

Локальный опыт применения Инсиво

*Промежуточные результаты
исследования HER3002 – программы
раннего доступа*

Критерии включения и исключения пациентов в исследование

Для того чтобы пациент мог быть включен в программу раннего доступа, он должен был удовлетворять следующим критериям:

- 1) Мужчины или женщины в возрасте от 18 до 70 лет;
- 2) Генотип 1 ВГС с количественно определенным содержанием РНК ВГС в плазме; отсутствием ко-инфекции другими генотипами ВГС, ВГВ и ВИЧ;
- 3) Тяжелый фиброз (Metavir F3 или Ishak 3-4) или цирроз (Metavir F4 или Ishak 5-6);
- 4) Компенсированное поражение печени (класс А по Чайлд-Пью) и отсутствие декомпенсации заболевания печени в анамнезе;

Кроме того, пациенты должны были:

- 1) Иметь абсолютное число нейтрофилов ≥ 1500 клеток/мм³, число тромбоцитов ≥ 90000 клеток/мм³ и уровень гемоглобина ≥ 12 г/дл у женщин и ≥ 13 г/дл у мужчин;
- 2) Иметь доступ к препаратам для лечения ВГС – ПЭГ-ИФН/РБВ, и не иметь противопоказаний к назначению какого-либо препарата.

Дизайн исследования NER3002

Дизайн: многоцентровая открытая программа раннего доступа к теллапревиру в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином.

Критерии включения: генотип 1, тяжелый фиброз (F3) или компенсированный цирроз (F4).

Набор пациентов: к настоящему времени во всех российских центрах набрано **185** пациентов.

В промежуточный анализ включены первые 61 пациент из России с данными за 16 недель.

Инструкции по отмене лечения теллапревиром, ПЭГ-ИФН-альфа и РБВ

Лекарственный препарат	РНК ВГС >1000 МЕ/мл на 4-й неделе лечения ^a	РНК ВГС >1000 МЕ/мл на 12-й неделе лечения ^a
Теллапревир	Полная отмена	Завершение лечения теллапревиром
ПЭГ-ИФН-альфа/РБВ	Полная отмена	

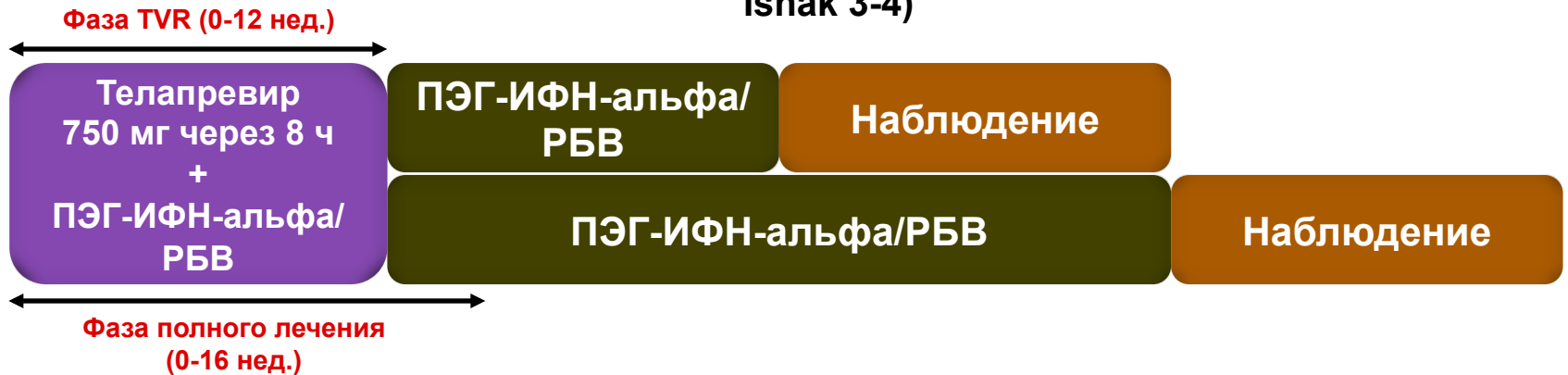
^a Лечение теллапревиром, ПЭГ-ИФН-альфа и РБВ

Российские центры, участвующие в исследовании НЕР3002

Исследовательские центры	Главный исследователь
ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Москва)	Маевская М.В.
Государственное учреждение здравоохранения города Москвы Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г.Москвы (Москва)	Нурмухаметова Е.А.
ФГБУ «НИИ питания» РАМН (Москва)	Исаков В.А.
Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева (Москва)	Абдурахманов Д.Т.
Учреждение Российской академии наук Центральная клиническая больница РАН (Москва)	Никитин И.Г.
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы "Городская клиническая больница №24" департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)	Бурневич Э.З.
Государственное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр спортивной медицины» (Москва)	Богомоллов П.О.
Общество с ограниченной ответственностью «МедЭлитКонсалтинг» (Москва)	Бакулин И.Г.
ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (Ставрополь)	Гейвандова Н.И.
ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (Ставрополь)	Пасечников В.Д.
СПб ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (Санкт-Петербург)	Кижло С.Н.
Федеральное государственное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург)	Жданов К.В.
Общество с ограниченной ответственностью Медицинская компания «Гепатолог»(Самара)	Морозов В.Г.
Государственное учреждение здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница №1» (Екатеринбург)	Бессонова Е.Н.
Государственное лечебно-профилактическое учреждение Тюменской области «Консультативно-диагностический центр» (Тюмень)	Чесноков Е.В.

Схема программы раннего доступа к телапревиру

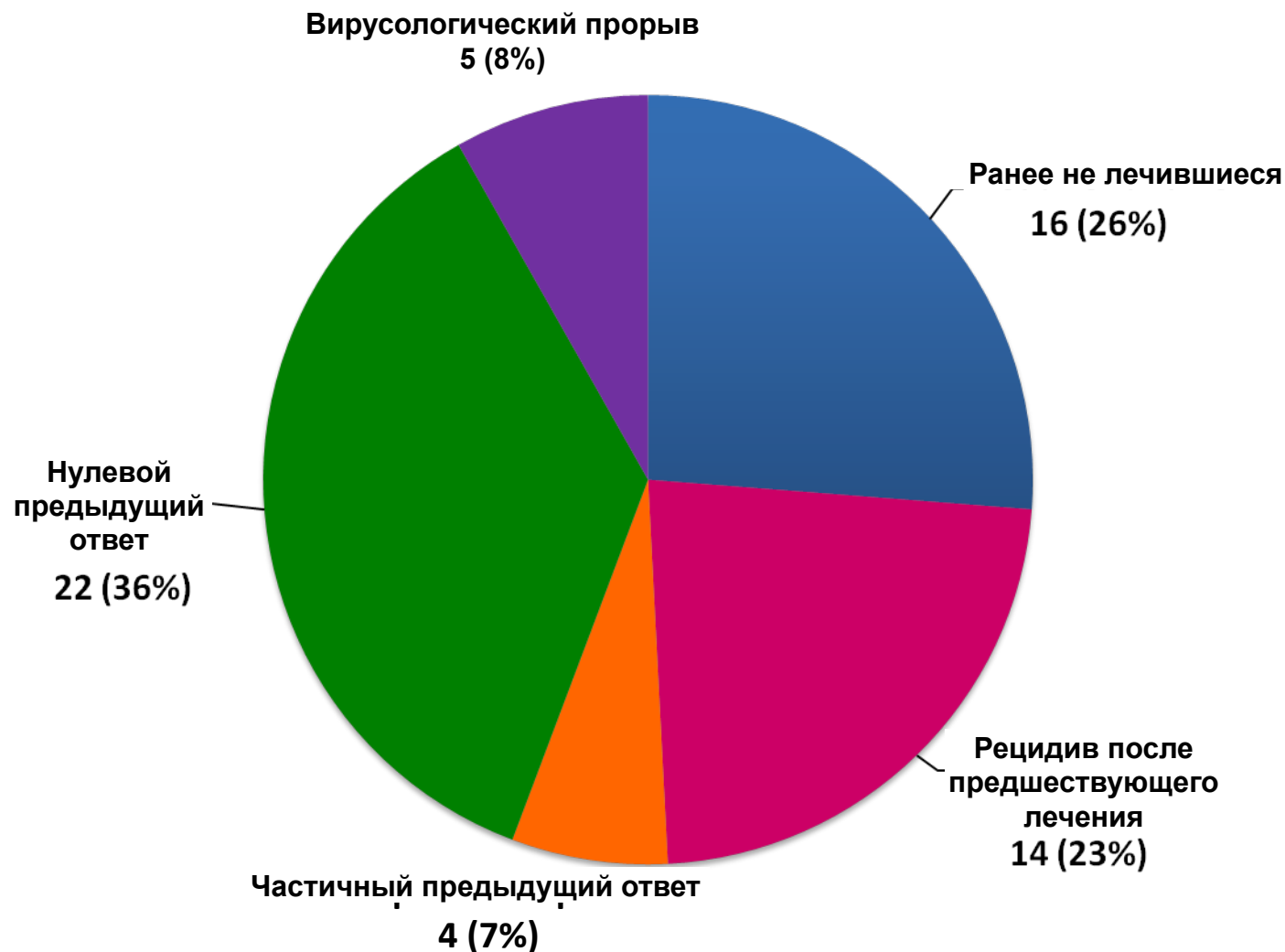
Ранее не лечившиеся пациенты или с рецидивом после предшествующего лечения и тяжелым фиброзом (Metavir F3 или Ishak 3-4)



Ранее лечившиеся пациенты с предшествующим частичным или нулевым ответом или с вирусологическим прорывом, с тяжелым фиброзом (Metavir F3 или Ishak 3-4), и все пациенты с циррозом (F4)



Исходные характеристики: предшествующий ответ на лечение (ITT, n=61)



Демографические характеристики популяции (ITT)

Исходные характеристики		Значение (n=61)
Возраст (лет)	Среднее	44
	СО	9,3
	Диапазон	25-64
Пол	Мужчины	n=40 (66%)
Раса	Белые	n=60 (98%)
Индекс массы тела (кг/м ²)	Среднее	27
	СО	4,0
	Диапазон	19-37
Масса тела (кг)	Среднее	82
	СО	15,1
	Диапазон	52-126

Исходные характеристики заболевания (ITT, n=61)

Исходные характеристики заболевания		N (%)
Исходный уровень РНК ВГС	< 800000 МЕ/мл	23 (38%)
	≥ 800000 МЕ/мл	38 (62%)
Исходный уровень АФП	≤ 50 нг/мл	58 (95%)
	> 50 нг/мл	3 (5%)
Результат оценки степени фиброза	Мостовидный фиброз (F3)	36 (59%)
	Цирроз (F4)	25 (41%)
Генотип ВГС	1a	2 (3%)
	1b	58 (95%)
Генотип IL28B	Отсутствует или неизвестен	59 (97%)
	CC	1 (2%)
	CT	-
	TT	1 (2%)

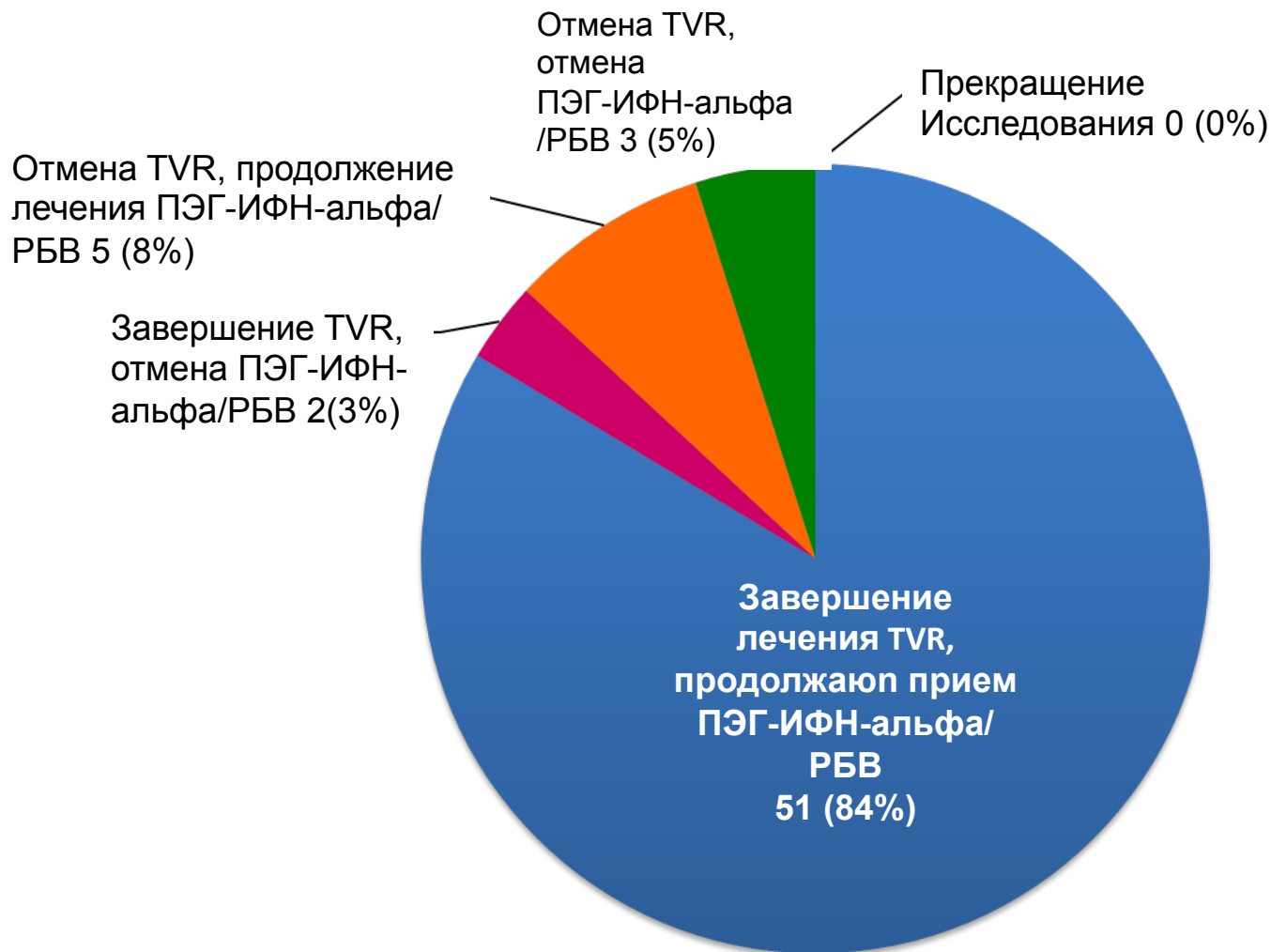
Начальная дозировка рибавирина (ITT, n=61)

Доза рибавирина		N (%)
Начальная доза рибавирина (мг/сут.)	< 800	-
	800	-
	1000	20 (33%)
	1200	33 (54%)
	1400	8 (13%)
	Средняя доза	1161 (±130)
Начальная доза рибавирина из расчета на массу тела (мг/кг/сут.)	< 5	-
	≥ 5 - < 10	1 (2%)
	≥ 10 - < 15	41 (67%)
	≥ 15 - < 20	19 (31%)
	≥ 20	-
	Средняя доза	14,4 (±1,6)

Снижение дозы рибавирина (ITT)

Доза рибавирина		Пациенты, у которых доза была снижена n (%)
Начальная доза рибавирина (мг/сут.)	< 800 (n=0)	-
	800 (n=0)	-
	1000 (n=20)	10 (50%)
	1200 (n=33)	11 (33%)
	1400 (n=8)	0 (0%)
	Всего (n=61)	22 (36%)

Отмена всех исследуемых препаратов (ITT, n=61)

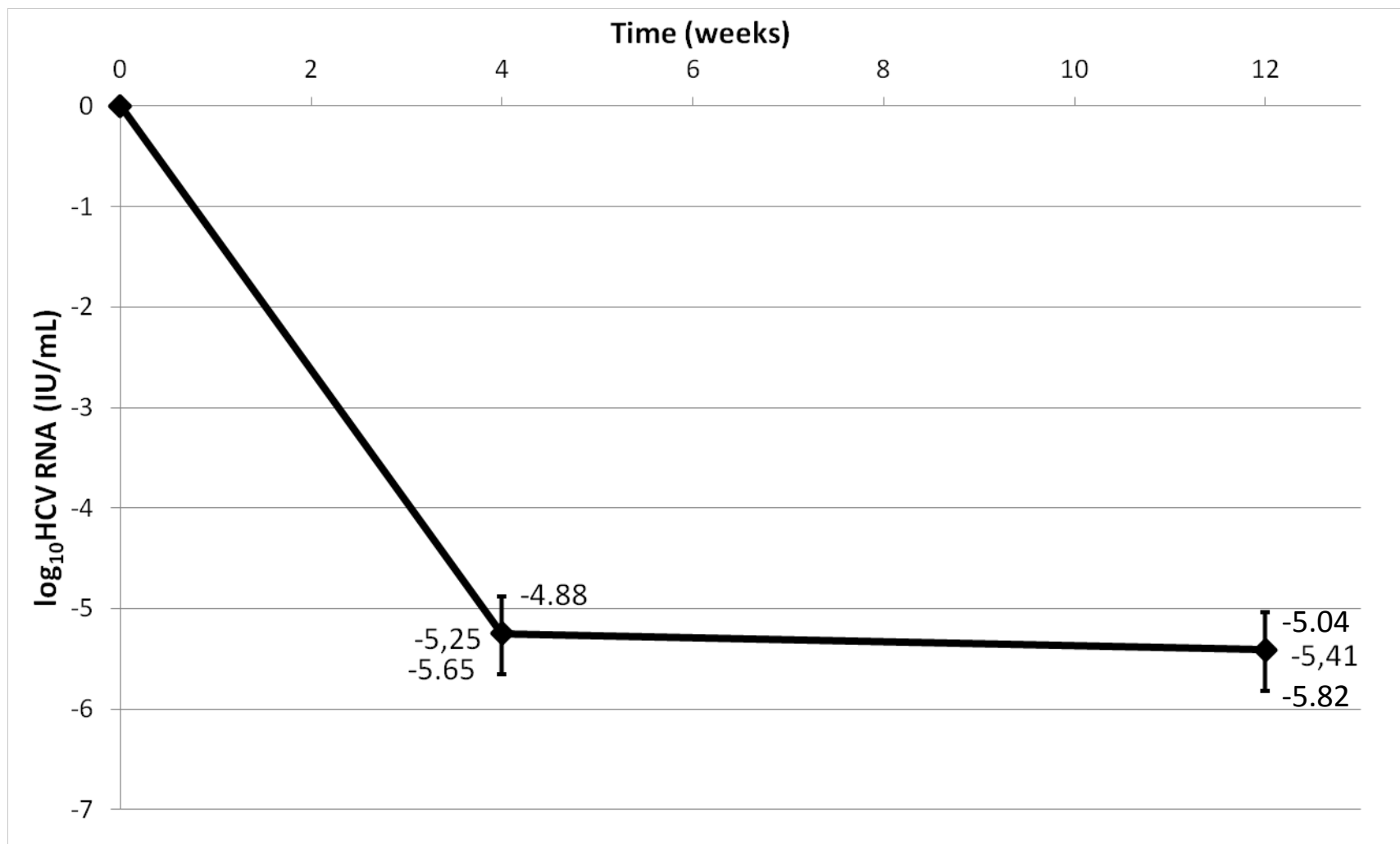


Тесты, используемые для определения исходной стадии поражения печени

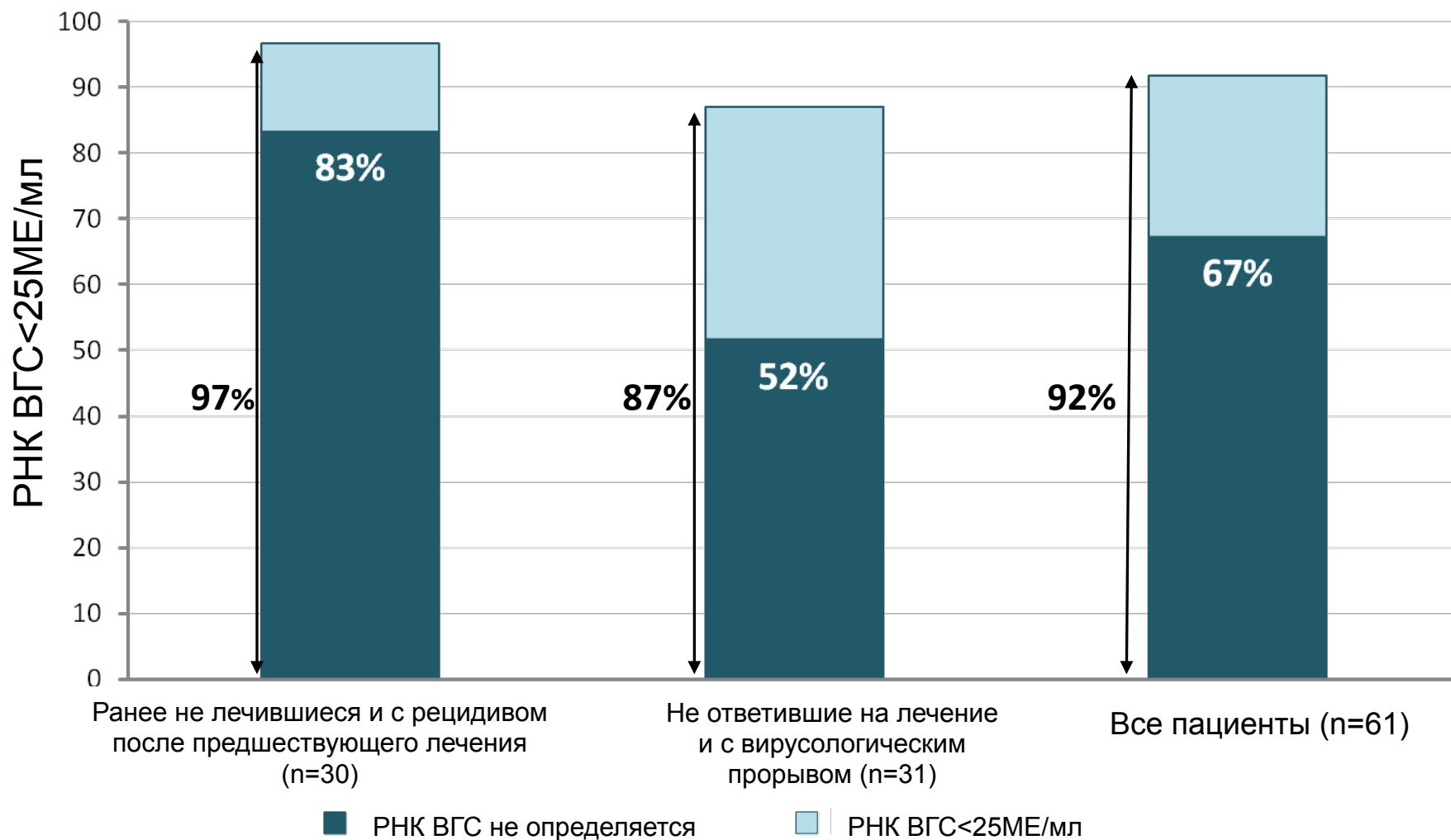


Результаты оценки эффективности

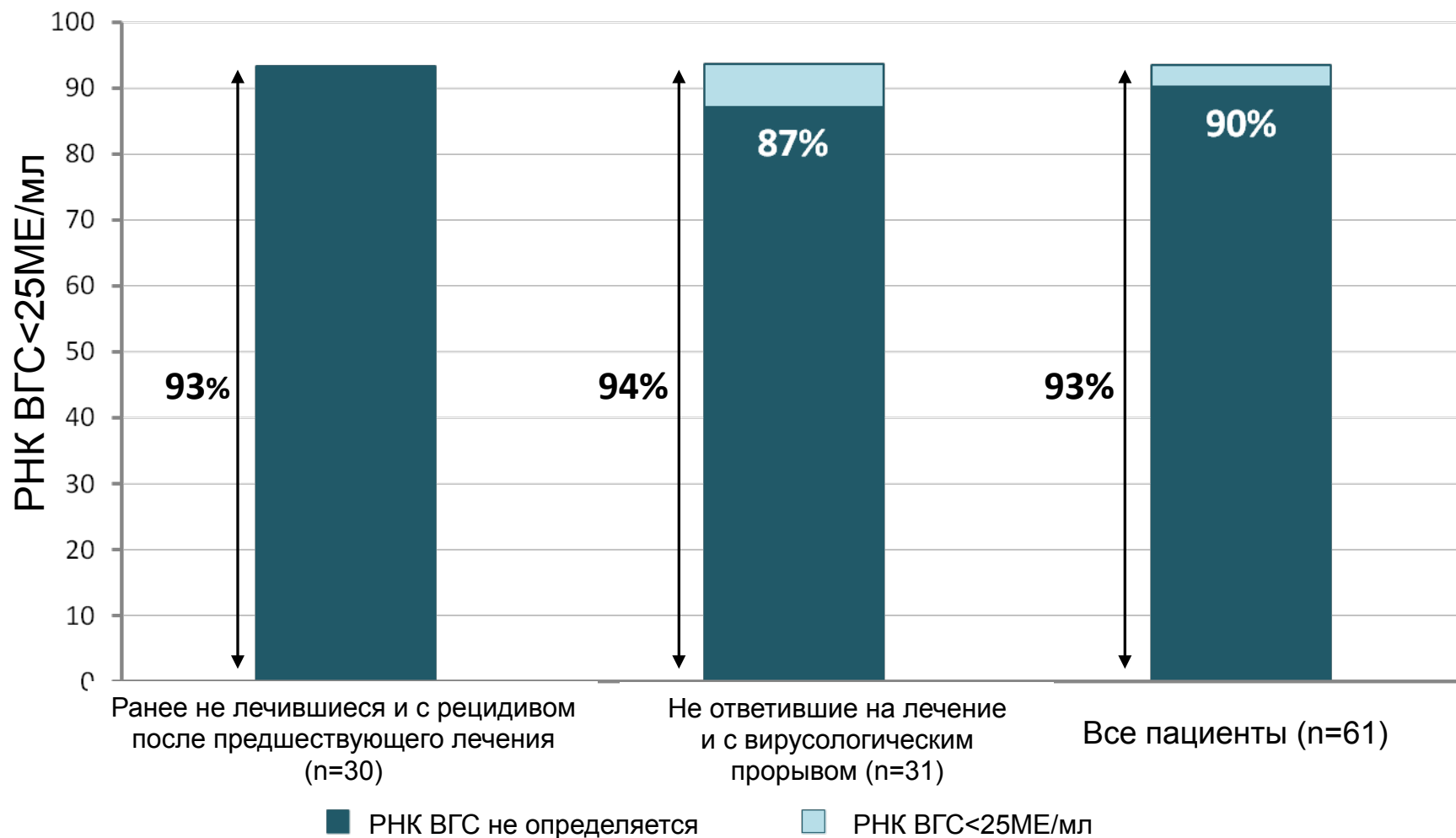
Изменения уровня РНК ВГС во времени по отношению к исходному уровню



РНК ВГС < 25 МЕ/мл (определяемая и не определяемая) на 4-й неделе: основные подгруппы



РНК ВГС < 25 МЕ/мл (определяемая и не определяемая) на 12-й неделе: основные подгруппы



Результаты оценки безопасности

Анализ данных по безопасности и по эффективности

Все анализы относятся к популяции намеченного лечения (ITT), включающей 61 пациента, начавшего терапию.

Специальная поисковая категория (SSC) «анемия» включает клинически значимые термины «анемия» или «снижение уровня гемоглобина», отмечаемые в разделе нежелательных явлений в индивидуальной регистрационной карте. По протоколу исследования не планировалось использование железосодержащих препаратов, эритропоэтина и гемотрансфузий.

На 4-й и 12-й неделях содержание РНК ВГС классифицировалось следующим образом:

- >25 МЕ/мл,
- <25 МЕ/мл, подлежащее определению,
- <25 МЕ/мл, не подлежащее определению

Пациенты, у которых в этих временных точках данные о концентрации РНК ВГС отсутствовали, условно относились к категории РНК ВГС >25.

Классификация степени тяжести анемии в исследовании НЕР3002

Степень 1

Нб 10,0 – 10,9 г/дл
или любое снижение на 2,5 – 3,4 г/дл

Степень 2

Нб 9,0 – 9,9 г/дл
или любое снижение на 3,5 – 4,4 г/дл

Степень 3

Нб 7,0 – 8,9 г/дл
или любое снижение на >4,5 г/дл

Степень 4

Нб <7,0 г/дл

**Результаты оценки
безопасности на протяжении
фазы лечения до 16-й недели**

Сопутствующая терапия (ITT): препараты для коррекции анемии

Любые используемые сопутствующие препараты	31 (51%)
Эпоэтины (все типы)	11 (18%)
Любые другие препараты для лечения анемии	2 (3%)
Г-КСФ	2 (3%)
Тромбоциты	1 (2%)
Железосодержащие препараты	1 (2%)
Любая трансфузия крови (в том числе эритроцитов)	-
Плазма и альбумин	-

Пациенты могли принимать несколько препаратов.

Нежелательные явления 1-4 степени тяжести (наблюдавшиеся как минимум у 5% пациентов)

Нежелательное явление	Всего (n=61)
Пациенты с 1 или несколькими связанными с препаратом явлениями	52 (85,2%)
Анемия	34 (55,7%)
Зуд	15 (24,6%)
Сыпь	14 (23,0%)
Гиперурикемия	10 (16,4%)
Тромбоцитопения	9 (14,8%)
Аноректальные расстройства	8 (13,1%)
Астения	8 (13,1%)
Нейтропения	3 (4,9%)
Утомляемость	3 (4,9%)

Нежелательные явления 2-4 степени тяжести, расцененные как связанные с лечением (наблюдавшиеся как минимум у 3% пациентов). Общая фаза лечения

Нежелательное явление	Всего (n=61)
Пациенты с 1 или несколькими связанными с лечением НЯ 2-й степени и выше	43 (70,5%)
Анемия	31 (50,8%)
Тромбоцитопения	8 (13,1%)
Сыпь	6 (9,8%)
Гиперурикемия	5 (8,2%)
Зуд	4 (6,6%)
Астения	2 (3,3%)
Аноректальные расстройства	2 (3,3%)
Нейтропения	2 (3,3%)

Нежелательные явления 3-4-й степени тяжести, расцененные как связанные с лечением (наблюдавшиеся как минимум у 2% пациентов). Общая фаза лечения

Нежелательное явление	Всего (n=61)
Пациенты с 1 или несколькими связанными с лечением НЯ 3-й степени тяжести и выше	22 (36,1%)
Анемия	20 (32,8%)
Тромбоцитопения	2 (3,3%)

Серьезные нежелательные явления (наблюдавшиеся как минимум у 2% пациентов). Общая фаза лечения

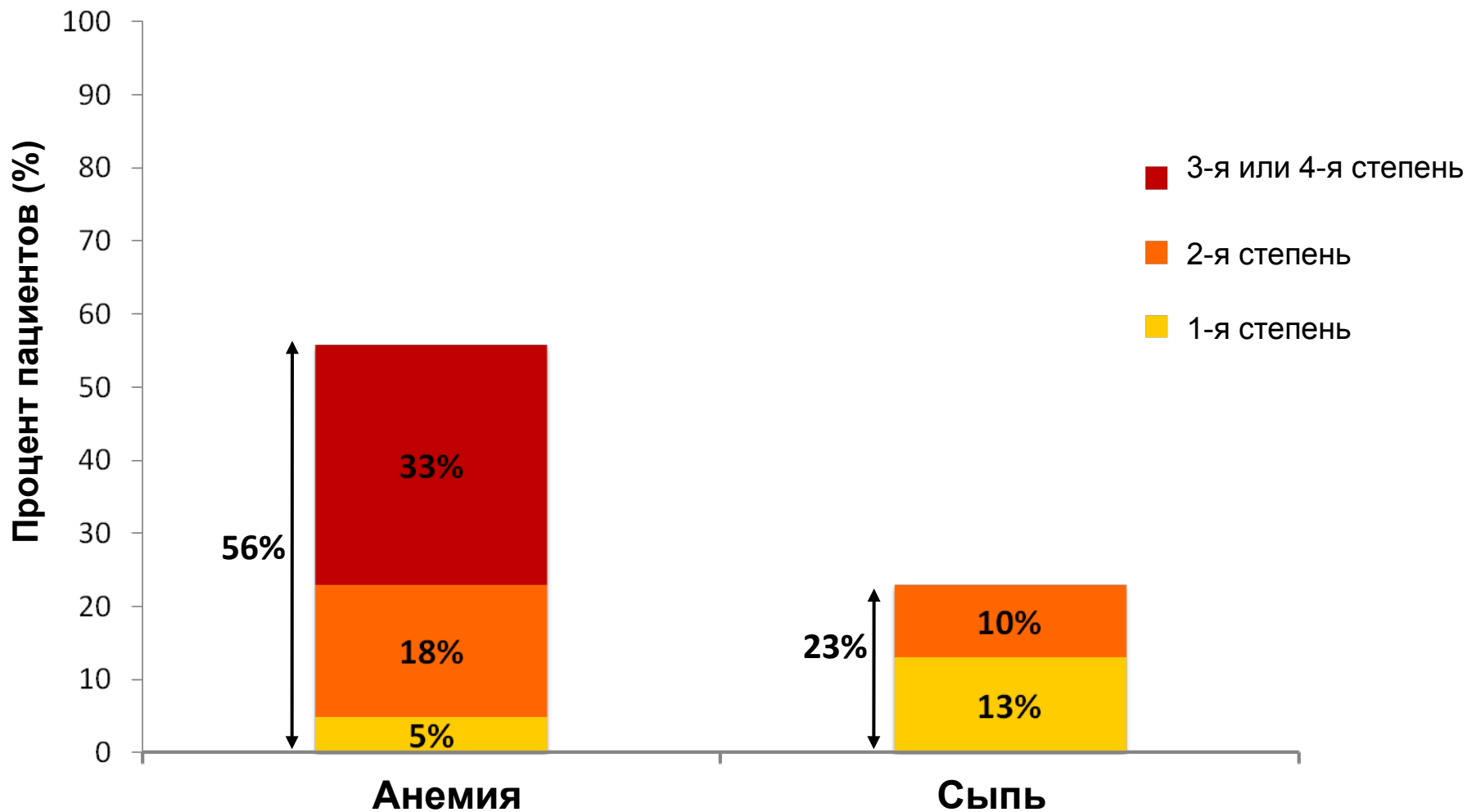
Нежелательное явление	Всего (n=61)
Пациенты с 1 или несколькими СНЯ	8 (13,1%)
Анемия	4 (6,6%)
Тромбоцитопения	2 (3,3%)

Отмена телапревира вследствие нежелательных явлений (наблюдавшихся как минимум у 2% пациентов)

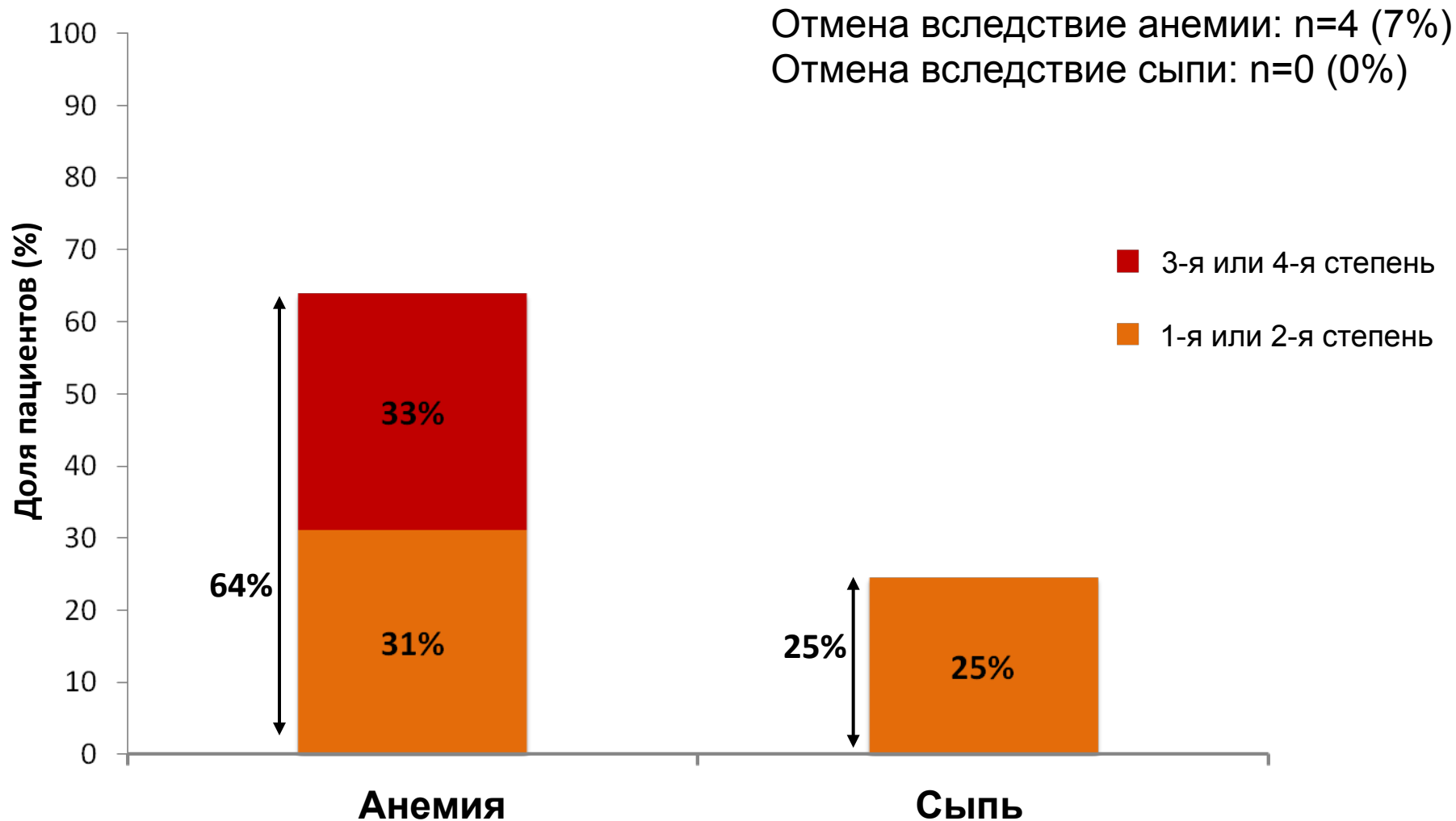
Нежелательное явление	Всего (n=61)	
	Общая фаза лечения	Фаза лечения с TVR
Пациенты с 1 или несколькими НЯ, приведшими к отмене лечения	7 (11,5%)*	7 (11,5%)
Анемия	4 (6,6%)	4 (6,6%)
Тромбоцитопения	2 (3,3%)	2 (3,3%)

*Из 7 пациентов, прекративших лечение телапревиром вследствие НЯ, 3 также прекратили лечение ПЭГ-ИФН-альфа/РБВ вследствие НЯ

Связанные с лечением нежелательные явления - анемия и сыпь по степеням тяжести



Нежелательные явления анемии и сыпи по степеням тяжести



Выводы

В промежуточный анализ вошел 61 российский пациент:

- у 62% пациентов исходный уровень вирусной нагрузки (РНК ВГС) составлял $\geq 800\ 000$ МЕ/мл;
- у 41% пациентов имелся фиброз F4; у 59% - F3;
- 51% пациентов ранее продемонстрировали частичный ответ на лечение, не ответили на лечение или перенесли вирусологический прорыв;

Результаты оценки безопасности:

- у 33% пациентов развилась анемия 3-й или 4-й степени тяжести (7% прекратили лечение);
- ни у одного пациента не наблюдалось сыпи 3-й или 4-й степени тяжести (0% прекратили лечение);
- у 7% пациентов анемия была расценена как СНЯ; сыпь была расценена как СНЯ у 0%.

Результаты оценки эффективности (ИТТ):

- у 67% пациентов на 4-й неделе уровень РНК ВГС был < 25 МЕ/мл (не определяемый) = БВО;
- у 67% на 4-й и 12-й неделях уровень РНК ВГС был < 25 МЕ/мл (не определяемый) = пБВО;
- у 90% уровень РНК ВГС на 12-й неделе был < 25 МЕ/мл (не определяемый).