

Тройная терапия на основе
Телапревира или Боцепревира у
нелеченных пациентов с HCV: как
применять и контролировать?

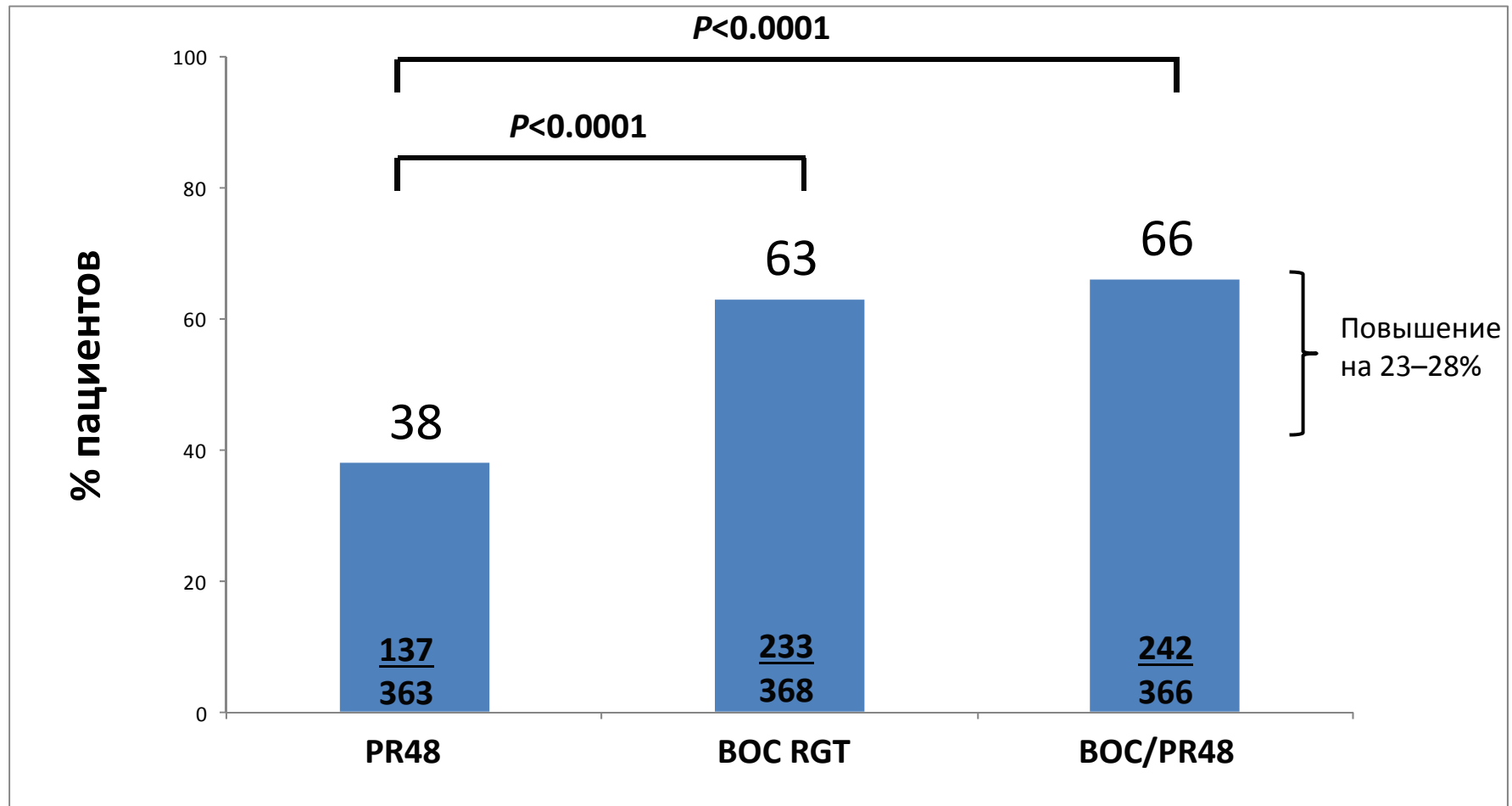
Mark Thursz
Imperial College

**Терапия нелеченных
пациентов ВГС Г1 с применением
Боцепревира или Телапревира в
исследованиях III фазы**

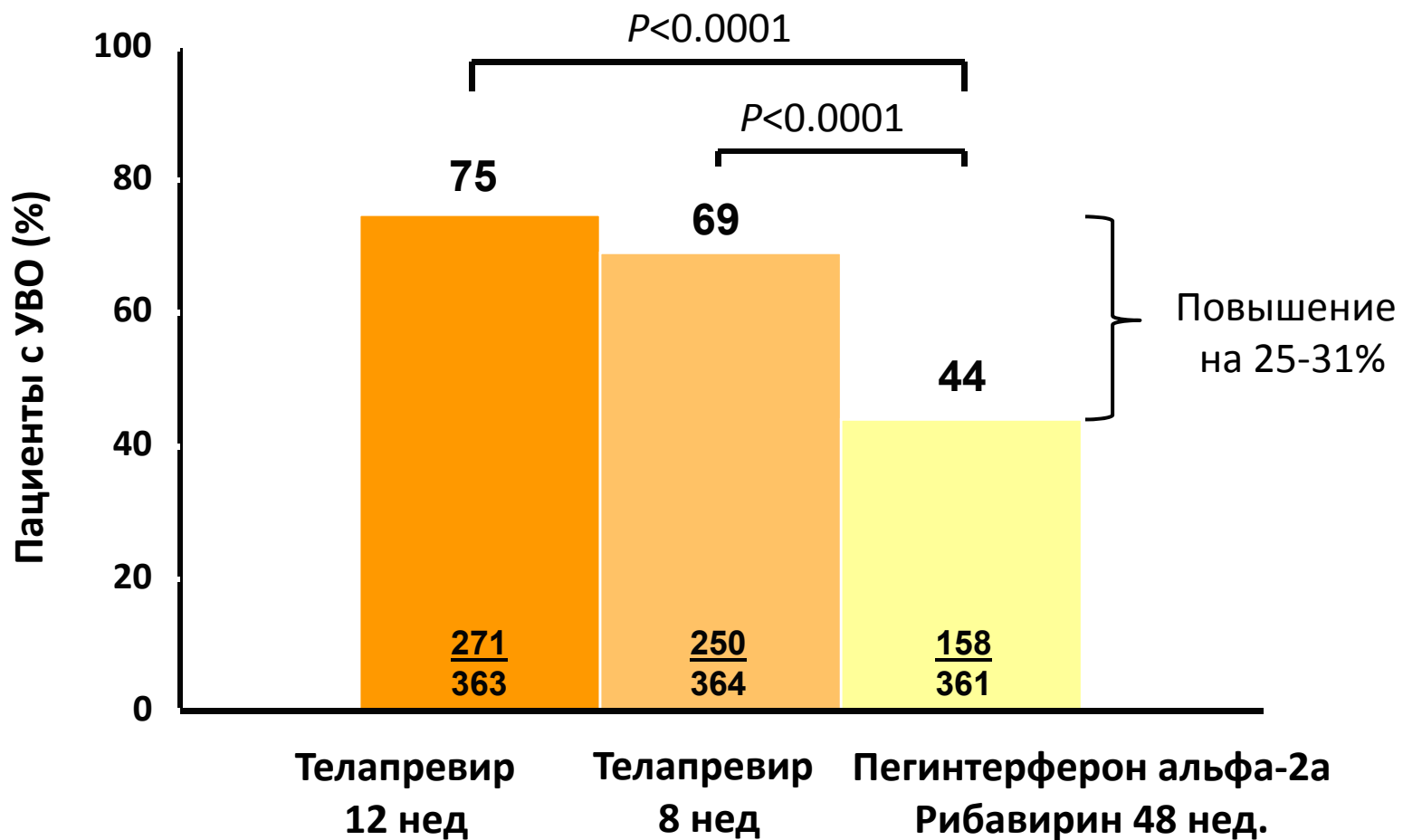
Обзор исследований 3 фазы

	Боцепревир	Телапревир
Не леченные пациенты	Sprint-2	Advance
Неэффективность терапии	Respond-2	Realize

SPRINT-2: Показатели УВО



ADVANCE: Показатели УВО

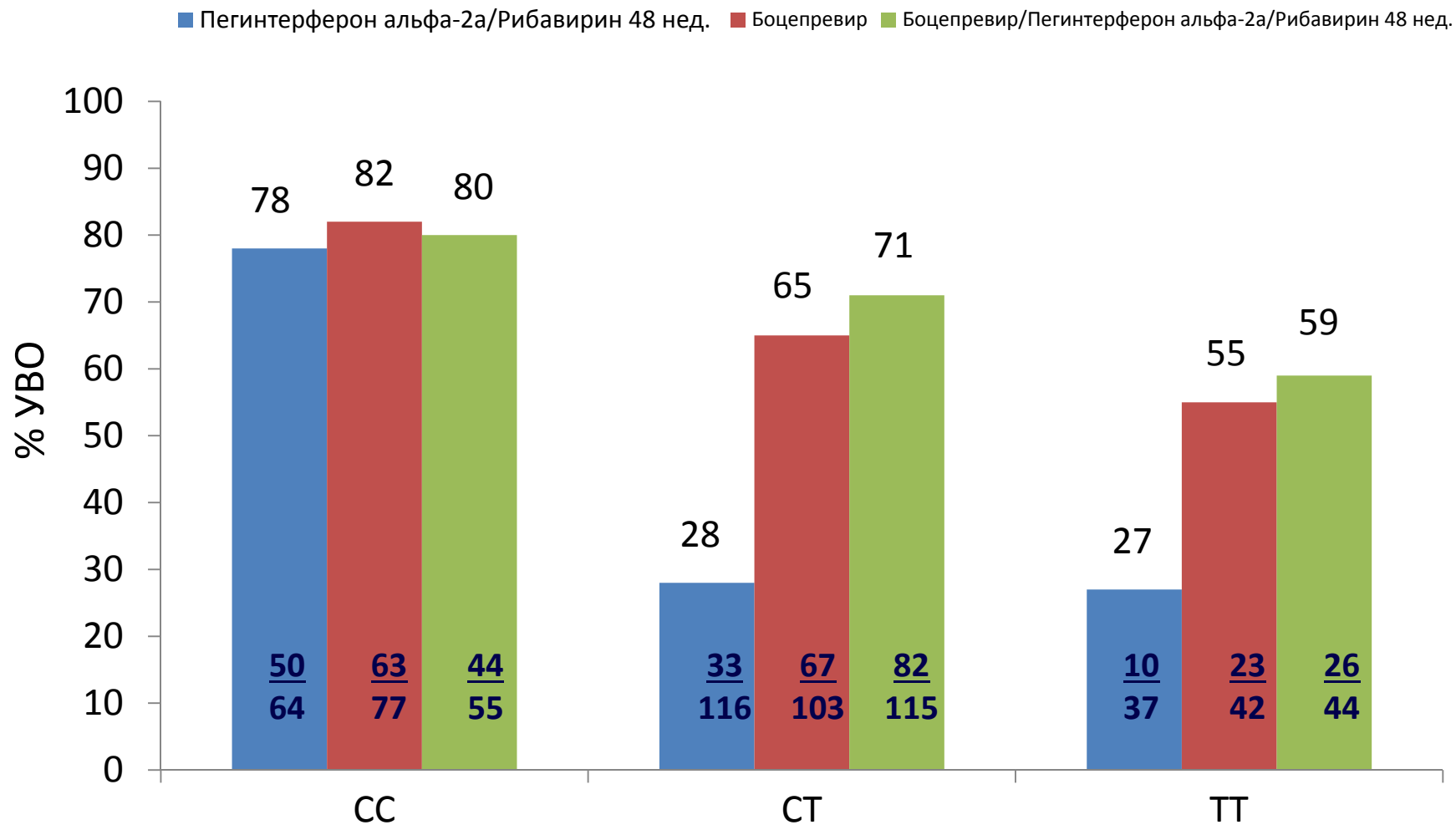


Jacobson IM et al. Представлено на Ежегодной конференции Американской ассоциации изучения заболеваний печени; 4–8 ноября 2010 г.; Бостон, Массачусетс. Abstract 211.

**Лечение ранее нелеченых пациентов с
генотипом 1 HCV**

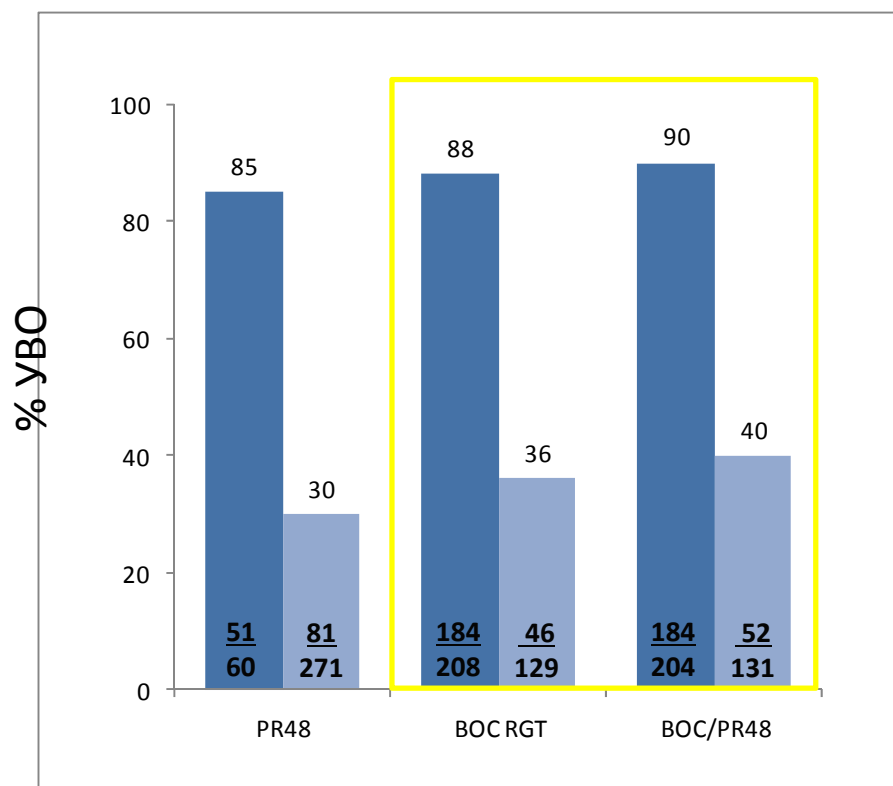
**Что определяет хороший прогноз
терапии?**

SPRINT-2: УВО по полиморфизму гена IL28B



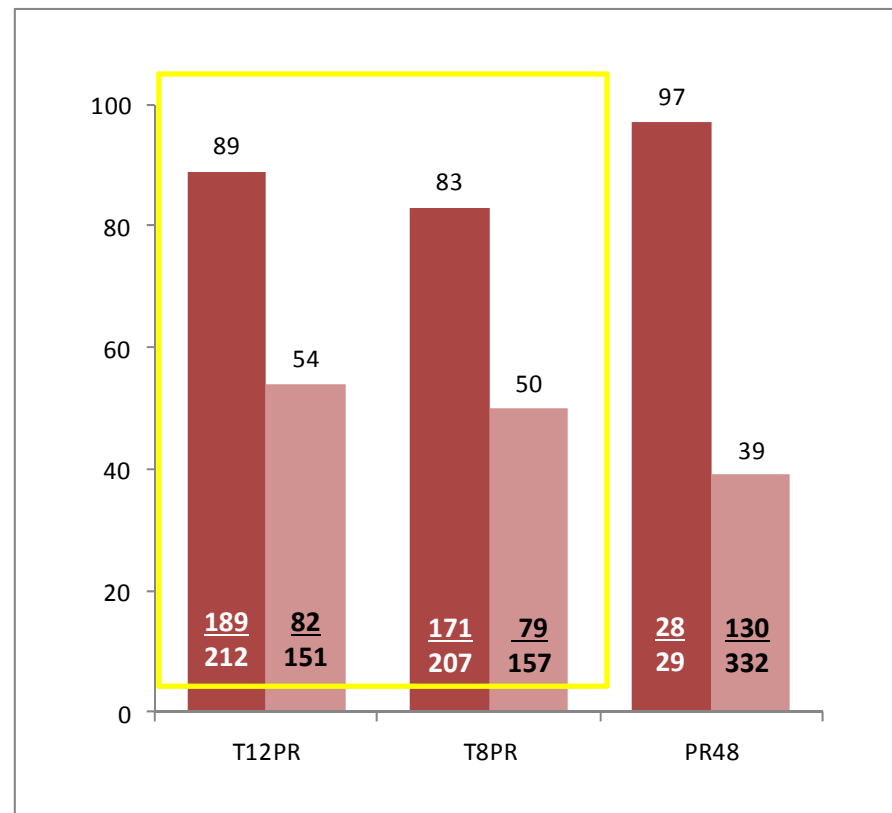
УВО для лиц с ранним и поздним вирусологическим ответом при применении Боцепревира и Телапревира

SPRINT-2



■ Необнаруживаемый РНК ВГС на 8 неделе
 ■ Обнаруживаемый РНК ВГС на 8 неделе

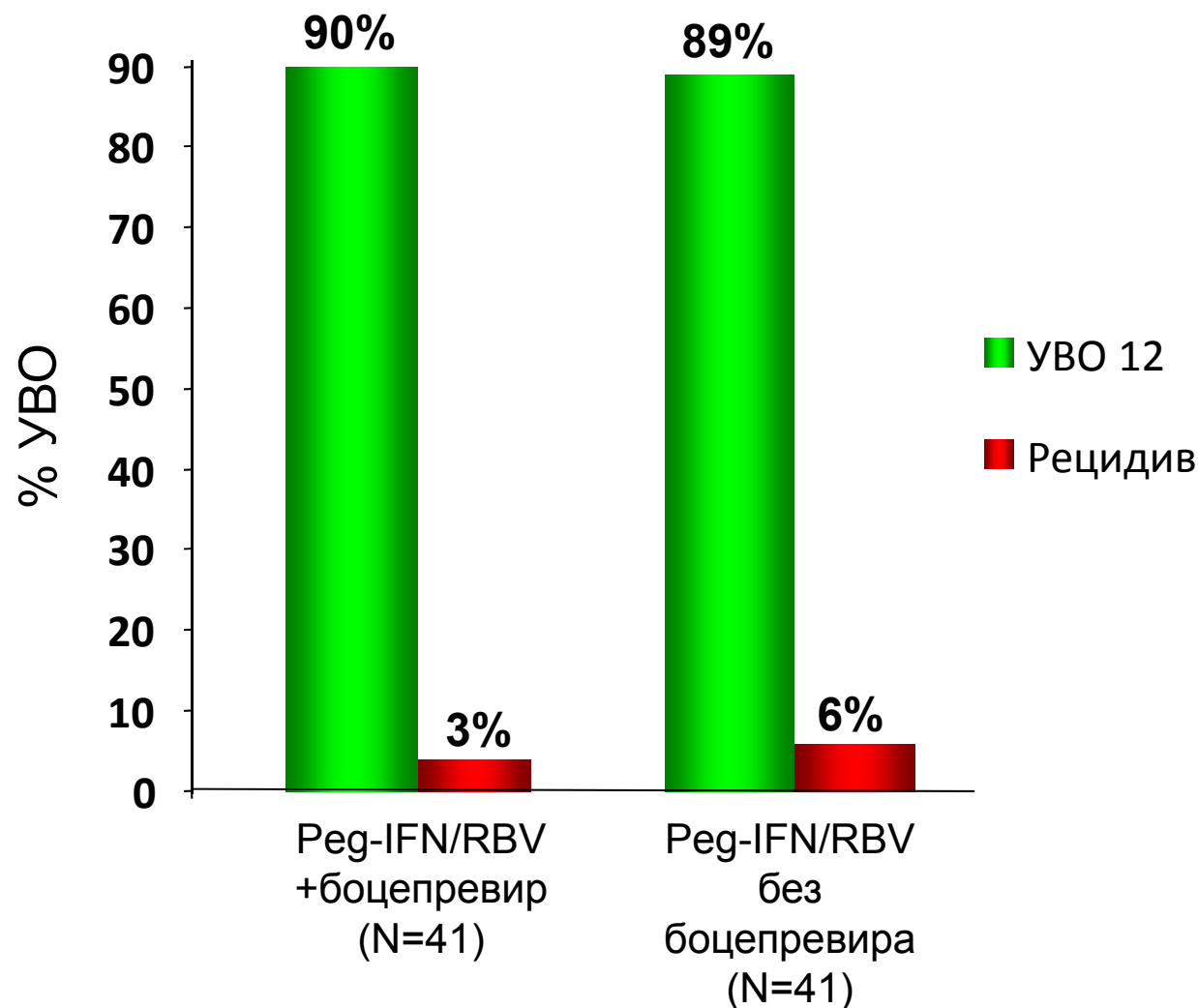
ADVANCE



■ Телапревир, продленный БВО+
 ■ Телапревир, продленный БВО-

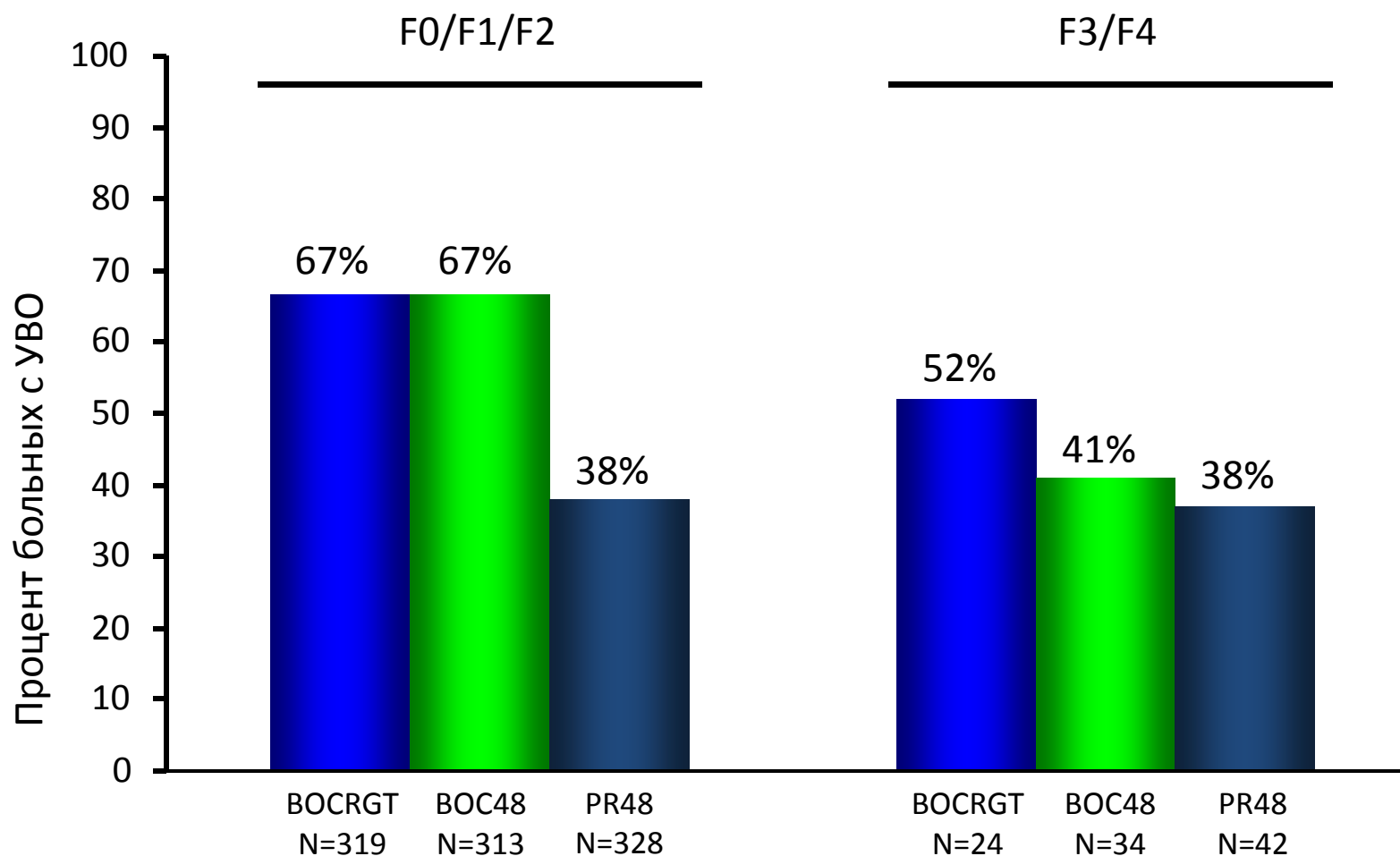
1. Poordad F. *N Engl J Med*. 2011; 364:1195-1206. 2. Jacobson IM et al. Представлено на Ежегодной конференции Американской ассоциации изучения заболеваний печени; 4–8 ноября 2010 г.; Бостон, Массачусетс. Abstract 211.

Нелеченные пациенты с HCV генотип 1, Низкая вирусная нагрузка (<600,000 IU/mL) и БВО



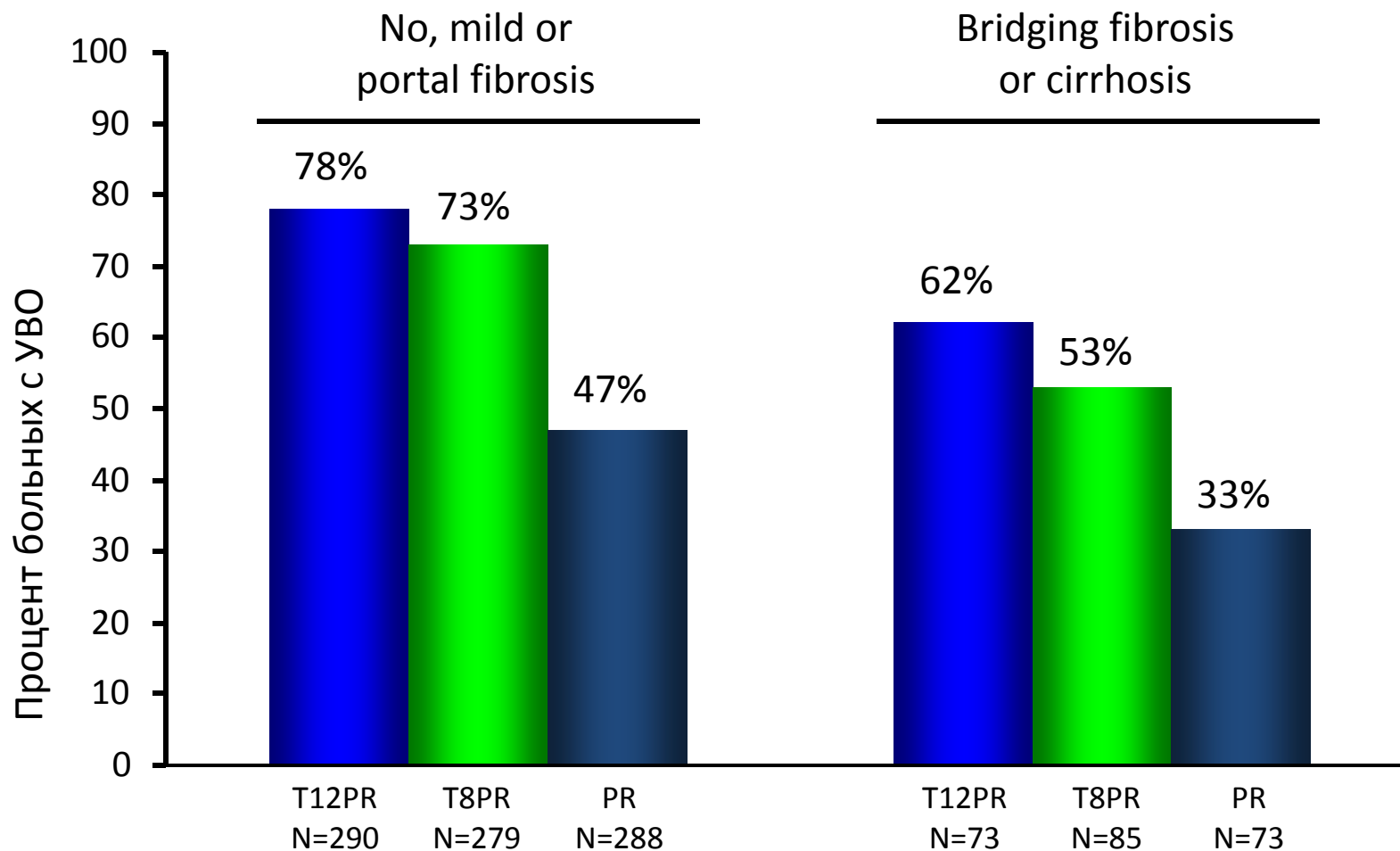
Исследование SPRINT-2: УВО

УВО в зависимости от стадии фиброза



Исследование ADVANCE

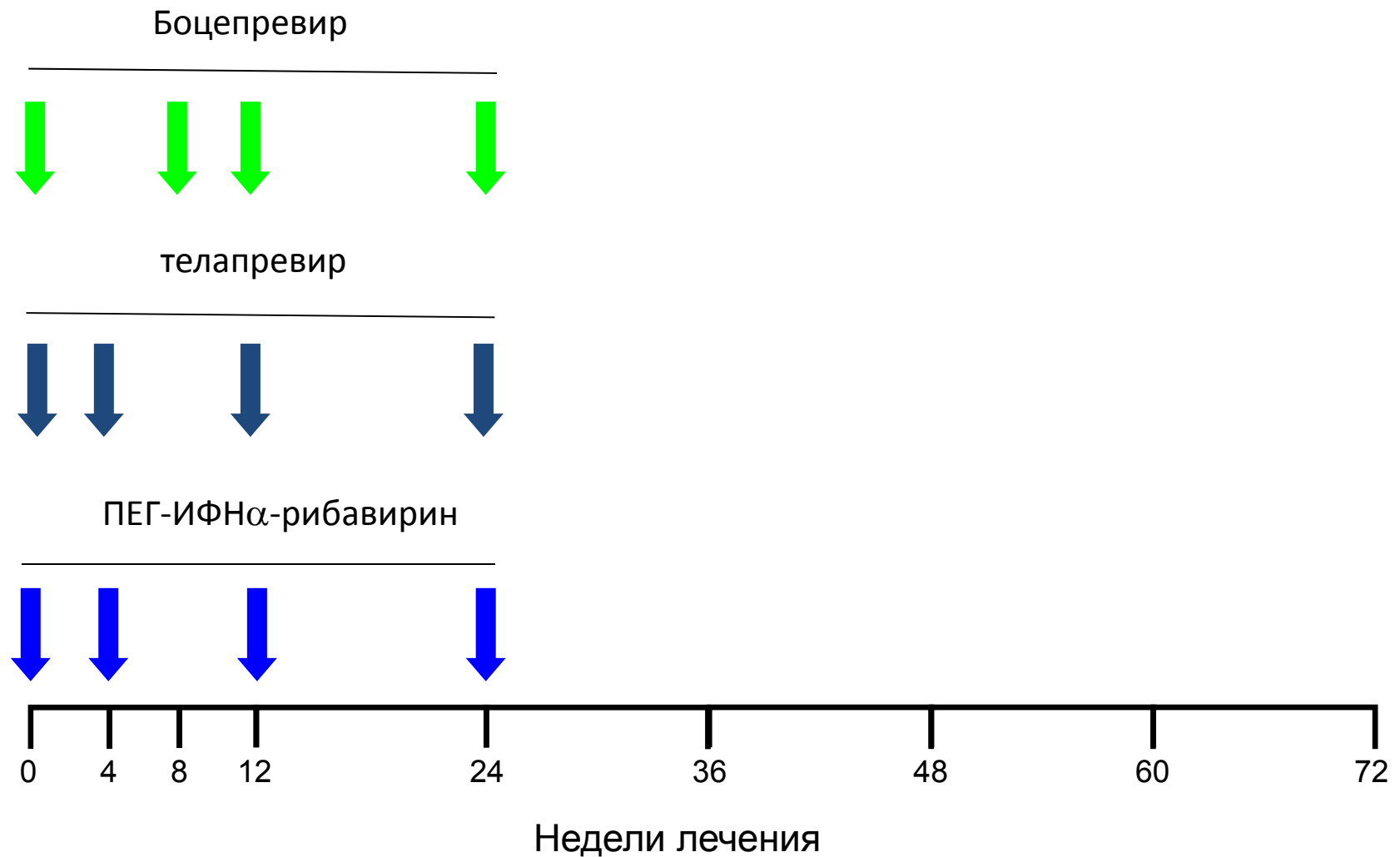
УВО в зависимости от стадии фиброза



Как следует использовать телапревир?

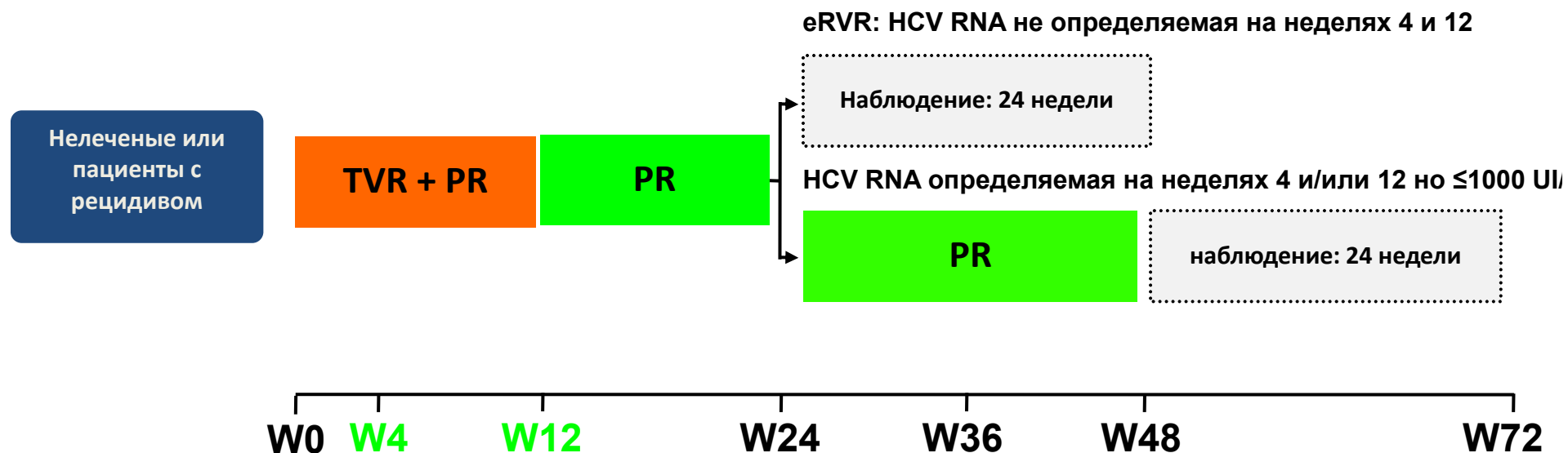
- При HCV генотип 1
- В тройной терапии
 - ПЕГ-ИФН- α 2а: 180 μ g/нед; or ПЕГ-ИФН- α 2b: 1.5 μ g/кг/нед
 - Рибавирин: 0.8-1.2 г/сут
 - Телапревир 375мг: 750 мг 3 раза в день (каждые 7-9 часов с пищей, содержащей жир)
- Режим лечения
 - Телапревир: начинается с первого дня
 - Терапия «по ответу»

Вирусологический мониторинг



Терапия «по ответу»

ПЕГ-ИФНа + Рибавирин + Телапревир

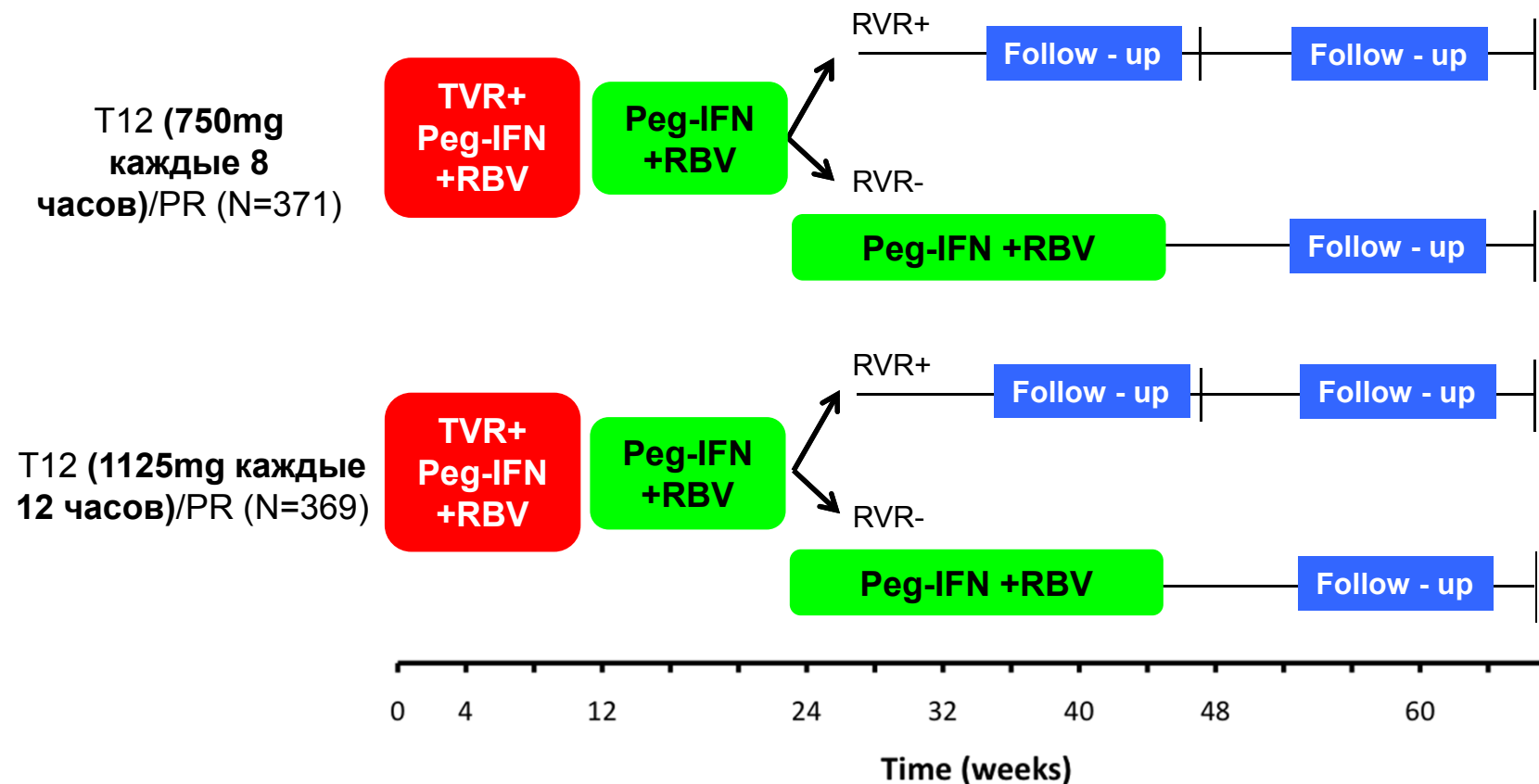


Правила остановки терапии

ПЕГ-ИФНа + Рибавирин + теллапревир

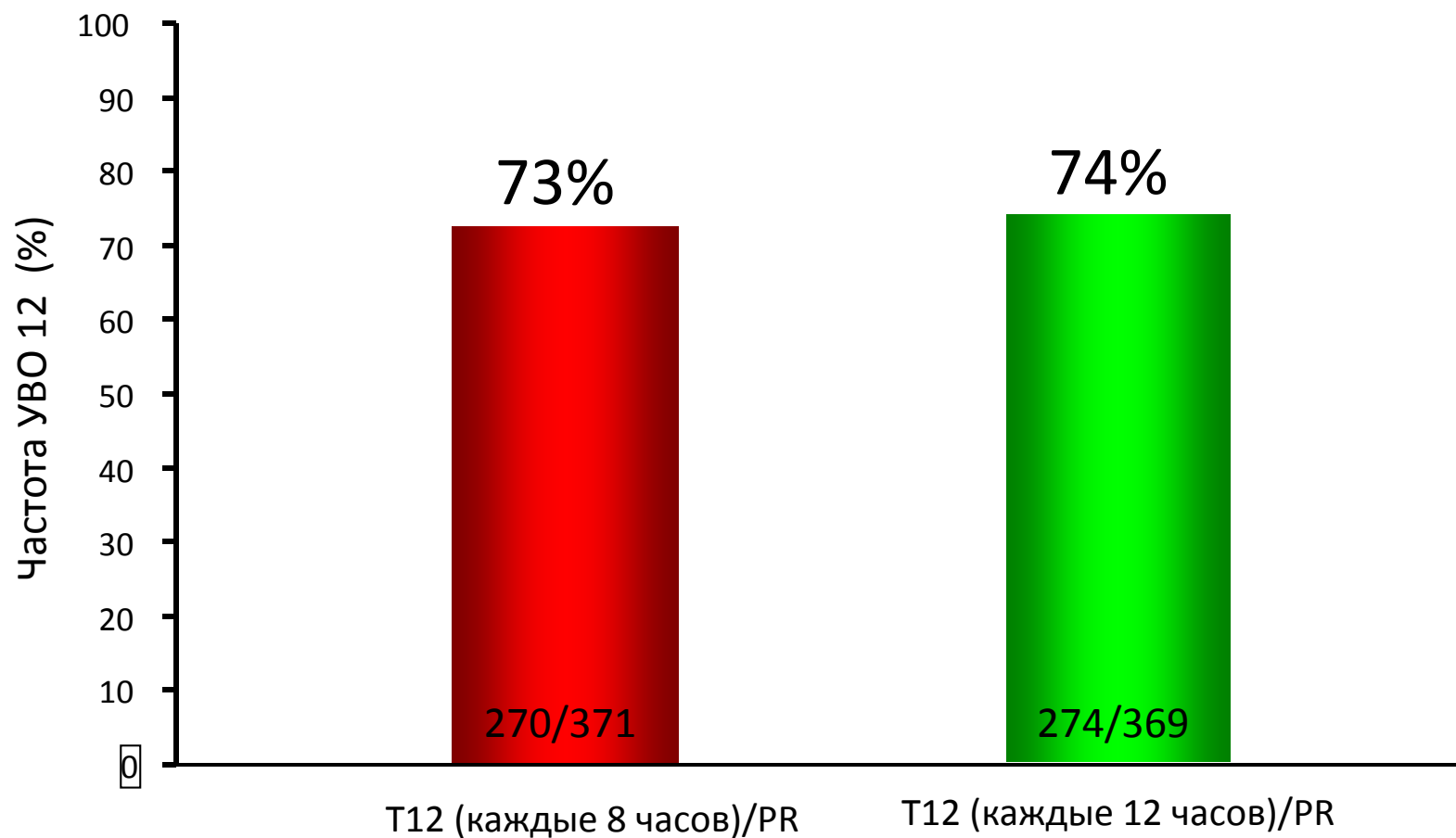
- HCV RNA >1000 IU/мл на Нед. 4 или 12
- HCV RNA определяется (>10-25 IU/мл) на Нед. 24

Телапревир 3 р/сут против 2 р/сут- Исследование OPTIMIZE *HCV* генотип 1, ранее нелеченные



RVR+ = HCV RNA <25 IU/mL, не определяется на 4 неделе лечения.

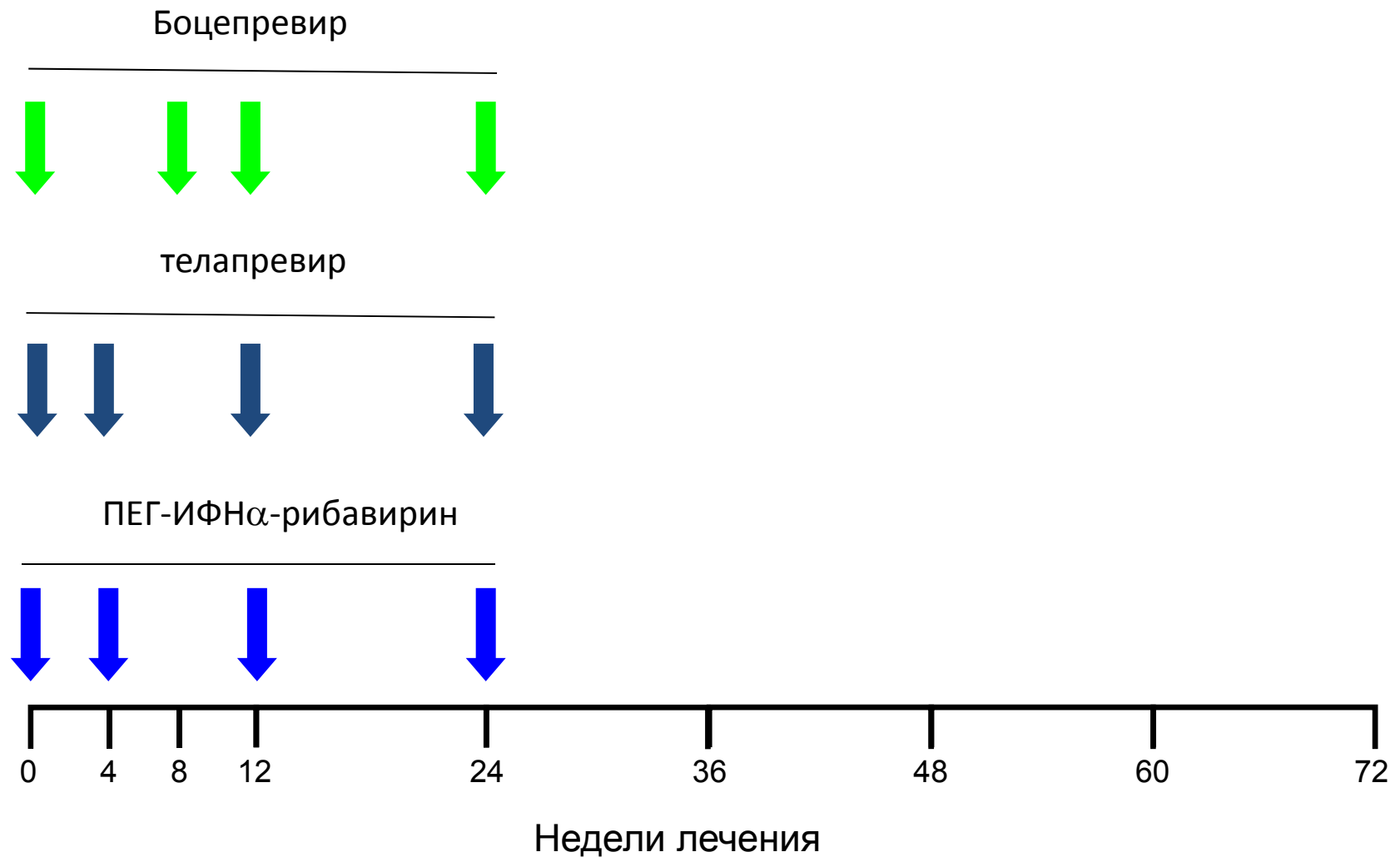
Телапревир 3 р/сут против 2 р/сут-
Исследование OPTIMIZE
HCV генотип 1, ранее нелеченные



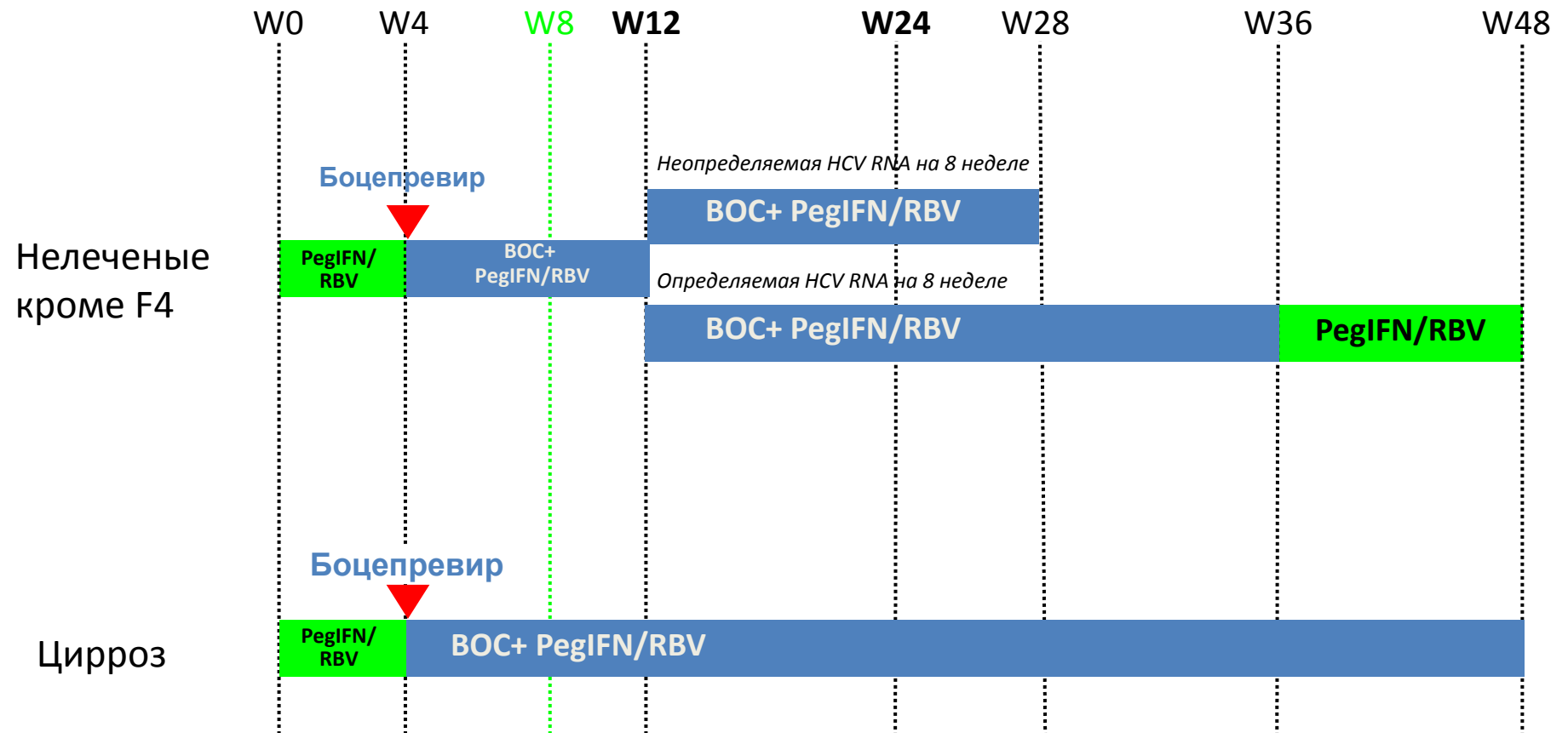
Как следует использовать боцепревир?

- HCV генотип 1
- Triple combination
- В тройной терапии
 - ПЕГ-ИФН- α 2a: 180 μ g/нед; or ПЕГ-ИФН- α 2b: 1.5 μ g/кг/нед
 - Рибавирин: 0.8-1.4 г/сут
 - Боцепревир 200 мг: 800 мг 3 р/сут (каждые 7-9 часов с пищей)
- Схема лечения
 - Вводная фаза: 4 недели
 - Боцепревир: лечение начинается после 4 недели
 - Терапия «по ответу»

Вирусологический мониторинг



Протокол боцепревира



Правила остановки терапии

ПЕГ-ИФНа + Рибавирин + Боцепревир

- HCV RNA ≥ 100 IU/мл на Нед.12
- HCV RNA определяется (>10 -25 IU/мл) на Нед. 24

**Лечение наивных пациентов с HCV G1
боцепревиром или телапревиром
Безопасность и нежелательные
явления**

Основные побочные эффекты ингибиторов протеазы

ТЕЛАПРЕВИР

- Сыпь
- Зуд и
- Дисгевзия

БОЦЕПРЕВИР

- Анемия
- Дисгевзия

Тяжелая сыпь



Изображения приведены
только с иллюстративными
целями

Выраженность сыпи

Легкая

Локализованная папулезная с ограниченным распространением (до нескольких участков поверхности тела)



36.8%

Умеренная

Диффузная сыпь с вовлечением $\leq 50\%$ поверхности тела



13.8%

выраженная

Распространенная $>50\%$ поверхности тела или с:

- Выраженными системными симптомами
- Изъязвлениями на слизистых
- Мишеневидные
- Отслоение эпидермиса



4.8%

Легкая/Умеренная Сыпь

Прекращение приема теллапревира не требуется

Легкая

Наблюдение за
прогрессированием
или появлением
системных
симптомов до
момента разрешения
сыпи

Moderate

Наблюдение за
прогрессированием или
появлением системных
симптомов до момента
разрешения сыпи
Консультация дерматолога

Выраженная сыпь

**Требуется прекращение приема телопревира
Прием не может быть возобновлен, если был
однажды прекращен**

**Немедленно прекратить
прием телопревира**

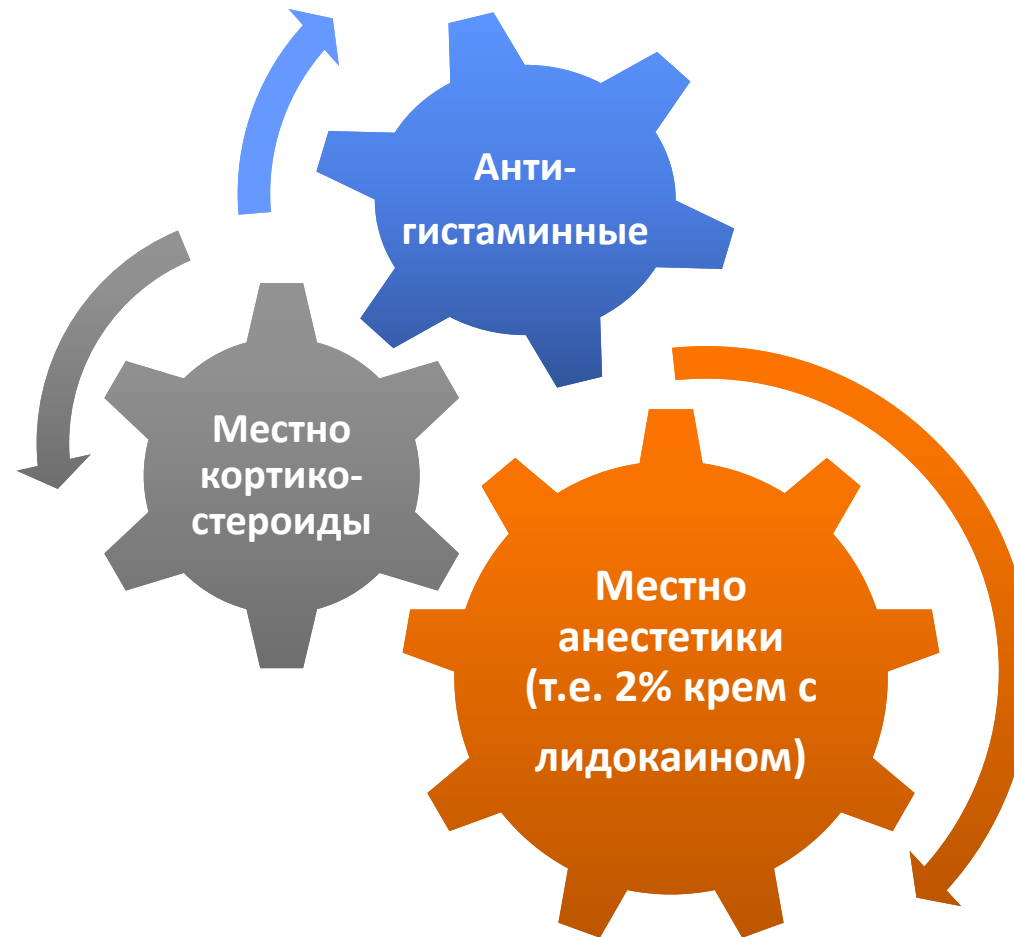
**Рекомендуется консультация
дерматолога**

**Наблюдение за
прогрессированием или
появлением системных
симптомов до момента
разрешения сыпи**

**Если нет улучшения в
течение 7 дней после
прекращения приема
телопревира
(или ранее если сыпь
прогрессирует):**

**Последовательная или
одномоментная отмена
рибавирина и/или ПЕГ-ИНФ**

Аноректальные симптомы (26.2%)



Лекарственные взаимодействия (ЛВД)

- Боцепревир - ингибитор Cyp3a4
- Телапревир - одновременно и ингибитор, и субстрат Cyp3a4. Также метаболизируется альдокеторедуктазой
- Cyp3a4 - основной цитохром в печени, также обнаруживается в ЖКТ
- ПРИМЕРЫ
- Одновременное применение Эфавиренца и Телапревира приводит к снижению на 44% уровня Телапревира и повышению на 25% Эфавиренца
- Одновременное применение Боцепревира и Мидазолама приводит к повышению на 500% уровней Мидазолама

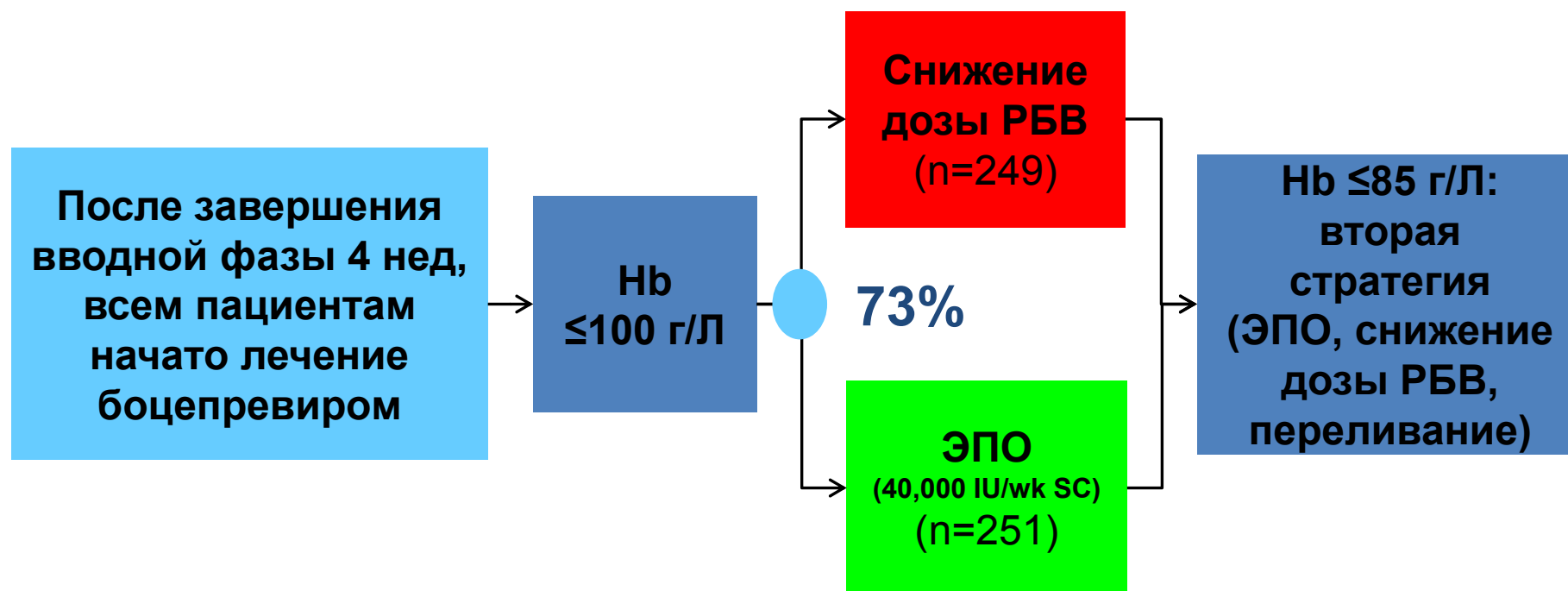
Варианты лечения анемии

Эритропоэтин

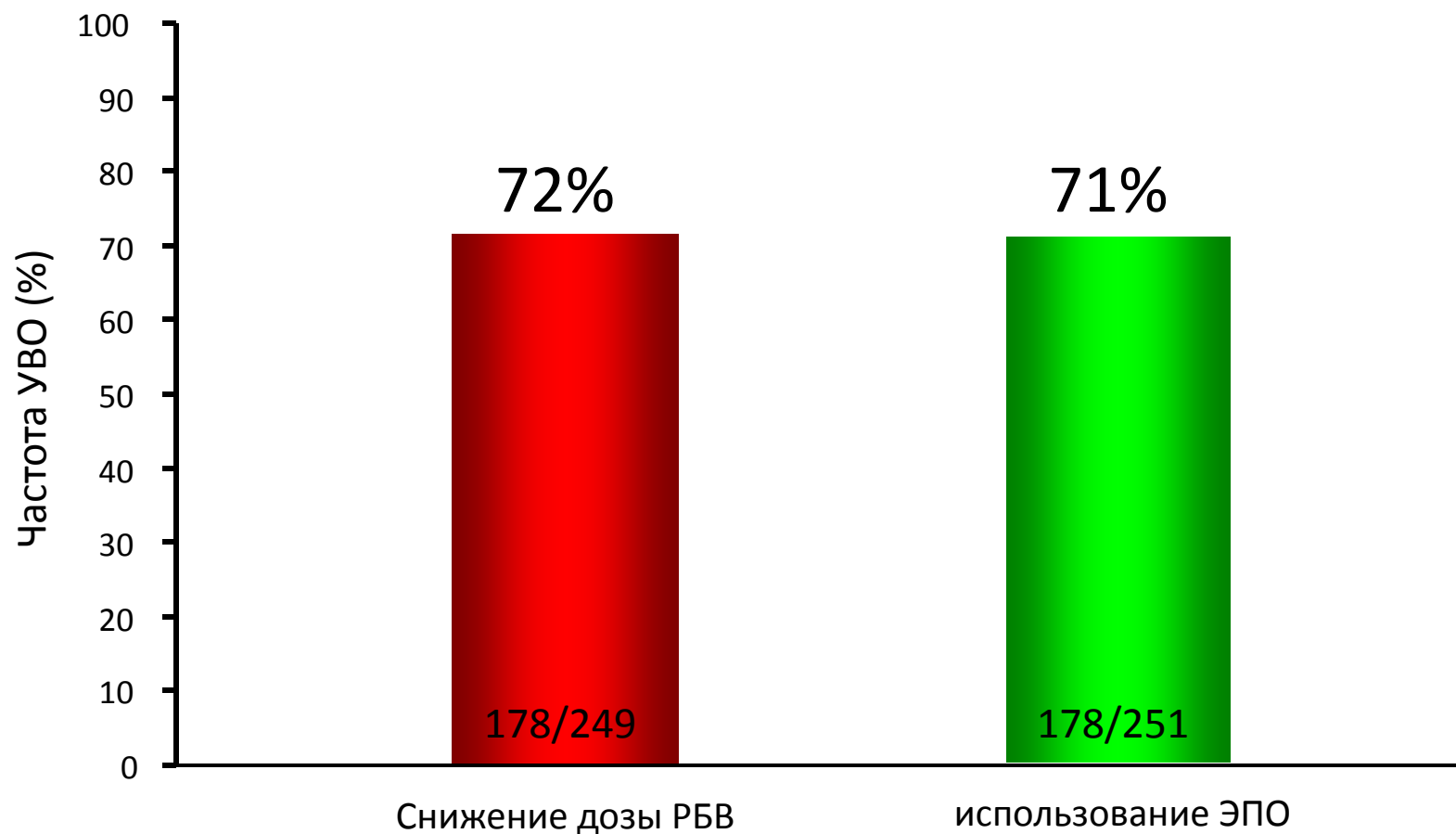
Снижение дозы рибавирина

Переливания крови

ЭПО против снижения дозы рибавирина



ЭПО против снижения дозы рибавирина



Выводы по контролю за анемией

- Тройная терапия с Боцепревиром или телапревиром увеличивает риск анемии на 20% по сравнению с двойной терапией ПЕГ-ИФН и РБВ
- У нелеченых больных или больных с рецидивом, но без цирроза:
 - Снижение дозы РБВ должно быть первоочередным способом коррекции анемии даже если HCV-RNA все еще определяется
 - Добавление ЭПО может обсуждаться в конкретных случаях
- У больных с циррозом или частичным или нулевым ответом:
 - Малые выборки больных в исследованиях не позволяют сформулировать объективную рекомендацию
 - Поддержание дозы рибавирина необходимо, если HCV RNA определяется
 - Эти пациенты не отвечают в достаточной мере на терапию ЭПО
 - Могут потребоваться переливания крови, что требует тщательного мониторинга за больными

НЯ при лечении теллапревиром в КИ II/III фазы

Пациенты, %	T12/PR N=1346	Плацебо/PR48 N=764	Привело к прекращению приема всех препаратов*(%)
<i>Заболевания кожи и мягких тканей</i>			
Зуд	52%	26%	0.6%
сыпь	55%	33%	2.6%
<i>Гастроинтестинальные расстройства</i>			
Тошнота	39%	29%	<0.5%
Диарея	26%	19%	<0.5%
Геморрой	12%	3%	<0.5%
Аноректальный дискомфорт	8%	2%	<0.5%
Анальный зуд	6%	1%	<0.5%
<i>Нарушения кроветворной и лимфатической систем</i>			
Анемия	32%	15%	0.9%

Безопасность телапревира у больных с циррозом (CUPIC-Нед. 16)

Больные, n (% пациентов хотя бы с одним НЯ)	Телапревир n=292
Серьезное нежелательное явление (SAEs)*	132 (45.2%)
Досрочное прекращение терапии вследствие НЯ	66 (22.6%) 43 (14.7%)
Смерть <i>Септицемия, Септический шок, Пневмопатия, Эндокардит, Кровотечение из ВРВП,</i>	5 (2.6%)
Инфекция (Grade 3/4)	19 (6.5%)
Декомпенсация (Grade 3/4)	6 (2.0%)
Астения (Grade 3/4)	16 (5.5%)
Сыпь (Grade 3/SCAR)	14 (4.8%)
Почечная недостаточность	5 (1.7%)

Безопасность телапревира у больных с циррозом (CUPIC-Нед. 16)

Больные, n (% пациентов хотя бы с одним НЯ)	Телапревир n=292
Анемия Степень 2 (8.0 – ≤9.0 g/dL) Степень 3/4 (<8,0 g/dL) Использование ЭПО Переливание крови Снижение дозы РБВ	55 (18.8%) 34 (11.6%) 157 (53.8%) 47 (16.1%) 38 (13.0%)
Нейтропения Степень 3 (500 – <750/mm ³) Степень 4 (<500/mm ³) Использование факторов роста	6 (2.0%) 2 (0.7%) 7 (2.4%)
Тромбоцитопения Степень 3 (20,000 – <50,000/mm ³) Степень 4 (<20,000/mm ³) Использование тромбопоэтина	28 (9.6%) 9 (3.1%) 4 (1.4%)

НЯ при использовании боцепревира в КИ II/III фазы

Больные, %	BOC RGT	BOC44/PR48	PR
<i>SPRINT-2 (нелеченые)</i>	<i>N=368</i>	<i>N=366</i>	<i>N=363</i>
Анемия	49%	49%	29%
Дисгевзия	37%	43%	18%
Степень 3-4 нейтропении (500 to <750/mm ³ and <500/mm ³)	29%	33%	18%
<i>RESPOND-2 (ранее леченые)</i>	<i>N=162</i>	<i>N=161</i>	<i>N=80</i>
Анемия	43%	46%	20%
Дисгевзия	43%	45%	11%
Сухость кожи	21%	22%	8%
Степень 3-4 нейтропении (500 to <750/mm ³ and <500/mm ³)	25%	27%	13%
Сыпь	17%	14%	5%

Безопасность боцепревира при циррозе (CUPIC-нед 16)

Больные, n (% пациентов хотя бы с одним НЯ)	Боцепревир n=205
Серьезные нежелательные явления (SAEs)*	67 (32.7%)
Досрочное прекращение терапии Вследствие СНЯ	54 (26.3%) 15 (7.3%)
Смерть <i>Пневмопатия</i>	1 (0.5%)
Инфекция (Grade 3/4)	5 (2.4%)
Декомпенсация(Grade 3/4)	6 (2.9%)
Астения (Grade 3/4)	12 (5.8%)
Сыпь(Grade 3/SCAR)	0
Почечная недостаточность	0

Безопасность боцепревира при циррозе (CUPIC-нед 16)

Больные, n (% пациентов хотя бы с одним НЯ)	Боцепревир n=205
Анемия Степень 2 (8.0 – ≤9.0 g/dL) Степень 3/4 (<8,0 g/dL) Использование ЭПО Переливания крови Снижение дозы РБВ	48 (23.4%) 9 (4.4%) 95 (46.3%) 13 (6.3%) 22 (10.7%)
Нейтропения Степень 3 (500 – <750/mm ³) Степень 4 (<500/mm ³) Использование факторов роста	2 (1.0%) 7 (3.4%) 9 (4.4%)
Тромбоцитопения Степень 3 (20,000 – <50,000/mm ³) Степень 4 (<20,000/mm ³) Использование тромбopoэтина	10 (4.9%) 3 (1.5%) 2 (1.0%)

НОВЫЕ ДАННЫЕ НА EASL 2013



БЕЗОПАСНОСТЬ ТРОЙНОЙ ТЕРАПИИ С ТЕЛАПРЕВИРОМ ИЛИ БОЦЕПРЕВИРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНИМИ СТАДИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ – ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА

K Rutter¹, A Ferlitsch¹, A Maieron², A Stättermayer¹, I Graziadei³, M Dulic⁴,
M Gschwantler⁴, R Stauber⁵, H Hofer¹, M Peck-Radosavljevic¹, W Vogel³, M Trauner¹,
P Ferenci¹

¹Department of Internal Medicine III, Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University of Vienna, Austria, ²Hospital Elisabethinen Linz, Austria, ³Medical University of Innsbruck, Division of Gastroenterology and Hepatology, Austria, ⁴Department of Internal Medicine IV, Wilhelminenspital, Vienna, Austria, ⁵Medical University of Graz, Department of Gastroenterology and Hepatology, Austria

Тяжелые нежелательные явления

Пациенты, n (%)	BCE (191)	TPV (114)	BOC (77)
SAEs	51/191 (27)	32/114 (28)	19/77 (25)
- Ф0-Ф2	16/60 (27)	13/49 (27)	3/11 (27)
- Ф3	8/37 (22)	4/20 (20)	4/17 (24)
- Ф4	27/94 (29)	15/45 (33)	12/49 (24)
Прекращено вследствие SAE	39/191 (20)	22/114 (19)	17/77 (22)
- лечение согласно инструкции (Ф4)	17/78 (22)	7/35 (30)	8/43 (19)
- лечение вне зарегистрированных показаний (Ф4)	6/16 (38)	3/10 (30)	3/6 (50)
Тяжелая инфекция*	18/191 (9)	9/114 (8)	9/77 (12)
Сыпь (Степень 3)	-	6/114 (5)	-

Резюме и выводы

- Примерно 1/4 пациентов с поздними стадиями заболевания печени возможно излечение посредством тройной терапии
- но:
- - хотя частота **SAE** была сравнима для пациентов с Ф0-Ф3, частота тяжелых инфекций была высокой, а три пациента умерли
- Прогностические факторы для септических осложнений:
 - Низкое число тромбоцитов
 - Низкий сывороточный альбумин
 - $\text{HVPg} \geq 10$ мм рт.ст.

HCV-TARGET: Длительное обсервационное исследование с участием североамериканских пациентов с хроническим гепатитом С, получавших Боцепревир или Телапревир

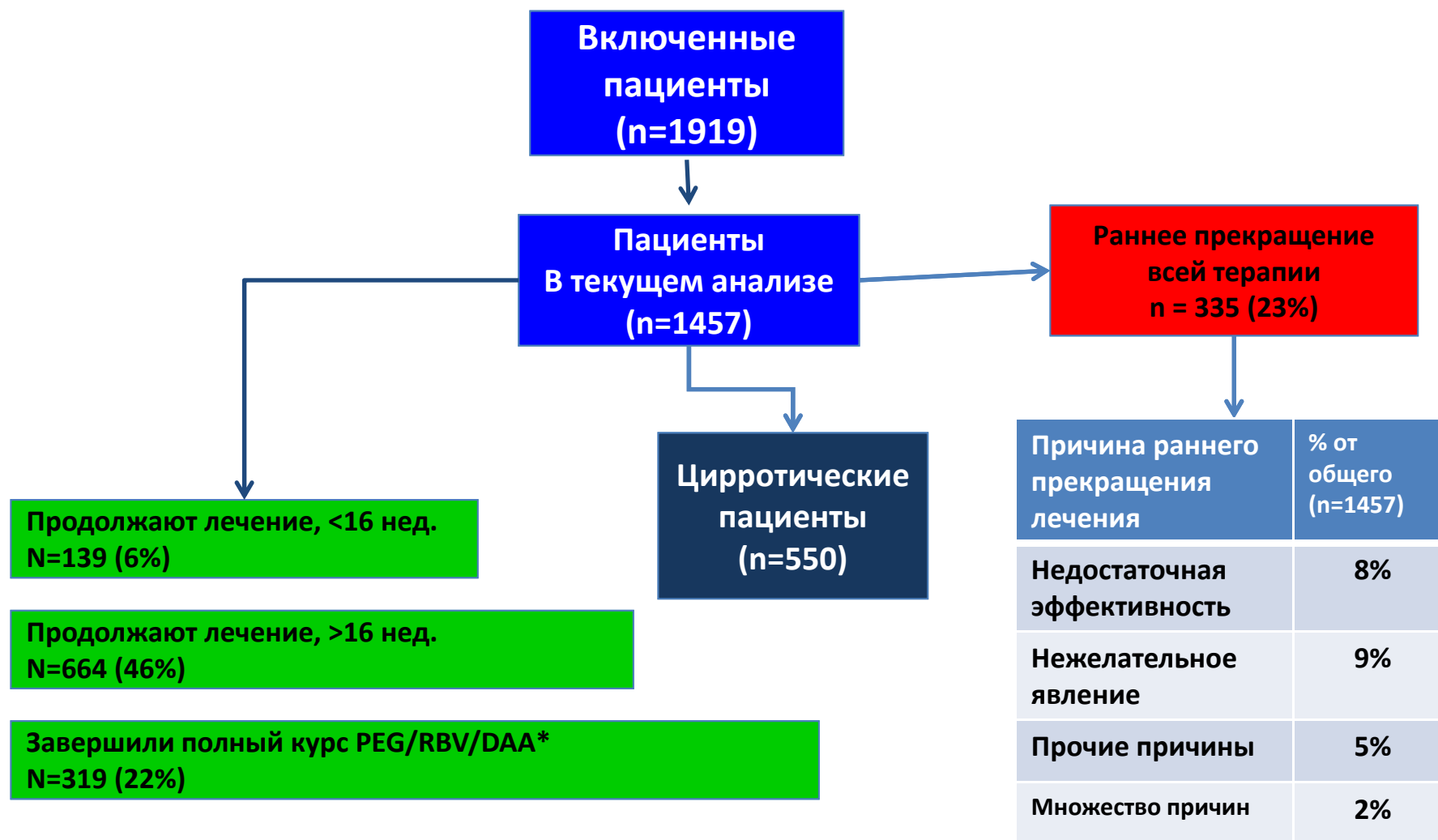
Fried MW, Reddy KR, Di Bisceglie AM, Jensen DM, Jacobson IM, Sulkowski M, Terrault N, Afdhal NA, Gordon S, Pockros P, Kwo P, Everson G, Sherman KE, Muir AJ, Pearlman B, Stewart TG, Vainorius M, Peter JA, and Nelson DR for the HCV-TARGET Study Group

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01474811

- **Цель:** Оценить безопасность и эффективность тройной терапии на широкой популяции пациентов, пролеченных в Северной Америке, включая пациентов с циррозом.
- **Методы:**
 - Ассоциация научных (n=44) и общественных (n=59) медицинских центров
 - Демографические, клинические, вирусологические данные и данных по нежелательным явлениям собирали от последовательно набираемых пациентов, получавших Боцепревир или Телапревир, в течение периода лечения и последующего наблюдения
 - Промежуточная оценка данных, полученных до апреля 2013



HCV-TARGET - Пациенты

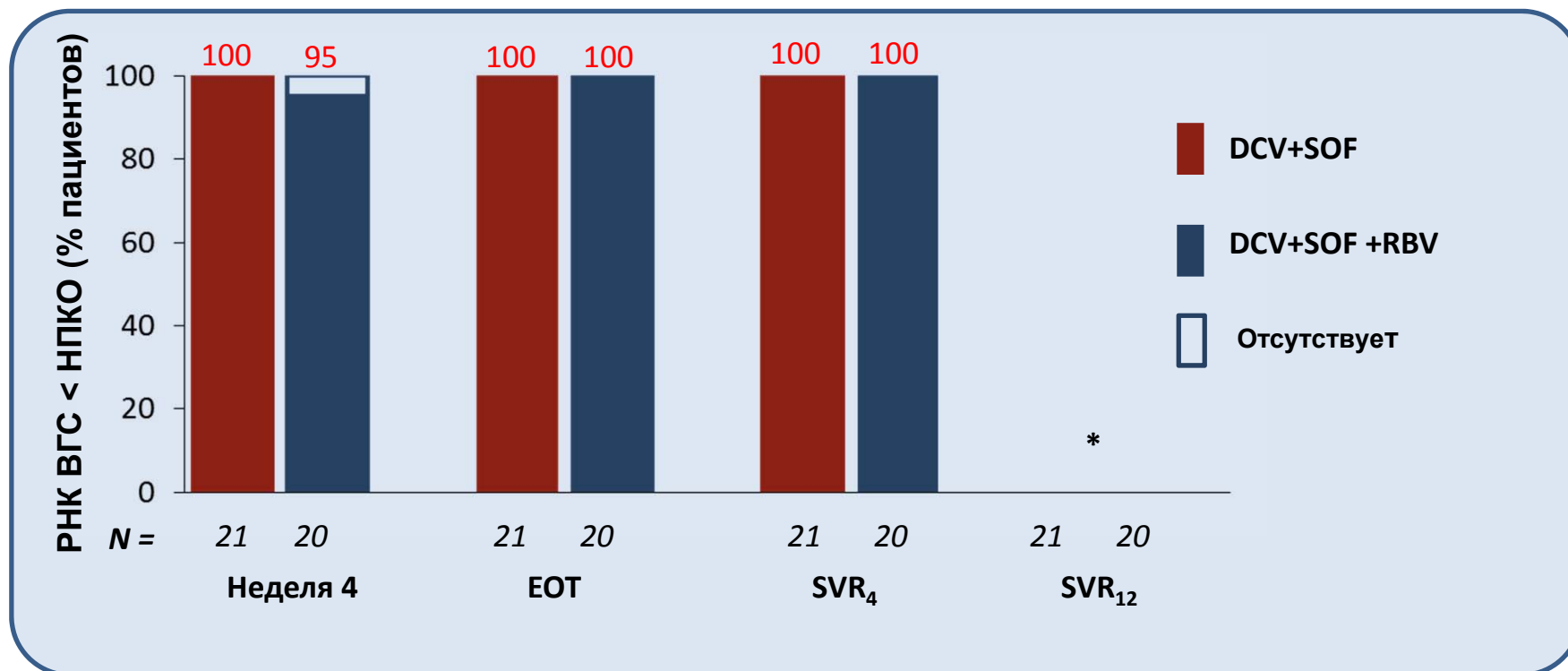


Включая n=19, прервавших DAA, но завершивших PEG/RBV

СТАБИЛЬНЫЙ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА ДАКЛАТАСВИР И СОФОСБУВИР ± РИБАВИРИН (RBV) ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВГС 1 ГЕНОТИПА (ГТ) 1 У ПАЦИЕНТОВ С НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕЛАПРЕВИРА (TVR) ИЛИ БОЦЕПРЕВИРА (ВОС) В АНАМНЕЗЕ

Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hineiroso 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

РЕЗУЛЬТАТЫ



НПКО, тест на нижний предел количественного определения РНК ВГС (25 МЕ/мл); EOT, окончание лечения; *результаты по УВО₁₂ еще не представлены

- **Доказательство концепции о том, что комбинация Даклатасвира и Софосбуфира эффективна у пациентов с неэффективностью предыдущих схем с ингибиторами протеазы и ПегИФН-альфа/RBV, не имеющих других вариантов терапии**

См. пероральный LB #1417

Проблемы с ВГС ГТ 1

- Пегилированный ИФН и Рибавирин
 - Низкий УВО
 - Неприятные побочные эффекты
- Телапревир/Боцепревир, пегилированный ИФН и Рибавирин
 - Выше УВО
 - Хуже побочные эффекты
 - Очень дорого
 - Сложность приема
- Новые DAA, пегилированный ИФН и Рибавирин
 - Появятся не ранее чем через 2 года
 - Выше УВО
 - Такие же побочные эффекты, что и пегилированный ИФН и Рибавирин
- Схемы без ИФН
 - Появятся не ранее чем через 3 года

