

news  
release**UNO STUDIO DI FASE II SULL'IMPIEGO DI BOCEPREVIR PER 28 E 48 SETTIMANE  
MOSTRA UN'ALTA PERCENTUALE DI RISPOSTA SOSTENUTA  
IN MALATI DI EPATITE C DI GENOTIPO 1 MAI TRATTATI IN PRECEDENZA (NAÏVE)****I risultati intermedi dello studio HCV SPRINT-1 presentati al Meeting annuale  
dell'AASLD. Ora sono in corso importanti studi di fase III su pazienti naïve  
e su altri che non hanno risposto a un precedente trattamento**

**Segrate (MI), 10 novembre 2008** – Schering-Plough Corporation informa che un'analisi intermedia (*interim analysis*) programmata dei dati di uno studio di fase II ha dimostrato che boceprevir, inibitore della proteasi per uso orale contro il virus dell'epatite C (HCV), in associazione con peginterferone e ribavirina, ha incrementato in misura considerevole la percentuale di risposta virologica persistente (SVR) con 28 settimane di terapia, e l'ha pressoché raddoppiata con un ciclo di 48 settimane, in confronto all'attuale standard terapeutico, rappresentato da peginterferone e ribavirina (gruppo di controllo) per 48 settimane. Questi risultati dello studio HCV SPRINT-1 su 595 pazienti mai trattati in precedenza (naïve) con epatite C cronica da HCV di genotipo 1 sono stati presentati al 59° Meeting annuale dell'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD)<sup>1</sup>.

Nel braccio di studio con boceprevir per 48 settimane, il tasso di SVR è stato del 74 per cento a 12 settimane dalla fine del trattamento (SVR 12) in pazienti che avevano ricevuto per quattro settimane peginterferone alfa-2b e ribavirina prima dell'aggiunta di boceprevir (*P/R lead-in*). Nel braccio di studio con boceprevir per 28 settimane, il tasso di SVR è stato del 56 per cento 24 settimane dopo la fine del trattamento (SVR 24) in pazienti che avevano ricevuto il *P/R lead-in*. Queste percentuali sono state confrontate con il tasso di SVR del 38 per cento (SVR 12) nei pazienti del gruppo di controllo trattati per 48 settimane solo con peginterferone alfa-2b e ribavirina (ITT)<sup>2-4</sup>.

Ancora più importante è il fatto che il valore predittivo della risposta virologica rapida (RVR) ai fini del raggiungimento dell'SVR 12 o 24 è stato maggiore nei pazienti trattati con boceprevir nei bracci *lead-in* rispetto ai bracci non *lead-in*. Inoltre, nei bracci *lead-in* meno pazienti hanno interrotto il trattamento in seguito a recidiva virale (*viral breakthrough*). L'RVR è definita come la non rilevabilità dell'RNA virale (HCV-RNA) nel plasma alla settimana 4 di trattamento (o ancora prima) con boceprevir.

«Gli alti tassi di risposta visti con boceprevir in questo studio sono molto interessanti, specie in considerazione del fatto che l'epatite C da genotipo 1 è la più comune e difficile da trattare» ha detto Paul Kwo, professore associato di Medicina e responsabile dell'Unità trapianto di fegato, dipartimento di Medicina, divisione di Gastroenterologia/Epatologia, *Indiana University School of Medicine*, Indianapolis, e coordinatore dello studio. «Boceprevir è stato ben tollerato dai pazienti in studio e le quattro settimane di *lead-in* prima dell'aggiunta di boceprevir sembrano ridurre l'incidenza di recidive virali in maniera indipendente dalla durata del trattamento e possono migliorare l'SVR alla fine del ciclo di 48 settimane».

Il razionale di questo nuovo regime terapeutico *lead-in* si basa sul fatto che sia la concentrazione di peginterferone alfa-2b sia quella di ribavirina raggiungono lo *steady-state* alla quarta settimana, così l'inibitore della proteasi viene aggiunto alla terapia di combinazione quando la stessa ha raggiunto i valori ottimali. Inoltre, al momento in cui boceprevir verrà aggiunto al regime terapeutico, il sistema immunitario del paziente sarà già stato attivato e "inizializzato" da peginterferone alfa-2b. Questo approccio può ridurre al minimo il periodo di tempo in cui viene attuata una "monoterapia funzionale" con un antivirale diretto, riducendo potenzialmente la probabilità di sviluppare resistenze.

I dati di sicurezza dello studio dimostrano che gli eventi avversi riferiti con maggiore frequenza nei bracci boceprevir dello studio sono stati stanchezza, anemia, nausea e cefalea. Nei bracci boceprevir non si è osservato alcun aumento di eventi avversi cutanei (*rash* o prurito) rispetto a quanto rilevato nel braccio di controllo con peginterferone alfa-2b e ribavirina.

Le interruzioni di trattamento in seguito a eventi avversi da parte dei pazienti nei bracci boceprevir sono state comprese tra il 9 e il 19 per cento, contro l'8 per cento nel braccio di controllo. Le interruzioni di trattamento in seguito a recidiva virale (*viral breakthrough*), sempre nei pazienti boceprevir, sono state meno numerose nei bracci *lead-in* 28 e 48 settimane (4 e 5 per cento, rispettivamente) rispetto ai bracci non *lead-in* (7 e 11 per cento, rispettivamente).

### Lo studio HCV SPRINT-1

In questo studio di fase II denominato HCV SPRINT-1 (*HCV Serine Protease Inhibitor Therapy-1*), boceprevir (800 mg TID) è stato valutato nell'ambito di tre regimi terapeutici: quattro settimane di terapia con peginterferone alfa-2b (1,5 mcg/kg una volta la settimana) e ribavirina (800-1400 mg die in base al peso corporeo del paziente) seguita dall'aggiunta di boceprevir per 24 o 44 settimane (per un totale di 28 o 48 settimane di trattamento), boceprevir associato a peginterferone alfa-2b e ribavirina alle dosi sopra indicate per 28 o 48 settimane e, nella seconda parte dello studio, boceprevir associato a peginterferone alfa-2b e ribavirina a bassa dose (400-1000 mg die secondo il peso del paziente) per 48 settimane, in confronto al gruppo di controllo trattato con peginterferone alfa-2b (1,5 mcg/kg una volta la settimana) e ribavirina (800-1400 mg daily in base al peso del paziente) da soli per 48 settimane (che è il regime terapeutico approvato). L'*endpoint* primario dello studio è l'SVR dopo 24 settimane di *follow up* (SVR 24). Lo studio è tuttora in corso e i tassi di SVR 24 non sono ancora disponibili per i pazienti nei bracci boceprevir 48 settimane né per quelli del braccio di controllo, sempre a 48 settimane. Inoltre i tassi di SVR non sono ancora disponibili e per conseguenza non sono ancora noti i risultati per il braccio boceprevir e ribavirina a bassa dose (n=59) in confronto al controllo (n=16) come sopra descritti.

#### Risposta virologica sostenuta (ITT)\*

<u>Braccio di trattamento</u>	<u>Tutti i pazienti</u>
Non P/R <i>lead-in</i> 28 settimane	55% (59/107)
P/R <i>lead-in</i> 28 settimane	56% (58/103)
Non P/R <i>lead-in</i> 48 settimane	66% (68/103)
P/R <i>lead-in</i> 48 settimane	74% (76/103)
P/R controllo 48 settimane	38% (39/104)

P/R *lead-in* = peginterferone alfa-2b e ribavirina per quattro settimane prima dell'aggiunta di boceprevir.

P/R controllo = peginterferone alfa-2b e ribavirina da soli per 48 settimane.

\* SVR 12 per i bracci a 48 settimane; SVR 24 per i bracci a 28 settimane<sup>2-4</sup>

Nello studio, il valore predittivo della risposta virologica rapida (RVR) dopo 28 o 48 settimane di trattamento con boceprevir ai fini del raggiungimento dell'SVR (12 o 24) è risultato maggiore nei pazienti dei bracci *lead-in* (82 e 92 per cento, rispettivamente) in confronto ai bracci non *lead-in* (74 e 82 per cento, rispettivamente).

Lo studio HCV SPRINT-1 è stato condotto in centri situati negli Stati Uniti, in Canada e in Europa. Il 77 per cento dei 595 pazienti è stato arruolato negli Stati Uniti, gli afro-americani rappresentano il 16 per cento del totale e i cirrotici il 7 per cento.

### **Aggiornamento in merito agli studi di fase III su boceprevir**

Schering-Plough sta conducendo due ampi studi di fase III sull'impiego di boceprevir in pazienti con infezione cronica da HCV di genotipo 1: uno in pazienti naïve e l'altro in pazienti nei quali un precedente trattamento è già fallito (*non responder* per ricaduta o mancata risposta). I due studi (randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo) valutano l'efficacia di boceprevir associato a peginterferone alfa-2b e ribavirina in confronto alla terapia combinata standard con peginterferone alfa-2b e ribavirina.

Lo studio sui pazienti naïve è denominato HCV SPRINT-2 mentre quello sui pazienti con un precedente fallimento si chiama HCV RESPOND-2. Si prevede che i due studi arruoleranno in tutto più di 1.400 pazienti negli Stati Uniti e nel mondo.

Per ulteriori informazioni su questi studi di fase III in corso, si consiglia di visitare il sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ed effettuare una ricerca con la parola "boceprevir".

### **L'epatite C**

L'epatite C è una malattia grave e potenzialmente letale. E' la più comune malattia trasmessa per contatto con sangue infetto in America e in Europa nonché la più frequente causa di malattia del fegato, con cinque milioni di malati negli Stati Uniti, altrettanti in Europa e una stima di circa 200 milioni nel resto del mondo. E' la prima causa di cirrosi epatica ed epatocarcinoma primario, oltre che la prima causa di trapianto di fegato negli Stati Uniti e in Europa.

### **Riferimenti nel testo**

1. Kwo P, Lawitz E, McCone J, *et al.* Boceprevir Plus Peginterferon alfa-2b/Ribavirin for Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C in Previously Untreated Patients: Interim Results from the HCV SPRINT-1 Study. 59° Meeting annuale dell'*American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*; 31 ottobre-2 novembre 2008, San Francisco, CA, USA; Poster n. LB16
2. L'SVR, *endpoint* primario di efficacia specificato dal protocollo, è definito come "il raggiungimento di un HCV-RNA non dosabile 24 settimane dopo la fine del trattamento. In base al protocollo, se il paziente non ha una valutazione a 24 settimane dalla fine del trattamento, si utilizzerà la sua valutazione a 12 settimane
3. L'SVR 12 è definito come "HCV-RNA non dosabile nel plasma a 12 settimane dalla fine del trattamento. L'*endpoint* primario di efficacia specificato dal protocollo dello studio HCV SPRINT-1 è l'SVR come sopra definito
4. L'analisi *Intention-To-Treat* (ITT) include tutti i pazienti che hanno assunto almeno una dose di uno qualsiasi dei farmaci oggetto dello studio.