

Практический контроль побочных явлений при использовании тройной терапии с боцепревиром

Микаель Манс

Департамент гастроэнтерологии, гепатологии и
эндокринологии

Медицинская школа Ганновера, Германия



Medizinische Hochschule
Hannover

Благодарности

Бенджамин Маасоуми, Маркус Кронберг, Хайнер Ведемайер,
Томас ван Хан, Сандра Циезек



НОВАЯ ЭРА



БОЦПРЕВИР

Одобрение FDA 13.5.2011
Одобрение EMA 18.7.2011

3 x 800 мг каждые 7 -9 ч

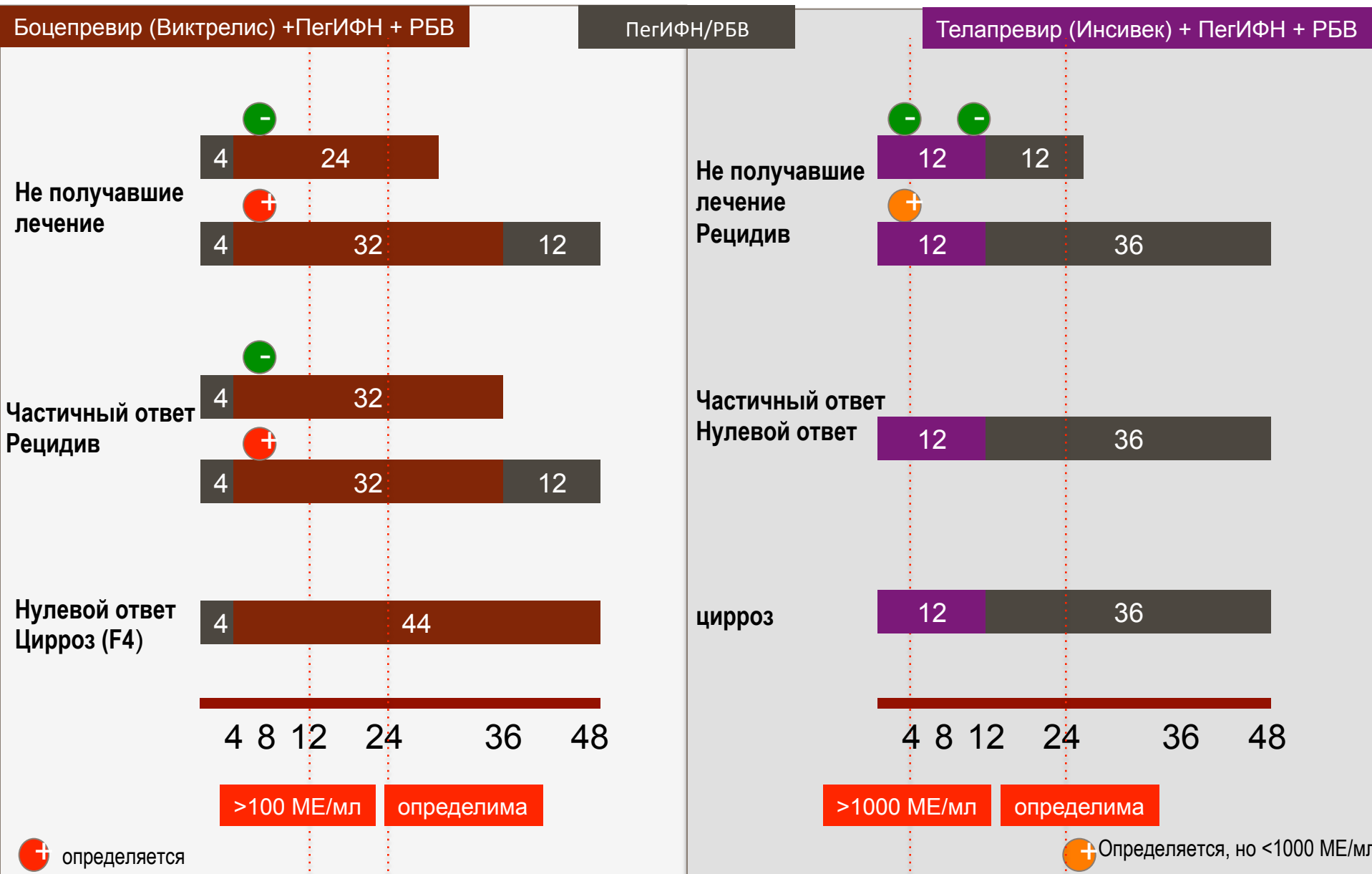


ТЕЛАПРЕВИР

2 x 375 мг каждые 8 ч



Инструкция по медицинскому применению в США



Боцепревир (Виктрелис)+Пег-ИФН+РБВ

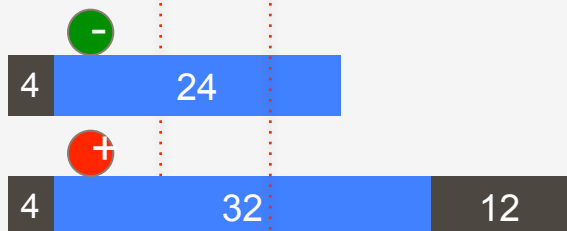


Пег-ИФН/РБВ

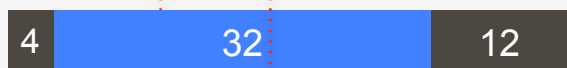


Телапревир (Инсиво) + Пег-ИФН+РБВ

Не получавшие
терапию



Частичный ответ
рецидив



Нулевой ответ
Цирроз

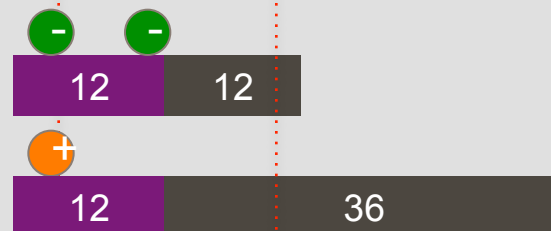


4 8 12 24 36 48

>100 МЕ/мл определяема

Определяется

Не получавшие
терапию
Рецидив



Частичный ответ
Нулевой ответ



Цирроз

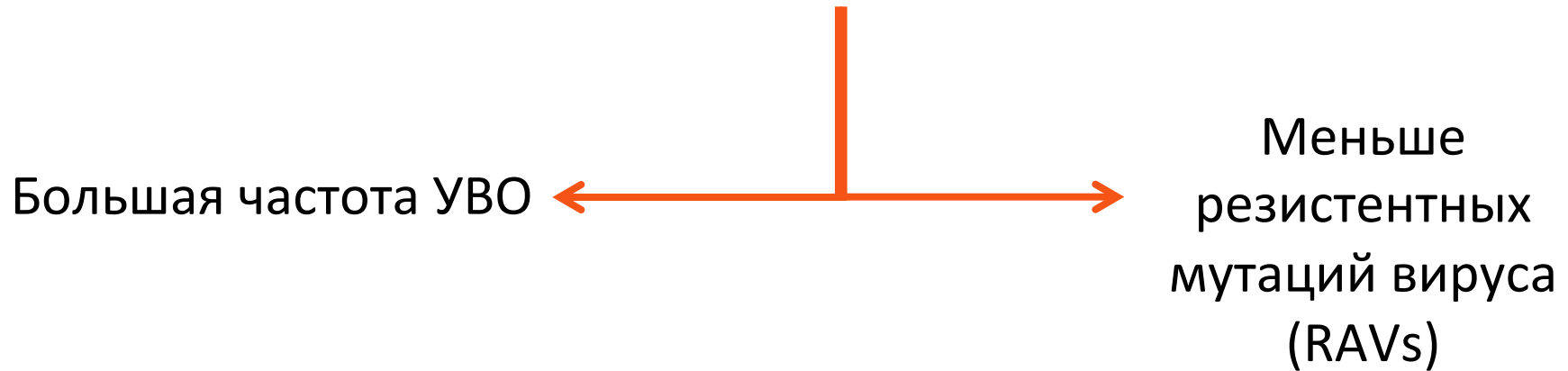


4 8 12 24 36 48

>1000 МЕ/мл определяема

Определяется, но <1000 МЕ/мл

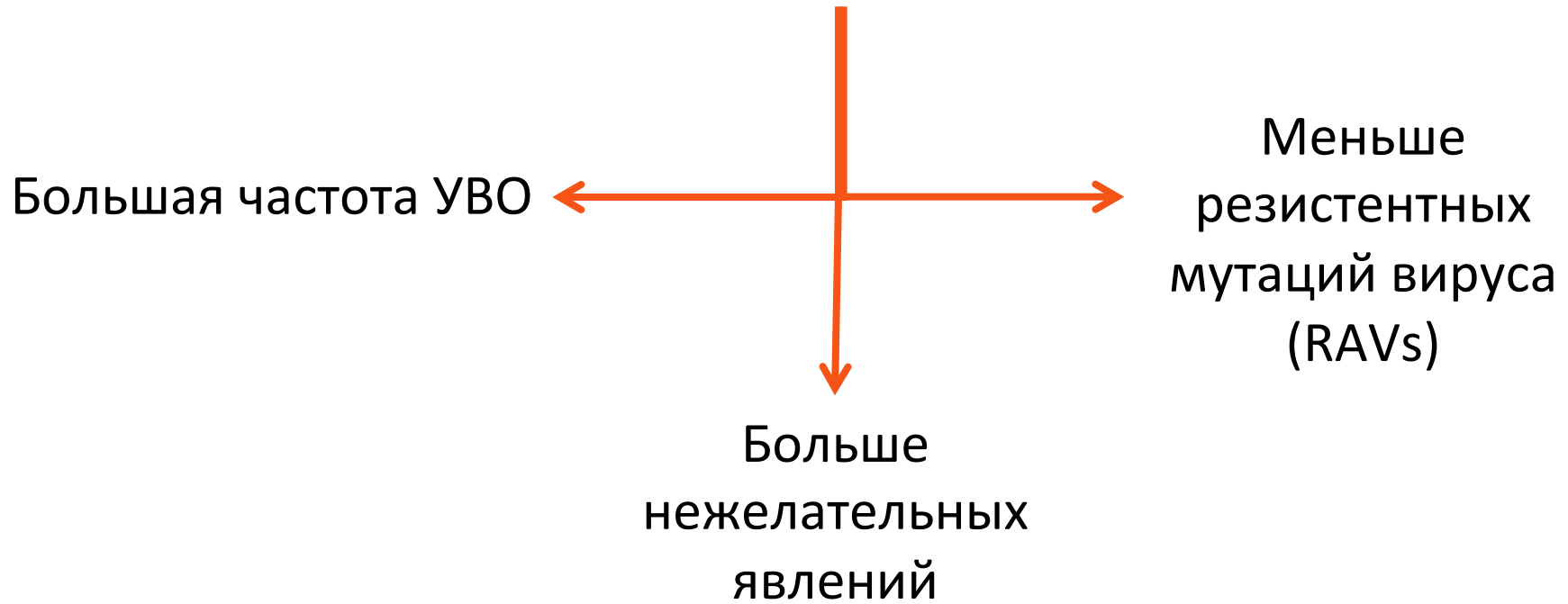
Новые режимы терапии с ингибиторами протеазы



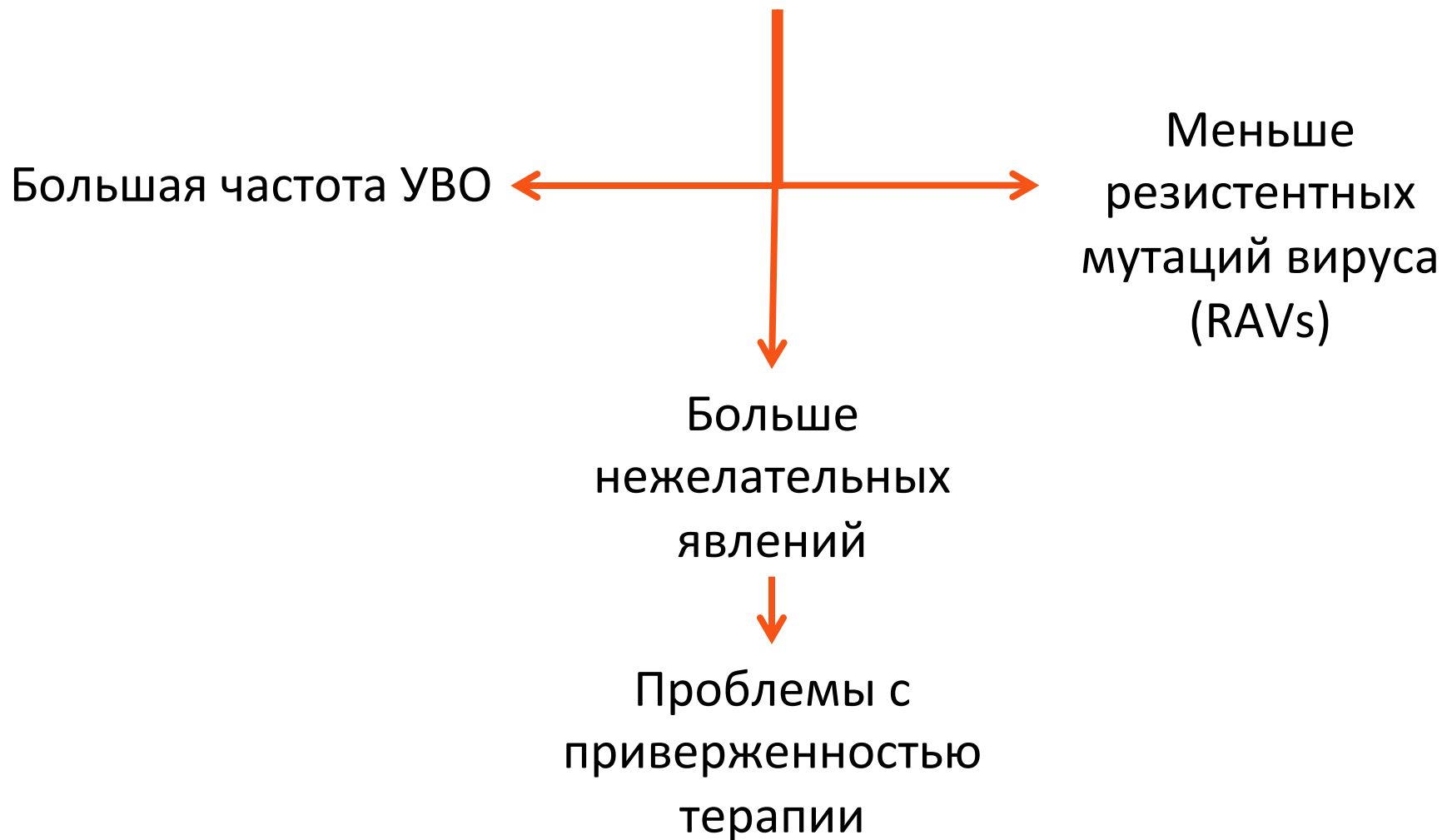
“Это не новый запуск!”

Улучшение УВО сопровождается дополнительными
нежелательными эффектами

Новые режимы терапии с ингибиторами протеазы

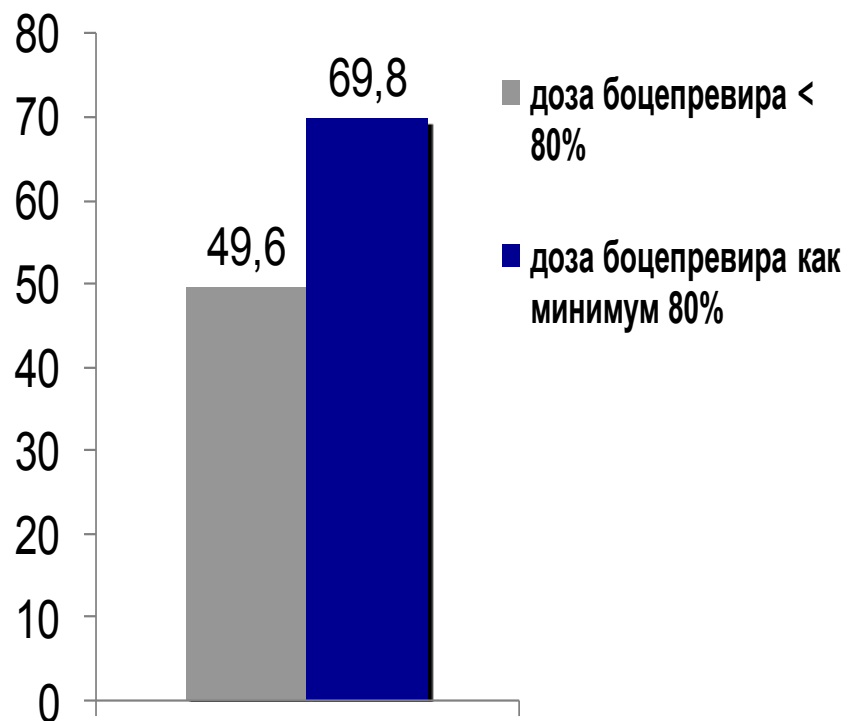


Новые режимы терапии с ингибиторами протеазы

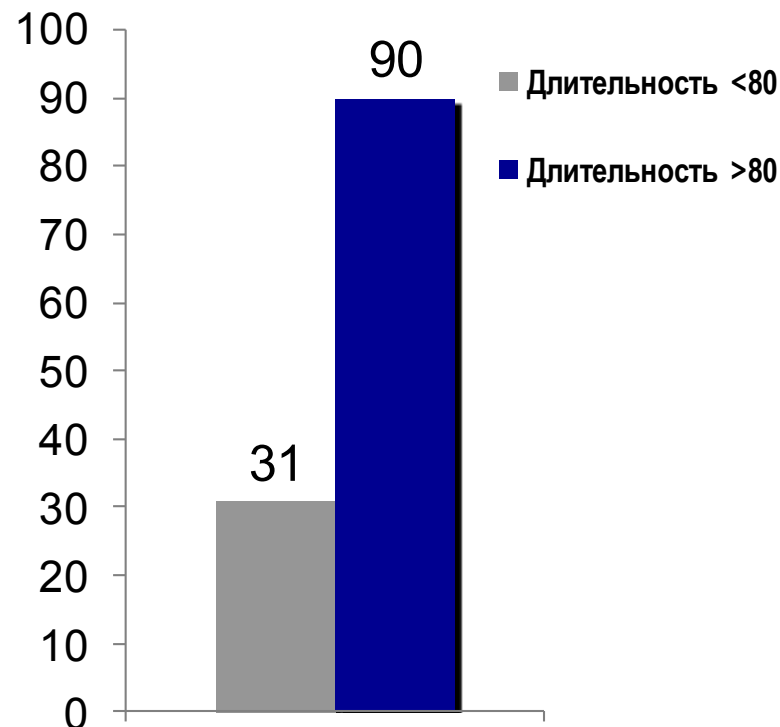


Влияние приверженности терапии

% УВО

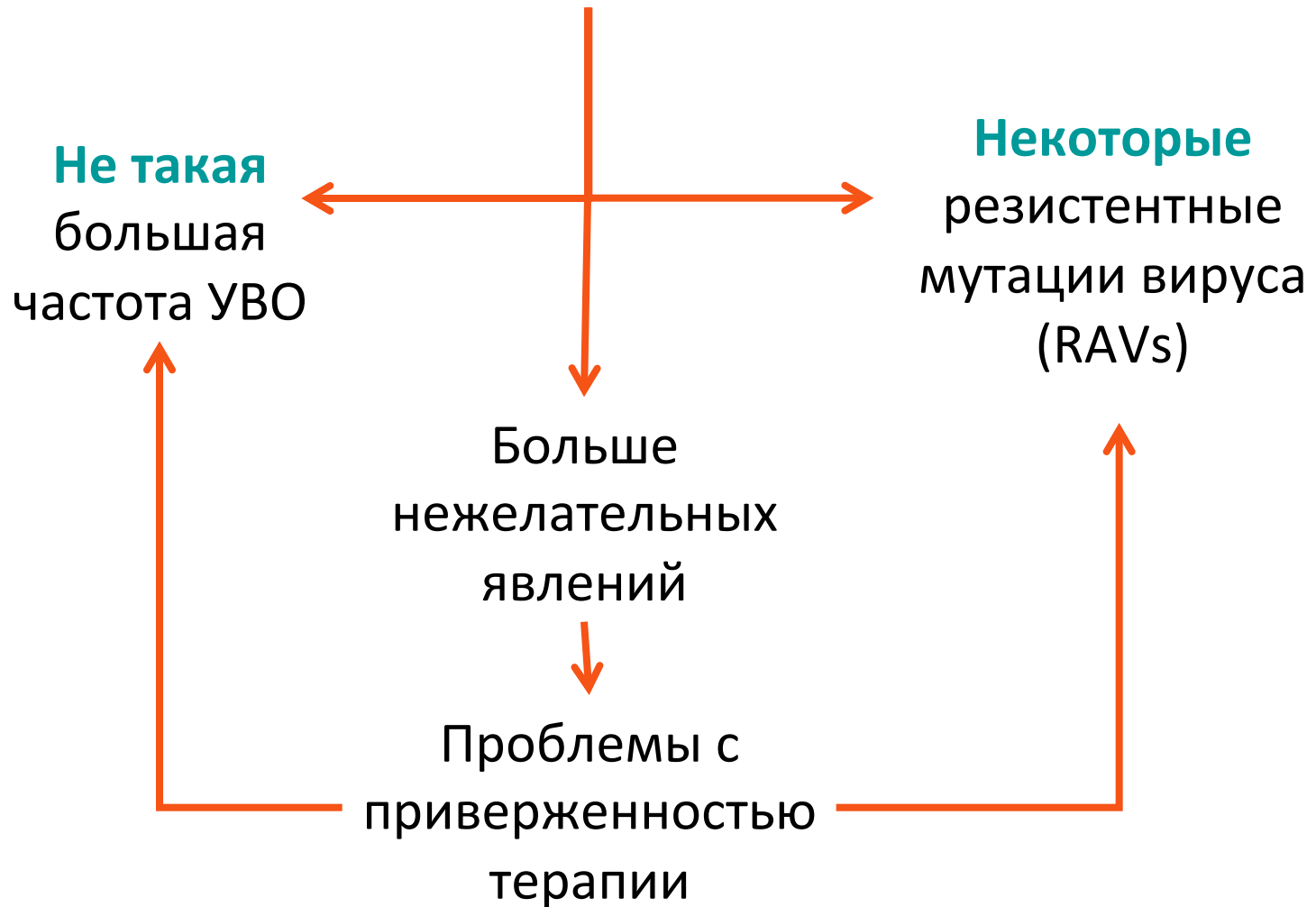


% УВО

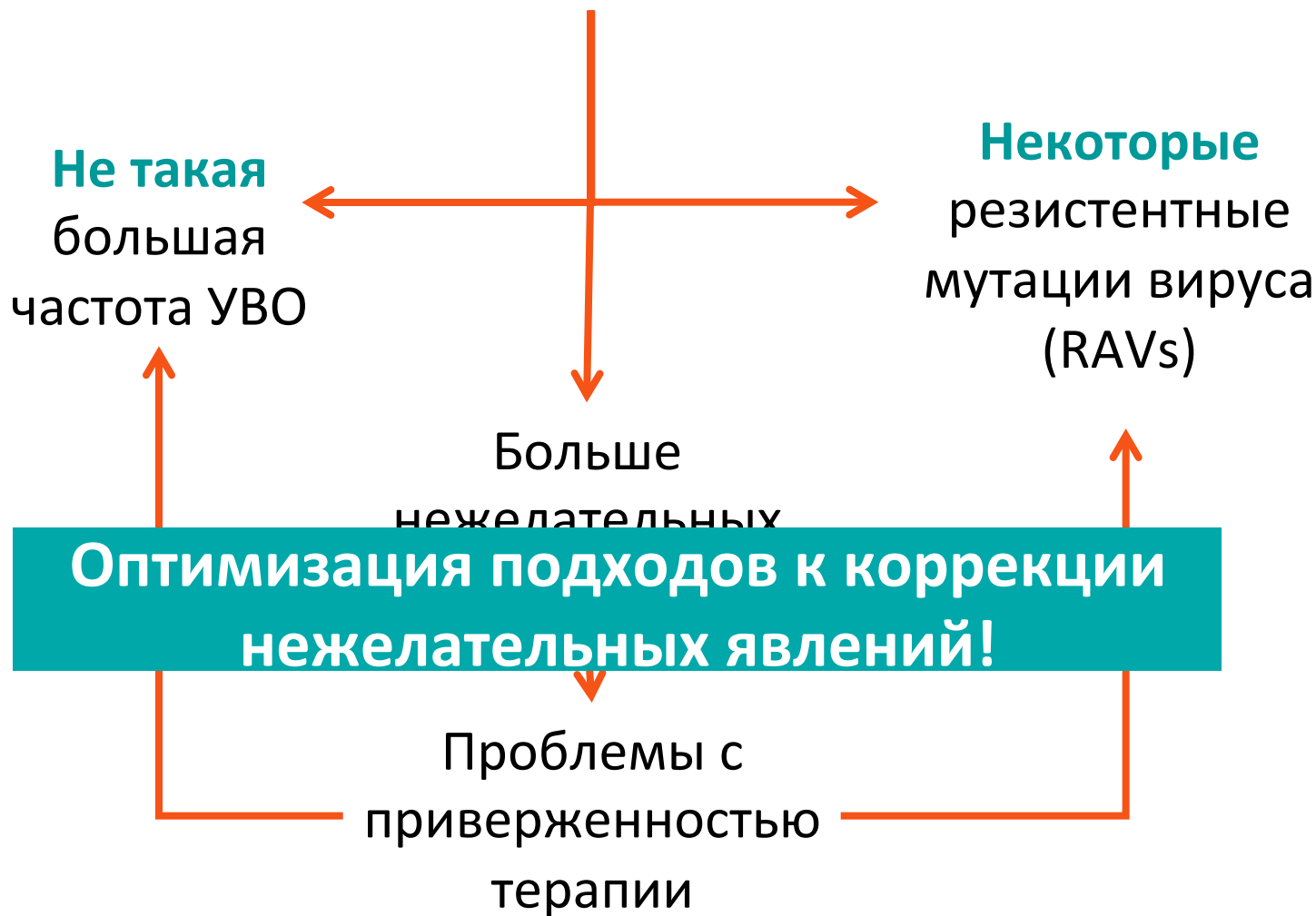


SPRINT-2-Study: Poordad et al NEJM 2011

Новые режимы терапии с ингибиторами протеазы



Новые режимы терапии с ингибиторами протеазы



Нежелательные эффекты в антивирусной терапии

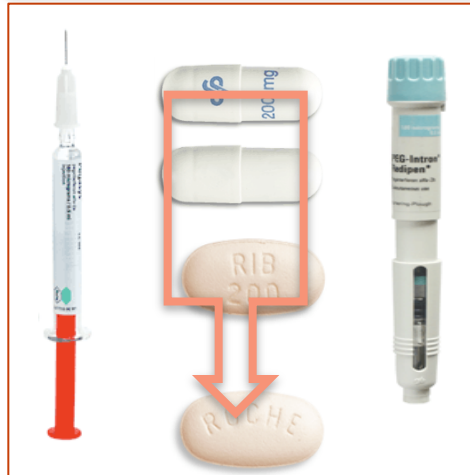


Старые проблемы продолжают присутствовать!

Гриппоподобные симптомы



Ифв/Рбв



Депрессия



Подавление костного мозга

Красные кровяные
клетки
(эритроциты)



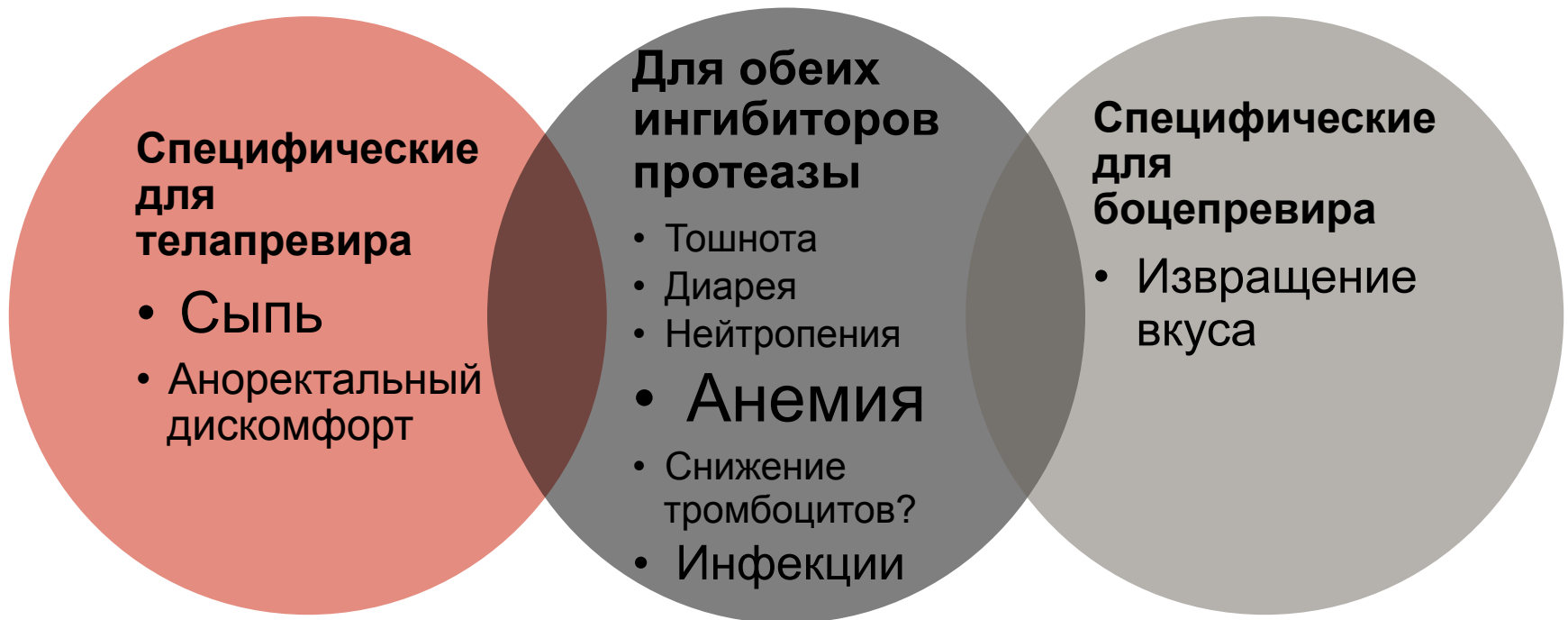
Тромбоциты



Белые кровяные
клетки
(лейкоциты)



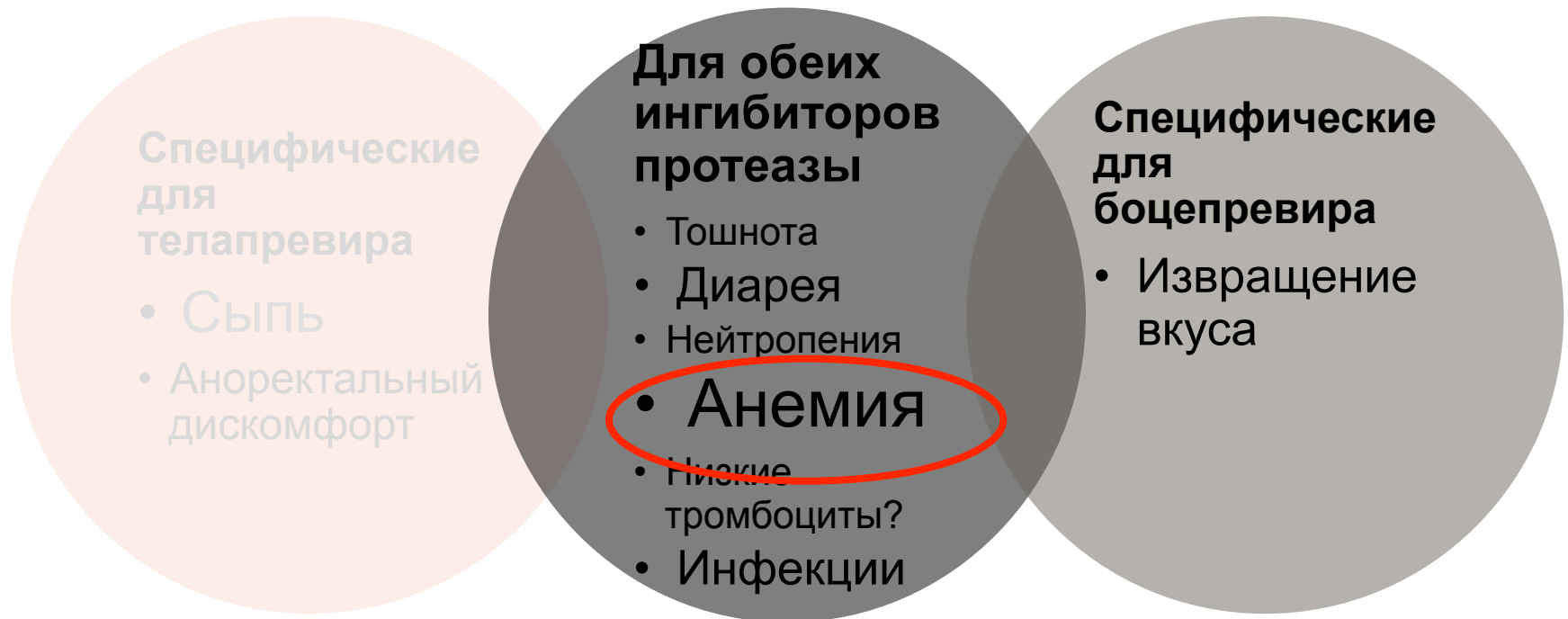
Появляются новые проблемы!
Дополнительные или еще больше тяжелых
нежелательных явлений связанные с
ингибиторами протеазы



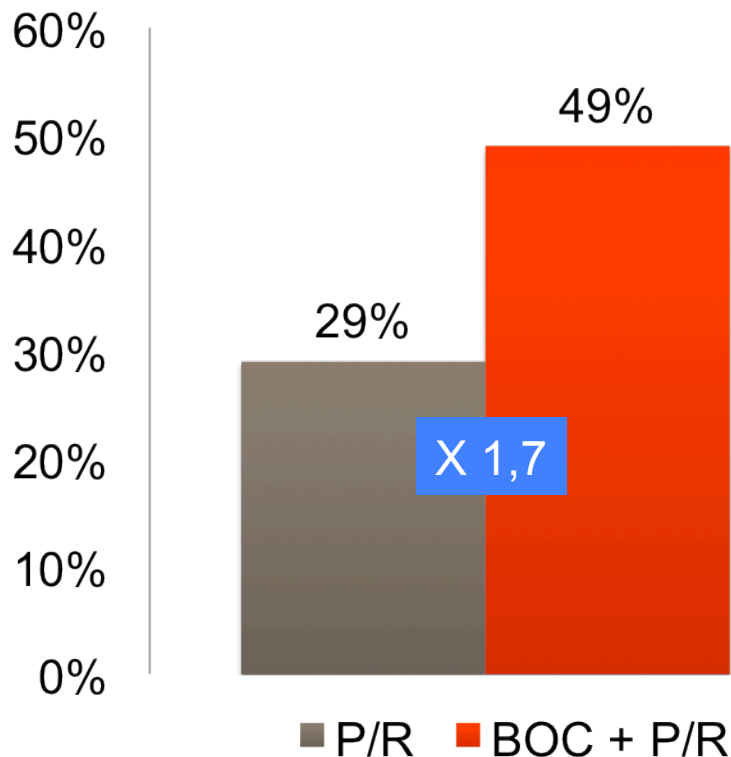
Появляются новые проблемы!
Дополнительные или еще больше тяжелых
нежелательных явлений связанные с
ингибиторами протеазы



Дополнительные или еще больше тяжелых нежелательных явлений связанные с ингибиторами протеазы



Анемия с обеими стратегиями лечения



- У 3% пациентов анемия классифицировалась как стадия 3/4
- 1% пациентов прекратили лечение с ингибиторами протеазы в связи с анемией
- Около 2% пациентам потребовалось переливание крови

В III фазе исследований....

Исследования III фазы = реальная клиническая практика?



Предвестники возникновения анемии:

- низкий исходный уровень Hb ($p < 0.0001$)
- старший возраст ($p < 0.0001$)
- выраженный фиброз печени ($p = 0.0369$)

Roberts et al, AASLD 2011, poster (1368)

“Каковы же результаты в реальной клинической практике?”

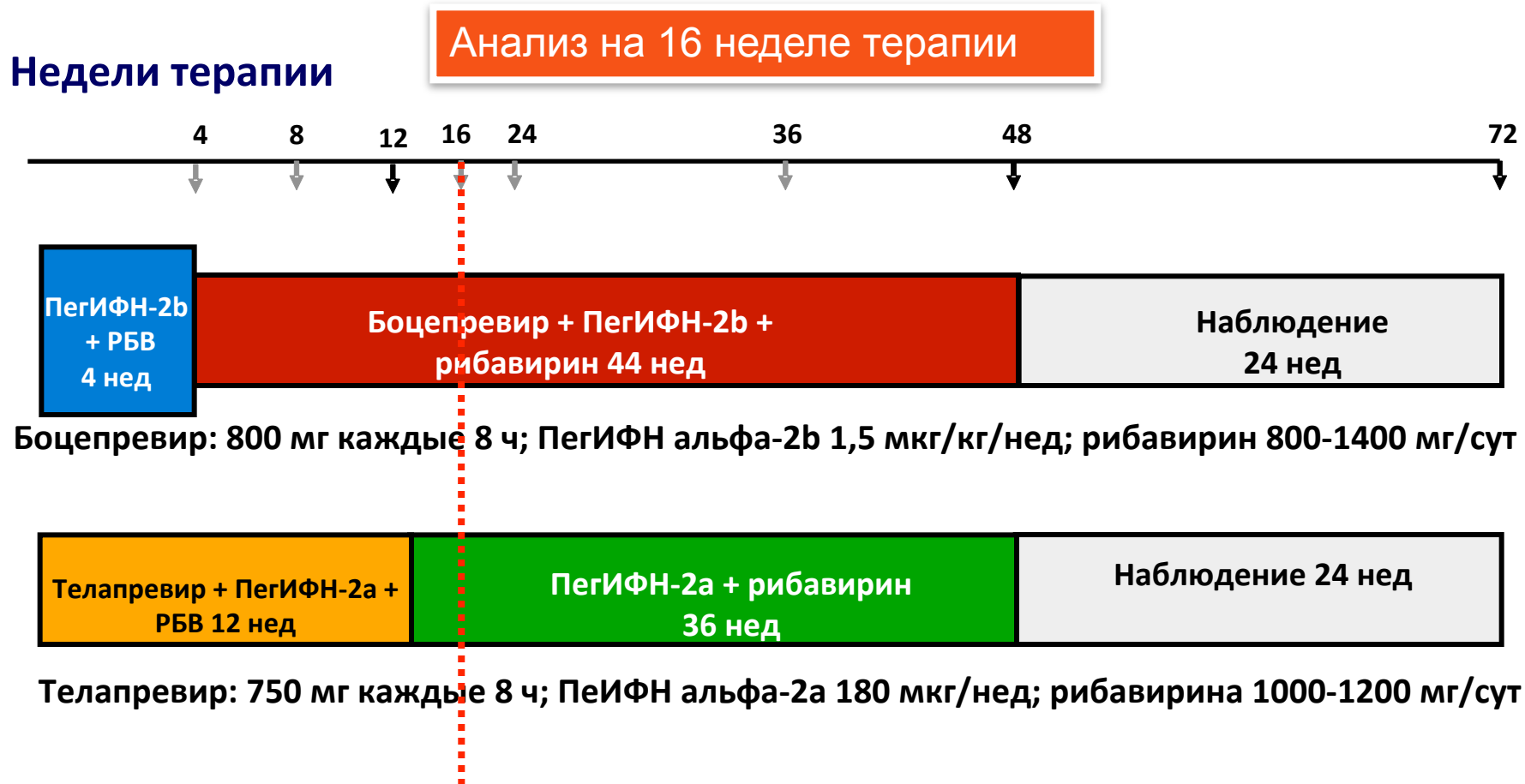
Большая частота отмены терапии у пациентов....

- пожилого возраста
- страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями
- страдающих заболеваниями легких
- с нарушением функции почек

???

Данные реальной клинической практики по безопасности применения
Телапревира и Боцепревира у пациентов с циррозом печени,
отсутствием ответа на предшествующую терапию

Первые результаты программы раннего доступа во Франции: CUPIC



Программа раннего доступа во Франции

Пациенты

	TVR (N=296)	BOC (N=159)
Мужской пол (%)	68	67,5
возраст (годы)	57	56,8
Средний период наблюдения (дни)	140	168
Средний период применения ингибиторов протеазы (дни)	84	140
Среднее число нейтрофилов ($10^9/\text{мм}^3$)	3,3	3,2
Уровень гемоглобина (г/дл)	14,4	14,8
Число тромбоцитов ($/\text{мм}^3$)	150,000	150,000
генотип 1b/1a (%)	61/39	60/40
Средний исходный уровень РНК HCV (\log_{10} МЕ/мл)	6,5	8,8
Среднее протромбиновое время (отношение)	88	88
Альбумин (среднее, г/дл)	40	41
Общий билирубин (среднее, ммоль/л)	15	15
Варикозное расширение вен пищевода (%)	15	16
Ответ на предшествующую терапию (%)		
Частичный ответ	42	49
Рецидив	50	48
Отсутствие ответа	8	3



Программа раннего доступа во Франции: исследование CUPIC

Безопасность применения в реальной клинической практике: анемия

	Телапревир (N=296)	Боцепревир (N=159)
Анемия 2 степени (8.0-10.0 г/дл)	58 (19.6%)	36 (22.6%)
Анемия 3-4 степени (< 8 г/дл)	30 (10.1%)	16 (10.1%)
Применение эритропоэтина	168 (56.8%)	106 (66%)
Гемотрансфузия	45 (15.2%)	17 (10.7%)

Hezode C et al., EASL, 2012

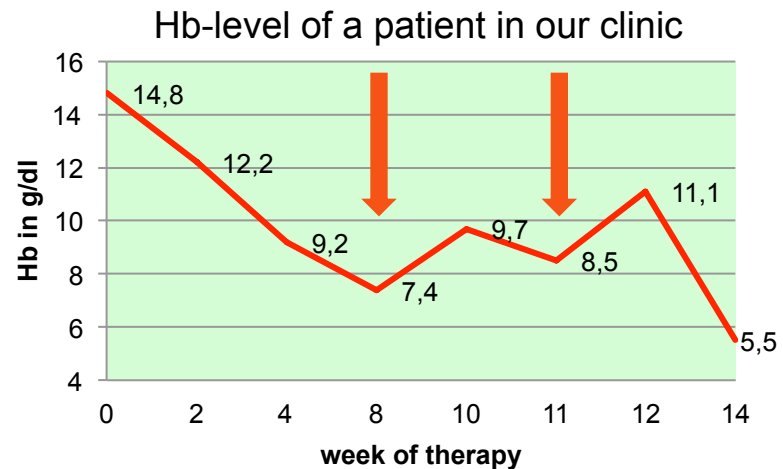
Терапевтические подходы для коррекции анемии



Переливание крови

- Ограниченные ресурсы
- Определённые риски появления заболеваний трансмиссии (гепатит F?)
- Может потребовать госпитализацию

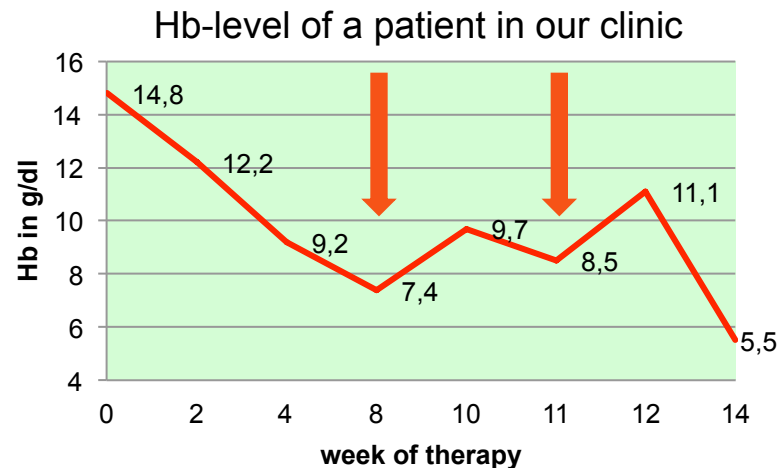
Только временный эффект



Переливание крови

- Ограниченные ресурсы
- Определённые риски появления заболеваний трансмиссии (гепатит F?)
- Может потребовать госпитализацию

Только временный эффект



Применяется только в тяжелых ситуациях

Анемия $< 8.5\text{г/дл}$ или у пациентов с тяжелой симптоматикой

Сокращение дозы
рибавирина



vs.



Эритропоэтин

Сокращение ингибитора протеазы
не позволительно!!!

Эритропротейн – недостатки

Побочные эффекты и стоимость

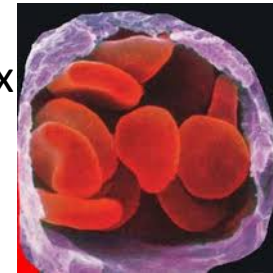
Противоречивые отчеты о профиле безопасности

- В целом отсутствуют тяжелые нежелательные явления при терапии гепатита С

Alavian, et al. J Viral Hepat 2012

Costiniuk, et al Clin Infect Dis 2008

- Описаны нежелательные эффекты при других заболеваниях
 - Hypertension
 - Thromboembolic events
 - Decreased survival rates in cancer patients
 - Antibodies against endogenous EPO



Высокая цена:

- 332,68 €: Бинокрит 40000I.E. (SANDOZ)
- 332,68 €: Эпоетин альфа 40000I.E. (HEXAL AG)
- 369,51 €: Эрипо FS 40000I.E. (Janssen-Cilag)



Сокращение дозы рибавирина



- Легко управлять
- Дешево

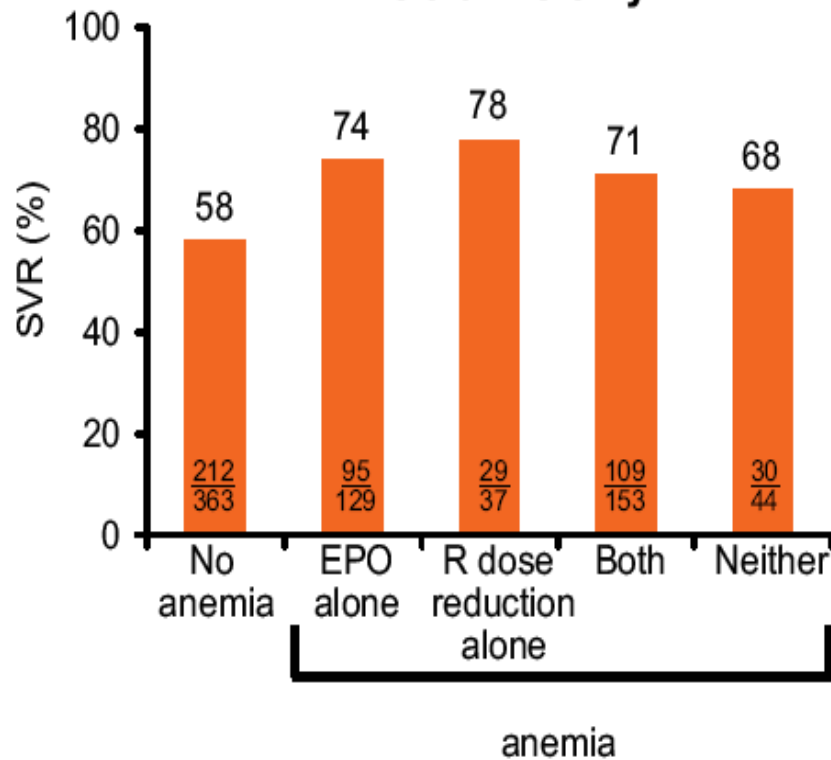
но как насчет антивирусной активности?

Снижение уровня УВО?

Сокращение дозы рибавирина

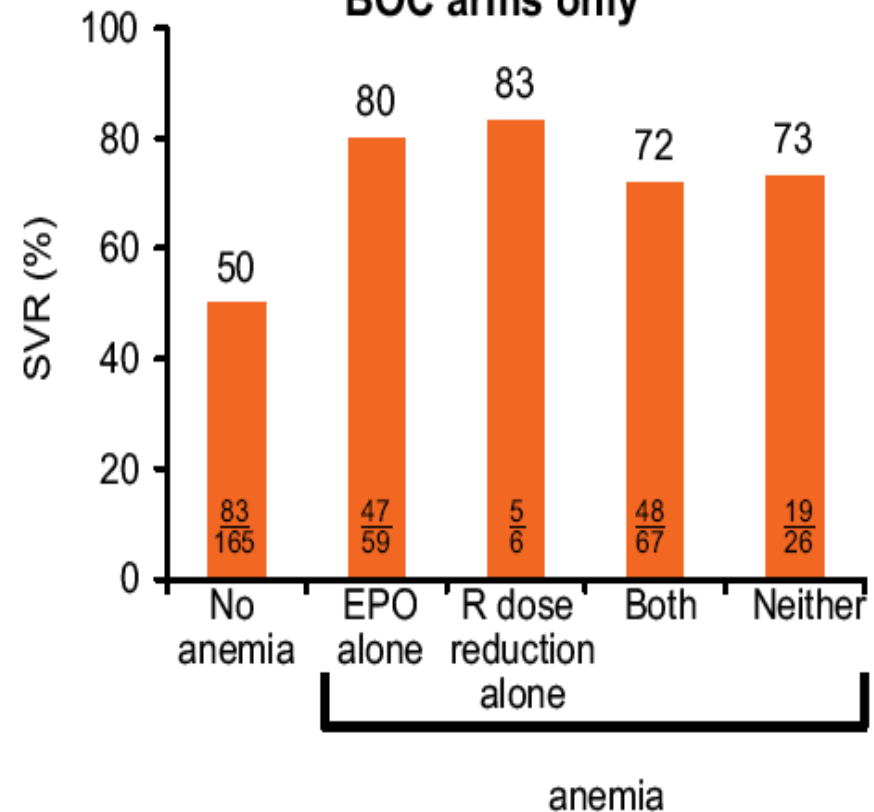
Previously Untreated
(SPRINT-2)

BOC arms only



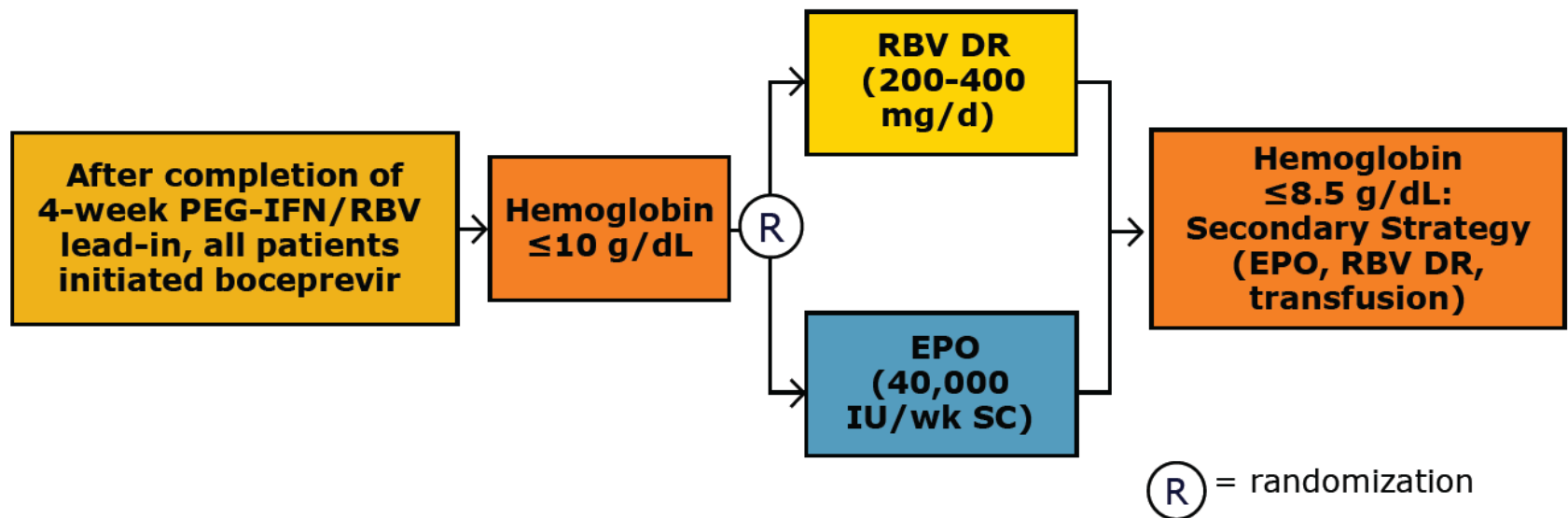
Previous Treatment-Failures
(RESPOND-2)

BOC arms only



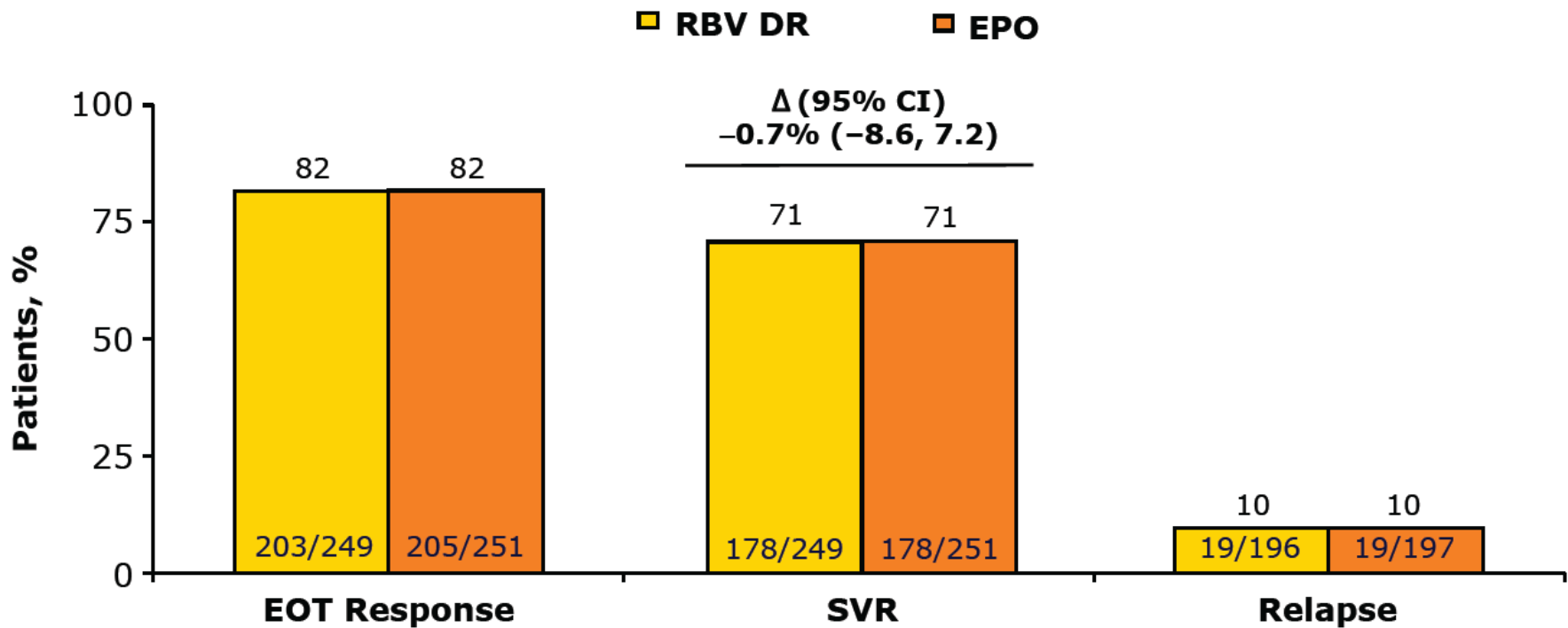
Международное, открытое исследование сравнение сокращение дозы рибавирина с эритропоэтином

Всего у **500** пациентов (n=687!) развилась анемия (Hb ≤ 10 г/дл или были ожидания достижения этого снижения на следующем визите) и были рандомизированы на получавших рибовирин DR (по 200-400 мг/сут) или эритропоэтин



- Исследователи были должны использовать вторичную стратегию управления такую как ЭПО, РБВ DR или трансфузию пациентам с Hb ≤ 8.5 г/дл для предупреждения прекращения исследования
- Первичной конечной точкой было установление устойчивого вирусологического ответа (УВО)

Уровни вирусологического ответа



Заключения

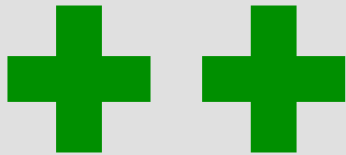
Сокращение дозы рибавирина должно быть первым выбором

- Проще выполнить
- Отсутствуют значимые эффекты на УВО

Эритропоетин эффективней но более дорогая альтернатива

- Дополнительные расходы
- Возможные нежелательные явления
- Но польза в показателях УВО!!!
 - Возможная польза в специальных популяциях (с низким уровнем гемоглобина)

Сокращение дозы рибавирина



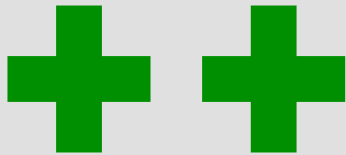
Эритропоэтин



Сокращение дозы боцепревира



Сокращение дозы рибавирина



Эритропоэтин



Сокращение дозы боцепревира

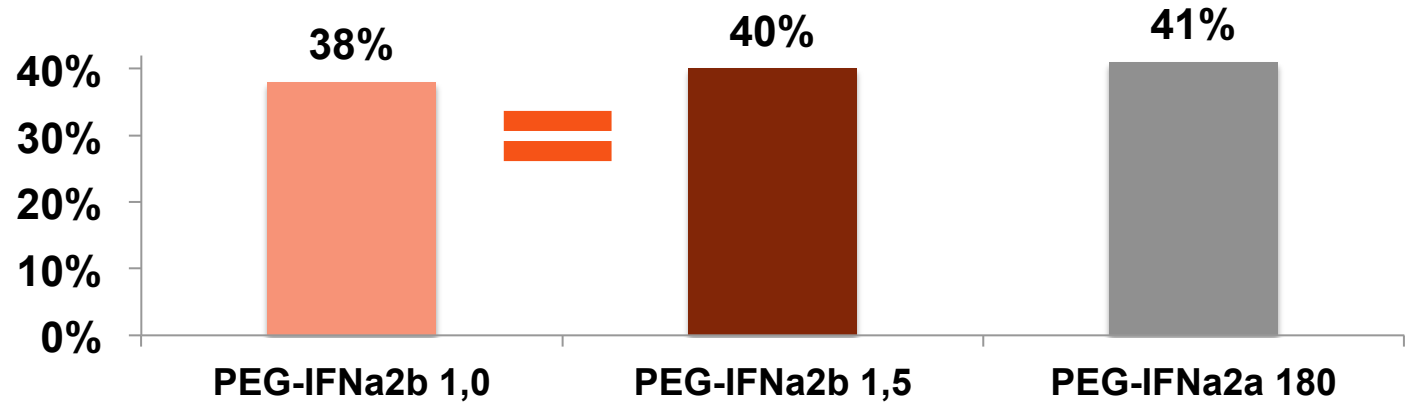


Но что насчет интерферона?

Роль интерферона в управлении анемией

N=3070 пациентов с HCV-G1

SVR



Reduced hemoglobin

<10 g/dl

255/1008 (25.3)

<

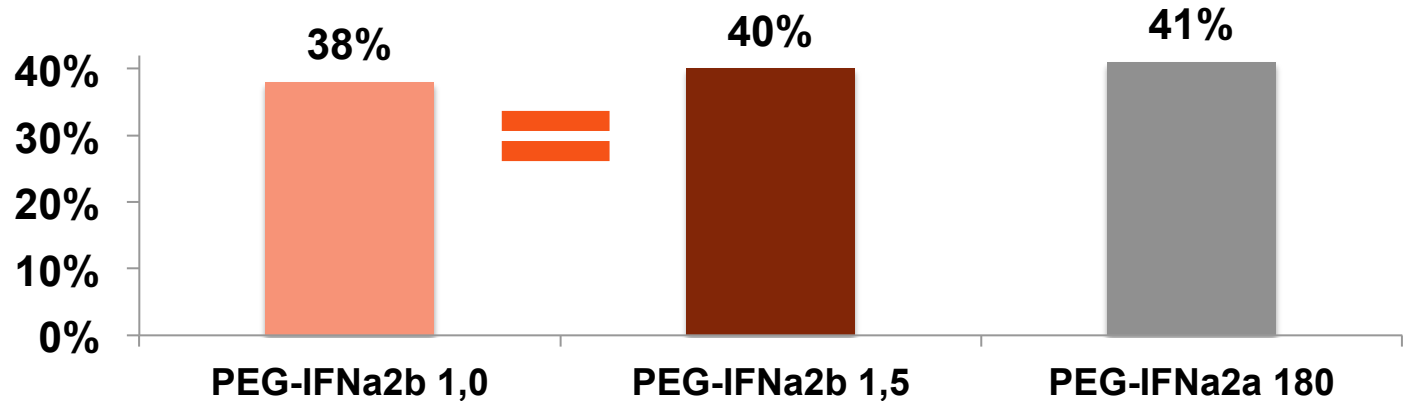
307/1000 (30.7)

306/1034 (29.6)

Роль интерферона в терапии анемией

N=3070 пациентов с HCV-G1

УВО



Reduced hemoglobin

<10 g/dl

255/1008 (25.3)

<

307/1000 (30.7)

306/1034 (29.6)

- Доза интерферона имеет влияние на анемию
- Незначительное влияние на УВО
- Представлены дозы использованные в исследованиях с интерфероном в тройных схемах терапии

Сокращение дозы интерферона может быть обосновано с сложных ситуациях

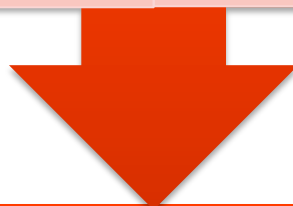
Примерный алгоритм – управление анемией

Hb < 10г/дл или быстрое снижение во время фазы Lead-In

**Сокращение дозы
рибавирина**

Снижение дозы интерферона

Эритропоэтин

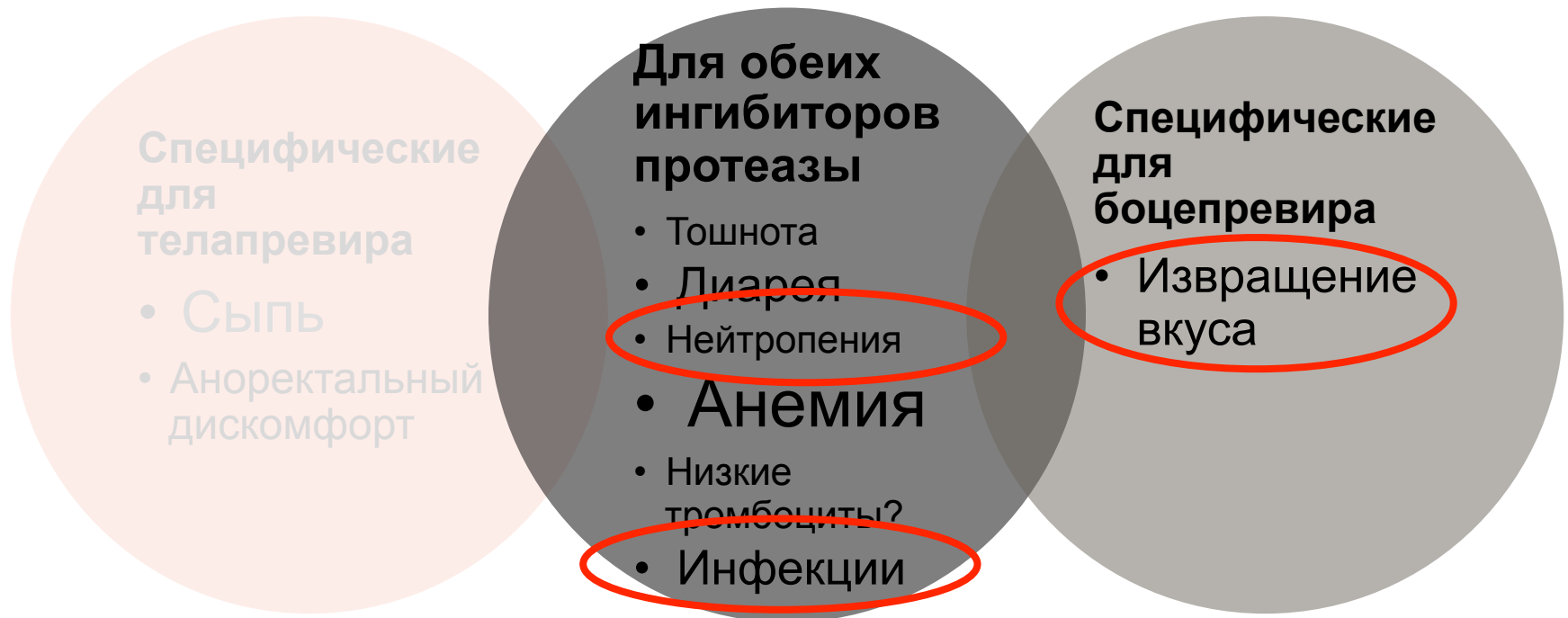


Hb < 8.5г/дл

**Прекращение рибавирина
(и ингибитора протеазы)**

Переливание крови

Дополнительные или еще больше тяжелых нежелательных явлений связанные с ингибиторами протеазы



Нейтропения и инфекции

CUPIC

Phase 2/3

Терапия

BOC (N=159)

Neutropenia Grade 3 (500 - <1,000/mm³)

7 (4.4%)

34%

Grade 4 (<500/mm³)

1 (0.6%)

7%

- В лечении интерфероном/ рибавирином нет ассоциации между нейтрофилами и инфекциями
- CUPIC-исследование: анализ на **16 неделе!**

Сокращение дозы интерферона

- если кол-во нейтрофилов < 750/mm³

Прекращение приема интерферона

- если кол-во нейтрофилов < 500/mm³

BOC (N=159)

Grade 3-4 infection

4 (2.5%)

2%

В определённых случаях G-CSF

**Неизбежный курс может
необходим для раннего и
обоснованного
мониторирования и лечения!!!**
“Таблетка в упаковке?”

Извращение вкуса

Около 37% пациентов пролеченных
боцепревиrom жалуются на извращение
вкуса

К сожалению отсутствует специфическое
лечение

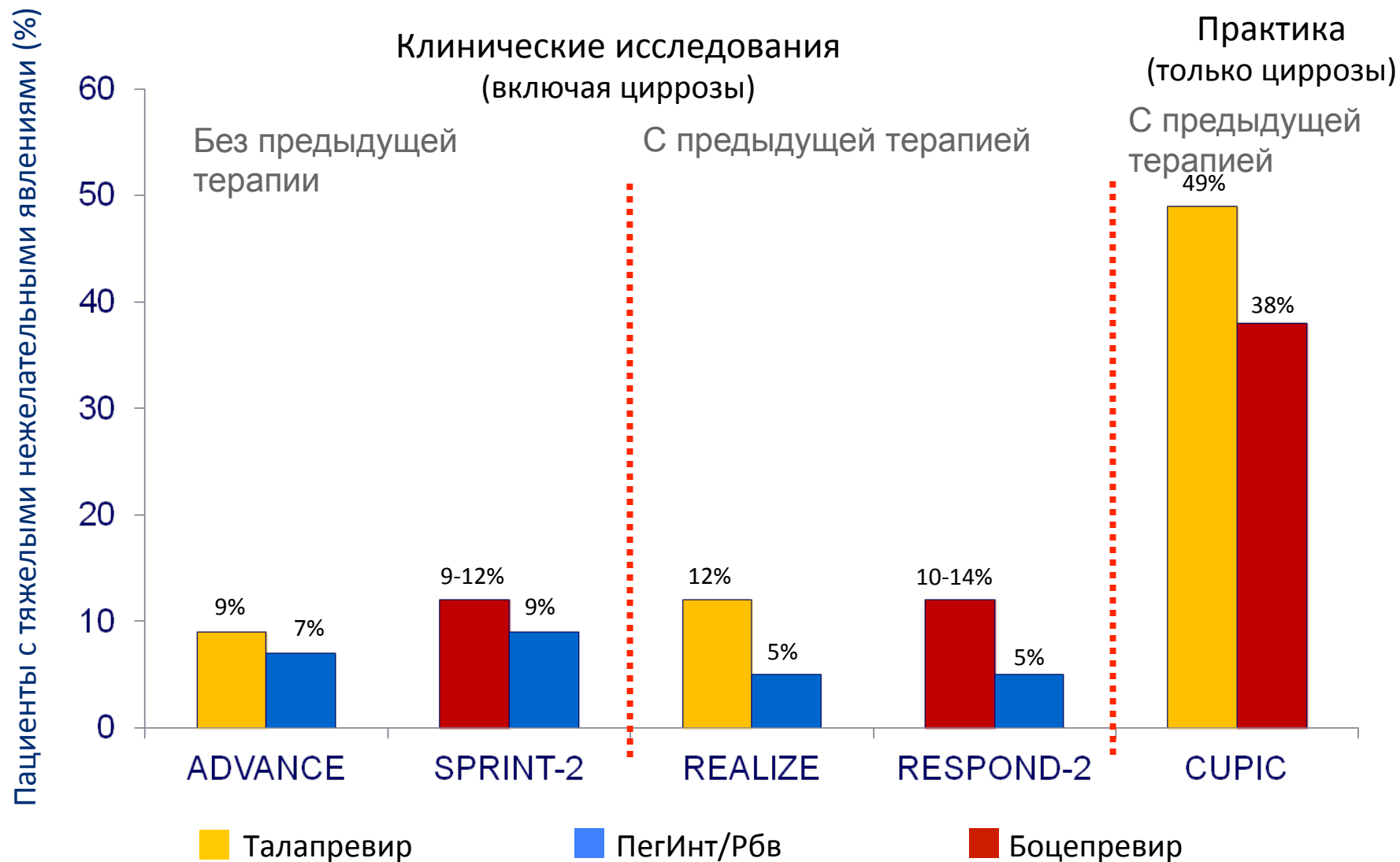
Но: оно обратимо....

Наихудший случай: извращение вкуса с
течение 44 недель!

Общий профиль безопасности боцепревира в клинических исследованиях

AE	P/R n=547 %	BOC/PR n=1548 %
Fatigue	57	57
Headache	43	44
Nausea	40	45
Insomnia	31	32
Pyrexia	31	31
Anemia	29	49
Chills	29	33
Rash/skin eruption	27	30
Alopecia	25	26
Influenza-like illness	25	22
Myalgia	24	23
Pruritus	23	21
Decreased appetite	23	25
Irritability	22	23
Depression	20	20
Diarrhea	18	23
Neutropenia	18	23
Dysgeusia	15	37
Other events of interest		
Rash	17	16
Anorectal discomfort	1	1
Hemorrhoids	3	4
Total bilirubin (mg/dL)		
2.60 to 5.09 x ULN (WHO grade 2)	2	1
5.10 to 10.0 x ULN (WHO grade 3)	0	0
>10.0 x ULN (WHO grade 4)	0	0

Клинические исследования vs практика



Совершенно новая задача: взаимодействия между препаратами

Оба ингибитора протеазы метаболизируются через
цитохром P450 3A4

Проблемы могут появиться с

- Лечением ВИЧ ко-инфекции
- Иммуносупрессорными препаратами
- самолечением: St. John`s wort
-

СУРЗА4???

?

Лекарственные
взаимодействия???

?



?



?



Помощь может быть найдена в Интернете!

www.hep-druginteractions.org



LATEST ARTICLES

Drug Interactions - Telaprevir and ciclosporin or tacrolimus.

Meeting Report - 6th International Workshop on Hepatitis Clinical Pharmacology

New Drugs - Danoprevir and ritonavir

Drug Interactions - Studies with telaprevir and boceprevir.

FDA News - Telaprevir and Boceprevir

Meeting Report - 46th EASL, Berlin.

[Click here for previous news items](#)

SITE UPDATES

Boceprevir and Telaprevir

Boceprevir and telaprevir have been added as columns to the interaction charts. Where an interaction...

[>>more](#)

DRUG INTERACTION CHARTS

Access our comprehensive, user-friendly, free, drug interaction charts

[CLICK HERE](#)

Providing clinically useful, reliable, up-to-date, evidence-based information

INTERACTIONS WITH TELAPREVIR AND BOCEPREVIR

Telaprevir & Boceprevir - INTERACTIONS NOW FULLY LISTED

Telaprevir and boceprevir were licensed by the FDA in May and have been added as columns to the interaction charts. To view the interactions, click on the drug interaction chart section above.



UNIVERSITY OF
LIVERPOOL

ASSOCIATED SITES

 www.hiv-druginteractions.org

A comprehensive HIV drug-drug interaction resource, freely available to healthcare workers, patients and researchers.

FOLLOW US ON TWITTER



For the latest additions and updates to the site, click the button to follow **hepinteractions** on Twitter.

EMAIL UPDATES



[Click here](#) to register for website updates.

Please add noreply@hep-druginteractions.org and hivgroup@liv.ac.uk to your address book to assist in uninterrupted delivery and check your SPAM or BULK folder to ensure emails are not being lost.

Резюме

- Новая эра ингибиторов протеазы ведет к явному повышению уровня УВО

Но: “Это не бесплатный обед”

- С другой стороны появляются дополнительные нежелательные явления о повышается распространённость серьезных нежелательных явлений и новые сложности (взаимодействия между препаратами)
- Новые режимы терапии требуют внимательный мониторинг и специфическое управление
- Особенно у пациентов с ко-морбидными состояниями и развернутыми печеночными нарушениями

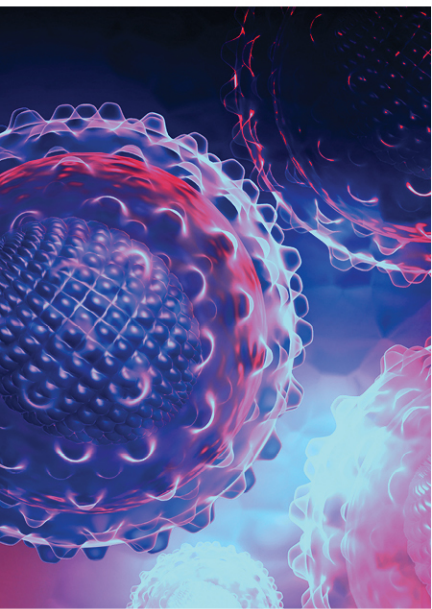
“Пациент реальной жизни”



- Приверженность является важным фактором УВО
- **Большая доза может быть назначена при оптимальном наблюдении**

ISVHLD ^{XVth} International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease

Berlin, Germany ■ June 26–28, 2015



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Мы упускаем кое-что....

Депрессия



Усталость



Тромбопения

Симптомы ЖКТ

И другое.....

Мы упускаем кое-что...



„Потребление кофе ассоциируется с низким уровнем прогрессирования заболеваний печени при хроническом гепатите С“

Freedmann et al, Hepatology 2009

Потребление кофе ассоциируется с ответом на терапию пегинтерфероном и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С.

Freedman et al, Gastroenterology 2011



Мы упускаем кое-что...



„Потребление кофе ассоциируется с низким уровнем прогрессирования заболеваний печени при хроническом гепатите С“

Freedmann et al, Hepatology 2009

Потребление кофе ассоциируется с ответом на терапию пегинтерфероном и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С.

Freedman et al, Gastroenterology 2011



...убедитесь что вы не забыли ваш кофе....