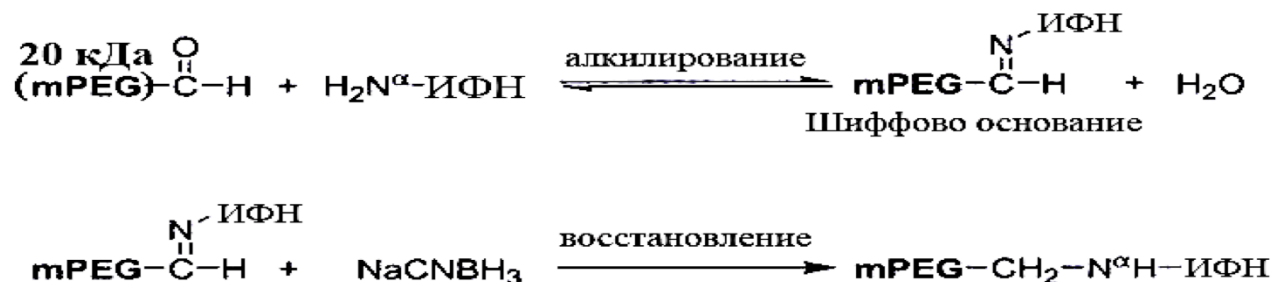


# **ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2В В КОМБИНАЦИИ С РИБАВИРИНОМ**

**(Предварительные результаты многоцентрового рандомизированного  
исследования эффективности и безопасности препарата  
Альгерон (цепэгинтерферон альфа-2b) в сравнении с препаратом  
ПегИнtron (пэгинтерферон альфа-2b)**

**Знойко О.О.,  
Россия**

**BIOCAD**  
Biopharmaceutical Company



- Цепэгинтерферон альфа-2b – новый препарат пегилированного интерферона альфа-2b
- Новое международное непатентованное наименование (МНН) – цепэгинтерферон альфа-2b в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ
- Оригинальная структура молекулы
- Стабильная химическая связь между молекулой ПЭГ (20 кДа) и интерфероном строго по одному сайту

# АЛЬГЕРОН

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

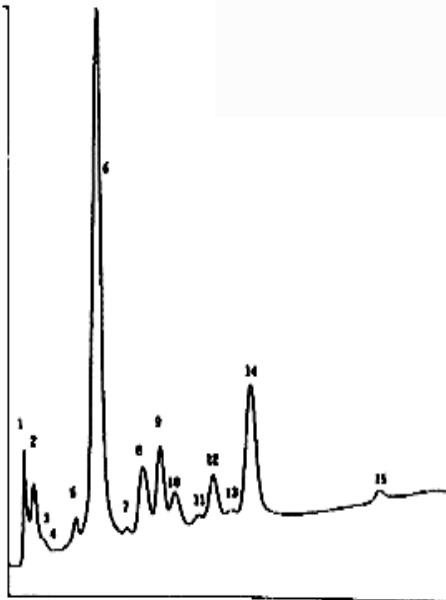
Показатель	Пэгинтерферон альфа-2b*	Пэгинтерферон альфа-2a**	Цепэгинтерферон альфа-2b
Структура ПЭГ	Линейный 12 kDa	Разветвленный 40 kDa	Линейный 20 kDa
Пептидная связь	Нестабильная	Стабильная	Стабильная
Изомеры	13	6	1
Удельная противовирусная активность (%)	≈28	1-7	33

\* Wang et al. 2000; Grace et al., 2001; Youngster et al, 2002.

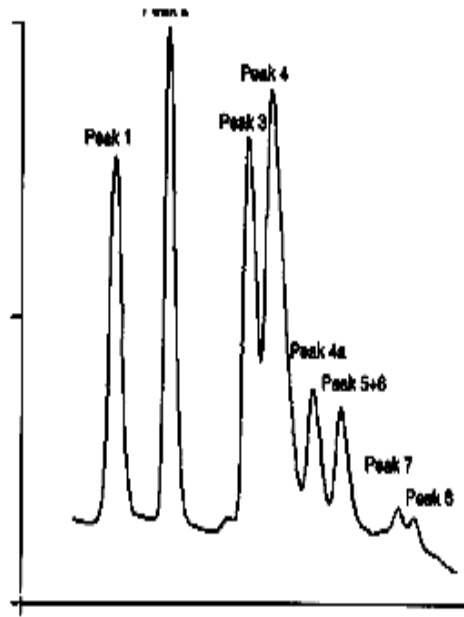
\*\* Bailon et al, 2001; Foser et al, 2003, Boulestin et al, 2006.

# АЛЬГЕРОН

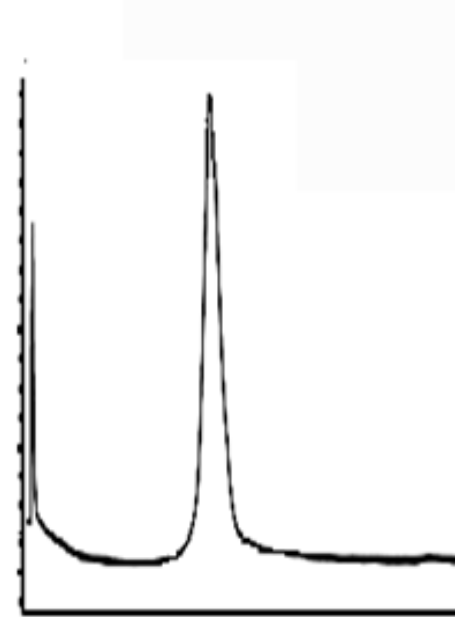
## ГОМОГЕННОСТЬ СТРУКТУРЫ



**Пэгинтерферон  
альфа-2b \***



**Пэгинтерферон  
альфа-2а \*\***



**Цепэгинтерферон  
альфа-2b**

\* Wang et al. 2000.

\*\* Foser et al, 2003.

# АЛЬГЕРОН

## ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вид исследования	Вид животных	Результаты
Доклиническая фармакокинетика	Мыши	В сравнении с непегилированным ИФН: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\uparrow T_{1/2}</math> в 15 раз</li> <li>▪ <math>\uparrow T_{max}</math> в 24 раза</li> <li>▪ <math>\downarrow Vd</math> в 26 раз</li> <li>▪ <math>\downarrow CL</math> – в 300 раз</li> </ul>
Острая токсичность	Мыши, крысы	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Хорошая переносимость</li> <li>▪ Отсутствие существенного влияния на функцию внутренних органов</li> </ul>
Хроническая токсичность	Мыши, крысы (8 нед) Собаки (6 мес)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Хорошая переносимость</li> <li>▪ Отсутствие существенного влияния на функцию внутренних органов при введении от 1 до 20 ТД</li> <li>▪ Обратимость изменений при введении 60 ТД</li> <li>▪ Отсутствие кумулятивных свойств</li> <li>▪ Отнесение к группе малотоксических препаратов</li> </ul>
Аллергизирующее действие	Мыши, крысы, морские свинки. Эксперименты in vitro	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Отсутствие аллергизирующих свойств</li> </ul>
Местно-раздражающее действие	Мыши	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Отсутствие местно-раздражающего действия при п/к введении в дозах 0,75 и 2,25 мг/кг</li> <li>▪ Обратимые изменения при введении максимальных доз (7,5 мкг/кг)</li> </ul>

# АЛЬГЕРОН

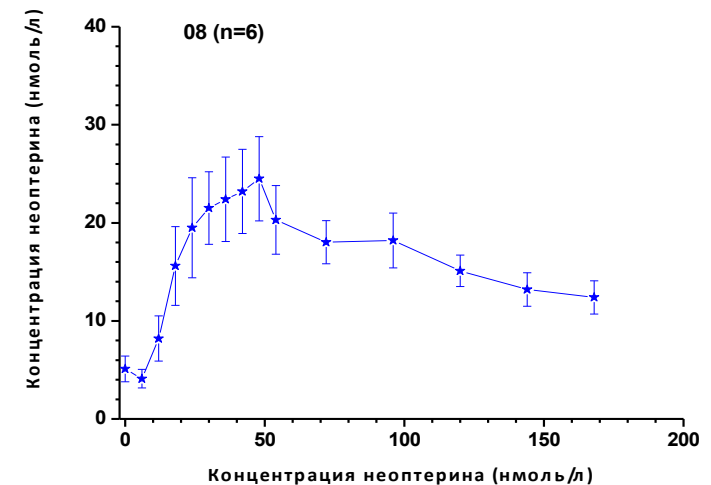
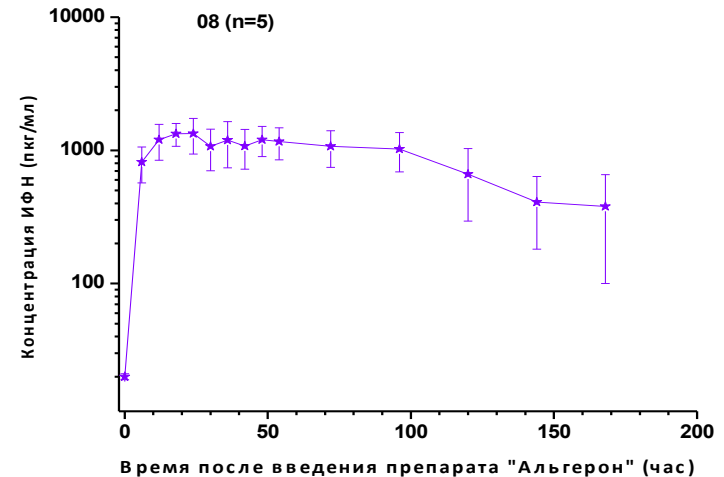
## ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вид исследования	Вид животных	Результаты	
Влияние на иммунную систему	Мыши	Гуморальный иммунитет	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Характерные для ИФНа эффекты</li> <li>▪ Отнесение к группе иммуотропных средств</li> </ul>
	Мыши Культуры клеток	Клеточный иммунитет	
	Мыши	Мононуклеарно-фагоцитарная система	
Иммуногенность	Мыши Культуры клеток	В сравнении с непегилированным ИФН	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Более низкая иммуногенность</li> </ul>
	Крысы	В сравнении с ПЭГ-ИФН $\alpha$ 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Отсутствие связывающих антител</li> </ul>
Мутагенность	Мыши Культуры клеток	Индикаторные бактерии (тест Эймса)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Отсутствие хромосомных aberrаций</li> <li>▪ Отсутствие генотоксичности (мутагенности)</li> </ul>
		Клетки костного мозга мышей	
		Лимфоциты периферической крови человека	

# АЛЬГЕРОН

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ I ФАЗЫ

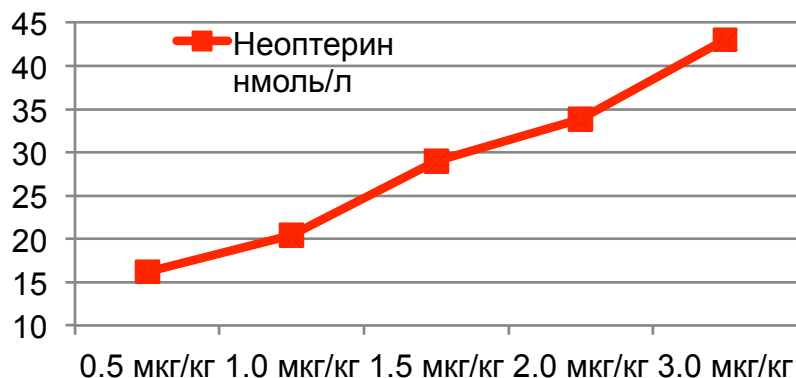
- Введение возрастающих доз Альгерона здоровым добровольцам (n=24)
  - Изучение фармакокинетики, фармакодинамики
  - Оценка безопасности
  - Определение диапазона терапевтических доз
- 
- Результаты:
  - Поддержание эффективной концентрации ИФН $\alpha$  и неоптерина на протяжении 168 ч
  - Профиль безопасности аналогичен таковому у ПегИнтрона и Пегасиса
  - Отсутствие серьезных нежелательных явлений при введении Альгерона в дозах, достигающих 3 мкг/кг



# АЛЬГЕРОН

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ I ФАЗЫ

**ФД параметры Альгерона**



**ФК параметры Альгерона**



### Результаты:

- Дозозависимый характер ФД и ФК показателей
- Возможные терапевтические дозы - 1,5 и 2,0 мкг/кг/нед
- Промежуточное положение по фармакокинетическим параметрам между Пэгинтерфероном альфа-2b и Пэгинтерфероном альфа-2a

Показатель	Пэгинтерферон альфа-2b	Пэгинтерферон альфа-2a	Цепэгинтерферон альфа-2b
<b>T<sub>max</sub> (час)</b>	15	92 ± 27	31,2 ± 13
<b>T<sub>1/2</sub> (час)</b>	30,7 (27–33)	80 (60–130)	57,8 ± 8,4
<b>Клиренс (мл/ч/кг)</b>	22	1,3 ± 0,01	9,9 ± 3,2



# АЛЬГЕРОН

## КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II-III ФАЗЫ

### Исследовательские центры

Город	Центр	Главный исследователь
Москва	ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»	Знойко О.О. Максимов С.Л.
Москва	ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»	Маевская М.В.
Санкт-Петербург	СПб ГУЗ «Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»	Кижло С.Н.
Санкт-Петербург	СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина»	Яковлев С.А.
Смоленск	ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»	Петроченкова Н.А.
Казань	ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»	Нагимова Ф.И.

# АЛЬГЕРОН

## КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II-III ФАЗЫ

---

- **150** ранее не леченных ИФН/ПЭГ-ИФН пациентов с хроническим гепатитом С
- **Тип исследования:** доказательство не меньшей эффективности (non-inferiority)
- **Гипотеза** – исследуемое лекарственное средство (Альгерон) не менее эффективно, чем препарат сравнения (ПегИнtron) в достижении быстрого и раннего вирусологического ответов

### Задачи исследования:

- Определение **оптимальной терапевтической дозы** Альгерона
- Оценка **БВО** (4 нед.)
- Оценка **РВО** (12 нед.)
- Оценка **ВО** на момент окончания терапии (24 или 48 нед.)
- Оценка **УВО** (через 24 нед. после окончания лечения)
- Оценка биохимического ответа
- Сравнение эффективности и безопасности **Альгерона** и **ПегИнтрона**

# АЛЬГЕРОН

## КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II-III ФАЗЫ



### Дизайн:

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах

### Пациенты:

- Возраст от 18 до 70 лет
- 1, 2, 3 генотипы HCV
- Не получавшие прежде терапии ПЭГ-ИФН
- С компенсированной функцией печени

### Оценка эффективности:

- Ранний вирусологический ответ
- Быстрый вирусологический ответ
- Биохимический ответ
- Ответ на момент окончания терапии
- Устойчивый вирусологический ответ

# АЛЬГЕРОН

## КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ II-III ФАЗЫ

---

### Схема дозирования рибавирина:

- У пациента с массой тела до 65 кг –  
800 мг/сут
- У пациента с массой тела от 65 до 85 кг включительно –  
1000 мг/сут
- У пациента с массой тела от 86 до 105 кг включительно –  
1200 мг/сут
- У пациента с массой тела более 105 кг –  
1400 мг/сут

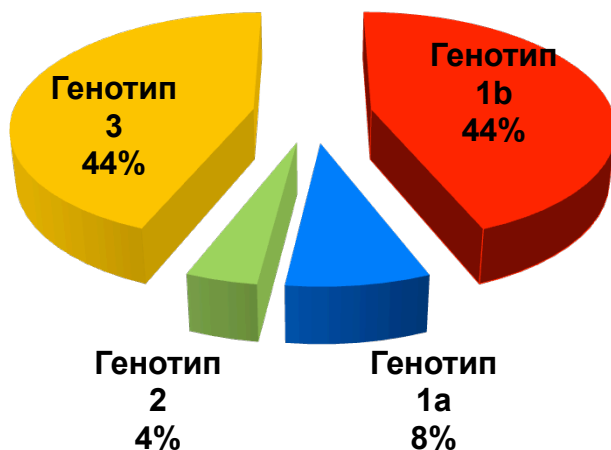
# ИСХОДНЫЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ

- В ИТТ-анализ вошли данные 150 пациентов

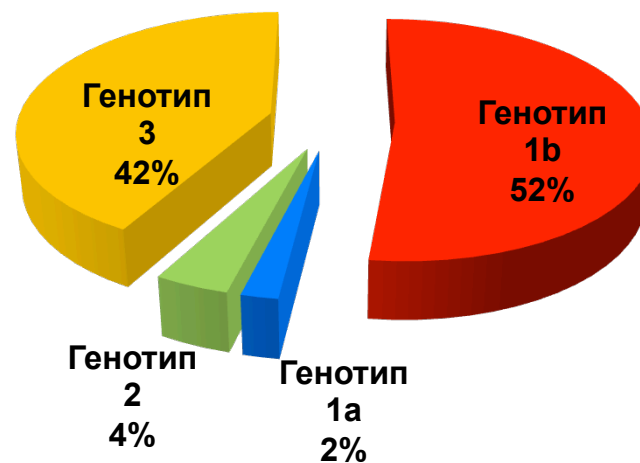
Параметр	Альгерон 1,5 мкг/кг, абс/%	Альгерон 2,0 мкг/кг, абс/%	ПегИнтрон 1,5 мкг/кг, абс/%
HCV 1	26 / 52	27 / 54	28 / 56
HCV 2 и 3	24 / 48	23 / 46	22 / 44
Мужчины	37 / 74	34 / 68	35 / 70
Возраст ≤40 лет	40 / 80	35 / 70	36 / 72
Масса тела ≤ 70 кг	16 / 32	15 / 30	21 / 42
Высокая вирусная нагрузка (>8x10 <sup>5</sup> МЕ/мл)	17 / 34	16 / 32	14 / 28

# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ HCV СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ

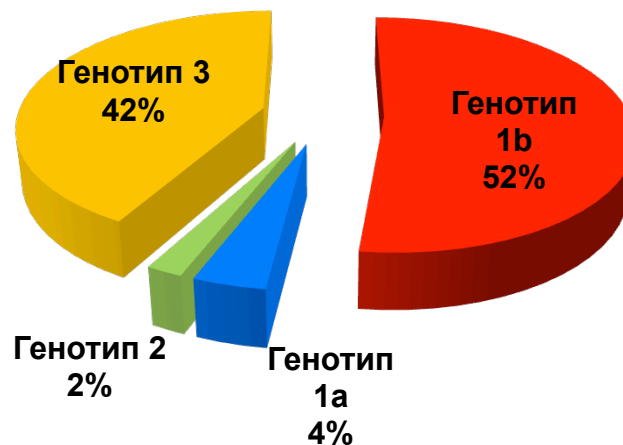
**Альгерон 1,5 мкг/кг/нед**



**Альгерон 2,0 мкг/кг/нед**



**ПегИнтрон 1,5 мкг/кг/нед**

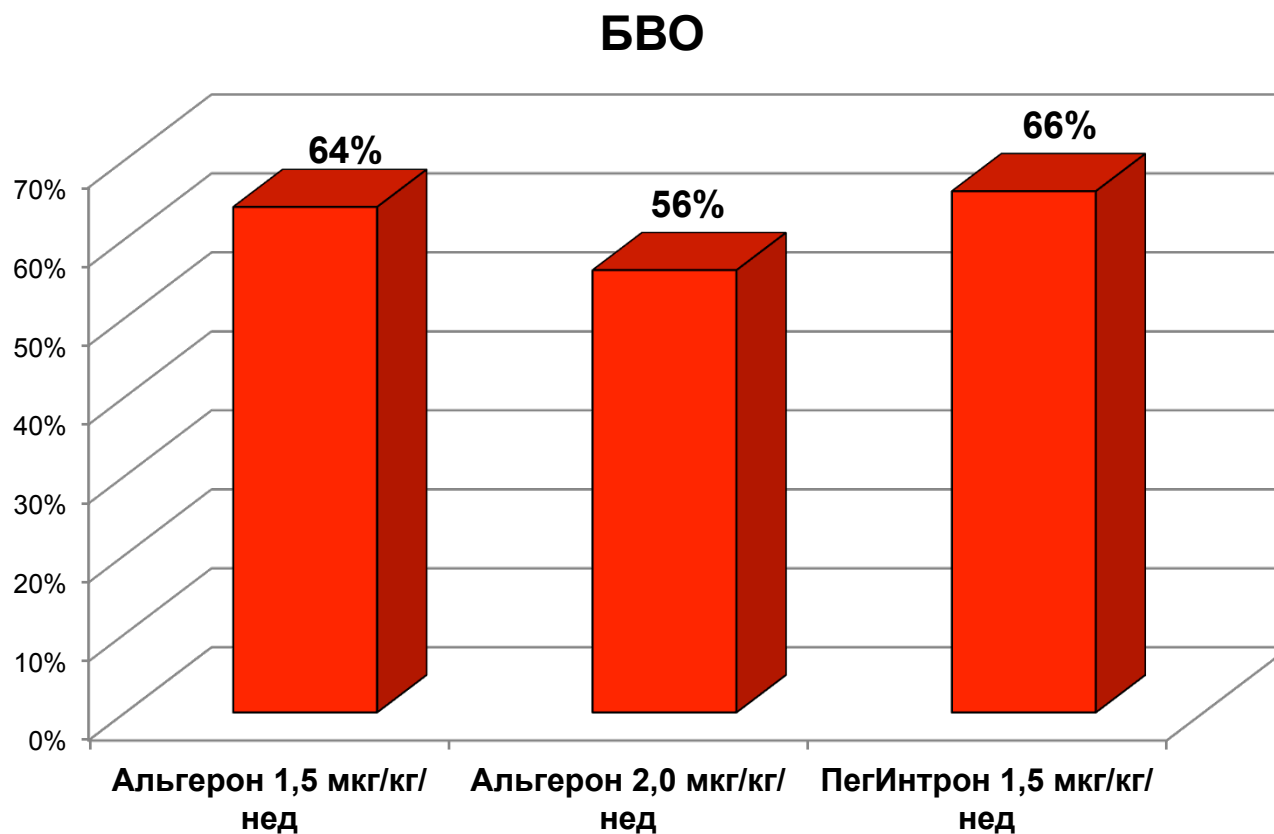


# РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПОЛИМОРФИЗМА IL-28В

Тип нуклеотидных замен в регионе IL-28В	Тип полиморфизма IL-28В	Альгерон 1,5 мкг/ кг (n=50), абс/%	Альгерон 2,0 мкг/ кг (n=50), абс/%	ПегИнtron 1,5 мкг/кг (n=50), абс/%
<b>rs12979860 (C&gt;T)</b>	<b>C/C</b>	<b>19/38</b>	<b>17/34</b>	<b>13/26</b>
	<b>T/C</b>	<b>24/48</b>	<b>26/52</b>	<b>26/52</b>
	<b>T/T</b>	<b>7/14</b>	<b>7/14</b>	<b>11/22</b>
<b>rs8099917 (T&gt;G)</b>	<b>T/T</b>	<b>25/50</b>	<b>28/56</b>	<b>20/40</b>
	<b>G/T</b>	<b>22/44</b>	<b>20/40</b>	<b>24/48</b>
	<b>G/G</b>	<b>3/6</b>	<b>2/4</b>	<b>6/12</b>

\* p>0,05

# ЧАСТОТА ДОСТИЖЕНИЯ БВО В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ



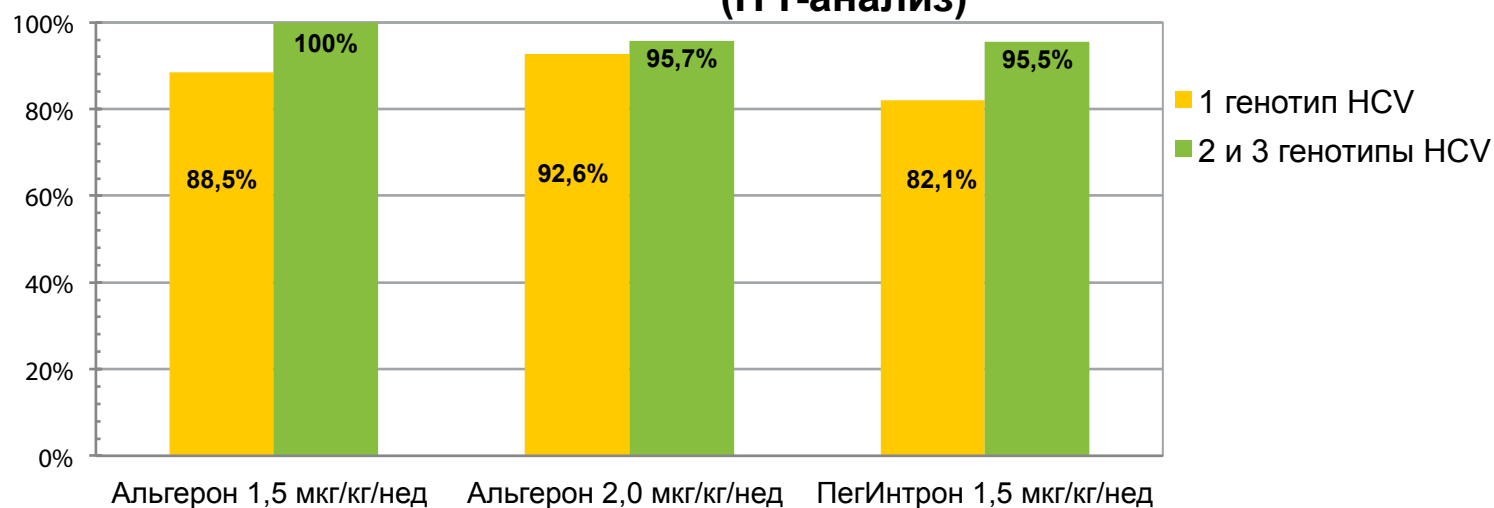
ITT-анализ (порог чувствительности ПЦР <15 МЕ/мл)



# ЧАСТОТА ДОСТИЖЕНИЯ РВО В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

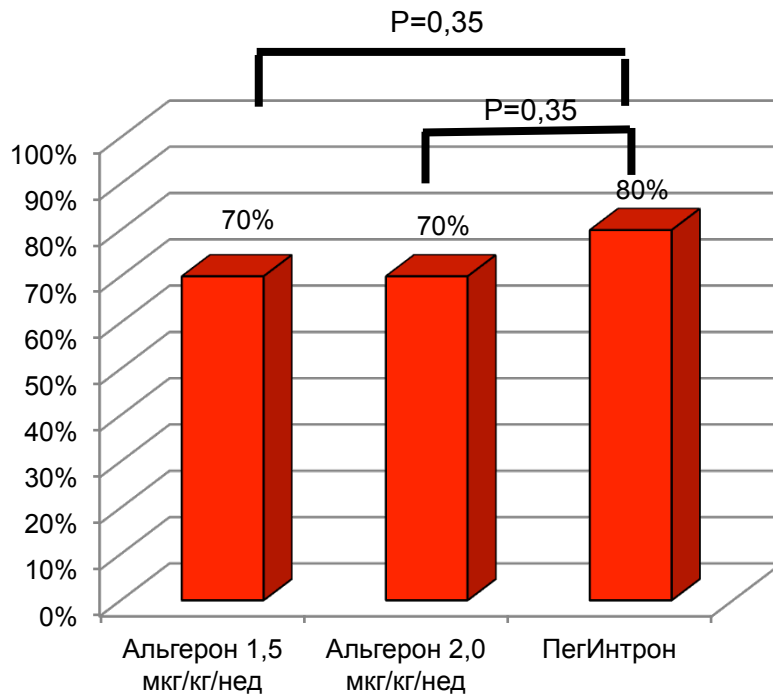
Тип РВО	Альгерон 1,5 мкг/кг/нед (n=50)	Альгерон 2,0 мкг/кг/нед (n=50)	ПегИнtron 1,5 мкг/кг/ нед (n=50)
<b>Полный РВО</b> (вирусная нагрузка ниже предела детекции 15 МЕ/мл)	88%	84%	84%
<b>Частичный РВО</b> (снижение исходной вирусной нагрузки $>2\log_{10}$ )	6%	10%	4%
<b>Общее количество пациентов, достигших РВО</b>	<b>94%</b>	<b>94%</b>	<b>88%</b>

## Частота достижения РВО в зависимости от генотипа HCV (ITT-анализ)



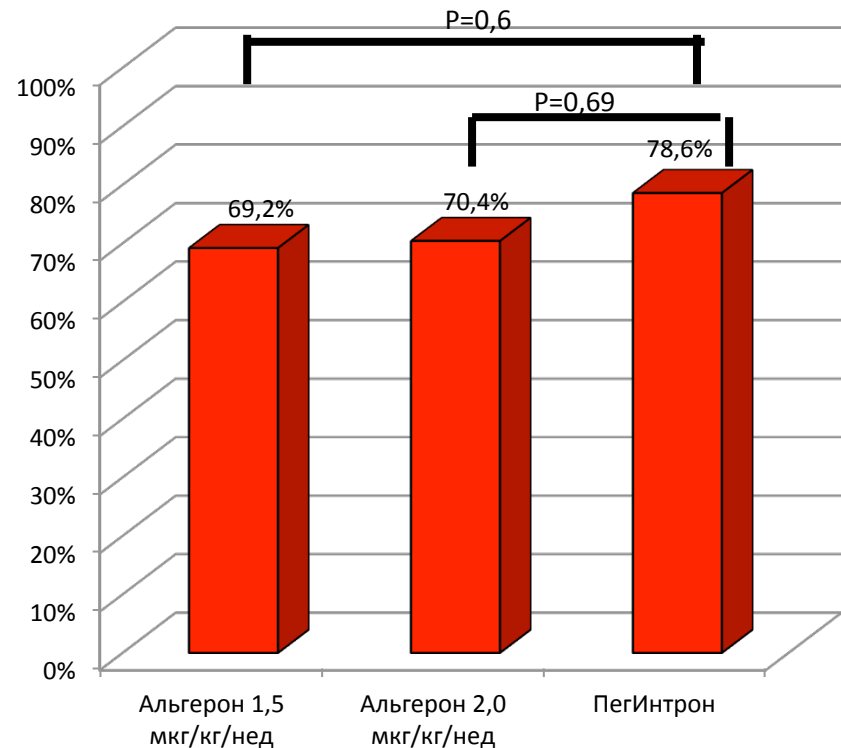
# ЧАСТОТА ДОСТИЖЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО ОТВЕТА ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ

## Нормализация АЛТ к 12 нед



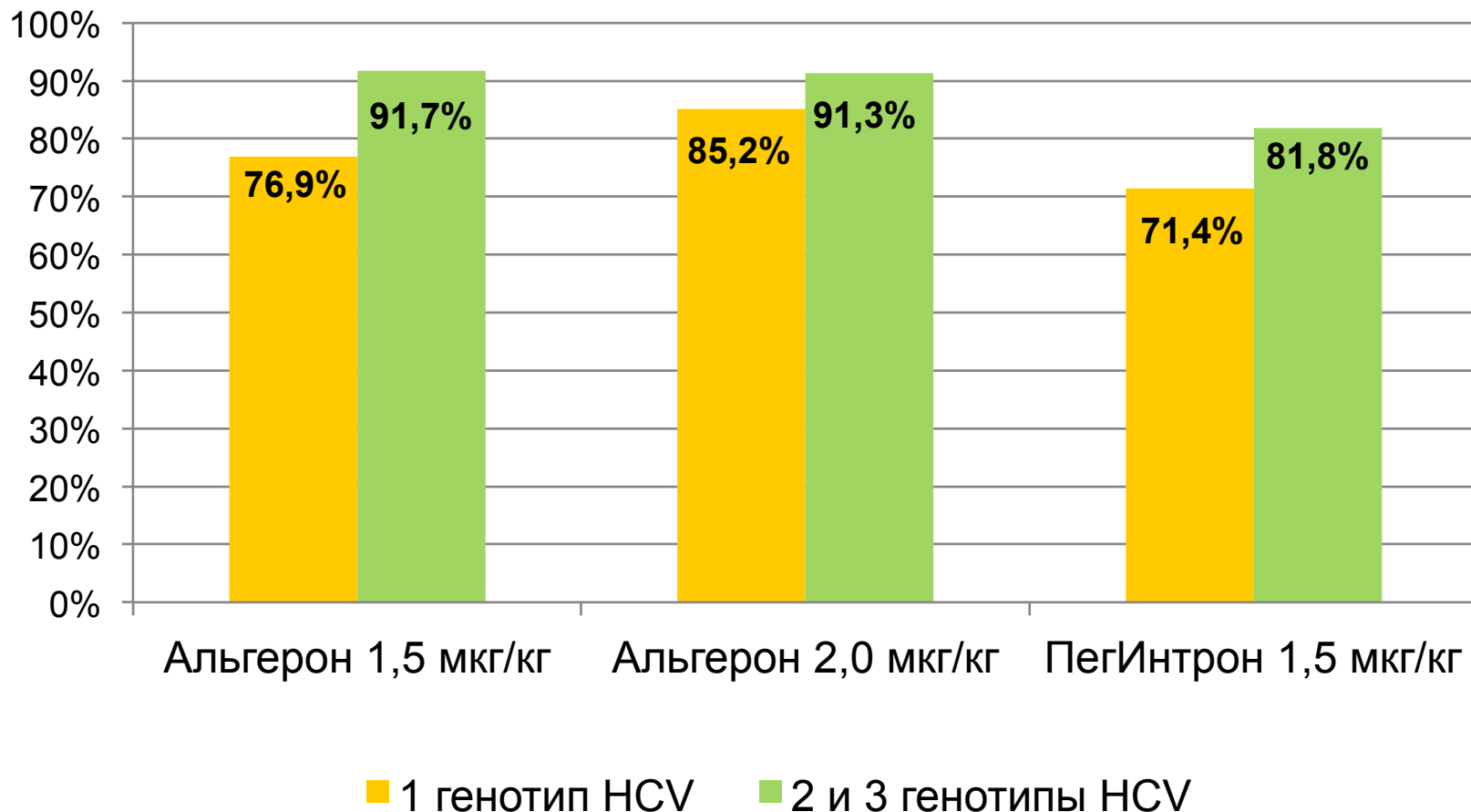
- Частота достижения биохимического ответа к 12 неделе терапии в исследуемых группах (все генотипы)

## Нормализация АЛТ к 12 нед (HCV1)



- Частота достижения биохимического ответа к 12 неделе у пациентов с 1 генотипом HCV

## ЧАСТОТА ДОСТИЖЕНИЯ ОТВЕТА НА МОМЕНТ ОКОНЧАНИЯ ТЕРАПИИ



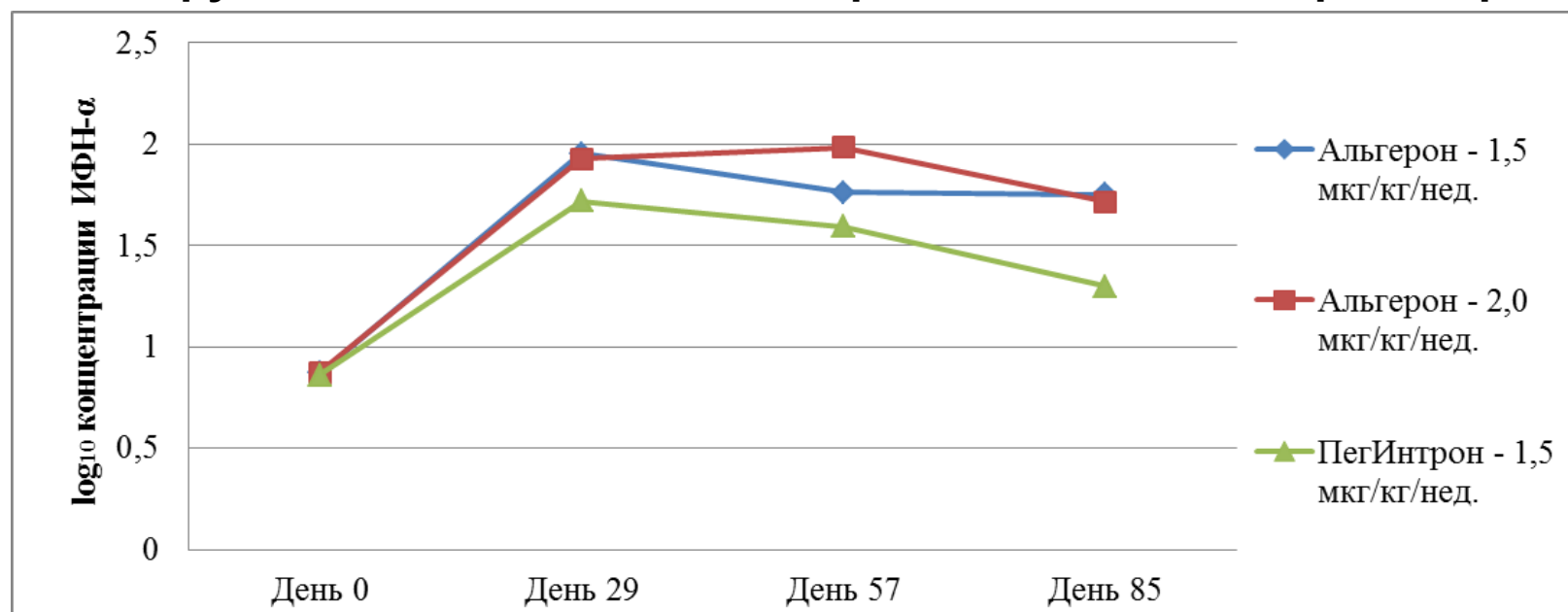
Частота достижения ответа на момент окончания терапии в зависимости от генотипа HCV (ITT-анализ)

# ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

## Точки забора крови:

- День 0 (до первого введения препаратов)
- День 29 (4 нед)
- День 57 (8 нед)
- День 85 (12 нед)

## Анализируемый показатель: концентрация ИФН $\alpha$ в сыворотке крови



## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ (12 НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ)

Нежелательное явление	Альгерон 1,5 мкг/кг, абс/%	Альгерон 2.0 мкг/кг, абс/%	ПегИнtron 1,5 мкг/кг, абс/%
Гриппоподобный синдром	41 / 82	47 / 94	49 / 98
Астения	14 / 28	18 / 36	15 / 30
Депрессия	5 / 10	5 / 10	4 / 8
Тошнота	8 / 16	8 / 16	7 / 14
Диарея	6 / 12	6 / 12	5 / 10
Алопеция	4 / 8	3 / 6	7 / 14
Кожный зуд	7 / 14	11 / 22	7 / 14
Миалгия	5 / 10	5 / 10	5 / 10
Артралгия	5 / 10	6 / 12	4 / 8

\*  $p < 0,05$

# ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ (12 НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ)

Лабораторные отклонения	Альгерон 1,5 мкг/кг, абс/%	Альгерон 2.0 мкг/кг, абс/%	ПегИнtron 1,5 мкг/кг, абс/%
Нейтропения 1ст	8 / 16	7 / 14	12 / 24
Нейтропения 2 ст	17 / 34	16 / 32	9 / 18
Нейтропения 3 ст	12 / 24	11 / 22	12 / 24
Тромбоцитопения 1 ст	19 / 38	18 / 36	23 / 46
Тромбоцитопения 2 ст	3 / 6	2 / 4	2 / 4
Тромбоцитопения 3 ст	-	2 / 4	2 / 4
Потребность в коррекции дозы ИФН вследствие лейко-, нейтро- или тромбоцитопении	2 / 4	5 / 10	5 / 10
Отмена терапии вследствие нейтропении	-	1 / 2	1 / 2
Потребность в использовании филграстима	1 / 2	7 / 14	4 / 8
Потребность в коррекции дозы Ребетол из-за анемии	1 / 2	4 / 8	7 / 14
Гиперемия 1ст в месте введения	15 / 30	10 / 20	16 / 32
Гиперемия 2 ст в месте введения	13 / 26	17 / 34	19 / 37

- Применение препарата Альгерон в комбинации с рибавирином в дозе 800-1400 мг/сут в рамках терапии ХГС у ранее не леченных пациентов характеризуется высокой эффективностью в достижении БВО, РВО, биохимического ответа, ответа на момент окончания терапии
- Статистически значимых различий по данным параметрам с препаратом сравнения ПегИнtron не обнаружено

- Использование **Альгерона** в терапии ХГС характеризуется приемлемым профилем безопасности с наличием характерных для всех вводимых парентерально препаратов интерферона нежелательных явлений
- При сравнительной оценке выраженности и частоты развития нежелательных явлений можно констатировать, что в целом они сопоставимы с таковыми при использовании препарата **ПегИнtron**



### **Рекомендуемый режим применения Альгерона в терапии ранее не леченных пациентов с хроническим гепатитом С:**

- Пациенты, инфицированные 1 или 4 генотипом HCV:  
Альгерон 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800-1400 мг/сут в течение 48 недель
- Пациенты, инфицированные 2 или 3 генотипом HCV:  
Альгерон 1,5 мкг/кг/нед + рибавирин 800-1400 мг/сут в течение 24 недель

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**