

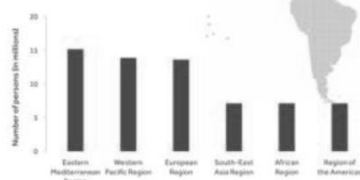
www.belmapo.by


Перспективы лечения гепатита С у детей

А.А. Ключарева

STATUS OF HEPATITIS C

Incidence:
1.75 million new infections / year
(Unsafe health care and injection drug use)



WHO, Global Hepatitis Report, 2017

Prevalence:
71 million infected, all regions

11млн детей старше 15 лет – ВГС+, из которых 5 млн – РНК ВГС+. 6% всего ВГС инфицированного населения - дети, у большинства из них сформируется ХГС и они будут являться долгосрочным резервуаром вируса.

План действий сектора здравоохранения по борьбе с вирусным гепатитом

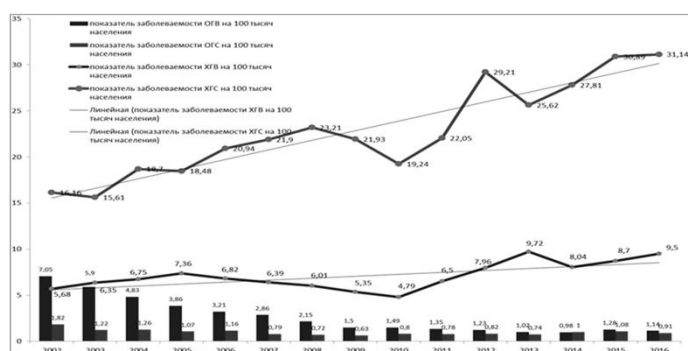
Стратегическое видение на период до 2030 г.

- Новые случаи передачи вирусных гепатитов сведены к минимуму, обеспечена доступность тестирования на гепатиты, а люди, живущие с хроническими вирусными гепатитами, имеют доступ к необходимой им помощи, а также доступному по цене и эффективному лечению

Цель для достижения к 2030 г.

- Элиминация вирусного гепатита как угрозы общественному здоровью к 2030 г. путем:
 - уменьшения уровня передачи
 - снижения смертности и заболеваемости
 - обеспечения справедливого доступа
- К 2030 г. снижение случаев новых заболеваний на 90% и летальности на 65%

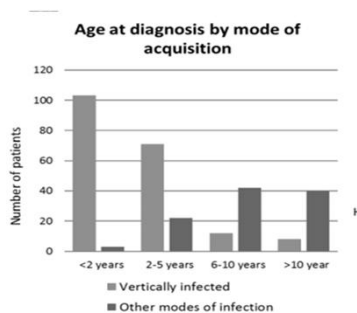
Основы для действий: всеобщий охват услугами здравоохранения, комплекс преемственных услуг, подход на основе общественного здравоохранения



Заболеваемость детей вирусными гепатитами в Республике Беларусь (2015-2016 гг.)

Нозологические формы	Годы							
	2000		2010		2015		2016	
	Абс. кол	На 100 тыс	Абс. кол	На 100 тыс	Абс. кол	На 100 тыс	Абс. кол	На 100 тыс
Вирусный гепатит	3929	206,6	41	2,3	38	2,1	13	0,7
Вирусный гепатит А	3833	201,5	34	1,9	32	1,7	11	0,6
Вирусный гепатит В	44	2,3	2	0,1	-	-	1	0,05
Вирусный гепатит С	12	0,6	2	0,1	1	0,05	1	0,05
Носители анти-HCV	108	5,7	151	8,4	36	2,0	4	6,2
Носители HBS	74	3,9	19	1,1	5	0,27	4	0,2
Хр. гепатит впервые выявленный	74	3,9	24	1,3	48	2,6	58	3,1

ГС у детей



Chronic hepatitis C in children in Russia: a multicentre study

Anna Turkova on behalf of co-investigators:

Предикторы инфицирования:

Коинфекция ВИЧ/ГС

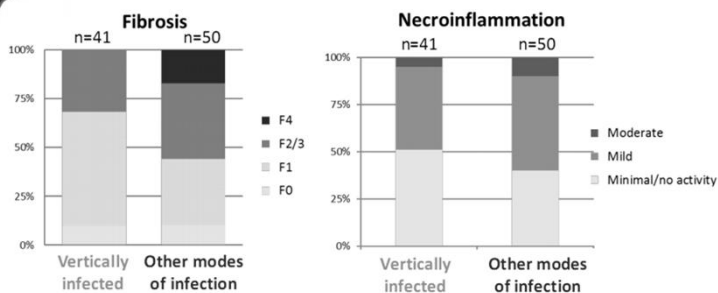
- Активность патологического процесса у матери
- ВН ВГС у матери
- Акушерско-гинекологические ф-ры
- Mavilia M.G. et al: Vertical transmission of viral hepatitis. Journal of Clinical and Translational Hepatology 2017 vol. 5 | 119-129
- 4-10% of children born to HCV infected mothers become contaminated
- 70-80% инфицированных ХГС
- Sokal E, Nannini P. Hepatitis C virus in children: The global picture. Arch Dis Child 2017, May 4

Показания к лечению ГС у детей

- Тяжесть течения
- Частота и темп хронизации
- Качество жизни



Liver biopsy (n=91)



91 (30%) children had LB, at median age 9 years (at 1st biopsy)

Of those with LB, 36 (40%) had significant fibrosis ($\geq F2$)

Significant association between older age and significant fibrosis $\geq F2$

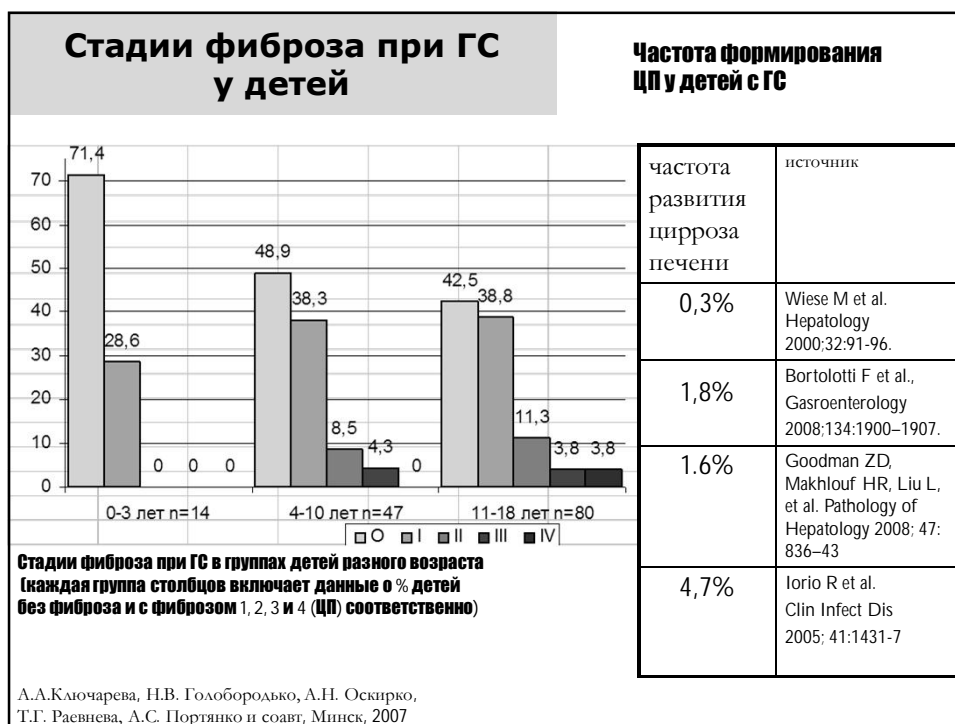
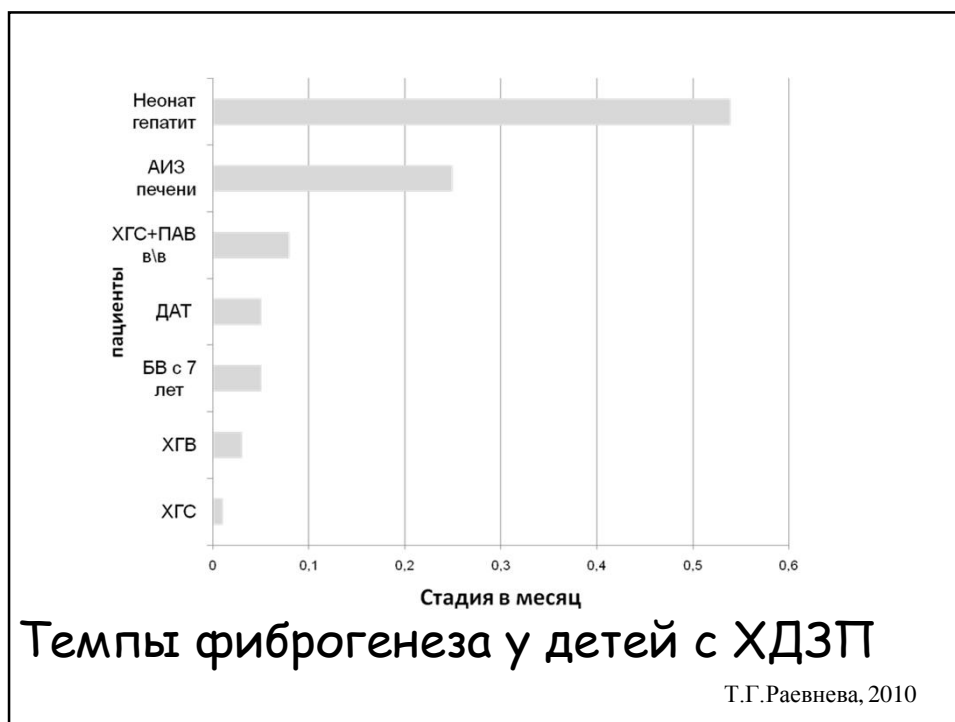
16/49 (33%) children $<10y$ had $\geq F2$

21/42 (50%) children ≥ 10 had $\geq F2$ ($p=0.047$)



Chronic hepatitis C in children in Russia: a multicentre study

Anna Turkova on behalf of co-investigators:



ВГС у детей и качество жизни

- Когнитивная функция

Nydegger A et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:226-230.

Rodrigue JR et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:341-347.

Эффективность ПВТ у детей с ХГС

JPGN • Volume 50, Number 2, February 2010

Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children

TABLE 1. Selected treatment trials in children with chronic HCV infection

Author, Year [ref]	Number Studied	Treatment Regimen	%SVR for Genotype 1/4	%SVR for Genotype 2/3
Wirth, 2002 [115]	41	IFN2b + ribavirin	53	100
Gonzalez-Peralta, 2005 [112]	118	IFN2b + ribavirin	36	84
Wirth, 2005 [116]	62	Peg-IFN2b + ribavirin	48	100
Jara, 2008 [107]	30	Peg-IFN2b + ribavirin	44	100
Sokal, 2010 [113]	65	Peg-IFN2a + ribavirin	57	89
Wirth, 2010 [110]	107	Peg-IFN2b + ribavirin	53	93
Schwarz, 2011 [14]	55	Peg-IFN2a + ribavirin	47	80
Wisniewska-Ligier, 2013 [111]	79	Peg-IFN2b + ribavirin	44	-
Suzuki, 2016 [114]	84	Peg-IFN2b + ribavirin	72	100

Note: Table adapted from ref 117

HCV = hepatitis C virus; IFN = interferon; PEGIFN = pegylated interferon.

* Number of HCV-infected patients treated in the studies cited.

[†] Undetectable serum HCV RNA 6 months after stopping treatment.

[‡] Sustained response was noted in 4 of 5 (80%) of enrolled children with HCV genotype 4.

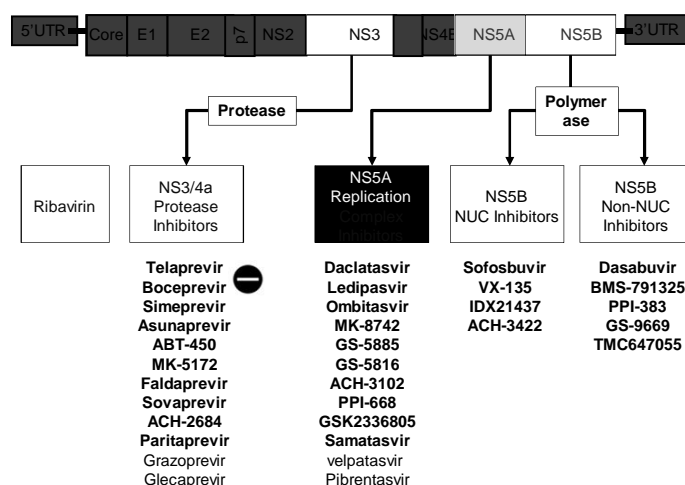
[§] Only percentages presented in preliminary report (abstract).

Осирко А.Н., Ключарева А.А., Горегляд Н.С. Et al, 2015	32	PEGIFN-ribavirin	52,4%	47,6%	100%
--	----	------------------	-------	-------	------

Нормативные документы по диагностике и лечению ГС у детей

- Санитарные нормы и правила МЗ РБ (06.02.2013 № 11) – утвержден алгоритм обследования беременных и диспансерного наблюдения за ВГС-экспонированными детьми.
- КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ диагностики и лечения пациентов (детское население) с инфекционными заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Беларусь, 2012 – схемы противовирусной терапии ГС у детей
- Постановление МЗ РБ от 4.04.2014 №25 (Национальный правовой интернет-портал Республики Беларусь, 14.05.2014, 8/28653) стр 32. – бесплатное лечение детей с ГС

Классы прямых противовирусных препаратов



*Representative list; may not be fully inclusive.

Комбинированные препараты:

FDA (10 октября 2014 года) одобрило препарат **Гарвони** (Harvoni):
ледипасвир 90 мг + софосбувир 400 мг (ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg)

FDA (19 декабря 2014 года)

EMA (16 января 2015 года) одобрили препарат

Викейра Пак (Viekira Pak): **омбитасвир** (NS5A), **паритапревир** (и-NS3/4A),
дасабувир (и-NS5B) и **ритонавир**.

sofosbuviri-(NS5B)/velpatasvir (NS5A)

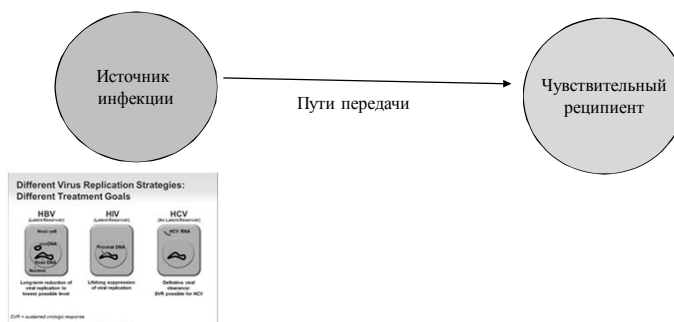
Epclusa

elbasvir(NS5A)/grazoprevir(NS3/4A)

Zepatier



ГС-инфекция и возможности ее эрадикации



ClinicalTrials.gov Search Results 08/31/2017				
Title	Recruitment	Study Results	Conditions	Interventions
1 Post-marketing Surveillance of Children With Chronic Hepatitis C Treated With Intron A (Interferon Alfa) and Ribavirin (Study P043374TRF0001A1E0)	Terminated	No Results Available	•Hepatitis C, Chronic •Hepatitis C	•Biological: IntronA (interferon alfa-2b; SCH 30556) •Drug: Ribavirin (ribavirin; SCH 18006)
2 Pharmacogenomics Study on IL28B Genetic Variants in Chinese Children With Hepatitis C Virus Infection	Unknown status	No Results Available	•Chronic Hepatitis C	
3 PEDS-C: Pegylated Interferon +/- Ribavirin for Children With Hepatitis C	Completed	Has Results	•Chronic Hepatitis C	•Drug: Pegylated interferon/ ribavirin
4 Treatment of Egyptian Hepatitis C Genotype 4 Infected Children (and Adolescents) With Combined Sofosbuvir & Daclatasvir	Enrolling by invitation	No Results Available	•Hepatitis C Genotype 4	•Drug: Combined Therapy SOF and DCV
5 Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Children	Completed	No Results Available	•HIV Infections •Hepatitis C	
6 Hanesma-Derived Pegylated Interferon Alpha-2a in Egyptian Children With Chronic HCV	Completed	No Results Available	•Hepatitis C, Chronic	•Drug: Raltegravir •Drug: Ribavirin
7 Sofosbuvir/velpatasvir in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection	Recruiting	No Results Available	•Hepatitis C Virus Infection	•Drug: SOF/VEL
8 Safety and Efficacy of Sofosbuvir + Ribavirin in Adolescents and Children With Genotype 2 or 3 Chronic HCV Infection	Active, not recruiting	No Results Available	•Hepatitis C Virus Infection	•Drug: SOF (oral tablets) •Drug: RBV/ •Drug: SOF (oral granules)
9 Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/- Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV Infection	Recruiting	No Results Available	•Hepatitis C Virus Infection	•Drug: LDV/SOF •Drug: Placebo to match LDV/ •Drug: RBV/ •Drug: LDV/SOF

16	<input checked="" type="checkbox"/>	Recruiting	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection	Hepatitis C Virus (HCV)	Drug: Glecaprevir/Pibrentasvir
----	-------------------------------------	------------	---	-------------------------	--------------------------------

Sofosbuvir+ Ribavirin (дети 12-17 лет, n=50)

- Sofosbuvir 400 mg/day + Ribavirin (15mg/kg/day) for 12 или 24 нед
- 97% УВО in genotype 2
- 100% in genotype 3 adolescents respectively and this
- Комбинация утверждена FDA в 2017г.

Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Chuan-Hao L, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. Hepatology 2017, May 22.

Ledipasvir+sofosbuvir (дети 12-17 лет, n=100)

- Безопасность, фармакокинетика, эффективность исследованы у детей с ХГС, V g1.
- УВО - 98%

Комбинация утверждена FDA в 2017г.

Background and Aims: HCV-specific direct-acting antivirals (DAAs) have transformed treatment of adults with chronic HCV, but few studies have evaluated these new therapies in children, for whom the standard of care is still pegylated interferon plus ribavirin (RBV) for up to 48 weeks. All-oral treatment with ledipasvir (LDV)/sofosbuvir (SOF) 90 mg/400 mg (once daily) for 12 weeks resulted in a 98% SVR rate in adolescents aged 12–17 years. The safety and efficacy of an all-oral treatment with LDV/SOF ± RBV are also being evaluated in HCV-infected children 6–11 years old.

Methods: Patients 6–11 years old with chronic HCV were enrolled into this open-label, ongoing study to receive LDV/SOF 45 mg/200 mg as a fixed dose combination tablet (once daily) ± RBV (15 mg/kg/day up to 1,400 mg/day) for 12 or 24 weeks, depending on HCV genotype (GT), cirrhosis status, prior treatment experience and country of enrollment. The key efficacy endpoint is SVR12. Intensive pharmacokinetic sampling on Day 10 in the first 12 patients was done to confirm the appropriateness of the LDV/SOF dose.

Results: 90 children, 86 with GT1, 2 with GT3 and 2 with GT4 HCV, were enrolled and treated. Most were male (59%), white (79%), treatment naïve (80%), and vertically infected (97%). The mean age was 9 years (range 6–11), mean weight was 33 kg (range 18–76) and mean BMI was 18 kg/m² (range 13–31). PK analysis in the first 12 patients demonstrated that exposures of LDV, SOF and its primary metabolite GS-331007 were comparable to those in adults in Phase 2/3 studies with LDV/SOF. The SVR4 rate among the 88 patients who have completed the posttreatment Week 4 visit was 87% (87/88); one GT1a patient relapsed after 12 weeks of LDV/SOF. SVR12 data will be presented. No subject experienced a Grade 3–4 adverse event (AE) or AEs leading to study drug discontinuation. One patient had serious AEs of tooth abscess, abdominal pain, and gastroenteritis that were assessed by the investigator as not related to study drugs. The most common AEs reported (≥ 10% of patients) were abdominal pain, headache, diarrhoea, vomiting, nausea, fatigue,

Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection
K.F. Murray, W. Balistreri, S. Bansal et al.
J Hepatology 2017 Volume 66, Issue 1, Supplement, Pages S57–S58

Treatment of Egyptian Hepatitis C Genotype 4 Infected Children (and Adolescents) With Combined Sofosbuvir & Daclatasvir

First received: February 22, 2017

Last updated: March 31, 2017

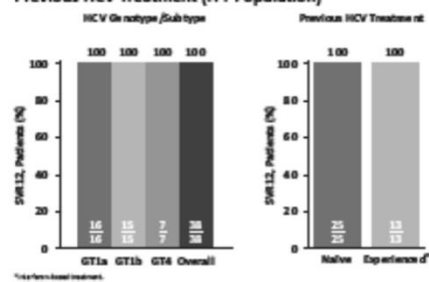
Last verified: March 2017

Condition	Intervention	Phase
Hepatitis C Genotype 4	Drug: Combined Therapy SOF and DCV	Phase 3

Drug: Combined Therapy SOF and DCV1
 whole or half tablet sofosbuvir and 1 whole
 or half tablet daclatasvir per day
 SOF dosage: 400 mg/day for greater than
 45 kg weight patients; 200 mg/day for 17
 kg to 45 kg patients
 DCV dosage: 60 mg/day for greater than
 45 kg weight patients; 30 mg for 17 kg to
 45 kg patients

ZIRCON: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin in Adolescents With Genotype 1 or 4 Hepatitis C Virus Infection

Figure 2. SVR Rates by HCV Genotype/Subtype and Previous HCV Treatment (ITT Population)



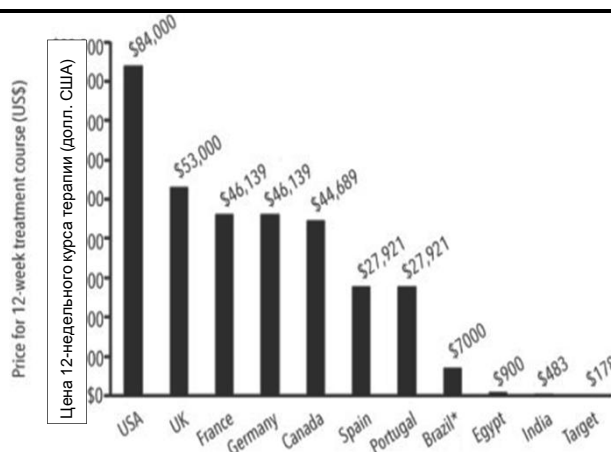
Daniel H Leung¹, Betty B Yao², Rolando M Viani², Regino P Gonzalez-Peralta³,

EASL, 2017

Клинические испытания

- sofosbuvir /velpatasvir(gne 1-6)
- glecaprevir/pibrentasvir (gen1-6).
- Reduce doses and powder regimens are under study.

Цена на софосбувир в ряде стран



Source: Hill et al. *Journal of Virus Eradication* 2016; 2: 28–31

Формы выпуска: с любой частью ☐ исключить ☐

Заявитель: с любой частью ☐ исключить ☐

Номер регистрационного удостоверения: с любой частью ☐ исключить ☐

Дата регистрации: по дате с любой частью ☐ исключить ☐



Срок действия: по дате с любой частью ☐ исключить ☐

Найдено 4 записей - 1 страница Записей на странице 20 50 100 Сортировка по Торговое наименование a-z

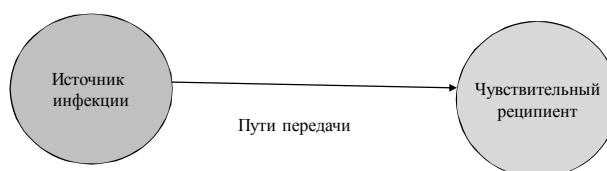
Отображать: ☒ Инструкция ☐ Формы выпуска

№ п/п	Торговое наименование	Международное наименование	Производитель	Заявитель	Номер удостоверения	Дата регистрации	Срок действия	Оригинальное
1	ГЕЛАСОЛТ инструкция по применению	Sofosbuvir	Global Nari Pharmaceuticals, Египет / Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие Реб-Фарма, Республика Беларусь	Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие Реб-Фарма, Республика Беларусь	16/09/2012	07.09.2016	07.09.2021	генерик
2	СОФИР инструкция пациентам сывороточная	Sofosbuvir	Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью Фармолд (СП ООО Фармолд), Республика Беларусь	Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью Фармолд (СП ООО Фармолд), Республика Беларусь	17/06/2015	01.06.2017	01.06.2022	генерик
3	СОФОСЕВУИР	Sofosbuvir	Ruyuan Hec Pharm Co. Ltd., Китай	Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью Фармолд (СП ООО Фармолд), Республика Беларусь	21/05/16	20.06.2016	бессрочно	генерик
4	СОФОСЛЕД	Sofosbuvir/ledipasvir	Эксон ОАО, Республика Беларусь/Белалек групп ЗАО, Республика Беларусь	Белалек групп ЗАО, Республика Беларусь	17/06/2012	03.06.2017	03.06.2022	генерик

Страница

ГС-инфекция и возможности ее эрадикации



Yokokawa H, Higashino A, Suzuki S, Moriyama M, Nakamura N, Suzuki T, et al. Induction of humoral and cellular immunity by immunisation with HCV particle vaccine in a non-human primate model. Gut 2016; doi: 10.1136/gutjnl-0000-0000.

Swadling L, Capone S, Antrobus RD, Brown A, Richardson R, Newell EW, et al. A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory. Sci Transl Med 2014;6:261ra153

