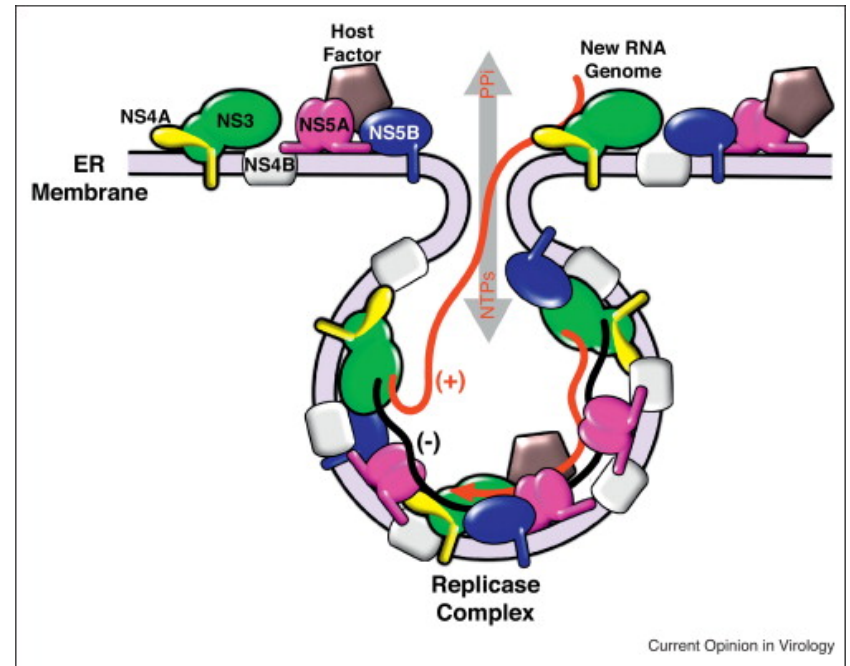
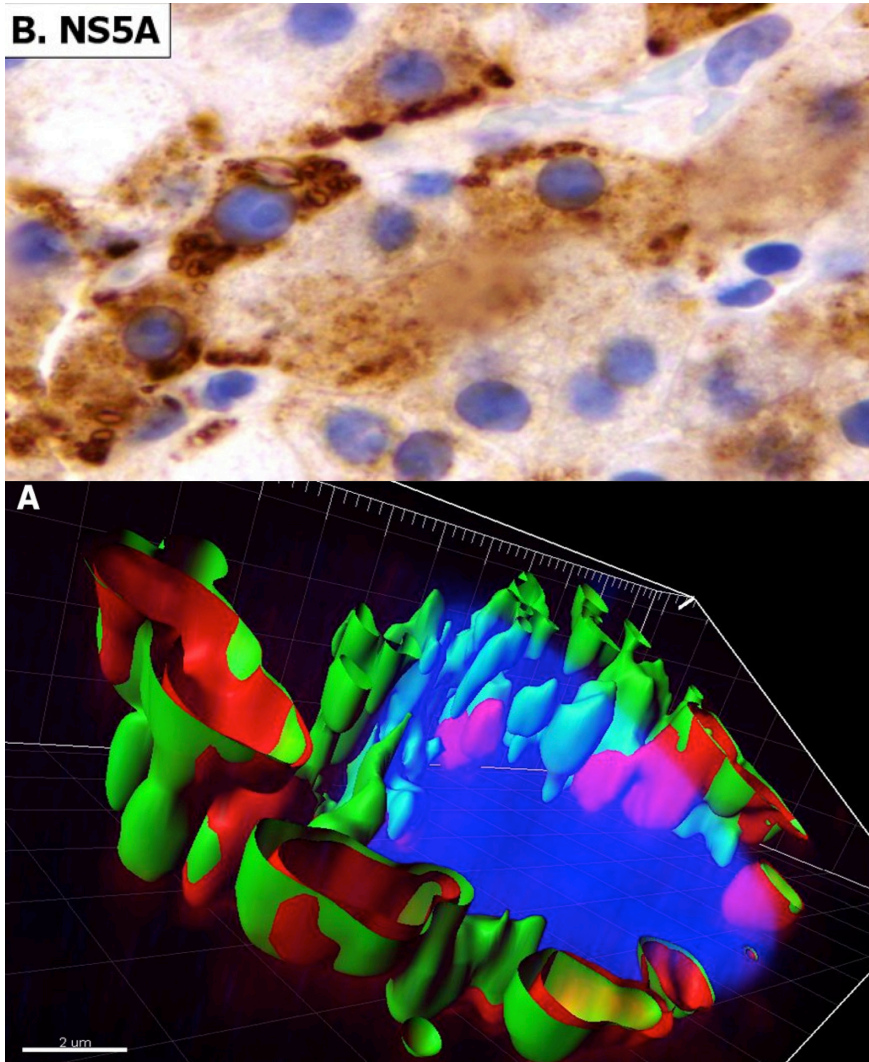


# Ингибиторы NS5A

Профессор В.А.Исаков,  
Руководитель отделения гастроэнтерологии  
и гепатологии НИИ питания РАМН, Москва

# Структура и функция NS5A



Meigang Gu , Charles M Rice  
**Structures of hepatitis C virus  
nonstructural proteins required for  
replicase assembly and function.**

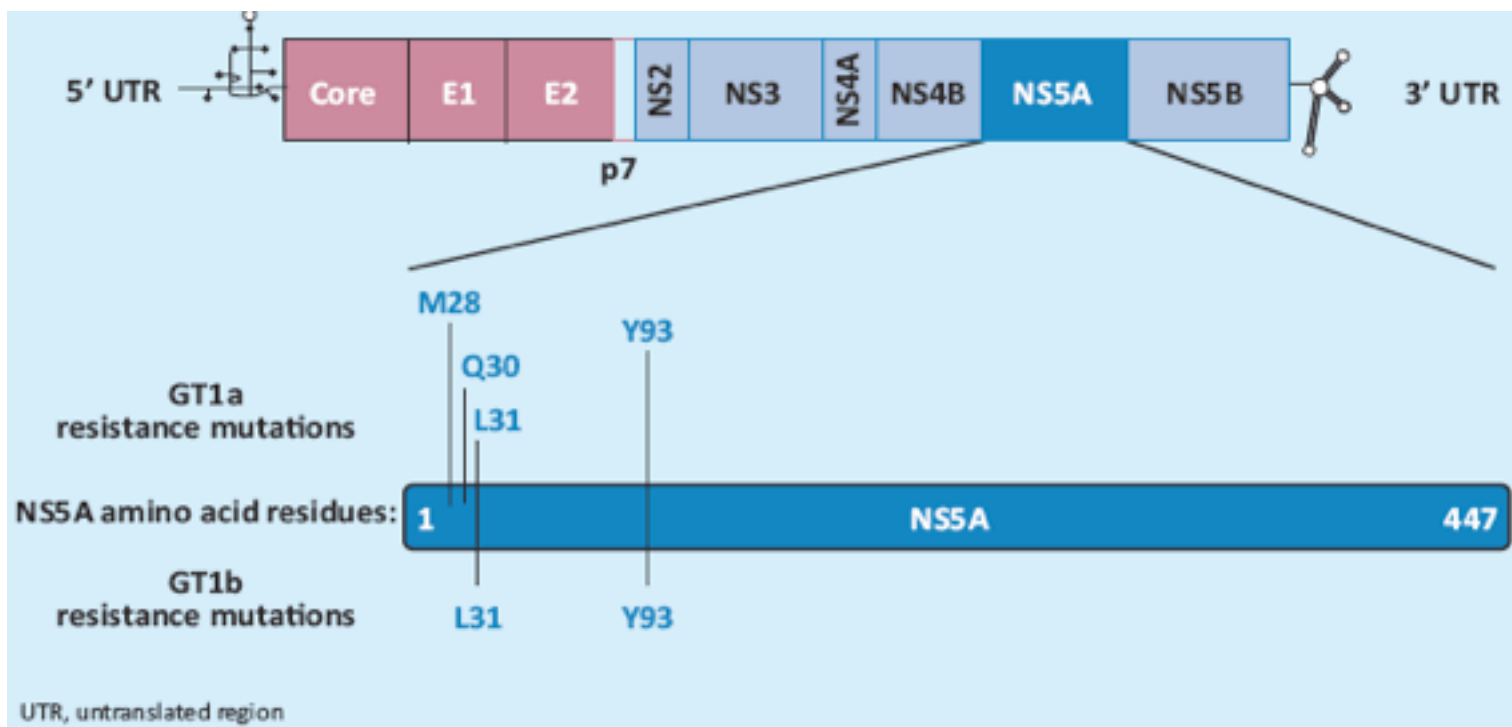
Current Opinion in Virology, 2013: 3, p.  
129 - 136

Mensa et al., EASL 2012

# Характеристики различных классов препаратов прямого противовирусного действия

Характеристика	Ингибиторы протеазы	Нуклеоз(т)идные ингибиторы полимеразы	Не-нуклеозидные ингибиторы полимеразы	Ингибиторы NS5A
Мощность	Высокая; Варьирует в зависимости от генотипа HCV	Умеренная-высокая; Стабильная при разных генотипах и субтипах HCV	варьирует; Варьирует в зависимости от генотипа HCV	<b>высокая; различные генотипы HCV</b>
Барьер к резистентности	низкий $1a < 1b$	высокий $1a = 1b$	Очень низкий $1a < 1b$	<b>Низкий <math>1a &lt; 1b</math></b>
Потенциал к межлекарственным взаимодействиям	Значительный	низкий	варьирует	<b>Низкий - умеренный</b>
токсичность	сыпь; анемия; ↑ билирубина	митохондриальная; Взаимодействия с компонентами ВААРТ	варьирует	<b>варьирует</b>
Фармакокинетика, кратность приема	Варьирует; от 1 до 3 раз/сут	1 раз/сут	варьирует; от 1 до 3 раз/сут	<b>1 раз/сут</b>
Дополнительно	ИП 2-го поколения: выше барьер к резистентности, пангенотипические	Единственная мишень;	Множество мишеней	<b>Множество механизмов антивирусного действия</b>

# Наиболее распространенные мутации, связанные с резистентностью к NS5A



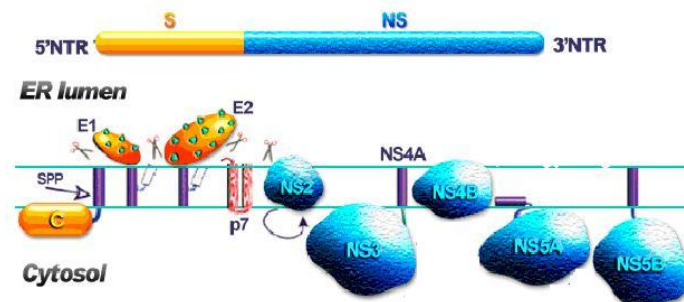
Colonno R, et al. 45th EASL; April 14-18, 2010; Vienna, Austria. Abstract 33.

Gao M, et al. 61st AASLD, October 29-November 2, 2010; Boston, MA, USA. Abstract 1853.

# Ингибиторы NS5A

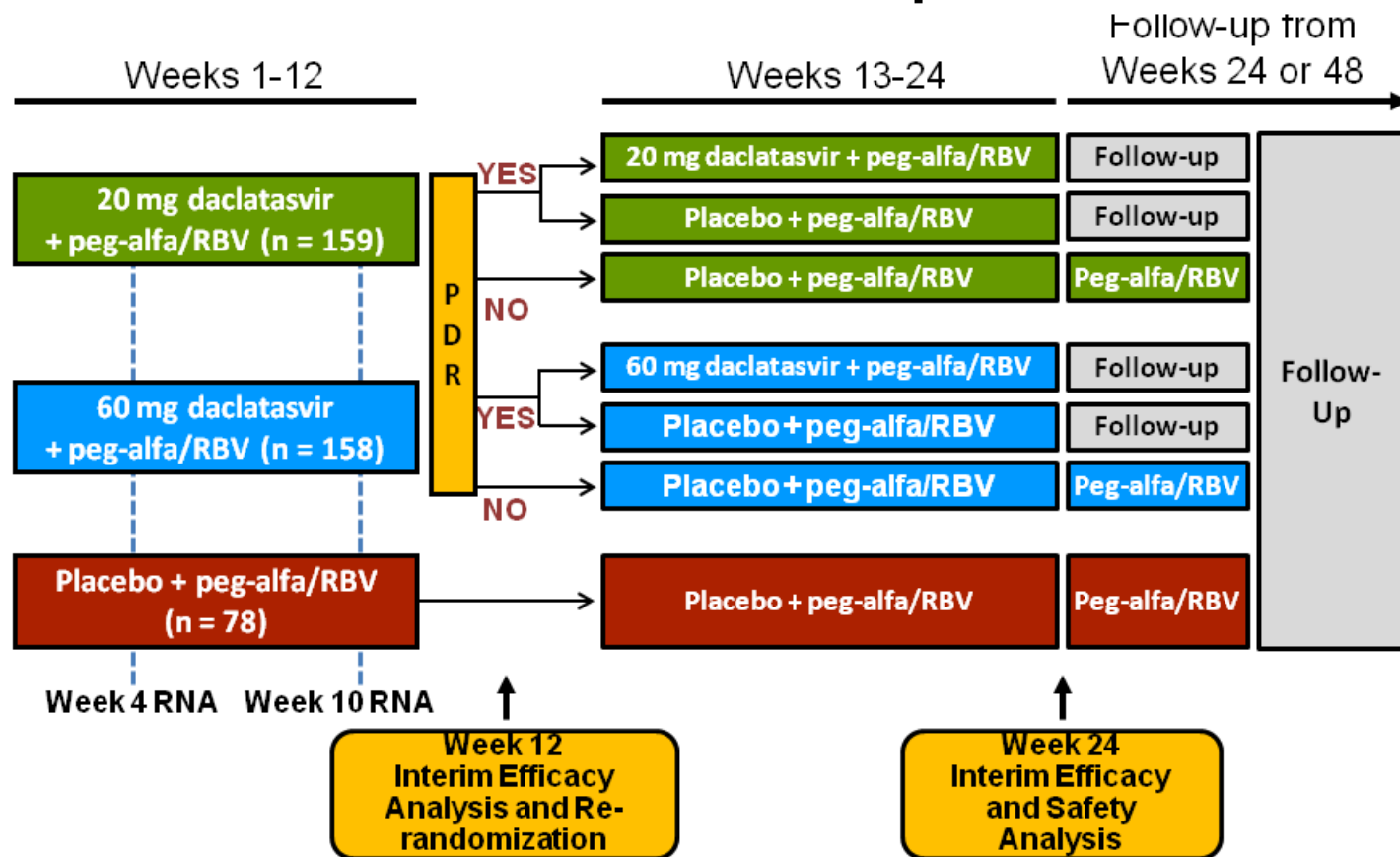
Ингибитор NS5A	Производитель	Активность против вируса генотипов:	Доза	Фаза клинических исследований	
Daclatasvir	BMS	1a < 1b,	1 р/сут	III	
GS-5885	Gilead	1a<1b, 2-6	1 р/сут	II	
ABT-267	Abbvie	1a<1b, 2-6	1 р/сут	I-II-III	
IDX-719	Idenix	1a<1b, 2-4	1 р/сут	I	
<b>Ингибиторы NS5A второго поколения</b>					
ACH-3102	Achillon	1a=1b, 2-6	1 р/сут	II	
GS-5816	Gilead	1a=1b, 2-6	1 р/сут	I	

# Препараты прямого противовирусного действия, находящиеся на разных стадиях изучения



	ИП HCV		Ингибиторы NS5A		Нуклеозидн. ингибиторы NS5B	Не-нуклеозидные ингибиторы NS5B	
Зарегистр ированы	Telaprevir, Boceprevir						
Фаза III	Semiprevir*, Faldaprevir Asunaprevir		Daclatasvir Ledipasvir ABT-267		Sofosbuvir*	ABT-333	
Фаза II	GS-9451 Danoprevir GS-9256 ABT-450	Vaniprevir MK-5172 ACH-1625	GSK-2336805		Mericitabine IDX-184 VX-135	Tegobuvir VX-222 BI-207127 ABT-072	GS-9669 BMS-791325 ANA-598
Фаза I	ACH-2684, MK-6325, MK-2748		GS-5816 PPI-668 ACH-3102	IDX-719 MK-8325 MK-8742		GSK-625433 IDX-375	

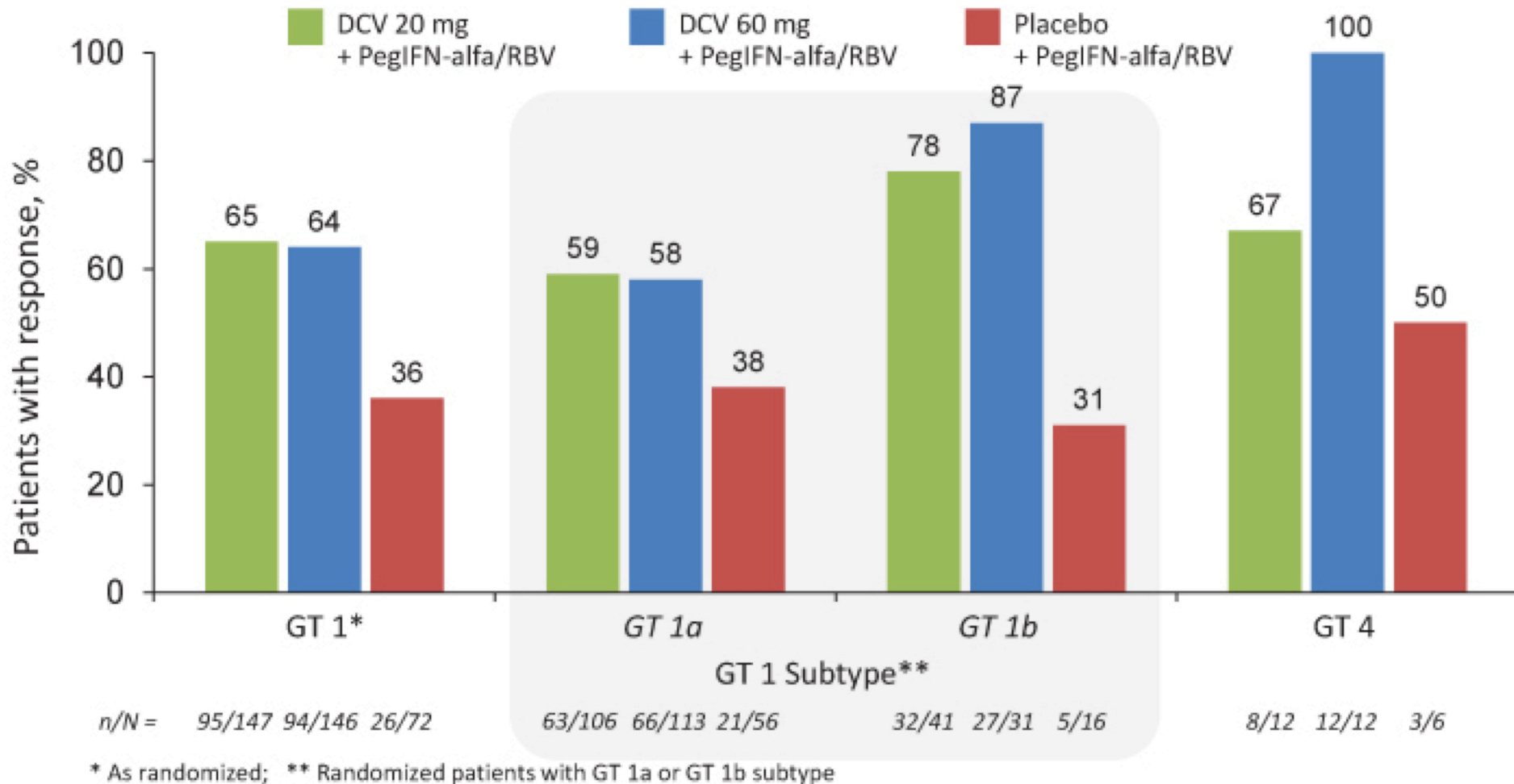
# Исследование Command 1: DCV + PR у нелеченных пациентов



PDR, protocol-defined response: HCV RNA < LLOQ (25 IU/mL) at week 4 and undetectable (< 10 IU/mL) at week 10.

Hézode C, et al. AASLD 2011 Abst 227

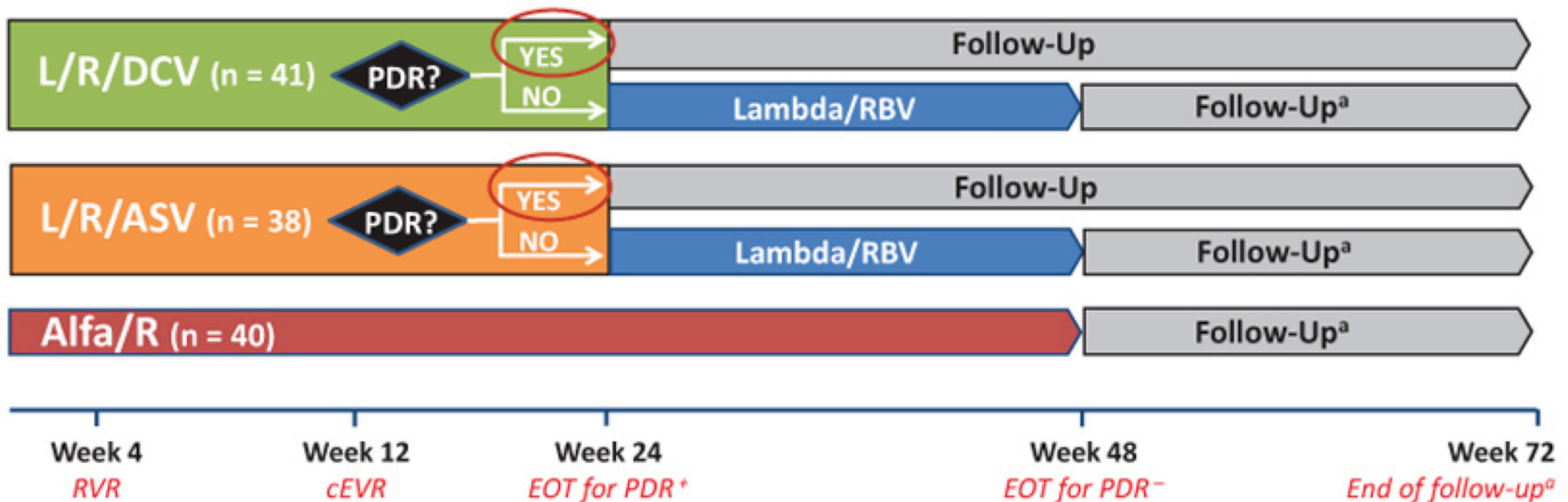
# Исследование Command 1: УВО в зависимости от генотипа





# Исследование D-LITE: DCV или ASV + пегинтерферон Лямбда-1 и РБВ у нелеченных пациентов с генотипом 1 HCV

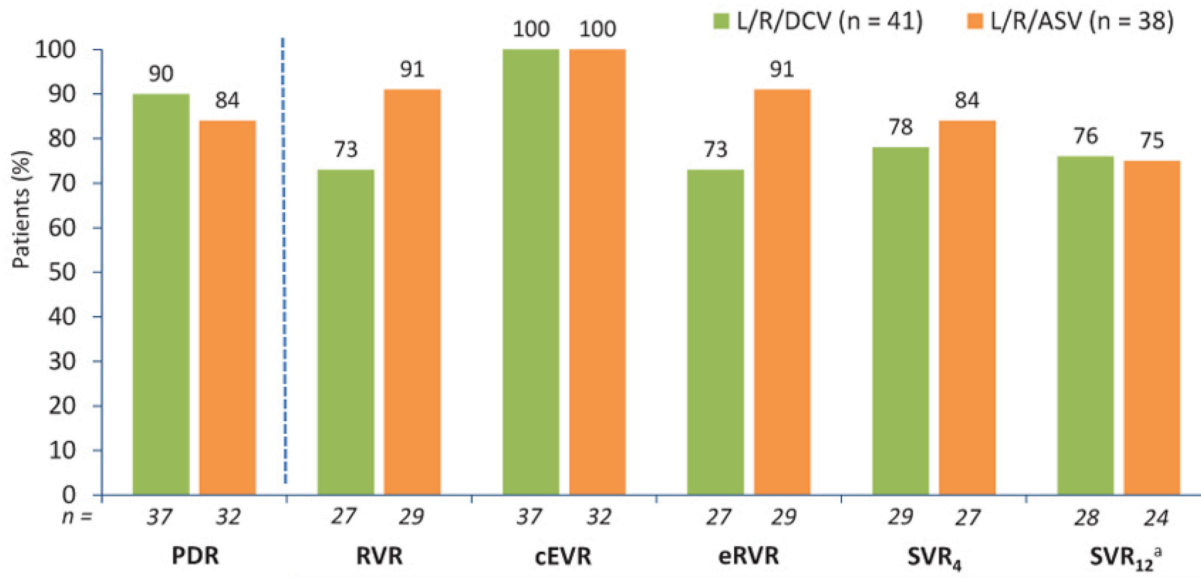
1:1:1 randomization: L/R/DCV, L/R/ASV, Alfa/R, with ASV/DCV placebos through Week 24



Protocol -defined Response (PDR): HCV RNA < LLOQ (25 IU/mL) at Week 4 and undetectable at Week 12; EOT: end of treatment.

<sup>a</sup> Detectable HCV RNA at or after EOT followed up for 48 weeks (through Week 96).

# Исследование D-LITE: DCV или ASV + пегинтерферон Лямбда-1 и РБВ у нелеченных пациентов с генотипом 1 HCV



## PDR<sup>+</sup> Only

(L/R/DCV, n = 37; L/R/ASV, n = 32)

<sup>a</sup> SVR<sub>12</sub> defined as HCV RNA undetectable at end of treatment (EOT) and 12 weeks posttreatment.

## Among patients who achieved PDR (n = 69, 87%):

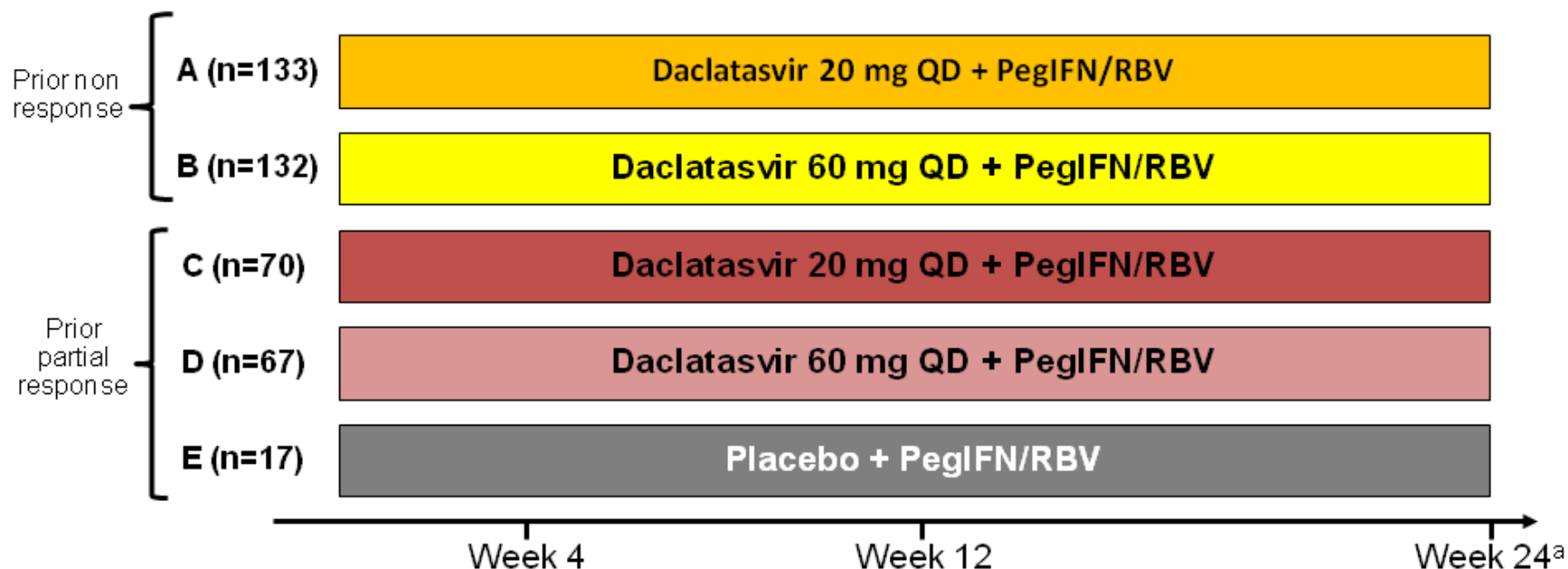
L/R/DCV (n = 37)	L/R/ASV (n = 32)
<ul style="list-style-type: none"> <li>27 (73%) patients achieved RVR</li> <li>28 (76%) patients achieved SVR<sub>12</sub> <ul style="list-style-type: none"> <li>28 (76%) patients achieved the FDA definition of SVR<sub>12</sub><sup>a</sup></li> </ul> </li> <li>9 (24%) patients failed to achieve SVR<sub>12</sub> <ul style="list-style-type: none"> <li>8 GT 1a: 4 relapse, 2 detectable at EOT, 2 missing</li> <li>1 GT 1b: relapse</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>29 (91%) patients achieved RVR</li> <li>24 (75%) patients achieved SVR<sub>12</sub> <ul style="list-style-type: none"> <li>26 (81%) patients achieved the FDA definition of SVR<sub>12</sub><sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>8 (25%) patients failed to achieve SVR<sub>12</sub> <ul style="list-style-type: none"> <li>7 GT 1a: 3 relapse, 3 detectable at EOT, 1 missing</li> <li>1 GT 1b: relapse</li> </ul> </li> </ul>

<sup>b</sup> FDA definition of SVR<sub>12</sub>: HCV RNA < LLOQ at posttreatment week 12, regardless of EOT response

Vierling et al. AASLD 2012

# Исследование Command 2: DCV + ПЕГ-ИФН и РБВ для лечения ранее леченных пациентов

- Phase 2b, double-blind, dose-ranging study of daclatasvir + PegIFN/RBV for 24 weeks in treatment-experienced patients with HCV GT-1 (n=419)



- Study endpoints:
  - HCV RNA undetectable (<10 IU/mL) at Weeks 4, 12 and 24 during treatment
  - SVR<sub>12</sub>

<sup>a</sup>Second randomisation at Week 24 based on response to treatment

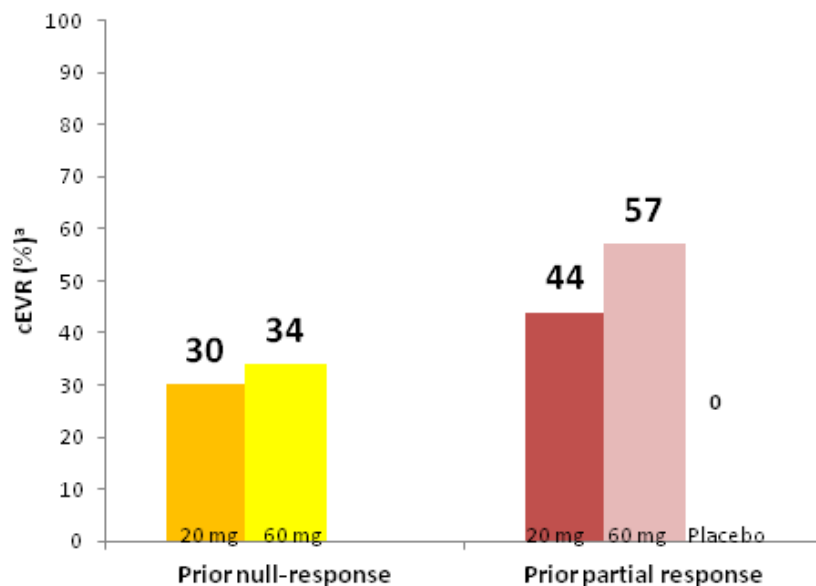
GT, genotype; PegIFN, pegylated interferon; QD, once daily; RBV, ribavirin; SVR<sub>12</sub>, sustained virological response at 12 weeks after end of treatment

# Исследование Command 2: DCV + ПЕГ-ИФН и РБВ для лечения ранее леченных пациентов

- **Patient baseline characteristics:**

- Cirrhosis, 17.4%
- IL28B non-CC, 92.6%

- **cEVR:**



cEVR (%)	Null		Partial	
	1a	1b	1a	1b
20 mg	19	51	34	70
60 mg	28	46	41	77

- **Serious AEs:**

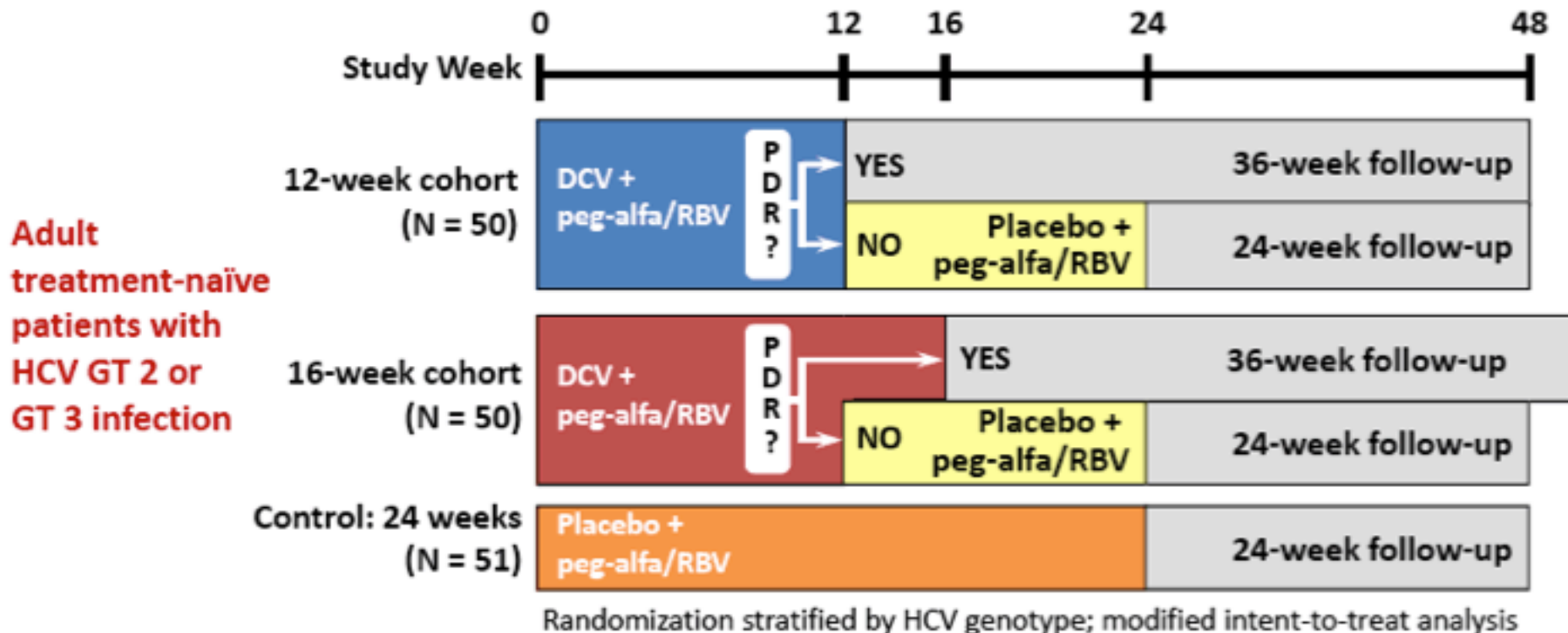
- Daclatasvir 20 mg, 5.9% (12/203)
- Daclatasvir 60 mg, 5.0% (10/199)
- PegIFN/RBV alone, 17.6% (3/17)

- **Discontinuation due to AEs:**

- Daclatasvir 20 mg, 3.0% (6/203)
- Daclatasvir 60 mg, 5.0% (10/199)
- PegIFN/RBV alone, 17.6% (3/17)

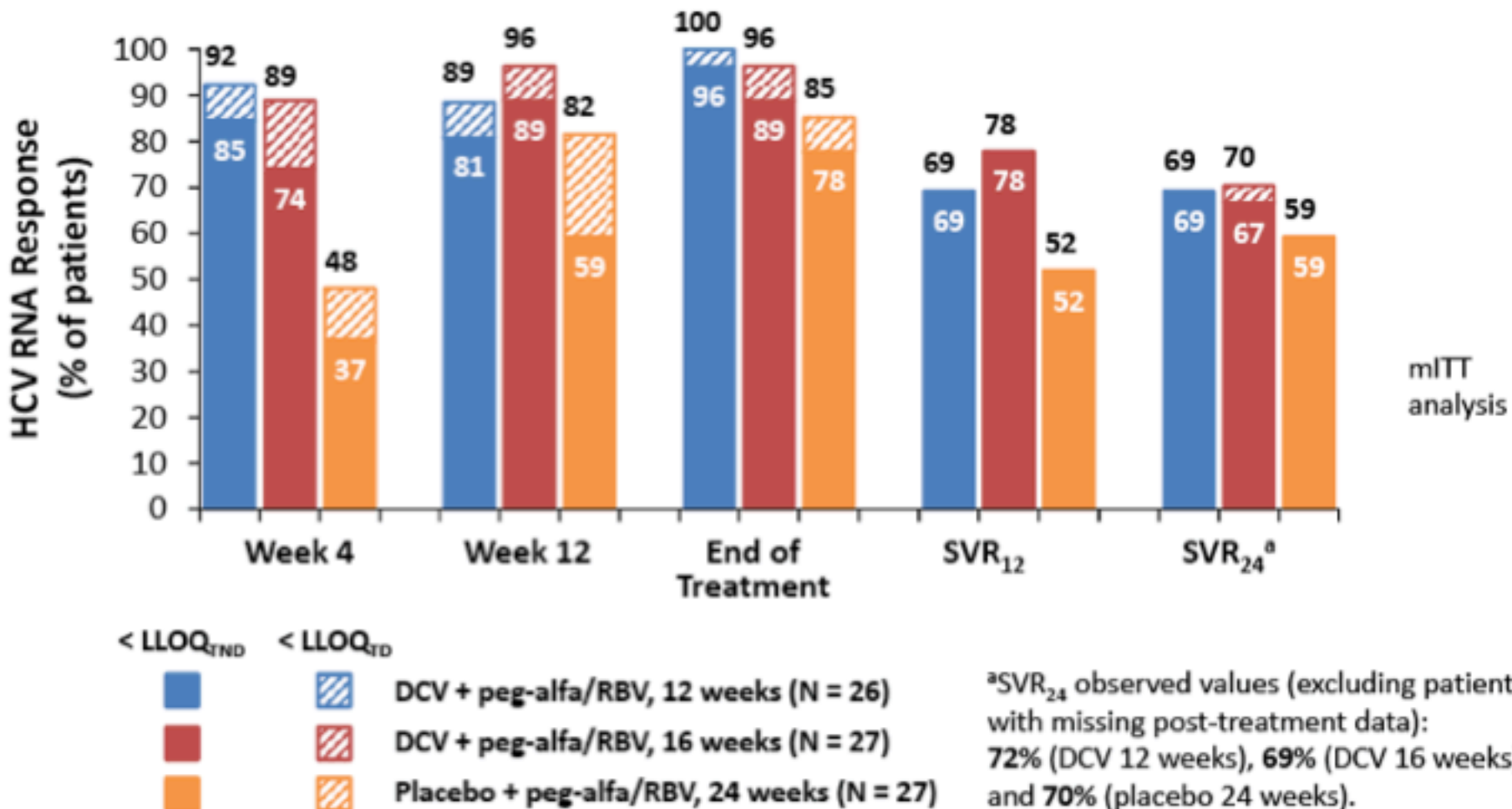
<sup>a</sup>All treatment arms received PegIFN/RBV

# Исследование Command 2/3



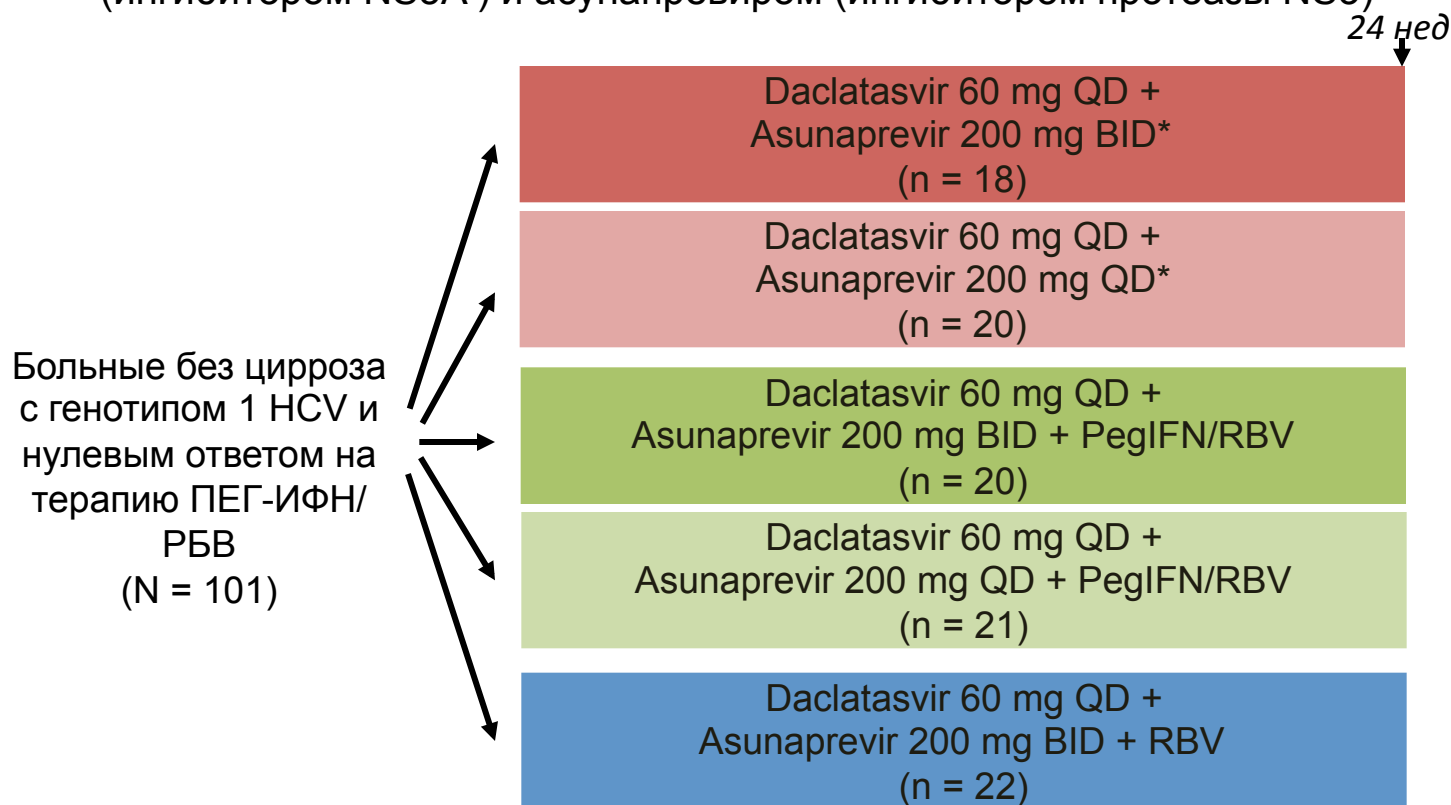
Protocol defined response (PDR) HCV RNA < LLOQ at week 4 and <LLOQ<sub>TND</sub> at week 10  
 If patients not achieve PDR they stopped DCV and received 12 w PR

# Исследование Command 2/3: результаты у больных с генотипом 3 HCV



# Даклатасвир и Асунапревир у больных с генотипом 1 HCV, ранее полностью не ответивших на лечение

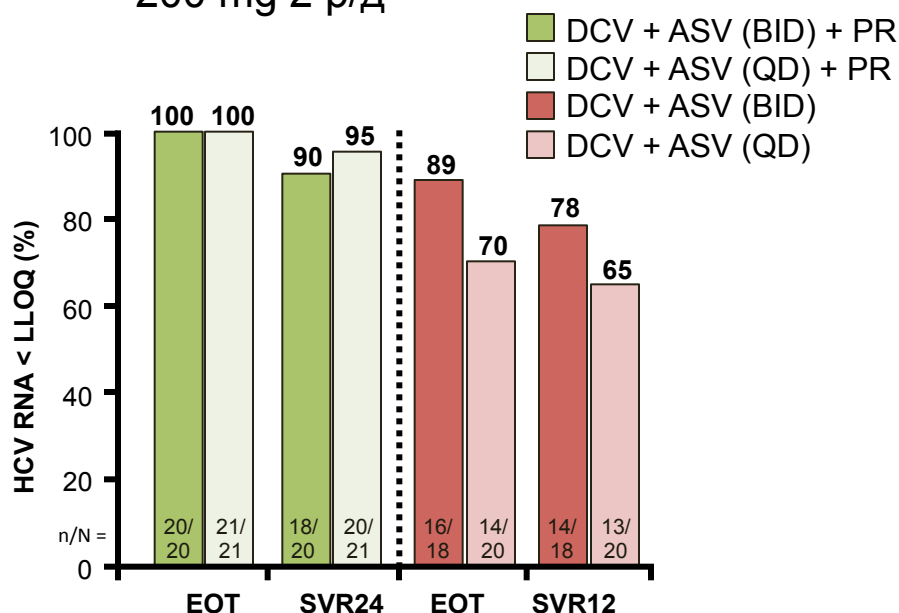
- AI447-011: рандомизированное открытое исследование IIa фазы с даклатасвиром (ингибитором NS5A ) и асунапревиром (ингибитором протеазы NS3)



\*Только пациенты с генотипом 1b HCV включались в группу с двойной терапией.

# Результаты лечения Даклатасвиром + Асунапревиром ± ПЕГ-ИНФ или РБВ у полностью не ответивших на лечение

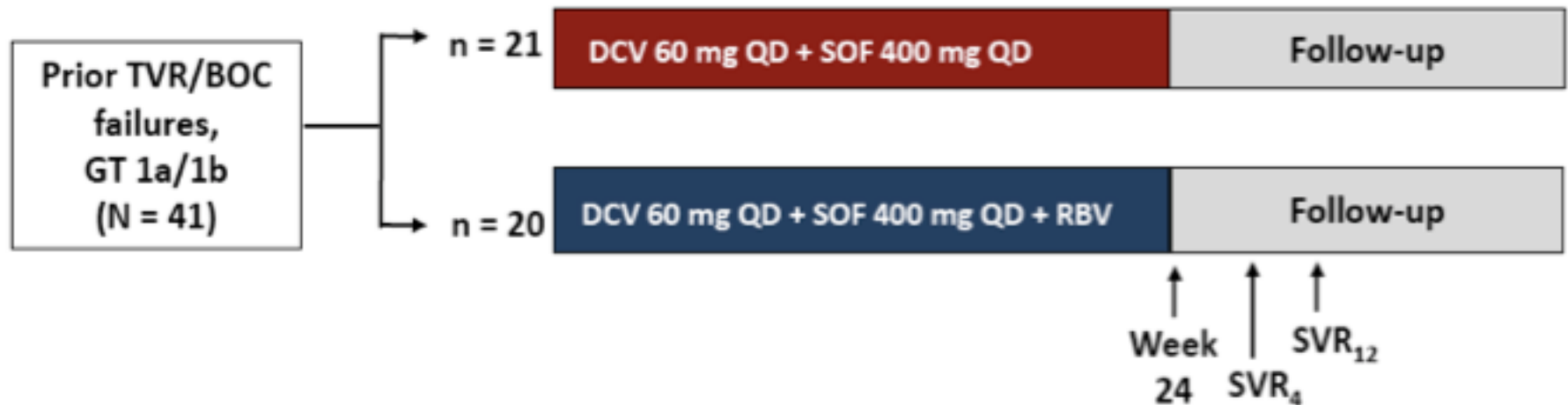
- Хороший результат при использовании 4 препаратов DCV + ASV + pegIFN/RBV
- Ответ хуже при использовании двух препаратов DCV + ASV (все генотип 1b)
  - Ответ лучше при использовании ASV 200 mg 2 p/д



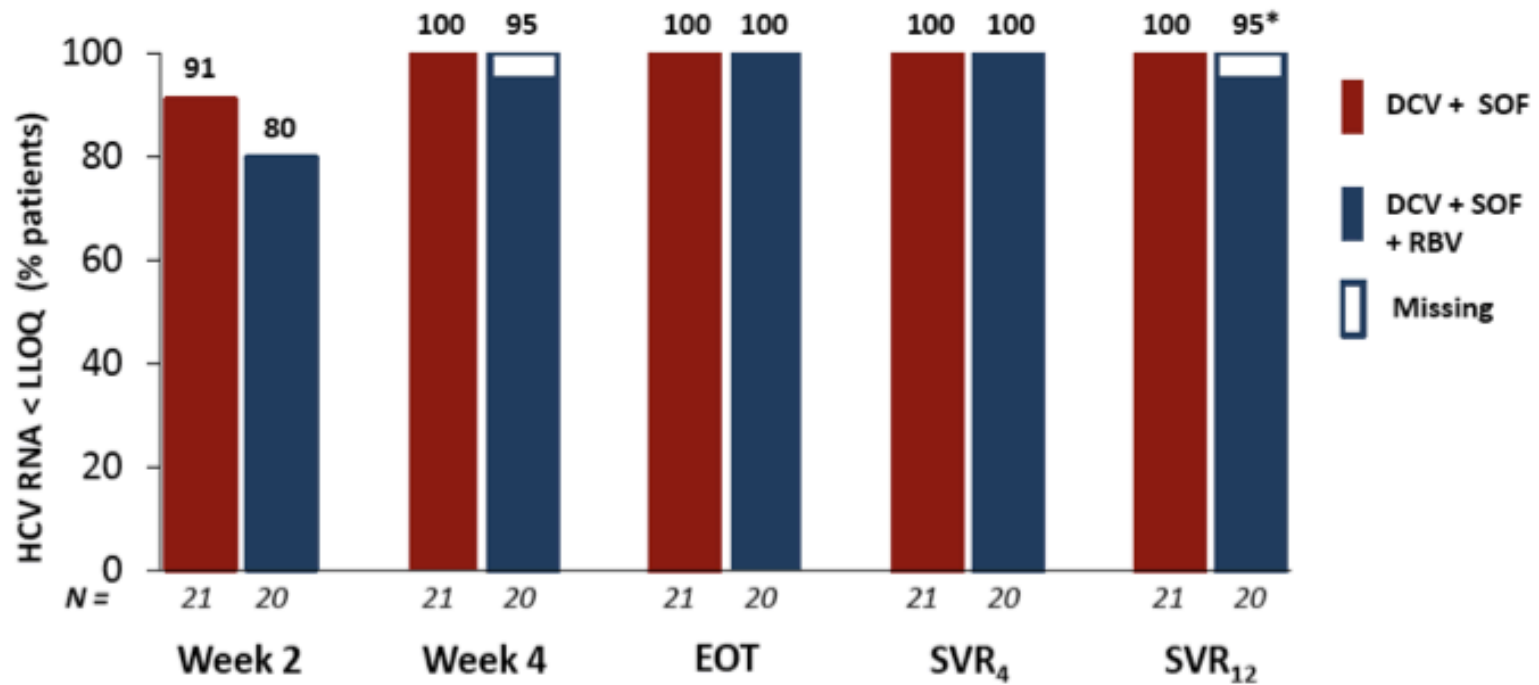
- УВО при использовании трех препаратов не сообщалось в виду большой частоты вирусологических прорывов при GT1a но не при GT1b
  - У 10 больных с GT1a вирусологический прорыв
  - Не было вирусологических прорывов у пациентов, получавших интерферон
- Вирусологический прорыв у 8 пациентов, получавших два препарата, но ни у одного, получавшего 4 препарата
- 3 рецидива
  - 1 с DCV + ASV 1 p/сут
  - 2 с DCV + ASV + PR
- Все схемы лечения хорошо переносились, без прекращения лечения досрочно из-за токсичности



# Исследование AI444-040: DCV+SOF у пациентов с генотипом 1, неудачно леченых телапревиром или боцепревиром + PR.



# Исследование AI444-040: DCV+SOF у пациентов с генотипом 1, неудачно леченых теллапревиром или боцепревиром + PR



\* 1 patient missing at post-treatment (PT) Week 12: HCV RNA was undetectable at PT Week 4 and at PT Week 24 (preliminary)

■ 21/41 patients have reached PT Week 24; all have achieved SVR<sub>24</sub>

# Ledipasvir (LDV, GS-5885)

- Ингибитор HCV NS5A
- С высокой активностью относительно GT1a и 1b

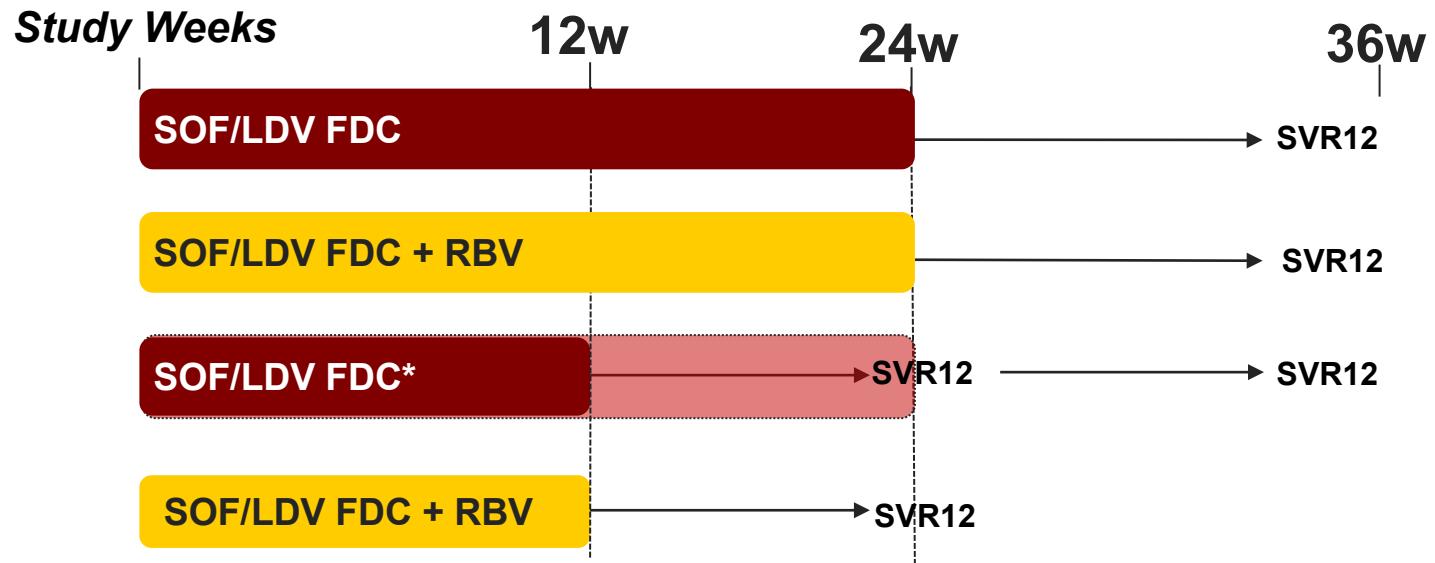
	GT 1a	GT 1b	GT 2a	GT 3a	GT 4a
EC <sub>50</sub> (nM)	0,031	0,004	10,8	10,1	0,045

- Активен в пикомолярных концентрациях
- Активен в отношении штаммов резистентных к (*NS3*: A156T, R155K, D168E, *NS5B*: S282T, Y448H)
- Безопасен и хорошо переносится по данным клинических исследований
  - Прием один раз в сутки
  - Незначительный уровень лекарственных взаимодействий

# Исследование LONESTAR 2: промежуточный анализ

Treatment	Treatment Duration	Population	Results
Sofosbuvir + ledipasvir	8 weeks	Naïve GT 1	95% (19/20) SVR 8
Sofosbuvir + ledipasvir + RBV	8 weeks	Naïve GT 1	100% (21/21) SVR 8
Sofosbuvir + ledipasvir	12 weeks	Naïve GT 1	100% (19/19) SVR 4
Sofosbuvir + ledipasvir	12 weeks	Experienced GT 1	95% (18/19) SVR 4
Sofosbuvir + ledipasvir + RBV	12 weeks	Experienced GT 1	95% (20/21) SVR 4

# SOF/LDV (FDC) планируемые исследования фазы III ION-1 (TN, N=800) and ION-2 (TE, N=400)



\*Arm 3 may be 12 or 24 weeks in ION-2 based upon emerging data

Sofosbuvir + Ledispavir Fixed Dose Combination

# Выводы

- Ингибиторы NS5A перспективные препараты прямого действия с высокой мощностью и хорошей безопасностью
- Ингибиторы NS5A первого поколения находятся в III фазе исследований и планируются к регистрации в 2014-2016.
- Комбинации ингибиторов NS5A с 1-2 другими ПППД ± РБВ находятся в стадии изучения и возможно, будут использоваться в фиксированной дозе в одной таблетке 1 раз в сутки.