

Новое поколение препаратов ПППД. Возможности и перспективы



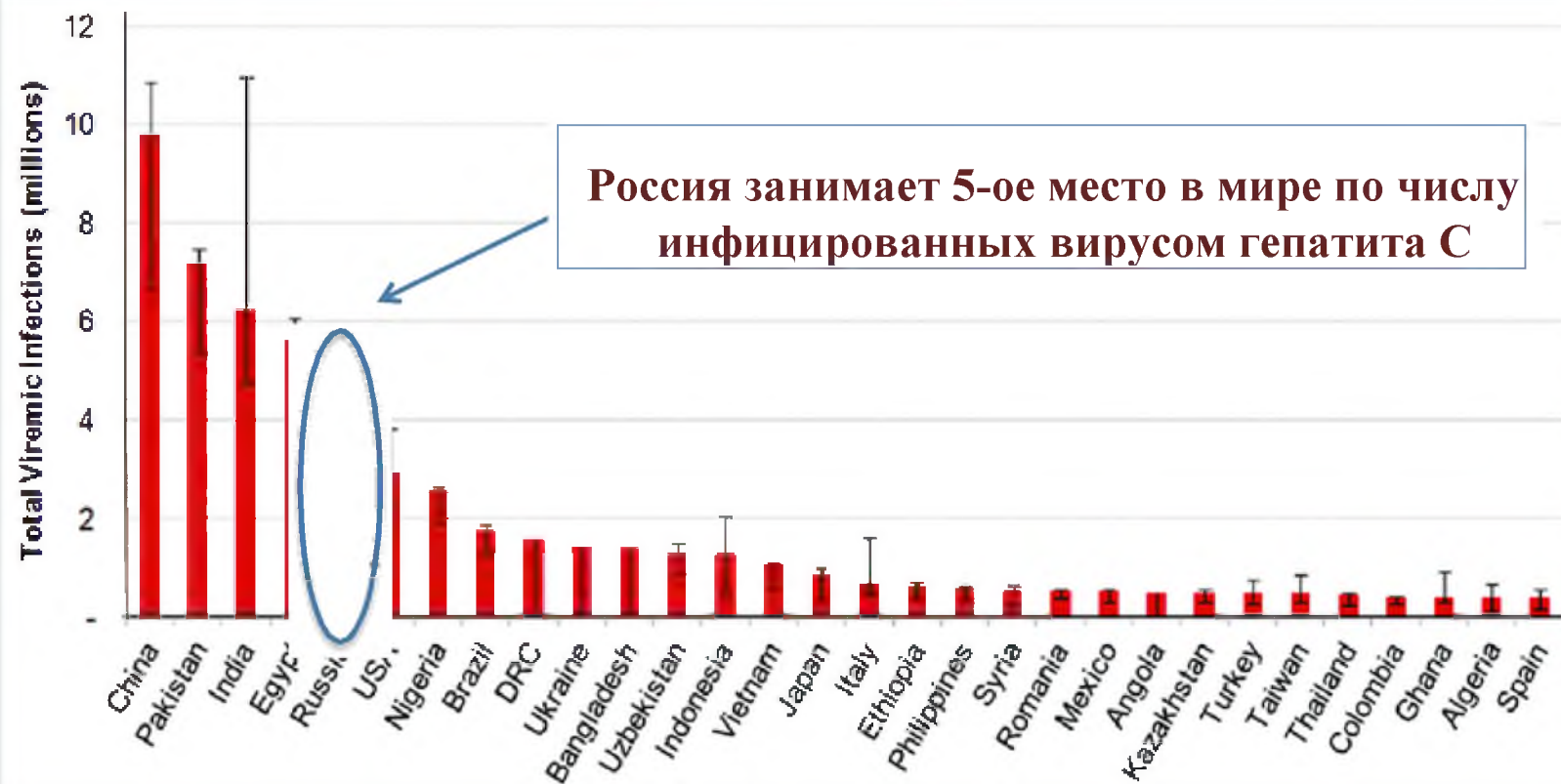
Хаертынова И.М.

Кафедра инфекционных болезней
КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ
Пермь, 2018

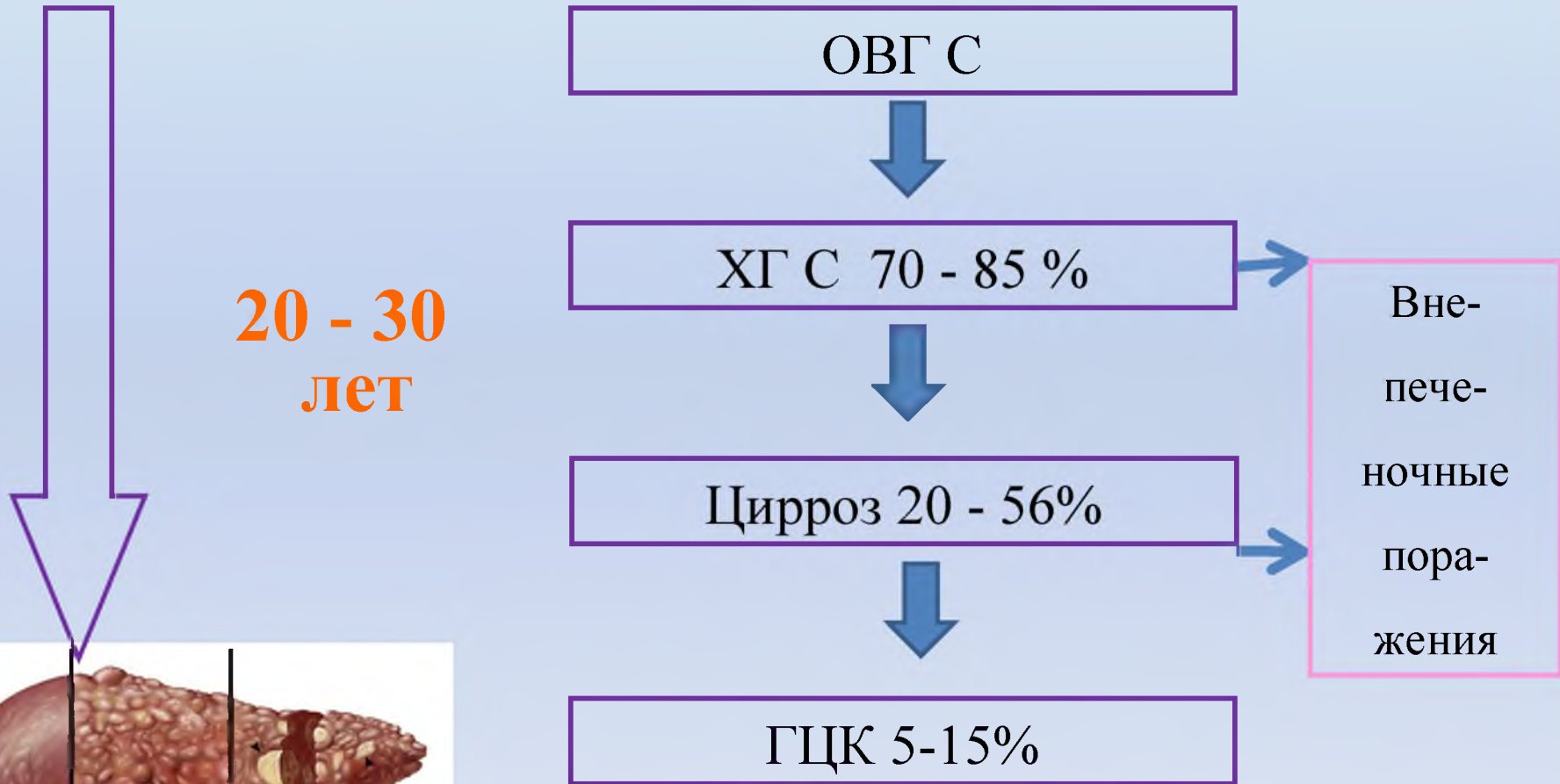
Заявление о конфликте интересов

- Данная презентация поддерживается компанией «Abbvie».
- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчика, которая не обязательно совпадает с точкой зрения компании «Abbvie».
- Настоящим лектор подтверждает, что он получал гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от компании Abbvie.

Россия - одна из стран-лидеров по числу пациентов, инфицированных вирусом гепатита С



Эволюция HCV - инфекции



Alter M.J. et al. N.Engl.J.Med, 1992; 327: 1899-1905

Seeff L.B. Am. J. Med. 1999; 107: 10-15

Armstrong G.L. et al. Hepatology 2000; 31: 777-782

Основные причины развития ГЦК

ВГС (50-80%)

Core-протеин ВГС повреждает геном клетки в реакциях перекисного окисления.

Core-протеин ВГС снижает экспрессию антионкогена p53, вмешивается в процессы передачи сигнала, подавляет апоптоз и способствует клеточному росту

НСV-инфекция способствует развитию ГЦК непрямым путем и почти всегда диагностируется на фоне ЦП

Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L. et al. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002; 963: 13–20

Bralet M.P. et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. Hepatology. 2000; 32: 200-204.

Частота развития ГЦК при циррозе печени в исходе ХГС



Degos F., Christidis C., Ganne-Carrie N. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. Gut. 2000; 47: 131–136.

ВЛИЯНИЕ HCV-ИНФЕКЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Исходы
заболевани
я печени

Портальная
гипертензия

Печеночная
недостаточность

Гепатоцеллюлярная
карцинома

Прогрессирование
соматических
заболеваний

Риск сердечно-
сосудистых
заболеваний

Криоглобулинемия

Лимфома

Риск
новообразований
внепеченочной
локализации

Депрессивные
состояния

Когнитивные
нарушения

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ
РИСКИ

Эпидемиологическая опасность (рост
пораженности населения)

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С ВЫСОКАЯ СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

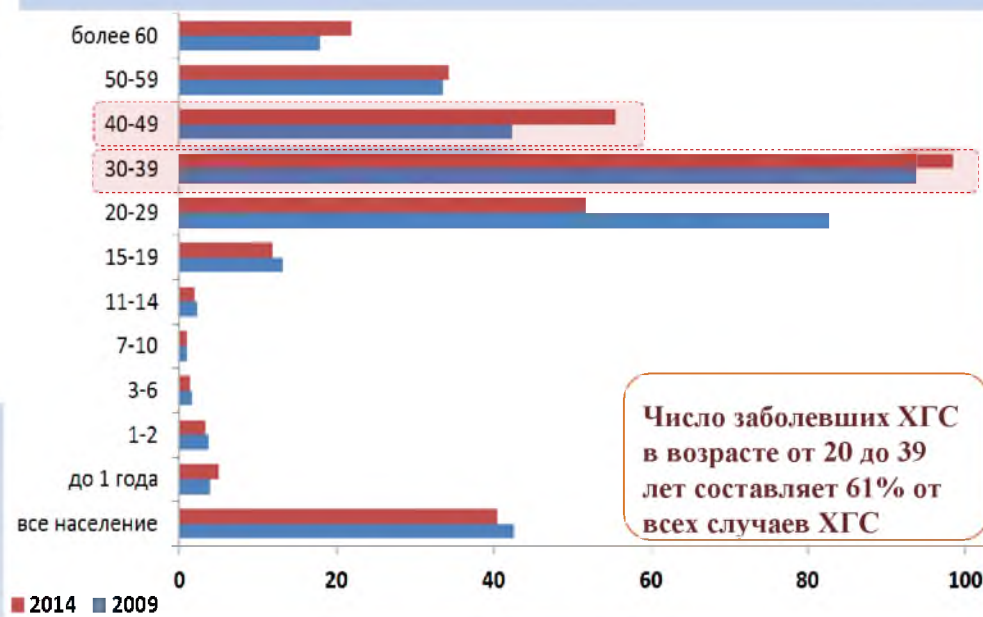
Эпидемиология хронического гепатита С в РФ



*Оценочное число

Наиболее высокая заболеваемость и потенциал формирования больных ЦП и ГЦК у лиц трудоспособного возраста

Заболеваемость ХГС
в различных возрастных группах населения



1. Чуланов В.П. и соавт. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Терапевтический архив. 2015(11). С. 5-10
2. Вирусные гепатиты: стратегический план борьбы (по материалам www/media-terra.ru – обзор материалов круглого стола «Вопросы оказания медицинской помощи больным с вирусными гепатитами», Шестакова И.В.). Журнал Поликлиника 5/2016. С. 54
3. Чуланов В.П. «Эпидемиологический надзор за вирусными гепатитами. Система мониторинга за вирусными гепатитами в РФ», материалы видеоселекторного совещания МЗ РФ «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи больным вирусными гепатитами», 22 декабря, 2016 г.

Актуальность проблемы ХГС для Республики Татарстан

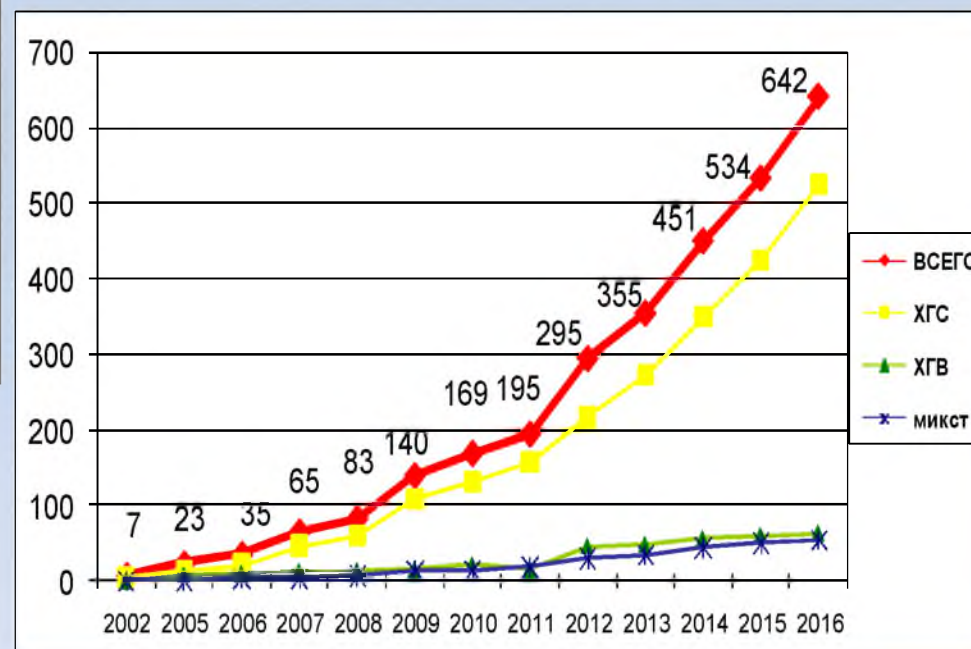
Ежегодно в РТ регистрируется 1200 новых случаев ХГС



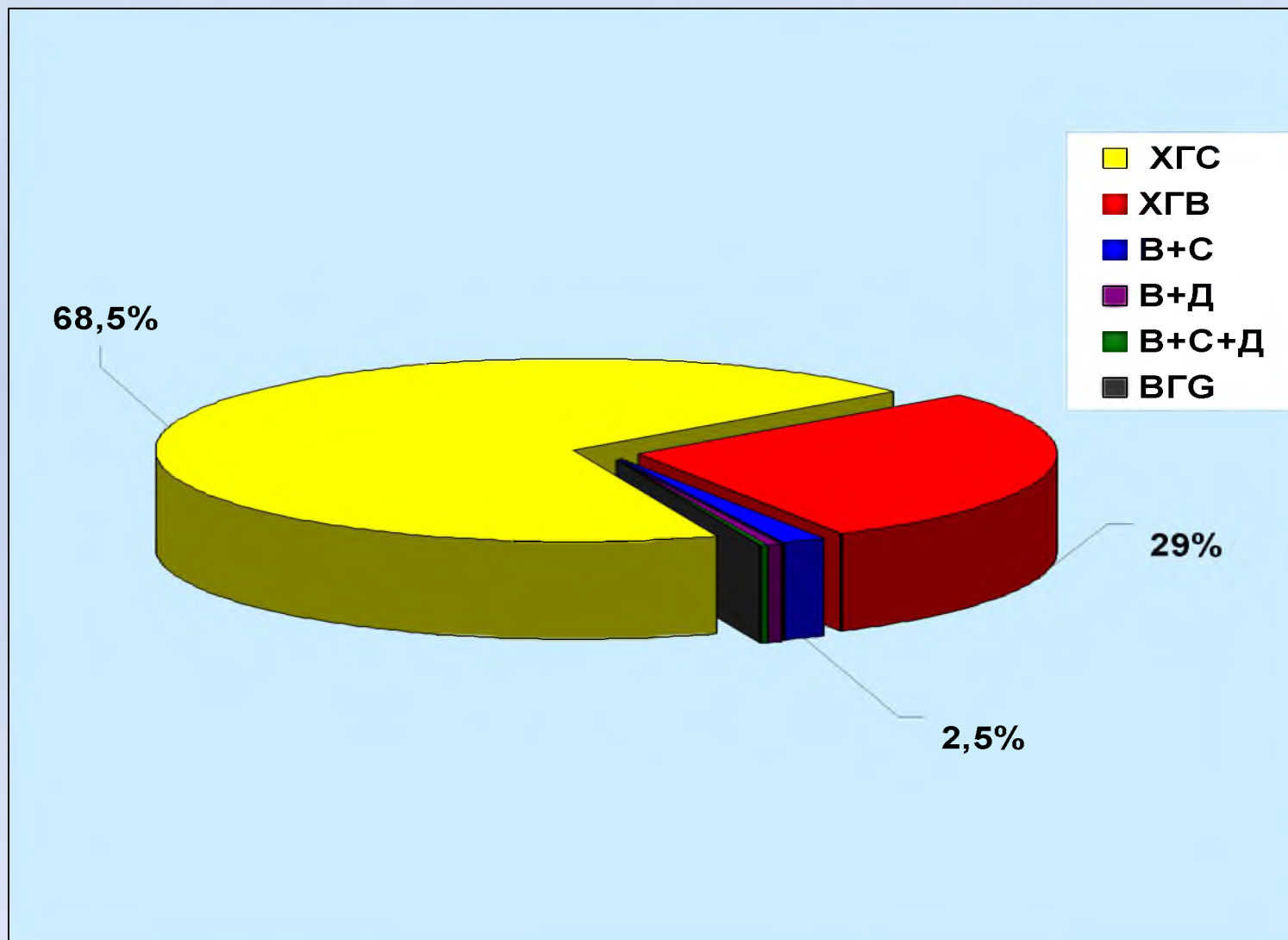
ЦП в РТ

Ежегодно обращается ≈150 новых пациентов с ЦП.

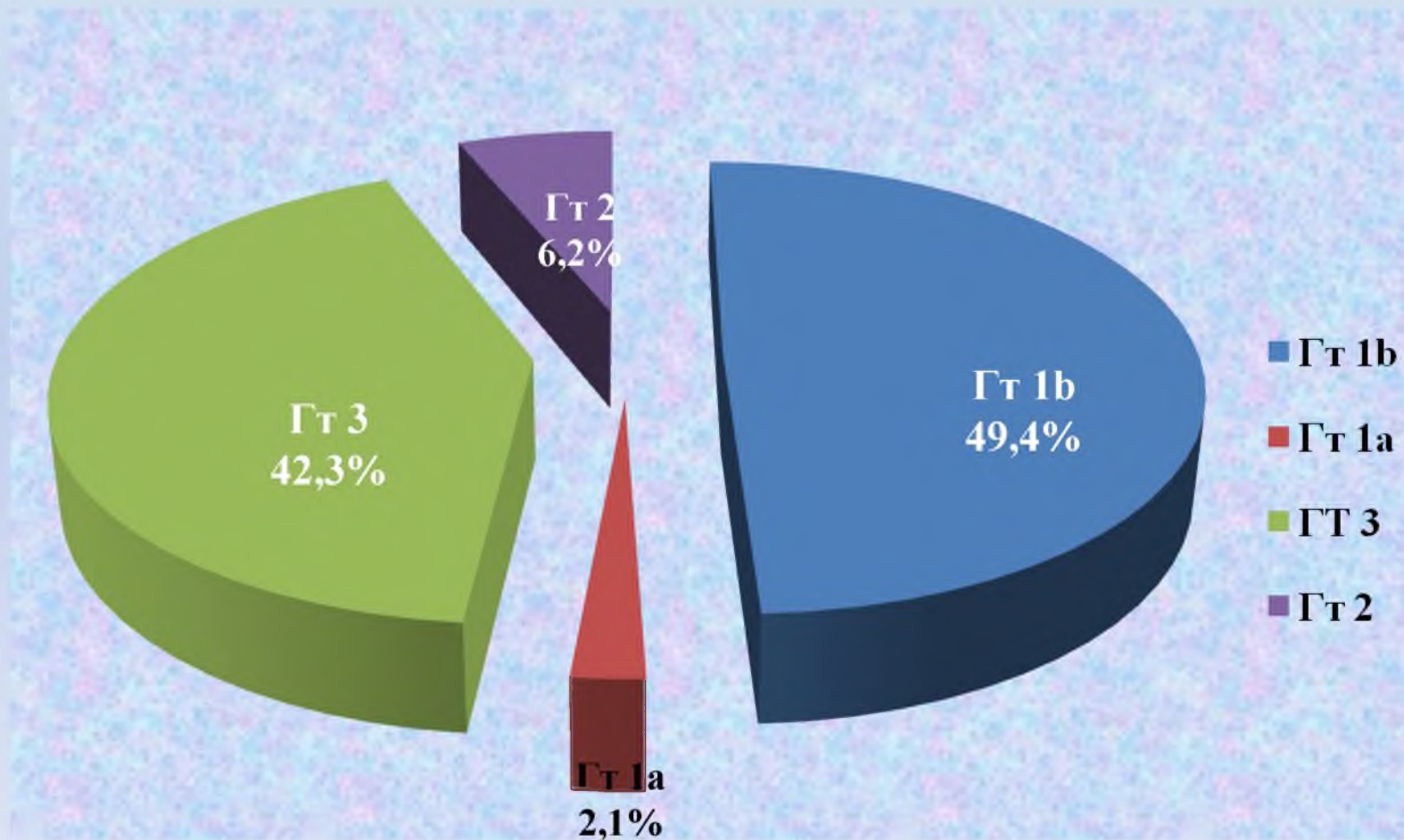
У 40% из них впервые ХГС диагностирован на стадии ЦП.



Структура ХВГ по этиологии (данные РКИБ)

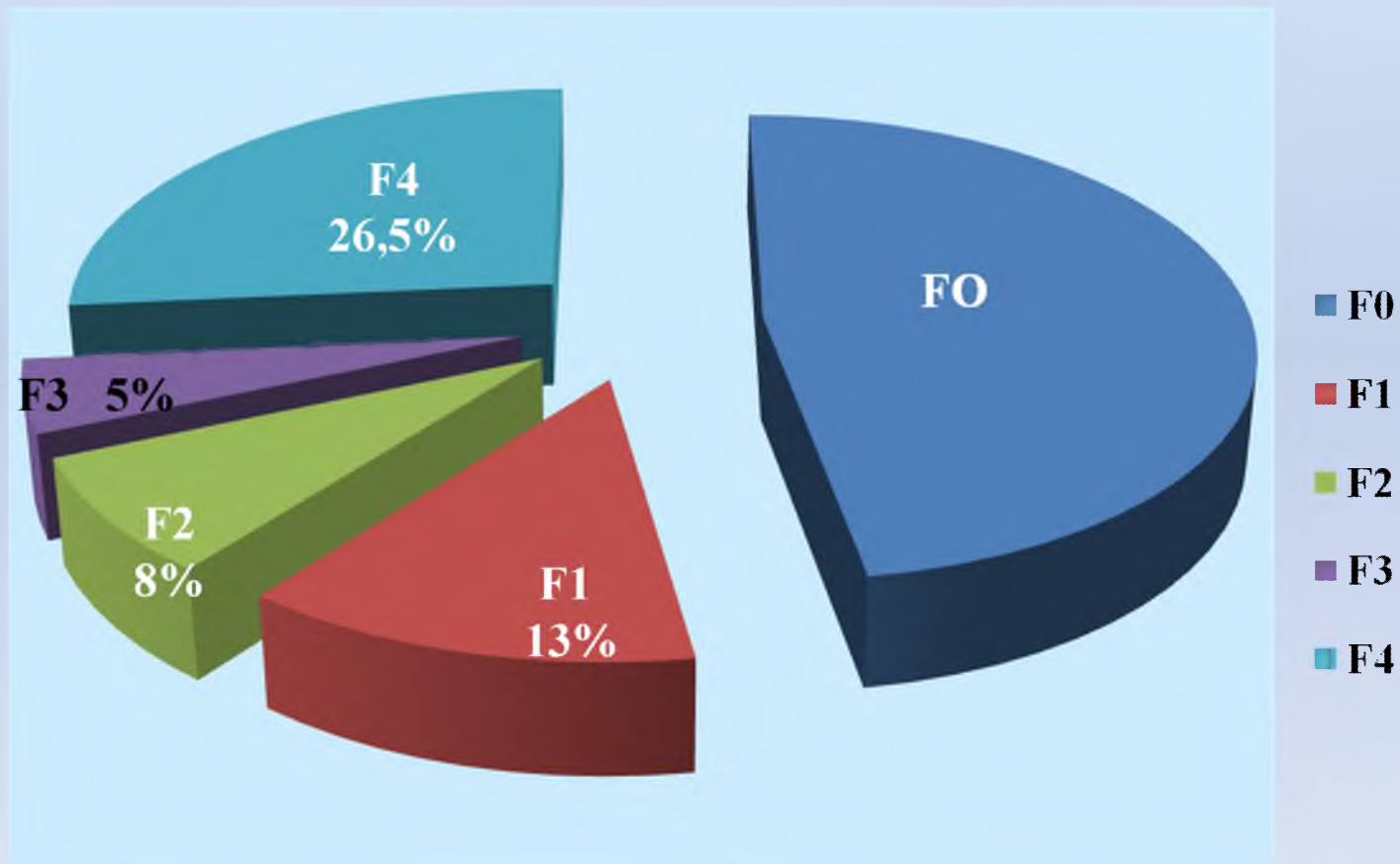


Распределение по генотипам




По материалам КДК ГАУЗ РКИБ,
2017
11

Распределение по стадиям фиброза




По материалам КДК ГАУЗ РКИБ, 2017

Глобальная стратегия ВОЗ

EXECUTIVE SUMMARY 

GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017



PREVENT **TEST** **TREAT**

This WHO *Global hepatitis report* describes, for the first time, the global and regional estimates on viral hepatitis in 2015, setting the baseline for tracking progress in implementing the new global strategy.

In May 2016, the World Health Assembly endorsed the *Global Health Sector Strategy (GHSS)* on viral hepatitis 2016–2021. The GHSS calls for the elimination of viral hepatitis as a public health threat by 2030 (reducing new infections by 90% and mortality by 65%).

The report focuses on hepatitis B and C, which are responsible for 96% of all hepatitis mortality. It presents data along the five strategic directions (strategic information, interventions, equity, financing and innovation) – key pillars of the GHSS to facilitate monitoring of progress in countries, regions and globally, and to measure the impact of interventions on reducing new infections and saving lives between 2015 and 2030.

01 VIRAL HEPATITIS IS A MAJOR PUBLIC HEALTH PROBLEM IN NEED OF AN URGENT RESPONSE.

Viral hepatitis caused 1.34 million deaths in 2015, a number comparable to deaths caused by tuberculosis and higher than those caused by HIV. However, the number of deaths due to viral hepatitis is increasing over time, while mortality caused by tuberculosis and HIV is declining. Most viral hepatitis deaths in 2015 were due to chronic liver disease (720 000 deaths due to cirrhosis) and primary liver cancer (470 000 deaths due to hepatocellular carcinoma). Globally, in 2015, an estimated 297 million people were living with chronic HBV infection, and 71 million people with chronic HCV infection. The epidemic caused by HBV affects mostly the WHO African Region and the Western Pacific Region. The epidemic caused by HCV affects all regions, with major differences between and within countries. The WHO Eastern Mediterranean Region and the European Region have the highest reported prevalence of HCV.

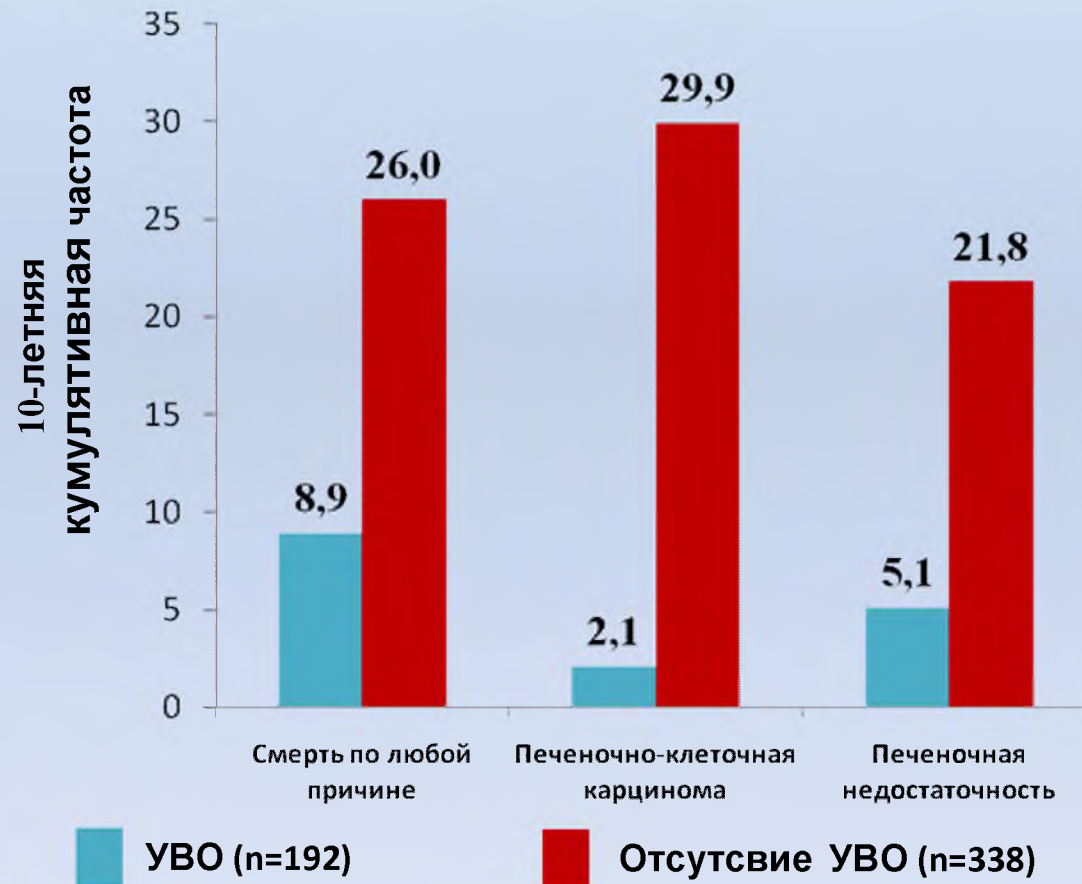
В мае 2016 Всемирная ассамблея здравоохранения (ВОЗ) одобрила Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусным гепатитам на 2016 – 2021 годы.

Основные задачи к 2030 году:

- **Снижение новых случаев инфицирования на 90%.**
- **Снижение смертности на 65%.**

УВО и прогноз пациентов с ХГС

530 пациентов с продвинутым циррозом, наблюдавшиеся в течение 8.4 лет



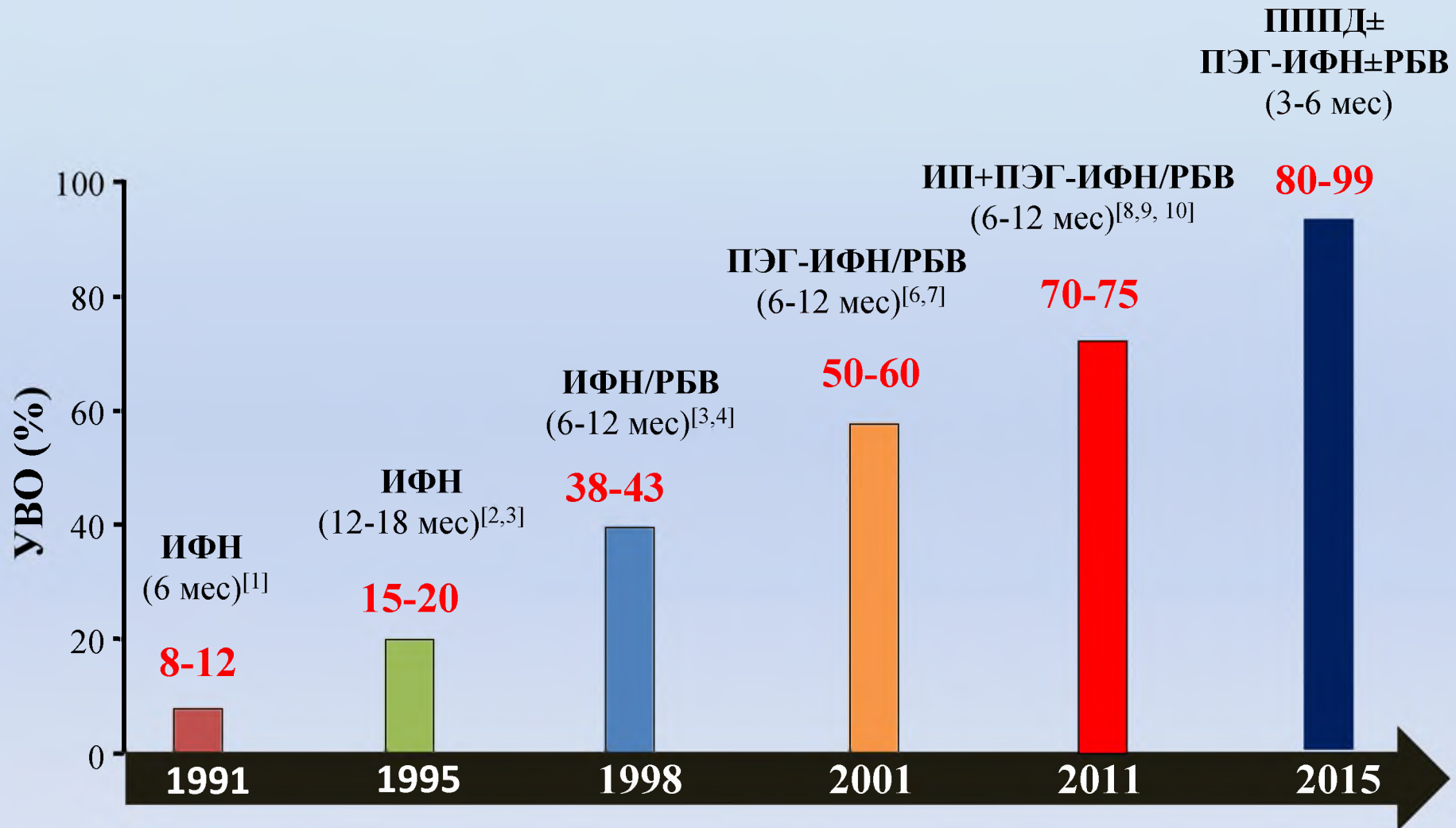
Эффективная ПВТ снижает смертность и частоту осложнений в 3–10 раз

Потенциальные «мишени» для противовирусных препаратов

Для лекарственных препаратов существуют две основные мишени – организм человека и вирус.

- *На первую «мишень»* направлено действие ИФН- α , терапевтических вакцин, ингибиторов различных белков «хозяина» (миравирсен, алиспоривир, циклоспорин А, NIM811, SCY-465 и др).
- *Вторая мишень* «находится под прицелом» ПВП прямого действия – direct-acting antiviral (DAA).
- *Рибавирин* – оказывает влияние как на организм больного, так и на вирус.

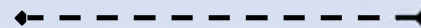
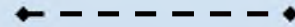
Эволюция эффективности противовирусных схем



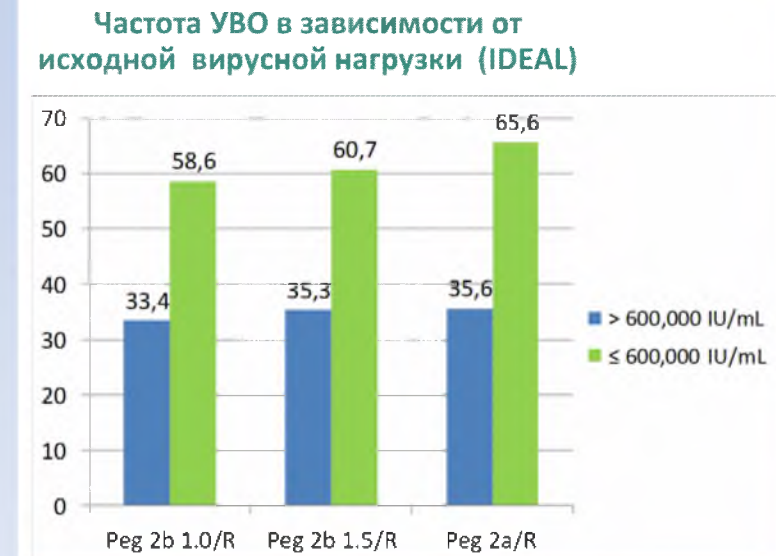
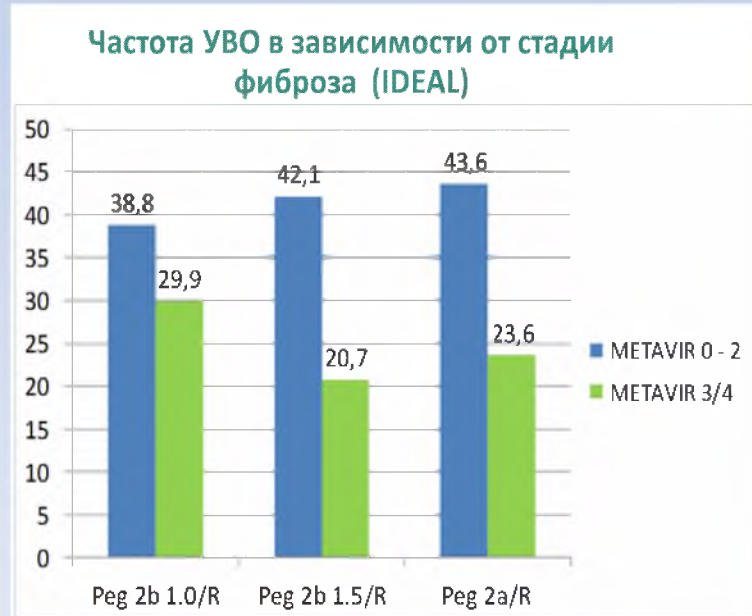
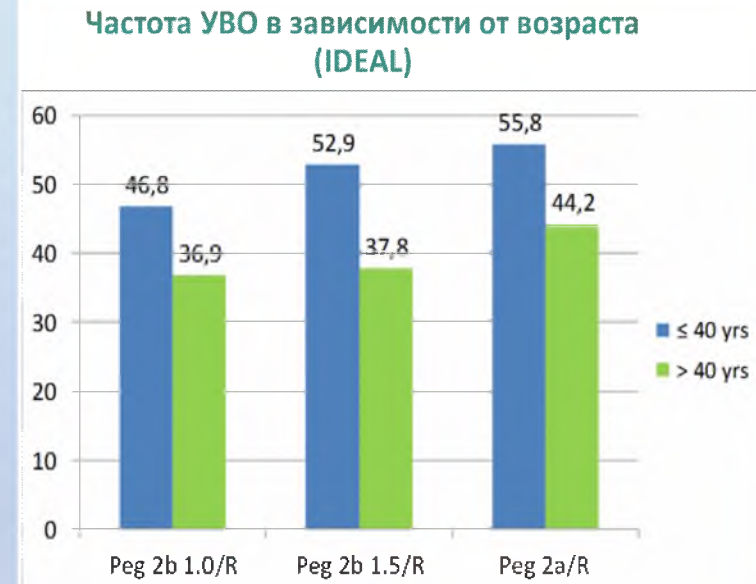
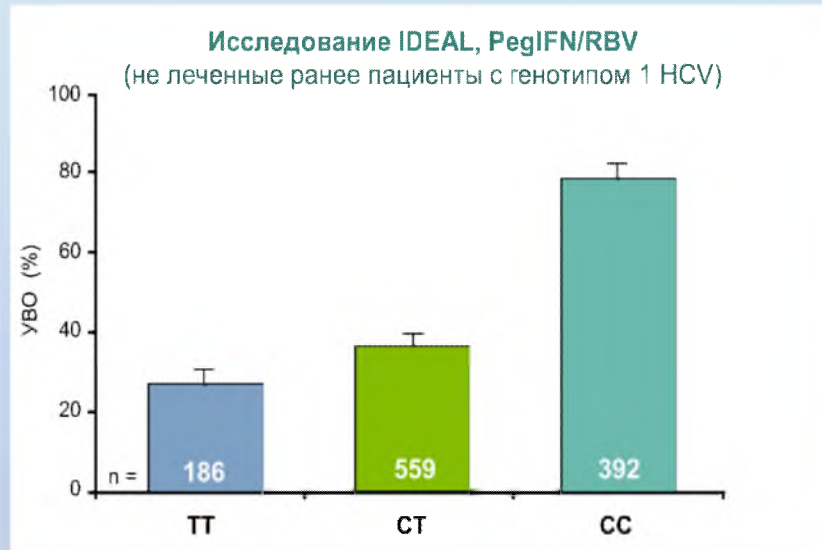
1. Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 1997;26(3 suppl 1):83S-88S. 2. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672. 3. Poynard T, et al. Lancet. 1998;352:1426-1432. 4. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492. 5. Lindsay KL, et al. Hepatology. 2001;34:395-403. 6. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 7. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. 8. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 9. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 10. Sherman KE, et al. N Engl J Med. 2011;365:1014-1024.

Ключевые недостатки IFN-содержащей терапии

- **Ограниченная эффективность**
- **Сложность ведения, предикторы, правила отмены**
- **Большая длительность терапии**
- **Инъекционные лекарственные формы**
- **Нежелательные явления, требующие отмены терапии**



Основные исходные прогностические факторы, влияющие на эффективность ИФН-содержащей терапии



Жизненный цикл вируса и возможные мишени терапии



Nature, 2011

Препараты прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С

Ингибиторы NS3/4А-протеазы	Ингибиторы NS5А	Ингибиторы NS5В	
		нуклеозидные	ненуклеозидные
<ul style="list-style-type: none"> •Телапревир •Боцепревир •Симепревир •Асунапревир •Паритапревир/ Ритонавир •Гразопревир •Нарлапревир/ Ритонавир •Воксилапревир •Глекапревир 	<ul style="list-style-type: none"> • Даклатасвир • Ледипасвир • Элбасвир • Велпатасвир • Пибрентасвир 	<ul style="list-style-type: none"> • Софосбувир 	<ul style="list-style-type: none"> • Дасабувир

Схемы комбинированной терапии без RBV, не содержащих IFN, для наивных пациентов и пациентов, прошедших лечение (пег-IFN+RBV, а также пег-IFN+RBV+SOF или SOF+RBV), без цирроза или с компенсированным циррозом (Класс А по Ч-Пью)

Генотип	Софосбувир /велпатасвир	глекапревир / пибрентасвир	софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир	Софосбувир /ледипасвир	гразопревир / элбасвир	паритапревир, усиленный ритонавиром + омбитасвир и дасабувир
Генотип 1a	Да	Да	Нет*	Да ^а	Да ^б	Нет
Генотип 1b	Да	Да	Нет*	Да	Да	Да
Генотип 2	Да	Да	Нет*	Нет	Нет	Нет
Генотип 3	Да ^с	Да	Да ^д	Нет	Нет	Нет
Генотип 4	Да	Да	Нет*	Да ^а	Да ^с	Нет
Генотип 5	Да	Да	Нет*	Да ^а	Нет	Нет
Генотип 6	Да	Да	Нет*	Да ^а	Нет	Нет

Лечению пациентов с HCV-моно- и HCV/ВИЧ-коинфекцией без цирроза, не получавших лечение и пациентов ранее получавших пег-IFN + RBV, пег-IFN + RBV +SOF или SOF + RBV

Генотип	Предыдущее лечение	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	Нелеченные	12 Неделя	8 Недель	Нет	8-12 Неделя	12 Недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
	Леченные	12 Неделя	8 Недель	Нет	Нет	12 Недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
1b	Нелеченные	12 Неделя	8 Недель	Нет	8-12 Неделя	8 Недель (F0-F2) 12 Неделя (F3)	8 Недель (F0-F2) 12 Неделя (F3)
	Леченные	12	8 Недель	Нет	12 Недель	12 Недель	12 Недель
2	Нелеченные	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет
	Леченные	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет
3	Нелеченные	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет
	Леченные	12	12	Нет	Нет	Нет	Нет
4	Нелеченные	12 Неделя	8 Недель	Нет	12 Недель	12 Недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
	Леченные	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет
5	Нелеченные	12	8 Недель	Нет	12 Недель	Нет	Нет
	Леченные	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет
6	Нелеченные	12	8 Недель	Нет	12 Недель	Нет	Нет
	Леченные	12	8 Недель	Нет	Нет	Нет	Нет

Лечению пациентов с HCV моно- и коинфекцией HCV/ВИЧ с компенсированным циррозом (класс А Ч-Пью), не получавших лечение и пациентов ранее получавших пег-IFN + RBV, пег-IFN + RBV +SOF или SOF + RBV

Генотип	Предыдущее лечение	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	12 недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	12 недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
1b	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	12 недель	12 недель
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	12 недель	12 недель
2	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет
3	Нелеченые	Нет	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет
	Леченые	Нет	16 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет
4	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	12 недель (HCV RNA <800,000 IU/ml)	Нет
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет
5	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	Нет	Нет
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет
6	Нелеченые	12 недель	12 недель	Нет	12 недель	Нет	Нет
	Леченые	12 недель	12 недель	Нет	Нет	Нет	Нет

“In settings where none of the proposed IFN-free options is available, the double combination of pegylated IFN and ribavirin remain acceptable...”

В ситуациях, когда безинтерфероновые режимы ПВТ не доступны возможно применение ИФН-содержащих режимов:

- Генотип 1: ПЭГ-ИФН+РБВ – 48 недель
ПЭГ-ИФН+РБВ+ПППД
(софосбувир / симепревир / нарлапревир)

- Генотипы 2/3: ПЭГ-ИФН+РБВ – 24 недели

Схемы, доступные в РФ (до апреля 2018)

С интерфероном

Без ДАА

- ИФН + РБВ
- ПэгИФН + РБВ
- ЦеПэгИФН + РБВ

С ДАА – тройная терапия

- П + Р + симепревир
- П + Р + нарлапревир
- П + Р + софосбувир

С ДАА – квадротерапия

- П + Р + даклатасвир + асунапревир

Без интерферона

Доступные в РФ

- Паритапревир + омбитасвир + дасабувир
- Даклатасвир + асунапревир
- Софосбувир + даклатасвир
- Софосбувир + симепревир

Свойства безинтерфероновых комбинаций, доступных в РФ (до апреля 2018)

Общая безопасность



Прием внутрь



Отсутствие в схеме рибавирина

Не для всех
пациентов

8 недельный курс

Только для 3D-
терапии, первичные
пациенты с F0-F2

Назначение при Child-Pugh B and C

Только
СОФ/ДКВ

Перелечивание после неудач ППД

Мало
данных

УВО > 95% при всех генотипах и
стадиях фиброза



Схемы, доступные в РФ (до сентября 2018)

С интерфероном

Без DAA

**Схема рекомендована
руководством EASL 2018 для Гт1**

**Схема упомянута
в руководстве EASL 2018
как возможная опция для
пациентов с
декомпенсированным цирроза в
случае, если СОФ/ВЕЛ или
СОФ/ЛДВ недоступны**

•П + Р + даклатасвир + асунапревир

Без интерферона

Доступные в РФ

• Паритапревир + омбитасвир
+ дасабувир

• Даклатасвир + асунапревир

• Софосбувир + даклатасвир

• Софосбувир + симепревир

grls.rosminzdrav.ru, сентябрь 2018

Устойчивый вирусологический ответ в результате применения ОВВ/РТВ/р/ДСВ (3D) и СОФ/ДКВ



- «3D ± РБВ» - **98-100%**
- «СОФ/ДКВ ± РБВ» - **100%**



- «СОФ/ДКВ» F0-F3 – **94-97%**
- «СОФ/ДКВ» F4 – **58-69%**
- «СОФ/ДКВ + РБВ» F4 – **75-93%**



До 24
нед

1. Ferenci P et al "ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for B7C" The New England Journal of Medicine 2014; 370: pp. 1983-1992. 2. Andreone P. et al "ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With B7C Genotype 1b Infection " Gastroenterology, August 2014, Vol.147(2), pp.359-365.e1 3. Welzel T. et al "Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 нед in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial" Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2: 494–500 4. Feld J, et al. "Sustained virologic response of 100% in B7C genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 нед" Journal of Hepatology 2016 vol. 64 pp. 301–307 5. 13. Sulkowski MS, et al. "Daclatasvir plus СОФosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic B7C Infection" The New England Journal of Medicine 2014; 370: pp.211-221 14. Poordad F, et al. Hepatology, 2016, Vol.63(5), pp.1493-1505

Зарегистрирована первая безинтерфероновая схема в России

В апреле 2015 года получила регистрацию первая в России безинтерфероновая комбинация для лечения ХГС Гт1 – препарат «Викейра Пак»

В составе 3 препарата прямого действия:

- Омбитасвир (OBV) - ингибитор NS5A
- Паритапревир (PTV) ингибитор NS3/4A *
- Дасабувир (DSV) нуклеотидный ингибитор NS5B

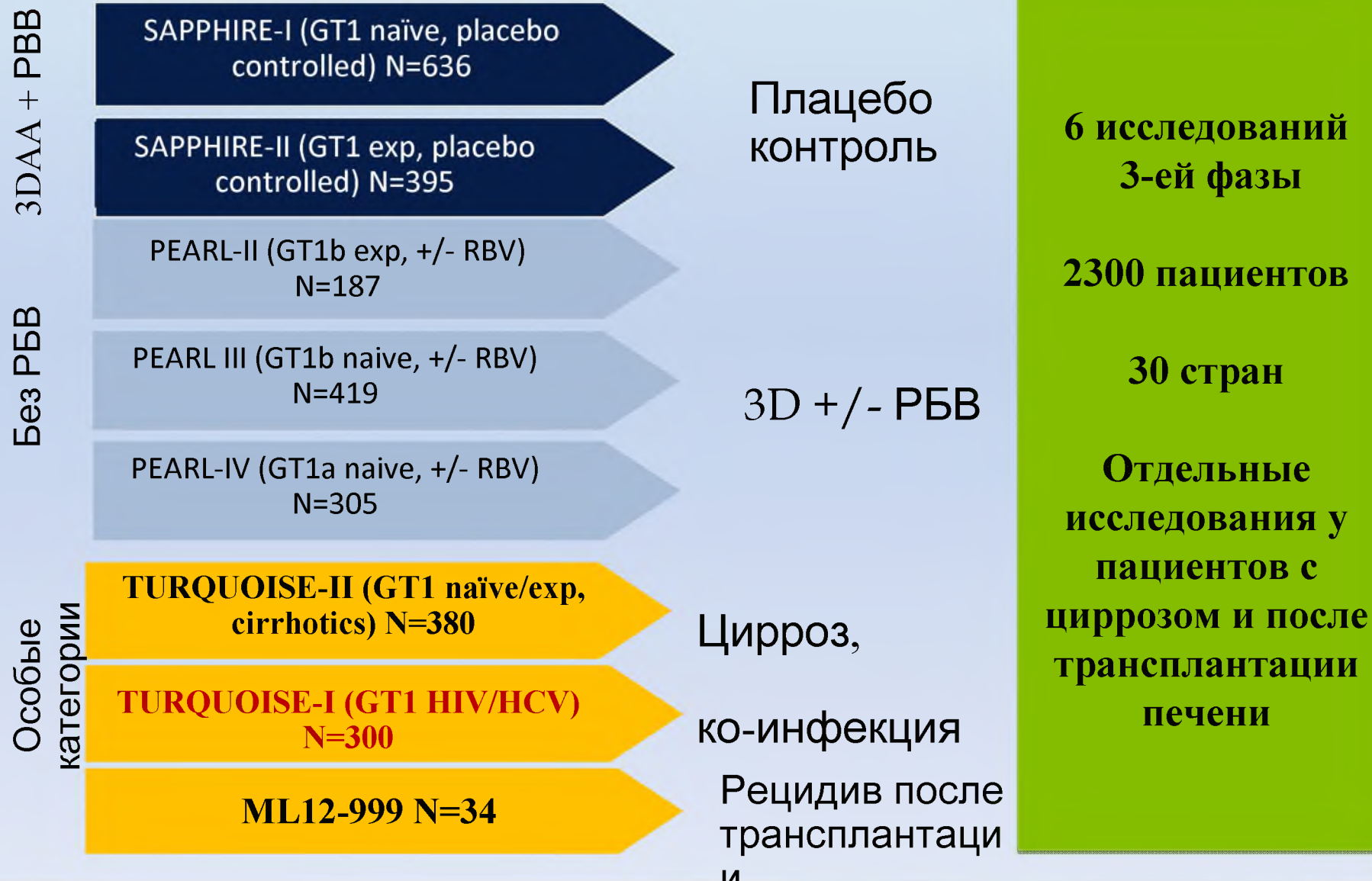
Номер регистрационного удостоверения ЛП-002965
Дата регистрации 21.04.2015



* Paritaprevir is boosted with a low dose of ritonavir. Ritonavir is a pharmacokinetic enhancer that increases peak and trough plasma drug concentrations of PTV enabling once daily dosing. Ritonavir has no activity against HCV.

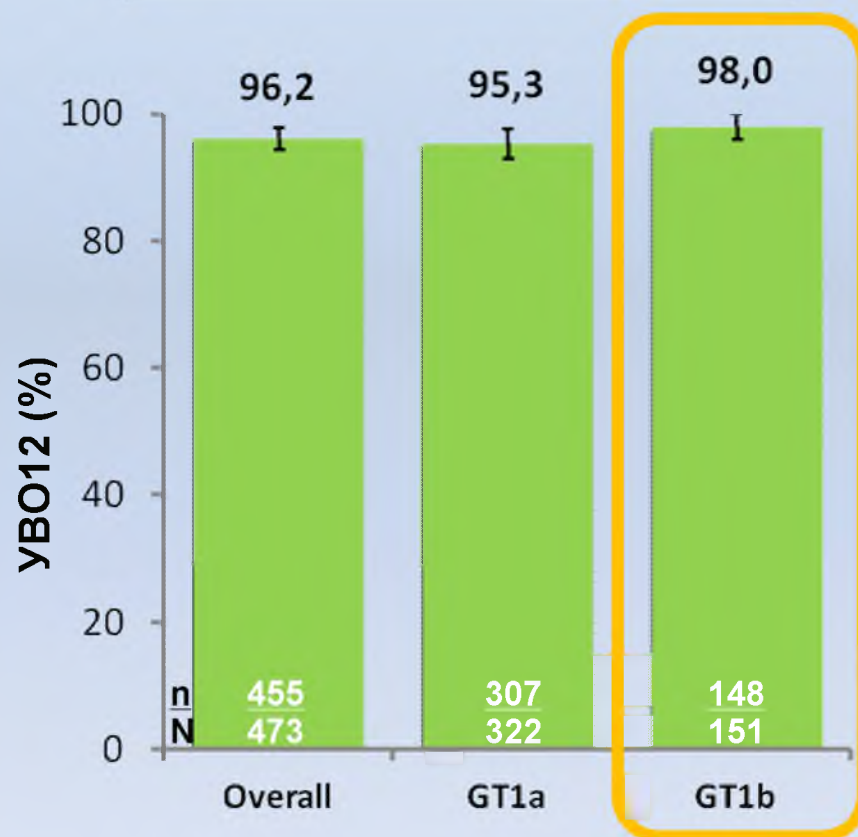
Источник - <http://www.grls.rosminzdrav.ru/>

Программа исследований 3-ей фазы схемы 3DAA – «3D»

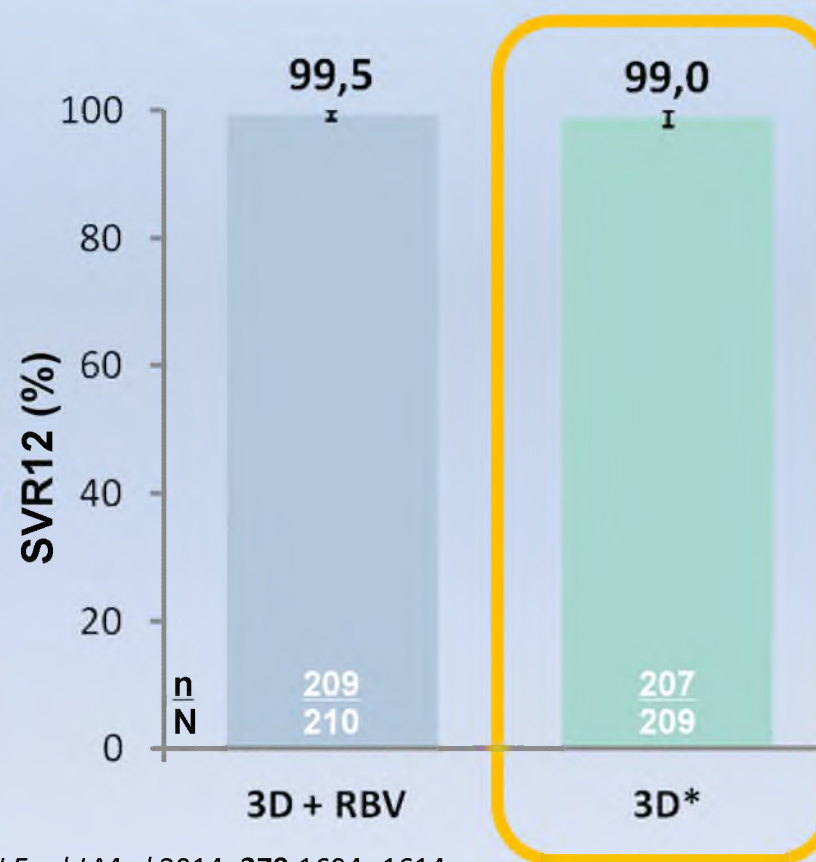


SAPPHIRE-I и PEARL-III: 3D-терапия генотип 1 ВГС, первичные пациенты, без цирроза

3D + РБВ
НЕлеченные ранее с GT1a и b



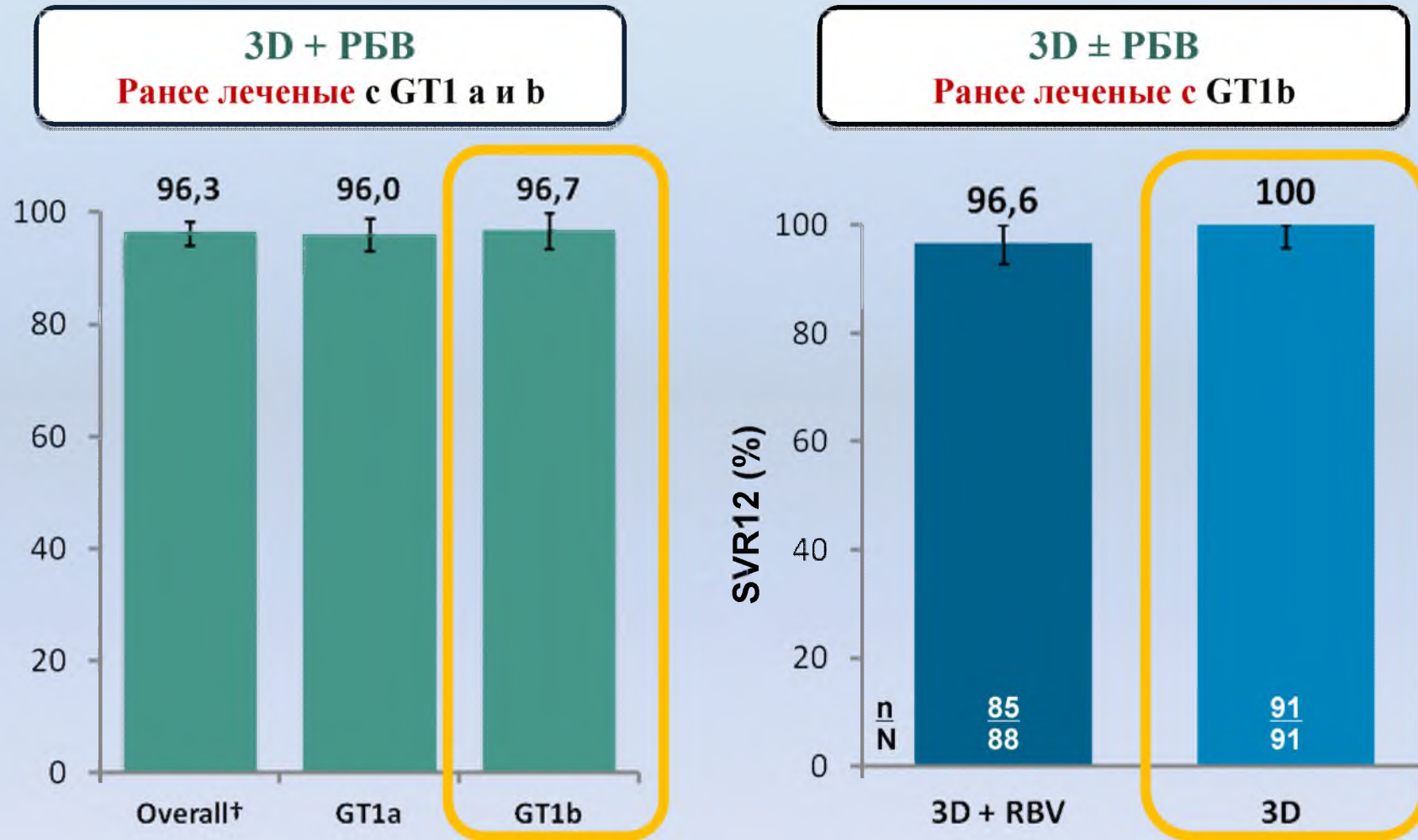
3D ± РБВ
НЕлеченные ранее с GT1b



1. Feld J, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1594–1603; 2. Zeuzem S, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1604–1614.
3. Andreone P, et al. *Gastroenterol* 2014; **147**:359–365; 4. Ferenci P, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1983–1992.

SAPPHIRE-II и PEARL-II

Генотип 1, пациенты ранее получавшие пег-IFN/RBV, *без цирроза*



1. Feld J, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1594–1603; 2. Zeuzem S, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1604–1614.
3. Andreone P, et al. *Gastroenterol* 2014; **147**:359–365; 4. Ferenci P, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1983–1992.

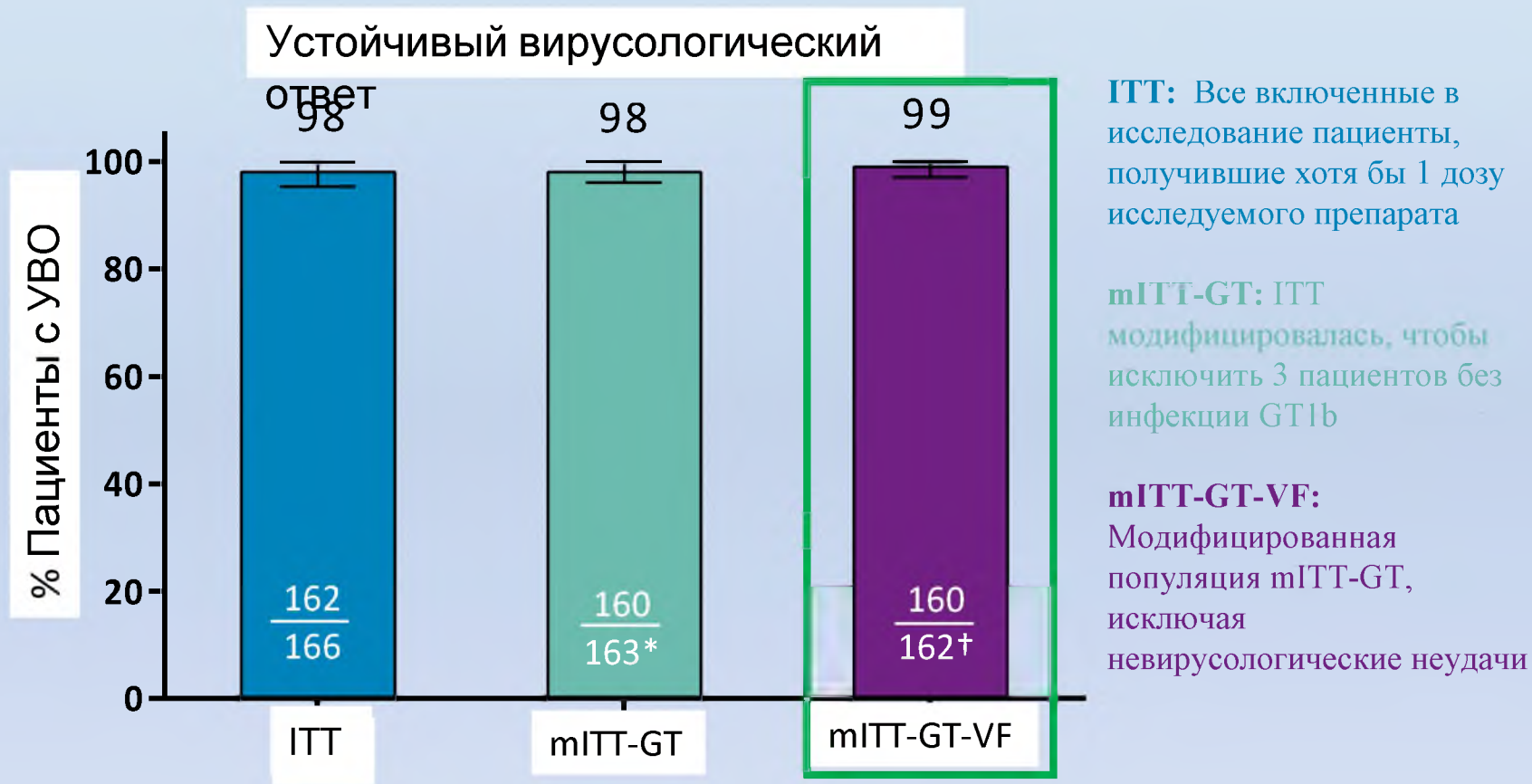
Анализ безопасности: нежелательные явления, зарегистрированные во время терапии 3 D ± РБВ в исследованиях фаз II и III

В 8 клинических исследованиях (фазы III: SAPHIRE-I и -II, PEARL-II, -III и -IV, TURQUOISE-II; и фазы II: AVIATOR and M14-103), 2,632 пациентов получали исследуемый препарат (≥ 1 дозы), 255 получали плацебо

Пациенты, %	Все пациенты, получавшие лечение		Контроль - плацебо		Контроль – другая комбинация	
	OBV/PTV/r + DSV + РБВ (n=2044)	OBV/PTV/r + DSV (n=588)	OBV/PTV/r + DSV + РБВ (n=770)	Плацебо (n=255)	OBV/PTV/r + DSV + РБВ (n=401)	OBV/PTV/r + DSV (n=509)
≥ 1 НЯ	87.8	76.7	89.0	76.9	82.8	75.2
Тяжелые НЯ	3.5	1.9	3.5	0.4	1.0	1.2
СНЯ	2.7	1.5	2.1	0.4	2.2	1.4
Любые НЯ, приведшие к отмене OBV/PTV/r + DSV	1.2	0.3	0.8	0.4	0.5	0.4
Любые НЯ, приведшие к коррекции дозы РБВ	7.7	0.2	5.8	0.4	8.5	0.2
Смерть	<0.1*	0	0.1*	0	0	0

- Большинство НЯ были легкими; только 2.5% всех пациентов, получавших лечение, испытали СНЯ (0,6% из них исследователи связывали с OBV/PTV/r + DSV, и/или РБВ)
- Крайне малое (1%) число пациентов прекратили прием препарата из-за НЯ

GARNET: Эффективность



Вирусологическая неудача у 3 пациентов, включая 1 пациента, у которого не удалось остановить процесс на фоне лечения

- У этого пациента позднее была обнаружена инфекция GT6

* Один пациент в каждой группе был инфицирован ВГС GT1a, GT1d, и GT6

† Один пациент досрочно прекратил лечение

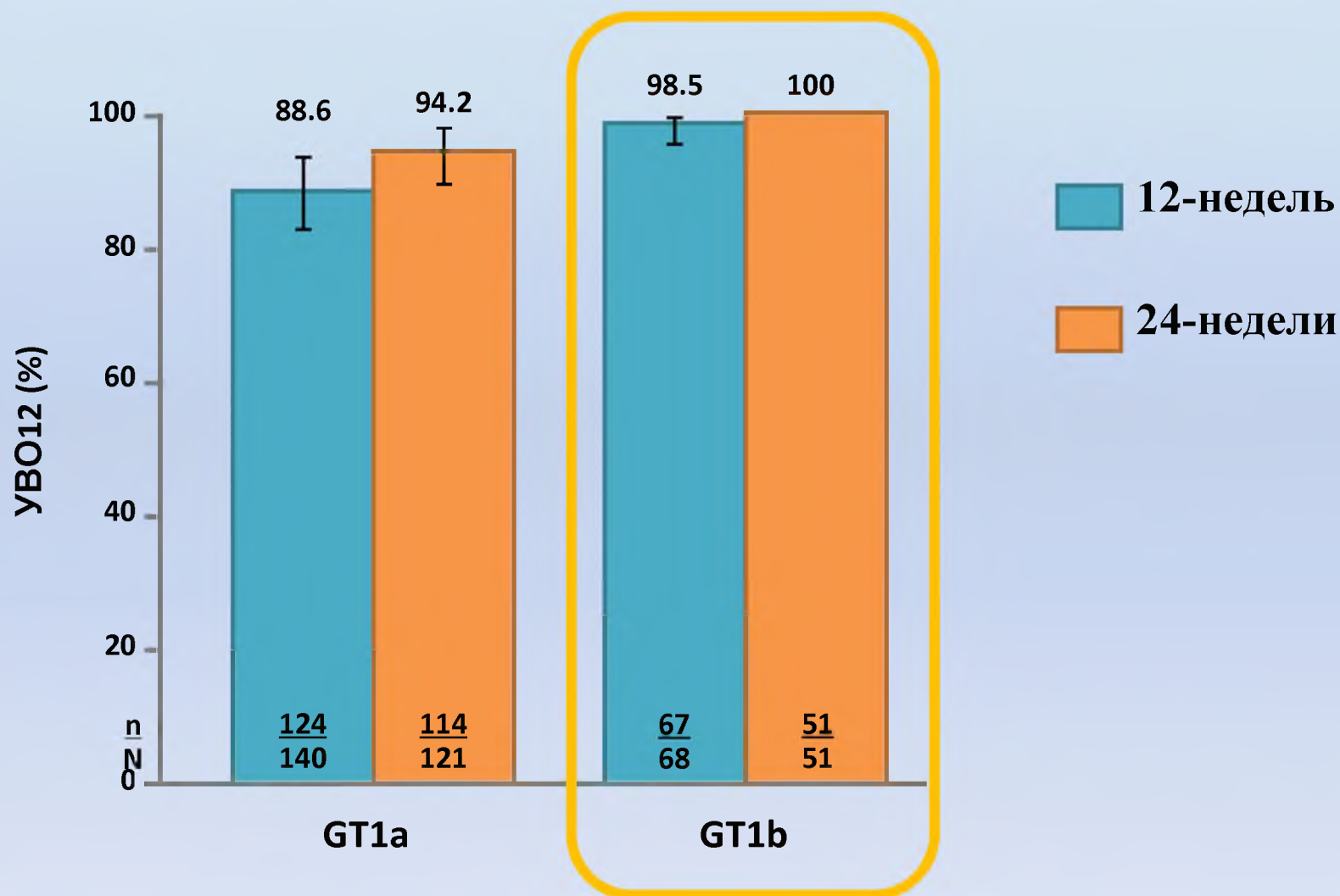
Схемы Викеира Пак у *не леченных ранее и леченых* пациентов

Популяция пациентов	Схема терапии*	Продолжительность терапии
GENOTYPE 1A, <i>БЕЗ ЦИРРОЗА</i>	VIEKIRA PAK + ribavirin	12 недель
GENOTYPE 1B, <i>БЕЗ ЦИРРОЗА</i>	VIEKIRA PAK	8/12 недель

* Для пациентов с неизвестным или смешанным субтипом генотипа 1 рекомендуется схема терапии как для пациентов с генотипом 1a

** Схема VIEKIRA PAK + ribavirin на 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе изучения истории предшествующего лечения

TURQUOISE-II: Генотип 1, не леченные ранее и получавшие P/R, с циррозом СР-А (Чайльд-Пью –А)



• Poordad F, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1973–1982.

TURQUOISE-II: 3D + РБВ у леченых и нелеченых ранее пациентов с ХГС 1 генотипа и *циррозом печени* - анализ безопасности

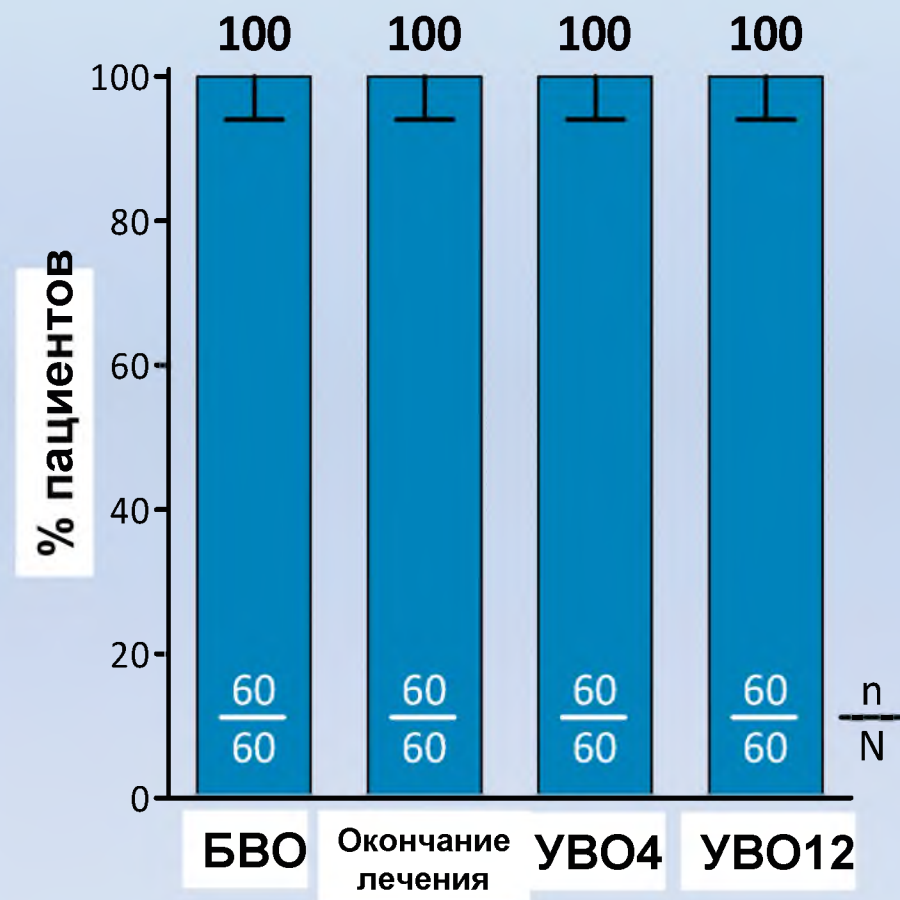
Событие, %	12 недель (n=208)	24 недели (n=172)
Любые НЯ	91.8	90.7
Серьезные НЯ	6.2	4.7
НЯ, приведшие к отмене лечения	1.9	2.3
Смерть*	0.5	0

- Эпизоды декомпенсации были редки (4 пациента, 1.1%)
 - Ни один из случаев не был связан с лечением

• 1 пациент умер по причинам не связанным с лечением в рамках исследования (спустя 80 дней после приема последней дозы схемы)

• Poordad F, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1973–1982;
Poordad F, et al. *J Hepatol* 2014; **60** (Suppl):S523 [late breaker oral presentation].

TURQUOISE-III: 100% вирусологический ответ



- У всех 60 пациентов вирусологический ответ РНК ниже границы определения) был достигнут к 4ой неделе лечения
- Все пациенты прошли полный курс (не было случаев отмены)
- УВО12 достигнут у 100% пациентов

3D терапия без RBV.

TURQUOISE-III: резюме по безопасности

	ХГС Г1b OBV/PTV/r + DSV (N = 60)
Любое НЯ	46 (77)
СНЯ	1 (2)
НЯ, приведшее к отмене терапии	0
НЯ у $\geq 10\%$ пациентов	
Утомление	13 (22)
Диарея	12 (20)
Головная боль	11 (18)
Артралгия	6 (10)
Головокружение	6 (10)
Бессоница	6 (10)
Зуд	6 (10)

У 1 пациента развилось СНЯ – острая гипотензия на 3 день, оцененная доктором, как возможно связанная с исследуемым препаратом и потребовавшая госпитализации

- У данного пациента в анамнезе были эпизоды гипотензии, на момент начала участия в исследовании он принимал низолдипин; рекомендованное 50% снижение дозы не было выполнено
- У данного пациента также был зарегистрирован эпизод синкопального состояния, связанные с гипотензией
- Прием исследуемого препарата был прерван с 3 дня с последующим возобновлением; пациент достиг УВО12

Схемы Викеира Пак у не леченных ранее и леченных пациентов

Популяция пациентов	Схема терапии*	Продолжительность терапии
GENOTYPE 1A, <i>С ЦИРРОЗОМ</i>	VIEKIRA PAK + ribavirin	24 недели**
GENOTYPE 1B, <i>С ЦИРРОЗОМ</i>	VIEKIRA PAK	12 недель

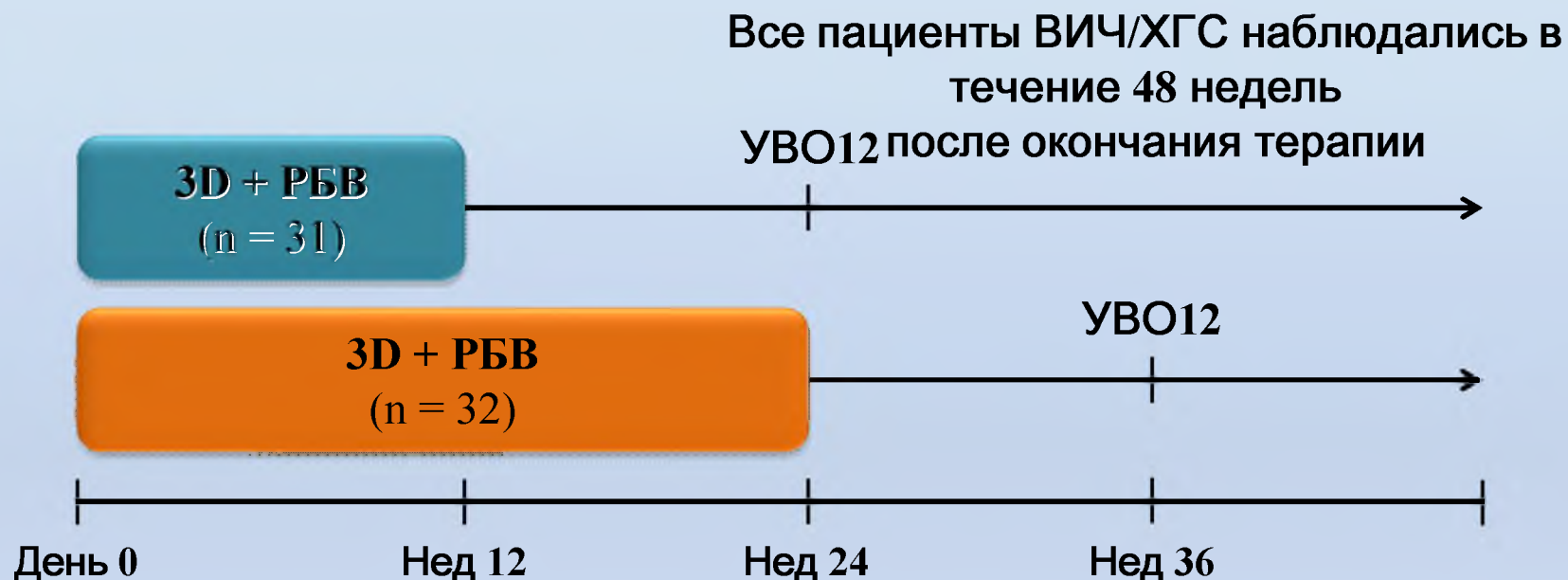
* Для пациентов с неизвестным или смешанным субтипом генотипа 1 рекомендуется схема терапии как для пациентов с генотипом 1a

** Схема VIEKIRA PAK + ribavirin на 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе изучения истории предшествующего лечения

TURQUOISE-I

- ***Цель исследования*** – определить вирусологический ответ и безопасность 3D – терапии + РБВ у пациентов с коинфекцией ХГС (генотип 1) и **ВИЧ**, как с циррозом печени, так и без него.

TURQUOISE-I: дизайн исследования (n=63)



Лечение:

- 3D (паритапревир/р/омбитасвир (150/100/25 мг) 1 р/сут + дасабувир 250 мг 2 р/сут
- Дозирование РБВ по массе тела (1000 или 1200 мг) 2 р/сут

Wyles D et al. Presented at the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 7-11, 2014, Boston, Massachusetts. Poster 1939.

TURQUOISE-I: критерии включения и исключения

Критерии включения

- ХГС 1-ого генотипа
 - РНК ВГС >10 000 МЕ/мл
- Возраст 18–70 лет
- Опыт лечения: наивные, рецидив после терапии ПегИФН/РБВ, частичный ответ, нулевой ответ
- Наличие или отсутствие компенсированного цирроза печени (СР-А)
- ВИЧ-1
 - РНК ВИЧ-1 <40 копий/мл на момент скрининга
 - CD4+ \geq 200 кл/мм³ или CD4+ \geq 14%
 - Стабильная АРВТ на основе атазанавира или ралтегравира в течение \geq 8 недель до скрининга

Критерии исключения

- Наличие HBsAg
- Вирусологическая неудача после назначения >1 схемы АРВТ в анамнезе

Null responder: <2 log₁₀ IU/mL or <1log₁₀ IU/mL HCV RNA reduction at week 12 or 4, respectively; Partial responder: \geq 2 log₁₀ IU/mL HCV RNA reduction at treatment week 12 but detectable at end of treatment; Relapser: HCV RNA undetectable at or after the end of treatment but with a detectable level within 52 weeks thereafter.

Wyles D et al. Presented at the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 7-11, 2014, Boston, Massachusetts. Poster 1939.

TURQUOISE-I: исходные характеристики пациентов

Показатели	3D + РБВ	
	Группа 12-нед (n=31)	Группа 24-нед (n=32)
Мужской пол, n (%)	29 (93.5)	29 (90.6)
Раса, n (%): Белая Черная	24 (77.4) 7 (22.6)	24 (75.0) 8 (25.0)
Возраст (лет), среднее ± CO	50.9 ± 6.0	50.9 ± 8.3
ИМТ (кг/м ²), среднее ± CO	26.4 ± 3.9	27.2 ± 4.3
РНК ВГС (log ₁₀ МЕ/мл), среднее ± CO	6.54 ± 0.57	6.6 ± 0.78
CD4+ /мм ³ (среднее ± CO)	633 ± 236	625 ± 296
IL28B, n (%): CC Не-CC	5 (16.1) 26 (83.9)	7 (21.9) 25 (78.1)

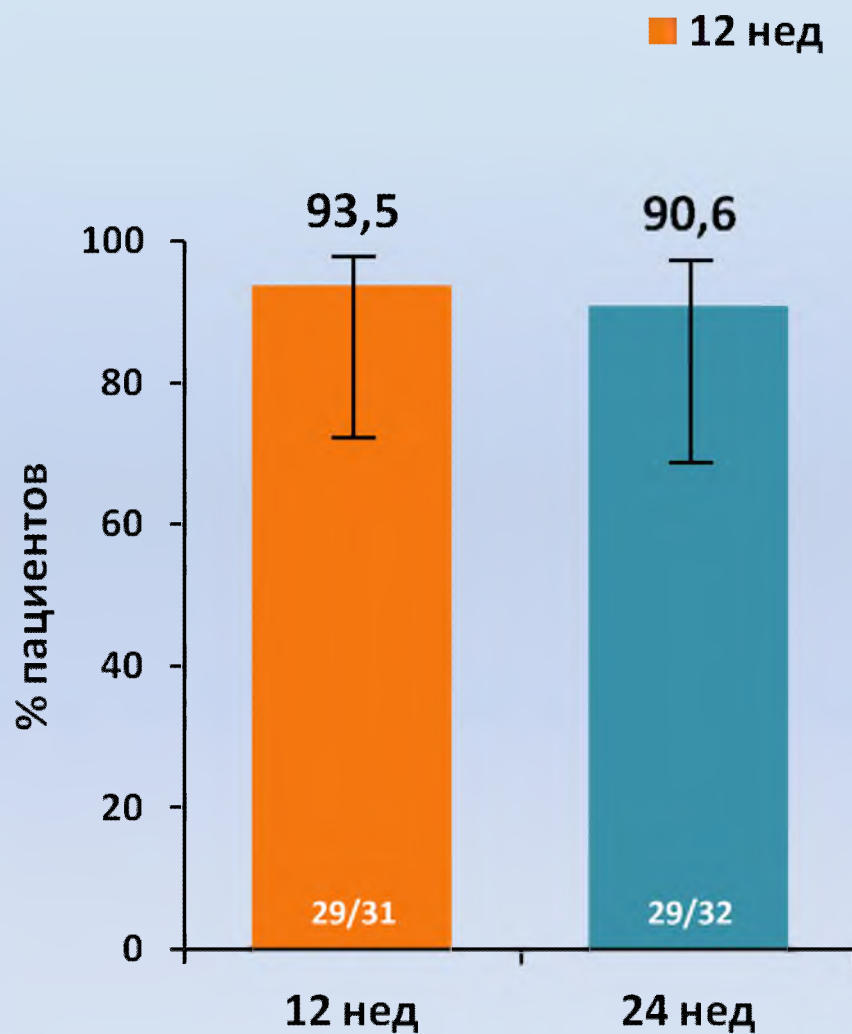
Wyles D et al. Presented at the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 7-11, 2014, Boston, Massachusetts. Poster 1939.

TURQUOISE-I: исходные характеристики пациентов (продолжение)

Показатели	3D + РБВ	
	Группа 12-нед (n=31)	Группа 24-нед (n=32)
Генотип/субтип ВГС, n (%): 1a	27 (87.1)	29 (90.6)
1b	4 (12.9)	3 (9.4)
Предшествующее лечение ХГС:		
Нелеченные, n (%)	20 (64.5)	22 (68.8)
Получавшие лечение, n (%)	11 (35.5)	10 (31.3)
Предшествующий ответ на пегИФН/РБВ, n (%):		
Рецидив	1 (3.2)	3 (9.4)
Частичный ответ	5 (16.1)	2 (6.3)
Нулевой ответ	5 (16.1)	5 (15.6)
Схема АРВТ, n (%): Атазанавир		
Ралтегравир	16 (51.6)	12 (37.5)
	15 (48.4)	20 (62.5)

Wyles D et al. Presented at the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November 7-11, 2014, Boston, Massachusetts. Poster 1939.

TURQUOISE-I: УВО12 rates (первичная конечная точка)



- УВО12 достигнут у 93.5% пациентов после 12 недель лечения и у 90.6% после 24 недель лечения
- УВО12 был достигнут у 91.1% GT1a
- пациентов с у 100% пациентов с GT 1b

TURQUOISE-I: анализ НЯ

Событие, n (%)	3D + РБВ	
	Группа 12-нед (n=31)	Группа 24-нед (n=32)
Любое НЯ	28 (90.3)	28 (87.5)
Любое СНЯ	0	0
Любое НЯ, приведшее к отмене препарата	0	0
СНЯ не отмечались Случаев отмены в связи с НЯ не было		
Бессоница	5 (16.1)	7 (21.9)
Головная боль	6 (19.4)	4 (12.5)
Тошнота	5 (16.1)	6 (18.8)

Назначение при ко-инфекции

У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС схема не отличается от таковой у пациентов с моно-инфекцией

1b

Без цирроза

3D
8/12 нед

С циррозом

3D 12 нед

У пациентов с Гt1a без цирроза лечение проводится с РБВ, а с циррозом – срок увеличивается до 24 недель

Сочетание с АРВТ

У пациентов с ВИЧ Викайра должна назначаться всегда совместно с АРВТ

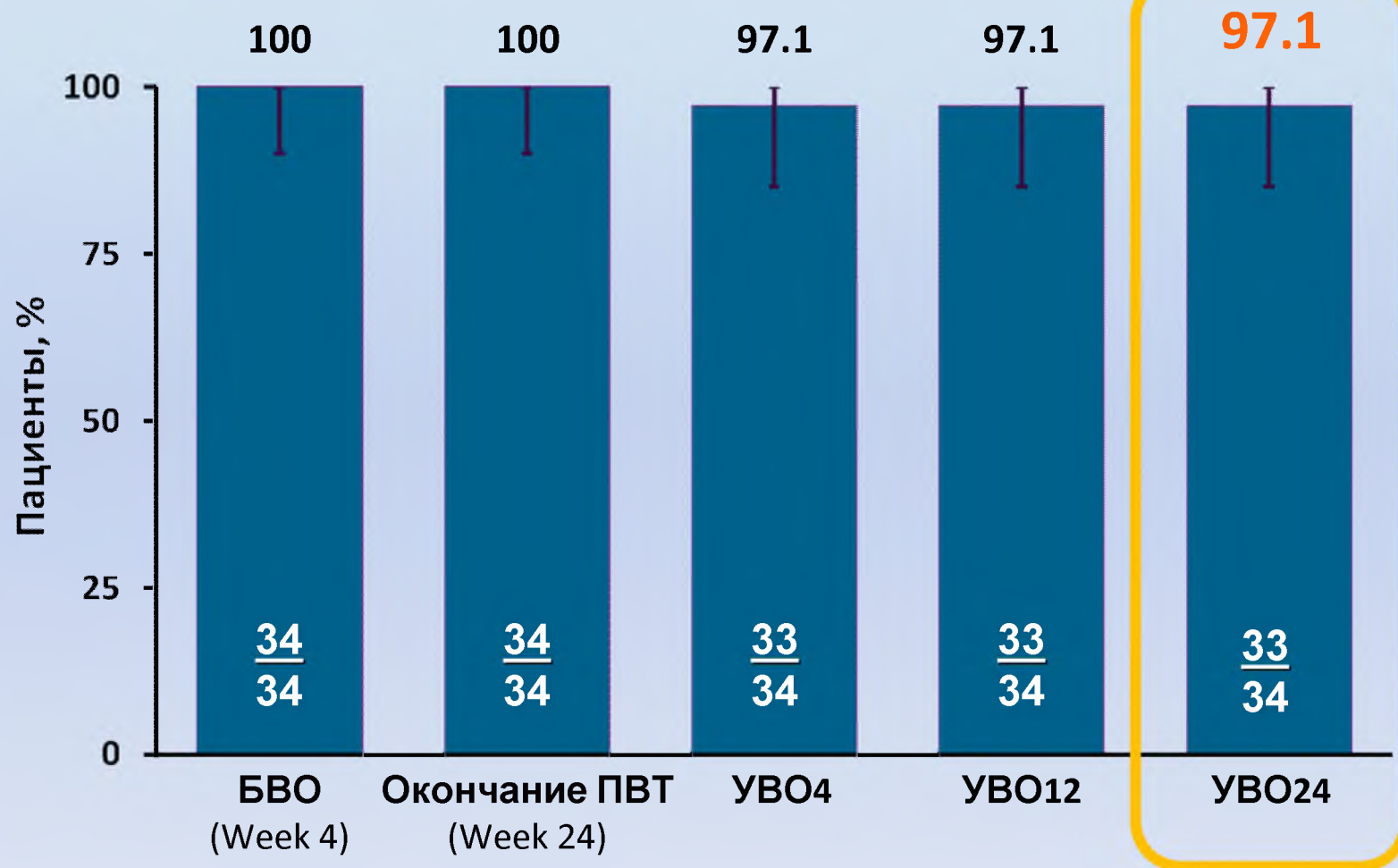


100 мг/сут

CORAL - I клиническое исследование фазы II

- Изучали эффективность и безопасность 24 недельной 3D-терапии с РБВ у больных *после трансплантации печени*.
- Лечение начинали не менее, чем ч/з 12 месяцев после пересадки печени. До трансплантации у части больных проводилась неэффективная «двойная» ПВТ.
- По данным биопсии печени, индекс фиброза составлял ≤ 2 по METAVIR.
- Дозы такролимуса или циклоспорина А уменьшали после назначения 3D-терапии.
- Общая частота СВО составила 97% (1a – 97%, 1b – 100%).

Исследование Coral I: эффективность противовирусной терапии



Исследование Coral I: безопасность

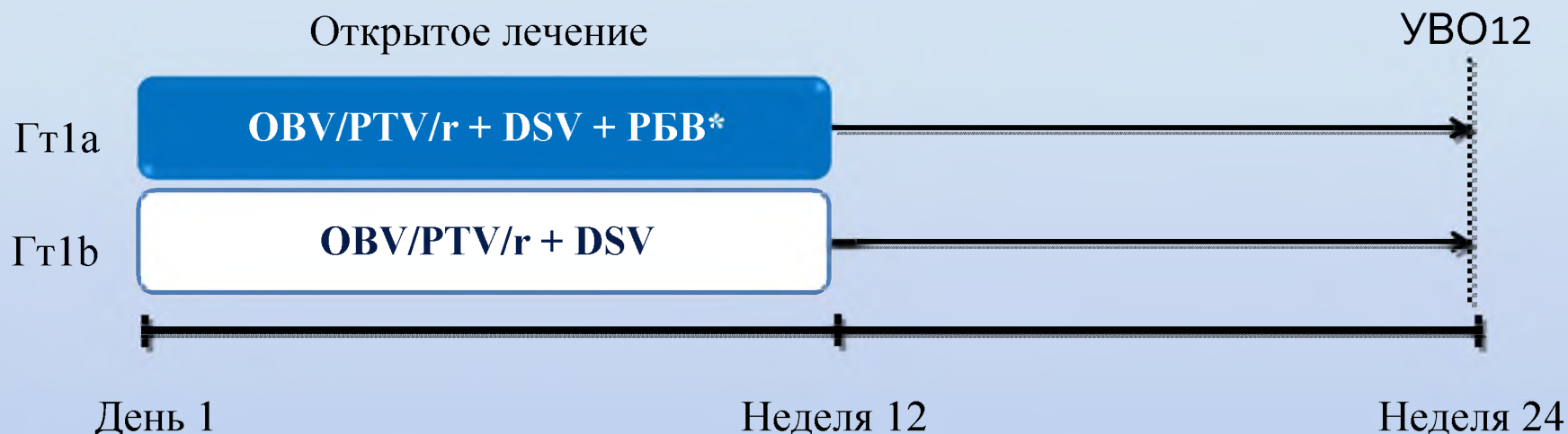
Нежелательные явления у >15% пациентов, n (%)	3D + РБВ (N=34)
Любое НЯ	33 (97.1)
Головная боль	15 (44.1)
Утомление	14 (41.2)
Кашель	10 (29.4)
Бессоница	9 (26.5)
Астения	8 (23.5)
Диарея	8 (23.5)
Тошнота	8 (23.5)
Сыпь	7 (20.6)
Анемия	6 (17.6)
Головокружение	6 (17.6)
Мышечные спазмы	6 (17.6)
Повышение t тела	6 (17.6)

- Ни одного случая отторжения трансплантата
- 1-ому пациенту отменен препарат из-за НЯ (умеренная сыпь, нарушение памяти, тревога) после 18-й недели
- Пациент достиг УВО12

CORAL – I: ВЫВОДЫ

- Эффективность лечения у данной категории больных (после трансплантации) показал, что в результате 24 недельного курса 3D-терапии частота УВО -12 составила 97%.
- Отмечалась хорошая переносимость терапии пациентами: зарегистрировано только два случая развития серьезных НЯ, терапия отменена в одном случае (2,9%), но при этом достиг SVR12.
- Ни один из пациентов не прекратил лечение из-за анемии.
- Ни у одного пациента не было вирусологического прорыва во время лечения.
- Не было ни одного случая отторжения трансплантата.

RUBY-I: исследование по применению OBV/PTV/r + DSV ± РБВ у пациентов с ХГС и продвинутой стадией хр. болезни почек



Исходные почечные показатели	OBV/PTV/r + DSV ± РБВ N=20
Стадия ХБП; n (%)	
4 (СКФ 15–30 мл/мин/1.73м ²)	7 (35)
5 (СКФ <15 мл/мин/1.73м ² или требует диализа)	13 (65)
На диализе; n (%)	13 (65)
СКФ, мл/мин/1.73м ² ; медиана (диапазон)	10.9 (5.4–29.9)
Креатинин, мг/дл; медиана (диапазон)	6.2 (2.2–10.8)

* РБВ = 200 мг в сутки.

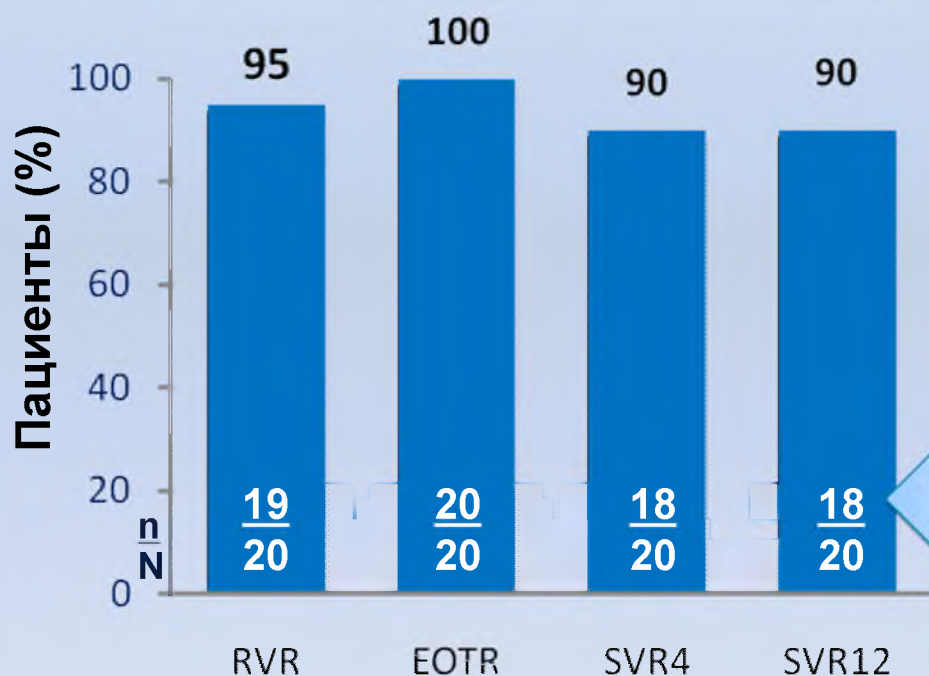
RUBY-I: исследование по применению OBV/PTV/r + DSV ± РБВ у пациентов с ХГС и продвинутой стадией хр. болезни почек - эффективность

- Все пациенты, закончившие лечение достигли вирусологического ответа
- Устойчивый вирусологический ответ зарегистрирован у всех пациентов, достигших 4 и 12 недели после окончания лечения

Временная точка	N	Вирусологический ответ (n)	%
Окончание лечения	14	14	100
4-ая неделя после окончания курса	10	10	100
12-ая неделя после окончания курса	2	2	100

RUBY-I: GT1, лечение наивных без цирроза с тяжелой ПН или терминальной стадией ПН: результаты эффективности

3D, 12 недель



2 пациента – нет эффективности лечения УВО12

– 1 умер через 14 дней после окончания лечения*

– 1 рецидив через 4 нед после лечения РТW4[†]:

- RBV был прерван на 58 день из за анемии (гемоглобин 9.8 g g/dL)

- Комплаенс <92% против ≥97% общее)

- NS3 (D168V) и NS5A (Q30R) RAVs были обнаружены при рецидиве, но не наблюдались исходно

EOT = end-of treatment; EOTR = EOT response; PTW = post-treatment week;

RAV = resistance-associated variant; RVR = rapid virologic response.

* Death due to left ventricular systolic dysfunction not attributed to DAAs or RBV;

[†] 49-year-old black male on dialysis with GT1a, F3 fibrosis, IL28B CT genotype, BMI of 37 kg/m².

Pockros P, et al. *Hepatology* 2015; 62(suppl):716–717A.

RUBY-I: GT1, данные безопасности

	<u>GT1b</u> Viekirax + Exviera (N=7)	<u>GT1a</u> Viekirax + Exviera + RBV (N=13)
случай* (occurring in $\geq 15\%$ patients overall), n (%)		
анемия	0	9 (69)
Усталость	2 (29)	5 (58)
Диарея	1 (14)	4 (31)
Тошнота		
Головная боль		
Периферические готекии		

Ни один пациент не прекратил лечение

- Большинство НЯ были слабые или умеренные, не требовали снижения дозы препаратов
- Не было СНЯ, связанных с лечением
- 4 пациента получили эритропоэтин, не требовалось переливание крови
- Не было клинически значимых изменений в маркерах печени или почек функции

* cardiac chest pain (patient 1); diskitis and respiratory failure (patient 2); partial small intestinal obstruction, pleural effusion, dysphagia, left ventricular systolic dysfunction, and cardiac arrest (patient 3, died); loss of consciousness (patient 4).

Pockros P, et al. *Hepatology* 2015; 62(suppl):716–717A.

3 D - терапия безопасна у пациентов с почечной недостаточностью

Исследование фазы I по изучению фармакокинетики и безопасности OBV/PTV/R ± DSV у пациентов без ХГС с различными стадиями ХБП

- Не было зарегистрировано новых и/или непредвиденных НЯ (N=24)
- Не более 1 пациента в каждой группе испытали НЯ, связанные с терапией
- Не было зарегистрировано серьезных НЯ, связанных с терапией

**Не было зарегистрировано клинически значимых изменений в концентрациях препаратов
Коррекции доз не требовалось**

OBV/PTV/R	Тошнота/рвота			1/6	1/6
	Диарея		1/6		
	Флебит в области катетера				1/6
	Ушиб*		1/6		

Note: OBV/PTV/R + DSV не изучался у пациентов на диализе.

Viekirax EU Summary of Product Characteristics (Accessed January 2015).

Схемы Викеира Пак у не леченных ранее и безуспешно леченных (с IFN- α) пациентов

Популяция пациентов	Схема терапии*	Продолжительность терапии
GENOTYPE 1A, БЕЗ ЦИРРОЗА	VIEKIRA PAK + ribavirin	12 недель
GENOTYPE 1A, С ЦИРРОЗОМ	VIEKIRA PAK + ribavirin	24 недели**
GENOTYPE 1B, БЕЗ ЦИРРОЗА	VIEKIRA PAK	8/12 недель
GENOTYPE 1B, С ЦИРРОЗОМ	VIEKIRA PAK	12 недель

* Для пациентов с неизвестным или смешанным субтипом генотипа 1 рекомендуется схема терапии как для пациентов с генотипом 1a

** Схема VIEKIRA PAK + ribavirin на 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе изучения истории предшествующего лечения

Эффективность 3D у различных категорий пациентов



Пресс-релизы по результатам исследований 3-ей фазы АВТ-450, АВТ-267, АВТ-333; февраль 2014, 2015

В апреле 2018 в РФ зарегистрирована пангенотипная комбинация глекапревир/пибрентасвир второго поколения

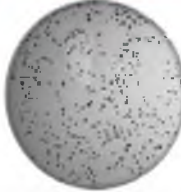

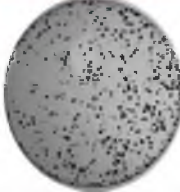





Глекапревир (NS3/4A ингибитор пангенотипный) + Пибрентасвир (NS5A ингибитор пангенотипный)

(Г/П, G/P)

grls.rosminzdrav.ru, сентябрь 2018

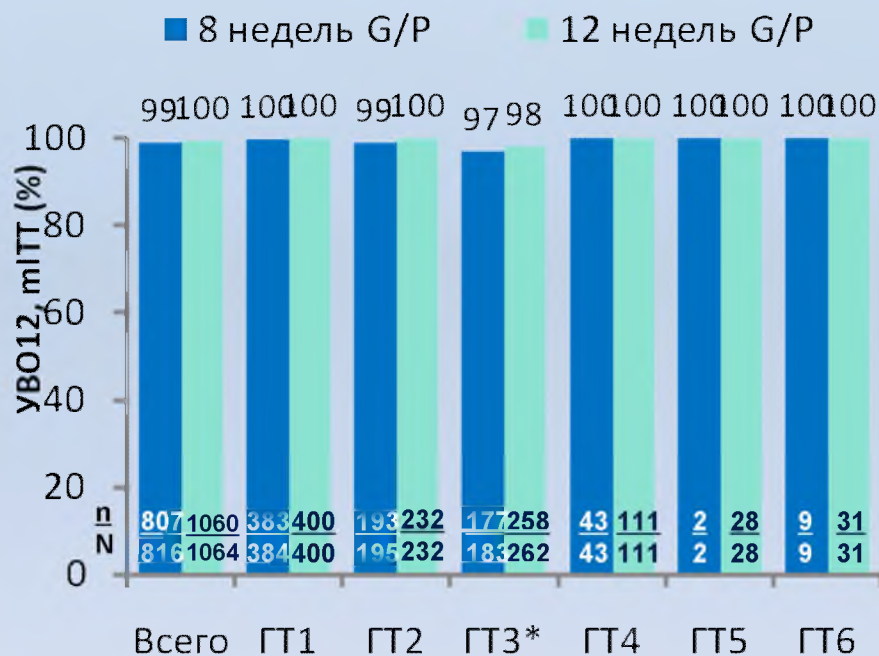
Пибрентасвир (ABT-530) и глекапревир (ABT-493) препятствуют селекции резистентных к монотерапии вариантов вируса при совместном применении (in vitro)

Генотип 1a			Генотип 1b		
	ABT-493	ABT-530		ABT-493	ABT-530
10X EC ₅₀			10X EC ₅₀		
Частота встречаемости резистентных вариантов ВГС	~0.043%	0.0065%	Частота встречаемости резистентных вариантов ВГС	~0.047%	0%
	ABT-493 + ABT-530			ABT-493 + ABT-530	
10X + 10X EC ₅₀			10X + 10X EC ₅₀		
Частота встречаемости резистентных вариантов ВГС	0%		Частота встречаемости резистентных вариантов ВГС	0%	

Клинические исследования G/P

Эффективность G/P у взрослых пациентов с ВГС ГТ1–6 без цирроза: объединенный анализ

Объединенный анализ эффективности 8- или 12-недельной терапии G/P у пациентов **без цирроза** с инфекцией **ВГС ГТ1–6** по результатам семи клинических исследований 2 или 3 фазы



УВО12 в мИТТ-популяции у пациентов с RAS, n/N (%)	8 недель N = 772 [¶]	12 недель N = 1001 [¶]
Только NS3	6/6 (100)	14/14 (100)
Только NS5A	119/122 (98)	182/183 (99)
NS3 и NS5A	2/3 (67)	5/6 (83)
Отсутствуют	636/641 (99)	796/798 (99,7)

Первичные или получавшие PRS, кроме ГТ3

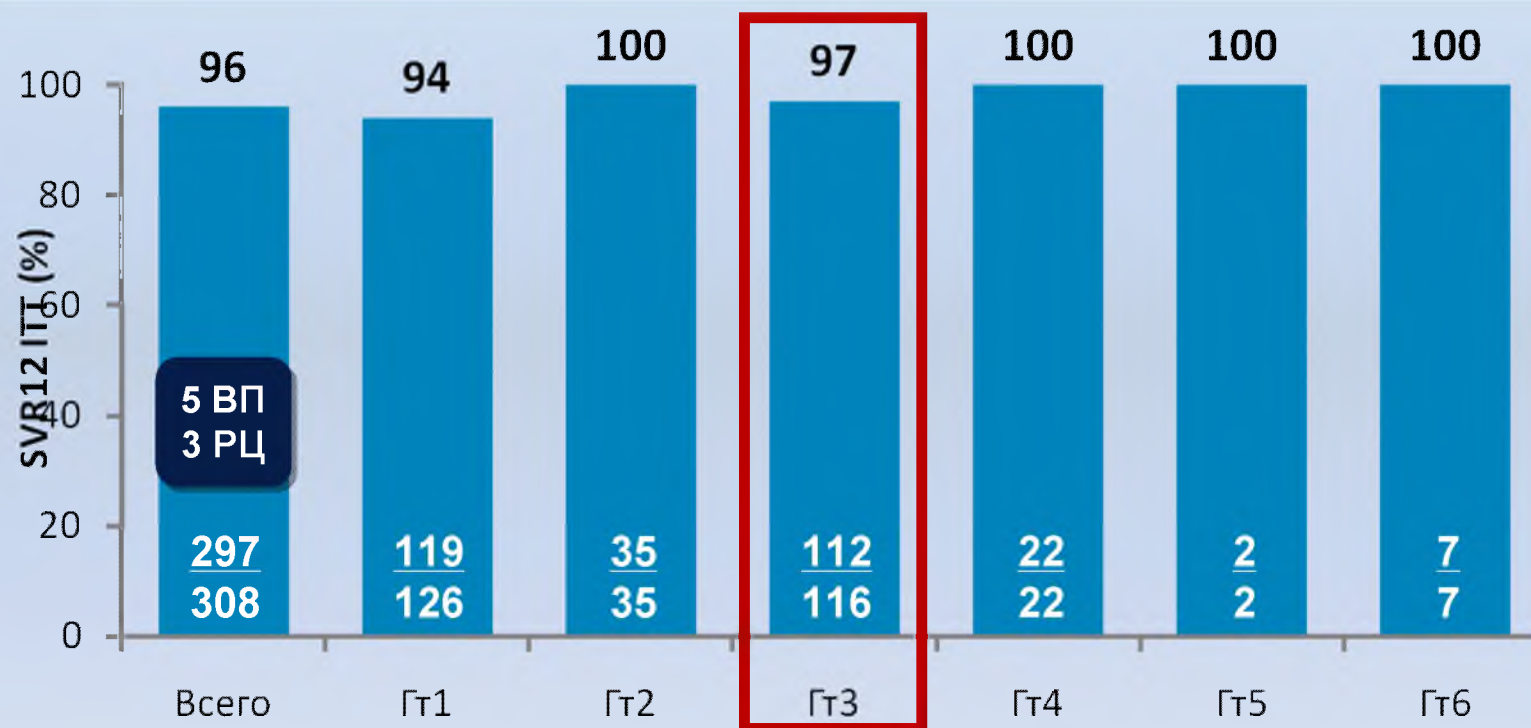
• мИТТ, популяция не включала пациентов с невирусологической неэффективностью.

* Все пациенты с ГТ3 ранее не получали терапию; † ГТ1: n = 1; ‡ ГТ3: n = 1; § ГТ2: n = 2; ¶ ГТ3: n = 5; || ГТ3: n = 3;

¶ N скорректировано с учетом пациентов с пропущенными данными и за исключением пациентов с невирусологической неэффективностью.

Сводный анализ эффективности Г/П у пациентов с ВГС генотипов 1–6 и компенсированным циррозом

Г/П, 12 недель у первичных пациентов и пациентов после терапии ПэгИФН+Р+С, ГТ1, 2, 4–6 Г/П, 12 недель первичные, ГТ3; Г/П, 16 недель, после ПэгИФН+Р+С, ГТ3

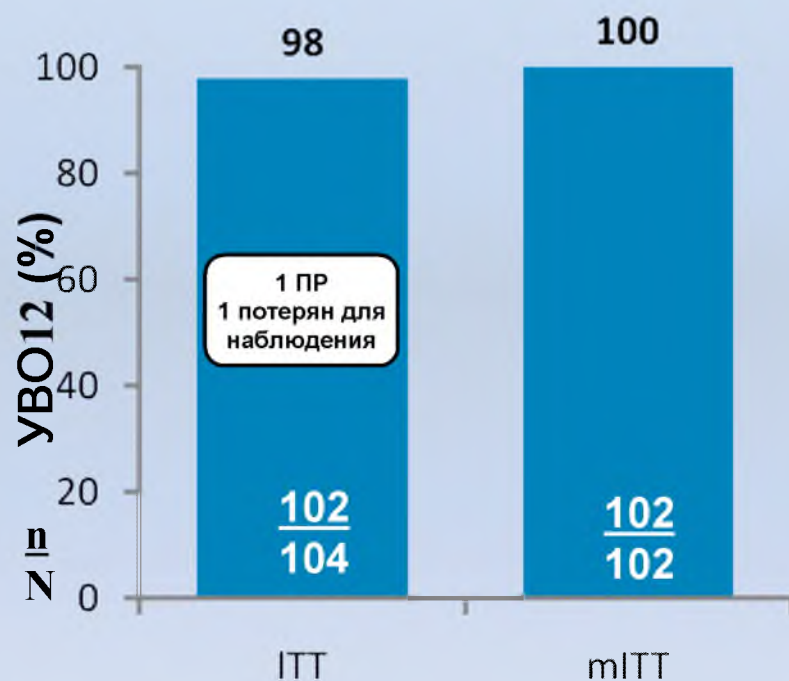


Пациенты с ГТ3 и циррозом печени представляют собой популяцию, трудно поддающуюся излечению при использовании режимов первого поколения

- ВП - вирусологический прорыв; o/т, отмена терапии; PC - рецидив, *et al. Hepatology* 2017; 66:44A (устный доклад).

EXPEDITION-4: Терапия G/P в течение 12 недель у пациентов с инфекцией ВГС ГТ1–6 и нарушением функции почек (ХБП 4-5)

Эффективность



Безопасность

Явление, n (%)	12 недель G/P N = 104
Любое НЯ	74 (71)
Серьезное НЯ	25 (24)*
НЯ, приведшие к отмене исследуемого препарата	4 (4) [†]
Смерть	1 (1) [‡]
Отклонения лабораторных показателей 3–4 степени	1 (1)

- ITT, популяция всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата (intent-to-treat); mITT, модифицированная популяция ITT (исключая пациентов, не достигших УВО12 по невирусологическим причинам). * Ни одно не связано с проводимой терапией; † НЯ у 4 участников: 1) диарея, 2) зуд, 3) отек легких, гипертензивная кардиомиопатия с застойной недостаточностью, 4) гипертонический криз; ‡ у пациента, который впоследствии умер, возникло СНЯ в виде кровоизлияния в головной мозг, не связанное с применением исследуемого препарата, на 2-й неделе после терапии.

- Gane EJ, et al. *Hepatology* 2016; 64(Suppl 1):1125A (устная презентация, LB-11).

EXPEDITION-4: G/P у пациентов с нарушением функции почек - безопасность

События, n (%)	12 недель G/P N = 104
Любые НЯ	74 (71)
Серьезные НЯ	25 (24)
Серьезные НЯ, связанные с приемом ПППД	0
НЯ, приведшие к отмене препарата [†]	4 (4)
Смерть [‡]	1 (1)
НЯ, встречающиеся у $\geq 10\%$ пациентов	
Зуд	21 (20)
Слабость	15 (14)
Тошнота	12 (12)
Лабораторные отклонения, n (%)	
Уровень гемоглобина ≥ 3 ($< 8.0 - 6.5$ g/dL)	5 (5)
Уровень АСТ ≥ 2 ($> 3-20 \times$ ВГН)	0
Уровень АЛТ ≥ 2 ($> 3-20 \times$ ВГН)	0
Общий билирубин ≥ 3 ($> 3-10 \times$ ВГН)	1 (1)

← Не было СНЯ, связанных с ПППД

**G/P хорошо переносился,
лабораторные отклонения
были редкими**

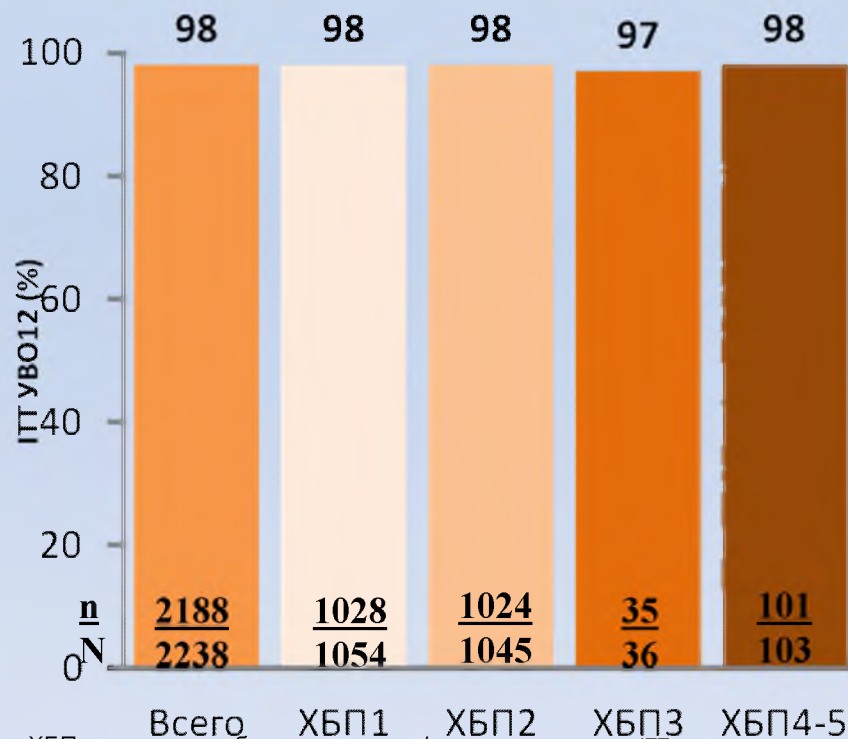
← Не более чем 2-х кратное
повышение АЛТ или АСТ

d/c – прекращение терапии [†] По оценке врача-исследователя; НЯ у 4х пациентов: 1) диарея, 2) зуд, 3) отек легких, гипертоническая кардиомиопатия с застойной недостаточностью и 4) гипертонический криз; [‡] Пациент испытал СНЯ из-за кровоизлияния в мозг, не связанного с исследуемым препаратом, на второй неделе после лечения

Сводный анализ эффективности и безопасности применения Г/П у взрослых пациентов с ВГС генотипов 1–6: результаты в зависимости от стадии хронической болезни почек

Сводный анализ данных по применению Г/П в течение 8, 12 или 16 недель у пациентов с ВГС генотипов 1–6 в 8 клинических исследованиях фазы 2 и 3

Эффективность



ХБП, хроническая болезнь почек; о/т, отмена терапии; ITТ, все рандомизированные пациенты. * СНЯ, связанное с ПППД, представляло собой транзиторную ишемическую атаку (пациент прекратил терапию, у него не был достигнут УВО12); † Все случаи смерти были расценены как не связанные с терапией Г/П.

Безопасность

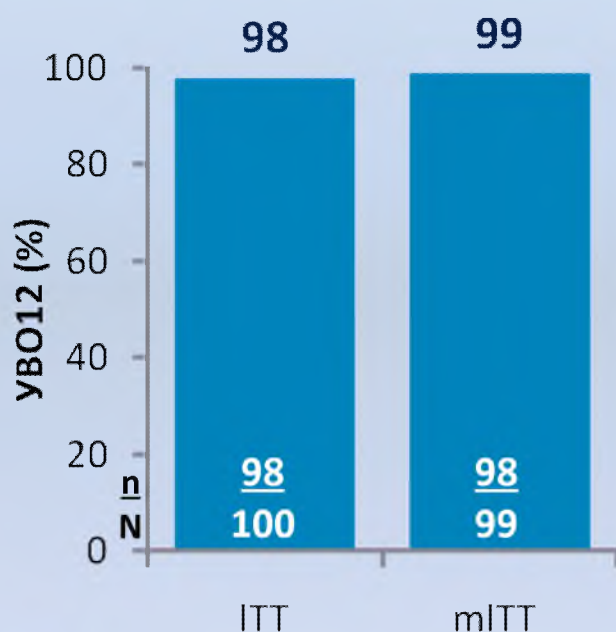
Явления, n (%)	ХБП 1 n=1054	ХБП 2 n=1045	ХБП 3 n=36	ХБП 4-5 n=103
Любые СНЯ	25 (2)	17 (2)	3 (8)	25 (24)
СНЯ, связанные с ПППД*	0	1 (<1)	0	0
СНЯ, приведшие к отмене терапии	0	0	0	0
Смерть †	0	0	0	0
Отклонения лабораторных показателей от нормы, n/N				
Повышение АЛТ степени ≥3	0/1052	2/1045 (<1)	0/36	0/103
Повышение уровня общего билирубина степени ≥3	5/1052 (<1)	3/1045 (<1)	0/36	1/103 (1)

**Не нужен
РИБАВИРИН**

• Pol S, et al. *J Hepatol* 2017; 66:S738 (poster presentation SAT273).

MAGELLAN-2: Безопасность и эффективность 12 недель терапии G/P у взрослых пациентов с ХГС Гт 1-6, перенесших трансплантацию печени / почки

Исследование 3 фазы по оценке эффективности и безопасности терапии G/P в течение 12 недель у взрослых пациентов с ХГС ГТ1-6 без цирроза, которые перенесли трансплантацию печени (n = 80) или почки (n = 20)



Безопасность, n/%	G/P 12 недель N = 100
СНЯ	8
СНЯ, связанные с терапией ПППД	2
НЯ, повлекшее прекращение применения исследуемого препарата	1
НЯ, связанные с терапией ПППД, повлекшее прекращение применения исследуемого препарата	0
Смерть	0
Отторжение трансплантата	1

Применялись следующие иммуносупрессивные препараты:

Такролимус (68%), микофеноловая кислота (30%), циклоспорин (13%), преднизон (13%) преднизолон (11%), эверолимус (8%), азатиоприн (6%) и сиролимус (7%)

- ГТ: 1 (57%), 2 (13%), 3 (24%), 4–6 (6%)
Фиброз: F0–1 (80%), F2 (6%), F3 (14%)

- Reau N, et al. *J Hepatol* 2017; 66(Suppl 1):S90–91.

Назначение безинтерфероновых схем при ко-инфекции: рекомендации EASL

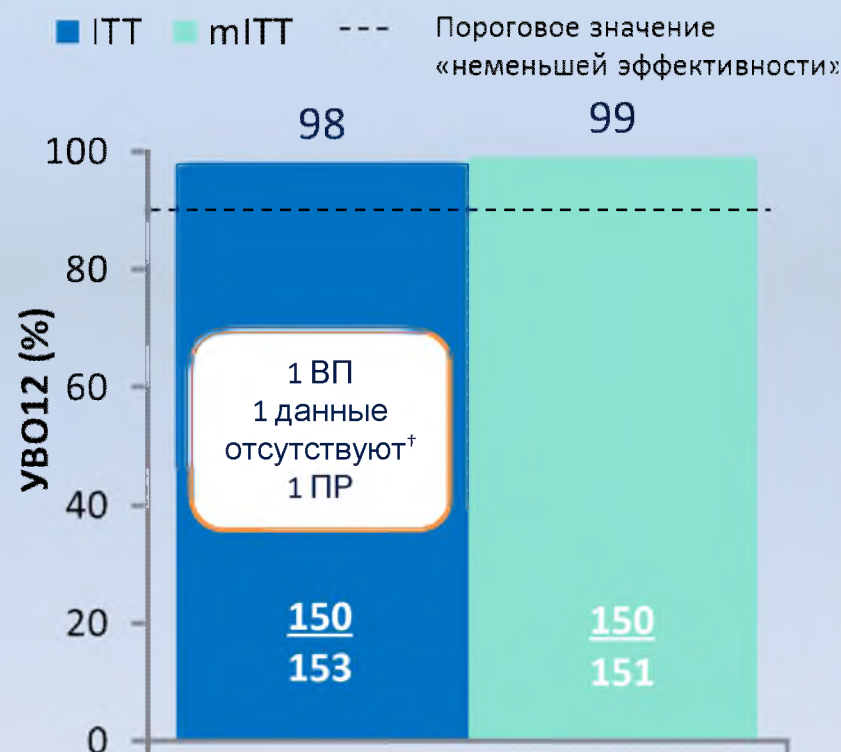
При ко-инфекции могут использоваться те же безинтерфероновые схемы, что и при моноинфекции, так как вирусологические результаты терапии идентичны (A1)

Recommendations

- Indications for HCV treatment in HCV/HIV coinfecting persons are identical to those in patients with HCV mono-infection (A1).
- IFN-free regimens are the best options in HCV-mono-infected and in HIV-coinfecting patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, because of their virological efficacy, ease of use and tolerability (A1).
- The same IFN-free treatment regimens can be used in HIV-coinfecting patients as in patients without HIV infection, as the virological results of therapy are identical. Treatment alterations or dose adjustments may be needed in case of interactions with antiretroviral drugs (A1).

Эффективность и безопасность терапии G/P у пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ 1: Исследование EXPEDITION-2

Многоцентровое исследование 3 фазы по оценке терапии G/P у пациентов с коинфекцией ВГС ГТ1–6/ВИЧ-1 в течение 8 недель (без цирроза) или 12 недель (с циррозом)



Безопасность, n (%)	С циррозом	
	Без цирроза 8 недель N = 137	12 недель N = 16
СНЯ, связанные с терапией ПППД, n (%)	0	0
НЯ, повлекшие прекращение терапии, n (%)	0	1 (6) [‡]
Повышение АЛТ, ≥3 степени (>5 × ВГН)	0	0
Повышение АСТ, ≥3 степени (>5 × ВГН)	0	0
Повышение общего билирубина, ≥3 степени (>3 × ВГН)	1 (0,7)	0

• Rockstroh J, et al. *J Hepatol* 2017; 66(Suppl 1):S102–103.

Совместимость G/P и АРТ

В связи с отсутствием ритонавира в составе препарата возможно назначение G/P в том числе и до начала АРТ



Atazanavir*	X
Darunavir*	NR
Tipranavir	NR
Tenofovir*	✓
Raltegravir*	✓
Rilpivirine*	✓
Efavirenz*	NR
Dolutegravir*	(p) ✓
Genvoya*	(p) ✓ or NR

Обозначения

- X** Совместное назначение противопоказано
- +/-** Требуется мониторинг и/или коррекция дозы
- ✓** НЕ требуется мониторинг или коррекция дозы
- NR** Совместное назначение не рекомендуется
- (p)** Предполагается

<https://www.hep-druginteractions.org/>

- * проводились исследования межлекарственных взаимодействий

Резюме

Безопасность и переносимость G/P

0,1% из 2300

пациентов досрочно прекратили лечение из-за
нежелательных явлений в клинических
исследованиях G/P

**2DAA и отсутствие ритонавира снижают риск
межлекарственных взаимодействий**

Ограничения

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому действующему веществу препарата или к любому из вспомогательных веществ.
- Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (**класс С по шкале Чайлд-Пью**), см. разделы «*Способ применения и дозы*» и «*Фармакокинетика*».
- Совместное применение со следующими препаратами: атазанавир, аторвастатин, симвастатин, дабигатрана этексилат, препараты, содержащие эстрадиол, сильными индукторами Р-гликопротеина и СYP3A, например, рифампицин, карбамазепин, препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*), фенобарбитал, фенитоин, примидон, (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»).
- Детский возраст до 18 лет.
- Дефицит лактазы, недостаточность лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Рекомендации по назначению G/P различным категориям пациентов

Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, ранее не получавших лечение

Популяция пациентов	Рекомендованная продолжительность	
	Без цирроза печени	Цирроз печени
ГТ 1–6	8 недель	12 недель

Рекомендованная продолжительность лечения для пациентов, не ответивших на терапию ПэгИФН+РБВ±СОФ или СОФ + РБВ

Популяция пациентов**	Рекомендованная продолжительность	
	Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1, 2, 4–6	8 недель	12 недель
ГТ 3	16 недель	16 недель

Ключевые характеристики глекапревир/пибрентасвир – пангенотипной комбинации «второго поколения»

Пангенотипное действие

Генотипы ВГС 1-6

8 недель

- **Все первичные пациенты без F4**
- **Все пациенты без F4 после терапии PegIFN + РБВ ± СОФ кроме ГТЗ**

Без РБВ

РБВ полностью исключен из схемы

- **Перелечивание после неэффективной терапии ДАА**

MAGELLAN-I: Перелечивание пациентов с ГТ 1, получавших ПППД, без цирроза.

Фаза 2, рандомизированное, открытое исследование у пациентов с ГТ1 без цирроза с опытом лечения ДАА



Набор в группу с низкой дозой был остановлен на основании результатов исследований по дозозависимости у пациентов по всем генотипам; пациенты были рандомизированы в остальные 2 группы

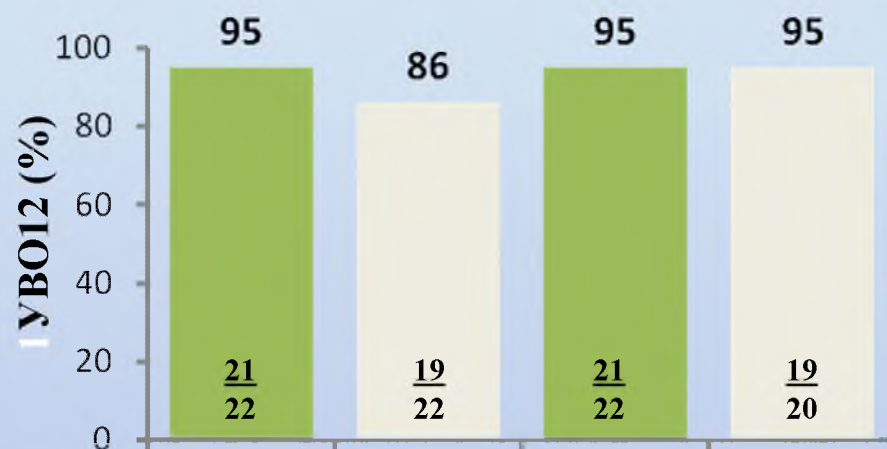


Уровень RAVs (15% cut-off)	G/P + P5B (N=22)	G/P (N=22)
Все NS3 или NS5A RAV, n (%)	18 (82)	15 (68)
NS3 или NS5A RAV, n	5	7

* P5B однократная суточная доза.

Poordad F, et al. J Hepatol 2016; 64(Suppl 2):S160–161 (oral presentation, GS11).

MAGELLAN-I: Высокий уровень УВО12 после 12-ти недельного курса G/P ± РБВ у пациентов с ГТ 1, с предшествующим опытом лечения ПППД



Добавление РБВ не влияло на УВО 12

Большинство пациентов имели множественные (2 или более) исходных мутаций

- 14% (7/50) не имели базового полиморфизма в NS3 или NS5A
- 30% (15/50) имели 1 исходную мутацию в NS3 или NS5A
- 56% (28/50) имели множественные (2 или более) исходных мутаций в NS3 и/или NS5A
- 6 пациентов имели 4 или более исходных мутаций
- 83% (5/6) из этих пациентов достигли УВО12

	ITT		mITT	
GLE доза	300 мг	300 мг	300 мг	300 мг
PIB доза	120 мг	120 мг	120 мг	120 мг
РБВ доза	800 мг		800 мг	
Вир. прорыв	0	1	0	1
Рецидив	1	0	1	0
Потеряны для наблюдения	0	2*	–	–

Высокий уровень УВО12 был достигнут (46/48 пациентов, мИТТ), несмотря на высокую распространенность исходных полиморфизмов, в том числе у пациентов с полиморфизмом NS5A

* Два пациента с ГТ1а были потеряны для наблюдения;

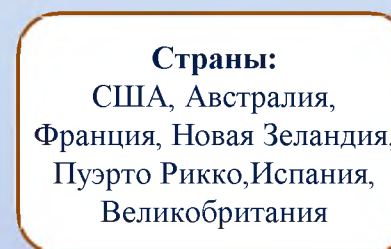
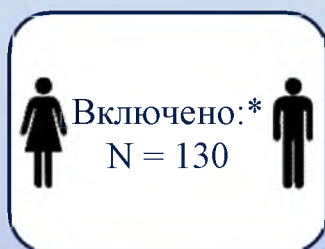
у обеих была необнаруживаемая РНК ВГС после окончания лечения.

Ng T, et al. *Hepatology* 2016; 64(Suppl 1):417A–418A (poster presentation, 849).

Фаза 2: MAGELLAN-1 Часть 2 (1)

Рандомизированное, открытое, многоцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности

G/P у пациентов с HCV ГТ4-6 после неудачи ДАА-содержащей терапии



Часть 2



Дозировка G/P 300 мг/120 мг..

* предположительно, включая пациентов, включенных в MAGELLAN-1, часть 1;

* Дата окончательной регистрации данных для первичной оценки результата.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02446717> (accessed August 2016).

MAGELLAN-1, ЧАСТЬ 2: Терапия G/P в течение 12 или 16 недель у пациентов с хронической инфекцией ВГС ГТ1 или 4 и неэффективностью предшествующей терапииППД

Рандомизированное исследование терапии G/P в течение 12 или 16 недель у пациентов с инфекцией ВГС ГТ1 или 4, с неэффективностью предшествующей терапииППД, без цирроза и/или с компенсированным циррозом



Безопасность, n (%)	G/P 12 недель N = 44	G/P 16 недель N = 47
СНЯ	1 (2)	2 (4)
СНЯ, возможно связанные с терапией ПППД	0	0
НЯ, повлекшие прекращение приема исследуемого препарата	0	0

• ВП, вирусологический прорыв; ПР, прекращение терапии; ИП, ингибиторы протеазы. *J Hepatol* 2017; **66**(Suppl 1):S83–84.

Рекомендации EASL 2018: Перелечивание пациентов после неудачи терапии ПППД *

Перелечивание первой линии



СОФ/ВЕЛ/ВОК в течение 12 недель (A1)

Пациенты с предикторами неблагоприятного ответа

- Продвинутая стадия заболевания печени
- Несколько курсов терапии на основе ПППД
- Сложный профиль RAS NS5A



СОФ + Г/П в течение 12 недель (B2)

Трудно поддающиеся лечению категории
• Пациенты с RAS NS5A, у которых дважды не удалось достичь УВО после применения режимов комбинированной терапии, включавших ингибиторы протеазы и/или NS5A



СОФ/ВЕЛ/ВОК или СОФ + Г/П в течение 12 недель с рибавирином, н/или в течение 16 или 24 недель (C2)

* режим, содержащий ингибитор протеазы и/или ингибитор NS5A

• Европейская ассоциация исследований печени. *J Hepatol* 2018; в печати.

Заключение

- Наличие внепеченочных проявлений таких как крио, гломерулонефрит, а так же выраженный фиброз - показание к ранней терапии ПППД.
- Расширение показаний и возможность лечения *особых групп пациентов*: ЦП (в том числе в пред- и посттрансплантационный период), почечной недостаточностью, пациентов с неудачей лечения ИФН.
- глекапревир/пибрентасвир - 2DAA пангенотипная комбинация «второго поколения»:
 - пангенотипное действие
 - 8 недель (все первичные пациенты без F4),
 - все пациенты без F4 после терапии PegIFN+РБВ ± СОФ кроме ГтЗ без РБВ (РБВ полностью исключен из схемы)
 - отсутствие ритонавира в 2DAA снижают риск межлекарственных взаимодействий.
- Появление ПППД открывает новые перспективы в решении проблем связанных с ВГС-инфекции. Становится возможным элиминация вируса как серьезной угрозы здоровья населения.

