

**ОПУБЛІКОВАНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
ЕЛБАСВІРУ/ГРАЗОПРЕВІРУ**

**EFFICACY AND SAFETY
OF 12 WEEKS VERSUS 18 WEEKS OF TREATMENT
WITH GRAZOPREVIR (МК-5172) AND ELBASVIR (МК-8742)
WITH OR WITHOUT RIBAVIRIN FOR HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1
INFECTION IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS
WITH CIRRHOSIS AND PATIENTS WITH PREVIOUS NULL RESPONSE
WITH OR WITHOUT CIRRHOSIS (C-WORTHY):
A RANDOMISED, OPEN-LABEL PHASE 2 TRIAL**

Eric Lawitz, Edward Gane, Brian Pearlman, Edward Tam, Wayne Ghesquiere, Dominique Guyader, Laurent Alric, Jean-Pierre Bronowicki, Laura Lester, William Sievert, Reem Ghalib, Luis Balart, Fredrik Sund, Martin Lagging, Frank Dutko, Melissa Shaughnessy, Peggy Hwang, Anita Y M Howe, Janice Wahl, Michael Robertson, Eliav Barr, Barbara Haber

Lancet 2015; 385: 1075–86

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ
12-ТИЖНЕВОГО КУРСУ ЛІКУВАННЯ ГРАЗОПРЕВІРОМ (МК-5172) ТА
ЕЛБАСВІРОМ (МК-8742), У ПОРІВНЯННІ З 18-ТИЖНЕВИМ
З/БЕЗ РИБАВІРИНУ, ПАЦІЄНТІВ З 1 ГЕНОТИПОМ ВІРУСУ ХГС,
БЕЗ ПОПЕРЕДНЬОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ЦИРОЗОМ ТА БЕЗ.
ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ З АБО БЕЗ ЦИРОЗУ (C-WORTHY):
РАНДОМІЗОВАНЕ, ВІДКРИТЕ. 2 ВИПРОБУВАННЯ**

Існує велика потреба в безінтерфероновому, повністю пероральному, короткочасному лікуванні ХГС, яке є досить ефективним у найрізноманітніших групах пацієнтів, включаючи пацієнтів з цирозом печінки або таких, що не реагували на пегільований інтерферон (пегінтерферон) з рибавірином. Ми прагнули оцінити ефективність, безпечність та результативну тривалість лікування гразопревіром (AN / 4A інгібітором протеази ВГС NS3) у поєднанні з елбасвіром (AN NS5A ВГС інгібітором) з або без рибавірину у пацієнтів з генотипом 1 ВГС з вихідними характеристиками нульової відповіді.

Методи. Випробування C-WORTHY є рандомізованим, відкрита 2 фаза випробування гразопревіру та елбасвіру з та без рибавірину; тут ми наводимо результати для двох груп до того нелікованих пацієнтів з цирозом (група 1) і таких, що не реагують на лікування пегінтерфероном та рибавірином з цирозом або без (група 2), включених до частини Б предмету вивчення. Прийнятими па-

цієнтами були дорослі (18 років і старші) з 1 генотипом ВГС та з концентрацією РНК ВГС у периферичній крові 10 000 МО/мл та вище. Ми в випадковому порядку призначили пацієнтам гразопревір (100 мг/день) та елбасвір (50 мг/день) з/без рибавіріну на 12–18 тижнів. Основним було встановлення частоти стійкої вірусологічної відповіді (SVR12¹). Хворі, в яких вміст РНК ВГС за 12 тижнів після закінчення лікування становив менше 25 МО/мл, оцінена за версією 2.0 COBAS TaqMan. Це дослідження зареєстроване за допомогою ClinicalTrials.gov, номер NCT01717326.

Результати. Ми описуємо результати 252 пацієнтів, включених у групу 1 (n=123) та групу 2 (n=130). У групі 1 випадковим чином визначили 60 пацієнтів для 12-тижневого режиму (31 – з рибавірином та 29 – без рибавіріну) та 63 для 18-тижневого режиму (32 – з рибавірином та 29 – без рибавіріну). У групі 2 ми випадковим чином визначили 65 пацієнтів для 12-тижневого режиму (33 – з рибавірином та 32 – без рибавіріну). Високий рівень стійкої вірусологічної відповіді після 12 тижнів був досягнутий незалежно від використання рибавіріну та продовження лікування з 12 до 18 тижнів. Відсоток пацієнтів зі стійкою вірусологічною відповіддю після 12 тижнів коливався від 90% (95% СІ 74-98; 28/31; група 1–12 тижнів, з рибавірином) до 100% (95% ДІ 89-100; 33/33; група 2–18 тижнів, з рибавірином). Серед пацієнтів, які лікувались 12 тижнів гразопревіром та елбасвіром без рибавіріну, 97% (95% ДІ 82-100, 28/29) в групі 1 та 91% (76-98, 30/33) пацієнтів в групі 2 досягли стійкої вірусологічної відповіді. Побічними ефектами більше ніж у 10% пацієнтів були втома (66 пацієнтів, 26% [95% ДІ 21-32]), біль голови (58 пацієнтів, 23% [95% ДІ 18-29]) та астения (35 пацієнтів, 14% [95% ДІ 10-19]).

Трактування. Лікування гразопревіром з елбасвіром (з/без рибавіріну тривалістю 12 або 18 тижнів) в обох групах показало високий відсоток ефективності у попередньо не лікованих пацієнтів з цирозом і таких, що попередньо не реагували на лікування пегінтерфероном та рибавірином (PR-null responders) з цирозом або без. Ці результати підтримують розвиток 3 фази гразопревіру з елбасвіром.

GRAZOPREVIR–ELBASVIR COMBINATION THERAPY FOR TREATMENT-NAIVE CIRRHOTIC AND NONCIRRHOTIC PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1, 4, OR 6 INFECTION A RANDOMIZED TRIAL

Stefan Zeuzem, MD; Reem Ghalib, MD; K. Rajender Reddy, MD; Paul J. Pockros, MD; Ziv Ben Ari, MD; Yue Zhao, PhD; Deborah D. Brown, BS; Shuyan Wan, PhD; Mark J. DiNubile, MD; Bach-Yen Nguyen, MD; Michael N. Robertson, MD; Janice Wahl, MD; Eliav Barr, MD; and Joan R. Butters, MD

AnnIntern Med. 2015;163:1-13. doi:10.7326/M15-0785

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ГРАЗОПРЕВІР – ЕЛБАСВІР ДО ТОГО НЕ ЛІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ З ЦИРОЗОМ ТА БЕЗ ЦИРОЗУ З 1, 4 ТА 6 ГЕНОТИПОМ ВІРУСУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С. РАНДОМІЗОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для лікування ХГС необхідні нові режими без інтерферону та без рибавіріну.

Мета: оцінити безпеку та ефективність гразопревіру (NS3/4A інгібітор протеази) та елбасвіру (NS5A інгібітор) у вперше лікованих пацієнтів.

План: Рандомізоване, приховане, контрольоване плацебо дослідження. (ClinicalTrials.gov: NCT02105467). Постанова: 60 центрів в Сполучених Штатах, Європі, Австралії, Скандинавії та Азії. Пацієнти дорослі, вперше ліковані, з цирозом або без, з 1, 4 або 6 генотипом ВГС. Втручання: перорально, 1 раз на день, фіксована доза гразопревіру 100мг/ елбасвіру 50 мг, впродовж 12 тижнів. Пацієнти були випадковим чином визначені 3:1 для негайного або відстроченого лікування. Вимірювання: частка пацієнтів у групі негайного лікування, що досягли такої концентрації РНК ВГС, яка не обчислюється впродовж 12 тижнів після лікування (SVR12); побічні ефекти в обох групах.

Результати: серед 421 хворого жінок було 194 (46%); 157 (37%) були небілі, 382 (91%) мали вірус генотипу 1, у 92 (22%) був цироз. З 316 пацієнтів, що отримали негайне лікування, 299 (95% [95% ДІ, 92% до 97%]) досягли стійкої вірусологічної відповіді після 12 тижнів, включаючи 144 з 157 (92% [ДІ, 86% до 96%]) з генотипом 1a; 129 з 131 (99% [ДІ, 95% до 100%]) з генотипом 1b; 18 з 18 (100% [ДІ, 82% до 100%]) з генотипом 4; 8 з 10 (80% [ДІ, 44% до 98%]) з генотипом 6; 68 з 70 (97% [ДІ, 90% до 100%]) з цирозом, та 231 з 246 (94% [ДІ, 90% до 97%]) без цирозу; У 13 пацієнтів (4%) відбулась вірусологічна невдача, включаючи 1 випадок прориву інфекції та 12 рецидивів.

Серйозні побічні ефекти з'явилися у 9 (2.8%) та 3 (2.9%) пацієнтів у активній та плацебо групі відповідно (різниця < 0.05 відсоткових пунктів [ДІ, 5.4 до 3.1 відсоткових пунктів]); жодні не розцінювались як пов'язані з наркотиками. Найбільш поширеними побічними ефектами в активній групі були біль голови (17%), втома (16%) і нудота (9%).

Обмеження: дослідження не мало активного компаратора та включало відповідно декілька інфекцій 4 та 6 генотипу ВГС.

Висновок: Гразопревір-елбасвір досягли високих показників стійкої вірусологічної відповіді після 12 тижнів у первинному лікуванні пацієнтів з цирозом та без, що мали інфекцію 1, 4 або 6 генотипу вірусу. Цей однорідний, повністю пероральний, з фіксованою комбінацією режим представляє новий потужний варіант терапії для інфекції хронічного ВГС.

EFFICACY AND SAFETY OF GRAZOPRE VIR (MK-5172) AND ELBASVIR (MK-8742) IN PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS AND HIV CO-INFECTION (C-EDGE CO-INFECTION): A NON-RANDOMISED, OPEN-LABEL TRIAL

Jürgen K Rockstroh, Mark Nelson, Christine Katlama, Jay Lalezari, Josep Mallolas, Mark Bloch, Gail V Matthews, Michael S Saag, Philippe J Zamor, Chloe Orkin, Jacqueline Gress, Stephanie Klopfer, Melissa Shaughnessy, Janice Wahl, Bach-Yen T Nguyen, Eliav Barr, Heather L Platt, Michael N Robertson, Mark Sulkowski

Lancet HIV 2015 Опубліковано на сайті 10 липня 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00114-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00114-9)

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ГРАЗОПРЕВІРУ (МК-5172) ТА ЕЛБАСВІРУ (МК-8742) ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С ТА ВІЛ КО-ІНФЕКЦІЄЮ (С-EDGE КО-ІНФЕКЦІЯ): НЕ РАНДОМІЗОВАНЕ, ВИПРОБУВАННЯ ВІДКРИТЕ

Вірус гепатиту С (ВГС) є провідною причиною захворюваності та смертності у пацієнтів з ВІЛ-1.

Дослідження С-EDGE ко-інфекції оцінює ефективність, безпеку і переносимість гразопревіру (МК-5172) з елбасвіром (МК-8742) у пацієнтів з ВГС і ВІЛ ко-інфекцією.

МЕТОДИ. У це неконтрольоване, нерандомізоване, фаза 3, відкрите без контрольної групи дослідження, пацієнти з інфекцією хронічного ВГС генотипу 1, 4, або 6 та ВІЛ ко-інфекцією, з або без цирозу, що вперше лікуються, були включені з 37 центрів у 9 країнах Європи, США та Австралії. Пацієнти також попередньо не приймали антиретровірусну терапію (АРТ) або стабільні на АРТ щонайменше 8 тижнів.

Всі пацієнти отримували 100 мг гразопревіру та 50 мг елбасвіру з фіксованою дозою (один раз на день) протягом 12 тижнів. Основною кінцевою точкою була стійка вірусологічна відповідь (РНК ВГС <15 МО/мл) через 12 тижнів після закінчення терапії (SVR12). Основною групою для аналізу ефективності були всі пацієнти, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного препарату. Це дослідження зареєстровано ClinicalTrials.gov, номер NCT02105662.

РЕЗУЛЬТАТИ. У період з 11 червня 2014 і 29 серпня 2014 року, 218 пацієнтів були зараховані і отримали гразопревір з елбасвіром впродовж 12 тижнів. SVR12 була досягнута у 210 (96%) з 218 хворих (95% СІ 92 • 9-98 • 4). Один пацієнт не досяг SVR12 через не вірусологічну причину, і сім пацієнтів без цирозу мали рецидив (у двох згодом підтверджено реінфекції). Всі 35 пацієнтів з цирозом печінки досягли SVR12. Найбільш поширеними побічними ефектами були втома (29; 13%), біль голови (27; 12%), нудота (20; 9%). Жоден пацієнт не припинив лікування через побічні ефекти. Двоє пацієнтів, які отримували АРТ, мали перехідну віремію ВІЛ.

ТРАКТУВАННЯ. Цей режим лікування ВГС здається ефективним і добре переноситься пацієнтами з поєднаною інфекцією ВІЛ з або без цирозу. Ці дані узгоджуються з попередніми випробуваннями цього режиму в людей з моноінфекцією. Режим продовжує вивчатися у 3 фазі випробувань.

EFFICACY AND SAFETY OF 8 WEEKS VERSUS 12 WEEKS OF TREATMENT WITH GRAZOPREVRIL (MK-5172) AND ELBASVIR (MK-8742) WITH OR WITHOUT RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE 1 MONO-INFECTION AND HIV/HEPATITIS C VIRUS CO-INFECTION (C-WORTHY): A RANDOMISED, OPEN-LABEL PHASE 2 TRIAL

Mark Sulkowski, Christophe Hezode, Jan Gerstoft, John M Vierling, Josep Mallolas, Stanislas Pol, Marcelo Kugelmas, Abel Murillo, Nina Weis, Ronald Nahass, Oren Shibolet, Lawrence Serfaty, Marc Bourliere, Edwin DeJesus, Eli Zuckerman, Frank Dutko, Melissa Shaughnessy, Peggy Hwang, Anita Y M Howe, Janice Wahl, Michael Robertson, Eliav Barr, Barbara Haber

Lancet 2015; 385: 1087–97

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА 8-ТИЖНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ГРАЗОПРЕВІРОМ (МК-5 172) ТА ЕЛБАСВІРОМ (МК-8 742) У ПОРІВНЯННІ З 12-ТИЖНЕВИМ, З АБО БЕЗ РИБАВІРИНУ У ПАЦІЄНТІВ З МОНОІНФЕКЦІЄЮ ГЕНОТИПУ 1 ГЕПАТИТУ С ТА ВІЛ/ВГС КО-ІНФЕКЦІЄЮ (C-WORTHY): РАНДОМІЗОВАНЕ, ВІДКРИТА 2 ФАЗА ВИПРОБУВАННЯ

Опубліковано на сайті 11 листопада 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61793-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61793-1)

Як моноінфіковані вірусом гепатиту С (ВГС), так і ВІЛ/ВГС ко-інфіковані пацієнти потребують безпечних, ефективних, повністю пероральних режимів лікування. У другій фазі дослідження ми прагнули оцінити ефективність і безпеку grazopreviru (МК-5172; HCV NS3 інгібітор / 4А протеази) і дві дози elbasviru (МК-8742; HCV NS5A інгібітор) у пацієнтів з ВГС моноінфекцією та ВГС/ВІЛ ко-інфекцією.

МЕТОДИ. C-WORTHY дослідження, 2 фаза, багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване дослідження grazopreviru та elbasviru з та без рибавірину у пацієнтів з ХГС. Наводимо результати для пацієнтів, що раніше не отримували лікування (генотип 1) без цирозу, з ВГС моноінфекцією та ВІЛ/ВГС ко-інфекцією. У дослідження включали дорослих хворих, які попередньо не отримували лікування, з 1 генотипом ВГС та наявністю ВГС РНК у кількості щонайменше 10 000 МО/мг у периферичній крові без ознак цирозу, гепатоцилюлярної карциноми та захворювань печінки у стадії декомпенсації. У частині А дослідження ми випадковим чином визначили ВГС моноінфікованих пацієнтів для

отримання 12-тижневої терапії гразопревіром (100 мг) з елбасвіром (20 мг чи 50 мг) з або без рибавірину (arms A1-3); у частині Б ми визначили моноінфікованих ВГС пацієнтів для 8 чи 12-тижневої терапії гразопревіром (100 мг) з елбасвіром (50 мг) з або без рибавірину (arms B1-3) і ВІЛ/ВГС ко-інфікованих пацієнтів для 12-тижневої терапії з та без рибавірину. Рандомізація була при наявності чи відсутності рибавірину, 8 або 12-тижневого лікування та дозування елбасвіру. Пацієнти були розділені за генотипом 1a, в порівнянні з 1b. Аналіз проводили виходячи з намірів лікування. Це дослідження зареєстровано на ClinicalTrials.gov, номер NCT01717326.

РЕЗУЛЬТАТИ. Було 218 пацієнтів з моноінфекцією ХГС ($n = 159$) та ВІЛ/ВГС ($n = 59$). Стійка вірусологічна відповідь для пацієнтів впродовж 12 тижнів з або без рибавірину коливалась від 93-98% в моноінфікованих і 87-97% в ко-інфікованих пацієнтів. Рівень SVR12 в моноінфікованих і пацієнтів з поєднаною інфекцією, що лікувались впродовж 12 тижнів без рибавірину, був 98% (95% ДІ 88-100; 43/44) і 87% (95% ДІ 69-96; 26/30), відповідно, і з рибавірином 93% (95% ДІ 85-97; 79/85) і 97% (95% ДІ 82-100; 28/29), відповідно. Серед моноінфікованих пацієнтів з генотипом вірусу 1a, які лікувались впродовж 8 тижнів, SVR12 складала 80% (95% ДІ 61-92; 24/30). П'ять із шести пацієнтів, які припинили лікуватись рано, не з причин вірусологічної невдачі, мали РНК ВГС менше 25 МО/мл (при останньому візиті). Вірусологічна невдача у пацієнтів, які лікувались протягом 12 тижнів відбулася в семи пацієнтів (7/188, 4%) і була пов'язана з появою опору асоційованих варіантів одного або обох препаратів. Профіль безпеки гразопревіру з елбасвіром з або без рибавірину був схожий у моно-інфікованих і пацієнтів з поєднаною інфекцією. Жоден пацієнт не припинив лікування через побічні ефекти чи лабораторну ненормальність. Найбільш частими побічними ефектами були втома (51 пацієнтів, 23%), головний біль (44, 20%), нудота (32, 15%), діарея (21, 10%).

ТРАКТУВАННЯ. Після гразопревіру з елбасвіром один раз на день з або без рибавірину протягом 12 тижнів для раніше не лікованих ВГС-інфікованих моно- та ВІЛ / ВГС-ко-інфікованих пацієнтів без цирозу, досягається стійка вірусологічна відповідь після 12 тижнів в 87-98%. Ці результати підтверджує поточний розвиток фази 3 гразопревіру з елбасвіром.