

Мутации резистентности ВГС: роль в терапии хронического гепатита С

Stéphane Chevaliez

Профессор медицины, университет Paris-Est



Bristol-Myers Squibb

Общая информация о резистентности при ХГС

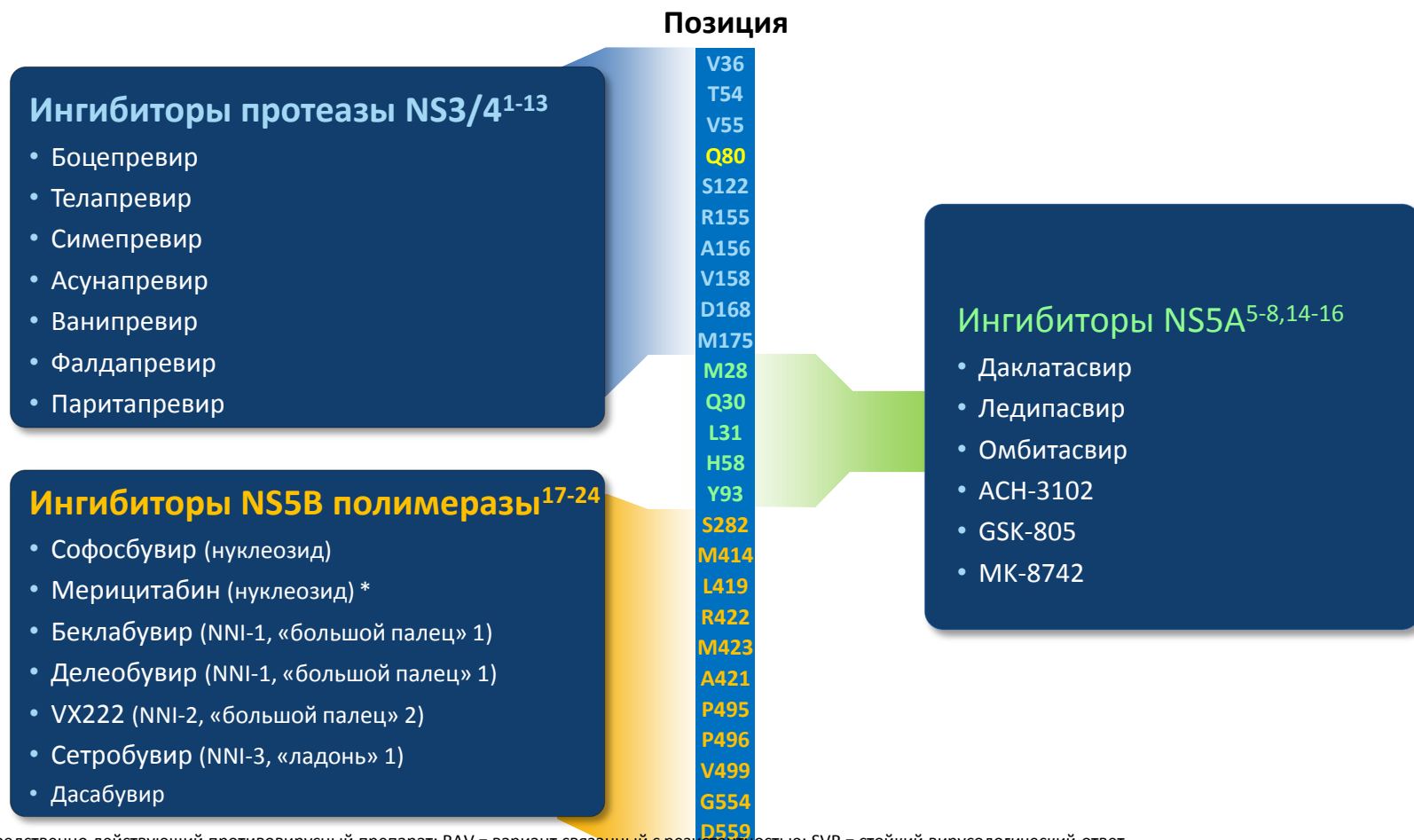
- Вопрос резистентности возник только при внедрении DAA¹⁻⁵



DAA = непосредственно действующий противовирусный препарат; IFN = интерферон; PegIFN = пегилированный интерферон; рибавирин = рибавирин; RdRp = РНК-зависимая РНК-полимераза.

1. Sarrazin и Zeuzem. *Gastroenterology*. 2010;138:447; 2. Pawlotsky. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009;2:205; 3. Chung и др. *Hepatology*. 2008;47:306; 4. Lau и др. *Hepatology* 2002;35:1002; 5. Young и др. *Hepatology*. 2003;38:869.

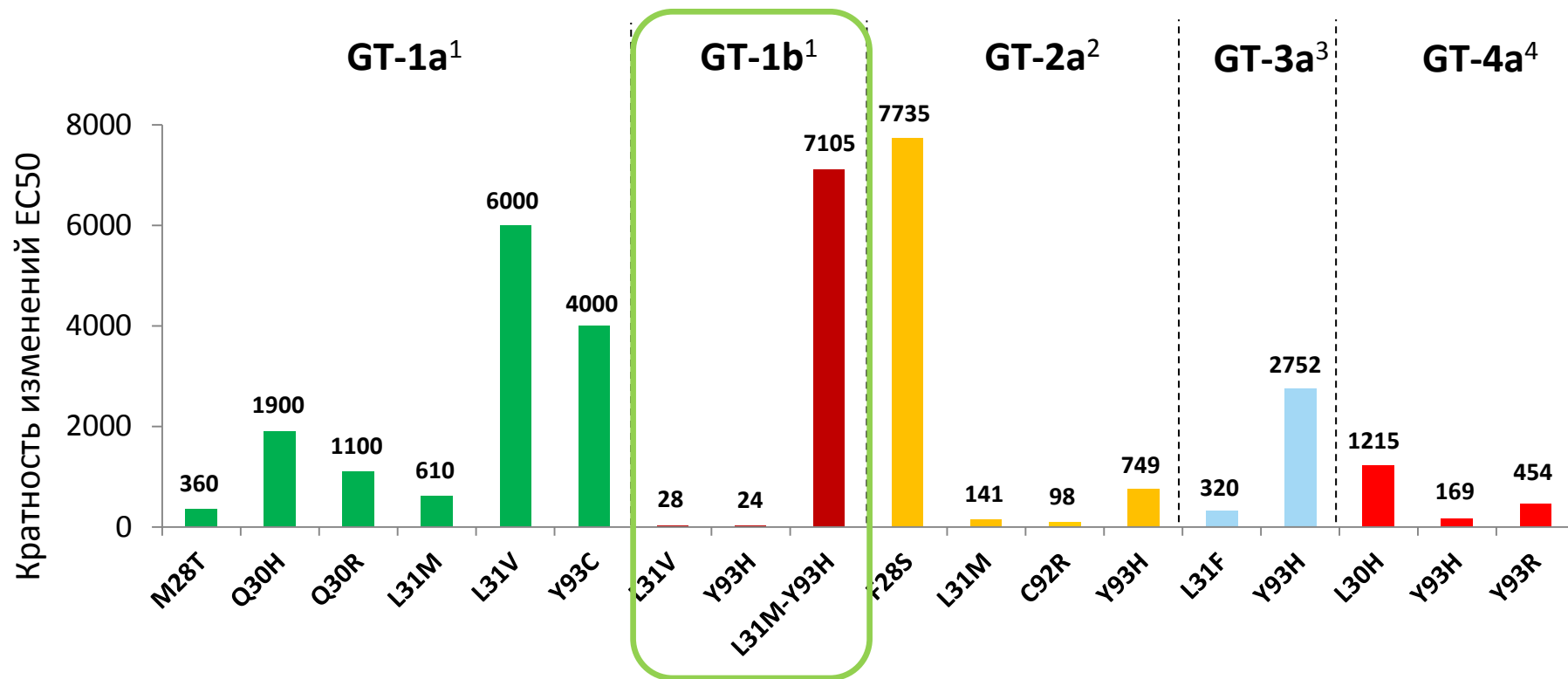
Резистентные варианты выявляются для всех ДАА: часто - у пациентов не достигших УВО в клинических исследованиях



ДАА = непосредственно действующий противовирусный препарат; RAV = вариант связанный с резистентностью; SVR = стойкий вирусологический ответ.

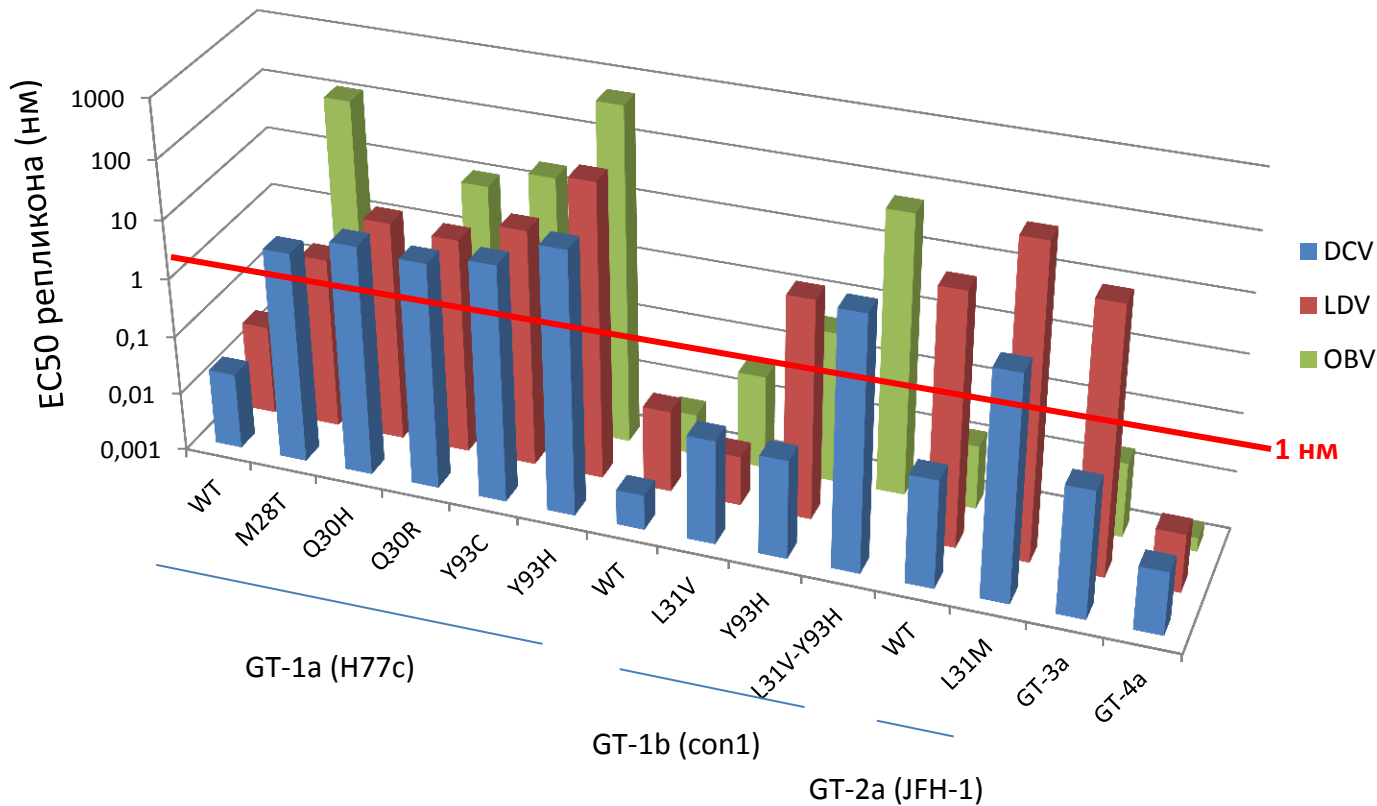
1. Указания по применению боцепривира; 2. Указания по применению теллапревира; 3. Lenz O, и др. Hepatology 2011 54 SUPPL. 1 (985A); 4. Lenz O, и др. Antiviral Therapy 2012 17 SUPPL. 1 (A28); 5. McPhee F, и др. Hepatology. 2013;58:902-911; 6. Lok AS, и др. N Engl J Med. 2012;366:216-224; 7. Chayama K и др. Hepatology. 2012;55:742-748; 8. Karino Y, и др. J Hepatol. 2013;58:646-654; 9. Pasquinelli C, и др. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:1838-1844; 10. Barnard RJ, и др. Virology. 2013;443:278-284; 11. Lawitz E, и др. Antiviral Res. 2013;99:214-220; 12. Barnard R, и др. Journal of Hepatology 2013 58 SUPPL. 1 (S487); 13. Rodriguez-Torres M, и др. Journal of Hepatology 2013 58 SUPPL. 1 (S47); 14. Berger KL, и др. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:4928-4936; 15. Lawitz EJ, и др. Journal of Hepatology 2012 57:1 (24-31); 16. Wong K, и др. Hepatology International 2012 6:1 (200-201); 17. Yang G, и др. Journal of Hepatology 2013 58 SUPPL. 1 (S487-S488); 18. Dvory-Sobol H, и др. Journal of Hepatology 2013 58 SUPPL. 1 (S485); 19. Svarovskaia ES, и др. Hepatology 2012 56 SUPPL. 1 (S51A); 20. Pockros PJ, и др. Hepatology. 2013;58:514-523; 21. Le Pogam S, и др. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Nov;56(11):5494-502; 22. McPhee F, и др. Journal of Hepatology 2012 56 SUPPL. 2 (S473); 23. Larrey D, и др. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013 57:10 (4727-4735); 24. Cote-Martin A, и др. Hepatology 2012 56 SUPPL. 1 (S76A); 25. Lagace L, и др. Hepatology 2010 52 SUPPL. 1 (1205A-1206A).

Профиль резистентности Даклатасвира in vitro



- Появляющиеся мутации резистентности (MP) на N-конце NS5A
- Кратность изменений значения EC50 зависит от генотипа (подтипа)
- Барьер резистентности является специфичным по генотипу
 - требуются 2 замены для существенного увеличения резистентности при GT 1b

Профиль резистентности ингибиторов NS5A



- Профили активности ингибиторов NS5A при генотипах GT-1a и -1b при дальнейшей клинической разработке, в целом, сравнимы
 - Различается активность против GT-1a-NS5A-M28T и GT-1b-NS5A-Y93H
- Для штаммов GT-2 и GT-3 различаются профили ингибиторов NS5A

Сохранение устойчивых штаммов NS3/NS5A

- Исчезновение возникших МР NS5A отмечалась нечасто
 - Полная замена МР NS5A диким штаммом наблюдалась в 5 % (3/59) вирусологических неудач, при наблюдении ≥ 24 недель после прекращения лечения
 - Частичная замена МР NS5A наблюдалась у 27 % (16/59) пациентов с GT1b
- МР NS3 менее устойчивы, чем NS5A и полная замена исходными вариантами наблюдалась чаще
 - Полная замена наблюдалась у 71 % (29/41) пациентов с GT1b
 - Частичная замена наблюдалась у 15 % (6/41) пациентов с GT1b
- 3-летнее долгосрочное наблюдательное исследование продолжается

Устойчивость MP NS3/NS5A

■ Замещение MP NS5A наблюдалось у следующих пациентов:

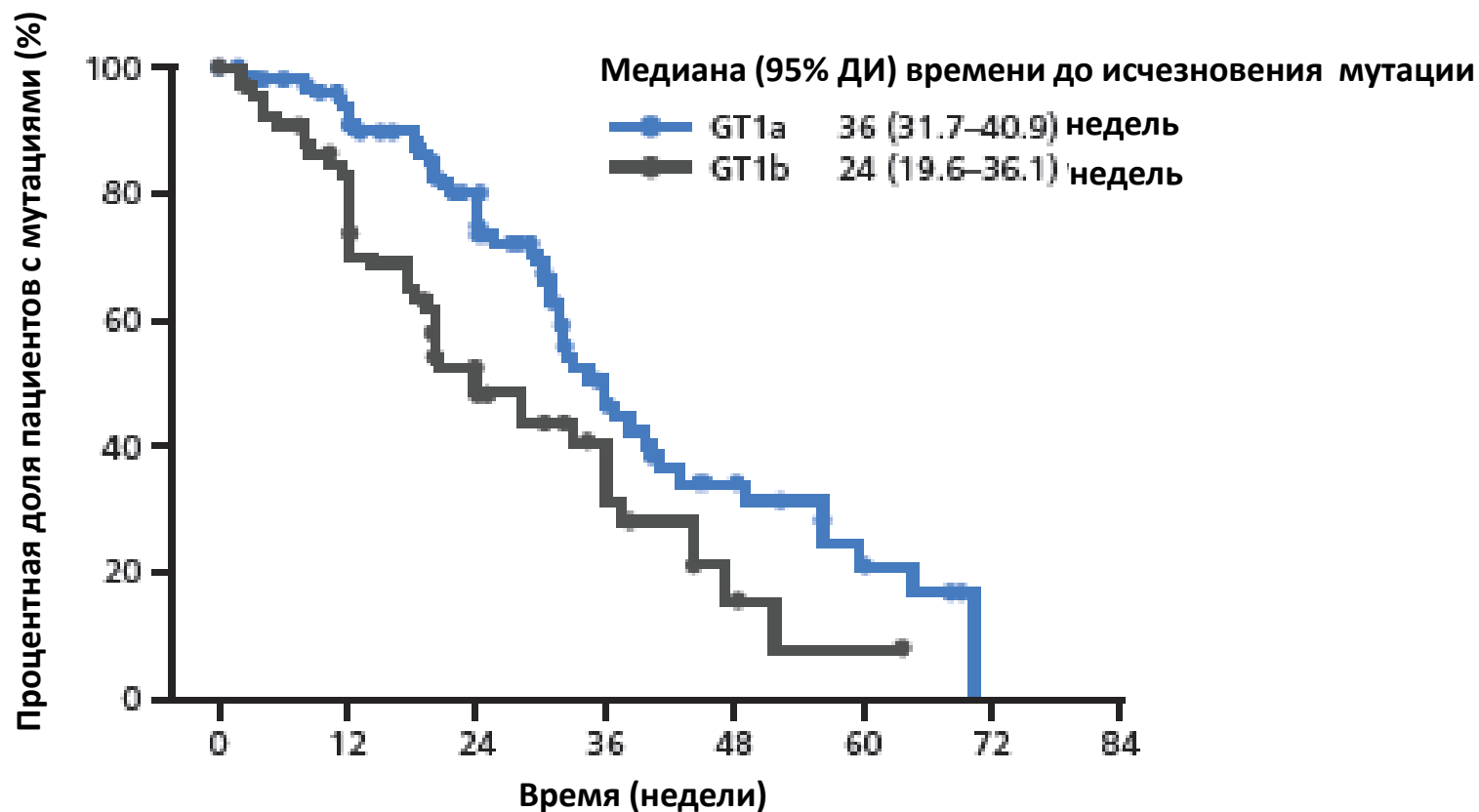
- Полное замещение MP наблюдалось с помощью популяционного секвенирования у 10 из 73 (14%) GT 1a, **3 of 59 (5%) GT 1b**, 1 из 4 (25%) GT 3a и 0 из 2 GT 4 пациентов, в ходе длительного наблюдения

■ Полное замещение MP NS3 исходной последовательностью наблюдалось чаще, чем для MP NS5A

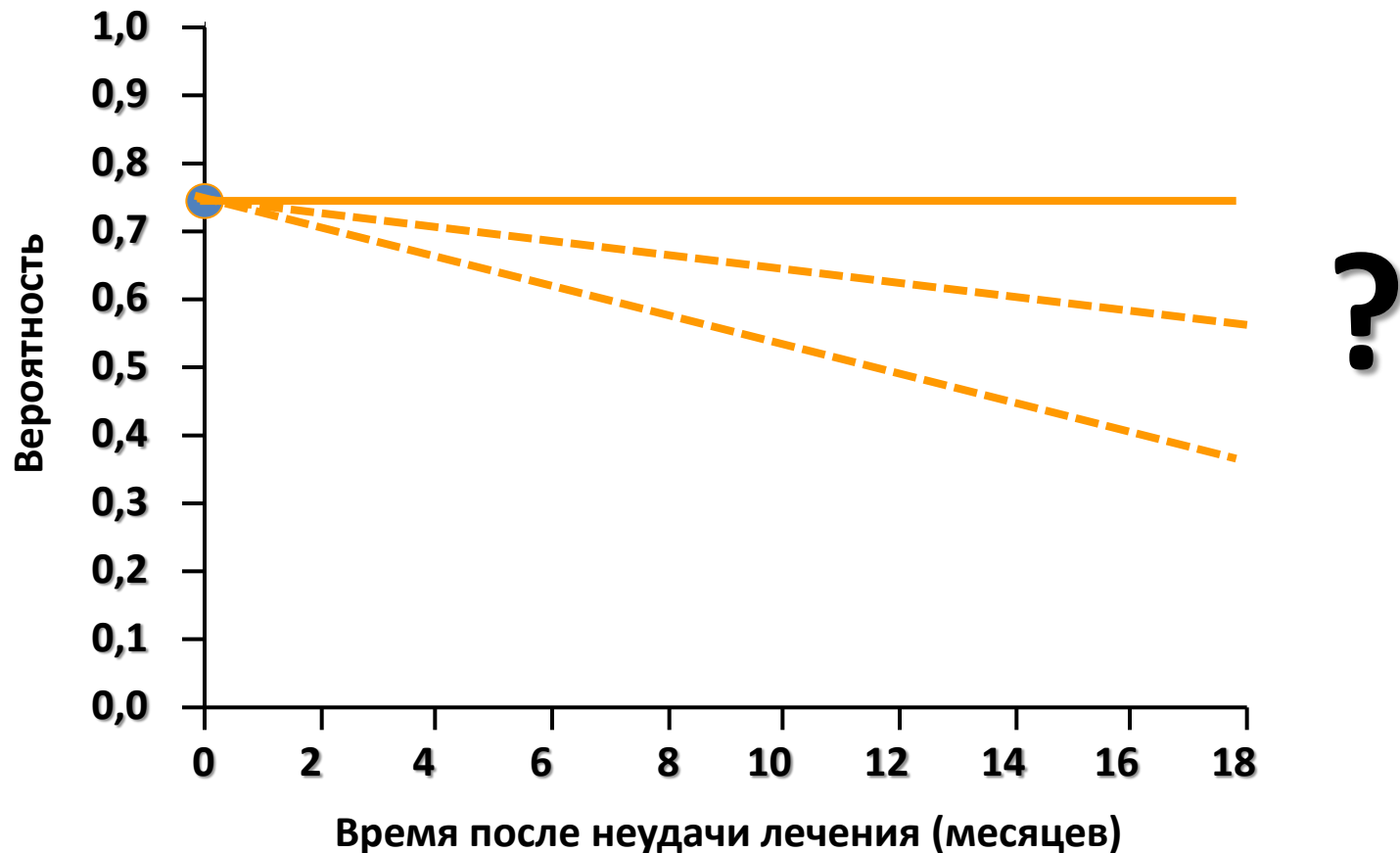
- Полное замещение наблюдалось у 10 из 17 (59%) GT 1a, **29 of 41 (71%) пациента с GT 1b**, в ходе длительного наблюдения

Наблюдение по истечении 12 недель после прекращения лечения	DCV + ASV N = 383
Медиана дней (недели)	435 (62)
Дней, мин-макс	85–1284

Замещение резистентных к ингибиторам протеазы штаммов вирусами «дикого типа»

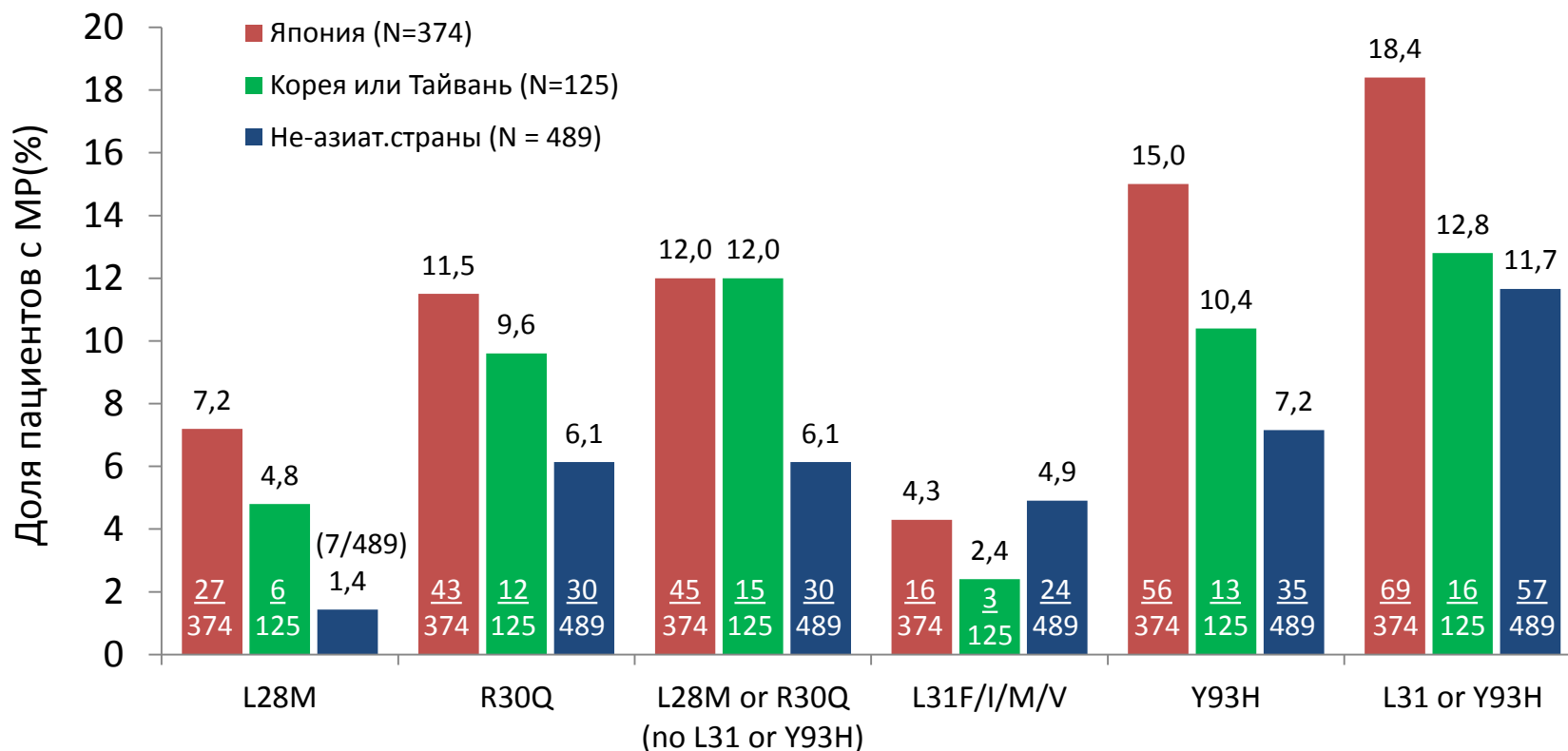


Персистирование вирусов, устойчивых к ингибиторам NS5A



Распространенность мутаций резистентности NS5A

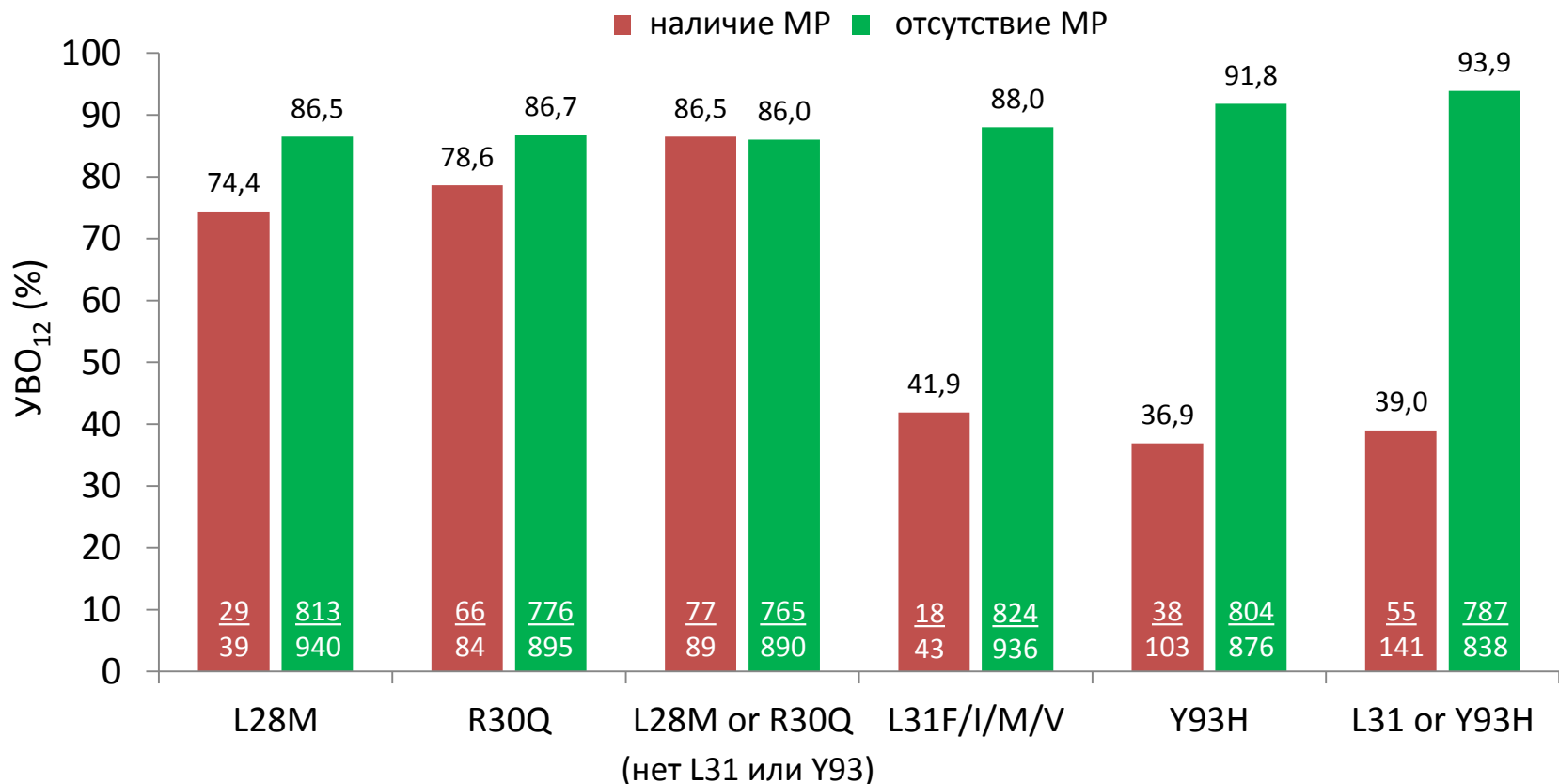
Распространенность МР NS5A исходно в GT-1b



- Наличие исходных МР NS5A было более характерно у азиатских пациентов, в сравнении с другими
- У японских пациентов чаще выявлялось наличие МР L31 и/или Y93 в сравнении с другими азиатскими и не-азиатскими пациентами

УВО при терапии DCV-ASV в зависимости от исходного наличия МР

- Среди всех пациентов с GT-1b только исходное наличие МР L31 или Y93 ассоциировалось со снижением УВО₁₂ при лечении DCV+ASV
 - Замены L28M или R30Q не оказывали влияния в отсутствие L31 или Y93H

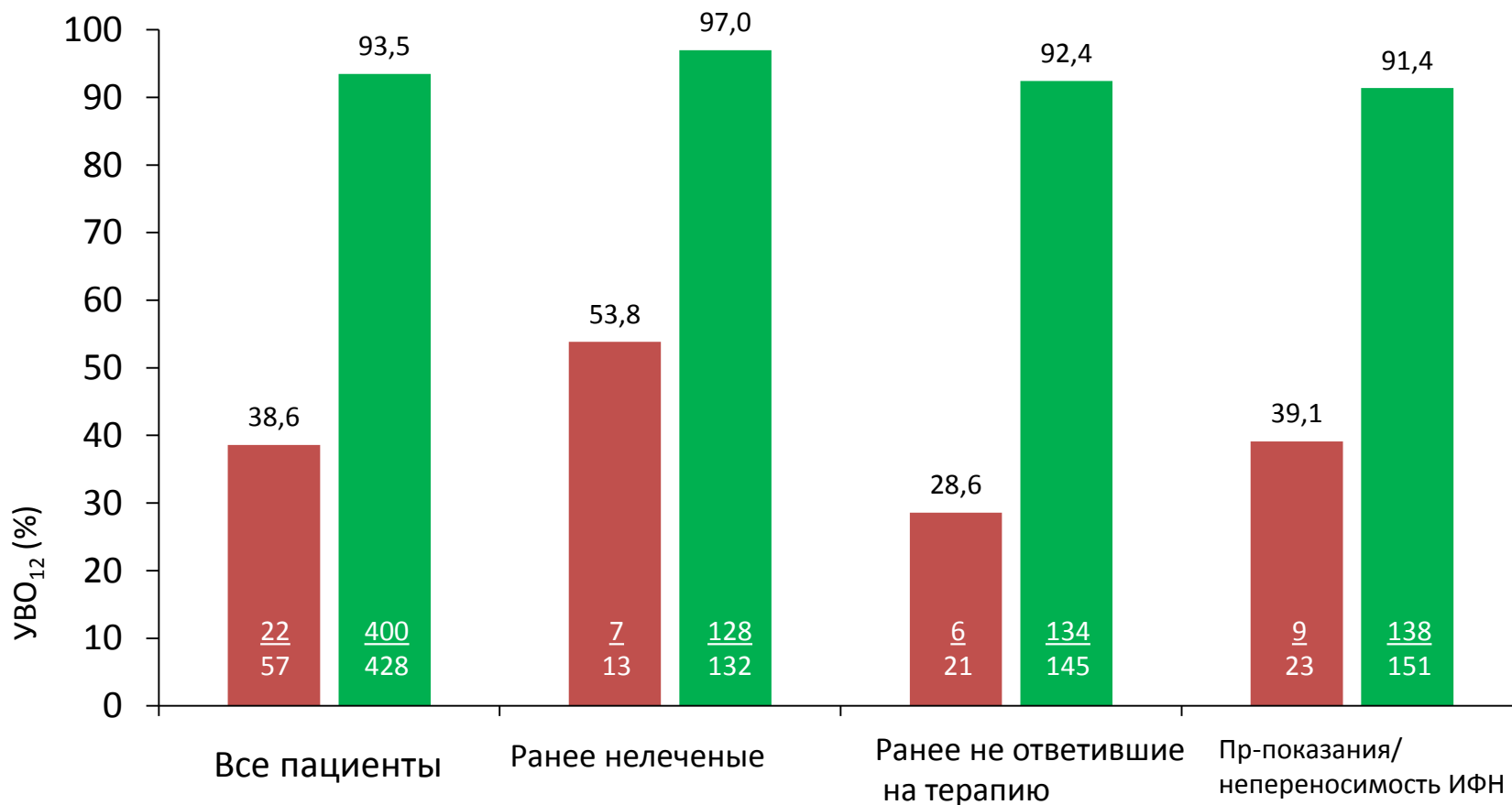


Пациенты с GT-1b с данными об исходных последовательностях, исключая не вирусологические неудачи (N = 979)

УВО при терапии DCV+ASV в зависимости от наличия исходно МР

Не-азиатские страны (N = 485)

■ есть МР ■ нет МР



ТЕРАПИЯ DСV+ASV: МУТАЦИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

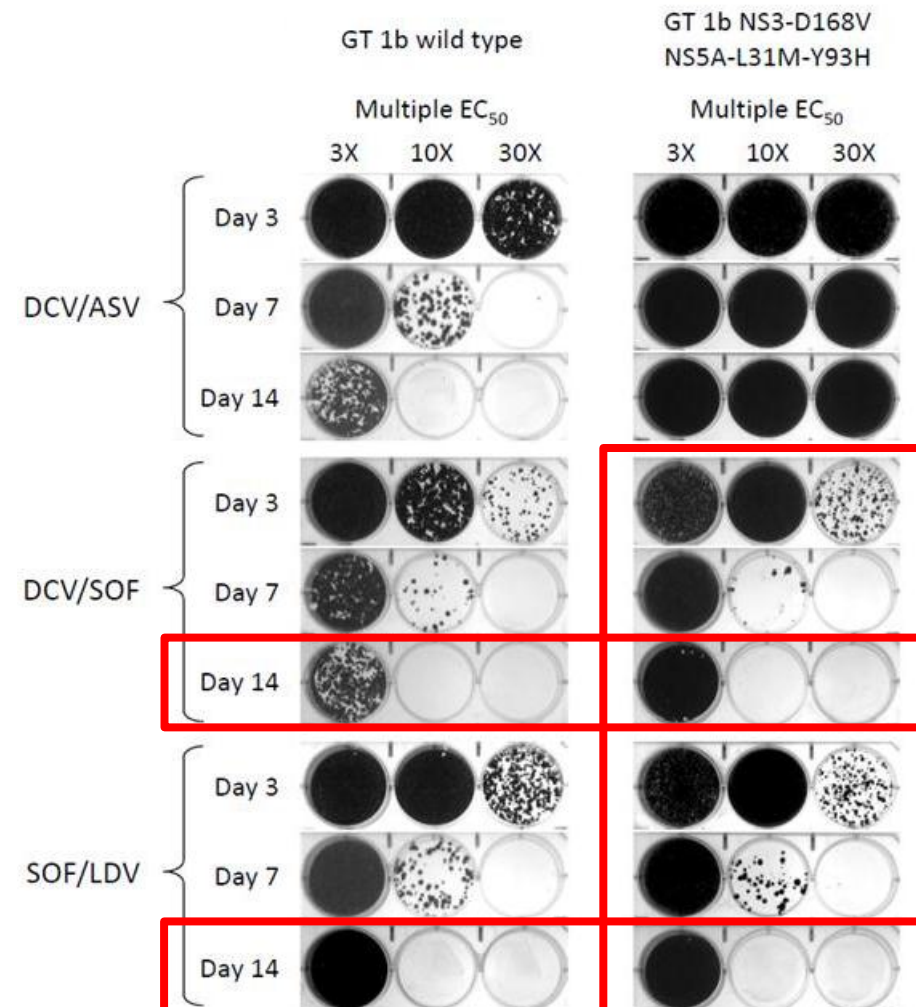
- Исходный полиморфизм NS5A по L31 и/или Y93 присутствовал у ~18% пациентов-японцев и ~12% пациентов в не-азиатской популяции
- Исходный полиморфизм NS5A в позициях аминокислот 31 и 93 оказывал влияние на вирусологический ответ при терапии Даклатасвиром и Асунапревиром
- Исходный тест на наличие мутации резистентности NS5A увеличивает вероятность достижения УВО
- Во всех группах пациентов вне зависимости от предшествующего лечения, возраста и наличия цирроза очень высокая частота достижения УВО12 наблюдалась у пациентов исходно не имевших мутаций резистентности L31 и/или Y93

ДВОЙНАЯ ТЕРАПИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

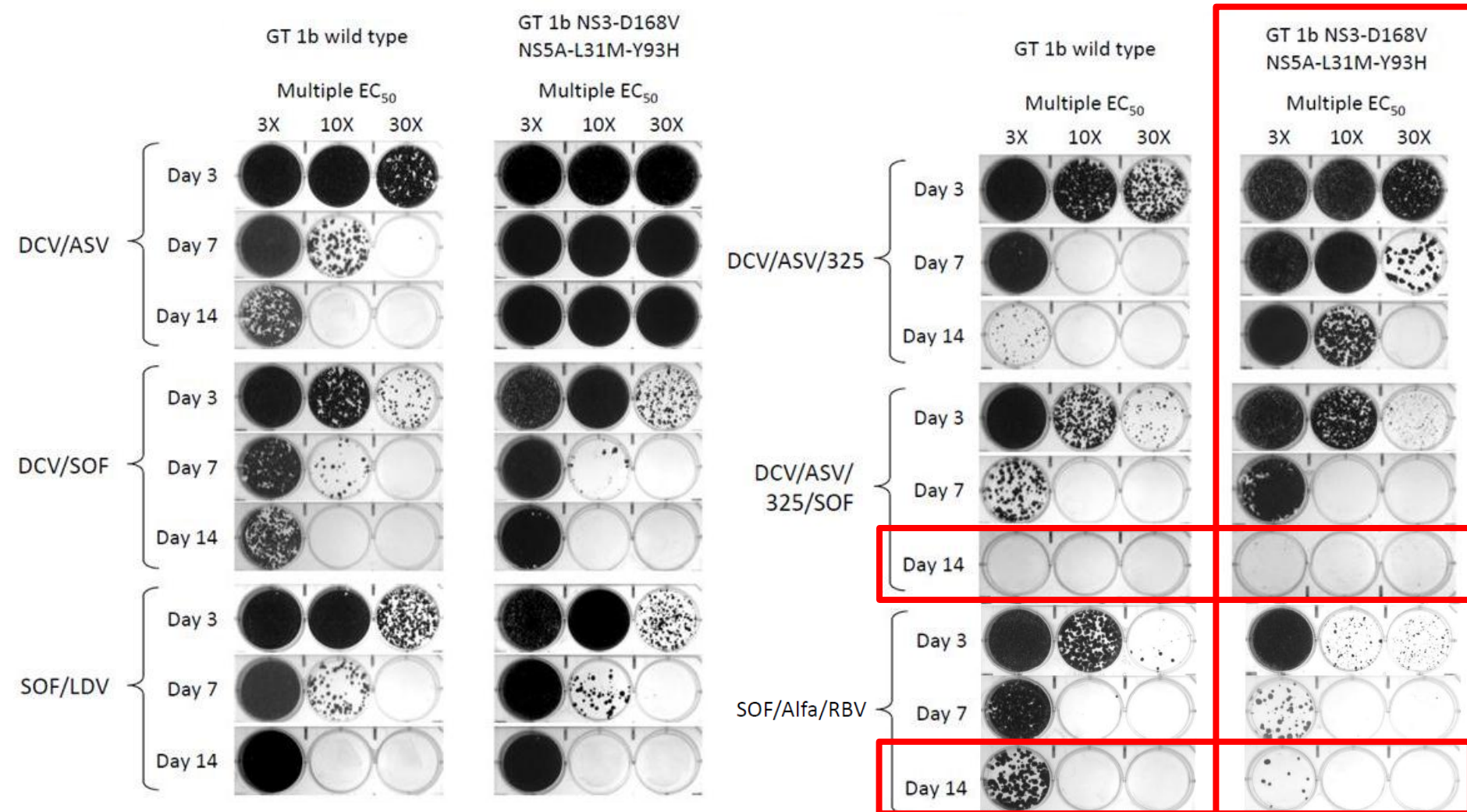
Повторное лечение пациентов с GT-1b, не достигших УВО при лечении DCV+ASV

- Если у пациентов с GT-1b лечение DCV+ASV не имело результата, то чаще всего из-за наличия одновременно мутаций резистентности NS5A-L31M-Y93H и NS3-D168V
- Мутации резистентности NS5A и NS3 могут персистировать
 - Резистентные варианты NS5A персистируют > 1 года после прекращения лечения
 - Хотя резистентные варианты NS3 чаще всего замещаются через 1 год после лечения, наблюдалась, также, их персистенция
- Репликон ВГС, содержащий МР NS5A-L31M-Y93H и NS3-D168V, использовался для изучения потенциальных возможностей повторного лечения

Анализ in vitro: Возможности повторного лечения пациентов, не достигших УВО при лечении DCV+ASV



Анализ in vitro: Возможности повторного лечения пациентов, не достигших УВО при лечении DCV+ASV



BMS-791325 = ингибитор NS5B «большой палец» 1; альфа = интерферон альфа

Friberg J, et al. *Infect Dis Ther* 2014

Анализ in vitro: Возможности повторного лечения пациентов, не достигших УВО при лечении DCV+ASV

- В результате терапии DCV+ASV не наблюдалась элиминация репликона, несущего мутации NS5A-L31M-Y93H и NS3-D168V
- При терапии DCV-ASV-BCV элиминировались репликоны, резистентные к DCV-ASV при 30х EC50 в сравнении с DCV-ASV
- Наилучшие возможные опции терапии репликонов резистентных к DCV-ASV включает:
 - DCV-SOF и SOF-LDV
 - DCV-ASV-BCV + SOF и SOF+IFN α /RBV
 - SOF-новые ингибиторы NS3 и SOF –новые ингибиторы NS5A могут быть возможностями в будущем
- Для подтверждения полученных in vitro данных требуется проведение клинических исследований