



Terapia HCV fără Interferon începând din 2015?

Progresul rapid al cercetării a surprins și experții la AASLD 2011

San Francisco. Cercetarea în domeniu s-a accelerat încă odată înainte de acest Congres. Abia au fost lăsate pe piață două substanțe antivirale directe (DAAs) Telaprevir și Boceprevir. Acestea însă trebuie luate cu Interferon și Ribavirină și au riscul de a crea foarte rapid tulpini virale rezistente, în plus trebuie luate de trei ori pe zi și acționează doar asupra genotipului 1.

În următorii 2-3 ani vor fi lăsate pe piață alte substanțe DAAs care, la fel, vor fi luate cu Interferon și Ribavirină însă o singură dată pe zi și multe vor acționa asupra tuturor genotipurilor. Inhibitorul de protează TMC 435 (Tibotec) se găsește în studiul clinic de lansare pe piață, la fel ca inhibitorul Cyclophilin Alisporivir (Novartis), inhibitorul de protează Bi-201335 (Boehringer) sau Vaniprevir (MSD/Merck) în Japonia. Impreună cu Interferonul și Ribavirina aceste substanțe vor ridica rata de vindecare la genotipul 1 în jur de 80%. La fel există studii cu 4 substanțe ce pot ridica rata de vindecare până la 90-100%.

Terapia fără Interferon

La Congresul din 2011 cercetările în privința terapiei fără Interferon au primit atenția tuturor: este drept că aceste cercetări se găsesc doar în faza a II-a de studiu, dar cercetarea s-a accelerat atât de mult încât chiar experții sunt surprinși. La Congres a fost încontinuu amintit un an – 2015. Acesta este anul în care va fi lansată pe piață prima terapie fără Interferon.

a) Șansele de vindecare ale Asunaprevir-ului și Daclatsavir-ului

La ultimul Congres EASL au fost prezentate date care arătau ca 4 din 11 pacienți au fost eliberați fără Interferon de virusul hepatitei C. Toți pacienții erau Nullresponderi, aveau genotipul 1 și nu aveau ciroză. Cele două substanțe folosite au fost inhibitorul NS5A Daclatsavir (mai înainte cunoscut ca BMS-790052) și inhibitorul de protează Asunaprevir (BMS-650032). Acestea au fost primele vindecări fără Interferon sub control. Subtipul genotipului 1 are mare importanță: virusii din subtipul 1b sunt distruși de Asunaprevir și Daclatsavir, în timp ce subtipul 1a au fost rezistenți și au făcut mutații frecvente. Doar 2 din 9 pacienți cu genotipul 1a au putut fi vindecați cu aceste substanțe.

Un studiu mic s-a ocupat cu întrebarea: Ce se întâmplă dacă ne concentrăm doar pe subtipul 1b cu aceste două substanțe? 10 pacienți din Japonia, nullresponderi au fost tratați 24 săptămâni cu Asunaprevir și Daclatsavir. **Oficial 90% au fost vindecați**, deci 9 din 10 pacienți, după cum a declarat Prof. Chayama la Congres. După întrebările din public s-a ajuns însă la concluzia că de fapt toți cei 10 pacienți au fost vindecați. Al 10-a pacient nu a fost socotit din motive formale pentru că nu a terminat terapia. O infecție gravă intestinală și o creștere mare a valorii bilirubinei a făcut să i se oprească continuarea terapiei după 2 săptămâni de tratament. În momentul întreruperii tratamentului avea viremia măsurabilă. Apoi s-a întâmplat ceva nemiintâlnit în terapia hepatitei C: fără niciun tratament, după încă 2 săptămâni, virusul a dispărut complet! Si după o jumătate de an, viremia pacientei este tot negativă și astăzi este considerată vindecată.



b) Șansele de vindecare la PSI-7977

Și mai multă vâlvă a creat studiul ELECTRON cu analogul de nucleotidă PSI-7977 (firma Pharmasset SUA): La 10 pacienți naivi cu genotip 2-3 le-au fost administrate Ribavirină și PSI-7977 timp de 12 săptămâni. Toți 10 (100%) au fost negativi la 12 săptămâni după încetarea tratamentului (SVR 12) și asta fără Interferon! Chiar dacă se vorbește despre vindecare abia la 24 săptămâni după încetarea tratamentului (SVR 24), relapsul dacă apare, apare mult mai repede. 4 pacienți au atins între timp această graniță și se consideră vindecați.

Într-un alt studiu s-a încercat PSI-7977 singur, fără Ribavirină, dar rezultatele nu au fost așa bune. „Doar” 6 din 10 pacienți mai erau negativi la 4 săptămâni după încetarea tratamentului. Trebuie văzut dacă măcar acești 6 pacienți rămân negativi.

30 pacienți din același studiu au primit terapie triplă: Interferon + PSI-7977 + Ribavirină timp de 4, 8 sau 12 săptămâni. Și aici există unii pacienți care au obținut vindecarea. Pentru genotipul 1 această schemă de tratament (fără Interferon) nu este adecvată. Există însă studii care au PSI-7977, Interferon și Ribavirină la pacienții cu genotipul 1 cu rezultate de vindecare de 90%. Singurul efect secundar observat până acum la PSI-7977 este insomnia, de aceea această substanță care acționează la toate genotipurile și nu are interacțiuni sau efecte adverse grave este candidatul cel mai probabil pentru viitorul tratament cu Interferon. Urmează, însă mai întâi, studii pe un număr mare de pacienți. Cât potențial există în acest PSI-7977 o arată și faptul că după Congres, firma Pharmasset a fost cumpărată de Gilead pentru suma gigantică de 11 Miliarde dolari.

c) Alisporivir cu și fără Interferon, respectiv Ribavirină la genotipul 2/3

Alisporivir (Deb025) este un inhibitor de ciclofilină al firmei Novartis care acționează la toate genotipurile și care nu lasă virusului C posibilitatea de a suferi mutații sau de a deveni rezistent. Actual, este studiat mai mult pentru genotipul 1 în combinație cu Interferon-ul și Ribavirină. Nu prea are efecte secundare, se știe însă că la începutul tratamentului crește mult bilirubina, după care aceasta revine.

Alisporivir a fost acum câțiva ani substanța care a condus spre o terapie/vindecare fără Interferon. O pacientă cu genotip 3 a fost liberă de virus surprinzător și neplanificat după un tratament de doar 4 săptămâni numai cu această substanță.

În studiul VITAL-1, cu 340 pacienți naivi cu genotip 2/3, este cercetată această substanță care le este administrată pacienților timp de 24 săptămâni în doze diferite, fie ca monoterapie, fie cu Ribavirină, fie și/sau cu Interferon. Dacă pacienții nu răspund suficient la terapia cu Alisporivir după 4 săptămâni (viremie măsurabilă), li se administrează Ribavirină și Interferon începând din săptămâna a-6-a. La Congresul AASLD au fost date publicității primele rezultate: 28-42% din pacienții cu genotip 2/3 au răspuns la terapie în primele 4 săptămâni și au continuat fără Interferon, ceilalți au continuat adăugându-li-se Interferon și Ribavirină.



d) BI-201335 și BI-207127 cu și fără Ribavirină

Rezultate intermediare și la studiul SOUND-C2 al firmei Boehringer: Toți cei 362 pacienți sunt naivi și au genotipul 1. Inhibitorul de protează BI-201335 precum și inhibitorul de polimerază BI-207127 sunt administrate cu și fără Ribavirină. Durata studiilor este diferită fiind cuprinsă între 16-40 săptămâni. O particularitate la aceste studii este faptul că au fost admiși pacienți cu ciroză.

Cercetări în desfășurare pentru terapia fără Interferon				
Substanțe	Faza de studiu	Administrare	Vindecare pentru	Producător
Inhibitori virali direcți (DAAs)				
PSI-7977 + Ribavirină	2 (din 3)	orală	genotip 2 și 3 (încheiată)	Pharmasset
PSI-7977+TMC-435 cu/fără Ribavirină	2(din 3)	orală	genotip 1 (în desfășurare)	Parmasset
PSI-7977+ PSI-938	2 (din3)	orală	toate genotipurile (în desfășurare)	Pharmasset
GS-5885 +GS-9451 + Teguobuvir + Ribavirin	2 (din 3)	orală	genotip 1 (în desfășurare)	Gilead
Daclatsavir + Asunaprevir	2(din 3)	orală	genotip 1a + 1b (încheiat)	Bristol Myers Squibb
ABT-450 + Ritonavir + Ribavirin + ABT 333	2 (din 3)	orală	genotip 1 (în desfășurare)	Abbott
ABT-450 + Ritonavir + Ribavirin + ABT-072	2 (din3)	orală	genotip 1 (în desfășurare)	Abbott
BI 201335 + Bi 207127 cu/fără Ribavirină	2 (din 3)	orală	genotip 1 (în desfășurare)	Boehringer
Substanțe care modifică celula gazdă (HTAs)				
Alsporivir cu/fără Ribavirină	2 (din 3)	orală	genotip 2 + 3 (în desfășurare)	Novartis
Miravirsen (micro-RNA)	2 (din 3)	injectabil	genotip 1 (în desfășurare)	Santaris

Și fără Interferon au apărut efecte secundare: la mai mult de un sfert dintre pacienți s-au observat slăbiciune, erupții cutanate, prurit, fotofobie sporită, icter, stare de rău, vomă, diaree. În funcție de grupă, 6-12% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza efectelor secundare. Se cunosc rezultatele grupei tratate doar 16 săptămâni: La 12 săptămâni după sfârșitul terapiei, 48 din 81 pacienți (59%) au viremia negativă. Celelalte grupe încă mai sunt în desfășurare dar se cunosc rezultatele la 12 săptămâni de tratament: trei sferturi dintre pacienții care au primit inhibitori de proteaza, polimerază și Ribavirină erau la acel moment negativi. În grupa fără ribavirină doar jumate au fost negativi la acest moment. Se pare ca Ribavirina este deosebit de importantă în terapia hepatitei C. La fel, cei cu genotipul 1b au răspuns mai bine la tratament decât cei cu 1a.

e) (Din presă) Firma Abbot: vindecare 90% fără Interferon la genotipul 1?

Firma Abbot a dat publicității date ale studiului de faza II despre tratamentul fără Interferon cu care se ocupă. Ei au combinat 4 substanțe: inhibitorul de protează ABT-450 cu Ritonavir, Ribavirină și un inhibitor de polimerază ABT-333 sau ABT-072. În presă (datele încă nu au fost publicate științific) se vorbește în data de 24.10.2011 de o rată de vindecare de „până la 90%” fără să se menționeze din ce genotip făceau parte pacienții, din cercetările noastre în registrul american de studii se pare că este vorba de pacienți naivi cu genotipul 1.

f) Micro-RNAs

Celulele corpului uman au diferite mecanisme de apărare împotriva agresorilor viruși, paraziți, samd. Prin aceste mecanisme se află și anumite Micro-RNAs care blochează celulele folosite de virusul C pentru multiplicare. Acest mecanism este acum folosit pentru crearea de substanțe numite Miravirsen ce pot fi folosite ca noi medicamente. Într-un studiu de fază II, la 36 pacienți cu genotipul 1 li s-au administrat injectabil astfel de Miravirsen timp de 4 săptămâni fără Interferon



În acest timp viremia a scăzut puternic. Miravirsen nu acționează direct asupra virusilor, ci la fel ca și Alisporivir-ul modifică celula gazdă și nu s-a constatat pînă acum fenomene de rezistență. Rezultatele finale sunt așteptate, se cunoaște însă că la unii pacienți după încetarea administrării, virusul a reapărut așa că, încă nu se știe cu exactitate cît timp trebuie să dureze tratamentul și nici dacă poate fi folosit ca monoterapie. O alta problemă este forma injectabilă de administrare, una dintre cauzele pentru care și terapia cu Interferon nu este prea acceptată.

Concluzii

Terapia fără Interferon este o mare dorință a pacienților bolnavi de hepatita C. Pînă acum nici nu se putea concepe terapia fără interferon, dar după acest Congres se pare că ea este totuși posibilă începând cu anul 2015.

Pe de altă parte Prof. Gregory T. Everson atenționează să nu ne grăbim cu entuziasmul, toate rezultatele provenind din studii de faza a II-a pe un număr redus de pacienți. Toate aceste substanțe pot avea efecte secundare necunoscute iar ce funcționează la 10 pacienți nu înseamnă deloc că funcționează și la 1000.

I. van Thil

Consultant medical: PD Dr.med. B. Kronenberger Frankfurt am Main

Quellen:

Online-Übersicht zu fast allen Hepatitis-C-Studien des AASLD (englisch): www.natap.org/2011/AASLD/AASLD_94.htm

AASLD: PSI-7977: ELECTRON Interferon is not required for Sustained Virologic Response in Treatment-Naïve Patients with HCV GT2 or GT3 - (11/07/11) http://www.natap.org/2011/AASLD/AASLD_07.htm

Natap.org: Once-daily alisporivir interferon (IFN)-free regimens achieve high rates of early HCV clearance in previously untreated patients with HCV

genotype (G) 2 or 3 http://www.natap.org/2011/AASLD/AASLD_31.htm

Natap.org: Virologic response to an interferon-free regimen of BI 201335 and BI 207127, with and without ribavirin, in treatment-naïve patients with chronic genotype-1 HCV infection: Week 12 interim results of the SOUND-C2 study. http://www.natap.org/2011/AASLD/AASLD_19.htm

natap.org: MicroRNA Drug Safe in Ongoing HCV Study http://www.natap.org/2011/AASLD/AASLD_93.htm

Satellitensymposium Clinical Care Options, San Francisco, 07.11.2011.