

Применение комбинации элбасвира и grazoprevира при хроническом гепатите С в реальной клинической практике

PS-095

Опыт применения комбинации элбасвира и grazoprevира в реальной практике (в системе медицинской помощи Управления по делам ветеранов военной службы США)

J.R. Kramer^{1,2}, A. Puenpatom³, K. Erickson^{1,2}, Y. Cao², H. El-Serag^{1,2}, F. Kanwal^{1,2}

¹ Department of Medicine, Baylor College of Medicine; ² Center for Innovations in Quality, Effectiveness and Safety, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, TX; ³ Center for Observational and Real-World Evidence, Merck Sharp & Dohme Corp., Kenilworth, NJ, United States
E-mail: jkramer@bcm.edu

Актуальность и цели. Новые противовирусные препараты прямого действия (ПППД) для приема внутрь в клинических исследованиях излечивают гепатит С у беспрецедентного количества пациентов, превышающего 90 %, при низком уровне нежелательных явлений. Недавно Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило комбинацию элбасвира (EBR) и grazoprevира (GRZ) для лечения хронического гепатита С генотипов 1 и 4. Препараты демонстрируют высокий устойчивый вирусологический ответ (УВО) как в целом, так и у пациентов с хроническим поражением почек (ХПП). Наша цель — оценить демографические и клинические характеристики пациентов с гепатитом С, получающих лечение EBR и GRZ в реальной клинической практике.

Методы. Мы провели национальное ретроспективное обсервационное когортное исследование с участием пациентов, получающих медицинскую помощь в системе Департамента США по делам ветеранов военной службы, используя базу данных системы (включает лабораторные, фармацевтические данные, данные о госпитализациях и клинических диагнозах). Участниками исследования стали пациенты с положительным уровнем РНК HCV, получавшие EBR и GRZ с января по июль 2016 г. Мы исследовали демографические, вирусологические и клинические характеристики у всех пациентов и по стадиям ХПП, которые оценивались по самому последнему результату на расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ). Различия по стадиям ХПП оценивались с помощью критерия χ^2 .

Результаты. Всего в когорту было включено 2108 пациентов с гепатитом С, получавшие EBR и GRZ. Большинство из них были мужчины (97,2 %), афроамериканцы (54,3 %); средний возраст составил 62 года (стандартное отклонение 5,8); 80,5 % были инфицированы HCV генотипа (ГТ) 1 (ГТ1а — 24,2 %, ГТ1b — 45,2 %, ГТх — 10,8 %). Из 1845 пациентов с данными по pСКФ в год, предшествующий началу исследования, 1237 (67 %) имели исходную pСКФ ≥ 60 мл/

мин/1,73 м², 263 (14,3 %) имели ХПП 3-й стадии (pСКФ 30–59) и 345 (18,7 %) — 4–5-й стадии (pСКФ < 30). Другие сопутствующие заболевания включали сахарный диабет (52,9 %), депрессию (58,7 %) и ВИЧ-инфекцию (3,9 %). Более половины участников имели анамнез злоупотребления алкоголем и употребления наркотиков (56,9 и 53 % соответственно). По сравнению с пациентами без ХПП или умеренным ХПП пациенты с тяжелым ХПП имели больше сопутствующих заболеваний (индекс Чарльсона/Дейо ≥ 3 : 78,0 vs 39,5 vs 14,1 %; $p < 0,0001$), цирроз (39,1 vs 27,4 vs 28,4 %; $p = 0,0003$). Данные по УВО будут доступны в окончательной презентации.

Выводы. EBR и GRZ использовались для лечения пациентов с ХПП. Участники были старше и имели больше сопутствующих заболеваний и психических нарушений, чем пациенты, получавшие EBR и GRZ в ходе регистрационных исследований. Около 33 % лиц имели от умеренного до тяжелого ХПП. Эта когорта представляет важную информацию относительно эффективности EBR и GRZ у населения в целом.

THU-239

Применение в реальной клинической практике комбинации элбасвира и grazoprevира и исходы у пациентов с хроническим гепатитом С: анализ ретроспективных данных из сети TRIO

B. Bacon¹, M. Curry², D. Dieterich³, S. Flamm⁴, K. Kowdley⁵, S. Milligan⁶, C. Nwankwo⁷, N. Tsai⁸, Z. Younossi⁹, N. Afdhal²

¹ Saint Louis University School of Medicine, Saint Louis; ² Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston; ³ Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York; ⁴ Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago; ⁵ Liver Care Network, Swedish Medical Center, Seattle; ⁶ Trio Health Analytics, LaJolla; ⁷ Merck & Co., Inc., Kenilworth; ⁸ Queens Medical Center, University of Hawaii, Honolulu; ⁹ Department of Medicine, Center for Liver Diseases, Inova Fairfax Hospital, Falls Church, United States
E-mail: scott.milligan@triohealth.com

Актуальность и цели. Комбинация элбасвира (EBR) и grazoprevира (GZR) одобрена для лечения хронического гепатита С генотипов (ГТ) 1 и 4. Цель этого исследования — выяснить охват лечением и исходы хронического гепатита С у пациентов, получающих EBR и GZR в США.

Методы. Данные были собраны в медицинских учреждениях и специализированных аптеках посредством сетевой программы Trio Health's Innervation Platform. В анализ включили 314 пациентов, начавших лечение комбинацией EBR и GZR с 28 января 2016 г. (дата одобрения препаратов FDA) по октябрь 2016 г. Для отдельных анализов были включены данные контрольной группы из 3303 пациентов с ГТ1, начавших лечение другими препаратами в тот же период времени.

Таблица

Характеристики пациентов с ГТ1	12 нед. EBR и GZR (n = 268)	Все схемы с EBR и GZR (n = 297)	Схемы с другими препаратами (n = 3303)
Средний (диапазон) возраст	59 (25–88)	59 (25–88)	59 (20–92)
Мужской пол, n	173 (65 %)	190 (64 %)	1929 (58 %)
Средний (диапазон) ИМТ	29 (17–50)	29 (17–50)	29 (15–50)
Средняя (SD) исходная активность АлАТ	56 (51), n = 243	58 (53), n = 270	70 (69), n = 2772
Средняя (SD) исходная активность АсАТ	52 (44), n = 236	54 (48), n = 262	65 (62), n = 2720
Средний (SD) исходный уровень гемоглобина	12,9 (2,2), n = 222	12,9 (2,2), n = 247	14 (1,8), n = 2567
Средний (SD) исходный уровень сывороточного креатинина	3,1 (3,2), n = 194	3 (3,1), n = 217	1 (0,6), n = 2506
Сахарный диабет, n	82/252 (33 %)	90/280 (32 %)	623/2935 (21 %)
Артериальная гипертензия, n	150/251 (60 %)	164/279 (59 %)	1382/2905 (48 %)
ХПП 2–3-й стадии, n	88/252 (35 %)	99/280 (35 %)	1750/3011 (58 %)
ХПП 4–5-й стадии, n	75/252 (30 %)	82/280 (29 %)	51/3011 (2 %)
ВИЧ-инфекция, n	10/268 (4 %)	11/297 (4 %)	287/3299 (9 %)
Гепатит В, n	2/268 (1 %)	2/297 (1 %)	28/3299 (1 %)
Фиброз 3–4-й стадии, n	106/266 (40 %)	123/295 (42 %)	1389/3244 (43 %)
Исходная вирусная нагрузка > 6 млн МЕ/мл, n	35/247 (14 %)	41/273 (15 %)	538/2995 (18 %)
ГТ1а, n	167 (62 %)	192 (65 %)	2418 (73 %)
ГТ1b, n	99 (37 %)	103 (35 %)	746 (23 %)
ГТ1х, n	2 (1 %)	2 (1 %)	139 (4 %)
ГТ1а протестированы на RAV NS5A, n	87/167 (52 %)	104/192 (54 %)	Бюджет определено
Нелеченные пациенты, n	189/226 (84 %)	204/251 (81 %)	2386/2894 (82 %)

RAV — варианты, связанные с устойчивостью; SD — стандартное отклонение; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; ИМТ — индекс массы тела.

Результаты. Пациенты получали EBR и GZR для лечения гепатита С ГТ1а (61 %, 192 из 314), ГТ1b (33 %, 103 из 314), ГТ1х (1 %, 2 из 214), ГТ2 (< 1 %, 1 из 314), ГТ3 (< 1 %, 1 из 314) и ГТ4 (5 %, 15 из 314). Длительность лечения EBR и GZR 12 нед. была предпочтительна для всех генотипов; такое лечение получало 90 % всех пациентов (284 из 314). Сравнение пациентов с ГТ1, получавших EBR и GZR (n = 297), с пациентами с ГТ1 контрольной группы, получавшими другие препараты (n = 3303), выявило, что популяция, получавшая EBR и GZR, имела более высокий средний уровень сывороточного креатинина (3 vs 1; $t = 9,8$; $p < 0,001$), выше распространенность сахарного диабета (32 vs 21 %; $\chi^2 = 17,6$; $p < 0,001$), артериальной гипертензии (59 vs 48 %; $\chi^2 = 12,8$; $p < 0,001$), хронического поражения почек (ХПП) 4–5-й стадии (29 vs 2 %; $\chi^2 = 503$; $p < 0,001$) и более низкую распространенность ХПП 2–3-й стадии (35 vs 58 %; $\chi^2 = 53,9$; $p < 0,001$) и ВИЧ-инфекции (4 vs 9 %; $\chi^2 = 8,9$; $p = 0,003$) (табл.). Только 16 пациентов, получавших EBR и GZR, завершили наблюдение. Исключая 1 пациента с ГТ1а, который прервал лечение EBR и GZR на 7-й неделе вследствие госпитализации, не связанной с лечением, частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) по протоколу составила 100 % (15 из 15). Из 15 пациентов, достигших УВО, 9 имели ГТ1а, 4 — ГТ1b, 1 — ГТх и 1 — ГТ3. Вирусологических неудач при лечении EBR и GZR на настоящее время не отмечено.

Выводы. Комбинация EBR и GZR высокоэффективна, ее применение предпочтительно при ГТ1 и в течение 12 нед. без рибавирина, хотя у пациентов с ГТ1 и тяжелым поражением почек или ВИЧ-инфекцией EBR и GZR применяются редко. Полные данные по УВО при лечении EBR и GZR будут представлены позднее.

THU-266

Применение в реальной практике новой фиксированной комбинации элбасвира и grazoprevira у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С в Канаде: исследование Z-PROFILE

E. Tam¹, C. Fraser², J. Tremblay³, B. Conway⁴, B. Trottier⁵, A. Ramji⁶, S. Borgia⁷, K. Stewart⁸, J. Trepanier⁹, Y. Chalabi⁹

¹ LAIR Centre, Vancouver; ² The Cool Aid Community Health Centre, Victoria; ³ Centre Sida Amitie, Saint-Jerome; ⁴ Vancouver Infectious Diseases Centre, Vancouver; ⁵ Clinique Medicale du Quartier Latin, Montreal; ⁶ Gastroenterology, GI Research Institute (GIRI), Vancouver; ⁷ William Osler Health System, Brampton; ⁸ Saskatchewan Infectious Disease Care Network, Saskatoon; ⁹ Merck Canada Inc., Montreal, Canada
E-mail: submission@jssresearch.com

Актуальность и цели. Противовирусные препараты прямого действия (ПППД) представляют стандарт лечения хронического гепатита С. Комбинация элбасвира (EBR) и grazoprevira (GZR) принимается 1 раз в сутки и недавно одобрена для применения в ряде стран. Канада была первой страной в мире, одобрившей EBR и GZR для лечения гепатита С генотипов (ГТ) 1 и 4 в сочетании с рибавирином или без него, ГТ3 — в сочетании с софосбувиром. В настоящее время проводится частичное возмещение расходов на лечение по частной страховке, ожидается возмещение и по государственной страховке. Цель настоящего исследования — описать профиль пациентов с гепатитом С, отобранных для лечения комбинацией EBR и GZR после регуляторного одобрения, и проанализировать

связанные варианты применения лечения в реальной клинической практике в Канаде.

Методы. Кооперированный ретроспективный обзор медицинских карт пациентов с гепатитом С, получающих лечение EBR и GZR в некоторых медицинских учреждениях Канады. В этот промежуточный анализ включены пациенты, начавшие терапию в период с января по ноябрь 2016 г.

Результаты. Промежуточный анализ учитывал 102 пациентов из 8 медицинских учреждений. Средний возраст составил 52,6 года, 60,8 % — мужчины, 78,4 % — белые и 5,9 % — представители коренных народностей. Среди участников были пациенты с ГТ1а ($n = 58$, 56,9 %), ГТ1b ($n = 18$, 17,6 %), ГТ2 ($n = 1$, 1 %), ГТ3 ($n = 15$, 14,7 %), ГТ4 ($n = 3$, 2,9 %) и ГТ6 ($n = 1$, 1,0 %). Оценка фиброза до начала лечения выявила фиброз стадии F0–1 ($n = 60$, 58,8 %), F2 ($n = 15$, 14,7 %), F3 ($n = 8$, 7,8 %), F4 ($n = 18$, 17,6 %), у 1 пациента данные отсутствовали. Тестирование на замены, связанные с устойчивостью (RAS), перед началом исследования было проведено у 13 (12,7 %) пациентов. Наиболее часто встречалась RAS Q80K/R в NS3 ($n = 4$). Замен в NS5A не обнаружено. Большинству пациентов (87,3 %) была назначена комбинация EBR и GZR в течение 12 нед., тогда как остальные получали EBR и GZR в сочетании с рибавирином (ГТ1: 12,2 %, ГТ3: 6,7 %, ГТ4: $\frac{2}{3}$ пациентов). Софосбувир был назначен в сочетании с комбинацией EBR и GZR всем 15 пациентам с ГТ3. У 18,6 % пациентов применялись ингибиторы протонной помпы (13,7 %), H₂-блокаторы (2,9 %) и/или антацидные средства (3,9 %). Частота УВО12 (устойчивого вирусологического ответа через 12 нед. после окончания лечения) ожидает оценки.

Выводы. Это первые опубликованные данные по применению комбинации EBR и GZR в реальной практике у более 100 пациентов. В настоящей канадской когорте большинство пролеченных пациентов имели раннюю стадию фиброза и одобренные показания для применения комбинации EBR и GZR при ГТ1, 3 и 4. Исходное тестирование на RAS было проведено у небольшой подгруппы испытуемых. Будут проведены дополнительные анализы, оценивающие эффективность EBR и GZR в реальной практике.

FRI-239

Анализ эффективности лечения элбасвиром и grazoprevиром в реальной практике

J.S. Mc Combs¹, J. McGinnis¹, S. Fox²,
I. Tonnu-Mihara³

¹ School of Pharmacy; ² Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles;

³ Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Long Beach, United States

E-mail: jmccombs@usc.edu

Актуальность и цели. Исследований эффективности в реальной практике элбасвира (EBR) и grazoprevира (GZR) — новой комбинации противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для приема внутрь при терапии гепатита С — немного. В настоящем исследовании оценивается эффективность EBR и GZR для лечения гепа-

тита С у пациентов, получающих медицинскую помощь в системе Администрации по делам ветеранов военной службы США.

Методы. Ретроспективное когортное исследование проведено у пациентов, начавших лечение комбинацией EBR и GZR и завершивших курс до 1 августа 2016 г. Это ограничение позволило наблюдать пациентов после лечения в течение по крайней мере 12 нед., в ходе которого с помощью лабораторных тестов оценивали, достиг ли пациент адекватного уровня вирусной нагрузки, что, в свою очередь, определяло исход лечения. Первичным оцениваемым показателем был устойчивый вирусологический ответ через 12 нед. после окончания лечения (УВО12). Считалось, что пациент достиг УВО12, если во всех лабораторных тестах вирусная нагрузка после окончания лечения не определялась, причем один из тестов должен был быть выполнен через 12 нед. и более после окончания лечения.

Результаты. Всего 929 пациентов, получавших EBR и GZR, завершили лечение до 1 августа 2016 г.; из них 732 человека имели хотя бы один тест на вирусную нагрузку после окончания лечения. Из них 548 пациентов имели подходящие лабораторные тесты для определения исхода лечения (УВО12). У 184 пациентов вирусная нагрузка при тестах после лечения не определялась, однако у них не было подтверждающего теста через 12 нед. и более после окончания лечения, поэтому их не включили в анализ. Тем не менее все лабораторные тесты у этих исключенных пациентов имели результат «не определяется». Средний возраст окончательной выборки исследования составил 64 года, большинство пациентов были чернокожие мужчины. Большая часть участников (95 %) имела гепатит С генотипа 1; 33 % пациентов имели диагноз цирроза или декомпенсированного цирроза в начале исследования. Большинство пациентов (71 %) имели FIB4 > 1,45 в начале исследования. 91 пациент из 548 пролеченных комбинацией EBR и GZR, отвечавший критериям включения в исследование, завершил курс 12 нед. лечения и более. Из 548 пациентов 504 (92 %) достигли УВО12.

Выводы. Эффективность лечения EBR и GZR в реальной практике, выявленная в этом исследовании, приближалась к таковой в клинических исследованиях препаратов. Комбинация EBR и GZR работает хорошо в реальной клинической практике и имеет такую же эффективность, как и другие схемы ПППД для приема внутрь.

SAT-297

Эффективность элбасвира и grazoprevира у пациентов с хроническим гепатитом С и хроническим поражением почек: опыт лечения в реальной практике от сети TRIO

Z. Younossi¹, B. Bacon², M. Curry³, D. Dieterich⁴,
S. Flamm⁵, K. Kowdley⁶, S. Milligan⁷, C. Nwankwo⁸,
N. Tsai⁹, N. Afdhal³

¹ Department of Medicine, Center for Liver Diseases, Inova Fairfax, Falls Church; ² Saint Louis University School of Medicine, Saint Louis; ³ Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston; ⁴ Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York;

⁵Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago; ⁶Liver Care Network, Swedish Medical Center, Seattle; ⁷Trio Health Analytics, LaJolla; ⁸Merck & Co., Inc., Kenilworth; ⁹Queens Medical Center, University of Hawaii, Honolulu, United States
E-mail: scott.milligan@triohealth.com

Актуальность и цели. Терапия противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) элбасвиром (EBR) и grazoprevиром (GZR) рекомендована для пациентов с гепатитом С генотипов (ГТ) 1 и 4, включая пациентов с нарушением функции почек. Цель этого исследования — установить эффективность в реальной практике применения EBR и GZR для лечения пациентов с хроническим гепатитом С и хроническим поражением почек (ХПП).

Методы. Данные были собраны в медицинских учреждениях и специализированных аптеках посредством сетевой программы Trio Health's Innervation Platform. В анализ был включен 291 пациент, начавший терапию комбинацией EBR и GZR в период с 28 января 2016 г. (дата одобрения FDA) по октябрь 2016 г. Значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) были вычислены с помощью уравнения креатинина CKD-EPI (Levey et al. Ann Intern Med. 2009;150:604). Стадии ХПП определялись на основе рекомендаций для клинической практики KDIGO (Kidney International Supplements. 2013;3:19). Считалось, что пациенты с исходной pCKФ < 90 мл/мин имеют ХПП.

Результаты. Из 291 пациента, пролеченного EBR и GZR, 69 % (200 из 291) подошли под предустановленные критерии ХПП; из них 42 % (83 из 200) имели тяжелое поражение почек (4–5-я стадия ХПП), 20 % (40 из 200) — умеренное поражение (3-я стадия ХПП) и 33 % (66 из 200) — легкое поражение (2-я стадия ХПП). Помимо определяемых когортой характеристик (например, уровень сывороточного креатинина) группы с ХПП и без ХПП различались возрастом (61 год с ХПП vs 56 лет без ХПП; $t = -3,66$; $p < 0,001$), наличием артериальной гипертензии (65 %, 129 из 200 с ХПП vs 42 %, 38 из 91 без ХПП; $\chi^2 = 13,60$; $p < 0,001$) и сахарного диабета (36 %, 71 из 200 с ХПП vs 23 %, 21 из 91 без ХПП; $\chi^2 = 4,46$; $p = 0,03$) (табл.). 12 нед. лечения EBR и GZR считалось предпочтительной схемой как для пациентов с ХПП (91 %, 182 из 200), так и без него (89 %, 81 из 91). Тестирование ГТ1а на варианты NS5A, связанные с устойчивостью (RAV), было проведено у 72 % (38 из 53) пациентов без ХПП и 52 % (63 из 122) — с ХПП ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,014$) (см. табл.). Положительный результат на RAV при ГТ1а был получен у 26 % (10 из 38) пациентов без ХПП и 11 % (7 из 63) — с ХПП ($\chi^2 = 3,91$; $p = 0,048$). Только 12 пациентов с ХПП завершили период наблюде-

ния. Исключая пациентов с 5-й стадией ХПП с гепатитом С ГТ1а, которые прервали терапию на 7-й неделе из 12 нед. лечения EBR и GZR вследствие госпитализации, не связанной с лечением, у пациентов с ХПП по протоколу частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) составила 100 % (13 из 13). Из 13 пациентов с ХПП, достигших УВО, 10 имели ХПП 4–5-й стадии и 3 — 3-й стадии. По генотипу 8 из 13 имели ГТ1а, 3 из 13 — ГТ1b, 1 из 13 — ГТх (подгенотип неизвестен) и 1 из 13 — ГТ3. Вирусологических неудач при лечении EBR и GZR на настоящий момент не отмечено.

Таблица

Характеристики	С ХПП (n = 200)	Без ХПП (n = 91)
Средний (диапазон) возраст	61 (25–88)	56 (27–85)
Мужской пол, n	124 (62 %)	58 (64 %)
Средний (диапазон) ИМТ	28 (17–50), n = 171	29 (19–49), n = 62
Средняя (SD) исходная активность АлАТ	52 (51), n = 196	76 (61), n = 82
Средняя (SD) исходная активность АсАТ	48 (42), n = 195	70 (64), n = 77
Средний (SD) исходный уровень гемоглобина	12,5 (2,2), n = 183	13,8 (1,8), n = 73
Средний (SD) исходный уровень сывороточного креатинина	3,4 (3,2), n = 189	0,8 (0,1), n = 40
Исходная вирусная нагрузка > 6 млн МЕ/мл, n	28/195 (14 %)	12/86 (14 %)
Сахарный диабет, n	71 (36 %)	21 (23 %)
Артериальная гипертензия, n	129 (65 %)	38 (42 %)
ГТ1а, n	122 (61 %)	53 (58 %)
ГТ1b, n	64 (32 %)	34 (37 %)
ГТ1х, n	2 (1 %)	—
ГТ2, 3, 4, n	12 (5 %)	4 (4 %)
Фиброз 3–4-й стадии, n	92/198 (46 %)	35 (38 %)
Нелеченные пациенты, n	161/191 (84 %)	54/69 (78 %)
ГТ1а протестированы на RAV NS5A	63/122 (52 %)	38/53 (72 %)
ГТ1а положительны на RAV NS5A (из протестированных)	7/63 (11 %)	10/38 (26 %)

SD — стандартное отклонение; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаргатаминотрансфераза; ИМТ — индекс массы тела.

Выводы. ХПП, по-видимому, является основным фактором в применении комбинации EBR и GZR в реальной практике, когда большинству пациентов была показана длительность лечения 12 нед. Полные данные по УВО для всей когорты при лечении EBR и GZR будут представлены на конференции.