



KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ: TÜRKİYE DENEYİMİ

Dr. Neşe DEMİRTÜRK
Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.
Afyonkarahisar, 2017.

TEDAVİ HEDEFLERİ

- HCV eradikasyonunu sağlamak
 - KVV elde etmek
- KHC nedenli S ve HSK gelişimi ve komplikasyonları önlemek
 - HCV nedenli mortaliteyi önleyip yaşam kalitesini arttırmak
- Yeni HCV bulaşlarını engellemek

Yeni Tedavi Seçenekleri

- **Direkt Etkili Antiviral ilaçlar**
- NS3/4 proteaz inhibitörleri
....*previr*
- NS5A replikasyon kompleksi inhibitörleri
.....*asvir*
- NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri
....*buvir*

Table 3. Approved HCV DAAs in Europe in 2016 and ribavirin.

Product	Presentation	Posology
Sofosbuvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir	One tablet once daily (morning)
Sofosbuvir/ledipasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 90 mg of ledipasvir	One tablet once daily (morning)
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir	One tablet once daily (morning)
Paritaprevir/ombitasvir/ ritonavir	Tablets containing 75 mg of paritaprevir, 12.5 mg of ombitasvir and 50 mg of ritonavir	Two tablets once daily (morning)
Dasabuvir	Tablets containing 250 mg of dasabuvir	One tablet twice daily (morning and evening)
Grazoprevir/elbasvir	Tablets containing 100 mg of grazoprevir and 50 mg of elbasvir	One tablet once daily (morning)
Daclatasvir	Tablets containing 30 or 60 mg of daclatasvir	One tablet once daily (morning)
Simeprevir	Capsules containing 150 mg of simeprevir	One capsule once daily (morning)
Ribavirin	Capsules containing 200 mg of ribavirin	Two capsules in the morning and 3 in the evening if body weight <75 kg or Three capsules in the morning and 3 in the evening if body weight ≥75 kg (or less if dose reduction needed)

EASL Recommendation on treatment of hepatitis C J Hepatol 2016; in press

Ülkemizde DAA İlaçların Kullanımı

- Sofosbuvir
 - SOVALDİ Şubat 2014
- Sofosbuvir/Ledipasvir
 - HARVONİ Şubat 2015
- Ombitasvir/Paritaprevir-ritonavir+Dasabuvir
 - VIEKİRAX /EXVIERA Şubat 2015
- 18.06 2016 tarihli Sağlık UygulamaTebliği ile geri ödeme kapsamına alındıktan sonra etkin olarak kullanılmaya başlandı.
- SUT 07.10.2017'de güncellendi.

Table 5. IFN-free combination treatment regimens available as valuable options for each HCV genotype.

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

EASL Recommendation on treatment of hepatitis C J Hepatol 2016; in press



Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection

Erin Gower, Chris Estes, Sarah Blach, Kathryn Razavi-Shearer, Homie Razavi*

Center for Disease Analysis, Louisville, CO, USA

Table 1. Reported HCV prevalence/infected population (adjusted for the adult population) and genotype distribution.

Region/ country	Adult anti-HCV prevalence	Viraemic rate	Adult viraemic prevalence	Adult anti-HCV population (000)	Adult viraemic population (000)	Genotypes									
						1a	1b	1c	1 (other)	2	3	4	5	6	Mixed/ other
North Africa/Middle East															
Algeria	1.4% (0.2%-2.5%)			396 (68-708)		12.2%	57.0%			11.3%	10.0%	4.7%	0.9%		4.0%
Egypt	14.7% (10.3%-18.0%)	67.7%	10.0% (7.0%-12.2%)	8306 (5820-10,170)	5623 (3940-6885)		2.3%		3.8%		0.8%	93.1%			
Iran	0.5% (0.2%-1.0%)	81.8%	0.4% (0.2%-0.8%)	295 (118-590)	241 (97-483)	39.7%	12.1%		1.3%	1.4%	27.5%	0.9%			18.4%
Iraq	3.2% (0.3%-3.2%)			650 (61-650)		1.4%	12.9%				17.1%	52.9%			15.7%
Syria									28.5%	0.8%	1.8%	59.0%	10.0%		
Tunisia	1.3% (0.3%-2.5%)	80.0%	1.0% (0.2%-2.0%)	107 (26-208)	86 (21-166)	1.4%	82.6%			10.1%	1.4%				4.3%
Turkey	1.0% (0.6%-2.1%)	82.0%	0.8% (0.5%-1.7%)	529 (334-1170)	434 (274-959)	8.1%	83.7%			2.2%	4.9%	1.1%			

Table 6. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfectd patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ edipasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir and dadaatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA ≤800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/ml ^b	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	8-12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	8-12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk, no ribavirin		12 wk, no ribavirin				
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk with ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin				12 wk, no ribavirin if HCV RNA ≤800,000 (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA >800,000 (5.9 log) IU/ml	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin

SUT Kuralları:Nonsirotik naiv ya da PR deneyimli

HCV genotipi	Hasta özelliği	SOF/LDV	OMV/PRV-r/DSV
GT 1a	Tedavi naiv		12 hafta + RBV
	Tedavi deneyimli	12 hafta + RBV 24 hafta	12 hafta + RBV
GT 1b	Tedavi naiv		12 hafta
	Tedavi deneyimli	12 hafta+RBV 24 hafta	12 hafta
GT 4	Tedavi naiv		OBV/PTV-r + RBV 12 hafta
	Tedavi deneyimli	12 hafta + RBV 24 hafta	

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ledipasvir	Sofosbuvir/velpatasvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Grazoprevir/elbasvir	Sofosbuvir and dadatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	24 wk with ribavirin	No	12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq 800,000$ (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $> 800,000$ (5.9 log) IU/ml ^b	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin					12 wk with ribavirin ^a or 24 wk, no ribavirin	
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced							
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	No	12 wk with ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin	12 wk, no ribavirin
	Treatment-experienced	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin				12 wk, no ribavirin if HCV RNA $\leq 800,000$ (5.9 log) IU/ml or 16 wk with ribavirin if HCV RNA $> 800,000$ (5.9 log) IU/ml	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin	12 wk with ribavirin or 24 wk, no ribavirin

SUT Kuralları: Kompanse sirotik naiv/PR deneyimli

HCV genotipi	Hasta özelliği	SOF/LDV	OMV/PRV-r/DSV
GT 1a	Tedavi naiv	12 hafta + RBV veya 24 hafta	24 hafta + RBV
	Tedavi deneyimli		24 hafta + RBV
GT 1b	Tedavi naiv		12 hafta
	Tedavi deneyimli		12 hafta
GT 4	Tedavi naiv	12 hafta + RBV veya 24 hafta	OBV/PTV-r + RBV 24 hafta
	Tedavi deneyimli		

Patients with decompensated cirrhosis, no HCC, with an indication for liver transplantation

- Protease inhibitors should not be used in patients with Child-Pugh B or C decompensated cirrhosis (A1).
- Patients with decompensated cirrhosis without HCC awaiting liver transplantation with a MELD score <18-20 can be treated with one of the following combinations: sofosbuvir and ledipasvir, sofosbuvir and velpatasvir, or sofosbuvir and daclatasvir, with daily weight-based ribavirin (1000 or 1200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively). In these patients, ribavirin can be started at the dose of 600 mg daily and the dose subsequently adjusted depending on tolerance (A1).
- Patients with decompensated cirrhosis, no HCC and a MELD score <18-20 infected with HCV genotype 1, 4, 5 or 6 should be treated with sofosbuvir and ledipasvir, sofosbuvir and velpatasvir, or sofosbuvir and daclatasvir, for 12 weeks with ribavirin (A1).
- Patients with decompensated cirrhosis, no HCC and a MELD score <18-20 infected with HCV genotype 2 should be treated with sofosbuvir and velpatasvir, or sofosbuvir and dadatasvir, for 12 weeks with ribavirin (B1).

SUT Kuralları: Dekompanse sirotik naiv/PR deneyimli

HCV genotipi	Hasta özelliği	SOF/LDV	OMV/PRV-r/DSV
GT 1a	Tedavi naiv	12 hafta + RBV veya 24 hafta	
	Tedavi deneyimli		
GT 1b	Tedavi naiv		
	Tedavi deneyimli		
GT 4	Tedavi naiv	12 hafta + RBV veya 24 hafta	
	Tedavi deneyimli		

Table 6. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfecting patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on pegylated IFN- α and ribavirin (treatment-experienced, DAA-naïve patients).

Patients	Treatment-naïve or -experienced	Sofosbuvir/ledipasvir	Sofosbuvir/velpatasvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Grazoprevir/elbasvir	Sofosbuvir and dadatasvir	Sofosbuvir and simeprevir
Genotype 2	Both	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk, no ribavirin	No
	Treatment-experienced	No	12 wk with ribavirin ^c or 24 wk, no ribavirin	No	No	No	12 wk with ribavirin ^c or 24 wk, no ribavirin	No

Recommendation

11. Regimen for treatment-naïve patients with HCV genotype 2 infection:

- *Daily sofosbuvir (400 mg) and weight-based RBV for 12 weeks. (I-A)*
- *Extending treatment to 16 weeks is recommended for patients with cirrhosis. (IIb-C)*

Recommendation

12. Treatment for treatment-naïve patients with HCV genotype 3 infection:

- *Daily sofosbuvir (400 mg) and weight-based RBV plus weekly PEG-IFN for 12 weeks for IFN-eligible patients. (I-A)*
- *Daily sofosbuvir (400 mg) and weight-based RBV for 24 weeks for IFN-ineligible patients. (I-B)*

SUT Kuralları:GT 2 ve GT 3 ile enfekte hastalarda tedavi

HCV genotipi	Hasta özelliği	Nonsirotik ve kompanse sirotik	AASLD önerisi
GT 2	Tedavi naiv	SOF+ RBV 12 hafta	Siroz varlığında süreyi 16 hafta öneriyor.
	Tedavi deneyimli	SOF + RBV 12 hafta	S varlığında 16 hafta
GT 3	Tedavi naiv	SOF + RBV-NS ve KS için 24 hafta	SOF+RBV 24 hafta
	Tedavi deneyimli	SOF+LDV+RBV -KS için 24 hafta	veya SOF+RBV+ Peg-IFN 12 hafta

FAZ ÇALIŞMALARI TEDAVİ YANITLARI

SOFOSBUVİR/LEDİPASVİR
TEDAVİSİ

ION-1 Çalışması: 865 hasta; 12/24 hafta; $\pm$ RBV
TN hastalar/ GT1-%67 GT1a ve %16 S KVV %97-%99

ION-2 Çalışması: 440 hasta; 12/24 hafta; $\pm$ RBV
TD hastalar/ GT1; %79 GT1a ve %20 S KVV %94-%99

ION-3 Çalışması: 647 hasta; 8/12/hafta; $\pm$ RBV
TN hastalar/ GT1; %80 GT1a ve nonsirotik KVV %93-%95

- Afdhal N et al. *N Engl J Med*. 2014;370:1889-98.
- Afdhal N et al. *N Engl J Med*. 2014;370:1483-93.
- Kowdley K et al. *N Eng J Med* 2014;370:1779-88.

SIRIUS Çalışması: 145 hasta; 12+RBV/24 hafta
TD (PR ve PI) hastalar/ GT1; %63 GT1a ve tümü dekompanse sirotik
KVY %96-%97

SOLAR-1 Çalışması: 337 hasta; 12/24 hafta; + RBV
GT1 ve GT4; dekompanse

CTP B 12 Hf LDV/SOF+RBV	KVY	%85 -%87
CTP B 24 Hf LDV/SOF+plasebo	KVY	%88 -%89
CTP C 12 Hf LDV/SOF+RBV	KVY	%60-%86
CTP C 24 Hf LDV/SOF+plasebo	KVY	%75-%87

- Bourliere M et al.Hepatology 2015;62(1):79-86.
- Charlton M et al. Gastroenterol 2015;49:649-659.

POSITRON ve FUSION Çalışmaları

- TN ve TD GT2 ve GT3 hastalarda etkinlik
- SOF +RBV & Plasebo 12 hafta
- SOF + RBV 12hafta & 16 hafta
- 400mg/gün SOF
- RBV 1000 mg-1200 mg /gün

Jacobson IM et al. N Eng J Med 2013; 368(20):1867-77.

Table S3. SVR12 Rates by Patient Subgroup in POSITRON (Continued)

Subgroup	SOF+RBV (n=207)	Placebo (n=71)	SOF+RBV vs Placebo
			Prop Diff (95% CI)
Cirrhosis			
No	142/176 (80.7%)	0/58	80.7% (73.9%, 86.2%)
95% CI	74.1%, 86.2%	0.0%, 6.2%	
Yes	19/31 (61.3%)	0/13	61.3% (31.6%, 78.2%)
95% CI	42.2%, 78.2%	0.0%, 24.7%	
HCV GT			
GT 2	101/109 (92.7%)	0/34	92.7% (83.5%, 96.8%)
95% CI	86.0%, 96.8%	0.0%, 10.3%	
GT 3	60/98 (61.2%)	0/37	61.2% (50.4%, 71.0%)
95% CI	50.8%, 70.9%	0.0%, 9.5%	

Table S8. SVR12 in Patients Receiving SOF+RBV for 12 or 16 Weeks by GT 2 or 3 Infection and Presence or Absence of Cirrhosis in FUSION

Subgroup	SOF+RBV 12 Wk +Placebo 4 Wk (n=100)	SOF+RBV 16 Wk (n=95)	SOF+RBV 12 Wk +Placebo 4 Wk vs SOF+RBV 16 Wk Prop Diff (95% CI)
Genotype 2			
No cirrhosis	25/26 (96.2%)	23/23 (100%)	-3.8% (-20.2%, 11.3%)
95% CI	80.4%, 99.9%	85.2%, 100%	
Cirrhosis	6/10 (60.0%)	7/9 (77.8%)	-17.8% (-58.0%, 26.8%)
95% CI	26.2%, 87.8%	40.0%, 97.2%	
Genotype 3			
No cirrhosis	14/38 (36.8%)	25/40 (62.5%)	-25.7% (-46.5%, -2.9%)
95% CI	21.8%, 54.0%	45.8%, 77.3%	
Cirrhosis	5/26 (19.2%)	14/23 (60.9%)	-41.6% (-65.0%, -11.8%)
95% CI	6.6%, 39.4%	38.5%, 80.3%	

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Fasiha Kanwal, Section Editor

Identification of the Best Direct-Acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis



Floor A. C. Berden,^{*} Bryan R. R. Z. Aaldering,^{*} Hans Groenewoud,[‡] Joanna IntHout,[‡] Wietske Kievit,[‡] and Joost P. H. Drenth^{*}

RESULTS:

Our search identified 2167 articles; 27 studies (comprising 3415 patients) were included. Among patients without cirrhosis, the greatest rates of SVR were estimated for those receiving sofosbuvir + velpatasvir with ribavirin (99%; 95% CrI, 98%–100%) and without ribavirin (97%; 95% CrI, 95%–99%), sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin (96%; 95% CrI, 92%–98%), and sofosbuvir + peginterferon + ribavirin (95%; 95% CrI, 91%–98%), all for 12 weeks. Among patients with cirrhosis, the highest rates of SVR were estimated for those receiving sofosbuvir + velpatasvir for 24 weeks (96%; 95% CrI, 92%–99%), sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin for 24 weeks (94%; 95% CrI, 87%–98%), and sofosbuvir + velpatasvir + ribavirin for 12 weeks (94%; 95% CrI, 86%–98%). Ribavirin increases efficacy in patients with and without cirrhosis (odds ratio, 2.6–4.5).

SOF/LDV tedavisi faz çalışmalarında gözlenen yan etkiler

- Yorgunluk
- Baş ağrısı
- Uykusuzluk
- Bulantı
- İshal
- Kaşıntı ve raş
- Artralji
- Kas spazmları
- Dispne
- Dekompanse sirozlu hastalarda da etkin ve güvenilir
- Bu grup hastalarda da yan etkiler farklı değil;
 - Asteni , baş ağrısı, kaşıntı, uykusuzluk, bulantı, yorgunluk

Ülkemizden hasta verilen çalışmalar

- Faz çalışmalarında ülkemizden hasta yok
- Ülkemizden ilk deneyim dekompanse sirotik GT1 ve GT4 HCV ile infekte hastalar için GILEAD tarafından organize edilen *insani amaçlı erken erişim programı*
- 10 Nisan 2015 - 16 Ocak 2016 tarihleri arasında yürütüldü.

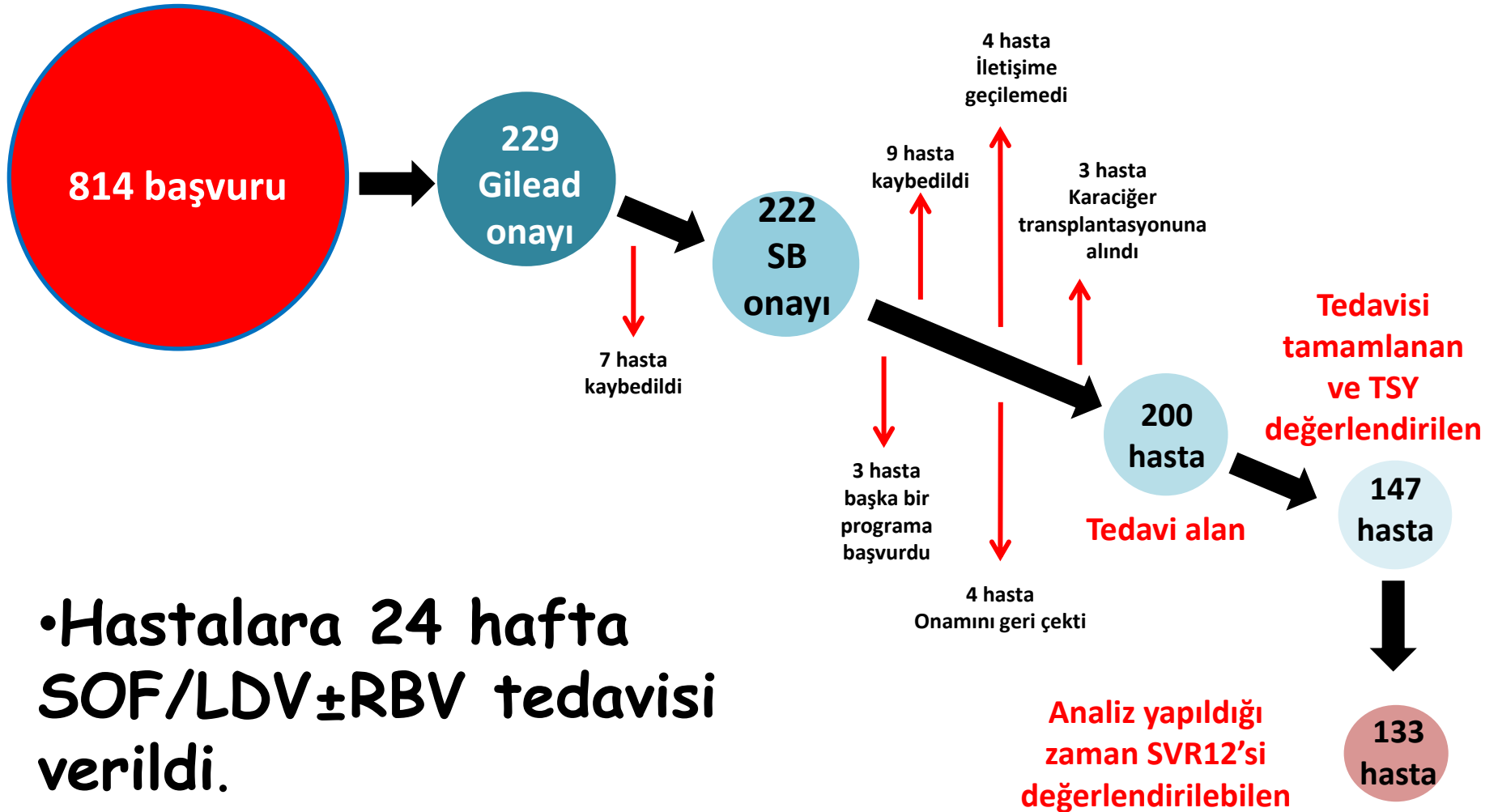
Programa Alım Kriterleri

- Dekompanse siroz
ve
- Ek olarak aşağıdaki kriterlerin en az bir tanesi gösterilmiş hastalar
 - MELD skoru ≥ 16
 - Geçirilmiş karaciğer transplantasyonu
 - Ekstrahepatik manifestasyonlar ve/veya ağır komorbidite varlığı

Programa 18 Şehirden 40 Merkez Katıldı



Hasta Akış Şeması

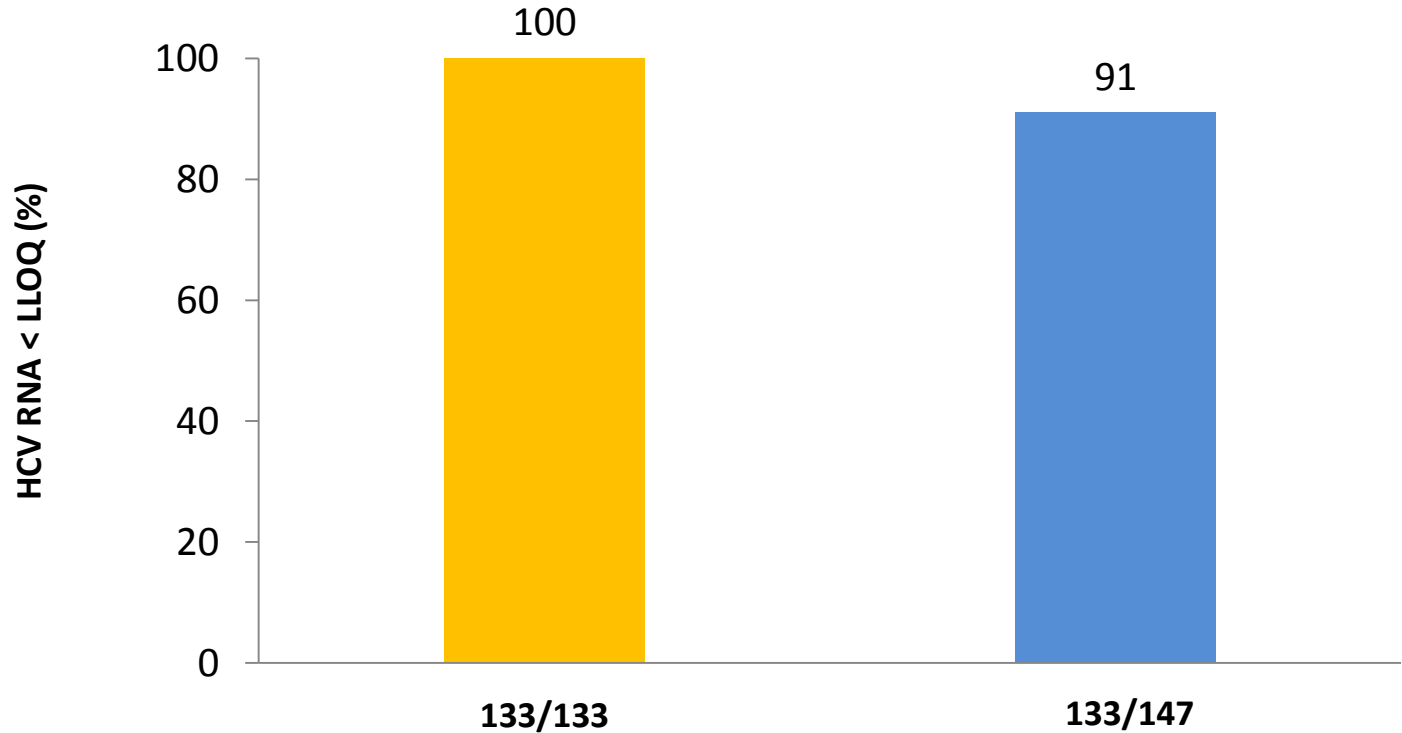


•Hastalara 24 hafta
SOF/LDV±RBV tedavisi
verildi.

Demografik Bulgular

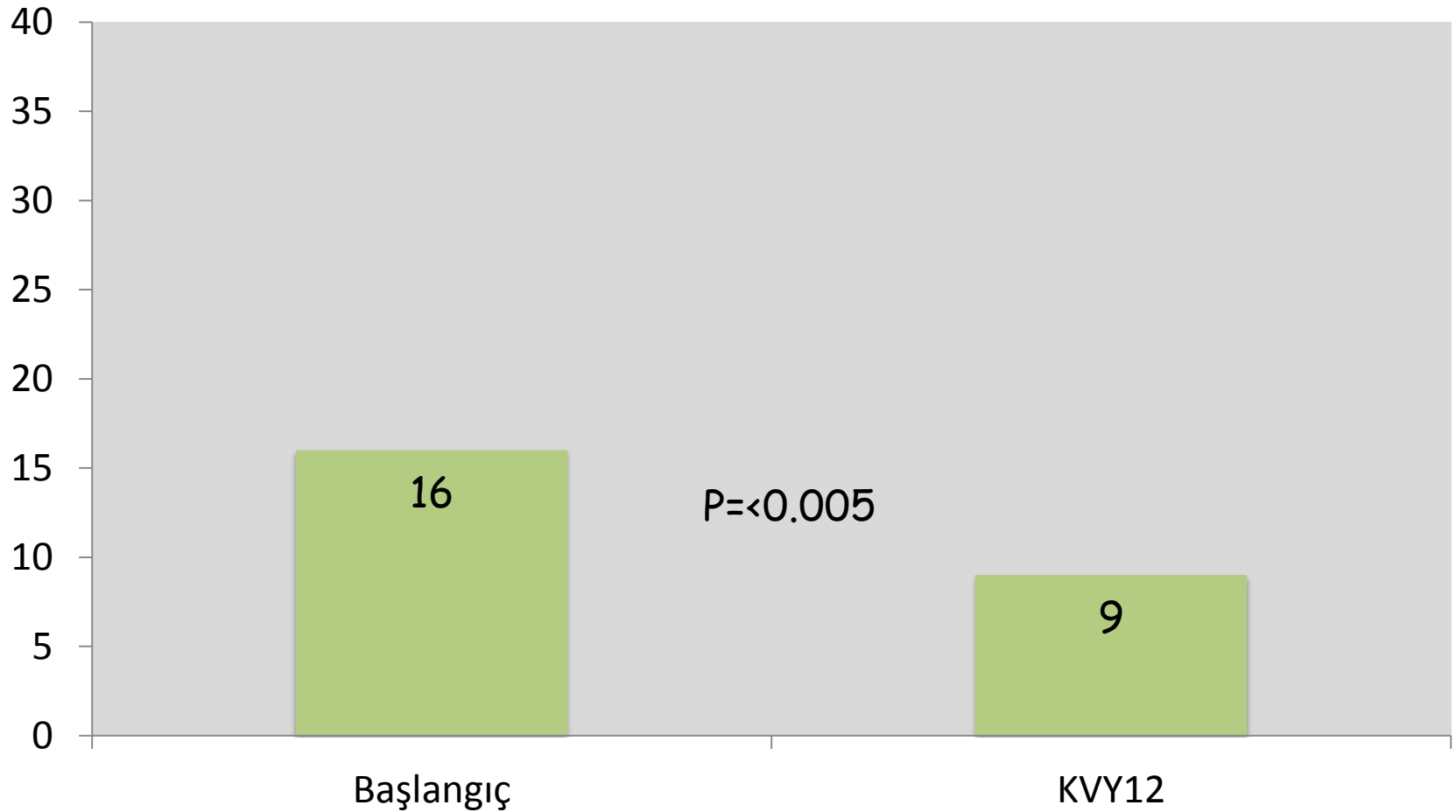
Demografi	LDV/SOF $\pm$ RBV (N=147)
Yaş	62 (27-84)
Erkek cinsiyet (%)	47
Medyan MELD Skoru	16 (6-27)
Post Tx*	61 hasta
Medyan CTP	8 (5-14)
Medyan ALT (U/L)	55
GT1b (%)	85
GT1a (%)	3
GT1 (%)	11
GT4 (%)	1
Tedavi deneyimli (%)	61
Assit varlığı (%)	86
Ortalama HCV RNA (log ₁₀ IU/mL)	5.4 $\pm$ 1.7

Kalıcı Virolojik Yanıt



Tedavisi tamamlanan ve TSY elde edilen 147 hastanın 14'ünde tedavi sonu 12 haftaya ulaşmadan önce KHC tedavi ilçaları ile ilişkisi olmayan mortalite gelişti.

MELD Skor Değişimi



Tedavi başlangıcı ile tedavi bitiminden 12 hafta sonrası arasında MELD skorunda belirgin iyileşme kaydedilmiştir ($p<0.001$).

Advers olaylar

İlaç iyi tolere edildi ve erken sonlandırılmadı

	LDV/SOF±RBV N=147
Baş ağrısı (%)	5
Bulantı (%)	1
Anemi (%)	1
Kabızlık (%)	1
Kaşıntı (%)	1
Döküntü (%)	1
Ölüm	14 hasta

- 3 hasta karaciğer yetmezliği
- 2 hasta dekompanseasyon ve hepatik ensefalopati
- 2 hasta HCC
- 2 hasta biliyer sepsis
- 1 hasta hipoksi
- 1 hasta konjestif kalp hastalığı+ABY
- 1 hasta kardiyak arrest
- 1 hasta infeksiyöz problemler
- 1 hasta septik komplikasyonlar

**Ölümlerin hiçbiri ile
LDV/SOF arasında
ilişki bulunmadı.**

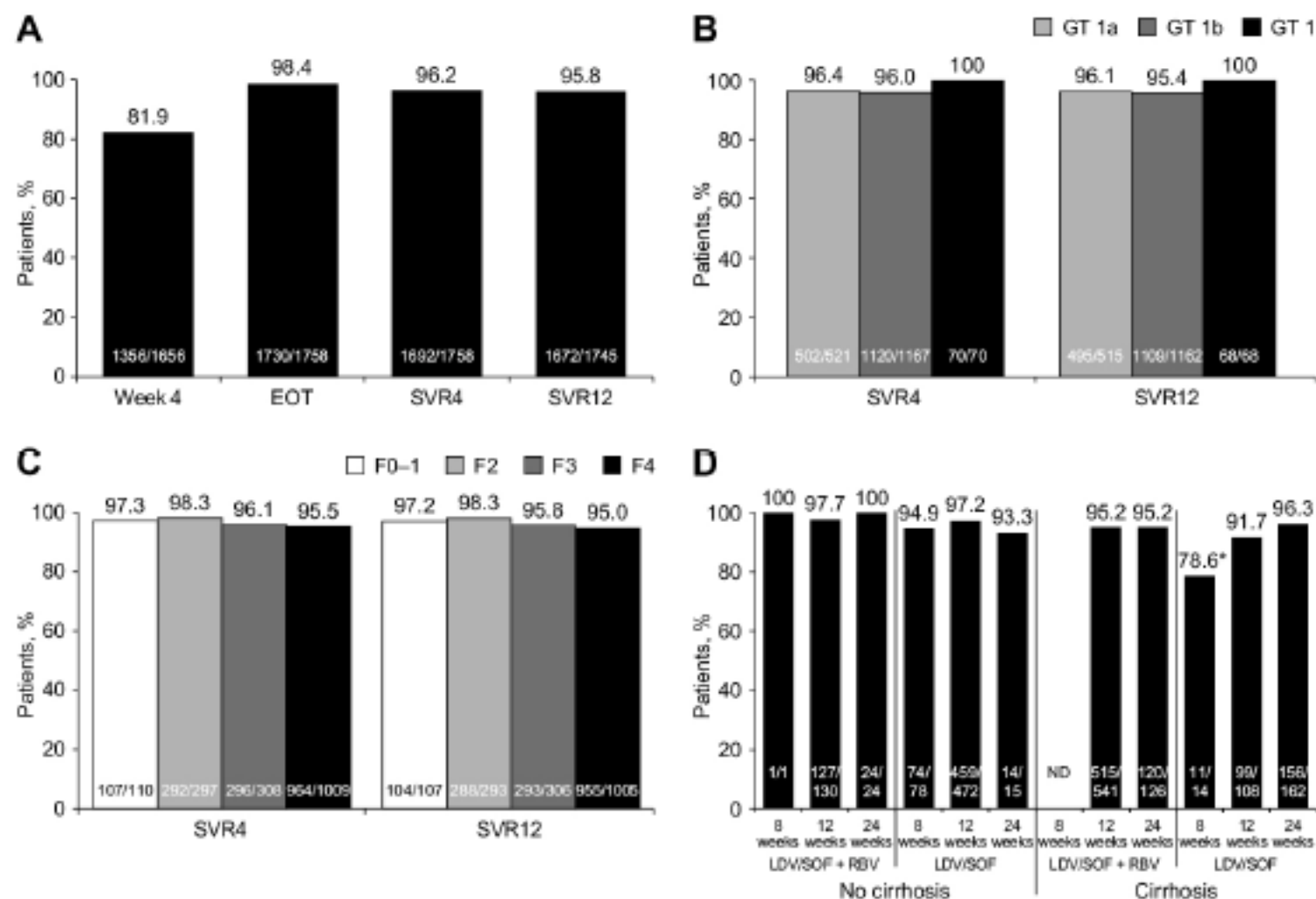
SOF/LDV Tedavisi Gerçek Yaşam Verileri

- İspanya kohortu
- 1758 hasta
 - GT1a/ GT1b/ GT1 (521 / 1167 / 70)
 - %57.4 hastada S
 - %44.1 tedavi deneyimli
 - SOF/LDV $\pm$ RBV ; 12/24 hafta

Calleja JL et al. J Hepatol 2017; article in press

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.028>

Figure 2.



Yan etkiler / güvenilirlik

Table 4. Serious adverse events occurring during treatment or follow-up in ≥ 1 patient treated with ledipasvir/sofosbuvir $\pm$ ribavirin

Patients, n (%)	N = 1758
Any serious adverse events	97 (5.5)
Adverse event leading to treatment discontinuation	26 (1.5)
Serious adverse events	
Anemia	23 (1.31)
Infection	15 (0.85)
Fatigue	9 (0.51)
Cardiovascular disease	6 (0.34)
Psychiatric disorders	7 (0.40)
Metabolic alteration	2 (0.11)
Neurologic disorders	3 (0.17)
Cutaneous disorders	1 (0.06)
Gastrointestinal disease	3 (0.17)
Renal failure	3 (0.17)
Neoplasia (not liver-related)	5 (0.28)
Acute liver failure	3 (0.17)
Hepatocellular carcinoma	7 (0.40)

AKÜ Tıp Fakültesi

SOF/LDV Tedavi Deneyimi

Toplam 40 hastaya tedavi
verildi.

	SOF/LDV 12 hafta	SOF/LDV+RBV 12 hafta	SOF/LDV 24 hafta	SOF/LDV+RBV 24 hafta
K/E	1/1	12/4	12/9	0/1
Yaş ort	52/65	59.8 (28-82)	59.5 (35-76)	58
GT	1 GT 1b 1GT 1a	9 GT1b 5 GT1a 2 GT 4	16 GT 1b 3 GT 1a 2 GT 4	GT 3
HCV RNA	6.2x10 ⁵ IU/ml	3.6x 10 ⁶ IU/ml	3.9x10 ⁵ IU/ml	7x10 ⁶ IU/ml
ALT IU/ml (artmış/normal) (26/14)	55 20/49	60 (13/3)	47.8 (12/9)	34
TN /TD 9/31 PR PR + telaprevir PR + boseprevir	2/0	1/15 12 3 1	5/16 16 4 1	1/0
NS / Sirotik 24/16 Kompanse S Dekompanse S	2/0	13/3 3	9/12 5 7	0/1 1
Toplam	2	16	21	1

	12 haftalık tedavi		24 haftalık tedavi	
	Sonlanan hastalar	Devam eden hastalar	Sonlanan hastalar	Devam eden hastalar
GT 1 a n=9	5	- é	2	1 (12 haftada)
GT 1b n=26	7	3 (8 haftada)	11	5 éé (8, 16 ve 20 haftada)
GT 4 n=4	2	-	2	-
GT3 n=1	-	-	1	-
TOPLAM	14		16	30

é : Bir hasta tedavinin 8 haftasında mide perforasyonu nedeni ile ex oldu.

éé : Bir hasta 8 haftadan sonra kontrole gelmedi.

Tedavisi	Sonlanan hastalar	Devam eden hastalar		Sonlanan hastalar	Devam eden hastalar
Nonsirotik n=24	17	6	Tedavi naiv n=9	9	-
Kompanse sirotik n=9	8	1	Tedavi deneyimli n=31	21	8
Dekompanse sirotik n=7	5	2			

TSY ve KVY oranları

Tedavi bitenler	TSY %	TS 12 hafta	KVY %
GT 1a (7)	100	3 2 hasta TS 2 hasta 4 hf	%100
GT 1b (18)	100	9 2 hasta TS 4 hasta 4hf 3 hasta 8hf	%100
GT 3 (1)	100	- 4 hf	-
GT 4 (4)	100	1 3 hasta 4 hf	%100

TSY ve KVY oranları

Tedavi bitenler	TSY %	TS 12 hafta	KVY %
Nonsirotik (17)	100	10 4 hasta 8 hf 3 hasta 4 hf	%100
Kompanse sirotik (8)	100	2 4 hasta 8 hf 2 hasta 4 hf	%100
Dekompanse sirotik (5)	100	2 3 hasta 4 hf	%100
Tedavi-naiv (9)	100	5 3 hasta 4 hf 1 hasta 8 hf	%100
Tedavi deneyimli (21)	100	8 7 hasta 4 hf 6 hasta 8 hf	%100

Hastalarda gözlenen yan etkiler

- Kaşıntı %15 (6/40)
- Halsizlik %10 (4/40)
- Baş dönmesi %5 (2/40)
- Bulantı %5 (2/40)
- Hiçbir hastada yan etki nedeni ile tedavi sonlandırılmadı. İlaça bağlı laboratuvar değerlerinde değişme saptanmadı.

FAZ ÇALIŞMALARINDA TEDAVİ YANITLARI

OMBİTASVİR/PARİTAPREVİR
-ritonavir/DASABUVİR
TEDAVİSİ

SAPPHIRE-1 Çalışması: 631 hasta; 12+RBV
TN; GT 1 nonsirotik; %68.1 GT 1a %31.9 GT 1b

KVY %93-%98

SAPPHIRE-2 Çalışması: 394 hasta; 12+RBV
TD; GT 1 nonsirotik; %58.6 GT 1a %41.4 GT 1b

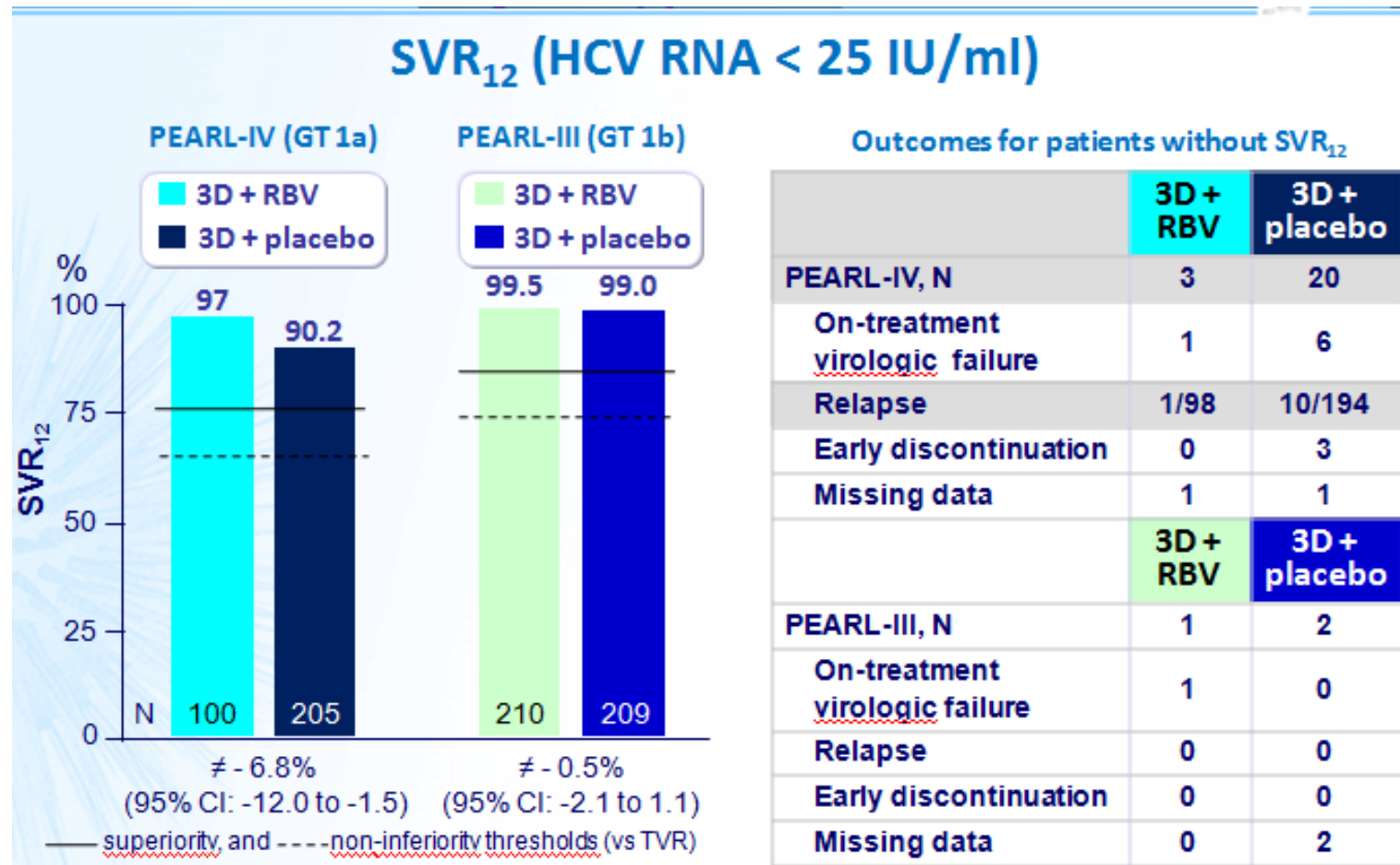
KVY %94-%100

PEARL-4 Çalışması; 135 hasta OBV/PTV-r±RBV,12 hafta
TN ve TD; GT 4 nonsirotik

KVY %91-%100

- Feld JJ et al. N Eng J Med 2014; 370(17):1594-1603.
- Zeuzem S et al. N Eng J Med 2014;370:1604-1614.
- Hezode C et al. The Lancet 2015;385(9986):2502-2509.

PEARL 3-4 Çalışmaları: 419 GT 1b ve 305 GT1a hasta; 12±RBV TN; GT 1b nonsirotik ve GT1a nonsirotik



Ferenci P et al. N Engl J Med 2014;370:1983-1992.

Ülkemizden hasta verilen çalışmalar

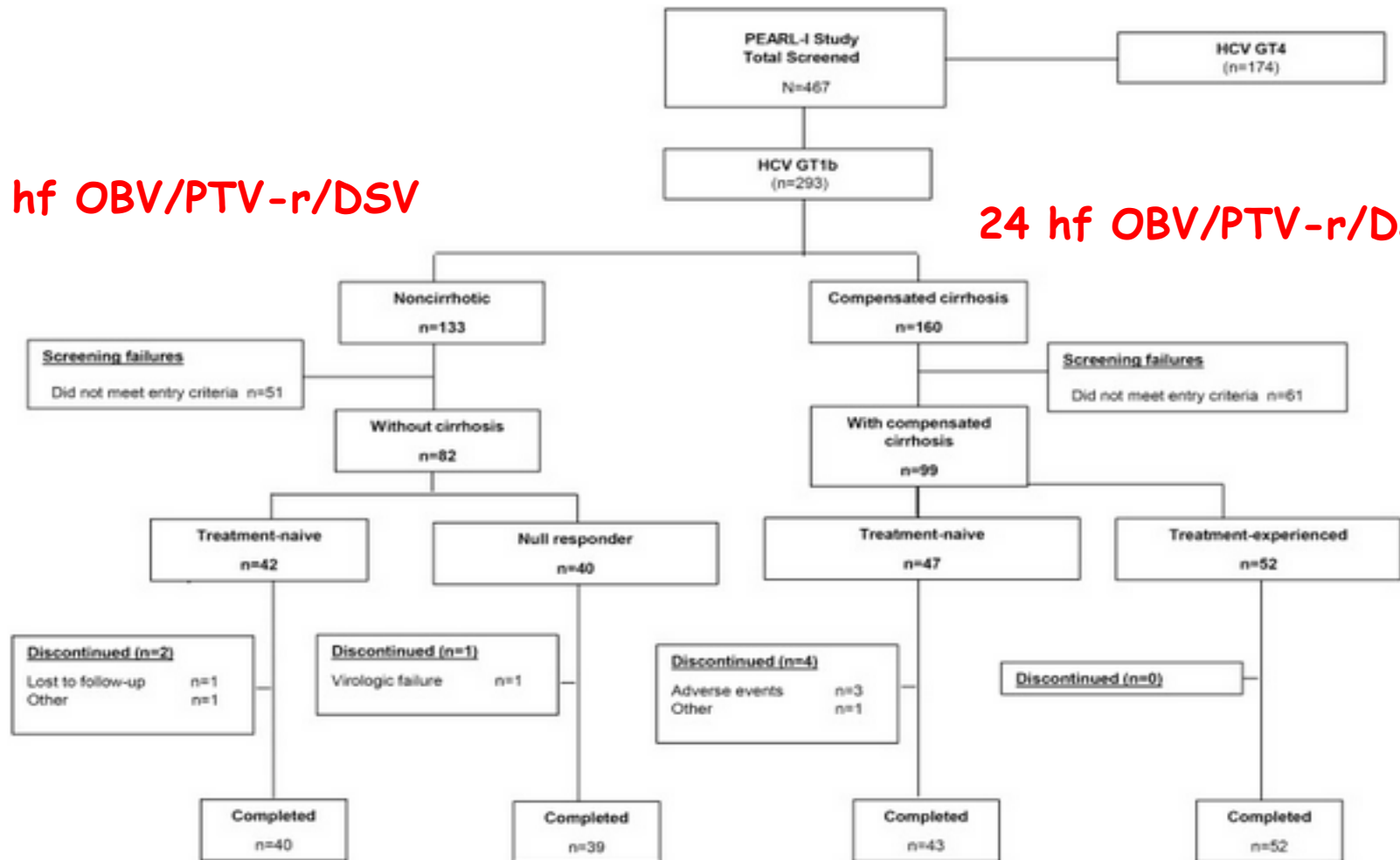
- TD, GT 1b nonsirotik hastaları içeren **PEARL-II** çalışması
- TN ve TD, GT 1b sirotik/nonsirotik hastaları içeren **PEARL-I** çalışması
-
- TN ve TD, GT 1, kompanse sirotik hastaları içeren **TURQUOISE** çalışması

PEARL-I Çalışması

TN ve TD; GT 1b sirotik/nonsirotik

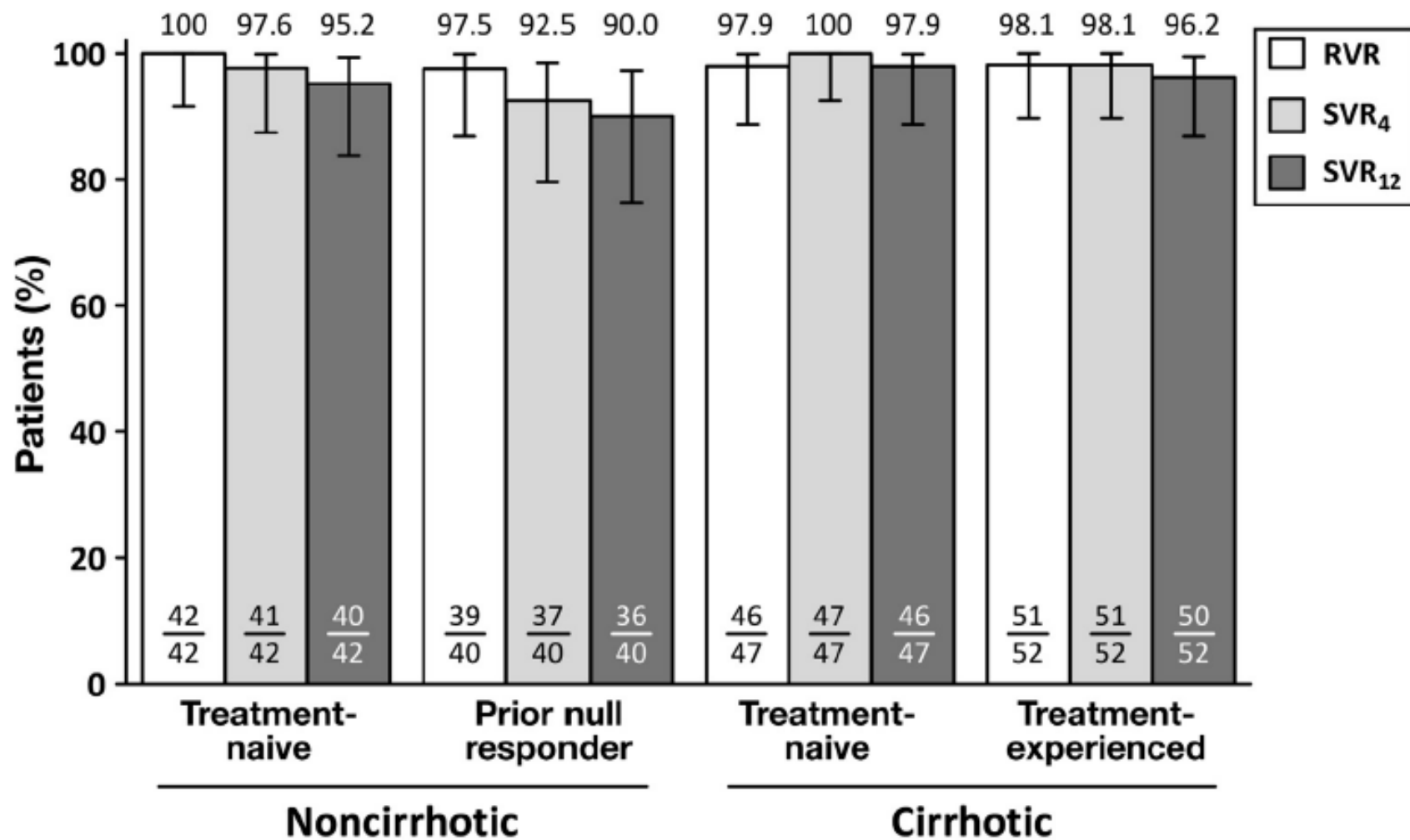
12 hf OBV/PTV-r/DSV

24 hf OBV/PTV-r/DSV



Supplementary Figure 1.

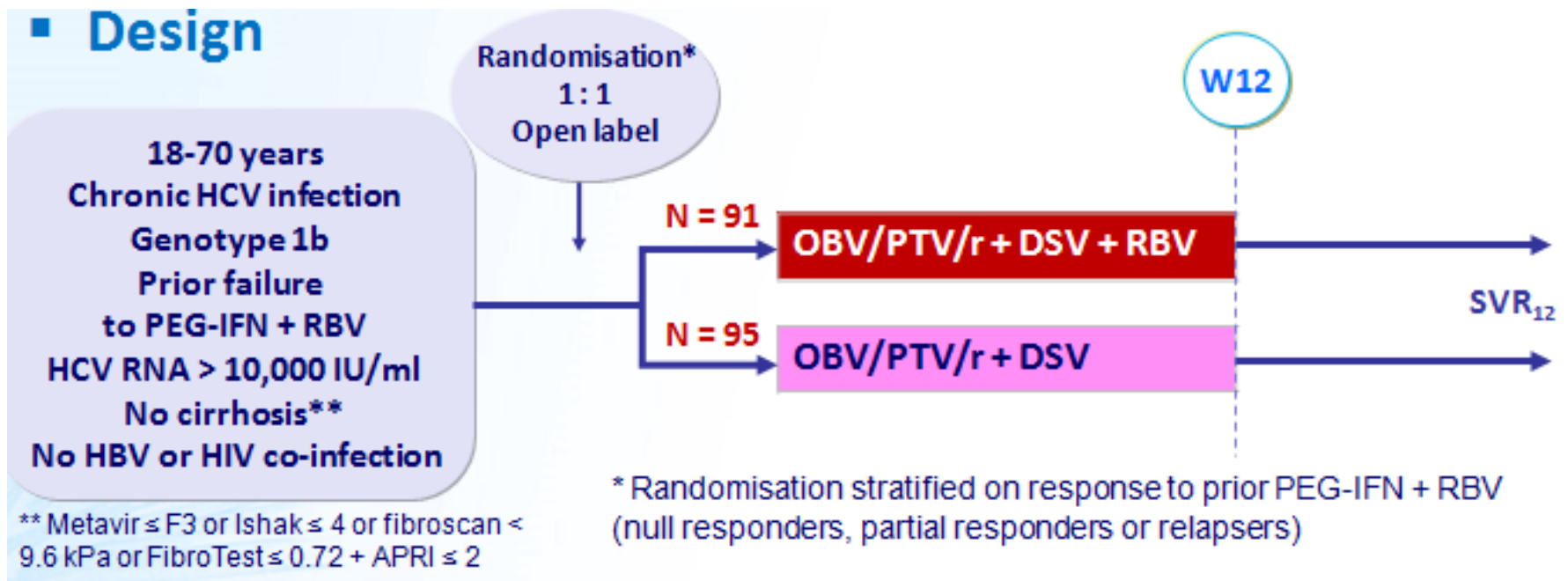
Lawitz E et al. Gastroenterol 2015;149:971-980



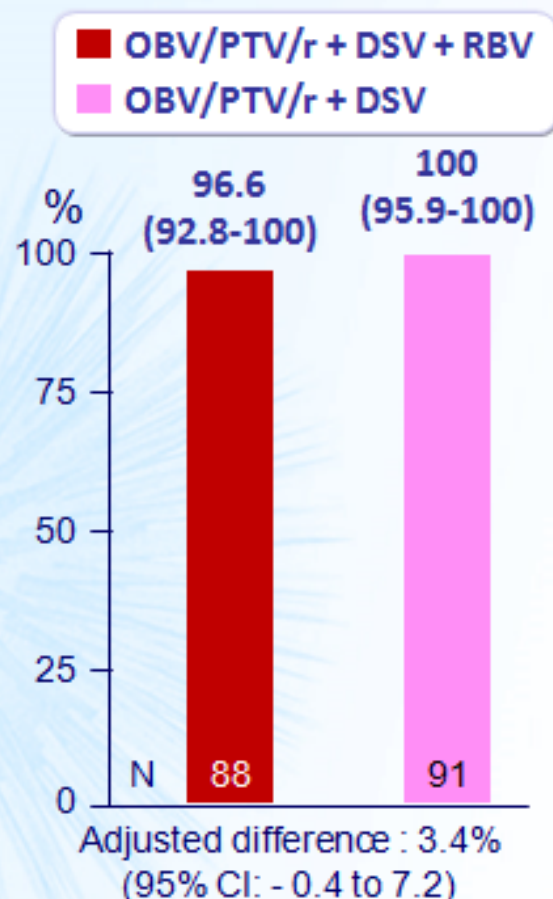
PEARL-II Çalışması

TD; GT 1b nonsirotik

■ Design



SVR₁₂ (HCV RNA < 25 IU/ml), % (95% CI)



SVR₁₂ with OBV/PTV/r + DSV + RBV in the different sub-populations

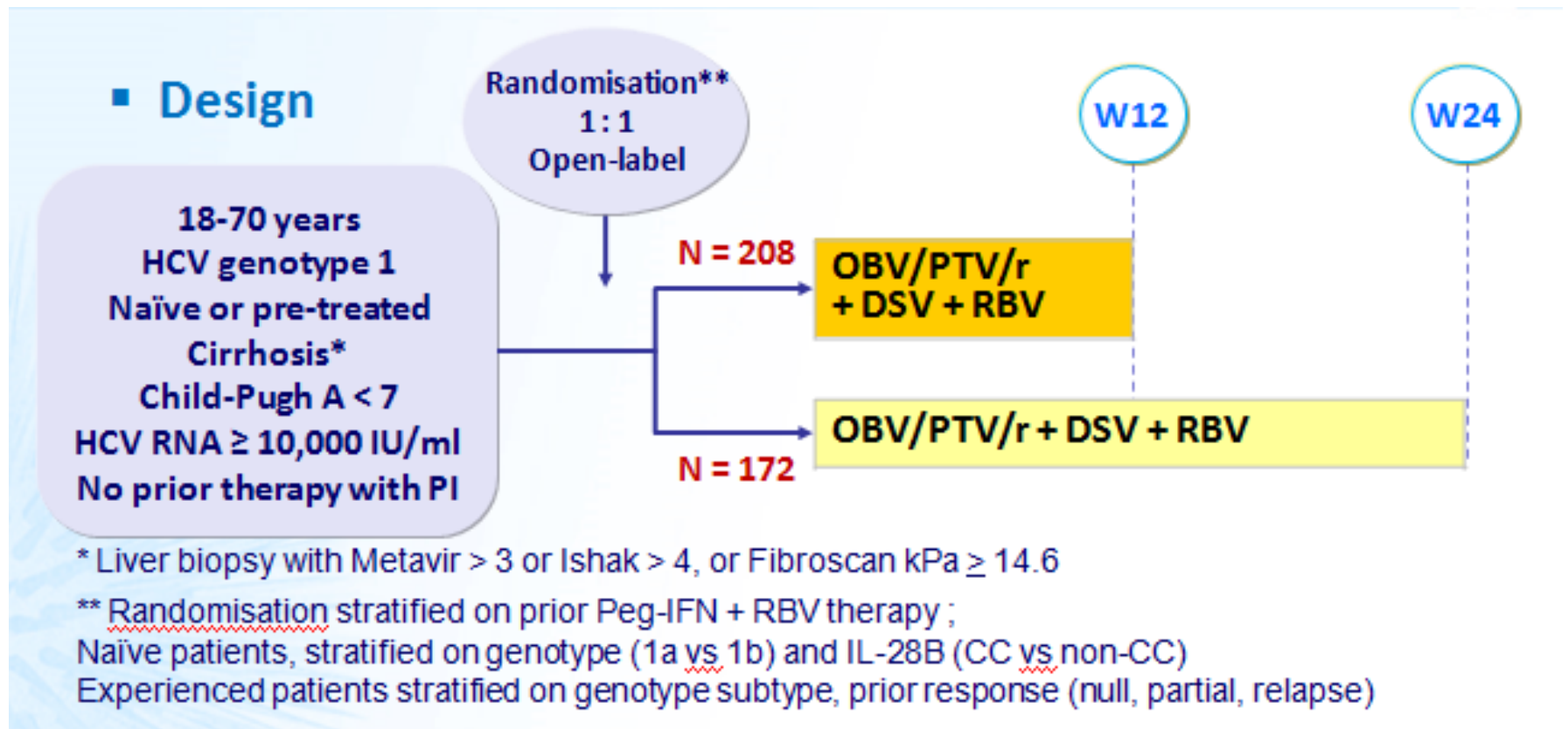
	SVR ₁₂
Previous non response	
Relapse	100%
Partial response	96.0%
Null response	93.5%
IL28B	
CC	100%
CT	96.4%
TT	95.8%
Sex	
Male	95.3%
Female	97.8%

No viral breakthrough, no relapse

Both groups were noninferior and superior to the historical SVR₁₂ with TVR + PEG-IFN + RBV

TURQUOISE Çalışması

TN ve TD; GT 1 kompanse sirotik



Poordad F et al. N Engl J Med 2014;370:1973-1982.

SVR₁₂ (HCV RNA < 25 IU/ml)

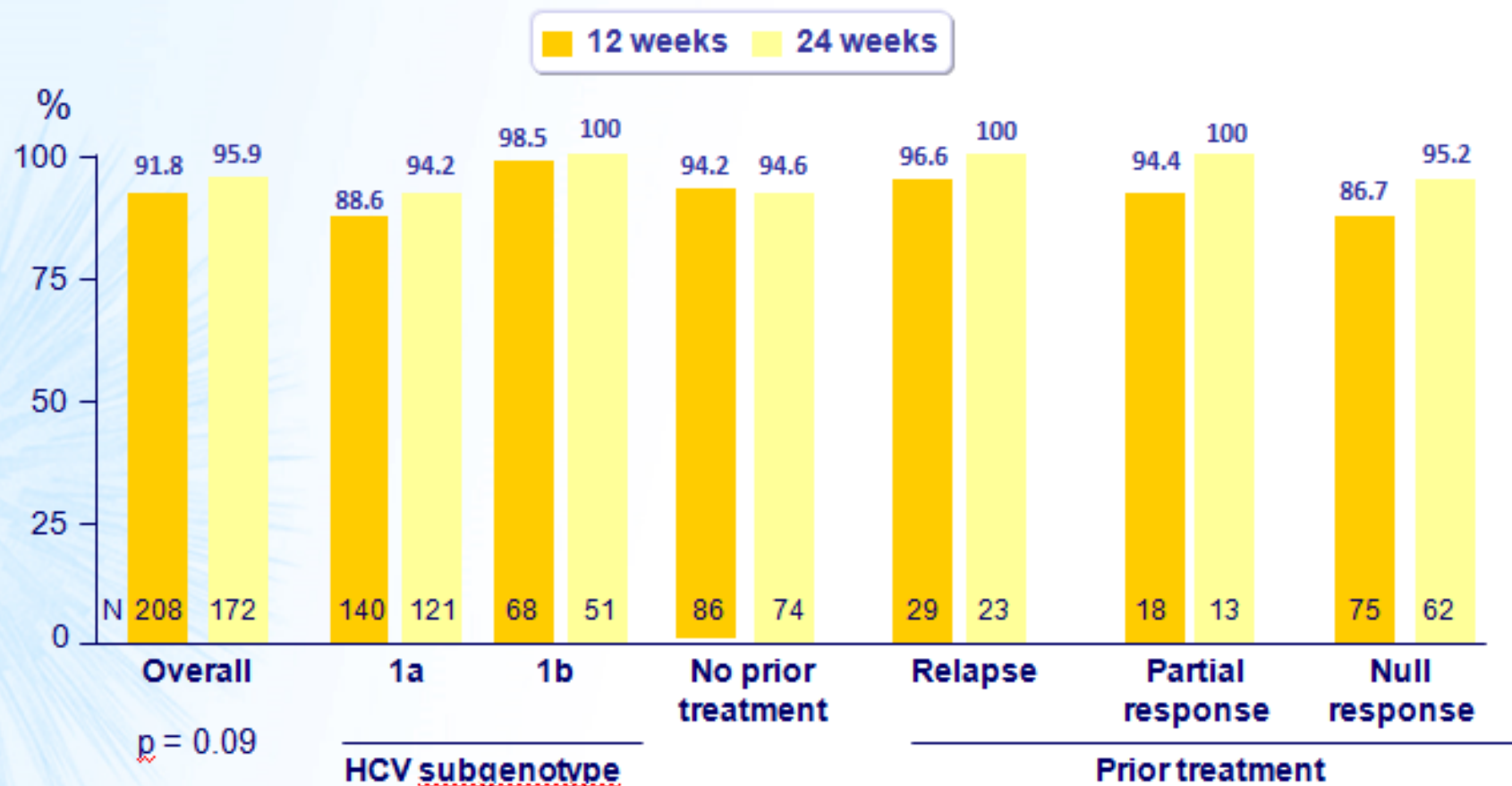


Table 2. Sustained Virologic Response at Post-Treatment Week 12 in Each Treatment Group, According to HCV Subgenotype and Status with Respect to Prior Treatment.*

Variable	12-Wk Group (N= 208)	24-Wk Group (N= 172)
	no./total no. (%)	
HCV genotype 1a infection		
No prior treatment	59/64 (92.2)	52/56 (92.9)
Prior treatment		
Null response	40/50 (80.0)	39/42 (92.9)
Partial response	11/11 (100)	10/10 (100)
Relapse	14/15 (93.3)	13/13 (100)
HCV genotype 1b infection		
No prior treatment	22/22 (100)	18/18 (100)
Prior treatment		
Null response	25/25 (100)	20/20 (100)
Partial response	6/7 (85.7)	3/3 (100)
Relapse	14/14 (100)	10/10 (100)

* Prior treatment refers to peginterferon–ribavirin for the treatment of HCV infection.

OBV/PTV-r/DSV tedavisi faz çalışmalarında gözlenen yan etkiler

- Baş ağrısı
- Asteni
- Yorgunluk
- Bulantı
- İshal
- Kaşıntı, raş
- Bilirubin artışı

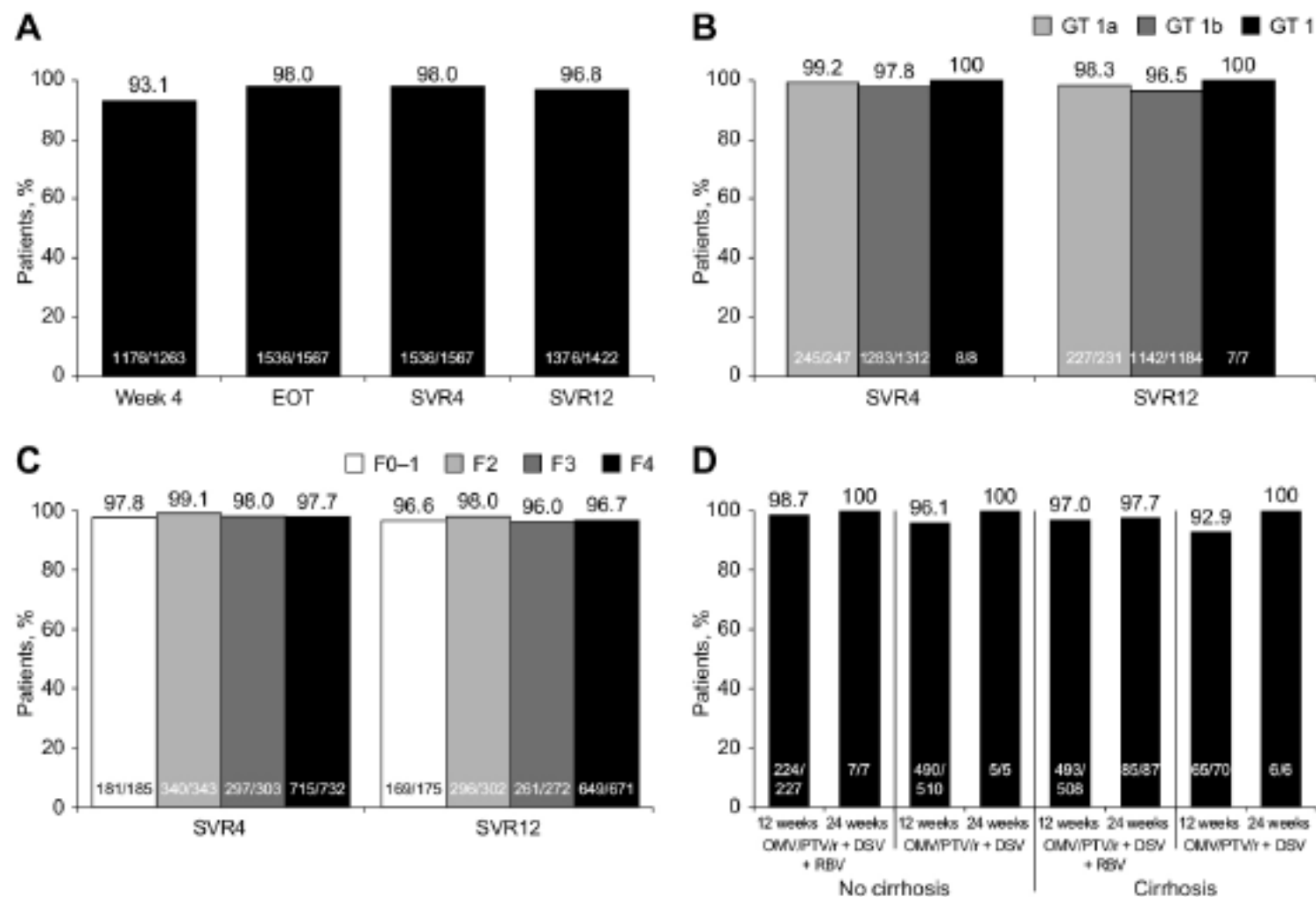
OBV/PTV-r/DSV Tedavisi Gerçek Yaşam Verileri

- İspanya kohortu
- 1567 hasta
 - GT1a/ GT1b/ GT1 (247 / 1312 / 8)
 - %46.7 hastada S
 - %45.7 tedavi deneyimli
 - OBV/PTV-r/DSV $\pm$ RBV 12 hafta
 - 683 RBV'siz; 884 RBV'li tedavi

Calleja JL et al. J Hepatol 2017; article in press

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.028>

Figure 1.



Yan etkiler / güvenilirlik

Table 2. Serious adverse events occurring during treatment or follow-up in ≥ 1 patient treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir $\pm$ ribavirin

Patients, n (%)	N=1,567
Any serious adverse event	84 (5.4)
Adverse event leading to treatment discontinuation	27 (1.7)
<u>Serious adverse events</u>	
Anemia	24 (1.53)
Infection	8 (0.51)
Fatigue	3 (0.19)
Cardiovascular disease	6 (0.38)
Psychiatric disorders	3 (0.19)
Metabolic alteration	5 (0.32)
Neurologic disorders	0
Cutaneous disorders	11 (0.70)
Gastrointestinal disease	3 (0.19)
Renal failure	4 (0.26)
Neoplasia (not liver related)	3 (0.19)
Hepatic decompensation	8 (0.51)
Acute liver failure	1 (0.06)

AKÜ Tıp Fakültesi OBV/PTV- r/DSV Tedavi Deneyimi

Toplam 34 hastaya tedavi
verildi.

	OBV/PTV-r/DSV 12 hafta	OBV/PTV-r/DSV +RBV 12 hafta	OBV/PTV-r/RBV 12 hafta
K/E	12/14	5/2	1/0
Yaş ort	62.5	54.2	52
GT	26 GT 1b	5 GT 1a / 1 GT 1 1 GT 1b	1 GT 4
HCV RNA IU/ml	3.6x10 ⁶	4x10 ⁶	1.9x10 ⁶
ALT IU/ml (artmış/normal)	63.8 17/9	39.6 4/3	27
TN /TD (PR)	17/9	3/4	1/0
NS / Sirotik Kompanse S	20/ 6 6	5/2 2	- -
Toplam	26	7	1

- **GT 4**

- Tedavi 12 hf ya tamamlandı, KVV elde edildi.

- **GT 1a ve GT 1**

- 1 hasta 4 hf kullandı, takibe gelmedi.
- 2 hastada tedavi tamamlandı, birinde TS 8 hf yanıtı var.
 - Biri KBY ve HD hastası; TD ve NS hasta; 12 hf tedavi verildi; TS 4 hf HCV RNA negatif; TS 12 haftada HCV RNA 5.6×10^6 IU/ml saptandı. **RELAPS**
- 1 hasta tedavinin 8 hf; 4 ve 8 hf'larda HCV RNA (-)
 - KBY ve HD hastası
- 1 hasta tedavinin 20hf; 4 /8/12 hf HCV RNA (-)
- GT1 ; tedavi yeni tamamlandı, TSY var.

- **GT 1b**

- OBV/PTV-r/DSV 12 hafta alan hastaların 24'ünde (24/26) ve OBV/PTV-r/DSV +RBV 12 hafta alan bir hastada tedavi tamamlandı.
- Tedavisi biten 12 hastada TS 12 hf'ya ulaşıldı
- Kalan 12 hastanın
 - 5'inde tedavi yeni bitti.
 - 5'inde TS 4 hf HCV RNA negatif
 - 2'sinde TS 4 ve 8 hf'da HCV RNA negatif

- **TSY 24/24 %100**

- **KVY 12/12 %100**

Tedavisi	Sonlanan hastalar	Devam eden hastalar		Sonlanan hastalar	Devam eden hastalar
Nonsirotik n=26	26		Tedavi naiv n=21 ée	17	3
Kompanse sirotik n=8 é	5	1	Tedavi deneyimli n=13	12	1

é : Bir hasta tedavinin 4 haftasından sonra kontrole gelmedi.

Bir hastada 4 haftada dekompensasyon gelişti.

ée: Bir hasta tedavinin 4 haftasından sonra kontrole gelmedi.

	TSY	KVY
Nonsirotik (26)	26/26 %100	17/18 %94.5 ???
Kompanse sirotik (6)	6/6 %100	1/1 %100

•Nonsirotik

- 1 hastada relaps
- 4 hasta TS'da
- 3 hasta TS 4hf'da ve HCV RNA negatif.

•Kompanse sirotik

- 1 hasta TS'da
- 2 hasta TS 4 hf ve 2 hasta TS 8 hf'da ve HCV RNA'ları negatif.

	TSY	KVY
Tedavi-naiv (17)	17/17 %100	7/7 %100
Tedavi deneyimli (12)	12/12 %100	8/9 %89 ???

•Tedavi naiv

- 4 hasta TS'da
- 4 hasta TS 4hf'da, 2 hasta TS 8 hf'da ve HCV RNA'ları negatif.

•Tedavi deneyimli

- 1 hastada relaps
- 2 hasta TS'da
- 1 hasta TS 4hf'da ve HCV RNA negatif

Hastalarda gözlenen yan etkiler

- Bilirubin artışı %11.8 (4/34)
- Kaşıntı %8.8 (3/34)
- Bir hastada tedavinin 21 gününde dekompanseasyon nedeni ile tedavi sonlandırıldı.



TEŞEKKÜR EDERİM