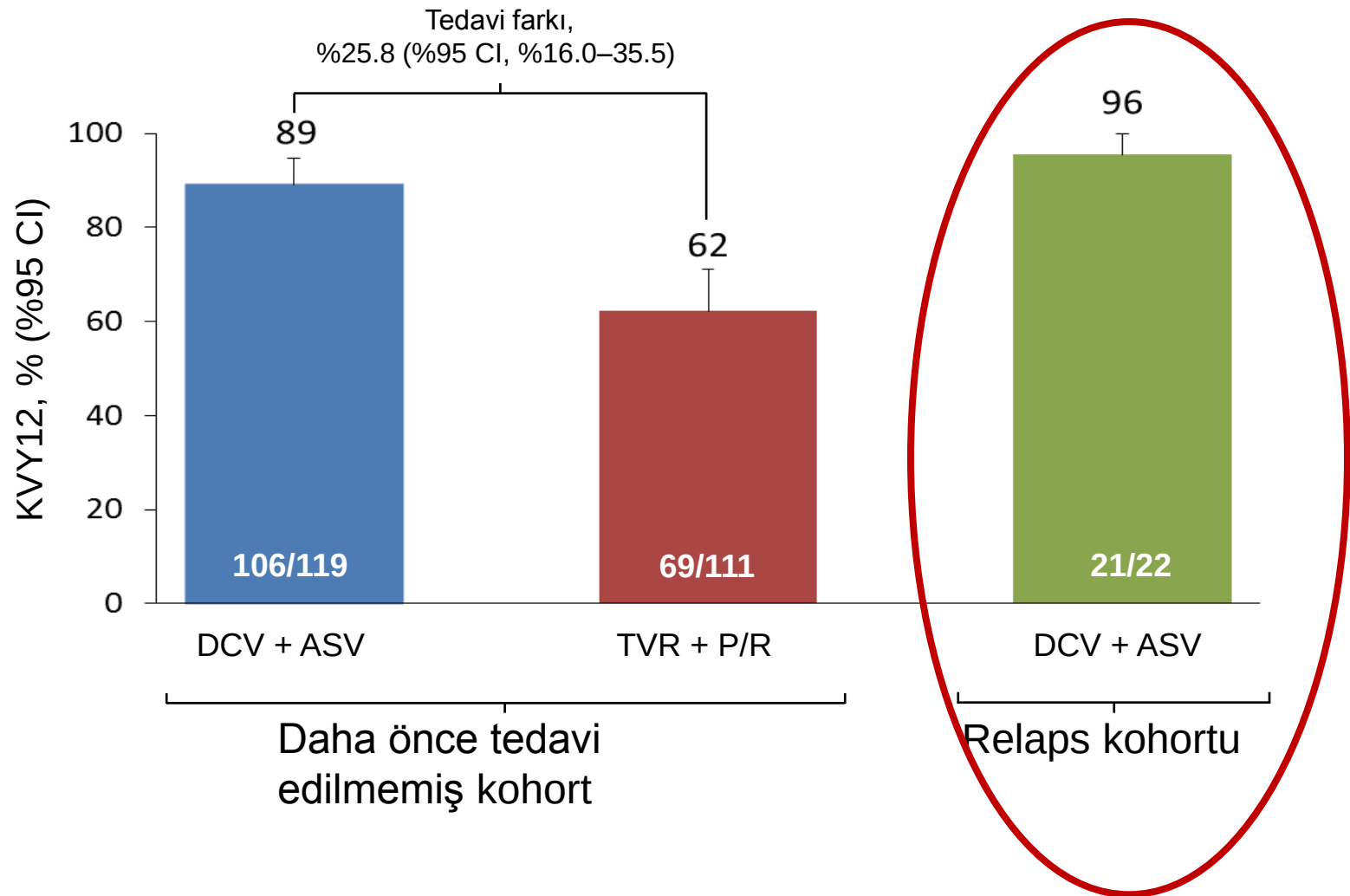
- Bazal faktörler: Erkek ,ileri yaş, yüksek HCV RNA ve siroz

DCV-DUAL Tedavi TVR + P/R'ye Non-inferior



^ainferiorite sınırı, -%15

Nüks Hastalarda DCV-DUAL ile Yüksek KVVY12



Randomized Comparison of Daclatasvir + Asunaprevir versus Telaprevir + Peginterferon/Ribavirin in Japanese HCV Patients

Hiromitsu Kumada, Fumitaka Suzuki, Yoshiyuki Suzuki, Joji Toyota, Yoshiyasu Karino, Kazuaki Chayama, Yoshiiku Kawakami, Shigetoshi Fujiyama, Takayoshi Ito, Yoshito Itoh, Etsuko Tamura, Tomoko Ueki, Hiroki Ishikawa, Wenhua Hu, Fiona McPhee, Misti Linaberry, and Eric Hughes

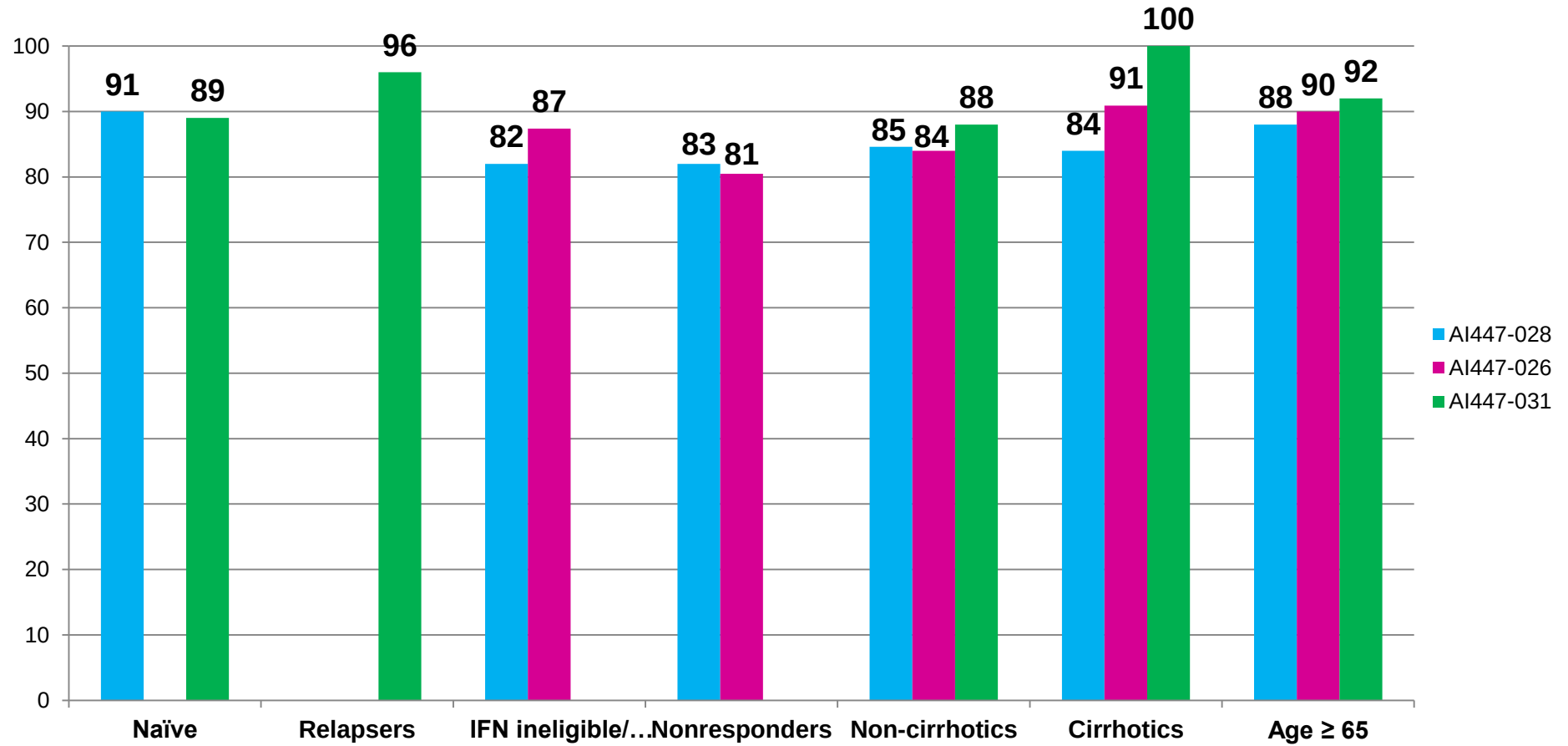
n %	Tedavi naif DCV+ASV (n=119)	Tedavi naif TVR+PEGINF/RBV (n=111)	Relaps DCV+ASV (n=22)
Ortalama HCV RNA log ₁₀ (IU/mL) (SD) >800 000	6.84 (0.58) 94.1	6.76 (0.75) 88.3	7.01 (0.50) 100
IL28B rs12979860 genotip CC CT TT	66.4 31.9 0.8	66.7 28.8 3.6	72.7 13.6
SVR 12	89.1	62.2	95.5
HCV RNA negatifleşmesi 4.hafta	82.4	68.5	86.4
Fibrotest F0-1 F2-3 F4	60.5 26.9 5.0	46.8 36.0 11.7	63.6 27.3 4.5

DCV-DUAL ile AO, TVR + P/R'ye Göre Anlamlı Derecede Düşüktür

Olay Bulunan Hastalar, n (%)	Naif DCV + ASV N = 119	Naif TVR + P/R N = 111	Relaps olan DCV + ASV N = 22
Ciddi AO'lar	5 (4.2)	6 (5.4)	1 (4.5)
Kesmeye yol açan AO'lar	6 (5.0)	69 (62.2)	1 (4.5)
Bir grupta $\geq$ %30 olan AO'lar (grad 1-4)			
Nazofarenjit	43 (36.1)	11 (9.9)	6 (27.3)
Baş ağrısı	17 (14.3)	49 (44.1)	2 (9.1)
Bulantı	14 (11.8)	64 (57.7)	1 (4.5)
Bitkinlik	11 (9.2)	47 (42.3)	6 (27.3)
Pireksi	9 (7.6)	92 (82.9)	3 (13.6)
Döküntü	8 (6.7)	81 (73.0)	1 (4.5)
Kanda ürik asit artışı	4 (3.4)	63 (56.8)	0
İştah azalması	4 (3.4)	62 (55.9)	1 (4.5)
Kusma	3 (2.5)	34 (30.6)	0
Anemi	0	93 (83.8)	0
Grad 3/4 laboratuvar anormallikleri			
Hemoglobin < 10 g/dL	0	30 (27.0)	0
Mutlak nötrofil sayısı < 750/mm ³	1 (0.8)	27 (24.3)	0
Lenfositler < 500/mm ³	2 (1.7)	25 (22.5)	1 (4.5)
ALT > 5 × ULN	15 (12.6)	3 (2.7)	1 (4.5)
AST > 5 × ULN	6 (5.0)	2 (1.8)	1 (4.5)
Total bilirubin > 2.5 × ULN	0	3 (2.7)	0

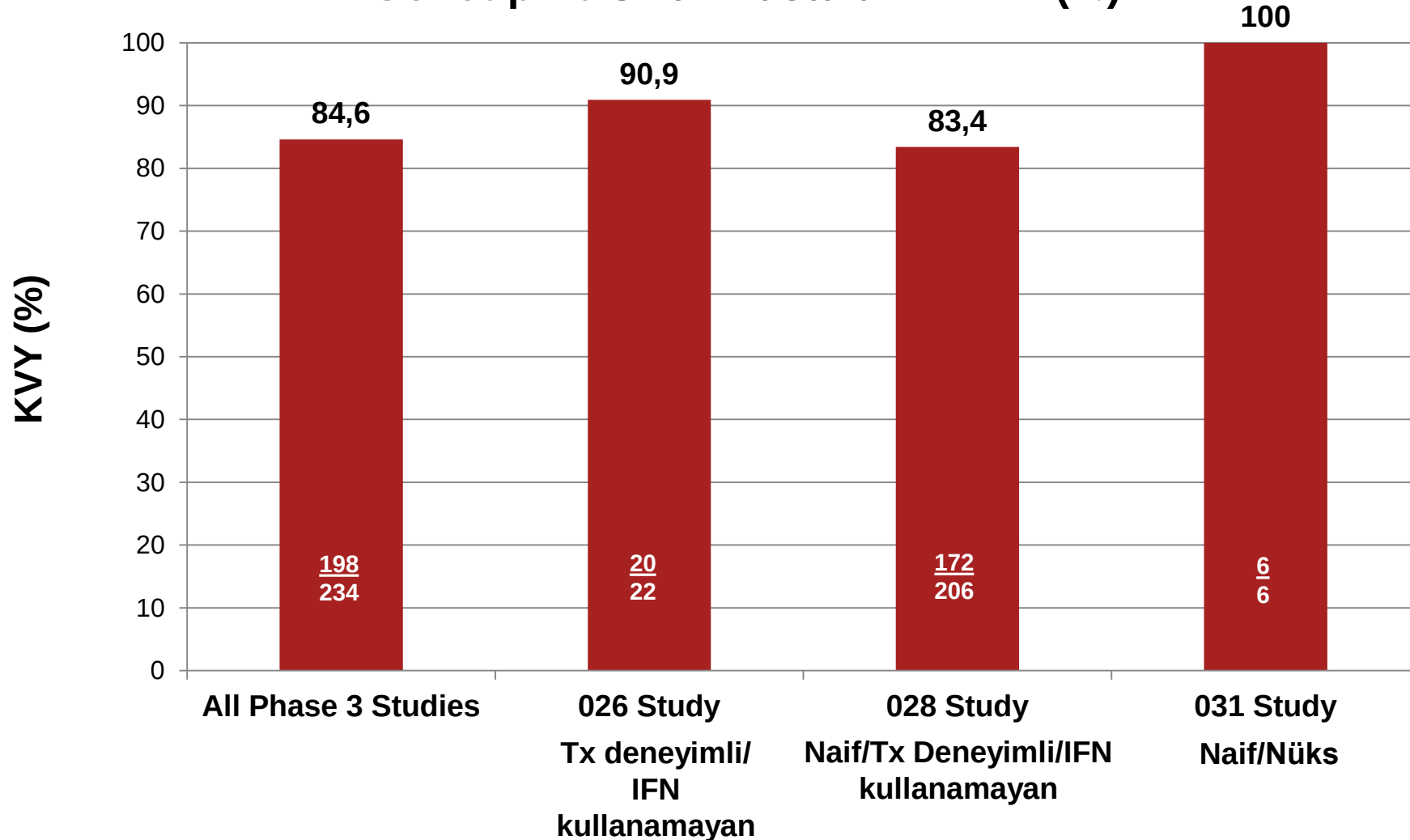
DCV-ASV Faz 3 (Tüm) -Sonuçlar

Genotip 1b Hastalar – KVV (%)



DCV-ASV Faz 3 (Tüm) – Sirotik Hastalar

Genotip 1b Siroz Hastaları – KVV (%)



1. Kumada et al. *Hepatology* June 2014. 2. Manns et al. *Lancet* published online July 28, 2014
3. Chayma et al. AASLD 2014 Poster 1937

High Sustained Virologic Response to Daclatasvir Plus Asunaprevir in Elderly and Cirrhotic Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Without Baseline NS5A Polymorphisms

NS5A-L31F/I/M/V ve/veya NS5A-Y93H polimorfizmi tedavi öncesinde yoksa SVR12 genotip 1b hastalarında çok yükseliyor

Yaş, siroz, önceki interferon tedavisinden ve başlangıç HCV RNA sayısından bağımsız olarak % 90-100'lere ulaşıyor

Japon hastalarda %18, Japon olmayanlarda %12-13 oranında dirençle ilgili polimorfizm (RAPs) saptanmış;

SVR elde edilemeyenlerde %93 RAPs, SVR elde edilenlerde %39 RAPs

RAPs SVR oranını 54,9 oranında azaltıyor

McPhee F. et al. *Adv Ther* 2015

DCV-ASV Faz II ve Faz III Klinik Çalışmaları

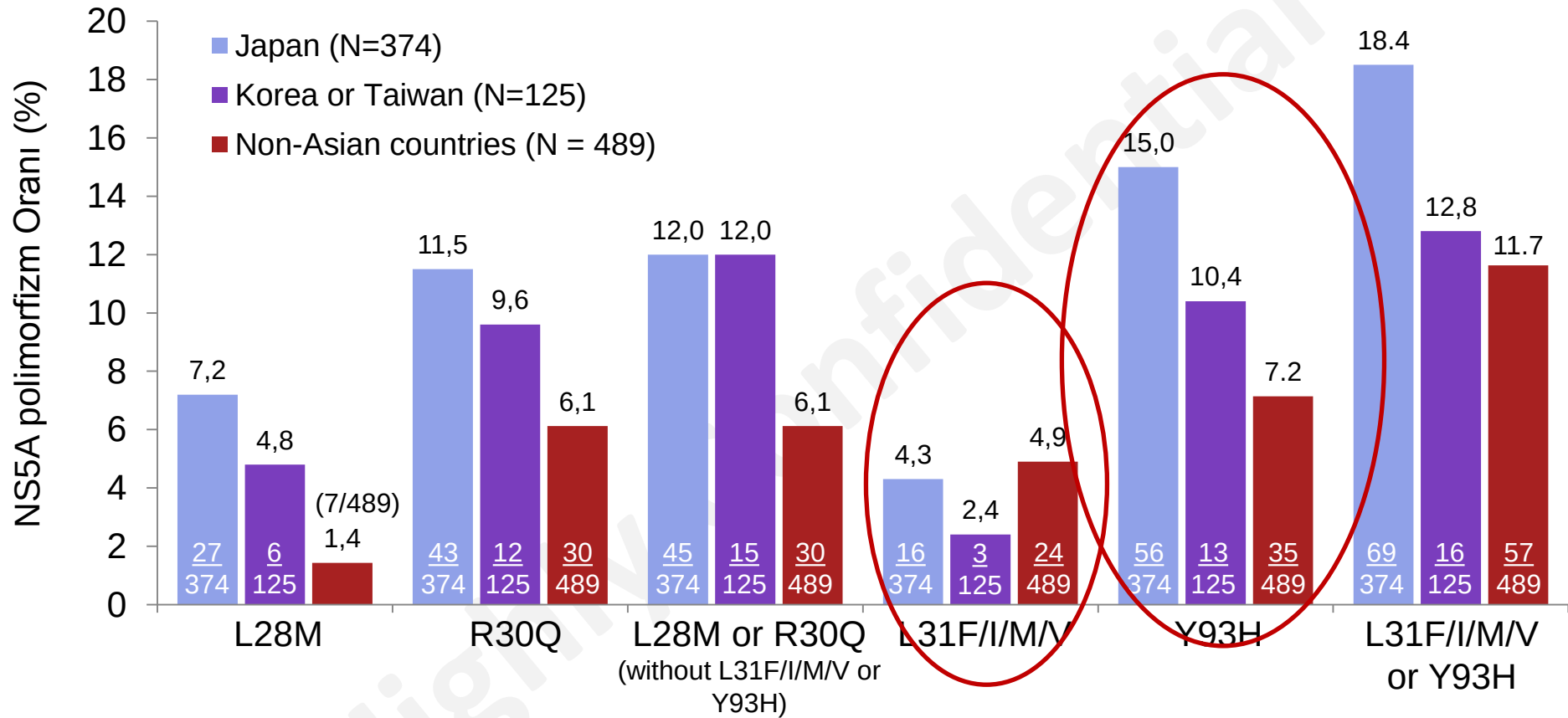
Çalışma	ClinicalTrials.gov ID	Faz	Hasta Grubu	Başlangıç RAP Analiz Hasta Sayısı	KVY ₁₂ Analiz Hasta Sayısı
AI447-011	NCT01012895	2	Yanıtsız	17	17
AI447-017 ^a	NCT01051414	2	Yanıtsız ve IFN/RBV tolere edemeyen veya uygun olmayan	32	32
AI447-026^a	NCT01497834	3	Yanıtsız ve IFN/RBV tolere edemeyen veya uygun olmayan	214	211
AI447-028	NCT01581203	3	Naif, Yanıtsız ve IFN/RBV tolere edemeyen veya uygun olmayan	598	592
AI447-031^a	NCT01718145	3	Naif ve IFN-relaps	127	127

- Başlangıç RAP için **988** hasta örneği incelenmiştir.
- KVY₁₂ analizi için **979** hasta örneği incelenmiştir.

BL, baseline; IFN, interferon; RBV, ribavirin

^aJapan-only studies

Bazal Polimorfizm (RAP) Prevalansı – GT 1b

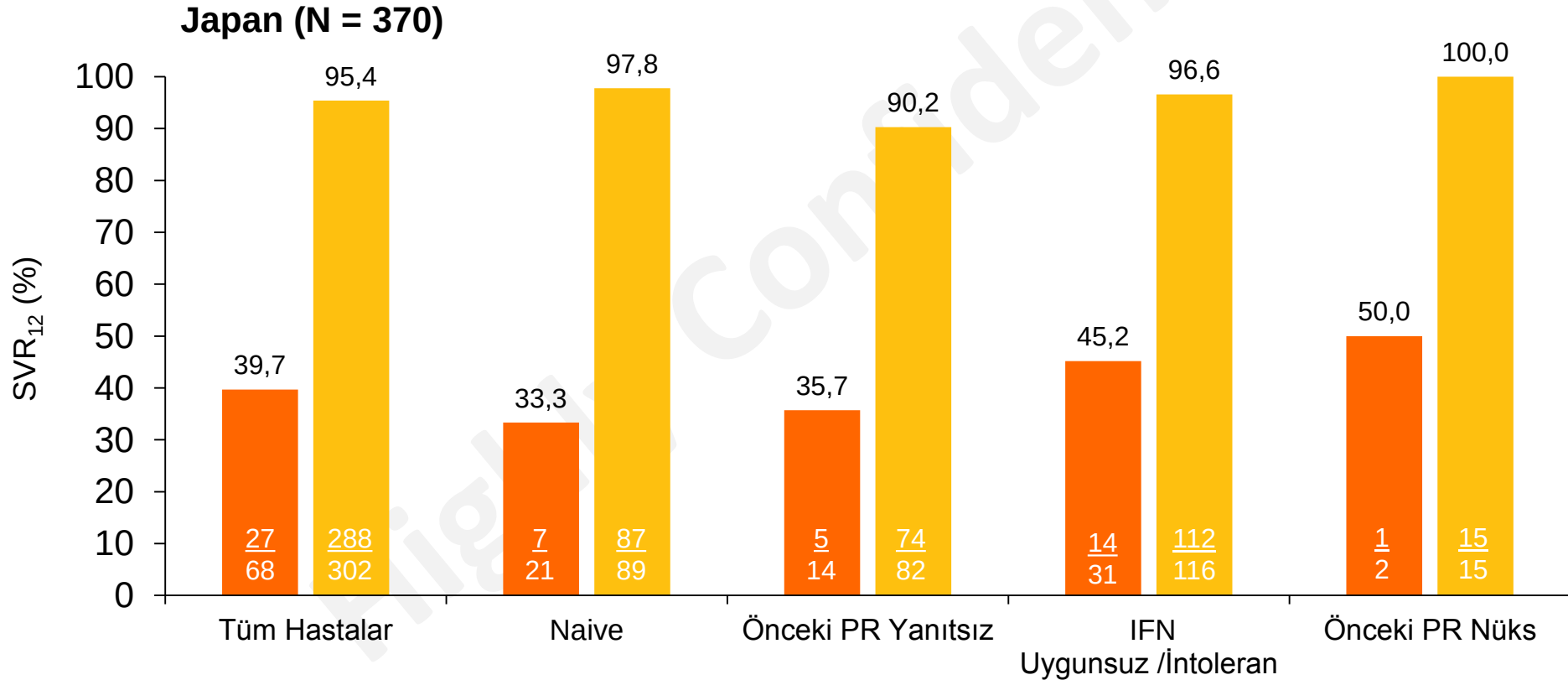


- Japon hastalarda başlangıç Y93H ve /veya L31F/I/M/V RAP'i diğer Asya ve Asya dışı hastalardan daha yüksek bulunmuştur.

Japon Hastalarda Tedavi ve Başlangıç RAP 'de KVV₁₂

Başlangıç Sekans Verisi Olan GT-1b hastalar

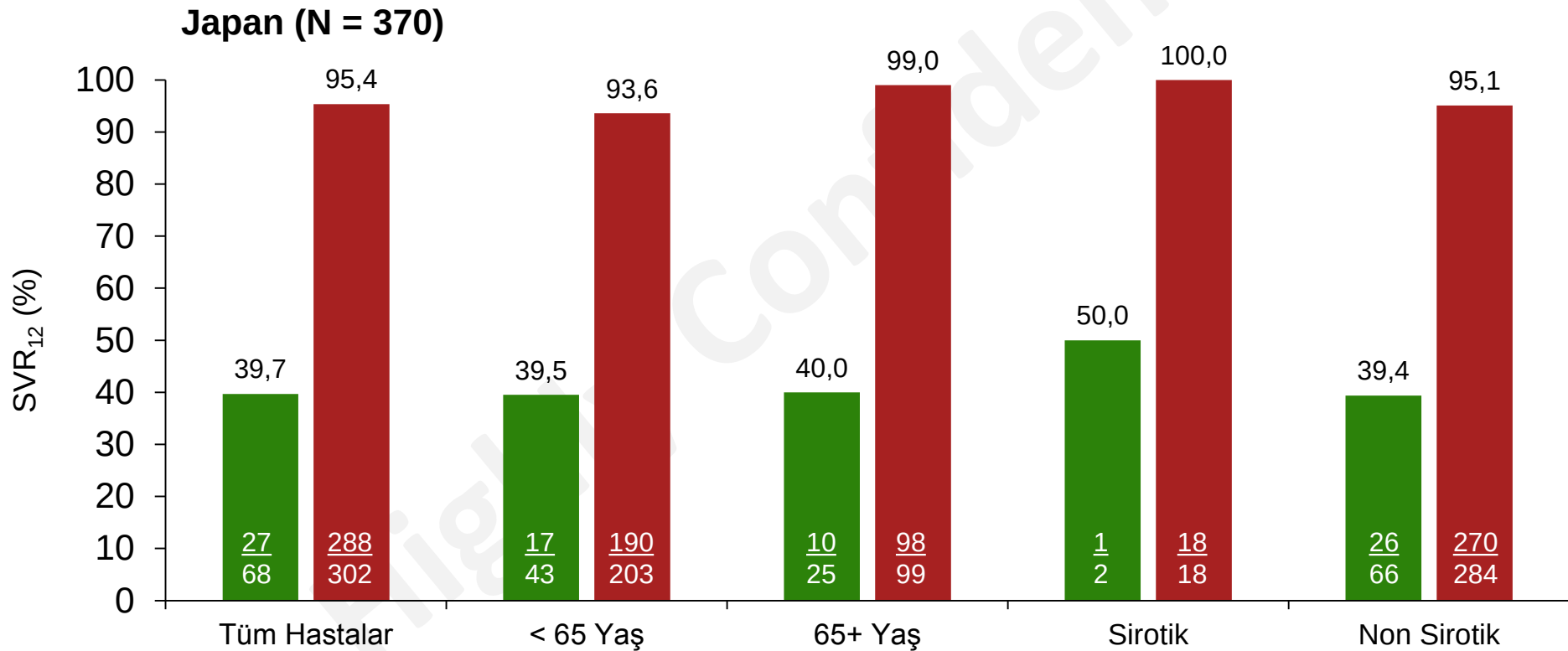
■ L31F/I/M/V ve/veya Y93H Var ■ L31F/I/M/V veya Y93H Yok



Yaş, Siroz ve Başlangıç RAP Durumunda KVV₁₂

Başlangıç Sekans Verisi Olan GT-1b hastalar

■ L31F/I/M/V ve/veya Y93H Var ■ L31F/I/M/V veya Y93H Yok



Sonuç

- 988 HCV GT-1b ile infekte hastaya ait başlangıç NS5A polimorfizmi ile 24 haftalık DCV + ASV tedavisinin etkisi araştırılmış
- Başlangıç NS5A polimorfizmi L31F/I/M/V ve/veya Y93H **en sık** görülen değişiklikler olup yaklaşık vakaların $\approx$ %15'inde tespit edilmiş
- Başlangıç NS5A polimorfizmi taşımayan; önceki tedavi deneyimi, yaş, siroz varlığı gibi özelliklere sahip hasta alt gruplarında %100'e varan KVY oranları gözlenmiş

Güvenlik Profili

DCV + ASV Faz 3 Tedavi Sırasında Görülen AO'lar

n (%)	IFN-için uygun olmayan/tolere edemeyen (n=135)	Cevapsız (n=87)	Toplam (N=222)
CAO (tedavi sırasında)	9 (6.7)	4 (4.6)	13 (5.9)
Sık görülen AO'lar (hastaların >10%)			
Nazofarenjit	40 (29.6)	27 (31.0)	67 (30.2)
ALT artışı	24 (17.8)	11 (12.6)	35 (15.8)
AST artışı	18 (13.3)	10 (11.5)	28 (12.6)
Başağrısı	18 (13.3)	17 (19.5)	35 (15.8)
Diyare	12 (8.9)	10 (11.5)	22 (9.9)
Pireksi	12 (8.9)	15 (17.2)	27 (12.2)
Grad 3-4 laboratuvar anomalileri (>3%)			
ALT	12 (8.9)	4 (4.6)	16 (7.2)
AST	10 (7.4)	2 (2.3)	12 (5.4)
Hemoglobin	6 (4.4)	1 (1.1)	7 (3.2)

DCV + ASV Faz 3 Hasta Eğilimi

n (%)	IFN-tolere edemeyen/uygun olmayan (n=135)	Yanıtsız (n=87)	Toplam N=222)
Tedavisi Tamamlanan	121 (89.6)	73 (83.9)	194 (87.4)
Tedavisi Sonlanan	14 (10.4)	14 (16.1)	28 (12.6)
Etkisizlik	4 (3.0)	11 (12.6) ^a	15 (6.8)
AO	9 (6.7)	2 (2.3)	11 (5.0)
Hasta Talebi	1 (0.7)	1 (1.1)	2 (0.9)

- Ölüm vakası bildirilmemiştir. Tedavi devamsızlık oranı düşüktür.
- ASV genellikle iyi tolere edilir¹⁻⁵
- Nadir (n=3, 1.7%) tedavi devamsızlığıyla beraber hastaların %9'unda ALT yükselmeleri görülmüştür; ASV tedavisi kesildikten sonra ALT yükselmeleri hızla normale dönmüştür¹
- DCV genellikle iyi tolere edilir¹⁻⁶

Post-Marketing Güvenlik Veri Analizi

Daklinza and Sunvepra*: 9000 Hasta Verisi- 2015

N	Toplam	Ciddi	Ciddi Olmayan
Vaka Sayısı	170	33	153
AO Sayısı	291	48	243

Early Post-marketing Phase Vigilance
September 2014 to March 2015

HCV tedavisinde sona gelindi

- Tüm DAA seçenekleri benzer KVY ve güvenlik verisine sahip.
- Başlangıç NS5A RAP dışlandığında DCV + ASV tedavisi ile Genotip 1b ;
 - Naif Hastalarda: % 97.8
 - Önceki PR Yanıtsız: %90.2
 - Önceki PR Nüks: %100
 - IFN uygun olmayan/kullanamayan: %96.6
 - Kompanse Sirotik: %100
 - Non sirotik : %95.1
- Yaş, cinsiyet, ırk, IL28B genotipi ve önceki PR tedavi deneyimi sonucu etkilememiştir
- DCV + ASV güvenli ve tolere edilebilir bulunmuştur. AO dan dolayı hastaların sadece %2'si tedaviyi sonlandırmıştır

Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir $\pm$ Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1-Infected Treatment-Naive Patients

- Daklatasvir+Asunaprevir kombinasyonu ilk olarak Japonya'da ve diğer genotip 1 b hastalarının çok olduğu Kore ve Tayvan'da onaylanmıştır
- Avrupa'da Daklatasvir+Sofosbuvir kombinasyonu olarak kullanılabilmektedir

Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir ± Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1-Infected Treatment-Naive Patients

Hastaların tedavi cevapları, n(%)	DCV+ASV+ BCV-75mg (n = 80)	DCV+ASV+ BCV-150mg (n = 86)	DCV+ASV+ BCV-75mg+RBV (n = 21)
Tedavinin 4.haftası	80 (100)	82 (95.3)	21 (100)
Tedavinin 12.haftası	75 (93.8)	78 (90.7)	17 (81.0)
SVR 12.hafta	71 (88.8)	77 (89.5)	18 (85.7)
Viral “Breakthrough”	2 (2.5)	3 (3.5)	1 (4.8)
Relaps	4 (5.0)	2 (2.3)	0

Toplam 187 naif (%10 sirotik hastaların da dahil olduğu) HCV hastasının dahil olduğu çalışmada günde iki kez beclabuvir dozundan ve ribavirin eklenip eklenmemesinden bağımsız genotip 1 hastalarda 12 hafta kullanılabılır olarak görülmektedir

Everson GT, et al. *Liver Int.* 2015

Drug-Induced Immunoallergic Hepatitis During Combination Therapy With Daclatasvir and Asunaprevir

Yohei Fujii, Yoshihito Uchida, and Satoshi Mochid

Hastada 15.günde ateş, döküntü, idrar renginde koyulaşma sarılık gelişmiş; ALT normal, HCV RNA 50 IU/mL'e düşmüş saptanırken

- Eozinofili ile ALT ve CRP yükselmeye başlamış
- 29.günde ateş, yüzde ödem ve lenfadenopati görülmüş
- 36. günde biyopsi yapılmış: ***a focal lobular necrosis accompanied by inflammatory infiltrates of eosinophils, lymphocytes, and plasma cells in the hepatic lobules and portal areas***
- Prednisolon başlanınca düzelmiş
- Bizim hastada yan etki gözlenmedi
- **Kalıcı viral yanıt elde edildi**

Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies

K. Deterding, C. Honer zu Siederdissen, K. Port, P. Solbach, L. Sollik, J. Kirschner, C. Mix, J. Cornberg, D. Worzala, H. Mix, M. P. Manns, M. Cornberg, H. Wedemeyer

- **80 ileri evre HCV ile ilişkili karaciğer sirozu** (34'ü Child B/C; 42'sinde trombositler 90000>
- **İnterferonsuz tedavi**
 - sofosbuvir/ribavirin (n = 56),
 - sofosbuvir/simeprevir +/- ribavirin (n = 15)
 - sofosbuvir/daklatasvir +/- ribavirin (n = 9)
- HCV genotip 1 (n = 50); HCV genotip 2 (n = 4); genotip 3 (n = 24); genotip 4 (n = 2)
- Hastaların çoğunda karaciğer fonksiyon parametrelerinde albumin, bilirubin, kolinesteraz ve protrombin zamanı da dahil genotipden bağımsız olarak düzelme görülmüş
- MELD skorları tedavi sonrası 12 haftaya kadar % 44'ünde iyileşme olarak ama %15'inde kötüleşme olarak saptanmış
- SVR %63 hastada elde edilmiş
- **Karaciğer nakil ihtiyacında belirgin azalma**

Genetic region: NS3

Predicted subgenotype:	1b (similarity of DNA to closest reference = 86.74%)	
Codons covered in NS3 region:	42 - 167	
Mutations in NS3 region:	Q73H, M74L, Y75F, N77T, D79Y, V83A, G84R, P86Q, M94L, V114I, S122N, I132V, V150A, A164P, K165N, A166G, V167G	
Warnings NS3 region:	Sequence contains insertions.	
Reference used:	D90208	
Drugs	Scored mutations	Resistance analysis
Asunaprevir	None	susceptible
Boceprevir	None	susceptible
Grazoprevir	None	susceptible
Paritaprevir	None	susceptible
Simeprevir	122N	substitution on scored position
Telaprevir	None	susceptible