

# *İnterferon Geleneginden DAA Geleceđine*

**Prof. Dr. Mustafa Kemal elen**  
**eşme Sheraton - İzmir**  
**4 Nisan 2015**

# Akış

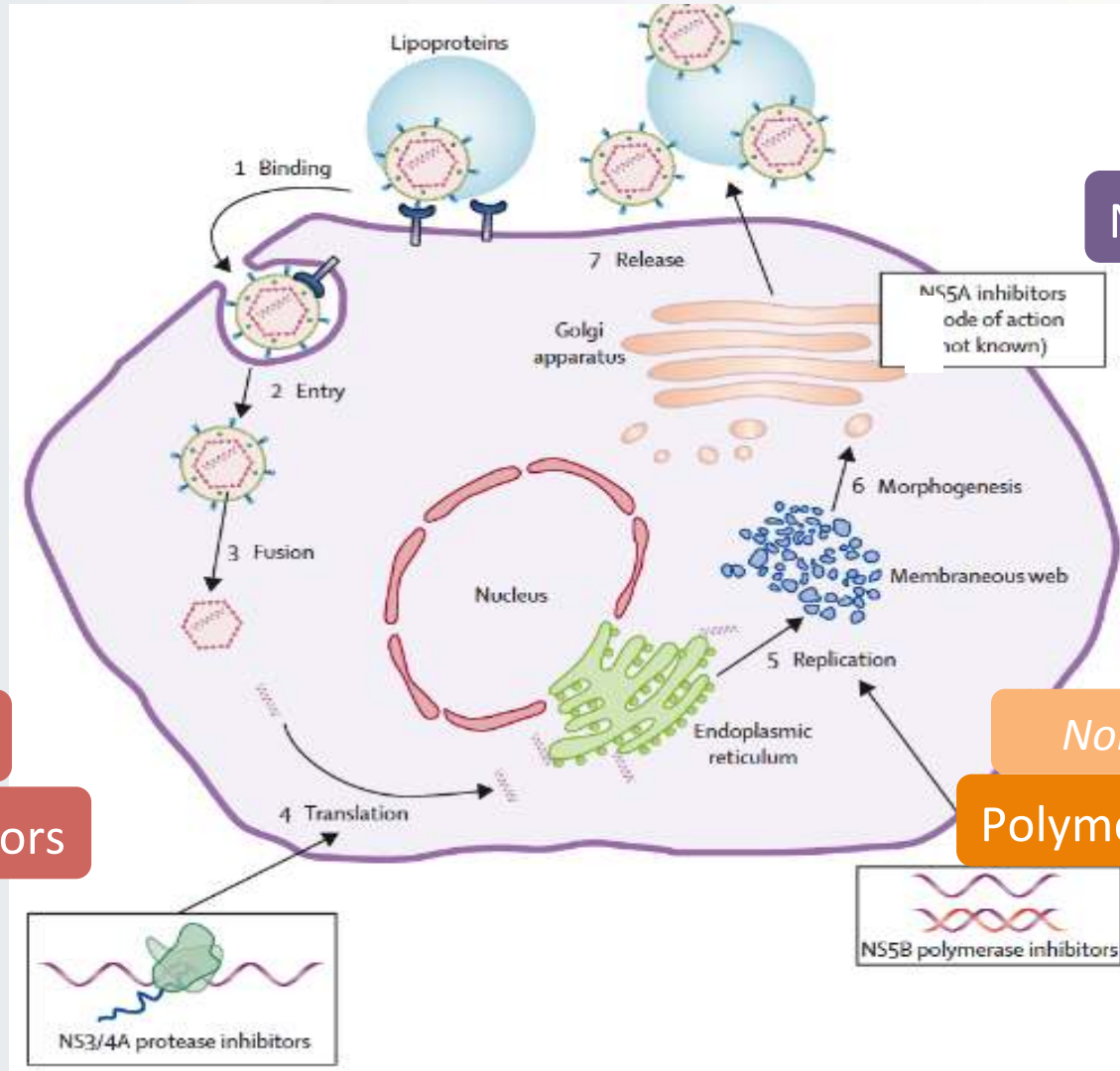
- DAA Seçenekleri
- Daclatasvir - Asunaprevir Dual Tedavi Faz Çalışmaları
- Başlangıç NS5A RAP ve KVV
- Güvenlik Profili

# UYARI !

- Daclatasvir (Daklinza) ve Asunaprevir (Sunvepra) Türkiye'de henüz **ruhsatlı değildir.**
- Daclatasvir Avrupa Birliđi Ülkeleri ve Japonya'da, Asunaprevir ise Japonya'da onaylıdır.
- Reçeteleme koşulları için firmamıza başvurunuz.

# DAA SEÇENEKLERİ

# Direkt Etkili Antiviraller (DAA)



'...asvirs'

NS5A inhibitors

'...previrs'

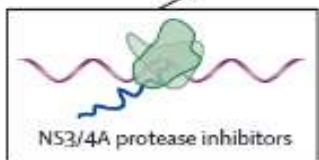
Protease inhibitors

Non-Nucs

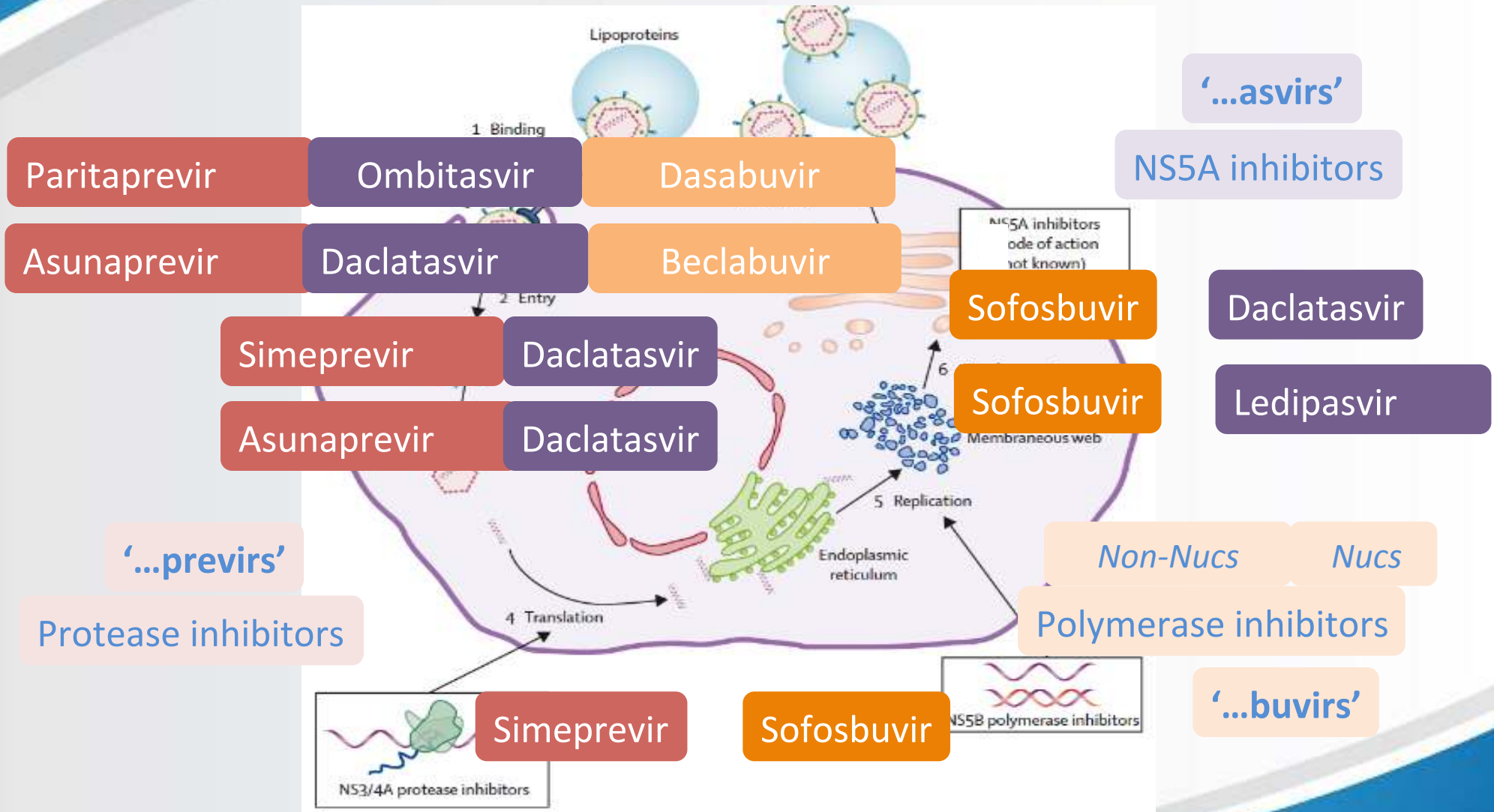
Nucs

Polymerase inhibitors

'...buvirs'



# Tümü DAA Kombinasyon Tedavileri



IFN, interferon; non-Nuc, non-nucleoside; Nuc, nucleoside; NS3/4A, non-structural protein 3/4A; NS5A, non-structural protein 5A; NS5B, non-structural protein 5B.

# GT-1 Naive – Tüm

Seçenek	Çalışma	Faz	Süre Hafta	KVY ( 12 veya 24, % (N))	
				RBVsiz	RBV ile
SOF/LDV ± RBV*	ION -1	3	12	99 (214) <sup>b</sup>	97 (217) <sup>b</sup>
			24	GT1a: 99 (142); GT1b: 100 (66) <sup>b</sup>	GT1a: 100 (143); GT1b: 100 (67) <sup>b</sup>
	8		98 (217) <sup>b</sup>	99 (217) <sup>b</sup>	
	12		94 (215) <sup>b</sup>	93 (216) <sup>b</sup>	
ION-3	3	8	GT1a: 93 (171); GT1b: 98 (43) <sup>b</sup>	GT1a: 92 (172); GT1b: 96 (44) <sup>b</sup>	
		12	95 (216) <sup>b</sup>	NA	
AbbVie 3DAA ± RBV	SAPPHIRE-I	3	12	NA	96% (473)
	PEARL-III				BMI≥30: 92 (71)
	PEARL-IV			99 (209) GT1b	GT1a: 95 (322); GT1b: 98 (151)
DCV + SOF ± RBV	AI444-040	2	12	90 (205) GT1a	100 (210) GT1b
			24	100 (41)	97 (100) GT1a
					98 <sup>a</sup> (41)
					100 <sup>a</sup> (15)

<sup>b</sup>SVR12 observed: all patients with data available at posttreatment Week 12.

<sup>c</sup>SVR12 combined for HCV mono- and HIV coinfecting patients

\*Consistent SVR rates in Phase 2 LONESTAR study.

<sup>†</sup>Adjusted SVR4, N=303 of GT-1 cohort

<sup>§</sup>SVR4/8

Gilead	Merck	Janssen
	BMS	AbbVie

# GT-1 Naive – Sirotik

Seçenek	Çalışma	Faz	Süre Hafta	KVY ( 12 veya 24, % (N))	
				RBVsiz	RBV ile
DCV + SOF ± RBV	AI444-040	2	12	100 <sup>a</sup> (27) ≥F3 <sup>b</sup>	
			24	100 <sup>a</sup> (14) ≥F3 <sup>b</sup>	
SOF + SMV ± RBV	COSMOS (F4 Naïve)	2	12	67 (3) <sup>§</sup>	100 (6) <sup>§</sup>
			24	100 (5) <sup>§</sup>	100 (3) <sup>§</sup>
	TRIO	RW	12	75 (55)	
			24	75 (55)	
TARGET	RW	12	85 <sup>†</sup> (TN & TE)	83 <sup>†</sup> (TN & TE)	
		24	GT-1a: 82 <sup>†</sup> (TN & TE)	GT-1a: 80 <sup>†</sup> (TN & TE)	
SOF/LDV ± RBV	Pooled Phase II and Phase III	-	12	96	98
			24	97	100
	ION -1	3	12	97* (33)	100* (33)
			24	97* (32)	100* (36)
AbbVie 3DAA + RBV	TURQUOISE-II	3	12	94 (86)	
			24	NA	GT1a: 92 (64); GT1b: 100 (22)
					95 (74)
					GT1a: 93 (56); GT1b: 100 (18)

<sup>a</sup>SVR12 documented on or after posttreatment Week 12.

<sup>b</sup>Metavir scores derived from FibroTest scores; patients with F4 were required to have no evidence of cirrhosis on the basis of a liver biopsy

<sup>c</sup>SVR12 observed: all patients with data available at posttreatment Week 12.

\*Subgroup analysis does not include patients who withdrew consent or were lost to follow-up

<sup>§</sup> Excludes non-virologic failures

<sup>†</sup> Adjusted SVR4, N= 180 of GT-1 cirrhotic cohort

<sup>‡</sup> SVR4/8

Gilead	Merck	Janssen
	BMS	AbbVie



# GT-1 Tedavi Deneyimli Tüm Hastalar

Seçenek	Çalışma	Faz	Süre Hafta	Hasta Grubu	KVY 12 veya 24, % (N)			
					RBV siz	RBV ile		
SOF/LDV ± RBV	ION -2	3	12	Overall	94 (109)	96 (111)		
					GT1a: 95 (86); GT1b: 87 (23)		GT1a: 96 (88); GT1b: 100 (23)	
				Relapser	95 (60)	97 (65)		
				Non-responder	92 (49)	96 (46)		
				PI-failures	94 (66)	97 (64)		
				PI-failures	98 (50)	100 (51)		
				Overall	99 (109)	99 (111)		
	GT1a: 99 (85); GT1b: 100 (24)		GT1a: 99 (88); GT1b: 100 (23)					
AbbVie 3DAA ± RBV	SAPPHIRE-II	3	12	Overall		96 (297)		
					GT1a: 96 (173); GT1b: 97 (123)		BMI≥30: 93 (59)	
				Relapser	NA	95 (86)		
				Partial		100 (65)		
	Null				95 (146)			
				GT1a null: 95 (87)				
	Overall GT1b			100 (91)	97 (88)			
	Relapser GT1b			100 (33)	100 (32)			
	Partial GT1b			100 (26)	96 (25)			
Null GT1b	100 (32)	94 (31)						
	PEARL-II							

†Adjusted SVR4, N= 303 of GT-1 cohort

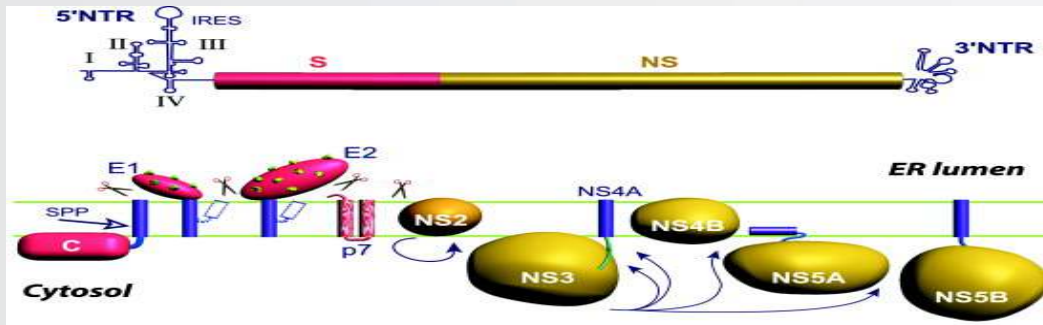
# GT-1 Tedavi Deneyimli- Sirotik

Seçenek	Çalışma	Faz	Süre Hafta	Hasta Grubu	KVY 12 veya 24, % (N)	
					RBV siz	RBV ile
SOF/LDV ± RBV	Pooled Phase II and Phase III	-	12	TE overall	90	96
			24		98	100
	ION-2	3	12	TE / PI failures	86 (22) / 86 (14)	82 (22) / 85 (13)
			24		100 (22) / 100 (14)	100 (22) / 100 (13)
French Study	-	12	PI-failures	NA	96 (77)	
		24		97 (77)	NA	
AbbVie 3DAA + RBV	TURQUOISE-II	3	12	TE overall	NA	90 (122)
				Relapser		GT1a: 86 (76); GT1b: 98 (46)
				Partial		97 (29)
				Null		94 (18)
				Null GT1a		87 (75)
			24	TE overall		80 (50)
			Relapser	97 (98)		
			Partial	GT1a: 95 (65); GT1b: 100 (33)		
			Null	100 (23)		
			Null GT1a	100 (13)		

§ Excludes non-virologic failures

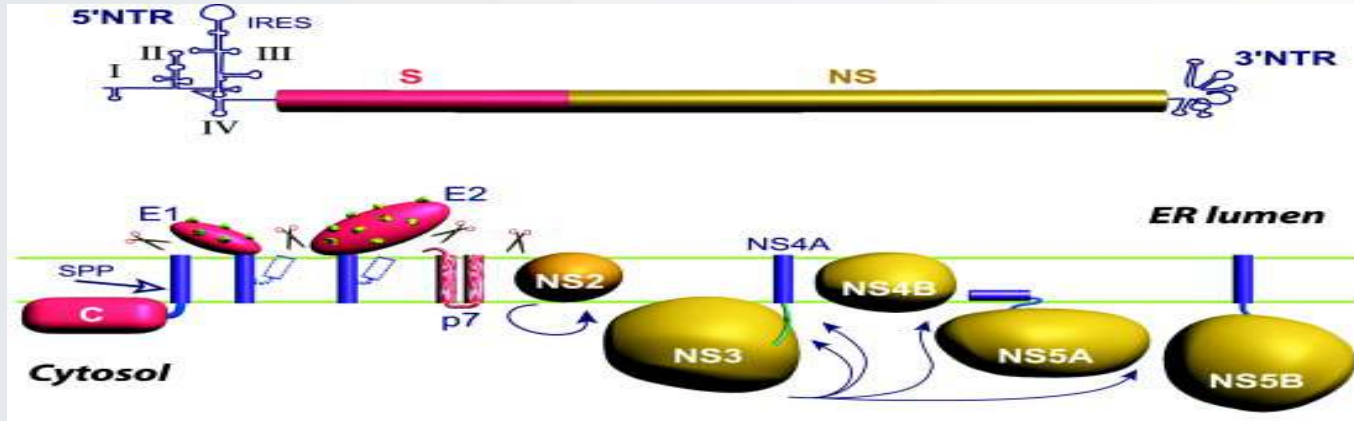
†Adjusted SVR4, N= 180 of GT-1 cirrhotic cohort

# Genotype 1b KHC 'de Daclatasvir - Asunaprevir İkili Tedavi



# Daklatasvir (DCV)

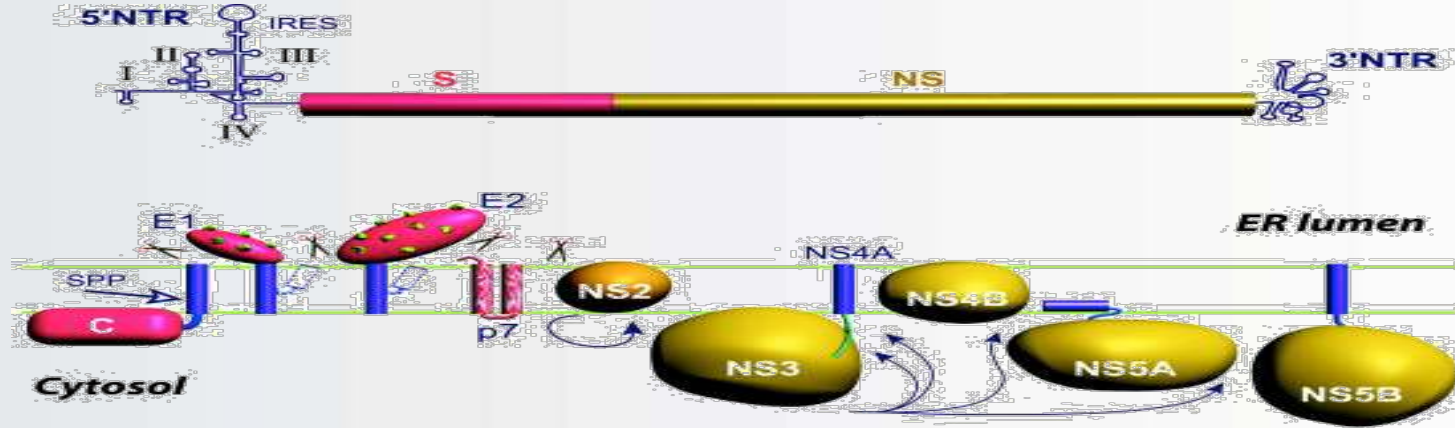
## HCV NS5A Replikasyon Kompleksi İnhibitörü



- **Daklatasvir**, geniş genotipik kapsamı olan, oldukça aktif (pikomolar  $EC_{50}$ ) ve seçici HCV NS5A replikasyon kompleksi inhibitörüdür<sup>1</sup>
- Hızlı şekilde plazma HCV RNA supresyonu yapar ve diğer DAA ve/veya alfa/RBV'lerle kombinasyon halinde kullanıldığında yüksek SVR oranı sağlar<sup>2-6</sup>

<sup>1</sup>Gao M *et al. Nature*. 2010;465:96-100; <sup>2</sup>Hézode C, *et al. AASLD 2012*, Poster 755; <sup>3</sup>Lok AS, *et al. AASLD 2012*, Oral 79; <sup>4</sup>Suzuki F, *et al. EASL 2012*, Oral 2344; <sup>5</sup>Everson GT, *et al. AASLD 2012*, Oral LB-3; <sup>6</sup>Sulkowski MS, *et al. AASLD 2012*, Oral LB-2.

# Asunaprevir (ASV; BMS-650032) HCV NS3 Proteaz İnhibitörü



- **Asunaprevir** potent (nanomolar EC50) HCV genotip 1 ve 4'e karşı aktif olan seçici HCV NS3 proteaz inhibitörüdür

# DCV-ASV Faz II ve Faz III Klinik Çalışmaları

Çalışma	ClinicalTrials.gov ID	Faz	Hasta Grubu	Başlangıç RAP Analiz Hasta Sayısı	KVY <sub>12</sub> Analiz Hasta Sayısı
AI447-011	NCT01012895	2	Yanıtsız	17	17
AI447-017 <sup>a</sup>	NCT01051414	2	Yanıtsız ve IFN/RBV intolerant veya ineligible	32	32
<b>AI447-026<sup>a</sup></b>	<b>NCT01497834</b>	<b>3</b>	<b>Yanıtsız ve IFN/RBV intolerant veya ineligible</b>	<b>214</b>	<b>211</b>
<b>AI447-028</b>	<b>NCT01581203</b>	<b>3</b>	<b>Naïve, Yanıtsız ve IFN/RBV intolerant veya ineligible</b>	<b>598</b>	<b>592</b>
<b>AI447-031<sup>a</sup></b>	<b>NCT01718145</b>	<b>3</b>	<b>Naïve ve IFN-Nüks</b>	<b>127</b>	<b>127</b>

- Başlangıç RAP için **988** hasta örneği incelenmiştir.
- KVY<sub>12</sub> analizi için **979** hasta örneği incelenmiştir.

BL, baseline; IFN, interferon; RBV, ribavirin

<sup>a</sup>Japan-only studies

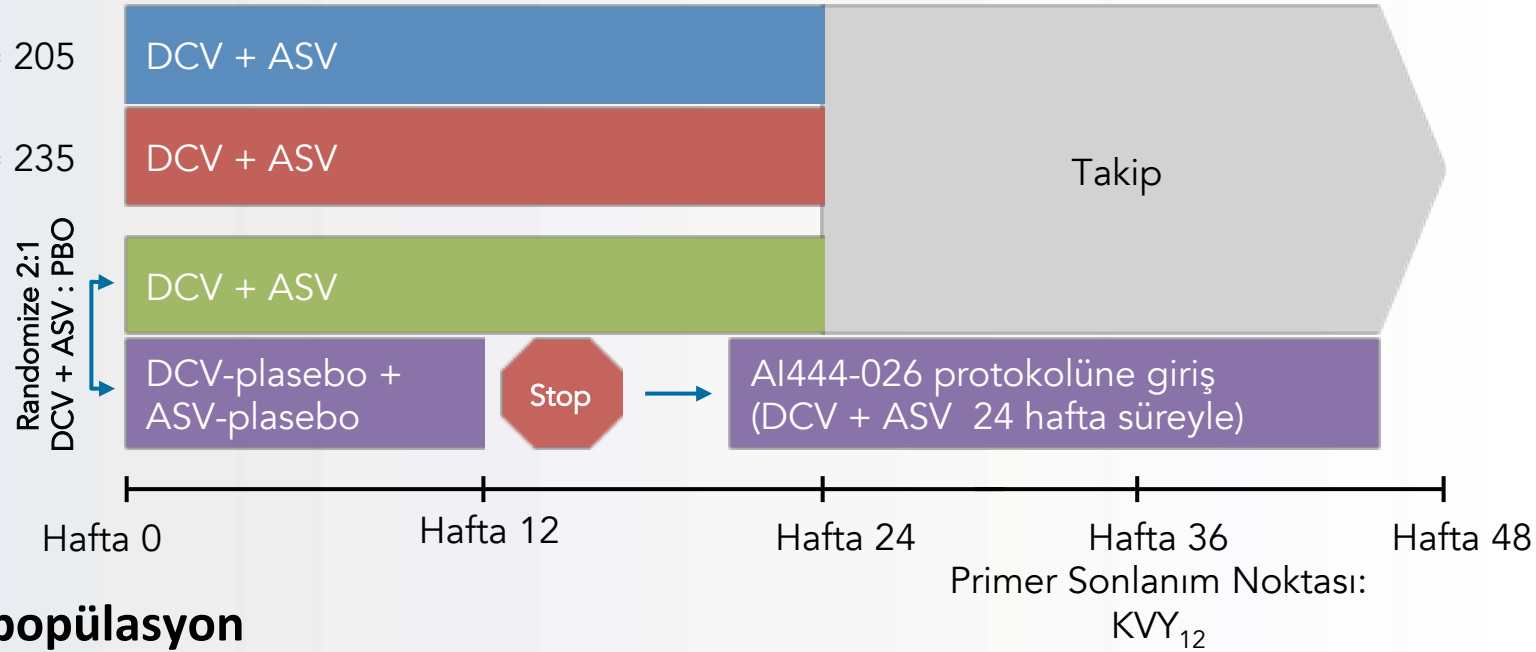
# **DCV-DUAL (AI447-028) GLOBAL Faz III Klinik Çalışma**

# DCV-DUAL (AI447-028): Global

PegIFN/RBV 'ye sıfır veya parsiyel yanıt verenler N = 205

PegIFN/RBV için uygun olmayan veya tolere edemeyen<sup>a</sup> N = 235

Naive N = 307



## ■ 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

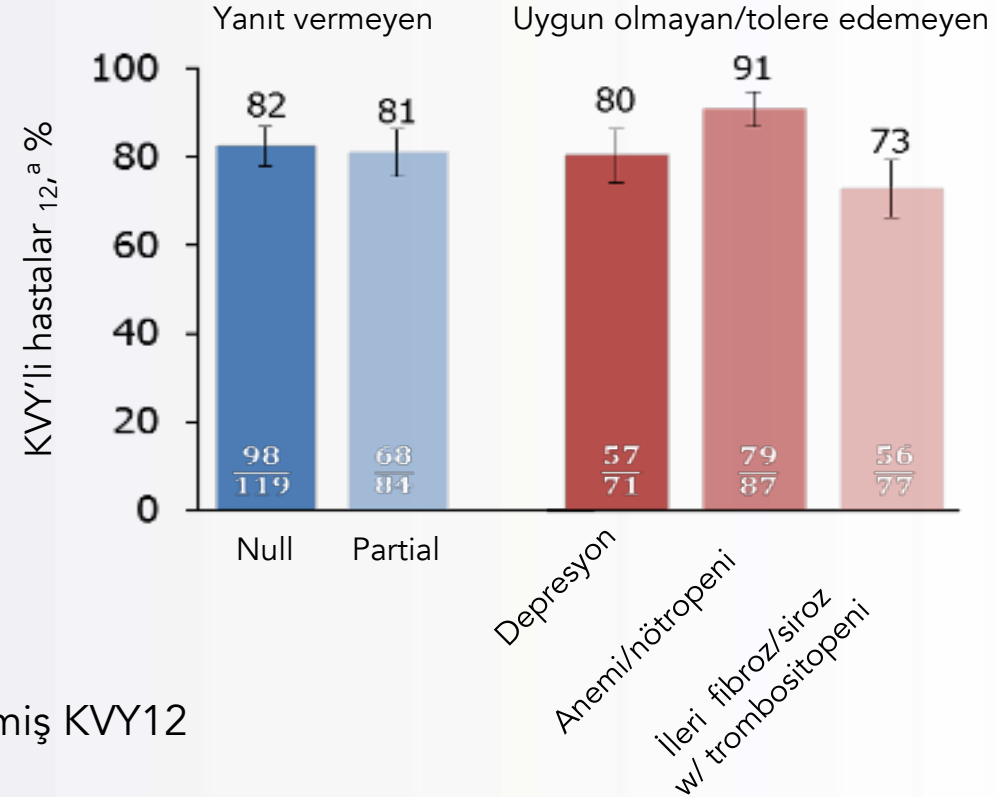
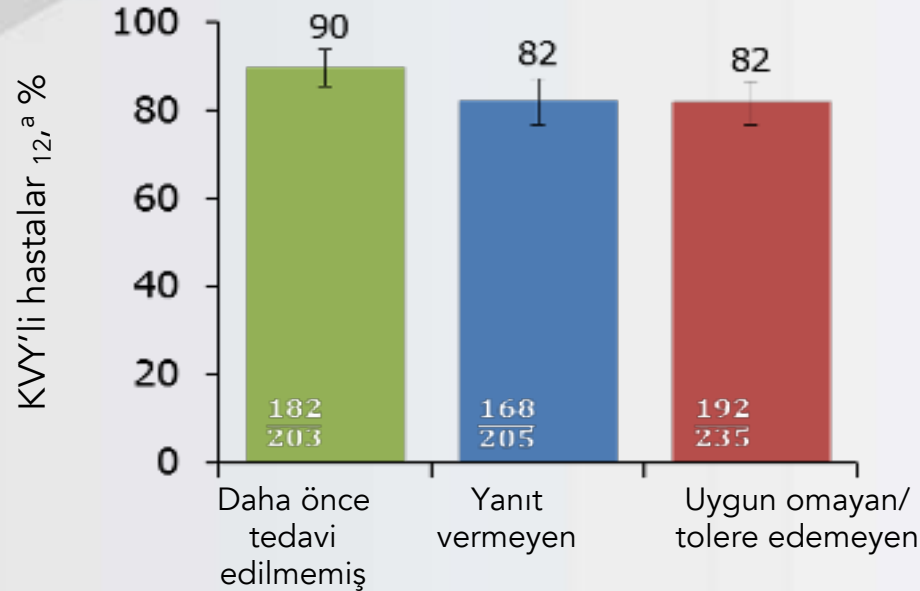
<sup>a</sup>Interferon tedavisine uygun olmayan/tolere edemeyen (daha önce tedavi edilmemiş veya edilmiş) depresyon, anemi/nötropeni veya trombositopeni ile birlikte kompanse ileri fibroz/sirozu (F3/F4) olan hastalar



# DCV + ASV HALLMARK DUAL Çalışma Dizaynı

- Faz III ,multi -kohort, 18 ülke ve 116 merkez,
- Kronik HCV genotip tip 1b Peginf+ribavirin intoleran yada uygun olmayan hastalar
- Randomize olarak Daklatasvir 60 mg; Asunaprevir 200 mg yada plesebo

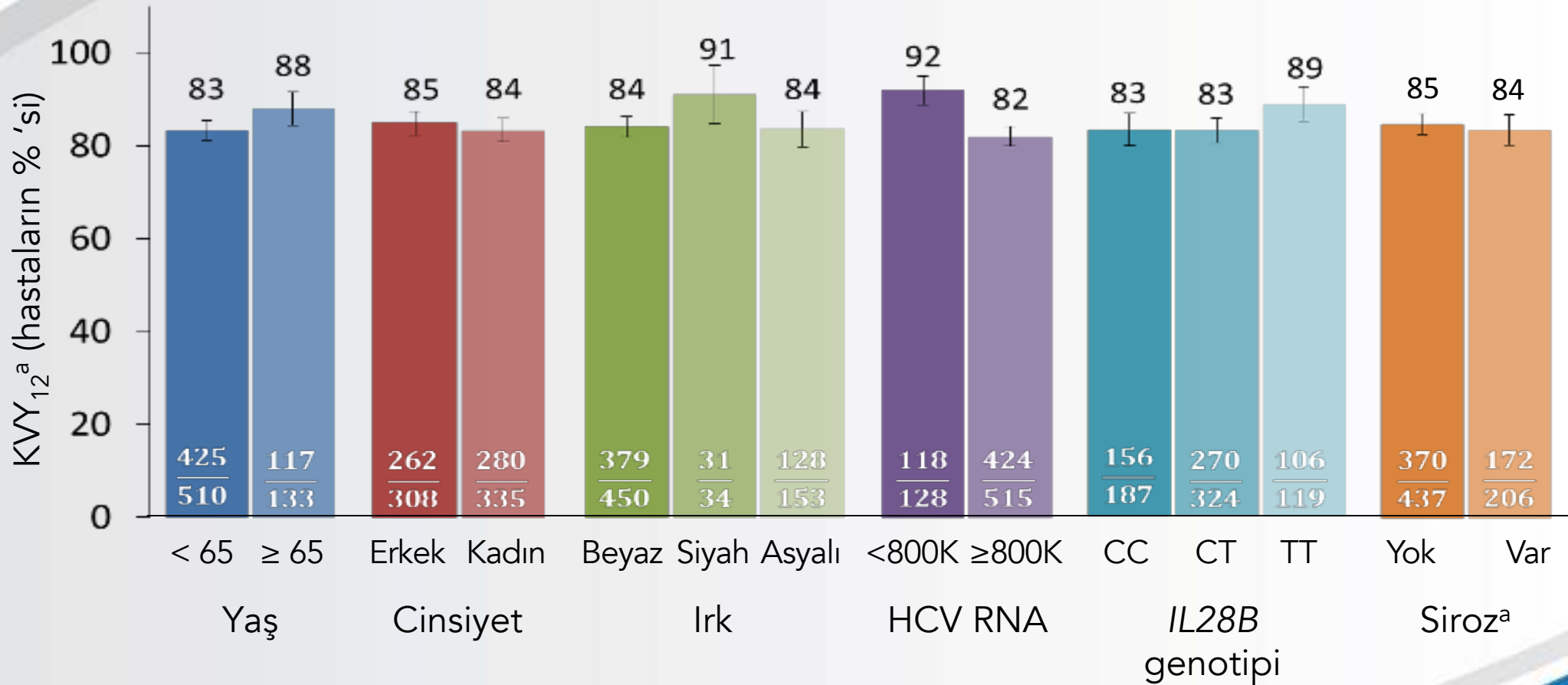
# IFN Uygun Olmayan/Tolere Edemeyen ve Yanıtsız Hasta Gruplarında Yüksek KVV



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

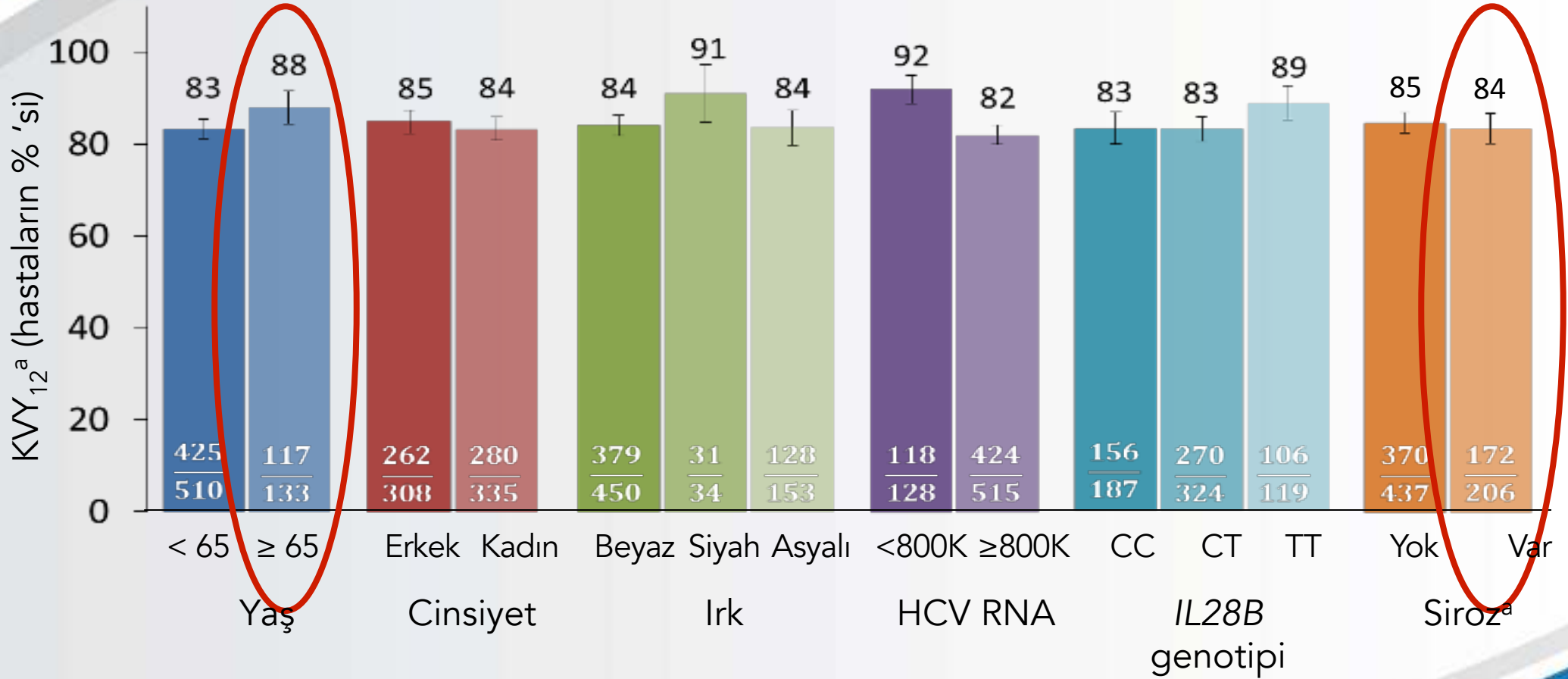
<sup>a</sup> ≥ 1 doz çalışıma ilacı alan bütün hastalar; tedavi sonrası Hafta 12 'de verileri eksik olan hastalar tedavi başarısızlığı sayılmıştır.

# İleri yaş ( $\geq 65$ yaş) ve Siroz Dahil, Bazal Faktörlerden Bağımsız Yüksek KVV



<sup>a</sup>  $\geq 1$  doz çalışma ilacı alan bütün hastalar; tedavi sonrası Hafta 12 'de verileri eksik olan hastalar tedavi başarısızlığı sayılmıştır.

# İleri yaş ( $\geq 65$ yaş) ve Siroz Dahil, Bazal Faktörlerden Bağımsız Yüksek KVV



<sup>a</sup>  $\geq 1$  doz çalışıma ilacı alan bütün hastalar; tedavi sonrası Hafta 12 'de verileri eksik olan hastalar tedavi başarısızlığı sayılmıştır.

# DCV-DUAL – İyi Tolere Edilmiştir

## Tedavi Bırakma Oranı < %2

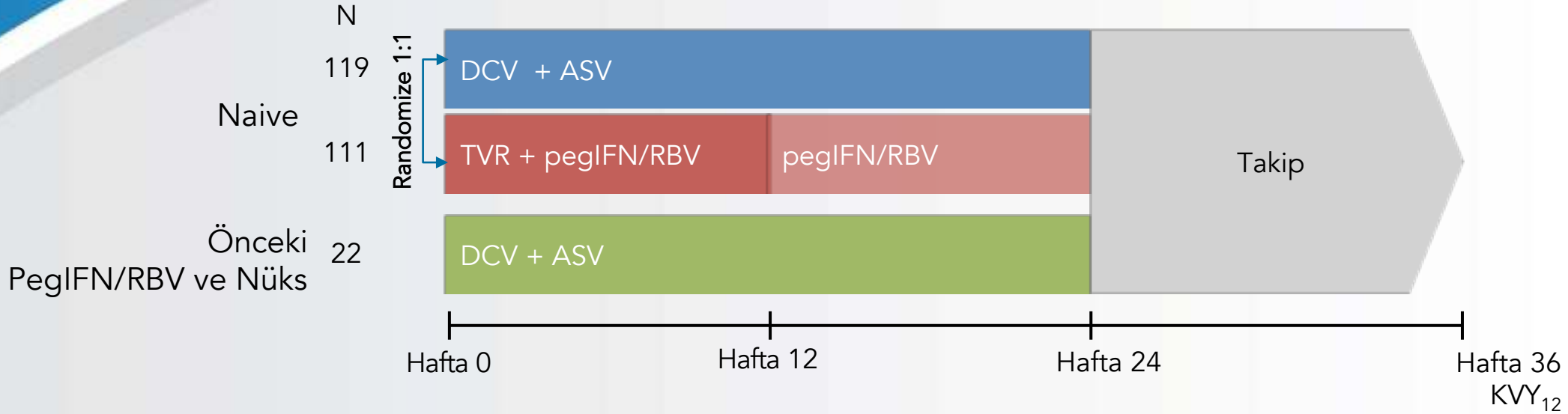
Hastalar, n (%)	Tedavi edilmemiş (N = 205)	Yanıt vermeyen (N = 205)	uygun olmayan/tolere edemeyen (N = 235)
Ölüm	0	0	0
Ciddi AO <sup>a</sup>	12 (6)	11 (5)	16 (7)
Kesmeye yol açan AO'lar <sup>b</sup>	6 (3)	2 (1)	2 (1)
Yaygın AO'lar (hastaların ≥ %10 'u)			
Baş ağrısı	50 (24)	50 (24)	59 (25)
Yorgunluk	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 <sup>9</sup> hücre/L)	2 (1)	2 (1)	5 (2)
Lenfositler (< 0.5 x 10 <sup>9</sup> hücre/L)	1 (0.5)	2 (1)	5 (2)
Trombositler (< 50 x 10 <sup>9</sup> 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)

<sup>a</sup> Doğrulanmış Gilbert sendromu olan bir hasta potansiyel ilaçla indüklenen karaciğer hasarının klinik değil ama laboratuvar kriterlerine uymaktadır. Hastada ciddi AO olarak grad 3 artmış hepatoenzim ve grad 4 ALT anormalliği olmuştur; hasta tedaviyi tamamlamış ve KVV<sub>12</sub>'ye ulaşmıştır.

<sup>b</sup> ALT/AST elevasyonları , tedavisiz düzelmiştir (7 hasta; 6/7 hasta KVV<sub>12</sub>'ye ulaşmıştır).

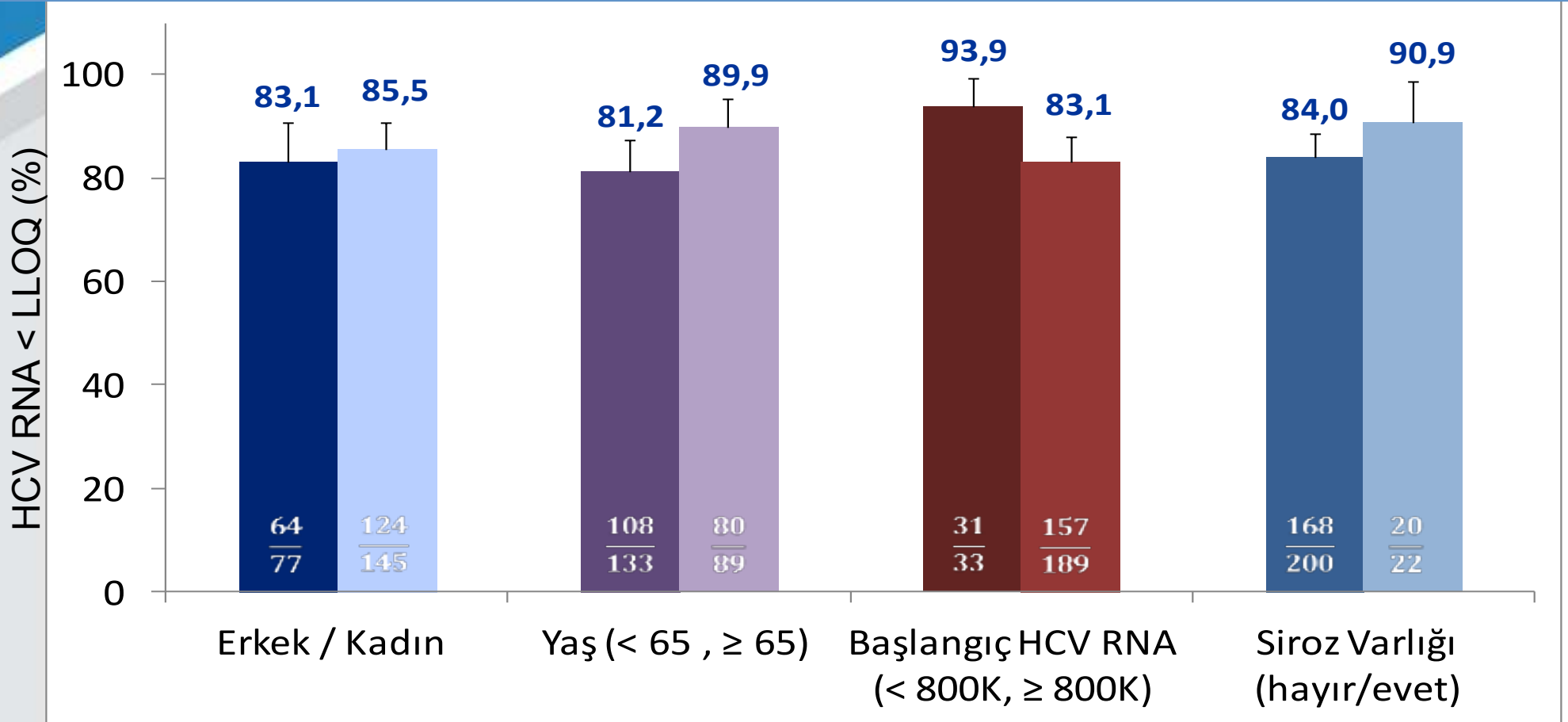
# AI447-031 (JAPONYA)- Faz III

# DCV-DUAL (AI447-031) – Japonya



- Non-inferiorite çalışması (KVV<sub>12</sub> 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)

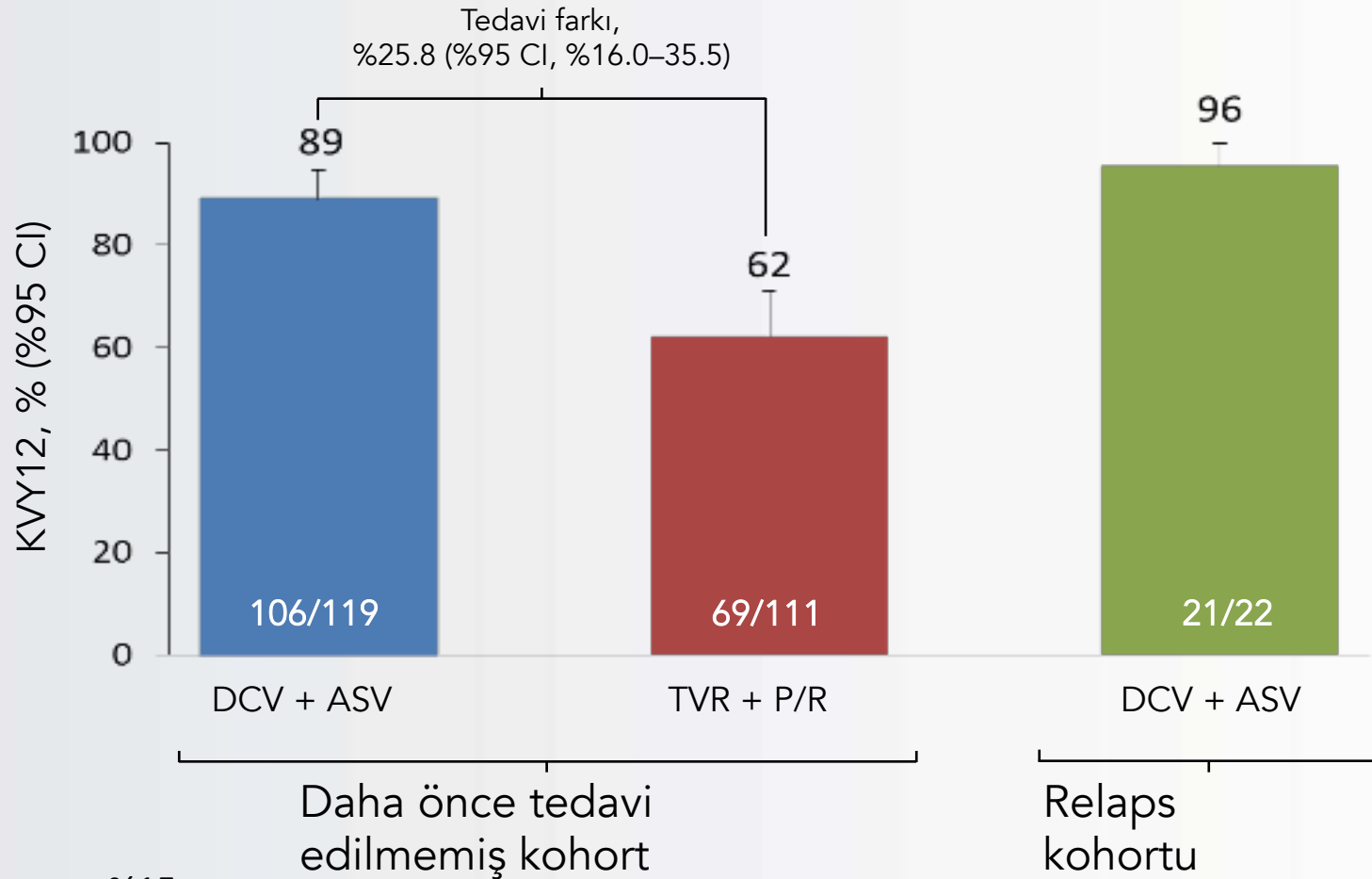
# SVR<sub>24</sub> (%) Bazal Faktörler



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

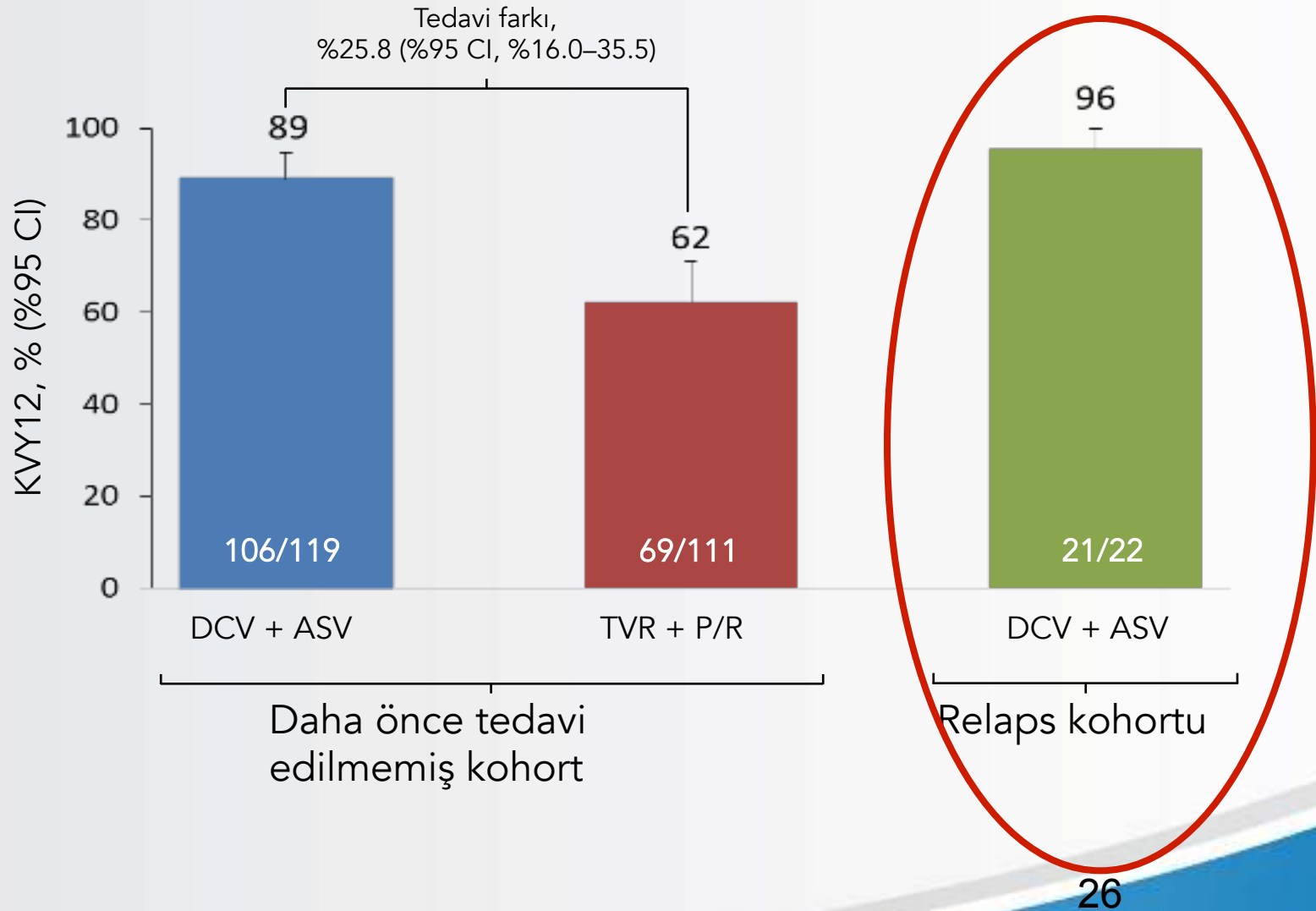


# DCV-DUAL Tedavi TVR + P/R'ye Non-inferior



<sup>a</sup>inferiorite sınırı, -%15

# Nüks Hastalarda DCV-DUAL ile Yüksek KVV12

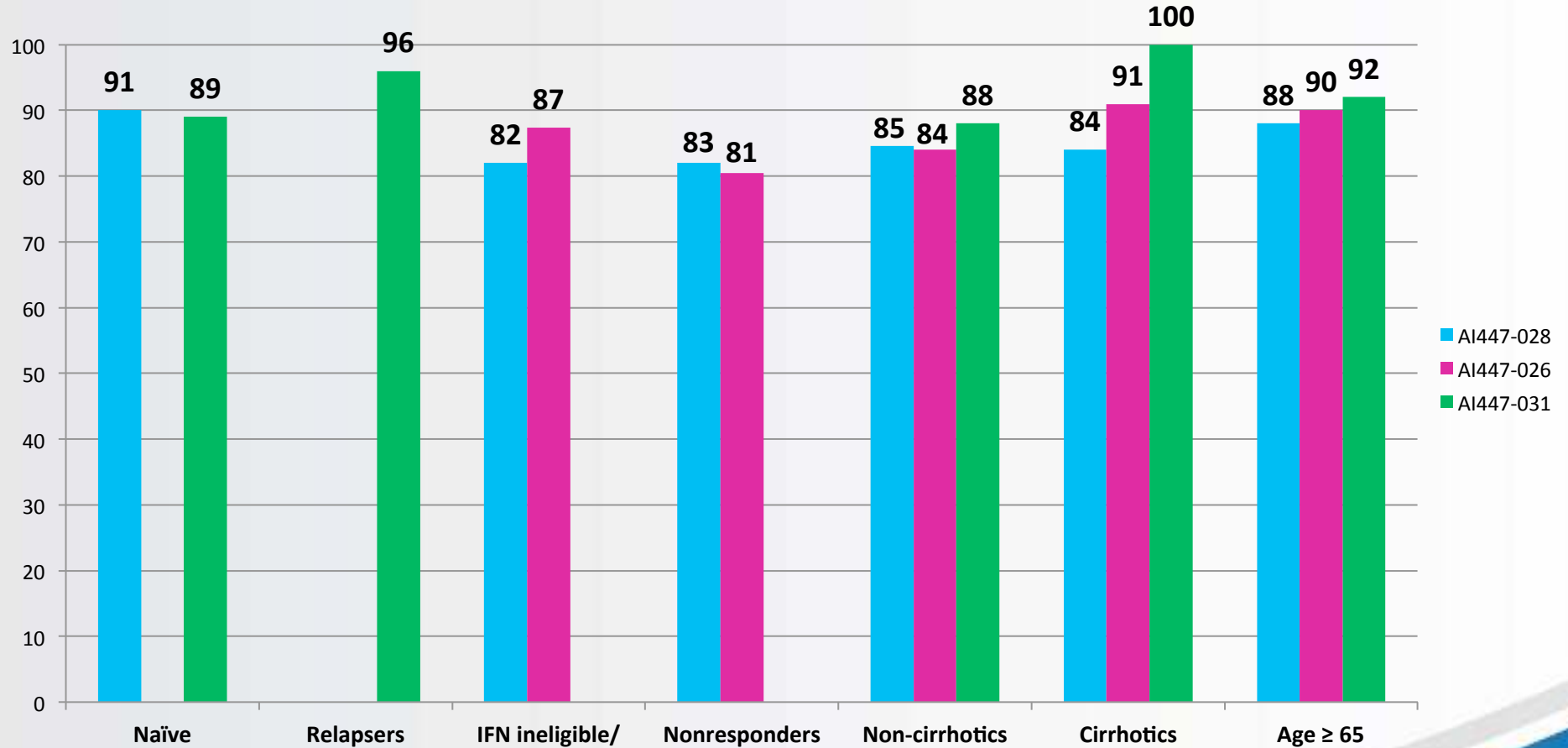


# DCV-DUAL ile AO, TVR + P/R'ye Göre Anlamlı Derecede Düşüktür

Olay Bulunan Hastalar, n (%)	Daha önce tedavi edilmemiş DCV + ASV N = 119	Daha önce tedavi edilmemiş 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 <sup>3</sup>	1 (0.8)	27 (24.3)	0
Lenfositler < 500/mm <sup>3</sup>	2 (1.7)	25 (22.5)	1 (4.5)
ALT > 5 x ULN	15 (12.6)	3 (2.7)	1 (4.5)
AST > 5 x ULN	6 (5.0)	2 (1.8)	1 (4.5)
Total bilirubin > 2.5 x ULN	0	3 (2.7)	0

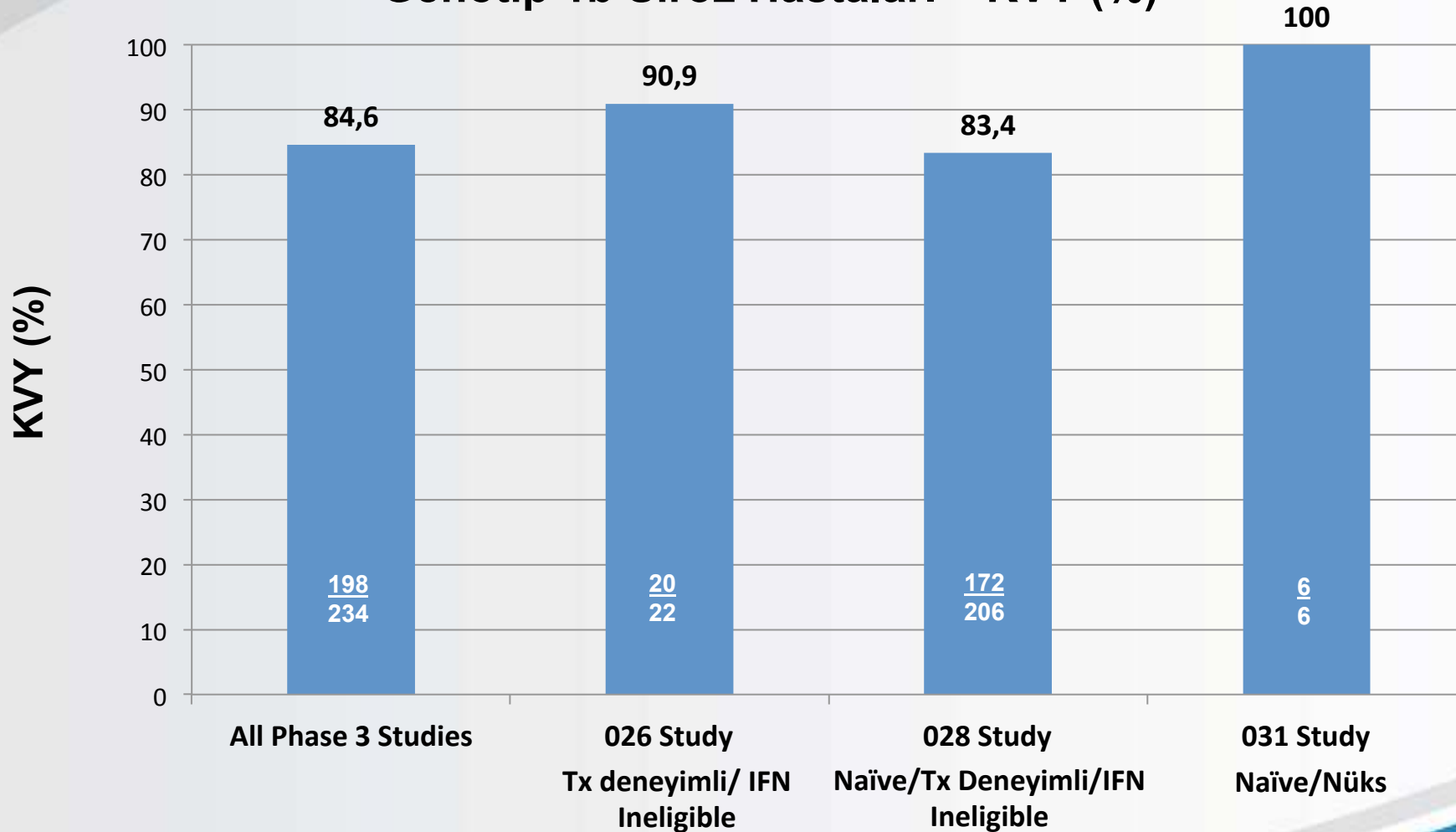
# DCV-ASV Faz 3 (Tüm) -Sonuçlar

## Genotip 1b Hastalar – KVY (%)



# 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

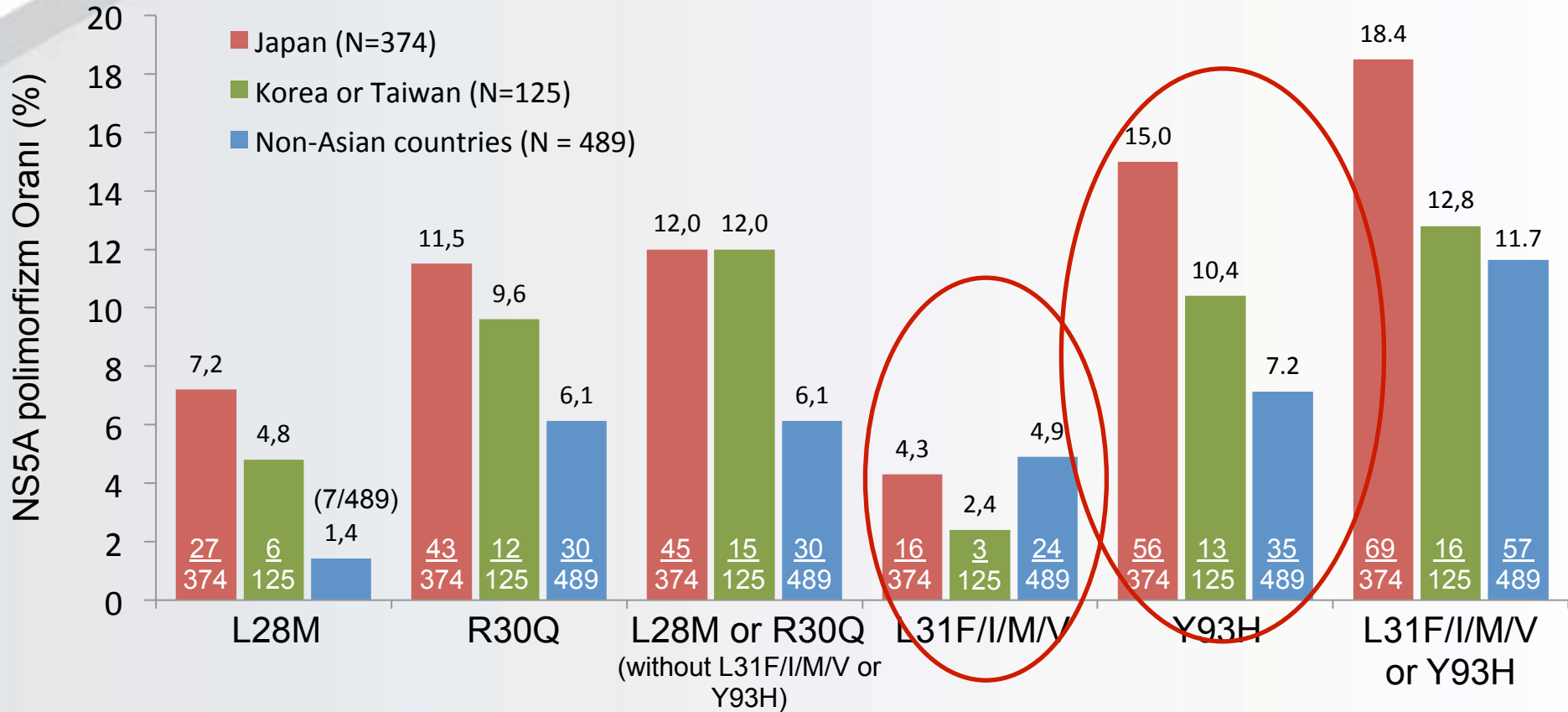
# Başlangıç NS5A RAP Olmayan Sirotik HCV Genotip 1b Hastalarda DCV/ASV Tedavisi ile Yüksek KVV

McPhee F.,<sup>1</sup> Suzuki Y.,<sup>2</sup> Toyota J.,<sup>3</sup> Karino Y.,<sup>3</sup> Chayama K.,<sup>4</sup> Kawakami Y.,<sup>4</sup> Ishikawa H.,<sup>5</sup> Bhore R.,<sup>6</sup> Zhou N.,<sup>1</sup> Hernandez D.,<sup>1</sup> Mendez P.,<sup>6</sup> Kumada H.<sup>2</sup>

1. Bristol-Myers Squibb Research and Development, Wallingford, CT, USA; 2. Toranomon Hospital, Tokyo, Japan; 3. Sapporo Kosei General Hospital, Sapporo, Japan; 4. Hiroshima University, Hiroshima, Japan; 5. Bristol-Myers KK, Tokyo, Japan; 6. Bristol-Myers Squibb Research and Development, Princeton, NJ, USA.

*The 24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of Liver (APASL 2015)  
Istanbul, Turkey, March 12–15, 2015*

# Bazal Polimorfizm (RAP) Prevalansı – GT 1b

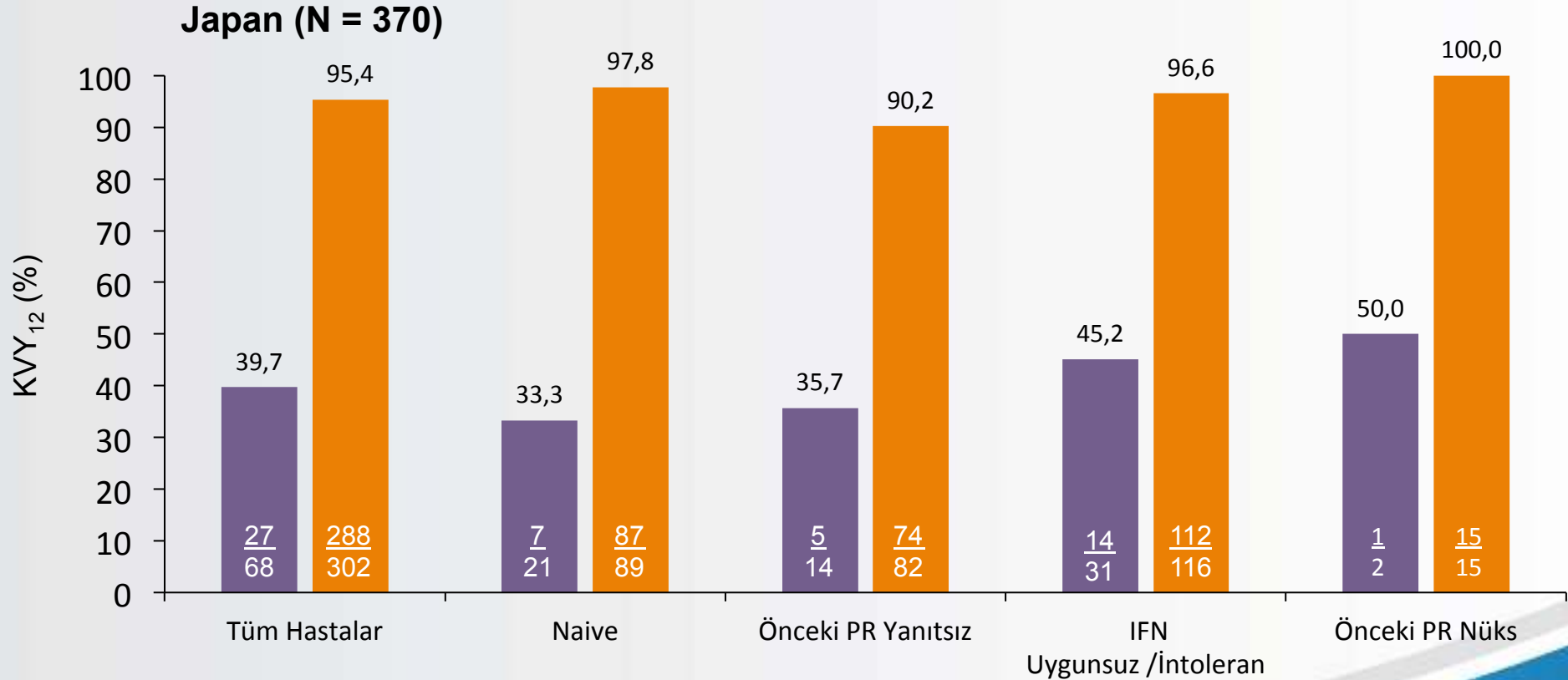


- Japon hastalarda başlangıç Y93H ve /veya L31F/I/M/V RAP'i diğer Asya ve Asya dışı hastalardan daha yüksek bulunmuştur.

# Japon Hastalarda Tedavi ve Başlangıç RAP 'de KVV<sub>12</sub>

Başlangıç Sekans Verisi Olan GT-1b hastalar

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

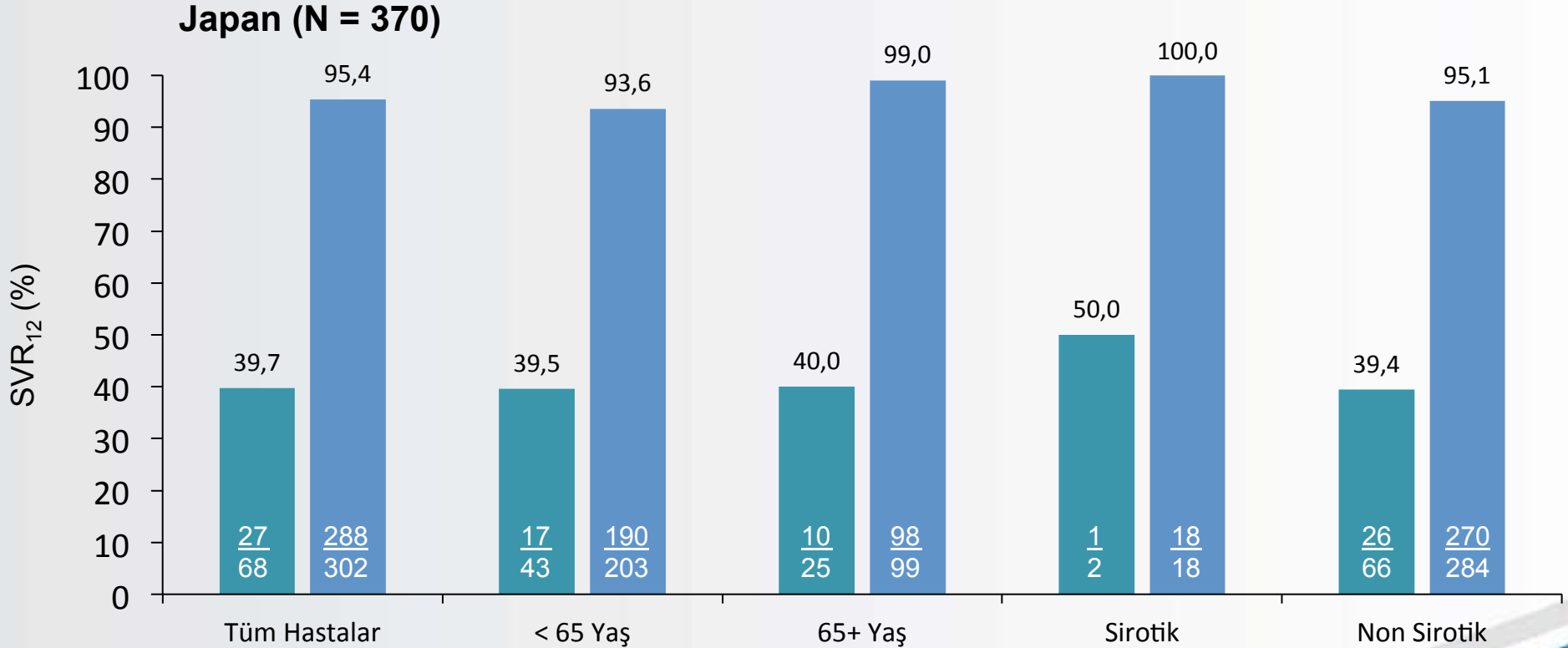




# Yaş, Siroz ve Başlangıç RAP Durumunda KVV<sub>12</sub>

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 enfekte hastaya ait başlangıç NS5A polimorfizmi ile 24 haftalık DCV + ASV tedavisinin etkisi araştırılmıştır.
- Başlangıç NS5A polimorfizmi L31F/I/M/V ve/veya Y93H **en sık** görülen değişiklikler olup yaklaşık vakaların  $\approx 15$  %'inde tespit edilmiştir.
- Başlangıç NS5A polimorfizmi taşımayan ; önceki tedavi deneyimi, yaş, siroz varlığı gibi özelliklere sahip hasta alt gruplarında %100'e varan KVV oranları gözlenmiştir.

# Güvenlik Profili

# DCV + ASV Faz 3 Tedavi Sirasında 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-Ineligible/Intolerant (n=135)	Yanıtız (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) <sup>a</sup>	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 edilir<sup>1-5</sup>
- Nadir (n=3, 1.7%) tedavi devamsızlığıyla beraber hastaların %9'unda ALT yükselmeleri görülmüştür; ASV tedavisi kesildikten sonra ALT yükselmeleri hızla normale dönmüştür<sup>1</sup>
- DCV genellikle iyi tolere edilir<sup>1-6</sup>

# 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

# Özet

- **HCV tedavisinde sona gelindi,**
- **Tüm DAA seçenekleri benzer KVV ve güvenlik verisine sahip.**
- **Başlangıç NS5A RAP dışlandığında DCV + ASV tedavisi ile Genotip 1b ;**
  - Naive Hastalarda: % 97.8**
  - Önceki PR Yanıtsız: %90.2**
  - Önceki PR Nüks: %100**
  - IFN Ineligible İntoleran: %96.6**
  - Kompanse Sirotik: %100**
  - Non sirotik : %95.1**
- **Yaş,Cinsiyet,İrk, 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.**