

**БОЦЕПРЕВИР В КОМБИНАЦИИ С
ПЕГИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2В И
РИБАВИРИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, 1 ГЕНОТИПОМ
ВИРУСА В РОССИИ: ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ
АНАЛИЗ**

Белые Ночи Гепатологии

06 июня 2013 года

Санкт-Петербург, Россия

Дизайн исследования

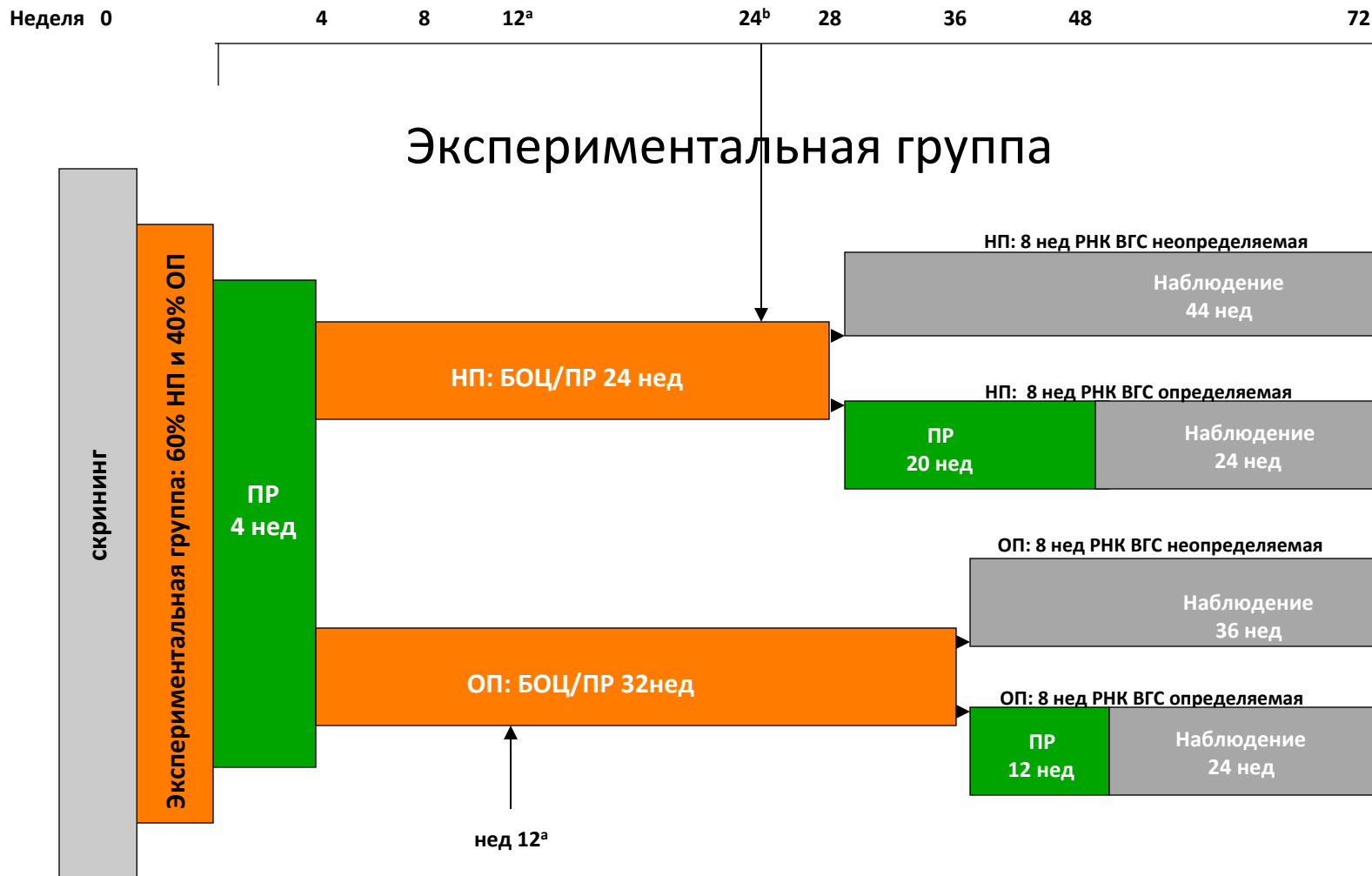
- Рандомизированное, плацебо контролируемое, многоцентровое двойное слепое исследование применения боцепревира (БОЦ) в комбинации с ПегИнтроном и рибавирином (ПР) у взрослых пациентов, не получавших ранее терапию (НП), и у пациентов с опытом неудачной предшествующей терапии (ОП) с хроническим гепатитом С, инфицированных 1 генотипом вируса
- 237 пациентов рандомизированы в отношении 2:1 для получения терапии в экспериментальной и контрольной группах
- Пациенты получают без заслепления Пегинтерферон (1.5 мкг/кг, 1 р/нед) _ рибавирин /д)(800 - 1400 мг/сут) в течение 4 недель перед добавлением к терапии БОЦ (800 мг 3 р/д) или плацебо
- Стратификация по следующим параметрам: 1) генотип IL28b [СС аллель vs. не-СС аллель] и 2) предшествующая терапия(НП vs ОП)
- Предполагаемое контролируемое число пациентов: ~60% НП и около 40% ОП
- Первичная конечная точка эффективности – достижение УВО через 24 нед после окончания терапии
- Промежуточный анализ данных был проведен, когда все пациенты завершили по крайней мере 8 недель лечения, или прекратили лечение в этот период. Оценены следующие конечные точки: число пациентов с неопределяемой РНК ВГС через 8 недель терапии; число пациентов с неопределяемой РНК ВГС через 4 недели, 6 недель терапии; снижение Log10 вирусной нагрузки через 4, 6 и 8 недель лечения; безопасность терапии

Выбор конечной точки 8 недель лечения

Ответ через 8 недель лечения тесно ассоциирован с УВО24, т.е. пациенты с неопределяемой РНК HCV через 8 недель лечения с высокой вероятностью достигнут УВО24

Частота достижения УВО24 в зависимости от ответа через 8 недель лечения в исследованиях SPRINT-2 и RESPOND-2

Ответ через 8 недель лечения	Число пациентов	Число пациентов с УВО (%)
Исследование SPRINT-2, Терапия БОЦ в зависимости от ответа (n=368)		
ВН не определяется	208	184 (88,5)
Другое (ВН определяется/ нет результата)	160	49 (30,6)
Исследование SPRINT-2, Контрольная группа ПР (n=363)		
ВН не определяется	60	51 (85,0)
Другое (ВН определяется/ нет результата)	303	86 (28,4)
Исследование RESPOND-2, Терапия БОЦ в зависимости от ответа (n=162)		
ВН не определяется	74	64 (86,5)
Другое (ВН определяется/ нет результата)	88	31 (35,2)
Study RESPOND-2 (TF) PR Control Arm (n=80)		
ВН не определяется	7	7 (100,0)
Другое (ВН определяется/ нет результата)	73	10 (13,7)



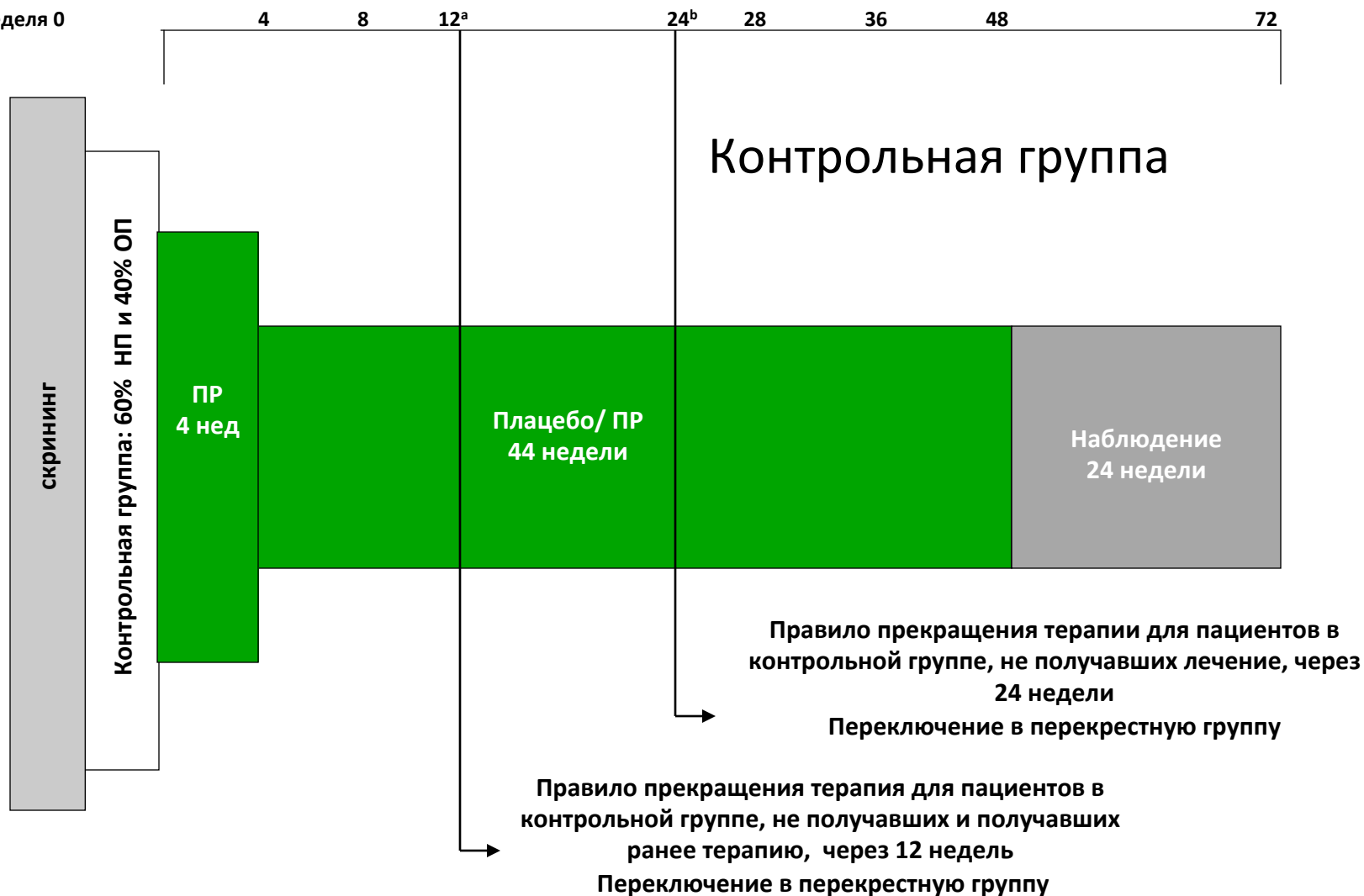
В экспериментальную группу включены около 60% пациентов, не получавших ранее терапию (НП), и около 40% пациентов, имеющих опыт неуспешной терапии (ОП). Для наглядности распределения пациентов в исследовании только экспериментальная группа была разделена на пациентов, не получавших терапию ранее, и пациентов, имеющих неудачный опыт предшествующей терапии.

ПР= пегинтерферон альфа-2b плюс рибавирин; БОЦ= боцепревир; нед = недель/недели

а: правило отмены терапии через 12 недель для пациентов, получавших ранее терапию в экспериментальной группе; пациенты прекращали терапию, если вирусная нагрузка оказывалась определяемой через 12 недель терапии

б: правило отмены терапии через 24 недели для пациентов, не получавших ранее терапию, в экспериментальной группе; пациенты прекращали терапию если вирусная нагрузка оказывалась определяемой через 24 недели терапии

Неделя 0



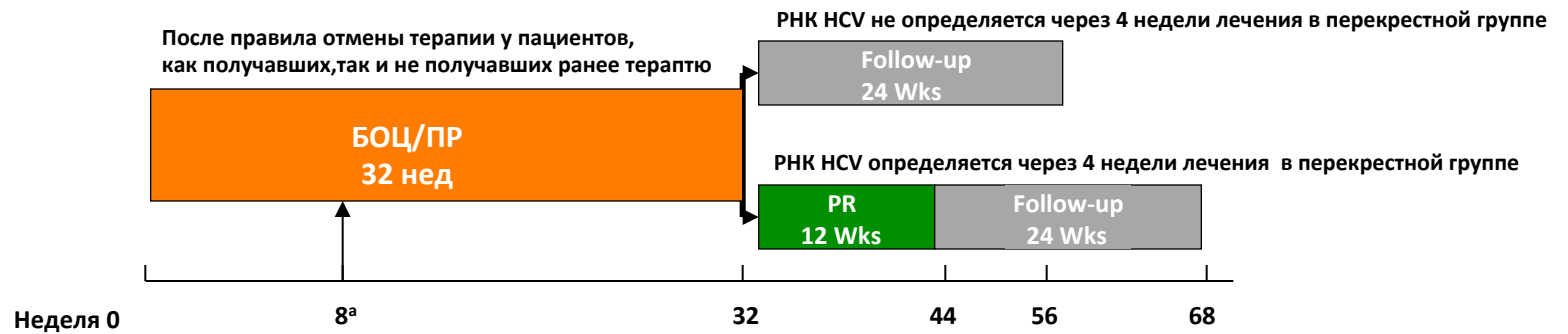
В экспериментальную группу включены около 60% пациентов, не получавших ранее терапию (НП), и около 40% пациентов, имеющих опыт неуспешной терапии (ОП).

ПР= пегинтерферон альфа-2b плюс рибавирин; БОЦ= боцепревир; нед = недель/недели

а: правило отмены терапии через 12 недель для пациентов, получавших ранее терапию в экспериментальной группе и не получавших ранее терапию; пациенты прекращали терапию, если вирусная нагрузка оказывалась определяемой через 12 недель терапии

б: правило отмены терапии через 24 недели для пациентов, не получавших ранее терапию, в экспериментальной группе; пациенты прекращали терапию если вирусная нагрузка оказывалась определяемой через 24 недели терапии

Перекрестная группа



TN= Treatment Naïve subjects; TF= Treatment Failures subjects; PR= Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin; BOC=boceprevir; Wks = Weeks;
COW = CrossOver Week; Cross Week 0 = Treatment Week 14 (futility at TW12) or Treatment Week 26 (futility at TW24)

a: COW8 Futility time point Control Arm failures in Crossover Arm; Subjects will discontinue if HCV-RNA is detectable at COW8

Промежуточный анализ данных

- **Запланированный однократный промежуточный анализ данных**
 - Проведен для досрочной подачи данных в регуляторные органы
 - Не направлен на определение новых правил остановки терапии, либо внесения изменений в ход исследования
- Проведен когда все включенные в исследование пациенты либо завершили первые 8 недель лечения, либо прекратили свое участие в первые 8 недель исследования
- Оценивали следующие конечные точки:
 - Доля пациентов с неопределяемой РНК HCV через 8 недель лечения
 - Доля пациентов с неопределяемой РНК HCV через 4 и через 6 недель лечения
 - Снижение Log_{10} вирусной нагрузки через 4, 6 и 8 недель лечения
 - Безопасность терапии

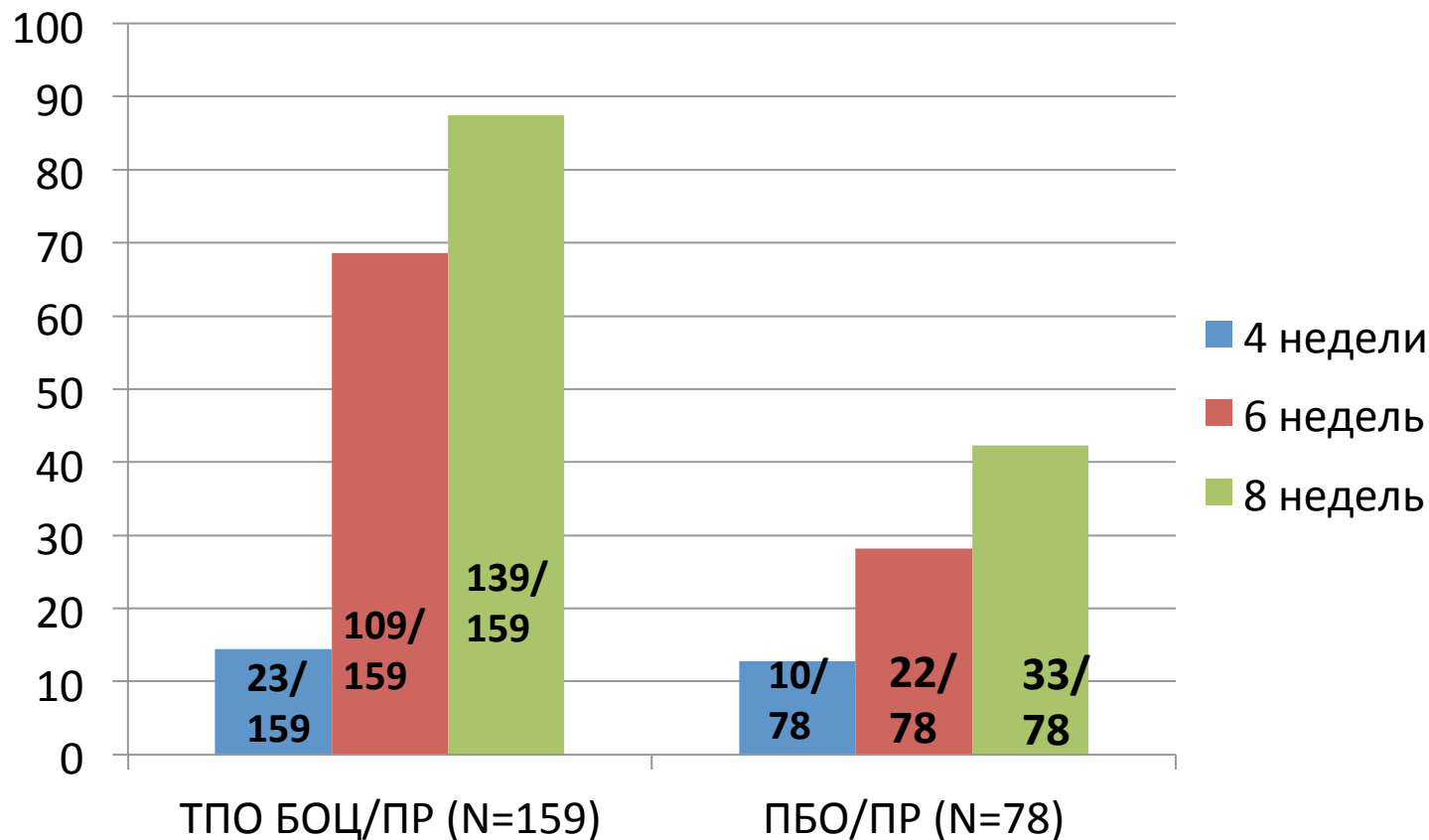
Демографические параметры и характеристики заболевания до начала лечения

	Российское исследование	Регистрационные исследования (SPRINT-2 & RESPOND-2)
Число пациентов	237	1500
Мужчины	59.1%	61.6%
Средний возраст, гг	38.4	50
Раса (белые)	99.2%	82.6%
Не получали ранее лечение	61.2%	73.1%
Неудачная терапия ранее	38.8%	26.9%
IL-28B CC-аллель	13.9%	28.4%
Исходная РНК HCV (среднее \log_{10} МЕ/мл)	5.7	6.6
HCV генотип 1b	98.3%	34.9%
Цирроз печени	3.8%	6.8%
Исходный уровень Hg (г/дл)	15.0	14.9
Годы с момента заражения HCV	8.4	26.1

Доля пациентов (%) с неопределяемой РНК HCV через 8 недель лечения в Российском исследовании в сравнении с комбинированными данными через 8 недель лечения в исследованиях SPRINT-2 и RESPOND-2

	БОЦ/ПР (N=159)	ПБО/ПР (N=78)	дельта
8 недель лечения	87.4 (54.6)	42.3 (14.9)	45.6 (39.7)
НП (61%)	90.7 (56.1)	47.9 (16.5)	42.8 (39.6)
ОП (39%)	82.3 (48.9)	33.3 (8.8)	49.0 (40.2)
НП СС аллель (13%)	100 (88.6)	100 (37.5)	0.0 (51.1)
ОП СС аллель (1%)	100 (76.0)	0/0 (15.4)	n.a. (60.6)

Частота вирусологического ответа (доля (%) пациентов) с неопределяемой РНК HCV через 4, 6 и 8 недель лечения



Частота ответа через 4 недели терапии в Российском исследовании в сравнении с данными исследований SPRINT-2 и RESPOND-2

	Россия (n=237)		SPRINT-2 (НП, n=1097)		RESPOND-2 (ОП, n=403)	
	n (%)	% «-» РНК HCV через 8 недель	n (%)	% «-» РНК HCV через 8 недель	n (%)	% «-» РНК HCV через 8 недель
< 1 log ₁₀ снижение от исходного уровня	65 (27,4)	45%	275 (25,1)	11%	102 (25,3)	11%
≥ 1 log ₁₀ снижение от исходного уровня	172 (72,6)	83%	822 (74,9)	54%	301 (74,7)	51%

Частота вирусологического ответа (% пациентов) через 8 недель терапии в зависимости от наличия предшествующей терапии и генотипа IL-28B

- НП/IL-28B cc пациенты отвечали на терапию в 100% случаев во всех группах терапии
- В группе терапии по ответу частота ответа была существенно выше в сравнении с контрольной группой у пациентов с генотипом IL-28B не-СС

Группы пациентов	ТПО БОЦ/ПР (n=159)	ПБО/ПР (n=78)
Не получавшие ранее терапии	90,7%	47,9%
С опытом неудачной предыдущей терапии	82,3%	33,3%
Пациенты с IL28B CC-аллелью	100,0%	100,0%
Пациенты с IL28B не-СС аллелью	85,4%	32,8%
Стратификация		
Без опыта терапии и IL28B CC аллель	100,0%	100,0%
Без опыта терапии и IL28B не-СС аллель	88,3%	32,4%
Неудача терапии и IL28B CC аллель	100,0%	n/a
Неудача терапии и IL28B не-СС аллель	81,7%	33,3%

Частота возникновения (%) некоторых нежелательных явлений в Российском исследовании в сравнении с комбинированными данными исследований SPRINT-2 и RESPOND-2 (в скобках)

	БОЦ/ПР (N=159)	ПБО/ПР (N=78)	дельта (N=237)
Анемия	36.5 (47.9)	16.7 (27.8)	19.8 (20.1)
Лейкопения	31.4 (8.7)	19.2 (7.7)	12.2 (1.0)
Нейтропения	40.9 (21.9)	28.2 (19.2)	12.7 (2.7)
Диарея	9.4 (24.5)	3.8 (20.8)	5.6 (3.7)
Тошнота	22.0 (44.8)	10.3 (41.3)	11.7 (3.5)
Гриппоподобные симптомы	23.9 (23.9)	15.4 (25.5)	8.5 (-1.6)
Дисгевзия	34.6 (41.2)	3.8 (16.5)	30.8 (24.7)

Частота распределения изменения гематологических параметров во время терапии

	ТПО БОЦ/ПР (n=159)		ПБО/ПР (n=78)	
	N	%	N	%
гемоглобин (г/дл)				
>=11,0 (ст 0)	71	44,7	54	69,2
9,5 – 10, 9 (ст 1)	57	35,8	16	20,5
8,0 - 9,4 (ст 2)	30	18,9	8	10,3
6,5 - 7,9 (ст 3)	1	0,6	0	0,0
<6,5 (ст 4)	0	0,0	0	0,0
нейтрофилы (10 ⁹ /л)				
>1,5 (ст 0)	36	22,6	20	25,6
1,0 – 1,5 (ст 1)	66	41,5	31	39,7
0,75 - <1,0 (ст 2)	23	14,5	16	20,5
0,5 - <0,75 (ст 3)	30	18,9	9	11,5
<0,5 (ст 4)	4	2,5	2	2,6

Частота использования эритропоэтина

	ТПО БОЦ/ПР (n=159) n (%)	ПБО/ПР (n=78) n (%)
Применение однократно и более ЭПО во время терапии	13 (8,2)	5 (6,4)
Исследование SPRINT-2: использование ЭПО ТПО БОЦ группа 43% (159/368 пациентов), группа БОЦ 43% (159/366 пациентов); Контрольная группа 24% (87/363 пациентов)		
Исследование RESPOND-2: использование ЭПО ТПО БОЦ группа 41% (66/162 пациентов), группа БОЦ 46% (74/161 пациентов); Контрольная группа 21% (17/80 пациентов)		

Изменения уровней АЛТ по сравнению с
исходными во время завершеного
визита на момент анализа данных в
исследовании

	Последнее определение АЛТ во время лечения					
	ТПО БОЦ/ПР			ПБО/ПР		
Исходно АЛТ	норма n (%)	Повышение n (%)	всего N	норма n (%)	Повышение n (%)	всего N
повышение	58 (93,5)	4 (6,5)	62	20 (83,3)	4 (16,7)	24

% от общего числа по сравнению с исходным уровнем
Повышение - >1 x ВГН

Резюме безопасность

- Нежелательные явления, связанные с терапией, отмечали часто во всех группах терапии: ТПО БОЦ - 95,6%; контроль - 84,6%
- Частота НЯ, ведущих к отмене терапии составила 3,1% (5/159) в группе ТВО БОЦ, и 1,3% (1/78) в контрольной группе
- Причины отмены терапии в группе терапии по ответу включали: диспноэ, дерматит, остеомиелит, транзиторную ишемическую атаку, протрузию межпозвоночного диска
- Серьезные нежелательные явления отмечали в 5,0% случаев (8/159) для ТПО БОЦ, и в 5,1% случаев (4/78) в контрольной группе. Наиболее частыми серьезными НЯ были нейтропения в 2,5% случаев в группе БОЦ (4/159), и в 2,6% случаев (2/78) в контрольной группе
- НЯ, приведшие к модификации терапии, отмечали в 45,9% случаев (73/159) в группе БОЦ, и в 16,7% случаев (13/78) в контрольной группе. Наиболее частыми причинами модификации терапии были гематологические нежелательные явления (анемия, нейтропения)
- Не было отмечено летальных случаев

Заключение

- На основании данных 8 недель терапии частота ответа в группе БОЦ/ПР значительно выше, чем в группе ПР (87.4% vs 42.3% $p < 0.001$)
- Различия между данным исследованием и данными исследований III фазы объясняется различиями в демографических параметрах и характеристиках заболевания. Однако разница в эффективности между группами терапии во всех исследованиях одинакова
- Профиль безопасности пациентов с данным исследованием схож с таковым в предшествующих исследованиях боцепревира