

Тройная терапия с ингибиторами протеазы вируса гепатита С у пациентов с выраженным фиброзом/циррозом печени

Michael P. Manns

Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology



Medizinische Hochschule
Hannover

Благодарность

Benjamin Maasoumy
Markus Cornberg, Heiner Wedemeyer,
Sandra Ciesek, Thomas von Hahn



HANNOVER MEDICAL SCHOOL, HANNOVER, GERMANY

“Сообщества в гепатологии”



**Центр исследований инфекционных заболеваний
в Германии: DZIF**

Ключевые этапы в истории терапии ХГС

Прошлое и будущее

УВО

100%

75%

50%

25%

0%

IFN 6M

IFN 12 M

IFN/RBV

PEG-IFN/RBV

PEG-IFN/RBV/Pi

???

1991

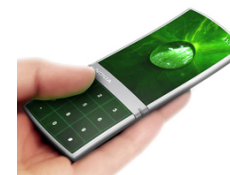
1994

1998

2001

2011

2021 ?



Только
1 генотип

100%

Ключевые этапы в истории терапии ХГС

Прошлое и будущее

УВО

100%

75%

50%

25%

0%

IFN 6M

IFN 12 M

IFN/RBV

PEG-IFN/RBV

PEG-IFN/RBV/PI

???

1991

1994

1998

2001

2011

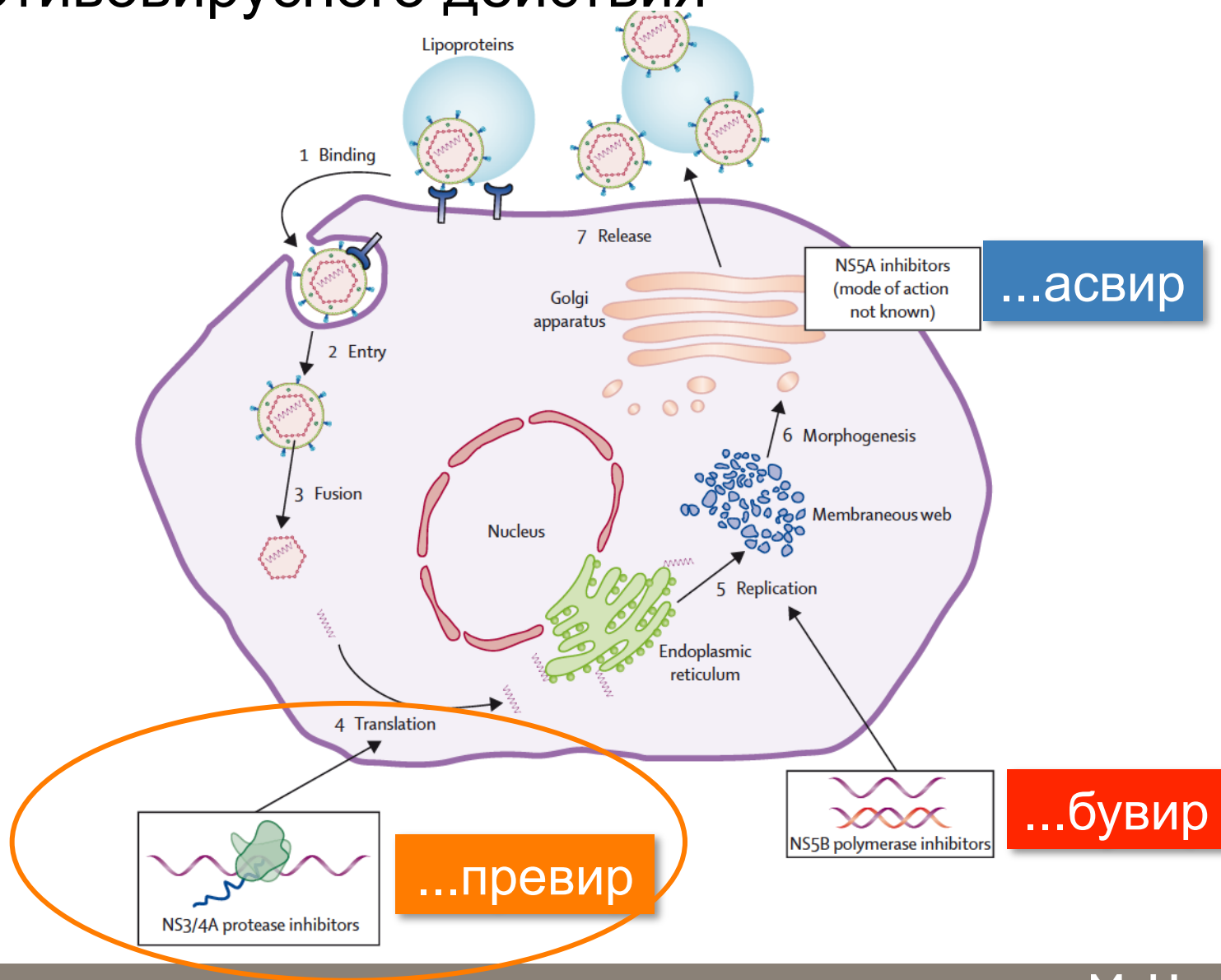
2021 ?



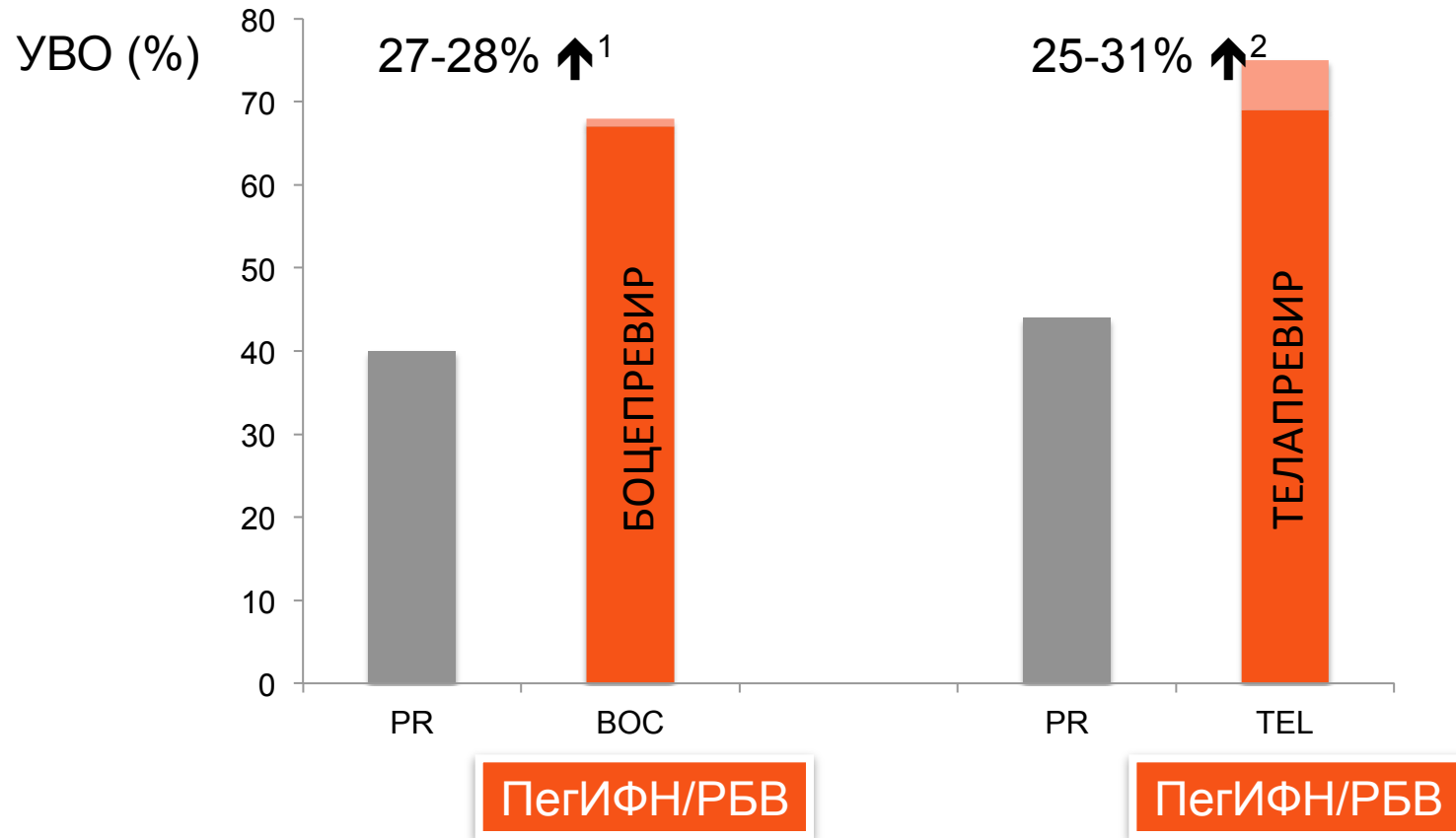
Только 1
генотип

100%

НСV: мишени для препаратов прямого противовирусного действия

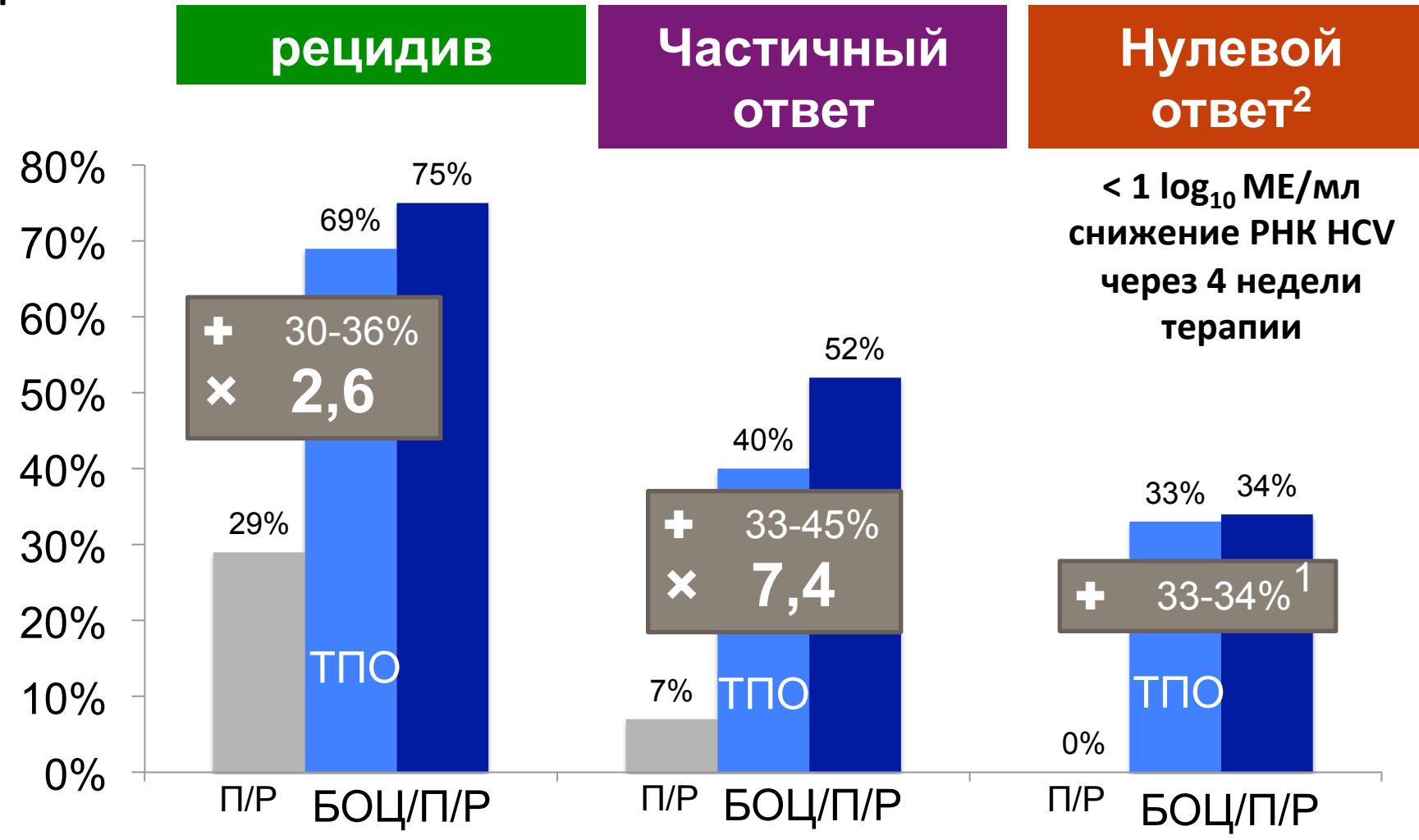


Повышение частоты достижения УВО на терапии ингибиторами протеазы HCV (боцепревир, телапревир) у пациентов с 1 генотипом вируса, не получавших ранее терапию



1. Poordad et al., N Engl J Med 2011;364:1195-1206.
2. Jacobson et al., N Engl J Med 2011;364:2405-2416.

Частота УВО у пациентов с неудачей предшествующей терапии



1. Poordad F et al. New Engl J Med. 2011
2. McHutchison et al. N Engl J Med. 2009 6;361(6):580-93.

Первое поколение ингибиторов протеазы

Преимущества

1. Большая частота УВО у пациентов с 1 генотипом HCV
2. Меньшая длительность терапии

НСV и отдельные группы пациентов

Часто исключены из РКИ, вследствие чего ограничены данные о эффективности и безопасности, т.е. < 10 %

Другие «трудные»
группы пациентов



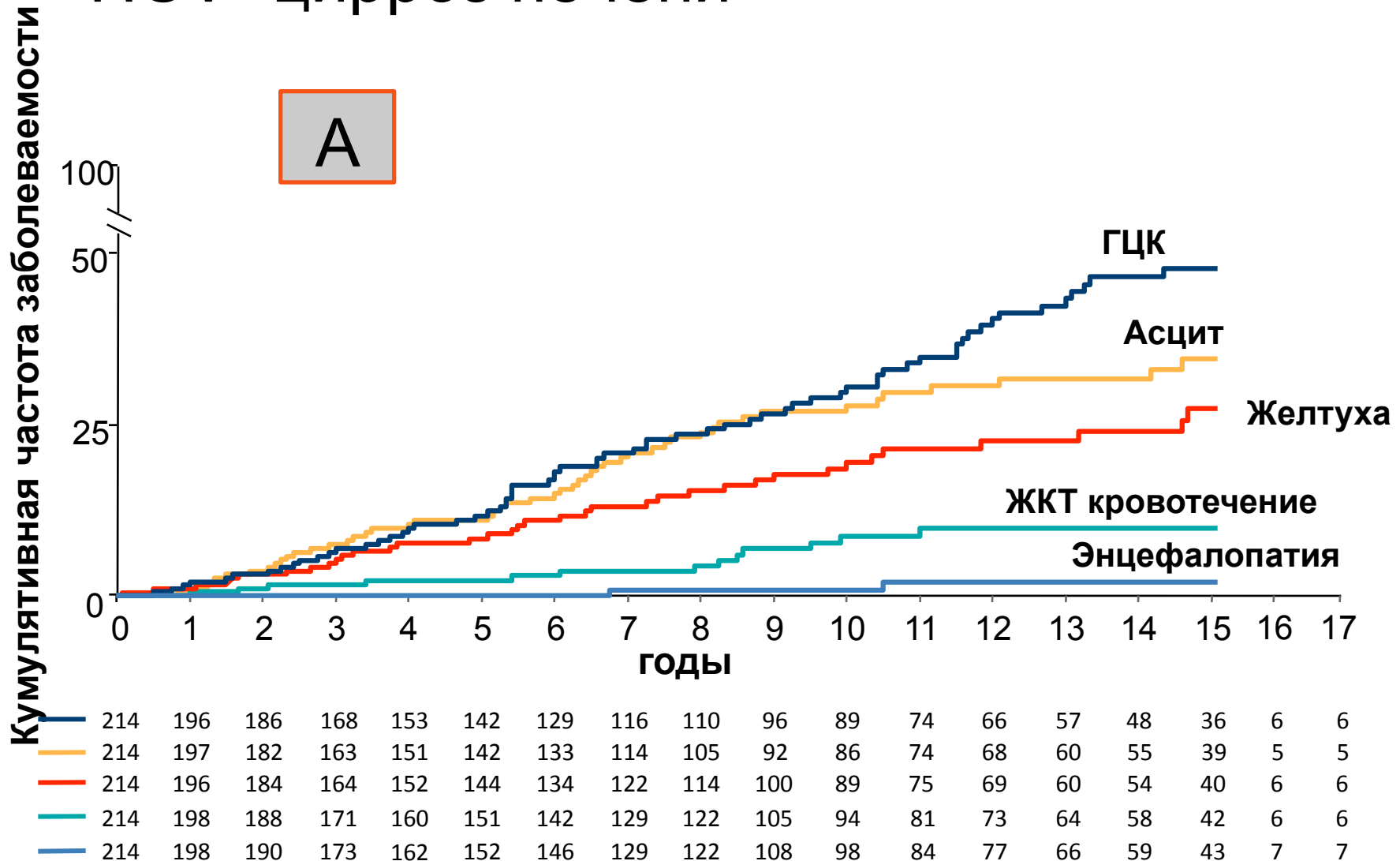
НСV и отдельные группы пациентов

Часто исключены из РКИ, вследствие чего ограничены данные о эффективности и безопасности, т.е. < 10 %

Другие «трудные»
группы пациентов

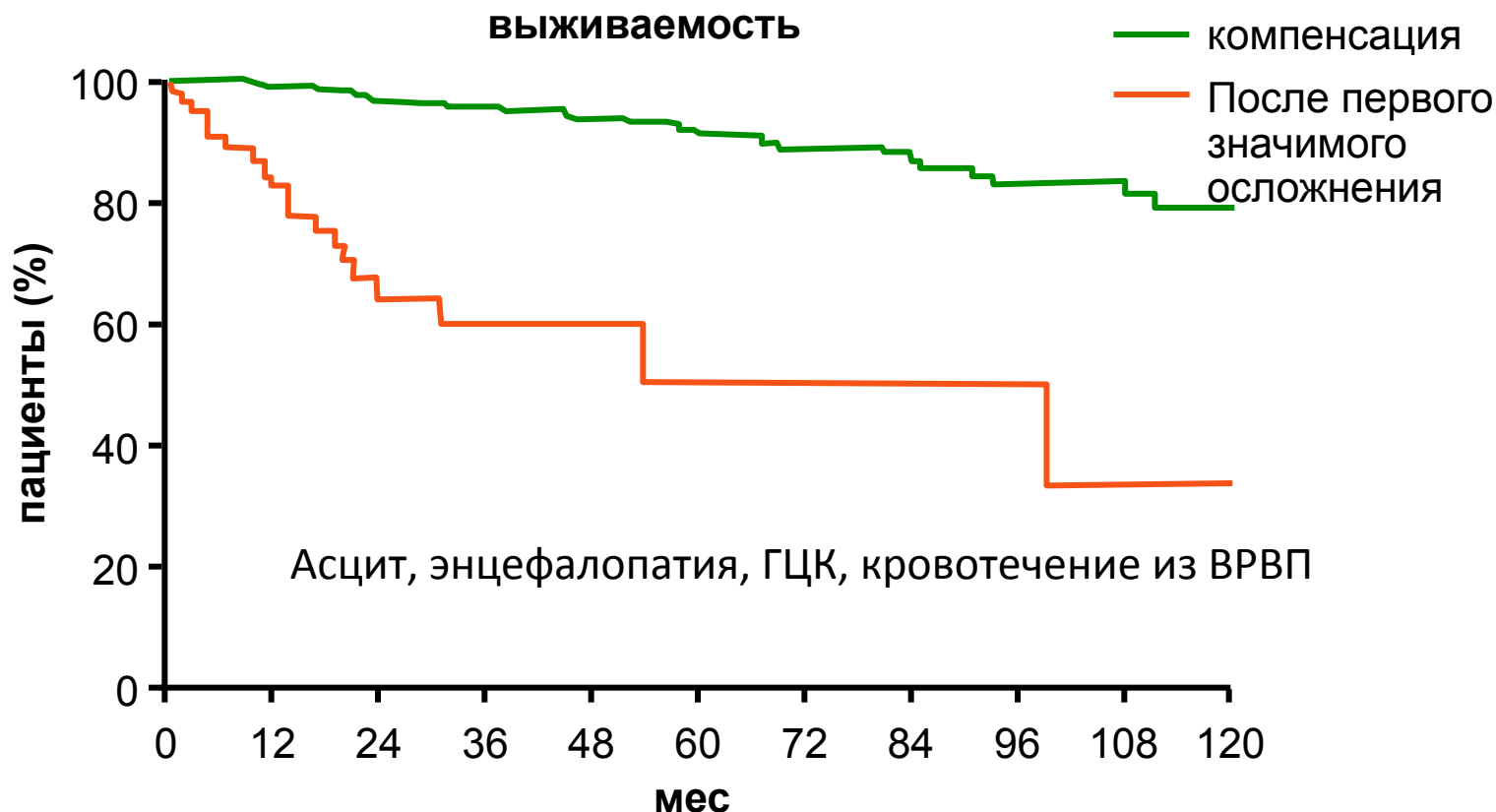


HCV- цирроз печени



НСV- цирроз печени

A



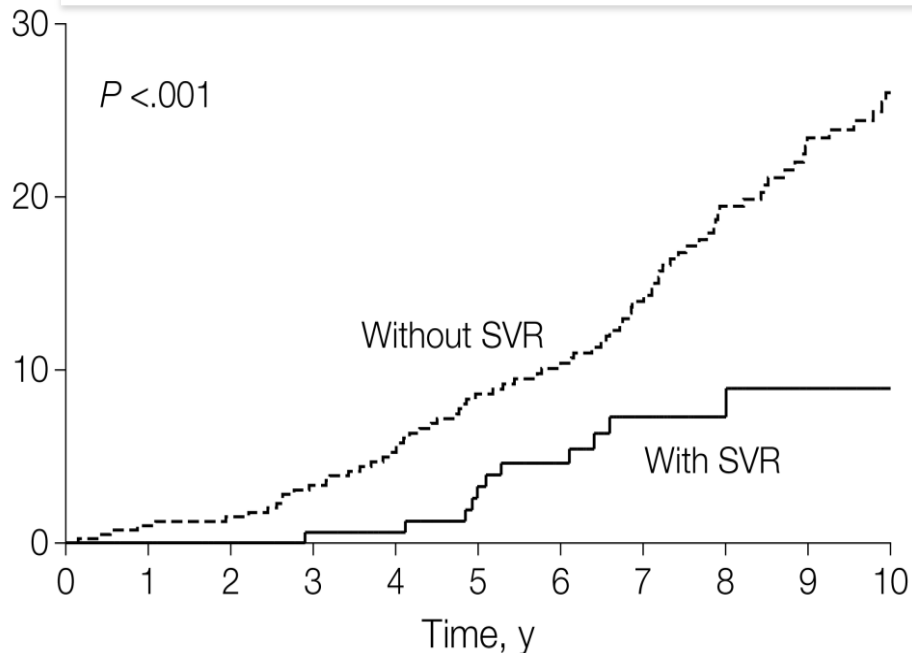
Пациенты с 384 376 342 288 236 165 126 79 52 39 25
 65 39 21 11 7 4 4 3 3 2 1
 риском, n

A

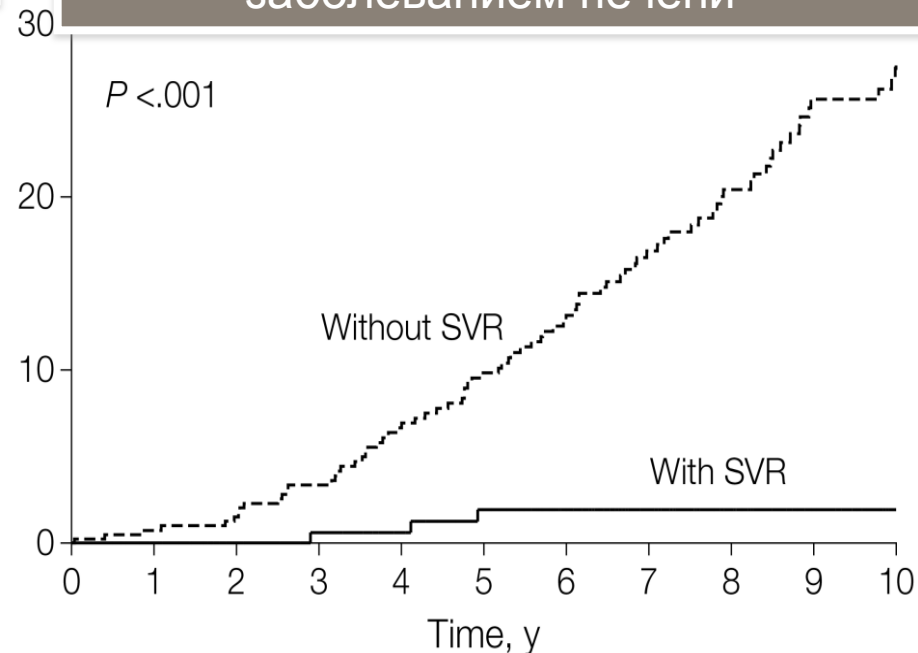
Значимо ли достижение УВО для данной группы пациентов?

Элиминация HCV (УВО = излечение) приводит к улучшению в наиболее значимых конечных точках !

Смертность, все причины



Смертность, связанная с заболеванием печени



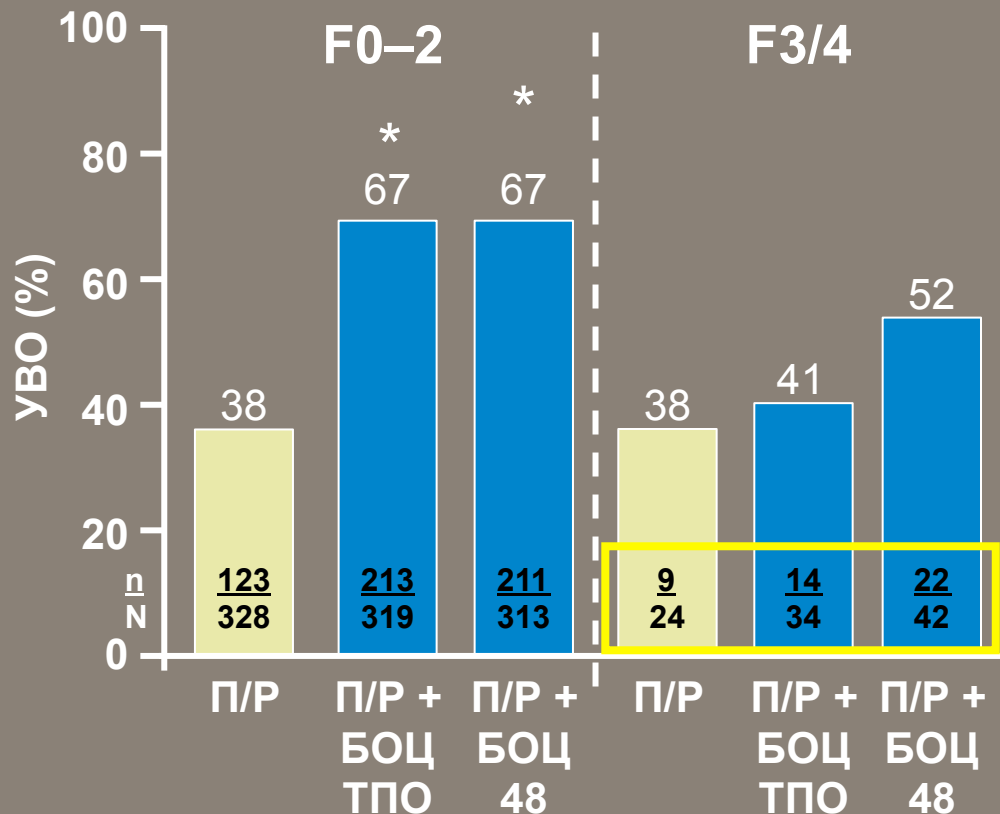
пациенты: n=530 с фиброзом **F4-F6**

терапия: ИФН альфа, ИФН альфа/ рибавирин, ПегИФН альфа / рибавирин

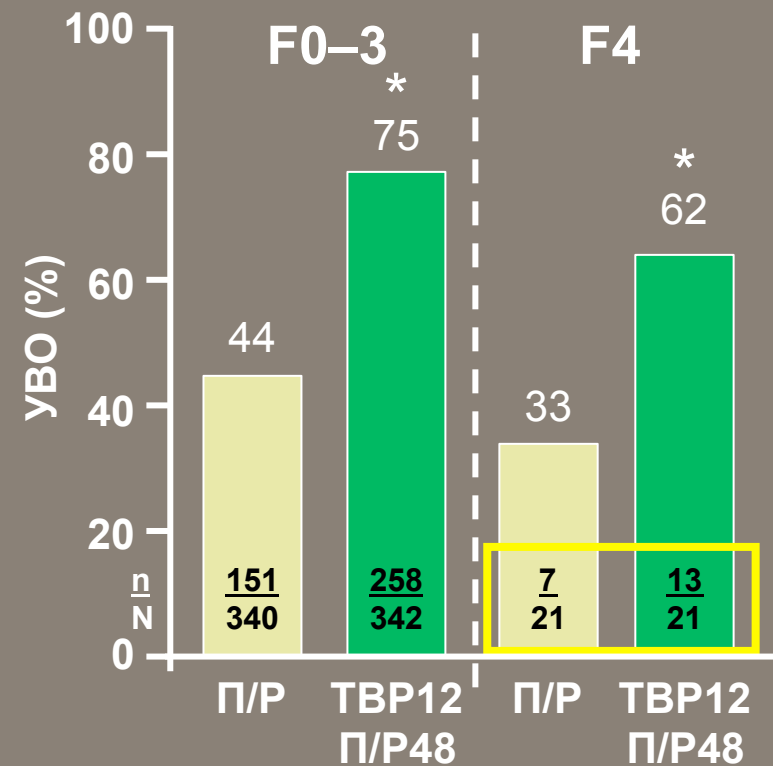
Влияние цирроза печени на результат тройной терапии

Не получавшие ранее лечение пациенты
с 1 генотипом вируса

SPRINT2¹



ADVANCE²

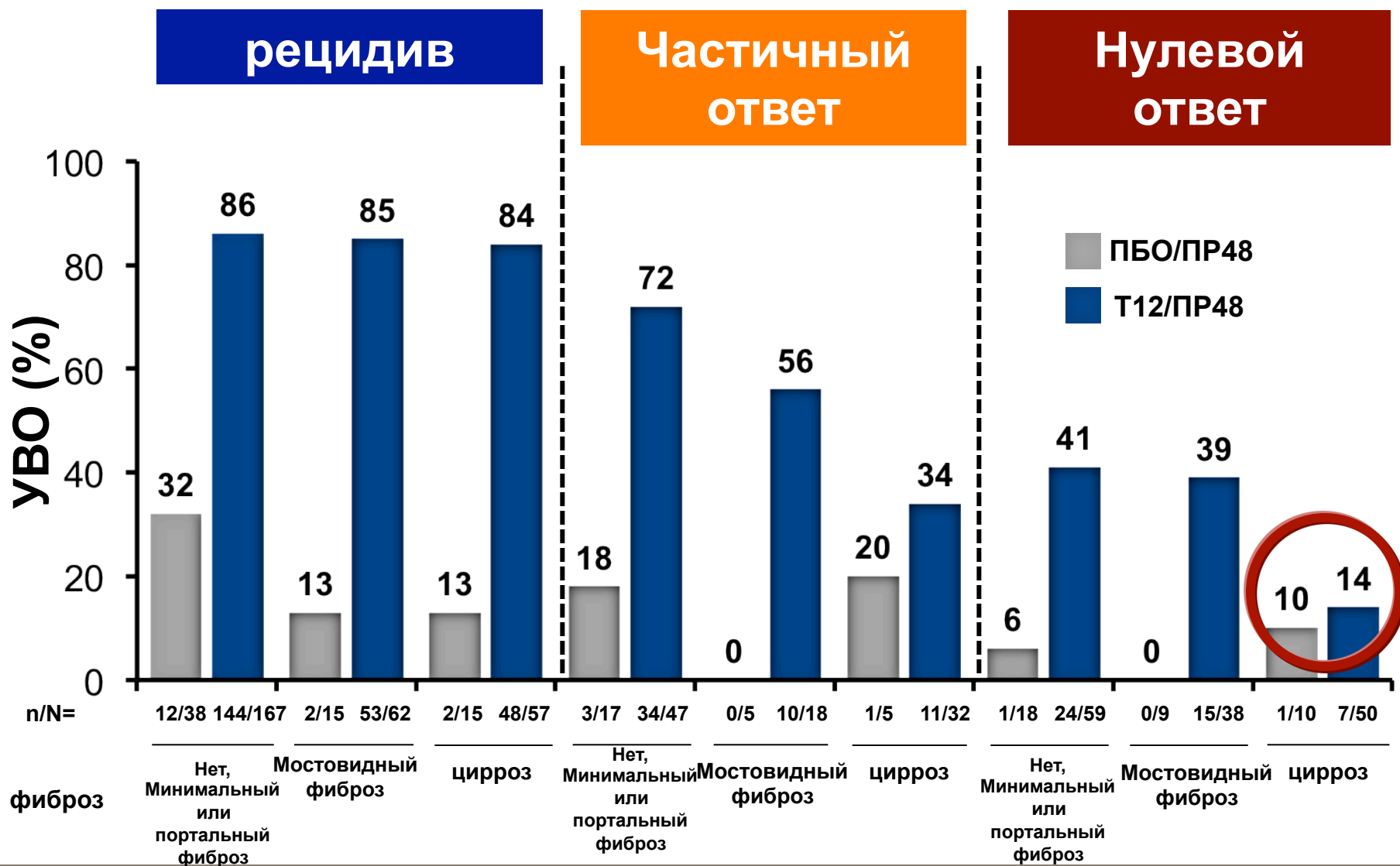


* p<0.05 vs. PegIFN alfa/ribavirin

1. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011; 364: 195–206;

2. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011; 364: 2405–

REALIZE (телапревир): УВО и фиброз



Симепревир в комбинации с пегинтефероном- $\alpha 2a$ или - $\alpha 2b$ и рибавирином у пациентов с 1 генотипом вируса: QUEST-2, рандомизированное исследование III фазы

Michael Manns¹, Patrick Marcellin², Fred Poordad³,
Evaldo Stanislau Affonso de Araujo⁴, Maria Buti⁵,
Yves Horsmans⁶, Ewa Janczewska⁷, Federico Villamil⁸,
Monika Peeters⁹, Oliver Lenz⁹, Sivi Ouwerkerk-Mahadevan¹⁰,
Ronald Kalmeijer⁹ and Maria Beumont-Mauviel⁹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany; ²Hôpital Beaujon, Clichy, France;

³Texas Liver Institute, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA;

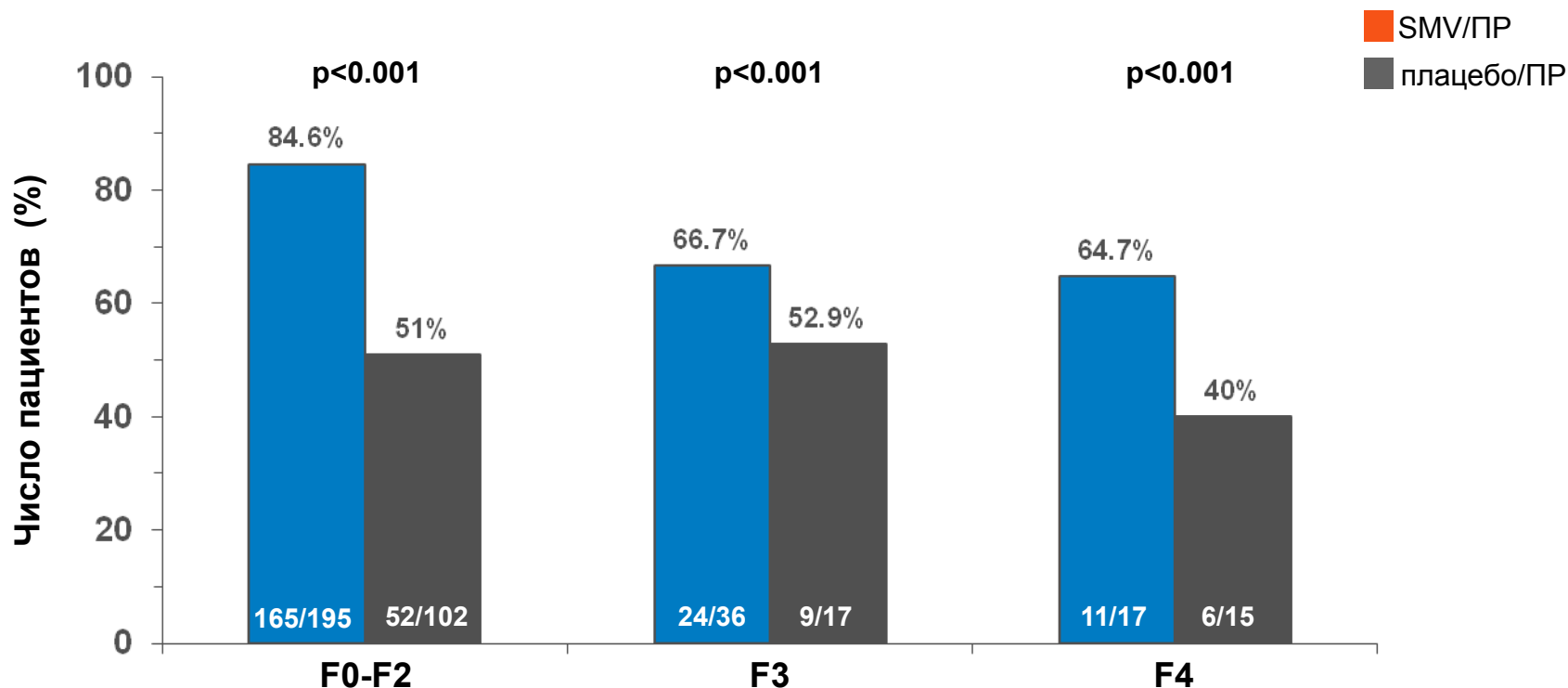
⁴Hospital das Clinicas of the University of São Paulo School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁵Hospital Vall d'Hebron and Ciberhed del Instituto Carlos III, Barcelona, Spain; ⁶UCL St Luc, Brussels, Belgium; ⁷NZOZ Pol-SaNa-Med. Sp z.o.o., Czeladz, Poland; ⁸CIPREC, Buenos Aires, Argentina; ⁹Janssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium; ¹⁰Janssen Research & Development, Beerse, Belgium

QUEST-2: демографические параметры и характеристики заболевания

		SMV/ПП (N=257)	плацебо/ПП (N=134)
Демография			
женщины, %		45.5	42.5
Раса, % белые		92.2	91.8
Возраст, годы (18–73)		46	47
ИМТ, кг/м ²		25.8	26.2
Генотип IL28B, %	СС	29.2	31.3
	не-СС	70.8	68.7
заболевание			
РНК HCV, log ₁₀ МЕ/мл		6.5	6.5
генотип 1a, %		40.9	40.3
генотип 1b, %		58.4	57.5
META VIR, %	F0-F1	52.4	44.8
	F2	26.2	31.3
	F3	14.5	12.7
	F4	6.9	11.2

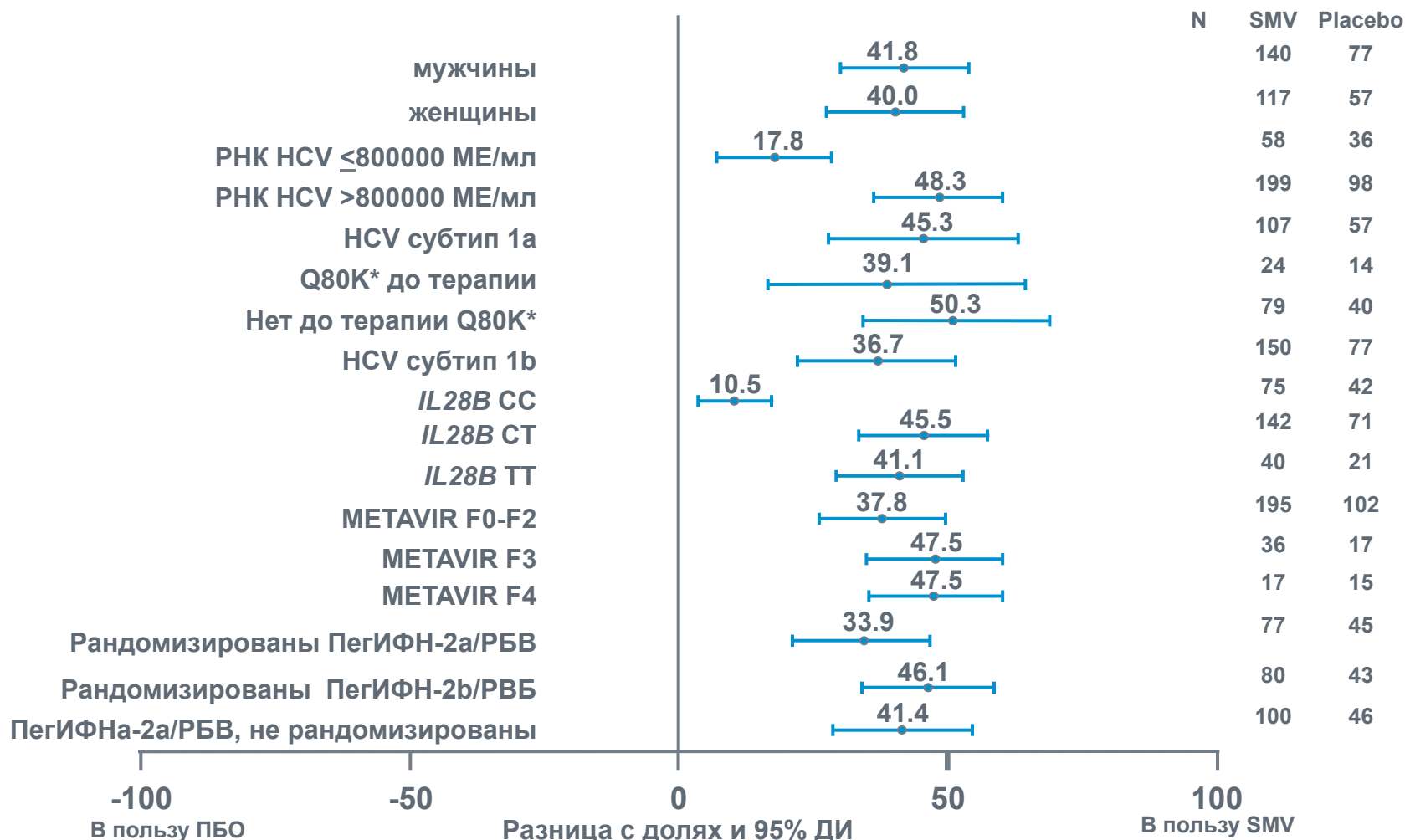
- Демографические параметры и характеристики заболевания до терапии были сравнимы в группах терапии

QUEST-2: УВО12 в зависимости от фиброза по METAVIR



- Статистически значимо большая частота УВО12 при терапии SMV/ПП в сравнении с плацебо/ПП, вне зависимости от выраженности фиброза (по METAVIR)

QUEST-2: значимо большая частота УВО12 SMV/ПР vs ПБО/ПР во всех группах



*Pooled placebo arm.

Differences in proportions and their respective CIs are derived from a logistic regression model including factors for treatment group, baseline HCV RNA (log₁₀ IU/mL), HCV subtype, IL28B and type of PegIFN. CI, confidence interval; PBO, placebo; RBV, ribavirin; SMV, simeprevir.

Безопасность и эффективность боцепревира в комбинации с пегинтерфероном/ рибавирином для лечения пациентов с 1 генотипом HCV и компенсированным циррозом печени:

мета-анализ данных 5 исследований 3 фазы

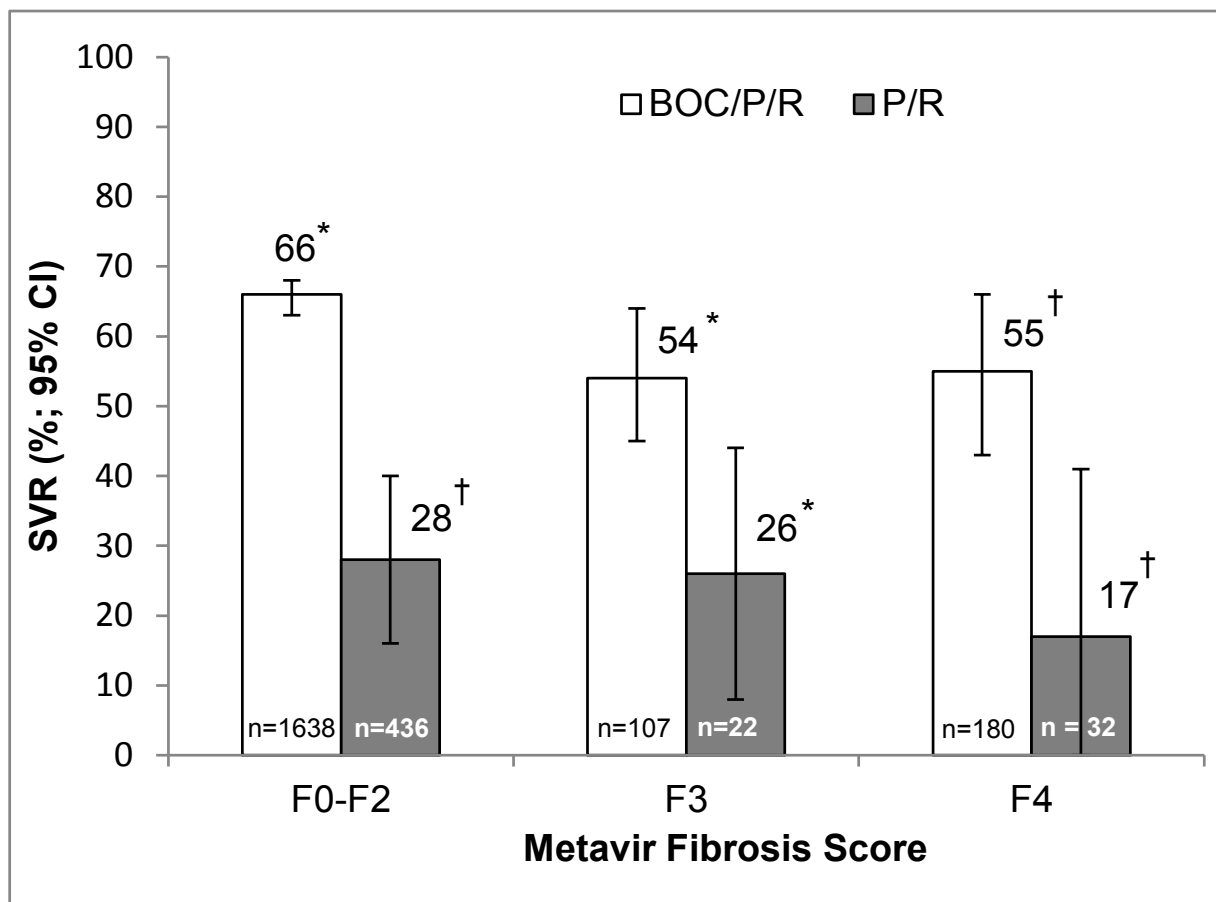
J.M. Vierling, S. Zeuzem, F. Poordad, J.-P. Bronowicki,
M.P. Manns, B.R. Bacon, R. Esteban, S.L. Flamm,
P.Y. Kwo, L.D. Pedicone, W. Deng, F.J. Dutko,
M.J. DiNubile, K.J. Koury, F.A. Helmond, J. Wahl, S. Bruno

EASL 2013, Poster 1430, APASL 2013, Manuscript in preparation



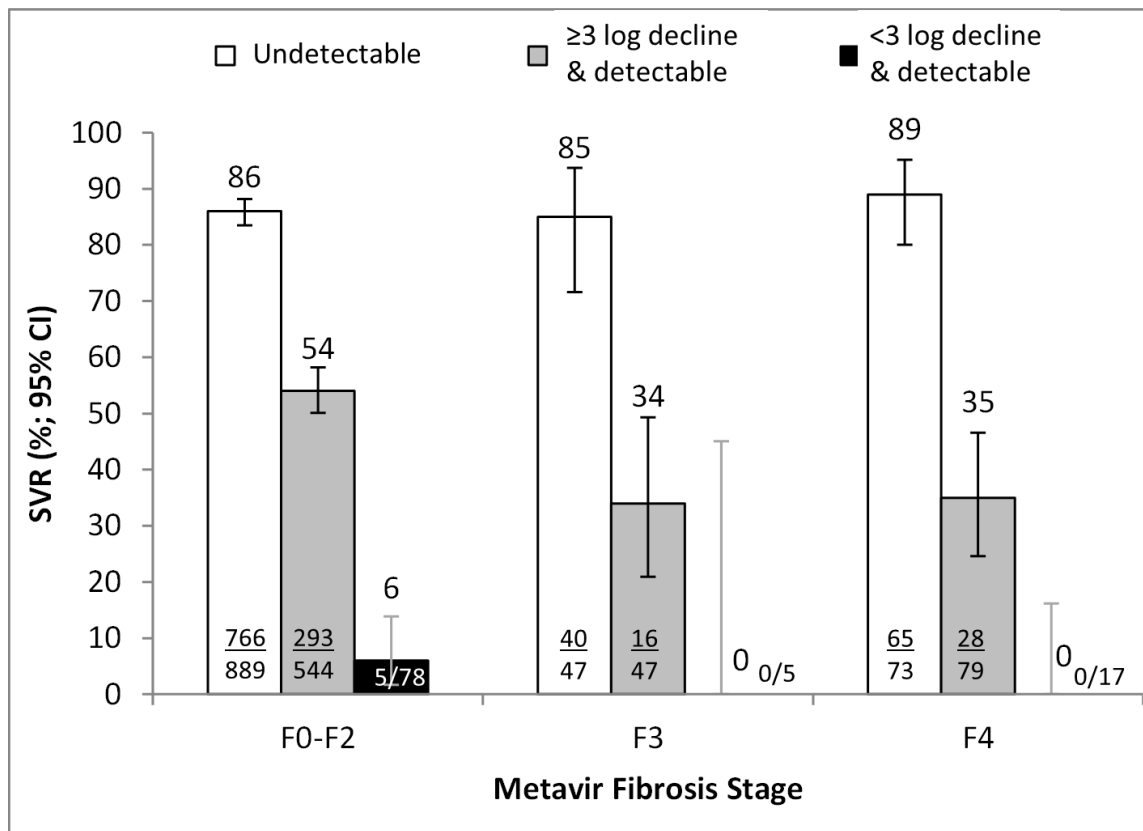
Medizinische Hochschule
Hannover

Частота УВО в зависимости от выраженности фиброза (по Metavir) в результате терапии БОЦ/Пег/РБВ или Пег/РБВ



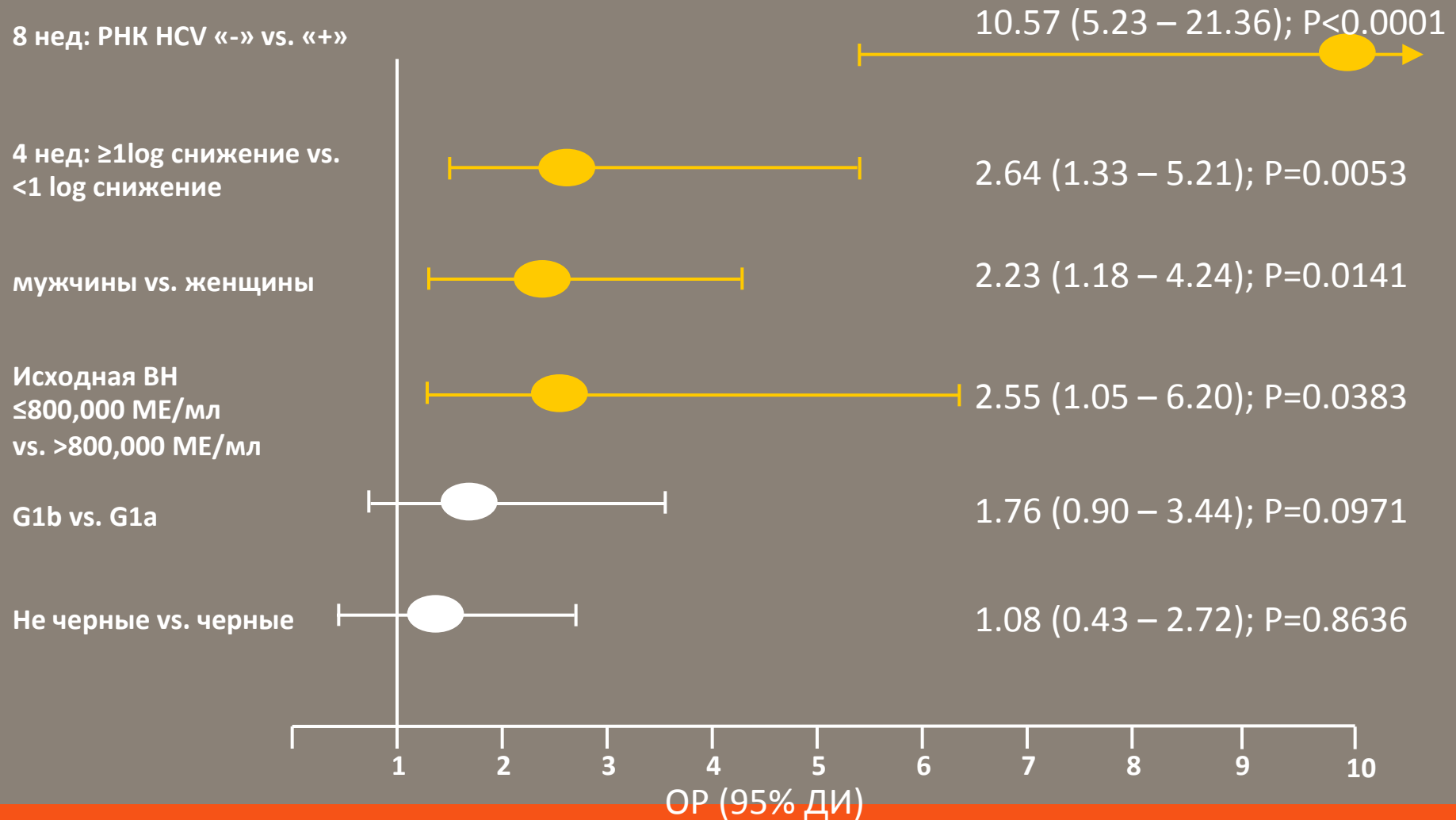
Безопасность и эффективность Боцепревира/Пегинтерферона/рибавирина для лечения пациентов с ХГС, инфицированных 1 генотипом вируса, с компенсированным циррозом печени: мета-анализ данных 5 исследований 3 фазы

Частота УВО в зависимости от вирусологического ответа через 8 недель терапии

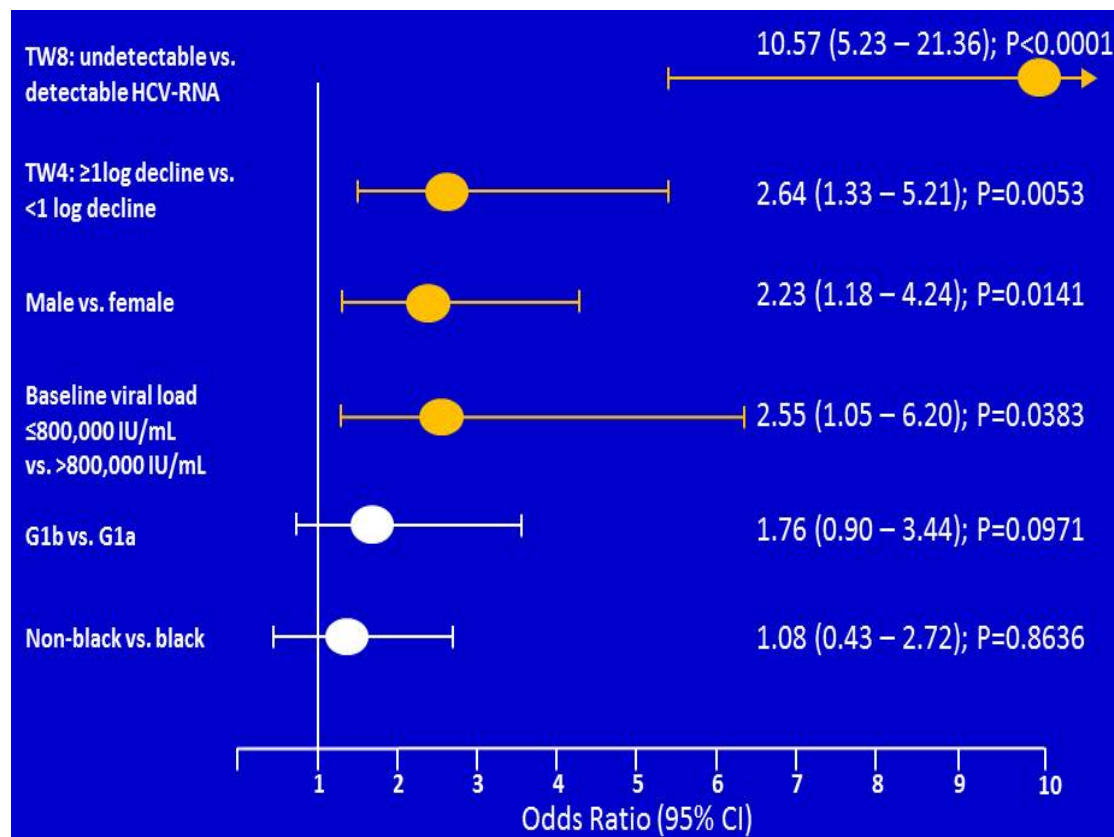


Безопасность и эффективность Боцепревира/Пегинтерферона/рибавирина для лечения пациентов с ХГС, инфицированных 1 генотипом вируса, с компенсированным циррозом печени: мета-анализ данных 5 исследований 3 фазы

Предикторы УВО у пациентов с F3/F4 на терапии БОЦ/ПР



Многофакторный анализ методом логистической регрессии: факторы, предопределяющие достижение УВО у пациентов с фиброзом F3/F4 на терапии БОЦ/ПР



Безопасность и эффективность Боцепревира/Пегинтерферона/рибавирина для лечения пациентов с ХГС, инфицированных 1 генотипом вируса, с компенсированным циррозом печени: мета-анализ данных 5 исследований 3 фазы

Наиболее частые нежелательные явления

Частые НЯ	П/Р			БОЦ/П/Р		
	F0-2 N = 436	F3 N = 22	F4 N = 32	F0-2 N = 1638	F3 N = 107	F4 N = 180
Любое НЯ, n (%)	427 (98)	22 (100)	32 (100)	1621 (99)	106 (99)	179 (99)
Анемия	124 (28)	6 (27)	7 (22)	786 (48)	49 (46)	100 (56)
Слабость	253 (58)	10 (45)	17 (53)	965 (59)	60 (56)	102 (57)
Дисгевзия	72 (17)	5 (23)	4 (13)	627 (38)	39 (36)	75 (42)
Тошнота	171 (39)	10 (45)	12 (38)	783 (48)	47 (44)	70 (39)
Головная боль	188 (43)	9 (41)	8 (25)	725 (44)	46 (43)	65 (36)
Диарея	85 (19)	2 (9)	6 (19)	425 (26)	27 (25)	64 (36)
Озноб	114 (26)	3 (14)	9 (28)	482 (29)	35 (33)	54 (30)
Нейтропения	85 (19)	3 (14)	7 (22)	404 (25)	22 (21)	47 (26)
Лихорадка	129 (30)	6 (27)	7 (22)	437 (27)	34 (32)	46 (26)

Выводы

Боцепревир в комбинации с П/Р безопасен и эффективен для пациентов с 1 генотипом HCV и компенсированным циррозом

УВО 55% у пациентов с циррозом

- 89% у пациентов с неопределяемой РНК HCV через 8 недель лечения
- 21% у пациентов со слабым ответом на интерферон (нулевой ответ) со снижением ВН $< 1 \log_{10}$ через 4 недели лечения
- 8 недель терапии информативны для принятия решения, продолжать ли далее терапию

Несколько случаев декомпенсации

НЯ более часто встречавшиеся в группе БОЦ + П/Р, чем в группе П/Р, включали:

- СНЯ, переливание крови, прекращение терапии из-за НЯ, модификация дозы из-за анемии, инфекции, тромбоцитопения, дисгевзия, головная боль и диарея

Оценка фиброза

48 недель терапии для всех пациентов с циррозом

**Биопсия:
'золотой
стандарт'**

Оценка фиброза

48 недель терапии для всех пациентов с циррозом

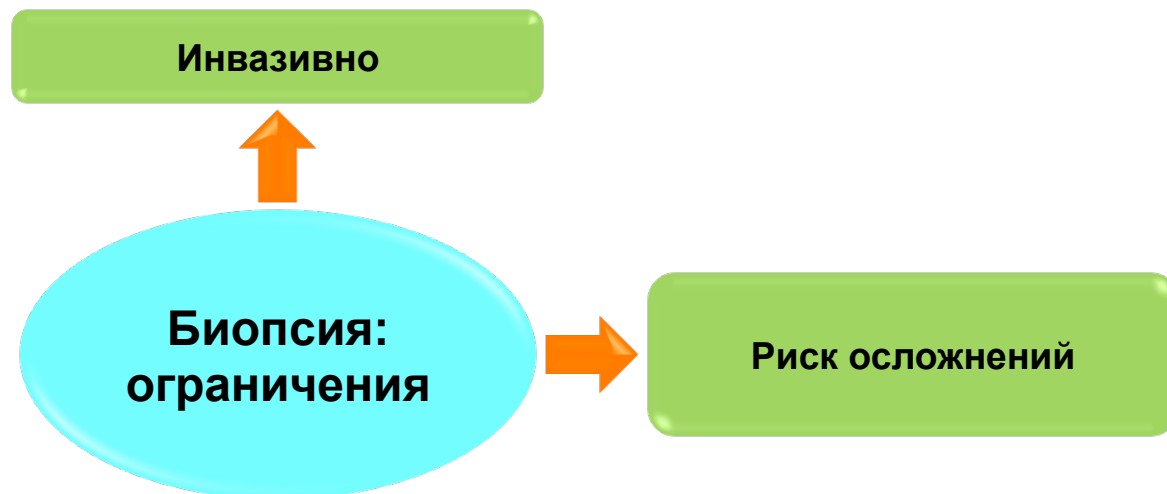
Инвазивно



**Биопсия:
ограничения**

Оценка фиброза

48 недель терапии для всех пациентов с циррозом



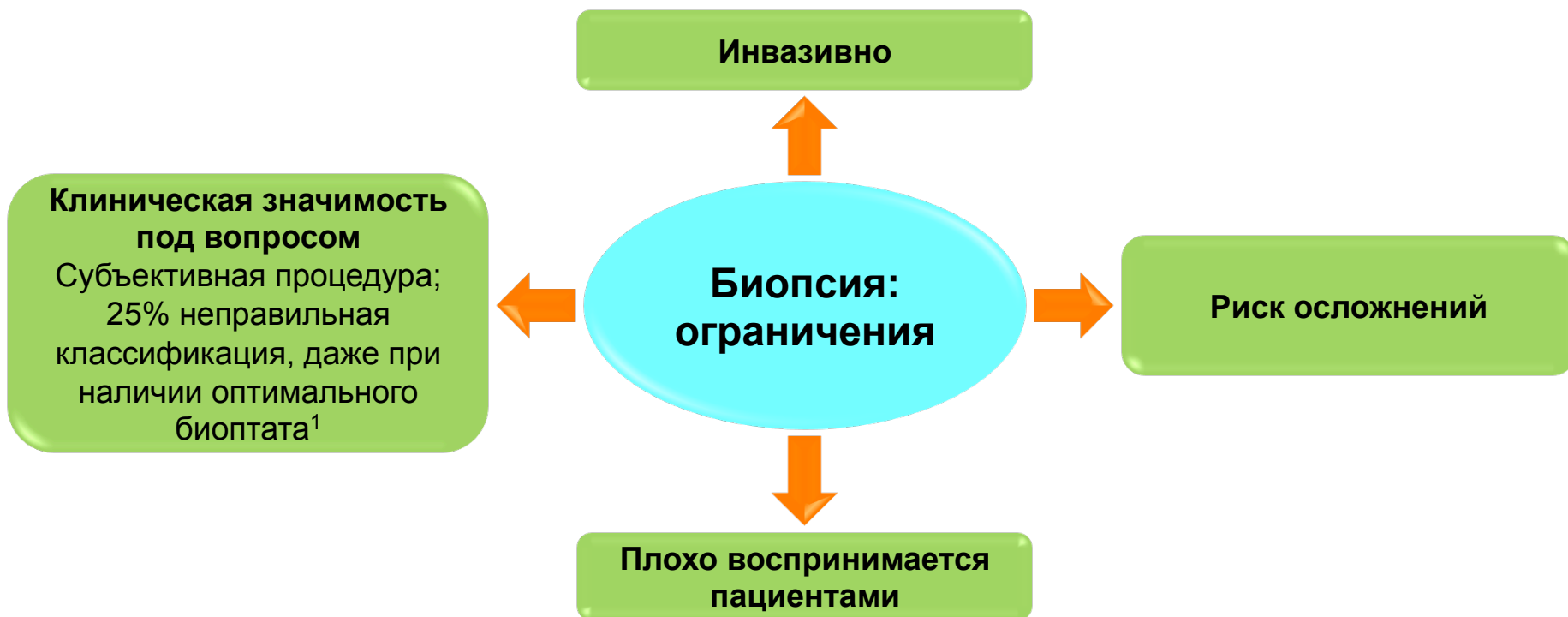
Оценка фиброза

48 недель терапии для всех пациентов с циррозом



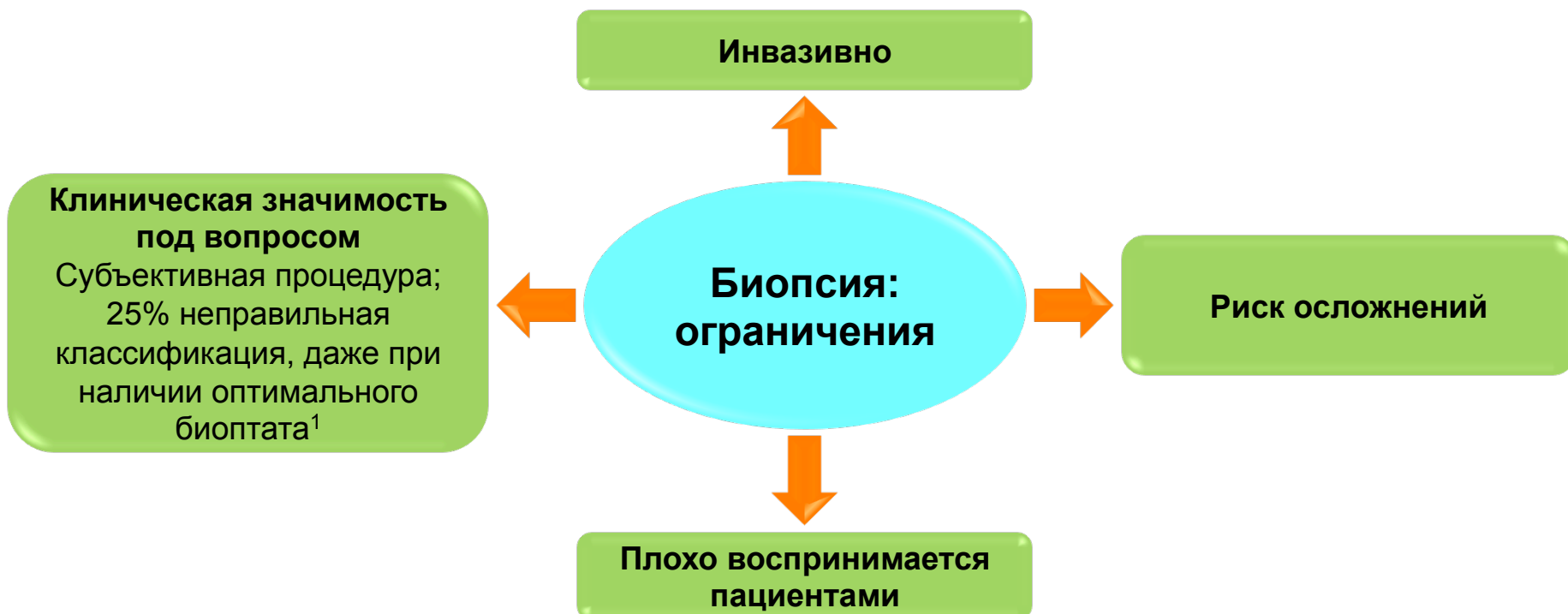
Оценка фиброза

48 недель терапии для всех пациентов с циррозом



Оценка фиброза

48 недель терапии для всех пациентов с циррозом



**Неинвазивные методы включают:
APRI, FIB-4, Фиброскан, ФиброТест, шкала Forns' , HepaScore**

Телапревир программа раннего доступа: используемые тесты для определения фиброза/ цирроза печени до начала терапии



Тройная терапия у разных групп пациентов

Программа раннего доступа во Франции (CUPIC)

- Только пациенты с циррозом
- Только с неудачей предшествующей терапии
 - Пациенты с «нулевым» ответом не включались
- Телапревир и Боцепревир

Реальная клиническая практика Hannover Medical School (МНН)

- Пациенты с рамках реальной клинической практики
- Телапревир и Боцепревир
- Дополнительное правило прекращения терапии у пациентов с «нулевым» ответом и циррозом печени (снижение вирусной нагрузки $<1\log$ после вводного периода)

Глобальная программа раннего доступа (EAP)

- Только теллапревир
- Критерии включения/исключения
- Не включали пациентов с субкомпенсацией/декомпенсацией заболевания печени!
- тромбоциты >90.000

Терапия ингибиторами протеазы у разных групп пациентов

	CUPIC	MNH	EAP
Число пациентов	497	86	609
Средний возраст	57	54	54
- мужчины - женщины	68% 32%	64% 36%	67% 33%
- HCV-1a - HCV-1b - n.d.	36% 52% 11%	30% 67% 2.3%	28% 68% 4.3%
- Не получали лечение - неудачный опыт терапии	0% 100%	27% 73%	20% 80%
тромбоциты (/nl) - < 90	146-152 n/ a	158 16%	n/a исключали
фиброз - F0-F2 - F3 - F4	0% 0% 100%	13% 30% 56%	0% 45% 55%

Терапия ингибиторами протеазы в разных группах пациентов

Безопасность

	CUPIC 16 нед	МНН 12 нед (+/- индивидуально вводный период)	ЕАР 16 нед
Число пациентов	497	86	609
Серьезные НЯ (число пациентов %)	40%	19%	14%
Летальный исход - инфекции	6 (1.2%) 50%	1 (1.2%) 100%	3 (0.5%) 100%
Анемия			
снижение дозы РБВ	12%	36%	28%
ЭПО	51%	0%	24%
гемотрансфузия	12%	14%	12%

Терапия ингибиторами протеазы в разных группах пациентов

Безопасность

	CUPIC 16 нед	МНН 12 нед (+/- индивидуально вводный период)	ЕАР 16 нед
Число пациентов	497	86	609
Серьезные НЯ (число пациентов %)	40%	19%	14%
Летальный исход - инфекции	6 (1.2%) 50%	1 (1.2%) 100%	3 (0.5%) 100%
Анемия			
снижение дозы РБВ	12%	36%	28%
ЭПО	51%	0%	24%
гемотрансфузия	12%	14%	12%

Предвестники Серьезных НЯ:

CUPIC

тромбоциты <100.000/nl

альбумин <35 г/л

ЕАР: нет пациентов с субкомпенсированным/

декомпенсированным циррозом – ниже частота СНЯ

МНН

тромбоциты <110.000/nl

шкала Child-Pugh >5

Терапия ингибиторами протеазы в разных группах пациентов

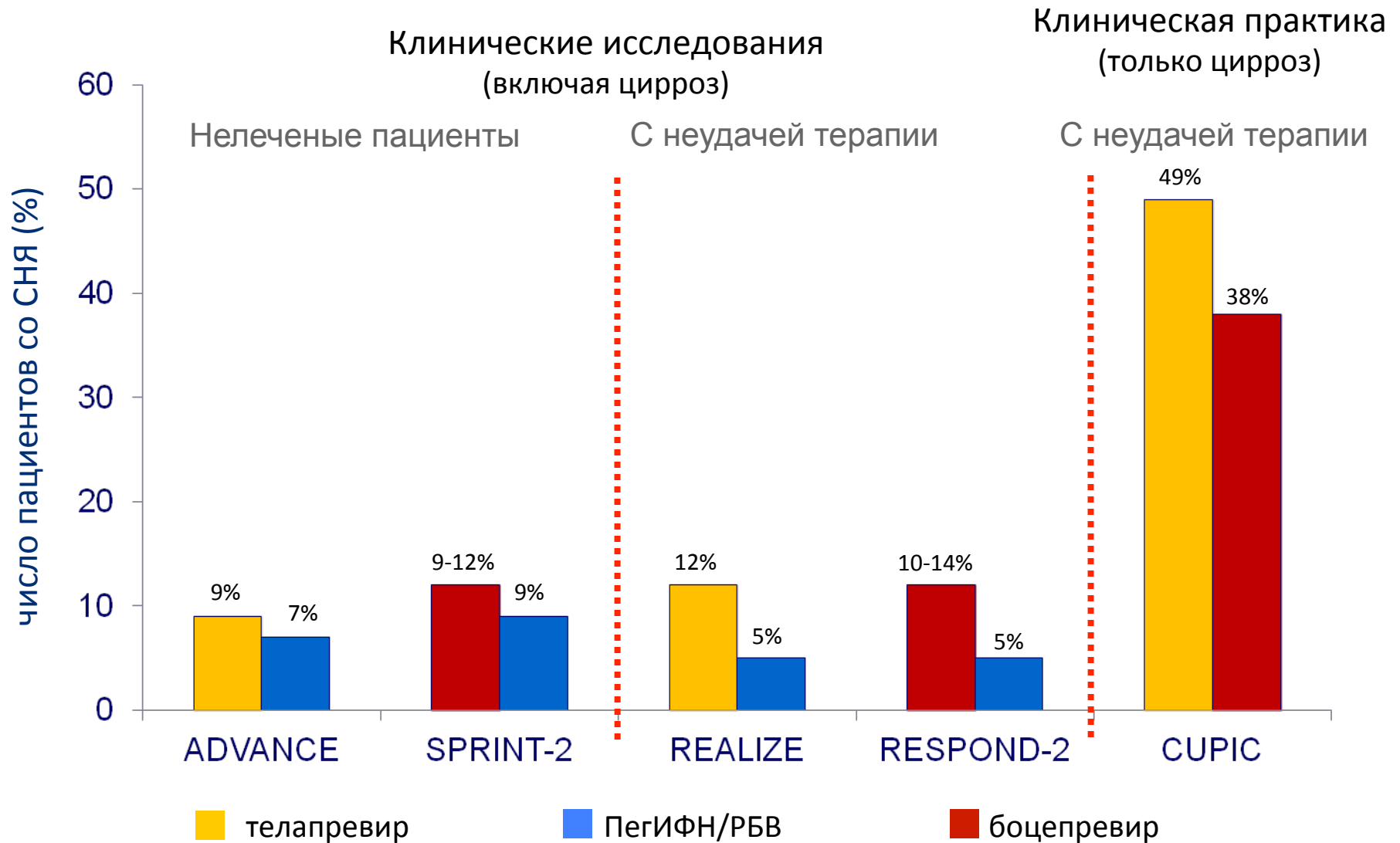
Эффективность

	CUPIC 16 нед	МНН 12 нед (+/- индивидуально вводный период)	EAP 16 нед
Число пациентов	497	86	609
РНК HCV неопределяемая 12 нед 16 нед	69% 63%	60% (5% n/a; 7% ниже порога определения) n/a	79% n/a

Эффективность также высокая у трудно поддающихся лечению пациентов (на сегодняшний день: промежуточный анализ!)

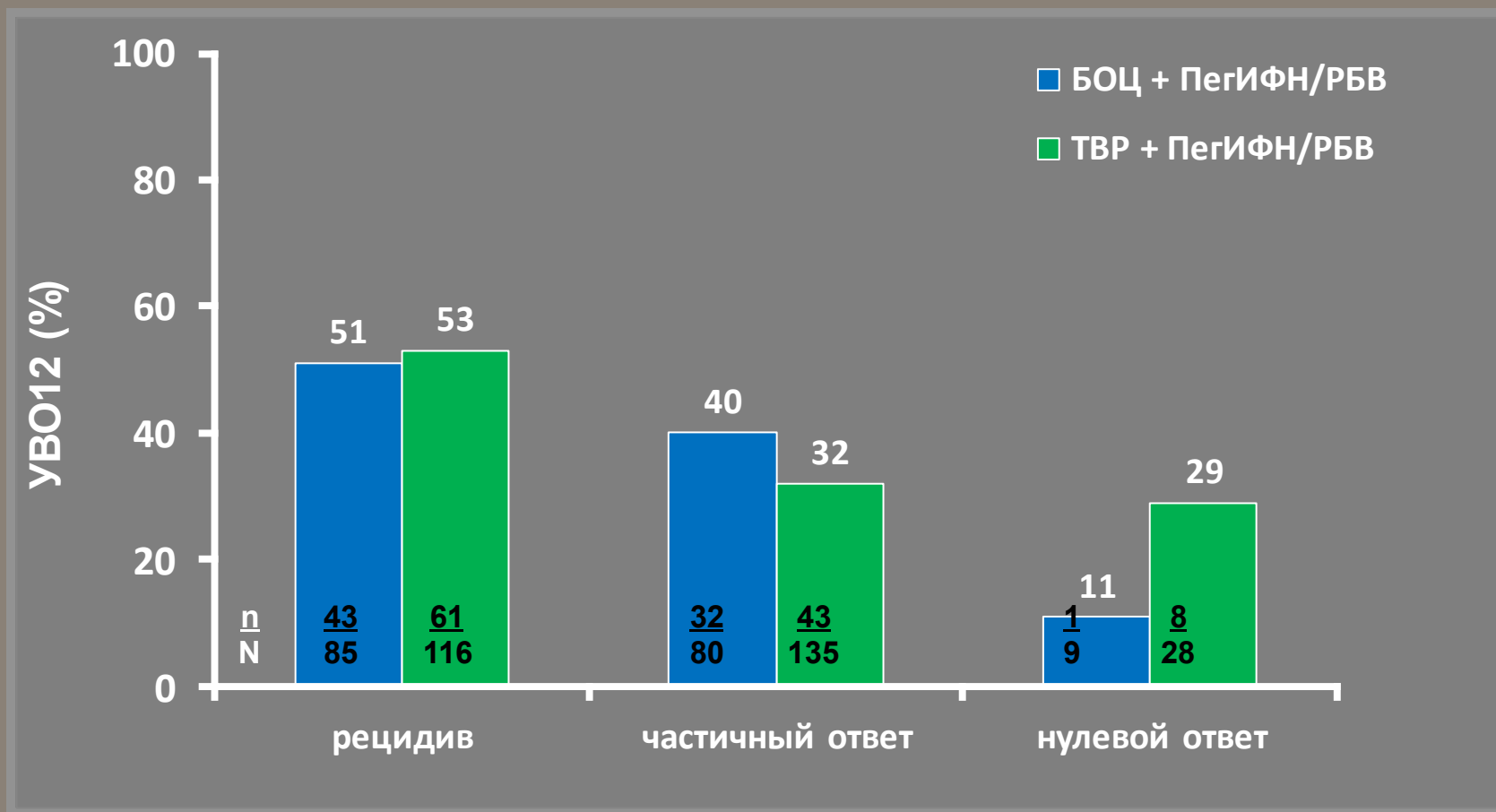
Плохой профиль безопасности низкий у пациентов с выраженным фиброзом

Клинические исследования vs клиническая практика



CUPIC: пациенты с циррозом в клинической практике

Частота УВО12 в когорте CUPIC



Оптимальный выбор пациентов

Показания к терапии в реальной клинической практике

208 пациентов с ХГС, 1 генотипом вируса направлены в клинику гепатологии

Медицинской школы Ганновера в период 1 июня – 30 ноября 2011 года

Клиническая практика ≠ исследования 3 фазы:

F3/F4: 64%; тромбоциты $<90/\text{nl}$: 16%, с неудачей предшествующей терапии: 60%



Данные реальной клинической практики: аспекты безопасности тройной терапии у пациентов с циррозом

Профиль безопасности после 12 недель тройной терапии у 86/208 пациентов с ХГС, 1 генотипом вируса

Пациенты на терапии с выраженным фиброзом (F3/4): 86%

	N=86
Анемия	
<10 г/дл	37%
<8.5 г/дл	14%
гемотрансфузия	14%
Снижение дозы РБВ из-за анемии	36%
Госпитализации, связанные с тройной терапией	19%
симптомы анемии	62%
инфекции	14%
декомпенсация заболевания печени	14%

Госпитализированные пациенты имели более выраженное заболевание печени: больше баллов по MELD (9.6 vs. 7.3) и ниже уровень тромбоцитов (107.5 vs. 169.9/nL)

Риск возникновения СНЯ: безопасность и эффективность у пациентов с циррозом в клинической практике (N=48)

	группа А тромбоциты<110/nL и Шкала Чайлд-Пью >5 n=7	группа В тромбоциты<110/nL или Шкала Чайлд-Пью >5 n=16	Группа С тромбоциты ≥110/ nL и шкала Чайлд- Пью 5 n=20*
Неудача терапии	100% (7/7)	69% (11/16)	30% (6/20)
СНЯ	57% (4/7)	63% (10/16)	25% (5/20)
СНЯ или неудача терапии	100%	94%	50%

У 96% пациентов (22/23) с баллами по шкале Чайлд-Пью >5 и/или исходным уровнем тромбоцитов <110/nL (группа А/В) отмечали неудачу терапии или ≥1 СНЯ (до окончания терапии)

Остальные пациенты – рецидив в периоде наблюдения

Предикторы СНЯ и летального исхода в когорте CUPIC

Альбумин	Тромбоциты	
	> 100,000/nL	< 100,000/nL
≥ 35 г/дл	3.4%	4.3%
< 35 г/дл	7.1%	44.1%

Заключение

Тройная терапия ХГС у пациентов с циррозом

1. Применение тройной терапии с ингибитором протеазы повышает шанс достижения УВО у пациентов с циррозом и без цирроза печени
2. Частота УВО ниже у пациентов с циррозом, особенно в случае предшествующего нулевого ответа на терапию
3. Ограниченный опыт в клинических исследованиях, пациенты с циррозом в этих исследованиях имели уровень тромбоцитов $> 100\ 000$ или $90\ 000$ в зависимости от используемого пегилированного интерферона
4. Повышение риска возникновения СНЯ в реальной клинической практике (опыт медицинской школы Ганновера и когорты CUPIC)

Заключение

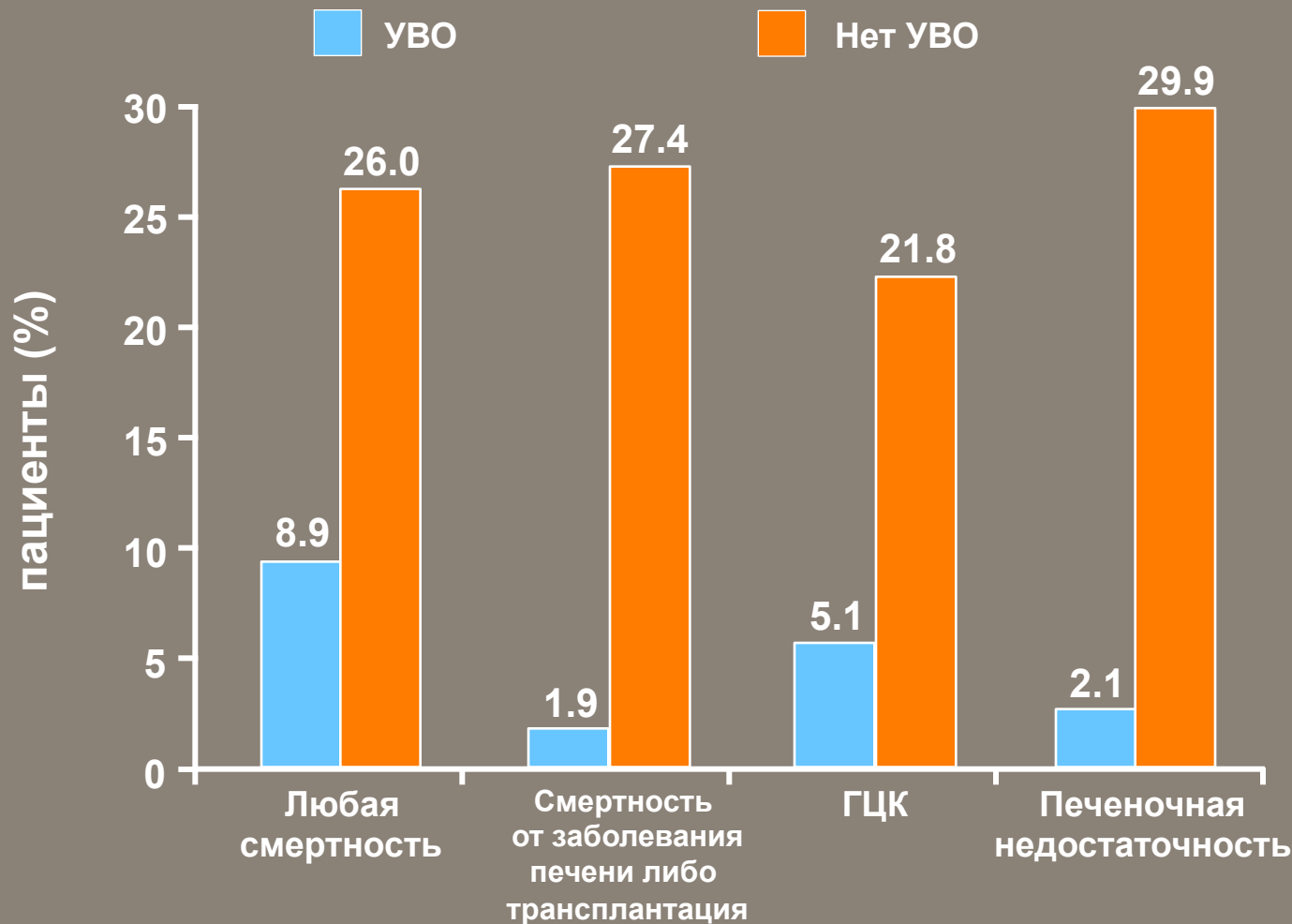
тройная терапия ХГС у пациентов с циррозом

Тщательная индивидуальная оценка риска и пользы, в особенности у пациентов с циррозом, с опытом предшествующей терапии, уровнем тромбоцитов $< 100\,000/\text{мм}^3$ и сывороточного альбумина $< 35\text{ г/л}$

Тщательный выбор пациентов и наблюдение



Исходы заболевания у пациентов с циррозом печени, достигших УВО



Благодарю за внимание