



Vremea terapiei fără interferon în hepatita virală C, a sosit!

Sofosbuvir în combinație cu sau fără interferon este aprobat-urmează în curând alte substanțe

În ianuarie 2014 a fost aprobat inhibitorul de polimerază Sofosbuvir sub numele „Sovaldi” în Germania. Primii pacienți pot fi deja tratați fără interferon. Din păcate nu toți, medicamentul nu este „pastila minune” din presă, prin care se aduce vindecare la toată lumea, în 12 săptămâni!

1. Sofosbuvir nu are acțiune asupra oricărui pacient
2. Nu se administrează singur, ci cu Ribavirină, uneori chiar cu interferon
3. Unele terapii durează 24 de săptămâni

Diferențierea este datorată:

- genotipului;
- dacă pacientul a mai fost tratat sau nu;
- daca pacientu are ciroză sau nu;
- dacă pacientul suportă sau nu interferonul.

Cui i se poate administra Sofosbuvir fără interferon?

Genotipul 2 tratament cu Sofosbuvir si Ribavirină 12 săptămâni

Rata de vindecare 86-98%

Genotipul 3 tratament Sofosbuvir și Ribavirină 24 săptămâni

Rata de vindecare -la pacienții naivi de 93%

-la pacienții tratați anterior 77-85%

Genotipurile 1,4,5 și 6 Sofosbuvir +Ribavirină+Interferon 12 săptămâni

Cînd pacienții cu genotip 1 vor citi rîndurile de mai sus vor fi dezamăgiți „iară interferon?” De regulă da! Dar, deja în toamnă vor exista tratamente fără interferon și pentru genotipul 1.



Sofosbuvir + Ribavirină: pentru pacienții care nu suportă interferonul

Pacienții care nu suportă interferonul și nu mai pot aștepta un an pot fi deja tratați fără interferon. Cât de mari sunt șansele de vindecare nu se știe, după un studiu destul de mic, în jur de 65% (la pacienții naivi).

Costul terapiei este de cca. 20 000€/lună, așa că se pune întrebarea când este cineva intolerant la interferon? Răspunsul nu există și urmează ca fiecare țară din UE să decidă pentru ea care sunt condițiile în care se poate vorbi de intoleranță la interferon (depresii grave, boli autoimune, întreruperea tratamentului...)

Tratament aprobat: Sofosbuvir + Interferon + Ribavirină la genotipurile 1, 4, 5 și 6

Tratamentul este de 12 săptămâni, rata de vindecare pe pacienți naivi **la genotipul 1 este de 90%** la genotipul 4 de 96%. Care este ea la pacienții tratați anterior nu se știe, va rezulta din tratamentele ce au loc acum. Liga gastroenterologilor a reacționat însă în ianuarie 2014 după aprobarea medicamentului Sovaldi și a recomandat ca **inhibitorii de protează Telaprevir și Boceprevir datorită efectelor secundare să nu mai fie utilizați la pacienții cu genotipul 1!!!**

Sofosbuvir + Ribavirină la pacienții cu ciroză decompensată. Aprobarea după „Principiul speranță”

Agenția de Medicamente Europeană a recunoscut că nu se cunosc efectele asupra pacienților cu ciroză decompensată, dar datorită rezultatelor bune obținute cu Sofosbuvir a aprobat folosirea acestuia la astfel de pacienți. Care sunt șansele și rata de vindecare se va afla după Congresul Hepatologilor din aprilie.

Așteptat în curând: Simeprevir, Peg-interferon și Ribavirină la genotipurile 1 și 4

În al doilea quartal al anului 2014 va putea fi aprobată substanța Simeprevir a firmei Janssen. În USA este deja aprobat și se folosește exclusiv la pacienții cu genotip 1 sub numele comercial de „Olysio”. Tratamentul pe 12 săptămâni se ridică în America la 66 400 dolari. De aceea, la pacienții cu genotipul 1a, trebuie cercetat mai întâi dacă au o mutantă virală numită Q80K care răspunde slab la acest medicament. Simeprevir are însă mai puține efecte secundare decât Telaprevir-ul și Boceprevirul. Cele mai dese sunt la nivelul pielii și o ridicată sensibilitate la lumină;



de aceea pacienții trebuie să folosească creme protectoare care pot conduce la carență de vitamina D (pentru sinteza căreia este necesară lumina solară).

În viitorul apropiat: Fără interferon pentru genotipul 1

Multe firme lucrează la tratamentul fără interferon pentru pacienții cu genotip 1. Deja există rezultatele din studiile necesare aprobării de la firmele Gilead și AbbVie. În faza II sunt studii ale firmelor Bristol-Myers Squibb, MSD/Merck și Janssen.

Sofosbuvir și Ledipasvir pentru genotipul 1

Studiile firmei Gilead cu aceste substanțe sunt aproape încheiate. Ele au avut loc pe 1952 de pacienți cu genotipul 1 naivi și cazuri grave cu ciroză, cu terapii anterioare nereușite, sau cu rezistență la inhibitori de protează. Pentru cei mai mulți participanți există rezultatele, iar rata de vindecare la 12 săptămâni (SVR12) este cunoscută, ea oscilând între 93 și 99% (chiar la pacienții cu ciroză, sau terapii nereușite). Administrarea de Ribavirină sau nu, nu a schimbat semnificativ rata de vindecare (probabil se va renunța la Ribavirină). De asemenea, nu s-a constatat o creștere semnificativă a ratei de vindecare prin prelungirea tratamentului de la 12 la 24 de săptămâni.

Firma Gilead a depus în februarie cererea de aprobare în USA, cea pentru Europa urmează curând. În funcție de cât de repede vor fi soluționate aceste cereri, aprobarea va fi dată la sfârșitul anului 2014, sau cel mai târziu la începutul anului 2015.

În februarie s-a dat deja aprobarea de către Agenția de Medicamente Europeană pentru acest tratament ca „Compassionate Use” (adică folosirea din compasiune) pentru pacienții cu ciroză care stau în fața fazei de decompensare, sau pot muri în decursul următoarelor 12 luni, dacă nu este eliminat virusul (o astfel de aprobare s-a dat deja de către EMA în decembrie pentru combinația de Sofosbuvir cu Daclatasvir).

În câțiva ani s-ar putea ajunge la terapii mult mai scurte, de 8 săptămâni dacă se vor combina Sofosbuvir-ul și Daclatasvir-ul cu a treia substanță antivirală ca GS-9669, sau GS-9451. Într-un studiu cu aceste combinații, după 6 săptămâni s-a obținut o rată de vindecare SVR12 de 95-100% la genotipul 1.

Studiu	Ce fel de pacienți	Medicamente	Durata terapiei	Rata de vindecare (SVR12)
ION-1	856 genotip 1 naivi 136 (15,7%) cu ciroză	Sofosbuvir+Ledipasvir	12 săpt.	97,7 % 209 din 214
		Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirină	12 săpt.	97,2 % 211 din 217
		Sofosbuvir+Ledipasvir	24 săpt.	încă necunoscut 217
		Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirină	24 săpt.	necunoscut 217
ION-2	440 genotip 1 cu tratam. anterioare nereușite 88 (20%) cu ciroză	Sofosbuvir+Ledipasvir	12 săpt.	93,6 % 102 din 109
		Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirină	12 săpt.	96,4 % 104 din 107
		Sofosbuvir+Ledipasvir	24 săpt.	99,1 % 108 din 109
		Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirină	24 săpt.	99,1 % 110 din 111
ION-3	647 genotip 1 naivi	Sofosbuvir+Ledipasvir	8 săpt.	94,0 % 202 din 215
		Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirină	8 săpt.	93,1 % 201 din 206
		Sofosbuvir+Ledipasvir	12 săpt.	95,4 % 206 din 216

**Tabelul 1 : Rezultatele studiilor ION1- 3 pentru combinația Sofosbuvir/Ledipasvir sub formă de tabletă. Se ia o dată pe zi
Dacă nu intervine nimic aprobarea se așteaptă în USA și Europa la sfârșitul anului 2014/inceputul lui 2015**

Studiu	Pacienți	Medicamente	Durață (săpt.)	Rată de vindecare (SVR12)
PEARL II	179 genotip 1b cu tratament anterior nereușit	AbbVie* + Riba	12	97 % 85 din 88
		AbbVie*	12	100 % toți 91
PEARL III	419 genotip 1b naivi	AbbVie* + Riba	12	99 % 209 din 210
		AbbVie*	12	99 % 207 din 209
Pearl IV	305 genotip 1a naivi	AbbVie* + Riba	12	97 % 97 din 100
		AbbVie*	12	90 % 185 din 205
TURQUOISE II	380 genotip 1 și ciroză prima terapie	AbbVie* + Riba	12	92 % 191 din 208
		AbbVie*	24	96 % 162 din 172
SAPPHIRE I	631 genotip 1 naivi	AbbVie* + Riba	12	96 % 455 din 473
SAPPHIRE II	394 genotip 1 tratament anterior nereușit	AbbVie* + Riba	12	96 % 286 din 297

Tabelul 2 : Rezultate finale la terapia combinată AbbVie cu și fără Ribavirină

**Dacă nu intervine nimic se așteaptă aprobarea în USA și Europa la sfârșitul anului 2014 începutul lui 2015
AbbVie* = combinație de 2 tablete ce conțin ABT-450/r și ABT-267 cealaltă co ține substanța ABT-333**

ABTT-450/r, ABT-267, ABT-333 cu și fără Ribavirină la genotipurile 1 a/b

Rezultate unui studiu de fază III a firmei AbbVie pentru tratamentul fără interferon a pacienților cu genotip1.

În studiu au fost pacienți naivi, dar și cazuri complicate, iar rata de vindecare a fost între 90 și 100% (SVR12). Ribavirina poate ridica cu câteva puncte această rată la pacienții cu ciroză. Tratamentul a durat mai întotdeauna 12 săptămâni, numai la



pacienții tratați anterior a fost o grupă ce a primit tratamentul 24 de săptămâni, dar rata de vindecare a crescut doar cu 4% (de la 92 la 96%).

Costurile tratamentului nu sînt încă cunoscute în curînd se va depune cererea de aprobare urmînd ca la sfîrșitul anului sau începutul lui 2015 să fie dat pe piață.

Simeprevir și Sofosbuvir

Inhibitorul de protează Simeprevil poate și el să devină interesant pentru terapia fără interferon. În studiile COSMOS 1 și 2 a fost folosit în combinație cu Sofosbuvir pe pacienți cu genotipul 1, 12 respectiv 24 de săptămâni. Din ce se cunoaște pînă acum, rata de vindecare a fost între 76 și 96% (SVR12) dacă pacientul a avut o fibrozare între F0 și F2.

În USA s-a reacționat rapid după ce a fost depusă cererea de aprobare. O particularitate în America: pentru nonresponderii genotip 1 nu se mai face terapie cu interferon, ci 12 săptămâni cu Simeprevir și Sofosbuvir. Costurile ar putea fi de cca 150 000 dolari, dacă nu se vor obține subvenții. Cu toate problemele sistemului de sănătate american sunt state care au semnalizat că acceptă acest tratament pentru non responderi, fapt interpretat ca un semnal pozitiv în favoarea tratamentului.

Declatavir

Inhibitorul NS5A Declatavir al firmei Bistol-Myers Squibb ar putea fi aprobat în toamna lui 2014. Inhibitorul ar putea fi folosit cu genotipurile 1, 2, 3 și 4 combinat cu interferon, sau fără, combinat de ex. cu Sofosbuvir. Se cunoaște deja din primăvara anului trecut, că cu această combinație pot fi tratați pacienții care n-au răspuns la Boceprevir, sau Telaprevir. Agenția Europeană pentru Medicamente a aprobat deja din 2013 această combinație pentru pacienții grav bolnavi cu genotip 1 în regim de „Compassionate Use”.

Declatsavir și Asunaprevir (cu și fără BMS-79135)

Această combinație a obținut o rată de vindecare de 91% la genotipul 1a și 100% la 1b și se încearcă ca toate cele trei substanțe să fie încorporate într-o singură tabletă. Rezultatele pentru genotipul 4 încă nu se cunosc.

Boehringer a oprit cercetarea pentru tratamentul fără interferon



Studiul a avut la bază combinația dintre Faldaprevir și Delobuvir împreună cu Ribavirină, sau cu substanța numită PPI-668. S-au produs multe întreruperi de tratament din cauza inhibitorului Delobuvir așa că studiul nu a mai fost continuat. Se încearcă obținerea aprobării ca tratament cu interferon pentru genotipul 1 în combinație triplă Fladaprevir, Interferon, Ribavirină pe parcursul a 24, sau 48 de săptămâni.

MK-5172 și MK-8742

Studiul aflat la început pentru pacienții cu genotipul 1, cu o rată de vindecare de 89-100% pe pacienții naivi și fără ficat foarte afectat. La pacienții cu genotipul 1b (mai favorabil decât 1a) se poate renunța chiar la Ribavirină.

Interferon nou

Pe lângă tratamentele fără interferon se studiază și noi forme de interferon. De ex. Firma Bistol studiază interferonul lambda care aduce foarte rar simptome gripale și modificări sangvine. Interferonul va fi folosit în continuare la pacienții care nu răspund îndeajuns la terapia fără interferon.

Fără interferon nu înseamnă fără efecte secundare

Și la noile substanțe s-au constatat efecte secundare: erupții cutanate, fotosensibilitate, probleme gastro-intestinale, dureri de cap. Studiile însă sunt făcute pe sute și mii de pacienți și se pare că aceste noi substanțe sunt mult mai ușor de suportat decât tratamentul clasic cu interferon.

Traducere după I.van Thiel

Consilier științific PD Dr.med B. Kronenberger