

Новый безинтерфероновый режим терапии хронического гепатита С

КГБУЗ ЦПБСИЗ МЗ ХК

Рогачикова Анна Евгеньевна

Сроки и лекарственная нагрузка

DCV+ASV
24 недели, по 3 табл.

504

PTV/RTV/OMV + DSV
12 недель, по 4 табл.

336

2 раза/день

SMV+SOF
12 нед по 2 табл.

168

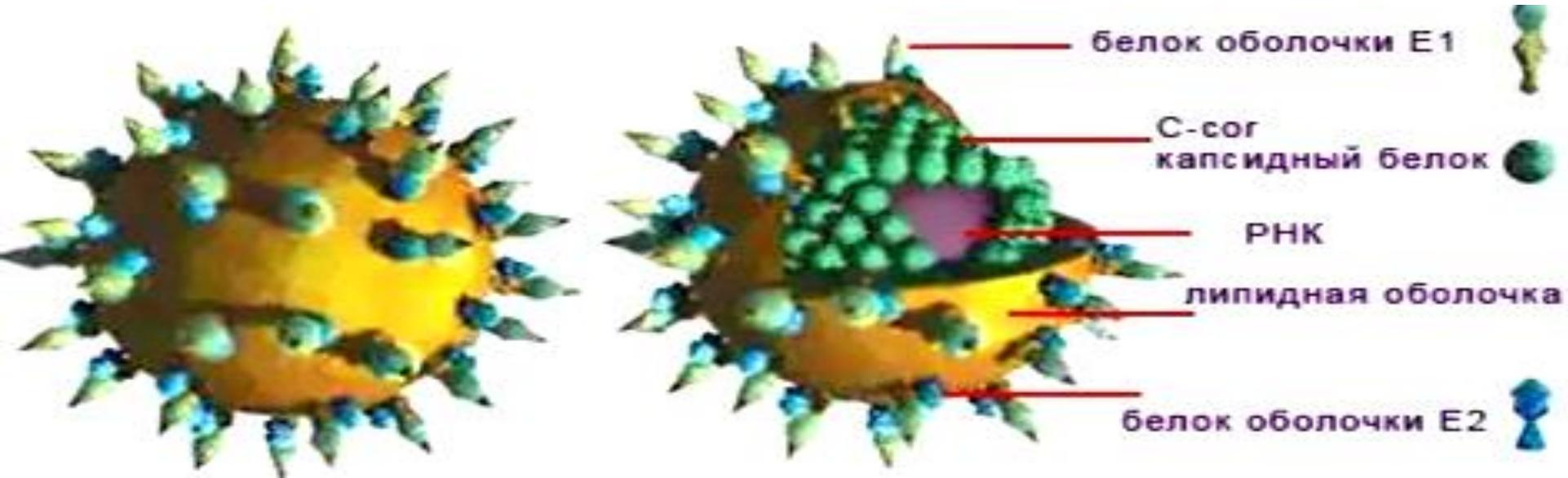
1 раз/день

Пациент с ВГС 1b генотипом без цирроза печени

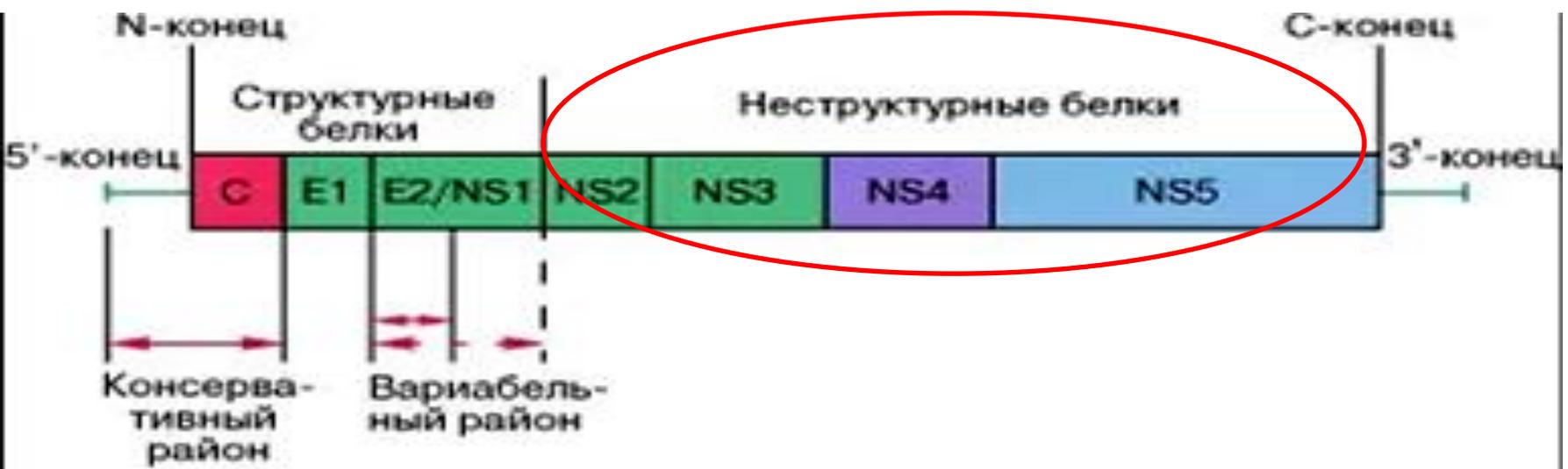
Инструкция по применению препаратов

г. Хабаровск
15 июня 2016г.

Модель вируса гепатита С



Модель вирусной РНК гепатита



Использование ингибиторов

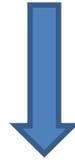
(лат. *inhibere* - задерживать) белков вирусной РНК для подавления вируса

- **NS 3/4A - протеаза** - фермент, расщепляющий белковые цепочки на составные части в процессе репликации вируса
- **NS 5A - репликаза** - фермент, контролирующий репликативный цикл вируса
- **NS5B РНК - полимераза** - фермент, контролирующий синтез полимеров нуклеиновых кислот РНК в процессе репликации вируса

«Этапы» большого пути

США	2011	• Телапревир, боцепревир
	2013	• Софосбувир, симепревир, даклатасвир
ЕС	Январь 2014г	• Софосбувир
	Май 2014г	• Симепревир
	Август 2014г	• Даклатасвир
	Октябрь 2014г	• «Харвони»
	Декабрь 2014г	• «Викейра Пак»
РФ	Февраль 2014	• Симепревир
	2015	• «Викейра Пак», Асунапревир, Даклатасвир
	Март 2016	• Софосбувир
	Май 2016	• Нарлапревир

Современная концепция лечения противовирусными препаратами прямого действия (ПППД)



одновременное ингибирование нескольких
мишеней из жизненного цикла вируса:

NS 3/4A, NS 5A, NS 5B

- Drenth JPH. HCV Treatment — no more room for interferonologists? N Engl J Med 2013;368:1931-2.
- Kuntzen T, Timm J, Dental A, et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. Hepatology 2008;48(6): 1769-78.
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2009;360: 1827-38.
- Romano K, Ali A, Schiffer C. Avoiding drug resistance against HCV NS3/4A protease inhibitors, [abstract 17]. Antiviral Therapy 2010; 15(Suppl 2):A1-A189.

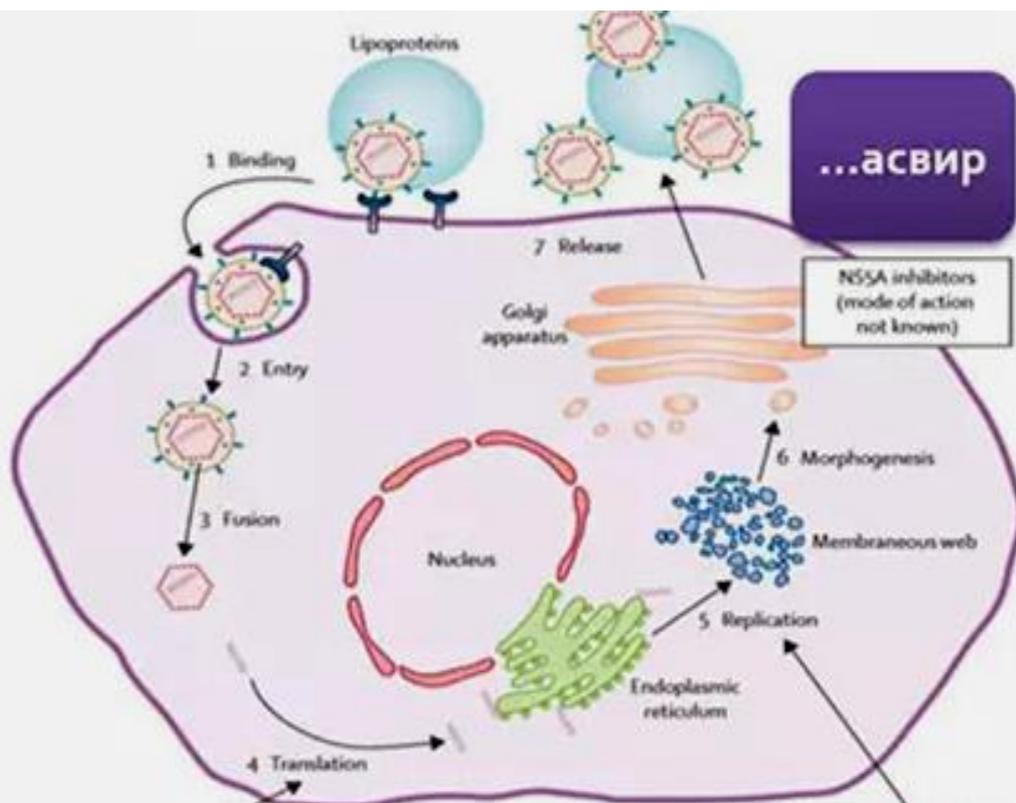
ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ NS 3/4A	ИНГИБИТОРЫ РЕПЛИКАЗЫ NS 5A	НУКЛЕОЗИДНЫЕ и НЕНУКЛЕАЗИДНЫЕ ИГИБИТОРЫ РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ NS 5B
Телапревир Боцепревир	Ледипасвир* (Харвони)	Софосбувир * (Харвони)
Симепревир*		
Асунапревир	Даклатасвир*	
Паритапревир (Викейра Пак*)+ ритонавир	Омбитасвир (Викейра Пак*)	Дасабувир (Викейра Пак*)
Нарлапревир		
Данапревир Совапревир Фалдапревир Ванипревир Гразопревир	Элбасвир Саматасвир Велпатасвир	Беклабувир Сетробувир Делеобувир Ломибувир

*- пангенотипический

Не зарегистрированные
в РФ

Мишени для ППД

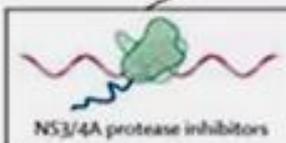
PR



...асвир

NS5A

Даклатасвир (BMS)
Омбитасвир (Abbvie)
Ледипасвир (Gilead)

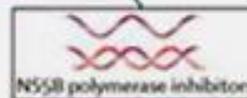


NS3/4A protease inhibitors

...превир

NS3/4A

Симепревир (Janssen)
Асунапревир (BMS)
Боцепревир (MSD)
Паритапревир (Abbvie)



NS5B polymerase inhibitors

...бувир

NS5B

Дасабувир (Abbvie)
Софосбувир (Gilead)

Схемы, рекомендованные EASL для лечения ХВГ С

SMV+PR

SOF+PR

SOF+DCV ±R

PTV/r + OMV + DSV

«Викейра Пак»

SOF+LED

SOF+SMV ±R

«Harvoni»

Рекомендации EASL:

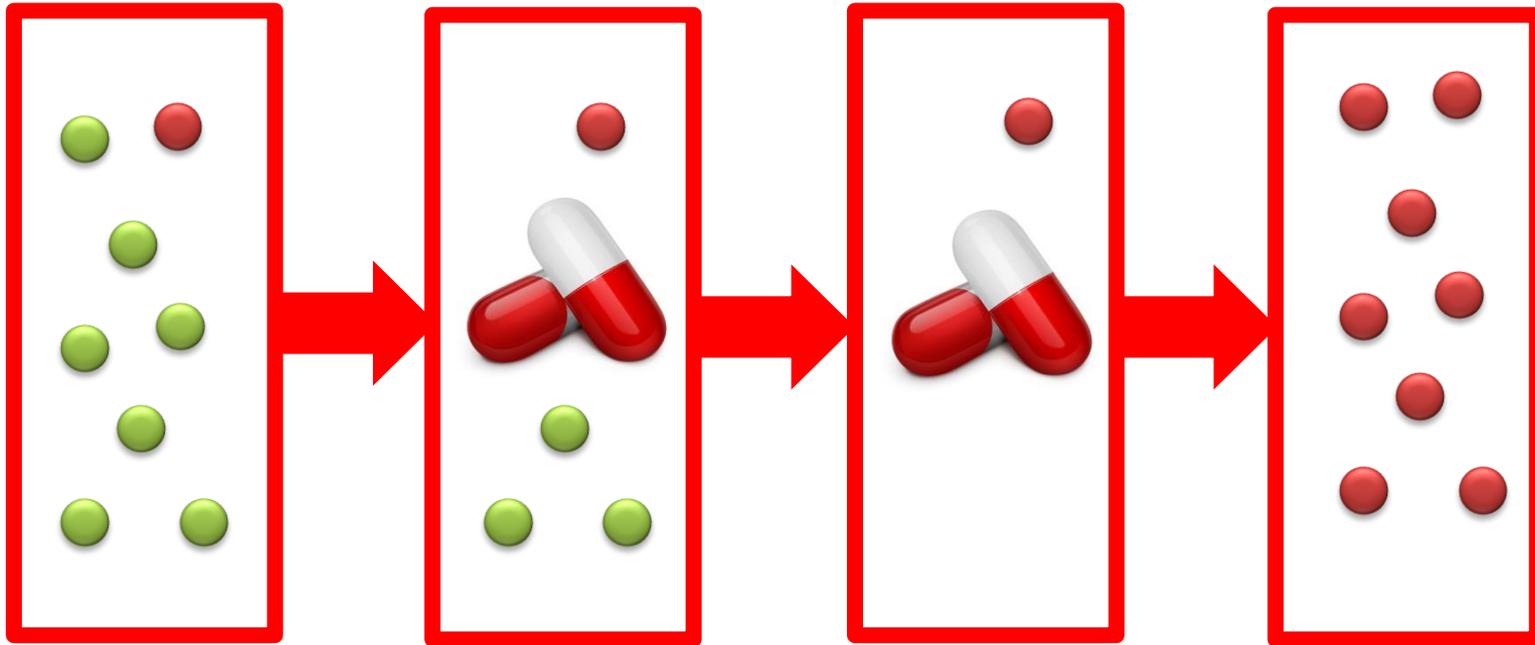
противопоказания к лечению

- Лечение не рекомендуется пациентам с прогностически небольшой продолжительностью жизни вследствие других, не связанных с печенью сопутствующими заболеваниями
- Декомпенсированный цирроз печени

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015; <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>

McPhee et al. Hepatology 2013;58:902–911; Wang et al. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2054–2065; Sarrazin et al. Hepatology 2014;60:1128A.

Селекция штаммов, исходно резистентных к ПППД



До
терапии

Начало
терапии:
Снижение
кол-ва
РНК ВГС

Окончание
терапии
Неопред.
кол-во
РНК ВГС

Рецидив

**У ряда пациентов с одинаковым генотипом ВГС
выявляется**

**аминокислотный полиморфизм вирусных белков
(NS3/4A-протеаза, NS5A-репликаза, NS5B РНК-полимераза),
обусловленный мутациями в геноме**



Проблема

- **Исходная устойчивость вируса
(спонтанная резистентность)**
- **Резистентность к ПППД**

Факторы, определяющие эффективность терапии

ЗАТРУДНЯЮЩИЕ

- IL 28В ТТ
- Высокая активность ISG
- Высокая активность IP 10
- Цирроз
- Пожилой возраст
- Мужской пол
- Исходная высокая ВН (> 800000МЕ/мл)
- HCV 1,4 генотип
- **Исходная устойчивость вируса**

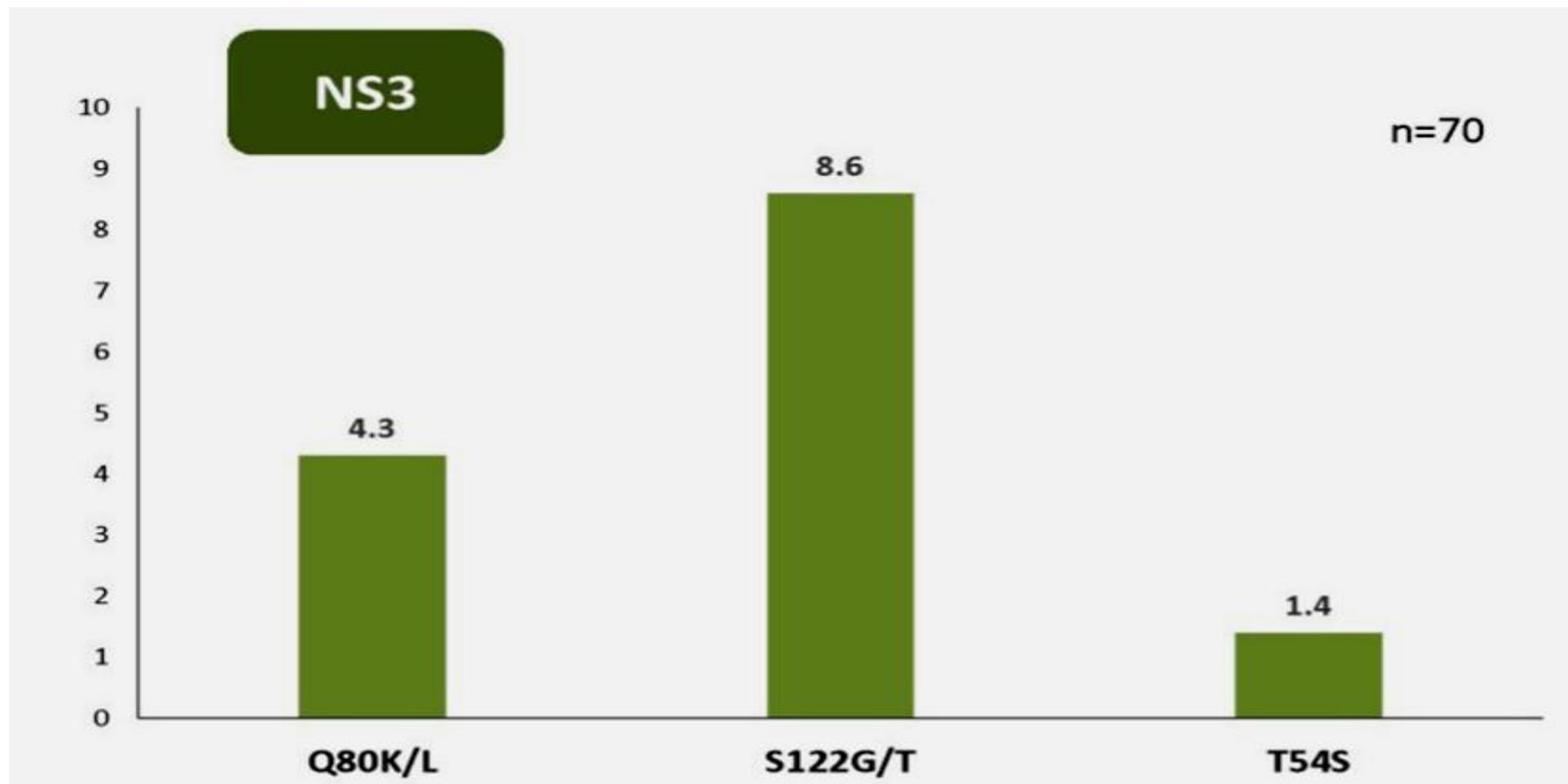
СПОСОБСТВУЮЩИЕ

- IL 28В СС
- Низкая активность ISG
- Низкая активность IP 10
- Слабый фиброз
- Молодой возраст
- Женский пол
- Исходная низкая ВН (< 800000МЕ/мл)
- HCV не -1,4 генотип
- **Отсутствие устойчивости вируса**

Мутации резистентности в регионе NS3-полимеразы HCV 1 генотипа

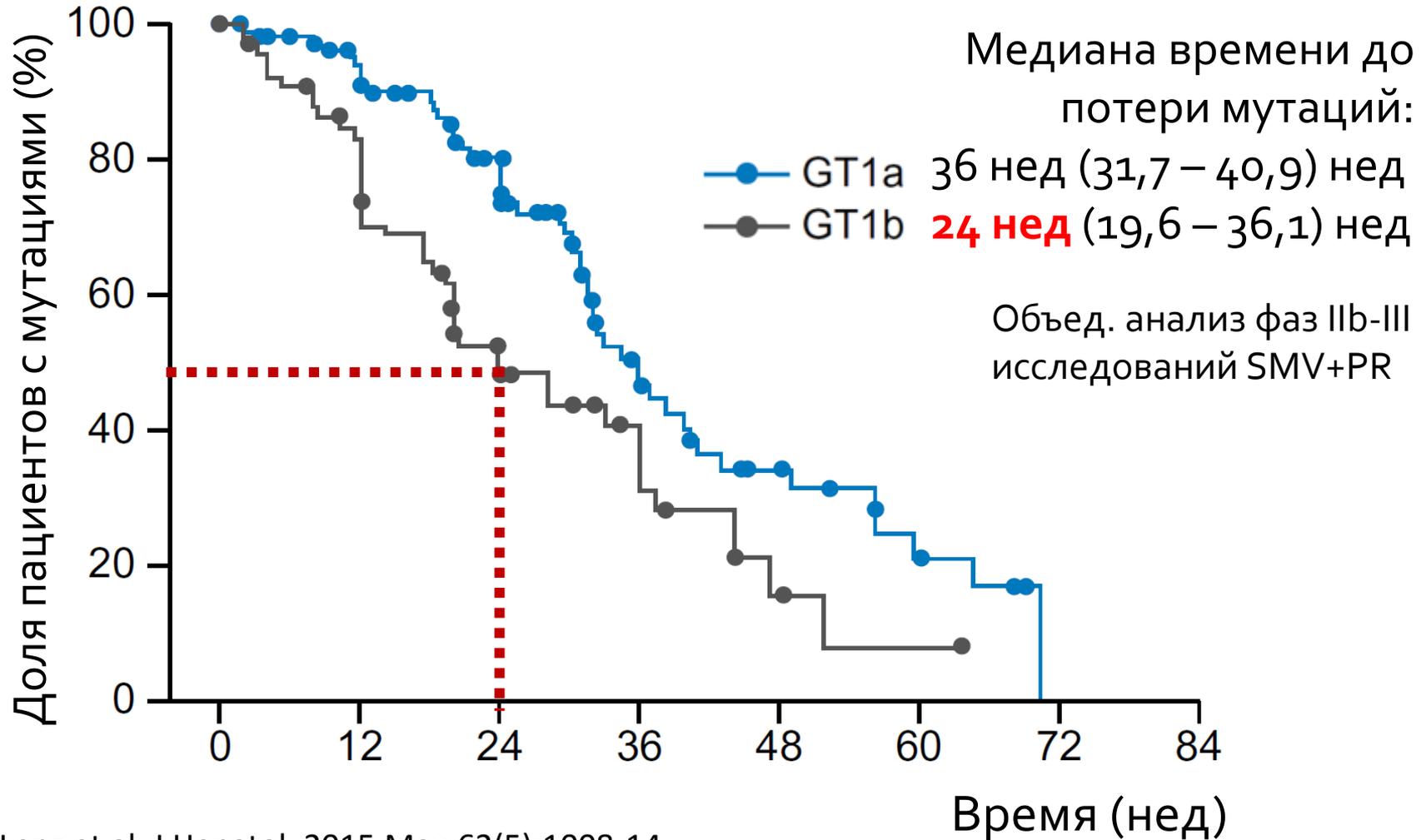
- Полиморфизм **Q80K**
- Частота спонтанного возникновения резистентности при ВГС, 1а: 0,1–3,1 %
 - Северная Америка - 48 % больных с HCV (1а)
 - Европа - 19 % больных с HCV (1а)

Частота исходных мутаций резистентности в регионе NS3 HCV 1b (РФ)



Владимир Петрович Чуланов, д.м.н.,
руководитель Референс-центра по вирусным гепатитам Роспотребнадзора,
заведующий научно-консультативным клинико-диагностическим центром
ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора., 2016г.

Через 24 нед мутации резистентности к ингибитору протеазы - NS3/4A (симепревивр) исчезают у 50% пациентов



Рекомендации EASL

- **Резистентность к ингибиторам протеазы-NS3/A4 быстро уменьшается с течением времени и исчезает в течение нескольких месяцев после окончания курса терапии**

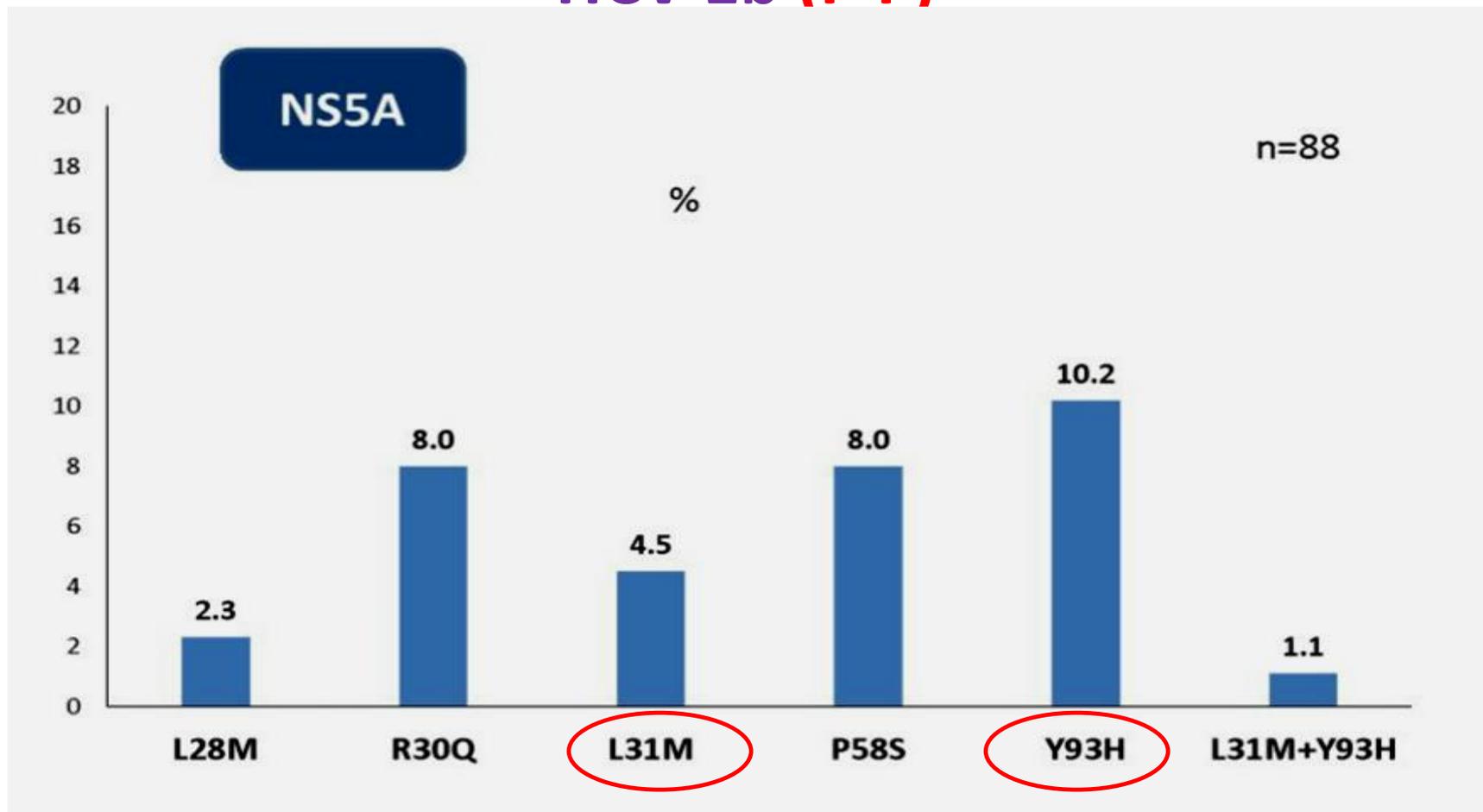
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015; <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>

McPhee et al. Hepatology 2013;58:902–911; Wang et al. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2054–2065; Sarrazin et al. Hepatology 2014;60:1128A.

Мутации резистентности в регионе NS 5A-репликазы HCV 1b

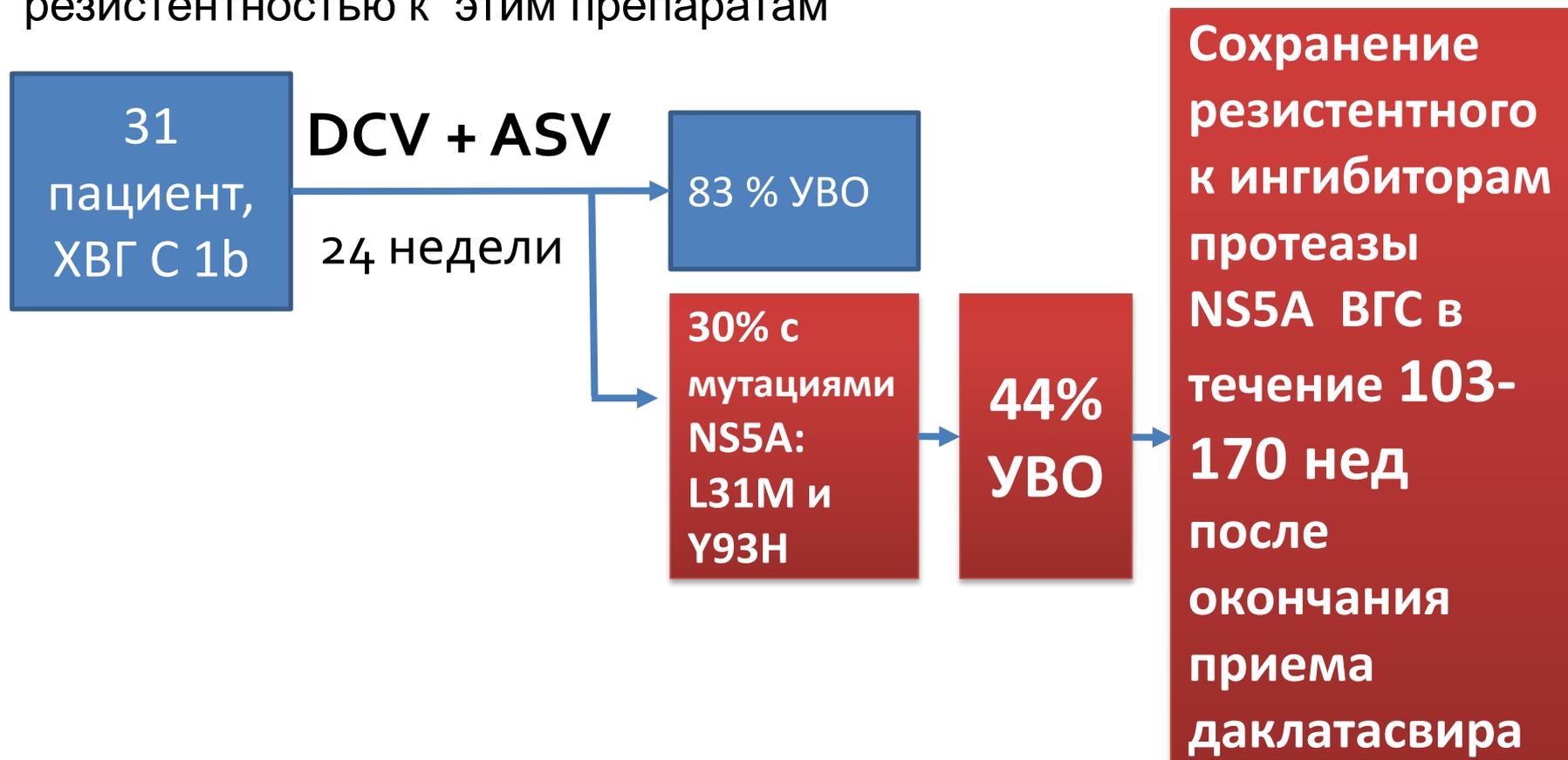
- По данным ряда исследований, частота встречаемости полиморфизма NS 5A может составлять от 2,2% до 30% у наивных пациентов с генотипом 1b
 - Полиморфизм **L31M**: 2,1–6,3 % больных
 - Полиморфизм **Y93H**: 3,8–14,1 % больных

Частота исходных мутаций резистентности в регионе NS A5-репликазы HCV 1b (РФ)



Владимир Петрович Чуланов, д.м.н.,
руководитель Референс-центра по вирусным гепатитам Роспотребнадзора,
заведующий научно-консультативным клиничко-диагностическим центром
ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора., 2016г.

- Наличие исходных мутаций гена NS5A ВГС значительно уменьшает эффективность терапии ингибиторами NS5A, и приводит к появлению штаммов вируса с длительно не проходящей резистентностью к этим препаратам



- Снижение частоты УВО
- Селекция резистентных штаммов ВГС
- Длительное сохранение резистентности ВГС к ингибиторам NS5A

Рекомендации EASL

- Вирус гепатита С, резистентный к ингибиторам репликазы NS5A, сохраняется и остается доминантным на протяжении многих лет, возможно, **пожизненно** после неудачного лечения ингибиторами протеазы NS5A.

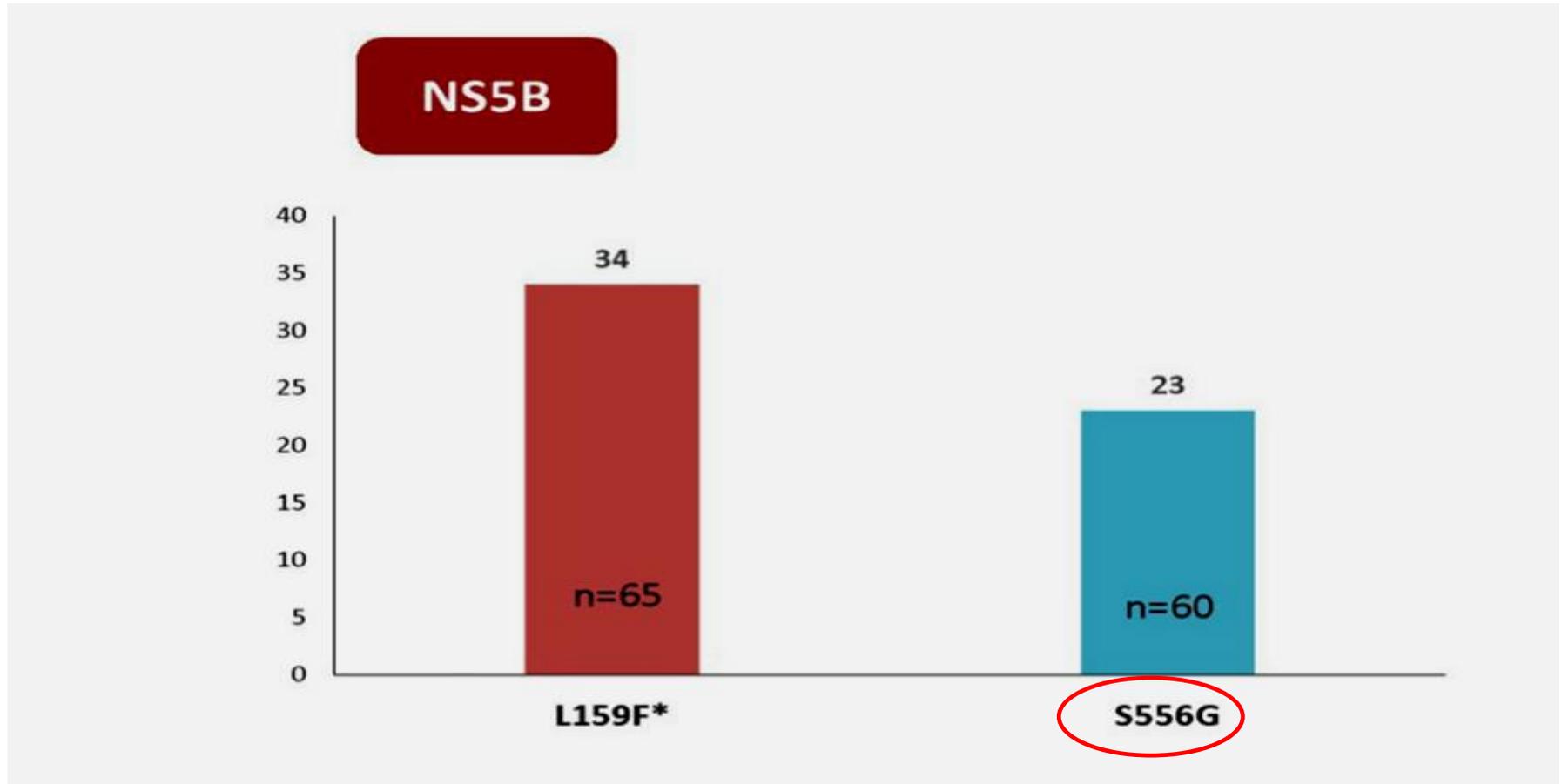
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015; <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>

McPhee et al. Hepatology 2013;58:902–911; Wang et al. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2054–2065; Sarrazin et al. Hepatology 2014;60:1128A.

Мутации резистентности в регионе NS 5B полимеразы HCV 1 генотипа

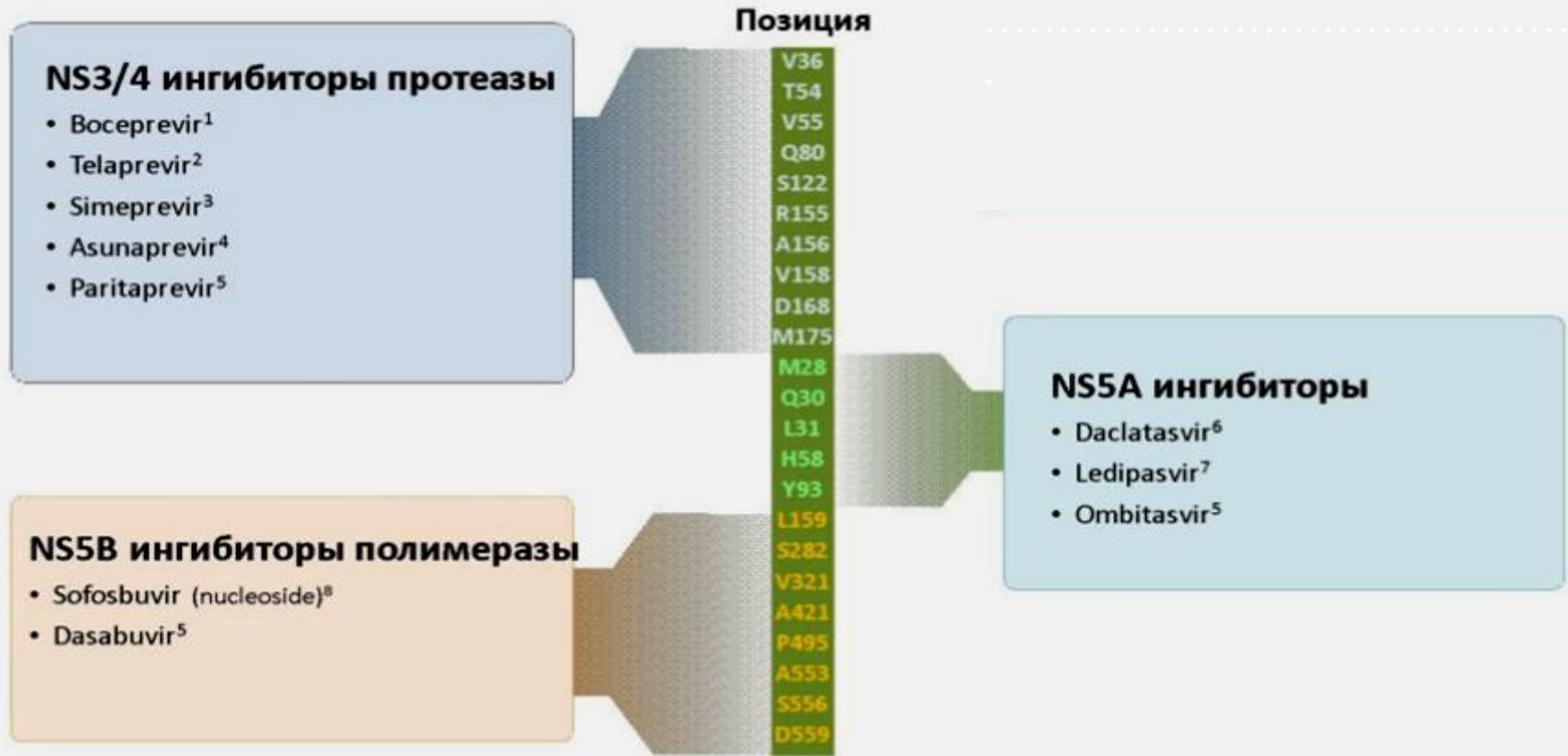
- Частота спонтанного возникновения резистентности у больных HCV 1:
 - Полиморфизм **C316N**: 11–35% больных с ХГС 1b
 - Полиморфизм **S556G**: 7–25% больных с ХГС 1a
3–6 % больных с ХГС 1b

Частота исходных мутаций резистентности в регионе NS 5B HCV 1b (РФ)



Владимир Петрович Чуланов, д.м.н.,
руководитель Референс-центра по вирусным гепатитам Роспотребнадзора,
заведующий научно-консультативным клинико-диагностическим центром
ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора., 2016г.

Все ППД связаны с развитием лекарственной резистентности согласно специфическому спектру мутаций, который описан у пациентов, которые не достигли УВО в клинических исследованиях



1. Boceprevir prescribing information. 2011. 2. Telaprevir prescribing information. 2011. 3. Simeprevir prescribing information. 2015. 4. Asunaprevir Japan Label. October 2015. 5. Viekira Pak prescribing Information. 2015. 6. Daclatasvir prescribing information. 2015. 7. HARVONI prescribing information. 2015. 8. SOVALDI prescribing information. 2015.



1. Boceprevir prescribing information. 2011. 2. Telaprevir prescribing information. 2011. 3. Simeprevir prescribing information. 2015. 4. Asunaprevir Japan Label. October 2015. 5. Viekira Pak prescribing Information. 2015. 6. Daclatasvir prescribing information. 2015. 7. HARVONI prescribing information. 2015. 8. SOVALDI prescribing information. 2015.

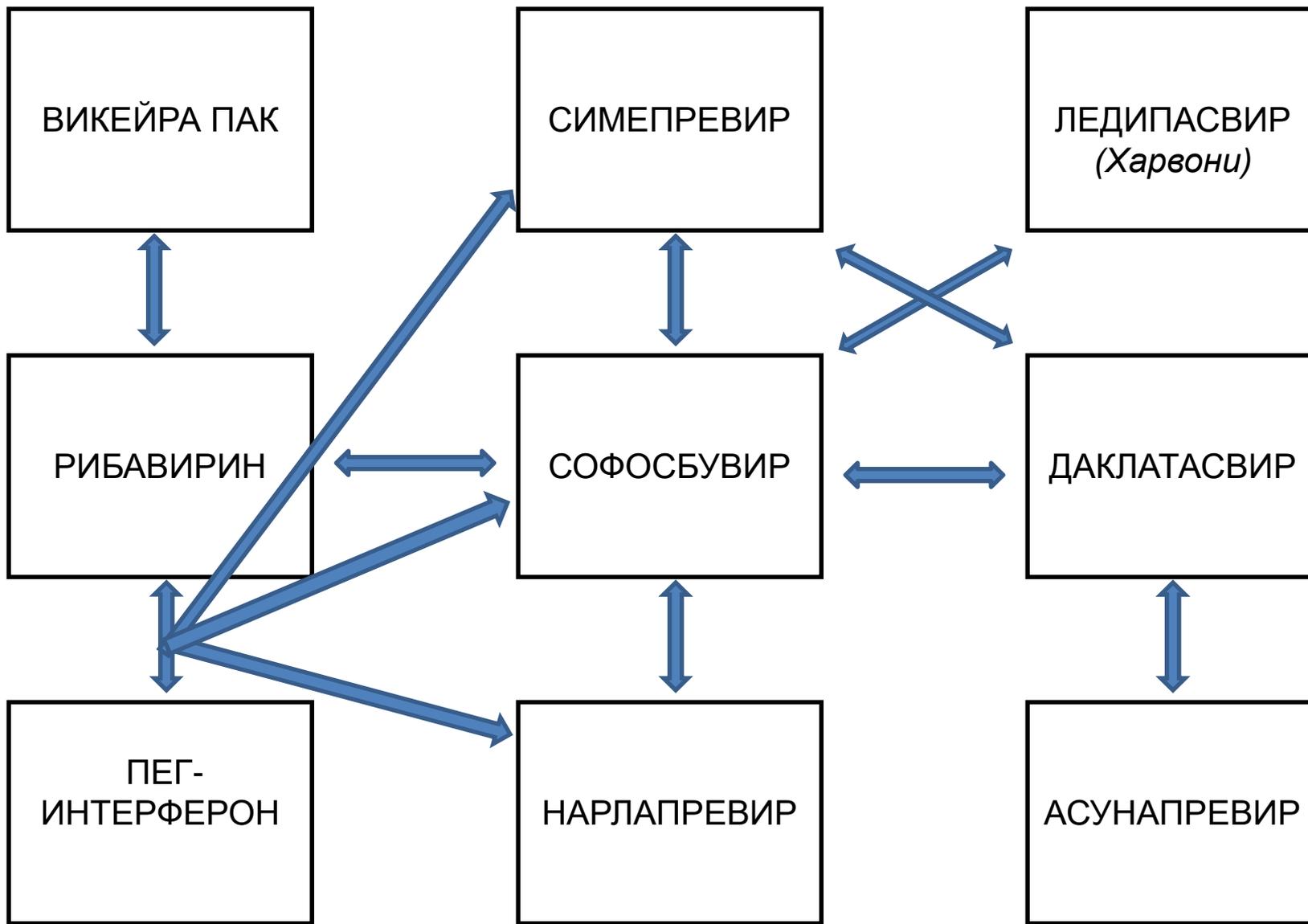
Софосбувир

- Пока не описаны естественные варианты спонтанной резистентности к нуклеотидному аналогу **софосбувиру**, выявленные путем селекции *in vitro*
- Это объясняется значительным повреждением репликативной способности штаммов HCV после применения **софосбувира**

Характеристики классов ПППД

Класс препарата	Мишень	Чувствительные генотипы	Генетический барьер	Название
NS3 ингибиторы	NS3	1 (и 4)	Умеренный	Телапревир, Боцепревир Симепревир Паритапревир Асунапревир Гразопревир*
Нуклеотидные NS5B ингибиторы	NS5B	1-6	Очень высокий	Софосбувир*
Ненуклеотидные NS5B ингибиторы	NS5B	1	Низкий	Дасабувир
NS5A ингибиторы	NS5A	1, 4-6	Очень низкий	Ледипасвир* Омбитасвир Даклатасвир Элбасвир*

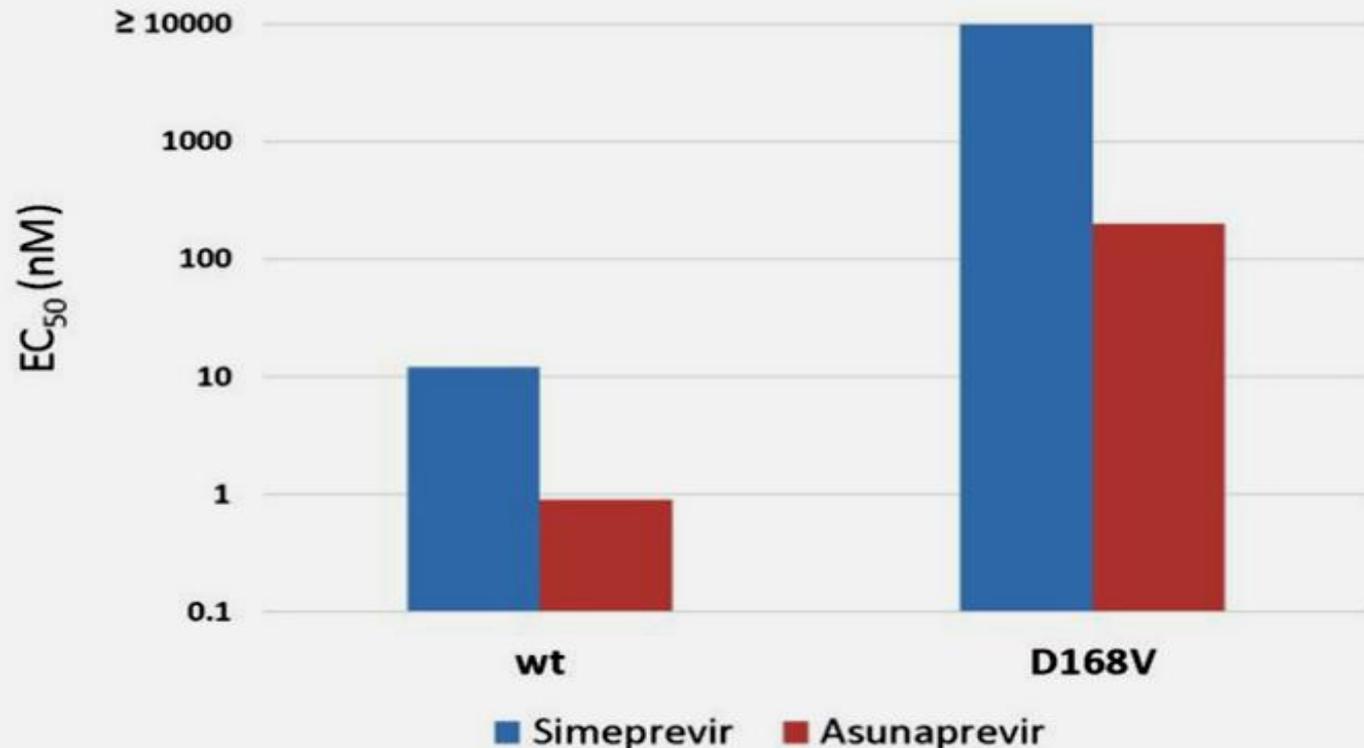
Противовирусная терапия ХГС, 1 генотип в настоящее время



Характеристики классов ПППД

Класс препарата	Мишень	Чувствительные генотипы	Генетический барьер	Название
NS3 ингибиторы	NS3	1 (и 4)	Умеренный	Телапревир, Боцепревир Симепревир Паритапревир Асунапревир Гразопревир*
Нуклеотидные NS5B ингибиторы	NS5B	1-6	Очень высокий	Софосбувир*
Ненуклеотидные NS5B ингибиторы	NS5B	1	Низкий	Дасабувир
NS5A ингибиторы	NS5A	1, 4-6	Очень низкий	Ледипасвир* Омбитасвир Даклатасвир Элбасвир*

Генетический барьер ингибиторов NS3-протеазы



Cheng G. et al. Antimicrob Agents Chemother 2016, ePub

Fridell RA et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:3641.

Krishnan P. et al. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:979-987.

Lenz O. et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:1878-1887.

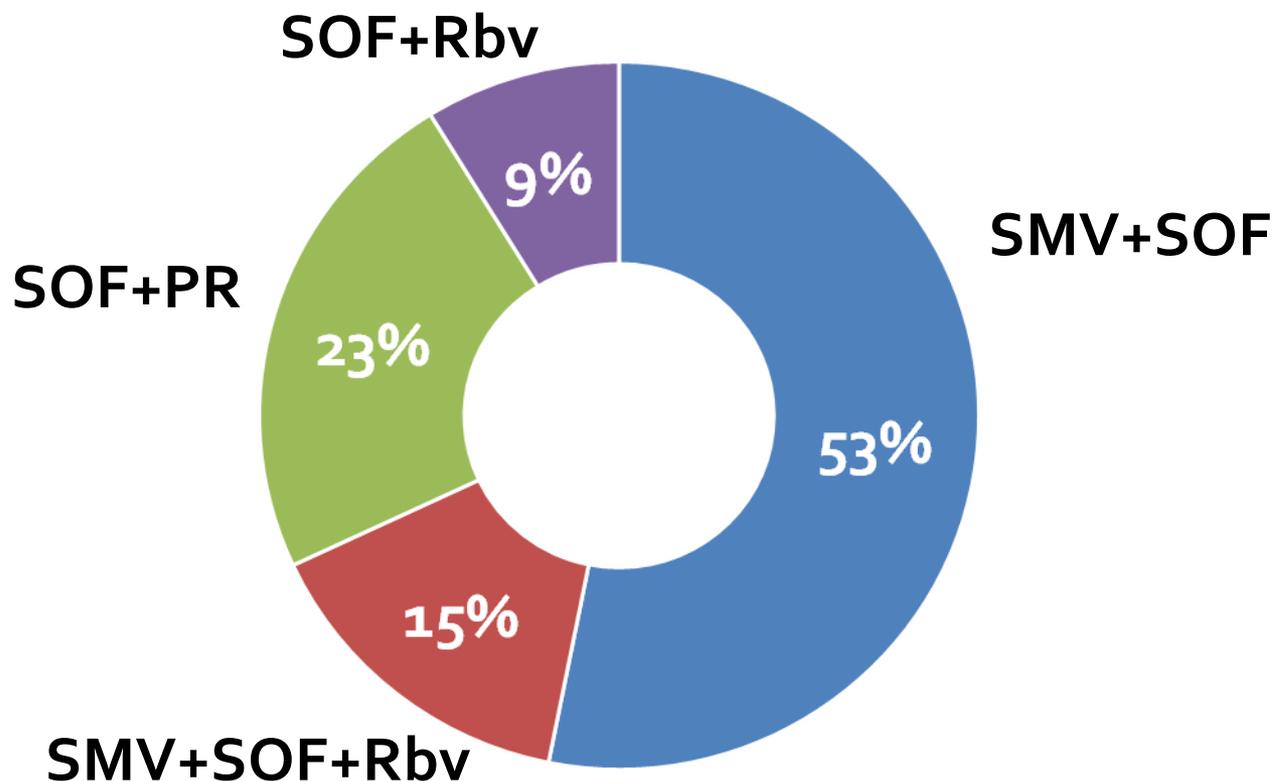
McPhee F. et al. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:3670-3681.

Рекомендации EASL:
комбинация 2 и > препаратов
различных классов повышает барьер резистентности

Симепревир и Софосбувир

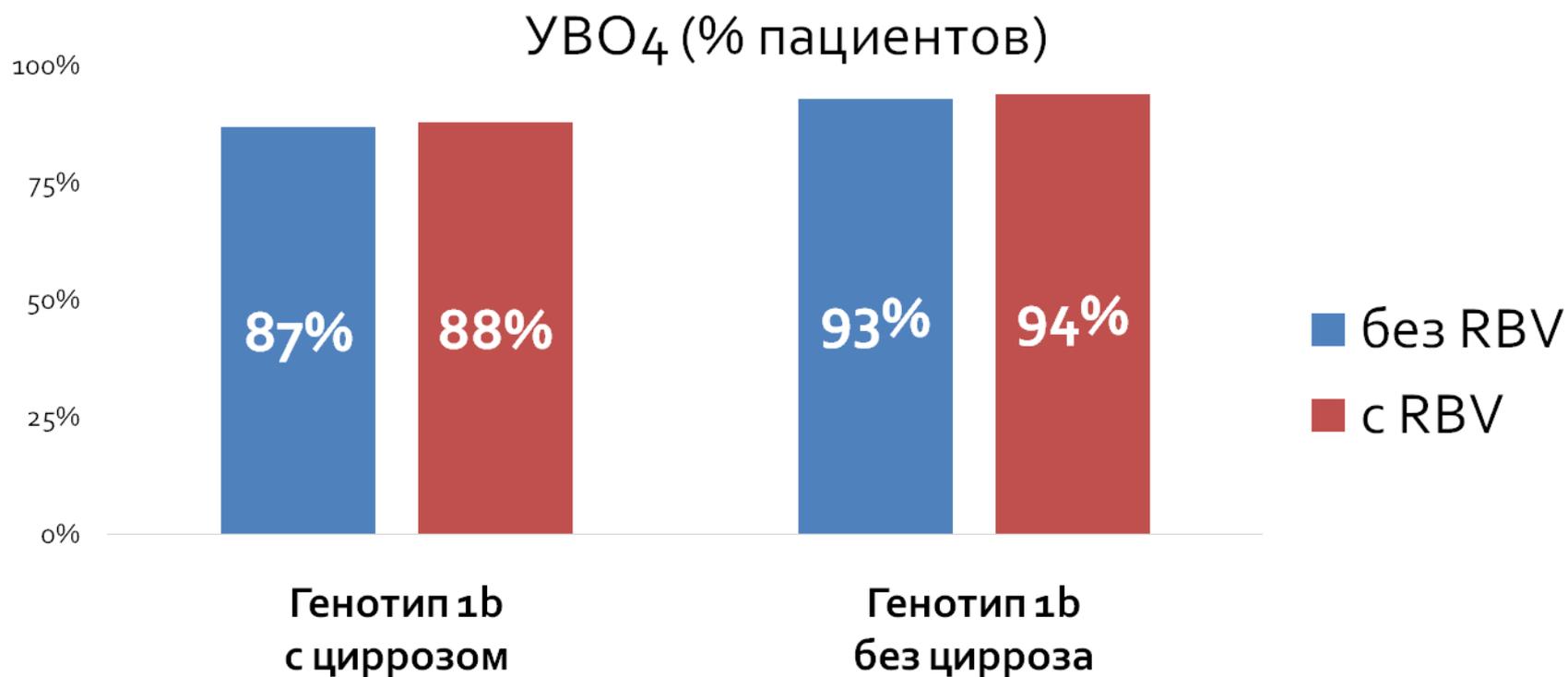
Симепревир - ингибитор протеазы
NS 3A/4A, который можно применять в
составе схем ПВТ на основе интерферона и
без интерферона

По данным наблюдательного исследования выбора терапии в реальной врачебной практике около 70% всех назначаемых комбинаций – SMV+SOF±Rbv



Исследование HCV Target, 53 центра (США, Канада, Германия), пациенты с ХВГ С, генотип 1, n= 2 063

Эффективность SMV+SOF±Rbv в реальной практике



Исследование HCV Target, 53 центра (США, Канада, Германия), пациенты с ХВГ С, генотип 1, n= 2 063

Jensen et al . AASLD 2014. Oral Session 45

Исследование **COSMOS** (II фаза):

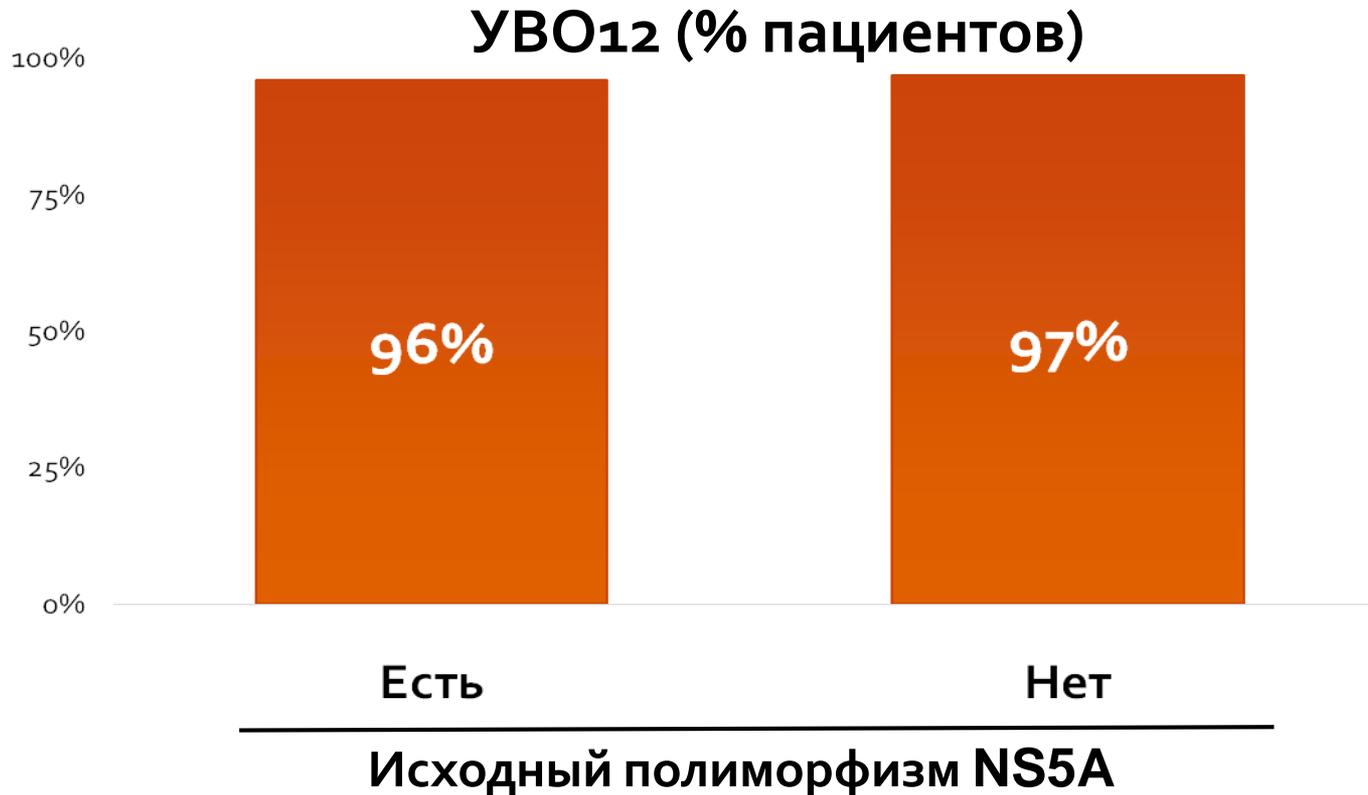
SMV+SOF, HCV 1 генотип:

- первичные (F3-F4 по METAVIR)
- не ответчики (от F0 до F4 по METAVIR)

Частота УВО составила в целом 93%

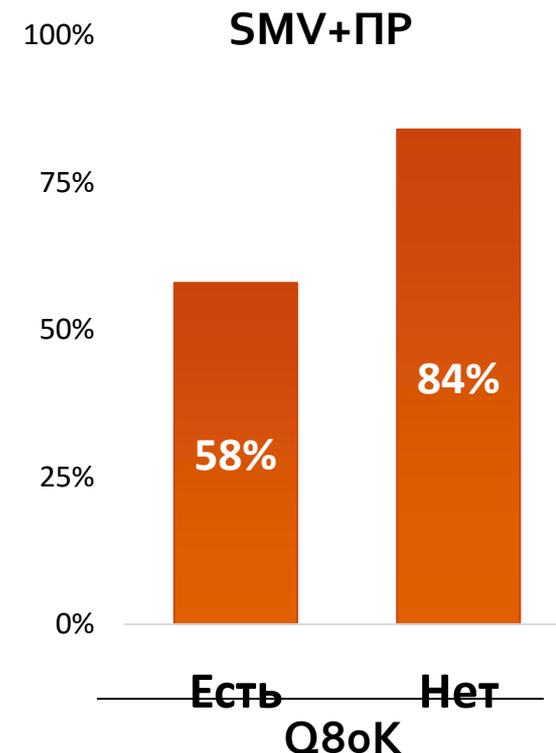
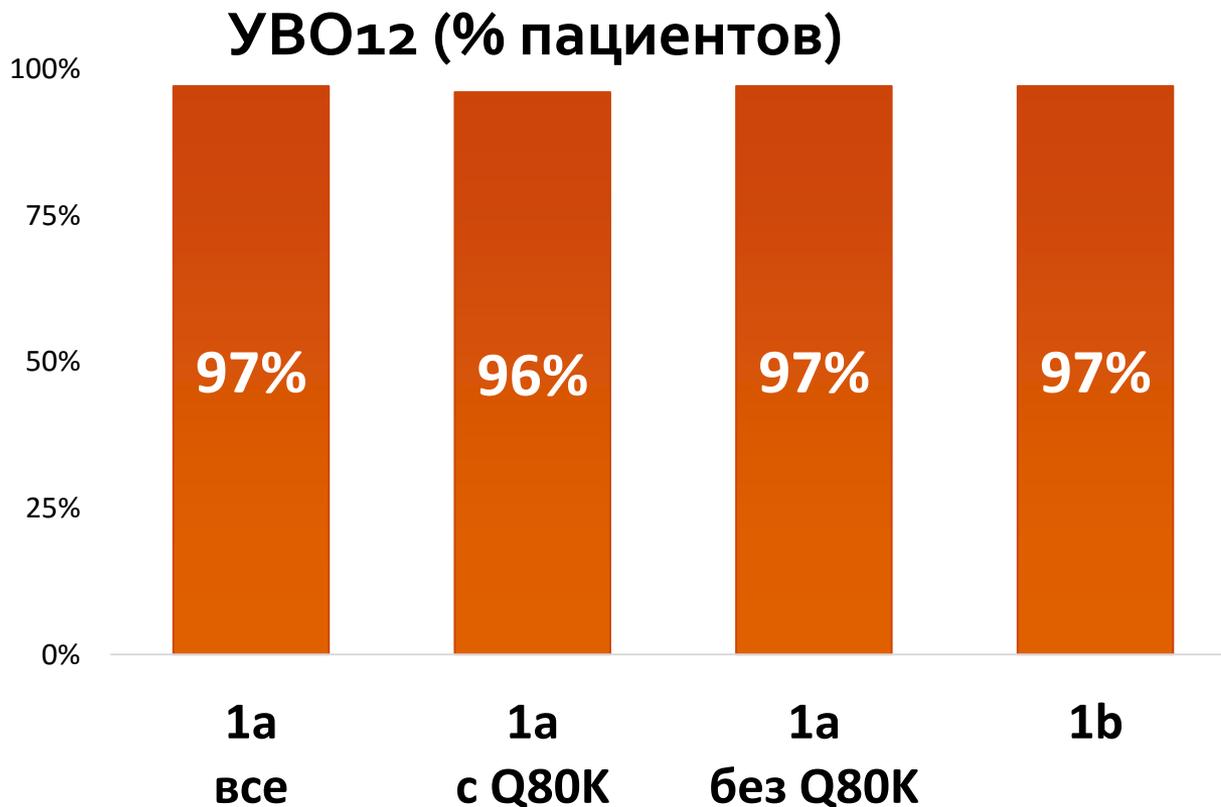
Jacobson IM. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC-438) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naive and prior null responder patients: the COSMOS study. Program and abstracts of American Association for the Study of Liver Diseases The Liver Meeting. 2013, Abstract

Полиморфизм гена в регионе NS 5А-репликазы не влияет на частоту достижения УВО на 12 нед (SMV+SOF)



OPTIMIST-1, пациенты с ХВГ С, генотип 1,
METAVIR F0-F3

Полиморфизм **Q80K** в регионе NS3- полимеразы не влияет на частоту достижения УВО на 12 нед (SMV+SOF)



OPTIMIST-1, пациенты с ХВГ С, генотип 1,
METAVIR Fo-F₃, SMV+SOF

QUEST-1 и 2
Наивные пациенты с
ВГС 1а, F1-F₄

Совриад (симепревир) 150 мг + Совальди (софосбувир) 400 мг в безинтерфероновой схеме терапии

Схема терапии простая как 1-2-3¹

1

РАЗ В ДЕНЬ
ВО ВРЕМЯ ПРИЕМА ПИЩИ

2

ПРЕПАРАТА
ПРЯМОГО
ПРОТИВОВИРУСНОГО
ДЕЙСТВИЯ
СОВРИАД® + СОФОСБУВИР

3

МЕСЯЦА
(12 НЕДЕЛЬ)

Рибавирин может быть добавлен на основании индивидуальной клинической оценки пациента
Рекомендуемая продолжительность терапии 12 нед
В некоторых случаях может быть рассмотрено увеличение продолжительности терапии до 24 недель

Сроки и лекарственная нагрузка

DCV+ASV
24 недели, по 3 табл.

504

PTV/RTV/OMV + DSV
12 недель, по 4 табл.

336

2 раза/день

SMV+SOF
12 нед по 2 табл.

168

1 раз/день

Пациент с ВГС 1b генотипом без цирроза печени

Общие принципы преодоления спонтанной резистентности

- В случае доступности соответствующих тестов необходимо рассмотреть возможность проведения предварительного тестирования перед ПВТ для определения полиморфизма вируса
- Сменить класс ПППД
- Включить в схему лечения СОФ
- Включить в схему лечения РБВ
- Увеличение продолжительности курсов терапии (24 нед)
- Применить схему из 3-ех ПППД из разных классов
- Применить схему из ПППД с высоким барьером резистентности + ПЕГ + РБВ
- Подождать появления новых ПППД второго поколения с хорошим профилем резистентности

Перспективы

гразопревир (МК-5172)

ингибитор протеазы NS3/4A

+

велпатасвир

элбасвир (МК-8742)

ингибиторы репликазы NS 5A

+

беклабувир

ингибитор РНК-полимеразы NS 5B

Постоянный мониторинг новых
препаратов ведется на сайте

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

Алгоритм противовирусной терапии ХГС, 1 генотип, в настоящее время

ИЛ – 28В rs12979860

СС

СТ или ТТ

Набор благоприятных признаков – «ИДЕАЛЬНЫЙ ПАЦИЕНТ»

+ 1 неблагоприятный признак

Набор благоприятных признаков

Набор неблагоприятных признаков

«Двойная» ПВТ, в т.ч. коротким курсом при наличии БВО

«Тройная» ПВТ:
ПР
+
симепревир или нарлапревир

Безинтерфероновые схемы:
ПППД
±
РБВ

Современная концепция лечения ХВГ С:

- Сокращение длительности терапии до 12 нед
- Возможность терапии ПППД без рибавирина, что особенно актуально для пациентов с циррозом
- Отсутствие в схеме фарм.бустера
- Отсутствие необходимости определения:
 - субтипа ВГС
 - наличие исходных мутаций NS3/4A и NS5A
- Миним. лекарственная нагрузка и кратность приема

О будущем...

«...Когда препараты прямого противовирусного действия только появились, мы, конечно, мечтали, что очень скоро комбинированная терапия будет высокоэффективной вне зависимости от каких-либо дополнительных факторов, сейчас уже ясно, что это не так. Тем не менее мы надеемся, что развитие второго поколения ингибиторов белков вируса гепатита С приведет к появлению такой терапии мечты, которая перекроет все возможные сложные ситуации...».

Cristoph Sarrazin, 2016

«...Будущие комбинации препаратов должны быть направлены на преодоление резистентности, это основное, что от них требуется. Они должны иметь высокий барьер развития устойчивости, должны даже в указанных классах перекрывать резистентность тех же самих классов. Вот это наша надежда...»

Marc Bourliere, 2016