

Белые ночи гепатологии 2013

Образовательная конференция под эгидой EASL

Симпозиум “Перспективы терапии хронических гепатитов В и С”

6-7 июня, Санкт-Петербург

Тенофовир, как препарат выбора, для лечения хронического гепатита В

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Пироговская набережная

К. Жданов

Клинические исследования с Тенофовиром, охватывающие все популяции пациентов с ХГВ



ORIGINAL ARTICLE

Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Adefovir Dipivoxil for Chronic Hepatitis B

Patrick Marcellin, M.D., E. Jenny Heathcote, M.D., Maria Buti, M.D., Ed Gane, M.D., Robert A. de Man, M.D., Zahary Krastev, M.D., George Germanidis, M.D., Sam S. Lee, M.D., Robert Flisiak, M.D., Kelly Kaita, M.D., Michael Manns, M.D., Iskren Kotzev, M.D., Konstantin Tchirnev, M.D., Peter Buggisch, M.D., Frank Weilert, M.D., Oya Ovunc Kurdas, M.D., Mitchell L. Shiffman, M.D., Huy Trinh, M.D., Mary Kay Washington, M.D., Andrea Snow-Lampart, B.S., Elsa Mondou, M.D., and Franck Roze, M.D.

Three-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B

E. JENNY HEATHCOTE,* PATRICK MARCELLIN,† MARIA BUTI,§ EDWARD GANE,|| ROBERT A. DE MAN,¶ ZAHARY KRASTEVA,# GEORGE GERMANIDIS,** SAMUEL S. LEE,†† ROBERT FLISIAK,§§ KELLY KAITA,||| MICHAEL MANN,¶¶ ISKREN KOTZEV,### KONSTANTIN TCHIRNEV,*** PETER BUGGISCH,††† FRANK WEILERT,§§§ OYA OVUNC KURDAS,|||| MITCHELL L. SHIFFMAN,¶¶¶ HUY TRINH,#### SELIM GUREL,**** ANDREA SNOW-LAMPART,†††† KATYNA BORROTO-ESODA,†††† ELSA MONDOU,†††† JANE ANDERSON,††††

Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study

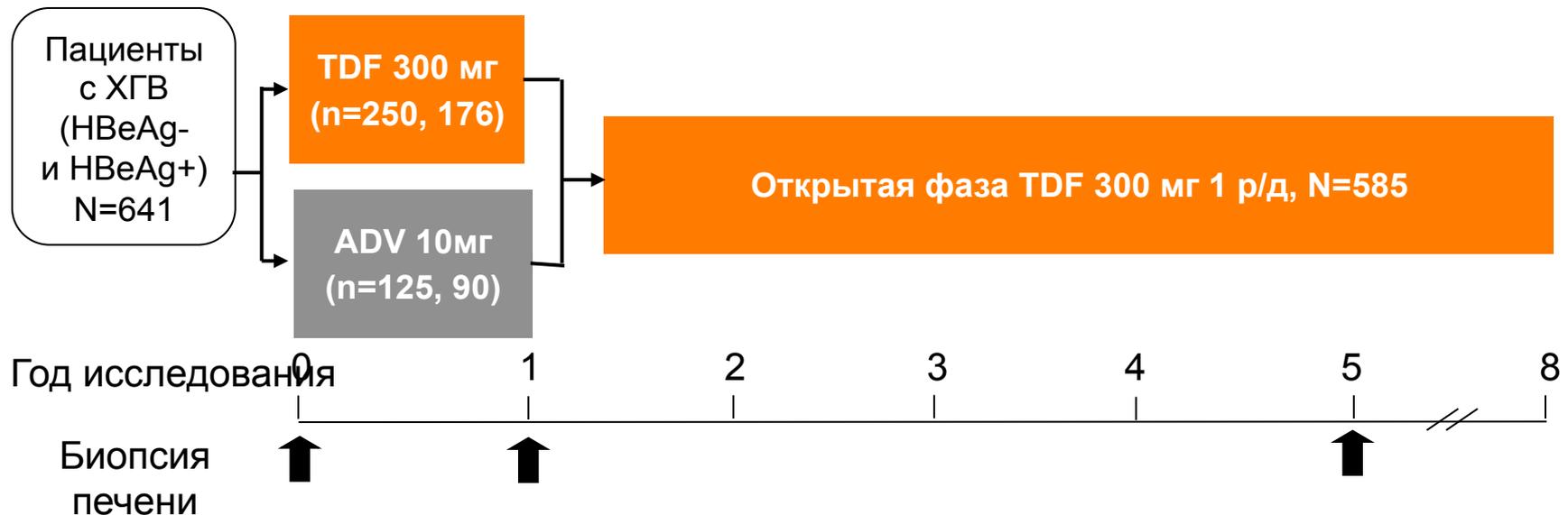
Patrick Marcellin, Edward Gane, Maria Buti, Nezam Afdhal, William Sievert, Ira M Jacobson, Mary Kay Washington, George Germanidis, John F Flaherty, Raul Aguilar Schall, Jeffrey D Bornstein, Kathryn M Kitrinou, G Mani Subramanian, John G McHutchison, E Jenny Heathcote

†lichy, France; §Servicio de Medicina
land, New Zealand; ¶Erasmus MC,
nic Educational Progressive Association
ity of Bialystok, Bialystok, Poland; ||John
any; ###University Hospital "Sveta
sto Hospital, Hamilton, New Zealand;
an Jose Gastroenterology, San Jose,

Исследования 102/103

Дизайн исследований

Рандомизированные, двойные слепые плацебо контролируемые исследования 3 фазы, в которых взрослые пациенты продолжали получать в открытой фазе тенфовира дизопроксила фумарат (TDF) после первого года исследования до 8 лет.



На усмотрение исследователей у пациентов была возможность добавить препарат FTC если HBV DNA ≥ 400 копий/мл на 72 неделе или позже

Ни препарат Трувада (TVD = TDF + FTC), ни эмтрицитабин (FTC) не имеют одобренного показания лечение ХГВ

Marcellin P, et al. AASLD 2012; Boston. #374.

Jacobson I, et al. AASLD 2012; Boston. #411.

Исследование 102/103

Вирусологическая супрессия через 6 лет

Ответ	HBeAg- пациенты (Исследование 102)		HBeAg+ пациенты (Исследование 103)	
	5 лет	6 лет	5 лет	6 лет
HBV DNA < 400 копий/мл Метод Intent-to-treat*, % (n/N)	83 (291/350)	81 (281/345)	65 (160/248)	63 (157/251)
HBV DNA < 400 копий/мл Метод On treatment†, % (n/N)	99 (292/295)	99.6 (283/284)	97 (170/175)	99 (167/169)

* LTE-TDF (выбывшие = отсутствие ответа / добавление FTC = отсутствие ответа)

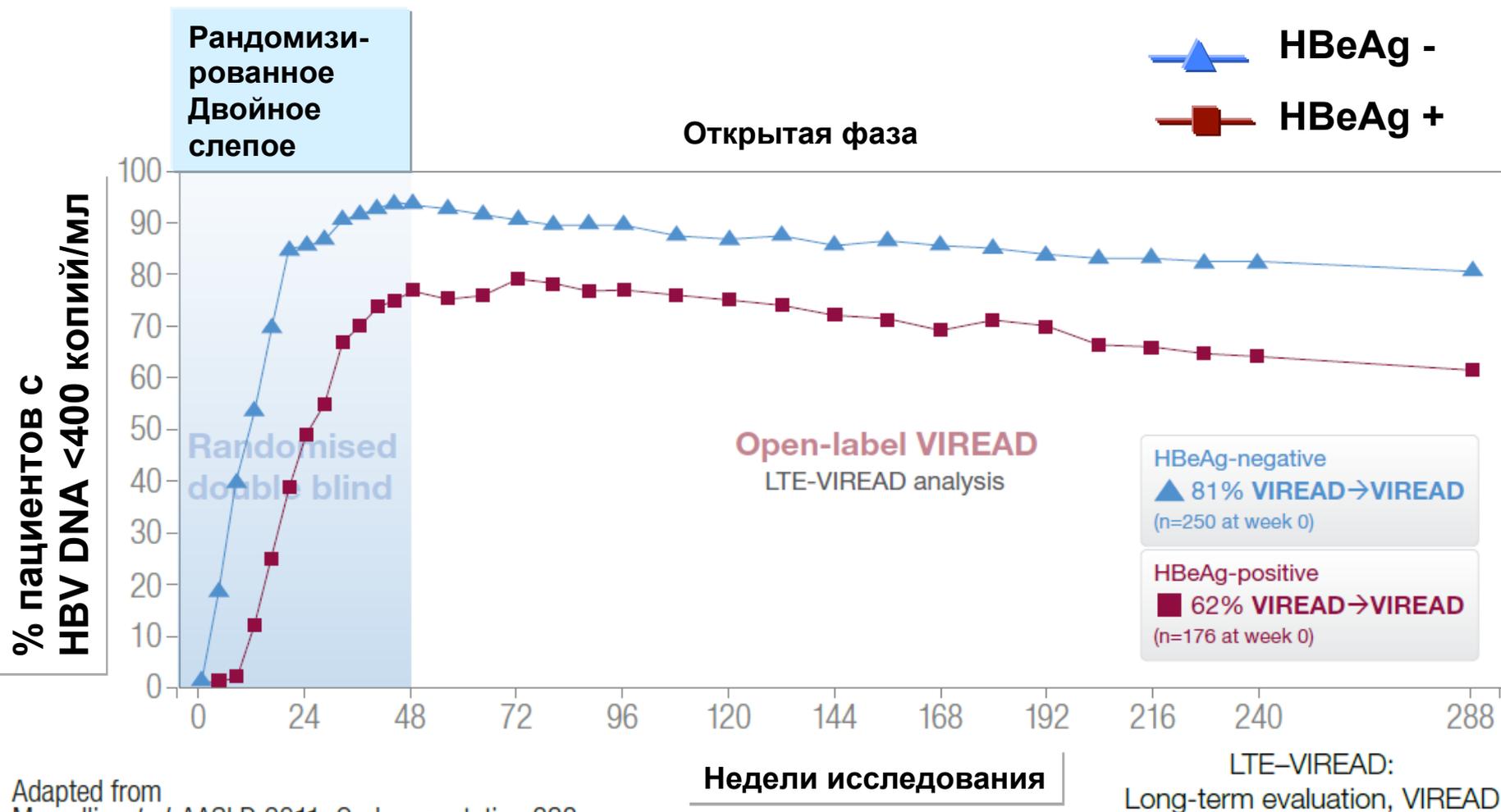
† Наблюдаемые (выбывшие = исключение / добавление FTC = включение)

- ◆ 80% из 585 пациентов, вошедших в открытую фазу, достигли 6 лет;
73% из включенных пациентов остались в исследовании
- ◆ HBeAg потеря/сероконверсия - 50% и 37%, соответственно, через 6 лет
- ◆ 11% HBeAg+ пациентов имели элиминацию HBsAg (8% - сероконверсия)
- ◆ Никакой резистентности к тенофовиру не отмечалось в течение 6 лет

Трувада (TVD = TDF + FTC) и эмтрицитабин (FTC) не имеют одобренного показания для лечения ХГВ

Исследования 102/103

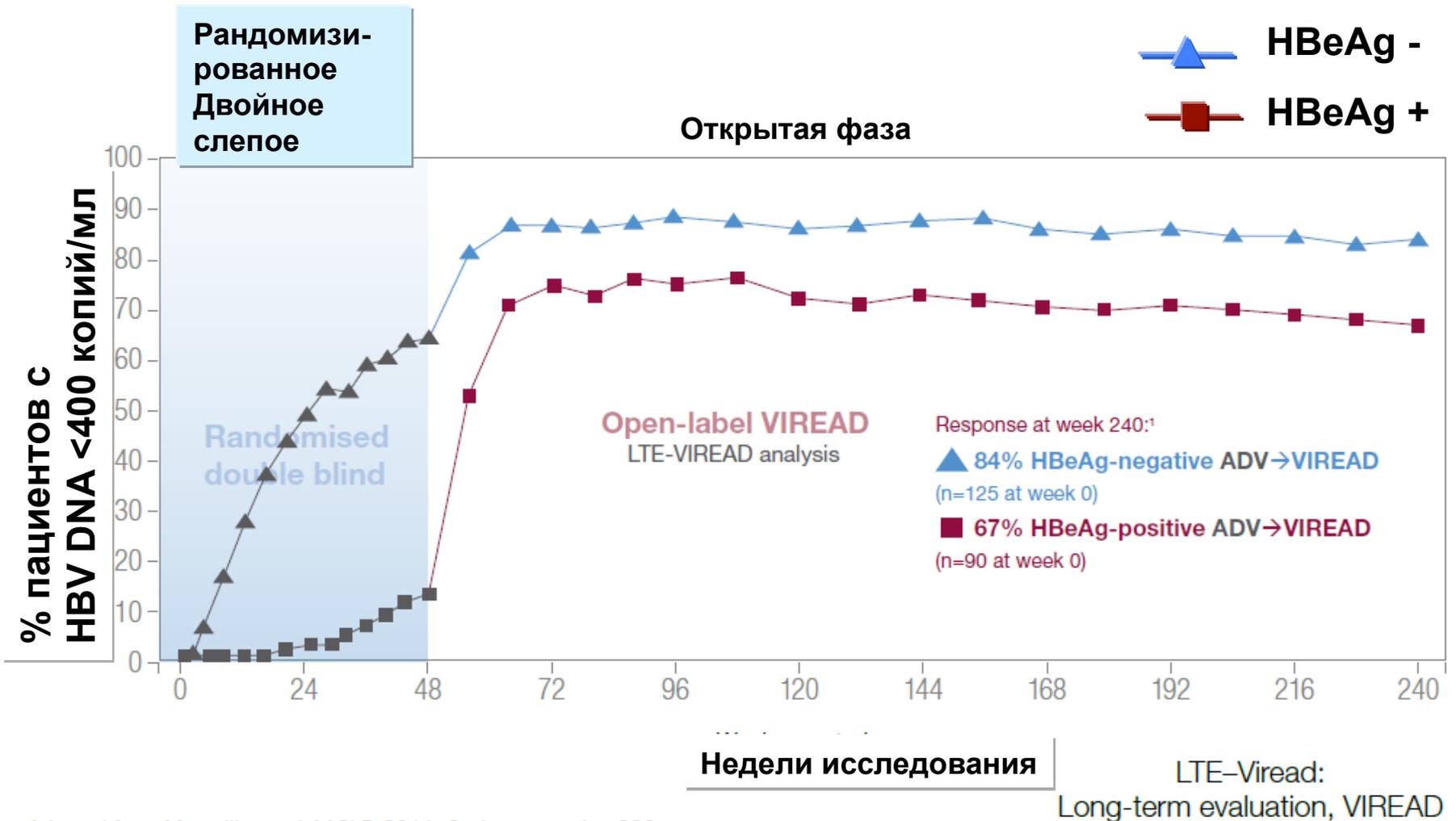
Вирусологическая супрессия в течение 6 лет



Adapted from
Marcellin *et al.* AASLD 2011. Oral presentation 238.
Marcellin *et al.* AASLD 2012. Poster 374.

Исследования 102/103

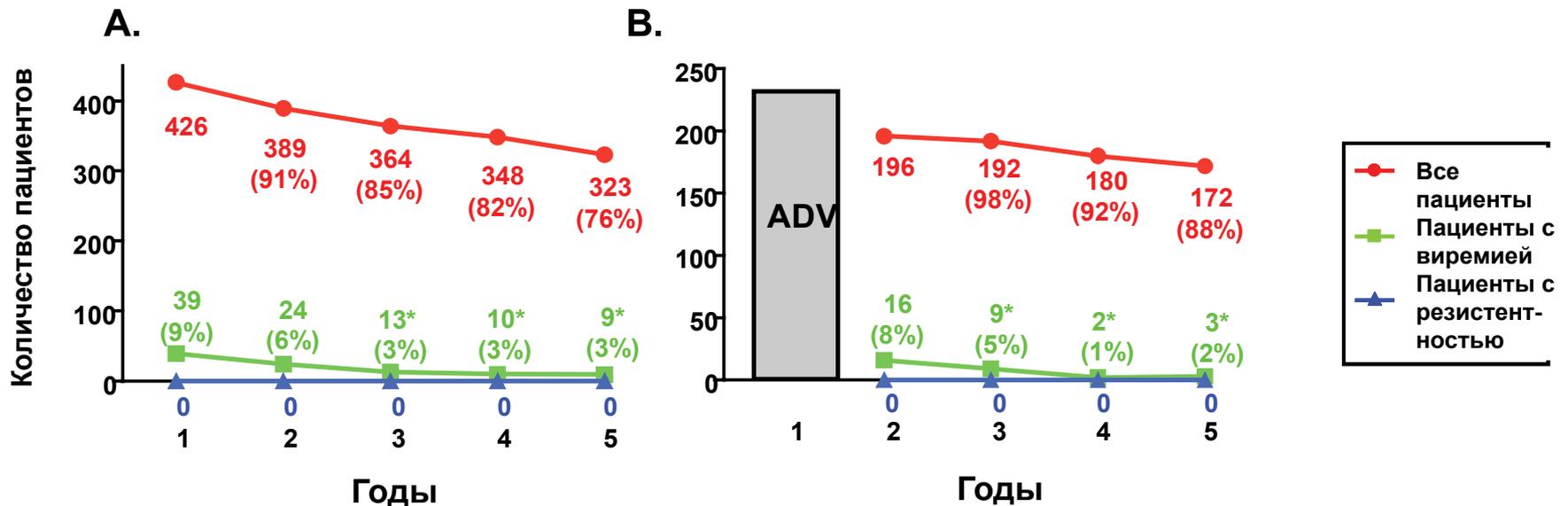
Вирусологическая супрессия в течение 6 лет



Исследование 102/103

Результаты резистентности через 5 лет

- никакой резистентности к TDF не определялось в течение 6 лет



*7, 5 и 5 пациентов с FTC+TDF через 3, 4 и 5 лет

*4, 1 и 1 пациент FTC+TDF через 3, 4 и 5 лет

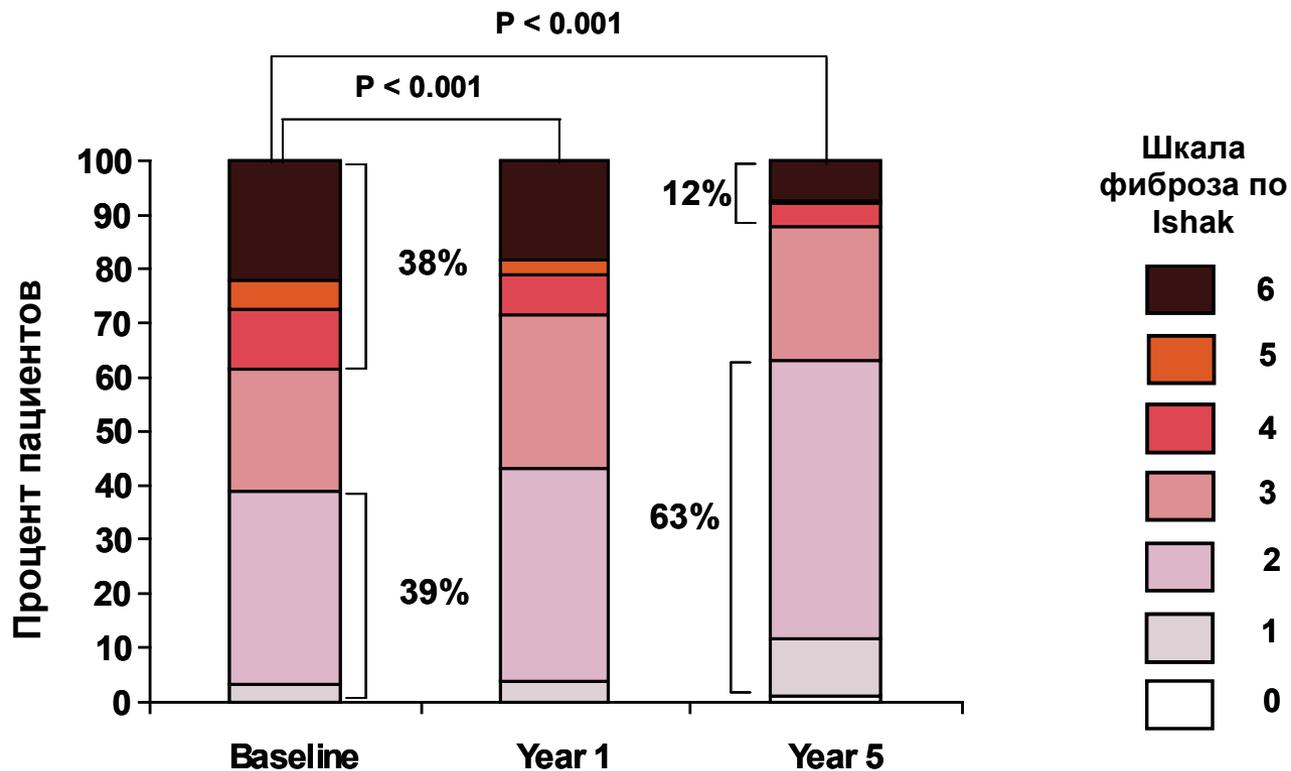
Эмтрицитабин (FTC) не лицензирован для лечения ХГВ

Исследование 102/103

Регрессия фиброза

через 5 лет лечения тенофовиром

- ◆ Пациенты по шкале Ishak ≥ 4 : 38% до лечения, 12% через 5 лет
- ◆ Пациенты с циррозом (Ishak ≥ 5): 28% до лечения, 8% через 5 лет



Исследования 102/103

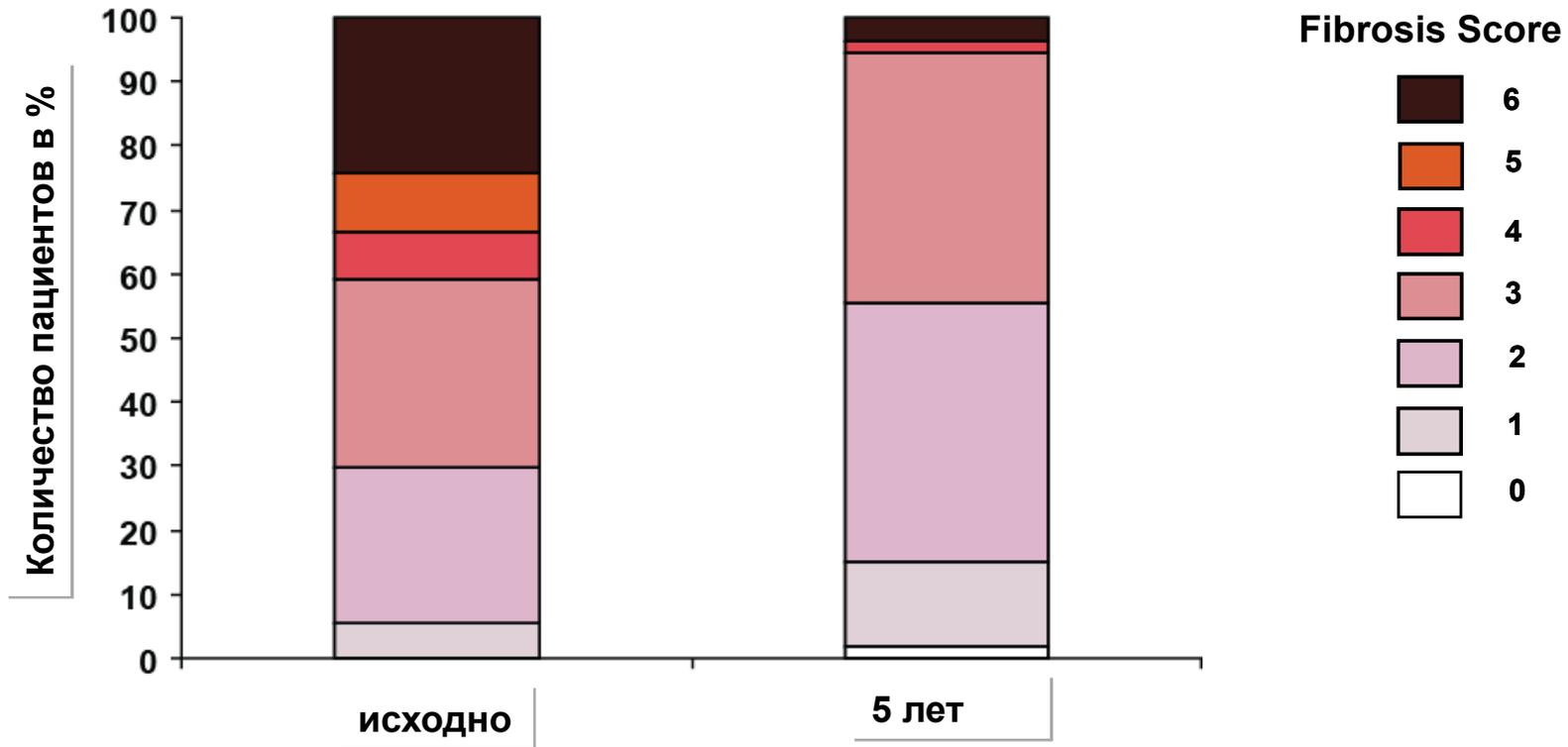
Изменения стадии по шкале Ishak в течение 5 лет у пациентов с наличием цирроза исходно

- 74% (71/96) пациентов не имели признаков цирроза (по шкале Ishak <5) к 5 году лечения
 - У 1% (3/252) из тех у кого не было цирроза (≤ 4 по шкале Ishak) отмечено прогрессирование к 5 годам лечения
- (P <0.001; тест McNemar's)



В мультивариантном анализе, только низкий индекс массы тела был связан с регрессией фиброза на 5 год (возраст, пол, происхождение и уровень АЛТ: значимой связи не обнаружено)

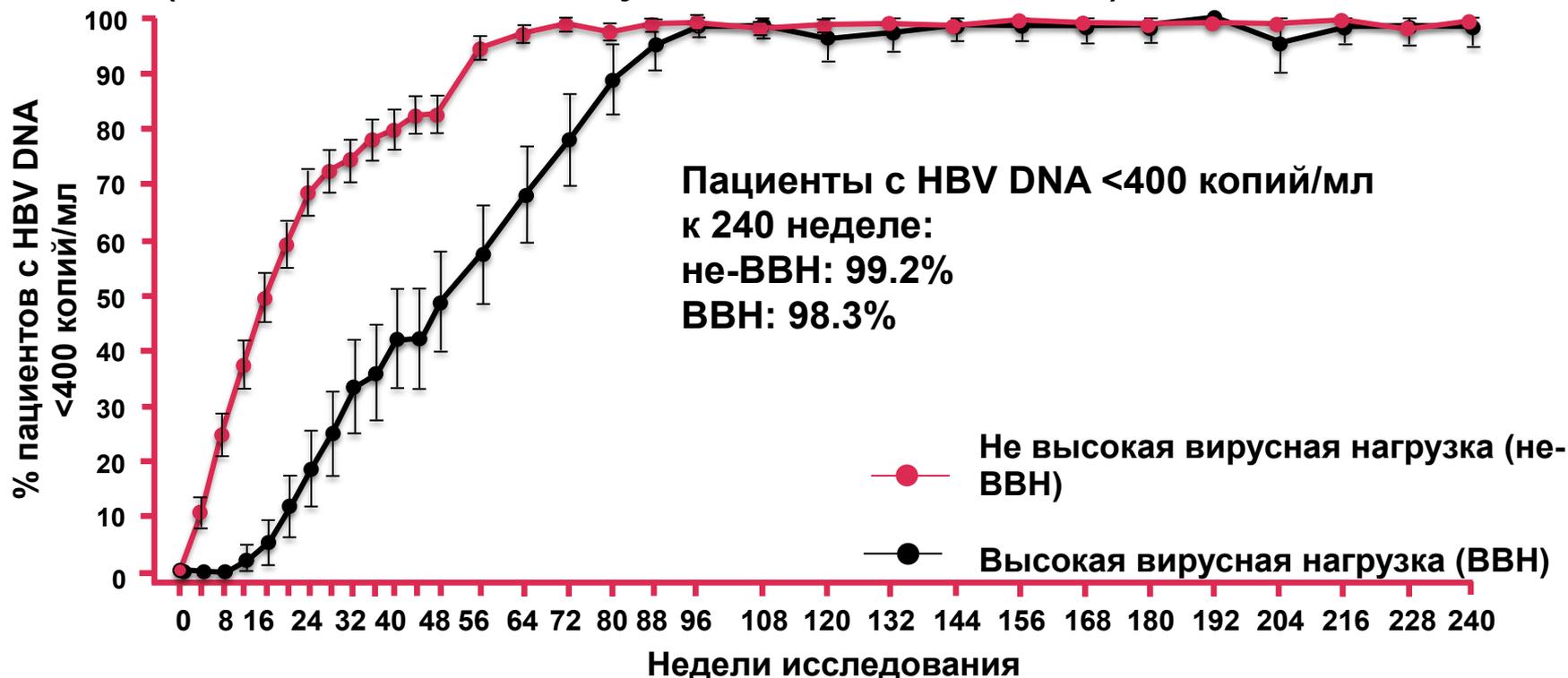
Распределение пациентов по стадиям фиброза по шкале Ishak исходно и к 5 годам лечения у пациентов, ранее получавших лечение ламивудином



- 72% (54/75) пациентов с опытом приема ламивудина имели данные биопсии исходно и через 5 лет
- у 33% (18/54) пациентов был исходный цирроз (≥ 5 рунктов по шкале Ishak); только у 4% (2/54) цирроз отмечался к 5 году

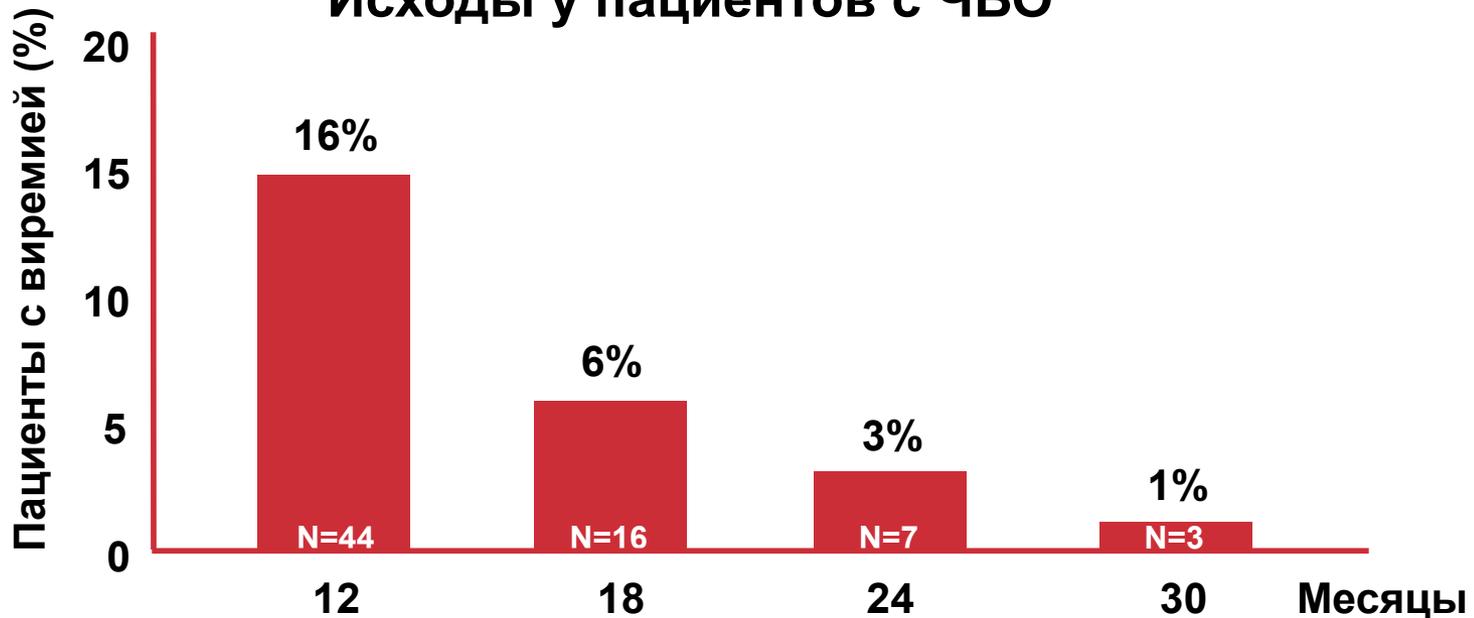
Пациенты с исходно высокой вирусной нагрузкой могут достичь неопределяемой HBV DNA при длительном использовании TDF

- 129 пациентов с HBV DNA $>9 \log_{10}$ МЕ/мл (20% от всей популяции пациентов)



Лечение тенофовиром пациентов с ЧВО в реальной практике

Лечение TDF в течение 3 лет ранее не получавших терапию пациентов с ХГВ в реальной клинической практике
Исходы у пациентов с ЧВО*

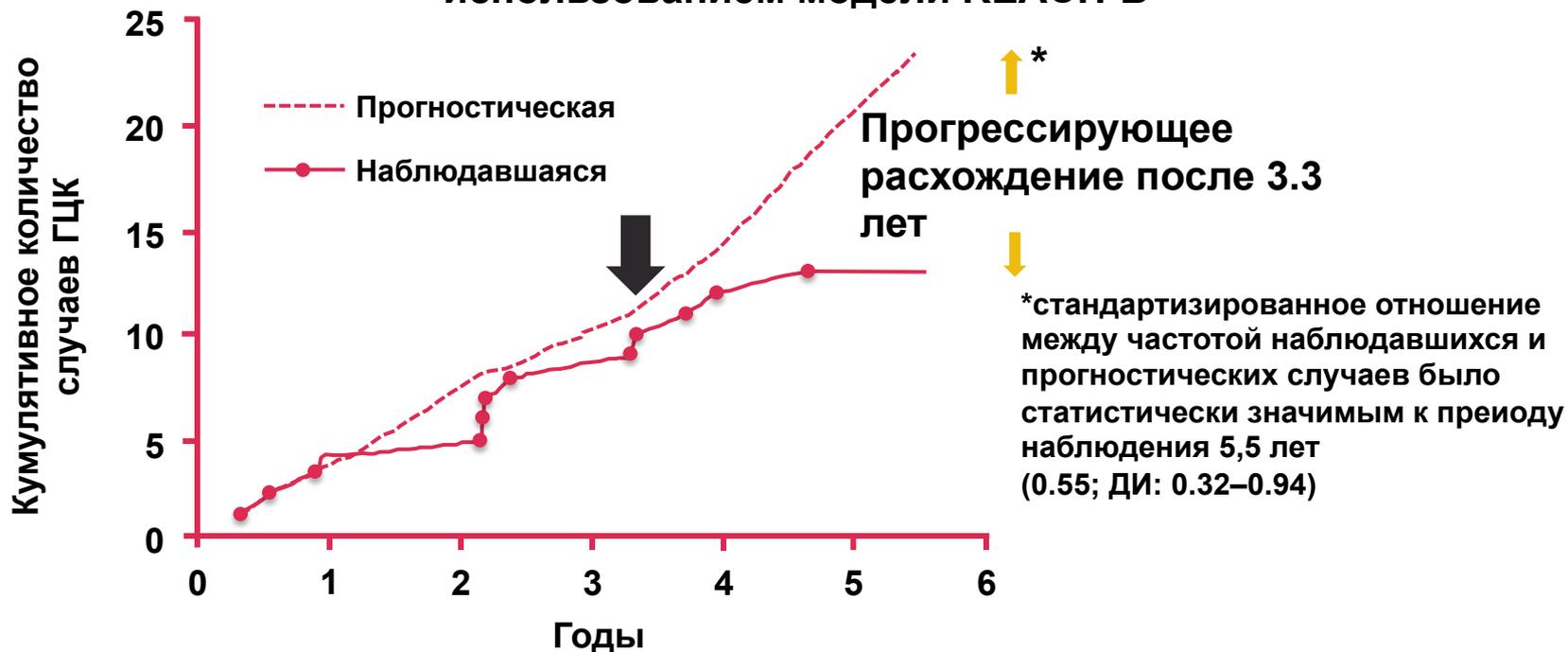


*277 пациентов к 12 месяцам

Длительное лечение TDF снижает частоту ГЦК в сравнении с предполагаемым риском

- Данные 5 лет (исследования 102 и 103)
- ГЦК развилась лишь у 8 из 585 пациентов
- У 6 из 8 с ГЦК был цирроз исходно и не было отмечено гистологического улучшения на протяжении 48 недель

Наблюдение в течение 6 лет пациентов из пилотных исследований TDF в сравнении с прогностической частотой ГЦК, рассчитанной с использованием модели REACH-B



Противовирусная терапия пациентов с HBeAg(+) и ALT <2xВГН

За

- Сохраняющаяся активная репликация ВГВ – рост количества инфицированных гепатоцитов
- Высокий риск передачи ВГВ
- Пациенты с высоким уровнем HBV DNA имеют высокий риск развития ГЦК вне зависимости от активности АЛТ
- «невысокая» концентрация HBV DNA (10^4 – $<10^9$) и активность АЛТ близко к верхней границе нормы отражают кумулятивное поражение гепатоцитов

Против

- Предположение что заболевание не прогрессирует, минимальные гистологические изменения
- Иммунотолерантность – низкая вероятность сероконверсии в anti-HBe
- (PEG-)IFN α : не эффективен; Нуклеозидные аналоги: ингибирование репликации HBV
- Возможность развития устойчивости в первые годы лечения?
- Возможность пожизненной терапии у молодых пациентов: длительная безопасность, нежелание пациента продолжать лечение, планирование семьи?

Эффективность TDF у иммунотолерантных пациентов

	TDF (N=64)	FTC/TDF* (N=62)	Значение P
HBV DNA <400 копий/мл, % (n/N)	55 (35/64)	76 (47/62)	0.016
Средняя HBV DNA, log ₁₀ копий/мл (SD)	-6.32 (1.46)	-6.70 (0.91)	0.07
Сероконверсия HBeAg % (n/N)	5 (3/63)	0	0.244

- Нет мутаций, вызывающих устойчивость к TDF
- Лечение хорошо переносится (2% прекратили лечение из-за НЯ, у 1 пациента отмечено повышение АЛТ, связанное с отсутствием приверженности)
- Лечение не привело к достижению клинических конечных точек, поэтому нельзя сделать заключение о целесообразности лечения на основе полученных данных

*Ни Тривада (TVD=FTC/TDF) ни эмтрицитабин (FTC) не имеют показания для лечения ХГ В

Низкий риск фиброза или прогрессирования фиброза у иммунотолерантных пациентов

- Умеренный фиброз (F1) выявлен у 50% иммунотолерантных пациентов; отсутствие фиброза в остальных¹
- Отсутствие изменений в степени фиброза у 42 из 48 пациентов, которые оставались в иммунотолерантной фазе в течение 5 лет²

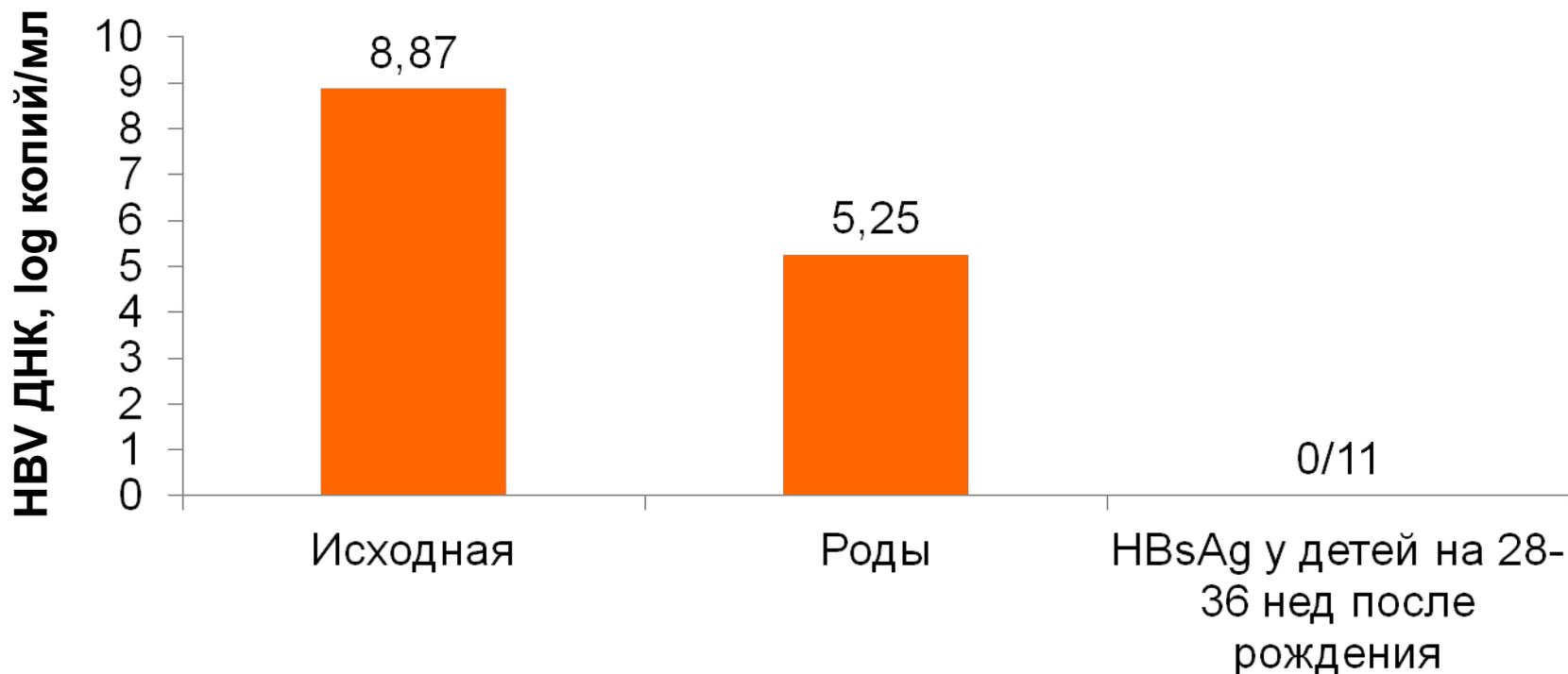
Степень	Исходная биопсия, n	Конечная биопсия, n	Значение P
F0	15	16	0.58
F1	33	31	
F2	0	1	

Характеристика НА при беременности

Препарат	Категория токсичности	Исследования у беременных	Дефекты при рождении	Рекомендации
<i>Ламивудин</i>	C	Два мета-анализа более 15 РКИ Два исследования стоимость - эффективность	Нет	Рекомендован
<i>Телбивудин</i>	B	Два РКИ	Нет	Рекомендован
<i>Тенофовир</i>	B	Нет исследований	Нет	Может быть рекомендован
<i>Энтекавир</i>	C	Нет исследований	В исследованиях на животных	Не рекомендован
<i>Адефовир</i>	C	Нет исследований	В исследованиях на животных	Не рекомендован

Тенофовир для профилактики вертикальной передачи у матерей с высоким уровнем вирусемии HBV

11 азиатских матерей получили TDF на 28-32 нед беременности



- Никаких осложнений при родах и дефектов при рождении
- 8 из 11 матерей прервали лечение до 12 нед после родов без обострения ГВ

Исследование 102/103

Безопасность во время открытой фазы

	Начальное распределение лечения		Все (N=585)
	TDF-TDF (n=389)	ADV-TDF (n=196)	
НЯ, ведущие к остановке лечения, n (%)	9 (2.3)	2 (1.0)	11 (1.9)
Смерть, n (%)	6 (1.5)	3 (1.5)	9 (1.5)
Серьезные НЯ, n (%)	5 (1.3)	2 (1.0)	7 (1.2)
3 или 4 степень НЯ, n (%)	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)
sCr \geq 0.5 mg/dL выше исходного*, n (%)	5 (1.3)	4 (2.0)	9 (1.5)
PO ₄ < 2 mg/dL*, n (%)	5 (1.3)	3 (1.5)	8 (1.4)
CrCl < 50 mL/min*, n (%)	3 (0.8)	3 (1.5)	6 (1.0)

* Подтверждено после повторного тестирования

Исследования 102/103

Результаты исследования минеральной плотности костей с 4 по 6 годы

Изменения со стороны МПК с 4 по 6 годы, шкала Т*	Бедренная кость (n=294)	Позвоночник (n=308)
норма → остеопения	7 пациентов	10 пациентов
остеопения → норма	6 пациентов	11 пациентов
Остеопения → остеопороз	2 пациента	3 пациента
остеопороз → остеопения	1 пациент	5 пациентов

* Т шкала: норма >-1; остеопения -1 до -2.5; остеопороз <-2.5

- ◆ Отсутствие значимых изменений отмечено в состоянии МПК в период с 4 по 6 год как для бедренной кости, так и для позвоночника
- ◆ Не наблюдалось стабильных трендов по показателю Т или Z в период между 4 и 6 годами лечения

Выводы

- Длительное лечение TDF хорошо переносится и приводит к высокой частоте ответа (HBV DNA, HBeAg, HBsAg) без развития резистентности на протяжении 6 лет лечения, высокой частоте обратного развития фиброза / цирроза как у ранее не получавших, так и с опытом лечения ламивудином
- Пропорция пациентов с ЧВО на фоне терапии TDF после 48 недель зависит от исходной вирусной нагрузки и не требует изменения схемы лечения у значительного большинства пациентов
- Длительная терапия противовирусными препаратами в отсутствие развития резистентности приводит к снижению частоты развития ГЦК, однако необходимо дальнейшее наблюдение – даже у получающих лечение пациентов с циррозом!
- В целом, пациенты в иммунотолерантной фазе не требуют назначения лечения; если есть признаки прогрессирования фиброза, то лечение TDF, ассоциированное с высоким генетическим барьером резистентности, должно быть обсуждено
- Следует рассмотреть возможность назначения TDF во время беременности при высокой концентрации HBV DNA как с целью лечения, так и в третьем триместре для профилактики перинатальной передачи ВГВ