

Белые ночи гепатологии 2013
Образовательная конференция под эгидой EASL
Симпозиум “Боцепревир в тройной терапии: от науки к практике”
6-7 июня, Санкт-Петербург

Применение боцепревира: от исследований к реальной клинической практике

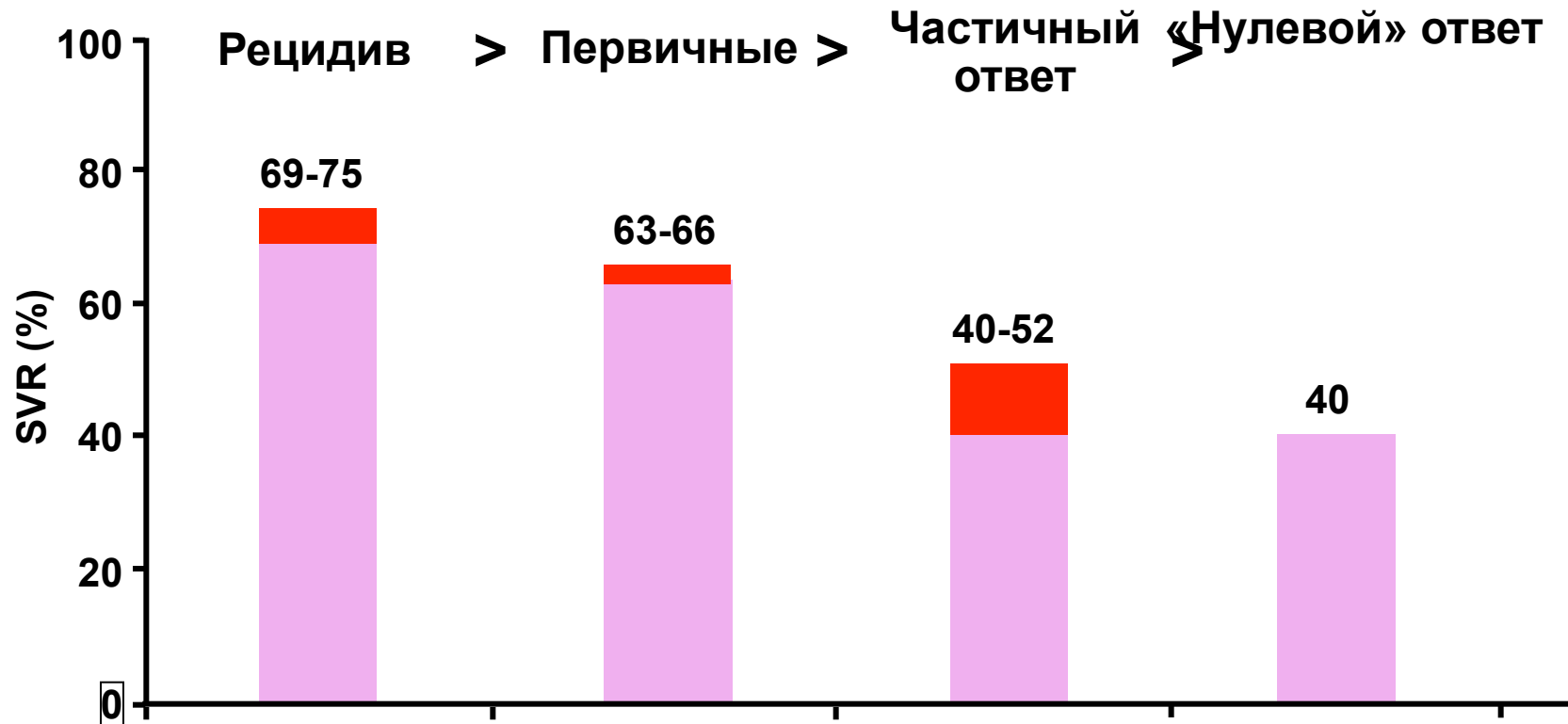
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Пироговская набережная

К. Жданов

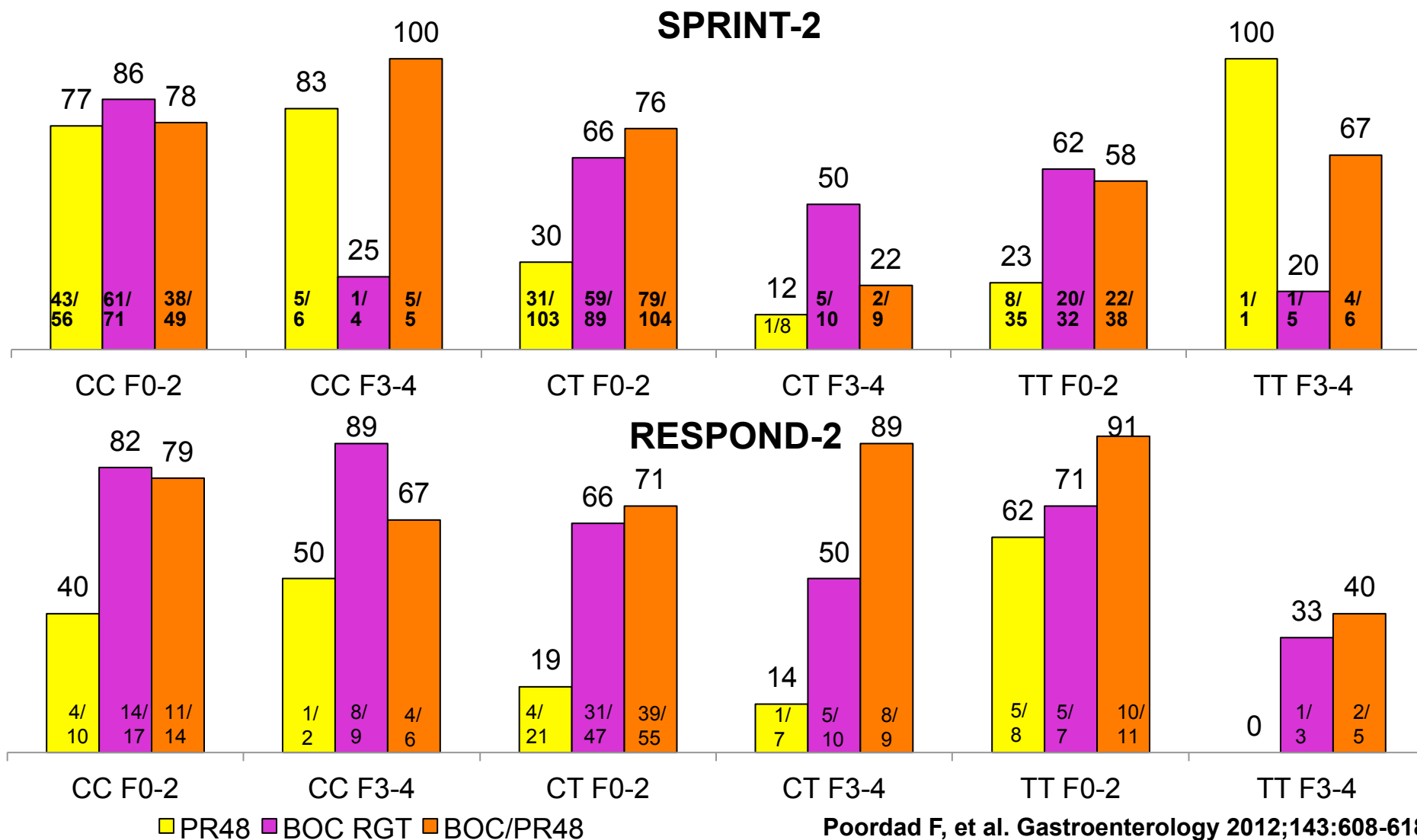
УВО при тройной терапии с использованием Боцепревира в зависимости от варианта предшествующего ответа на ПИФН+Р

Основные клинические исследования III фазы с боцепревиrom: SPRINT-2, RESPOND-2, PEG2a, PROVIDE, Anemia Management Study



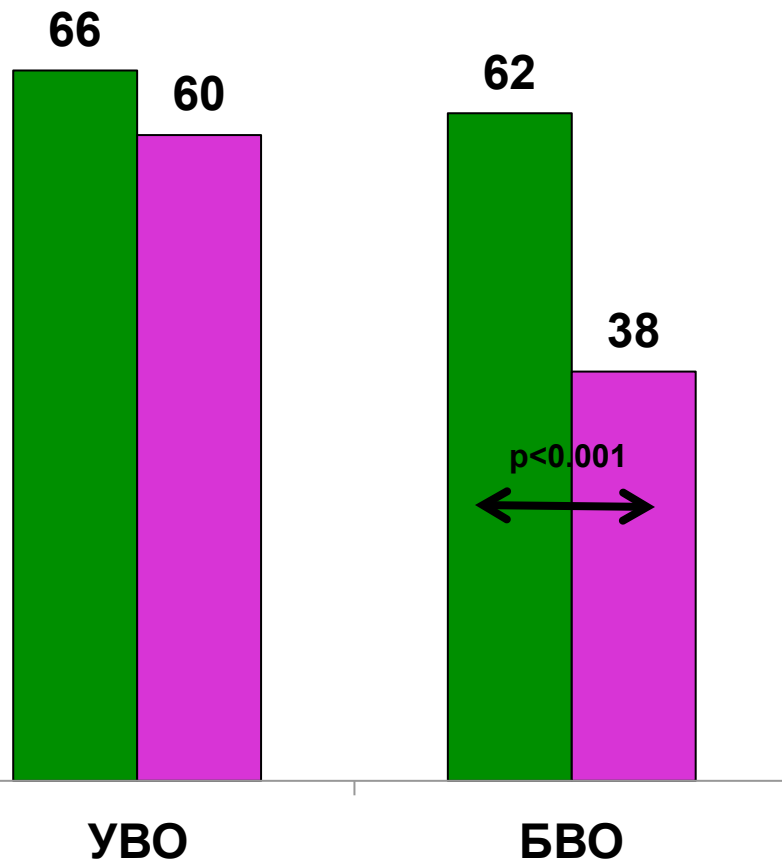
Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217. Bronowicki JP, et al. EASL 2012. Abstract 11.

SPRINT-2 и RESPOND-2 (боцепревир): УВО в зависимости от генотипа IL28В и стадии фиброза у первичных пациентов и с отсутствием УВО на ПИФН+Р

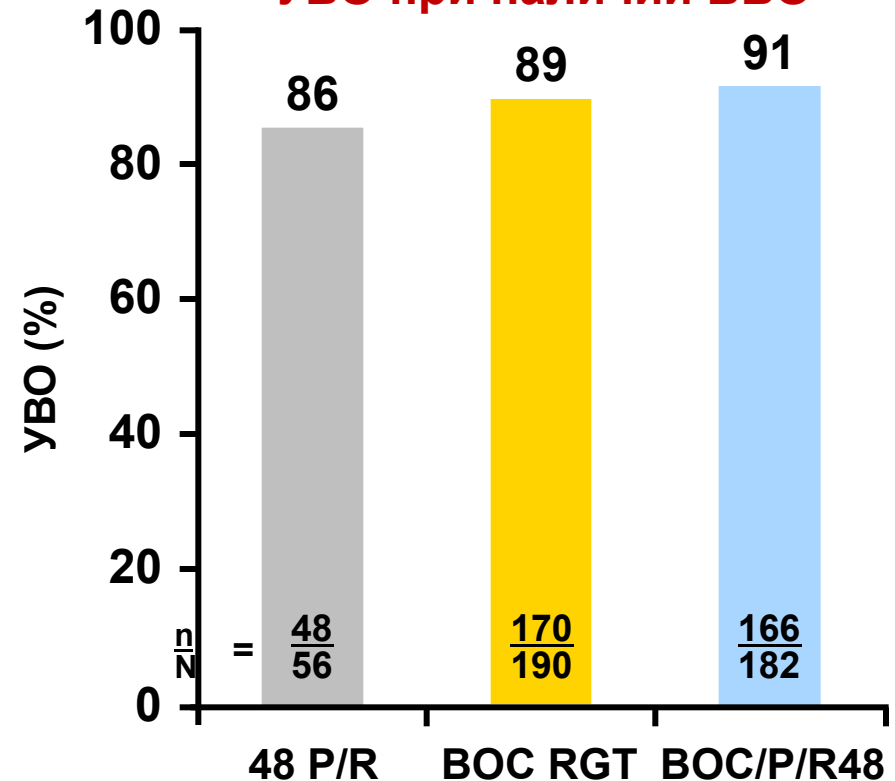


SPRINT-1 (боцепревир): УВО и БВО в зависимости от наличия вводной фазы ПИФН+Р

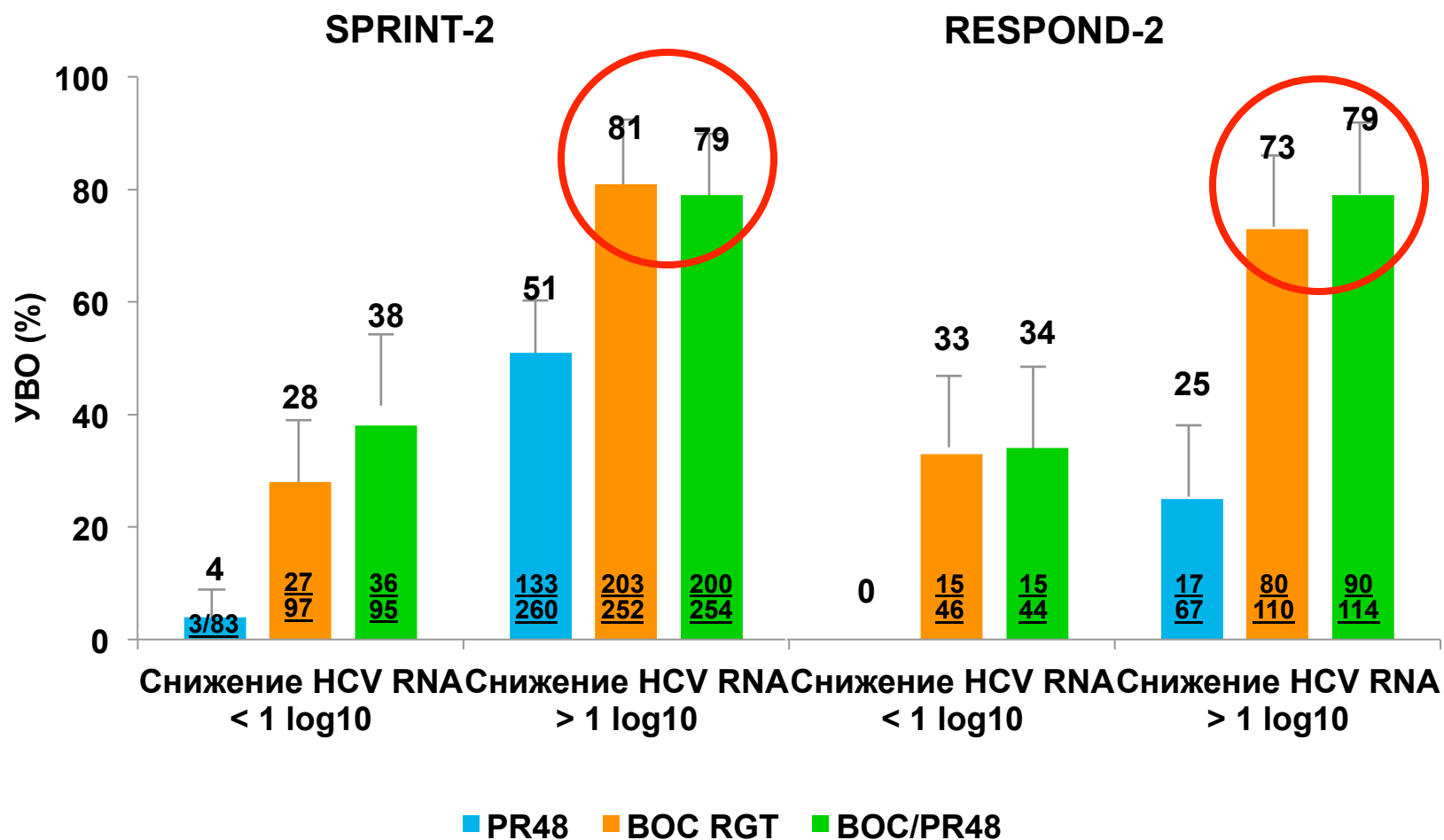
■ Вводна фаза есть ■ Вводной фазы нет



SPRINT-2: УВО при наличии БВО

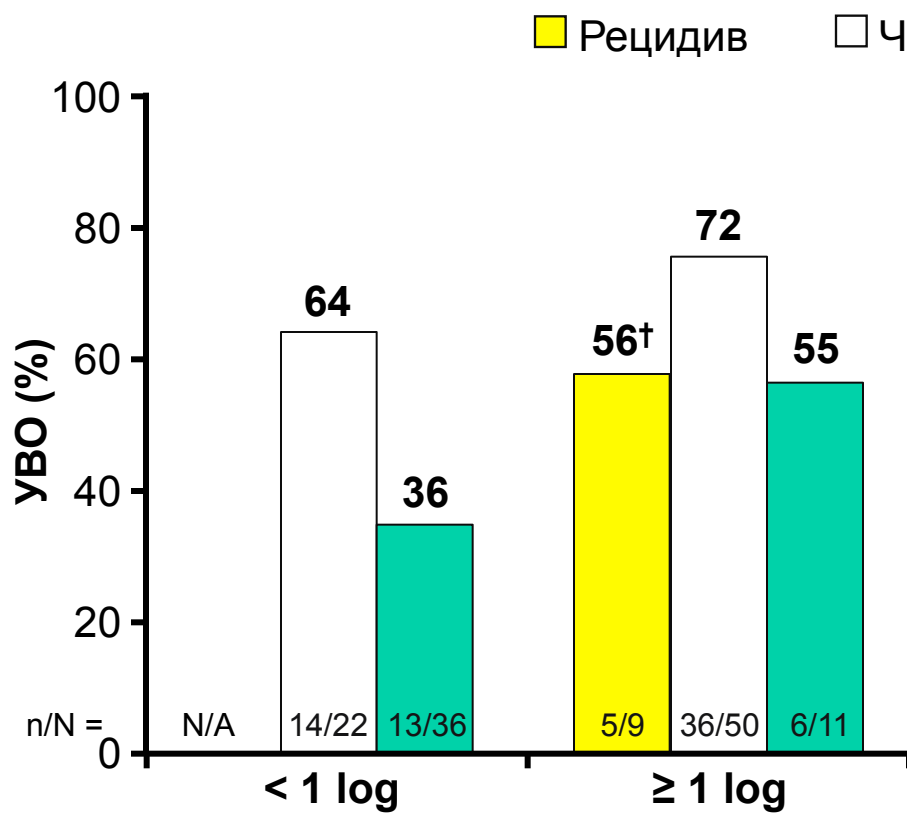


УВО в зависимости от ответа в конце вводной фазы (на 4 неделе лечения)



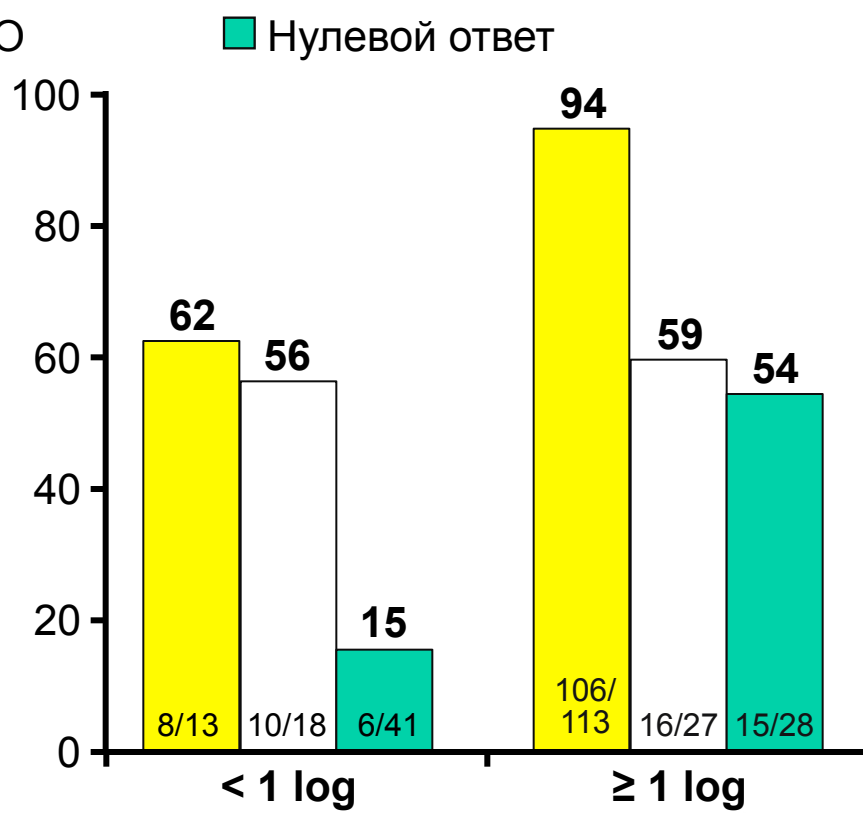
УВО в зависимости от ответа в конце вводной фазы у пациентов с различными вариантами ответа на предыдущий курс ПИФН+Р

PROVIDE (BOC)^[1]



[†] 40% пациентов с рецидивом все еще продолжают лечение

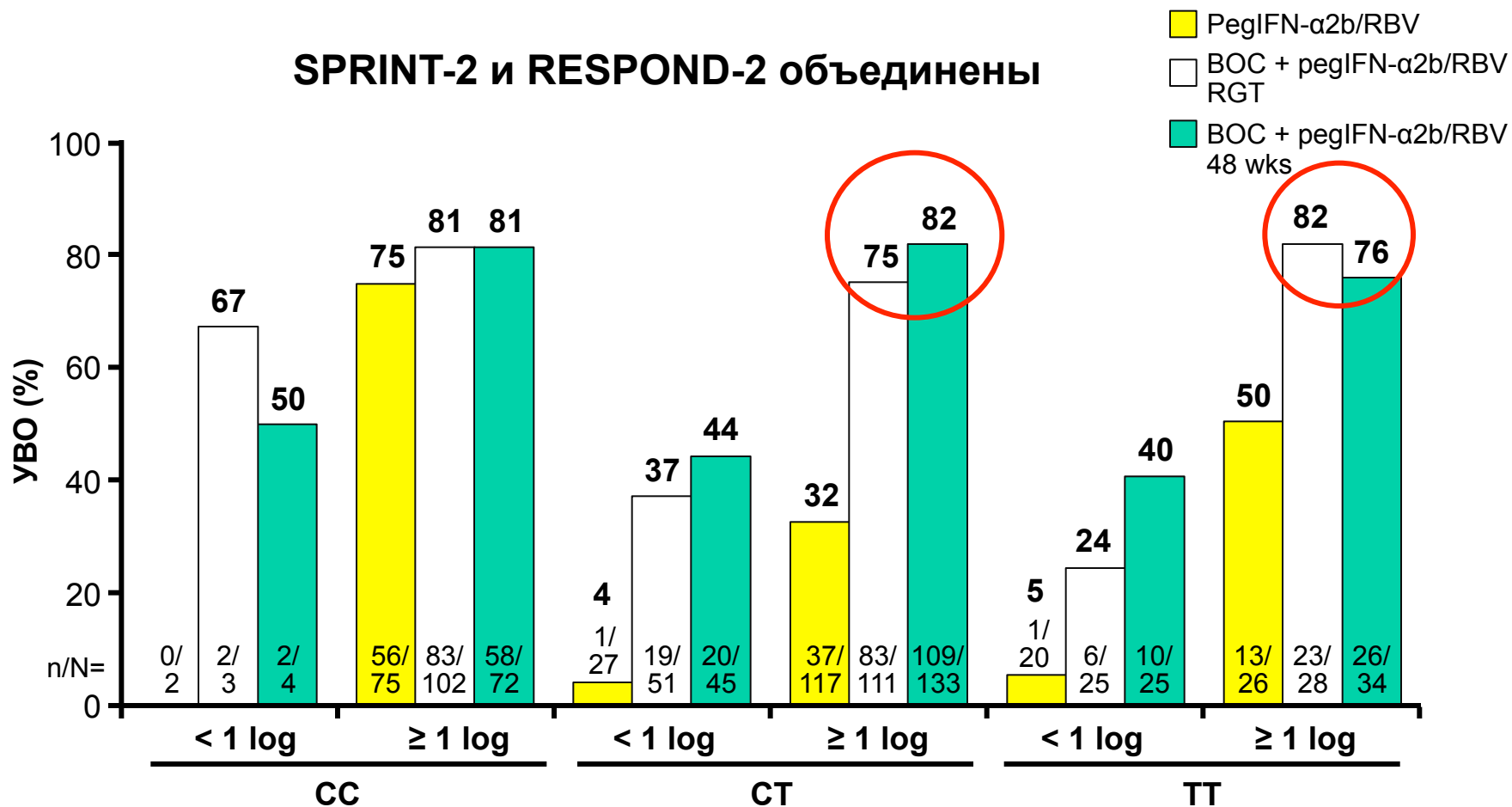
REALIZE (TVR)^[2]



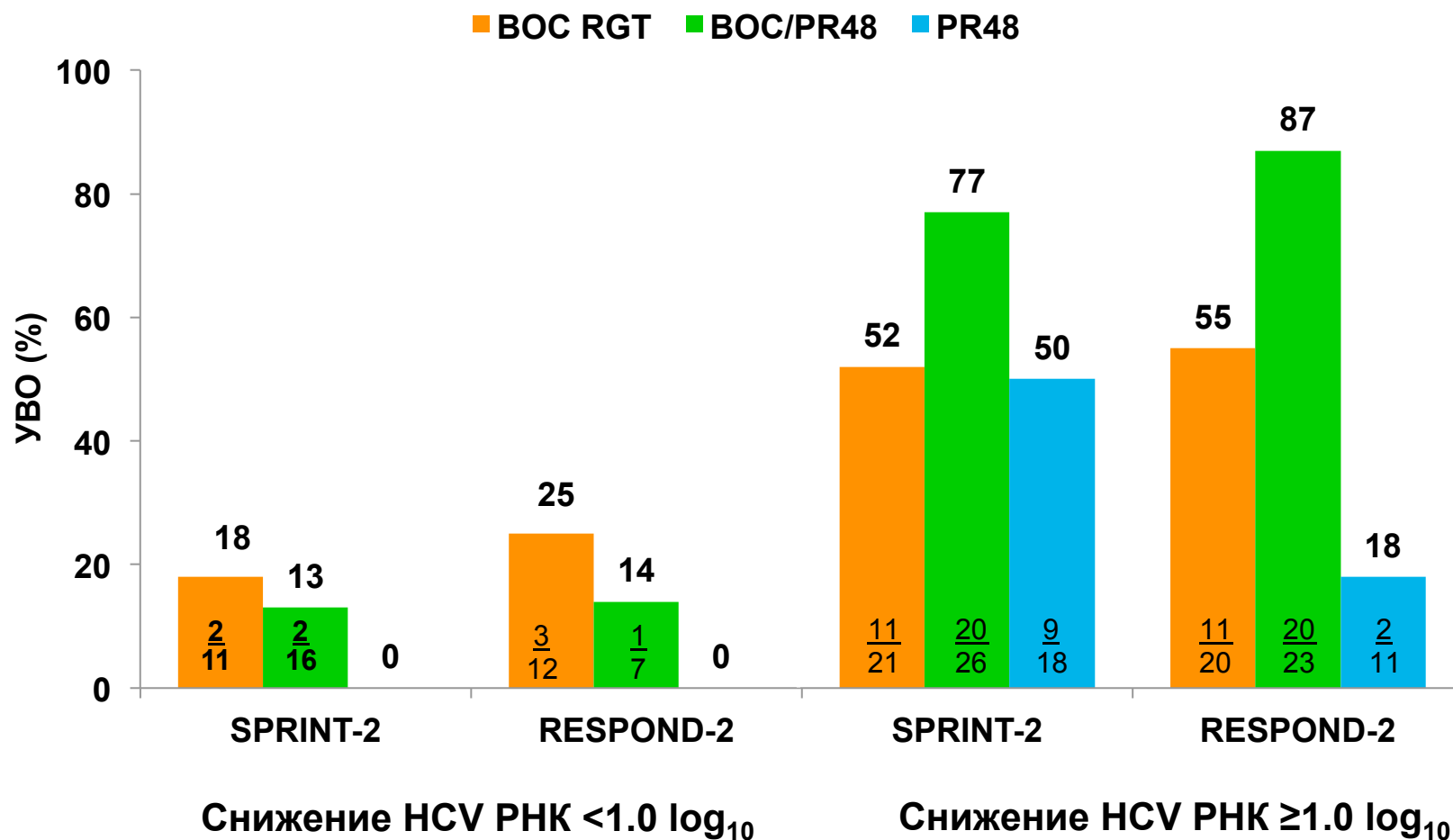
Ответ в конце вводной фазы прогнозирует вероятность УВО у пациентов с не СС-генотипом IL28B

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

SPRINT-2 и RESPOND-2 объединены

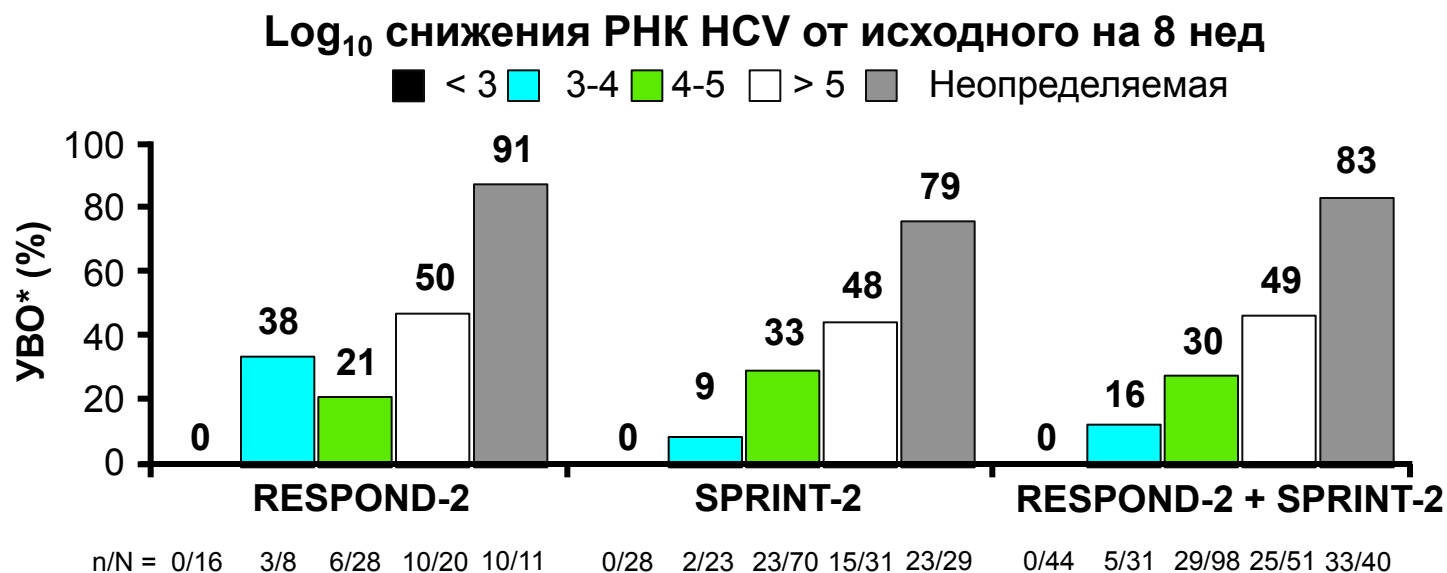


УВО в зависимости от ответа в конце вводной фазы у пациентов с циррозом



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

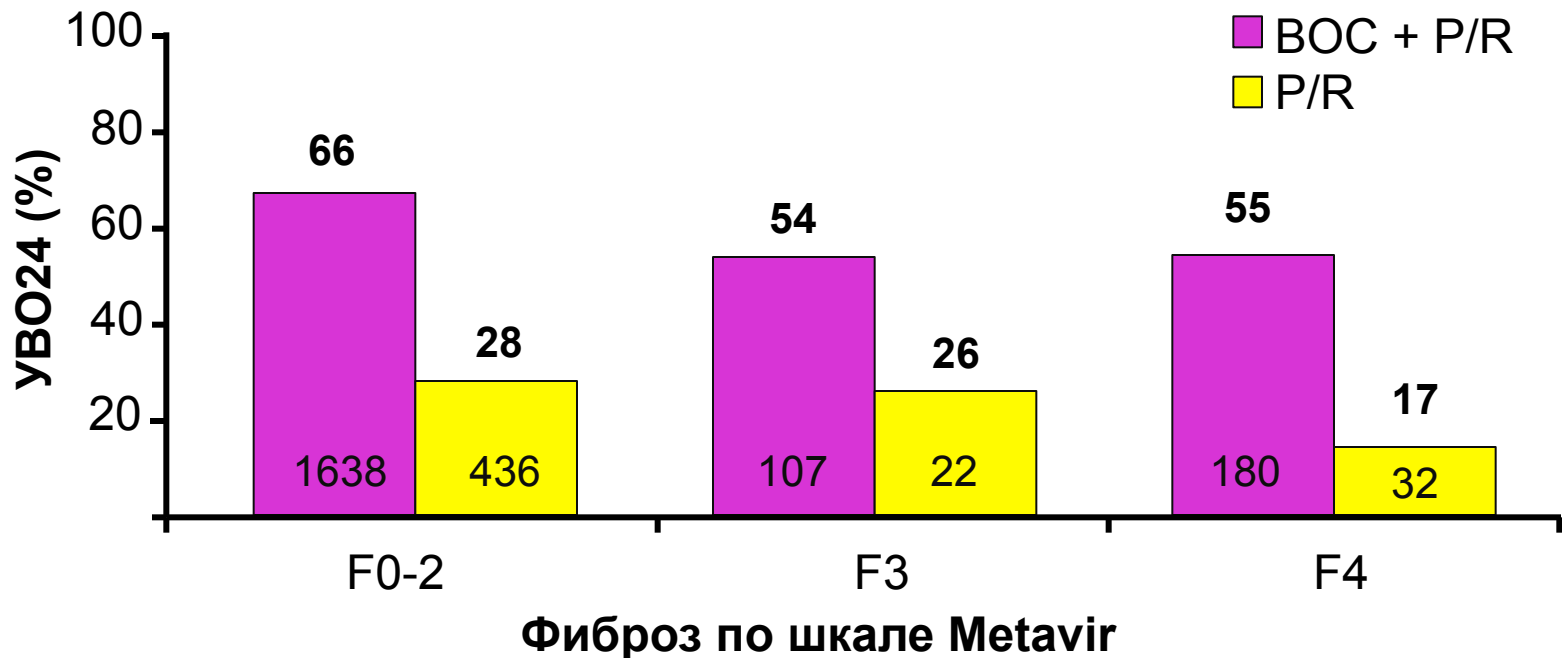
- Плохой ответ к ИФН: снижение РНК HCV < 1 log на 4 неделе вводной фазы PegIFN/RBV
- Среди этих пациентов, **0%** со снижением РНК HCV < 3 log на 8 **неделе** после добавления Боцепревира достигли УВО



*группы с Боцепревиром объединены.

Мета-анализ: BOC + P/R у пациентов с генотипом 1 HCV и компенсированным циррозом печени

- Объединенные данные SPRINT-2, RESPOND-2, PEG2a, PROVIDE и Anemia Management Study, включая первичных пациентов и с отсутствием УВО на предыдущую терапию ПИФН/Р

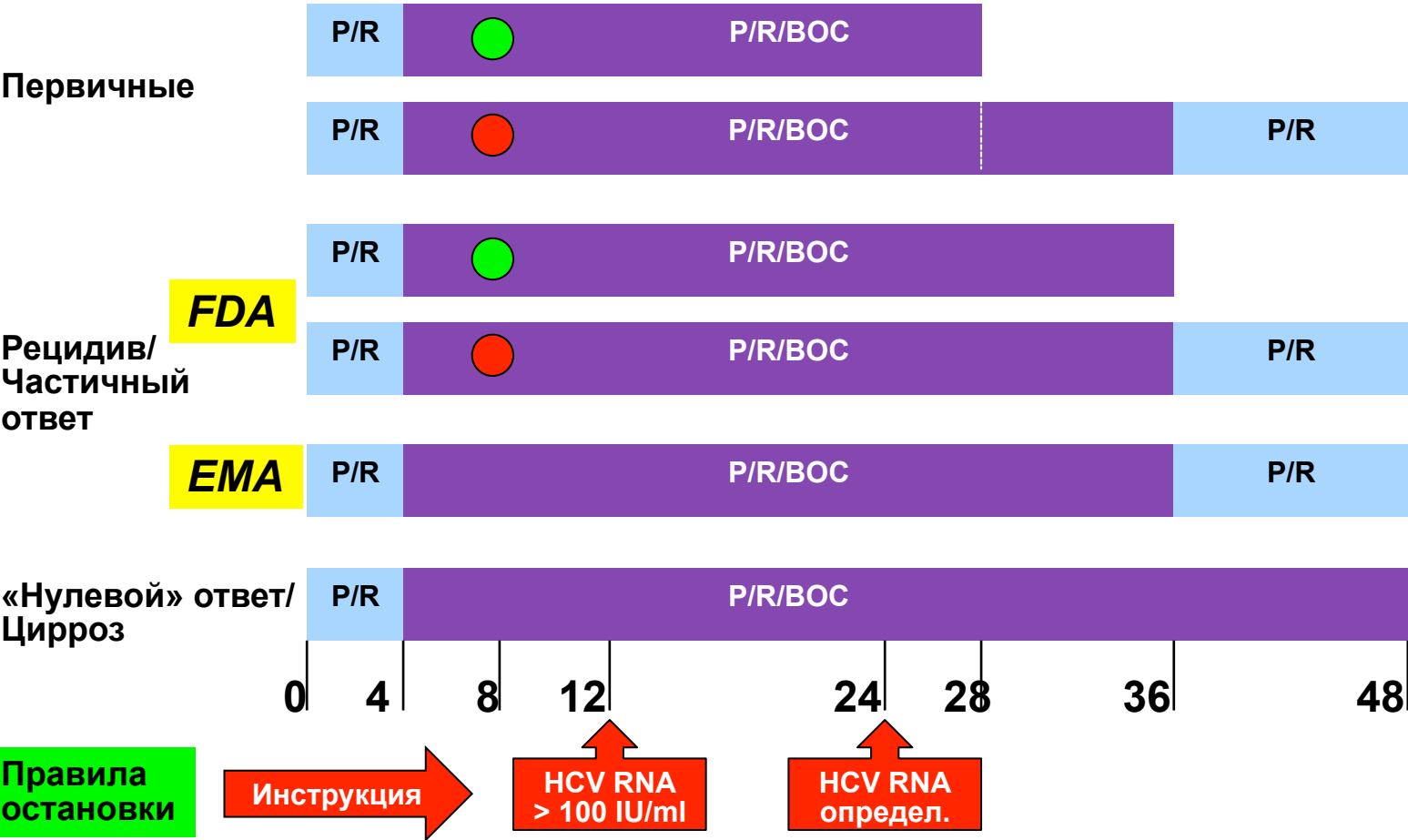


Мета-анализ: ВОС + P/R у пациентов с генотипом 1 HCV и компенсированным циррозом печени

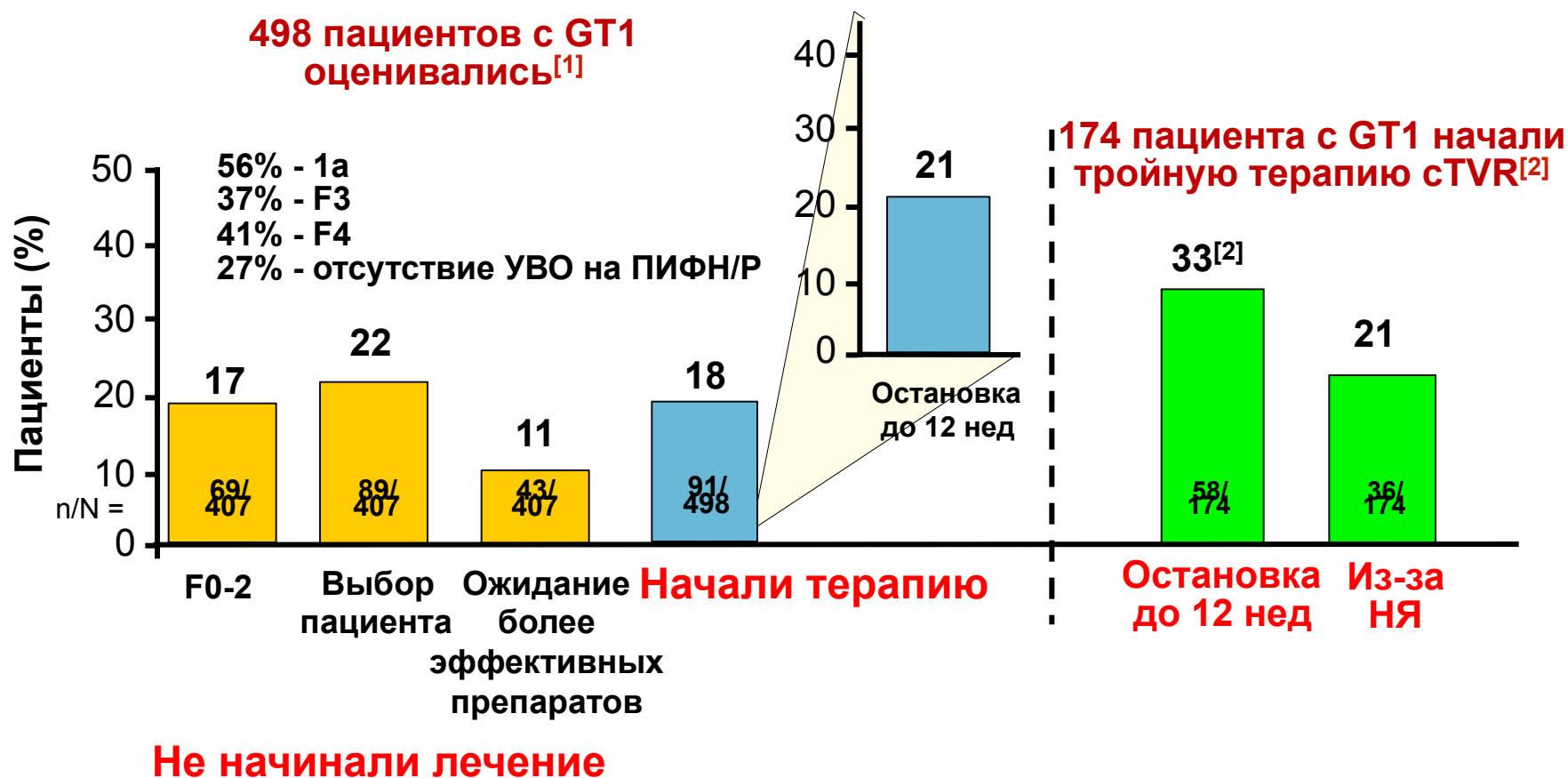
- При ЦП более часто наблюдались СНЯ, изменение дозы вследствие НЯ и/или анемии, инфекции, Hb < 10 g/dL, 2/3 степень тромбоцитопении, 3/4 степень нейтропении

События, %	ВОС/P/R			P/R		
	F0-2	F3	F4	F0-2	F3	F4
СНЯ	12	12	18	8	14	6
Коррекция дозы из-за НЯ	39	40	43	22	23	41
▪ Вследствие анемии	25	27	32	13	5	16
Прекращение из-за НЯ	14	15	16	14	5	3
▪ Вследствие анемии	2	4	1	1	0	0
Гемотрансфузии	2	7	7	< 1	0	0
Жизне-угрожающие НЯ	2	3	4	1	0	0
Смерть	< 1	0	1	1	0	0

Длительность терапии и правила остановки в различных группах пациентов с генотипом 1 HCV



Более высокие показатели прекращения лечения в реальной практике, чем в клинических исследованиях



HCV-TARGET: Тройная терапия (TVR или BOC + P/R) в реальной жизни

- Промежуточный анализ длительного наблюдательного исследования последовательно включенных пациентов в академических и общественных медицинских центрах Северной Америки

Распределение пациентов, n (%)	DAA + P/R (N = 1919)
Пациенты в текущем анализе	1457
▪ Пациенты с циррозом	550
▪ На лечении, < 16 нед	139 (6)
▪ На лечении, > 16 нед	664 (46)
▪ Завершили полный курс	319 (22)

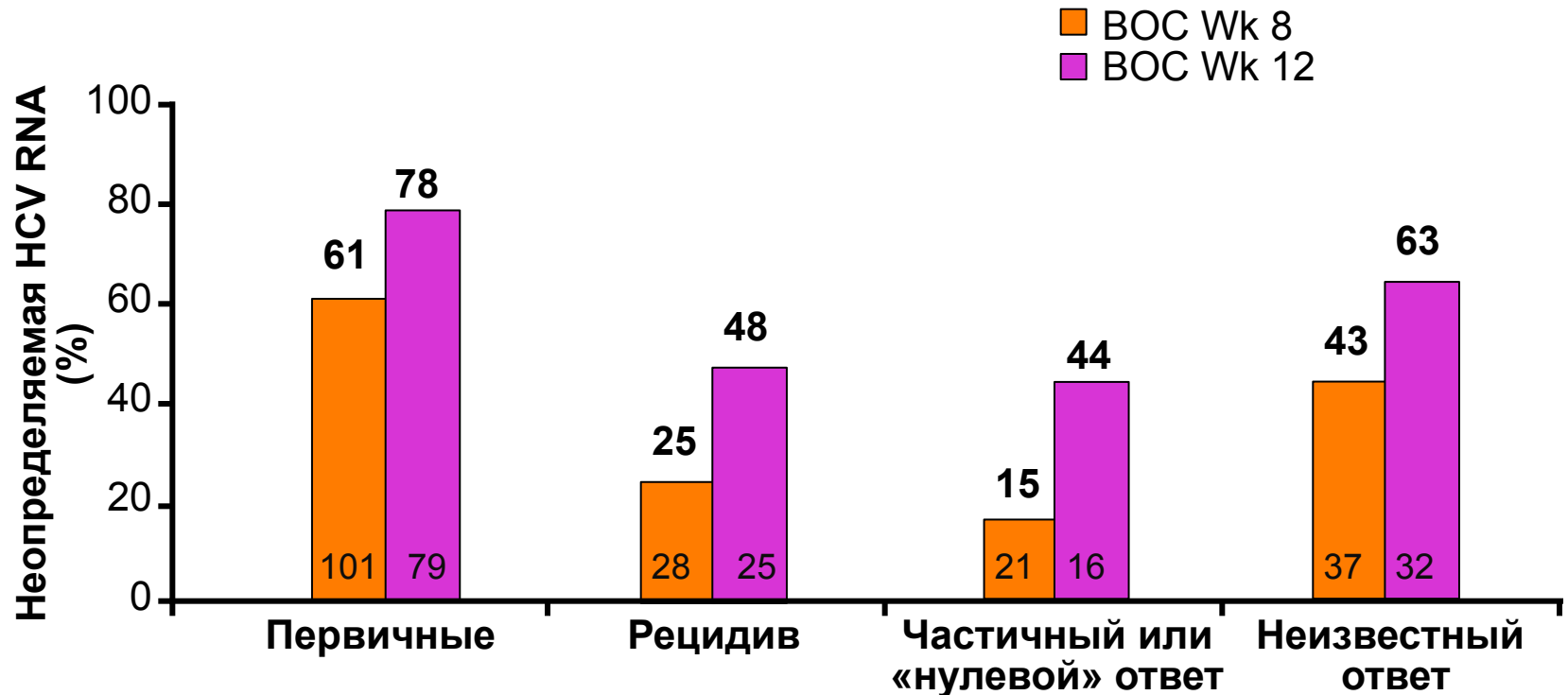
Распределение пациентов	DAA + P/R (N = 1457)
Early discontinuation, % (n)	335 (23)
▪ Низкая эффективность	8
▪ ПЭ	9
▪ Другие причины	5
▪ Несколько причин	2

HCV-TARGET: Исходные характеристики

Характеристики пациентов	Цирроз печени (n = 550)	Нет цирроза (n = 787)
40-64 года, %	84	80
Мужчины, %	69	55
Белые, %	78	70
Генотип, %		
▪ 1a	58	58
▪ 1b	19	22
▪ Не определен	19	13
Первичные, %	41	52
Гемоглобин > 12 g/dL	94	84
Тромбоциты, кл/mm ³	126,000	203,000
Общий билирубин, mg/dL	1.0 (0.2-5.0)	0.63 (0.2-2.5)
Альбумин, g/dL	3.9 (1.4-5.0)	4.2 (1.9-5.4)
Шкала Meld	8 (6-22)	N/A
ВРВП, %	33	1

HCV-TARGET: Вирусологический ответ в зависимости от варианта предыдущего ответа

- В промежуточном анализе, эффективность на фоне лечения боцепревиром в реальной жизни сравнима с регистрационным исследование только у первичных пациентов



HCV-TARGET: Оценка безопасности тройной терапии у пациентов с ЦП

Событие, %	Цирроз печени (n = 550)	Нет цирроза (n = 787)
СНЯ	8	8
Смерть, n	2	1
Раннее прекращение	26	21
▪ Вследствие ПЭ	44	33
▪ Вследствие низкой эффективности	31	38
Декомпенсация	11	1
Инфекция	21	24
Тяжелая сыпь (3/4 степень)	2	1
Гемоглобин < 8.5 g/dL	20	14
Снижение дозы рибавирина	42	31
Использование эритропоэтина	10	10
Гемотрансфузии	11	5

УВО12 и безопасность тройной терапии с использованием теллапревира или боцепревира у 485 пациентов с ЦП и неудачей предшествовавшей двойной терапии, леченных во Французской программе раннего доступа (ANRS CO20-CUPIC)

H Fontaine¹, C Hézode², C Dorival³, D Larrey⁴, F Zoulim⁵, V de Ledinghen⁶, V Canva⁷,
L Alric⁸, M Bourlière⁹, S Pol¹, T Poynard¹⁰, G Riachi¹¹, PH Bernard¹², JJ Raabe¹³,
J Gournay¹⁴, S Métivier¹⁵, JM Pawlotsky¹⁶, D Samuel¹⁷, Y Barthe³, F Carrat³, JP Bronowicki¹⁸,
for the ANRS CO 20 CUPIC study group.

1. Hôpital Cochin, Paris, 2. Hôpital Henri Mondor, Créteil, 3. UMR-S 707, Paris, 4. Hôpital Saint-Eloi, Montpellier, 5. INSERM U871, Lyon, France, 6. Hôpital Haut Lévêque, Bordeaux, France 7. Hôpital Clude Hurriez, Lille, France, 8. Médecine Interne, Hôpital Purpan, Toulouse, 9. Fondation Saint-Joseph, Marseille, France, 10. Hépatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France 11. Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France, 12. Hôpital Saint-André, Bordeaux, France, 13. Hôpital Bon Secours, Metz, France, 14. Hôpital Universitaire de Nantes, Nantes, France 15. Hépatogastroentérologie, Hôpital Purpan, Toulouse, France, 16. Hôpital Henri Mondor, Créteil, France 17. Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France 17. Hôpital de Brabois, Nancy, France

Схема лечения

НЕТ РАНДОМИЗАЦИИ

N = 190

Peg-IFN
+ RBV

BOC + Peg-IFN α -2b + RBV

BOC: 800 mg/8h; Peg-IFN α -2b: 1.5 μ g/kg/week; RBV: 800 to 1400 mg/day

Наблюдение

N = 295

TVR + Peg-IFN α -2a +
RBV

Peg-IFN α -2a + RBV

TVR: 750 mg/8h; Peg-IFN α -2a: 180 μ g/week; RBV: 1000 to 1200 mg/day

Наблюдение

0 4 8 12 16 36 48 60 72

Недели

Оценка УВО

SVR12

Исходные характеристики

Характеристики	Телапревир N=295	Боцепревир N=190
Мужчины, %	201 (68)	133 (70)
Средний возраст, лет	57 (27-83)	57 (34–79)
Средний ИМТ, кг/м ²	26.5 (18.2-40.4)	26.2 (18.1-39.4)
HCV генотип 1 субтип, n (%)		
1a	98 (33)	77 (41)
1b	162 (55)	96 (51)
Другие	33 (11)	16 (8)
HCV RNA ≥800,000 МЕ/мл, n (%)	182 (62)	122 (64)
Вариант предыдущего ответа, n (%)		
Рецидив	116 (39)	85 (45)
Частичный ответ	135 (46)	80 (42)
«Нулевой» ответ	28 (10)	9 (5)
Другие	15 (5)	16 (8)
Критерии исключения, n (%)		
REALIZE	99 (34)	52 (27)
RESPOND-2	137 (46)	73 (38)

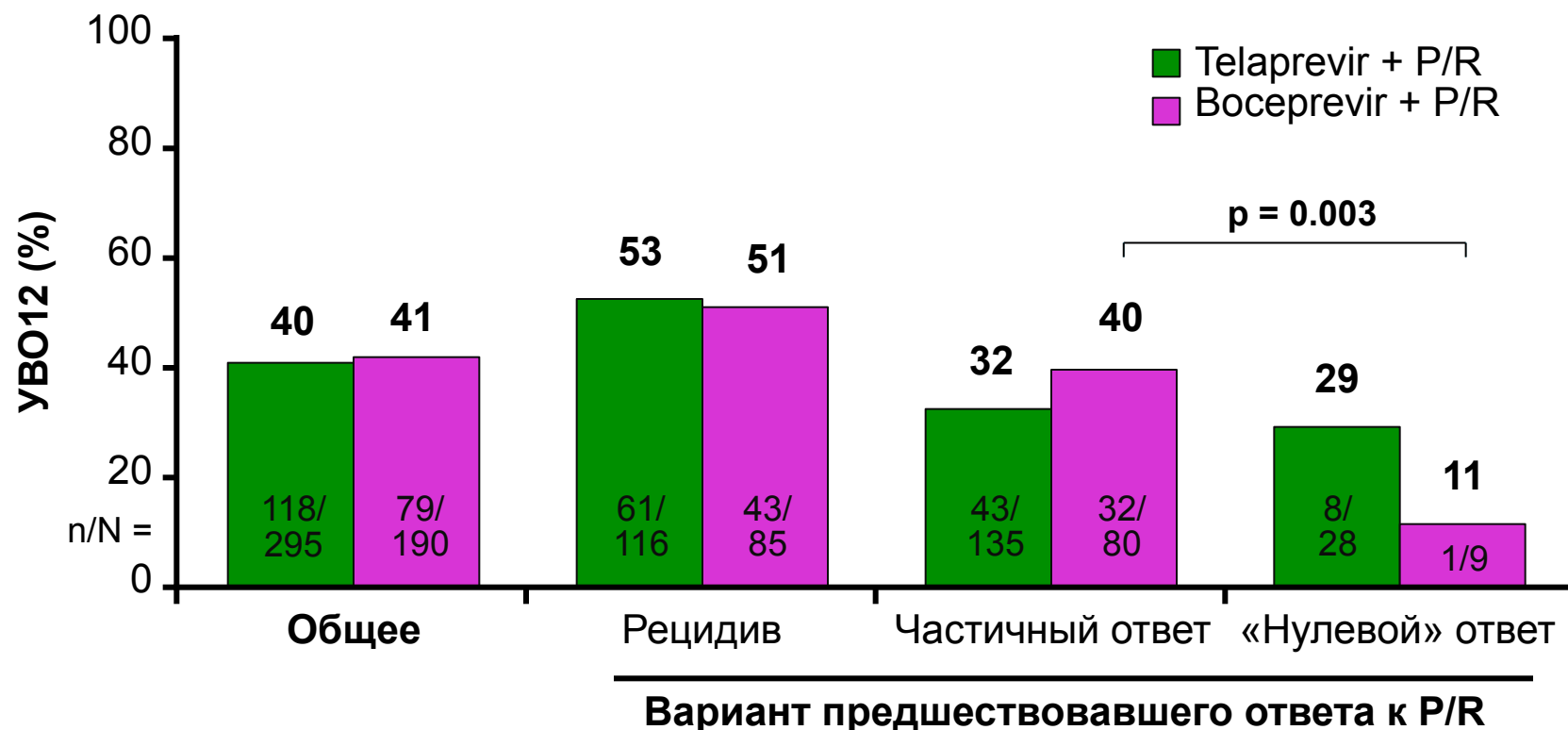
Исходные характеристики

Характеристики	Телапревир N=295	Боцепревир N=190
Шкала Child-Pugh A/B, n (%)*	280 (95) / 6 (2)	177 (93) / 1 (1)
Шкала MELD	8.1 (6-22)	8.1 (6-28)
Протромбиновое время, %	86 (27–100)	87 (23–100)
Альбумин, g/L	40.0 (20.7–53.2)	40.7 (27.0–50.3)
Общий билирубин, $\mu\text{mol/L}$	15.5 (4.0–73.0)	15.2 (4.0–78.0)
Гемоглобин, g/dL	14.5 (9.0–19.7)	14.8 (10.8–18.4)
Нейтрофилы ($10^9/\text{mm}^3$)	3.3 (0.8-8.5)	3.2 (0.5-8.5)
Тромбоциты ($10^3/\text{mm}^3$)	151 (18–604)	144 (34–346)
ВРВП, n (%)	51/145 (35.2)	37/97 (38.1)

* Пропущенные данные : 21

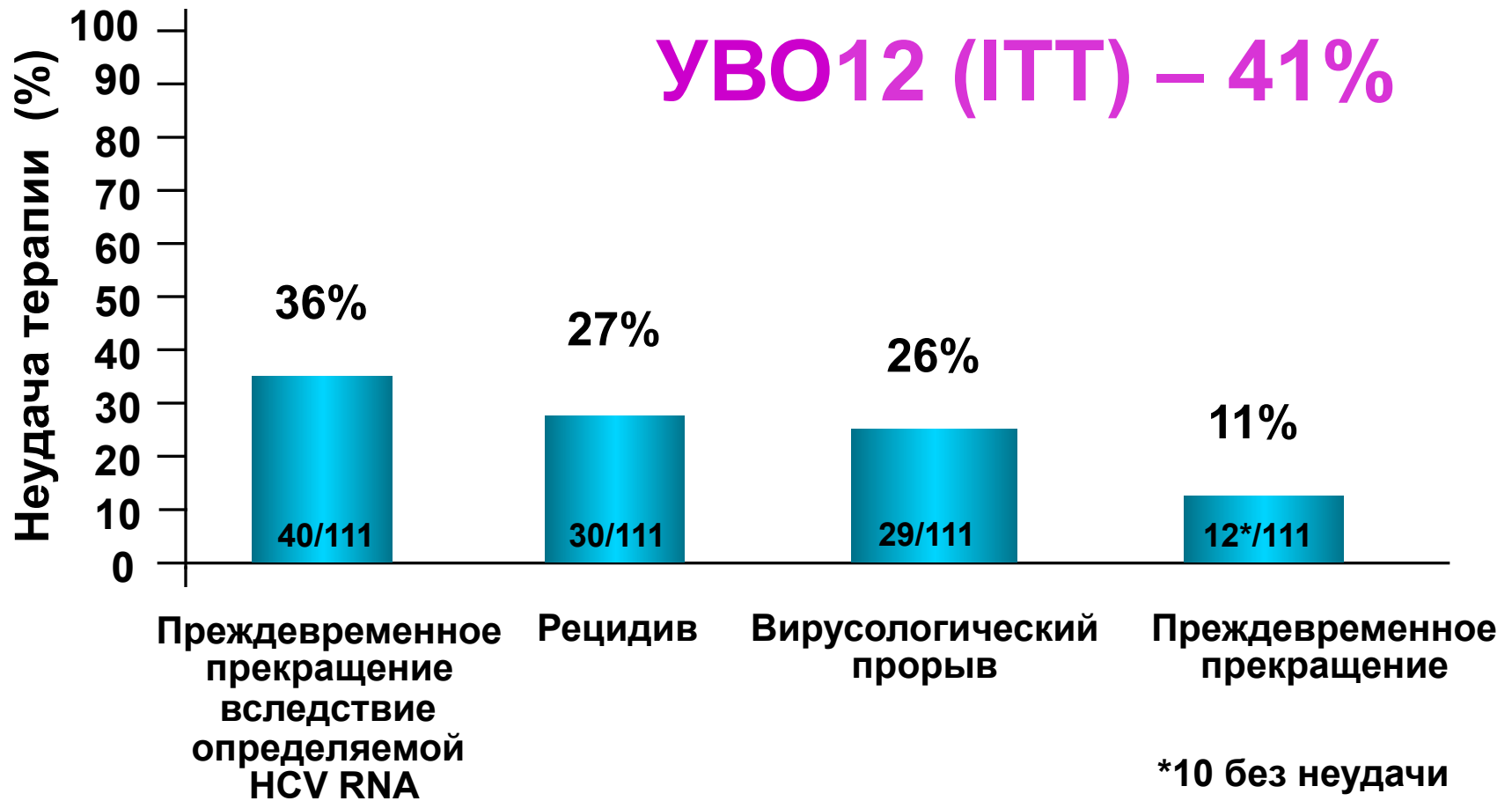
CUPIC: УВО12 на фоне терапии Телапревир или Боцепревир + P/R

- Французская благотворительная программа раннего доступа к TVR и ВОС до регистрации



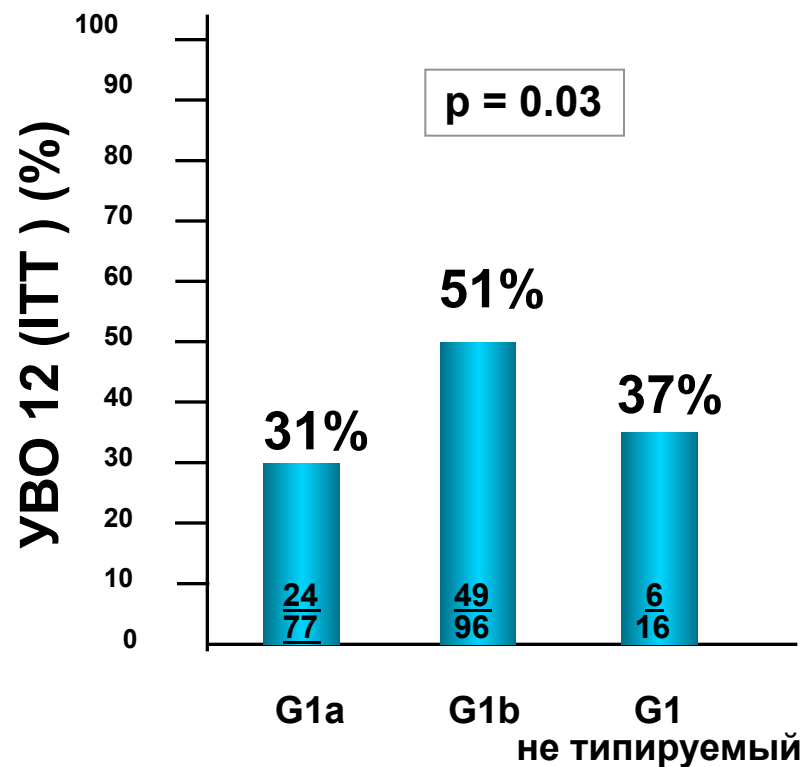
Боцепревир: неудача терапии

УВО12 (ITT) – 41%

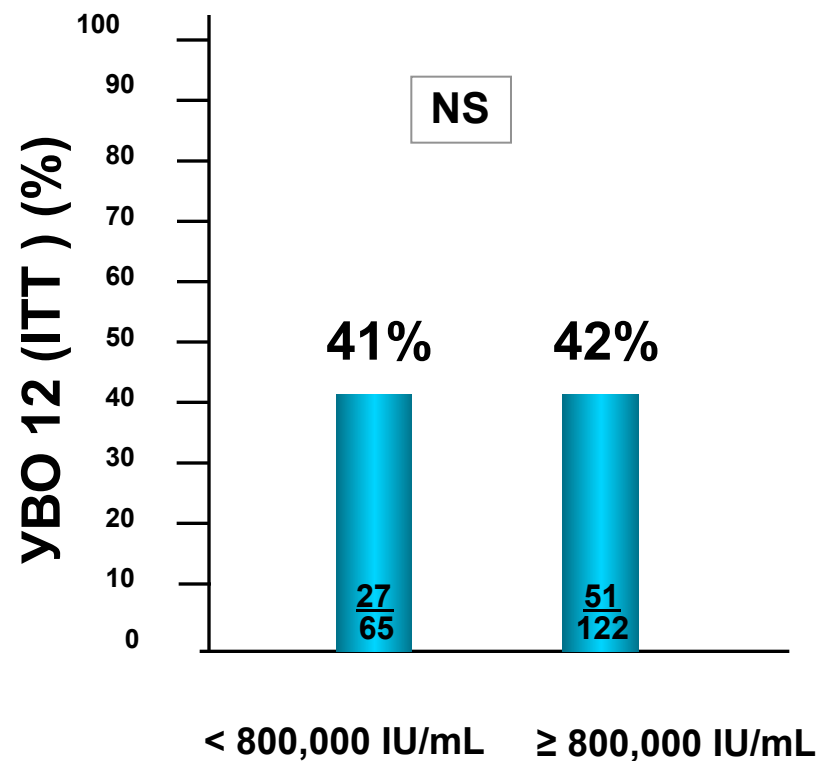


Боцепревир: УВО12 в зависимости от

субтипа HCV

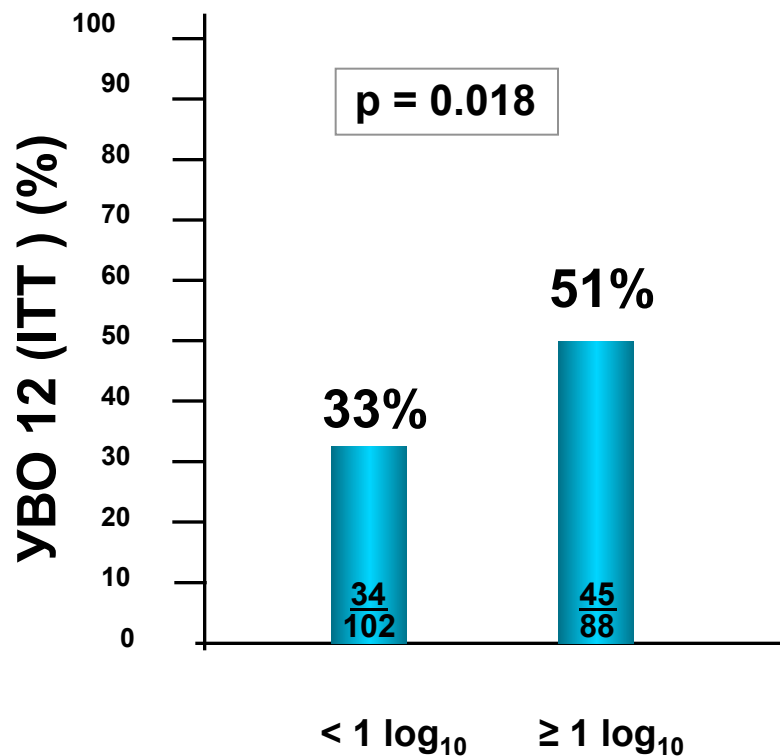


исходной вирусемии

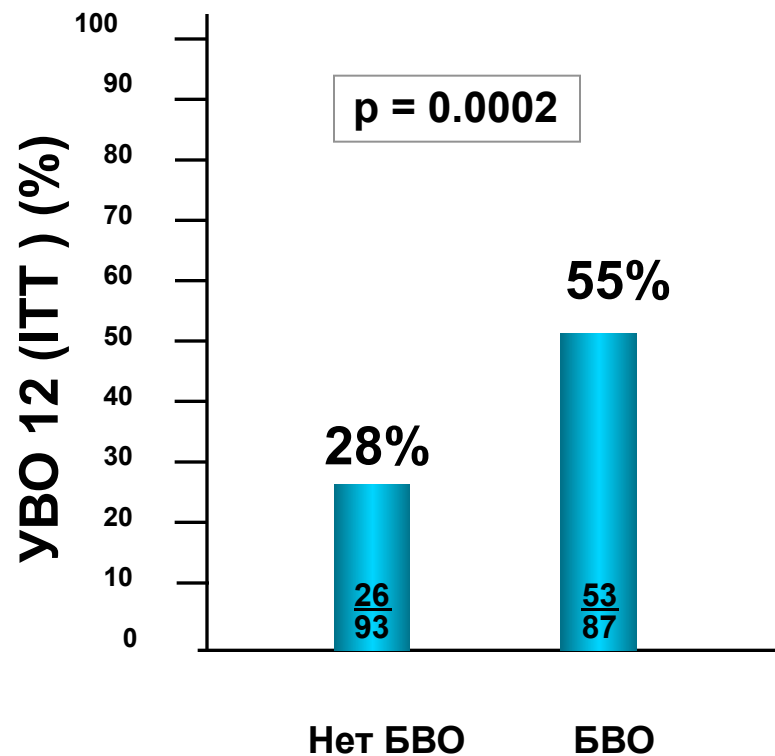


Боцепревир: УВО12 в зависимости от

снижения HCV RNA на 4 нед



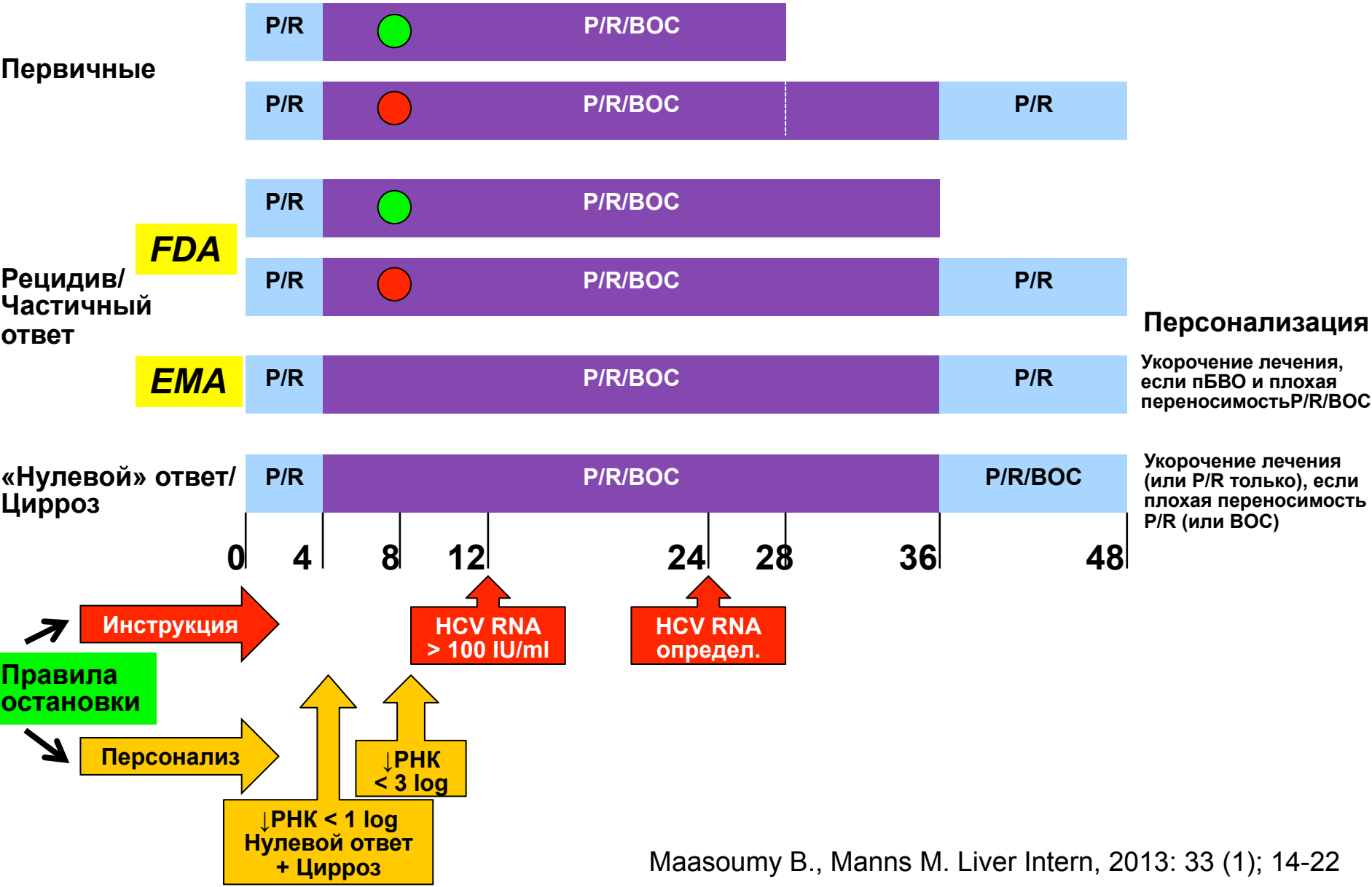
БВО на 8 нед



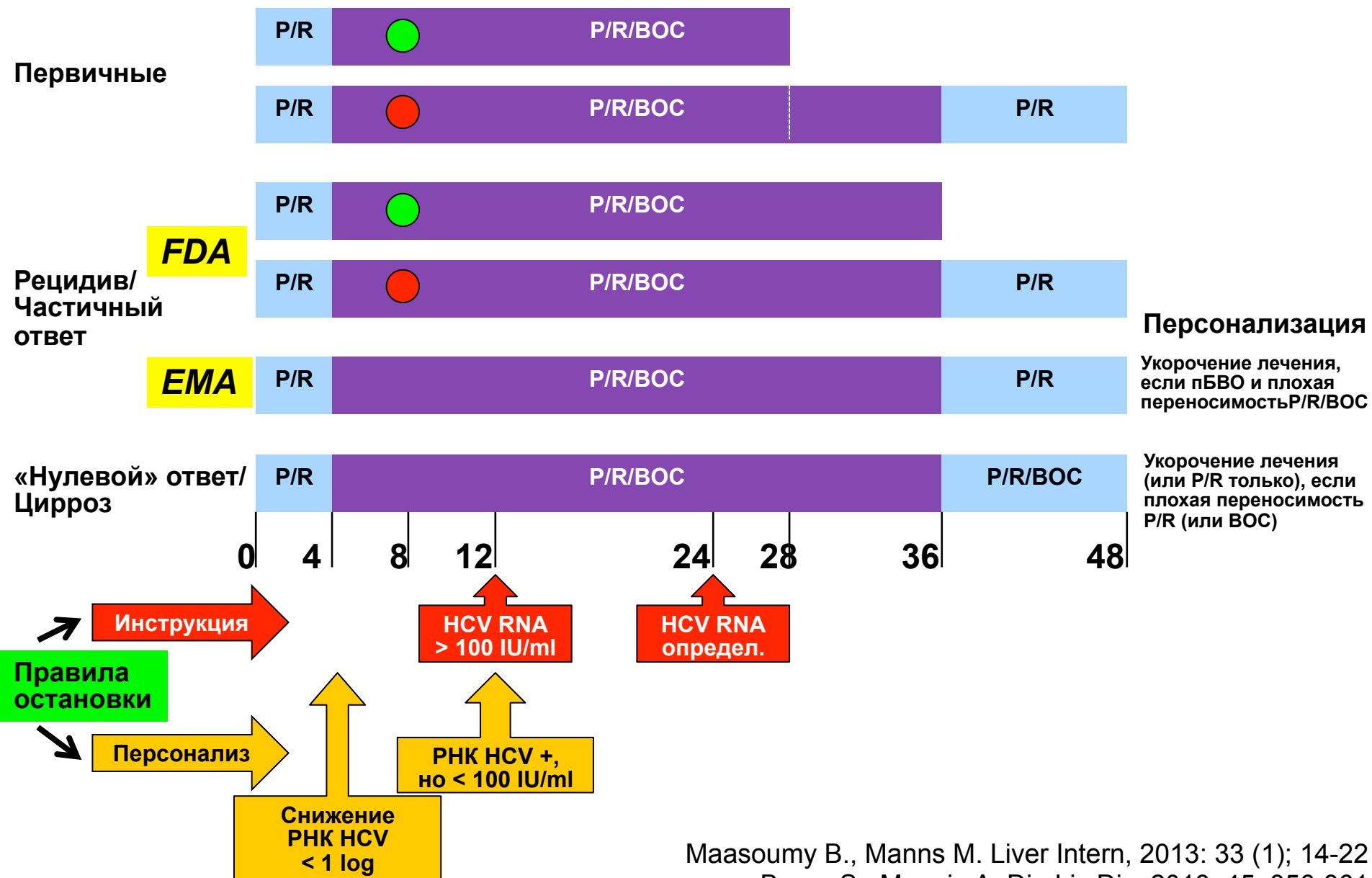
Боцепревир: УВО12 - безопасность

Пациенты, n (% пациентов хотя бы с одним НЯ)	Боцепревир n = 190
Серьезные нежелательные явления (СНЯ)	321 у 97 пациентов (51.0%)
Преждевременное прекращение / из-за СНЯ	80 (42.1%) / 27 (14.2%)
Смерть (1 инфекция легких, 1 кровотечение, 1 септицемия)	3 (1.6 %)
Инфекция (3/4 степень)	8 (4.2 %)
Декомпенсация печени (3/4 степень)	9 (4.7 %)
Сыпь (3/4 степень)	2 (1.0 %)
Анемия (3/4 степень: Hb < 8 g/dL)	19 (10.0 %)
Использование ЭПО / гемотрансфузии	119 (62.6 %) / 26 (13.7 %)
Использование ГКСФ	13 (6.8 %)
Использование ТПО	3 (1.6 %)

Длительность терапии и правила остановки в различных группах пациентов с генотипом 1 HCV



Длительность терапии и правила остановки у пациентов с генотипом 1 HCV и циррозом?



ВЫВОДЫ

1. ТТ с Боцепревиром приводит к высокому УВО у первичных пациентов с СС-генотипом IL28B и рецидивом к предыдущей терапии PegIFN/RBV у пациентов с генотипом 1 HCV
2. Пациенты с генотипом 1 частичным или «нулевым» ответом к предыдущей терапии PegIFN/RBV и фиброзом F0-2 могут ожидать новых препаратов
3. 4 нед вводной фазы PegIFN/RBV до Боцепревира снижает вирусную нагрузку, идентифицирует БВО с продолжением ДТ, обеспечивает полезную информацию о вероятности УВО тройной терапии и переносимости PegIFN/RBV
4. Снижение HCV RNA $< 3\log$ на 8 нед (4 нед после добавления ВОС) имеет сильную отрицательную прогностическую ценность для УВО у пациентов с плохим ответом к ИФН
5. Ожидаемая польза от тройной терапии с Боцепревиром должна быть сбалансирована с риском тяжелых ПЭ у пациентов с ЦП, особенно при «нулевом» ответе к предыдущей ДТ и снижении HCV RNA $< 1\log$ на 4 нед после вводной фазы
6. Неясны алгоритмы для пациентов с генотипом 1 HCV и ЦП как первичных, так и с рецидивом или частичным ответом к предыдущей ДТ если:
 - снижение HCV RNA $< 1\log$ на 4 нед после вводной фазы
 - снижение HCV RNA $> 1\log$ на 4 нед после вводной фазы и определяемая РНК на 8 нед после добавления Боцепревира (но < 100 МЕ/мл)