

## **Telaprewir zwiększa skuteczność leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C**



**dr n. med. Małgorzata Ingot, prof. dr hab. med. Andrzej Gładysz**  
**Katedra Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów**  
**Odpornościowych, Akademia Medyczna, Wrocław**

**W** pierwszych próbach terapii zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV – *hepatitis C virus*), polegających na stosowaniu interferonu  $\alpha$  w monoterapii, podjętych na początku lat 90. ub. wieku wykorzystano antyreplikacyjny i immunomodulacyjny mechanizm działania tego leku. Wyniki nie były jednak satys-

---

fakcjonujące, odpowiedź biochemiczną i trwałe zahamowanie replikacji HCV uzyskiwano bowiem tylko u ok. 15% zakażonych.<sup>1</sup>

W ciągu ostatnich lat znacznie wzrosły szanse eliminacji HCV dzięki stosowaniu terapii skojarzonej, na którą składa się pegylowany interferon (PEG IFN) i rybawiryna (RBV). Obecnie u około 50-60% pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV można uzyskać trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR – *sustained viral response*), czyli ujemny wynik badania metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR – *polymerase chain reaction*), oceniającego liczbę kopii HCV RNA po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.<sup>2,3</sup> Uważa się, że jest to równoznaczne z wyleczeniem, ponieważ u ponad 90% pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną, zahamowanie replikacji utrzymuje się przez 7 lat i dłużej. Prawdopodobieństwo wyleczenia zależy od wielu czynników, między innymi od genotypu wirusa. U pacjentów zakażonych genotypem 2 lub 3 HCV odsetek trwałych odpowiedzi może sięgać 70-80% lub nawet być jeszcze wyższy u osób najściślej stosujących się do zaleceń lekarskich, tzn. zażywających 80% lub więcej leków przez 80% lub więcej zaplanowanego czasu leczenia.<sup>4</sup>

W praktyce klinicznej nadal mamy jednak do czynienia z dużą grupą pacjentów, u których leczenie jest nieskuteczne. Zalicza się ich do tzw. pacjentów trudnych do leczenia. Są to między innymi osoby zakażone genotypem 1, pacjenci z zaawansowaną chorobą wątroby (marskością), chorzy dializowani, po przeszczepieniach narządów. Dlatego też intensywnie poszukuje się nowych rozwiązań terapeutycznych.

Duże nadzieje w ostatnich latach przyniosło opracowanie nowych substancji z grupy leków działających bezpośrednio na wirusy (DAA – *direct antiviral agents*) i ich pomyślne przejście przez wczesne fazy badań klinicznych. Są wśród nich związki blokujące działanie dwóch ważnych dla cyklu replikacyjnego wirusa enzymów: inhibitory NS3 proteazy HCV i inhibitory polimerazy HCV oraz inhibitory cyklofiliny. Ostatnio zakończyły się badania trzeciej, przedrejestracyjnej fazy nad dwoma inhibitorami proteazy: telaprewirem i boceprewirem. Ich rejestracja przez amerykańską Food and Drug Administration przewidziana jest na drugą połowę 2011 r.

Na 61. konferencji American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) w Bostonie w listopadzie 2010 r. zaprezentowano wyniki dwóch kluczowych badań klinicznych III fazy, w których oceniono bezpieczeństwo i skuteczność telaprewiru. Jest to silny inhibitor NS3/4A proteazy HCV, podawany doustnie, w trzech dawkach podzielonych. Wcześniej wykazano, że związek ten silnie hamuje replikację HCV i zasygnalizowano możliwość znacznego zwiększenia skuteczności leczenia przy dołączeniu telaprewiru do standardowego schematu terapeutycznego.<sup>5</sup> Wyniki badań w pełni to potwierdzają i zapowiadają znaczny postęp w terapii przewlekłego zapalenia typu C. W ramach badania ADVANCE leczono 1088 pacjentów zakażonych genotypem 1. Stosowano standardową terapię PEG IFN + RBV, a w dwóch grupach badanych dołączono telaprewir – w pierwszej przez pierwsze 8 tygodni, a w drugiej przez pierwsze 12 tygodni. Pacjenci w trzeciej grupie otrzymywali tylko PEG IFN + RBV przez 48 tygodni. Telaprewir stosowano doustnie w dawce 3 × 750 mg/24h. U pacjen-

tów, którzy otrzymywali telaprewir i uzyskali szybką odpowiedź wirusologiczną (RVR – *rapid viral response*), tzn. HCV RNA nie było wykrywane po 4 tygodniach leczenia, skracano czas terapii do 24 tygodni. Wykazano istotną statystycznie różnicę w skuteczności: trwała odpowiedź wirusologiczną osiągnęło 69% i 75% pacjentów leczonych telaprewirem odpowiednio przez 8 lub 12 tygodni i 44% chorych, którzy otrzymywali terapię standardową. Niezwykle istotne jest też, że aż u 58% chorych można było o połowę skrócić czas leczenia. U pacjentów stosujących telaprewir nie stwierdzono nowych, nieznanych ciężkich działań niepożądanych. Częściej niż w grupie z placebo występowała u nich wysypka i świąd skóry oraz nieco częściej niedokrwistość.<sup>6</sup>

Do badania ILLUMINATE prowadzonego w 74 ośrodkach włączono 540 pacjentów, dotychczas nieleczonych, zakażonych genotypem 1 HCV. Celem było stwierdzenie, czy przy stosowaniu telaprewiru przez 12 pierwszych tygodni łącznie z PEG IFN i RBV uzasadnione jest skracanie całkowitego czasu leczenia do 24 tygodni. Wykazano, że jeśli HCV RNA było niewykrywalne w 4. i 12. tygodniu leczenia, czyli wystąpiła rozszerzona szybka odpowiedź wirusologiczna (eRVR – *extended RVR*), to terapia jest skuteczna u 92% pacjentów leczonych przez 24 tygodnie i u 87,5% leczonych 48 tygodni. Wyniki tego badania przemawiają za zasadnością monitorowania skuteczności leczenia w 4. i 12. tygodniu oraz potwierdzają, że krótsze leczenie przynosi nie gorsze (a nawet nieco lepsze) wyniki, a więc przedłużanie leczenia do 48 tygodni nie jest zasadne. Najczęściej stwierdzane zdarzenia niepożądane to – podobnie jak w badaniu ADVANCE – osłabienie, niedokrwistość i wysypka.<sup>7</sup> Wyniki obu badań przeprowadzonych u wcześniej nieleczonych pacjentów potwierdziły, że dodanie telaprewiru istotnie zwiększa skuteczność terapii pegylowanym interferonem i rybawiryną, umożliwia w większości przypadków skrócenie czasu leczenia i nie wpływa istotnie na bezpieczeństwo terapii.

Z innych, wcześniej publikowanych prac wiadomo, że telaprewir może być także szansą dla pacjentów, którzy wcześniej byli już nieskutecznie leczeni. Są to często chorzy starsi, z bardziej zaawansowanym włóknieniem, a nawet z marskością wątroby. W badaniu PROVE 3 skuteczność leczenia u pacjentów stosujących telaprewir przez pierwszych 12 tygodni oraz pierwsze 24 tygodnie wyniosła odpowiednio 51% i 53%, a u chorych stosujących ponownie standardowo PEG IFN i RBV – 14%.<sup>8</sup>

Wszystkie ważne badania oceniające skuteczność telaprewiru prowadzone są u pacjentów zakażonych genotypem 1. Wykazano bowiem, że lek ten słabo działa w zakażeniach genotypem 3 HCV.<sup>9</sup>

Trudno przewidzieć, kiedy telaprewir będzie dostępny w Polsce, a jeszcze trudniej, kiedy zostanie włączony do programów terapeutycznych finansowanych przez NFZ. Warto podkreślić, że dodanie tego leku do standardowej terapii PEG IFN i RBV pozwoli u większości pacjentów skrócić o połowę czas leczenia, co zmniejszy częstość występowania działań niepożądanych. Od ceny, jaką zaproponuje producent, zależy, czy skrócenie leczenia wpłynie także na zmniejszenie jego kosztów. W Polsce wielu pacjentów długo oczekuje na leczenie przyczynowe zakażenia HCV,

wielu też ma małe szanse na wyleczenie przy stosowaniu standardowego schematu. Jeśli włóknienie wątroby jest mało zaawansowane, pacjenci mogą poczekać na nowe opcje terapeutyczne, spośród których dołączenie telaprewiru stwarza realną, znacznie większą niż do tej pory szansę na wyleczenie.

#### Piśmiennictwo:

1. Kjaergard LL, Krogsgaard K, Gluud Ch, et al. Interferon alpha with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *BMJ* 2001;323:1151-55.
2. Manns MP, Mc Hutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;26,347(13):975-82.
4. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J Hepatol* 2002;37:500-506.
5. Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol* 2008;49(2):163-169.
6. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naive patients: final results of phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 2010;52;4 suppl A211.
7. Sherman KE, Flamm SL, Afdahl NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final result of phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010 52:4 suppl LB-2.
8. Mc Hutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362(14):1292-303.
9. Foster GR, Hezode C, Bronowicki J-P, et al. Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive genotype 2 and 3 hepatitis-C patients: final results of Study C209. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2010). Vienna, Austria, April 14-18, 2010.