

14 декабря 2016

XXXVII Научно-практический семинар  
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора  
«Современные достижения диагностики и лечения хронических  
вирусных гепатитов»

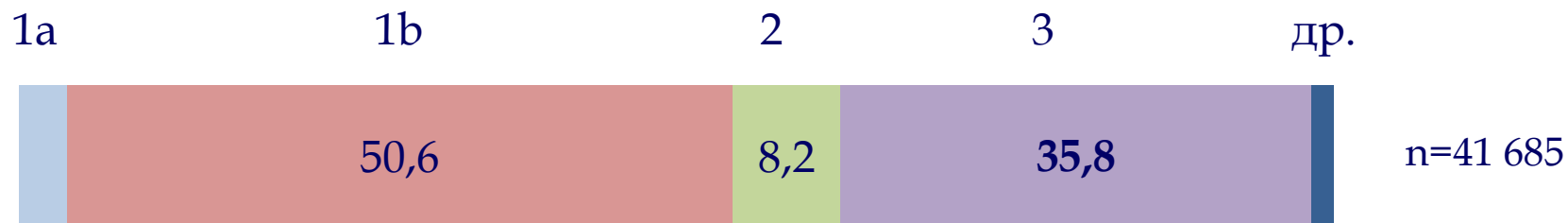
## **Пациент с хроническим гепатитом С и генотипом 3: оптимальные подходы к лечению**

Мамонова Нина Алексеевна

Научно-консультативный клинико-диагностический центр  
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора



# Распределение больных ХГС по генотипам в России



Существуют данные, подтверждающие связь более выраженного прогрессирования фиброза при генотипе 3 по сравнению с другими генотипами<sup>1,2</sup>

Генотип 3 чаще связан с развитием стеатоза, чем другие генотипы HCV

Традиционно генотип 3 считался «легким» для терапии, но новые данные опровергают это<sup>3</sup>

До недавнего времени стандартом терапии оставалась схема:  
PegIFN+RBV<sup>4</sup>

1. Bochud PY, et al. J Hepatol 2009;51:655–66;

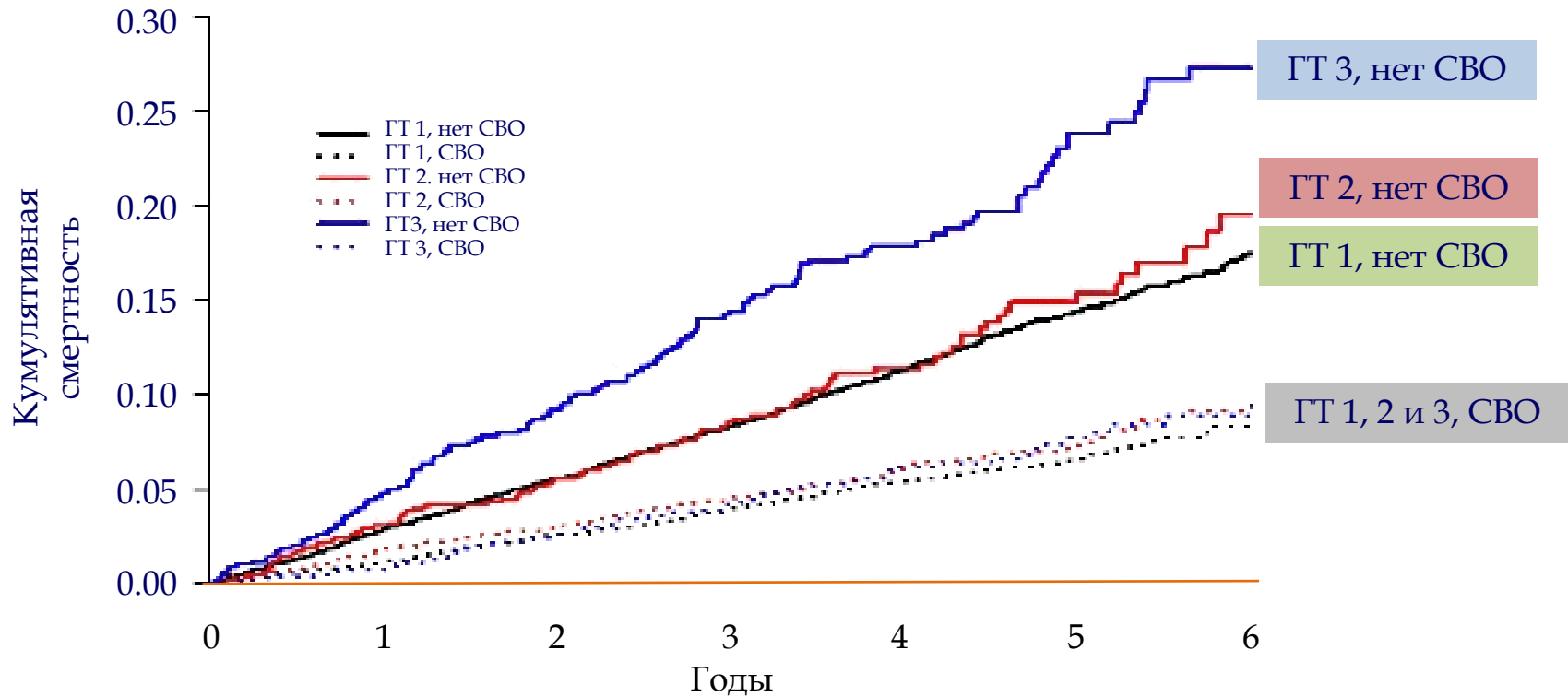
2. Nkontchou G, et al. J Viral Hepat 2011;18:e516–22;

3. Goossens N, Negro F. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26905;

4. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2013 doi: 10.1016/j.hep.2013.11.003.



# Генотип 3 ассоциирован с быстрым прогрессированием фиброза и низкой выживаемостью

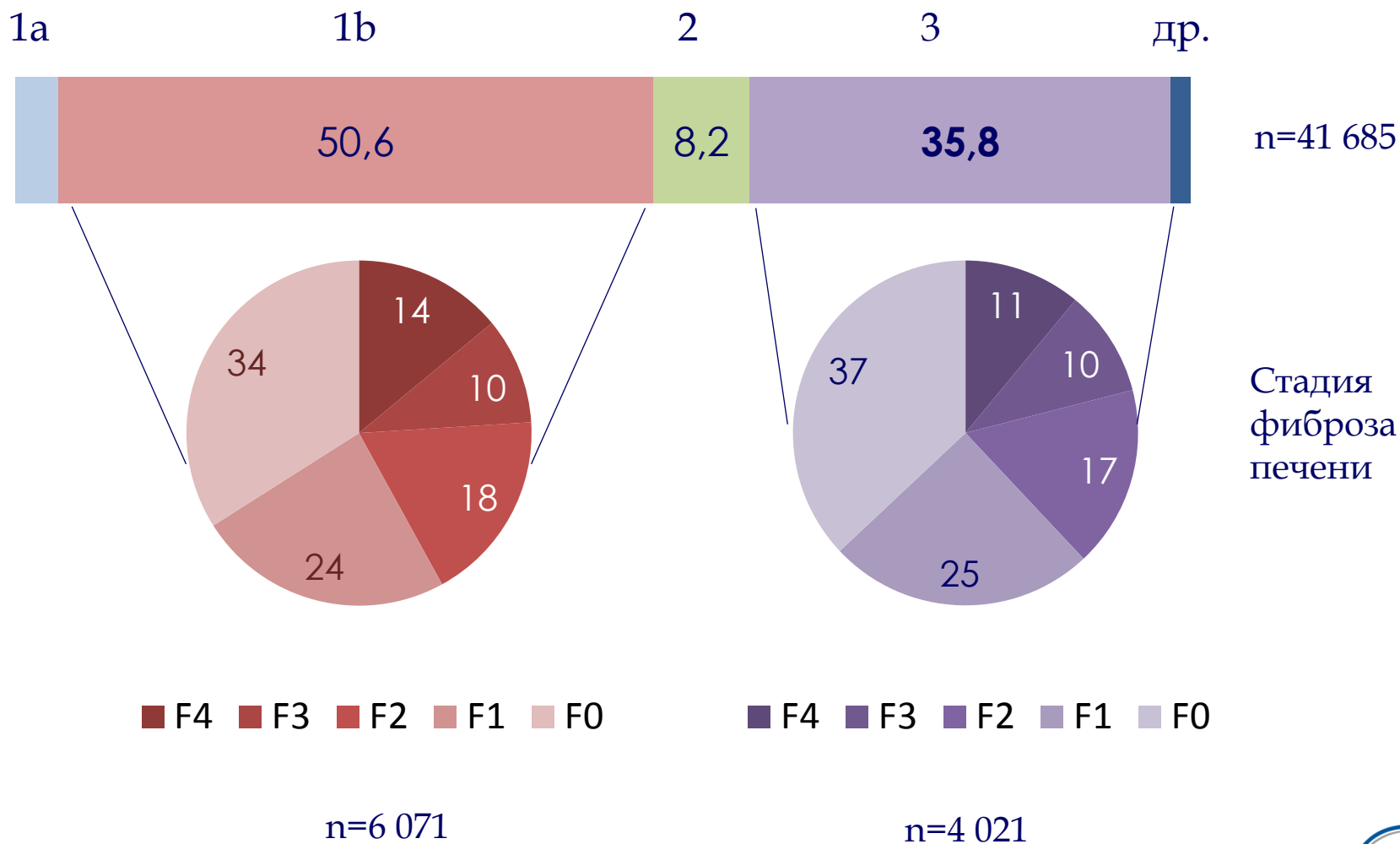


Риск:

ГТ 1	Нет CBO	7,918	7,691	6,450	4,871	3,408	2,074	844
	CBO	4,248	4,200	3,487	2,698	1,889	1,095	295
ГТ 2	Нет CBO	815	790	657	494	323	189	73
	CBO	2,089	2,052	1,800	1,383	951	563	210
ГТ 3	Нет CBO	697	664	559	420	290	160	82
	CBO	1,097	1,089	931	722	499	293	87



# Распределение больных ХГС по генотипам и стадиям фиброза печени в России



**Существуют данные, подтверждающие связь более выраженного прогрессирования фиброза при генотипе 3 по сравнению с другими генотипами<sup>1,2</sup>**

Генотип 3 чаще связан с развитием стеатоза, чем другие генотипы HCV

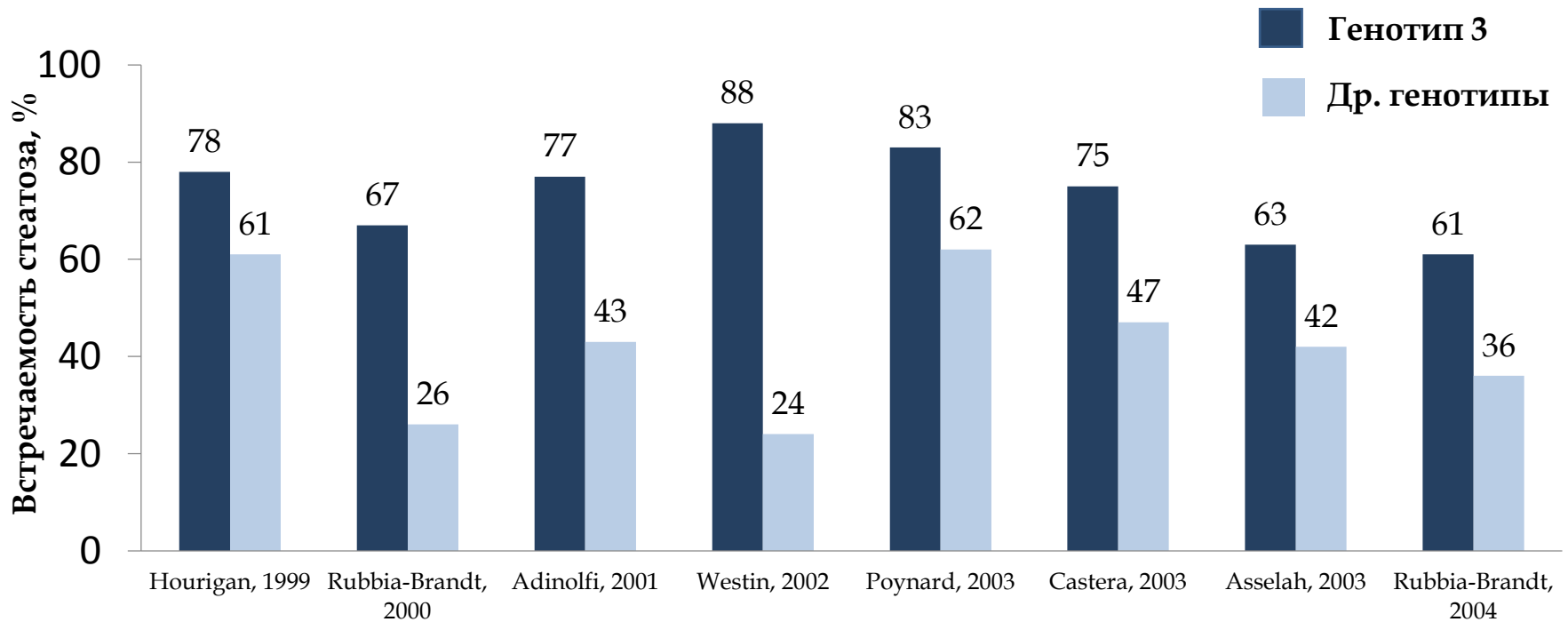
Традиционно генотип 3 считался «легким» для терапии, но новые данные опровергают это<sup>3</sup>

До недавнего времени стандартом терапии оставалась схема:  
PegIFN+RBV<sup>4</sup>

1. Bochud PY, et al. J Hepatol 2009;51:655–66;
2. Nkontchou G, et al. J Viral Hepat 2011;18:e516–22;
3. Goossens N, Negro F. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26905;
4. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2013 doi: 10.1016/j.hep.2013.11.003.



# Генотип 3 чаще связан с развитием стеатоза, чем другие генотипы HCV



1. Asselah et al. Gut. 2006;55:123. 2. Hourigan et al. Hepatology. 1999;29:1215. 3. Rubbia-Brandt et al. J Hepatol. 2000;33:106. 4. Adinolfi et al. Hepatology. 2001;33:1358. 5. Westin et al. J Hepatol. 2002;37:837. 6. Poynard et al. Hepatology. 2003;38:75. 7. Castéra et al. Gut. 2003;52:288. 8. Asselah et al. Gut. 2003;52:1638. 9. Rubbia-Brandt et al. Gut. 2004;53:406.



**Существуют данные, подтверждающие связь более выраженного прогрессирования фиброза при генотипе 3 по сравнению с другими генотипами<sup>1,2</sup>**

**Генотип 3 чаще связан с развитием стеатоза, чем другие генотипы HCV**

Традиционно генотип 3 считался «легким» для терапии, но новые данные опровергают это<sup>3</sup>

До недавнего времени стандартом терапии оставалась схема:  
PegIFN+RBV<sup>4</sup>

1. Bochud PY, et al. J Hepatol 2009;51:655–66;

2. Nkontchou G, et al. J Viral Hepat 2011;18:e516–22;

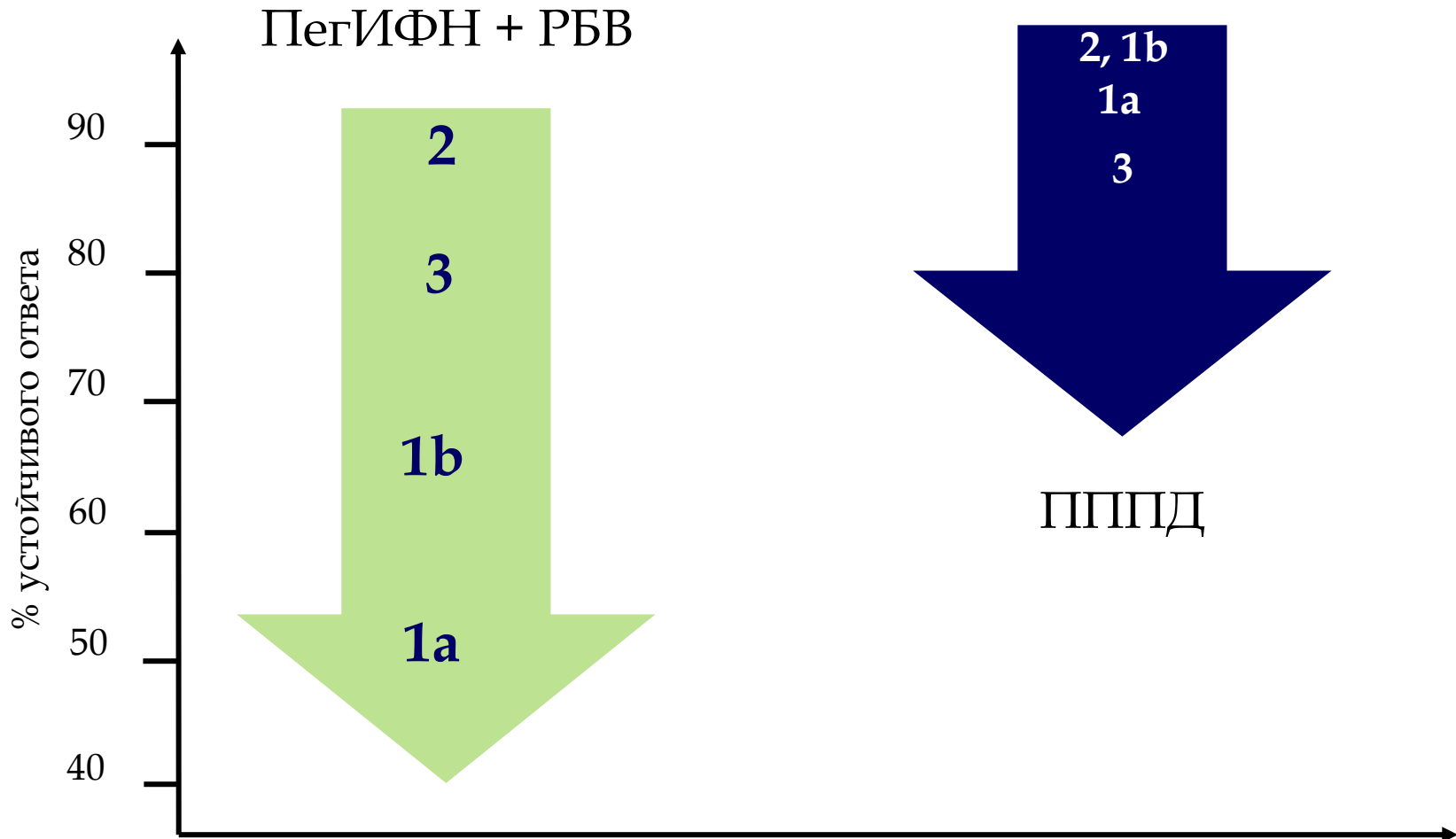
3. Goossens N, Negro F. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26905;

4. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2013 doi: 10.1016/j.hep.2013.11.003.





# Генотип HCV: эволюция прогноза эффективности лечения



**Существуют данные, подтверждающие связь более выраженного прогрессирования фиброза при генотипе 3 по сравнению с другими генотипами<sup>1,2</sup>**

**Генотип 3 чаще связан с развитием стеатоза, чем другие генотипы HCV**

**Традиционно генотип 3 считался «легким» для терапии, но новые данные опровергают это<sup>3</sup>**

**До недавнего времени стандартом терапии оставалась схема:  
PegIFN+RBV<sup>4</sup>**

1. Bochud PY, et al. J Hepatol 2009;51:655–66;

2. Nkontchou G, et al. J Viral Hepat 2011;18:e516–22;

3. Goossens N, Negro F. Hepatology 2013; doi: 10.1002/hep.26905;

4. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2013 doi: 10.1016/j.hep.2013.11.003.



# Российские рекомендации по лечению пациентов с генотипом 3 ВГС

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

**РЕКОМЕНДАЦИИ**  
по диагностике и лечению  
взрослых больных  
гепатитом С

Москва  
2014

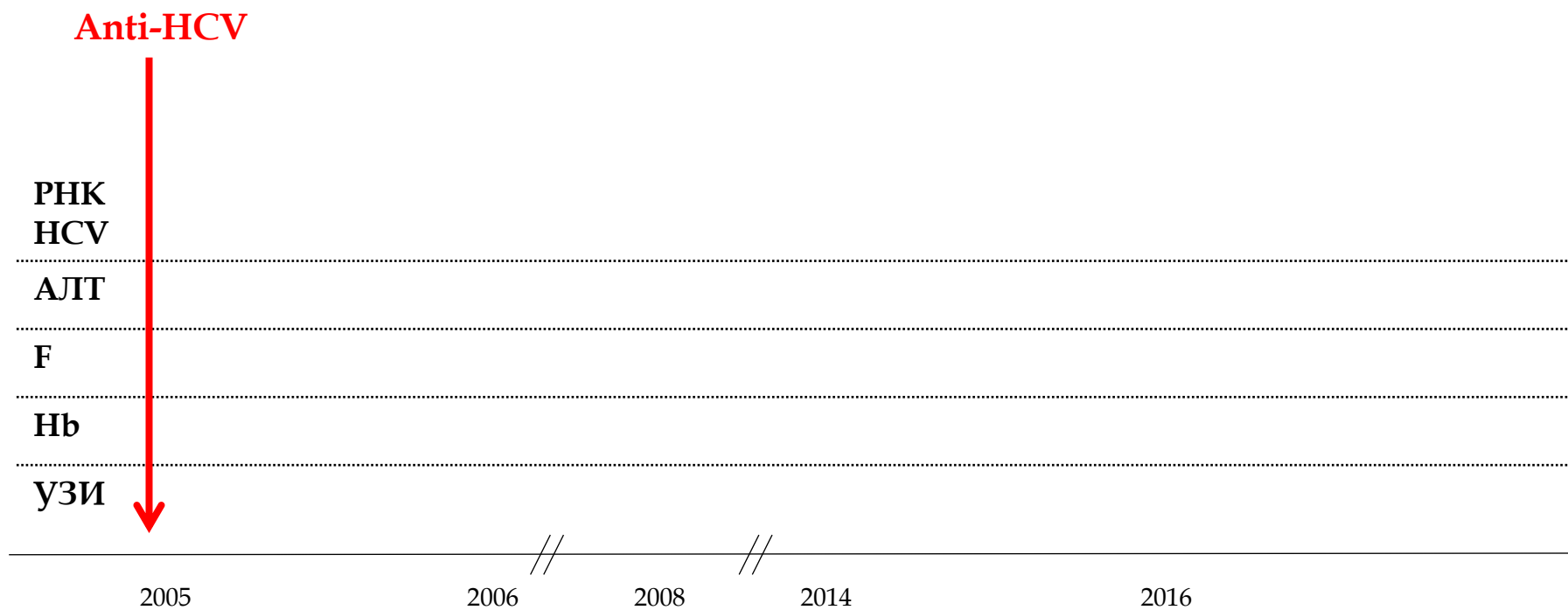
## Двойная терапия хронического гепатита С

### Стандартные схемы противовирусной терапии<sup>1</sup>

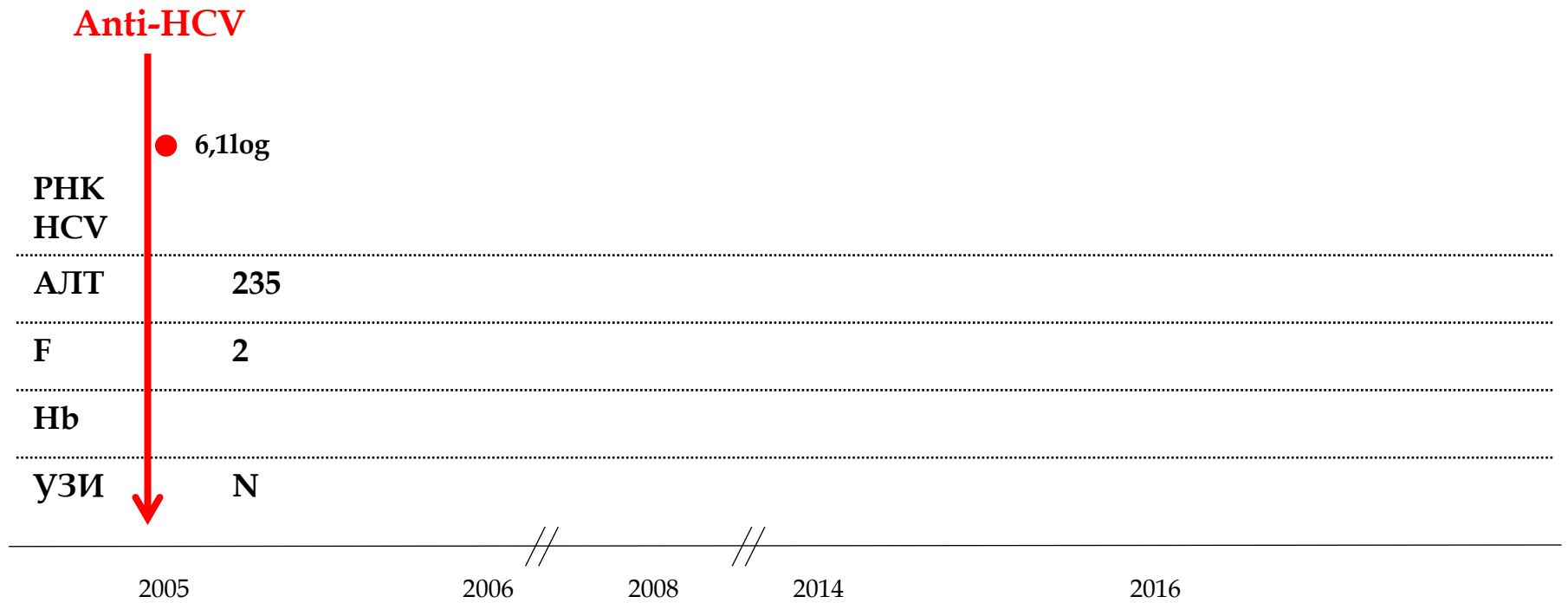
В настоящее время ПЕГ-ИФН $\alpha$ 2a, ПЕГ-ИФН $\alpha$ 2b или ЦеПЕГ-ИФН $\alpha$ 2b в сочетании с рибавирином рассматриваются в качестве терапии первой линии только у пациентов с 2–6-м генотипом ВГС. Для пациентов с 1-м генотипом ВГС стандартом ПВТ является тройная терапия, включающая пегилированный интерферон, рибавирин и ингибитор протеазы ВГС, принципы которой рассмотрены ниже.



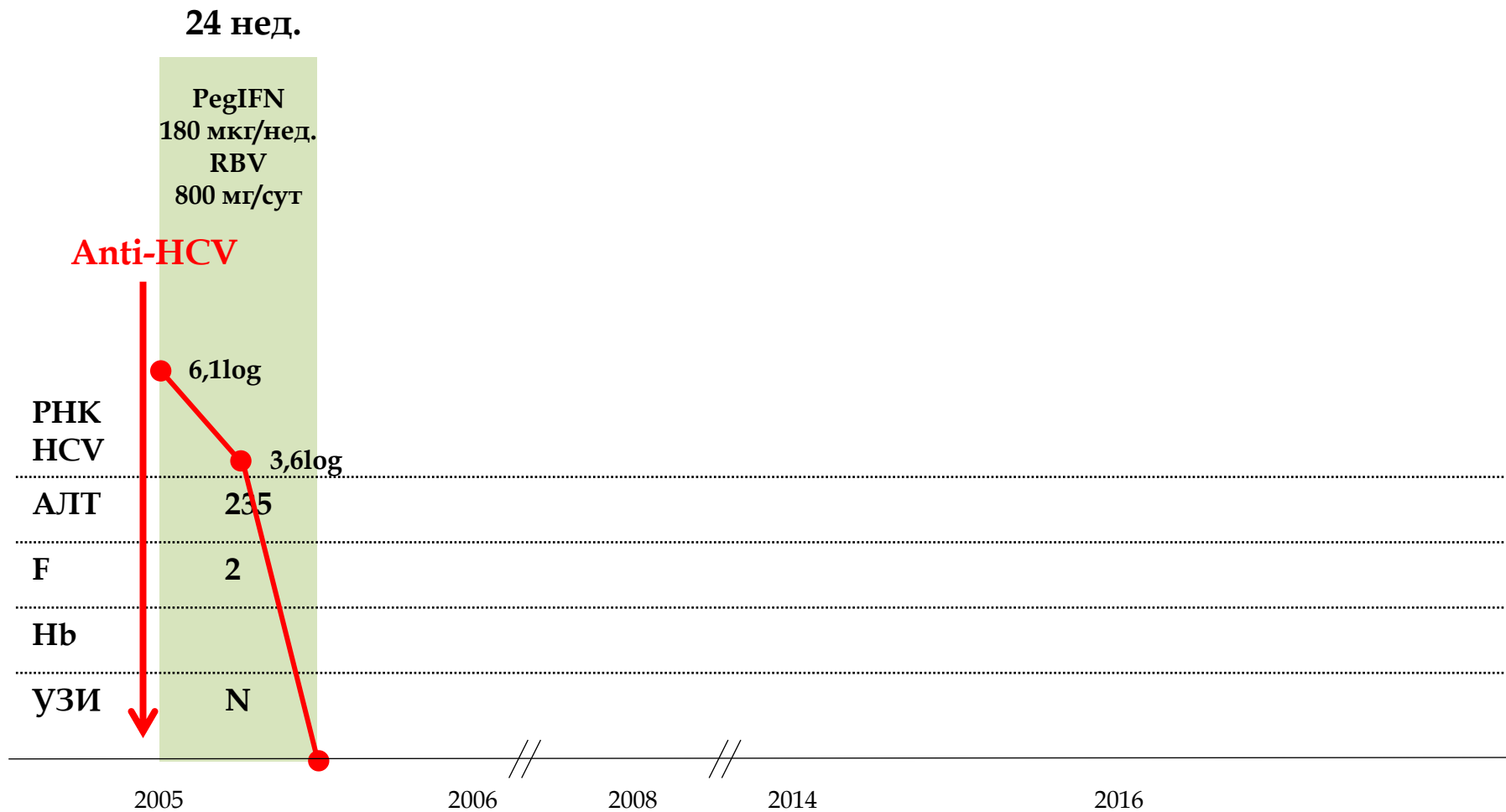
# Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



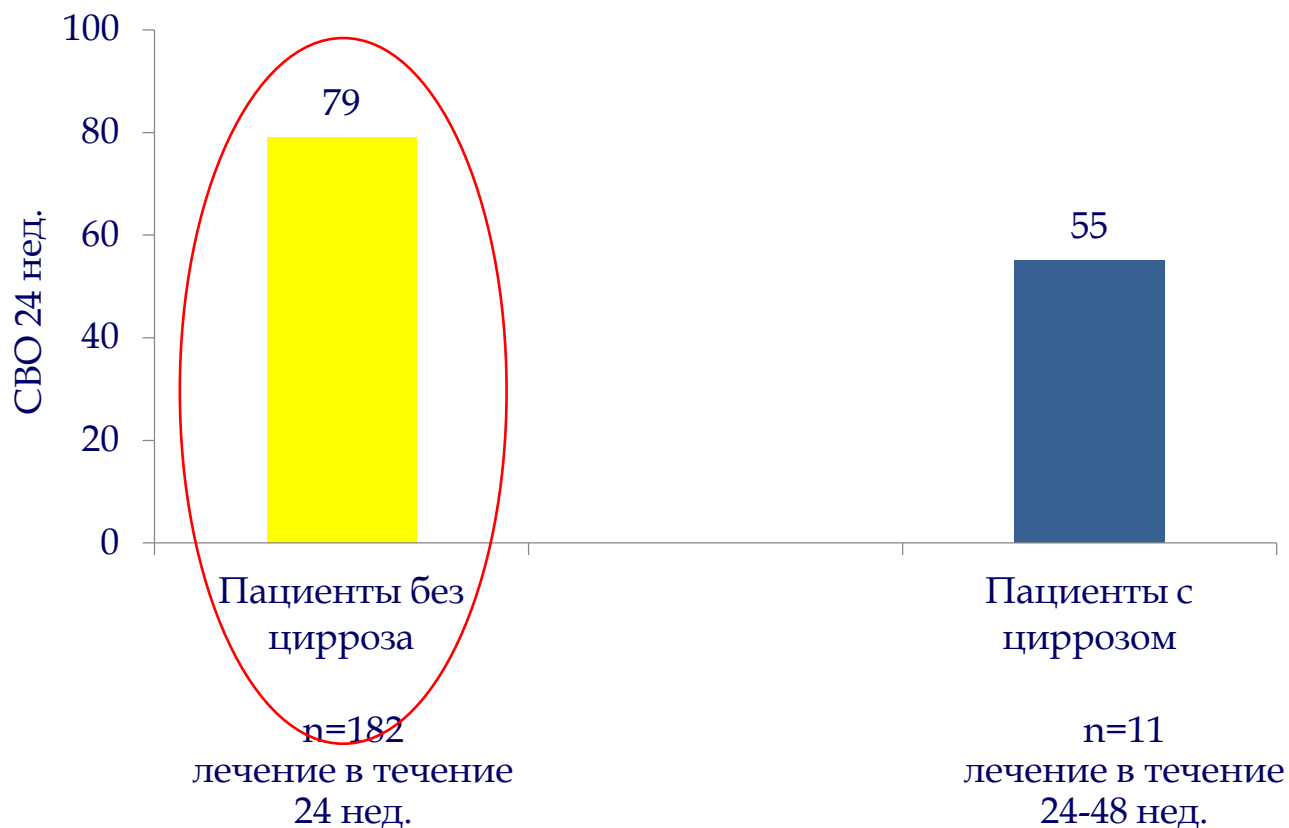
# Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



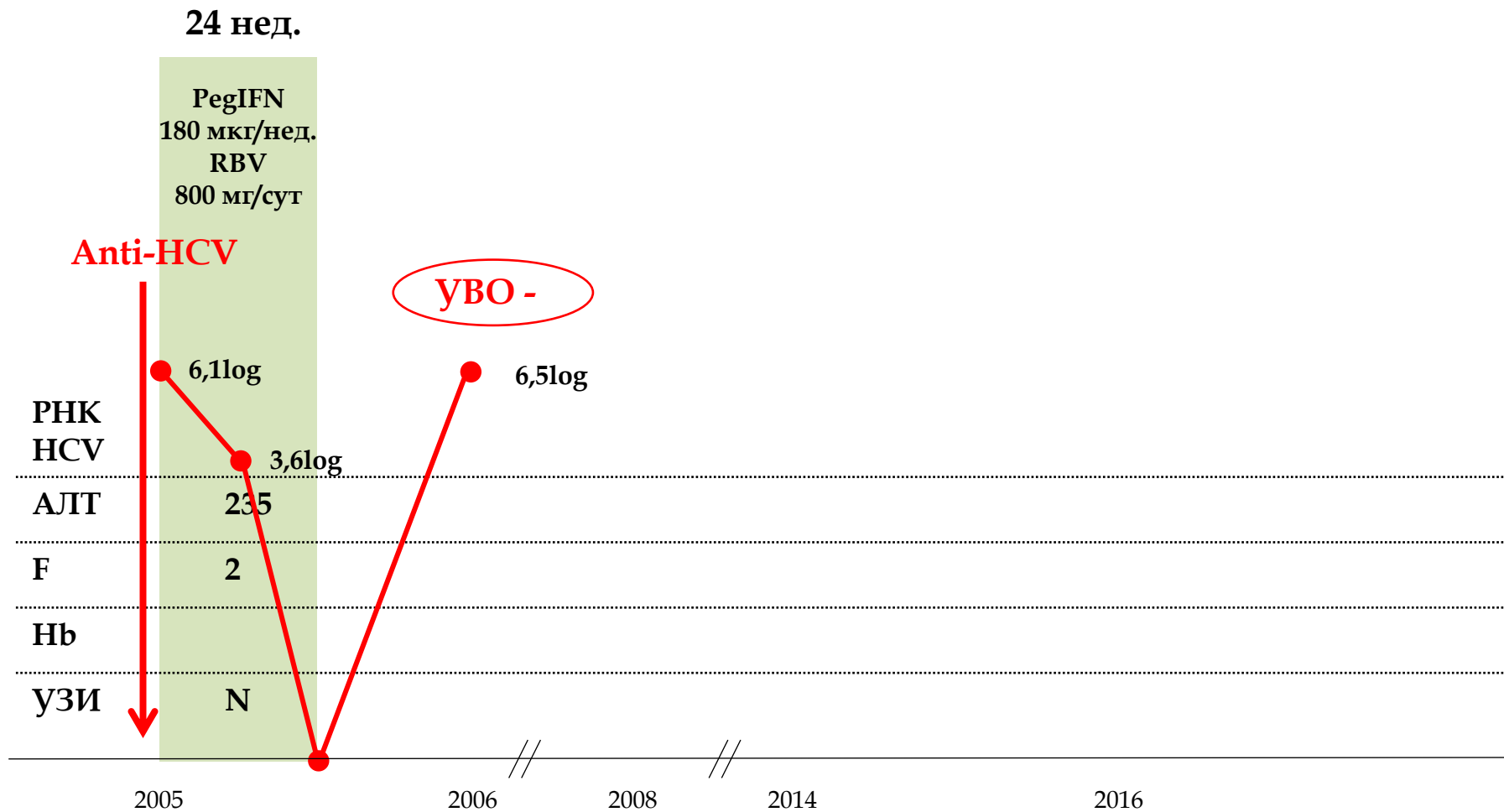
# Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



# ПегИФН в сочетании с рибавирином у пациентов с генотипом 3 ВГС

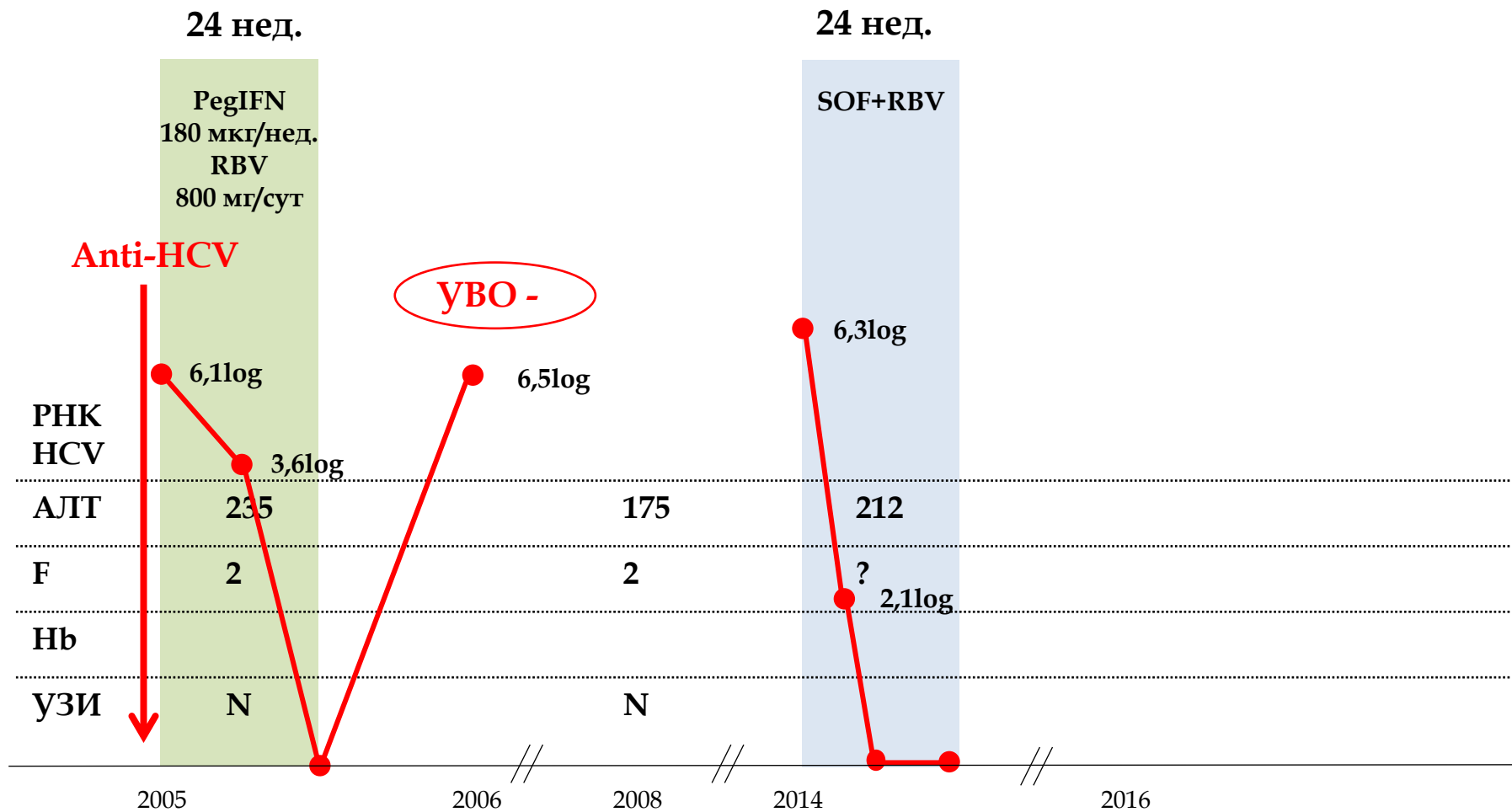


# Пациент К, 1972 г.р. (44 года)





# Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



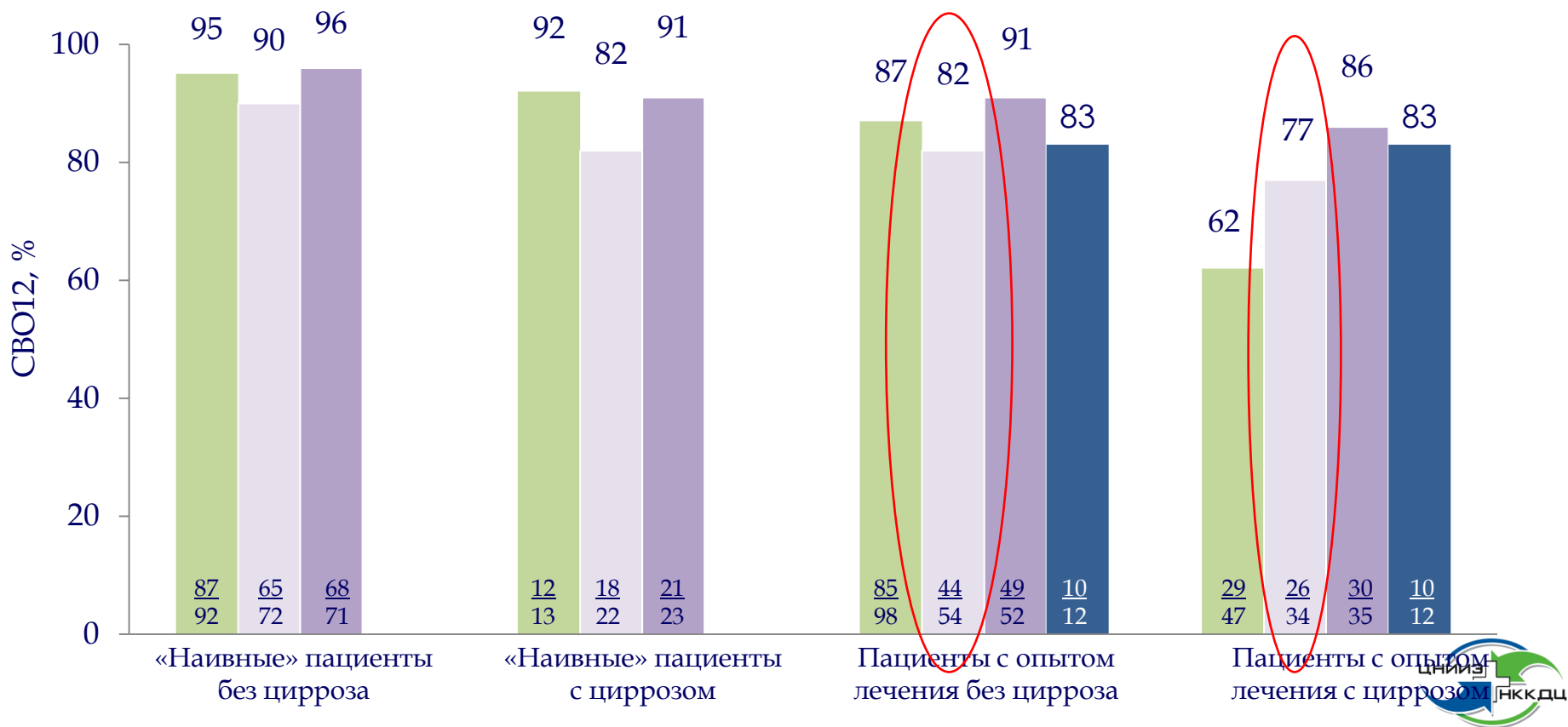
## Возможные комбинации для лечения пациентов с генотипом 3 – 2015 г.

	Схема	Продолжительность	Пациенты с циррозом
Схема 1	SOF + PegIFN + RBV	12 нед.	+
Схема 2	SOF + RBV	24 нед.	Не рекомендовано
Схема 3	SOF + DCV	12 нед.	+
	SOF + DCV + RBV (для пациентов с опытом терапии и с циррозом)	24 нед.	
Схема 4	PegIFN + RBV	24-72 нед.	+

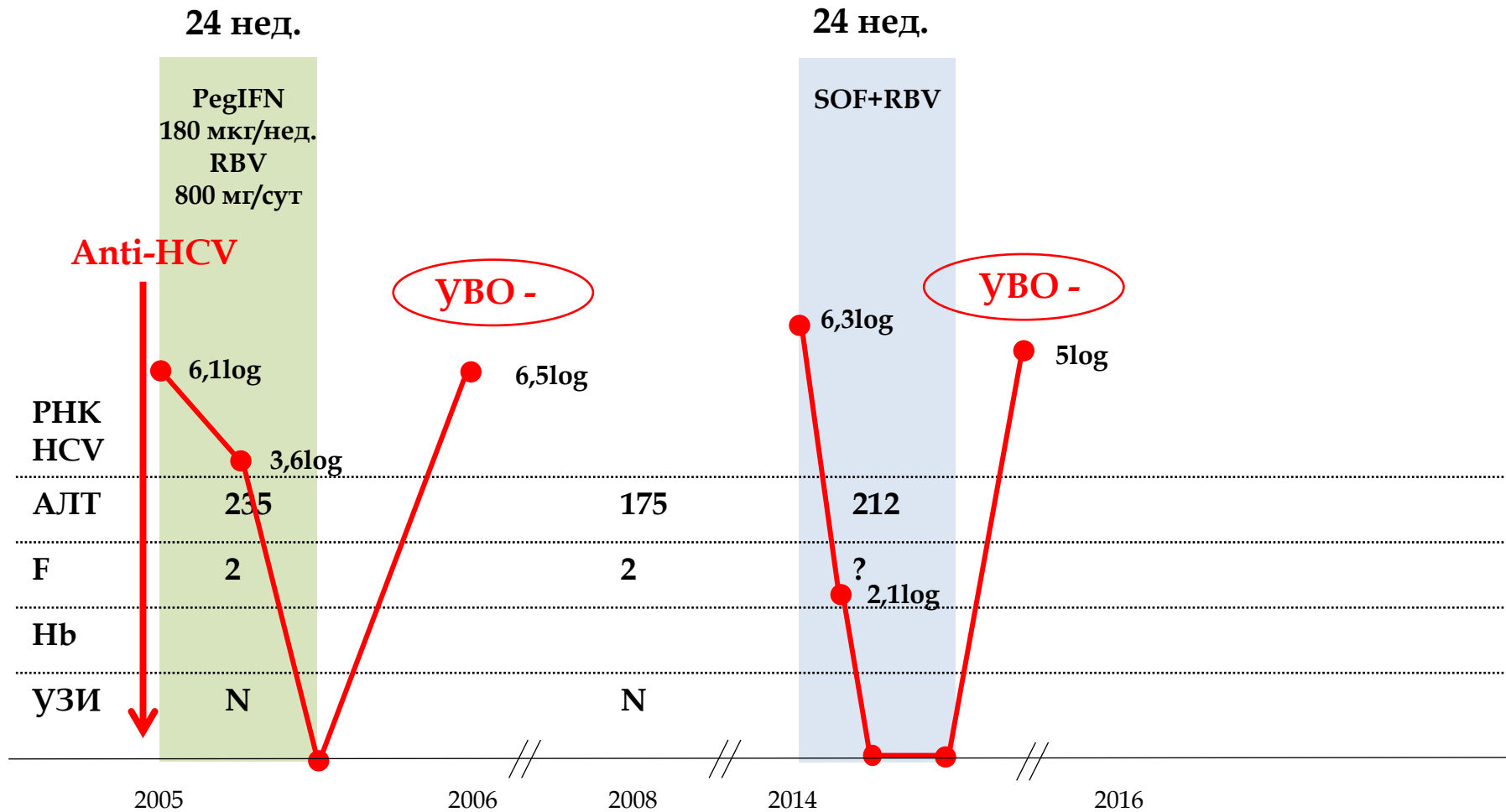


# Эффективность режимов, основанных на софосбувире, у пациентов с генотипом 3 ВГС

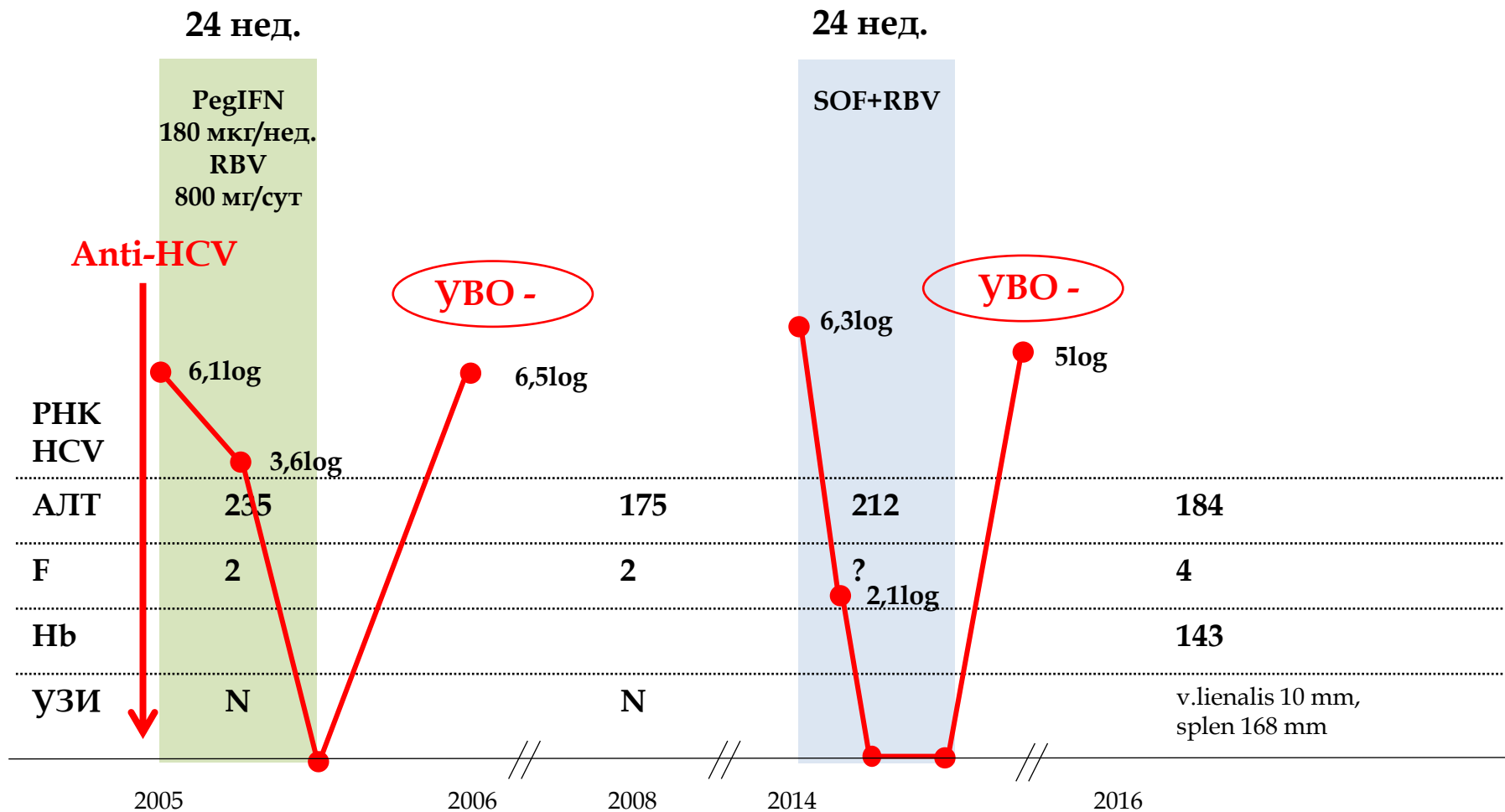
- SOF+RBV x 24 нед (VALENCE)
- SOF+RBV x 24 нед (BOSON)
- SOF+PegIFN+RBV x 12 нед (BOSON)
- SOF+PegIFN+RBV x 12 нед (LONESTAR-2)



# Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



# Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



# Препараты для лечения ХГС с генотипом 3

Софосбувир

Даклатасвир

ПегИФН

Рибавирин

## Рекомендации EASL по выбору схемы терапии для пациентов с генотипом 3 – 2016 г.

	Без цирроза		С циррозом	
	Без опыта	С опытом	Без опыта	С опытом
SOF+DCV±RBV	12	12+RBV	24+RBV	24+RBV
SOF/VEL±RBV	12	12+RBV	12+RBV	12+RBV



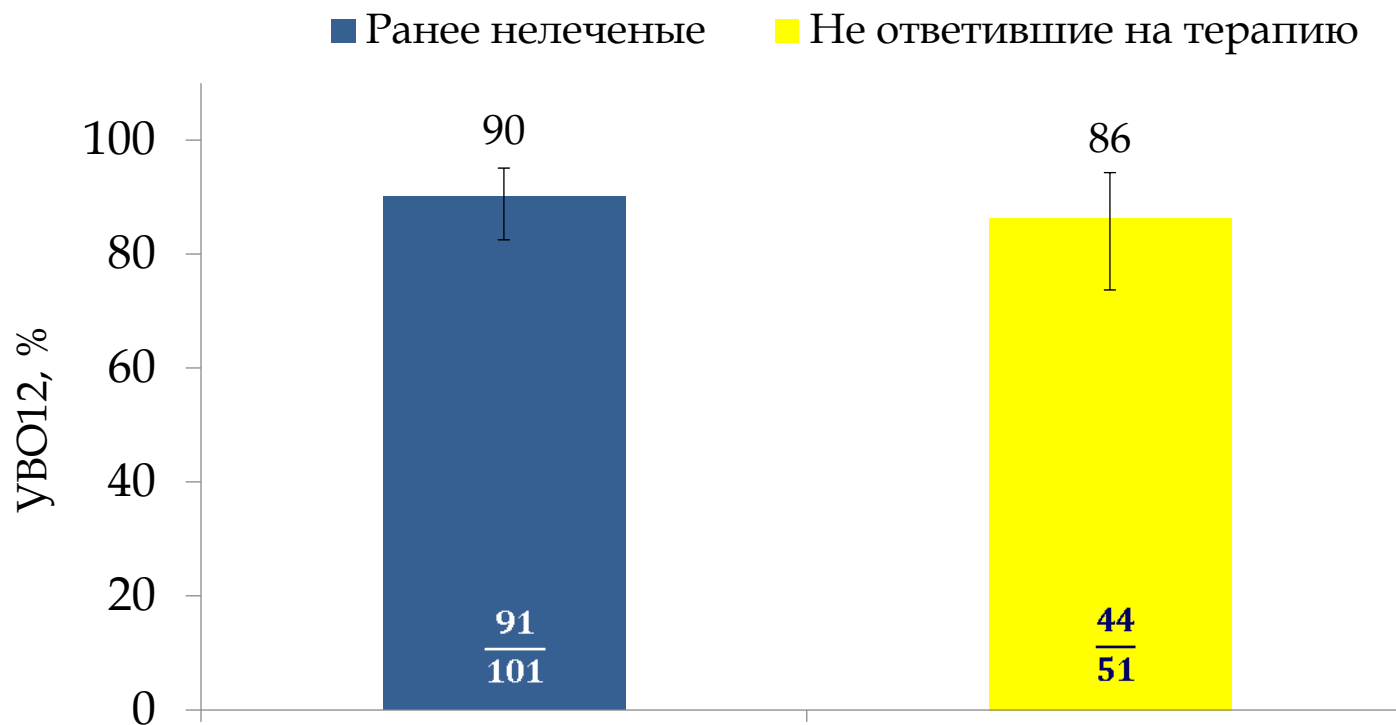
# Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир 12 недель (ALLY-3)

	Ранее не получавшие лечения, n = 101	Ранее получавшие лечение, n = 51
Возрастная медиана, годы	53 (24-67)	58 (40-73)
Мужчины, n (%)	58 (57)	32 (63)
Раса, n (%)		
Белые	92 (91)	45 (88)
Черные	4 (4)	2 (4)
Азиаты	5 (5)	2 (4)
Другие	0	2 (4) <sup>b</sup>
HCV РНК, n (%)		
< 800,000 МЕ/мл	31 (31)	13 (25)
≥ 800,000 МЕ/мл	70 (69)	38 (75)
Cirrhosis, n (%) <sup>c</sup>	19 (19)	13 (25)
<i>IL28B</i> генотип, n (%)		
СС	40 (40)	20 (39)
Не-СС	61 (60)	31 (61)
Основная причина терапевтической неудачи, n (%)		
Рецидив	-	31 (61)
Не ответившие на терапию	-	7 (14)
Частичный ответ	-	2 (4)
другое (непереносимость)	-	11 (22)

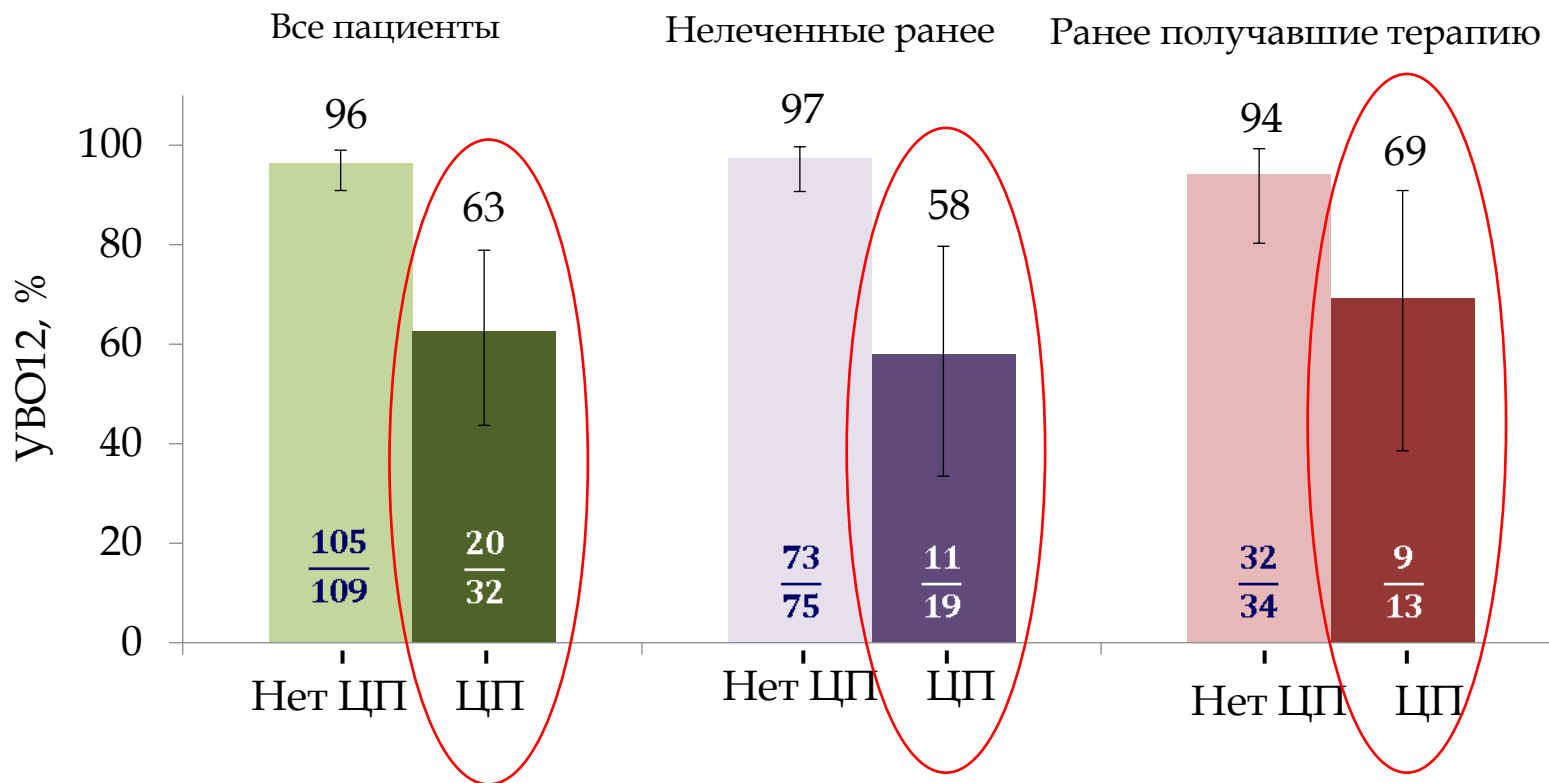




# Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир 12 недель (ALLY-3)



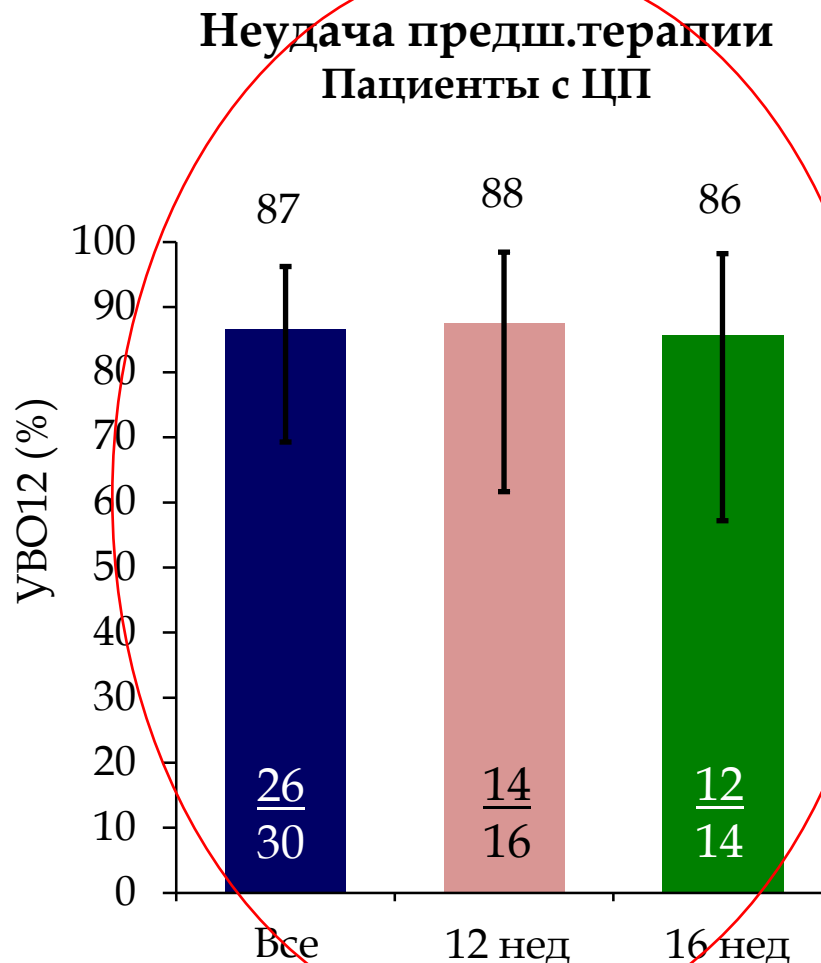
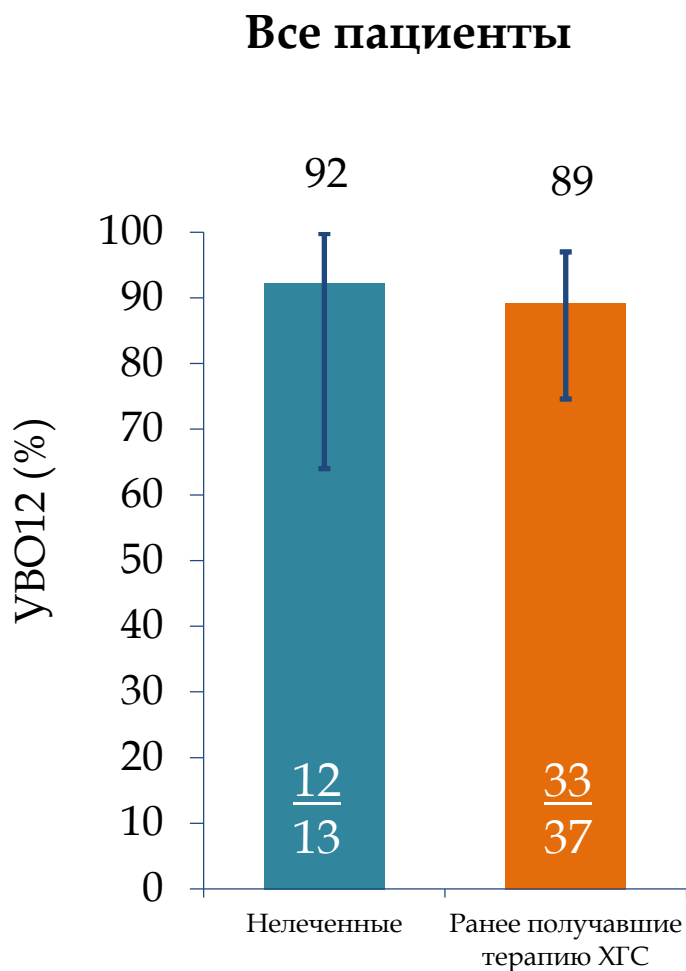
# Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир 12 недель (ALLY-3)



# Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир + рибавирин 12 и 16 недель (ALLY-3+)

	DCV+SOF+RBV все пациенты n = 50	DCV+SOF+RBV 12 нед n = 24	DCV+SOF+RBV 16 нед n = 26
<b>Возраст, медиана (диапазон) годы</b>	53.5 (36–73)	53.0 (36–73)	56.0 (42–62)
<b>Мужчины, n (%)</b>	40 (80)	18 (75)	22 (85)
<b>Раса, n (%)</b>			
Европ	49 (98)	23 (96)	26 (100)
Азиат	1 (2)	1 (4)	0
<b>IL28B non-CC, n (%)</b>	28 (56)	13 (54)	15 (58)
<b>HCV RNA, медиана (диапазон) log<sub>10</sub> IU/mL</b>	6.87 (4.6–7.8)	6.70 (4.6–7.6)	6.91 (4.7–7.8)
<b>HCV RNA категория (IU/mL), n (%)</b>			
≥ 2 million	38 (76)	18 (75)	20 (77)
≥ 6 million	26 (52)	11 (46)	15 (58)
<b>Стадия фиброза, n (%)</b>			
Продвинутый фиброз (F3)	14 (28)	6 (25)	8 (31)
Цирроз (F4)	36 (72)	18 (75)	18 (69)
<b>Альбумин, медиана (диапазон) g/L</b>	43 (33–48)	43.0 (33–47)	42.5 (34–48)
<b>Тромбоциты, медиана (диапазон) × 10<sup>9</sup> /L</b>	161 (63–324)	161 (63–299)	155 (84–324)
<b>Предшествующая терапия ХГС, n (%)</b>			
Нелеченные	13 (26)	6 (25)	7 (27)
Неудача терапии	37 (74)	18 (75)	19 (73)
IFN-содерж.режимы	31 (62)	15 (63)	16 (62)
SOF-содерж.режимы	6 (12)	3 (13)	3 (12)

# Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир + рибавирин 12 и 16 недель (ALLY-3+)



# Лечение пациентов с генотипом 3 – софосбувир + даклатасвир + рибавирин 12 и 16 недель (ALLY-3+)

Наиболее часто наблюдаемые НЯ (≥ 10%)	DCV + SOF + RBV Все n = 50	DCV + SOF + RBV 12 нед n = 24	DCV + SOF + RBV 16 нед n = 26
Бессонница	15 (30)	8 (33)	7 (27)
Слабость	13 (26)	6 (25)	7 (27)
Головная боль	12 (24)	7 (29)	5 (19)
Раздражительность	7 (14)	5 (21)	2 (8)
Астения	7 (14)	2 (8)	5 (19)
Диарея	5 (10)	1 (4)	4 (15)
Одышка	5 (10)	2 (8)	3 (12)

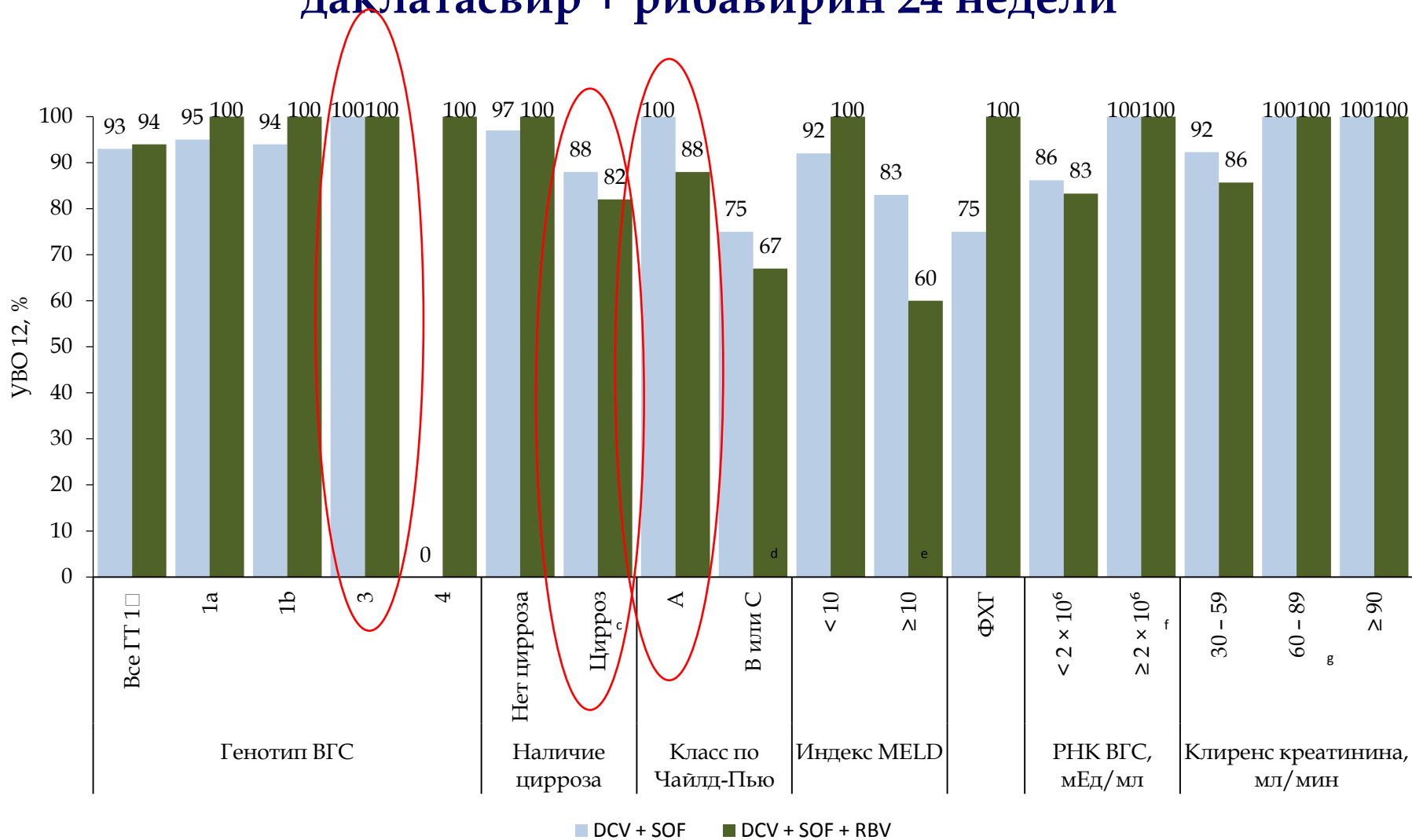


# Европейская программа EAP AI444-237: софосбувир + даклатасвир + рибавирин 24 недели

Параметры		DCV + SOF (n = 62)	DCV + SOF + RBV (n = 25)	Все пациенты (n = 87)
Возраст, медиана (диапазон) лет		58 (40-75)	58 (39-74)	58 (39-75)
Мужчины, n (%)		46 (74)	15 (60)	61 (70)
Европеоидной расы, n (%) <sup>a</sup>		59 (95)	22 (88)	81 (93)
Генотип ВГС, n (%)	1a	21 (34)	7 (28)	28 (32)
	1b	32 (52)	9 (36)	41 (47)
	1 неизвестного подтипа	5 (8)	2 (8)	7 (8)
	3	4 (6)	4 (16)	8 (9)
	4	0	2 (8)	2 (2)
	Неизвестен	0	1 (4)	1 (1)
РНК ВГС, медиана (диапазон) log <sub>10</sub> МЕ/мл <sup>a</sup>		6,3 (0-7,5)	6,2 (0-7,2)	6,2 (0-7,5)
<b>РНК ВГС ≥ 2 000 000 МЕ/мл, n (%)<sup>a</sup></b>		<b>30 (48)</b>	<b>10 (40)</b>	<b>40 (46)</b>
АЛТ, медиана (диапазон) МЕ/л <sup>a</sup>		55 (9-347)	49 (14-235)	53 (9-347)
Альбумин, медиана (диапазон) г/л <sup>a</sup>		41 (20-49)	41 (24-47)	41 (20-49)
<b>Предшествующая терапия ВГС, n (%)</b>		<b>41 (66)</b>	<b>19 (76)</b>	<b>60 (69)</b>
Коинфекция ВГВ, n (%)		3 (5)	2 (8)	5 (6)
Период после ТП, медиана (диапазон), годы		3,9 (0,3-21,5)	2,2 (0,3-9,1)	3,4 (0,3-21,5)
<b>Цирроз, n (%)<sup>b</sup></b>		<b>24 (39)</b>	<b>13 (52)</b>	<b>37 (43)</b>
Класс А по Чайлд-Пью, n (%) <sup>c</sup>		12 (50)	9 (69)	21 (57)
Класс В по Чайлд-Пью, n (%) <sup>c</sup>		8 (33)	4 (31)	12 (32)
Класс С по Чайлд-Пью, n (%) <sup>c</sup>		4 (17)	0	4 (11)
Индекс MELD, медиана (диапазон)		10 (6-25)	10 (6-18)	10 (6-25)
Индекс MELD > 15, n (%) <sup>c</sup>		7 (29)	1 (8)	8 (22)
<b>Фиброзирующий холестатический гепатит, n (%)</b>		<b>8 (13)</b>	<b>2 (8)</b>	<b>10 (11)</b>
Иммуносупрессоры, n (%) <sup>a</sup>	Такролимус	44 (71)	20 (80)	64 (74)
	Циклоспорин	15 (24)	3 (12)	18 (21)
	Эверолимус	6 (10)	4 (16)	10 (11)
	Сиролимус	2 (3)	0	2 (2)
	Микофенолат	30 (48)	14 (56)	44 (51)
	Преднизон/преднизолон	11 (18)	3 (12)	14 (16)



# Европейская программа EAP A1444-237: софосбувир + даклатасвир + рибавирин 24 недели



# Обзор безопасности на период лечения

Пациенты, n (%)	DCV + SOF n = 62	DCV + SOF + RBV n = 25	All Patients n = 87
Все НЯ	34 (55)	17 (68)	51 (59)
Серьезные НЯ	10 (16)	6 (24)	16 (18)
Связанные с терапией серьезные НЯ	1 (2)	2 (8)	3 (3)
Почечная недостаточность	1	1	2
Панцитопения	-	1	1
НЯ, которые привели к прекращению лечения или смерти <sup>a</sup>	4 (7)	4 (16)	8 (9)
Летальные исходы	1 (2)	1 (4)	2 (2)
Сепсис	1		1
Спонтанный бактериальный перитонит	-	1	1
Отторжение трансплантата	0	0	0
Возникшие во время терапии отклонения лабораторных показателей 3-4 степени			
Гемоглобин < 90 г/л	5 (8)	5 (20)	10 (11)
АЛТ > 5 × N	1 (2)	0	1 (1)
АСТ > 5 × N	1 (2)	0	1 (1)
Общий билирубин > 2,5 × N	1 (2)	1 (5)	2 (3)
Креатинин > 1,9 × N	5 (8)	0	5 (6)

Не требовалось значительных изменений режима иммуносупрессивной терапии (после ТП)





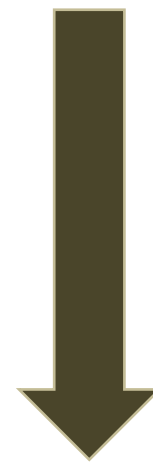
# Повторное лечение пациентов с генотипом 3

«Легкие» пациенты  
PegIFN+RBV  
SOF-содержащие схемы



Рекомендации по лечению  
пациентов с опытом

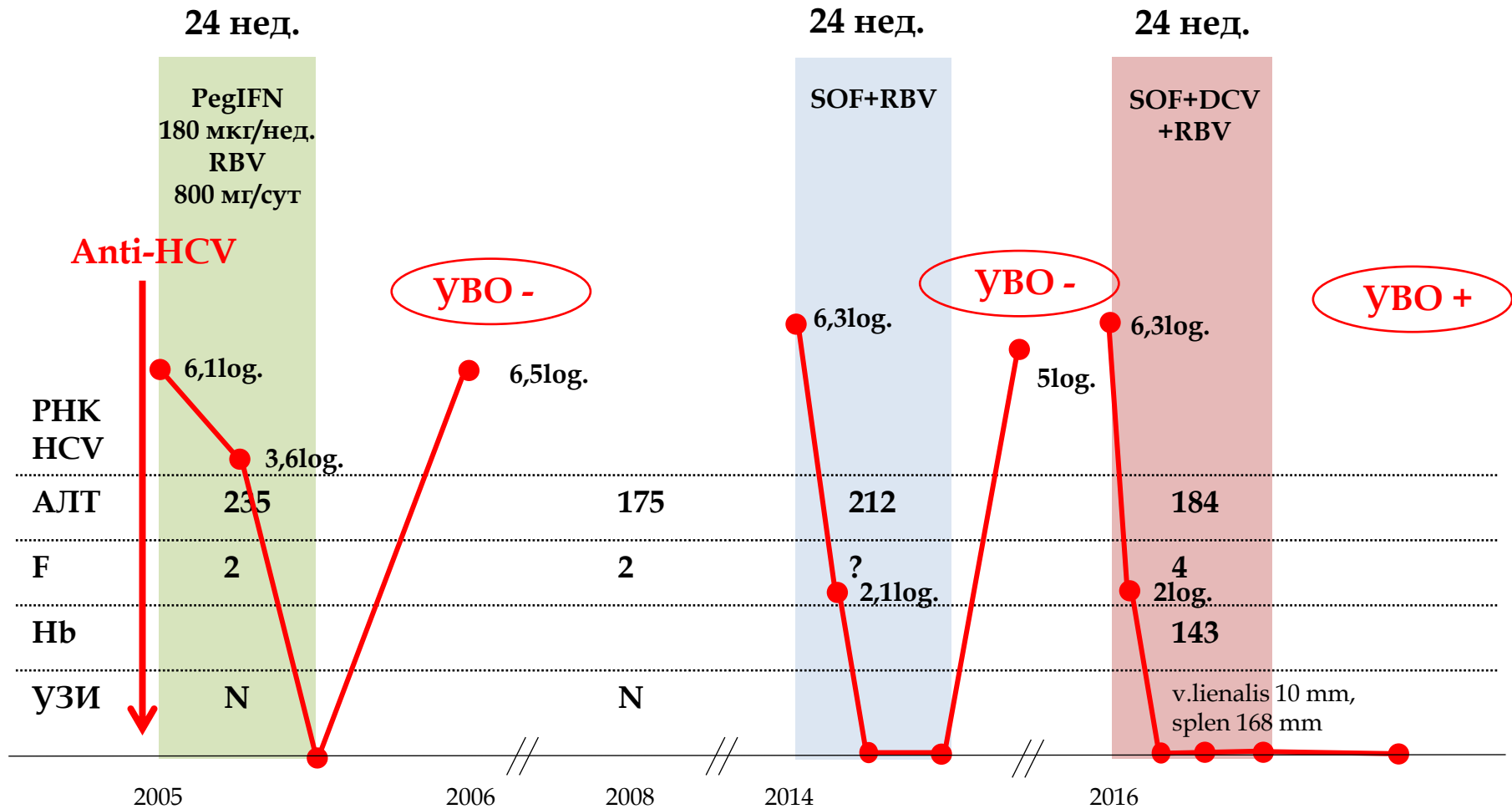
«Сложные» пациенты  
С неудачей лечения с NS5A  
Мутация Y93H



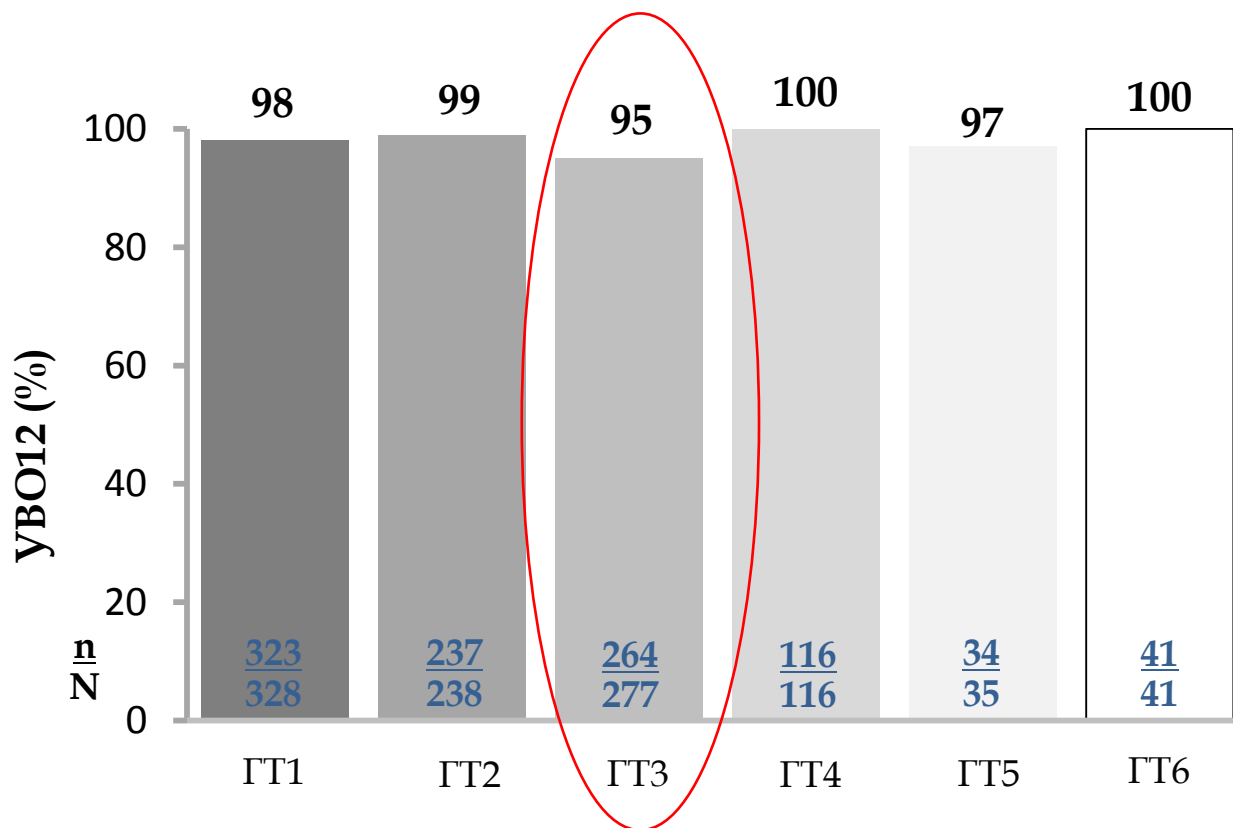
SOF+VEL+RBV 24 нед.



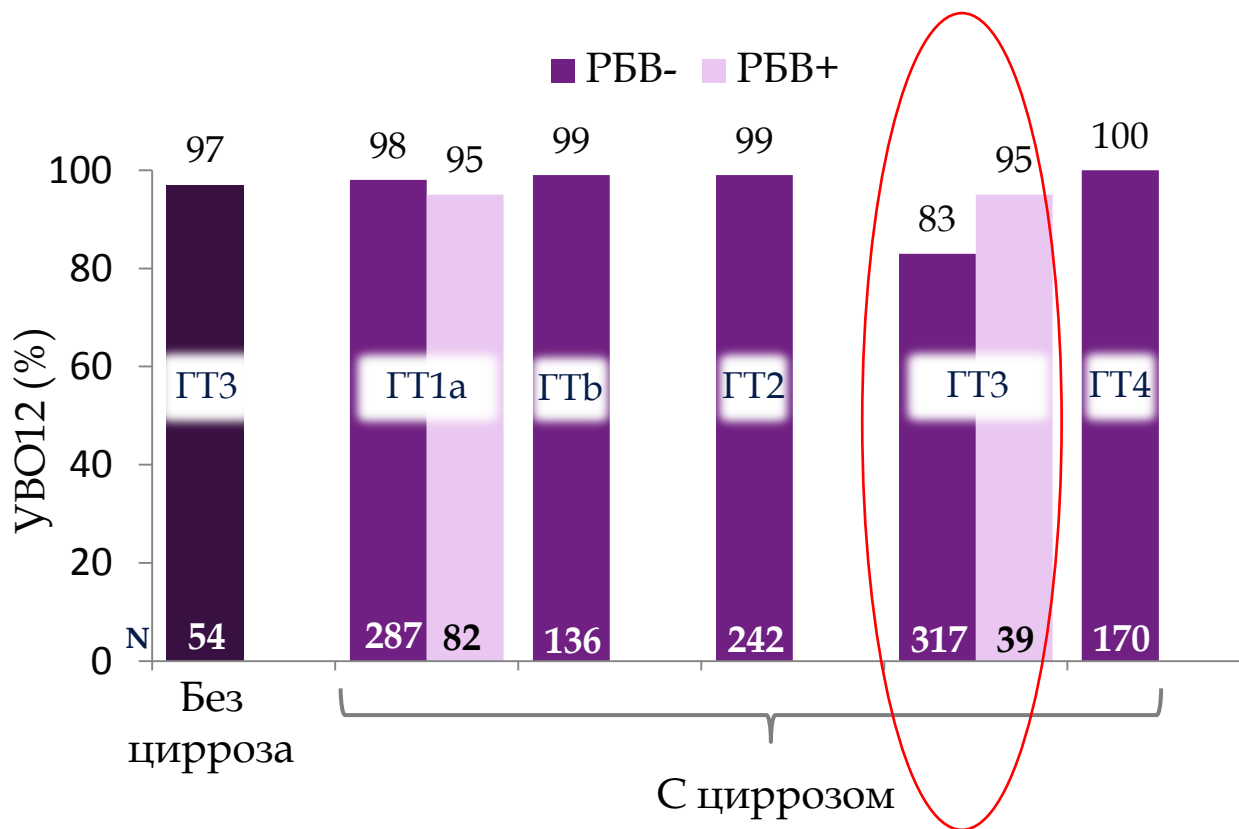
# Пациент К, 1972 г.р. (44 года)



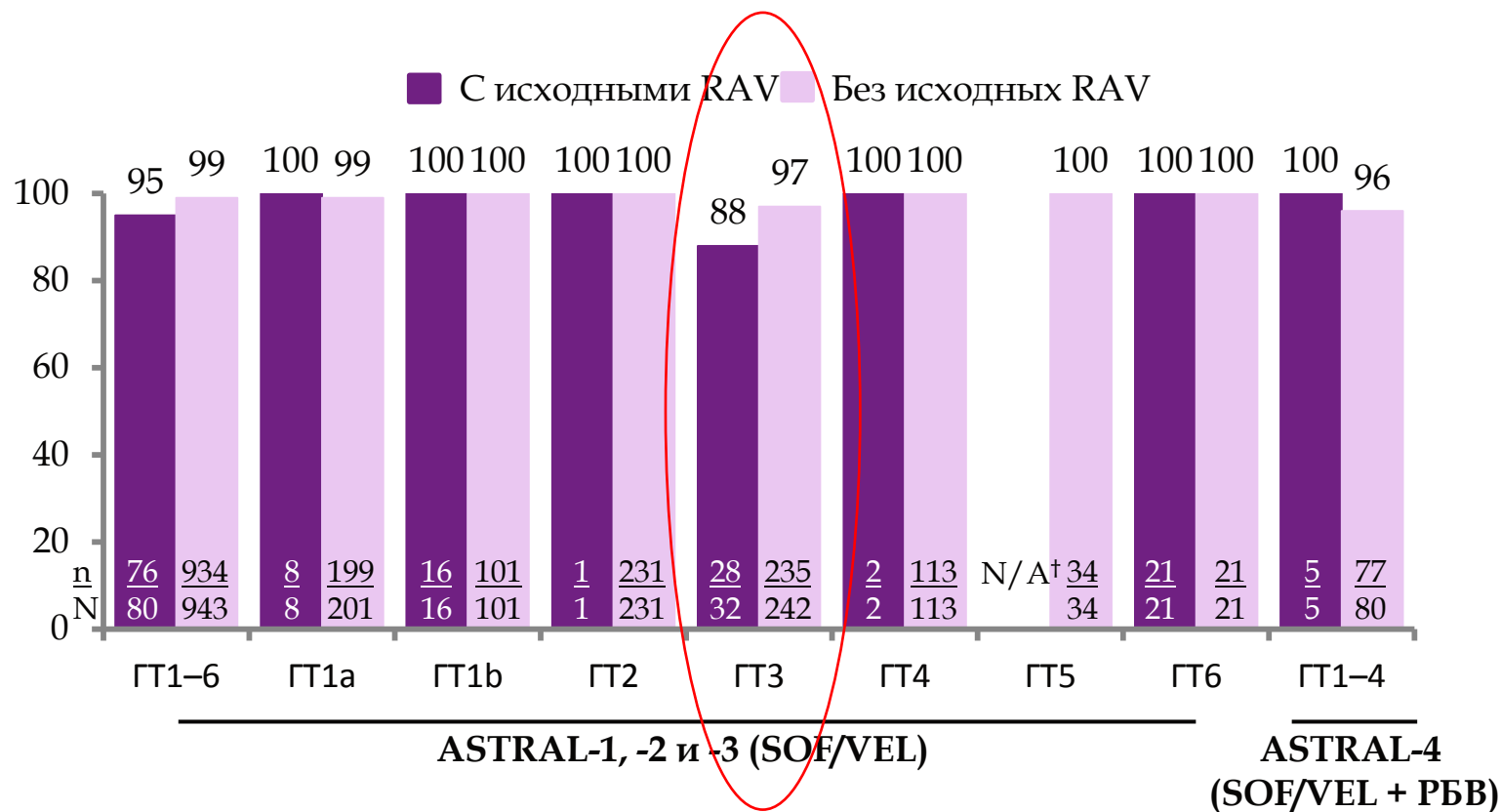
# Софосбувир + велпатасвир: УВО12 у пациентов с разными генотипами ВГС: (ASTRAL-1, -2, и -3)



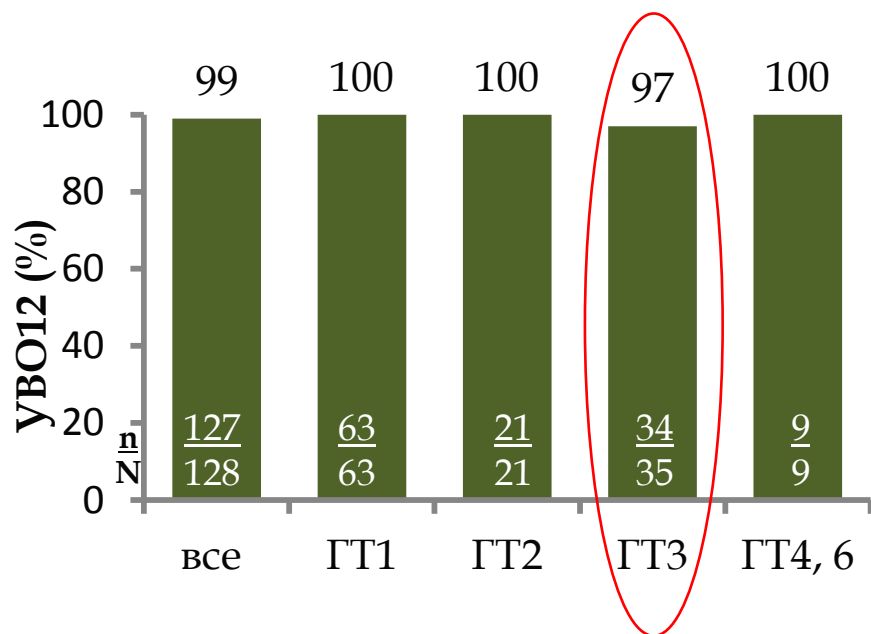
# Софосбувир + велпатасвир: добавление рибавирина повышает вероятность УВО12 у пациентов с циррозом и генотипом 3



# Софосбувир + велпатасвир: исходные мутации в NS5A снижали частоту УВО у пациентов с генотипом 3



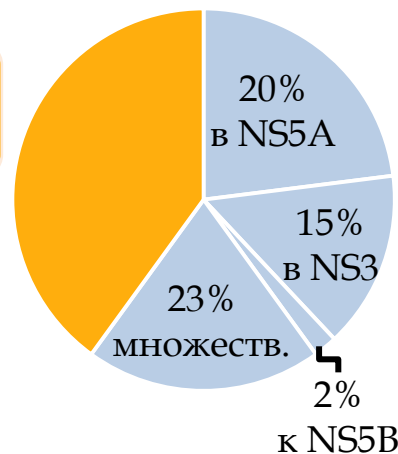
# Софосбувир + велпатасвир + воксилапревир ± РБВ: пациенты с генотипами 1-6, с циррозом и без него, с опытом лечения и без него



Исходные мутации не влияли на УВО 12

60% исходных мутаций (77/128)

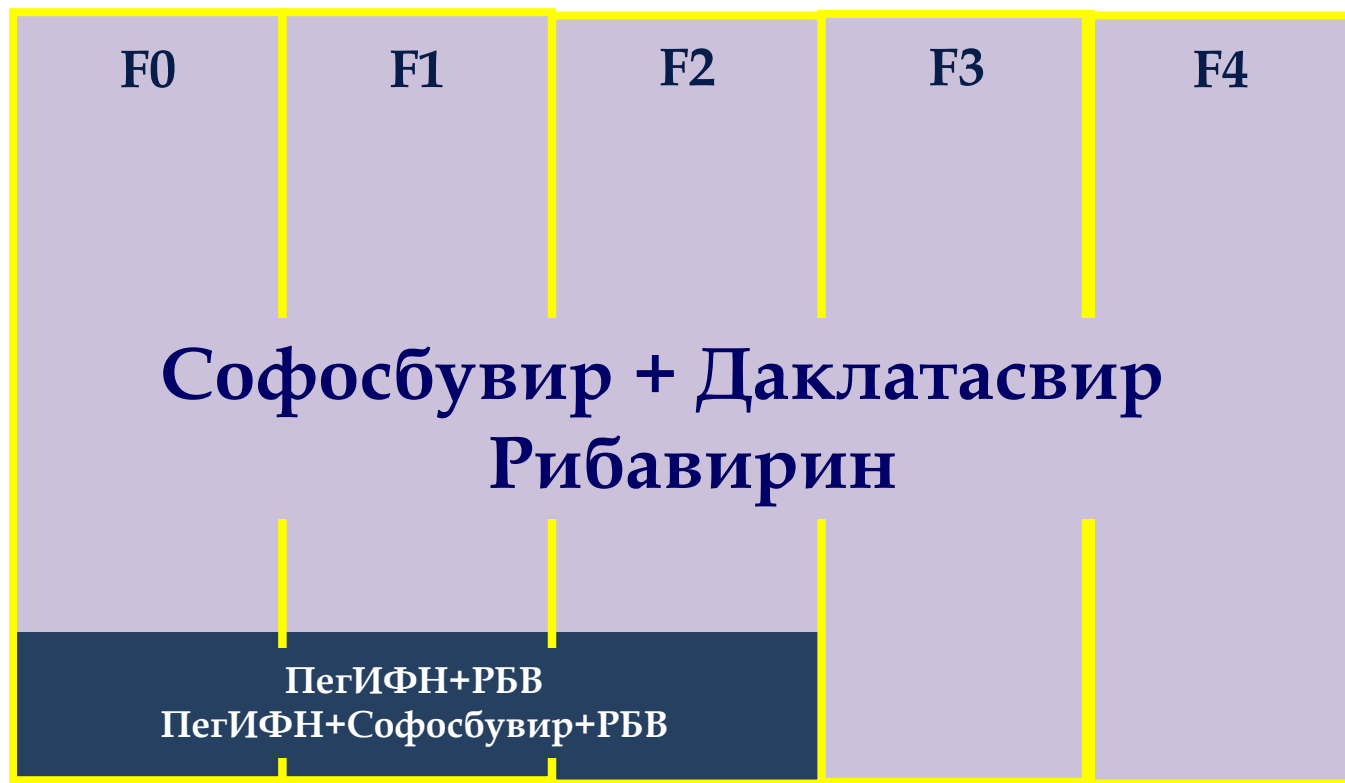
100% УВО12 (51/51)



99% УВО12 (76/77)



# Оптимальные схемы лечения пациентов с ХГС и генотипом 3 сегодня



Молодые пациенты  
без лишнего веса и  
сопутствующих заболеваний,  
ранее не леченные

# Выводы

1. Для лечения пациентов с генотипом 3 ВГС допустимо применение ИФН-содержащих схем и безинтефероновая комбинация софосбувира и даклатасвира
2. Эффективность комбинации софосбувир+даклатасвир выше, чем таковая для ИФН-содержащих схем
3. У пациентов без цирроза и опыта предыдущего лечения схема софосбувир+даклатасвир может применяться в течение 12 недель, ее эффективность высока и составляет 90-97%
4. Лечение пациентов с циррозом и с опытом предыдущего лечения требует назначения рибавирина и (в случае наличия цирроза) увеличения сроков лечения до 24 недель
5. Схема лечения, содержащая софосбувир и даклатасвир, хорошо переносится