



Новое в лечении хронического
гепатита С

Новое в лечении хронического гепатита С

Национальный семинар по ко-инфекции ВИЧ и гепатит С:

Понедельник 13 октября 2014,
Бишкек, Киргизия

Jürgen K. Rockstroh
Университетская клиника Бонн
Германия

“Support needing populations through medical assistance and the transfer of knowledge to local medical practitioners.”

Our vision for the
Medical Assistance & Medical Education
(MAME) Programs

GreenShoots
FOUNDATION

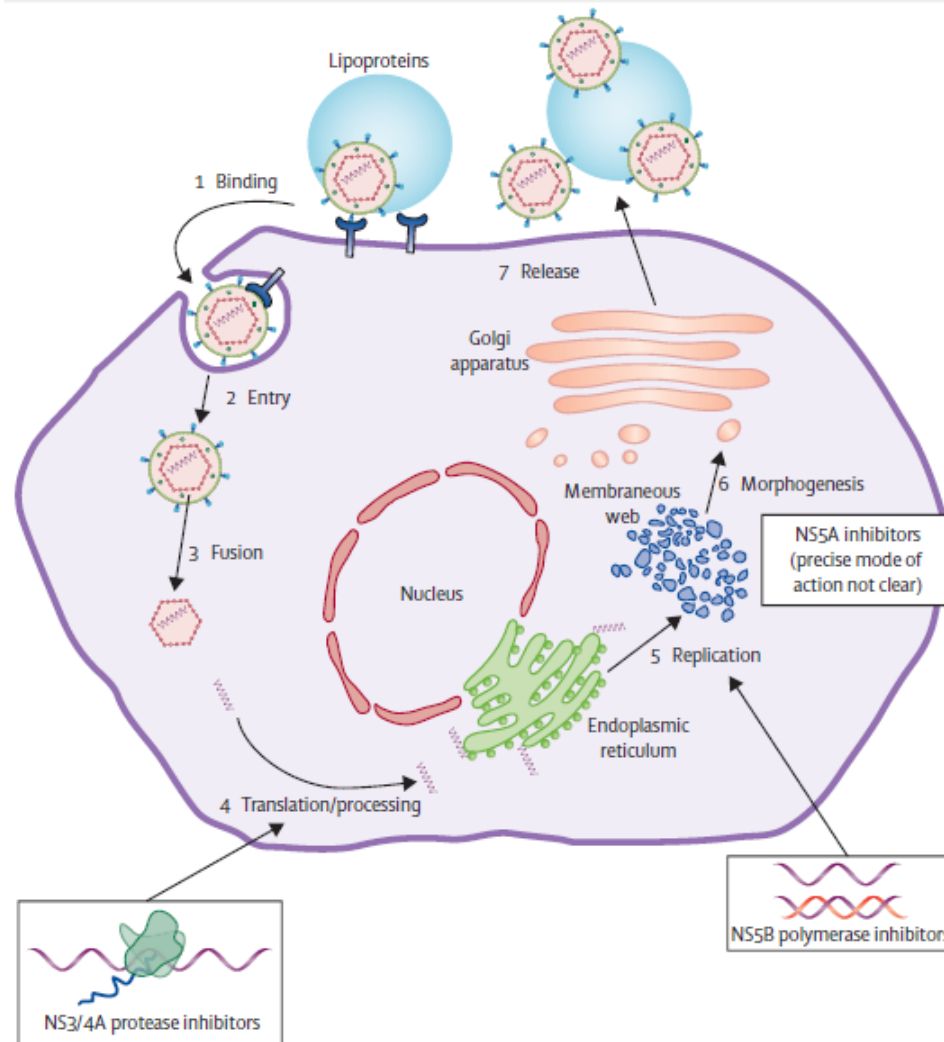
Что мы имеем ввиду когда говорим о излечении хронического гепатита С?

- Устойчивый вирусологический эффект (УВО):
неопределяемая HCV РНК на 12 неделе (УВО12) или 24 неделе (УВО24) после окончания терапии
- ВГС излечено в > 99% пациентов достигших УВО 12 или 24

1. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C, 2014. Available at <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html#p=1> (Accessed May 2014)

2. Pearlman BL & Traub N. Clin Infect Dis 2011;52:889–900.

Механизмы действия прямых противовирусных препаратов (ДАА) в лечении ВГС



NS3/4a-ингибиторы протеаз „...превир”

Telaprevir (TVR),
Bocoprevir (BOC),
Asunaprevir (ASV),
ABT-450,
Faldaprevir,
Danoprevir (DNV),
Simeprevir.

NS5A-Ингибитор репликации „...асвир”

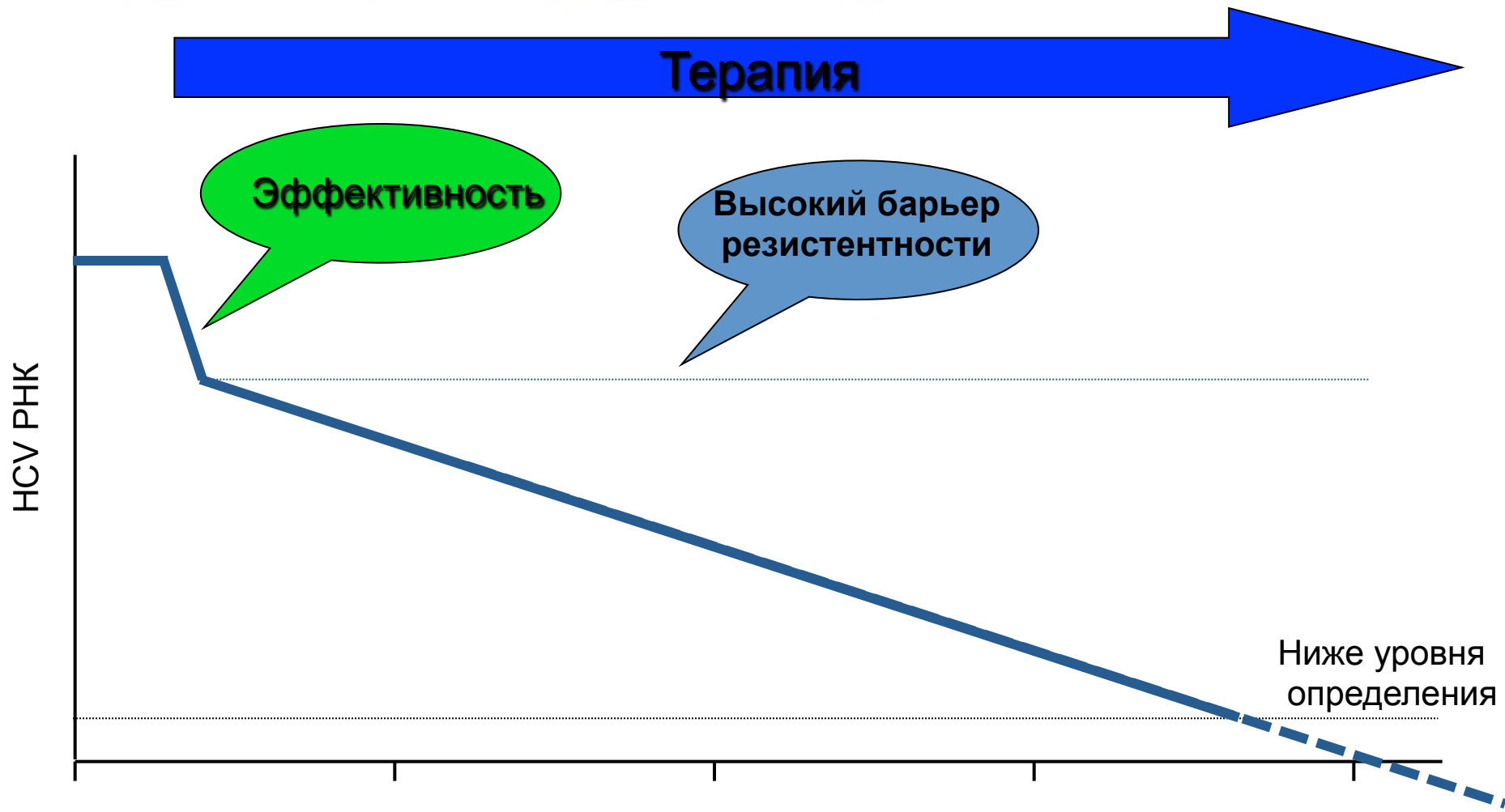
z. B. Ombitasvir,
Daclatasvir,
Ledipasvir.

NS5B-ингибиторы полимеразы „...бувир”

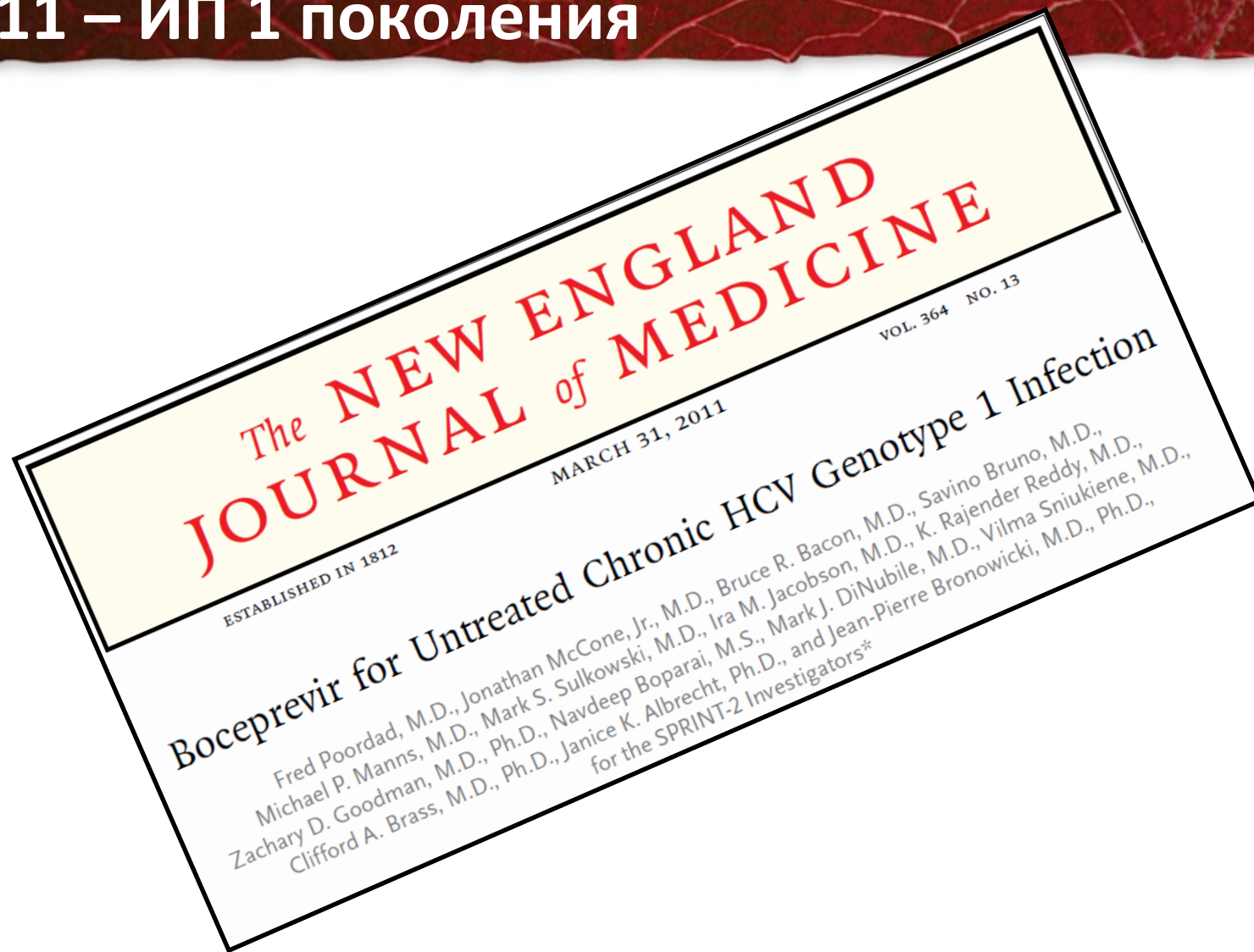
нуклеозидальные:
z. B. Sofosbuvir, VX-135.

ненуклеозидальные
z. B. Dasabuvir, Setrobuvir.

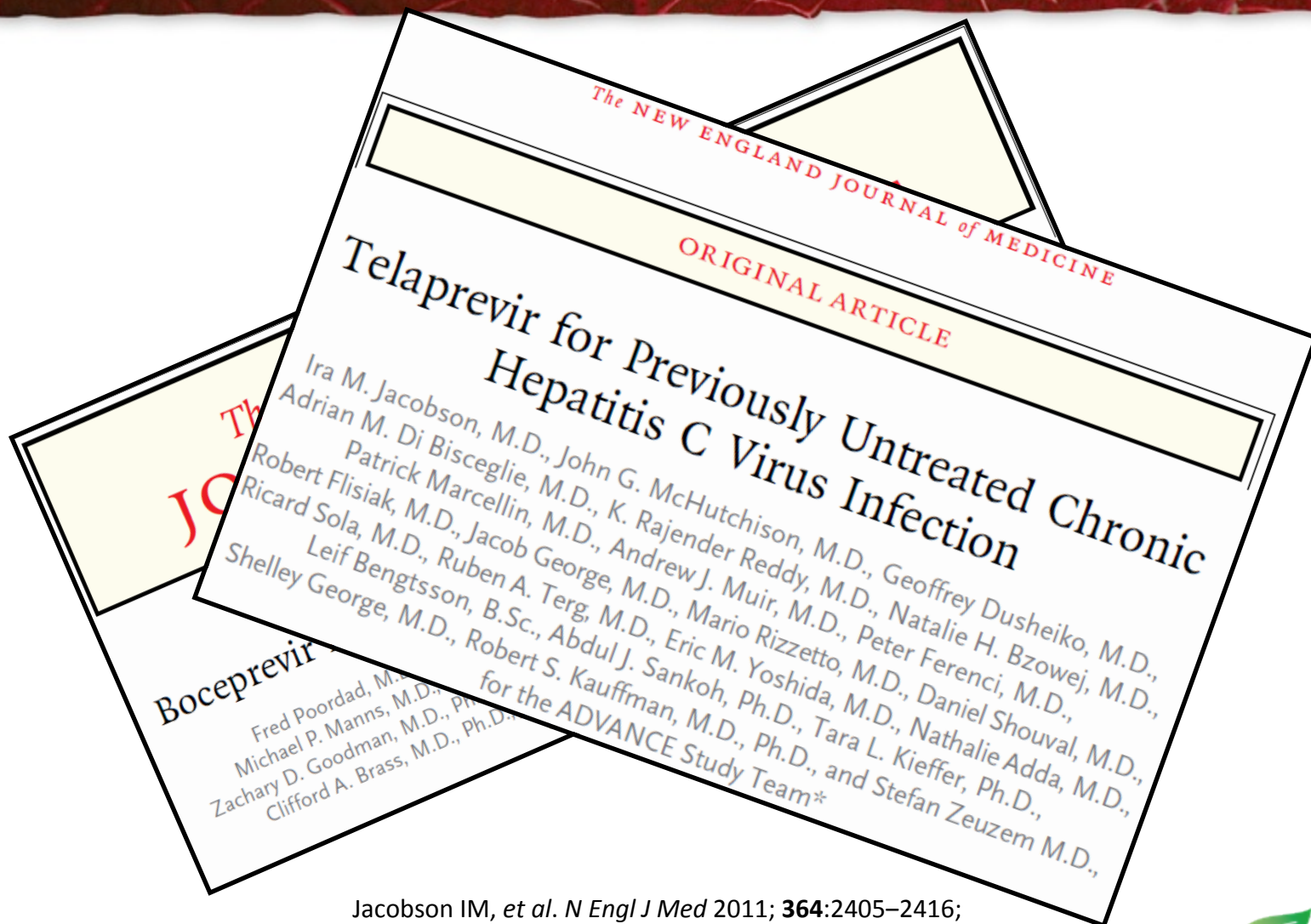
Излечение



Основные этапы развития терапии? 2011 – ИП 1 поколения



Основные этапы развития терапии? 2011 – ИП 1 поколения



PI = protease inhibitor.

Jacobson IM, et al. *N Engl J Med* 2011; **364**:2405–2416;
Poordad F, et al. *N Engl J Med* 2011; **364**:1195–1206



ИП 1 поколения + ИФН+Рибавирин высокая частота побочных эффектов

Побочные эффекты ¹⁻³

3

- Анемия
- Сыпь
- Много побочных эффектов

Международные рекомендации исключили эти препараты



- 1. Hézode C, et al. *J Hepatol* 2013; 59:434–41; 2. Colombo M, et al. *Gut* 2013; DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305667; 3. Maasoumy B, et al. *PLoS One* 2013; 8:e55285; 4. AASLD hepatitis C guidelines; Accessed at <http://www.hcvguidelines.org> on 23-04-14; 5. EASL hepatitis C guidelines; Accessed at <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf> on 23-04-14.

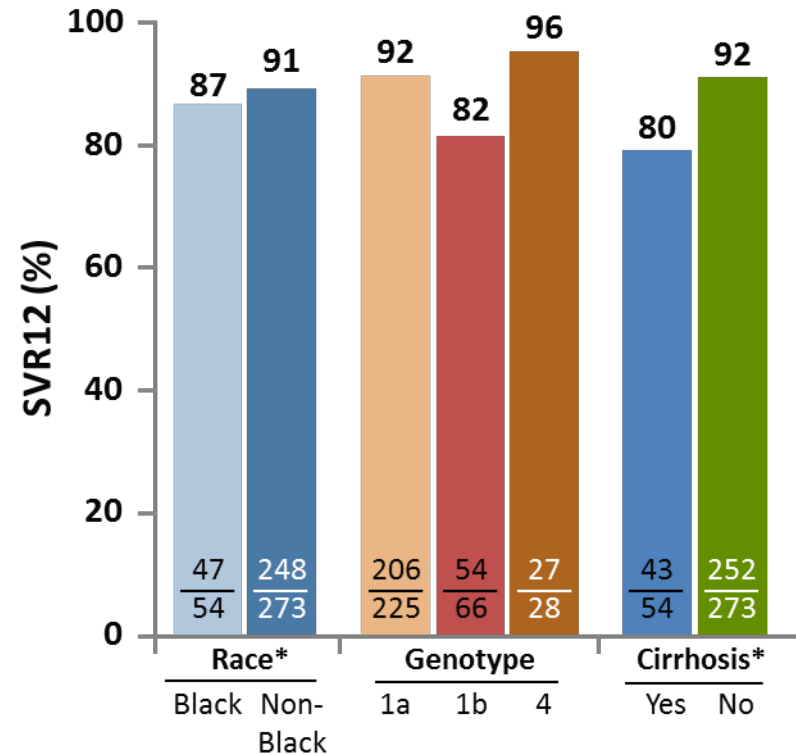
Этапы развития новой терапии: 2013 – появление нового ингибитора NS5В полимеразы, софосбувира

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection

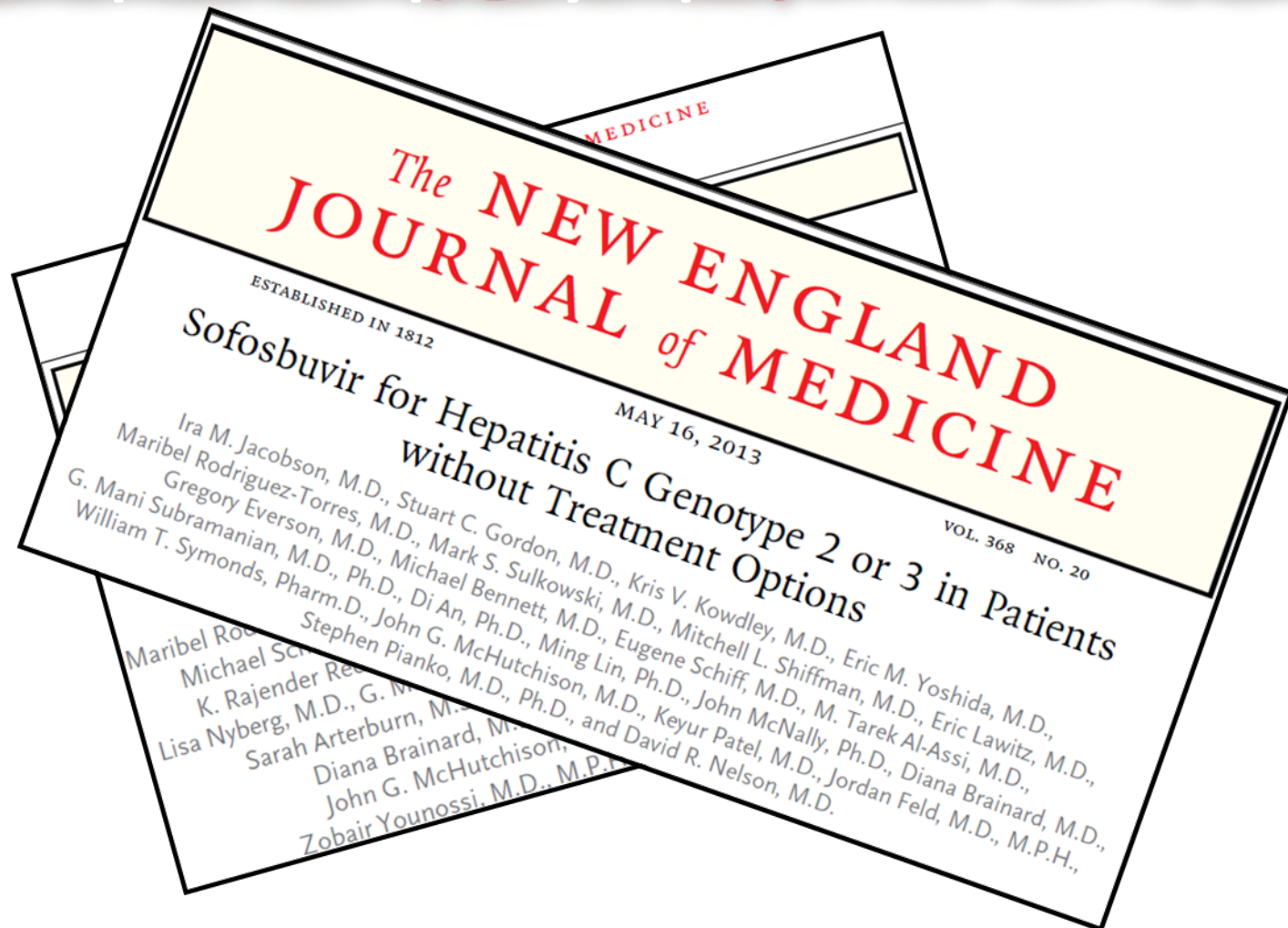
Eric Lawitz, M.D., Alessandra Mangia, M.D., David Wyles, M.D.,
Maribel Rodriguez-Torres, M.D., Tarek Hassanein, M.D., Stuart C. Gordon, M.D.,
Michael Schultz, M.D., Ph.D., Mitchell N. Davis, D.O., Zeid Kayali, M.D.,
K. Rajender Reddy, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., Kris V. Kowdley, M.D.,
Lisa Nyberg, M.D., G. Mani Subramanian, M.D., Ph.D., Robert H. Hyland, D.Phil.,
Sarah Arterburn, M.S., Deyuan Jiang, Ph.D., John McNally, Ph.D.,
Diana Brainard, M.D., William T. Symonds, Pharm.D.,
John G. McHutchison, M.D., Aasim M. Sheikh, M.D.,
Zobair Younossi, M.D., M.P.H., and Edward J. Gane, M.D.*



- Lawitz E, *et al.* *N Engl J Med* 2013; **368**:1878–1887; SOF prescribing information, Dec 2013.



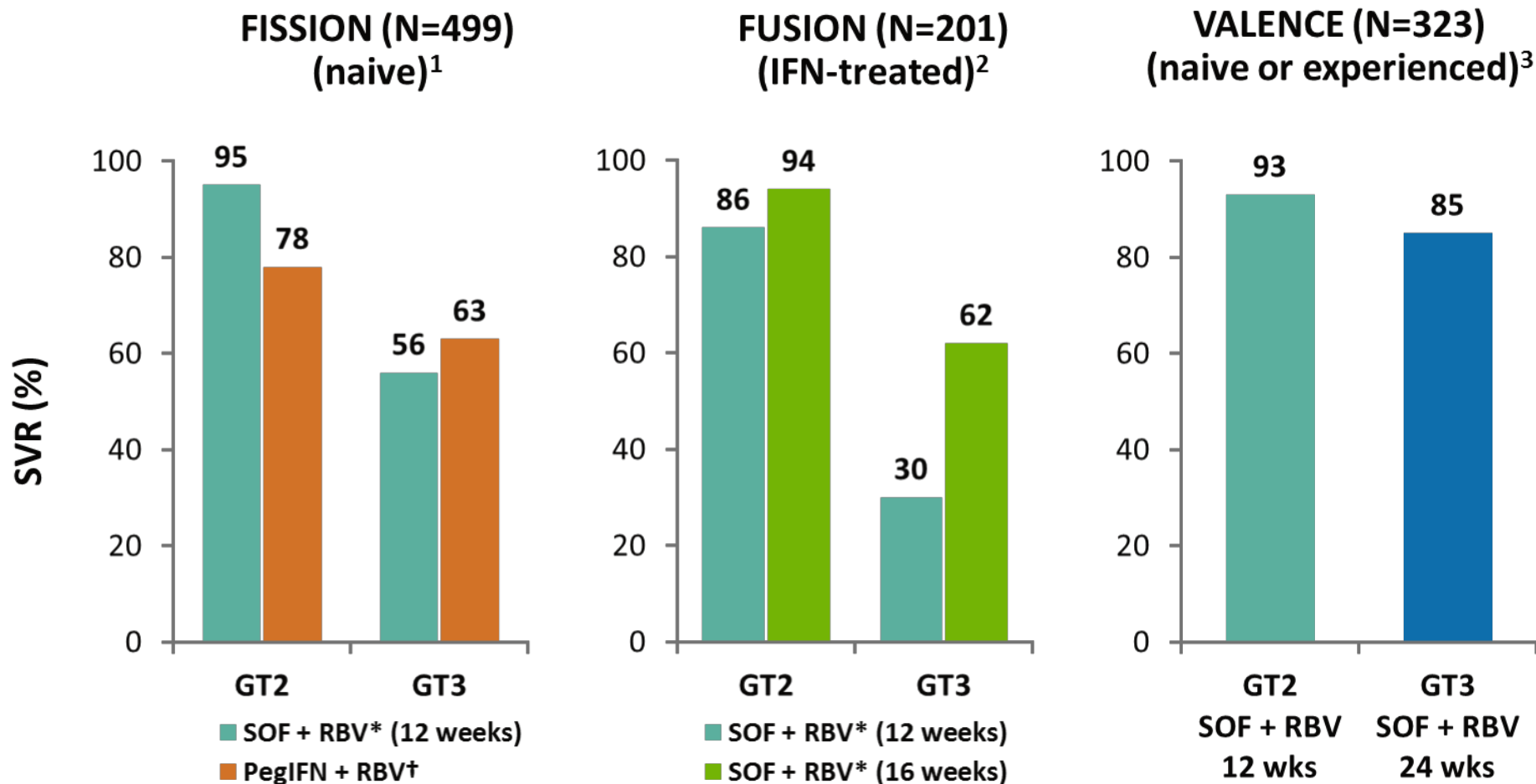
Этапы развития новой терапии: 2013 – появление нового ингибитора NS5В полимеразы, софосбувира



- Jacobson IM, et al. *N Eng J Med* 2013; **368**:1867–1877;
- Lawitz E, et al. *N Eng J Med* 2013; **368**:1878–1887



Этапы развития новой терапии: 2013 – SOF + RBV у пациентов с генотипом 2/3



* RBV dose administered orally twice daily, dosed according to body weight (1000 mg daily <75 kg, 1200 mg daily ≥75 kg).

† RBV dose administered was 800 mg/day in two divided doses.

1. SOF prescribing information, Dec 2013;

2. Jacobson IM, et al. *N Eng J Med* 2013; **368**:1867–1877;

3. Zeuzem S, et al. *Hepatology* 2013; **58**(Suppl 1):733A.



Новые ДАА



Софосбувир

Симепревир

Даклатасвир

Нуклеотидные аналоги

400 mg

Все генотипы

Высокий барьер

январь 2014

Протеазные ингибиторы

150 mg

Генотип 1 и 4

Низкий барьер

Май 2014

NS5A ингибиторы

60 mg

Все генотипы

Низкий барьер

Сентябрь 2014



Новые онлайн рекомендации EASL по лечению ВГС

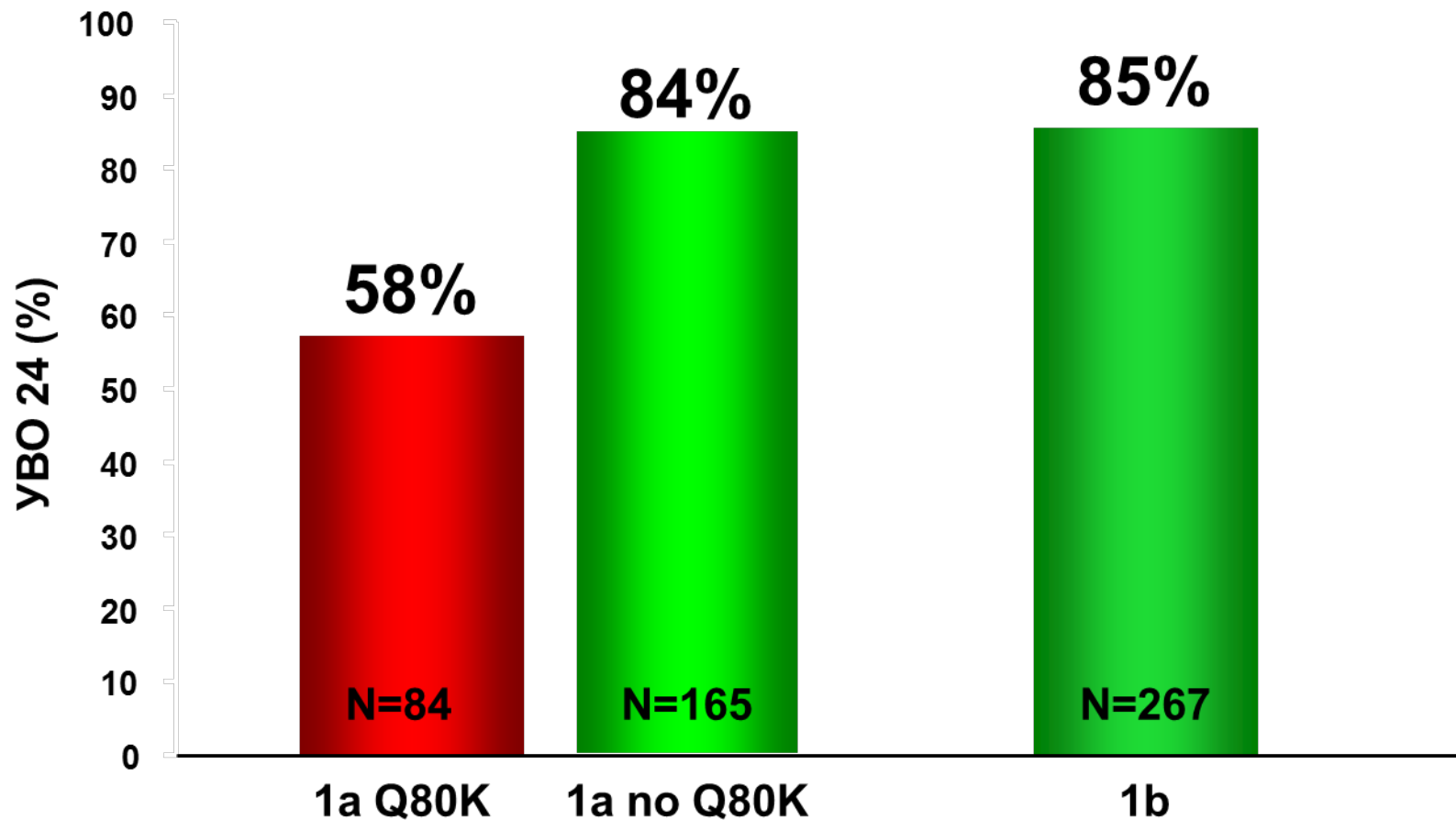
SOF + PEG-IFN/RBV	12 weeks
SMV + PEG-IFN/RBV	12 weeks + RGT 12/36
Daclatasvir + PEG-IFN/RBV	12 weeks + RGT 12
SOF + RBV	12–24 weeks
SOF + SMV (± RBV)	12 weeks
SOF + daclatasvir (± RBV)	12–24 weeks



Интерферон+рибавиринъсофосбувир

QUEST-1/2

Роль субтипа и мутации Q80K



Генотип 1

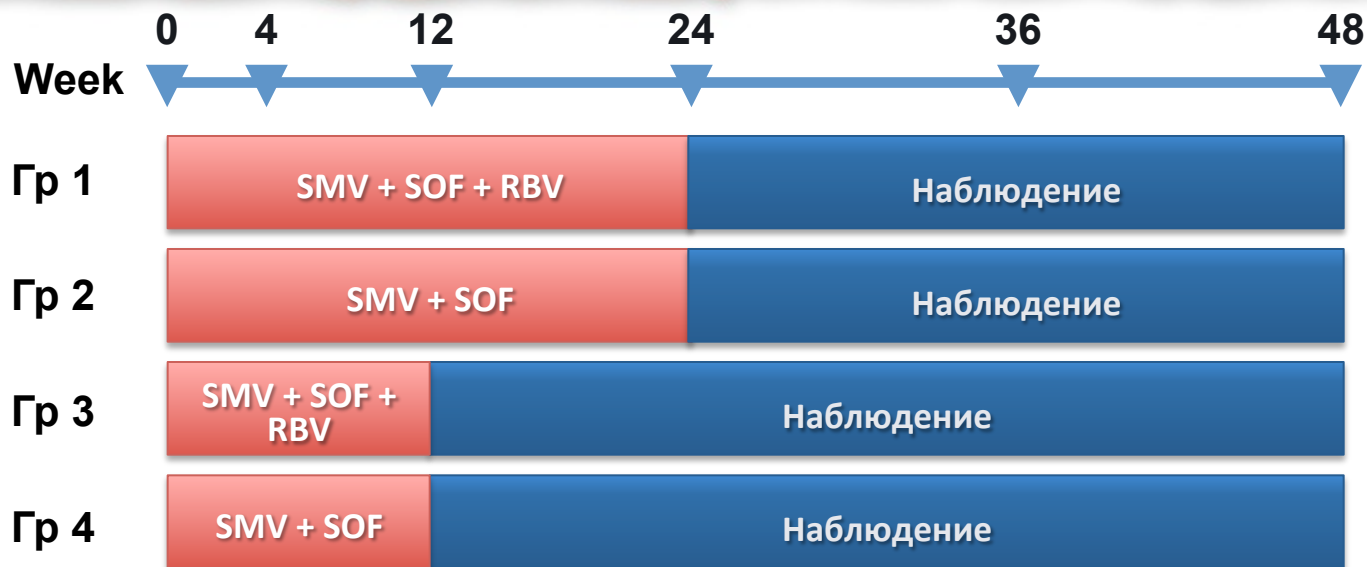
Subtitle

Безинтерфероновая терапия в 2014

Софосбувир+рибавирин	12-24 нед
Софосбувир + симепревил (± рибавирин)	12 нед
Софосбувир + даклатасвир (± рибавирин)	12-24 нед



COSMOS дизайн: рандомизированное, мультицентровое, открытое исследование

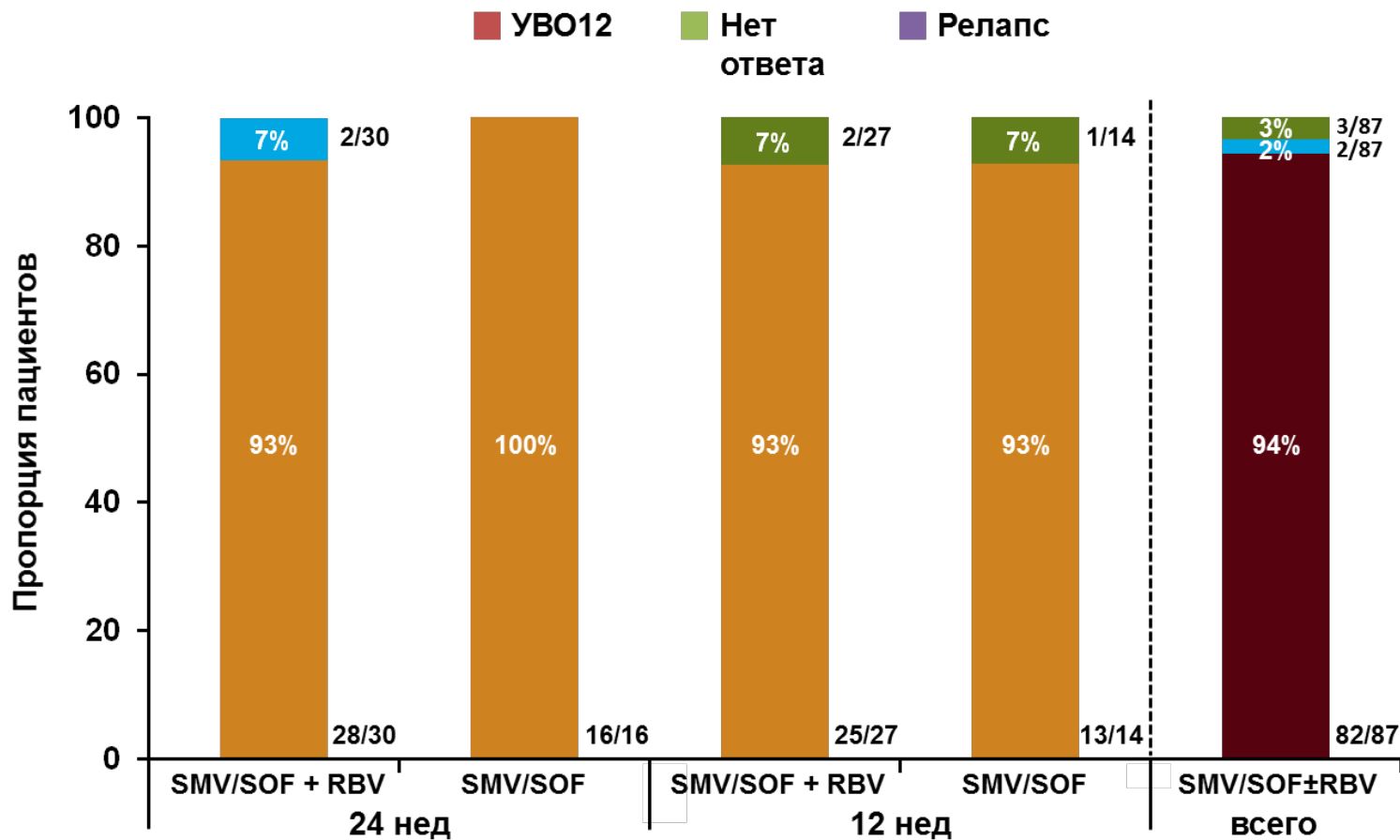


**Рандомизация
2:1:2:1**

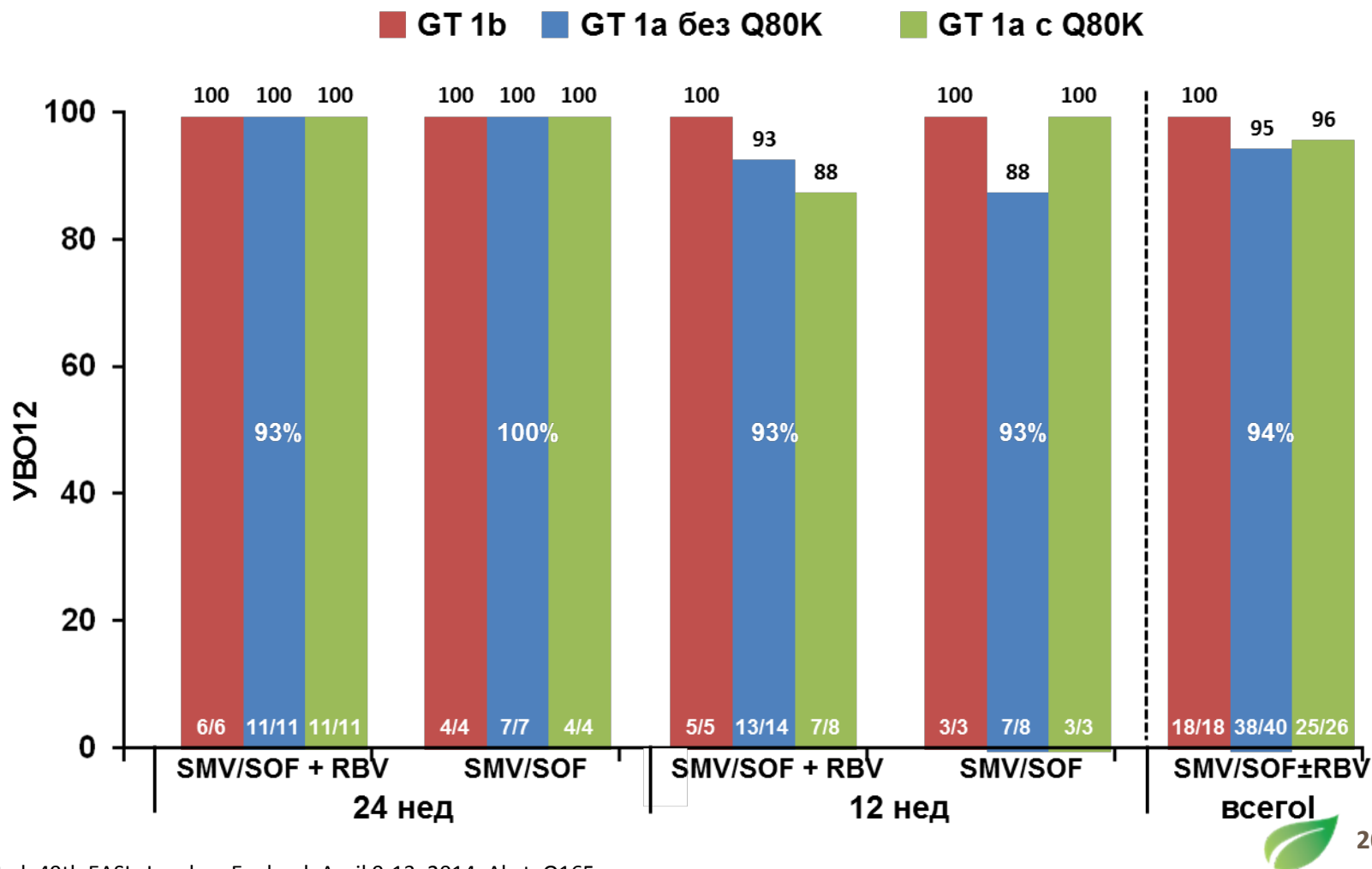
- Гр 1: METAVIR F0-F2, неответчики
- Гр 2: METAVIR F3-F4, неответчики и наивные



COSMOS когорта 2: УВО12 –ИТТ популяция



COSMOS когорта 2



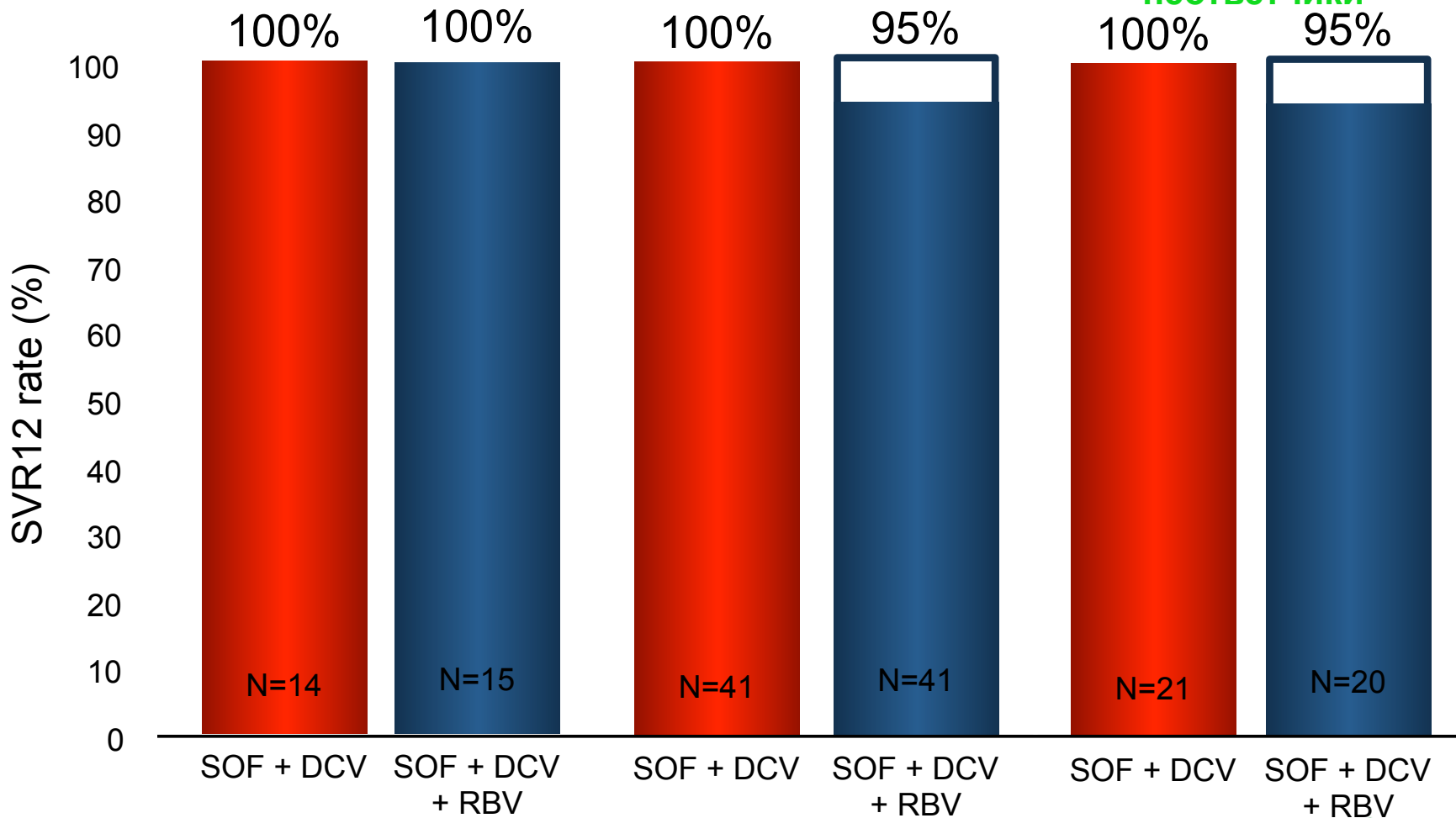
Софосбувир + Даклатасвир ± рибавирин

24 нед
наивные

12 нед наивные

24 нед
ИП

неотвеччики



Генотип 2

Subtitle

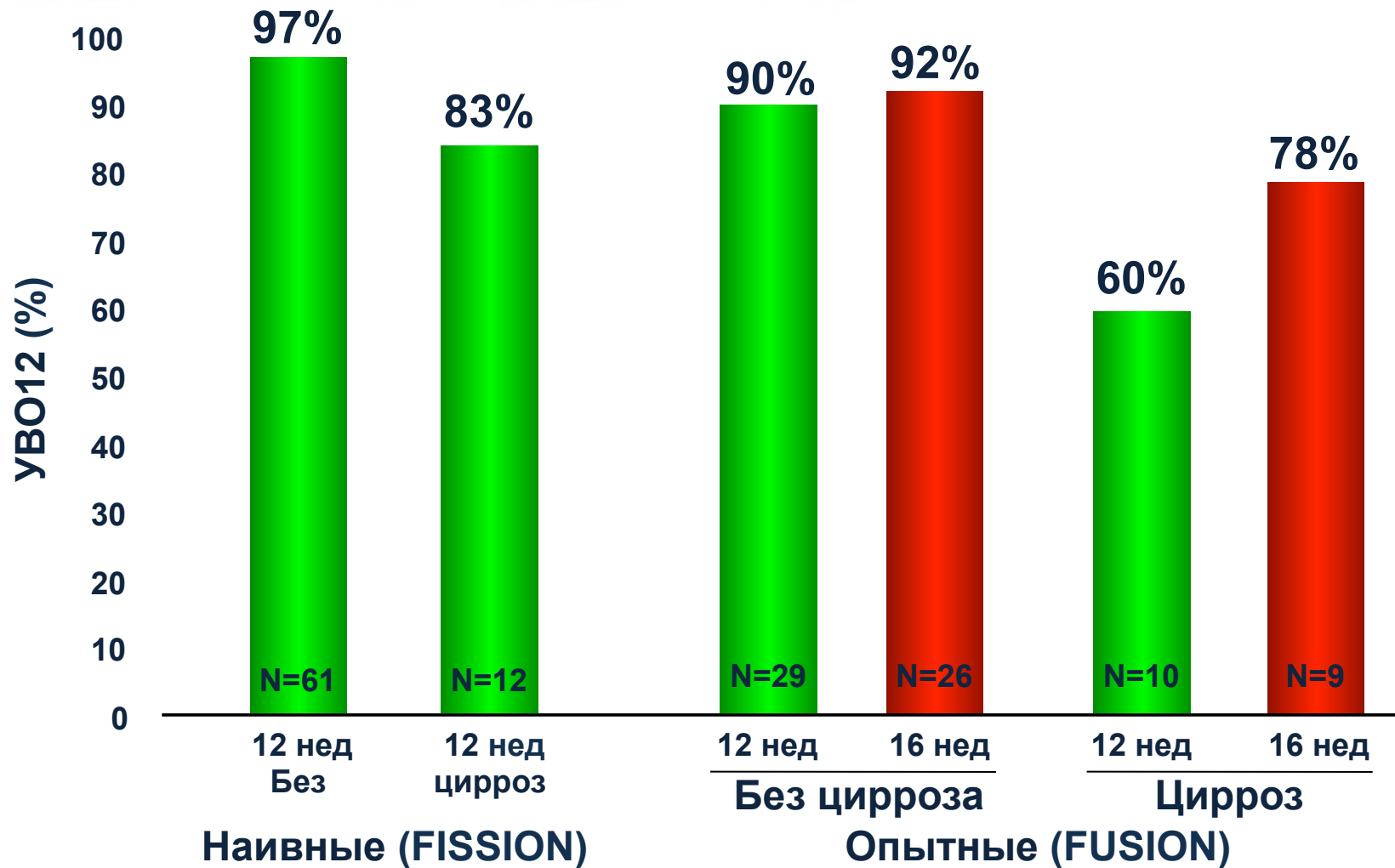
ВГС генотип 2

софосбувир + рибавирин



софосбувир + рибавирин при генотипе 2

фаза III, 12/16 недель, цирроз vs без



ВГС генотип 3

Subtitle

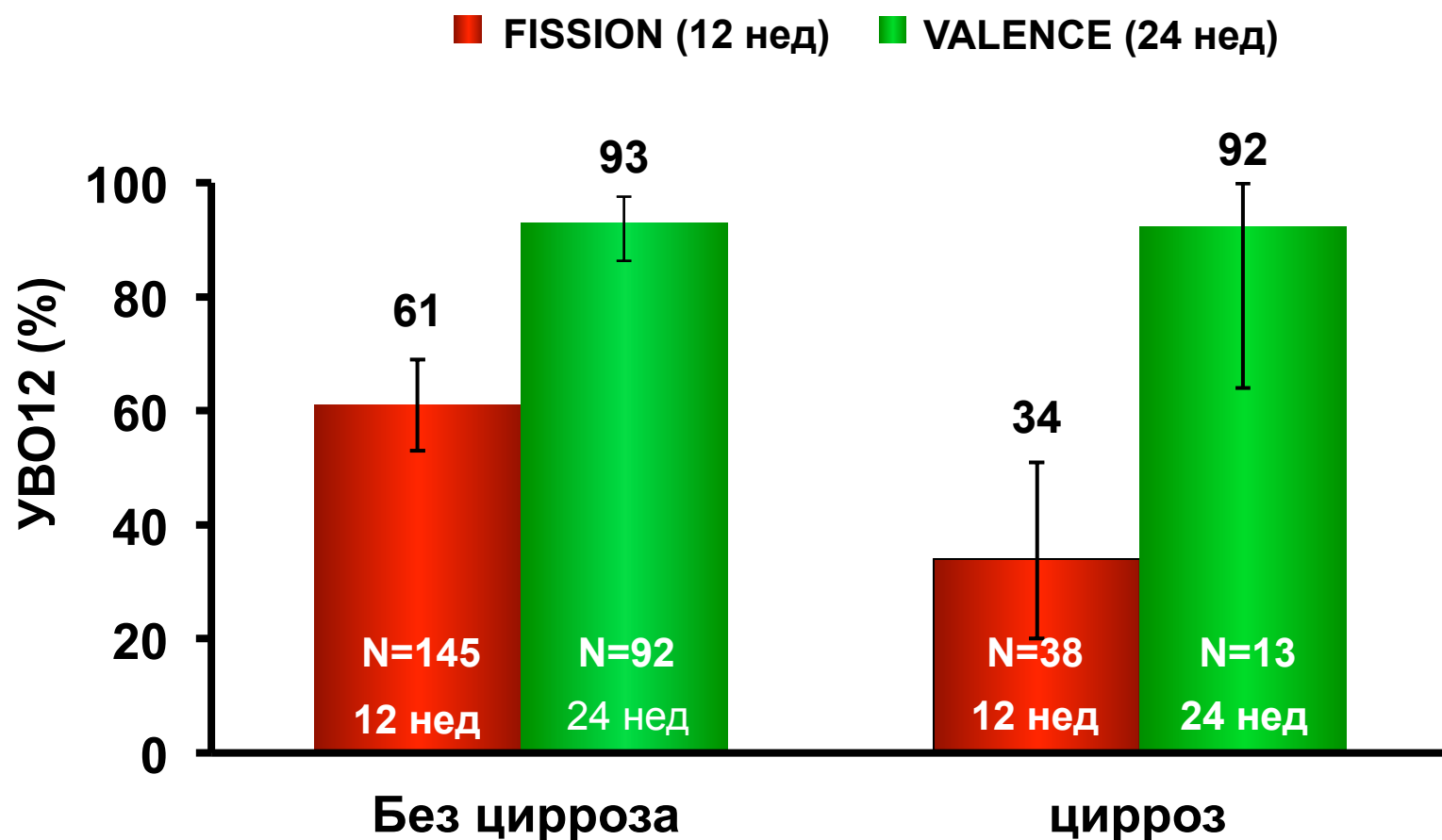
ВГС генотип 3

софосбувир + рибавирин

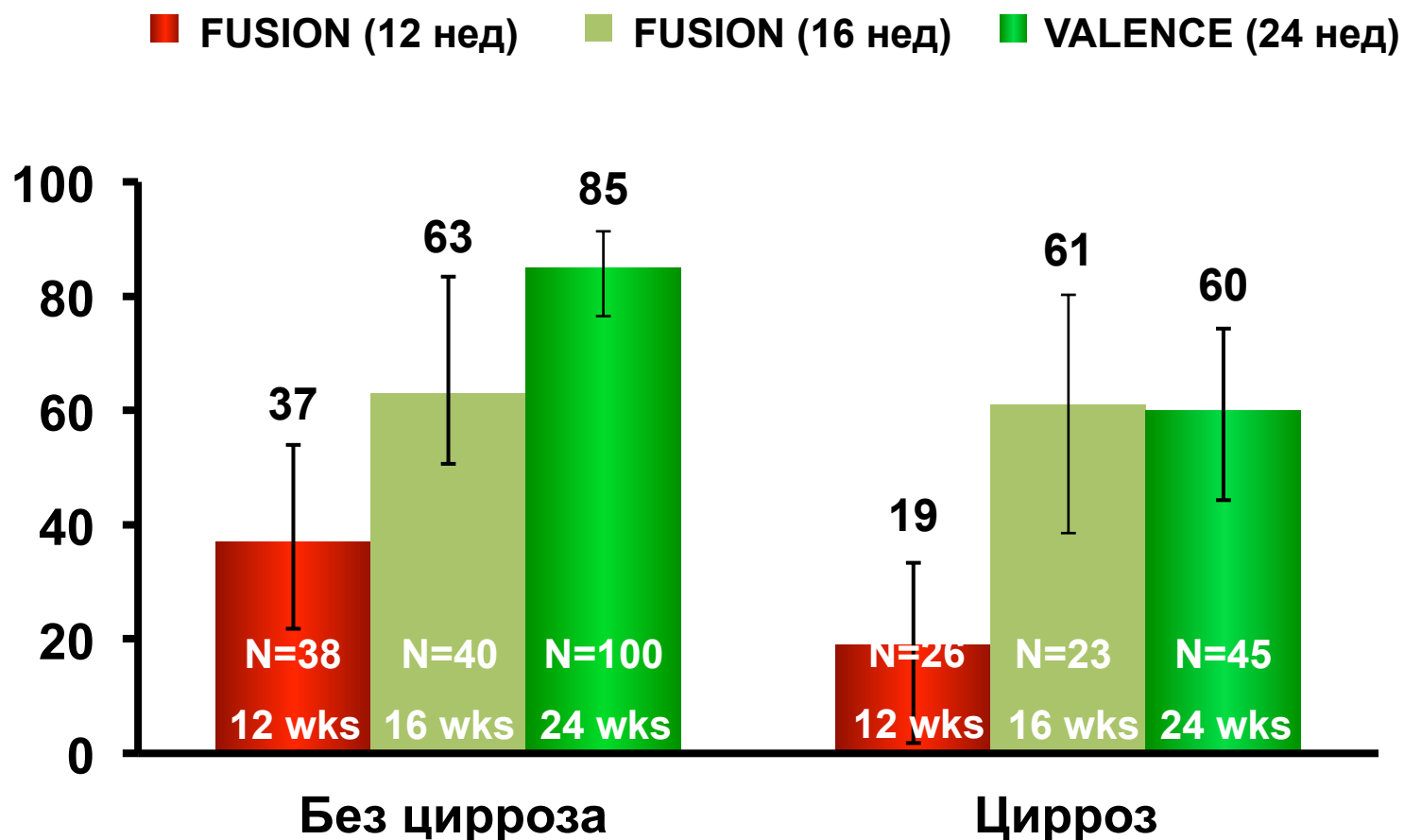
софосбувир + даклатасвир (\pm рибавирин)



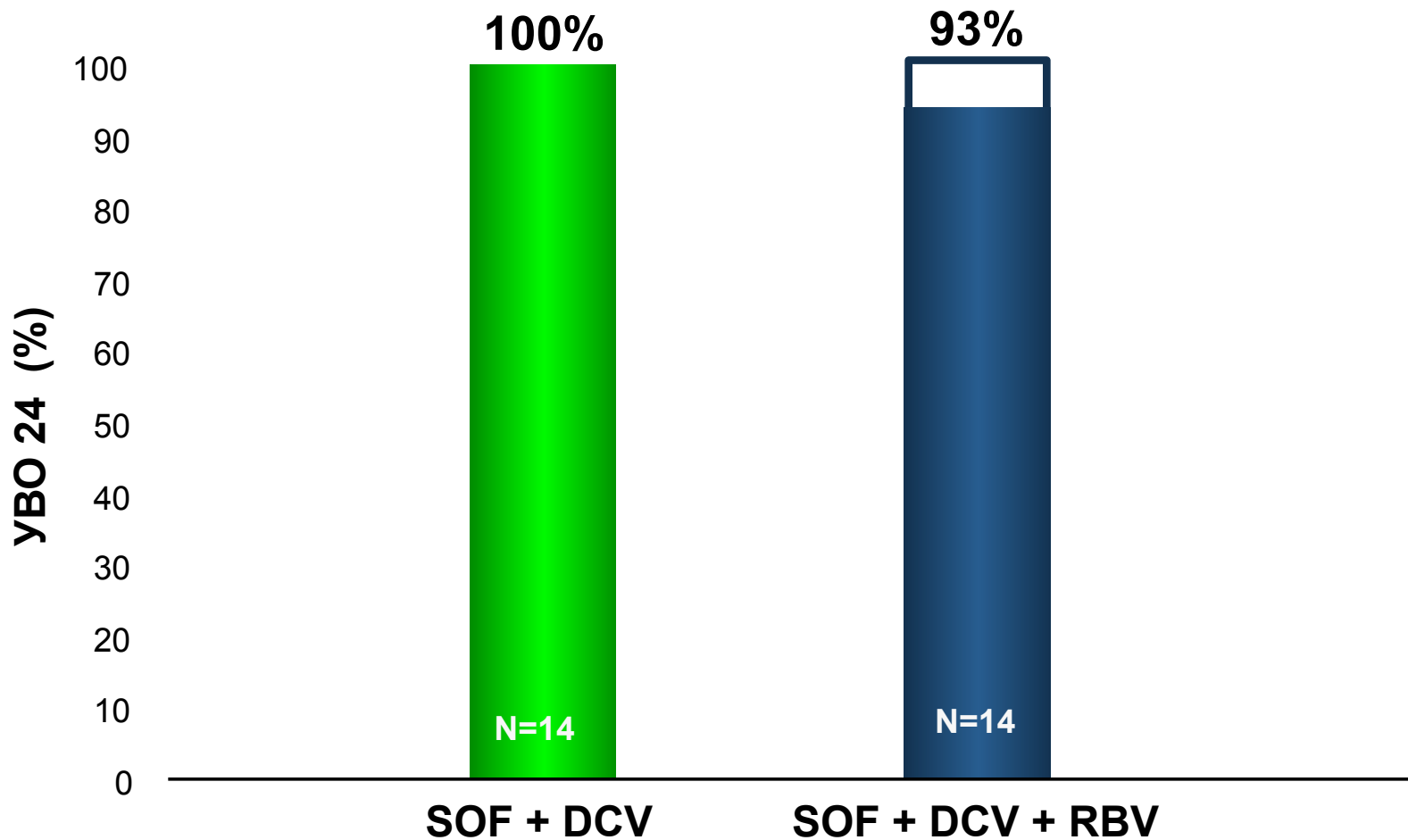
софосбувир + рибавирин генотип 3 фаза III, наивные



софосбувир + рибавирин ген 3 фаза III, опытные



Софосбувир + Даклатасвир ± риба наивные, генотип 2, 3





ВГС генотип 4

Subtitle

Безинтерфероновая терапия при генотипе 4

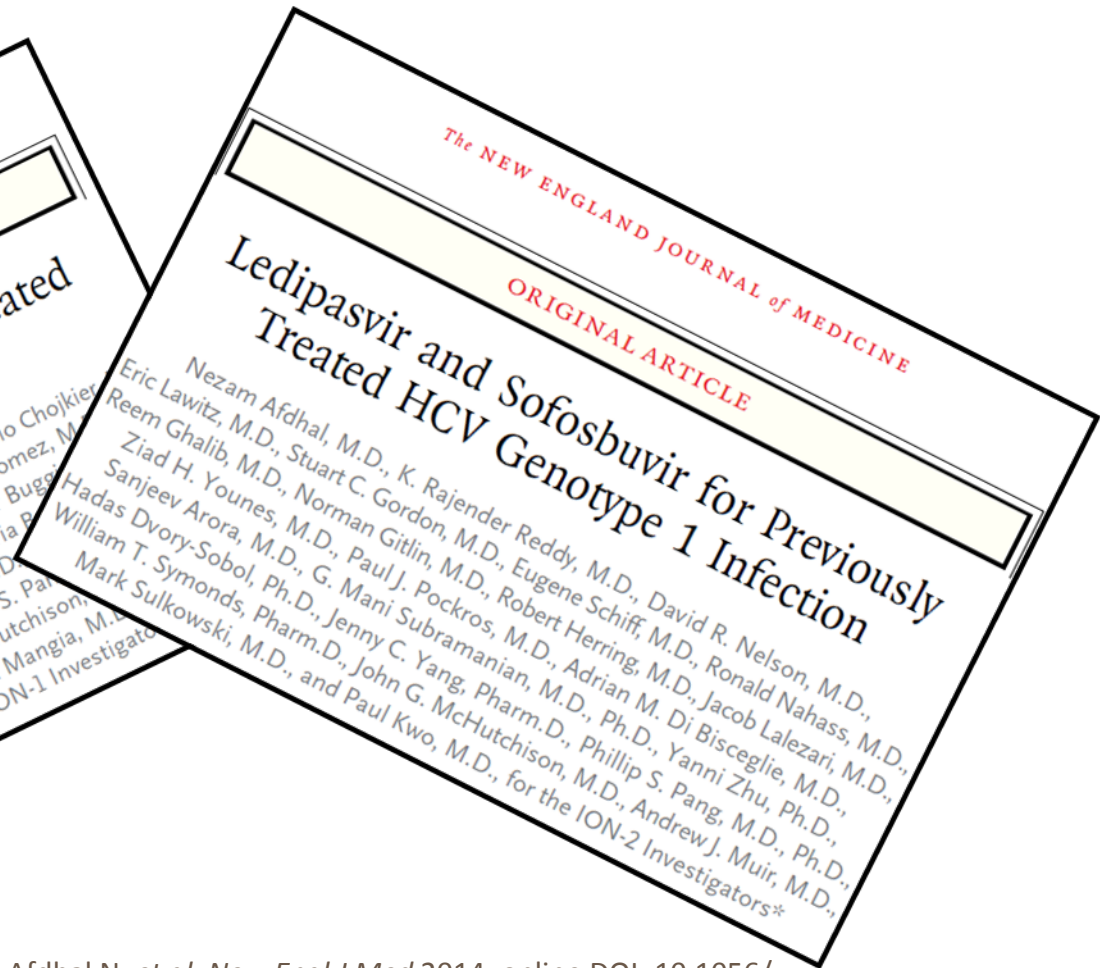
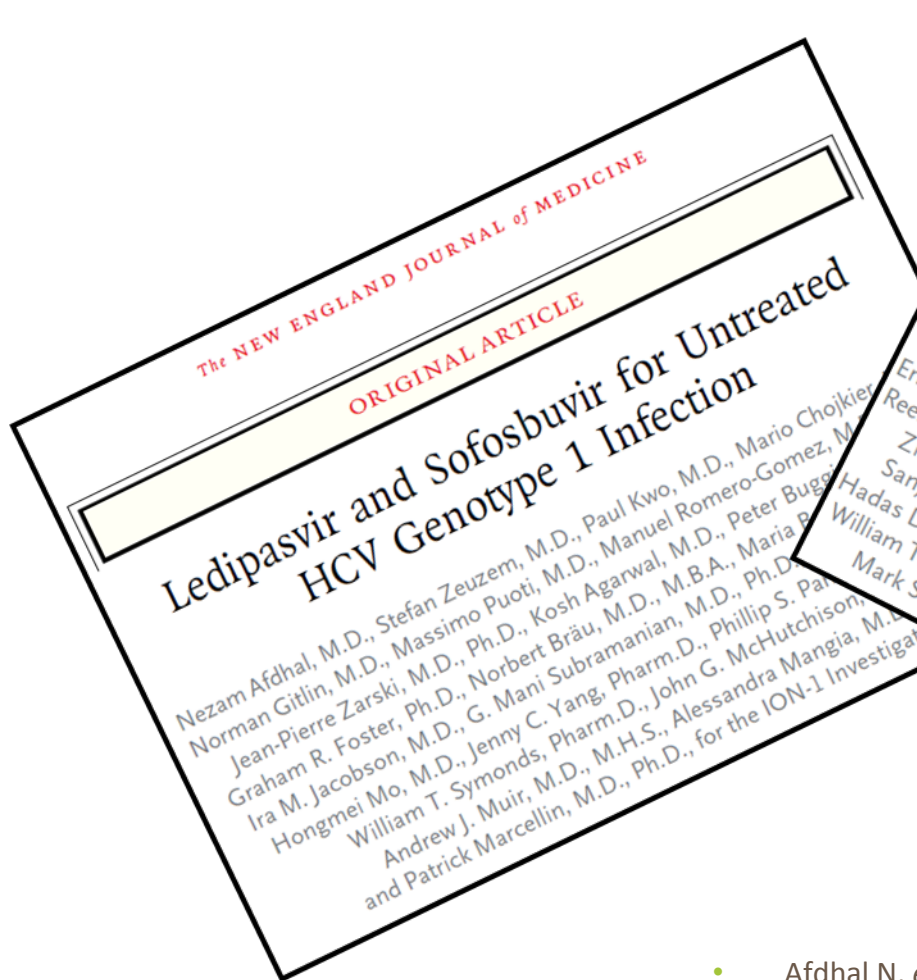
- Отсутствие данных софосбувир+симепревир
- Отсутствие данных софосбувир+даклатасвир



*Что изменится в конце 2014/2015 и что
после?*

Subtitle

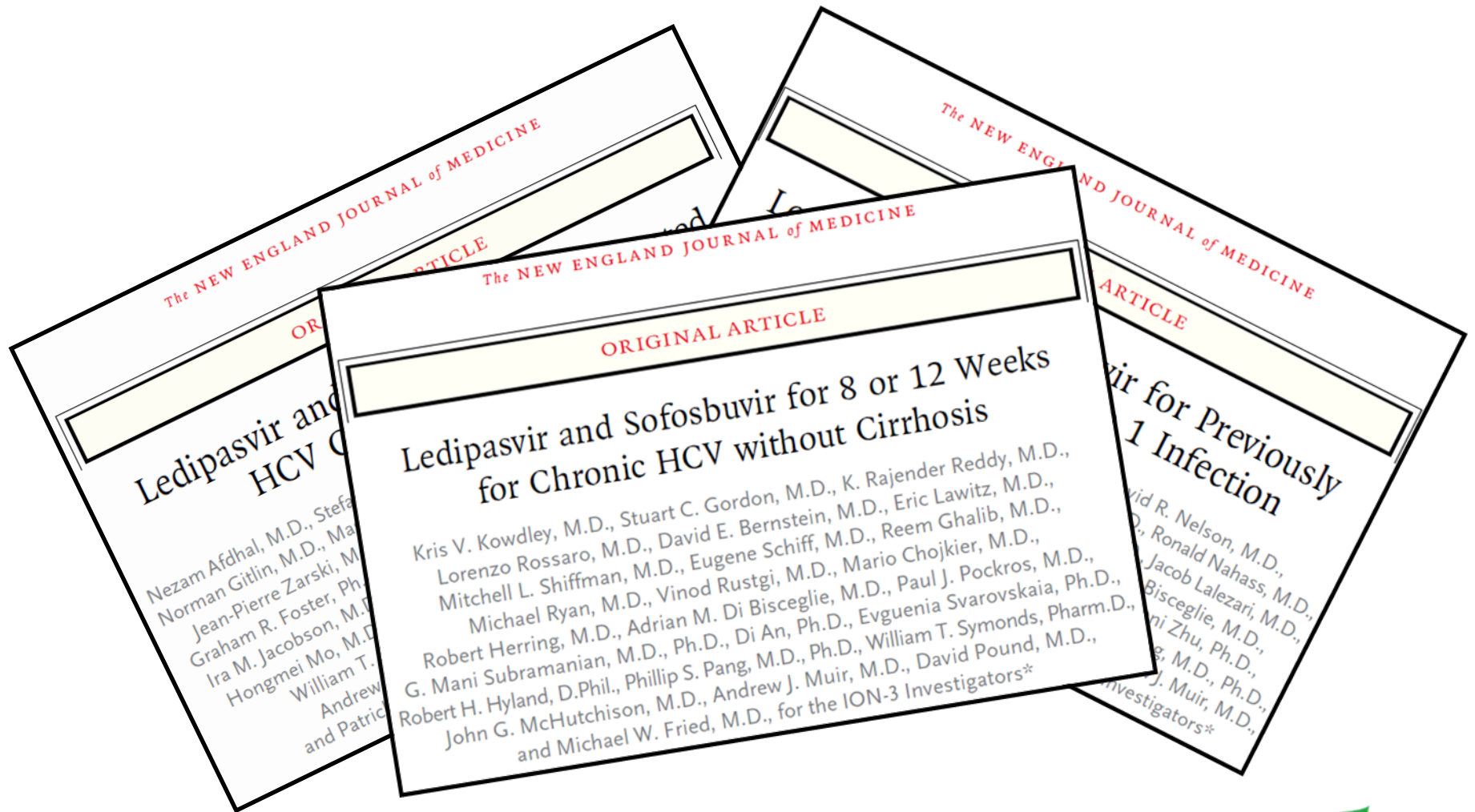
Новая волна...



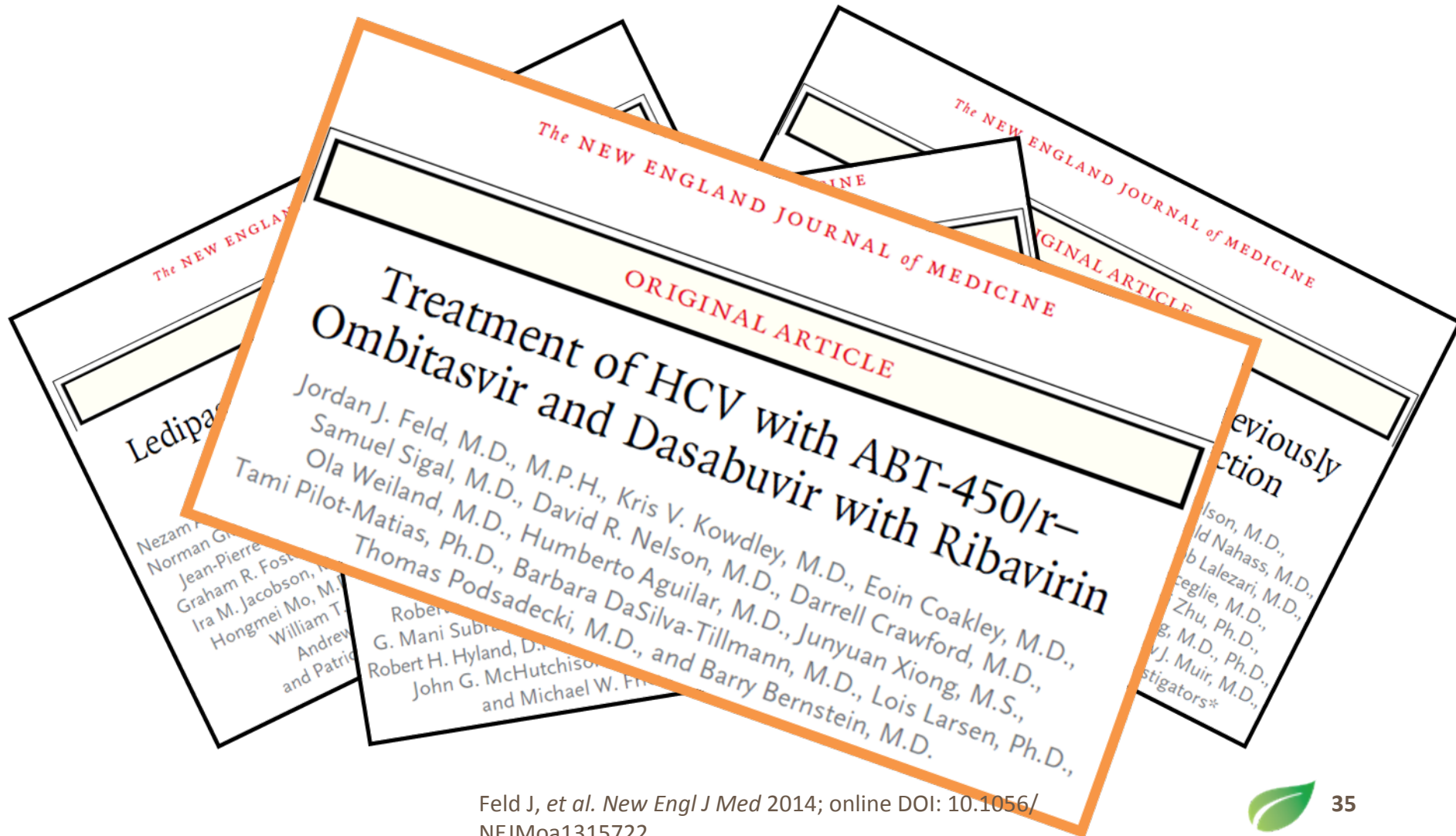
- Afdhal N, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1402454;
- Afdhal N, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1316366.



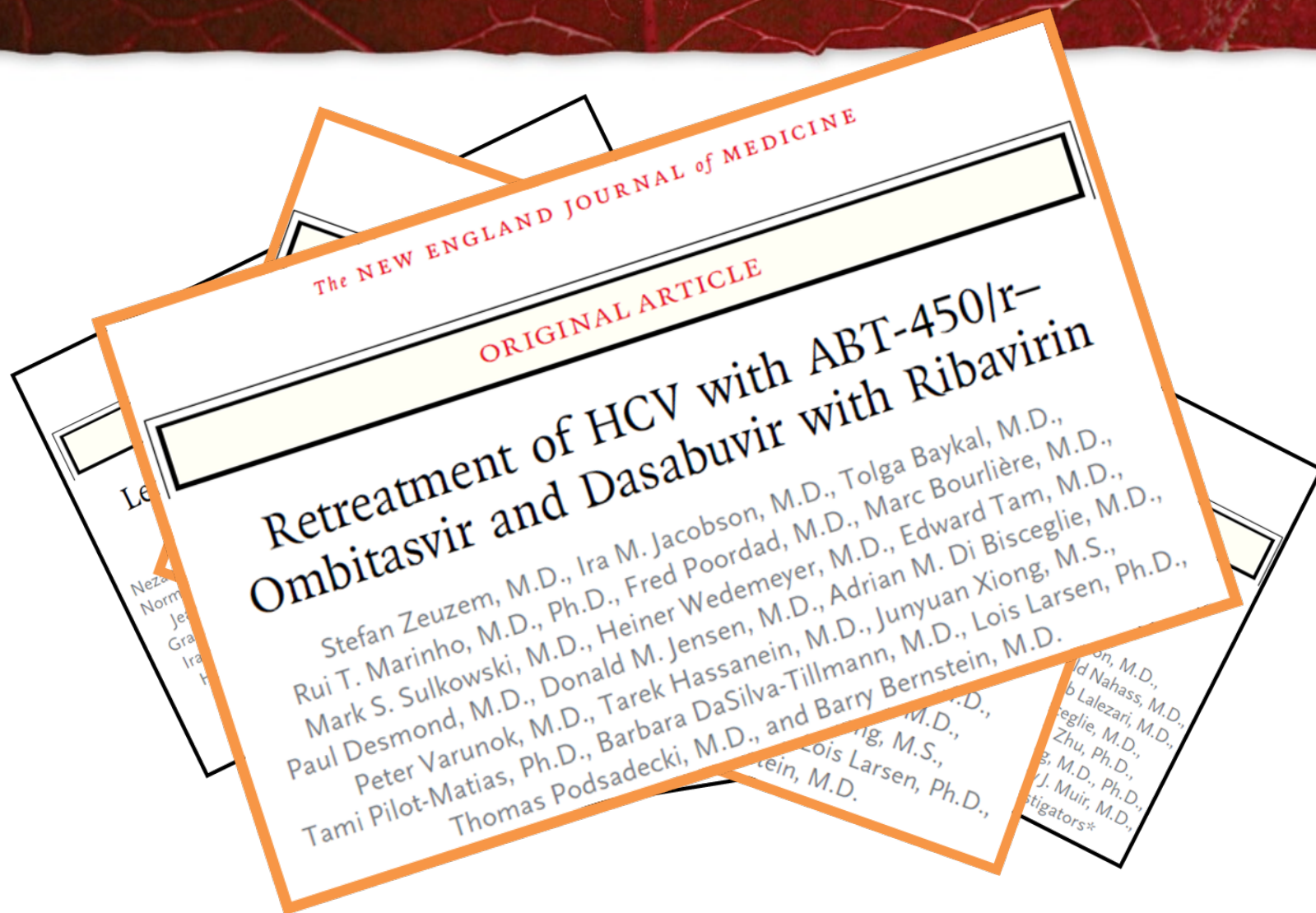
Новая волна.....



Новая волна.....



Новая волна.....



Zeuzem S, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1401561



Новая волн...

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

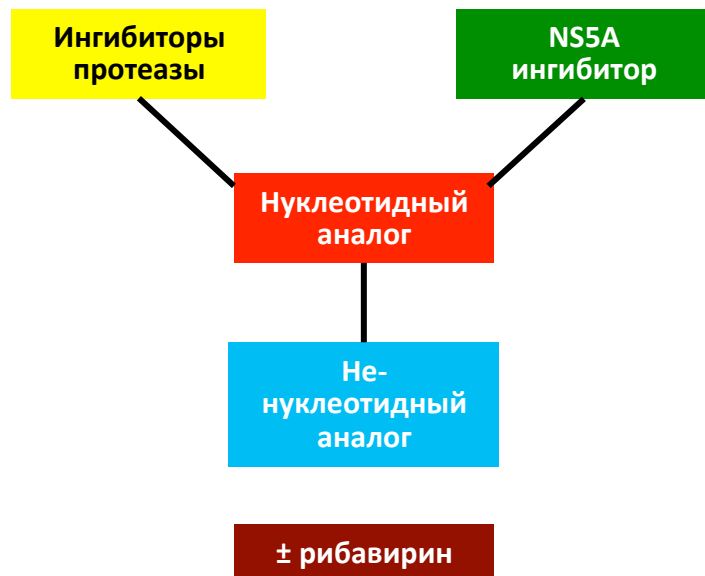
ORIGINAL ARTICLE

ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis

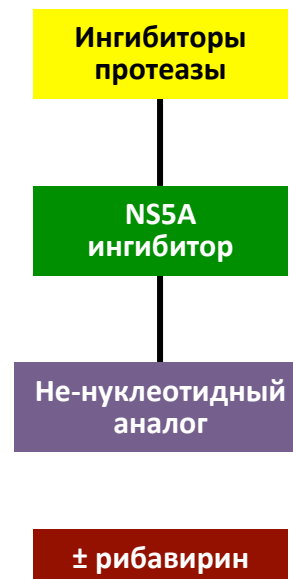
Fred Poordad, M.D., Christophe Hezode, M.D., Roger Trinh, M.D., M.P.H.,
Kris V. Kowdley, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Kosh Agarwal, M.D.,
Mitchell L. Shiffman, M.D., Heiner Wedemeyer, M.D., Thomas Berg, M.D.,
Eric M. Yoshida, M.D., Xavier Forns, M.D., Sandra S. Lovell, Ph.D.,
Barbara Da Silva-Tillmann, M.D., Christine A. Collins, Ph.D., Andrew L. Campbell, M.D.,
Thomas Podsadecki, M.D., and Barry Bernstein, M.D.

Безинтерфероновые комбинации

1



2



3

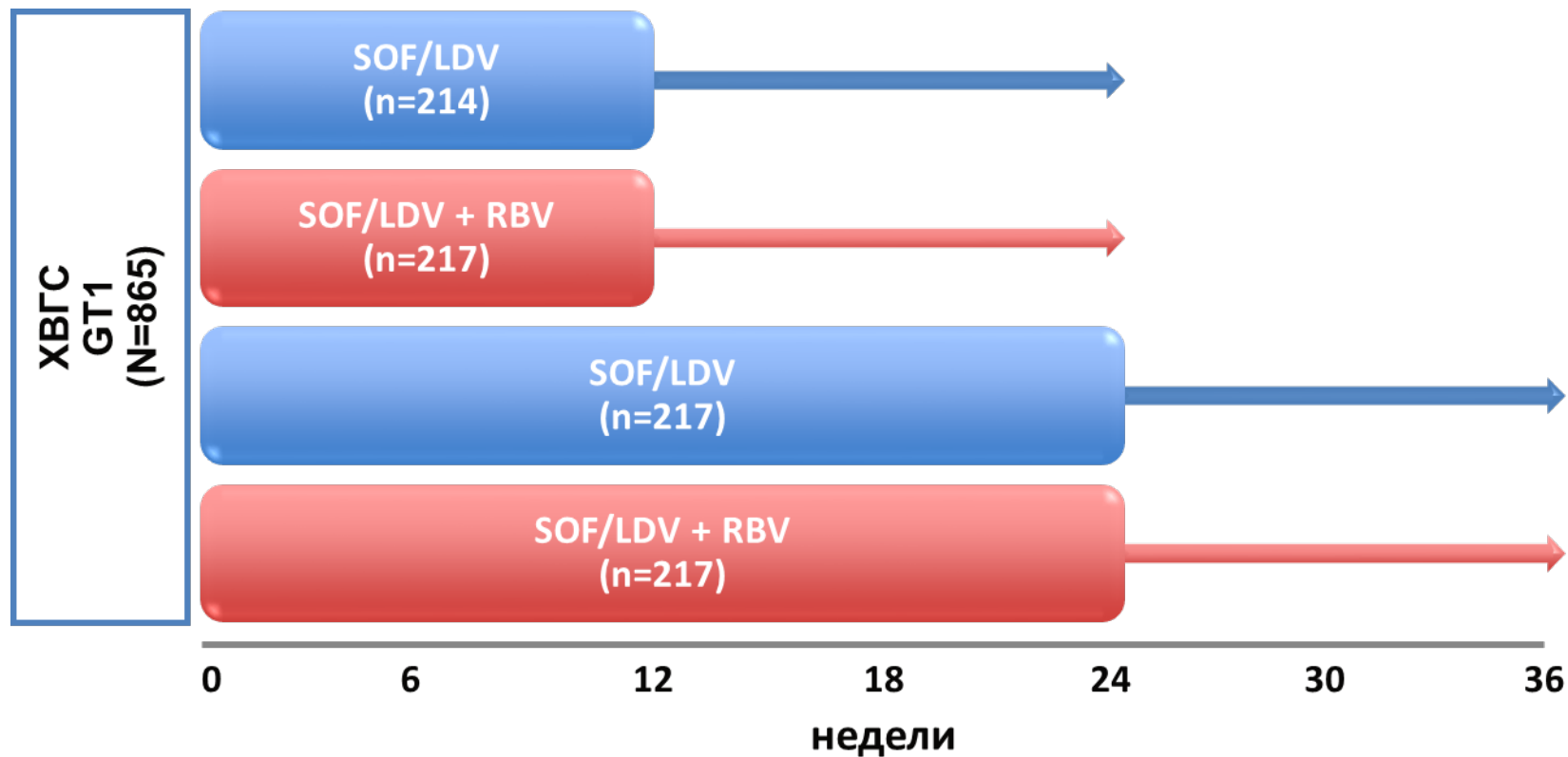


Безинтефероновая терапия после 2014

софосбувир + ледипасвир ± GS-9669 или GS-9451	6-12 нед
ABT-450/r/омбитасвир+ дазабувир (± рифа)	8?-12 нед
МК-5172 + МК-8742 (± рифа)	12 нед
Другие комбинации	



ION-1: SOF/LDV ± RBV у наивных больных с генотипом 1



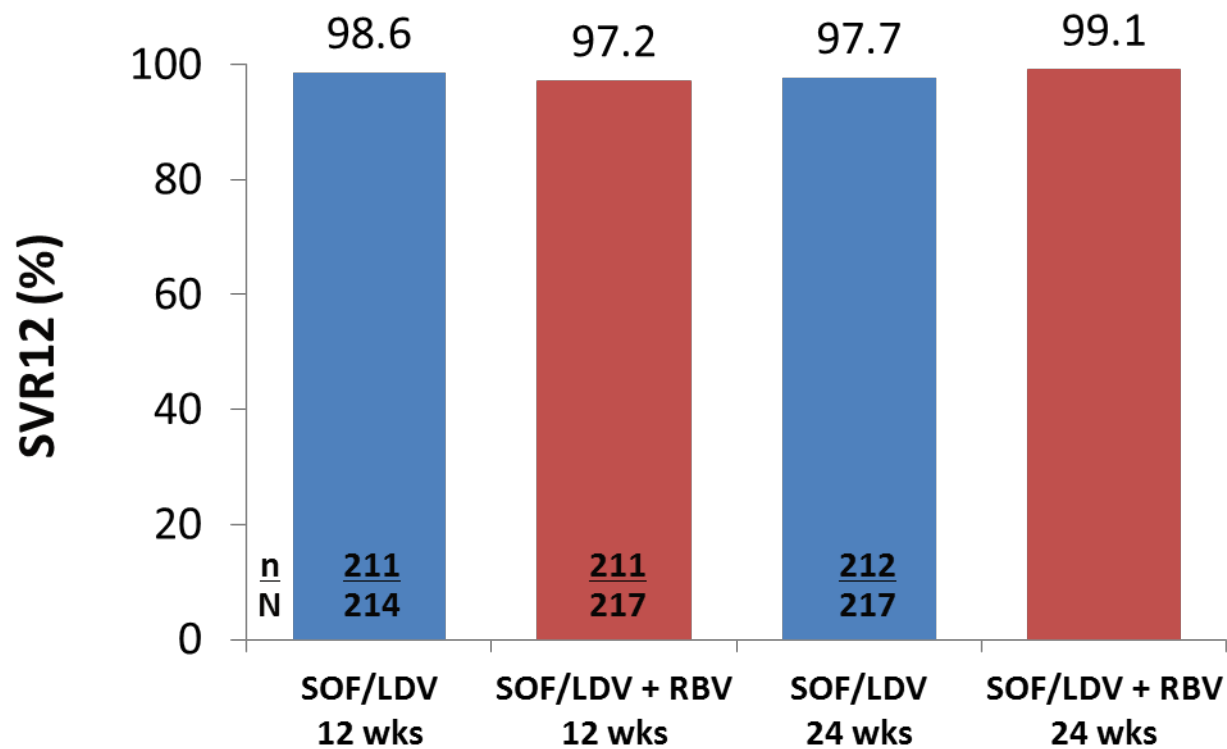
- Всего 136 (15.7%) пациентов с циррозом

SOF = 400 mg/day; LDV = 90 mg/day;
RBV = 1000–1200 mg daily according to body weight.

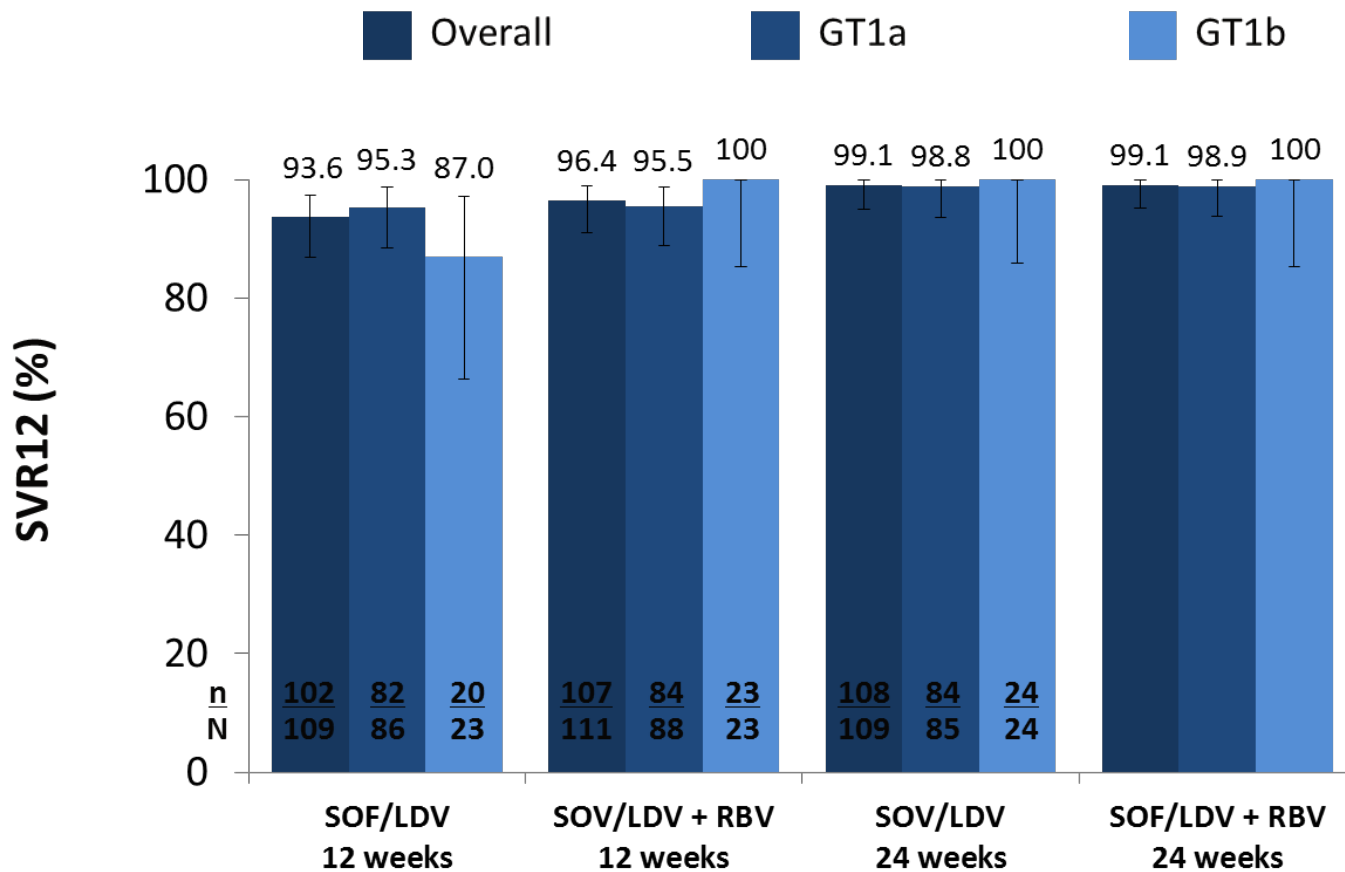
Afdhal N, et al. *New Engl J Med* 2014; online
DOI: 10.1056/NEJMoa1402454



ION-1: SOF/LDV ± RBV у наивных больных с генотипом 1



ION-1: SOF/LDV ± RBV у наивных больных с генотипом 1

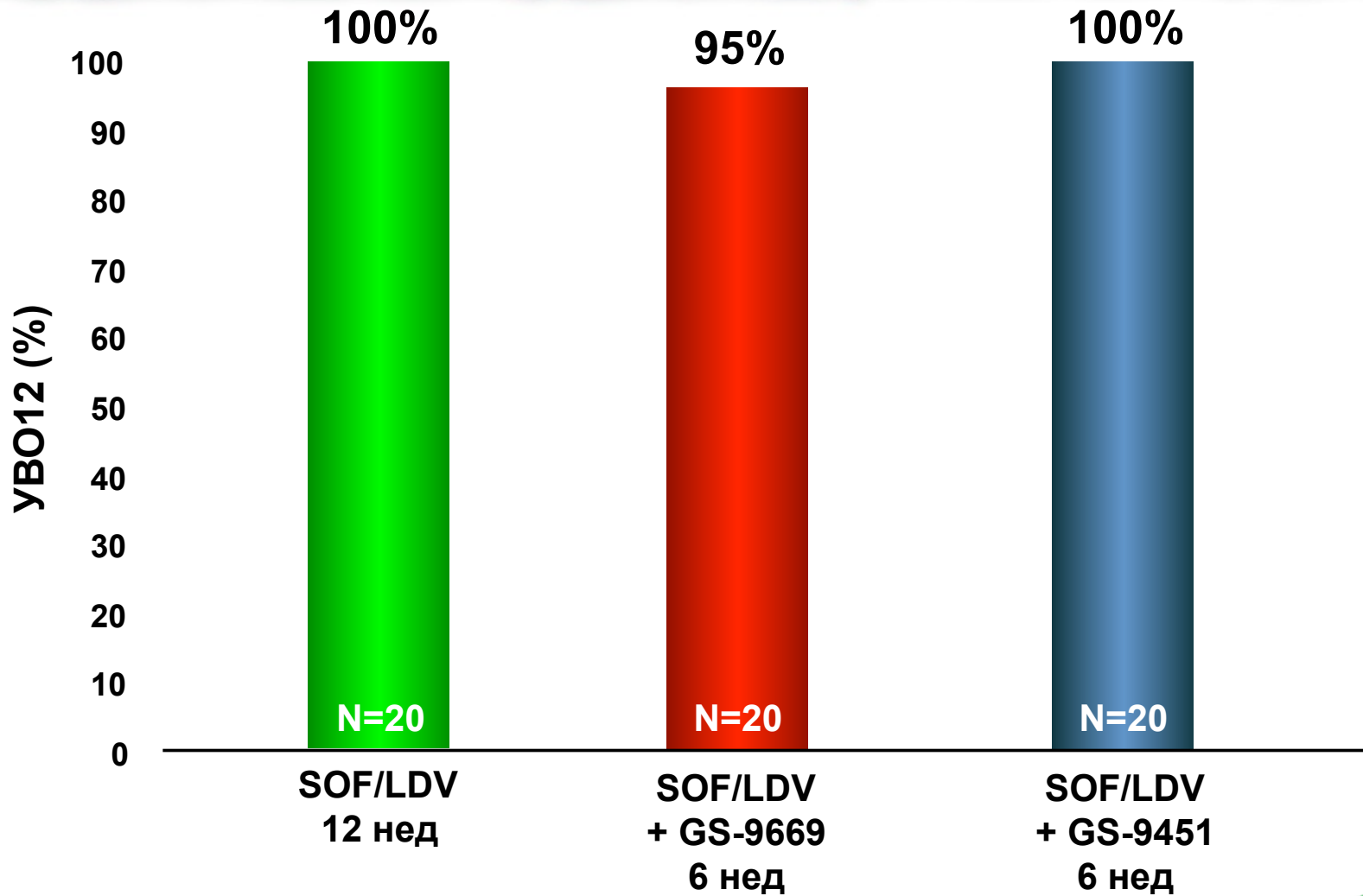


- SOF = 400 mg/day; LDV = 90 mg/day; RBV = 1000 or 1200 mg/day.
- * One patient achieved SVR12, but was not subgenotyped.
- Error bars: 95% CI.

Afdhal N, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1316366.

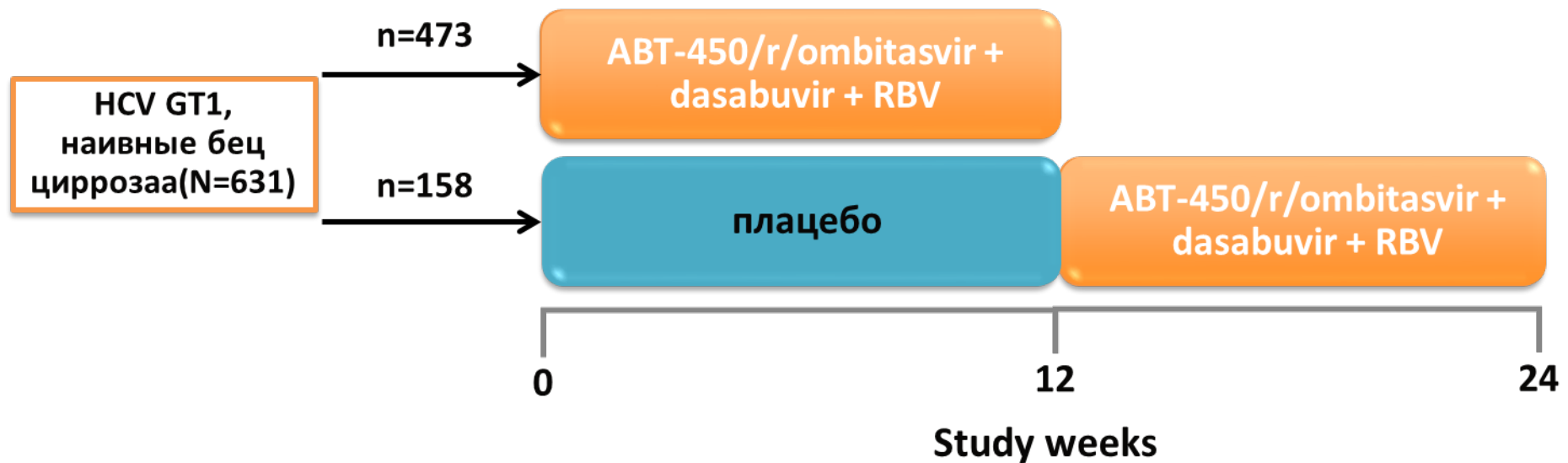


SOF/LDV ± GS-9669 или GS-9451 SYNERGY- Phase II



SAPPRIRE-I: наивные больные без цирроза

- ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir + RBV

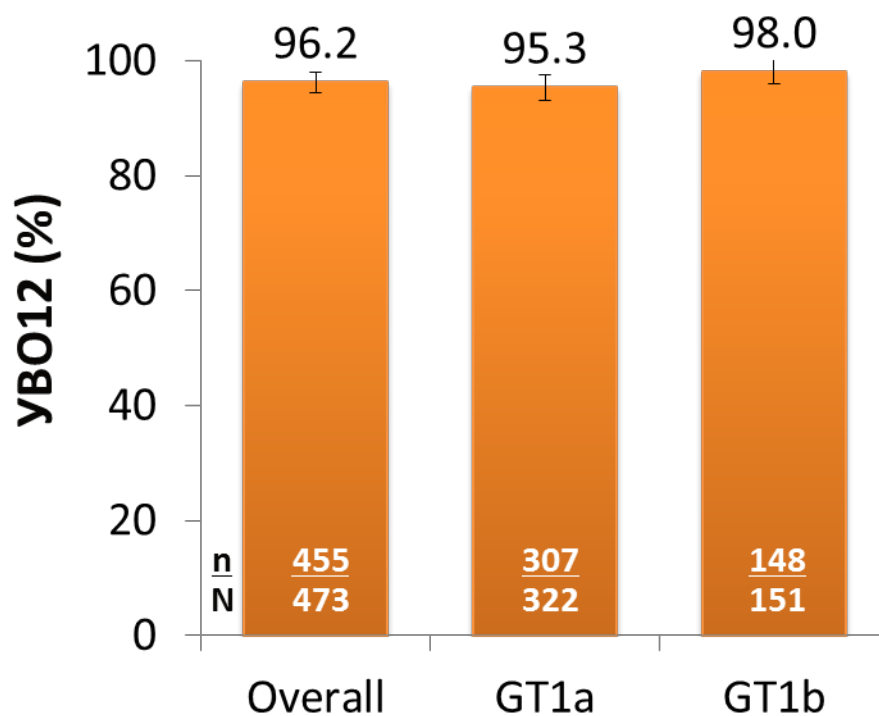


• ABT-450/r/ombitasvir (ABT-267) = 150/100/25 mg QD co-formulated;
dasabuvir (ABT-333) = 250 mg BID;
RBV = 1000–1200 mg daily according to body weight.

• Feld JJ, et al. *New Engl J Med* 2014;
online DOI: 10.1056/
NEJMoa1315722.



SAPPRIRE-ISAPPRIRE-I: наивные больные без цирроза

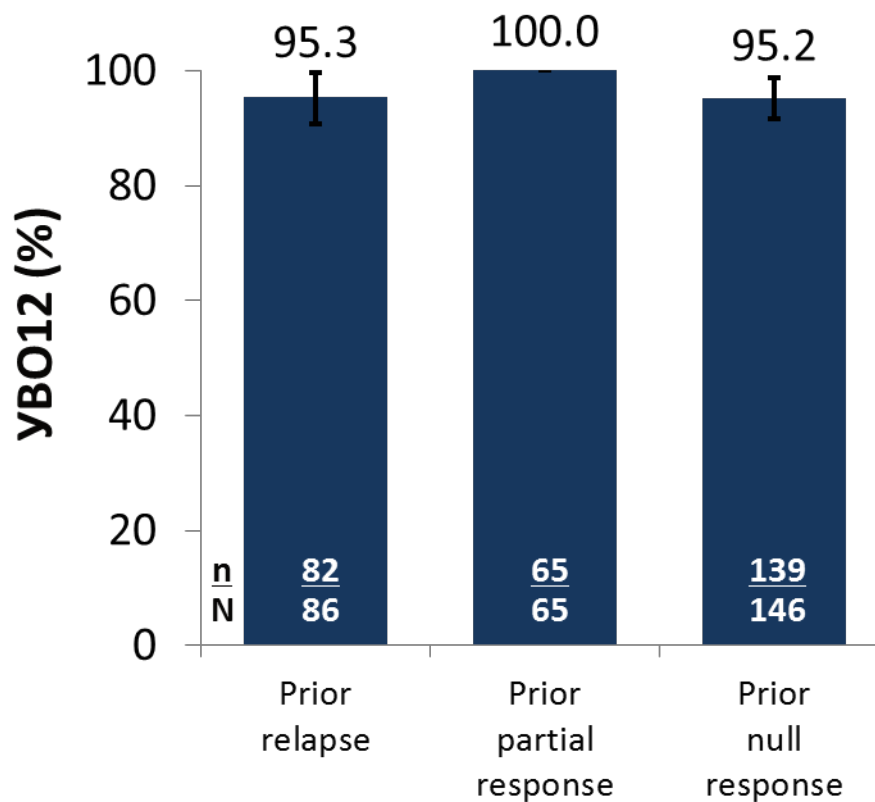


Error bars: 95% CI.

Feld JJ, et al. *New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1315722



SAPPHIRE-II: опытные пациенты

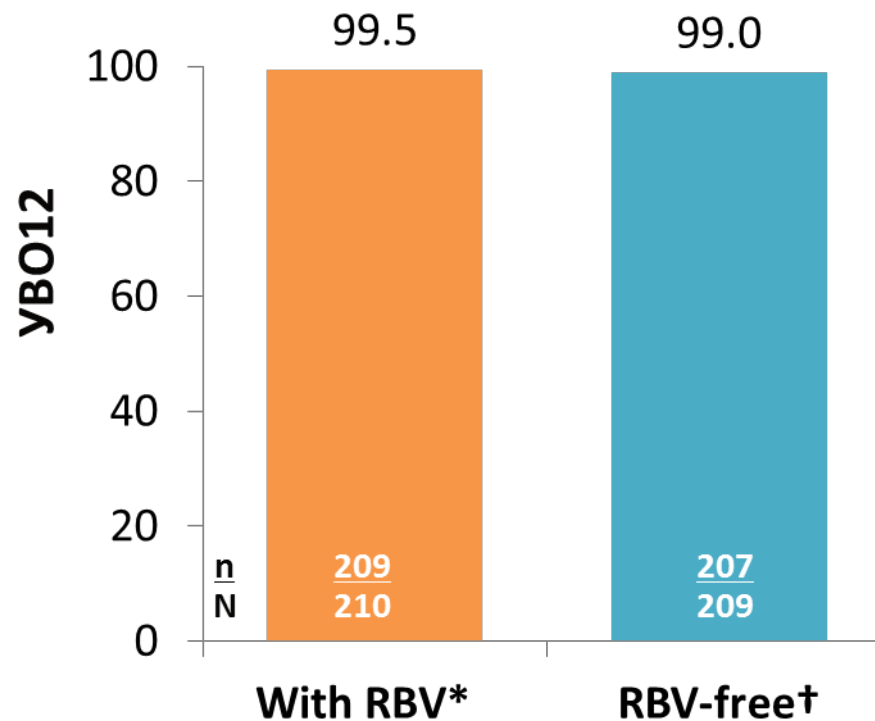


Error bars: 95% CI.



PEARL-III: наивные без цирроза

- ABT-450/r/ombitasvir + dasabuvir ± RBV



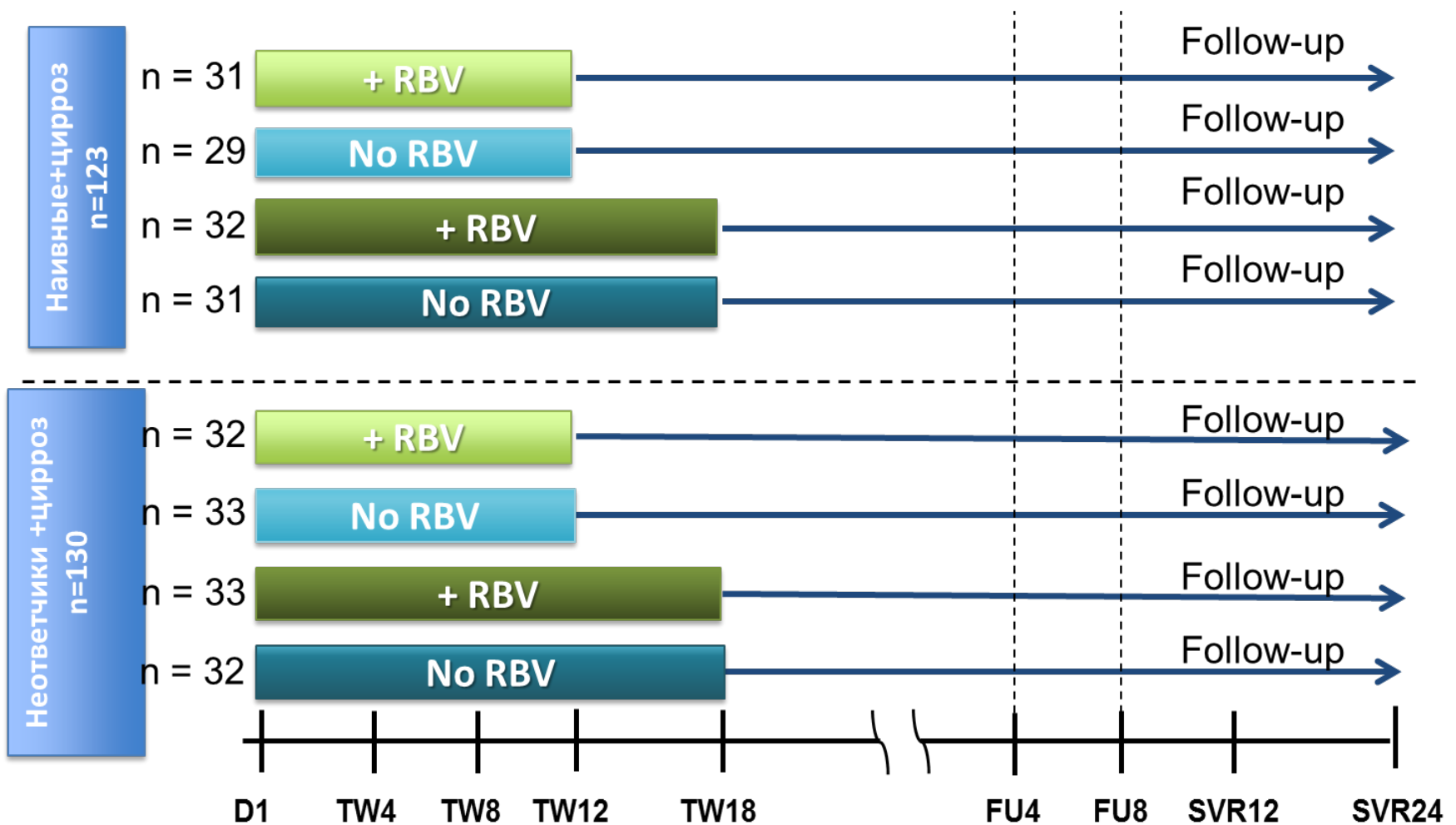
* 1 patient with virologic rebound – emergence of NS5A Y93H;

† 2 patients were lost to follow-up, but subsequently achieved an SVR24; Error bars: 95% CI.

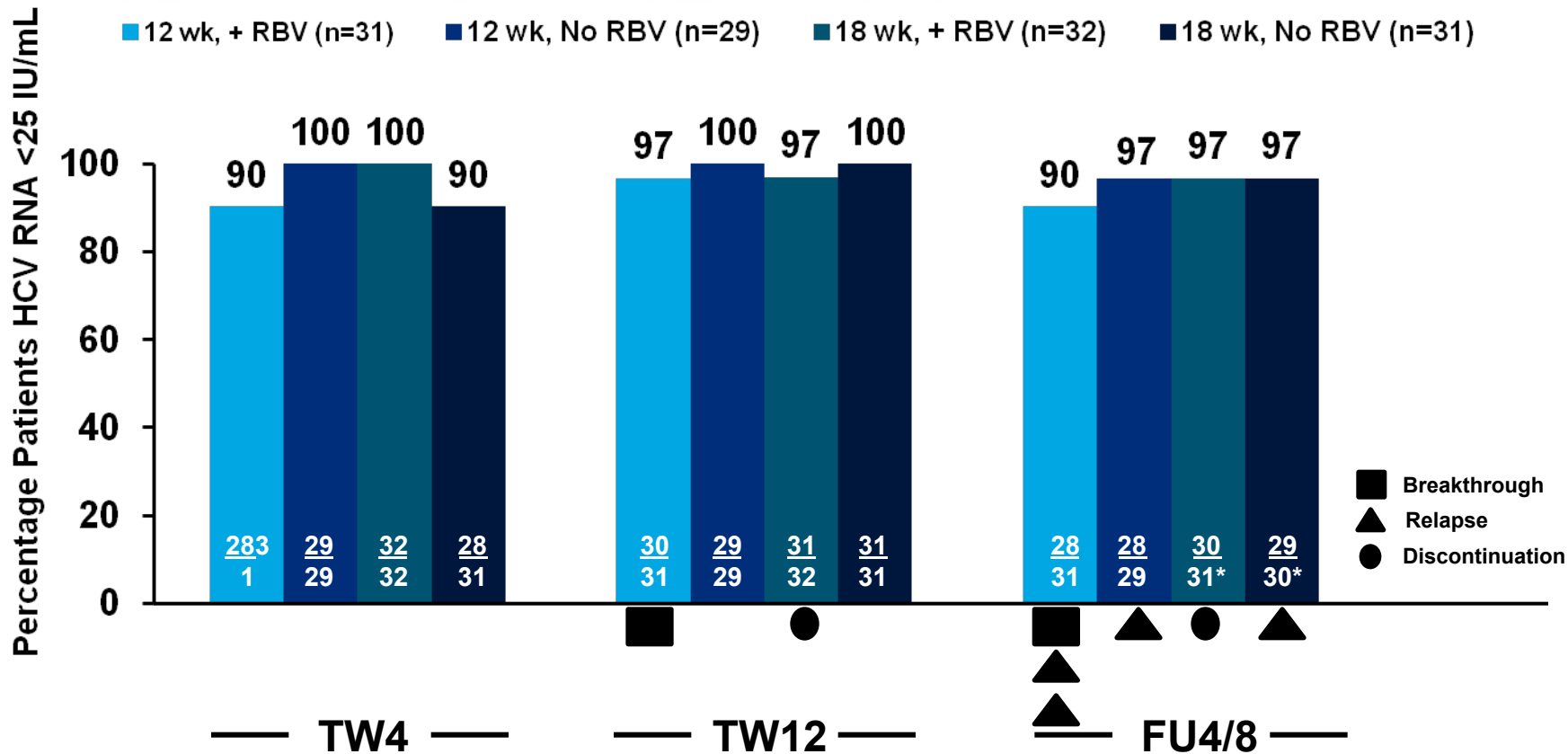
- Ferenci P, *et al.* EASL 2014. Abstract 1299 [Latebreaker poster].



Дизайн: МК-5172 (100 мг QD) + МК-8742 (50 мг QD) ± рибавирин у 253



Efficacy of MK-5172 + MK-8742 ± RBV in Treatment-Naïve Patients with Cirrhosis: 12 vs 18 Weeks

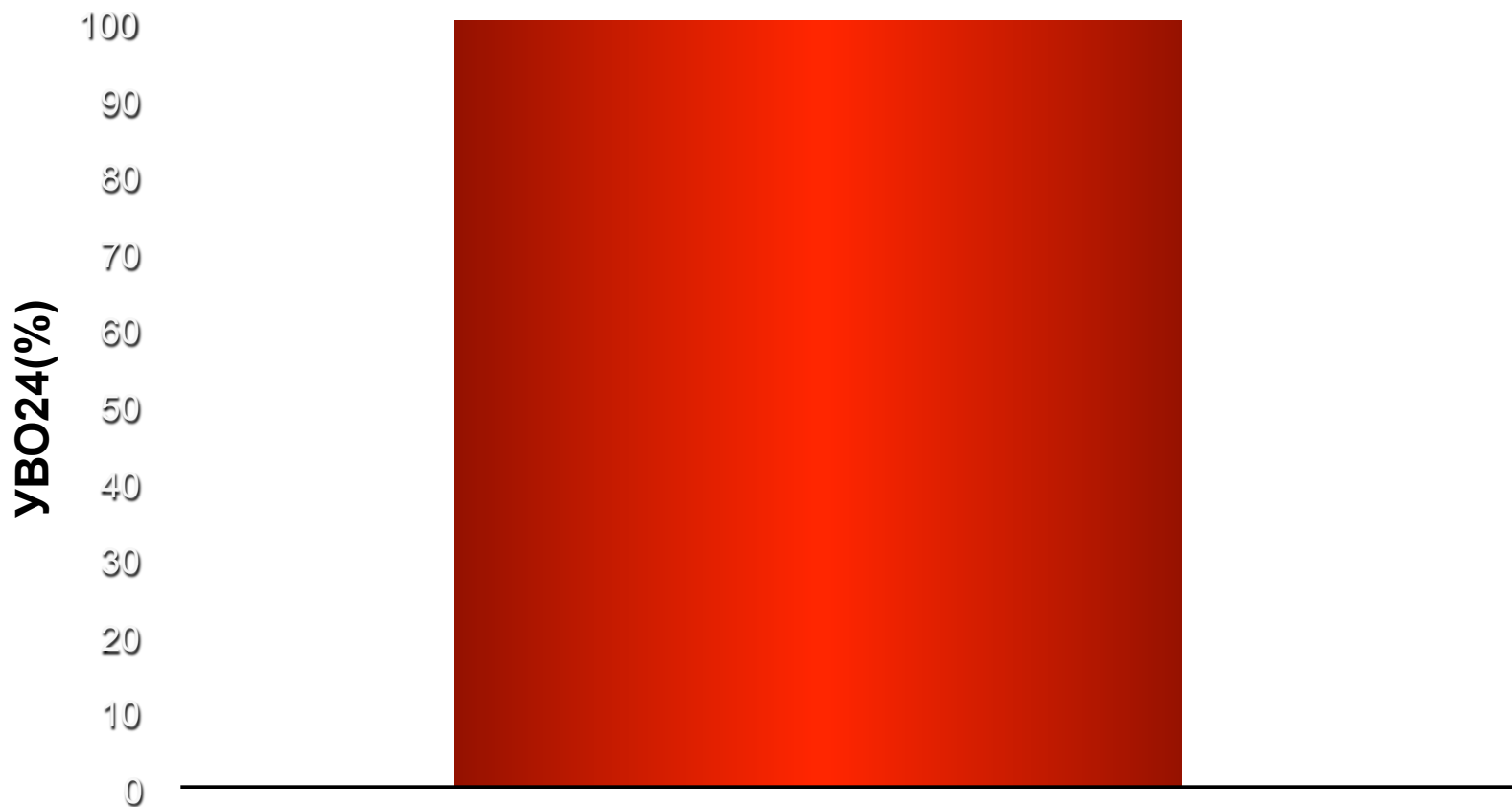


- *Excludes patients who have not yet reached the FU4 time point
- 12 week arms include 97% of FU8 results



Выводы по итогам EASL 2014

100%



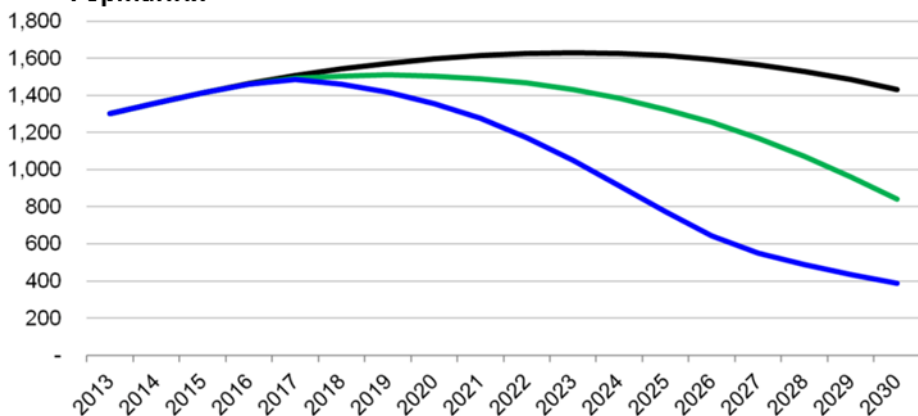
Смертиб связанные с печенью, 2013–2030

— Baseline

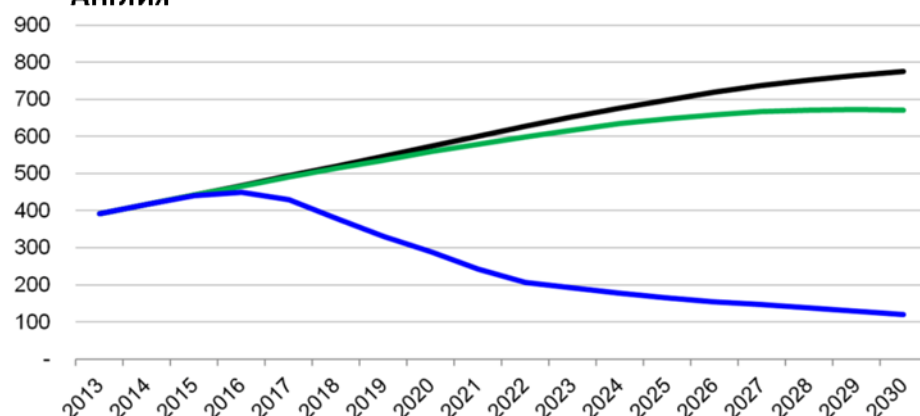
— Increased Efficacy Only

— Increased Efficacy and Treatment

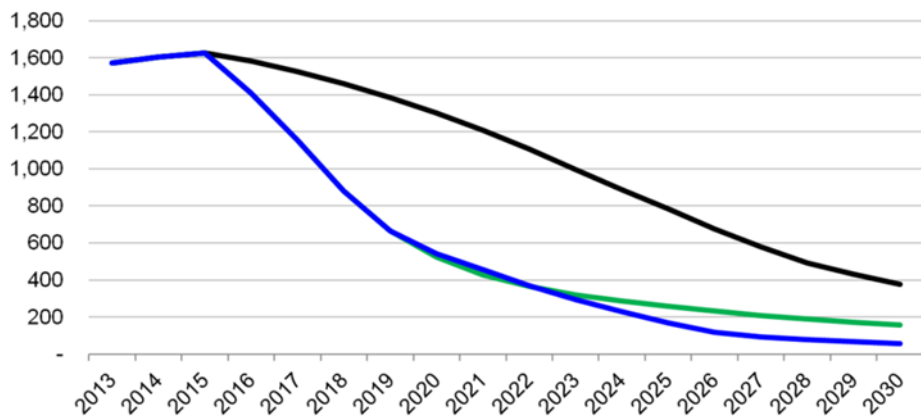
Германия



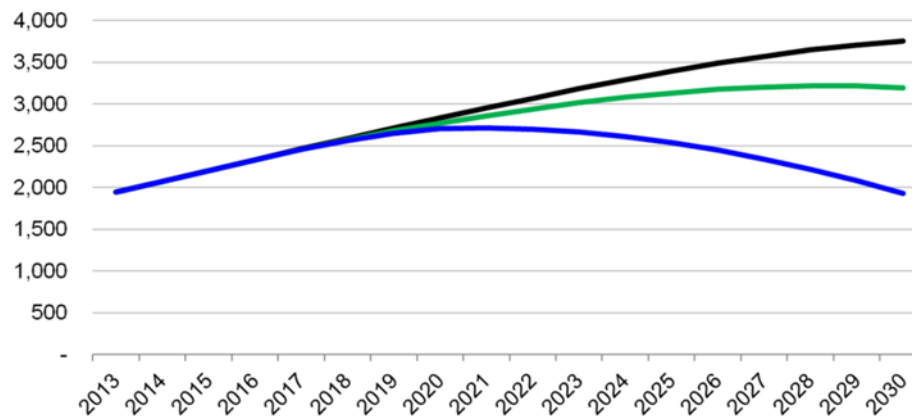
Англия



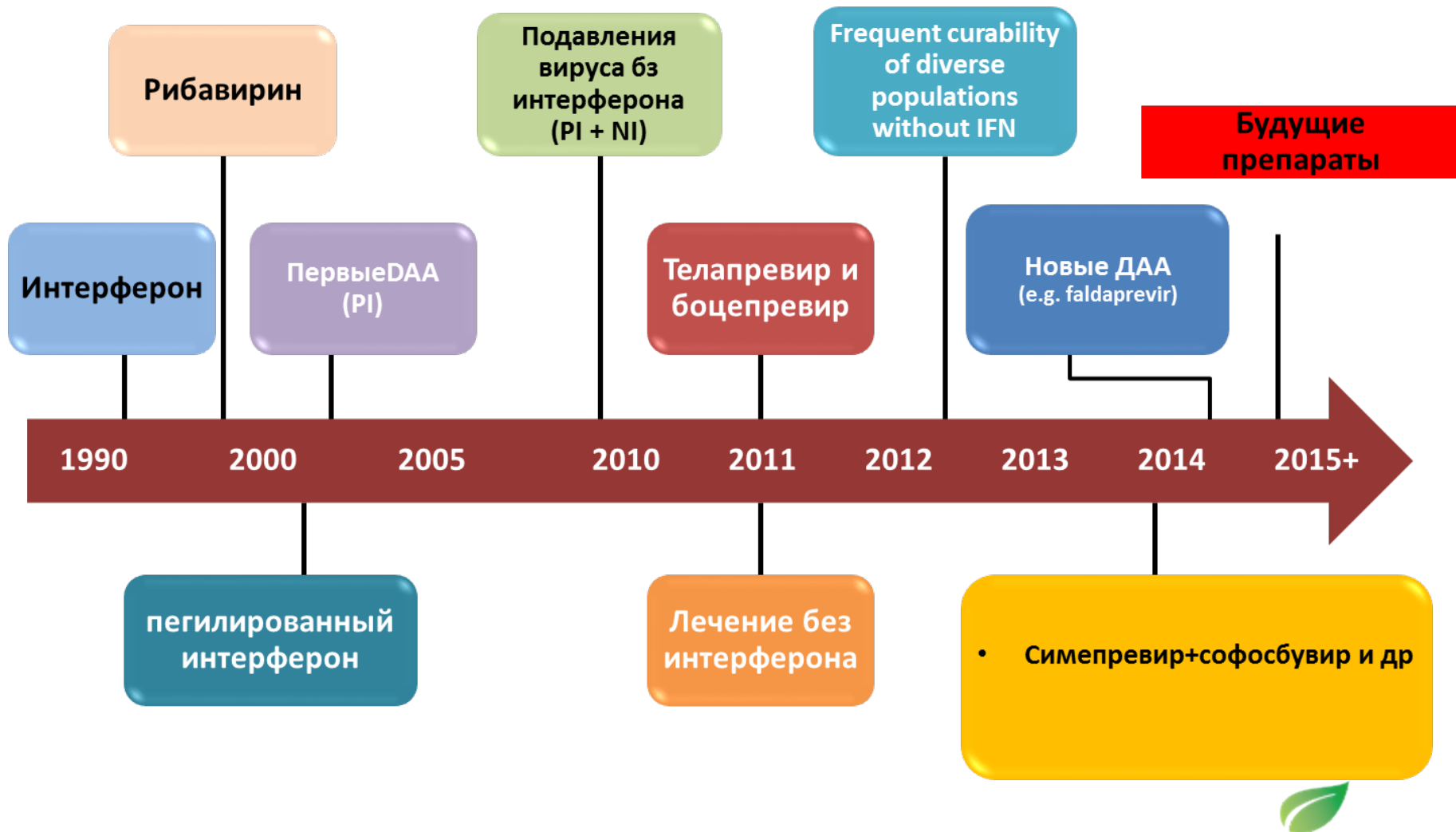
Франция



Испания



Терпия гепатита С прошлое, будущее, настоящее



Overcoming the cost barrier



Burnet Institute
Medical Research. Practical Action.

MEDECINS DU MONDE

A critical need to scale up HIV prevention and harm reduction services for people who inject drugs in Tanzania: Results from a HIV and hepatitis C prevalence study in Dar es Salaam, 2011

Mark Stoové¹, Anna Bowring¹, Niklas Luhmann², Céline Debaulle³, Stéphanie Derozler², Sandrine Pont³, Fatima Assouab², Abdalla Toufik², Caroline van Gemert¹, Paul Dietze¹

¹Burnet Institute, Melbourne, Australia
²Médecins du Monde - France, Paris, France
³Médecins du Monde, Dar es Salaam, United Republic of Tanzania



The Negative Impact Of The War On Drugs On Public Health: The Hidden Hepatitis C Epidemic

REPORT OF THE GLOBAL COMMISSION ON DRUG POLICY



What is the minimum cost per person to cure HCV?

Andrew Hill and Saye Khoo, Department of Pharmacology and Therapeutics, Liverpool University, UK
Bryony Simmons, MetaVirology Ltd, London, UK, Nathan Ford, University of Cape Town, South Africa

7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, July 2013 (TULBPE16)



Summary: Costs per person, for 12 week course of HCV DAA's

HCV DAA	Daily dose	Total dose (12wk)	Predicted cost
Ribavirin	1000mg	84g	\$21-63*
Daclatasvir	60mg	5g	\$10-30
Sofosbuvir	400mg	34g	\$68-136
Faldaprevir	120mg	10g	\$100-210
Simeprevir	150mg	13g	\$130-270

*\$25-76 for 1200mg daily dose of ribavirin

<http://www.medicinespatentpool.org>

Lacombe K, IAS 2013, plenary

Thank you

For further information please contact :

Jean-Marc Debricon

CEO

jm@greenshootsfoundation.org

Mobile: +44 7595 600 766

UK charity number 1138412

US 501(c)(3) registered

General enquiries: info@greenshootsfoundation.org

Website: www.greenshootsfoundation.org

Green Shoots Foundation

P.O. Box 63678

London, SW11 9BD

UK