

Hepatit C' de Her Hasta İçin Kr Őansı

Dr.Rahmet GÜNER

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Atatürk Eđitim ve Arařtırma Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi

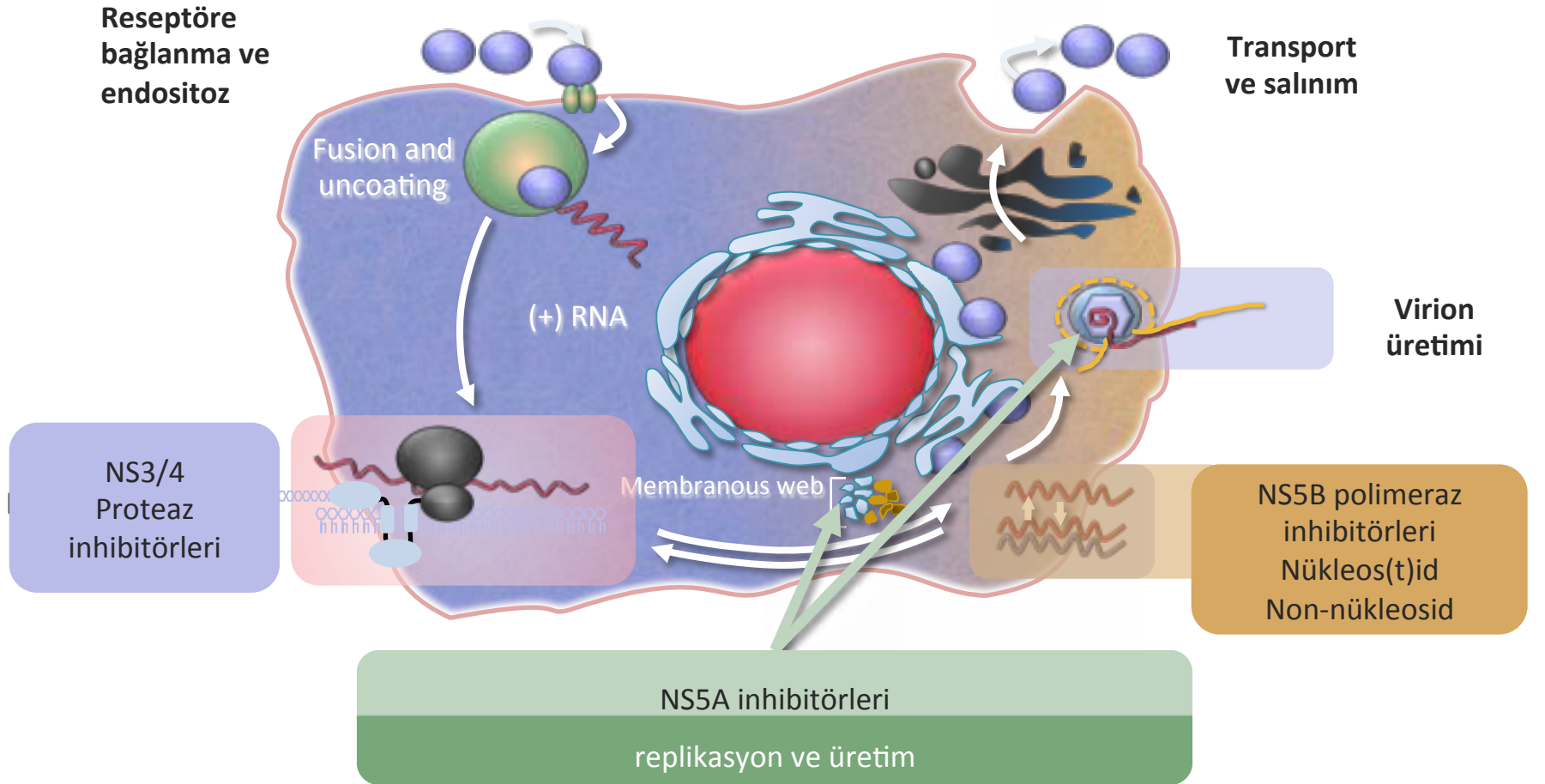
Ledipasvir+Sofosbuvir HCV tedavisinde tek tablet rejim (STR)

2011-2013

2014



Doğrudan Etkili Antiviraller İçin Hedefler



Yeni Direkt Etkili Ajanlar

NS5B-NI

Orta potens
Pangenotipik etkililik
Dirence karşı yüksek bariyer

NS5B-NNI

Orta potens
Sınırlı genotipik etkililik
Dirence karşı düşük bariyer

DEA

NS3/4A Inhibitörleri

Yüksek potens
Sınırlı genotipik etkililik
Dirence karşı düşük bariyer

NS5A Inhibitorleri

Yüksek potens
Multi genotipik etkililik
Orta derecede direnç bariyeri

Tedavilerimizi Planlarken: Gerçek Yaşam



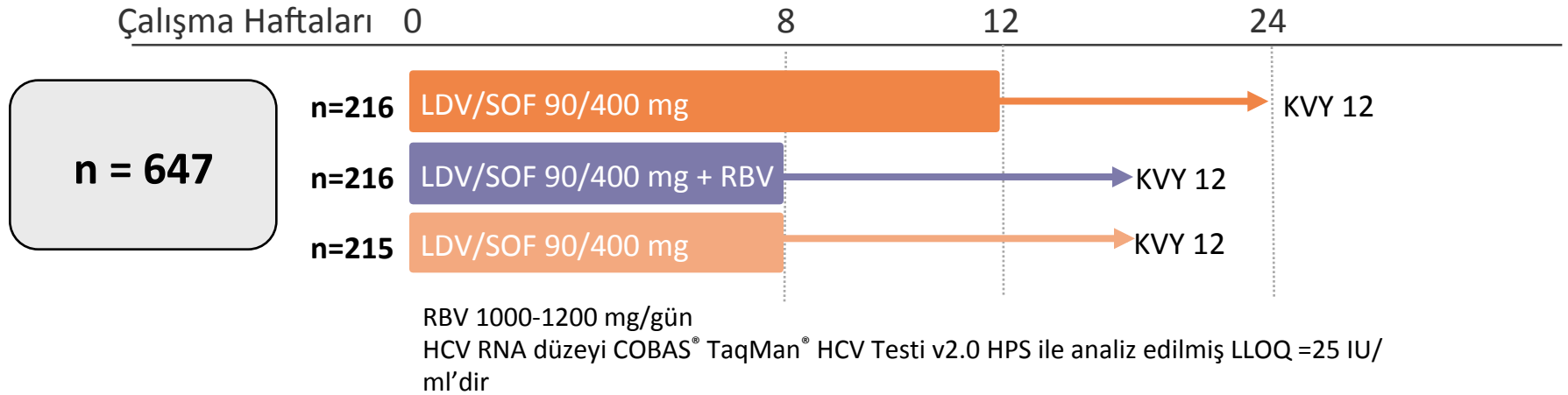
Tedavi naiv hastalarda tedavi süresini kısaltabilir miyiz?



Naiv nonsirotik GT1 HCV'li Hastalarda LDV/SOF ±RBV

ION-3 (8 veya 12 hf LDV/SOF±RBV)

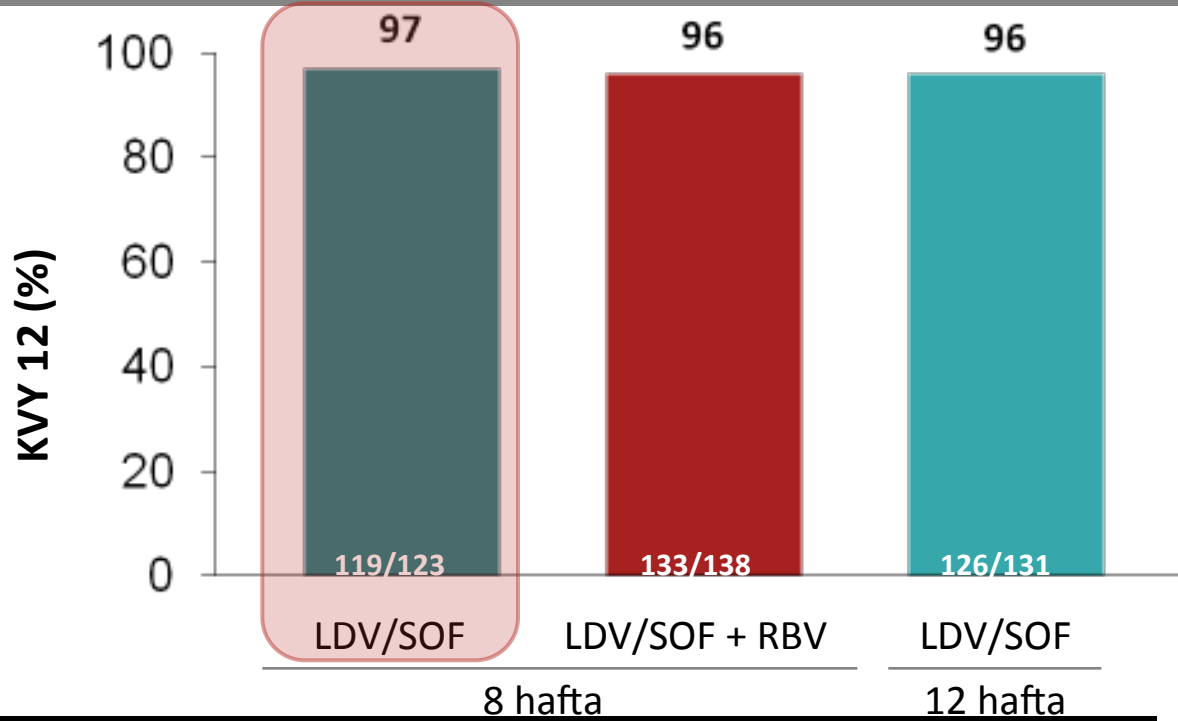
GT 1a/1b alt tipine göre sınıflandırılmış ABD'de yürütülen faz 3, randomize, açık etiketli çalışma



- Primer sonlanım noktası: KVV 12
- Genişletilmiş dahil etme kriterleri:
 - Yaş veya BMI üst sınırı yoktur
 - Opiyat replasman tedavisine izin verilmiştir

ION-3 (8 veya 12 hafta süreyle LDV/SOF±RBV)

Başlangıç HCV RNA'sı < 6 M IU/mL olan hastalarda etkililik ve relaps oranları

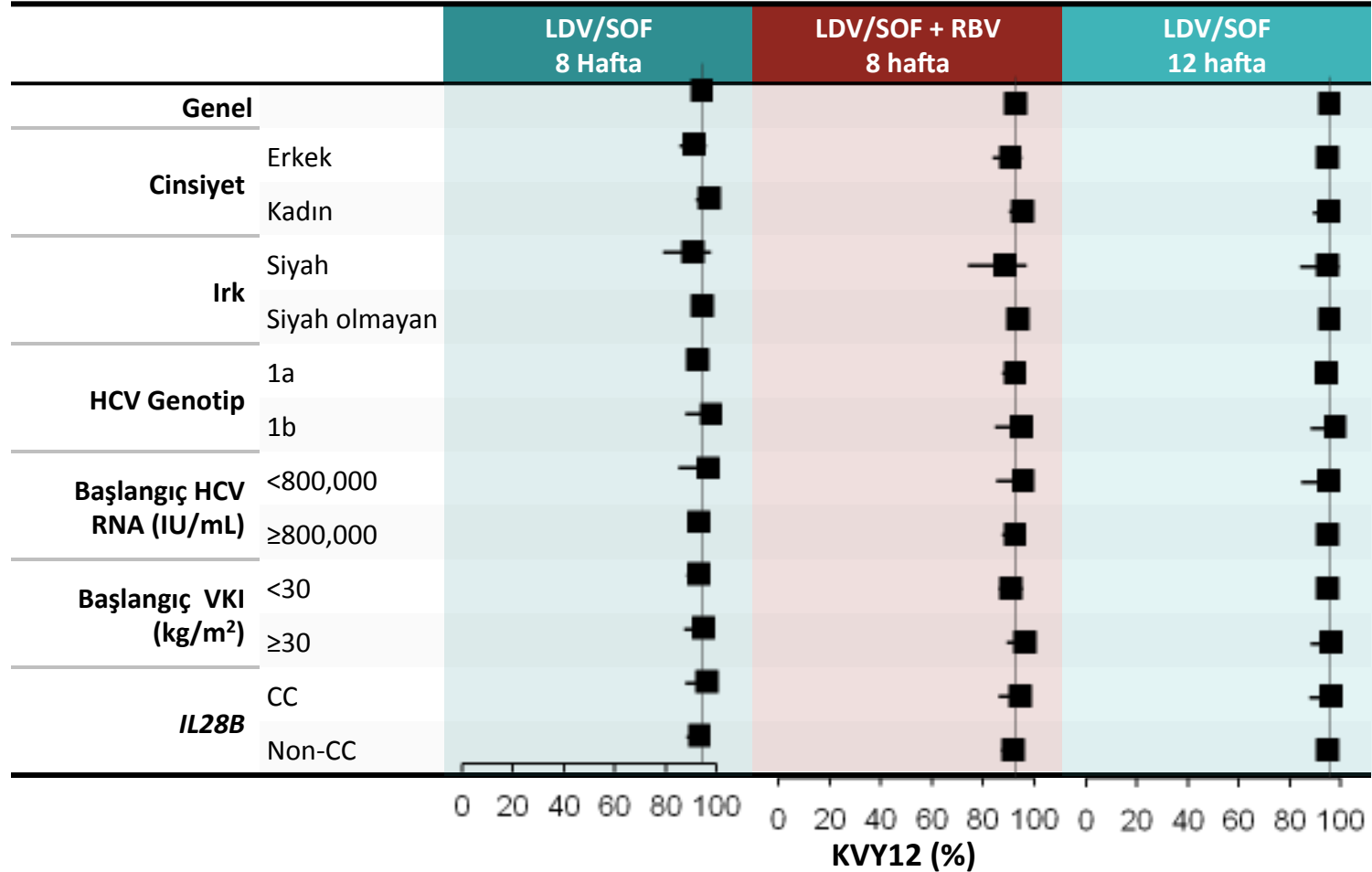


	LDV/SOF 8 hafta	LDV/SOF+RBV 8 hafta	LDV/SOF 12 hafta
Relaps oranları < 6M	1.6% (2/123)	2.2% (3/138)	1.5% (2/131)
Relaps oranları ≥ 6M	9.8% (9/92)	7.8% (6/77)	1.2% (1/85)

Veriler hastaların toplam %61'ini temsil etmektedir (392/647)

HARVONI® [KUB].6 Ağustos, 2015 ; Kowdley K, et al. *N Engl J Med* 2014;370:1879-1888.; Jacobson I, et al. AASLD, 2014, Poster #1945.

Özelleşmiş altgruplar için KVV değerleri



Tüm yanıt oranları ve tüm alt tip yanıt oranlarına göre hiçbir anlamlı fark saptanmamıştır

**Hasta naiv
Nonsirotik
HCV RNA <6 M IU/mL**

8 hf LDV / SOF



**RBV ilavesi
Süre uzatma**

Tedavi deneyimli hastalar



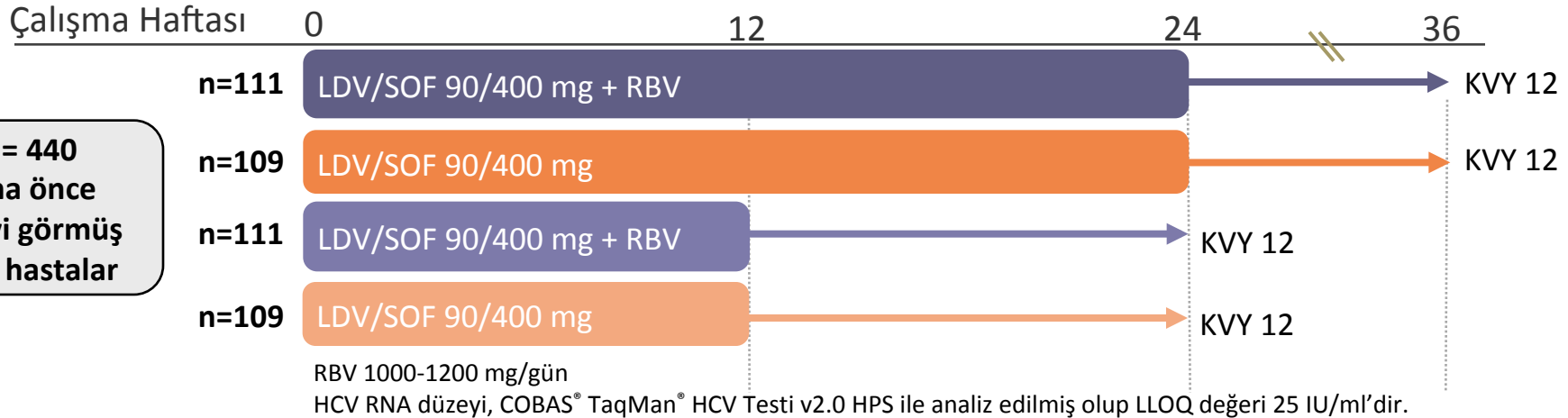
ORIGINAL ARTICLE

Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection

Nezam Afdhal, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., David R. Nelson, M.D., Eric Lawitz, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Eugene Schiff, M.D., Ronald Nahass, M.D., Reem Ghalib, M.D., Norman Gitlin, M.D., Robert Herring, M.D., Jacob Lalezari, M.D., Ziad H. Younes, M.D., Paul J. Pockros, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., Sanjeev Arora, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Yanni Zhu, Ph.D., Hadas Dvory-Sobol, Ph.D., Jenny C. Yang, Pharm.D., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D., William T. Symonds, Pharm.D., John G. McHutchison, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Mark Sulkowski, M.D., and Paul Kwo, M.D., for the ION-2 Investigators*

ION-2 (12 veya 24 hafta süreyle LDV/SOF±RBV)

Tedavi Deneyimli GT1 HCV Hastalarında LDV/SOF ile Tek Tablet Rejimi ± RBV (PegIFN + RBV ± BOC veya TVR deneyimli)



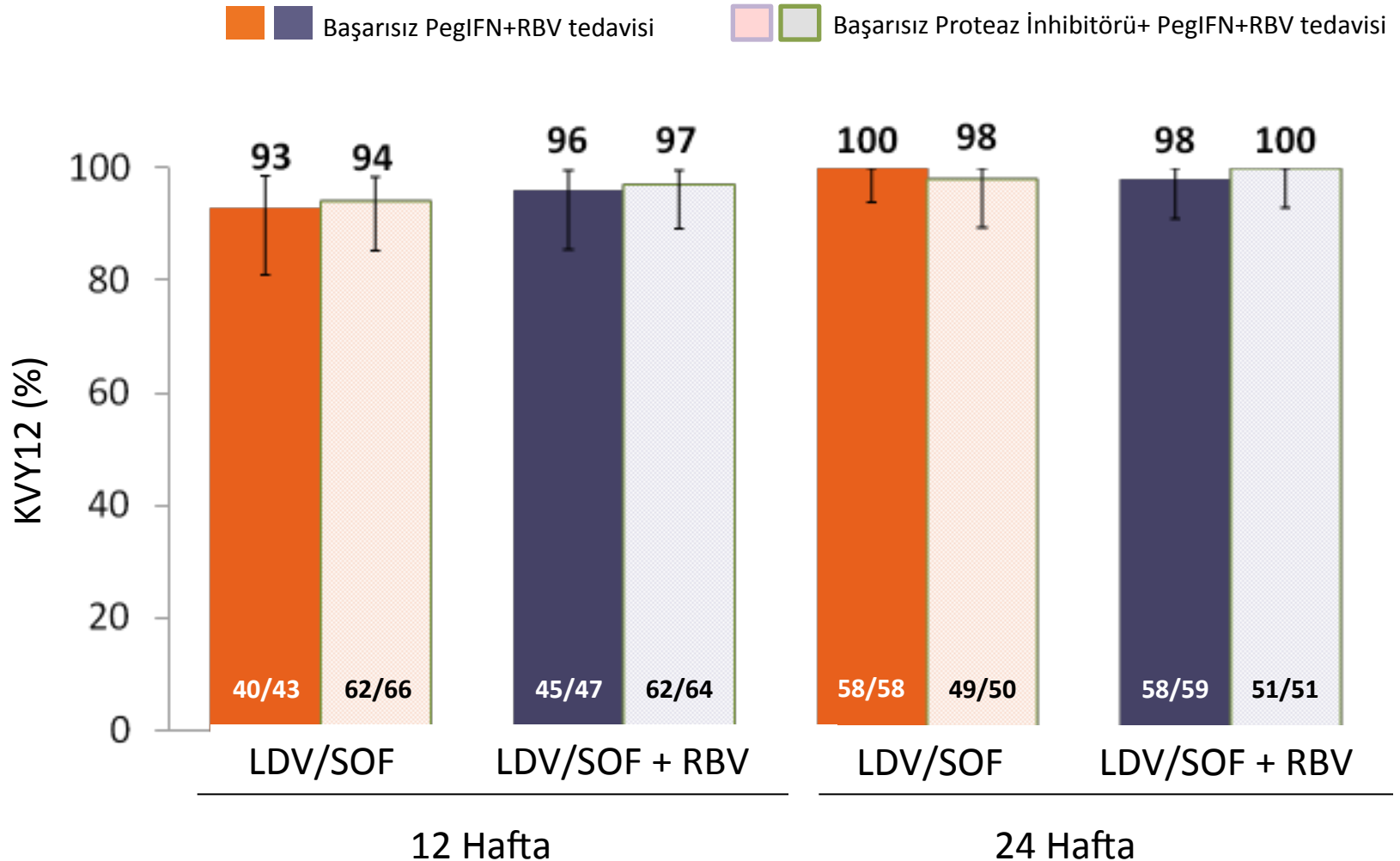
- Primer sonlanım noktası: KVY 12
- Sekonder sonlanım noktaları: KVY 4, KVY 24, güvenlilik ve tolerabilite, tedavi sırasında ve sonrasında LDV ve SOF'a viral direnç
- Genişletilmiş dahil etme kriterleri
 - PI (proteaz inhibitörü) tedavisi başarısızlığı, sirotikler, yaş veya BMI üst sınırı yoktur, trombosit sayısı 50.000/mm³ veya üzeri
 - Opiyat replasman tedavisine izin verilmiştir

Demografik özellikler

	12 Hafta		24 Hafta	
	LDV/SOF n=109	LDV/SOF+RBV n=111	LDV/SOF n=109	LDV/SOF+RBV n=111
Ortalama yaş, yıl olarak (aralık)	56 (24–67)	57 (27–75)	56 (25–68)	55 (28–70)
Erkek, n (%)	74 (68)	71 (64)	74 (68)	68 (61)
Siyah, n (%)	24 (22)	16 (14)	17 (16)	20 (18)
Hispanik, n (%)	7 (6)	12 (11)	11 (10)	11 (10)
Ortalama BMI, kg/m ² (aralık)	29 (19–47)	28 (19–45)	28 (19–41)	28 (19–50)
<i>IL28B</i> non-CC, n (%)	99 (91)	100 (90)	93 (85)	93 (84)
GT 1a, n (%)	86 (79)	88 (79)	85 (78)	88 (79)
Ortalama HCV RNA, log ₁₀ IU/ml (aralık)	6,5 (5,0–7,5)	6,4 (4,6–7,3)	6,4 (4,7–7,4)	6,5 (3,1–7,4)
HCV RNA ≥800.000 IU/ml	103 (95)	98 (88)	93 (85)	96 (87)
Önceden yanıt vermeyen hastalar, n (%)	49 (45)	46 (41)	49 (45)	51 (46)
Önceki proteaz inhibitörü başarısızlığı, n (%)	66 (61)	64 (58)	50 (46)	51 (46)
Siroz, n (%)	22 (20)	22 (20)	22 (20)	22 (20)

ION-2 (12 veya 24 hafta süreyle LDV/SOF±RBV)

PegIFN+RBV ve PI+PegIFN+RBV Tedavisi Başarısızlıklarında KVV12



Hata çubukları %95 güven aralığını göstermektedir

Afdhal N ve ark. N Engl J Med. 2014; 370:1483-1493

SOF/LDV tedavisi;

**Tedavi deneyimli hastalarda önceden PI
tedavisi almış olanlar dahil yüksek KVV
oranları sağlıyor**

İleri Evre Hastalar

Child sınıflaması

Child-Pugh Score for Cirrhosis Mortality

Estimates cirrhosis severity.

Bilirubin

- <2 mg/dL +1
- 2-3 mg/dL (34-50 µmol/L) +2
- >3 mg/dL (>50 µmol/L) +3

Albumin

- >3.5 g/dL (>35 g/L) +1
- 2.8-3.5 g/dL (28-35 g/L) +2
- <2.8 g/dL +3

INR

- <1.7 +1
- 1.7-2.2 +2
- >2.2 +3

Ascites

- No Ascites +1
- Ascites, Medically Controlled +2
- Ascites, Poorly Controlled +3

Encephalopathy

- No Encephalopathy +1
- Encephalopathy, Medically Controlled +2
- Encephalopathy, Poorly Controlled +3

Ölçüm	1 puan	2 puan	3 puan
Toplam bilirubin (mg/dl)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)
Serum albumin g/dl	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin zamanı, uzama (sn)	<4.0	4.0-6.0	> 6.0
Asit	Yok	İlımlı	Orta –şiddetli
Hepatik ensefalopati	Yok	Evre I-II (ya da tedavi ile baskılanmış)	Evre III-IV (ya da refrakter)

Puanlar	Sınıf	1 yıllık sağ kalım	2 yıllık sağ kalım
5-6	A	%100	%85
7-9	B	%81	%57
10-15	C	%45	%35

Örnek 1

<p>Bilirubin</p> <p><input checked="" type="radio"/> <2 mg/dL +1</p> <p><input type="radio"/> 2-3 mg/dL (34-50 µmol/L) +2</p> <p><input type="radio"/> >3 mg/dL (>50 µmol/L) +3</p>	<p>6 points</p> <p>Child-Pugh Score: Child Class A.</p> <p>Life Expectancy : 15-20 years.</p> <p>Abdominal surgery peri- operative mortality: 10%.</p>
<p>Albumin</p> <p><input checked="" type="radio"/> >3,5 g/dL (>35 g/L) +1</p> <p><input type="radio"/> 2.8-3.5 g/dL (28-35 g/L) +2</p> <p><input type="radio"/> <2.8 g/dL +3</p>	
<p>INR</p> <p><input checked="" type="radio"/> <1.7 +1</p> <p><input type="radio"/> 1.7-2.2 +2</p> <p><input type="radio"/> >2.2 +3</p>	
<p>Ascites</p> <p><input type="radio"/> No Ascites +1</p> <p><input checked="" type="radio"/> Ascites, Medically Controlled +2</p> <p><input type="radio"/> Ascites, Poorly Controlled +3</p>	
<p>Encephalopathy</p> <p><input checked="" type="radio"/> No Encephalopathy +1</p> <p><input type="radio"/> Encephalopathy, Medically Controlled +2</p> <p><input type="radio"/> Encephalopathy, Poorly Controlled +3</p>	

Örnek 2: Child skorunda ilerleme

Bilirubin	<input type="radio"/> <2 mg/dL +1
<input checked="" type="radio"/> 2-3 mg/dL (34-50 µmol/L) +2	
<input type="radio"/> >3 mg/dL (>50 µmol/L) +3	
Albumin	<input checked="" type="radio"/> >3.5 g/dL (>35 g/L) +1
<input type="radio"/> 2.8-3.5 g/dL (28-35 g/L) +2	
<input type="radio"/> <2.8 g/dL +3	
INR	<input checked="" type="radio"/> <1.7 +1
<input type="radio"/> 1.7-2.2 +2	
<input type="radio"/> >2.2 +3	
Ascites	<input type="radio"/> No Ascites +1
<input checked="" type="radio"/> Ascites, Medically Controlled +2	
<input type="radio"/> Ascites, Poorly Controlled +3	
Encephalopathy	<input checked="" type="radio"/> No Encephalopathy +1
<input type="radio"/> Encephalopathy, Medically Controlled +2	
<input type="radio"/> Encephalopathy, Poorly Controlled +3	

7

points

Child-Pugh Score:
Child Class B.

Indication for transplant
evaluation.

Abdominal surgery peri-
operative mortality: 30%.

**Hastalar çok kısa süre
içerisinde**

Child A iken

Child B olabilmektedirler



Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS)

Marc Bourlière, Jean-Pierre Bronowicki, Victor de Ledinghen, Christophe Hézode, Fabien Zoulim, Philippe Mathurin, Albert Tran, Dominique G Larrey, Vlad Ratziu, Laurent Alric, Robert H Hyland, Deyuan Jiang, Brian Doehle, Phillip S Pang, William T Symonds, G Mani Subramanian, John G McHutchison, Patrick Marcellin, François Habersetzer, Dominique Guyader, Jean-Didier Grangé, Véronique Loustaud-Ratti, Lawrence Serfaty, Sophie Metivier, Vincent Leroy, Armand Abergel, Stanislas Pol

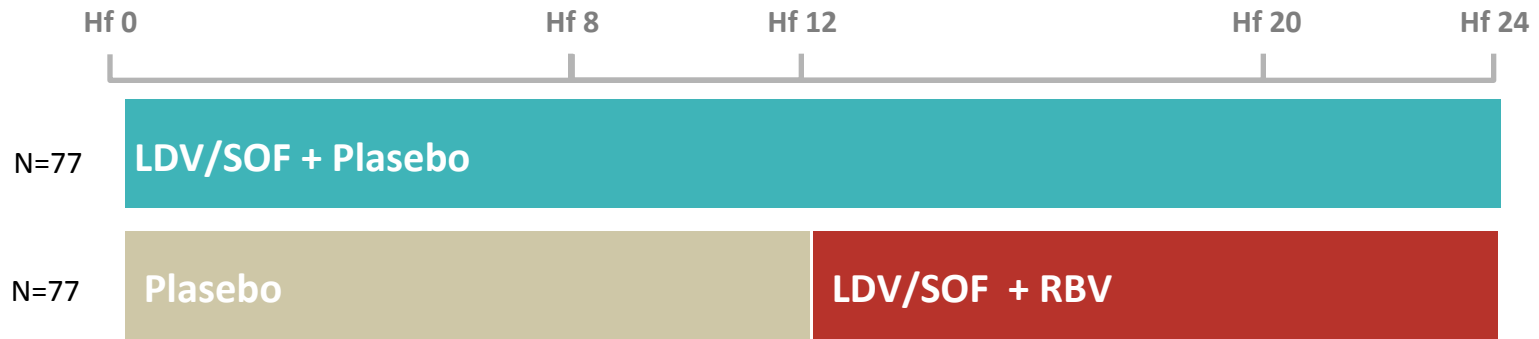
Summary

Background Patients with cirrhosis resulting from chronic hepatitis C virus (HCV) infection are at risk of life-threatening complications, but consistently achieve lower sustained virological response (SVR) than patients

Lancet Infect Dis 2015; 15: 397-404

PI-deneyimli Siroz Hastalarında LDV/SOF Rejimi

Ardışık PegIFN + RBV ve **PI + PegIFN + RBV** rejimleriyle sonuç alınmamış GT 1 siroz hastalarını değerlendiren çift-kör, plasebo kontrollü çalışma (%30 CUPIC'ten)



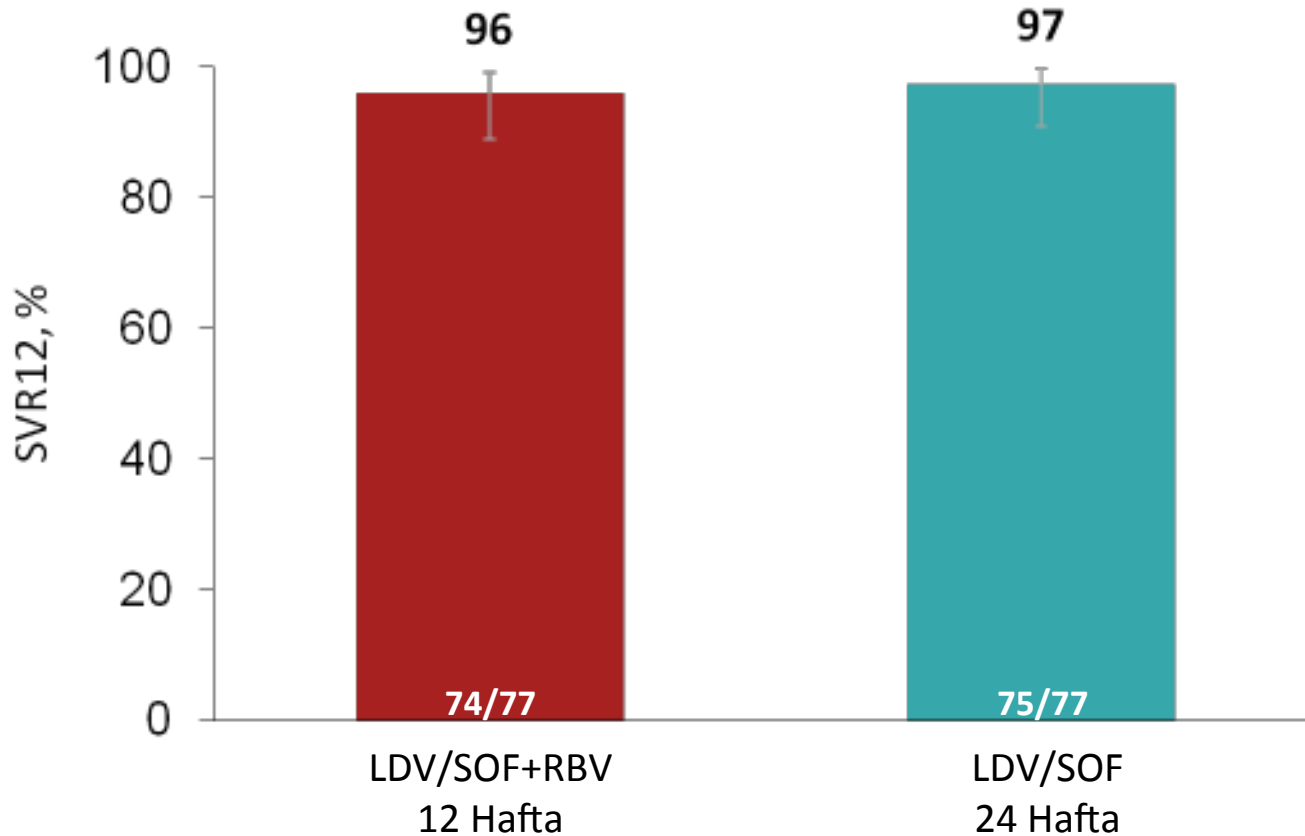
- Ardışık PEG + RBV ve PI + PEG + RBV rejimleri sonrasında KVV elde edilmemiş önceden tedavi almış kompanse siroz hastaları
- Subgrup analizi
 - HCV genotipi (1a, 1b; karma veya diğer GT 1 bulguları GT 1a olarak değerlendirilmiş)
 - Önceki HCV tedavisi yanıtı (hiç HCV RNA <LLOQ sağlanmamış, HCV RNA <LLOQ sağlanmış)

Bulgular: Demografik Özellikler

	Tedavi Almamış n=161	Tedavi Almış n=352	Toplam N=513
Ortalama yaş, y (aralık)	58 (35–77)	57 (23–77)	58 (23–77)
Erkek, n (%)	101 (63)	241 (68)	342 (67)
Siyah, n (%)	13 (8)	13 (4)	26 (5)
Asyalı, n (%)	27 (17)	52 (15)	79 (15)
Ortalama BMI, kg/m ² (aralık)	27 (18–44)	28 (17–50)	28 (17–50)
IL28B CC, n (%)	57 (35)	52 (15)	109 (21)
GT 1a, n (%)	86 (53)	220 (63)	306 (60)
Ortalama HCV RNA, log ₁₀ IU/mL (aralık)	6.4 (4.5–7.6)	6.5 (3.9–7.7)	6.4 (3.9–7.7)
Geçmişte PI etkisizliği	N/A	240 (68)	240 (47)
Siroz belirleme yöntemi, n (%)			
Karaciğer biyopsisi	72 (45)	169 (48)	241 (47)
FibroScan >12,5 kPa	65 (40)	160 (45)	225 (44)
FibroTest >0.75 + APRI >2*	24 (15)	23 (7)	47 (9)

SIRIUS (CUPIC Tekrar Tedavi Çalışması): PegIFN+RBV ± PI ile sonuç Alınmayan Sirozlularda LDV/SOF

Tedavi Deneyimli Siroz Hastalarında LDV/SOF: KVV12



Geçmişte PI etkisizliği yaşamış siroz hastalarının %97'sinde KVV12 sağlanmıştır

Lancet Infect Dis 2015;
15: 397-404

Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial

Masashi Mizokami, Osamu Yokosuka, Tetsuo Takehara, Naoya Sakamoto, Masaaki Korenaga, Hitoshi Mochizuki, Kunio Nakane, Hirayuki Enomoto, Fusao Ikeda, Mikio Yanase, Hidenori Toyoda, Takuya Genda, Takeji Umemura, Hiroshi Yatsunami, Tatsuya Ide, Nobuo Toda, Kazushige Nirei, Yoshiyuki Ueno, Yoichi Nishigaki, Juan Betular, Bing Gao, Akinobu Ishizaki, Masa Omote, Hongmei Mo, Kim Garrison, Phillip S Pang, Steven J Knox, William T Symonds, John G McHutchison, Namiki Izumi, Masao Omata

*Lancet Infect Dis 2015;
15: 645-53*

	Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks (n=171)	Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks (n=170)	Overall (n=341)
Age (years)	60 (9.2)	59 (9.5)	59 (9.4)
Patients aged ≥65 years	60 (35%)	52 (31%)	112 (33%)
Men	69 (40%)	73 (43%)	142 (42%)
Mean body-mass index (kg/m ²)	23.3 (3.6)	23.3 (3.1)	22.9 (3.3)
Mean log ₁₀ HCV RNA (IU/mL)	6.6 (0.5)	6.6 (0.5)	6.6 (0.5)
Genotype			
1a	7 (4%)	4 (2%)	11 (3%)
1b	164 (96%)	166 (98%)	330 (97%)
NS5B alleles			
CC	86 (50%)	79 (46%)	165 (48%)
CT	78 (46%)	82 (48%)	160 (47%)
TT	7 (4%)	9 (5%)	16 (5%)
Cirrhosis			
No	130 (76%)	135 (79%)	265 (78%)
Yes	41 (24%)	35 (21%)	76 (22%)
Treatment history			
Treatment naive	83 (49%)	83 (49%)	166 (49%)
Previously treated	88 (51%)	87 (51%)	175 (51%)
Previous treatment regimen			
Peginterferon and ribavirin	54 (61%) of 88	47 (54%) of 87	101 (58%) of 175
Protease inhibitor, peginterferon, and ribavirin	17 (19%) of 88	23 (26%) of 87	40 (23%) of 175
Other	17 (19%) of 88	17 (20%) of 87	34 (19%) of 175
Response to previous treatment:			
Non-responder	29 (33%) of 88	28 (32%) of 87	57 (33%) of 175
Breakthrough or relapse	44 (50%) of 88	44 (51%) of 87	88 (50%) of 175
Interferon intolerant	15 (17%) of 88	15 (17%) of 87	30 (17%) of 175

%30-35 → ≥65 yaş

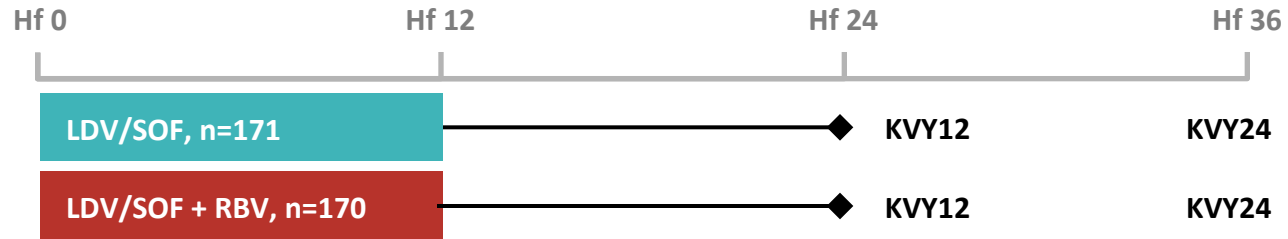
**Genotip 1b
%96-98**

**Sirotik hastalar
%21-24**

**Tedavi deneyimli
hastalar %51**

HCV GT1 olan Japon Hastalarda 12 Hafta LDV/SOF

HCV GT 1 (çoğunluk GT 1b) TN ve TE Japon hastalarda 12 hafta LDV/SOF±RBV ile açık etiketli, randomize, Faz 3 çalışma



	Toplam N=341
Ortalama yaş, y (aralık)	59 (28–80)
Yaş ≥65 y, n (%)	112 (33)
Erkek, n (%)	142 (42)
Ortalama BKİ, kg/m ² (aralık)	23 (16–36)
Ortalama HCV RNA, log ₁₀ IU/ mL (SD)	6.6 (0.5)
Siroz, n (%)	76 (22)
IL28B CC, n (%)	165 (48)
HCV GT 1b, n (%)	330 (97)

	LDV/SOF n=88	LDV/SOF+RBV n=87	Toplam N=175
Önceki HCV tedavisi, n (%)			
PI + PegIFN+RBV	17 (19)	23 (26)	40 (23)
PegIFN+RBV	54 (61)	47 (54)	101 (58)
PegIFN	5 (6)	2 (2)	7 (4)
IFN+RBV	5 (6)	6 (7)	11 (6)
IFN	7 (8)	9 (10)	16 (9)
Önceki HCV tedavisine yanıt, n (%)			
IFN intoleransı	15 (17)	15 (17)	30 (17)
Nüks/alevlenme	44 (50)	44 (51)	88 (50)
Yanitsız	29 (33)	28 (32)	57 (33)

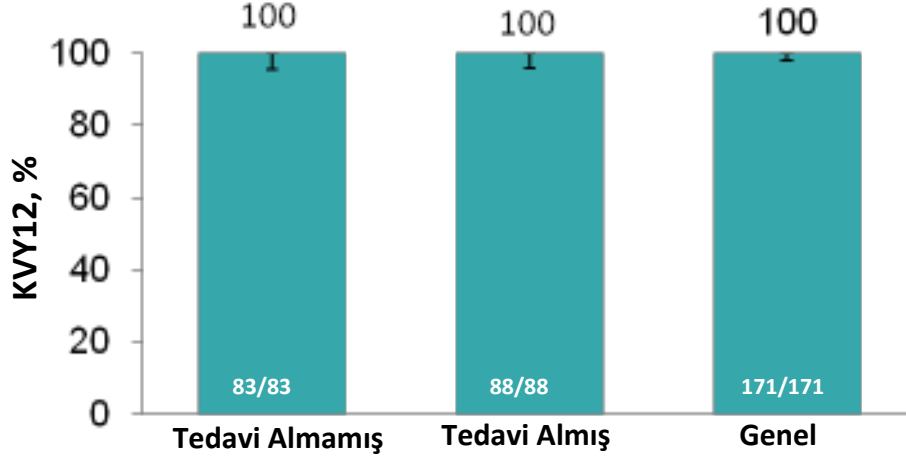
	Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks (n=171)	Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks (n=170)
Treatment week 2	136 (80%) of 171	136 (80%) of 169
Treatment week 4	171 (100%) of 171	169 (100%) of 169
End of treatment	171 (100%) of 171	168 (100%) of 168
SVR4	171 (100%)	167 (98%)
SVR12	171 (100%; 98-100)	167 (98%; 95-100)
Virological failure		
During treatment	0	0
Relapse	0	1 (<1%)
Imputed	0	2* (1%)

Data are n/N (%), n (%), or n (%; 95% CI). SVR4=sustained virological response at week 4 after treatment. SVR12=sustained virological response at week 12 after treatment. *One patient discontinued from the study on day 6 because of adverse events; one patient discontinued from the study on day 62 because of adverse events and died the next day.

Table 2: Response during and after treatment

HCV GT1 olan Japon Hastalarda 12 Hafta LDV/SOF

Tedavi deneyimine göre

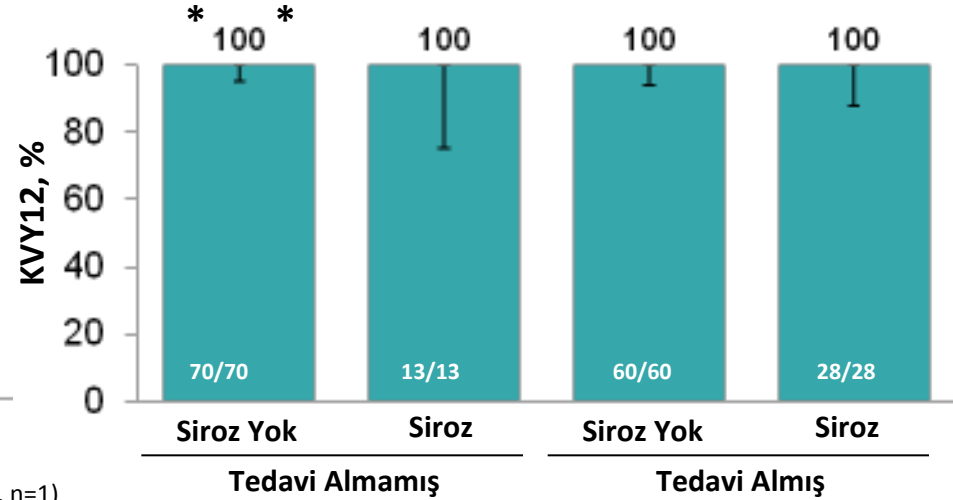


* 1 nüks ve RBV'ye bağlı döküntü nedeniyle 2 D/C (n=1) veya ölüm (kardiyak arrest, n=1)

Güvenlilik Özeti

- Çoğu AE'ler hafif veya orta şiddettedir
- Hastaların $\geq 5'$ inde oluşan tüm AO'lar Grad 1 veya 2' dir.
- Kayıtlı 341 hastanın sadece 2' si (%6) AO nedeniyle tedaviyi erken kesmiştir (ikisi de LDV/SOF + RBV); 1 hasta RBV'ye bağlı döküntü ve 1 ölüm (kardiyak arrest)

Siroz Durumuna Göre KVV12




* Tedavi almamış, siroz yok: KVV > %63 kontrol KVV oranı, $P < 0.001$

Başlangıç RAV'ları

- 76/341 (%22) hastada başlangıçta NS5A RAV'ları vardır
- Başlangıçta NS5A RAV'ları olan hastalarda %99 KVV

12 hafta LDV/SOF tüm hastalarda %100 başarı sağlamıştır (RBV ek fayda sağlamamıştır)

GT1 HCV ile infekte tedavi deneyimli hastalar;



Nonsirotikse; LDV/SOF 12 hf
Sirotikse;
LDV/SOF 24 hf veya +RBV 12 hf

GT1a GT1b arasında fark var mı?



GT1a ve GT1b Alt tiplerinde LDV/SOF etkililiđi

- LDV/SOF çok geniş hasta popülasyonunda çalışılmıştır:
 - Tedavi-naive (TN) ve tedavi-deneyimli (TD)
 - Non-sirotik ve sirotik, dekompanse siroz dahil
 - HIV ko-enfekte
 - ABD, AB ve Japonya
- KVY12 oranları GT1a ve 1b oranları benzer ve yüksektir

	GT1a KVY Oranı	GT1b KVY Oranı
ION-1, 2, 3	97% (558/577)	98% (187/191)
TN, ± siroz	97% (392/406)	99% (143/144)
TD, ± siroz	97% (166/171)	94% (44/47)
ION-4 (ko-enf)	96% (239/250)	96% (74/77)
Japonya – TN, TD, sirotik dahil	100% (7/7)	100% (164/164)

Afdhal N, et al. N Engl J Med 2014; 370:1889-1898;

Afdhal N, et al. N Engl J Med 2014;370:1483-1493;

Kowdley K, et al. N Engl J Med 2014;370:1879-1888;

Naggie et al, CROI 2015, Oral #LB-152;

Mizokami, AASLD 2014, Poster #1329;

Mizokami M, et al. Lancet Infect Dis. Published online April 2015

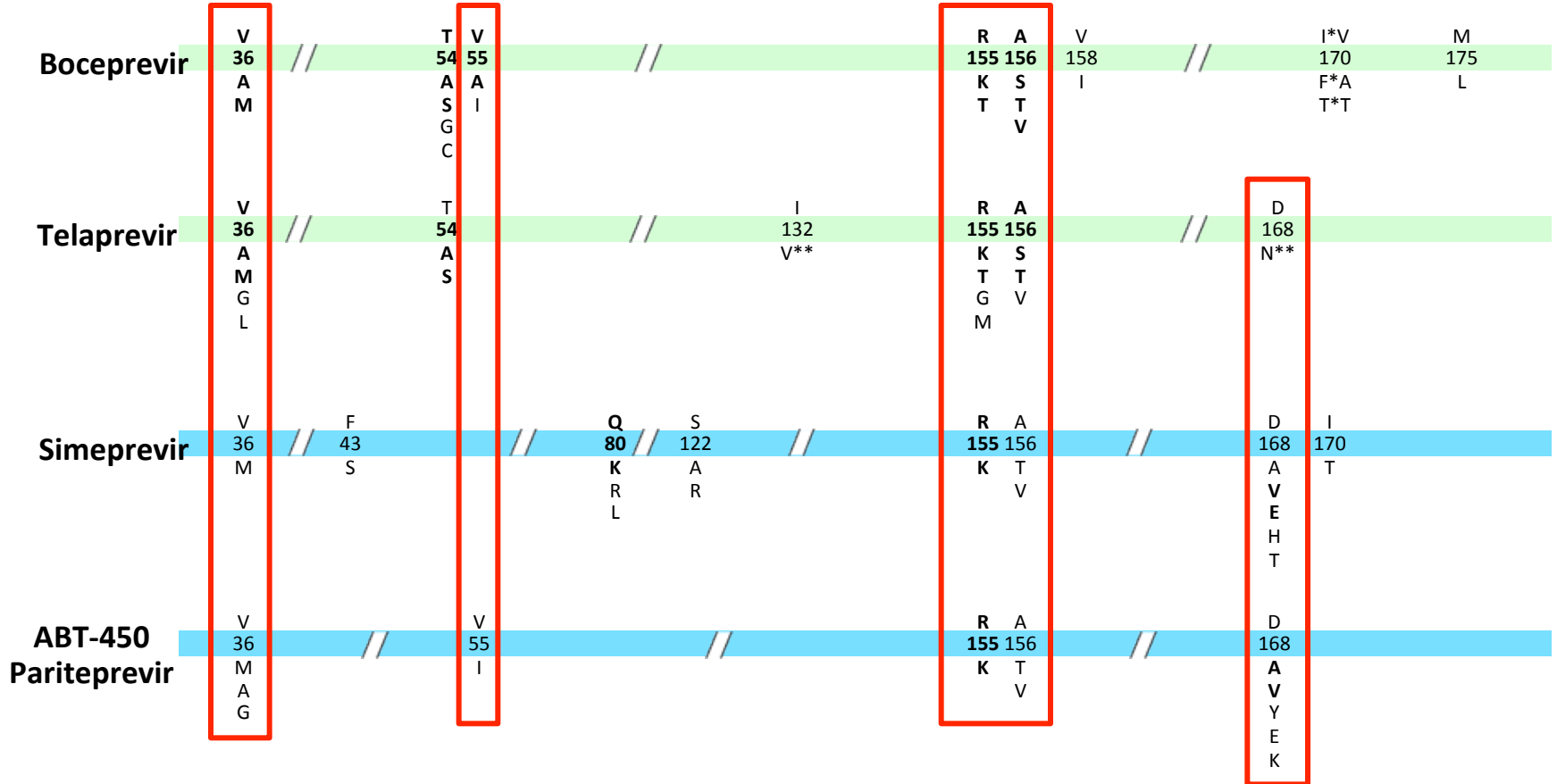
DEA arasında direnç önemli mi?



Dirençli olgularda LDV/SOF

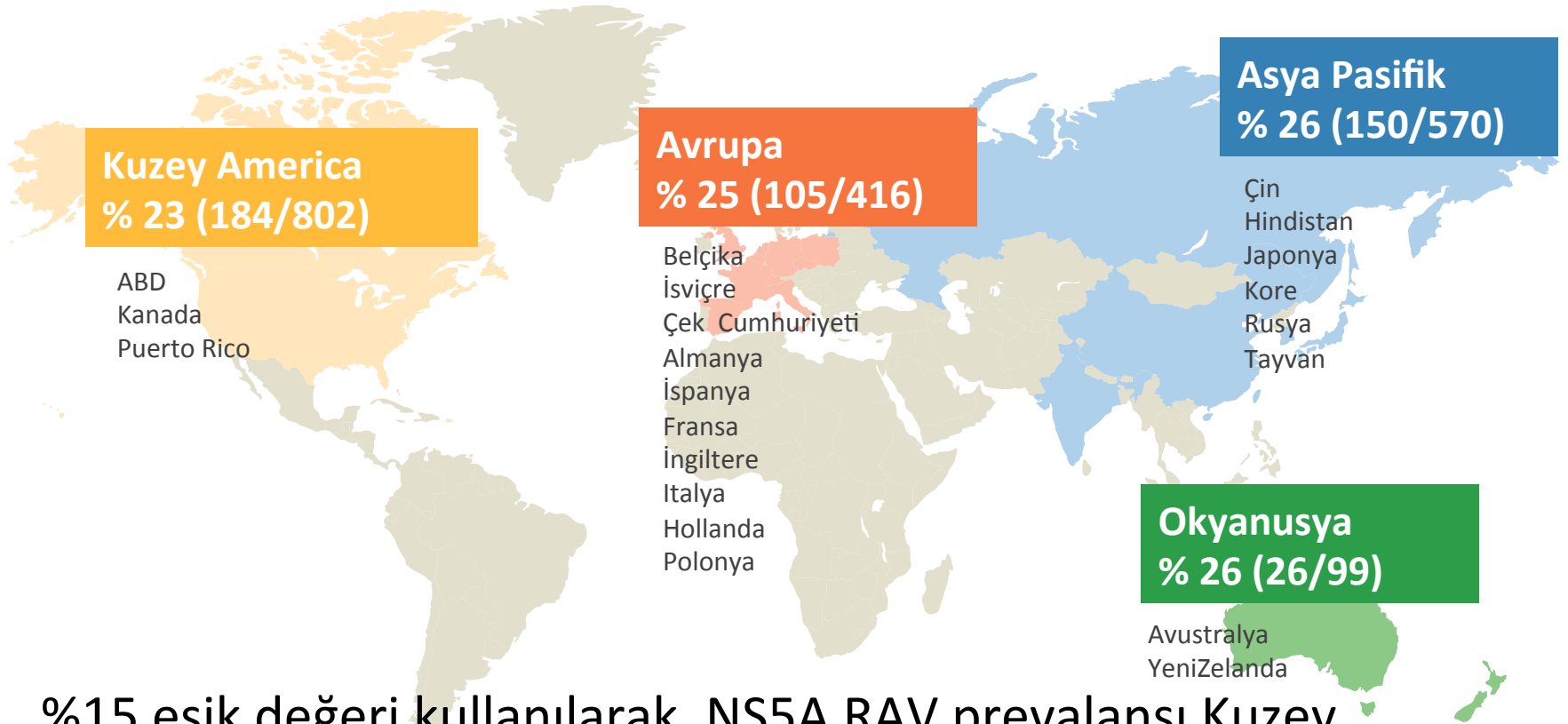
- HCV tedavisinde dirençle ilişkili varyantlarla (RAV) karşılaşılabılır.
- Bu RAVlar SOF tedavisi altında hızla ortadan kalkarlar.
- Mevcut tedavilerin neden olduğu tedavi direnci ilişkili başarısızlıkların önüne geçmek için yüksek potensli, dirence karşı yüksek bariyere sahip tedavilerin kullanılması gereklidir.

NS3 proteaz inhibitörlerine karşı direnç ile ilişkili HCV proteaz gen mutasyonları



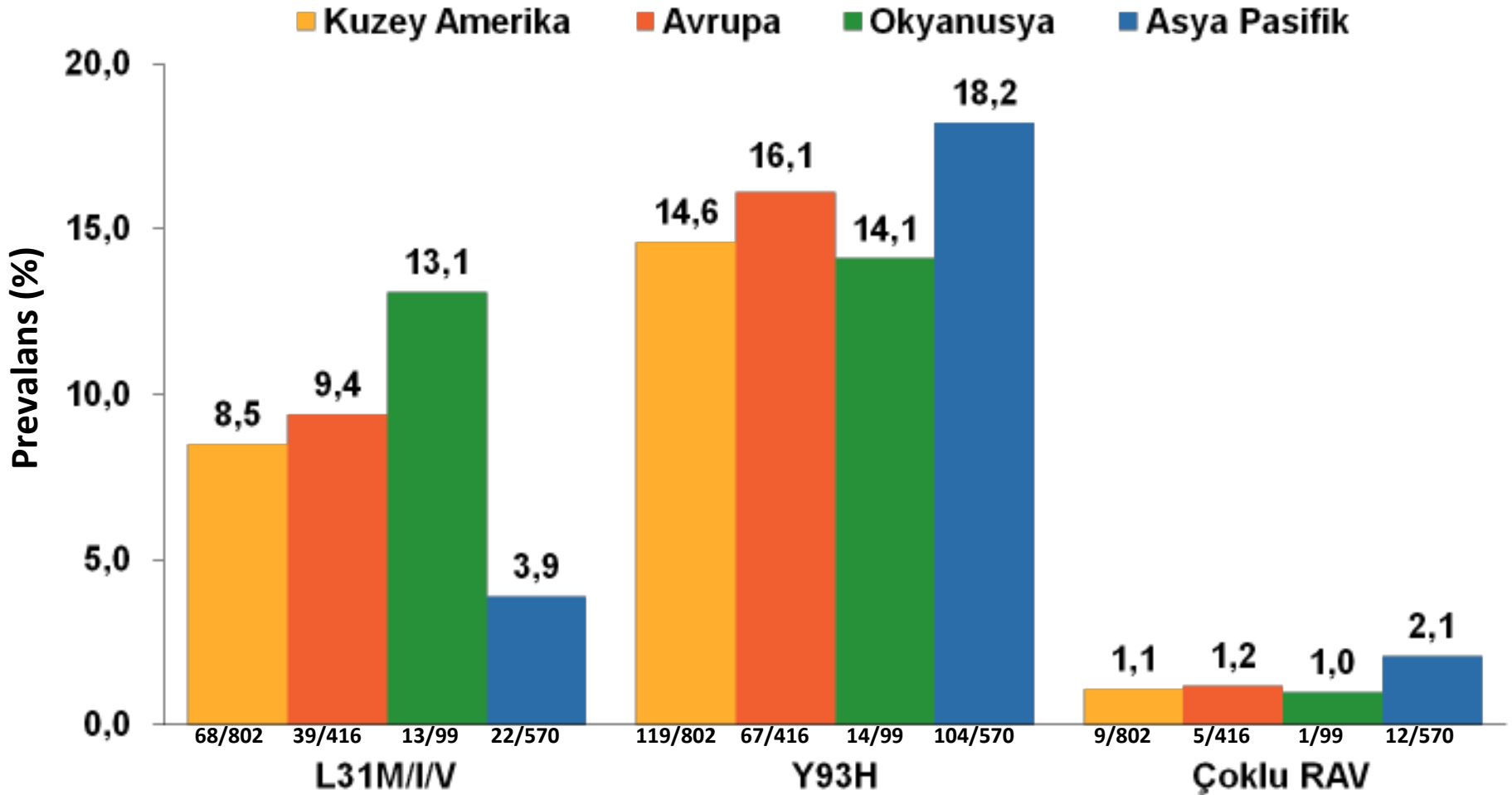
Proteaz inhibitörleri arasında benzer noktalarda direnç mutasyonları ile karşılaşılmaktadır. Kalın harflerle ifade edilen amino asit pozisyon sayıları virolojik başarısızlıkla sonuçlanan önemli mutasyonları ifade etmektedir.

Bölgelere göre GT 1b NS5A RAV Prevalansı (%1 Eşik değer)



%15 eşik değeri kullanılarak, NS5A RAV prevalansı Kuzey Amerika' da %16, Avrupa' da %17; Asya Pasifik' te %20, Okyanusya' da %19

Bölgelere göre özgün NS5A RAV Prevalansı GT1b



L31M/I/V confer 3-43 fold shift to LDV; Y93H confers >100 fold shift to LDV

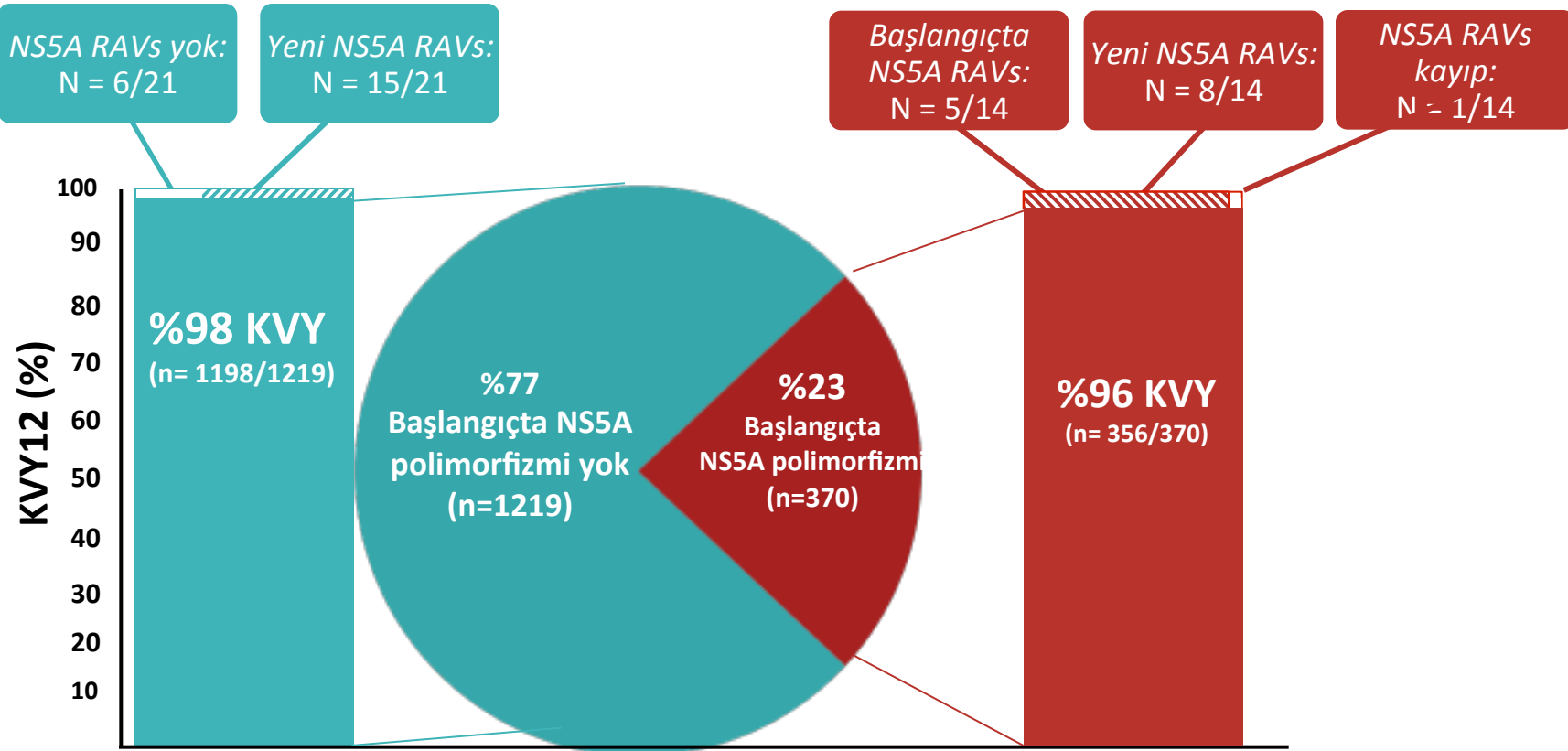
GT1 hastalarında NS5A inhibitörlerinin direnç profili

Ortaya çıkan Direnç-ilişkili Varyantlar

ilaç	L28 X	M28 X	Q30 X	L31 X	H58 X	Y93 X
Ledipasvir		✓ (T/V)	✓ (R/H/K/L)	✓ (V/M/I)		✓ (H or N)
Daclatasvir		✓ (T)	✓ (E/H/R)	✓ (M)		✓ (C/H/N)
Ombitasvir	✓ (T)	✓ (A/T/V)	✓ (E/K/R)	✓ (F/V)	✓ (D/P/R)	✓ (C/H/N)

Kırmızı renkli ifade edilen mutasyonlar duyarlılıkta >100 kat değişiklik ile ilişkilidir

NS5A dirençli olgularda LDV+ SOF ile %96 KVY



European RAVs database: Frequency and characteristics of RAVs in treatment-naïve and DAA-experienced patients

Simone Susser¹, Julia Diez¹, Johannes Vermeiren¹, Kai Henrik Peiffer¹, Sandra Passmann¹, Dany Ferner¹, Caterina Berkowski¹, Peter Ferenci², Maria Buti³, Beat Mullhaupt⁴, Bela Hunyadi⁵, Holger Hinrichsen⁶, Stefan Mauss⁷, Jorg Petersen⁸, Peter Buggisch⁹, Andreas Schober⁹, Gisela Felton¹⁰, Dietrich Hüppe¹⁰, Andreas Zipf¹¹, Thomas von Hahn, Gaby Knocht¹², Thomas Lutz¹², Thomas Berg¹³, Stefan Zeuzem¹, Christoph Sarrazin¹

¹Medizinische Klinik 1, Goethe-University Hospital, Frankfurt, Germany, ²Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ³Hospital Universitario Valle Hebrón and Cibersalut, Barcelona, Spain, ⁴Swiss Hepato-Pancreato-Biliary Center and Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland, ⁵Somogy County Kaposi Mór Teaching Hospital, Kaposvár, Hungary, ⁶Practice of Gastroenterology, Kiel, ⁷Practice of Gastroenterology, Düsseldorf, ⁸Institute for Interdisciplinary Medicine IFI, Hamburg, ⁹Practice of Hepatology, Göttingen, ¹⁰Practice of Hepatology, Herne, ¹¹Practice of Gastroenterology, Mannheim, ¹²Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, ¹³Infektiologikum, Frankfurt, ¹⁴Department of Gastroenterology and Rheumatology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

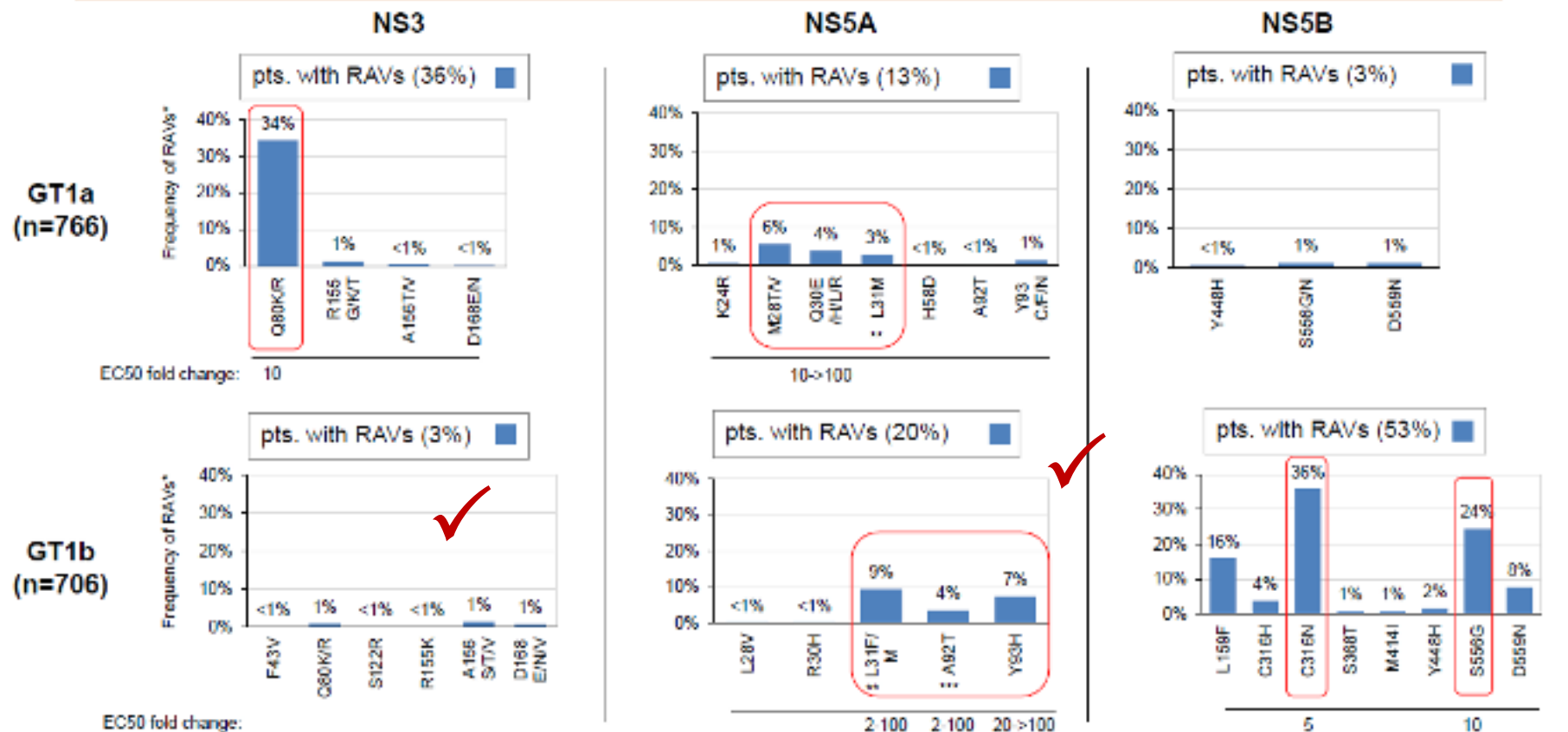


Amaç:

- DEA hedef bölgeleri olan NS3, NS5A, NS5B için RAVların varlığını DEA naiv ve deneyimli grupta sıklığını karşılaştırmak
- DEA temelli tedavilerle yetmezlik sonrası RAV persistansını incelemek
- RAV lardan etkilenmeyen tedavi rejimlerini değerlendirmek

Characteristics		Samples of Patients n=3549
HCV genotype 1a, 1b, 1c-e		1488 (42%), 1352 (38%), 6 (<1%)
HCV genotype 2, 3		99 (3%), 456 (13%)
HCV genotypes 4, 5, 6		139 (4%), 7 (<1%), 2 (<1%)
DAA-treatment-naive	(DAA-TN)*	1950 (55.0%)
Insufficient data on treatment status / other**		876 (24.7%)
Boceprevir/Telaprevir + PEG/RBV failure	(BOC/TVR)	311 (8.8%)
Sofosbuvir + PEG/RBV failure	(SOF/PR)	62 (1.7%)
Sofosbuvir + RBV failure	(SOF/RBV)	100 (2.8%)
Simeprevir + Sofosbuvir ± RBV failure	(SMV/SOF)	55 (1.6%)
Daclatasvir + Sofosbuvir ± RBV failure	(DCV/SOF)	51 (1.4%)
Ledipasvir + Sofosbuvir ± RBV failure	(LDV/SOF)	114 (3.2%)
Paritaprevir/r + Ombitasvir ± Dasabuvir ± RBV failure	(3D/2D)	30 (0.8%)

RAVs in DAA-naive patients



Multiple variants were calculated as single RAVs. Thus, sum of single RAVs frequencies is not identical with rate of patients with RAVs

**L31M is not resistant to OBV

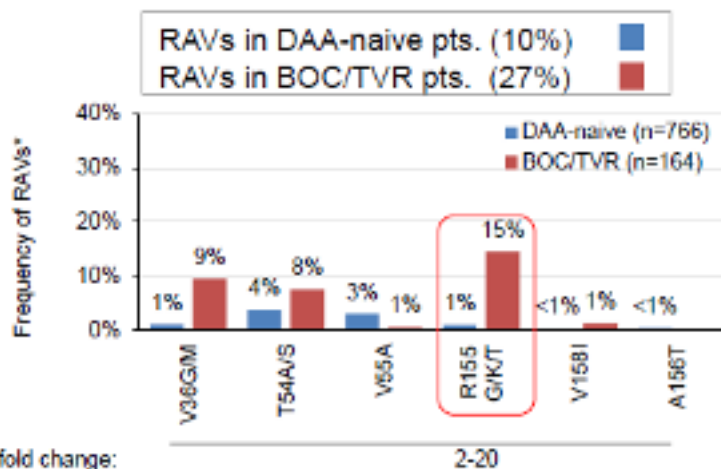
***Resistance to DCV/OBV not reported

RAVs in BOC/TVR failures

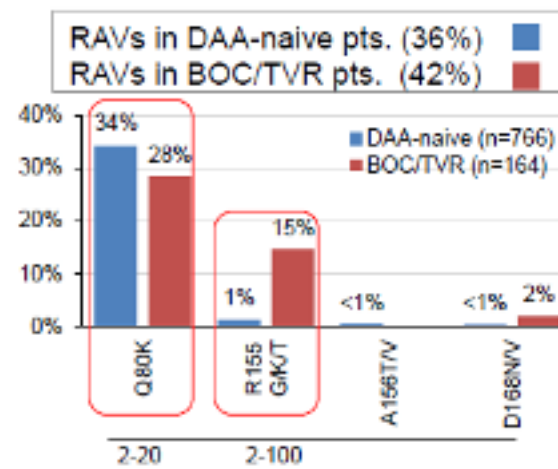
Median sampling time after EOT: 11.6 (0.4-24.7) months

GT1a

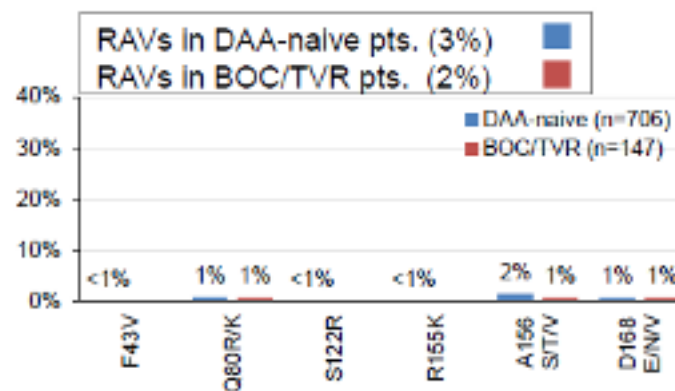
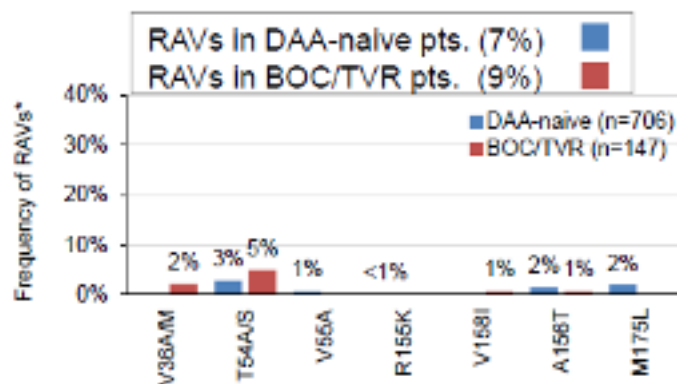
NS3 (BOC/TVR-relevant)



NS3 (PTV/SMV-relevant)



GT1b

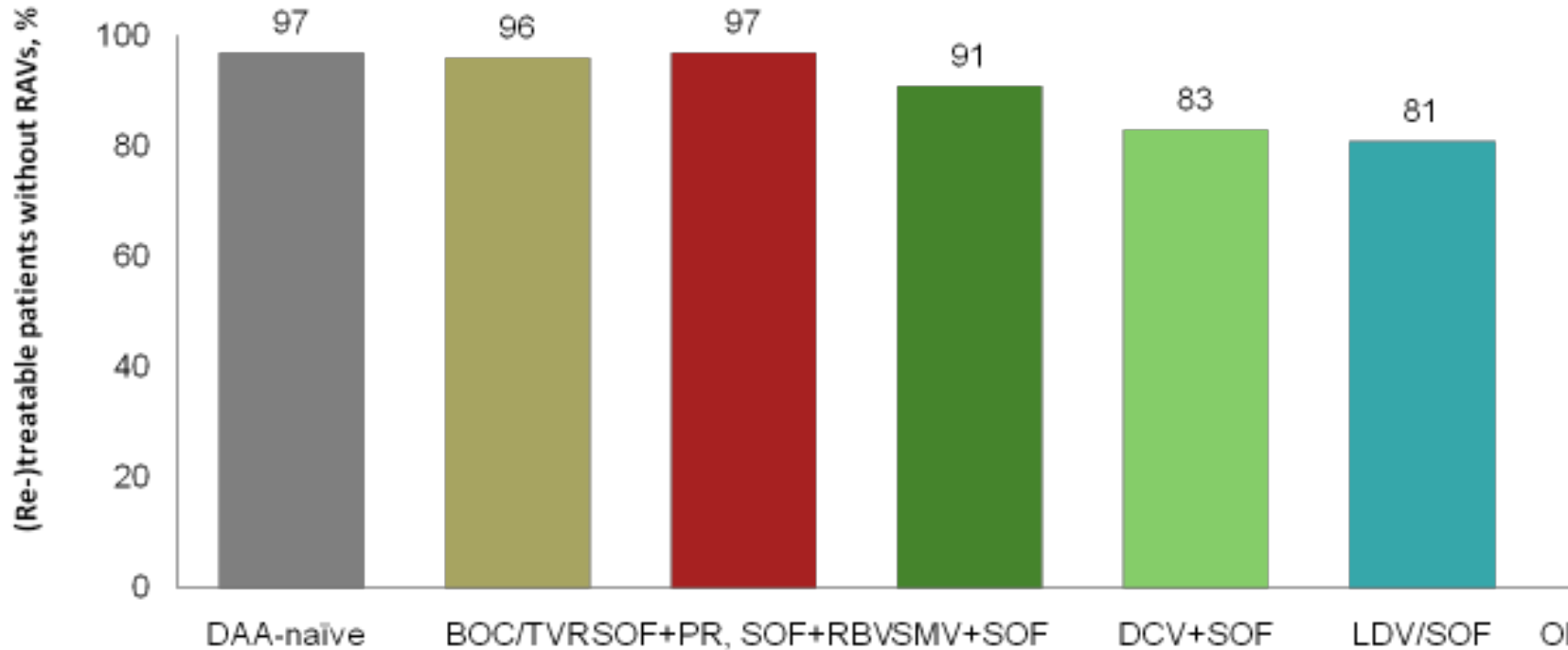


T, end-of-treatment

Suble variants were calculated as single RAVs. Thus, sum of single RAVs frequencies is not identical with rate of patients with RAVs.

RAV Varlığı Durumunda Yeniden Tedavi Seçenekleri

Bazal RAV varlığına göre onaylı IFN siz rejimlerle GT1 hastalarda tedavi seçeneklerinin analizi



- DEA naiv hastalarda genotipe göre %1-80 arasında değişen RAV sıklığı mevcut
- RAV sıklığı özellikle DEA deneyimli hastalarda yüksek oranda

DEA deneyimli hastalarda başlangıç tedavi rejimine göre RAV lardan etkilenme durumu yeniden tedavi seçenekleri sınırlandırabilir



Önceden antiviral terapi ile KVV elde edemeyen hastaların yeniden tedavisi için tedavi seçenekleri

- DCV tedavisi ile başarısızlık yaşayanlar

	PegIFN- α , RBV ve DCV tedavisi ile başarısızlık yaşayanlar	
GT1	SOF + SMV + RBV	12 hf ya da 24 hf (eğer \geq F3)

Yeni DEA ile tedavilerin ardından direnç gelişmesi konusunda ne yapılacağı belirsizdir.

- SOF ve DCV veya LDV/SOF tedavisi ile başarısızlık yaşayanlar

	SOF and DCV or LDV/SOF	
GT1	SOF + SMV + RBV	12 hf veya 24 hf (eğer \geq F3)

GT1 HCV ile infekte tedavi deneyimli hastalar;

Ö.T.	GT	GRZ+ELB	SOF/LDV	PrOD	SOF+SMV	SOF+DCV
Peg+RBV deneyimli	GT1a	ELB için bazal RAV yoksa 12 hf *Bazal RAV varsa 16 hf +RBV	12 hf Sirotikse 24 hf veya +RBV ile 12 hf	+RBV 12 hf Sirotikse +RBV 24 hf	12 hf	12 hf
	GT1b	12 hf	12 hf, Sirotikse 24 hf veya +RBV 12 hf	12 hf	12 hf	12 hf
SOF + RBV ± PegIFN	GT1a ve GT1b		12 hf			
NS3 PI + Peg + RBV	GT1	+RBV ile 12 hf GT1a'da RAV varsa 16 hf (Sirozda da aynı)	12 hf Hasta sirotikse +RBV 12hf			12 hf
SMV+ SOF	GT1	Acil durum yoksa tedavi ertelenmeli Kompanze S var ise; RAV testi ile SOF temelli dual DEA+RBV 24 hf, SOF temelli üçlü/dörtlü DEA+RBV 12-24 hf				
NS5A temelli	GT 1	Acil durum yoksa tedavi ertelenmeli Kompanze S var ise; RAV testi ile SOF temelli dual DEA+RBV 24 hf, SOF temelli üçlü/dörtlü DEA+RBV 12-24 hf				

Transplantasyon Hastaları

LDV/SOF Böbrek Nakli Hastalarında 12 veya 24 hf süre ile GT1 veya GT4 Kronik HCV'de Etkinliği

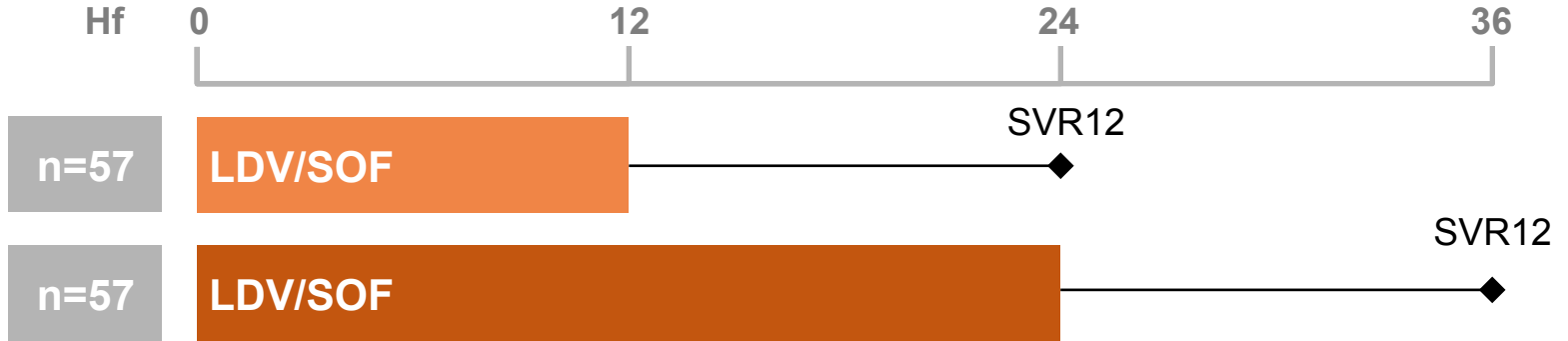
**Massimo Colombo¹, Alessio Aghemo¹, Hong Liu²,
Hadas Dvory-Sobol², Robert H. Hyland², Chohee Yun², Diana M. Brainard², John G.
McHutchison², Marc Bourlière³, Markus Peck-Radosavljevic⁴, Michael Manns⁵,
Stanislas Pol⁶**

¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy;

²Gilead Sciences Inc., Foster City, California, USA; ³Hôpital Saint Joseph, Marseilles, France; ⁴Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁵Hannover Medical School, Hannover, Germany; ⁶Hôpital Cochin, Paris, France

Çalışma Tasarımı

GT 1 ve 4, Böbrek nakli yapılmış hastalar



- Faz 2, randomize, açık etiketli, çok merkezli çalışma
 - 5 merkez İtalya, Fransa, Avusturya ve Almanya
- Böbrek nakli yapılmış HCV GT 1 ve 4, siroz/nonsirotik, tedavi naiv/deneyimli hastalar
- Önemli dahil edilme kriterleri
 - >6 ay nakil sonrası
 - Hemoglobün ≥ 10 g/dL, platelets $> 50 \times 10^3/\mu\text{L}$, $\text{CL}_{\text{cr}} \geq 40$ mL/min

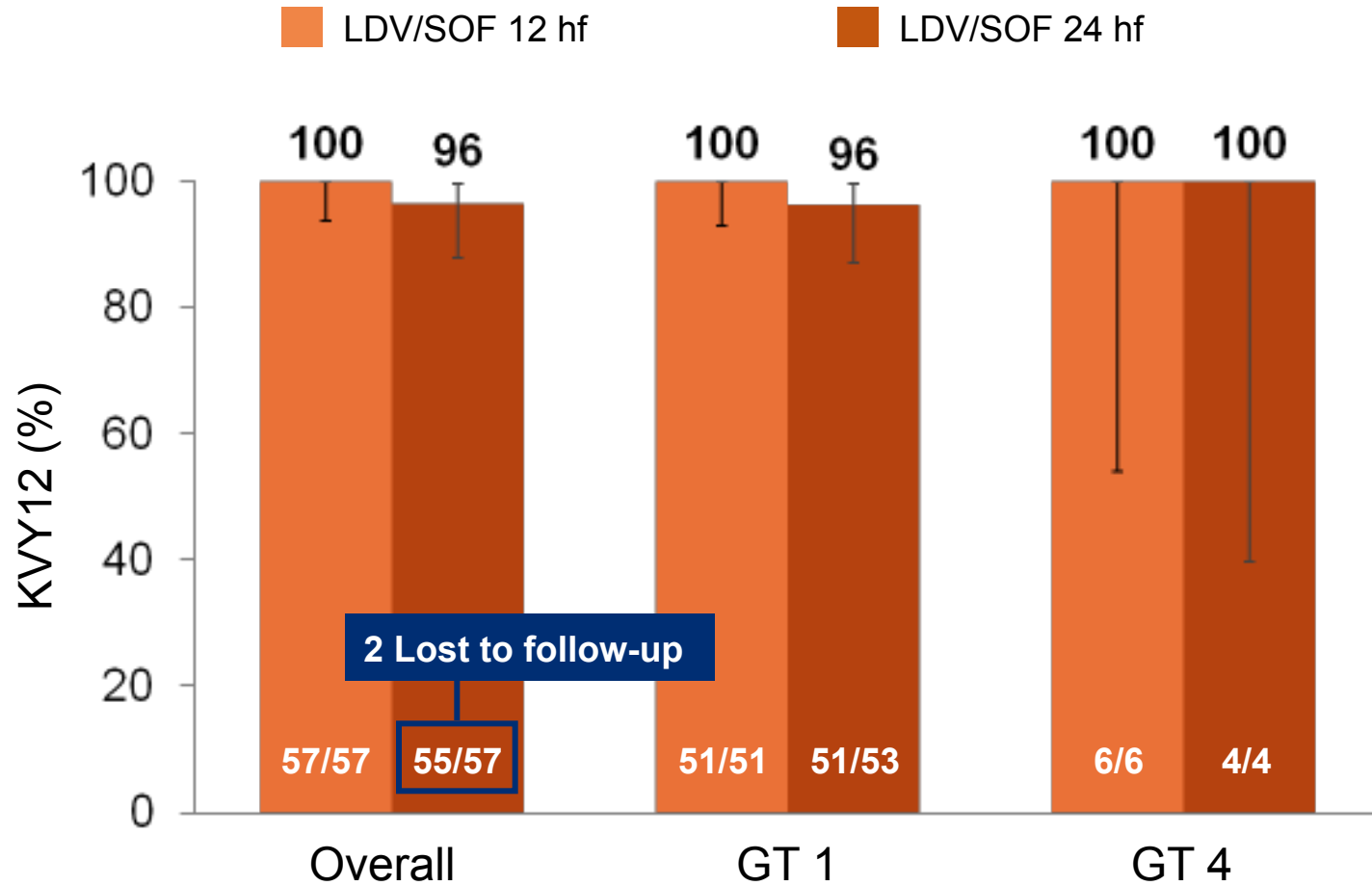
Demografik Özellikler

	LDV/SOF 12 hf n=57	LDV/SOF 24 hf n=57
Ort yaş, y (range)	53 (31–72)	53 (25–75)
Erkek, n (%)	33 (58)	33 (58)
Beyaz, n (%)	54 (95)	53 (93)
Ortalama BMI kg/m ² (range)	23 (18–43)	24 (20–39)
IL28B CC, n (%)	14 (25)	18 (32)
GT 1, n (%)	51 (89)	53 (93)
GT 1b, n (%)	42 (74)	43 (75)
Tedavi deneyimli, n (%)	17 (30)	18 (32)
Median HCV RNA, log ₁₀ IU/mL (range)	6.4 (4.5–7.6)	6.2 (4.7–7.0)
Siroz, n (%)	8 (14)	9 (16)

Demografik Özellikler

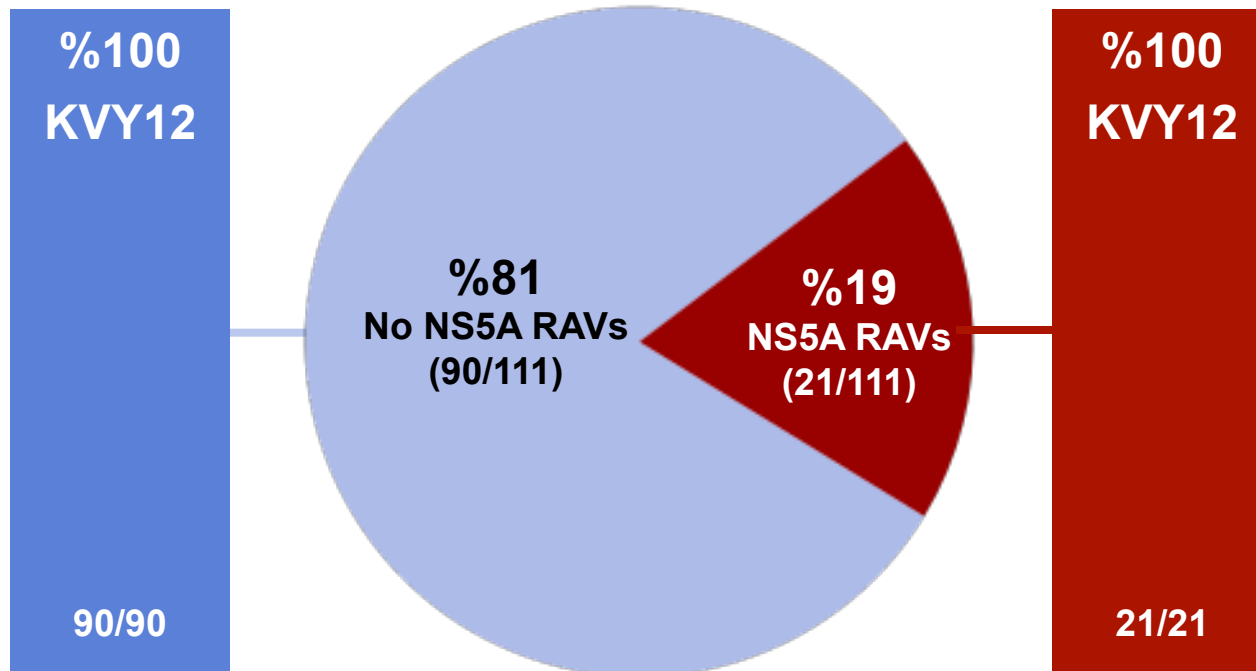
	LDV/SOF 12 hf n=57	LDV/SOF 24 hf n=57
Median eGFR, mL/min (range)	50 (37–135)	60 (35–130)
Median serum kreatinin, mg/dL (range)	1.3 (0.5–2.7)	1.3 (0.8–2.4)
Transplant sonrası median yıl, (range)	10 (0.5–40)	12 (0.8–42)
İmmünyüpresif tedaviler, n (%)		
Kortikosteroidler	39 (68)	42 (74)
Takrolimus	25 (44)	30 (53)
Mikofenolat	38 (67)	31 (54)
Siklosporin	23 (40)	21 (37)
Azatiopirin	6 (11)	8 (14)
İmmünyüpresanların sayısı, n(%)		
1	6 (11)	5 (9)
2	23 (40)	22 (39)
≥3	28 (49)	28 (49)

KVY 12



Error bars represent 95% confidence intervals.

HCV Sekans Analizi



Patients lost to follow up were excluded.

Sequencing not available for 1 patient.

NS5A RAVs included:

GT 1a: K24G/N/R M28A/G/T Q30E/G/H/L/K/R/T L31I/F/M/V P32L S38F H58D A92K/T Y93C/F/H/N/S;

GT 1b: L31I/F/M/V P32L P58D A92K Y93C/H/N/S;

GT 4: K24G/N/R L28A/G/M/T/V L30E/G/H/K/R/S/T M31F/V P32L S38F P58D/L/S A92K/T Y93C/F/H/N/S.

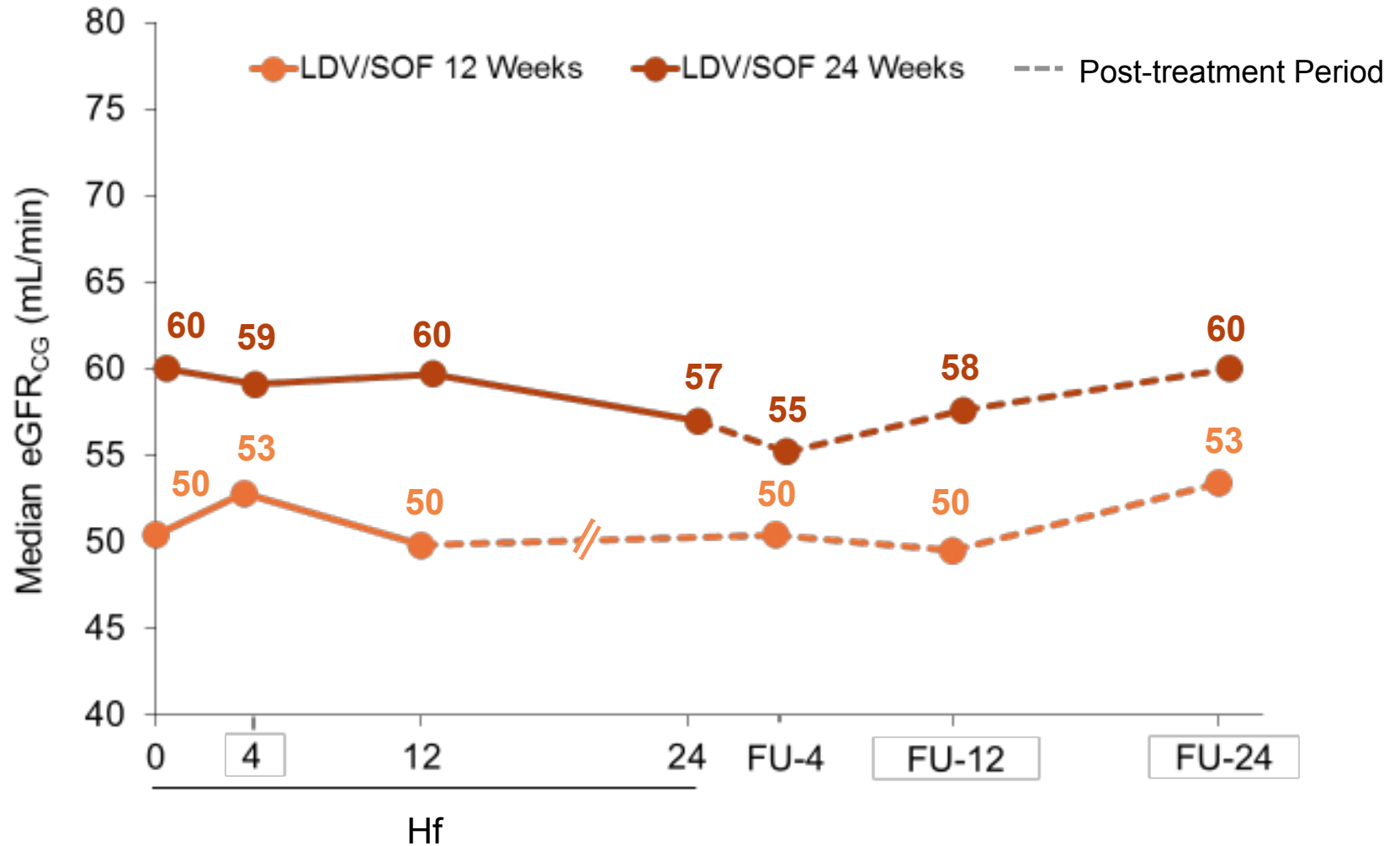
Güvenlilik Verisi

		LDV/SOF 12 or 24 hf n=114
Total güvenlilik	Hastalar, n (%)	
	Yan etki	78 (68)
	Grade 3–4 AE	9 (8)
	Ciddi YE	13 (11) ✓
	Tedavi ilişkili ciddi YE†	3 (3)
	Yan etki nedeniyle tedavi kesilmesi	1 (<1) ✓
	Evre 3–4 laboratuvar bozukluğu	25 (22)

- 4 hastada tedavi sırasında eGFR<30mL/min
 - Bu hastaların birinde tedavi ile ilişkilendirilmiş
- Çalışma sırasında rejeksiyon atağı yok !

†Creatinine increased, pulmonary embolism, and amiodarone-associated bradycardia resulting in syncope.

Tedavi altında GFR izlemi



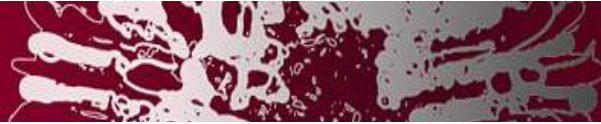
-
- Böbrek nakil hasta kohortunda sirotik / nonsirotik, tedavi naiv/deneyimli LDV/SOF 12 hf süreli tedavi %100 KVV12
 - LDV/SOF güvenilir ve iyi tolere edilir bir tedavi
 - Böbrek fonksiyon testlerinde tedavi sırasında anlamlı azalma yok !

ilaç ilaç Etkileşimi

İlaç-ilaç etkileşimi

Yeni HCV DEA ile çok sayıda ve karmaşık ilaç ilaç etkileşimleri olasıdır, özellikle IFN'suz kombinasyonlar içinde kullanıldıklarında. Bu nedenle sıkı kurallar uygulanmalıdır. (B1)

Genel olarak, SOF ve LDV/SOF ile çok olumlu ilaç ilaç etkileşim profili vardır.



LDV/SOF ile ilgili kontrendikasyonlar

	LDV/SOF
Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar	Rosuvastatin St. John's Wort (Sarı kantoron) Amiodaron*

*Amiodaron ile LDV/SOF' un birlikte uygulanması semptomatik bradikardiye yol açabilir. Bu etkinin mekanizması bilinmemektedir. LDV/SOF ile birlikte amiodaron uygulanması önerilmez; birlikte uygulama gerekiyorsa, kardiyak izlem önerilir

LDV/SOF ile önemli etkileşimler

	LDV/SOF
ANTASİTLER:	HARVONI ile antasit uygulaması arasında 4 saat olması önerilir. H2 reseptör antagonistleri (famotidin) HARVONI ile eşzamanlı veya ara bırakılarak uygulanabilir. Omeprazol 20 mg'a eşdeğer proton pompası inhibitörü dozları HARVONI ile eşzamanlı olarak uygulanabilir
HIV ANTİVİRAL AJANLAR:	HARVONI ile (EFV, RPV, ABC/3TC, DTG, RAL)+ TVD ile verildiğinde etkileşim yok HARVONI ile (EVC/COBI, LPV/r, DRV/r) +TVD ile verildiğinde, HARVONI'nin tenofovirin konsantrasyonunu artması beklenmektedir.
ORAL KONTRASEPTİFLER	Oral kontraseptifler için doz ayarlaması gerekli değildir.
İMMÜNOSÜPRESANLAR:	HARVONI veya siklosporin için doz ayarlaması gerekli değildir. HARVONI veya takrolimus için doz ayarlaması gerekli değildir.

Tablo 4A

HCV DEAlar ve HIV antiretroviral ilaçlar arasında ilaç ilaç etkileşimi

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
NRTIs	Abacavir
	Didanosine
	Emtricitabine
	Lamivudine
	Stavudine
	Tenofovir
	Zidovudine
NNRTIs	Efavirenz
	Etravirine
	Nevirapine
	Rilpivirine
Protease inhibitors	Atazanavir; atazanavir/ritonavir
	Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat
	Fosamprenavir
	Lopinavir
	Saquinavir
Entry/ Integrase inhibitors	Dolutegravir
	Elvitegravir/cobicistat
	Maraviroc
	Raltegravir

- SIM, simeprevir; DCV, daclatasvir; SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; 3D, ritonavir-güçlendirilmiş paritaprevir, artı ombitasvir ve dasabuvir.
- Efavirenz ve rilpivirine ile güçlendirilmiş rejimlerle beraber sofosbuvir artı ledipasvir kullanıldığında tenofovir konsantrasyonda bilinen ya da beklenen artış: sık renal monitorzasyon ve dikkat gerekir.
- Renklerin anlamları. Yeşil: hiçbir klinik olarak anlamlı etkileşim beklenmemektedir. Amber: doz ayarlaması gerektirecek olası etkileşim, uygulanma zamanında değişiklik ya da ilave izlem. Kırmızı: bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.
- Bazı ilaçlar hepatik fonksiyona göre doz modifikasyonu gerektirebilir. Lütfen doz tavsiyesi için her ürünün endikasyona bakınız.
- Kullanılan renkler (yeşil, amber ve kırmızı) www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool) ilaç ilaç etkileşimlerin klinik anlamların dayanmaktadır. Daha fazla ilaç ilaç etkileşimi ve daha fazla ilaç bilgisi için, detaylı farmakokinetik etkileşim ve doz ayarlaması için belirtilen web sitesini ziyaret ediniz.

Tablo 4C

HCV DEAlar ve lipid düşürücü ilaçlar arasındaki ilaç ilaç etkileşimleri

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Atorvastatin	•	•	•	•	•
Bezafibrate	•	•	•	•	•
Ezetimibe	•	•	•	•	•
Fenofibrate	•	•	•	•	•
Fluvastatin	•	•	•	•	•
Gemfibrozil	•	•	•	•	•
Lovastatin	•	•	•	•	•
Pitavastatin	•	•	•	•	•
Pravastatin	•	•	•	•	•
Rosuvastatin	•	•	•	•	•
Simvastatin	•	•	•	•	•

SIM, simeprevir; DCV, daclatasvir; SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; 3D, ritonavir-güçlendirilmiş paritaprevir, ve ombitasvir ve dasabuvir.

•Renklerin anlamları. Yeşil: hiçbir klinik olarak anlamlı etkileşim beklenmemektedir. Amber: doz ayarlaması gerektirecek olası etkileşim, uygulanma zamanında değişiklik ya da ilave izlem. kırmızı: bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

•Bazı ilaçlar hepatik fonksiyona göre doz modifikasyonu gerektirebilir. Lütfen doz tavsiyesi için her ürünün endikasyona bakınız.

•Kullanılan renkler (yeşil, amber ve kırmızı)

www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool) ilaç ilaç etkileşimlerin klinik anlamların dayanmaktadır. Daha fazla ilaç ilaç etkileşimi ve daha fazla ilaç bilgisi için, detaylı farmakokinetik etkileşim ve doz ayarlaması için belirtilen web sitesini ziyaret ediniz.

Table 4E

HCV DEAler ve kardiyovasküler ilaçlar arasındaki ilaç ilaç etkileşimleri

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Antiarrhythmics	Amiodarone	•	•	•	•	•
	Digoxin	•	•	•	•	•
	Flecainide	•	•	•	•	•
	Vernakalant	•	•	•	•	•
Antiplatelet and anticoagulants	Clopidogrel	•	•	•	•	•
	Dabigatran	•	•	•	•	•
	Warfarin	•	•	•	•	•
Beta blockers	Atenolol	•	•	•	•	•
	Bisoprolol	•	•	•	•	•
	Propranolol	•	•	•	•	•
Calcium channel blockers	Amlodipine	•	•	•	•	•
	Diltiazem	•	•	•	•	•
	Nifedipine	•	•	•	•	•
Hypertension and heart failure agents	Aliskiren	•	•	•	•	•
	Candesartan	•	•	•	•	•
	Doxazosin	•	•	•	•	•
	Enalapril	•	•	•	•	•

SIM, simeprevir; DCV, daclatasvir; SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; 3D, ritonavir-güçlendirilmiş paritaprevir, ve ombitasvir ve dasabuvir.

•Renklerin anlamları. Yeşil: hiçbir klinik olarak anlamlı etkileşim beklenmemektedir. Amber: doz ayarlaması gerektirecek olası etkileşim, uygulanma zamanında değişiklik ya da ilave izlem. kırmızı: bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

•Bazı ilaçlar hepatik fonksiyona göre doz modifikasyonu gerektirebilir. Lütfen doz tavsiyesi için her ürünün endikasyona bakınız.

•Kullanılan renkler (yeşil, amber ve kırmızı)

www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool) ilaç ilaç etkileşimlerin klinik anlamların dayanmaktadır. Daha fazla ilaç ilaç etkileşimi ve daha fazla ilaç bilgisi için, detaylı farmakokinetik etkileşim ve doz ayarlaması için belirtilen web sitesini ziyaret ediniz.

Table 4F

HCV DEAler ve immunosuppresanlar arasındaki ilaç ilaç etkileşimleri

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Azathioprine	•	•	•	•	•
Cyclosporine	•	•	•	•	•
Etanercept	•	•	•	•	•
Everolimus	•	•	•	•	•
Mycophenolate	•	•	•	•	•
Sirolimus	•	•	•	•	•
Tacrolimus	•	•	•	•	•

SIM, simeprevir; DCV, daclatasvir; SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; 3D, ritonavir-güçlendirilmiş paritaprevir, ve ombitasvir ve dasabuvir.

•Renklerin anlamları. Yeşil: hiçbir klinik olarak anlamlı etkileşim beklenmemektedir. Amber: doz ayarlaması gerektirecek olası etkileşim, uygulanma zamanında değişiklik ya da ilave izlem. kırmızı: bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

•Bazı ilaçlar hepatik fonksiyona göre doz modifikasyonu gerektirebilir. Lütfen doz tavsiyesi için her ürünün endikasyona bakınız.

•Kullanılan renkler (yeşil, amber ve kırmızı)

www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool) ilaç ilaç etkileşimlerin klinik anlamların dayanmaktadır. Daha fazla ilaç ilaç etkileşimi ve daha fazla ilaç bilgisi için, detaylı farmakokinetik etkileşim ve doz ayarlaması için belirtilen web sitesini ziyaret ediniz.

Posttransplant HCV nüksünün tedavisinde ilaç etkileşimleri önemlidir

- **İmmünespresiflerin doz ayarı gerekmez**
 - *Sofosbuvir / ledipasvir*
 - *Sofosbuvir / daclatasvir*
- **İmmünespresiflerin doz ayarı gerekir**
 - Paritaprevir /ritonavir + ombutasvir + dasabuvir
 - *Tacrolimus 0.5 mg / haftada 1*
 - *Siklosporin 1/5 dozu / günde*
 - Sofosbuvir / simeprevir
 - *Siklosporinli rejimlerle kullanılmaz*

Sonuç olarak;

- LDV/SOF tedavisi ile;
 - Tedavi süresini 8 hafta olarak kısaltmak mümkün
 - Çalışmaların sonucunda GT1a Gt1b arasında fark yok
 - Direnç, NS5A RAV, PI deneyimi sorun değil
 - İleri evre hastalar dahil tüm hastalar 12 haftalık tedavi ile tedavi edilebilir
 - İlaç ilaç etkileşimine dikkat edilmeli
 - Artık kendi deneyimimiz oluşmak üzere

Teşekkürler...

Tedavi deneyimli sirotik HCV GT1 hastalar

PegIFN/RBV GT1a	PegIFN/RBV GT1b	SOF+RBV ±PegIFN GT1a/b	NS3 PI + PegIFN/RBV GT1a/b	SIM+SOF NS5A inhibitor GT1a/b
GZA/ELB, 12 h	GZA/ELB, 12 h	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV, 12 h	Direnç testi
LDV/SOF, 24 h	LDV/SOF, 24 h	+ RBV, 24 h	LDV/SOF, 24 h	ve
LDV/SOF+RBV, 12 h	LDV/SOF+RBV, 12 h		DCV+SOF±RBV, 24 h	+RBV, 24 h
<u>ALTERNATİF:</u>	PROD, 12 h		GZA/ELB+RBV, 12 h	
PROD+RBV, 24 h	<u>ALTERNATİF:</u>			
GZA/ELB+RBV, 16 h	DAC+SOF±RBV, 24 h			
DAC+SOF±RBV, 24 h	SIM+SOF±RBV, 24 h			
SIM+SOF±RBV, 24 h				
				AASLD 2016