



Kompanse Kronik C Hepatiti Tedavisi

Prof.Dr.Yılmaz Çakaloğlu

Memorial Şişli Hastanesi

ycoglu@gmail.com, yilmaz.cakaloglu@gmail.com

3. Türkiye-Azerbaycan Ortak Hepatoloji Kursu

29 Eylül 2017, Abbvie Uydu Toplantı

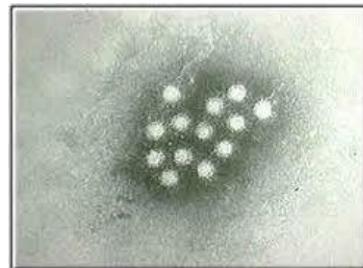
Double Tree by Hilton Otel, Piyalepaşa, İstanbul

Serum hepatiti
Viral hepatit tip B

1850-1950 arası



Akut kataral sarılık
Epidemik sarılık
Infektif hepatit
Viral hepatit tip A-1940



1973
S Feinstone
HAV

1963-64
BS Blumberg
H Alter
S Visnich

HBsAg

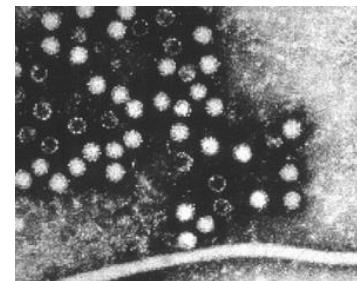
Postransfüzyon
hepatit (PTH)
Parenteral
bulaşan PTH

NANBH

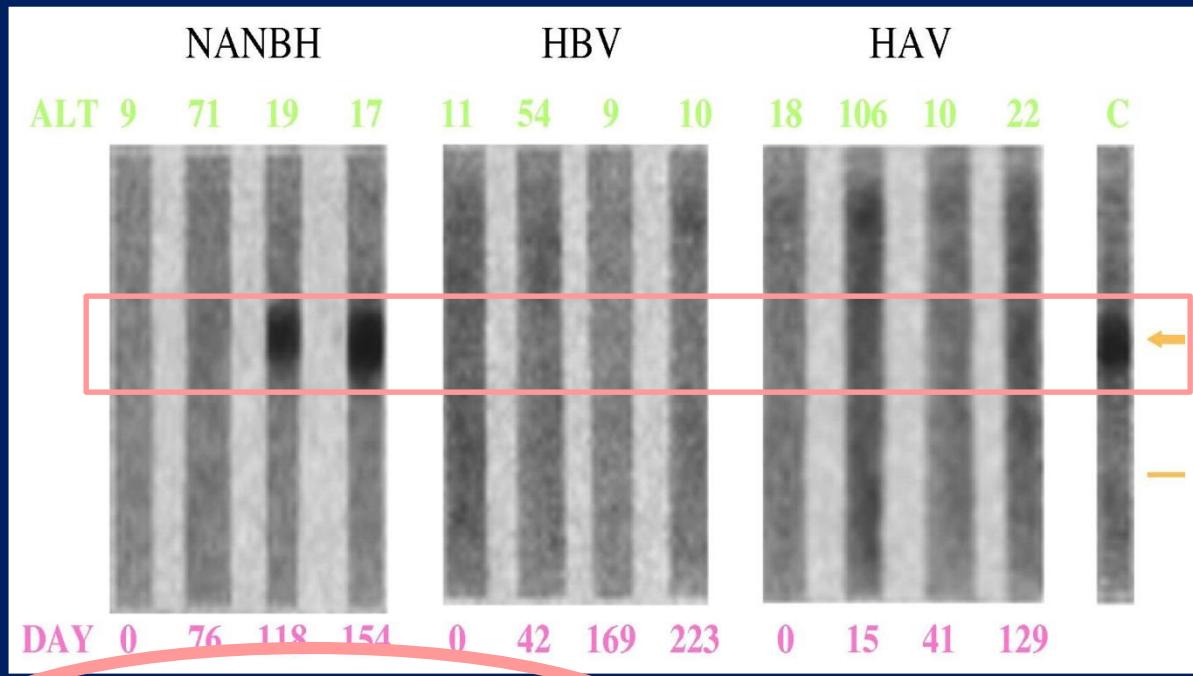
?

1989'a kadar.....

Enteral yolla bulasın
NANB hepatiti – **HEV**
1983 Dr. Balayan

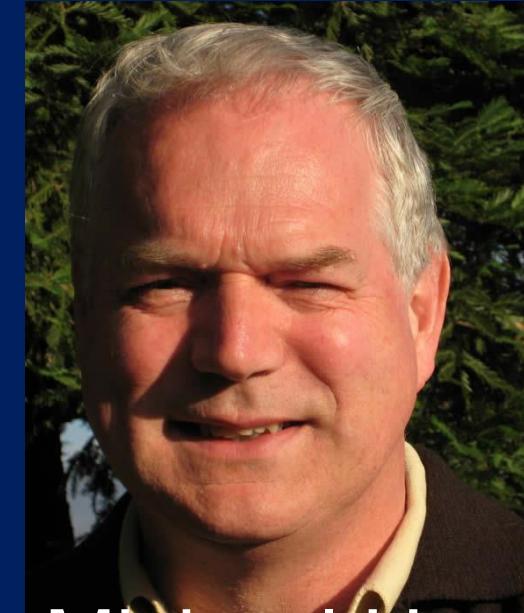


Şempanzelerde akut NANBH infeksiyonu sonrası 5-1-1 cDNA'ya karşı antikor oluşumu (serokonversiyon)



Eureka Moment*

1989



Michael Houghtaling

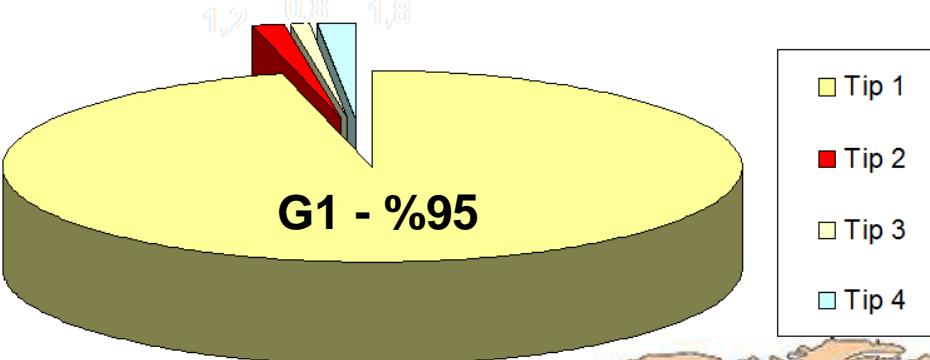


(*Problemi çözdüğünü, aradığını bulduğunu anladığın an)

Source: [Journal of Hepatology 2009; 51:939-948 \(DOI:10.1016/j.jhep.2009.08.004 \)](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.08.004)

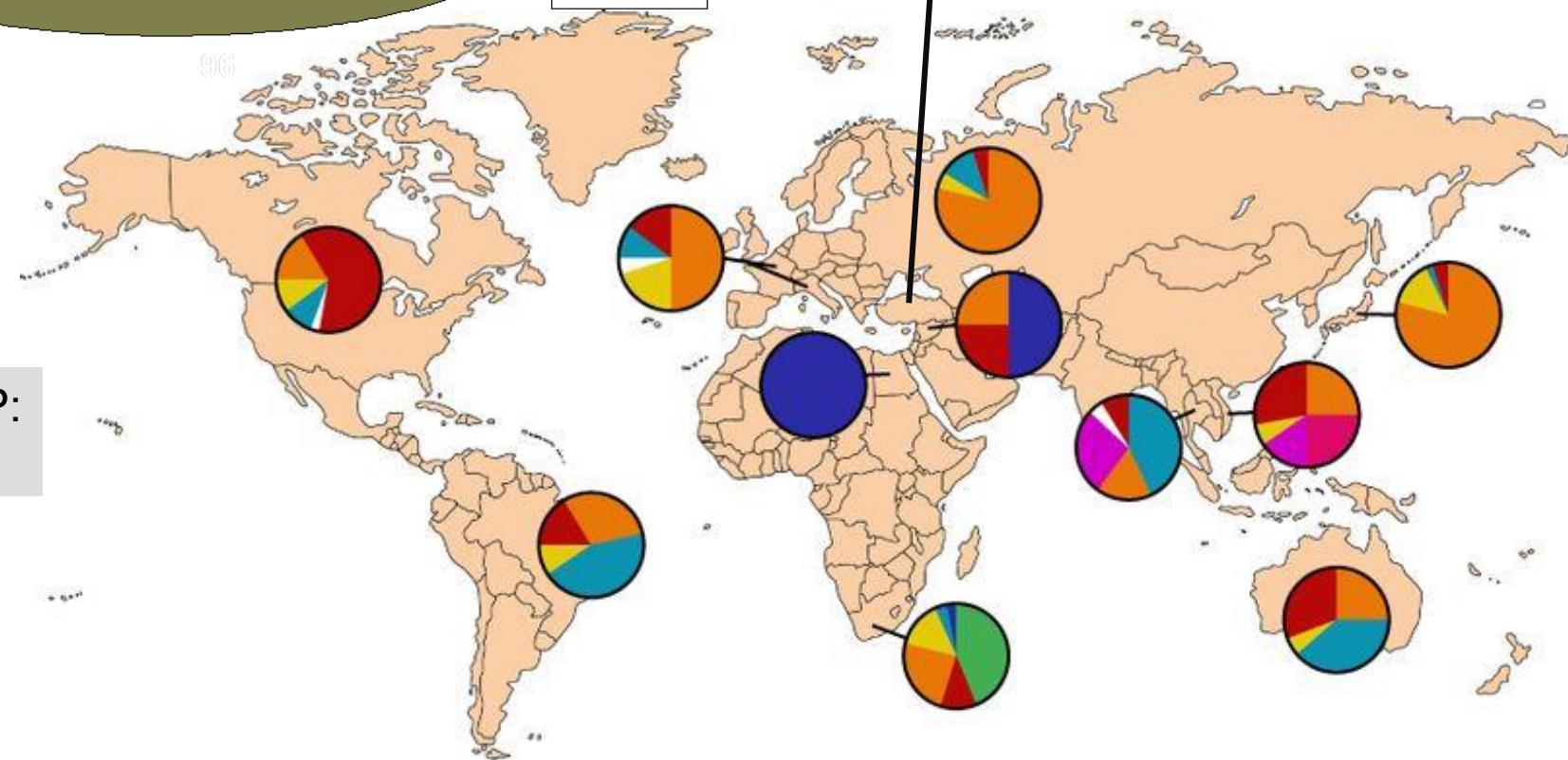
Copyright © 2009 European Association for the Study of the Liver [Terms and Conditions](#)

Yaklaşık 500 hastanın sonuçları



HCV Genotipleri

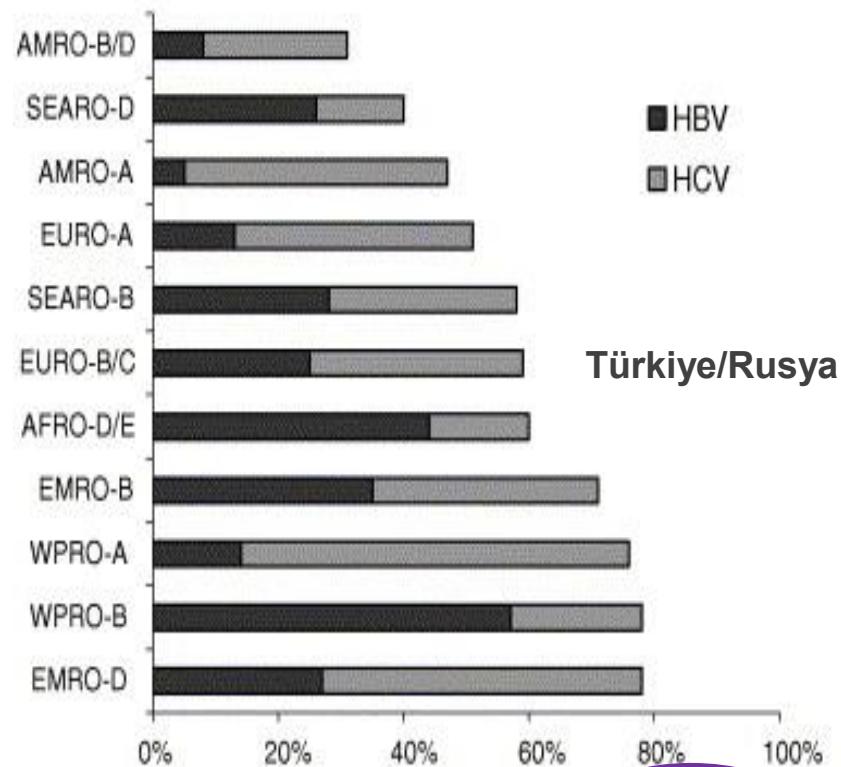
Türkiye >%90 genotip 1 (1b)



■ 1a ■ 1b ■ 2 ■ 3 ■ 4 ■ 5 ■ 6 ■ 7,8,9 □ Others

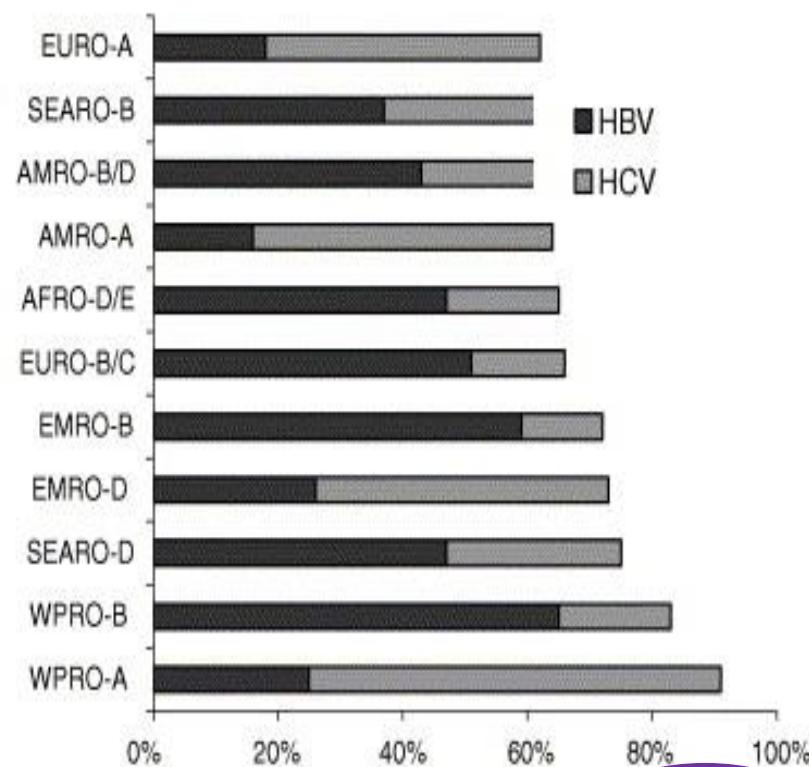
Farklı Bölgelerde siroz / HSK Etiyolojisinde HBV ve HCV

a CIRRHOSIS



Türkiye/Rusya

b HEPATOCELLULAR CARCINOMA

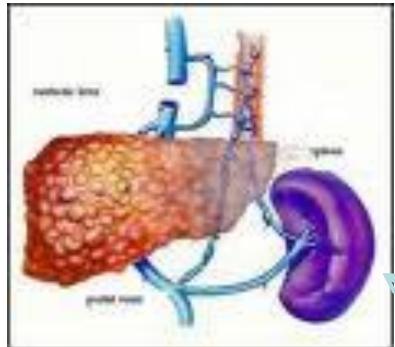


Siroz %57: HBV %30, HCV %27

HSK %78: HBV %53, HCV %25

WPRO-A (Japonya), AMRO-A (Amerika), EURO-A (Avrupa) HCV

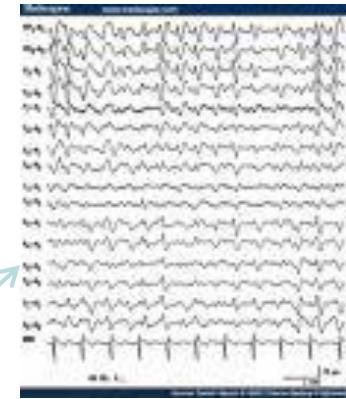
WPRO-B (Çin), EURO B/C (Rusya, Türkiye), AFRO-D/E(Afrika) HBV



Hepatorenal send.



Tedaviye dirençli assit

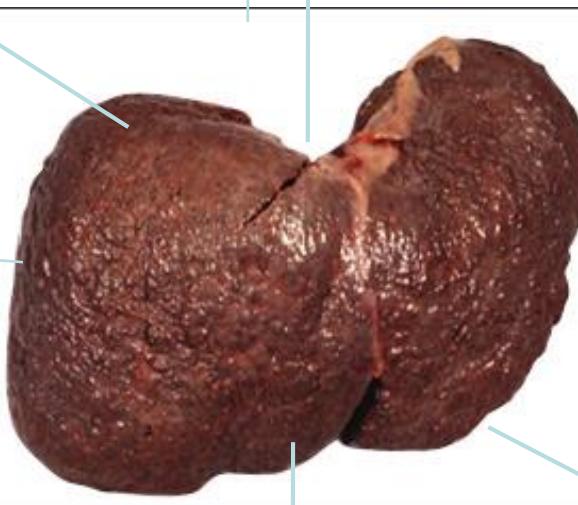


Hepatik encefalopati

KARACİĞER SİROZUNUN KOMPLİKASYONLARI



Özofagus varis kanaması



Hepatik hidrotoraks

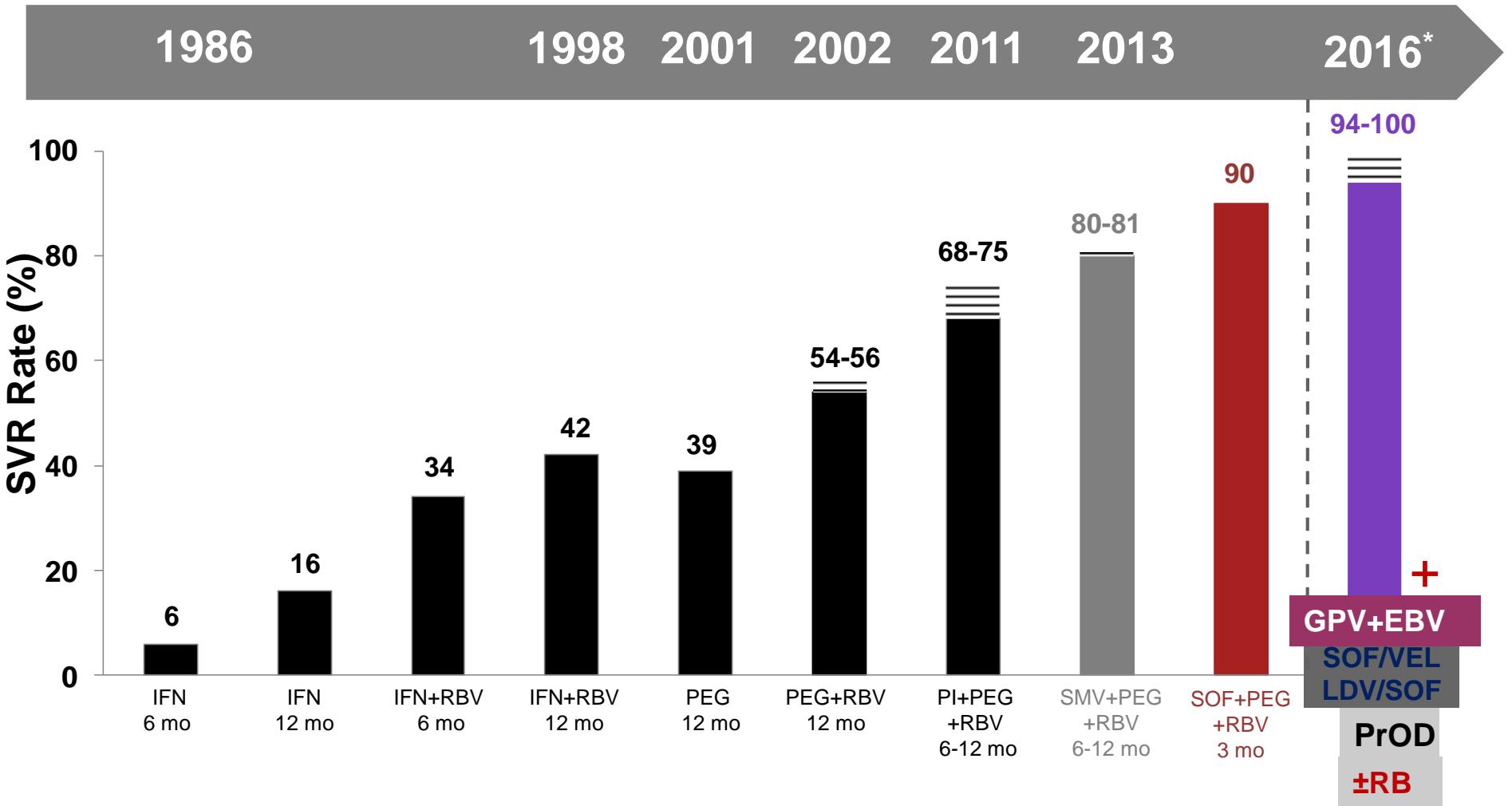


Hepatoslüler karsinoma



Hepatopulmoner send.

SVR Rates in HCV Genotype 1 Treatment-Naïve Patients



Adapted from Strader DB, et al. *Hepatology* 2004;39:1147-71. INCIVEK [PI]. Cambridge, MA: Vertex Pharmaceuticals; 2013. VICTRELIS [PI]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2014. Jacobson I, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands. Poster #1425. Manns M, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands. Oral #1413. Lawitz E, et al. APASL 2013. Singapore. Oral #LB-02; Afshai N, et al. *N Engl J Med* 2014; 2014 Apr 12 [Epub ahead of print]; Kowdley K, et al. *N Engl J Med* 2014; 2014 Apr 11 [Epub ahead of print] Mizokami, AASLD, 2014, P 1929

HCV tedavisinde köşe taşıları

FDA Onayları

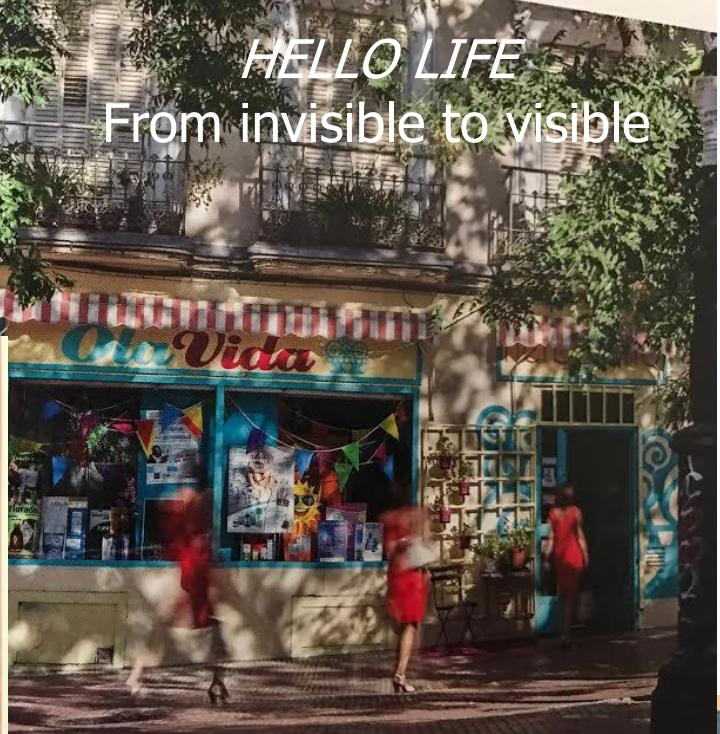
1991	IFN alfa-2b	
1996	IFN alfa-2a	
1997	“consensus” IFN	
1998	IFN alfa-2b ve Ribavirin	
2001	PegIFN alfa-2b ve Ribavirin	
2002	PegIFN alfa-2a ve Ribavirin	
2011	DAA I (Boceprevir ve Telaprevir)	
2013	DAA II (SOFOSBUVIR ve Simeprevir)	
2014	SOFOSBUVIR+Ledipasvir	
2014	PARITAPREVIR/R+OMBITASVIR ve DASABUVIR (PrOD)	
2015	SOFOSBUVIR+DACLATASVIR	
2016	GRAZOPREVIR+ELBASVIR	
2016	SOFOSBUVIR+VELPATASVIR	
2017	SOF+VEL + Voxilaprevir	FDA (+)
2017	Glecaprevir + Pibrentasvir	FDA (+)

“PERFECTOVIR

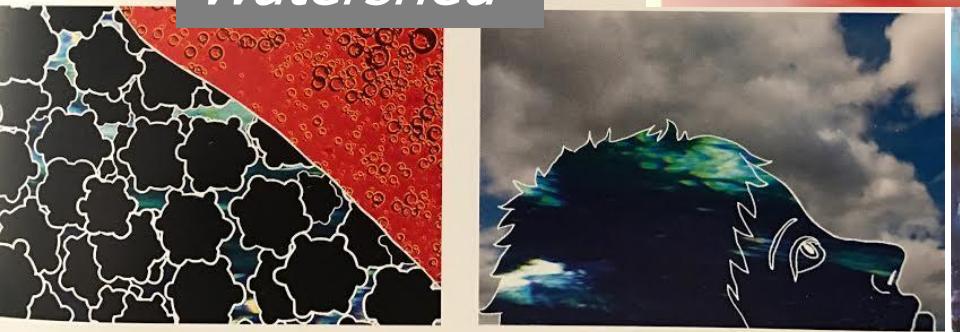
Hepatitis
Is A Word
Not A
Sentence

- Benim durumum ne olacak,
- Kimseye söyleyemiyorum,
- Çocuklarımı, torunlarımı
uzak duruyorum.
- Ben dünyamı en temiz
insanım...
- Bana nasıl böyle bir mikrop
bulasır...
- Ne yapacağım ben doktor bey!...
- Bu hastalık beni öldürür mü?
- Hepatit C en kötüsü mü?
- Siroz mu olacağım?
- Kanser olurmuyum?
- İşimi kaybedermiyim acaba...
- Kimseyle tokalaşmıyorum bile...
- Bana yardım edin ne olur...

HELLO LIFE
From invisible to visible



... always HOPE



Hepatit C Tedavisi 2017

- Kronik C hepatiti kürünü olanaklı kıلان DAA'lar sayesinde dünya tarihinde ilk defa çok ciddi sonuçları (yılda >500.000 kişinin ölüm sebebi) olan bir kronik infeksiyon tedavi ile elimine edilebilecektir (*"Elimination"*).
- Bu bir devrimdir (*"revolution"*).
- Daha doğrusu 30 (belki de 50) yıllık bir tekamülün (*"evolution"*) sonucudur.
- Yapılması gereken HCV taramaları ile daha çok hastaya tanı koymak ve bütün hastaları tedavi etmektir (*"Universal Treatment of Hepatitis C"*).
- En yakın amaç; dünya sağlık örgütünün 2030 yılı hedeflerine ulaşmaktır.
- Etkili HCV aşısının bulunması ve risk gruplarının aşılanması dünya çapında eredikasyonun önünü açacaktır (*"Eradication"*).

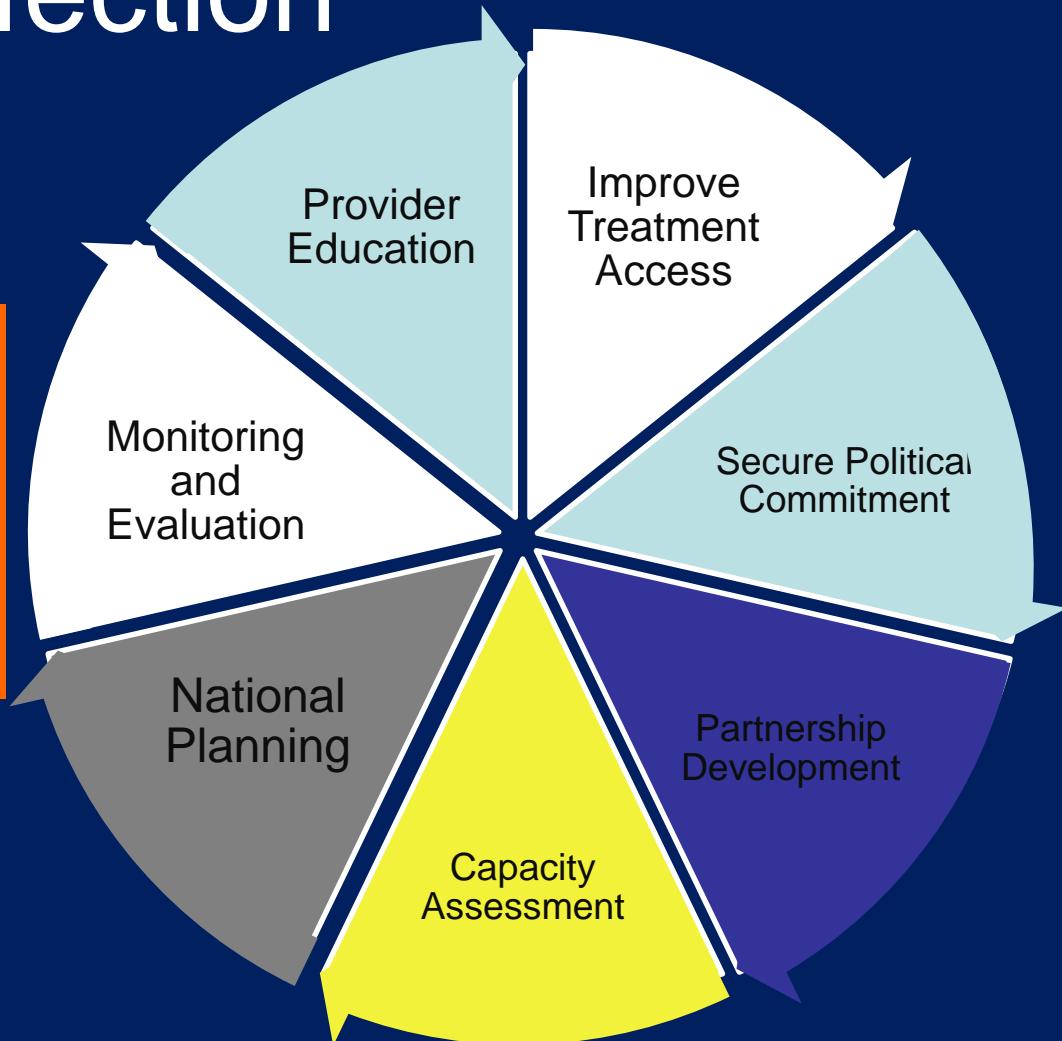
Goal is Elimination of HCV Infection

WHO Targets by 2030

90% Diagnosed

80% Treated

65% Reduced mortality



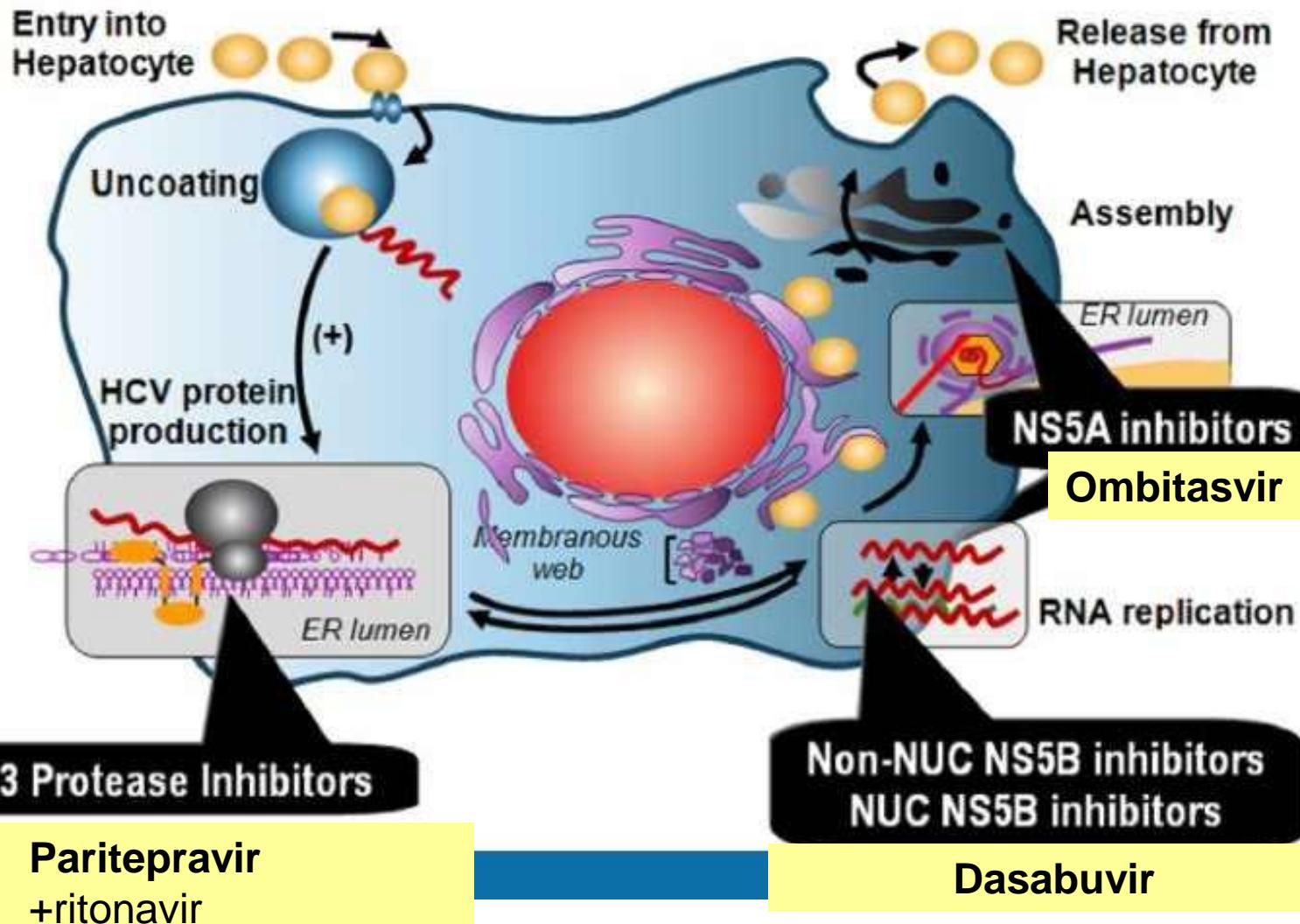
WHO. Towards the elimination of hepatitis B and C by 2030.

Mitruka K, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015;64:753-757.

Paritaprevir/ritonavir, Ombitasvir + Dasabuvir *(Viekirax + Exviera)*

- **Approval Status:** FDA approval on December 19, 2014
- **Indication:** Genotype 1 chronic HCV infection, including compensated cirrhosis
- **Class & Mechanism**
 - Paritaprevir (ABT-450): NS3/4A serine protease inhibitor
 - Ritonavir: HIV protease inhibitor used as pharmacologic booster
 - Ombitasvir (ABT-267): NS5A inhibitor
 - Dasabuvir (ABT-333): Non-nucleoside NS5B polymerase inhibitor
- **Tablets:** Paritaprevir/ritonavir-Ombitasvir(fixed dose 75/50/12.5 mg)
Dasabuvir: 250 mg **(PrOD)**
- **Dose:** 2 tablets Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir once daily (am) with food plus Dasabuvir 1 tablet twice daily with food
- **Adverse Effects (AE):** fatigue, pruritus, and insomnia

PrOD Tedavisi



Paritaprevir/Ritonavir , Ombitasvir + Dasabuvir (*Viekirax + Exviera*)

Indikasyonlar ve Kullanım Şekli

Hasta popülasyonu	Tedavi*	Süre
GT1a, nonsirotik	Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin	12 hafta
GT1a, sirotik	Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin	24 hafta**
GT1b, nonsirotik	Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir	12 hafta
GT1b, sirotik	Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin	12 hafta

*Genotip 1, veya mikst genotip 1 olan vakalarda genotip 1a gibi davranışılmalıdır.

**Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir + ribavirin bazı hastalarda, önceki tedavi hikayesine göre 12 hafta verilebilir.

Paritaprevir/Ritonavir , Ombitasvir + Dasabuvir (*Viekirax + Exviera*)

İndikasyonlar ve Kullanım Şekli

Hasta popülasyonu	Tedavi*	Süre
GT1a, nonsirotik	Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin	12 hafta
GT1a, sirotik	Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin	24 hafta**
GT1b, nonsirotik	Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir	12 hafta
GT1b, sirotik	Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin	12 hafta

*Genotip 1, veya mikst genotip 1 olan vakalarda genotip 1a gibi davranışılmalıdır.

**Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir + ribavirin bazı hastalarda, önceki tedavi hikayesine göre 12 hafta verilebilir. Sirotik hastalar Child Pugh A (kompanse siroz) hastalardır.

HCV EREDİKASYONU



Birçok diğer DAA ilaçlarla kombinasyonlar halen preklinik araştırma aşamasındadır.

Sofosbuvir +
Velpatasvir +
Voxilaprevir

Glecaprevir
Pibrentasvir

Grazoprevir +
Elbasvir

Sofosbuvir +
Ribavirin

Sofosbuvir +
Ledipasvir

Sofosbuvir +
Daclatasvir

Paritaprevir/
ritonavir +
Dasabuvir +
Ombitasvir

Daclatasvir +
Asunaprevir +
Beclabuvir

Simeprevir +
Sofosbuvir

HCV Tedavisi Kararı İçin Gerekli Bilgiler

- Yandaş hastalıklar ve kullanılan ilaçlar
- HCV RNA düzeyi ve HCV Genotipi
- HCV tedavisi hikayesi
 - IFN veya pegIFN + RBV
 - Proteaz İnhibitörleri + PegIFN/RBV
 - Diğer DAA'lar
- Fibrozis evresi? (Sirotik, Non-sirotik)



– Dekompanse siroz (CP B/C) ise →

Transplantasyon
açısından
değerlendirme

Paritaprevir/Ritonavir , Omibitasvir + Dasabuvir (*Viekirax + Exviera*) **Kontrindikasyonlar**

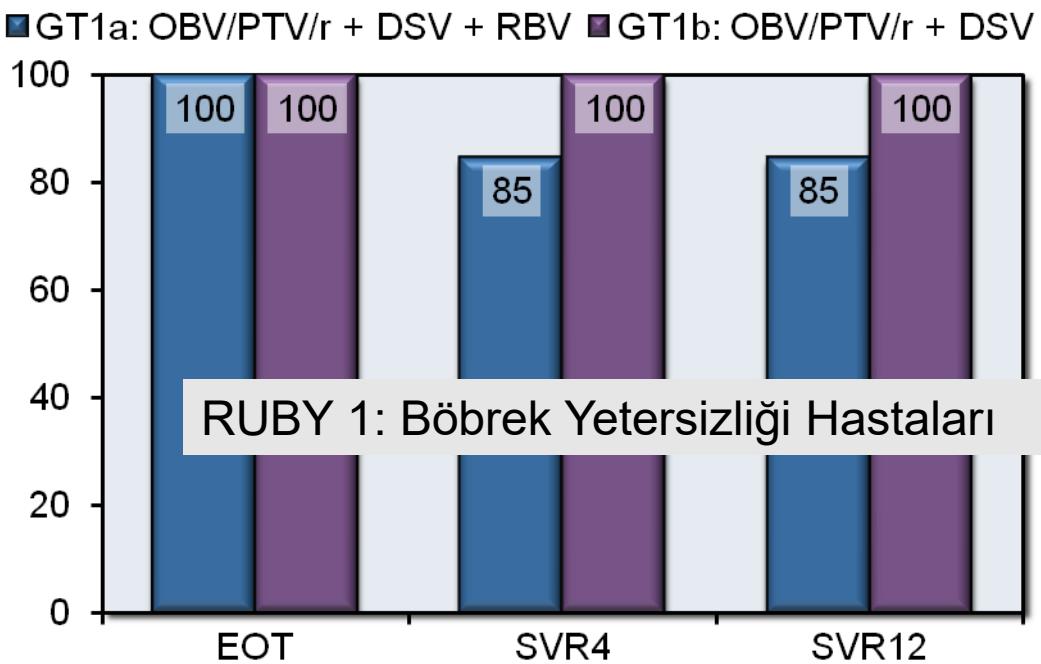
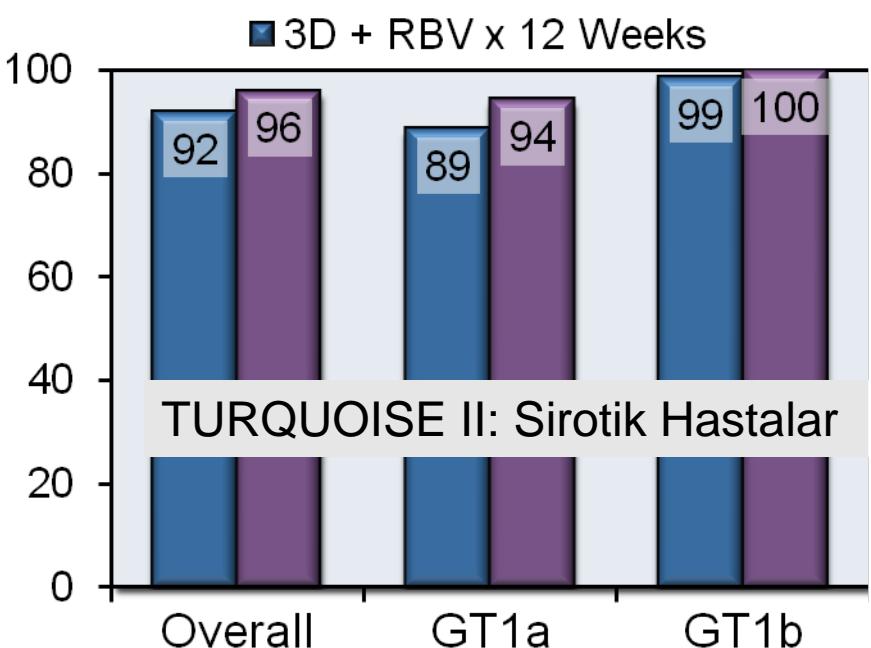
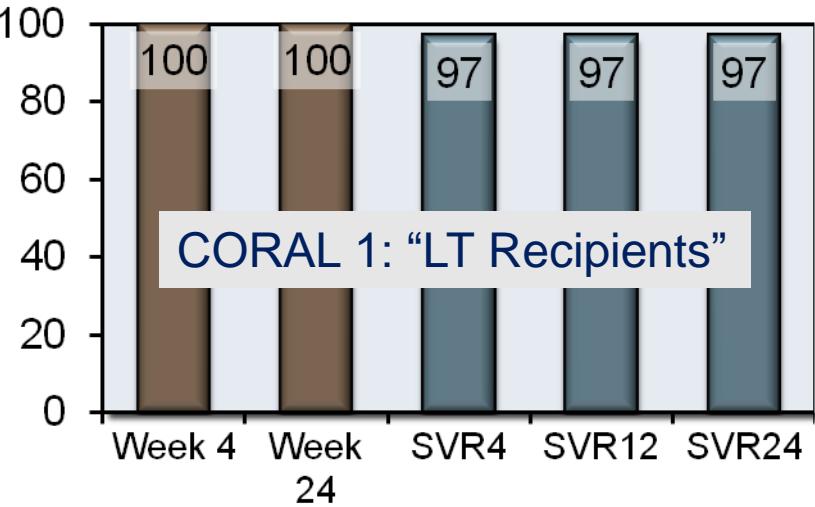
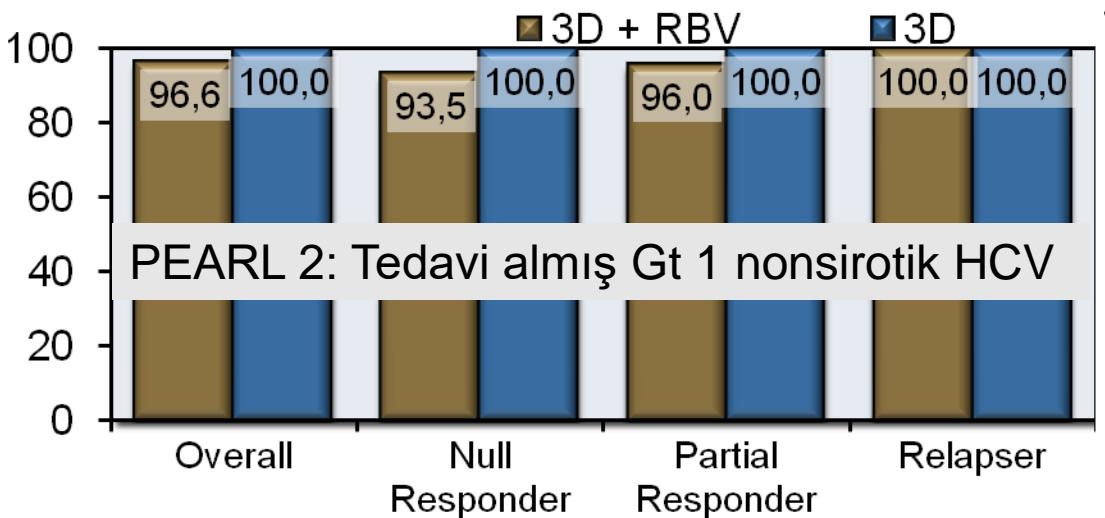
- Dekompanse siroz
- Birlikte alınan ilaçların özellikleri
 - cP4503A (CYP3A) enzim sisteminin substratı ilaçlar
 - CYP3A ve CYP2C8 kuvvetli uyarıcıları (“inducers”)
 - CYP2C8 için kuvvetli inhibitörler
- Bilinen ritonavir hipersensitivitesi

Kaynak: “*Viekira Pak Prescribing Information. AbbVie Inc.*.”

22 Ekim 2015 FDA Raporu: PrOD veya PrO tedavisi özellikle dekompanse sirozlu (“advanced liver disease”) hastalarda ciddi karaciğer toksisitesine sebep olabilir.

HEP-DRUG INTERACTIONS

Drug Class	Drug(s) within Class that are Contraindicated
Alpha1-adrenoreceptor antagonist	fuzosin HCL
Anticonvulsants	carbamazepine, phenytoin, phenobarbital
Antihyperlipidemic agent	gemfibrozil
Antimycobacterial	isoniazin
Ergot derivatives	ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine
Ethinyl estradiol-containing products	ethinyl estradiol-containing medications such as combined oral contraceptives
Herbal Product	St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)
HMG-CoA Reductase	atorvastatin, simvastatin
Neuroleptics	chlorpromazine
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	telavirenz
Phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor	ildenafil when dosed as <i>Revatio</i> for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH)
Sedatives/hypnotics	benzodiazepines; Orally administered midazolam



PrOD (Paritaprevir/ritonavir, Ombitasvir ve Dasabuvir) KKY12 Sonuçları



HCV ERADICATION

SVR ≥95%

Sofosbuvir +
Velpatasvir

Sofosbuvir +
daclatasvir

Grazeprovir
Elbasvir

Daclatasvir +
Asunaprevir

Ledipasvir/
sofosbuvir

Ombitasvir/
paritaprevir/
ritonavir +
dasabuvir

Simeprevir +
sofosbuvir

Sofosbuvir +
ribavirin ± pegIFN

Spring 2017
HCV DAAs

MEMORIAL ŞİŞLİ HASTANESİ ORAL AV İLAÇLARLA HCV TEDAVİSİ DENEYİMİ

Abbvie 3D tedavi - Viekirax/Exviera

- 2014 Aralık ABD
- 2015 Ocak Avrupa Birliği
- 2015 Mart Türkiye – Ruhsatlandırdı.

Nisan 2015 - Aralık 2016 arası

(İlk 1 yılda 25 hasta, son bir yılda 5 hasta)

30 hastada PrOD (Abbvie 3D) tedavisi kararı

- Genotip 1b 29 hasta, **G4 1 hasta** (PrO+RBV)
- **25 hasta tedaviye başlandı** (5 hasta ?)

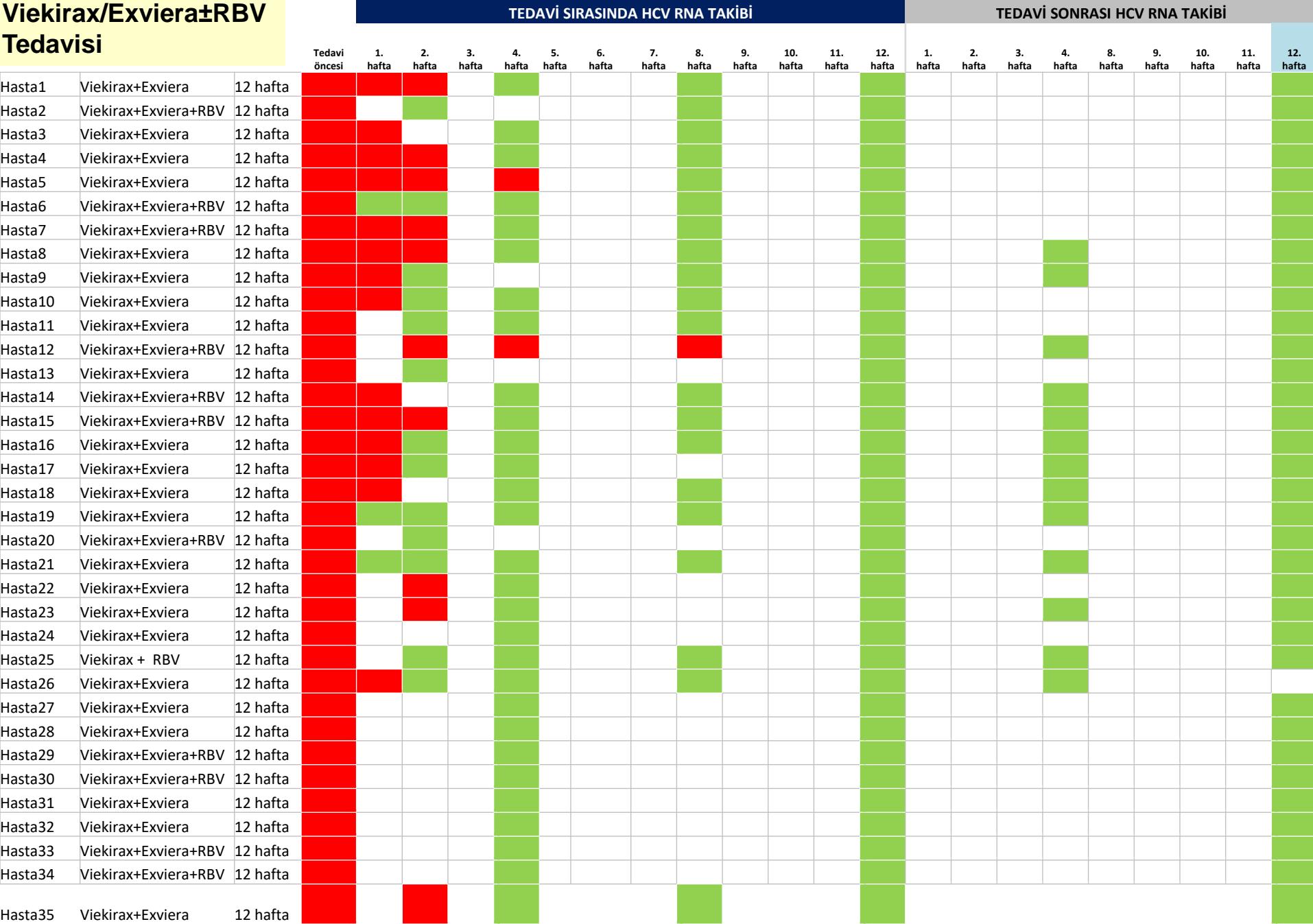
VIEKIRAX / EXVIERA ± RBV Tedavisi

Gerçek Hayat Verileri

Yılmaz Çakaloğlu ve ark (22)*
 Sabahattin Kaymakoğlu (8)
 Yusuf Yılmaz (3)
 M.Salih Doğan (1)
 Kendal Yalçın (1)

*2 Gt1b, 1 Gt 4 hasta hariç

		N (%)
	TOPLAM	35 (100)
Cinsiyet		
	Erkek	17 (48,6)
	Kadın	17 (48,6)
Yaş		
	≥55	18 (51,4)
	<55	17 (48,6)
HCV Genotipi		
	GT1b	34 (97,1)
	GT4	1 (2,9)
IL28 B genotipi		
	CC	2 (5,7)
	non-CC	13 (37,1)
	IL28 Genotipi Belirtilmemiş	20 (57,1)
Siroz Durumu		
	Non-sirotik	13 (37,1)
	Sirotik	17 (48,6)
	Siroz Durumu Belirtilmemiş	5 (14,3)
HCV RNA (IU/ml)		
	≥800.000 IU/mL	30 (85,7)
	<800.000 IU/mL	5 (14,3)
Tedavi Deneyimi		
	Tedavi naif	16 (45,7)
	Tedavi deneyimli	18 (51,4)
VKİ		
	<30 kg/m ²	18 (51,4)
	≥30 kg/m ²	5 (14,3)
	VKİ Belirtilmemiş	12 (34,3)
Eşlik Eden Hastalıklar		
	Kronik böbrek yetmezliği	3 (8,6)



V/E+RBV 11 hasta
V+RBV 1 hasta

TSC %100

KVC %100

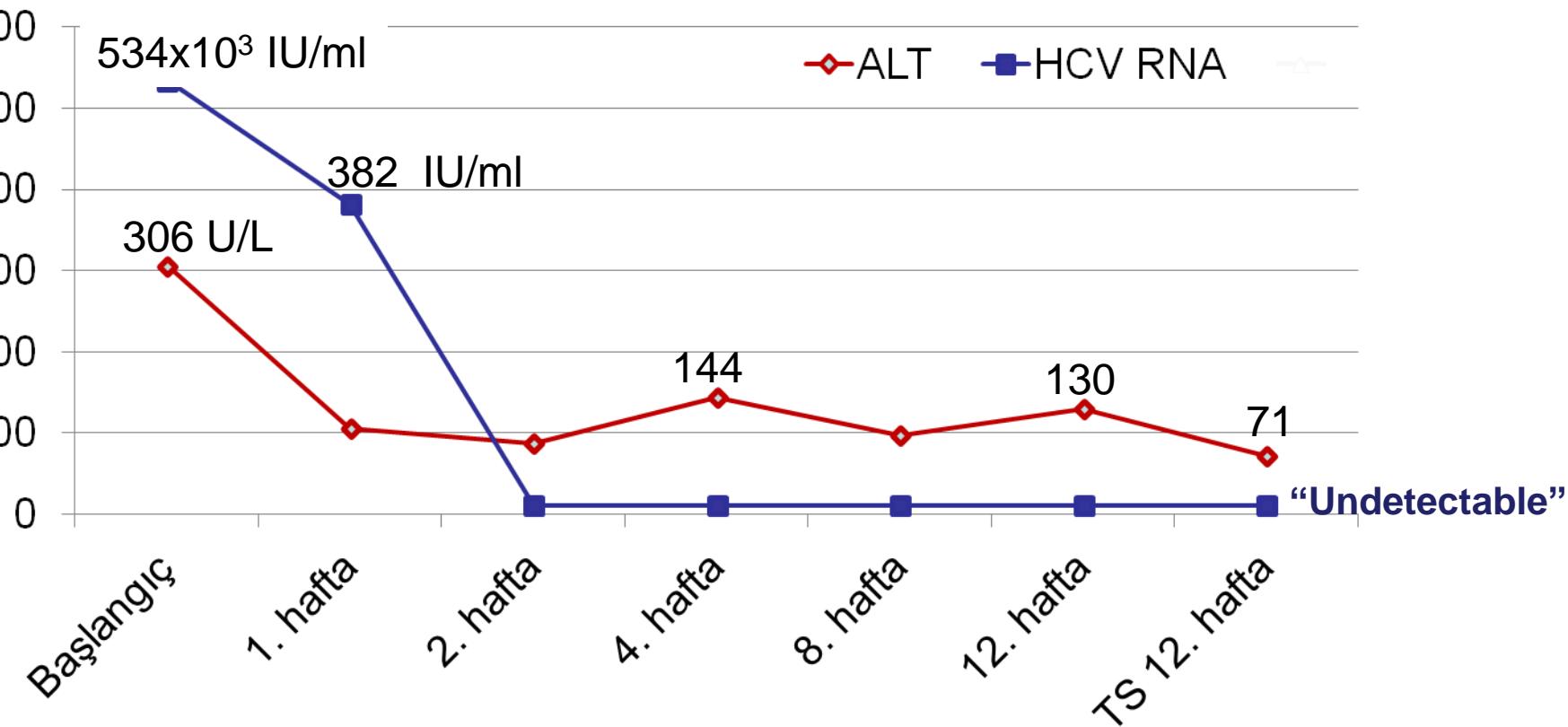
Vaka 1

Daha fazla gecikme,
Siroz olmadan tedavi et...

M.S. 38, E, İlaç sanayii çalışanı

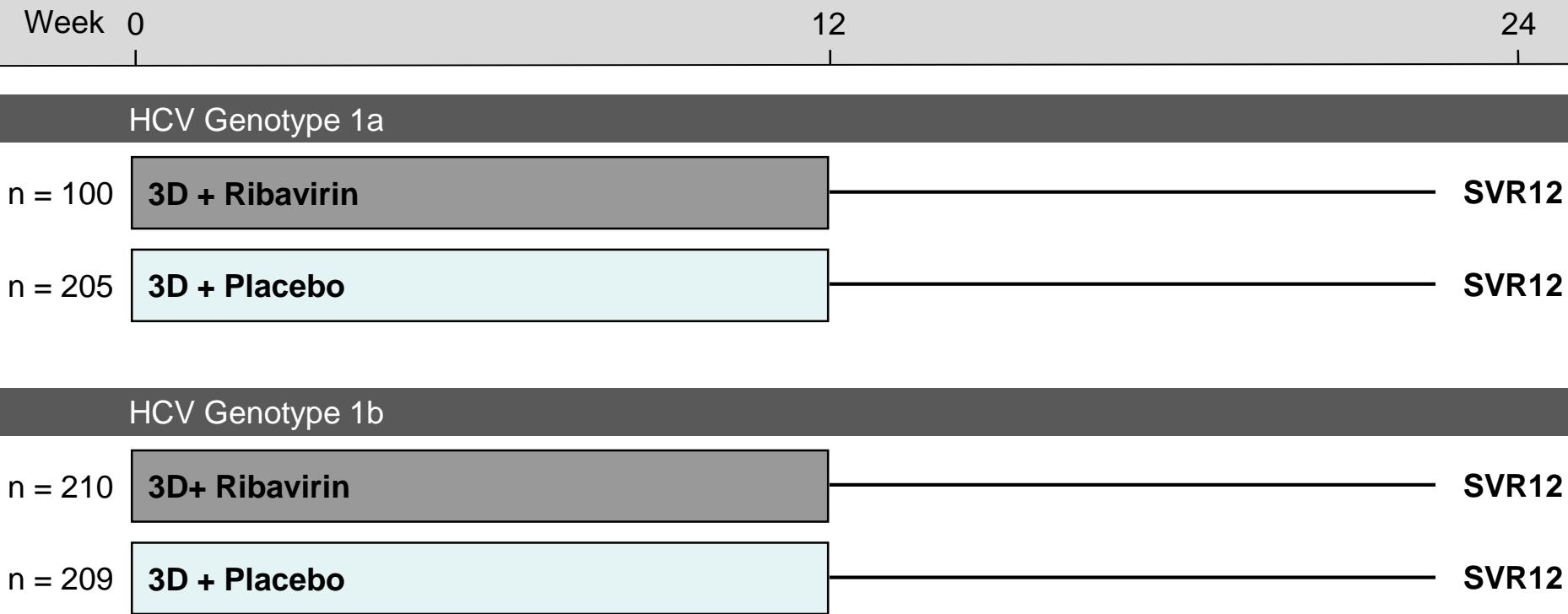
Baba HCV pozitif, 8/2015'te anti-HCV pozitif. HCV RNA 1.860.000 IU/ml, ALT 368.

7 ay sonra Nisan 2016; FSCAN: F4 (25.4 kPa), Yağlanması orta derecede (280 dB7m)
AFP 9.1 ng/ml. Tedavi kararı: **Viekirax/Exviera (3D veya PrOD tedavisi)**



HCV negatifleşmesine ("undetectable") ALT normale inmedi; 1.5-4 kat yüksek idi.
Tedavi bitiminden sonraki 6. ayda ALT 36, AST 28 U/L. HCV RNA PCR negatif.

Gt 1 Kronik C Hepatiti Olan Nonsirozik Hastalarda Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir ve Dasabuvir +/- RBV Tedavisi PEARL-III ve PEARL-IV: Çalışma dizaynı

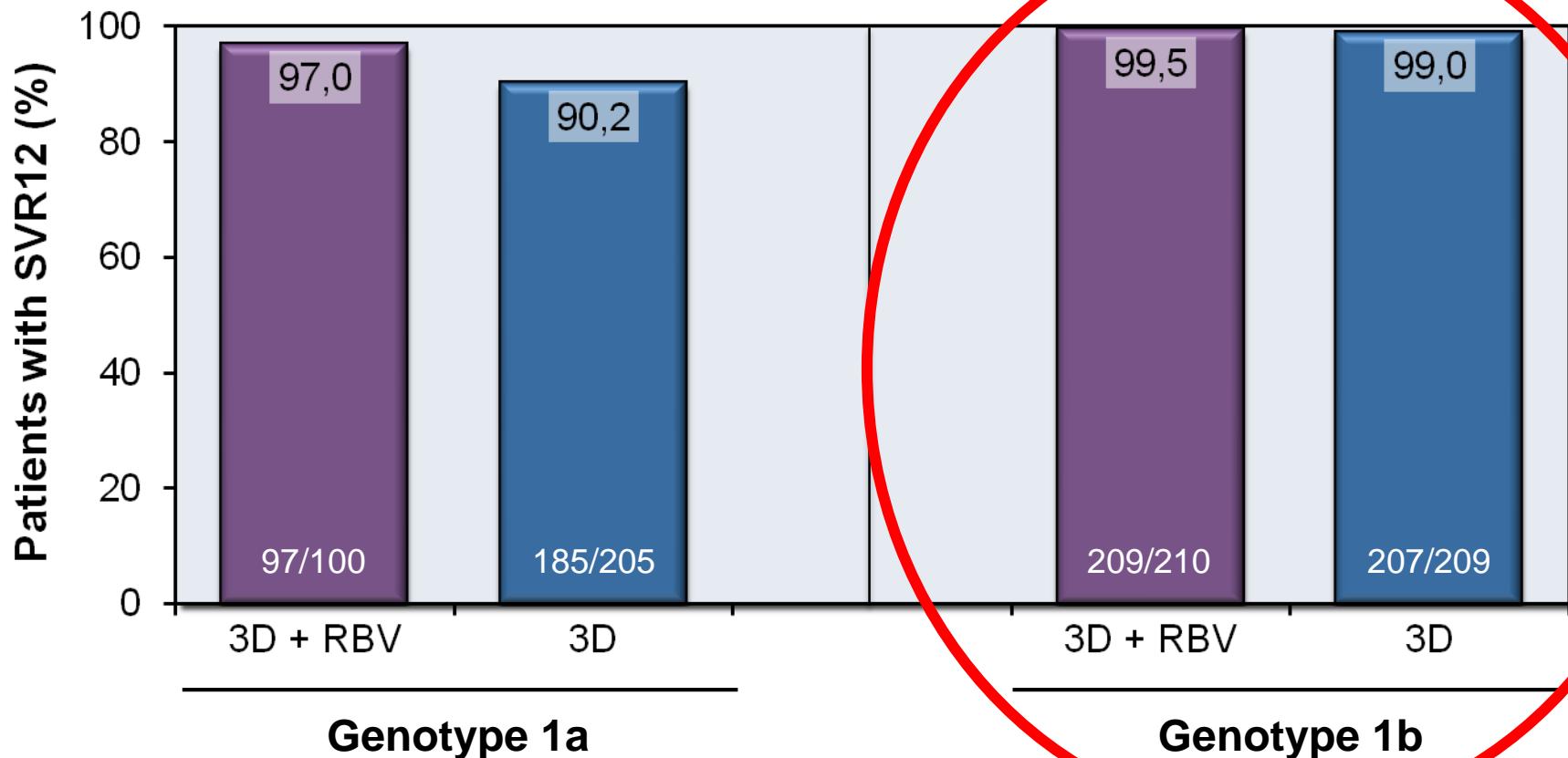


3D = Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir

Drug Dosing

3D = Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir (25/150/100 mg once daily) + Dasabuvir: 250 mg twice daily
Ribavirin (RBV): weight-based and divided bid (1000 mg/day if < 75kg or 1200 mg/day if ≥ 75kg)

Gt 1 Kronik C Hepatiti Olan Nonsirozik Hastalarda Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir ve Dasabuvir +/- RBV Tedavisi PEARL-III ve PEARL-IV: Genotipe Göre SVR12 Sonuçları



3D = Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir and Dasabuvir

RBV = Ribavirin

Source: Ferenci P, et al. N Engl J Med. 2014;370:1983-92.

TREATMENT PATH

HCV



Vaka 4

Kompanse Siroz + HSK şüphesi...
HCV Tedavisinin Kararımıza Etkisi?

2004 Göztepe SSK

- KOAH için biyokimya; ALT yüksek, anti-HCV (+), Kc biyopsisi yapılmış. HCV RNA PCR (+), Gt 1b, **48 hafta PegIFN+RBV; Primer Cevapsız**

2006 İTF (Çapa)

- Yeniden PegIFN+RBV tedavisi, 6 ayda kesilmiş (CEVAPSIZ)

2015 Haziran (YÇ)

- Ocak 2015: MR'da 1cm YKL (HSK? - displastik nodül), AFP 95ng/ml
- Nisan 2015:MR'da fark yok, **AFP 151ng/ml, ALT/AST 200/110 U/L.**
- Haziran 2015: HCV RNA 2.291.727 IU/ml, HCV Gt 1b, HBV seronegatif, anti-HAV IgG ve anti-HIV negatif. **ALT/AST 118/84**, Plt 79.000/uL. **AFP 71ng/ml**, CA 19-9 55 U/L. IL28B TT, **FIBROSCAN: F4 (36.3 kPa).**

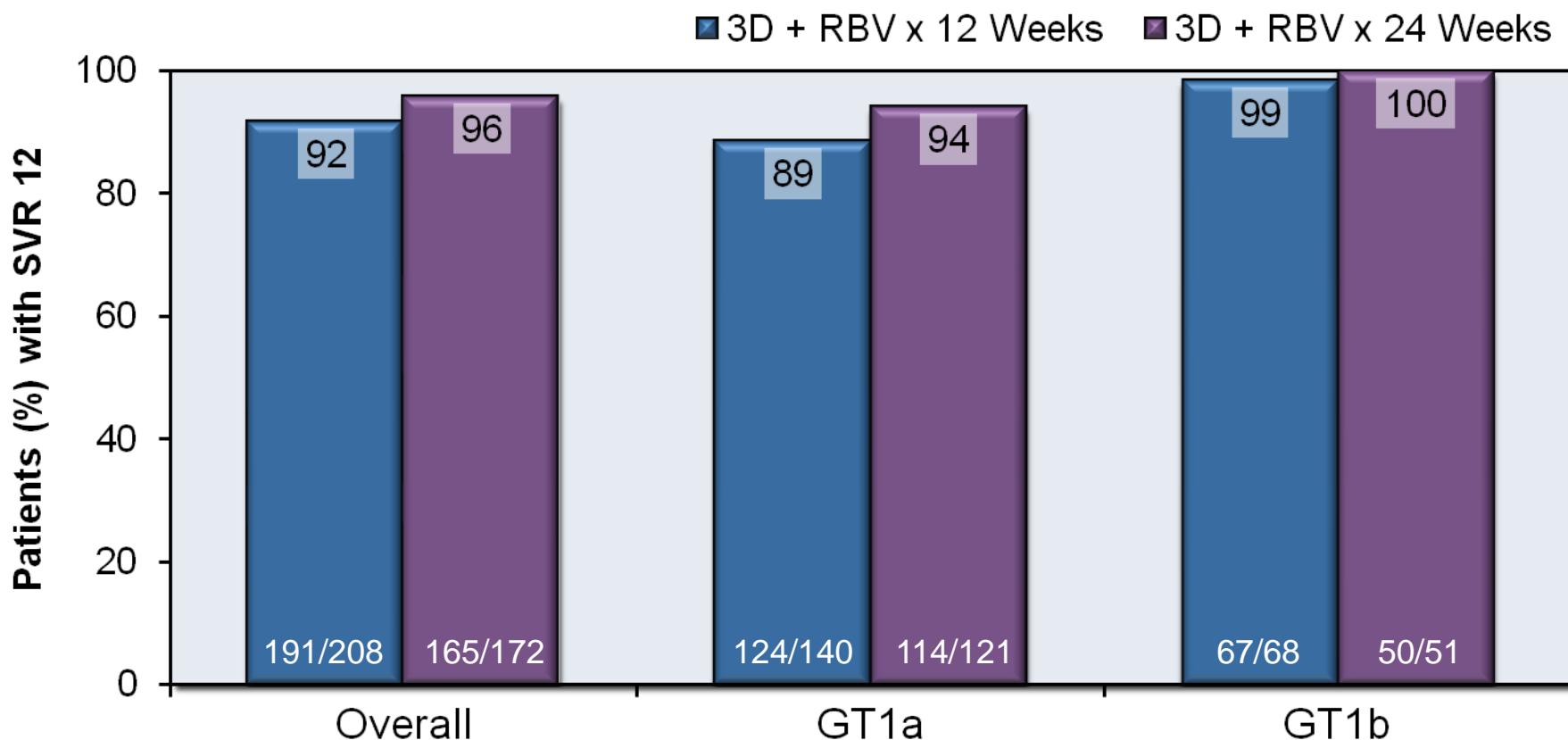
Gastroskopi: Varis yok.

Tanı: Kronik C Hepatiti-Kompanse Siroz, HSK ?

PR Cevapsız, IL28B genotipi T/T, AFP yüksek

Genotip 1 Kronik C Hepatitine Bağlı Kompanse Sirozlu Hastalarda 3D + Ribavirin Tedavisi. TURQUOISE-II: Sonuçlar

TURQUOISE II: Genotip Alt Gruplarına Göre SVR12 Oranları

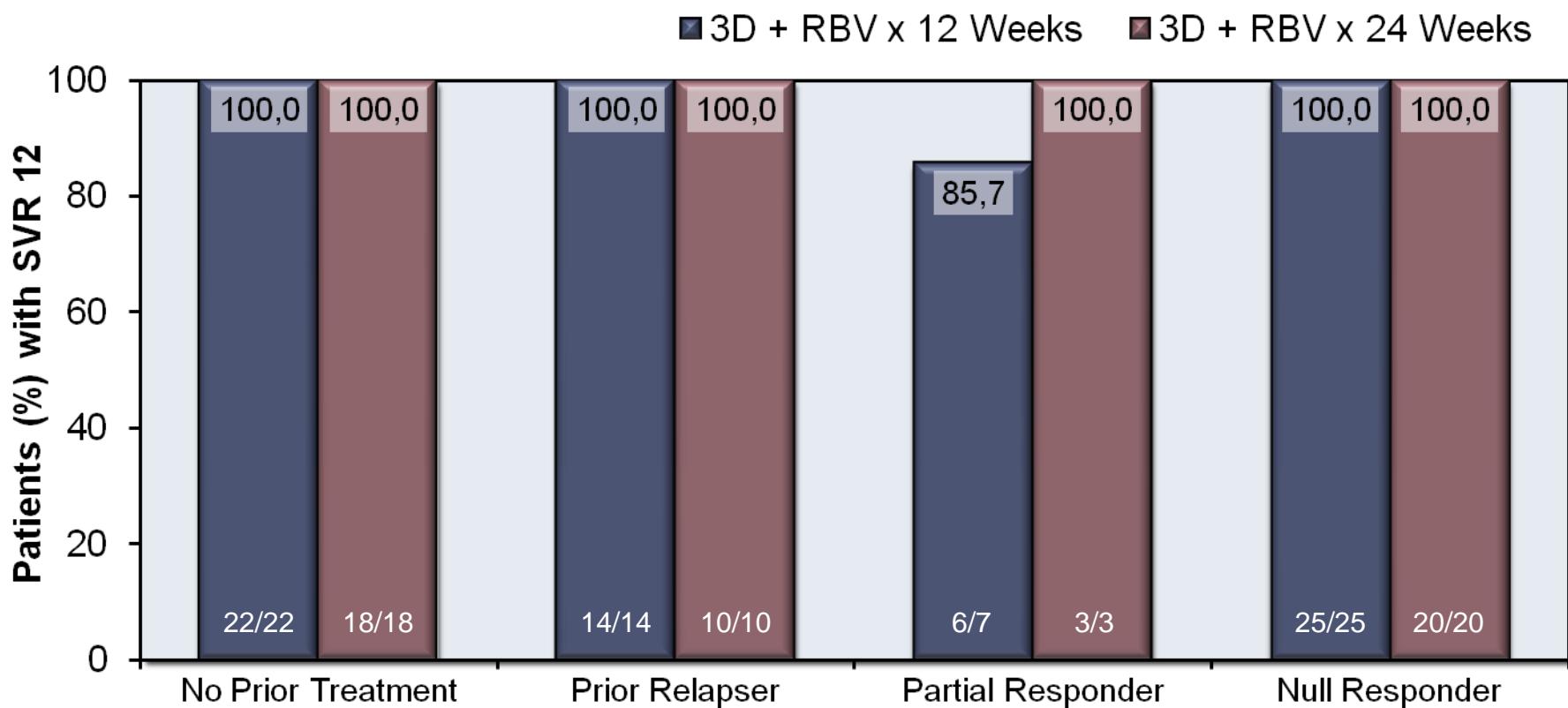


3D = Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir and Dasabuvir; RBV = ribavirin

Source: Poordad F, et al. N Engl J Med. 2014;370:1973-82.

Genotip 1 Kronik C Hepatitine Bağlı Kompanse Sirozlu Hastalarında 3D + Ribavirin Tedavisi. TURQUOISE-II: Sonuçlar

TURQUOISE II: Genotype 1b ve Önceki Tedaviye Göre SVR12

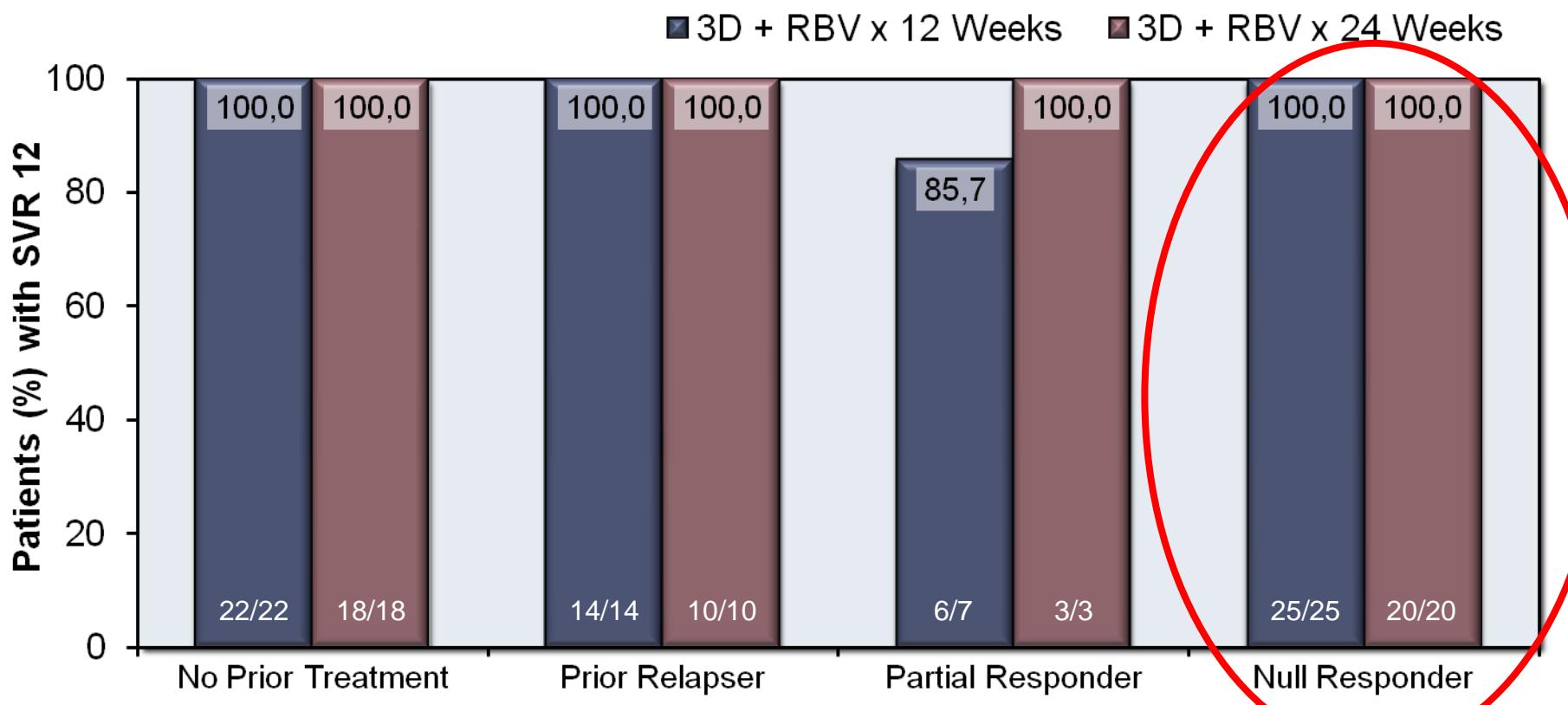


3D = Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir and Dasabuvir; **RBV** = ribavirin

Source: Poordad F, et al. N Engl J Med. 2014;370:1973-82.

Genotip 1 Kronik C Hepatitine Bağlı Kompanse Sirozlu Hastalarında 3D + Ribavirin Tedavisi. TURQUOISE-II: Sonuçlar

TURQUOISE II: Genotype 1b ve Önceki Tedaviye Göre SVR12



3D = Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir and Dasabuvir; RBV = ribavirin

Source: Poordad F, et al. N Engl J Med. 2014;370:1973-82.

“Viekirax+Exviera” + Ribavirin

	ALT/AST	HCV RNA*	Hemogram-AFP
Bazal	118/84	2.291.727	Hb 15.4, Plt 79.000
08.gün	51/48	539 IU/ml	Hb 14, Plt 93.000
15.gün	40/34	65 IU/ml	"
29.gün	44/42	Negatif	Hb 14.6, Plt 107.00 AFP 55.6ng/ml...
85.Gün	30/26	Negatif	AFP 17.5 ng/ml
Post Tx			
4. hafta	32/27	Negatif	AFP 9.6 ng/ml
12. hafta	43/29	Negatif	AFP 8.1 ng/ml
36. hafta	32/21	Negatif	AFP 5.4 ng/ml

•IU/ml, Tedavi öncesi 2.291.727 IU/ml, Cobas Taqman Roche 2 ile test edildi.
Alt tayin sınırı 15, sayma sınırı 25 IU/ml. Negatif “**undetectable**” anlamına gelir.

HALT-C Trial

1050 hasta
60 ay izleme
-56 HCC

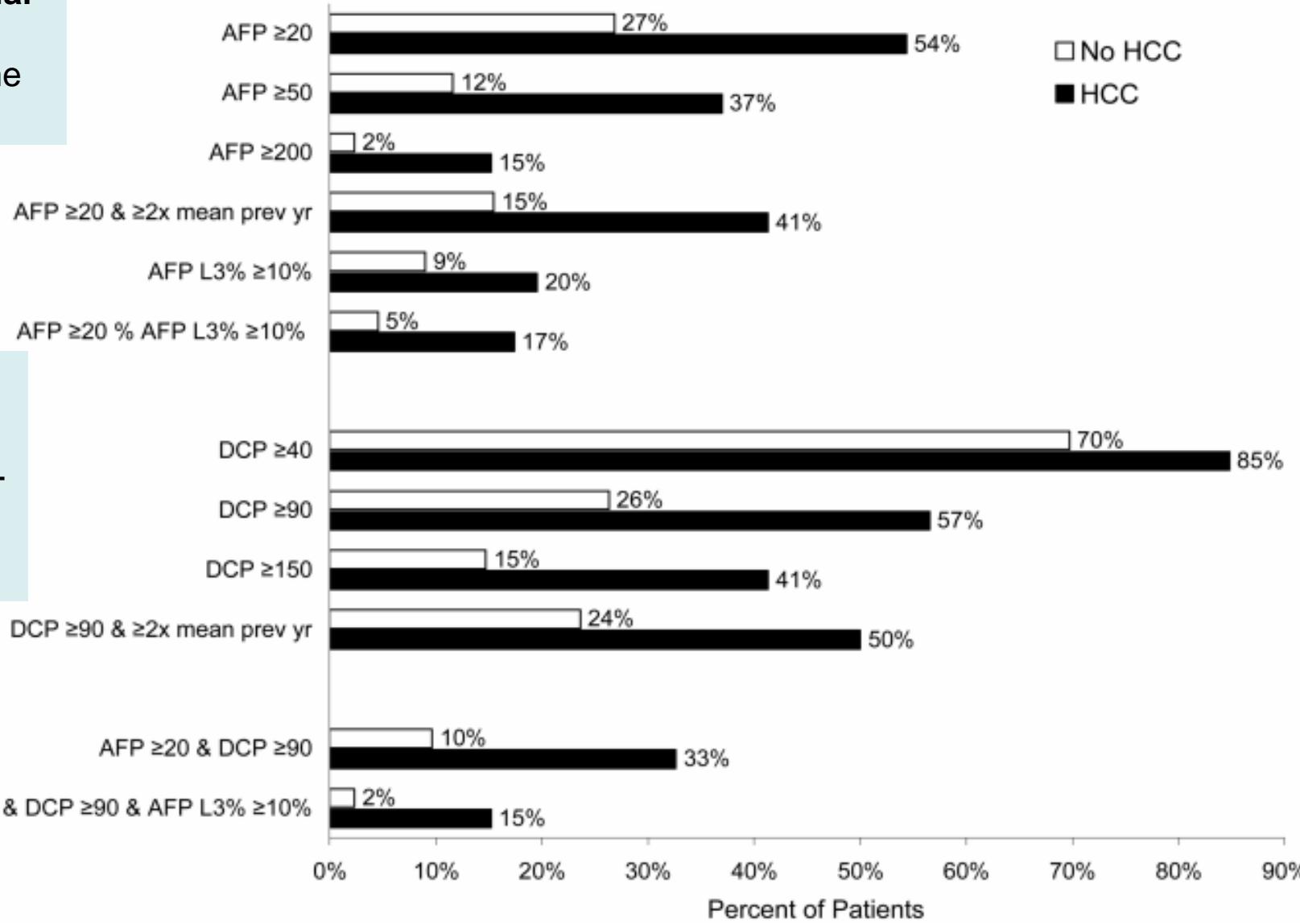


Figure 1. Frequency of DCP, AFP, and AFP-L3 elevations in 809 controls and 46 HCC cases during months 13 - 48

Kronik C Hepatiti Hastalarında AFP Yüksekliği

- AFP ($>20\text{ng/ml}$) ve DCP (>40) yüksekliği HSK gelişmemiş ileri fibroz veya sirozlu kronik C hepatiti hastalarında sıktır (%27 ve %70), AFP-L3 yüksekliği (%10) ise seyrek (%9) görülür.
- ALT/AST yüksekliği yanısıra kadın cinsiyet, yaş, ırk ve ileri fibrozis AFP ve DCP yüksekliği ile brilikte olan etmenlerdir.
- AFP ve DCP'de belirgin yükseklik (>200 ve >150) HSK olmaksızın sık değildir (%2, ve %15).
- Sonuç olarak AFP, AFP-L3 ve DCP rutin HSK taraması için yeterince duyarlı, özgün ve yararlı (PPV düşük) değildir.



Vaka 5

Sirozlu hastada PrOD tedavisi;
RBV şartmıdır ?

2013 Eylül

- İran: Halsizlik, bulantı, ALT yüksek; HCV RNA (+) ve PegInt+RBV tedavisi; TSC pozitif-3 ay sonra NÜKS. Diüretik verilmiş.

2016 Haziran

- **HCV RNA 1.551.722 IU/ml, Genotip 1b, IL28 B C/T...**
- Lök 2820, Hb 12.7, Plt **81.000/uL**. ALT/AST 40/56 U/L. T bil 1.45mg/dl. Ferritin 990ng/ml, TSH 2.6 uIU/ml. AFP 4.8ng/ml.
- FSCAN:F4 (29.9kPa),yağlanması minimal (218 dB/m). Varis yok.
- US: Kc sirotik, YKL yok, PH bulguları var. Anti-HAV IgG ve anti-
- HBc IgG pozitif. HBsAg, anti-HBs ve anti-HIV negatif.

**TANI Kronik C Hepatiti-Kompanse (Hafif dekompanse) Siroz,
Gt 1b, PegIFN+RBV tedavisine cevapsız (“Relapser”)**

SH, 64/K

5/2

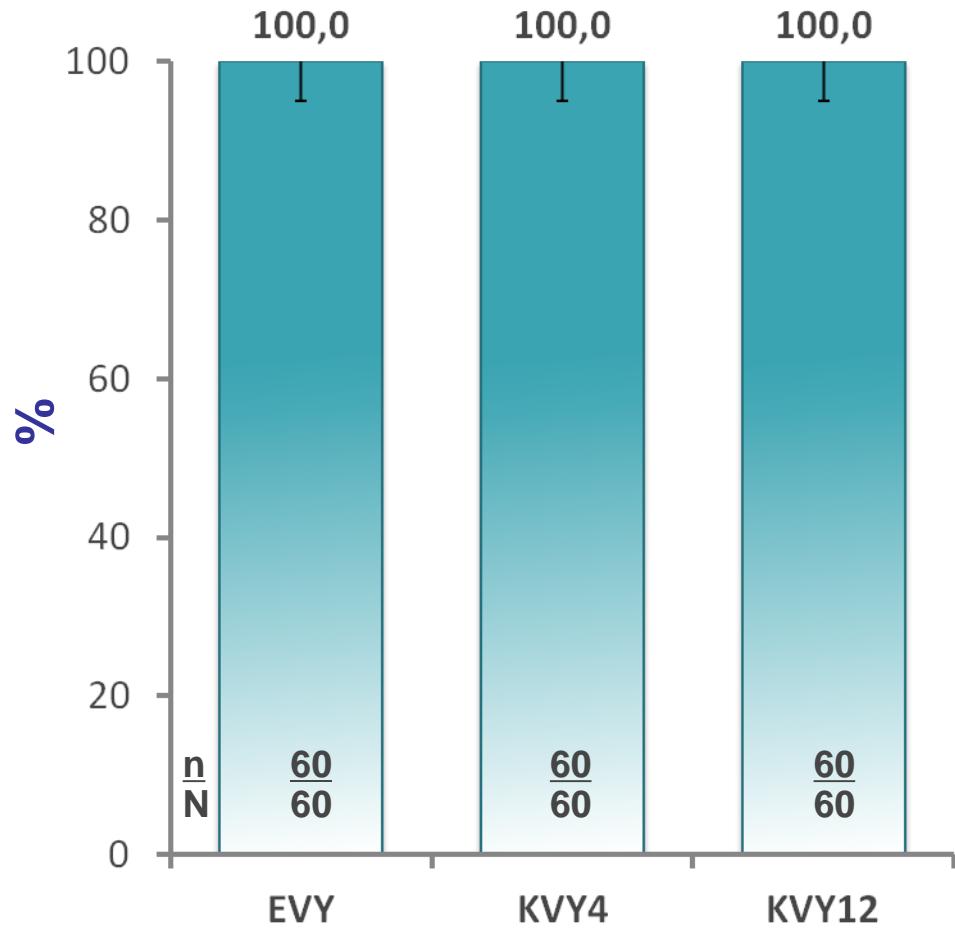
“Viekirax + Exviera” + Ribavirin

	ALT/AST	HCV RNA*	Hemogram
Bazal	40/56	1.551.722	Hb 12.8
08.gün	18/33	322 IU/ml	Hb 12.8
15.Gün	15/28	?	Hb 8.3 g/dl
29.gün	17/29	Negatif	Hb 12 g/dl.
57.Gün	16/30	Negatif	Hb 12.9
85.Gün	-	-	Ribavirin kesildi, 2ü ES verildi ve RBV'siz tedaviye devam edildi.
Post Tx			
4. hafta	22/35	Negatif	Hb 12.4, Plt 68.000
12. hafta	23/39	Negatif	Hb 12.6 KVC 12 - KÜR

•IU/ml, Tedavi öncesi 1.551.722 IU/ml, Cobas Taqman Roche 2 ile test edildi.
Alt tayin sınırı 15, sayma sınırı 25 IU/ml. Negatif “**undetectable**” anlamına gelir.

TURQUOISE-III: HCV GT1b, Tedavi-naif ve deneyimli, Kompanse Sirotik Hastalar – Ribavirinsiz Tedavi ile K_{VY}₁₂ Oranları

viekiraxTM + exvieraTM, 12 hafta, GT1b, tedavi-naif veya deneyimli, sirotik hastalar



- Hastaların tümünde dördüncü haftasında HCV RNA değerleri negatifleşmiştir (<LLOQ).
- Tüm hastalar tedaviyi tamamlamıştır.
- Tüm hastalar KFY12'ye ulaşmıştır.

EVY ... Erken Virolojik Yanıt
KFY ... Kalıcı Virolojik Yanıt



Vaka 7

**Daha Önce PI Tedavisi Almış -
Cevapsız Hastada Tedavi**

- 2012 ÜSYE, ALT yüksek, HCV (+)
- PegIFN alfa-2a+RBV 12 ay – Tam Cevapsız ?
- BOC+PegIFN+RBV üçlü tedavi; HCV RNA pozitif-cevapsız

Şubat 2015

- HCV RNA 439.894 IU/ml, Genotip 1b, IL28 C/T, Hemogram N.
- Elastography: 8.4 (F2), US: Kc.de YKL yok. Diğerleri N.

Temmuz 2015 (Memorial):

- Hemogram N (Plt 161.000/uL), ALT/AST 71/41, ALP/GGT 71/69 U/L. PT 17.1sn (INR 1.3), TSH 2.1 uIU/ml, AFP 2.3 ng/ml. FSCAN: F1 (6.6 kPa), Yağlanması hafif. Diğerleri normal.

Tanı: Kronik C Hepatiti, Genotip 1C, IL28 B C/T, Tedavi almış PR ve BOC+PR tedavisine cevapsız...

BOC: Bocorevir, P: PegIFN, RBV: Ribavirin

TANI:Kronik C Hepatiti – Hafif histoloji (F1-2)

**Genotip 1b, IL28B C/T, PR Cevapsız
PR+BOC Cevapsız (Uyum sorunu?)**

TEDAVİ NASIL OLMALI:

- Genotip 1 nonsirotik, tedavi almış (PegIFN+RBV) hastalarda PrOD tedavisi son derece etkili bulunmuştur. KVC12 oranları %95-%100 arasındadır.
- PegIFN+RBV+BOC veya TPV tedavisi almış hastalarda PrOD tedavisi ile ilgili yayınlanmış veri yoktur. Vaka deneyimleri olabilir.
- Genellikle bir PI almış hastalarda tekrar tedavide PI içeren kombinasyonlar tercih edilmemektedir.
- Diğer taraftan BOC veya TPV dirençli HCV suşları uzun ömürlü değildir.

Kronik HCV; Nonsirotilik, Gt 1b, Hafif kc hastalığı (F1-2)
PegIFN+RBV+BOC tedavisine cevapsız

Viekirax Exviera tedavisi

	HCV RNA IU/ml	ALT/AST U/L
--	---------------	-------------

Tedavi öncesi 7.501.742 **71/41**

8. gün <15 IU/ml 33/22

15. gün negatif ?

57.gün negatif 17/25

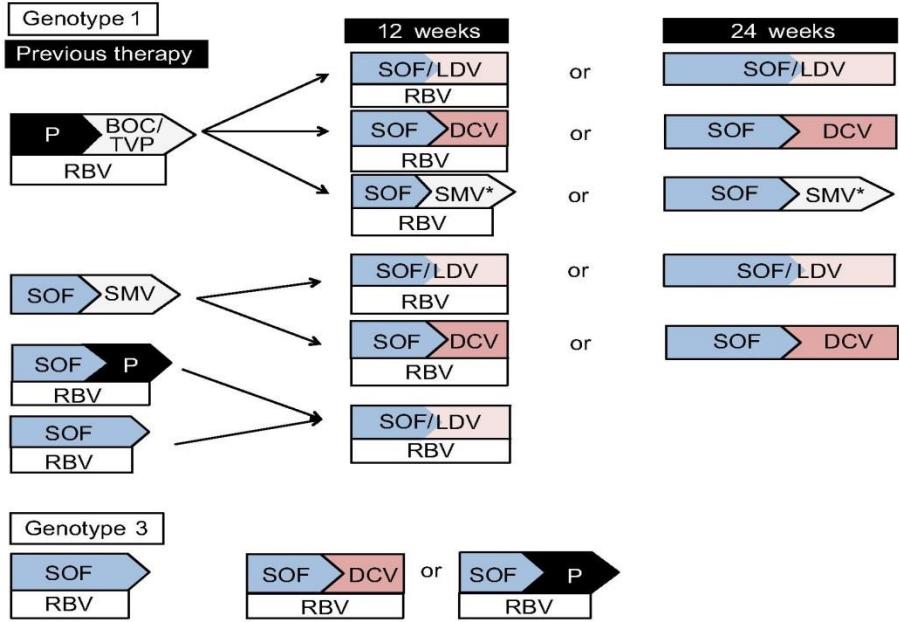
85. gün negatif 21/30

Tedavi sonrası

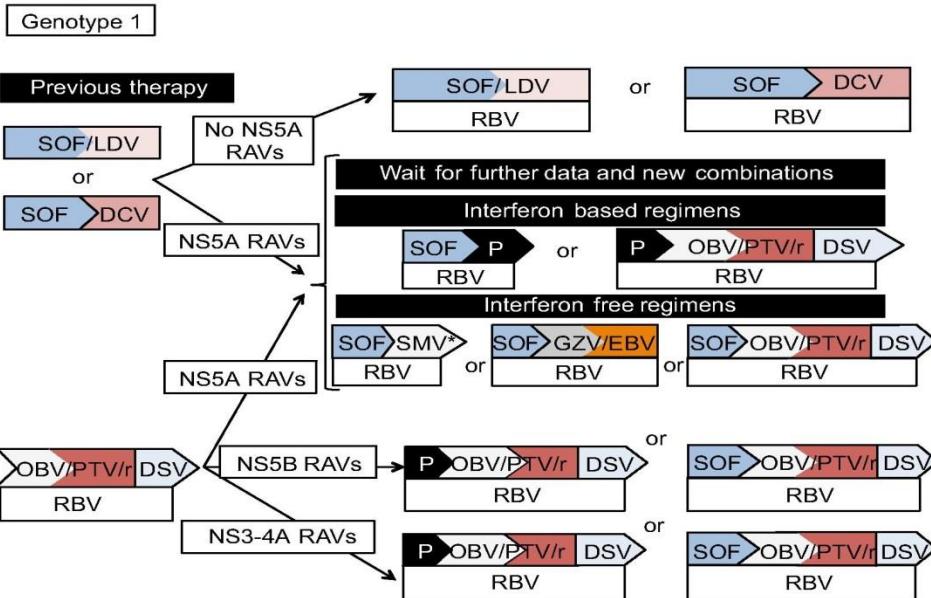
4. hafta negatif 22/29

12. hafta negatif **KVC 12 KÜR**

A Recommended salvage options



B Potential salvage options



«Management of direct acting antiviral agents Failure».

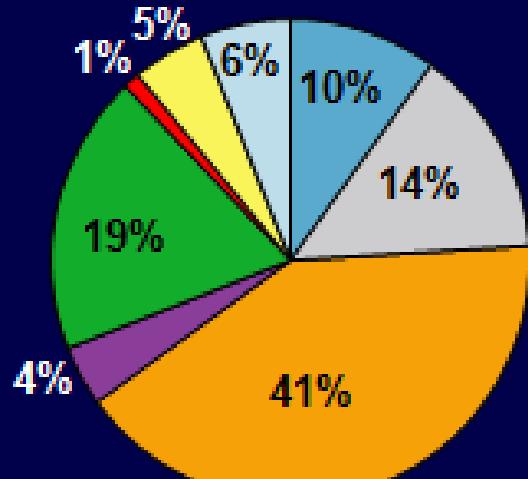
PR+BOC/TPV cevapsız
PR+SOF cevapsız Gt 1
SOF+SMV/RBV cevapsız

SOF+LDV ± RBV
SOV+DAC± RBV
SOF+SMV± RBV

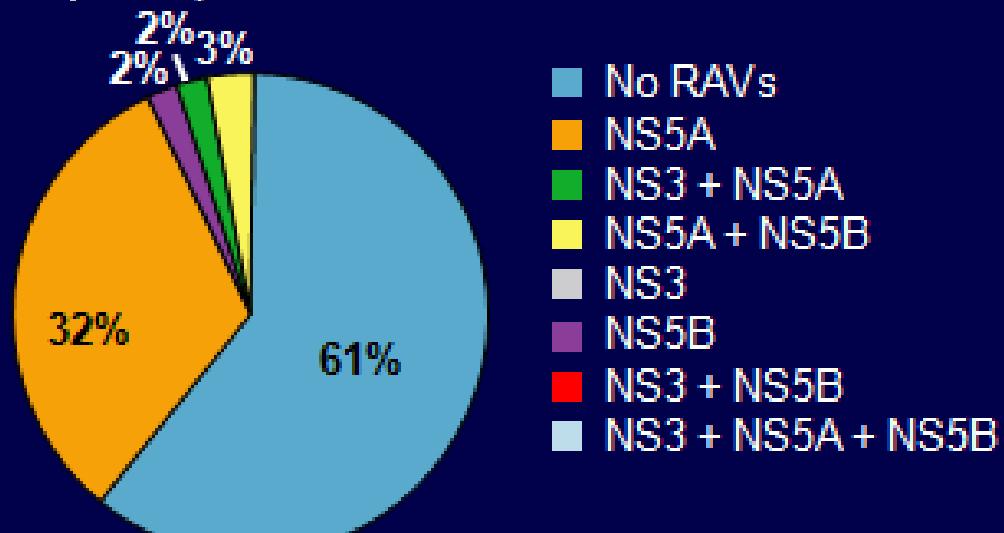
Real-World Data on Resistance and HCV Retreatment After DAA Regimen Failure

- Data from large German resistance database: N = 3549
 - 9% of pts with IFN-free DAA regimen failure (n = 310; excludes pts with GT1 HCV treated with SOF + RBV)
- Resistance analysis for drug class-specific RAVs with > 2-fold EC₅₀ increase in 195 GT1 and 69 GT3 pts

GT1 (n = 195): 90% With RAVs



GT3 (n = 69)*: 39% With RAVs



*Previous GT3 tx: SOF + RBV (n = 33); DCV + SOF ± RBV (n = 20); LDV/SOF ± RBV (n = 15); SMV + SOF ± RBV (n = 1).

Vermehren J, et al. EASL 2016. Abstract PS103.

Reproduced with permission.



Real-World HCV Retreatment Efficacy for DAA Failures

- Analysis of retreatment data in German database

Previous DAA Regimen Failure	Retreatment Regimens	SVR12, % (n/N)
GT1: SMV + SOF ± RBV	Overall	93 (28/30)
	▪ LDV/SOF ± RBV 12/24 wks	92 (24/26)
	▪ OBV/PTV/RTV + DSV ± RBV 12/24 wks	100 (4/4)
GT1: DCV or LDV + SOF ± RBV	Overall	84 (26/31)
	▪ SMV + SOF ± RBV 12/24 wks	90 (19/21)
	▪ OBV/PTV/RTV + DSV ± RBV 12 wks	83 (5/6)
	▪ LDV/SOF ± RBV 12/24 wks	50 (2/4)
GT1: OBV/PTV/RTV + DSV ± RBV	Overall	100 (7/7)
	▪ LDV/SOF ± RBV 12/24 wks	100 (5/5)
	▪ SMV ± LDV + SOF + RBV 24 wks	100 (2/2)
GT3: SOF + RBV	Overall	78 (18/23)
	▪ DCV + SOF ± RBV 12/24 wks	77 (17/22)
	▪ LDV/SOF + RBV 24 wks	100 (1/1)

RWE – Meta Analiz

V/E ile tedavi edilen GT1 ve GT4 HCV hastaları

Görünük Yaşam Vuruları Meto - Analizi

Veri kaynağı	Baş yazar	Yıl	Ülke	N	SVR %
TRIO Health Network	Afdhal	2015	USA	47	91.5
DROP C Trial	Basu	2016	USA	36	94.4
Spanish Real-World	Calleja	2016	İspanya	1422	96.8
GECCO Study	Christensen	2016	Germany	87	95.4
Leumit Healthcare	Cohen-Naftaly	2016	İsrail	102	98
Hamad Medical	Derbala	2016	Katar	42	97.6
AMBER Study	Flisiak	2016	Polonya	209	99
German HepC Registry	Hinrichsen	2016	Almanya	558	96.6
Hungary Hep Registry	Hunyady	2016	Macaristan	62	96.8
Latvia RWE HepC	Jeruma	2016	Letonya	15	100

HCV hastaları

Veri kaynağı	Baş yazar	Yıl	Ülke	N	SVR%
REV1TAL Study	Lubel	2016	Avustralya	167	92.2
TARGET Study	Manns	2016	Almanya, Kanada, İsrail, USA	113	97.3
US Veterans	McCombs	2016	USA	773	93.7
Madrid Multicentre	Munoz-Gomez	2016	İspanya	31	100
AVDLIB 2	Ouzan	2016	Fransa	20	100
ABACUS Study	Petta	2015	İtalya	834	95.7
Italian Compassion Use	Teti	2016	İtalya	193	97.4
IMS/Medivo Database	Walker	2015	USA	15	100
Isreali Real-World	Zuckerman	2016	İsrail	432	95.4
Total		15-16	12 Ülke	5158	96.8

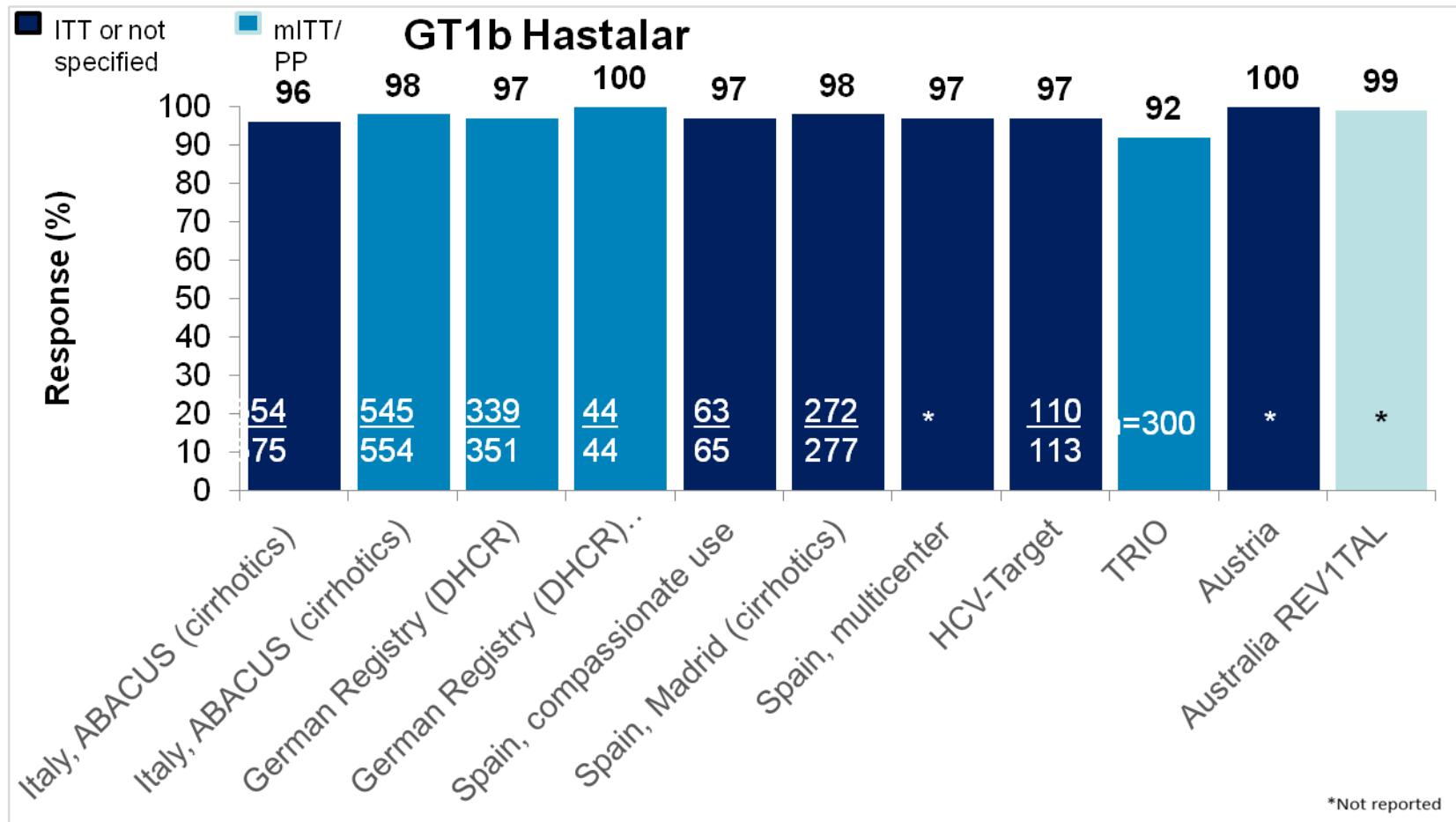
*Wedemeyer H. et al. EASL Mono-thematic Paris 23-24 eylül
2016*

V/E ile tedavi edilen GT1 ve GT4 HCV hastaları Gerçek Yaşam Verileri Meta- Analizi

- V/E kullanan Kronik HCV GT1 ve 4 n=5158
- GT1 alt genotip verisi olan 2285 hasta: Genotip GT1b: 1750 (%77)
- Hastaların çoğunda siroz mevcut, %63 (n = 3240)
- Hastaların en az %12 (n = 616) HCV tedavi deneyimine sahip
- %1.3 (n = 67) hasta son dönem böbrek yetmezliği var
- % 3.7 (n = 189) hasta Child-Pugh B veya dekompanse siroz

V/E ile tedavi edilen GT1 ve GT4 HCV hastaları Gerçek Yaşam Verileri Meta- Analizi

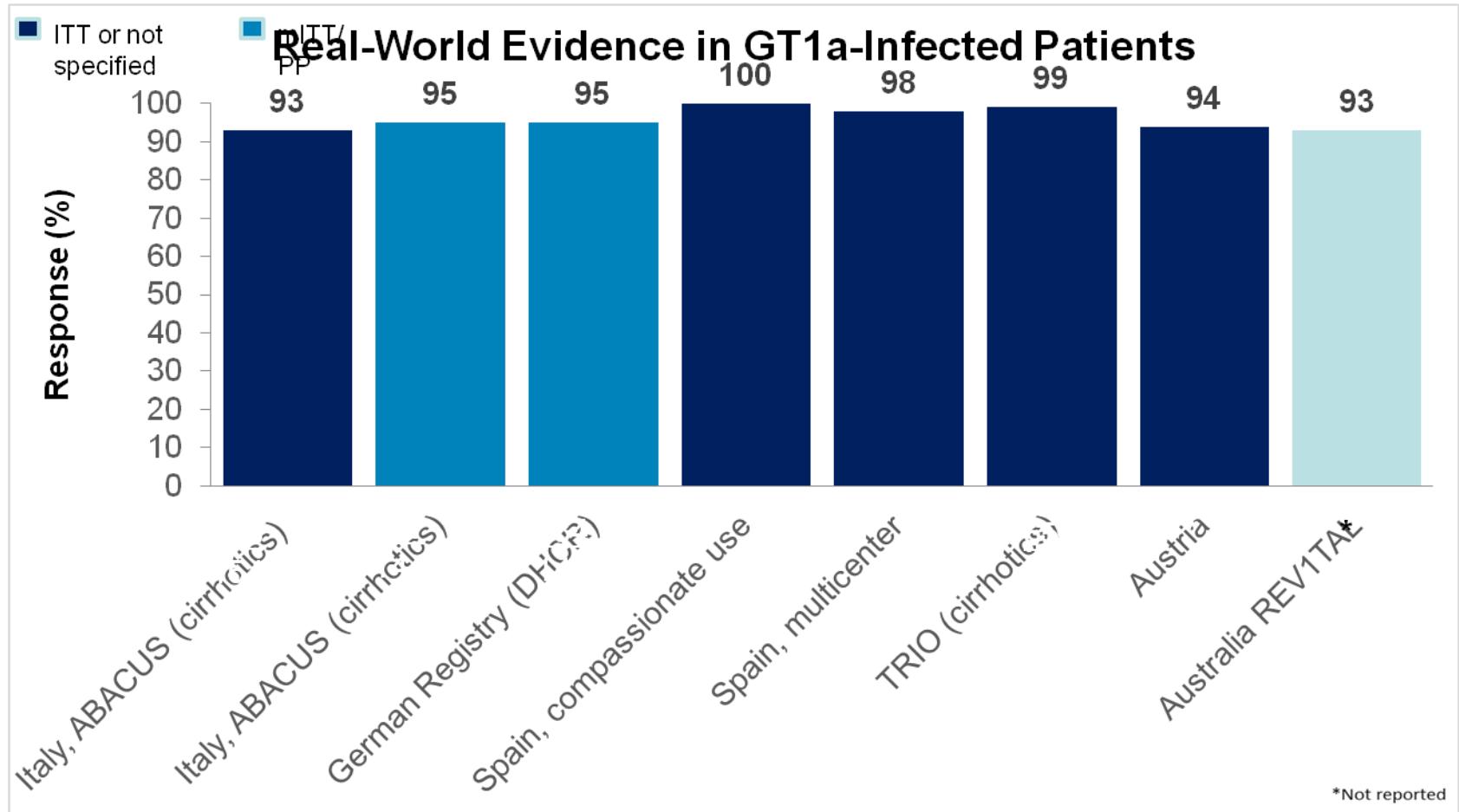
Genotip 1b



V/E ile tedavi edilen GT1 ve GT4 HCV hastaları

Gerçek Yaşam Verileri Meta- Analizi

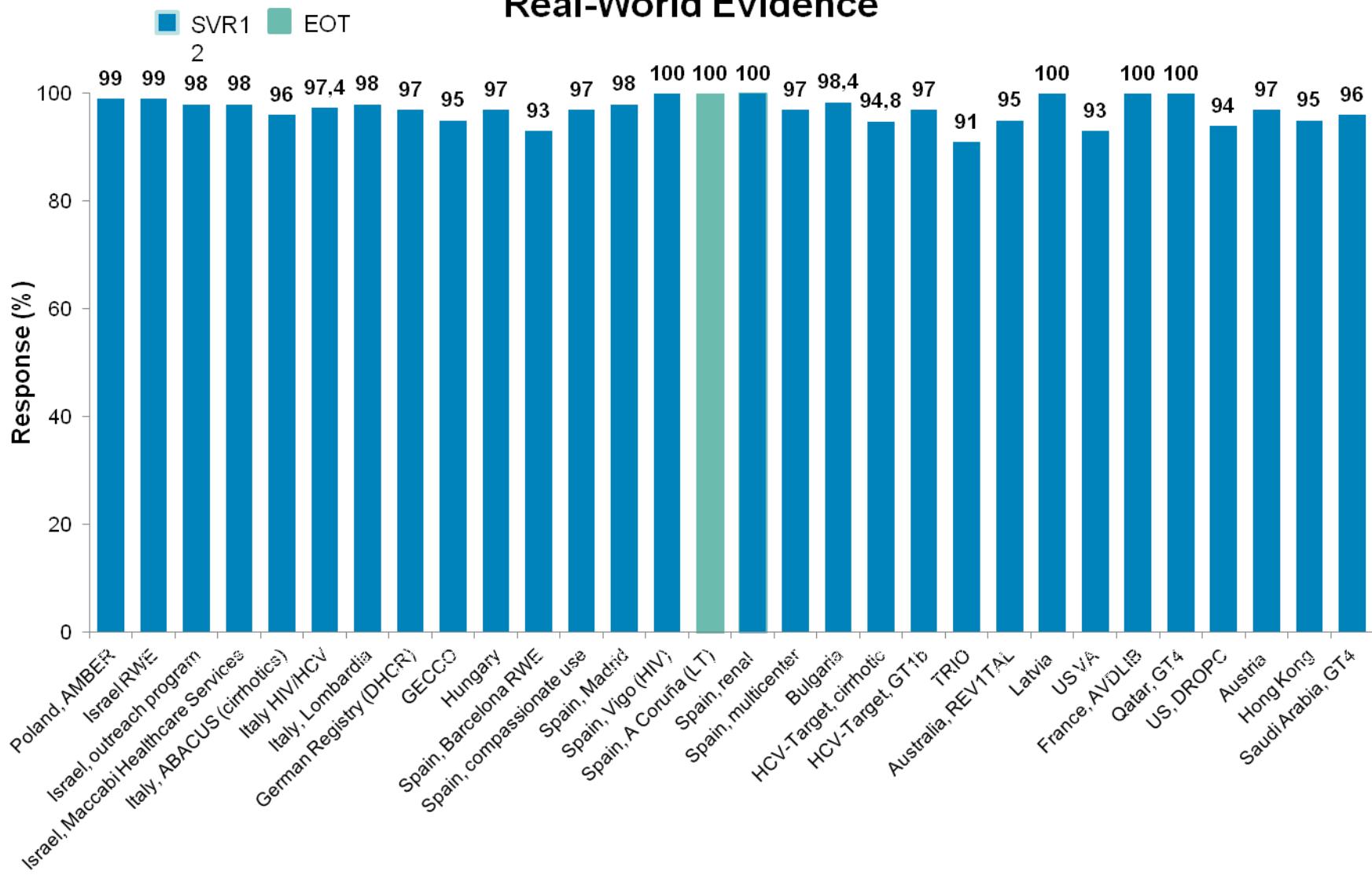
Genotip 1a



V/E ile tedavi edilen GT1 ve GT4 HCV hastaları

Gerçek Yaşam Verileri Meta- Analizi

Real-World Evidence



Özet

- 12 ülkede ve 5000'in üzerindeki V/E kullanan hastada gerçek yaşam verisi etkililiği faz 3 çalışmaları ile uyumludur; her ikisindede KVY %97 nin üzerinde
- Her hangi genotipte, siroz varlığı veya önceki HCV tedavisinden bağımsız yüksek KVY
- Klinik çalışmalarla uyumlu güvenlilik profili: ciddi advers olaylar ve tedavi bırakma düşük oranda gözlemlendi. Hepatik dekompanse hastalığın doğal seyrinden daha az gözlemlendi

Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort

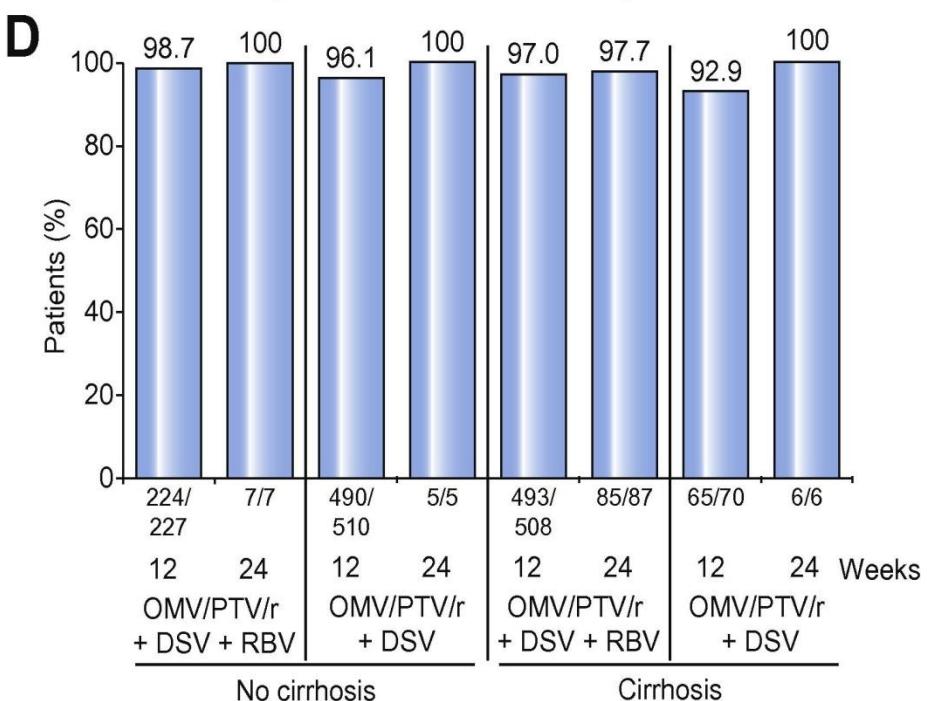
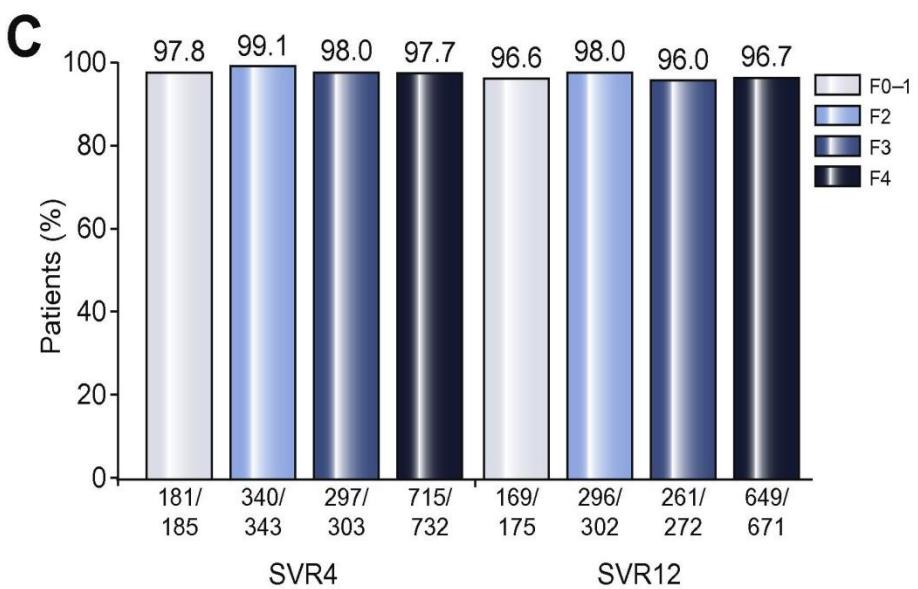
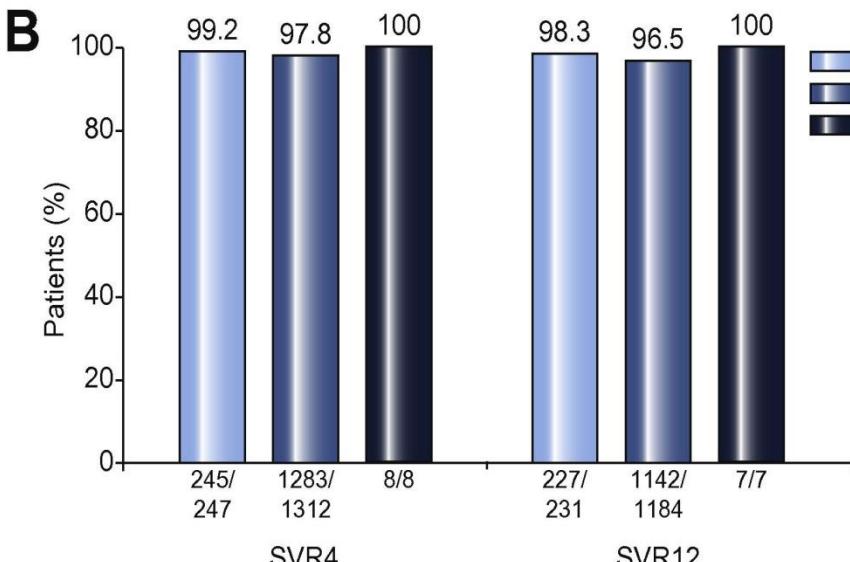
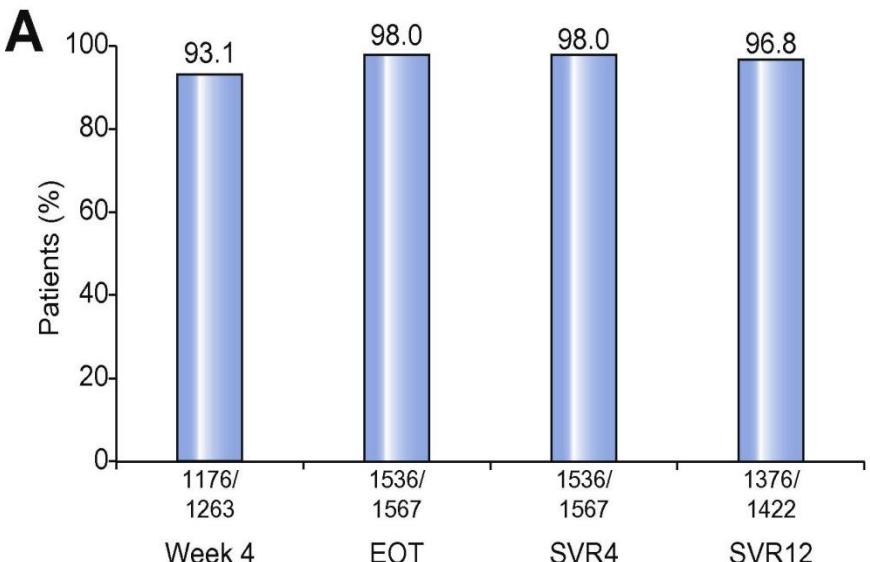
Jose Luis Calleja, Javier Crespo, Diego Rincón, Belén Ruiz-Antorán, Inmaculada Fernandez, Christie Perelló, Francisco Gea, Sabela Lens, Javier García-Samaniego, Begoña Sacristán, María García-Eliz, Susana Llerena, Juan Manuel Pascasio, Juan Turnes, Xavier Torras, Rosa Maria Morillas, Jordi Llaneras, Miguel A. Serra, Moises Diago, Conrado Fernández Rodriguez, Javier Ampuero, Francisco Jorquera, Miguel A. Simon, Juan Arenas, Carmen Alvarez Navascués, Rafael Bañares, Raquel Muñoz, Agustín Albillos, Zoe Mariño

Journal of Hepatology

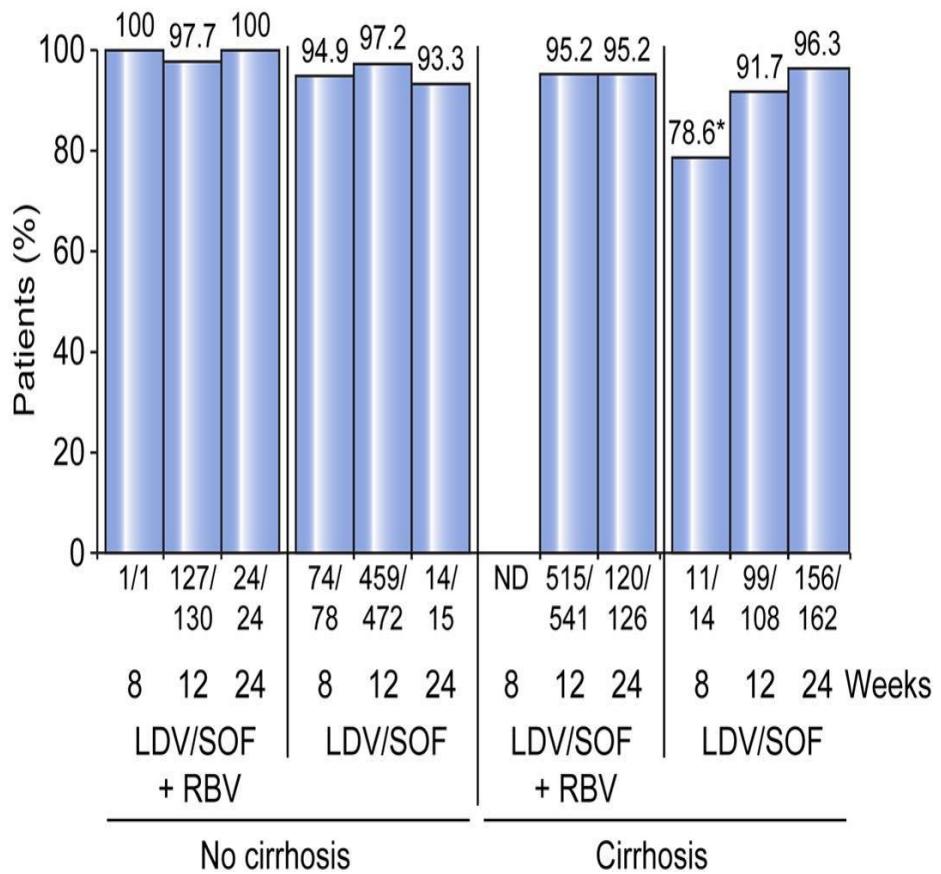
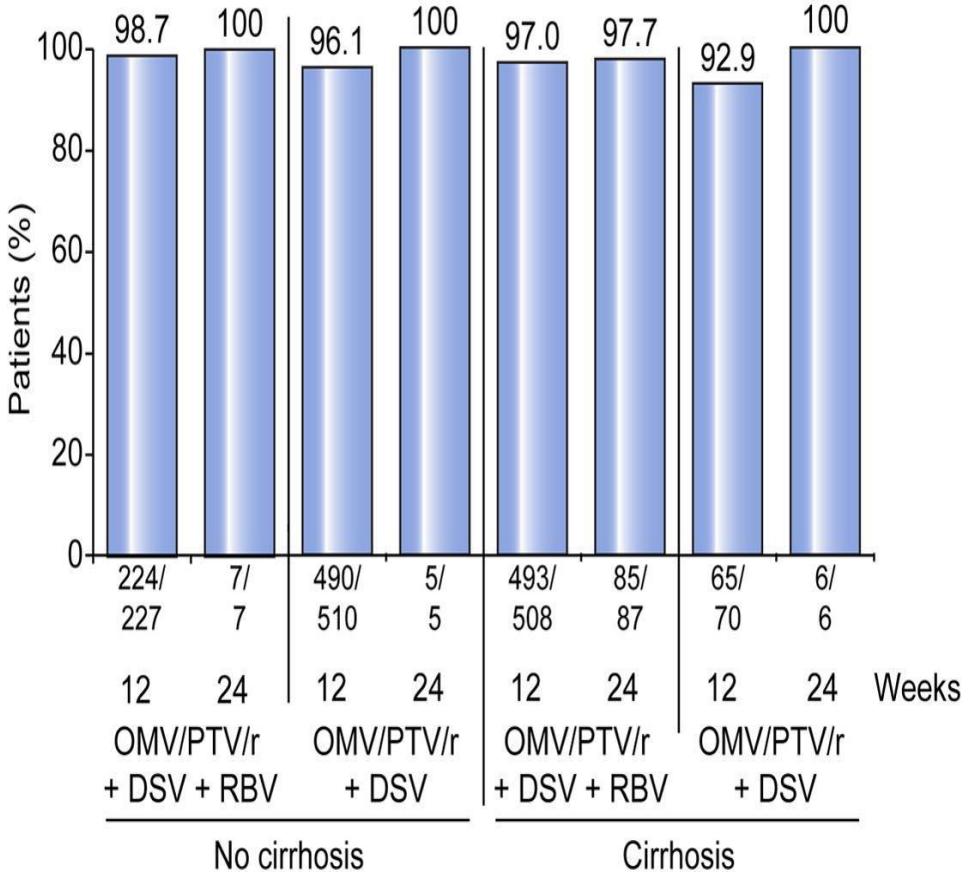
Volume 66, Issue 6, Pages 1138-1148 (June 2017)

DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.028





Rates of SVR12 in HCV GT 1 patients with and without cirrhosis in a Spanish real-world cohort according to treatment regimen



Potential Future HCV Therapies



Summary of Investigational Direct-Acting Antivirals

Drug	Abbreviation	Class
Glecaprevir (formerly ABT-493)	GLE	NS3/4A protease inhibitor
Voxilaprevir (formerly GS-9857)	VOX	NS3/4A protease inhibitor
Pibrentasvir (formerly ABT-530)	PIB	NS5A inhibitor
Ruzasvir (formerly MK-8408)	RZR	NS5A inhibitor
MK-3682	--	NS5B polymerase nucleotide inhibitor

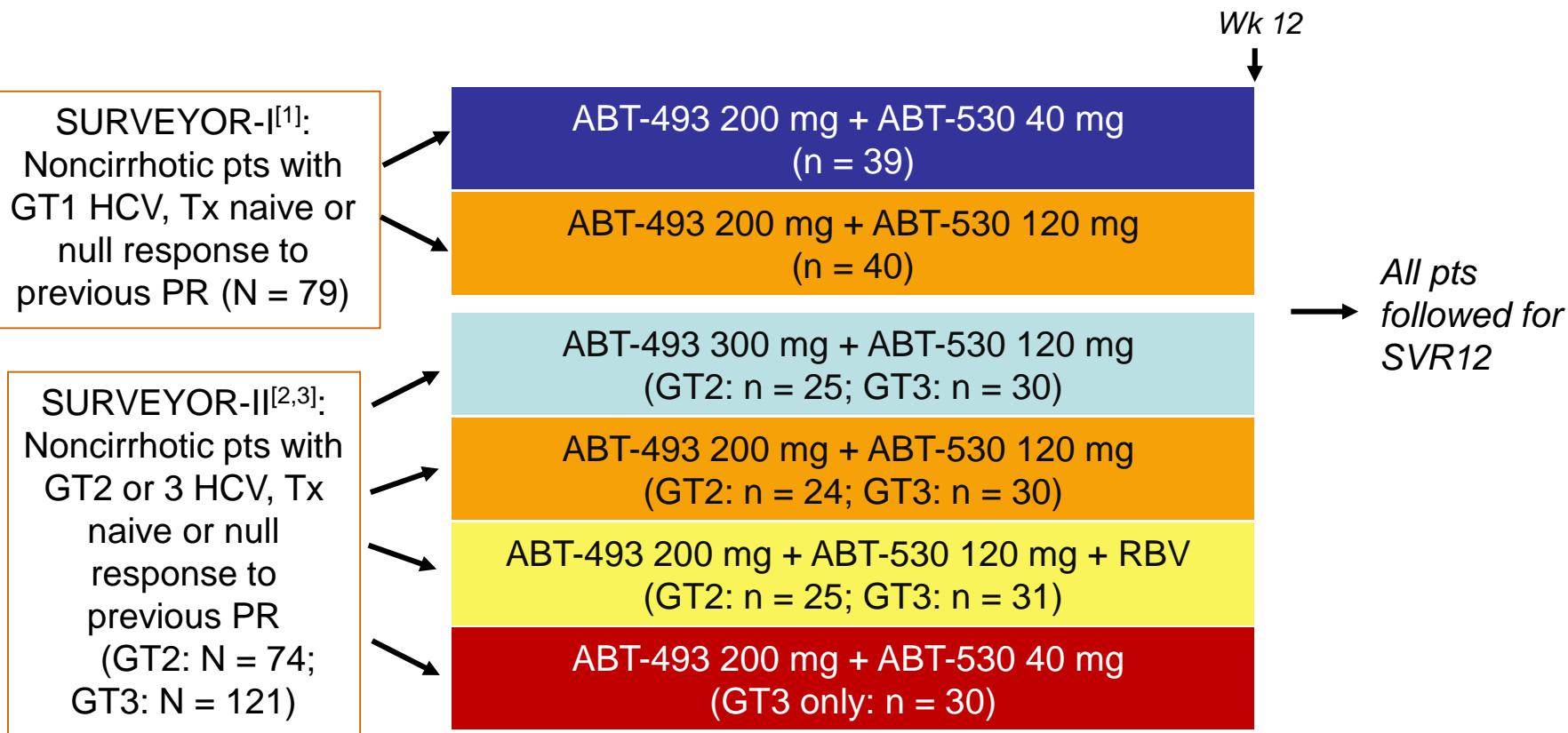
FDA ONAYI

PANGENOTİPİK HCV TEDAVİSİ

- VOSEVI
 - SOF/VEL/VOX 18 Temmuz 2017
- MAVYRET
 - PIB/GLA 3 Ağustos 2017
 - İlk 8 hafta tedavisi onayı

SURVEYOR-I and -II: ABT-493 (GLE) + ABT-530 (PIB) ± RBV for GT1, 2, or 3 HCV

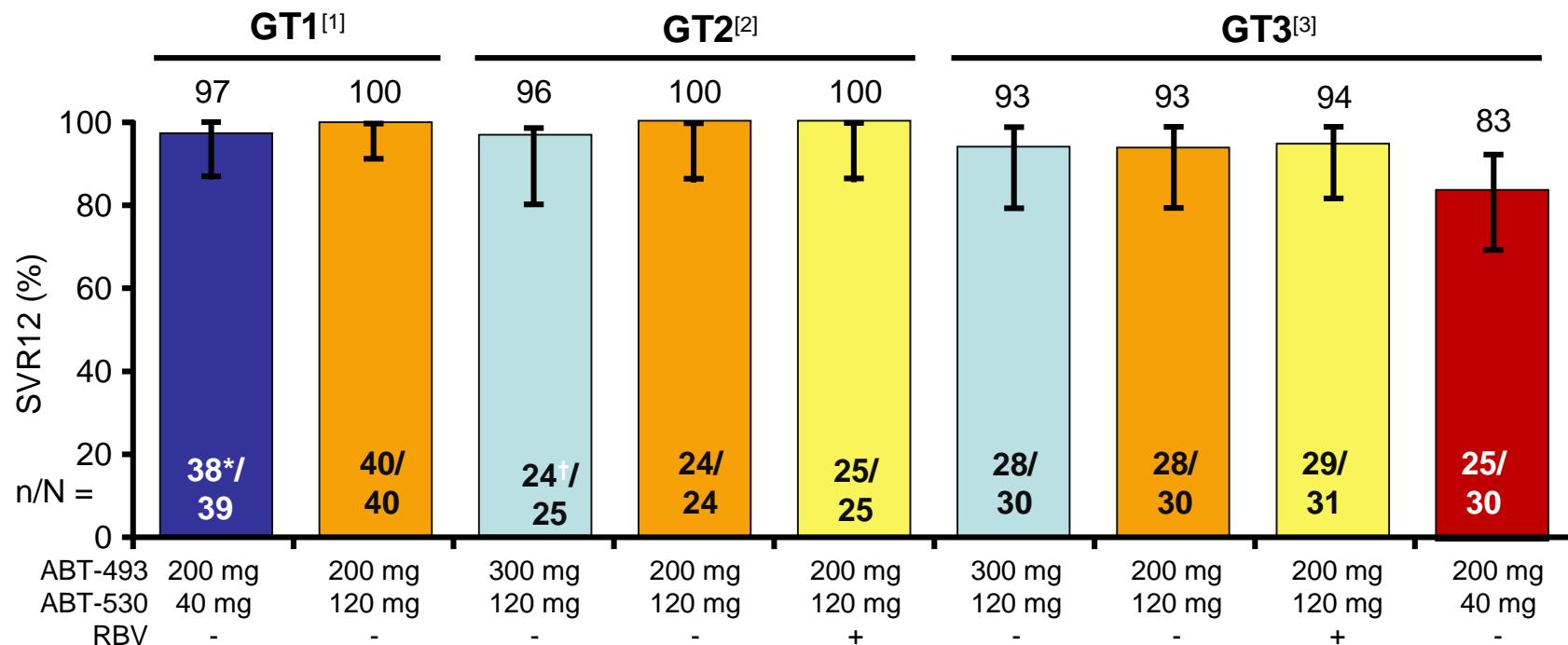
- Multicenter, open-label, dose-ranging phase II studies, Primary endpoint: SVR12



- Poordad F, et al. AASLD 2015. Abstract 41.
- Wyles D, et al. AASLD 2015. Abstract 250.
- Kwo P, et al. AASLD 2015. Abstract 248.

SURVEYOR-I / II: SVR12 (ITT) with ABT-493 + ABT-530 ± RBV

- GT1 or 2: SVR12 achieved by all pts with BL NS3 or NS5A resistance
- Most AEs mild, most frequent AEs fatigue, nausea, diarrhea, headache
- For GT1 and 2: no tx-related serious AEs, no discontinuations for AE

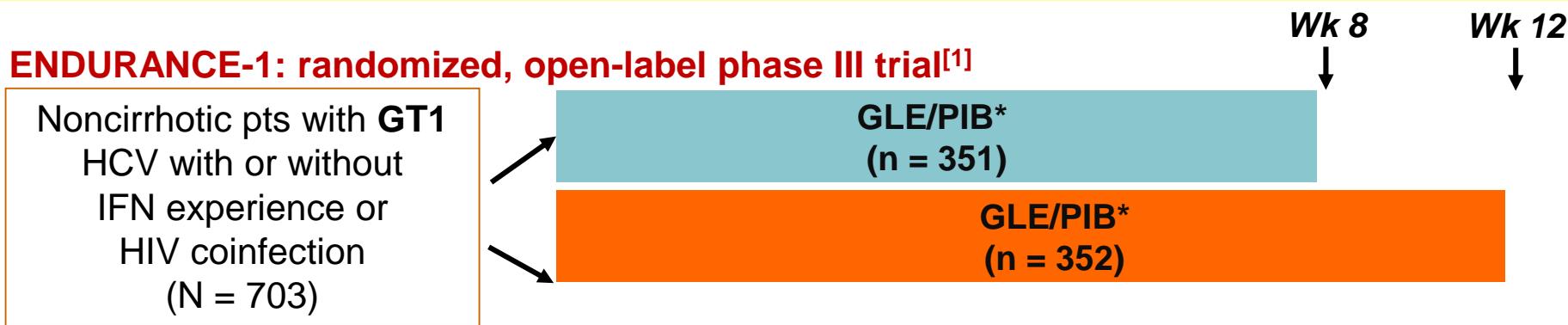


*Viral relapse in 1 pt with GT1a HCV; NS5A Q30K + H58D emerged at relapse.

†1 pt lost to follow-up after 2-wk Tx.

1. Poordad F, et al. AASLD 2015. Abstract 41. 2. Wyles D, et al. AASLD 2015. Abstract 250. 3. Kwo P, et al. AASLD 2015. Abstract 248. Reproduced with permission.

ENDURANCE-1, 2, 4: Glecaprevir (GLE; ABT493) / Pibrentasvir (PIB; ABT530) for Treatment of GT1, 2, 4, 5, 6 HCV



ENDURANCE-2: randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial^[2]



ENDURANCE-4: open-label, single-arm phase III trial^[3]

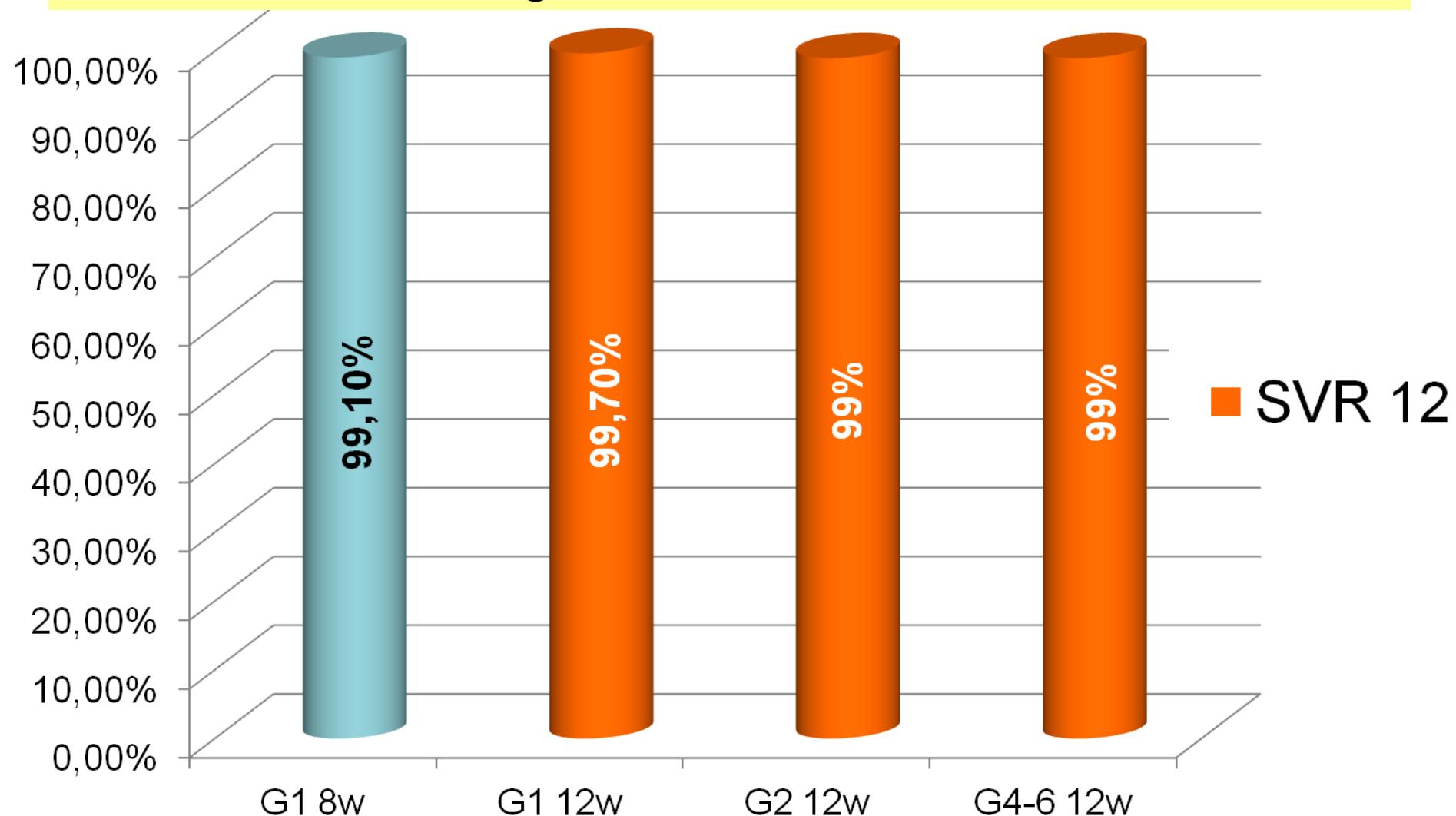


*Dosing: GLE/PIB given as 3 coformulated 100/40 mg tablets QD for a total dose of 300/120 mg.

References in slidenotes.



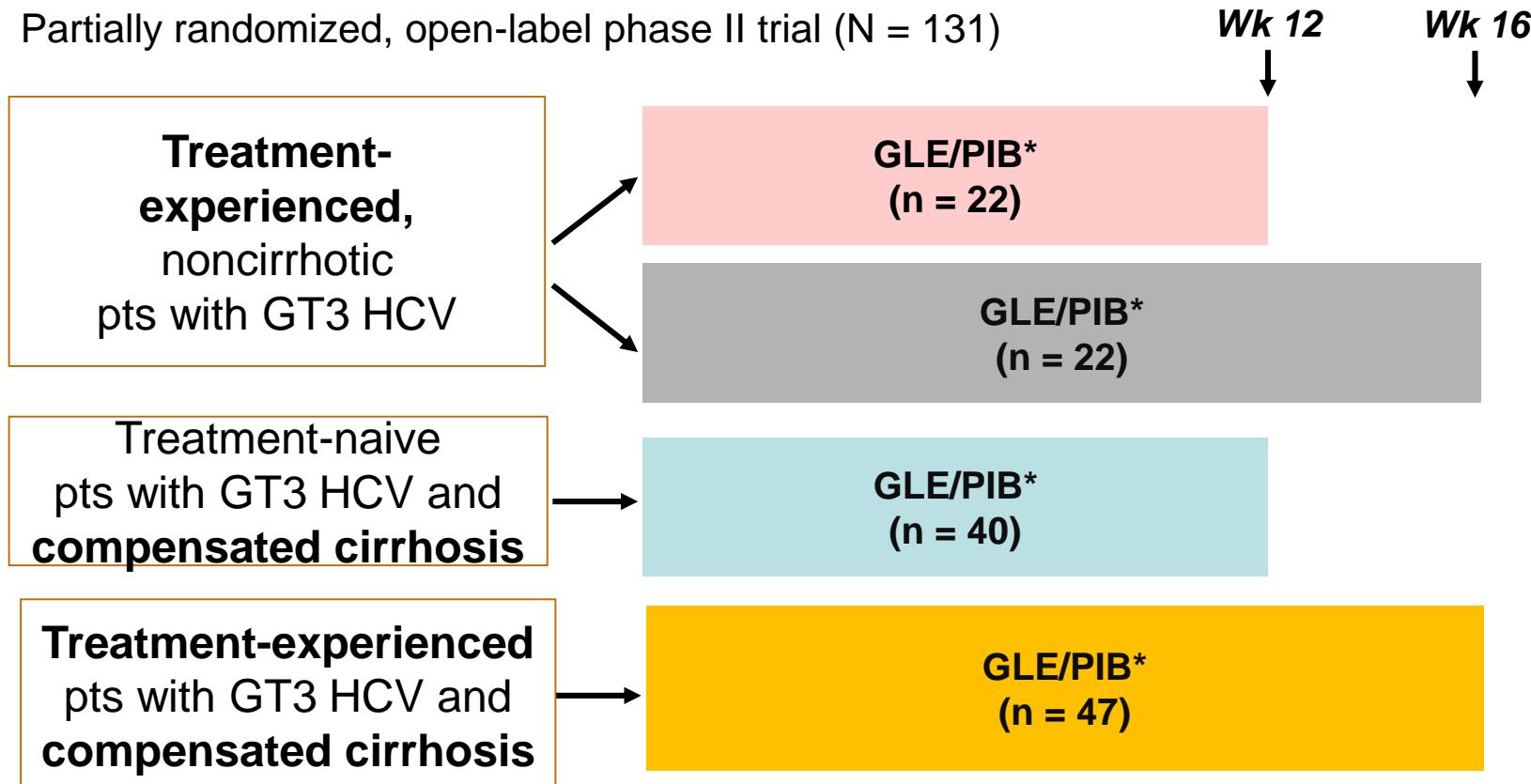
ENDURANCE Studies: Efficacy of GLE/PIB for Treating GT1, 2, 4, 5, 6 HCV



1. Zeuzem S, et al. AASLD 2016. Abstract 253., 2. Kowdley KV, et al. AASLD 2016. Abstract 73., 3. Asselah T, et al. AASLD 2016. Abstract 114.

SURVEYOR-II, Part 3: Glecaprevir (GLE; ABT-493) / Pibrentasvir (PIB; ABT-530) for Pts With **GT3 HCV** \pm Cirrhosis

- Partially randomized, open-label phase II trial (N = 131)



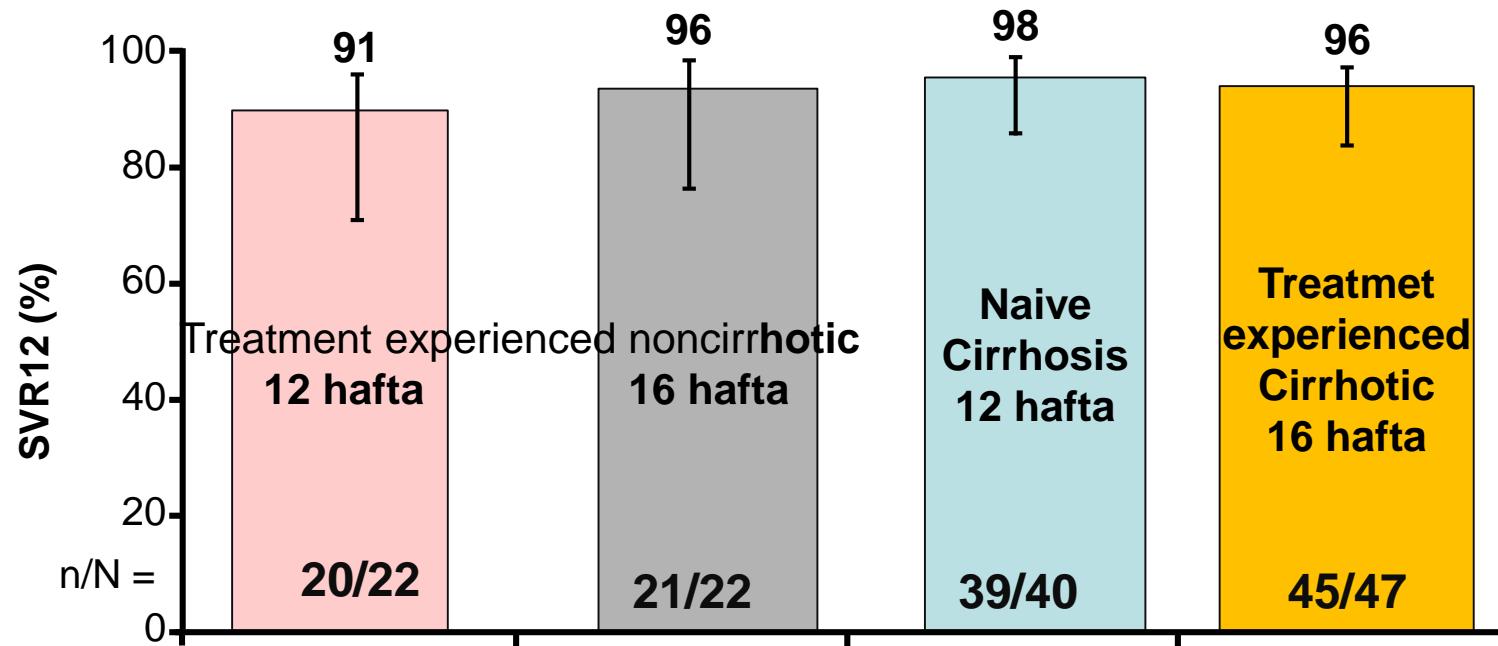
Prior treatment experience consisted of IFN or pegIFN \pm RBV or SOF + RBV \pm pegIFN

*Dosing: GLE/PIB given as 3 coformulated 100/40 mg tablets QD for a total dose of 300/120 mg.

Wyles DL, et al. AASLD 2016. Abstract 113.



SURVEYOR-II, Part 3: Glecaprevir (GLE; ABT-493) / Pibrentasvir (PIB; ABT-530) for Pts With **GT3 HCV** ± Cirrhosis



Breakthrough	0	0	0	1
Relapse	2	1	0	1
LTFU	0	0	1	0

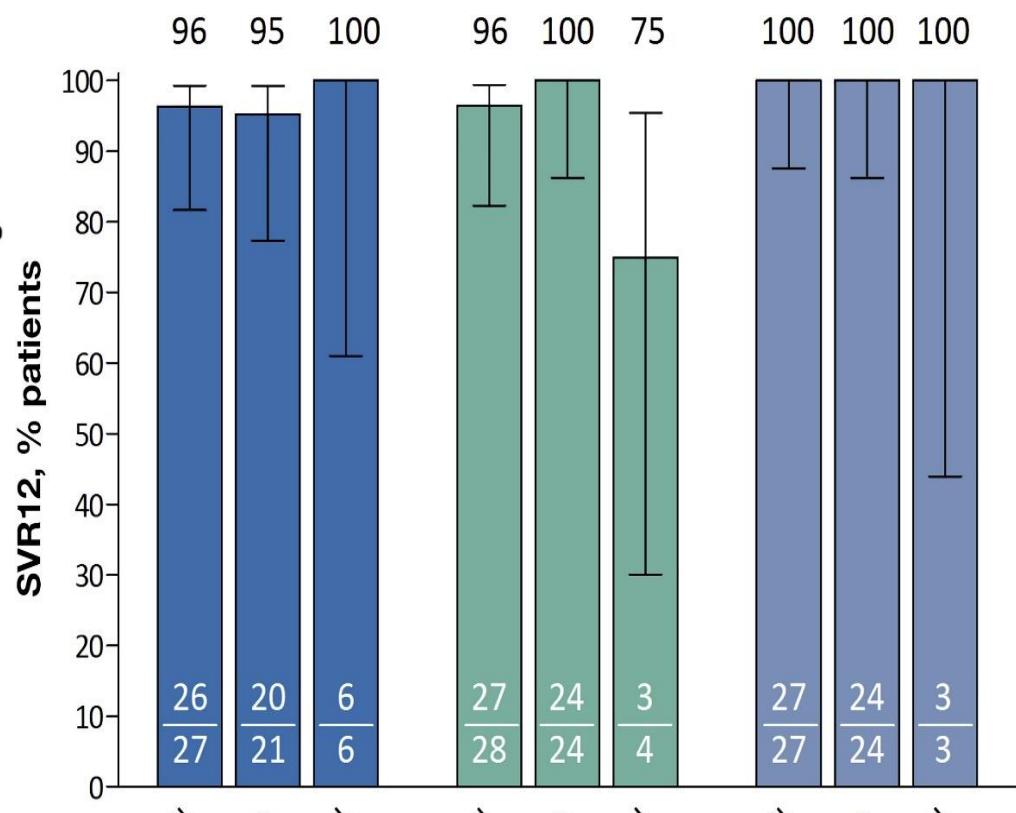
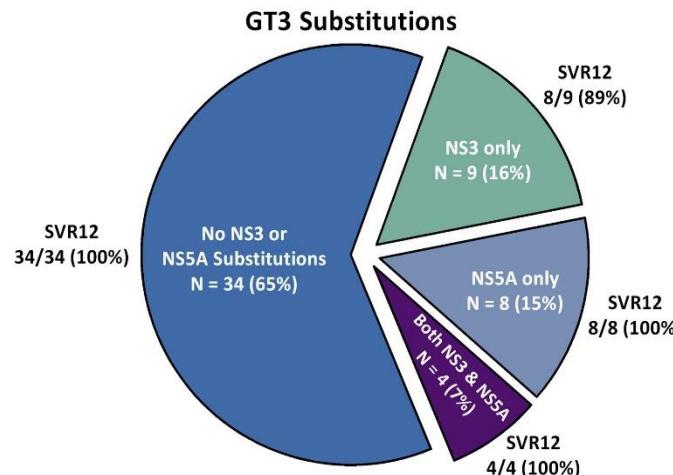
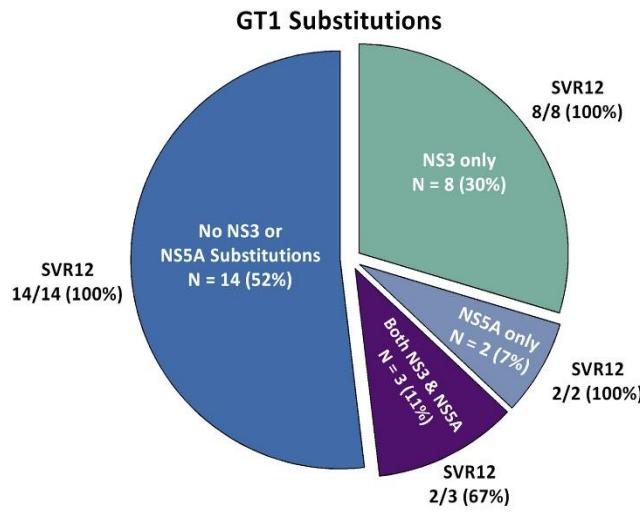
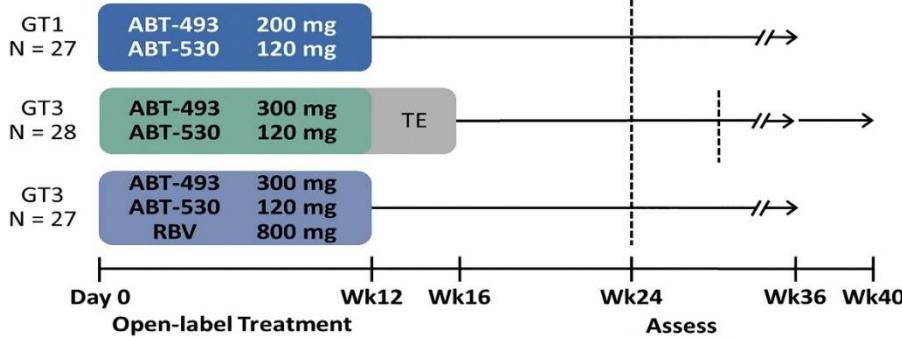
Wyles DL, et al. AASLD 2016. Abstract 113. Reproduced with permission.



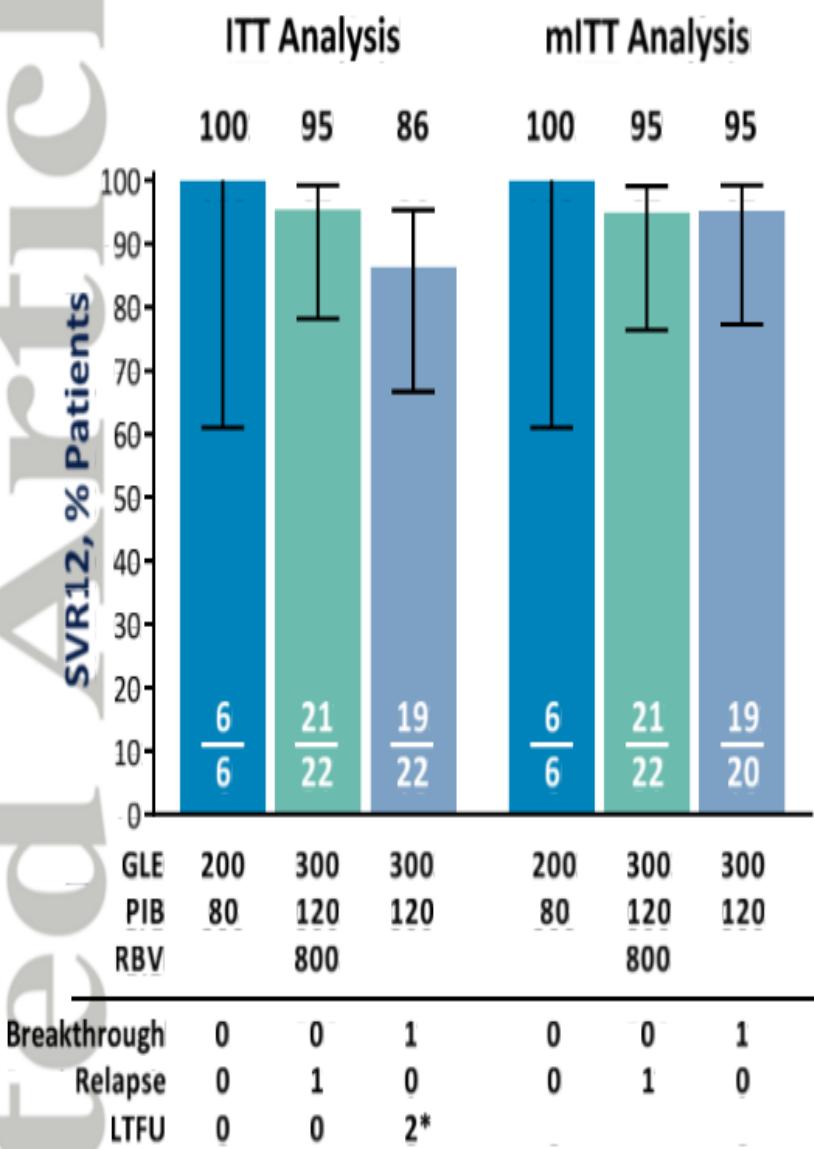
High Efficacy of ABT-493 (GLE) and ABT-530 (PIB) Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis

Edward Gane, Fred Poordad, Stanley Wang, Armen Asatryan, Paul Y. Kwo, Jacob Lalezari, David L. Wyles, Tarek Hassanein, Humberto Aguilar, Benedict Maliakkal, Ran Liu, Chih-Wei Lin, Teresa I. Ng, Jens Kort, Federico J. Mensa

Gastroenterology
Volume 151, Issue 4, Pages 651-659.e1 (October 2016)
DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.020



Glecaprevir and Pibrentasvir for 12 weeks for HCV genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. Poordad et al. Hepatology 2017



Supporting Table 3. Baseline NS3 and NS5A Amino Acid Polymorphisms

	2% NGS Detection Threshold	15% NGS Detection Threshold
NS3 Polymorphisms	n (%)	n (%)
Q80K/L/R	23 (46)	22 (44)
R155K/Q	4 (8)	1 (2)
D168A/E/T/V	4 (8)	4 (8)
I170V (GT1a)	3 (7) ^a	1 (2) ^a
S122G	2 (4)	2 (4)
V36M	1 (2)	1 (2)
T54S	1 (2)	1 (2)
V55I	1 (2)	0
Y56H	1 (2)	0
NS5A Polymorphisms	n (%)	n (%)
Q30E/G/H/K/L/R/T	14 (28)	11 (22)
Y93H/N	8 (16)	8 (16)
L31I/M/V	7 (14)	7 (14)
M28T/V	6 (12)	2 (4)
Q54H/T (GT1b)	6 (75) ^b	6 (75) ^b
H58C/D/P (GT1a)	4 (10) ^a	3 (7) ^a
K24N/R	3 (6)	2 (4)
E62V	2 (4)	1 (2)
P58S (GT1b)	1 (13) ^b	1 (13) ^b

GT, genotype; DAA, direct-acting antiviral; NGS, next generation sequencing

Total number of GT1 patients: 50; total number of GT1a patients: 42; total number of GT1b patients: 8

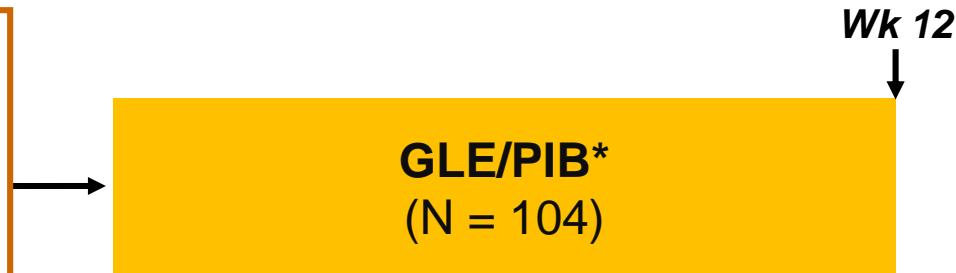
^aPercentage relative to the total number of GT1a patients

^bPercentage relative to the total number of GT1b patients

EXPEDITION-IV: GLE/PIB for Pts With GT1-6 HCV and Renal Impairment

- Open-label, single-arm phase III trial

GT1-6 HCV pts with stage 4 or 5 CKD with compensated cirrhosis or without cirrhosis and with or without treatment experience[†]
(N = 104)



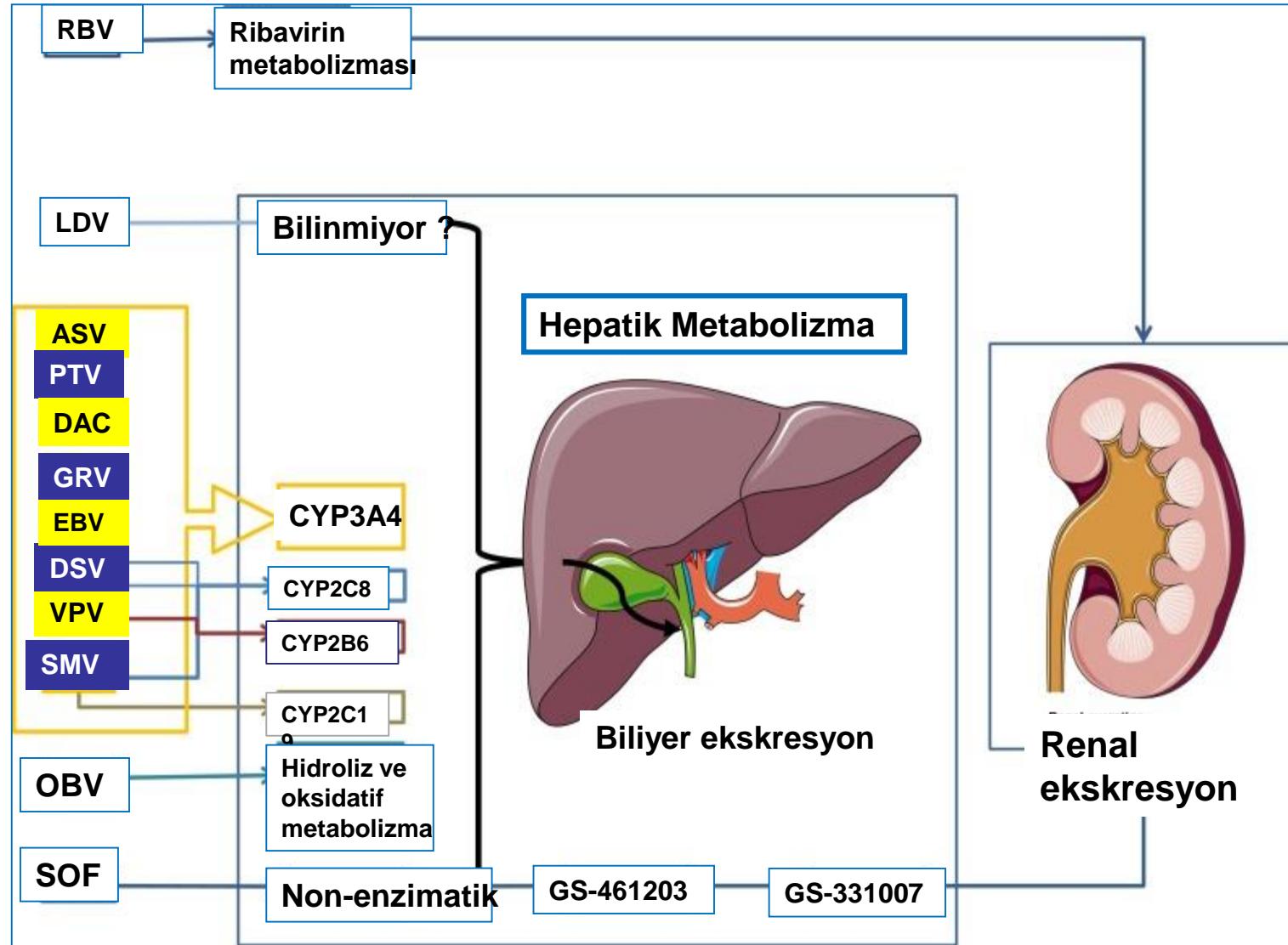
- At baseline, 82% on hemodialysis; 19% cirrhotic; 42% treatment experienced
- SVR12 rate of **98%** (ITT; n/N = 102[‡]/104)

*Dosing: GLE/PIB given as 3 coformulated 100/40-mg tablets QD for a total dose of 300/120 mg.

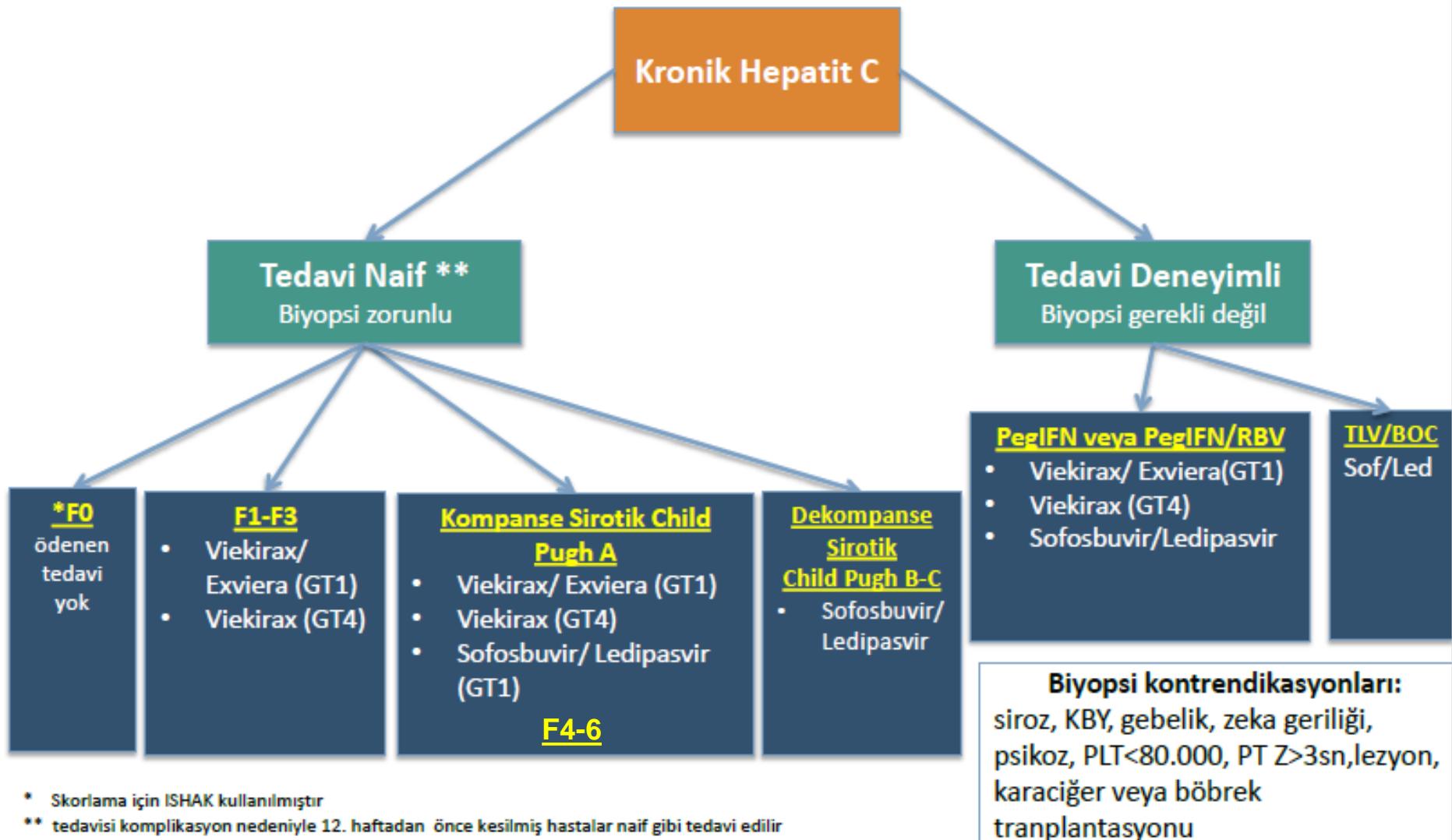
[†]Prior treatment experience consisted of IFN or pegIFN ± RBV or SOF + RBV ± pegIFN.

[‡]1 pt d/c, 1 pt LTFU in ITT analysis of SVR12.

Hepatit C Tedavisinde Kullanılan DAA'ların metabolizma yolları



Geri Ödeme Koşulları (GT 1 ve GT4)





28 Temmuz 2014 Dünya Hepatit Günü Etkinliği, Kadıköy İskele Meydanı, İstanbul

28 Temmuz 2017 DÜNYA HEPATİT GÜNÜ



TKCV Aktivistleri Şişli Meydanında...

Dikkatiniz için teşekkürler

