

Практические аспекты лечения пациентов с хроническим гепатитом С

Главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции,
заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗНО «НОЦ СПИД»
к.м.н. С.В.Минаева
15 февраля 2024, г. Нижний Новгород

- ▶ Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании АО «Р-Фарм».
- ▶ АО «Р-Фарм» не рекомендует применять препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению. В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминаемые в данной презентации, могут различаться.
- ▶ Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями. Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

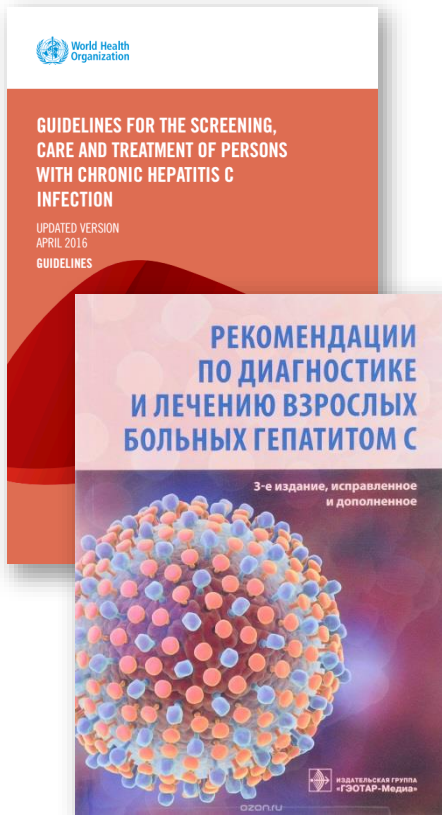
Информация о раскрытии финансовой заинтересованности

- ▶ Настоящим лектор подтверждает, что он оказывает услуги в области научной и образовательной деятельности (включая, среди прочего, подготовку обзоров научной литературы, обучающих и информационных материалов, участие в клинических исследованиях и экспертных советах и пр.) АО «Р-Фарм».

Стратегия борьбы с инфекцией ВГС



Глобальная стратегия по борьбе с вирусными гепатитами, принятая ВОЗ, предполагает, что **80% больных к 2030 г. должны быть обеспечены противовирусной терапией**



В настоящее время установить индивидуальный для пациента риск развития прогрессирующего заболевания печени невозможно, поэтому **все пациенты** с компенсированным и декомпенсированным хроническим поражением печени, этиологически связанным с ВГС, ранее получавшие или не получавшие терапию, вне зависимости от исходной биохимической активности (уровень АЛТ, АСТ), готовые получать ее и не имеющие противопоказаний, должны рассматриваться как **кандидаты на лечение**

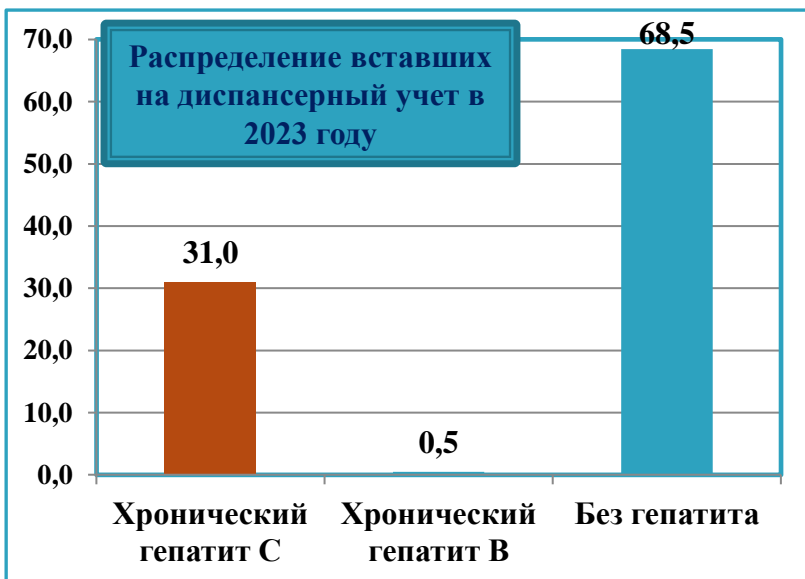
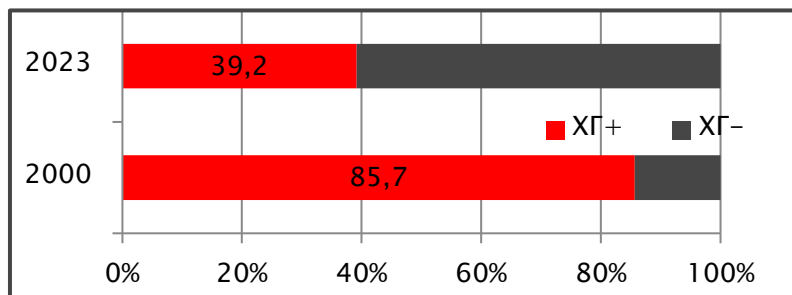
При повышении доступности лечения чрезвычайно важным является расширение рамок программы с **включением пациентов, находящихся на ранних стадиях болезни**

Широкий охват терапией, всех категорий больных **позволяет снизить коллективный риск дальнейшего распространения инфекции** среди населения

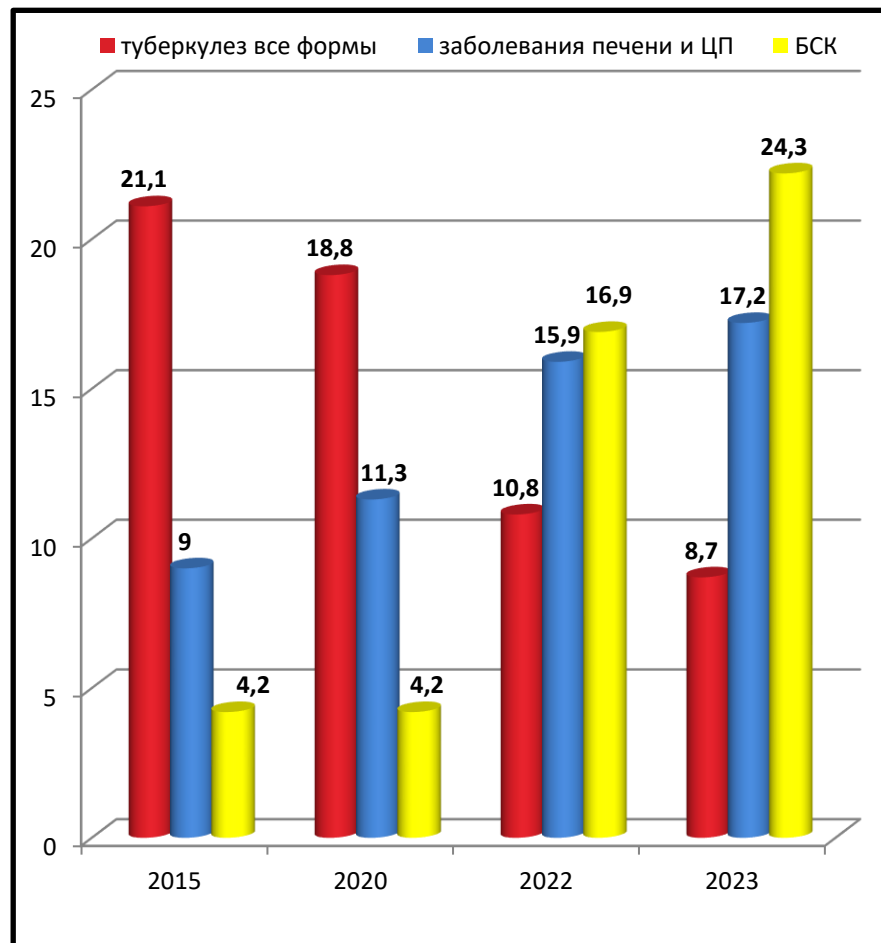


Пораженность хроническими вирусными гепатитами и смертность больных ВИЧ-инфекцией в Нижегородской области

Маркеры гепатитов у ВИЧ-инфицированных пациентов



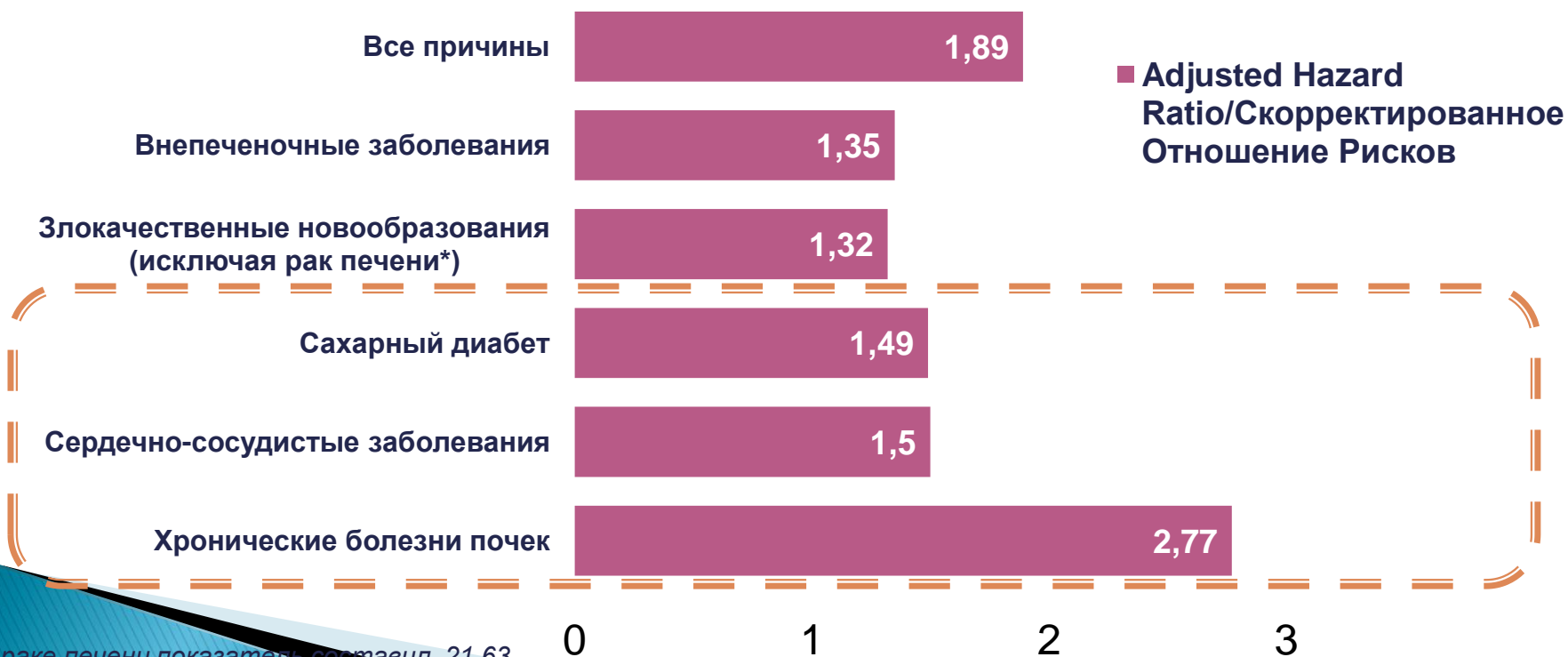
В 2023 году под наблюдением состоят 8 200 больных ко-инфекцией ВИЧ/ХГ (45,8%)
Из них – 98,2% - ХГС



Динамика удельного веса заболеваний печени и цирроза печени в структуре причин смерти больных ВИЧ-инфекцией

Хроническая инфекция ВГС достоверно увеличивает риск смерти от соматических заболеваний (как ко-фактор патогенеза)

- (R.E.V.E.A.L.)–HCV study Group, Тайвань
- Когортное проспективное исследование n= 23 820
- 11 973 мужчин и 11 847 женщин в возрасте от 30–65 лет
- В среднем период наблюдения составил 16,2 лет



Прямые медицинские затраты: ежегодная стоимость внепеченочных заболеваний у пациентов с гепатитом С, в том числе в расчете на одного пациента в год, по данным мета-анализа

Внепеченочные проявления	На 1 пациента в год	Общие затраты, за год, миллионы \$	Ежегодная стоимость, анализ чувствительности, Миллионы \$, диапазон
Смешанная криоглобулинемия	916	120.26	101.85–138.67
Хроническая болезнь почек	189	15.39	11.71–19.07
Терминальная стадия почечной недостаточности	71,124	74.53	56.71–92.35
Сахарный диабет 2 типа	2,903	443.39	365.6–598.96
Лимфома	6,804	26.03	20.40–31.65
Красный плоский лишай	127	2.73	1.53–3.58
Сухой кератоконъюнктивит	278	83.43	67.42–99.45
Поздняя кожная порфирия	2,166	29.02	17.41–34.83
Ревматоидный артрит	409	9.86	4.93–15.89
Депрессия	2,201	430.66	123.89–737.43
Сердечно сосудистые заболевания	4,066	197.47	113.99–303.23
Инсульт	5,589	72.86	36.37–133.25

Исходы эффективного лечения

Снижение популяции
инфицированных, снижение
частоты популяционной передачи¹

Улучшение клинических исходов¹⁻³

Печеночных

Снижение частоты:

- цирроза печени
- декомпенсации цирроза печени
- гепатоцеллюлярной карциномы
- трансплантации печени
- «печеночной» смертности

Внепеченочных

Общее влияние:

- снижение общей смертности
- улучшение качества жизни
- снижение частоты солидных/
гематологических опухолей
- снижение частоты СД, ИР,
почечных и кардиоваскулярных
заболеваний
- улучшение нейро-когнитивных
функций

Лечение вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции у пациентов с ко-инфекцией



При доступности препаратов прямого противовирусного действия к ВГС эффективность и частота нежелательных явлений среди пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС аналогичны тем, которые наблюдаются при моноинфекции ВГС

Каждого пациента с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ следует рассматривать как кандидата на безинтерфероновую терапию, независимо от стадии фиброза печени

У пациентов с моноинфекцией ВГС и при ко-инфекции ВИЧ показания к применению одинаковые

Лекарственное взаимодействие является ключевым фактором при лечении пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, особое внимание должно быть уделено антиретровирусным препаратам, которые противопоказаны, не рекомендуются или требуют коррекции дозировки при определенных режимах лечения гепатита С препаратами прямого противовирусного действия.



The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America Present

HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

Last Updated: September 21, 2017
www.hcvguidelines.org

EACS European AIDS Clinical Society

РЕКОМЕНДАЦИИ

Версия 9.0
Октябрь 2018
Русский

AASLD

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018[®]

European Association for the Study of the Liver^{*}

Summary
Hepatitis C virus (HCV) infection is a major cause of chronic liver disease, with approximately 70 million chronically infected individuals worldwide. Clinical care for patients with HCV-related liver disease has advanced considerably thanks to an enhanced understanding of the pathobiology of the disease, and because of developments in diagnostic procedures and improvements in therapy and prevention. These European Association for the Study of the Liver (EASL) Guidelines are intended to assist physicians and other healthcare providers in the management of patients with acute and chronic HCV infection in 2018 and onwards.

Introduction
Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide. The long-term natural history of HCV infection is highly variable. The majority can range from minimal histological changes to persistent fibrosis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma (HCC). There are approximately 70 million chronically infected individuals worldwide,^{1,2} many of whom are unaware of their infection, with important relations according to the geographic area. Clinical care for patients with HCV-related liver disease has advanced considerably during the last few decades thanks to an enhanced understanding of the pathobiology of the disease, and because of developments in diagnostic procedures and improvements in therapy and prevention.

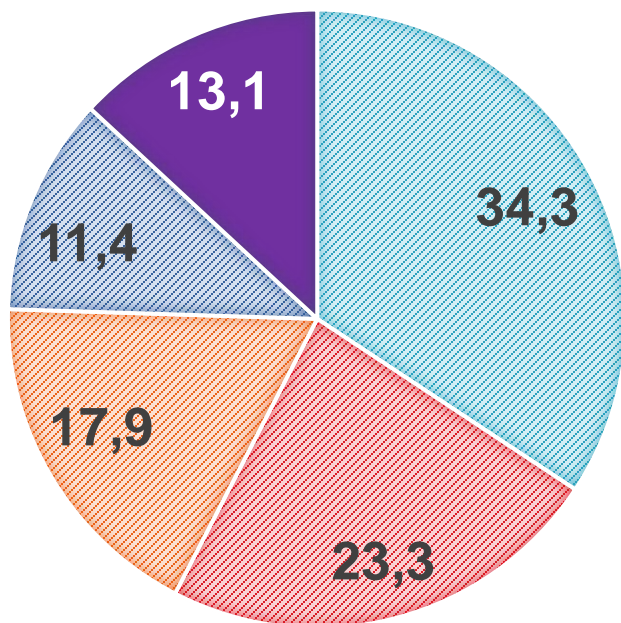
Methodology
These EASL recommendations have been prepared by a panel of experts chosen by the EASL Governing Board. The recommendations are primarily based on evidence from existing publications and presentations at international meetings. In the absence of such evidence, the expert members' experience and judgment have been considered. Whenever possible, the level of evidence and recommendations are stated. The strength of recommendations has been graded according to the Grading of Recommendations and Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system. The strength of recommendations is based on the quality of underlying evidence. The quality of the evidence in the recommendations is based on the level of those levels: high (A), moderate (B) or low (C). The GRADE system offers two options: strong or weak recommendations. The more likely a strong recommendation is warranted, the greater the variability in values and performance, or the greater the uncertainty, the more likely a weak recommendation is warranted. The recommendations have been approved by the EASL Governing Board.

Увеличение охвата терапией больных ХГС потребует применения всех фармакоэкономически оправданных схем ПВТ, особенно для лечения молодых пациентов с минимальным фиброзом печени

Согласно стратегии ВОЗ **80%** охват терапией предусматривает лечение пациентов на ранних стадиях фиброза!

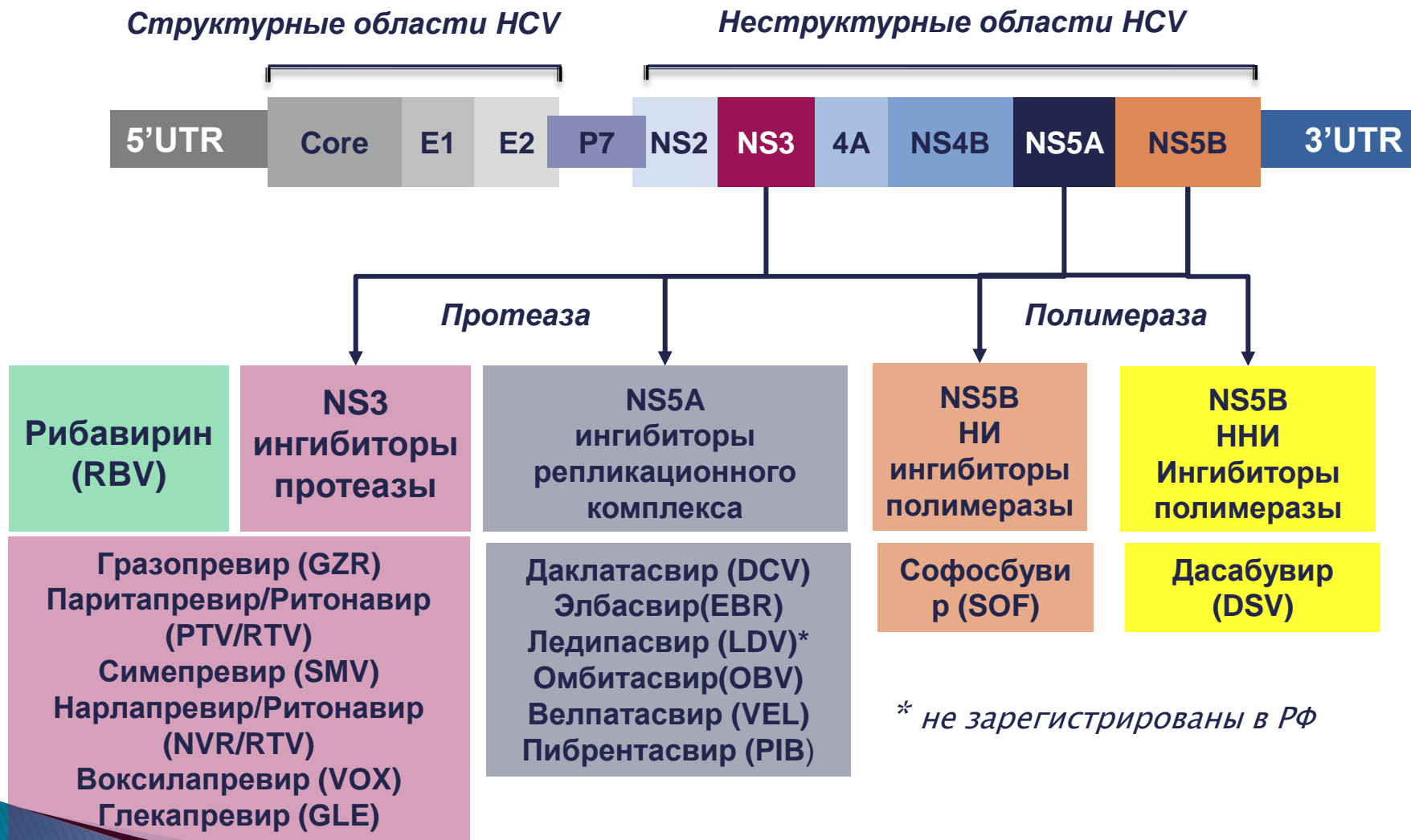
Распределение больных ХГС по фиброзу печени в РФ

■ F0 ■ F1 ■ F2 ■ F3 ■ F4

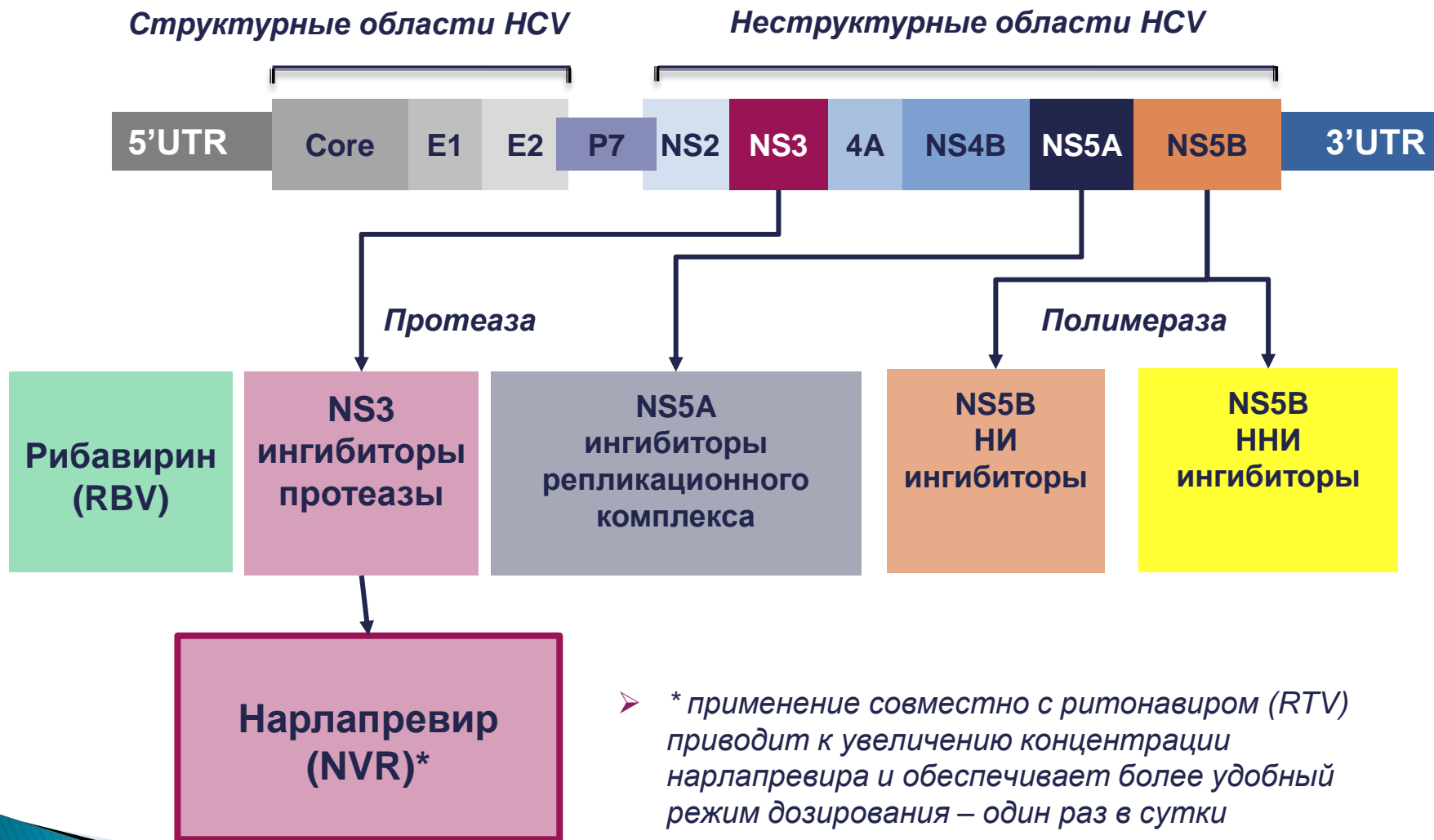


Согласно задачам определенным ВОЗ к 2030 году, для достижения цели по снижению заболеваемости и смертности от ХГС в РФ при сохранении приоритетности назначения терапии пациентам с фиброзом печени F2, F3 и F4 (по METAVIR), все больные с фиброзом печени F1 и половина больных с фиброзом F0 также должны быть пролечены!

Одобрены в Европе, США и РФ базовые ППД для комбинированной ПВТ



Одобрены в РФ ингибиторы протеазы ВГС для комбинированной ПВТ



Схемы противовирусной терапии при лечении ХГС в РФ

	1 генотип	2 генотип	3 генотип	4 генотип	5 генотип	6 генотип
пегИФН + рибавирин	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Нарлапревир/р + пегИФН + рибавирин	⊕	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Нарлапревир/р + даклтасвир	⊕	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Нарлапревир/р + софосбувир	⊕	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Ледипасвир + софосбувир	⊕	⊗	⊕	⊕	⊕	⊕
Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир	⊕	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Глекапревир + пибрентасвир	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Софосбувир + пегИФН + рибавирин	⊕	⊗	⊕	⊕	⊕	⊗
Софосбувир + даклтасвир +/- рибавирин	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Гразопревир + элбасвир	⊕	⊗	⊗	⊕	⊗	⊗
Гразопревир + элбасвир + софосбувир	⊗	⊗	⊕	⊗	⊗	⊗
Софосбувир + велпатасвир	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕



– одобрено согласно ИМП

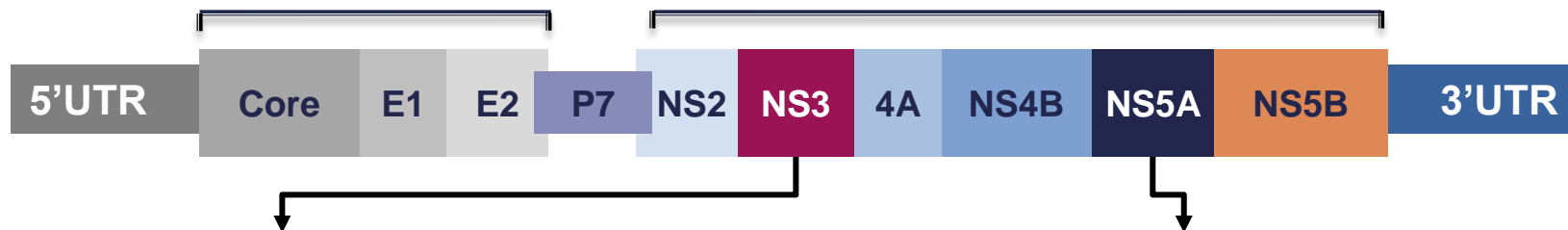


– не одобрено согласно ИМП

Безинтерфероновая комбинация нарлапревира и даклатасвира

Структурные области HCV

Неструктурные области HCV



Нарлапревир (NVR)
HCV NS3 ингибитор протеазы

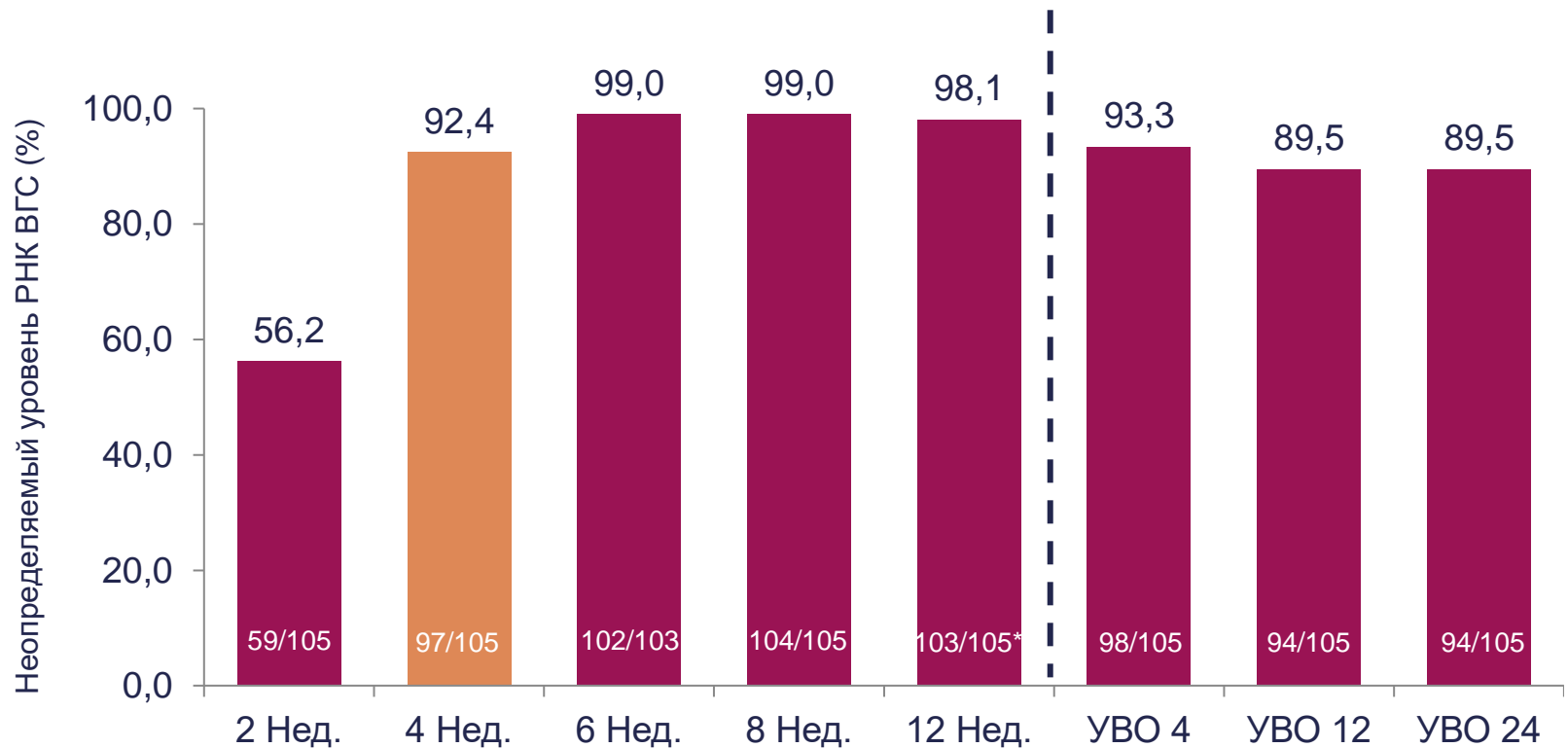


Даклатасвир (DCV)
Пангенотипичный NS5A ингибитор

- NVR (200 мг) применяется совместно с ингибитором изофермента CYP3A4 ритонавиром;
- Применение ритонавира (100мг) в качестве фармакокинетического бустера и прием во время еды позволяет применять удобный режим дозирования NVR – один раз в день

- Пангенотипическая активность;
- Дозирование один раз в день (60 мг) без необходимости изменения дозировки у пациентов с нарушением функции печени или финальной стадии заболевания почек;
- Отсутствие значимых лекарственных взаимодействий

Динамика снижения вирусной нагрузки



Нижний предел обнаружения = 15 МЕ на миллилитр

Вирусологический прорыв – у одного пациента, 1.0% полной популяции для анализа, рецидив зарегистрирован у 10 (9.6%) пациентов

* на 12 нед. у одного пациента ошибочно диагностирован вирусологический прорыв, пациент достиг УВО12 и УВО24.

NVR/R + DCV Профиль безопасности



Зарегистрировано хотя бы одно НЯ 45 (42, 9%)



Развитие Серьезного Нежелательного Явления (СНЯ) после окончания лечения зарегистрировано у двух пациентов. Оба СНЯ расценены исследователем как не связанные с приемом исследуемых препаратов



Все остальные зарегистрированные НЯ были легкой или умеренной степени тяжести

Частота выявления любого НЯ не превышала 10%



НЯ встречавшиеся наиболее часто: нейтропения у 6 человек (5.7%), ретикулоцитоз у 6 человек (5.7%), головная боль у 5 человек (4.8%);



Случаев НЯ, повлекших за собой прекращение приема исследуемой терапии зарегистрировано не было

20 февраля 2019 года получено одобрение Министерства здравоохранения Российской Федерации на применение препарата **нарлапревир** в комбинации с ритонавиром и **даклатасвиром** у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С генотипа 1

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № ЛП-003622

Дата регистрации 12 «мая» 2016 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Арланса®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

Ховион ФармаСциенс С.А., Португалия

АО «Р-Фарм», Россия

производитель, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения « 200219 » 20__ г.

Поскольку нарлапревир применяется в комбинации с ритонавиром, следует учитывать, что низкие дозы ритонавира могут приводить к появлению вирусных штаммов с резистентностью к ингибиторам протеазы ВИЧ у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, не получающих постоянной антиретровирусной терапии. Пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, не получающим антиретровирусную терапию, принимать комбинацию нарлапревир с ритонавиром противопоказано. При ко-инфекции ВИЧ необходимо учитывать лекарственные взаимодействия.

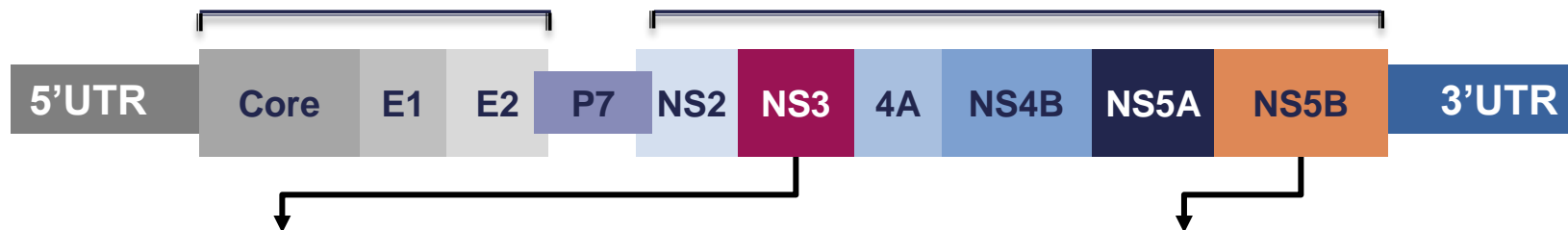
Применение препарата Арланса® в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром

Эффективность терапии препаратом Арланса® в комбинации с ритонавиром и даклатасвиром у пациентов с ВГС генотипа 1b, у которых до начала лечения выявлялись ассоциированные с резистентностью замены аминокислот в участке NS5A вируса гепатита С в положениях L31 или Y93, не изучалась. В случае доступности соответствующих тестов необходимо рассмотреть возможность проведения определения ассоциированных с резистентностью замен аминокислот в участке NS5A ВГС в положениях L31 или Y93 (полиморфизмов) до начала терапии. Необходимо рассмотреть возможность проведения альтернативной терапии в случае выявления у пациента исходных NS5A полиморфизмов вируса гепатита С в положениях L31 или Y93, а также в случае невозможности проведения соответствующего тестирования.

Безинтерфероновая комбинация нарлапревира и софосбувира

Структурные области HCV

Неструктурные области HCV



Нарлапревир (NVR)
HCV NS3 ингибитор протеазы



Софосбувир (SOF)
Пангенотипичный ингибитор

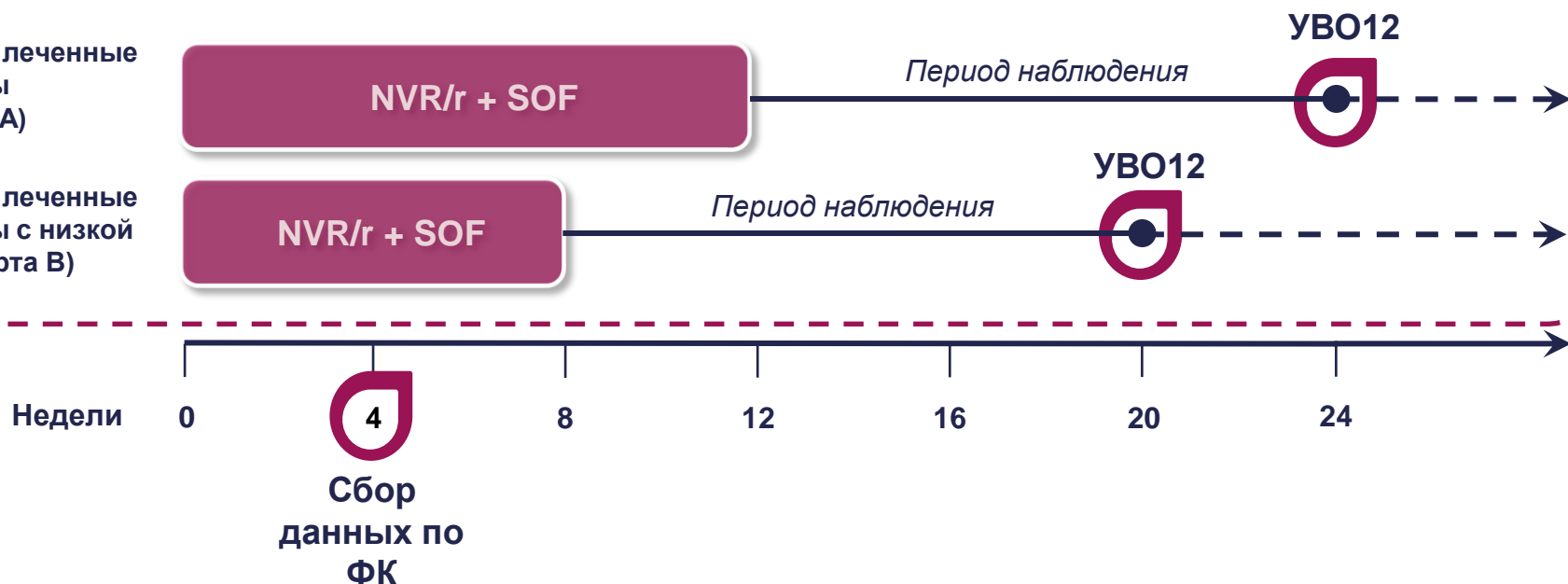
- NVR (200 мг) применяется совместно с ингибитором изофермента CYP3A4 ритонавиром;
- Применение ритонавира (100мг) в качестве фармакокинетического бустера и прием во время еды позволяет применять удобный режим дозирования NVR – один раз в день

- Пангенотипическая активность
- Дозирование один раз в день (400 мг)
- Отсутствие значимых лекарственных взаимодействий

Нарлапревир/р и Софосбувир у ранее не леченных пациентов с хроническим гепатитом С, 1 генотипа ВГС

Ранее не леченные пациенты (Когорта А)
N= 60

Ранее не леченные пациенты с низкой ВН (Когорта В)
N= 25



Дизайн исследования

Нарлапревир 200 мг + Ритонавир 100 мг + Софосбувир 400 мг QD

➔ Длительность терапии в Когорте А – 12 недель

➔ Длительность терапии в Когорте В – 8 недель

1. Климова Е.А., Зночко О.О., Чуланов В.П. и соавт. Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1 вируса, без цирроза печени // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2.
2. [ClinicalTrials.gov identifier: NCT04246723](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04246723)

Цель и задачи исследования

Исследование безопасности и эффективности комбинации NVR / RTV + SOF в течение 12 недель и 8 недель у российских пациентов с ХГС (1 генотипа ВГС)

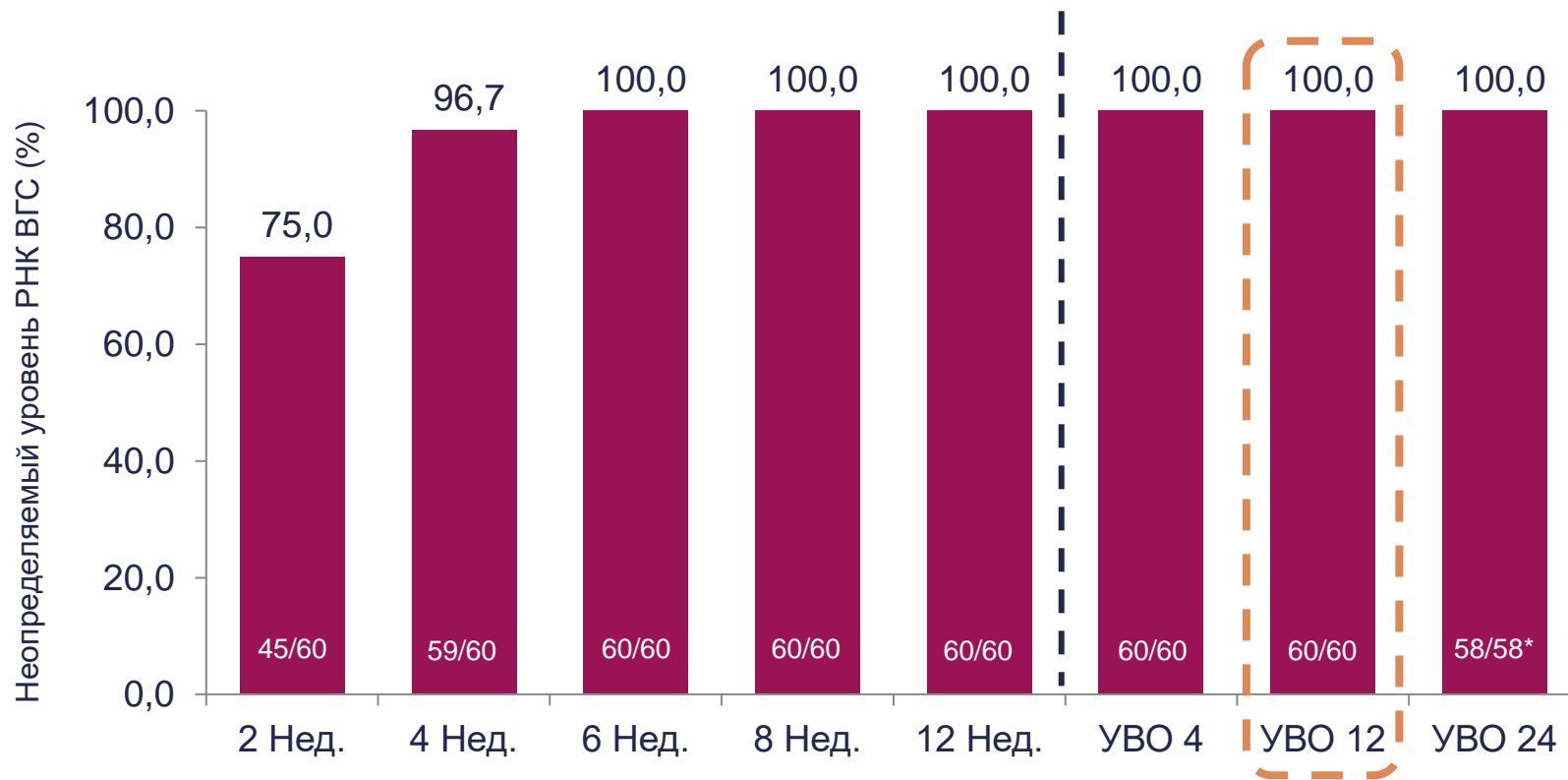


Оценить эффективность лечения комбинацией NVR / RTV + SOF в течение 12 недель и 8 недель у пациентов с хронической инфекцией HCV, измеряемой долей пациентов с SVR12



Оценить безопасность и переносимость лечения комбинацией NVR / RTV + SOF в течение 12 недель и 8 недель

Доля пациентов, достигших неопределяемого уровня РНК ВГС в различные сроки наблюдения (12 недель)



Случаев досрочного прекращения терапии и выбывания пациентов из исследования по каким-либо причинам **не было**

**Два пациента выбыли из исследования после достижения УВО12, визит - на 24 неделе наблюдения не состоялся в связи с пандемией COVID-19*

1. Климова Е.А., Зночко О.О., Мухомов В.П. и соавт. Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1 вируса, без цирроза печени // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2.
2. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04246723

Характер и частота развития нежелательных явлений

НВР/ РТВ + СОФ 12 Недель, пациенты % (n)

По меньшей мере одно НЯ 46,7 (28)

Серьезные нежелательные явления (НЯ) 0 (0)

Смерть 0 (0)

НЯ \geq 5%

Лимфоцитоз 5,0 (3)

Моноцитоз 5,0 (3)

Диарея 8,3 (5)

Снижение гемоглобина 5,0 (3)

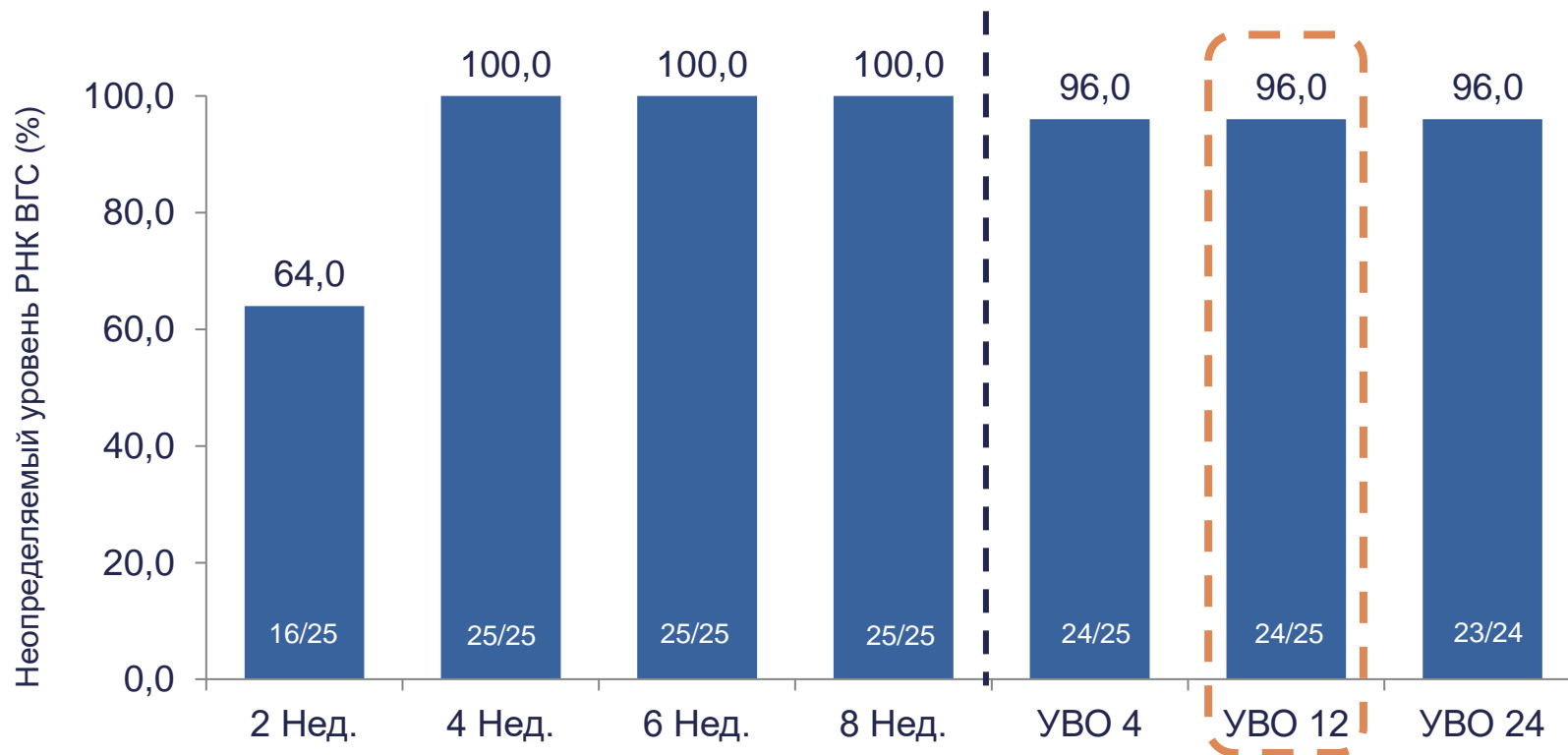
Головная боль 8,3 (5)

Сонливость 6,7 (4)

Слабость 5,0 (3)

Гипергликемия 5,0 (3)

Доля пациентов, достигших неопределяемого уровня РНК ВГС в различные сроки наблюдения (8 недель)



У 1 пациентки развился рецидив, на 4 неделе наблюдения ВН -15 МЕ/мл;
на 12 неделе – 697 000 МЕ/мл;

1 пациент выбыл из исследования после достижения УВО12, визит - на 24 неделе наблюдения не состоялся в связи с пандемией COVID-19

1. Гусев Д.А., Климова Е.А., Энжеле О.О. и соавт. Эффективность и безопасность 8-недельной терапии хронического гепатита С комбинацией препаратов, включающей ингибитор протеазы нарлапревир // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. № 3.
2. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04246723

Характер и частота развития нежелательных явлений

НВР/ РТВ + СОФ 8 Недель, пациенты % (n)

По меньшей мере одно НЯ 20 (5)

Серьезные нежелательные явления (НЯ) 0 (0)

Смерть 0 (0)

НЯ \geq 5%

Инфекции и инвазии: 8 (2)

Энтеровирусная инфекция 4 (1)

Инфекция дыхательных путей 4 (1)

Выводы

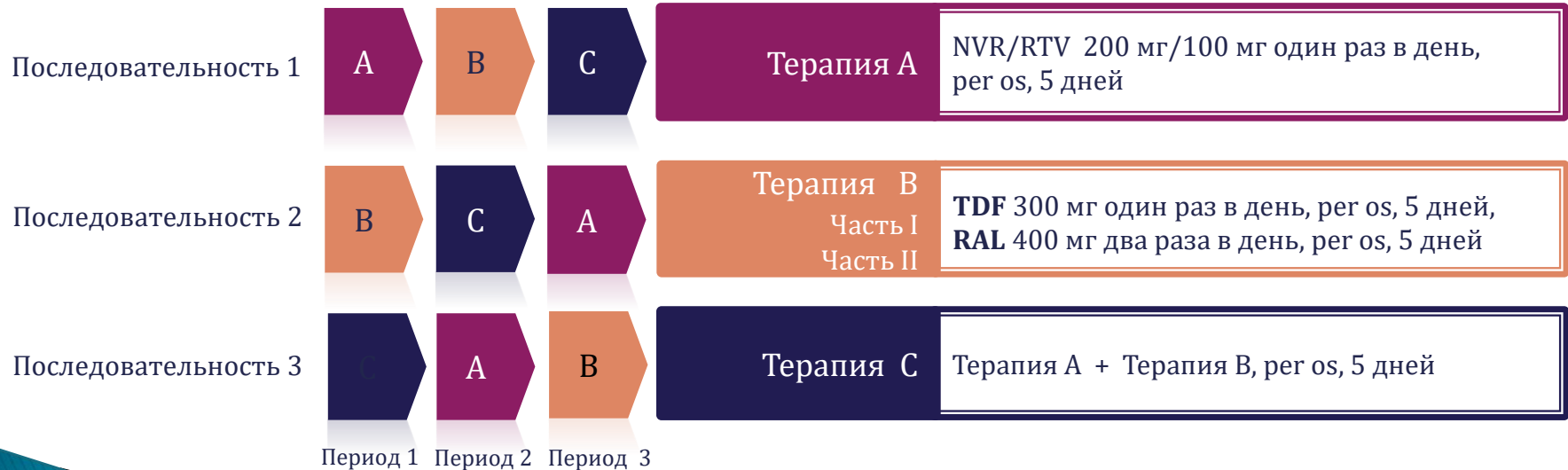
- **Все пациенты** в группе 12-недельного режима терапии комбинацией нарлапревира в сочетании с ритонавиром и софосбувиром **достигли УВО 12**
- **В группе 8 – недель** терапии доля пациентов, достигших УВО12, составила **96.0%** (95% ДИ 79.6%; 99.9%)
- Частота возникновения и выраженность НЯ были незначительными. **Серьезных НЯ не зарегистрировано**
- Направления в области разработки отечественных схем противовирусной терапии гепатита С приближаются к международным: применяются препараты прямого противовирусного действия с укорочением длительности курса терапии, **эффективность** которых близка к **100%**

1. Гусев Д.А., Климова Е.А., Знойко О.О. и соавт. Эффективность и безопасность 8-недельной терапии хронического гепатита С комбинацией препаратов, включающей ингибитор протеазы нарлапревир // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. № 3.
2. Климова Е.А., Знойко О.О., Чуланов В.П. и соавт. Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1 вируса, без цирроза печени // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2.

Исследование лекарственного взаимодействия для оценки фармакокинетики ингибитора протеазы ВГС Нарлапревира и антиретровирусных препаратов

Перекрестное исследование I фазы, в 2-х частях, множественного дозирования у взрослых здоровых добровольцев

- Нарлапревир/ритонавир (NVR/RTV) изучался с тенофовиром дизопроксил фумаратом (TDF) – Часть I и ралтегравиром (RAL) – Часть II;
- 3 периода, 3 последовательности, 5 дней дозирования;
- 18 здоровых добровольцев в каждой Части исследования;
- Каждый участник был рандомизирован в соотношении 1:1:1 на получение одной из последовательностей терапии (A/B/C, B/C/A, C/A/B);



Данные по безопасности

- Серьезных нежелательных явлений (НЯ) в исследовании не было.
- Все НЯ были лёгкими по тяжести и разрешились без каких-либо мер в отношении терапии исследования.
- Никто из участников не выбыл из исследования по причине развития

Нежелательные явления, n	Часть I N=18	Часть II N=18
Головная боль	2	-
Диарея	1	-
Повышение АЛТ (нормальный диапазон < 41 Ед/л)	1 (до 70.6 Ед/л)	1 (до 62.5 Ед/л)*
Снижение ЛДГ (нормальный диапазон 135 - 225 Ед/л)	1 (до 111 Ед/л)	-
Повышение уровня гамма- глутамилтрансферазы (нормальный диапазон < 60 Ед/л)	-	1 (до 77 Ед/л)*

* у 1 участника было отмечено 2 НЯ во время применения Терапии С (NVR/RTV + RAL)

Выводы

- Применение нарлапревира с ритонавиром, с множественными дозами тенофовира и ралтегравира было безопасным и хорошо переносилось
- Полученные результаты подтверждают отсутствие клинически значимого фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств: комбинации нарлапревира/ритонавира и антиретровирусных препаратов (тенофовира и ралтегравира)
- Коррекции дозы при совместном применении не требуется

*** Пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, не получающим АРВТ, принимать комбинацию нарлапревир/ритонавир противопоказано, так как у пациентов с ВИЧ, не получающих постоянной АРВТ, низкие дозы ритонавира могут приводить к появлению вирусных штаммов с резистентностью к ингибиторам протеазы ВИЧ**

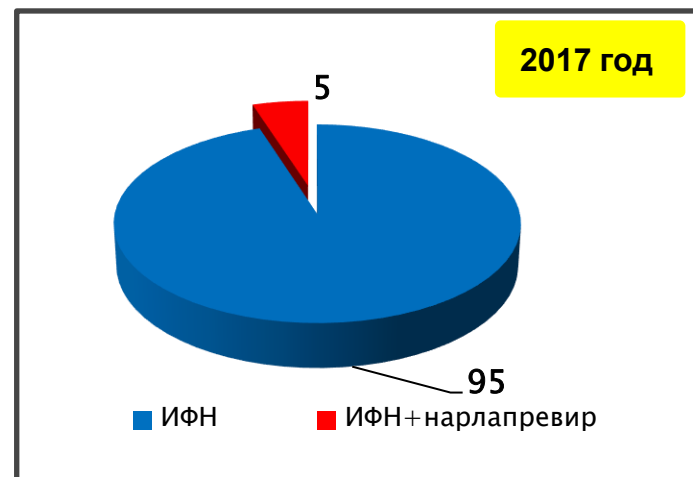
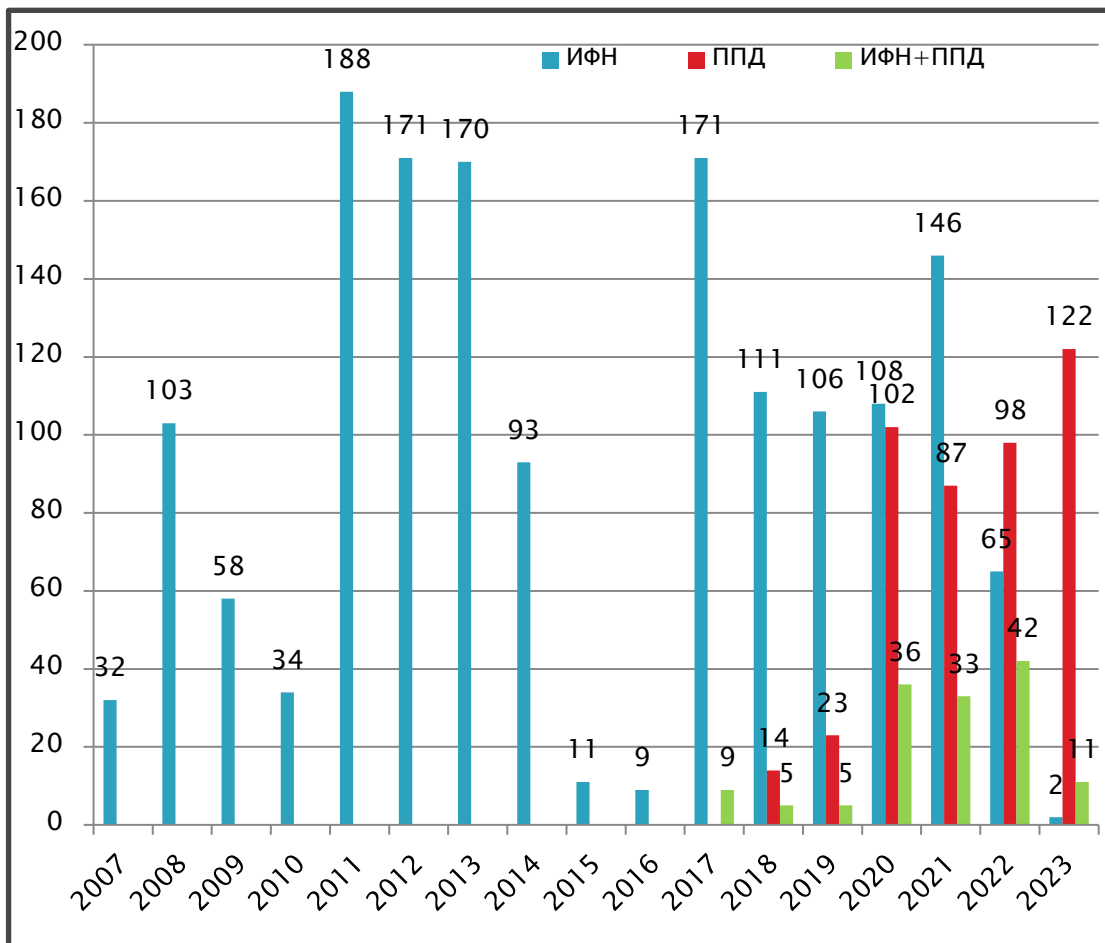
Лечение пациента с ХГС продолжается и после достижения УВО



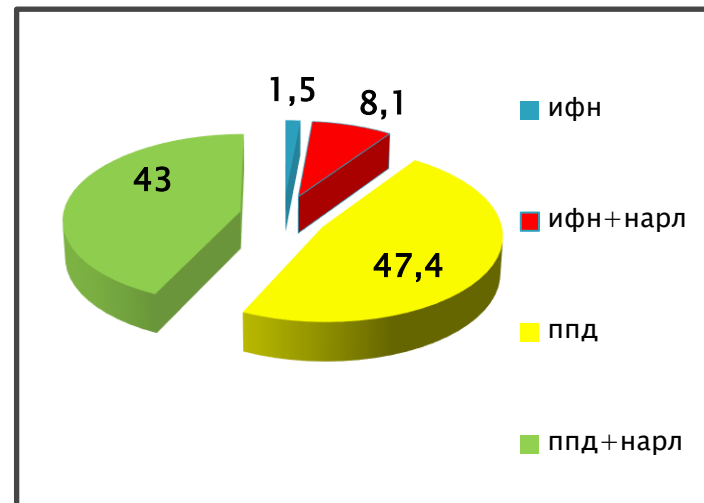
Характеристика	Наблюдение после достижения УВО
Показатели фиброза F0–F2 (по Metavir), риск реинфекции ВГС низкий или отсутствует	Стандартная выживаемость, как без вирусного гепатита С
Распространенный фиброз (F3–F4 по Metavir)	УЗИ–контроль ГЦК каждые 6 месяцев ± АФП
Средний или высокий риск реинфекции ВГС	Минимизация рисков РНК ВГС каждые 12 месяцев

Охват противовирусным лечением больных ко-инфекцией ВИЧ-ХГС

Всего за 15 лет ПВТ получили лишь 2165 (26,9%) больных



В 2017 – 5%
В 2023- 51,1%



Всего : нарлапревиром в схемах пролечено 171 больных.
Эффективность – 90,7%

Выводы

1. Число больных ко-инфекцией ВИЧ-ХГС, нуждающихся в противовирусной терапии ХГС сохраняется на высоком уровне (75%).
2. Охват ПВТ за 15 лет – каждый четвертый нуждающийся в ней.
3. Основную долю ПВТ до 2023г составляли схемы, включающие препараты ИФН - 78,7%.
4. За последние 3 года ситуация изменилась: схемы, включающие препараты ИФН, получили 44,6% больных. ППД, соответственно, - 55,4%.
5. Эффективность схем, состоящих только из ППД, - 90,7% – 98,9%.