

Léčba chronické infekce virem hepatitidy C na začátku nové éry

P. Urbánek

Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha, přednosta prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Souhrn: Po roce 2010 vstoupila terapie chronické HCV infekce do zcela nové éry, éry, která je předznamenána postupným zaváděním tzv. přímo působících virostatik do léčebných schémat této závažné nemoci. Pojmem přímo působící virostatika (directly acting antivirals – DAA) se označují nízkomolekulární látky, které inhibují virové nestrukturální proteiny – enzymy, které se podílejí na replikačním cyklu HCV. V současné době jsou v indikaci chronické HCV infekce schváleni první 2 zástupci DAA, boceprevir a telaprevir. Těm je v přehledném článku věnována největší pozornost, zmíněny budou i některé další látky, které se v tuto chvíli nacházejí v pokročilejších stadiích klinického vývoje, a je pravděpodobné, že v blízké době budou schváleny rovněž.

Klíčová slova: chronická hepatitida C – pegylovaný interferon – ribavirin – boceprevir – telaprevir

Treatment of chronic hepatitis C virus infection at the beginning of a new era

Summary: After 2010 the therapy of chronic HCV infection entered a completely new era – the era that is marked with the gradual introduction of the so-called directly acting antivirals into treatment schemes of this serious disease. The term directly acting antivirals (DAA) covers low-molecular substances that inhibit viral non-structural proteins – enzymes involved in the HCV replication cycle. At present, the first 2 representatives of DAA, Boceprevir and Telaprevir, have been approved for chronic HCV infection indication. The synoptic article pays the greatest attention to these 2 representatives, along with mentioning some other substances that are under later phases of clinical development and are likely to be approved in the near future.

Key words: chronic hepatitis C – pegylated interferon – ribavirin – boceprevir – telaprevir

Historie a milníky léčby

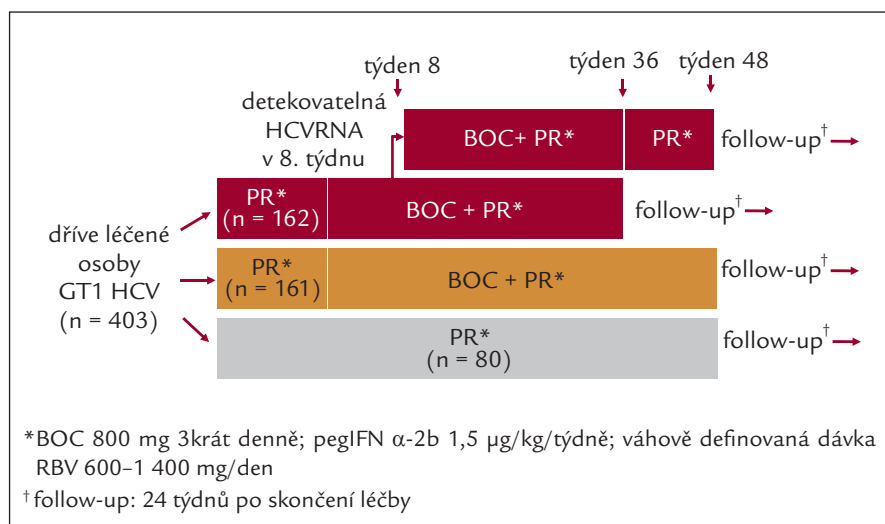
Od počátku 90. let minulého století je základem protivirové léčby chronické infekce virem hepatitidy C (HCV) interferon α . Zpočátku byl používán tzv. konvenční interferon, který bylo nutno aplikovat formou podkožní injekce 3krát týdně. Standardní délka léčby byla nejprve 6 měsíců, později měsíců 12. Koncem 90. let byla monoterapie interferonem doplněna o ribavirin a standardní délka léčby byla opět 12 měsíců, resp. 48 týdnů. V roce 2001 byl konvenční interferon α v kombinaci s ribavirinem nahrazen tzv. pegylovaným interferonem. Pegylovaný interferon je jinou lékovou formou konvenčního interferonu. Rozdíl spočívá v tom, že k bílkovinné molekule interferonu je během procesu označovaného jako pegylace různou chemickou vazbou navázán polyetylglykol. Tento polymer významně mění farmakologické charakteristiky celého konjugátu, především jeho biologický polo-

čas. Pegylované interferony (běžného užití dosáhly preparáty 2 výrobců) se aplikují pouze 1krát týdně. Kromě zvýšení komfortu pacientů vedla tato biochemická úprava k významnému navýšení celkové protivirové účinnosti kombinace, která při použití pegylovaných interferonů s ribavirinem u dosud neléčených (naivních) pacientů dosáhla asi 60 % při hodnocení bez rozdílu genotypů HCV.

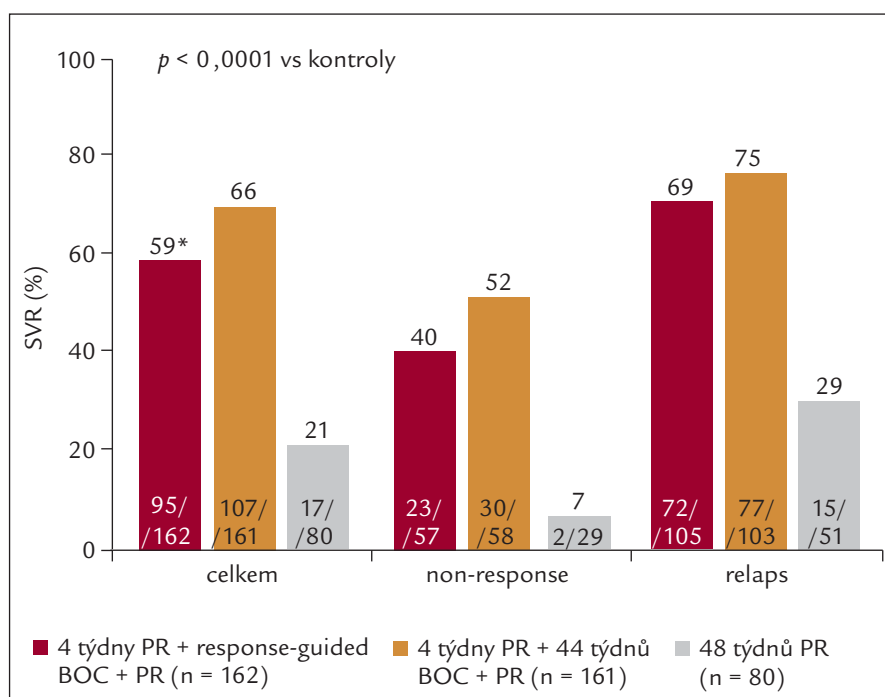
Od samého počátku léčebných snah lze vypožorovat několik oblastí intenzivního výzkumu, jejichž společným jmenovatelem je snaha o identifikaci jednoho či několika faktorů, které by umožnily s velkou pravděpodobností předpovědět účinek protivirové léčby. Postupně se podařilo prokázat, že negativními faktory virologickými jsou vysoká viremie (sérová HCV RNA > 800 000 IU/ml), genotyp HCV 1b, z hostitelských faktorů pak především pokročilost jaterní fibrózy, vyšší věk a neúspěšná protivirová léčba

v minulosti. Nicméně všechny tyto faktory lze velmi obtížně použít v daném konkrétním případě, a proto žádný z těchto předpovědních faktorů nebyl nikdy doporučen jako striktní indikační či kontraindikační kritérium. Nejpřesnější predikci dosažení vyléčení infekce umožnilo až zjištění, že vyléčení infekce je pozitivně asociováno s rychlým poklesem viremie v prvních týdnech protivirové léčby. Bohužel, tato přesná predikce je možná až po zahájení vlastní protivirové léčby, nikoliv před zahájením. Podařilo se ukázat, že negativní sérová HCV RNA ve 4. týdnu je asociována s vyléčením HCV infekce až v 90 % případů.

V roce 2009 byla publikována první práce o významu polymorfizmů v oblasti genu pro interferon γ označovaného jako IL28B [1]. Genotyp CC lokusu rs12979860 genu IL28B je významně asociován s úspěšnou protivirovou léčbou založenou na podání pegylovaného interferonu. Jedná se



Obr. 1. Schéma studie RESPOND-2: boceprevir u osob dříve léčených kombinací PEG-IFN + RBV, BOC = boceprevir.



Obr. 2. Výsledky studie RESPOND-2: % SVR podle terapeutické větve a efektu předchozí léčby, PR = PEG-IFN + RBV, BOC = boceprevir.

o dosud nejsilnější identifikovaný hostitelský prediktivní faktor účinků této léčby. Tento významný objev byl učiněn v době, kdy se v literatuře začínají objevovat první údaje o použití nízkomolekulárních látek, pro které se vžilo postupem času označení přímo působící virostatika (directly acting antivirals – DAA). Objevy prvních DAA a jejich převratné účinky zahájily současnou éru léčby HCV infekce, která je charakterizována obrovským množstvím údajů o DAA různé chemické povahy a různé

protivirové účinnosti. DAA jsou dosud kombinována s pegylovanými interferony a ribavirinem, ale světové autority se shodují v tom, že během několika málo let bude pegylovaný interferon (a posléze pravděpodobně i ribavirin) z léčebných kombinací zcela vytlačen a jejich místo zaujmou pravděpodobně kombinace DAA různých mechanismů účinku a různé chemické povahy.

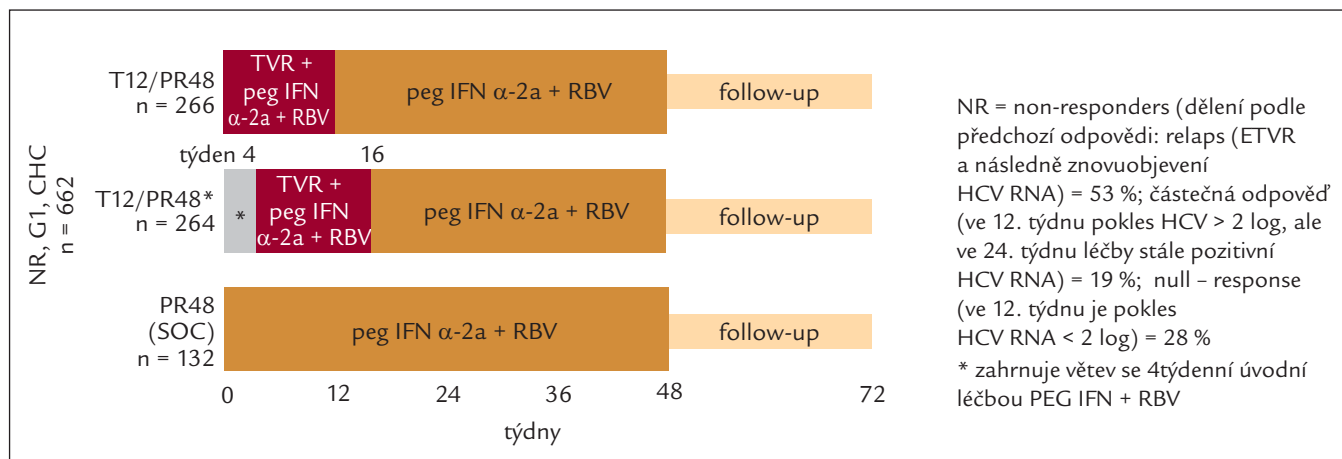
DAA jsou většinou nízkomolekulární látky, jejichž mechanismus protivirového účinku spočívá v inhibici

aktivity některého nestrukturálního proteinu viru hepatitidy C, čímž dochází k přímé blokádě replikace viru. V rámci replikace HCV dochází k syntéze jediného prekurzorového proteinu, který je translačním produktem celého virového genomu. Jeho následné štěpení zahajuje virová proteáza, která postupně uvolňuje jednotlivé strukturní i nestrukturální proteiny. Posledním krokem procesu je uvolnění RNA polymerázy, která je klíčovým enzymem celé replikace. DAA jsou látky inhibující nejčastěji buď právě proteázu (produkt NS3/4 oblasti virového genomu), či RNA polymerázu (produkt NS5B). Většina DAA ve vyšších fázích klinického vývoje má selektivní účinnost pouze proti určitým genotypům HCV. V popředí zájmu je přirozeně skupina látek inhibujících replikaci genotypu HCV 1, kde účinnost dosud standardní kombinace PEG-IFN + RBV není uspokojivá.

FDA a EMA v průběhu roku 2011 schválily k užití v indikaci chronické HCV infekce vyvolané genotypem HCV 1 preparáty boceprevir (Victrelis, výrobce MSD, USA) a telaprevir (Incivo, výrobce Janssen Cilag). V České republice jsou oba tyto preparáty dostupné od konce roku 2012 k opakované léčbě osob, které byly v minulosti neúspěšně léčeny kombinací PEG-IFN + RBV. Veškeré naše znalosti o užití obou preparátů v tuto chvíli pocházejí z rozborů 5 velkých registračních studií, kterých si proto všimneme podrobněji.

Osoby léčené v minulosti neúspěšně

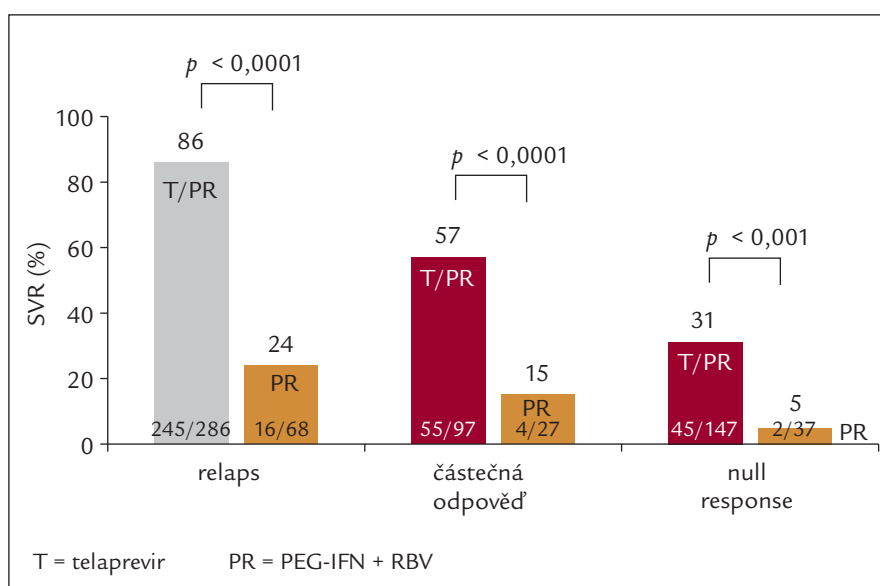
Účinnost **bocepreviru** u neúspěšně léčených osob kombinací PEG-IFN + RBV zkoumala studie RESPOND-2 [2]. Uspořádání studie ukazuje obr. 1. Významným momentem je použití tzv. lead in fáze terapie, která spočívala v podávání kombinace PEG-IFN + RBV od zahájení léčby do 4. týdne. Boceprevir (BOC) byl ve 4. týdnu k této kombinaci doplněn. Léčená populace byla rozdělena do několika kategorií podle typu odpovědi na předchozí protivirovou léčbu. Do kategorie „non-res-



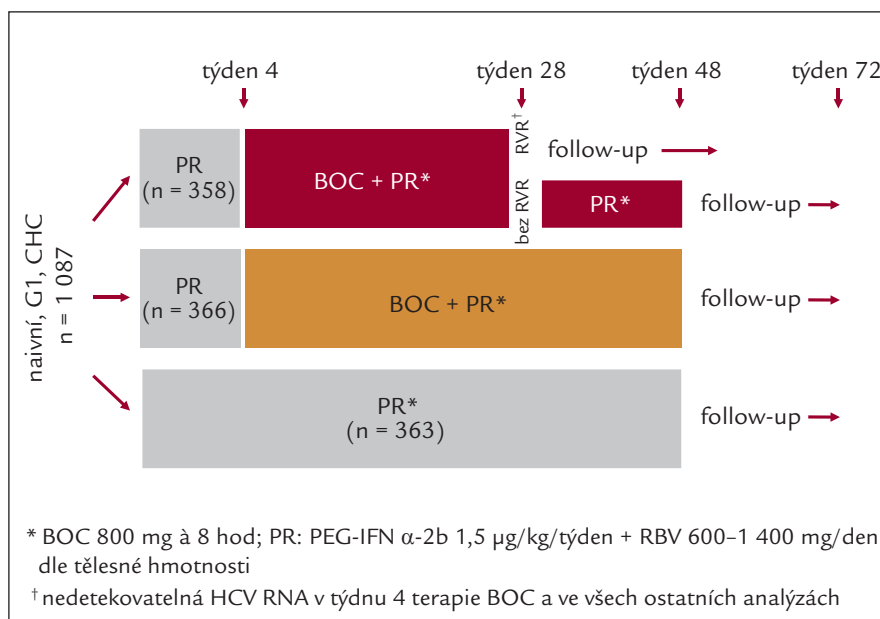
Obr. 3. Schéma studie REALIZE – telaprevir u non-responderů na předchozí protivirovou léčbu, SOC = PEG-IFN + RBV.

ponders“ byly v této studii zařazeny osoby, u nichž při předchozí terapii došlo ve 12. týdnu léčby k poklesu HCV RNA ≥ 2 log oproti výchozím hodnotám, ale nikdy nebyla HCV RNA negativní. Výsledky studie ukazuje obr. 2. Ve skupině non-responders bylo dosaženo ve větvi používající optimální dávkovací schéma bocepreviru setrvalé virologické odpovědi (SVR, negativní sérová HCV RNA ve 24. týdnu po skončení protivirové léčby) v 52 % vs 7 % pro kombinaci PEG-RBV. Ve skupině osob s relapsem (relaps = negativní sérová HCV RNA v okamžiku ukončení léčby a následně po skončení léčby znovuobjevení pozitivní sérové HCV RNA, kritérium vyléčení HCV infekce) po předchozí léčbě je SVR při použití bocepreviru 75 %, při užití standardní kombinace PEG-IFN + RBV k opakované léčbě pouze 29 %.

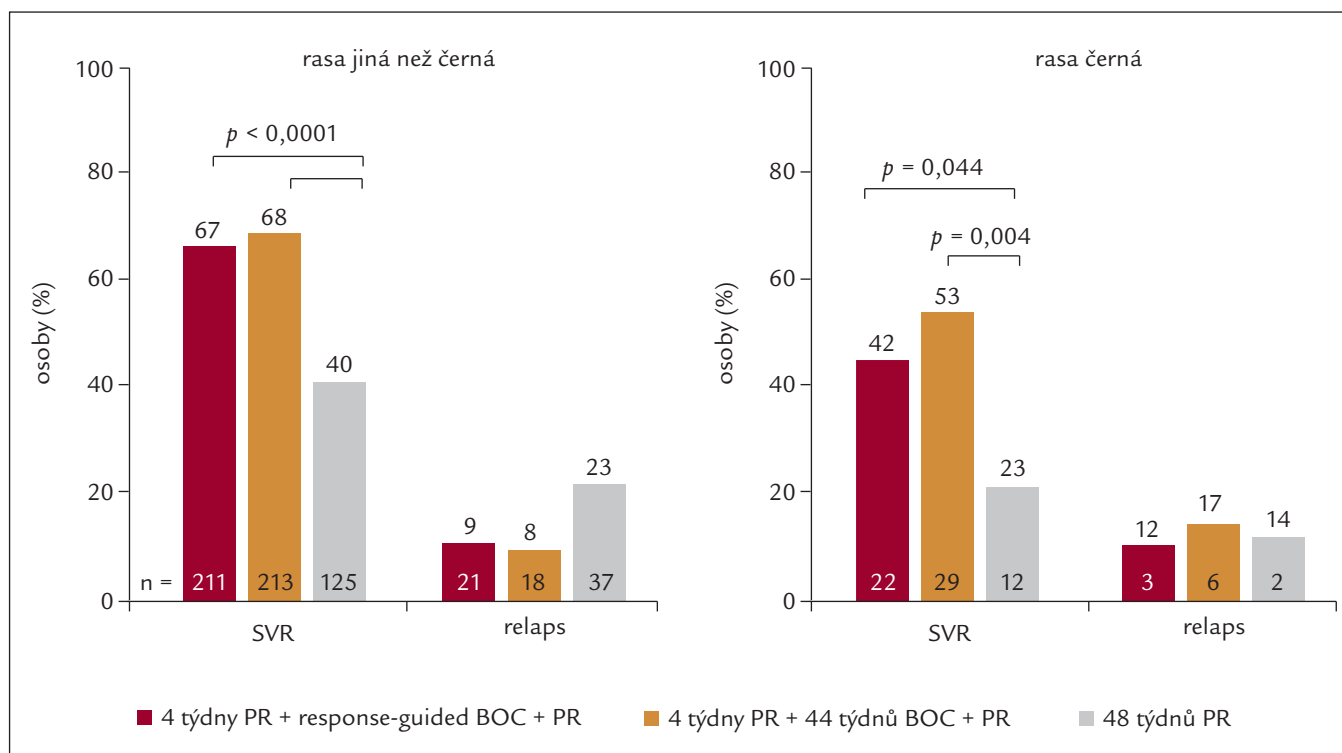
Srovnání účinnosti trojkombinace PEG-IFN + RBV + **telaprevir** (TVR) u neúspěšně léčených osob zkoumala studie REALIZE (obr. 3) [3]. Celková SVR byla 65 % při použití trojkombinace PEG-IFN/RBV + TVR. V kontrolní větvi („Standard of Care“ – SOC = opakovaná léčba vedená kombinací PEG-IFN + RBV) bylo SVR dosaženo pouze v 17 % případů. Nejdůležitější jsou výsledky v kategoriích osob podle odpovědi na předchozí protivirovou léčbu, které ukazuje obr. 4. Je patrné, že ve skupině osob rezistentních na předchozí léčbu (skupina osob označená „null-response“ byla v této studii definována tak, že při



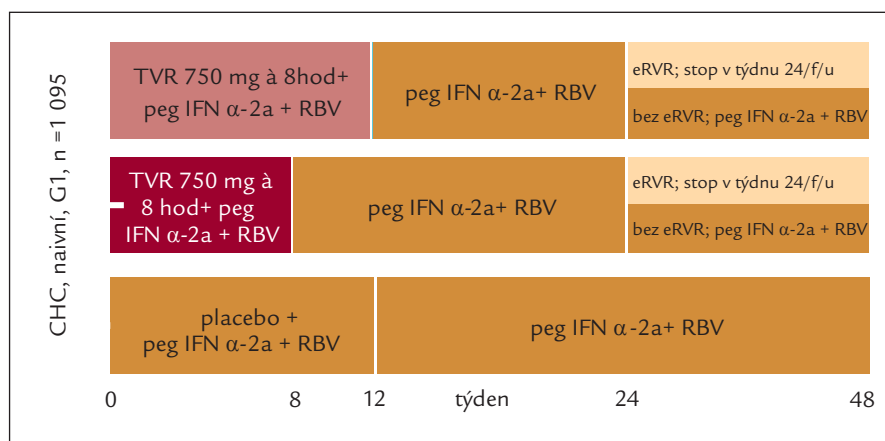
Obr. 4. SVR ve studii REALIZE ve skupinách podle účinku předchozí protivirové léčby.



Obr. 5. Schéma studie SPRINT-2.



Obr. 6. Výsledky studie SPRINT-2 podle rasy, PR = PEG-IFN + RBV, BOC = boceprevir.



Obr. 7. Schéma studie ADVANCE – dosud neléčené osoby s genotypem HCV 1.

léčbě u nich došlo ve 12. týdnu k poklesu viremie o ≤ 2 log oproti výchozím hodnotám) je dosahováno přibližně 6krát vyššího procenta SVR než při použití opakované standardní léčby kombinací PEG-IFN a RBV.

Osoby dosud neléčené

Schéma registrační studie (studie SPRINT-2 [4]) s boceprevirem v kombinaci s PEG-IFN + RBV u dosud neléčených osob ukazuje obr. 5. Kontrolní větev označená jako PR 48 týdnů představuje standardní dvojkombinační léčbu. Výsledky studie mezi bělochy ukazují

obr. 6. Je patrné významné navýšení SVR ve větvích s boceprevirem oproti standardní léčbě, 68 % vs 40 % ($p < 0,0001$).

Užití telapreviru u neléčených osob zkoumala studie ADVANCE [5]. Organizační schéma studie ukazuje obr. 7. Osoby, které dosáhly ve studii tzv. eEVR (extended Early Virological Response, prodloužená časná virologická odpověď = negativní sérová HCV RNA ve 4. a ve 12. týdnu léčby) byly VŽDY léčeny 24 týdnů. Část osob ze skupiny s eEVR byla léčena trojkombinací s telaprevirem 8 a část 12 týdnů. Osoby bez eEVR byly vždy léčeny 48 týdnů, telaprevir uží-

valy rovněž 8 či 12 týdnů. Kontrolní větev byla větev s léčbou standardní dvojkombinací PEG-IFN + RBV. Výsledky ITT analýzy studie ukazuje obr. 8. Je patrné, že větve obsahující použití telapreviru se nelišily ve smyslu dosažení RVR (Rapid Virological Response, rychlá virologická odpověď = negativní sérová HCV RNA ve 4. týdnu léčby) a SVR, ale významně častěji bylo dosaženo SVR ve srovnání se standardní léčbou (75 % a 69 % vs 44 %).

Analýza výsledků studie ADVANCE poskytla východiska k uspořádání studie ILLUMINATE (obr. 6) [6]. Výsledky shrnuje obr. 10. Je patrné, že celková účinnost ve smyslu dosažení SVR byla 72 %. Prakticky stejnou účinnost 24týdenní a 48týdenní léčby pak lze interpretovat tak, že pro osoby, které dosáhnou eEVR na trojkombinační léčbě, je dostačující léčba trvající 24 týdnů, naopak pro osoby, které eEVR nedosáhnou, je indikována léčba po dobu 48 týdnů.

Pravidla pro podávání bocepreviru a telapreviru

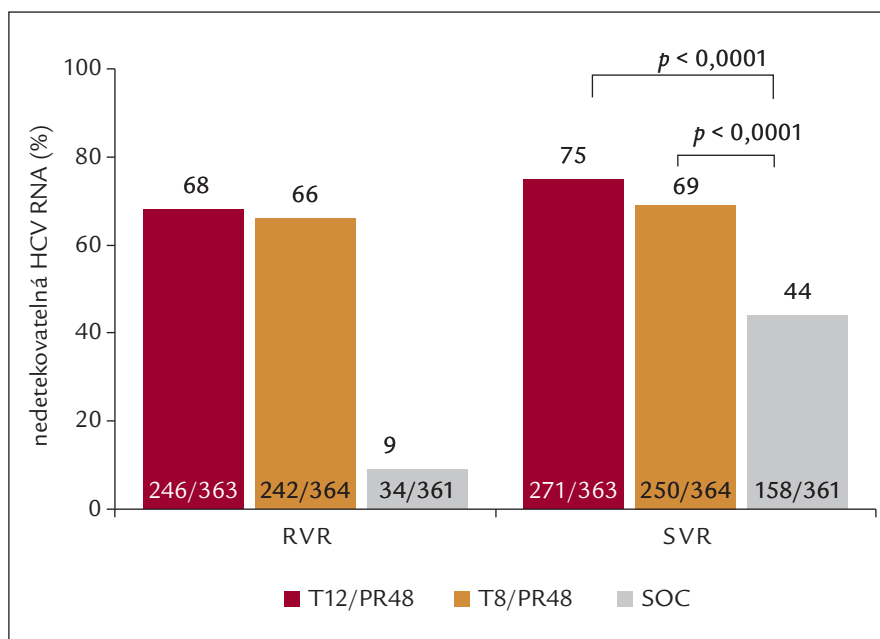
Na základě výsledků výše rozebraných registračních studií byla formulována

pravidla pro užívání obou prvních schválených preparátů. Výsledky studií poskytly i podklady pro definování tzv. stopping (někdy též futility) rules, neboli pravidel pro ukončení léčby, resp. pro předčasné ukončení léčby. Ukázalo se totiž, že pokud během léčby boceprevirem či telaprevirem nedojde v určitém časovém okamžiku od zahájení terapie k definovanému poklesu HCV RNA, je pravděpodobnost dosažení SVR téměř nulová. V těchto případech je indikováno ukončení protivirové léčby.

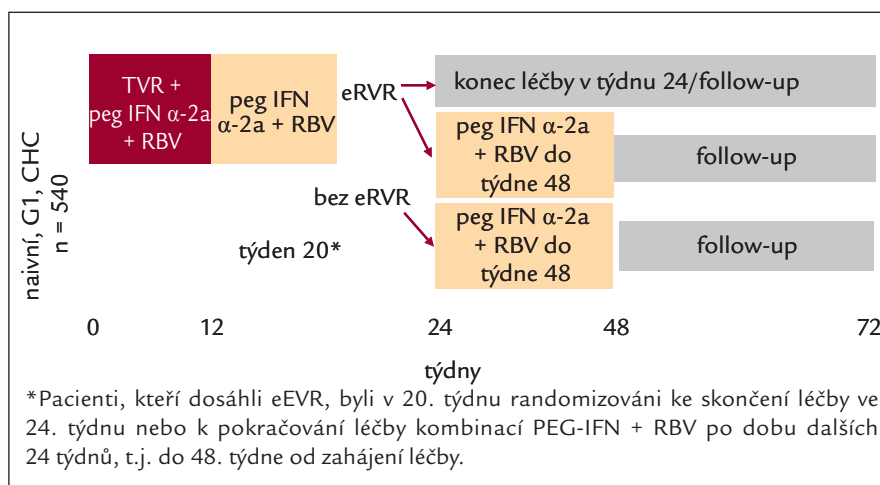
Aktuální léčebné standardy

V roce 2011 byly publikovány v březnu a v červnu standardy Evropské asociace pro studium jater [7] a potom v listopadu roku 2011 standardy Americké asociace pro studium jaterních chorob [8]. Je zajímavé, jak poměrně výrazně se tyto standardy liší. Americké „guideliny“ jednoznačně doporučují trojkombinaci s použitím bocepreviru nebo telapreviru jako postup první volby pro všechny podskupiny osob s chronickou HCV infekcí (osoby dosud neléčené i neúspěšně léčené v minulosti). Evropské standardy jsou poněkud opatrnější a jsou formulovány v tom smyslu, že trojkombinace by měla být preferenčně užívána pro osoby v minulosti neúspěšně léčené.

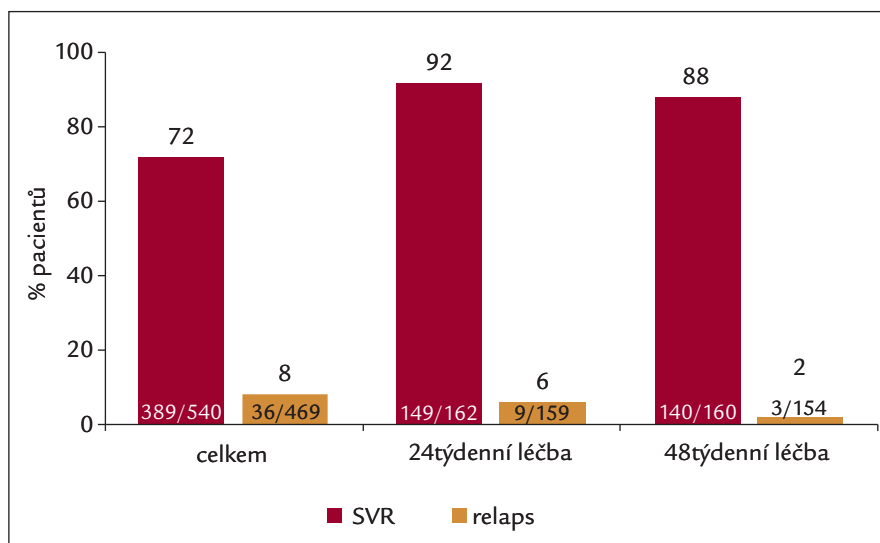
V lednu roku 2012 byl členy pracovních skupin pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně a Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně vypracován Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C [9], který byl počátkem roku 2013 s ohledem na nejnovější vývoj modifikován a nedávno byl zveřejněn na stránkách České hepatologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (www.ces-hep.cz). I s ohledem na specifické podmínky ČR je v něm trojkombinační léčba s boceprevirem či telaprevirem doporučována jako postup druhé



Obr. 8. Výsledky studie ADVANCE – RVR a SVR (ITT analýza), SOC = PEG-IFN + RBV.



Obr. 9. Schéma studie ILLUMINATE.



Obr. 10. Výsledky studie ILLUMINATE v jednotlivých skupinách.

volby, t.j. pro osoby s anamnézou neúspěšné léčby.

Očekávaný vývoj

V současnosti je v různých stadiích klinického vývoje velké množství nízko-molekulárních látek, které lze zařadit do skupiny DAA. Řada preparátů má v klíčových parametrech příznivější charakteristiky než boceprevir či telaprevir. Mají delší biologický poločas, příznivější bezpečnostní profil, širší spektrum účinnosti (účinnost proti více HCV genotypům). Protože DAA mohou inhibovat několik nestrukturálních enzymů účastnících se replikačního cyklu HCV, je při jejich vzájemné kombinaci pravděpodobná potenciace protivirového účinku. Za tohoto předpokladu by mohlo být smysluplné vynechat z léčebných kombinací postupně PEG-IFN, možná i ribavirin. V současnosti se má za to, že k vynechání interferonu ze standardních léčebných kombinací dojde v průběhu následujících 3, možná 5 let. V mezidobí dojde k ověření účinnosti několika dalších DAA, která se budou následně vzájemně kombinovat. Kromě významného navýšení účinnosti ve smyslu dosažení SVR bude pravděpodobně dosaženo i významného zkrácení celkové délky protivirové terapie.

Jednou z nadějných molekul se jeví sofosbuvir. Kombinace sofosbuviru s ribavirinem po dobu 12 týdnů vedla u dosud neléčených (naivních) osob k dosažení SVR v 50–70 % případů, nejvyšší SVR bylo dosaženo u pacientů infikovaných non-1 genotypy HCV. Léčba byla přitom dobře tolerována, a to i pacienti s pokročilou jaterní fibrózou až cirhózou [10].

Další slibnou látkou je daclatasvir. Kombinace daclatasviru a sofosbuviru s ribavirinem (ale i bez ribavirinu) po

dobu 24 týdnů vedla k SVR v 95–100 % případů [11]. Studie AVIATOR zkoumala další „IFN-free“ režim. Použity byly molekuly pod kódovým označením ABT-450, ABT-267, ABT-333 a ribavirin po dobu 12 nebo 24 týdnů. Molekula ABT-450 byla kombinována s ritonavirem, což je látka inhibující metabolismus molekuly ABT-450, čímž posiluje její protivirovou účinnost, snižuje riziko rozvoje virologické rezistence, minimalizuje negativní vliv současně podávané stravy a vede i k prodloužení možného dávkovacího intervalu. Trvalé eliminace HCV bylo v této studii u skupiny dosud neléčených pacientů dosaženo v 90–96 % případů, u pacientů ne-reagujících na předchozí protivirovou léčbu byla SVR pozorována v 93–95 % případů [12,13].

Závěr

Z výše uvedených skutečností vyplývá jediné: vstoupili jsme do zcela nové éry protivirové léčby HCV infekce. Objev a zavádění přímo působících virostatik zcela mění dosavadní pohledy na léčbu tak závažné infekce, jakou HCV bezpochyby je. V ideálním případě bude objevena látka, nebo možná léčebná kombinace několika látek, která po velmi krátké době užívání povede k eliminaci viru prakticky u každé léčené osoby.

Literatura

1. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399–401.
2. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207–1217.
3. Zeuzem S, Andreone P, Pol S. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–2428.
4. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–1206.

5. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–2416.

6. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014–1024.

7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245–264.

8. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB et al. 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; 54: 1433–1444.

9. Urbánek P, Husa P, Galský J et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup u chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). *Gastroent Hepatol* 2012; 26: 214–229.

10. Lalezari LP, Nelson DR, Hyland RH et al. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection: the QUANTUM study. Abstracts 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam 24.–28. 4. 2013. Abstract 845.

11. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. Sustained virologic response with daclatasvir plus sofosbuvir ± ribavirin (RBV) in chronic HCV genotype (GT) 1-infected patients who previously failed telaprevir (TVR) or boceprevir (BOC). Abstracts 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam 24.–28. 4. 2013. Abstract 1417.

12. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F et al. Safety and efficacy of interferon-free regimens of ABT-450/R, ABT-267, ABT-333 ± ribavirin in patients with chronic HCV GT1 infection: results from the AVIATOR study. Abstracts 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Amsterdam 24.–28. 4. 2013. Abstract 3.

13. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F et al. A 12-week interferon-free treatment regimen with ABT-450/r, ABT-267, ABT-333, and ribavirin achieves SVR12 rates (observed data) of 99% in treatment-naïve patients and 93% in prior null responders with HCV genotype 1 infection. Abstracts 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston 9.–13. 11. 2012. Abstract LB-1.

doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc.

www.uvn.cz

e-mail: petr.urbanek@uvn.cz

Doručeno do redakce: 30. 4. 2013