

Неэффективность после лечения ППД: Что делать?

Marc Bourliere [Марк Бурльер],
врач Больницы святого Жозефа,
Марсель, Франция

Белые ночи гепатологии
Санкт Петербург
2- 3 июня 2016 г.



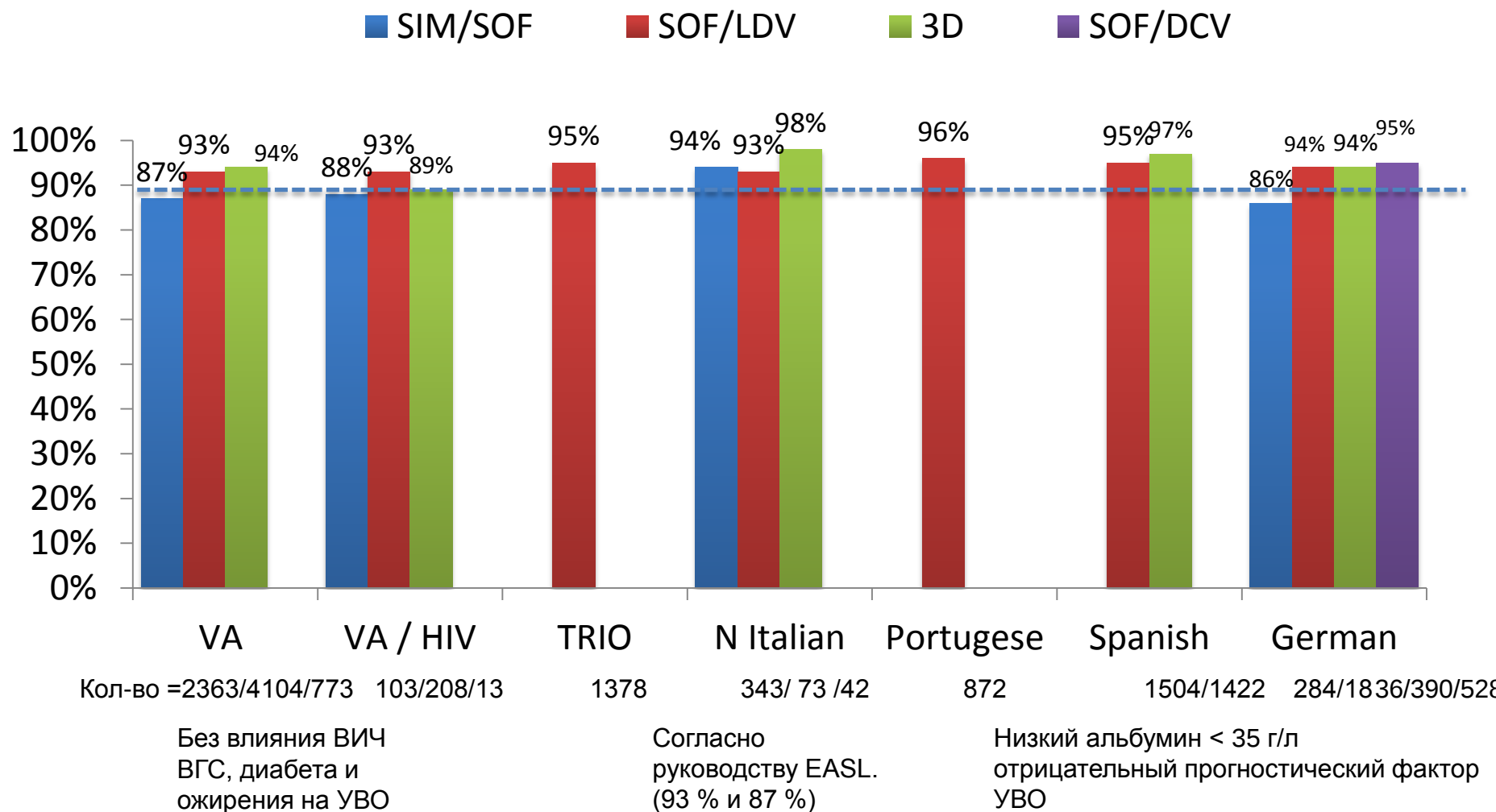
Информация об авторах

- Член консультативного совета: Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, Roche, AbbVie, GSK, Vertex, Idenix
- Докладчик для: Roche, Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, BMS, Abbvie

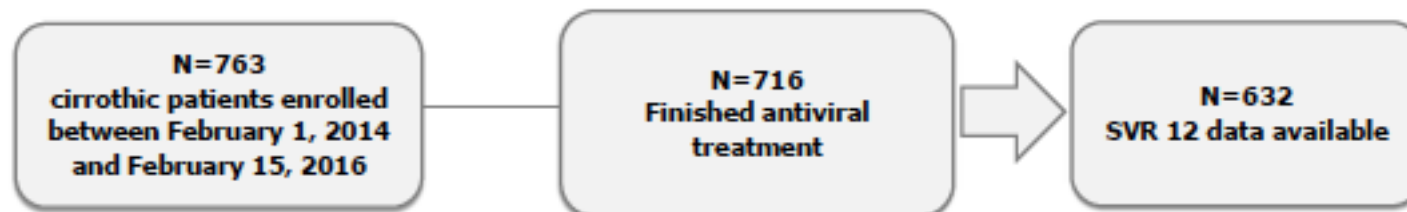
Неэффективность лечения очень редко встречается в эру ПППД:

Большой объем реальных данных подтверждает результаты клинических испытаний:

16236 GT-1 пациенты (EASL 2016)



Неэффективность лечения очень редко встречается в эру ППД даже у пациентов с циррозом печени: Большой объем реальных данных подтверждает результаты клинических испытаний: Пациенты с циррозом печени



Patient characteristics

Characteristics	n (%)
Male/total	479/763 (63)
Age; mean (range)	58 (range 29-81)
HCV- genotype	
1	592 (78)
2	17 (2.2)
3	124 (16.3)
4	28 (3.7)
5	1 (0.1)
6	1 (0.1)
Treatment naive patients	281 (37)
Child Pugh Score	
A	550 (72)
B	100 (13)
C	9 (1.2)
Oesophageal varices prior oesophageal bleeding	265 (35) 217 (32)
Ascites at screening	79 (38)

Virological response

Regimen	SVR ITT	
	n	%
SOF+RBV	36	65.5
SIM+SOF	88	85.4
SIM+SOF+RBV	15	88.2
DCV+SOF	126	91.3
DCV+SOF+RBV	48	90.6
LDV/SOF 12 W	51	91.1
LDV/SOF 24 W	34	91.9
LDV/SOF+RBV 12 W	77	86.5
LDV/SOF+RBV 24 W	30	90.9
OBV/PTV/r+DSV 12 W	8	100.0
OBV/PTV/r+DSV/RBV 12 W	41	100.0
OBV/PTV/r+DSV/RBV 24 W	2	100.0
Total	556	88.0

СНЯ: 8,1 % (4 пациента) умерли от осложнений цирроза

Частота УВО (ITT) : GT-1: 91 % , GT-2: 80 % , GT-3: 73 % , GT-4: 83 %

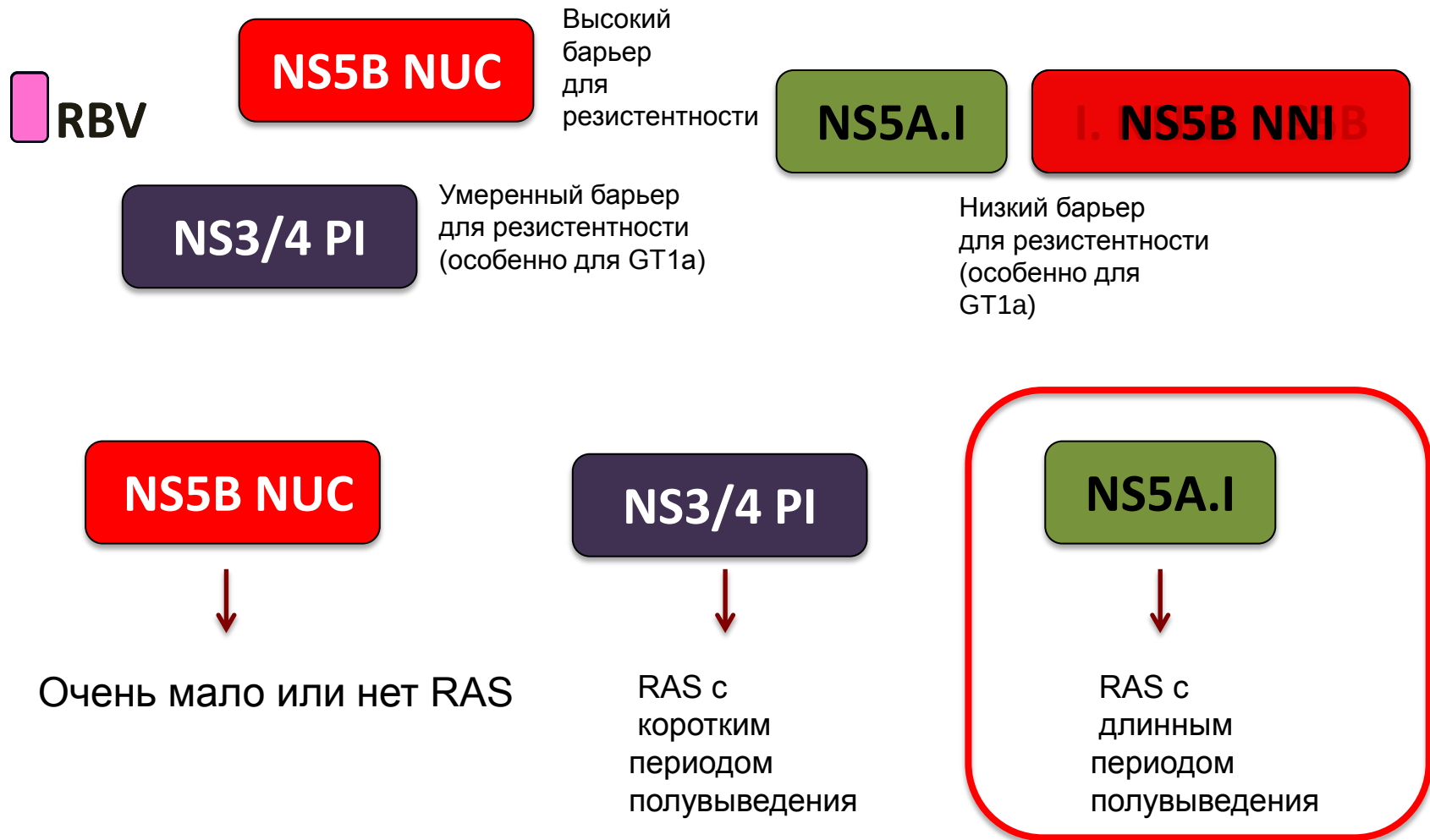
Что делать в случае неэффективности лечения?

Проверка резистентности?

Роль проверки резистентности

- Наличие мутаций, ассоциированных с возникновением резистентности к ПППД, до лечения может оказать влияние на УВО, особенно у стационарных больных с предыдущим опытом лечения ПППД и/или циррозом
- Необходимо рассмотреть возможность определения резистентности перед повторным лечением у пациентов, которые не достигли излечения ВГС путем терапии на основе ПППД

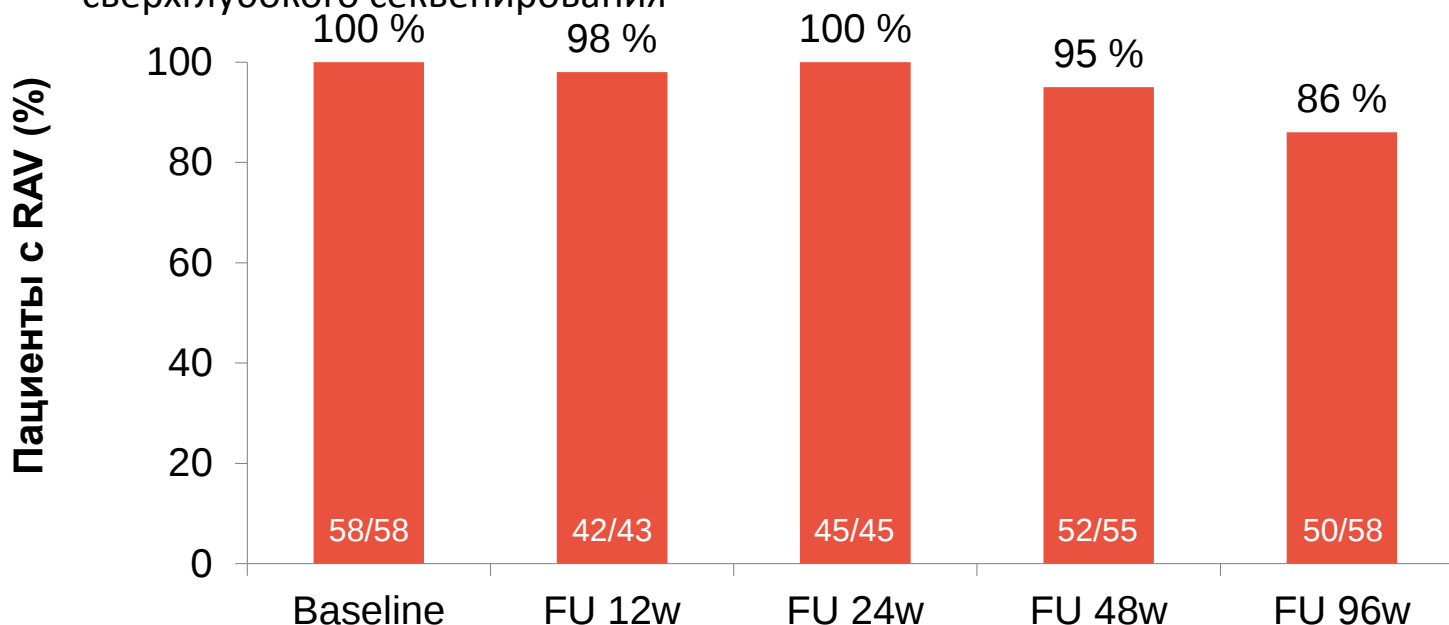
Проблема резистентности



Долгосрочное последующее наблюдение за NS5A RAV после неэффективного лечения ledipasvir

73 пациента в группе лечения с применением ledipasvir, для которых лечение оказалось неэффективным

- у 99 % наблюдались NS5A RAV (мутации, ассоциированные с резистентностью) при неэффективном лечении
- Долгосрочное последующее наблюдение (до 2 лет после прекращения лечения путем сверхглубокого секвенирования)



→ NS5A RAV оставались у большинства пациентов в течение 2 лет после прекращения лечения

24 нед. LDV/SOF после неэффективности 8-12 нед. терапии на основе LDV/SOF у GT1 пациентов

- Результаты проспективного несравнительного исследования фазы II

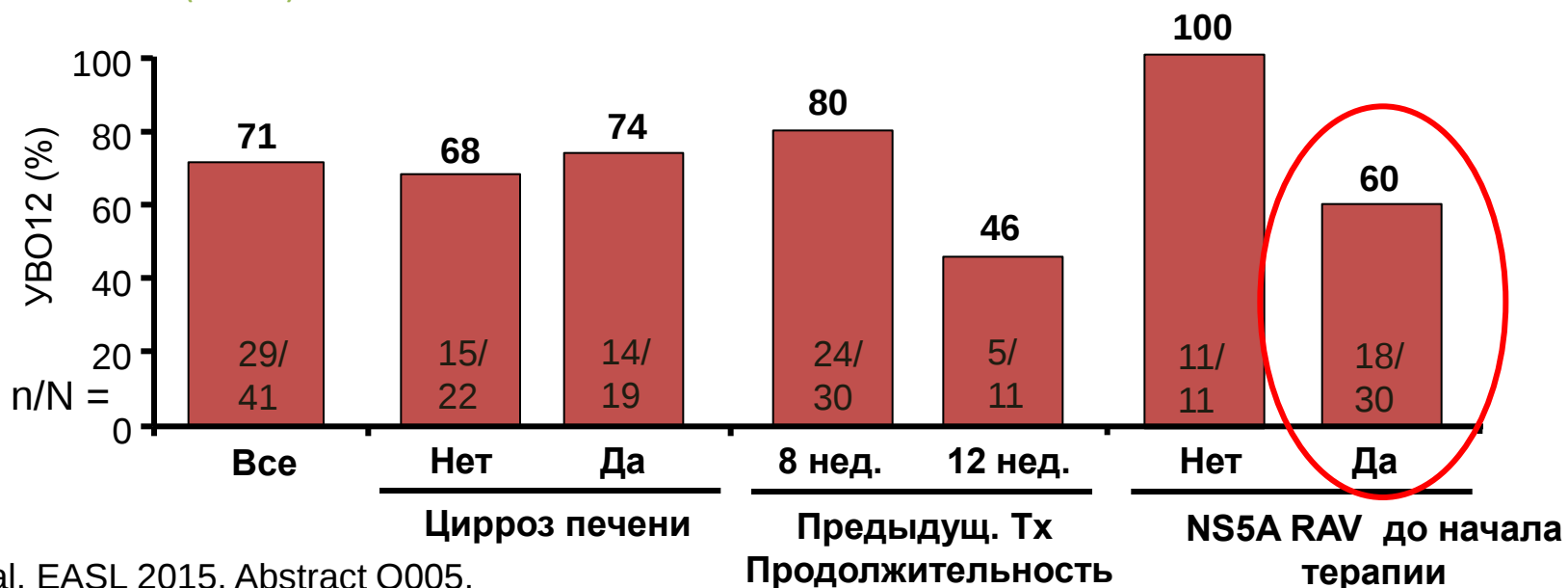
Пациенты с ХГС, 1 генотип
вируса, ранее проходившие
лечение на основе LDV/SOF
(N = 41)



LDV/SOF 90/400 мг 1 p/сут

24 нед.
↓

- Варианты NS5B с резистентностью к SOF возникли во время лечения у 33 % пациентов (4/12) с вирусологической неэффективностью
 - S282T: n = 3 (из 12)



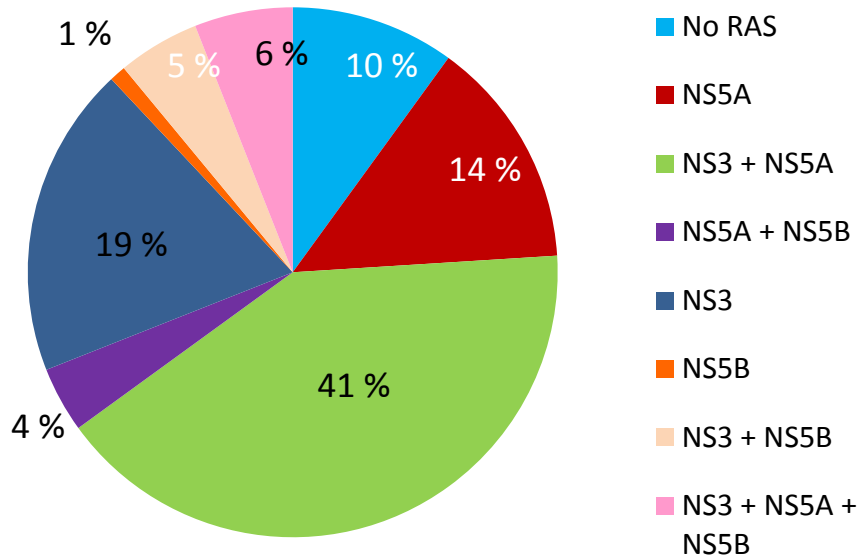
Повторное лечение пациентов, для которых схема лечения без ИФН оказалась неэффективной

- Схема повторного лечения должна содержать
 - Софосбувир из-за мощного барьера для резистентности
 - 1 или 2 других ПППД, если это возможно без перекрестной резистентности с ПППД, которые уже вводятся
 - Рибавирин
- Продолжительность лечения должна составлять от 12 до 24 недель (рекомендовано в F3-F4)

Немецкая сеть резистентности:

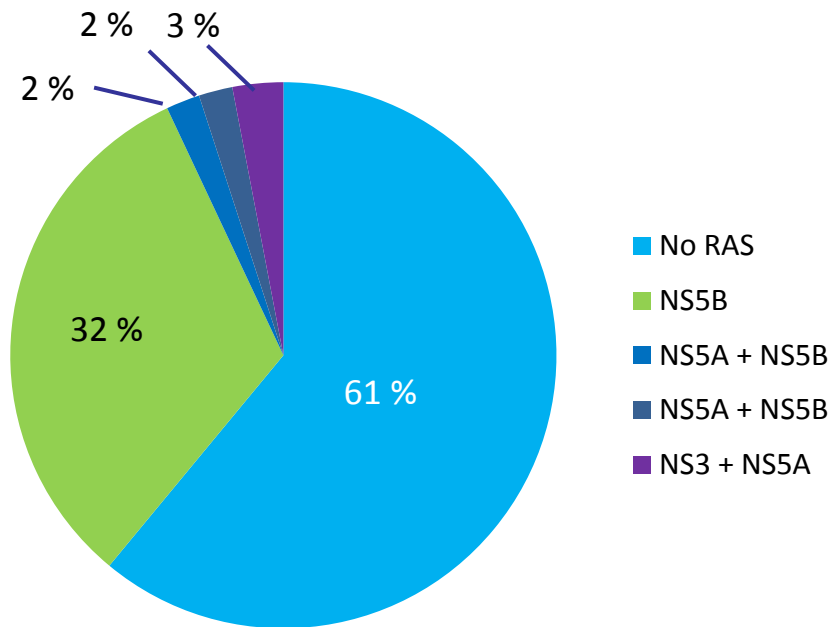
Распространенность RAS при неэффективности ПППД в соответствии с генотипом

Генотип 1
(n = 195)



RAS, возникшие у 90 % пациентов

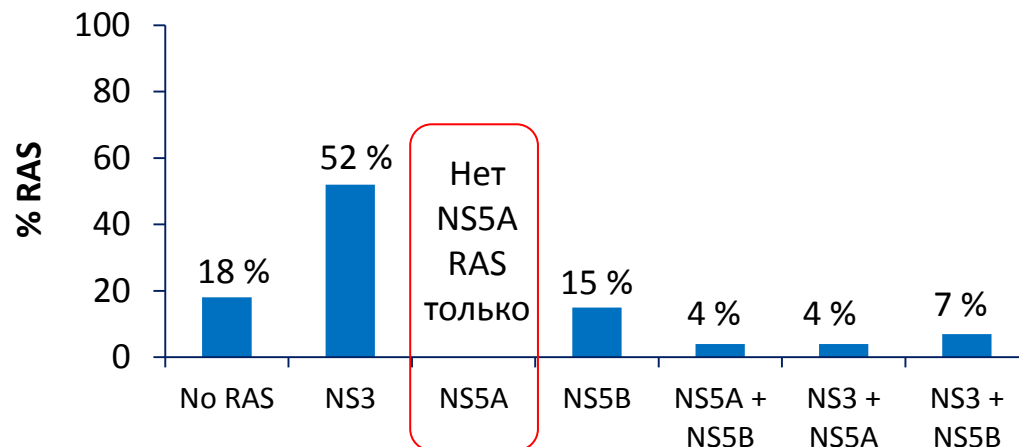
генотип 3
(n = 69)



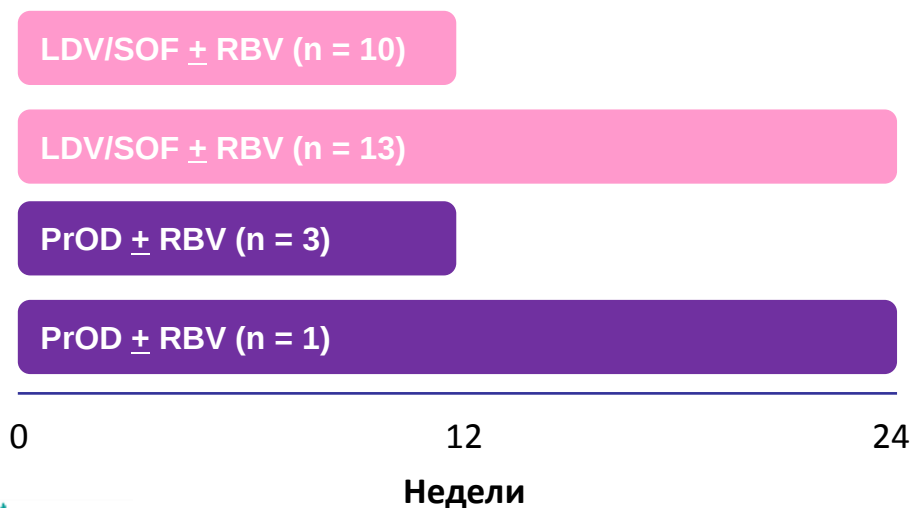
RAS, возникшие у 39 % пациентов

Немецкое сообщество по резистентности:

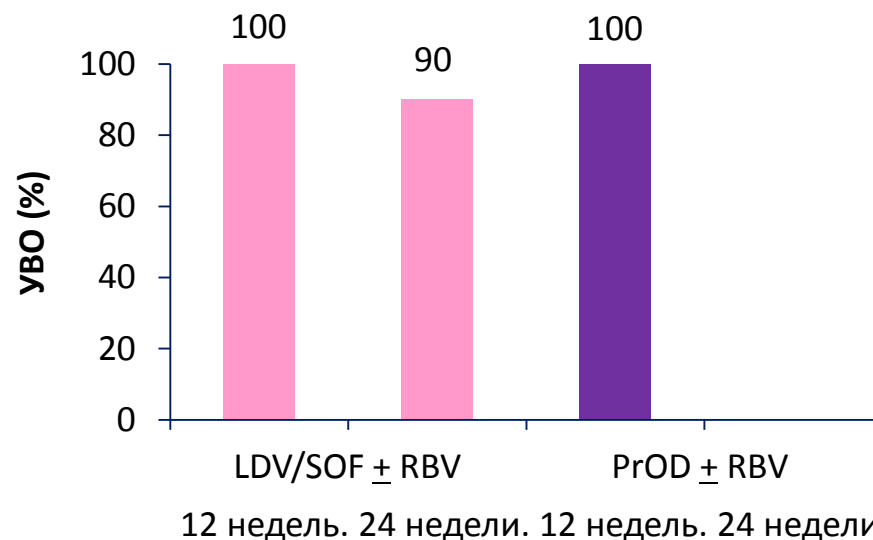
Неэффективность
SMV/SOF
n = 27/49 (55 %)



Повторное лечение со схемой, включающей
ингибиторы NS5A



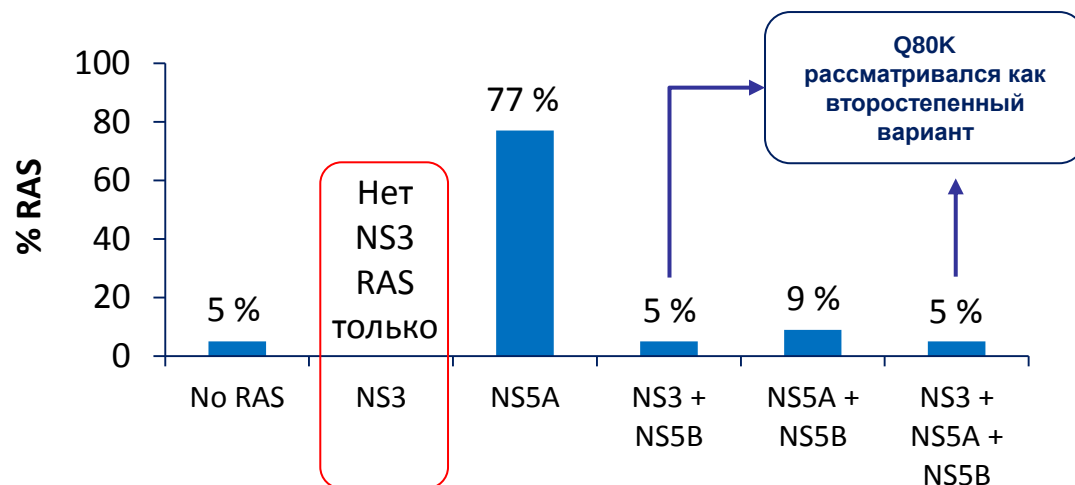
Промежуточный анализ:
УВО 12 = 91 % (n = 20/22)



Немецкое сообщество по резистентности:

Неэффективность
LDV/SOF
n = 11/90 (12 %)

Неэффективность
DCV/SOF
n = 11/29 (38 %)



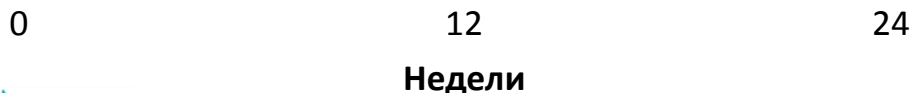
Повторное лечение со схемой, включающей PI

SMV/SOF ± RBV (n = 6)

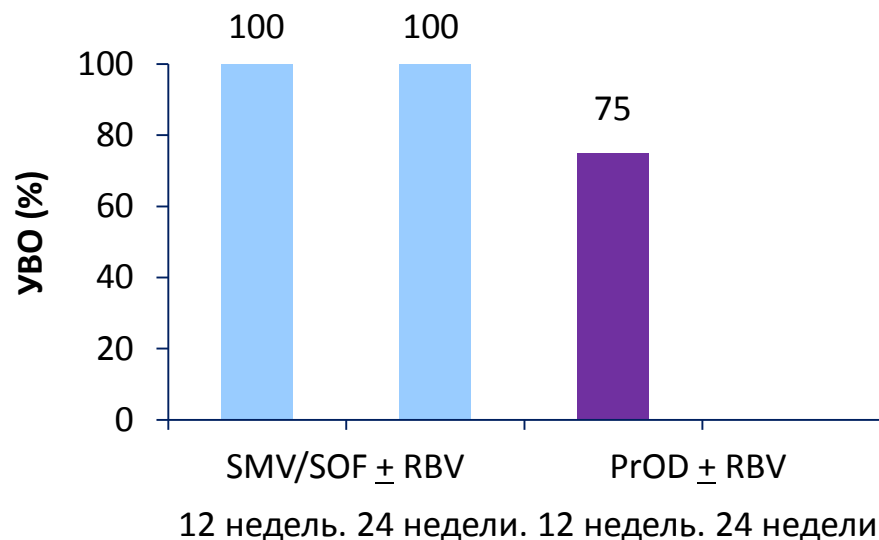
SMV/SOF ± RBV (n = 11)

PrOD ± RBV (n = 4)

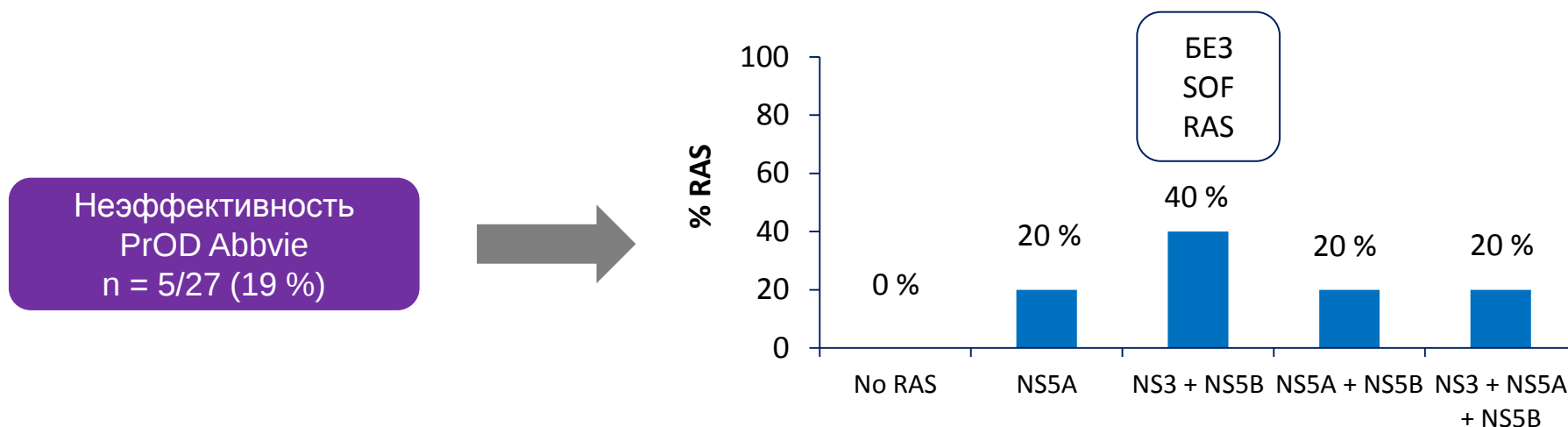
PrOD ± RBV (n = 1)



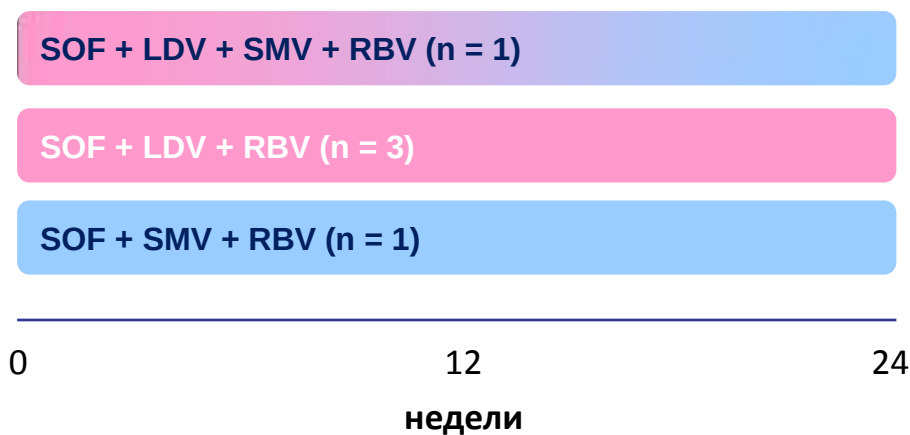
Промежуточный анализ:
УВО 12 = 86 % (n = 6/7)



Немецкое сообщество по резистентности:

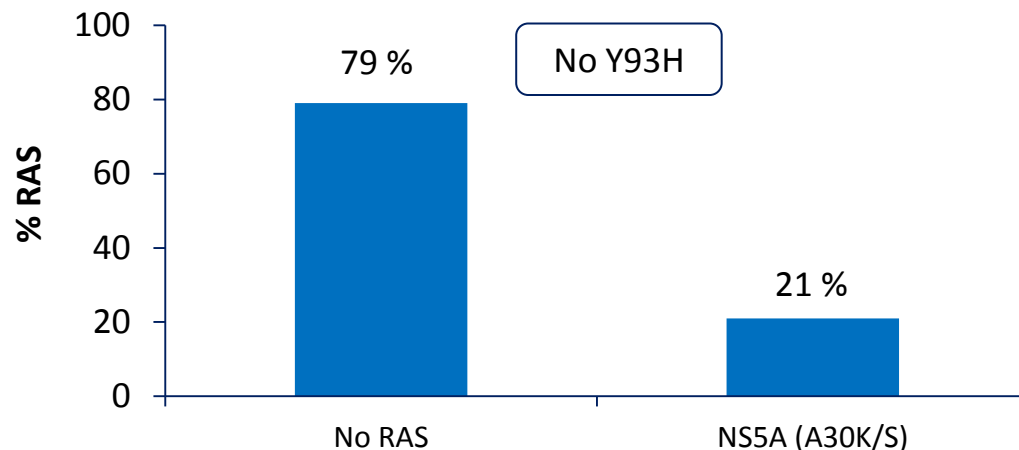


Повторное лечение со схемой, включающей NS5B Nuc I.



Немецкое сообщество по резистентности:

Неэффективность
SOF/RBV
n = 14/43 (42 %)

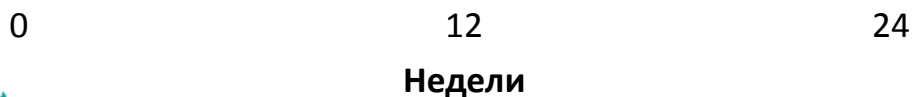


Повторное лечение со схемой, включающей
NS5A. I.

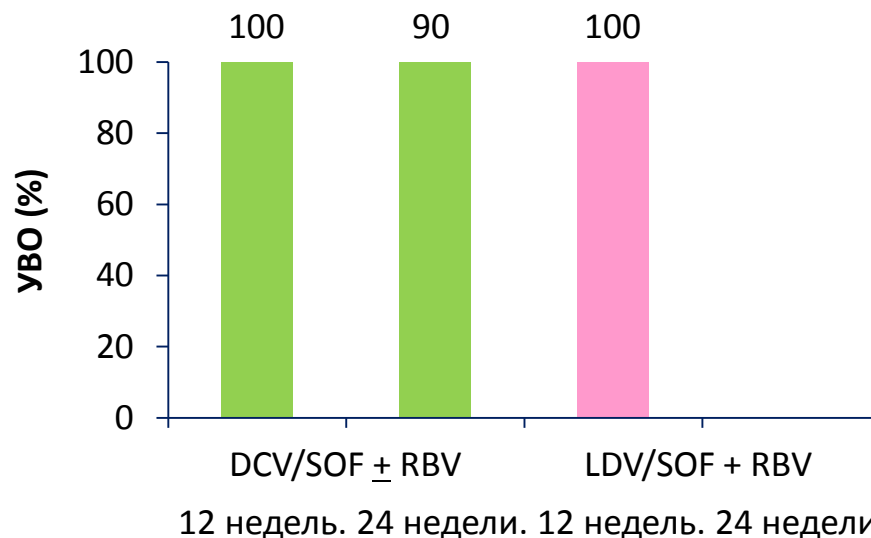
DCV/SOF + RBV (n = 3)

DCV/SOF ± RBV (n = 10)

LDV/SOF + RBV (n = 1)



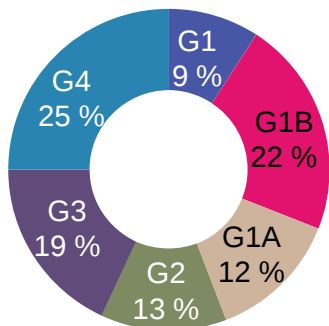
Промежуточный анализ:
УВО 12 = 100 % (n = 7/7)



Повторная терапии после неэффективного лечения ПППД в соответствии с рекомендациями EASL

32 пациента, 66 % F4

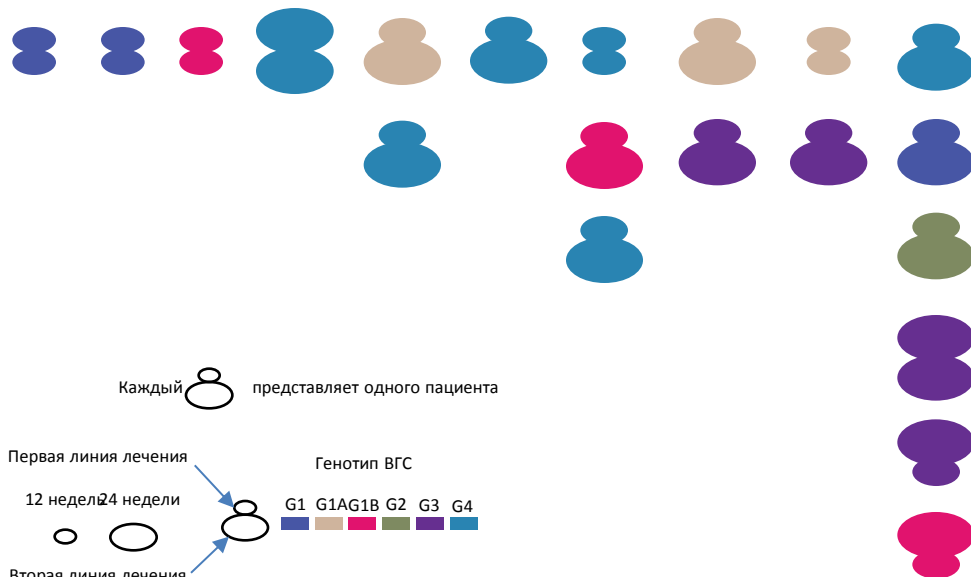
Перераспределение генотипов



- Все пациенты получали ингибитор NS5B во время первой линии (софосбувир) или омбитасвир.
- Для второй линии везде использовалась схема на основе софосбувира

Схема первой линии

SOF/TVR +/- RBV SOF/TVR +/- RBV SOF/TVR +/- RBV SOF/PEG RBV SOF/PEG RBV SOF/SMV +/-RBV SOF/SMV +/-RBV SOF/DCV +/-RBV SOF/DCV +/-RBV SOF/DCV



SOF/PEG RBV SOF/LDV +/-RBV SOF/DCV +/-RBV SOF/DCV +/-RBV SOF/LDV +/-RBV SOF/DCV +/-RBV SOF/LDV +/-RBV SOF/DCV +/-RBV SOF/LDV +/-RBV SOF/DCV +/-RBV

Схема лечения второй линии

32 пациента, проходивших повторное лечение
11 в течение 12 недель
21 в течение 24 недель

100 % УВО₁₂
(21/21)

12 пациентов на лечении
или под последующим наблюдением

Повторная терапия после неэффективного лечения с помощью ПППД: до какого предела не принимать решение !!

Одиннадцать пациентов (средний возраст: 56,2 лет, диапазон: 48-64) инфицированы:

-ВГС генотипа 1 (1a: n=4 ; 1b: n=3)

-ВГС генотипа 2 (n=1)

-ВГС генотипа 4 (n=2)

-ВГС генотипа 6 (n=1)

Все пациенты с компенсированной болезнью печени (fibroscan: 6,6-35,3 кПа) и которым не удалось достичь УВО с предыдущей схемой полностью перорального лечения

Они принимали SOF + DCV (n=6); DCV + SMV (n=1); SOF + SMV (n= 1); SOF + LDV (n=1); GRZ + EBV (n=1); мерицитабин + данопревир (n=1) в течение 12 недель

Резистентность ВГС была достигнута на уровне лечения путем секвенирования областей NS3 протеазы, NS5A и NS5B в выборочной совокупности

Генотип	Исходный уровень NS3 RAV	Исходный уровень NS5A RAV	Исходный уровень NS5B RAV	Последняя оценка во время лечения РНК ВГС (МЕ/мл)	УВО12	Неэффективность лечения NS3 RAV	Неэффективность лечения NS5A RAV	Неэффективность лечения NS5B RAV
1a	R155K, D168E	M28A, Q30K	Нет	<12 (ОЛ)	Рецидив	R155K, D168E	M28A, Q30K	Нет
1a	R155K	M28T	Нет	<12 (ОЛ)	Рецидив	R155K	Q30E	Нет
1a	R155K	Q30K	Нет	<12 (неделя 4)	Рецидив Досрочное прекращение лечения вследствие СНЯ*	R155K	M28T, Q30K	Нет

Замены

Замены, ассоциированные с резистентность (RAS) следует оценить перед повторным лечением особенно у пациентов, которые ранее проходили лечение PI и NS5A I.

SOF + DCV + SMV + RBV

→ УВО12

1b	Нет	Нет	C316N	<12 (ОЛ)	Да	-	-	-
2	Нет	Нет	Нет	<12 (ОЛ)	Ожидается	-	-	-
4	D168E	L28M, L30C	Нет	<12 (ОЛ)	Да	-	-	-
4	Нет	L30S, Y93H	Нет	<12 (неделя 12)	Ожидается	-	-	-
6	Y56H, D168C	Нет	Нет	<12 (ОЛ)	Да	-	-	-

- СНЯ: Легочная артериальная гипертензия (n=1) ;
- Полиорганная недостаточность, возможно связанная с митохондриальной токсичностью (n=1)

- Схема SOF+DCV+SMV+RBV в течение 24 недель была связана с ответом на лечение у всех пациентов
- Однако, один пациент досрочно прекратил лечение из-за СНЯ (возможная митохондриальная токсичность), вирусологический результат ожидается и по крайней мере 3 пациента не достигли УВО, один из-за СНЯ (легочная артериальная гипертензия), два других из-за рецидива после лечения

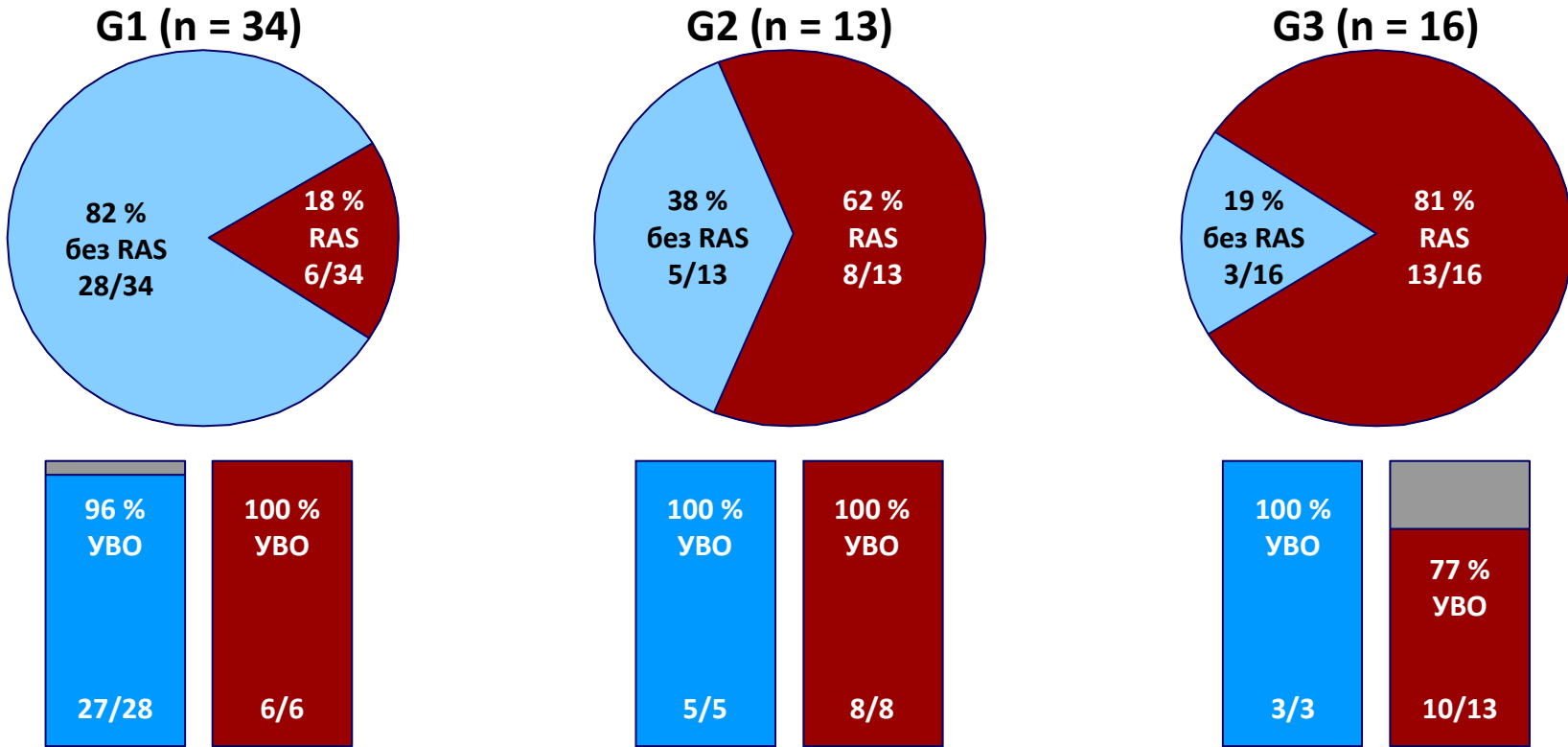
Учитывая недостаток других вариантов класса ПППД, **этих пациентов следует считать неизлечимыми**

Совсем скоро

Софосбувир/velpatasvir

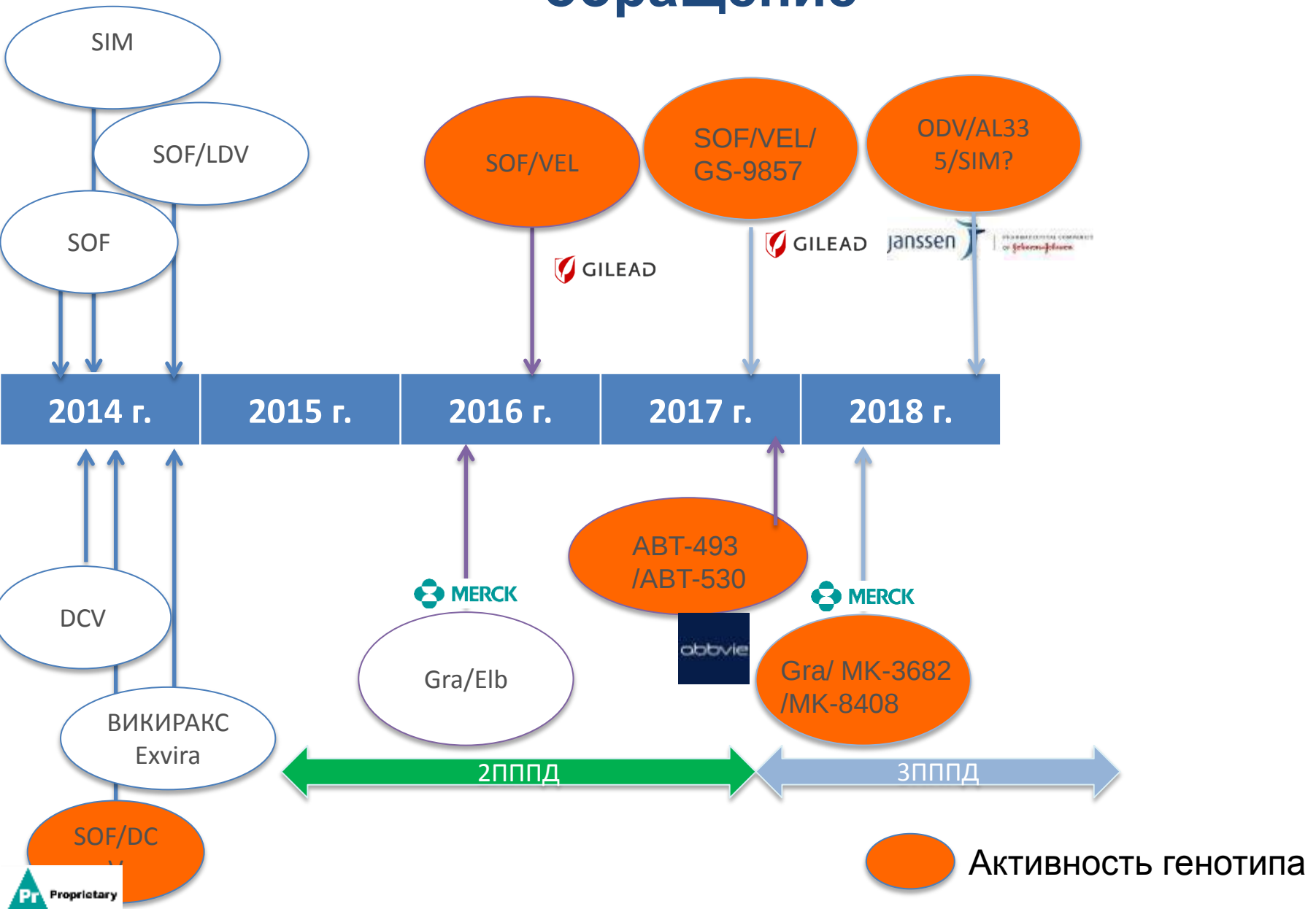
SOF/VEL + RBV 2 в течение 24 недель: Хорошие варианты в случае неэффективности лечения ингибиторами NS5A, кроме пациентов с генотипом 3.

УВО в соответствии с RAS и генотипом



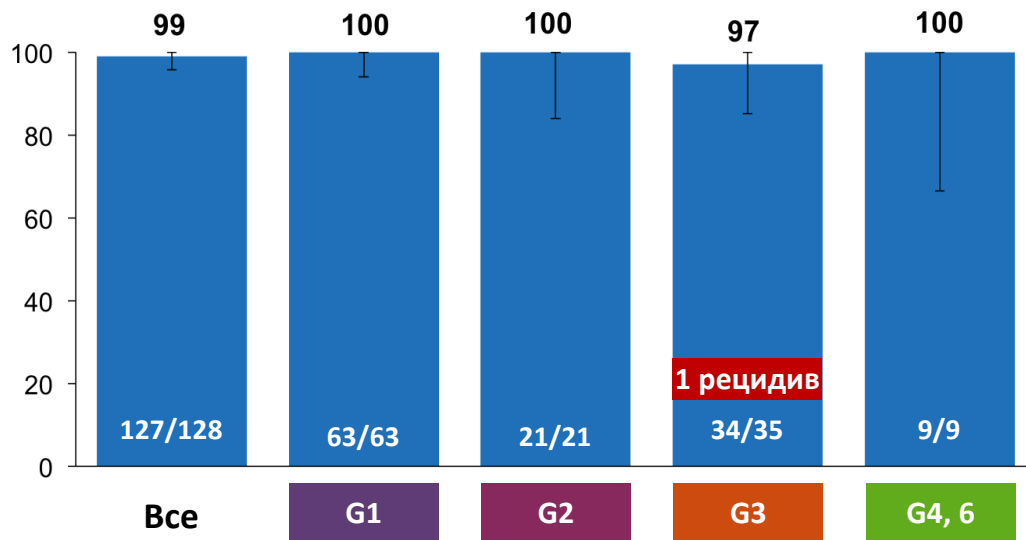
- 11/13 GT-3 пациентов G3 с мутациями Y93H; 9 (82 %) УВО 12
- 5 пациентов с мутациями 2 NS5A; 5 УВО 12
- 3 пациента с мутациями NS3; 3 УВО 12

Гипотеза для разрешения на выпуск в обращение



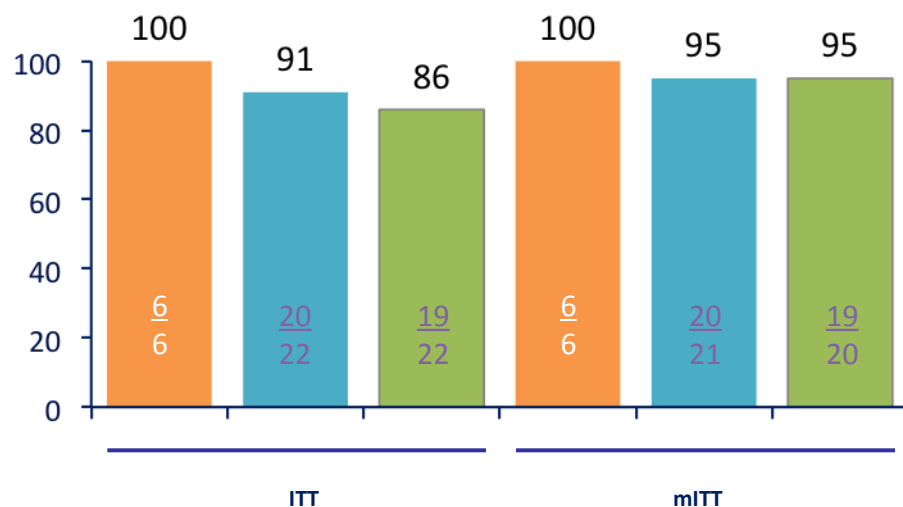
Лечение пациентов, для которых предыдущая схема лечения ППД была неэффективной

УВО 12



**SOF/ VEL/ GS-9857
12 недель**

Lawitz E. et al EASL 2016, Abs. PS008

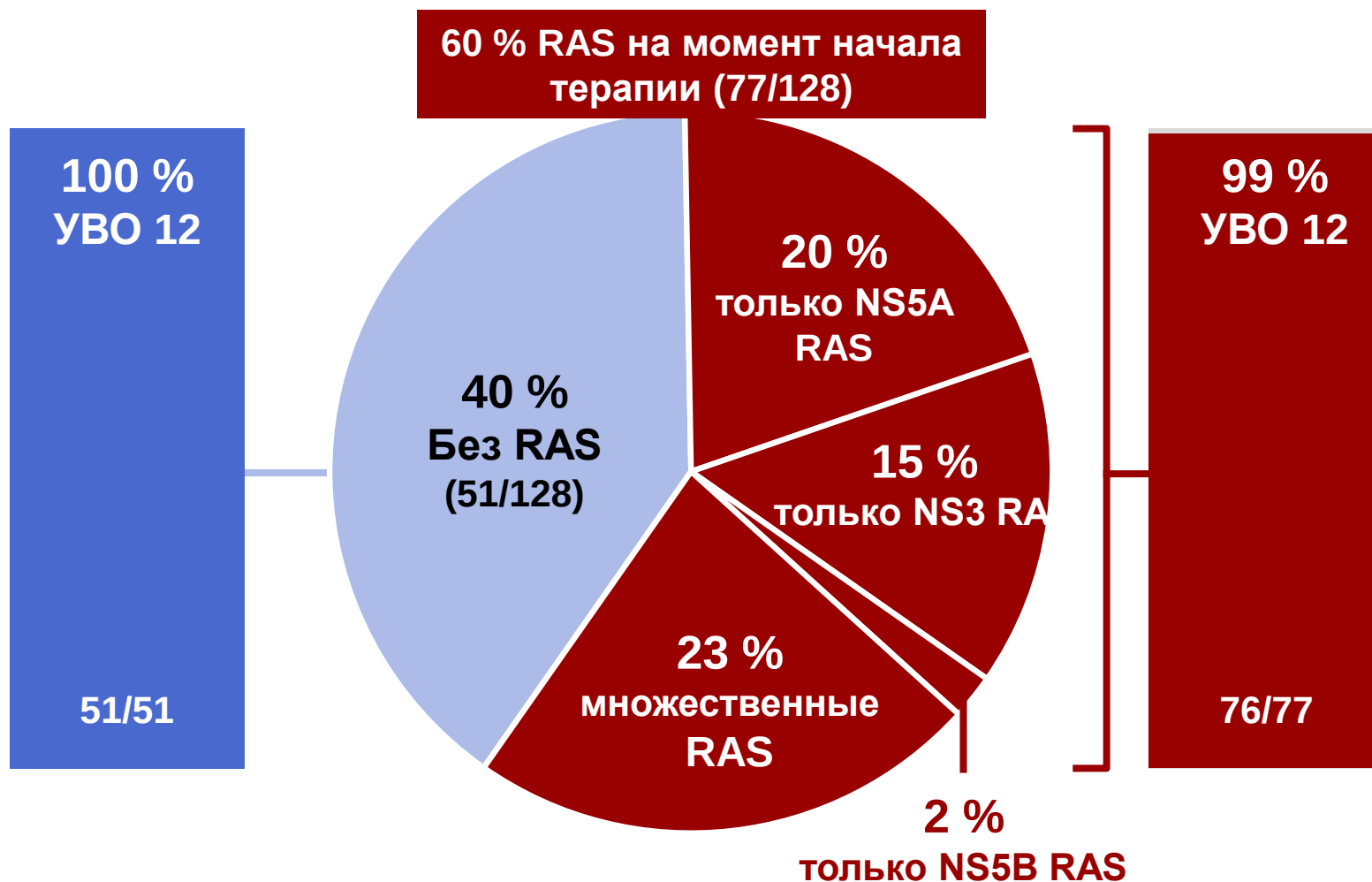


**ABT-493 / ABT-530
12 недель
у пациентов GT-1**

Poordad F. et al. EASL 2016, Abs. GS11

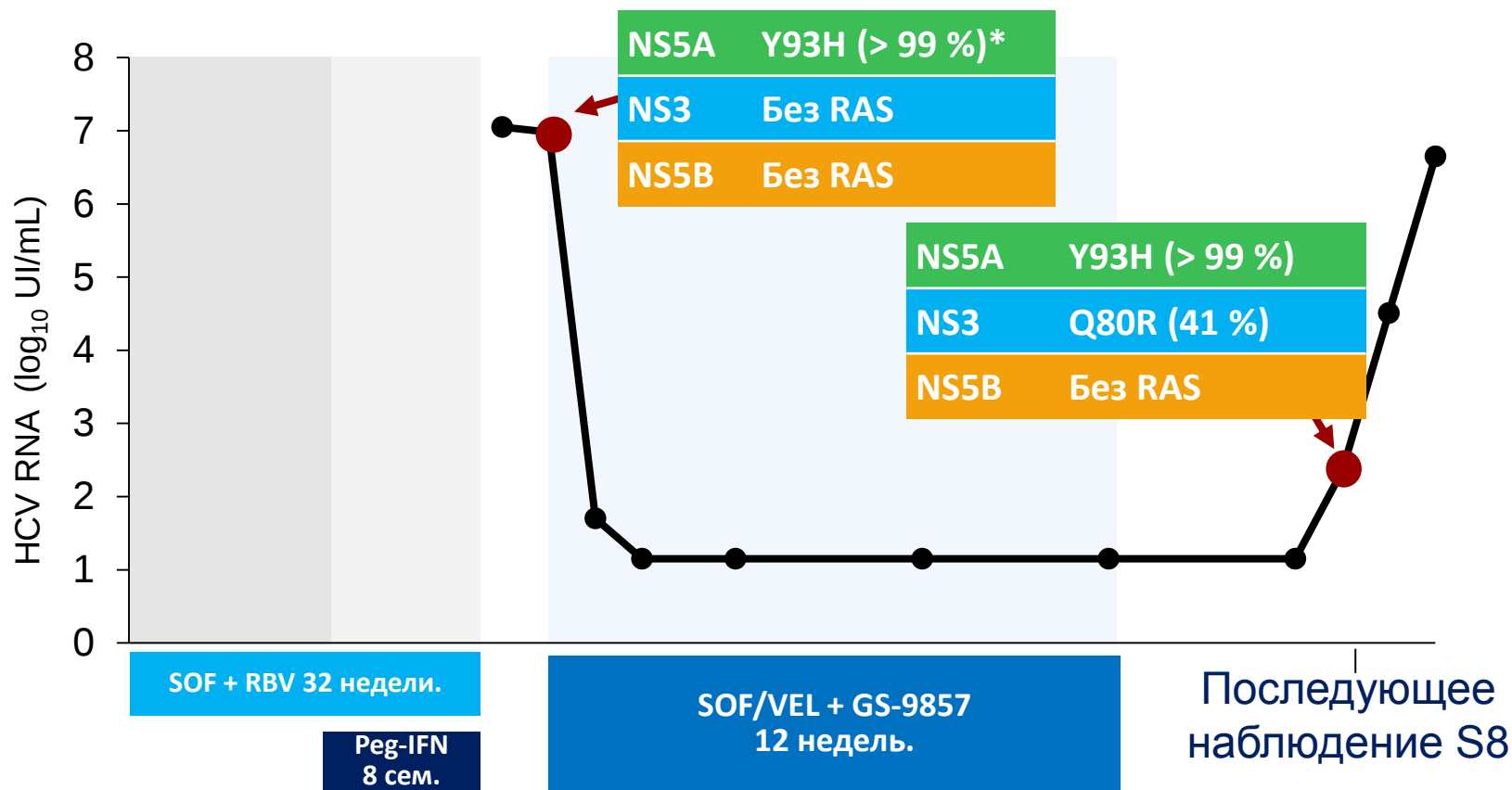
**SOV/VEL/GS-9857 в течение 12 недель
у пациентов с генотипами 1 – 6, для которых лечение ПППД
оказалось неэффективным**

Влияние исходных RAS на УВО 12



SOV/VEL/GS-9857 в течение 12 недель у пациентов с генотипами 1 – 6, для которых лечение ПППД оказалось неэффективным

Рецидив: предыдущее лечение и развитие RAS

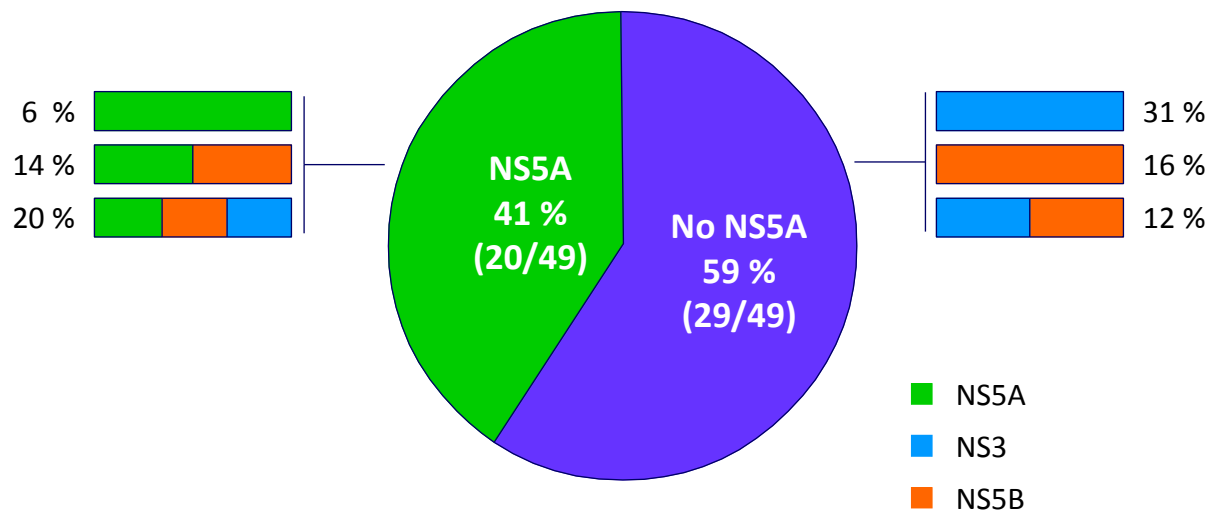


- женщина GT-3 в возрасте 58 лет с циррозом, РНК ВГС 7,0 $\log_{10}$ МЕ/мл

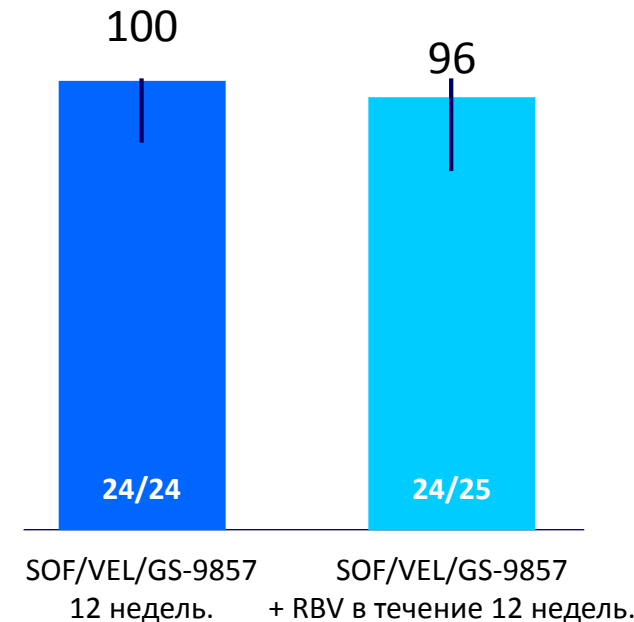
SOF/VEL/GS-9857 в течение 12 недель: Хороший вариант для пациентов GT-1, для которых лечение ПППД оказалось неэффективным

- Одноцентровое исследование фазы 2 с участием пациентов GT1, для которых лечение ПППД оказалось неэффективным: G1a (88 %), цирроз (50 %)
- Исследование в двух группах : SOF/VEL/GS-9857 (PI второго поколения) в течение 12 недель в сравнении с SOF/VEL/GS-9857 + RBV в течение 12 недель.

Предыдущее лечение (≥ 6 недель)



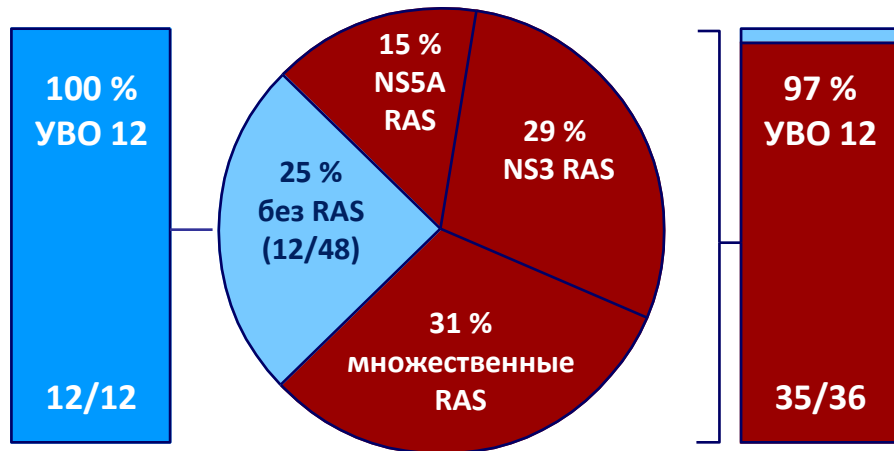
УВО 12



SOF/VEL/GS-9857 в течение 12 недель: **Хороший вариант для пациентов GT-1, для которых** **лечение ПППД оказалось неэффективным**

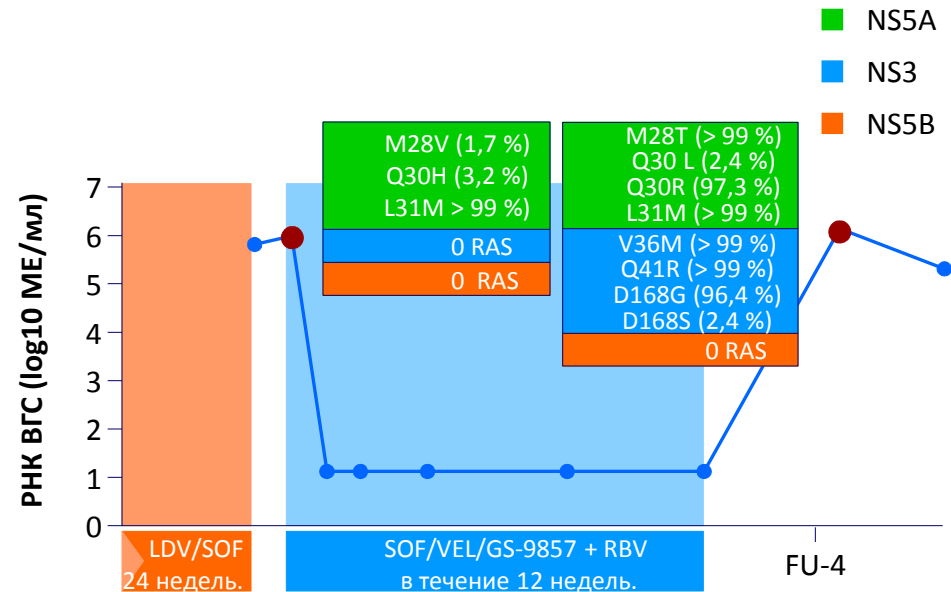
Влияние RAS на УВО

75 % RAS на исходном уровне (36/48)



глубокое секвенирование

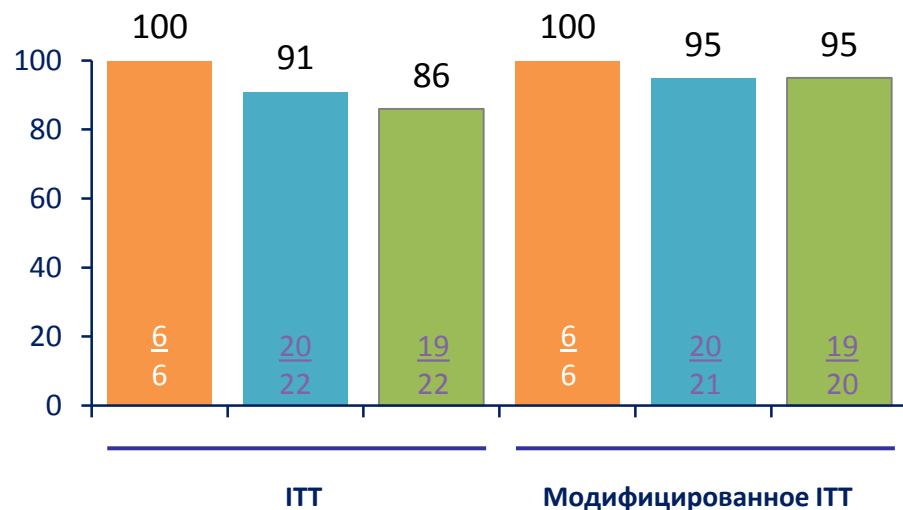
Профиль резистентности у лиц с рецидивом



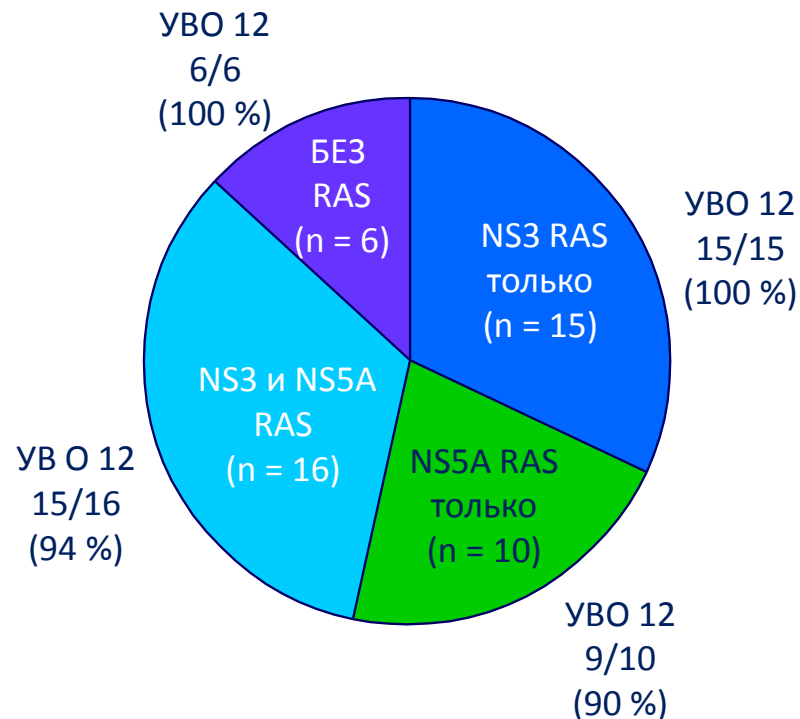
- Афроамериканец в возрасте 61 года с циррозом и IL28B с компенсированным циррозом

АВТ-493 и АВТ-530 у пациентов GT-1 без цирроза, для которых лечение ППД оказалось неэффективным

УВО 12



Влияние исходных RAS на УВО 12



УВО 12 = 100 %
среди пациентов с
мутацией NS5A Y93 на исходном уровне

УВО = 100 %
среди пациентов с
мутацией NS3 Q80 или R155 на исходном уровне

Доза АВТ-493	200 мг	300 мг	300 мг	200 мг	300 мг	300 мг
АВТ-530	120 мг	120 мг	120 мг	120 мг	120 мг	120 мг
Доза RBV		800 мг			800 мг	
Вирусологический прорыв	0	0	1	0	0	1
рецидив	0	1	0	0	1	0
Утрата связи для ПН	0	1	2	-	-	-

Заключение

- В случае неэффективности лечения ПППД следует рассмотреть возможность определения наличия резистентности перед повторным лечением.
- Схема повторного лечения должна содержать
 - Софосбувир из-за мощного барьера для резистентности
 - 1 или 2 других ПППД, если это возможно без перекрестной резистентности с ПППД, которые уже применялись
 - Рибавирин
- Продолжительность лечения должна составлять от 12 до 24 недель (рекомендовано при F3-F4)
- Для лиц с множественными RAS к NS3 и NS5A и прогрессирующим заболеванием при повторном лечении следует проявлять осторожность с имеющимся лекарственным средством, тогда будущее лечение может быть более перспективным

Благодарю вас за внимание

