

Белые ночи гепатологии 2013

Образовательная конференция под эгидой EASL
Симпозиум “Стратегии выбора на пути к излечению гепатита С”
6-7 июня, Санкт-Петербург

Место пегилированного ИФНа в современных схемах терапии ХГС



ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Пироговская набережная

К. Жданов

Лечить сейчас или выждать?

Какова вероятность УВО
в результате применения
зарегистрированных
препаратов?



Какова вероятность
осложнений/смерти,
если отложить лечение?

Какова возможная польза
препаратов, которые могут
появиться в будущем
(эффективность, безопасность,
удобство)?

Имеется ли у пациента
мотивация начать лечение?

УВО = излечение

Лечить сейчас или выждать?

Какова вероятность СВО
в результате применения
зарегистрированных
препаратов?



Какова вероятность
осложнений/смерти,
если отложить лечение?

Какова возможная польза
препаратов, которые могут
появиться в будущем
(эффективность, безопасность,
удобство)?

Имеется ли у пациента
мотивация начать лечение?

Варианты лечения ХГС: где мы сейчас?

G1

G2–6

Двойная | ПЭГ-ИФН/РБВ

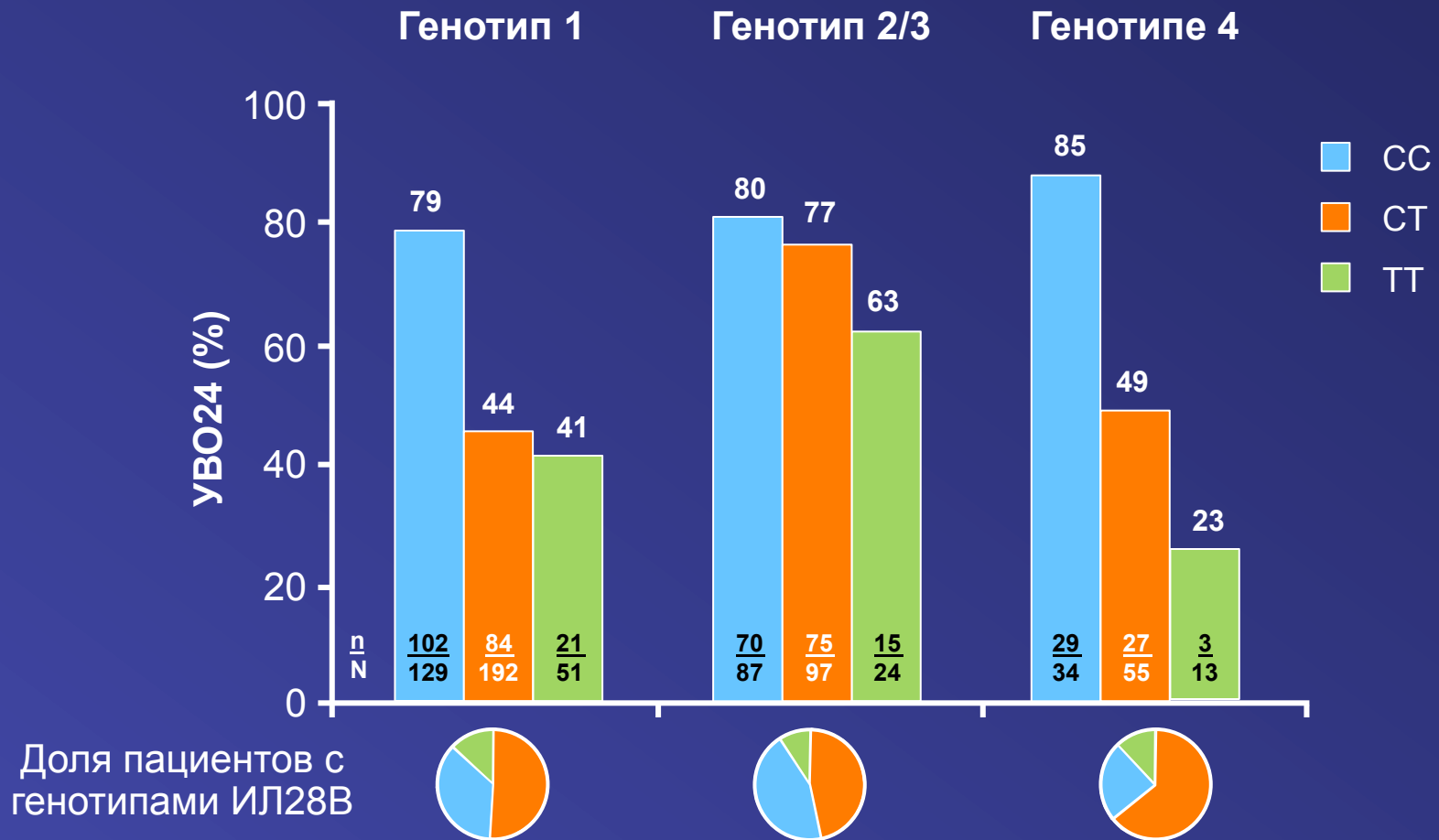
Двойная | ПЭГ-ИФН/РБВ

**Тройная | ИП +
ПЭГ-ИФН/РБВ**

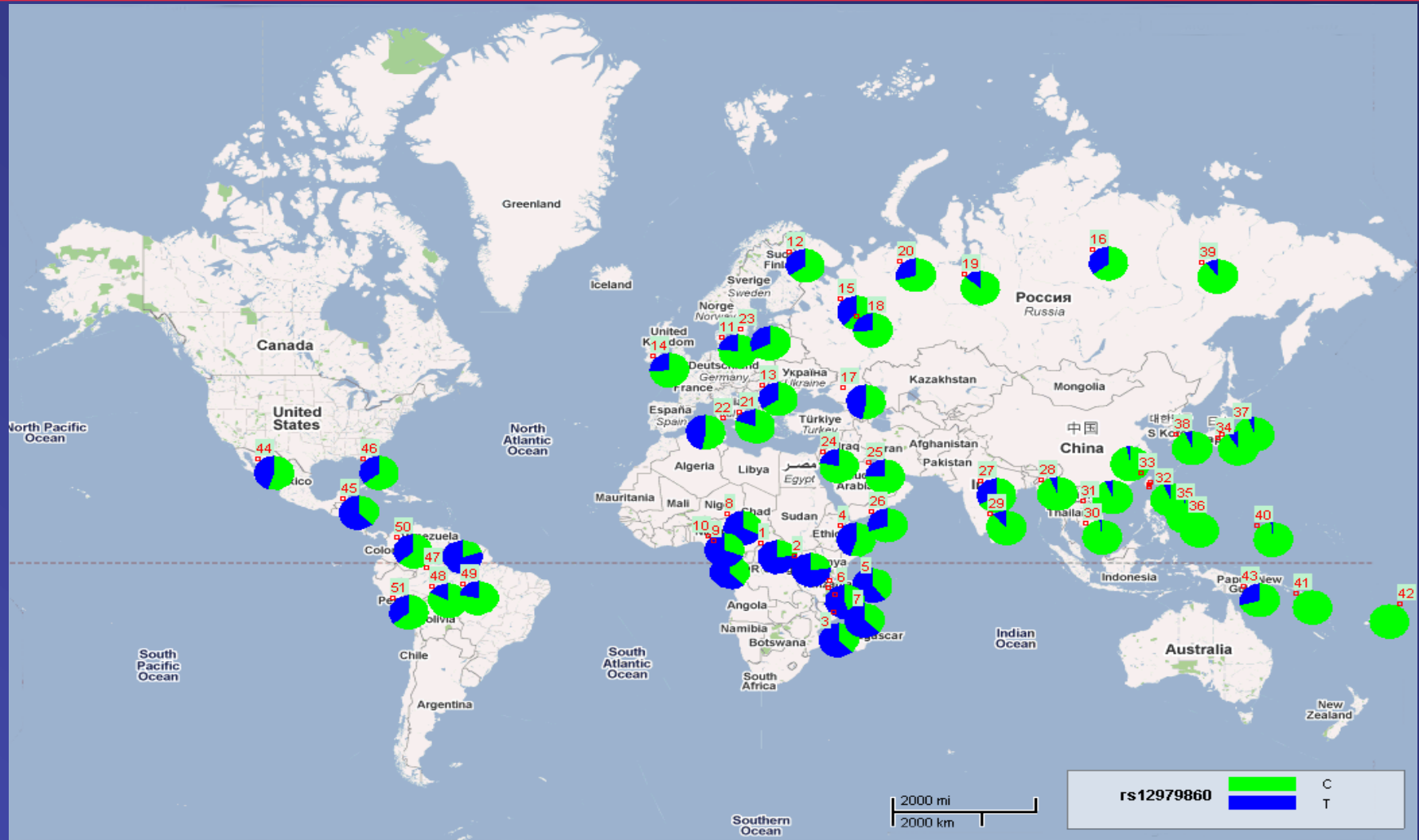
**Новые препараты
на горизонте**

**У каких пациентов с генотипом 1
выше вероятность ответа на
двойную терапию?**

У пациентов с генотипом СС *ИЛ-28В* частота УВО высокая независимо от генотипа HCV



Распространенность аллелей C/T полиморфизма rs12979860 объясняет географическую вариабельность частоты УВО

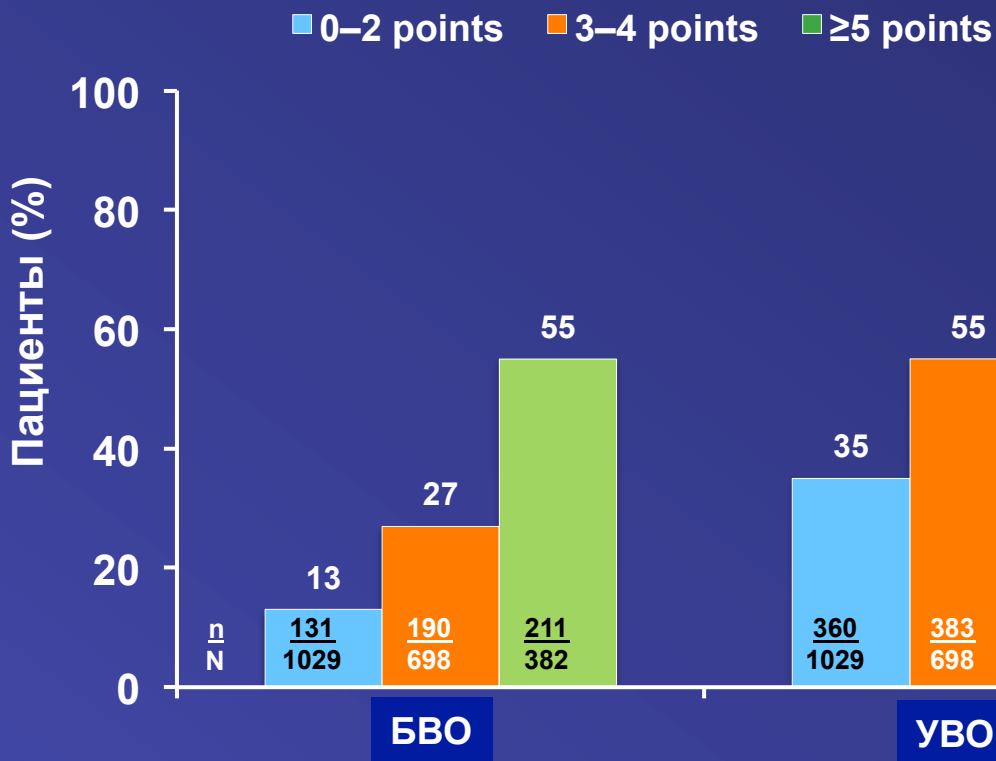


Методы лечения HCV-инфекции у больных с генотипом 1 в мире



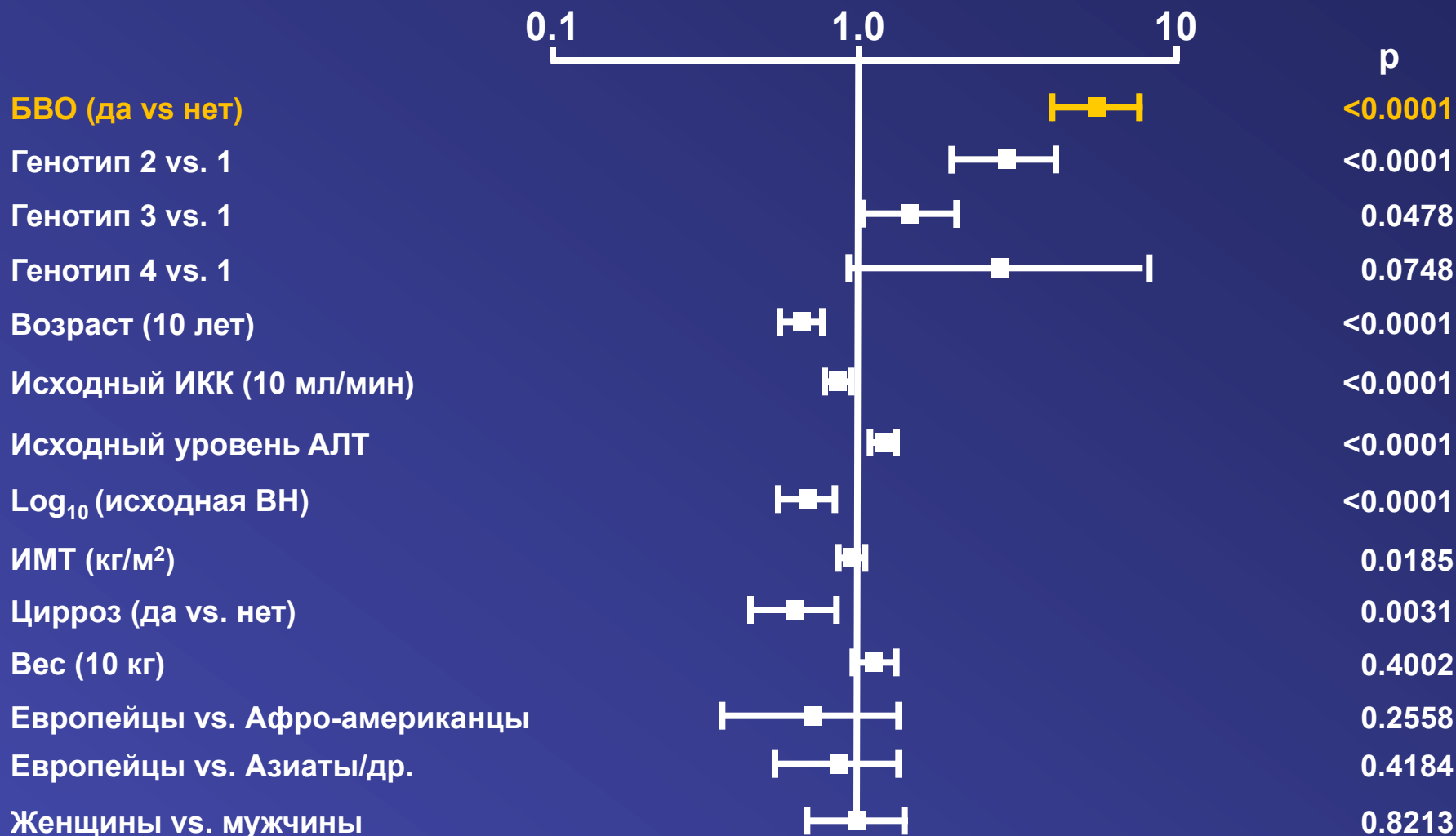
Оценка вероятности ответа на ПИФН/РБВ на основании исходных факторов

Субанализ PROPHESYS

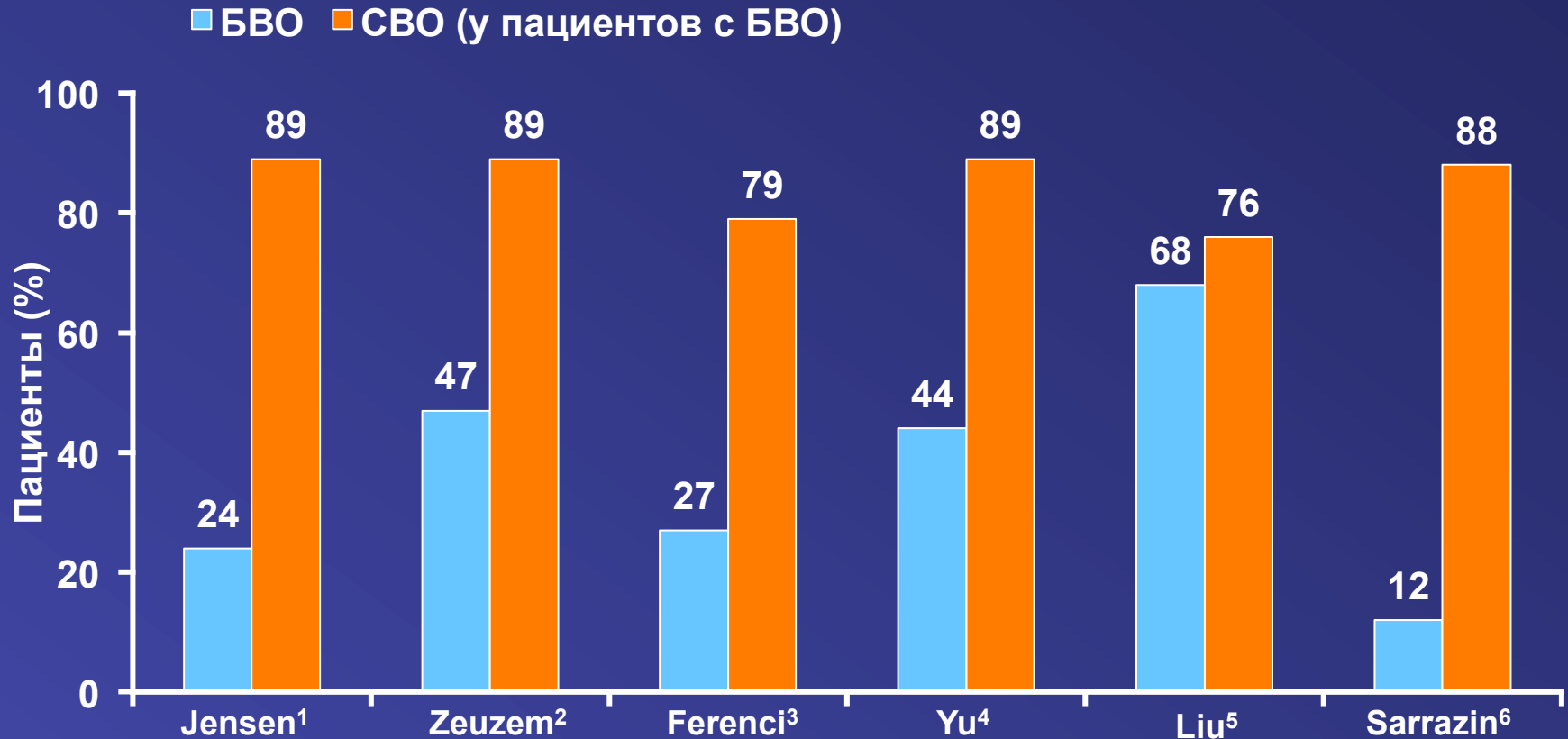


Предиктор		Балл
Возраст, лет	≤35	2
	>35 - ≤45	1
	>45	0
ИМТ, кг/м ²	≤20	2
	>20 but ≤22	1
	>22	0
HCV RNA, МЕ/мл	≤100 000	3
	>100 000 but ≤400 000	2
	>400 000 but ≤800 000	1
	>800 000	0
Тромбоциты, x 10 ⁹ /л	>150	1
	≤150	0
АЛТ/ВГН	>3	1
	≤3	0
АСТ/ВГН	≤1	1
	>1	0

БВО наиболее важный предиктор УВО среди пациентов, получающих ПИФН alfa-2a (40KD)+P

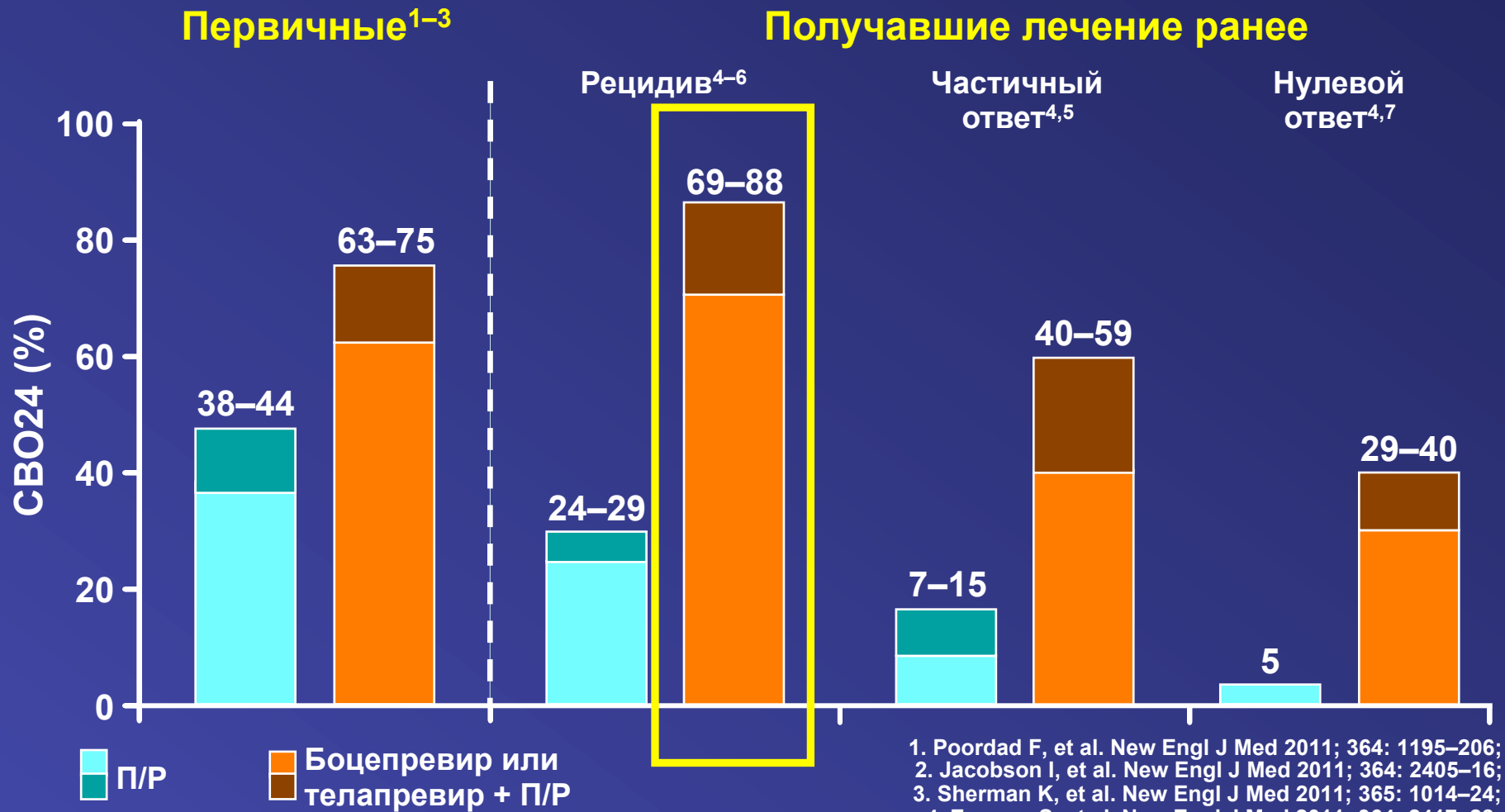


БВО и УВО у пациентов с генотипом 1 после 24-недельной терапии ПЭГ-ИФН/РБВ



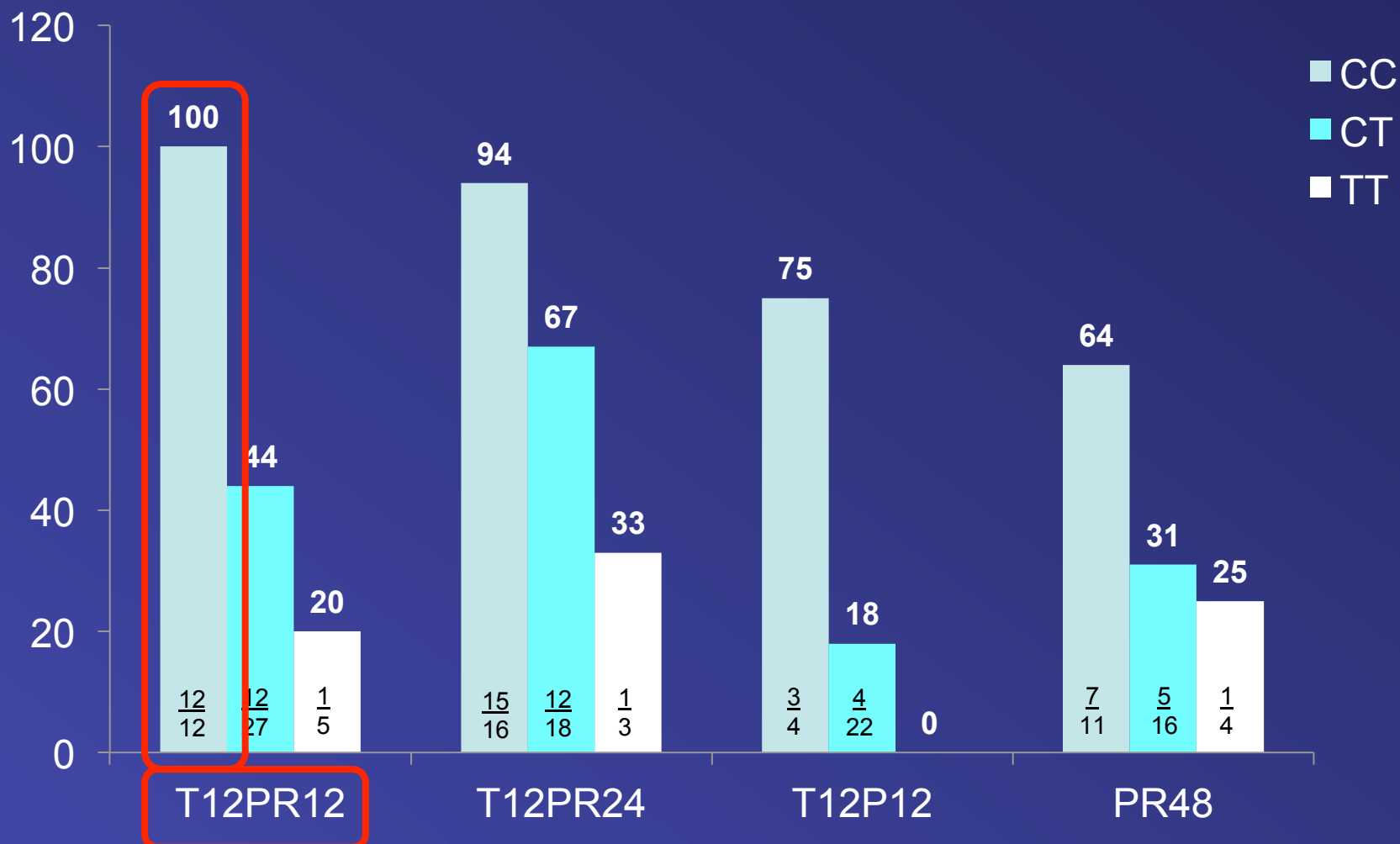
1. Jensen D, et al. Hepatology 2006; 43: 954–60;
2. Zeuzem S, et al. J Hepatol 2006; 44: 97–103;
3. Ferenci P, et al. Gastroenterology 2008; 135: 451–8;
4. Yu M, et al. Hepatology 2008; 47: 1884–93;
5. Liu C, et al. Clin Infect Dis 2008; 47: 1260–69;
6. Sarrazin C, et al. Gastroenterology 2011; 141: 1656–64

Добавление боцепревира или теллапревира к ПЭГ-ИФН/РБВ увеличивает частоту УВО у пациентов с генотипом 1



1. Poordad F, et al. New Engl J Med 2011; 364: 1195–206;
2. Jacobson I, et al. New Engl J Med 2011; 364: 2405–16;
3. Sherman K, et al. New Engl J Med 2011; 365: 1014–24;
4. Zeuzem S, et al. New Engl J Med 2011; 364: 2417–28;
5. Bacon R, et al. New Engl J Med 2011; 364: 1207–17;
6. Flamm S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 81–87;
7. Bronowicki J, et al. EASL 2012. Abstract 11

Можем ли мы уменьшать длительность терапии у пациентов с генотипом CC IL28B? УВО в зависимости от схемы лечения и IL28B



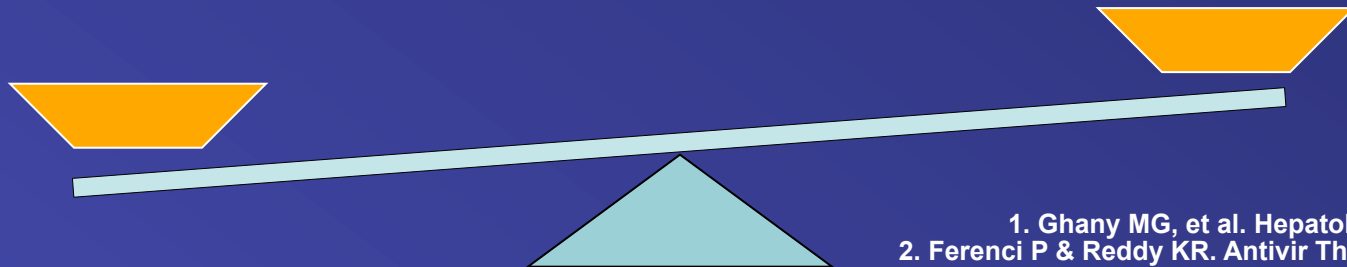
Преимущества и недостатки тройной терапии с использованием боцепревира и теллапревира

Преимущества

- ▶ Значительно повышают УВО^{1,2}
- ▶ Успешное лечение (УВО) повышает выживаемость^{1,2}
- ▶ Уменьшается длительность терапии^{1,2}

Недостатки

- ▶ Сложные режимы лечения²
- ▶ Потенциальный риск слабой приверженности терапии²
- ▶ Увеличение ПЭ и токсичности²
- ▶ Развитие резистентности^{2,3}
- ▶ Неэффективен при генотипе 3⁴
- ▶ Низкий УВО у пациентов с циррозом и «нулевым» ответом на первичный курс ПИФН+Р⁴
- ▶ Повышение стоимости⁴



1. Ghany MG, et al. Hepatology 2011; 54: 1433–44
2. Ferenci P & Reddy KR. Antivir Ther 2011; 16: 1187–1201
3. Pawlotsky J-M. Hepatology 2011; 53: 1742–51
4. Asselah T. 5th Paris Hepatitis Conference 2012

REALIZE: Очень низкий показатель УВО у пациентов с ЦП и «нулевым» ответом на предшествовавший курс ПЭГ-ИФН+Р

REALIZE: TVR + PegIFN/RBV при генотипе 1 HCV
у пациентов с рецидивом и отсутствием ответа на предыдущий курс ПИФН+Р



Лечить сейчас или выждать?

Какова вероятность СВО
в результате применения
зарегистрированных
препаратов?



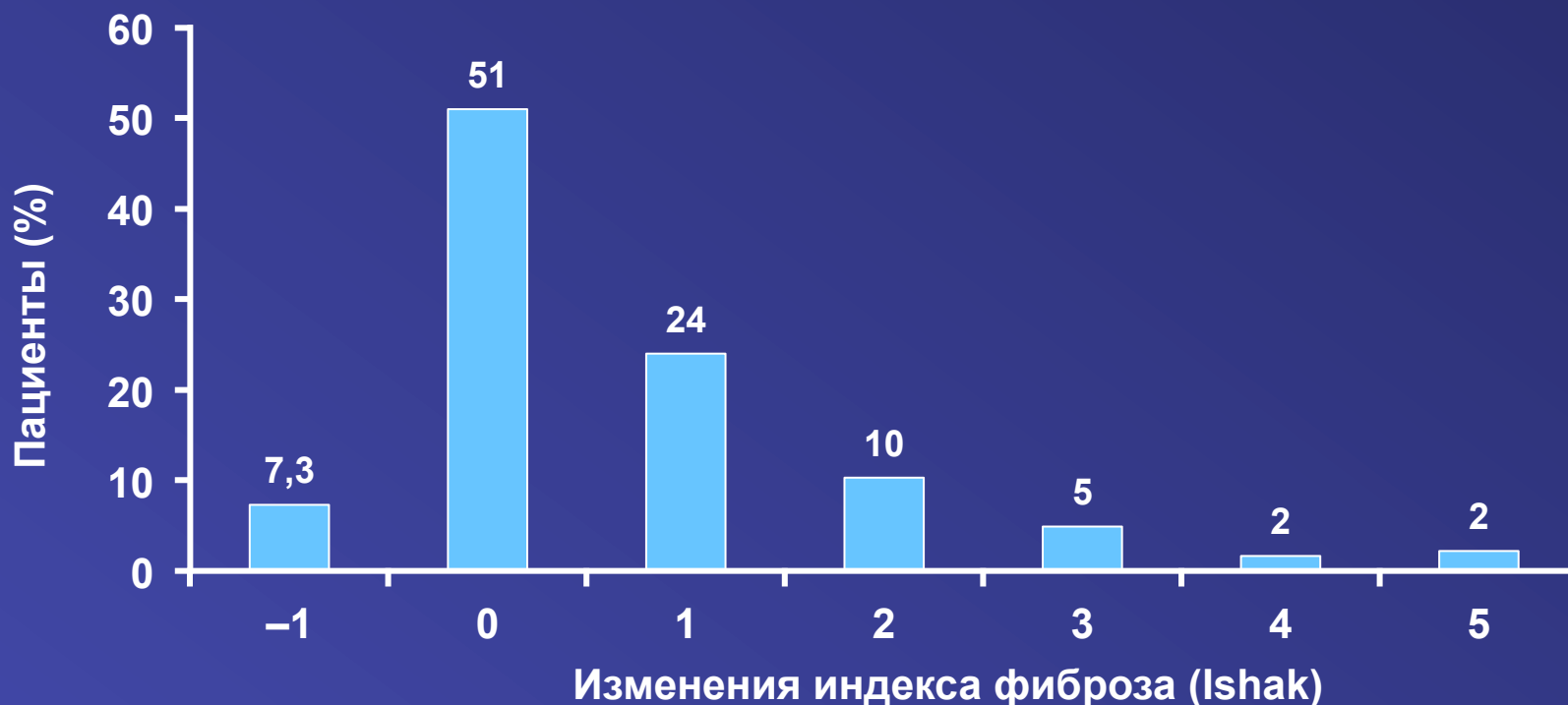
Какова вероятность
осложнений/смерти,
если отложить лечение?

Какова возможная польза
препаратов, которые могут
появиться в будущем
(эффективность, безопасность,
удобство)?

Имеется ли у пациента
мотивация начать лечение?

Последствия выжидания: прогрессирование фиброза

- ▶ Риск прогрессирования фиброза (по шкале Ishak) у пациентов с минимальным фиброзом или без фиброза: выраженность изменения стадии фиброза при биопсии печени в динамике
- ▶ Медиана интервала между биопсиями = 52.5 мес (24–193 мес)



При прогрессировании фиброза возрастает необходимость терапии, но снижается ответ на нее

F0-2

Лечение может быть отложено
НО
Лечить легче с высокой
вероятностью ответа

F3-4

Необходимость лечения на фоне
высокого риска прогрессирования
НО
Вероятность ответа снижается

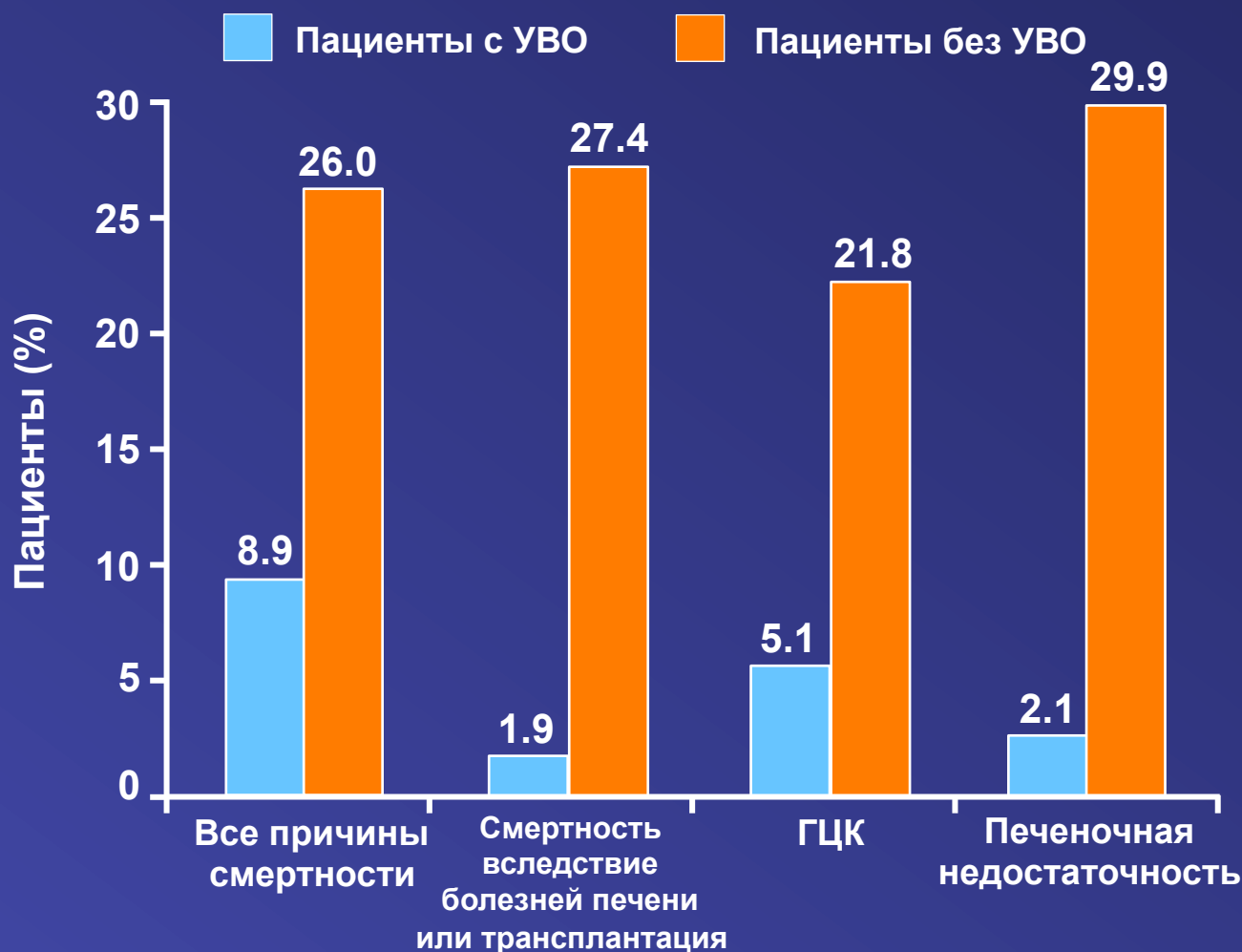
У больных циррозом высокий риск серьезных осложнений: лечить лучше раньше

- ▶ 312 пациентов с исходно компенсированным циррозом вирусной этиологии



Число пациентов группы риска					Годы наблюдения											
ГЦК	312	311	310	303	297	268	226	189	153	129	94	65	45	27	11	5
Кровотечение	312	312	312	309	301	269	237	190	163	131	97	71	44	29	13	7
Асцит	312	311	312	305	296	259	223	181	152	125	93	60	48	30	15	9
Энцефалопатия	312	312	312	309	300	270	235	192	161	127	95	65	43	30	13	7

Выраженный фиброз: УВО при ИФН-терапии – снижение всех причин смертности



10-летняя кумулятивная частота встречаемости

Телапревир : безопасность 12-недельной терапии

Пациенты, n (% пациентов по крайней мере с 1 НЯ)	Телапревир n = 295
Серьезные нежелательные явления (СНЯ)	535 у 160 пациентов (54.2%)
Досрочное прекращение вследствие СНЯ	139 (47.1%) / 63 (21.3%)
Смерть (3 - септицемия, 1 - кровотечение, 1 - энцефалопатия, 1 – опухоль легких, 1 - пневмония)	7 (2.4 %)
Инфекция (3/4 степени)	27 (9.1 %)
Декомпенсация болезни печени (3/4 степени)	15 (5.1 %)
Сыпь (3/4 степени)	16 (5.4 %) / 2 (0.6 %)
Анемия (3/4 степени: Hb < 8 г/дл)	38 (12.9 %)
Лечение ЭПО/гемотрансфузии	168 (57 %) / 53 (18 %)
ГКСФ	8 (2.7 %)
Тромбопоэтин	6 (2 %)

Лечить сейчас или выждать?

Какова вероятность СВО
в результате применения
зарегистрированных
препаратов?



Какова вероятность
осложнений/смерти,
если отложить лечение?

Какова возможная польза
препаратов, которые могут
появиться в будущем
(эффективность, безопасность,
удобство)?

Имеется ли у пациента
мотивация начать лечение?

Будущая анти-HCV терапия: разработка идеальной схемы лечения



Будущая анти-HCV терапия: два параллельных пути разработки

Схемы на основе ИФН

Тройная | 1 прямого действия + ПЭГ-ИФН/РБА

- Симепревир (TMC435, PI)
- Софосбувир (GS-7977, NI)
- Даклатасвир (BMS-790052, NS5A)
- Ванипревир (MK-7009, PI)
- Данопревир/р (RG7297, PI)
- Фалдапревир (BI 201335, PI)

Квадро | 2 прямого действия + ПЭГ-ИФН/РБВ

- Даклатасвир + асунапревир

► ИФН: плохо переносится
у части больных

Схемы без ИФН

Препарат(ы) прямого действия ± РБВ

- Софосбувир + РБВ
- Софосбувир + GS-5885 ± РБВ
- Даклатасвир + асунапревир
- АВТ-450/RTV + АВТ-267 ± АВТ-333
± РБВ

► Известные эффективность
и безопасность

Интервал может быть длинным между одобрением и регистрацией на местах



- ▶ Национальная регистрация не означает наличие препарата вследствие региональной политики доступа
- ▶ Потенциальное одобрение ЕС безинтерфероновых комбинаций: 2015–2016
 - Доступ в 2016–2017?

Будущая анти-HCV терапия: будет ли проблемой стоимость лекарств?

- ▶ Ограниченный бюджет во многих странах Европы
- ▶ Оплата из различных источников в США
- ▶ Лечение гепатита С любой ценой у всех инфицированных больных: возможно ли?
- ▶ Отбор пациентов для оптимизации затратной эффективности
 - Хорошо поддаются лечению: ПЭГ-ИФН/РБВ
 - «Трудные» пациенты: новые препараты
 - Пациенты с выраженным фиброзом
 - Непереносимость ИФН
 - Особые группы
 - Включают ли «трудных» пациентов в регистрационные исследования новых препаратов?

Лечить сейчас или выждать?

Какова вероятность СВО
в результате применения
зарегистрированных
препаратов?



Какова вероятность
осложнений/смерти,
если отложить лечение?

Какова возможная польза
препаратов, которые могут
появиться в будущем
(эффективность, безопасность,
удобство)?

Имеется ли у пациента
мотивация начать лечение?

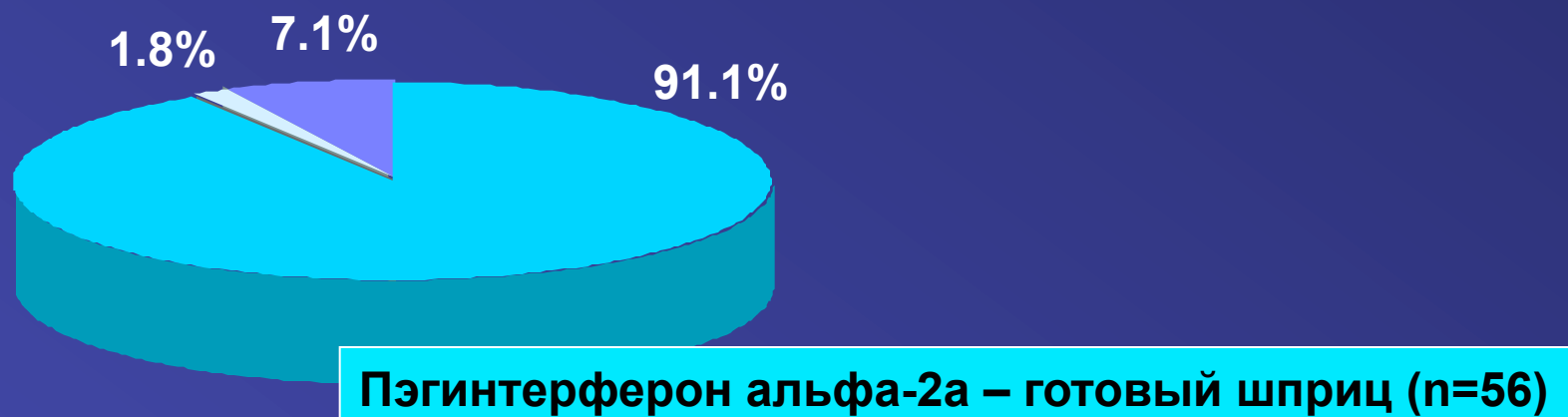
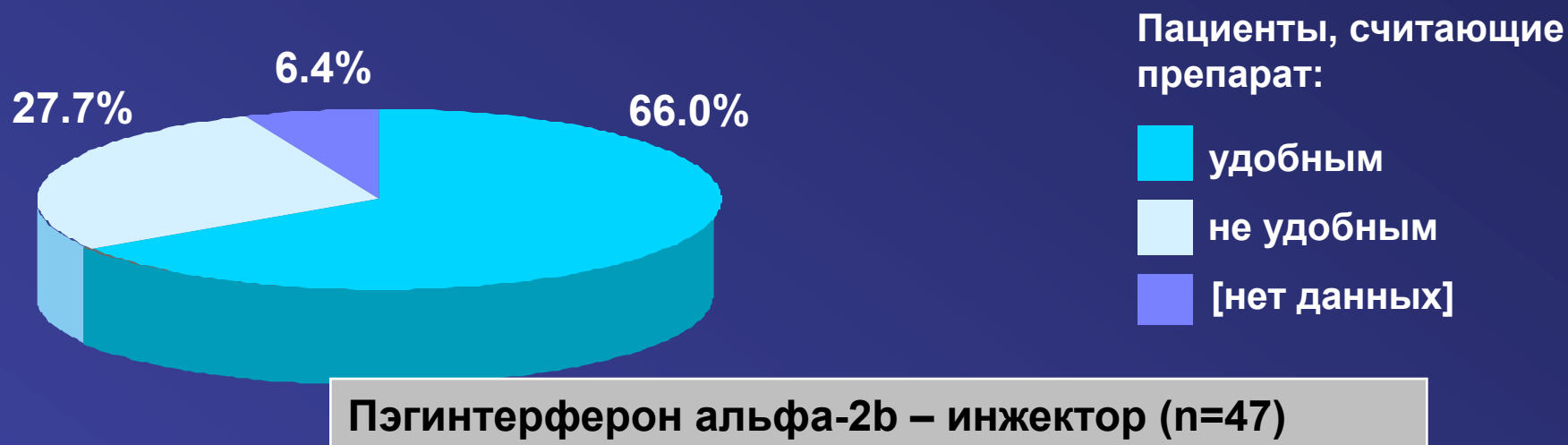
Мотивирован ли пациент?

Значение приверженности

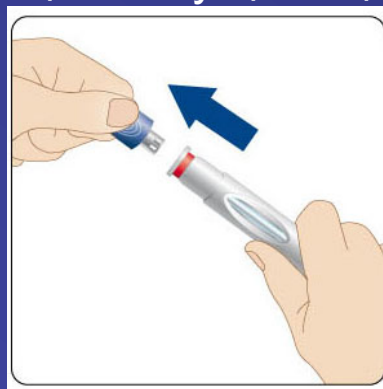
Выбранная длит. терапии	Приверженность (%)			УВО (%)	
	Дозы ПЭГ-ИФН	Доза РБВ	Доза БОЦ	БОЦ с учетом ответа	БОЦ + П/Р48
≥80	≥80	≥80	≥80	91	90
≥80	<80	<80	<80	100	78
<80	≥80	≥80	≥80	22	28
<80	<80	<80	<80	0	50

- ▶ Приверженность к длительности терапии БОЦ + П/Р имеет наибольшее значение для достижения УВО
- ▶ При длительности терапии <80% от запланированной частота УВО низкая, даже если дозы всех препаратов были ≥80%

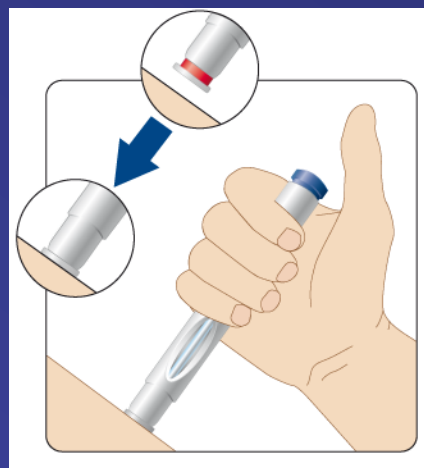
Легкость использования пегилированного интерферона



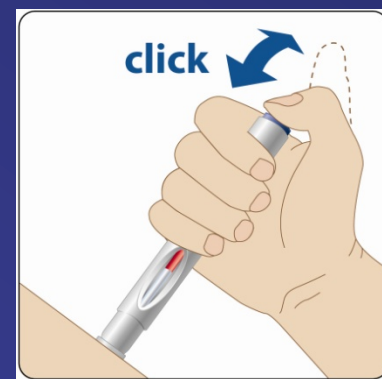
Новое инъекционное устройство для введения пегилированного интерферона (автоинжектор ПЕГАСИС ПроКлик™)



Шаг 1: СНЯТЬ Удалить
защитный колпачок



Шаг 2: ПРИЖАТЬ
Активировать устройство



Шаг 3: ЩЕЛКНУТЬ
Ввести препарат

Какие пациенты сегодня являются кандидатами на лечение?

Показано ли лечение?

Обследование до лечения:

- Показания к П/Р?
- Противопоказания?
- Подходит схема?
- Стадия болезни?
- Планирование семьи?

Хочет ли пациент лечиться?

- Желание излечиться
- Личные/семейные причины
- Социальная поддержка
- Возможность возмещения затрат

Мотивация?
Понимает ли пациент все аспекты терапии?

- Вероятность ответа
- Риск/польза терапии
- Длительность терапии/возможность сокращения курса
- Риск развития резистентности
- Новые методы лечения

Решение начать противовирусную терапию принимается индивидуально врачом и пациентом

Когда начинать лечение?

- ▶ Решение о назначении терапии принимается индивидуально врачом и пациентом → 5 вопросов
 1. Неотложность терапии
 2. Вероятность УВО
 3. Относительные противопоказания и вероятность побочных эффектов
 4. Мотивация пациента
 5. Способность завершить терапию

Когда начинать лечение?

- ▶ **Лечить сейчас:** у многих пациентов, нуждающихся в лечении, может быть достигнута высокая частота УВО в сочетании с приемлемыми побочными эффектами
- ▶ **Выжидать:** возможные благоприятные эффекты
 - Квадро или интенсивная пероральная терапия у «трудных» пациентов
 - Пероральные препараты прямого действия:
 - Непереносимость ИФН или тяжелый цирроз
 - Пациенты с легкими формами заболевания — только в отдаленном периоде

Заключение

- ▶ УВО ассоциируется с увеличением длительности жизни
- ▶ Перед началом лечения оценить:
 - необходимость в лечении
 - возможность терапии
 - мотивация пациента
- ▶ Двойная терапия сохраняет значение, особенно в контексте ограниченной доступности медицинской помощи
- ▶ Тройная терапия – стандарт у больных с генотипом 1; исходные показатели и вирусологический ответ позволяют выделить пациентов с высокой вероятностью УВО на двойную терапию
- ▶ Терапия с ИП более эффективна, но сопровождается дополнительными проблемами
- ▶ Во время лечения необходимо контролировать НЯ, определять целесообразность прекращения терапии и мотивировать пациента