

**Эволюция подходов к лечению
хронического гепатита С:
обзор материалов ежегодной сессии
Европейской Ассоциации по Изучению
Печени**

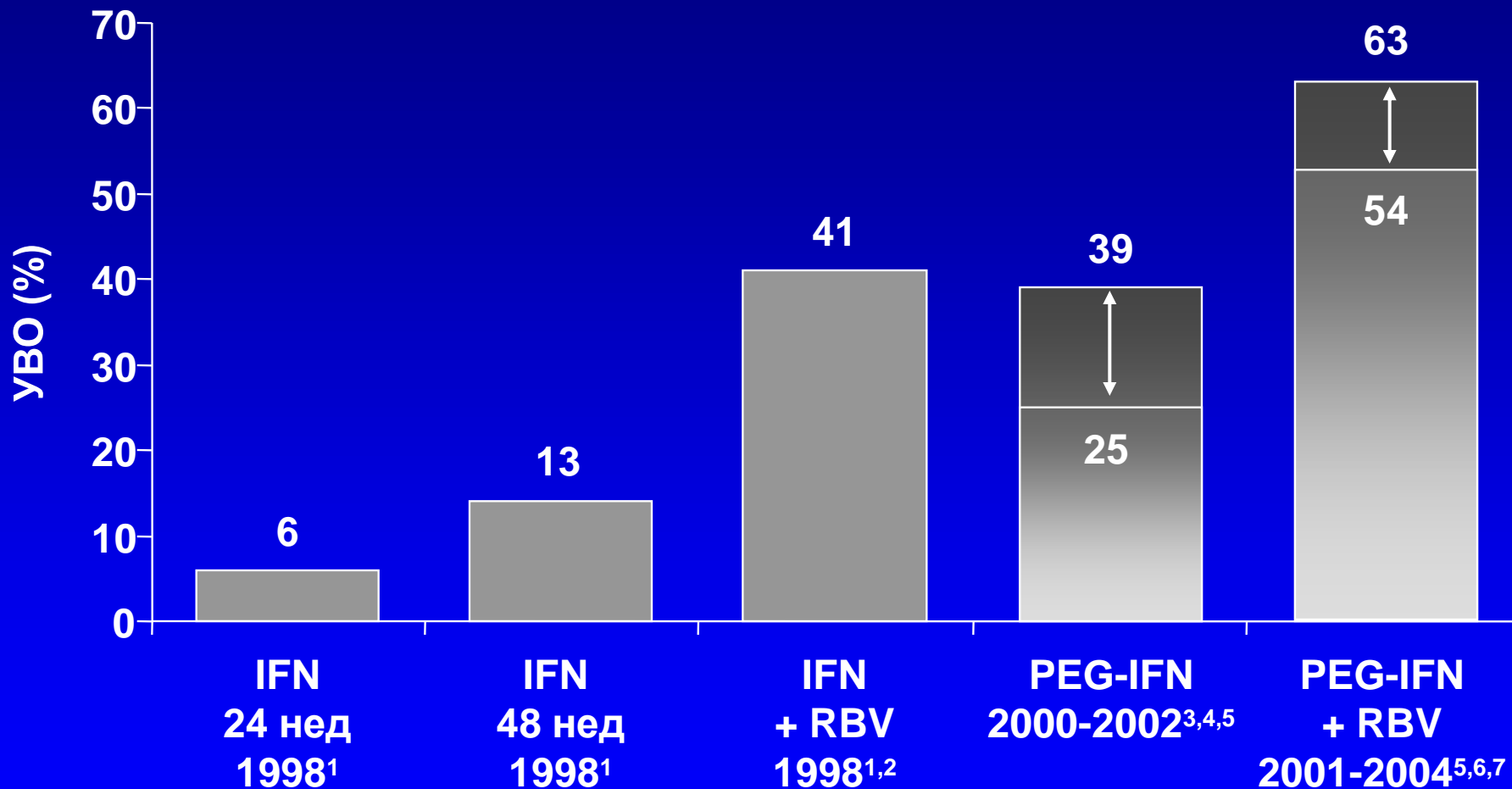
И.А. Зайцев

Донецкий медицинский университет
Донецкий областной центр консультативной и лечебно-
диагностической помощи больным вирусным гепатитом

Цель доклада

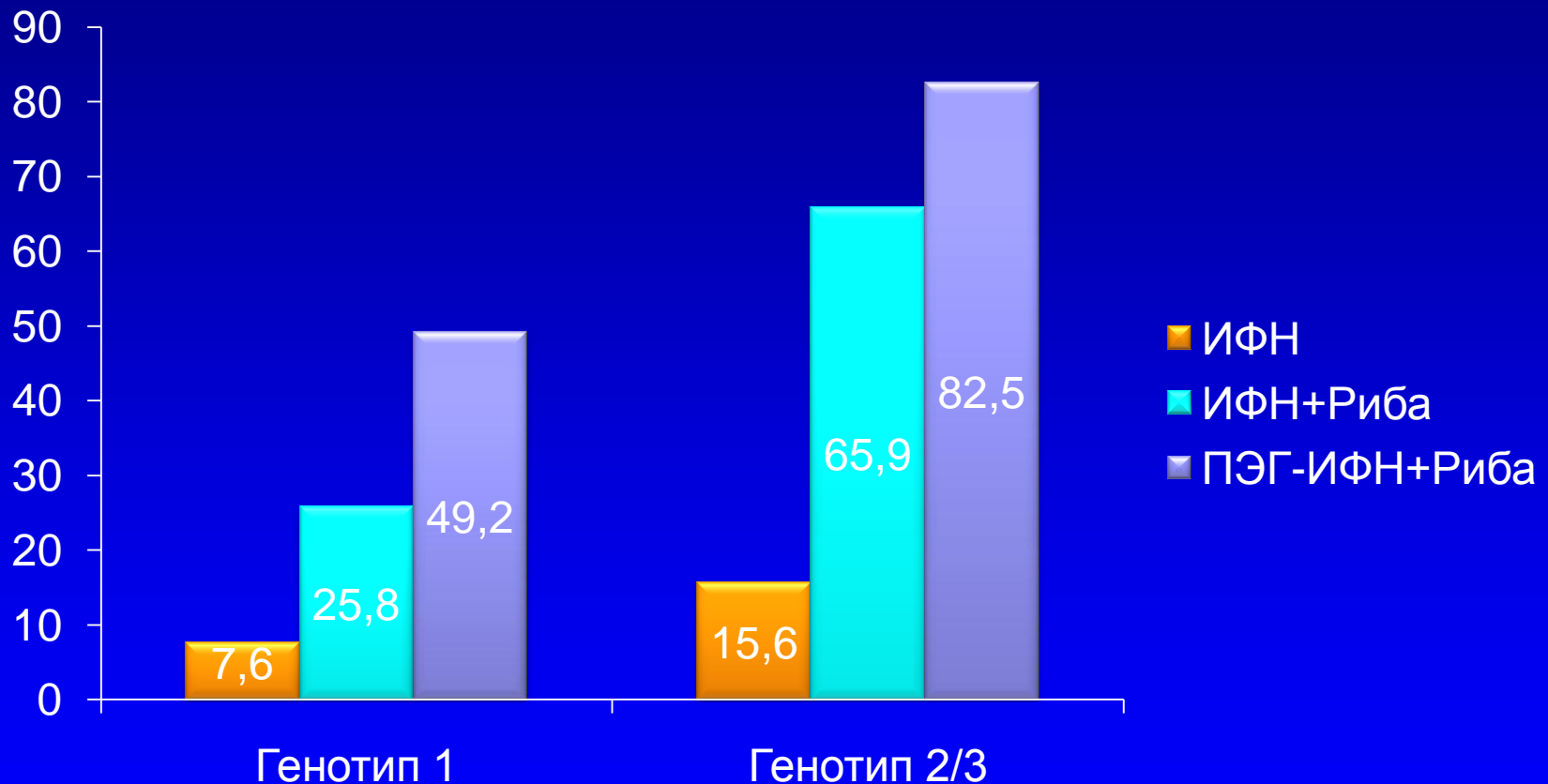
- Кому и почему необходима трипл-терапия
- Какова эффективность трипл-терапии у больных ранее не получавших ПВТ и неответчиков на лечение
- Как мониторировать эффективность трипл-терапии
- Побочные эффекты и безопасность трипл-терапии

Комбинация пегилированного интерферона и рибавирина – золотой стандарт лечения хронического вирусного гепатита С



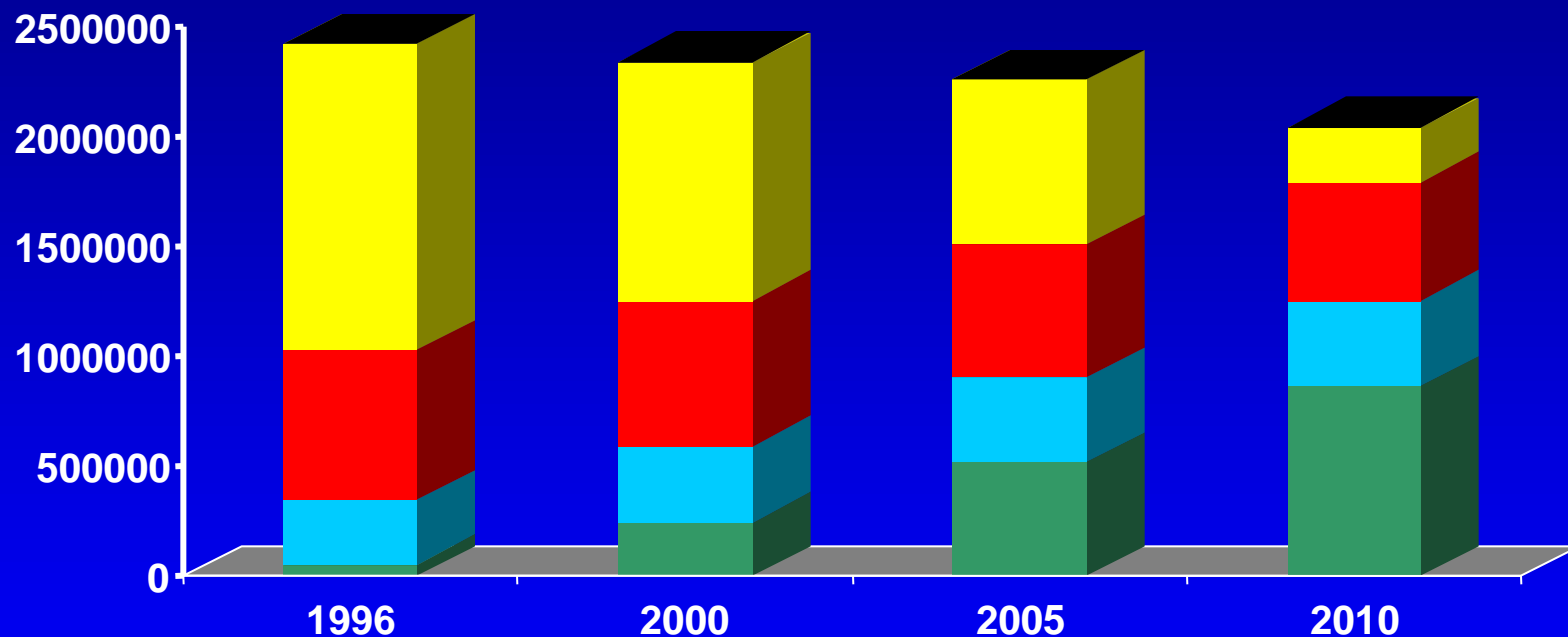
1. McHutchison et al. *N Engl J Med.* 1998. 2. Poynard et al. *Lancet.* 1998. 3. Zeuzem et al. *N Engl J Med.* 2000. 4. Lindsay et al. *Hepatology.* 2001. 5. Fried et al. *N Engl J Med.* 2002. 6. Manns et al. *Lancet.* 2001. 7. Hadziyannis et al. *Ann Intern Med.* 2004.

Генотип вируса – важнейший фактор, определяющий эффективность ПВТ



1. McHutchison et al. *N Engl J Med.* 1998. 2. Poynard et al. *Lancet.* 1998. 3. Zeuzem et al. *N Engl J Med.* 2000. 4. Lindsay et al. *Hepatology.* 2001. 5. Fried et al. *N Engl J Med.* 2002. 6. Manns et al. *Lancet.* 2001. 7. Hadziyannis et al. *Ann Intern Med.* 2004.

Динамика популяции больных, инфицированных HCV

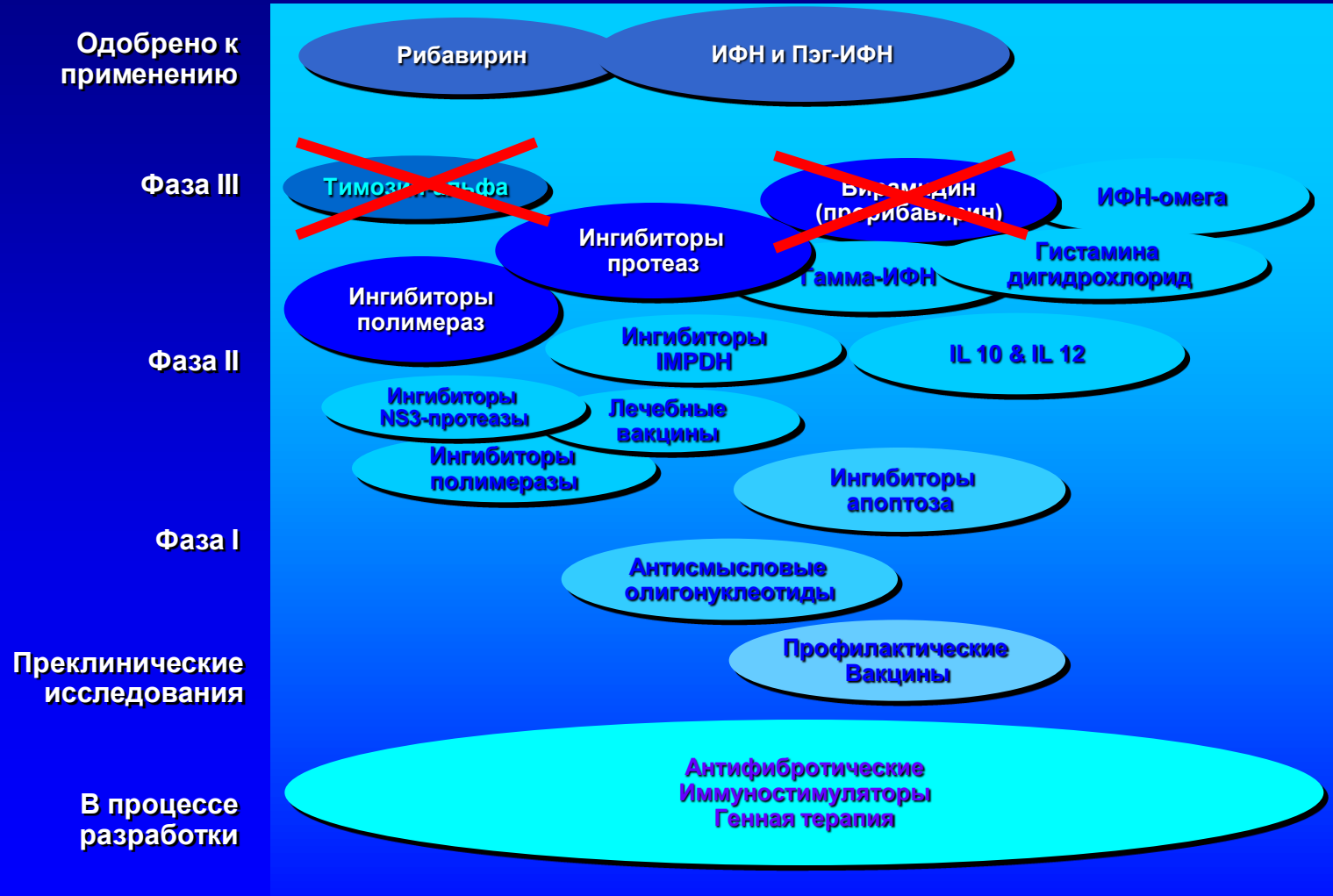


■ «Неответчики»
■ «Мягкий гепатит»
■ «Всего»

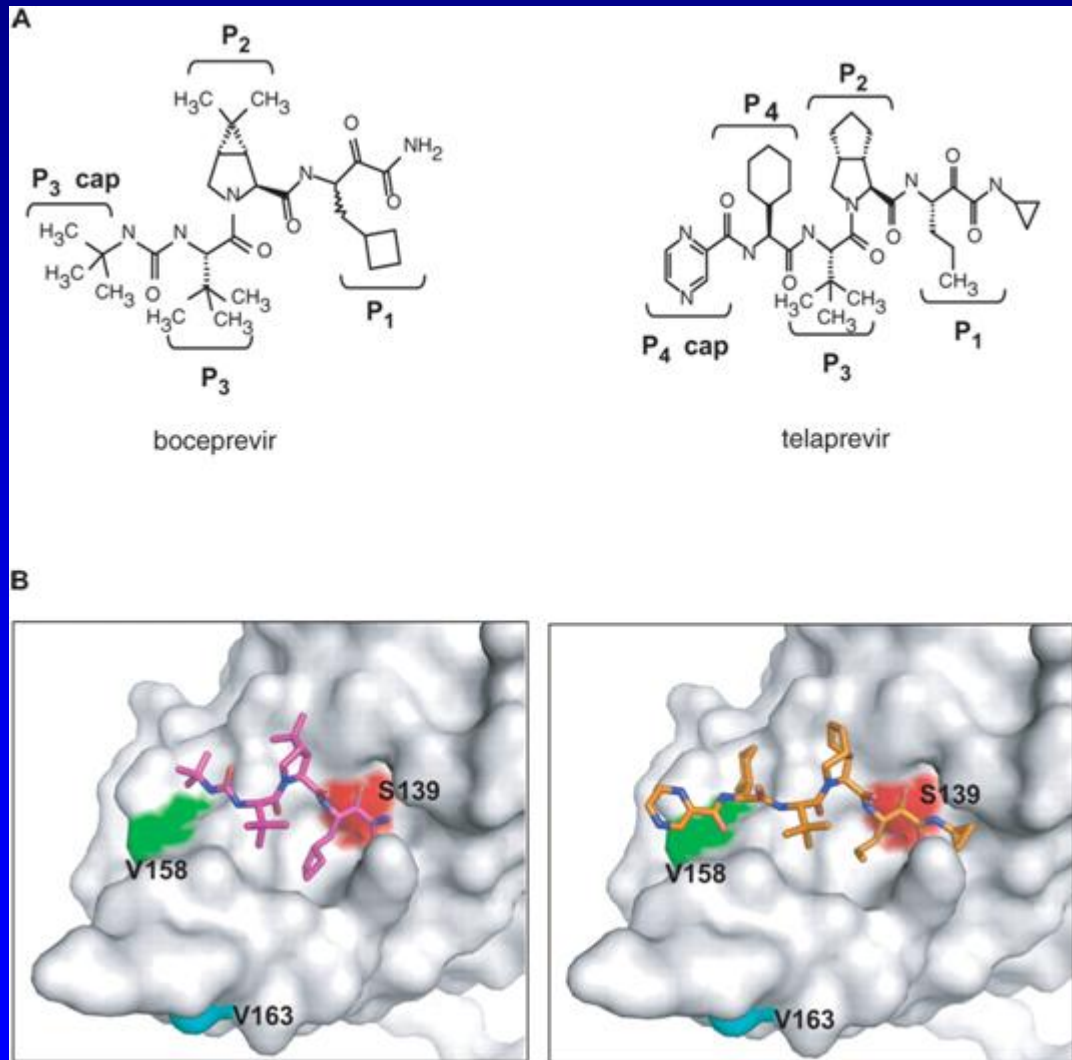
■ «Противопоказания»
■ «Идеальные кандидаты для лечения»

Современная терапия вирусного гепатита С: от доклинических исследований до внедрения в практику

Разработка и внедрение



Структура Боцепревира и Телапревира



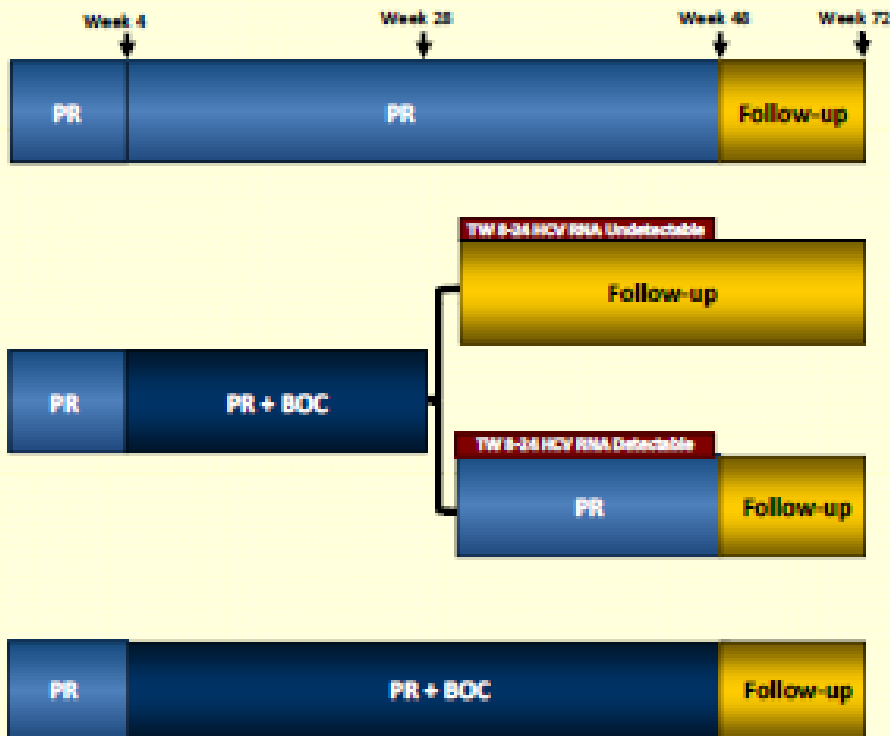
Клинические исследования ингибиторов протеаз у больных ХВГС, генотип 1

- Ингибиторы протеаз у больных ХВГС, генотип 1, ранее не получавших ПВТ
 - ADVANCE: теллапревир
 - УВО 75%, теллапревир оптимизирован для 12-недельного применения
 - ILLUMINATE: теллапревир
 - УВО 72%, поддержка модификации лечения, основанной на ответе на терапию
 - SPRINT-2: боцепривир
 - УВО 67%, поддержка модификации лечения, основанной на ответе на терапию
- Ингибиторы протеаз у больных ХВГС, генотип 1, ранее получавших ПВТ
 - PROVE-3: теллапревир
 - УВО 38% - у неответчиков и 76% - у больных с рецидивом
 - REALIZE: теллапревир
 - УВО 33% - у неответчиков, 54% - у частичных ответчиков и 83% у больных с рецидивом
 - RESPOND-2: боцепривир
 - УВО 40% - у неответчиков и 69% - у больных с рецидивом

Две идеи тройной терапии

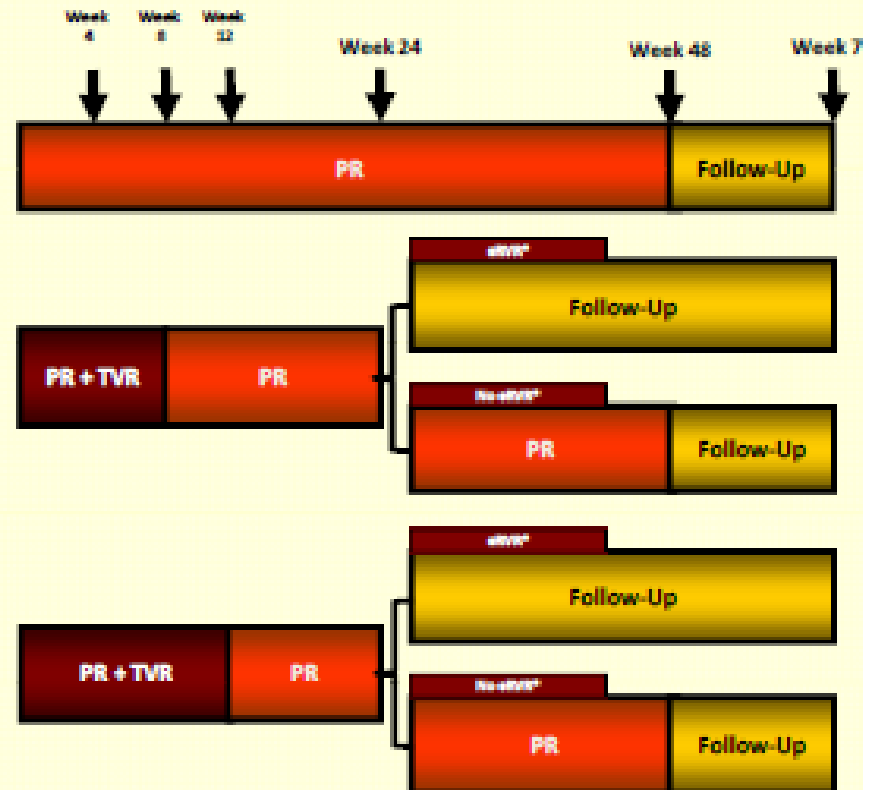
- Боцепревир

- Есть начальная фаза – тройная терапия с 4-й недели
- Применение ПЭГ-ИФН+Риба снижает риск развития резистентности
- Тройная терапия в течение 24 или 44 недель

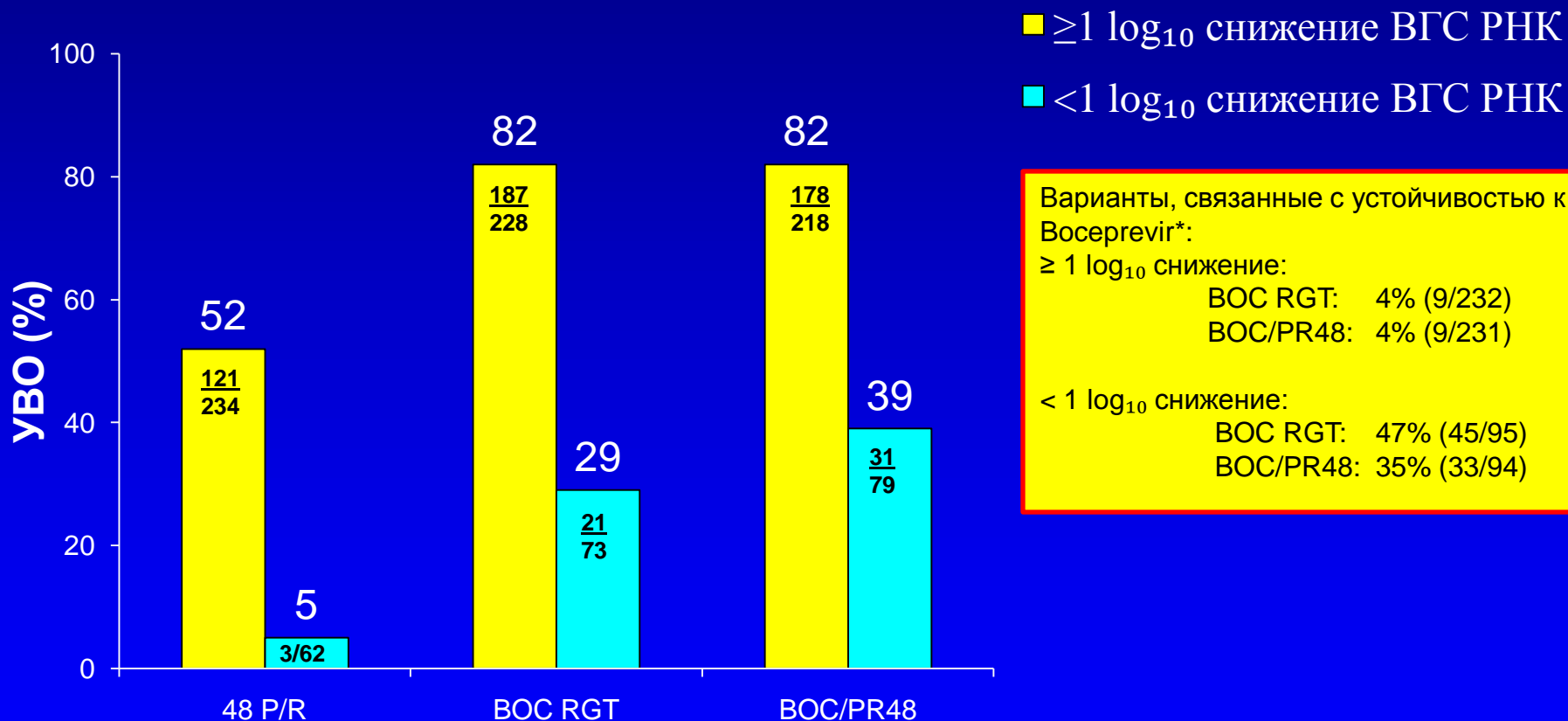


- Телапревир

- Тройная терапия с самого начала
- Тройная терапия в течение 8 или 12 недель
- Выраженная супрессия репликации – низкий риск резистентности

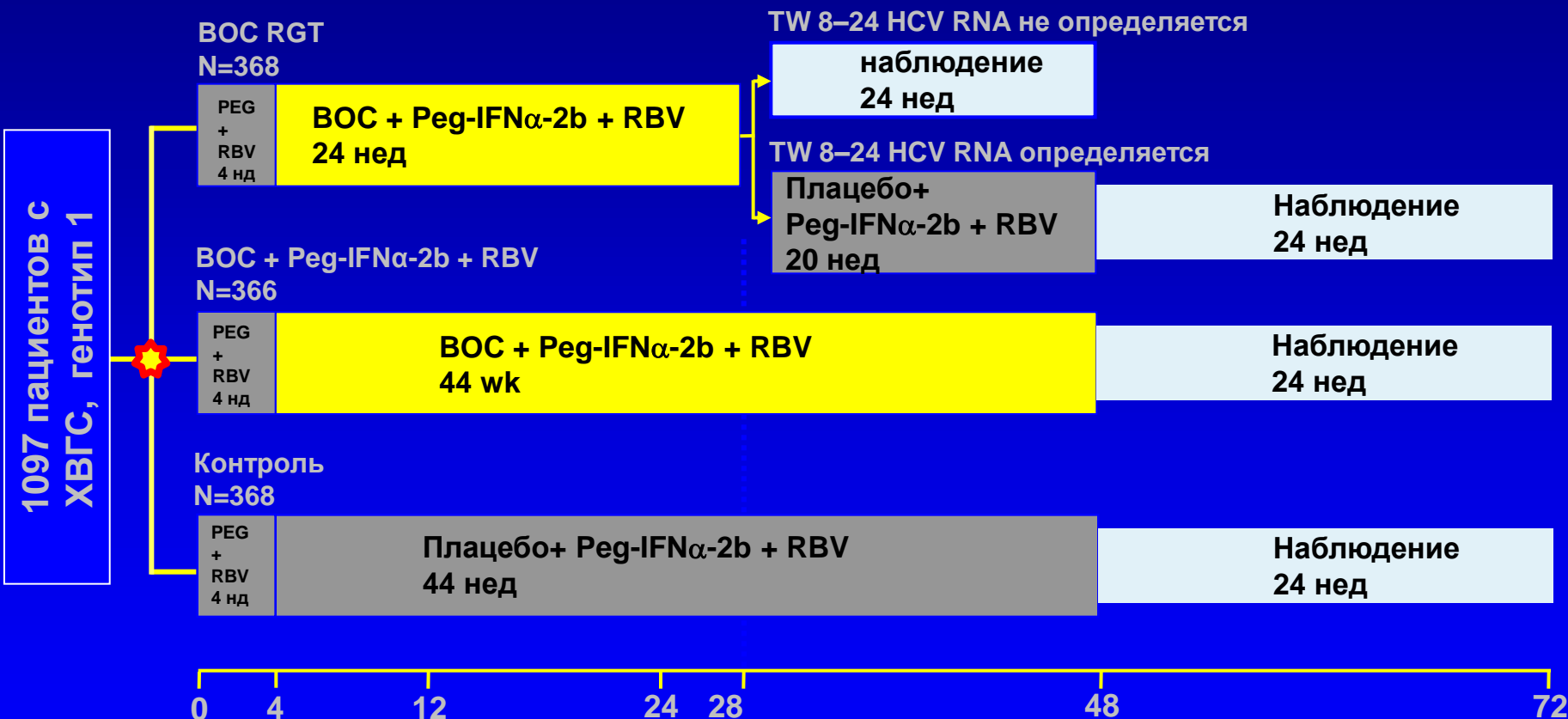


SPRINT-2: резистентность: новый фактор, подлежащий мониторингу



* Варианты, связанные с резистентностью к Восепревиру определялись последовательностью пациентов

SPRINT-2: дизайн исследования: Боцепревир + ПЭГ-Ифн а-2b + Рибавирин у больных ХВГС, генотип 1, ранее не получавших лечение

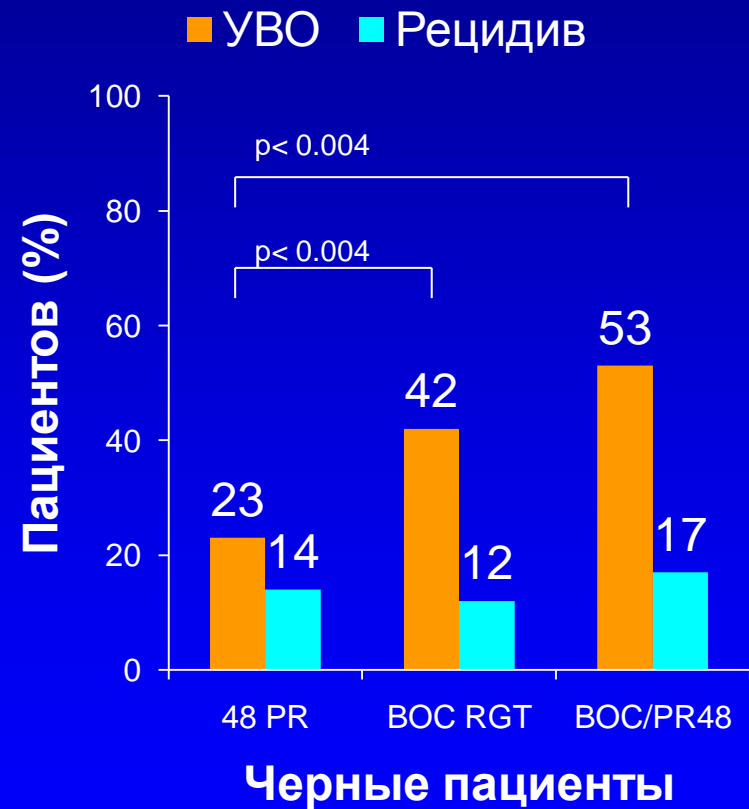
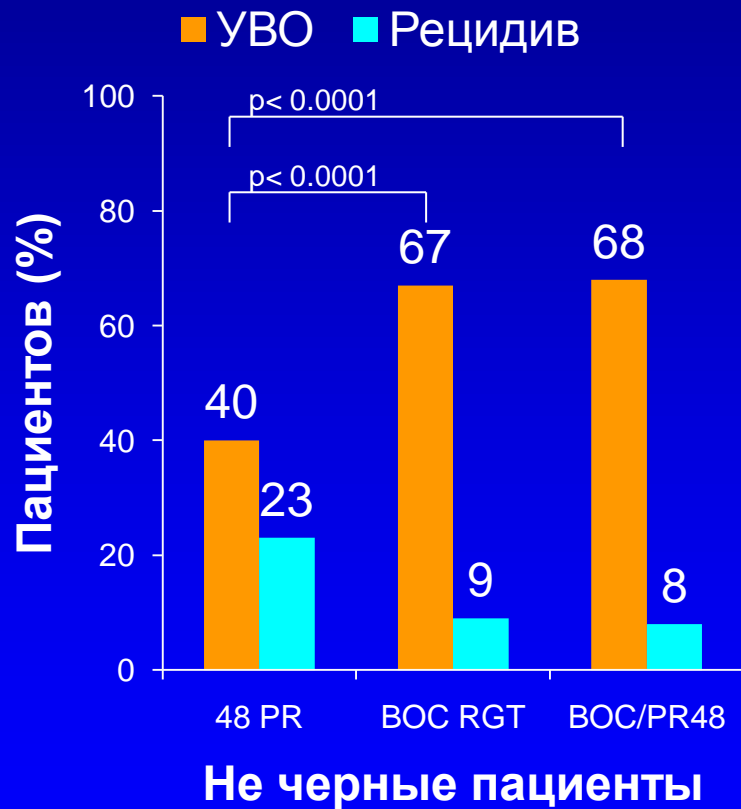


Рандомизация

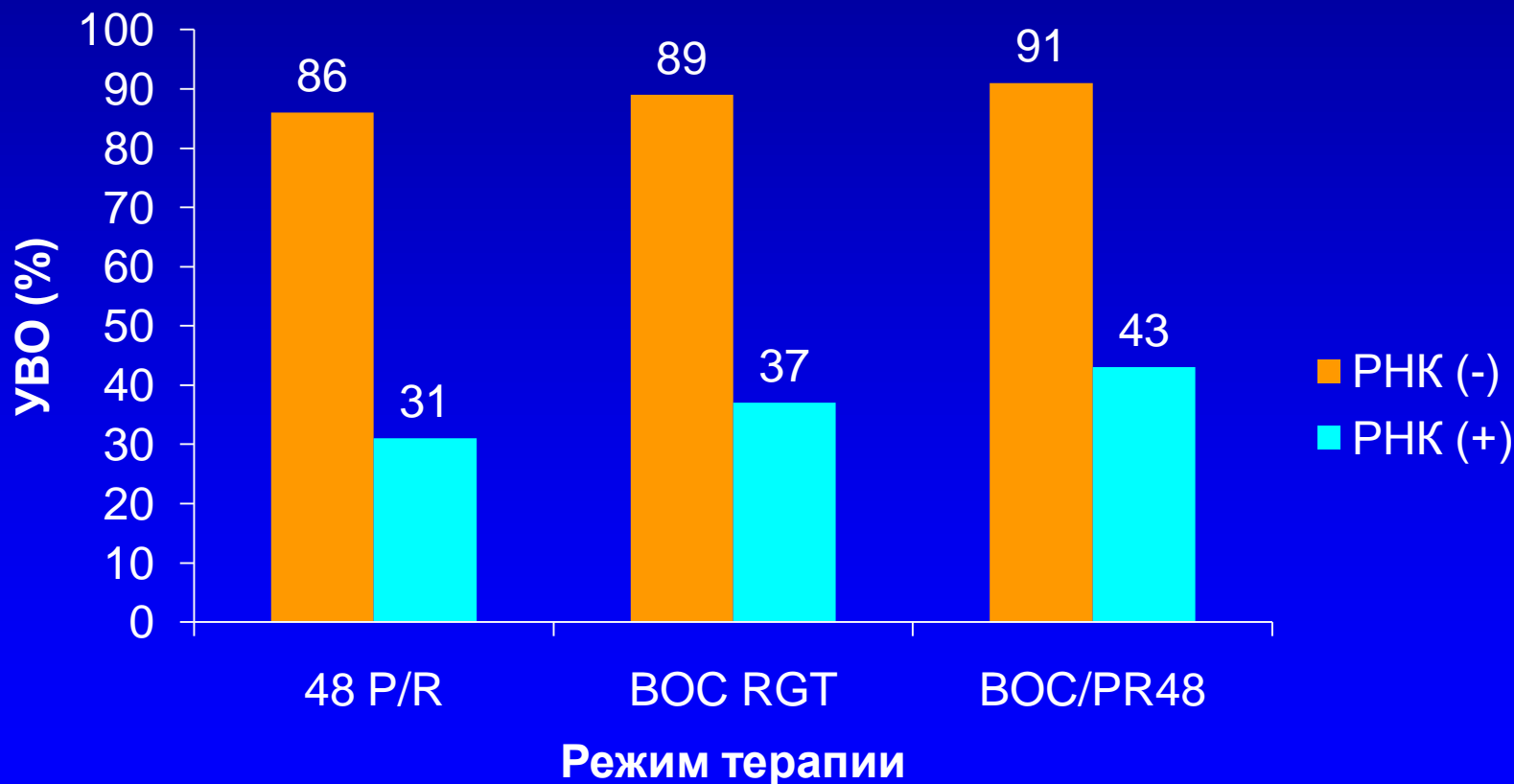
Когорта 1 = 938 «не-черных» пациентов; Когорта 2 = 159 «черных» пациентов

BOC = боцепревир (800 мг PO 3р/д); PEG = Peg-IFN α -2b (1.5 мкг/кг/нед); RBV = рибавирин (600–1400 мг/д); RGT = терапия, основанная на ответе; TW = нед.лечения

SPRINT-2: УВО и частота рецидивов (ITT)

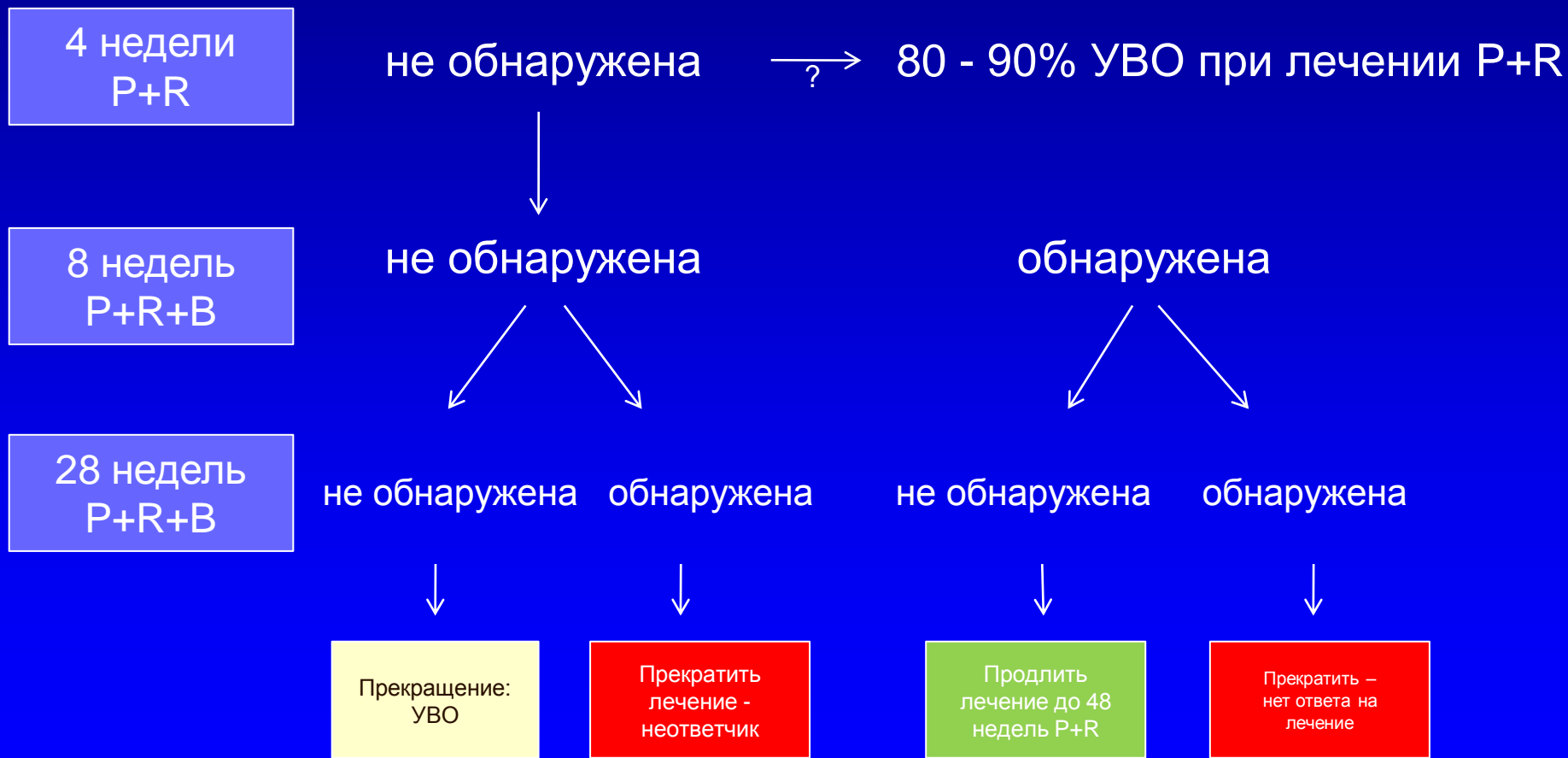


SPRINT-2: Частота УВО в зависимости от ответа на лечение к 8-й неделе терапии



Алгоритм модификации терапии при лечении Боцепревиром больных, ранее не получавших терапии

РНК HCV



SPRINT-2: безопасность

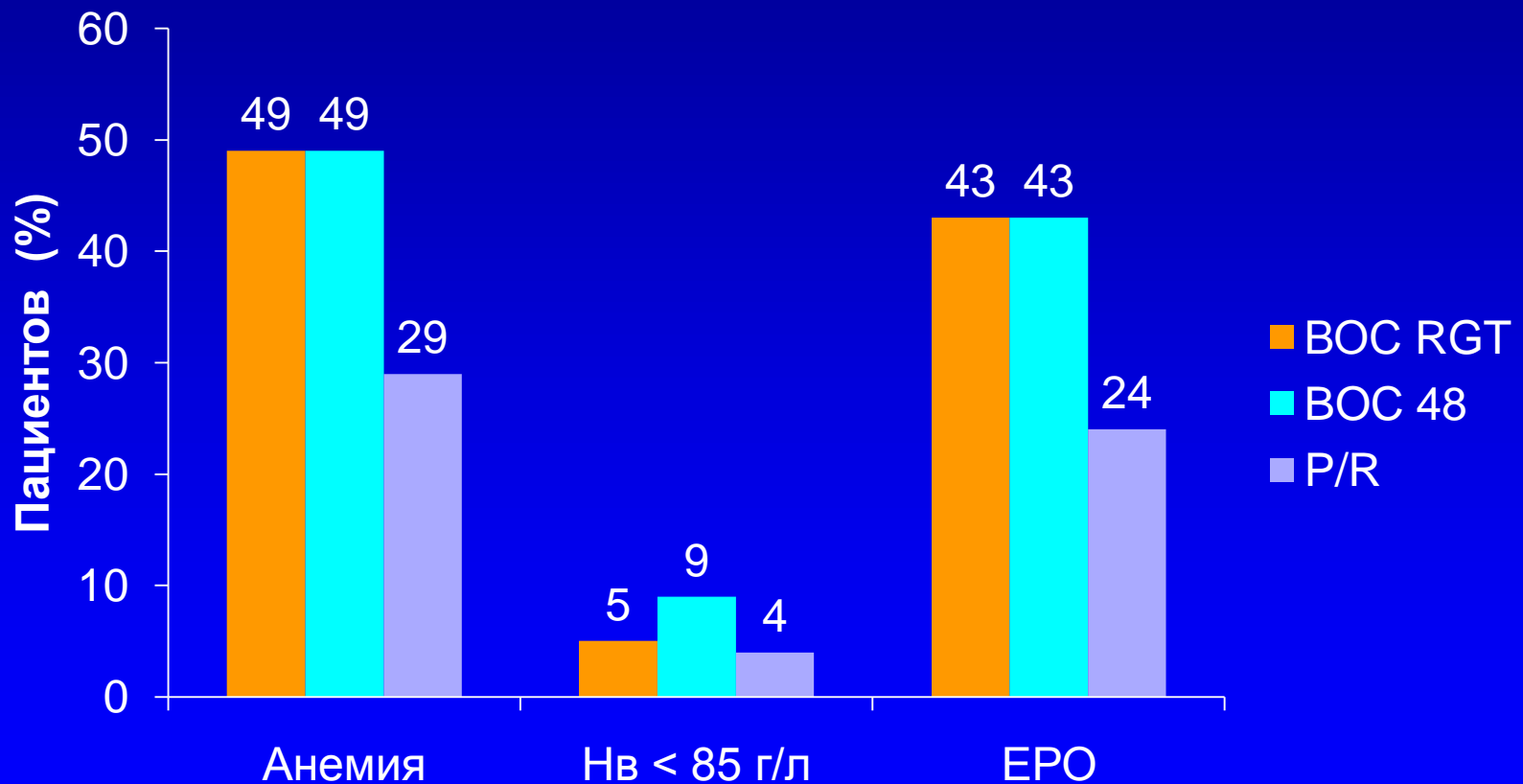
5 наиболее частых побочных эффектов терапии Боцепревиром

Больные(%)	BOC RGT n=368	BOC/PR48 n=366	PR48 n=363
Слабость	52	57	59
Головная боль	45	43	42
Тошнота	46	42	40
Анемия	49	49	29
Дисгезия	37	43	18

➤ Прекращение терапии из-за анемии встречалось у 2% пациентов; ЕРО чаще использовался у пациентов, получавших Боцепревир (43%), по сравнению с контрольной группой (24%)

➤ Прекращать терапию из-за побочных эффектов в целом приходилось у 12% и у 16% пациентов, получавших BOC RGT и BOC+PR, соответственно, по сравнению с контрольной группой (16% (PR48))

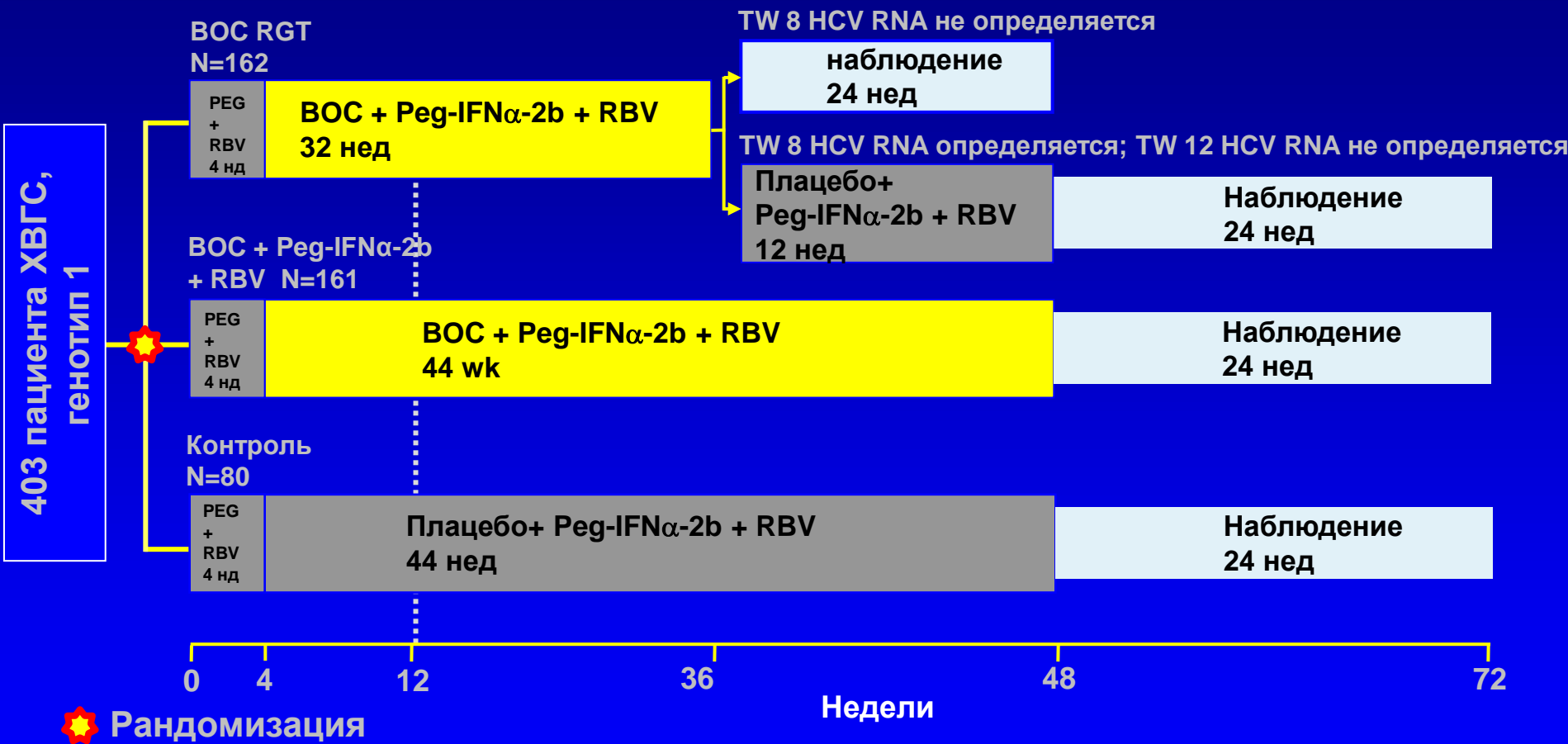
Анемия и использование ЕРО при лечении боцепревиром



Уроки использования Боцепревира в комбинации с ПЭГ-Ифн+Риба у больных ХВГС, генотип 1, ранее не получавших терапию

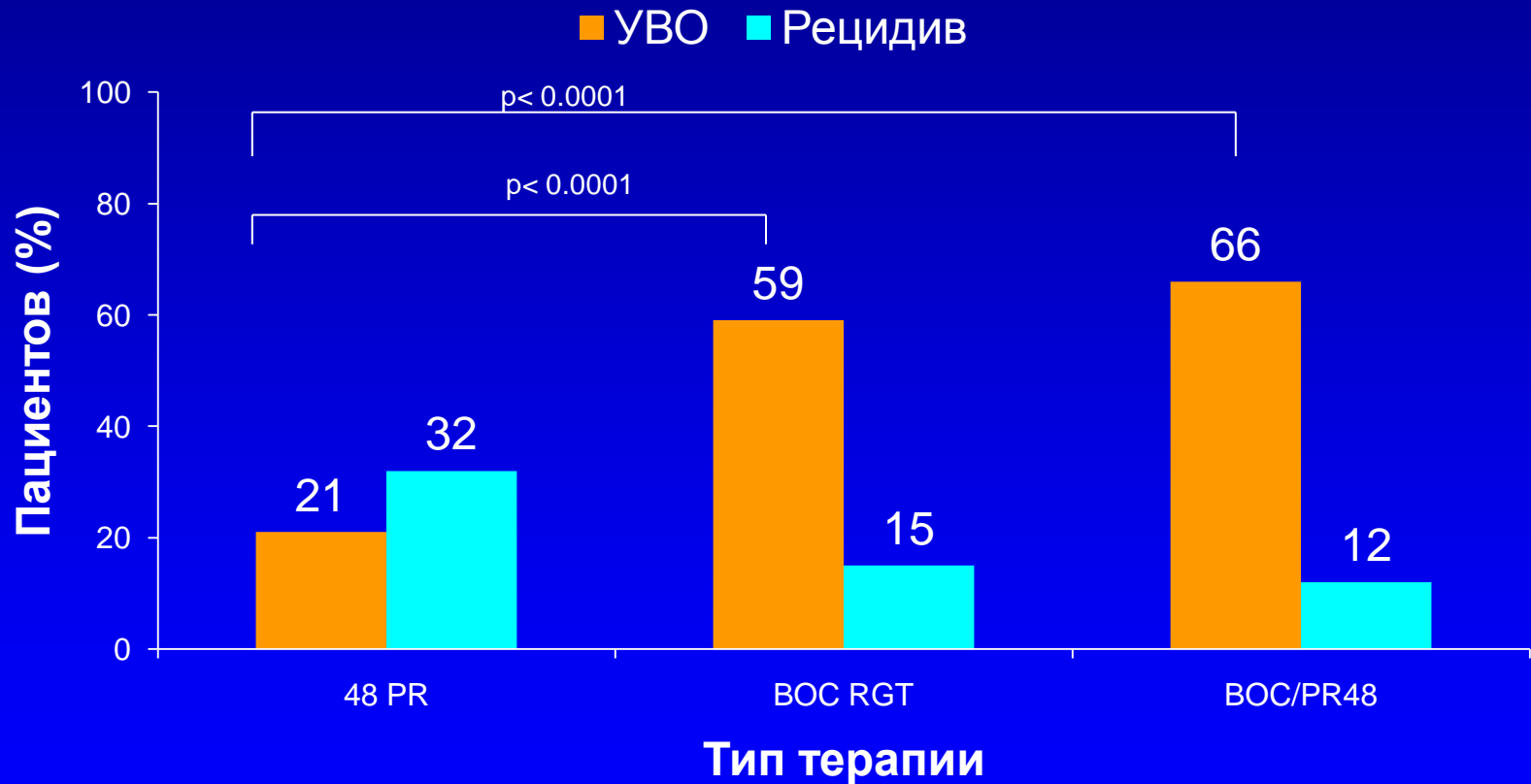
- Препараты обеспечивают высокую частоту УВО
 - 65-75% у ранее не получавших лечение больных
 - Имеется алгоритм модификации лечения, основанный на ответе на терапию
- Но
 - Резистентность является новым фактором
 - Требуется мониторинг, определение субтипов вируса
 - Тройная терапия = большая частота побочных эффектов
 - Стратегии лечения нуждаются в оптимизации, направленной на улучшение переносимости, коррекции дозы и побочных эффектов

RESPOND-2: дизайн исследования: Боцепревир + ПЭГ-Ифн а-2b + Рибо у больных ХВГС, генотип 1, ранее получавших ПВТ

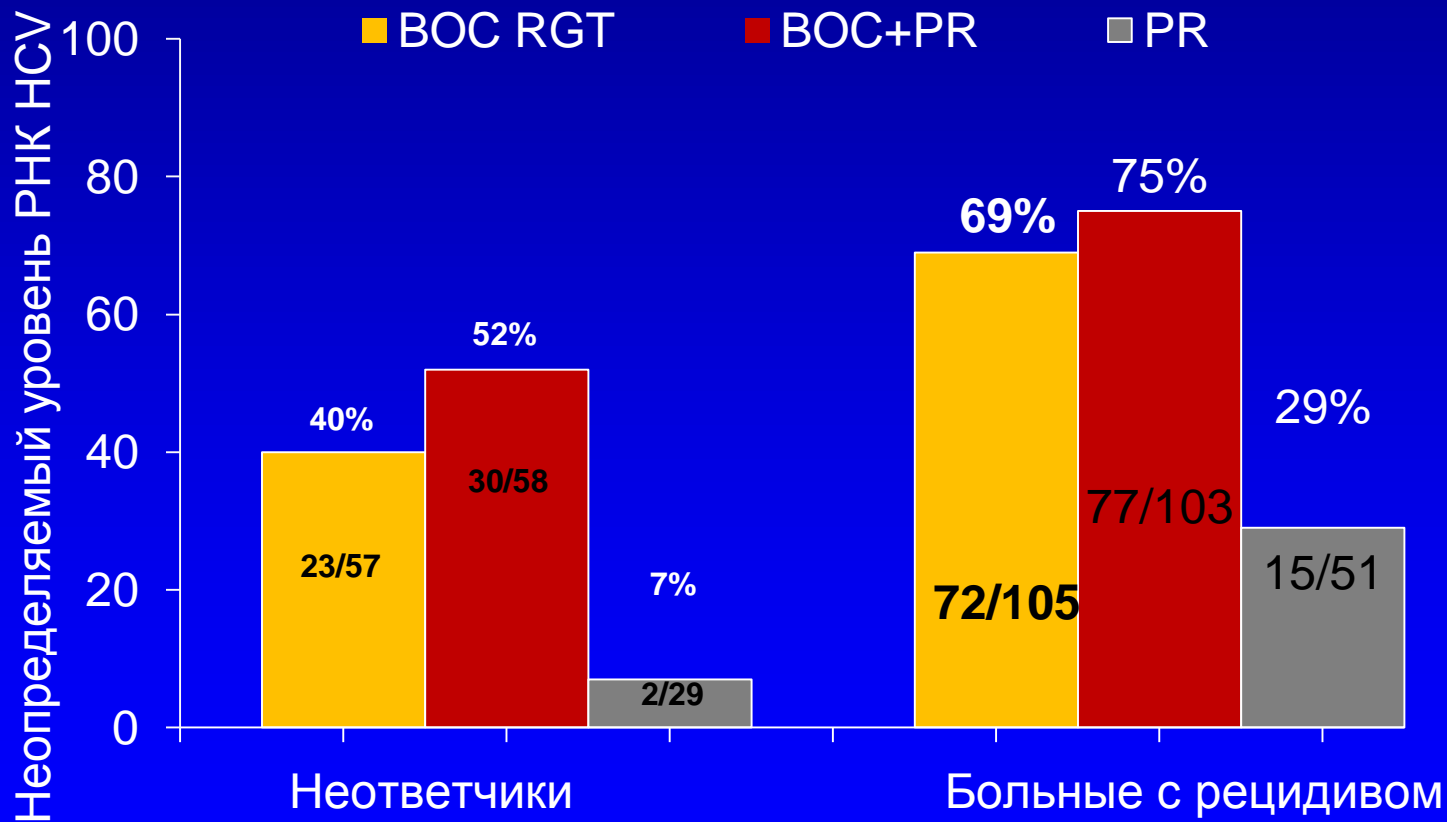


BOC = боцепревир (800 мг PO 3р/д); PEG = Peg-IFN α -2b (1.5 мкг/кг/нед);
 RBV = рибавирин (600–1400 мг/д); RGT = терапия, основанная на ответе;
 TW = нед.лечения
 Наличие РНК ВГС на 12 нед. терапии рассматривалось как отсутствие ответа на лечение

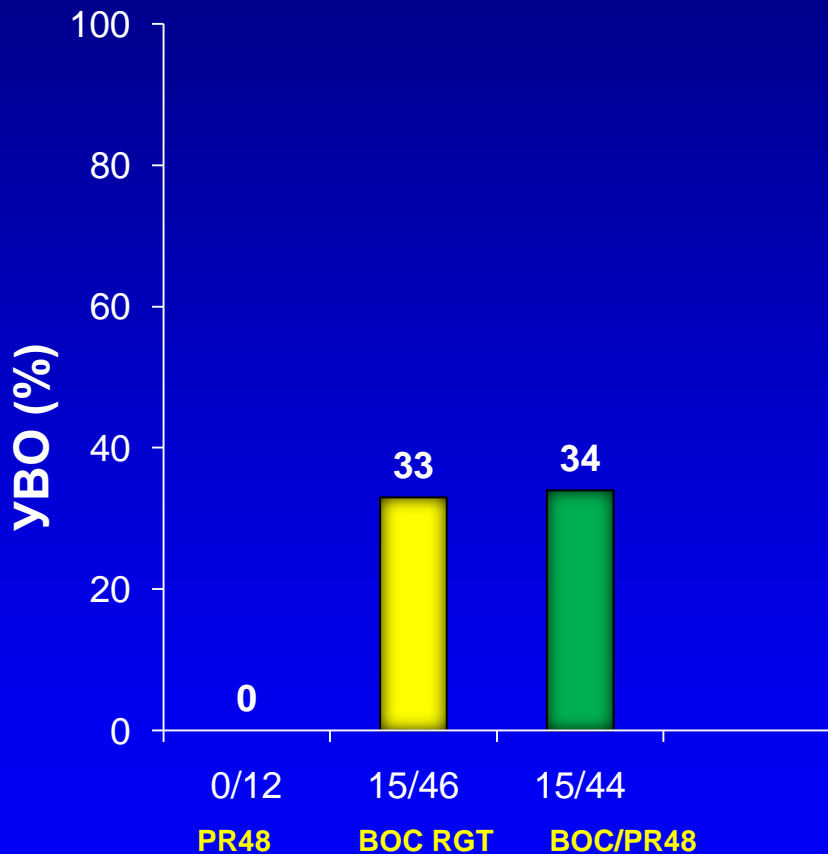
RESPOND-2: УВО и частота рецидивов (ITT)



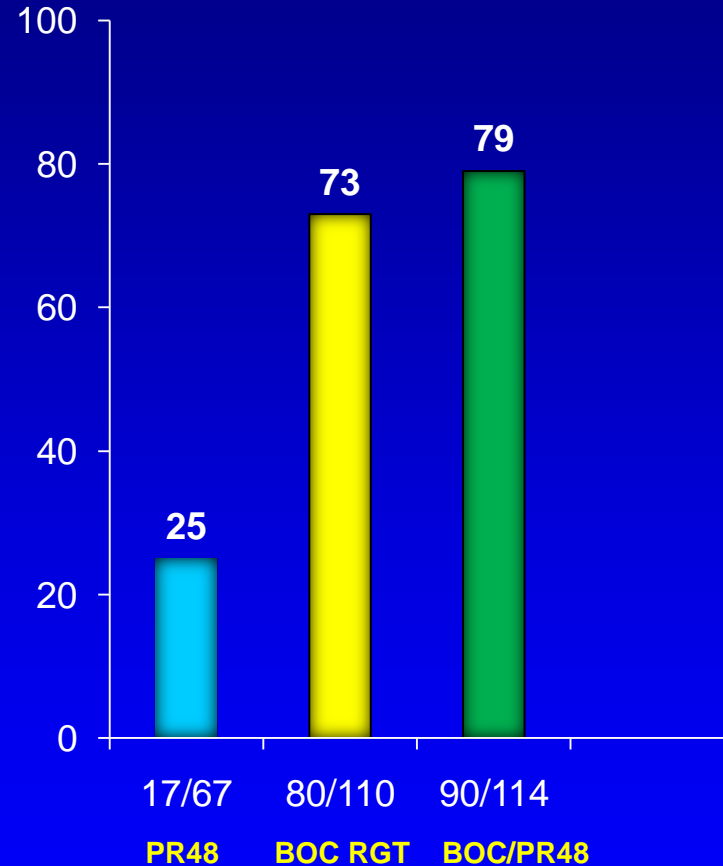
RESPOND-2: УВО у неотвеччиков на предшествующую терапию и больных с рецидивом



RESPOND-2: УВО в зависимости от ответа на 4-й неделе терапии



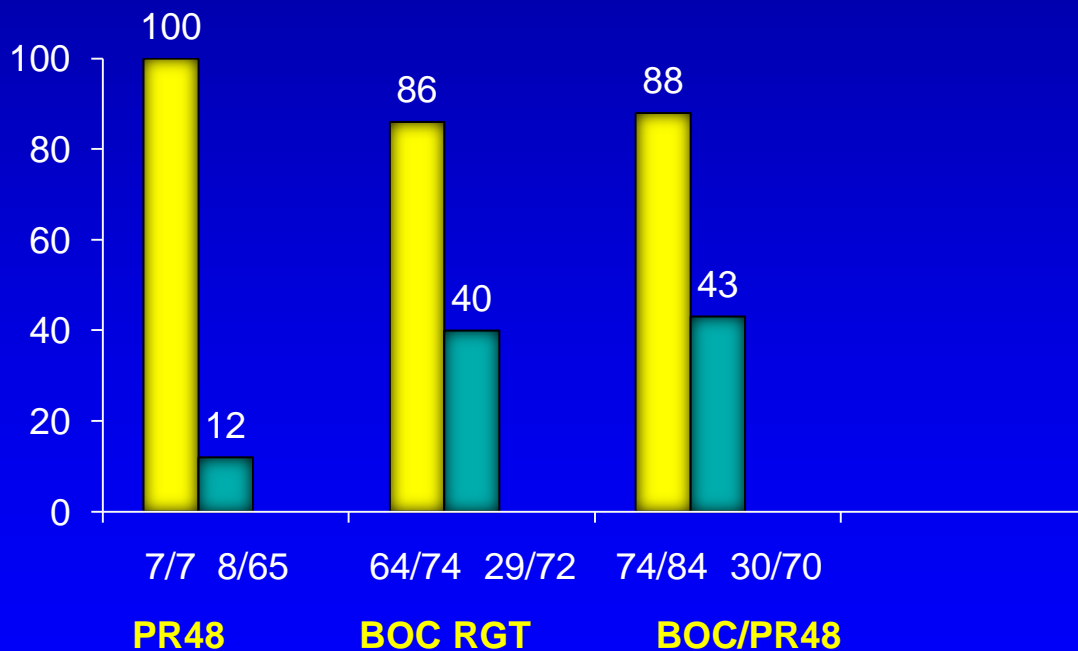
Слабый ответ на ИФН, снижения вирусной нагрузки $<1 \log_{10}$ на 4 неделе



Быстрый ответ на ИФН, снижения вирусной нагрузки $\geq 1 \log_{10}$ на 4 неделе

RESPOND-2: УВО в зависимости от ответа на лечение к 8-й неделе терапии

- РНК HCV не обнаружено на 8 нед
- РНК HCV обнаружено на 8 нед



• Для 46% пациентов на ВОС RGT допустим более короткий курс терапии (36 нед.)

• В 6 раз больше пациентов на ВОС (46-52%) достигли неопределяемого уровня РНК HCV на 8 нед., по сравнению с контролем (9%)

Алгоритм модификации терапии при лечении Боцепревиrom больных, ранее получавших терапию

РНК HCV

4 недели
P+R

не обнаружена

→?

80 - 90% УВО при лечении P+R

8 недель
P+R+B

не обнаружена

обнаружена

12 недель
P+R+B

не обнаружена

обнаружена

не обнаружена

обнаружена

Лечить 36 нед
Прекращение:
УВО

Прекратить
лечение -
неответчик

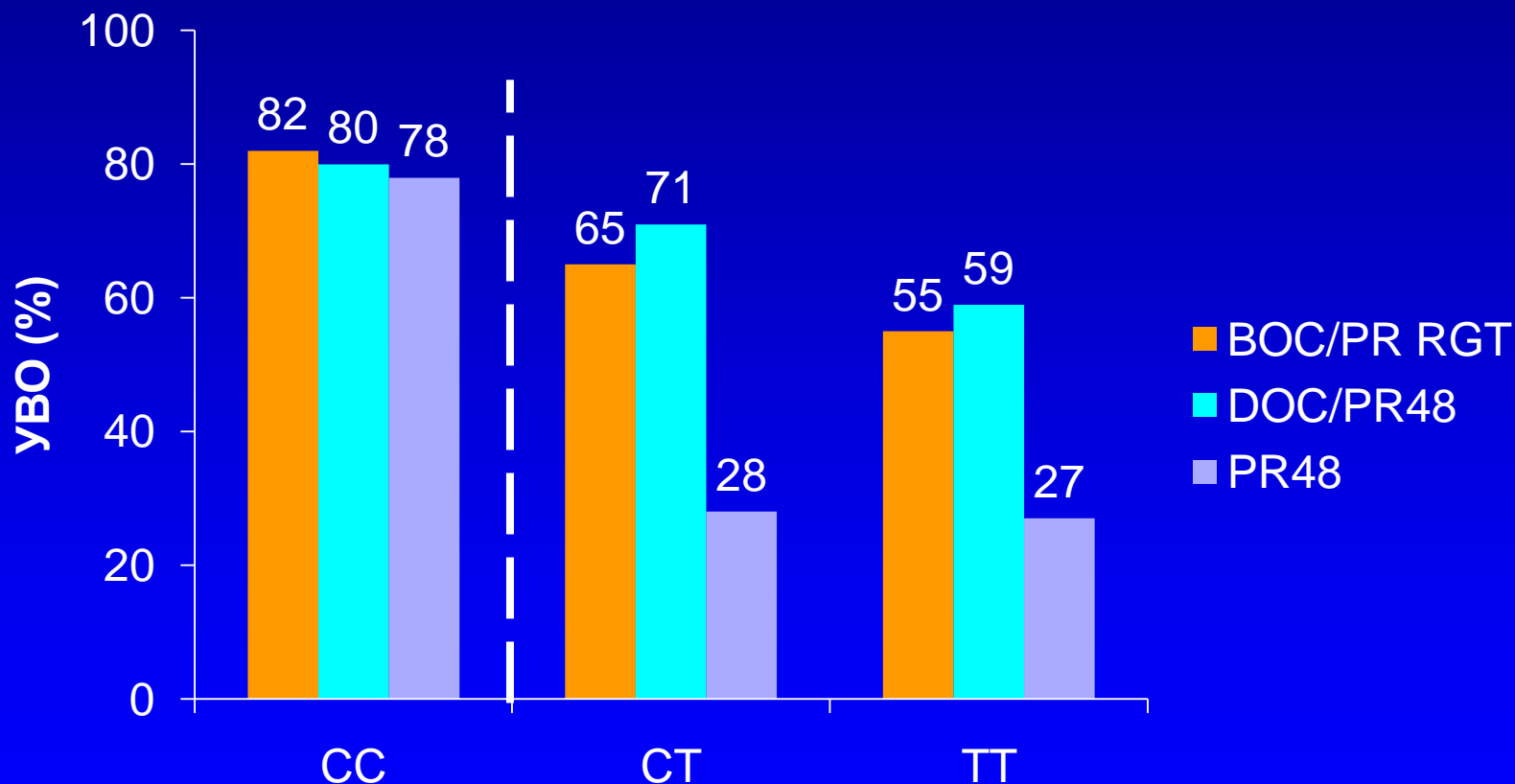
Продлить
лечение до 48
недель P+R

Прекратить –
нет ответа на
лечение

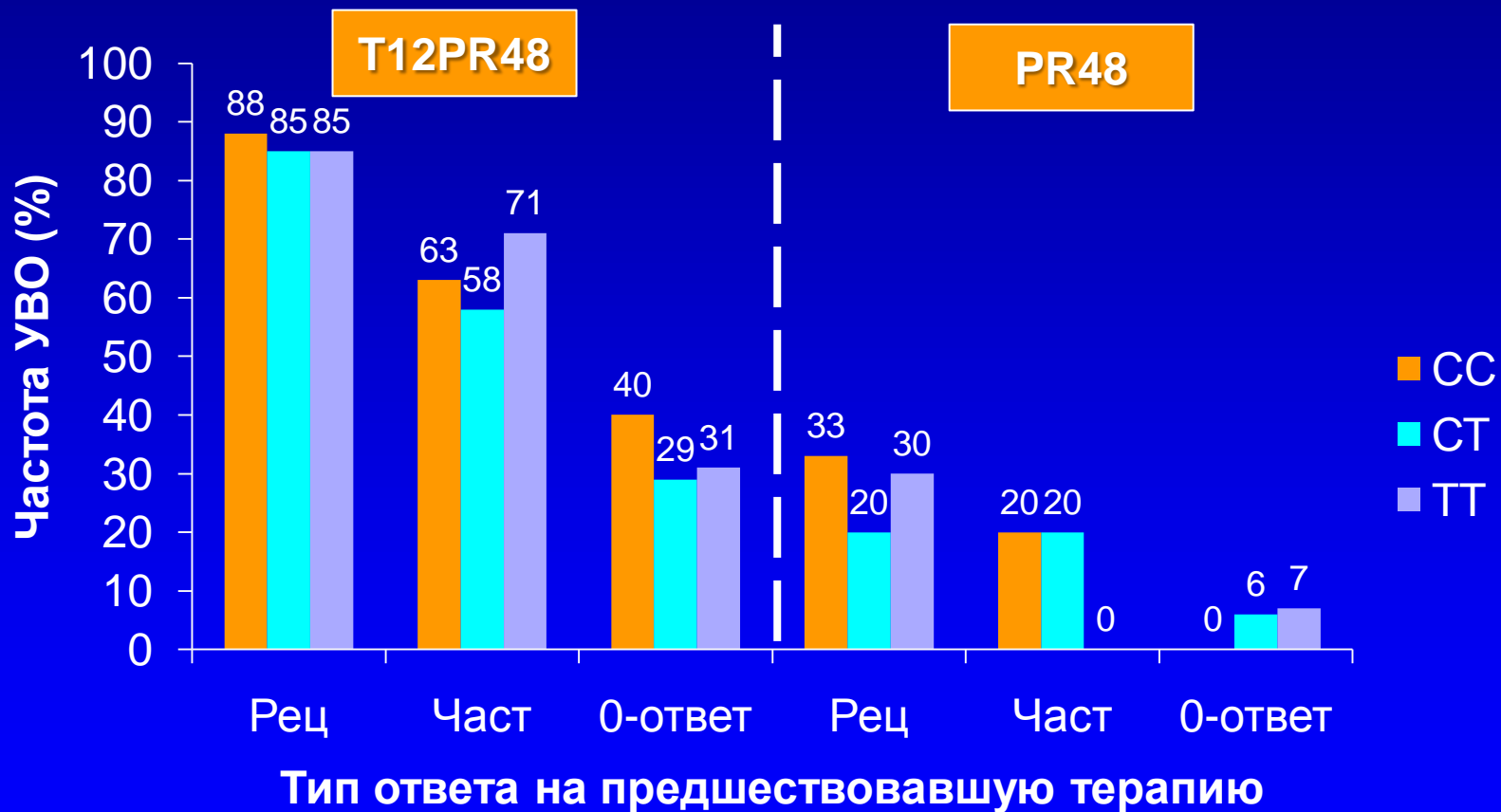
Уроки исследования RESPOND-2 у больных ХВГС, генотип 1, ранее получавших терапию

- Боцепревир в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином значительно увеличивает частоту УВО и может быть использована для лечения больных с рецидивом после стандартной терапии или не ответивших на лечение
- Укороченный курс лечения боцепревиrom с пегилированным интерфероном и рибавирином, основанный на наличии ответа к 8-й неделе терапии, так же эффективен, как и лечение этими препаратами в течение 48 недель
- Эффективность тройной терапии у плохо отвечающих на лечение пациентов составляет 33-34% по сравнению с 0% в контрольной группе, а у больных, хорошо отвечающих на терапию - 73-79% по сравнению с 26% в контроле

SPRINT-2: Влияние полиморфизма гена IL28B на результаты лечения больных ХВГС, генотип 1, Боцепревиром

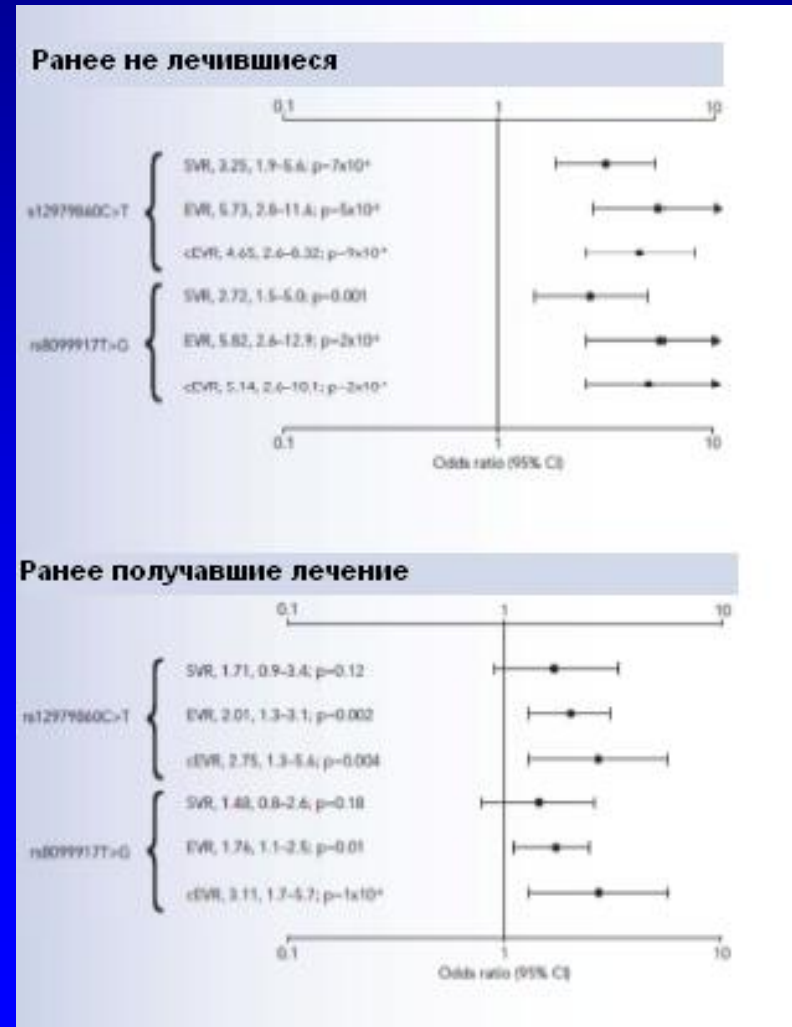


REALIZE: Влияние полиморфизма гена IL28B на результаты лечения больных ХВГС, генотип 1



Значимость полиморфизма гена IL28B в зависимости от предшествующей терапии

- Влияние полиморфизма гена IL28B на результаты лечения больных, ранее получавших лечение, выше, чем среди не лечившихся пациентов. Это указывает на значимость дополнительных факторов, определяющих ответ на лечение



Выводы

- Трипл-терапия с использованием Боцепревира позволяет:
 - Увеличить частоту УВО у ранее не получавших лечение больных на 28% (с 40% до 68%)
 - Повысить эффективность лечения
 - у пациентов с рецидивом на предшествующую терапию на 46% (с 29% до 75%)
 - у пациентов – неответчиков на предшествующую терапию на 45% (с 7% до 52%)
- Трипл-терапия
 - Увеличивает число побочных эффектов терапии
 - Снижается приверженность лечению
 - Увеличивается стоимость терапии ввиду более частого использования ЕРО из-за невозможности снизить дозу Боцепревира
 - Требуется новых методов мониторинга больных
 - Необходимость контроля за развитием устойчивых к боцепревиру мутаций вируса
 - Определения места IL28B в алгоритме выбора типа ПВТ у ранее не получавших лечение больных
 - СС – двойная (?)
 - СТ, ТТ – трипл (?)