

XXXVII научно-практический семинар ФБУН Центрального НИИ
Эпидемиологии Роспотребнадзора «Современные достижения
диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов»

14 декабря 2016 г., г. Москва

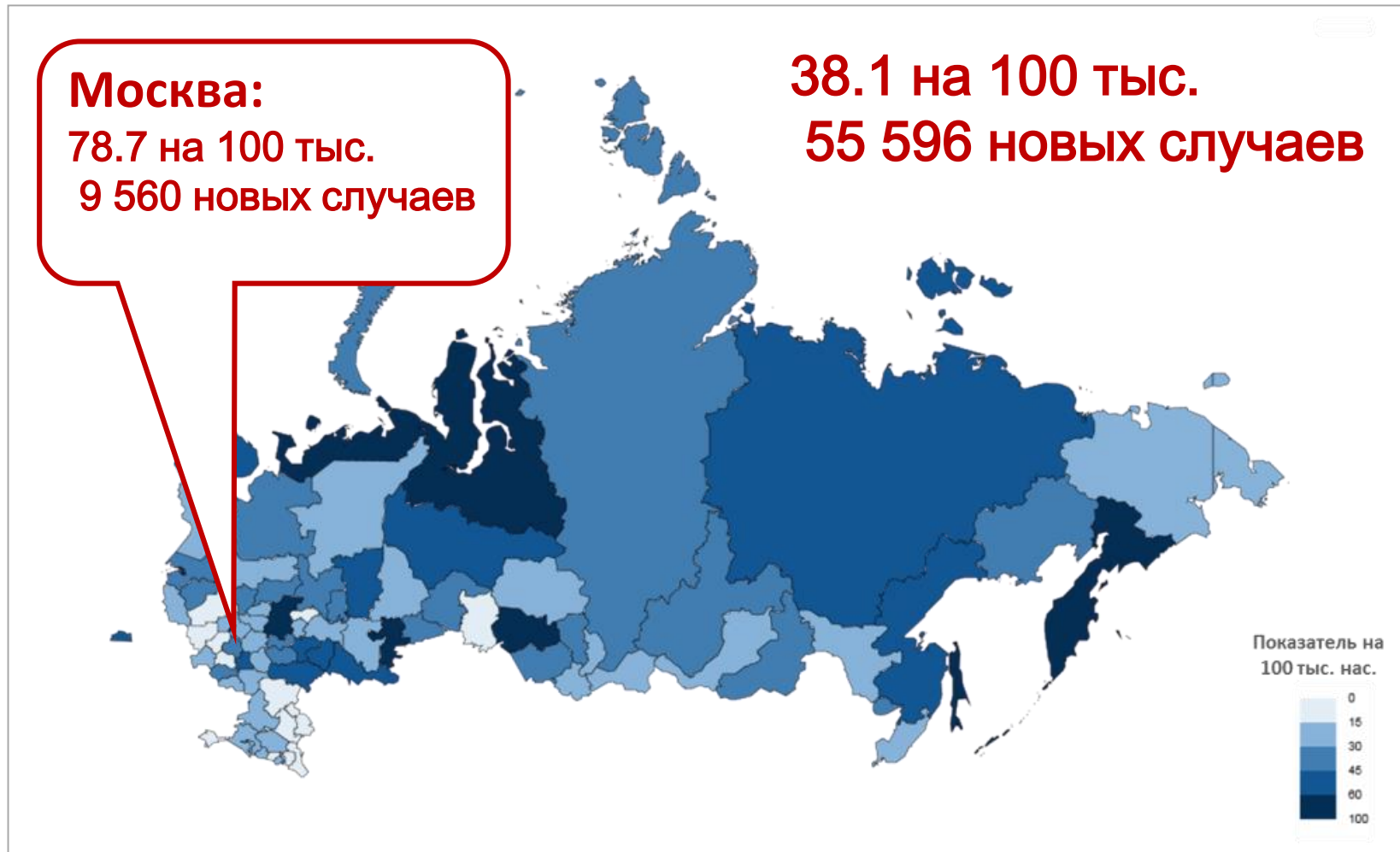
Диагностика и лечение гепатита С: оглядываясь назад и всматриваясь в будущее

Чуланов Владимир Петрович

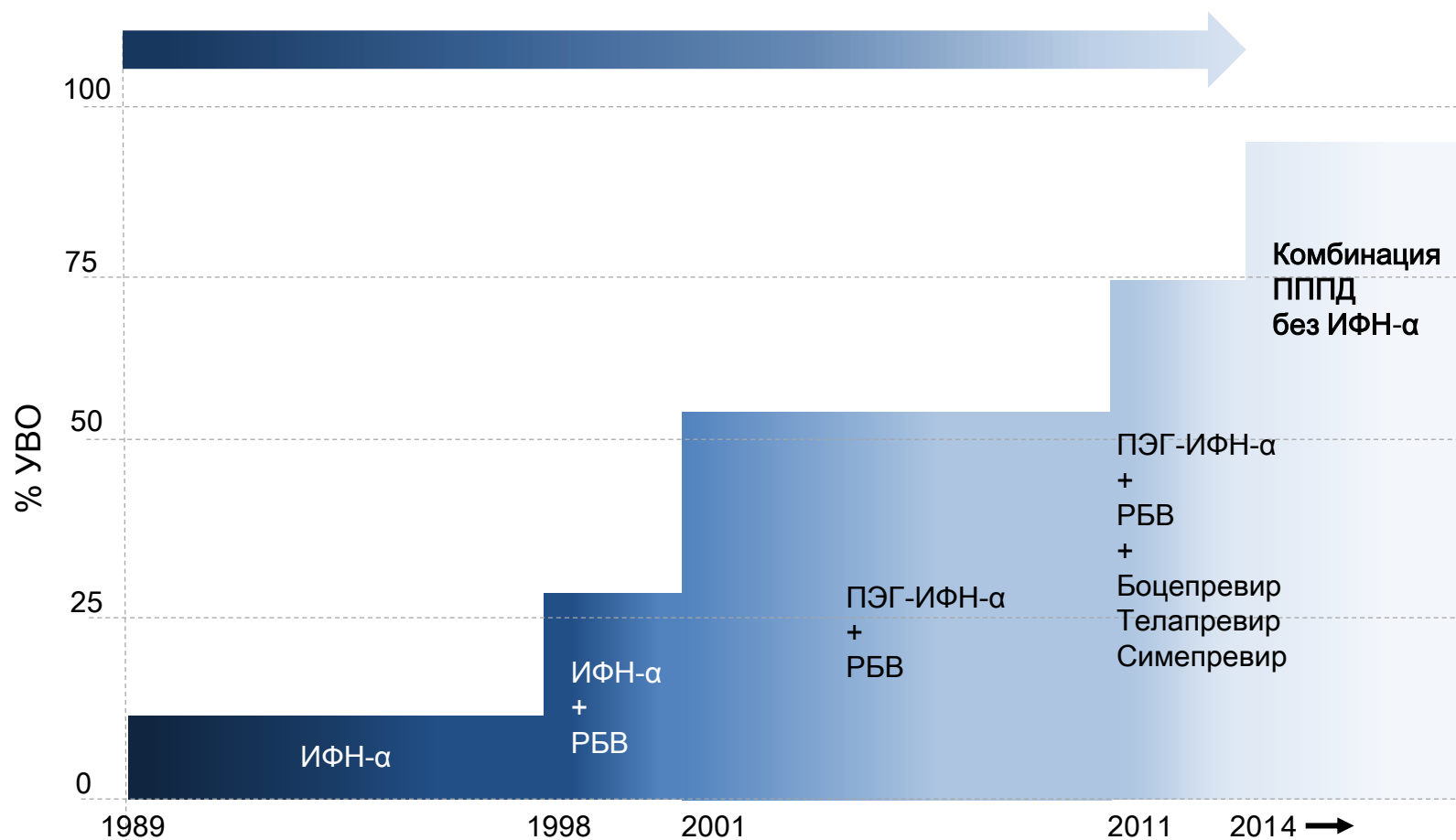
Научно-консультативный клинико-диагностический центр
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора



Частота регистрации хронического гепатита С в субъектах РФ в 2015 году



Успехи в лечении ХГС (генотип 1)



Ключевые недостатки ИФН-содержащей терапии

Ограниченная эффективность



Сложность ведения, предикторы, правила отмены



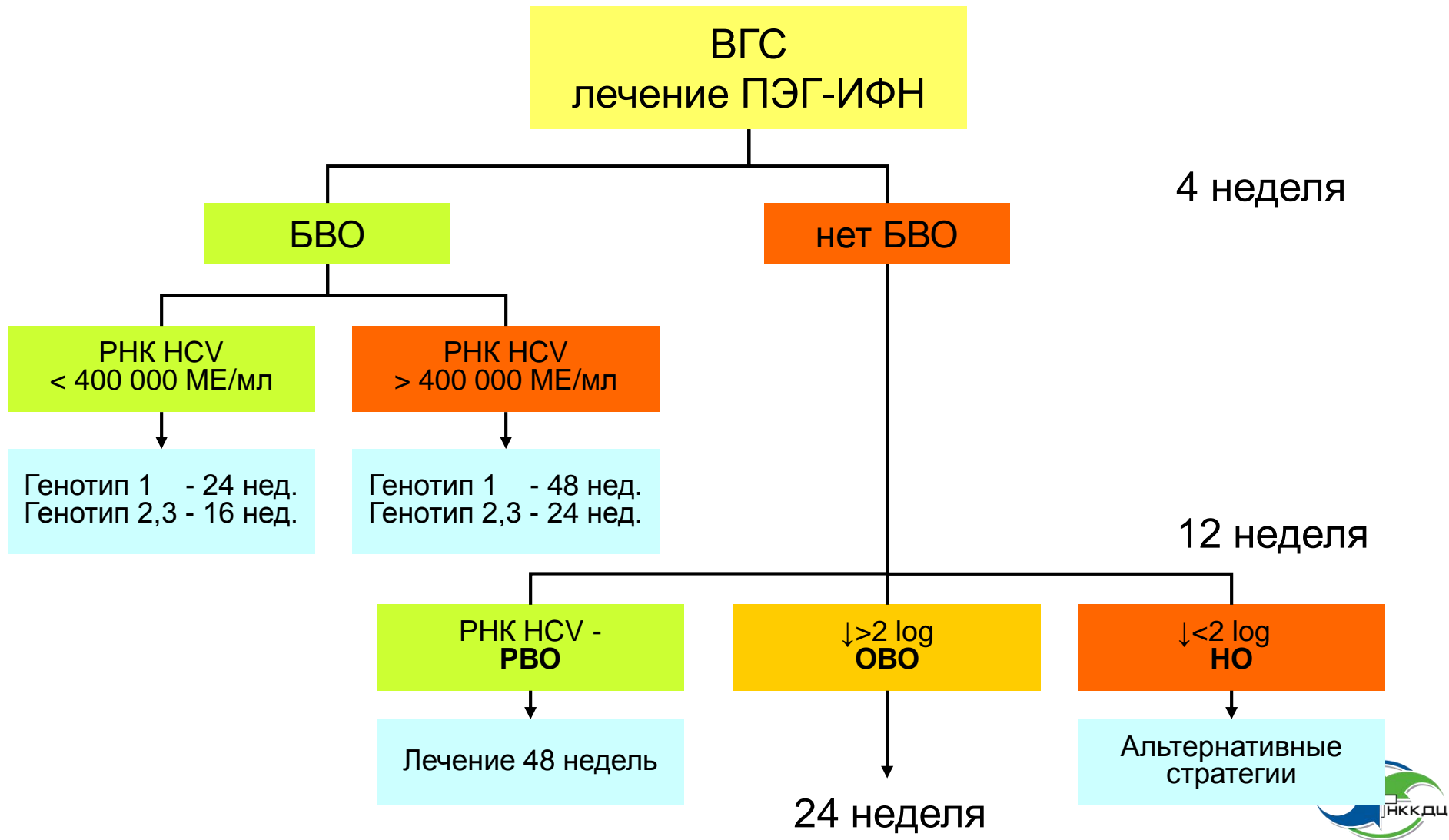
Определение ответа на лечение (EASL-2014) (Двойная терапия ПЕГ-ИФН + Рибавирин)

Ответ		РНК ВГС - неделя лечения			
		4	12	24	48
Быстрый вирусологический ответ (БВО)	RVR	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Ранний вирусологический ответ (РВО)	EVR	Обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Отсроченный вирусологический ответ (ОВО)	DVR	Обнаружено	↓ > 2 log	Не обнаружено	Не обнаружено
Частичный ответ (ЧВО)	PR	Обнаружено	↓ > 2 log	Обнаружено	-
Нулевой ответ (НО)	NR	Обнаружено	↓ < 2 log	-	-

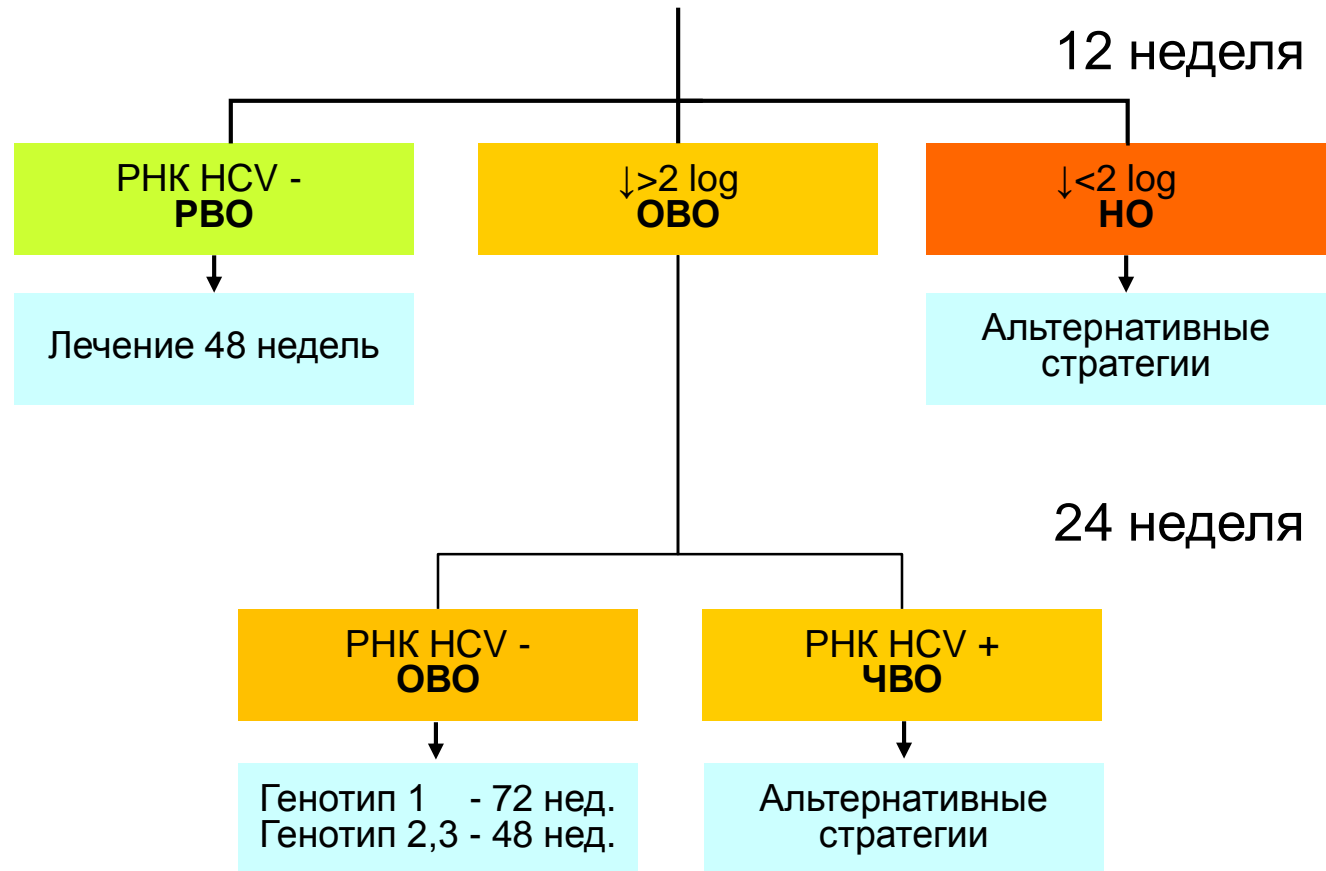
Чувствительность качественного теста – не менее 15 МЕ/мл



Алгоритм корректировки лечения ХГС в зависимости от ответа на 4, 12 и 24 неделях



Алгоритм корректировки лечения ХГС в зависимости от ответа на 4, 12 и 24 неделях



Ключевые недостатки ИФН-содержащей терапии

Ограниченная эффективность



Сложность ведения, предикторы, правила отмены



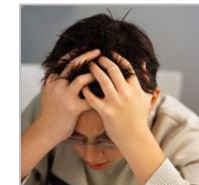
Большая длительность терапии



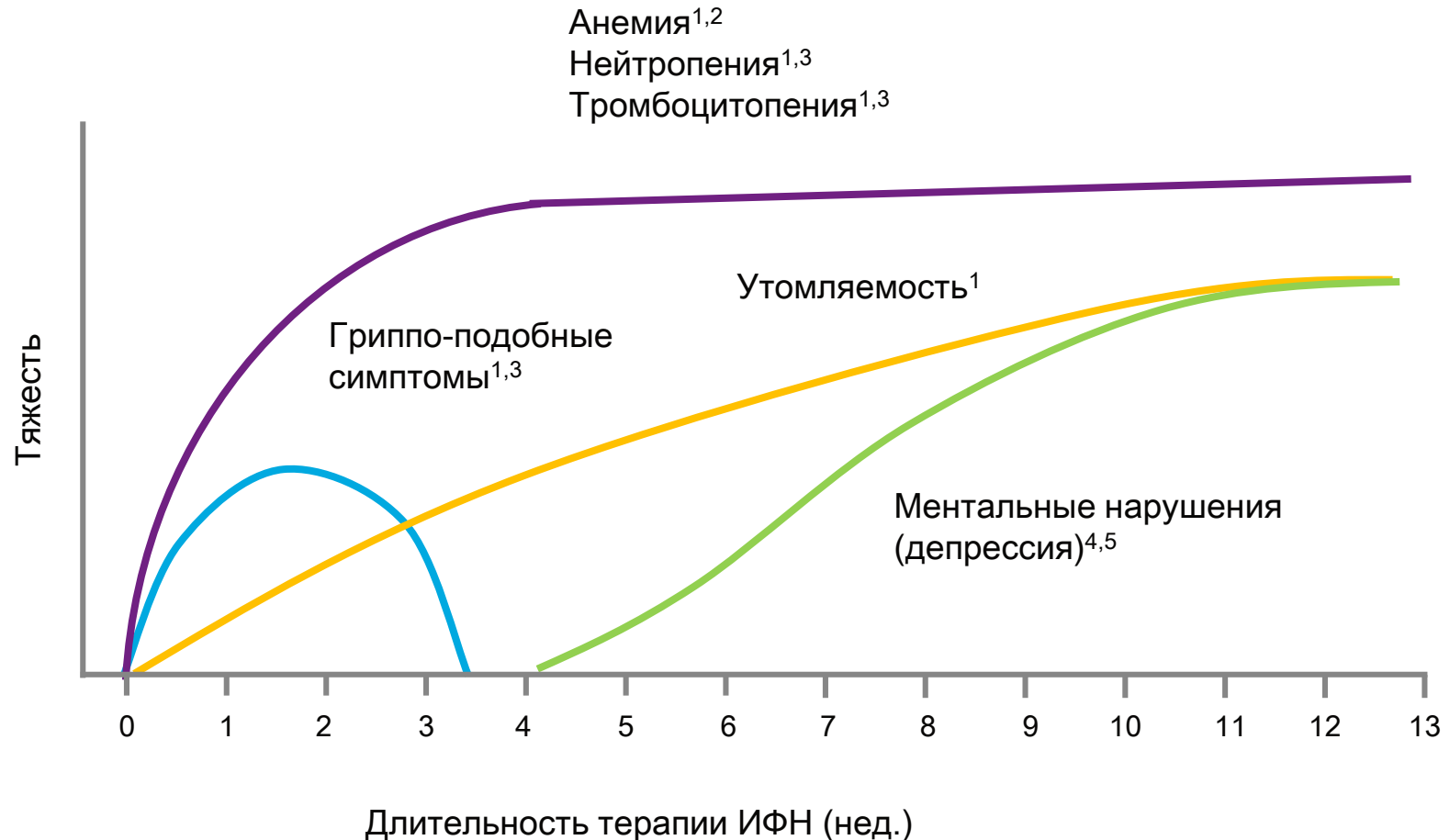
Инъекционные лекарственные формы



Нежелательные явления, требующие отмены терапии



Субоптимальная безопасность ПегИФН/РБВ: развитие нежелательных явлений в ходе лечения



1. Smith J. *Pharmacotherapy* 2008; 28:1151–1161; 2. McHutchison JG, et al. *Am J Gastro* 2007; 102:880–889;
3. Russo M & Fried M. *Gastroenterol* 2003; 124:1711–1719;
4. Kraus M, et al. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1769–1774;
5. Fontana R, et al. *Am J Gastroenterol* 2008;2766–2775.

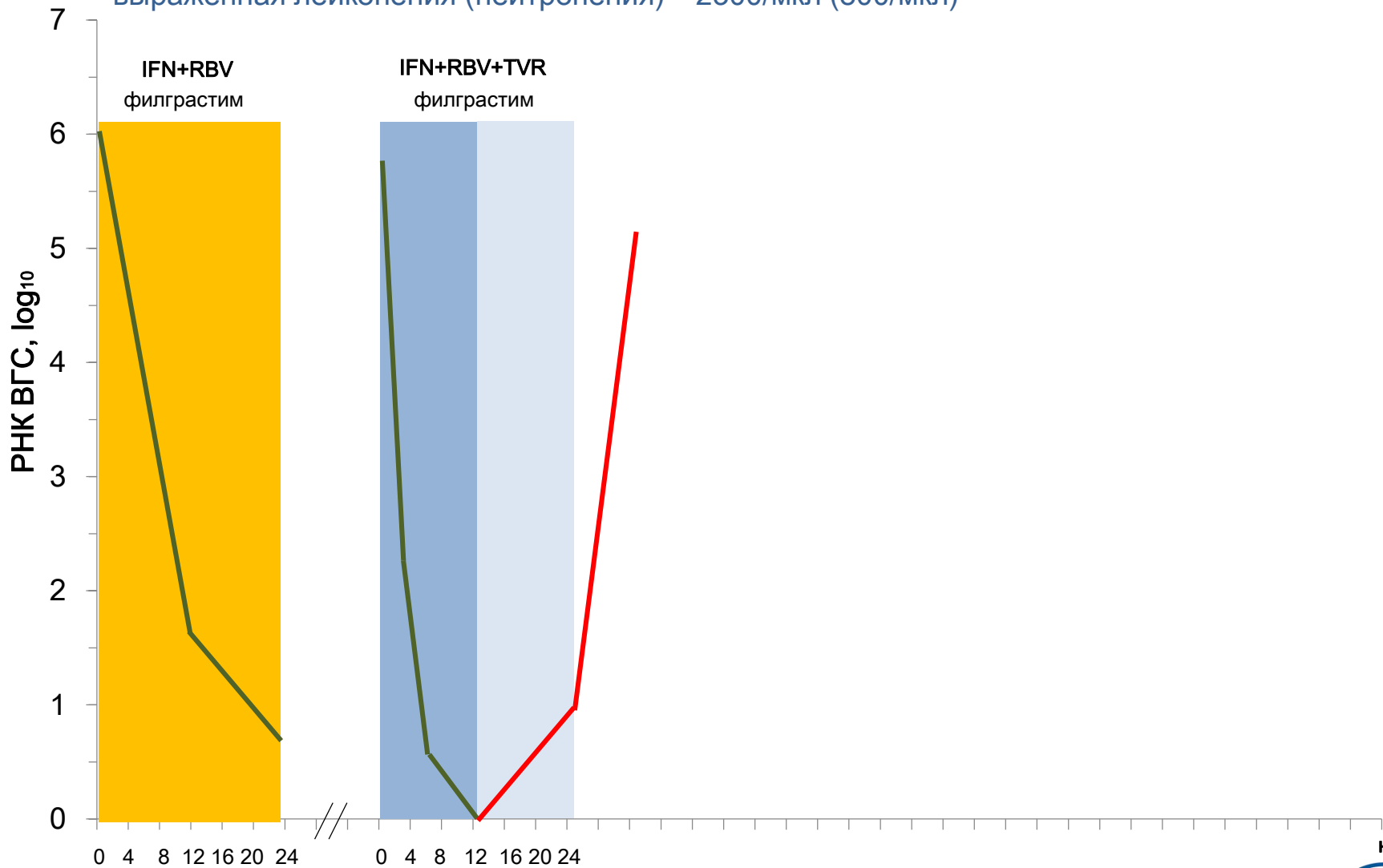
Пациентка Б, 42 года

Цирроз печени в исходе ХГС, класс А по Child-Pugh

генотип ВГС 1b

АФП более 200 (МРТ – объемных образований в печени нет)

выраженная лейкопения (нейтропения) – 2300/мкл (800/мкл)



HCV-TARGET: безопасность и эффективность боцепревира и телапревира в реальной клинической практике

2084 пациентов (97% Гт1) получали ВОС или TVR в рутинной практике

Исходные характеристики

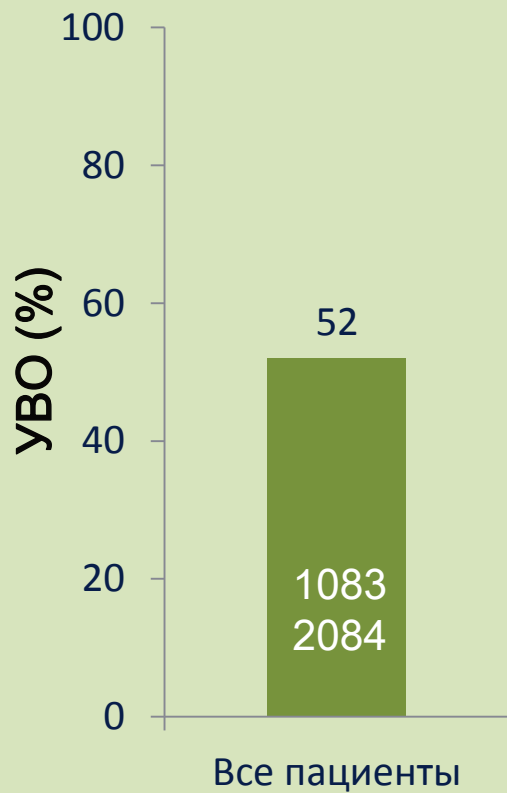
38% пациентов цирроз

57% пациентов получали терапию ранее

Отмена терапии

18% в связи с НЯ

17% из-за неэффективности



Безопасность

12% испытали СНЯ

У **66%** развилась анемия

Лечение анемии

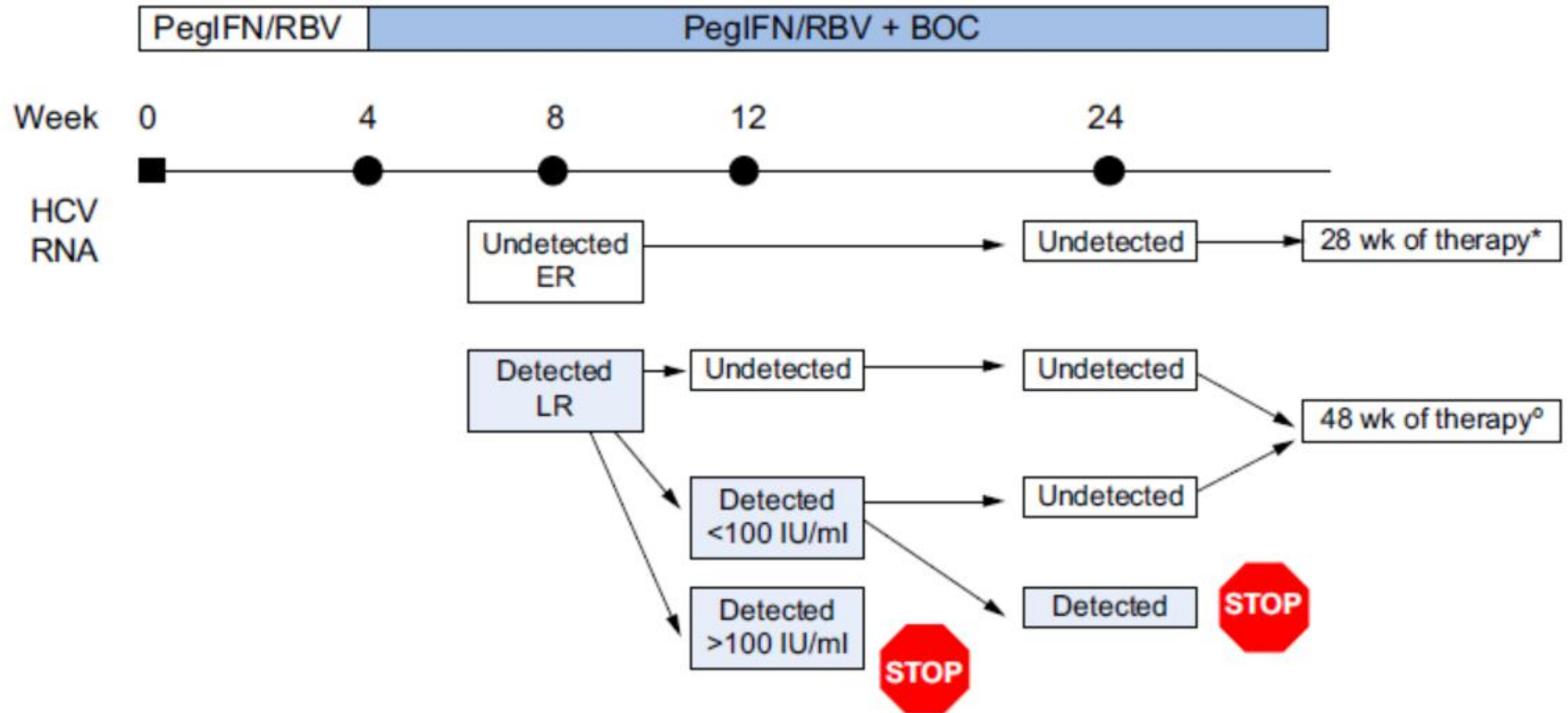
42% снижение дозы РБВ

37% получали эритропоэтин

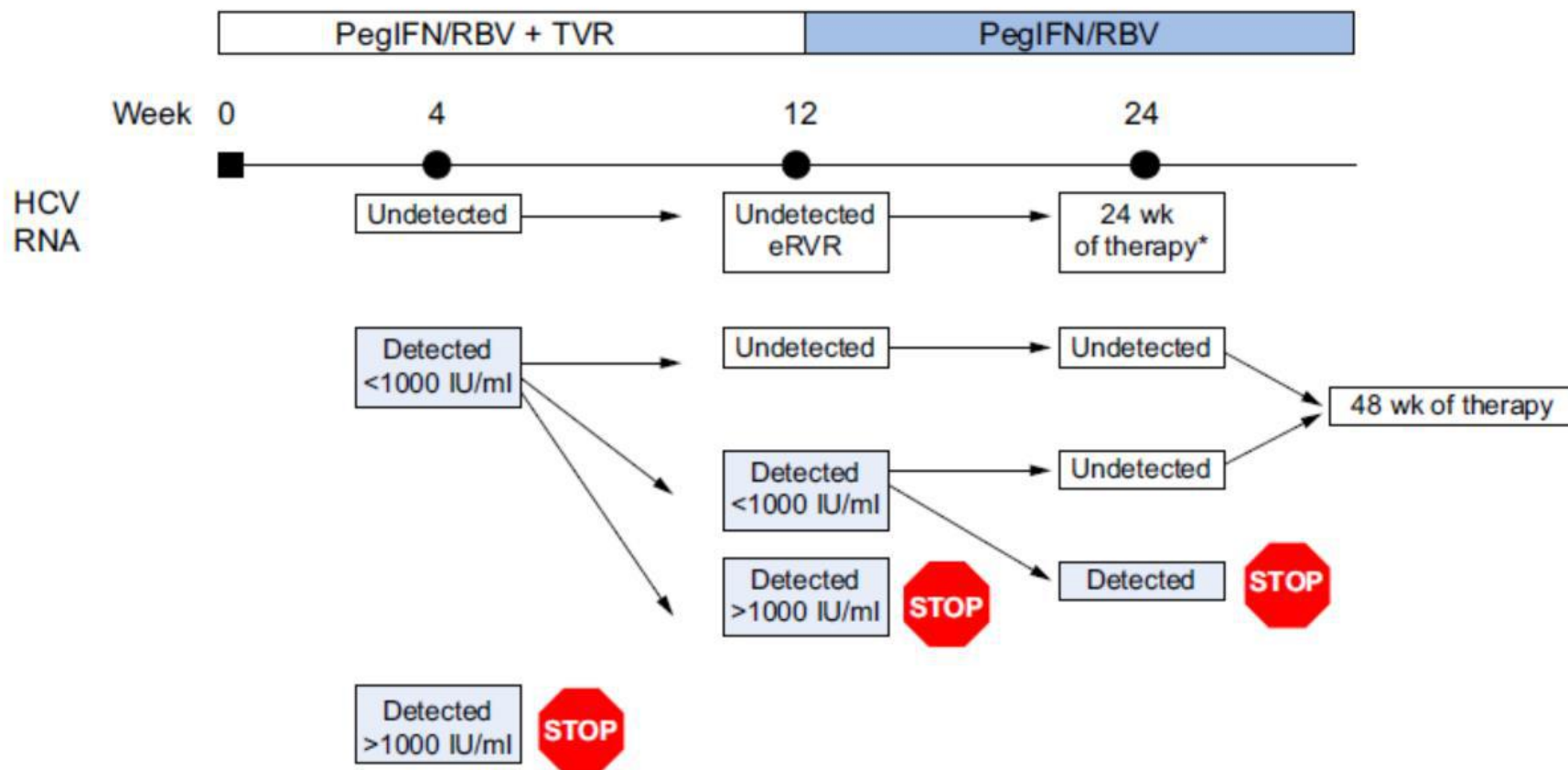
11% получили переливание крови



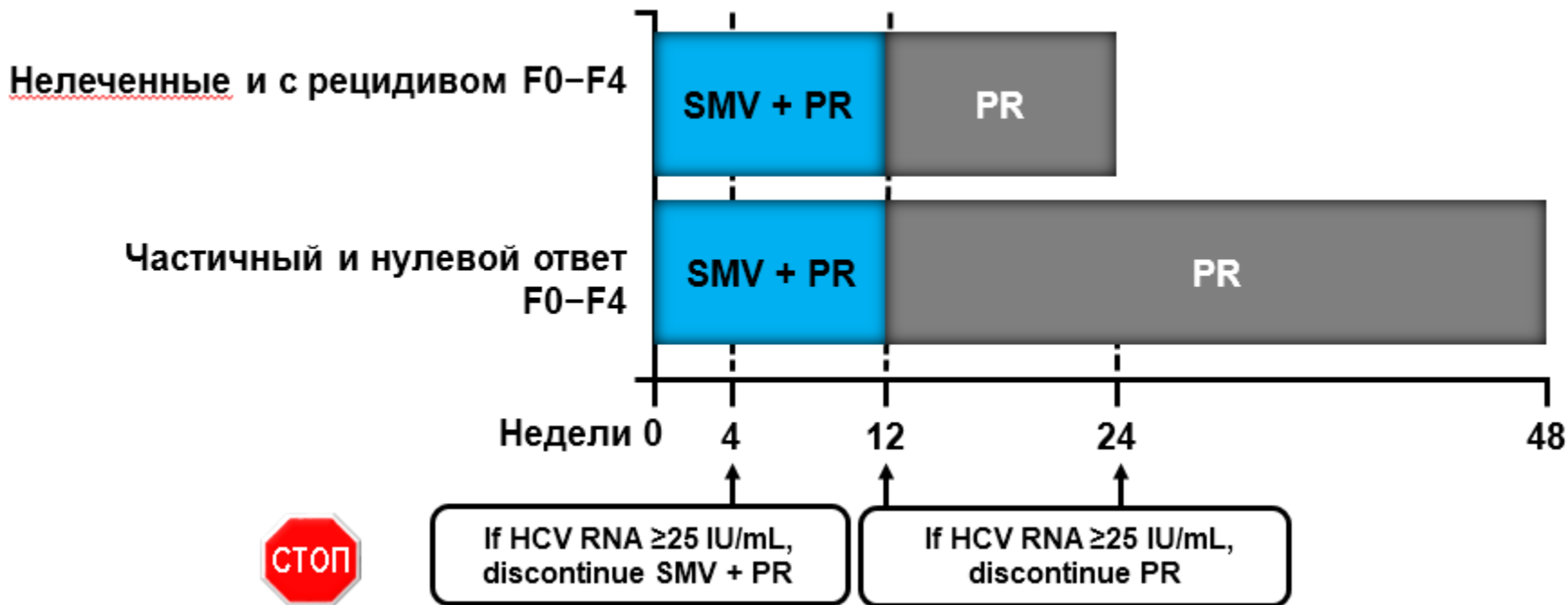
Алгоритм мониторинга тройной терапии ХГС (Боцепревир)



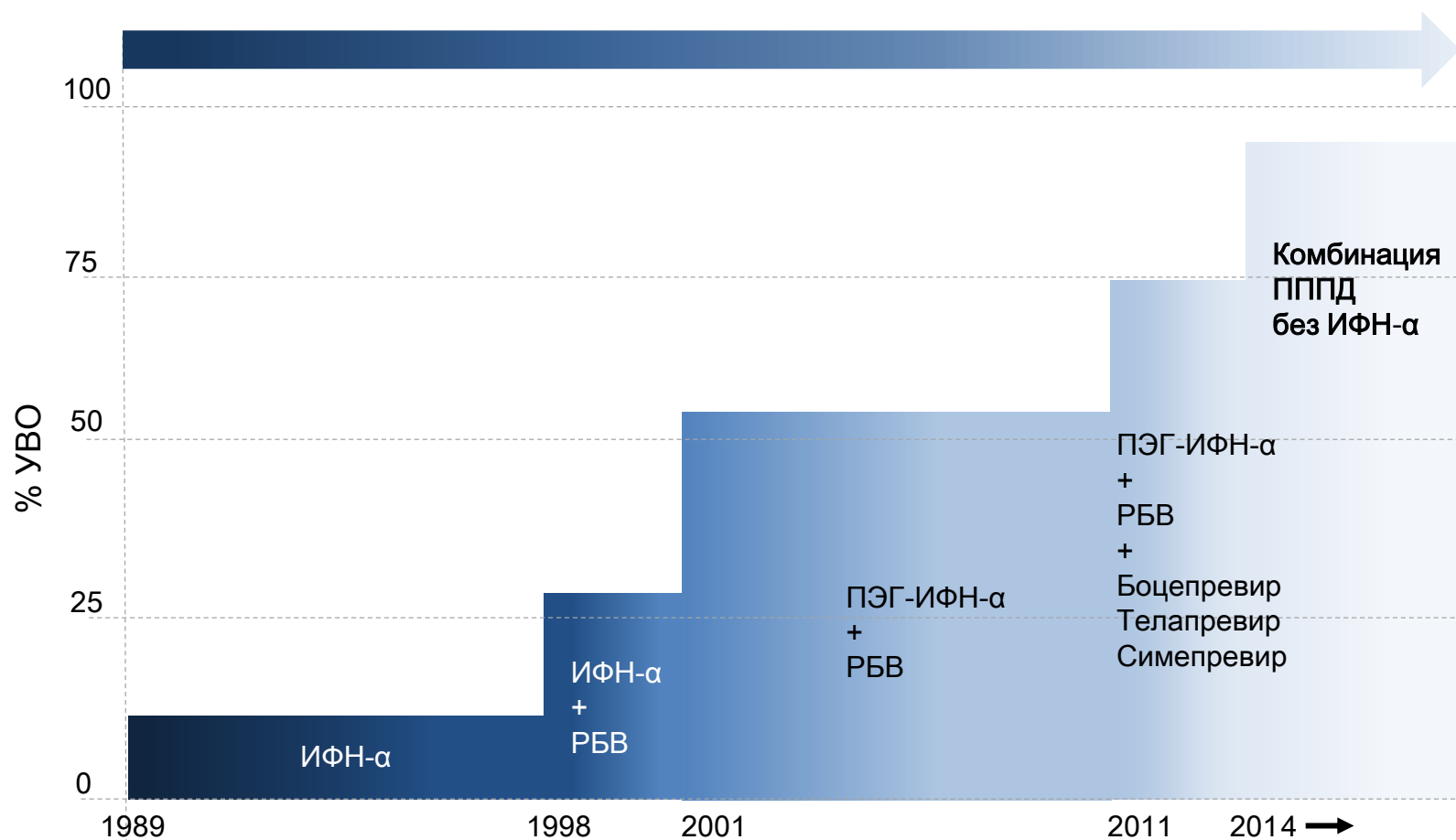
Алгоритм мониторинга тройной терапии ХГС (Телапревир)



Алгоритм мониторинга тройной терапии ХГС (Симепревир)



Успехи в лечении ХГС (генотип 1)



Возможности современной безинтерфероновой терапии ХГС

Эффективность

- Высокая частота УВО
- Активность против широкого спектра генотипов вируса

Безопасность

- Низкая частота НЯ
- Реже необходимость снижения дозировки
- Реже межлекарственные взаимодействия
- Низкая частота отмены лечения

Приверженность

- Короткие курсы лечения
- Удобство схем приема

Широкие показания

- Больные с противопоказаниями к ИФН или непереносимостью ИФН; ранее не ответившие на лечение; с выраженным фиброзом и циррозом печени; пожилые; с ко-инфекцией



Изменились предикторы ответа:

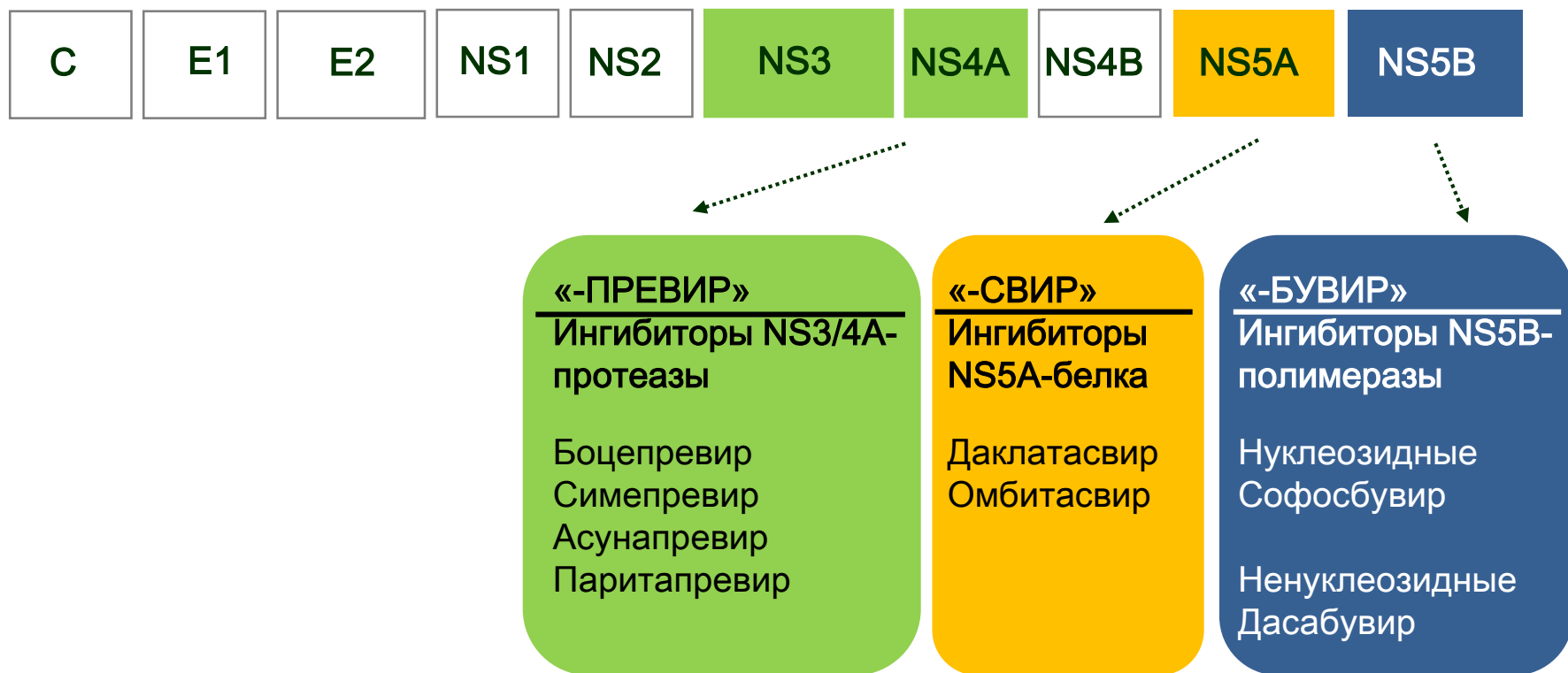
Больше не являются предикторами:

Пол
Возраст
Раса
ИМТ
ИЛ28В
Коинфекция ВИЧ
Ответ на предыдущую ПВТ
Генотип - возможно

Предиктор:

Тяжелый фиброз
Мутации лекарственной устойчивости

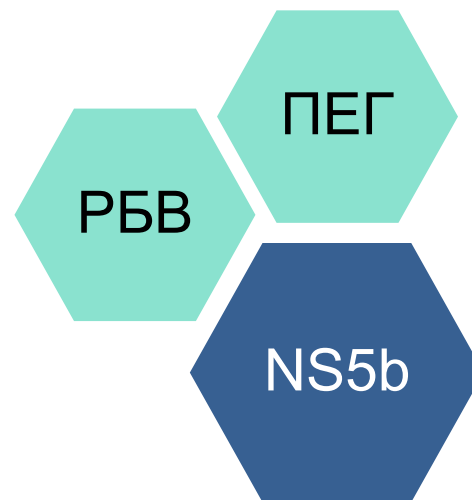
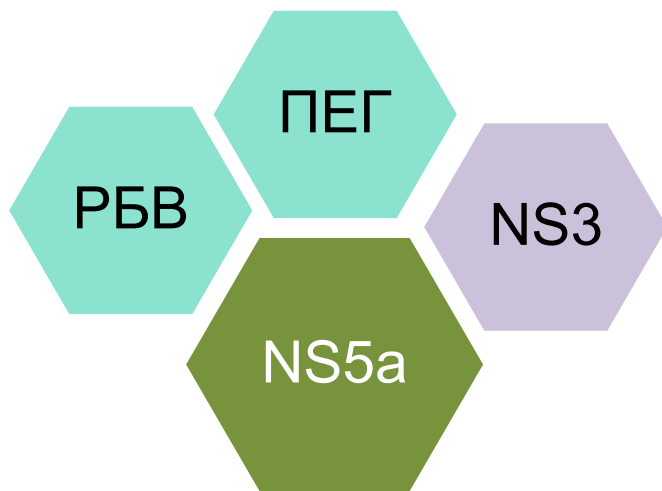
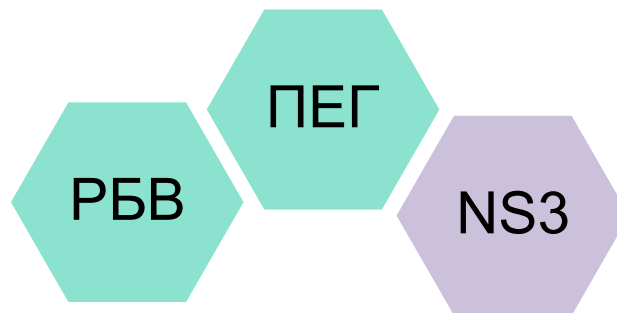
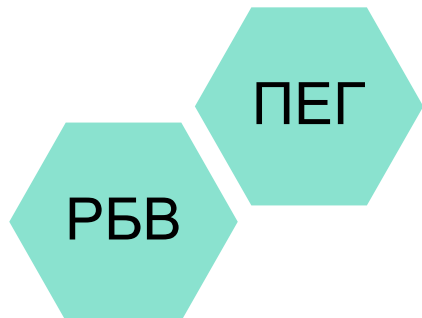
Группы препаратов прямого противовирусного действия, доступные сегодня РФ



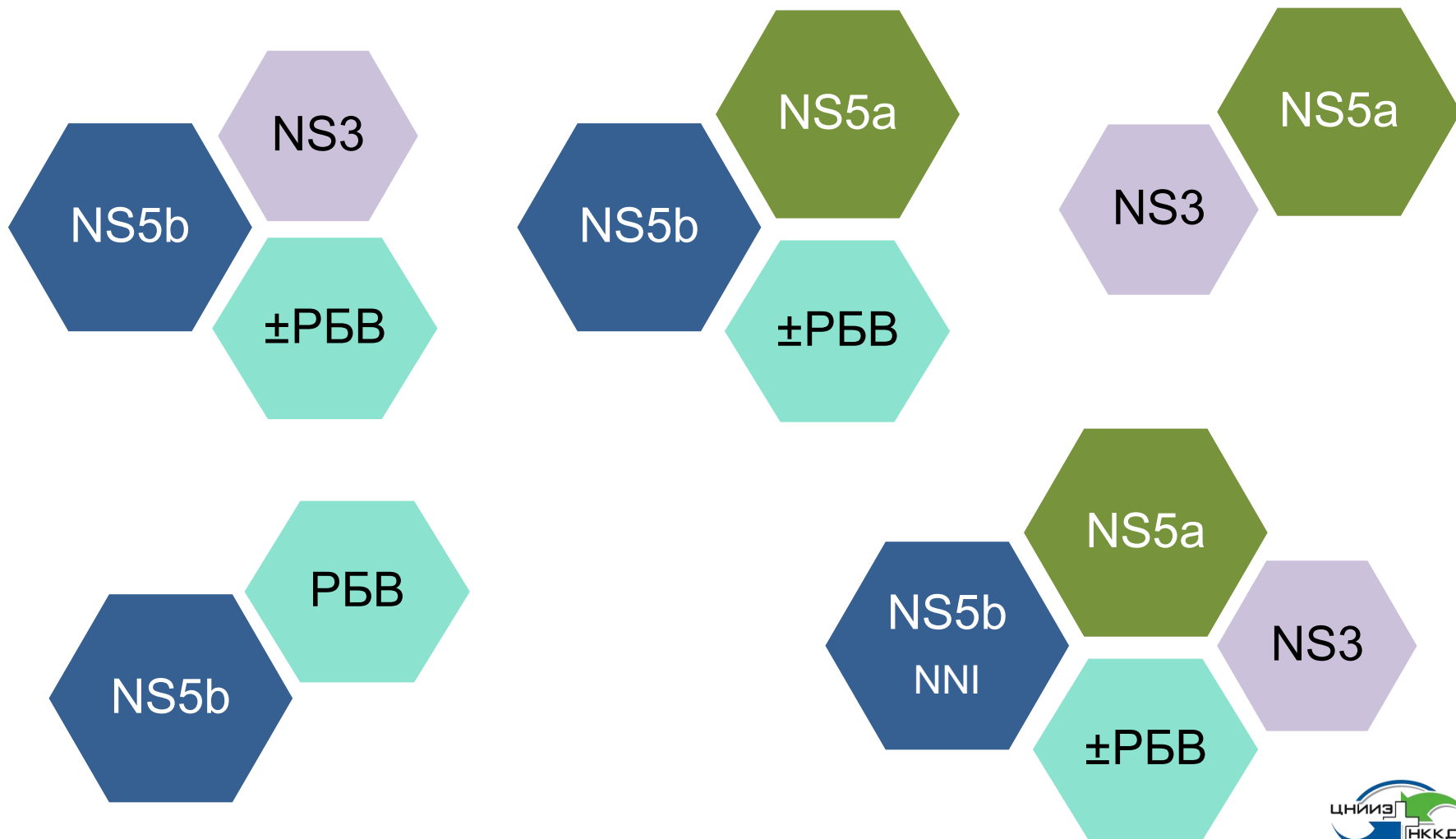
Эффективность современных безинтерфероновых схем

Генотип 1a	96-98%
Генотип 1b	99-100%
Генотип 2	95-98%
Генотип 3	90-94%
Генотип 4	91-100%
Генотип 5	90-100%
Генотип 6	96-100%

Возможные комбинации для лечения ХГС сегодня: ИФН-содержащие



Возможные комбинации для лечения ХГС сегодня: безинтерфероновые



Применение современных ППД, зарегистрированных в РФ:

Генотип	Без цирроза		С циррозом	
	Схема	Длит. (нед.)	Схема	Длит. (нед.)
1a	3D+RBV	12	3D+RBV	24
	SOF+SMV	12	SOF+SMV _± RBV	12-24
	SOF+DCV	12	SOF+DCV _± RBV	12-24
1b	3D	12	3D+RBV	12
	SOF+SMV	12	SOF+SMV _± RBV	12-24
	SOF+DCV	12	SOF+DCV _± RBV	12-24
	DCV+ASV	24	DCV+ASV	24
2	SOF+DCV	12	SOF+DCV	12
	SOF+RBV	12	SOF+RBV	16
3	SOF+DCV	12	SOF+DCV _± RBV	24

1. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C.

<http://www.hcvguidelines.org/full-report/monitoring-patients-who-are-starting-hepatitis-c-treatment-are-treatment-or-have>. February 24, 2016 2. EASL. *J Hepatol.* 2015;63:199-236



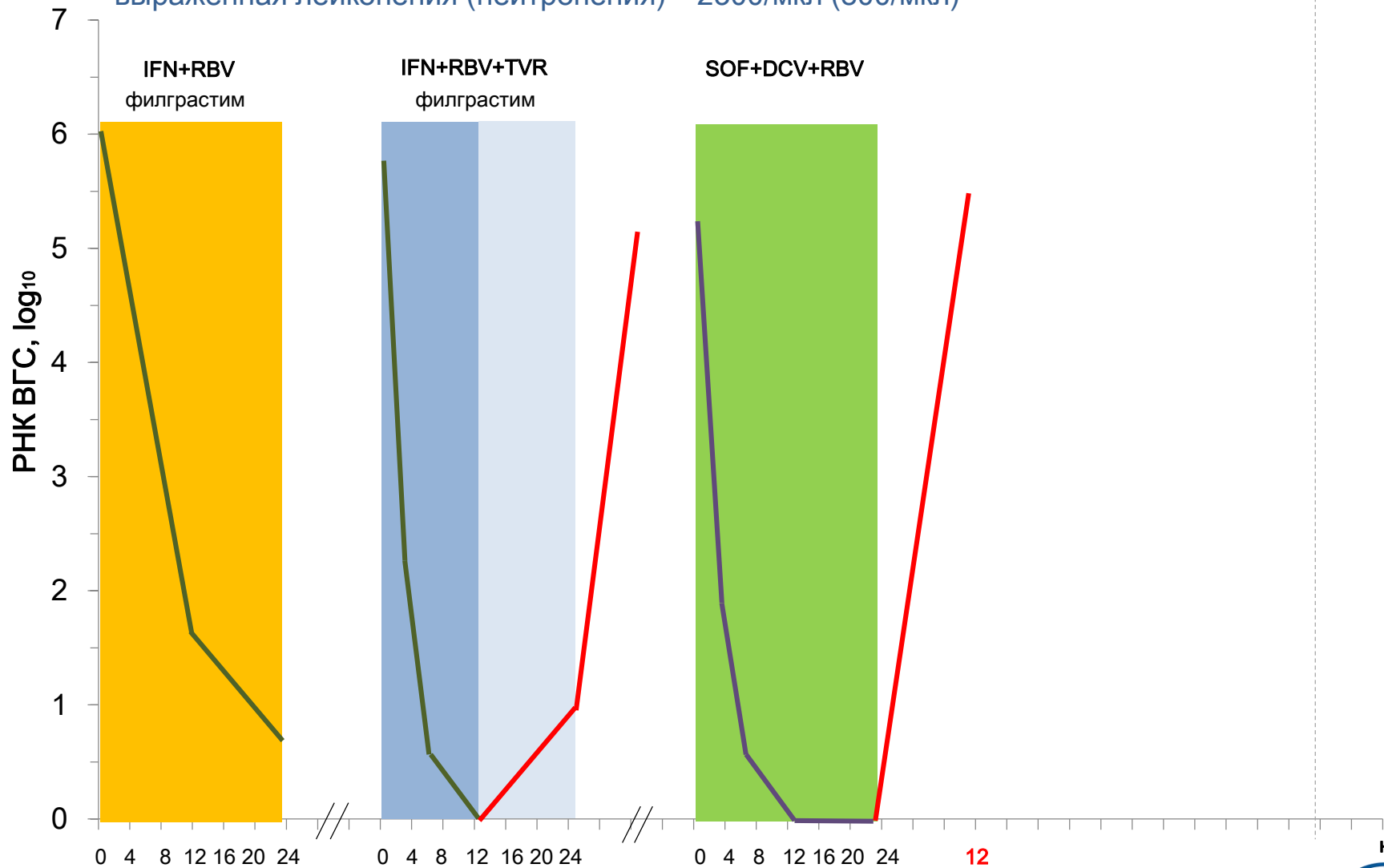
Пациентка Б, 42 года

Цирроз печени в исходе ХГС, класс А по Child-Pugh

генотип ВГС 1b

АФП более 200 (МРТ – объемных образований в печени нет)

выраженная лейкопения (нейтропения) – 2300/мкл (800/мкл)



нед.

Вопросы, требующие новых решений

- Формирование резистентности к современным препаратам
- Пациенты с ГТ 3 и циррозом
- Риск развития ГЦК у пациентов, достигших УВО
- Межлекарственное взаимодействие

Распространенность исходных мутаций в NS5A в различных исследованиях

В большинстве исследований у 10-20% пациентов с генотипом 1 выявлены исходные мутации в NS5A

OBV/PTV/r + DSV

у **22%** пациентов

LDV/SOF

у **23%** пациентов

EBR/GZR

у **11–12%** пациентов

Viekira Pak PI, as approved in Jan 2016 (FDA Reference ID: 3878984);
Harvoni PI, as approved in Feb 2016 (FDA Reference ID: 3886967); Zeuzem S, et al. Grazoprevir–elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic HCV genotype 1, 4, or 6 infection. *Ann Intern Med* 2015; 163:1–13;
Black S, et al. Resistance analysis of virologic failures in Hepatitis C genotype 1 infected patients treated with grazoprevir/elbasvir +/- ribavirin: The C-worthy study. *J Hepatol* 2015;62(Suppl):S677–S678; Abstract P0891 (poster presentation); Available at http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_107.htm (accessed March 2016).



Общие принципы повторного лечения у пациентов с мутациями резистентности

- Сменить класс ПППД;
- Включить в схему лечения софосбувир;
- Включить в схему лечения РБВ;
- Увеличить продолжительность курса лечения (24 недели);
- Применить комбинацию из трех ПППД разных классов;
- Применить схему, включающую комбинацию ПППД с высоким генетическим барьером и ПегИФН+РБВ;
- Подождать появления новых ПППД второго поколения с хорошим профилем резистентности.

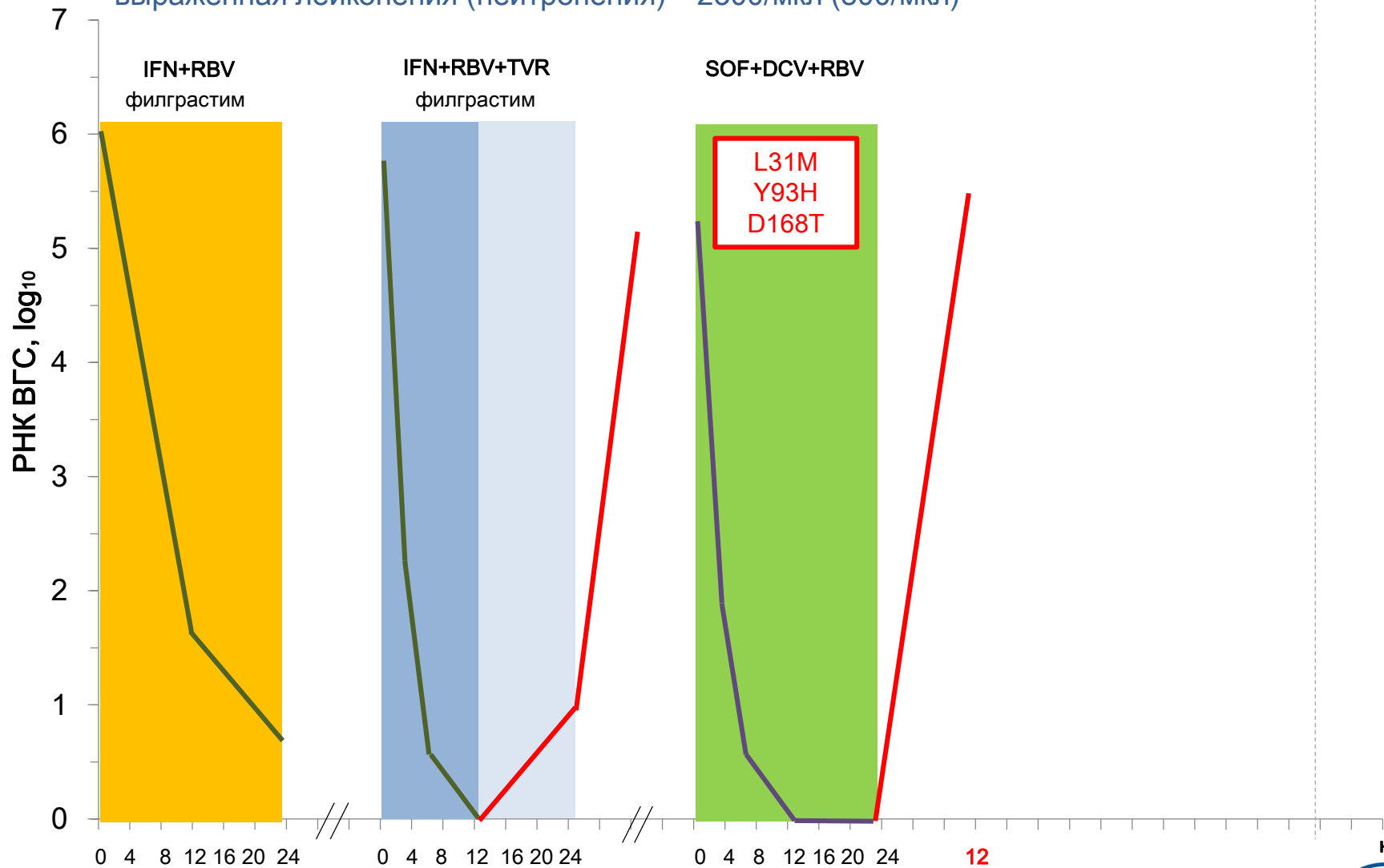
Пациентка Б, 42 года

Цирроз печени в исходе ХГС, класс А по Child-Pugh

генотип ВГС 1b

АФП более 200 (МРТ – объемных образований в печени нет)

выраженная лейкопения (нейтропения) – 2300/мкл (800/мкл)

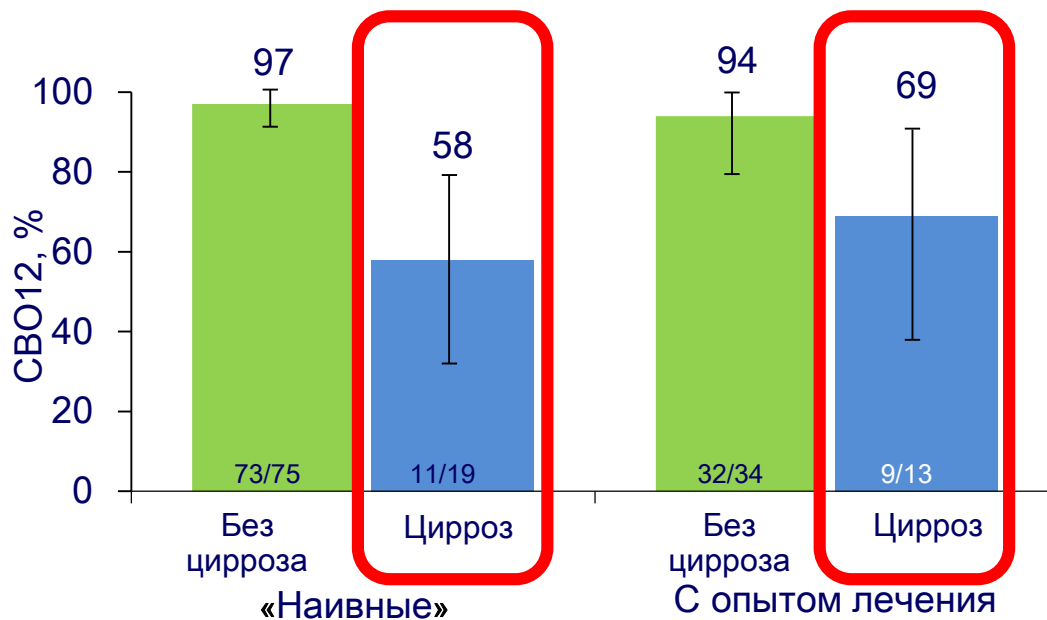


нед.

Терапия даклатасвиром и софосбувиром: УВО у пациентов с циррозом и генотипом 3

Исследование ALLY-3

УВО12 в зависимости от наличия цирроза



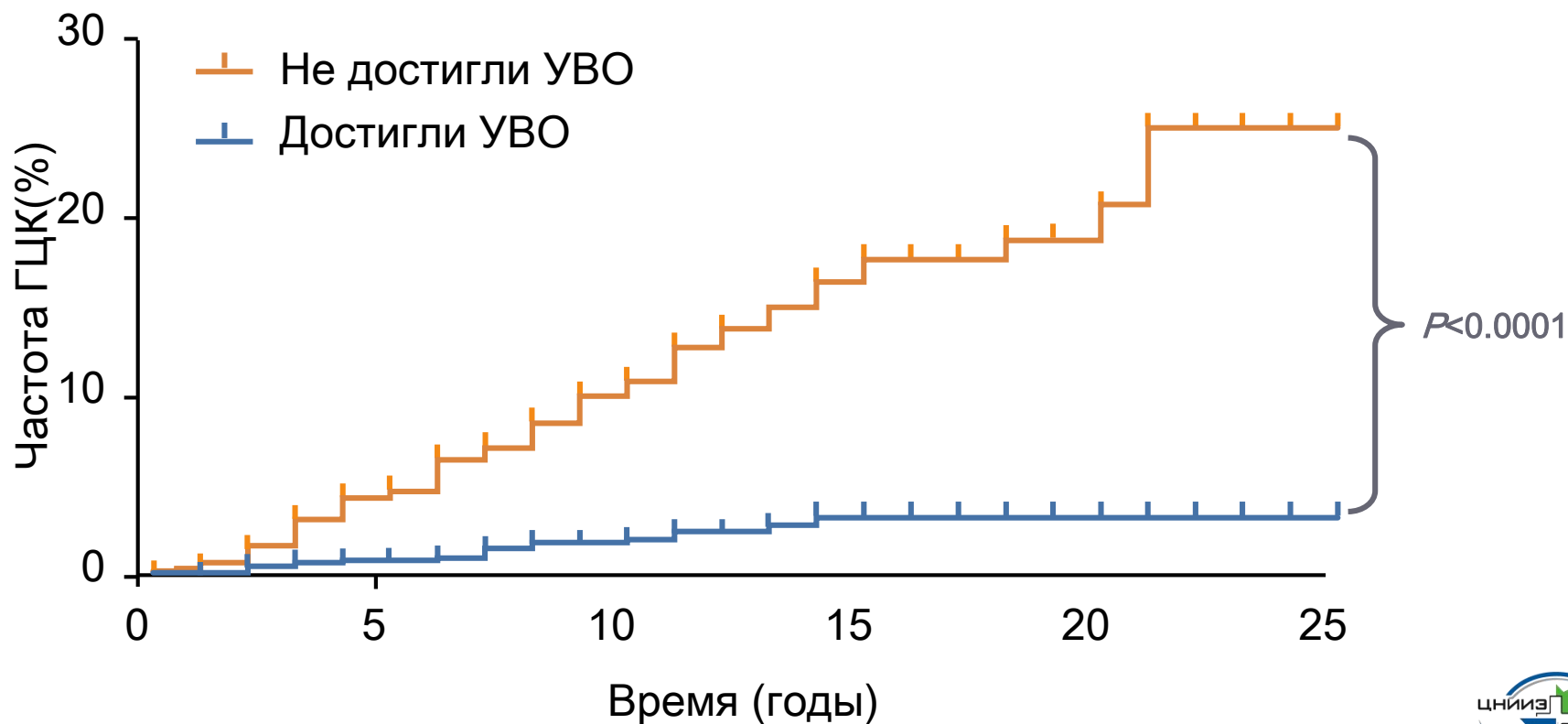
Пример межлекарственного взаимодействия: даклатасвир, асунапревир и антибактериальные препараты

Совместно принимаемый препарат	Даклатасвир	Асунапревир
Кларитромицин	Взаимодействие не изучалось, доза DCV 30 мг 1 раз в день	Противопоказан
Эритромицин	Взаимодействие не изучалось, применять с осторожностью	Противопоказан
Рифампицин	Противопоказан	Противопоказан
Рифабутин	Противопоказан	Противопоказан
Азитромицин	Взаимодействие не изучалось, Изменение дозы не требуется	Взаимодействие не изучалось, не ожидается
Ципрофлоксацин	Взаимодействие не изучалось, Изменение дозы не требуется	Взаимодействие не изучалось, не ожидается
Кетоконазол и др. противогрибковые препараты	Дозу DCV следует снизить до 30 мг 1 раз в день (кроме флуконазола – изменение дозы не требуется)	Противопоказан



Риск развития ГЦК значительно ниже среди больных ХГС, достигших УВО (ИФН-содержащие схемы)

Ретроспективный анализ 1371 больных ХГС, получивших лечение (медиана периода наблюдения – 10 лет)



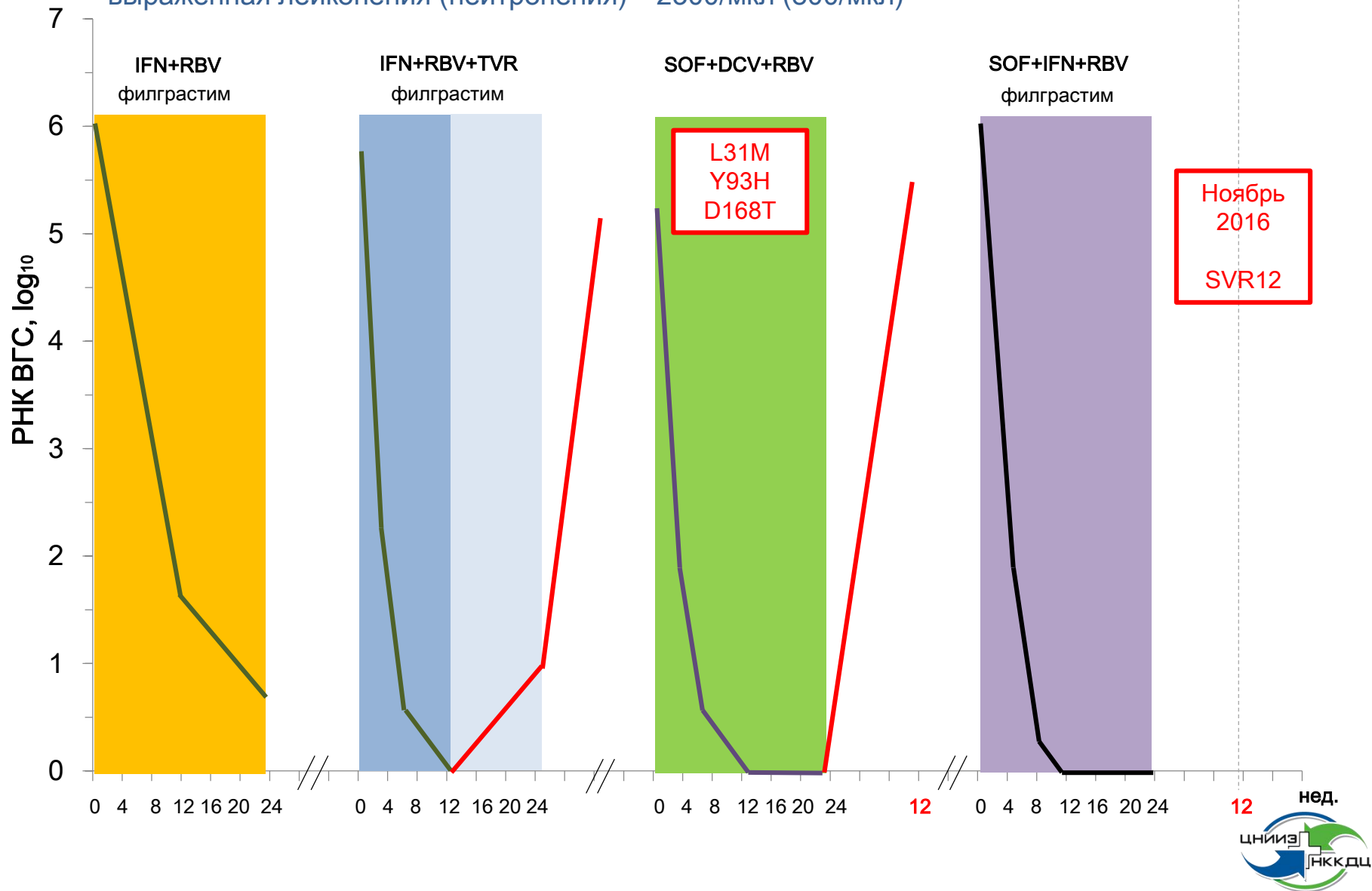
Риск развития ГЦК выше в группе пациентов, получавших ПППД

	Число пациентов (%)		Число ежегодных случаев (%)	
	ИФН-содержащие (n=578)	Без ИФН (n=413)	ИФН-содержащие (n=578)	Без ИФН (n=413)
Без цирроза	522 (90.3)	257 (62.2)	0.28	0.62
С циррозом	56 (9.7)	156 (37.8)	(1.61/578)	(2.58/413)

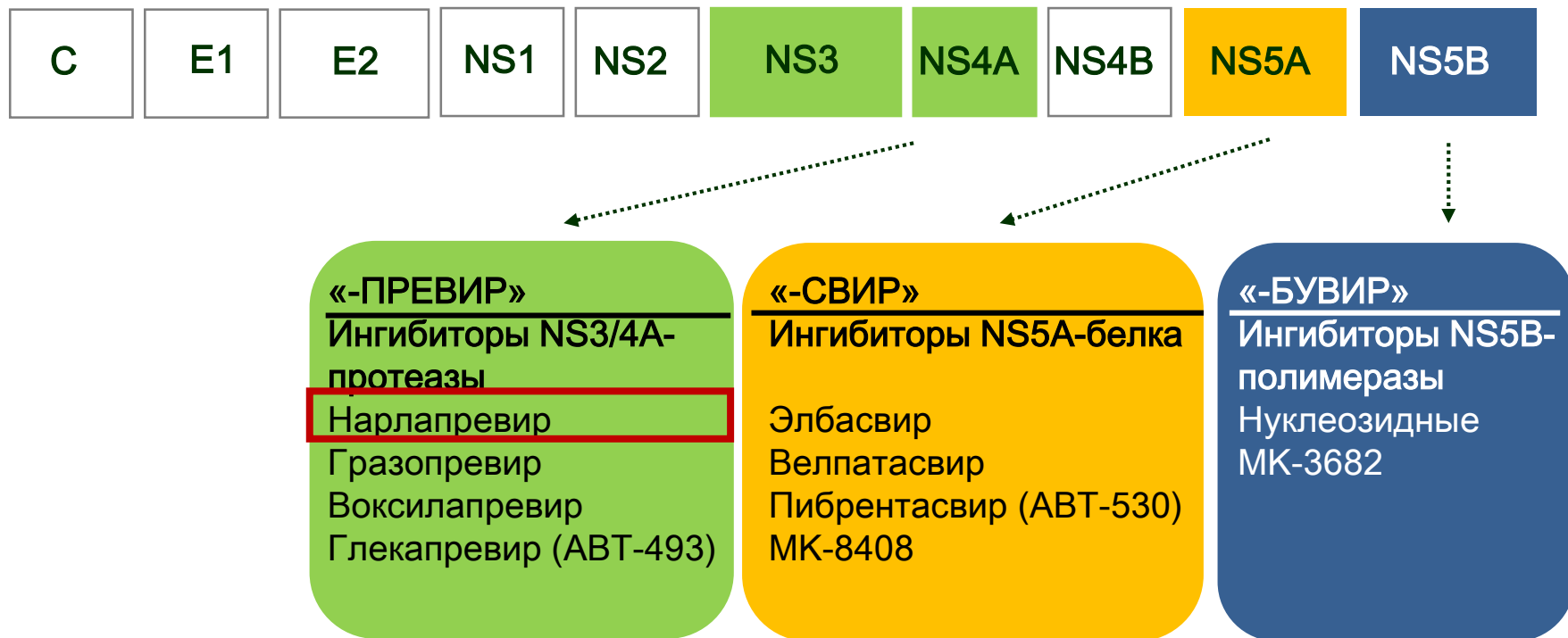
Пациентка Б, 42 года

Цирроз печени в исходе ХГС, класс А по Child-Pugh
генотип ВГС 1b

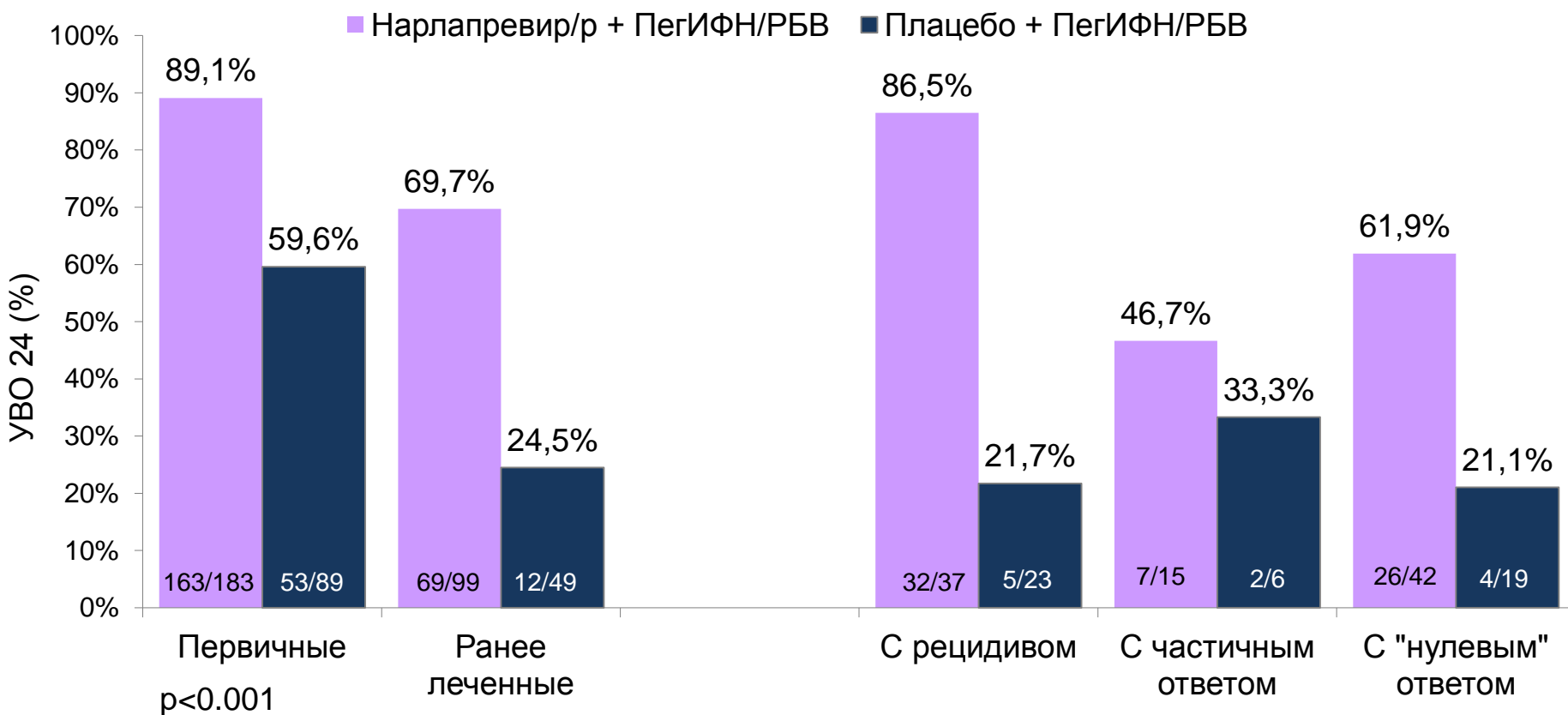
АФП более 200 (МРТ – объемных образований в печени нет)
выраженная лейкопения (нейтропения) – 2300/мкл (800/мкл)



Препараты прямого противовирусного действия в ближайшем будущем



Нарлапревир: исследование PIONEER



Нарлапревир: сравнение профиля резистентности с другими ингибиторами NS3/4A

	V36 A/M	F43 L	T54 A	V55A	Y56 H	Q80 K/R	S122R	R155 G/K/T/ Q/W	A156 G/S/T/ V	D168 A/E/F/G/ H/I/K/L/ N/T/V/Y	V170A
Нарлапревир ¹	Red	White	Red	White	White	White	White	Red	Red	White	Red
Симепревир ^{2,3}	White	White	White	White	White	Red	Red	Red	Red	Red	White
Паритапревир ⁴	White	Red	White	White	Red	White	White	Red	Red	Red	White
Гразопревир ⁵	White	White	White	White	Red	White	White	Red	Red	Red	White

NS3 мутации, приводящие ≥ 4 увеличению IC_{50} отмечены **красным**

NS3 мутации, приводящие < 4 увеличению IC_{50} отмечены **белым**.

1. Halfon P. et al. J Hepatol. 2011;55:192-206
2. GALEXOS. Product Monograph, 2015
3. Lenz O. et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54, 1878-1887
4. HOLKIRA PAK. Product Monograph, 2016
5. ZEPATIER. Product Monograph, 2016

Нарлапревир: сравнение профиля резистентности с другими ингибиторами NS3/4A

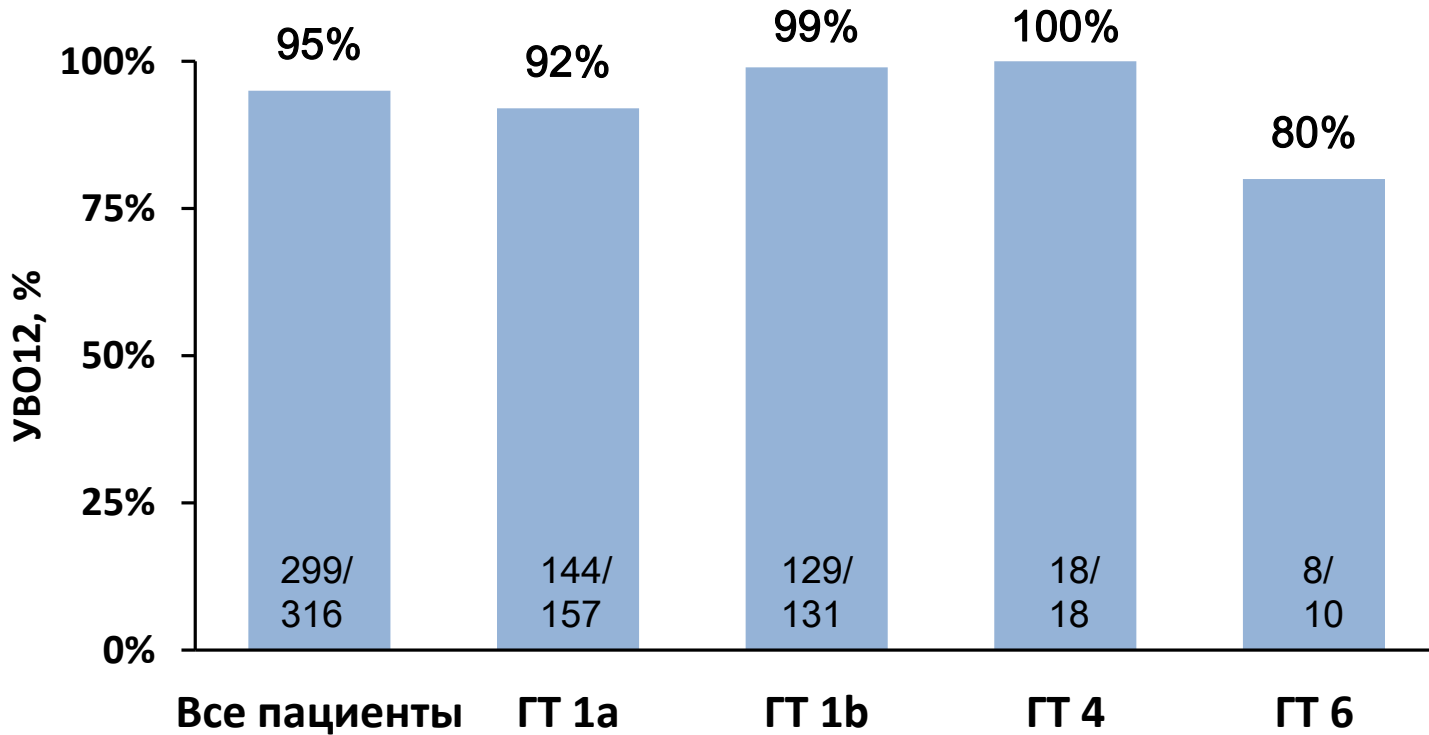
	V36 A/M	F43 L	T54 A	V55A	Y56 H	Q80 K/R	S122R	R155 G/K/T/ Q/W	A156 G/S/T/ V	D168 A/E/F/G/ H/I/K/L/ N/T/V/Y	V170A
Нарлапревир ¹	Red	White	Red	White	White ✓	White ✓	White ✓	Red	Red	White ✓	Red
Симепревир ^{2,3}	White	White	White	White	White	Red	Red	Red	Red	Red	White
Паритапревир ⁴	White	Red	White	White	Red	White	White	Red	Red	Red	White
Гразопревир ⁵	White	White	White	White	Red	White	White	Red	Red	Red	White

NS3 мутации, приводящие ≥ 4 увеличению IC_{50} отмечены **красным**

NS3 мутации, приводящие < 4 увеличению IC_{50} отмечены **белым**.

1. Halfon P. et al. J Hepatol. 2011;55:192-206
2. GALEXOS. Product Monograph, 2015
3. Lenz O. et al. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54, 1878-1887
4. HOLKIRA PAK. Product Monograph, 2016
5. ZEPATIER. Product Monograph, 2016

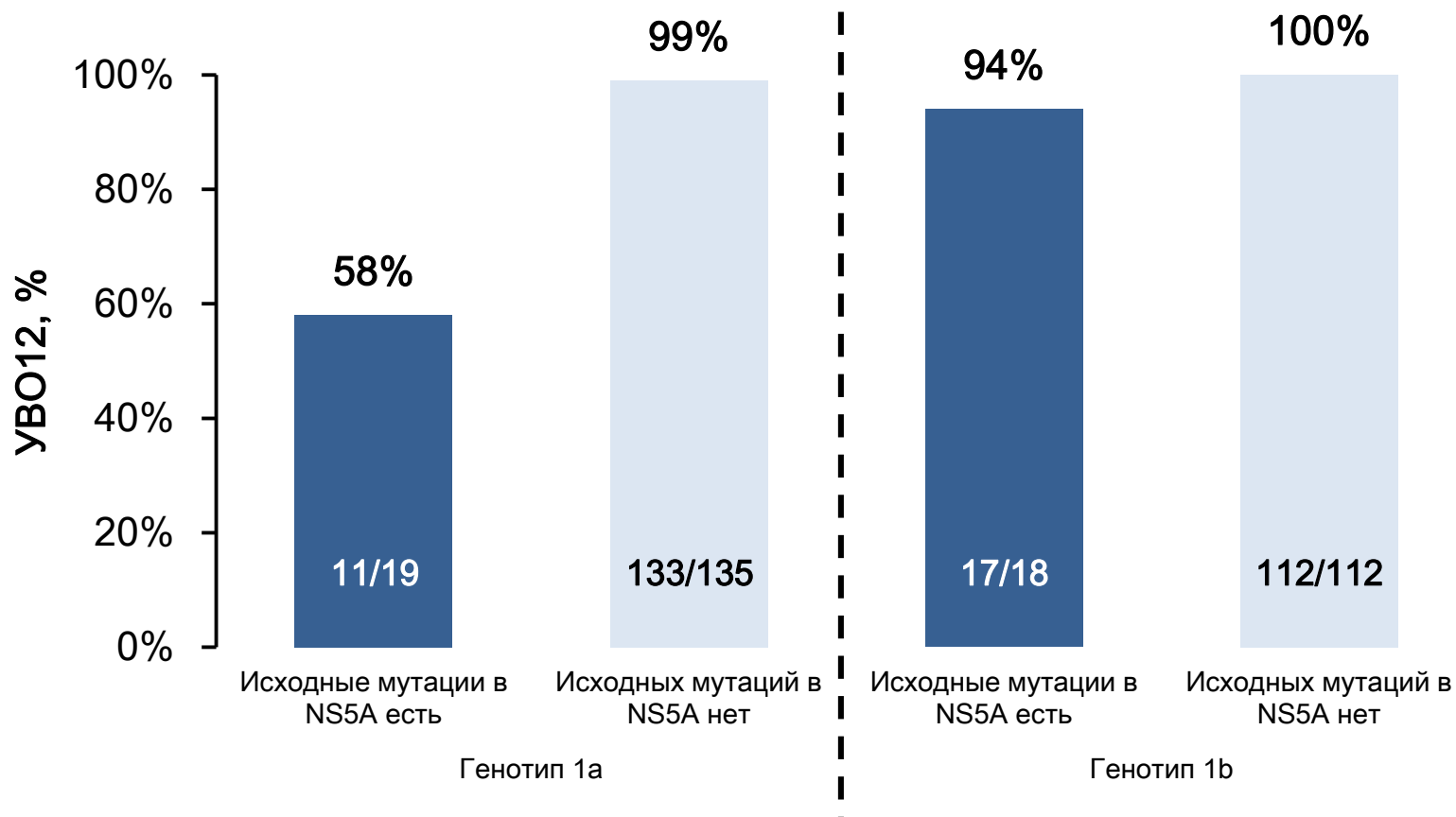
Гразопревир + элбасвир: 12 недель лечения



* не зарегистрирован в РФ



Гразопревир + элбасвир: эффективность в зависимости от исходных мутаций к NS5A



* не зарегистрирован в РФ



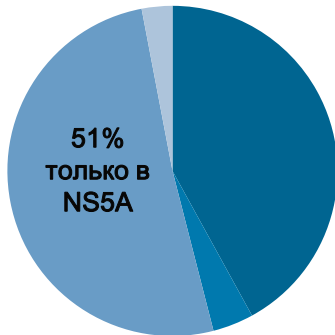
Комбинация глекапревир/пибрентасвир (АВТ-493/АВТ-530)

SURVEYOR-II: глекапревир/пибрентасвир у пациентов с генотипами 2 и 3

Генотип 2 (N=72)

У 58% пациентов обнаружены исходные мутации

3% в NS3 и NS5A



4% только в NS3

Наиболее частая мутация в NS3 – Y56F (7%)

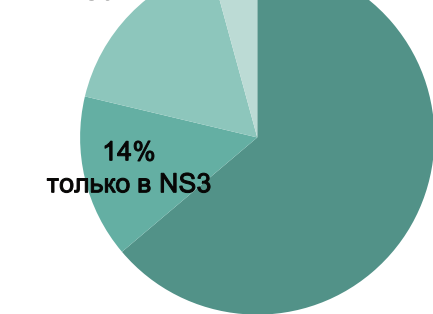
Наиболее частая мутация в NS5A – M31 (51%)

Исходные мутации не влияли на частоту УВО (100% УВО12)

Генотип 3 (N=121)

У 34% пациентов обнаружены исходные мутации

16% только в NS5A



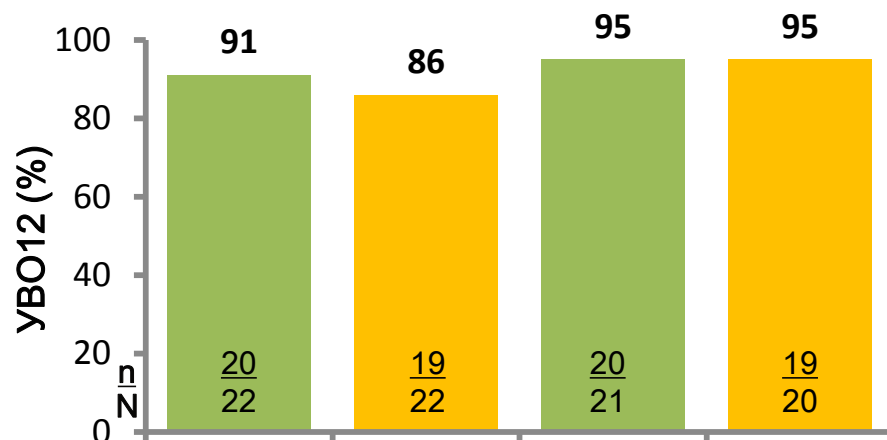
14% только в NS3

Наиболее частая мутация в NS3 – A166S/T (13%)

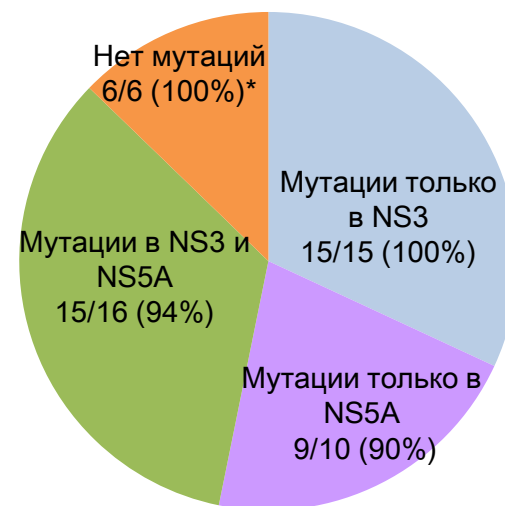
Наиболее частые мутации в NS5A – A30E/K/S/T/V (10%) и Y93H (5%)

Исходные мутации мало влияли на УВО (90–97% УВО12)

MAGELLAN-I: Высокая частота УВО12 комбинации глекапревир/пибрентасвир у пациентов в генотипом 1 и опытом лечения ПППД



	ITT		mITT	
глекапревир	300 мг	300 мг	300 мг	300 мг
пибрентасвир	120 мг	120 мг	120 мг	120 мг
РБВ	800 мг		800 мг	
Прорыв	0	1	0	1
Рецидив	1	0	1	0
Не прошли наблюдение	1	2	-	-



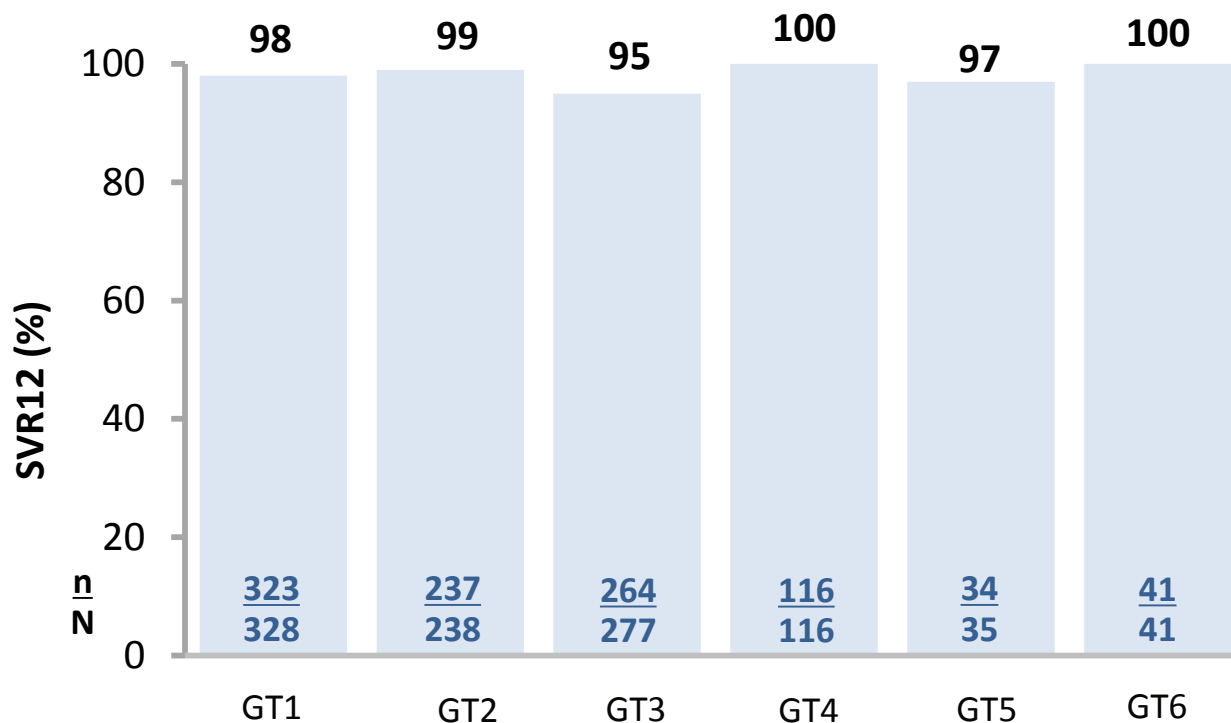
Исходные мутации не влияли на УВО12

100% УВО12 у 17 пациентов с неуспехом лечения схемой с софосбувиром

* не зарегистрирован в РФ



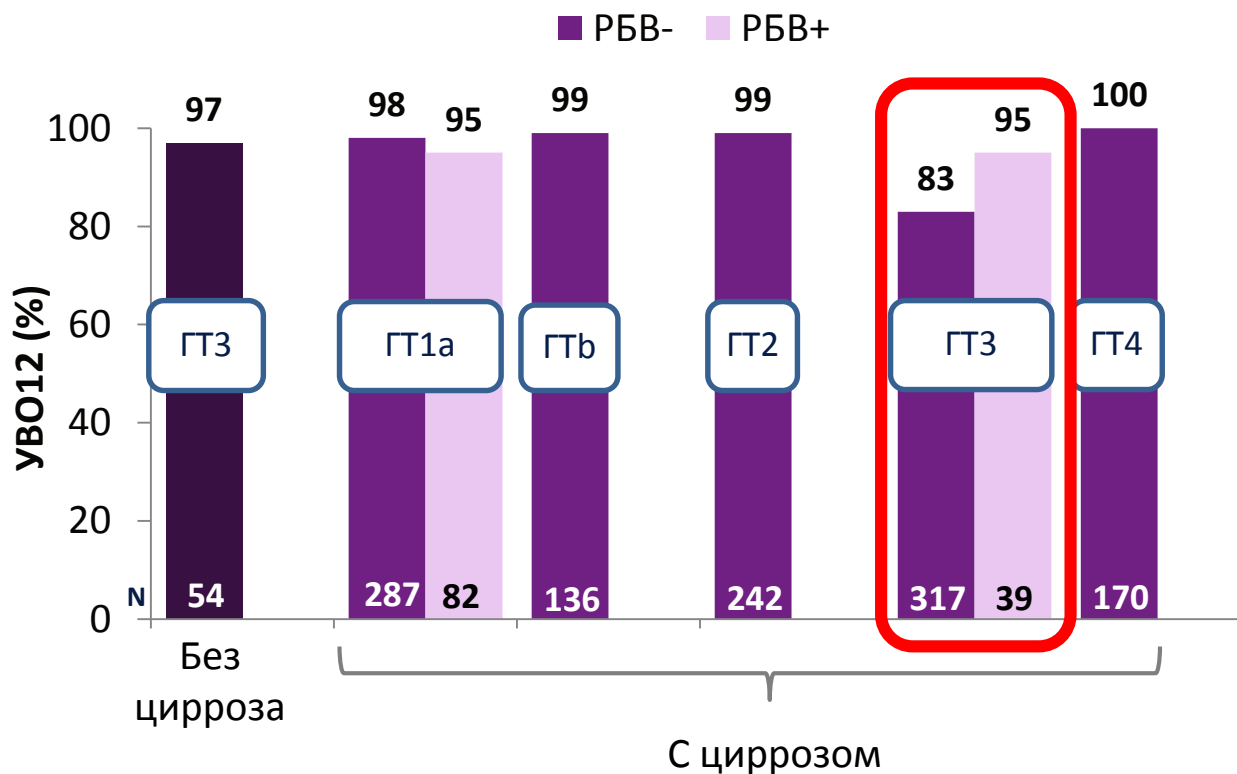
Софосбувир + велпатасвир: УВО12 у пациентов с разными генотипами ВГС: (ASTRAL-1, -2, и -3)



* не зарегистрирован в РФ



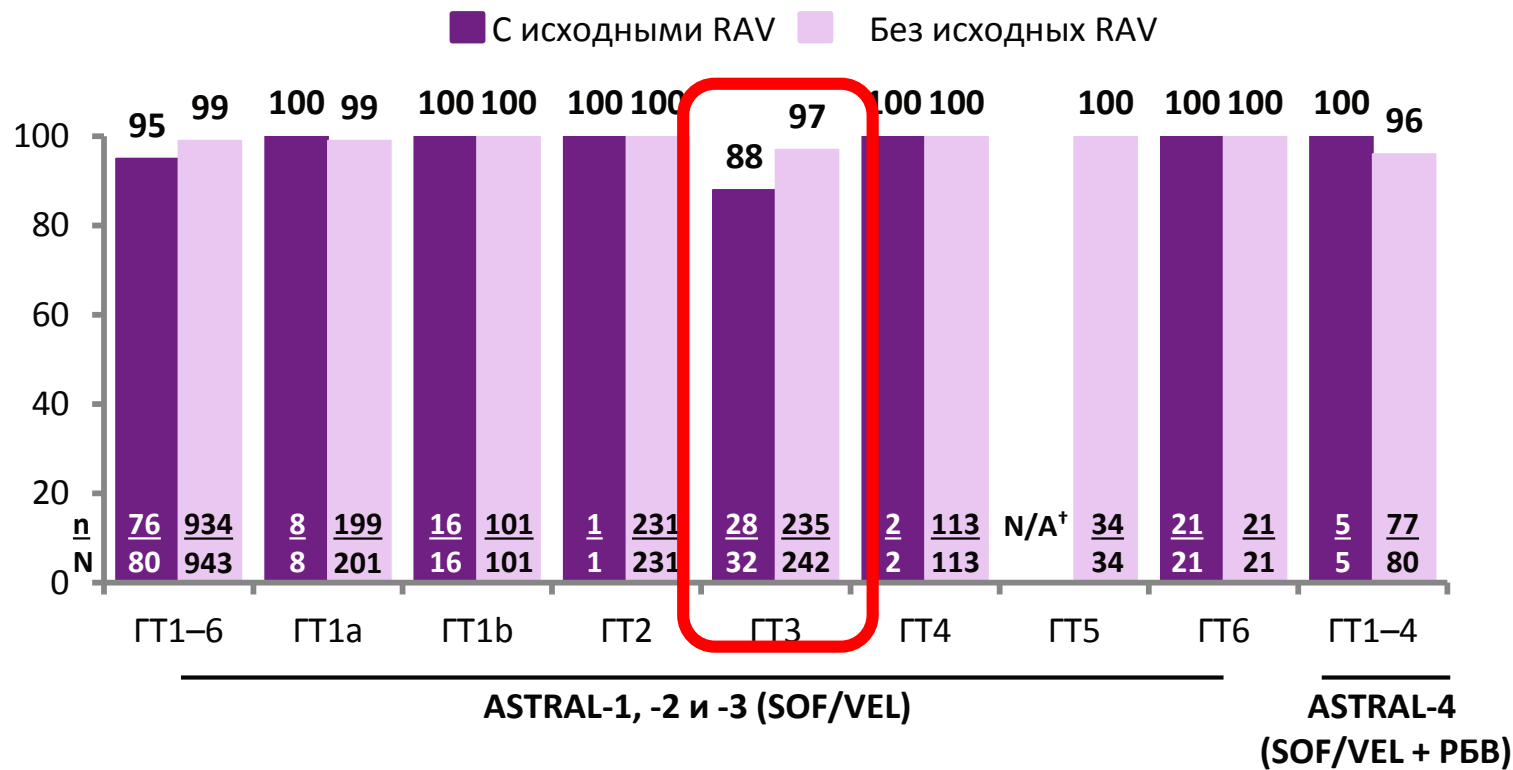
Софосбувир + велпатасвир: добавление рибавирина повышает вероятность УВО12 у пациентов с циррозом и генотипом 3



* не зарегистрирован в РФ



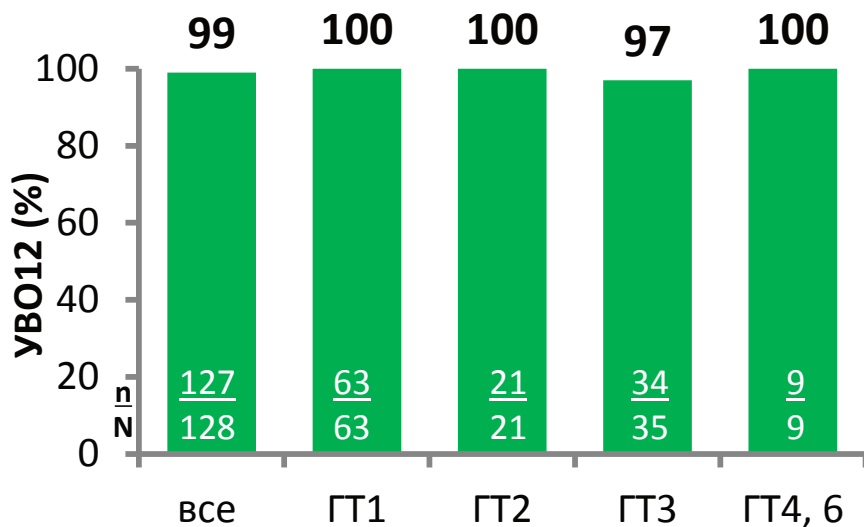
Софосбувир + велпатасвир: исходные мутации в NS5A снижали частоту УВО у пациентов с генотипом 3



* не зарегистрирован в РФ



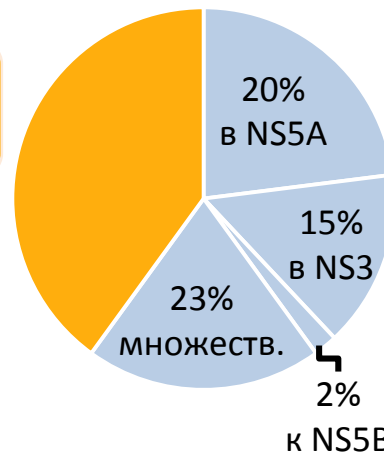
Софосбувир + велпатасвир + воксилапревир ± РБВ: пациенты с генотипами 1-6, с циррозом и без него, с опытом лечения и без него



Исходные мутации не влияли на УВО 12

60% исходных мутаций
(77/128)

100% УВО12
(51/51)

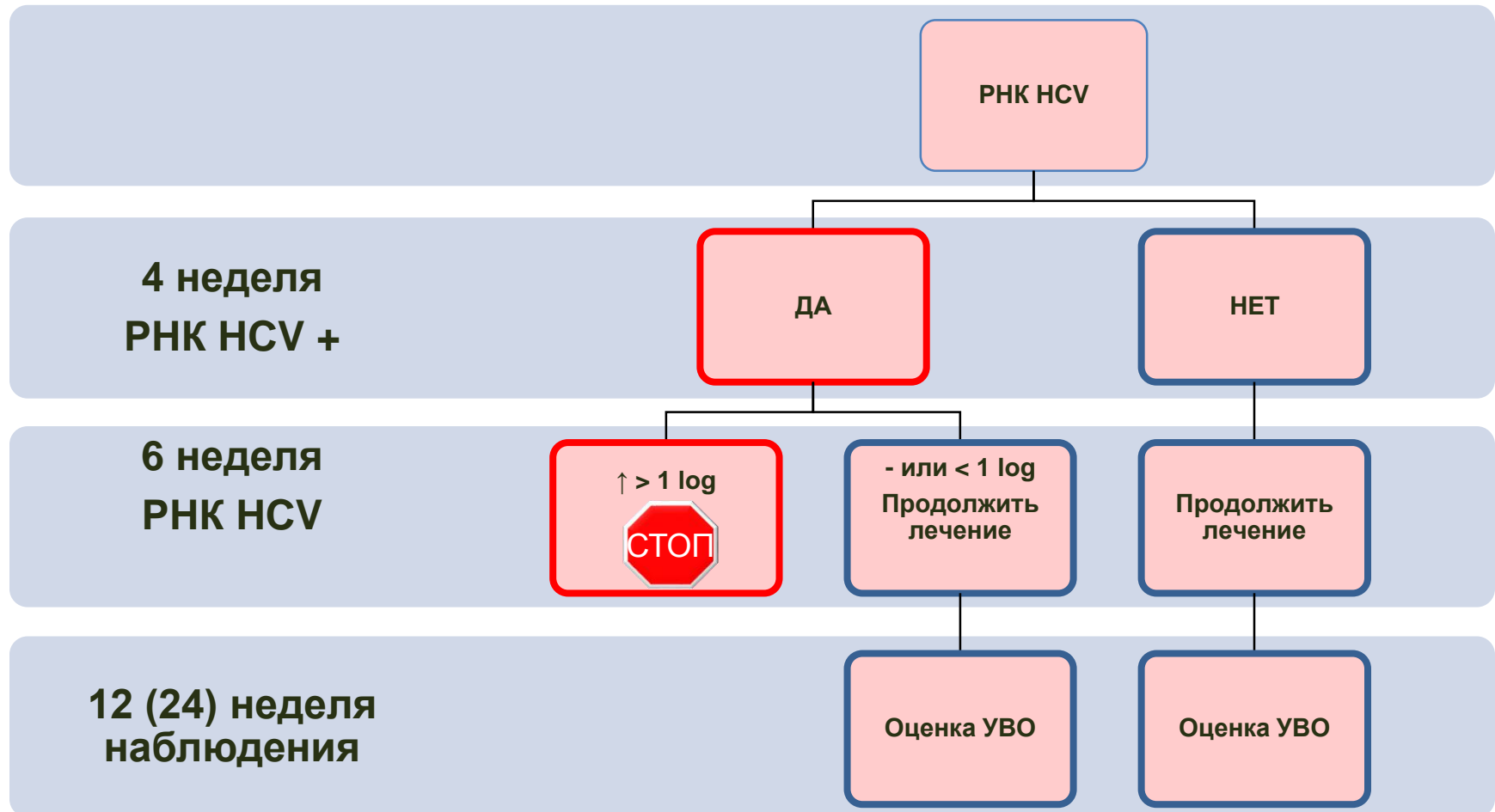


99% УВО12
(76/77)

* не зарегистрирован в РФ

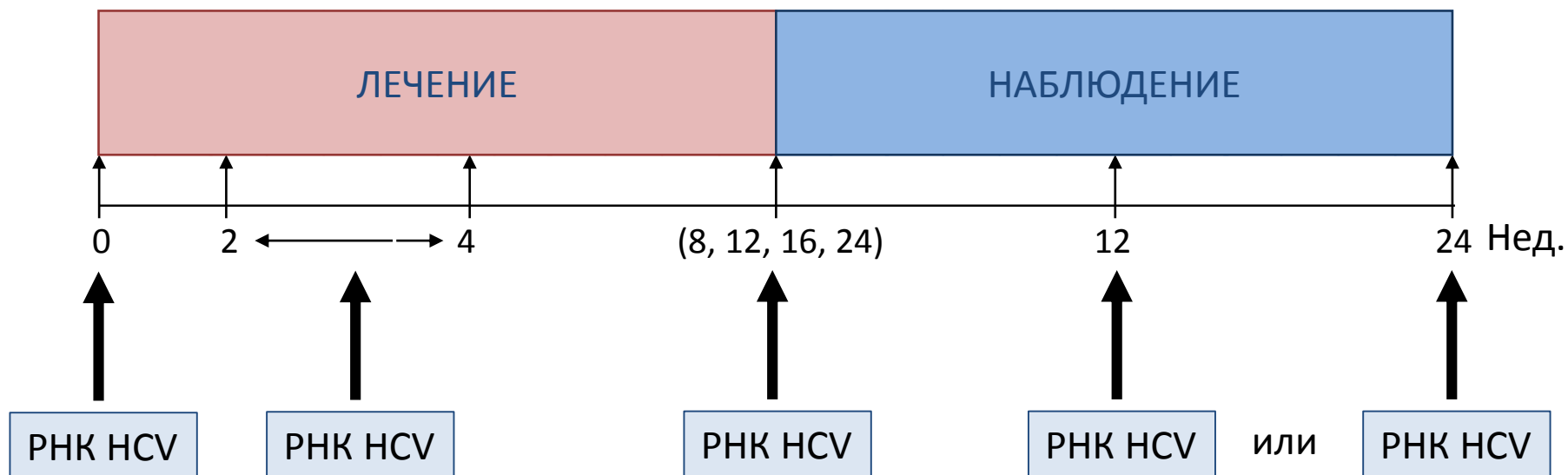


Алгоритм мониторинга безинтерфероновой терапии ХГС (AASLD 2016)



Рекомендации по мониторингу безинтерфероновой терапии ХГС (EASL 2016)

Для оценки уровня РНК HCV в процессе и по окончании лечения необходимо использовать тесты на основе ПЦР в реальном времени с нижним пределом детекции ≤ 15 МЕ/мл



Мониторинг пациентов с коинфекцией HBV

- До начала лечения необходимо провести исследование на HBsAg, anti-HBs и anti-HBc
- При выявлении HBsAg – исследование на ДНК HBV, anti-HDV, РНК HDV.
- При выявлении anti-HBc – исследование на ДНК HBV
- В ходе противовирусного лечения ХГС и в периоде наблюдения после завершения лечения необходимо проводить мониторинг уровня ДНК HBV и при необходимости назначить противовирусное лечение ХГВ.

Эволюция тест-систем на РНК HCV в течение последних 10 лет

