

Krzysztof Simon

W OCZEKIWANIU NA WYNIKI BADANIA IDEAL

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych
Niedoborów Odpornościowych AM we Wrocławiu
Kierownik: Andrzej Gładysz

Dalej nierozwiązanym problemem pozostaje, który z dostępnych na rynku pegylowanych interferonów: peginterferon alfa-2b (PEG-Intron) czy peginterferon alfa-2a (PEGASYS) stosowanych w kombinacji z rybawiryną w terapii przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pwzwC) jest skuteczniejszy, i w jakich grupach pacjentów. Wyjaśnieniu tego problemu ma służyć wielośrodkowe, randomizowane badanie IDEAL, którego założenia przedstawiono w poniższej pracy.

Słowa kluczowe: pegylowany interferon alfa, PEG-Intron, PEGASYS, rybawiryna, przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Key words: peginterferon alfa, PEG-Intron, PEGASYS, ribavirin, chronic hepatitis C

Od szeregu lat poszukuje się lepszych, skuteczniejszych metod leczenia zakażeń HCV i temu celowi mają także służyć wyniki prowadzonego badania IDEAL-o czym niżej.

W zasadzie od szeregu lat cele leczenia zakażenia HCV pozostają takie same (1). Podstawowym celem jest eliminacja materiału genetycznego HCV (HCV RNA) z surowicy i być może także z tkanek – czyli odpowiedź wirusologiczna (ang. VR). Odpowiedź ta w zależności od momentu oceny w trakcie terapii określana jest jako wczesna (ang. EVR), na zakończenie terapii (ang. ETR), i trwała (ang. SVR), i w dużym stopniu zależy od czułości użytych metod diagnostycznych. Cele pochodne lub wtórne prowadzonego leczenia to: stabilizacja lub poprawa obrazu histopatologicznego wątroby – odpowiedź histologiczna; normalizacja wyników badań biochemicznych – odpowiedź biochemiczna; zmniejszenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i HCC; zwiększenie przeżywalności; poprawa jakości życia; ograniczenie zaraźliwości i szerzenia się zakażeń.

Niestety, współczesne możliwości terapeutyczne leczenia zakażeń HCV ograniczają się w praktyce do stosowania dwóch leków. Od 1998 roku standardem terapeutycznym pozostaje terapia kombinowana interferonem alfa (rekombinowany IFN alfa, consensus IFN – mieszanina IFN alfa, beta i gamma, naturalny IFN alfa, pegylowany IFN alfa – PEG IFN alfa) z analogiem nukleozydowym rybawiryną (RBV). Przy przeciwwskazaniach do stosowania rybawiryny możliwe, choć niewątpliwie mniej skuteczne, jest podawanie sa-

mego interferonu alfa. Natomiast przy przeciwwskazaniach do podawania interferonu nie stosuje się w praktyce samodzielnie rybawiryny, choć współcześnie zdania na ten temat są podzielone, ze względu na nie do końca znane mechanizmy działania rybawiryny (2).

Skuteczność u optymalnie zakwalifikowanego pacjenta najbardziej efektywnej terapii PEG-IFN alfa / RBV nie przekracza 72%, w tym u zakażonych genotypem 1 HCV – 61%, a genotypem 2/3 – 88%. Trwałość odpowiedzi –SVR (jeśli HCV RNA ujemny po 6 miesiącach od zakończenia leczenia-SVR) oceniana jest na około 98% po 8 latach obserwacji. Istnieją jednak liczne ograniczenia terapii IFN alfa/RB (3-8). Przede wszystkim znaczny odsetek pacjentów nie spełnia kryteriów bezpiecznej terapii IFN alfa i RBV, co automatycznie pozbawia ich możliwości leczenia przyczynowego. Samo leczenie charakteryzuje niewystarczająca skuteczność, zwłaszcza w zakażeniach najczęściej występującym genotypem 1, i jest obciążone poważnymi działaniami niepożądanymi stosowania tych leków. Ponadto u pacjentów z marskością wątroby związaną z HCV, a więc w sytuacji kiedy leczenie jest szczególnie potrzebne, prowadzenie terapii jest mało bezpiecznie i w ograniczonym stopniu skuteczne (4). Istnieją także problemy z prowadzeniem takiej terapii u coraz szerszej grupy pacjentów współzakażonych HBV czy HIV oraz pozostających na leczeniu immunosupresyjnym i po przeszczepach (2,5). Do chwili obecnej zdefiniowano szereg czynników wpływających na skuteczność terapii interferonem alfa i rybawiryną (5-8). Czynniki te można podzielić na trzy grupy zależne od:

1. HCV – genotyp (lepszą odpowiedź przy zakażeniu genotypem 2 i 3); liczba kopii „viral load” w surowicy krwi (lepszą odpowiedź przy liczbie kopii < 2 mln); kinetyka spadku HCV (im szybsza po rozpoczęciu leczenia, tym lepsza odpowiedź terapeutyczna).

2. Od gospodarza (negatywne) – nadużywanie alkoholu w przeszłości lub w trakcie zakażenia; wiek > 40 r. życia w momencie zakażenia; płeć męska; koinfekcja HBV i HCV; koinfekcja HCV i HIV; otyłość; zaburzenia gospodarki tłuszczowej.

3. Od sposobu prowadzenia terapii:

- a) monoterapia IFN alfa < (mniej skuteczna od) terapii kombinowanej IFN alfa/RBV < (mniej skuteczna od) terapii kombinowanej PEG IFN alfa/RB.;

- b) czas terapii: dla genotypu 1,4,5,6 – 3 miesiące < (mniej skuteczny od) 12 miesięcy; dla genotypu 2,3 – 3 miesiące < (mniej skuteczny niż) 6 miesięcy;

- c) dawka RBV przeliczana na kg wagę ciała (w porównaniu ze stałą dawką rybawiryny).

Natomiast nierozwiązanym problem dalej pozostaje, który z dostępnych na rynku pegylowanych interferonów jest skuteczniejszy, i w jakich grupach pacjentów, (peginterferon alfa-2b (PEG-Intron) vs. peginterferon alfa-2a (PEGASYS)) ??? I wyjaśnieniu tego problemu ma służyć badanie IDEAL.

Dotychczas przeprowadzono wiele badań porównujących efektywność terapeutyczną i bezpieczeństwo obu tych IFN alfa stosowanych oddzielnie lub w kombinacji z RBV, nigdy jednak w jednym badaniu klinicznym. Dwa kluczowe w tym względzie badania kliniczne *Mannsa* (8) (SVR – 54% przy stosowaniu PEG-Intron/RBV) i *Frieda* (7) (SVR – 56% przy stosowaniu PEGASYS/RBV) uniemożliwiają wyciągnięcie jakichkolwiek jednoznacznych wniosków w tym względzie, gdyż dotyczą nieporównywalnych pod względem epidemiologicznym i klinicznym populacji.

Z uwagi na istotne znaczenie rokownicze wczesnej odpowiedzi na leczenie (EVR) (tzn. większego niż 2 log spadku wirerii w stosunku do wirerii („viral load”) na początku

terapii lub zaniku wykrywalnej replikacji HCV po 12 tyg prowadzenia leczenia) na przewidywaną pozytywną trwałą odpowiedź na leczenie (PPV), jak i negatywną wartość w zakresie przewidywania nawrotów (NPV), oceniono te parametry w niezależnych badaniach klinicznych (5-11). Wykazano że kombinowana terapia PEGASYS/COPEGUS prowadzi u średnio 86% (w genotypie 1 u 81%) leczonych do wczesnej odpowiedzi na leczenie (EVR), natomiast u leczonych PEG-Intron/Rebetol, w dawce dostosowanej, do wagi ciała EVR stwierdzono u 76% leczonych (75% w genotypie 1). Niemniej pozytywna odpowiedź w zakresie przewidywania ostatecznej odpowiedzi wynosiła dla terapii PEGASYS/COPEGUS 65% (dla genotypu 1 – 57%), a negatywna wartość w zakresie przewidywania 97% (98% dla genotypu 1), a przy terapii PEG-Intron/REBETOL odpowiednio 80% (dla genotypu 1 – 71%) i 100% dla wszystkich genotypów. Tak więc i te prace nie dostarczyły przekonujących dowodów na istotne różnice, jeśli chodzi o skuteczność terapeutyczną obu dostępnych na rynku preparatów pegylowanego interferonu.

Ocena wczesnej odpowiedzi wirusologicznej przy kombinowanej terapii obydwoma pegylowanymi interferonami daje zbliżoną, wysoką przewidywalność trwałej odpowiedzi na leczenie i zapobiega przerywaniu terapii u osób z prawdopodobnie utrzymującą się odpowiedzią na leczenie. Nie bez znaczenia jest też fakt, że badanie wczesnej odpowiedzi na leczenie, w sposób istotny zmniejsza koszty leków przeciwwirusowych (około 45%) i ogólne koszty leczenia (12-14).

Z uwagi na znaczne różnice we właściwościach farmakokinetycznych obu, dostępnych na rynku preparatów interferonu pegylowanego porównano również kinetykę spadku HCV RNA po rozpoczęciu leczenia u pacjentów przewlekle zakażonych HCV (15-18). U leczonych PEG IFN alfa-2a/RBV w porównaniu z grupą leczoną PEG IFN alfa-2b/RBV wykazano brak różnicy spadku wirerii HCV do 4 tyg leczenia, i istotnie statystycznie (o ok. 25%) niższą wiramię HCV po 12 tyg terapii ($2,8126 \pm 0,35$ v. $3,8726 \pm 1,31$ HCV RNA (\log_{10} IU/ml). Niemniej PEG IFN alfa-2a podano w dawce 180 mcg/tydz., natomiast PEG IFN alfa-2b w dawce nieco niższej od standardowej-1,0mcg/kg cc/tydz (14). Podobne wyniki uzyskali *Di Bisceglie* i wsp. (18) w badaniu PEAK. Opierając się na powyższych danych autorzy tych prac sugerują, że jednorazowa dawka PEG IFN alfa2b może być niewystarczająca dla podtrzymania stałej supresji replikacji HCV. Oceniono również kinetykę spadku HCV RNA, podając oba preparaty pegylowanego interferonu w monoterapii i uzyskano odmienne rezultaty(19,20).

BADANIE IDEAL

Tak znaczne różnice w ocenie skuteczności terapeutycznej obydwu pegylowanych interferonów stosowanych w terapii kombinowanej z rybawiryną, jak i w monoterapii u zakażonych HCV stały się podstawą założeń programu badawczego IDEAL, czyli oceny "Skuteczności dawkowania zindywidualizowanego w porównaniu ze stałą dawką interferonu" (ang. Individualized Dosing Efficacy vs. flat dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy) (11,20).

Celem podstawowym tego badania jest porównanie bezpieczeństwa i skuteczności trzech schematów dawkowania (ramiona terapeutyczne) u wcześniej nieleczonych pacjentów z pwwz C z genotypem 1.

Schemat badania IDEAL (Genotyp-1).

Ramię 1. PEG IFN alfa-2b 1.5 mg/kg/tydz + rybawiryna 800-1,400 mg.
N=960

Ramię 2. PEG IFN alfa-2b 1.0 mg/kg/tydz + rybawiryna 800-1,400 mg.
N=960

Ramię 3. PEG IFN alfa-2a 180 mg/tydz + rybawiryna 1,000-1,200 mg.
N=960

Sponsorzy badania (firma Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, New Jersey, USA, po akceptacji FDA) przyjęli następujące założenia:

1) trzy badane, skojarzone schematy nie były do tej pory porównywane w jednym badaniu;

2) badanie jest zaprojektowane w celu porównania bezpieczeństwa i skuteczności dwóch sposobów dawkowania PEG IFN alfa-2b u pacjentów z genotypem 1 z terenu USA;

3) badanie to będzie prowadzone z udziałem aktywnego komparatora – PEG IFN alfa-2a;

4) taka konstrukcja badania pozwoli na porównawczą analizę bezpieczeństwa i skuteczności PEG IFN alfa-2b i PEG IFN alfa-2a z rybawiryną;

5) do tej pory nie było bezpośrednich badań porównujących te dwa zarejestrowane leki.

Pod względem metodycznym będzie to badanie bezpośrednie, randomizowane, wielo-środkowe, oceniające skojarzoną terapię przy zastosowaniu 2 zarejestrowanych pegylo-owanych interferonów u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C (pwzw C). Badaniem i obserwacją zostanie objętych 2880 pacjentów z terenu USA z pwzw C, zakażonych genotypem 1 HCV i nieleczonych wcześniej, a uzyskane wyniki zostaną ocenione przez gremium niezależnych ekspertów. Założono standardowy czas leczenia – 48 tygodni, jak i standardową ocenę odpowiedzi wirusologicznej SVR – w 24 tygodnie po zakończeniu terapii.

Za pierwotny punkt końcowy przyjęto określenie odsetka pacjentów ze stałą odpowiedzią wirusologiczną 24 tygodnie po zakończeniu leczenia. Porównywane będą głównie:

a) PEG-Intron 1.5 µg/kg/tydz. w skojarzeniu z REBETOLEm (800-1400 mg/dzień) vs. PEG-Intron 1.0 µg/kg/tydz. w skojarzeniu z REBETOLEm (800-1400 mg/dzień);

b) PEG-Intron 1.5 µg/kg/tydz. w skojarzeniu z REBETOL-em (800-1400 mg/dzień) vs. PEGASYS® 180 µg/tydz. w skojarzeniu z COPEGUSEm (1000-1200 mg/dzień).

Według autorów projektu dokonane zostaną porównania pierwszorzędowe dla:

– PEG-Intron 1.5 vs. PEGASYS w oparciu o test dwustronny przy założeniu, że badanie kohorty 960 pacjentów zapewni 80% moc w celu wykrycia 7% zasadniczej różnicy;

– dla PEG-Intron 1.5 vs. PEG-Intron 1.0 w oparciu o test jednostronny przy założeniu, że badanie kohorty 960 pacjentów zapewni 80% moc w celu wykrycia zasadniczej 6.5% różnicy.

Środowisko hepatologów, a przede wszystkim pacjenci zakażeni HCV, oczekują na wyniki tego bardzo dobrze zaplanowanego badania klinicznego.

K Simon

THE EXPECTATIONS FOR RESULTS OF CLINICAL TRIAL "IDEAL"

SUMMARY

The current standard therapy in terms of treatment efficacy is the combination of peginterferon and ribavirin. Many factors affects response to this therapy: viral factors, host factors, factors related to therapy. The overall sustained virological response (SVR) is only 50%-61% among patients infected with genotype 1,4, following 48 weeks therapy and 78%-88% among patients infected with genotype 2,3, following 24 weeks therapy. Because there are some differences between the two brands of peginterferon clinicians are awaiting more information regarding the most effective anti-viral schedule for naive patients with chronic hepatitis C, particularly with genotype 1,4. IDEAL is the current ongoing trial comparing the effectiveness of these two form peginterferons approved for the treatment of chronic hepatitis C.

PIŚMIENNICTWO

1. Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38:S104-S118.
2. Perelson AS, Ribeiro RM. Mutagenic effects of ribavirin in vivo. *J Hepatol* 2005;43:553-555.
3. Thimme R, Spangenberg HE, Blum HE. Hepatitis B or hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol* 2005;42,1:S37-S44.
4. Everson GT. Management of cirrhosis due to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;42,1:S65-S74.
5. Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004;40:669-674.
6. Pawlotsky JM. Current and Future Concepts in Hepatitis C Therapy. *Sem Liv Dis* 2005;1,25:72-83.
7. Fried MW, Shiffman M, Reddy KR, i wsp. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
8. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, i wsp. Peginterferon alfa-2b and ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
9. Davis GL, Wong JB, McHutchinson JG, i in. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38: 645-652.
10. Craxi A, Licata A, Clinical Trial Results of Peginterferons in Combination with Ribavirin, *Sem Liv Dis* 2003;32,suppl.1:135-46.
11. McHutchinson JG, Dev A, Patel K. Comparison of Landmark Trials for the Current Treatment of Hepatitis C and Need for a Head-to-Head Comparison. *Hepatology Rev* 2004;1:5-
12. Wong JB, Davis GL, McHutchinson JG, i in. Economic and Clinical Effects of Evaluating Rapid Viral Response to Peginterferon Alfa-2b plus Ribavirin for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003;98,11:2354-2362.
13. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, i in. Cost-effectiveness of peg-interferon alpha 2b plus ribavirin compared with interferon alpha 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52,3:425-432.
14. Orlewska E, Zaborowski P. Costs and effects of combined therapy with pegylated interferon alpha-2a with ribavirin in comparison with standard combined therapy with interferon alpha 2b with ribavirin in chronic hepatitis C in adults in Poland. *Pharmacoeconomics* 2003;4:3-15.

15. Pawlotsky JM. Diagnostic Testing in Hepatitis C Virus Infection : Viral Kinetics and Genomics. *Sem Liv Dis* 2003;32, suppl. 1:3-12.
16. Zeuzem S. Pharmacokinetics of Peginterferons *Sem Liv Dis* 2003;32, suppl. 1:23-28.
17. Bruno R, Sacchi P, Ciappina V, i in. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b In naive patients with chronic hepatitis C; a randomised, controlled study. *Antiviral Ther* 2004;9:491-487.
18. Di Bisceglie A, Rustgi VR, Thuluvath P, i in. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b with ribavirin in treatment naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C (badanie PEAK) AASLD 2004; abstr.LB-18.
19. Silva M. Comparative Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study to Evaluate PegIntron vs.PEG-IFN alfa-2a: COMPARE, AASLD 2004; abstr. #68.
20. *Mat.Naukowe «Delivering, World Class Performance» Schering-Plough Central East, Warszawa 2005.*

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autora:

Prof. dr hab. med. Krzysztof Simon
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności
AM we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław
tel. 0048 71 326 13 25
fax 0048 71 325 52 42
email: krzysimon@poczta.onet.pl