

Белые ночи гепатологии 2013

Образовательная конференция под эгидой EASL

**“Использование противовирусных препаратов прямого действия
для лечения вирусного гепатита С: последние достижения и перспективы”**

6-7 июня, Санкт-Петербург

**Новые и старые критерии прогноза
эффективности комбинаций
противовирусных препаратов прямого
действия**

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Пироговская набережная

К. Жданов

Предикторы должны помогать врачу и пациенту в принятии решений, касающихся:

Исходные характеристики

Факторы вируса:

- Генотип, субтип
- Вирусная нагрузка
- NS5A, Core мутации

Факторы человека:

- полиморфизм IL28B
- Мужской пол
- Возраст > 40 лет
- Избыточный вес
- Инсулинорезистентность
- Алкоголь
- Раса: Афроамер. > Европа > Азия

Факторы, связанные с болезнью:

- Цирроз
- Вариант отсутствия УВО на П+Р
- Коинфекция
- Трансплантация

Начало терапии и ее схемы

Предикторы на фоне терапии

Факторы, связанные с лечением:

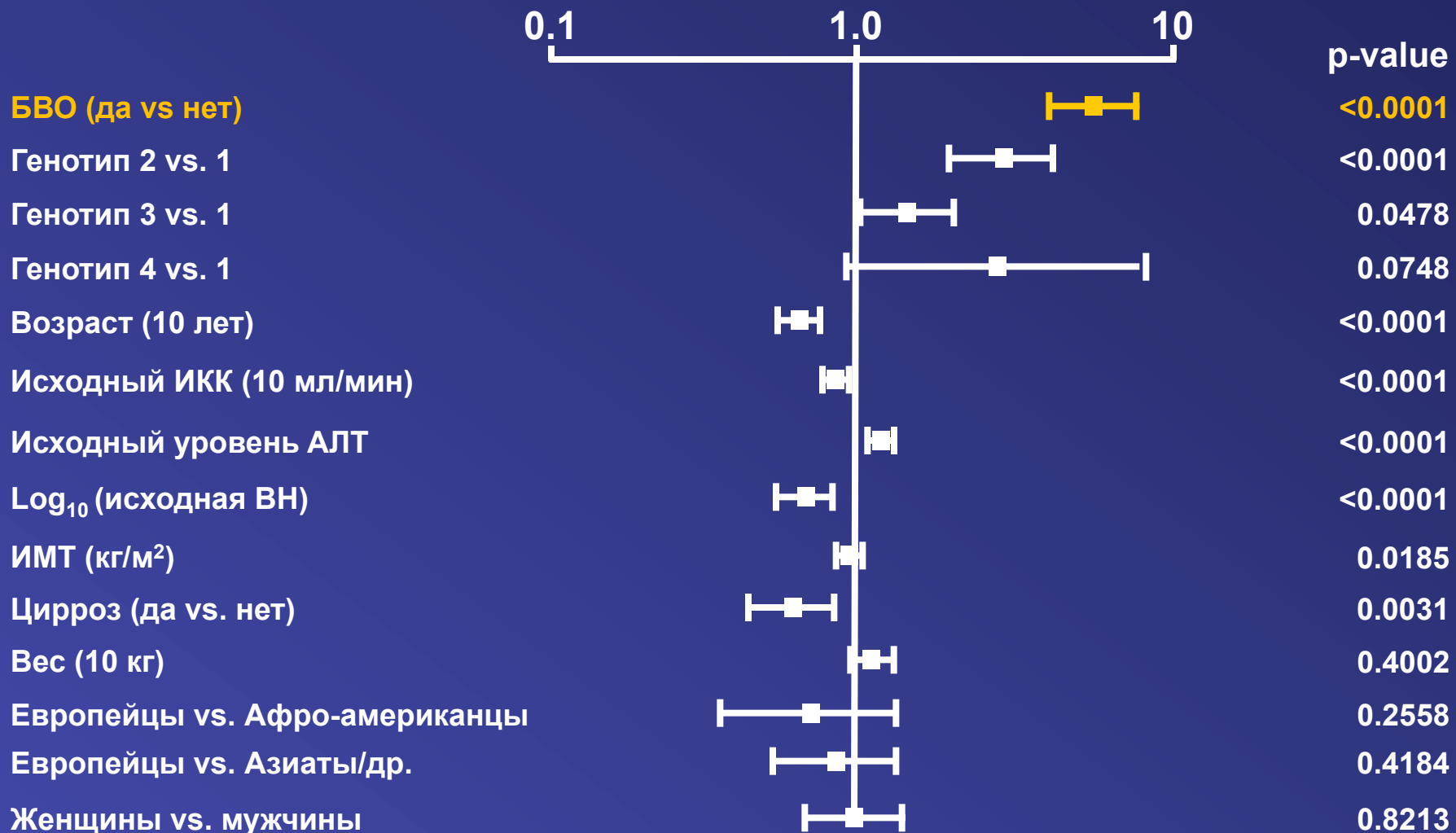
- Ответ на фоне лечения:
БВО > РВО > МВО
- Низкие дозы и короткий курс
- Переносимость и ПЭ
- Приверженность

Остановка терапии
Модификация схемы терапии

Базовые характеристики, влияющие на исходы терапии

Параметры					
	Легко лечить			Трудно лечить	
НСV генотип	2	3	4	1b	1a
Полиморфизм <i>IL28B</i>	CC	CT			TT
Стадия фиброза	F0–F2	F3	F4	Декомпенсация	
Предшествующая терапия	Первич- ные	Отсутствие УВО на Peg-IFN/RBV		Отсутствие ответа на DAA	

БВО самый значимый предиктор УВО из ВСЕХ прогностических факторов при терапии Peg-IFN+RBV



Зачем определять критерии прогноза эффективности тройной терапии с использованием боцепревира и телапревира?

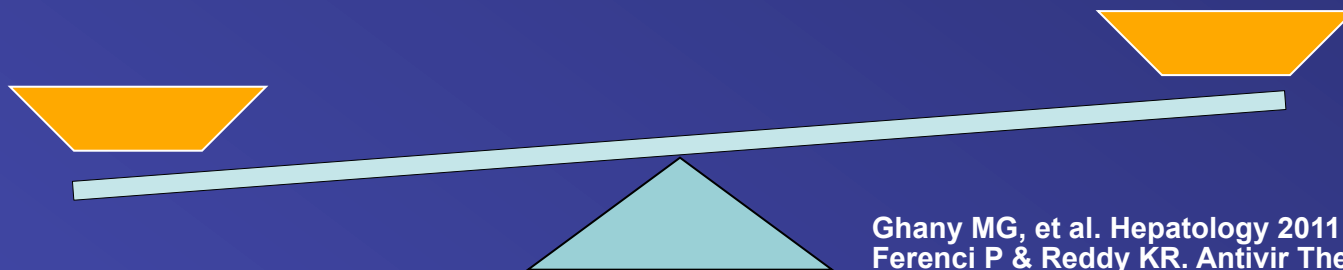
Преимущества

- ▶ Значительно повышают УВО
- ▶ Успешное лечение (УВО) повышает выживаемость
- ▶ Уменьшается длительность терапии

Недостатки

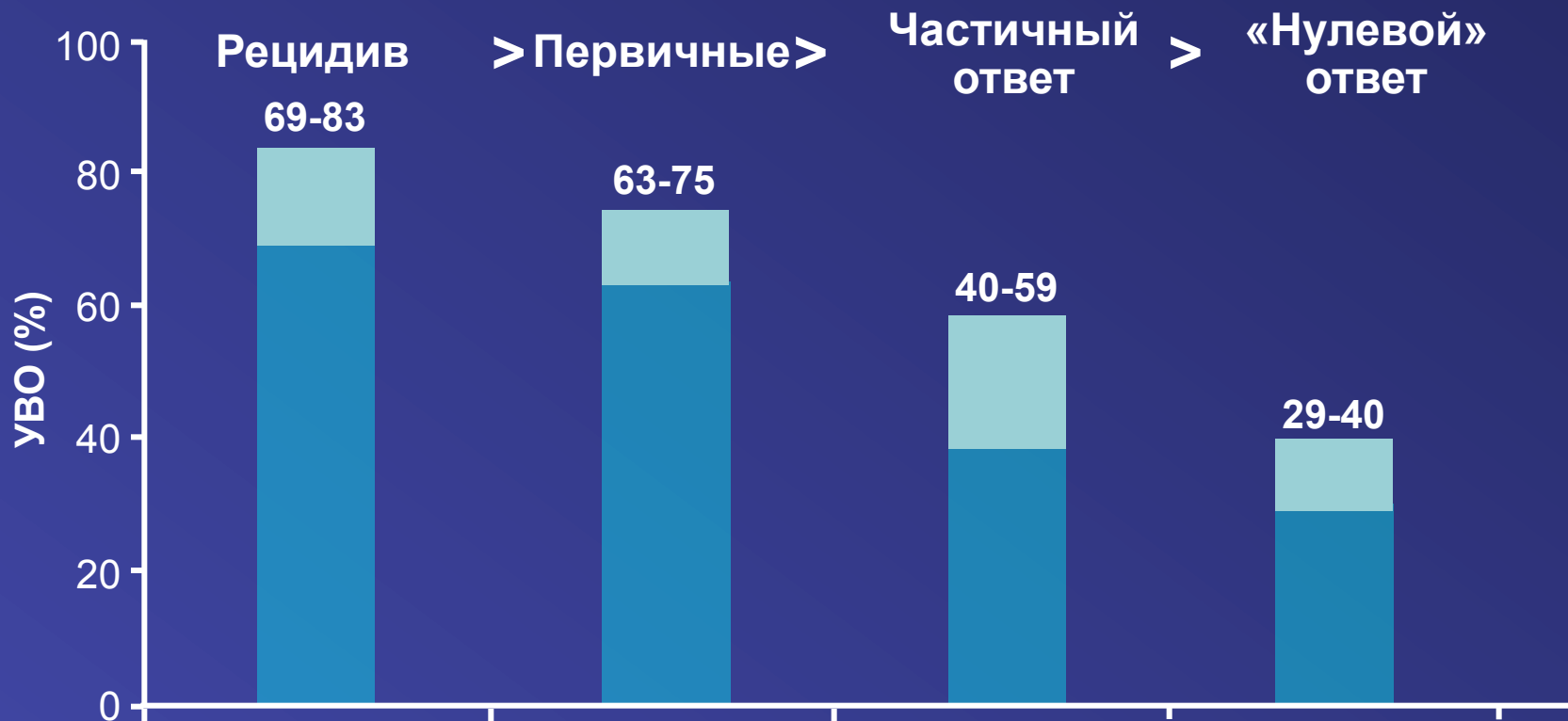
- ▶ Увеличение ПЭ и токсичности
- ▶ Низкий УВО у пациентов с циррозом и «нулевым» ответом на первичный курс ПИФН+Р
- ▶ Повышение стоимости

Избежать или уменьшить нехватку ресурсов и ненужные ПЭ у пациентов!



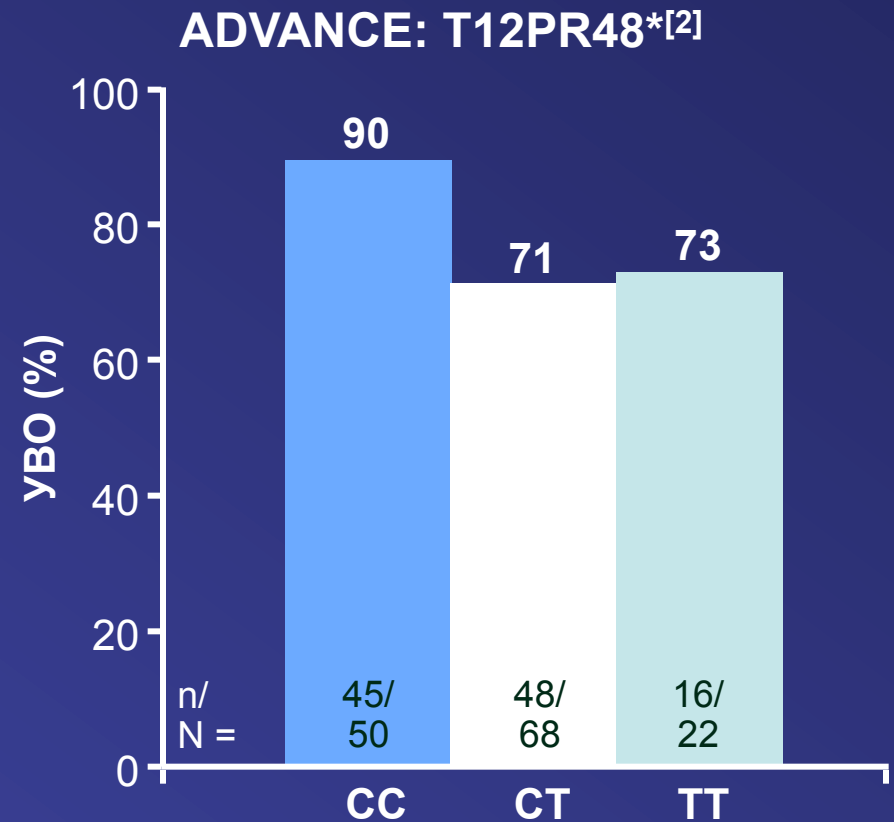
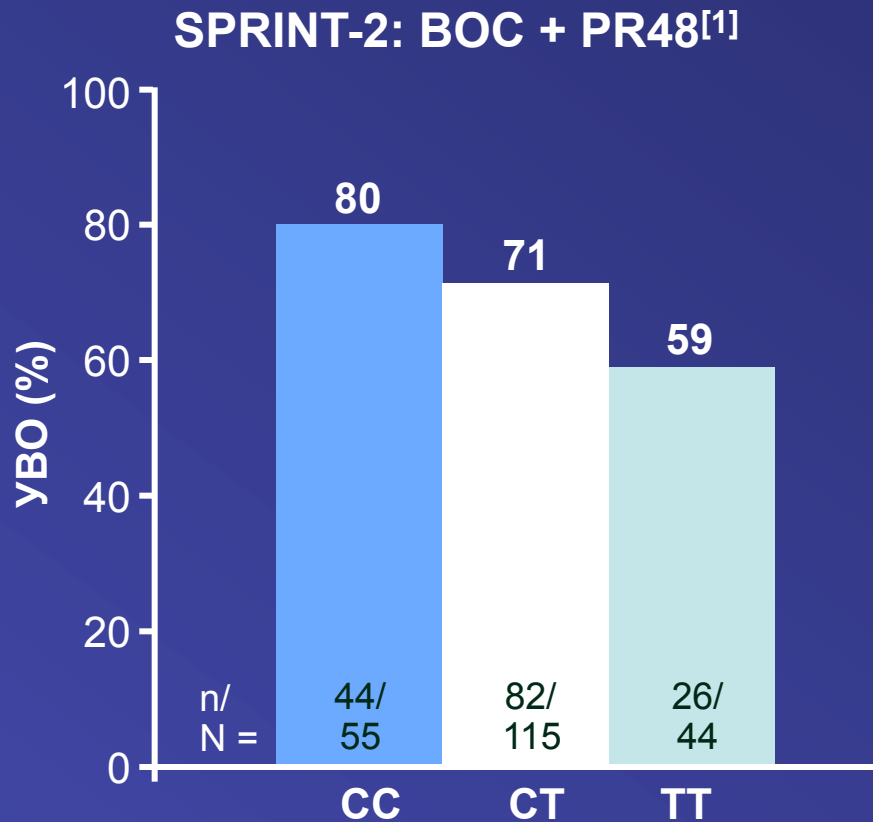
Ghany MG, et al. Hepatology 2011; 54: 1433–44
Ferenci P & Reddy KR. Antivir Ther 2011; 16: 1187–1201
Asselah T. 5th Paris Hepatitis Conference 2012

УВО при тройной терапии с использованием Телапревира или Боцепревира в зависимости от варианта предшествующего ответа на ПИФН+Р



Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428. Bronowicki JP, et al. EASL 2012. Abstract 11.

Генотип *IL28B* прогнозирует вероятность достижения УВО у первичных пациентов



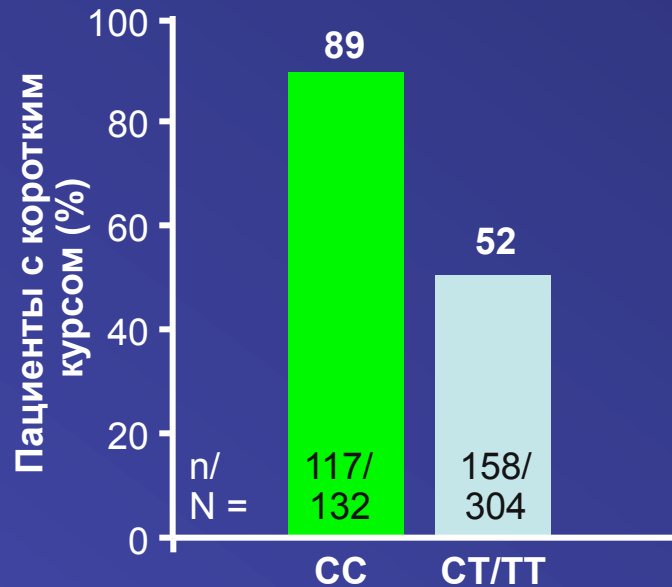
**IL28B* testing in ADVANCE was in whites only.

1. Poordad F, et al. Gastroenterology. 2012;143:608-618.

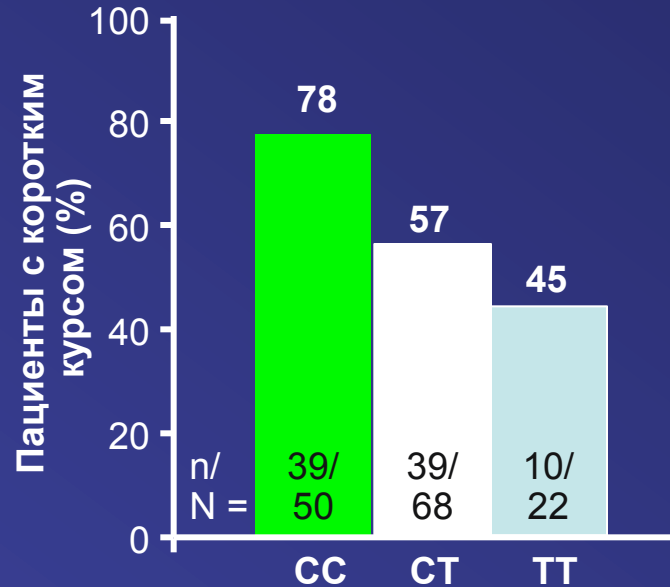
2. Jacobson IM, et al. EASL 2011. Abstract 1369.

Генотип *IL28B* прогнозирует вероятность использования укороченного курса терапии

SPRINT-2: BOC +
PegIFN- α 2b/RBV [1]



ADVANCE: T12 +
PegIFN- α 2a/RBV *[2]



*Тестирование на *IL28B* в исследовании ADVANCE проводилось только у пациентов белой расы.

Можем ли мы уменьшать длительность терапии у пациентов с генотипом CC IL28B? УВО в зависимости от схемы лечения и IL28B

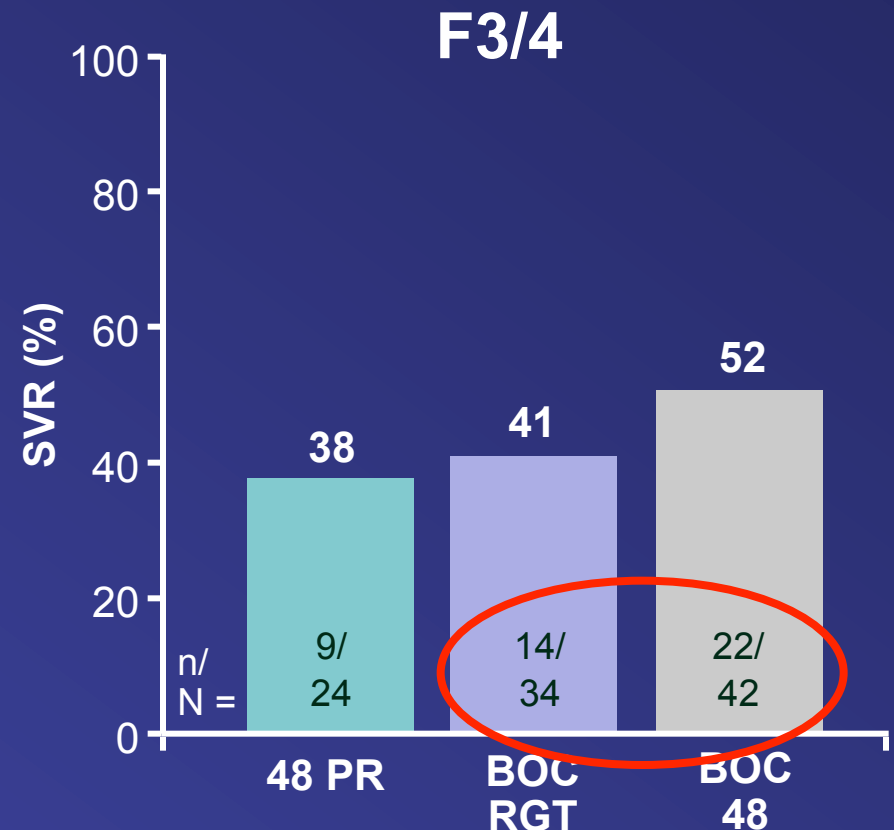
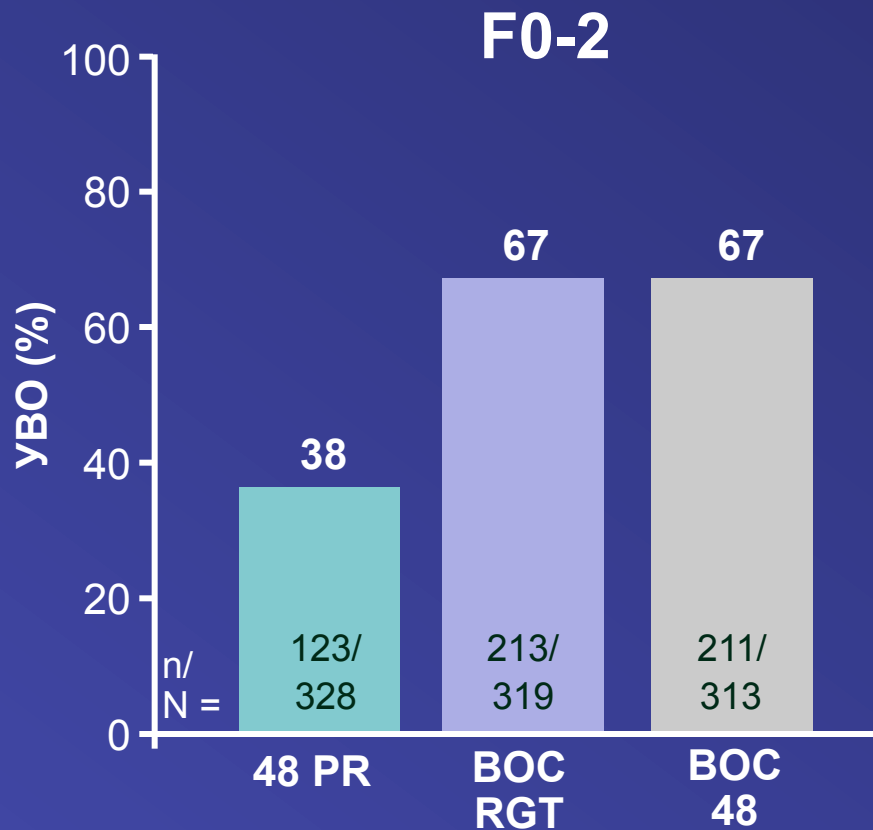


Генотип *IL28B* не должен использоваться в качестве критерия для исключения пациентов из терапии

- ▶ Если пациенты имеют СС генотип
 - Вероятность УВО высокая на двойной терапии, но тройная терапия может позволить использовать более короткий курс лечения (на примере исследования с телупревиром)^[1]
- ▶ Если пациенты имеют СТ/ТТ генотип
 - Вероятность УВО выше на двойной терапии, чем на тройной
 - 59% и 71% в исследовании SPRINT-2^[2]
 - 71% и 73% в исследовании ADVANCE*^[1]
- ▶ Ограниченная информативность генотипа *IL28B* у ранее леченых пациентов с отсутствием УВО
 - Большинство имеют генотип ТТ или СТ

*Тестирование на *IL28B* в исследовании ADVANCE проводилось только у пациентов белой расы.

Ограниченные данные и более низкий показатель УВО у пациентов с выраженным фиброзом

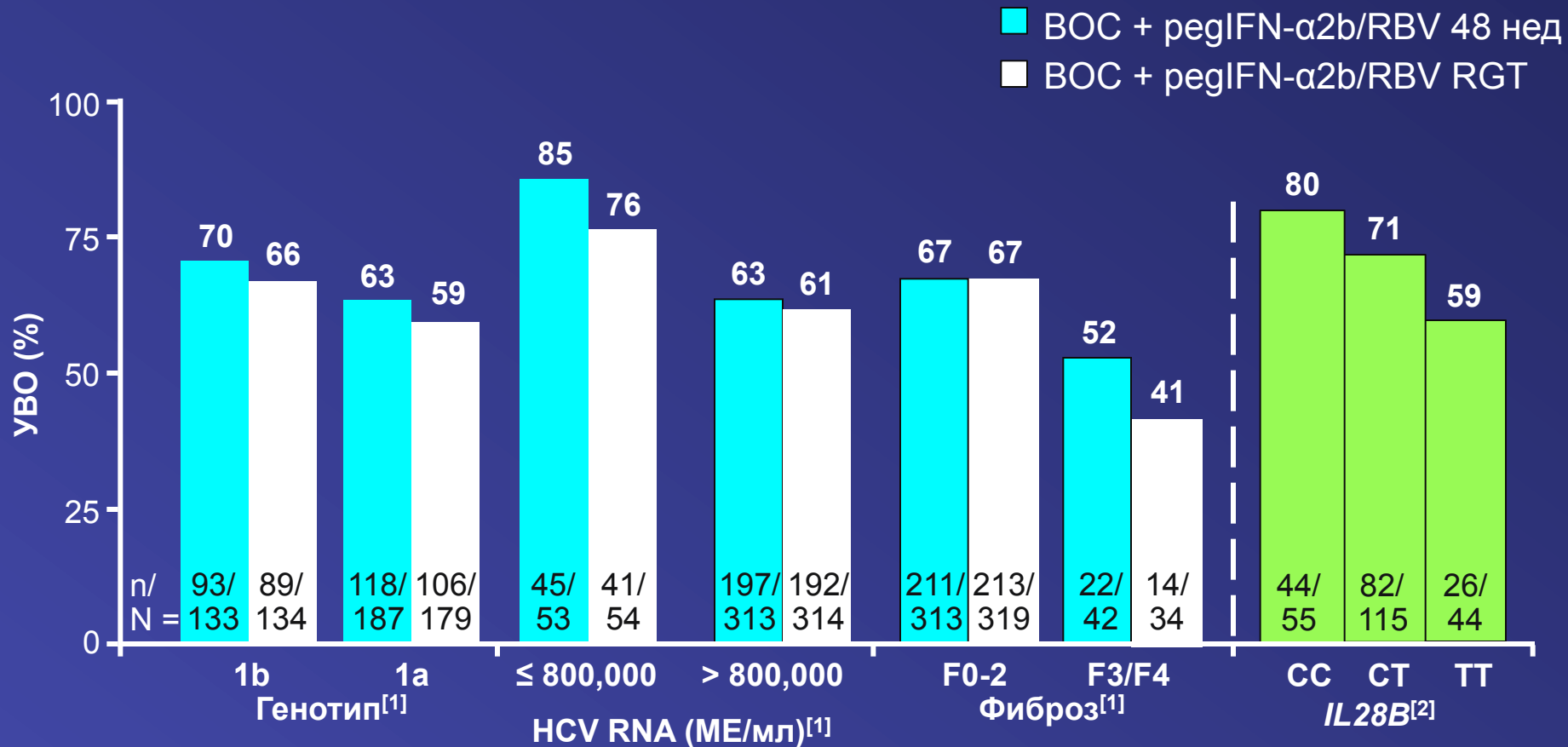


REALIZE: Очень низкий показатель УВО у пациентов с ЦП и «нулевым» ответом на предшествовавший курс ПИФН+Р

REALIZE: TVR + PegIFN/RBV при генотипе 1 HCV
у пациентов с рецидивом и отсутствием ответа на предыдущий курс ПИФН+Р



SPRINT-2: Влияние исходных предикторов на частоту УВО у пациентов после терапии с Боцепревиром

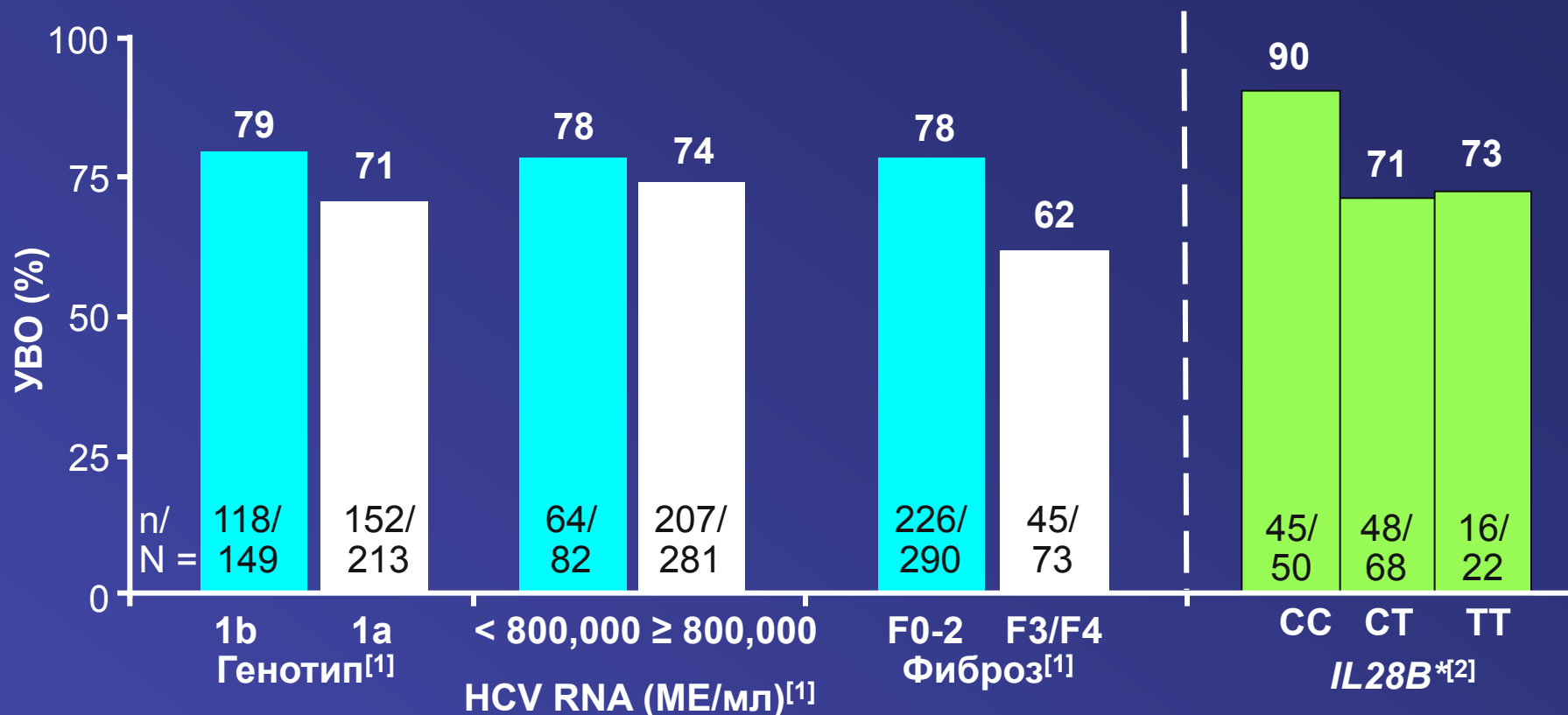


1. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206.

2. Poordad F, et al. Gastroenterology. 2012;143:608-618.

ADVANCE: Влияние исходных предикторов на частоту УВО у пациентов после терапии с Телапревиром

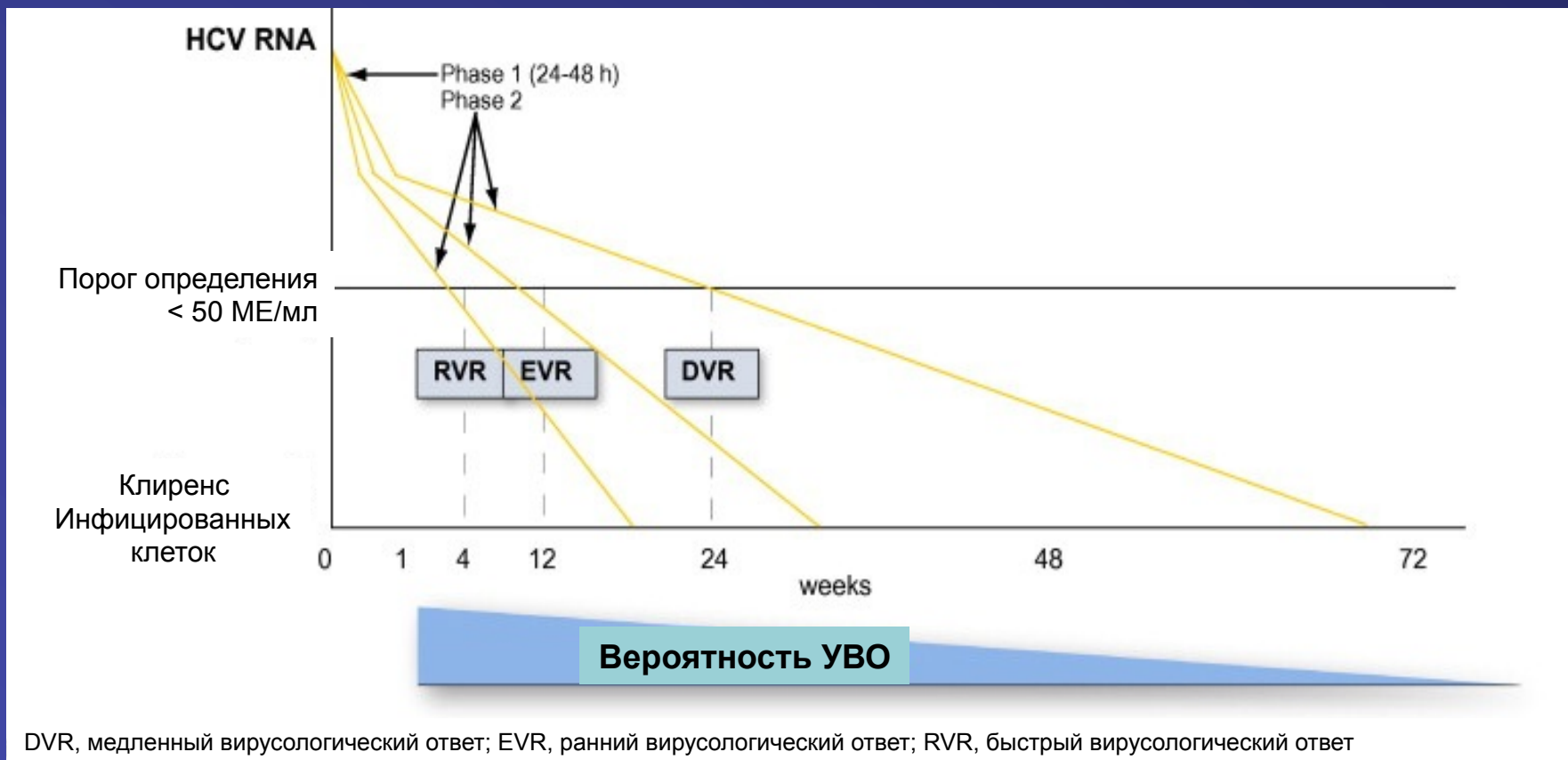
Данные из схемы лечения: TVR12 + pegIFN- α 2a/RBV



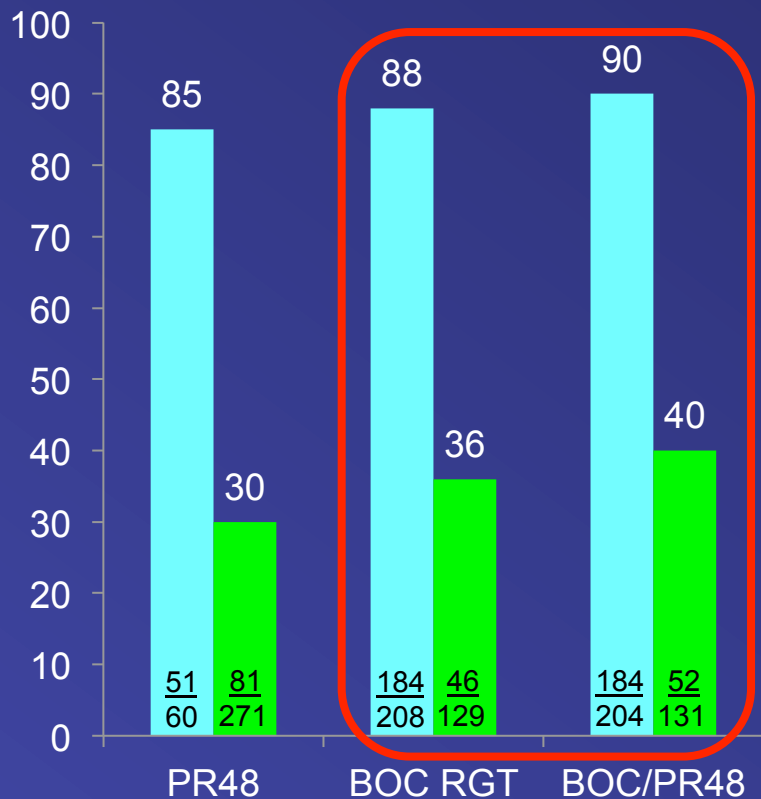
*Тестирование на *IL28B* в исследовании ADVANCE проводилось только у пациентов белой расы.

Вероятность УВО в зависимости от вирусологического ответа в первые недели терапии (EASL, 2011)

Вероятность УВО прямо пропорциональна времени элиминации HCV RNA



УВО при раннем и позднем ответах к Боцепревиру и Телапревиру



■ Неопределяемая РНК HCV на 8 нед
■ Определяемая РНК HCV на 8 нед

Poordad F. NEJM 2011; 364:1195-1206

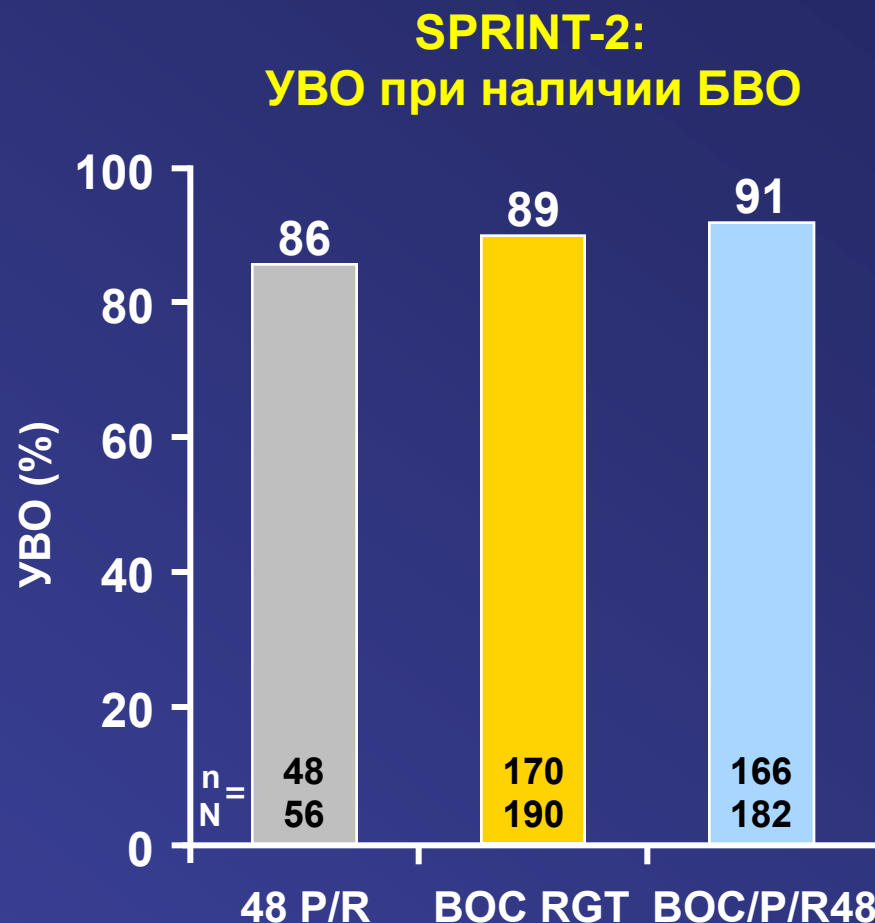


■ TVR пБВО+ ■ TVR пБВО-

Jacobson IM Hepatology 2010; 52(Suppl.):427A

SPRINT-1 (боцепревир):

УВО и БВО в зависимости от наличия вводной фазы ПИФН+Р



Ранний ответ к ИФН (Lead-in) в дальнейшем определяет вероятность УВО у пациентов с СТ/ТТ генотипом

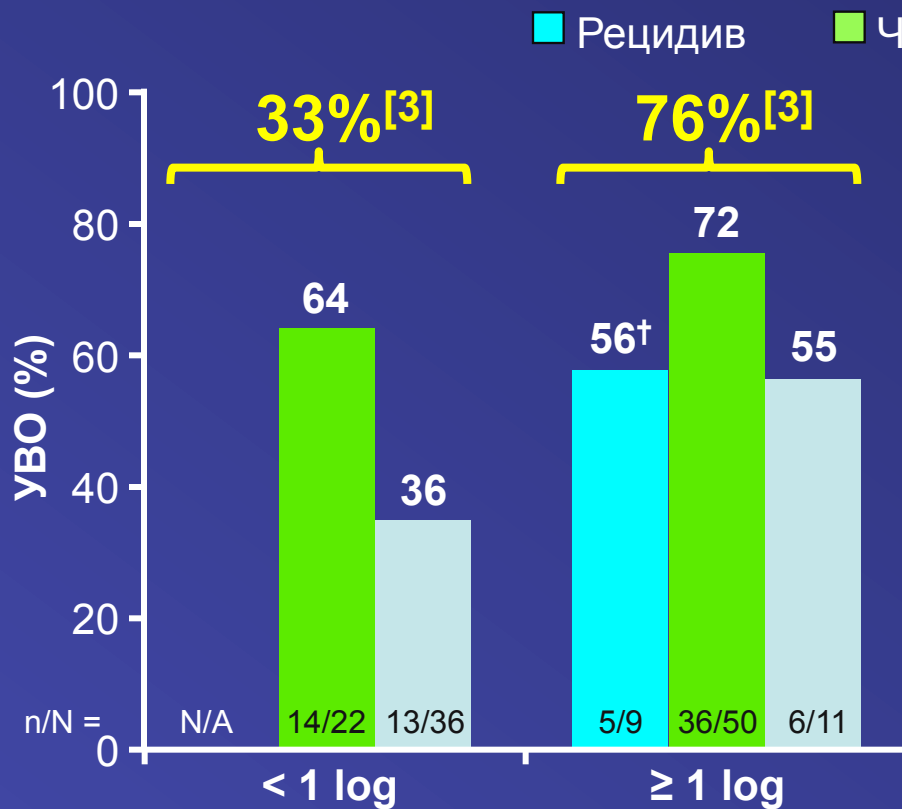
Снижение РНК HCV $> 1 \log_{10}$ на 4 нед терапии – строгий предиктор УВО



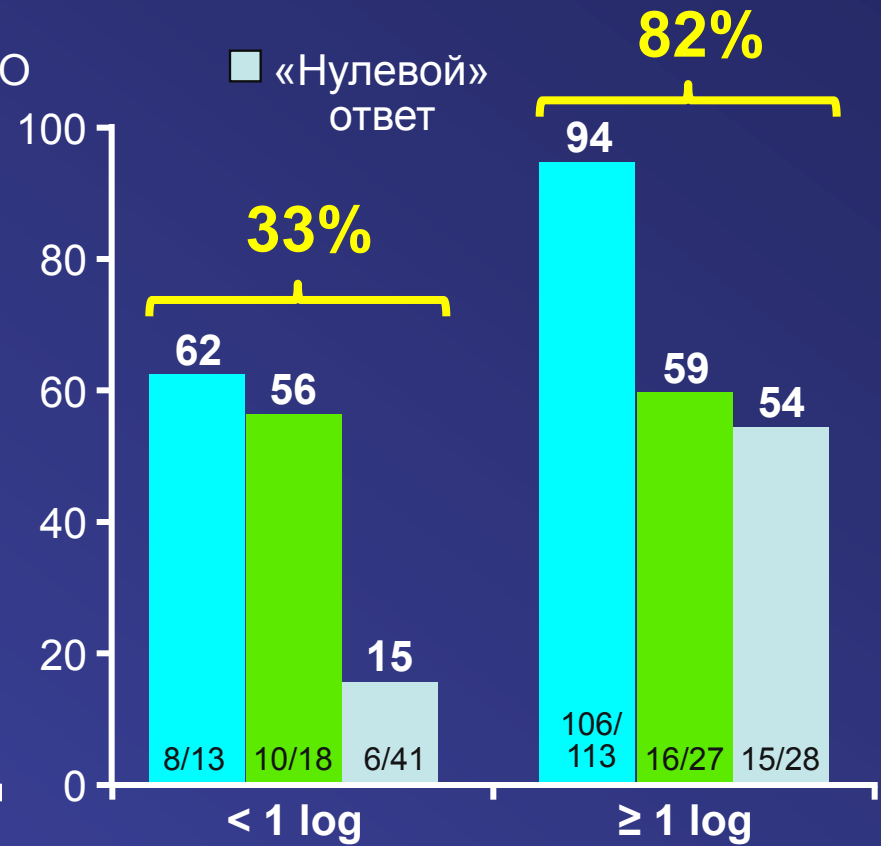
*BOC в данных исследованиях назначался с pegIFN-α2b.

УВО в зависимости от ответа на 4 неделе вводной фазы у пациентов с неудачей предыдущей терапии ПИФН+Р

PROVIDE (BOC)*[1]



REALIZE (TVR)^[2]

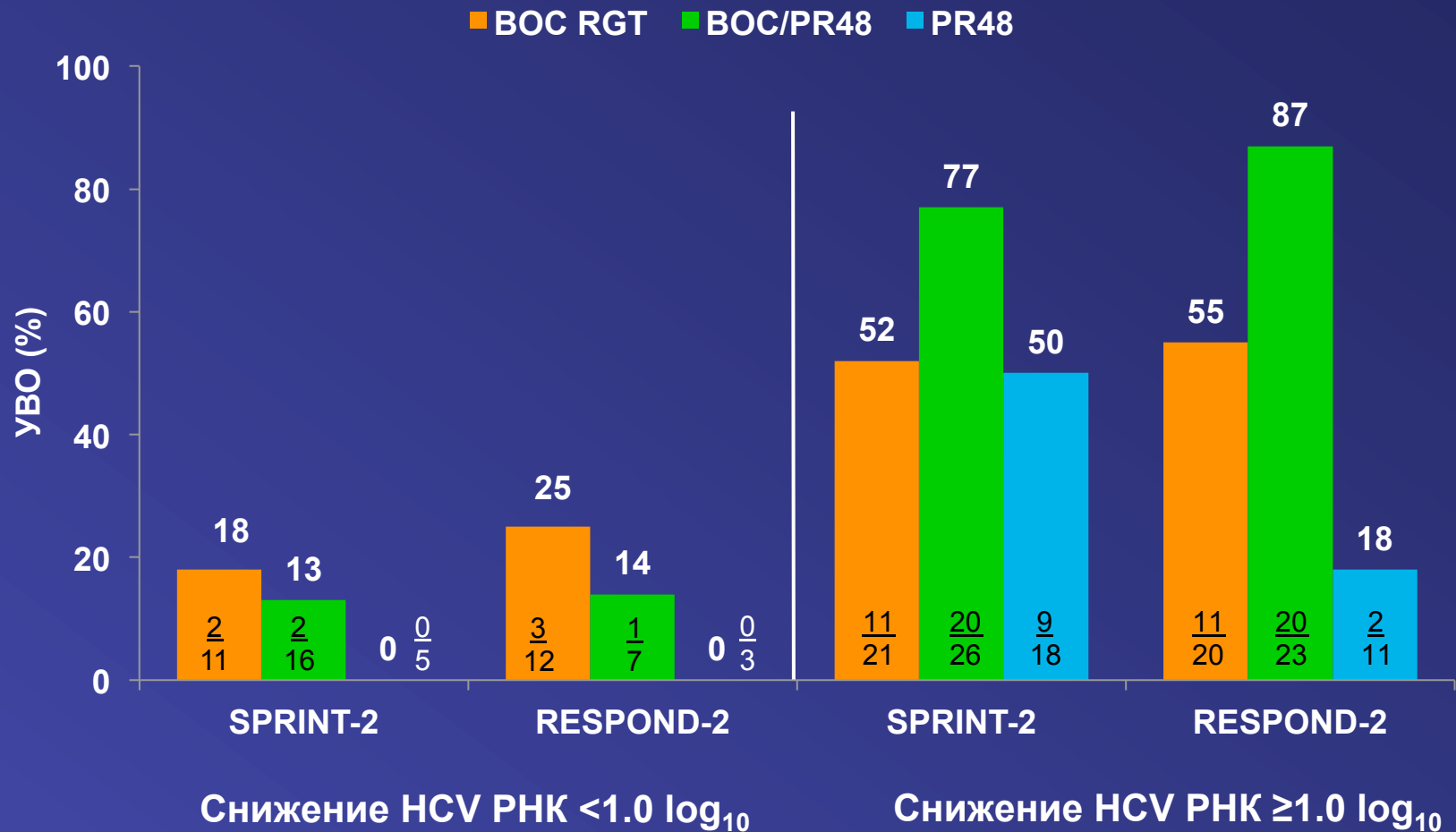


*За исключением 4 пациентов, выбывших в вводной фазе, и 8 пациентов, включенных без нее.

†40% пациентов продолжают начатую терапию.

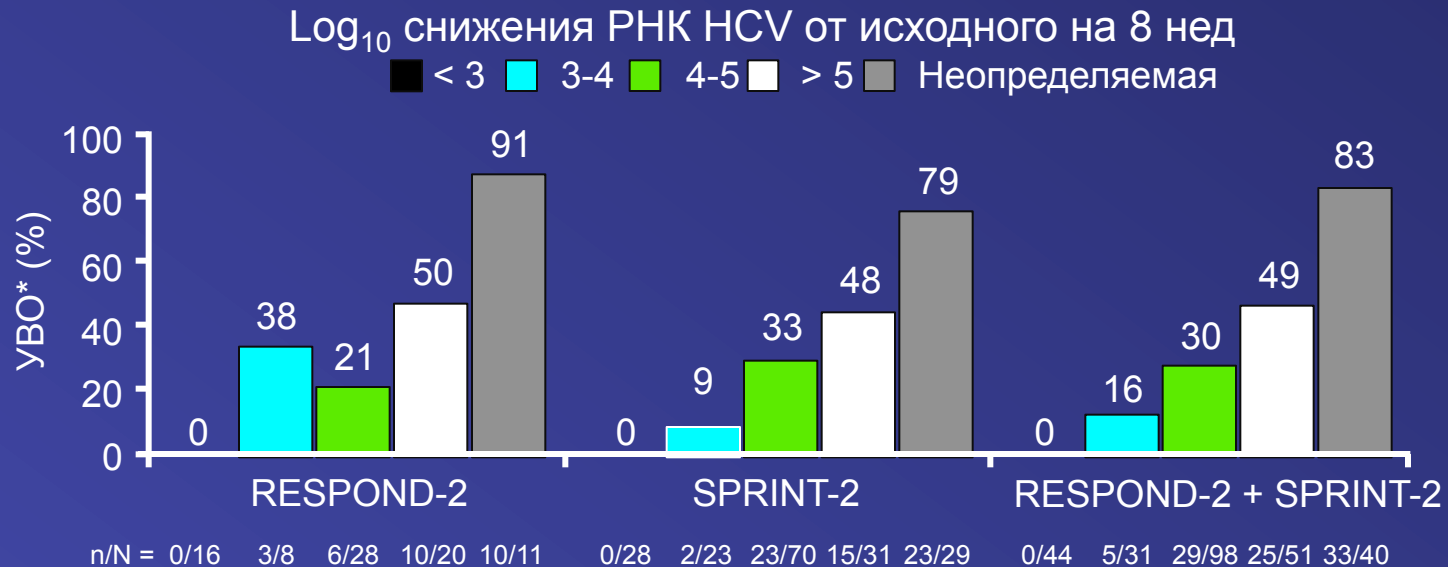
1. Bronowicki JP, et al. EASL 2012. Abstract 11.
2. Foster G, et al. EASL 2011. Abstract 6.
3. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217 (from RESPOND-2).

УВО в зависимости от ответа в конце вводной фазы у пациентов с циррозом



Прогностическая значимость ответа на 8 неделе с Боцепревиром для УВО у пациентов с плохим ответом к ИФН

- Плохой ответ к ИФН: снижение РНК HCV < 1 log на 4 неделе вводной фазы PegIFN/RBV
- ▶ Среди этих пациентов, **0%** со снижением РНК HCV < 3 log на **8 неделе** после добавления Боцепревира достигли УВО



*группы с Боцепревиром объединены.

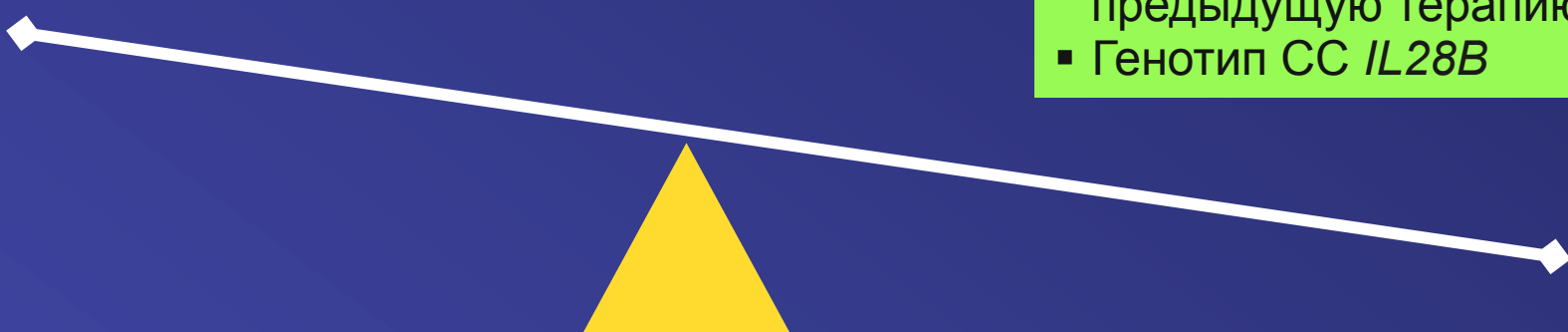
Вводная фаза может помочь определить: Кого лечить?

- ▶ 4 нед вводной фазы regIFN/RBV до ВОС (или TVR)
 - Снижает вирусную нагрузку
 - Может прогнозировать быстрый ответ с последующим продолжением двойной терапии
 - Позволяет оценить ответ к ИФН
 - Обеспечивает полезную информацию относительно вероятности УВО при добавлении ИП
 - Создает ясное представление о переносимости regIFN/RBV
 - Объясняет ответ к regIFN/RBV со стороны показателей периферической крови особенно у пациентов группы риска; позволяет корректировать их дозу

Каковы наши шансы быть вылеченными сегодня при использовании тройной терапии?

- Цирроз
- Генотип 1 (1a хуже, чем 1b)
- Ответ к IFN
- Генотип ТТ *IL28B*

- Отсутствие фиброза
- Генотип 2/3
- Ответ к IFN (включая, БВО/РВО или ответ в вводную фазу)
- Рецидив на предыдущую терапию
- Генотип СС *IL28B*

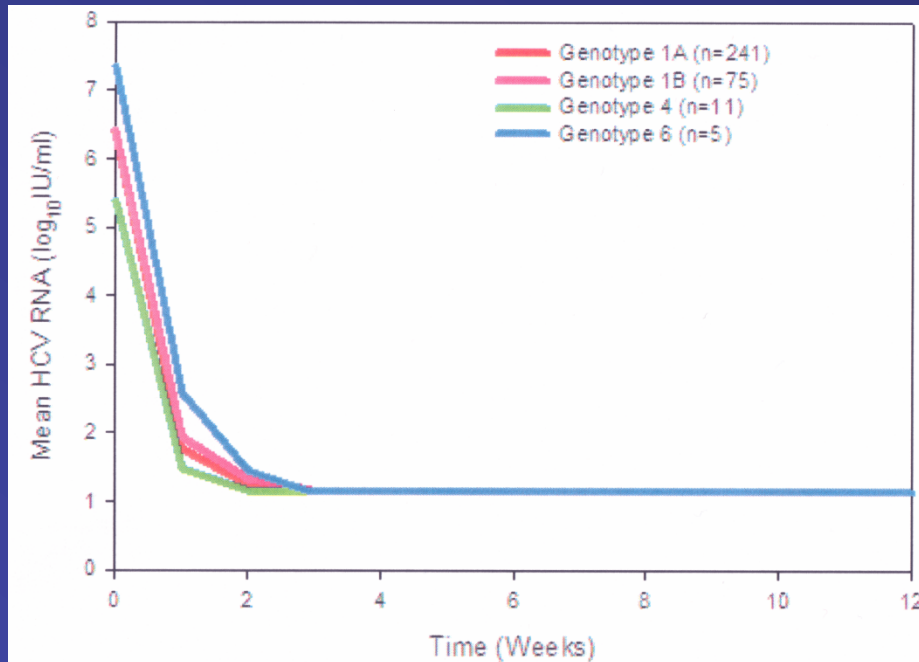


Менее
благоприятные
прогностические
факторы

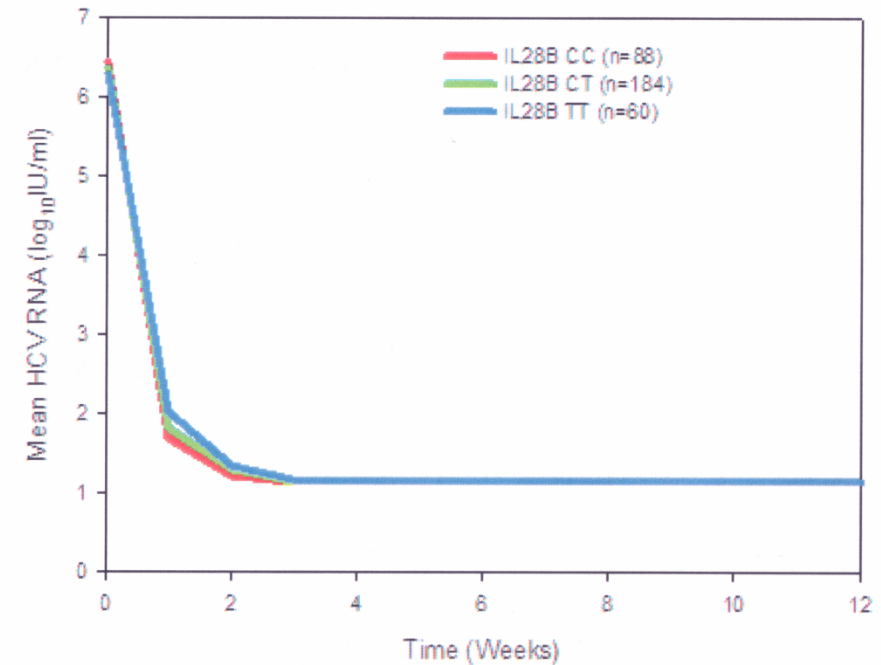
Благоприятные
прогностические
факторы

Софосбувир + Рибавирин (исследование АТОМІС): Вирусная кинетика в зависимости от генотипа HCV и IL28B

Генотип HCV



IL28B

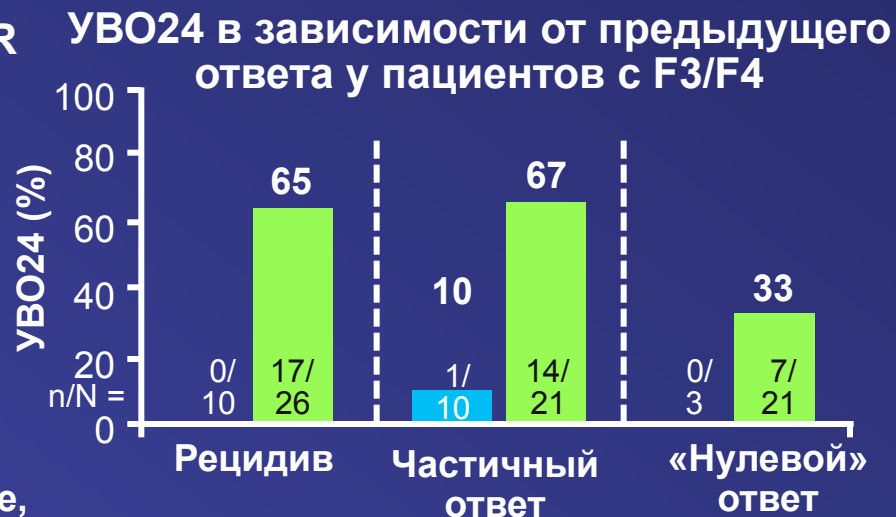
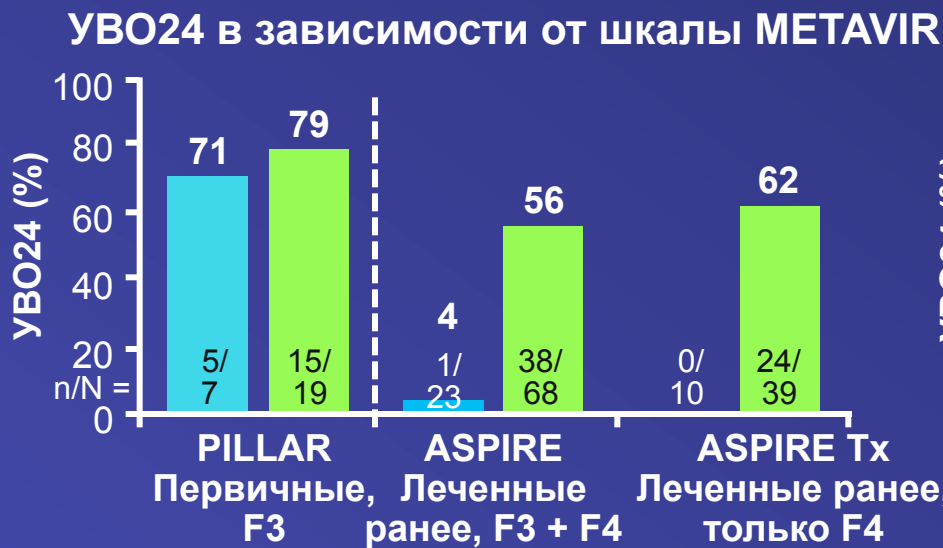


Одинаковая вирусная кинетика относительно генотипа HCV и IL28B

PILLAR/ASPIRE: Симепревир + PegIFN/RBV у пациентов с генотипом 1 HCV и фиброзом F3/4

- ▶ Субанализ рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований фазы Iib симепревира (ингибитора протеазы)
- ▶ Относительно высокий показатель УВО24 rates у пациентов с выраженным фиброзом
- В ASPIRE, 4/13 (31%) пациентов с F4 и «нулевым» ответом достигли УВО24

■ Плацебо + PR
■ Симепревир 150 мг /день + PR



MATTERHORN: Ответ к DNV/RTV, MCB и PegIFN/RBV у пациентов с генотипом 1 HCV

Самый высокий показатель ответа на терапии их 4-х препаратов и самый низкий – без ИФН в двух когортах

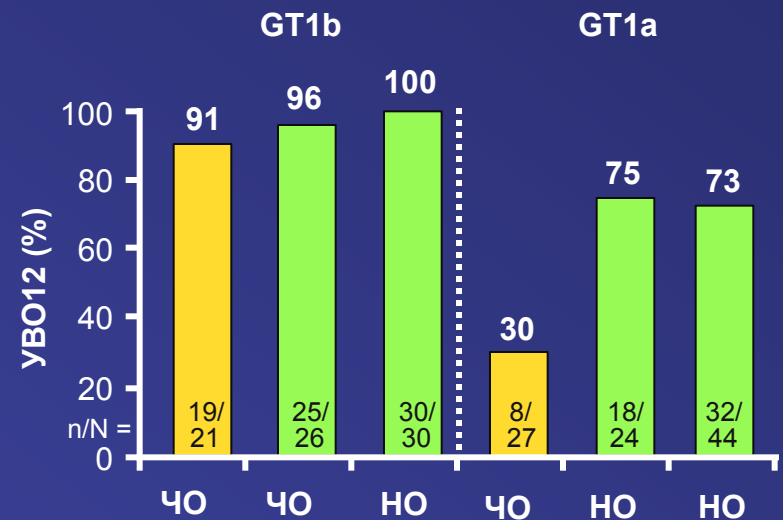
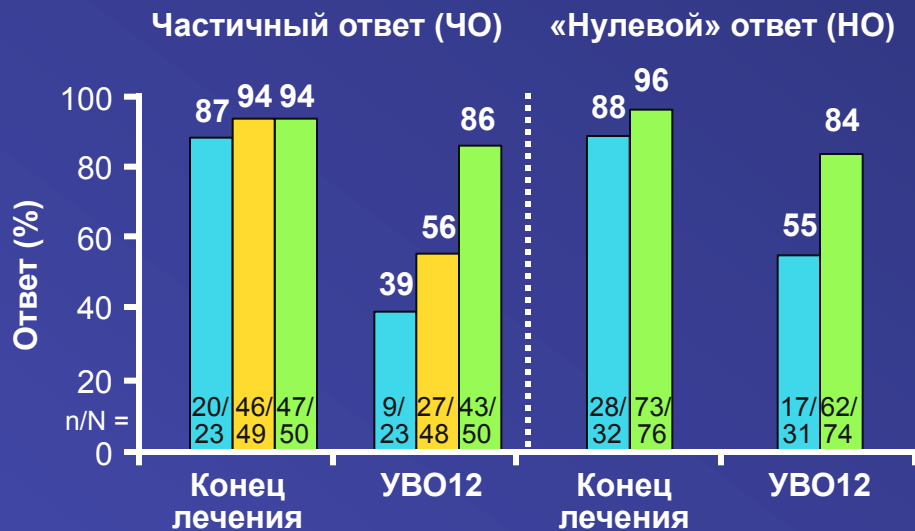
Ответ выше в схемах, содержащих ИФН при генотипе 1b в сравнении с 1a

- меньшая частота рецидива при добавлении MCB

Все схемы в целом хорошо переносились

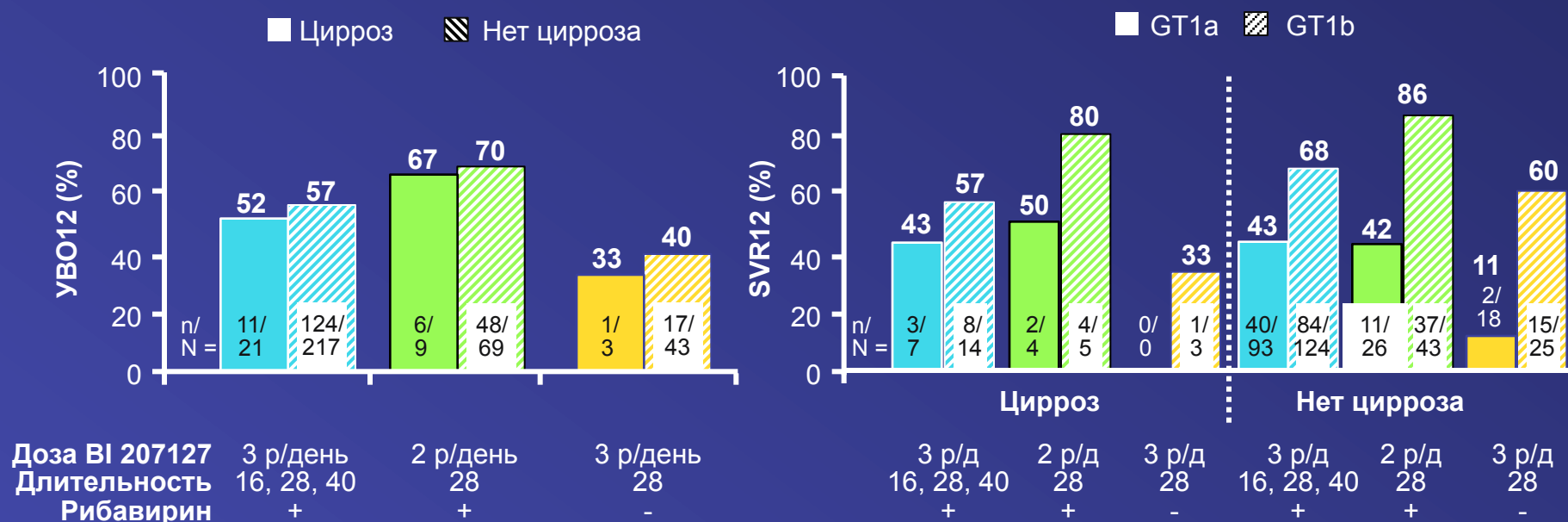
- 3 серьезных НЯ связаны с терапией
- 5 пациентов прекратили терапию из-за НЯ

- DNV/RTV + MCB + RBV
- DNV/RTV + pegIFN/RBV
- DNV/RTV + MCB + pegIFN/RBV



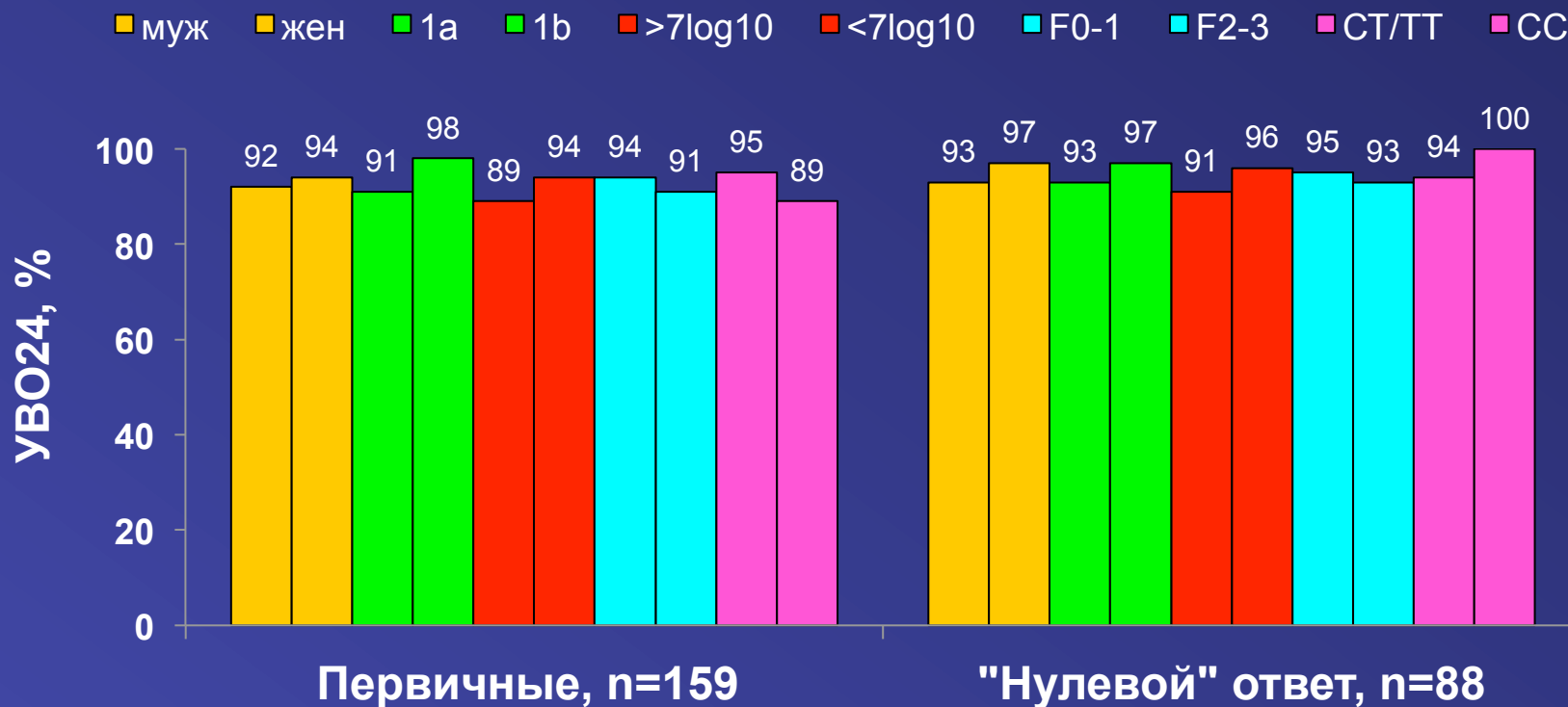
SOUND-C2: Эффективность лечения у пациентов с циррозом

- Среди 33-х пациентов с ЦП результаты тройной терапии (фалдапревир + ВІ 207127 + рибавирин) такие же как у пациентов без ЦП
 - Показатель УВО12 выше при генотипе 1b в сравнении с 1a HCV
- Более частая отмена и СНЯ при дозировании ВІ 207127 3 раза в день

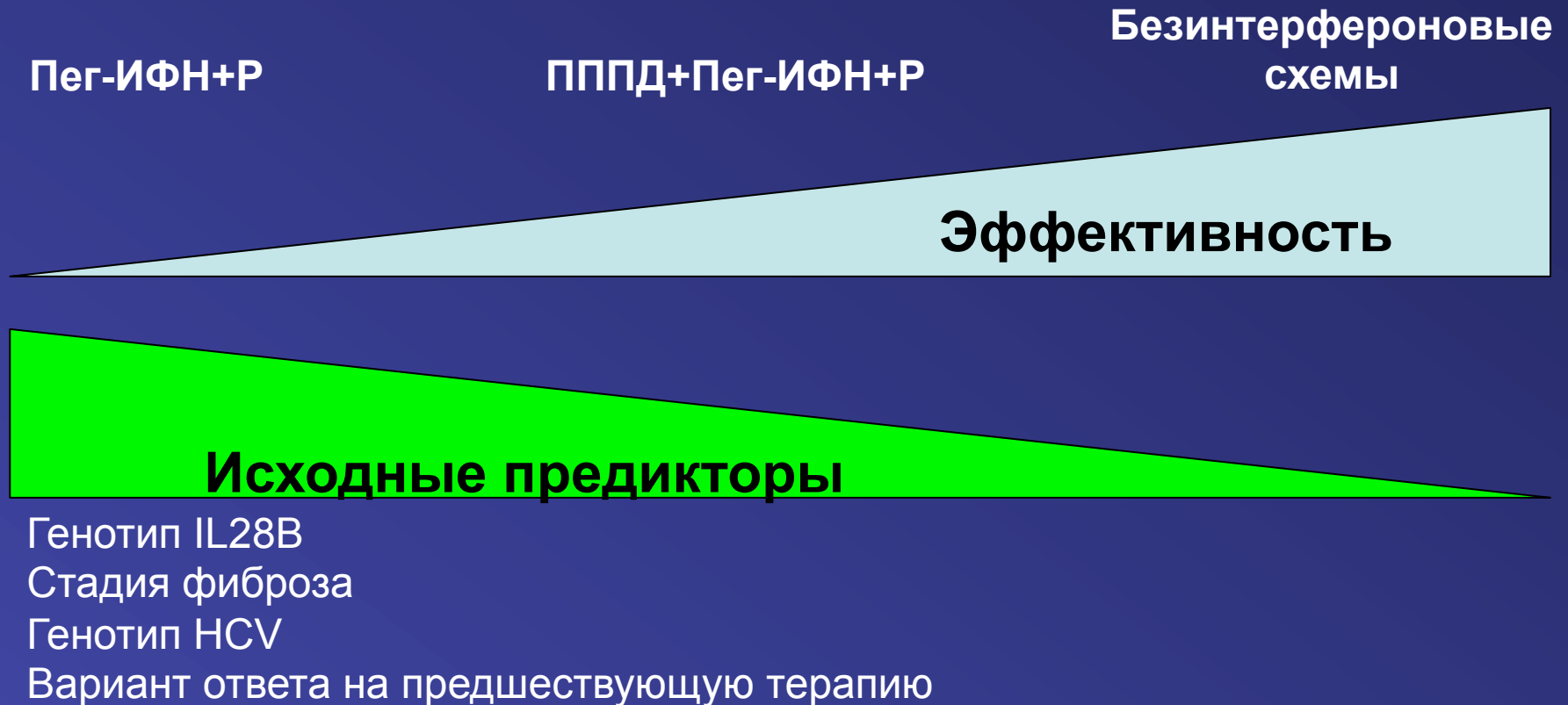


AVIATOR: УВО24 на фоне терапии ABT-450/RTV, ABT-267, ABT-333 и RBV

Отсутствие достоверных различий по показателю УВО24
наблюдалось во всех подгруппах (УВО24 > 89% во всех подгруппах)



Эволюция терапии ХГС и предикторы эффективности: Взгляд в будущее



Резистентность!

ВЫВОДЫ

1. Определение критериев прогноза эффективности тройной терапии с боцепревиром и теллапревиром необходимо, чтобы достичь оптимальных результатов и уменьшить длительность лечения, стоимость и количество побочных эффектов
2. Следует выделять следующие группы пациентов с ХГС (генотип 1): с высокой эффективностью двойной терапии (IL28BCC / БВО), с высокой эффективностью тройной терапии (рецидив), с возможностью ожидания новых более эффективных препаратов («нулевой» ответ с отсутствием выраженного фиброза)
3. Основными показателями прогноза эффективности тройной терапии являются: генотип IL28B, стадия фиброза, вариант ответа на предшествующую терапию и снижение РНК HCV на 4 неделе лечения
4. В дальнейшем, в большинстве будущих исследований с препаратами прямого действия, взаимосвязь между предикторами и УВО будет проанализирована, для того чтобы установить насколько данные прогностические факторы останутся значимыми в новых схемах лечения