

Стопроцентный устойчивый вирусологический ответ у пациентов с циррозом, инфицированных HCV генотипа 1b, получавших омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир в течение 12 недель[#]

Jordan J. Feld^{1,*}, Christophe Moreno², Roger Trinh³, Edward Tam⁴, Stefan Bourgeois⁵, Yves Horsmans⁶, Magdy Elkhatab⁷, David E. Bernstein⁸, Ziad Younes⁹, Robert W. Reindollar¹⁰, Lois Larsen³, Bo Fu³, Kevin Howieson³, Akshanth R. Polepally³, Andreas Pangerl³, Nancy S. Shulman³, Fred Poordad¹¹

¹ Toronto Centre for Liver Disease, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ² CUB Hopital Erasme, Universite Libre de Bruxelles, Belgium; ³ AbbVie Inc., North Chicago, IL, USA; ⁴ LAIR Centre, Vancouver, BC, Canada; ⁵ ZNA Stuivenberg, Antwerpen, Belgium; ⁶ Universite Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ⁷ Toronto Liver Centre, Toronto, ON, Canada; ⁸ North Shore University Hospital, Manhasset, NY, USA; ⁹ GastroOne, Germantown, TN, USA; ¹⁰ Piedmont Healthcare/ Carolinas Center for Liver Disease, Statesville, NC, USA; ¹¹ The Texas Liver Institute/University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA

Актуальность и цели. Хронический гепатит С (ХГС) с циррозом связан с более высоким риском осложнений и труднее поддается излечению, чем ХГС без цирроза. Мы оценили эффективность и безопасность схемы, состоящей из омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира (без рибавирина) в течение 12 нед. у пациентов с компенсированным циррозом, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1b.

Методы. Пациенты, ранее не получавшие лечения или получавшие пэгинтерферон и рибавирин, принимали в течение 12 нед. омбитасвир/паритапревир/ритонавир

(25/150/100 мг 1 раз в сутки) и дасабувир (250 мг 2 раза в сутки). Основными критериями включения были гемоглобин ≥ 100 г/л, альбумин $\geq 2,8$ г/дл, число тромбоцитов $\geq 25 \times 10^9$ /л, клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин и оценка по Чайлду—Пью ≤ 6 . Эффективность оценивалась по доле пациентов, сохранявших устойчивый вирусологический ответ (РНК HCV < 25 МЕ/мл) через 12 нед. после окончания лечения (УВО₁₂). Эффективность и безопасность оценивались у всех пациентов, получавших исследуемые препараты.

Результаты. Лечение получили 60 пациентов с циррозом, инфицированных HCV генотипа 1b. Среди участников было 62 % мужчин, 55 % ранее получавших лечение, 83 % пациентов с генотипом *IL28B* не-СС, 22 % — с числом тромбоцитов $< 90 \times 10^9$ /л и 17 % — с уровнем альбумина менее 3,5 г/дл. Все 60 пациентов закончили 12-недельный курс лечения, УВО₁₂ у них составил 100 % (95%-й доверительный интервал 94–100 %). Самыми частыми нежелательными явлениями были слабость (22 %), диарея (20 %) и головная боль (18 %). Серьезное нежелательное явление отмечено только у 1 (1,7 %) пациента. Лабораторные отклонения наблюдались нечасто и не имели клинической значимости.

Выводы. Схема, состоявшая из омбитасвира/паритапревира/ритонавира и дасабувира без рибавирина, в течение 12 нед. позволила достичь 100 % УВО₁₂ и хорошо переносилась пациентами с циррозом, инфицированными HCV генотипа 1b. Это позволяет предположить, что данная схема без рибавирина в течение 12 нед. достаточна для этой группы больных.

© 2015 European Association for the Study of the Liver.

Ключевые слова: гепатит С, цирроз, прямые противовирусные средства, TURQUOISE-III.

Получено 10 августа 2015 г.; получено с поправками 2 октября 2015 г.; принято в печать 6 октября 2015 г.; опубликовано онлайн 22 октября 2015 г.

[#] ClinicalTrials.gov № NCT02219503.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Toronto Western Hospital Liver Center, 399 Bathurst St., 6B Fell Pavilion, Toronto, ON M5T 2S8, Canada. Tel.: +1 416 603 6230; fax: +1 416 603 5472.

E-mail: jordan.feld@uhn.ca (J.J. Feld).

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; DSV — дасабувир; HCV — вирус гепатита С; LLOQ — нижний порог количественного определения; OBV — омбитасвир; PegIFN — пэгинтерферон; PTV — паритапревир; г — ритонавир; RBV — рибавирин; SOF — софосбувир; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; НЯ — нежелательные явления; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; УВО — устойчивый вирусологический ответ; УВО₁₂ — устойчивый вирусологический ответ на 12-й неделе после окончания лечения; ХГС — хронический гепатит С.

Введение

Из семи известных генотипов вируса гепатита С (HCV) наиболее распространен вирус генотипа 1: на него приходится 40–60 % случаев гепатита С во всем мире [1, 2]. Примерно 68 % случаев инфекции вызвано HCV подтипа 1b; он наиболее распространен в Европе, Центральной Америке, на Ближнем Востоке и в Азии. Пациенты с хроническим гепатитом С (ХГС) и циррозом печени имеют наибольший риск прогрессирования болезни до декомпенсации, терминальной стадии поражения печени и связанной с ней смерти, а также гепатоцеллюлярного рака и трансплантации печени [3]. Поэтому в рекомендациях Американской ассоциации изучения болезней печени (AASLD), Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) приоритет в лечении отдается именно этим пациентам [4, 5]; но добиться устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов с циррозом сложнее. Ингибиторы протеазы первого поколения в сочетании с пэгинтерфероном (PegIFN) и рибавирином (RBV) давали низкую частоту ответа у таких пациентов (33–77 %); отчасти это объяснялось значительной токсичностью, ведущей к прерыванию лечения [6–8]. Новые схемы, состоящие из противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) без интерферона, значительно повысили частоту УВО у больных циррозом, однако она все еще ниже, чем у пациентов без цирроза [9–13]. Более того, при большинстве схем у пациентов с циррозом, чтобы увеличить частоту УВО, требовалось более длительное лечение и/или добавление RBV [9, 11, 12, 14, 15]. Поскольку в ближайшие годы предполагается существенный рост распространенности цирроза, вызванного HCV [16, 17], остро необходимы методы лечения, оптимизирующие УВО у пациентов этой группы.

Омбитасвир (OBV) — ингибитор NS5A, объединенный в одной лекарственной форме с ингибитором протеазы NS3/4A паритапревиром (PTV) и фармакокинетическим усилителем ритонавиром (r), который повышает максимальную и остаточную концентрации препарата, что позволяет принимать PTV 1 раз в сутки [18]. При назначении OBV вместе с нуклеозидным ингибитором полимеразы NS5B дасабувиром (DSV) эта схема 3 ПППД с RBV или без него одобрена во многих странах для лечения гепатита, вызванного HCV генотипа 1. Одобрение этой схемы для лечения инфекции, вызванной HCV генотипа 1, у больных с компенсированным циррозом основано на доказательствах, полученных в исследовании III фазы с участием 380 пациентов с компенсированным циррозом, у которых прием OBV/PTV/r и DSV + RBV позволил достичь частоты УВО к 12-й (УВО₁₂) и 24-й неделям после окончания лечения 91,8 и 95,9 % соответственно [9]. Частота УВО составила 98,5 % (67 из 68) у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b, через 12 нед. лечения и 100 % (51 из 51) — через 24 нед. лечения. В этом исследовании все пациенты получали RBV, поэтому для лиц с инфекцией, вызванной HCV генотипа 1b, и циррозом рекомендована схема OBV/PTV/r и DSV + RBV в течение 12 нед. [4, 5, 19]. Однако RBV не требовался больным с инфекцией, вызванной HCV генотипа 1b, без цирроза, у которых 100%-я частота УВО₁₂ была достигнута при режиме OBV/PTV/r и DSV без RBV в

течение 12 нед. (301 пациент) [20–22]. Высокая частота УВО у пациентов с компенсированным циррозом поднимает вопрос: есть ли необходимость в RBV у лиц с HCV генотипа 1b и циррозом? Если у больных с циррозом можно отказаться от RBV без ущерба эффективности, это позволит улучшить профиль безопасности, особенно в отношении анемии и гипербилирубинемии.

Мы сообщаем о результатах открытого исследования IIIb фазы TURQUOISE-III, разработанного для оценки эффективности и безопасности OBV/PTV/r и DSV без RBV при приеме в течение 12 нед. взрослыми пациентами с ХГС, вызванным HCV генотипа 1b, и компенсированным циррозом, как получавшими, так и не получавшими ранее лечения PegIFN и RBV.

Пациенты и методы

Пациенты

К участию в исследовании допускались пациенты 18 лет и старше, инфицированные HCV генотипа 1b по крайней мере за 6 мес. до скрининга или имевшие уровень РНК HCV > 1000 МЕ/мл на момент скрининга при наличии признаков ХГС при биопсии печени. Участники имели цирроз печени, подтвержденный биопсией (оценка по METAVIR > 3 или по Ishak > 4) или ультразвуковой эластографией (оценка FibroScan \geq 12,5 кПа в пределах 6 мес. до или во время скрининга) и оценкой по Чайлдсу—Пью 5 или 6, без признаков декомпенсации или гепатоцеллюлярного рака. Исключались пациенты с гепатитом В и ВИЧ-инфекцией. Лабораторные критерии участия включали уровень сывороточного альбумина \geq 2,8 г/дл, клиренс креатинина \geq 30 мл/мин, уровень гемоглобина \geq 100 г/л, число тромбоцитов \geq 25 \times 10⁹/л, уровень общего билирубина \leq 3 мг/дл и международное нормализованное отношение \leq 1,8. Пациентов, получавших ранее лечение, включали при документальном подтверждении неэффективности терапии PegIFN и RBV по крайней мере за 2 мес. до скрининга; лечение в прошлом любым ПППД или исследуемым препаратом не допускалось. Более подробно критерии включения изложены в «Дополнительных материалах».

Дизайн исследования

Все участники этого открытого исследования IIIb фазы получали OBV/PTV/r и DSV без RBV в течение 12 нед. OBV/PTV/r в единой лекарственной форме (25/150/100 мг) принимались 1 раз в сутки, DSV в дозе 250 мг — 2 раза в сутки. Пациентов наблюдали до 24-й недели после окончания лечения. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие; протокол исследования соответствовал этическим рекомендациям Хельсинкской декларации 1975 г. и был одобрен комиссиями по биомедицинской этике каждого учреждения.

Эффективность, безопасность и фармакокинетическая оценка

В образцах крови, взятых в момент скрининга и при каждом контрольном визите, в центральной лаборатории определяли уровень РНК HCV методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени с помощью набора Roche TaqMan версии 2.0. Эффективность оценивали по доле пациентов, достигших УВО₁₂, который определялся как уровень РНК HCV ниже нижнего порога количественного определения (LLOQ, 25 МЕ/мл) через 12 нед. после приема последней дозы препарата. Первичной целью было достижение при приеме OBV/PTV/r и

DSV в течение 12 нед. частоты УВО₁₂ не ниже контрольной частоты УВО₁₂, достигнутой при лечении софосбувиром (SOF) + PegIFN и RBV у пациентов с циррозом, инфицированных HCV генотипа 1b (73,2 %; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 59,8–83,2 %). Не меньшая эффективность 3 ПППД могла быть заявлена, если нижний предел 95% ДИ для УВО₁₂ был выше, чем верхний предел 95% ДИ контрольной частоты УВО₁₂ за вычетом 10,5 % предела не меньшей эффективности (72,7 %). Вторичной целью было доказать преимущество 3 ПППД по частоте УВО₁₂ по сравнению с контрольной частотой УВО₁₂, полученной при приеме SOF + PegIFN и RBV в этой популяции пациентов (83,2 %). Дополнительные оценки включали долю пациентов с вирусологической неэффективностью во время лечения и рецидивами после его окончания. Подробные расчеты, связанные с эффективностью не ниже контрольной, приведены в «Дополнительных материалах».

Нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением, фиксировались с первого приема исследуемых препаратов до 30 дней после приема последней дозы и проверялись исследователями на отношении к исследованию и тяжесть. Серьезные НЯ фиксировались с момента подписания согласия до 30 дней после приема последней дозы. Биохимические и гематологические лабораторные показатели оценивались в течение всего исследования.

В начале исследования у участников были взяты образцы крови для генотипирования *IL28B* (IFNL4-rs12979860) [23]. Образцы крови для фармакокинетической оценки исследуемых препаратов брали на 2, 4, 8 и 12-й неделях лечения. Сывороточные концентрации OBV, PTV, г, DSV и метаболита DSV M1 определяли, используя утвержденный метод жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии с LLOQ 0,462, 0,601, 4,93, 4,58 и 4,77 нг/мл соответственно. Концентрации препаратов, суммированные как остаточные, были сгруппированы по времени взятия образца в группы в пределах 22–26 или 10–14 ч для препаратов, принимаемых 1 или 2 раза в сутки соответственно.

Статистический анализ

Анализ эффективности и безопасности проводился с учетом всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов. Двусторонний 95% ДИ для биномиальных пропорций вычисляли по методу Уилсона. При размере выборки 60 пациентов наблюдаемая частота УВО₁₂ 90 % (95% ДИ 79,9–95,3 %) обеспечила бы мощность более 90 %, позволяющую продемонстрировать не меньшую эффективность, чем при контрольной схеме SOF + PegIFN + RBV. Промежуточный анализ был запланирован на момент, когда все пациенты достигнут 12 нед. после окончания лечения или преждевременно покинут исследование. Для всех вычислений использовалось программное обеспечение SAS (SAS Institute) для операционной системы UNIX.

Результаты

Исходные характеристики

Скрининг пациентов проводился с 19 сентября по 28 ноября 2014 г. в 19 лечебных учреждениях в США, Канаде и Бельгии. Из 72 пациентов 12 не подошли под критерии включения или исключения; 60 человек вошли в исследование и получали препараты. Демографические данные и клинические характеристики пациентов приведены в табл. 1. Большая часть пациентов ранее получала PegIFN и RBV и имела генотип *IL28B* не-CC (IFNL4-rs12979860) [23]. В начале исследования 19 (31,7 %) пациентов имели суррогатные признаки портальной гипертензии и/или нарушения синтетической функции печени: у 13 была

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	OBV/PTV/r + DSV n = 60
Мужской пол	37 (61,7)
Европеоидная раса	52 (86,7)
Латиноамериканцы	3 (5,0)
Медиана (диапазон) возраста, лет	60,5 (26,0–78,0)
Медиана (диапазон) ИМТ, кг/м ²	27,0 (18,0–42,3)
Генотип <i>IL28B</i> не-CC, n (%)	50 (83,3)
Лечение PegIFN и RBV в анамнезе ^a	33 (55,0)
Пациенты без ответа ^b	18 (30,0)
Рецидив и вирусологический прорыв ^c	5 (8,3)
Другое ^d	10 (16,7)
Медиана (диапазон) уровня РНК HCV, log ₁₀ МЕ/мл	6,8 (3,8–7,5)
В/в введение наркотиков в анамнезе	20 (33,3)
Выявление цирроза	
Биопсия печени	19 (31,7)
FibroScan	41 (68,3)
FibroScan, кПа	
Медиана (диапазон)	19,0 (12,5–67,8)
> 20 кПа	20 (48,8) ^e
FibroTest, медиана (диапазон)	0,89 (0,27–0,99)
Альбумин, г/дл	
Медиана (диапазон)	4,0 (2,8–4,5)
< 3,5	10 (16,7)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	
Медиана (диапазон)	132 (54–514)
< 90	13 (21,7)
α-фетопроtein, нг/мл	
Медиана (диапазон)	11,9 (2,7–247,0)
≥ 20	20 (33,3)
Общий билирубин, мг/дл	
Медиана (диапазон)	0,8 (0,3–2,5)
> 1,5	9 (15,0)
МНО, медиана (диапазон)	1,1 (0,9–1,3)
Варикозное расширение вен пищевода	7 (11,7)

Значения даны в виде n (%), если не указано иное.

ИМТ — индекс массы тела; МНО — международное нормализованное отношение.

^a Данные о предшествующем опыте лечения приведены в «Дополнительных материалах».

^b Пациенты с документированным отсутствием ответа или частичным ответом на лечение PegIFN и RBV либо пациенты без ответа с недостаточными доказательствами неопределяемой РНК HCV, позволяющими отделить частичный ответ от его отсутствия.

^c Пациенты с документированным рецидивом после предшествовавшего лечения PegIFN и RBV или не полностью охарактеризованным рецидивом либо с вирусологическим прорывом.

^d Пациенты с непереносимостью интерферона или не полностью документированным ответом на предшествующее лечение PegIFN и RBV.

^e n = 41.

тромбоцитопения (число тромбоцитов < 90 × 10⁹/л), у 10 — гипоальбуминемия (уровень сывороточного альбумина < 3,5 г/дл), у 4 участников присутствовали оба этих маркера. У 20 из 41 пациента с циррозом, выявленным с помощью ультразвуковой эластографии (FibroScan), исходные оценки превышали 20 кПа.

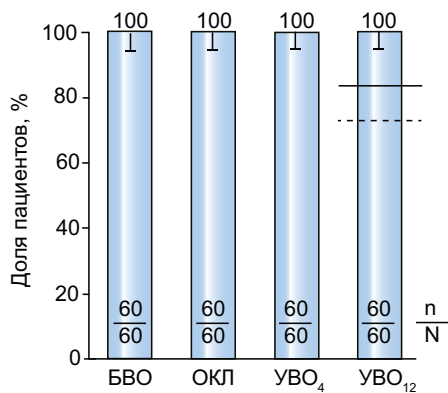


Рис. 1. Вирологический ответ во время и после лечения схемой OBV/PTV/r + DSV в течение 12 нед. Показаны доли пациентов, достигших уровня РНК HCV < 25 МЕ/мл в разные моменты времени, с 95% ДИ, рассчитанным по методу Уилсона. Горизонтальная пунктирная линия показывает порог не меньшей эффективности для контрольной частоты, достигнутой при лечении схемой SOF + PegIFN + RBV (72,7 %); горизонтальная сплошная линия — порог большей эффективности (83,2 %). БВО — быстрый вирусологический ответ (на 4-й неделе лечения); ОКЛ — ответ в конце лечения (на 12-й неделе); УВО₄ — УВО на 4-й неделе после окончания лечения.

Исходы по эффективности

Все 60 пациентов закончили курс лечения OBV/PTV/r и DSV длительностью 12 нед. Снижение уровня РНК HCV было быстрым: ниже LLOQ у 61,7 % (37 из 60) пациентов на 2-й неделе лечения и у 100 % (60 из 60) — с 4-й недели лечения до его окончания. После 12 нед. лечения 100 % пациентов (95% ДИ 94–100 %) достигли УВО₁₂ (рис. 1). Таким образом, частота УВО₁₂ при приеме OBV/PTV/r и DSV не только не уступала, но и превышала контрольную, достигнутую при приеме SOF + PegIFN + RBV у пациентов с циррозом, инфицированных HCV генотипа 1b.

Все исходные клинические характеристики, традиционно считающиеся неблагоприятными прогностическими факторами, включая отсутствие ответа на PegIFN и RBV или потребление инъекционных наркотиков в анамнезе [9], не оказывали влияния на частоту УВО₁₂. Аналогично исходные лабораторные отклонения и признаки тяжести поражения печени, связанные со снижением частоты УВО₁₂ при применении схем с интерфероном и/или ПППД, включая уровень альбумина, число тромбоцитов, уровень α-фетопротейна, индуцируемого интерфероном-γ белка 10 и оценку плотности печени с помощью эластографии (FibroScan), не влияли на достижение 100%-й частоты УВО₁₂.

Улучшение лабораторных показателей

Средние показатели активности печеночных ферментов быстро снизились ко 2-й неделе лечения. Активность аминотрансфераз нормализовалась к концу лечения у 45 (84,9 %) из 53 пациентов с исходно повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АлАТ) и у 41 (74,5 %)

Таблица 2. Доля пациентов с нежелательными явлениями и лабораторными отклонениями, возникшими во время лечения

Показатель	OBV/PTV/r + DSV n = 60
Любые НЯ	46 (76,7)
Тяжелые НЯ	1 (1,7)
Серьезные НЯ	1 (1,7)
НЯ, ведущие к прекращению лечения	0
Частые НЯ (≥ 10 % пациентов)	
Слабость	13 (21,7)
Диарея	12 (20,0)
Головная боль	11 (18,3)
Артралгия	6 (10,0)
Головокружение	6 (10,0)
Бессонница	6 (10,0)
Зуд	6 (10,0)
Снижение гемоглобина	
II степени (< 100–80 г/л)	1 (1,7) ^a
III степени (< 80–65 г/л)	0
Повышение общего билирубина, мг/дл	
II степени (> 1,5–3 × ВГН)	12 (20,0)
III степени (> 3–10 × ВГН)	0
Повышение активности АлАТ	
III степени (> 5–20 × ВГН)	1 (1,7)
Повышение активности АсАТ	
III степени (> 5–20 × ВГН)	0

Значения даны в виде n (%).

ВГН — верхняя граница нормы.

^a Изменение гемоглобина II степени (99 г/л) зафиксировано только при одном визите.

из 55 пациентов с исходно повышенной активностью аспаратаминотрансферазы (АсАТ). Улучшение средних значений лабораторных показателей на 12-й неделе после окончания лечения также отмечалось для альбумина (+0,31 г/дл), α-фетопротейна (–24 нг/мл), общего билирубина (–0,3 мг/дл) и оценки FibroTest (–0,16).

Показатели безопасности

Те или иные НЯ имели место у большинства пациентов (76,7 %; табл. 2), но никто не прервал лечение. Самыми частыми НЯ были слабость (13 пациентов, 21,7 %), диарея (12 пациентов, 20 %) и головная боль (11 пациентов, 18,3 %). Из них у 8 пациентов со слабостью, 6 — с диареей и 6 — с головной болью НЯ были расценены как возможно связанные с исследуемыми препаратами. Большинство НЯ были легкими или средней тяжести, только у 1 пациента возникло тяжелое НЯ (см. табл. 2). У этого участника были острая гипотензия и вызванные ей обмороки, что потребовало госпитализации на 2-й день лечения. В начале исследования этот пациент принимал метопролол, лизиноприл и нисолдипин для лечения артериальной гипертензии. Поскольку ритонавир подавляет СYP3A4, что может приводить к повышению концентрации нисолдипина, перед началом исследования рекомендовали снизить дозу последнего на 50 %, но это не было сделано. После этого НЯ нисолдипин был отменен, а доза лизи-

Таблица 3. Сравнение остаточных концентраций препаратов в исследованиях TURQUOISE-III и TURQUOISE-II

Исследуемый препарат	TURQUOISE-III		TURQUOISE-II	
	<i>n</i>	Среднее геометрическое (среднее арифметическое, %; CV)	<i>n</i>	Среднее геометрическое (среднее арифметическое, %; CV)
Омбитасвир ^a	38	28,3 (32,2; 53)	242	24,5 (28,7; 68)
Паритапревир ^a	38	108 (382,4; 204)	242	66,9 (227; 257)
Ритонавир ^a	38	67,6 (123; 146)	242	62,6 (132; 185)
Дасабувир ^b	35	290 (391; 88)	231	250 (324; 96)
Метаболит дасабувира M1 ^b	35	82 (119; 111)	231	72,2 (93,9; 84)

Единицы для геометрического и арифметического среднего — нг/мл.
CV — коэффициент вариальности.

^a Интервал времени для группы 1 — > 22–26 ч.

^b Интервал времени для группы 2 — > 10–14 ч.

ноприла повышена, что позволило стабилизировать АД у больного. Перерыв в приеме исследуемых препаратов продолжался с 3-го по 8-й день, после чего лечение было возобновлено, и пациент достиг УВО₁₂.

Лабораторные отклонения в ходе лечения отмечались нечасто и были клинически незначимы, отклонений IV степени не было (см. табл. 2). Наиболее часто наблюдалось повышение уровня общего билирубина (12 пациентов, 20 %). Гипербилирубинемия проявлялась главным образом повышением прямого билирубина вследствие подавления паритапревиром белков 1B1 и 1B3, транспортирующих органические анионы; повышением активности аминотрансфераз это не сопровождалось. У 7 из 12 пациентов, у которых отмечалось повышение уровня общего билирубина II степени в ходе лечения, эти нарушения имелись и до начала исследования, включая 4 лиц с повышенным уровнем общего билирубина II степени. Самый высокий уровень общего билирубина, наблюдаемый в ходе исследования, составил 3 мг/дл (непрямой билирубин — 1,6 мг/дл). У 1 пациента зарегистрировано снижение гемоглобина II степени (99 г/л) на 12-й неделе; у этого мужчины уровень гемоглобина был изначально менее нижней границы нормы — 113 г/л. У 1 больной отмечено повышение активности аминотрансфераз. У этой 77-летней женщины имело место бессимптомное повышение активности АлАТ III степени и АсАТ II степени на 16-й день исследования; к следующему визиту эти показатели снизились, а после окончания лечения — нормализовались.

Фармакокинетические показатели

Остаточные концентрации OBV, PTV, г, DSV и метаболита DSV M1 были в целом сопоставимы с таковыми в популяции пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, получавших OBV/PTV/г + DSV + RBV в течение 12 или 24 нед. в ходе исследования III фазы TURQUOISE-II (табл. 3) [9]. Остаточные концентрации OBV, PTV, г, DSV и метаболита DSV M1 в исследовании TURQUOISE-III были на 16, 61, 8, 16 и 14 % соответственно выше, чем в исследовании TURQUOISE-II.

Обсуждение

Пациенты с гепатитом С и циррозом имеют наибольший риск декомпенсации болезни, трансплантации печени

и смерти, как связанной с заболеваниями печени, так и общей. Исследования показали, что эрадикация HCV у больных с циррозом может снизить риск декомпенсации, гепатоцеллюлярного рака, потери трудоспособности и улучшить синтетическую функцию печени [24–26]. В настоящем исследовании лечение OBV/PTV/г и DSV без RBV привело к УВО₁₂ у 100 % пациентов с компенсированным циррозом, инфицированных HCV генотипа 1b, что отвечало первичной цели — показать, что этот режим не уступает и превосходит по частоте УВО₁₂ схему SOF + PegIFN + RBV. Наши результаты согласуются с данными о частоте УВО₁₂, достигнутой у участников исследований III фазы, включая 68 (98,5 %) пациентов с циррозом и инфекцией, вызванной HCV генотипа 1b, которые получали OBV/PTV/г + DSV + RBV в течение 12 нед., и 301 (100 %) пациента без цирроза, получавшего 3 ПППД в течение 12 нед. [9,20–22]. Эти данные свидетельствуют о том, что RBV не повышает эффективность OBV/PTV/г и DSV у больных с циррозом и инфекцией, вызванной HCV генотипа 1b.

Результаты настоящего исследования можно сравнить с данными для других схем без интерферона с ПППД, проходящих в настоящее время проверку или уже одобренных. Хотя у пациентов с циррозом, которым ранее лечение не помогало, рекомендуется 24-недельный курс при лечении ледипасвиром и SOF или 12-недельный при лечении ледипасвиром и SOF + RBV [5], 12-недельный курс ледипасвира и SOF без RBV дал частоту УВО₁₂ 96 % у 57 пациентов с циррозом и инфекцией, вызванной HCV генотипа 1b [27]. В исследовании OPTMIST II, оценивавшем симепревир + SOF без RBV в течение 12 нед. у пациентов с циррозом и инфекцией HCV генотипа 1b, УВО достигли 26 (84 %) из 31 участника. Лечение grazopreviram и элбасвиром в течение 12 нед. у ранее не леченных лиц с инфекцией, вызванной HCV генотипа 1b, без цирроза позволило достичь частоты УВО₁₂ 93 %; дополнительное назначение RBV не дало новых преимуществ [29]. В другом исследовании этой схемы все 15 пациентов с циррозом и инфекцией, вызванной HCV генотипа 1b, ранее не отвечавших на лечение PegIFN и RBV, достигли УВО, однако количество больных, не получавших RBV и лечившихся 12 и 18 нед., не сообщается [10]. Даклатасвир + SOF оценивались только в сочетании с RBV у пациентов с циррозом, среди которых все 11 участников, инфицированных HCV генотипа 1b, достигли УВО₁₂ [30]. Наконец, трехкомпонентная схема даклатасвир, асунапревир и беклабувир дала 96%-ю частоту ответа у 27 пациентов с циррозом и инфекцией

HCV генотипа 1b [15]. Сравнить результаты разных исследований непросто, но эти данные ясно показывают высокую эффективность схемы OBV/PTV/г и DSV без интерферона и RBV для лечения пациентов с HCV генотипа 1b и циррозом.

Клинические характеристики пациентов в настоящем исследовании были сопоставимы с данными популяции с инфекцией HCV генотипа 1b, получавшей 12 нед. OBV/PTV/г и DSV + RBV в исследовании III фазы TURQUOISE-II (см. дополнительную табл. 1) [9]. В настоящее исследование были допущены пациенты с менее четко документированным анамнезом предыдущего лечения, что также затрудняет сравнение видов вирусологической неэффективности в 2 исследованиях. Участники обоих исследований имели сопоставимые исходные показатели тяжести поражения печени, включая число тромбоцитов, уровень альбумина, общего билирубина, α -фетопротейна и оценку FibroTest. Хотя пороговая оценка FibroScan для включения в наше исследование составляла 12,5 кПа (в исследовании TURQUOISE-II — 14,6 кПа), все пациенты с данными FibroScan в настоящем исследовании, кроме 5, имели оценку выше 14,6 кПа, а медиана оценки составила 19 кПа, причем у 20 (48 %) пациентов она превышала 20 кПа. Тем не менее эффективность лечения в обоих исследованиях была чрезвычайно высока: в TURQUOISE-II имел место только 1 случай вирусологической неэффективности — у пациента с HCV генотипа 1b, который ранее достиг частичного ответа на лечение и имел повышенный уровень α -фетопротейна и тромбоцитопению в начале исследования. Точно так же из 301 пациента с HCV генотипа 1b без цирроза, получавшего OBV/PTV/г и DSV без RBV, 100 % достигли УВО₁₂, включая 91 больного с предыдущим опытом лечения и 32 — ранее не достигших ответа [22]. Исходные факторы, указывающие на портальную гипертензию или более тяжелое поражение печени, такие как тромбоцитопения, гипоальбуминемия и оценка FibroScan > 20 кПа, которые, как показывает опыт, связаны со снижением частоты ответа при лечении некоторыми ПППД [27, 28], не влияли на частоту УВО, судя по наблюдениям в популяции, получавшей OBV/PTV/г и DSV + RBV [31]. Эти результаты позволяют предположить, что RBV не обязательно добавлять к схеме OBV/PTV/г + DSV для лечения пациентов с HCV генотипа 1b и циррозом независимо от предыдущего ответа на лечение PegIFN и RBV и суррогатных маркеров портальной гипертензии.

Между тем, несмотря на необязательность RBV при лечении пациентов с HCV генотипа 1b и циррозом, для оптимальной эффективности 12-недельного курса, по-видимому, необходимы все 3 ПППД. В исследовании PEARL-I пациенты принимали OBV/PTV/г без DSV в течение 24 нед. [32]. Частота УВО составила 97,9 и 96,2 % у пациентов с HCV генотипа 1b и циррозом, ранее не получавших и получавших лечение соответственно. Результаты исследования TURQUOISE-II, а теперь и TURQUOISE-III демонстрируют дополнительную ценность DSV, профиль безопасности которого лучше, чем у RBV, и который допускает меньшую длительность лечения.

В отсутствие RBV остаточные концентрации OBV, PTV, г, DSV и метаболита DSV M1 были сопоставимы с таковыми при назначении тех же препаратов с RBV в исследовании TURQUOISE-II. Однако остаточная концентрация PTV

была на 61 % выше в исследовании TURQUOISE-III, чем в TURQUOISE-II, что может объясняться меньшим количеством проанализированных образцов, а также высокой вариабельностью PTV в обоих исследованиях (табл. 3). Эти результаты согласуются с данными о выведении RBV почками, который не включается в печеночный метаболизм OBV, PTV, г и DSV [19, 33, 34].

Ограничения настоящего исследования стали открытым несравнимый дизайн и наличие только одной группы испытуемых, но безопасность схем 3 ПППД + RBV с плацебо и 3 ПППД без RBV оценивалась в других исследованиях III фазы. Частота НЯ, серьезных НЯ и некоторых лабораторных отклонений при приеме OBV/PTV/г и DSV в настоящем исследовании были ниже, чем при приеме OBV/PTV/г и DSV + RBV в TURQUOISE-II, предположительно за счет отсутствия RBV в нашем исследовании (см. дополнительную табл. 2). Новых данных по сравнению с опубликованным профилем безопасности этой схемы RBV у пациентов с инфекцией, вызванной HCV генотипа 1, без цирроза не выявлено [20, 21]. На большинство лабораторных отклонений, особенно гипербилирубинемии, влияло исходное поражение печени, допускаемое критериями включения и исключения данного исследования. У 1 пациента возникло НЯ, которое посчитали тяжелым (и серьезным), что было связано с приемом других препаратов помимо ПППД. В целом схема хорошо переносилась, и ни один пациент не прекратил лечение досрочно.

Итак, 12-недельный курс 3 ПППД, состоящий из OBV/PTV/г и DSV, позволил достичь УВО₁₂ у 100 % пациентов с HCV генотипа 1b и компенсированным циррозом, ранее получавших и не получавших PegIFN и RBV. Лечение хорошо переносилось, давало низкую частоту серьезных НЯ и не привело к преждевременной отмене препаратов. По данным перекрестного сравнения исследований со сходной популяцией пациентов, частота обычных НЯ, анемии и гипербилирубинемии была ниже в настоящем исследовании без RBV, чем в TURQUOISE-II, где пациенты принимали этот препарат. Эти результаты позволяют предположить, что схема OBV/PTV/г + DSV в течение 12 нед. высокоэффективна при лечении пациентов с инфекцией, вызванной HCV генотипа 1b, и компенсированным циррозом, а для получения максимального УВО не требуется RBV.

Спонсоры

Компания AbbVie финансировала настоящее исследование (NCT02219503), участвовала в разработке его дизайна, сборе, анализе и интерпретации данных, а также написании, пересмотре и одобрении рукописи. Все авторы имели доступ ко всем данным исследования. Статья содержит информацию о применении омбитасвира, паритапревира, ритонавира и дасабувира в исследовательских целях.

Конфликты интересов

J.J. Feld — гранты и поддержка исследований от компаний AbbVie, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen, Merck; науч-

ное консультирование и участие в консультативных комиссиях AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, Theravance.

C. Moreno — докладчик и консультант в компаниях AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, MSD; грант на исследование от AbbVie, Gilead, Janssen, MSD, Novartis, Roche.

E. Tam — консультант и участник консультативных комиссий в компаниях AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen, Merck, Pendopharm, Roche, Vertex; гранты и поддержка исследований от AbbVie, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, Idenix, Janssen, Merck, Novartis, Pendopharm, Roche, Vertex.

S. Bourgeois — поддержка исследований от компаний Janssen, Merck, Roche; консультант в AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen.

Y. Horsmans — консультант в компаниях AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck.

M. Elkhatab — гранты и поддержка исследований от компаний AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Gilead, GlaxoSmithKline, Merck, Roche; участие в консультативных комиссиях AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck.

D.E. Bernstein — поддержка исследований от компаний AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck; консультант и докладчик от AbbVie, Gilead, Janssen, Merck.

Z. Younes — гранты и поддержка исследований от компаний AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Idenix, Janssen, Merck, Roche, Tibotec, Vertex; докладчик от AbbVie, Gilead, Vertex; консультант Gilead.

R.W. Reindollar — поддержка исследований от компаний AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Cepheid, Gilead, Intercept, Janssen; консультант и докладчик от AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen.

F. Poordad — гранты и поддержка исследований от компаний AbbVie, Achillion Pharmaceuticals, Anadys Pharmaceuticals, Biotech Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Gilead, GlaxoSmithKline, GlobeImmune, Idenix Pharmaceuticals, Idera Pharmaceuticals, Intercept Pharmaceuticals, Janssen, Medarex, Medtronic, Merck, Novartis, Santaris Pharmaceuticals, Scynexis Pharmaceuticals, Vertex, ZymoGenetics; докладчик от Gilead, Kadmon, Merck, Onyx/Bayer, Genentech, GlaxoSmithKline, Salix, Vertex; консультант и участник консультативных комиссий в AbbVie, Achillion Pharmaceuticals, Anadys Pharmaceuticals, Biotech Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, GlobeImmune, Idenix, Merck, Novartis, Tibotec/Janssen, Theravance, Vertex.

R. Trinh, L. Larsen, B. Fu, K. Howieson, A.R. Polepally, A. Pangerl и N.S. Shulman — сотрудники компании AbbVie, могут быть держателями акций и других активов.

Вклад авторов

JJF, RT, LL, BF, KH, ARP и NSS — разработка концепции и дизайна исследования. JJF, CM, RT, ET, SB, YH, ME, DEB, ZY, RWR, LL, BF, KH, ARP, AP, NSS и FP — создание, сбор, сопоставление, анализ и/или интерпретация данных. JJF, CM, RT, ET, SB, YH, ME, DEB, ZY, RWR, LL, BF, KH, ARP, AP, NSS и FP — критический пересмотр рукописи на важное интеллектуальное содержимое и одобрение окончательной версии рукописи.

Благодарности

Авторы благодарят сотрудников компании AbbVie д-ра Sandrine Schermack и Nishi Pachnina (клинические операции), дипломированную медицинскую сестру и бакалавра сестринского дела Janean Rullman (клиническая безопасность) и д-ра Tami Pilot-Matias (клиническая вирусология) за поддержку в проведении исследования. Поддержку в написании статьи обеспечил д-р Douglas E. Dylla из компании AbbVie.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.005>.

Литература

- [1] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61:77–87.
- [2] World Health Organization. Global Alert and Response (GAR) – Hepatitis C, <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html>>2015 [accessed 22.06.15].
- [3] Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet* 2015;385:1124–1135.
- [4] EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199–236.
- [5] AASLD/IDSA HCV guidance panel hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015;62:932–954.
- [6] Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;147:e4.
- [7] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405–2416.
- [8] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–1217.
- [9] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973–1982.
- [10] Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-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. *Lancet* 2015;385:1075–1086.
- [11] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483–1493.
- [12] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889–1898.
- [13] Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and riba-

- virin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756–1765.
- [14] Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015;15:394–404.
- [15] Muir AJ, Poordad F, Lalezari J, Everson G, Dore GJ, Herring R, et al. Daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir for hepatitis C virus genotype 1 infection with compensated cirrhosis. *JAMA* 2015;313:1736–1744.
- [16] Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138:513–521, 21, e1–e6.
- [17] Younossi ZM, Kanwal F, Saab S, Brown KA, El-Serag HB, Kim WR, et al. The impact of hepatitis C burden: an evidence-based approach. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:518–531.
- [18] Carrion AF, Gutierrez J, Martin P. New antiviral agents for the treatment of hepatitis C: ABT-450. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:711–716.
- [19] VIEKIRA PAK (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets). North Chicago, IL: AbbVie; 2015, [package insert].
- [20] Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koxsal I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147:359–365.
- [21] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983–1992.
- [22] Maieron A, Puoti M, Enejosa JV, Ben Ari Z, Norkrans G, Romero-Gomez M, et al. SVR12 of 99% achieved with a ribavirin-free regimen of ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir in HCV genotype 1b-infected patients. In: Presented at The 79th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, Philadelphia, PA, USA, October 20, 2014.
- [23] Prokunina-Olsson L, Muchmore B, Tang W, Pfeiffer RM, Park H, Dickensheets H, et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat Genet* 2013;45:164–171.
- [24] Hill A, Saleem J. Effects of sustained virological response on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and reinfection: meta-analysis of 129 studies in 34,563 patients with hepatitis C infection. In: Presented at American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, November 10, 2014.
- [25] George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009;49:729–738.
- [26] Mira JA, Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF, Giron-Gonzalez JA, Tellez F, de los Santos-Gil I, et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013;56:1646–1653.
- [27] Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015;62:79–86.
- [28] Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, Yoshida E, Felizarta F, Ghalib R, et al. A phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naive or -experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2. *J Hepatol* 2015;62:S264–S265.
- [29] Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (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. *Lancet* 2015;385:1087–1097.
- [30] Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or post-transplant recurrence: ALLY-1 phase 3 study. In: Presented at European Association for the Study of the Liver, 49th International Liver Congress Vienna, Austria, April 22–26, 2015.
- [31] Fornis X, Poordad F, Pedrosa M, Berenguer M, Wedemeyer H, Ferenci P, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir and ribavirin for cirrhotic HCV patients with thrombocytopenia and hypoalbuminemia. *Liver Int* 2015;35 (11):2358–2362.
- [32] Lawitz E, Makara M, Akarca US, Thuluvath PJ, Preotescu LL, Varunok P, et al. Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir in an open-label study of patients with genotype 1b chronic hepatitis C virus with and without cirrhosis. *Gastroenterology* 2015;149:e1.
- [33] Mensing S, Sharma S, Eckert D, Polepally A, Khatri A, Podsadecki T, et al. Pharmacokinetics of paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir, ritonavir and ribavirin in subjects with HCV genotype 1 infection in phase 3 studies. *J Hepatol* 2015;62:S644.
- [34] REBETOL (ribavirin USP) capsules, for oral use. Whitehouse Station, NJ: Merck; 2015, [package insert].