

ОТЧЕТ О РЕЗУЛЬТАТАХ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Открытое сравнительное рандомизированное проспективное клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Пегинферон (пегинтерферон альфа-2b, «Виркхоу Биотек Прайвит Лимитед», Индия) в сравнении с препаратом ПегИнтрон® (пегинтерферон альфа-2b, MSD) при комплексном лечении хронического гепатита С.

Клинические центры и исследователи:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего Профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Главный исследователь: д.м.н, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом инфектологии ФДПО Мартынов Владимир Александрович.

Федеральное государственное учреждение науки Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Главный исследователь: профессор, д.м.н. Селькова Евгения Петровна

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Пегинферон (пегинтерферон альфа-2b, «Виркхоу Биотек Прайвит Лимитед», Индия) в комбинации с рибавирином в терапии хронического гепатита С. Исследование имело дизайн открытого сравнительного рандомизированного проспективного. В качестве препарата сравнения был выбран препарат ПегИнтрон® (пегинтерферон альфа-2b, MSD), зарегистрированный в России, показавший высокую эффективность и не худшую безопасность по сравнению с препаратами ИФН-α короткого действия. ПегИнтрон® был одобрен посредством централизованной процедуры в мае 2000 и поставляется на рынок Европейского Сообщества под торговым названием PegIntron или ViraferonPeg. В настоящее время ПегИнтрон® во флаконах одобрен к применению в 98 странах и поставляется на рынок в 71 страну мира, а PEG-IFN в предварительно заполненных шприц-ручках одобрен к применению в 83 странах и поставляется на рынки 43 стран мира.

Выбор препарата Рибавирин в качестве препарата комбинированной терапии был обусловлен международными и российскими рекомендациями по лечению ХГС (9-11), анализом результатов международных мультицентровых исследований, а также результатами исследования, инициированного компанией-производителем инноватором – Шеринг-Плау (8). Результаты исследования, проведенного на 3070 пациентах с ХГС показали, что наибольшей эффективностью обладает комбинированная терапия препаратами ПЭГ-ИФН-α и Рибавирин.

Учитывая, что основными факторами, которые повышают вероятность излечения, являются генотип вируса, вирусная нагрузка и возраст, актуальной явилась стратификация пациентов на этапе рандомизации. Это обеспечило равномерность выборки в целом, исходные демографические и клинические характеристики рандомизированных пациентов были сходными для сравниваемых групп и характерными для хронического гепатита С.

Была проведена оценка влияния указанных факторов на достижение ответа на терапию с использованием метода логистической регрессии. В результате было установлено, что основным предиктором для исхода терапии является генотип вируса: неэффективная терапия была ассоциирована преимущественно с генотипом 1. Статистическая значимость ($p < 0,05$) была показана для таких факторов, как возраст (для вирусологического ответа), вес и исходный уровень АлАТ (для биохимического ответа), однако вклад перечисленных факторов в вероятность достижения терапевтического эффекта незначителен. Установлено, что вид применяемого препарата не является предиктором эффективности терапии.

Критерии эффективности терапии сравниваемыми препаратами были определены, как определение частоты достижения быстрого вирусологического ответа, раннего вирусологического ответа и биохимического ответа. Выбор конечных точек был обусловлен высокой прогностической ценностью быстрого и раннего ответов. Многочисленными исследованиями доказана корреляционная зависимость между наличием быстрого ответа и/или отсутствием раннего ответа и вероятностью излечения позволяет планировать сравнительное исследование препаратов ПЭГ-ИФН- α с использованием в качестве основных конечных точек частоты достижения вирусологического ответа после 4 и 12 недель терапии.

Частоты достижения вирусологического ответа после 4 недель терапии сравниваемыми препаратами составили 72,5% и 62,5% в основной группе и группе сравнения соответственно ($p = 0,33967$).

По данным литературы, частота достижения вирусологического ответа через 4 недели лечения при применении препаратов ПЭГ-ИФН- α составляет при наличии 1 генотипа HCV - 16-24% [8], при наличии 2 и 3 генотипа - 63-75%. Результаты проведенного нами исследования отличаются от литературных данных: частота достижения быстрого вирусологического ответа у пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1 составила 40%, для генотипов 2 и 3 соответствующие показатели были равны 100% и 91% соответственно (среди пациентов с отсутствием быстрого вирусологического ответа только один пациент из 26 был инфицирован 3 генотипом HCV).

Частоты достижения раннего вирусологического ответа в сравниваемых группах также достоверно ($p = 0,51789$) не отличались и составляли 90,00% (36 пациентов из 40) и 82,5% (33 пациента из 40) в основной группе и группе сравнения соответственно. Суммарные частоты раннего вирусологического ответа (полный + частичный) составили 90,00% и 92,5% для основной группы и группы сравнения соответственно, $p = 1,0000$. Статистически значимые различия между группами по данным показателям также не выявлены. Исследователями отмечено, что на фоне терапии наблюдалось выраженное, статистически значимое снижение активности АлАТ ($p = 0,000001$ для обеих групп): На 1 визите медианы рассматриваемого показателя составили 86 МЕ/мл и 68 МЕ/мл, к 5 визиту показатель нормализовался практически у всех пациентов – 21 МЕ/мл и 24 МЕ/мл для основной группы и группы сравнения соответственно. Частоты достижения биохимического ответа при терапии с использованием исследуемого препарата Пегинферон и препарата сравнения ПегИнтрон® составили 89,74% и 87,18% соответственно. Полученные результаты служат предиктором успешности терапии HCV-инфекции в достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО), характеризуемого как неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через 24 недели после окончания терапии.

На протяжении всего исследования проводилось определение концентрации α -ИФН в крови пациентов. Исследователями отмечены статистически значимые отличия в индивидуальной динамике колебаний рассматриваемого показателя между группами. Однако, концентрации α -ИФН находились в диапазоне терапевтически эффективных значений. Кроме того, параллельно проводимое изучение динамики концентраций показателя фармакодинамики, маркера биологического ответа – неоптерина, не выявило значимых различий между группами. Пегинферон и ПегИнтрон® имеют некоторые различия в параметрах фармакокинетики (у пациентов получавших исследуемый препарат Пегинферон, концентрация ИФН- α была выше аналогичных показателей пациентов, получавших препарат сравнения ПегИнтрон®, различия статистически значимы ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни)). Между группами имели место статистически значимые различия в показателях индивидуальной динамики колебаний концентраций ИФН- α : при сравнении динамики между 3 и 1, 5 и 4, 5 и 1 визитами у пациентов группы, получавшей препарат сравнения ПегИнтрон® наблюдались более низкие значения индивидуальной динамики по сравнению с аналогичными показателями основной группы ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни)), однако оба препарата обладают сходными показателями фармакодинамики и демонстрируют одинаково высокую клиническую эффективность.

На скрининге, по истечении 12 недель терапии и по окончании Follow-up периода проводилось определение концентрации антител к α -ИФН в сыворотке крови пациентов. Частота обнаружения антител через 12 недель терапии у пациентов, получавших Пегинферон составила 5,1%, ПегИнтрон® - 7,9% (у 2 пациентов исследуемой группы и 3 пациентов из группы сравнения, различия между группами не достоверны); по окончании Follow-up периода - 5,9% (4 пациента из 68).

Кроме того, исследователями сделан вывод об отсутствии влияния наличия антител к α -ИФН на достижение раннего вирусологического ответа и устойчивого вирусологического ответа.

Кроме показателей эффективности сравнительному анализу подвергались и параметры безопасности терапии препаратами Пегинферон и ПегИнтрон®. Анализировались все жалобы пациентов, изменения лабораторных анализов и результатов физикального осмотра, тестирования по шкале Бека. Профиль безопасности сравниваемых препаратов в сочетании с рибавирином в данном исследовании соответствовал известным характеристикам этих лекарств. В подавляющем большинстве случаев (79,3% и 77%) НЯ были не тяжелыми, поддавались коррекции и не вели к преждевременной отмене лечения. Частота серьезных нежелательных явлений составила 2,44% для обеих групп пациентов. Частота отмены всех препаратов из-за НЯ/СНЯ, связанных с исследуемыми препаратами также сопоставима (2,44%).

В результате анализа полученных данных, можно сделать следующие выводы:

1. Доказана не меньшая эффективность исследуемого препарата по показателям быстрого, раннего и биохимического ответов:

- Частота достижения быстрого вирусологического ответа в исследуемой группе недостоверно ($p = 0,33967$) выше, чем в группе контроля (72,5% и 62,5%, соответственно);
- Частота достижения раннего вирусологического ответа в исследуемой группе недостоверно ($p = 0,51789$) выше, чем в группе контроля (90,0% и 87,18%, соответственно);
- Отсутствуют статистически значимые различия между группами в показателях индивидуальной динамики снижения активности АлАТ ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни);

2. Частичный вирусологический ответ наблюдался только в группе сравнения, однако по суммарным частотам раннего вирусологического ответа (полный + частичный) между группами пациентов не выявлено статистически значимых различий ($p=1,0000$);

3. Оценка влияния различных факторов на исходы терапии показала, что:

- основным предиктором для исхода терапии является генотип вируса: частота достижения быстрого вирусологического ответа у пациентов, инфицированных вирусом генотипа 1, составила 40%, для генотипов 2 и 3 соответствующие показатели были равны 100% и 91% соответственно;
- статистическая значимость была показана для таких факторов, как возраст (для вирусологического ответа), вес и исходный уровень АлАТ (для биохимического ответа), однако вклад перечисленных факторов в вероятность достижения терапевтического эффекта незначителен;

4. На протяжении всего периода проведения исследования концентрации α -ИНФ в крови пациентов, получавших исследуемые препараты колебалась в диапазоне терапевтически эффективных значений, однако, наблюдались значимые отличия в индивидуальной динамике колебаний рассматриваемого показателя между группами.

5. Не выявлена корреляционная зависимость между наличием антител к α -ИНФ и частотой раннего вирусологического ответа.

6. На фоне лечения исследуемыми препаратами уровни маркера биологического ответа неоптерина значительно повышаются по сравнению с исходными показателями. Имели место значимые отличия в индивидуальной динамике, но между группами ни на одном из этапов исследования не было выявлено значимых различий ($p > 0,05$).

7. Анализ безопасности свидетельствует о том, что профиль безопасности препарата Пегинферон («Виркхоу Биотек Прайвит Лимитед», Индия) соответствует профилю безопасности препарата сравнения ПегИнтрон® («MSD»):

- Побочные эффекты были типичными для лечения пэгинтерферонами — лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гриппоподобный синдром, лихорадка, миалгия, головная боль, усталость и т.д.
- 73,4% и 76,3% в исследуемой и контрольной группах, соответственно, были связаны со сравниваемыми препаратами;
- Преобладали нежелательные явления 1 степени тяжести: 81,6% в основной группе и 76,5% – в группе сравнения;
- Статистически значимые различия по частоте выявления отдельных нежелательных явлений между группами в большинстве случаев отсутствовали;
- статистически значимые различия между группами по показателю частоты возникновения реакции в месте введения, частоты выявления интерферон-индуцированной депрессии не выявлены ($p = 0,2311$).
- статистически значимые различия между группами по показателю частоты коррекций доз Пегинферон/ПегИнтрон и Ребетол® не выявлены ($p = 0,5417$ и $p = 0,6847$ соответственно);
- статистически значимые различия между группами по показателю частоты выбывания из исследования по причинам, связанным с исследуемым препаратом, не выявлены ($p = 0,5417$).

Результаты исследования позволяют сделать заключение, что по итогам 12 недель противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С, не получавших лечение, препарат Пегинферон обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности, сопоставимыми с препаратом ПегИнтрон®. В ходе проведенного 12-ти недельного исследования были достигнуты первичные точки эффективности и полученные результаты могут служить предиктором успешного достижения устойчивого вирусологического ответа.

Пациенты с диагностированным ранним вирусологическим ответом (РВО), имеющие показания для продолжения ПВТ, включались в Follow-up период: 35 пациентов основной группы и 33 пациента контрольной группы, во время которого продолжили лечение препаратом Пегинферон в комбинации с рибавирином в течение еще 12 или 36 недель (в зависимости от генотипа HCV). Во время Follow-up периода выполнялись лабораторные исследования и процедуры, аналогичные таковым в первые 12 недель терапии, за исключением оценки фармакокинетики и фармакодинамики Пегинферон. Общая длительность Follow-up периода составила 36 недель у пациентов с 2 или 3 генотипом HCV и 60 недель у пациентов с 1 или 4 генотипом HCV. Учитывая, что все пациенты в Follow-up период получали терапию препаратом Пегинферон, сравнительный анализ эффективности и безопасности не проводился.

Так как длительность терапии для различных генотипов отличается, то анализ динамики большинства показателей проводился для пациентов 1 генотипа HCV отдельно от показателей пациентов 2 и 3 генотипа HCV.

В конце Follow-up периода проведена оценка эффективности длительного применения препарата Пегинферон:

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) – неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через 24 недели после окончания терапии определялся у 73,8% (59 пациентов), включенных в исследование, при этом, частота достижения УВО у пациентов с 2 и 3 генотипами достоверно выше, чем у пациентов с 1 генотипом: суммарные относительные частоты составили 87,5% и 60,0% соответственно, $p = 0,005$ (Критерий χ^2 Пирсона) (Табл. 11.3.3., Рис. 11.3.4.).

У пациентов 1 группы, принимавших Пегинферон на протяжении всего исследования, частота достижения УВО составила 80% (32 пациента из 40): 78,9% (15 пациентов из 19) у пациентов с 1 генотипом и 80,95% (17 пациентов из 21) у пациентов с 2 и 3 генотипом, что соответствует литературным данным (14). Так, результаты многоцентровых исследования III фазы в общей популяции больных ХГС комбинированная терапия препаратами ПЭГ-ИФН- α позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа у 76% больных при наличии 1b генотипа HCV и у 84-94%, при наличии 2 и 3 генотипов HCV.

Следовательно:

8. У пациентов, принимавших Пегинферон на протяжении всего исследования частота достижения УВО сопоставима с литературными данными: у 78,9% пациентов с 1 генотипом и 80,95% у пациентов с 2 и 3.

9. Частота обнаружения антител (IgM, IgG) у пациентов 1 группы по окончании Follow-up периода составила 5,7% (2 пациента из 35), 2 группы - 6,1% (2 пациента из 33). Связь между наличием антител к α -ИФН и частотой устойчивого вирусологического ответа (УВО) не установлена.

10. Колебания активности АлАТ во время Follow-up периода статистически незначимы.

Анализ динамики лабораторных показателей пациентов во время Follow-up периода указывает на то, что

11. На этапе Follow-up периода преобладали нежелательные явления 1 степени тяжести: 96,6%. В числе наиболее часто встречающихся нежелательных явлений отмечены лейкопения, нейтропения, анемия, гипербилирубинемия, тромбоцитопения, лихорадка, гриппоподобный синдром, бессонница, головная боль, астения и т.д. Наблюдаемые нежелательные явления являются характерными для препаратов пэгинтерферона, за исключением гемолитической анемии, сопровождающейся гипербилирубинемией, которые относятся к нежелательным явлениям, характерным для рибавирина. После завершения курса противовирусной терапии большинство НЯ купировались.