

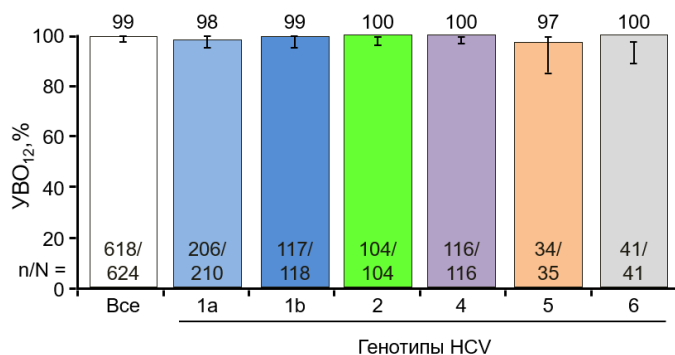
Научно-практическая конференция

«Прикладные вопросы профилактики, клинко-лабораторной диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, СПИД - ассоциируемых заболеваний, вирусных гепатитов»

15 июня 2016г., г. Хабаровск

# Завтрашний день противовирусной терапии хронического гепатита С

*Наличие цирроза, опыта ПВТ и NS5A RAVs не влияло на эффективность лечения*



**Бацких Сергей Николаевич**

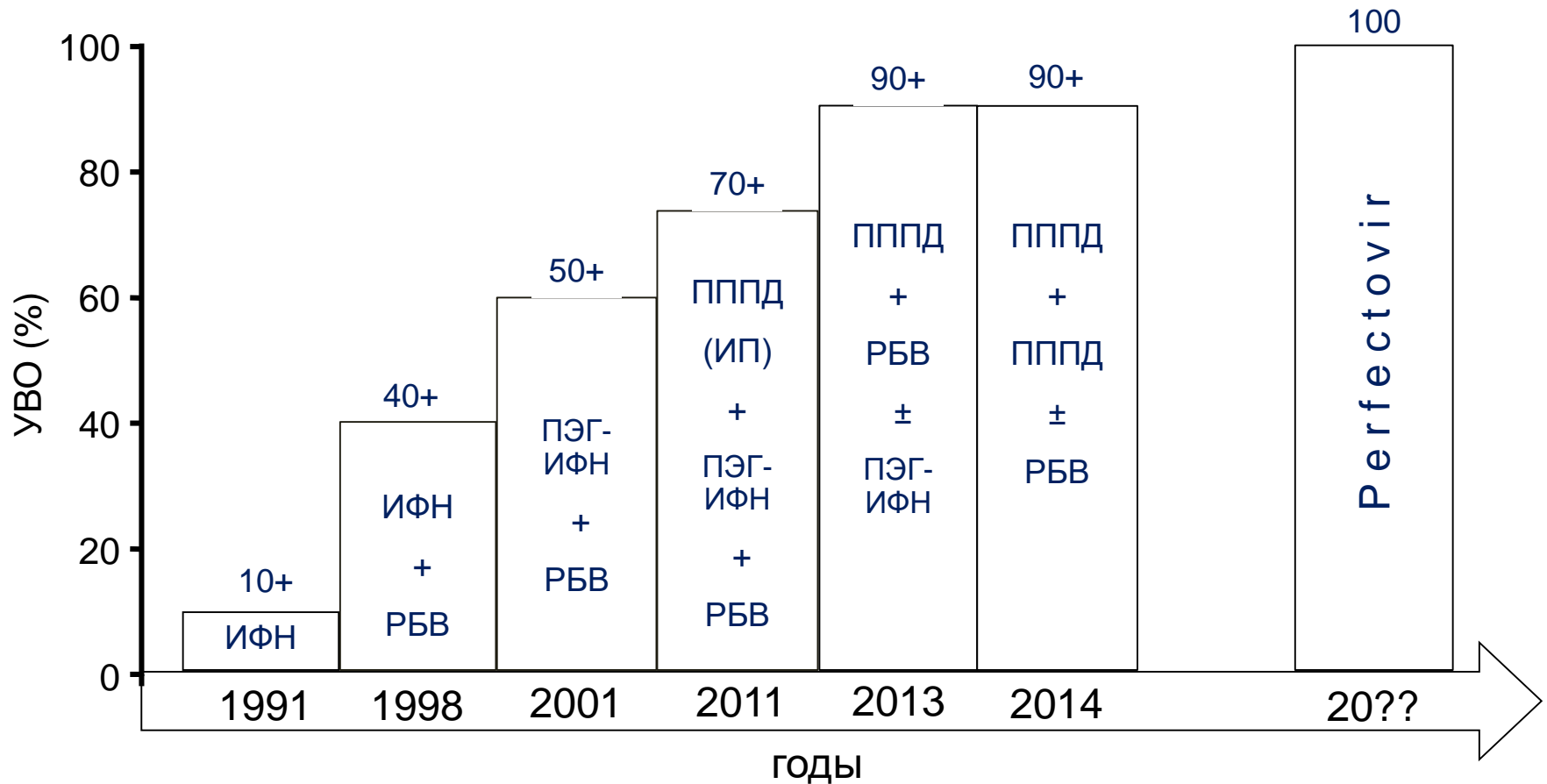
научный сотрудник, кандидат мед.наук

ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии

Роспотребнадзора

г.Москва

# Эволюция противовирусной терапии хронического гепатита С



# Требования к «идеальному» препарату для противовирусной терапии хронического гепатита С

- ✓ Абсолютная эффективность
- ✓ Универсальность действия (на вирусы всех генотипов)
- ✓ Высокая безопасность (отсутствие нежелательных явлений)
- ✓ Пероральный путь введения
- ✓ Прием 1 раз в сутки
- ✓ Короткий курс лечения
- ✓ Отсутствие межлекарственных взаимодействий
- ✓ Доступность

# Направления совершенствования противовирусной терапии хронического гепатита С

- Декомпенсир.цирроз
- Трансплантация
- ХБП



- Неудачный опыт ПВТ
- Цирроз печени
- ВГС генотипа 3
- Коинфекция ВИЧ
- Резистентность

- Сокращение продолжительности
- Снижение стоимости



# Перспективные варианты лечения хронического гепатита С



Sofosbuvir/ ledipasvir

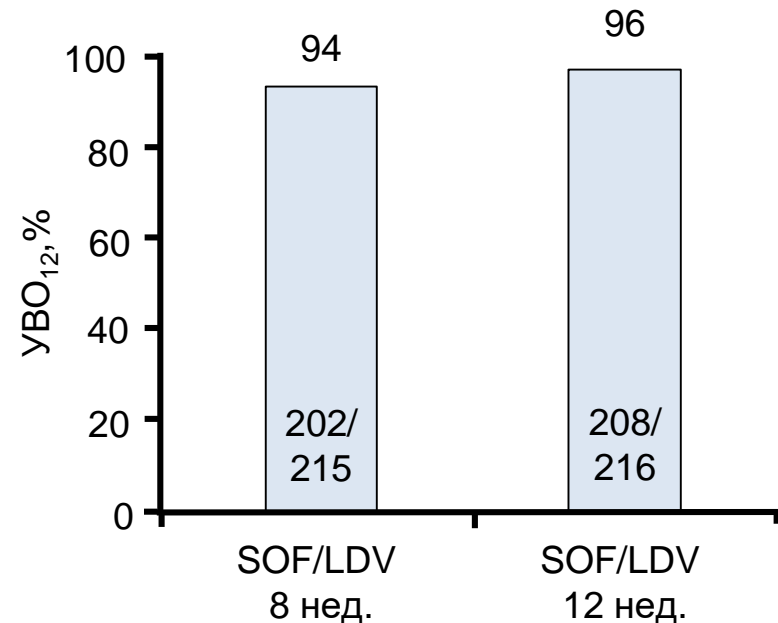
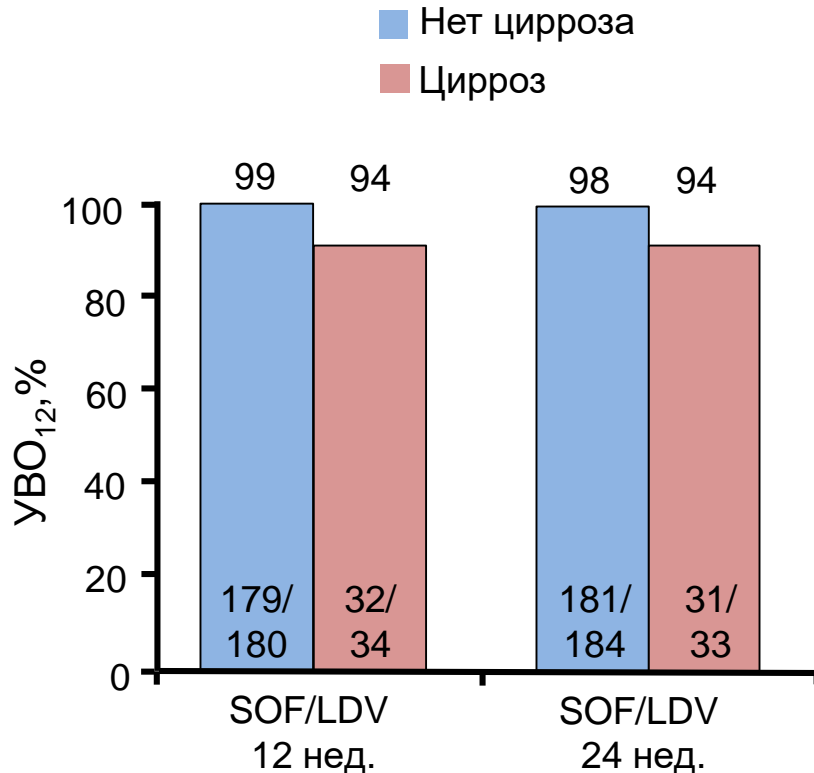
Sofosbuvir/ velpatasvir

Grazoprevir/ elbasvir

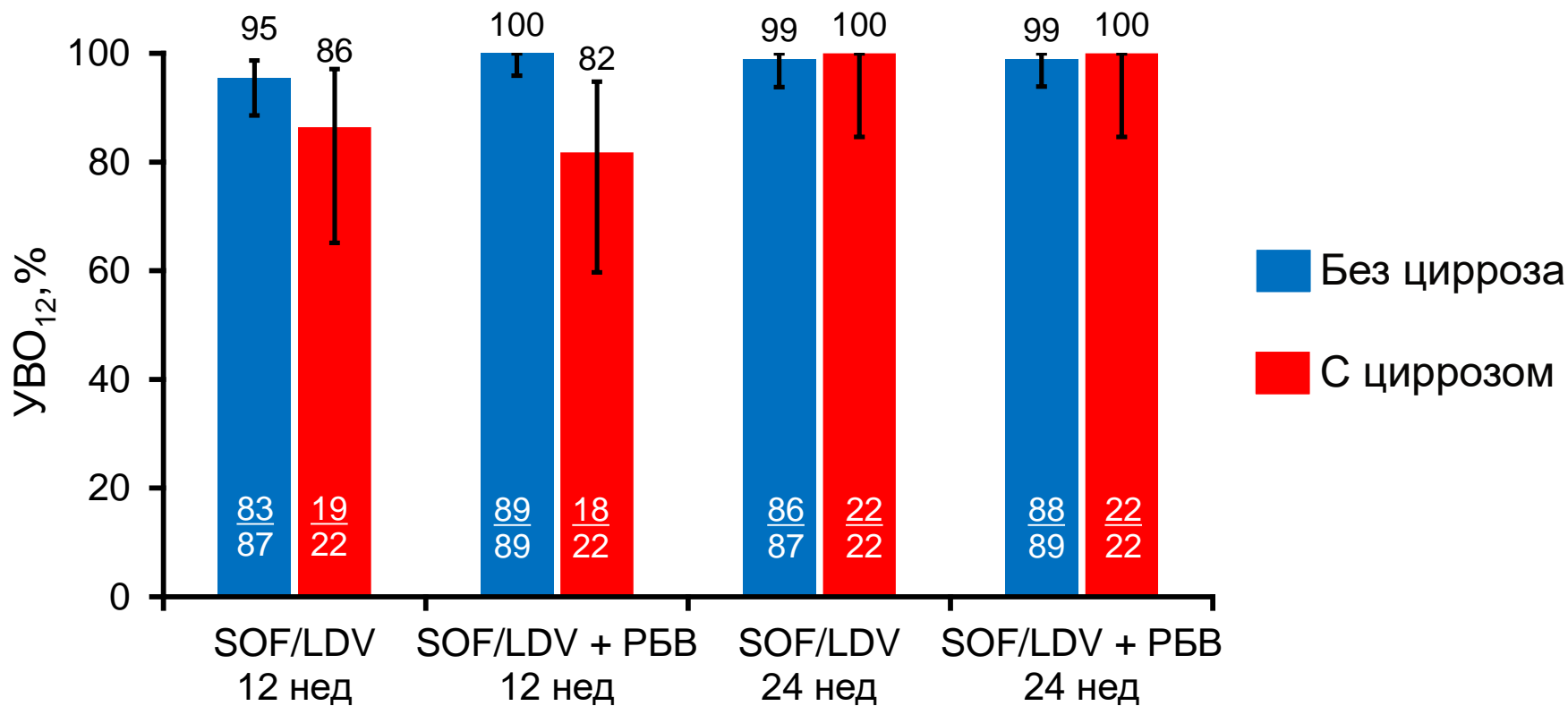
# Эффективность терапии Sofosbuvir/ Ledipasvir у пациентов с HCV GT1

ION-1: SOF/LDV 12 или 24 недели у не леченных ранее пациентов

ION-3: SOF/LDV 8 или 12 недель у не леченных ранее пациентов без цирроза



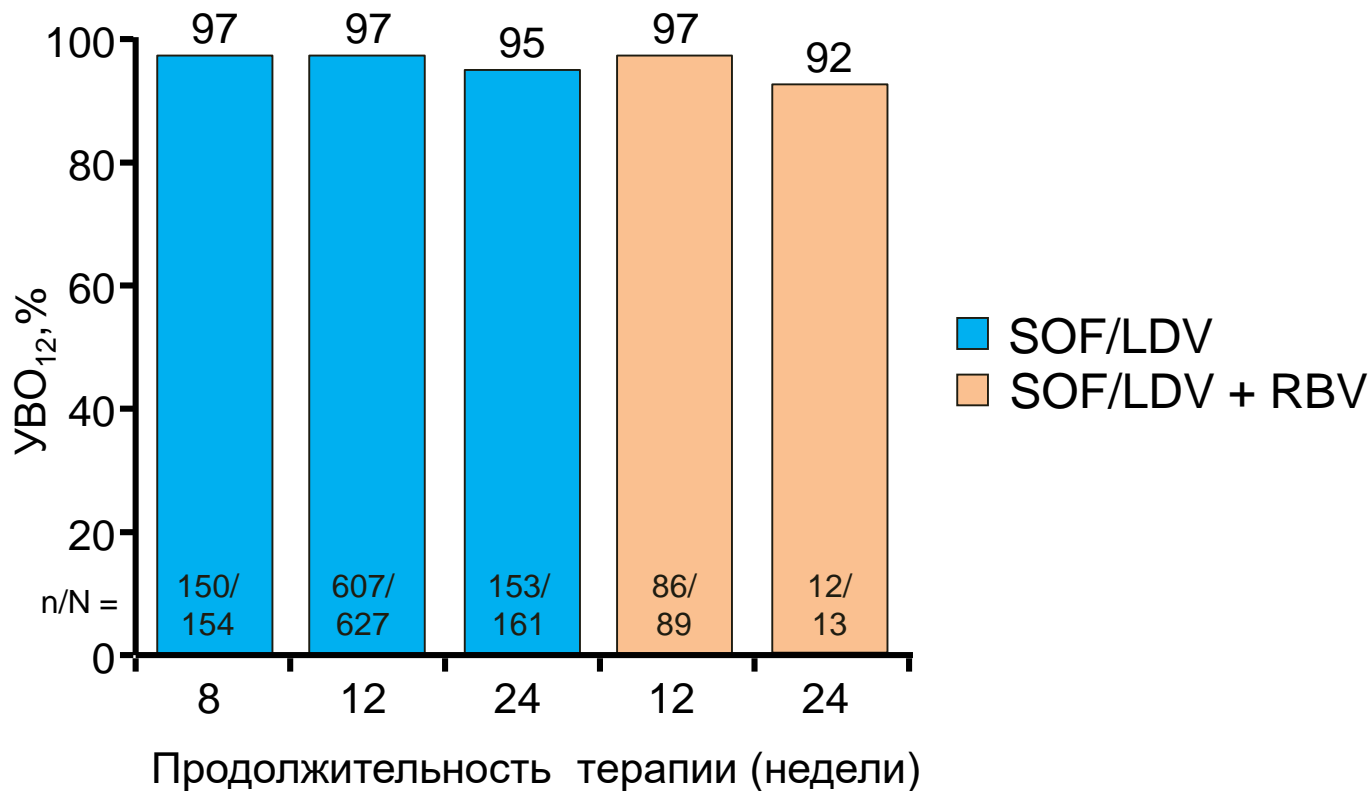
# Эффективность терапии Sofosbuvir/ Ledipasvir у безуспешно ранее леченных пациентов с HCV GT1 (Исследование ION-2)





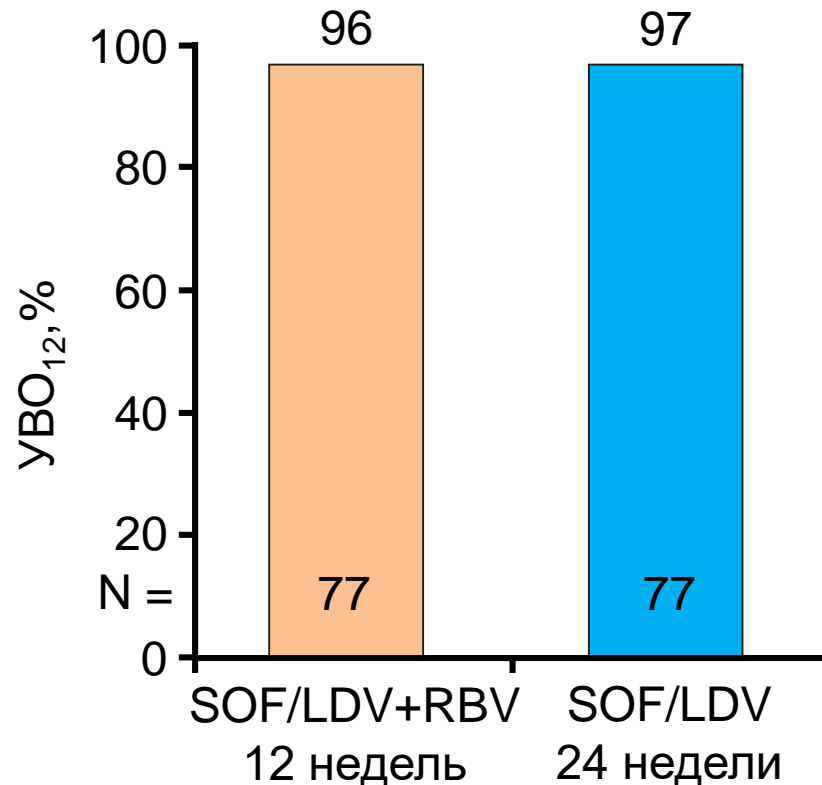
# Эффективность терапии Sofosbuvir/ Ledipasvir ± Ribavirin у пациентов с HCV GT1

HCV-TARGET: многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование



8-недельный курс терапии получали не леченные ранее пациенты без цирроза с исходной вирусной нагрузкой РНК ВГС ≤ 6 млн МЕ / мл

# Эффективность терапии Sofosbuvir/ Ledipasvir у больных ХГС (HCV GT1) с циррозом печени, безуспешно леченных ингибиторами протеазы\* (Исследование SIRIUS)

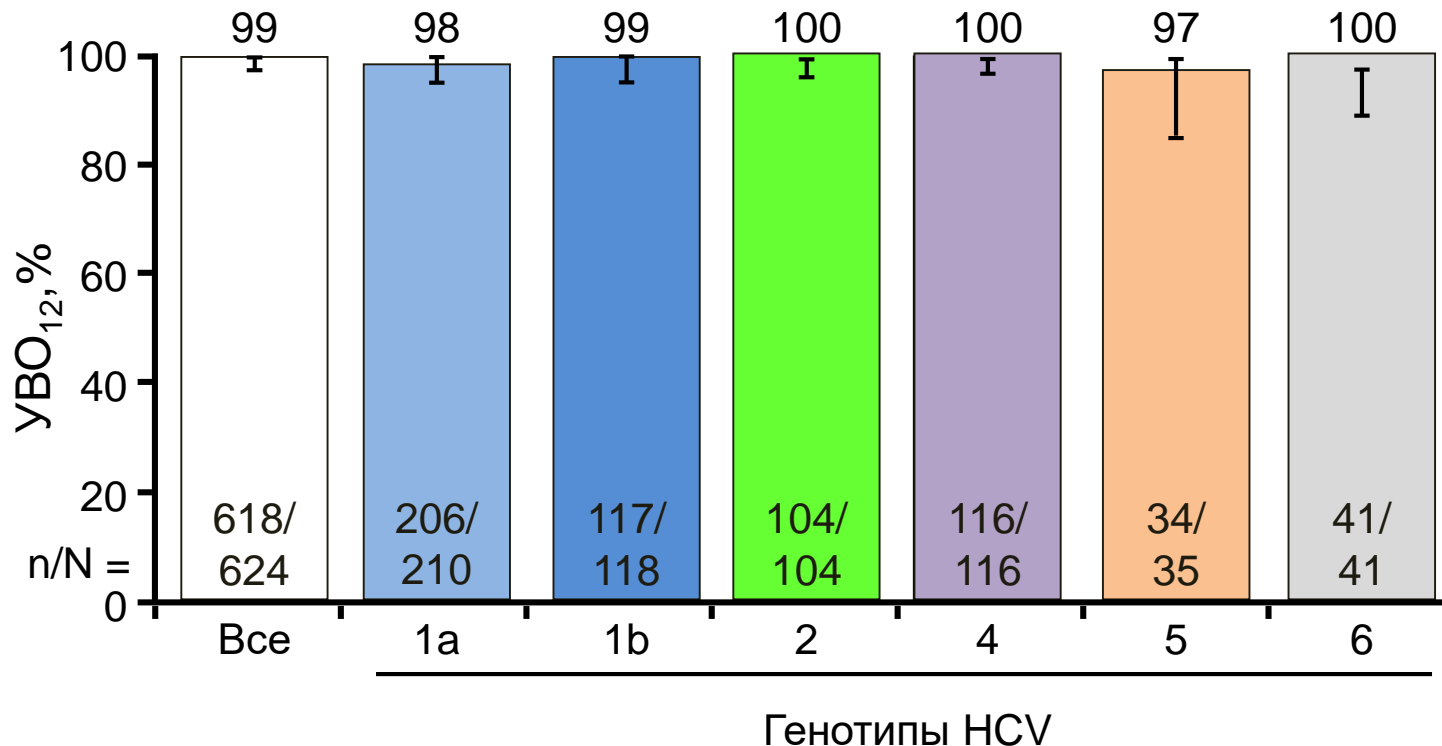


\* Пациенты, получавшие ингибиторы протеазы (bocoprevir, telaprevir, simeprevir или faldaprevir)

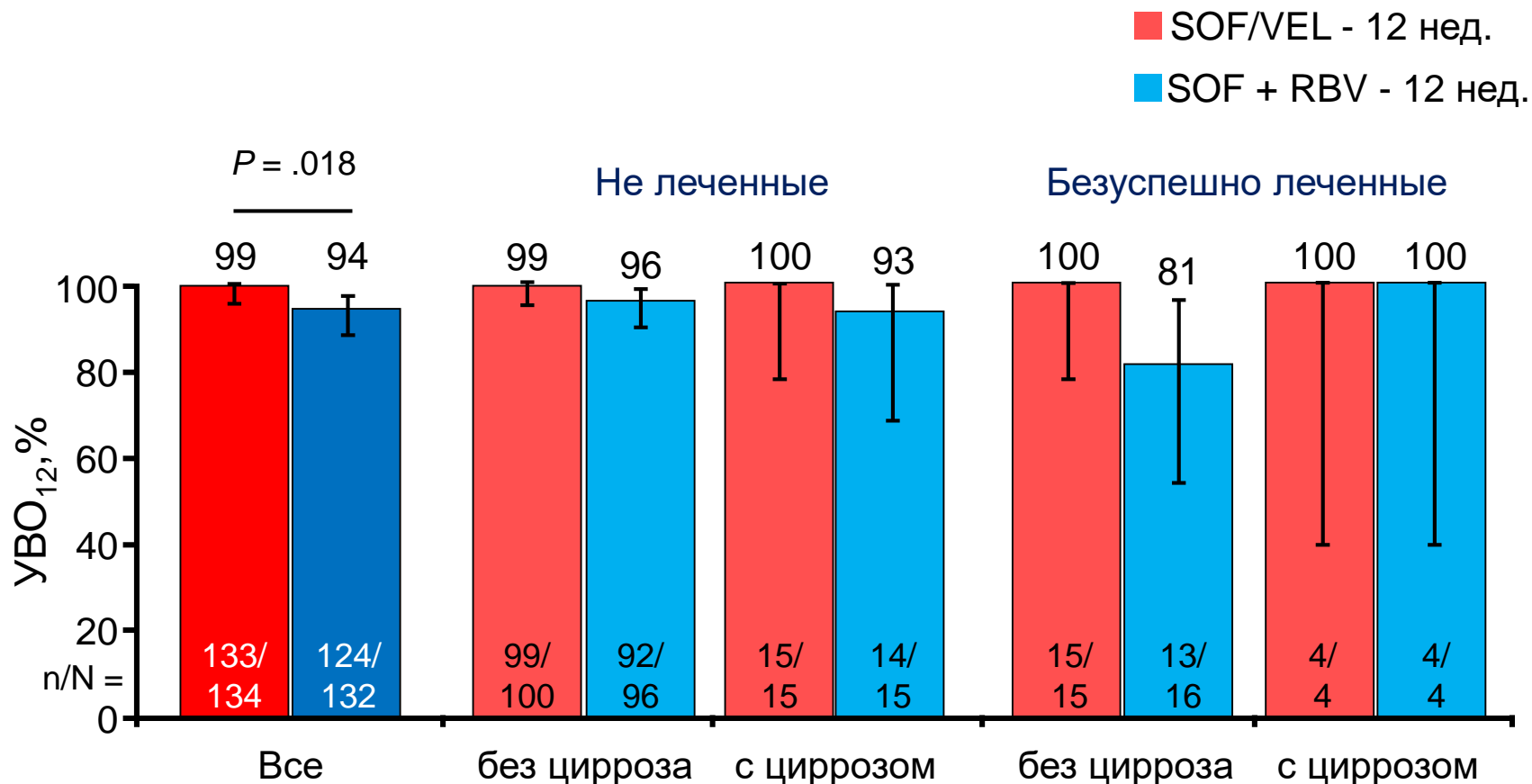
# Эффективность терапии Sofosbuvir/ Velpatasvir у больных ХГС с HCV GT1, 2, 4, 5, 6

- ASTRAL-1: двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование
  - не леченные и безуспешно ранее леченные пациенты (N = 740): с циррозом - 19%, ПБТ в анамнезе - 32%, NS5A RAVs (исходно) - 42%
  - Схема терапии: sofosbuvir/velpatasvir - 12 недель

*Наличие цирроза, опыта ПБТ и NS5A RAVs не влияло на эффективность лечения*



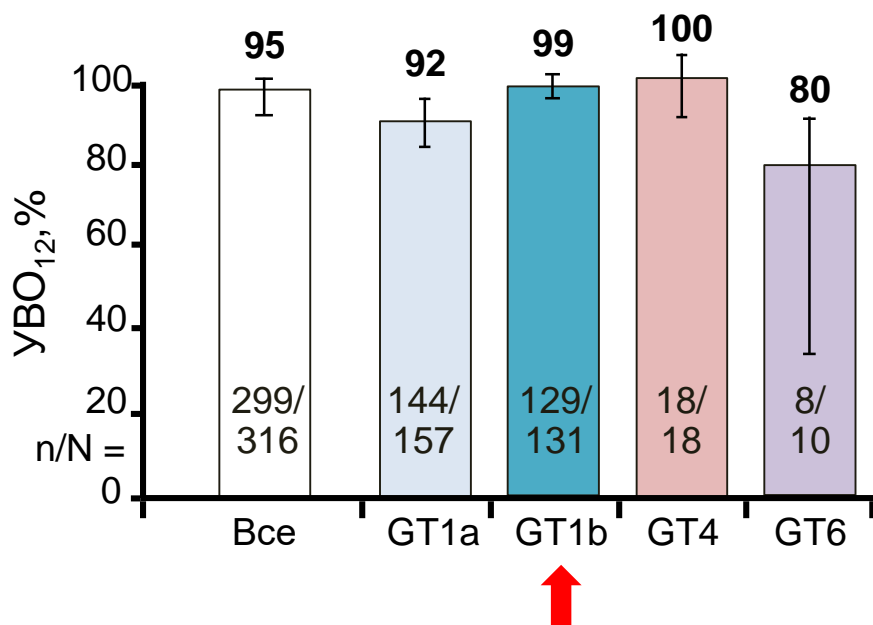
# Эффективность противовирусной терапии Sofosbuvir/ Velpatasvir vs Sofosbuvir + Ribavirin у больных с HCV GT 2 (Исследование ASTRAL-2)



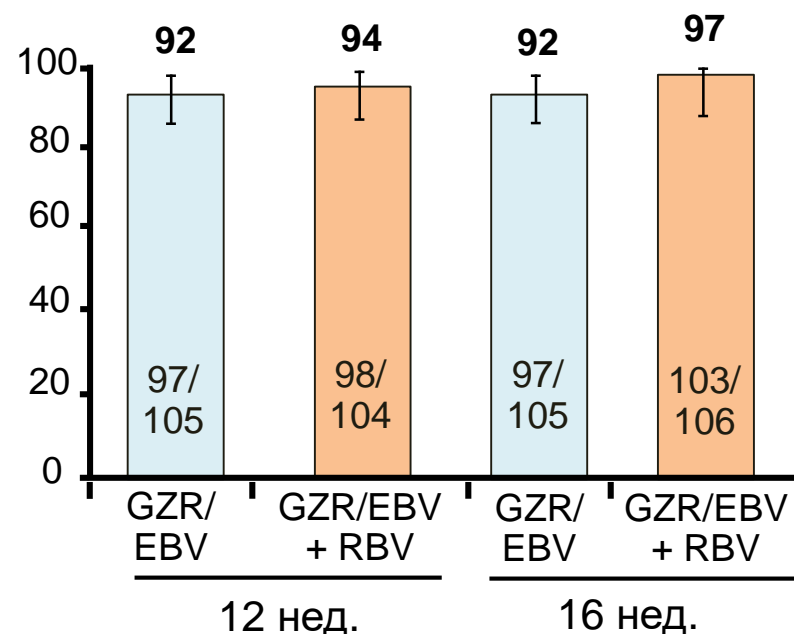
# Эффективность терапии Grazoprevir/ Elbasvir у не леченных и безуспешно ранее леченных пациентов

C-EDGE: рандомизированное открытое исследование III фазы

Не леченные  
Grazoprevir/Elbasvir - 12 недель<sup>[1]</sup>



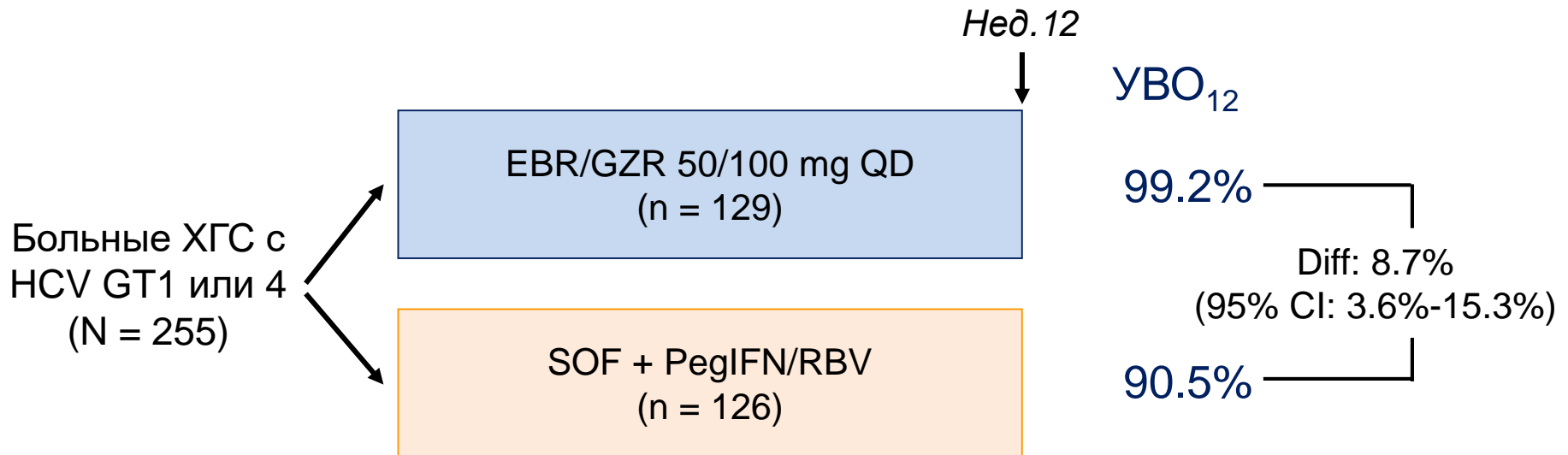
Безуспешно леченные (GT1, 4, or 6 HCV)  
Grazoprevir/Elbasvir ± RBV 12 или 16 нед.<sup>[2]</sup>



# Эффективность противовирусной терапии Grazoprevir/ Elbasvir vs SOF + PegIFN/RBV у не леченных и безуспешно ранее леченных пациентов (HCV GT1 или 4)

C-EDGE Head-to-Head: рандомизированное открытое исследование III фазы

- Не леченные и безуспешно ранее леченные (PegIFN/RBV) пациенты (N = 255):  
с циррозом - 17%, ПБТ в анамнезе - 25%



# Эффективность терапии Grazoprevir/ Elbasvir ± Ribavirin у не леченных ранее пациентов без цирроза (HCV GT1b)

Объединенный анализ исследований II и III фазы C-WORTHY и C-EDGE

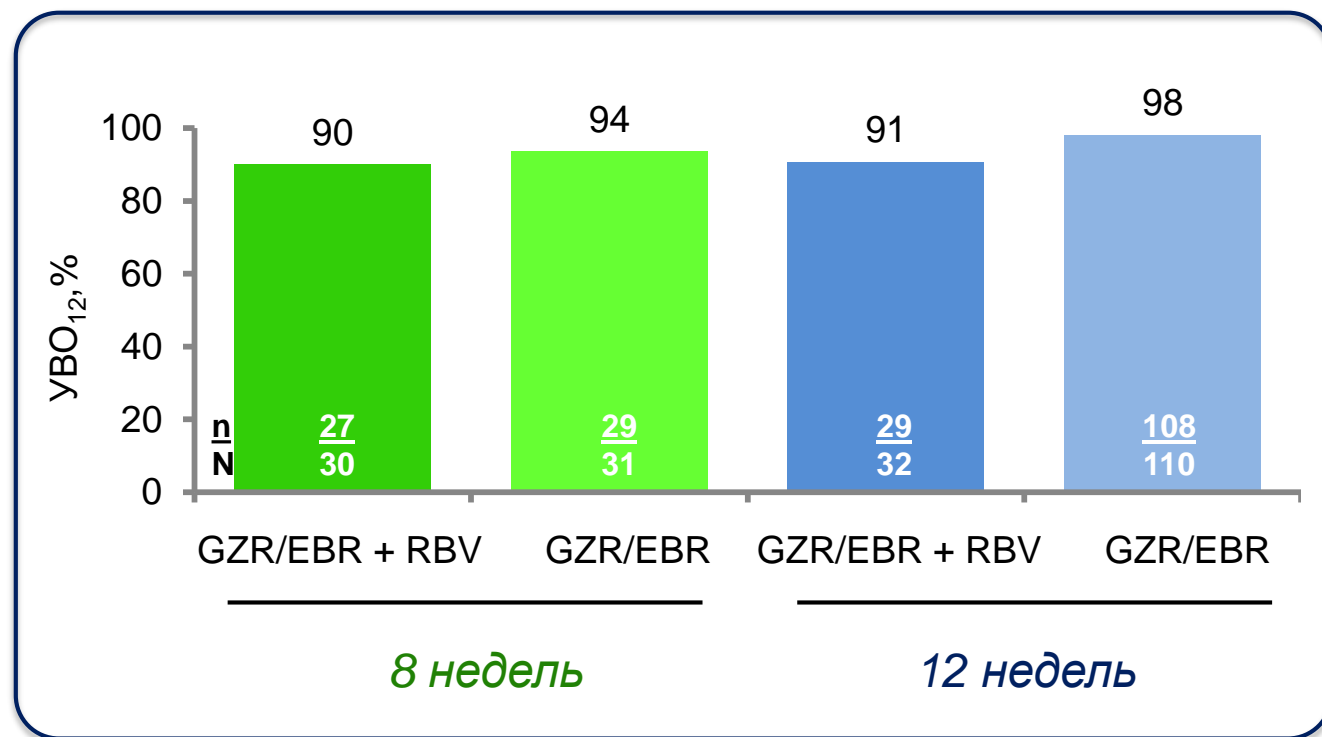
В анализ включено 203 больных ХГС:  
61 пациент, получивший 8-нед. курс ПВТ и 142 пациента с 12-нед. продолжительностью ПВТ

60% мужчины

19% темнокожие

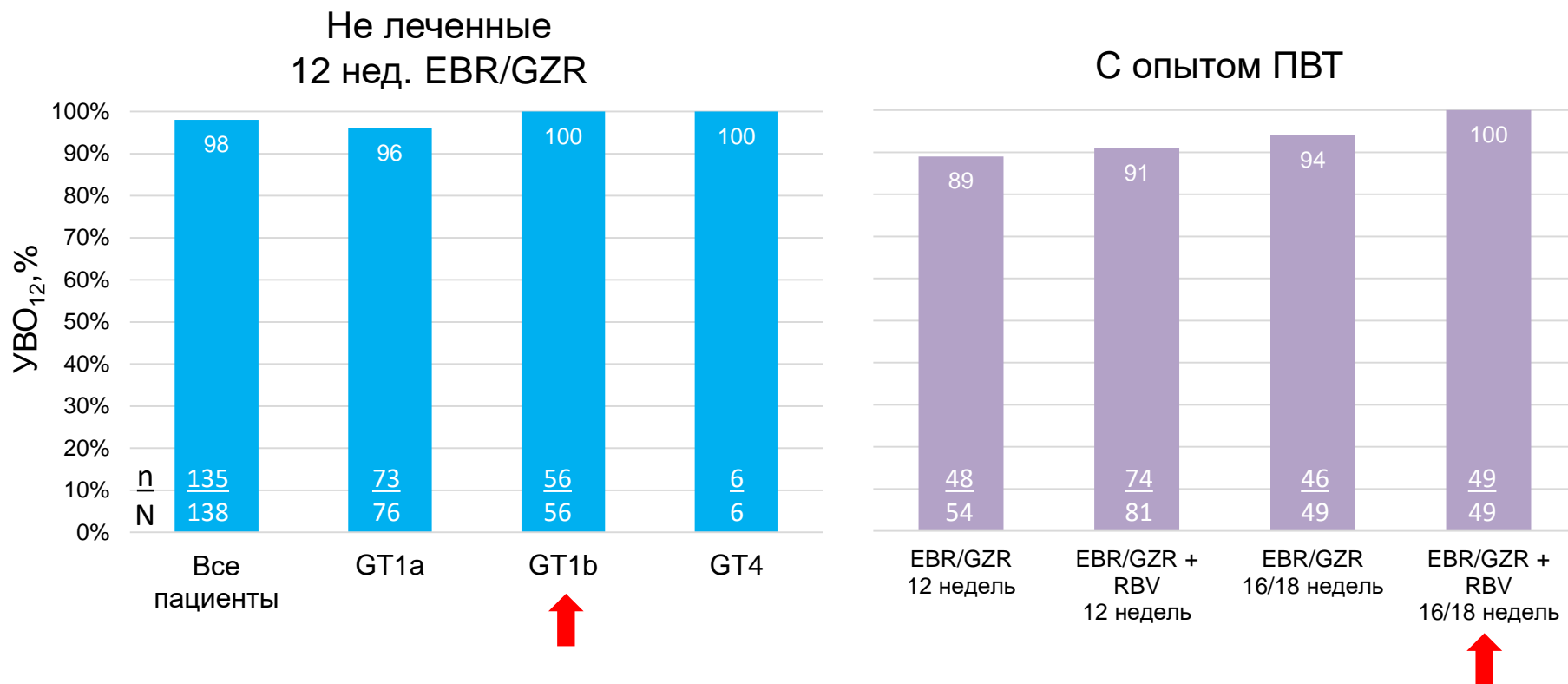
77% IL28B не-CC

Средний возраст =  
52 года



# Эффективность терапии Grazoprevir/ Elbasvir у не леченных и безуспешно ранее леченных пациентов с циррозом печени (HCV GT1, 4 или 6)

- Данные исследований II и III фазы



- Частота серьёзных нежелательных явлений, связанных с терапией, составила 0.4% и 0.0% для режимов терапии EBR/GZR и EBR/GZR + RBV соответственно



# Эффективность терапии Grazoprevir/ Elbasvir + Ribavirin у больных ХГС (HCV GT1), безуспешно леченных с ингибиторами протеазы

## C-SALVAGE: открытое исследование II фазы

- Пациенты, получавшие ПБТ (PegIFN/RBV+ bocoprevir, telaprevir или simeprevir); N = 79, с циррозом печени - 43%
- Схема терапии: Grazoprevir/ Elbasvir + Ribavirin - 12 недель

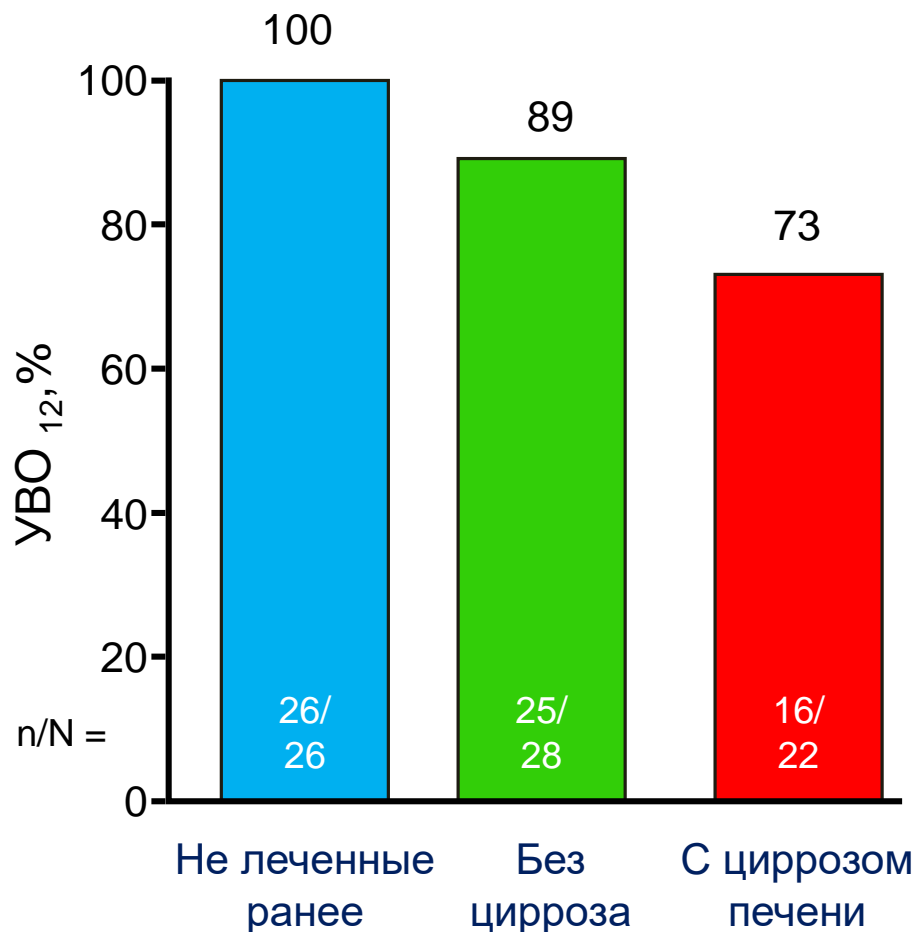
	N = 79
<b>УВО<sub>12</sub></b>	76 (96%)
Рецидив	3 (4%)
<b>Предыдущий препарат</b>	
Боцепревир	27/28 (96%)
Телапревир	41/43 (95%)
Симепревир	8/8 (100%)
<b>Генотип вируса</b>	
1a	28/30 (93%)
<b>1b</b>	<b>48/49 (98%)</b>
<b>Цирроз печени</b>	
<b>Да</b>	<b>44/45 (98%)</b>
Нет	32/34 (94%)
<b>Вирусная нагрузка</b>	
≤ 800,000 IU/mL	27/29 (93%)
> 800,000 IU/mL	49/50 (98%)

ВГС

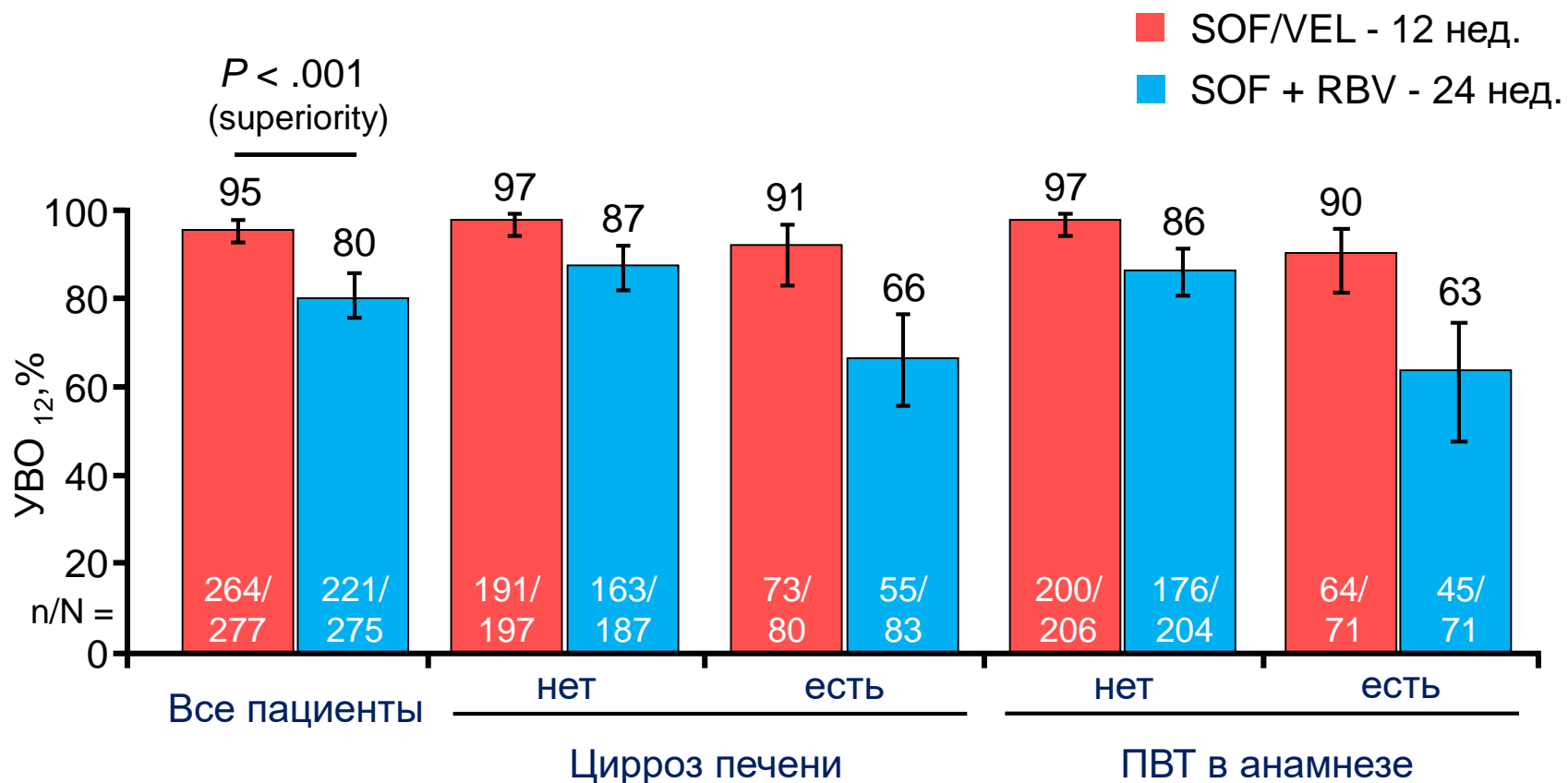
ГЕНОТИП 3

# Эффективность терапии Sofosbuvir/ Ledipasvir + Ribavirin у пациентов с HCV GT3

- Схема терапии: Sofosbuvir/ Ledipasvir + Ribavirin – 12 недель

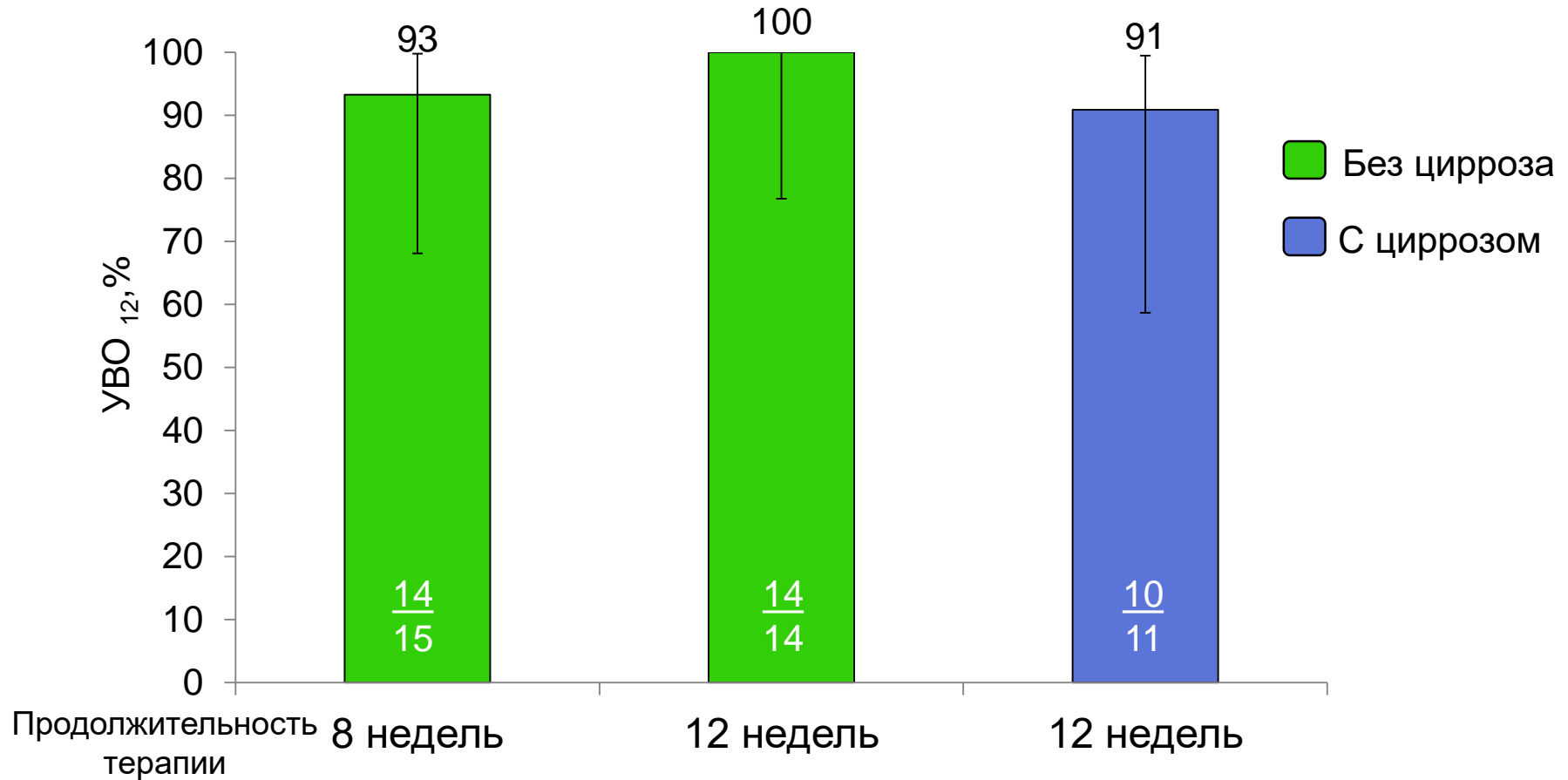


# Эффективность терапии Sofosbuvir/ Velpatasvir у больных ХГС с HCV GT 3 (Исследование ASTRAL-3)



- Уровень УВО<sub>12</sub> был достоверно ниже у пациентов, имевших исходно NS5A-резистентные варианты вируса (88% vs 97%)

# Эффективность терапии Grazoprevir/ Elbasvir + Sofosbuvir у не леченных ранее больных ХГС с HCV GT 3 (Исследование C-SWIFT)



Резистентность

# Варианты мутаций вируса (генотипы 1 и 3), ассоциированные с резистентностью

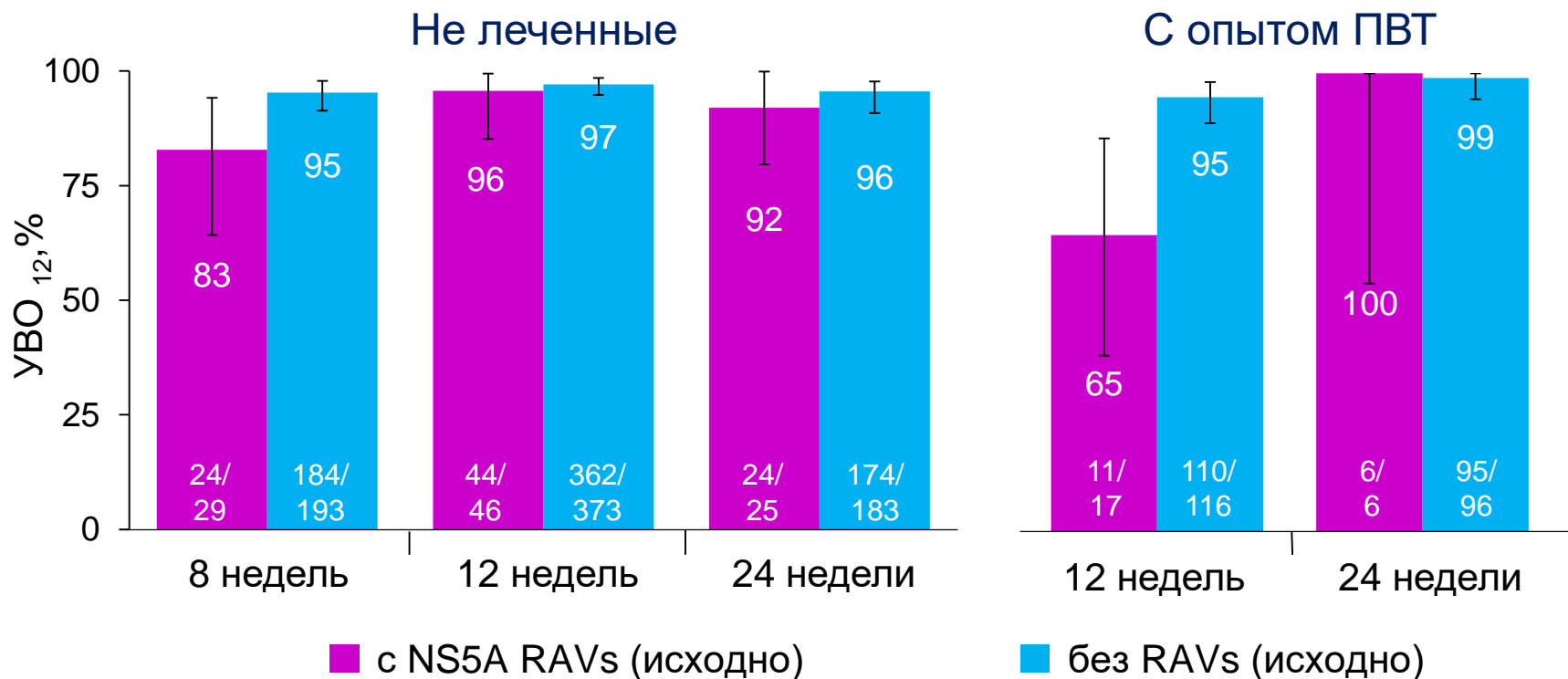
GT	NS3 Class RAVs	NS5A Class RAVs*	NS5B NI RAVs
1a	V36A/G/L/M, Q41R, F43I/L/S/V, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56H, Q80H/K/L/R, S122R, R155any, A156any, D168any, I/V170A/L/T	K24G/N/R, M28A/G/T/V, Q30C/E/G/H/I/L/K/R/S/T/Y, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D/L, A92K/T, Y93C/F/H/L/N/R/S/T/W	
1b		L28M, L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K, Y93C/H/N/S	S96T, N142T, L159F, E237G, S282any, C289I/L, L320F/I/V, V321A/I
3	L36A/G/M, Q41R, F43I/L/S/V, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56H, Q80H/K/L/R, S122R, R155any, A156any, Q168any	S24G/N/R, M28A/G/T, A30E/G/H/K/R, L31I/F/M/V, P32L, S38F, P58D, E92T, Y93C/F/H/N/S	

\*Using 2.5-fold cut off and class RAV definition.

1. Curry MP, et al. N Engl J Med 2015;373:2618-28;
2. Feld JJ, et al. N Engl J Med 2015;373:2599-607;
3. Foster GR, et al. N Engl J Med 2015;373:2608-17.

# Влияние резистентности на эффективность терапии Sofosbuvir/ Ledipasvir ± Ribavirin у пациентов с HCV GT1

- Данные исследований II и III фазы

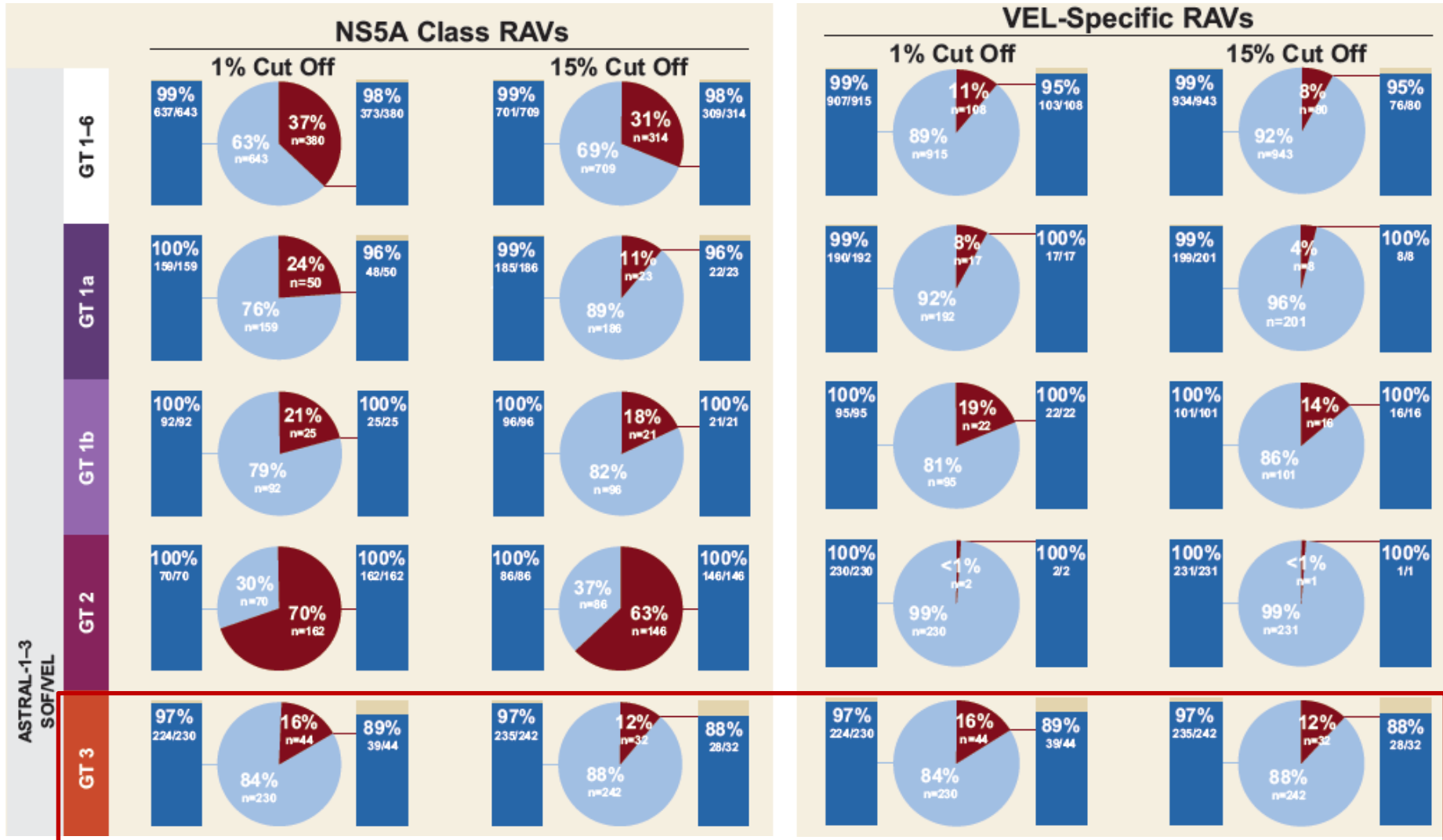


- NS5B - резистентные варианты исходно выявлялись редко (2,5%) и не влияли на эффективность ПВТ
- NS3 PI - резистентные варианты выявлялись наиболее часто (у 54% пациентов, ранее безуспешно леченных PI/PegIFN/RBV) и не влияли на эффективность перелечивания с LDV/ SOF
- NS5A - резистентные варианты исходно выявлялись у 16% пациентов и ухудшали ответ при более короткой продолжительности курса (8 нед. – у не леченных, 12 нед. – у пациентов с опытом ПВТ)



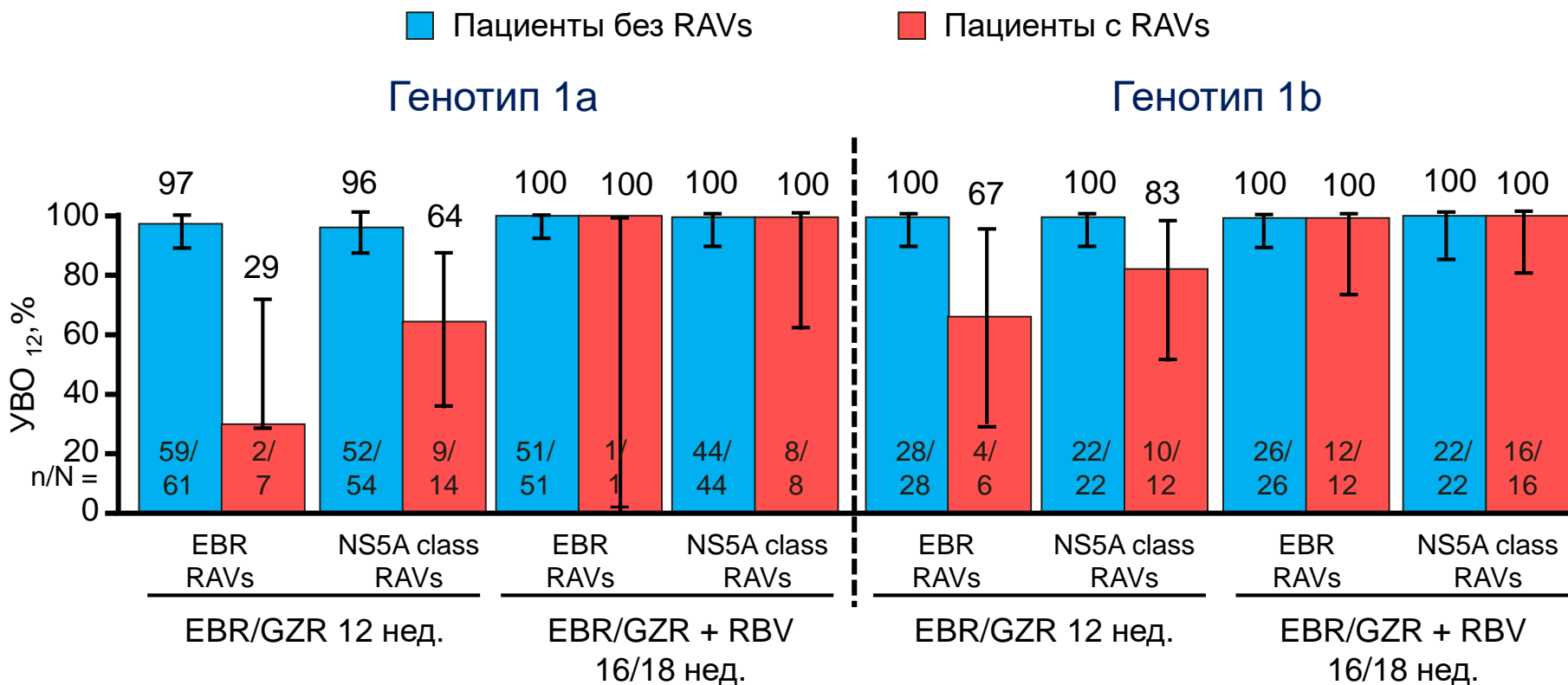
# Влияние NS5A-резистентности на эффективность терапии Sofosbuvir/ Velpatasvir у больных с HCV GT1-6

NS5A - резистентные варианты и уровень  $UBO_{12}$



1. Curry MP, et al. N Engl J Med 2015;373:2618-28; 2. Feld JJ, et al. N Engl J Med 2015;373:2599-607; 3. Foster GR, et al. N Engl J Med 2015;373:2608-17.

# Влияние NS5A-резистентности на эффективность терапии Grazoprevir/ Elbasvir у пациентов с HCV GT1



GZR - grazoprevir; EBR - elbasvir; RBV – ribavirin; RAVs – резистентные варианты вируса

# Коинфекция ВГС/ВИЧ

# НСV/HIV: межлекарственное взаимодействие компонентов некоторых схем противовирусной терапии

Схемы ПВТ	SOF + SIM	SOF/LDV	SOF + DCV	PTV/RTV/O BV + DSV	GZR/EBV
Atazanavir + RTV	X	≈	≈	√	X
Darunavir + RTV	X	≈	√	X	X
Raltegravir	√	√	√	√	√
Dolutegravir	√	√	√	√	√
Elvitegravir + COBI	X	≈	≈	≈	X
Elvitegravir/COBI/TAF/ emtricitabine	X	√*	≈	X*	X
Efavirenz	X	≈	≈	X	X
Rilpivirine	√	√	√	X	√
Abacavir/lamivudine	√	√	√†	√	√
Tenofovir DF/emtricitabine	√	≈ нефротоксичность	√	√	√

■ Клинически значимого взаимодействия не ожидается

■ Потенциальное взаимодействие может потребовать изменения доз, продолжительности терапии, лабораторного мониторинга

■ Не совместимы

\* EVG/COBI/TAF/FTC [package insert].

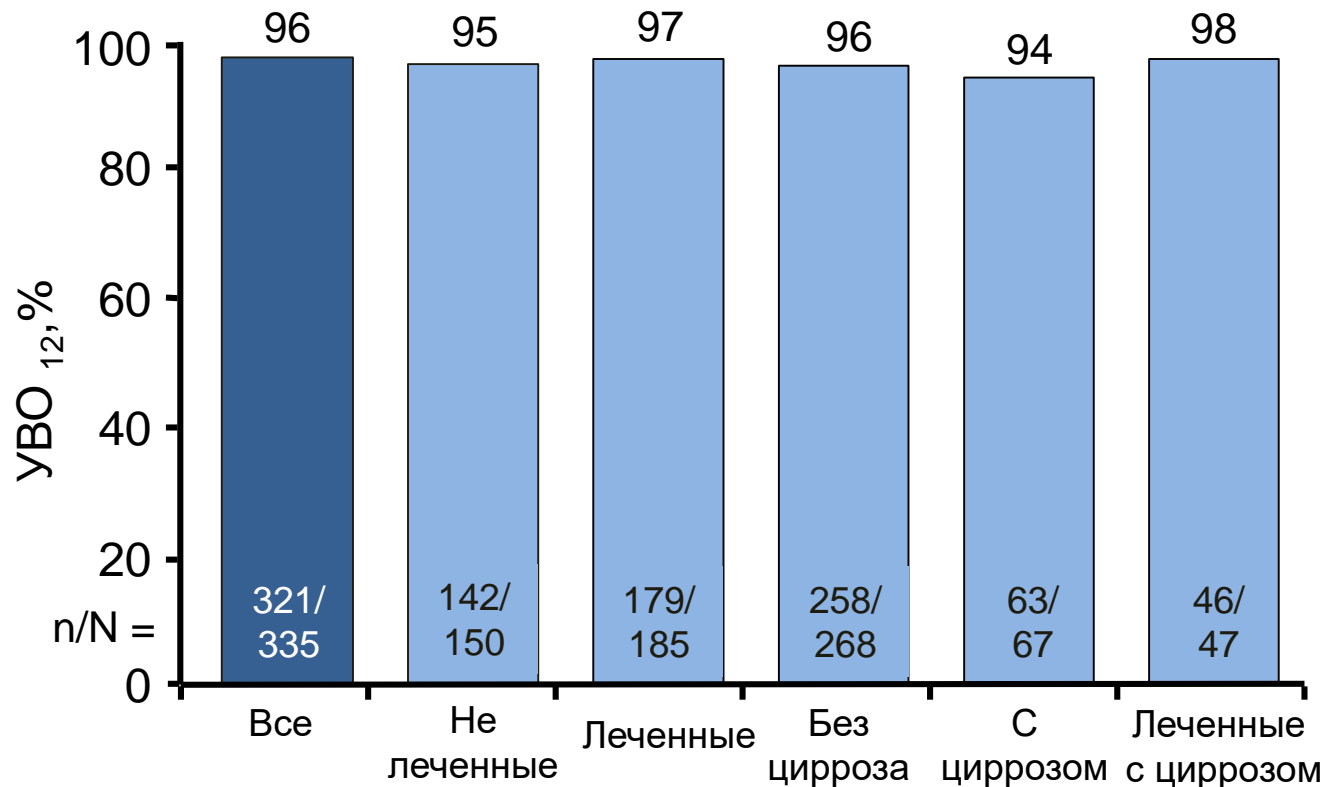
† Liverpool Drug Interactions Group.

Адаптировано по AASLD/IDSA Guidelines. February 2016.

# Эффективность терапии Sofosbuvir/ Ledipasvir у HCV/HIV– коинфицированных пациентов с HCV GT1/4

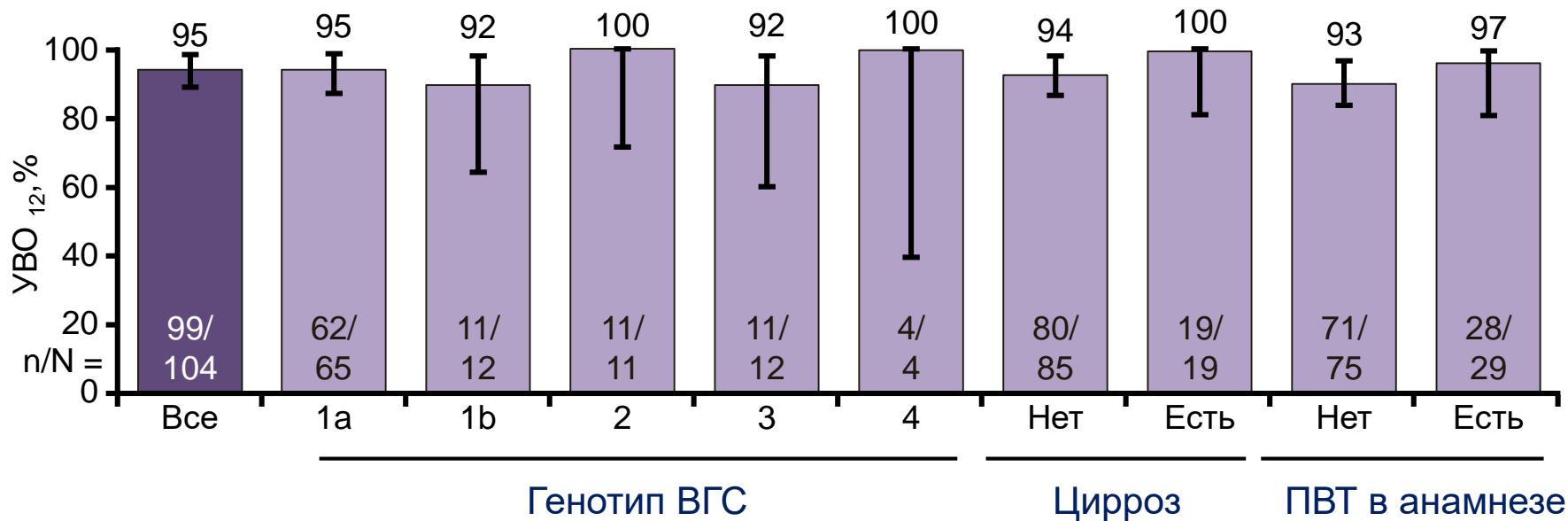
ION-4: SOF/LDV 12 недель; не леченные и безуспешно ранее леченные HCV/HIV– коинфицированные пациенты

- Допустимые режимы АРТ: TDF/FTC + efavirenz, raltegravir или rilpivirine



# Эффективность и безопасность терапии Sofosbuvir/Velpatasvir у HCV/HIV– коинфицированных пациентов с HCV GT1-4

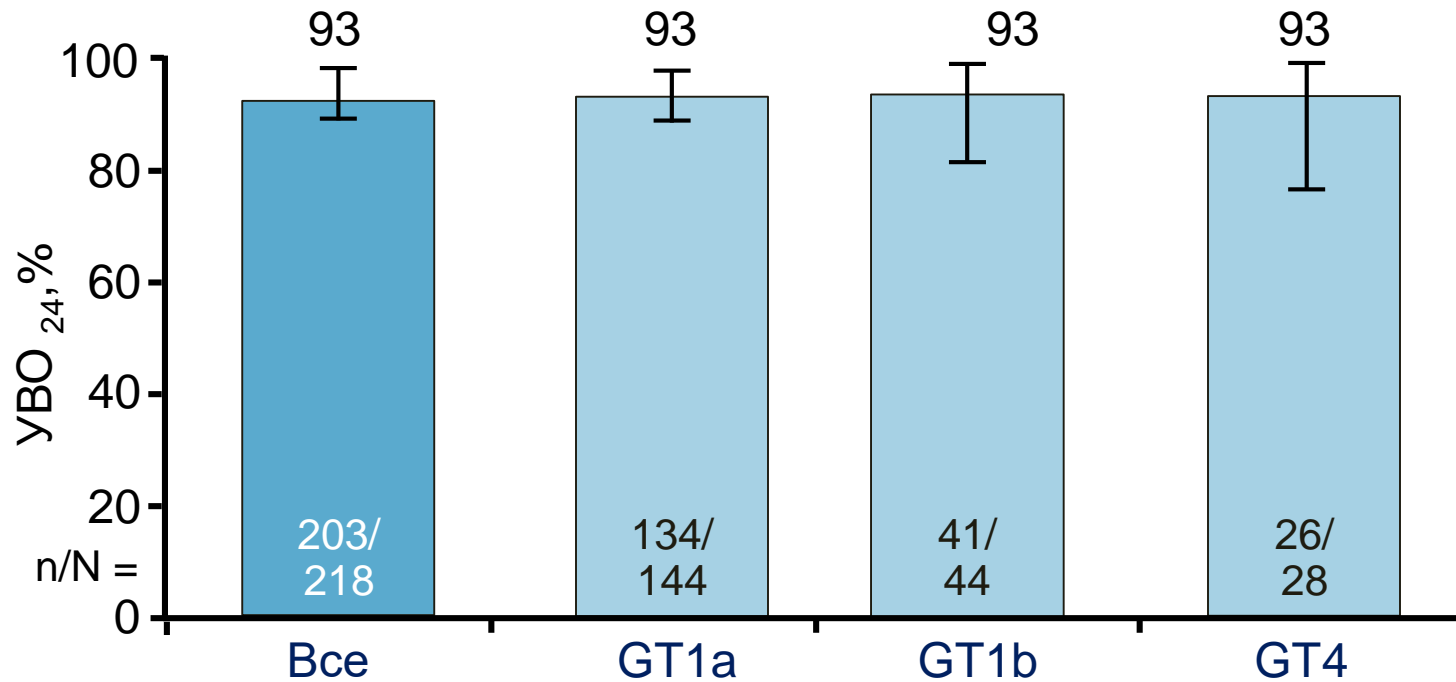
- Режим терапии: SOF/VEL - 12 недель



- Наиболее частые НЯ: утомляемость, головная боль, боли в суставах, инфекции верхних дыхательных путей, диарея, бессонница, тошнота
  - SAEs: 2%; лабораторные отклонения (grade 3/4): 18%

# Эффективность терапии Grazoprevir/ Elbasvir у HCV/HIV– коинфицированных пациентов с HCV GT1/4

C-EDGE Coinfection: Grazoprevir/Elbasvir - 12 недель



- Частота УВО была сходна во всех подгруппах пациентов, включая больных с циррозом печени
- Неудача у 2 пациентов была связана с последующим реинфицированием ВГС GT3

Прочие

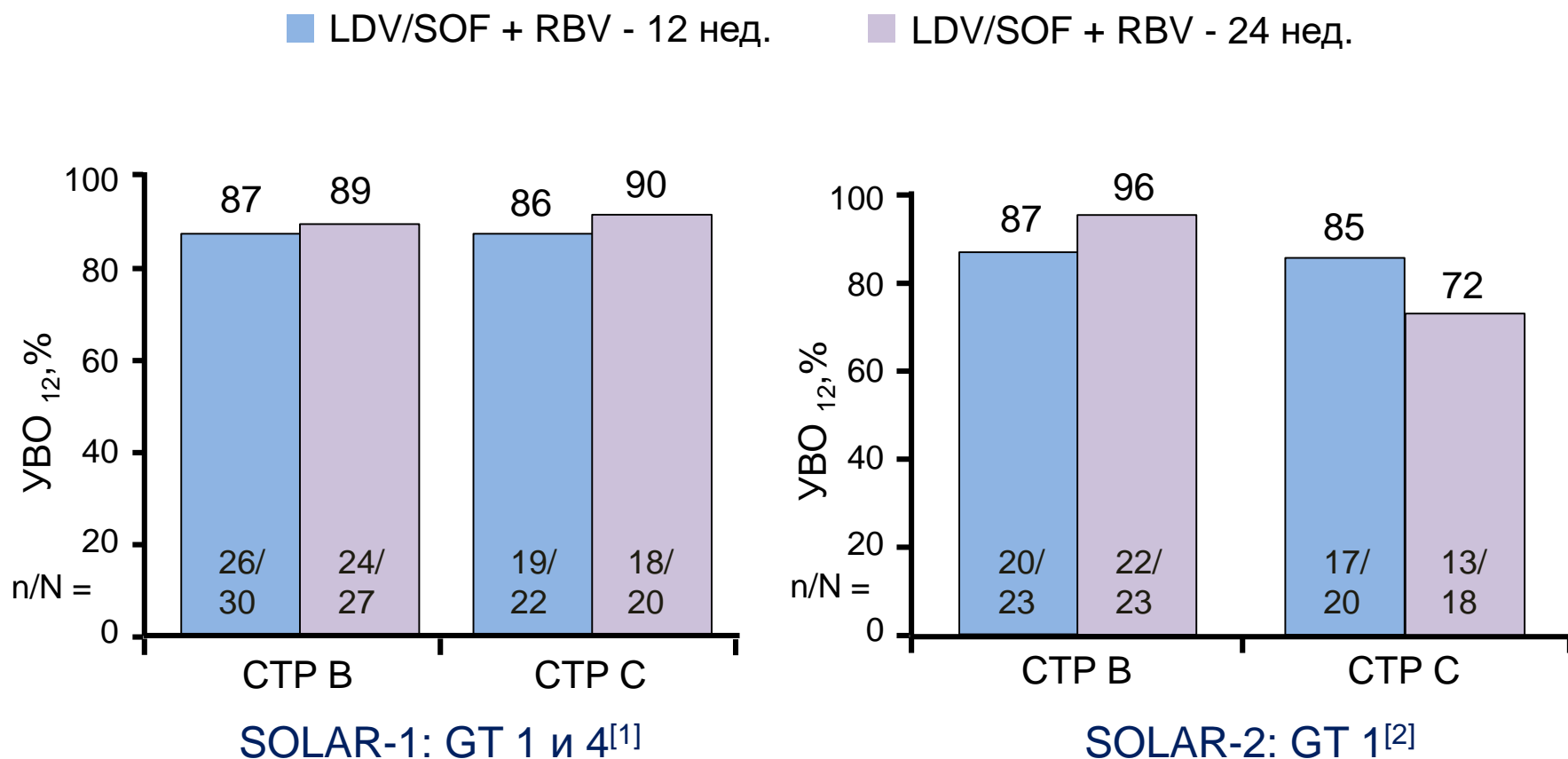
сложные категории

больных ХГС



# Эффективность терапии Sofosbuvir/ Ledipasvir + Ribavirin у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Исследования SOLAR-1 и SOLAR-2 : больные ХГС с HCV GT1 и 4



# Безопасность терапии Sofosbuvir/ Ledipasvir + Ribavirin у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

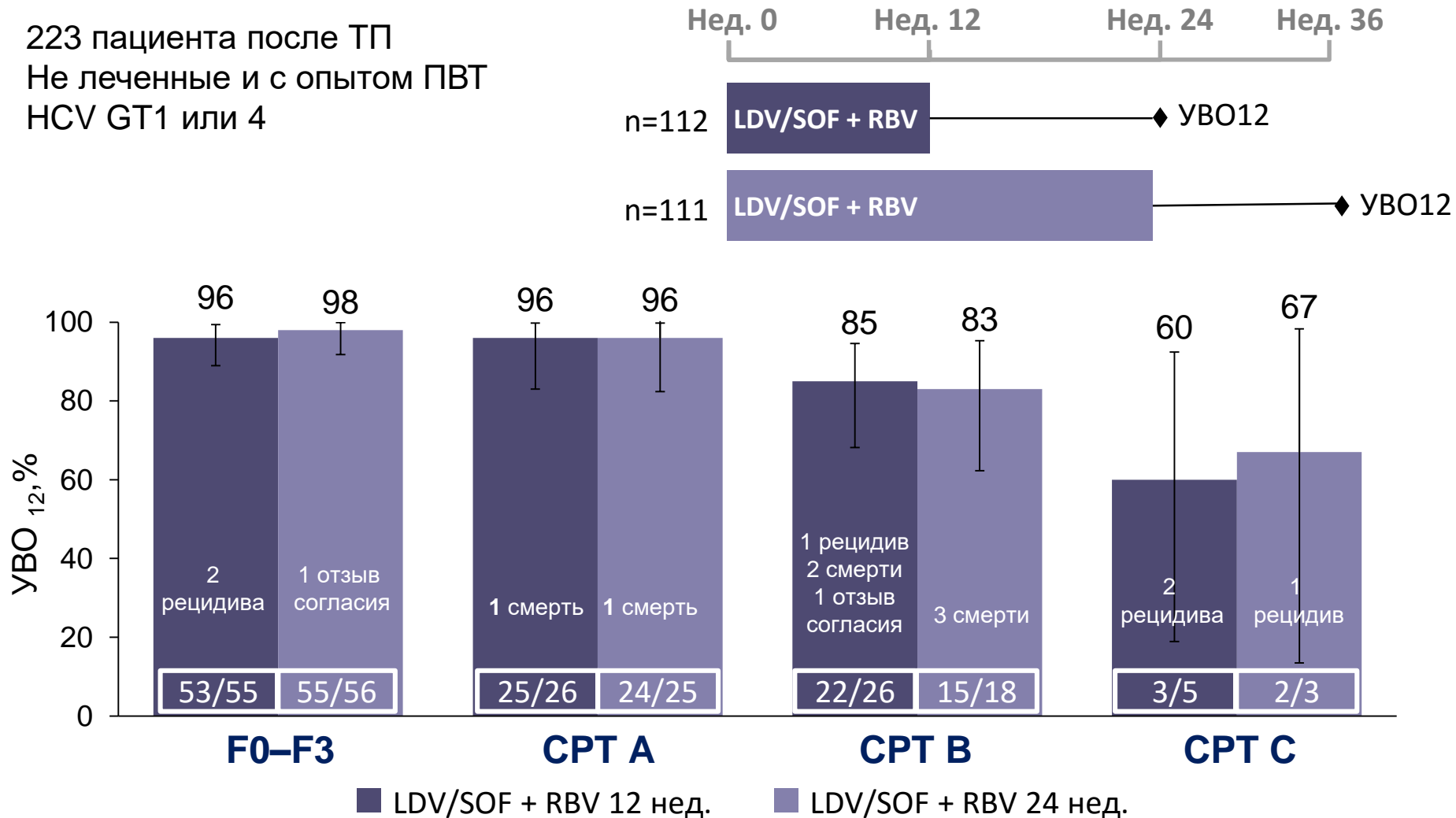
Исследования SOLAR-1 и SOLAR-2 : больные ХГС с HCV GT1 и 4

Нежелательные явления , n (%)	Пациенты CPT B + C (n = 215)
Степень 3/4	51 (24)
Серьезные	61 (28)
Серьезные, связанные с ПБТ	5 (2)
Требовавшие отмены LDV/SOF	9 (4)
Смерть	10 (5)

- Серьезные нежелательные явления в основном были связаны с рибавирином
- Смертей, связанных с исследуемой терапией, не было
- Нежелательные явления, потребовавшие отмены ПБТ, не были связаны с LDV/SOF

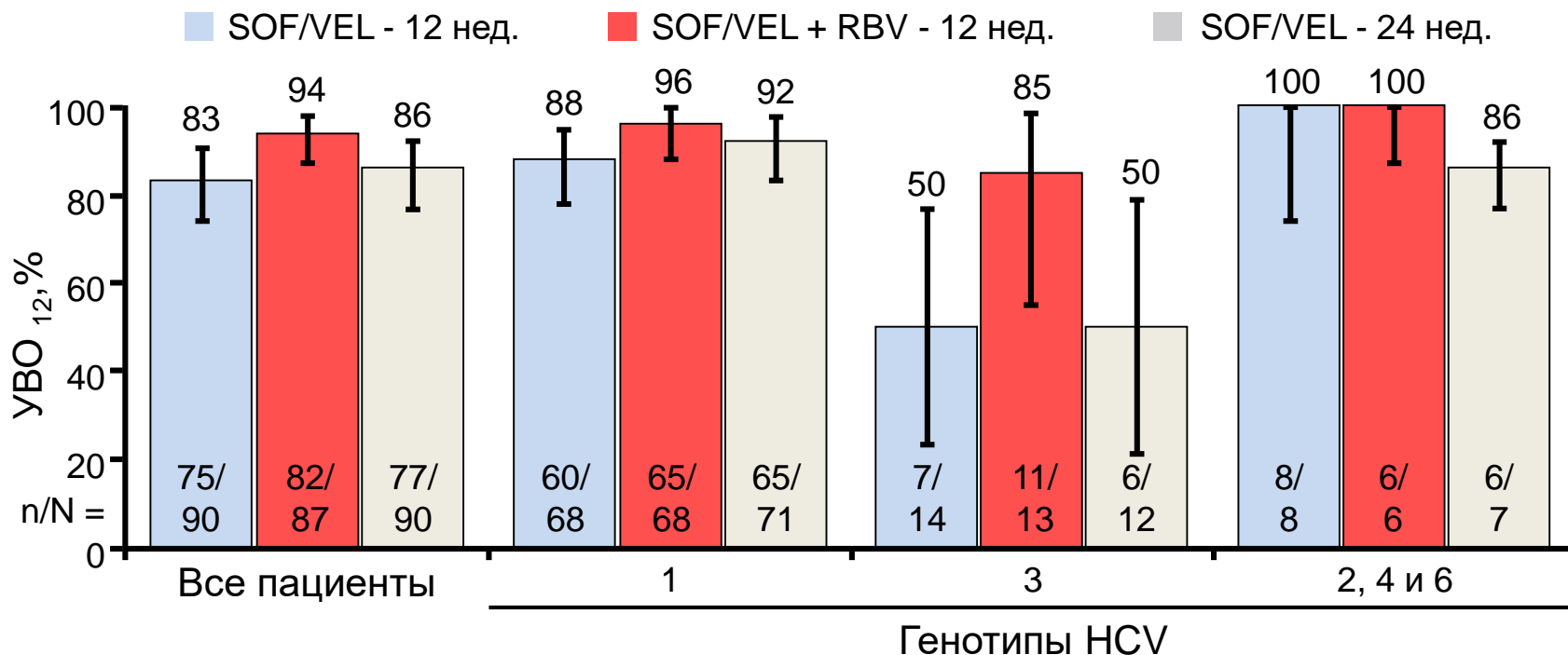
# LDV/SOF + RBV для лечения рецидива HCV-инфекции у пациентов после трансплантации печени: предварительные результаты проспективного многоцентрового исследования

- 223 пациента после ТП
- Не леченные и с опытом ПБТ
- HCV GT1 или 4



# Эффективность терапии Sofosbuvir/ Velpatasvir ± Ribavirin у больных ХГС с декомпенсированным циррозом печени

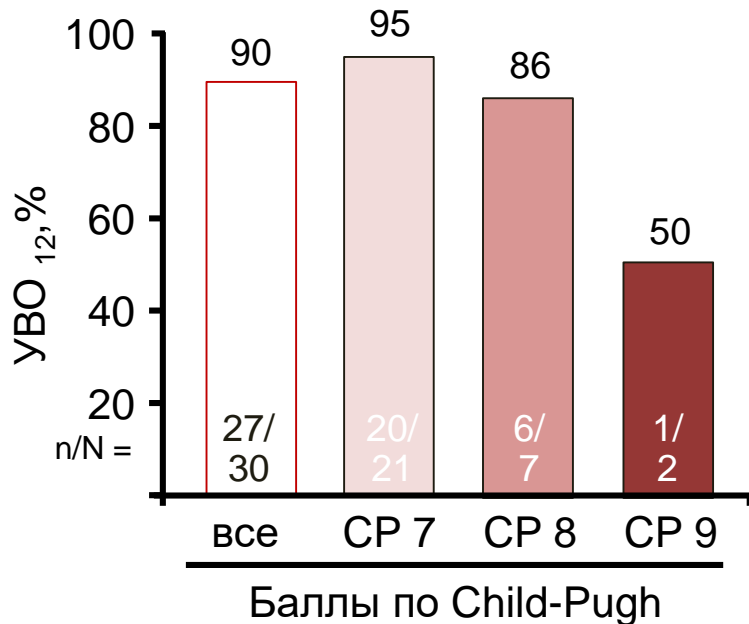
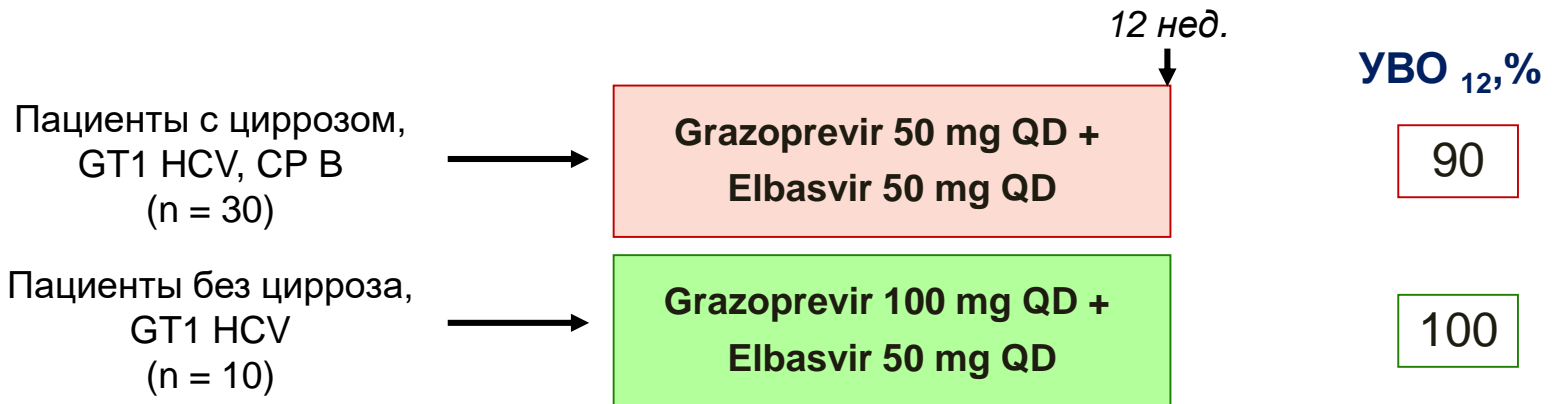
ASTRAL-4: открытое исследование; пациенты с ГЦК и после ОТП исключены



- Из пациентов, достигших УВО<sub>12</sub>, исходно имевших > 15 баллов по шкале MELD, улучшение отмечено у 84%, ухудшение – у 8%
- Из пациентов, достигших УВО<sub>12</sub>, исходно имевших < 15 баллов по шкале MELD, улучшение отмечено у 52%, ухудшение – у 27%

# Эффективность и безопасность терапии Grazoprevir/ Elbasvir у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

Исследование C-SALT: пациенты с HCV GT1, класс В по Child-Pugh



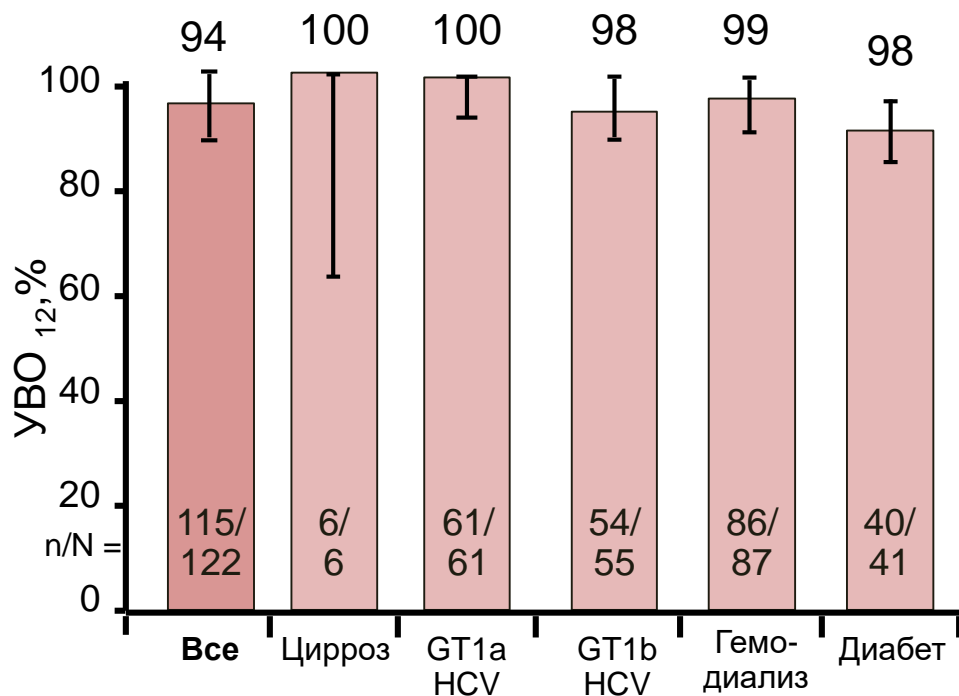
Нежелательные явления, n (%)	Цирроз CP B (n = 30)	Без цирроза (n = 10)
Серьезные (все не связаны с ПВТ)	4 (13.3)	0
Отмена ПВТ из-за НЯ	0	0
Повыш. ALT/AST 3/4 ст.	0	0
Повыш. билирубина 3/4 ст.	4 (13.3)	0
Смерть*	1 (3.3)	0

\*Спонтанный бактериальный перитонит с последующим церебральным инфарктом, печеночная недостаточность.

# Эффективность и безопасность терапии Grazoprevir/ Elbasvir у пациентов с хронической болезнью почек

- C-SURFER: многоцентровое, частично рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, фаза III;
- Пациенты с HCV GT1, ХБП 4 или 5 стадии (n = 224)

■ GZR/EBV 100/50 мг/сут. - 12 нед.



Нежелательные явления, %	Grazoprevir/ Elbasvir (n = 111)	Placebo (n = 113)
Серьезные	14	17
Прекращение ПВТ из-за НЯ	0	4
Смерть	1	3
Снижение Hb (от исходного)		
▪ 1 степень	24	27
▪ 2 степень	13	7
▪ 3 степень	4	2
▪ 4 степень	0	1

# Корректировка доз противовирусных препаратов у пациентов с почечной недостаточностью

eGFR/CrCl	PTV/RTV/OBV + DSV <sup>[1]</sup>	SOF/LDV <sup>[2]</sup>	SOF + SIM <sup>[3,4]</sup> SOF + DCV <sup>[3,5]</sup>	RBV <sup>[6]</sup>	GZR/EBV <sup>[7]</sup>
30-50 mL/min	Не требуется	Не требуется	Не требуется	200 - 400 mg/сут.	Не требуется
15-30 mL/min	Не требуется	Безопасность и эффективность не изучены	SMV/DCV: Не требуется; SOF: Безопасность и эффективность не изучены	200 mg/сут.	Не требуется
< 15 mL/min или гемодиализ	Безопасность и эффективность не изучены	Безопасность и эффективность не изучены	Безопасность и эффективность не изучены	200 mg/сут.	Не требуется



- Для пациентов с CrCl < 30 mL/min и показаниями к срочному проведению ПВТ (при отсутствии возможности трансплантации почки) рекомендуются режимы:<sup>[3]</sup>
  - 1. GZR/EBV (HCV GT1a или GT1b) - 12 нед.; 2. PTV/RTV/OBV + DSV (HCV GT1b) - 12 нед.;
  - Альтернативная схема: PTV/RTV/OBV + DSV + сниженная доза RBV ) - 12 нед. (HCV GT1a)

# Заключение:

- ✓ Несмотря на явные достоинства и очевидные преимущества современных безинтерфероновых вариантов лечения хронического гепатита С, имеются значительные резервы для повышения их эффективности и безопасности
- ✓ Повышение эффективности терапии необходимо у больных ХГС, имеющих неудачный опыт лечения, тяжелый фиброз (цирроз) печени, ВГС генотипа 3, коинфекцию ВИЧ, резистентные варианты вируса
- ✓ В улучшении безопасности лечения нуждаются пациенты с декомпенсированным циррозом, перенесшие трансплантацию печени, имеющие хроническую болезнь почек
- ✓ Новые противовирусные препараты и схемы терапии позволят в ближайшее время существенно повысить эффективность и безопасность лечения ХГС