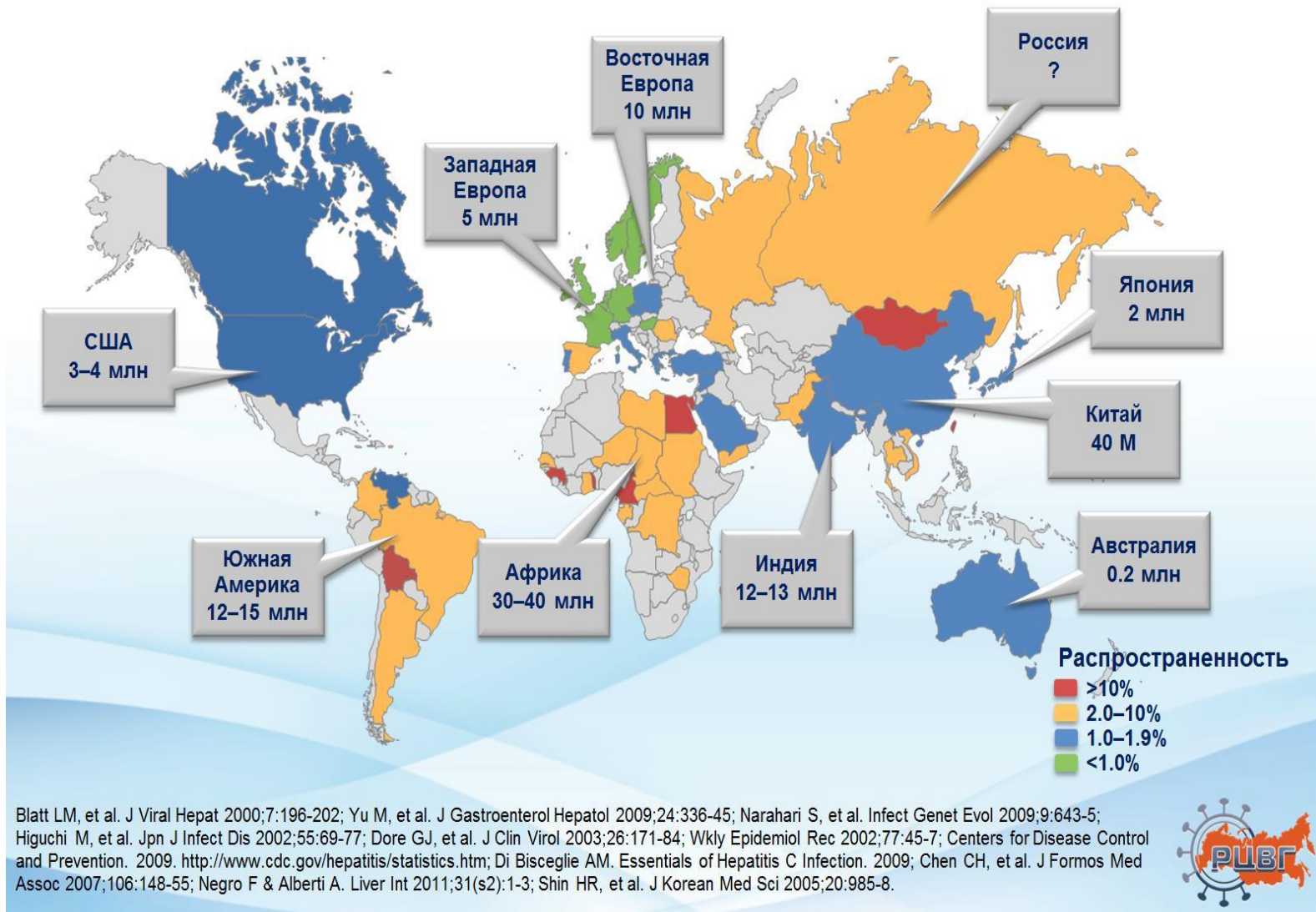


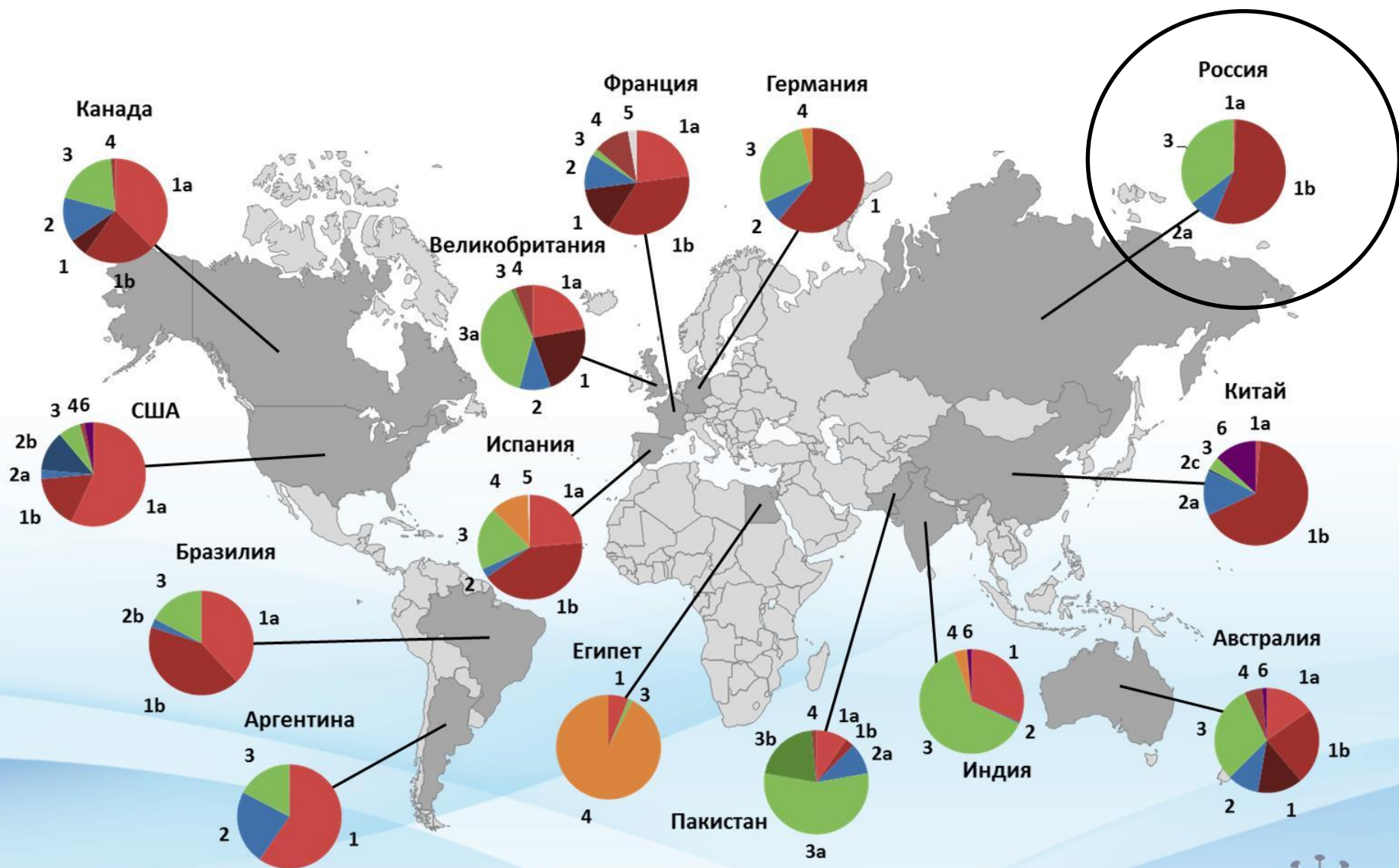


СОВРЕМЕННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С, 1 ГЕНОТИПА

Распространенность гепатита С в мире



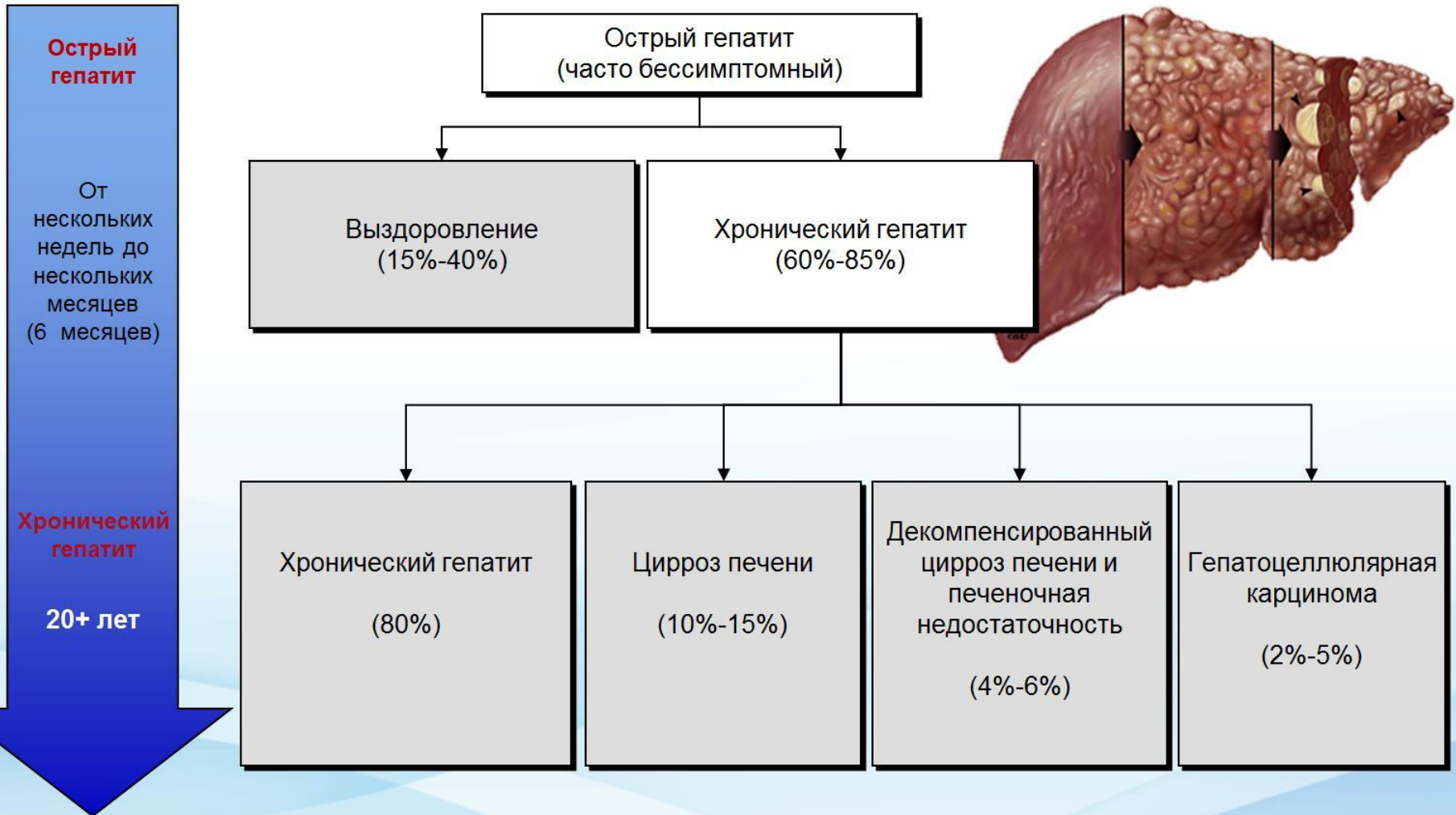
Распространенность генотипов ВГС в мире



Адаптировано из: Negro F., Alberti A. Liver Int, 2011; 31(suppl s2):1-3.

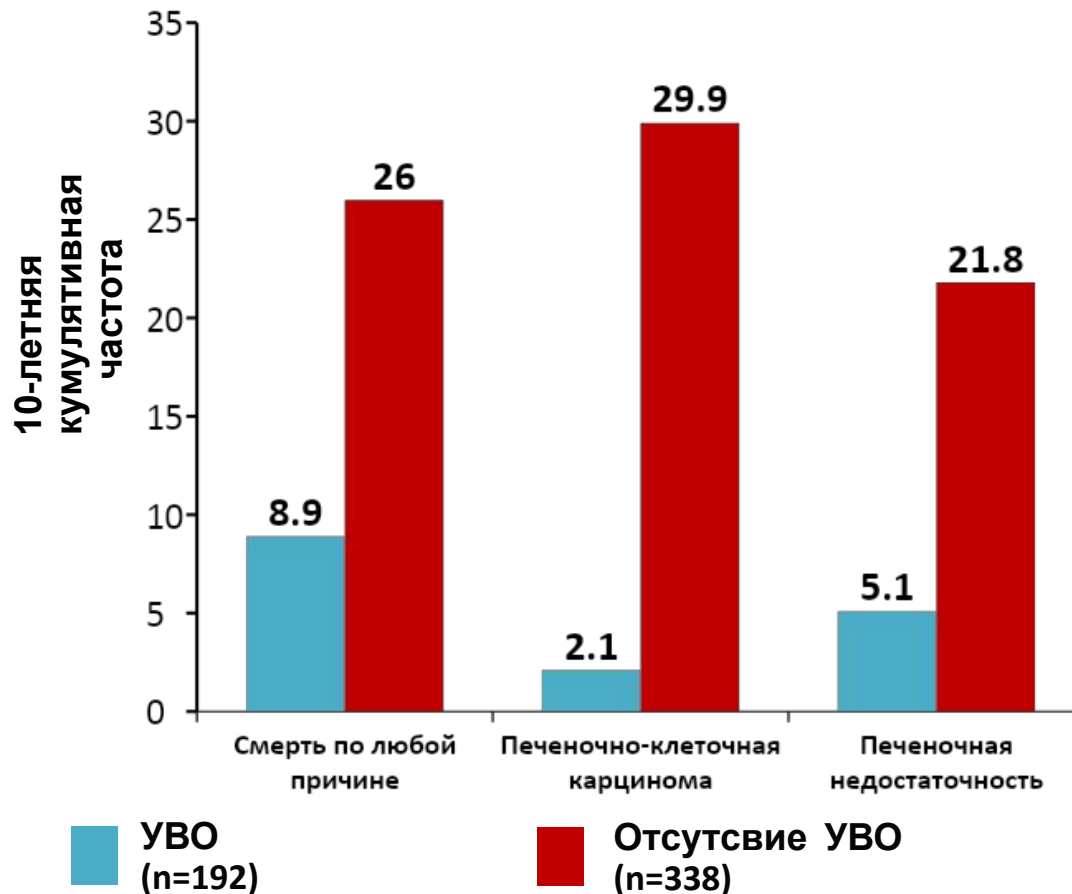


Естественное течение хронического гепатита С



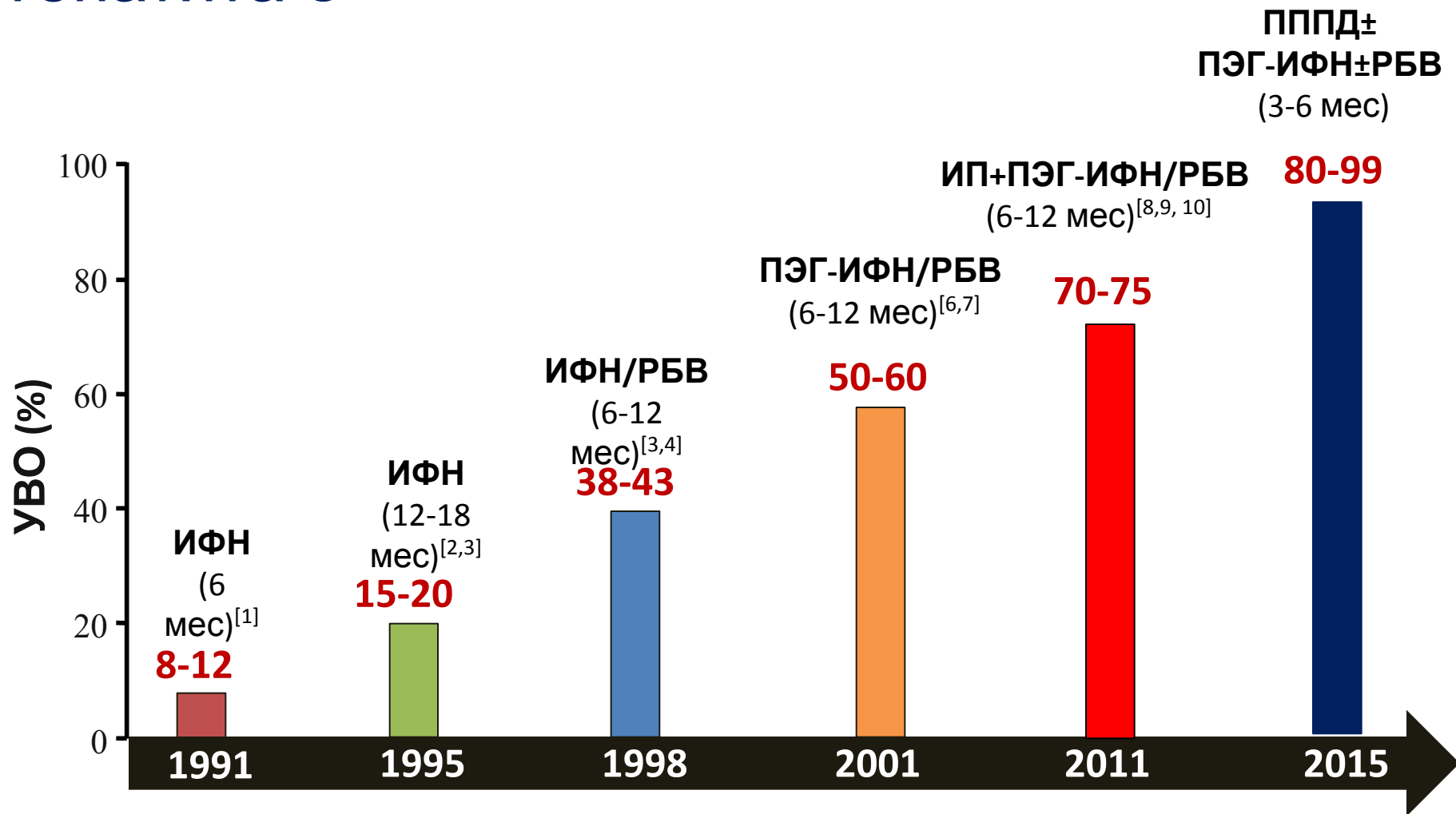
УВО и прогноз пациентов с ХГС

530 пациентов с продвинутым циррозом, наблюдавшиеся в течение 8.4 лет



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

Эволюция схем лечения хронического гепатита С



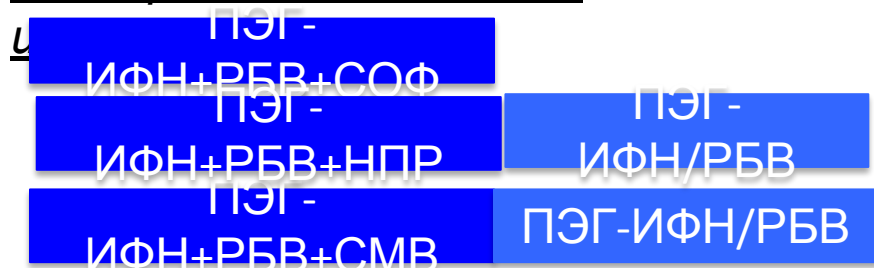
1. Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 1997;26(3 suppl 1):83S-88S. 2. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672. 3. Poynard T, et al. Lancet. 1998;352:1426-1432. 4. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492. 5. Lindsay KL, et al. Hepatology. 2001;34:395-403. 6. Fried MW, et al.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

Лечение хронического гепатита С (генотип 1) – 2016

недел
и

0 12 24 48

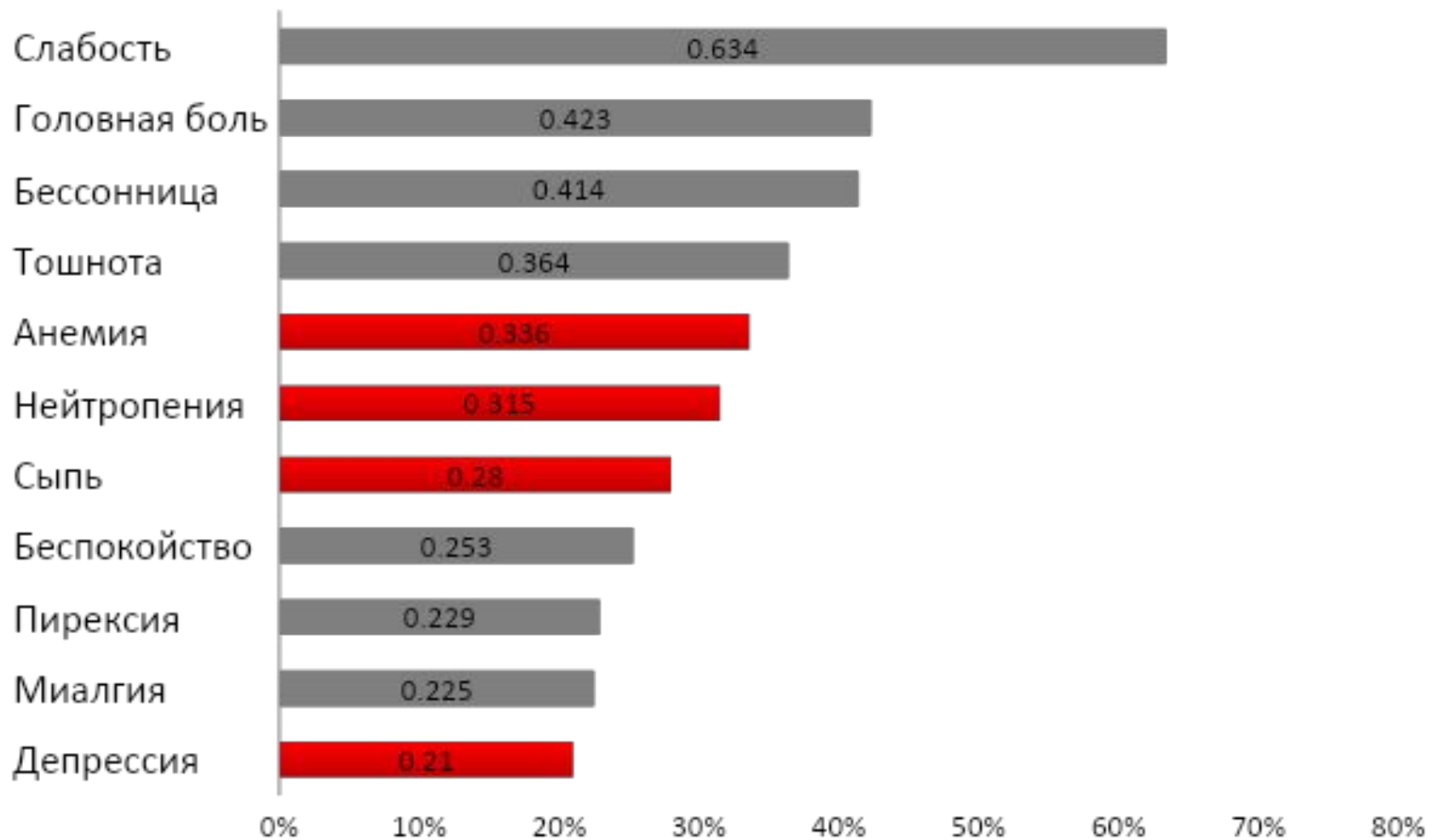
Нет противопоказаний к



Противопоказания или непереносимость



} Ранее
леченные
БОЦ или ТПР



Противопоказания к терапии ИФН в реальной клинической практике

Терапия с применением ИФН противопоказана у многих пациентов:



Сопутствующая патология:

- Неконтролируемая депрессия,^{1,2} биполярное расстройство,² или судороги²
- Плохо контролируемый диабет¹
- Аутоиммунный гепатит¹ или декомпенсация болезни печени²
- Состояния, обостряющиеся при приеме пегИФН+РБВ¹
- Заболевания щитовидной железы без терапии¹
- Ретинопатия средней/тяжелой степени²



Трансплантация органов

- Почки, сердца, или легких^{1,2}



Сердечно-сосудистая патология

- Сердечная недостаточность¹
- ИБС,¹ прогрессирующая стенокардия,² или острый инфаркт миокарда²
- Тяжелая артериальная гипертензия¹
- ХОБЛ¹



Лабораторные отклонения и осложнения

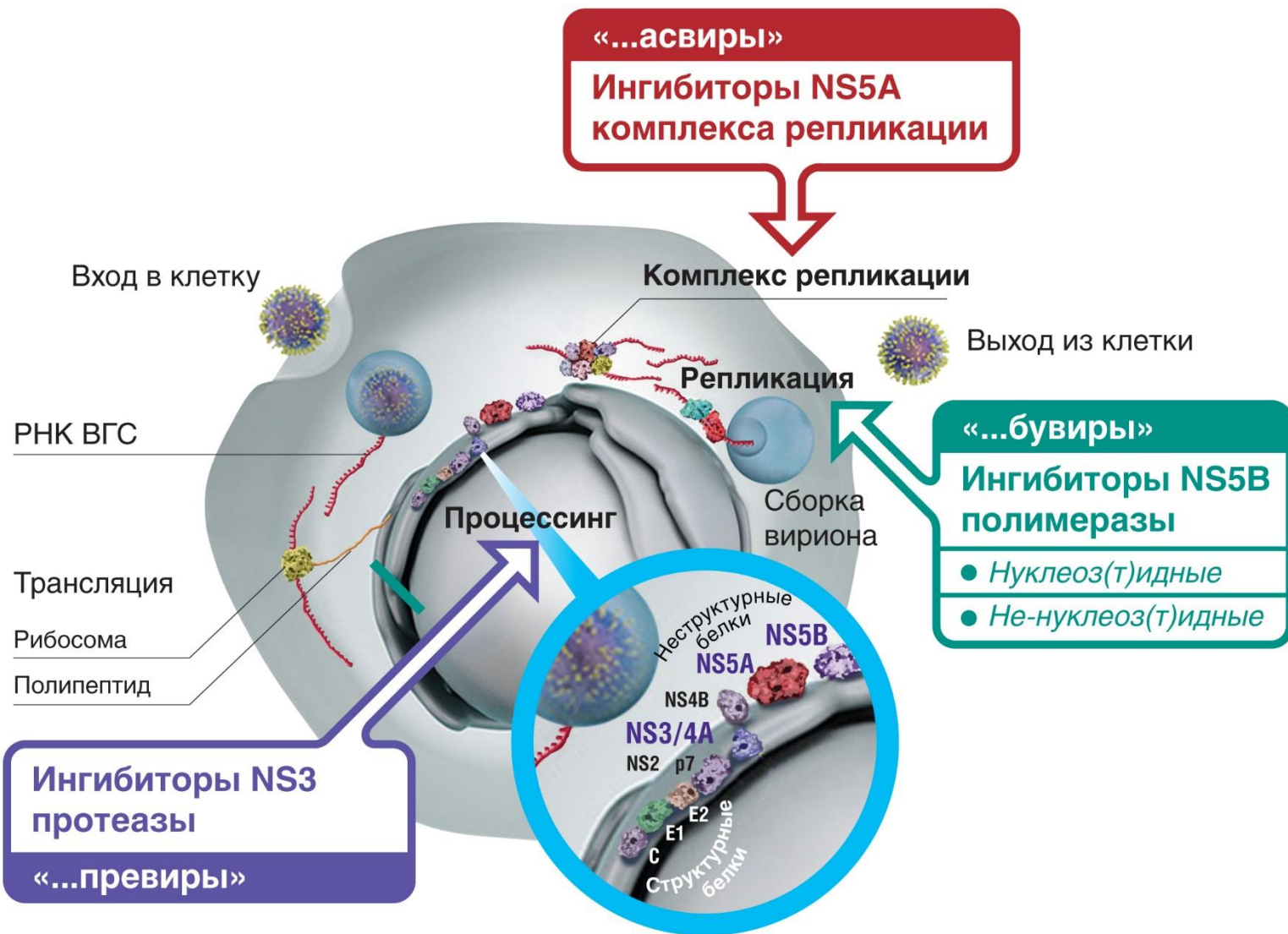
- Гиперчувствительность к препаратам для лечения ХГС¹
- Нейтропения (<750/ μ L)²
- Гемоглобин (<10 g/dL) или гемоглобинопатия²
- Тромбоцитопения (<50,000/ μ L)²



Беременность и детский возраст

- беременные^{1,2} или не соблюдающие контрацепцию¹
- Возраст младше 2-х лет¹

Жизненный цикл ВГС и механизм действия новых препаратов для лечения ВГС



Даклатасвир (DCV): ключевые свойства

- Высокоселективный ингибитор комплекса репликации NS5A ВГС
- Высокая активность (пикомолярная EC50) in vitro
- Пангенотипическое действие (активен in vitro против 1-6 генотипов ВГС)
- Дозирование: 1 таб 60 мг 1 раз в день, вне зависимости от приема пищи
 - Основной путь метаболизма - CYP3A4. 88% выводится с калом, 6.6% с мочой
 - Изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью любой степени не требуется. Может применяться у пациентов на гемодиализе.
 - Изменения дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. В исследованиях при легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью), умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточности не было выявлено значимых изменений фармакокинетики препарата.

Инструкция по медицинскому применению препарата

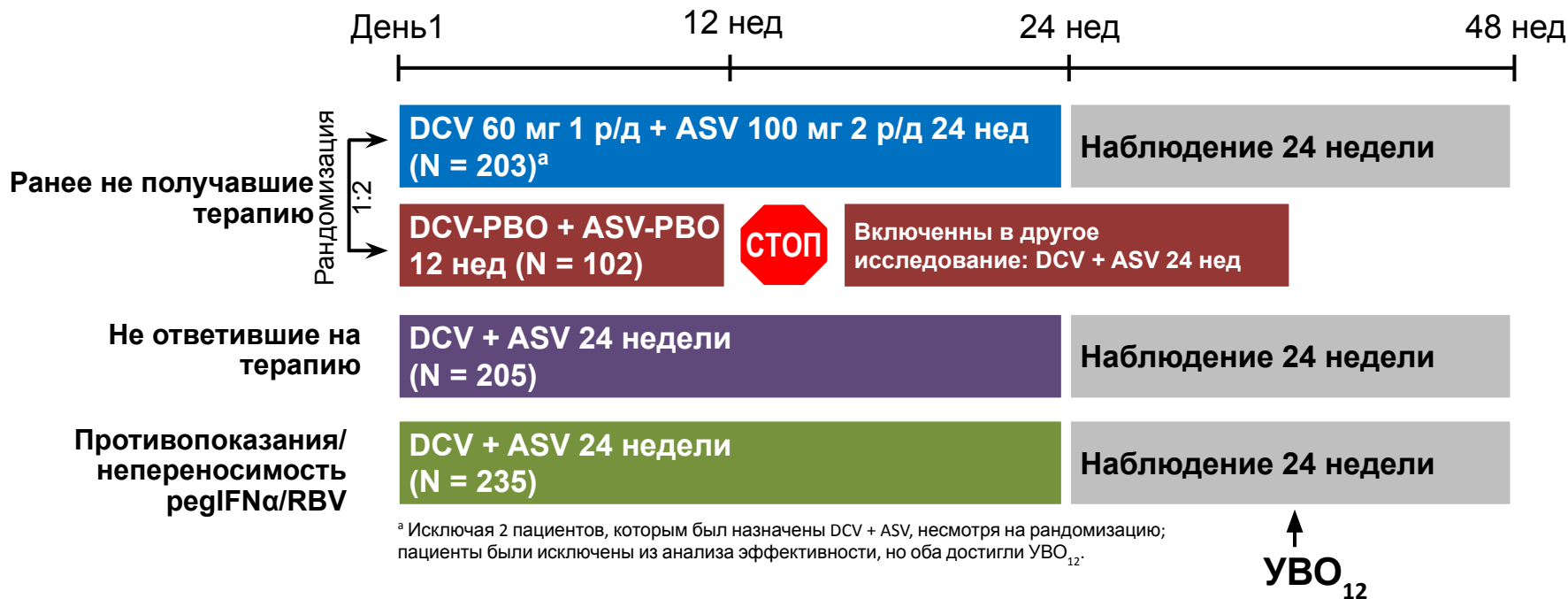
Даклатасвир

- Профиль взаимодействия в целом хорошо

Асунапревир (**ASV**): ключевые свойства

- Высокоселективный in vitro ингибитор протеазы NS3 ВГС
- Противовирусная активность против HCV генотипов 1, 4, 5 и 6 in vitro
- Мощное действие (наномолярная EC_{50})
- Дозирование: 100мг 2 раза в день вне зависимости от приема пищи
- Изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью любой степени не требуется. Может применяться у пациентов на гемодиализе.
- Без изменения дозы применяется у пациентов с компенсированным ЦП (класс А по шкале Чайлд-Пью) не требуется. Терапия препаратом пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс В и С по шкале Чайлд-Пью) и декомпенсированным ЦП противопоказана.

Даклатасвир + Асунапревир для лечения пациентов с GT 1b: исследование HALLMARK-DUAL (A1447-028)



- Пациенты, инфицированные ВГС генотипа 1b
 - Не получавшие ранее терапии
 - Не ответившие: нулевой или частичный ответ на терапию pegIFN α /RBV
 - Пациенты, имеющие противопоказания/непереносимость (получавшие и не получавшие ранее терапию pegIFN α /RBV) ввиду:
 - Депрессии
 - Анемии/нейтропении
 - Компенсированного фиброза/цирроза (F3/F4) с тромбоцитопенией

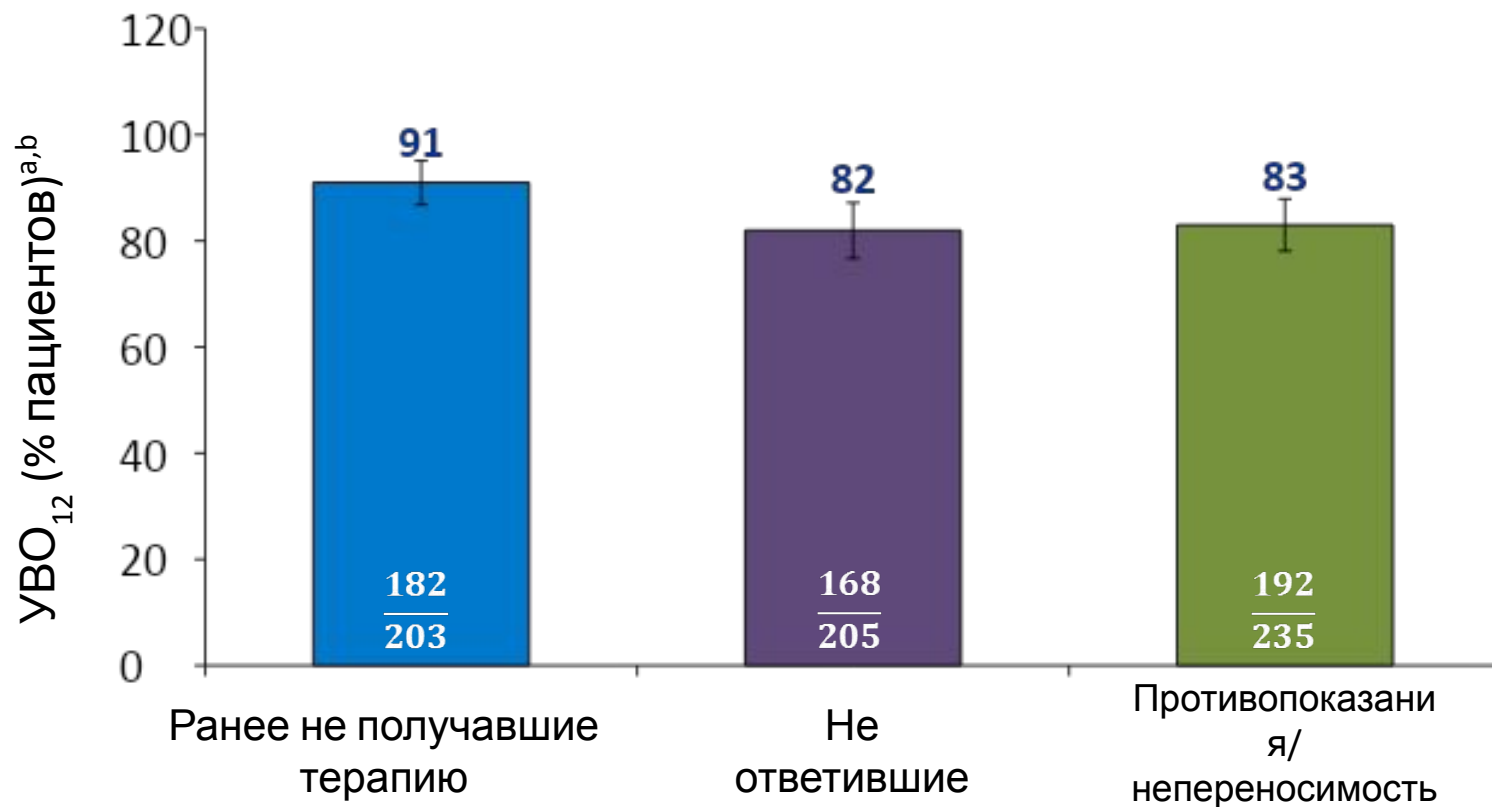
DCV+ASV (AI447-028): исходные характеристики пациентов

Параметр	Не получавшие лечения DCV + ASV (N = 205)	Не получавшие лечения Placebo (N = 102)	Не ответившие ^a (N = 205)	Противопоказания/непереносимость ^b (N = 235)
Возраст, годы, медиана	55	54	58	60
Муж, n (%)	101 (49)	54 (53)	111 (54)	98 (42)
Раса, n (%)				
Европ.	135 (66)	59 (58)	148 (72)	169 (72)
Негр.	14 (7)	8 (8)	10 (5)	10 (4)
Азиат.	52 (25)	33 (32)	45 (22)	56 (24)
HCV RNA, n (%)				
< 800,000 МЕ/мл	53 (26)	26 (25)	27 (13)	48 (20)
≥ 800,000 МЕ/мл	152 (74)	76 (75)	178 (87)	187 (80)
Цирроз, n (%)	33 (16)	16 (16)	63 (31)	111 (47)
IL28B генотип, n (%)				
CC	76 (37)	N/A	29 (14)	82 (35)
Non-CC	129 (63)	N/A	173 (84)	143 (61)

^a Включая 119 (58%) не ответивших, 84 (41%) частично ответивших, и 2 (1%) с возвратом вирусемии.

^b Включая 71 (30%) пациентов с депрессией, 87 (37%) с анемией/нейтропенией и 77 (33%) с компенсированным выраженным фиброзом/циррозом с тромбоцитпенией (6 с выраженным фиброзом [F3], 70 с циррозом [F4] и у 1 не

DCV+ASV (AI447-028): УВО₁₂

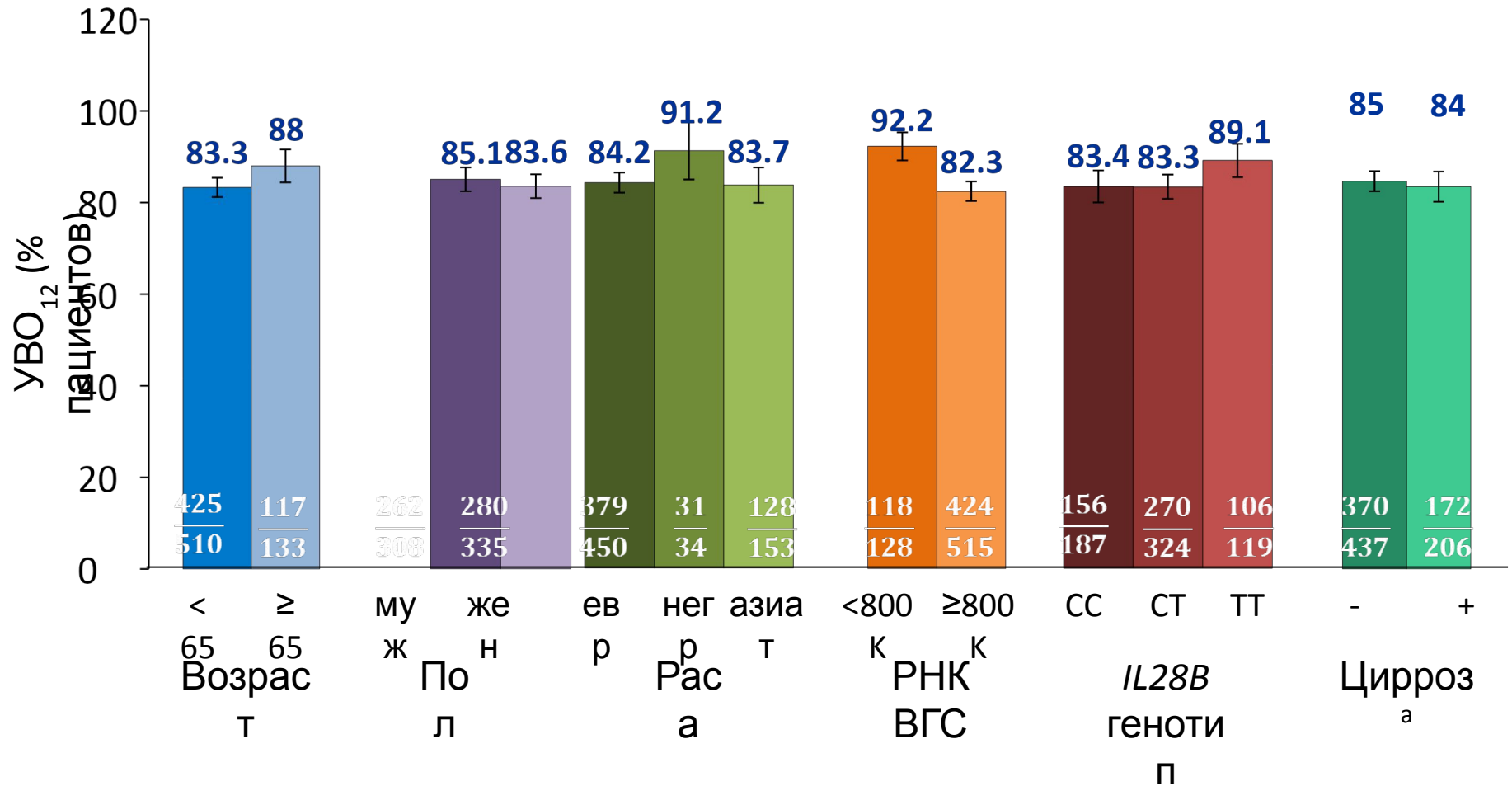


- УВО₁₂ – через 12 недель после окончания терапии
 - Ранее не получавшие терапию: 91%
 - Не ответившие: 82%
 - Имеющие противопоказания/непереносимость: 83%

^a РНК ВГС < нижнего предела определения (25 МЕ/мл).

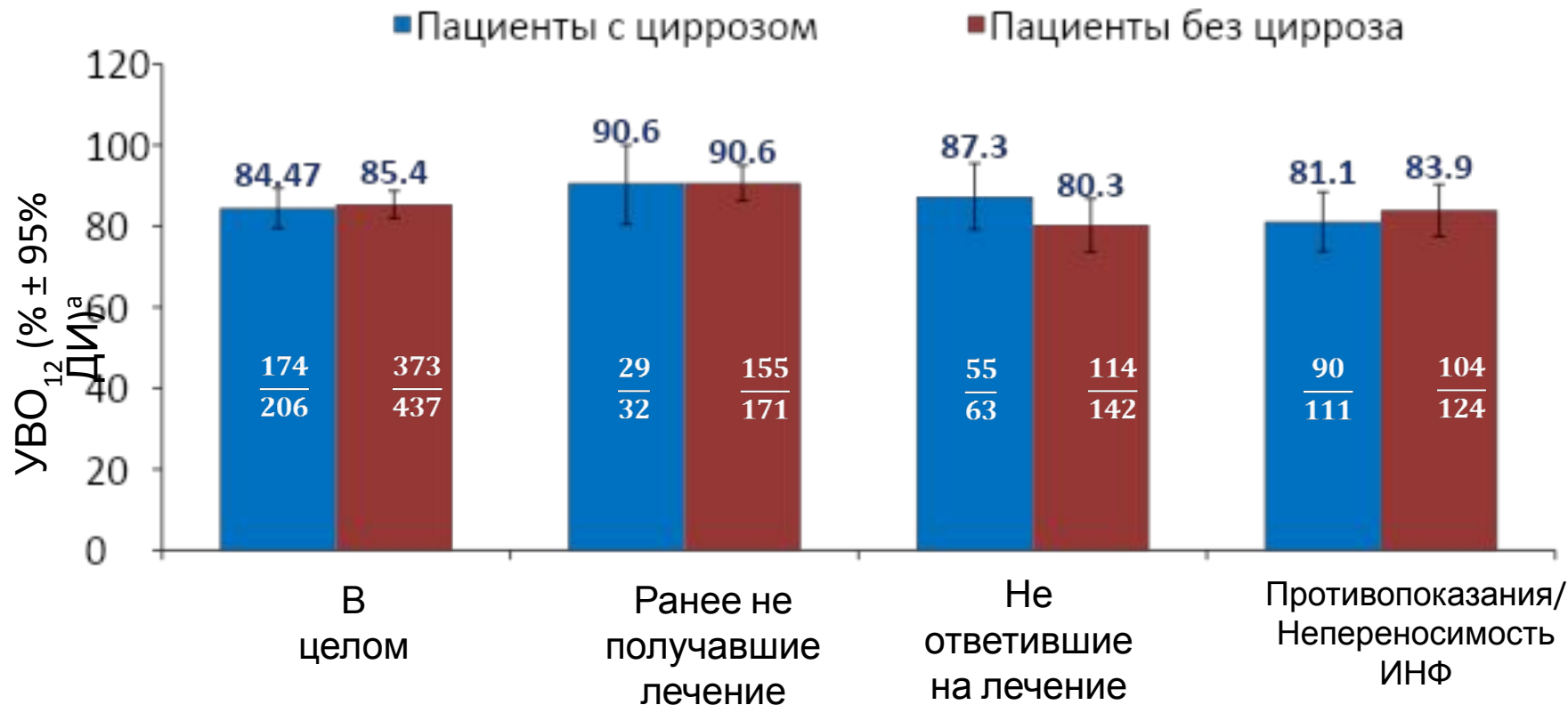
^b Пациенты с отсутствующими данными УВО₁₂ расценивались как неудача терапии.

DCV+ASV (AI447-028): Вирусологический ответ в зависимости от исходных характеристик



- Частота достижения УВО₁₂ одинакова в группах с наличием и без цирроза

DCV-ASV : терапия одинаково эффективна у «наивных» и у уже получавших лечение пациентов с циррозом печени или без него



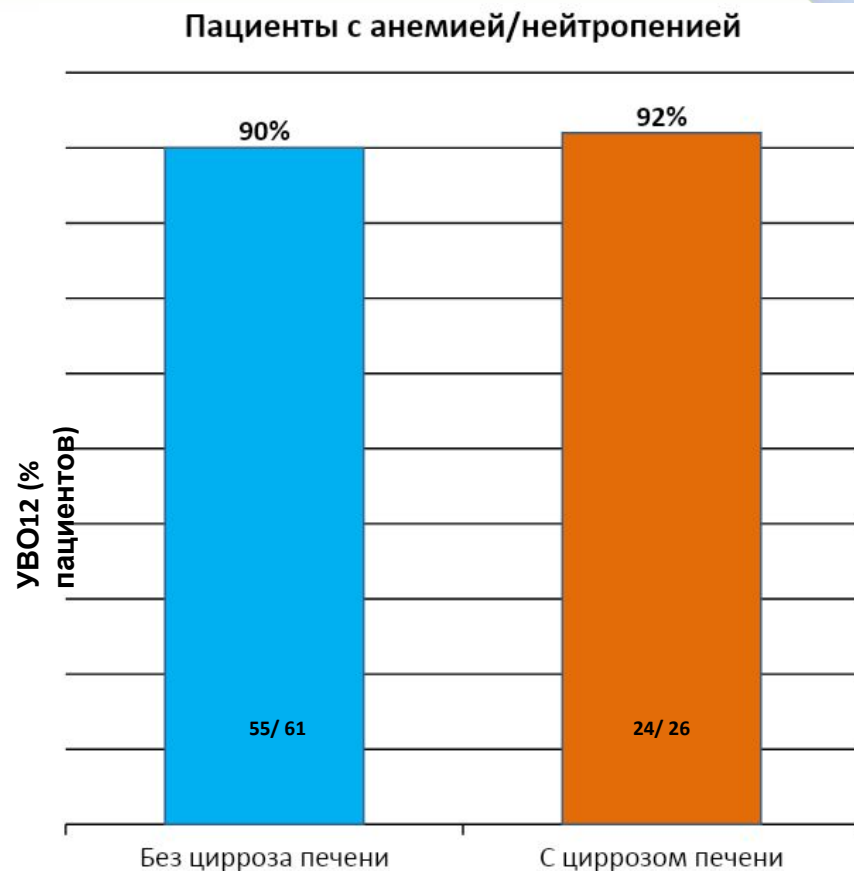
- Когда пациенты с отсутствующими данными об УВО₁₂ были учтены как пациенты с неэффективностью лечения, показатели частоты были идентичны за исключением ранее не получавших лечения пациентов без цирроза печени (89%) и непригодных/имеющих непереносимость пациентов с циррозом печени (79%)
- ^a Показатель УВО₁₂, документально зафиксированный на 12 неделе после лечения или после этого срока



Исследование HALLMARK-DUAL: даклатасвир/асунапревир

Высокая эффективность у пациентов с циррозом печени и анемией/нейтропенией

- **92% УВО12** у пациентов с непереносимостью и/или имеющих противопоказания к назначению интерферонов и рибавирина - **пациенты с циррозом печени и анемией/нейтропенией¹**

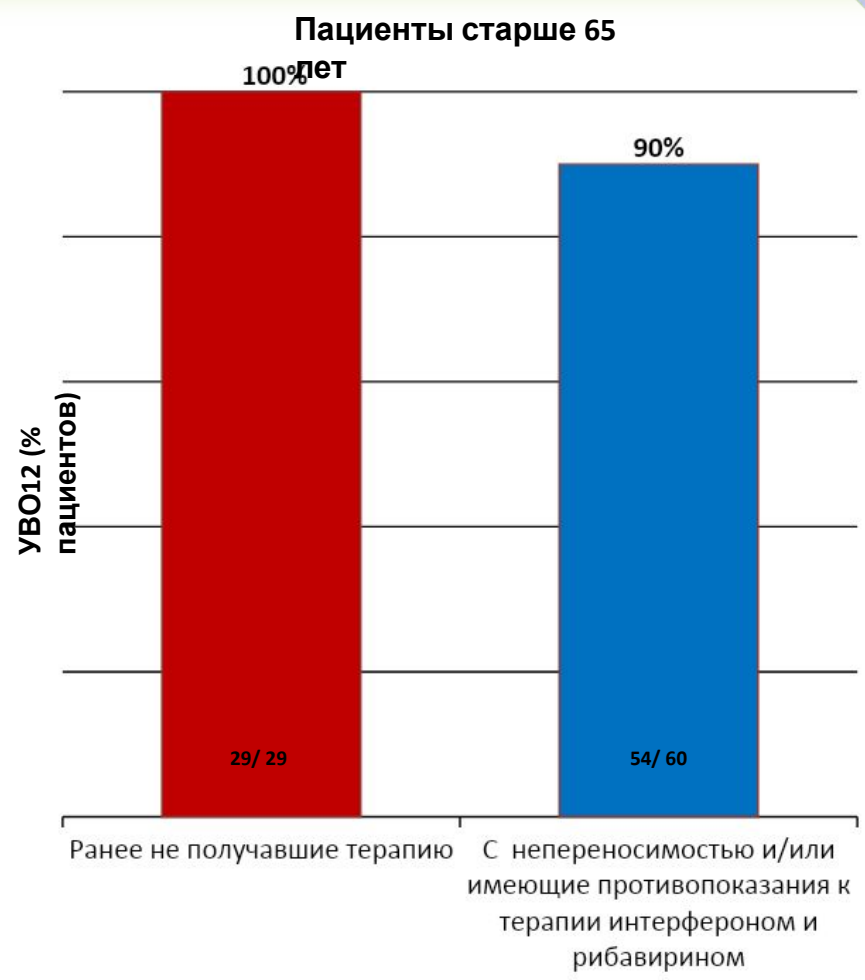




Исследование HALLMARK-DUAL: даклатасвир/асунапревир

Высокая эффективность у пожилых пациентов (старше 65 лет)

- УВО12 **100% у пациентов старше 65 лет**, ранее не получавших терапию¹
- Не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов

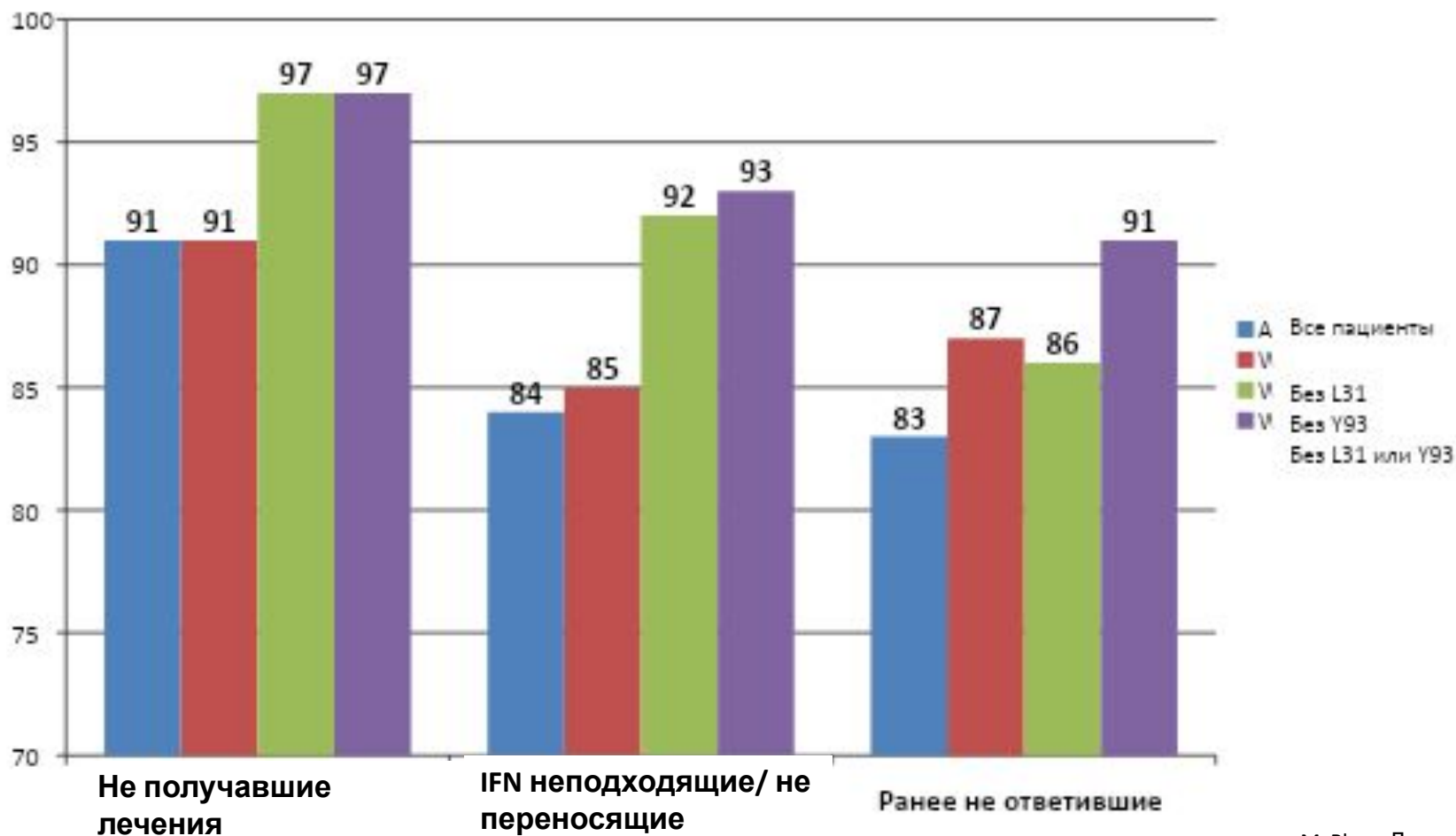


1. Manns M. et al. Lancet 2014; 384: 1597-605.

Даклатасвир + асунапревир: УВО в зависимости от исходных мутаций NS5A и предшествующего лечения

Генотип 1b – УВО (%) в зависимости от исходного наличия мутаций

121 / 102



DCV+ASV (AI447-028): Безопасность терапии сравнима с плацебо у пациентов ранее не получавших терапию (12 нед. двойной-слепой период)

Пациенты, n (%)	Не получавшие лечения DCV + ASV (N = 205) ^a	Не получавшие лечения Плацебо (N = 102)	Различие vs плацебо (95% ДИ)
Серьезные НЯ	7 (3)	1 (1)	N/A
НЯ, приведшие к прекращению терапии	3 (1)	0	N/A
Частые НЯ(≥ 10%)			
Головная боль	42 (20)	17 (17)	N/A
слабость	35 (17)	18 (18)	N/A
тошнота	23 (11)	12 (12)	N/A
диарея	22 (11)	10 (10)	N/A
Лаб.отклонения 3/4 степени			
гемоглобин (< 90 г/л)	0	1 (1.0)	-1.0 (-2.9, 0.9)
нейтрофилы(< 0.75 x 10 ⁹ кл/л)	2 (1.0)	1 (1.0)	0 (-2.3, 2.4)
АЛТ (> 5 x ВГН)	4 (2.0)	2 (2.0)	0 (-3.3, 3.3)
АСТ (> 5 x ВГН)	3 (1.5)	1 (1.0)	0.5 (-2.0, 3.0)
Общ. Билирубин (> 2.5 x ВГН)	0	1 (1.0)	-1.0 (-2.9, 0.9)

^a n = 203 для нарушений лабораторных тестов 3/4 степени по причине исключения 2 пациентов, которые покинули исследование до выполнения первого лабораторного теста.

Частота развития НЯ и лабораторных отклонений 3/4 степени были одинаковы в группах DCV + ASV и плацебо у ранее нелеченых пациентов в течение 12 нед терапии

DCV-ASV: терапия безопасна и хорошо переносится пациентами с циррозом

печени

Пациенты, n (%)	Пациенты с циррозом (N = 207) ^a	Пациенты без цирроза (N = 438) ^a
Смерть	0	0
Серьезные НЯ	13 (6)	26 (6)
НЯ, приводящие к прекращению лечения ^б	1 (0.5)	9 (2)
Частые НЯ (≥ 10% пациентов)		
Головная боль	51 (25)	108 (25)
Усталость	42 (20)	98 (22)
Диарея	32 (15)	71 (16)
Тошнота	22 (11)	53 (12)
Отклонения лабораторных показателей от нормы 3/4 степени		
Гемоглобин (< 90 г/л)	1 (0.5)	0
Абсолютное число нейтрофилов (< 0.75 x 10 ⁹ клеток/л)	6 (3)	3 (1)
Лимфоциты (< 0.5 x 10 ⁹ клеток/л)	5 (2)	3 (1)
Тромбоциты (< 50 x 10 ⁹ клеток/л)	9 (4)	2 (0.5)
АЛТ (> 5 x ВГН)	3 (1)	12 (3)
АСТ (> 5 x ВГН)	3 (1)	9 (2)
Общий билирубин (> 2.5 x ВГН)	2 (1)	1 (0.2)

НЯ – нежелательное явление; АЛТ - аланинаминотрансфераза; ВГН – верхняя граница нормы; АСТ - аспаратаминотрансфераза.

^a Включает только пациентов, получавших лечение DCV + ASV.

Терапия

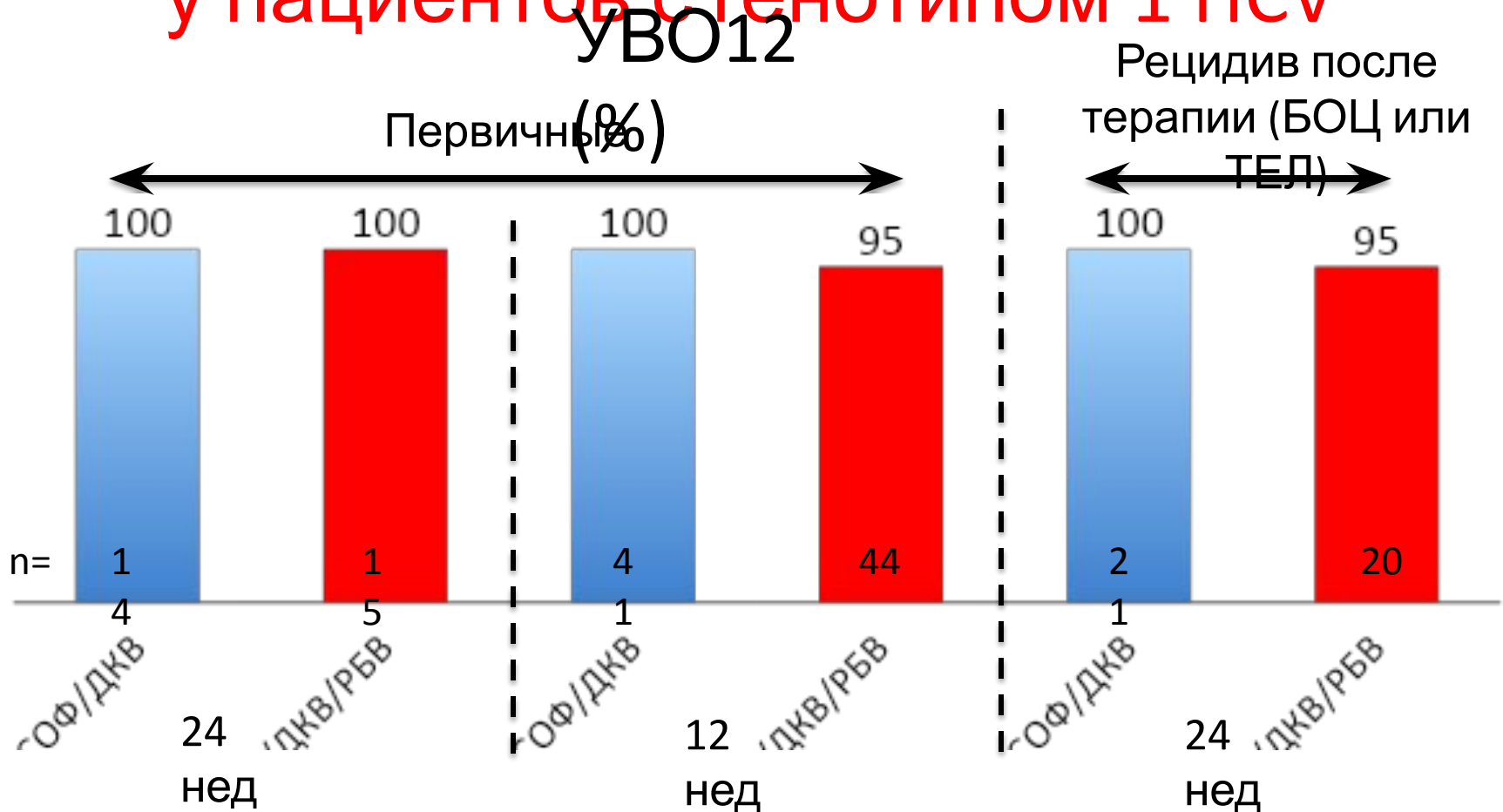
Даклатасвир+Асунапревир

У «тяжелых» категорий пациентов

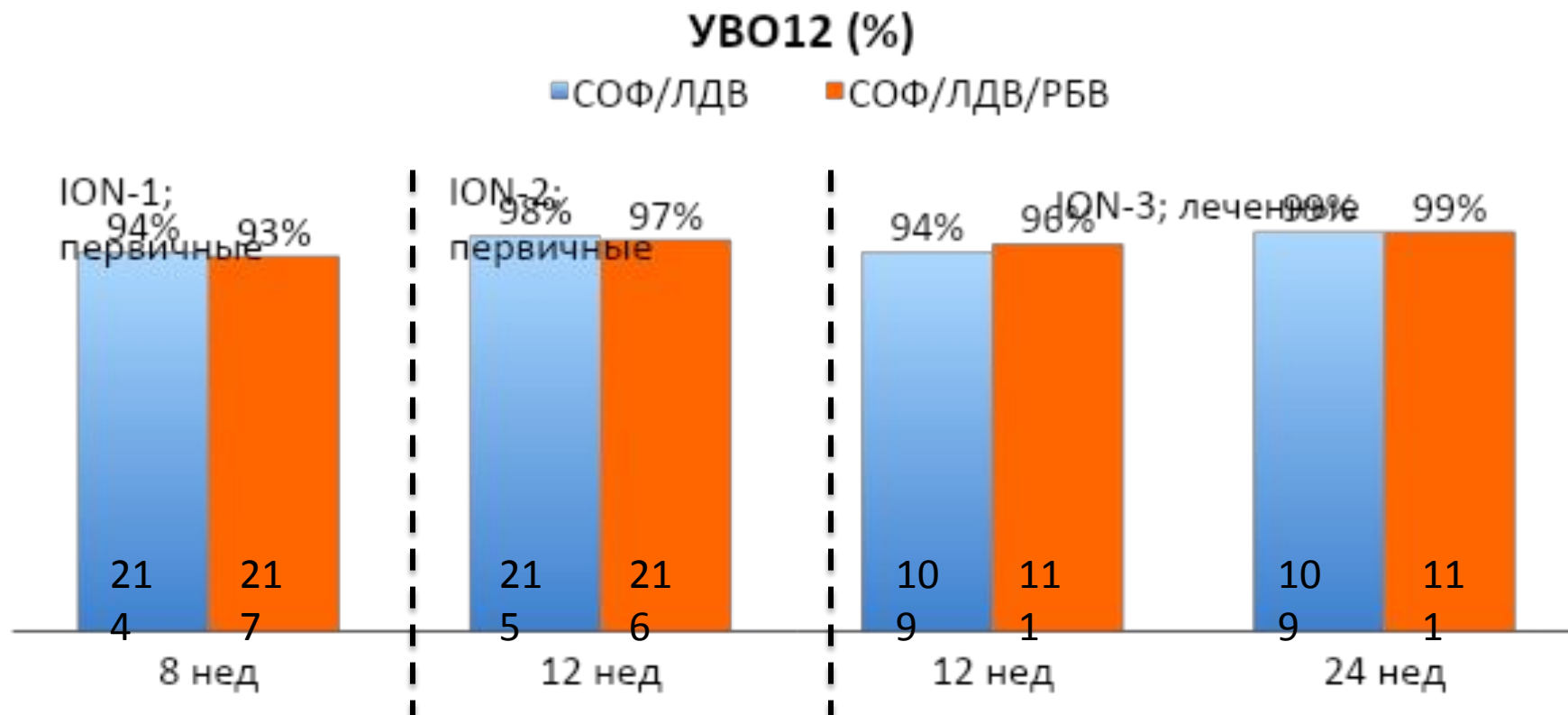
- Пациенты с циррозом печени, имеющие непереносимость, или противопоказания к терапии пегИФН – кандидаты на назначение новых режимов терапии препаратами ПППД
- DCV+ASV – терапия выбора у “тяжелых” категорий пациентов (с циррозом печени, ранее не ответивших на терапию, с сопутствующей патологией)
- Хорошая безопасность и переносимость терапии у разных категорий пациентов
- Ввиду **отсутствия РБВ**, DCV+ASV – вариант терапии для пациентов с риском развития гематологических СНЯ

СОФОСБУВИР+ДАКЛАТАСВИР±РБ В

у пациентов с генотипом 1 HCV



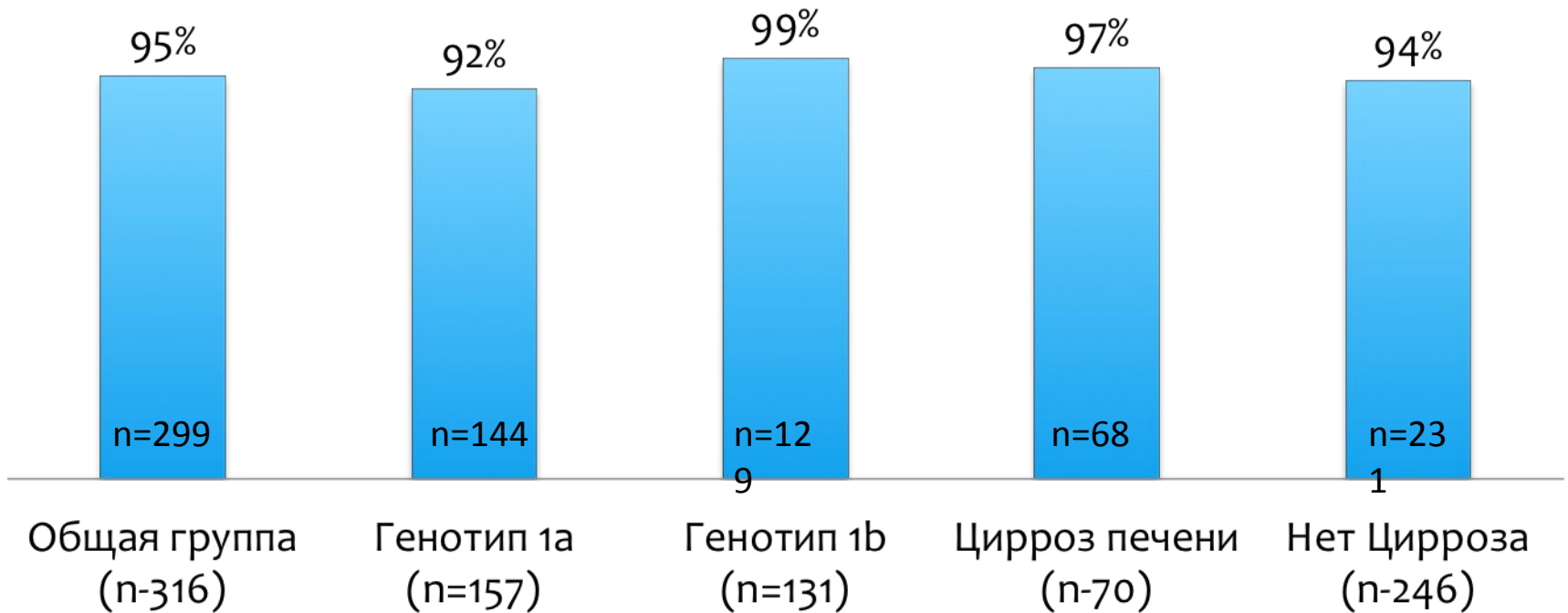
ION 1, 2 и 3: СОФОСБУВИР+ЛЕДИПАСВИР±РБВ у пациентов с генотипом 1 HCV



Гразопревир и Элбасвир в течение 12 нед у первичных больных с 1 генотипом HCV

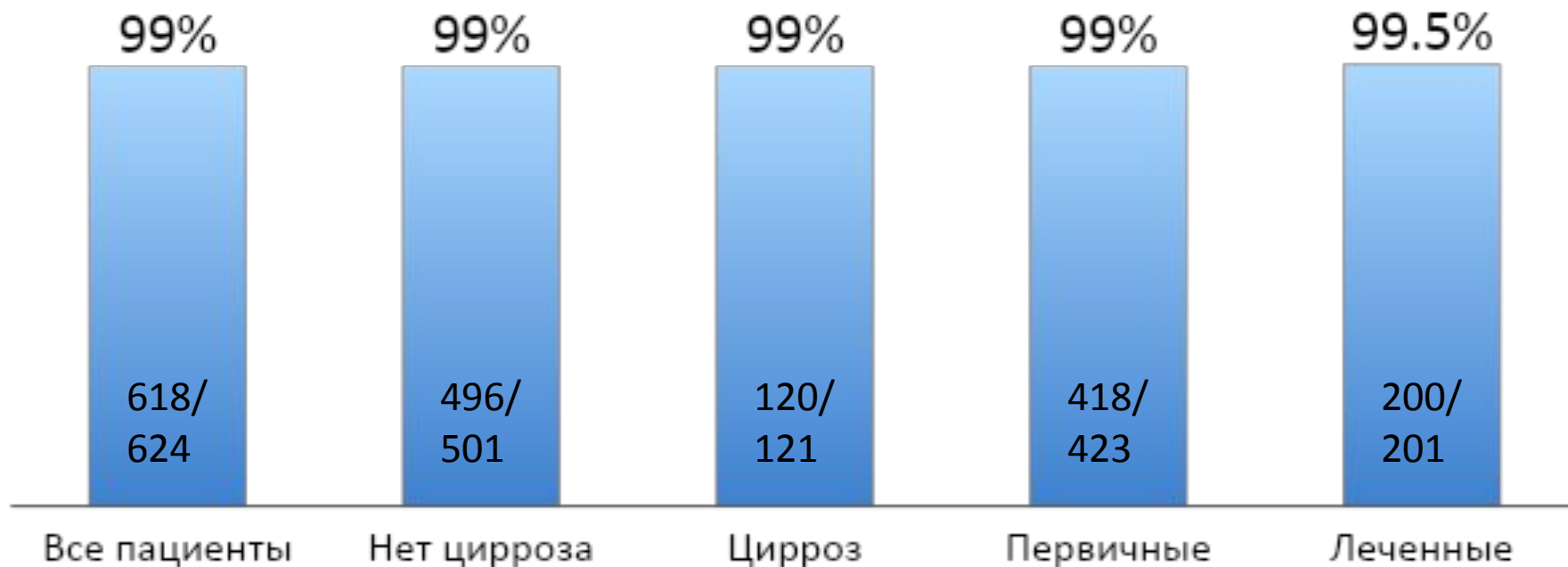
Комбинированный препарат, 1 тб в сутки

УВО 12 (%)



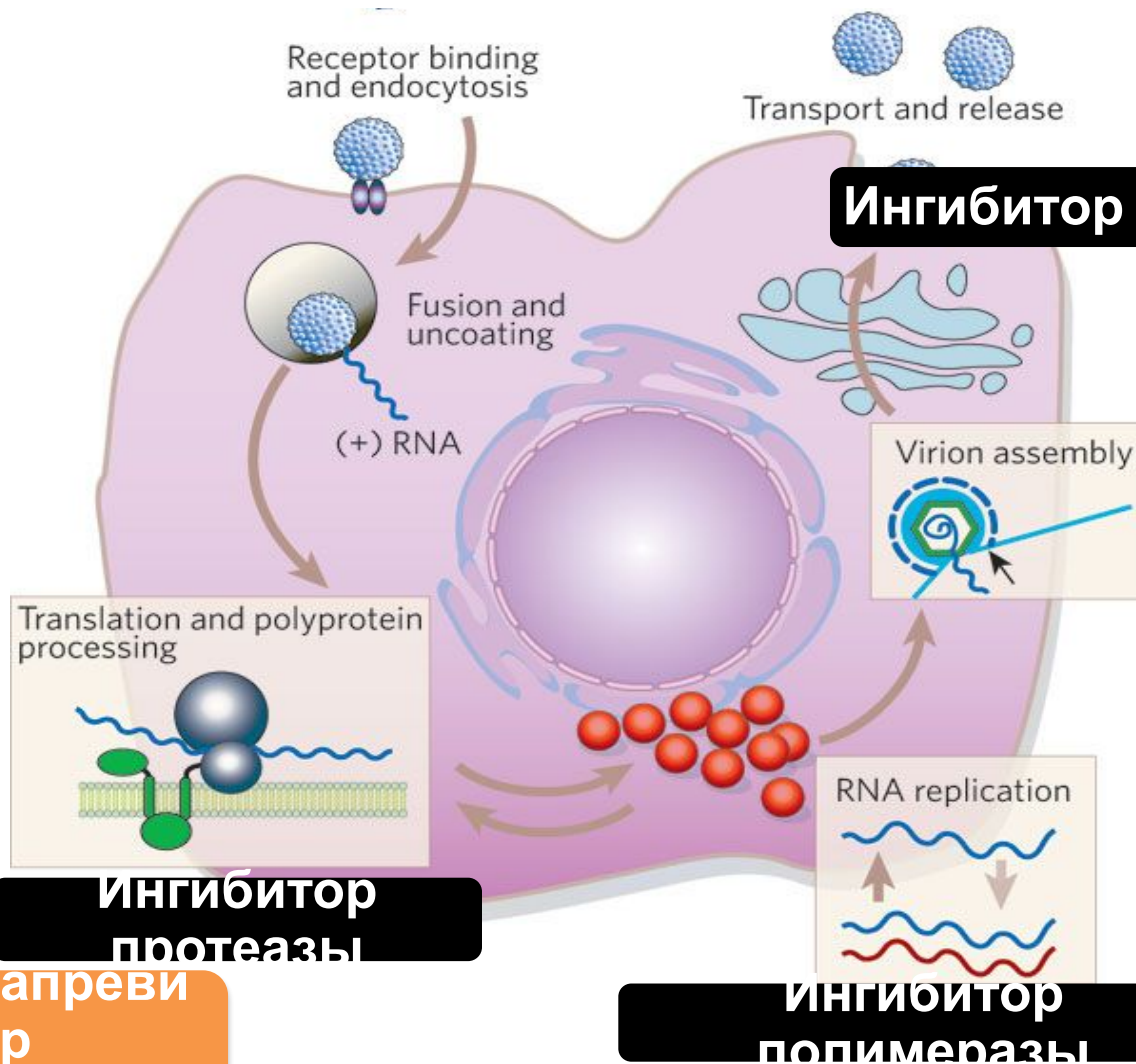
ASTRAL-1: Софосбувир/Велпатасвир

в течение 12 нед
фиксированная комбинация, 1
тб/сут **SVR12 (%)**, все генотипы (1-6)



12 недель
лечения

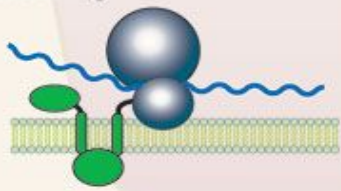
Компоненты схемы терапии ЭббВи (3 DAA = “3D”)



Омбитасвир
АВТ-267

Инггибитор NS5A

Translation and polyprotein processing



Инггибитор
протеазы

Паритапреви
р
АВТ-450

Virion assembly

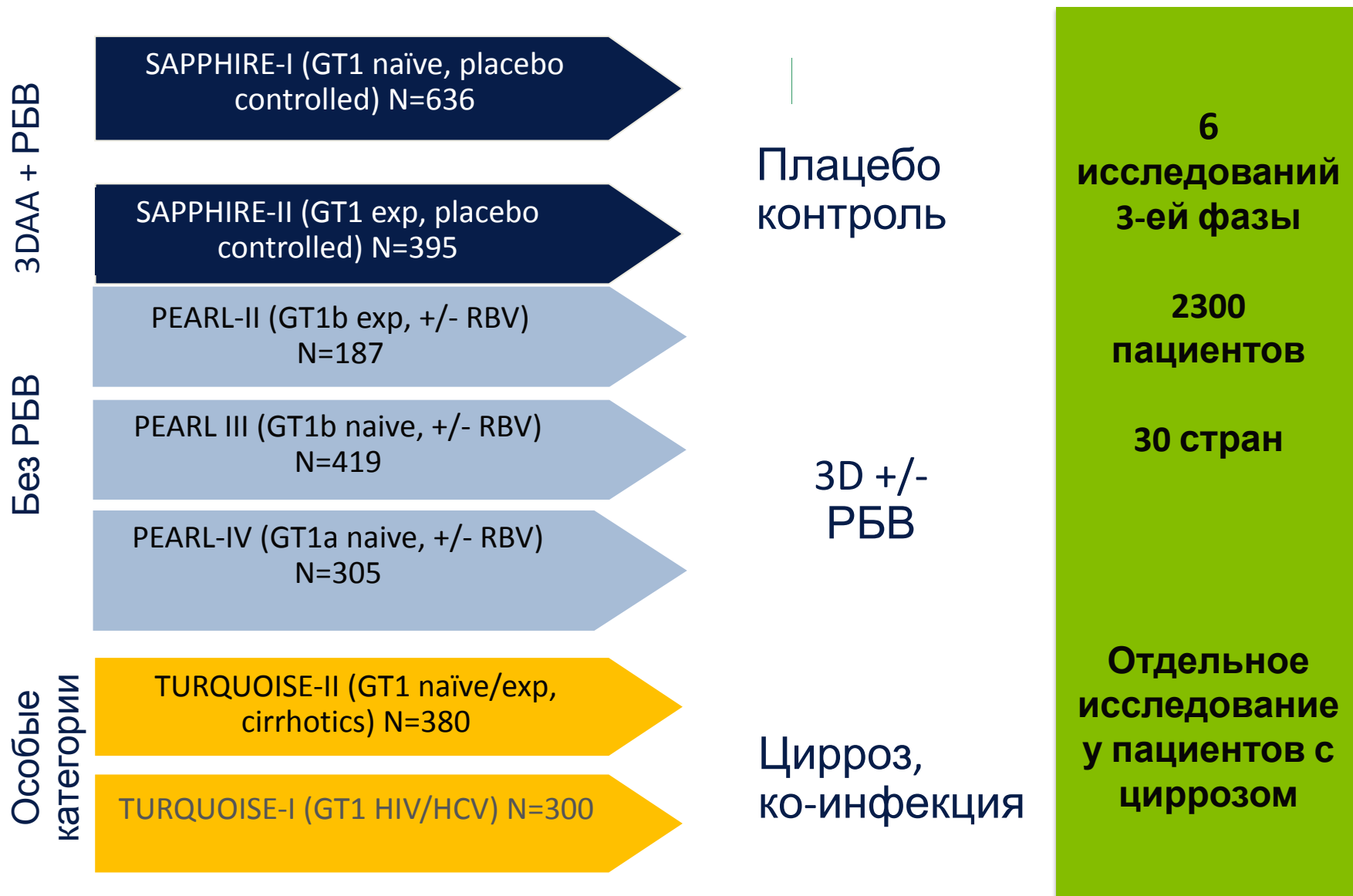
RNA replication



Инггибитор
полимеразы

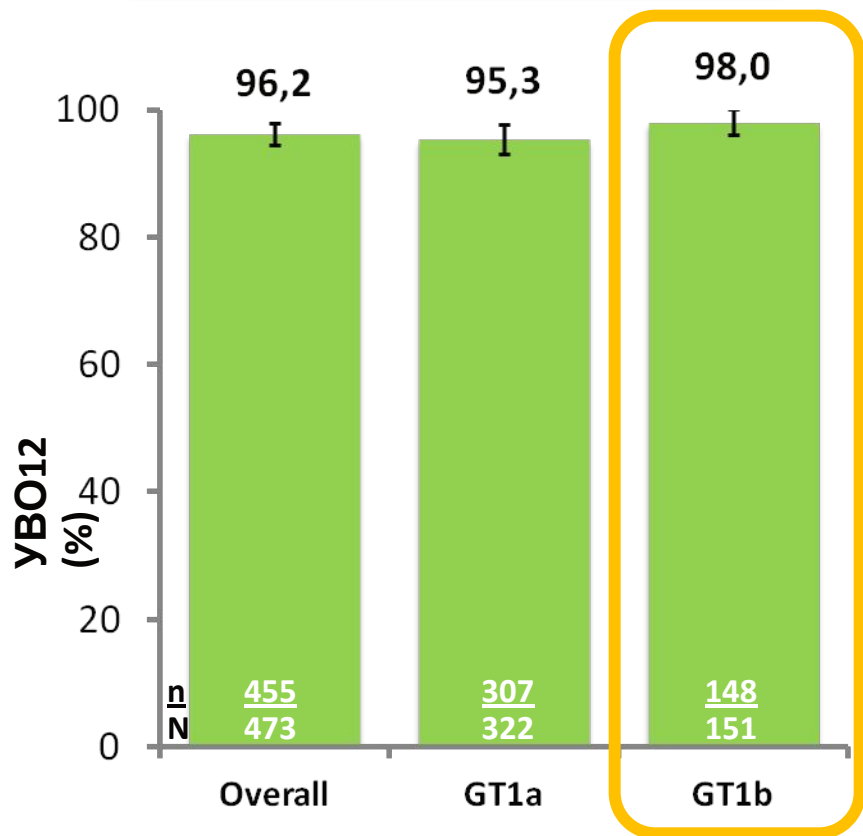
Дасабувир
АВТ-333

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

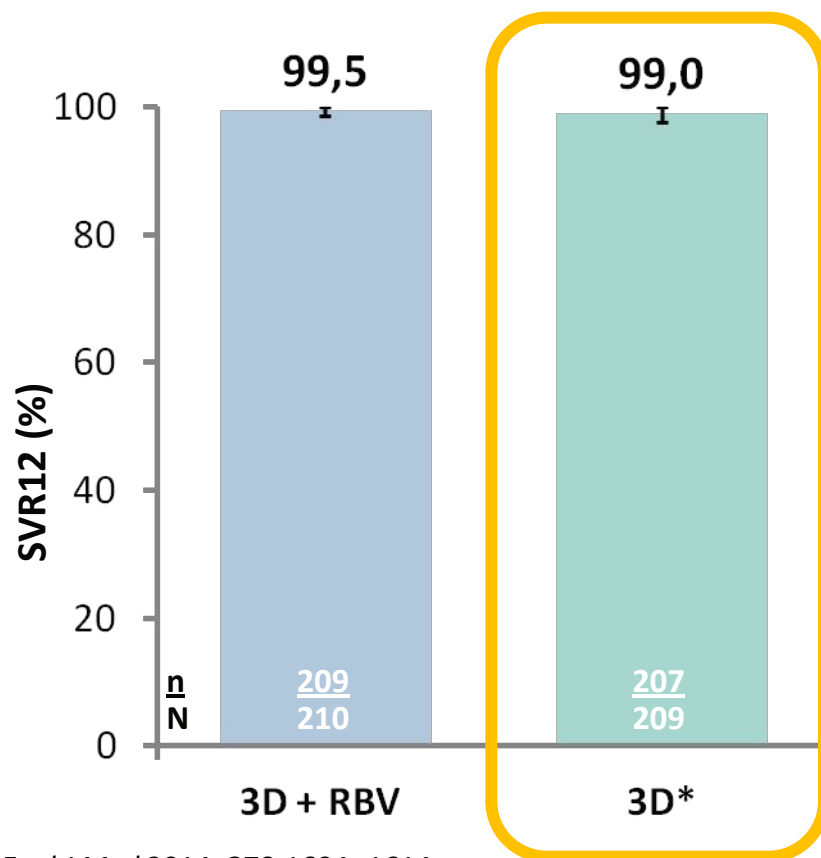


SAPPRIRE-I и PEARL-III: 3D-терапия генотип 1 ВГС, первичные пациенты, без цирроза

3D + РБВ
НЕлеченные ранее с GT1a и b



3D ± РБВ
НЕлеченные ранее с GT1b



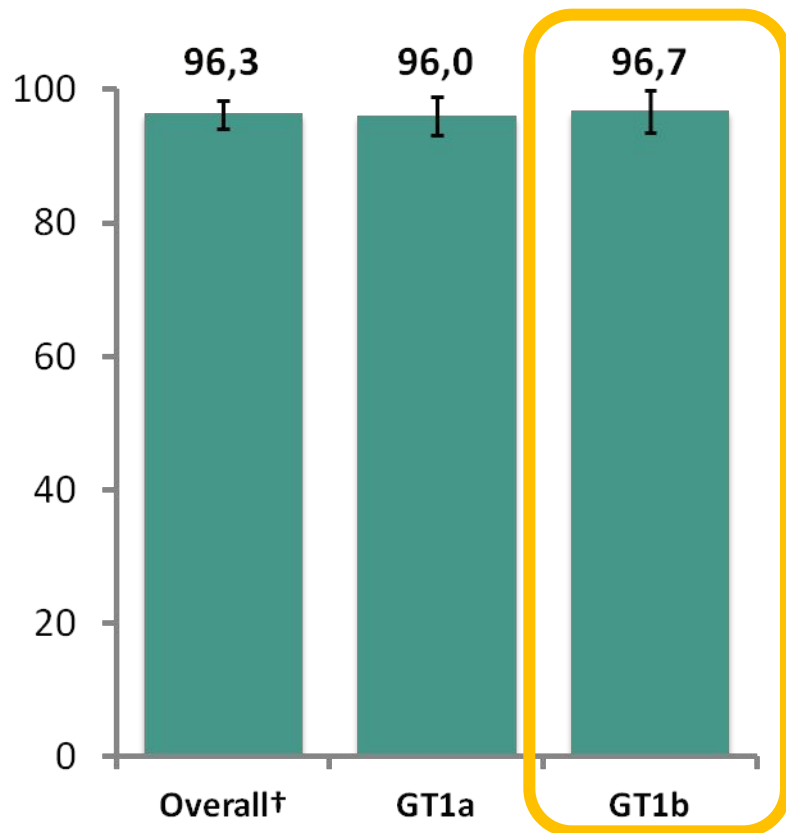
1. Feld J, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1594–1603;
2. Zeuzem S, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1604–1614.
3. Andreone P, et al. *Gastroenterol* 2014; **147**:359–365;
4. Ferenci P, et al. *N Engl J Med* 2014; **370**:1983–1992.

SAPPHIRE-II и PEARL-II

Генотип 1, пациенты ранее получавшие ПегИФН/РБВ, без цирроза

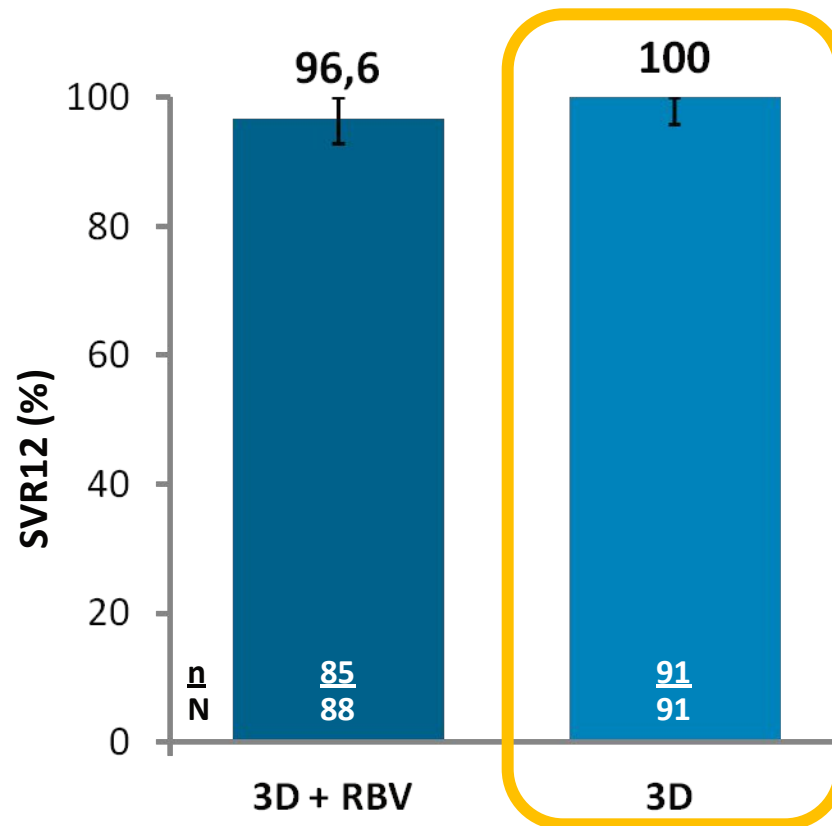
3D + РБВ

Ранее леченые с GT1a и b



3D ± РБВ

Ранее леченые с GT1b



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

Схемы 3D-терапии у не леченных ранее и безуспешно леченных (с IFN-α) пациентов

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

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

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

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

фаз II и III

В 6 клинических исследованиях (фазы III: SAPHIRE-I и -II, PEARL-II, -III и -IV, TURQUOISE-II; и фазы II: AVIATOR and M14-103), 2,632 пациентов получали исследуемый препарат (≥1 дозы), 255 получали плацебо

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

Большинство НЯ были легкими. Только 2.5% всех пациентов, получавших лечение, испытали СНЯ (0,6% из них исследователи связывали с OBV/PTV/r + DSV, и/или РБВ)

Крайне малое (1%) число пациентов прекратили прием препарата из-за НЯ

Анализ безопасности: НЯ, развившиеся у $\geq 10\%$ пациентов, получавших 3 D \pm РБВ в исследованиях II-III фаз

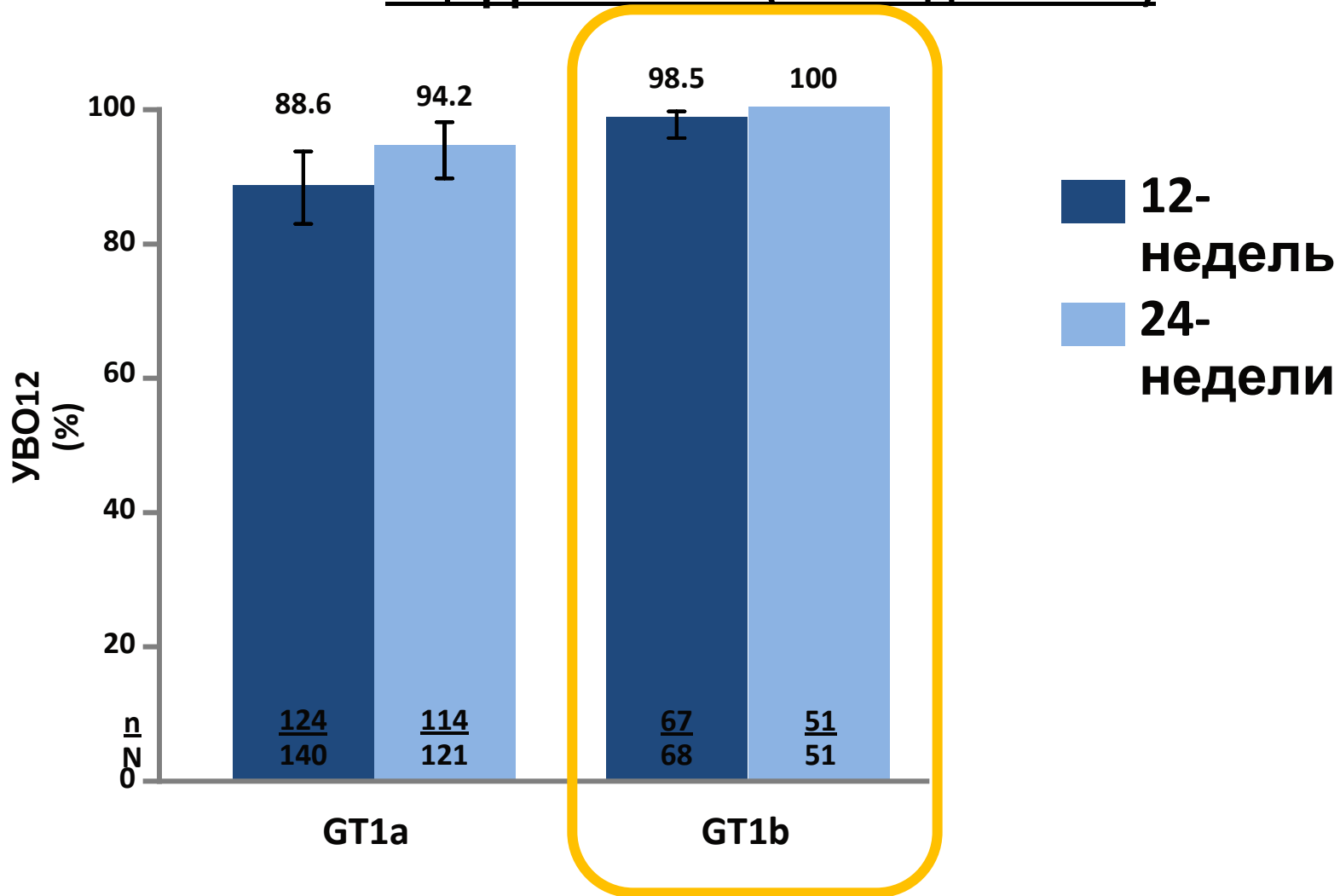
	Сравнение с плацебо		+/- РБВ		Все пациенты, получавшие лечение	
	OBV/PTV/r + DSV + РБВ (n = 770)	Плацебо (n = 255)	OBV/PT V/r + DSV + РБВ (n = 401)	OBV/PT V/r + DSV (n = 509)	OBV/PT V/r + DSV + РБВ (n = 2044)	OBV/PT V/r + DSV (n = 588)
Нежелательные явления, %						
Головная боль	34.3	29.8	24.4	25.3	28.9	24.5
Утомляемость	34.2	26.3	29.9	26.5	32.3	25.7
Тошнота	22.3	14.9	15.7	8.4	19.7	9.2
Зуд	15.7	4.3	12.0	6.1	14.3	5.8
Бессоница	14.0	7.5	12.2	5.1	14.4	5.4
Астения	13.5	6.7	9.0	3.9	11.5	4.3
Диарея	10.5	9.0	8.7	11.4	12.3	12.1
Сыпь	10.0	5.9	6.2	3.7	9.7	4.3

Нежелательные явления, выделенные зеленым цветом, были отнесены к OBV/PTV/r + DSV + РБВ в связи с более высокой частотой $\geq 5\%$ в группе OBV/PTV/r + DSV + РБВ в сравнении с плацебо

TURQUOISE-II

- Генотип: 1 (a и b)
- Опыт: леченые и нелеченые
- Цирроз класс А: есть у 100%
- Длительность терапии: 12 или 24 недели
- Рибавирин: (+)

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



ГТ1b: анализ эффективности исследования фазы III комбинации 3 D ± РБВ

Пациенты с ХГС ГТ1b и циррозом печени; TURQUOISE-II



Схемы 3D-терапии у не леченных ранее и безуспешно леченных (с IFN-α) пациентов

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

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

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

TURQUOISE-II: 3D + РБВ у леченых и нелеченых ранее пациентов с ХГС 1 генотипа и циррозом печени - наиболее частые НЯ

Событие, %	12 недель (n=208)	24 недели (n=172)	Значение P
Утомление	32.7	46.5	<0.05
Головная боль	27.9	30.8	NS
Тошнота	17.8	20.3	NS
Зуд	18.3	19.2	NS
Бессоница	15.4	18.0	NS
Диарея	14.4	16.9	NS
Астения	13.9	12.8	NS
Сыпь	11.1	14.5	NS
Раздражительность	7.2	12.2	NS
Анемия	7.7	10.5	NS
Диспноэ	5.8	12.2	<0.05

• NS – недостоверная
разница

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

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

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

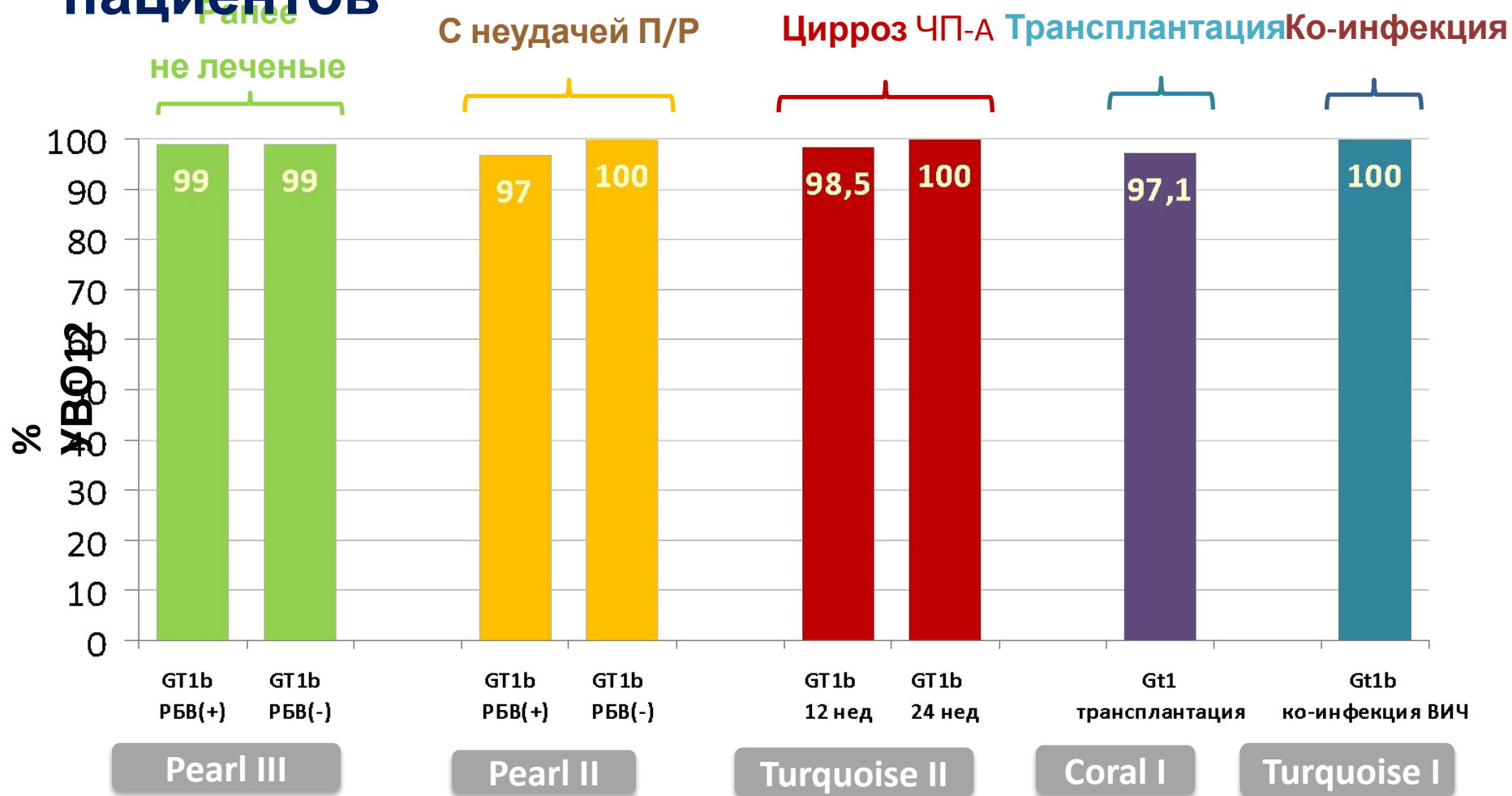
- Эпизоды декомпенсации были редки (4 пациента, 1.1%)

– Ни один из случаев не был связан с лечением

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

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

Эффективность 3D у различных категорий пациентов





**Благодарю за
внимание!**