

# Новые варианты терапии на основе интерферона и без него

*Белые Ночи Гепатологии  
Санкт-Петербург, 7 Июня 2013*



Кристоф Саррацин  
Клиника Университета им. И.В.Гёте  
1-я Медицинская клиника  
Франкфурт-на Майне

# Механизм действия интерферонов

## *естественные иммуномодулирующие эффекты*



# Различные типы интерферонов

## Интерфероны I типа

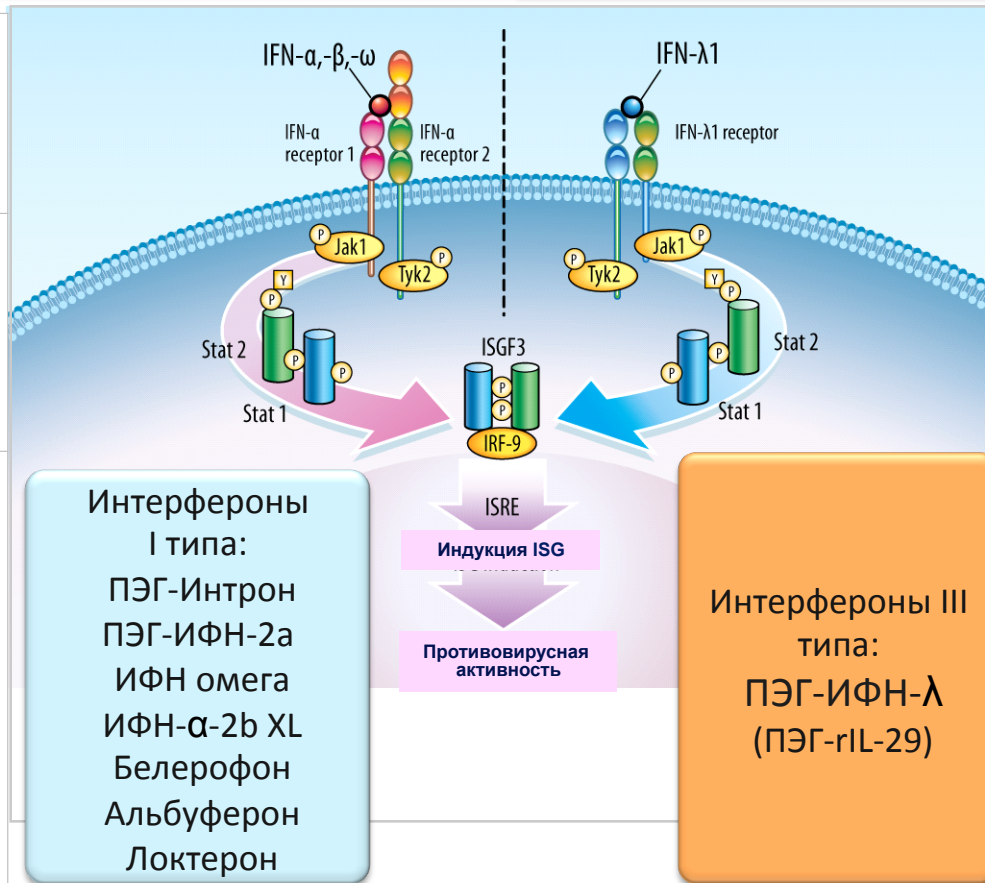
## Интерфероны III типа

Рецепторы широко распространены в различных тканях

Противовирусные эффекты

Нежелательные явления при терапии

- Гриппоподобные симптомы
- Гематологические расстройства
- Психиатрические симптомы



Рецепторы расположены преимущественно в эпителиальных клетках и гепатоцитах

Противовирусные эффекты

Потенциально меньшее количество нежелательных явлений, по сравнению с интерферонами I типа

IFN – интерферон; Jak – киназа Януса; Тук – белковая тирозин-киназа; Stat – белок-трансдуктор сигнала и активатор транскрипции; ISGF3 – интерферон-стимулируемый фактор транскрипции 3; IRF-9 – фактор регуляции интерферона; ISRE – интерферон-чувствительный элемент ответа; ISG – сывороточный иммуноглобулин

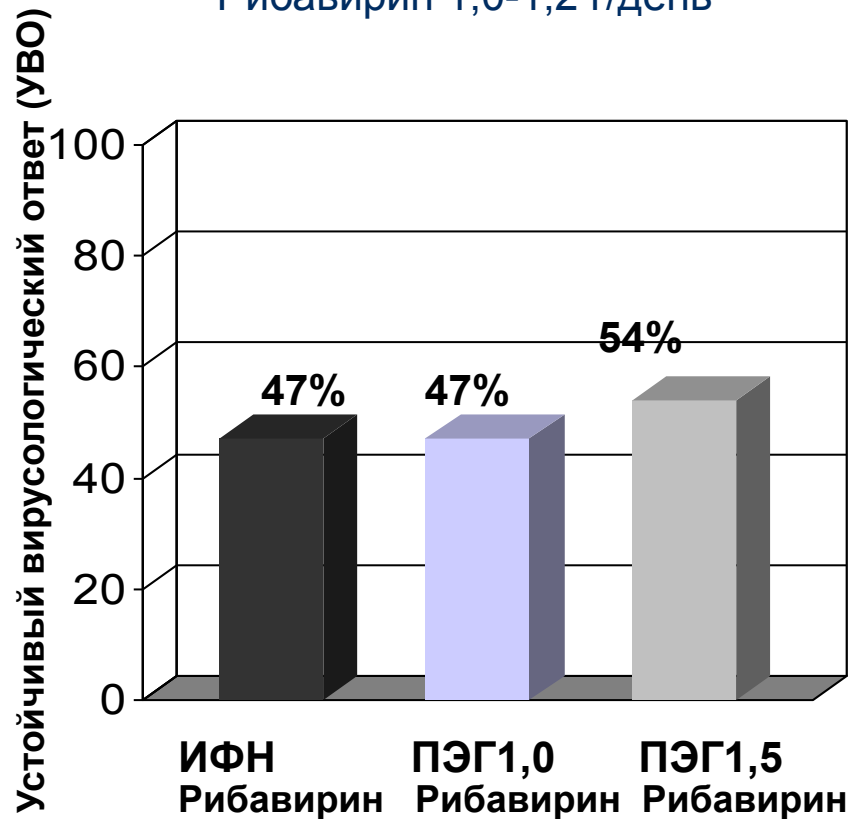
Адаптировано из 1. Marcello T et al. *Gastroenterology* 2006;131:1887–98; 2. Muir AJ et al. 2009 AASLD. Abstract 1591; 3. O'Brien TR. *Nat Genet.* 2009;41:1048–50.

# ПЭГ-интерферон-α / Рибавирин

## Регистрационные исследования: эффективность

Регистрационное исследование (n=1530)

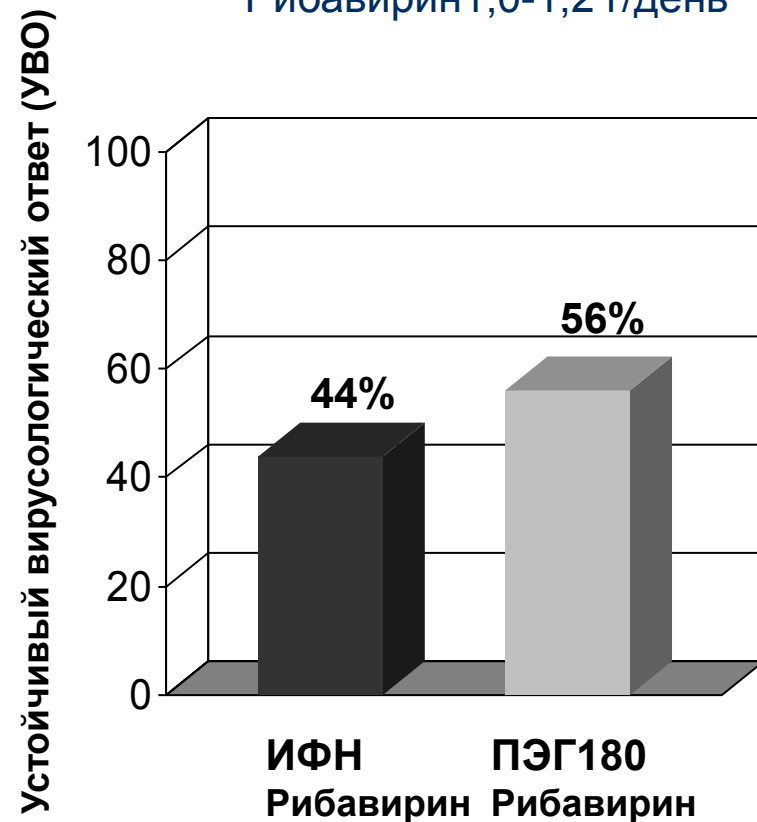
Терапия: ИФН или ПЭГ-ИФН-α 2b  
1,0/1,5 мкг/кг в неделю  
Рибавирин 1,0-1,2 г/день



Manns et al., Lancet 2001

Регистрационное исследование (n=1121)

Терапия: ИФН или ПЭГ-ИФН-α 2a  
180 мкг в неделю  
Рибавирин 1,0-1,2 г/день



Fried et al., N Engl J Med 2002

# ПЭГ-интерферон α / Рибавирин

## Регистрационные исследования: безопасность

Нежелательное явление	Пропорция пациентов (%)		
	Повышенные дозы пэг-интерферона плюс рибавирин (n=511)	Сниженные дозы пэг-интерферона плюс рибавирин (n=514)	Интерферон плюс рибавирин (n=505)
Отмена дозы в связи с каким-либо нежелательным явлением	14	13	13
Уменьшение дозы в связи с:			
Каким-либо нежелательным явлением	42	36	34
Анемией	9	12	13
Нейтропенией	18	10	8
Гриппоподобные симптомы			
Астения	18	16	18
Утомляемость	64	62	60
Лихорадка	46	44	33
Головная боль	62	58	58
Озноб	48	45	41
Снижение веса	29	17	20
Головокружение	21	21	17
Артралгия	34	34	28
Мышечно-скелетная боль	21	17	19
Миалгия	56	48	50
Желудочно-кишечные симптомы			
Анорексия	32	29	27
Диарея	22	16	17
Тошнота	43	36	33
Рвота	14	14	12
Психиатрические симптомы			
Нарушение концентрации	17	16	21
Депрессия	31	29	34
Нарушение сна	40	40	41
Раздражительность	35	34	34

Показатель	ПЭГ-Интерферон Альфа-2а плюс Рибавирин		Интерферон Альфа-2b плюс Рибавирин	
			количество (процент)	
Прекращение лечения*				
Пациенты, исключенные из исследования в течение 1-48 недель	100 (22)		140 (32)	
Недостаточный ответ	34		59	
Нежелательное явление	32		43	
Отклонение лабораторных показателей от нормы	12		4	
Отказ от лечения	15		22	
Нарушение критериев включения	0		2	
Нявка пациента для обследования	5		7	
Другие нарушения	2		3	
Пациенты, исключенные из исследования в течение 49-72 недель	19 (4)		14 (3)	
	ПЭГ-интерферон Альфа-2а	Рибавирин	Интерферон Альфа-2b	Рибавирин
Изменение дозировки#5				
Нежелательное явление	48 (11)	95 (21)	47 (11)	97 (22)
Отклонение лабораторных показателей	111 (25)	108 (24)	36 (8)	84 (19)
Анемия	4 (91)	99 (22)	13 (3)	83 (19)
Нейтропения	91 (20)	6 (1)	24 (95)	1 (<1)
Тромбоцитопения	18 (4)	2 (<1)	1 (<1)	0
Нежелательные явления#6				
Утомляемость	242 (54)		244 (55)	
Головная боль	211 (47)		230 (52)	
Лихорадка	195 (43)		247 (56)**	
Миалгия	189 (42)		220 (50)++	
Нарушение сна	168 (37)		174 (39)	
Тошнота	130 (29)		145 (33)	
Алопеция	128 (28)		151 (34)	
Артралгия	121 (27)		112 (25)	
Раздражительность	109 (24)		123 (28)	
Озноб	106 (24)		157 (35)**	
Зуд	101 (22)		88 (20)	
Депрессия	100 (22)		134 (30)##	
Снижение аппетита	96 (21)		98 (22)	
Дерматит	95 (21)		80 (18)	

# ИФН-λ в сравнении с ИФН-α

## Распределение рецепторов

- Интерфероны активируют противовирусные гены, необходимые для элиминации HCV
  - in vitro HCV вызывает более сильный ответ ИФН-λ, по сравнению с ИФН-α<sup>1</sup>
- Распределение рецепторов к ИФН-λ и ИФН-α различается<sup>2</sup>
- Снижение нецелевых эффектов может улучшить переносимость и повысить приемлемость и соблюдение режима терапии<sup>3</sup>

Печень	Рецепторы к ИФН-λ1*	Рецепторы к ИФН-α *
Гепатоциты	Высокий	Высокий
Эндотелиальные клетки	Не определяется	Высокий
Гладкая мускулатура	Не определяется	Высокий
Фибробласты	Не определяется	Высокий
<b>Система гемопозза</b>		
Клетки-предшественники костного мозга (CD34+)	Не определяется	Высокий
Т-клетки и естественные киллеры	Не определяется	Высокий
Моноциты	Не определяется	Высокий
В-клетки	Не определяется	Высокий
<b>ЦНС<sup>4</sup></b>		
Головной мозг	Низкий	Высокий

\*На основании уровня экспрессии РНК

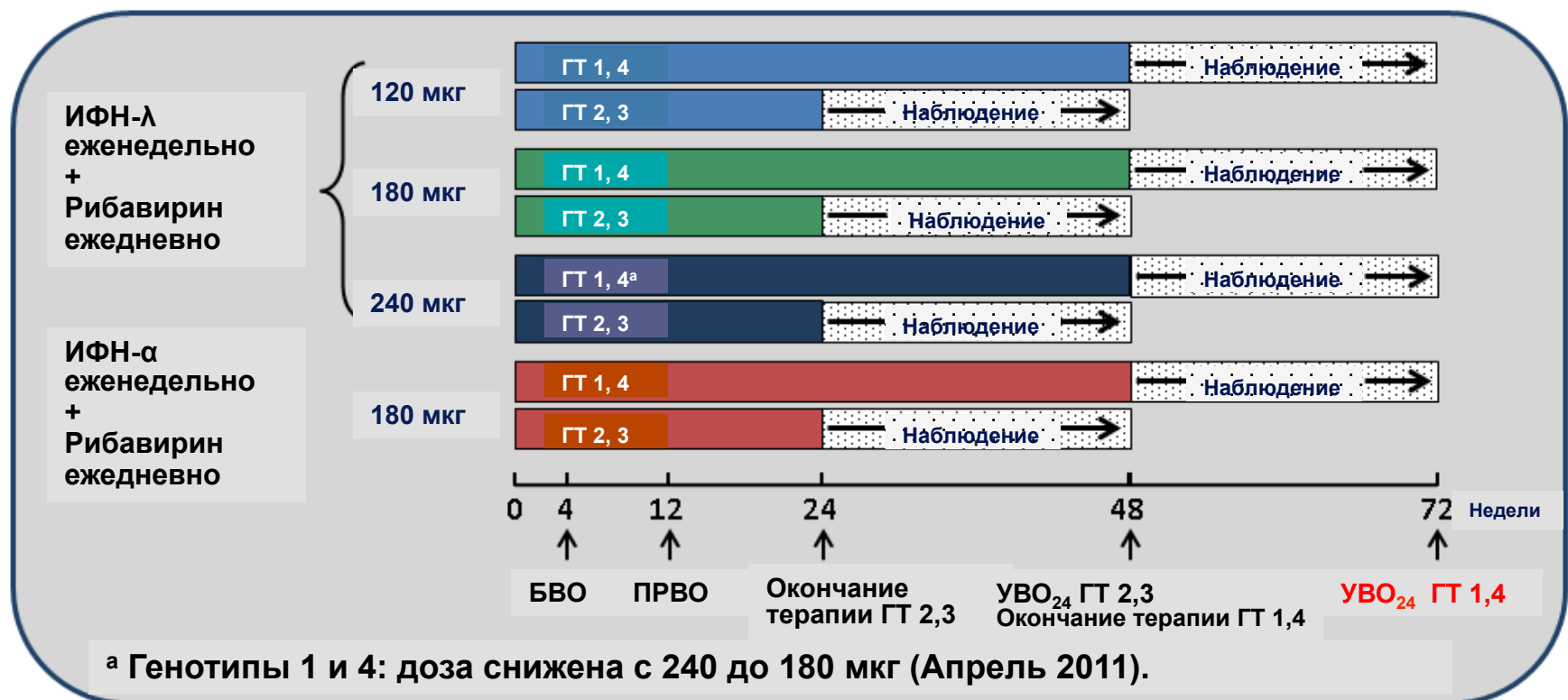
ППВП=прямые противовирусные препараты; ИФН=интерферон

На основе: 1. Marukian S, et al. *Hepatology* 2011;54:1913–23; 2. Doyle SE, et al. *Hepatology* 2006;44:896–906; 3. Muir AJ, et al. *Hepatology* 2010;52:822–32. 4. Sommereyns C, et al. *PLoS Pathog.* 2008;4(3):e1000017

# ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин – сравнение с ПЭГ-ИФН-α2а / Рибавирин

## Клиническое исследование фазы 2b

- 526 ранее не получавших терапию взрослых пациентов без цирроза, инфицированных HCV генотипов 1, 2, 3 или 4
- Рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 в группу ИФН-α или в 1 из трех групп с различными дозами ИФН-λ, назначаемыми еженедельно в комбинации с пероральным рибавирином, назначаемым в соответствии с инструкцией по применению
- Сообщены результаты по 72 неделе включительно (УВО<sub>24</sub>) для HCV генотипов 1 и 4



# ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин – сравнение с ПЭГ-ИФН-α2а / Рибавирин

Исходные характеристики, генотип1/4

Показатель	Лямбда <sup>a</sup>			Альфа
	120 мкг (N = 98)	180 мкг (N = 102)	240 мкг (N = 104)	180 мкг (N = 103)
Возраст, лет (средний)	44,7	45,5	47,7	46,6
Пол, % мужчин	65,3	54,9	53,8	59,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , средний	26,4	26,8	26,7	26,9
Расовая принадлежность, %				
Белая	81,6	82,4	86,5	87,4
Черная, или афроамериканцы	11,2	9,8	10,6	4,9
Азиатская	4,1	2,0	1,9	4,9
Другая	3,1	5,9	1,0	2,9
Этническая принадлежность, %				
Латиноамериканцы	8,2	7,8	7,7	10,7
Генотип по связанному с <i>IL28B</i> локусу rs12979860				
СС (благоприятный)	19,4	21,6	19,2	17,4
СТ/ТТ (неблагоприятный)	45,9	38,2	40,4	57,3
Неизвестен	2,0	2,9	3,8	2,9
Пациент не согласился на исследование	32,7	37,3	36,5	22,3

<sup>a</sup>Примечание: доза 180 мкг выбрана для дальнейшего изучения в фазе 3.



# ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин – сравнение с ПЭГ-ИФН-α2а / Рибавирин

Исходные характеристики, генотип1/4

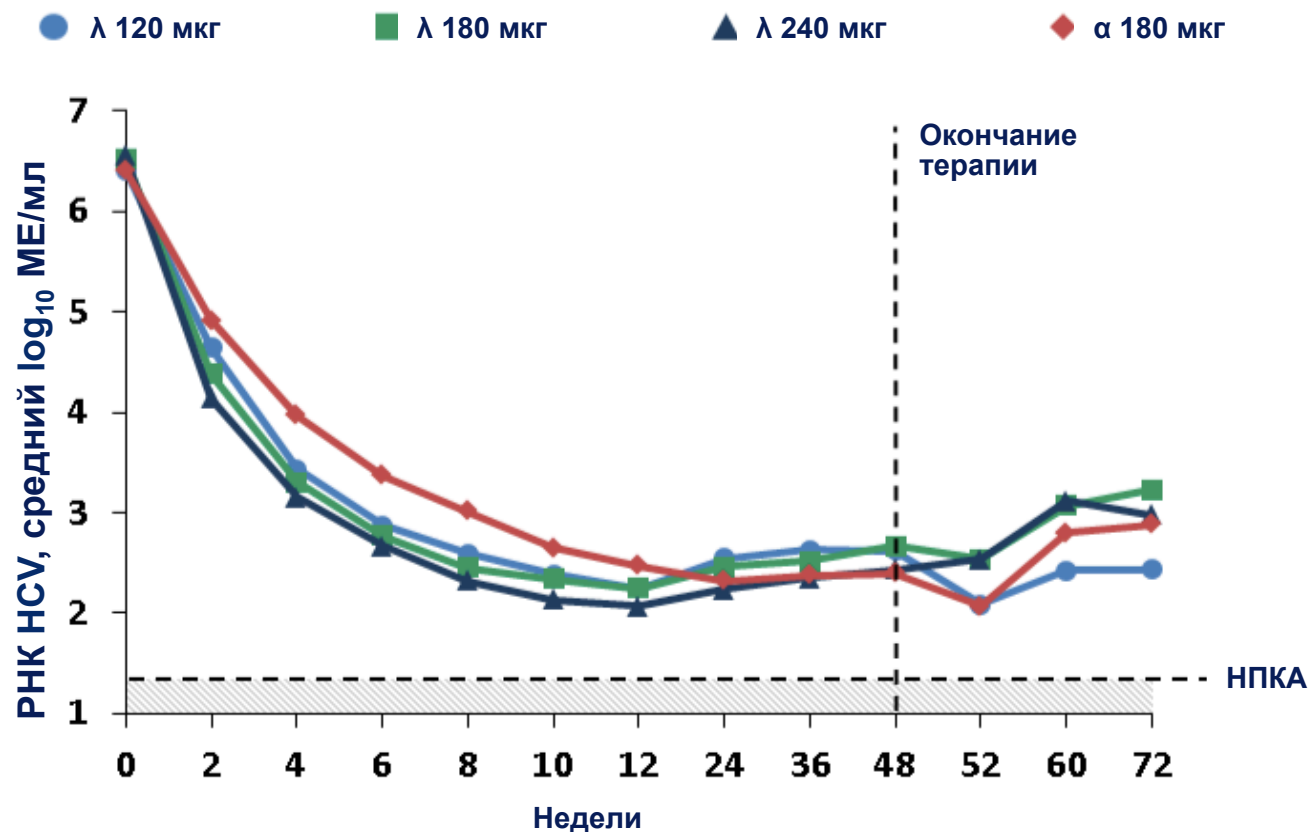
Показатель	Лямбда <sup>a</sup>			Альфа
	120 мкг (N = 98)	180 мкг (N = 102)	240 мкг (N = 104)	180 мкг (N = 103)
РНК HCV, средний log <sub>10</sub> МЕ/мл при скрининге	6,4	6,5	6,6	6,4
Генотип HCV, %				
1	94,9	94,1	94,2	94,2
1a	38,7	39,6	51,0	39,2
1b	41,9	49,0	38,8	45,4
Не известен	19,4	11,5	10,2	15,5
4	5,1	5,9	5,8	5,8
Балльная оценка фиброза, %				
Ishak ≤ F2, Metavir ≤ F1	65,3	62,7	53,8	49,5
Ishak F3, Metavir F2	22,4	25,5	32,7	34
Ishak F4, Metavir F3	12,2	11,8	13,5	16,5

<sup>a</sup> Примечание: доза 180 мкг выбрана для дальнейшего изучения в фазе 3.

Muir AJ и соавт., AASLD 2012. Oral 214.

# ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин – сравнение с ПЭГ-ИФН-α2а / Рибавирин

Кинетика вируса, генотип 1/4



## ■ ИФН- λ ассоциируется с более быстрым снижением уровней РНК HCV

Модифицированный анализ эффективности в выборке пациентов, начавших получать лечение: прекращение терапии до достижения конечной точки классифицировано как отсутствие ответа

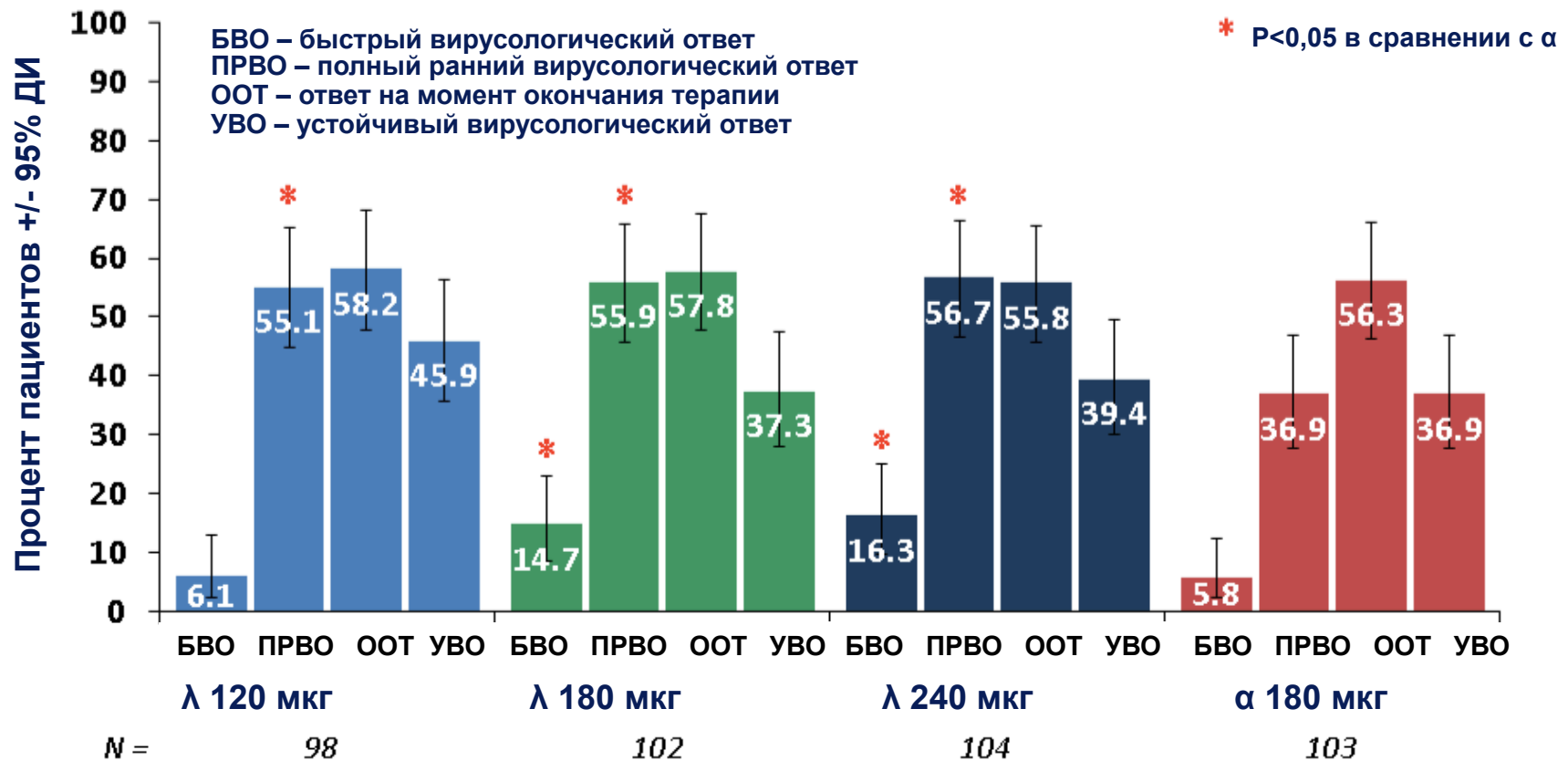
НПКА: нижний предел количественного анализа: 25 МЕ/мл.

# ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин

## – сравнение с ПЭГ-ИФН-α2а / Рибавирин

Частоты вирусологического ответа, генотип 1/4

- Для дозы 180 мг, выбранной для фазы 3, было продемонстрировано более быстрое достижение вирусологического ответа, при сходных УВО и частоте рецидивов, по сравнению с ИФН-α

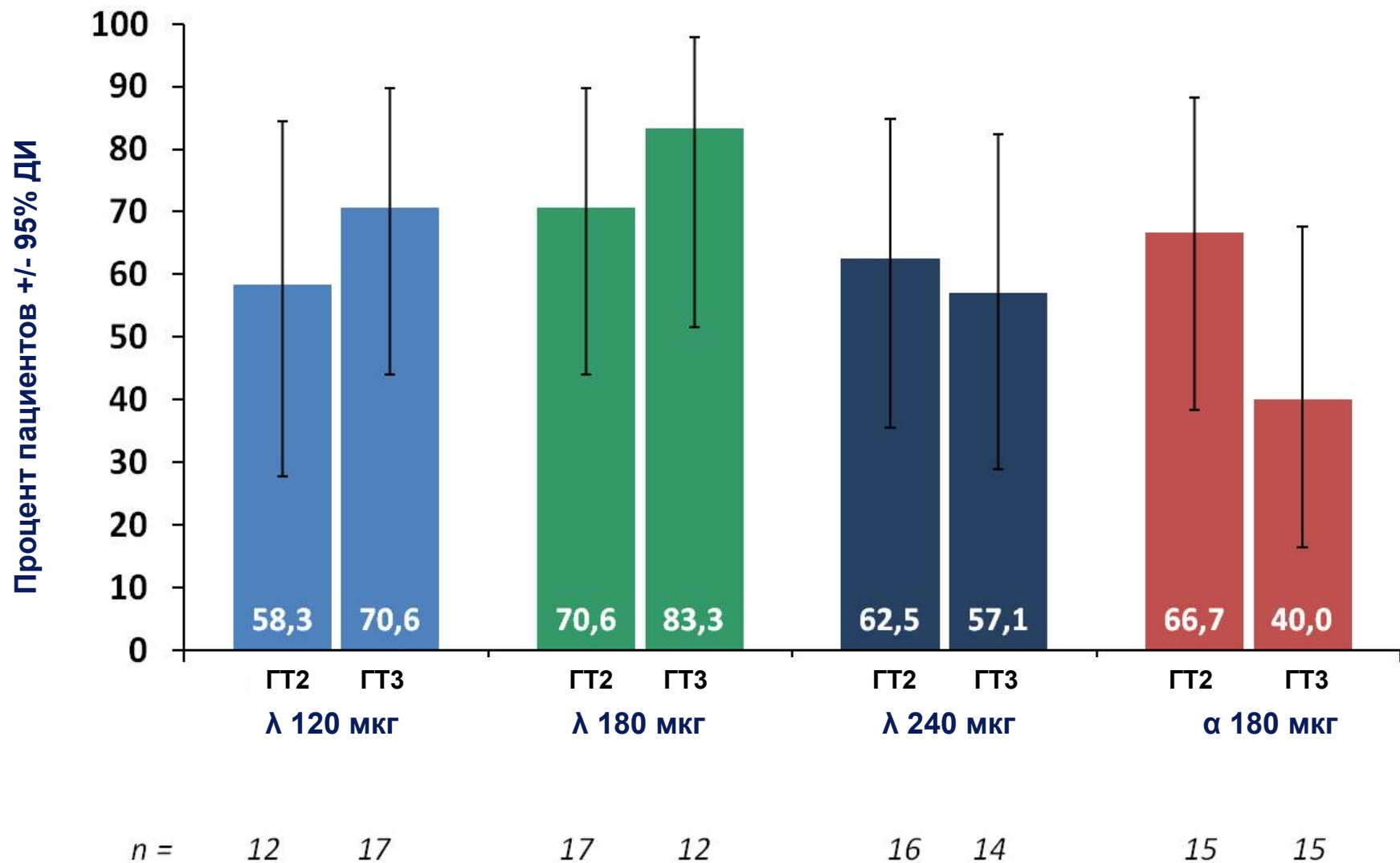


Модифицированный анализ эффективности в выборке пациентов, начавших получать лечение: случаи прекращения терапии до достижения конечной точки классифицировались как отсутствие ответа.

Неопределяемая экспрессия РНК HCV: не выявляемая при помощи теста Roche COBAS TaqMan HCV v2.0

# ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин – сравнение с ПЭГ-ИФН-α2а / Рибавирин

Частоты вирусологического ответа, генотип 2/3



# ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин – сравнение с ПЭГ-ИФН-α2а / Рибавирин

## Безопасность

	Лямбда <sup>а</sup>			Альфа
	120 мкг (N = 98)	180 мкг (N = 102)	240 мкг (N = 104)	180 мкг (N = 103)
Смерти – все в течение периода наблюдения, не связанные с лечением	1 (сердечн.)	0	1 (травма)	1 (сердечн.)
Пациенты с любыми серьезными НЯ, n	6	3	9	7
Пациенты с серьезными НЯ, связанными с терапией	2	3	2	7
Гипербилирубинемия		1	2	1
Депрессия/суицидальный настрой	1		2	1
Саркоидоз				2
Пневмония				1
Тошнота/рвота		1		
Аппендицит				1
Панкреатит	1			
Нейтропения				1
Анемия		1		
Пациенты с любыми НЯ, n (%)	86 (87,8)	90 (88,2)	95 (91,3)	100 (97,1)
Пациенты, которым изменялась доза ПЭГ-ИФН, n (%)	6 (6,1)	8 (7,8)	76 (73,1) <sup>а</sup>	29 (28,2)
Пациенты, которым изменялась доза рибавирина, n (%)	11 (11,2)	11 (10,8)	12 (11,5)	34 (33,0)

<sup>а</sup> Примечание: После проведенного анализа безопасности и вирусологического ответа на 12 неделе исследования, доза ИФН-лямбда в 240 мкг далее не применялась.

Всем пациентам, получавшим ИФН-лямбда в дозе 240 мкг, она была уменьшена до 180 мкг

# ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин – сравнение с ПЭГ-ИФН-α2а / Рибавирин

## Безопасность

Предпочтительный термин	Лямбда <sup>a</sup>			Альфа
	120 мкг (N = 98)	180 мкг (N = 102)	240 мкг (N = 104)	180 мкг (N = 103)
НЯ (любой степени), %	87,8	88,2	91,3	97,1
Утомляемость	37,8	46,1	37,5	42,7
Головная боль	26,5	27,5	27,9	41,7
Миалгия	10,2	5,9	12,5	33,0
Лихорадка	12,2	7,8	4,8	33,0
Тошнота	25,5	21,6	31,7	30,1
Зуд	19,4	17,6	27,9	29,1
Нарушение сна	31,6	17,6	22,1	25,2
Сыпь	13,3	14,7	11,5	24,3
Озноб	4,1	3,9	1,9	21,4
Артралгия	14,3	5,9	9,6	20,4

Более чем 2-кратная разница по частоте между ИФН-лямбда 180 мкг и ИФН-Альфа 180 мкг

# ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин – сравнение с ПЭГ-ИФН-α2а / Рибавирин

## Безопасность

Токсичность по данным лабораторных тестов		Лямбда <sup>а</sup>			Альфа
		120 мкг (N = 98)	180 мкг (N = 102)	240 мкг (N = 104)	180 мкг (N = 103)
Высокие уровни АлАТ и/или АсАТ, %	Тяжесть				
	2,0 > 5,0 - 10 x ВГН	2,0	2,9	18,3	4,9
	> 10 x ВГН	0	0	2,9	1,0
Высокий общий билирубин, %	2,6 - 5,0 x ВГН	2,0	5,0	7,8	3,9
	> 5,0 x ВГН	0	2,0	2,0	1,0
Снижение дозы ПЭГ-ИФН вследствие ненормальных лабораторных показателей функции печени, %		1,0	1,0	11,5	1,0
Отмена ПЭГ-ИФН вследствие ненормальных лабораторных показателей функции печени, % <sup>а</sup>		0	2,9	3,8	1,9

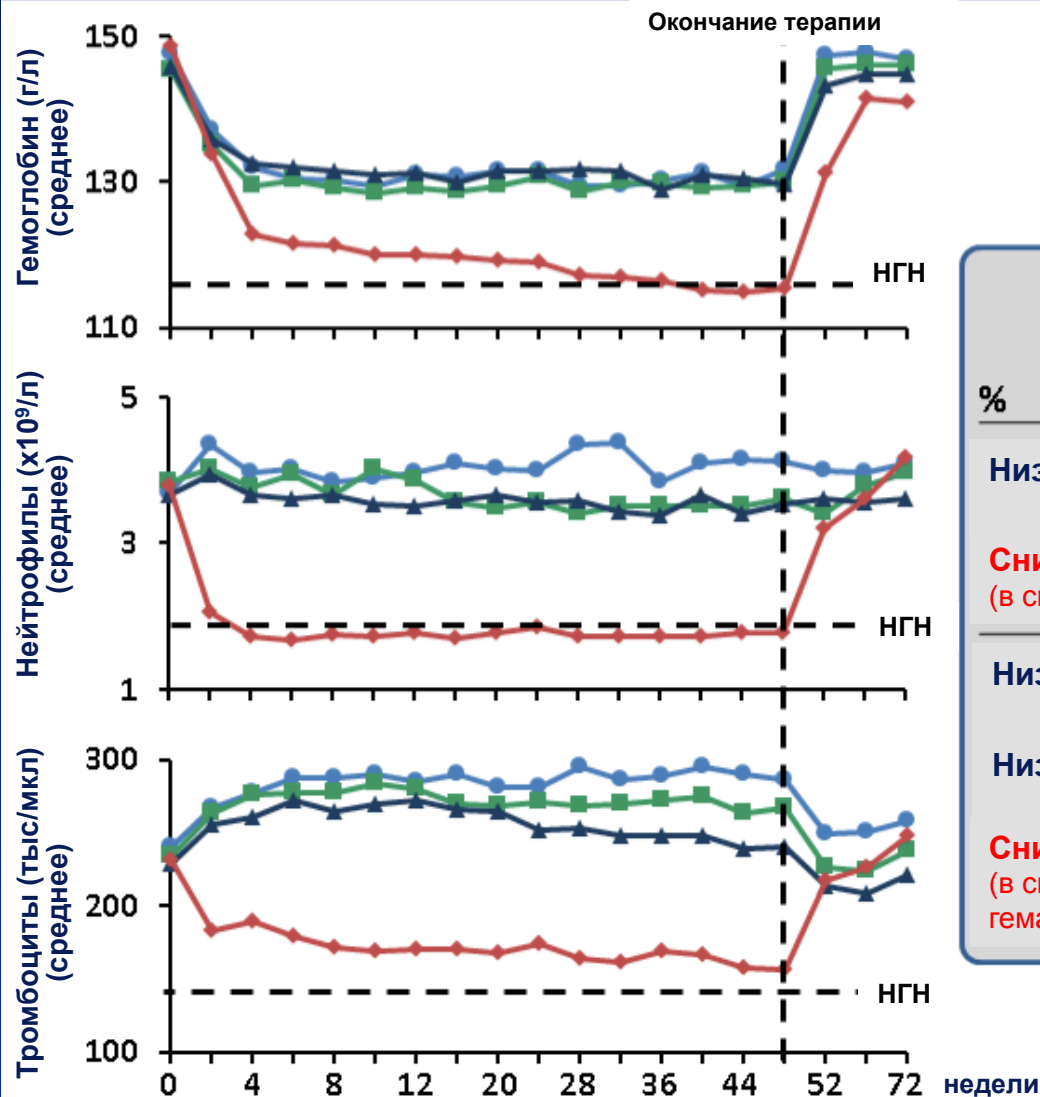
<sup>а</sup> Все случаи гипербилирубинемии разрешились без последствий после отмены исследуемого препарата

Muir AJ и соавт., AASLD 2012. Oral 214.

ВГН, верхняя граница нормы

# ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин – сравнение с ПЭГ-ИФН-α2а / Рибавирин

## Безопасность



	λ 180 мкг (N= 102)	α 180 мкг (N= 103)
Низкий гемоглобин < 90 г/л или $\Delta \geq 45$ г/л	5.9	31.1
Снижение дозы рибавирина (в связи с низким гемоглобином)	0	23.3
Низкие нейтрофилы < 750/мкл	1.0	20.4
Низкие тромбоциты < 50 000/мкл	0	1.9
Снижение дозы ПЭГ-ИФН (в связи с отклонением гематологических показателей)	0	20.4

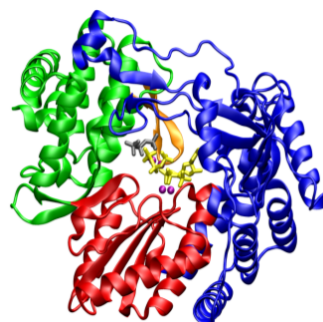
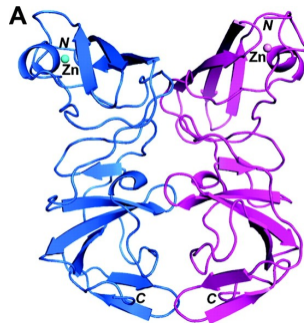
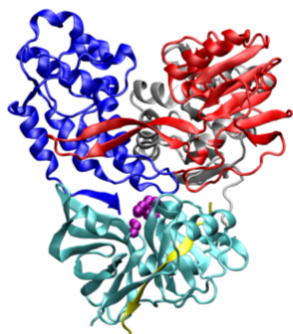
НГН – нижняя граница нормы



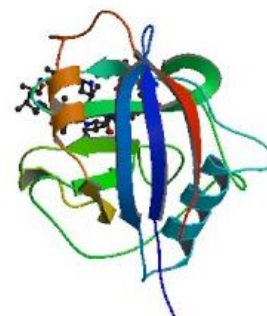
# Эра прямых противовирусных препаратов

## Обзор целей: полипротеины HCV и организм-носитель

### Вирусные мишени



### Мишени в организме-носителе



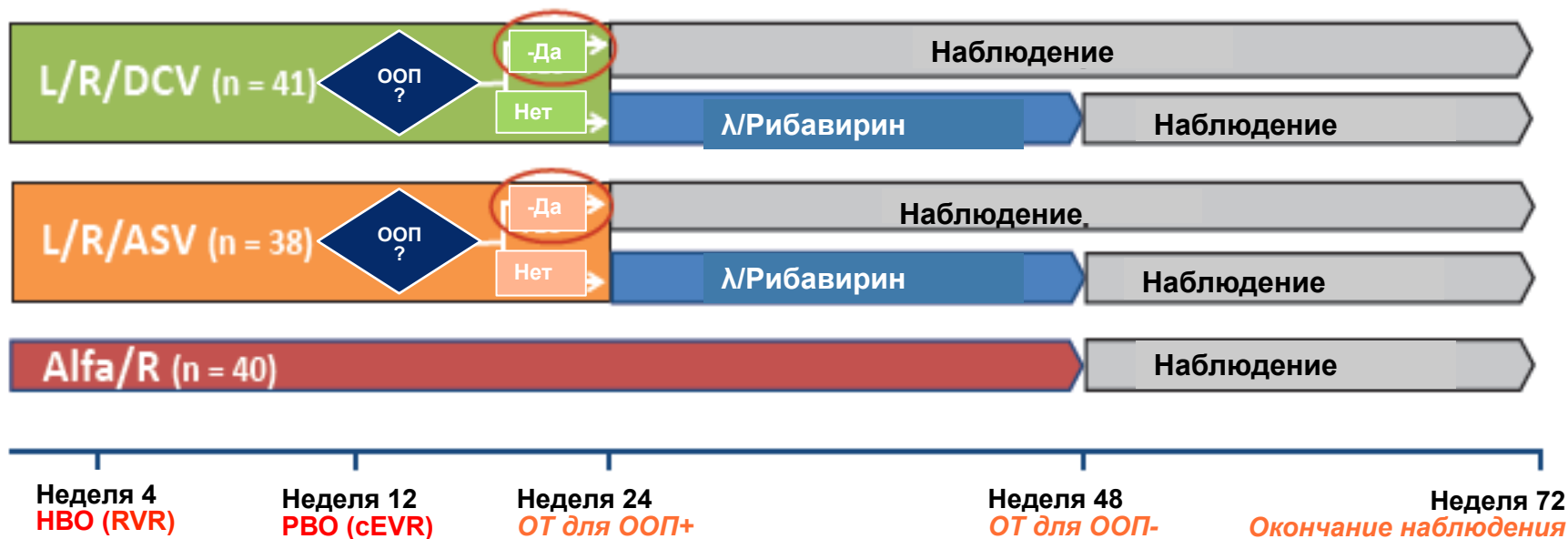
NS3	NS5A	NS5B	Циклофилин А
Сериновая протеаза NS3/4A, необходимая для пост-трансляционного процессинга полипротеинов HCV <sup>1</sup>	Мультифункциональный мембранный фосфопротеин - обязательный компонент комплекса репликации РНК HCV <sup>2,3</sup>	NS5B – это специфичная для HCV РНК-зависимая РНК-полимераза <sup>1</sup>	Белок организма-носителя, вовлеченный в репликацию HCV через взаимодействие с NS5A и полимеразой HCV <sup>4</sup>
<b>Боцепревир</b> <b>Телапревир</b> ABT-450/r, АСН-1625 Асунапревир, Симепревир, Фалдапревир, Данопревир, GS-9451 МК-5172	Даклатасвир Ледипасвир ABT-267 PPI-668	<u>Аналоги нуклеоз(т)ида</u> Софосбувир, Мерицитабин VX-135 <u>Не являющиеся аналогами нуклеоз(т)ида</u> BI-207127, ABT-333 ABT-072, BMS-791325 Тегобувир, Сетробувир VX-222, Филибувир	Алиспоривир (в настоящее время регистрация приостановлена) SOFALPASS

# Тройная терапии на основе ИФН-λ

## ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин + Даклатасвир или Асунапревир

HCV генотипа 1a/b, терапия ранее не получавших терапию пациентов с хроническим гепатитом С

Рандомизация в соотношении 1:1:1: ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин / Даклатасвир (L/R/DCV)  
ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин / Асунапревир (L/R/ASV)  
ИФН-α / Рибавирин (Alfa/R) с замещением DCV/ASV плацебо, по 24 неделю включительно



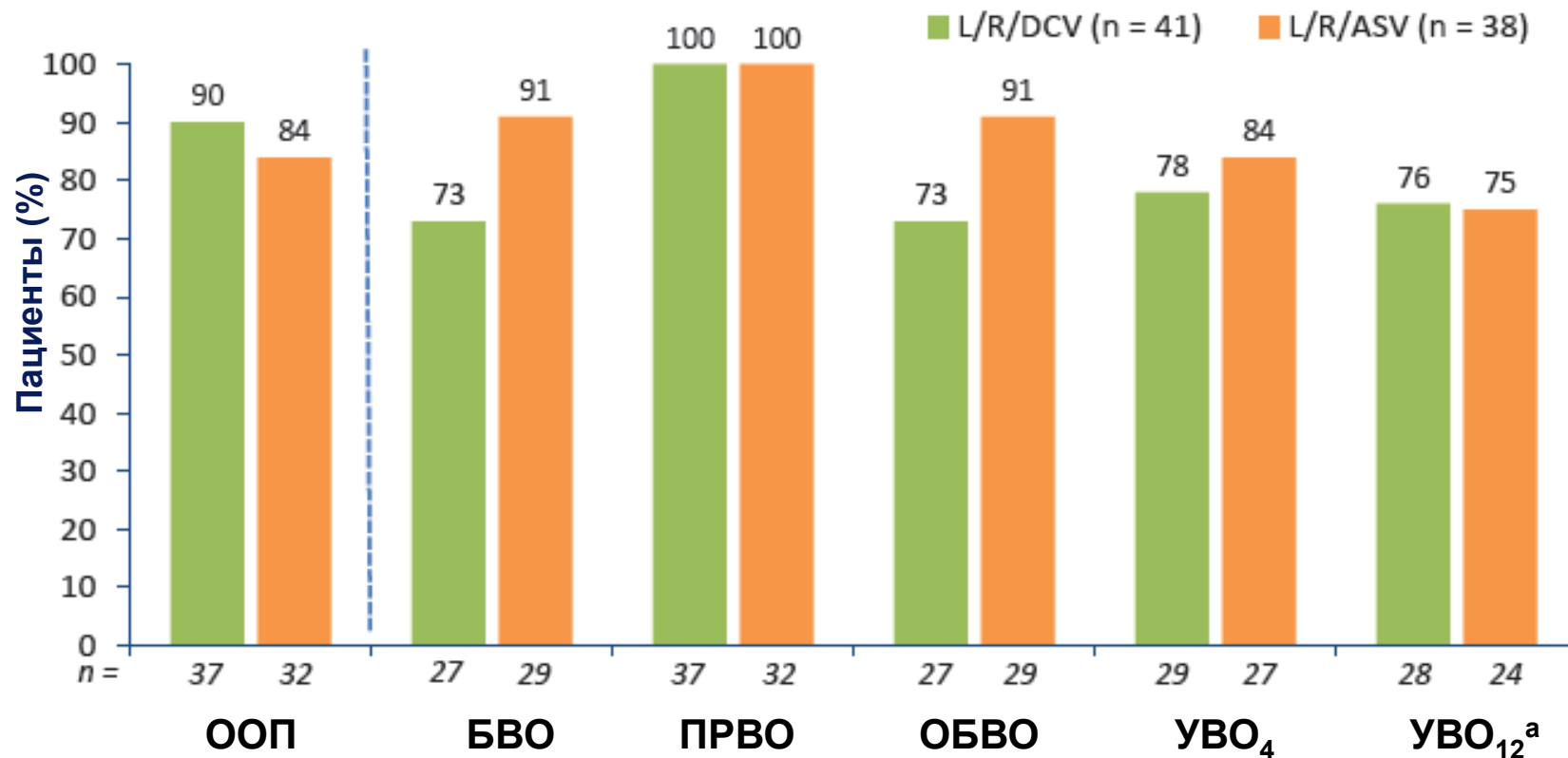
Ответ, определенный протоколом (ООП): экспрессия РНК HCV < НПКА (25 МЕ/мл) на 4 неделе и нерегистрируемая на 12 неделе; ОТ: окончание терапии

<sup>a</sup> Регистрируемые уровни экспрессии РНК HCV на момент прекращения терапии и далее, прослеженные на протяжении 48 недель (по 96 неделю включительно)

Для пациентов групп L/R/DCV и L/R/ASV, достигших ООП, сообщены предварительные данные по УВО<sub>12</sub>

# Тройная терапия на основе ИФН-λ

## ПЭГ-ИФН-λ / Рибавирин / Даклатасвир



**ОБВО** – отсроченный быстрый вирусологический ответ

**Только ООП+**

(L/R/DCV, n = 37; L/R/ASV, n = 32)

<sup>a</sup> УВО<sub>12</sub> определялся как отсутствие определяемой РНК HCV на момент окончания терапии и в течение следующих 12 недель

- 9 (24%) пациентов не достигли УВО<sub>12</sub>
  - 8 пациентов с HCV ГТ 1a: 4 рецидива, 2 случая определения РНК HCV на момент окончания терапии, по 2 – данные отсутствуют
  - 1 пациент с HCV ГТ 1b: рецидив

- 8 (25%) пациентов не достигли УВО<sub>12</sub>
  - 7 пациентов с HCV ГТ 1a: 3 рецидива, 3 случая определения РНК HCV на момент окончания терапии, по 1 – данные отсутствуют
  - 1 пациент с HCV ГТ 1b: рецидив

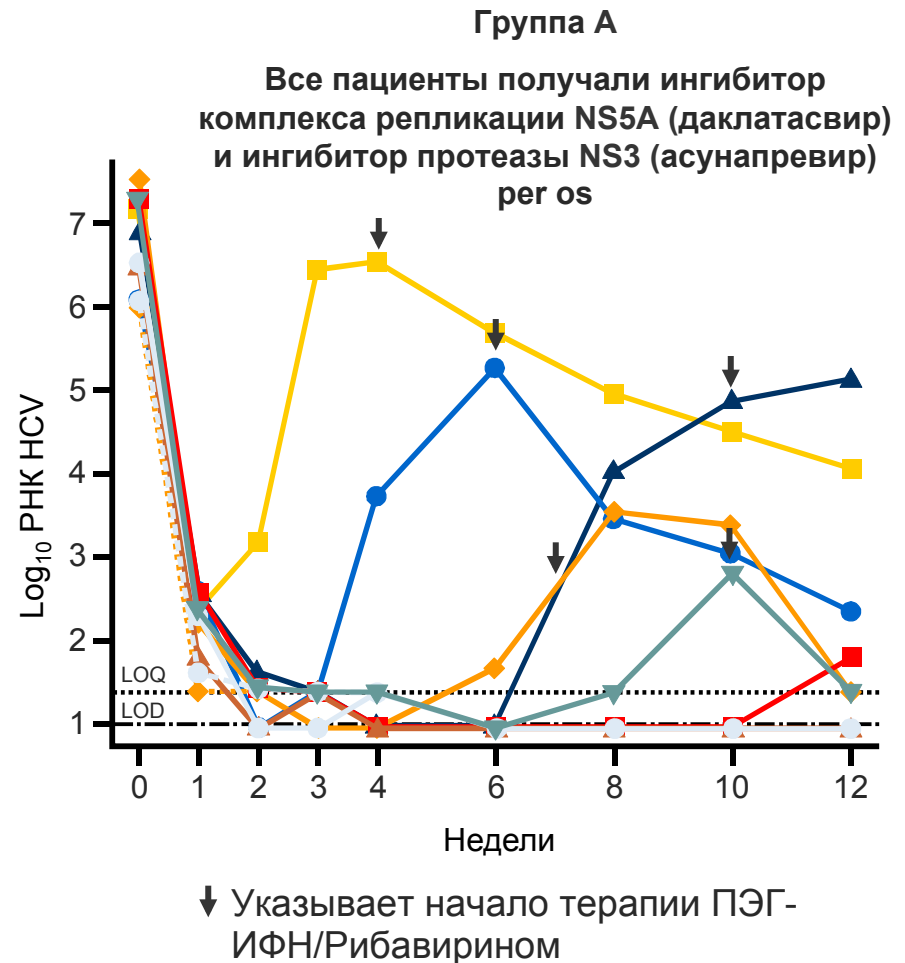
# Первое пилотное исследование

Эрадикация вируса с помощью двух прямых противовирусных препаратов

Ранее не отвечавшие  
на терапию пациенты  
с HCV генотипа 1  
(Группа А)

Даклатасвир 60 мг 1 р. в день  
+  
Асунапревир 600 мг 2 р. в день  
(n=11)

↑  
Неделя  
24



- Частый вирусологический прорыв у пациентов с подтипом 1a.
- Отсутствие вирусологического прорыва / УВО у пациентов с подтипом 1b 2/2.

LOQ – предел чувствительности метода определения; LOD – предел обнаружения

# Варианты терапии без ИФН

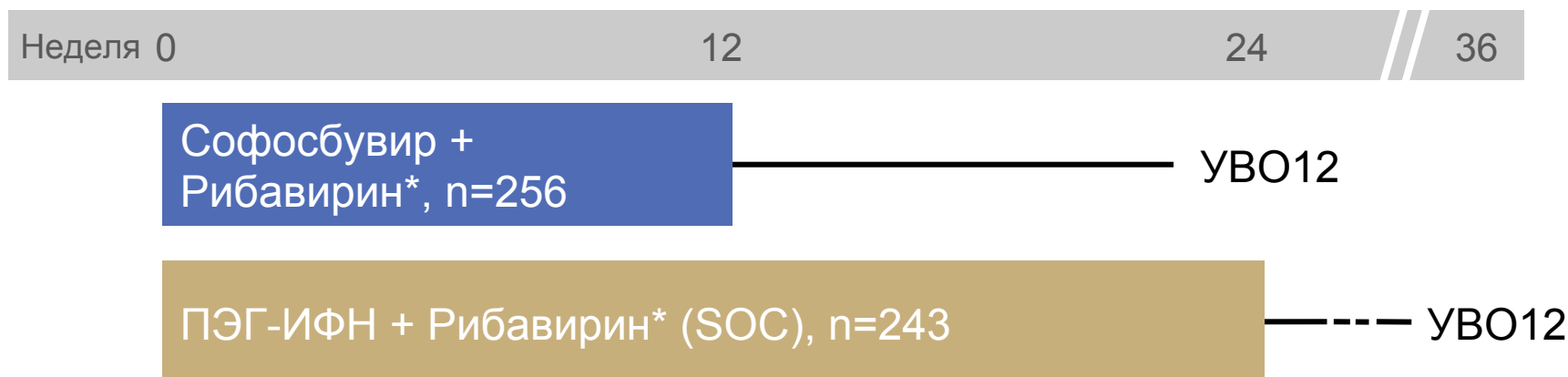
Имеется много вариантов терапии с использованием 2, 3, 4, 5 препаратов: небольшие исследования, высокие показатели УВО

Режим	n	Статус терапии	ГТ	Продолжительность (нед.)	Цирроз	УВО 4-12 (%)
ABT450r + ABT333 + ABT267 + Рибавирин	79	Ранее не получали лечения	1	12	Нет	98
ABT450r + ABT333 + ABT267 + Рибавирин	95	Отсутствие ответа на терапию	1	12	Нет	93
BI7127 + Фалдапревир+ Рибавирин	362	Ранее не получали лечения	1b	28	Да	83
Даклатасвир + Асунапревир + BMS791325	32	Ранее не получали лечения	1	12	Нет	94
Даклатасвир + Асунапревир	21	Отсутствие ответа на терапию	1b	12	Нет	90
Даклатасвир + Софосбувир	170	Ранее не получали лечения	1,2,3	12 - 24	Нет	88 - 100
Софосбувир + Рибавирин	50	Ранее не получали лечения	2 / 3	12	Да	100

# Основные положения Конгресса EASL 2013

## Генотип 2/3: результаты хуже, чем ожидалось

Дизайн исследования (ГТ 2/3, пациенты ранее не получали лечения, исследование FISSION)



\*Доза рибавирина: 1000-1200 мг/день в группе софосбувир + рибавирин и 800 мг/день в группе ПЭГ-ИФН + Рибавирин.

- ◆ Генотипы 2 (28%) или 3 (72%)
- ◆ Расширенные критерии включения
  - Целевое 20% включение пациентов с циррозом (тромбоциты >75 000)
- ◆ Генотип IL28B CC (43-44%), цирроз (20-21%)

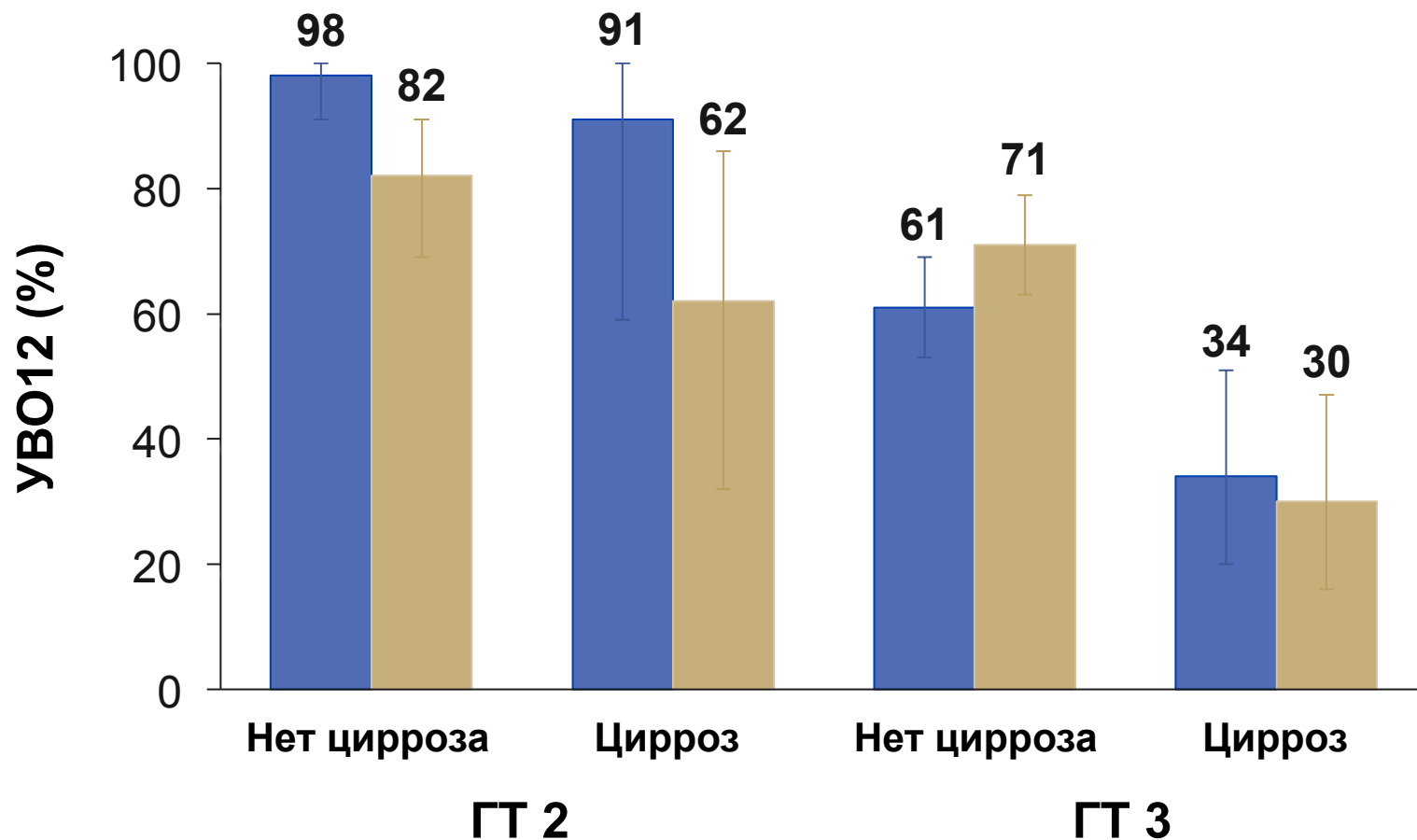
# Основные положения Конгресса EASL 2013

*Генотип 2/3: результаты хуже, чем ожидалось*

**УВО**

■ Софосбувир+Рибавирин

■ ПЭГ-ИФН+Рибавирин

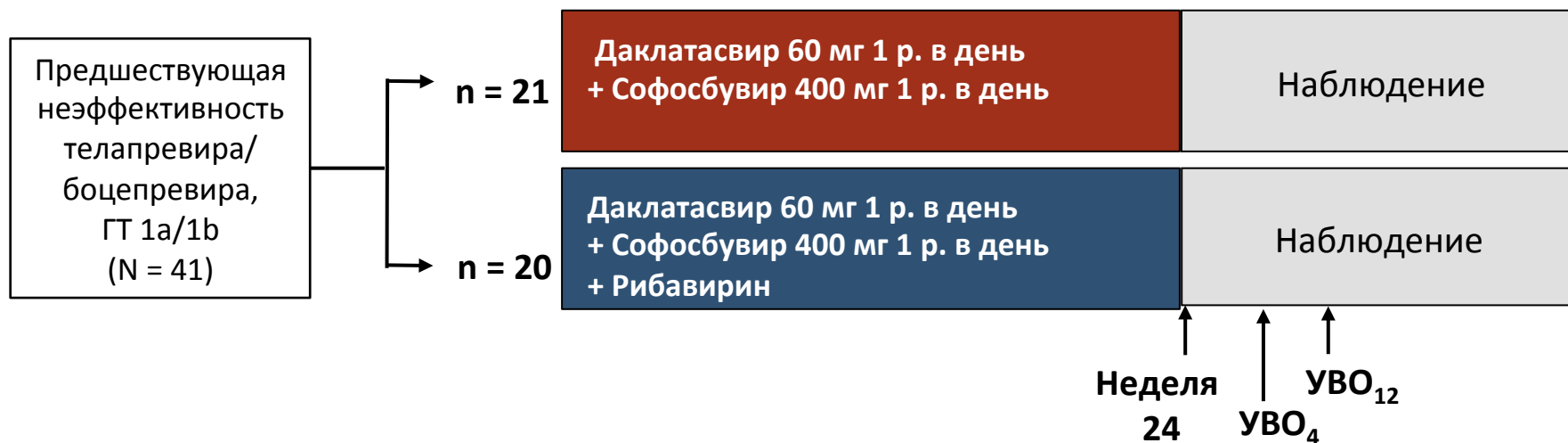


- 100% ответ на терапию, отсутствие вирусологического прорыва, неудача=рецидив
- Отсутствие устойчивости (глубокой и фенотипической)

# Основные положения Конгресса EASL 2013

Генотип 1: надежда при неэффективности боцепревира/теллапревира

## Дизайн исследования



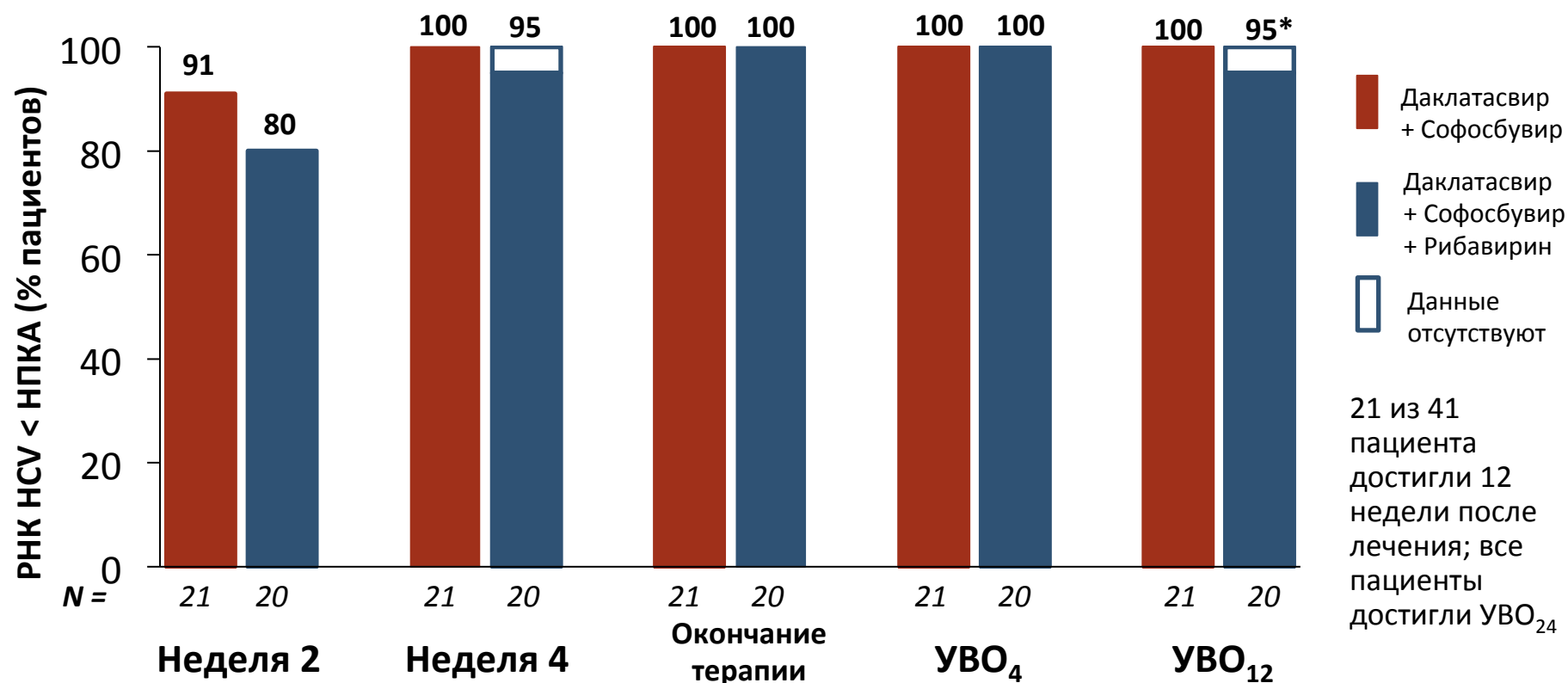
- ◆ Генотип 1a (76-85%) или 1b, пациенты без цирроза.
- ◆ Неэффективность предшествующей тройной терапии теллапревиром (71-90%) или боцепревиром (10-33%)
- ◆ Исключение пациентов, которым терапия теллапревиром/боципревиром была отменена в связи с НЯ
- ◆ Предшествующий вирусологический прорыв или отсутствие ответа: 57-85%
- ◆ Исходные мутации NS3, ведущие к устойчивости: 45-48%
- ◆ Исходные мутации NS5A, ведущие к устойчивости: 5-10%



# Основные положения Конгресса EASL 2013

Генотип 1: надежда при неэффективности боцепревира/телапревира

## Вирусологический ответ



\* Данные по 1 пациенту на 12 неделе после лечения отсутствуют: РНК HCV не регистрировалась на 4 и 24 неделях после лечения (предварительно)

■ Серьезные НЯ отсутствуют (n=1 - гипокалиемия), прекращения терапии по причине НЯ не было, наиболее частые НЯ – утомляемость и головная боль

# Заключение

- Варианты терапии на основе интерферона имеют уникальный и широкий иммуномодулирующий механизм действия без развития резистентности.
- Интерферон  $\lambda$ , по меньшей мере, столь же эффективен, как интерферон  $\alpha$ , при этом имея преимущество в виде меньшей частоты побочных эффектов.
- Тройная терапия ИФН- $\lambda$ , рибавирином и противовирусными препаратами с прямым механизмом действия (даклатасвир, асунапревир) хорошо переносится и имеет высокую эффективность.
- Варианты терапии без интерферона в настоящее время проходят исследования фазы 2/3
  - высокая эффективность у чувствительных пациентов
  - ограниченный опыт применения у пациентов, малочувствительных к терапии.