

Ранний вирусологический ответ при использовании препарата цепэгинтерферона альфа-2b в комбинации с рибавирином в терапии хронического гепатита С

О.О. Знойко¹, М.В. Маевская², Е.А. Климова¹, С.Л. Максимов¹, С.Н. Кижло³,
Н.А. Петроченкова⁴, Ф.И. Нагимова⁵, Р.А. Иванов⁶, Ю.Н. Липькова⁶

¹Московский ГМСУ им. А.И. Евдокимова, ²Первый Московский ГМУ им. И.М. Сеченова, ³Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, ⁴Смоленская ГМА, ⁵Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург

Введение

Основным этиологическим агентом гепатита с парентеральным механизмом передачи является вирус гепатита С (HCV, ВГС), инфицирование которым представляет собой серьезную проблему для здравоохранения и служит ведущей причиной хронической патологии печени [1, 2]. В связи с высоким хроническим потенциалом HCV-инфекции, приводящей к возникновению необратимых структурных изменений в печени в виде цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, все пациенты с хроническим гепатитом С (ХГС) рассматриваются как потенциальные кандидаты для противовирусной терапии [3]. Стандарт терапии ХГС включает в себя комбинацию пегилированного интерферона (ИФН) альфа и рибавирина, длительность применения которых составляет 24–48 недель в зависимости от генотипа вируса [3]. Высокая стоимость данного комбинированного противовирусного лечения обуславливает недоступность для большинства российских пациентов использования пегилированных ИФН, что приводит к необходимости применения «коротких» ИФН, обладающих меньшей эффективностью в эрадикации ВГС по сравнению с пролонгированными формами [4].

Высокая востребованность препаратов пегилированного ИФН альфа в терапии хронического вирусного гепатита явилась предпосылкой для разработки биотехнологической компанией «БИОКАД» нового лекарственного средства этого класса. Препарат «Альгерон» имеет оригинальную структуру молекулы и состоит из одного позиционного изомера пегилированного ИФН альфа, к которому присоединен полиэтиленгликоль с молекулярной массой 20 кДа в области N-концевого цистеина. В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ инновационной молекуле присвоено международное непатентованное наименование «цепэгинтерферон альфа-2b».

Альгерон прошел полный спектр исследований, необходимых для разработки оригинального биотехнологического препарата, включая исследования физико-химических и иммунобиологических свойств, фармакокинетики, общей токсичности, местно-раздражающего действия, аллергизирующей и мутагенной активности. В ходе ранних фаз клинических исследований альгерона был определен диапазон предполагаемых терапевтических доз препарата и изучены его фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Это позволило приступить к выяснению эффективности и безопасности препарата в условиях II–III фазы клинического исследования с применением стандартной схемы терапии ХГС.

Материалы и методы исследования

Дизайн многоцентрового открытого сравнительного клинического исследования предусматривал включение 150 взрос-

лых ранее не леченных препаратами ИФН пациентов с ХГС и компенсированной функцией печени. Критериями невключения в исследование являлись стандартные противопоказания для проведения комбинированной ПВТ рибавирином и препаратами пэгинтерферона, а также коинфицирование вирусом гепатита В, ВИЧ, тяжелые коморбидные состояния, актуальная алкогольная или наркотическая зависимость. С целью равномерного распределения пациентов в группах по основным предикторным признакам успешности терапии ХГС выполнялась стратификация больных по 4 признакам – возрасту, полу, генотипу HCV и вирусной нагрузке. Больных, включенных в исследование, распределяли методом рандомизации внутри каждой страты для обеспечения равнозначности по количеству пациентов с теми или иными вышеперечисленными признаками.

В первую основную группу (n = 50) включались пациенты, которые получали альгерон в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю, подкожно, в комбинации с ежедневным приемом рибавирина (препарата «Ребетол») перорально, в суточной дозе 800–1400 мг.

Во вторую основную группу (n = 50) включались пациенты, которые получали альгерон в дозе 2,0 мг/кг 1 раз в неделю, подкожно, в комбинации с ежедневным приемом рибавирина (препарата «Ребетол») перорально, в суточной дозе 800–1400 мг.

В третью группу (сравнения) (n = 50) вошли пациенты, которые получали препарат сравнения «ПегИнtron» в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в неделю, подкожно, также в комбинации с ежедневным приемом рибавирина (препарата «Ребетол») перорально, в суточной дозе 800–1400 мг.

После 12 недель лечения проводилась оценка эффективности терапии по частоте достижения быстрого (после 4 недель) и раннего (после 12 недель) вирусологического ответа по данным ПЦР сыворотки крови на HCV РНК (чувствительность 15 МЕ/мл). У больных с отсутствием вирусологического ответа после 12 недель ПВТ отменялась, и эти больные выбывали из исследования; пациенты, достигшие вирусологического ответа, продолжали получать терапию в течение еще 12 или 36 недель в зависимости от генотипа HCV. Общая продолжительность противовирусной терапии стандартная: для пациентов с 1 генотипом HCV – 48 недель, со 2 или 3 генотипом – 24 недели.

Комплекс лабораторно-инструментальных методов исследования включал стандартные биохимические и общеклинические анализы крови, выполняемые при каждом визите, а также контроль динамики вирусной нагрузки, функции щитовидной железы. Визиты пациентов в исследовательские центры осуществлялись в течение первого месяца терапии один раз в две недели, далее – один раз в месяц.

Для оценки эффективности лечения использовался модифицированный ИТТ (intent-to-treat) анализ (mITT), который включал данные всех пациентов, отнесенных (методом рандомизации) к какой-либо группе лечения, получивших хотя бы 1 дозу исследуемых препаратов и не исключенных в начале исследования вследствие серьезных нарушений правил и критериев включения/невключения протокола. Согласно ИТТ-принципу досрочное выбывание пациента по любой причине или отсутствие / потеря данных рассматривались как неудача лечения. Кроме того, для оценки частоты вирусологического ответа на 12-й неделе терапии дополнительно использовался рег-protocol analysis, который включал данные всех пациентов, прошедших 12-недельный курс лечения.

Результаты

В настоящее исследование на базе 7 исследовательских центров были включены 150 пациентов, методом рандомизации разделенных на три группы терапии по 50 человек в каждой.

Средний возраст всех пациентов на момент включения в исследование составил 35 лет (от 30 лет до 41 года). Отмечено преобладание лиц мужского пола, которые составляли около 2/3 из всей выборки пациентов (табл. 1).

Как известно, исходный уровень вирусной нагрузки является одним из наиболее важных прогностических факторов ответа на противовирусную терапию. Поэтому на этапе определения состава групп (методом рандомизации) производилась стратификация больных помимо возраста, пола и генотипа HCV по уровню вирусемии, что позволило равномерно распределить в исследуемые группы больных с высокой (более $8 \cdot 10^5$ МЕ/мл) вирусной нагрузкой (около 1/3 больных) и низким уровнем вирусемии (не более $8 \cdot 10^5$ МЕ/мл) – примерно 2/3 пациентов (табл. 1).

Определение принадлежности HCV к определенному субтипу в данном исследовании и частота встречаемости изолятов ВГС подтверждают известные данные о тотальном преобладании подтипа 1b среди популяции российских пациентов, инфицированных 1 генотипом HCV [5–7] (табл. 1). Генотипическая структура ВГС, отличного от 1 генотипа, показала доминирование 3 генотипа.

Анализ двух основных однонуклеотидных замен в регионе, примыкающем к гену IL-28B [8, 9]: rs12979860 (замена цитозина на тимин, C>T) и rs8099917 (замена тимина на гуанин, T>G) среди всех 150 включенных в исследование пациентов показал преобладание носителей аллелей T/C в регионе rs 12979860 (50,7%). У 16,7% человек обнаруживался генотип T/T, имеющий отрицательное предсказательное значение в достижении вирусологического ответа. Наиболее благоприятный тип полиморфизма C/C, отвечающий за адекватную индукцию IL-28B и, соответственно, интерферон-стимулированных генов,

что реализуется в высокой частоте ответа, диагностирован у трети (32,7%) испытуемых. Анализ полиморфизмов единичных нуклеотидов rs 8099917 (T>G) гена IL-28B в исследуемой популяции показал преобладание набора благоприятных прогностических вариантов генотипов (T/T и T/G), регистрирующихся примерно с одинаковой частотой (48,7 и 44% соответственно). Полиморфизм G/G, ассоциирующийся с низким уровнем ответа на терапию пегилированными ИФН и рибавирином, обнаружен в 7,3% случаев.

Аналогичная тенденция в распределении генетических полиморфизмов IL-28B наблюдалась и в каждой группе пациентов, отражая общую частоту выявленных генотипов в исследуемой популяции, и не имела статистически значимых различий между группами, в том числе при анализе данных в подгруппах в зависимости от генотипа HCV.

Сравнительный анализ частоты достижения быстрого вирусологического ответа (БВО) после 4 недель терапии, который диагностировался как снижение вирусной нагрузки ниже предела детекции (15 МЕ/мл) в группах, не выявил статистически достоверных различий между ними. Так, в 1-й группе (альгерон 1,5 мкг/кг) БВО регистрировался в 64% случаев, во 2-й группе – в 56%, в 3-й группе (ПегИнtron) – в 66%.

Среди пациентов с 1 генотипом HCV БВО достигнут в 1-й группе в 42,3% случаев, во 2-й – в 22,2%, в 3-й – в 42,9%. χ^2 при сравнении частоты БВО в 1-й и 3-й группах составил 0,8, при сопоставлении 2-й и 3-й групп – 0,18. У пациентов с генотипом HCV, отличным от первого, БВО зарегистрирован в 1-й группе в 87,5% случаев, во 2-й группе – в 95,7%, в группе сравнения – в 95,5%. Двусторонний ТКФ составил 0,6 и 1 при сопоставлении групп 1 и 3 и групп 2 и 3 соответственно.

Основной целью исследования являлось доказательство не меньшей эффективности («non-inferiority») исследуемого препарата «Альгерон», применяемого в дозах 1,5 мкг/кг и 2,0 мкг/кг, по сравнению с ПегИнтроном в достижении раннего вирусологического ответа (РВО).

РВО констатировался при наличии отрицательного результата ПЦР на HCV-РНК (ниже предела детекции 15 МЕ/мл) – полный РВО либо снижении вирусемии не менее чем в 100 раз после 12 недель лечения – частичный РВО.

Частота достижения РВО в группах альгерона (независимо от назначенной дозы – 1,5 мкг/кг или 2,0 мкг/кг) составила 94%, в группе сравнения (ПегИнtron) – 88% (mITT-анализ, двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ) = 0,5, OR = 2,14 (95% ДИ 0,5–9,06) при сравнении 1 и 3 группы и 2 и 3 группы). Полный РВО зарегистрирован в 88% и 84% случаев в группах пациентов, получавших соответственно 1,5 мкг/кг и 2,0 мкг/кг альгерона, в группе ПегИнтрона – в 84%, что не имело статистически значимой разницы между всеми исследуемыми группами (табл. 2).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Параметр	Альгерон 1,5 мкг/кг (n = 50), абс./%	Альгерон 2,0 мкг/кг (n=50), абс./%	ПегИнtron 1,5 мкг/кг (n=50), абс./%
HCV генотип 1	26/52	27/54	28/56
HCV генотипы 2 и 3	24/48	23/46	22/44
Мужчины	37/74	34/68	35/70
Возраст не более 40 лет	40/80	35/70	36/72
Масса тела не более 70 кг	16/32	15/30	21/42
Высокая вирусная нагрузка (более $8 \cdot 10^5$ МЕ/мл)	17/34	16/32	14/28

mITT-анализ частоты наличия РВО в зависимости от генотипа вируса также не выявил статистических различий в группах. У участников исследования 1 группы, которым был назначен альгерон в дозе 1,5 мкг/кг, РВО наблюдался у 100% лиц с 2 или 3 генотипом вируса. В подгруппе пациентов с 1 генотипом лишь у 3 больных не отмечалось РВО, в остальных 88,5% случаев ответ был достигнут. В группе 2 (альгерон 2,0 мкг/кг) РВО отмечался в 95,7% случаев среди инфицированных 2 или 3 генотипом вируса и в 92,6% среди пациентов с 1 генотипом. В группе сравнения, пациенты которой получали ПегИнтрон, частота РВО у больных, имевших 2 или 3 генотип вируса, зарегистрирован в 95,5% случаев, среди пациентов с 1 генотипом – в 82,1% случаев (табл. 2).

Дополнительно для оценки частоты вирусологического ответа на 12-й неделе терапии использовался per-protocol analysis, который включал данные всех пациентов, прошедших 12-недельный курс лечения. Среди пациентов, получавших альгерон в дозе 1,5 мкг/кг в сочетании с рибавирином, все пациенты закончили 12-недельный курс лечения. Во 2-й группе (альгерон 2,0 мкг/кг) 1 пациент выбыл вследствие добровольного отзыва согласия на участие в исследовании и 1 человек исключен по причине нежелательного явления (НЯ) (нейтропения менее $0,5 \cdot 10^9$ /л). В группе больных, получавших ПегИнтрон, 2 человека выбыли досрочно до 12-й недели терапии по причине развития НЯ (в одном случае имела место нейтропения менее $0,5 \cdot 10^9$ /л, в другом – анемия со снижением уровня гемоглобина до 66 г/л). Таким образом, в анализ per-protocol включены данные 50 пациентов 1-й группы, 48 – 2-ой и 48 – 3-й. Показано, что пациенты со 2 или 3 генотипом в 100% случаев имели РВО независимо от препарата и дозы. Среди пациентов с 1 генотипом HCV, прошедших полный 12-недельный курс терапии, РВО зафиксирован в 88,5% случаев в 1-й группе, в 96,2% – во 2-й и в 85,2% случаев – в группе сравнения ($p > 0,05$) (табл. 2).

На основании сывороточной концентрации АЛТ, отражающей степень цитолитических процессов в печени, оценивалась частота достижения биохимического ответа (БО), которая рассчитывалась как доля больных (%) с зарегистрированным

уровнем АЛТ не более 40 ед./л для мужчин и не более 31 ед./л для женщин (согласно референсным значениям лаборатории) после 12 недель терапии. Для оценки БО проанализирована динамика нормализации уровня АЛТ в группах с учетом ИТТ-принципа, согласно которому отсутствующие данные пациентов, выбывших досрочно до 12-й недели, расценивались как значения, превышающие референсные показатели АЛТ.

В общей сложности в группах пациентов, получавших альгерон в дозе 1,5 мкг/кг или 2,0 мкг/кг, уровень АЛТ в пределах референсных значений после 12 недель регистрировался у 35 из 50 человек (70%), в группе ПегИнтрона – у 40 из 50 (80%) (значение p (χ^2 с поправкой Йетса) при сравнении 1-й и 3-й групп, а также 2-й и 3-й групп составило 0,35). При анализе частоты достижения БО в подгруппах в зависимости от генотипа HCV также не выявлено статистически значимых отличий.

Профиль безопасности использования альгерона в дозировках 1,5 мкг/кг и 2,0 мкг/кг был аналогичен таковому у ПегИнтрона. Не отмечено статистически значимых различий в частоте развития типичных для пегилированных ИФН лабораторных отклонений, в том числе лейко- и нейтропении, между всеми тремя исследуемыми группами. Однако при использовании большей дозы альгерона более часто требовалось корректировать вводимые дозы вследствие НЯ, а также использовать филграстам для коррекции нейтропении. Кроме того, при сопоставлении выраженности и частоты местных реакций при введении препаратов не было обнаружено статистически значимой разницы между тремя группами, в то же время прослеживалась тенденция к меньшей частоте регистрации местных проявлений в группе альгерона 1,5 мкг/кг по сравнению как с группой альгерона 2,0 мкг/кг, так и группой ПегИнтрона. Наиболее часто регистрирующимися клиническими НЯ были гриппоподобный синдром (ГС), астения, тошнота, диарея, кожный зуд, боли в мышцах и суставах, депрессия. Отмечена более низкая частота регистрации ГС в группе альгерона 1,5 мкг/кг по сравнению с группой ПегИнтрона – 82% vs. 98% (двусторонний ТКФ = 0,02). Кроме того, наблюдались также различия между этими группами по частоте необходимости использования НПВП для купирования симптомов в рамках ГС ($\chi^2 = 0,02$).

Таблица 2. Частота достижения РВО в исследуемых группах

mITT-анализ	Альгерон 1,5 мкг/кг (n = 50)			Альгерон 2,0 мкг/кг (n = 50)			ПегИнтрон 1,5 мкг/кг (n = 50)		
	Все генотипы (n = 50), абс. (%)	1 генотип HCV (n = 26), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n = 24), абс. (%)	Все генотипы (n = 50), абс. (%)	1 генотип HCV (n = 27), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n = 23), абс. (%)	Все генотипы (n = 50), абс. (%)	1 генотип HCV (n = 28), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n = 22), абс. (%)
Наличие РВО	47 из 50 (94%)	23 из 26 (88,5%)	24 из 24 (100%)	47 из 50 (94%)	25 из 27 (92,6%)	22 из 23 (95,7%)	44 из 50 (88%)	23 из 28 (82,1%)	21 из 22 (95,5%)
Наличие полного РВО	44 из 50 (88%)	20 из 26 (76,9%)	24 из 24 (100%)	42 из 50 (84%)	20 из 27 (74,1%)	22 из 23 (95,7%)	42 из 50 (84%)	21 из 28 (75%)	21 из 22 (95,5%)
Per protocol-анализ	Альгерон 1,5 мкг/кг (n = 50)			Альгерон 2,0 мкг/кг (n = 50)			ПегИнтрон 1,5 мкг/кг (n = 50)		
	Все генотипы (n = 50), абс. (%)	1 генотип HCV (n = 26), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n = 24), абс. (%)	Все генотипы (n = 48), абс. (%)	1 генотип HCV (n = 26), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n = 22), абс. (%)	Все генотипы (n = 48), абс. (%)	1 генотип HCV (n = 27), абс. (%)	2, 3 генотип HCV (n = 21), абс. (%)
Наличие РВО	47 из 50 (94%)	23 из 26 (88,5%)	24 из 24 (100%)	47 из 48 (97,9%)	25 из 26 (96,2%)	22 из 22 (100%)	44 из 48 (91,7%)	23 из 27 (85,2%)	21 из 21 (100%)
Наличие полного РВО	44 из 50 (88%)	20 из 26 (76,9%)	24 из 24 (100%)	42 из 48 (87,5%)	20 из 26 (76,9%)	22 из 22 (100%)	41 из 48 (85,4%)	20 из 27 (74,1%)	21 из 21 (100%)

$p > 0,05$ при сравнении всех соответственных показателей между группами и подгруппами в зависимости от генотипа HCV

Обсуждение

Представленные результаты первых 12 недель терапии ранее не леченных препаратами ИФН взрослых пациентов с ХГС позволяют заключить, что инновационный препарат пегилированного ИФН альфа-2b «Альгерон» оказывает выраженное противовирусное действие и обладает благоприятным профилем безопасности, не уступая по данным параметрам зарегистрированному препарату «ПегИнtron», признанному стандартным средством лечения ХГС.

Результаты проведенного исследования демонстрируют отсутствие различий в частоте достижения БВО (после 4 недель) и РВО (после 12 недель), БО между группами пациентов, получавших терапию альгероном в дозах 1,5 мкг/кг и 2,0 мкг/кг и ПегИнтроном, в том числе при анализе полученных данных в подгруппах больных в зависимости от генотипа HCV.

Как известно, частота РВО обладает высокой предиктивной ценностью в прогнозировании успешности проводимого лечения ХГС и достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) [10–12]. Поэтому возможна экстраполяция результатов первых 12 недель терапии на эффективность ПВТ в целом, что позволяет с известной долей вероятности прогнозировать достижение стойкого ответа на лечение. Отсутствие разницы в эффективности и более благоприятный профиль безопасности меньшей дозировки исследуемого препарата позволили сделать вывод об оптимальной терапевтической дозе альгерона, равной 1,5 мкг/кг.

Выводы

1. Препарат «Альгерон» в дозе 800–1400 мг/сут в рамках терапии ХГС у ранее не леченных пациентов характеризуется высокой эффективностью в достижении БВО и РВО, БО. Статистически значимых различий по данным параметрам с препаратом сравнения «ПегИнtron» не обнаружено.

2. Использование альгерона в терапии ХГС характеризуется приемлемым профилем безопасности с наличием характерных для всех вводимых парентерально препаратов ИФН нежелательных явлений. При сравнительной оценке выраженности и частоты развития НЯ можно констатировать, что в целом они сопоставимы с таковыми при использовании зарегистрированного препарата «ПегИнtron».

3. Высокая эффективность альгерона в достижении БВО и РВО, а также их высокая предсказательная ценность в успешности достижения УВО при лечении HCV-инфекции позволяют рекомендовать применение альгерона в дозе 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином в терапии ХГС у ранее не применявших ПВТ пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lavanchy D.* // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29 (suppl. 1). – P. 74–81.
2. *Sheppard C.W. et al.* // *Lancet Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 5. – P. 558–567.
3. *Юшук Н.Д. и др.* // *РЖГГК.* – 2010. № 6. – С. 5–60.
4. *Reddy K.R. et al.* // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33, No. 2. – P. 433–438.
5. *Кузин С.Н. и др.* // *Вопр. вирусол.* – 1999. – № 2. – С. 79–82.
6. *Shustov A. et al.* XIth Intern. Congress of Virology. – Sydney, 1999. – P. 279.
7. *Быстрова Т.Н. и др.* // *Инфекция и иммунитет.* – 2012. – Т. 1–2, № 2. – С. 436.
8. *Ge D. et al.* // *Nature.* – 2009. – Vol. 461. – P. 798–801.
9. *Statermayer A.F. et al.* // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 344–350.
10. *Lee S.S. et al.* // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 37, No. 4. – P. 500–506.
11. *Marcellin P. et al.* 58th Annual Meeting of the AASLD. – Boston, 2007.
12. *Богословская Е.В. и др.* // *РЖГГК.* – 2007. – № 2. – С. 36–39.