



# Hepatit C Tedavisinde Güncel Durum

Dr.Bircan Kayaaslan

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

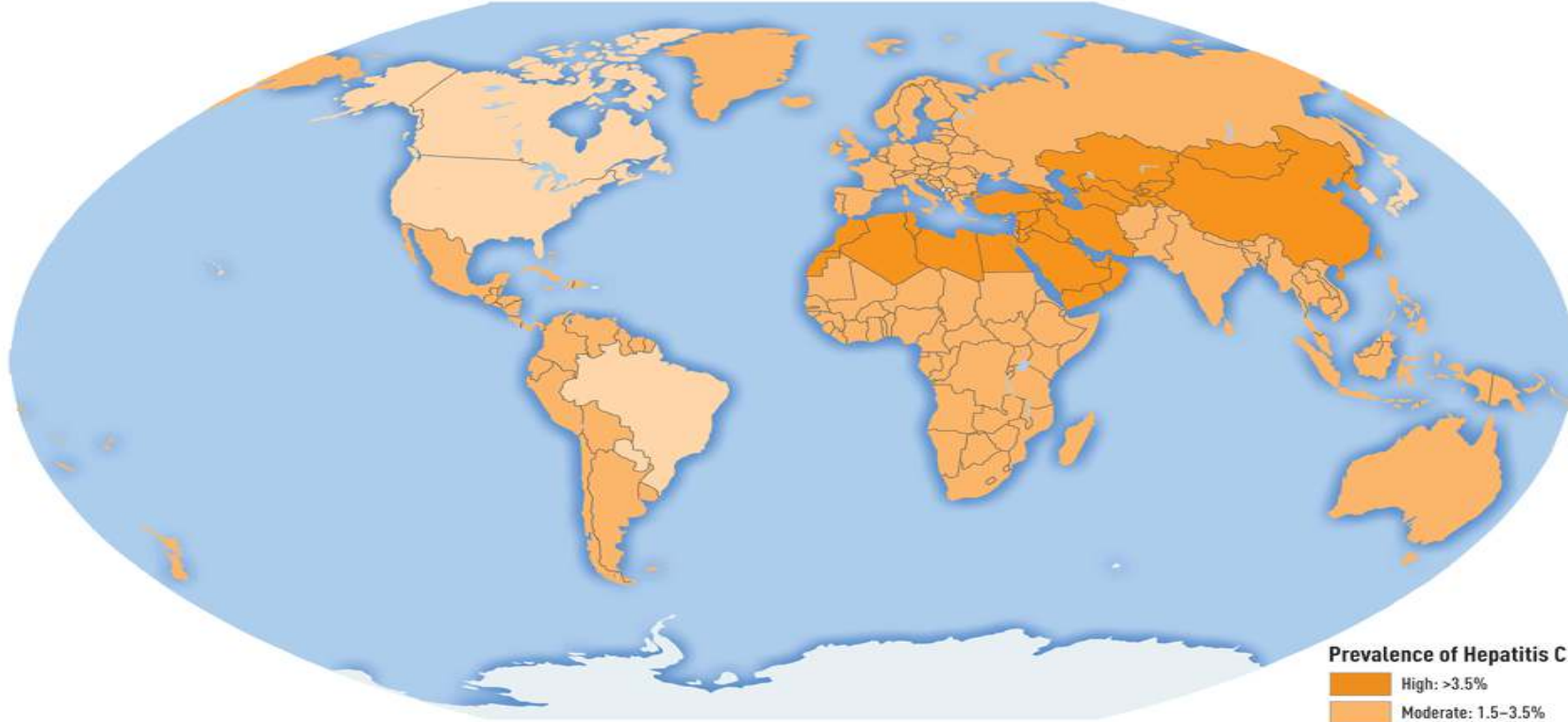
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Mart 2016, Ankara

# HCV: Global bir sađlık problemi

Map 3-05. Global epidemiology of hepatitis C virus infection<sup>1</sup>



**170 milyon taşıyıcı**

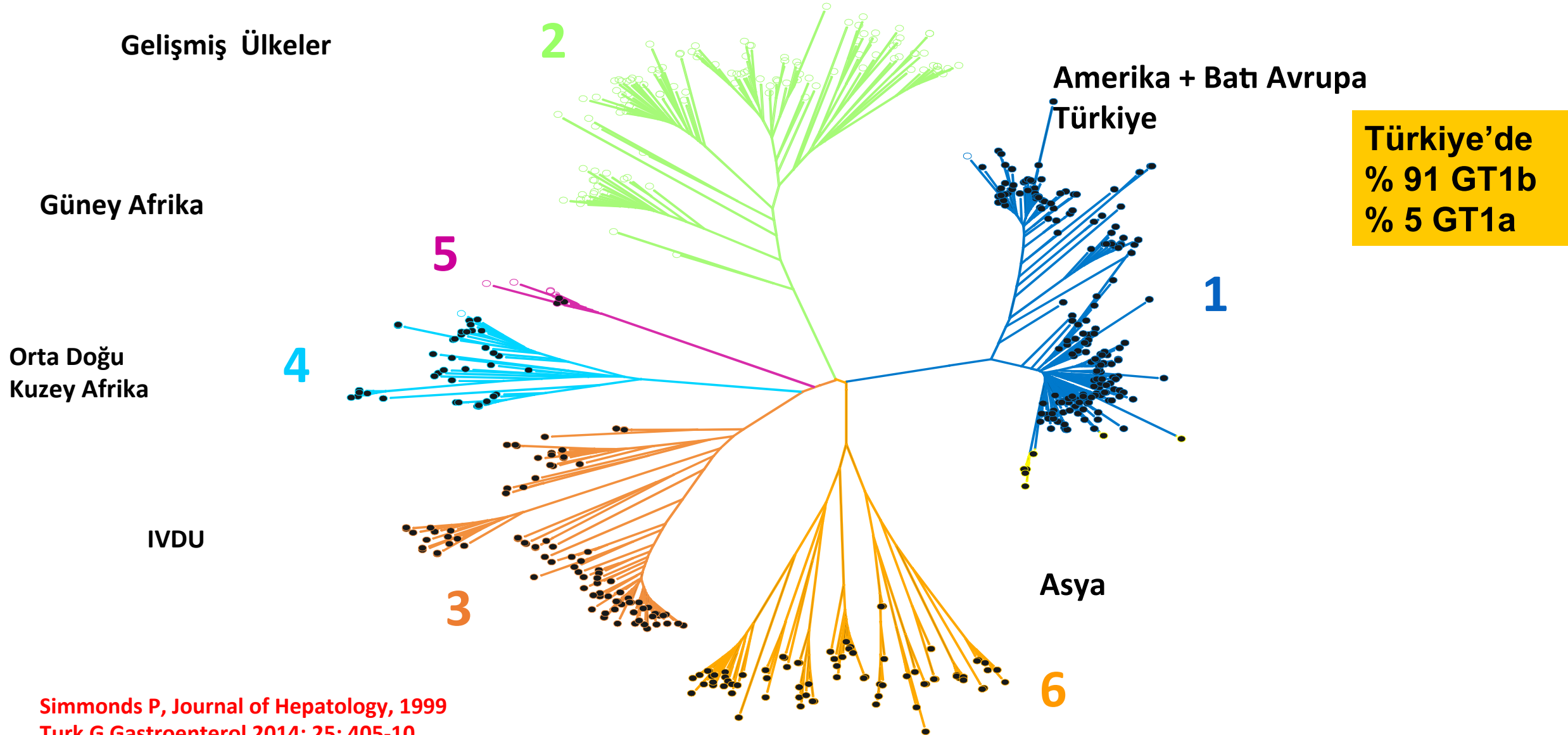
**3 - 4 milyon yeni vaka/yıl**

**500 bin ölüm/yıl**

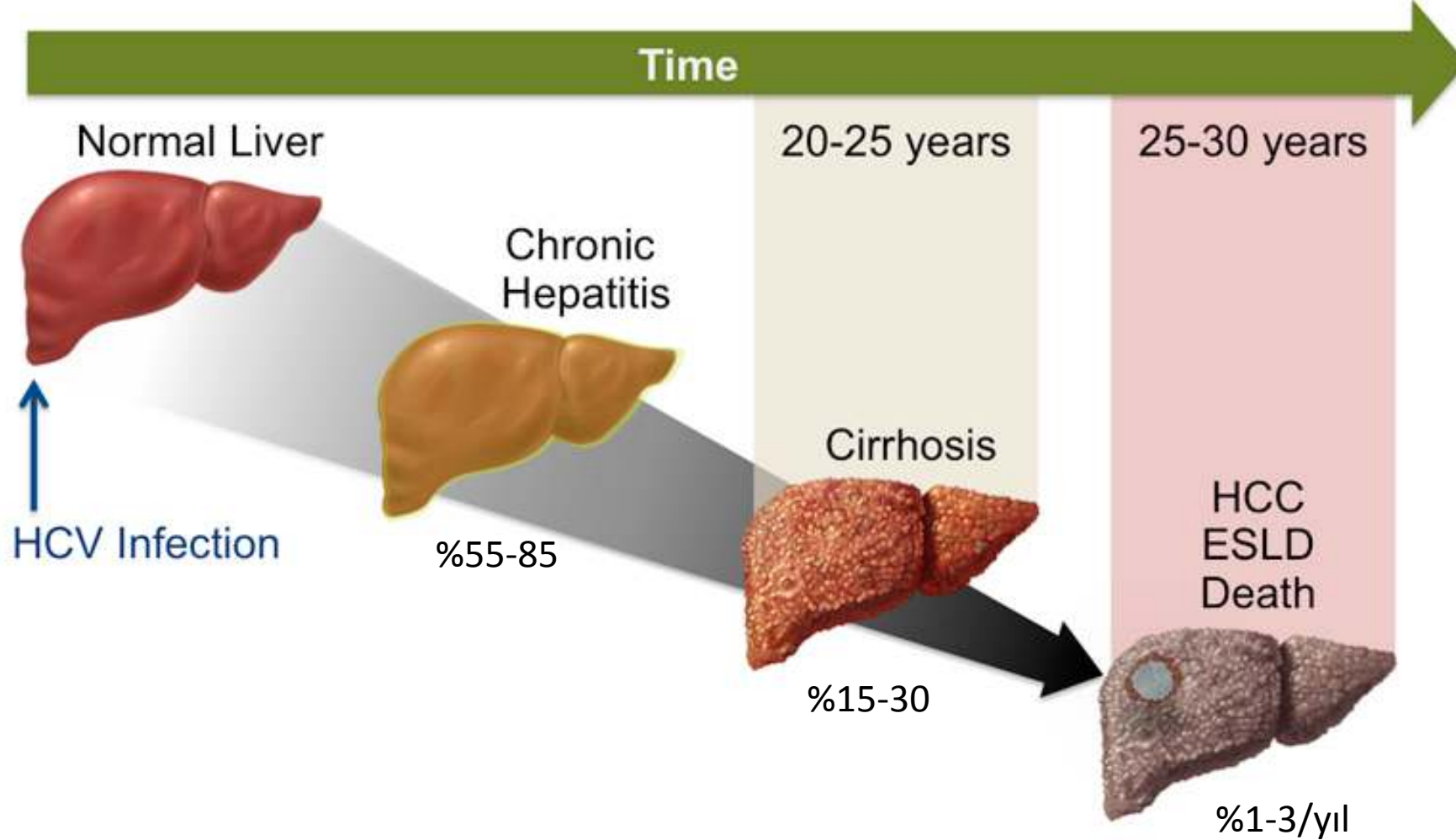
# Ülkemizde HCV enfeksiyonu

- **Anti-HCV seroprevalansı: %0.5-1**
- **350-700 bin anti-HCV (+)**

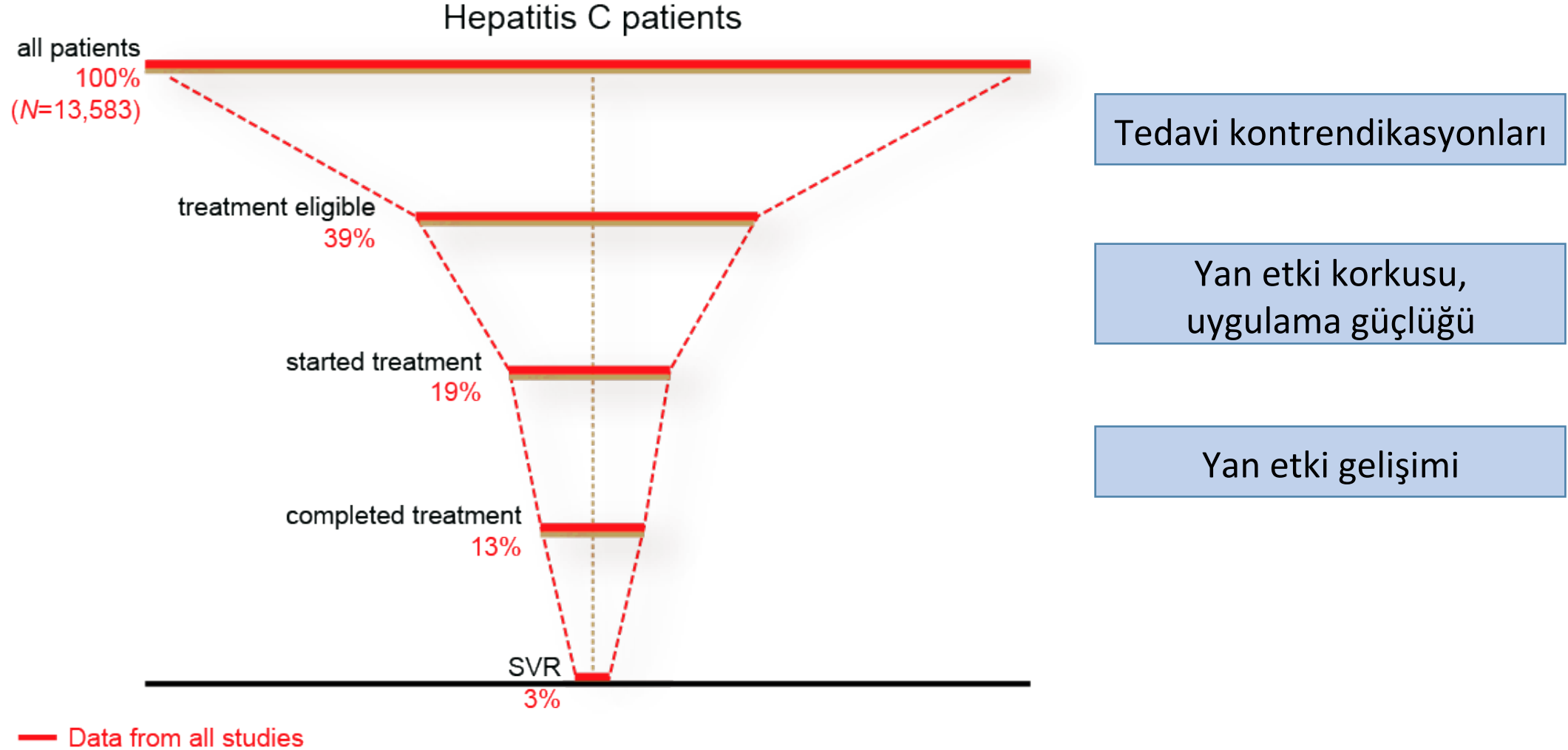
# HCV Genotip ve Subtipleri



# HCV Enfeksiyonunun Doğal Seyri



# IFN Temelli Tedaviler



# Mevcut HCV Tedavisi

## Peg IFN + RBV

- Tedavinin dayanak noktası
- KVY oranları düşük (% 40-50)
- Yan etki : fazla

## 1.Kuşak Proteaz inhibitörleri

- KVY oranları artar (%70-80)
- Daha kısa tedavi süresi şansı
- Hala Peg-IFN + RBV ile üçlü
- Yan etkiler : anemi, deri döküntüsü, ölüm

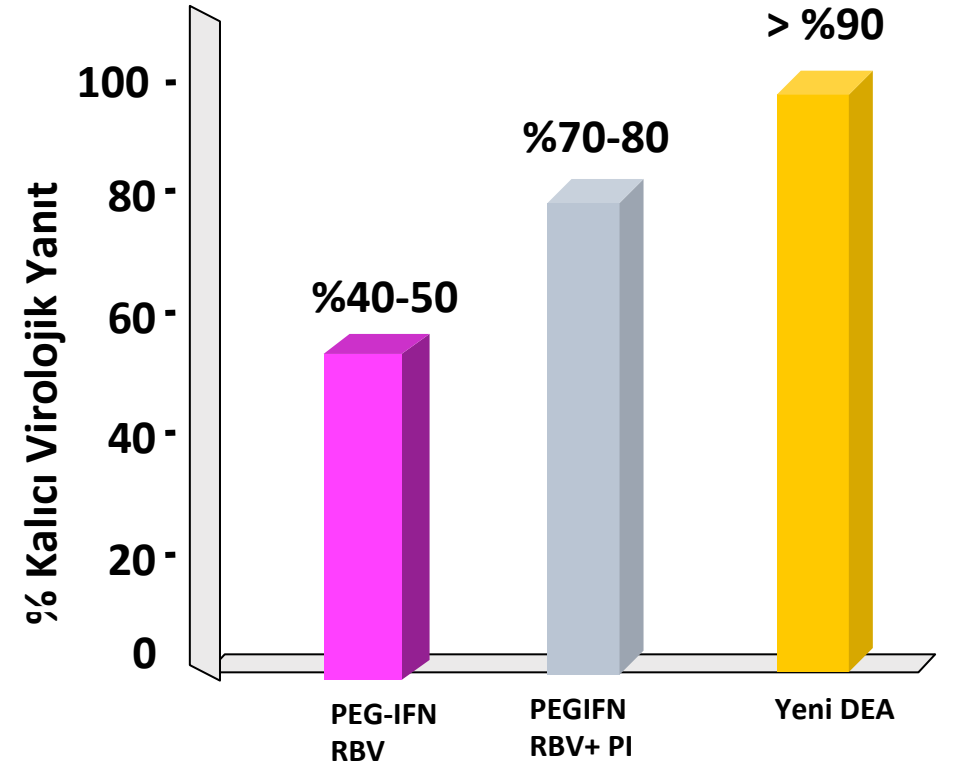
**Ülkemizde uzunca bir süredir 'yanıtsız hastalar' ve 'IFN için uygun olamayan hastalar' tedavi almaksızın yeni tedavileri beklemektedirler**

# Yeni Tedaviler

Bugün

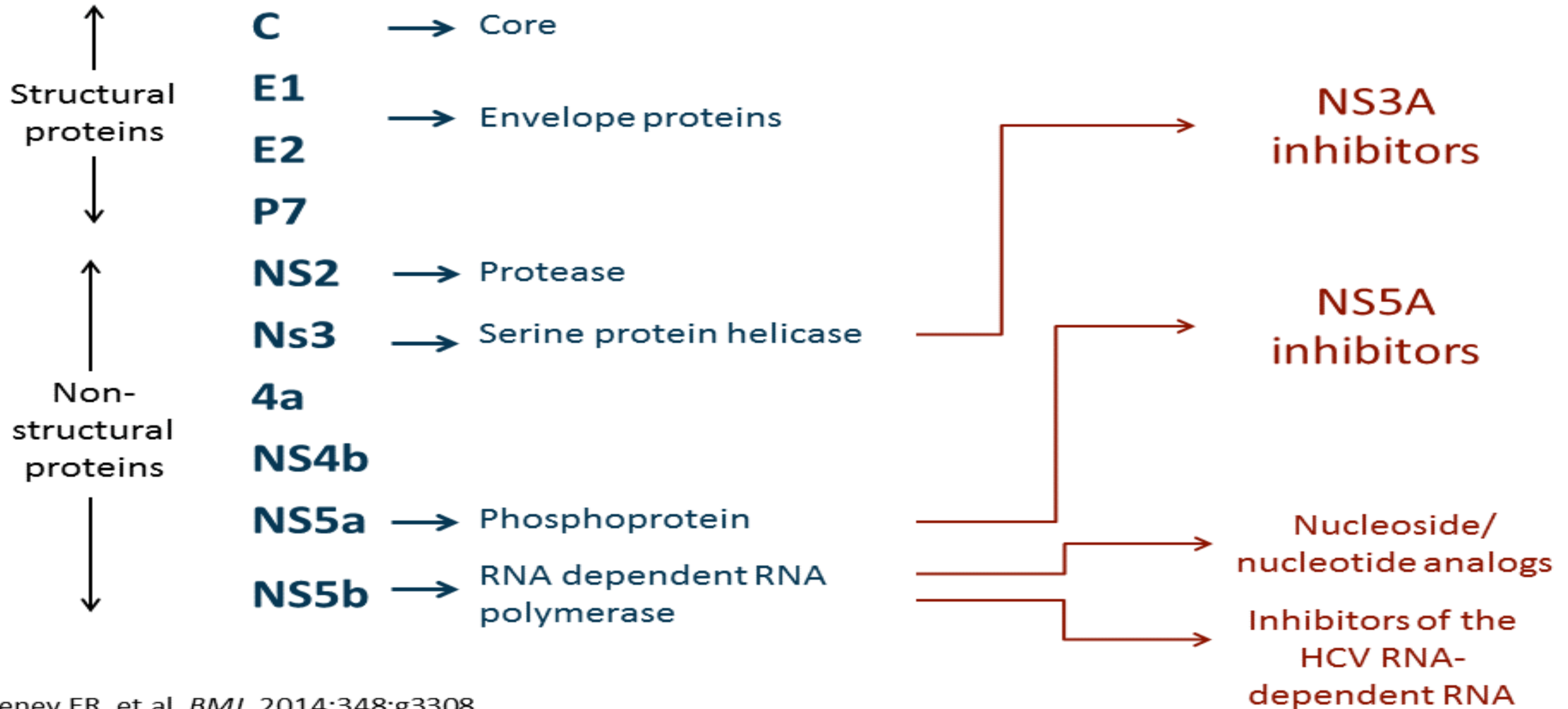
Mevcut ve gelecek antiviraller ile %90'ların üzerinde KVV oranlarına ulaşıldı...

Düşük yan etki

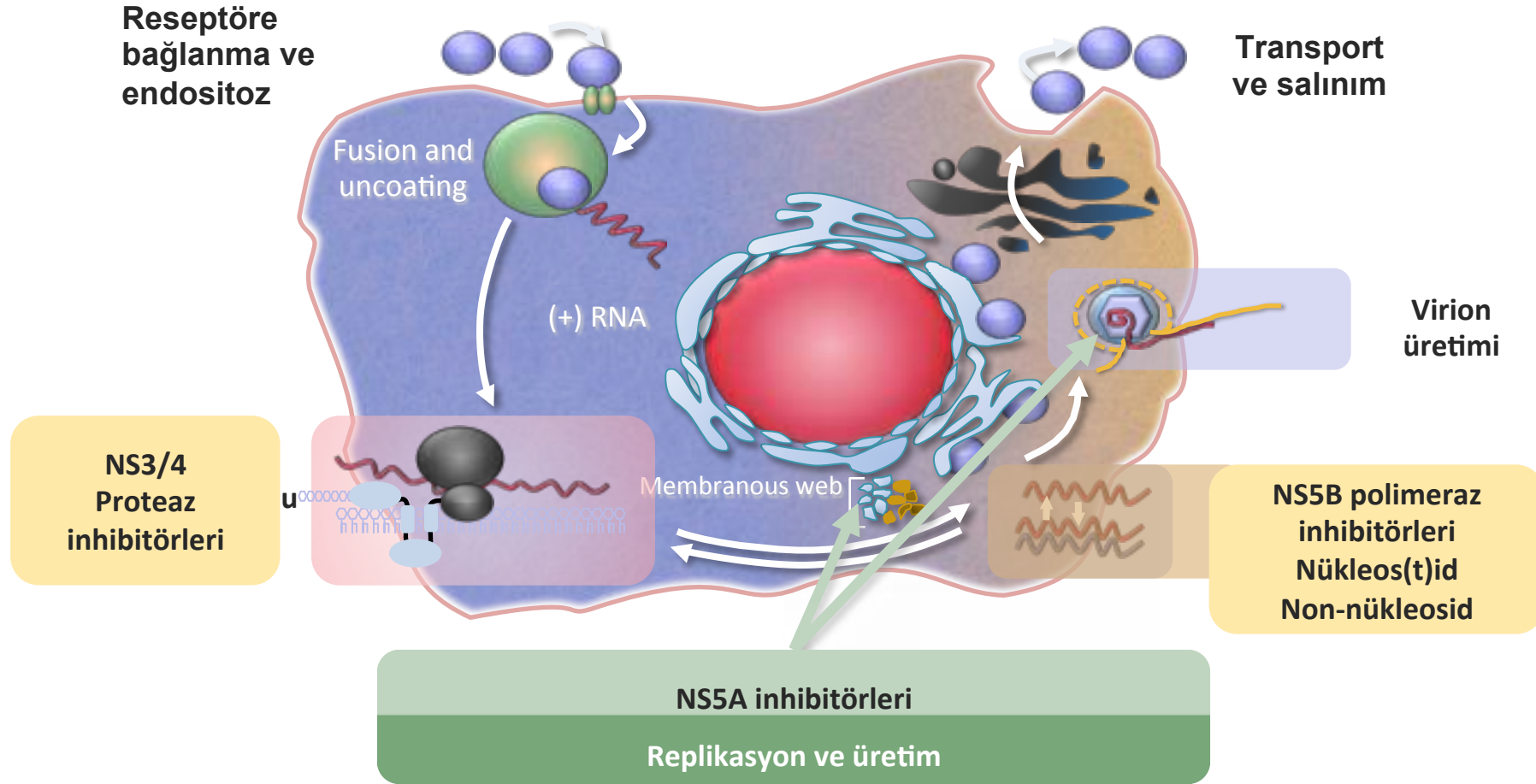




# Yeni Direk Etkili Antivirallerin Etki Bölgeleri



# Doğrudan Etkili Antiviraller İçin Hedefler



# Direk Etkili Antiviraller (DEA)

## NS3A inhibitörleri

- Telaprevir
- Boceprevir
- Simeprevir
- Paritaprevir
- Asunaprevir
- Vaniprevir
- Vedroprevir
- Sovaprevir
- Grazoprevir
- ACH-2684

## NS5A inhibitörleri

- Daclatasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Elbasvir
- GS-5816
- ACH-3102

## Nukleoz(t)id analogları

- Sofosbuvir
- MK-3682
- ACH-3422
- AL-335

## HCV RNA bağımlı RNA inhibitörleri

- Dasabuvir
- Beclabuvir
- GS-9669

.....previr

**NS3**

**Proteaz  
inhibitörleri**

- Simeprevir
- Asunaprevir
- Paritaprevir
- Grazoprevir

.....asvir

**NS5A**

**NS5A  
inhibitörleri**

- Daclatasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Elbasvir
- Velpatasvir

.....buvir

**NS5B**

**Polimeraz inhibitörleri**

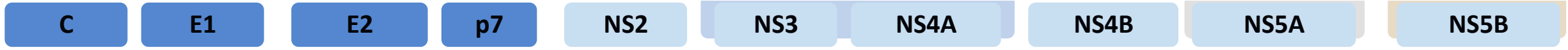
**Nucleozid  
analogları**

- Sofosbuvir

**Nonnükleozid  
Analogları**

- Dasabuvir
- Beclabuvir

# Direk Etkili Antivirallerin Genel Özellikleri



## NS3 /4A inhibitörleri (Proteaz inhibitörü PI)

Yüksek düzey potens  
Sınırlı genotipik kapsam  
Düşük direnç bariyeri

## NS5B Nukleoz(t)id inhibitörleri (NI)

Orta düzey potens  
Pangenotipik kapsam  
Yüksek direnç bariyeri

## NS5A inhibitörleri

Yüksek düzey potens  
Multigenotipik kapsam  
Düşük direnç bariyeri

## NS5B Nonnükleozid inhibitörleri (NNI)

Orta düzey potens  
Sınırlı genotipik kapsam  
Düşük direnç bariyeri

# MEVCUT ANTİVİRALLER

- Paritaprevir/ritonavir
- Ombitasvir
- Dasabuvir

- Daclatasvir + Sofosbuvir

- Sofosbuvir + Ribavirin

- Ledipasvir + Sofosbuvir

- Simeprevir + Sofosbuvir

- Grazoprevir + Elbasvir

- Daclatasvir + Asunaprevir

- Sofosbuvir+ Velpatasvir

- Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir

# 3D rejimi

## Paritaprevir/Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir

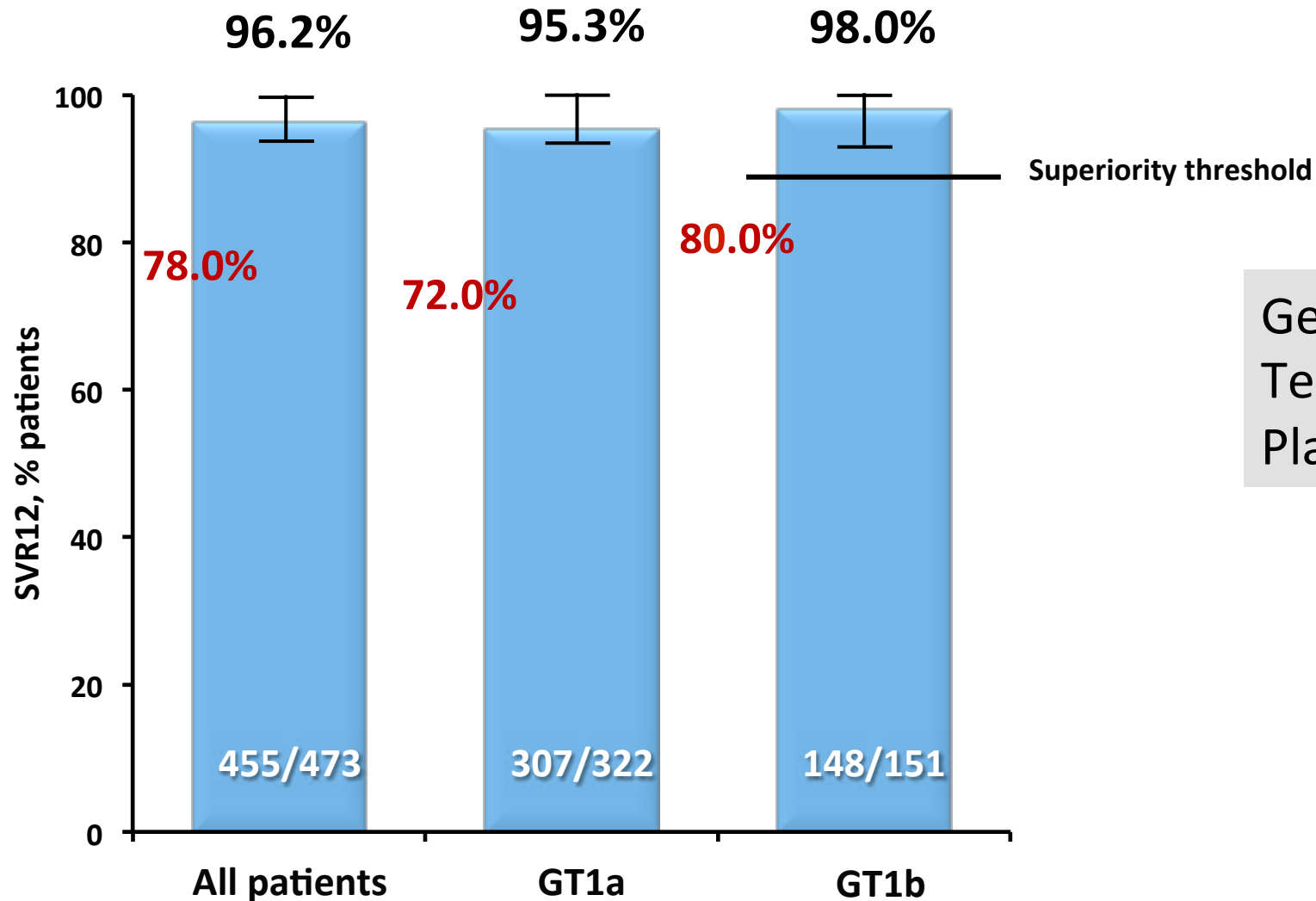
- **Paritaprevir** : Proteaz inhibitörü
- **Ritonavir** : Farmakolojik booster (HIV proteaz inhibitörü)
- **Ombitasvir** : NS5A inhibitörü
- **Dasabuvir** : Polimeraz inhibitörü (NS5B non-nükleozid)
- FDA onay: **Genotip 1** (Aralık 2014 ) ve **Genotip 4** (Temmuz 2015)
- Viekierax 12.5/75/50 mg 1X 2 + Exviera 250 mg 2x1

# 3D: Faz 3 Programi

		SVR <sub>12</sub> (%)
<b>3D Regimen + RBV</b>	<b>M11-646 (SAPPHIRE-I)</b> Genotype 1, treatment-naïve, placebo -controlled (N=631)	96 <sup>1</sup>
	<b>M13-098 (SAPPHIRE-II)</b> Genotype 1, treatment-experienced, placebo-controlled (N=394)	96 <sup>2</sup>
<b>3D Regimen ± RBV (RBV-free)</b>	<b>M13-389 (PEARL-II)</b> Genotype 1b, treatment-experienced (N=186)	97–100 <sup>3</sup>
	<b>M13-961 (PEARL-III)</b> Genotype 1b, treatment-naïve (N=419)	99 <sup>4</sup>
	<b>M14-002 (PEARL-IV)</b> Genotype 1a, treatment-naïve (N=305)	90–97 <sup>4</sup>
<b>3D Regimen Special Populations</b>	<b>M13-099 (TURQUOISE-II)</b> Genotype 1, treatment-naïve/experienced, cirrhotics (N=380)	92–96 <sup>5</sup>
	<b>M14-004 (TURQUOISE-I)</b> Genotype 1, HIV/HCV co-infection (N=300)	

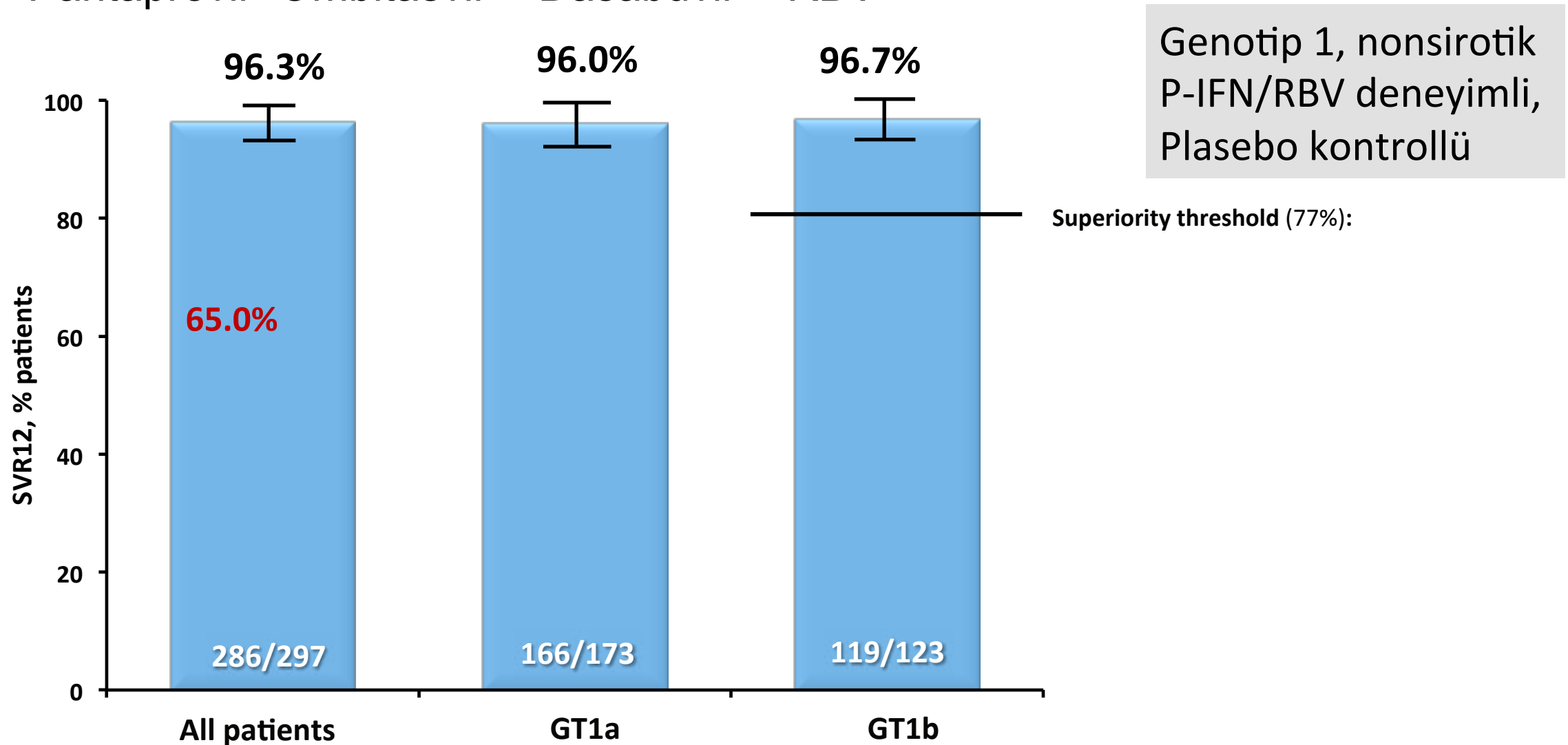


# SAPPHIRE-I: Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV

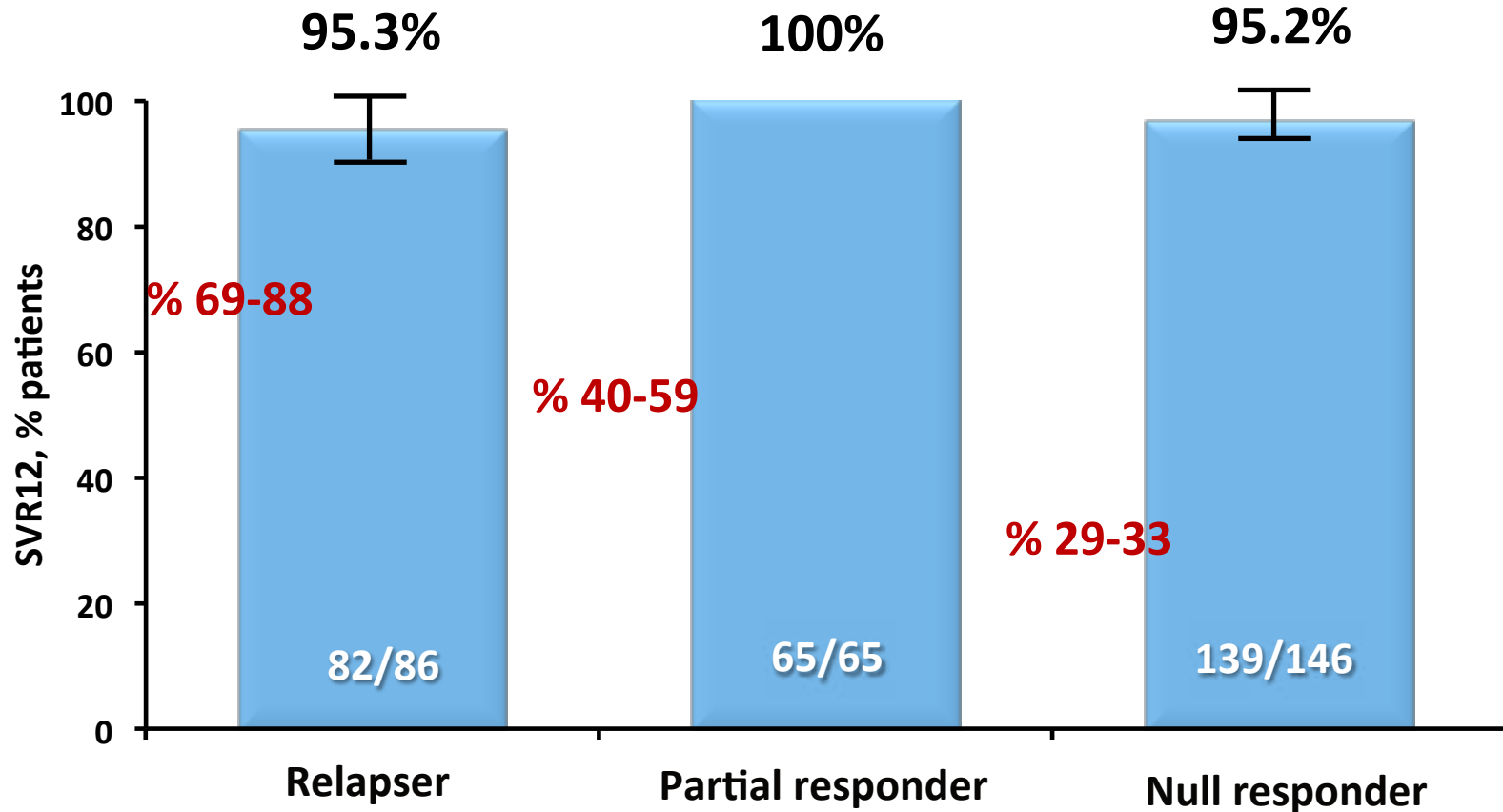


Genotip 1, nonsirotik  
Tedavi naiv,  
Plasebo kontrollü

# SAPPHIRE-II: Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV

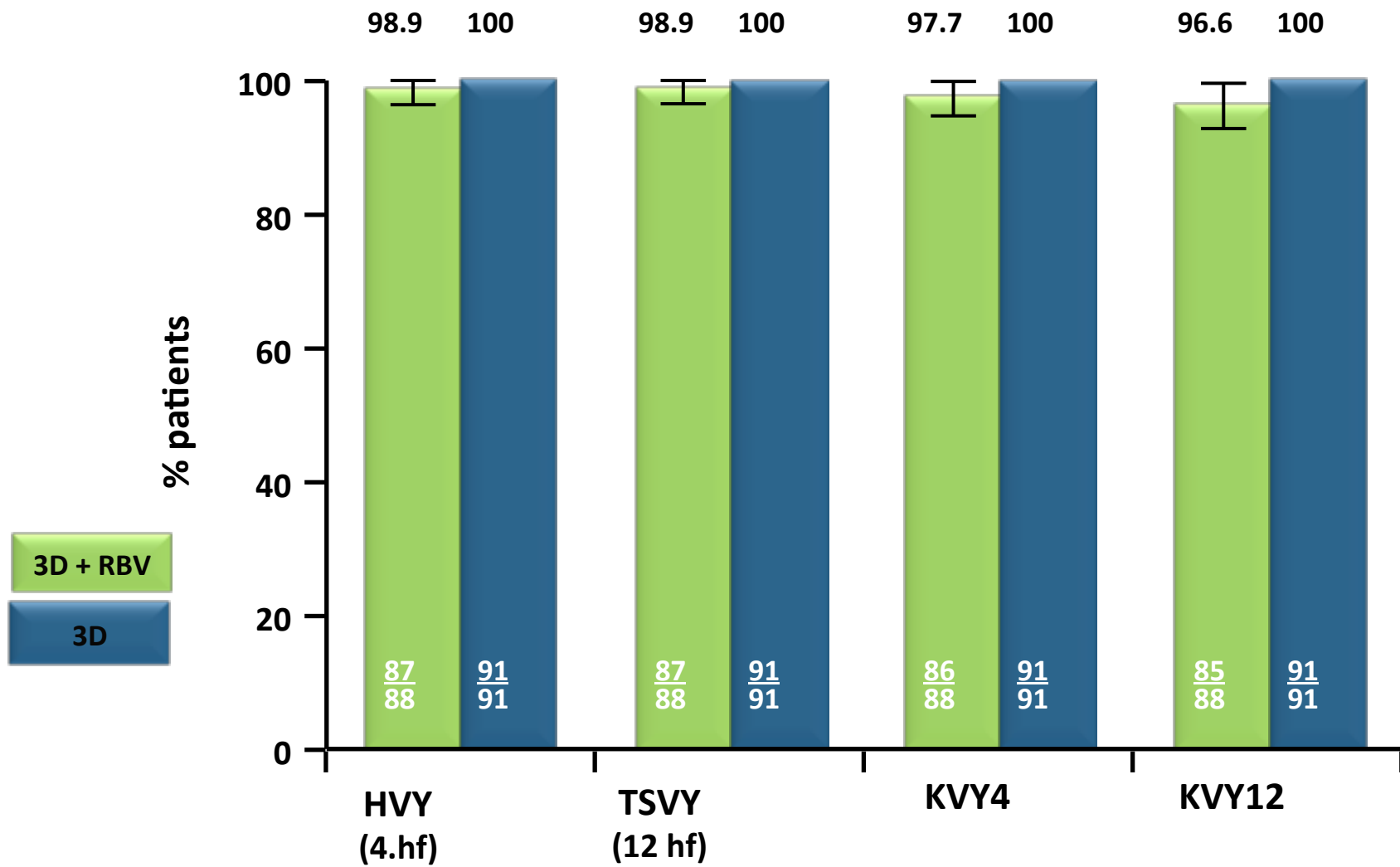


# SAPPHIRE-II: Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV



# PEARL-II: Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir ± RBV

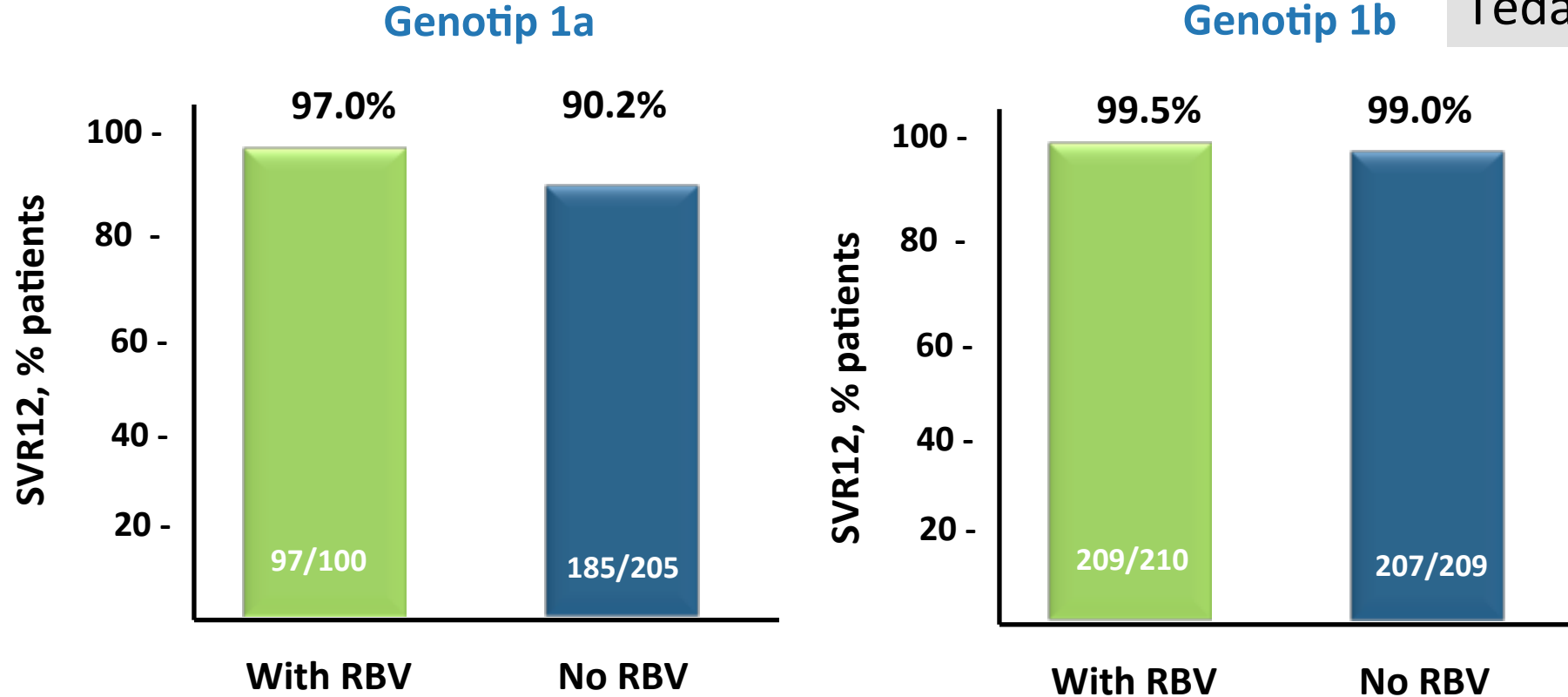
Genotip 1b, nonsirotik  
P-IFN/RBV deneyimli



Yüksek KVV oranları elde etmek için RBV gerekli mi ?

# PEARL-III ve IV: Paritaprevir+Ombitasvir +Dasabuvir± RBV

Genotip 1, nonsirotik  
Tedavi deneyimsiz



- Ribavirinsiz tedavi genotip 1 hastalarında yüksek KVV sağlar
- Genotip 1a hastalarında RBV almayan grupta virolojik başarısızlık daha yüksek

# Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir

- Ekim 2015 FDA uyarısı: Dekompanze karaciğer hastalığında ani başlangıçlı karaciğer hasarı yapması nedeniyle kullanımı kontraendike
- İlaç ilaç etkileşimleri önemli (birlikte kullanılmayacak ilaçlar)  
Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, triazolam, rifampin, lovastatin, simvastatin, ergot türevi içerenler, kolçisin, efavirenz, etinil östradiol içerenler (oral kontraseptif)...

# Simeprevir



- Simeprevir : NS3/4A inhibitörü
- **Genotip 1** hastalarda onaylı (PEG-IFN + RBV ile birlikte kombine)

**SMV + SOF**

## **COSMOS**

Genotype 1, treatment-naïve or nonresponder to PEG-IFN + RBV (N=168)

**92**

## **OPTIMIST-1**

Genotype 1, treatment naive or experienced, noncirrotic,(N=310)

**97 vs 83**

## **OPTIMIST-2**

Genotype 1, treatment naive or experienced, cirrotic,(N=103)

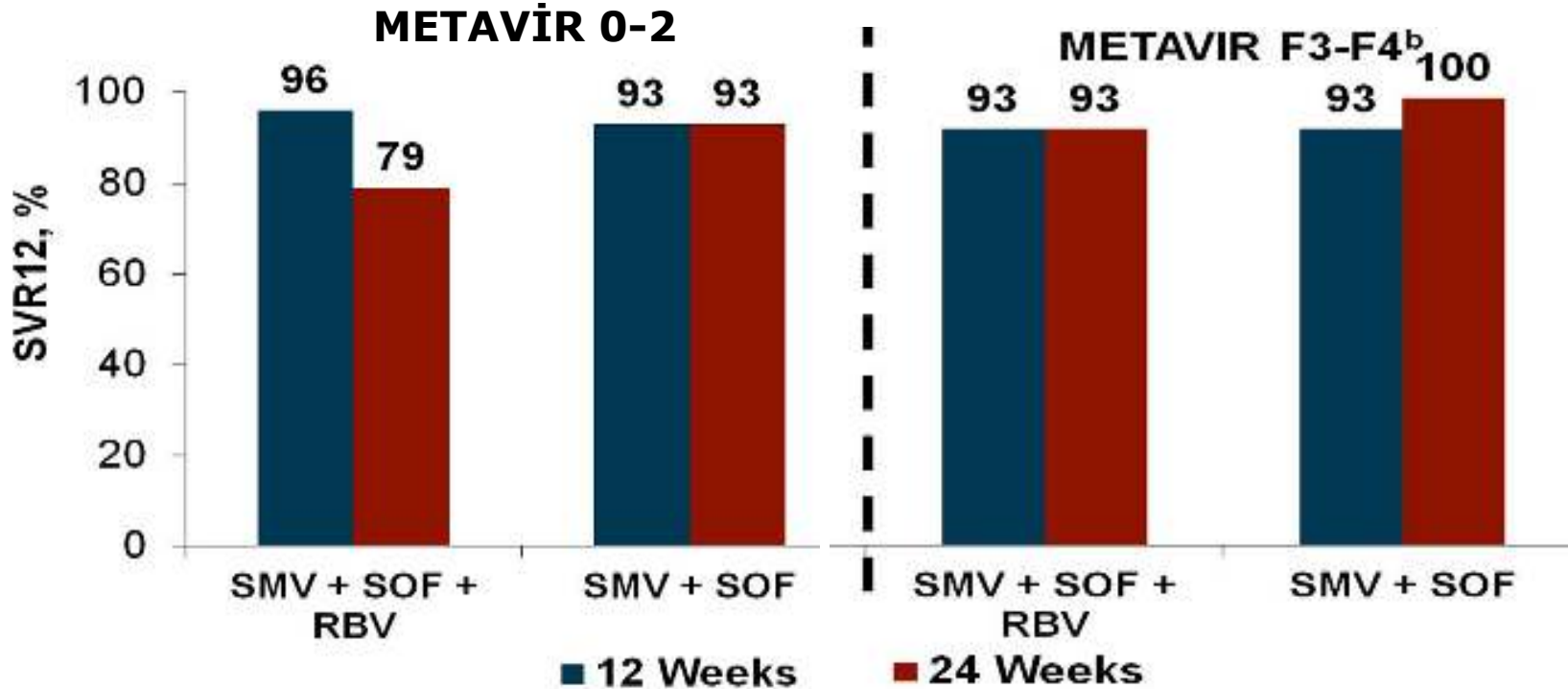
**83**

# COSMOS: Simeprevir + Sofosbuvir

Kohort 1: Yanıtsız

Kohort 2: Tedavi naiv veya yanıtsız

Genotip 1, naiv veya P-IFN/RBV deneyimli

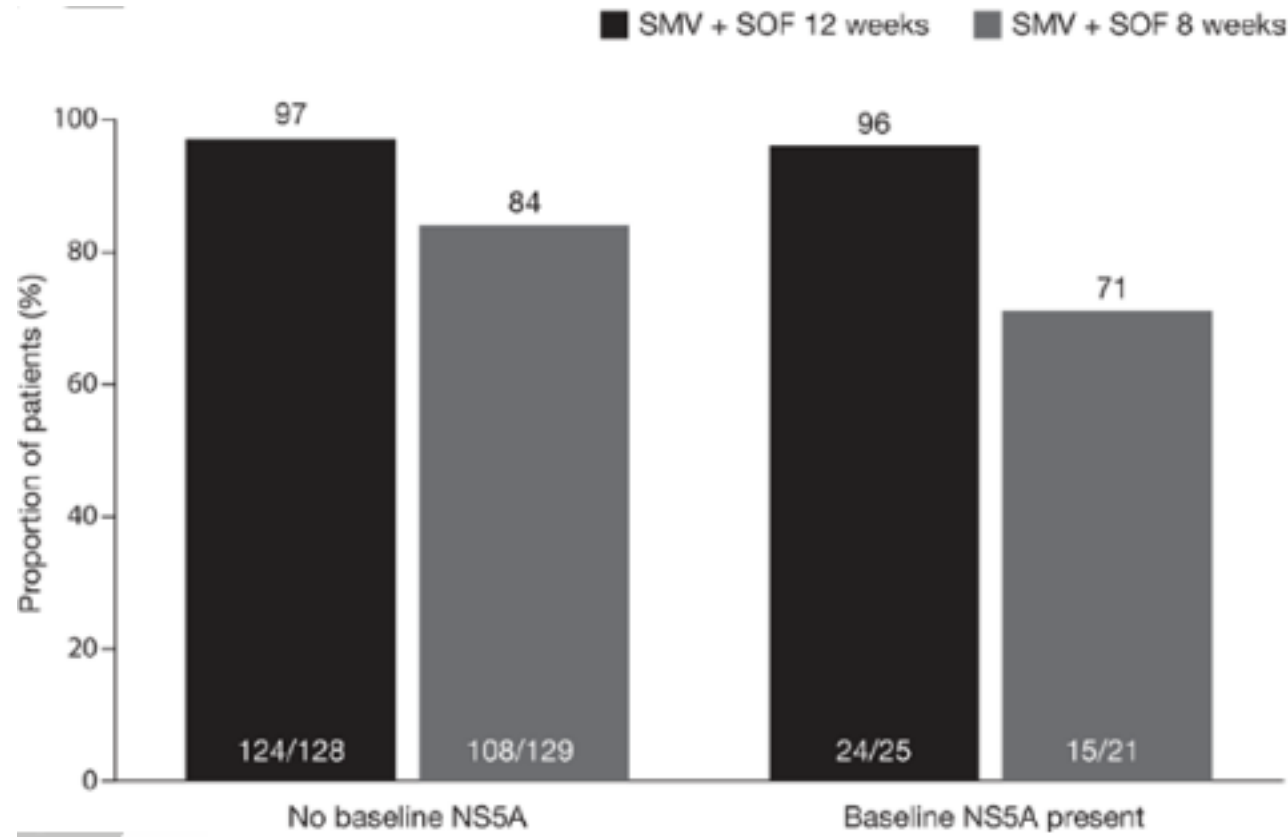


- Tüm hastalarda KVV % 92
- Ribavirin yüksek KVV oranları için gerekli değil
- 12 hf ve 24 hf tedavide KVV oranları benzer, düşük ve ileri fibrozisi olan hastalarda KVV benzer



# OPTIMIST -1: Simeprevir + Sofosbuvir

Genotip1, nonsirotik,  
tedavi naiv / deneyimli  
12 ve 8 hf karşılaştırması



- 12 hf SMV + SOF tedavisi, 8 hf SMV + SOF tedavisinden üstün
- 8 hf tedavide relaps daha yüksek

# Daclatasvir + Asunaprevir

## Daclatasvir

- NS5A replikasyon kompleks inhibitörü (ilk)
- Potent pangenotipik etki (genotip 1-6)
- FDA onay **GT 1** (Şubat 2016) ve **GT 3** (Temmuz 2015) için

## Asunaprevir

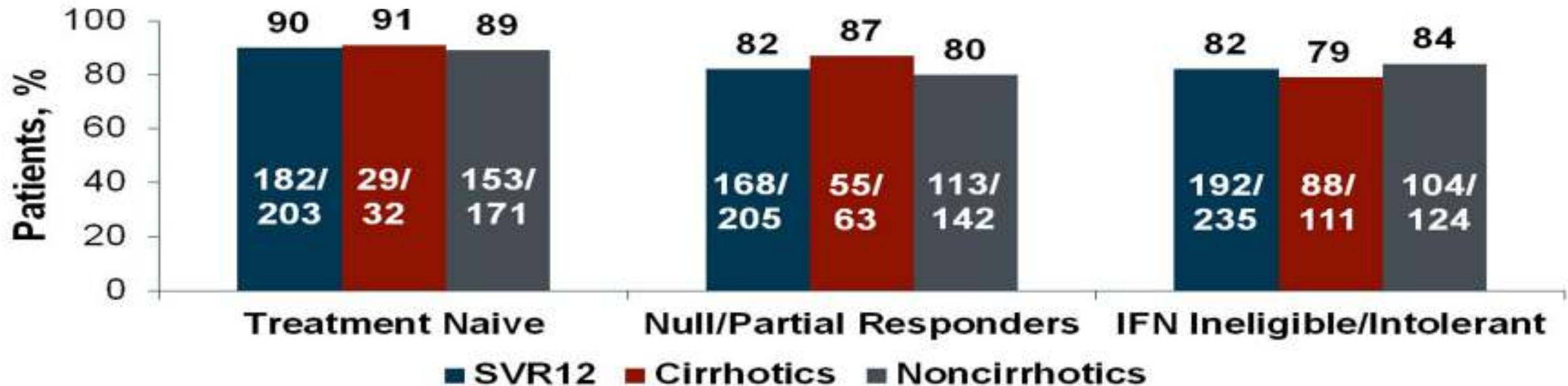
- NS3 proteaz inhibitörü
- Potent, selektif
- Genotip 1, 4,5,6

**DCV + ASV: 24 hafta**



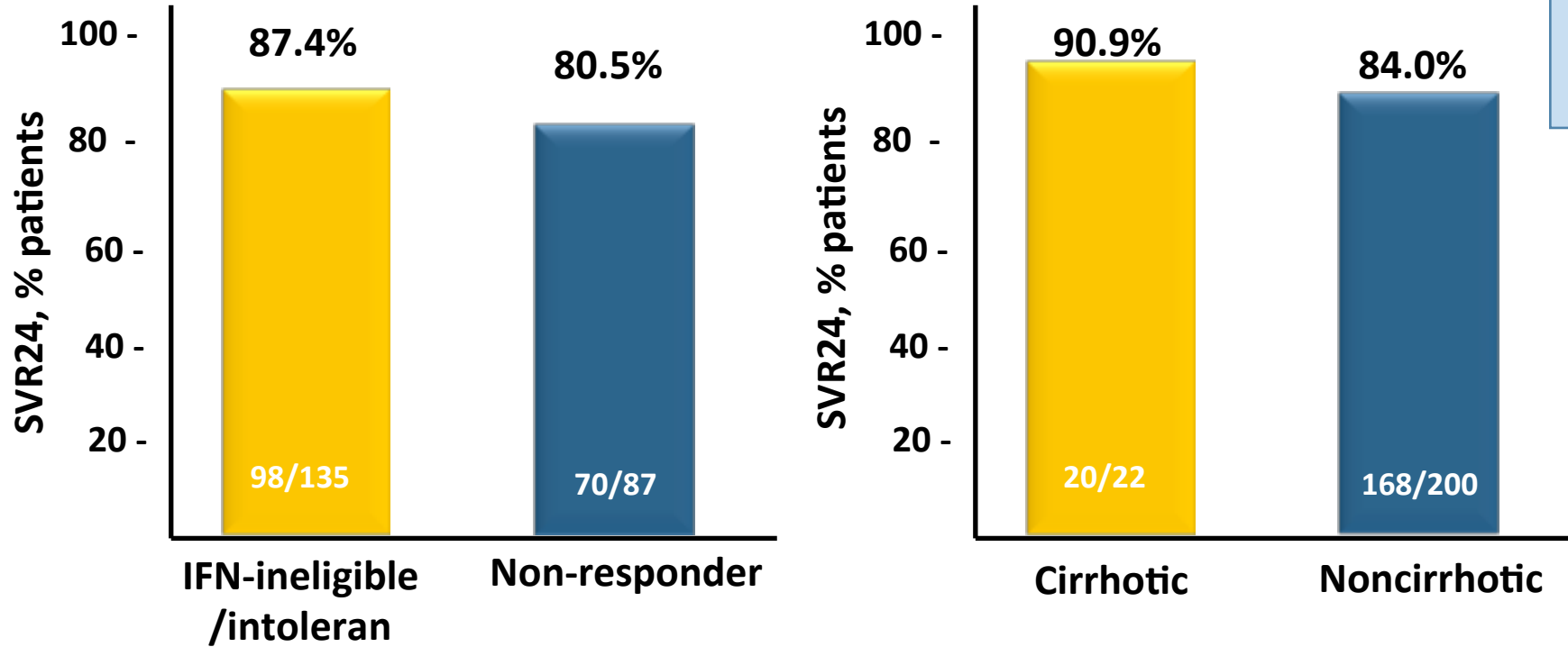
# HALLMARK-DUAL: Daclatasvir + Asunaprevir

Genotip 1b  
DAC +ASV (24 hf)



• Sirotik olan ve olmayan hastalar arasında yanıt açısından fark yok

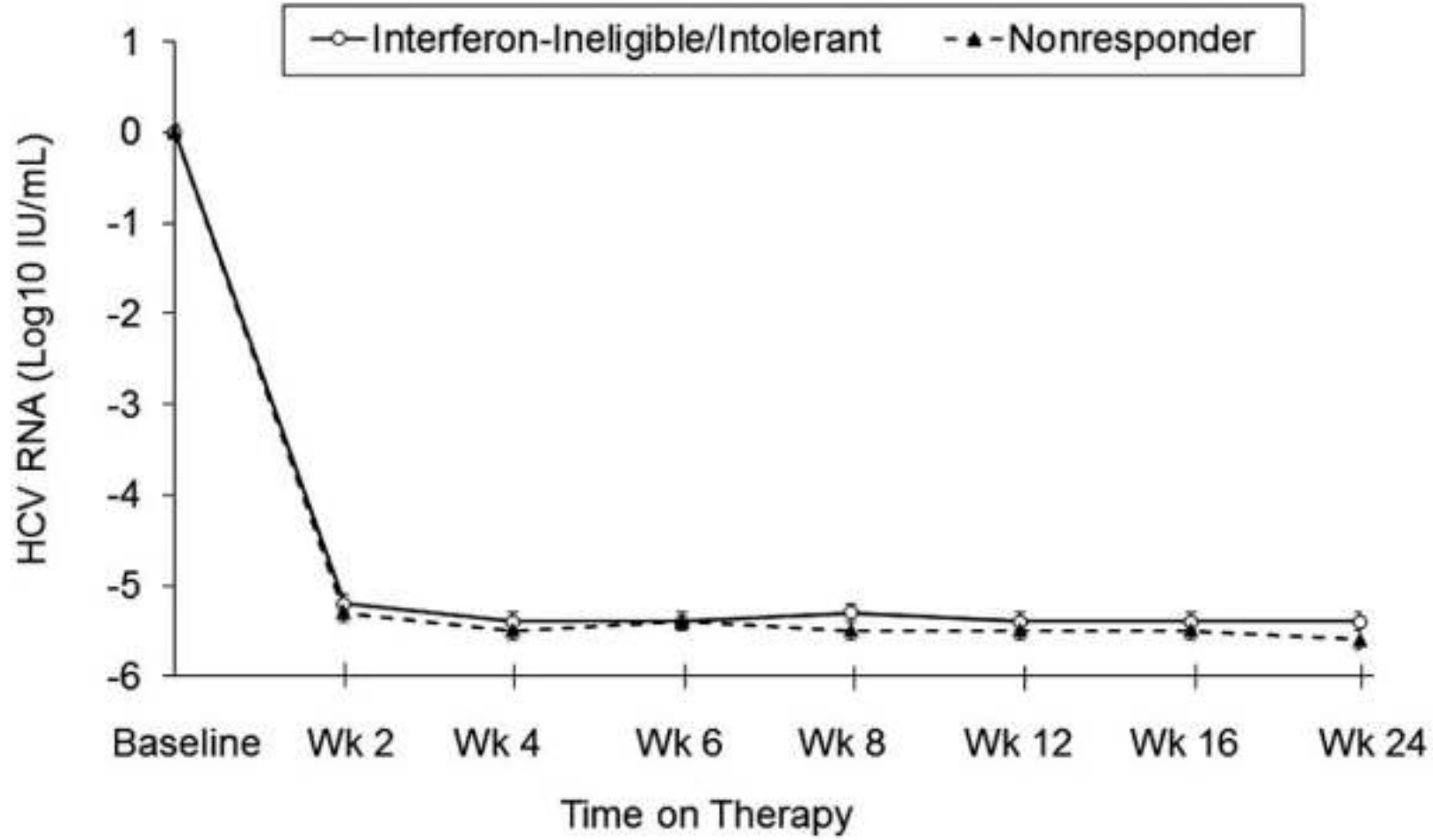
# Daclatasvir + Asunaprevir



222: Genotip 1b hasta  
135: IFN uygunsuz/intoleran,  
87 : Peg-IFN/RBV yanıtısız

- Tedaviye zayıf yanıt göstergesi olan erkek olma, ileri yaş, siroz, yüksek HCV RNA ve non-CC IL28B genotip tedaviyi olumsuz etkilemez
- En sık yan etkiler: nazofarenjit, AST ALT yüksekliği, baş ağrısı, ishal, kaşıntı

# Daclatasvir + Asunaprevir



HCV RNA'da hızlı düşüş sağlar (% 75'i ilk ayda, %91'i üçüncü ayda negatifleşir)

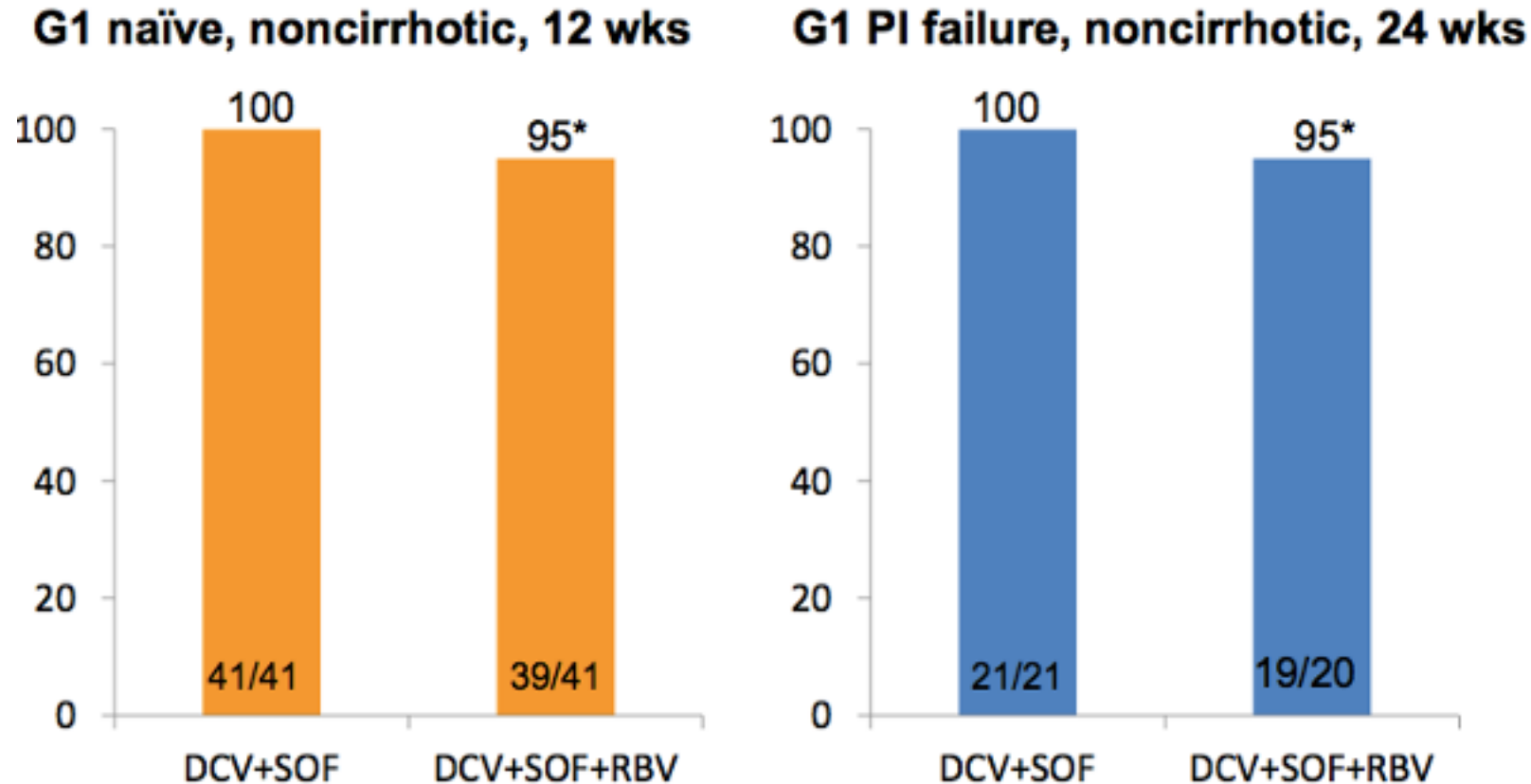
# Daclatasvir + Sofosbuvir $\pm$ RBV

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

- DAC + SOF kombinasyonunu RBV'li ve RBV'siz 12 ve 24 hf karşılaştırması
- GT 1,2,3
- Tedavi naiv (GT1,2,3) veya PI temelli üçlü tedavi deneyimli (GT1)

# Daclatasvir + Sofosbuvir ± RBV



**DAC + SOF kombinasyonunun antiviral potensi ve direnç bariyeri yüksek**

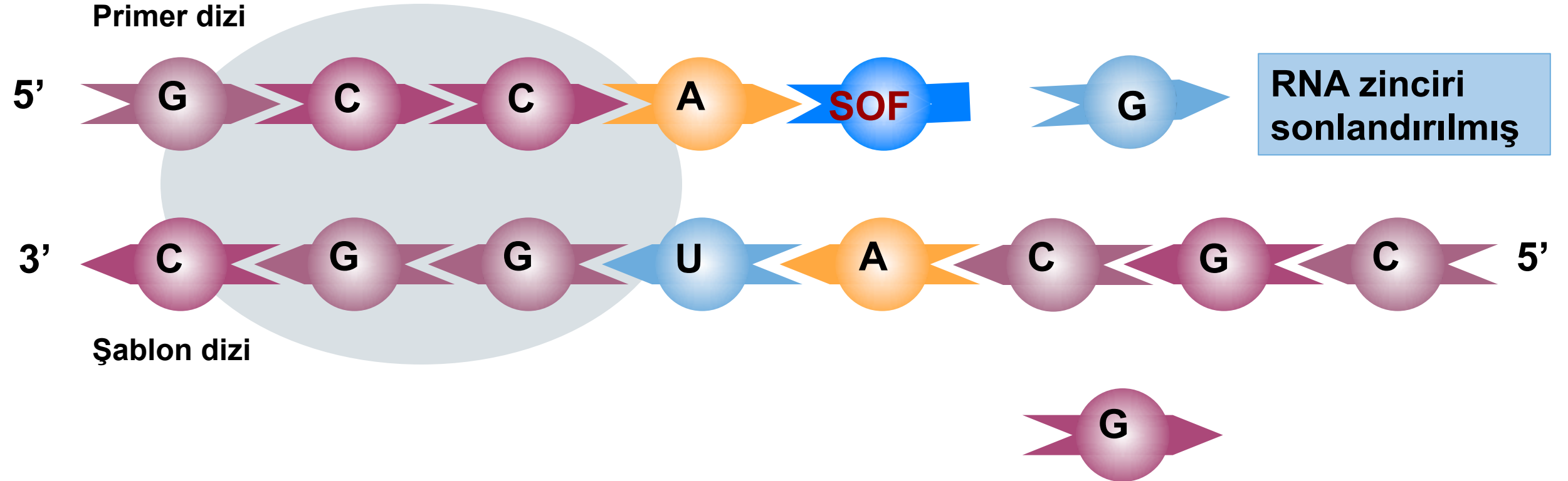
# Sofosbuvir

- Polimeraz inhibitorü (NS5B inh, nükleotid analogu)
- Potent, pangenotipik antiviral etkinlik (GT1–6)
- **SOF + RBV** ± Peg-IFN ile **genotip 1,2,3,4** FDA onayı
- **SOF + LDV** ile **genotip 1,4,5,6** FDA onayı
- Dirence yüksek genetik bariyer
- Önemli ilaç etkileşimi yok



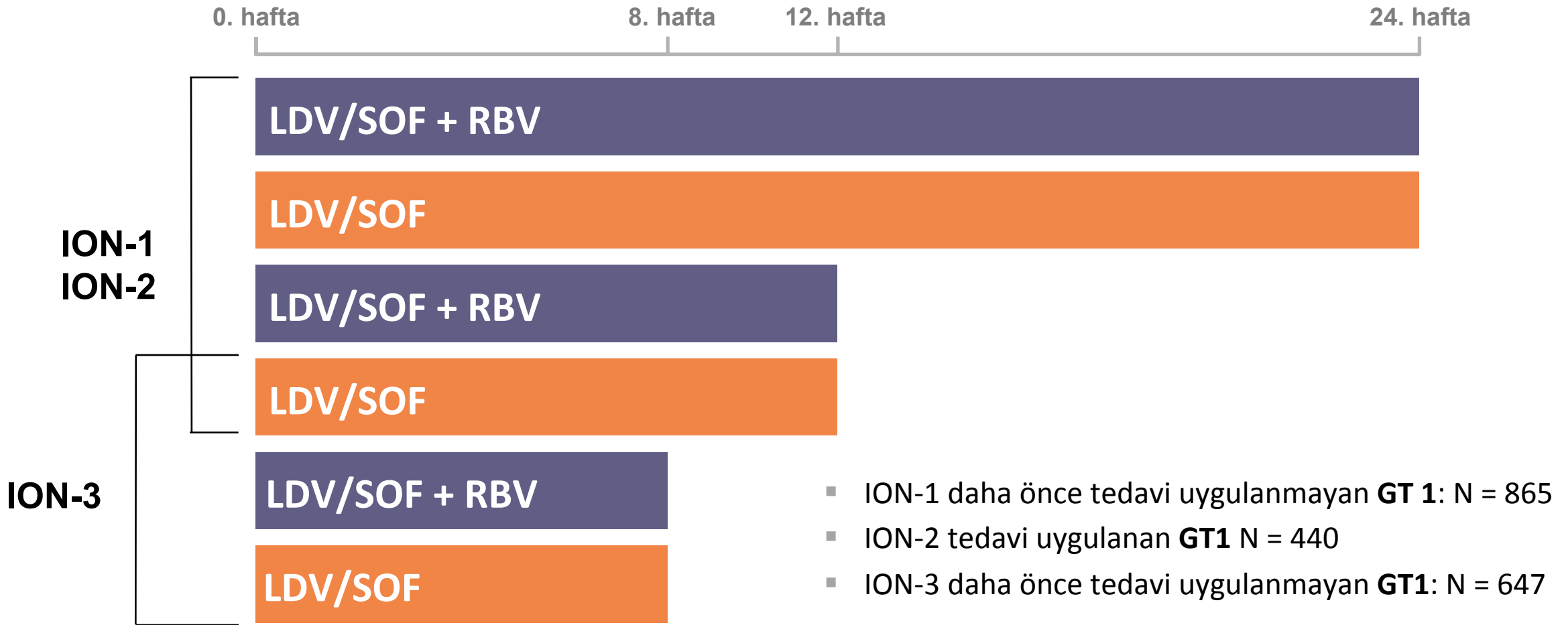


# Sofosbuvir



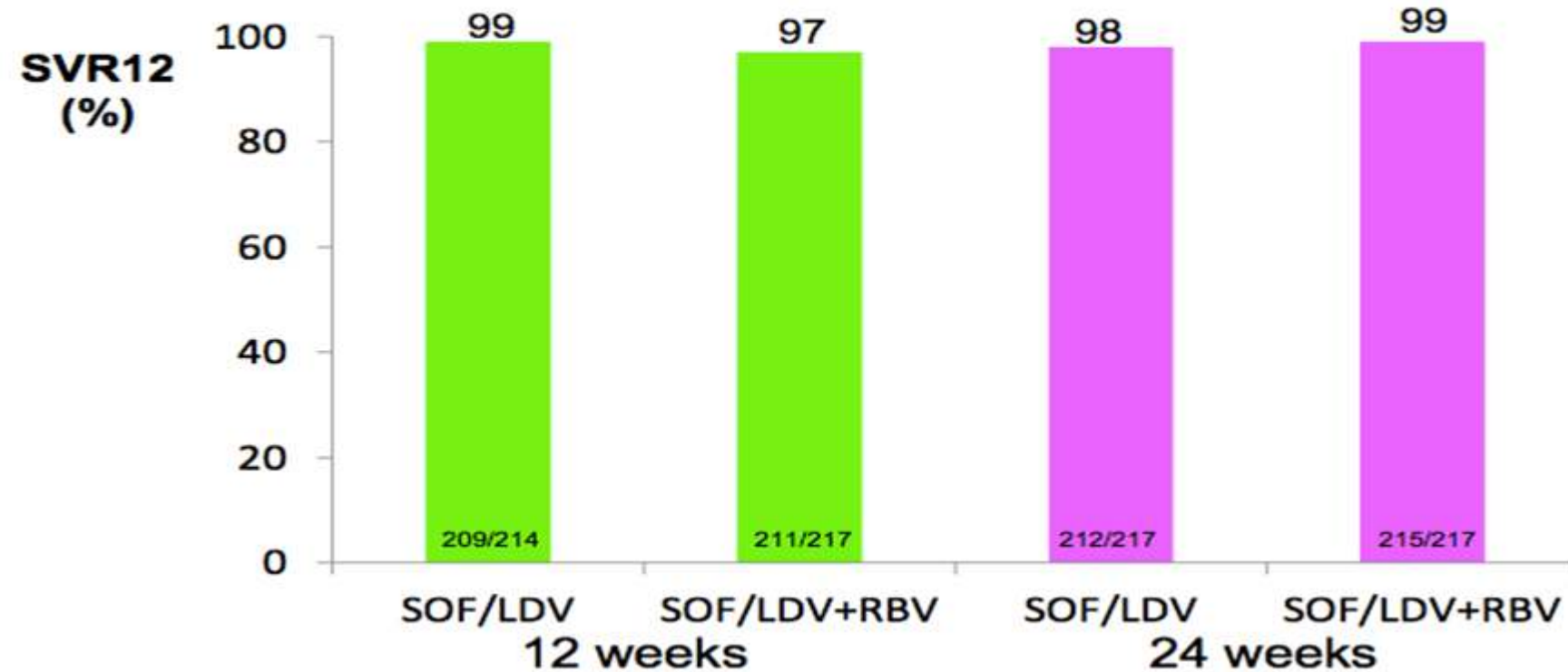
HCV-spesifik uridin analogu  
HCV RNA replikasyonunu sonlandırır

# LDV/SOF Faz 3 Programı (ION-1, ION-2, ION-3)



# ION-1: Ledipasvir + Sofosbuvir $\pm$ RBV

*Treatment Naïve, n=865, Cirrhosis in 16%*

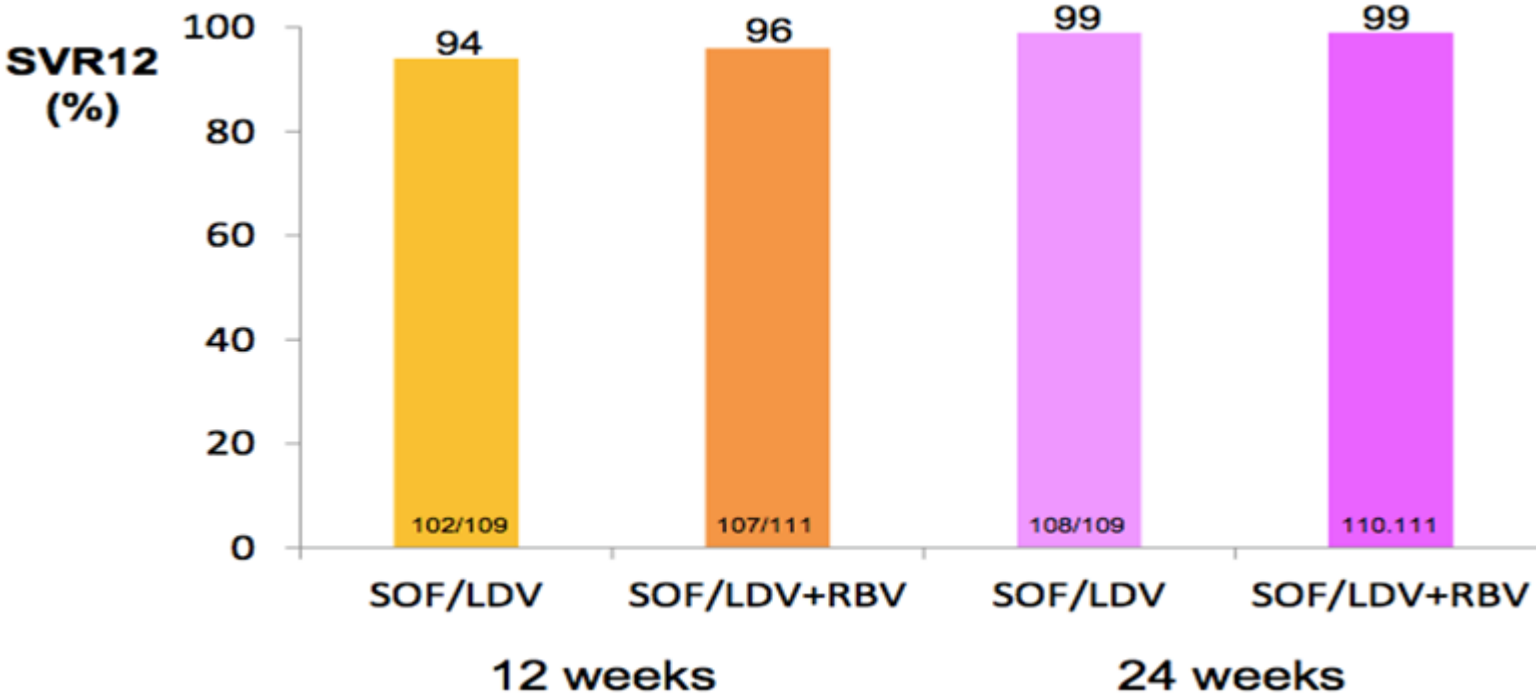


**Genotip 1, 865 naiv**

- 12 hf veya 24 hf
- LDV/SOF  $\pm$  RBV

**KVY hepsinde  $\geq$ %97  
12 haftalık RBV siz  
tedavi GT 1 hastalarında  
oldukça etkili**

# ION-2: Ledipasvir + Sofosbuvir $\pm$ RBV

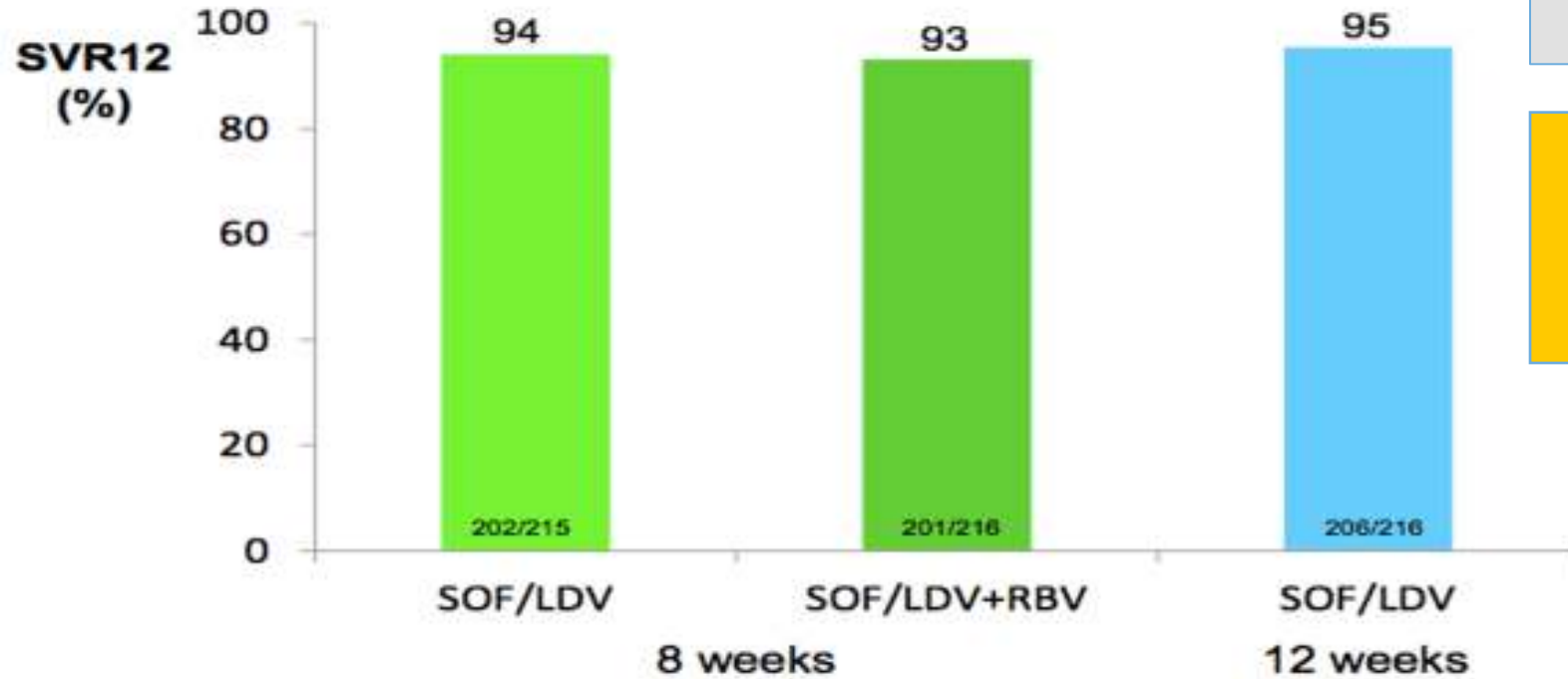


**Genotip 1, 440 hasta  
Tedavi deneyimli**

- **12 hf veya 24 hf**
- **LDV/SOF  $\pm$  RBV**

- **Siroz varlığı 12 haftalık tedavide yanıtı olumsuz etkiliyor, tedavi 24 haftaya uzatılmalı**

# ION-3: Ledipasvir + Sofosbuvir $\pm$ RBV



Genotip 1, 647 hasta

- Tedavi naiv, nonsirotik
- LDV/SOF  $\pm$  RBV
- 8 veya 12 hf

- 8 hf ve 12 hf tedavi ile KVV oranlar benzer, RBV eklemenin ek faydası yok
- 8 hf tedavi ile relaps oranları daha yüksek

# C-EDGE: Grazoprevir + Elbasvir

- Grazoprevir: NS3/4A proteaz inhibitörü (100 mg)
- Elbasvir: NS5A replikasyon inhibitörü (50 mg)
- Fixed doz tek tb, FDA onayı **Genotip 1 ve 4** için

- **C-EDGE:** 382 genotip 1 hasta
- Genotip 1a: % 92 KVY    **Genotip 1b: %99 KVY**    **Sirotik: % 97 KVY**
- Siroz varlığı/yokluğu tedavinin etkinliğini değiştirmiyor
- NS5A direnç-ilişkili-varyantların bulunması GT 1a'da KVY düşürür

# Güncel FDA Onayı

İLAÇ KOMBİNASYONLARI	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
SOF + RBV ± Peg-IFN	X	X	X	X		
LDV + SOF	X			X	X	X
OMV/PTV/RTV + DSV	X			X		
GZR / EBR	X			X		
DCV + SOF	X		X			
SMV + SOF	X					



# **Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C**

Updated: February 24, 2016

<http://www.hcvguidelines.org/>



# AASLD-IDSA Kılavuz Önerileri

## Tedavi deneyimsiz genotip 1 HCV hastalar

Genotip	Sirotik olmayan		Kompanse sirozlu	
	Tedavi	Süre (hf)	Tedavi	Süre (hf)
GT 1a	GZR / EBR <sup>a</sup>	12	GZR / EBR	12
	LDV/SOF	12	LDV/SOF	12
	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12		
	SMV/SOF <sup>b</sup>	12		
	DCV/SOF	12		
GT 1b	GZR / EBR	12	GZR / EBR	12
	LDV/SOF	12	LDV/SOF	12
	OMV/PTV/RTV + DSV	12	OMV/PTV/RTV + DSV	12
	SMV/SOF	12		
	DCV/SOF	12		

•OMV/PTV/RTV + DSV: Genotip 1a ise RBV ekle

<sup>a</sup> GZR / EBR ile GT1a tedavisinde RAVs bakılmalı

<sup>b</sup> **Sirotik hasta:** GT 1a ve Q80K mutasyonu varsa SMV/SOF (24) ± RBV

# AASLD-IDSA Kılavuz Önerileri

Peg-IFN + RBV deneyimli genotip 1 HCV hastalar

Genotip	Sirotik olmayan		Kompanse sirozlu	
	Tedavi	Süre (hf)	Tedavi	Süre (hf)
GT 1a	GZR / EBR <sup>a</sup>	12	GZR / EBR <sup>a</sup>	12
	LDV/SOF	12	LDV/SOF	24
	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12	LDV/SOF + RBV	12
	SMV/SOF	12		
	DCV/SOF	12		
GT 1b	GZR / EBR	12	GZR / EBR	12
	LDV/SOF	12	LDV/SOF	24
	OMV/PTV/RTV + DSV	12	LDV/SOF + RBV	12
	SMV/SOF	12	OMV/PTV/RTV + DSV	12
	DCV/SOF	12		

•OMV/PTV/RTV + DSV: Genotip 1a ise RBV ekle

<sup>a</sup> GZR / EBR ile GT1a tedavisinde RAVs bakılmalı

# AASLD-IDSA Kılavuz Önerileri

Tedavi deneyimsiz genotip 2,3,4,5,6 HCV hastalar

Genotip	Sirotik olmayan		Sirotik	
	Tedavi	Süre (hf)	Tedavi	Süre (hf)
GT 2	SOF + RBV	12	DCV + SOF	16-24
	DCV + SOF	12	SOF + RBV	16-24
GT 3	DCV + SOF	12	SOF + RBV + Peg-IFN	12
	SOF + RBV	12	DCV + SOF ± RBV	24
GT 4	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12
	GZR / EBR	12	GZR / EBR	12
	LDV/SOF	12	LDV/SOF	
GT 5-6	LDV/SOF	12	LDV/SOF	12

# AASLD-IDSA Kılavuz Önerileri

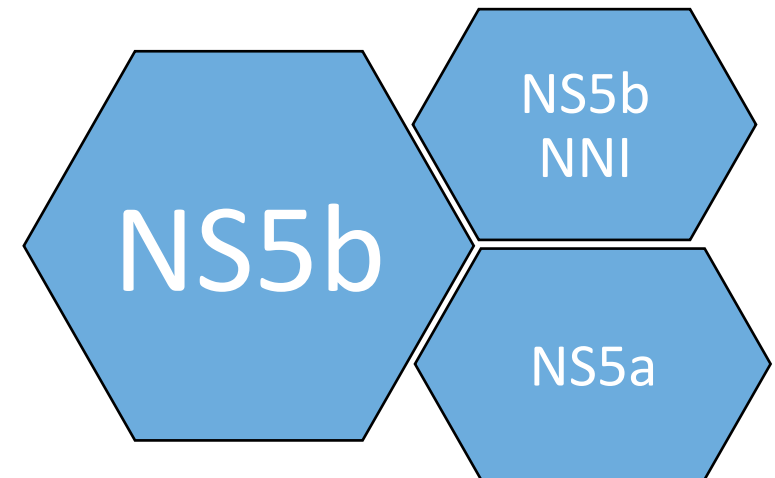
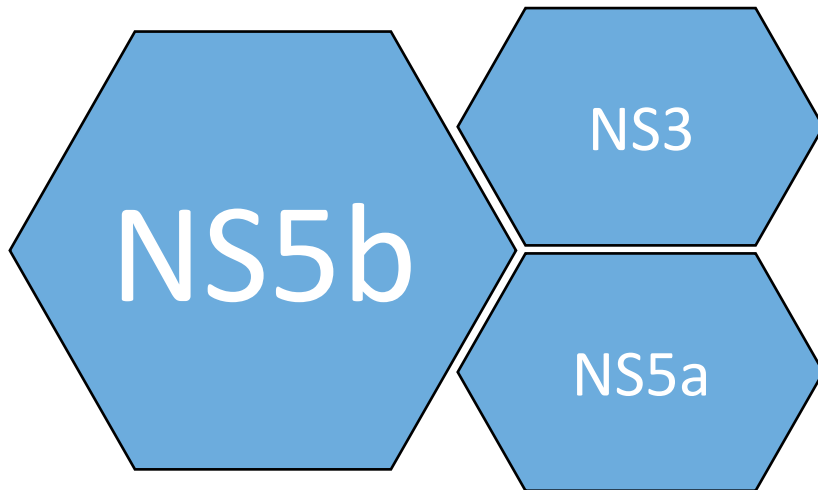
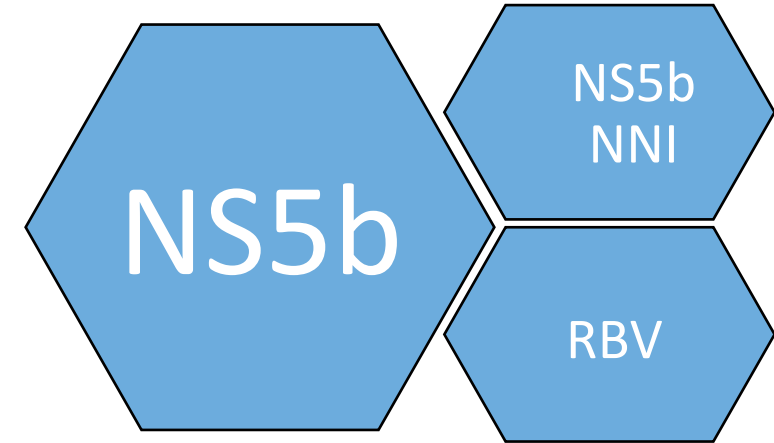
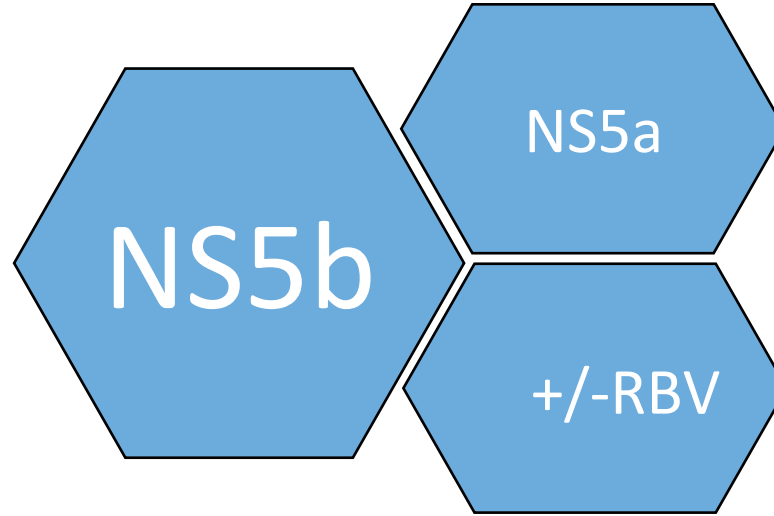
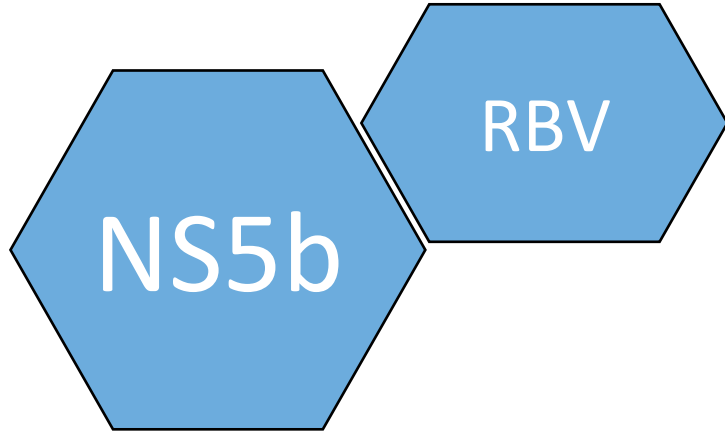
Peg-IFN + RBV deneyimli genotip 2,3,4,5,6 HCV hastalar

Genotip	Sirotik olmayan		Sirotik	
	Tedavi	Süre (hf)	Tedavi	Süre (hf)
GT 2	SOF + RBV	12	DCV + SOF	16-24
	DCV + SOF	12	SOF + RBV	16-24
GT 3	DCV + SOF	12	SOF + RBV + Peg-IFN	12
	SOF + RBV	12	DCV + SOF + RBV	24
GT 4	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12	OMV/PTV/RTV + DSV + RBV	12
	GZR / EBR (relapser)	12	GZR / EBR (relapser)	12
	GZR / EBR + RBV (yanıtsız)	16	GZR / EBR + RBV (yanıtsız)	16
	LDV/SOF	12	LDV/SOF	24
GT 5-6	SOF+ RBV + Peg-IFN	12	SOF+ RBV + Peg-IFN	12

**Initial Treatment Table: Drug Interactions with Direct-Acting Antivirals and Selected Concomitant Medications**

<b>Concomitant Medications</b>	<b>Daclatasvir</b>	<b>Ledipasvir</b>	<b>Paritaprevir / Ritonavir / Ombitasvir + Dasabuvir</b>	<b>Simeprevir</b>	<b>Sofosbuvir</b>	<b>Elbasvir/ Grazoprevir</b>
<b>Acid-reducing agents*</b>		X	X			
<b>Alfuzosin/tamsulosin</b>			X			
<b>Amiodarone</b>	X	X	X	X	X	X
<b>Anticonvulsants</b>	X	X	X	X	X	X
<b>Antiretrovirals*</b>	See HIV section	See HIV section	See HIV section	See HIV section	See HIV section	See HIV section
<b>Azole antifungals*</b>	X**		X	X		X
<b>Buprenorphine/naloxone</b>			X			
<b>Calcineurin inhibitors*</b>			X	X		X
<b>Calcium channel blockers*</b>	X		X	X		X
<b>Cisapride</b>			X	X		X
<b>Digoxin</b>	X	X		X		X
<b>Ergot derivatives</b>			X			
<b>Ethinyl estradiol-containing products</b>			X			
<b>Furosemide</b>			X			
<b>Gemfibrozil</b>			X			
<b>Glucocorticoids*</b>	X		X (inhaled, intranasal)	X		X

# Gelecekte HCV'de KVVY sağlamadaki ilaç komponentleri



# MEVCUT ANTİVİRALLER-ÖZET

- Yeni DEA.ler düşük yan etki ile yüksek KVY oranları sunuyor
- İnterferon bazlı tedavilere yanıtı olumsuz etkileyen bir çok faktör DEA tedavi yanıtını etkilemiyor
- İlaç-ilaç etkileşimleri açısından çok dikkatli olmak gerekir (özellikle antiasitler, lipid düşürücü ilaçlar, anti-epileptikler ve antiretroviral ilaçlar)

# MEVCUT ANTİVİRALLER-ÖZET

- Genotip 1 hastalarında 5 farklı yüksek potent DEA oral kombinasyon tedavi rejimi mevcut
- Önerilen tedavilerin birbirine üstünlüğü yok
- Hangi ilaçların kombine edileceğine ilaç-ilaç etkileşimi vs. göz önünde bulundurularak karar verilir



