

Эффективность и безопасность нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатасвиром у ранее не получавших противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С без цирроза печени, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1b

Э.З. Бурневич^{1,2}, Д.А. Гусев³, О.О. Знойко⁴, Е.А. Климова⁴, В.П. Чуланов^{2,5},
С.Н. Бацких⁵, С.Н. Кижло⁶, Н.А. Мамонова⁴, Е.П. Тархова⁴,
Э.Н. Красавина⁶, М.Ю. Самсонов⁶, Н.Д. Ющук⁴

¹ ГБУЗ г. Москвы "Городская клиническая больница №24 ДЗ г. Москвы",

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),

³ Санкт-Петербургское ГУЗ "Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями",

⁴ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, ⁵ ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, ⁶ АО "Р-Фарм"

Цель. Изучение эффективности и безопасности отечественного ингибитора NS3-протеазы нарлапревира/ритонавира в комбинации с NS5A-ингибитором даклатасвиром у первичных больных хроническим гепатитом С без цирроза печени, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1b.

Материал и методы. В многоцентровое открытое исследование II фазы (NCT03485846) включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет с хроническим гепатитом С, ранее не получавших противовирусную терапию и инфицированных HCV генотипа 1b. Все пациенты получали нарлапревир 200 мг один раз в сутки, ритонавир 100 мг один раз в сутки и даклатасвир 60 мг один раз в сутки в течение 12 недель. Уровень HCV RNA измеряли с помощью TaqMan HCV Quantitative Test, версия 2.0 (Roche Diagnostics), с нижним порогом количественного определения и обнаружения 15 МЕ/мл. В статье приводятся промежуточные результаты исследования.

Результаты. Динамику вирусной нагрузки анализировали у 51 пациента (24 мужчины, средний возраст 42,5±10,6 года). Через 2 недели терапии HCV RNA не определялась у 52,9% пациентов, через 4 недели — у 94,1%, через 6 и 8 недель — у 100%. Вирусологический ответ на момент окончания терапии был достигнут у 100 (98%) из 102 пациентов, начавших лечение, а стойкий вирусологический ответ через 4 недели после завершения противовирусной терапии — у 73 (92%) из 79 больных, которых наблюдали в течение указанного срока. Все нежелательные явления были легкими или средне-тяжелыми. Серьезных или тяжелых нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Результаты промежуточного анализа исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатасвиром.

Ключевые слова. Хронический гепатит С, противовирусная терапия, нарлапревир, даклатасвир.

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 35-39.

Хронический гепатит С (ХГС) остается важной медицинской проблемой в мире, несмотря на снижение в последнее десятилетие числа инфицированных до 71 млн [1]. В настоящее время оптимальным методом противовирусной терапии (ПВТ) ХГС считают лечение без применения препаратов интерферонового ряда [2-5]. Одним из вариантов комбинированной ПВТ является сочетание ингибиторов NS3-протеазы и ингибиторов NS5A-репликативного комплекса. Примерами могут служить асунапревир + даклатасвир [6], симепревир + даклатасвир [7-9], равидасвир + данопревир/ритонавир [10], омбитасвир + паритапревир/ритонавир (2D-терапия) [11].

В 2015 г. в Российской Федерации на основании клинического исследования PIONEER был зарегистрирован первый отечественный NS3-ингибитор нарлапревир [12], который подавляет сериновую протеазу HCV генотипа 1 путем обратимого ковалентного связывания с активным участком фермента с помощью кетоамидной функциональной группы [13-15]. Нарлапревир является субстратом СУР3А4, что позволяет применять его совместно с бустирующим агентом ритонавиром с целью снижения дозы и кратности приема до одного раза в сутки [12,16-18]. Результаты доклинических и клинических исследований, включая регистрационное исследование III фазы PIONEER, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности нарлапревира, применяемого совместно с ритонавиром. Таким образом, нарлапревир сегодня занимает одно из основных мест среди ингибиторов протеазы первого поколения второй волны [12,19,20].

Даклатасвир — прямой ингибитор NS5A-белка HCV

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

— мультифункционального протеина, играющего ключевую роль как в репликации HCV RNA, так и в сборке вирионов [21]. Даклатасвир в пиколярных концентрациях обладает активностью в отношении вируса всех генотипов. Препарат является субстратом CYP3A4 P450, поэтому его концентрация может повышаться при применении сильных ингибиторов CYP3A4, например, ритонавира. Однако при сочетании с ритонавиром снижение дозы даклатасвира до 30 мг/сут не требуется; препарат может применяться в стандартной дозе 60 мг/сут [22]. Даклатасвир обладает синергетическим эффектом при совместном применении с ингибитором NS3-протеазы асунапревиром. Результаты клинического исследования HALLMARK-DUAL по изучению эффективности комбинации даклатасвир + асунапревир послужили теоретическим обоснованием проведения исследования по оценке эффективности и безопасности применения нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатасвиром для лечения больных ХГС, инфицированных HCV генотипа 1b [23]. При планировании настоящего исследования были учтены и уроки исследования HALLMARK-DUAL [23]. В первую очередь это касается зависимости эффективности лечения от исходного полиморфизма в аминокислотных позициях 31 и/или 93 белка NS5A HCV. При наличии аминокислот “дикого” типа (L31 и Y93) частота стойкого вирусологического ответа (СВО) была близка к 100%, тогда как в случае аминокислотных замен, связанных с лекарственной устойчивостью, снижалась в 2-3 раза [24]. В связи с этим в клиническое исследование комбинации нарлапревир/ритонавир + даклатасвир не включали пациентов, имеющих такие аминокислотные замены.

Важные данные были получены в исследовании COMMIT по изучению эффективности и безопасности комбинации симепревира с даклатасвиром при лечении больных ХГС, инфицированных HCV генотипа 1b [9]. У больных компенсированным циррозом печени (ЦП) эффективность ПВТ была ниже, чем у пациентов с F3 стадией фиброза по METAVIR, а случаи вирусологической неудачи чаще встречались именно среди больных с ЦП. Соответственно, пациентов с F4 стадией фиброза печени по METAVIR не включали в настоящее исследование.

При разработке дизайна исследования учитывали также результаты исследования LEAGUE-1 по изучению эффективности и безопасности комбинации симепревира с даклатасвиром у больных ХГС, инфицированных HCV генотипа 1 [7]. Во-первых, эффективность 12- и 24-недельной терапии оказалась сходной, в связи с чем срок лечения схемой нарлапревир/ритонавир + даклатасвир составил 12 недель. Во-вторых, у больных с ЦП наблюдалось снижение эффективности комбинации симепревир + даклатасвир (особенно в группе пациентов с “нулевым” ответом на “двойную” терапию), что подтверждало нецелесообразность включения в настоящее исследование таких пациентов. В-третьих, случаи вирусологической неэффективности в основном отмечались у пациентов, инфицированных

HCV генотипа 1a, поэтому в исследование нарлапревир/ритонавира + даклатасвира включали только пациентов с HCV генотипа 1b. Наконец, в-четвертых, в очередной раз была показана зависимость эффективности лечения от исходного полиморфизма L31 и/или Y93 в области NS5A-региона HCV.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности отечественного ингибитора NS3-протеазы нарлапревира, применяемого с ритонавиром, в комбинации с NS5A-ингибитором даклатасвиром у не получавших ранее ПВТ больных ХГС без ЦП, инфицированных HCV генотипа 1b.

Материал и методы

Эффективность и безопасность нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатасвиром в настоящее время изучается в многоцентровом открытом исследовании II фазы, зарегистрированном в базе данных ClinicalTrials.gov под номером NCT03485846. Проведение данного исследования было разрешено Министерством здравоохранения Российской Федерации и одобрено Советом по этике Министерства Здравоохранения Российской Федерации, а также Независимыми этическими комитетами всех клинических центров, принимавших участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики согласно действующему российскому законодательству. Все больные до начала участия в исследовании дали письменное информированное согласие.

Критерии отбора. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет с подтвержденным диагнозом ХГС, ранее не получавших ПВТ и инфицированных HCV генотипа 1b. Критериями включения в исследование были: концентрация HCV RNA на момент скрининга ≥ 10000 МЕ/мл; отсутствие признаков ЦП (биопсия печени в течение 2 лет до скрининга, указывающая на отсутствие ЦП, эластометрия с помощью аппарата Fibroscan® с результатом $\leq 12,5$ кПа в течение 6 месяцев до начала лечения или FibroTest® $\leq 0,48$ и APRI ≤ 1 на скрининге); соответствие лабораторным критериям на скрининге (АЛТ ≤ 10 верхних границ нормы, Hb ≥ 12 г/дл у мужчин и ≥ 11 г/дл у женщин, количество тромбоцитов ≥ 50000 клеток/мм³, МНО $\leq 1,5$ верхних границ нормы за исключением пациентов с гемофилией, сывороточный альбумин ≥ 3 г/дл, прямой билирубин $\leq 1,5$ верхних границ нормы, HbA_{1c} $\leq 10\%$, клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта ≥ 60 мл/мин); отсутствие клинически значимых отклонений ЭКГ на скрининге. Все женщины и мужчины, способные иметь детей, использовали приемлемые методы контрацепции для предотвращения беременности в ходе исследования.

Критериями невключения в исследование были: предшествовавший опыт противовирусной терапии ХГС; сопутствующие HBV- или ВИЧ-инфекция; трансплантация в анамнезе; наличие онкологических, тяжелых психических и других заболеваний, которые не позволяли пациенту принять участие в исследовании. Из исследования исключали также пациентов, у которых на этапе скрининга выявлялись аминокислотные замены в NS5A-белке, связанные с лекарственной устойчивостью: Y93C/H/N/S и/или L31F/M/V/I.

Схема лечения. Все больные, соответствовавшие критериям отбора в исследование, в течение 12 недель получали нарлапревир 200 мг один раз в сутки, ритонавир 100 мг один раз в сутки и даклатасвир 60 мг один раз в сутки. После завершения лечения всех пациентов наблюдали в течение 24 недель (рис. 1).

Уровень HCV RNA измеряли с помощью TaqMan HCV Quantitative Test, версия 2.0 (Roche Diagnostics), с нижним



Рис. 1. Дизайн исследования. НВО – непосредственный вирусологический ответ, СВО – стойкий вирусологический ответ

порогом количественного определения и обнаружения 15 МЕ/мл.

Оценка эффективности. За первичную конечную точку эффективности была принята частота СВО через 12 недель после завершения терапии (СВО₁₂). К вторичным конечным точкам эффективности отнесены частота вирусологического ответа на момент окончания терапии, или непосредственного вирусологического ответа (НВО), СВО через 4 недели (СВО₄) и 24 недели после завершения терапии (СВО₂₄), вирусологического прорыва, рецидива. По протоколу при наступлении вирусологического прорыва исследуемую терапию следовало полностью прекратить. Вирусологический прорыв определяли как увеличение уровня HCV RNA на 1 log₁₀ и более по сравнению с самым низким показателем или определяемый уровень HCV RNA во время лечения после первоначального снижения ниже предела обнаружения.

Оценка безопасности. Оценивали частоту нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ, а также частоту любых НЯ, которые привели к отмене изучаемых препаратов, частоту существенных изменений показателей жизненно важных функций и клинико-лабораторных показателей.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили в выборке всех включенных в исследование пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемой терапии (Full Analysis Set – FAS). Для описательной статистики непрерывные переменные представлены с указанием среднего значения, медианы, перцентилей 25 и 75, стандартного отклонения, минимального и максимального значения, количества имеющихся наблюдений. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот в каждой категории.

В ходе статистического анализа оценивали превосходство комбинации нарлапревир/ритонавир + даклатасвир по частоте СВО₁₂ над “историческим” контролем, в качестве которого использовали частоту СВО (90%) у аналогичных пациентов, получавших симепревир в комбинации с пегилированными интерферонами [25]. Считалось, что если нижняя граница 95% доверительного интервала для зарегистрированной частоты СВО₁₂ превысит контрольное значение минус 12% (т.е. составит минимум 78%), то частота излечения при применении изучаемого режима будет рассматриваться как не уступающая контрольному показателю.

Результаты

В статье приводятся промежуточные результаты исследования по состоянию на 31 марта 2018 г. (исходная демографическая характеристика первой половины пациентов, n=51) и 25 мая 2018 г. (102 пациента, завершившие терапию, из которых у 79 доступны показатели СВО₄). Выборка оценки безопасности включала всех пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемой терапии; в промежуточный анализ без-

опасности включена первая половина пациентов (n=51; по состоянию на 31 марта 2018 г.).

Характеристика пациентов. В исследовании комбинированной схемы терапии нарлапревир/ритонавир + даклатасвир было скринировано 140 больных. Этап скрининга не прошли 35 пациентов по следующим причинам: наличие аминокислотных замен в NS5A-белке, связанных с лекарственной устойчивостью: Y93C/H/N/S и/или L31F/M/V/I, генотип HCV не 1b (n=7), изменения лабораторных показателей (n=10), HCV RNA <10000 МЕ/мл (n=1), невозможность соблюдения процедур протокола (n=2). У некоторых выбывших на этапе скрининга пациентов отмечалось сочетание нескольких указанных причин. Лечение в рамках протокола клинического исследования начали 105 пациентов.

Как указано выше, в статье приводятся исходные клинико-демографические показатели у 51 пациента, включенного в исследование до 31 марта 2018 г. Доли мужчин и женщин среди них были практически одинаковыми – 47,1% и 52,9%, соответственно (табл. 1). Возраст пациентов варьировался от 26 до 69 лет (в среднем 42,5±10,6 года). Все пациенты принадлежали к европеоидной расе. Длительность анамнеза ХГС составляла от 6 мес до 21,5 лет, медиана – 6,4 лет. Более половины больных (66,7%) на момент включения в исследование имели сопутствующие заболевания. Чаще всего (у 19,6%) диагностировали заболевания гепатобилиарной системы. Сопутствующую терапию получали 14 (27,5%) пациентов, в основном L-тироксин и антагонисты рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан и олмесартан с гидрохлоротиазидом).

Динамика вирусной нагрузки. Во время приема комбинации нарлапревир/ритонавир + даклатасвир отмечалась быстрая динамика вирусной нагрузки (табл. 2):

ТАБЛИЦА 1. Исходная характеристика пациентов (выборка FAS, n=51)

Показатели	Значения
Возраст, лет*	42,5±10,6
Диапазон	26-69
Медиана	41,0
Q1-Q3	36,0-48,0
Европеоидная раса, n (%)	51 (100,0)
Мужчины/женщины, n (%)	24 (47,1)/27 (52,9)
Способность иметь детей, n (%)**	19 (70,4)
Используют эффективные методы контрацепции, n (%)	19 (100,0)
Время с момента постановки диагноза, лет	7,50±5,57
Диапазон	0,5-21,5
Медиана	6,43
Q1-Q3	4,12-10,45
Рост, см	171,8±10,1
Диапазон	149-196
Медиана	172,0
Q1-Q3	164,0-178,0
Масса тела, кг	77,44±16,71
Диапазон	48,9-121,9
Медиана	74,10
Q1-Q3	64,00-90,80

Примечание: *на момент подписания информированного согласия, **только для женщин

ТАБЛИЦА 2. Неопределяемый уровень HCV RNA в различных точках исследования (выборка FAS)

Недели лечения	n	Неопределяемая HCV RNA, n (%)*	95% доверительный интервал
2	51	27 (52,9)	38,5-67,1
4	51	48 (94,1)	83,8-98,8
6	50	50 (100)	92,9-100
8	51	51 (100)	93,0-100

Примечание: *процент рассчитан по отношению к числу больных на визите

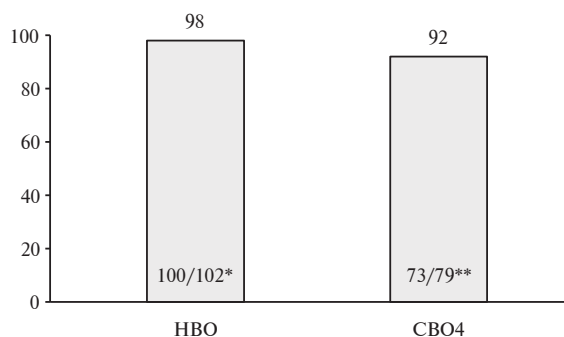


Рис. 2. Частота непосредственного (НВО) и стойкого вирусологического ответа (СВО) через 4 недели наблюдения (выборка FAS). *2 случая “вирусологического прорыва”, **4 случая рецидива

через 2 недели терапии HCV RNA не определялась более чем у половины пациентов (52,9%), через 4 недели – у 94,1%, а через 6 и 8 недель – у 100%.

Частота вирусологического ответа. НВО был достигнут у 100 (98%) из 102 пациентов, завершивших лечение. В двух случаях наблюдался вирусологический прорыв (рис. 2). Среди пациентов, которых наблюдали в течение 4 недель после завершения лечения, частота СВО₄ составила 92% (73/79). У 4 пациентов развился рецидив вирусной инфекции (рис. 2).

Безопасность терапии. Во время лечения НЯ были зарегистрированы у 18 (35,3%) из 51 пациента, включенного в промежуточный анализ. Ни одно из зарегистрированных НЯ не возникло более чем у 2 (3,9%) пациентов. Чаще всего встречались НЯ со стороны крови и лимфатической системы: как минимум одно НЯ из этой группы наблюдалось у 8 (15,7%) пациентов. Следующими по частоте были неврологические и желудочно-кишечные нарушения и отклонения результатов лабораторных исследований, которые зарегистрировали у 6 (11,8%), 3 (5,9%) и 3 (5,9%) пациентов, соответственно. У 12 (23,5%) пациентов НЯ были расценены как легкие, а у 6 (11,8%) – как средне-тяжелые. Тяжелых или серьезных НЯ, а также случаев прекращения лечения из-за НЯ отмечено не было.

Среди НЯ, связанных, по мнению исследователя, с приемом нарлапревира/ритонавира, наличие определенной причинно-следственной связи было отмечено в 3 (5,9%) случаях: дисгевзия у двух пациентов и бессонница у одного. По мнению исследователей, у 16 (31,4%)

пациентов НЯ могли быть связаны с приемом даклатавира. Чаще всего они относились к категории “изменения со стороны крови и лимфатической системы”: по крайней мере одно НЯ из этой группы наблюдалось у 7 (13,7%) пациентов.

Обсуждение

В Российской Федерации расчетное число инфицированных HCV достигает 4-5 млн человек, причем основной пик заболеваемости приходится на людей трудоспособного возраста (20-49 лет) [26]. В настоящее время у трети инфицированных (1-2 млн человек) имеются показания для безотлагательного начала ПВТ, однако ежегодно лечение получают не более 10000 пациентов. При этом 70-80% применяемых схем ПВТ основаны на препаратах пегилированного интерферона-α [27]. В аспекте стратегии ВОЗ по эрадикации HCV-инфекции к 2030 г. доступность в Российской Федерации для пациентов с ХГС высокоэффективных и безопасных безинтерфероновых схем лечения, в том числе на основе отечественных препаратов, становится крайне актуальной [28].

Комбинация нарлапревира/ритонавира + даклатавира является сочетанием ингибиторов NS3- и NS5A-регионов HCV первого поколения. Подобное сочетание препаратов прямого противовирусного действия в настоящее время представлено комбинациями даклатавира + асунапревира и даклатавира + симепревира. Эффективность 24-недельной комбинированной терапии даклатавиром и асунапревиром у первичных больных, инфицированных HCV генотипа 1b, составила 91% [23], а эффективность 12- и 24-недельной терапии даклатавиром и симепревиром – 81% и 89%, соответственно [7]. В обоих исследованиях показана зависимость частоты СВО от наличия аминокислотных замен в 31 и/или 93 положениях NS5A-белка, связанных с лекарственной устойчивостью. В исследовании COMMIT среди первичных пациентов с F3-F4 стадиями фиброза печени, у которых отсутствовали указанные аминокислотные замены, частота СВО при применении комбинации даклатавира + симепревира в течение 12-24 недель составила 86% [9].

Промежуточные результаты настоящего исследования показали, что 12-недельная терапия нарлапревира/ритонавира + даклатавира обеспечивает высокую частоту НВО (98%) с очень низкой частотой вирусологических прорывов (у 2 из 102 больных). Этот факт отличает изученную схему от комбинации даклатавира + симепревира. Низкая частота вирусологических прорывов, скорее всего, объясняется “бустирующим” эффектом ритонавира. На данном этапе частоту СВО₄ оценивали примерно у 3/4 пациентов, получавших нарлапревира/ритонавира + даклатавира. В этой выборке она составила 92% и не уступала таковой в исследованиях HALLMARK-DUAL, COMMIT и LEAGUE-1 [7,9,23]. Тем не менее, в настоящее время нет данных о частоте СВО₁₂, поэтому сравнивать эффективность схемы нар-

лапревир/ритонавир + даклатасвир с “историческим” контролем преждевременно.

Профиль безопасности схемы нарлапревир/ритонавир + даклатасвир был хорошим, а частота НЯ, определенно связанных с применением нарлапревир/ритонавира, составила всего 6%. Во время лечения не было зарегистрированных тяжелых или серьезных НЯ, а также случаев прекращения терапии из-за НЯ.

Заключение

Результаты промежуточного анализа многоцентрового открытого исследования II фазы у ранее не получавших ПВТ больных ХГС без ЦП, инфицированных HCV генотипа 1b, продемонстрировали высокую эффективность и безопасность отечественного препарата нарлапревир, применяемого совместно с ритонавиром, в комбинации с даклатасвиром.

1. World Health Organization 2017. Global hepatitis report, 2017 Publication date: April 2017 Languages: English ISBN: 978-92-4-156545-5; <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
2. Ahmed KT, Almaslawi AA, Ibdah JA, et al. Is the 25-year hepatitis C marathon coming to an end to declare victory? *World J Hepatol* 2017;9(21):921-9.
3. AASLD/ IDSA HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. www.hcvguidelines.org.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69(2):461-511.
5. Юшук Н.Д. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017, 96 с.
6. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Шаницына С.Е. Комбинация даклатасвира и асунапревира в лечении хронического гепатита С у больных, инфицированных HCV 1 генотипа. *Клин фармакол тер* 2015;4:34-8.
7. Zeuzem S, Hézode C, Bronowicki JP, et al, LEAGUE-1 Study Team. Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *J Hepatol* 2016;64(2):292-300.
8. Alavian SM, Rezaee-Zavareh MS. Daclatasvir-based treatment regimens for hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Hepat Mon* 2016;16(9):e41077.
9. Hézode C, Almasio PL, Bourgeois S, et al. Simeprevir and daclatasvir for 12 or 24 weeks in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1b and advanced liver disease. *Liver Int* 2017;37(9):1304-13.
10. Kao JH, Yu ML, Chen CY, et al. Twelve-week sofosbuvir plus ritonavir-boosted danoprevir and ribavirin for non-cirrhotic HCV genotype 1 patients: A phase 2 study. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33(8):1507-10.
11. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2015;62(4):1037-46.
12. Масевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О. и др. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования РЮ-NEER). *Рос журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017;27(6):41-51.
13. Taremi SS, Beyer B, Maher M, et al. Construction, expression, and characterization of a novel fully activated recombinant single-chain hepatitis C virus protease. *Protein Sci* 1998;7(10):2143-49.
14. Tong X, Arasappan A, Bennett F, et al. Preclinical characterization of the antiviral activity of SCH 900518 (narlaprevir), a novel mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(6):2365-70.
15. Malcolm BA, Liu R, Lahser F, et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(3):1013-20.
16. Reesink HW, Bergmann JF, de Buijine J, et al. Safety and antiviral activity of SCH 900518 administered as monotherapy and in combination with peginterferon alpha-2b to naive and treatment-experienced HCV-1 infected patients. *J Hepatol* 2009;50(Suppl. 1):S35-6.
17. de Buijine J, Bergmann JF, Reesink HW, et al. Antiviral activity of narlaprevir combined with ritonavir and pegylated interferon in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2010;52(5):1590-9.
18. Vierling J, Poordad F, Lawitz E, et al. Once daily narlaprevir (SCH 900518) in combination with PegIntron (peginterferon alpha-2b)/ribavirin for treatment-naïve subjects with genotype-1 HCV: interim results from NEXT-1, a phase 2a study. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009). Boston. October 30-November 1, 2009. Abstract LB4.
19. Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Шаницына С.Е. Нарлапревир, бустированный ритонавиром, в комбинации с пегилированным интерфероном-альфа и рибавирином в лечении хронического гепатита С. *Клин фармакол тер* 2014;5:34-9.
20. Isakov V, Koloda D, Tikhonova N, et al. Pharmacokinetics of the new hepatitis C virus NS3 protease inhibitor narlaprevir following single-dose use with or without

ritonavir in patients with liver cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(12):7098-104.

21. Herbst DA, Reddy KR. NS5A inhibitor, daclatasvir, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(10):1337-46.
22. Smolders EJ, Kanter CT, Grintjes K, et al. Sixty milligram daclatasvir is the right dose for hepatitis C virus treatment in combination with etravirine and darunavir/ritonavir. *AIDS* 2016;30(9):1491-3.
23. Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al; HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384(9954):1597-605.
24. McPhee F, Suzuki Y, Toyota J, et al. High sustained virologic response to daclatasvir plus asunaprevir in elderly and cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1b without baseline NS5A polymorphisms. *Adv Ther* 2015;32(7):637-49.
25. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alpha 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403-13.
26. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А. и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. *Терапевтический архив* 2015;11:5-10.
27. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm - volume 2. *J Viral Hepat* 2015;22(Suppl. 1):26-45.
28. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis, 2016–2021. Geneva: World Health Organization; 2016; <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en>.

Efficacy and safety of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir combination in the treatment naïve, noncirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1b

E.Z. Burnevich, D.A. Gusev, O.O. Znoyko, E.A. Klimova, V.P. Chulanov, S.N. Batskikh, S.N. Kizhlo, N.A. Mamonova, E.P. Tarkhova, E.N. Krasavina, M.Yu. Samsonov, N.D. Yushuk

Aim. To investigate the efficacy and safety of the Russian NS3 serine protease inhibitor narlaprevir boosted by ritonavir in combination with the NS5A inhibitor daclatasvir in the treatment naïve, noncirrhotic patients with HCV-1b.

Material and methods. Male or female treatment naïve patients with HCV-1b (at the age of 18 to 70 years) were enrolled in the multicenter, open-label, phase II study (NCT03485846). All patients were treated with narlaprevir 200 mg QD plus ritonavir 100 mg QD and daclatasvir 60 mg QD for 12 weeks. Plasma HCV RNA concentration was measured with TaqMan HCV Quantitative Test, version 2.0 (Roche Diagnostics), which has a limit of quantification and detection of 15 IU/mL. The interim results of the study are presented.

Results. Changes in the viral load were studied in 51 patients (24 males, median age of 42.5±10.6). At 2 weeks of antiviral therapy, HCV RNA was not detected in 52.9% of patients, at 4 weeks in 94.1% of patients, and at 6 and 8 weeks in 100% patients. End of treatment response was achieved in 100 (98%) of 102 patients, who started antiviral treatment, and sustained virologic response at Week 4 following the end of treatment was achieved in 73 (92%) of 79 patients. All adverse events were mild to moderate by severity. No serious or severe adverse events were revealed.

Conclusion. Results of the interim analysis showed high efficacy and safety of narlaprevir boosted with ritonavir in combination with daclatasvir.

Key words. *Chronic hepatitis C, antiviral therapy, narlaprevir, daclatasvir.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 35-39.