



HU000230432B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **230 432**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 03423**(22) A bejelentés napja: **1999. 05. 13.**(40) A közzététel napja: **2002. 01. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2016. 06. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 38/21** (2006.01)**A61K 31/70** (2006.01)**A61P 31/12** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 99/07037

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 9959621

(30) Elsőbbségi adatok:

09/079,566**1998. 05. 15.****US**

(72) Feltaláló(k):

Albrecht, Janice K., Winter Park, Florida (US)

(73) Jogosult(ak):

**MERCK SHARP & DOHME CORP., Rahway,
New Jersey (US)**

(74) Képviselő:

SBGK Szabadalmi Ügyvivői Iroda, Budapest(54) **Ribavirint és alfa-interferont tartalmazó kombinált terápia vírusellenes kezelésben nem részesült, krónikus hepatitis C fertőzött betegek kezelésében**

(57) Kivonat

A találmány ribavirin és pegilezett alfa-interferon antivirális kezelésben nem részesített, krónikus hepatitis C fertőzött betegek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítményekben való alkalmazására vonatkozik. A kezelés, amelynek célja a kimutatható HCV-RNS eradikációja, olyan kombinált terápiát foglal magába, amelyben a ribavirin terápiásan hatásos mennyiségét és a pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos mennyiségét alkalmazzák 40-50 héten át.

**Ribavirint és alfa-interferont tartalmazó kombinált terápia
virusellenes kezelésben nem részesült, krónikus hepatitis C
fertőzött betegek kezelésében**

A találmány a ribavirin és a pegilezett alfa-interferon olyan gyógyszerkészítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik, amelyek virusellenes kezelésben nem részesült, krónikus hepatitis C fertőzött betegek kezelésére szolgálnak. A kezelés célja a kimutatható HCV-RNS eradikációja kombinált terápiával, amelyben a ribavirin terápiásan hatásos mennyiségét és a pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos mennyiségét alkalmazzuk 20-50 héten át.

A krónikus hepatitis C vírus fertőzés egy alattomos és lassan progrediáló betegség, amely jelentősen befolyásolja az élet minőségét. Végül májcirrózist, dekompenzált májbetegséget és/vagy hepatocelluláris karcinómát okozhat.

Az alfa-interferon monoterápiát általánosan használják krónikus hepatitis C fertőzés kezelésére. Ez a a kezelés azonban nem mindig hatásos, és néha elviselhetetlen mellékhatásokat okoz, amelyek az adagolással és a kezelés időtartamával hozhatók összefüggésbe. Thomas és munkatársai a ribavirint monoterápia-ként ajánlották krónikus hepatitis C fertőzés kezelésére [Thomas et al., AASLD Abstracts, Hepatology, 20. kötet, 4. szám, 2. rész, 440. szám (1994)]. Ez a monoterápiás kezelés azonban rendszerint hatástalannak bizonyult. Az alfa-interferonnal és ribavirinnel végzett kombinált terápiát Lai és munkatársai ajánlották [Lai et

al., Symposium to the 9th Biennial Scientific Meeting Asian Pacific Association for the Study of the Liver (1994)]. Svéd tapasztalat: alfa-2b-interferont és ribavirint tartalmazó kombinált terápiát alkalmaznak olyan krónikus hepatitis C fertőzött betegeknél, akiknél egyedül interferonnal nem sikerült elérni hosszantartó választ [J.Hepatology, 232, (2. kieg.) 17-21 (1995)]. [J.T.Brouwer, F. Nevens, P.Michielsen et al., J.Hepatol., 212, (1. kieg.) S17 (1994); Abstract WP2/08. L. Chemello, L.Cavalletto, E.Bernardinello, et al., J.Hepatol., 212, (1. kieg.) S12 (1994); Abstract GS5/29; és J.Hepatol., 212, 23 (2. kieg.) 8-12 (1995)] Reichard és munkatársai [Lancet, 351, 83-87 (1998)] közölték, hogy alfa-2b-interferon és ribavirin kombinációra több krónikus hepatitis C fertőzött paciens ad hosszantartó - 24 hétig - virológiai választ, mint az egyedül alfa-2b-interferonnal kezelt paciensek. Reichard és munkatársai azt is közölték, hogy olyan betegeknél, akiknél a HCV-RNS szérum érték 3 millió másolat/ml felett van, az alfa-2b-interferon egyedül elégséges egy hosszantartó válasz eléréséhez. 24 hétig (6 hónapig) tartó kombinációs kezelés utáni virológiai választ adó alkalmazásról többen is beszámoltak. Ezek a közlemények egyrészt interferon kezelésben már részesült kis vírusterhelésű betegeknél történt alkalmazásra [H. Braconier et al., Scandinavian Journal of Infectious Diseases, vol. 27., no. 4., pp. 325-329 (1995)] vagy a vírus genotípusát figyelmen kívül hagyó alkalmazásra (EP 0707855 A2 szabadalmi irat), illetve májátültetés utáni hepatitis C-ben szenvedő betegeken történt alkalmazásra

[Bizollon et al., Hepatology, vol. 26, no. 2, pp. 500-504 (1997)] vonatkoznak. Azonban senki nem irt le alfa-interferon és ribavirin használatával olyan módszereket, amelyek a HCV-RNS-t eradikálnák bármilyen hosszantartó hatásos módon olyan vírusellenes kezelést nem kapott paciensek számára, akik specifikus HCV genotípussal fertőzöttek.

Határozott igény van tehát egy olyan módszerre, amely vírusellenes kezelést nem kapott, krónikus hepatitis C fertőzött paciensek kezelésére az alfa-interferon és ribavirin kombinációját alkalmazza, és amely eradikálja a HCV-RNS-t bármilyen hosszantartó, hatásos módon.

A találmány a ribavirin és pegilezett alfa-interferon tökéletesített alkalmazására vonatkozik olyan gyógyszerkészítmények előállításában, amelyek vírusellenes kezelésben nem részesült, krónikus hepatitis C fertőzött paciensek kezelésére szolgálnak, a kimutatható HCV-RNS eradikációja céljára, olyan kombinált terápiával, amelyben a ribavirin terápiásan hatásos mennyisége és a pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos mennyisége kerül alkalmazásra 20 - 50 héten át.

Kiderítettük, hogy ha egy vírusellenes kezelésben nem részesült paciens 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, vagy, ha a vírusellenes kezelésben nem részesült paciens 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött, és vírus terhelése ml-enként nagyobb, mint 2 millió HCV-RNS másolat - kvantitatív PCR szerint - akkor a kombinált terápiát 40 - 50 héten át előnyösen 48 héten át végezzük.

Azt is megállapítottuk, hogy ha egy vírusellenes kezelés-

ben nem részesített paciens 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-vel fertőződött, akkor a kombinált terápiát 20 - 30 héten át, előnyösen 24 hétig végezzük.

A találmány a ribavirin olyan gyógyszerkészítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik, amelyek vírusellenes kezelésben nem részesült, krónikus hepatitis C fertőzött paciensek kezelésére szolgálnak, a kimutatható HCV-RNS eradikálása céljából. A kezelést olyan módszerrel végezzük, amelyben a ribavirin hatásos mennyiségét alkalmazzuk a pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségével együtt, 20 - 50 héten át; és amennyiben egy vírusellenes kezelést nem kapott paciens 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-vel fertőződött, a ribavirin pegilezett alfa-interferonnal való együttes alkalmazását 20 - 30 hétig folytatjuk; és amennyiben egy vírusellenes kezelést nem kapott paciens 1-es genotípusú HCV-vel fertőződött, a ribavirin alfa-interferonnal való együttes alkalmazását 40 - 50 héten át, előnyösen 48 héten át végezzük.

A találmány a pegilezett alfa-interferon olyan gyógyszerkészítmény előállítására való alkalmazására vonatkozik, amely vírusellenes kezelésben nem részesült, krónikus hepatitis C fertőzött paciensek kezelésére szolgál, a kimutatható HCV-RNS eradikálása céljából. A kezelést olyan módszerrel végezzük, amelyben a pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségét alkalmazzuk a ribavirin hatásos mennyiségével együtt, 20 - 50 héten át; és amennyiben HCV-vel fertőződött, a pegilezett alfa-interferon ribavirinnel való együttes alkalmazása 40 - 50 héten

át, előnyösen 48 hétig folytatjuk; és amennyiben egy vírusellenes kezelést nem kapott páciens 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-vel fertőződött, a ribavirin alfa-in-terferonnal való együttes alkalmazását 20 - 30 héten át, előnyösen 24 héten át végezzük.

A találmány ribavirin és pegilezett alfa-interferon olyan gyógyszerkészítmények előállítására való együttes alkalmazására vonatkozik, amelyek vírusellenes kezelésben nem részesült, krónikus hepatitis C fertőzött paciensek kezelésére szolgálnak. A kezelést a kimutatható HCV-RNS eradikációja céljából végezzük, egy olyan módszerrel, amelyben a ribavirin hatásos mennyiségét a pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségével együtt alkalmazzuk 20 - 50 héten át; és amennyiben a vírusellenes kezelést nem kapott páciens 1-es genotípusú HCV-vel fertőződött, a ribavirin és a pegilezett alfa-interferon együttes alkalmazását 40 - 50 héten át, előnyösen 48 héten át folytatjuk; és amennyiben a vírusellenes kezelést nem kapott páciens 2-es vagy 3-as genotípusú HCV-vel fertőződött, a ribavirin és az alfainterferon együttes alkalmazását 20 - 30 héten át, előnyösen 24 héten át végezzük.

A találmány a ribavirin olyan gyógyszerkészítmény előállítására való alkalmazására vonatkozik, amely vírusellenes kezelést nem kapott, krónikus, 1-es genotípusú hepatitis C fertőzött páciens kezelésére szolgál, a kimutatható HCV-RNS eradikációja céljából. A módszer abból áll, hogy a ribavirin hatásos mennyiségét alkalmazzuk a pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségével együtt 40 - 50 héten át, előnyösen 48 hétig.

A találmány a pegilezett alfa-interferon olyan gyógyszerkészítmény előállítására való alkalmazására is vonatkozik, amely vírusellenes kezelést nem kapott, krónikus 1-es genotípusú hepatitis C fertőzött paciens kezelésére szolgál, a kimutatható HCV-RNS eradikációja céljából. A módszer abból áll, hogy a pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségét alkalmazzuk a ribavirin hatásos mennyiségével együtt 40 - 50 héten át, előnyösen 48 hétig.

A találmány egy előnyös kiviteli formája a ribavirin és a pegilezett alfa-interferon olyan gyógyszerkészítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik, amelyek vírusellenes kezelést nem kapott, krónikus, 1-es genotípusú hepatitis C fertőzött paciens kezelésére szolgálnak, a kimutatható HCV-1-RNS eradikációja céljából. A kezelési módszer abból áll, hogy a ribavirin hatásos mennyiségét alkalmazzuk a pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségével együtt 40 - 50 héten át, előnyösen 48 hétig.

A találmány egy másik előnyös kiviteli formája továbbá a ribavirin és a pegilezett alfa-interferon olyan gyógyszerkészítmények előállítására való alkalmazására vonatkozik, amelyek vírusellenes kezelést nem kapott, krónikus, 1-es genotípusú hepatitis C fertőzött paciens kezelésére szolgálnak, akinél a vírus-terhelés ml-enként nagyobb, mint 2 millió HCV-1-RNS másolat, HCV-RNS kvantitatív PCR szerint. A kezelés célja a kimutatható HCV-RNS eradikációja egy olyan módszerrel, amelyben a ribavirin hatásos mennyiségét alkalmazzuk a pegilezett alfa-interferon ha-

tásos mennyiségével együtt 40 -50 héten át, előnyösen 48 hétig.

A találmány egy további előnyös kiviteli formája a ribavirin olyan gyógyszerkészítmény előállítására való alkalmazására vonatkozik, amely egy vírusellenes kezelést nem kapott, krónikus, 2-es vagy 3-as genotípusú hepatitis C fertőzött páciens kezelésére szolgál, a kimutatható HCV-RNS eradikációja céljából. A módszer abból áll, hogy a ribavirin hatásos mennyiségét alkalmazzuk a pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségével együtt 20 -30 héten át, előnyösen 24 hétig.

Az alkalmazott pegilezett alfa-interferont előnyösen egy pegilezett alfa-interferon vagy egy PEG-gel kezelt alfa-2a-interferon vagy PEG-gel kezelt alfa-2b-interferon közül választjuk ki.

Egy másik kiviteli alakban az alkalmazott alfa-interferon egy PEG-gel kezelt alfa-2b-interferon és a bevitt PEG-gel kezelt alfa-2b-interferon mennyisége 0,5 - 2,0 µg/kg hetenként, heti, TIW, QOD vagy napi adagolás szerint. Vagy pedig úgy járunk el, hogy az alkalmazott alfa-interferon egy PEG-gel kezelt alfa-2a-interferon és a PEG-gel kezelt alfa-2a-interferon mennyisége 20 - 250 µg kilogrammonként, hetenként, heti, TIW, QOD vagy napi adagolás szerint.

Előnyben részesítjük a PEG-gel kezelt alfa-2a-interferon vagy az alfa-2b-interferon vagy a PEG-gel kezelt alfa-2b-interferon alkalmazását.

A 40 - 50 héten át bevitt ribavirin mennyisége naponta 800 - 1200 mg, előnyösen naponta 800, 1000, vagy 1200 mg.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az antivirális (virus-ellenes) kezelésben nem részesült, krónikus hepatitis C fertőzött, éspedig 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött paciensek esetében, vagy az olyan antivirális kezelésben nem részesült paciensek esetében, akik 1-es genotípusú HCV-vel fertőöztek és vírus terhelésük ml-enként nagyobb, mint 2 millió HCV-RNS másolat - kvantitatív PCR („qPCR”) szerint - a ribavirin terápiásan hatásos mennyiségével és a pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos mennyiségével 20 -30 héten át végzett kombinált terápiával olyan eredményt kapunk, hogy ez esetben tízszer több paciens széruma nem tartalmaz kimutatható HCV-RNS-t a terápia befejezése után legalább 24 hétig, mint az alfa-interferon monoterápiával kezelt paciensek esetében. Amikor a kombinált terápiát 40 - 50 hétre hosszabbítjuk meg, akkor a kombinált terápia befejezése után legalább 24 hétig kétszer vagy háromszor több beteg széruma nem tartalmaz kimutatható HCV-RNS-t, összehasonlítva azokkal, akik 24 hétig kapták a kombinált terápiát és a kombinált terápia befejezése után legalább 24 hétig nyolcszor, kilencszer több paciens széruma nem tartalmaz kimutatható HCV-RNS-t, összehasonlítva azokkal, akik 48 héten át alfa-interferon monoterápiában részesültek. Lásd a 6., 14., 16. és 17. táblázatot. A találmány szerinti kombinált terápia alkalmazása után kapott hosszantartó virológiai válasz a HCV genotípusától és az alapszintű virális terheléstől - HCV-RNS/qPCR-rel mérve - valamint az 1-es genotípusú HCV-RNS elleni kombinált terápiával való kezelés időtartamától függ. Lásd a 13. és 15. táblázatot. Azoknál a paciensek-

nél, akik vírusellenes kezelésben nem részesültek és krónikus, 4-es, 5-ös és 6-os genotípusú HCV-vel fertőzöttek, a kezelés időtartama azonos az antivirális kezelésben nem részesült, 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött paciensekével. Az antivirális kezelést nem kapott pacienseknél, akik 2-es és/vagy 3-as genotípusú HCV-vel fertőződtek, a kombinált terápiás kezelés időtartama rövidebb, nevezetesen 20 -30 hét, előnyösen 24 hét. Lásd a 7., 13. és 15. táblázatot.

Az „alfa-interferon” kifejezés - ahogyan itt használjuk - nagymértékben homológ, faj-specifikus olyan proteinek családját jelenti, amelyek gátolják a virális replikációt és a celluláris proliferációt, továbbá modulálják az immunválaszt. Tipikus alfa-interferonok - de nem kizárólag - a következők: rekombináns alfa-2b-interferon, ilyen a Schering Corporation (Kenilworth, N.J.) Intron A interferon készítménye, a rekombináns alfa-2a-interferon, ilyen a Hoffmann-La Roche (Nutley, N.J.) Roferon interferon készítménye, a rekombináns alfa-2c-interferon, mint a Berofor alpha-2-interferon, amelyet a Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., (Ridgefield, C.T.) forgalmaz, az alfa-n1-interferon, a természetes alfa-interferonok egy tisztított keveréke, ilyen a Sumiferon, forgalmazza a Sumimoto (Japán), vagy a Wellferon interferon alpha-n1 (INS), forgalmazza a Glaxo-Wellcome Ltd., (London, Nagy-Britannia), vagy egy konszenzus alfa-interferon, mint amelyeket a 4,897,471 és 4,695,623 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetnek (főképpen az utóbbi 7., 8. és 9. példája) és az Amgen Inc.,

(Newbury Park, CA.) speciális készítménye vagy az Interferon Sciences által előállított alfa-n3-interferon, amely természetes alfa-interferonok keveréke és beszerezhető a Purdue Frederick Co.-tól (Norwalk, CT.) Alferon márkanév alatt. Előnyös az alfa-2-a vagy alfa-2b-interferon alkalmazása. Minthogy az interferonok közül szerte a világon a legszélesebb körben az alfa-2b-interferon rendelkezik jóváhagyással a krónikus hepatitis C fertőzés kezelésére, ez a legelőnyösebb. Az alfa-2b-interferon előállítását a 4,530,901 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti.

A beadásra kerülő pegilezett alfa-interferont pegilezett alfa-interferon vagy egy PEG-gel kezelt (pegilált) alfa-2a-interferon vagy egy PEG-gel kezelt (pegilált) alfa-2b-interferon közül választjuk ki.

A „PEG-gel kezelt alfa-interferon” kifejezés („pegilálás”) - ahogyan itt használjuk - az alfa-interferon, előnyösen az alfa-2a-interferon és alfa-2b-interferon polietilén-glikollal módosított konjugátumaira vonatkozik. Az előnyös polietilén-glikol-alfa-2b-interferon konjugátum a PEG₁₂₀₀₀-alfa-2b-interferon. A „12.000 molekulatömegű polietilén-glikollal konjugált alfa-interferon” és a „PEG₁₂₀₀₀-IFN-alfa” mondatok - ahogyan itt használjuk - olyan konjugátumokat jelentenek, amelyeket a WO 95/13090 számú nemzetközi közzétételi iratban leírt módszerek szerint állítunk elő, és amelyek uretán kötéseket tartalmaznak az alfa-2a- vagy alfa-2b-interferon aminos csoportjai és az átlag 12.000 molekulatömegű polietilén-glikol között. A PEG-gel kezelt

alfa-in-terferon, a PEG₁₂₀₀₀-IFN-alfa-2b a Schering Plough Research Institute (Kenilworth, N.J.) intézménytől szerezhető be.

Az előnyös PEG₁₂₀₀₀-alfa-2b-interferont úgy állítjuk elő, hogy egy PEG polimert kapcsolunk az alfa-2b-interferon molekulában lévő lizin maradék epszilon amino csoportjához. Egyetlen PEG₁₂₀₀₀ molekula konjugálódik uretán kötésen keresztül egy IFN-alfa-2b molekula szabad aminocsoportjaihoz. A konjugátumot a rákapcsolódott PEG₁₂₀₀₀ molekulatömege jellemzi. Injekciós célra a PEG₁₂₀₀₀-IFN-alfa-2b konjugátumot liofilizált porként formulázuk. Az alfa-interferon PEG-gel való konjugálásának az a célja, hogy javítsuk a protein átadást. A pegilálás ugyanis jelentősen meghosszabbítja a plazmában a protein felezési idejét, és ezáltal az alfa-interferonnak elnyújtott hatást biztosít.

Parenterális beadásra alkalmas pegilált alfa-interferon tartalmú gyógyszerkészítményeket megfelelő pufferrel, például trisz.HCl, acetát vagy foszfát - ilyen a dinátrium-hidrogén-foszfát/nátrium-dihidrogén-foszfát puffer - pufferrel és gyógyszerészetileg elfogadott töltőanyagokkal (például szacharózzal), vívóanyaggal (például humán plazmából készített albuminnal), toxicitás szerekkel (toxicity agents) (például nátrium-kloriddal), konzerváló szerekkel (ilyen például a timerozal, krezol vagy benzil-alkohol) és felületaktív anyagokkal (például Tween-nel vagy poliszorbátokkal) formulázhatjuk, injekcióhoz való steril vízben. A pegilezett alfa-interferont liofilizált porként tárolhatjuk 2-8 °C-on, hűtőben. A visszaoldott vizes oldatok, amennyiben 2-8 °C-on tároljuk, és ha a visszaoldást követően 24 órán

belül felhasználjuk, stabilak. Lásd például a 4,492,537; 5,762,923 és 5,766,582 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat. A visszaoldott vizes oldatokat letöltve, több-adagos olyan fecskendőkben is tárolhatjuk, amelyeket bizonyos gyógyszerek - mint az inzulin - beadására alkalmaznak. A tipikusan alkalmas fecskendők olyan rendszereket képeznek, amelyek egy toll típusú fecskendőhöz kapcsolt, előzőleg letöltött fiolát tartalmaznak. Ilyen a NOVOLET Novo Pen (beszerezhető a Novo Nordisk cégtől), valamint az olyan előre letöltött toll típusú fecskendők, amelyek lehetővé teszik, hogy a felhasználó könnyen adhasson önmagának injekciót. Egyéb rendszerekben egy üveg patronát tartalmazó toll típusú fecskendő az oldószert és a liofilizált pegilált alfa-interferont külön rekeszekben elválasztva tartalmazza.

Amennyiben a ribavirinnel együtt beadásra kerülő alfa-interferon egy pegilált alfa-2b-interferon, a beadott alfa-interferon mennyisége 0,5 - 20 µg/kg hetenként, heti TIW, QOD vagy napi adagolás szerint.

Amennyiben a ribavirinnel együtt beadásra kerülő alfa-interferon egy pegilált alfa-2a-interferon, a beadott alfa-interferon mennyisége 20 - 250 µg/kg hetenként, heti TIW, QOD vagy napi adagolás szerint.

A ribavirin [1-β-D-ribofuranozil-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid] beszerezhető az ICN Pharmaceuticals Inc. (Costa Mesa, CA.) cégtől - leírását a Merck Index (11. kiadás; 8199. számú kötet) tartalmazza. Előállítását és formulálását a 4,211,771

számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti.

Egy krónikus hepatitis C fertőzött személy egy vagy több következő tünetet vagy tünetegyüttest mutathat:

- (a) emelkedett ALT (alanin-aminotranszferáz);
- (b) pozitív anti-HCV antitest lelet;
- (c) HCV jelenléte, amelyet egy pozitív HCV-RNS teszt igazolt;
- (d) krónikus májbetegség klinikai jelei;
- (e) májsejt károsodás.

A kombinált terápia találmány szerinti gyakorlati megvalósítása esetén a pegilezett alfa-interferont és ribavirint a fenti tünetek vagy tünetegyüttesek közül egyet vagy többet felmutató paciensenél alkalmazzuk elégséges mennyiségben ahhoz, hogy a tünetek vagy tünetegyüttesek közül egyet vagy többet megszüntessen vagy legalább enyhítsen. A pegilált alfa-interferon készítmények nem hatásosak, ha ezeket orálisan alkalmazzák, tehát az alfa-interferon vagy pegilált alfa-interferon készítményeket parenterálisan alkalmazzuk, előnyösen szubkután (sc.), intravénás (iv) vagy intramuszkuláris (im.) injekcióban. A ribavirint a paciensenek pegilezett alfa-interferonnal együtt adjuk be, azaz a pegilezett alfa-interferon adagot ugyanazon időtartam alatt adjuk be a paciensenek, mint a ribavirin dózisokat. A ribavirin orálisan alkalmazható, kapszulában vagy folyadék formában, a pegilált alfa-interferon parenterális bevitelével együtt. Természetesen megfontolhatók a gyógyszer alkalmazásának más típusai is, mihamint ilyenek rendelkezésre állnak, ilyen az orr-spray,

transzdermális beviteli forma, kúp forma, elhúzódozó leadást biztosító kiszerezési forma és a tüdőbe való belélegeztetés. Az alkalmazás bármelyik formáját használhatjuk, feltéve, ha a megfelelő adagokat az aktív hatóanyag károsodása nélkül tudjuk beadni.

A „vírusellenes (antivirális) kezelést nem kapott paciensek” („antiviral treatment naïve patients”) kifejezés - a találmánnyal összefüggésben - azt jelenti, hogy a páciens soha nem kezelték ribavirinnel vagy bármilyen interferonnal, beleértve - de nem kizárólag - az alfa-interferont.

A „nem-kimutatható HCV-RNS” kifejezés - a találmánnyal összefüggésben - azt jelenti, hogy a páciens széruma ml-enként kevesebb mint 100 HCV-RNS másolatot tartalmaz, kvantitatív, több-ciklusú reverz transzkriptáz PCR metodikával mérve. A HCV-RNS-t a találmány szerint előnyösen az alább leírt metodikával mérjük. Ezt a metodikát ebben a leírásban HCV-RNS/qPCR-nek nevezzük.

A beteg szérumából az RNS-t guanidinium-tiocianát - fenol-kloroform eleggyel extraháljuk, ezt követi egy etanol-ammónium-acetátos kicsapás. A kicsapott RNS-t lecentrifugáljuk és a kapott üledéket Centrivap készülékben (console) (Labconco, Kansas City, Mo.) szárítjuk. A száraz üledéket 30 µl olyan oldatban reszuszpendáljuk, amely Rnasin (Promega Corp., Madison, WI.), ditiotritol és dietil-pirokarbonát-tal kezelt víz keverékéből áll. A mintákat - 20 °C-on vagy ez alatt tartjuk az RNS reverz transzkripciójáig (RT) és a PCR-ig.

Annak érdekében, hogy a teljes RNS szekvenciát cDNS-sé konvertáljuk RT reakcióban, random hexa-dezoxiribonukleotidokat (Pharmacia Biotech, Piscataway, N.J.) használunk primereként az első cDNS szál szintéziséhez. A reszuszpéndált minta két 3 µl-es részletét hozzáadjuk a 100 ng/µl random primerek 3 µl-éhez és 70 °C-on végezzük a denaturálást. A reverz transzkripció 40 °C-on 1 órán át megy végbe M-MLV reverz transzkriptáz (USB, Cleveland, OH.) használatával 5 mM magnézium-klorid tartalmú standard pufferben. A végső RT reakció-térfogat 26 µl. A PCR-t közvetlenül a reverz transzkripció után kezdjük.

A cDNS sokszorozására a PCR módszer egy módosított változatát alkalmaztuk, hőstabil Taq polimerázt használva. Hetvenöt mikroliter PCR keveréket adtunk a teljes RT reakciótérfogathoz (26 µl), hogy a végső magnézium-klorid koncentráció 1,5 mM legyen 101 µl össztérfogatban. A 101 µl-es mintákat ekkor két 50,5 µl-es adagra osztottuk szét és ásványolajat rétegeztünk rájuk, hogy megakadályozzuk a párolgást.

Egy PCR ciklus a következőkből állt: anellálás 90 másodpercig, extenzió 90 másodpercig és denaturálás 90 másodpercig 55 °C, 74 °C, illetve 94 °C mellett. A termociklizált minták végül 74 °C-on 10 perces extenziós kezelésben részesültek. Négy különböző ciklus sorozatot használtunk. Mivel a mintát duplikátumban vittük fel és ezeket a mintákat az RT után ketté osztottuk, ennélfogva egy mintából négy csövet kaptunk. A négy cső mindegyike különböző ciklus számot kapott, a mennyiséget növelő folyamat érzékenységének és pontosságának fokozására. A termociklizálás

hatékonyságát ismert másolatszámú RNS standardok - minden 60 csöből álló sorozatban - megfelelő amplifikációjával határoztuk meg. A sokszorozáshoz két primer készletet használtunk, mindkettő a HCV genom 5' nem transzlatált régiójából származik. Mindkét primer készlet nagymértékben konzervatív és a HCV minden ismert altípusát detektálják. 1. primer készlet: 5' irányban 5'-GTG-GTC-TGC-GGA-ACC-GGT-GAG-T-3', 3' irányban 5'-TGC ACG GTC TAC GAG ACC TC-3'. Ez a készlet egy 190 bp méretű terméket eredményezett. 2. primer készlet: 5' irányban 5'-CTG TGA GGA ACT ACT GTC TTC-3', 3' irányban 5'-CCC TAT CAG GCA GTA CCA CAA-3'. Ez a készlet egy 256 bp méretű terméket eredményezett.

A sokszorozott cDNS-t ezután 3 %-os agaróz gélben elektroforetizáltuk, majd nejlon membránra vittük át. A cél-DNS-t Southern blotting módszerrel és immunofestéssel mutattuk ki, nem radioaktív digoxigeninnel jelzett DNS szonda használatával. Ezeket az eljárásokat - PCR termociklizálás, agaróz gél elektroforézis, vákuum-transzfer Southern blot, hibridizáció és immunofestés - automatizált készülékekkel végeztük. Mindegyik membrán ismert másolatszámú sorozat-hígítású standardokat tartalmazott, amelyeket a minta-sávok kvantitatív méréséhez szolgáló standard görbék felvételére használtunk. Az eredeti standard görbéket az átírt klónokból származó, gondosan hígított HCV-RNS-ből készítettük. Radioaktív beépülési vizsgálatokat, gél elektroforézist és OD260 méréseket végeztünk az átíratokon, hogy meghatározzuk, vajon a várakozásnak megfelelő méretűek-e. Az RNS átíratok előállítását követően, bemért klón standardokat, „poolozott”

standardokat készítettünk, amelyek jobban képviselik a HCV heterogén természetét, amellyel a természetes fertőzéskor kerülünk szembe. Ezeket a poolokat ismert fertőzött egyének nagymennyiségű szérumának vagy plazmájának az egyesítése révén készítettük. A szérum/plazma poolokat a klón átíratokkal szemben PCR-rel kalibráltuk, majd ismert PCR-negatív folyadékokban hígítottuk. Végül a poolok legmagasabb másolatszámú mintáit mértük be a Chiron Inc. (Emeryville, CA.) féle cDNA Quantiplex nukleinsav kimutatóra szolgáló rendszerhez viszonyítva. Ezeket a „kétszeresen bemért” („double quantitated”) poolokat szétosztottuk és -70°C -on tartottuk el. Minden kísérletben ml-enként 5.000.000, 1.000.000, 500.000, 100.000, 10.000 és 1.000 másolatot tartalmazó hígításokat használtunk.

A Southern blot membránokat számítógépbe szkenneltük - automata scanner/densitometer alkalmazásával - a kifejlesztés alatt időközönként, hogy meghatározzuk, mikor a legegyszerűsebb a standard görbe. A kapott elektronikus képeket ezután sáv-terjedelem és átlagos sáv-denzitásra mértük. A leolvasásokat integrált sáv-denzitásra standardizáltuk és összehasonlítottuk a standard görbével, hogy megkapjuk minden sávra a virális másolatszám numerikus értékét.

A „hosszantartó virológiai válasz” kifejezés - a találmánnyal összefüggésben - azt jelenti, hogy a találmány szerint kezelt paciens szérumában nincs kimutatható HCV-RNS a kombinált terápiával való kezelés befejezése után legalább 24 héten át. Előnyös, ha a hosszantartó virológiai válasz időtartama legalább

egy év, vagy ennél hosszabb idő, a kezelés befejezése után.

Az alábbi klinikai vizsgálatok összehasonlító vizsgálatok, mivel azokat nem pegilezett alfa-interferonnal végeztük.

1. Vizsgálat

A vizsgálat átfogó célja és tervezete

Előrettekintő, több-központú, randomizált, kettős-vak, párhuzamos-csoportú vizsgálatot végeztünk. A tanulmány során összehasonlítottuk az INTRON A plusz ribavirin kezelést az INTRON A plusz placebo kezeléssel. A kezeléseket 24 vagy 48 hétig végeztük olyan vírusellenes (antivirális) kezelésben nem részesült, kompenzált krónikus hepatitis C fertőzött pacienseken, akik előzőleg semmiféle interferon kezelést nem kaptak, beleértve - de nem kizárólag - az alfa-interferon (INTRON A, ROFERON-A, konszenzus interferon vagy WELLFERON) terápiát, és akiket előzőleg ribavirinnel sem kezeltek. Kizártuk ebből a tanulmányból azokat a pacienseket is, akiket előzőleg hepatitis-szel kezeltek bármilyen más antivirális szerrel vagy immunmodulátorral a megelőző 2 éven belül. A kiválasztandó betegek krónikus hepatitis C fertőzöttségét pozitív szérum HCV-RNS, máj biopszia és laboratóriumi leletek bizonyították.

A pacienseket véletlenszerűen (randomizálva) választottuk ki a kezeléshez, amelyet vagy INTRON A plusz ribavirinnel vagy INTRON A plusz placebo-val végeztünk. Az INTRON A dózisa 3 millió NE sc. (szubkután) TIW volt; a ribavirin dózisa 1000 vagy 1200 mg p.o. (per os) volt naponta (testtömeg alapján), két

részre osztott adagban. Az egyenlő arányok szerinti kezelési csoport beosztásokat egy központi Randomizációs Központ készítette el. A randomizációs eljárásnál úgy jártak el, hogy megkísérelték kiegyensúlyozni a kezelési csoportokat a csoportokon belül és a csoportok között abból a szempontból, hogy az előkezeléskor végzett máj biopsziánál volt-e vagy nem volt cirrózis, továbbá a szérum HCV-RNS/qPCR szint és a HCV genotípus szempontjából.

A tanulmány szerinti kezelést 24 vagy 48 héten át alkalmaztuk. A tanulmány teljes időtartama 48 vagy 72 hetet vett igénybe, hogy meghatározhassuk a kezelés hosszantartó hatását. A kezelés időtartamát a randomizáláskor jelölték ki.

A kezelés folyamán és a kezelés utáni követés (posttreatment follow-up) alatt biokémiai (ALT), virológiai (HCV-RNS) és szövettani (máj biopszia) vizsgálatokat végeztünk a tanulmány szerinti kezelésre adott válasz természetének és tartamának a megállapítására. Az elsődleges hatékonysági változó a teljes válasz (overall response) volt, amelyet a terápia befejezése utáni 24 hét folyamán mért szérum HCV-RNS/qPCR (< 100 másolat/ml) elvesztése határozott meg. Ezenkívül figyelembe vettük a májgyulladás csökkenését és a követés folyamán végzett máj biopszia javulását, amelyet a Knodell Histology Activity Index (HAI) használatával mértünk. Az ALT normalizálódását, mint másodlagos hatékonysági végpontot, szintén vizsgáltuk. A tanulmány szerinti kezelések ártalmatlanságát válogatott laboratóriumi paraméterek monitorozásával ellenőriztük és a káros mellékhatások (adverse

events) előfordulását is feljegyeztük és kiértékeljük.

Kezelési eljárások

A vizsgálat szerint négy kezelési eljárást alkalmaztunk:

1. INTRON A 3 millió NE sc. TIW plusz ribavirin 1000 vagy 1200 mg naponta p.o. két részre osztott dózisban 24 héten át; vagy
2. INTRON A 3 millió NE sc. TIW plusz placebo, a ribavirinnek megfelelően p.o. két részre osztott dózisokban 24 héten át; vagy
3. INTRON A 3 millió NE sc. TIW plusz ribavirin 1000 vagy 1200 mg naponta p.o. két részre osztott dózisban 48 héten át; vagy
4. INTRON A 3 millió NE sc. TIW plusz placebo a ribavirinnek megfelelően p.o. két részre osztott adagban 48 héten át.

A vizsgálat szerinti 1. és 2. kezelési eljárást 24 héten át végeztük; a 3. és 4. kezelési eljárást 48 héten át végeztük. A standard INTRON A-t (alfa-2b-interferon, rekombináns) - hepatitis C elleni készítmény - 3 millió NE TIW fix dózisként alkalmaztuk. Minden páciens felvilágosítottunk az INTRON A készítmény és szubkután alkalmazása vonatkozásában. A ribavirint naponta kétszer, reggel és este adtuk be. A dózist a páciens testtömege szerint határoztuk meg az első orvosi vizsgálat (entry visit) alkalmával. A ≤ 75 kg-os páciensek naponta 1000 mg-ot kaptak 2 x 200 mg-os kapszulában reggel és 3 x 200 mg-os kapszu-

lában este. A > 75 kg-os paciensek naponta 1200 mg-ot kaptak 3 x 200 mg-os kapszulákban reggel és este.

A randomizációs eljárást úgy végezték, hogy a csoportok egyensúlyban legyenek a következő alapszintű jellemzők (baseline characteristics) vonatkozásában:

- kezelés előtti máj szövettani lelet (cirrózis pozitív vagy cirrózis negatív);
- szérum HCV-RNS/qPCR státus (HCV-RNS/qPCR $\leq$ 2.000.000 vagy HCV-RNS/qPCR $>$ 2.000.000 másolat/ml; és
- HCV genotípus (1-es vagy más). Kevert genotípust (amely az 1-es típust tartalmazza) hordozó pacienseket az 1-es típusba osztottuk be egyensúlyi okokból.

Hatásosság

Az elsődleges hatásossági vizsgálat tárgya az 1. és 2. és a 3. és 4. kezelési csoportok összehasonlítása volt a hosszantartó virológiai válasz arányát illetően, amelyet a terápia befejezése utáni 24 héten mért (kimutatható) szérum HCV-RNS/qPCR elvesztése egy kimutathatatlan szintig vagy egy < 100 másolat/ml szintre való csökkenése határoz meg. Vizsgáltuk a következő másodlagos hatásossági végpontokat is.

Másodlagos hatásossági végpontok:

- azoknak a pacienseknek a részaránya, akiknél a követés 24 hete folyamán az ALT normalizálódott;
- azoknak a pacienseknek a részaránya, akiknél a biopsziás lelet javult (I+II+III kategória összesített

pontszáma);

- a biopsziás pontszámok alapszinttől való eltérése (I+II+III kategória összesített pontszáma);
- normalizálódott ALT lelettel rendelkező paciensek részaránya a kezelés végpontján;
- válasz arányok a követés 24 hete folyamán a HCV-RNS/qPCR eredmény alapján.

Viroológia

Kezdeti állapot és változás a kezdeti állapothoz képest

A szérum HCV-RNS/qPCR tesztet egy központi laboratórium végezte. Az alapszinthez egy pozitív HCV-RNS assay eredményére volt szükség; csak HCV-RNS pozitív paciensek voltak választhatók a részvételre. Az ismételt vizsgálatokat a 4., 12. és 24. hétre, és ha a paciens a 48 hetes kezelési csoporthoz tartozott, a 36. és 48. hétre iktattuk be. Minden betegnél ismételt vizsgálatokat iktattunk be a követés 12. és 24. hetére.

A választ az alábbi definíciók szerint állapítottuk meg:

Válaszoló: egy beteget egy adott időpontban akkor soroltunk a válaszolók közé, ha HCV-RNS/qPCR eredménye negatív (< 100 másolat/ml) volt ebben az időpontban.

Hosszantartó válaszoló: azt a pacienst tekintettük hosszantartó válaszolónak, aki a követés 24 hetében válaszoló volt.

Megjegyezzük, hogy azokat a pacienseket, akik nem feleltek

meg ezeknek a kritériumoknak, beleértve azokat a pacienseket is, akik abbahagyták a részvételt mielőtt a szükséges HCV-RNS/qPCR kiértékeléseket megkaptuk volna, a nem-válaszolók közé soroltuk be.

Teljes választ adó: mind a szérumban HCV-RNS/qPCR eredmény, mind a máj szövettani lelet változás - kiértékelve a Knodell HAI gyulladás pontszám szerint - alapján. Arról a pácienstről mondtuk ki, hogy a kezelésre teljes választ adó, ha hosszantartó válaszoló volt és ha a kezelés után a Knodell HAI gyulladás pontszám (I+II+III kategóriák összege) 2 vagy több egységgel javult a kezelés előtti pontszámhoz képest.

Máj szövettani vizsgálat

Előírtuk, hogy a páciens a tanulmányba való bevonását megelőző 6 hónapon belül és a követés 24 hetében máj biopsziás vizsgálaton essen át. A biopsziák kiértékelését egyetlen patológus végezte, a Knodell Histology Activity Score alkalmazásával. A központi patológus vakon végezte a vizsgálatot a beteg azonosítása és kezelési csoportja vonatkozásában, továbbá a biopsziás mintavétel kezeléshez viszonyított (elő- vagy utókezelés) ideje vonatkozásában. A vizsgálat szerinti kezelések hatékonyságát úgy állapítottuk meg, hogy az alapszinten megfigyelt gyulladásos aktivitás fokát összehasonlítottuk a követés 24 hetében kapott aktivitással.

Eredmények

Kilencszáz-húsz pacienst vettünk fel 42 egyesült államokbeli központban, és randomizáltuk vagy 24 hetes INTRON A plusz ribavirin ($n = 228$) vagy INTRON A plusz placebo ($n = 231$) kezelésre vagy 48 hetes INTRON A plusz ribavirin („I+R”) ($n = 228$) vagy INTRON A plusz placebo („I+P”) (225) kezelésre.

Az összes beteg 81 %-a (734/912) minden kezelésben részt vett, és teljesítette a 24 hetes követést. A 24 hetes I+R csoportban a paciensek 89 %-a (203/228), a 24 hetes I+P csoportban a paciensek 90 %-a (207/231), a 48 hetes I+R csoportban a paciensek 70 %-a (159/228) és a 48 hetes I+P csoportban a paciensek 73 %-a (165/225) végezte be a tanulmányt.

A paciensek 20 %-a (178/912) abbahagyta a kezelést: a 24 hetes I+R csoportban 11 % (25/228), a 24 hetes I+P csoportban 10 % (24/231), a 48 hetes I+R csoportban 30 % (69/228) és a 48 hetes I+P csoportban 27 % (60/225). Minden csoportban egy káros mellékhatás volt a leggyakoribb oka annak, hogy a beteg nem folytatta a kezelést: a 24 hetes I+R csoportban 8 % (19/228), a 24 hetes I+P csoportban 9 % (20/231), a 48 hetes I+R csoportban 20 % (45/228) és a 48 hetes I+P csoportban 14 % (32/225).

Végeredményben a paciensek 96 %-a ment végig a vizsgálaton úgy, hogy minden kezelésen átesett, és résztvett a követésben is. A 24 hetes I+R csoportban csak 2 beteg, a 24 hetes I+P csoportban csak 8 beteg, a 48 hetes I+R csoportban csak 7 beteg és a 48 hetes I+P csoportban csak 4 beteg szakította meg a követést.

A paciensek testtömegét és betegségük alapszintű jellemzőit (HCV genotípus és kezdeti vírus terhelés) az 1. vizsgálat minden betegére nézve az alábbi 1. táblázatban ismertetjük. A HCV genotípusok vizsgálatát azokon a beteg-szérum mintákon végeztük, amelyeket HCV-RNS/qPCR tesztelésnek vetettünk alá.

1. táblázat

Az 1. vizsgálat pacienseinek testtömege és alapszintű betegségi jellemzői

	I+R	I+P ²	I+R ¹	I+P ²
	24 hét	24 hét	48 hét	48 hét
Testtömeg	(n=228)	(n=231)	(n=228)	(n=225)
> 75 kg	148 (65 %)	157 (68 %)	133 (58 %)	153 (68 %)
< 75 kg	80 (35 %)	74 (32 %)	95 (42 %)	72 (32 %)
<u>HCV genotípus³</u>				
1	164 (72 %)	167 (72 %)	166 (73 %)	162 (72 %)
2	29 (13 %)	38 (17 %)	37 (16 %)	43 (19 %)
3	28 (12 %)	24 (10 %)	23 (10 %)	19 (8 %)
4	6 (3 %)	2 (0,9 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
5	0	0	1 (0,4 %)	0
6	1 (0,4 %)	0	0	0
<u>HCV-RNS/qPCR</u>				
(másolat/ml)				
Geometriai átlag	3,070,019	2,767,469	2,922,925	2,819,324
≤ 2 millió másolat/ml	62 (27 %)	74 (32 %)	76 (33 %)	63 (28 %)
> 2 millió másolat/ml	166 (73 %)	157 (68 %)	152 (67 %)	162 (72 %)

Lábjegyzetek az 1. táblázathoz:

1. I+R = INTRON A + ribavirin
2. I+P = INTRON A + placebo
3. A szubgenotípusokat a megfelelő genotípusaikhoz soroltuk be.

Ebben a leírásban a hatásosságról és ártalmatlanságról szóló minden fejtegetés a teljes kezelést kapott csoportok ada-

tain alapul.

Hatásosság

A vizsgálatnak az volt a célja, hogy összehasonlítsuk az INTRON A plusz ribavirin adását az INTRON A plusz placebo adásával a teljes válasz arány és a virológiai válasz arány (HCV-RNS/qPCR assayre alapozva) szempontjából, 24 és 48 hétre vonatkoztatva. Az elsődleges hatásossági változó a vizsgálat szerint a teljes válasz arány.

A hatásosságra vonatkozó következtetések az alábbiak:

Az INTRON A plusz ribavirin kombinált terápia alkalmazása 48 héten át két-háromszorosára növelte az INTRON A monoterápia hatásosságát a krónikus hepatitis C kezelésében, antivirális kezelésben nem részesült pacienseknél. A 48 hétig alkalmazott INTRON A plusz ribavirin kombinált terápia növelte a kezelés befejezésekor kapott válasz arányt és csökkentette a visszaesést, ami jobb elhúzódó virológiai válasz arányt eredményezett, mint a 48 hétig tartó INTRON A plusz placebo adása. A hatásosság javulásába beleértendő a betegség minden megjelenési formája és a javulás az alábbiakban nyilvánul meg:

- a kimutatható HCV-RNS hosszantartóan eradikálódik;
- javul a májgyulladás;
- normalizálódik az ALT;
- javul a Knodell HAI gyulladás pontszám.

A szérum HCV-RNS hosszantartó elvesztése összefügg a májgyulladás javulásával, vagy megszűnésével. Az eredmények korrelációt mutattak ki a hosszantartó virológiai válasz, a májgyul-

ladás javulása, az ALT normalizálódása és a HAI javulása között.

A követés végén a teljes válasz arány a szérumban HCV-RNS/qPCR csökkenéséből és a követés végén (a kezelés befejezése után következő 24 hét) a máj szövettani változásából adódik össze. Egy páciens akkor nyilvánítottunk teljes válaszolónak, ha a HCV-RNS (qPCR) eredménye negatív volt a kezelés utáni 24 hét alatt végzett kiértékeléskor és a kezelés utáni Knodell HAI gyulladás pontszám (I+II+III kategória összege) 2 egységgel vagy több egységgel javult a kezelés előtti pontszámhoz képest. Az első negatív HCV-RNS lelelt időpontjában a hosszantartó válaszolók százalékat a követés végén kapott (hosszantartó) virológiai választ, a hisztológiai választ és a teljes válasz arányokat a 2., 3., 4. és 5. táblázatban foglaljuk össze.

A követés végén kapott HCV-RNS hosszantartó virológiai válasz: a HCV-RNS hosszantartó elvesztése a kezelés befejezését követő 24 héten.

Azoknak a pácienseknek a részaránya, akiknek a szérumban a HCV-RNS a kezelés utáni 24 héten eradikálódott, két-háromszor nagyobb volt (4% 16 % ellenében) azon páciensek csoportjában, akiket INTRON A + ribavirin kombinációjával kezeltünk, mint azokban, akik INTRON A + placebo kezelést kaptak.

A kombinált terápia meghosszabbítása volt a legnagyobb hatással a visszaesési arányokra. A kezelés befejezése utáni 24 héten a visszaesési részarányok a 48 hetes kombinált terápiánál és a 48 hetes INTRON A + placebo kezelésnél azonosak voltak (12

%). A kombinált terápiával végzett hosszabb kezelés (48 hét) és a csökkent visszaesési arányok a legmagasabb hosszantartó virológiai válasz arányokat eredményezték. A virológiai válasz arányok szintén szignifikánsan magasabbak voltak a 48 hetes kombinált terápiánál, mint a 24 hetes kombinált terápiánál (38 % 31 %-kal szemben; p értéke = 0,053).

A kombinált terápia 24 hétről 48 hétre való meghosszabbítása lényegesen megnövelte a hosszantartó virológiai válaszokat azokban a paciensekben, akik a 12. és 24. héten váltak először HCV-RNS negatívvá. A 2. táblázatban látható összefoglalás szerint a 24 hetes kezelés 4. hetében a paciensek 81 %-ánál (35/44) volt megfigyelhető hosszantartó virológiai válasz, a 48 hetes kombinált terápiánál a 48 hetes kezelés 4. hetében a paciensek 81 %-ánál (36/45) figyeltünk meg hosszantartó virológiai választ. Megjegyzendő, hogy a 24 és 48 hetes kombinált terápiát kapott ezen paciensek tekintélyes része, akik először a 12. héten válaszoltak, hosszantartó virológiai válaszolókká váltak. A 24 hetes kombinált kezelést kapott csoportban ezen paciensek 42 %-ában és a 48 hetes kombinált terápiát kapott csoportban ezen betegek 63 %-ában ezek a válaszok hosszantartóak voltak. Ezenkívül, a 48 hetes kombinált terápiás kezelést kapott csoportban azon paciensek 44 %-a, akik először a 24. héten váltak HCV-RNS negatívvá, hosszantartó virológiai választ ért el. A 24. hét után kapott válaszok közül egy sem lett hosszantartó válaszoló egyetlen kezelési csoportban sem.

A 12. és 24. héten először válaszolók többsége - ezek a

kezelés befejezése utáni 24 héten hosszantartó válaszolók lettek - azon paciensek közül került ki, akik a 48 hetes kombinált terápiát kapták. (Lásd alább a 2. táblázatot.).

2. táblázat

Az 1. vizsgálat folyamán az első nem kimutatható HCV-RNS szintek időpontjában a hosszantartó virológiai válaszolók százalékos aránya

	<u>INTRON A + ribavirin</u>		<u>INTRON A + placebo</u>	
Első nem kimutatható HCV-RNS lelet ideje (hét)				
	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>
4	81 % (35/43)	80 % (36/45)	48 % (10/21)	70 % (14/20)
12	42 % (30/72)	63 % (40/63)	9 % (3/32)	35 % (11/31)
24	46 % (5/11)	44 % (11/25)	0 % (0/22)	22 % (4/18)

A 3. táblázatban a követés végén elért paciensek válaszokat foglaljuk össze.

3. táblázat

A követés végén kapott szérumban HCV-RNS: azon betegek részaránya, akiknél a HCV-RNS eradikációját mutattuk ki a kezelés befejezését követő 24 héten.

Minden kezelt	INTRON A + ribavirin		INTRON A + placebo		p érték ¹
betegek száma	A	B	C	D	B vs D
kezelés végén	24 hét	48 hét	24 hét	48 hét	
kezelés időtartama					
A kezelés végén					
Negatív	121 (53 %)	115 (50 %)	66 (24 %)	54 (24 %)	< 0,001
Pozitív	107 (47 %)	113 (50 %)	165 (71 %)	171 (76 %)	
A követés végén					
Hosszantartó					
válaszadók	70 (31 %)	87 (38 %)	13 (6 %)	29 (13 %)	< 0,001
Visszaesők	54 (24 %)	28 (12 %)	53 (23 %)	26 (12 %)	
Nem válaszadók	104 (46 %)	113 (50 %)	165 (71 %)	170 (76 %)	

¹Fisher-féle egzakt teszt a kezelés végén: A vs B-nél p érték: 0,639; A vs C-nél p érték: < 0,001; A vs D-nél p érték: < 0,001.

²Logisztikai regresszió számítás a követés végi összehasonlításokra: A vs B-nél p érték: 0,053; A vs C-nél p érték: < 0,001; A vs D-nél p érték: < 0,001.

(vs = versus = ellenében)

Az INTRON A monoterápiához képest a kombinált terápia szignifikánsan növelte a virológiai választ a kezelés végén.

Lásd a 3. táblázatot. A 48 hetes kombinált terápiának a 48 hetes INTRON A monoterápiával való összehasonlítására és a 24 hetes kombinált terápiának a 24 és 48 hetes INTRON A monoterápiával való összehasonlítására kapott p érték egyaránt $< 0,001$. A kombinált terápia kiterjesztése 24 hétről 48 hétre 50 %-kal csökkentette a visszaesések részarányát (24 %-ról 12 %-ra), ezáltal a 48 hetes kombinált terápia hatékonyabb lett, mint a 24 hetes kombinált terápia ($p = 0,053$).

Kezelés előtti és kezelés utáni biopsziák az INTRON A plusz ribavirinnel 24, illetve 48 hétig kezelt paciensek 79 %-ából (179/228), illetve 69 %-ából (157/228) álltak rendelkezésre és azon paciensek 76 %-ából (176/231) és 70 %-ából (158/225), akik 24 hétig, illetve 48 hétig kaptak INTRON A plusz placebo kezelést. A 4. táblázat a kezelés májgyulladásra kifejtett hatását foglalja össze azoknál a pacienseknél, akik mind a kezelés előtti, mind a kezelés utáni biopsziás eredményekkel rendelkeztek. Mint a HCV-RNS-replikáció hosszantartó elvesztése esetén, azoknak a pacienseknek a részaránya, akiknél javult a májgyulladás, szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0,001$) azoknál a pacienseknél, akik a kombinált terápiát kapták, összehasonlítva azokkal, akik INTRON A monoterápiát kaptak 48 hétig.

A kimutatható HCV-RNS eradikációja nagymértékben korrelált a szérum ALT normalizációjával. A követés végén két-háromszor több betegnél volt normális az ALT a kombinált terápiában részesült betegekben, mint az INTRON A monoterápiás betegekben. Azok közül a paciensek közül, akiknél hosszantartó volt a normalizá-

lódott ALT, a 48 hetes kombinált terápiát kapott paciensek nagyobb részaránya volt hosszantartó virológiai válaszoló, mint a 24 hetes kombinált terápiát kapott és a 24 hetes vagy 48 hetes INTRON A monoterápiát kapott betegeké.

4. táblázat

Máj szövettani vizsgálat a követés végén: a máj szövettani leletben a kezelés befejezését követő 24 héten - a Knodell HAI (I+II+III) pontszám alapján - mért javulás.

Beteg stá- Betegek száma (%)^b

tus

	INTRON A + ribavirin		INTRON A + placebo		p érték ^c
	A	B	C	D	
	24 hét	48 hét	24 hét	48 hét	
	(n=179) ^a	(n=157) ^a	(n=176) ^a	(n=158) ^a	
Javult	102 (57 %)	96 (61 %)	77 (44 %)	65 (41 %)	< 0,001

biopszia^d

a = n = két biopsziás mintával rendelkező paciensek száma;

b = kezelés előtt és után biopszián átesett betegek száma;

c = Fisher-féle egzakt teszt;

d = A Knodell Hisztológiai Index (HAI) pontszám (I+II+III) megváltozott: a kezelés előtti pontszámhoz képest a kezelés utáni pontszám 2-vel, vagy ennél többel csökkent.

Teljes válasz

Amikor a vizsgálatot megterveztük, tudomásul vettük, h

mivel a máj biopszia egy invazív eljárás, nem valószínű, hogy a kezelés után minden betegből meg fogjuk kapni a máj biopsziás mintát. Ezért a tanulmány terve és a statisztikai analízis tervezete előírta, hogy a teljes válasz analízisében az összes kezelt beteg adatait vesszük alapul és egy maximális valószínűségi módszerrel (maximum likelihood method = MLE) fogjuk megbecsülni azoknál a pacienseknél, akiknek a teljes válasz státusát nem lehetett meghatározni, azaz, akiknél negatív volt a HCV-RNS és hiányzott a kezelés utáni biopszia kiértékelése. A vizsgálat terve azt is előírta, hogy egy további analízist végzünk azokon a pacienseken, akik mind kezelés előtti, mind kezelés utáni biopsziás eredménnyel rendelkeznek (azaz az összes adattal rendelkező paciensek). A teljes válasz a kimutatható HCV-RNS hosszantartó elvesztéséből és a követés végén kapott máj szövettani vizsgálat eredményéből tevődik össze. A teljes választ az alábbi analízisek alapján az 5. táblázatban foglaljuk össze.

- maximális valószínűségi becslés
(maximum likelihood estimate = MLE)
- paciensek, akik minden adattal (mind a kezelés előtti, mind a kezelés utáni biopsziás eredményekkel) rendelkeznek;
- paciensek, akiknél hiányoznak adatok (vagy az egyik vagy mindkét HCV-RNS/biopszia eredmény), ezeket sikertelenekként kezeljük.

5. táblázat

Teljes válasz arány

Analizált adatok	INTRON A + ribavirin		INTRON A + placebo		
	A	B	C	D	p érték ^b
	24 hét	48 hét	24 hét	48 hét	B vs D
Maximális válasz- náségi becslés ^a	26 %	35 %	5 %	9 %	< 0,001
Pacienster adattal ^c	minden 29 % (52/179)	41 % (64/157)	5 % (8/170)	11 % (18/158)	< 0,001
Hiányzó adatok al- kérrelenségként kezelve ^d	23 % (52/228)	28 % (64/228)	28 % (64/228)	8 % (18/225)	< 0,001

^aMLE logisztikai regressziós számítás alapján. Összes biopsziás adattal rendelkező paciensek logisztikai regressziós analízise: p értékek A vs D-nél < 0,001 és A vs B-nél 0,096.

^bFisher-féle egzakt teszt;

^cÖsszes adat = kezelés előtti és kezelés utáni biopsziás eredmények. (Logisztikai regressziós analízis).

^dAzokat a pacienseket, akiknél akár virológiai, akár biopsziás adatok hiányoztak, vagy mindkettő hiányzott, a nem válaszolók közé számítottuk.

A HCV-RNS eradikációja céljából végzett kezelés hatására a követés végén kapott individuális eredményekből és a májgyulladás javulásából előrelátható volt, hogy a teljes válasz arány a 48 hetes INTRON A plusz ribavirin kezelési csoportban szignifi-

kánsan nagyobb ($< 0,001$), mint amit a 48 hetes INTRON A plusz placebo kezelési csoportban megfigyeltük. A 48 hetes kombinált terápiás kezeléssel statisztikailag szignifikáns javulást kaptunk a teljes válaszban, összehasonlítva a 48 hetes INTRON A monoterápiás kezeléssel, MLE és komplett biopszia alapján. A 24 hetes és 48 hetes kombinált terápiás kezelésre kapott teljes válasz arány szignifikánsan magasabb volt, mint a 24, illetve 48 hetes INTRON A monoterápiánál kapott arány.

Logisztikai regressziós analízist végeztünk minden alapszintű demográfiai változón és betegségre vonatkozó jellemzőn. A követés végén kapott hosszantartó választ a paciensekre és betegségre vonatkozó statisztikailag szignifikáns jellemzők közül csak a következők jelzik előre: egy olyan genotípus, amely nem az 1-es és a ≤ 2 millió vírus terhelés.

Ami a vírus másolatok számát (≤ 2 millió, > 2 millió) illeti, a különbség statisztikailag szignifikáns volt a magasabb válasz arányok javára a ≤ 2 millió másolatot tartalmazó paciensekben (6. táblázat).

Ha kombináljuk a genotípust és az alapszintű vírus terhelést, a válasz hierarchiája figyelhető meg. Azoknál a pacienseknél, akik nem az 1-es genotípussal fertőződtek és alapszintű vírus terhelésük ≤ 2 millió másolat, és 24 és 48 héten át részesültek kombinált terápiában, azoknál volt a legjobb a követés végén a válasz; az 1-es genotípussal fertőzött és > 2 millió másolatot tartalmazó betegnél, akik 48 hetes INTRON A plusz ribavirin kombinált terápiát kaptak, a hosszantartó virológiai

válasz kétszer jobb volt, mint azoknál, akik ugyanezen típussal fertőződtek és csak 24 hétig részesültek a kombinált terápiában (6. táblázat).

6. táblázat

A betegségi jellemzők és a hosszantartó válasz összefüggése:

minden kezelést megkapott paciensek

A betegség jellemzői ^a	Paciensek száma (%)			
	INTRON A + ribavirin		INTRON A + placebo	
	24 hét	48 hét	24 hét	48 hét
<u>HCV-RNS/vírus terhelés</u>				
≤ 2 millió másolat/ml	42 % (25/52)	43 % (33/76)	9 % (7/74)	29 % (18/63)
> 2 millió másolat/ml	27 % (44/166)	36 % (54/152)	4 % (6/157)	7 % (11/162)
<u>HCV genotípus</u>				
1-es	16 % (26/164)	28 % (46/166)	2 % (3/167)	7 % (11/162)
Más genotípusok	69 % (44/64)	66 % (41/62)	16 % (10/64)	29 % (18/63)
<u>Genotípus/alapszintű</u>				
<u>HCV-RNS</u>				
Más genotípusok				
≤ 2 millió másolat/ml	88 % (14/16)	71 % (15/21)	25 % (5/20)	50 % (10/20)
Más genotípusok				
> 2 millió másolat/ml	63 % (36/48)	63 % (26/41)	11 % (5/44)	19 % (8/43)
1-es genotípus				
≤ 2 millió másolat/ml	26 % (12/46)	33 % (18/55)	4 % (2/54)	19 % (8/43)
1-es genotípus				
> 2 millió másolat/ml	12 % (14/118)	25 % (28/111)	1 % (1/113)	3 % (3/119)

^aA betegeket felvételükkor HCV vírus másolatszám (≤ 2 millió, >

2 millió), genotípus (1-es vagy más) és cirrózis (van vagy nincs, HCV-RNS/g PCR mérés alapján) szerint osztályoztuk.

7. táblázat

A hosszantartó virológiai válasz arányok (%) és a HCV genotípus összefüggése

Genotípus	INTRON A + ribavirin		INTRON A + placebo	
	24 hét	48 hét	24 hét	48 hét
1	16% (27/165)	28% (46/166)	21% (4/168)	7% (11/162)
2	83% (25/30)	68% (25/37)	18% (7/38)	35% (15/43)
3	57% (16/28)	65% (15/23)	8% (2/24)	16% (3/19)
4-6	40% (2/5)	50% (1/2)	0	0

A 7. táblázat bemutatja, hogy a hosszantartó virológiai válasz az egyes genotípusokkal fertőzött azon pacienseknél, akik 48 hetes kombinált terápiát kaptak, nagyobb volt, mint azoknál, akik INTRON A + placebo-val 24, illetve 48 hétig kaptak kezelést. Kivéve a 2-es HCV genotípussal fertőzött pacienseket, akiknél a kombinált terápia időtartamának a meghosszabbítása megnövelte a hosszantartó virológiai választ adó paciensek részarányát. (Lásd a 15. táblázatot az 1. és 2. tanulmány kombinált virológiai válaszai vonatkozásában.) A hosszantartó virológiai válasz logisztikai regressziós analízise bemutatta, hogy a kezelési csoporton kívül a nem 1-es HCV genotípus és a ≤ 2 millió alapszintű HCV vírus másolat/ml szignifikánsan előre jelzik a hosszantartó virológiai választ (p érték: $\leq 0,011$). Megjegyzésre

leginkább érdekes, hogy a 48 hetes kombinált terápia azoknál a pacienseknél javította a hosszantartó virológiai válaszarányt, akiknél a legalacsonyabb válaszarányt vártuk, nevezetesen azoknál a pacienseknél, akik 1-es genotípusú HCV-vel fertőződtek és ml-enként több, mint 2 millió HCV vírus másolatot tartalmaztak. Ezeknél a pacienseknél a hosszantartó virológiai válasz arány kétszer nagyobb volt, mint azoknál, akik 24 hetes kombinált terápiás kezelést kaptak. Szignifikáns volt a hosszantartó virológiai válasz az 1-es genotípusú HCV-vel fertőzött pacienseknél, akik 48 hetes kombinált terápiát kaptak. Náluk 1,75-ször nagyobb volt a hosszantartó virológiai válaszarány, mint azoknál, akik 24 hetes kombinált terápiában részesültek.

2. Vizsgálat

Alapjában véve az 1. vizsgálatban fentebb leírtakkal azonos metodikát alkalmaztunk. A 43 nemzetközi intézményben (832 paciens) az alábbi három kezelési eljárást használtuk.

Az eredményeket alább foglaljuk össze.

1. INTRON A 3 millió NE sc. TIW plusz ribavirin 1000 vagy 1200 mg per nap p.o. két részre osztott dózisokban 24 hétig; vagy

2. INTRON A 3 millió NE sc. TIW plusz ribavirin 1000 vagy 1200 mg per nap p.o. két részre osztott dózisokban 48 hétig; vagy

3. INTRON A 3 millió NE sc. plusz placebo, a ribavirinnek megfelelően, p.o. két részre osztott dózisokban 48 hétig.

Hatásosság

Az elsődleges hatásossági vizsgálat tárgya a hosszantartó virológiai válasz volt, amelyet a követés végén (a kezelést követő 24 hét) mért kimutatható HCV-RNS(qPCR) elvesztése határoz meg. Egy páciens akkor nyilvánítottunk teljes válaszsolónak, ha a HCV-RNS(qPCR) lelete negatív volt a kezelés utáni 24 hét értékelésekor és a kezelés utáni Knodell HAI gyulladás pontszám (I+II+III kategóriák összege) 2 vagy több egységgel javult (csökkent) a kezelés előtti pontszámhoz képest. Az első negatív HCV-RNS időpontjában a hosszantartó virológiai válaszolók százalékat, a követés végén kapott virológiai választ, a hisztológiai választ és a teljes válasz arányokat a 9., 10., 11. és 12. táblázatban foglaljuk össze.

A paciensek testtömegét és alapszintű betegségi jellemzőit (HCV genotípus és kezdeti virológiai terhelés) - a 2. vizsgálat pacienseire - az alábbi 8. táblázat tartalmazza.

8. táblázat

A 2. vizsgálat pacienseinek testtömege és alapszintű betegségi jellemzői

	INTRON A + ribavirin		INTRO A + placebo
Testtömeg	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>	<u>48 hét</u>
> 75 kg	116 (42 %)	129 (47 %)	122 (44 %)
≤ 75 kg	161 (58 %)	148 (53 %)	156 (56 %)
<u>HCV genotípus</u>			
1	161 (58 %)	159 (57 %)	168 (60 %)
2	27 (10 %)	23 (8 %)	21 (8 %)
3	73 (26 %)	74 (27 %)	79 (28 %)
4	12 (4 %)	16 (6 %)	9 (3 %)

5	1 (0,4 %)	5 (2 %)	1 (1,4 %)
6	3 (1 %)	0	0

HCV-RNS/qPCR

(másolat/ml)

geometriai	át- 2,229,797	2,064,959	2,351,824
lag			
≤2 millió másolat/ml	108 (39 %)	115 (42 %)	95 (34 %)
>2 millió másolat/ml	169 (61 %)	162 (59 %)	183 (66 %)

9. táblázat

A 2. vizsgálatban a hosszantartó virológiai válaszolók százaléka az első nem kimutatható HCV-RNS szintek időpontjában

<u>Első</u>	<u>nem-kimutatható</u>	<u>INTRON A + ribavirin</u>	<u>INTRON A + placebo</u>
<u>HCV-RNS időpontja (hét)</u>			
	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>	<u>48 hét</u>
4	84 % (57/68)	83 % (58/70)	72 % (33/46)
12	47 % (36/77)	69 % (51/74)	34 % (18/53)
24	12 % (3/26)	45 % (9/20)	10 % (2/21)

A 9. táblázatban összefoglalt adatok szerint paciensek többségének, akik hosszantartó virológiai válaszolókká váltak, negatív volt a HCV-RNS szintje a kezelés 4. hetében. Azonban a 24 hetes és 48 hetes kombinált terápiával kezelt csoportokban azon paciensek tekintélyes részaránya, akik HCV-RNS pozitívak voltak a 4. héten, először a 12. héten válaszoltak; a 24 hetes kezelési csoportban 47 % és a 48 hetes kezelési csoportban 69 % lett hosszantartó válaszoló. Fontos, hogy a 48 hetes kombinált terápiával kezelt csoportban a paciensek 45 %-a (9/20), akik először a 24. héten váltak negatívvá, hosszantartó válaszolók-

ká váltak. A 24. hét után előforduló válaszolók közül egy sem lett hosszantartó a három csoport egyikében sem.

HCV-RNS válasz a követés végén: a HCV-RNS hosszantartó elvesztése a kezelés befejezését követő 24 héten

A kombinált terápiával való kezelés befejezését követő 24 héten azon páciensek aránya, akiknek a szérumban a HCV-RNS eradikációját észleltük, lényegesen nagyobb volt azokban a páciensekben, akiket az INTRON A plusz ribavirin kombinált terápiával kezeltünk, összehasonlítva azokkal, akik INTRON A monoterápiát kaptak. A 10. táblázatban összefoglaljuk a követés végén a szérumban HCV-RNS lelet szerinti páciens válaszokat.

10. táblázat

Szérumban HCV-RNS a követés végén: azon páciensek aránya, akiknél a HCV-RNS eradikálódott a kezelés utáni 24 héten és a követés végén

	Páciensek száma (%)		p érték
	INTRON A + ribavirin	INTRON A + placebo	
	A	B	C
	24 hét	48 hét	48 hét
	(n=277)	(n=277)	(n=278)
Kezelés végén ²			
Negatív	57 % (157)	52 % (145)	33 % (93)
Pozitív	42 % (120)	42 % (132)	65 % (185)

B vs C¹

< 0,001

Követés végén³

Hosszantartó	35 % (96)	43 % (118)	19 % (53)	< 0,001
Visszaesés	23 % (23)	10 % (27)	15 % (41)	
Nem válaszoló	42 % (42)	48 % (132)	66 % (184)	

¹Fisher-féle egzakt teszt a kezelés végi összehasonlítások értékelésére, logisztikai regresszió analízis a követés végi értékelésre.

²Kezelés végén: p érték A vs C = < 0,001 és

A vs B = 0,348

³Követés végén: p érték A vs C = < 0,001 és

A vs B = 0,055.

A 10. táblázat bemutatja, hogy (1) a 24 hetes és 48 hetes kombinált terápiák szignifikánsan megnövelték a hosszantartó virológiai választ a kezelés végén, az INTRON A monoterápiához képest (mindkét p érték < 0,001) és (2) a kombinált terápia meghosszabbításának - 24 hétről 48 hétre - volt a legnagyobb hatása a visszaesési arányokra (a 48 hetes kezelésnél 10 %, a 24 hetes kezelésnél 23 %; p érték = 0,055).

Máj szövettani vizsgálat a követés végén: máj szövettani leletek javulása a kezelés befejezését követő 24 héten a Knodell Hisztológiai Aktivitási Index (HAI) pontszámok (I+II+III) alapján

A 24 és 48 hétig INTRON A + ribavirinnel kezelt betegek 74 %-ától (204/277) álltak rendelkezésünkre kezelés előtti és utáni biopsziák, illetve az olyan betegek 69 %-ától (191/278),

akik INTRON A + placebo kezelést kaptak. A 11. táblázat összegezi a kezelés májgyulladásra gyakorolt hatását azon pacienseknél, akik mind a kezelés előtti, mind a kezelés utáni biopsziás eredményekkel rendelkeztek. Mint a HCV-RNS replikáció hosszantartó elvesztése esetében, a májgyulladás javulása is azoknál a pacienseknél volt szignifikánsan jobb ($p < 0,001$), akik 48 hetes kombinált terápiát kaptak, mint azoknál, akik 48 hétig INTRON A monoterápiát kaptak. A kombinált terápia 24 hétről 48 hétre való meghosszabbítása is szignifikánsan növelte azon paciensek arányát, akiknél javulás következett be a májgyulladásban (p érték = 0,046).

11. táblázat

Máj szövettani vizsgálat a követés végén: máj szövettani leletek javulása a kezelés befejezését követő 24 héten a Knodell

HAI (I+II+III) pontozás alapján

Beteg státus	INTRON A + ribavirin		INTRON A + placebo	
	A	B	C	p érték ^c
	24 hét	48 hét	48 hét	B vs C
	(n=204) ^a	(n=167) ^a	(n=191) ^a	
Javult biopszia ^d	53 % (107)	63 % (105)	39 % (74)	< 0,001

^aMindkét biopsziás lelettel rendelkező paciensek;

^bMind kezelés előtti, mind kezelés utáni biopszián átesett paciensek;

^cFisher féle egzakt teszt. p érték: A vs C = 0,007 és

A vs B = 0,046

^aA kezelés utáni Knodell Hisztológiai Index (HAI) pontszáma (I+II+III összege) megváltozott a kezelés előttihez képest, nevezetesen 2-vel vagy ennél többel csökkent a kezelés előttihez képest.

Teljes válasz

Az alábbi analíziseken alapuló teljes választ a 12. táblázatban foglaljuk össze:

- maximális valószínűségi becslés (MLE);
- betegek, akik minden adattal (mind a kezelés előtti, mind a kezelés utáni biopsziás eredményekkel) rendelkeznek;
- azokat a betegeket, akiknél hiányoznak adatok (vagy egyik vagy mindkét HCV-RNS/biopszia) eredményteleneként kezeljük.

12. táblázat

Teljes válasz arány

INTRON A + ribavirin		INTRON A + placebo		
Analizált	ada-	A	B	C
tok				
	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>	<u>48 hét</u>	
MLE ^a	28 %	37 %	17 %	
Páciensek	min-			
den	30 % (62/204)	41 % (68/167)	17 % (32/191)	

adattal^c

Hiányzó adattal eredménytelenként kezelve^a

22 % (62/277) 24 % (68/277) 12 % (32/278)

^aMLE logisztikai regressziós analízis alapján. p érték: B vs C = < 0,001, A vs C = < 0,002 és A vs B = 0,043.

^bFisher féle egzakt teszt.

^cÖsszes adat = kezelés előtti és kezelés utáni biopsziás eredmények. p érték: B vs C = < 0,001, A vs C = < 0,005 és A vs B = 0,032.

^dAzokat a pacienseket, akiknél vagy virológiai vagy biopsziás adatok hiányoztak, azokat az eredménytelenekhez számítottuk.

A követés végén a HCV-RNS eradikációját célzó kezelés hatásának és a májgyulladás javulásának individuális eredményeiből előrelátható volt, hogy a teljes válasz arány az INTRON A plusz ribavirin csoportban szignifikánsan nagyobb, mintegy kétszeres javulást mutat ahhoz képest, mint ami az INTRON A plusz placebo csoportban volt megfigyelhető minden kiértékelési módszer szerint.

A logisztikai regressziós analízist minden alapszintű demográfiai változóra és betegségjellemzőre elvégeztük. Az egyetlen alapszintű szignifikáns jellemző, amely előre jelzi a követés végén kapott hosszantartó választ, nem az 1-es genotípus volt.

13. táblázat

Hosszantartó virológiai válasz arányok a 2. tanulmány pacienseinél, tekintettel HCV genotípusukra

Genotípus	INTRON A + ribavirin		INTRON A + placebo
	24 hét	48 hét	48 hét
1	18 % (29/161)	30 % (48/159)	11 % (19/168)
2	59 % (16/27)	74 % (17/23)	35 % (8/23)
3	66 % (48/73)	61 % (45/74)	32 % (25/79)
4-6	19 % (3/16)	38 % (8/21)	12 % (1/8)

A kombinált terápia jobb hosszantartó virológiai válasz arányt biztosít minden genotípusnál, mint az INTRON A plusz placebo. A kombinált terápia 48 hétre való kiterjesztése megnövelte a hosszantartó virológiai válasz részarányát minden genotípusnál, kivéve a 3-as típust. (Lásd a 13., valamint a 15. táblázatot az 1. és 2. vizsgálat összesített virológiai válaszairól).

Ami a vírus másolat számát (≤ 2 millió, > 2 millió) illeti, számszerű különbség volt a ≤ 2 millió másolatot tartalmazó pacienseknél a hosszantartó virológiai válasz arányok javára (14. táblázat). Ha kombináljuk a genotípust és az alapszintű vírus terhelést, a válasz hierarchiája figyelhető meg. Azoknál a pacienseknél volt a legjobb a követés végén a válasz, akik nem 1-es genotípussal fertőződtek és alapszintű vírus terhelésük ≤ 2 millió másolat volt. Az 1-es genotípussal fertőzött és > 2 millió másolatot tartalmazó paciensek, akik a hosszabb, 48 hetes kezelést kapták kombinált terápiával, azoknál volt a legszignifikánsabb a hosszantartó virológiai válasz javulása

minden csoportban.

14. táblázat

A betegség jellemzői a hosszantartó virológiai válasszal összefüggésben: minden kezelést megkapott paciensek a 2. tanulmányban

A betegség jellemzői	Paciensek száma (%)		
	INTRON A + ribavirin	INTRON A + placebo	
	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>	<u>48 hét</u>
<u>HCV-RNS/qPCR</u>			
≤2 millió másolat/ml	44% (48/108)	47% (54/115)	31% (15/49)
>2 millió másolat/ml	28% (48/109)	40% (64/102)	13% (24/183)
<u>HCV genotípus</u>			
1	18% (29/161)	30% (48/159)	11% (19/168)
Más genotípus	58% (67/116)	59% (70/118)	31% (34/110)
<u>Genotípus/alapszintű</u>			
<u>HCV-RNS/qPCR</u>			
Más genotípus/≤ 2 millió másolat/ml	53% (28/53)	62% (34/55)	31% (15/49)
Más genotípus/>2 millió másolat/ml	62% (39/63)	57% (36/63)	31% (19/61)
1-es genotípus/≤2 millió másolat/ml	36% (20/55)	33% (20/60)	30% (14/46)
1-es genotípus/> 2 millió másolat/ml	8% (9/106)	28% (28/99)	4% (5/122)

A 14. táblázatból kitűnik, hogy kombinált terápia kiter-

jesztése 48 hétre általánosságban javította a hosszantartó virológiai válasz arányokat. A legmagasabb hosszantartó virológiai válasz arányokat azoknál a pacienseknél láttuk, akik a 48 hetes kombinált terápiát kapták, nem 1-es genotípussal fertőződtek, és kezdeti HCV szintjük ≤ 2 millió másolat/ml volt. Nagy jelentősége van annak, hogy azok a paciensek, akik 1-es genotípussal fertőződtek és HCV szintjük > 2 millió, azoknál a 48 hetes kombinált terápia következtében a hosszantartó virológiai válasz arányok háromszor magasabbak voltak, mint azoknál, akik csak 24 hetes kombinált terápiában részesültek.

Az összesített eredményekből a hatásosságra levonható következtetések az 1 + 2 tanulmányban résztvevő összes paciense nézve

A kombinált terápia jelentősen eredményesebb volt, mint a krónikus hepatitis C kezdeti kezelésére alkalmazott INTRON A monoterápia. A hosszantartó virológiai válasz arányok ezen antivirális kezelésben nem részesült pacienseknél a 48 hetes kombinált terápia következtében majdnem háromszor magasabbak voltak, mint a 48 hetes INTRON A monoterápiát kapott pacienseknél és a 48 hetes kombinált terápiás eredmények szignifikánsan magasabbak voltak, mint a 24 hetes kombinált terápiás eredmények. A hosszantartó válasz arányokban kapott javulás a kezelés két hatásával magyarázható: a kezelés végén kapott magasabb válasz arányokkal és a csökkent visszaesési arányokkal. E két hatás nettó eredménye az volt, hogy a 48 hetes kombinált terápiá-

val kaptuk a legmagasabb hosszantartó válasz arányt, összehasonlítva a 48 hetes monoterápiával vagy a rövidebb ideig tartó kombinált terápiával kapott arányokkal. A hatékonyság 48 hetes kombinált terápiával való növekedéséhez a válasz más mértékei, így a biokémiai (ALT) és a szövettani végpontok is hozzájárulnak.

Valójában a szérum HCV-RNS hosszantartó elvesztése nagymértékben korrelált más klinikai végpontokkal, vagyis az ALT normalizációjával és a májgyulladás javulásával vagy megszűnésével. A kimutatható HCV-RNS elvesztése a követés végén az ALT normalizációjával társult minden kezelési csoportban, de kissé magasabb volt a kombinált terápiánál. A kombinált terápiát kapott paciensek többsége, akiknél az ALT normális volt, szintén HCV-RNS negatív volt (83-87 %).

A terápia meghosszabbítása volt a legnagyobb hatással a visszaesési arányokra. A követés végén, mind a 48 hetes kombinációs, mind a monoterápiás kezelési csoportban a visszaesések aránya alacsonyabb volt, mint a 24 hetes kombinált terápiás kezelési csoport visszaesési aránya. A magas kezelés végi válasz arány - amelyet a 24 és 48 hetes kombinált terápia eredményezett, összehasonlítva a 48 hetes INTRON A monoterápiával - és a csökkent visszaesési arányok kombinációja eredményezte a legmagasabb hosszantartó válasz arányokat. A hosszantartó válasz arányok kétszer olyan magasak voltak a 48 hetes kombinált terápiánál, mint az INTRON A monoterápiánál (48) ($p < 0,001$). A hosszantartó virológiai válasz arányok szintén magasabbak voltak a 48 hetes kombinált terápiánál, ha csak a 24 hetes arányokhoz ha-

sonlítottuk ($p = 0,008$).

A kombinált terápia jótékony hatása az INTRON A monoterápiára és a 24 hetes kombinált terápiára adott válasz standard előjeleitől függetlenül fennállt a visszaeső paciensekben. Ezeknek a vizsgálatoknak az elején a pacienseket a következő betegségi jellemzők szerint csoportosítottuk: HCV genotípus (1-es genotípus vagy más genotípusok), HCV vírus szint mértéke (vírus másolat szám a szérumban ≤ 2 millió/ml vagy > 2 millió/ml), cirrózis (van vagy nincs). A hosszantartó virológiai válasz logisztikai regressziós analízise kimutatta, hogy a kezelési csoporton kívül csak a HCV genotípus volt szignifikáns előjele a hosszantartó virológiai válasznak. Úgy tűnt, hogy sem a kezelés előtti HCV vírus szint, sem a cirrózis jelenléte nem befolyásolta az előzőleg kezeletlen paciensek azon képességét, hogy a kombinált terápiára elérjék a hosszantartó virológiai választ.

A 48 hetes kombinált terápiával a hosszantartó válasz arányok következetesen magasabbak voltak, mint a 48 hetes INTRON A monoterápiára kapott arányok, tekintet nélkül a genotípusra és általában magasabbak voltak, mint a 24 hetes kombinált terápiánál. A paciensek egy csoportja, az 1-es genotípussal fertőzött paciensek, kevésbé reagáltak az INTRON A monoterápiára, mint az egyéb genotípusokkal fertőzött paciensek. Ennek ellenére a hosszantartó virológiai válasz arányok az 1-es genotípus esetén körülbelül háromszor magasabbak voltak a 48 hetes kombinált terápiánál, a 48 hetes INTRON A monoterápiához hasonlítva és majdnem

kétszer olyan magasak a 48 hetes, mint a 24 hetes kombinált terápiánál. A kombinált terápia következetesen magasabb hosszantartó virológiai válasz arányokat mutatott más genotípusokkal fertőzött pacienseknél. Mind a 24 hetes, mind a 48 hetes kombinált terápiával kapott válasz arányok magasabbak voltak, mint a 48 hetes INTRON A monoterápiával kapott arányok, és minden genotípusnál, kivéve a 2-es és 3-as genotípust (mely genotípusoknál egyforma volt a válasz arány, azaz körülbelül 64 % volt a 24 hét végén is és a 48 hetes kombinált terápia után is) a kombinált terápia tartamának 48 hétre való meghosszabbítása megnövelte a hosszantartó virológiai válaszokat adó paciensek arányát (lásd a 15. táblázatot).

A kombinált terápia a hosszantartó virológiai válaszok létrehozásában is hatásosabb volt, mint a 48 hetes INTRON A monoterápia, függetlenül az alapszintű vírus szinttől. A 48 hetes kombinált terápia következetesen magasabb hosszantartó virológiai válasz arányokat produkált a vírus fertőzés minden szintjén, mint a 48 hetes INTRON A monoterápia. A hosszantartó válasz arányok hasonlóak voltak a legtöbb vírus szintnél mind a 24 hetes, mind a 48 hetes kombinált terápiával kezelt csoportban, kivéve a legmagasabb vírus szinteknél ($5 - <6$ és $\geq 6 \times 10^6$ másolat/ml), ahol a 48 hetes kombinált terápiás csoportokban a hosszantartó válasz arányok kétszer olyan magasak voltak, mint a 24 hetes kombinált terápiás csoportokban.

Mint előzőleg megjegyeztük, a nem 1-es, hanem más genotípussal fertőződött pacienseknél magasabbak voltak a hosszantartó

virológiai válasz arányok, mint az 1-es típussal fertőzötteknél és egy ≤ 2 millió/ml vírus szint jobb válasszal társult, mint a > 2 millió/ml. Figyelemre méltó volt, hogy a kombinált terápiás kezelés 48 hétre való meghosszabbítása azoknál a pacienseknél javította a hosszantartó válasz arányokat, akiknél alacsonyabb válasz arányok voltak várhatók, nevezetesen azoknál, akik 1-es genotípussal fertőződtek és akik ml-enként > 2 millió HCV-RNS másolatot tartalmaztak. A kombinált terápia 48 hétre való kiterjesztése a paciensek ezen csoportjában olyan hosszantartó virológiai válasz arányokat eredményezett, amelyek négyszer magasabbak voltak, mint a csak 24 hetes kombinált terápiánál.

Egyéb demográfiai és kórlefordítás (disease history) jellemzők kevés hatást gyakoroltak a kombinált terápia kimenetelére. Ezzel szemben jelentősen alacsonyabb hosszantartó válasz arányokat jegyeztünk fel 48 hetes INTRON A monoterápia esetén olyan pacienseknél, akik 55 évesnél idősebbek és 75 kg-nál súlyosabbak voltak, vagy akik transzfúzió révén fertőződtek meg. Minden esetben 10-12 % tartományban volt a válasz arány.

Igen sok páros biopsziás lelettel rendelkezünk, összehasonlítva a krónikus hepatitisz C fertőzött pacienseken végzett hasonló típusú tanulmányokkal. Mint vártuk, a betegek egy részénél nem állt rendelkezésre a kezelés előtti vagy a kezelés utáni máj biopszia, különböző okok miatt. A paciensek 71 %-ától azonban megkaptuk a páros biopsziákat. A követés végén a 48 hetes kombinált terápiát kapott paciensek szignifikánsan magas arányánál észleltünk javulást, összehasonlítva a 48 hetes INTRON A

monoterápiával kezelt paciensekkel ($p < 0,001$). A 24 hetes kombinált terápia szintén szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a 48 hetes INTRON A monoterápia a májgyulladás javításában. Mint előzőleg megjegyeztük, a virológiai válasszal való korreláció fennállt, akár a biopsziákkal állapítottuk meg a javulást, akár a nekroinflammatórikus pontszám alapszinttől való átlagos eltéréseivel. A paciensek 64 - 69 %-ánál a májgyulladásban bekövetkezett javulásnál a -3,8-as alapszinttől való átlagos eltérések -5,0-ig terjedtek. A legjelentősebb átlagos eltérés a 48 hetes INTRON A monoterápiával kezelt betegeknél volt.

Várható volt, hogy a hosszantartó virológiai válaszolók minden kezelési csoportban nagyobb javuláson mentek át a máj biopszia gyulladásos pontszámaiktól illetően, mint azok a paciensek, akik HCV-RNS pozitívak maradtak, és bár a javulás mértéke minden csoportban hasonló volt, a szövettani javulást mutató virológiai válaszolók részaránya legalább kétszer nagyobb volt, mind a 24 hetes, mind a 48 hetes kombinált terápiánál, mind a 48 hetes INTRON A monoterápiánál. A kombinált terápia meghosszabbítása a májgyulladásban kifejezettebb átlagos javulásokat eredményezett. Ugyancsak megjegyzésre érdemes, hogy azok a paciensek, akik a 48 hetes kombinált terápiánál visszaesők voltak, azoknál jelentékeny átlagos javulás mutatkozott a gyulladásban. Az összesített eredményeket a 15-20 táblázatokban foglaljuk össze:

15. táblázat

Az 1. és 2. vizsgálat adatai alapján összesített virológiai választás

Paciensek száma ¹	INTRON A + ribavirin		INTRON A + placebo	
	24 hét	48 hét	24 hét	48 hét
	n = 505 A	n = 505 B	n = 231 C	n = 503 D
Kezelés végén ²	53 %	50 %	29 %	24 %
Követés végén ³	33 % ± 4	41 % ± 5	6 %	16 %
HCV geno-típus	Paciensek száma	Paciensek száma		
1-es genotípus	17 % ± 4 (56/326)	29 % ± 5 (94/325)	2 %	9 %
2-es genotípus	73 % ± 12 ⁴ (41/57)	70 % ± 12 ⁴ (42/60)	18 %	35 %
3-as genotípus	63 % ± 9 ⁴ (64/101)	62 % ± 10 ⁴ (60/97)	8 %	29 %
4/5/6 genotípus	24 % ± 10 (5/21)	39 % ± 20 (9/23)	0 %	11 %

¹Paciensek jellemzői: (a) 66 % férfi; 34 % nő; (b) átlag életkor: 42,7 év; (c) kezelés előtti átlag HCV-RNS szintek: < 2 millió másolat/ml: 34 % és > 2 millió másolat/ml: 66 %; Super Quant, NGI; (d) HCV genotípus: 1 = 66 %; 2 = 13 %; nem 1-3 = 3 %.

²Kezelés végén p érték: B vs D = < 0,001; A vs D = < 0,001; követés végén = a kezelés utáni 24 hét: p érték: A vs B = 0,257; B vs D = < 0,001; A vs D = < 0,001.

³Követés végén a hosszantartó virológiai válasz: p érték: A vs B = 0,008.

⁴A hosszantartó virológiai válasz a 24 hét végén a 2-es és 3-as genotípus esetén körülbelül 64,5 % és a 48 hét végén körülbelül 65 % volt.

16. táblázat

A hosszantartó virológiai válasz százaléka az összes HCV 1 genotípussal fertőzött paciensenél

Paciens	<u>INTRON A + ribavirin</u>		<u>INTRON A + placebo</u>	
	24 hét	48 hét	24 hét	48 hét
HCV 1-es genotípus ≤ 2 millió másolat/ml	32 %	33 %	4 %	25 %
HCV 1-es genotípus > 2 millió másolat/ml	10 %	27 %	1 %	33 %
Összes HCV 1-es genotípus	17 %	29 %	2 %	9 %

Az összes 24 hetes és 48 hetes kombinált terápiával kezelt, HCV 1-es genotípussal fertőzött paciensenél a hosszantartó virológiai válasz statisztikailag jobb volt, mint a 24 és 48 hétig INTRON A plusz placebo-val kezelt, HCV 1-es genotípussal fertőzött paciensek válasza. Azon HCV-genotípus-1 pacienseknél, akiknek az alapszintű HCV vírus terhelése nagyobb volt, mint 2 millió másolat/ml, a hosszantartó virológiai válasz statisztikailag szignifikánsan jobb volt a 24 és 48 hetes kombinált terápia esetén, mint a 24 és 48 hetes INTRON A plusz placebo kezelés

esetén.

17. táblázat

HCV genotípusra és alapszintű HCV-RNS szintekre vonatkoztatott
hosszantartó virológiai válasz az 1. és 2. vizsgálat alapján

	<u>INTRON A + ribavirin</u>		<u>INTRON A + placebo</u>	
<u>Páciensek</u>	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>
HCV 1-es genotípus és alapszintű HCV-RNS: ≤ 2 millió másolat/ml	32 %	33 %	4 %	25 %
HCV 1-es genotípus és alapszintű HCV-RNS: > 2 millió másolat/ml	11 %	27 %	1 %	4 %
Más HCV genotípus ¹ és alapszintű HCV-RNS: ≤ 2 millió másolat/ml	61 %	64 %	25 %	36 %
Más HCV genotípus ¹ és alapszintű HCV-RNS: > 2 millió másolat/ml	62 %	61 %	11 %	10 %

¹HCV 4/5/6 genotípussal volt fertőzött a páciensek 3 %-a. Hosszantartó válasz I+R esetén: 24 % (24 hetes) és 38 % (48 hetes); I+P esetén: 0 % (24 hetes) és 11 % (48 hetes). Hosszantartó válasz arány HCV 2+3 genotípusnál hasonló, mint fent.

18. táblázat

Alapszintű HCV-RNS szintekre vonatkoztatott hosszantartó virológiai válasz (1. és 2. vizsgálat)

	<u>INTRON A + ribavirin</u>		<u>INTRON A + placebo</u>	
<u>Paciensek</u>	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>
Alapszintű HCV-RNS szint: ≤2 millió másolat/ml	44 %	46 %	9 %	36 %
Alapszintű HCV-RNS szint: >2 millió másolat/ml	27 %	38 %	4 %	10 %

19. táblázat

Hosszantartó virológiai válaszadók százaléka az első nem kimutatható HCV-RNS szintek időpontjában az 1. és 2. vizsgálat alapján

Az első nem kimutatható

<u>HCV-RNS időpontja</u>	<u>INTRON A + ribavirin</u>		<u>INTRON A + placebo</u>	
<u>(hét)</u>	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>	<u>24 hét</u>	<u>48 hét</u>
4	83% (92/111)	82% (94/115)	48% (10/21)	71% (47/66)
12	44% (66/149)	66% (91/137)	9% (3/32)	35% (29/84)
24	19% (8/42)	44% (20/45)	0% (0/22)	15% (6/39)

20. táblázat

ALT válasz: a szérum ALT normalizációja az 1. és 2. vizsgálat
pacienseiben

	INTRON A + ribavirin		INTRON A + placebo			
	A	B	C	D	p ^a érték	p ^a érték
	24 hét	48 hét	24 hét	48 hét		
	(n=505)	(n=505)	(n=231)	(n=503)	B vs D	A vs D
<u>Kezelés</u>						
<u>végén.</u>						
<u>Vizsgálat:</u>						
1 + 2 ^b	66% (329)	66% (334)	24% (56)	37% (185)	<0,001	0,739
1	58% (133)	61% (138)	24% (56)	28% (62)	<0,001	<0,001
2	71% (196)	71% (196)	-	44% (123)	<0,001	<0,001
<u>Követés</u>						
<u>végén.</u>						
<u>Vizsgálat:</u>						
1 + 2 ^b	36% (181)	44% (221)	11% (25)	24% (102)	<0,001	<0,001
1	32% (72)	36% (83)	11% (25)	16% (35)	<0,001	<0,001
2	39% (109)	50% (138)	-	24% (67)	<0,001	<0,001

^aCochran-Mantel Haenszel féle általános asszociáció kombinált eredményekre; Fisher-féle egzakt teszt az individuális tanulmányokra.

^bÖsszesített eredmények.

Azok számára, akik ezen a szakterületen jártasak, nyilvánvaló, hogy a találmányt sokféleképpen módosíthatják és változ-

tathatják anélkül, hogy a találmány szellemétől és oltalmi körétől eltérnének. Az itt leírt speciális kiviteli alakokat csak mint példákat ismertettük. A találmány csak a csatolt igénypontok által meghatározott feltételekre korlátozódik, ezenkívül az olyan egyenértékű feltételek teljes körére, amelyre az ilyen igénypontok jogot formálnak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Ribavirin alkalmazása krónikus hepatitis C fertőzött betegekben a kimutatható HCV-RNS kiirtására szánt gyógyszerkészítmény előállítására, ahol a gyógyszerkészítmény ribavirin hatásos mennyiségének pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségével együttesen történő beadására szolgál, azzal jellemezve, hogy a ribavirin a pegilezett alfa-interferonnal együttesen 40-50 héten keresztül adagolt, a beteg

- (1) antivirális kezelést még nem kapott,
- (2) HCV-1 genotípusú vírussal fertőzött és
- (3) HCV-RNS kvantitatív PCR segítségével meghatározott 2 millió másolat/ml szérum értéknél nagyobb vírusterhelést mutat.

2. Pegilezett alfa-interferon alkalmazása krónikus hepatitis C fertőzött betegekben a kimutatható HCV-RNS kiirtására szánt gyógyszerkészítmény előállítására, ahol a gyógyszerkészítmény pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségének ribavirin hatásos mennyiségével együttesen történő beadására szolgál, azzal jellemezve, hogy a ribavirin a pegilezett alfa-interferonnal együttesen 40-50 héten keresztül adagolt, a beteg

- (1) antivirális kezelést még nem kapott,
- (2) HCV-1 genotípusú vírussal fertőzött és
- (3) HCV-RNS kvantitatív PCR segítségével meghatározott 2 millió másolat/ml szérum értéknél nagyobb vírusterhelést mutat.

3. Ribavirin és pegilezett alfa-interferon alkalmazása krónikus hepatitis C fertőzött betegekben a kimutatható HCV-RNS

kiírtására szánt gyógyszerkészítmény előállítására, ahol a gyógyszerkészítmény ribavirin hatásos mennyiségének pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségével együttesen történő beadására szolgál, azzal jellemezve, hogy a ribavirin a pegilezett alfa-interferonnal együttesen 40-50 héten keresztül adagolt, a beteg

- (1) antivirális kezelést még nem kapott,
- (2) HCV-1 genotípusú vírussal fertőzött és
- (3) HCV-RNS kvantitatív PCR segítségével meghatározott 2 millió másolat/ml szérum értéknél nagyobb virusterhelést mutat.

4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az interferon pegilezett alfa-2b-interferon

5. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az interferon pegilezett alfa-2a-interferon.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, amelyben az adagolt ribavirin 800-1200 mg naponta.

A meghatalmazott:

Dr. Gál Melinda
székhelyi igazgató
SNGK Szabadalmi Ügyvéti Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1009
Email: gal@shgk.hu