

Temmuz 2015'de güncellenmiř elektronikversiyon

# HEPATİT C TEDAVİ KILAVUZU 2015



Bu klavuz Türk Karaciğer Araştırmaları DerneĐi, Viral Hepatitle Savaşım DerneĐi ve Hepato Bilio Pankreatoloji DerneĐi'ni temsil eden üyeler tarafından ortaklaşa hazırlanmıştır

# **İÇİNDEKİLER:**

KRONİK HEPATİT C HASTALIĞI TEDAVİSİ.....	3
GENOTİP 1 HASTALARDA TEDAVİ .....	4
1. NAİV GENOTİP 1 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ.....	4
2. NAİV GENOTİP 1 KOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ.....	8
3. NAİV GENOTİP 1 DEKOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ .....	11
4. İKİLİ TEDAVİ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ .....	12
5. PROTEAZ İNHİBİTÖRÜ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ .....	15
GENOTİP 2 HASTALARDA TEDAVİ .....	17
1. NAİV GENOTİP 2 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ.....	17
2. NAİV SİROTİK YA DA TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 2 HASTALARDA TEDAVİ.....	18
GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ .....	19
1. NAİV GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ.....	19
2. TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ .....	20
3. SİROTİK GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ .....	21
GENOTİP 4 HASTALARDA TEDAVİ .....	22
GENOTİP 5-6 HASTALARDA TEDAVİ.....	24
AKUT HEPATİT C HASTALIĞI TEDAVİSİ .....	25
POST-TRANSPLANT NÜKS HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİ .....	26
ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ.....	28
1. HBV koinfeksiyonu olan HCV hastalarında tedavi.....	28
2. Hemodiyaliz hastalarında HCV tedavisi .....	28
3. HIV ile ko-enfekte hastalarda HCV tedavisi.....	28
4. Böbrek transplant hastalarında HCV tedavisi.....	28

## **KRONİK HEPATİT CTEDAVİSİ**

2015 ve sonrasında, tedavi deneyimsiz, deneyimli ve sirozlu hastalar birçok farklı ilaç kombinasyonu seçeneğinden fayda görebilecektir. İlgili kombinasyon seçeneklerinin endikasyonları HCV genotipi/subtipi, HCVRNA titresini, karaciğer hasarının seviyesi, önceki tedaviye cevap düzeyi ve ilgili antiviral ajana dirençle ilişkili amino asit substitüsyonlarının tedavi başlangıcında varlığı gibi faktörlere bağlıdır. Tedaviden önce HCV genotipi araştırılırken, genotip 1 için mutlaka subtip tayini yapılmalıdır. İlaç-ilaç etkileşimlerine bağlı olarak tedavi değişikliği veya doz ayarlamaları söz konusu olabilir. Tedaviye başlamadan önce direkt etkili antiviral ajanlarla hastanın kullandığı ilaçların etkileşimi [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) sitesinden sorgulanmalıdır. Bununla birlikte hastaların tedaviyi kabul etmesi, ilaçlara tolerans ve kontrendikasyon durumları göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir.

## GENOTİP 1 HASTALARDA TEDAVİ

HCV genotip 1 ile enfekte hastalar için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki sıra ile sunulmuştur:

1. Naiv genotip 1 nonsirotik hastalarda tedavi
2. Naiv genotip 1 kompanse sirotik hastalarda tedavi
3. Naiv genotip 1 dekompanse sirotik hastalarda tedavi
4. İkili tedavi deneyimli hastalarda tedavi
5. Proteaz inhibitörü tedavi deneyimli hastalarda tedavi

Subtip tayini yapıldığı halde bir kısım hastada genotip 1'in subtipi belirlenememektedir. Subtipin belirlenemediği hastalar, genotip 1a ile enfekte kabul edilirler ve tedavi rejimleri buna göre planlanır.

### **1. NAİV GENOTİP 1 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ**

#### **NAİV GENOTİP 1 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta  
HCVRNA titresi <6.000.000 iu/ml olanlarda tedavi süresi 8 haftaya kısaltılır
- Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir G1b olanlarda,  
Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir +RBV G1a olanlarda 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir\* 12 hafta

*Seçilmiş hasta gruplarında aşağıdaki seçenekler kullanılabilir:*

- G1b veya bazal Q80K mutasyonu olmayan G1a hastalarda Sofosbuvir+Simeprevir\* 12 hafta
- Bazal NS5A mutasyonları (Y93, L31, Q30, M28) olmayan G1b hastalarda  
Daclatasvir\*+Asunaprevir\* 24 hafta (G1a'da tavsiye edilmez)

B) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda seçenekler şunlar olmalıdır:

- SOF+PegIFN+RBV (12 hf)
- Daclatasvir\*+PegIFN+RBV (Genotip 1b hastalarda, 12 hafta üçlü, 12 hafta ikili; toplam tedavi süresi 24 hafta)

*Seçilmiş hasta gruplarında aşağıdaki seçenekler kullanılabilir:*

- Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta üçlü, 12 hafta ikili toplam tedavi süresi 24 hf)  
G1b veya bazal Q80K mutasyonu olmayan G1a hastalarda kullanılabilir

C) B'deki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda seçenekler şunlar olabilir:

- Telaprevir+PegIFN+RBV
- Boceprevir+PegIFN+RBV kullanılabilir

D) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hastanın interferon tedavisine uygun olmadığı durumda seçenek:

- SOF+RBV 24 hafta

E) A ve B seçenekleri elde edilemeyen ve IL28B genotipi CC veya HCV viral yükü <400.000 IU/ml olan hastalarda aşağıdaki seçenek kullanılabilir:

- PegIFN+RBV 24-48 hafta

\*: Daclatasvir, Simeprevir ve Asunaprevir Temmuz 2015 itibariyle Türkiye'de ruhsatlı ürünler değildir.

Tedavi seçenekleri için kılavuzda referans alınan Faz 2 ve Faz 3 klinik çalışmalar tablodaki sıralamaya göre aşağıda sunulmaktadır.

- **Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta**
  - Ref: 1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1889-98. **FAZ 3**
  - Ref: 2. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology. 2014 Jun;59(6):2083-91.
  
- **Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir (G1a hastalarda +RBV) 12 hafta**
  - Ref: 1. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370: 1594–603. **FAZ 3**
  - Ref: 2. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370: 1983–92. **FAZ 3**
  
- **Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta**
  - Ref: 1. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16; 370(3): 211-21. **FAZ 2B**
  
- **Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta**
  - Ref: 1 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65. **FAZ 3**
  
- **Daclatasvir+Asunaprevir (G1b hastalarda) 24 hafta**
  - Ref:1. Michael Manns, Stanislas Pol, Ira M Jacobson, Patrick Marcellin, Stuart C Gordon, Cheng-Yuan Peng, Ting-Tsung Chang, Gregory T Everson, Jeong Heo, Guido Gerken, Boris Yoff e, William J Towner, Marc Bourliere, Sophie Metivier, Chi-Jen Chu, William Sievert, Jean-Pierre Bronowicki, Dominique Thabut, Youn-Jae Lee, Jia-Horng Kao, Fiona McPhee, Justin Kopit, Patricia Mendez, Misti Linaberry, Eric Hughes, Stephanie Noviello, on behalf of the HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet. 2014 Nov 1;384(9954):1597-605: **FAZ 3**
  - Ref 2. Hiromitsu Kumada, Yoshiyuki Suzuki, Kenji Ikeda, Joji Toyota, Yoshiyasu Karino, Kazuaki Chayama, Yoshiiku Kawakami, Akio Ido, Kazuhide

Yamamoto, Koichi Takaguchi, Namiki Izumi, Kazuhiko Koike, Tetsuo Takehara, Norifumi Kawada, Michio Sata, Hidetaka Miyagoshi, Timothy Eley, Fiona McPhee, Andrew Damokosh, Hiroki Ishikawa, and Eric Hughes. Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection. HEPATOLOGY, Vol. 59, No. 6, 2014;2083-94. **FAZ 3**

- Ref 3. Fiona McPhee, Yoshiyuki Suzuki, Joji Toyota, Yoshiyuki Karino, Kazuaki Chayama, Yoshiiku Kawakami, Hiroki Ishikawa, Rafia Bhore, Nannan Zhou, Dennis Hernandez, Patricia Mendez, Hiromitsu Kumada. Elderly and cirrhotic patients without baseline ns5a polymorphisms in HCV genotype 1b have very high sustained virologic responses to daclatasvir plus asunaprevir. 24th Annual Conference of APASL, March 12–15, 2015, Istanbul, Turkey. Hepatol Int (2015) 9 (Suppl 1):S1–S391
- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
  - Ref: 1. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887. **FAZ 3**
- **Daclatasvir+PegIFN+RBV (G1b hastalarda, 12 hafta ikili, 12 hafta üçlü toplam tedavi süresi 24 hafta)**
  - Ref: 1. I Jacobson, S Zeuzem, R Flisiak, B Knysz, S Lueth, D Zarebska-Michaluk, E Janczewska, P Ferenci, M Diago, A Zignego, R Safadi, Y Baruch, D Abdurakhmanov, S Shafran, D Thabut, R Bruck, A Gadano, A Thompson, J Kopit, F McPhee, T Michener, E Hughes, P Yin and S Noviello. Daclatasvir vs telaprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: phase 3 COMMAND-3 results. Journal of Viral Hepatitis, Vol 21 (Suppl. S2), October 2014, 3–20. **FAZ 3**
- **Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta ikili, 12 hafta üçlü toplam tedavi süresi 24 hafta)**
  - Ref: 1. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moroz L, Craxi A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Scott J, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):403-13
  - Ref 2. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):414-26
- **Telaprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**
  - Ref: 1. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-2416. **FAZ 3**
- **Boceprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**

- Ref:1.Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-1206. **FAZ 3**
  
- **SOF+RBV 24 hafta**
  - Ref: 1. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44. **FAZ 2**
  - Ref: 2. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Rossi SJ, Symonds WT, et al. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naive patients with HCV infection: the QUANTUM study J Hepatol 2013; 58 (Suppl. 1) : S346-S346. **FAZ 2**
  
- **PegIFN+RBV 48 hafta**
  - Ref: 1.EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-264.
  - Ref: 2. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med. 2009;361(6):580-93.

## 2. NAİV GENOTİP 1 KOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ

### NAİV GENOTİP 1 KOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin 12 hafta. Ribavirin kullanılmayan hastalarda Sofosbuvir+Ledipasvir 24 hafta
- Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+RBV genotip 1b'de 12 hafta, genotip 1a olanlarda Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+RBV 24 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir+RBV 12 hafta, RBV kullanılmayan hastalarda Sofosbuvir + Daclatasvir 24 hafta

*Seçilmiş hasta gruplarında aşağıdaki seçenekler kullanılabilir:*

- G1b veya bazal Q80K mutasyonu olmayan G1a hastalarda Sofosbuvir+Simeprevir +Ribavirin 12 hafta. Ribavirin kullanılmayanlarda Sofosbuvir+Simeprevir 24 hafta
- Bazal NS5A mutasyonları (Y93, L31, Q30, M28) olmayan G1b hastalarda Daclatasvir+Asunaprevir 24 hafta (G1a'da tavsiye edilmez)

#### B) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
- Daclatasvir+PegIFN+RBV (G1b hastalarda, 12 hafta üçlü, 12 hafta ikili; toplam tedavi süresi 24 hafta)

*Seçilmiş hasta gruplarında aşağıdaki seçenekler kullanılabilir:*

- Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta üçlü, 12 hafta ikili; toplam tedavi süresi 24 hafta) G1b veya bazal Q80K mutasyonu olmayan G1a hastalarda

#### C) A ve B'deki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda seçenekler şunlar olmalıdır:

- Telaprevir+PegIFN+RBV 48 hafta
- Boceprevir+PegIFN+RBV 48 hafta

#### D) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hastanın interferon tedavisine uygun olmadığı durumda seçenek:

- SOF+RBV 24 hafta

#### • **Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta**

- Ref: 1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 May 15;370(20):1889-98. **FAZ 3**
- Ref: 2. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose



combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):515-23. **FAZ 2.**

- **Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir (G1a hastalarda +RBV) 12 hafta**
  - Ref: 1. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med 2014; 370: 1594–603. **FAZ 3**
  - Ref: 2. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370: 1983–92. **FAZ 3**
- **Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta**
  - Ref: 1. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hiney M, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hines R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014; 370(3): 211-21. **FAZ 2B**
- **Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta**
  - Ref: 1 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65. **FAZ 3**
- **Daclatasvir+Asunaprevir (G1b hastalarda) 24 hafta**
  - Ref:1. Michael Manns, Stanislas Pol, Ira M Jacobson, Patrick Marcellin, Stuart C Gordon, Cheng-Yuan Peng, Ting-Tsung Chang, Gregory T Everson, Jeong Heo, Guido Gerken, Boris Yoff e, William J Towner, Marc Bourliere, Sophie Metivier, Chi-Jen Chu, William Sievert, Jean-Pierre Bronowicki, Dominique Thabut, Youn-Jae Lee, Jia-Horng Kao, Fiona McPhee, Justin Kopit, Patricia Mendez, Misti Linaberry, Eric Hughes, Stephanie Noviello, on behalf of the HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet. 2014 Nov 1;384(9954):1597-605: **FAZ 3**
  - Ref 2. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. Hepatology 2014;59(6):2083-91.
- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
  - Ref: 1. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887. **FAZ 3**
- **Daclatasvir+PegIFN+RBV (G1b hastalarda, 12 hafta ikili, 12 hafta üçlü toplam tedavi süresi 24 hafta)**
  - Ref: 1. I Jacobson, S Zeuzem, R Flisiak, B Knysz, S Lueth, D Zarebska-Michaluk, E Janczewska, P Ferenci, M Diago, A Zignego, R Safadi, Y

Baruch, D Abdurakhmanov, S Shafran, D Thabut, R Bruck, A Gadano, A Thompson, J Kopit, F McPhee, T Michener, E Hughes, P Yin and S Noviello. Daclatasvir vs telaprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: phase 3 COMMAND-3 results. Journal of Viral Hepatitis, Vol 21 (Suppl. S2), October 2014, 3–20. **FAZ 3**

- **Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta ikili, 12 hafta üçlü toplam tedavi süresi 24 hafta)**
  - Ref: 1. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moroz L, Craxi A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Scott J, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 ;384(9941):403-13
  - Ref 2. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2014 Aug 2;384(9941):414-26
  
- **Telaprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**
  - Ref: 1. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-2416. **FAZ 3**
  
- **Boceprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**
  - Ref: 1. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-1206. **FAZ 3**
  
- **SOF+RBV 24 hafta**
  - Ref: 1. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44. **FAZ 2**
  - Ref: 2. Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH, Lin M, Rossi SJ, Symonds WT, et al. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naive patients with HCV infection: the QUANTUM study J Hepatol 2013; 58 (Suppl. 1) : S346-S346. **FAZ 2**

### 3. NAİV GENOTİP 1 DEKOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ

#### **NAİV GENOTİP 1 DEKOMPANSE SİROTİK HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta. RBV kullanılmayanlarda Sofosbuvir+Ledipasvir 24 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir+RBV 12 hafta. RBV kullanılmayanlarda Sofosbuvir+Daclatasvir 24 hafta

B) A'daki seçenekler elde edilemediği durumda aşağıdaki seçenek kullanılabilir:

- Sofosbuvir+RBV 48 hafta

- **Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta**

- Ref:1. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, Fried MW, Terrault NA, O'Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, Brown K, Kwo P, Pungpapong S, Korenblat KM, Muir AJ, Teperman L, Fontana RJ, Denning J, Arterburn S, Dvory-Sobol H, Brandt-Sarif T, Pang PS, McHutchison JG, Reddy KR, Afdhal N; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. Gastroenterology. 2015 May 15. pii: S0016-5085(15)00682-4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.010. [Epub ahead of print]

- **Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta**

- Bu hasta grubunda SOF+DCV seçeneği ile ilgili EASL 2014 ve AASLD Önerisi veya Klinik Çalışma Verisi bulunamamıştır.

- **Sofosbuvir+RBV 48 hafta**

- Bu hasta grubunda SOF+RBV seçeneği ile ilgili Klinik Çalışma Verisi bulunamamıştır.

## 4. İKİLİ TEDAVİ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ

### **İKİLİ TEDAVİ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ**

#### A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+Ledipasvir nonsirotiklerde 12 hafta, Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV sirotiklerde 12 hafta, sirotiklerde tedaviye cevabın negatif prediktörü olan trombositopenisi (<75000 /mm<sup>3</sup> olan hastalarda tedavi süresi 24 haftaya uzatılabilir.
- Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir, G1b nonsirotiklerde 12 hafta, Genotip 1b sirotik ve G1a nonsirotiklerde +RBV 12 hafta, G1a sirotiklerde +RBV 24 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir+RBV 12 hafta, RBV kullanılmayanlarda Sofosbuvir + Daclatasvir 24 hafta

#### *Seçilmiş hasta gruplarında aşağıdaki seçenekler kullanılabilir:*

- G1b veya bazal Q80K mutasyonu olmayan G1a hastalarda Sofosbuvir+Simeprevir +Ribavirin 12 hafta. Ribavirin kullanılmayanlarda Sofosbuvir+Simeprevir 24 hafta
- Bazal NS5A direnci (Y93, L31, Q30, M28) olmayan G1b hastalarda Daclatasvir+Asunaprevir 24 hafta (G1a'da kullanılmamalıdır)

#### B) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda aşağıdaki seçenekler kullanılabilir:

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
- Daclatasvir+PegIFN+RBV (G1b hastalarda, 12 hafta üçlü, 12 hafta ikili; toplam tedavi süresi 24 hafta)

#### *Seçilmiş hasta gruplarında aşağıdaki seçenekler kullanılabilir:*

- Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta üçlü, 12 hafta ikili; toplam tedavi süresi 24 hafta), G1b veya bazal Q80K mutasyonu olmayan G1a hastalarda

#### C) B'deki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu ve nükslü hastalarda seçenekler şunlar olmalıdır:

- Telaprevir+PegIFN+RBV 48 hafta
- Boceprevir+PegIFN+RBV 48 hafta

- **Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta**
  - Ref: 1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1889-98. **FAZ 3**
  - Ref: 2. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2014 Feb 8;383(9916):515-23. **FAZ 2.**
  
- **Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta**
  - Ref: 1. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16; 370(3): 211-21. **FAZ 2B**
  
- **Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta**
  - Ref: 1 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65. **FAZ 3**
  
- **Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir (G1a hastalarda +RBV) 12 hafta**
  - Ref: 1. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594–603. **FAZ 3**
  - Ref: 2. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370: 1983–92. **FAZ 3**
  
- **Daclatasvir+Asunaprevir (G1b hastalarda) 24 hafta**
  - Ref:1. Michael Manns, Stanislas Pol, Ira M Jacobson, Patrick Marcellin, Stuart C Gordon, Cheng-Yuan Peng, Ting-Tsung Chang, Gregory T Everson, Jeong Heo, Guido Gerken, Boris Yoff e, William J Towner, Marc Bourliere, Sophie Metivier, Chi-Jen Chu, William Sievert, Jean-Pierre Bronowicki, Dominique Thabut, Youn-Jae Lee, Jia-Horng Kao, Fiona McPhee, Justin Kopit, Patricia Mendez, Misti Linaberry, Eric Hughes, Stephanie Noviello, on behalf of the HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*. 2014 Nov 1;384(9954):1597-605: **FAZ 3**
  - Ref 2. Hiromitsu Kumada, Yoshiyuki Suzuki, Kenji Ikeda, Joji Toyota, Yoshiyasu Karino, Kazuaki Chayama, Yoshiiku Kawakami, Akio Ido, Kazuhide Yamamoto, Koichi Takaguchi, Namiki Izumi, Kazuhiko Koike, Tetsuo Takehara, Norifumi Kawada, Michio Sata, Hidetaka Miyagoshi, Timothy Eley, Fiona McPhee, Andrew Damokosh, Hiroki Ishikawa, and Eric Hughes. Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b infection. *HEPATOLOGY*, Vol. 59, No. 6, 2014;2083-94. **FAZ 3**

- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
  - Not: İkili tedavi deneyimi olan (PegIFN +RBV) hastalarda Sofosbuvir +PegIFN+RBV ile klinik çalışma verisi bulunamamıştır..
- **Daclatasvir+PegIFN+RBV (G1b hastalarda, 12 hafta ikili, 12 hafta üçlü toplam tedavi süresi 24 hafta)**
  - Not: İkili tedavi deneyimi olan (PegIFN +RBV) hastalarda Daclatasvir +PegIFN +RBV ile klinik çalışma verisi bulunamamıştır..
- **Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta ikili, 12 hafta üçlü toplam tedavi süresi 24 hafta)**
  - Ref: 1. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, Brown A, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Scott J, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology 2014;146:1669-79.
- **Telaprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**
  - Ref: 1. John G. McHutchison, M.D., Michael P. Manns, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Norah A. Terrault, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., Nezam H. Afdhal, M.D., E. Jenny Heathcote, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Hendrik W. Reesink, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Mohammad Bsharat, Ph.D., Shelley George, M.D., Robert S. Kauffman, M.D., Ph.D., Nathalie Adda, M.D., and Adrian M. Di Bisceglie M.D. for the PROVE3 Study Team. Telaprevir for Previously Treated Chronic HCV Infection. N Engl J Med 2010; 362:1292-1303 April 8, 2010. **FAZ 3**
- **Boceprevir+PegIFN+RBV 48 hafta**
  - Ref: 1. Bruce R. Bacon, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Eric Lawitz, M.D., Patrick Marcellin, M.D., John M. Vierling, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Fred Poordad, M.D., Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Heather L. Sings, Ph.D., Navdeep Boparai, M.S., Margaret Burroughs, M.D., Clifford A. Brass, M.D., Ph.D., Janice K. Albrecht, Ph.D., and Rafael Esteban, M.D. for the HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. N Engl J Med 2011; 364:1207-1217. **FAZ 3**
- **SOF+RBV 24 hafta**
  - Ref: 1. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44. **FAZ 2**

## 5. PROTEAZ İNHİBİTÖRÜ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ

### PROTEAZ İNHİBİTÖRÜ DENEYİMLİ HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+Ledipasvir 24 hafta, Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta, sirotiklerde tedaviye cevabın negatif prediktörü olan trombositopenisi <75000 /mm<sup>3</sup> olan hastalarda tedavi süresi 24 haftaya uzatılabilir.
- Sofosbuvir+Daclatasvir 24 hafta (Önceki tedaviye tam cevapsız veya sirotik hastalarda tedaviye RBV eklenebilir)
- Sofosbuvir+RBV 24 hafta (İlk 2 seçenek elde edilemediğinde kullanılabilir)

#### B) A'daki seçenekler elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda aşağıdaki seçenek kullanılabilir

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12-24 hafta (12 hafta süreyle SOF+PEG IFN+RBV ile üçlü, 12 hafta süreyle PegIFN+RBV ile ikili tedavi olarak toplam 24 hafta)

#### C) Dekompanse sirotik hastalarda:

- Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta

#### • **Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta**

- Ref: 1. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P; ION-2 Investigators .Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 Apr 17;370(16):1483-93. **FAZ 3**
- Ref: 2. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):515-23. **FAZ 2.**

#### • **Sofosbuvir+Daclatasvir 24 hafta**

- Ref:1. Sulkowski MS1, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**

#### • **Sofosbuvir+RBV 24 hafta**

- Ref: 1. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44. **FAZ 2**

- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12-24 hafta**  
(12 hafta süreyle SOF+PEG IFN+RBV ile üçlü, 12 hafta süreyle PegIFN+RBV ile ikili tedavi olarak toplam 24 hafta)
  - Ref: 1. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44. **FAZ 2**
  
- **Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta**
  - Ref:1. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, Fried MW, Terrault NA, O'Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, Brown K, Kwo P, Pungpapong S, Korenblat KM, Muir AJ, Teperman L, Fontana RJ, Denning J, Arterburn S, Dvory-Sobol H, Brandt-Sarif T, Pang PS, McHutchison JG, Reddy KR, Afdhal N; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. Gastroenterology. 2015 May 15. pii: S0016-5085(15)00682-4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.010. [Epub ahead of print])



## GENOTİP 2 HASTALARDA TEDAVİ

HCV genotip 2 ile enfekte hastalar için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki sıra ile sunulmuştur:

1. Naiv genotip 2 nonsirotik hastalarda tedavi
2. Naiv sirotik ya da tedavi deneyimli genotip 2 hastalarda tedavi

### 1. NAİV GENOTİP 2 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ

#### NAİV GENOTİP 2 NONSİROTİK HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

A) İlk seçenek şu olmalıdır:

- Sofosbuvir+RBV 12 hafta

B) A'daki seçenek elde edilemediği ve hasta interferon tedavisine uygun olduğu durumda:

- PegIFN+RBV 24 hafta

#### **Sofosbuvir+RBV12 hafta**

- Ref: 1.Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC,et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887 **FAZ 3**

#### **PegIFN+RBV 24 hafta**

- Ref: 1.Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140: 346–355. **FAZ 3**
- Ref: 2. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients with HCV genotypes 2 or 3. J Hepatol 2004; 40: 993–999. **FAZ 3**

## 2.NAİV SİROTİK YA DA TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 2 HASTALARDA TEDAVİ

### NAİV SİROTİK YA DA TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 2 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

#### A) İlk seçenekler şunlar olmalıdır:

- Sofosbuvir+RBV 16-20 hafta
- Sofosbuvir + Daclatasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+RBV+PegIFN 12 hafta

#### B) A'daki seçenekler elde edilemediği durumlarda ve naiv kompanse sirotik hastalarda:

- PegIFN+RBV 24 hafta

#### • **Sofosbuvir+RBV 16-20 hafta**

- Ref: 1.Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al.Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):733A.  
**FAZ 3**

#### • **Sofosbuvir+RBV+PegIFN 12 hafta**

- Ref: 1.Ref : 1. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al.Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):1380A.  
**FAZ**

#### • **PegIFN+RBV 24 hafta**

- Ref: 1.Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140: 346–355.
- Ref: 2. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients with HCV genotypes 2 or 3. J Hepatol 2004; 40: 993–999.

## GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ

HCV genotip 3 ile enfekte hastalar için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki sıra ile sunulmuştur:

1. Naiv genotip 3 hastalarda tedavi
2. Tedavi deneyimli genotip 3 hastalarda tedavi
3. Sirotik genotip 3 hastalarda tedavi

### 1. NAİV GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ

#### NAİV GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
  - Sofosbuvir+RBV 24 hafta
  - Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- 
- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
    - Ref: 1.Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al.Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):1380A. **FAZ 2**
  - **Sofosbuvir+RBV 24 hafta**
    - Ref: 1.Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC,et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887. **FAZ 3**
    - Ref: 2.Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. N Engl J Med 2013;368:34-44.**FAZ 3**
  - **Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta**
    - Ref: 1.Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**

## 2. TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ

### TEDAVİ DENEYİMLİ GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
  - Sofosbuvir+Daclatasvir 24 hafta (Nüks ve kısmi yanıtli hasta grubunda)
  - Sofosbuvir+Daclatasvir+RBV 24 hafta (Tam cevapsız hastalarda)
- 
- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
    - Ref: 1.Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al.Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):1380A. **FAZ 2**
  - **Sofosbuvir + Daclatasvir 24 hafta (Nüks ve parsiyel yanıtli hasta grubunda)**
    - Ref: 1. Sulkowski MS1, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection.N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**
  - **Sofosbuvir+Daclatasvir +RBV 24 hafta (Null responder hastalarda)**
    - Ref: 1. Sulkowski MS1, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**

### 3. SİROTİK GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ

#### SİROTİK GENOTİP 3 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
  - Sofosbuvir+Daclatasvir+RBV 24 hafta
- 
- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
    - Ref: 1.Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al.Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):1380A. **FAZ 2**
  - **Sofosbuvir+Daclatasvir+RBV 24 hafta**
    - Ref: 1.Sulkowski MS1, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**

## GENOTİP 4 HASTALARDA TEDAVİ

HCV genotip 4 ile enfekte hastalar için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

### GENOTİP 4 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Sofosbuvir+Ledipasvir nonsirotiklerde (naiv veya tedavi deneyimli) 12 hafta, sirotiklerde (naiv veya tedavi deneyimli) +RBV ile 12 hafta, sirotiklerde (naiv veya tedavi deneyimli) ribavirin kullanılmayanlarda 24 hafta
- Paritaprevir/Ritonavir+Ombitasvir+RBV 12 hafta
- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta(Genotip 4 tüm hasta grupları için)
- Simeprevir+PegIFN+RBV (12 hafta üçlü, naiv ve önceki tedavi sonrası nükseden hastalarda 12 hafta daha simeprevirsiz ikili, toplam tedavi süresi 24 hafta; önceki tedaviye parsiyel yanıt ve hiç yanıtız “null responder”larda 36 hafta daha simeprevirsiz ikili, toplam tedavi süresi 48 hafta)
- Daclatasvir+RBV+PegIFN 24 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir 12 hafta (Hasta sirotik veya önceki tedaviye yanıtız ise tedaviye RBV eklenmelidir)
- Sofosbuvir + Daclatasvir 12 hafta, sirotiklerde +RBV ile 12 hafta, sirotiklerde ribavirin kullanılmayanlarda 24 hafta, tedavi deneyimli hastalarda 24 hafta
- Sofosbuvir+RBV 24 hafta

- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta (Genotip 4 tüm hasta grupları için)**
  - Ref: 1.Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC,et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887. **FAZ 3**
- **Simeprevir+PegIFN+RBV (Üçlü olarak 12 hafta, devamında PegIFN+RBV 12 hafta toplam tedavi süresi 24 hafta)**
  - Hasta önce ki tedaviye parsiyel yanıt ve yanıtız ise Simeprevir+PegIFN+RBV 12 hafta üçlü, 36 hafta ikili olmak üzere toplam tedavi süresi 48 haftaya uzatılır.

- Ref: 1. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, Zoulim F, Grange JD, Shukla U, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Fevery B, Peeters M, Beumont M, Jessner W. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. J Hepatol. 2015 Jan 14. pii: S0168-8278(15)00002-1.
- **Daclatasvir+PegIFN+RBV 24 hafta**
  - Ref: 1. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. Hepatology 2012;56 (Suppl.1):553A-554A. **FAZ 2 B**
- **Sofosbuvir+Simeprevir 12 hf (Hasta sirotik veya önceki tedaviye yanıtız ise tedaviye RBV eklenmelidir)**
  - Not: GT4 hastalarda Sofosbuvir + Simeprevir klinik çalışma datası yoktur. EASL 2014 Guideline
- **Sofosbuvir+Daclatasvir (Naiv hastalarda 12hafta, tedavi deneyimli hastalarda tedavi süresi 24hafta)**
  - Not: GT 4 hasta grubunda bu seçeneğin yer aldığı bir klinik çalışma yoktur. EASL 2014 Guideline.
- **Sofosbuvir+RBV 24hafta**
  - Ref: 1. Ruane PJ, Ain D, Riad J, Meshrekey RG, Stryker R, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV genotype 4 infection in patients of Egyptian ancestry. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):736A.
- **Paritaprevir/Ritonavir+Ombitasvir+RBV 12 hafta**
  - Ref 1: Hezode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. Lancet. 2015 Mar 30. pii: S0140-6736(15)60159-3.

## GENOTİP 5-6 HASTALARDA TEDAVİ

HCV genotip 5-6 ile enfekte hastalar için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

### GENOTİP 5-6 HASTALARDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta
- Sofosbuvir + Ledipasvir nonsirotiklerde (naiv-tedavi deneyimli) 12 hafta, sirotiklerde (naiv-tedavi deneyimli) +RBV ile 12 hafta, sirotiklerde tedaviye cevabın negatif prediktörü olan trombositopenisi <75000 /mm<sup>3</sup> olan hastalarda tedavi süresi 24 haftaya uzatılabilir. Sirotiklerde ribavirin kullanılmayanlarda 24 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta, sirotiklerde +RBV 12 hafta, RBV kullanılmayan hastalarda Sofosbuvir + Daclatasvir 24 hafta
- Sofosbuvir+RBV 24 hafta

- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
  - Ref: 1.Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC,et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887. **FAZ 3**
- **Sofosbuvir+RBV 24 hafta**
  - Not: Bu nadir genotip hastalarda henüz data mevcut değildir. EASL Guideline 2014



## AKUT HEPATİT C TEDAVİSİ

### TAVSİYELER

- A) Semptomatik olgularda enfeksiyon kendiliğinden sonlanabileceğinden 12 hafta beklenmeli, 12. haftada HCVRNA sı pozitif kalan olgulara tedavi verilmelidir. Asemptomatik olgularda ALT yüksekliği saptandığında tedaviye başlanabilir.
- B) Akut C hepatitli hastalar 12 haftalık pegile interferon monoterapisiyle tedavi edilmelidir.
- C) Genotip 1 ile enfekte olgularda ve viral yükü yüksek olanlarda tedaviye RBV eklenebilir.
- D) HIV koinfeksiyonunda tedaviye RBV eklenmelidir. Tedavi süresi 24 hafta olmalıdır.

### **Kaynaklar:**

- o Deterding K, Gruner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2013;13:497-506.
- o Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. Am J Gastroenterol 2008;103:1283-1297.
- o Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. J Hepatol 2005;42 (Suppl. 1):S108-S114.
- o Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. J Hepatol 2008;49:625-633.
- o Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004;39:1147-1171.

## POST-TRANSPLANT NÜKS HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİ

Post-transplant nüks hepatit C hastaları için tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki sıra ile genotiplere göre sunulmuştur.

1. Genotip 2
2. Genotip 1,3,4,5,6

### POST-TRANSPLANT NÜKS HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

- GENOTİP 2
  - Sofosbuvir+RBV 12 hafta
  - Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta
- GENOTİP 1,3,4,5,6
  - Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta (Genotip 1,4,5,6)
  - Sofosbuvir+Ledipasvir 24 hafta (Genotip 1,4,5,6)
  - Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+RBV 24 hafta, Genotip 1 hastalarda, Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+RBV 24 hafta Genotip 4 hastalarda; tacrolimus ve siklosporin için doz ayarı gerekir
  - Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta (Tüm genotiplerde)
  - Sofosbuvir+Simeprevir (±RBV) 12 hafta, Genotip 1 ve 4 hastalarda, immunsupresif doz ayarı gerekir, siklosporinle kullanılmaz
  - Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta (Tüm genotiplerde)
  - Sofosbuvir+RBV24 hafta

### GENOTİP 2

- **Sofosbuvir+RBV 12-24 hafta**
  - Ref: 1..Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al.Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):733A.  
**FAZ 3**

- **Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta**
  - Ref: 1.Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**

## **GENOTİP 1,3,4,5,6**

- **Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12hafta**
  - Ref: 1Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P; ION-2 Investigators .Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.
- **Paritaprevir/ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir+RBV 24 hafta (Genotip 1 hastalarda)**
  - Ref: 1.Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med 2014; 370: 1973–82. **FAZ 3**
- **Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta**
  - Ref: 1.Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**
- **Sofosbuvir+Simeprevir±RBV (Genotip 1 ve 4 hastalarda)**
  - Ref: 1 Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65. **FAZ 3**
- **Sofosbuvir+PegIFN+RBV 12 hafta**
  - Ref: 1Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC,et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878-1887
- **Sofosbuvir+RBV 24 hafta**
  - Ref: 1Ruane PJ, Ain D, Riad J, Meshrekey RG, Stryker R, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV genotype 4 infection in patients of Egyptian ancestry. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):736A.

## ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ

Özel hasta gruplarında tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıdaki sıra ile genotiplere göre sunulmuştur.

1. HBV ko-enfeksiyonu olan HCV hastalarında tedavi
2. Hemodiyaliz hastalarında HCV tedavisi
3. HIV ile ko-enfekte hastalarda HCV tedavisi
4. Böbrek transplant hastalarında HCV tedavisi
  - a. Genotip 2
  - b. Genotip 1,3,4,5,6
  - c. Genotip 1 ve 4

### ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

1. HBV ko-enfeksiyonu olan HCV hastalarında tedavi
  - HCV mono-enfekte hasta gibi tedavi edilir, HBV replikasyonu belirgin ise tedaviye nükleozid/nükleotid analogları eklenir.
2. Hemodiyaliz hastalarında HCV tedavisi
  - IFN monoterapisi ile doz ayarı yapılarak tedavi edilirler, RBV doz ayarı ile tedaviye eklenebilir.
  - Direkt etkili antiviraller ile ilgili veriler beklenmektedir. Karaciğerde metabolize edilen Daclatasvir, Simeprevir ve Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir+Dasabuvir kombinasyonları ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilebilir. Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir+Dasabuvir kombinasyonu eGFR >15 ml/dak olan hastalarda kullanılabilir.
  - Böbrekten itrah edilen Sofosbuvir ve Sofosbuvirli rejimlerle ilgili çalışma verileri elde edilmeden, bu ilaçlar hemodiyaliz hastalarında kullanılmamalıdır. Sofosbuvirli rejimler eGFR >30 ml/dak olan hastalarda kullanılabilir.
3. HIV ko-enfeksiyonlu hastalarda HCV tedavisi
  - Endikasyonlar HCV mono-enfekte ve HIV ko-enfekte hastalarda aynıdır. Ancak, ilaç-ilaç etkileşimlerine bağlı olarak tedavi değişikliği veya doz ayarlamaları söz konusu olabilir. Bununla birlikte hastaların tedaviyi kabul etmesi, ilaçlara tolerans ve kontrendikasyon durumları göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir.
4. Böbrek transplant hastalarında HCV tedavisi
  - Genotip 2
    - Sofosbuvir+RBV 12-24 hafta
  - Genotip 1,3,4,5,6
    - Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta
  - Genotip 1,4,5,6
    - Sofosbuvir+Simeprevir (±RBV) 12-24 hafta (Genotip 1,4)
    - Sofosbuvir+Ledipasvir+RBV 12 hafta, (Genotip 1,4,5,6)
    - Sofosbuvir+Ledipasvir 24 hafta, (Genotip 1,4,5,6)

- **Sofosbuvir+RBV 12-24 hafta**
  - Ref: 1.Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al.Sofosbuvir plus ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. Hepatology 2013;58 (Suppl. 1):733A. **FAZ 3**
  
- **Sofosbuvir+Daclatasvir (±RBV) 12-24 hafta**
  - Ref: 1.Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):211-21. **FAZ 2B**
  
- **Sofosbuvir+Simeprevir (±RBV) 12-24 hafta**
  - Ref: 1.Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, Pearlman B, Rabinovitz M, Gitlin N, Lim JK, Pockros PJ, Scott JD, Fevery B, Lambrecht T, Ouwerkerk-Mahadevan S, Callewaert K, Symonds WT, Picchio G, Lindsay KL, Beumont M, Jacobson IM. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65. **FAZ 3**