

Sofosbuvirli Kombinasyon Deneyimi

Prof. Dr. Neşe Saltoğlu
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

OLGU 1

- ◆ Ş.S., 72 yaşında, erkek hasta, emekli memur, Mersin
- ◆ Başvuru tarihi: 16. 07. 2014
- ◆ Yakınmalar: Halsizlik, yorgunluk

Öykü:

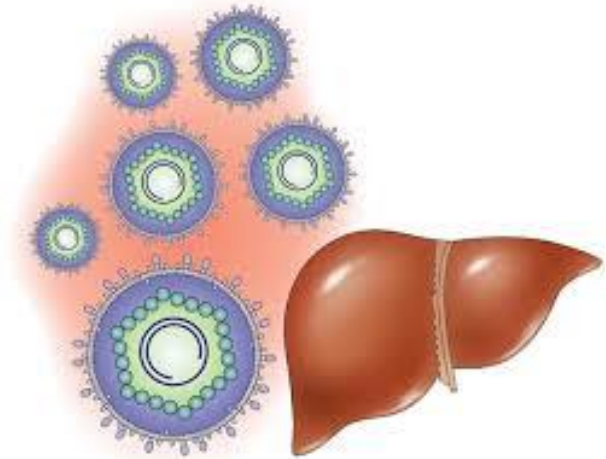
- ◆ 1999 yılında aynı şikayetler nedeniyle başvurduğu hastanede tetkikleri yapılmış ve anti-HCV ile HCV RNA'sı pozitif olan hastaya karaciğer biyopsisi önerilmiş
 - Hasta biyopsiyi kabul etmemiş
 - **2001** yılında HCV RNA'sı yüksek düzeyde (?) pozitif olan hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve **kronik karaciğer hastalığı (?)** tanısı konulmuş

OLGU 1

Öykü:

Hastaya PegINF+Ribavirin tedavisi önerilmiş.

- ◆ Önerilen tedavileri - **süre uzunluğu nedeniyle** - kabul etmeyen hasta hepatit tedavisinde yeni ilaçların çıktığını duyduğu için başvurmuş



Özgeçmiş ve soygeçmiş:

- ◆ 1990 ve 1999 yıllarında iki kez **mesane operasyonu**
(prekanseröz lezyon)
- ◆ Bu nedenle **intravezikal BCG uygulaması**
 - (sayı?)
- ◆ 1999 yılında **kolesistektomi**

♦ Aralık 2013 tarihinde başvurusunda:

- ALT 45 İÜ/l,
- AST 44 İÜ/l,
- HCV RNA: 17.200 İÜ/ml

OLGU 1

Sistemik muayenesi:

- ◆ Zayıf görünümde, boy: 172 cm, vücut ağırlığı: 78 kg, S2 sert,
- ◆ Sağ hipokondriumda insizyon skarı, diğer muayene bulguları doğal
- ◆ Laboratuvar bulguları:
- ◆ Hb: 15.6 g/dl, BK: 8.300/mm³, **trombosit: 200.000/mm³**,
- ◆ Sedimentasyon hızı: 14 mm/saat, kantitatif CRP: 0.5 mg/dl (sınırlar 0-10 mg/dl),
- ◆ PTZ: **12.8** sn (sınırlar 9.4-12.5 sn), INR: **1.2** (sınırlar 0.9-1.1)

OLGU 1

Laboratuvar bulguları:

- ♦ ALT: **53 İÜ/l** (sınırlar 0-40 mg/dl),
- ♦ AST: **50 İÜ/l** (sınırlar 0-43 mg/dl),
- ♦ GGT: 28 İÜ/l,
- ♦ Total bilirubin: 0.89 mg/dl, direkt bilirubin: < 0.22 mg/dl,
- ♦ Albumin: 4.2 mg/dl, globulin: 3.3 mg/dl,
- ♦ Alfa feto-protein: 3.2 ng/ml
- ♦ BUN: 19 mg/dl, kreatinin: 0.7 mg/dl,

-
- ◆ Anti-HAV ve anti-HCV pozitif
 - ◆ HBsAg ve AntiHBs (-)
 - ◆ **HCV RNA: 251.633 İÜ/ml,**
 - ◆ **Genotip: 1b,**
 - ◆ **İL28B: CT**
 - ◆ Batın USG ve üst endoskopi normal
 - ◆ Otoantikörler negatif,
 - ◆ Tiroid fonksiyon testleri normal

OLGU 1

Hastaya karaciğer biyopsi planlandı.

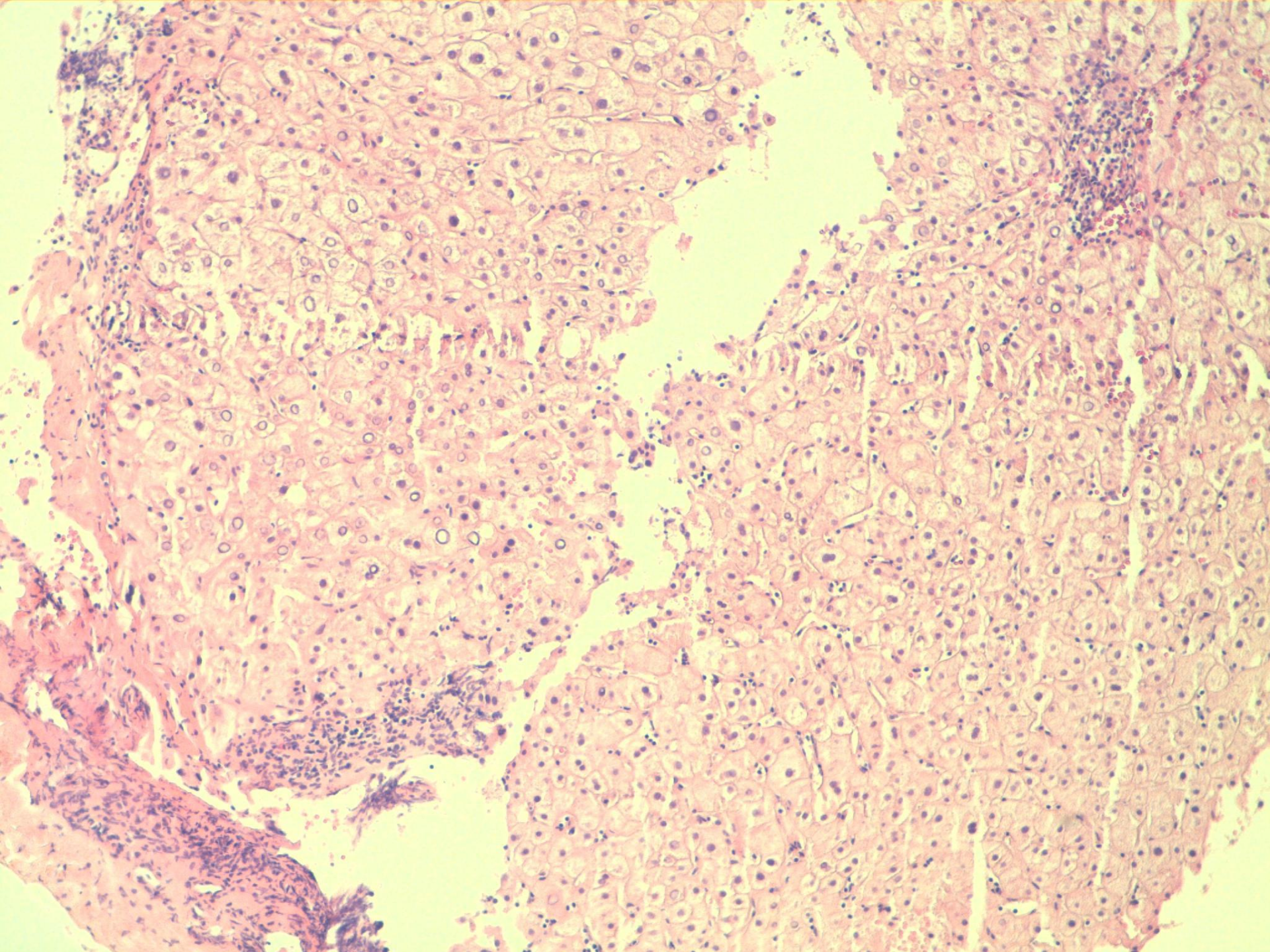
- ▶ Histopatolojik tanı: Kronik hepatit

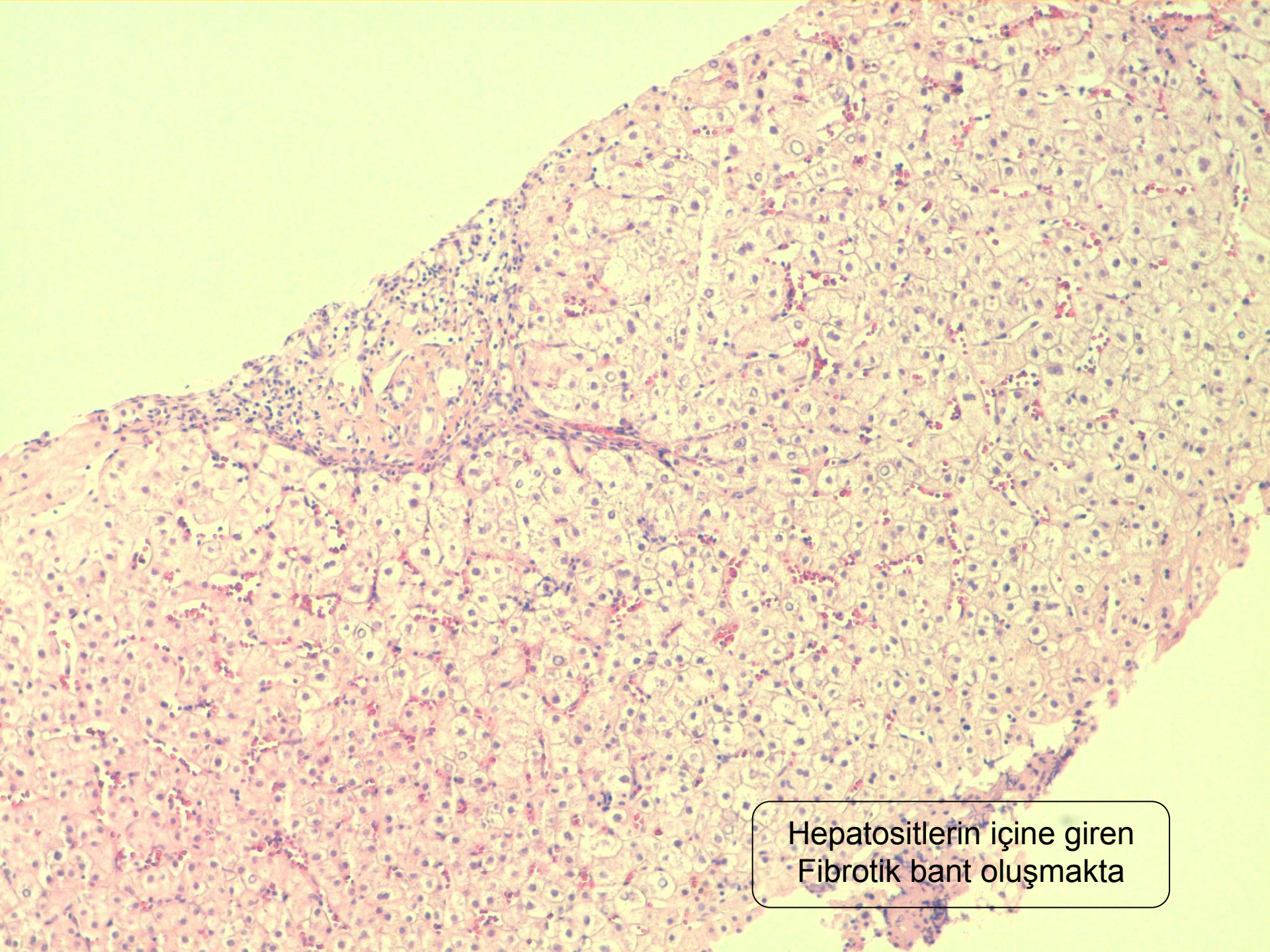
Modifiye Knodell skorlaması:

Piece meal nekroz: 2	}	7/18
Geniş nekroz: 0		
Fokal nekroz: 2		
Portal iltihap: 3		

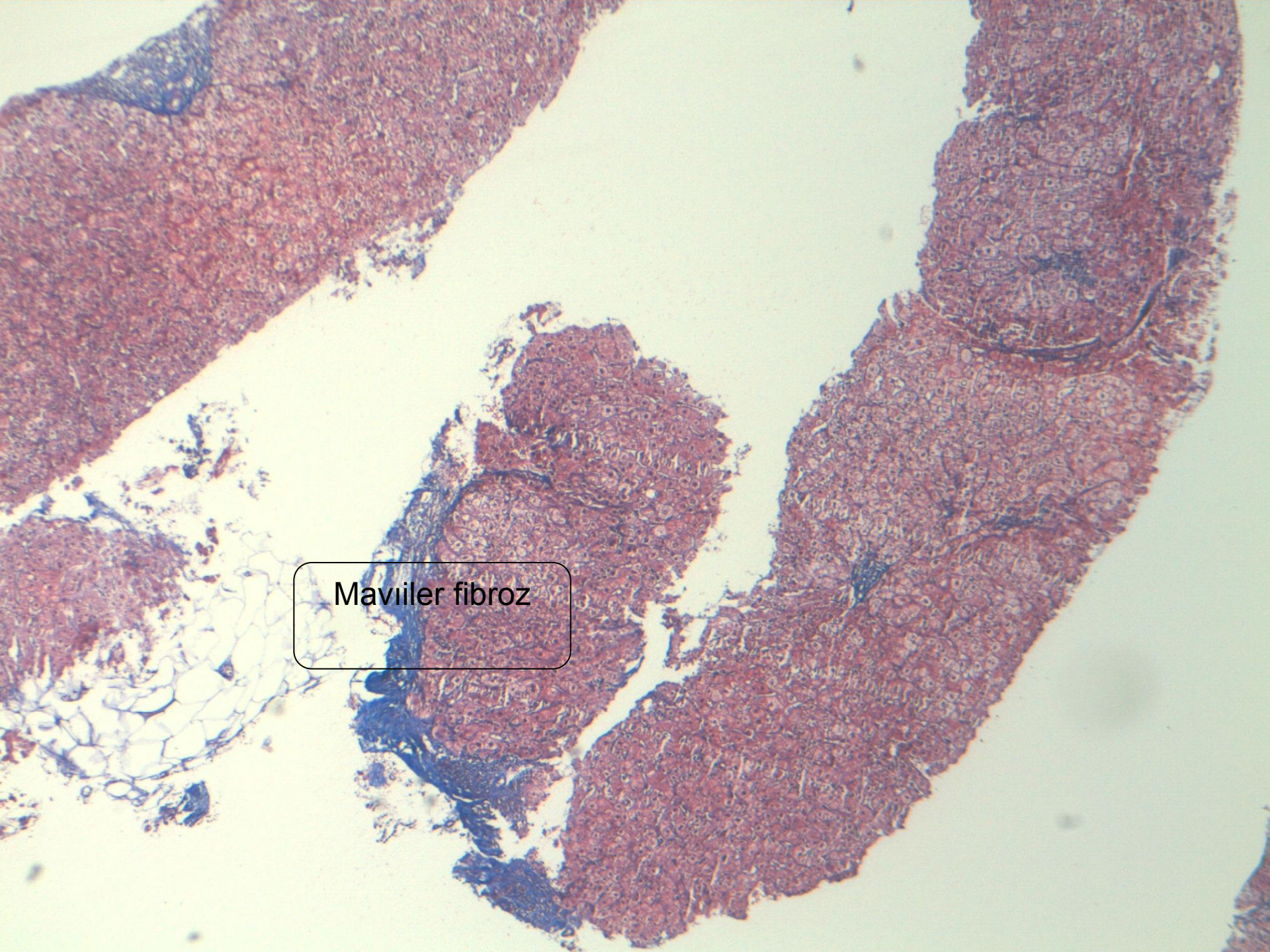
Fibroz: 4/6

Fibro Test skoru: 0.79



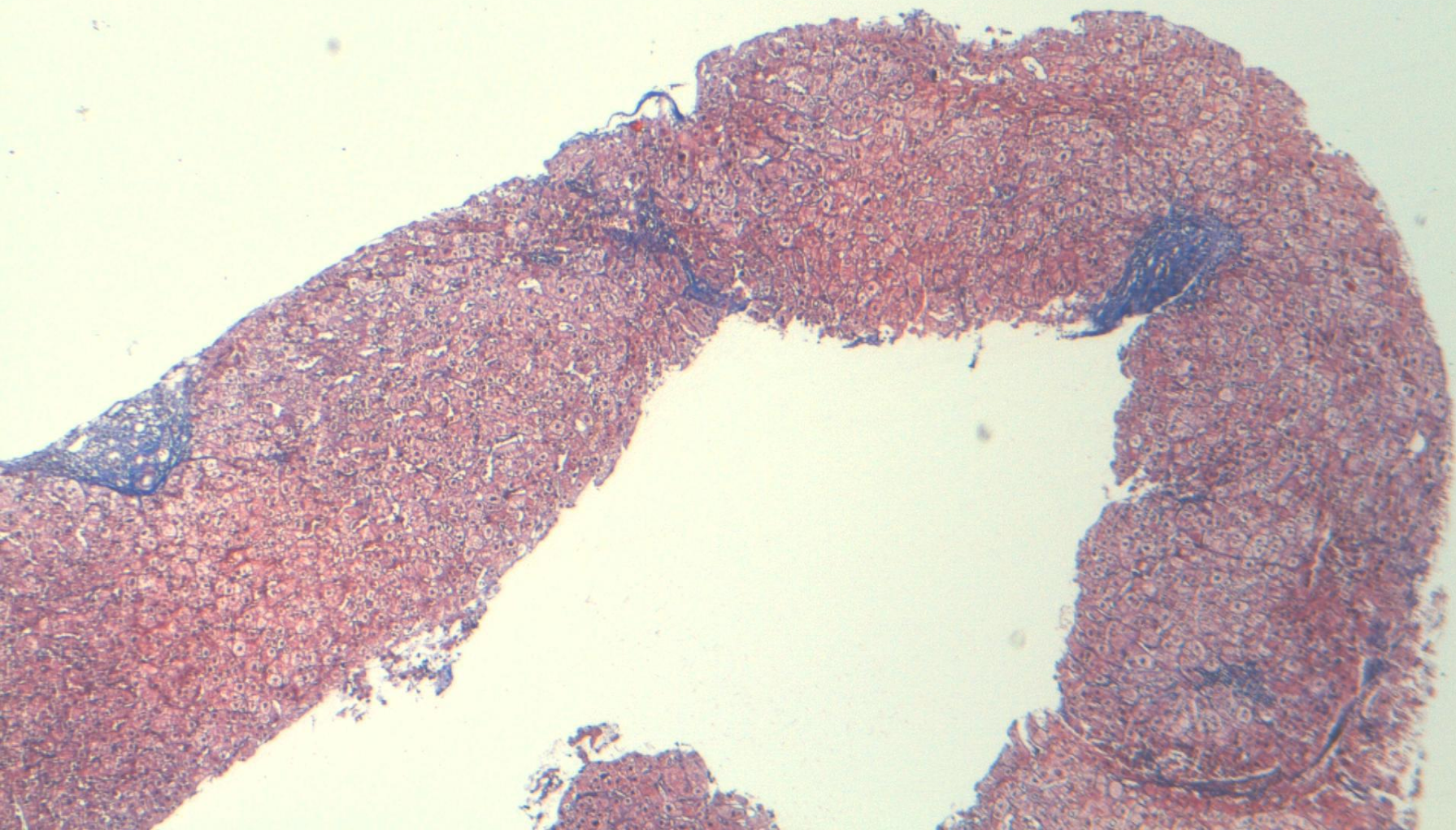


Hepatositlerin içine giren
Fibrotik bant oluşmakta



This histological image shows a section of testis tissue. The seminiferous tubules are visible as elongated, curved structures containing developing sperm cells. The interstitial space between the tubules is densely packed with cells and connective tissue. A label 'Maviiler fibroz' is present in the lower-left quadrant, pointing to a specific area of the interstitial tissue.

Maviiler fibroz



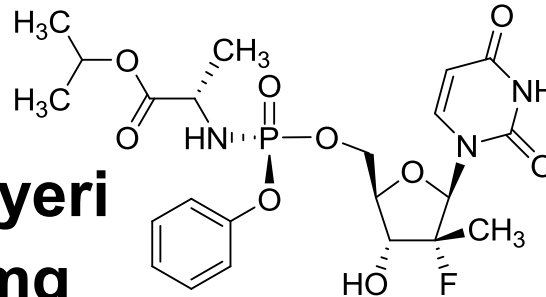
OLGU 1

Klinik seyir:

- ◆ Hastaya **SOF 400 mg/gün + PEG-İFN alfa 2b 1.5 µg/kg/hafta + RBV 1000 mg/gün** kombinasyon tedavisi başlandı
- ◆ (Bir faz III çalışma nedeniyle)

Sofosbuvir

- Potent pangenotip antiviral aktivite
- Yüksek direnç bariyeri
- Günde bir kez 400mg kullanım
-



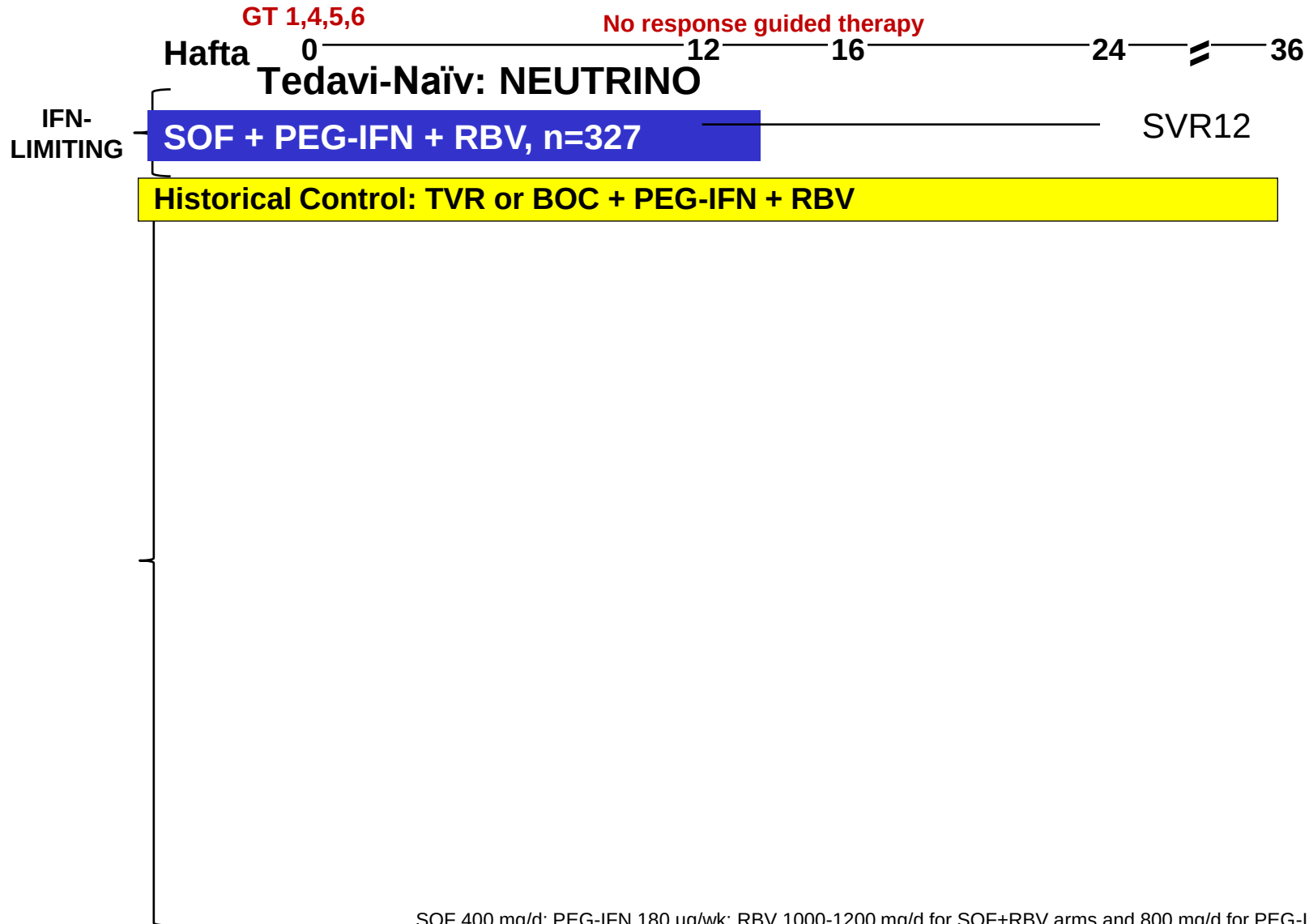
SOF
nukleotid
polimerase
inhibitör

SOVALDI®▼
(sofosbuvir 400mg tablets)
NS5B polimeraz inhibitörü

Sofosbuvir Faz 3 Çalışmaları

Study	Population	Total Patients	Number (%) with Cirrhosis	Lower Limit of Platelets
NEUTRINO	GT 1, 4, 5, 6 Önceden tedavi almayan	327	54 (17)	$\geq 90,000/\text{mm}^3$
VALENCE	GT 2, 3 Treatment-Naïve & Treatment-Experienced	323	37 (11)	$\geq 50,000/\text{mm}^3$
FISSION	GT 2, 3 Treatment Naïve	499	100 (20)	$\geq 75,000/\text{mm}^3$
POSITRON	GT 2, 3 IFN Unable	278	44 (16)	No Lower Limit
FUSION	GT 2, 3 Treatment-Experienced	201	68 (34)	$\geq 50,000/\text{mm}^3$
PHOTON-1	GT 1, 2, 3 Treatment-Naïve GT 1, 2, 3 and Treatment-Experienced GT 2, 3 with HIV/HCV co-infection	192	12 (6)	No Lower Limit
Total		1,820	265 (15%)	

Sofosbuvir Faz 3 Çalışma dizaynı





Klinik ve lab. takip	Başlangıç	2. hafta	4.hafta
Hb (g/dl)	15.6	14.1	13.6
Nötrofil (/mm ³)	5.800	4.200	2700
Trombosit (/mm ³)	200.000	234.000	229.000
ALT (Ü/l)	53	28	31
AST (Ü/l)	50	23	30
GGT (Ü/l)	28	23	73
T. bilirubin (mg/dl)	0.89	1.12	0.71
D. bilirubin (mg/dl)	<0.22	0.51	0.28
PTZ (sn)	12.8	13.1	13.3
INR	1.2	1.2	1.2
HCV-RNA (İÜ/ml)	251.663	Negatif*	Negatif

* 1. haftadan itibaren

Klinik ve lab. takip	Başlangıç	2. hafta	4.hafta	6.hafta
Hb (g/dl)	15.6	14.1	13.6	12.4
Nötrofil (/mm ³)	5.800	4.200	2.700	3.300
Trombosit (/mm ³)	200.000	234.000	229.000	206.000
ALT (Ü/l)	53	28	31	35
AST (Ü/l)	50	23	30	29
GGT (Ü/l)	28	23	73	18
T. bilirubin (mg/dl)	0.89	1.12	0.71	1.02
Direkt bil. (mg/dl)	<0.22	0.51	0.28	0.47
PTZ (sn)	12.8	13.1	13.3	12.4
INR	1.2	1.2	1.2	1.1
HCV-RNA (İÜ/ml)	251.663	Negatif	Negatif	Negatif

Klinik ve lab. takip	Başlangıç	2. hafta	4.hafta	6.hafta	8. hafta
Hb (g/dl)	15.6	14.1	13.6	12.4	10.9
Nötrofil (/mm ³)	5.800	4.200	2700	3.300	3000
Trombosit (/mm ³)	200.000	234.000	229.000	206.000	194.000
ALT (Ü/l)	53	28	31	35	27
AST (Ü/l)	50	23	30	29	23
GGT (Ü/l)	28	23	73	18	16
T. bilirubin (mg/dl)	0.89	1.12	0.71	1.02	0.69
Direkt bil. (mg/dl)	<0.22	0.51	0.28	0.47	0.43
PTZ (sn)	12.8	13.1	13.3	12.4	12.3
INR	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1
HCV-RNA (İÜ/ml)	251.663	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif

Klinik ve lab. takip	Başlangıç	2. hafta	4.hafta	6.hafta	8. hafta	10. hafta
Hb (g/dl)	15.6	14.1	13.6	12.4	10.9	11.1
Nötrofil (/mm ³)	5.800	4.200	2700	3.300	3000	1800
Trombosit (/mm ³)	200.000	234.000	229.000	206.000	194.000	180.000
ALT (Ü/l)	53	28	31	35	27	28
AST (Ü/l)	50	23	30	29	23	21
GGT (Ü/l)	28	23	73	18	16	16
T. bilirubin (mg/dl)	0.89	1.12	0.71	1.02	0.69	0.95
Direkt bil. (mg/dl)	<0.22	0.51	0.28	0.47	0.43	0.49
PTZ (sn)	12.8	13.1	13.3	12.4	12.3	12
INR	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.1
HCV-RNA (İÜ/ml)	251.663	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif

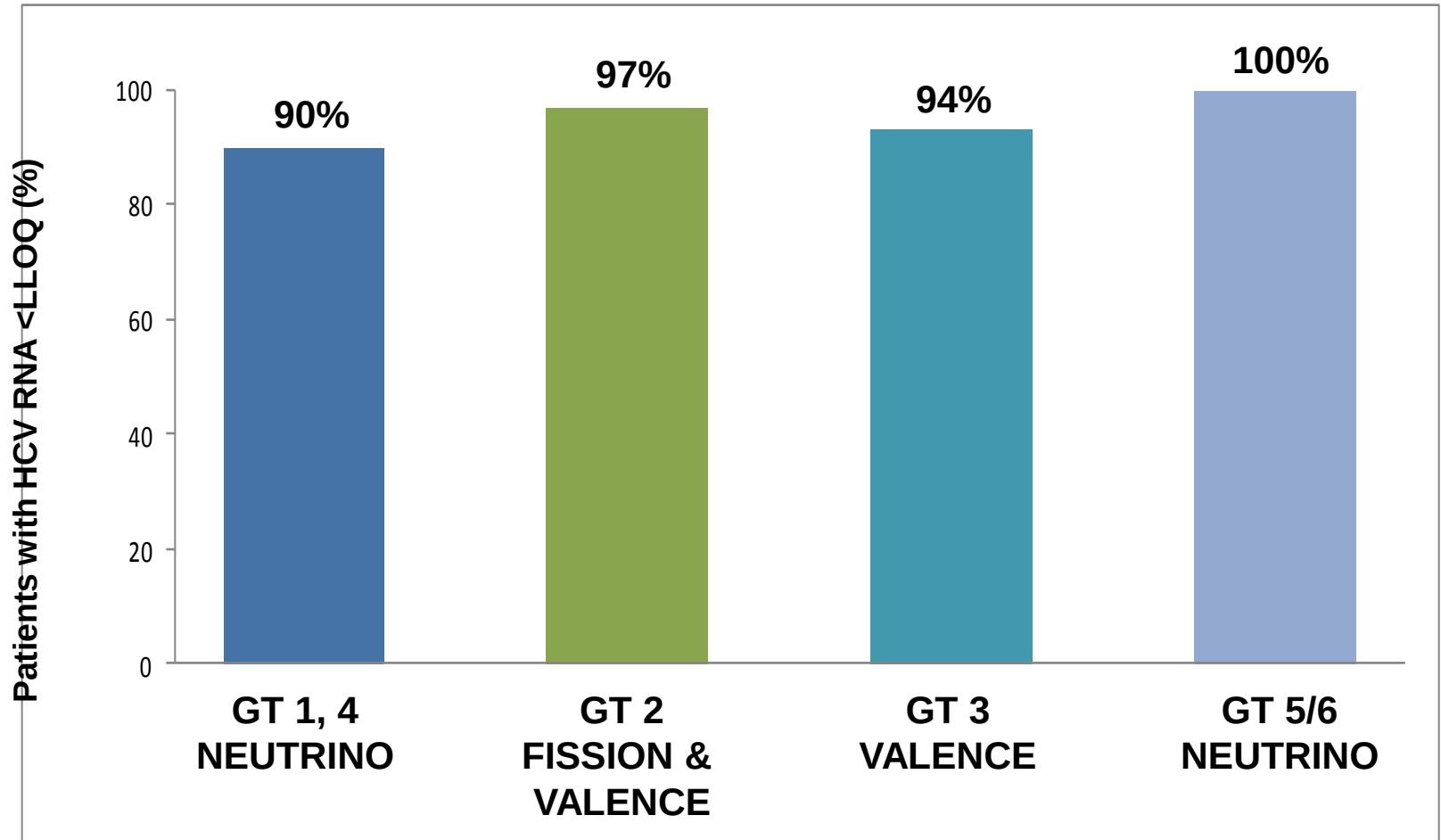
Klinik ve lab. takip	Başlangıç	2. hafta	4.hafta	6.hafta	8. hafta	10. hafta	12. Hafta (TSY)
Hb (g/dl)	15.6	14.1	13.6	12.4	10.9	11.1	11.8
Nötrofil (/mm ³)	5.800	4.200	2700	3.300	3000	1800	1680
Trombosit (/mm ³)	200.000	234.000	229.000	206.000	194.000	180.000	175.000
ALT (Ü/l)	53	28	31	35	27	28	35
AST (Ü/l)	50	23	30	29	23	21	30
GGT (Ü/l)	28	23	73	18	16	16	20
T. bilirubin (mg/dl)	0.89	1.12	0.71	1.02	0.69	0.95	0.69
Direkt bil. (mg/dl)	<0.22	0.51	0.28	0.47	0.43	0.49	0.36
PTZ (sn)	12.8	13.1	13.3	12.4	12.3	12	12
INR	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1
HCV-RNA (iÜ/ml)	251.663	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif

[illegible]

[illegible]

[illegible]

$\geq 90\%$ KVY 12. hafta tedavi Naiv GT 1, 2, 3, 4, 5, SOF bazlı tedavi



Farklı gruplarda klinik çalışma sonuçları

	WAVE 2			WAVE 1			
	All-oral, IFN-free LDV/SOF ± RBV			All-oral, IFN-free SOF + RBV		IFN-based SOF + RBV + PEG-IFN	
	8 weeks	12 weeks	24 weeks	12 weeks	24 weeks	12 hafta	24 weeks
Genotype 1							
Genotype 2							
Genotype 3							
Genotype 4							
Genotype 5 & 6							
Specific Populations							
Compensated Cirrhosis							
Decompensated Cirrhosis							
Liver Transplant							
Bleeding Disorders							



REAL
WORLD
DATA



KEY: **Dark green**: data available supporting recommended treatment regimen; **Light green**: data available; **Grey**: no data available.

Direnç analizi

Study*	SOF + PEG-IFN + RBV
NEUTRINO (n=31)	0%
FISSION (n=75)	
POSITRON (n=46)	
FUSION (n=75)	
VALENCE (n=41)	
PHOTON-1 (n=38)	

*n= number of subjects with virological failure

- ◆ In Phase 3 trials, no patient had the NS5B substitution S282T detectable at baseline
 - Evaluated 304 virological relapsers; 4 virological breakthroughs due to non-adherence
 - S282T was not detected by deep sequencing in any patient analysed
 - Phenotypic analyses demonstrated no new mutations and no reduction in susceptibility to SOF or RBV
- ◆ In Phase 2 trials, only 2 patients were identified to have developed the S282T substitution at relapse
 - One patient on SOF mono-therapy in ELECTRON, retreated with SOF+RBV x 12 weeks and achieved SVR12
 - One patient on LDV/SOF in LONESTAR, retreated with LDV/SOF+RBV x 24 weeks and achieved SVR12

Grad 2 advers etki

Gordon S, et al. EASL 2014. Poster #1171.

Hastalar,%						GT 1, 4-6
				IFN-based		
	Plasebo 12 wk n=71			PEG-IFN+ 800mg RBV* 24 wk n=243	SOF + PEG-IFN+ WB RBV* 12 wk n=327	
Yorgunluk	6			18	13	
Anemi	0			6	14	
Baş ağrısı	3			7	9	
Uykusuzluk	1			9	6	
Nötropeni	0			10	12	
Bulantı	1			5	6	
Depresyon	0			7	2	
İrritabilite	0			6	4	
Kaşınma	0			3	2	
Grip benzeri hastalık	0			5	3	
Thrombositopeni	1			8	2	

İstenmeyen etkiler

Hastalar , %	GT 1, 4–6			
			IFN-based	
	Plasebo 12 wk n=71		PEG-IFN+ 800mg RBV* 24 hf n=243	SOF + PEG-IFN+ WB RBV* 12 hf n=327
Herhangi AE	78		96	95
Grade ≥3 AE	1			15
Tedavi kesilmesini gerektiren AE	4		11	2
Şiddetli AE	3			1

*RBV dose was 1000–1200 mg/day with SOF-containing regimens and 800 mg/day with PEG-IFN+RBV regimen

Klinik ve lab. takip	2. hft	4. hft	6. hft	8. hft	10. hft	12.hft
Yan etkiler	Kons. semp. deri kuruluđu	Halsizlik, deride kuruluk	Halsizlik, deride kuruluk, hafif kaşıntı	Halsizlikte artma (Hb: 10.9 gr/dl), deride kuruluk, hafif kaşıntı	Halsizlik	Halsizlik
Yapılan uygulamalar	Parasetamol tablet, nemlendirici	Nemlendirici	Nemlendirici, antihistaminik	RBV dozu 600 mg'ye düşürüldü	RBV 600 mg verildi	RBV 600 mg verildi

Advers etkiden dolayı tedavi sonlanması

SOF Phase 3 Çalışma analizi

Çalışma adı	SOF + PEG-IFN + RBV
NEUTRINO (n=327)	1.5%
FISSION (n=256)	
POSITRON (n=207)	
FUSION (n=201)	
VALENCE (n=334)	
PHOTON-1 (n=182)	

-
- ◆ SOF direnç bariyeri yüksek
 - ◆ HCV NS5B S282T mutasyonu in vitro duyarlılığı azaltmakta
 - ◆ RBV+PegINF lu ya da INF suz tedavi uygulanan 2600 hastada direnç gelişmemiş

Sofosbuvir içeren rejimleri değerlendirme

- SOF- temelli rejimler iyi tolere edildi.
- İstenmeyen etki profili RBV veya PEG-IFN + RBV tedavisine benzer
- Virolojik breakthrough tedaviye uyumsuzlukla ilişkili bulundu.
- Kombinasyon tedavi ile direnç gözlenmedi.
- **Hastamızda da tedavi sonucu başarılı bulunmuştur.**



OLGU 2

- ◆ D.E., 48 yaşında, erkek hasta, çiftçi, Niğde
- ◆ Başvuru tarihi: Aralık 2014
- ◆ Yakınmalar: Halsizlik, çabuk yorulma, bacaklarında şişme

Öykü:

- ◆ 2005 yılında sırt ağrısı, yorgunluk ve halsizlik nedeniyle Niğde'de başvurduğu hastanede tetkikleri yapılmış
- ◆ Anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif saptanan hastaya **karaciğer biyopsisi** sonucunda **siroz** tanısı konulmuş

OLGU 2

Öykü

Önceki tedavileri:

- **PEG-İFN + RBV - 48 hafta** → **Relaps (2012 yılı)**
- **PEG-İFN + RBV - 24 hafta** → **Yanıtsız (2013 yılı)**
- **PEG-İFN + RBV + BOC- 32 hafta** → **Yanıtsız (2013 yılı)**
- ♦ Halsizlik dışında başka şikayeti olmayan hasta hepatit tedavisinde yeni ilaçların çıktığını duyduğu için başvurmuş
- ♦ Özgeçmiş ve soygeçmiş:
 - Özellik yok
- ♦ Aldığı tedaviler:
 - Propranolol (dideral) ve spironolakton (aldakton) kullanıyor

OLGU 2

Sistemik muayene:

- ◆ Obez görünümde, boy: 171 cm, **vücut ağırlığı: 100 kg**,
- ◆ yüzde ve gövdede “spider” anjiomalar,
- ◆ ellerde palmar eritem
- ◆ konjuktivalar hiperemik,
- ◆ traube kapalı
- ◆ alt ekstremitelerde gode bırakan (1+) ödem

Laboratuvar bulguları:

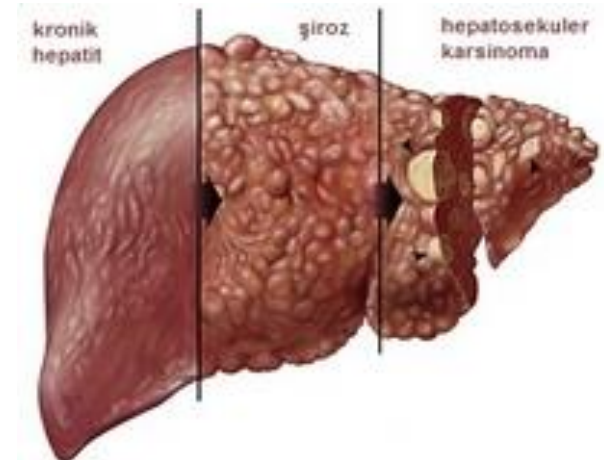
- ◆ Hb: 13.7 g/dl,
- ◆ BK: 5.540/mm³,
- ◆ trombosit: 86.000/mm³,
- ◆ sedimentasyon hızı: 46 mm/saat,
- ◆ kantitatif CRP: 12.5 mg/dl (sınırlar 0-10 mg/dl)
- ◆ ALT: **51** İÜ/l,
- ◆ AST: **207** İÜ/l,
- ◆ GGT: **110** İÜ/l,
- ◆ alfa feto-protein: 8.26 ng/ml,

OLGU 2

- ◆ total bilirubin: **3.42** mg/dl, direkt bilirubin: **1.72** mg/dl,
- ◆ albumin: **3.07** mg/dl, globulin: **4.1** mg/dl,
- ◆ PTZ: 16.5 sn, INR: **1.57**,
- ◆ BUN: 16 mg/dl, kreatinin: 0.83 mg/dl, eGFR: 133.1 ml/dk,
- ◆ Otoantikörler negatif,
- ◆ tiroid fonksiyon testleri normal
- ◆ Anti-HAV, anti-HBs ve anti-HCV pozitif
- ◆ **HCV RNA: 539.000 İÜ/ml,**
- ◆ **genotip: 1b, İL28B: CT**

OLGU 2

- ◆ Batın USG: Karaciğer boyutu 15 cm, konturları hafif düzensiz, parankimi granüler görünümde, dalak boyutu 13 cm
- ◆ Üst endoskopi: Portal hipertansif gastropati, II-III. derece özafagus varisleri
- ◆ Child-Pugh kategorisi:8, Child B: (7-9 puan)
- ◆ MELD skoru: 16
- ◆ Dekompanse siroz



OLGU 2

- ◆ Hastanın “insani amaçlı erken erişim programı” ile **SOF/LDV + RBV** tedavisine ulaşma şansı oldu!

SOVALDI®▼

(sofosbuvir 400mg film- tablet)

HARVONI®▼

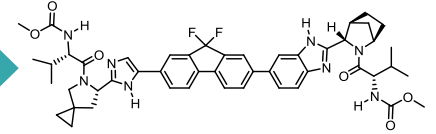
(ledipasvir 90mg/sofosbuvir 400mg
film-kaplı tablet)

Ledipasvir/Sofosbuvir: Tek tablet rejimi (STR)

◆ Ledipasvir

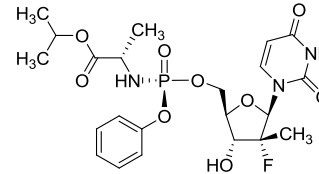
- Multipl HCV genotiplerine etkili
- NS5B RAV S282T²
- Günde 1 kez , oral, 90 mg

LDV
NS5A
inhibitor



◆ Sofosbuvir

- Potent antiviral aktivite HCV GT 1–6
- Etkili NS5A RAVs³
- Direnç nbariyeri yüksek
- Günde 1 kez, oral, 400-mg tablet



SOF - NS5B
nukleotid
poimerase
inhibitor

◆ Ledipasvir/Sofosbuvir STR

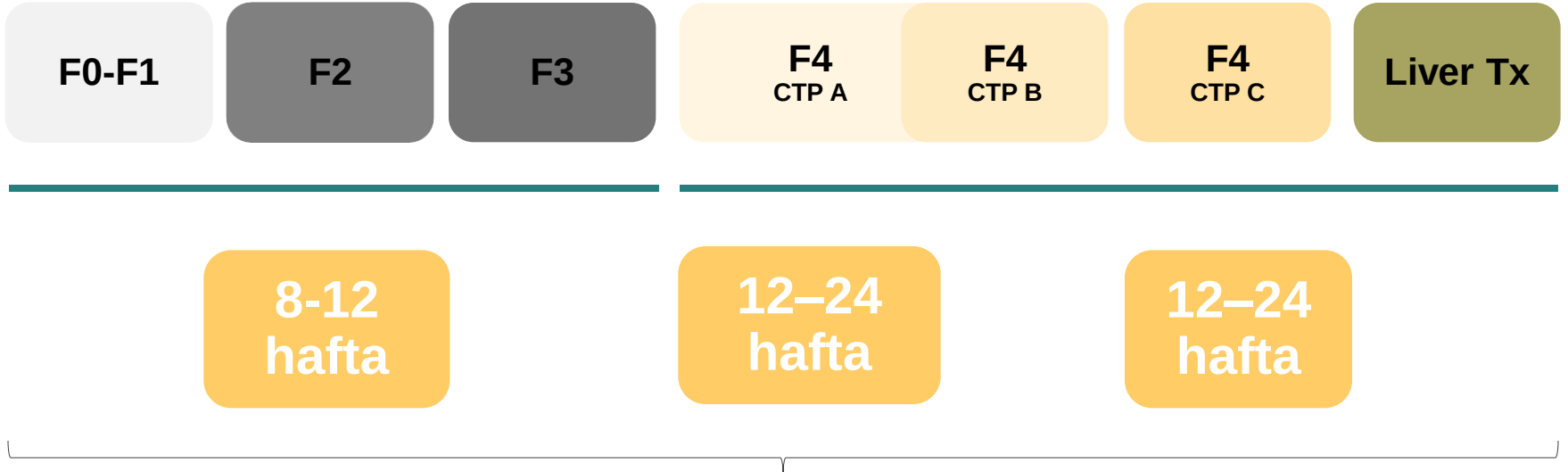
- Once-Günlük oral, fiks doz (90/400 mg)
RBV-siz kombine tablet
- ,yiyeceklerle etkileşmez

LDV
NS5A
inhibitor

SOF - NS5B
nukleotid
polimerase
inhibitor

LDV/SOF WAVE 2
Genotip 1 Hastalar

UYGUN TEDAVİ SEÇENEKLERİ



Ledipasvir / Sofosbuvir
Tek Tablet Regimi



GT 1 patients with decompensated cirrhosis or who are pre-/post-liver transplant require addition of RBV
12 weeks LDV/SOF without RBV for GT 1 decompensated and post-liver transplants
is not an approved treatment duration in the EMA SmPC

Filling gaps

Hastanın tedavileri

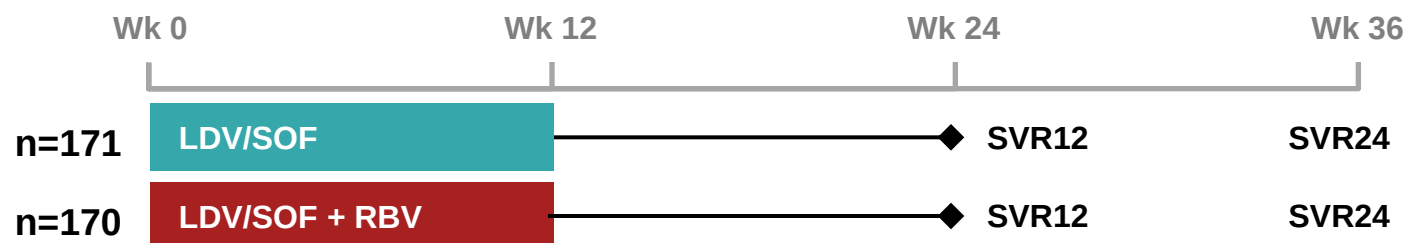
Önceki tedavileri:

- PEG-İFN + RBV - 48 hafta Relaps (2012 yılı)
- PEG-İFN + RBV - 24 hafta Yanıtsız (2013 yılı)
- PEG-İFN + RBV + BOC- 32 hafta Yanıtsız (2013 yılı)
- Tedavi öncesi değerleri:

- ♦ HCV RNA: 539.000 İÜ/ml,
- ♦ genotip: 1b, İL28B: CT
- ♦ Dekompanse Siroz

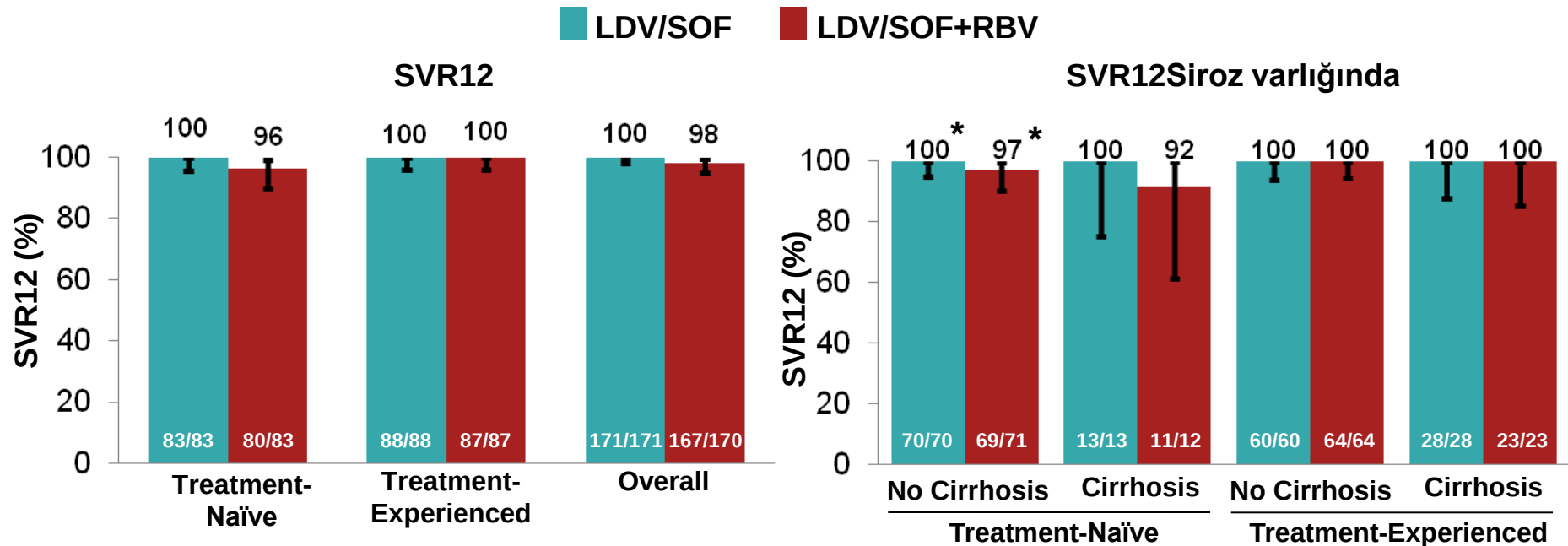
Japanese GT 1 Study (LDV/SOF±RBV x 12 weeks)

(PI + PEG-IFN + RBV ile tedavi alan, önceki başarısız) Japanese GT 1 hastalar



Demographics	Total N=341
Mean age, y (range)	59 (28–80)
Age ≥65 y, n (%)	112 (33)
Male, n (%)	142 (42)
Mean BMI, kg/m ² (range)	23 (16–36)
Mean HCV RNA, log ₁₀ IU/mL (SD)	6.6 (0.5)
Cirrhosis, n (%)	76 (22)
<i>IL28B</i> non-CC, n (%)	176 (52)
HCV GT 1b, n (%)	330 (97)

Virolojik yanıt



100% of subjects achieved SVR after LDV/SOF STR for 12 weeks (RBV provided no additional benefit)



Dekompanse siroz olgularında tedavi^φ

Tedavi Rejimi		
Genotip 1 ve 4	LDV/ SOF + RBV* 12 hafta	LDV/ SOF ** 24 hafta
Alternatif Rejim		
Genotip 1 ve 4	LDV/ SOF + RBV* 24 hafta***	
Genotip 2 ve 3	SOF + RBV 48 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!

** Anemisi veya RBV intoleransı olanlarda

*** SOF temelli tedavilerde başarısızlık yaşanan hastalarda

**** Hastanın kreatinin klerensi ve Hb düzeyi dikkate alınmalıdır

**AASLD. Hepatology 2015;
62:932-54.**

Dekompanse siroz olgularında tedavi^φ

Tedavi Rejimi		
Genotip 1, 4, 5 ve 6	LDV/ SOF 12 hafta	SOF + DCV + RBV 12 hafta
Genotip 1, 2, 3, 4, 5 ve 6	SOF + DCV + RBV 12 hafta	
Genotip 2	SOF + RBV 16-20 hafta	
Alternatif Rejim*		
Genotip 1, 4, 5 ve 6	LDV/ SOF 24 hafta	
Genotip 1, 2, 3, 4, 5 ve 6	SOF + DCV 24 hafta	

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

* RBV kullanımı kontrendike ise veya intolerans varsa

EASL. J Hepatol 2015; 63:199-236.

SOLAR-1

LDV/SOF + RBV,
12 hafta

GT 1 veya GT 4 hastalar, karaciğer
nakli sonrası, sirozu olmayan
(F0-F3)

Hastaların %96'sında KVV12

GT 1 veya GT 4 hastalar, karaciğer
nakli sonrası, sirozu olan (CTP A,
B veya C)

CTP A'da %96 KVV12 CTP
B'de %85 KVV12 CTP C'de
%60 KVV12

LDV/SOF + RBV,
24 hafta

GT 1 veya GT 4 hastalar, karaciğer
nakli sonrası, sirozu olmayan
(F0-F3)

Hastaların %98'inde KVV12

GT 1 veya GT 4 hastalar, karaciğer
nakli sonrası, sirozu olan (CTP A,
B veya C)

CTP A'da %96 KVV12 CTP
B'de %83 KVV12 CTP C'de
%67 KVV12

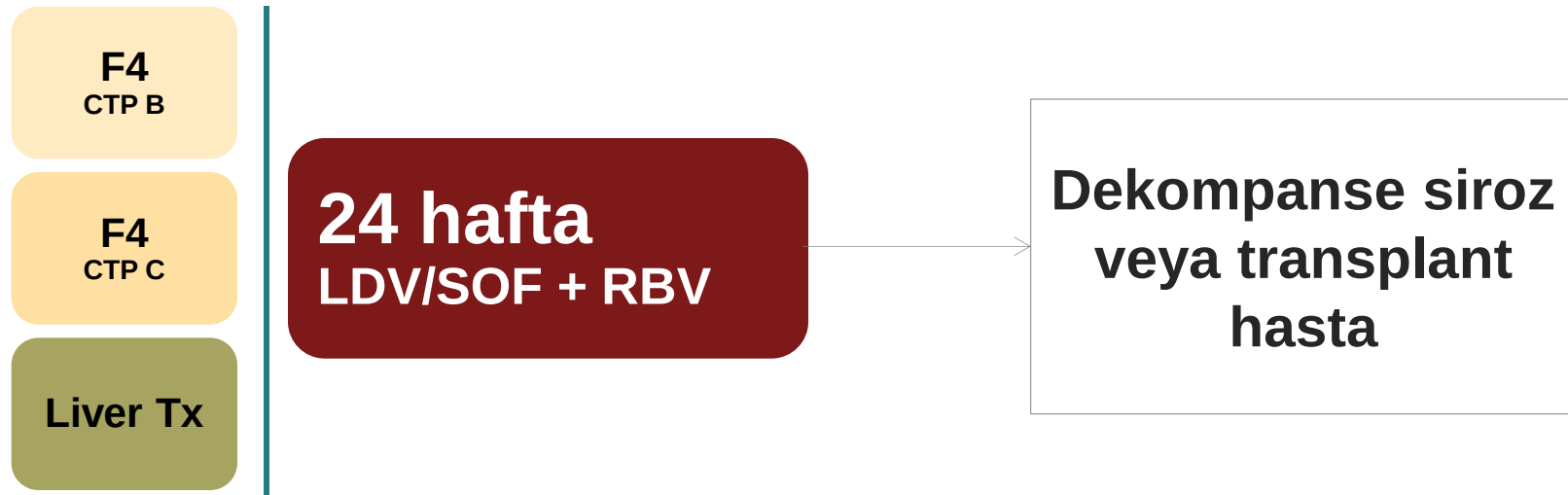
GT 1 F4 and Liver Transplant INDICATION AND DOSAGE

F4
CTP B

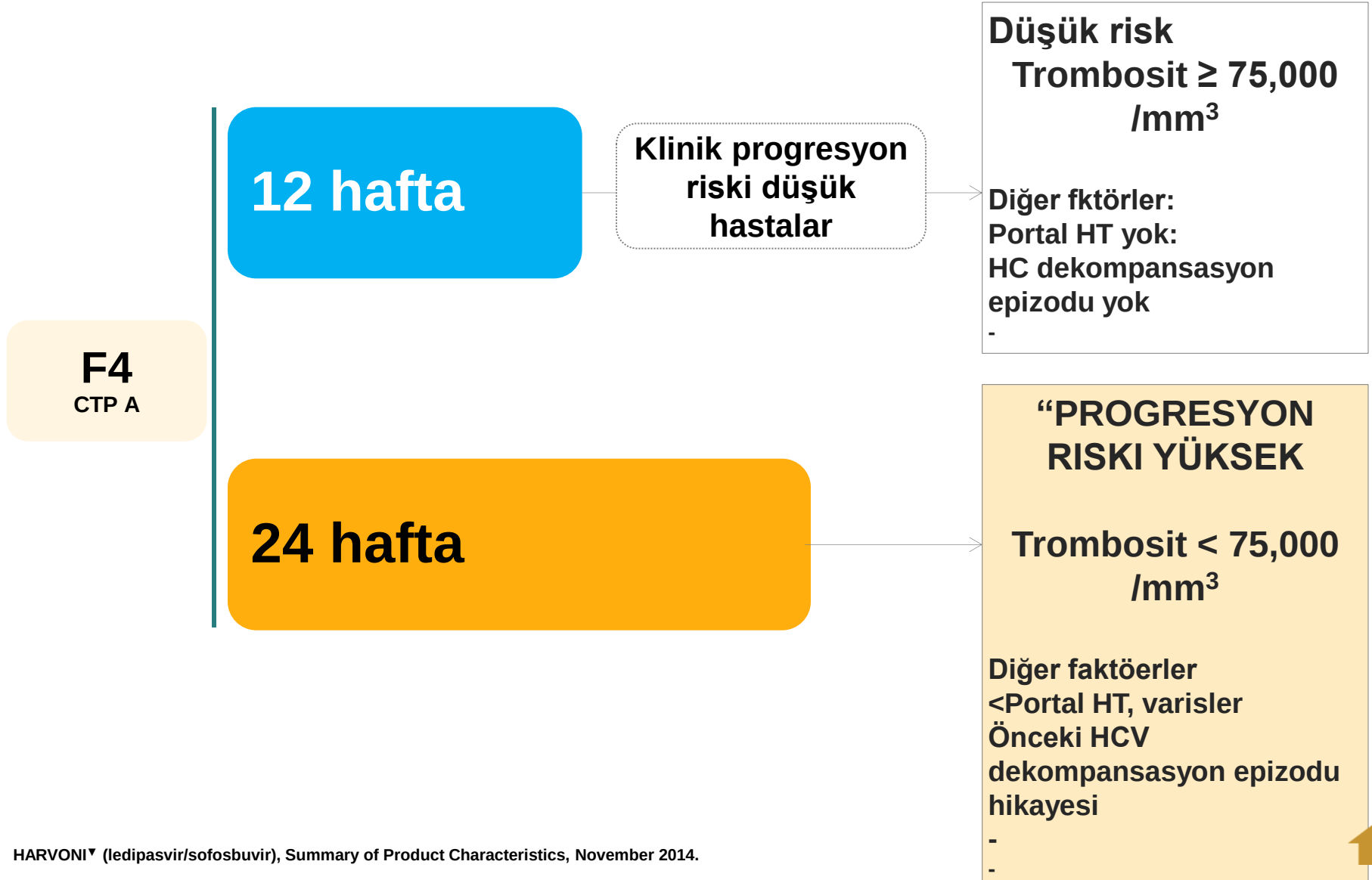
F4
CTP C

Liver
Tx

12-24
weeks

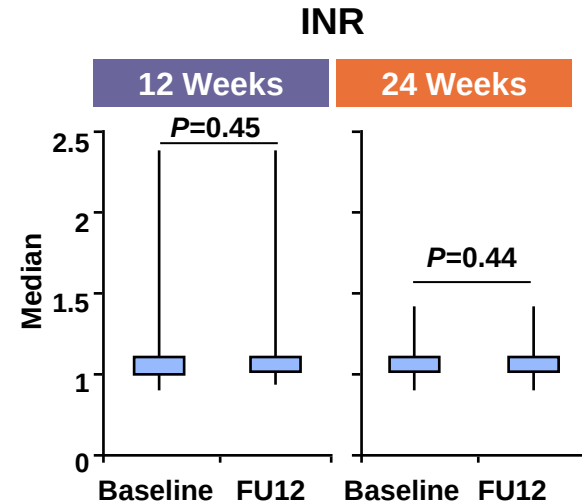
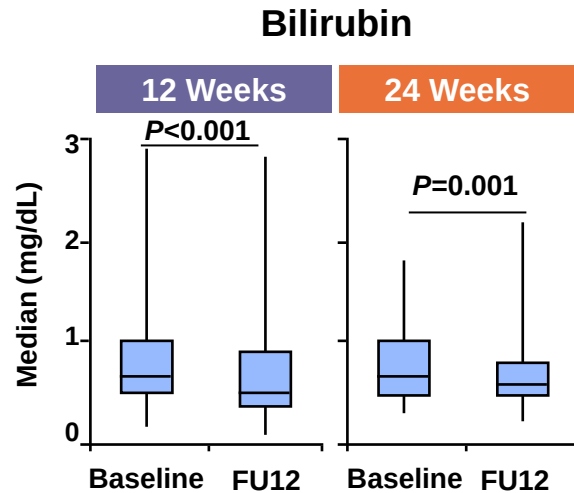
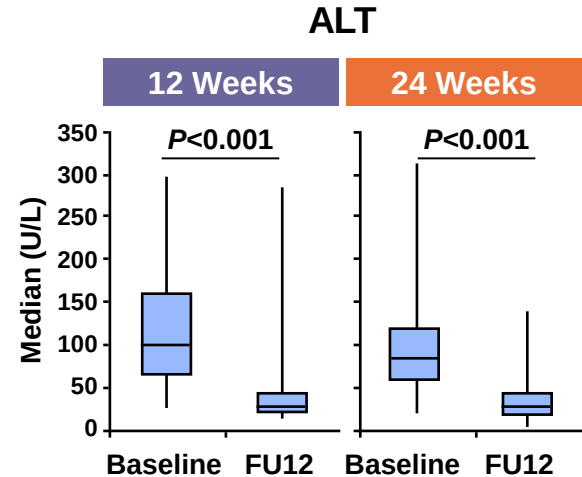
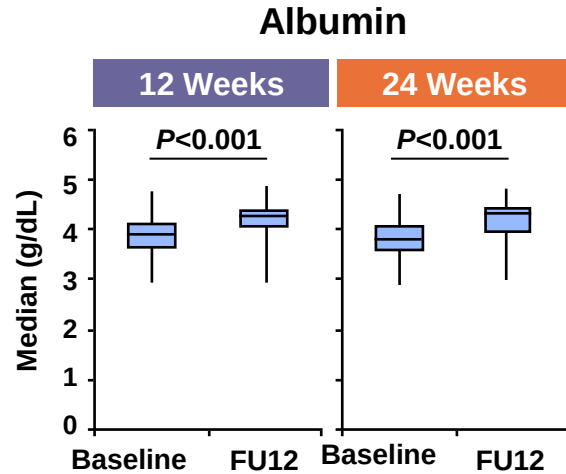


GT 1 F4 Endikasyon ve dozu



SIRIUS: PEG-IFN + RBV ve

PI + PEG-IFN + RBV ile başarısız tedavi edilen sirotik hastada yeniden tedavi



Laboratuvar parametrelerinde değişiklikler

Klinik ve lab. takip	Başlangıç	2. hafta	4.hafta	6.hafta	8. hafta
Hb (g/dl)	13.7	13.5	13.3	13.7	14.8
Nötrofil (/mm ³)	2300	2150	1950	2440	2470
Trombosit (/mm ³)	86.000	98.000	110.000	141.000	119.000
ALT (Ü/l)	51.7	29	17.2	15.8	14.8
AST (Ü/l)	207.3	85	53.6	49.7	55
GGT (Ü/l)	110.5	93.7	87.1	72.4	66.5
T. bilirubin (mg/dl)	3.42	2.96	2.17	2.40	1.65
Albumin/Globulin mg/dL	3.07/ 4.1		3.34/4.82		3/5,08
Direkt bil. (mg/dl)	1.72	1.60	1.31	1.23	1
PTZ (sn)	16.5	17.5	18.1	21.9	19
INR	1.57	1.71	1.66	1.78	1.69
HCV-RNA (İÜ/ml)	539.000	Bakılmadı	208	Bakılmadı	Negatif
Yan etkiler	Yok	Yok	Yok	Yok	yok

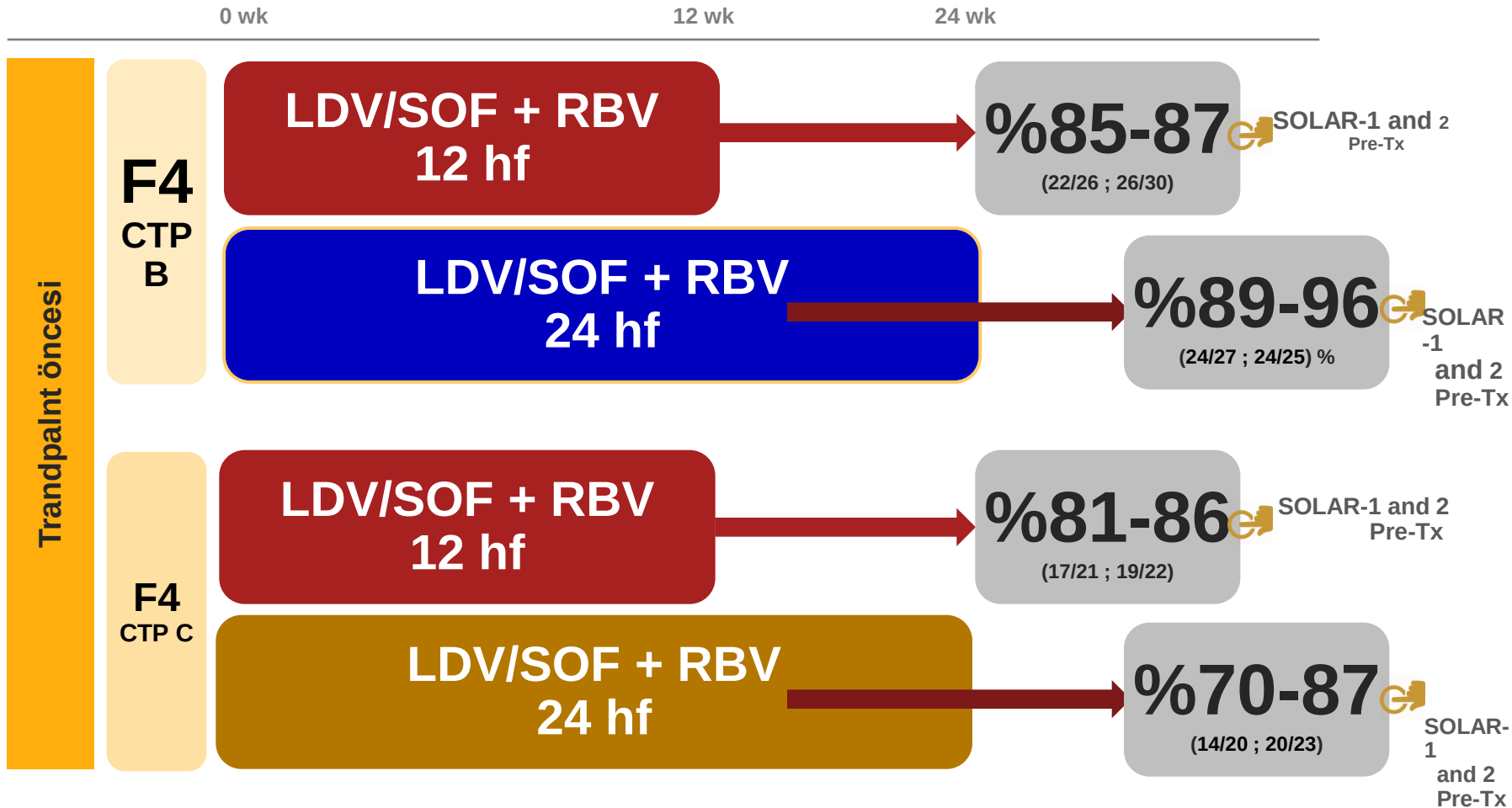
Klinik ve lab. takip	Baş.	2. hafta	4.hafta	6.hafta	8. hafta	10. hafta	12. hafta	16. hafta
Hb (g/dl)	13.7	13.5	13.3	13.7	14.8	14.6	14.8	13.4
Nötrofil (/mm ³)	2300	2150	1950	2440	2470	2380	2400	2390
Trombosit (/mm ³)	86.000	98.000	110.000	141.000	119.000	110.000	112.000	117.000
ALT (Ü/l)	51.7	29	17.2	15.8	14.8	17.7	16.1	16.5
AST (Ü/l)	207.3	85	53.6	49.7	55	52	55.7	48.8
GGT (Ü/l)	110.5	93.7	87.1	72.4	66.5	59.1	60.2	50.4
T.bilirubin (mg/dl)	3.42	2.96	2.17	2.40	1.65	1.70	1.68	2
Direkt bil. (mg/dl)	1.72	1.60	1.31	1.23	1	1.04	1.03	0.88
PTZ (sn)	16.5	17.5	18.1	21.9	19	18.6	19	18
INR	1.57	1.71	1.66	1.78	1.69	1.70	1.69	1.69
HCV-RNA (İÜ/ml)	539.000	Bakılmadı	208	Bakılmadı	Negatif	Bakılmadı	Negatif	Bakılmadı
Yan etkiler	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

-
- ◆ Hastamız 18. haftada ALT, AST enzim normal sınırdadır
 - ◆ HCV RNA negatif devam etmekte

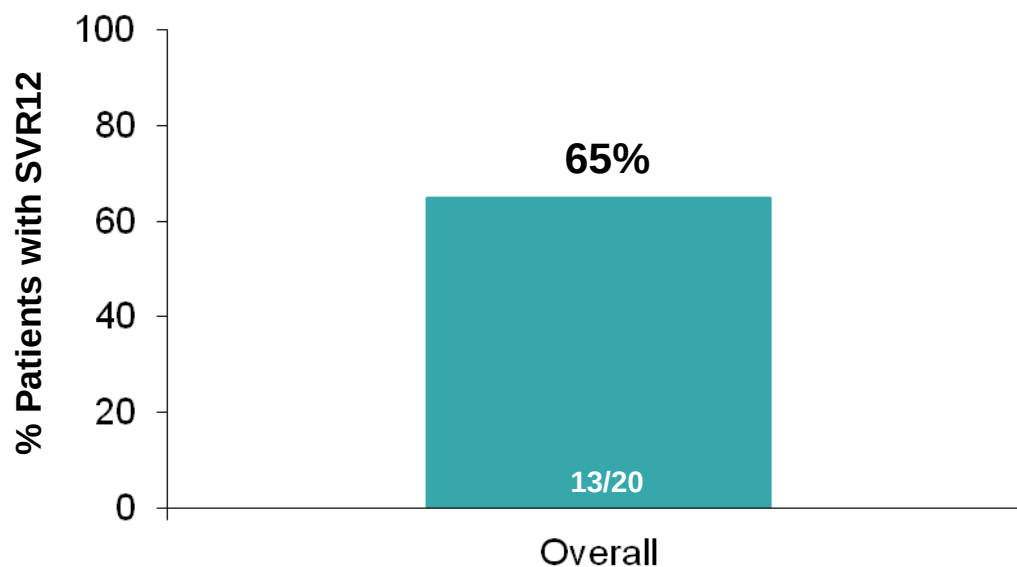
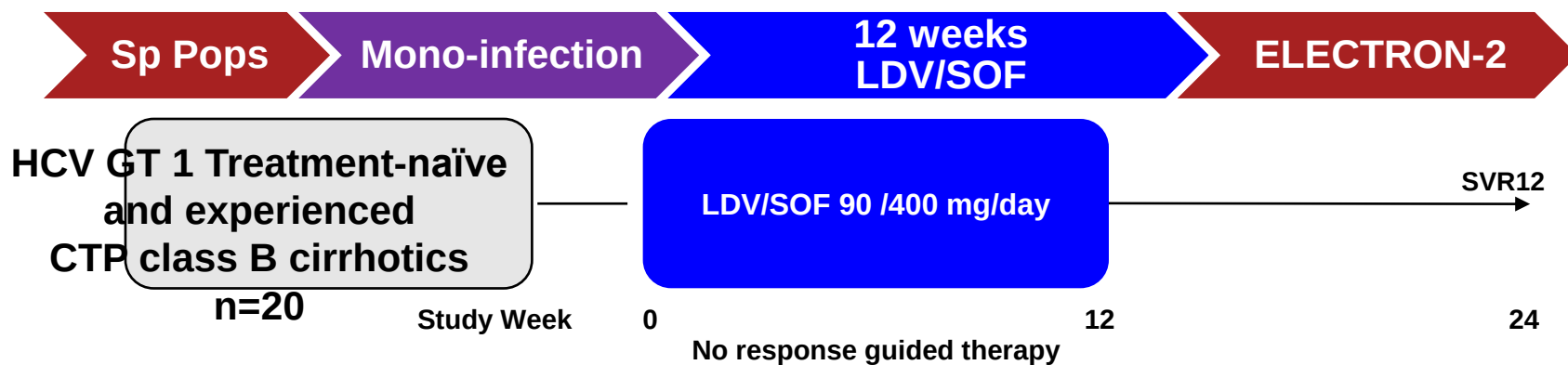
LDV/SOF WAVE 2

GT 1 F4 Doz ve Tedavi yanıtı

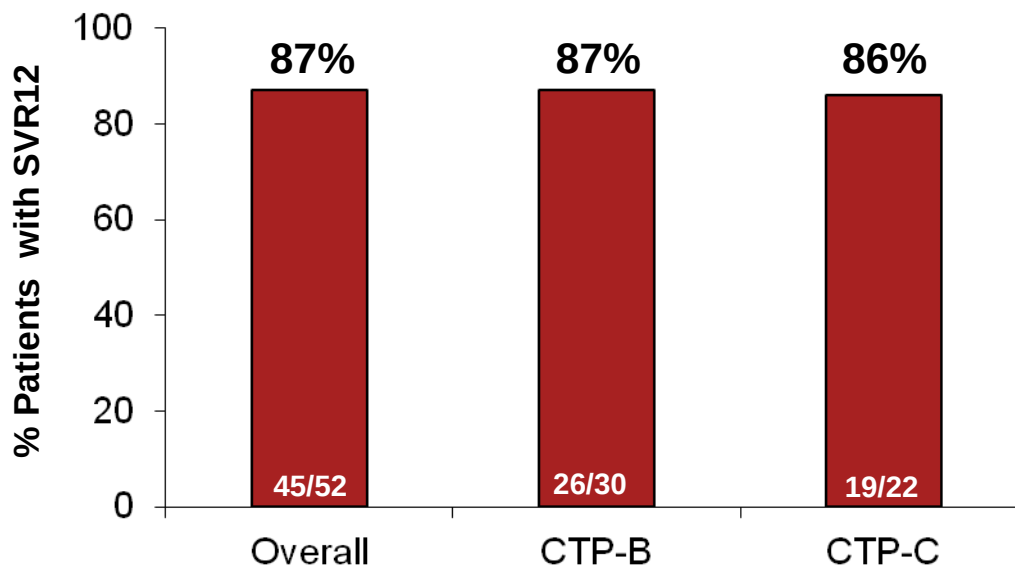
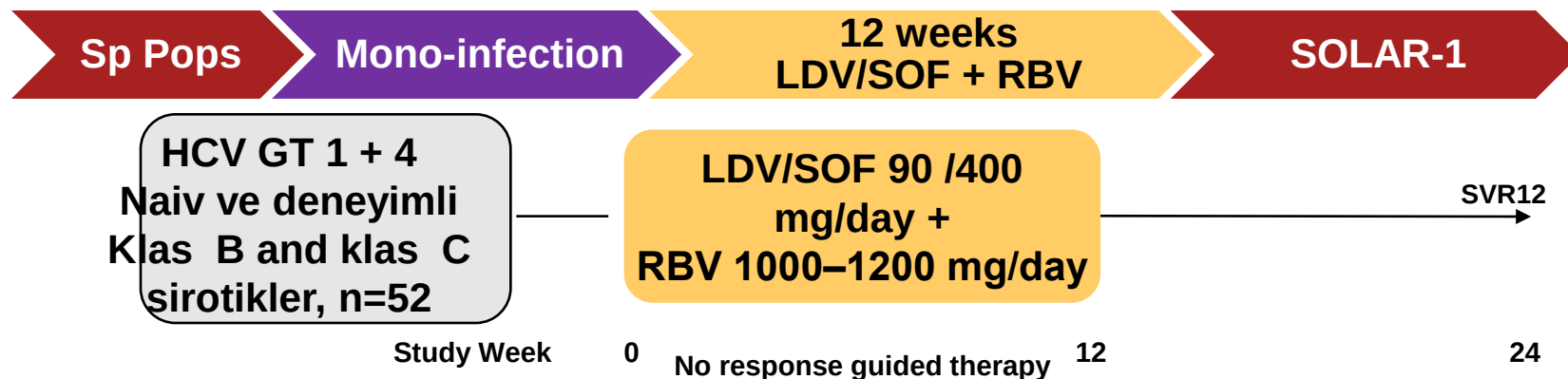
12-24 weeks



GT 1 Dekompanse hastalar: LDV/SOF x 12 hf

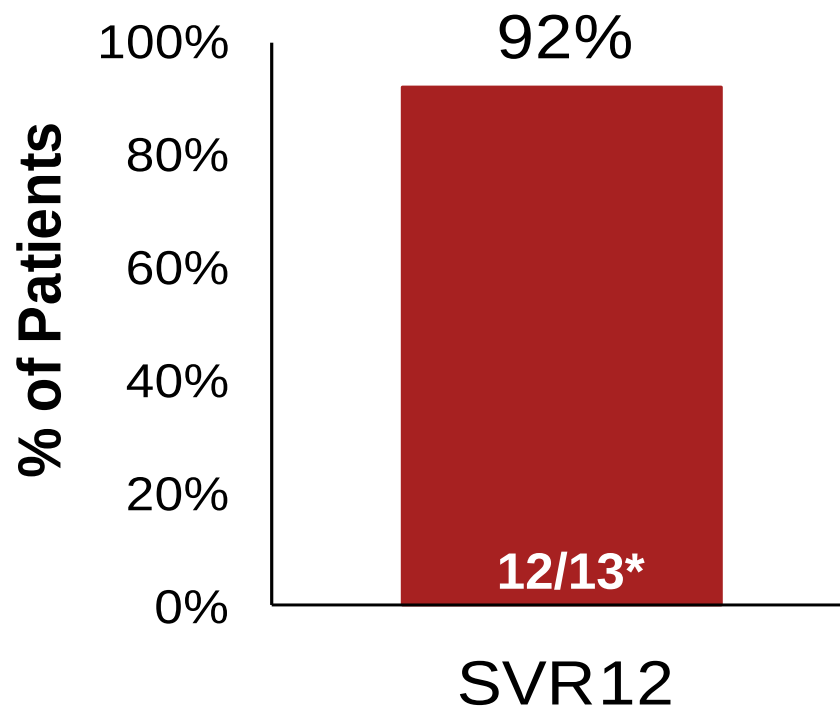


GT 1 + 4 Dekompanse hasta LDV/SOF + RBV x 12 hafta



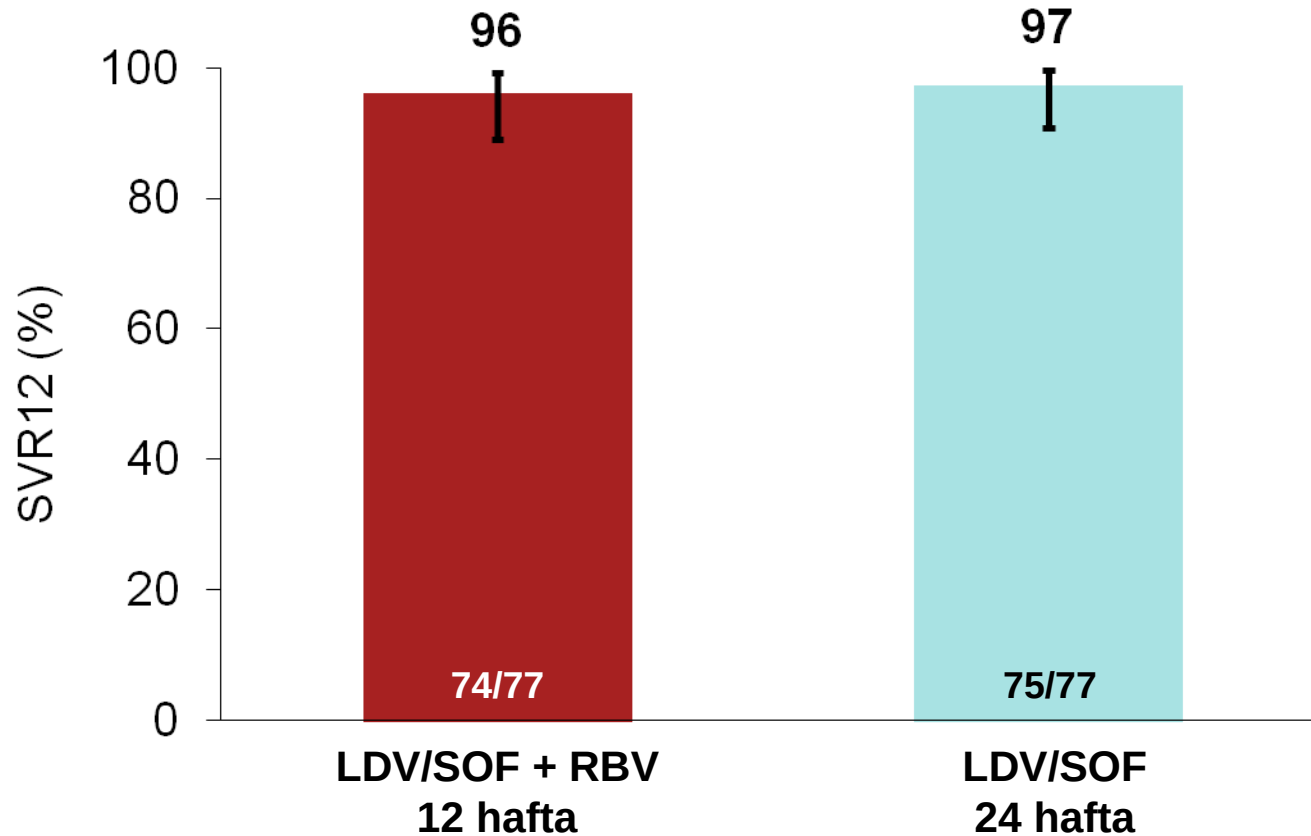
SOLAR-1

KVY 12: hafta: Trombosit < 90,000/mm³
ve Albumin < 3.5g/dL Sirotik hasta



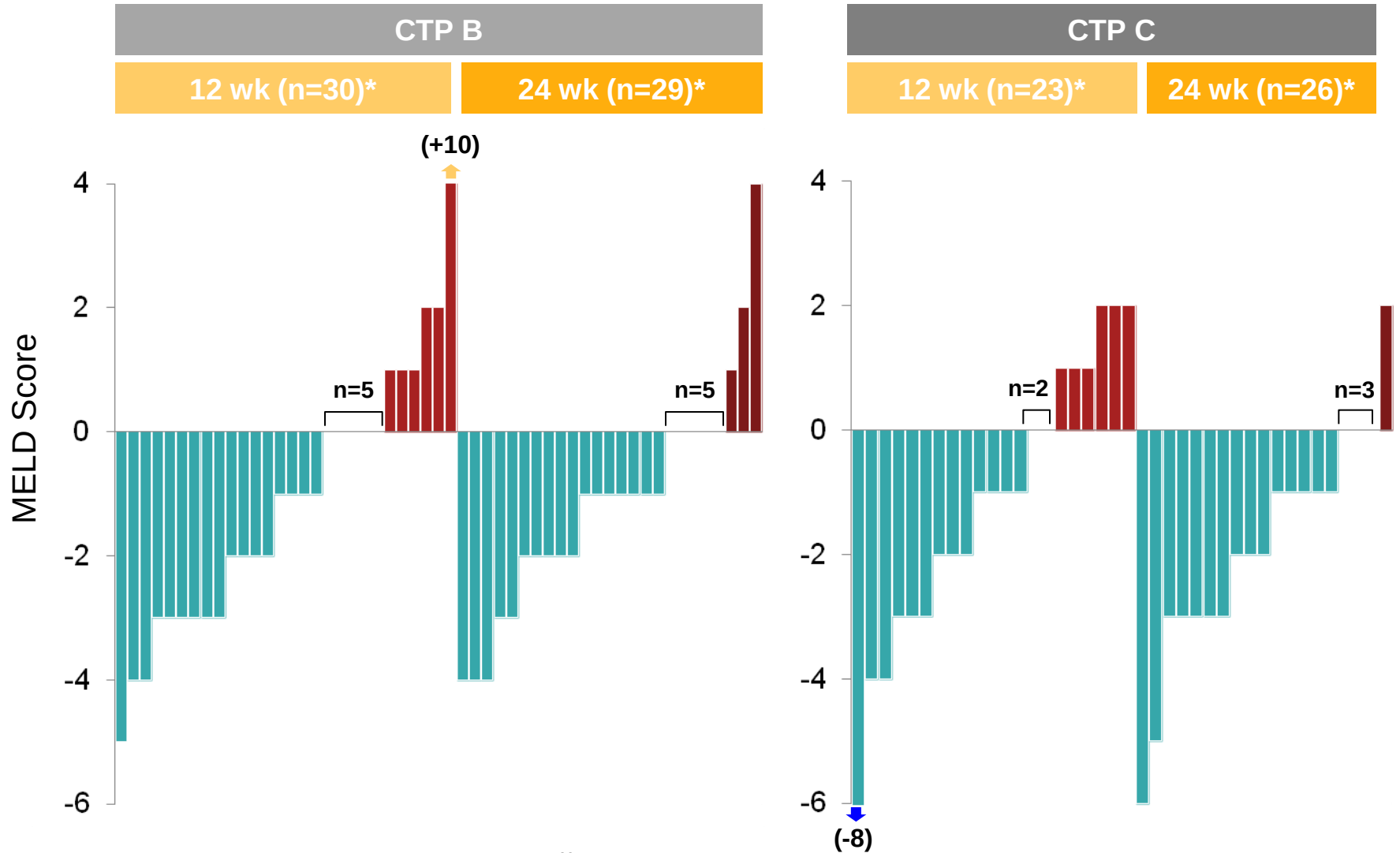
ION-2 (LDV/SOF±RBV x 12 or 24 hafta

SIRIUS: PEG-IFN + RBV ve PI + PEG-IFN + RBV ile başarısız tedavi edilen sirotik hastada yeniden tedavi



Tedavi deneyimli sirotik hastalarda da 12 ve 24. haftada benzer sonuçlar

MELD Skoru Başlangıçtan tedavi sonu 4. haftaya kadar Week 4



SOLAR-1: LDV/Skorunda deęişiklik Dekompense sirozda

Advers etki profili LDV/SOF ± RBV

n (%)	LDV/SOF 8 Weeks (N = 215)	LDV/SOF 12 Weeks (N = 539)	LDV/SOF 24 Weeks (N = 326)	LDV/SOF+ RBV 8 Weeks (N = 216)	LDV/SOF+ RBV 12 Weeks (N = 328)	LDV/SOF+ RBV 24 Weeks (N = 328)
Yorgunluk	45 (21%)	116 (22%)	79 (24%)	75 (35%)	124 (38%)	132 (40%)
Baş ağrısı	30 (14%)	113 (21%)	79 (24%)	54 (25%)	75 (23%)	99 (30%)
Bulantı	15 (7%)	61 (11%)	36 (11%)	38 (18%)	57 (17%)	57 (17%)
Insomnia	11 (5%)	41 (8%)	30 (9%)	26 (12%)	63 (19%)	66 (20%)
Diarrhoea	15 (7%)	40 (7%)	33 (10%)	13 (6%)	23 (7%)	31 (10%)
Irritability	3 (1%)	22 (4%)	21 (6%)	29 (13%)	30 (9%)	36 (11%)
Rash	3 (1%)	23 (4%)	21 (6%)	19 (9%)	32 (10%)	43 (13%)
Arthralgia	9 (4%)	32 (6%)	27 (8%)	11 (5%)	27 (8%)	28 (9%)
Cough	3 (1%)	18 (3%)	21 (6%)	12 (6%)	37 (11%)	41 (13%)
Pruritus	2 (1%)	21 (4%)	10 (3%)	16 (7%)	32 (10%)	30 (9%)



Güvenirlilik LDV/SOF ± RBV

n (%)	LDV/SOF n=1080	LDV/SOF+RBV n=872	Total N=1952
AE	800 (74)	745 (85)	1545 (79)
Treatment-related AE	484 (45)	617 (71)	1101 (56)
Grade ≥ 3 AE	46 (4)	45 (5)	91 (5)
Serious AE	34 (3)	17 (2)	51 (3)
Treatment-related serious AE	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
AE leading to study drug modification/interruption	6 (<1)	118 (14)	124 (6)
AE leading to treatment D/C	6 (1)	7 (1)	13 (1)
Death	0	0	0

SIRIUS:

PEG-IFN + RBV ve PI + PEG-IFN + RBV başarısız Sirotik hastaların yeniden tedavisi

Güvenirlilik sonuçları

		Placebo 12 Weeks → LDV/SOF + RBV 12 Wk			LDV/SOF 24 Wk	
Subjects, n (%)		Placebo 12 Wk n=77	LDV/SOF+RBV 12 Wk n=76	Overall Period n=77	First 12 Wk n=78	Overall Period n=78
Overall Safety	AEs	63 (82)	66 (87)	74 (96)	66 (85)	68 (87)
	Grade 3-4 AEs	1 (1)	5 (7)	6 (8)	2 (3)	10 (13)
	SAEs	1 (1)	3 (4)	4 (5)	3 (4)	8 (10)
	Treatment-related SAEs	0	1 (1)	1 (1)	0	0
	Treatment D/C due to AEs	1 (1)	0	1 (1)	0	0
	Death	0	0	0	0	0
	Grade 3-4 lab abnormalities	18 (23)	8 (11)	24 (31)	11 (14)	15 (19)
	Haemoglobin < 10 g/dL	1 (1)	1 (1)	2 (3)	0	1 (1)
	Haemoglobin < 8.5 g/dL	1 (1)	1 (1)	2 (3)	0	0

Faz 3 ION çalışmalarında siroz durumuna göre güvenlilik profili¹³⁻¹⁵

n (%)	LDV/SOF		LDV/SOF + RBV	
	Siroz yok (N=969)	Siroz (N=111)	Siroz yok (N=759)	Siroz (N=113)
AO	715 (73.7)	85 (76.6)	646 (85.1)	99 (87.6)
Tedaviye bağlı AO	438 (45.2)	46 (41.4)	528 (69.6)	89 (78.8)
Derece ≥3 AO	39 (4.0)	7 (6.3)	35 (4.6)	10 (8.8)
CAO	29 (3.0)	5 (4.5)	14 (1.8)	3 (2.7)
Tedaviye bağlı CAO	3 (0.3)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
Çalışma ilacının değiştirilmesine/ çalışma ilacına ara verilmesine neden olan AO	5 (0.5)	1 (0.9)	95 (12.5)	23 (20.4)
Advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma	6 (0.6)	0	11 (1.5)	0
Ölüm	0	0	0	0

O, advers olay; LDV, ledipasvir; RBV, ribavirin; CAO, ciddi advers olay; SOF, sofosbuvir

Dekompanse sirozda tedavi etkisi

- ◆ PEG-IFN + RBV ± PI tedavisine yanıtı G1 hastada LDV/SOF 12 hafta tedavide KVV oranı %94
- ◆ LDV/SOF STR iyi tolere edilen, RBV içeren kolda AE ve lab. anormali insidans yüksek bulunmuştur.
- ◆ LDF/SOF +RBV tedavisi iyi tolere edildi.
- ◆ Relaps oranı kompanse sirozla benzer
- ◆ Tedavi süresinin 24 haftaya uzaması yanıtı arttırmadı
- ◆ 24 hafta boyunca tedavi bırakma oranı <%3 altında saptandı.



Sonuç olarak,

- ◆ G1 ile enfekte olan dekompanse sirozu olan tedavi deneyimli hastalarda 24 hafta boyunca LDV/SOF+RBV etkin tedavi sağlamaktadır.



**Hepatölye 2015
KLİMİK-VHCÇ**