

Что нового в международных рекомендациях по диагностике и лечению хронического гепатита С: EASL, AASLD, WHO?

Э.З.Бурневич



Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии ПМГМУ им.И.М.Сеченова

НОКЦ здоровьесберегающих технологий ПМГМУ им. И.М.Сеченова

24 ГКБ ДЗ г. Москвы

Гепатит С

Распространенность
хронического гепатита С (млн)

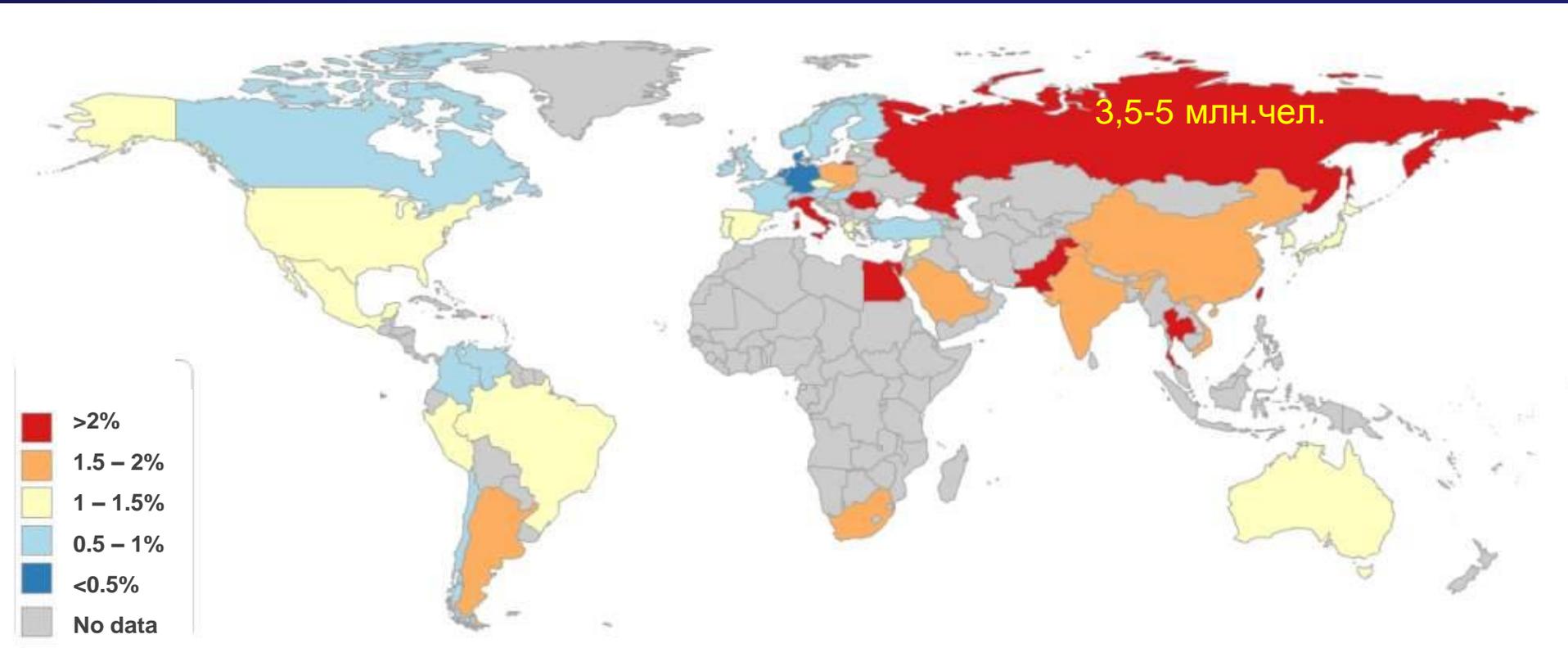


130–170 миллионов
людей в мире (2–3%
популяции)
инфицированы ВГС в
настоящий момент^{1,2}

Распространенность
гепатита С зависит от
региона мира – от 0.01–0.1%
в Великобритании и
Скандинавии до
15–20% в Египте^{3–6}

1. WHO. Global burden of disease for hepatitis C. J Clin Pharmacol 2004;44:20–9; 2. Sherlock DS. Dis Mon 1994;40:117–96
3. Alter MJ. World J Gastroenterol 2007;13:2436–41; 4. Frank C, et al. Lancet 2000;355:887–91
5. Guerra J, et al. J Viral Hepat 2012;19:560–7; 6. Esmat G, et al. Liver Int 2012;32(Suppl. 1):146–50

Серопозитивность по HCV

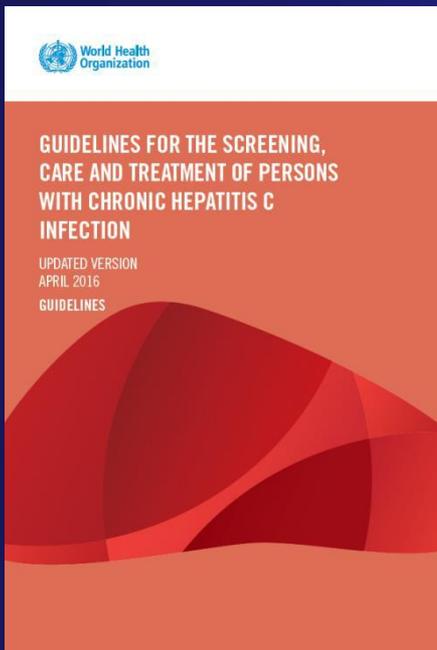


Международные рекомендации

WHO

AASLD/IDSA

EASL



World Health Organization

GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION

UPDATED VERSION
APRIL 2016
GUIDELINES



Home Full Report Panel Organizations Process Contact Us About

AASLD AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES

IDSA Infectious Diseases Society of America

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

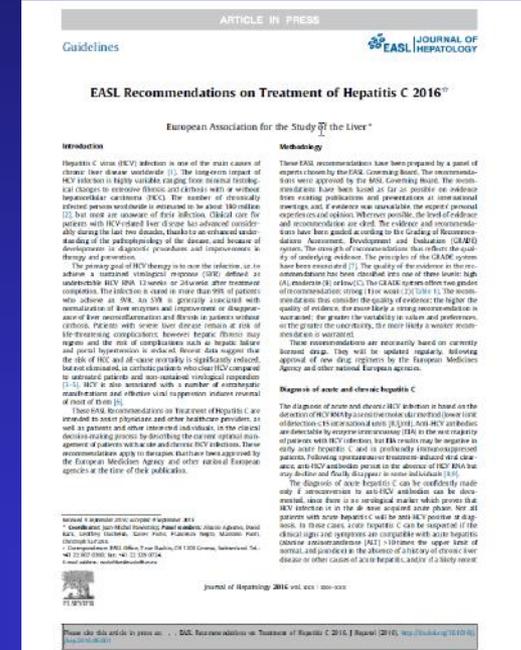
What's New and Updates/Changes:
This version of the Guidance has been updated to reflect several important developments, including the recent approval of sofosbuvir/velpatasvir, together with new information regarding the use of testing for HCV resistance associated variants. Click here for list of all updated sections.

Background of the Hepatitis C Guidance
New direct-acting oral agents capable of curing hepatitis C virus (HCV) infection have been approved for use in the United States. The initial direct-acting agents were approved in 2011, and many more oral drugs are expected to be approved in the next few years. As new information is presented at scientific conferences and published in peer-reviewed journals, health care practitioners have expressed a need for a credible source of unbiased guidance on how best to treat their patients with HCV infection. To provide healthcare professionals with timely guidance, the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) have developed a web-based process for the rapid formulation and dissemination of evidence-based, expert-developed recommendations for hepatitis C management.

About Hepatitis C
An estimated 3 million to 4 million persons in the United States are chronically infected with HCV, and approximately half are unaware of their status. These individuals may ultimately progress to advanced liver disease and/or hepatocellular cancer. However, those outcomes can be prevented by treatment, which is rapidly improving and offers the potential of a cure to more patients than has been previously possible.

Access the Full Report

NOTICE: Guidance for hepatitis C treatment in adults is changing consistently with the advent of new therapies and other developments. A static version of this guidance, such as printouts of this website material, booklets, slides, and other materials, may be outdated by the time you read this. We urge you to review this guidance on this website (www.hcvguidelines.org) for the latest recommendations.



ARTICLE IN PRESS

Guidelines **EASL** JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016*

European Association for the Study of the Liver*

Introduction
Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide [1]. The long-term impact of HCV infection is highly variable ranging from minimal histological changes to extensive fibrosis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma (HCC). The number of chronically infected persons and those in need of treatment is about 150 million [2], but once a diagnosis of liver infection, clinical care for patients with HCV-related liver disease has advanced considerably during the last few decades, thanks to an enhanced understanding of the pathophysiology of the disease and because of developments in diagnostic, prognostic, and therapeutic, in therapy and prevention.

Methodology
These EASL recommendations have been prepared by a panel of experts chosen by the EASL Governing Board. The recommendations were approved by the EASL Governing Board. The recommendations have been based on the evidence on individual studies, meta-analyses and presentations at international meetings and, if evidence was unavailable, the expert personal experience and opinion. Whenever possible, the level of evidence and recommendations are cited. The evidence and recommendations have been graded according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. The strength of recommendations thus reflects the quality of underlying evidence. The principles of the GRADE system have been explained [3]. The quality of recommendations in the recommendations has been classified into one of three levels: high (H), moderate (M), or low (L). The GRADE system also takes into account the quality of evidence, the higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is accepted. The greater the variability in values and preferences, or the greater the uncertainty, the more likely a weaker recommendation is warranted.

Diagnosis of acute and chronic hepatitis C
The diagnosis of acute and chronic HCV infection is based on the detection of HCV RNA by a sensitive method (at least) (see later) and/or detection of HCV antibody (Ab) (at least) (see later). HCV RNA and Ab are detectable by enzyme immunoassay (EIA) in the sera of patients with HCV infection. The EIA results may be negative in early acute hepatitis C and in patients with immunosuppressed patients. Following seroconversion treatment without relapse, an HCV antibody positive in the absence of HCV RNA has very high and fairly long-lived in some individuals [4].

The diagnosis of acute hepatitis C can be readily made only if seroconversion to anti-HCV antibodies can be demonstrated, since there is a serological window which precedes the HCV infection in the seroconversion phase. For all patients with acute hepatitis C will be anti-HCV positive at diagnosis. In the case of acute hepatitis C the hepatitis if the clinical signs and symptoms are compatible with acute hepatitis (chronic seroconversion [AI]) is to make the upper limit of normal, and provided by the absence of HCV RNA in liver disease in other cases of acute hepatitis, a delay of a study report

Journal of Hepatology 2016; vol. 63, no. 5

* See the full article in press at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.041>

www.who.int

www.hcvguidelines.org

www.easl.eu

Цели достижения СВО



1. Smith-Palmer J, et al. *BMC Infect Dis.* 2015;15:19.

2. Negro F, et al. *Gastroenterology.* 2015;149:1345-1360.

3. George SL, et al. *Hepatology.* 2009;49:729-738.

Рекомендации EASL 2016

- Все первичные больные ХГС и больные с ранее неэффективным лечением с компенсированным и декомпенсированным заболеванием печени ПОДЛЕЖАТ противовирусной терапии (A1)
- Лечение должно быть проведено БЕЗ ОТЛАГАТЕЛЬСТВ у больных:
 - с фиброзом F2, F3, F4
 - при декомпенсированном ЦП (Child-Pugh B или C)
 - при внепеченочных поражениях (HCV-ассоциированный криоваскулит с симптомами, HCV-ассоциированная иммунокомплексная нефропатия, В-клеточная неходжкинская лимфома)
 - при HCV-реинфекции после трансплантации печени
 - при высоком риске инфицирования (лица с внутривенным введением психоактивных средств, мужчины, практикующие секс с мужчинами, высоко рискованное сексуальное поведение, женщины детородного возраста, планирующие беременность, больные на программном гемодиализе, лица в местах лишения свободы)
- Больные декомпенсированным ЦП с MELD ≥ 15 должны получить лечение после трансплантации печени (B1)
- Лечение не показано у лиц с низкой ожидаемой продолжительностью жизни по сопутствующей конкурирующей патологии (B2)
- Должны разрабатываться НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ по диагностике и масштабному охвату терапией больных ХГС (B1)

Рекомендации по лечению декомпенсированного ЦП

AASLD/IDSA 2016 (от 16.09.2016)

EASL 2016

HCV-1			HCV-2 и 3	
Дак + Соф	Леди/ Соф	Велпа/ Соф	Дак + Соф	Велпа/ Соф
12 нед + Низкие дозы РИБ*	12 нед + Низкие дозы РИБ* 12 нед + Низкие дозы РИБ*		12 нед + Низкие дозы РИБ*	12 нед + Стандарт. дозы РИБ

Рекомендации по лечению декомпенсированного ЦП

AASLD/IDSA 2016 (от 16.09.2016)

EASL 2016

HCV-1			HCV-2 и 3	
Дак + Соф	Леди/ Соф	Велпа/ Соф	Дак + Соф	Велпа/ Соф
12 нед + Низкие дозы РИБ*	12 нед + Низкие дозы РИБ* 12 нед + Низкие дозы РИБ*		12 нед + Низкие дозы РИБ*	12 нед + Стандарт. дозы РИБ

Портрет пациента с ХГС с HCV-1, 2, 3

Характеристики	Простой для лечения		Сложный для лечения	
	F0-F1	F2-F3	F4 комп	F4 декомпл
<i>IL28B</i> полиморфизм	CC	CT		TT
Вирусная нагрузка	Низкая		Высокая	
Стадия фиброза	F0–F2	F3	F4	Декомпенсация
БВО (Быстрый вирусологический ответ)	БВО		Нет БВО	
Предшествующий ответ на ПегИФН/РБВ	Рецидив	Частичный ответ		Нулевой ответ

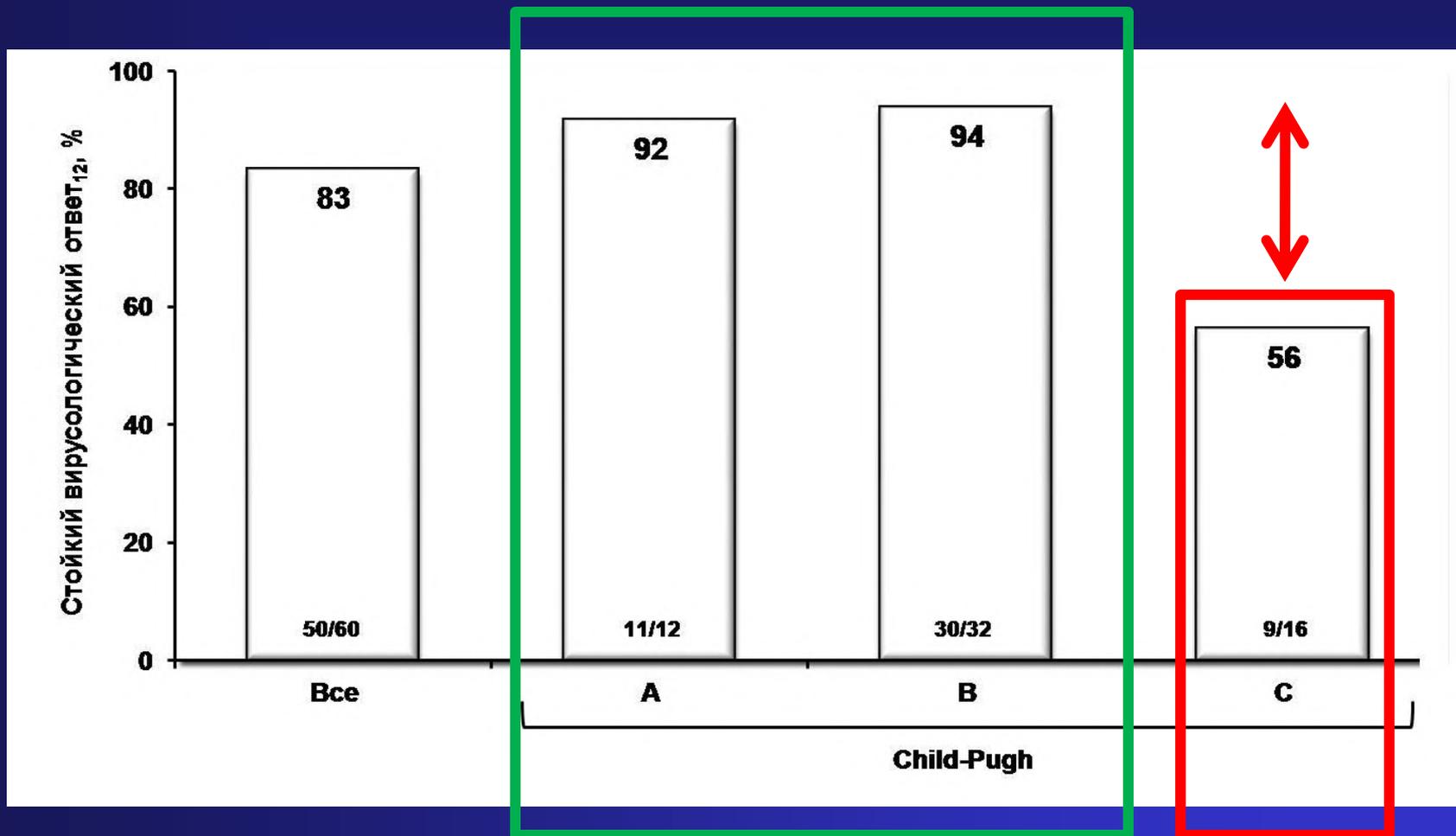
Портрет пациента с ХГС с HCV-1, 2, 3

Характеристики	Простой для лечения				Сложный для лечения			
	F0-F1	F2-F3	F4 комп	F4 декомпл	F0-F1	F2-F3	F4 комп	F4 декомпл
<i>IL28B</i> полиморфизм	CC	CT						
Вирусная нагрузка	Низкая							
Стадия фиброза	F0-F2	F3	F4	Де				
БВО (Быстрый вирусологический ответ)	БВО							
Предшествующий ответ на ПегИФН/РБВ	Рецидив	Частичный ответ						

Даклатасвир +
софосбувир ±
рибавирин

Исследование ALLY-1: ЦП, до трансплантации печени

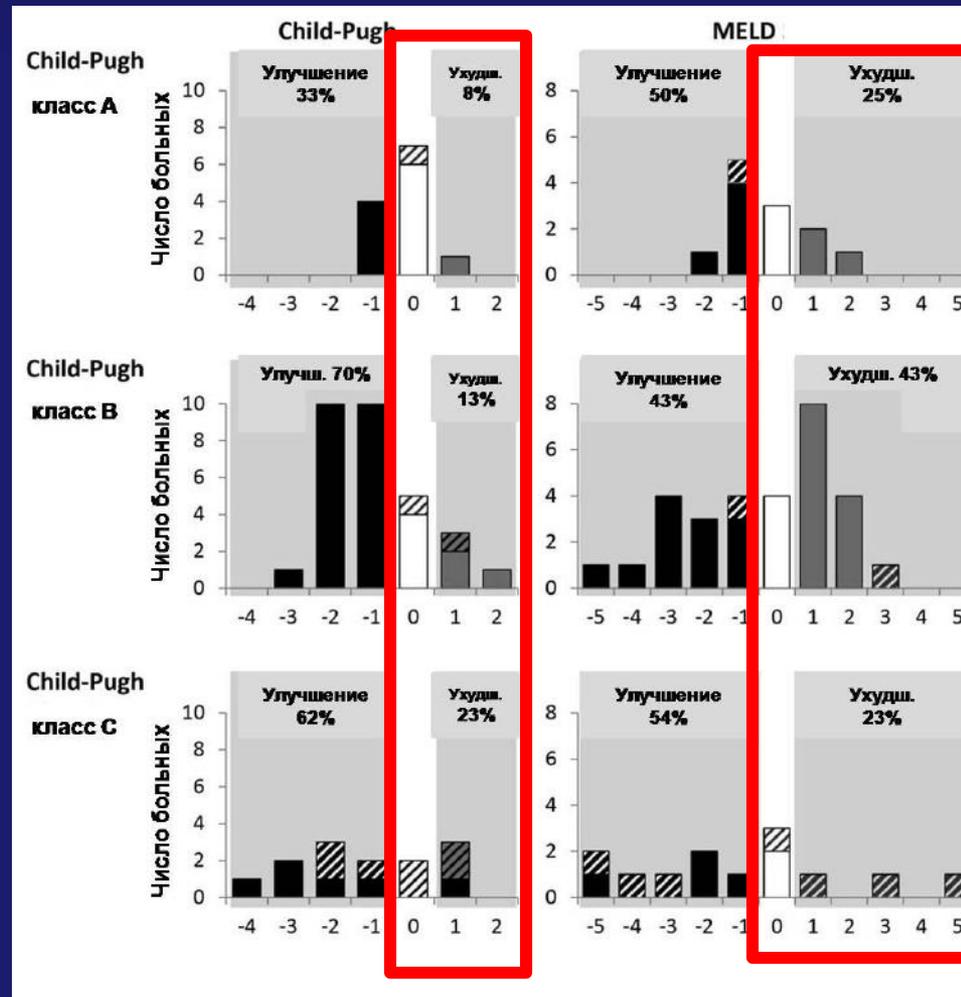
Даклатасвир + софосбувир + рибавирин 12 недель



Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M., Landis C., Fontana R.J., Yang R., McPhee F., Hughes E.A., Noviello S., Swenson E.S. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*, 2016, 63(5), 1493-1505.

Исследование ALLY-1: ЦП, до трансплантации печени

Даклатасвир + софосбувир + рибавирин 12 недель



Poordad F., Schiff E.R., Vierling J.M., Landis C., Fontana R.J., Yang R., McPhee F., Hughes E.A., Noviello S., Swenson E.S. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*, 2016, 63(5), 1493-1505.

Рекомендации EASL 2016

- Все первичные больные ХГС и больные с ранее неэффективным лечением с компенсированным и декомпенсированным заболеванием печени **ПОДЛЕЖАТ** противовирусной терапии (A1)
- Лечение должно быть проведено **БЕЗ ОТЛАГАТЕЛЬСТВ** у больных:
 - с фиброзом F2, F3, F4
 - при декомпенсированном ЦП (Child-Pugh B или C)
 - при внепеченочных поражениях (HCV-ассоциированный криоваскулит с симптомами, HCV-ассоциированная иммунокомплексная нефропатия, В-клеточная неходжкинская лимфома)
 - при HCV-реинфекции после трансплантации печени
 - при высоком риске инфицирования (лица с внутривенным введением психоактивных средств, мужчины, практикующие секс с мужчинами, высоко рискованное сексуальное поведение, женщины детородного возраста, планирующие беременность, больные на программном гемодиализе, лица в местах лишения свободы)
- Больные декомпенсированным ЦП с **MELD \geq 18-20**, ожидающие ОТП, **должны получить лечение после трансплантации печени (B1)**
- Лечение не показано у лиц с низкой ожидаемой продолжительностью жизни по сопутствующей конкурирующей патологии (B2)
- Должны разрабатываться **НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ** по диагностике и масштабному охвату терапией больных ХГС (B1)

Рекомендации EASL 2016

- Все первичные больные ХГС и больные с ранее неэффективным лечением с компенсированным и декомпенсированным заболеванием печени **ПОДЛЕЖАТ** противовирусной терапии (A1)
- **Лечение должно быть проведено БЕЗ ОТЛАГАТЕЛЬСТВ** у больных:
 - с фиброзом F2, F3, F4
 - при декомпенсированном ЦП (Child-Pugh B или C)
 - при внепеченочных поражениях (HCV-ассоциированный криоваскулит с симптомами, HCV-ассоциированная иммунокомплексная нефропатия, В-клеточная неходжкинская лимфома)
 - при HCV-реинфекции после трансплантации печени
 - при высоком риске инфицирования (лица с внутривенным введением психоактивных средств, мужчины, практикующие секс с мужчинами, высоко рискованное сексуальное поведение, женщины детородного возраста, планирующие беременность, больные на программном гемодиализе, лица в местах лишения свободы) (A1)
- Больные декомпенсированным ЦП с MELD ≥ 15 должны получить лечение после трансплантации печени (B1)
- Лечение не показано у лиц с низкой ожидаемой продолжительностью жизни по сопутствующей конкурирующей патологии (B2)
- Должны разрабатываться **НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ** по диагностике и масштабному охвату терапией больных ХГС (B1)

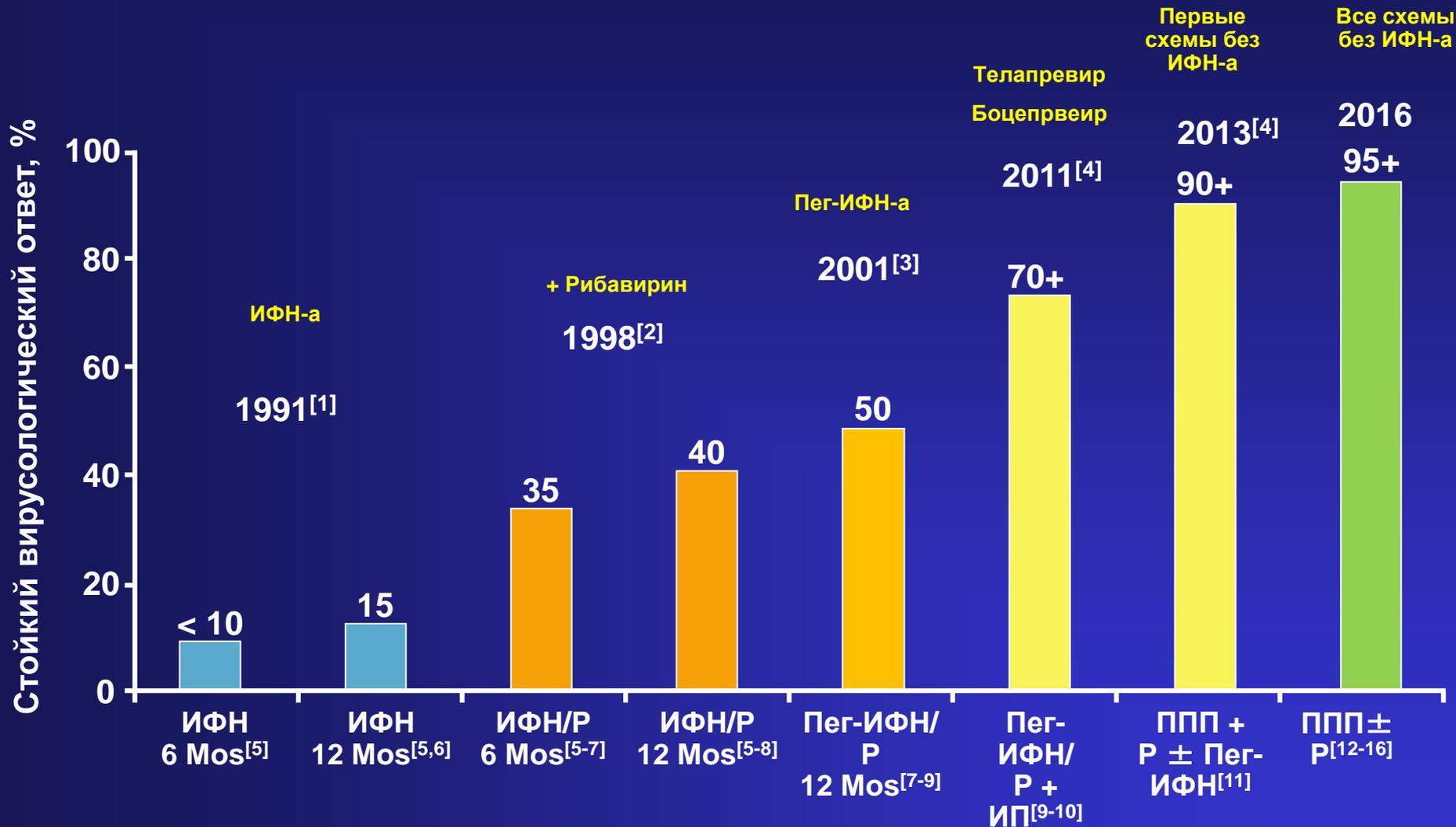
Рекомендации EASL 2016

- Все первичные больные ХГС и больные с ранее неэффективным лечением с компенсированным и декомпенсированным заболеванием печени **ПОДЛЕЖАТ** противовирусной терапии (A1)
- Лечение должно **быть** проведено **БЕЗ ОТЛАГАТЕЛЬСТВ** у больных:
 - с фиброзом F2, F3, F4
 - при декомпенсированном ЦП (Child-Pugh B или C)
 - при внепеченочных поражениях (HCV-ассоциированный криоваскулит с симптомами, HCV-ассоциированная иммунокомплексная нефропатия, В-клеточная неходжкинская лимфома)
 - при HCV-реинфекции после трансплантации печени
 - при высоком риске инфицирования (лица с внутривенным введением психоактивных средств, мужчины, практикующие секс с мужчинами, высоко рискованное сексуальное поведение, женщины детородного возраста, планирующие беременность, больные на программном гемодиализе, лица в местах лишения свободы) (A1)
- Больные декомпенсированным ЦП с MELD ≥ 15 должны получить лечение после трансплантации печени (B1)
- Лечение не показано у лиц с низкой ожидаемой продолжительностью жизни по сопутствующей конкурирующей патологии (B2)
- Должны разрабатываться **НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ** по диагностике и масштабному охвату терапией больных ХГС (B1)

Рекомендации EASL 2016

- Все первичные больные ХГС и больные с ранее неэффективным лечением с компенсированным и декомпенсированным заболеванием печени **ПОДЛЕЖАТ** противовирусной терапии (A1)
- Лечение должно быть проведено **БЕЗ ОТЛАГАТЕЛЬСТВ** у больных:
 - с фиброзом **F2, F3, F4**
 - при декомпенсированном ЦП (Child-Pugh B или C)
 - при внепеченочных поражениях (HCV-ассоциированный криоваскулит с симптомами, HCV-ассоциированная иммунокомплексная нефропатия, В-клеточная неходжкинская лимфома)
 - при HCV-реинфекции после трансплантации печени
 - при высоком риске инфицирования (лица с внутривенным введением психоактивных средств, мужчины, практикующие секс с мужчинами, высоко рискованное сексуальное поведение, женщины детородного возраста, планирующие беременность, больные на программном гемодиализе, лица в местах лишения свободы) (A1)
- Больные декомпенсированным ЦП с MELD ≥ 15 должны получить лечение после трансплантации печени (B1)
- Лечение не показано у лиц с низкой ожидаемой продолжительностью жизни по сопутствующей конкурирующей патологии (B2)
- Должны разрабатываться **НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ** по диагностике и масштабному охвату терапией больных ХГС (B1)

Что мы можем обеспечить сегодня нашим больным ХГС?



1. Friedman RM, et al. *Hepat Res Treat.* 2010;323926., 2. James JS. *AIDS Treat News.* 1998;19:7., 3. Tan SL, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:867-881., 4. Yau AH, et al. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28:445-451., 5. McHutchison JG, et al. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-1492., 6. Poynard T, et al. *Lancet.* 1998;352:1426-1432., 7. Fried MW, et al. *N Engl J Med.* 2002;347:975-982., 8. Manns MP, et al. *Lancet.* 2001;358:958-965., 9. Jacobson IM, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416., 10. Poordad F, et al. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-1206. 11. Lawitz E, et al. *N Engl J Med.* 2013;368:1878-1887., 12. Afdhal N, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:1889-1898., 13. Kwo P, et al. *EASL 2015. Abstract LB14.*, 14. Zeuzem S, et al. *Ann Intern Med.* 2015;163:1-13., 15. Feld JJ, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2599-2607., 16. Foster GR, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2608-2617.

Рекомендации



Первичные больные

	1a		1b	
	Без ЦП	ЦП	Без ЦП	ЦП
Рекомендуемая	Гразо/Элба 12 нед (без мутаций NS5A) Class I, Level A	Гразо/Элба 12 нед (без мутаций NS5A) Class I, Level A	Гразо/Элба 12 нед Class I, Level A	Гразо/Элба 12 нед Class I, Level A
	Соф/Леди 12 нед Class I, Level A		Соф/Леди 12 нед Class I, Level A	
	Омби/Парита/Рито + Даса + Риба 12 нед Class I, Level A		Омби/Парита/Рито + Даса 12 нед Class I, Level A	
	Соф + Сим 12 нед Class I, Level A	Соф/Леди 12 нед Class I, Level A	Соф + Сим 12 нед Class I, Level A	Омби/Парита/Рито + Даса 12 нед Class I, Level A
	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	
	Соф + Дак 12 нед Class I, Level B		Соф + Дак 12 нед Class I, Level B	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A
Альтернативная	Гразо/Элба + Риба 16 нед (с мутациями NS5A) Class IIa, Level B	Омби/Парита/Рито + Даса + Риба 24 нед Class I, Level A		Соф + Сим ± Риба 24 нед Class I, Level A
		Соф + Сим ± Риба 24 нед (без мутации Q80K) Class I, Level A		
		Соф + Дак ± Риба 24 нед Class IIa, Level B		Соф + Дак ± Риба 24 нед Class IIa, Level B
		Гразо/Элба + Риба 16 нед (с мутациями NS5A) Class IIa, Level B		

Рекомендации



Первичные больные

	2		3	
	Без ЦП	ЦП	Без ЦП	ЦП
Рекомендуемая	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	Соф + Дак 12 нед Class I, Level A	Соф + Дак ± Р 24 нед (рибавирин при мутациях NS5A) Class IIa, Level C
			Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A
Альтернативная	Соф + Дак 12 нед Class IIa, Level B	Соф + Дак 16-24 нед Class IIa, Level B		

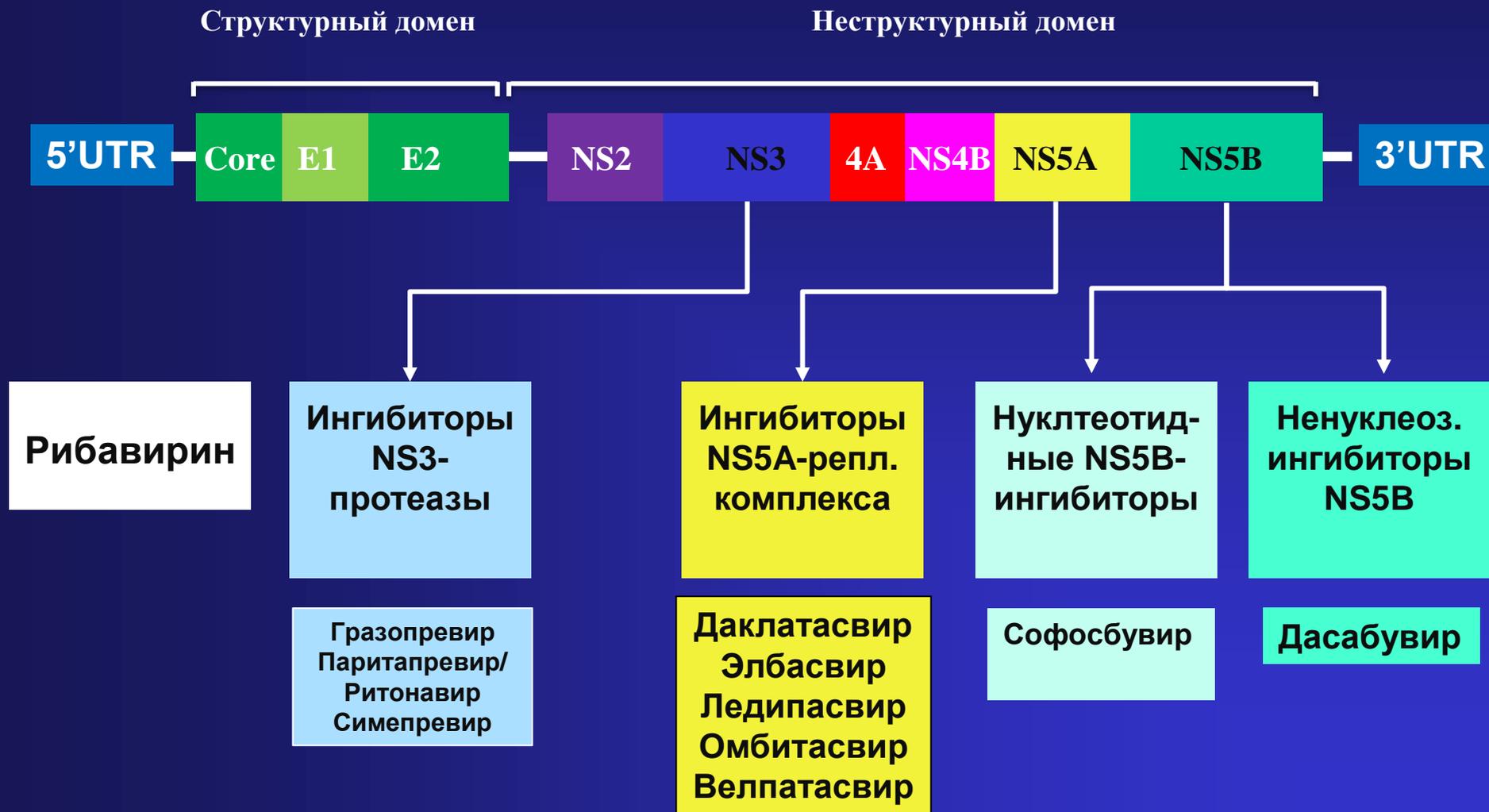
Рекомендации



Неэффективная ПВТ Пег-ИФН- α + P + ИП (телапревир, боцепревир, симепревир)

	1	
	Без ЦП	ЦП
Рекомендуемая	Соф/Леди 12 нед Class I, Level A	Соф/Леди + P 12 нед Class I, Level A
	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	
	Соф + Дак 12 нед Class IIa, Level B	Соф/Леди 24 нед Class I, Level A
		Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A
	Гразо/Элба + P 12 нед (при мутациях NS5A -16 нед) Class IIa, Level B	Соф + Дак \pm P 24 нед Class II, Level B
Гразо/Элба + P 12 нед (при мутациях NS5A -16 нед) Class IIa, Level B		
Альтернативная		

Противовирусные средства для лечения ХГС



Выбор схемы противовирусной терапии хронического гепатита С в 2016 г. в Российской Федерации

- Пег-ИФН- α + рибавирин

- Пег-ИФН- α + рибавирин + нарлапревир/ритонавир
- Пег-ИФН- α + рибавирин + симепревир
- Пег-ИФН- α + рибавирин + софосбувир

- 3D (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир)
- DUAL (даклатасвир + асунапревир)
- Софосбувир + рибавирин
- Софосбувир + симепревир
- Софосбувир + даклатасвир

Выбор схемы противовирусной терапии хронического гепатита С в 2016 г. в Российской Федерации

•

-
- Пег-ИФН- α + рибавирин + нарлапревир/ритонавир
 - Пег-ИФН- α + рибавирин + симепревир
 - Пег-ИФН- α + рибавирин + софосбувир
-
- 3D (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир)
 - DUAL (даклатасвир + асунапревир)
 - Софосбувир + рибавирин
 - Софосбувир + симепревир
 - Софосбувир + даклатасвир

Выбор схемы противовирусной терапии хронического гепатита С в 2016 г. в Российской Федерации

-

- Пег-ИФН- α + рибавирин + нарлапревир/ритонавир
-

- Пег-ИФН- α + рибавирин + софосбувир

- 3D (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир)
- DUAL (даклатасвир + асунапревир)
- Софосбувир + рибавирин
- Софосбувир + симепревир
- Софосбувир + даклатасвир

Выбор схемы противовирусной терапии хронического гепатита С в 2016 г. в Российской Федерации

-

- Пег-ИФН- α + рибавирин + нарлапревир/ритонавир
-
-

- 3D (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир)
- DUAL (даклатасвир + асунапревир)
- Софосбувир + рибавирин
- Софосбувир + симепревир
- Софосбувир + даклатасвир

Выбор схемы противовирусной терапии хронического гепатита С в 2016 г. в Российской Федерации

-

- Пег-ИФН- α + рибавирин + нарлапревир/ритонавир
-
-

- 3D (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир)
- DUAL (даклатасвир + асунапревир)
-
- Софосбувир + симепревир
- Софосбувир + даклатасвир

2017

-

- Пег-ИФН- α + рибавирин + нарлапревир/ритонавир

-

-

- 3D (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир)

- DUAL (даклатасвир + асунапревир)

-

- Софосбувир + симепревир

- Софосбувир + даклатасвир

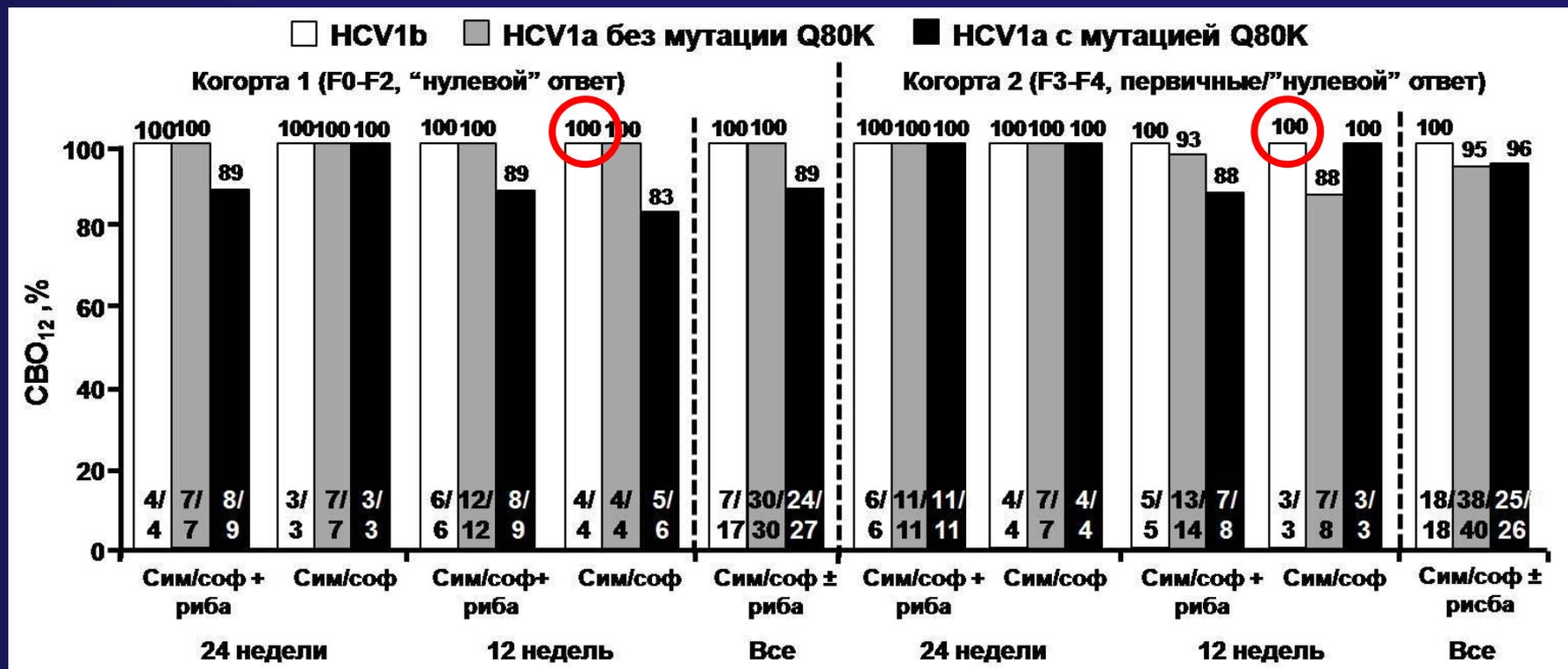
Рекомендации EASL 2016

Combination regimen	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4	Genotypes 5 and 6
Sofosbuvir + ribavirin	No	Suboptimal	Suboptimal	No	No
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	Yes
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	Yes	No	No	No	No
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	No	No	No	Yes	No
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	Yes	No	No	Yes	No
Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	Suboptimal	No	No	Yes	No

?

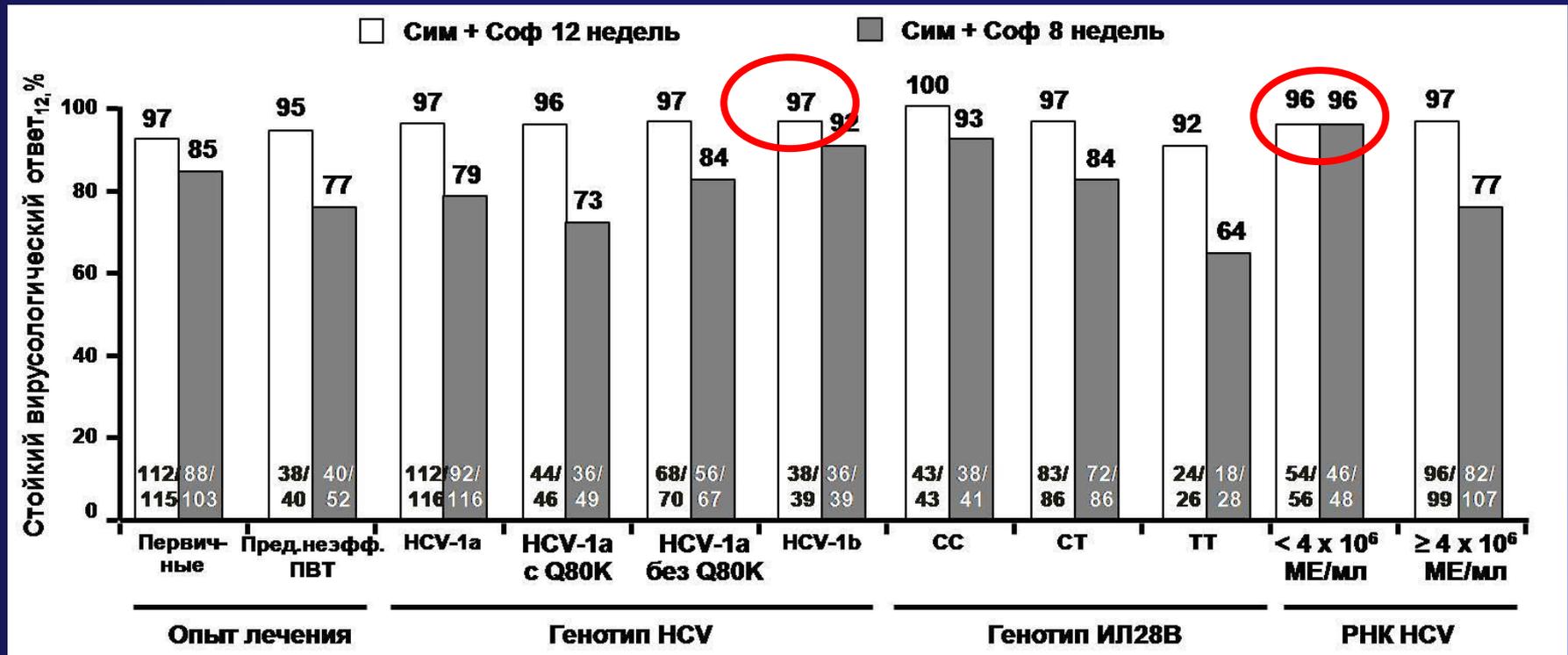
Исследование COSMOS

Частота стойкого вирусологического ответа (%) при разных субгенотипах HCV-1 и при субгенотипе HCV-1a в зависимости от мутации Q80K (анализ per protocol)



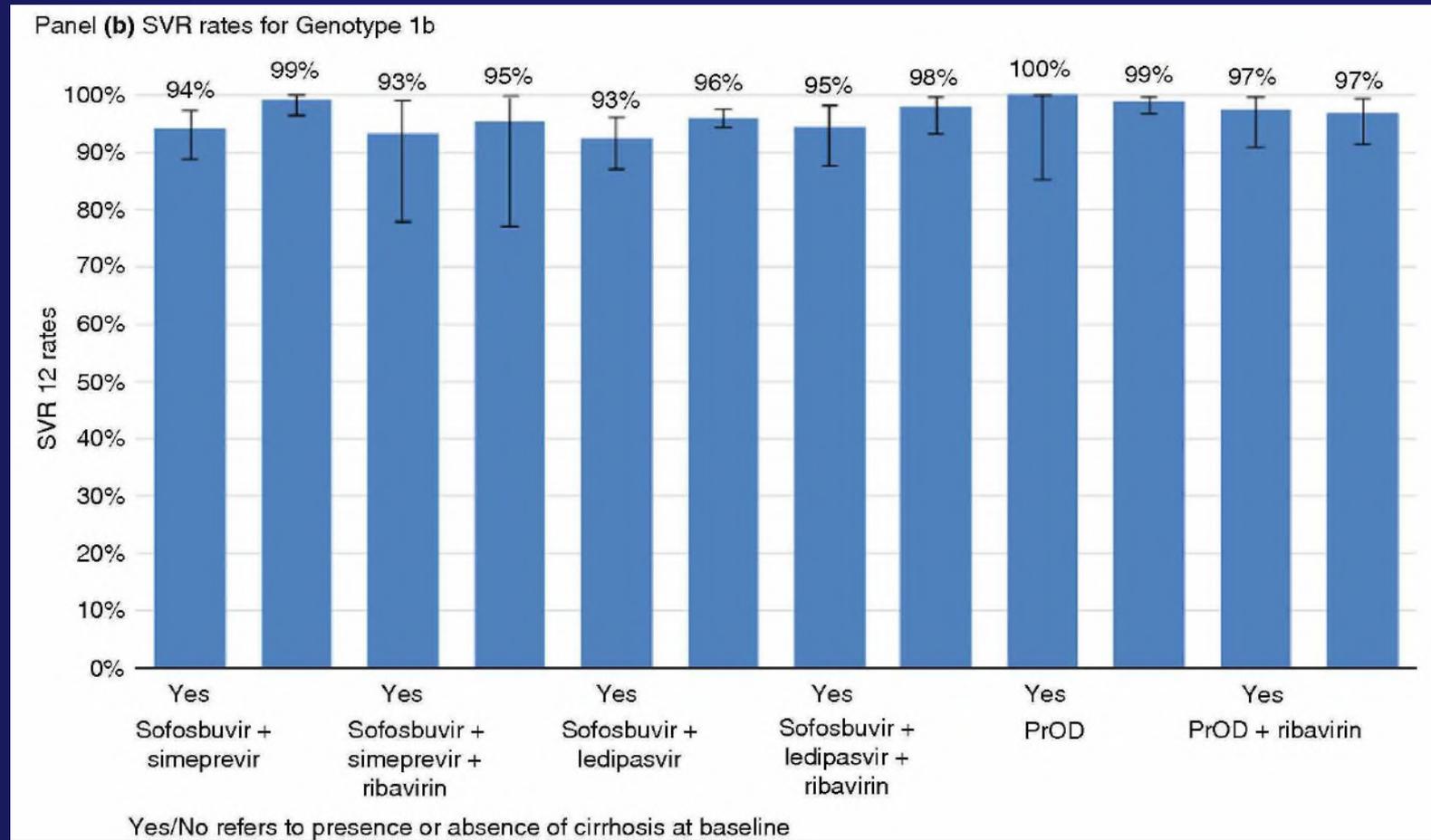
Lawitz E., Sulkowski M.S., Ghalib R., Rodriguez-Torres M., Younossi Z.M., Corregidor A., DeJesus E., Pearlman B., Rabinovitz M., Gitlin N., Lim J.K., Pockros P.J., Scott J.D., Fevery B., Lambrecht T., Ouwerkerk-Mahadevan S., Callewaert K., Symonds W.T., Picchio G., Lindsay K.L., Beumont M., Jacobson I.M. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*, 2014, 384, 1756-1765.

Исследование OPTIMIST-1: влияние прогностических факторов



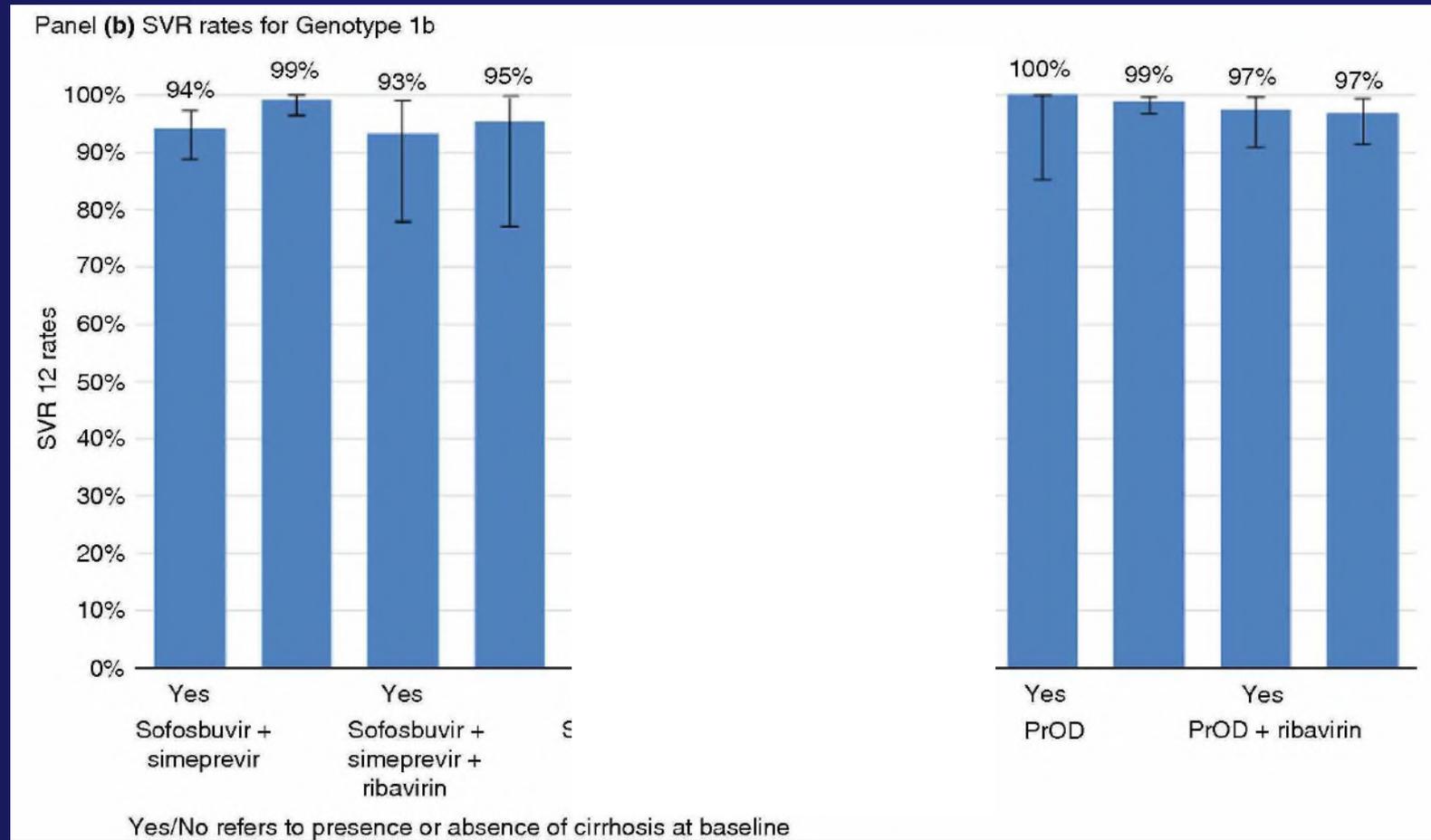
Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, Schiff E, Davis M, Ruane P, Younes Z, Kalmeijer R, Sinha R, Peeters M, Lenz O, Fevery B, De La Rosa G, Scott J, Witek J. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. Hepatology. 2016 Aug;64(2):370-80.

Исследование ERCHIVES



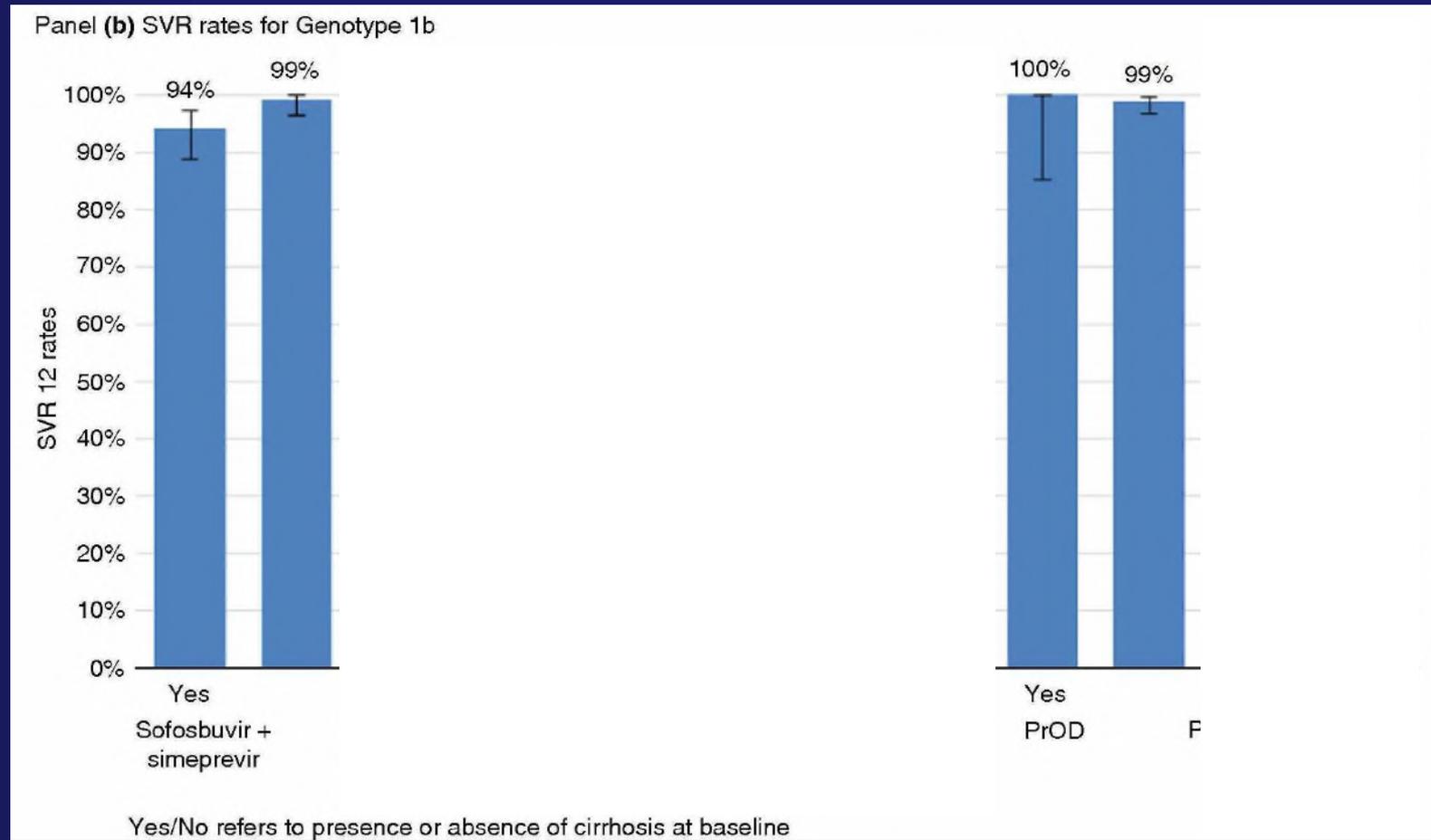
Butt AA, Yan P, Marks K, Shaikh OS, Sherman KE; ERCHIVES Study Team. Adding ribavirin to newer DAA regimens does not affect SVR rates in HCV genotype 1 infected persons: results from ERCHIVES. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jul 26. doi: 10.1111/apt.13748.

Исследование ERCHIVES



Butt AA, Yan P, Marks K, Shaikh OS, Sherman KE; ERCHIVES Study Team. Adding ribavirin to newer DAA regimens does not affect SVR rates in HCV genotype 1 infected persons: results from ERCHIVES. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jul 26. doi: 10.1111/apt.13748.

Исследование ERCHIVES



Butt AA, Yan P, Marks K, Shaikh OS, Sherman KE; ERCHIVES Study Team. Adding ribavirin to newer DAA regimens does not affect SVR rates in HCV genotype 1 infected persons: results from ERCHIVES. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jul 26.

doi: 10.1111/apt.13748.

Портрет пациента с ХГС с HCV-1

Характеристики	Простой для лечения		Сложный для лечения	
	F0-F1	F2-F3	F4 комп	F4 декомп
<i>IL28B</i> полиморфизм	CC	CT		
Вирусная нагрузка	Низкая		•3D	
Стадия фиброза	F0-F2	F3	F4	
БВО (Быстрый вирусологический ответ)	БВО			
Предшествующий ответ на ПегИФН/РБВ	Рецидив	Частичный ответ		

Даклатасвир +
софосбувир ±
рибавирин

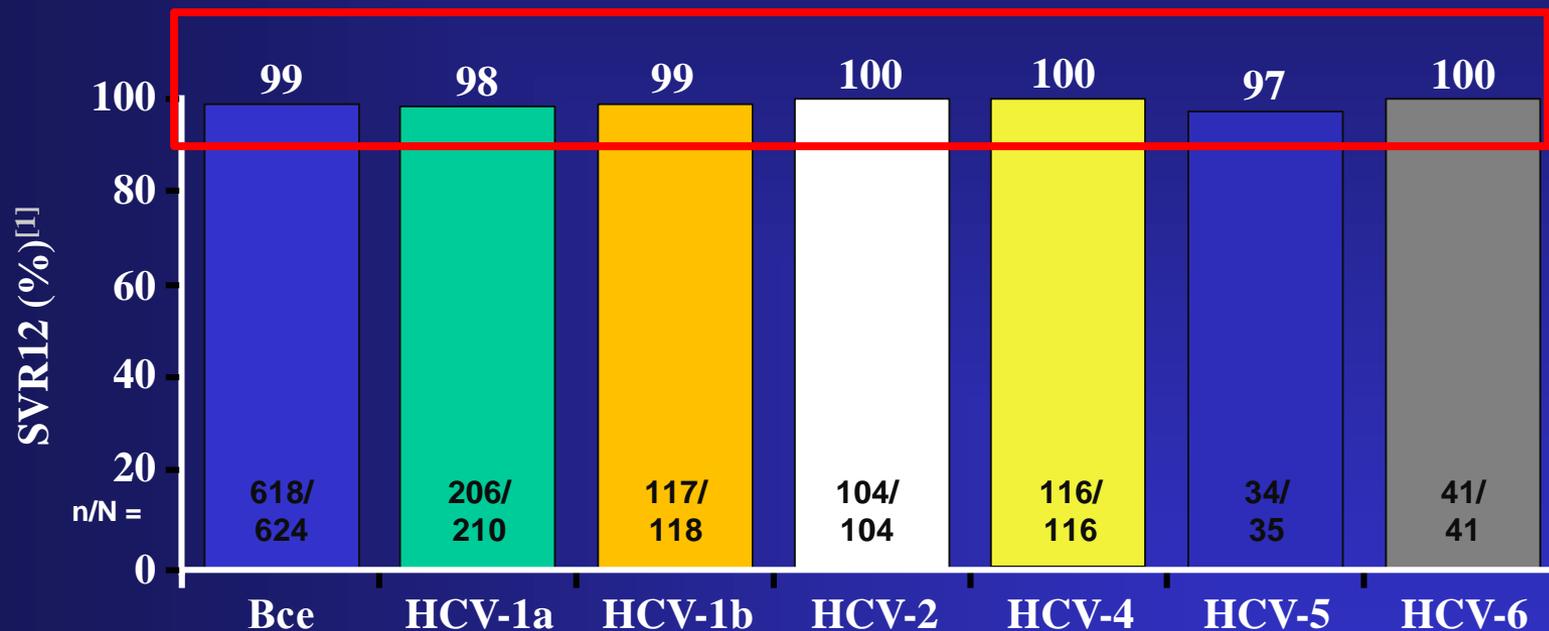
Рекомендации



Первичные больные

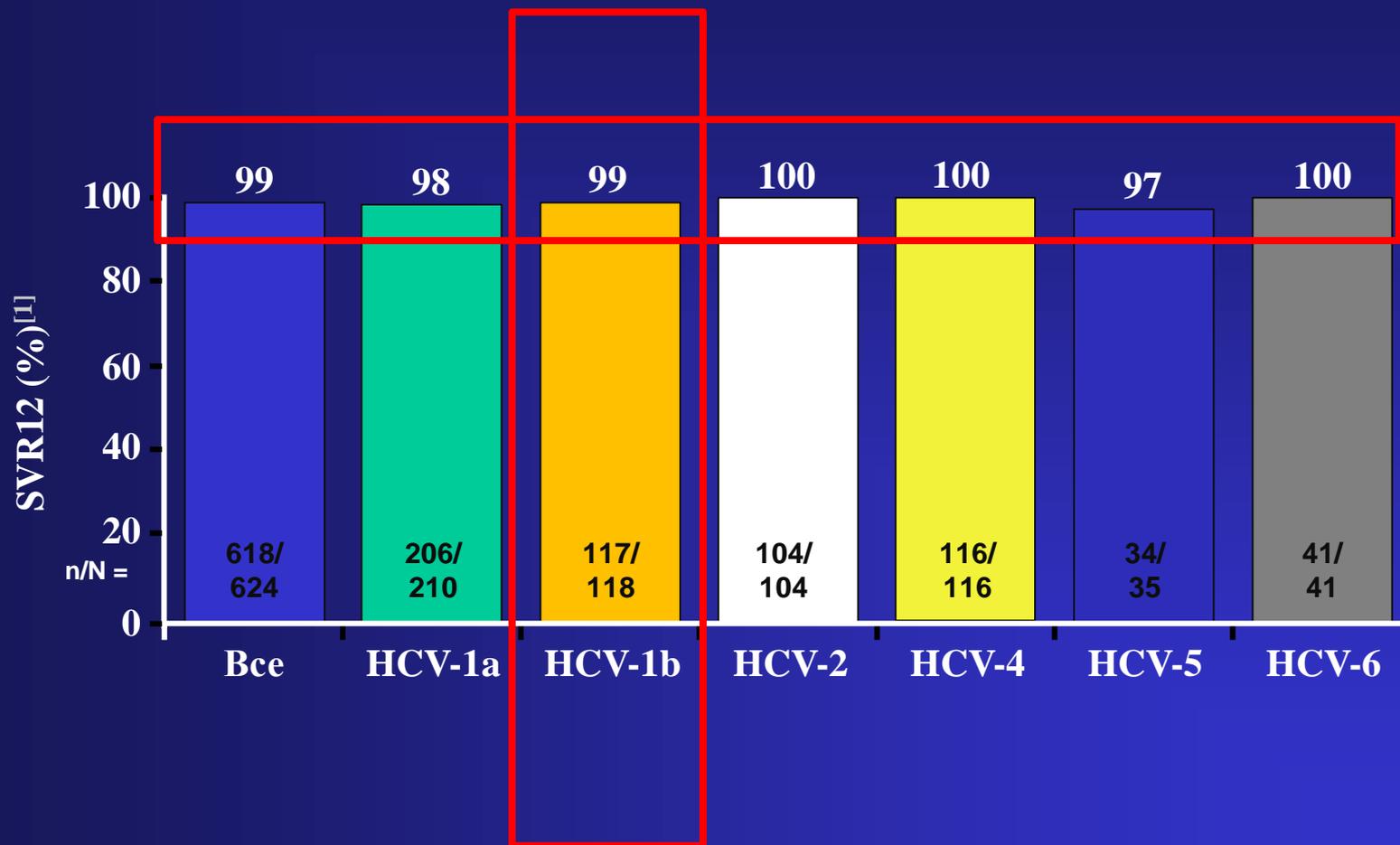
	1a		1b	
	Без ЦП	ЦП	Без ЦП	ЦП
Рекомендуемая	Гразо/Элба 12 нед (без мутаций NS5A) Class I, Level A	Гразо/Элба 12 нед (без мутаций NS5A) Class I, Level A	Гразо/Элба 12 нед Class I, Level A	Гразо/Элба 12 нед Class I, Level A
	Соф/Леди 12 нед Class I, Level A		Соф/Леди 12 нед Class I, Level A	Соф/Леди 12 нед Class I, Level A
	Омби/Парита/Рито + Даса + Риба 12 нед Class I, Level A		Омби/Парита/Рито + Даса 12 нед Class I, Level A	
	Соф + Сим 12 нед Class I, Level A	Соф/Леди 12 нед Class I, Level A	Соф + Сим 12 нед Class I, Level A	Омби/Парита/Рито + Даса 12 нед Class I, Level A
	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A
	Соф + Дак 12 нед Class I, Level B		Соф + Дак 12 нед Class I, Level B	
Альтернативная	Гразо/Элба + Риба 16 нед (с мутациями NS5A) Class IIa, Level B	Омби/Парита/Рито + Даса + Риба 24 нед Class I, Level A		Соф + Сим ± Риба 24 нед Class I, Level A
		Соф + Сим ± Риба 24 нед (без мутации Q80K) Class I, Level A		
		Соф + Дак ± Риба 24 нед Class IIa, Level B		Соф + Дак ± Риба 24 нед Class IIa, Level B
		Гразо/Элба + Риба 16 нед (с мутациями NS5A) Class IIa, Level B		

Исследование ASTRAL-1: софосбувир/велпатасвир 12 нед



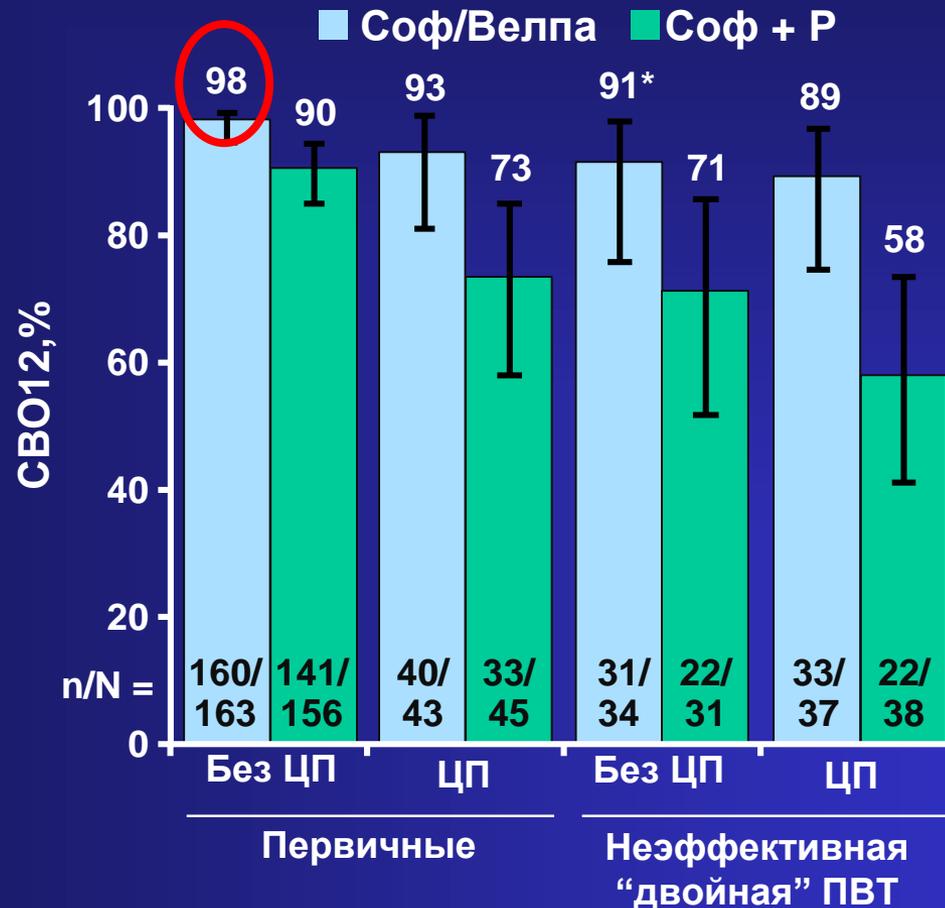
1. Feld JJ, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2599-2607.
2. Foster GR, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2608-2617.

Исследование ASTRAL-1: софосбувир/велпатасвир 12 нед



1. Feld JJ, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2599-2607.
2. Foster GR, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2608-2617.

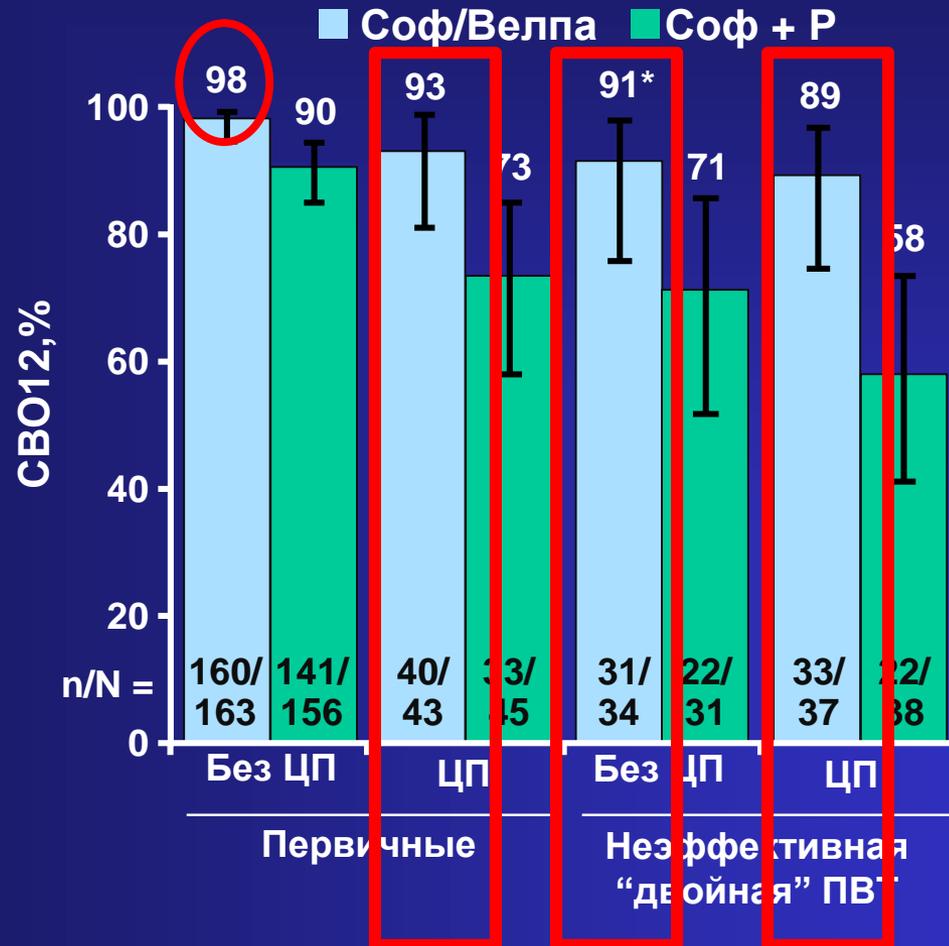
Исследование ASTRAL-3: софосбувир/велпатасвир 12 нед vs софосбувир+рибавирин 24 недели



*Mangia A, et al. AASLD 2015. Abstract 249.
Foster GR, et al. N Engl J Med. 2015;373:2608-2617.*

*1 наблюдение реинфекции: СВО12 - 94% без этого больного.

Исследование ASTRAL-3: софосбувир/велпатасвир 12 нед vs софосбувир+рибавирин 24 недели



*Mangia A, et al. AASLD 2015. Abstract 249.
Foster GR, et al. N Engl J Med. 2015;373:2608-2617.*

*1 наблюдение реинфекции: СВО12 - 94% без этого больного.

Elbasvir/Grazoprevir

- Ингибитор NS3/4A
- 100 мг один раз в день

- Ингибитор NS5A
- 50 мг один раз в день

**Grazoprevir
(МК-5172)**

**Elbasvir
(МК-8742)**

- Комбинированный препарат с фиксированной дозой*
- Широкая активность против большинства генотипов ВГС *in vitro*¹⁻³
- Эффективен для первичных больных и для пациентов с неудачей предыдущей терапии, с циррозом и без цирроза, с моноинфекцией ВГС и ко-инфекцией ВИЧ/ВГС^{4,5}

*данный комбинированный препарат не зарегистрирована в РФ

1. Summa V, et al. Antimicrobial Agent Chemother 2012;56:4161-67;
2. Coburn CA,, et al. ChemMedChem 2013; 8: 1930–40;
3. Harper S, et al. ACS Med Chem Lett. 2012 Mar 2;3(4):332-6.;
4. Lawitz et al. Lancet 2015; 385:1075;
5. Sulkowski et al. Lancet 2015; 385:1087

Популяции пациентов с ХГС с компенсированным циррозом, участвовавшие в исследованиях EBR/GZR



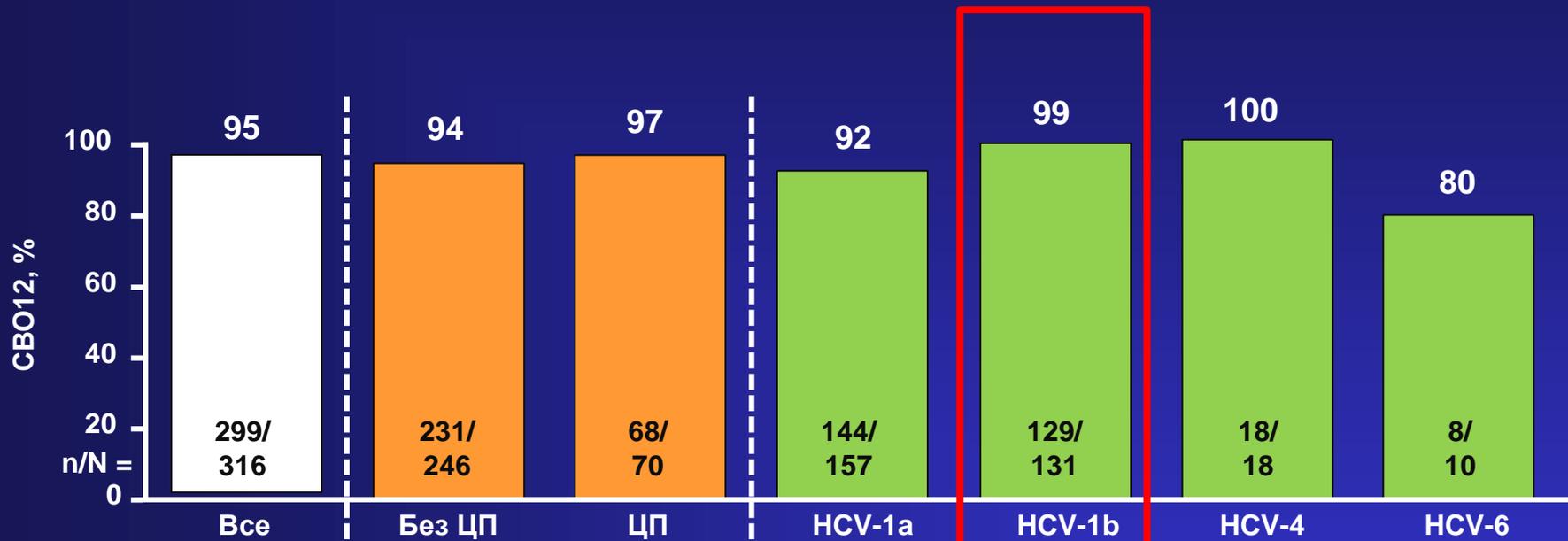
1. C-EDGE TN; 2. C-EDGE IBLD; 3. C-EDGE TE; 4. C-SURFER
5. C-SALVAGE; 6. C-SWIFT; 7. C-EDGE Co-Infection

Популяции пациентов с ХГС с компенсированным циррозом, участвовавшие в исследованиях EBR/GZR



1. C-EDGE TN; 2. C-EDGE IBLD; 3. C-EDGE TE; 4. C-SURFER
5. C-SALVAGE; 6. C-SWIFT; 7. C-EDGE Co-Infection

Исследование C-EDGE TN: гразопревир/элбасвир 12 нед



Невир.неэфф.	3	1	0	0
Прорыв	1	0	0	0
Рецидив	9	1	0	2

Эффективность терапии EBR/GZR у пациентов без опыта терапии с ХГС генотипа 1b



* GT1b/1 др.

1. Serfaty L et al. AASLD 2015 #701; 2. Jacobson I et al. AASLD 2015 #42; 3. Zeuzem et al. Ann Intern Med. 2015;163:1-13; 4. Rockstroh JK et al. Lancet HIV. 2015;2:e319-27.

Эффективность терапии EBR/GZR у пациентов без опыта терапии с ХГС генотипа 1b



* ГТ1b/1 др.

1. Serfaty L et al. AASLD 2015 #701; 2. Jacobson I et al. AASLD 2015 #42; 3. Zeuzem et al. Ann Intern Med. 2015;163:1-13; 4. Rockstroh JK et al. Lancet HIV. 2015;2:e319-27.

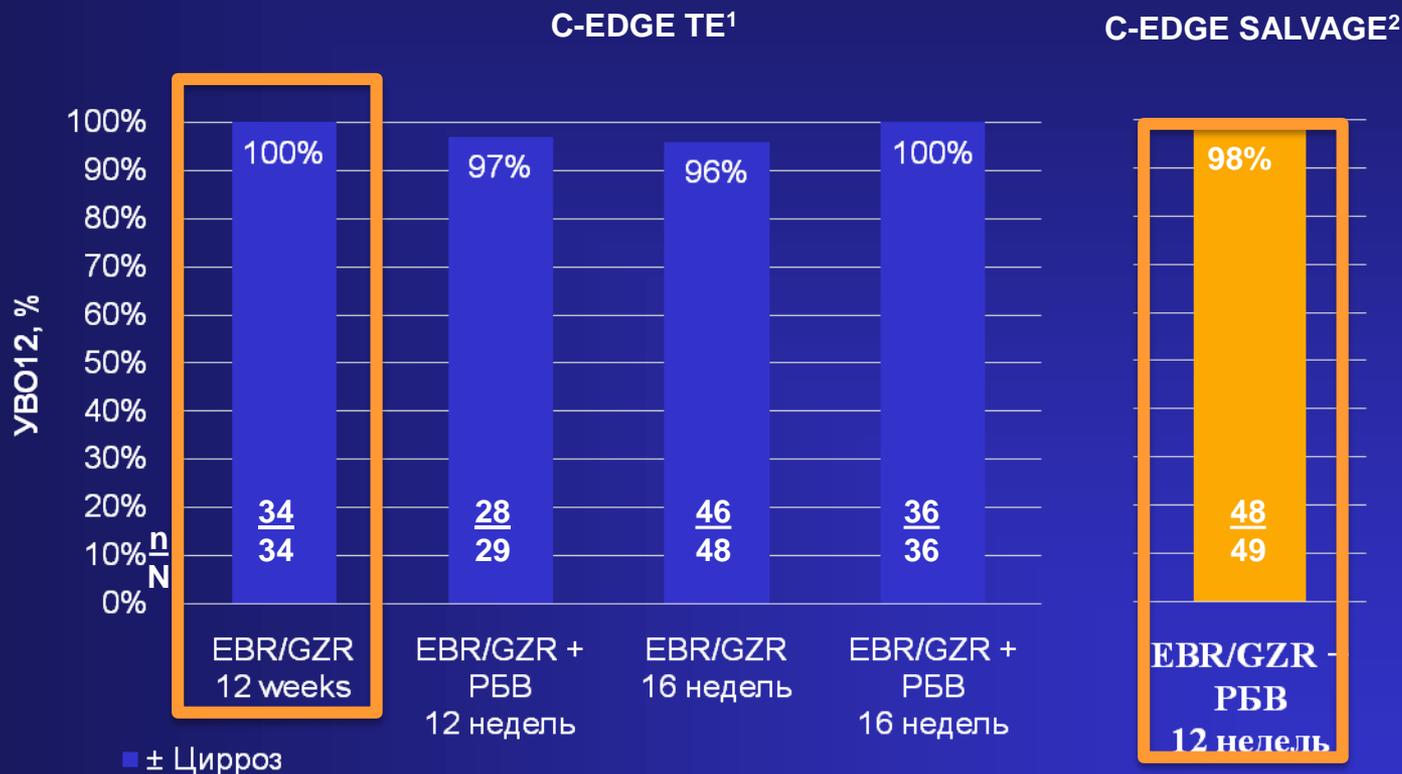
Эффективность терапии EBR/GZR у пациентов без опыта терапии с ХГС генотипа 1b



* ГТ1b/1 др.

1. Serfaty L et al. AASLD 2015 #701; 2. Jacobson I et al. AASLD 2015 #42; 3. Zeuzem et al. Ann Intern Med. 2015;163:1-13; 4. Rockstroh JK et al. Lancet HIV. 2015;2:e319-27.

Эффективность терапии EBR/GZR у пациентов с ХГС генотипа 1b и неудачей предыдущей терапии



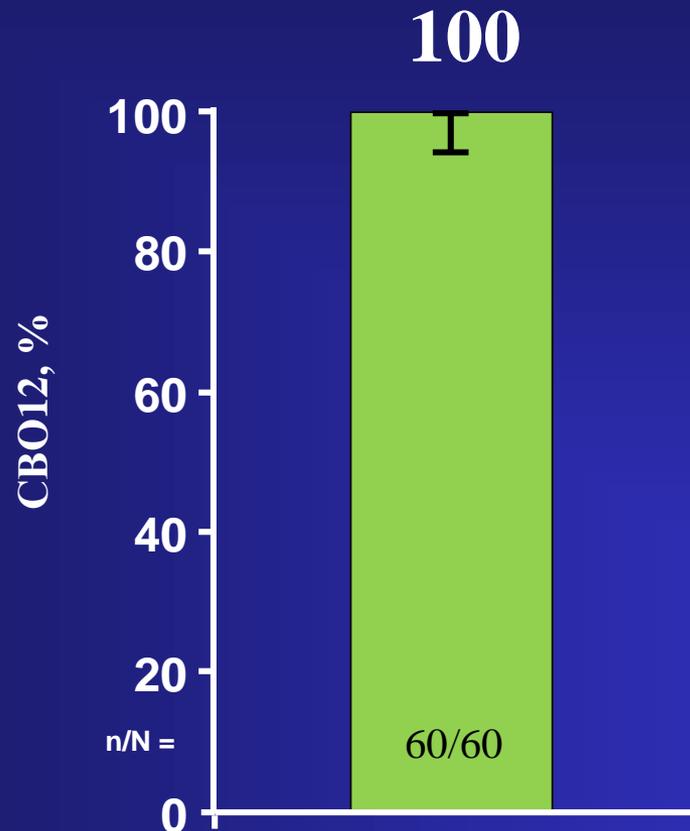
Рекомендации



Первичные больные

	1a		1b	
	Без ЦП	ЦП	Без ЦП	ЦП
Рекомендуемая	Гразо/Элба 12 нед (без мутаций NS5A) Class I, Level A	Гразо/Элба 12 нед (без мутаций NS5A) Class I, Level A	Гразо/Элба 12 нед Class I, Level A	Гразо/Элба 12 нед Class I, Level A
	Соф/Леди 12 нед Class I, Level A		Соф/Леди 12 нед Class I, Level A	
	Омби/Парита/Рито + Даса + Риба 12 нед Class I, Level A		Омби/Парита/Рито + Даса 12 нед Class I, Level A	
	Соф + Сим 12 нед Class I, Level A	Соф/Леди 12 нед Class I, Level A	Соф + Сим 12 нед Class I, Level A	Омби/Парита/Рито + Даса 12 нед Class I, Level A
	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A	Соф/Велпа 12 нед Class I, Level A
	Соф + Дак 12 нед Class I, Level B		Соф + Дак 12 нед Class I, Level B	
Альтернативная	Гразо/Элба + Риба 16 нед (с мутациями NS5A) Class IIa, Level B	Омби/Парита/Рито + Даса + Риба 24 нед Class I, Level A		Соф + Сим ± Риба 24 нед Class I, Level A
		Соф + Сим ± Риба 24 нед (без мутации Q80K) Class I, Level A		
		Соф + Дак ± Риба 24 нед Class IIa, Level B		Соф + Дак ± Риба 24 нед Class IIa, Level B
		Гразо/Элба + Риба 16 нед (с мутациями NS5A) Class IIa, Level B		

Исследование TURQUOISE III: 3D-терапия 12 недель без рибавирина



Портрет пациента с ХГС с HCV-1

Характеристики	Простой для лечения		Сложный для лечения	
	F0-F1	F2-F3	F4 комп	F4 декомп
<i>IL28B</i> полиморфизм	CC	CT		
Вирусная нагрузка	Низкая		•3D	Даклатасвир + софосбувир ± рибавирин
Стадия фиброза	F0-F2	F3		
БВО (Быстрый вирусологический ответ)	БВО			
Предшествующий ответ на ПегИФН/РБВ	Рецидив	Частичный ответ		

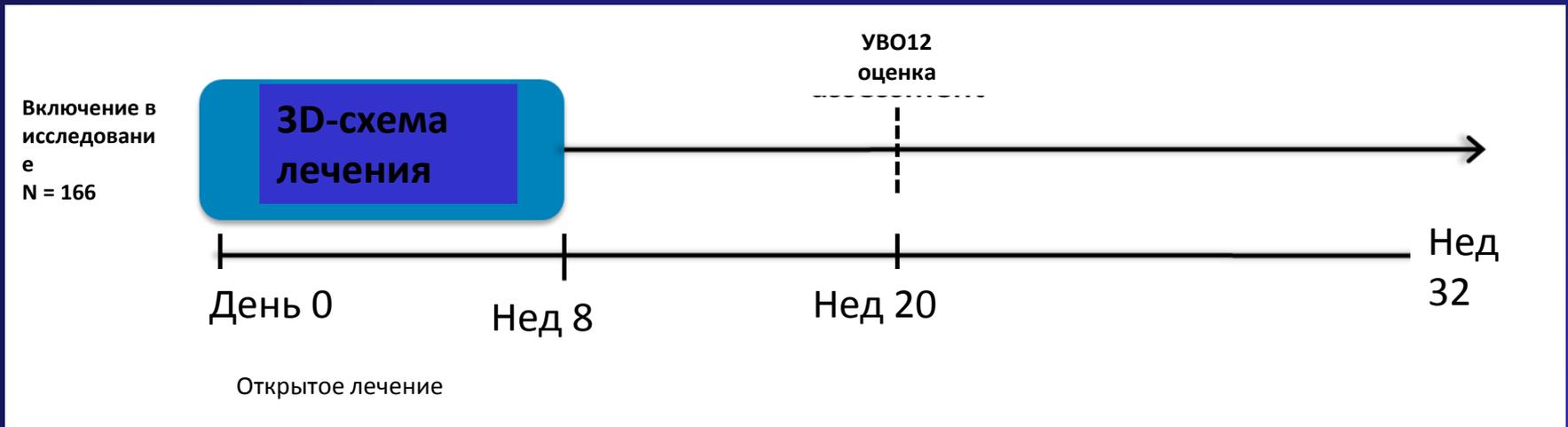
Портрет пациента с ХГС с HCV-1

Характеристики	Простой для лечения		Сложный для лечения	
	F0-F1	F2-F3	F4 комп	F4 декомп
<i>IL28B</i> полиморфизм	Пег-ИФН-а/риба + нарлапревир/ритон	<ul style="list-style-type: none"> • 3D • Сим+соф • Дак+соф • Дак+асун 	<ul style="list-style-type: none"> • 3D 	Даклатасвир + софосбувир ± рибавирин
Вирусная нагрузка				
Стадия фиброза				
БВО (Быстрый вирусологический ответ)				
Предшествующий ответ на ПегИФН/РБВ				

Портрет пациента с ХГС с HCV-1

Характеристики	Простой для лечения		Сложный для лечения	
	F0-F1	F2-F3	F4 комп	F4 декомп
	<i>IL28B</i> полиморфизм	Пег-ИФН-а/риба + нарлапревир/р ИТОН	<ul style="list-style-type: none"> • 3D • Сим+соф • Дак+соф • Дак+асун 	• 3D
Вирусная нагрузка				
Стадия фиброза				
БВО (Быстрый вирусологический ответ)	• 3D 8 нед			
Предшествующий ответ на ПегИФН/РБВ				

Исследование GARNET



Tarik Asselah¹, Tania M. Welzel², Emily O. Dumas³, Stefan Zeuzem², David Shaw⁴, Rawi Hazzan⁵, Xavier Fornes⁶, Tami Pilot Matias³, Wenjing Lu³, Daniel E. Cohen³, Jordan Feld⁷ GARNET: High SVR Rates Following 8-Week Treatment With Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir in Patients With HCV Genotype 1b Infection

30 Sep2016

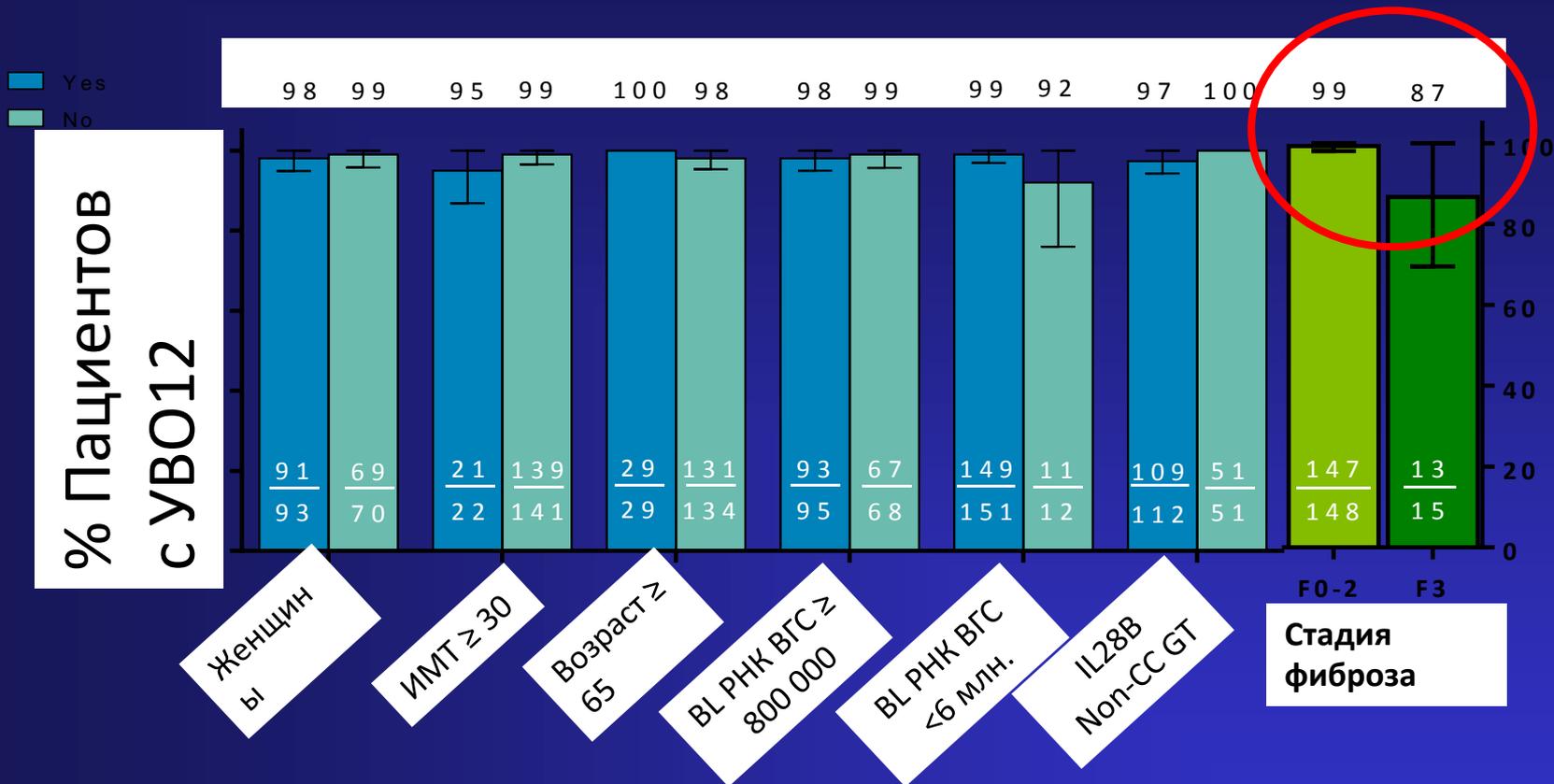
Исследование GARNET



Tarik Asselah¹, Tania M. Welzel², Emily O. Dumas³, Stefan Zeuzem², David Shaw⁴, Rawi Hazzan⁵, Xavier Fornas⁶, Tami Pilot Matias³, Wenjing Lu³, Daniel E. Cohen³, Jordan Feld⁷ GARNET: High SVR Rates Following 8-Week Treatment With Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir in Patients With HCV Genotype 1b Infection

30 Sep2016

Исследование GARNET



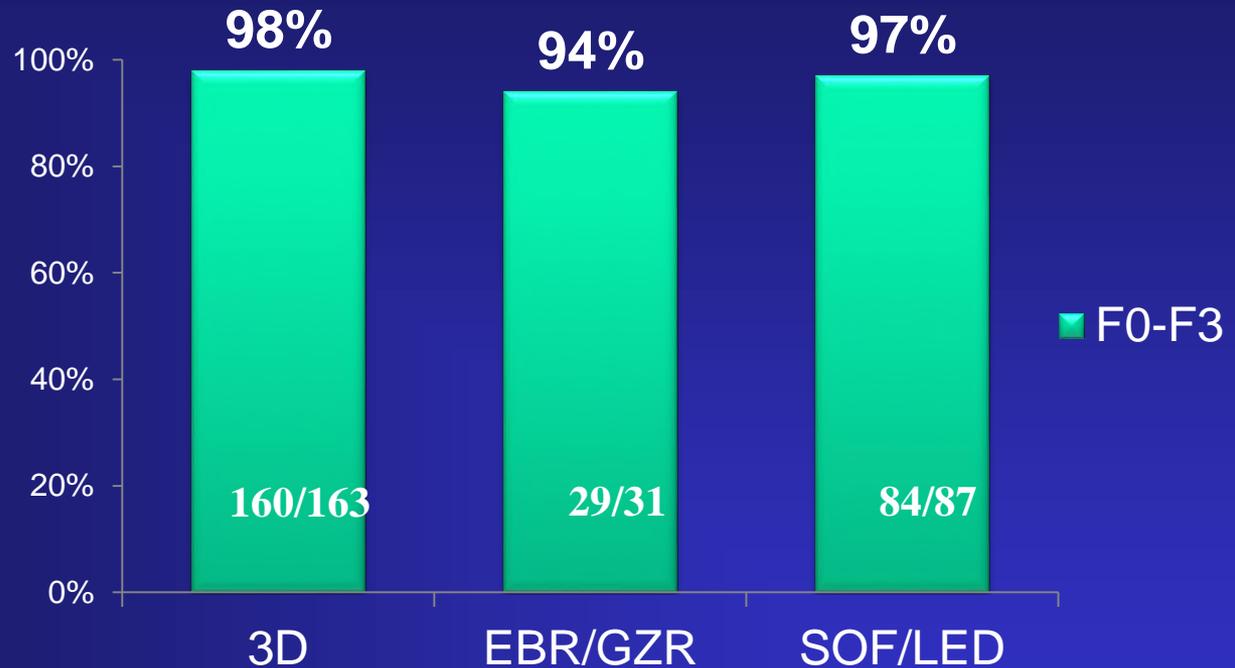
Tarik Asselah¹, Tania M. Welzel², Emily O. Dumas³, Stefan Zeuzem², David Shaw⁴, Rawi Hazzan⁵, Xavier Fornes⁶, Tami Pilot Matias³, Wenjing Lu³, Daniel E. Cohen³, Jordan Feld⁷ GARNET: High SVR Rates Following 8-Week Treatment With Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir in Patients With HCV Genotype 1b Infection
30 Sep2016

Портрет пациента с ХГС с HCV-1

Характеристики	Простой для лечения		Сложный для лечения	
	F0-F1	F2-F3	F4 комп	F4 декомп
<i>IL28B</i> полиморфизм	Пег-ИФН-а/риба + нарлатравеир/ритон	<ul style="list-style-type: none"> • 3D • Сим+соф • Дак+соф • Дак+асун 	• 3D	Даклатасвир + софосбувир ± рибавирин
Вирусная нагрузка				
Стадия фиброза				
БВО (Быстрый вирусологический ответ)	• 3D 8 нед			
Предшествующий ответ на ПегИФН/РБВ				

Эффективность 8 недельного режима у пациентов без опыта терапии и без цирроза печени

УВО12



Вирусологическая неудача

Прорыв

0

0

0

Рецидив

2

2

3

Ранняя отмена терапии

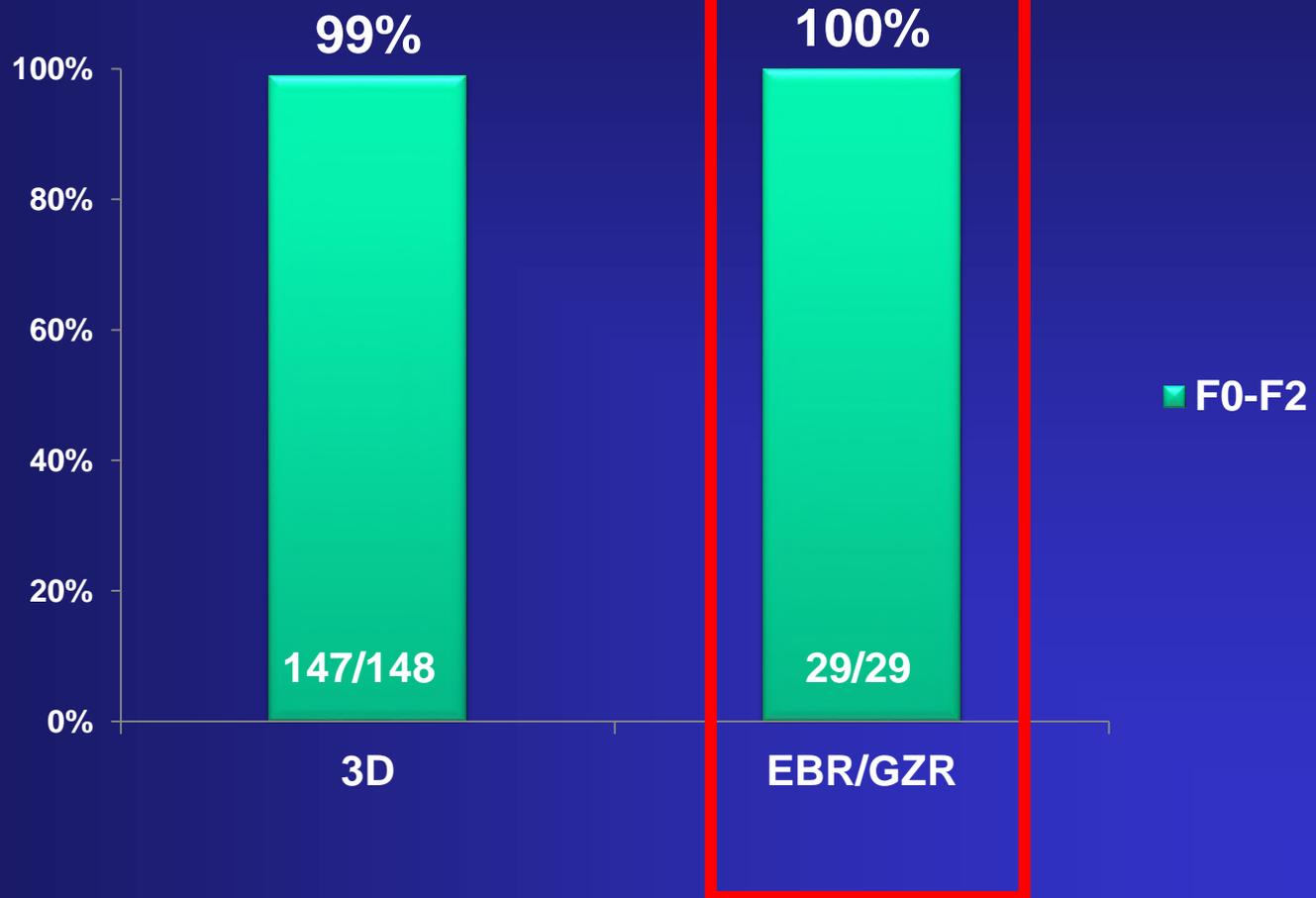
Tania Welzel, 142979, EASL Special Conference, Sep 23, 2016

Kowdley, K, et al. N Engl J Med. 2014;370:1879-88.

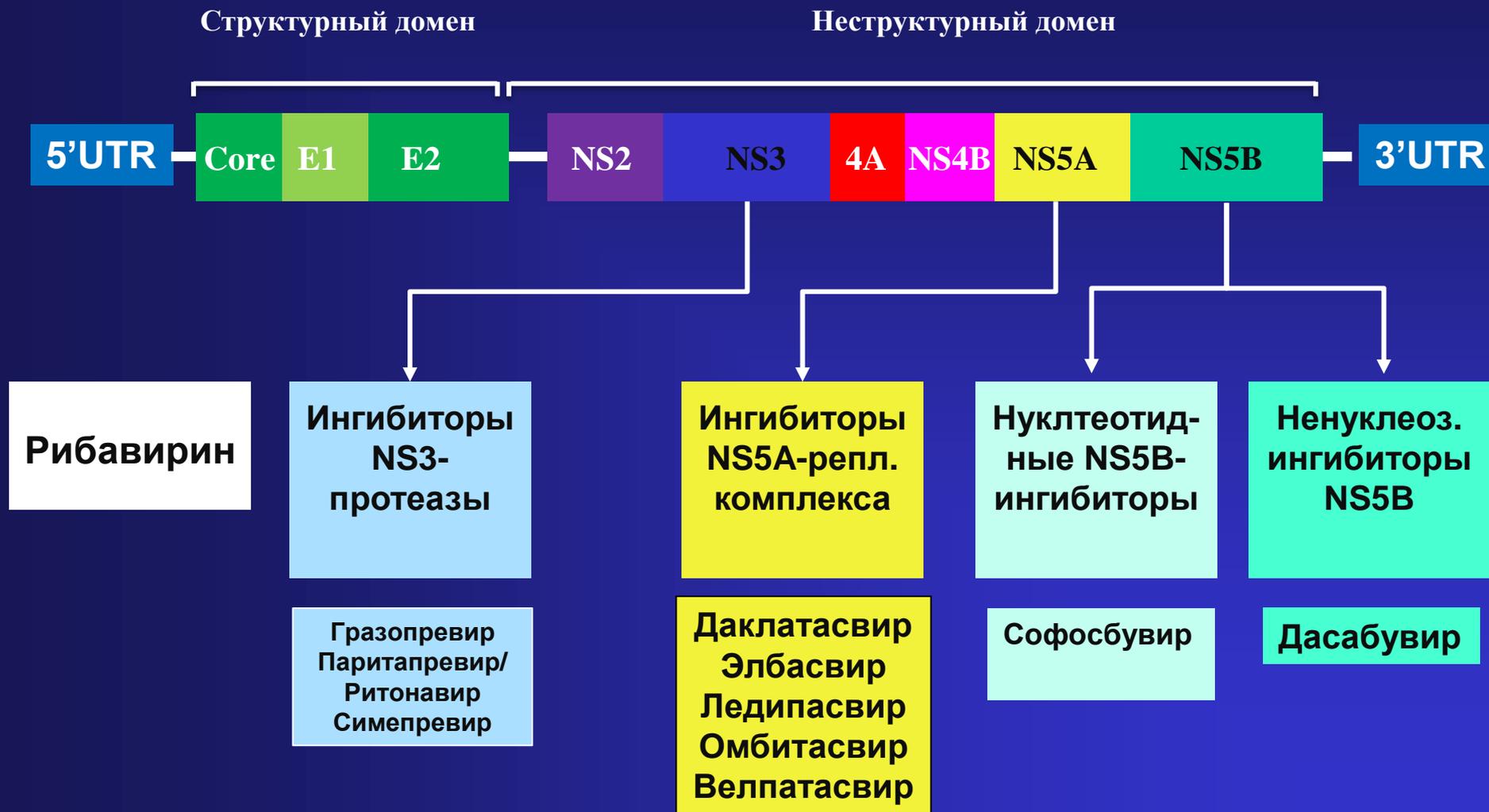
Vierling JM. EASL 2015, Abs. P0769

Эффективность 8 недельного режима у пациентов без опыта терапии и без цирроза печени

УВО12



Противовирусные средства для лечения ХГС



Высокая селективность препаратов

Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir

Jeffrey M. Collins,¹ Kara Loren Raphael,² Charles Terry,² Emily J. Cartwright,^{1,5} Anjana Pillai,^{3,4} Frank A. Anania,^{3,5} and Monica M. Farley^{1,5}

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, ²Department of Medicine, ³Division of Digestive Diseases, Department of Medicine, and ⁴Emory Transplant Center, Emory University School of Medicine, and ⁵Atlanta Veterans Affairs Medical Center, Georgia

(See the Editorial Commentary by Balagopal and Thio on pages 1307–9.)

Treatment of hepatitis C virus with potent, interferon-free, direct-acting antiviral regimens with no activity against hepatitis B virus (HBV) may increase the risk for HBV reactivation in coinfecting patients. We present 2 cases of HBV reactivation during treatment with an all-oral regimen of simeprevir and sofosbuvir and discuss strategies to prevent HBV flare.

Keywords. HBV/HCV coinfection; HBV reactivation; acute hepatitis; sofosbuvir; simeprevir.

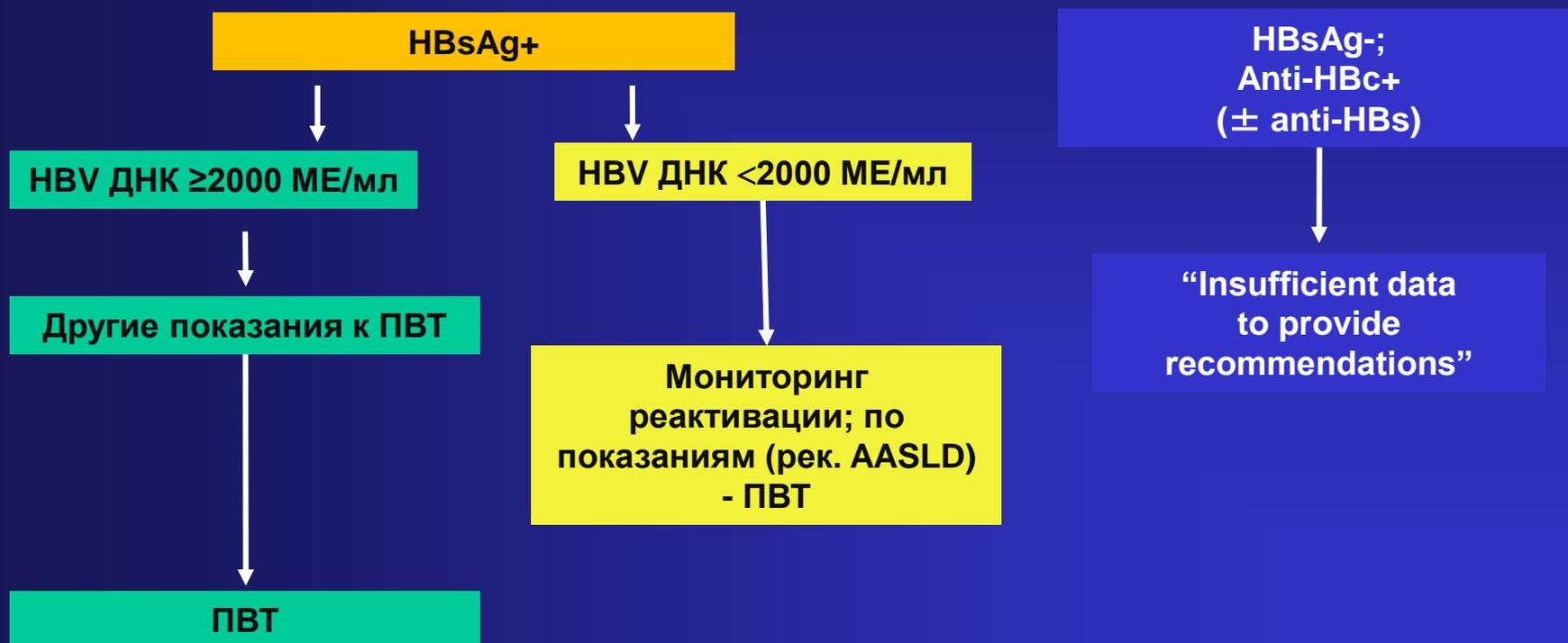
replication in coinfecting patients [4], and increased HBV replication following successful treatment of HCV with pegylated interferon α (peg-IFN- α) and ribavirin has been reported [5, 6]. As these all-oral anti-HCV therapies have no activity against HBV, the risk for and magnitude of HBV viremia following HCV treatment may be increased. We present 2 cases of HBV viremia during successful treatment of HCV with sofosbuvir and simeprevir.

CASE 1

A 55-year-old man with a history of chronic HBV and genotype 1a HCV coinfection presented for treatment of HCV. Two previous treatment courses with peg-IFN- α and ribavirin failed to produce a sustained virologic response. Magnetic resonance imaging of the abdomen demonstrated evidence of cirrhosis and portal hypertension. Clinically, the patient had compensated cirrhosis with Child-Pugh class A liver disease. The pretreatment HCV RNA viral load (VL) was 1.3 million IU/mL. HBV DNA VL was 2300 IU/mL (all previous HBV VLs were <2000 IU/mL), alanine aminotransferase (ALT) 62 IU/mL, aspartate aminotransferase (AST) 59 IU/mL, total bilirubin 0.7 mg/dL, platelets 135 000 /cm³, and international normalized ratio (INR) 1.05; hepatitis B e antibody was positive and hepatitis B e antigen (HBeAg) was negative.

Treatment with sofosbuvir and simeprevir was initiated and

Реактивация HBV-инфекции





GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS C INFECTION

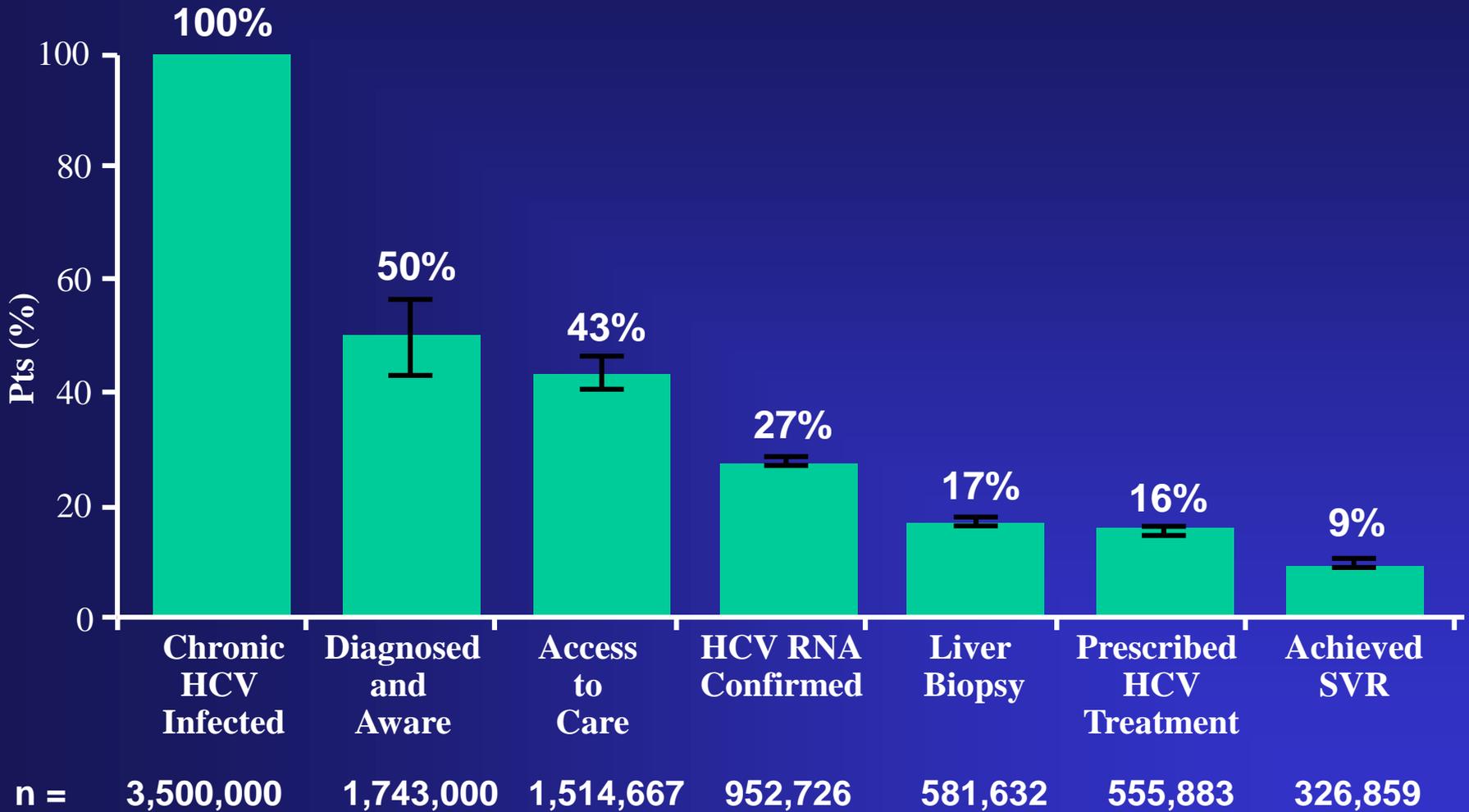
UPDATED VERSION
APRIL 2016

GUIDELINES

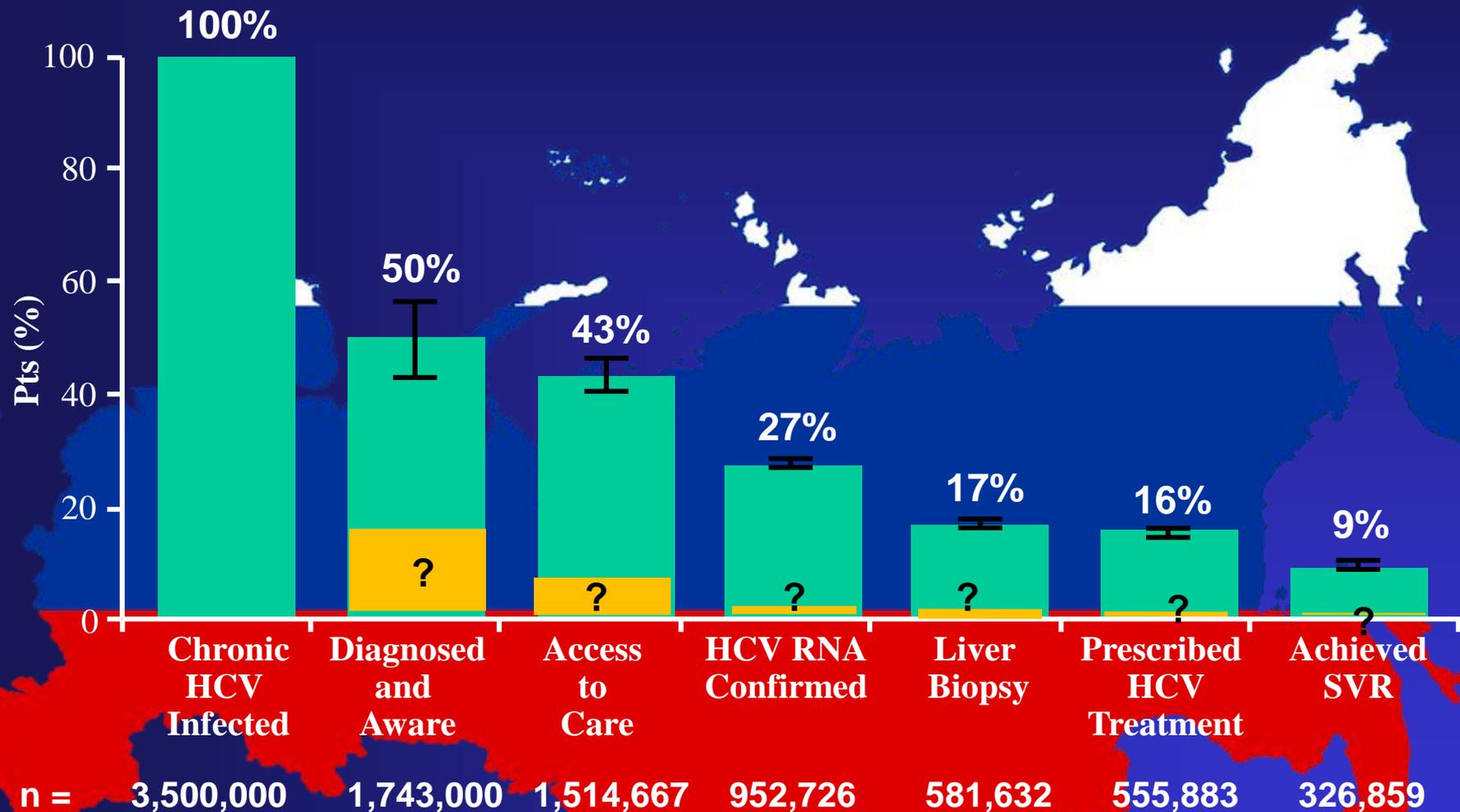
Рекомендации EASL 2016

- Все первичные больные ХГС и больные с ранее неэффективным лечением с компенсированным и декомпенсированным заболеванием печени ПОДЛЕЖАТ противовирусной терапии (A1)
- Лечение должно быть проведено БЕЗ ОТЛАГАТЕЛЬСТВ у больных:
 - с фиброзом F2, F3, F4
 - при декомпенсированном ЦП (Child-Pugh B или C)
 - при внепеченочных поражениях (HCV-ассоциированный криоваскулит с симптомами, HCV-ассоциированная иммунокомплексная нефропатия, В-клеточная неходжкинская лимфома)
 - при HCV-реинфекции после трансплантации печени
 - при высоком риске инфицирования (лица с внутривенным введением психоактивных средств, мужчины, практикующие секс с мужчинами, высоко рискованное сексуальное поведение, женщины детородного возраста, планирующие беременность, больные на программном гемодиализе, лица в местах лишения свободы)
- Больные декомпенсированным ЦП с MELD ≥ 15 должны получить лечение после трансплантации печени (B1)
- Лечение не показано у лиц с низкой ожидаемой продолжительностью жизни по сопутствующей конкурирующей патологии (B2)
- Должны разрабатываться **НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ** по диагностике и масштабному охвату терапией больных ХГС (B1)

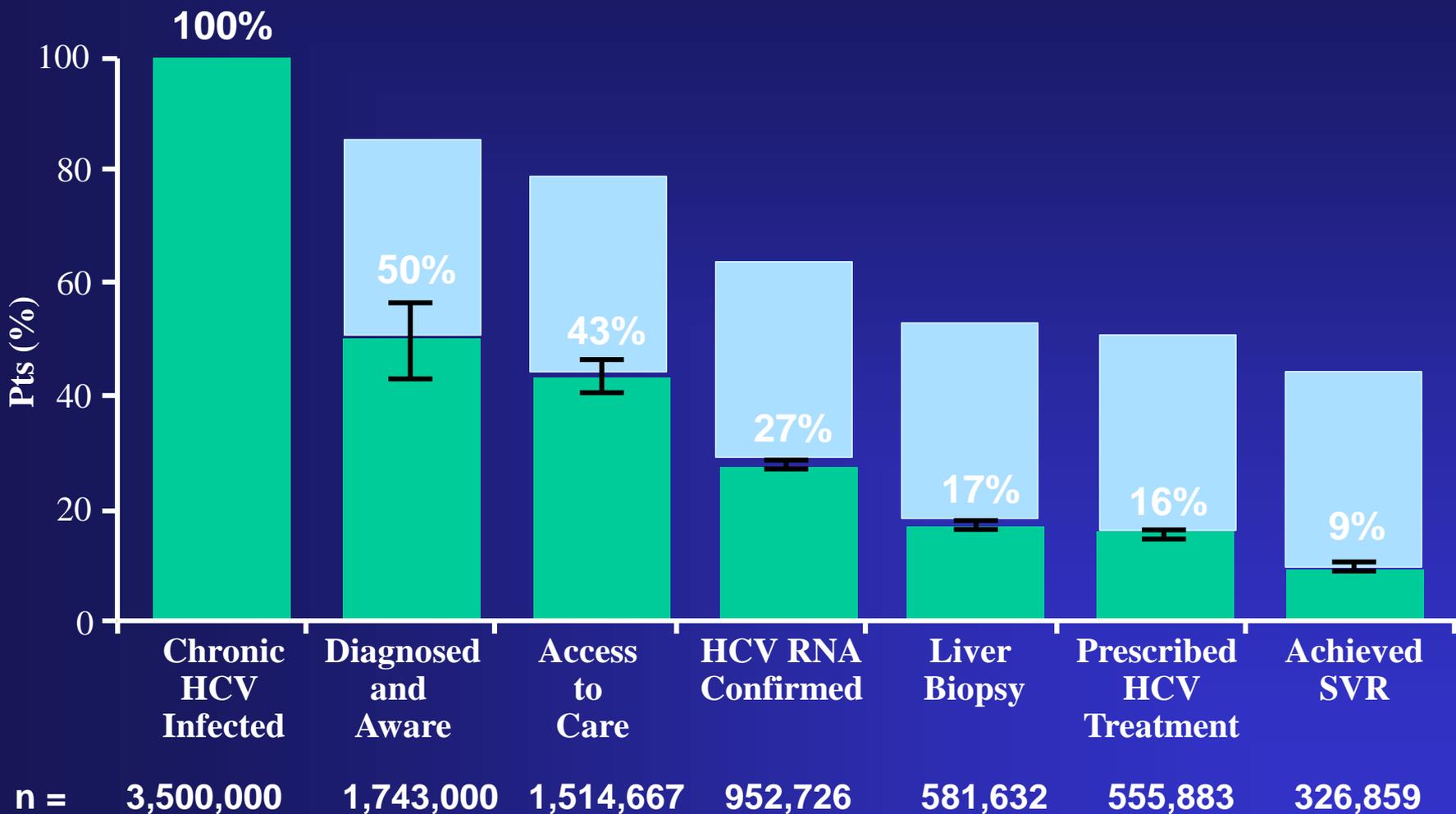
НСУ-инфекция в США



НСУ-инфекция в РФ



НСУ-инфекция в США к 2030 г.



НСV-инфекция в РФ к 2030 г.

