

Лечение гепатита С (ВГС)

Сначала по терминологии

Лечение ВГС, генотип (ГТ) 1

Ранние 1990-е: УВО* 5-20% при монотерапии интерфероном на протяжении 6-12(-24) месяцев

2014: УВО 90(-100)% при комбинированной терапии с применением противовирусных препаратов прямого действия на протяжении 3 месяцев (в клинических исследованиях)

*УВО = устойчивый вирусологический ответ = отрицательный тест на РНК ВГС

Гепатит С, ГТ 1 (1/2)

Для большинства «несложных» пациентов с ГТ1
излечение возможно

Более 60% пациентов с компенсированным циррозом
можно вылечить с помощью новых противовирусных
препаратов прямого действия

Гепатит С, ГТ1 (2/2)

Высокие показатели излечения для ко-инфекции ВИЧ/
ВГС

Лечение пациентов на опиодно-заместительной
терапии вполне допустимо

Гепатит С, ГТ 2-6

При применении новых режимов лечения, которые на данный момент изучаются, для большинства из этих генотипов ожидаются такие же показатели излечения

Стандарты лечения гепатита С

На протяжении многих лет стандартом лечения были пегилированный интерферон (pegIFN) и рибавирин (RBV)

Стандарт медицинской помощи при лечении гепатита С

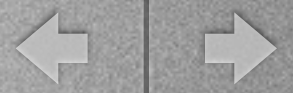
-pegIFN + RBV:

-76-84% УВО для ГТ 2, 3 (24 недели)

-42-52% УВО для ГТ 1 (48 недель)

PegIFN + RBV + ингибитор протеазы (ИП; теллапревир,
боцепревир)

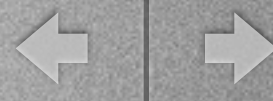
-67-75% УВО для ГТ 1



Интерфероны

- Пегилированный интерферон альфа-2а (Пегасис), Рош, 180 микрограммов, раз в неделю подкожно, в комбинации с ribavirin-ом

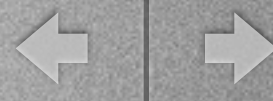




Пегасис

Продолжительность лечения: зависит от генотипа;

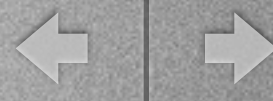
- Пациенты с I-м генотипом, у которых определяемая вирусная нагрузка на 4-ой неделе, получают лечение 48 недель (вне зависимости от изначальной ВН)
- 24 недели при: а) I-й генотип, но низкая изначальная ВН (<800 000 IU); б) 4-й генотип и у пациентов неопределяемая ВН на 4-ой и 24-ой недели
- Пациенты с генотипом 2 и 3 и с определяемой ВН на 4-й неделе получают 24-х недельный курс (вне зависимости от изначальной ВН). Если изначальная ВН низкая (<800 000 IU) и неопределяемая на 4-й неделе можно обдумать 16-и недельный курс лечения
- Нет достаточно информации о генотипах 5 и 6 и поэтому рекомендуется лечение на протяжении 48 недель



Интерфероны

- **Пегилированный интерферон альфа-2b (Пегинтрон), Мерк, 50 микрограммов, порошок и растворитель для инъекции, раз в неделю в зависимости от телесны массы (1.5 микрограмм/кг)**





Пегинтрон

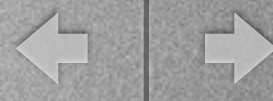
Продолжительность лечения:

- Наивные пациенты:

- Генотип 1-48 недель, однако если ВН определяемая на и не снизилась хоть на 2 log от исходного уровня и определяемая на 24-ой недели, то прекратить. Если изначальная ВН низкая (<600 000 IU) неопределяемая на 4-й неделе и 24-й неделе, то можно остановить лечение на 24-ой неделе.

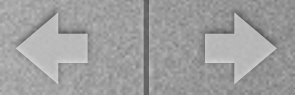
- Генотипы 2 и 3-24 недель, за исключением коинфицированных с ВИЧ, в данном случае 48 недель

- Генотип 4-как генотип 1



Пегинтрон

Повторное лечение: все, которые достигнут неопределяемую ВН на 12-ой неделе, продолжают лечение до недели 48; если ВН определяемая, то лучше остановить лечение



ribavirin

- 200 мг твердые капсулы, Мерк, 2 раза в день с едой, доза зависит от телесной массы: <65 кг/800 мг; 65-80 кг/1000 мг; 81-105 кг/1200 мг и т.д.

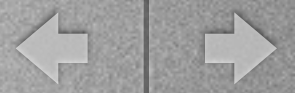




telaprevir-Incivo

- Одобрен в септэбре 2011 в ЕС в комбинации с пегинтерфероном и ribavirin-ом и только для генотипа I
- ИП, принимается перорально, таблетки 375 мг, 750 мг 3 раза в день с едой, АППД





Проценты излечения с **peg-interferon + ribavirin (наивные)**

- Генотип 1 (40-50%)
- Генотип 2, 3, 5 и 6 (80%). Генотип 2 отвечает лучше, чем 3, 5 и 6
- Генотип 4 подобный генотипу 1 или даже лучше
- Генетический профиль пациента тоже играет роль. Люди с IL28B TT отвечают лучше, чем СТ или СС. Еще генетика вируса: генотип 1a хуже, чем 1b

Проценты излечения с peg-interferon + ribavirin + **новый АППД**

(для наивных пациентов)



Генотип 1:

75% с telaprevir¹

67–68% с boceprevir²

Генотипы 2, 3, 4, 5, и 6:

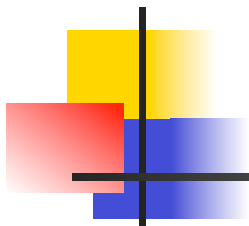
Лечение то же самое как и прежде, а именно только peg-interferon + ribavirin.

Telaprevir и boceprevir не действуют (или не приносят много улучшения). Будущие АППД надеемся приведут к улучшению в этом плане.

1) Jacobson, Ira M. Telaprevir for Previously Untreated Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med. 2011; 364; 25.

2) Poordad F et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364:1195-206

Чтобы планировать последующее лечение, нужно знать как предыдущее провалилось...



1) Рецидив

*Процент излечения с повторным лечением:
88% с telaprevir, 69–75% с boceprevir*

2) Частичный ответ / без ответа

*Процент излечения с повторным лечением:
54–59% с telaprevir
40–52% с boceprevir*

3) Нулевой ответ

*Процент излечения с повторным лечением:
29–33% с telaprevir (14% in у пациентов с циррозом)
??? с boceprevir – все еще не было исследований*

4) Прорыв

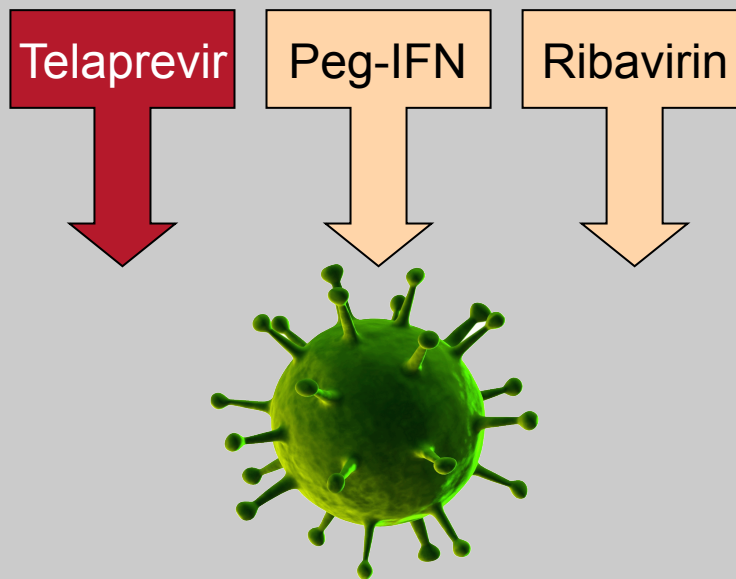
*Процент излечения с повторным лечением:
??? неизвестно, маленькие и гетерогенные группы*



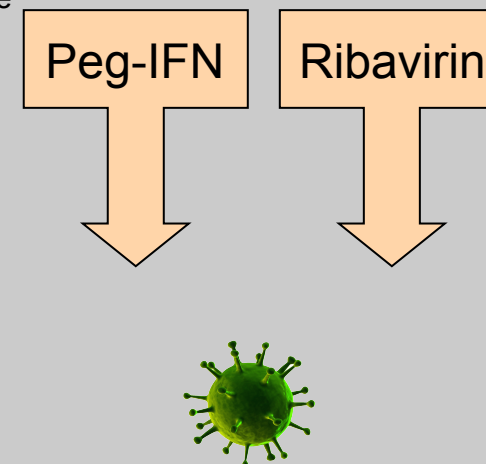
Принципы тройной терапии с telaprevir-ом (упрощенные):

“Ударить по вирусу мощно в самом начале. Лечение начинается со всех трех медикаментов, а потом только 2.

Первые 12 недель: тройная комб.



Потом: двойная комб. за еще 12 или 36 недель (24 или 48 в целом), зависит от сост. печени, истории лечения и ответ на лечение



* There are fixed time points, and fixed definitions how far the viral load must drop, and when it must be undetectable

Европейские рекомендации по лечению с telaprevir-ом

EMA approval for Telaprevir: who gets treated for how long?

| | | Weeks | 4 | 12 | 24 | 48 | 72 |
|---|--|--|--|--|------------------------------------|-----------------------|----|
| Pretreatment history, liver status | treatment naïve/relapser no cirrhosis | | | | if HCV RNA negative at week 4 + 24 | | |
| | | | Telaprevir + Peg-IFN + RBV 12 weeks | | Peg-IFN + RBV 12 weeks | Follow-up 24 weeks | |
| | | | | if HCV RNA positive at week 4 or 12 (but below 1000 IU/ml) | | | |
| | | Telaprevir + Peg-IFN + RBV 12 weeks | | Peg-IFN + RBV 36 weeks | | Follow-up 24 weeks | |
| nullresponse, nonresponse and/or cirrhosis | | Telaprevir + Peg-IFN + RBV 12 weeks | | Peg-IFN + RBV 36 weeks | | Follow-up 24 weeks | |
| | | Telaprevir + Peg-IFN + RBV 12 weeks | | Peg-IFN + RBV 36 weeks | | Follow-up 24 weeks | |

Peg-IFN = pegylated Interferon alfa-2a or alfa-2b, once weekly, subcutaneous injection (under the skin)

RBV = ribavirin, weight-based dosing, oral, twice daily

P/R = peg-interferon alfa + ribavirin; **HCV** = hepatitis C virus; **HCV RNA** = HCV ribonucleic acid

treatment naïve = not previously treated

relapse = HCV RNA became negative during previous treatment, but detectable again after the end of treatment

nonresponse = partial response in previous treatment at week 12 (at least two log drop of HCV RNA), but HCV-RNA never became negative

nullresponse = previous treatment clearly failed at week 12, no two log drop of HCV RNA

Stopping rule: If HCV RNA higher than 1000 IU/ml at week 4 or week 12, discontinue all treatment



boceprevir (Виктрелис)

- Одобрен в июле 2011 в ЕС в комбинации с пегинтерфероном и ribavirin-ом и только для генотипа 1, Мерк
- ИП, принимается перорально, твердые капсулы 200 мг, 800 мг 3 раза в день с едой





Принципы тритерапии боцепревиrom (bosceprevir) (упрощенные):

“Ослабьте вирус двумя препаратами за месяц. Оцените результат. Потом ударьте третьим препаратом.”

Первые 4 недели:
“вводное лечение” двумя препаратами

Peg-IFN

Ribavirin



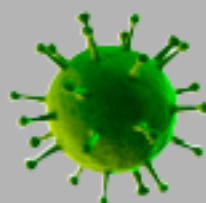
ВН должна уменьшиться здесь*

Затем: тритерапия до 28, 36 или 48 недель
Зависит от состояния печени, истории лечения и ответа на лечение

Боceprevir

Peg-IFN

Ribavirin



Здесь ВН должна стать неопределяемой

Затем, в некоторых случаях: снова два препарата еще на 12 недель (36 - 48)

Peg-IFN

Ribavirin



Неопределяемая ВН

* Существуют зафиксированные временные точки и определения насколько должна уменьшиться ВН и когда стать неопределяемой



Одобрение EMA босепревира

| | Weeks | 4 | 8 | 12 | 24 | 28 | 36 | 48 | 52 | 72 |
|-------------------------------------|--------------------------|---|---|----|----|--|----|---------------------------|----|-----------------------|
| treatment naïve, no cirrhosis | | | | | | | | | | |
| | Peg-IFN + RBV 4 weeks | Босепреви́р + Peg-IFN + RBV 24 weeks | | | | if HCV RNA negative at week 8 + 24 | | Follow-up 24 weeks | | |
| Relapse/Nonresponse no cirrhosis | | | | | | | | | | |
| | Peg-IFN + RBV 4 weeks | Босепреви́р + Peg-IFN + RBV 32 weeks | | | | if HCV RNA positive at week 8, and undetectable at week 24 | | Peg-IFN + RBV 12 weeks | | Follow-up 24 weeks |
| Null-Response and/or cirrhosis | | | | | | | | | | |
| | Peg-IFN + RBV 4 weeks | Босепреви́р + Peg-IFN + RBV 44 weeks | | | | | | Follow-up 24 weeks | | |

Peg-IFN = pegylated Interferon alfa-2a or alfa-2b, once weekly, subcutaneous injection (under the skin)

RBV = ribavirin, weight-based dosing (600–1.400 mg/day), oral, twice daily

P/R = peg-interferon alfa + ribavirin; **HCV** = hepatitis C virus; **HCV RNA** = HCV ribonucleic acid

treatment naïve = not previously treated

relapse = HCV RNA became negative during previous treatment, but detectable again after the end of treatment

nonresponse = partial response in previous treatment at week 12 (at least two log drop of HCV RNA), but HCV-RNA never became negative

nullresponse = previous treatment clearly failed at week 12, no two log drop of HCV RNA

Stopping rules: Stop all treatment at week 8 if HCV RNA 100 IU/mL or higher, or any detectable HCV RNA at week 24)

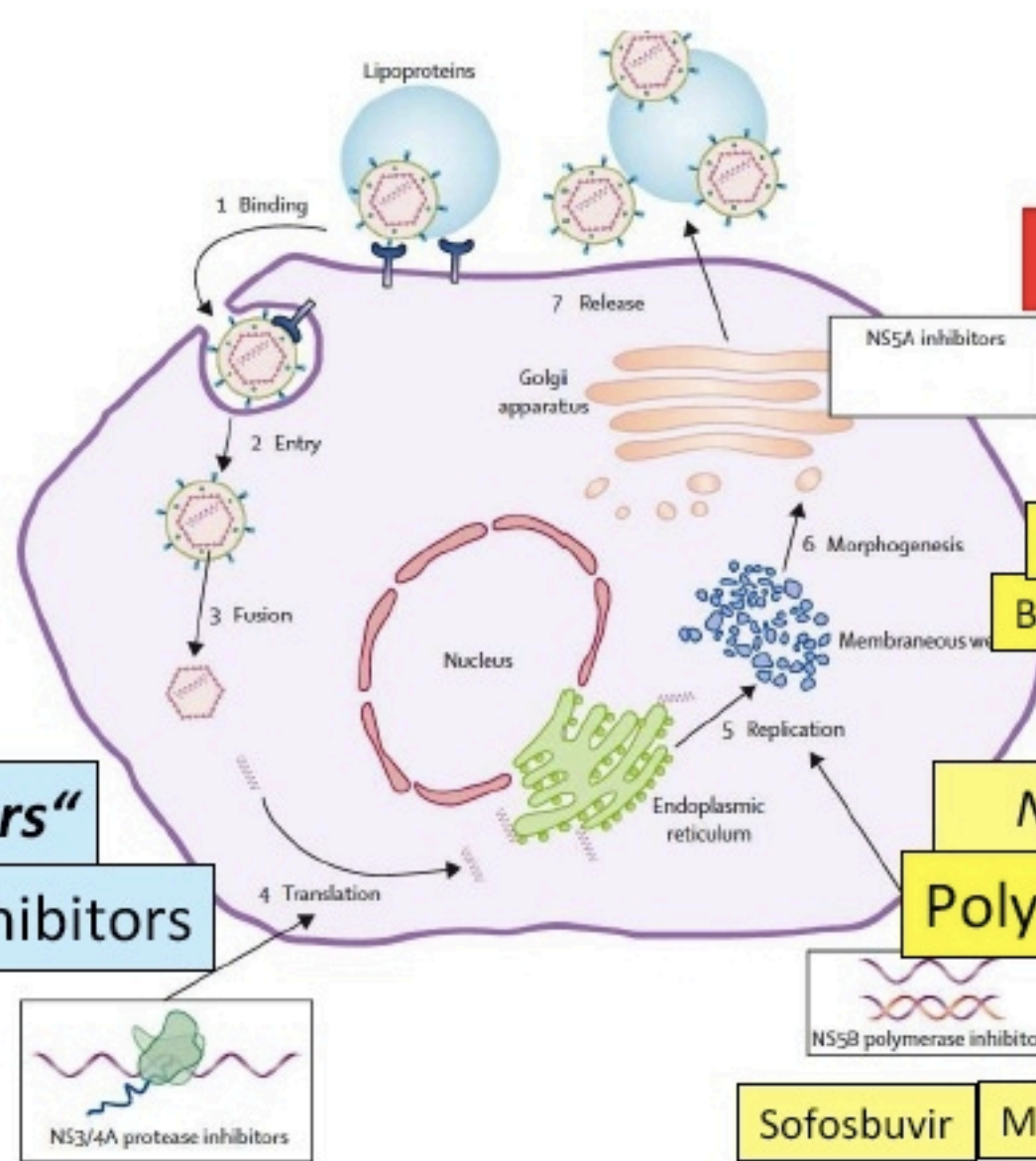
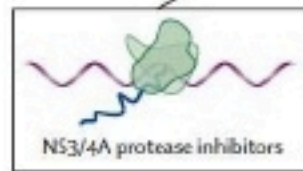
Изменение стандартов лечения

- 2011: Одобрение новых препаратов прямого действия
- Ингибиторы NS3-4A, например, симепревир
 - Ингибиторы NS5A, например, даклатасвир
 - Ингибиторы NS5B (нуклеозидные/нуклеотидные, ненуклеозидные/нуклеотидные), например, софосбувир

Direct Acting Antivirals Against HCV

- Asunaprevir
- Danoprevir
- ABT-450/r
- MK-5172
- Sovaprevir
- Simeprevir
- Faldaprevir
- Boceprevir
- Telaprevir

"...previrs"
Protease Inhibitors



-
- Daclatasvir
- Ledipasvir
- ABT-267
- "...asvirs"**
- NS5A Inhibitors**

- ABT-333
- Deleobuvir
- BMS-731225
- VX-222
- ABT-072
- Setrobuvir
- Filibuvir
-

Nucs **Non-Nucs**
Polymerase Inhibitors
"...buvirs"

- Sofosbuvir
- Mericitabine
- ALS-2200

Изменение стандартов лечения

Clinical trials:

- pegIFN + RBV + 1 препарат прямого действия
- 2 препарата прямого действия +/- RBV
- 3 препарата прямого действия



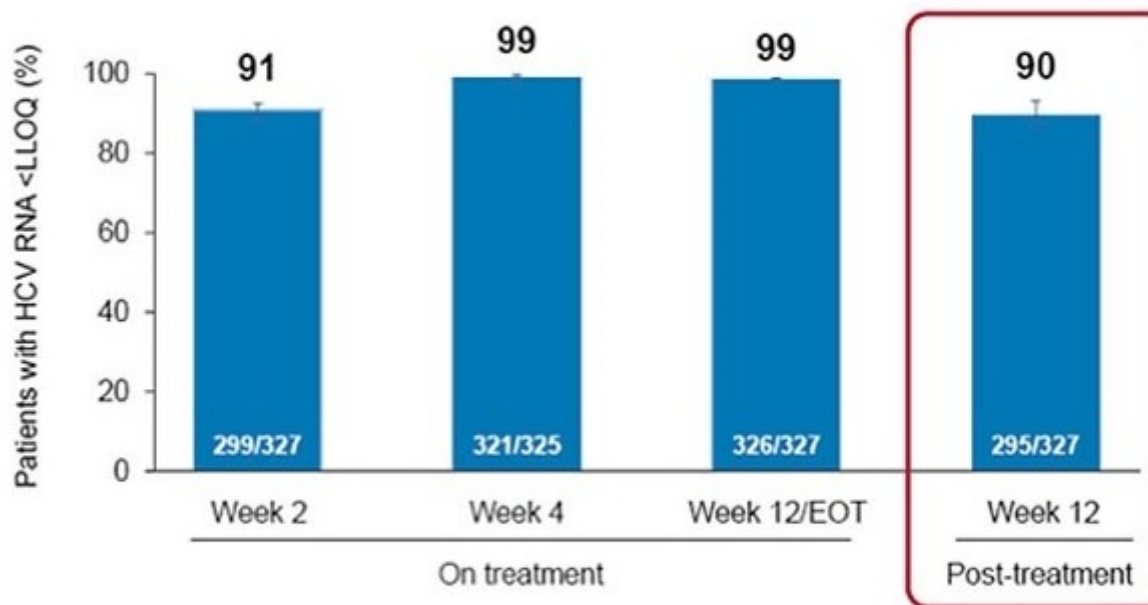
Гилеад-sofosbuvir (Совалди)

- Одобрен 6 декабря 2013 с рибавирином для ГТ 2 и 3 и как тройная комбинация с пегилированным интерфероном для ГТ 1 и 4.
- Лечение с sofosbuvir-ом длится 12 недель для ГТ 1,2 и 4 и 24 недель для ГТ 3.
- Принимается раз в день, 400 мг, с или без еды



PegIFN + RBV + софосбувир, ГТ 1/4/5/6 (NEUTRINO)

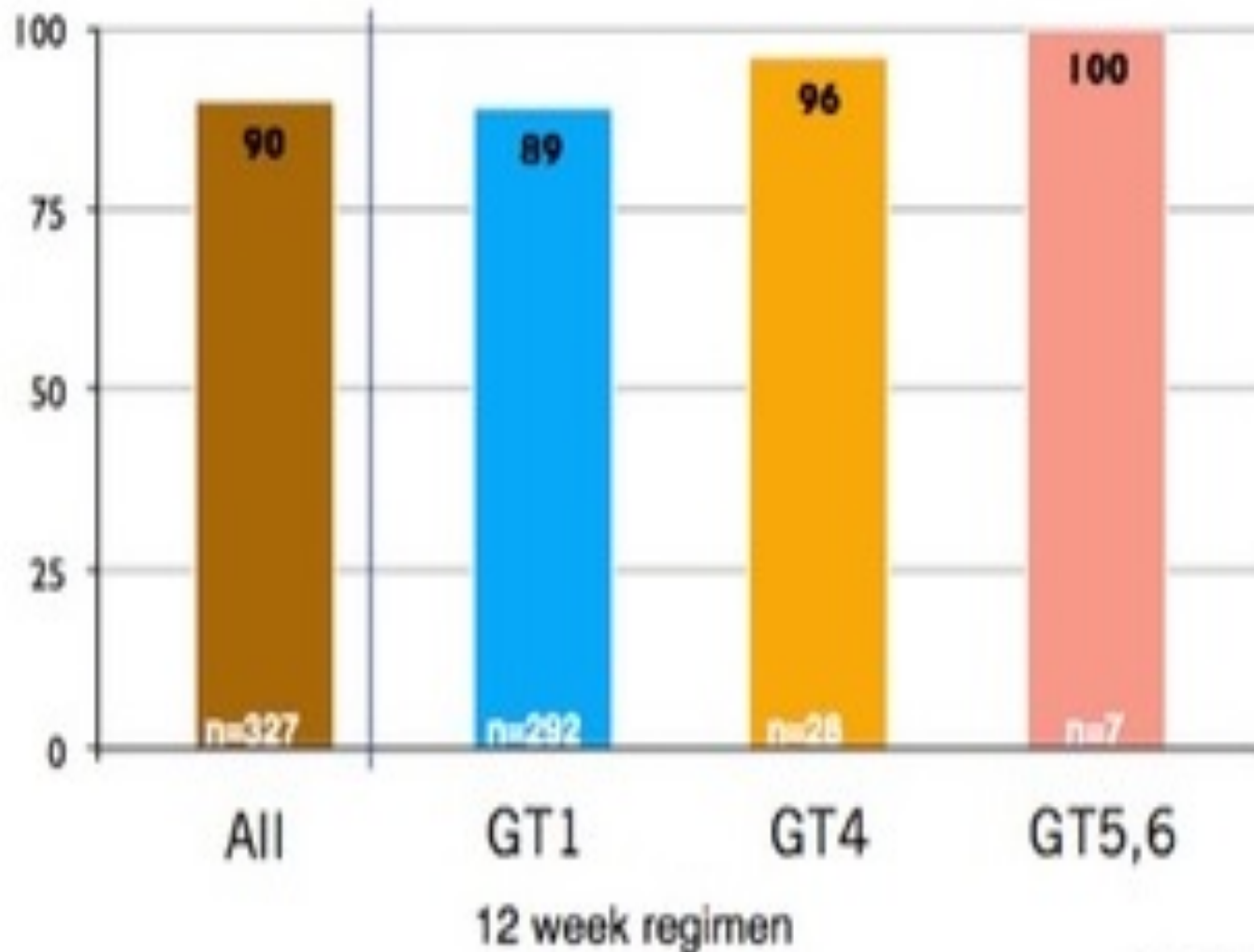
Results: Virologic Response



- ◆ Study met primary endpoint of superiority over historic control rate of 60% (p <0.001)
- ◆ Relapse accounted for all virologic failures

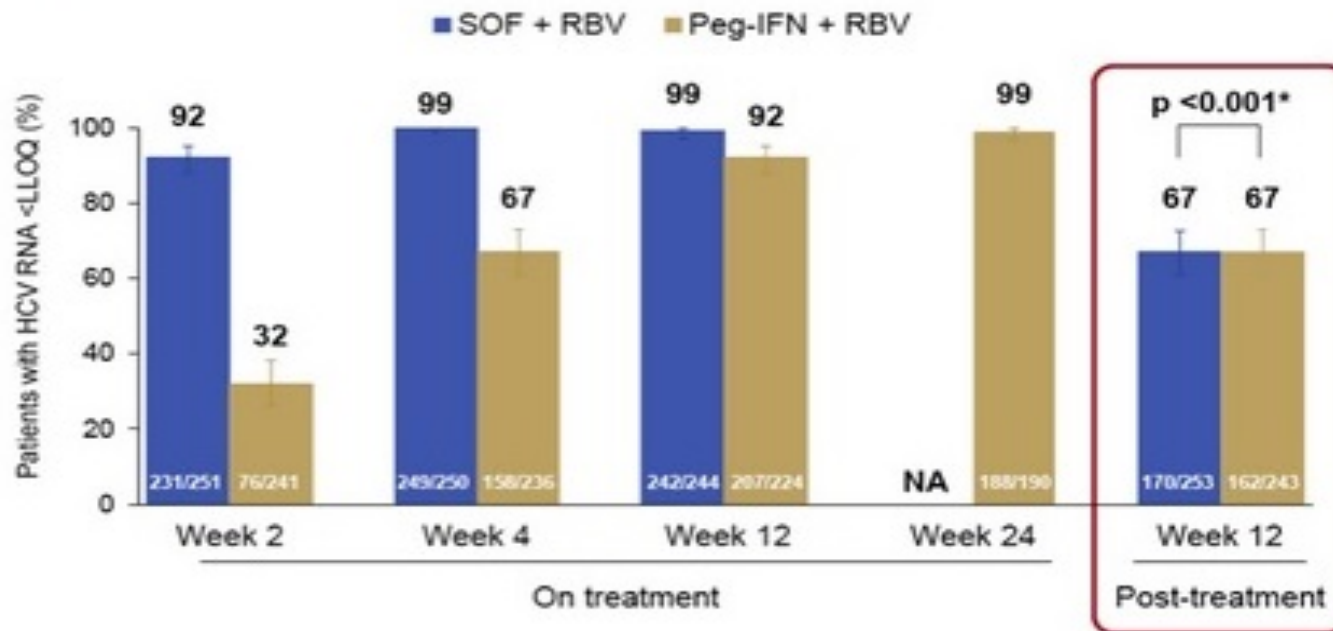
Error bars represent 95% confidence intervals.

PegIFN + RBV + софосбувир, ГТ 1/4/5/6 (NEUTRINO)



Софосбувир + RBV, ГТ 2/3 (FISSION)

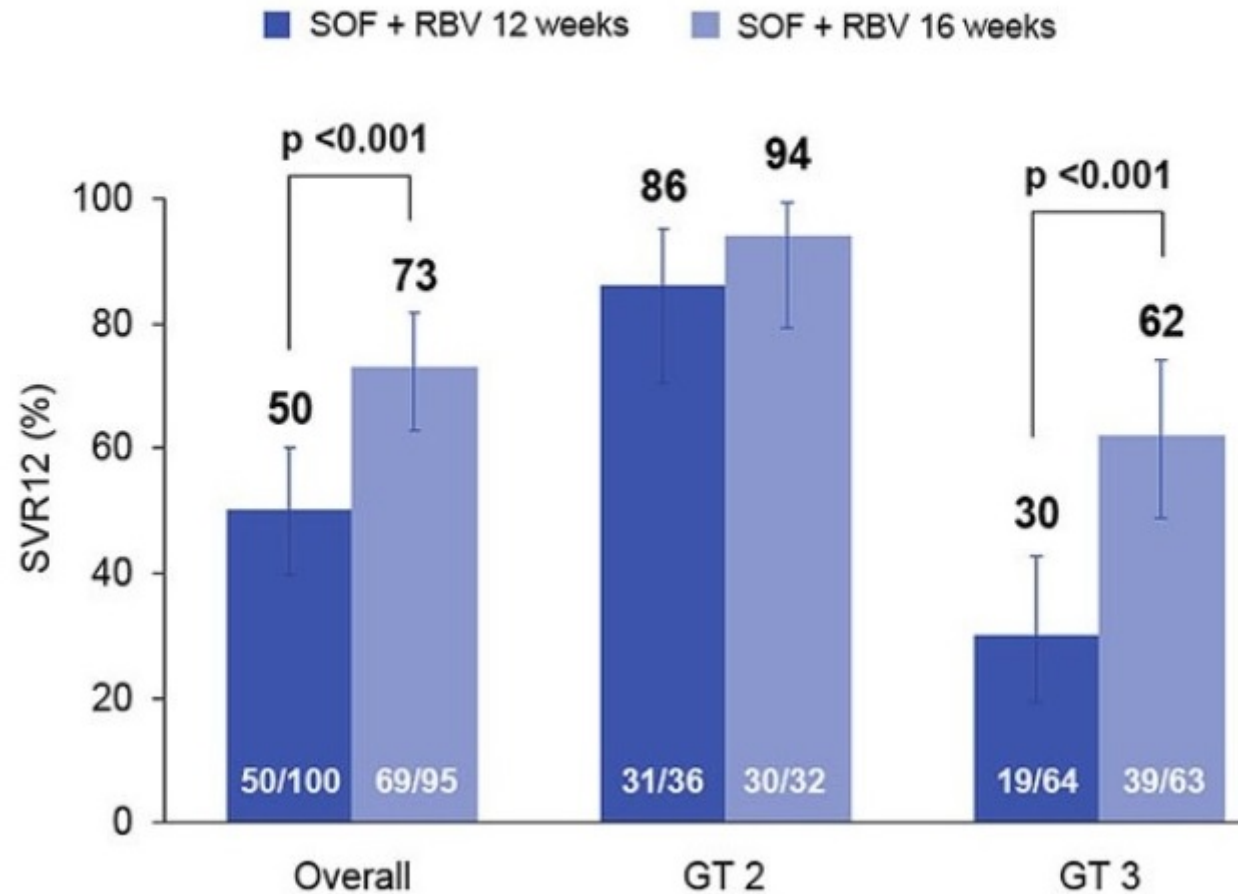
Results: Virologic Response



*Study met primary endpoint of noninferiority of SOF + RBV to Peg-IFN + RBV.
Error bars represent 95% confidence intervals.

Софосбувир + RBV, ГТ 2/3, ранее леченые пациенты (FUSION)

Results: SVR12 by HCV Genotype





Sofosbuvir при отдельных ГТ-NEUTRINO

- Neutrino-исследование; тройная комбинация с Peg-IFN и RBV; 12 недель; ГТ 1, 4, 5, 6; первичная конечная точка УВО 12
- Результаты: ГТ 1a (n=225) 92%; ГТ 1b (n=66) 82%; ГТ 4 (n=28) 96%; ГТ 5 (n=1) 100%; ГТ=6 (n6) 100%



Sofosbuvir при ГТ 2&3

- Исследования: FISSION, POSITRON, FUSION, VALENCE
- Результаты: ГТ2 (sofosbuvir+RBV): УВО-82-95%; ГТ3-30-84%



Sofosbuvir и ВИЧ

- Исследование PHOTON-1 оценило безопасность и эффективность комбинации sofosbuvir+RBV без интерферона у людей со сочетаной инфекцией с ГТ 1,2, и 3. Люди с ГТ 2 принимали 12 недель; ГТ 1 и 3 24 недель. УВО 12 для ГТ 1,2 и 3 были 76%, 88% и 92% соответственно. Исследуемые были в основном с ГТ 1 (N=114), а ГТ 2 и 3 были представлены в меньшей степени (N=26) и (N=13).



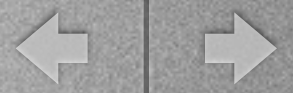
Многообещающие

- Комбинации sofosbuvir с ингибиторами NS5A, таких daclatasvir или ledipasvir, показали УВО до 100%



Sofosbuvir-противоречия

- Sofosbuvir стоит \$84,000 для 12-недельного курса и \$168,000 для 24. Во Франции одна таблетка стоит \$905.



Янсен-simeprevir (Олисио)

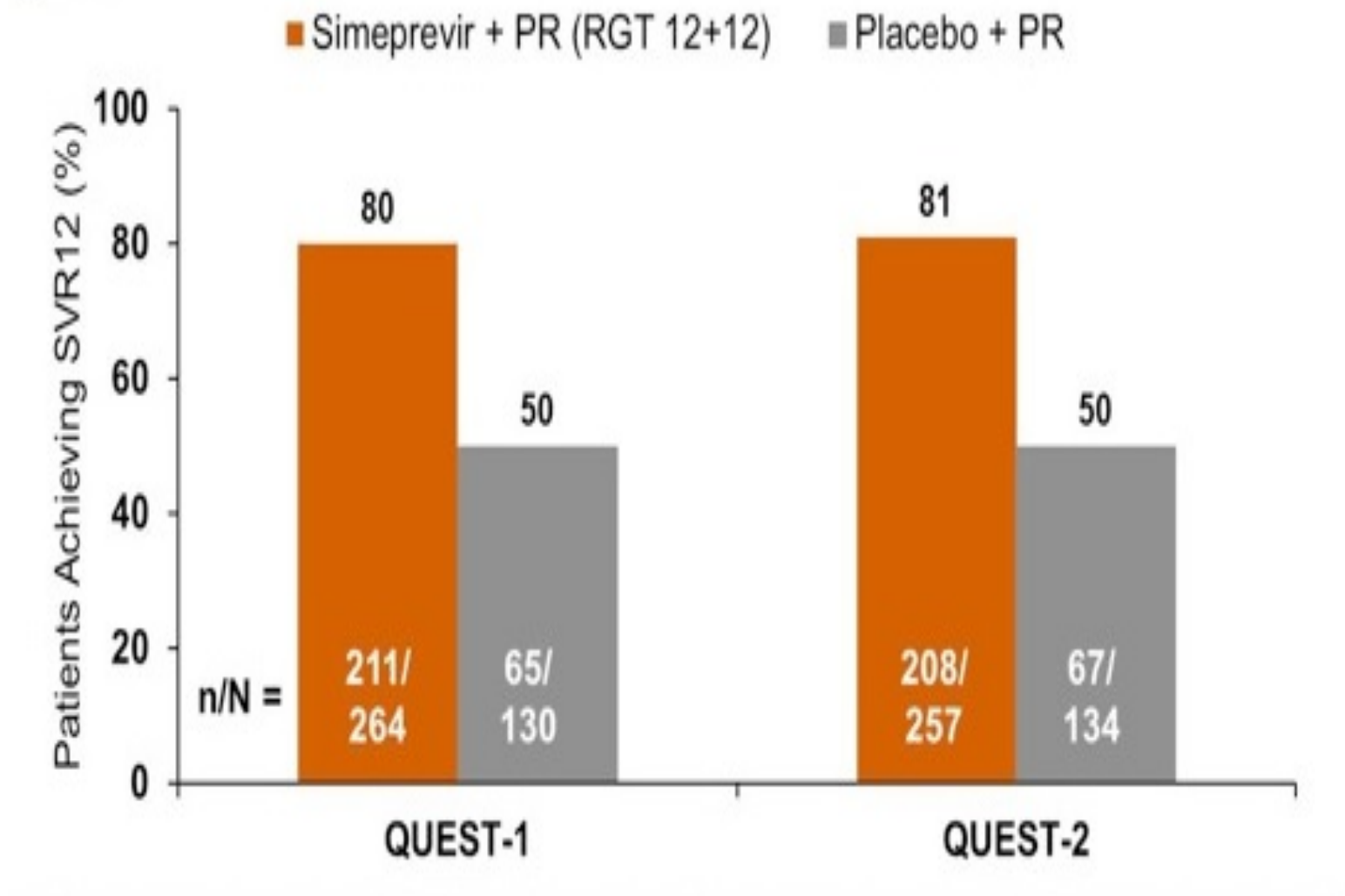
- Одобрен 24 октября 2013 для использования у людей с ГТІ в комбинации с Peg-IFN и RBV. В ЕС их заявка как на ГТІ, так и на ГТ4.
- Принимается раз в день, 150 мг, с или без еды.



Без интерферона: симепревир + софосбувир (+/- RBV)

- ГТ 1a и 1b
- УВО12=93%
- УВО24=100% без RBV, 93% с RBV

Симепревир + pegIFN + RBV, ГТ1(QUEST)





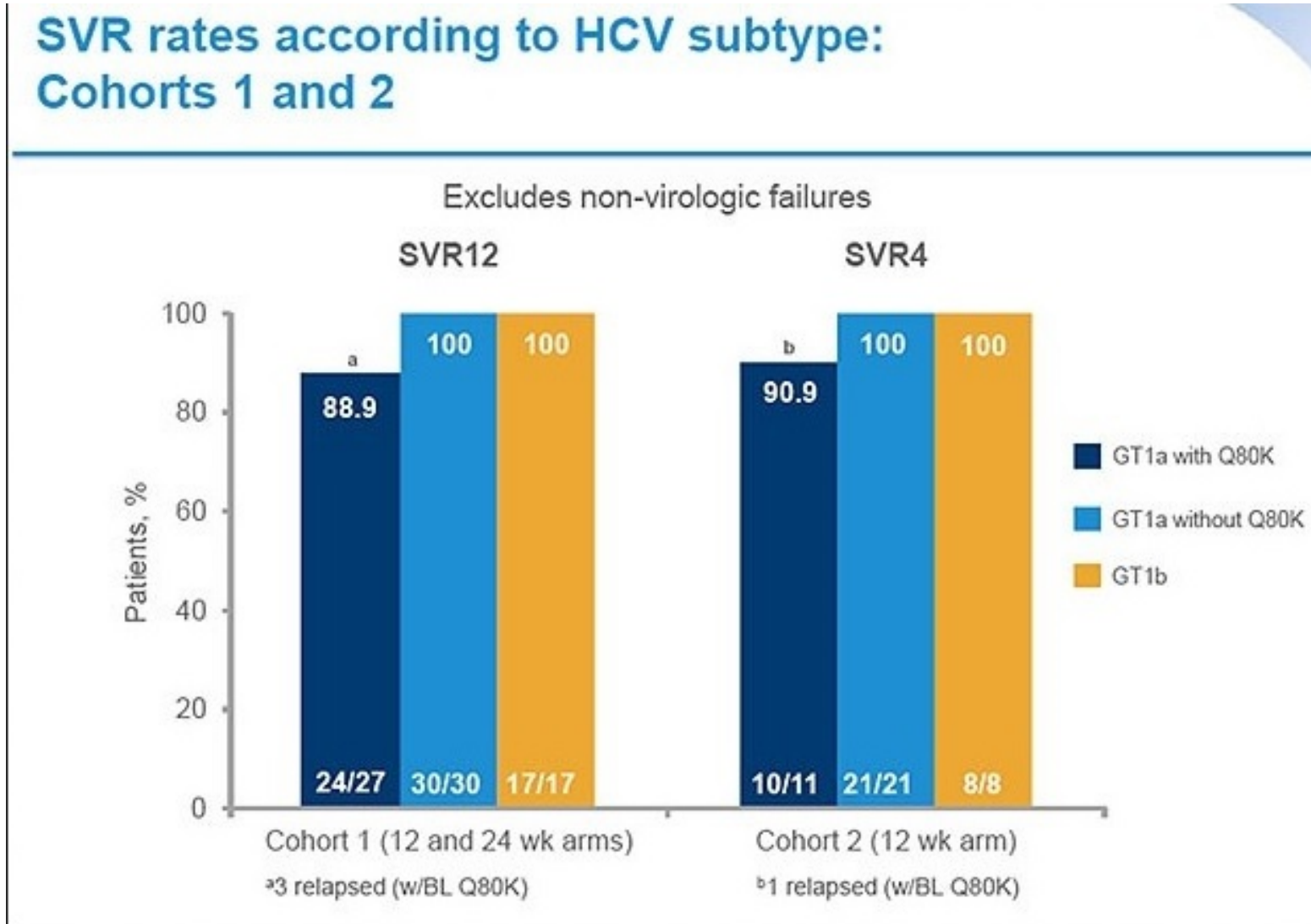
simeprevir-COSMOS

Исследование COSMOS: simeprevir+sofosbuvir; 2 когорты предыдущих нолевых ответчиков с ГТ 1, разделены по IL28B генному складу и ВГЦ подтипу (1a и 1b) n=80. Участники получали 150 мг раз в день simeprevir плюс 400 мг раз в день sofosbuvir или как двойная комбинация, или в сочетании с 1000-1200 мг/день в зависимости от телесной массы рибавирин на протяжении 12 или 24 недель.

Результаты

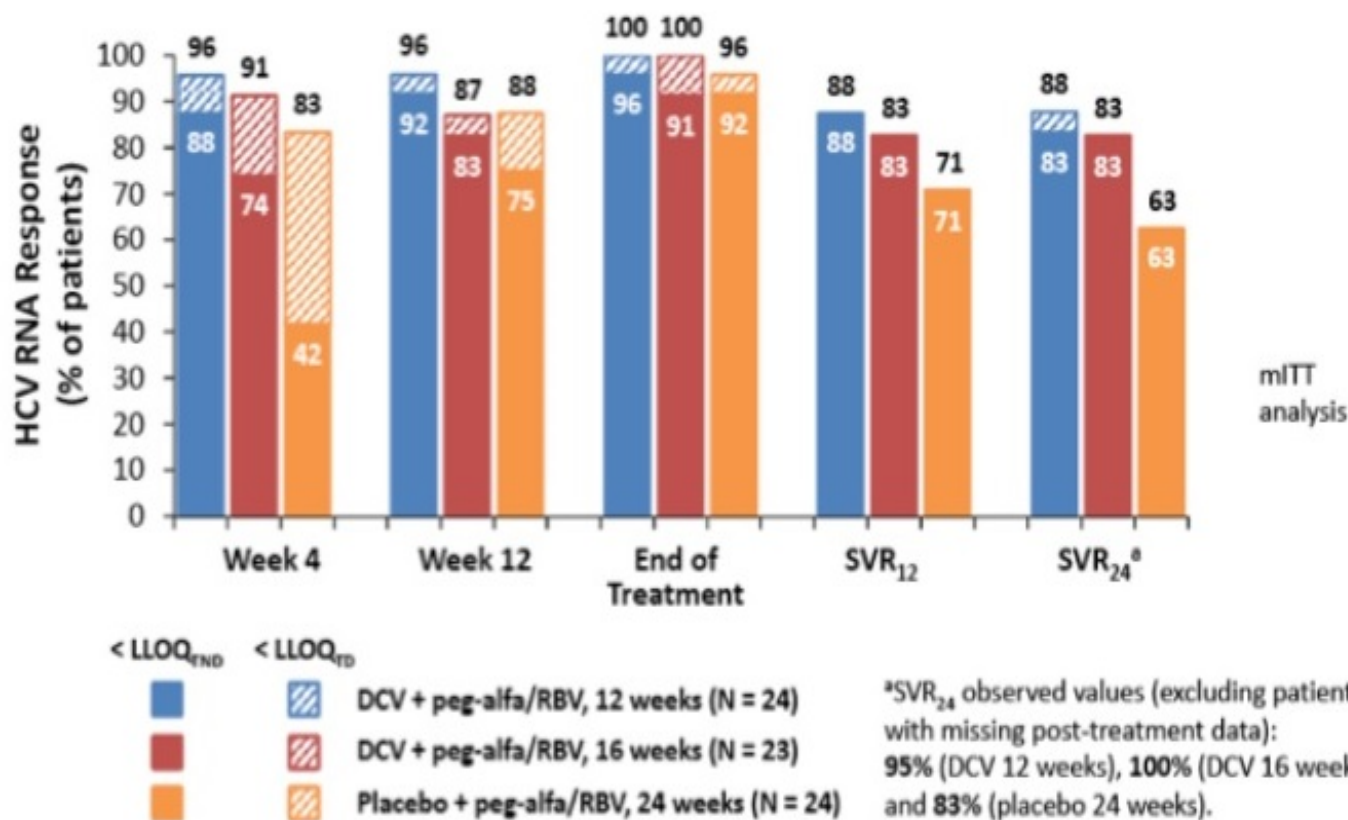
- Некоторые пациенты имели рецидив после окончания лечения, но УВО8 получили 93% в группе simeprevir/sofosbuvir и 96% в группе simeprevir/sofosbuvir/ribavirin.

Без интерферона: симепревир + софосбувир +/- RBV (COSMOS)



Даклатасвир + pegIFN + RBV ГТ 2/3

Virologic Endpoints: GT 2



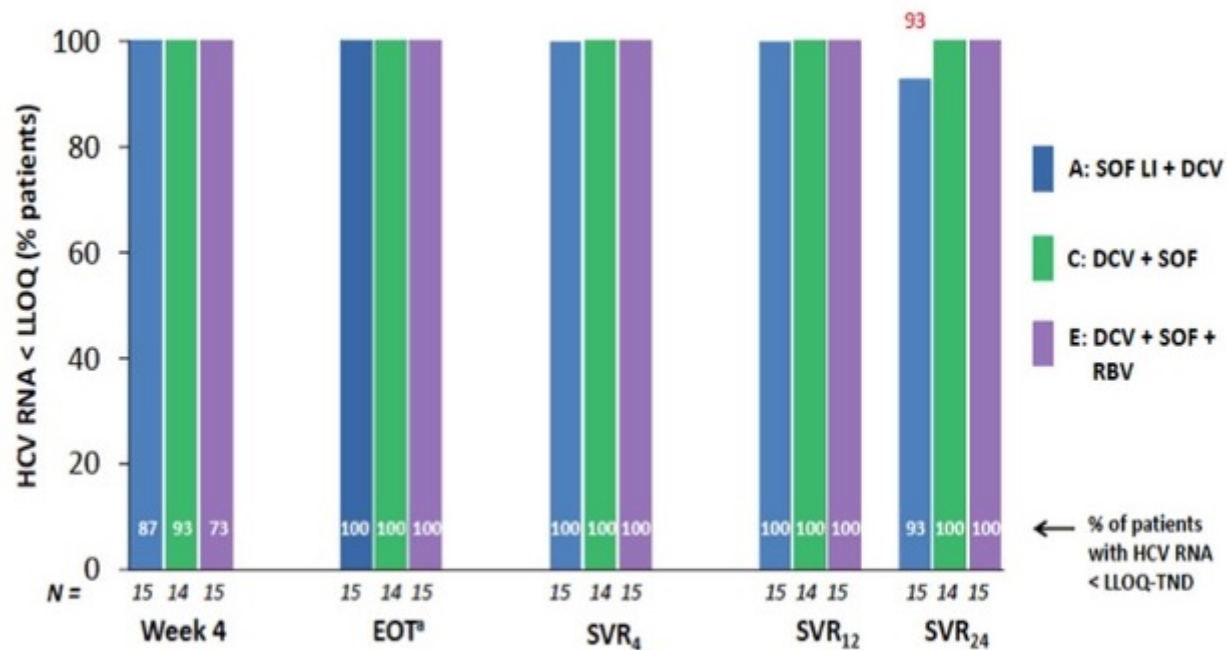
LLOQ, lower limit of quantitation; mITT, modified intent to treat;
 TD, target detected (detectable but < LLOQ); TND, target not detected (undetectable).

Без интерферона: даклатасвир + софосбувир

- Эффективна при генотипах 1, 2 и 3 с УВО 98-100%
- Релевантность резистентных полиморфизмов пока неясна

Без интерферона: даклатасвир + софосбувир +/- RBV

Genotype 1: Virologic Response During and After Treatment, 24-Week Groups (mITT)



- **Group A:** 1 patient with history of IDU became viremic at PT Week 24: posttreatment viral sequence clearly different from pretreatment virus, consistent with reinfection

*End-of-treatment (EOT) includes patients who discontinued early, with last visit considered EOT.



Гилеад-ledipasvir

- Ledipasvir будет использоваться в комбинации sofosbuvir-ом в таблетке со зафиксированными дозами. Принимается раз в день, 90 мг. Основные исследования: ION 1-2-3
- Результаты: 1,952 пациентов с ГТ 1 были рандомизированы получать SOF/LDV с или без RBV на протяжении 8, 12 или 24 недель. Из них 1,518 получали 12 недель. 1,456 имели УВО 12. Из 62, кто не имел, 36 имели терапевтический провал, 26 “потерялись” или отказались участвовать.

Без интерферона: софосбувир + ледипасвир

- эффективность у ранее леченых пациентов
- эффективность при ГТ 1 и 3
- применение у ранее не леченых пациентов без RBV
- 65% УВО у пациентов с циррозом



Results: Efficacy

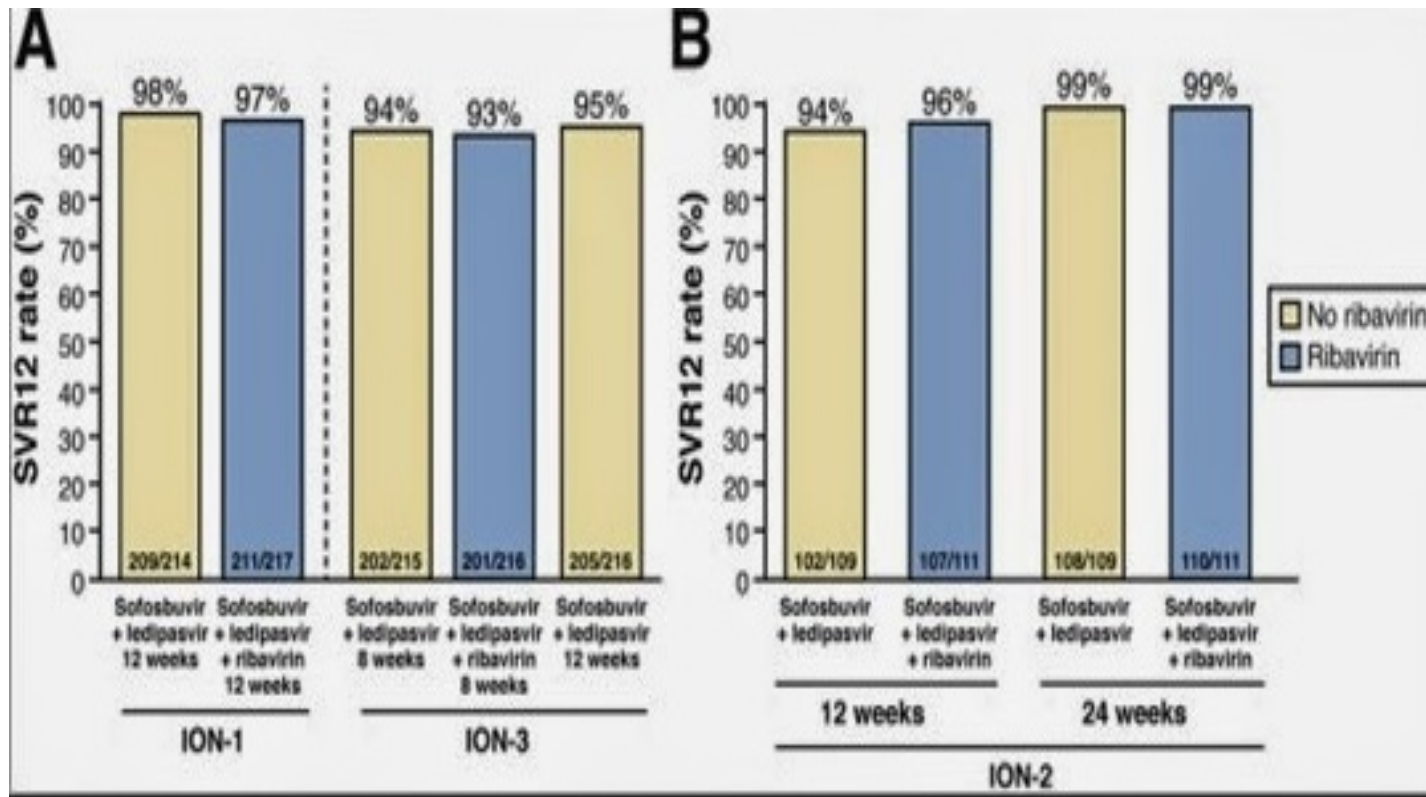
Patients with HCV RNA <LOD* over Time, n/N (%)

| | SOF + RBV | | SOF + LDV + RBV | |
|--------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | Treatment-naïve (n = 25) | Null responder (n = 10) | Treatment-naïve (n = 25) | Null responder (n = 9) |
| Week 1 | 8/25 (32) | 1/10 (10) | 11/25 (44) | 0/9 (0) |
| Week 2 | 17/25 (68) | 7/10 (70) | 22/25 (88) | 4/9 (44) |
| Week 4 | 25/25 (100) | 10/10 (100) | 25/25 (100) | 8/9 (89) |
| EOT | 25/25 (100) | 10/10 (100) | 25/25 (100) | 9/9 (100) |
| SVR4 | 22/25 (88) | 1/10 (10) | 25/25 (100) [†] | 9/9 (100) |
| SVR12 | 21/25 (84) | 1/10 (10) | 25/25 (100) | 9/9 (100) |

*Analyzed by TaqMan® HCV Test 2.0 with limit of detection (LOD) of 15 IU/mL.

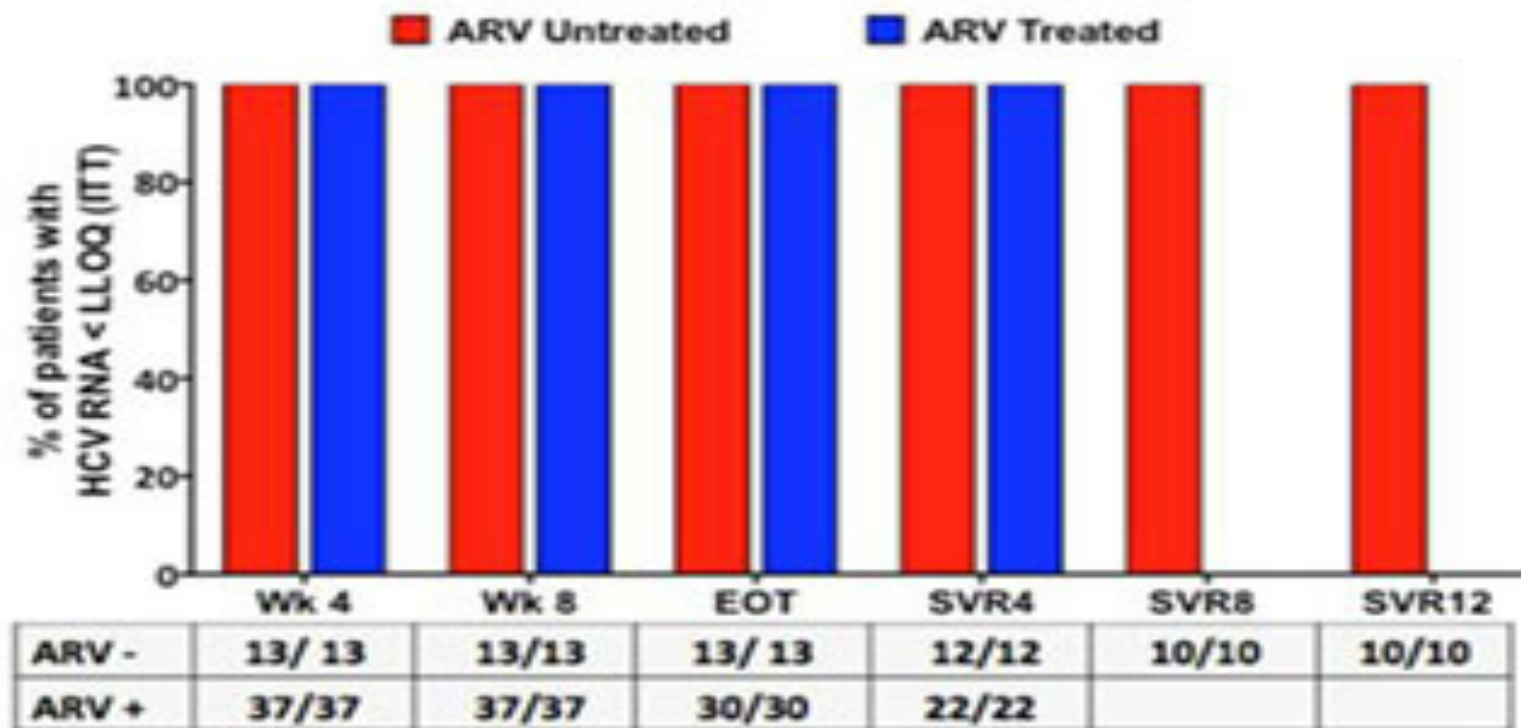
[†]Includes 1 patient who stopped all treatment due to an SAE at week 8; this patient subsequently achieved SVR24. EOT, end of treatment; LDV, ledipasvir; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir.

Без интерферона: софосбувир + ледипасвир +/- RBV



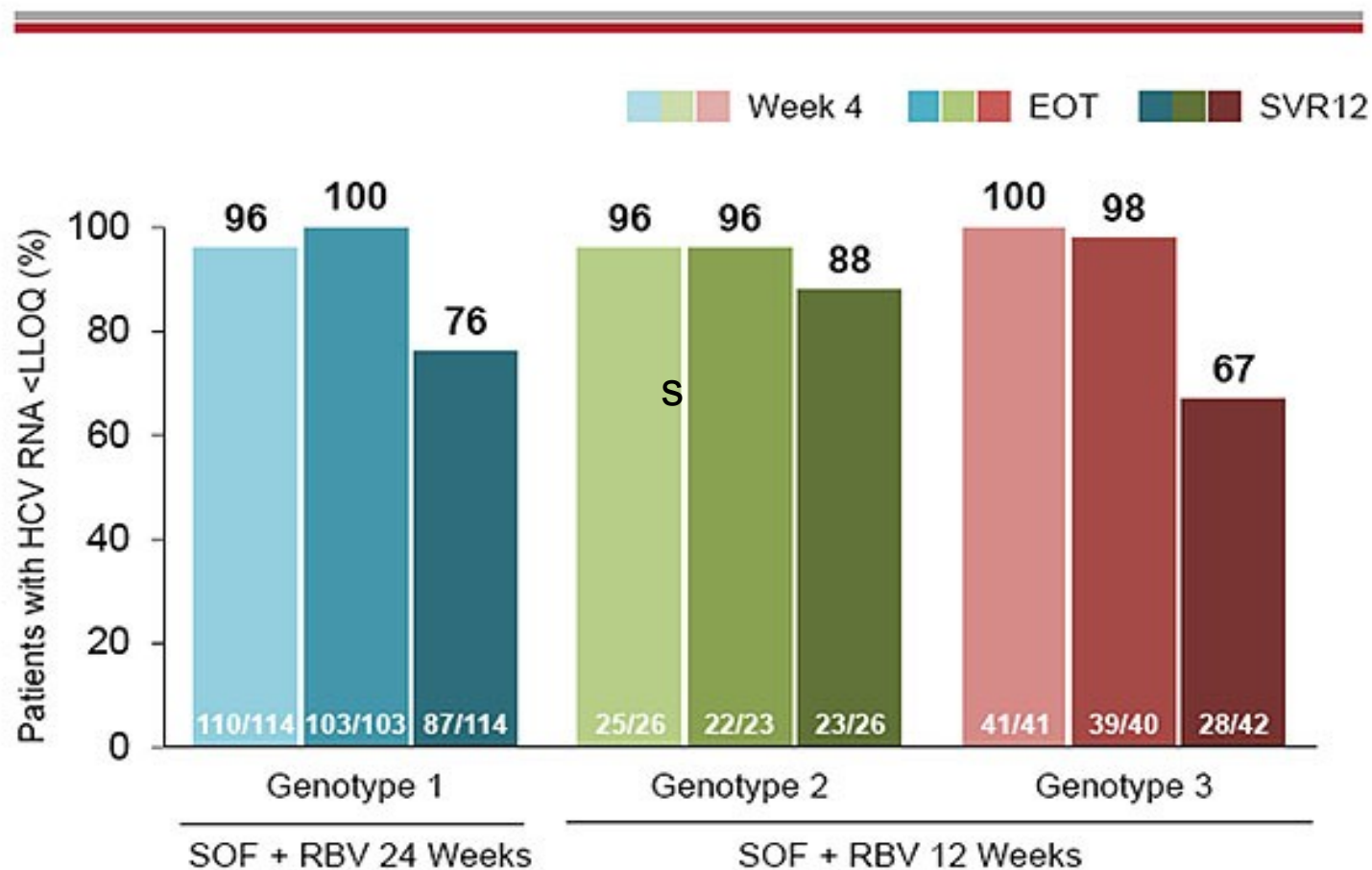
Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: софосбувир + ледипасвир, ГТ1

Treatment Response (*Observed*)



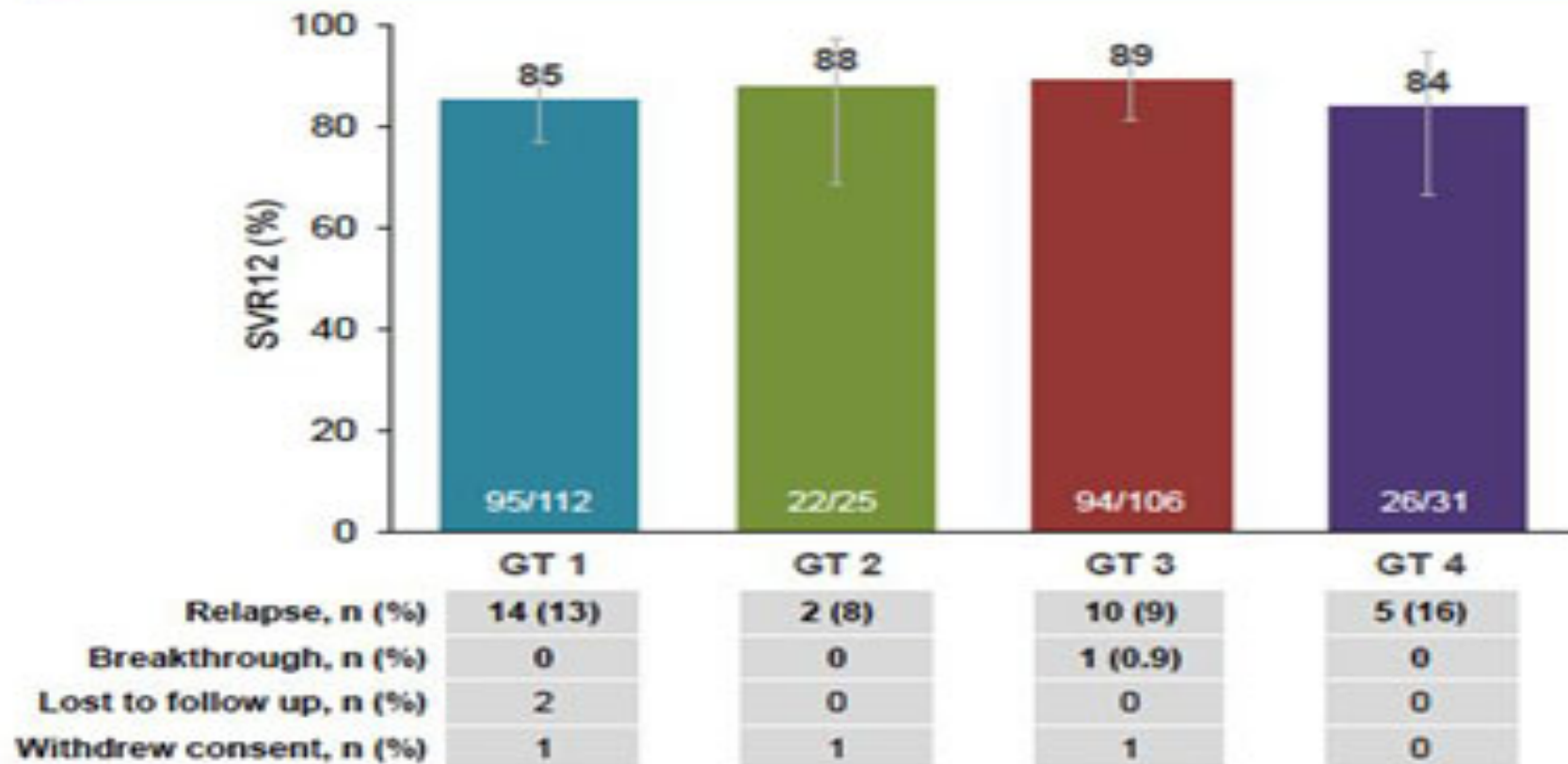
Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: софосбувир + рибавирин PNOTON 1

On-treatment and Sustained Virologic Response



Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: софосбувир + рибавирин PHOTON 2

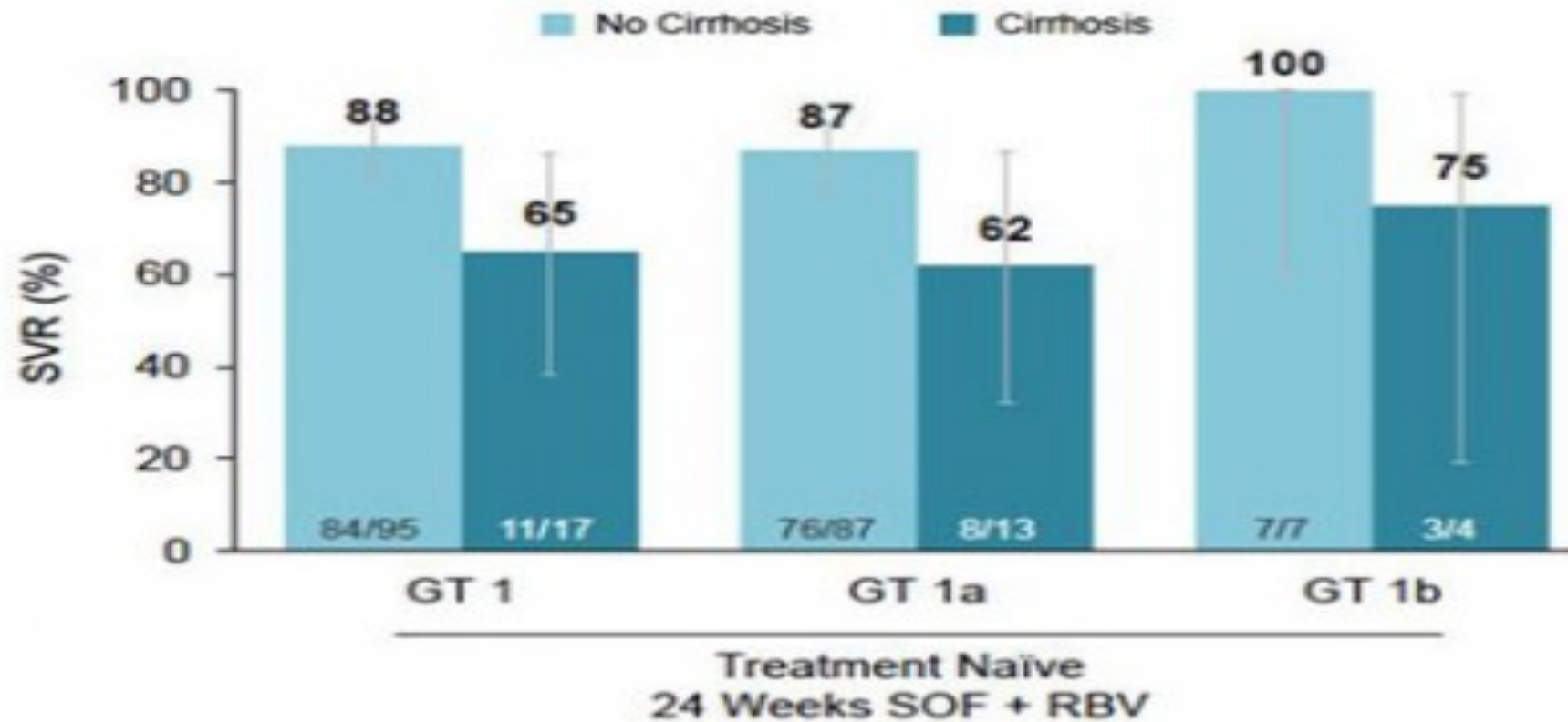
Results: SVR12 GT1-4 HIV-HCV (PHOTON-2)



Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: софосбувир + рибавирин PHOTON 2

Results: SVR12 in GT 1

Cirrhosis vs No Cirrhosis (PHOTON-2)



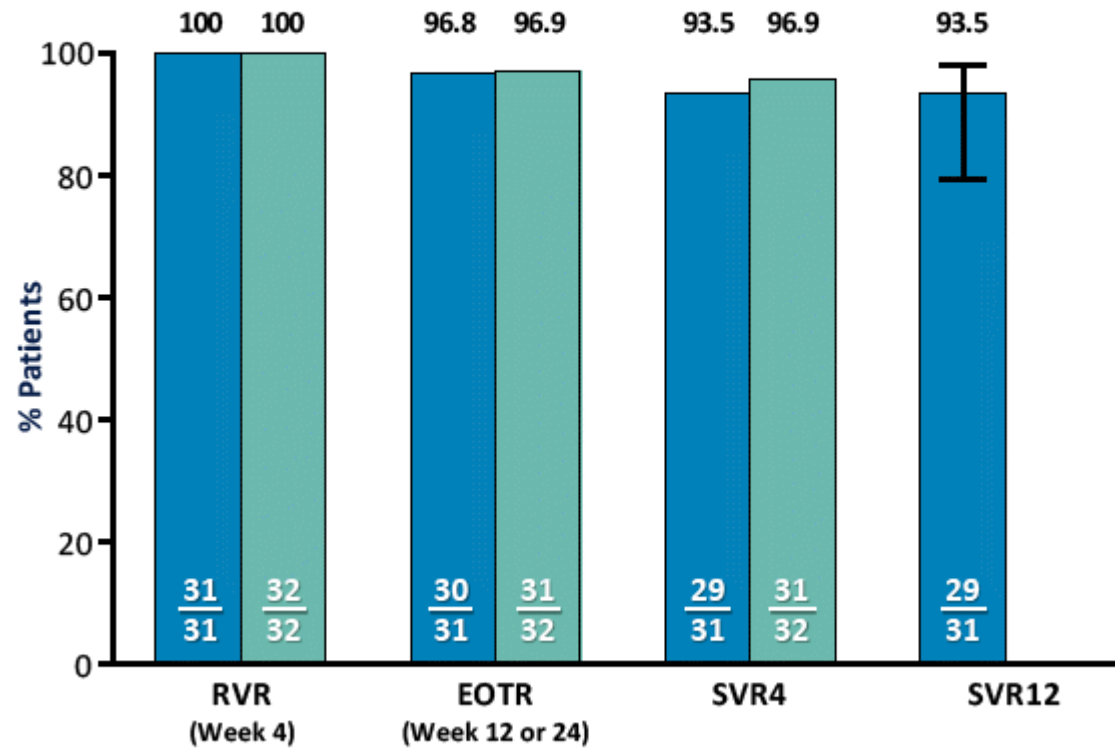
Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: 3 препарата прямого действия TURQUOISE-I

TURQUOISE-I Results: ITT Virologic Response Rates

3D + RBV Regimen

12-Week Arm

24-Week Arm



Новые варианты лечения – новые рекомендации

- Одобрение симепревира, софосбувира, даклатасвира
- Одобрение комбинированного препарата с фиксированной дозировкой софосбувир + ледипасвир

Рекомендации по лечению хронического ВГС

Европейская Ассоциация по изучению заболеваний печени (EASL): обновленные рекомендации, апрель 2014

http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014

Рекомендации EASL по лечению хронического ВГС

Генотип 1:

Тройная терапия: pegIFN + RBV + софосбувир
(вариант 1)

Рекомендации EASL по лечению хронического ВГС

Генотип 1:

Тройная терапия: рег IFN + RBV + симепревир
(вариант 2)

Рекомендации EASL по лечению хронического ВГС

Генотип 1:

Тройная терапия: рег IFN + RBV + даклатасвир
(вариант 3)

Рекомендации EASL по лечению хронического ВГС

Генотип 1 *и* непереносимость pegIFN:
Рибавирин + софосбувир (вариант 4)

Рекомендации EASL по лечению хронического ВГС

Генотип 1:

Софосбувир + симепревир +/- RBV (вариант 5)

Рекомендации EASL по лечению хронического ВГС

Генотип 1:

Софосбувир + даклатасвир +/- RBV (вариант 6)

Рекомендации EASL по лечению ко-инфекции ВГС/ВИЧ

Рекомендации по лечению пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и людей, употребляющих наркотики, такие же, как для пациентов с моно-инфекцией!

Ко-инфекция ВГС/ТБ

Скрининг пациентов с ВГС на ТБ

В первую очередь рассматривается
возможность лечения ТБ

Когда начинать лечение ВГС?

Это потенциальное излечение, но:

Высокая стоимость лечения делает его недоступным для всех

Поэтому: установление приоритетов для пациентов и выбор в пользу тех, кто нуждается в лечении безотлагательно

Когда начинать лечение ВГС?

Рекомендации EASL:

F0/F1 – лечение может быть отложено

F2 – может быть начато

F3/F4 – должно быть начато

Выраженные внепеченочные симптомы – должно быть начато

Когда начинать лечение ВГС?

Рекомендации EACS по лечению ко-инфекции ВГС/ВИЧ:
Рекомендовано лечение, чтобы избежать быстрого прогрессирования заболеваний печени
Если CD4 <350, необходимо в первую очередь начинать АРВ-терапию
F2-F4 – лечение тройной терапией
F0/F1 – лечение может быть отложено

Новые схемы и лечение ВГС: предостережение (1/3)

- Лечение в условиях «реального мира» может иметь
- показатели, которые могут отличаться от тех, которые получены в клинических исследованиях
- более низкие показатели УВО?
- большее количество межлекарственных взаимодействий?

Новые схемы и лечение ВГС: предостережение (2/3)

- Возможно появление полиморфизмов и последующее развитие резистентности
- Необходимо оценивать влияние полиморфизмов на клинический исход

Новые схемы и лечение ВГС: предостережение (3/3)

- Будет ли влиять на успех лечения повторное инфицирование и/или переданные полиморфизмы?

Лечение и излечение ГВС: что дальше? (1/3)

- Комбинация 2 или 3 препаратов прямого действия
- Пангенотипическая комбинированная терапия

Лечение и излечение ГВС: что дальше? (2/3)

- Схемы без интерферона
- Для перорального приема
- Без использования рибавирина?

Лечение и излечение ГВС: что дальше? (3/3)

- Снижение побочных эффектов
- Сокращение длительности лечения: 8 недель против 12 недель