

Dorota Kozielowicz, Waldemar Halota, Dorota Dybowska

SKUTECZNOŚĆ TERAPII TRÓJLEKOWEJ U CHORYCH PRZEWLEKLE ZAKAŻONYCH HCV, NIELECZONYCH I Z NIESKUTECZNĄ WCZEŚNIEJSZĄ TERAPIĄ

EFFICACY OF TRIPLE THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C
NOT TREATED AND PATIENTS PREVIOUSLY TREATED INEFFECTIVELY

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Collegium Medicum im. L. Rydygiera
w Bydgoszczy UMK w Toruniu

STRESZCZENIE

Pegylowany interferon alfa i rybawiryna (PR) stanowią od dziesięciu lat standard leczenia chorych przewlekle zakażonych HCV. Od niedawna dysponujemy nowymi lekami określanymi mianem cząstek bezpośrednio działających na wirusa. Pierwsze z nich, telaprewir (TVR) i boceprewir (BOC), będące peptydomimetycznymi inhibitorami proteazy serynowej NS3/4A HCV, zostały zarejestrowane w ubiegłym roku w Europie. Dodanie ich do PR znacznie podnosi efekt terapeutyczny tradycyjnego leczenia dwulekowego i stwarza możliwość jego skrócenia. W pracy przedstawiono, w oparciu o wyniki badań klinicznych trzeciej fazy, skuteczność terapii trójskładnikowej z zastosowaniem nowych leków w wybranych grupach chorych. Przedstawiono również aktualne algorytmy dotyczące leczenia z użyciem BOC lub TVR w skojarzeniu z PR.

Słowa kluczowe: leki bezpośrednio działające na wirusa, telaprewir, boceprewir, trwała odpowiedź wirusowa, terapia zależna od odpowiedzi

ABSTRACT

Since ten years pegylated interferon alpha and ribavirin (PR) are a standard treatment for the patients with chronic HCV infection. Recently, new drugs emerge called direct-acting antivirals. The first of them, telaprevir (TVR) and boceprevir (BOC), which peptidomimetic NS3/4A HCV serine protease inhibitors, have been recorded this year in Europe. Adding them to the PR significantly increases efficacy of standard treatment and creates the possibility of its reduction. This paper presents, based on the results of the third phase studies, the efficacy of triple therapy in selected groups of patients. Also includes current recommendations for treatment with BOC or TVR in combination with PR.

Key words: direct-acting antivirals, telaprevir, boceprevir, sustained virologic response, response guided therapy

WSTĘP

Pegylowany interferon alfa i rybawiryna (PR) stanowią od dziesięciu lat standard leczenia chorych przewlekle zakażonych HCV. Od niedawna dysponujemy nowymi lekami określanymi mianem cząstek bezpośrednio działających na wirusa (*direct-acting antivirals*, DAAs). Pierwsze z nich, boceprewir (BOC) i telaprewir (TVR), uzyskały pozytywną opinię Europejskiej Agencji Leków (EMA) i zostały zarejestrowane i dopuszczone do obrotu w Europie pod handlowymi nazwami Victrelis™ i Incivo. Obydwa leki są peptydomimetycznymi inhibitorami proteazy serynowej

NS3/4A HCV. Dodanie ich do pegylowanego interferonu i rybawiryny znacznie podnosi efekt terapeutyczny tradycyjnego leczenia dwulekowego i stwarza możliwość jego skrócenia. Dotyczy to wszystkich grup chorych, zarówno wcześniej nie leczonych jak i poddanych reterapii. W pracy przedstawiono w oparciu o wyniki badań klinicznych trzeciej fazy, skuteczność terapii trójskładnikowej z zastosowaniem nowych leków w wybranych grupach chorych. Przedstawiono również aktualne algorytmy dotyczące leczenia z użyciem BOC lub TVR w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa i rybawiryną (PR).

PACJENCI WCZEŚNIEJ NIELECZENI

TELAPREWIR (INCIVO). W badaniu **ADVANCE** oceniono skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję telaprewiru w skojarzeniu z pegylowanym interferonem alfa2a podawanym w dawce 180µg jeden raz w tygodniu i rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała u chorych nieleczonych (1,2). Uczestniczyło w nim 1088 chorych zakażonych genotypem 1 HCV. W zależności od uzyskania eRVR (*extended Rapid Virologic Response* tj. niewykrywalna wiremia w 4. i 12. tygodniu terapii) byli oni leczeni odpowiednio 24 tygodnie (eRVR+) lub 48 tygodni (eRVR-). Telaprewir stosowano doustnie trzy razy dziennie w dawce 750mg przez 8 (T8) lub 12 tygodni (T12). Schemat badania ADVANCE przedstawiono na rycinie 1 (ryc.1).

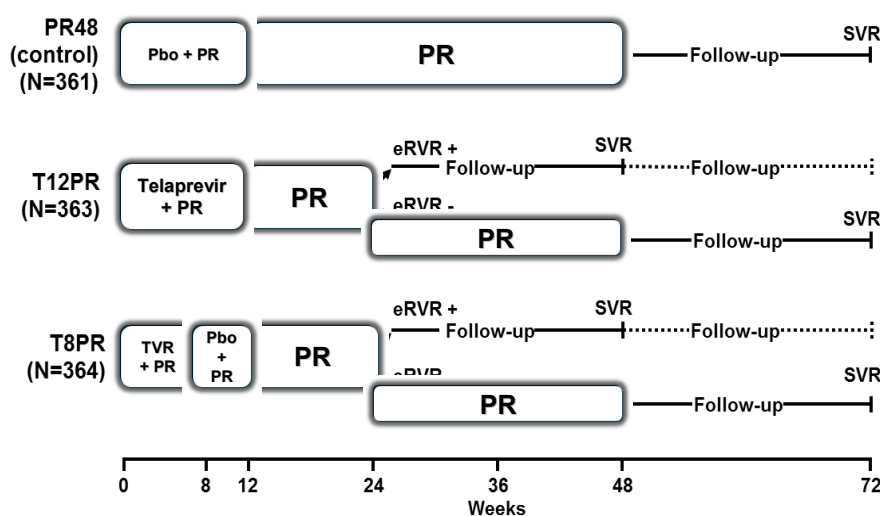
Trwałą odpowiedź wirusową (SVR - *Sustained Virologic Response* tj. niewykrywalna wiremia 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) uzyskało 75% leczonych przez 12 tygodni telaprewirem w skojarzeniu z terapią standardową (PR), 69% leczonych TVR przez 8 tygodni wraz z PR oraz 44% leczonych PR. Różnice były statystycznie znamienne ($p < 0,0001$). Ponadto okazało się, że RVR (*Rapid Virologic Response*, tj. niewykrywalna wiremia w czwartym tygodniu leczenia) uzyskało 68% chorych leczonych wg schematu T12PR, 66% T8PR i 9% poddanych PR, natomiast eRVR odpowiednio 58%, 57% i 8%. U pacjentów z eRVR+ w każdej z badanych grup obserwowano wyższy odsetek SVR (89%, 83%, 97%) w porównaniu z pacjentami, którzy nie uzyskali eRVR (54%, 50%, 39%). Zachęcające wyniki uzyskano u chorych z zaawansowanym włóknieniem

lub marskością wątroby (bridging fibrosis/cirrhosis) należących do grupy pacjentów „trudnych do leczenia”. W badaniu ADVANCE stanowili oni około 21% w każdej z badanych grup. U tych pacjentów terapia trójskładnikowa z zastosowaniem TVR okazała się skuteczniejsza od dwulekowej. SVR uzyskało 62% chorych leczonych T12PR, 53% T8PR w porównaniu z 33% leczonych standardowo.

Uzupełnieniem badania ADVANCE było badanie **ILLUMINATE**, otwarte bez grupy placebo. Miało ono wykazać, czy pacjenci z eRVR+ osiągają korzyści z przedłużenia terapii do 48 tygodni (3). W badaniu tym 540 chorych przez 12 tygodni otrzymywało terapię trójlekową (T12PR). W 20. tygodniu pacjenci, którzy uzyskali eRVR, zostali losowo przydzieleni do terapii standardowej trwającej łącznie 24 tygodnie (162 osoby) lub 48 tygodni (160 osób). Pozostali pacjenci, którzy nie uzyskali eRVR, byli leczeni PR przez 48 tygodni. SVR uzyskało 92% chorych leczonych T12PR24, a częstość nawrotów wynosiła u nich 6%, natomiast u chorych leczonych T12 PR48 odpowiednio 88% i 3%.

Wyniki przedstawionych powyżej badań randomizowanych stały się podstawą do stworzenia nowych algorytmów terapeutycznych dla nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV. Incivo należy stosować w dawce 750mg co 8 godzin z posiłkiem razem z pegylowanym interferonem alfa 2a/2b i rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała przez 12 tygodni. Następnie pacjenci z niewykrywalnym poziomem HCV RNA w surowicy w 4. i 12. tygodniu otrzymują przez kolejne 12 tygodni tylko PR; łącznie przez 24 tygodni. Natomiast chorzy z wykrywalnym HCV RNA, ale ≤ 1000 IU/ml w 4. i 12. tygodniu, otrzymują przez kolejne 36 tygodni

ADVANCE: Study Design (N=1088)



- Pbo - placebo;
- P - pegylowany interferon alfa 2a 180µg/1xtyd.s.c.;
- R - rybawiryna 1,0-1,2g/dz p.o.;
- TVR - telaprewir 3x750mg/dz.p.o.;
- eRVR - przedłużona szybka odpowiedź wirusowa;
- SVR - trwała odpowiedź wirusowa.

Rycina 1. Plan badania ADVANCE (1,2)
Figure 1. ADVANCE study design

tylko PR; łącznie leczenie trwa 48 tygodni. Wszystkim pacjentom z wyrównaną marskością wątroby zaleca się podobny schemat leczenia, niezależnie od wyniku HCV RNA uzyskanego w 4. i 12. tygodniu. Pacjentom z HCV RNA w surowicy powyżej 1000 IU/ml w tygodniu 4. i 12. przerywa się leczenie wszystkimi trzema lekami. U pacjentów leczonych 48 tygodni należy zakończyć leczenie PR, jeżeli HCV RNA w surowicy jest wykrywalne w 24. lub 36. tygodniu (4,5).

BOCEPREVIR (VICTRELIS™) Wysoką skuteczność terapii trójlekowej zawierającej boceprevir potwierdzono w badaniu **SPRINT-2** (6).

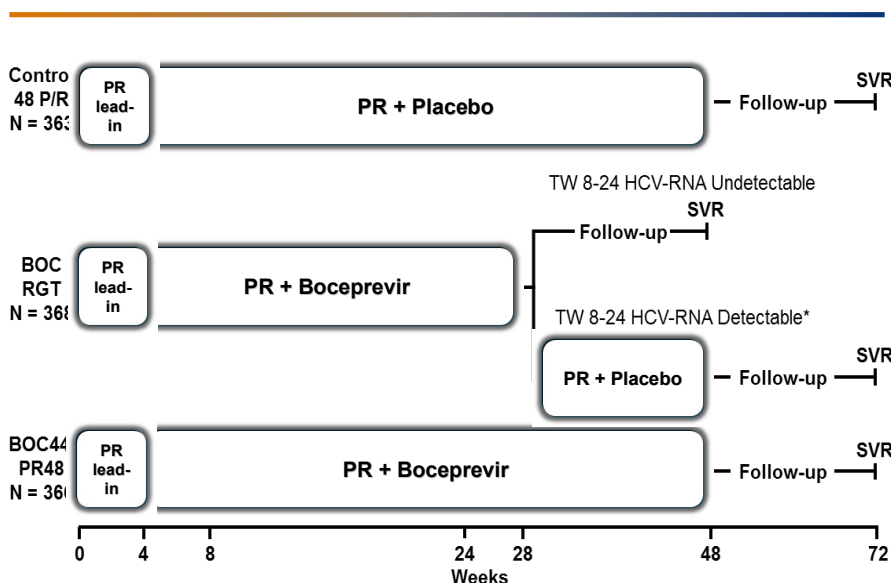
Uczestniczyło w nim 1097 chorych zakażonych genotypem 1 HCV. W grupach badanych zastosowano czterotygodniową fazę wprowadzającą (*lead-in*) z użyciem pegylowanego interferonu alfa 2b i rybawiryny w dawkach zależnych od masy ciała. Następnie dodano boceprevir, który stosowano przez 24 lub 44 tygodnie. W grupie leczonej BOC przez 24 tygodnie (PR4/BOC44/PR44), jeżeli między 8 a 24 tygodniem terapii HCV RNA w surowicy było niewykrywalne, leczenie zakończono w 28 tygodniu, natomiast jeżeli wykrywalne, to kontynuowano podawanie PR do 48 tygodnia (BOC RGT). Była to tzw. terapia zależna od odpowiedzi (*Response Guided Therapy*). Schemat badania przedstawiono na rycinie 2 (ryc.2).

Wśród badanych rasy innej niż czarna ogółem SVR uzyskało 67% leczonych BOC RGT, a 68% leczonych PR4/BOC44/PR44 w porównaniu z 40% leczonych standardowo. Nawroty po zakończeniu leczenia obserwowano odpowiednio u 9%, 8% i 23% chorych. Osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusowej

miało związek z wartościami wirerii stwierdzanymi w określonych punktach terapii. SVR uzyskało 82% pacjentów, jeżeli po zakończeniu fazy *lead-in* HCV RNA w surowicy obniżyło się o co najmniej $1\log_{10}$, a następnie terapię kontynuowano wg schematu BOC RGT lub PR4/BOC44/PR44. W grupie kontrolnej SVR uzyskało 52% chorych. Niewykrywalne HCV RNA w surowicy w 8. tygodniu leczenia powodowało uzyskanie SVR u 89% chorych leczonych BOC RGT i 91% leczonych PR4/BOC44/PR44. W grupie kontrolnej SVR wynosiła odpowiednio 86%. Zaawansowane włóknienie lub marskość wątroby stwierdzono u 9% leczonych. Terapia trójlekowa okazała się w tej grupie chorych skuteczniejsza od standardowej. SVR uzyskało 41% i 52% leczonych BOC RGT i PR4/BOC44/PR44 w porównaniu do 38% leczonych PR48.

Leczenie boceprevirem w skojarzeniu z PR pacjentów wcześniej nieleczonych bez marskości wątroby inicjuje czterotygodniową fazę wprowadzającą z użyciem pegylowanego interferonu alfa 2a/2b i rybawiryny w dawkach zależnych od masy ciała. Następnie zostaje dołączony Victrelis™ w dawce 800mg trzy razy dziennie z posiłkiem. Dalszy przebieg terapii jest uzależniony od uzyskanej odpowiedzi. Niewykrywanie HCV RNA w surowicy w 8. i 24. tygodniu leczenia warunkuje 28-tygodniową terapię trójlekową. Jeżeli w 8. tygodniu HCV RNA w surowicy jest wykrywalne i w 24. tygodniu niewykrywalne, to terapię trójlekową prowadzi się do 36-go tygodnia, a następnie kontynuuje tylko z użyciem PR do tygodnia 48. Pacjenci z marskością wątroby muszą być leczeni 48 tygodni; po fazie *lead-in* terapia trójlekowa trwa 44 tygodnie. Terapię należy zakończyć, jeżeli HCV RNA w surowicy przekracza

SPRINT-2: Study Design (N=1097)



- P - pegylowany interferon alfa 2b 1,5µg/kgm-c/1xtd.s.c.;
- R - rybawiryna 0,6-1,4g/dz p.o.;
- BOC - boceprevir 3x800mg/dz.p.o.;
- lead-in - faza wprowadzająca;
- SVR - trwała odpowiedź wirusowa;
- RGT - terapia uzależniona od odpowiedzi.

Rycina 2. Plan badania SPRINT-2 (11)

Figure 2. SPRINT-2 study design

lub jest równe 100IU/ml w 12. tygodniu leczenia lub wykrywalne w 24. tygodniu leczenia (4,7).

PACJENCI Z NIESKUTECZNĄ TERAPIĄ W PRZESZŁOŚCI (RETERAPIA)

INCIVO. W badaniu **REALIZE** oceniano skuteczność telaprewiru u pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem terapeutycznym (8). Uczestniczyło w nim 662 chorych zakażonych genotypem 1 HCV, wśród których 53% stanowiły osoby z nawrotem zakażenia po wcześniejszej terapii (*relapse*), 19% z częściową odpowiedzią wirusową (*partial response*) oraz 28% z brakiem odpowiedzi wirusowej podczas poprzedniej terapii (*null response*). Leczenie TVR razem z PR prowadzono przez 12 tygodni (T12/PR48). W jednej grupie badanej zostało ono poprzedzone czterotygodniową fazą wprowadzającą z użyciem PR (PR4/T12/PR48). U wszystkich chorych leczenie PR prowadzono łącznie przez 48 tygodni. Schemat badania przedstawiono na rycinie 3 (ryc.3).

W grupie chorych z nawrotem zakażenia trwała odpowiedź wirusową uzyskano u 83% leczonych T12/PR48, 88% leczonych PR4/T12/PR48 w porównaniu z 24% leczonych PR48. Były to różnice znamienne statystycznie ($p < 0,001$). Podobnie w grupie pacjentów z częściową odpowiedzią wirusową terapia trójlewkowa okazała się skuteczniejsza od standardowej. SVR uzyskało odpowiednio 59% (T12/PR48), 54% (PR4/T12/PR48) chorych w porównaniu z 15% w grupie kontrolnej. Były to różnice znamienne statystycznie ($p < 0,01$). U chorych z brakiem odpowiedzi wirusowej wyniki terapii trójlewkowej okazały się zadowalające,

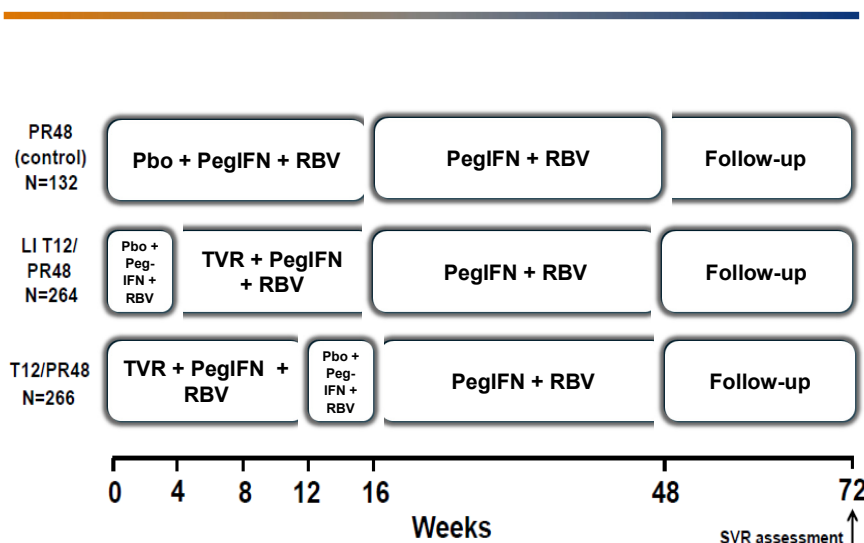
bowiem SVR uzyskało 29% (T12/PR48), 33% (PR4/T12/PR48) chorych w porównaniu z 5% poddanych terapii dwulewkowej.

W badaniu **REALIZE** około 48% stanowili pacjenci z zaawansowanym włókniem lub marskością wątroby. Telaprewir razem z PR był skuteczniejszy od terapii standardowej u wszystkich chorych, niezależnie od typu odpowiedzi wirusowej uzyskanej we wcześniejszej terapii. U pacjentów z nawrotem zakażenia SVR uzyskało 85% vs 13%, z częściową odpowiedzią wirusową 42% vs 10% a z brakiem odpowiedzi 25% vs 5%.

Pacjentów z nawrotem zakażenia po poprzedniej terapii leczy się według tych samych zasad co nieleczonych. Pacjentom wcześniej leczonym z częściową odpowiedzią wirusową lub jej brakiem podaje się Incivo w dawce 750 mg trzy razy na dobę doustnie razem z pegylowanym interferonem alfa 2a/2b i rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała przez 12 tygodni, następnie PR przez kolejne 36 tygodni. Łączny czas trwania terapii wynosi 48 tygodni. Decyzję o zakończeniu leczenia podejmuje się na podstawie tych samych kryteriów co u pacjentów nieleczonych.

VICTRELIS™. W badaniu **RESPOND-2** oceniano skuteczność boceprewiru tylko u chorych z nawrotem zakażenia i częściową odpowiedzią wirusową (9). Losowo przydzielono 403 pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV do trzech grup. W każdej z nich chorzy otrzymywali przez pierwsze cztery tygodnie pegylowany interferon alfa 2b i rybawirynę w dawkach zależnych od masy ciała (faza *lead-in*), a następnie w grupie pierwszej przez 44 tygodnie PR i placebo (PR48), w grupie drugiej boceprewir i PR przez 32 tygodnie. Dodatkowo przez 12 tygodni stosowano PR, jeżeli w 8 tygodniu

REALIZE (telaprevir): study design (N=662)



- Pbo - placebo;
- PegIFN - pegylowany interferon alfa 2a 180µg/1tyd.s.c.;
- RBV - rybawiryna 1,0-1,2g/dz p.o.;
- TVR - telaprewir 3x750mg/dz.p.o.;
- LI (lead-in) - faza wprowadzająca;
- SVR - trwała odpowiedź wirusowa.

Rycina 3. Plan badania REALIZE (12)
Figure 3. REALIZE study design

terapii w surowicy było wykrywalne HCV RNA (BOC RGT). W grupie trzeciej chorzy przez 44 tygodnie byli leczeni BOC i PR (BOC44/PR48). Schemat badania przedstawiono na rycinie 4 (ryc.4).

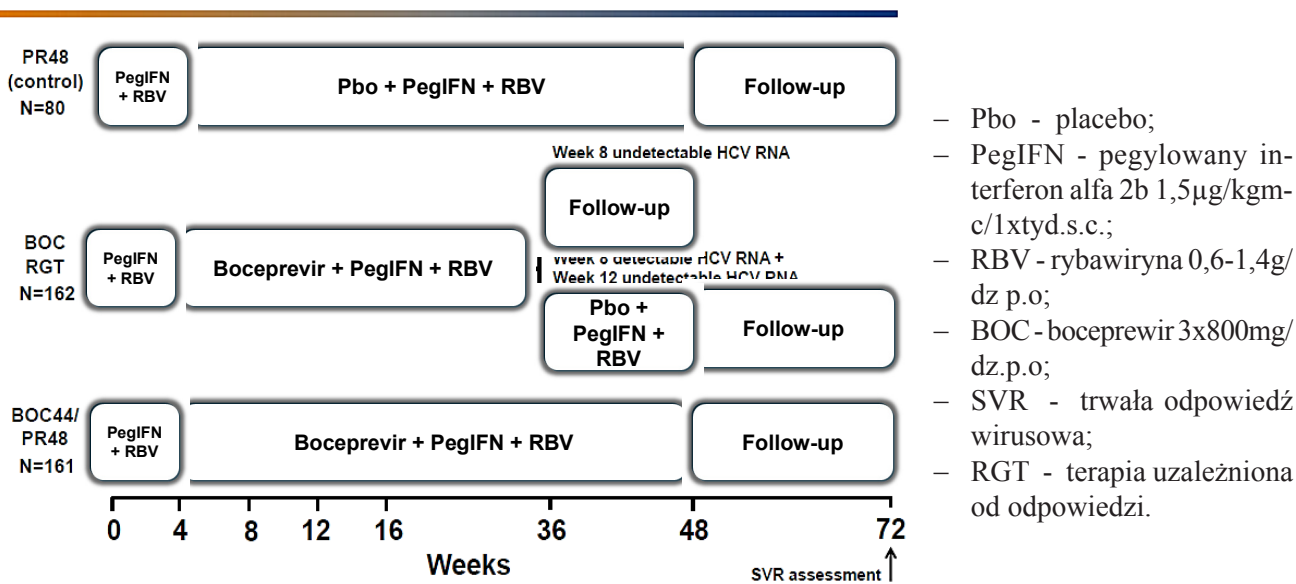
Statystycznie znamienne częściej trwałą odpowiedź wirusową uzyskali pacjenci w obu grupach z użyciem BOC: 59% w grupie 2 i 66% w grupie 3 w porównaniu z 21% w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Wśród chorych z nawrotem zakażenia po wcześniejszej terapii 75% uzyskało SVR w grupie BOC44/PR48, 69% w grupie BOC RGT w porównaniu z 29% w grupie PR48. Chorzy z częściową odpowiedzią wirusową podczas reterapii trójlekowej uzyskali SVR wynoszącą 52%, 40% i 7% odpowiednio w grupie BOC44/PR48, BOC RGT i PR48. W grupie chorych, którzy po czterech tygodniach fazy lead-in uzyskali redukcję wirerii o co najmniej $1 \log_{10}$, a następnie byli poddani terapii trójlekowej, stwierdzono SVR u 73-79% z nich. W badaniu RESPOND-2 chorzy z zaawansowanym włóknieniem lub marskością wątroby stanowili 19%. SVR uzyskano w grupie chorych z nawrotem zakażenia u 83% w ramieniu BOC44/PR48 i 50% BOC RGT oraz u 20% w grupie kontrolnej. U chorych z częściową odpowiedzią wirusową SVR w reterapii wynosiła odpowiednio 46%, 30% i 0%.

Boceprewir należy stosować w dawce 800mg trzy razy na dobę z posiłkiem doustnie razem z PR. Chorzy z nawrotem zakażenia lub częściową odpowiedzią wirusową w poprzedniej terapii bez marskości wątroby leczeni są przez pierwsze cztery tygodnie PR. Następnie dodaje się Victrelis™ w dawce podanej powyżej, a dalszy przebieg terapii jest uzależniony od wartości HCV RNA w surowicy w tygodniu 8, 12 i 24 leczenia.

Niewykrywanie HCV RNA w surowicy w 8. i 12. tygodniu leczenia warunkuje 32 tygodniową terapię trójlekową; łącznie leczenie trwa 36 tygodni. Jeżeli HCV RNA w surowicy jest wykrywalne w 8. tygodniu i niewykrywalne w 12. tygodniu, wówczas terapia BOC PR prowadzona jest do 36-go tygodnia, a przez kolejne 12 tygodni kontynuowana tylko PR. Chorzy z wyrównaną marskością wątroby niezależnie od typu odpowiedzi uzyskanej w poprzedniej terapii (*relapse*, *partial response*) powinni być leczeni 48 tygodni, po czterotygodniowej fazie *lead-in* należy stosować BOC i PR przez 44 tygodnie. Zakończenie leczenia następuje po spełnieniu tych samych kryteriów co u pacjentów nieleczonych (4,7,10).

Reasumując, badania kliniczne trzeciej fazy z zastosowaniem telaprewiru lub boceprewiru w połączeniu z PR u chorych przewlekle zakażonych HCV nieleczonych wykazały znamienne wyższą skuteczność tych terapii w porównaniu z leczeniem standardowym. Podobnie chorzy poddani reterapii z zastosowaniem inhibitorów proteazy NS3/4A HCV uzyskali większe korzyści w postaci wyższego wskaźnika SVR. W badaniu REALIZE TVR z PR wykazał wyższą skuteczność w porównaniu z leczeniem standardowym we wszystkich grupach pacjentów przewlekle zakażonych HCV wcześniej leczonych nieskutecznie (*relapse*, *partial response*, *null response*). W badaniu RESPOND-2 badano tylko chorych z nawrotem zakażenia HCV i częściową odpowiedzią wirusową w poprzedniej terapii. Analiza wyników badań udowodniła również, że w przypadku stosowania TVR faza *lead-in* nie jest wymagana, natomiast jest konieczna u chorych leczonych BOC.

RESPOND-2 (boceprevir): study design (N=403)



Rycina 4. Plan badania RESPOND-2 (9)
 Figure 4. RESPOND-2 study design

PIŚMIENNICTWO

1. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G, i in. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of phase 3 ADVANCE study. 61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, October 30- November 3, 2010, abstract 211.
2. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G, i in. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 2011; 364:2405-2416.
3. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, i in. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365:1014-1024.
4. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, i in. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 4:1433-1444.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Incivo. <http://www.ema.europa.eu>
6. Poordad F, McCone J, Bacon BR, i in. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-1206.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Victrelis™. Annotated prescribing information Victrelis™ (boceprevir) Schering Corporation a subsidiary of Merck & Co., INC., Whitehouse Station, NJ 08889, USA, 2011.
8. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, i in. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *New Engl J Med* 2011; 364:2417-2448.
9. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, i in. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1207-1217.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C virus infection. *J of Hepatol* 2011; 55:245-264.
11. Poordad F, McCone J, Bacon BR, i in. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa 2a/ribavirin (P/R) for treatment naïve patients with hepatitis C virus (HCV) genotype (G) 1: SPRINT-2 final results. *Hepatology* 2010; 52(4)(Suppl): 402A, abstract LB-4.
12. Foster GR, Zeuzem S, Andreone P, i in. Telaprevir-Based Therapy in G1 HCV-Infected Patients with Prior Null Response, Partial Response or relapse to peginterferon/ribavirin: REALIZE trial final Results. *Hepatol Int* 2011; 5(Suppl 1):14, PS02-04.

Otrzymano: 1.12.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 27.12.2011 r.

Adres do korespondencji:

Dr n.med. Dorota Kozielowicz

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CMUMK

ul. Św. Floriana 12

85-090 Bydgoszcz

tel/fax: 523255605

e-mail: d.kozielowicz@wsoz.pl