

**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

## Предикторы на фоне терапии

### 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

### Факторы, связанные с лечением:

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

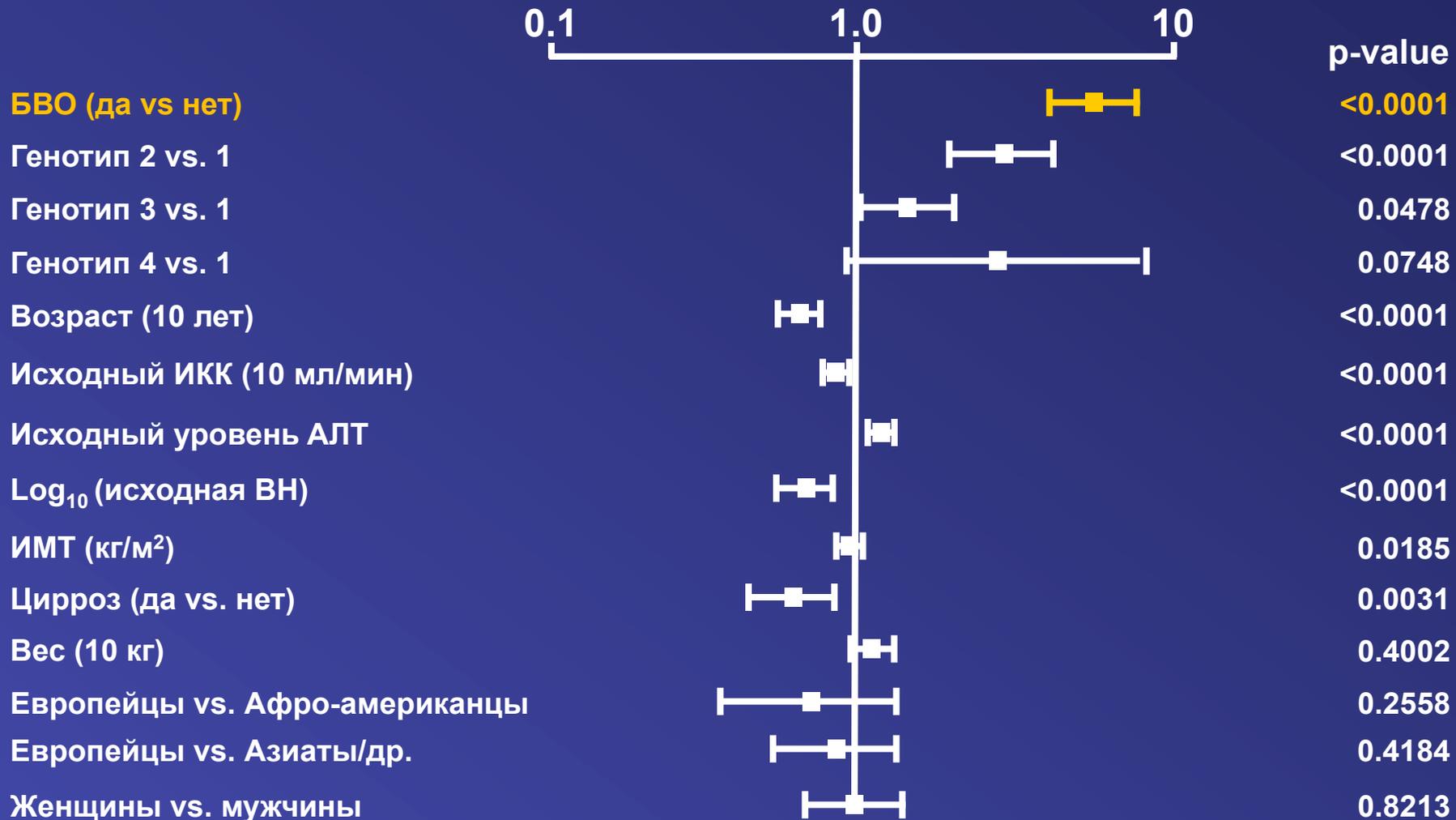
Начало терапии и ее схемы

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	Первичные		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 теллапревира?

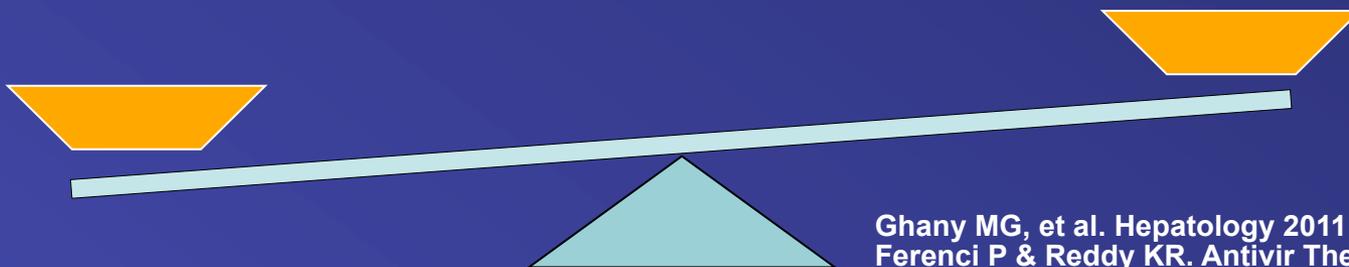
## Преимущества

- ▶ 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!**



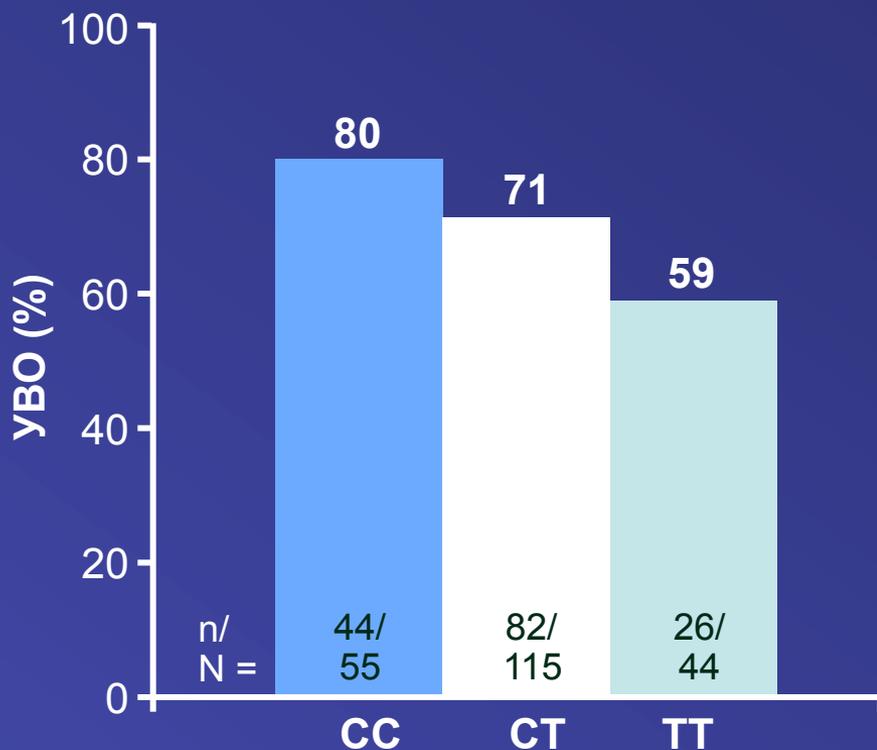
# УВО при тройной терапии с использованием Телапревира или Боцепревира в зависимости от варианта предшествующего ответа на ПИФН+Р



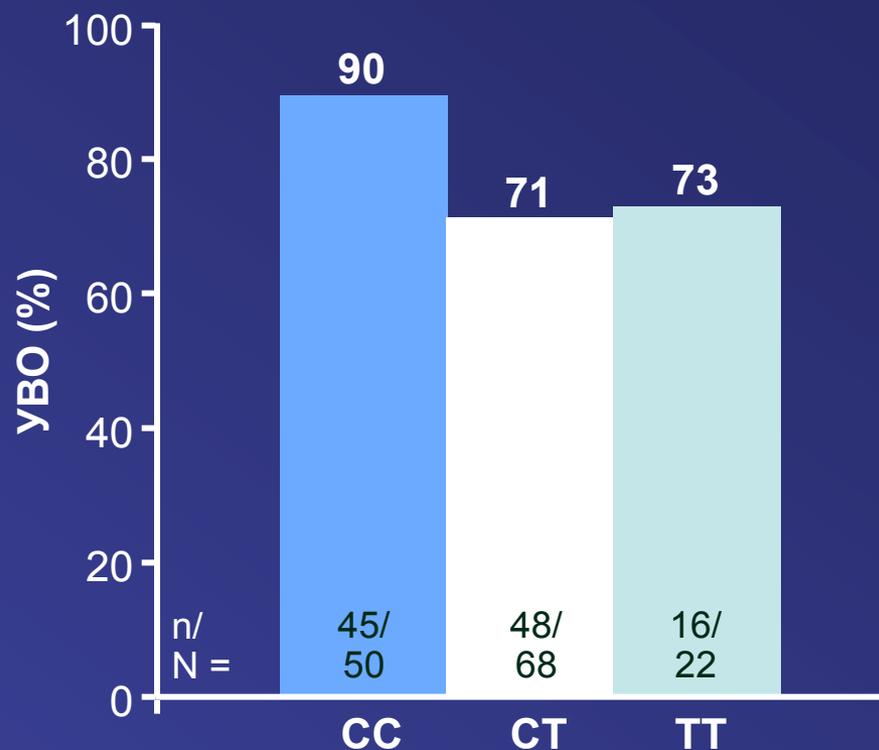
Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428. Bronowicki JP, et al. EASL 2012. Abstract 11.

# Генотип *IL28B* прогнозирует вероятность достижения УВО у первичных пациентов

SPRINT-2: BOC + PR48<sup>[1]</sup>



ADVANCE: T12PR48\*<sup>[2]</sup>



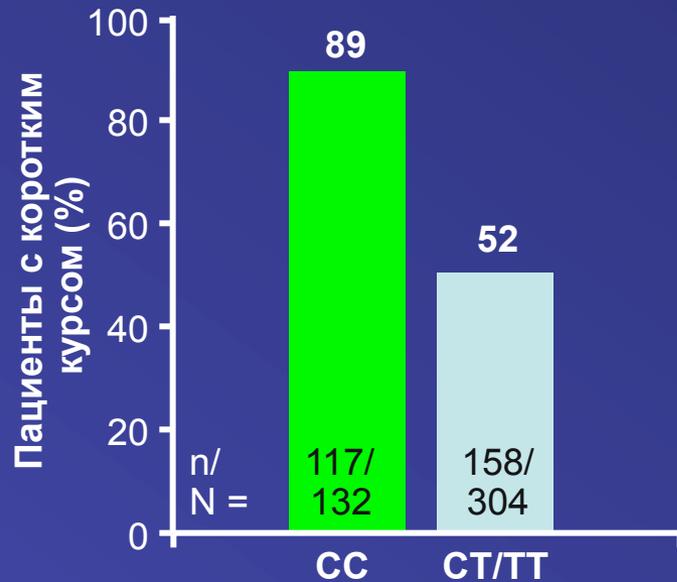
\**IL28B* testing in ADVANCE was in whites only.

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

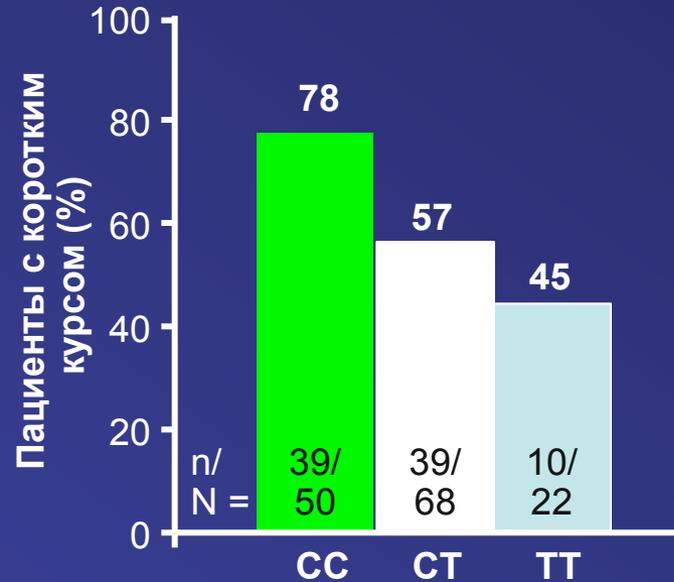
2. Jacobson IM, et al. EASL 2011. Abstract 1369.

# Генотип *IL28B* прогнозирует вероятность использования укороченного курса терапии

**SPRINT-2: BOC +**  
PegIFN- $\alpha$ 2b/RBV [1]



**ADVANCE: T12 +**  
PegIFN- $\alpha$ 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 СС IL28В? УВО в зависимости от схемы лечения и IL28В

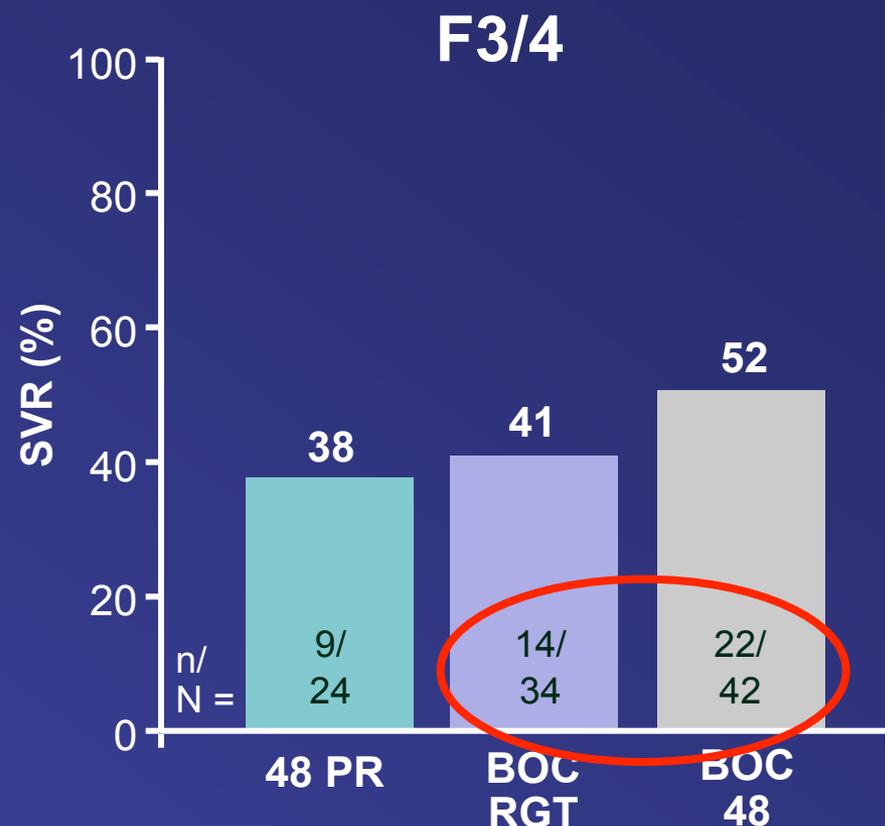
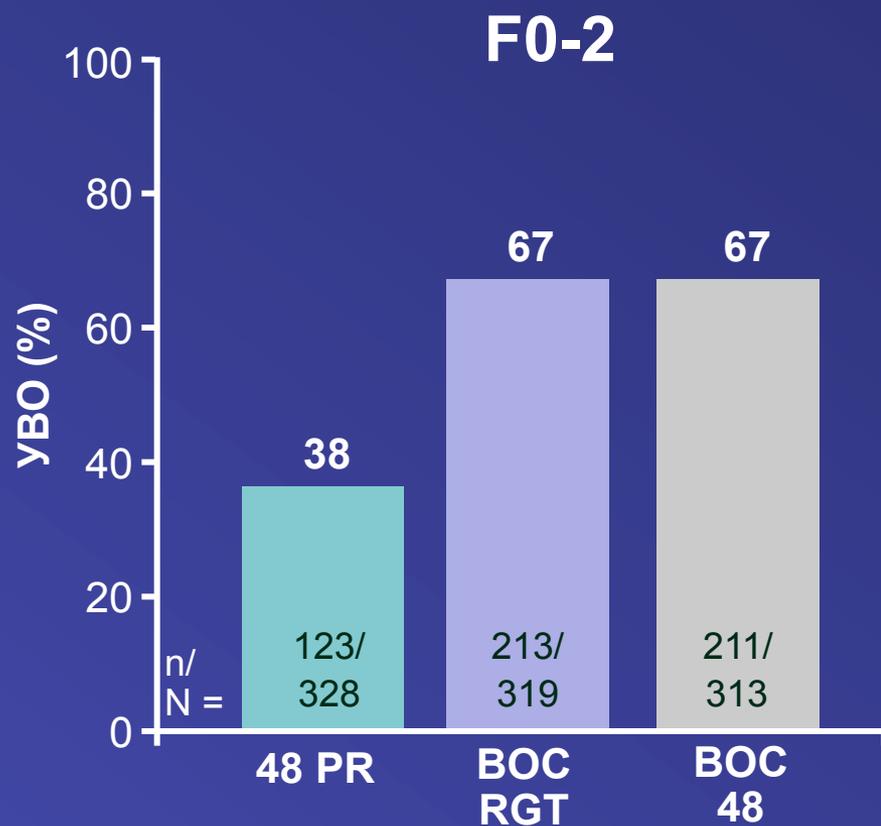


# Генотип *IL28B* не должен использоваться в качестве критерия для исключения пациентов из терапии

- ▶ 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 телапревиром)<sup>[1]</sup>
- ▶ Если пациенты имеют **СТ/ТТ** генотип
  - Вероятность УВО выше на двойной терапии, чем на тройной
    - 59% и 71% в исследовании SPRINT-2<sup>[2]</sup>
    - 71% и 73% в исследовании ADVANCE\*<sup>[1]</sup>
- ▶ 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

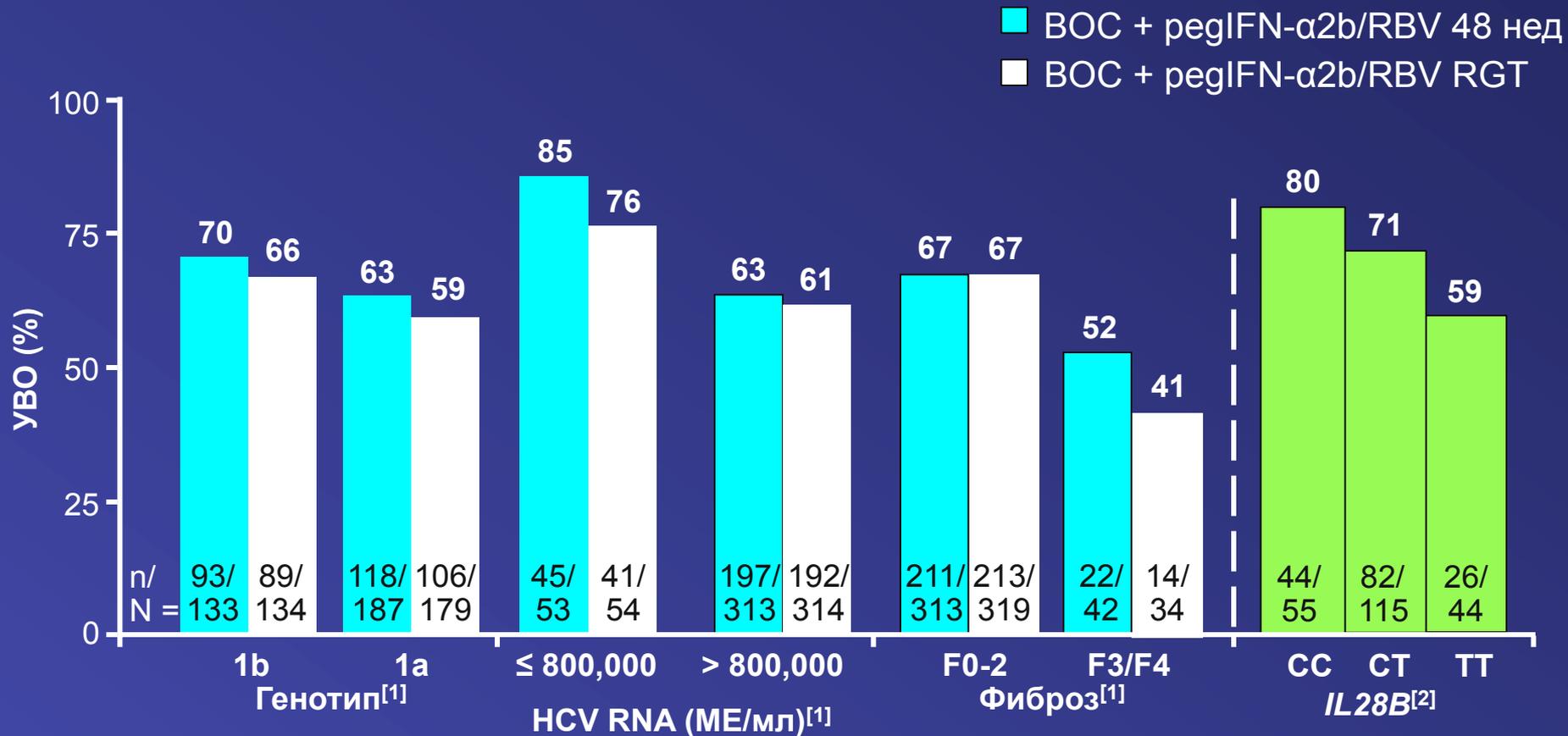


# REALIZE: Очень низкий показатель УВО у пациентов с ЦП и «нулевым» ответом на предшествовавший курс ПИФН+Р

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 Боцепревиrom

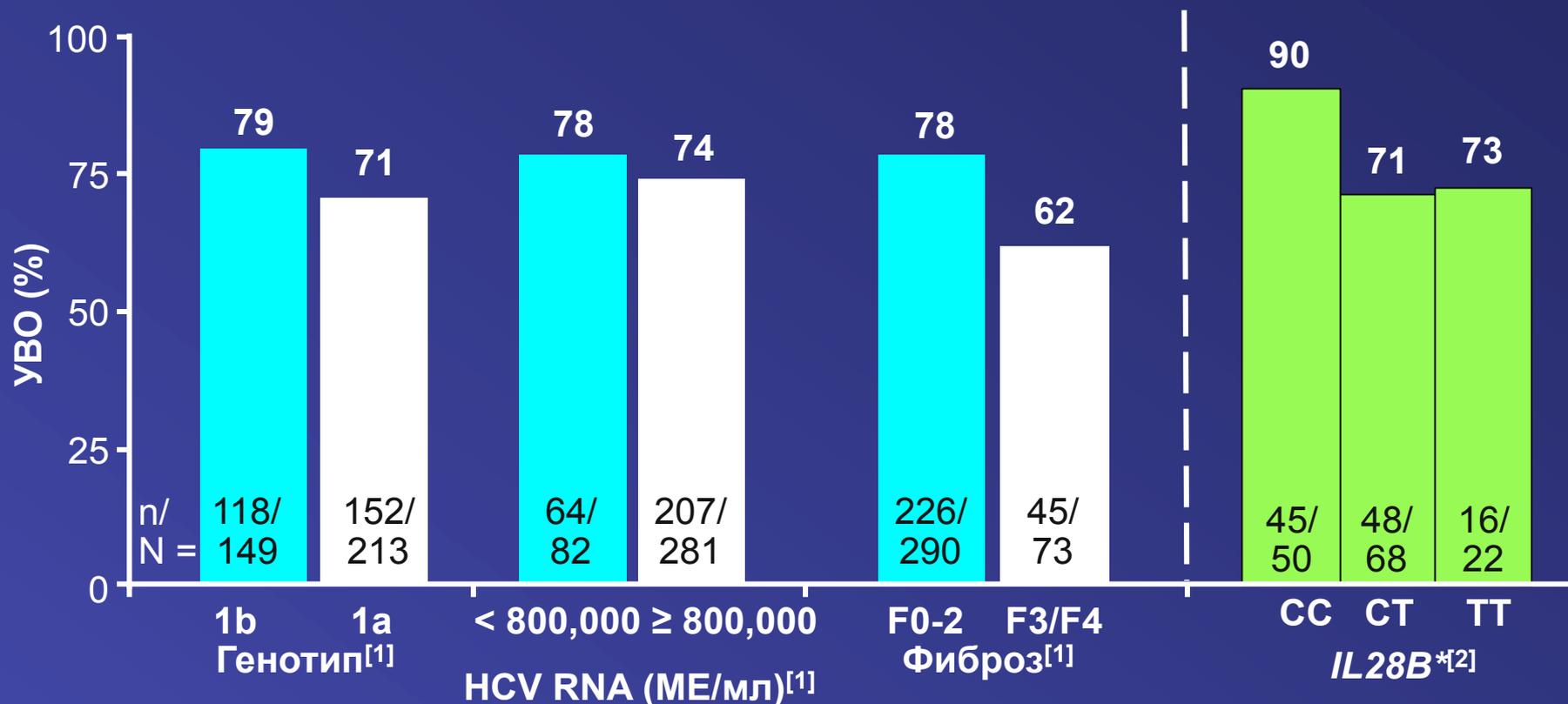


1. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206.

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

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

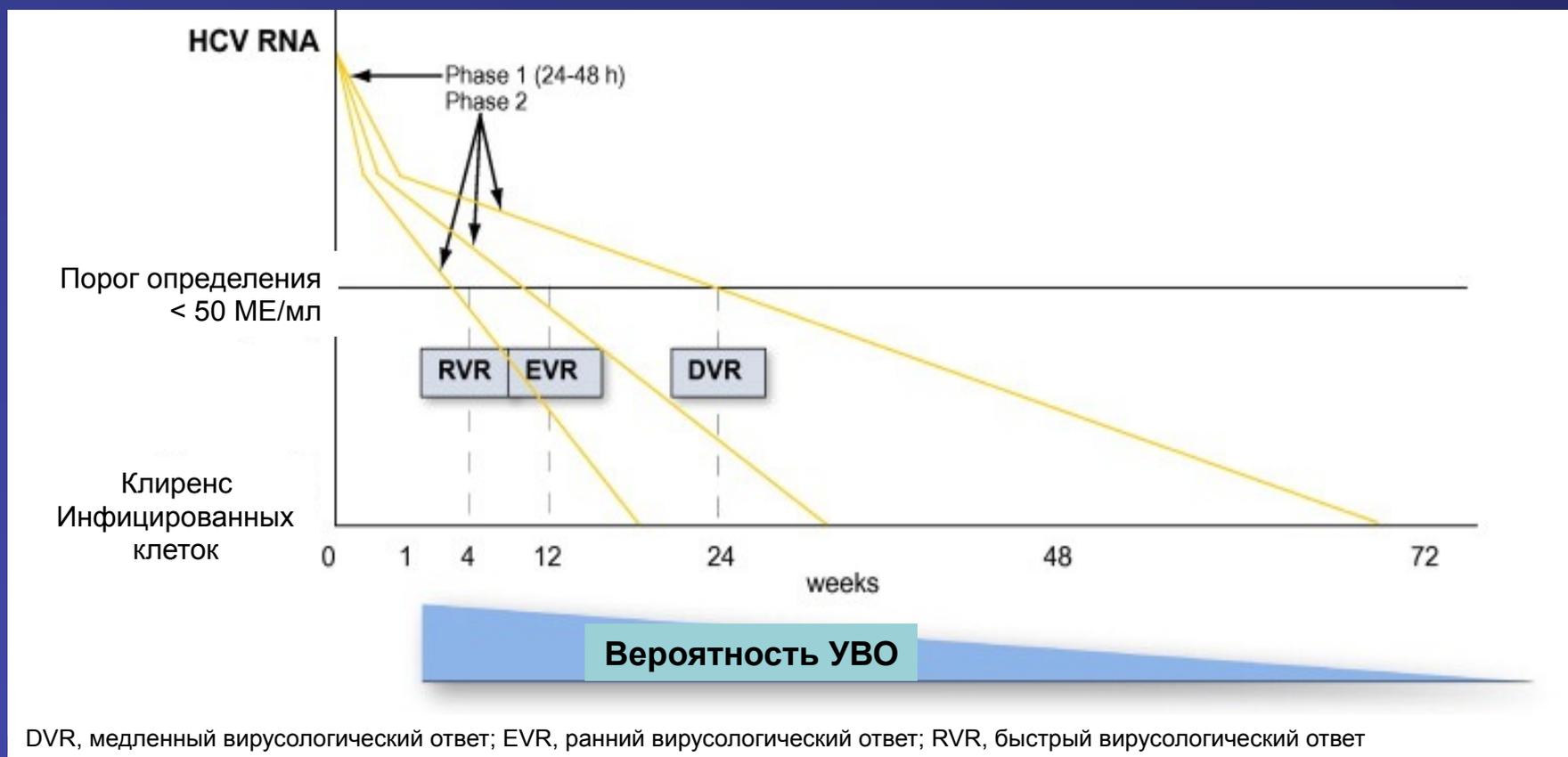
Данные из схемы лечения: TVR12 + pegIFN- $\alpha$ 2a/RBV



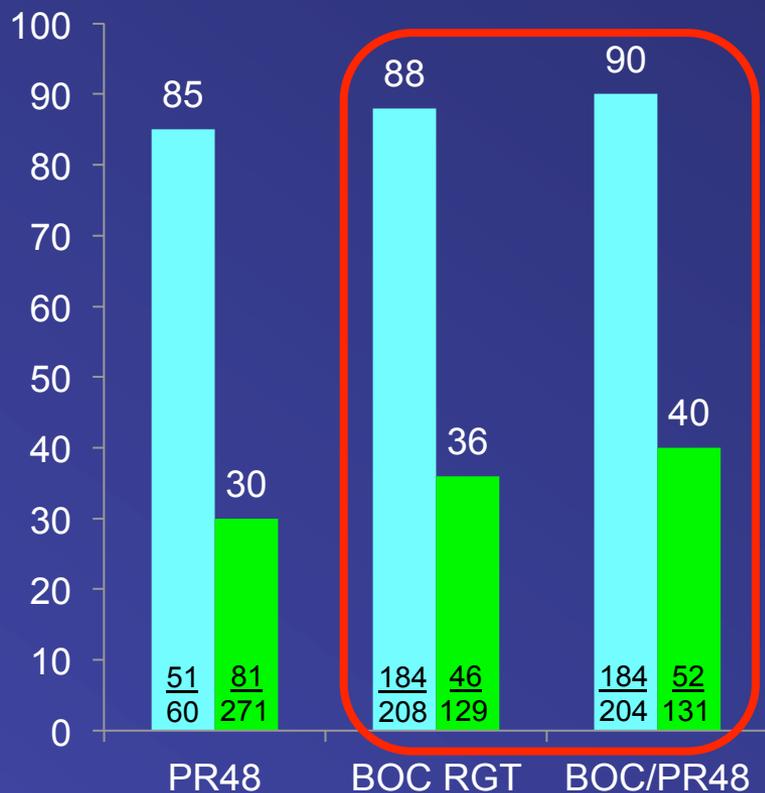
\*Тестирование на *IL28B* в исследовании ADVANCE проводилось только у пациентов белой расы.

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

Вероятность УВО прямо пропорциональна времени элиминации HCV RNA

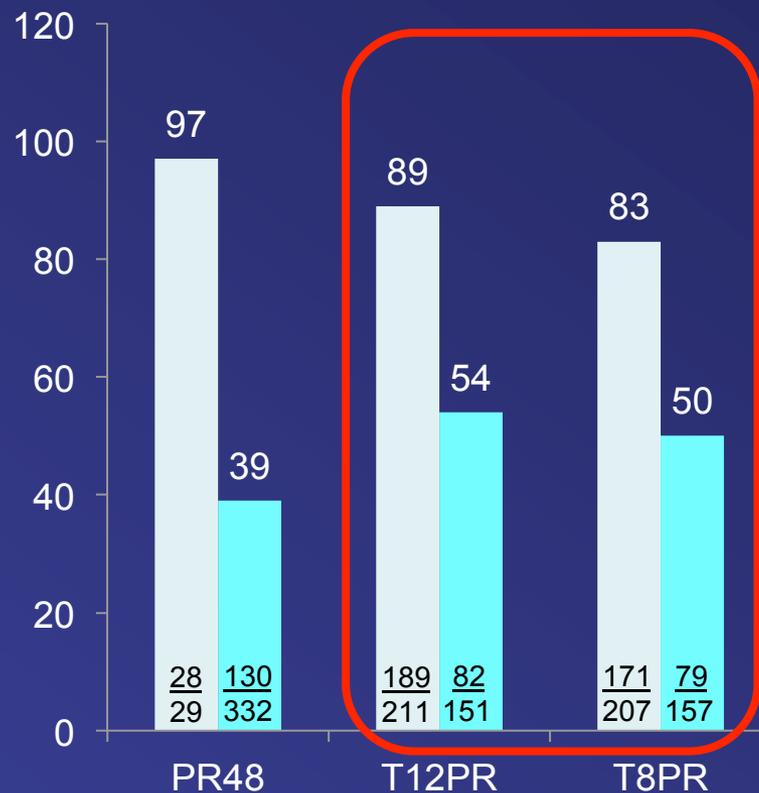


# УВО при раннем и позднем ответах к Боцепревиру и Телапревиру



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

Poordad F. NEJM 2011; 364:1195-1206

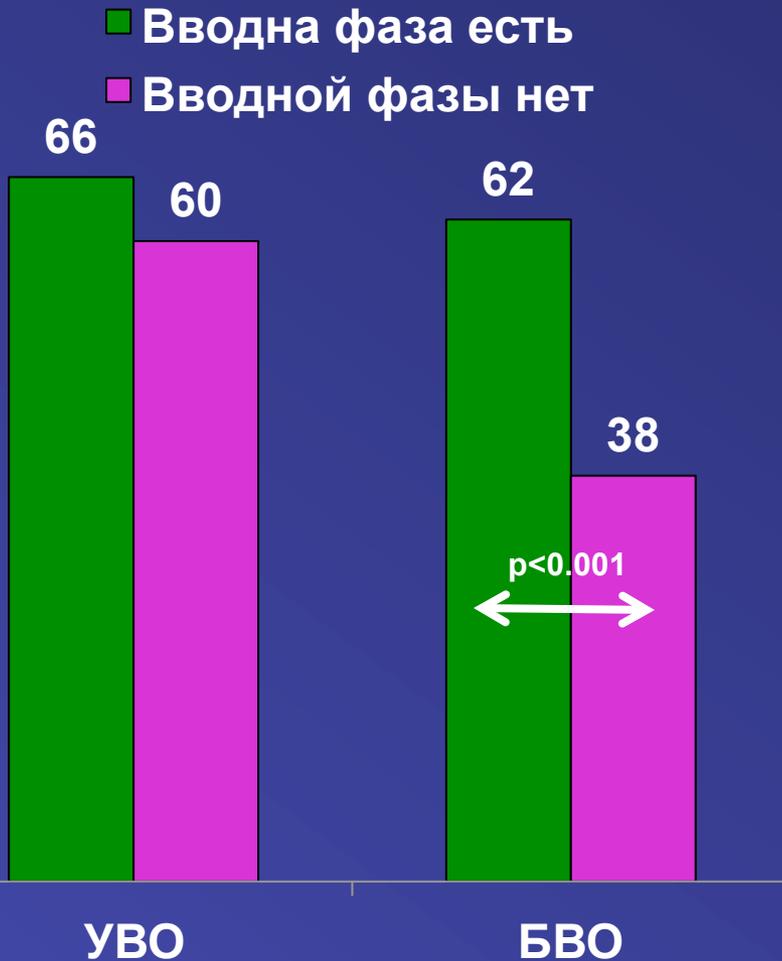


■ TVR пБВО+     ■ TVR пБВО-

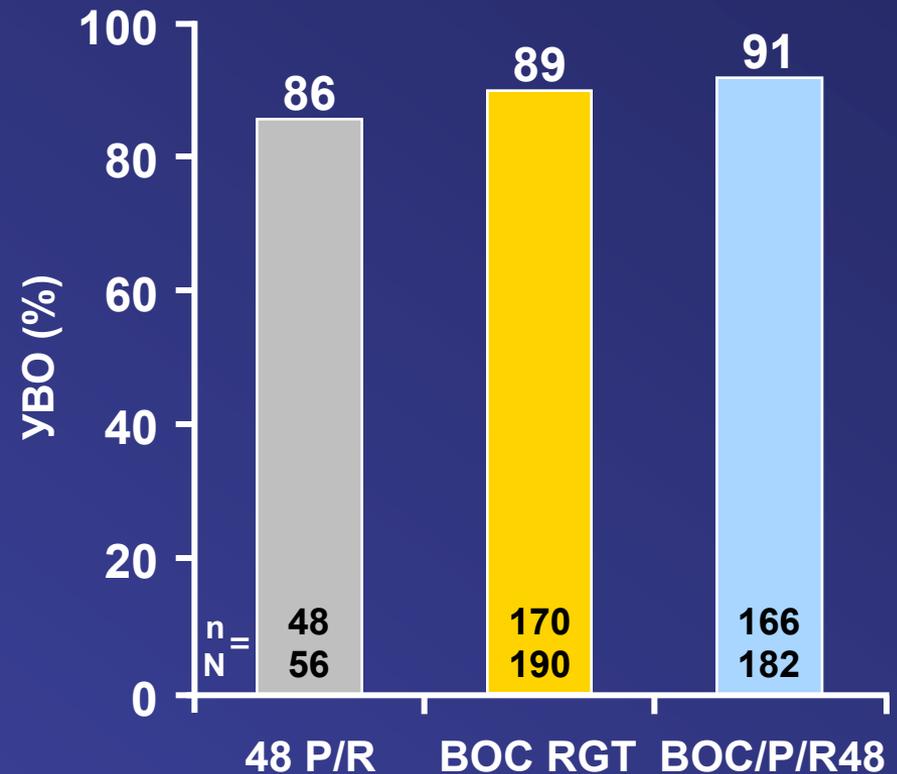
Jacobson IM Hepatology 2010; 52(Suppl.):427A

# SPRINT-1 (боцепревир):

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

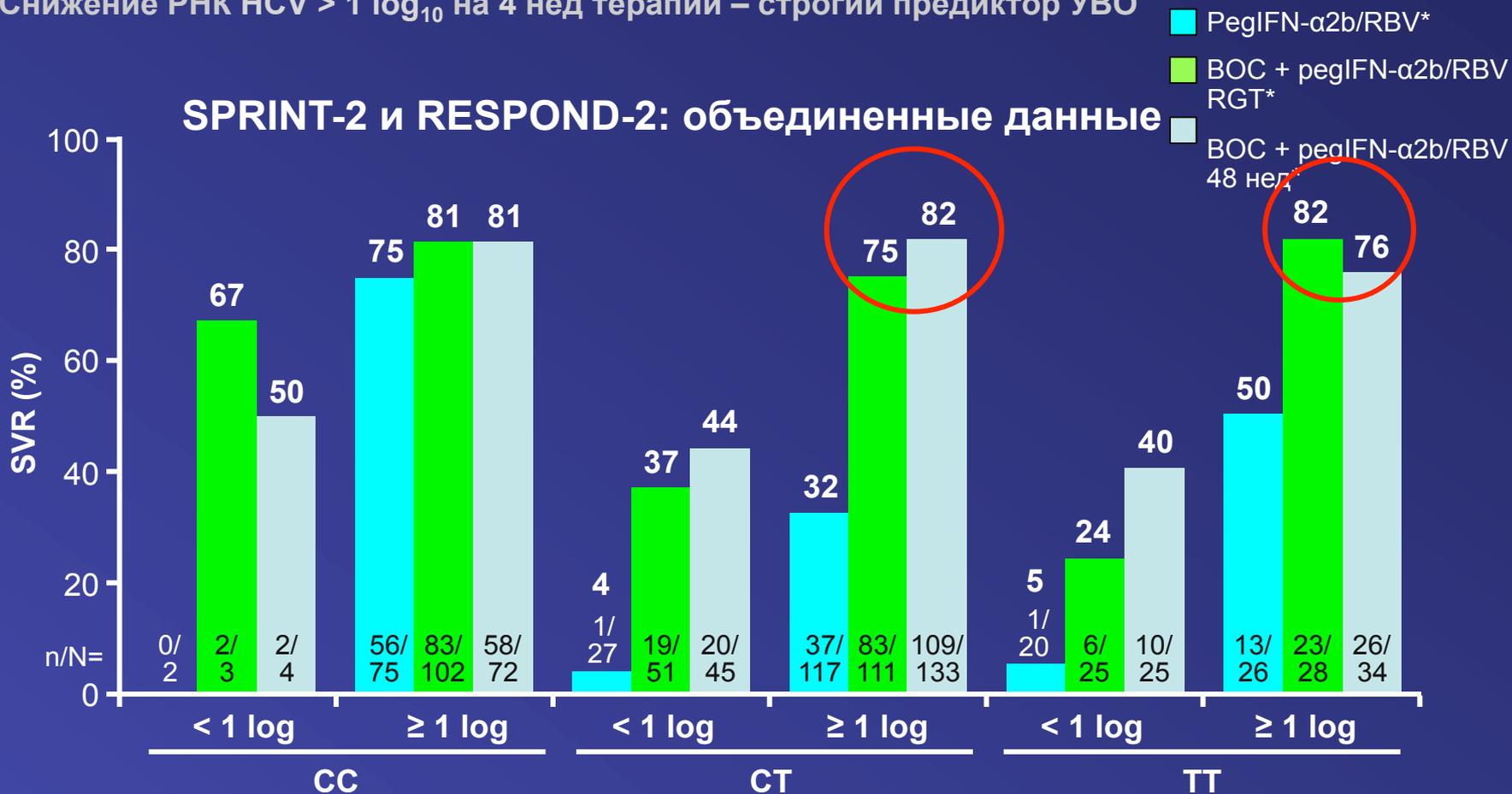


### SPRINT-2: УВО при наличии БВО



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

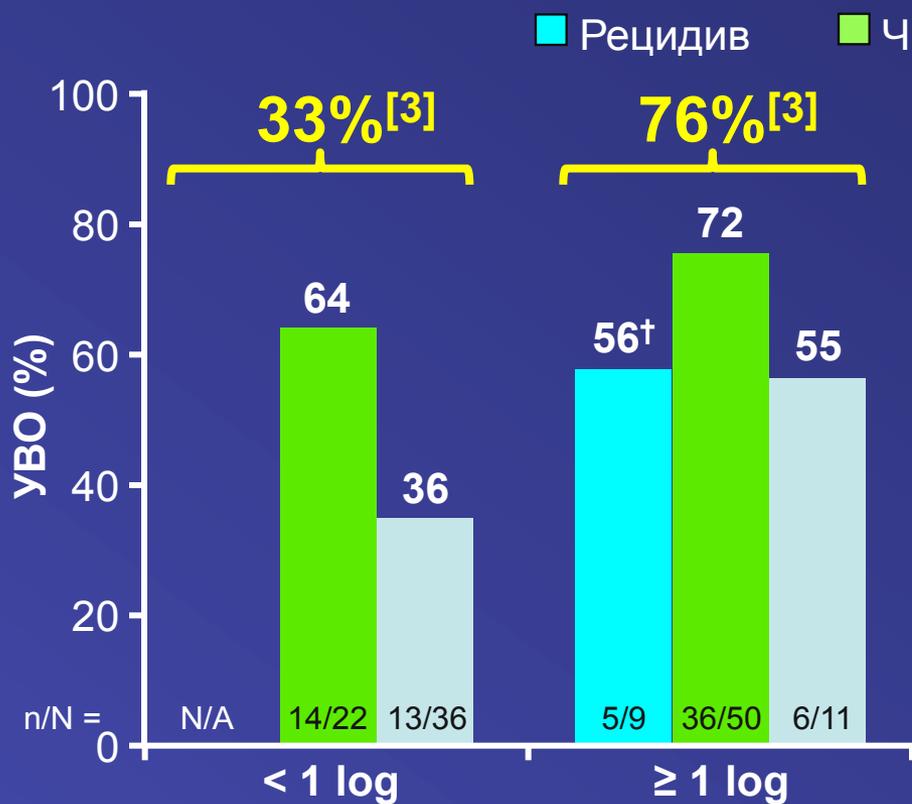
Снижение РНК HCV > 1 log<sub>10</sub> на 4 нед терапии – строгий предиктор УВО



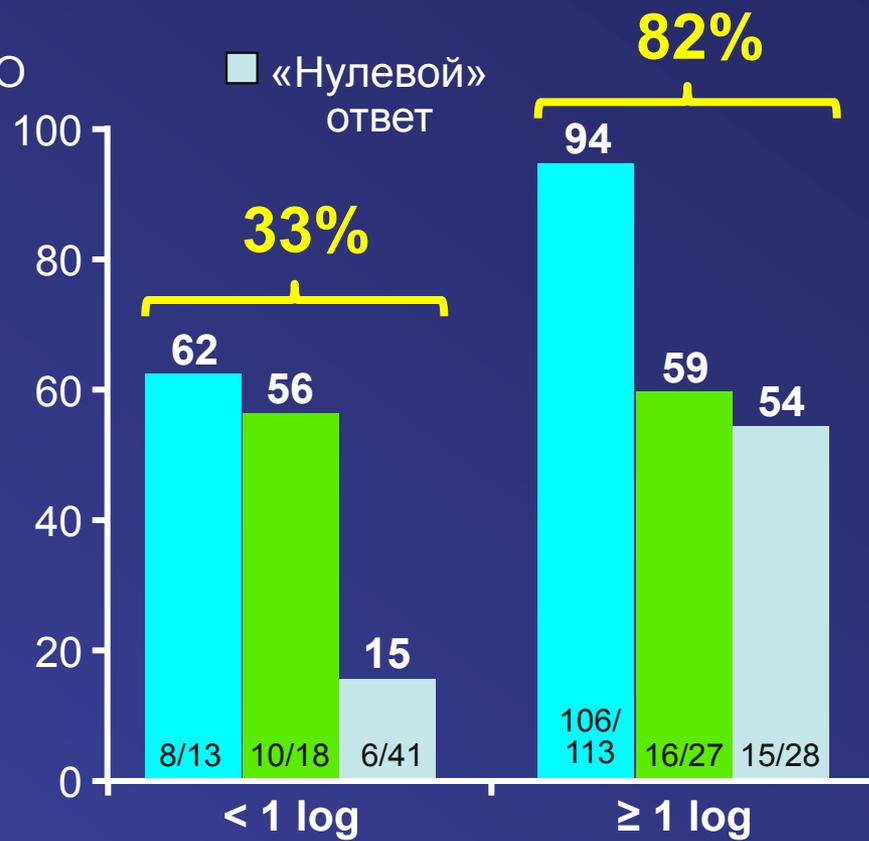
\*BOC в данных исследованиях назначался с pegIFN-α2b.

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

PROVIDE (BOC)\*[1]



REALIZE (TVR)<sup>[2]</sup>

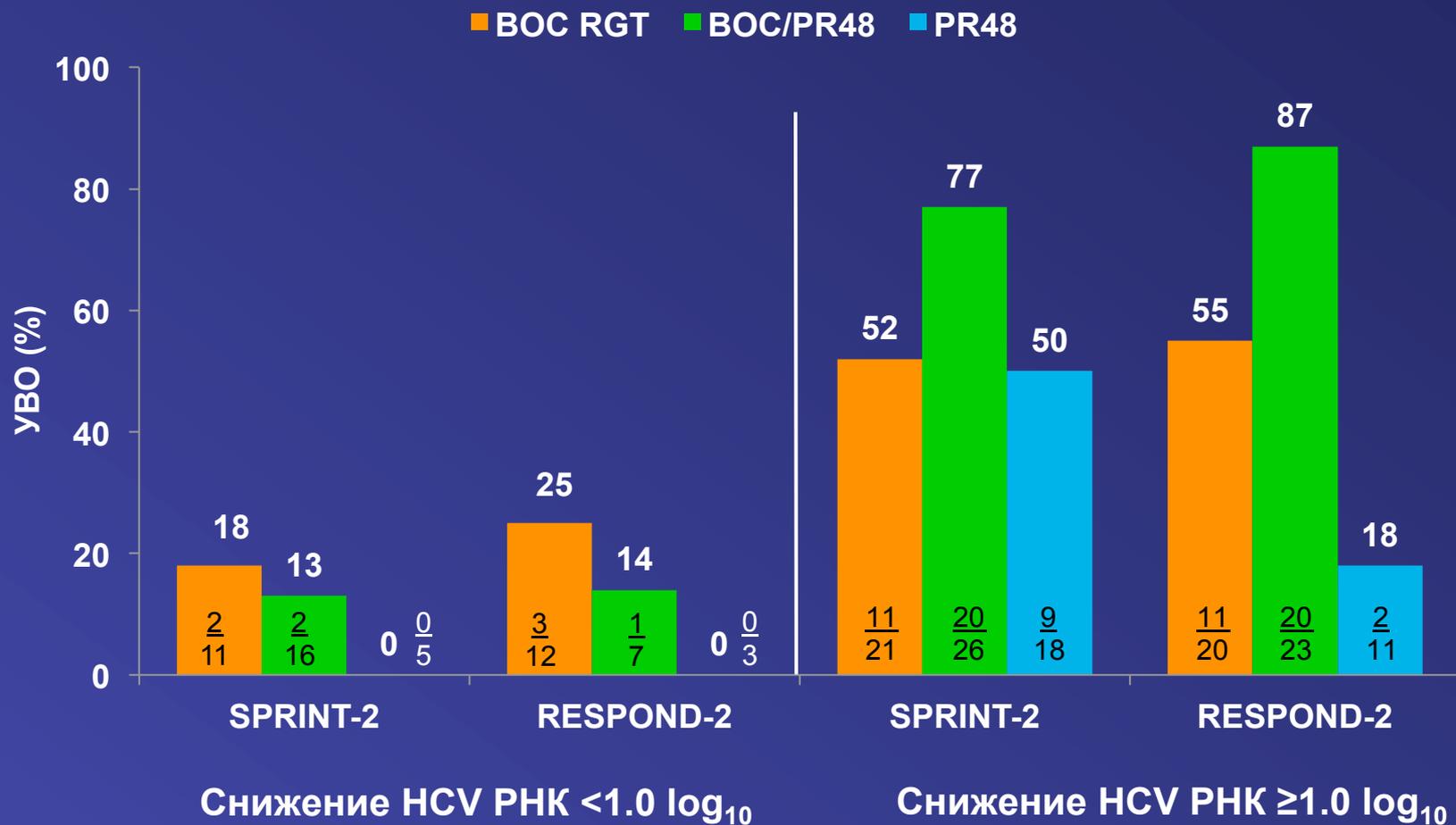


\*За исключением 4 пациентов, выбывших в вводной фазе, и 8 пациентов, включенных без нее.

<sup>†</sup>40% пациентов продолжают начатую терапию.

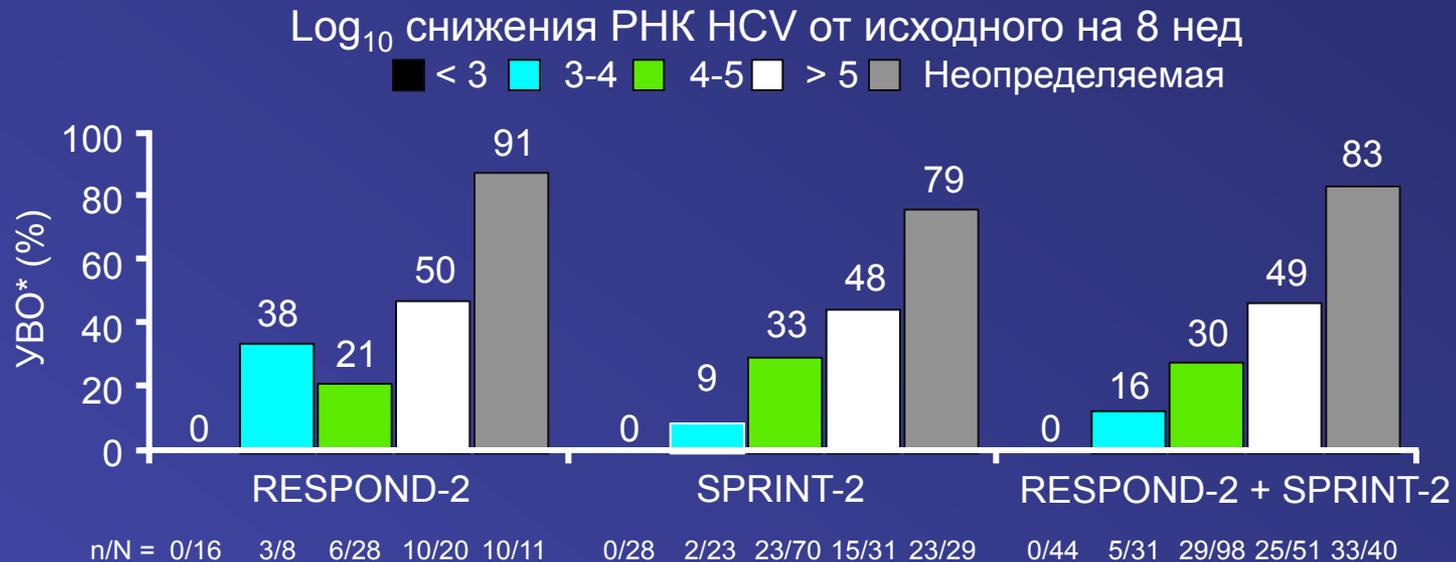
1. Bronowicki JP, et al. EASL 2012. Abstract 11.
2. Foster G, et al. EASL 2011. Abstract 6.
3. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217 (from RESPOND-2).

# 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*

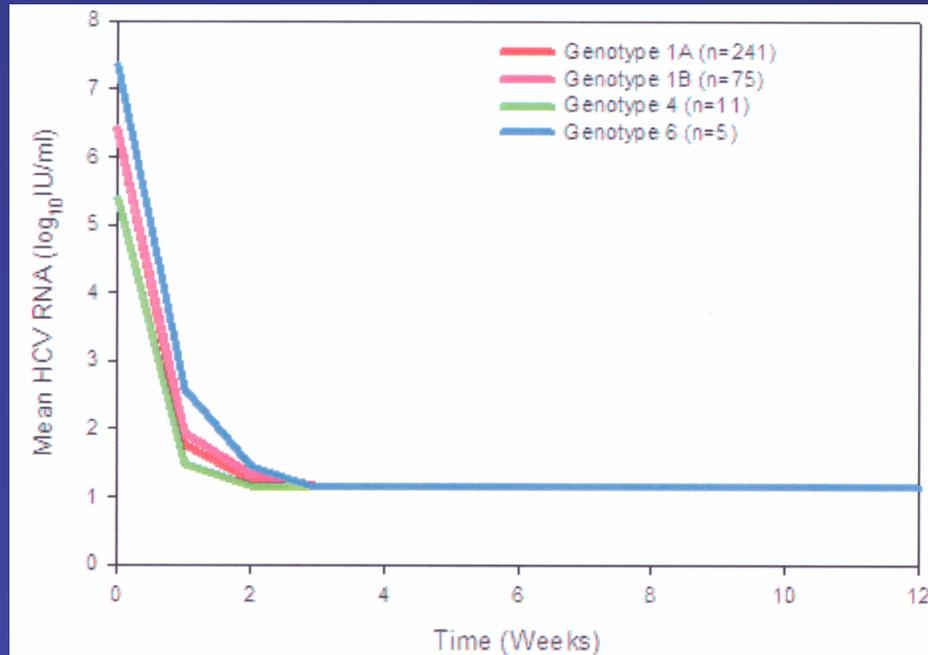
- Отсутствие фиброза
- Генотип 2/3
- Ответ к IFN (включая, БВО/РВО или ответ в вводную фазу)
- Рецидив на предыдущую терапию
- Генотип СС *IL28B*

Менее благоприятные прогностические факторы

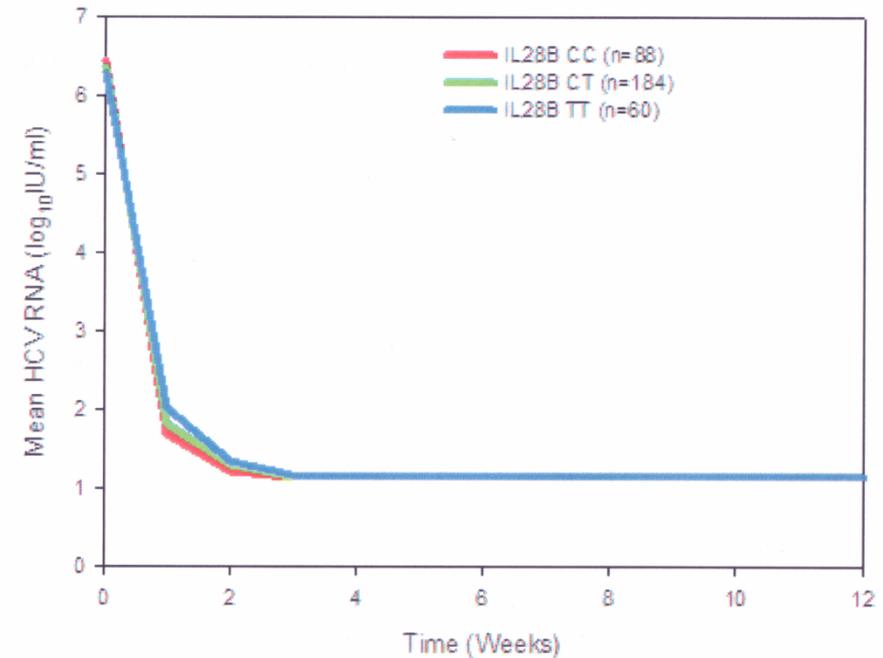
Благоприятные прогностические факторы

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

## Генотип HCV



## IL28B

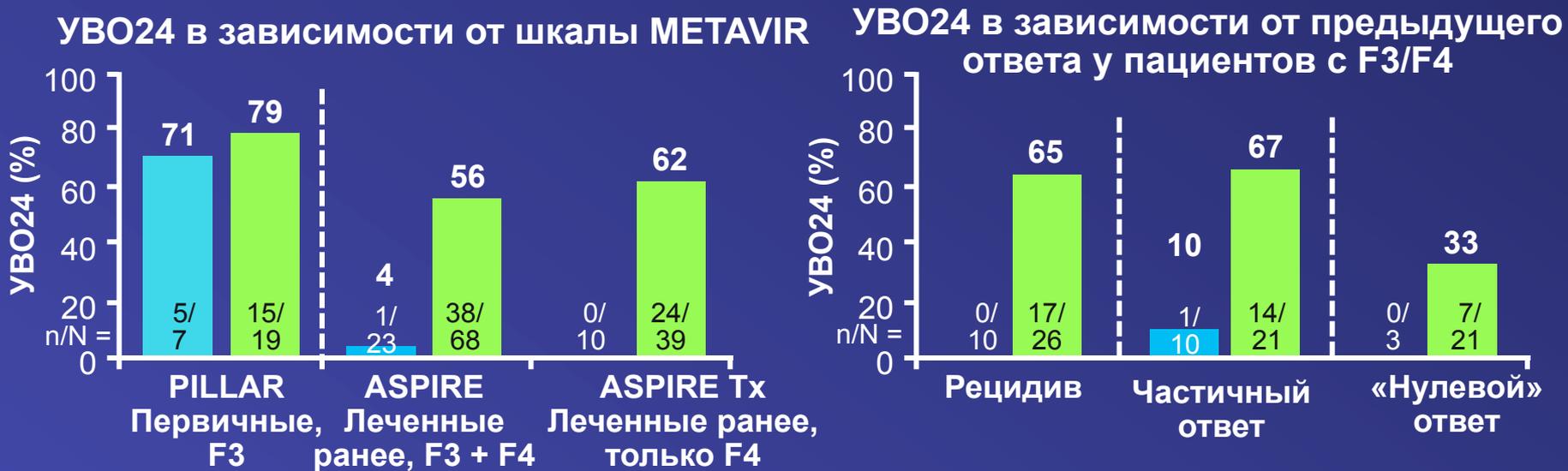


**Одинаковая вирусная кинетика относительно генотипа HCV и IL28B**

# 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

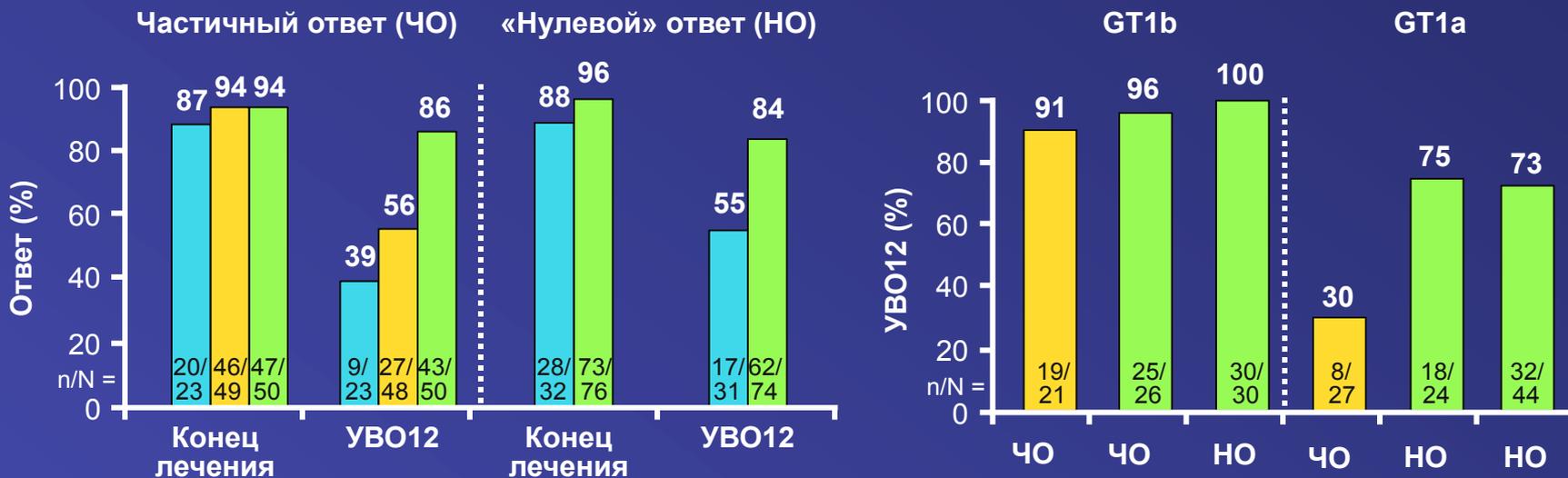
▶ Ответ выше в схемах, содержащих ИФН при генотипе 1b в сравнении с 1a

- меньшая частота рецидива при добавлении MCB

▶ Все схемы в целом хорошо переносились

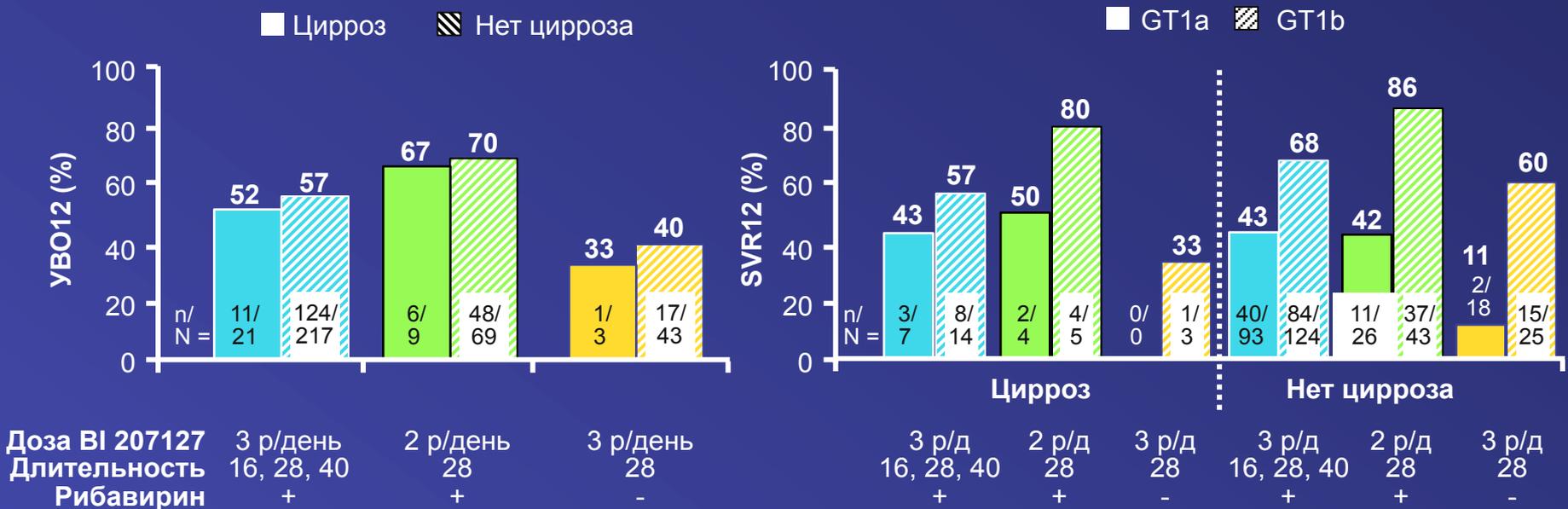
- 3 серьезных НЯ связаны с терапией
- 5 пациентов прекратили терапию из-за НЯ

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



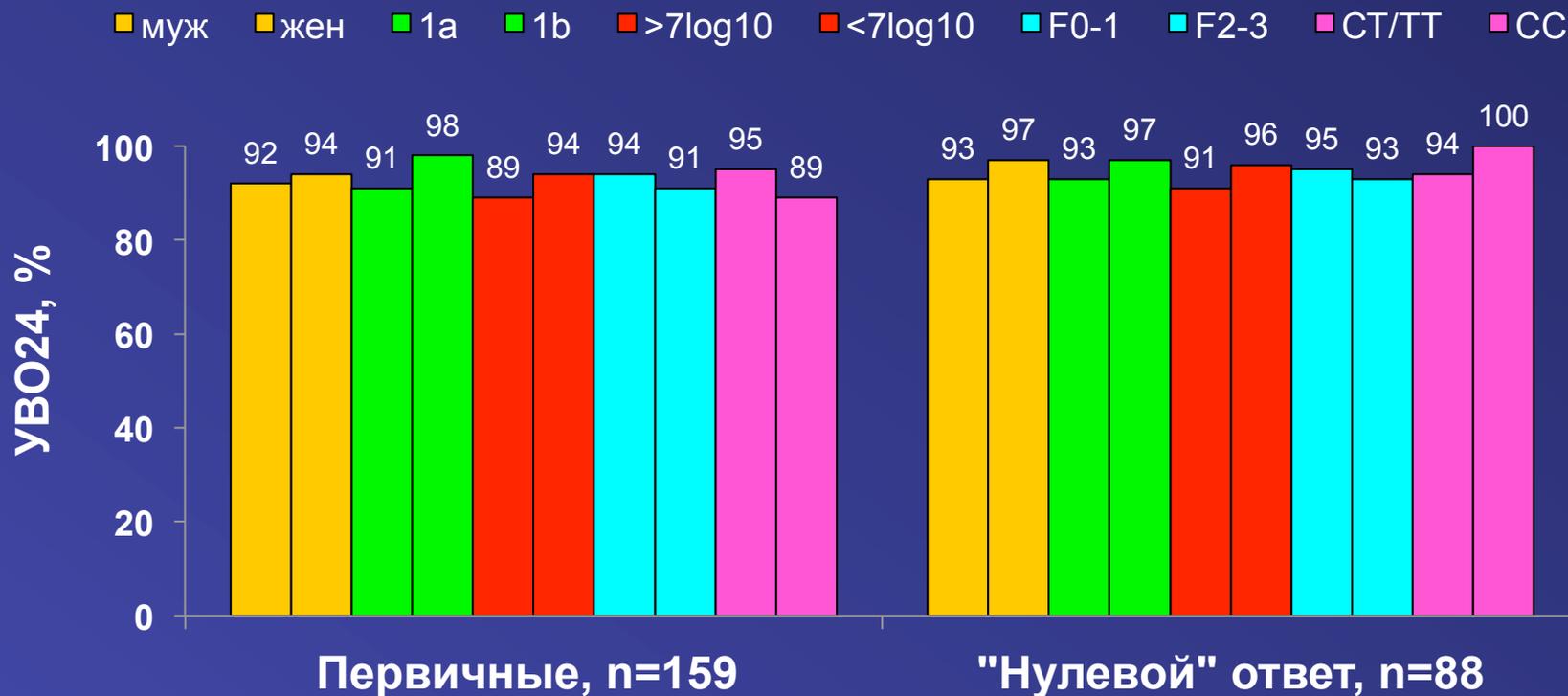
# SOUND-C2: Эффективность лечения у пациентов с циррозом

- ▶ 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

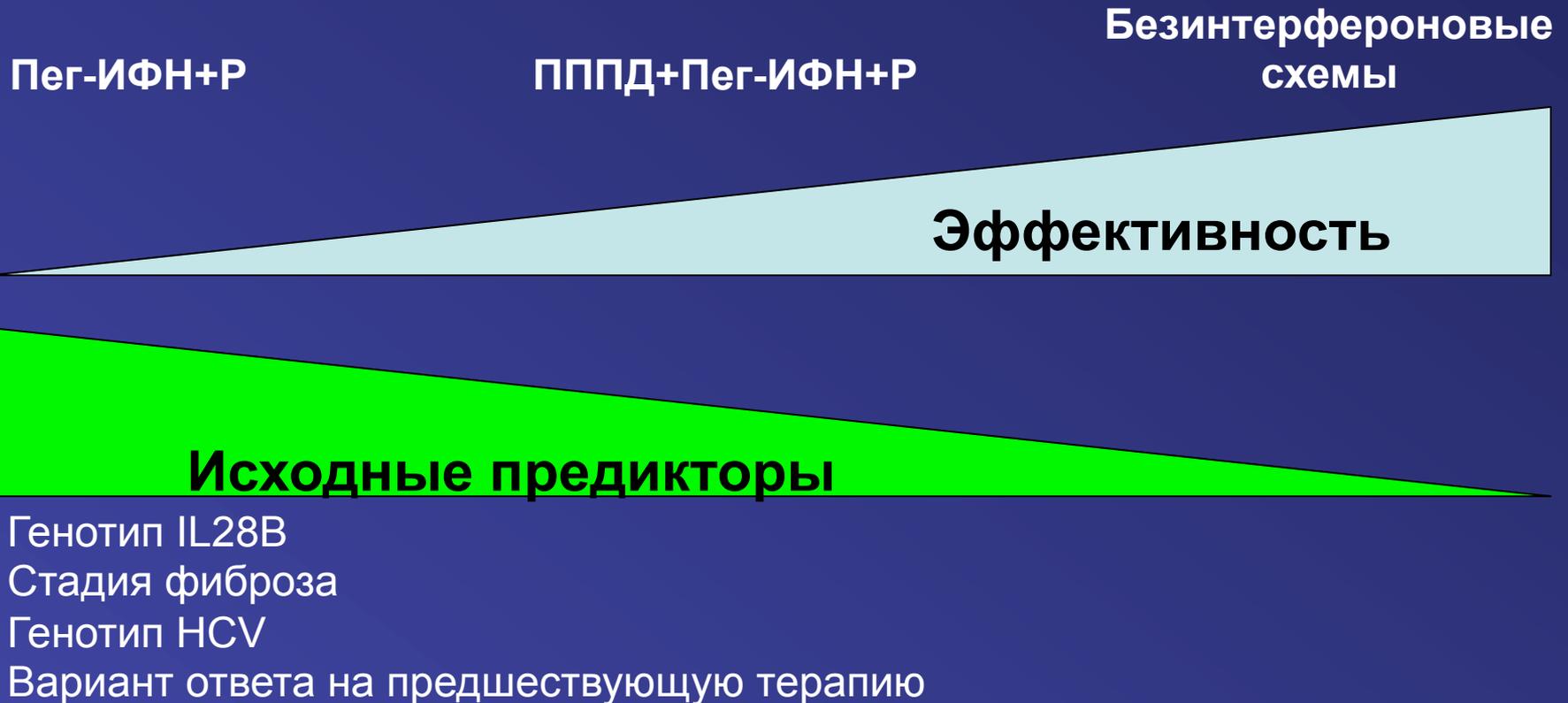


# AVIATOR: УВО24 на фоне терапии АВТ-450/RTV, АВТ-267, АВТ-333 и RBV

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