Лечение ВГС

Свилен Конов

Калининград, 30-ое октября 2015

Цель лечения

- УВО12
- УВО24

Теперешний дискурс

- Для большинства “несложных” пациентов излечение вполне допустимо
- При компенсированном циррозе-около 60% успешности, но улучшается
- Лечение на заместительной терапии полностью ОК
- Результаты при коинфекции те же, и даже в некоторых случаях лучше

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 CT или CC. Еще генетика вируса: генотип 1a хуже, чем 1b

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 1-м генотипом, у которых определяемая вирусная нагрузка на 4-ой неделе, получают лечение 48 недель (вне зависимости от изначальной ВН)

- 24 недели при: a) 1-й генотип, но низкая изначальная ВН (<800 000 IU); b) 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

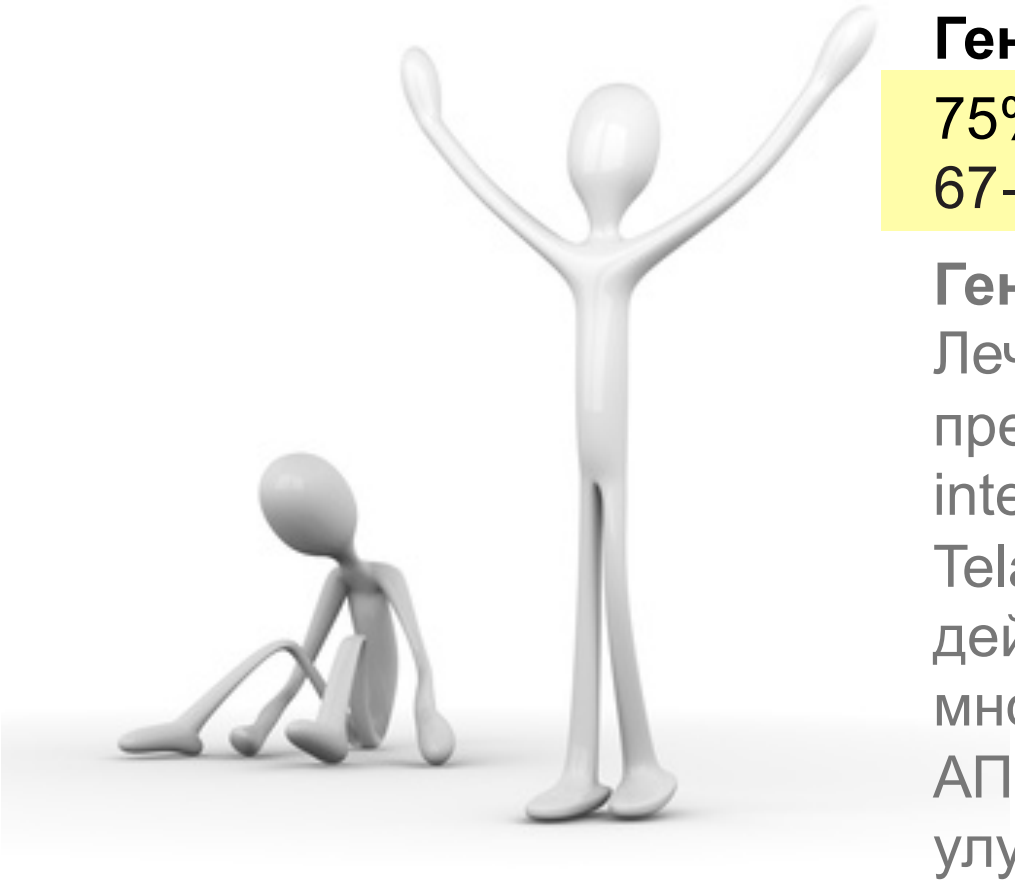
- 200 мг твердые капсулы, Мерк, 2 раза в день с едой, доза зависит от телесной массы: <65 кг/800 мг; 65-80 кг/1000 мг; 81-105 кг/1200 мг и т.д.

telaprevir-Incivo

- Одобрен в сентябре 2011 в ЕС в комбинации с пегинтерфероном и ribavirin-ом и только для генотипа 1
- ИП, принимается перорально, таблетки 375 мг, 750 мг 3 раза в день с едой, АППД

Проценты излечения с peg-interferon + ribavirin + новый АППД

(для наивных пациентов)



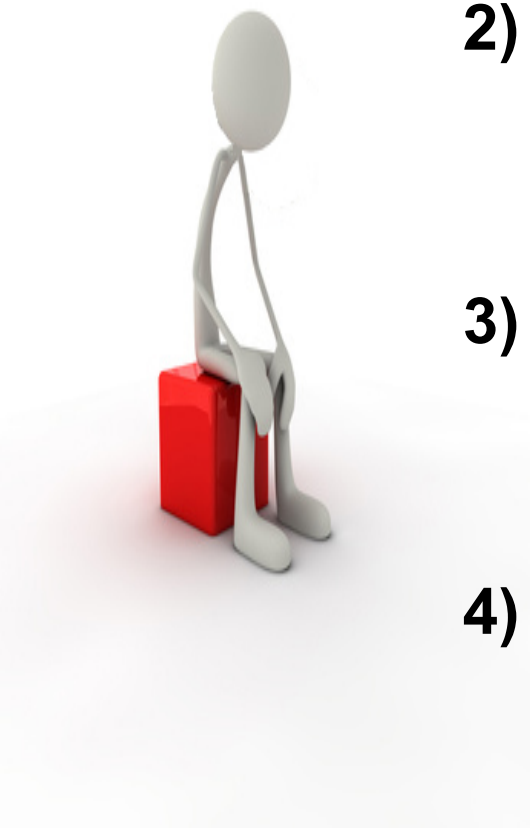
Генотип 1:

75% с telaprevir[1]
67–68% с boceprevir[2]

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 2001; 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**

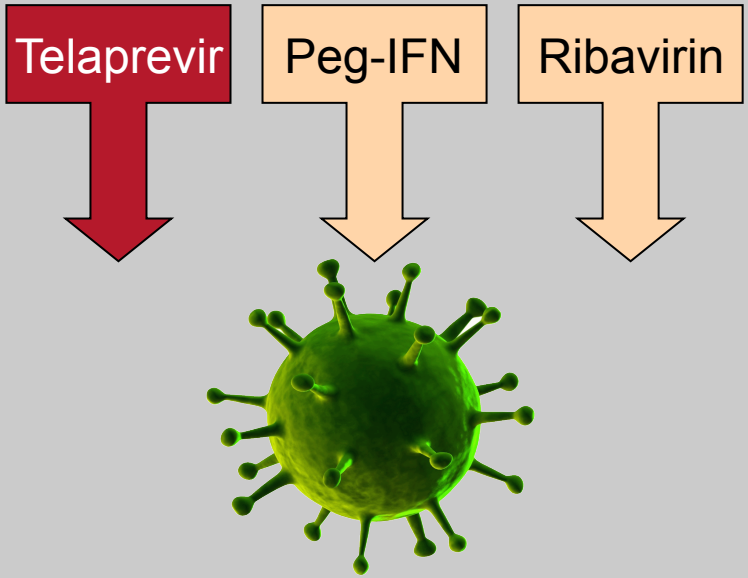
Процент излечения с повторным лечением:
??? неизвестно, маленькие и гетерогенные группы

N Engl J Med 2011;364:1207-17; N Engl J Med. 2011; 364; 25.

Принципы тройной терапии с telaprevir-ом (упрощенные):

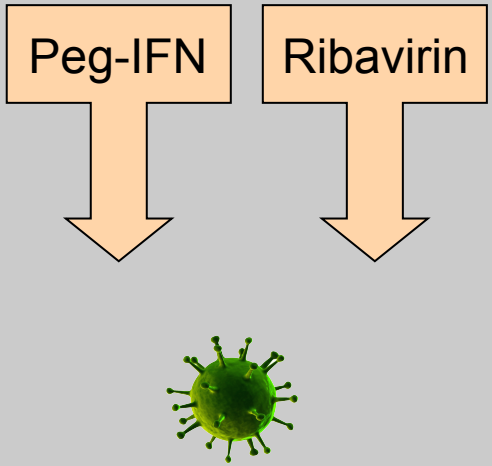
“Ударить по вирусу мощно в самом начале. Лечение начинается со всех трех медикаментов, а потом только 2.

Первые 12 недели: тройная комб.



ВН должна стать неопределяемой здесь*

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

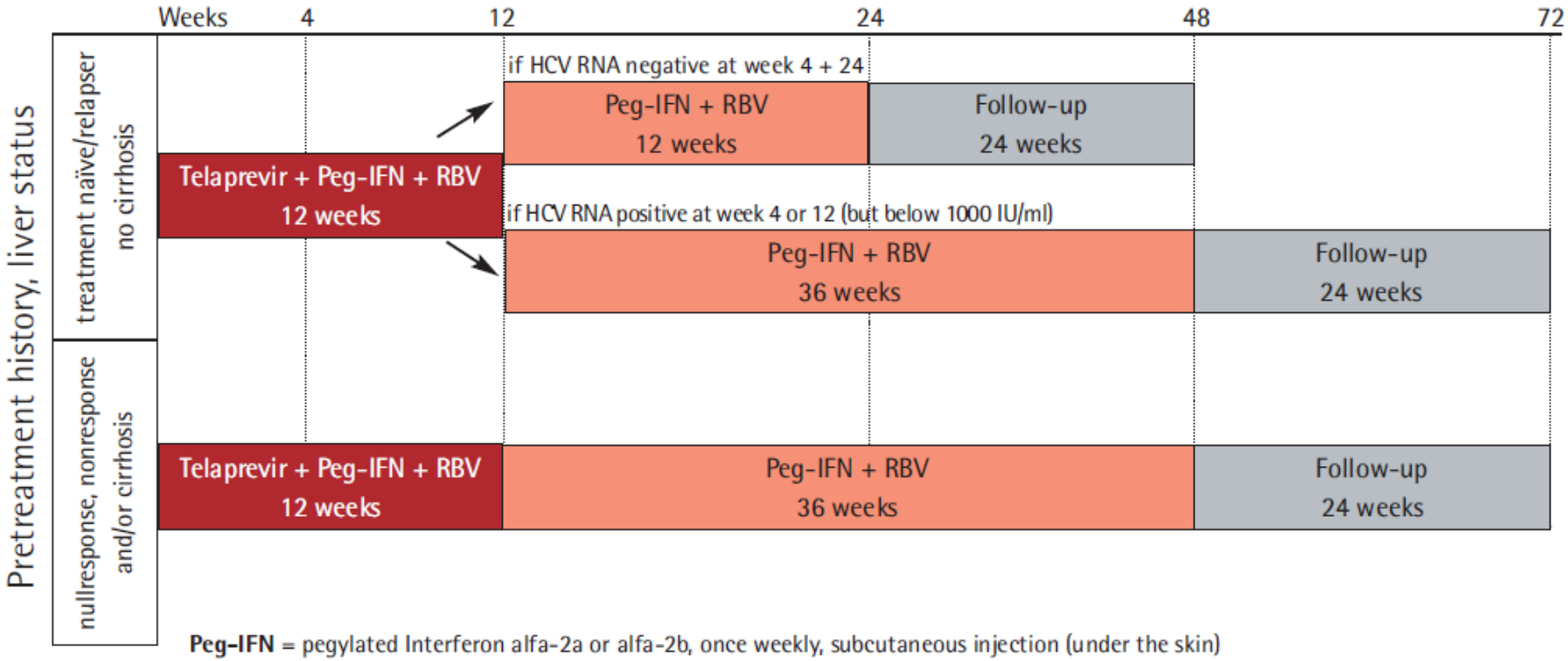


Неопределяемая ВН

* 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?



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

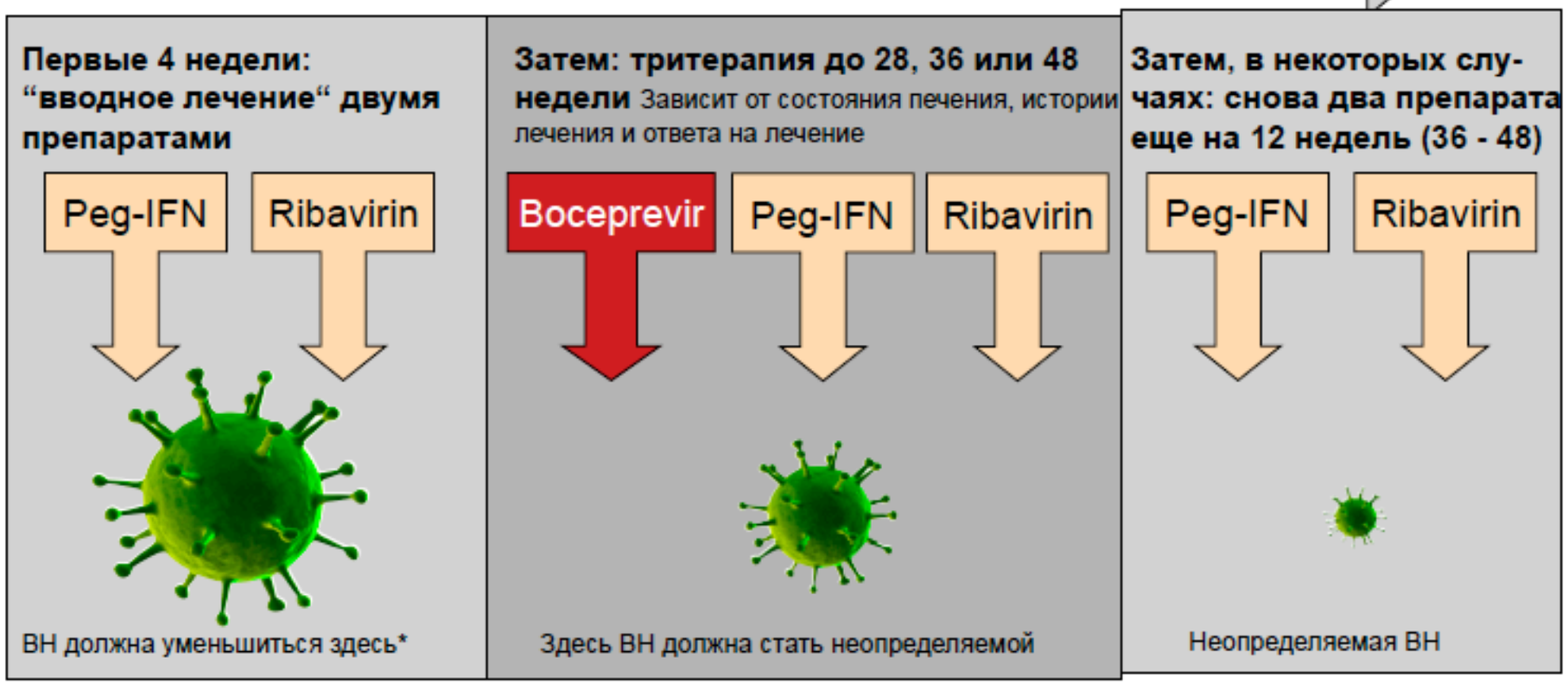
Stopping rule: If HCV RNA higher than 1000 IU/ml at week 4 or week 12, discontinue all treatment

boceprevir (Виктрелис)

- Одобрен в июле 2011в 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

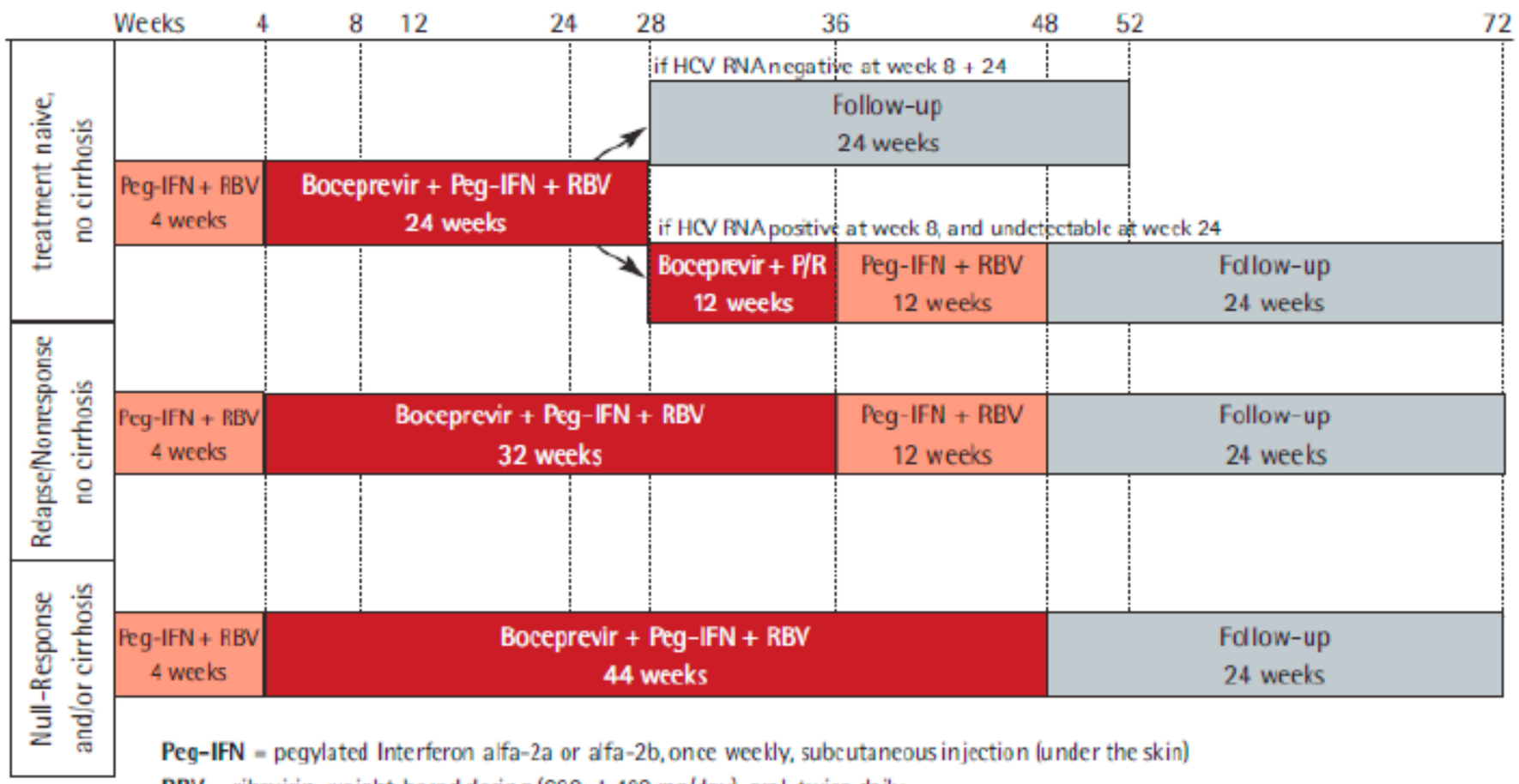
Принципы тритерапии боцепревиром (boceprevir) (упрощенные):

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



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

Одобрение EMA boceprevir-а



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 naive = 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/mLor higher, or any detectable HCV RNA at week 24)

Direct Acting Antivirals Against HCV

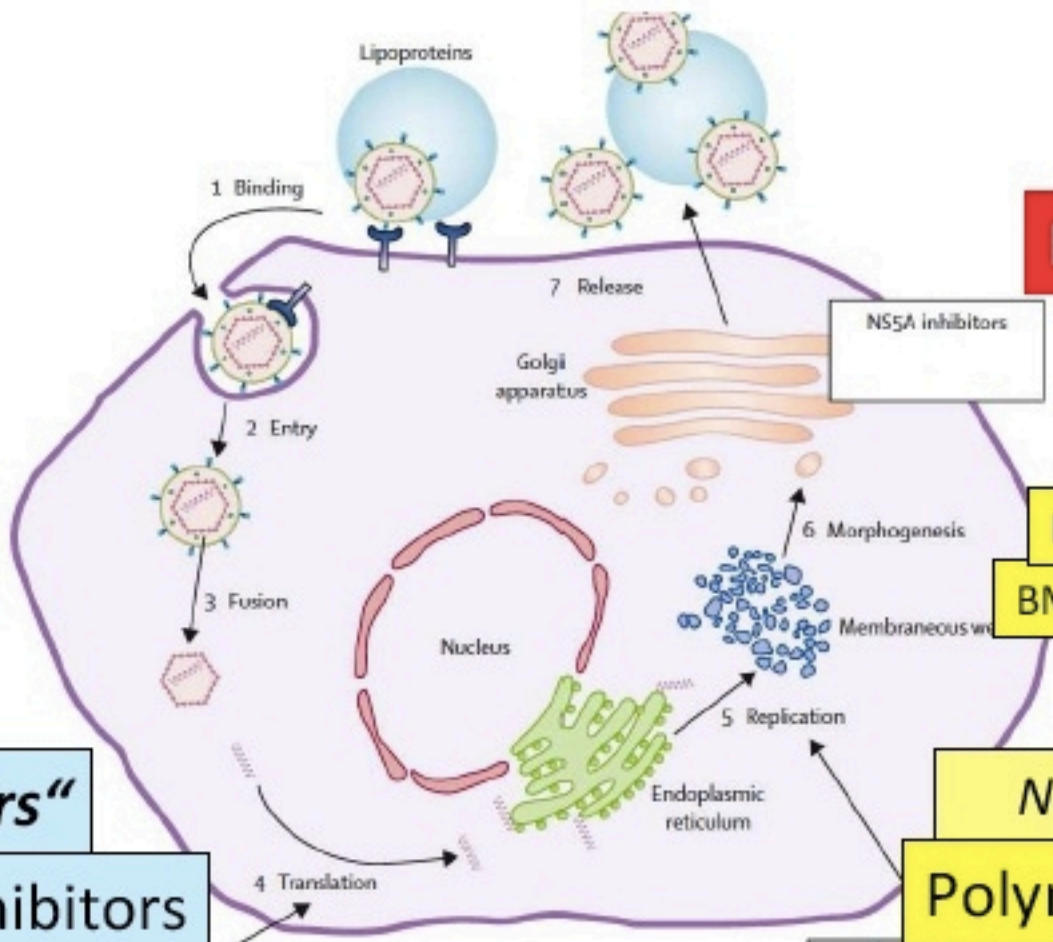
Asunaprevir
Danoprevir
ABT-450/r
MK-5172
Sovaprevir

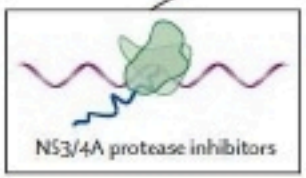
Simeprevir
Faldaprevir

Boceprevir
Telaprevir

"...previrs"

Protease Inhibitors





.....
Daclatasvir
Ledipasvir
ABT-267

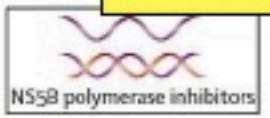
"...asvirs"

NS5A Inhibitors

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

Nucs
Non-Nucs

Polymerase Inhibitors



"...buvirs"

Sofosbuvir
Mericitabine
ALS-2200

Manns, von Hahn, Nat Rev Drug Discov 2013

Янсен-simeprevir (Олисио)

- Одобрен 24 октября 2013 для использования у людей с ГТ1 в комбинации с Peg-INF и RBV. В ЕС их заявка как на ГТ1, так и на ГТ4.

- Принимается раз в день, 150 мг, с или без еды.

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

Sofosbuvir-противоречия

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

Харвони-ледипасвир и софосбувир

- 1 таблетка раз в день с едой (90 мг ледипасвир и 400 мг софосбувир)
- Для всех 12 недель, кроме для людей которые лечат повторно ВГС и у кого цирроз, тогда 24-недель

Виекира пак-омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дасабувир

- 2 таблетки омбитасвир/паритапревир/ритонавир (12.5/75/50мг) 1 раз в день и дасабувир (250мг) 2 раза в день с едой
- Г1а без цирроза-12 недель с рибавирином, Г1 с циррозом 24 недель с рибавирином, Г1б без цирроза 12 недель, Г1б с циррозом 12 недель с рибавирином

Даклинза-даклатасвир

- 1 раз в день 60 мг с софосбувиром с или без еды.
- 12 недель для всех

Лекарственные взаимодействия с АРВ

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
нниот	Абакавир	•	•	•	•	•
	Диданозин	•	•	•	•	•
	Эмтрицитабин	•	•	•	•	•
	Ламивудин	•	•	•	•	•
	Ставудин	•	•	•	•	•
	Тенофовир	•	•	•	•	•
	Зидовудин	•	•	•	•	•
ннот	Эфавиренз	•	•	•	•*	•
	Этравирин	•	•	•	•	•
	Невирапин	•	•	•	•	•
	Рилпивирин	•	•	•	•*	•

Лекарственные взаимодействия с АРВ

Ингибиторы протеазы	Атазанавир; атазанавир/ритонавир	•	•	•	•*	•
	Дарунавир/ритонавир; дарунавир/кобицистат	•	•	•	•*	•
	Фосампренавир	•	•	•	•*	•
	Лопинавир	•	•	•	•*	•
	Саквинавир	•	•	•	•*	•
Ингибиторы слияния/Ингибиторы интегразы	Долутегравир	•	•	•	•	•
	Элвитегравир/кобицистат	•	•	•	•*	•
	Маравирок	•	•	•	•	•
	Ралтегравир	•	•	•	•	•

Лекарственные взаимодействия

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Амфетамин	•	•	•	•	•
Каннабис	•	•	•	•	•
Кокаин	•	•	•	•	•
Диаморфин	•	•	•	•	•
Диазепам	•	•	•	•	•
Гамма-гидроксибутират	•	•	•	•	•
Кетамин	•	•	•	•	•
MDMA (экстази)	•	•	•	•	•
Метамфетамин	•	•	•	•	•
Фенциклидин (PCP)	•	•	•	•	•
Темазепам	•	•	•	•	•

Для кого что? Смотрим на отпечатанных таблицах