

Современная терапия пациентов с ХГС

д.мед.н. Федорченко С.В.

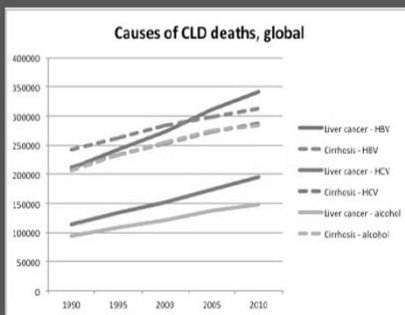
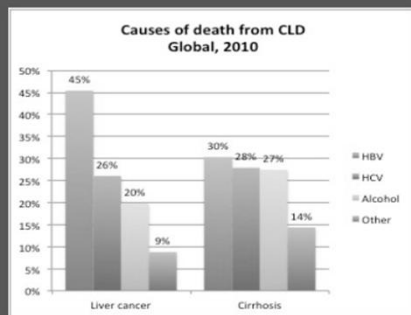
ДУ «Институт эпидемиологии и инфекционных
болезней им. Л.В.Громашевского НАМН Украины»

г.Киев

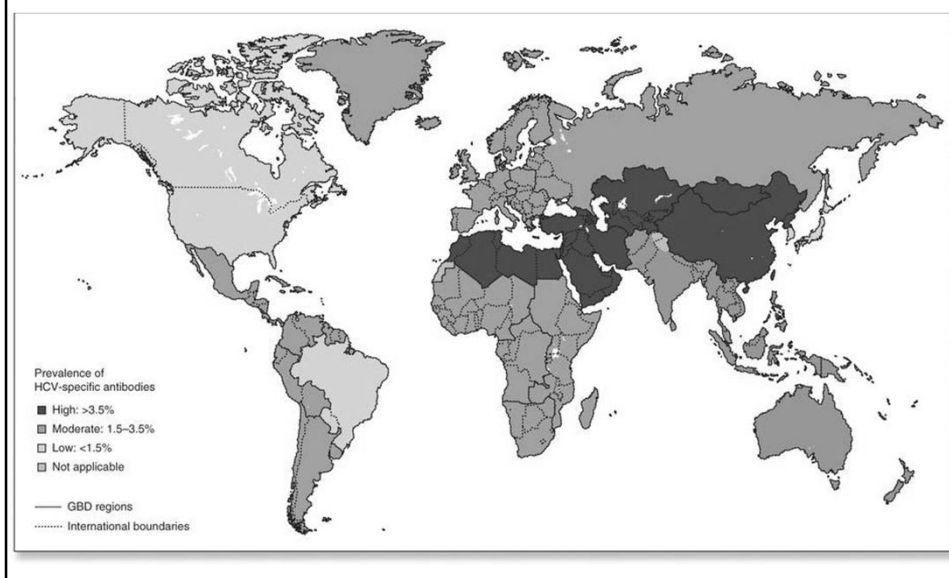
Global deaths – cirrhosis and liver cancer, 2010



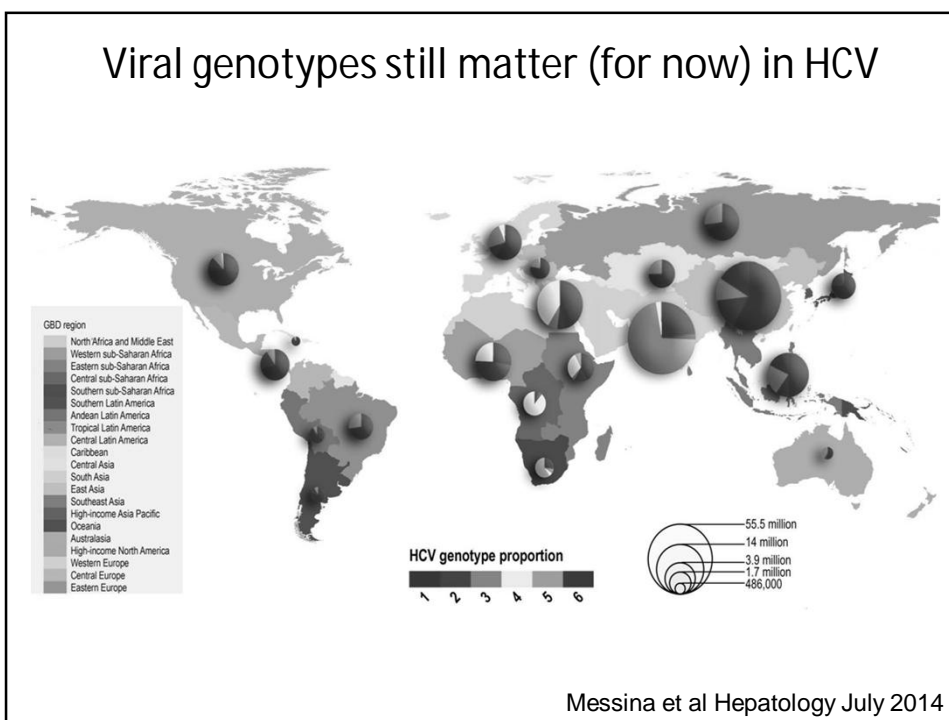
- 750,000 liver cancer deaths and 1.03 million cirrhosis deaths
- Total deaths increased from 1.25 to 1.75 million per year
- An increasing proportion due to liver cancer
- HBV associated with 45% of liver cancer & 30% of cirrhosis
- HCV and alcohol each cause approximately 25% of deaths



HCV – a global problem

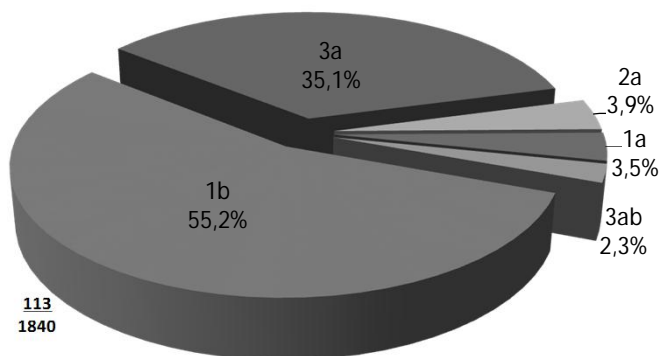


Viral genotypes still matter (for now) in HCV



Распределение генотипов ВГС в Украине

Частота выявления генотипов и субтипов ВГС у пациентов с ХГС в Украине



В Украине преобладает 1b субтип ВГС

Опыт ИЭИБ им. Л. В. Громашевского

Эффективность терапии ПЭГ-ИФН + РБВ (48 нед.) у наивных пациентов с ХГС 1b-субтипа

296 пациентов с генотипом 1b получили двойную терапию в рамках Национальной программы в 2013-2015 гг.

- 0-респонденты
- Вирусол. прорыв
- Рецидив
- УВО

N=269

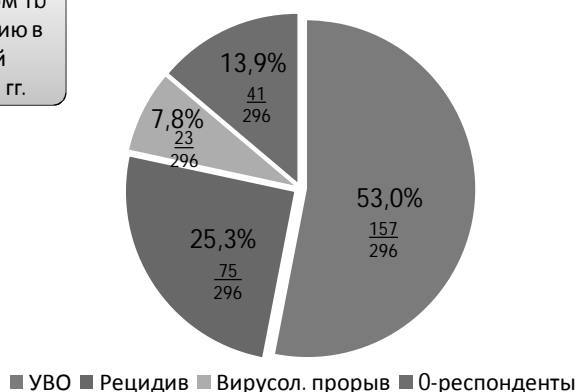
41	13,9%
23	7,8%
75	25,3%
157	53,0%

	п	%
0-респонденты	41	13,9%
Вирусол. прорыв	23	7,8%
Рецидив	75	25,3%
УВО	157	53,0%

Опыт ИЭИБ им. Л. В. Громашевского

Эффективность терапии ПЭГ-ИФН + РБВ
(48 нед.) у наивных пациентов с ХГС 1b-субтипа

296 пациентов с генотипом 1b
получили двойную терапию в
рамках Национальной
программы в 2013-2015 гг.

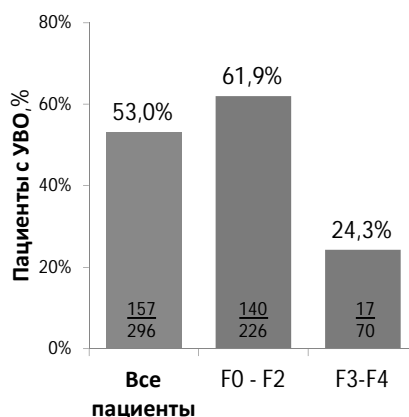


Опыт ИЭИБ им. Л. В. Громашевского

Эффективность терапии ПЭГ-ИФН + РБВ
(48 нед.) у наивных пациентов с ХГС 1b-субтипа

296 пациентов с генотипом 1b
получили двойную терапию в
рамках Национальной
программы в 2013-2015 гг.

Эффективность терапии была
значительно ниже у пациентов
с выраженным фиброзом или
циррозом

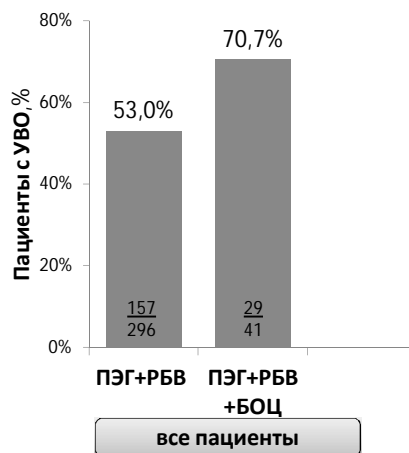


Опыт ИЭИБ им. Л. В.

Громашевского

Эффективность терапии ПЭГ-ИФН + РБВ + БОЦ у 41 наивных пациентов с ХГС 1b- субтипом.

Эффективность тройной терапии была выше, чем эффективность двойной



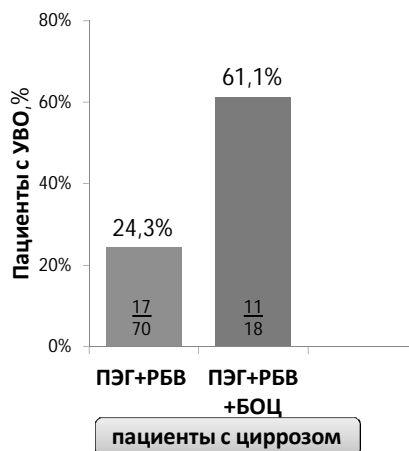
Опыт ИЭИБ им. Л. В.

Громашевского

Эффективность терапии ПЭГ-ИФН + РБВ + БОЦ у 41 наивных пациентов с ХГС 1b-субтипом.

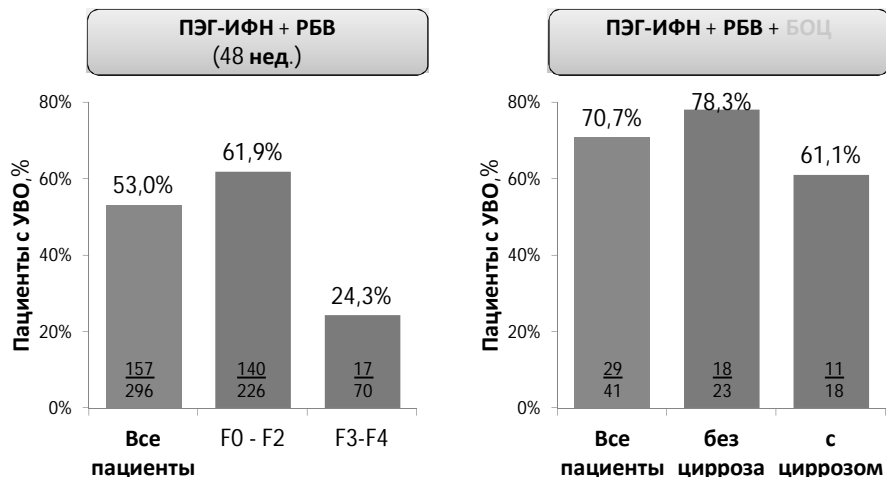
Эффективность тройной терапии была выше, чем эффективность двойной

особенно заметна разница у пациентов с циррозом

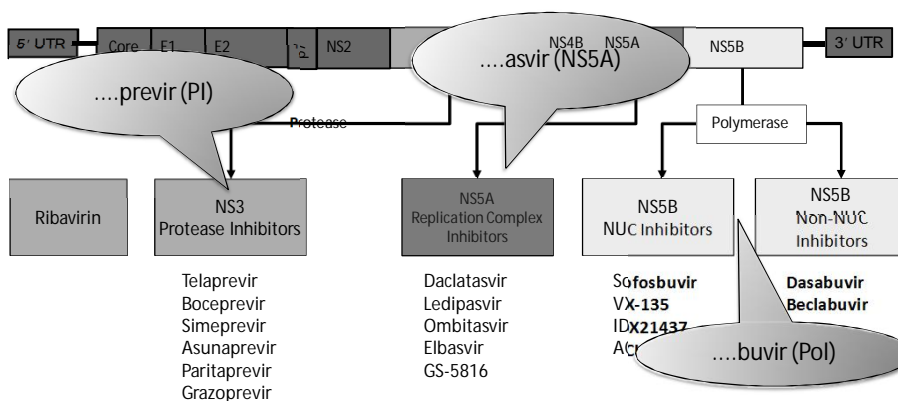


Опыт ИЭИБ им. Л. В. Громашевского

Эффективность терапии у наивных пациентов с ХГС 1b-субтипом.

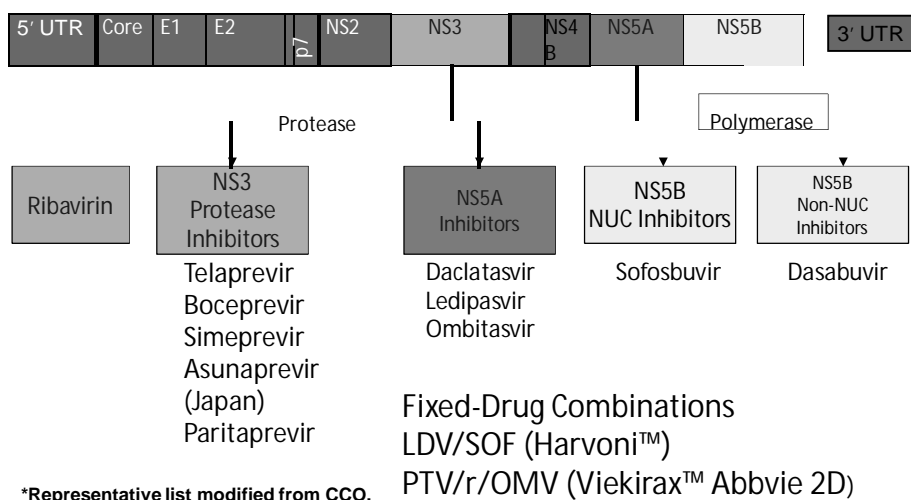


What are DAAs?



*Representative list modified from CCO.

Currently licensed DAAs (June 2016)



Украина: OBV/PTV/r + DSV ± RBV, 12 нед.

Украинские пациенты с ХГС GT1b имеют опыт дорегистрационного применения 3D:

- 23 (82%) получили по Программе раннего доступа
- 5 (18%) самостоятельно приобрели в странах ЕС



Числа указывают количество центров

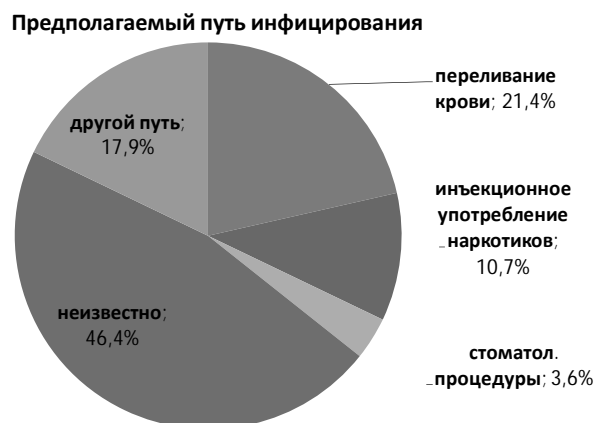
Украина: OBV/PTV/r + DSV ± RBV. 12 нед.

Имеются данные о 28 пациентах, наблюдавшихся 10 специалистами.
Исходные характеристики:



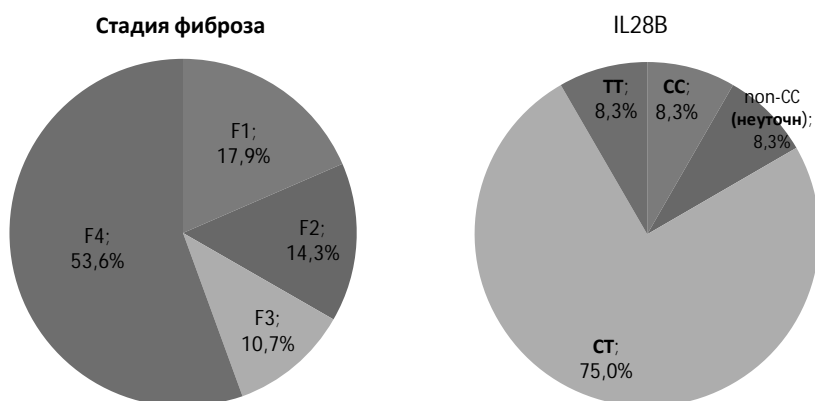
Украина: OBV/PTV/r + DSV ± RBV. 12 нед.

Имеются данные о 28 пациентах, наблюдавшихся 10 специалистами.
Исходные характеристики:



Украина: OBV/PTV/r + DSV ± RBV. 12 нед.

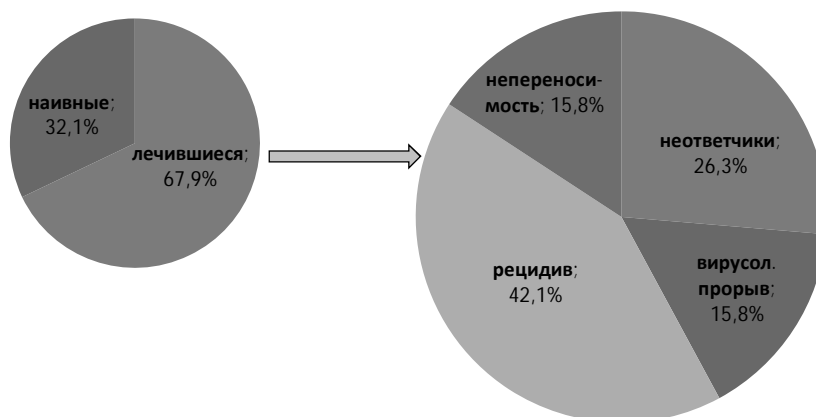
Имеются данные о 28 пациентах, наблюдавшихся 10 специалистами.
Исходные характеристики:



Украина: OBV/PTV/r + DSV ± RBV. 12 нед.

Имеются данные о 28 пациентах, наблюдавшихся 10 специалистами.
Исходные характеристики:

Опыт предыдущей терапии:



Украина: OBV/PTV/r + DSV ± RBV. 12 нед.

Имеются данные о 28 пациентах, наблюдавшихся 10 специалистами

Исходные характеристики		Исходные характеристики	
Возраст, средний (диапазон)	48,7 (30 - 72)	Стадия фиброза	
		F1	17,9% (5/28)
Пол:		F2	14,3% (4/28)
мужчины	53,6% (15/28)	F3	10,7% (3/28)
женщины	46,4% (13/28)	F4	53,6% (15/28)
Предполагаемые пути передачи:		IL28B	
гемотрансфузии	21,4% (6/28)	CC	8,3% (1/12)
ПИН	10,7% (3/28)	поп-CC (неуточн.)	8,3% (1/12)
Стоматол. процедуры	3,6% (1/28)	СТ	75,9% (9/12)
неизвестно	46,4% (13/28)	ТТ	8,3% (1/12)
другой путь	17,9% (5/28)		

Украина: OBV/PTV/r + DSV ± RBV. 12 нед.

Имеются данные о 28 пациентах, наблюдавшихся 10 специалистами

Исходные характеристики	
Опыт предыдущей терапии	
наивные	32,1% (9/28)
лечившиеся	67,9% (19/28)
из них:	
неответчик (нуль-ответ)	26,3% (5/19)
вирусологический прорыв	15,8% (3/19)
рецидив	42,1% (8/19)
прервал из-за побочных реакций (непереносимость)	15,8% (3/19)

Украина: OBV/PTV/r + DSV ± RBV, 12 нед.

Имеются данные о 28 пациентах, наблюдавшихся 10 специалистами

Назначенная схема:

3D, 12 нед	50,0% (14/28)
3D + RBV, 12 нед	50,0% (14/28)

Рибавирин назначался пациентам с циррозом (F4), согласно инструкции, утвержденной FDA на момент начала терапии.*

На данный момент, основываясь на результатах исследования TURQUOISE-III, инструкции, утвержденные в FDA, EMA и в Украине, рекомендуют пациентам с генотипом 1b назначать 3D-режим без рибавирина даже при наличии цирроза.

* кроме 1 (пожилой возраст, сопутствующие заболевания). Еще у 1 пациента РБВ был отменен в ходе терапии из-за тромбоцитопении. Оба пациента достигли УВО.

Украина: OBV/PTV/r + DSV ± RBV, 12 нед.

Имеются данные о 28 пациентах, наблюдавшихся 10 специалистами

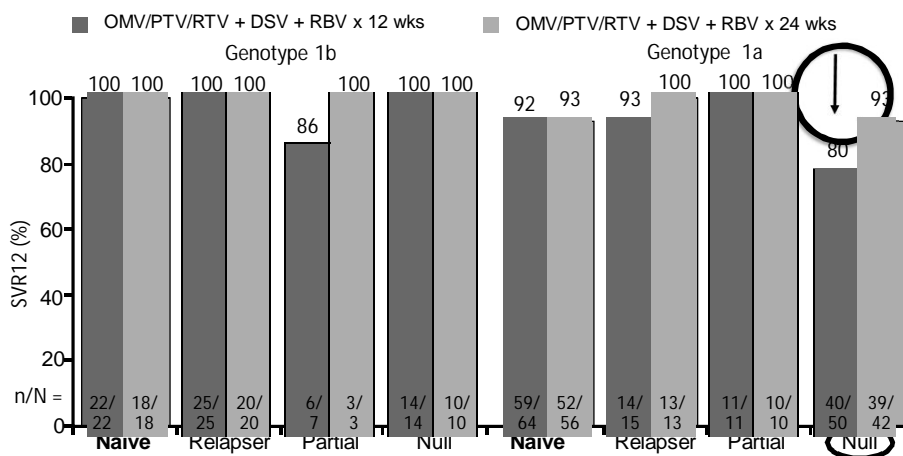
Динамика вирусной нагрузки



Выводы

- 3D-режим показал высокую эффективность у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1b, включая пациентов с компенсированным циррозом печени.
- 3D-режим хорошо переносился: ни один пациент не прервал терапию из-за нежелательных явлений
- Пациенты, у которых РНК ВГС еще определялась на 4-й неделе терапии, благополучно достигли УВО₁₂
- Исключение рибавирина из схемы для пациентов с ГТ 1b и компенсированным циррозом не повлияло на достижение УВО₁₂

TURQUOISE II: Impact of Tx Duration in Cirrhotic GT1 Pts (OMV/PTV/RTV + DSV) – differences between G1a and G1b



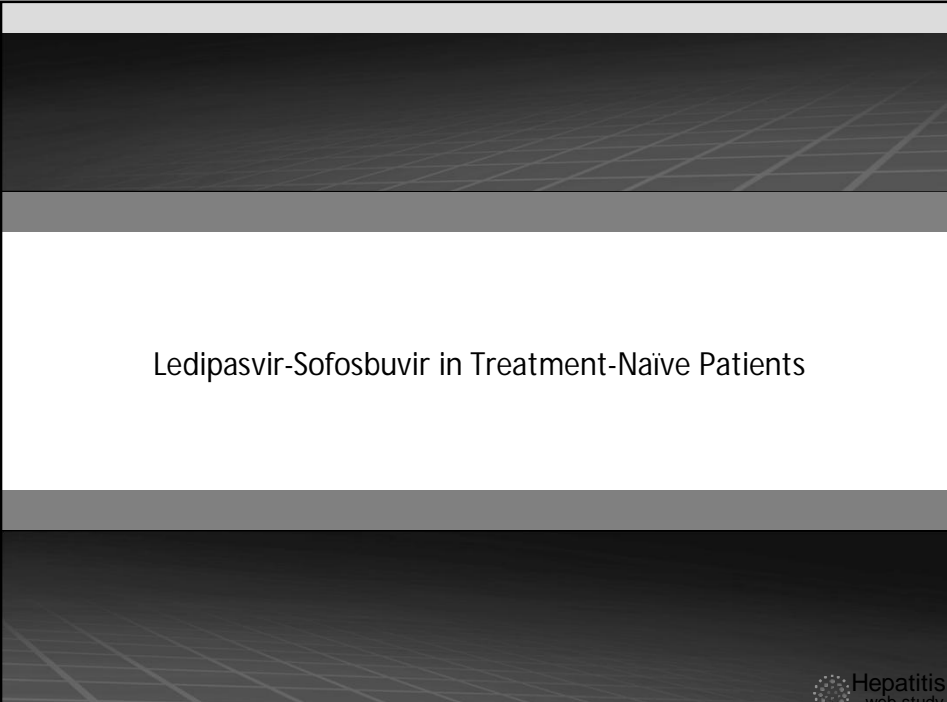
Poordad F, et al. N Engl J Med. 2014;370:1973-1982. Poordad F, et al. EASL 2014. Abstract O163.




HEPATITIS WEB STUDY  HEPATITIS C ONLINE

Ledipasvir-Sofosbuvir (*Harvoni*)

Prepared by: David H. Spach, MD and H. Nina Kim, MD MSc
Last Updated: December 15, 2015



Ledipasvir-Sofosbuvir in Treatment-Naïve Patients




Phase 3

Treatment Naïve

Ledipasvir-Sofosbuvir +/- Ribavirin in HCV Genotype 1
ION-1

Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-98.

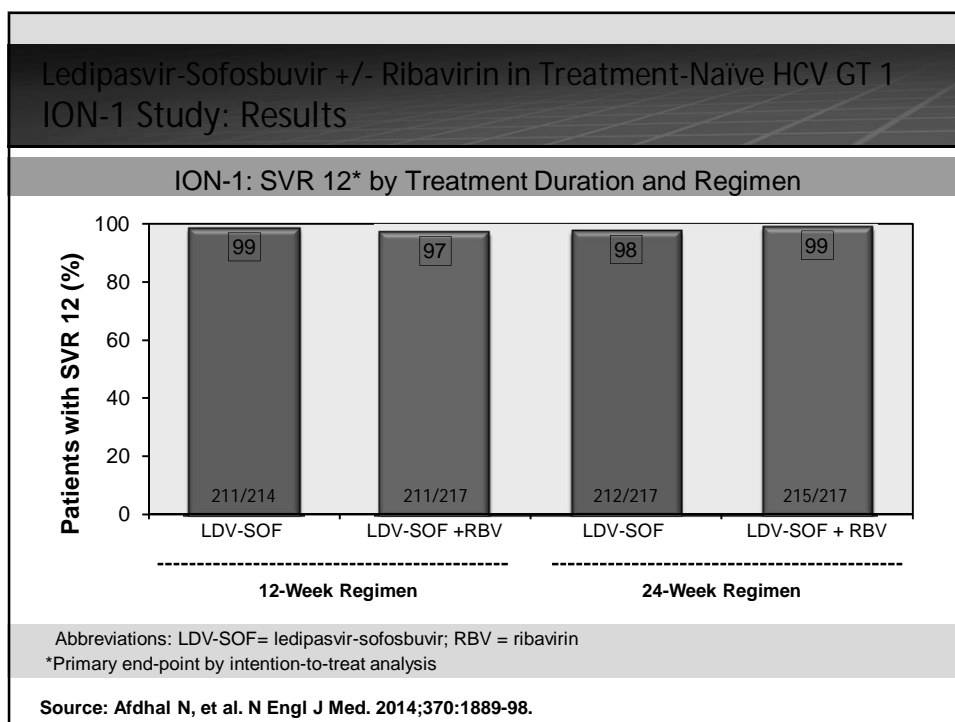
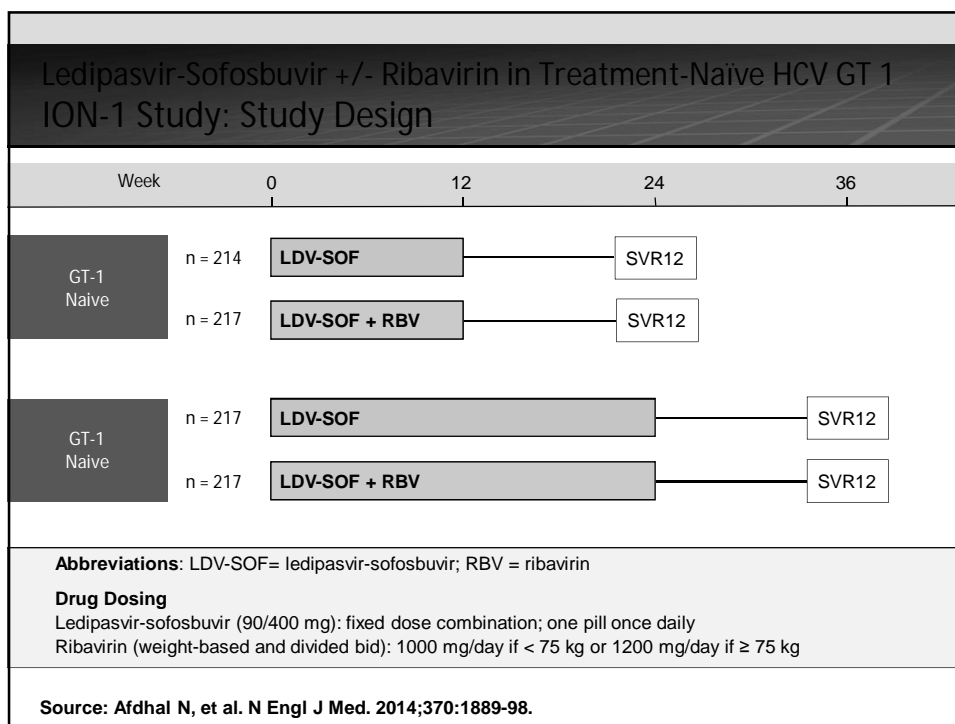
 Hepatitis
web study

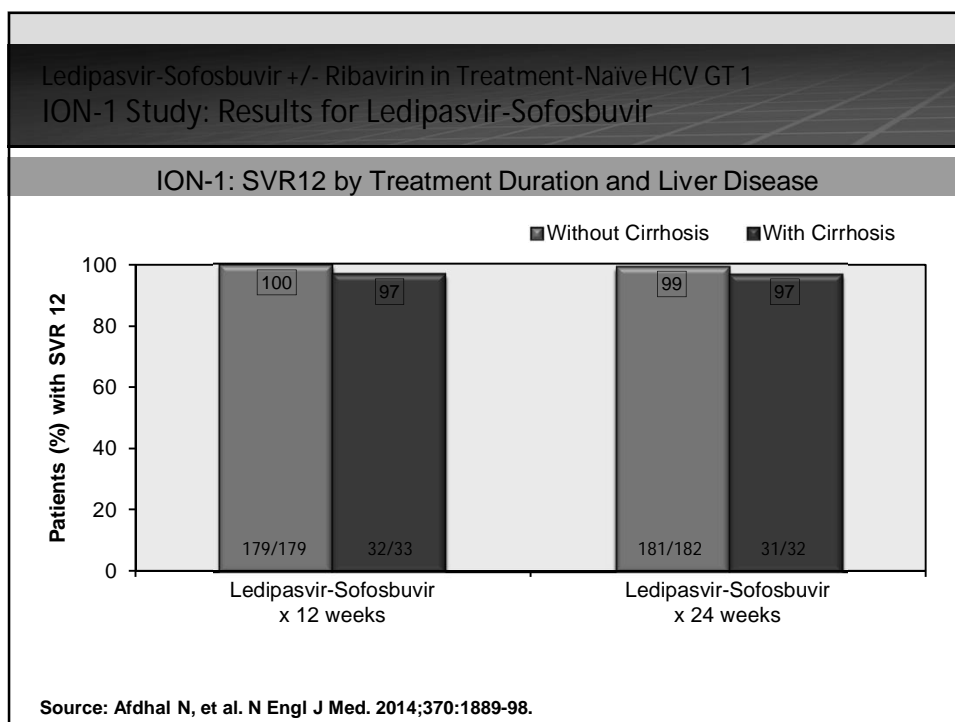
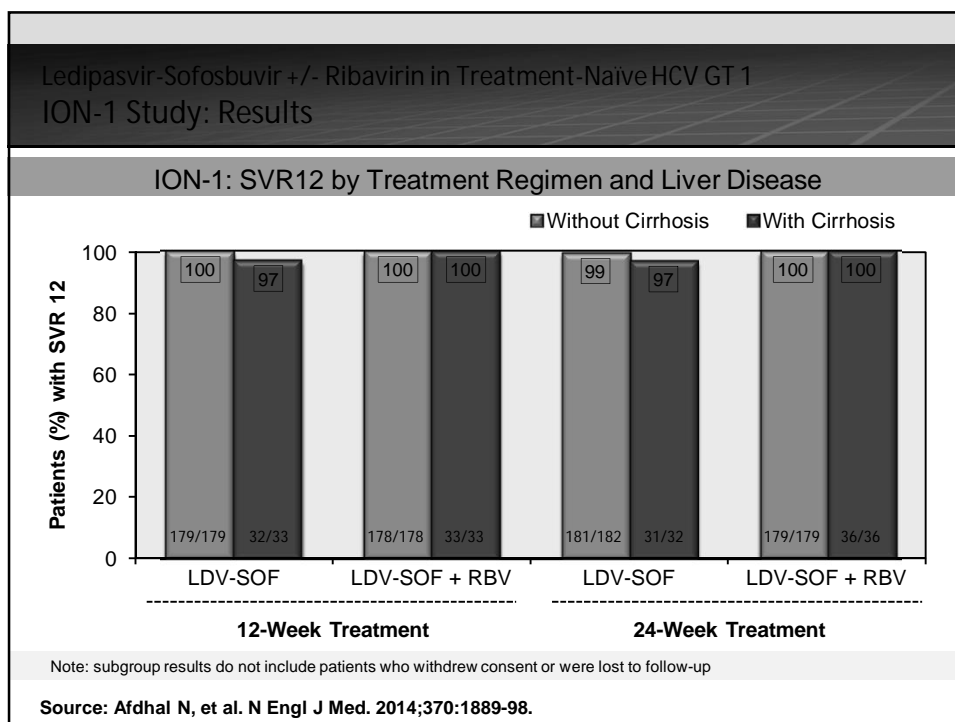
Ledipasvir-Sofosbuvir +/- Ribavirin in Treatment-Naïve HCV GT 1
ION-1 Study: Features

ION-1 Trial

- **Design:** Open-label, randomized, phase 3 trial using fixed-dose combination of ledipasvir-sofosbuvir +/- ribavirin for 12 or 24 weeks in treatment-naïve patients with GT1 HCV
- **Setting:** 99 sites in United States and Europe
- **Entry Criteria**
 - Chronic HCV Genotype 1 (n=865)
 - 18 years or older
 - No prior HCV treatment
 - Patients with compensated cirrhosis accepted (up to 20% of patients)
- **Primary End-Point:** SVR12

Source: Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-98.





Ledipasvir-Sofosbuvir +/- Ribavirin in Treatment-Naïve HCV GT 1 ION-1 Study: Resistance Data

NS5A resistant variants

- Baseline resistance in 140 (16%) of 861 patients tested
- SVR12 in 135 (96%) of 140 patients with NS5A resistance
- 2 of the 3 patients with virologic failure had baseline NS5A resistance

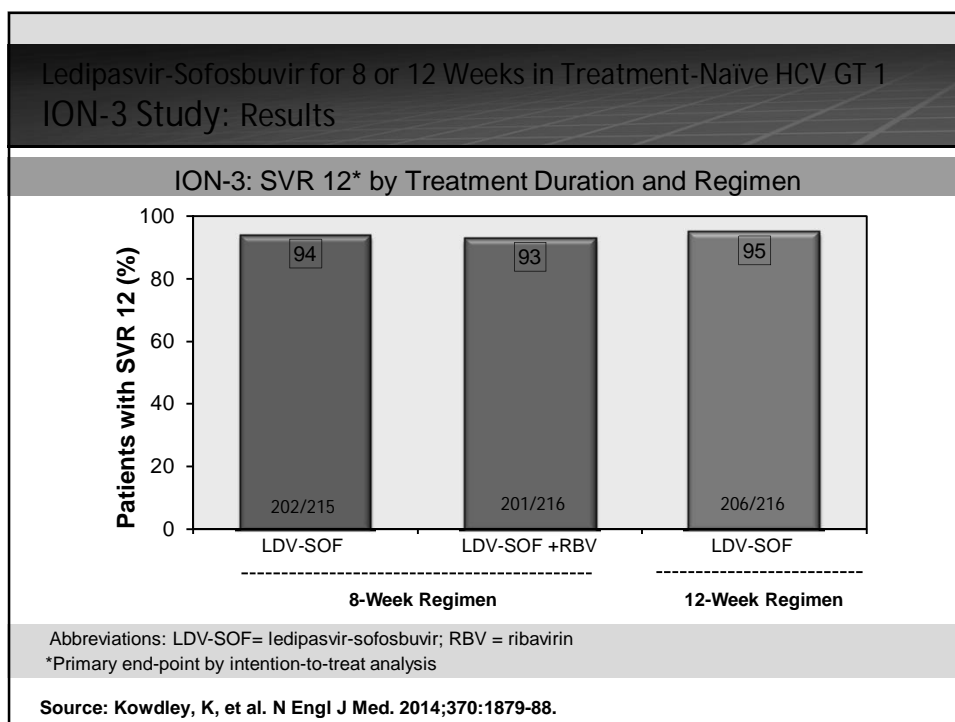
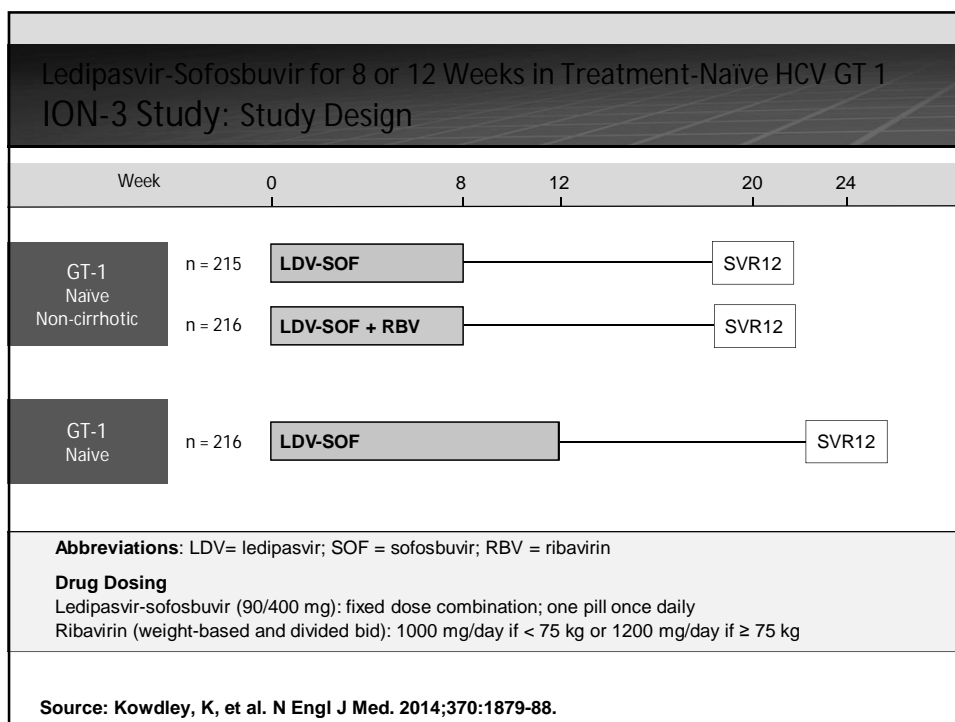
Source: Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-98.

Phase 3

Treatment Naïve

Ledipasvir-Sofosbuvir for 8 or 12 weeks in HCV GT1
ION-3

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



Ledipasvir-Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks in Treatment-Naïve HCV GT 1 ION-3 Study: Resistance Data

NS5B S282T variant (reduces susceptibility to sofosbuvir)

- Not observed in any patients at baseline or after treatment by deep sequencing

NS5A resistant variants

- Baseline resistance in 116 (18%) of 647 patients
- SVR12 in 104 (90%) of 116 patients with NS5A resistance
- Of the 23 patients who had viral relapse, 15 (65%) had NS5A-resistant variants at time of relapse

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


Ledipasvir-Sofosbuvir in Treatment-Experienced Patients

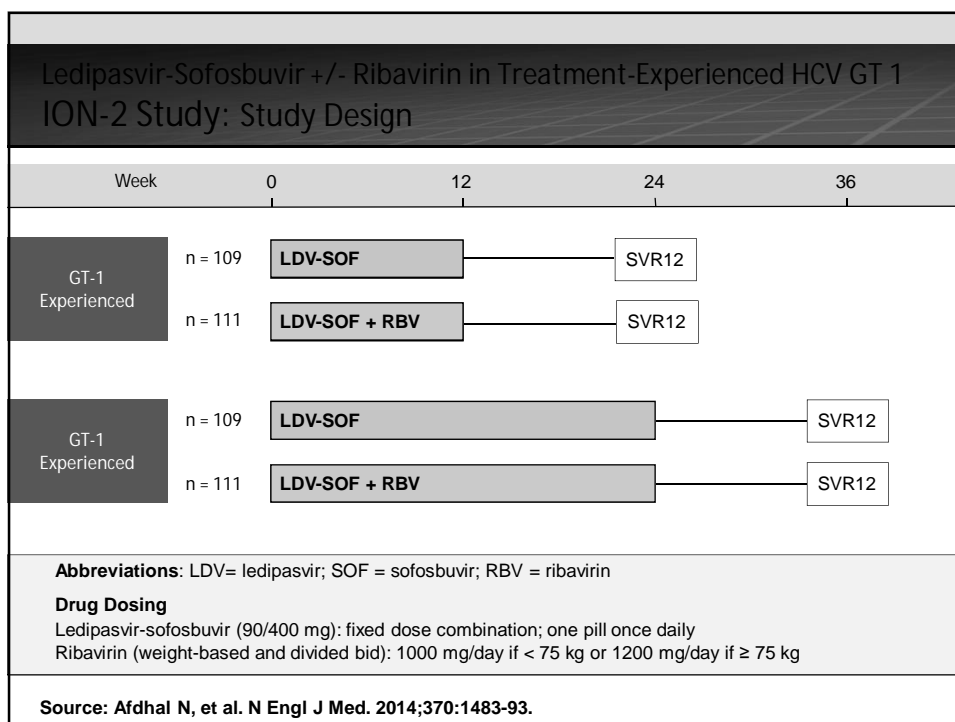
Phase 3

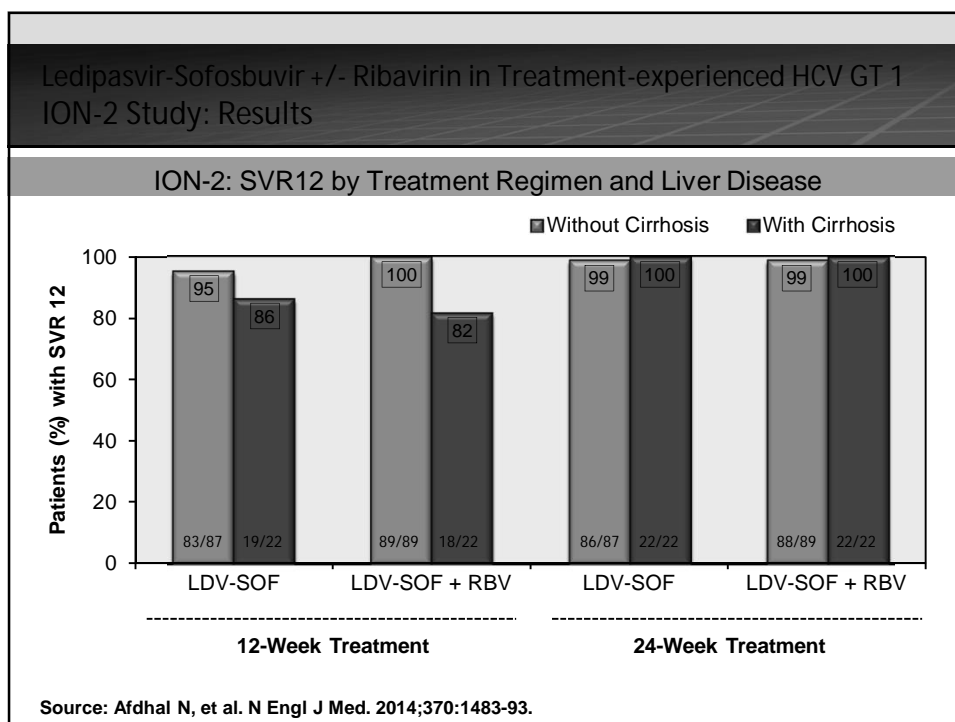
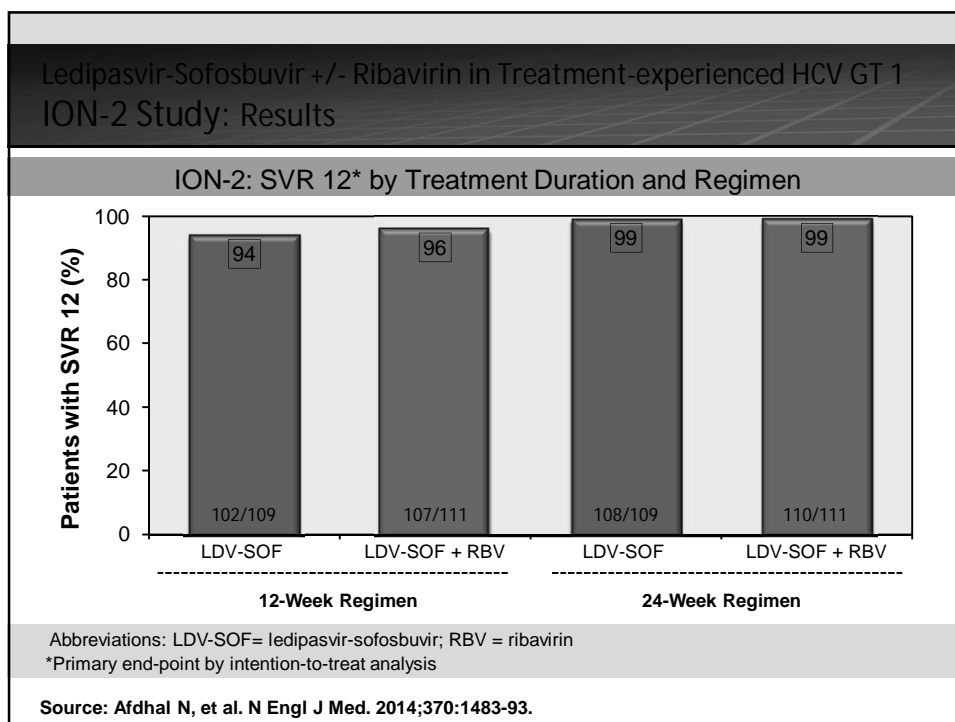
Treatment Experienced

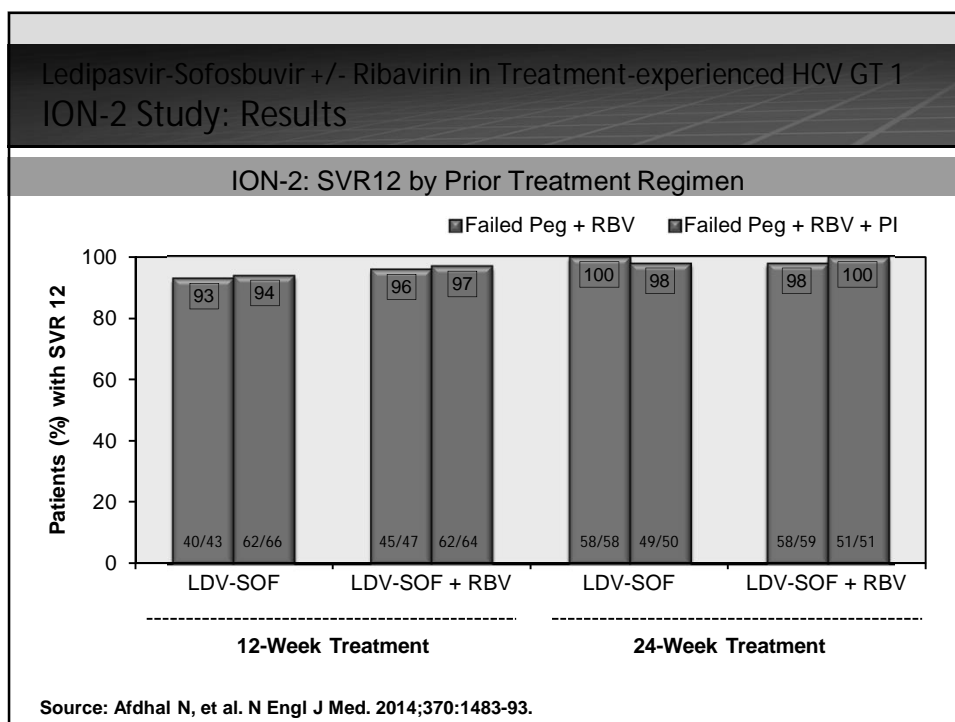
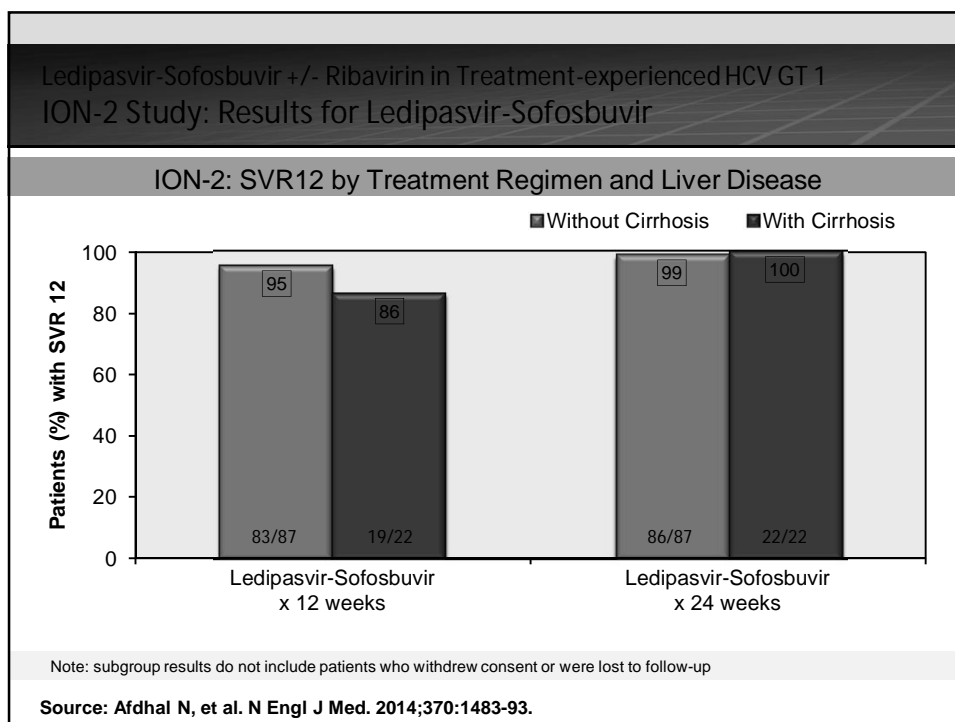
Ledipasvir-Sofosbuvir +/- Ribavirin in HCV Genotype 1 ION-2

Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1483-93.

 Hepatitis
web study







Ledipasvir-Sofosbuvir +/- Ribavirin in Treatment-experienced HCV GT 1 ION-2 Study: Resistance Data

NS5B S282T variant (reduces susceptibility to sofosbuvir)

- Not observed in any patients at baseline or after treatment

NS5A resistant variants

- Baseline resistance in 62 (14%) of 439 patients tested
- SVR12 in 55 (89%) of 62 patients with NS5A resistance
- All 11 patients who had viral relapse had detectable NS5A resistant variants at the time of relapse

NS3/4A resistant variants

- Baseline resistance in 163 (71%) of 228 patients tested
- SVR12 in 159 (98%) of 163 patients with resistance

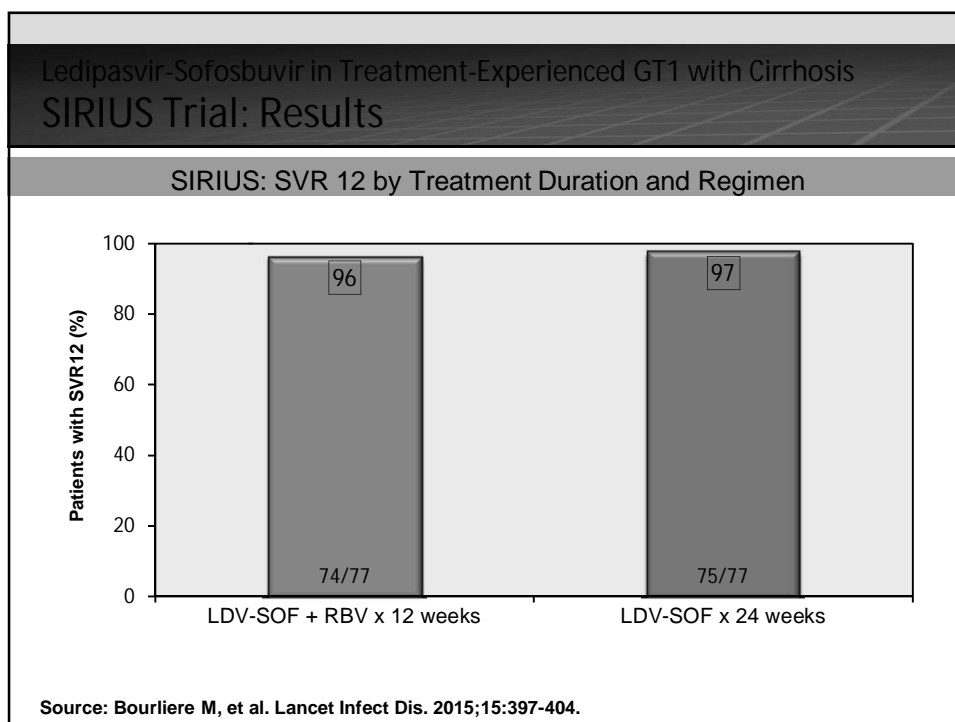
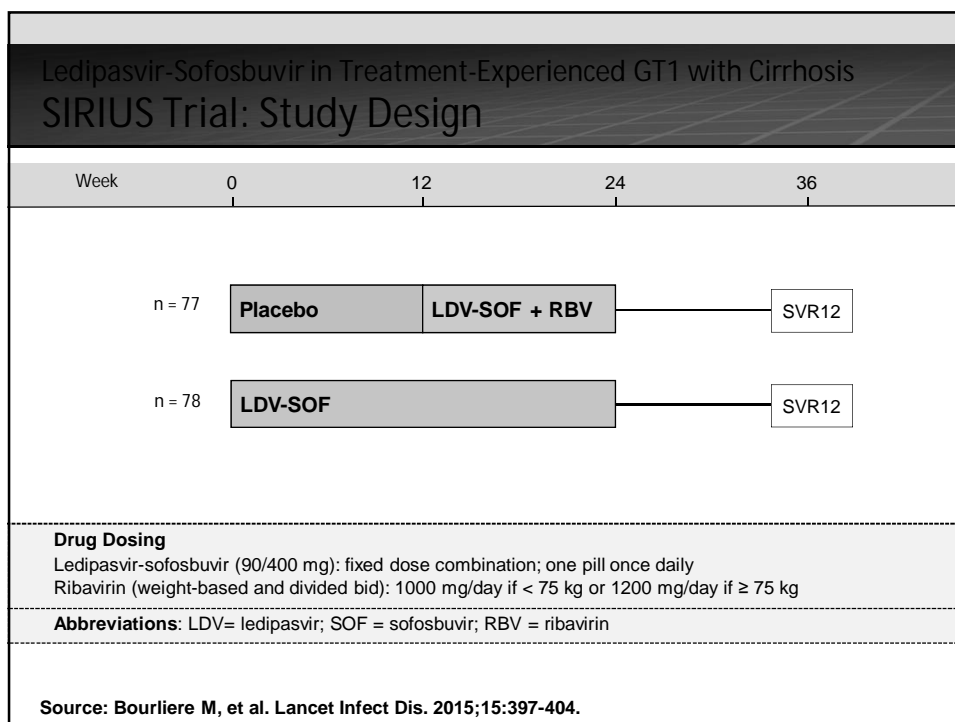
Source: Afdhal N, et al. *N Engl J Med.* 2014;370:1483-93.

Phase 2

Treatment Experienced

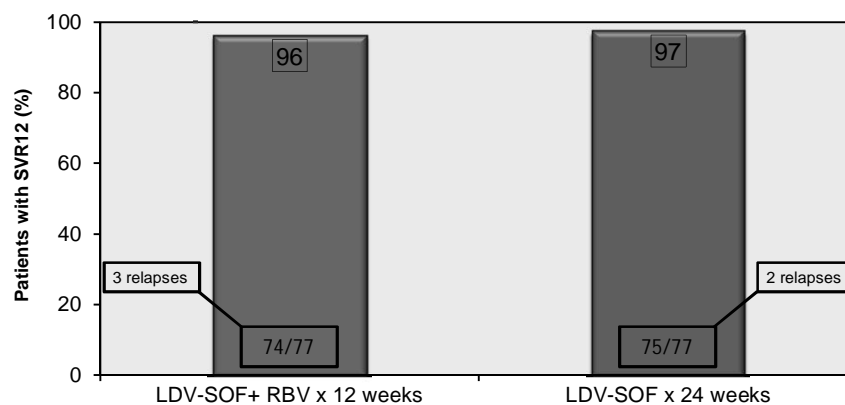
Ledipasvir-Sofosbuvir in Treatment-Experienced GT1 with Cirrhosis **SIRIUS**

Bourliere M, et al. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:397-404.



Ledipasvir-Sofosbuvir in Treatment-Experienced GT1 with Cirrhosis SIRIUS Trial: Results

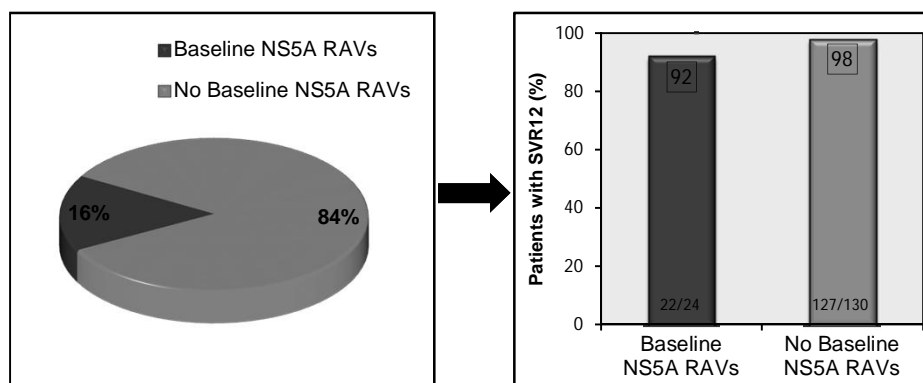
SIRIUS: SVR12 by Treatment Duration and Regimen



Source: Bourliere M, et al. Lancet Infect Dis. 2015;15:397-404.

Ledipasvir-Sofosbuvir in Treatment-Experienced GT1 with Cirrhosis SIRIUS Trial: Results HCV Sequence Analysis

Correlation of Baseline NS5A RAVs and SVR12 Responses




No statistically significant difference in SVR12 based on baseline NS5A mutations

Abbreviations: RAVs = Resistant Associated Variants

Source: Bourliere M, et al. Lancet Infect Dis. 2015;15:397-404.

Ledipasvir-Sofosbuvir in Prior Failure with Sofosbuvir-Based Regimen




Phase 2a

Treatment Experienced

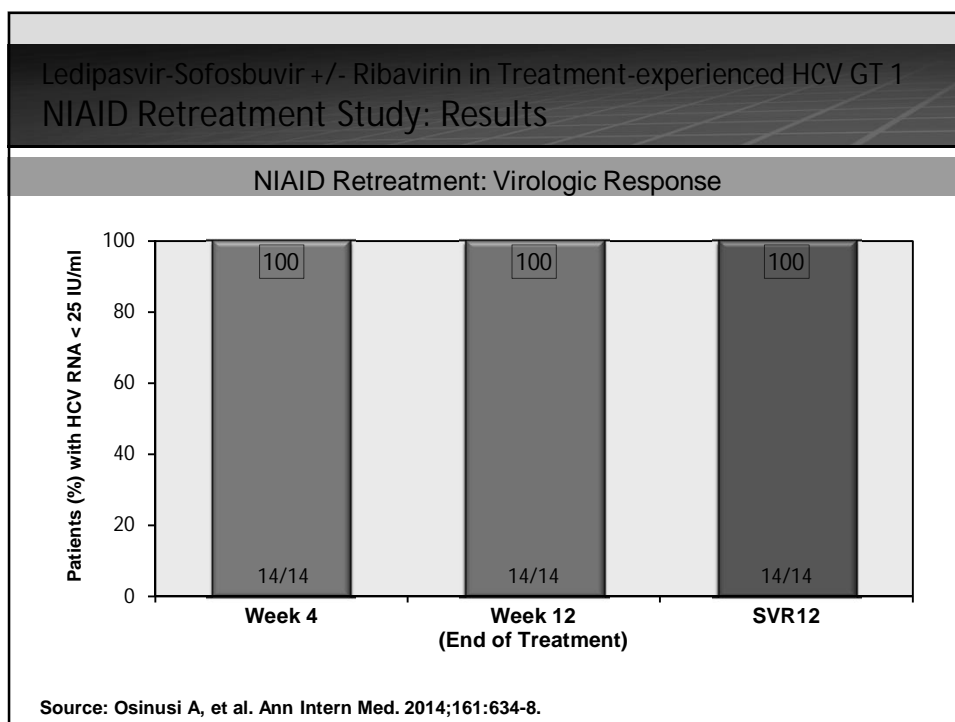
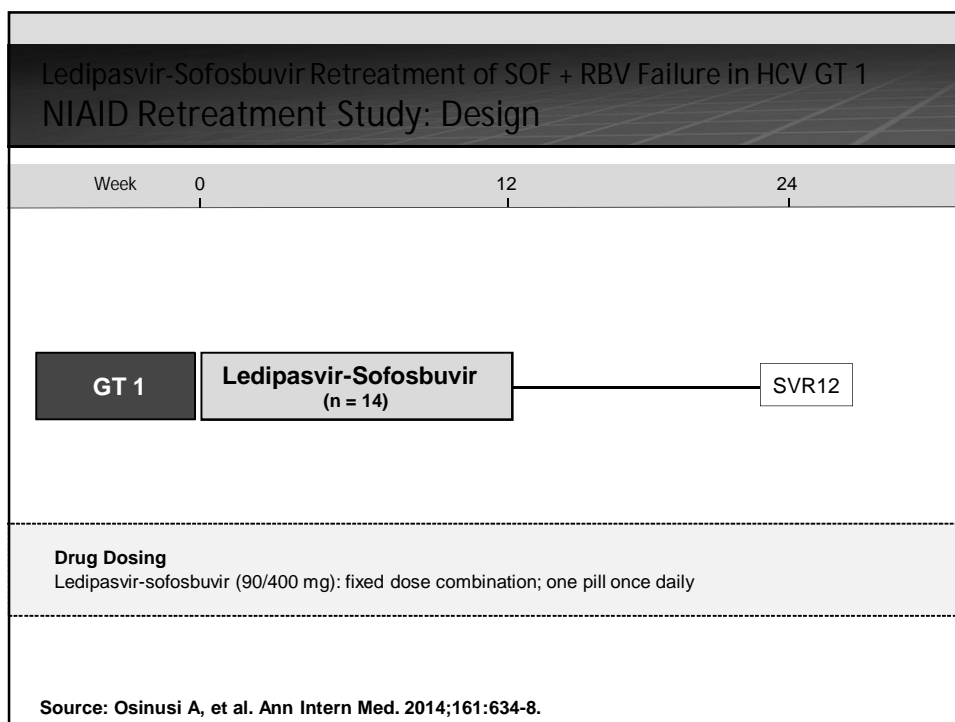
Prior Sofosbuvir Failure

Ledipasvir-Sofosbuvir Retreatment with HCV Genotype 1
NIAID Retreatment

Osinusi A, et al. Ann Intern Med. 2014;161:634-8.



26




Phase 2

Treatment Experienced Prior Sofosbuvir Failure

Ledipasvir-Sofosbuvir + RBV in Sofosbuvir-Experienced HCV GT1 Retreatment of Sofosbuvir Failures

Wyles D, et al. Hepatology. 2015;61:1793-7.

 Hepatitis
web study

LDV-SOF + RBV in Sofosbuvir-Experienced GT 1 HCV Study Features

Week	0	12	24
	<p>N=51 Ledipasvir-Sofosbuvir + RBV SVR12</p>		

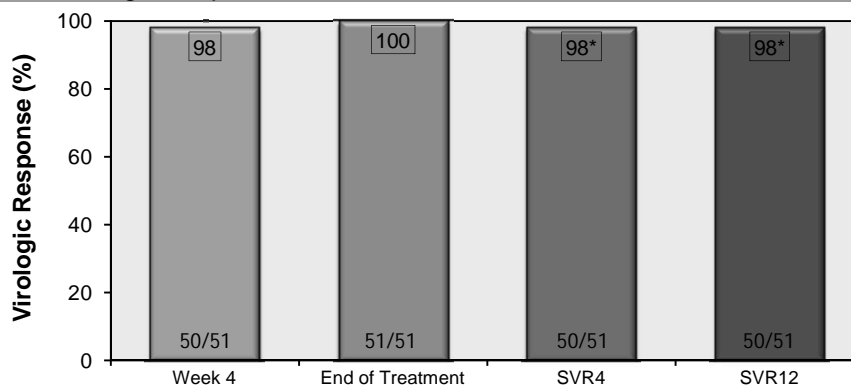
Abbreviations: LDV = ledipasvir; SOF = sofosbuvir; PEG = peginterferon; RBV = ribavirin

Drug Dosing
 Ledipasvir-sofosbuvir (90/400 mg): fixed-dose combination; one pill once daily
 Ribavirin (weight-based and divided bid): 1000 mg/day if < 75 kg or 1200 mg/day if ≥ 75 kg

Source: Wyles D, et al. Hepatology. 2015;61:1793-7.

LDV-SOF + RBV in Sofosbuvir-Experienced GT 1 HCV Study Results

Virologic Response at Week 4, End-of-Treatment and SVR12, 24



Abbreviations: LDV= ledipasvir; SOF = sofosbuvir; RBV = ribavirin

* The one patient who relapsed found to have genotype 3a infection and was enrolled erroneously.

Source: Wyles D, et al. *Hepatology*. 2015;61:1793-7.

LDV-SOF + RBV in Sofosbuvir-Experienced GT 1 HCV Adverse Events

Event	Ledipasvir-Sofosbuvir + Ribavirin (n=51)
Discontinuation due to adverse event	1 (2%)
Serious adverse event	2 (4%)
Fatigue	13 (25%)
Headache	11 (22%)
Diarrhea	7 (14%)
Rash	6 (12%)
Insomnia	6 (12%)
Nausea	5 (10%)
Constipation	4 (8%)

Source: Wyles D, et al. *Hepatology*. 2015;61:1793-7.

LDV-SOF + RBV in Sofosbuvir-Experienced GT 1 HCV Conclusions

Conclusions: "Twelve weeks of ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin was an effective and safe treatment for patients who have not achieved SVR with earlier regimens that included sofosbuvir."

Source: Wyles D, et al. *Hepatology*. 2015;61:1793-7.

EMA
Approved Facility

For treatment of HCV
NUCLEOBUVIR
Sofosbuvir 400 mg

For treatment of HCV
DACLAVIRDIN
Daclatasvir 60 mg

Powerful Together

The Ideal Combination For HCV Treatment

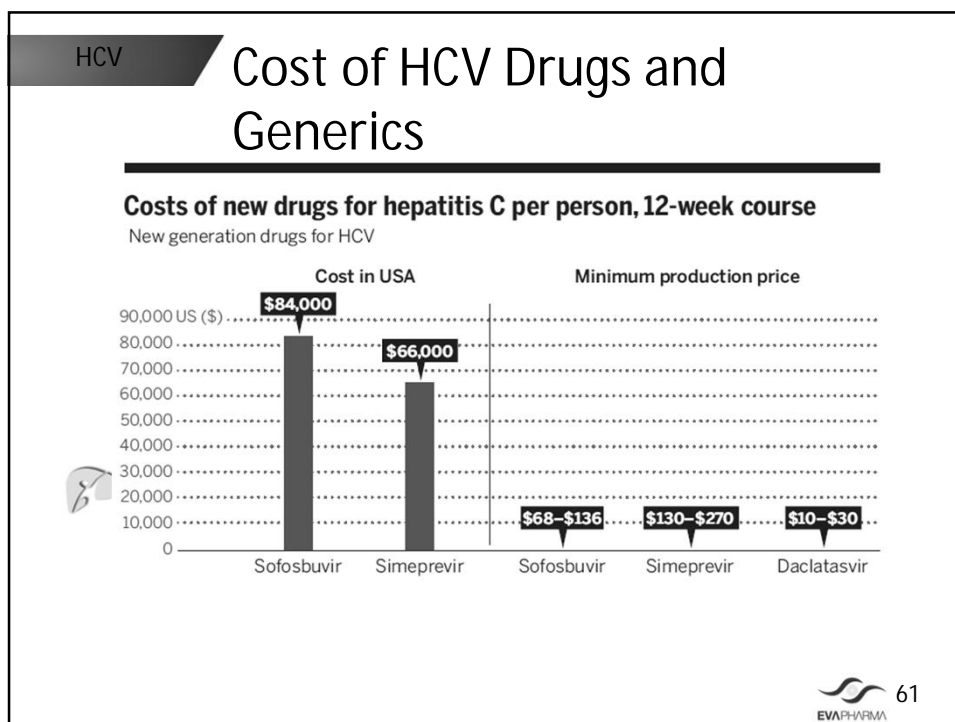
TREATING HEPATITIS
10
Years

EVA PHARMA

NUCLEOBUVIR
Sofosbuvir
400 mg

DACLAVIRDIN
Daclatasvir
60 mg

The advertisement features a black and white image of a man and a woman floating in a fluid, wavy environment, reaching towards each other. In the bottom right corner, there are two boxes of the medication: one for NUCLEOBUVIR (Sofosbuvir 400 mg) and one for DACLAVIRDIN (Daclatasvir 60 mg). The text 'Powerful Together' is prominently displayed in the center, with 'The Ideal Combination For HCV Treatment' below it. On the left side, there is a circular logo for 'TREATING HEPATITIS 10 Years' and the EVA PHARMA logo at the bottom left. The top left corner mentions 'EMA Approved Facility' with a European Union flag icon.



Phase 3

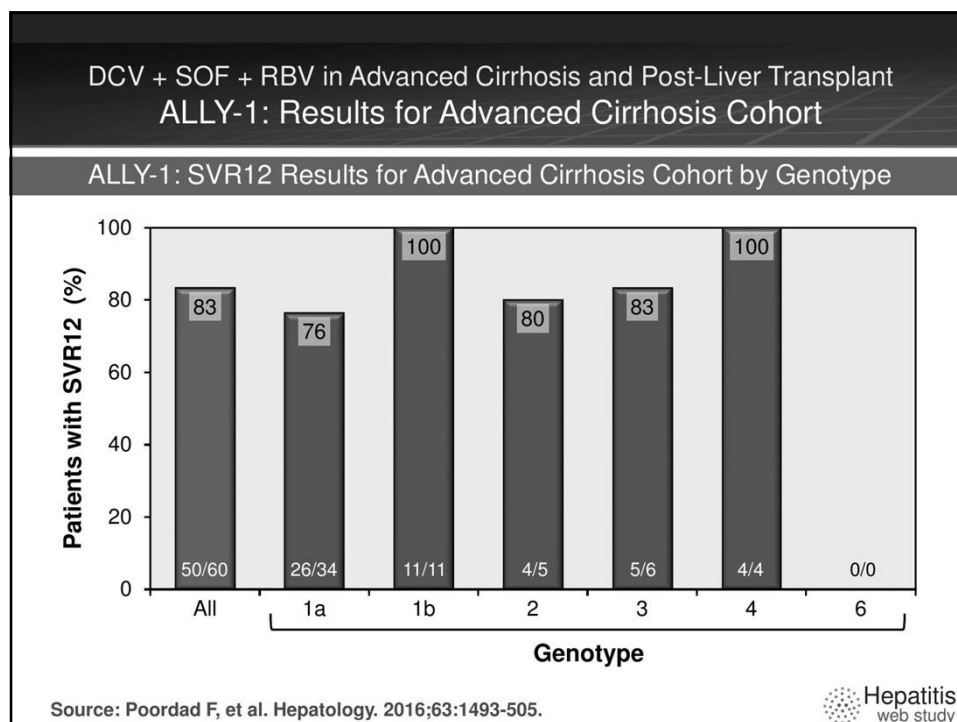
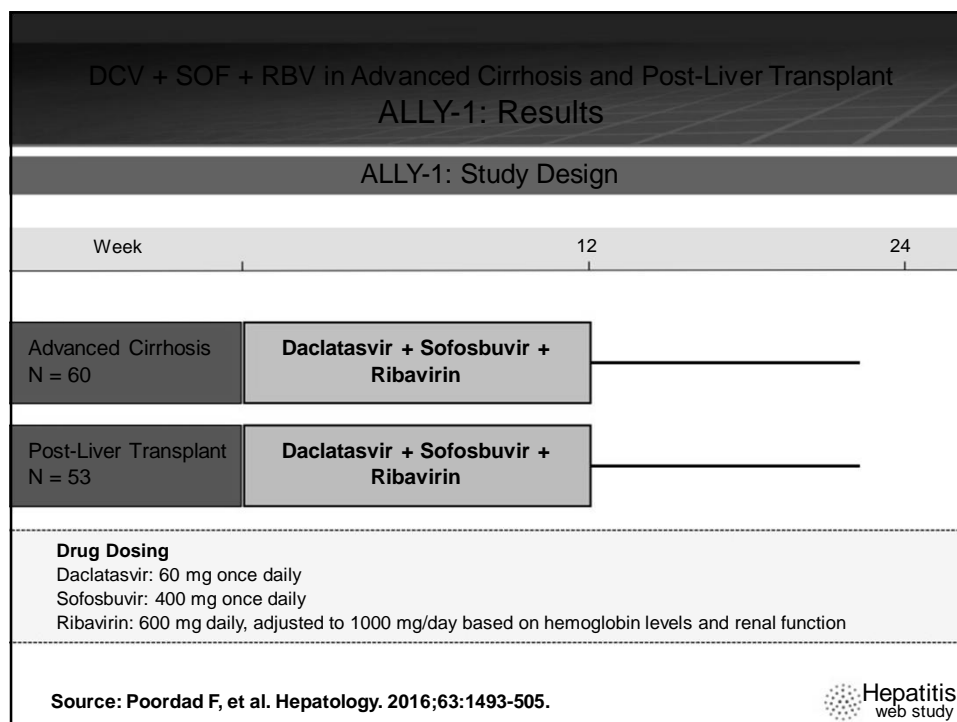
-Naïve and Treatment-Experienced

Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin in HCV with Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplant

ALLY-1 Study

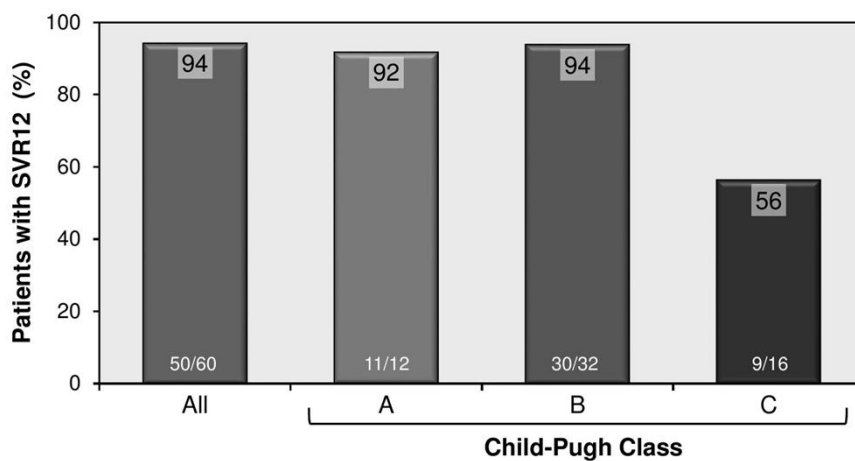
2016;63:1493-505.

Hepatitis web study



DCV + SOF + RBV in Advanced Cirrhosis and Post-Liver Transplant ALLY-1: Results for Advanced Cirrhosis Cohort

ALLY-1: SVR12 Results for Advanced Cirrhosis Cohort by Child-Pugh Class



Source: Poordad F, et al. Hepatology. 2016;63:1493-505.

Hepatitis
web study

EMA Approved Facility

For treatment of HCV
NUCLEOBUVIR
Sofosbuvir 400 mg

For treatment of HCV
DACLAVIDIN
Daclatasvir 60 mg

Nucleobuvir

Daclaviridin

The Dual Impact

The Ideal Combination For HCV Treatment

TREATING HEPATITIS 10 Years

EVAPHARMA

Phase 3

Treatment-Naïve and Treatment-Experienced

Daclatasvir + Sofosbuvir + RBV in GT3 with Advanced Liver Disease
ALLY-3+ Study

Leroy V, et al. Hepatology 2016 Jan 28. [Epub ahead of print]

Hepatitis
web study

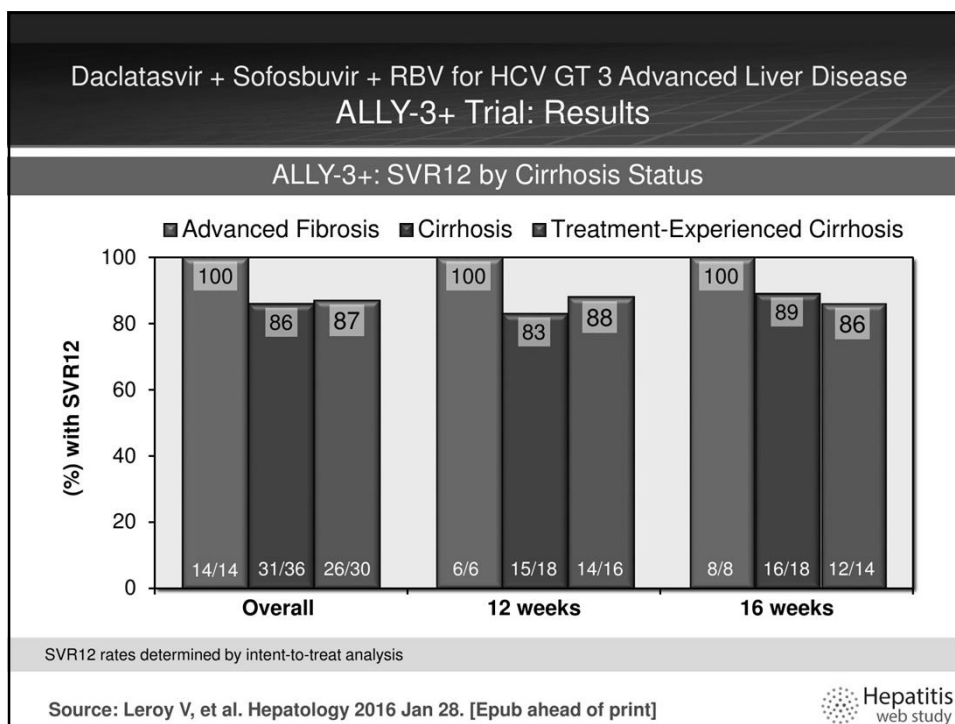
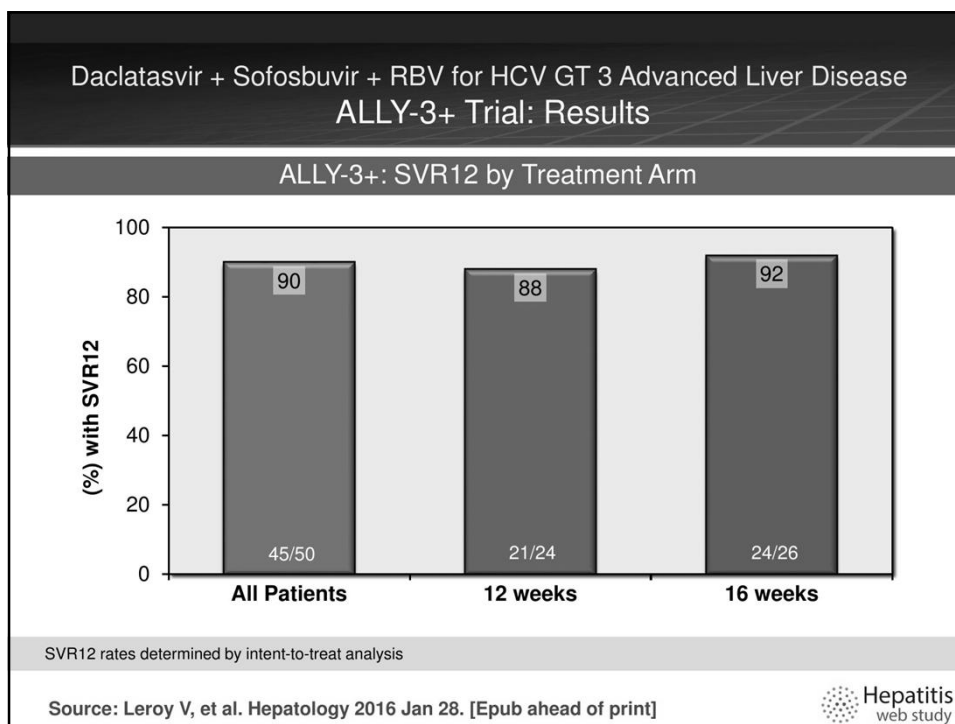
Daclatasvir + Sofosbuvir + RBV for HCV GT 3 Advanced Liver Disease
ALLY-3+ Trial: Design

Week	0	12	16	24	28
N = 24	DCV + SOF + RBV			SVR12	
N = 26	DCV + SOF + RBV				SVR12

Drug Dosing
 Daclatasvir (DCV): 60 mg once daily
 Sofosbuvir (SOF): 400 mg once daily
 Ribavirin (RBV): GT1, given weight-based and divided bid (1000 mg/day if < 75kg or 1200 mg/day if ≥ 75kg)

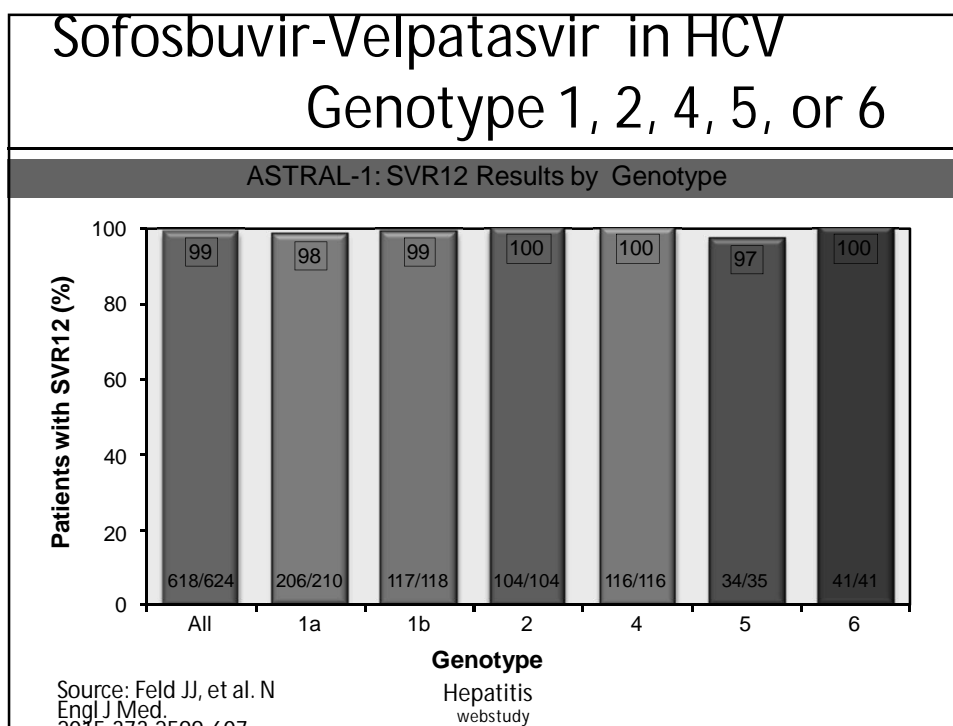
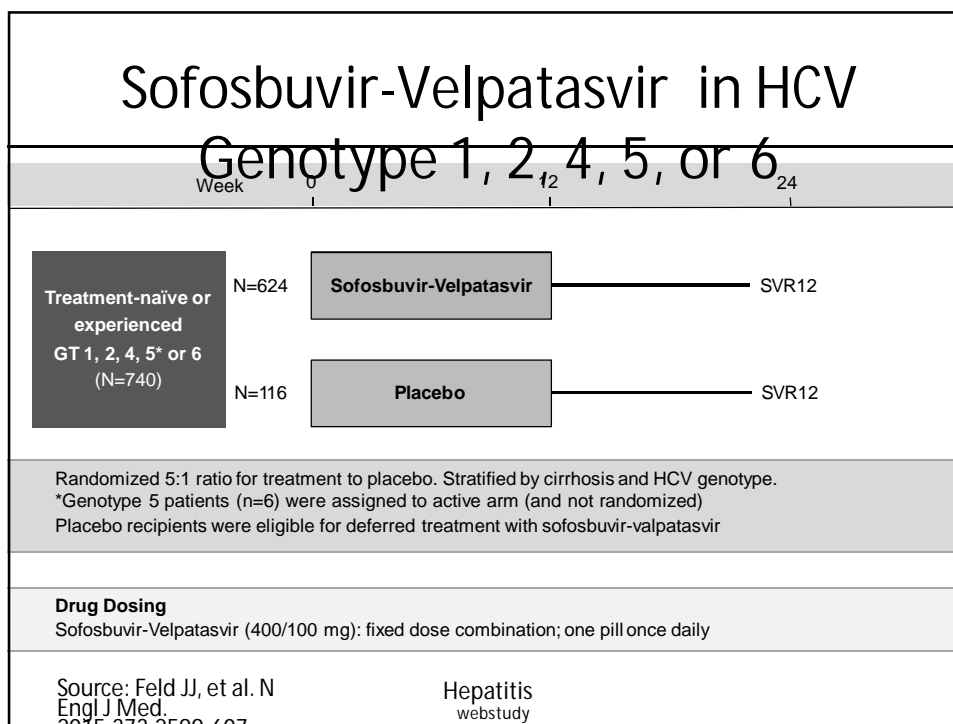
Source: Leroy V, et al. Hepatology 2016 Jan 28. [Epub ahead of print]

Hepatitis
web study



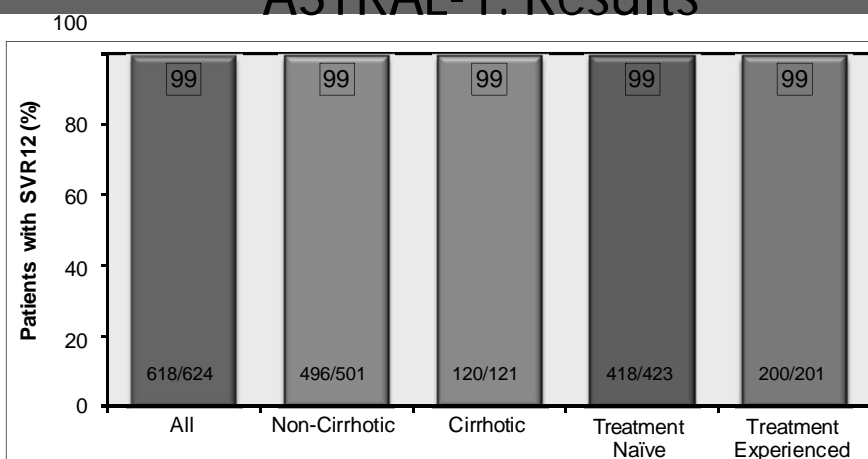


Phase 3
Treatment Naïve & Experienced
<p>Sofosbuvir-Velpatasvir in HCV Genotype 1, 2, 4, 5, or 6 ASTRAL-1</p>
<p>Feld JJ, et al. N Engl J Med. 2015;373:2599-607.</p>
<p><small>Сейчас не удается отобразить рисунок.</small></p>
<p> Hepatitis Webstudy</p>



Sofosbuvir-Velpatasvir in HCV Genotype 1, 2, 4, 5, or 6

ASTRAL-1: Results

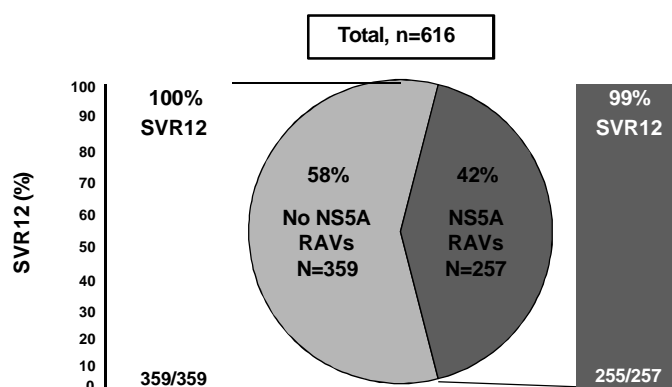


Source: Feld JJ, et al. N Engl J Med. 2015;373:2599-607.

Hepatitis
webstudy

Sofosbuvir-Velpatasvir in HCV Genotype 1, 2, 4, 5, or 6

Baseline NS5A Resistance-Associated Variants and SVR12



Source: Feld JJ, et al. N Engl J Med. 2015;373:2599-607.

Hepatitis
webstudy
9

Phase 3


Treatment Naïve & Experienced

Sofosbuvir-Velpatasvir in Genotype 3 ASTRAL-3

*Published in tandem with ASTRAL-2 Trial

Foster GR, et al. N Engl J Med. 2015;373:2608-17.

Слайд не удалось обработать рисунком

 Hepatitis
webstudy

Sofosbuvir-Velpatasvir in HCV

ASTRAL-3 Trial

§ **Design:** Randomized, placebo-controlled, phase 3 trial using a fixed-dose combination of sofosbuvir-velpatasvir for 12 weeks (compared with sofosbuvir + ribavirin) in treatment-naïve and treatment-experienced patients with GT 3 chronic HCV


§ **Setting:** 76 sites in US, Canada, Europe, Australia, New Zealand

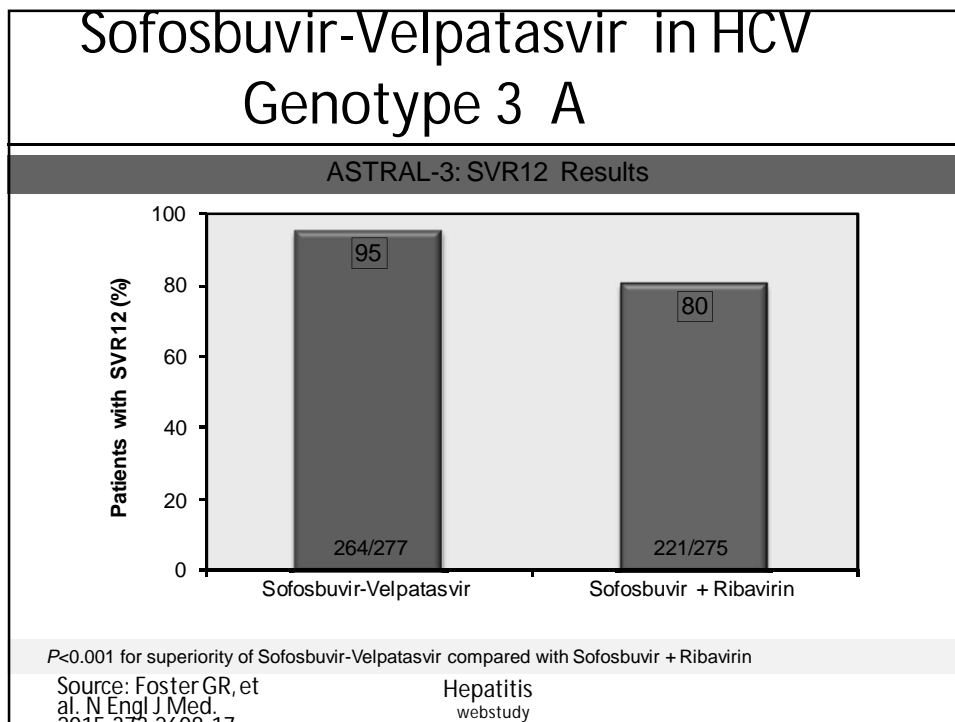
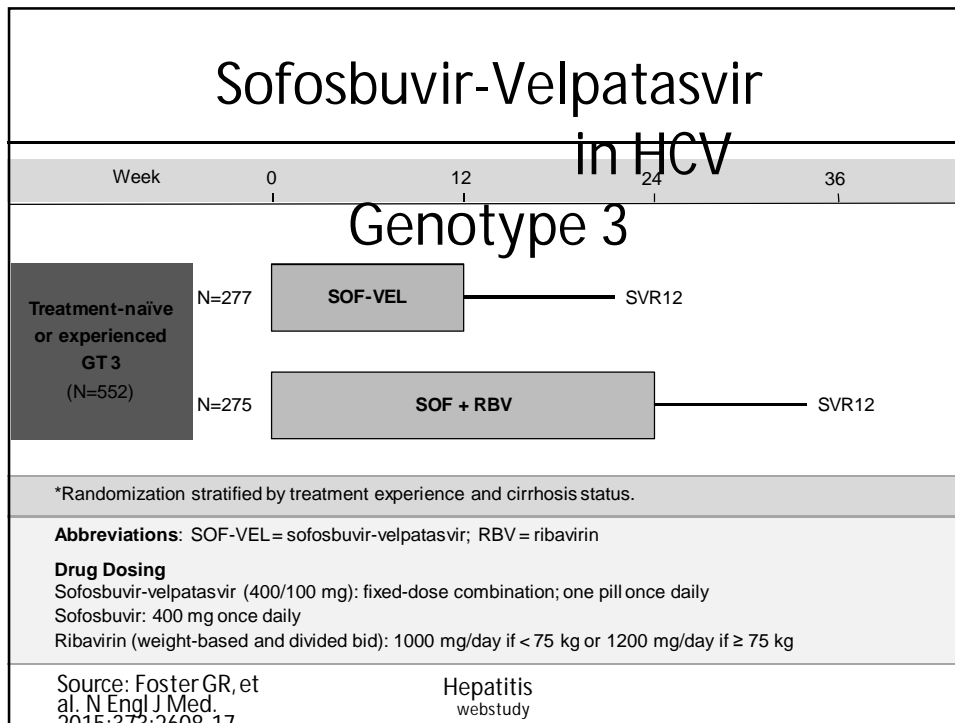
§ **Entry Criteria**

- Chronic HCV GT 3
- HCV RNA $\geq 10,000$ IU/mL at screening
- Prior treatment failure with interferon allowed (but no prior NS5A or NS5B)
- Patients with compensated cirrhosis allowed

§ **Primary End-Point:** SVR12

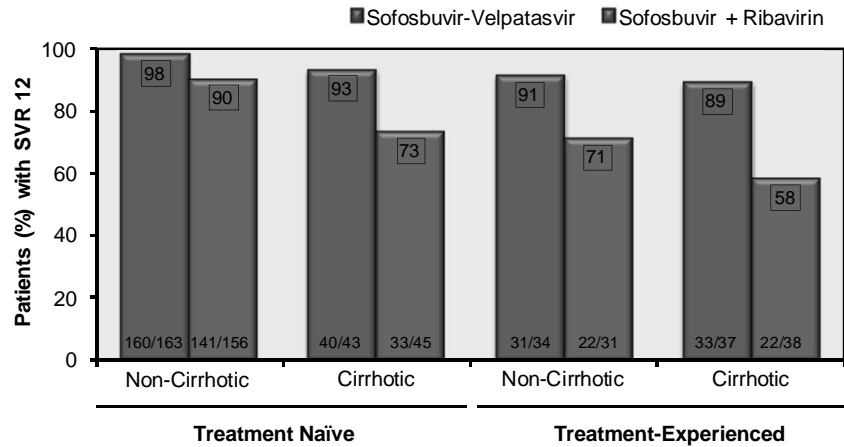
Source: Foster GR, et al. N Engl J Med. 2015;373:2608-17

 Hepatitis
webstudy



Sofosbuvir-Velpatasvir in HCV Genotype 3 ASTRAL-3:

Results

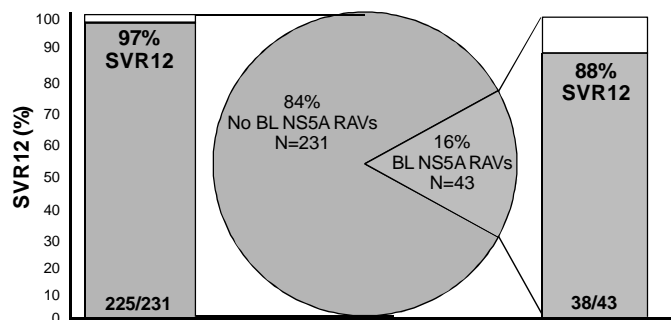


Source: Foster GR, et al. N Engl J Med. 2015;373:2608-17.

Hepatitis
webstudy

Sofosbuvir-Velpatasvir in HCV Genotype 3 ASTRAL-3:

Resistance



§ SVR12 was 84% (21/25) in patients with Y93H

Source: Foster GR, et al. N Engl J Med. 2015;373:2608-17.

Hepatitis
webstudy

Спасибо за внимание !

