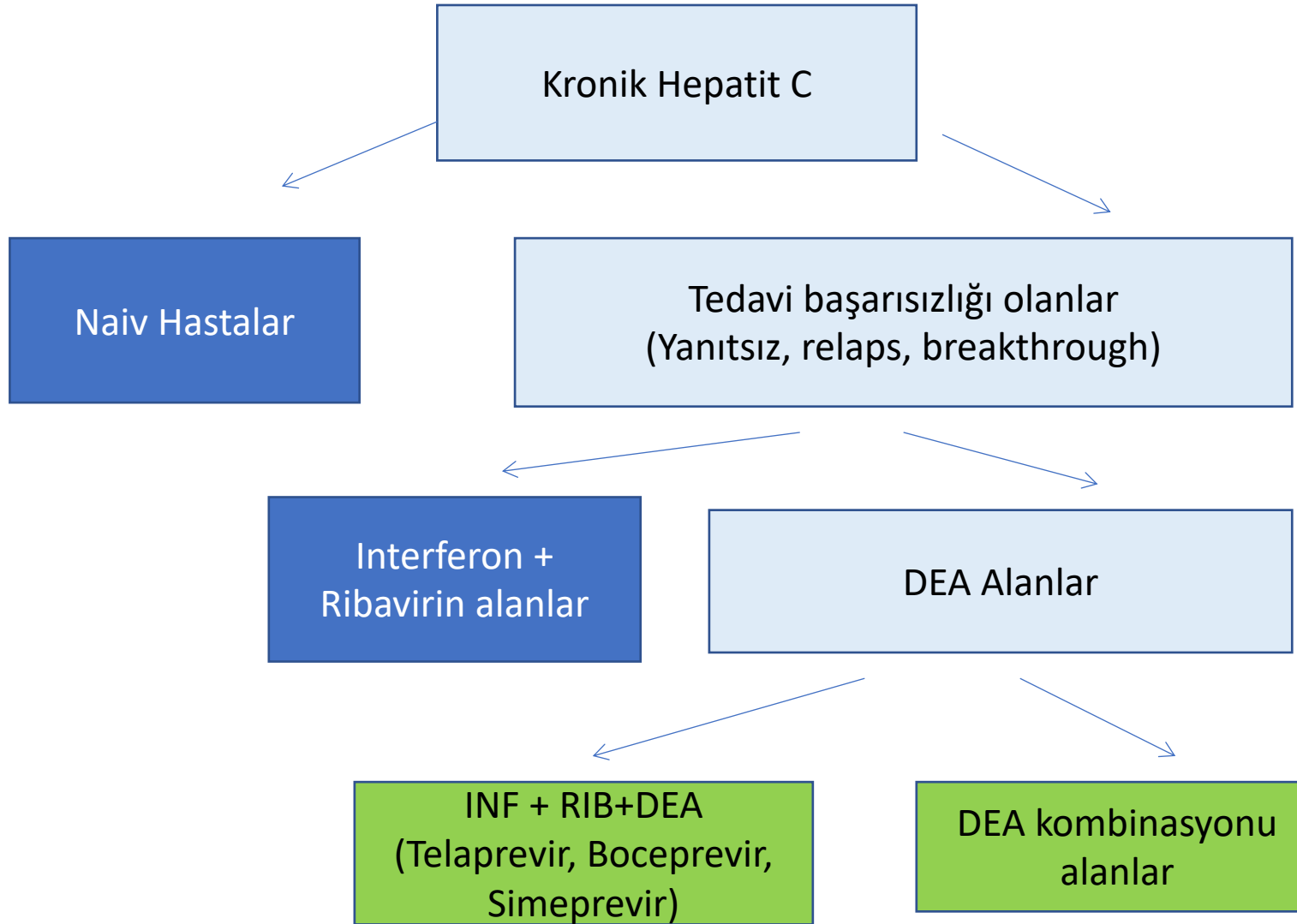


KRONİK HEPATİT

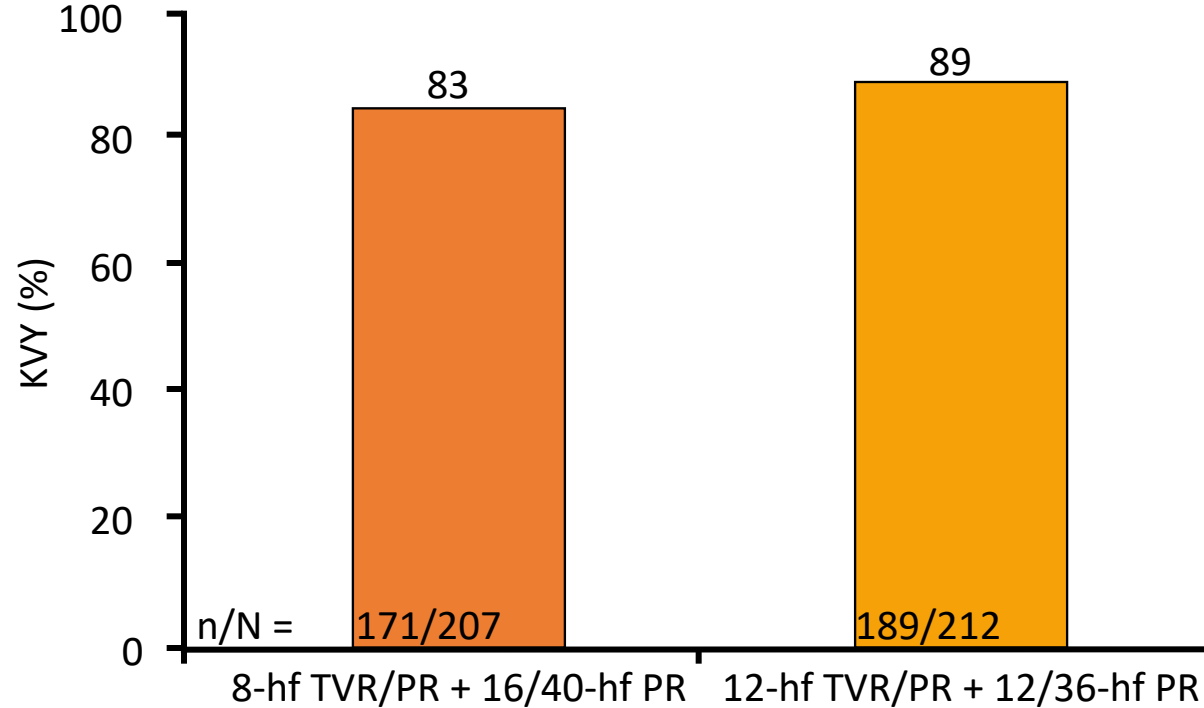
DEA Tedaviye Yanıtsız ve Nüks hastalarda Yeniden Tedavi ve İlaç Direnci

Dr. Yunus Gürbüz



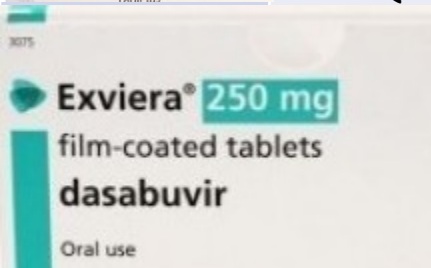


ADVANCE: 24 hafta tedavi alan hastalarda KVV oranları

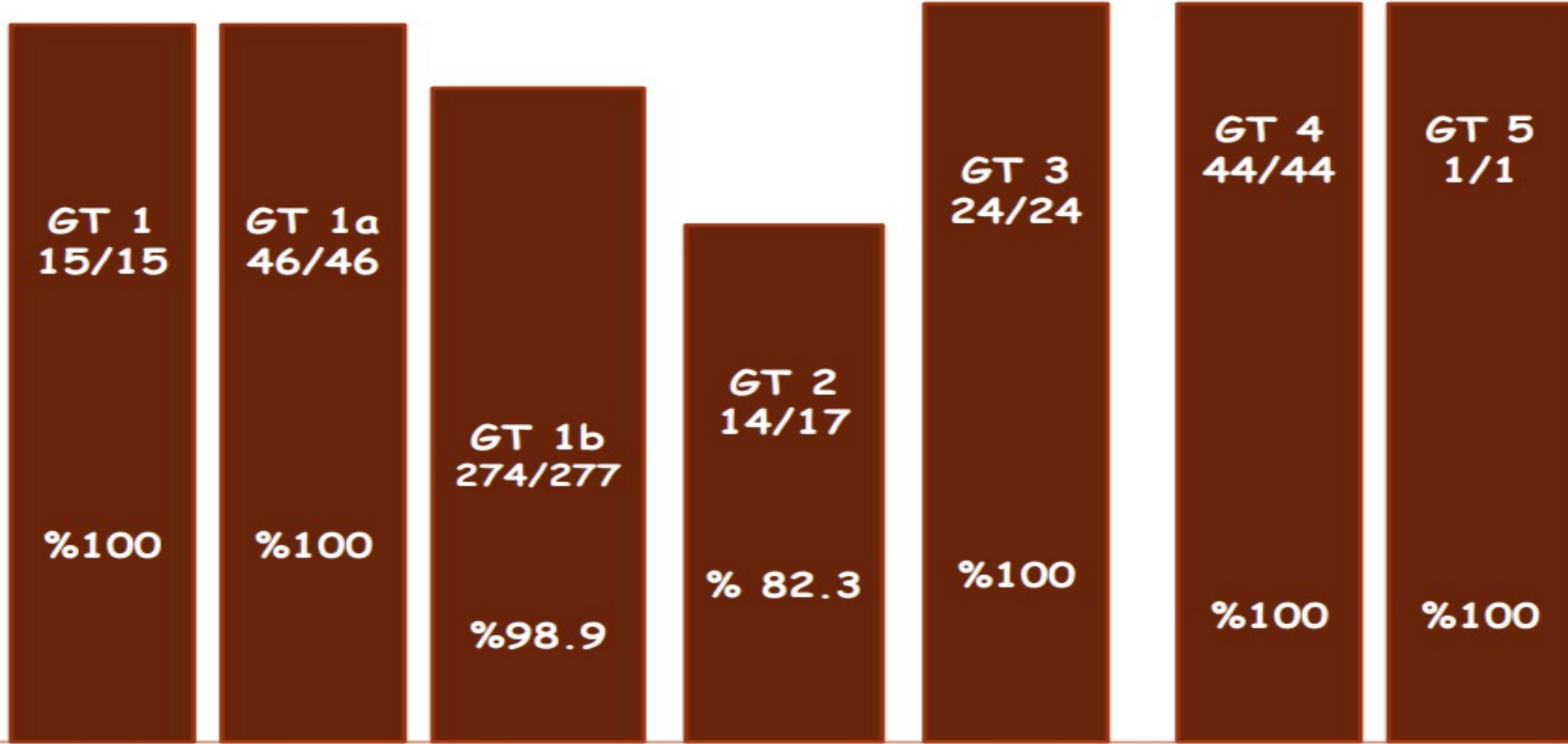


Kullanılan ilaç Rejimi	Çalışma Adı	Genotip	Tedavi öncesi	Siroz Durumu	Tedavi Süresi	Tedavi Başarısızlığı Sıklığı	Referans
SOF + SIM Nükleotid analog + NS3 proteaz inhibitörü	OPTIMIST-1	1a	Naiv veTedavi Deneyimli	Siroz Yok	12 Hafta	2.6% (3/115)	Kwo et al.
		1b	Naiv veTedavi Deneyimli	Siroz Yok	12 Hafta	2.6% (1/39)	
	OPTIMIST-2	1a	Naiv veTedavi Deneyimli	Kompanse Siroz	12 Hafta	11.8% (8/68)	Lawitz et al
		1b	Naiv veTedavi Deneyimli	Kompanse Siroz	12 Hafta	16.1% (5/31)	
	PLUTO	4	Naiv veTedavi Deneyimli	Siroz yok veya Kompanse siroz	12 Hafta	0% (0/40)	Buti et al.

Kullanılan ilaç Rejimi	Çalışma Adı	Genotip	Tedavi öncesi	Siroz Durumu	Tedavi Süresi	Tedavi Başarısızlığı Sıklığı	Referans
SOF/LDV Nükleotid analog + NS5A inhibitör	ION-1	1a	Naiv	Siroz yok veya Kompanse siroz	12 Hafta	0.7% (1/144)	Afdhal et al.
		1b	Naiv	Siroz yok veya Kompanse siroz	12 Hafta	0% (0/70)	
	ION-2	1a	Deneyimli	Siroz yok veya Kompanse siroz	12 Hafta	4.7% (4/86)	Afdhal et al.
			Deneyimli	Siroz yok veya Kompanse siroz	12 Hafta + RBV	4.5% (4/88)	
		1b	Deneyimli	Siroz yok veya Kompanse siroz	12 Hafta	13.0% (3/23)	
			Deneyimli	Siroz yok veya Kompanse siroz	12 Hafta + RBV	0% (0/23)	
	ION-3	1a	Naiv	Siroz Yok	8 Hafta	5.8% (10/171)	Kowdley et al.
			Naiv	Siroz Yok	12 Hafta	1.2% (2/172)	
		1b	Naiv	Siroz Yok	8 Hafta	2.3% (1/43)	
			Naiv	Siroz Yok	12 Hafta	2.3% (1/44)	

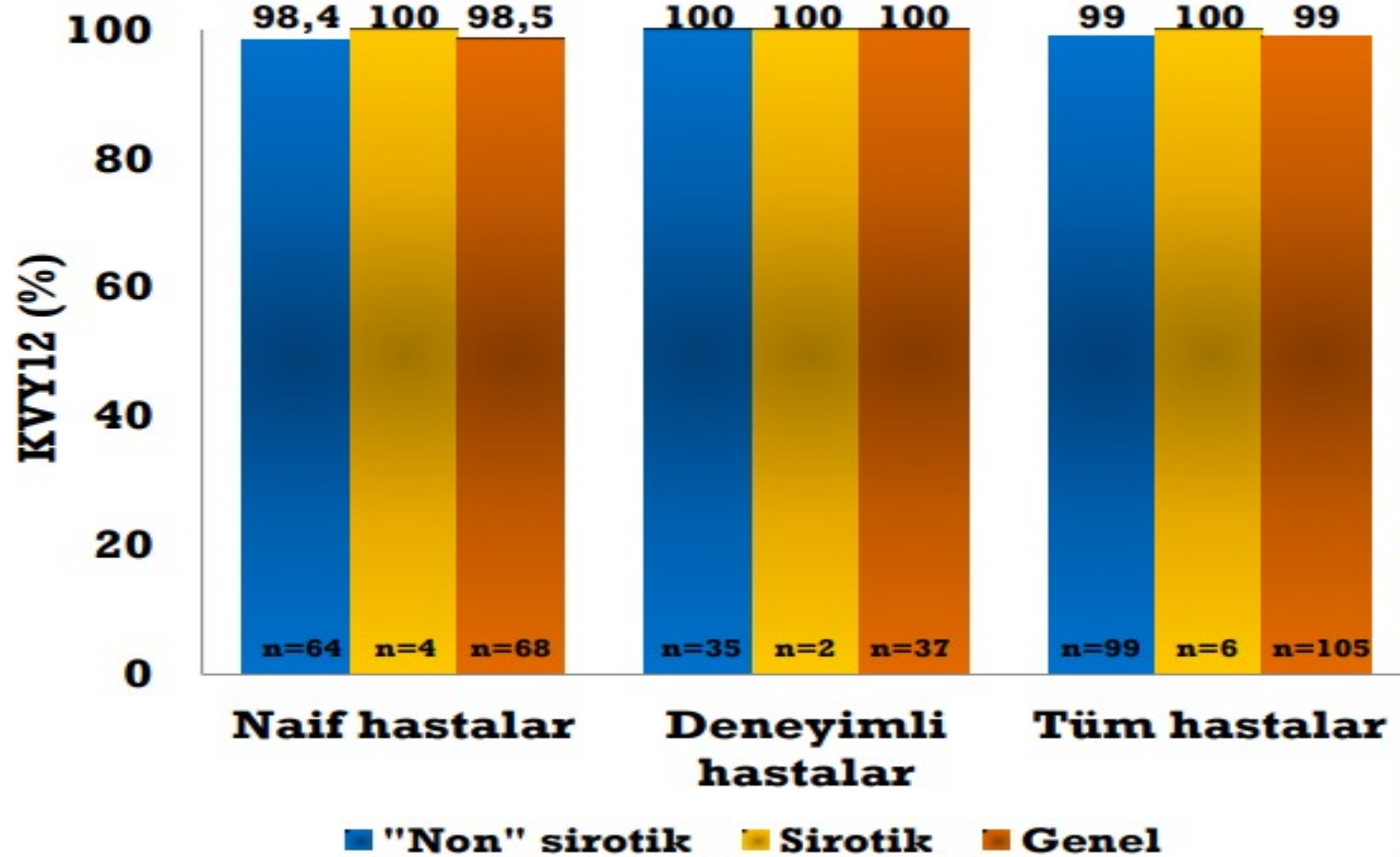
Kullanılan ilaç Rejimi	Çalışma Adı	Gen otip	Tedavi öncesi	Siroz Durumu	Tedavi Süresi	Tedavi Başarısızlığı Sıklığı	Referans
OBV/PTV/r + DSV NS3proteaz inhibitör + nonnükleoz id inhibitör	SAPPHIRE-I	1a	Naiv	Siroz Yok	12 Hafta + RBV	2.2% (7/322)	Feld et al.
		1b	Naiv	Siroz Yok	12 Hafta + RBV	0.7% (1/151)	
	SAPPHIRE-II	1a	Deneyimli	Siroz Yok	12 Hafta + RBV	2.9% (5/173)	Zeuzem et al.
		1b	Deneyimli	Siroz Yok	12 Hafta + RBV	1.6% (2/123)	
	PEARL-II	1b	Deneyimli	Siroz Yok	12 Hafta	0% (0/91)	Andreone et al.
	PEARL-III	1b	Naiv	Siroz Yok	12 Hafta	0% (0/209)	Ferenci et al.
	PEARL-IV	1a	Naiv	Siroz Yok	12 Hafta + RBV	2.0% (2/100)	Ferenci et al.
	MALACHITE-I		Naiv	Siroz Yok	12 Hafta + RBV	2.9% (2/69)	Dore et al.
			Naiv	Siroz Yok	12 Hafta	1.2% (1/83	
	MALACHITE-II		Deneyimli	Siroz Yok	12 Hafta + RBV	0% (0/19)	Dore et al.
			Deneyimli	Siroz Yok	12 Hafta + RBV	0% (0/82)	
 	TURQUOISE-II	1a	Naiv veDeneyimli	Kompanse Siroz	12 Hafta + RBV	8.6% (12/140)	Poordad et al.
		1a	Naiv ve Deneyimli	Kompanse Siroz	12 Hafta + RBV	3.3% (4/121)	
		1b	Naiv ve Deneyimli	Kompanse Siroz	12 Hafta + RBV	1.5% (1/68)	
		1b	Naiv ve Deneyimli	Kompanse Siroz	12 Hafta + RBV	0% (0/51)	

GENOTİPLERE GÖRE KVV ORANLARI



SOFOSBUVİR+LEDİPASVİR±RİBAVİRİN SOFOSBUVİR+RİBAVİRİN TEDAVİLERİ . Tedavilerini tamamlamış 424 hasta.

GT1a ile infekte hastalarda tedavi sonuçları (n=105) PTV-RTV+OBV±DSV±RBV



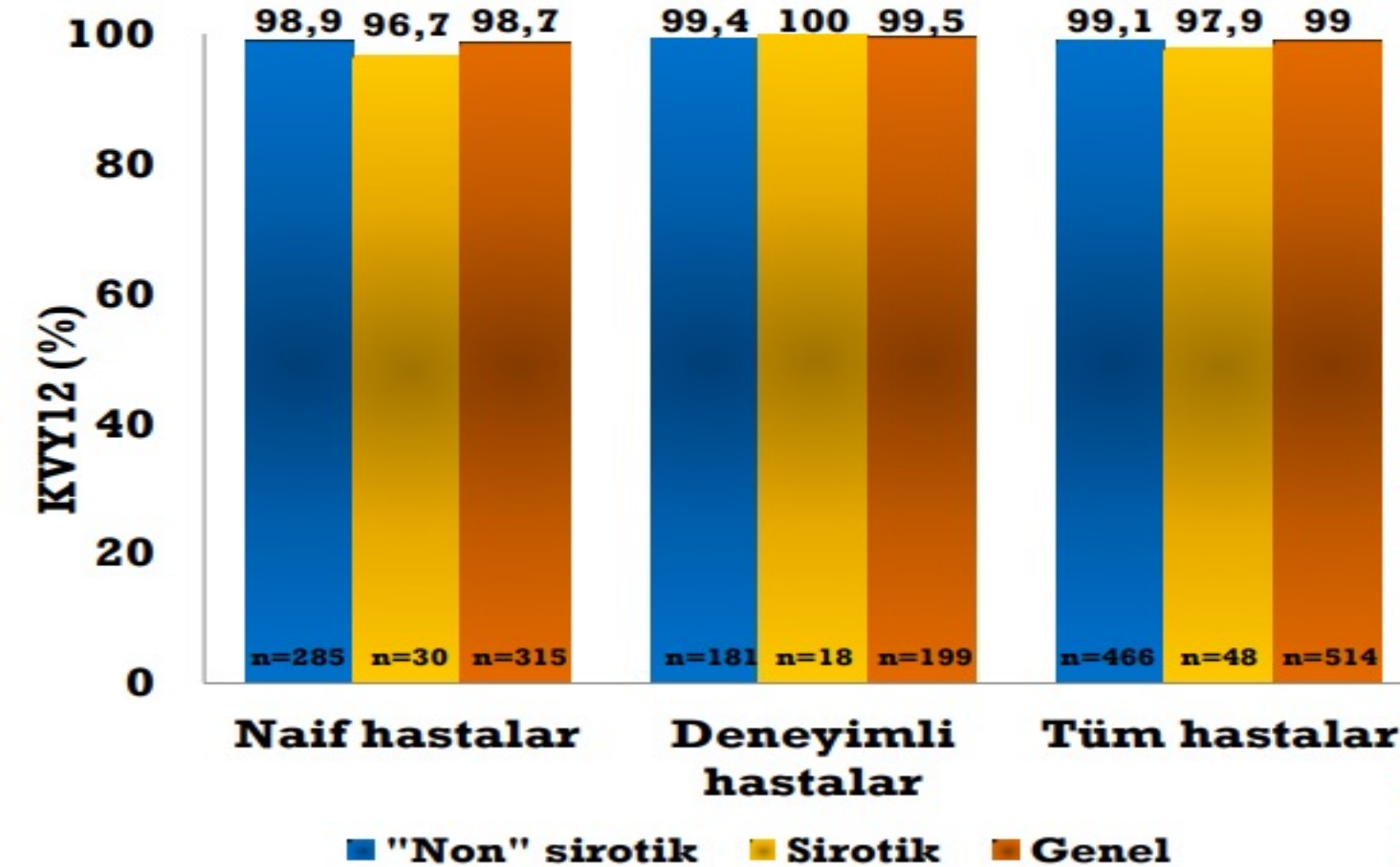
Sonuçlar	Tedavi N/n (%)
KVY12	104/105 (99.0)
Virolojik başarısızlık*	1 (1.0)
Relaps	1 (1.0)

* Bir naif-sirotik olmayan hasta

VHÇG verileri, Prof Dr Bilgehan Aygen'in sunusundan alınmıştır

GT1b ile infekte hastalarda tedavi sonuçları (n=514)

PTV-RTV+OBV±DSV±RBV



Sonuçlar	Tedavi N/n (%)
KVY12	509*/514 (99.0)
Virolojik başarısızlık**	2 (0.4)
Relaps	1 (0.2)
Yanıtız	1 (0.2)
Yan etkiye bağı tedaviyi bırakma#	4 [¶] (0.8)

* Bir hastada 3. haftada kesilmiş, 2 hasta 8 hafta tedavi almış. Bir hasta 5 gün ve 1 hasta 2 gün tedaviye ara vermiş → 5'inde de KVY var

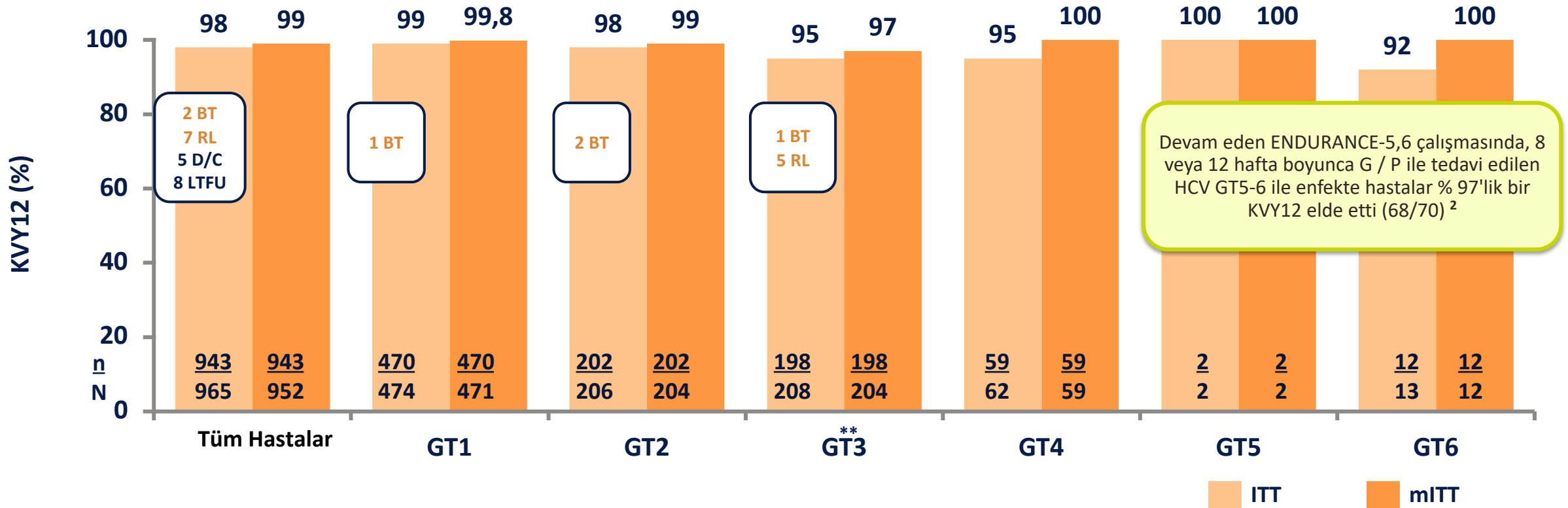
**Naif-sirotik olmayan 2 hasta

Naif-sirotik olmayan 1 hastada tedavinin 4. haftasında bilirubin yüksekliği (T. bil/D. bil: 5.3/2.6), 1 hastada tedavinin 3. haftasında asit ve kreatinin yükselmesi ile dekompanseasyon bulguları, deneyimli-sirotik olmayan 1 hastada tedavinin 2. haftasında toksik hepatit ve adrenal yetmezlik ve naif-sirotik 1 hastada tedavinin 5. günü bilinç kaybı

¶ Bir hastada tedavinin 3. haftasında dekompanseasyon bulguları nedeniyle tedavi kesilmesine rağmen KVY elde edilmiş!

G/P ile 8 Haftada GT1–6 HCV ile Enfekte Non-Sirotik Hastalara KVV12 Oranları

G/P, 8 hafta
TN/TD* non-sirotik

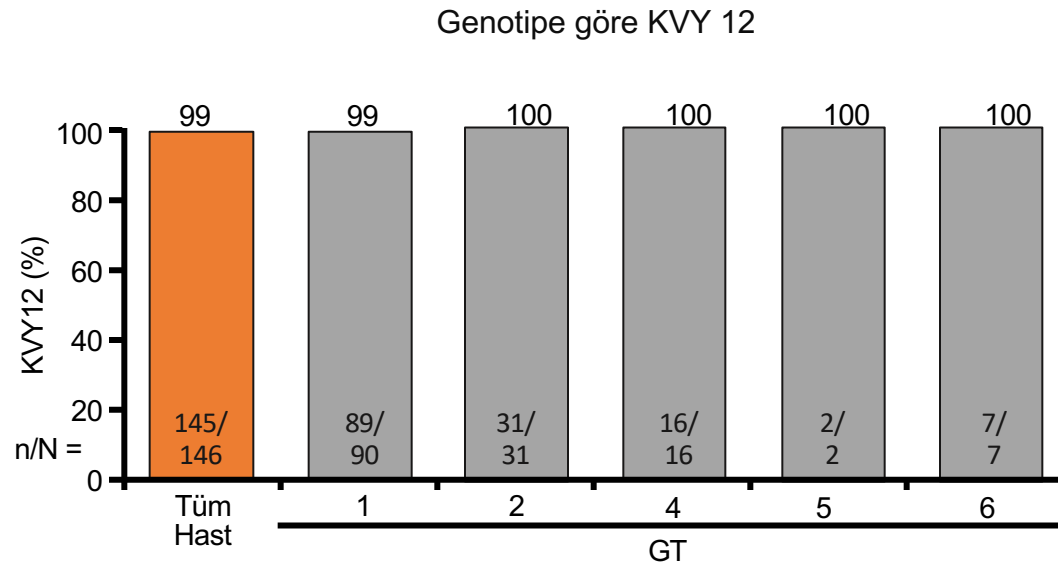


BT, alevlenme; D/C, tedaviye devamsızlık; LTFU, takipte kayıp; RL, nüks

* Tedavi deneyimli hastalar IFN/pegIFN ± RBV or SOF + RBV ± pegIFN; deneyimlileri kapsar

** Tüm GT3 hastalar tedavi naifdi.

EXPEDITION-1: glekaprevir/pibrentasvir, GT1, 2, 4, 5, veya 6 HCV ve kompanse siroz



- Tedavi kesilmesini gerektiren yan etki veya ciddi yan etki yok.
 - Kullanılan ilaçla ilgili olmayan bir ölüm mevcut. Hasta serebral hemorajiden eks, hemofili hastası

YE, n (%)	Hast (N = 146)
Herhangi YE	101 (69)
Any serious AE	11 (8)
10% üzerinde gelişen yan etki	
▪ Yorgunluk	28 (19)
▪ Baş ağrısı	20 (14)
▪ Kaşıntı	14 (10)
HCC	2 (1)

- DEA içeren tedavi başarısızlıklarında birçok parametrenin rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar
 - Yetersiz tedavi rejimini,
 - Başlangıç parametreleri
 - HCV genotipi (özellikle genotip 3 ve 4)veya alt tipi(örn. 1l,4r,3b,3g,6u),
 - önceki tedavi deneyimi,
 - karaciğer hastalığının ciddiyeti,
 - ilaç-ilaç etkileşimleri
 - komorbiditeleri
 - Önceden mevcut HCV direnci (Sadece viral türümsülerin %10-25'nden fazlasını etkileyen RAS'lar tedavide sorun çıkarır)
- SVR'ye ulaşamayan hastalarda genellikle bu parametrelerin birkaçı bir arada bulunur

Yeniden tedavisi en zor hastalar daha önceki tedavide NS5A inhibitörüne maruz kalanlardır,

NS5A inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda bu tedavinin bitiminden sonra oluşan RAS'lar muhtemelen aylarca, yıllarca hatta ömür boyu devam eder.

NS5A inhibitörleri

Daclatasvir

Elbasvir

Iedipasvir

Ombitasvir

Velpatasvir

- NS5A inhibitörlerine önceden maruz kalmamış genotip 1 hastalarının yaklaşık% 10 ila% 15'inde, tedaviden önce saptanabilir NS5A RAS'lar bulunur.
- Genotip 1a olan hastalarda, NS5A inhibitörlerinin aktivitesinde büyük bir azalmaya (> 5 kat) neden olan başlangıç NS5A RAS'larının varlığı, bazı NS5A inhibitörü içeren rejimlere yanıtı olumsuz olarak etkiler.

- Sofosbuvir tek başına kullanıldığında genellikle RAS oluşumuna neden olmamaktadır.
- Sofosbuvir / velpatasvir ve glekaprevir / pibrentasvir gibi pangenotipik DEA rejimleriyle daha düşük bir virolojik başarısızlık insidansı görülmektedir.

- Önceki DEA maruziyeti, teorik olarak yeniden tedavi rejimini tehlikeye atabilecek, özellikle NS5A'da dirençle ilişkili RAS'ların seçilmesine neden olabilir.
- 3 DEA'dan (örn. **sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir** veya **sofosbuvir +glekaprevir/pibrentasvir**) oluşan yeniden tedavi rejimlerinin etkinliği üzerinde NS5A RAS'larının olumsuz etkisi klinik çalışmalarda gösterilmemiştir.



DEA içeren tedavi alan hastalar, içinde tecrübeli klinisyen ve virologların olduğu multidisipliner bir ekip tarafından tedavi edilmelidir.

YENİDEN TEDAVİ

1. Yeniden Tedavi RAS (resistance-associated substitutions) testi sonuçlarına göre optimize edilebilir.
2. RAS testi yapılamıyorsa daha önce kullandığı rejime göre bir seçim yapılır.

Drug class (genome region)	Amino acid position	Genotype/subtype						
		1a	1b	2	3	4	5	6
Nucleotide analogue (NS5B), e.g. sofosbuvir								
	150				A150V			
	159	L159F	L159F	L159F	L159F			
	206				K206E			
	282	S282G/R/T	S282G/R/T	S282G/R/T	S282G/R/T	S282C/G/R/ T	S282G/R/T	S282G/R/T
	316	C316H/R	C316F/H/N					
	320	L320I/F/V						
	321	V321A	V321I		V321A	V321A		
NS5A inhibitors (NS5A)								
	24	K24E/QR/T	Q24K	T24A/S	S24F			Q24H
	26	K26E						
	28	M28A/G/S/T/V	L28A/M/T	L/F28C/S	M28T/K	L28M/S/T/V	L28I	F/L28A/I/L/ M/T/V
	29	P29R	P29S, del29	P29S				
	30	Q30C/D/E/G/H/K/L/N/ R/ T/Y, del30	R30G/H/P/Q/S	L30H/S	A30D/E/K/S	L30F/G/H/R/ S	Q30H	R30E/H/N/ S
	31	L31I/F/M/P/V	L31F/I/M/V/W	L31I/M/V	L31F/I/M/P/V	M/L31I/V	L31F/I/V	L31I/M/V
	32	P32L/S, del32	P32F/L/S, del32				P32L	P32A/L/Q/ R/S
	38	S38F						
	58	H58C/D/L/P/R	P58A/D/L/S/R/T			T58A/P/S		T58A/G/H/ N/S
	62		Q/E62D		S62L			
	92	A92K/T	A92E/K/T/V	C92R/S/T/W	E92K			E92T
	93	Y93C/F/H/L/N/R/S/T/W	Y93C/H/N/R/S/T	Y93F/N/H	Y93H/N/S	Y93C/H/N/ S/R/W		T93A/H/N/ S

Drug class (genome region)	Amino acid position	Genotype/subtype						
		1a	1b	2	3	4	5	6
Protease inhibitors (NS3)								
	36	V36A/C/F/G/L/M	V36A/C/G/L/M					V36I
	41	Q41R	Q41R		Q41K	Q41R		Q41K/R
	43	F43I/L/S/V	F43I/S/V	F43V				
	54	T54A/S	T54A/C/G/S					
	55	V55I	V55A	V55A/I				
	56	Y56H	Y56H/L/F	Y56H/F	Y56H	Y56H		Y56H
	80	Q80K/L/R	Q80H/K/L/R		Q80K/R	Q80R		L80K/Q
	122	S122G/N/R	S122A/D/G/I/N/R/T					S122T
	155	R155G/I/K/M/Q/S/T/V/ W	R155C/G/I/K/L/Q/M/S/ T/W		R155K	R155C/K	R155K	
	156	A156G/P/S/T/V	A156G/P/S/T/V	A156L/M/T/V	A156G/P/T/V	A156G/H/K/ L/S/T/V	A156T/V	A156T/V
	158	V158I	V158I					
	166				A166S/T/Y			
	168	D168A/C/E/F/G/H/I/K/L/ N/Q/R/T/V/Y	D168A/C/E/F/G/H/I/K/ L/N/Q/T/V/Y	D168A/E/F/G/H/ N/S/T/V/Y	Q168H/K/L/R	D168A/E/G/ H/T/V	D168A/E/H/ K/R/V/Y	D168A/E/ G/H/V/Y
	170	I/V170T/V	I/V170A/L/T					I170V
	175		M175L					
Non-nucleoside palm-1 inhibitor (NS5B), e.g. dasabuvir								
	314	L314H						
	316	C316Y	C316H/N/Y/W					
	368		S368T					
	395	A395G						
	411		N411S					
	414	M414I/T/V	M414I/T/V					
	445		C445F/Y					
	446	E446K/Q						
	448	Y448C/H	Y448C/H					
	553	A553T/V	A553V					
	554	G554S	G554S					
	555	Y555H						

DEA'lara karşı oluşan klinik olarak önemli RAS'lar

DEA	GT1a				GT1b		GT3a
	M28T	Q30R	L31M/V	Y93H/N	L31V/I	Y93H/N	Y93H
Ledipasvir	20x	> 100x	> 100x / > 100x	> 1000x / > 10,000x	> 100x > 50x	> 100x / --	NR
Ombitasvir	> 1000x	> 100x	< 3x > 100x	> 10,000x / > 10,000x	< 10 x	20x / 50x	NR
Daclatasvir	> 100x	> 1000x	> 100x / > 1000x	> 1000x / > 10,000x	< 10 x	20x / 50x	> 1000x
Elbasvir	20x	> 100x	> 10x > 100x	> 1000x / > 1000x	< 10 x	> 100x / --	NR
Velpatasvir	< 10x	< 3x	20x / 50x	> 100x / > 1000x	< 3x	< 3x / --	> 100x
Pibrentasvir	< 3x	< 3x	< 3x	< 10 x	< 3x	< 3x / --	< 3x

AASLD/IDSA. HCV guidance. September 2017. Ng TI, et al. Chemother.

< 3-kat değişim
< kat değişim
< 10- to 100- kat değişim
> 100- kat değişim



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Klinik pratikte RAS testi önerilen durumlar (AASLD)

Öneriler	Öneri Düzeyi
Elbasvir/grazoprevir Genotip 1a ile infekte hastalarda NS5A RAS testi önerilir. Eğer RAS varsa tedavi süresi 16 haftaya uzatılır ve ribavirin tedaviye eklenir. Yada alternatif bir tedaviye geçilir.	I,A
Ledipasvir/sofosbuvir Genotip 1a ile infekte sirozu olmayan hastalarda NS5A RAS testi önerilir. Eğer >100 kat dirençli RAS varsa tedavi süresi 12 haftaya uzatılır ve ribavirin tedaviye eklenir. Sirozu olan hastalarda ribavirinle birlikte 24 haftalık tedavi önerilir. Yada alternatif bir tedaviye geçilir.	I,A
Sofosbuvir/velpatasvir Genotip 3 ile infekte sirozu olan veya olmayan tedavi deneyimli hastalarda NS5A RAS testi önerilir. Eğer Y93H varsa 12 haftalık tedaviye ribavirin eklenmelidir.	I,A
Daclatasvir ve sofosbuvir Genotip 3 ile infekte sirozu olmayan tedavi deneyimli hastalarda NS5A RAS testi önerilir. Eğer Y93H varsa tedaviye ribavirin eklenmelidir.	I,B

Daha önce kullandığı rejime göre

Tedavi deneyimli Hastalarda Yapılan Çalışmalar

- C-EDGE TE
- C-ISLE
- ENDURANCE-1
- ENDURANCE 2
- ASTRAL-1
- ASTRAL-2
- ASTRAL 3
- ASTRAL 4
- ION-2
- EXPEDITION-1
- SIRIUS

- MAGELLAN-1
- MAGELLAN-3
- POLARİS 1
- POLARİS 2
- POLARİS 3
- POLARIS-4
- SURVEYOR-II
- SYNERGY
- SOLAR1
- HCV-TARGET

Genotip 1

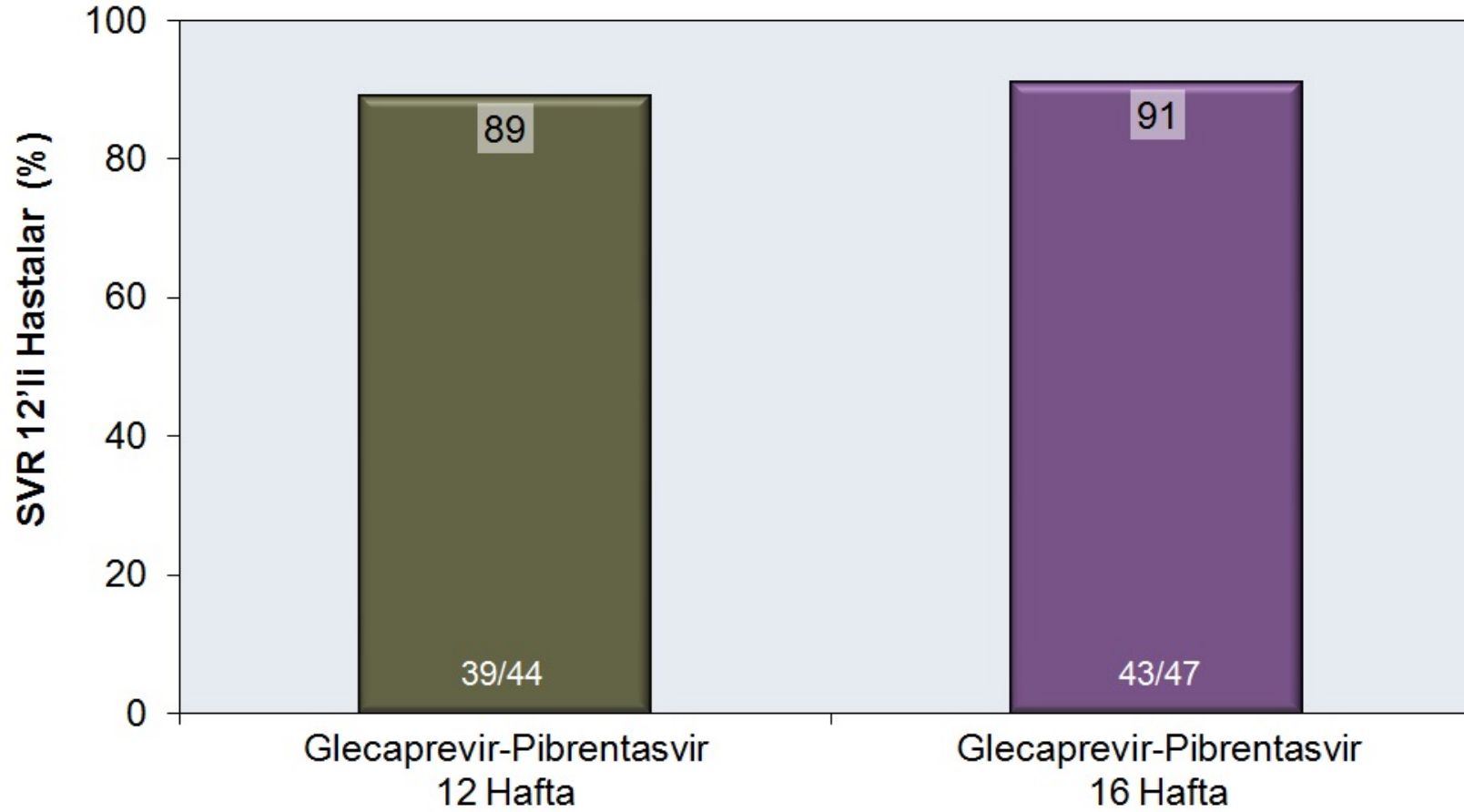
NS3 Proteaz İnhibitörü (Telaprevir, Boceprevir veya Simeprevir) + Peginterferon / Ribavirin Tedavisi Deneyimli, Genotip 1 Sirozu Olmayan Hastalar

Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) /ledipasvir (90 mg)	12 hafta	1,A
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) kombinasyonu	12 hafta	1,A
Günlük sabit doz glekaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg)	12 hafta	Ila,B
Alternatif		
Tüm genotip 1b hastaları için günlük sabit doz elbasvir (50 mg) / grazoprevir (100 mg) + kiloya göre ribavirin kombinasyonu ve elbasvir için bazal NS5A RAS'ları olmayan genotip 1a hastaları	12 hafta	Ila,B
Elbasvir için bazal NS5A RAS'ları olan genotip 1a hastaları için günlük sabit doz elbasvir (50 mg) / grazoprevir (100 mg) artı ağırlık bazlı ribavirin kombinasyonu	16 hafta	Ila,B

NS3 Proteaz İnhibitörü (Telaprevir, Boceprevir veya Simeprevir) + Peginterferon / Ribavirin Tedavisi Deneyimli, Genotip 1 Kompanse Sirozlu Hastalar

Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) kombinasyonu	12 hafta	I,A
Günlük sabit doz glekaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg)	12 hafta	IIa,B
Alternatif		
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) /ledipasvir (90 mg) + kiloya göre ribavirin kombinasyonu	12 hafta	1,A
Tüm genotip 1b hastaları ve elbasvir için bazal NS5A RAS'ları olmayan genotip 1a hastaları için günlük sabit doz elbasvir (50 mg) / grazoprevir (100 mg) artı Kiloya göre ribavirin kombinasyonu	12 hafta	IIa,B
Elbasvir için başlangıç NS5A RAS'ları olan genotip 1a hastaları için günlük sabit dozda elbasvir (50 mg) / grazoprevir (100 mg) artı kiloya göre ribavirin kombinasyonu	16 hafta	IIa, B

Glecaprevir-Pibrentasvir, HCV GT 1 veya 4 & DEA Tedavi deneyimli
MAGELLAN-1 (Part 2) Sonuç



ION 2 Çalışması

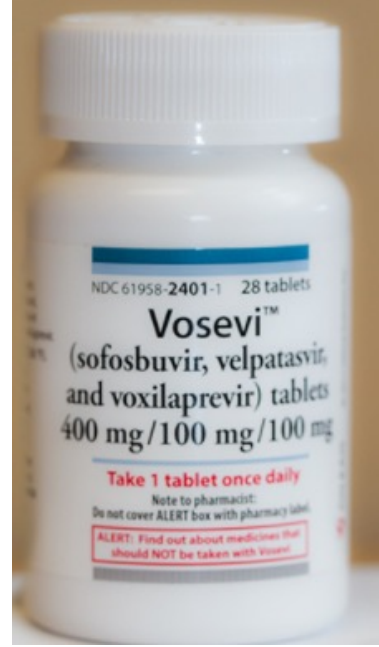
NS3 Proteaz İnhibitörü (Telaprevir, Boceprevir veya Simeprevir) +

Peginterferon / Ribavirin Tedavisi Deneyimli, Genotip 1 Sirozu Olmayan Hastalar

SVR 12 %	12 hafta		24 hafta	
	Sofosbuvir/Ledi pasvir	Sofosbuvir/Ledi pasvir + ribavirin	Sofosbuvir/Ledi pasvir	Sofosbuvir/Ledi pasvir + ribavirin
Tüm hastalar	94	96	99	99
Evvelki tedavi başarısızlığı				
•PEG/RIBA	93	96	100	98
Proteaz inhibitörü	94	97	98	100
Siroz				
•Var	95	100	99	99
•Yok	86	82	100	100

NS5A Olmayan İnhibitör, Sofosbuvir İçeren Rejim Deneyimli, Genotip 1 Sirozu Olmayan Hastalar

SOF-SIM	Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
SOF-RBV	Genotip 1a hastaları için günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voksilaprevir (100 mg)	12 hafta	I,A
SOF-PEG-RBV	Alt tipten bağımsız olarak günlük sabit doz glekaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) kombinasyonu	12 hafta	IIa,B
PEG-RBV-MER-DNV	Genotip 1b hastaları için günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg)	12 hafta	IIa,B
	Alternatif		
	Simeprevir başarısızlıkları hariç, günlük sabit doz ledipasvir (90 mg) / sofosbuvir (400 mg) artı kiloya bağlı ribavirin kombinasyonu	12 hafta	IIa,B



AASLD

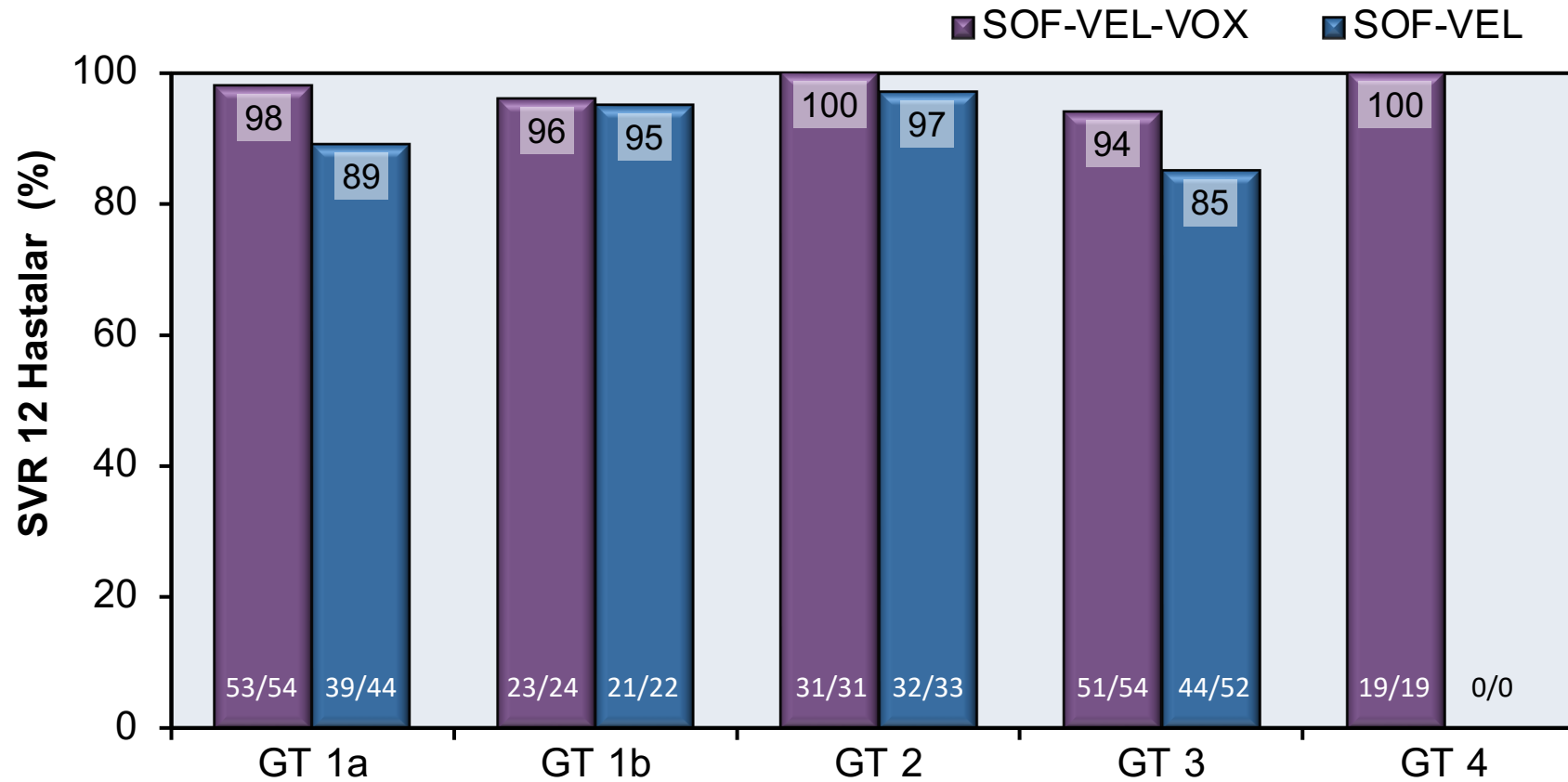
MER=mericitabine; DNV=danoprevir

SOF-SIM	NS5A Olmayan İnhibitör, Sofosbuvir İçeren Rejim Deneyimli, Genotip 1 Kompanse Sirozlu Hastalar		
SOF-RBV	Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
SOF-PEG-RBV	Genotip 1a hastaları için günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voksilaprevir (100 mg)	12 hafta	I,A
PEG-RBV-MER- DNV	Alt tipten bağımsız olarak günlük sabit doz glekaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) kombinasyonu	12 hafta	IIa,B
	Genotip 1b hastaları için günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg)	12 hafta	IIa,B

AASLD

MER=mericitabine; DNV=danoprevir

DEA-Deneyimli GT 1-6 NS5A Olmayan İnhibitör, Sofosbuvir İçeren Rejim
Deneyimli hastalar
POLARIS-4: Sonuçları



Daclatasvir	NS5A İnhibitörü DEA Deneyimli (glekaprevir / pibrentasvir başarısızlıkları Hariç), Genotip 1 Hastaları, Kompanse Sirozlu veya Sirozsuz		
Elbasvir	Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Iedipasvir	Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voksilaprevir (100 mg)	12 hafta	I,A
Ombitasvir	Alternatif		
Velpatasvir	NS3 / 4 proteaz inhibitörü içeren DEA kombinasyon rejimleri hariç, günlük sabit doz glekaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) kombinasyonu	16 hafta	Ila, B

AASLD

Genotip 2

Sofosbuvir + Ribavirin Deneyimli, Genotip 2 Hastaları, Kompanse Sirozlu veya Sirozu olmayan

Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) kombinasyonu	12 hafta	1,B
Günlük sabit doz glekaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) kombinasyonu	12 hafta	IIb,B

Sofosbuvir + NS5A İnhibitörü Deneyimli (glekaprevir / Pibrentasvir başarısızlıkları Hariç), Genotip 2 Hastaları, Kompanse Sirozu Olan veya Olmayan

Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voxilaprevir (100 mg) kombinasyonu	12	I,B

Genotip 3

**Sofosbuvir + Ribavirin Deneyimli ($\pm$ Peginterferon), Genotip 3 Hastaları,
Kompanse Sirozlu veya sirozu olmayan**

Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voxilaprevir (100mg) kombinasyonu	12	I,B
Günlük sabit doz glekaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) kombinasyonu	16 hafta	IIb,B

DEA Deneyimli (glekaprevir / Pibrentasvir başarısızlıkları Hariç NS5A İnhibitörleri Dahil), Genotip 3 Hastaları, Kompanse Sirozlu veya sirozsuz

Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voxilaprevir (100mg) kombinasyonu	12 hafta	1,B
Önceden NS5A inhibitörü başarısızlığı ve sirozu olan hastalar için, ribavirin eklenmesi önerilir.	12 hafta	Ila, C

Genotip 4

**DEA Deneyimli (glekaprevir /pibrentasvir başarısızlıkları Hariç
NS5A İnhibitörleri Dahil), Genotip 4 Hastaları, Kompanse Sirozlu
veya sirozu olmayan**

Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voxilaprevir (100mg) kombinasyonu	12 hafta	I,A

AASLD

Genotip 5-6

DEA Deneyimli (glekaprevir / Pibrentasvir başarısızlıkları Hariç NS5A İnhibitörleri Dahil), Genotip 5 veya 6 Hasta, Kompanse Sirozlu veya sirozu olmayan

Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voxilaprevir (100 mg) kombinasyonu	12 hafta	Ila,B

AASLD

Önceden glekaprevir / pibrentasvir Tedavi Başarısızlığı (Tüm Genotipler), Kompanse Sirozlu veya Sirozu Olmayan Hastalar

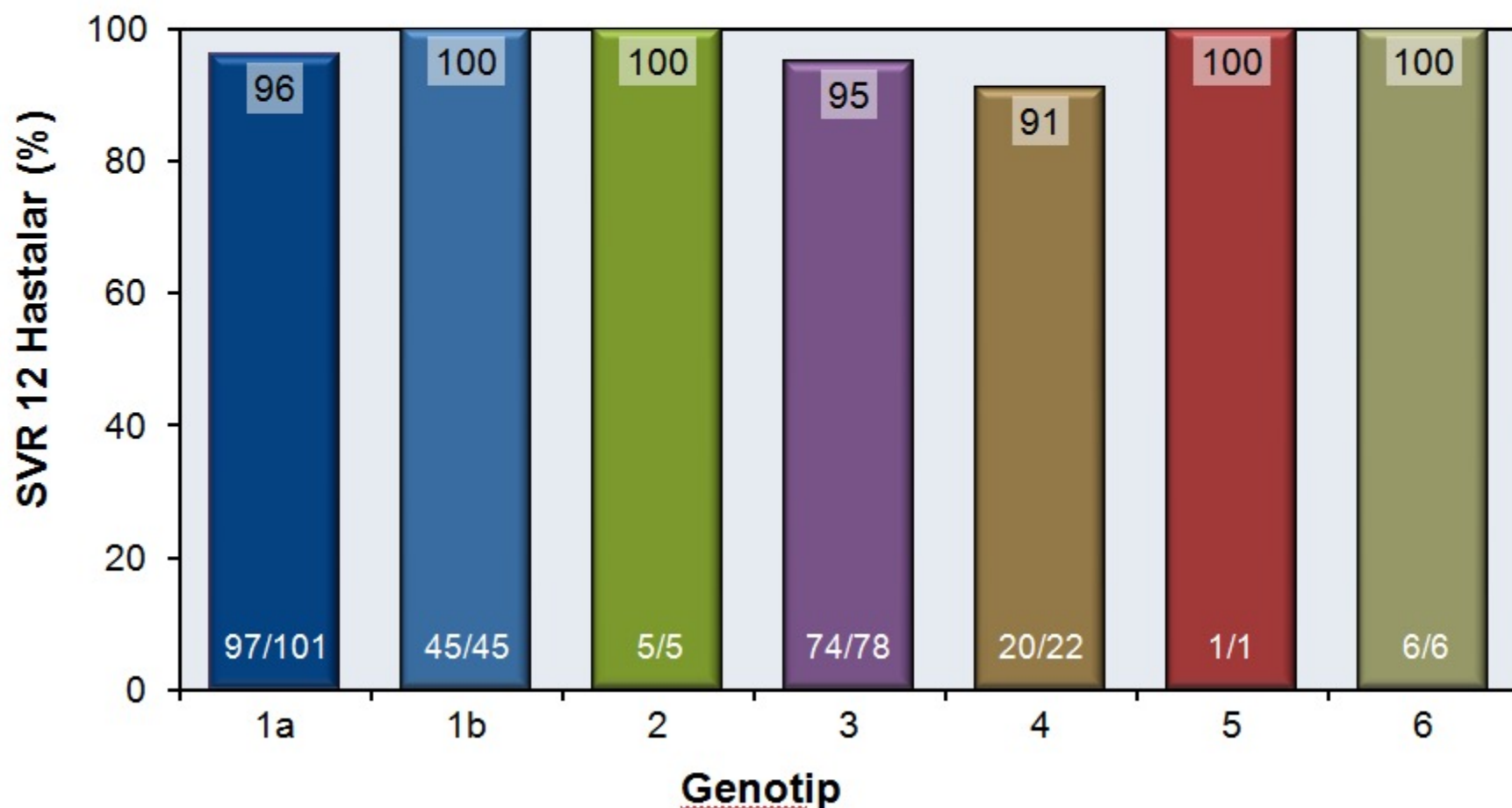
Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Günlük sabit doz glekaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) + günlük sofosbuvir (400 mg) ve kilo bazlı ribavirin kombinasyonu	16 hafta	Ila, B
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voxilaprevir (100 mg) kombinasyonu	12 hafta	Ila, B
Kompanse sirozu olan hastalar için, kiloya göre ribavirin eklenmesi önerilir.	12 hafta	Ila, C

**Önceden Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir Tedavi Başarısızlığı (Tüm Genotipler),
Kompanase Sirozlu veya Sirozu olmayan Hastalar**

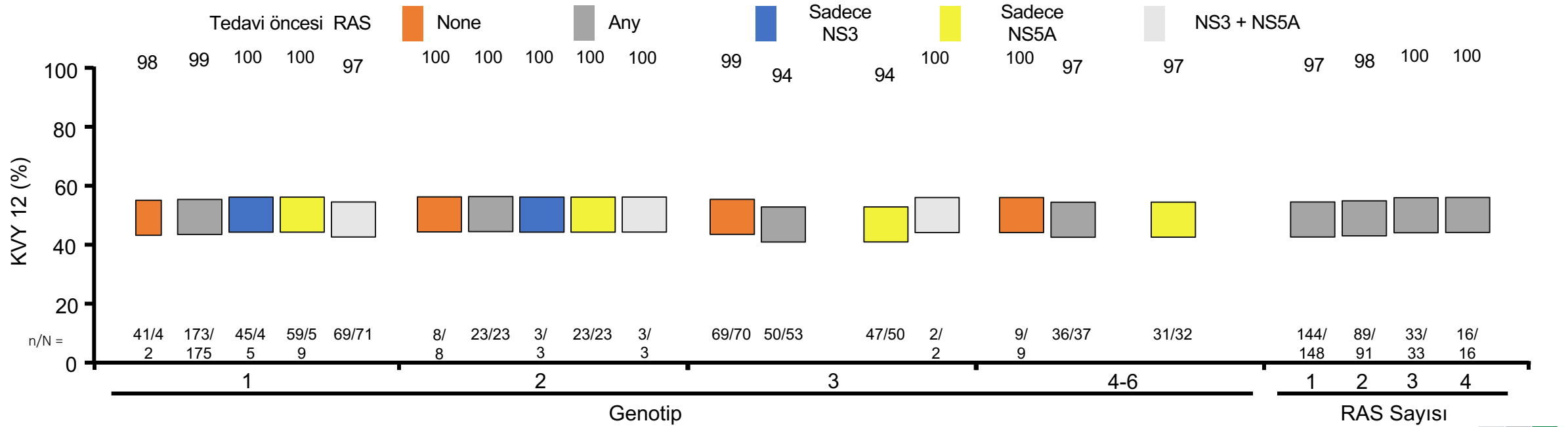
Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Günlük sabit doz glekaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) + sofosbuvir (400 mg) ve kiloya göre ribavirin kombinasyonu	16 hafta	IIIa,B
Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) / voxilaprevir (100 mg) + kiloya göre ribavirin kombinasyonu	24 hafta	IIIa,B

Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir, NS5A-Deneyimli GT 1-6 POLARIS-1: Sonuçlar

POLARIS-1: SVR12 Genotipe göre sonuçlar



POLARIS-1 ve -4: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir DEA deneyimli hastalarda



DEKOMPANSE SIROZ

Dekompanse Siroz^a ve Genotip 1-6 Enfeksiyonu Olan Hastalar
Önceden Sofosbuvir- veya NS5A İnhibitör Tabanlı Tedavi Başarısızlığı olan

Önerilen Tedavi Rejimi	Süre	Kanıt düzeyi
Önceki sofosbuvir bazlı tedavi başarısızlığı, sadece genotip 1, 4, 5 veya 6: Günlük sabit doz sofosbuvir (400 mg) / ledipasvir (90 mg) kombinasyonu ile düşük başlangıç doz ribavirin (600 mg; tolere ederse artırılır)	24 hafta	II, C ^b
Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir 'in (100 mg) günlük sabit doz, kiloya göre ribavirin ^c ile kombinasyonu	24 hafta	II, C ^d
^aHepatoselüler karsinomlu olanlar da dahil olmak üzere karaciğer nakli için aday olabilecek veya olmayabilecek CTP sınıf ^bB ve sınıf C hastalarını içerir. Telafi edilen sirozlu hastalarda sadece genotip 6 için mevcut veriler vardır. ^cCTP sınıf C sirozu olan hastalar için düşük başlangıç dozu ribavirin (600 mg) önerilir. ^dSadece 5 ve 6 genotipleri için mevcut veriler telafi sirozu olan az sayıda hastada bulunmaktadır.		

Tavsiye edilmeyen tedavi rejimleri:

Dekompanse Sirozu Olan Hastalar (Orta veya Şiddetli Karaciğer Yetmezliği; Child-Turcotte-Pugh Sınıf B veya C

Önerilmeyen Tedavi Rejimi	Kanıt düzeyi
Proteaz inhibitörü içeren herhangi bir rejim (örn., glekaprevir, grazoprevir, paritaprevir, simeprevir ve voxilaprevir).	III, B
İnterferon bazlı rejimler	III, B

Daha önce proteaz inhibitörü ve/veya NS5A inhibitörü içeren bir DEA rejimi kullanan, tedavi başarısızlığı görülen, sirozu olmayan veya kompanse sirozu olan (Child-Pugh A) hastalar

NS3/4A proteaz inhibitörleri	NS5A inhibitörleri
Boceprevir	Daclatasvir
glecaprevir	Elbasvir
Grazoprevir	ledipasvir
Paritaprevir	Ombitasvir
Simeprevir	Pibrentasvir
Telaprevir	Velpatasvir
Voxilaprevir	

12 hafta süreyle sabit doz **sofosbuvir,velpatasvir ve voxilaprevir** kombinasyonu ile tedavi edilebilir(A1)

Daha önce proteaz inhibitörü ve/veya NS5A inhibitörü içeren bir DEA rejimi kullanan, tedavi başarısızlığı görülen, sirozu olmayan veya kompanse sirozu olan (Child-Pugh A), düşük yanıt öngörücüleri olan hastalar (İleri karaciğer hastalığı, birden çok DEA bazlı ilaç rejimi, Kompleks NS5A RAS profili)

NS3/4A proteaz inhibitörleri	NS5A inhibitörleri
Boceprevir	Daclatasvir
glekaprevir	Elbasvir
Grazoprevir	ledipasvir
Paritaprevir	Ombitasvir
Simeprevir	Pibrentasvir
Telaprevir	Velpatasvir
Voxilaprevir	

12 hafta süreyle **sofosbuvir + glekaprevir/pibrentasvir** kombinasyonu ile tedavi edilebilir (B1).

Proteaz ve/veya NS5A inhibitörü içeren rejimlerle iki veya daha çok kez tedavi başarısızlığı görülen, NS5A RAS'ları olan tedavisi çok güç hastalarda;

NS3/4A proteaz inhibitörleri	NS5A inhibitörleri
Boceprevir	Daclatasvir
glekaprevir	Elbasvir
Grazoprevir	ledipasvir
Paritaprevir	Ombitasvir
Simeprevir	Pibrentasvir
Telaprevir	Velpatasvir
Voxilaprevir	

Sofosbuvir, velpatasvir ve voxilaprevir kombinasyonu veya **sofosbuvir + glekaprevir/pibrentasvir** kombinasyonuna **ribavirin** eklenerek 12 hafta süreyle tedavi verilebilir.

Tedavi süresi 16-24 haftaya uzatılabilir.

Ribavirin dozu 75 kg altındaki hastalarda 1000 mg, 75 kg üstündeki hastalarda 1200 mg dır (B1).

Sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir kombinasyon tedavileri başarısız olan hastalarda

Sofosbuvir + glekaprevir/pibrentasvir + ribavirin 24 hafta süreyle verilebilir.

Ribavirin dozu 75 kg altındaki hastalarda 1000 mg, 75 kg üstündeki hastalarda 1200 mg dır(B1).

Proteaz ve/veya NS5A inhibitörü içeren rejimlerin başarısız olduğu **dekompanse sirozlu** hastalarda (Child-Pugh B or C) proteaz içeren ilaç rejimleri kullanılamadığından

sofosbuvir / velpatasvir + ribavirin ile tedavi edilebilirler. Ribavirin dozu 75 kg altındaki hastalarda 1000 mg, 75 kg üstündeki hastalarda 1200 mg dır(B1).

NS3/4A proteaz inhibitörleri	NS5A inhibitörleri
Boceprevir	Daclatasvir
glekaprevir	Elbasvir
Grazoprevir	Iedipasvir
Paritaprevir	Ombitasvir
Simeprevir	Pibrentasvir
Telaprevir	Velpatasvir
Voxilaprevir	

DEA Başarısızlıklarında Yeniden Tedavi

	SOF/VEL/VOX	SOF + GLE/PIB	SOF/VEL/VOX + RBV*	SOF + GLE/PIB + RBV*	SOF/VEL + RBV*
Sirozu olmayan veya kompanse (CTP A) sirozu olan hastalar	12 hafta				
Sirozu olmayan veya kompanse (CTP A) sirozu olan hastalar, kötü prognostik bulguları olanlar; ileri karaciğer hastalığı, çok sayıda DEA tabanlı tedavi kürü, karmaşık NS5A RAS profili		12 hafta			
İyileştirilmesi çok zor hastalar (bir proteaz ve / veya NS5A inhibitörü içeren bir kombinasyon rejiminden sonra iki kez KVV'ye ulaşmada başarısız olan NS5A RAS profiline sahip hastalar)			12 hafta (16-24 haftaya uzatılabilir)	12 hafta (16-24 haftaya uzatılabilir)	
SOF/VEL/VOX başarısız hastalar				24 hafta	
DEA rejiminden sonra başarısız olan dekompanse sirozlu hastalar					24 hafta

Sağlık Bakanlığınca onaylı ilaçlar

- Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir
- Dasabuvir
- Glekaprevir+Pibrentasvir
- Sofosbuvir
- Sofosbuvir+Ledipasvir
- Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir
- Ribavirin

SUT geri ödemesi olanlar

- Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir
- Dasabuvir
- Glekaprevir+Pibrentasvir
- Sofosbuvir+Ledipasvir
- Ribavirin

Katılımınız için teşekkürler