

## Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection

Fred Poordad, M.D., Jonathan McCone, Jr., M.D., Bruce R. Bacon, M.D., Savino Bruno, M.D., Michael P. Manns, M.D., Mark S. Sulkowski, M.D., Ira M. Jacobson, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Navdeep Boparai, M.S., Mark J. DiNubile, M.D., Vilma Sniukiene, M.D., Clifford A. Brass, M.D., Ph.D., Janice K. Albrecht, Ph.D., and Jean-Pierre Bronowicki, M.D., Ph.D., for the SPRINT-2 Investigators\*

N Engl J Med 2011; 364; 1195-206

### Hintergrund

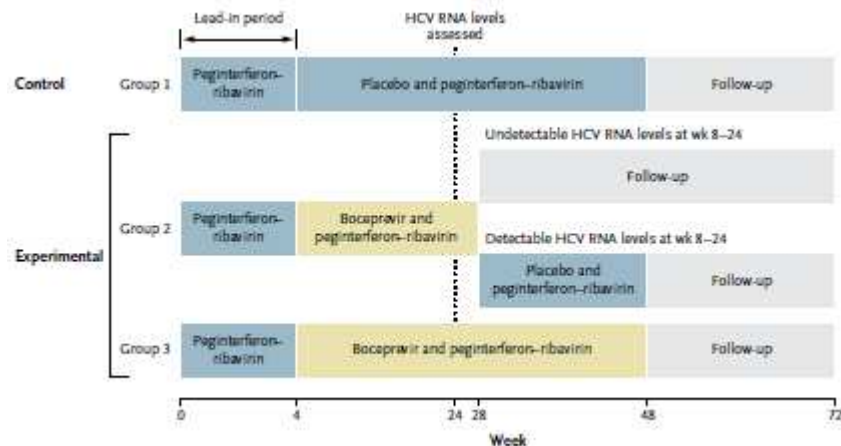
- > 170 Mio. HCV-Infizierte weltweit, Genotyp 1 häufigster Genotyp in CH
- Standardtherapie: pegyliertes Interferon und Ribavirin mit schlechter Therapieerfolgsrate (<50%) bei Patienten mit Genotyp 1, noch schlechter bei fortgeschrittener Fibrose, Diabetes, HIV-Koinfektion und afrikanischer Herkunft
- Boceprevir ist ein Serinproteaseinhibitor
- Anwendung in Kombination mit Standardtherapie

### Studienziel:

Vergleich Wirksamkeit und Sicherheit Standardtherapie vs. Standardtherapie + Boceprevir

### Methodik

- Randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie (Industrie-gesponsert (Schering, Merck))
- Standardtherapie +/- Boceprevir nach lead in Phase von 4 Wochen, Randomisierung 1:1:1



- Therapie mit Peginterferon alfa-2b (PegIntron) 1.5ug/kg KG 1x/Woche + Gewichtsadaptiertes Ribavirin (600-1400mg/d), + Placebo oder Boseprevir 3x800mg/d ab Woche 4
- „Non-Black“- und „Black Cohort“ als eigene Studienpopulation bei bekannt schlechteren Therapieresultaten bei afrikanischer Herkunft
- Einschlusskriterien: keine Vorbehandlung, >18J., 40-125kg, chron. HCV-Infektion mit Genotyp 1, HCV-RNA baseline >10 000IU/ml. Ausschluss bei Lebererkrankung anderer Ursache, dekomp. Zirrhose, Niereninsuffizienz, HIV- oder Hepatitis B-Koinfektion, Schwangerschaft.
- Metavir-Score aller Biopsien durch denselben Pathologen
- Stop-rules: Therapiestopp falls nachweisbare Virämie bei Woche 24
- Messung HCV-RNA baseline, 2-wöchentlich bis Woche 12, anschliessend Woche 16, 20, 24, 28, 34, 40, 48 und nach Therapieende Woche 52, 60 und 72
- Dosisanpassung bzw. Gabe von EPO bei hämatologischen Nebenwirkungen

### Resultate

- Screening von 1246 Patienten (+226 für black cohort), Randomisierung von 904 (159) Patienten
- Baseline Charakteristika: Table 1, p 1199
- **Baseline: 48-51 Jahre, mehr Männer, ca. 70% Nordamerika, ca. 60% Genotyp 1a, 30% Genotyp 1b, HCV-RNA <10% <400 000IU/ml. Knapp 90 % Metavir 0, 1 und 2.**
- **Stop Therapie bei 49 Patientin während lead in Phase.** Stop bei virologischem Nichtansprechen bei Woche 24 bei 84/311 (27%), 24/316 (8%) und 28/311 (9%) Patienten in der non-black cohort in Gruppe 1, 2 bzw. 3. Höhere Rate in der black cohort (24/56 (46%), 9/52 (17%) und 8/55(15%) der entspr. Gruppen)
- Signifikant höhere SVR-Rate in beiden Boceprevir-Gruppen. SVR 40% Gruppe 1, 67% Gruppe 2 und 68% Gruppe 3. Black Cohort: 23%, 42% und 53% (Grp. 1, 2 und 3) (Vgl. Table 2, p 1200/1201).

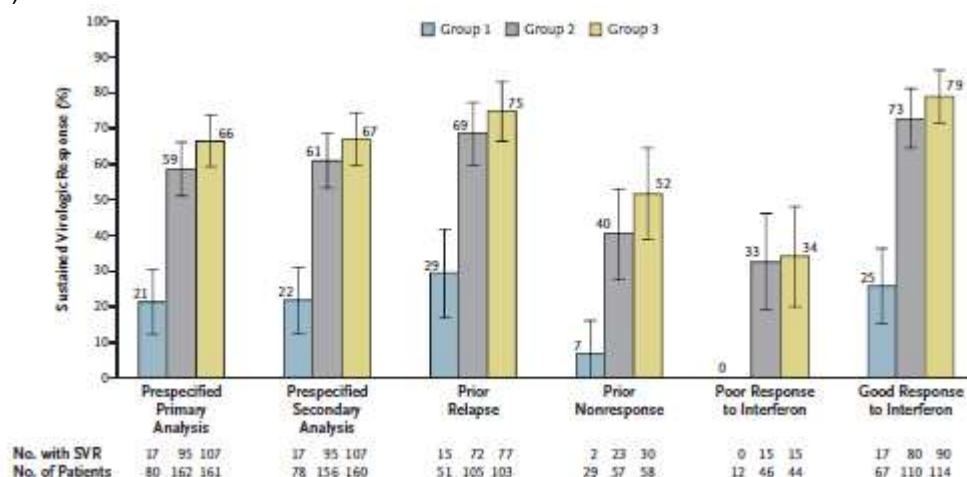
- Höhere Response-Rate bei Therapieende und geringere Relapse-Rate
- Bei sehr raschem Therapieansprechen (HCV-RNA n/w bei Woche 4) kein signifikanter Unterschied der SVR.
- Ähnliches gilt bei nicht nachweisbarer Virämie bei Woche 8, wobei in den Boceprevir-Gruppen mehr Patienten dies bei Woche 8 erreicht hatten.
- Kein signifikanter Unterschied der SVR bei fortgeschrittener Fibrose (Metavir 3 oder 4), aber kleine Zahlen
- Abfall der HCV-RNA < 1log IU/ml bei Woche 4: geringere SVR-Rate und höhere Rate von Boceprevir-Resistenz-ass. Varianten (genotyp. Mutationen der Protease)
- SVR-Rate bei Patienten in Gruppe 2 mit nachweisbarer Virämie Woche 8-24 (48 Wochen Therapie, davon 24 kombiniert mit Boceprevir) vergleichbar mit SVR in Gruppe 3 (44 Wochen Boceprevir).
- >98% aller behandelten Patienten beklagten Nebenwirkungen (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nausea), serious adverse events vergleichbar in allen Gruppen (9%, 11% resp. 12%).
- 6 Todesfälle (4 in Kontrollgruppe, 2 in Boceprevirgruppen), 2 Suizide wurden als möglicherweise mit der Interferontherapie assoziiert beurteilt.
- Dysgeusie und hämatologische Nebenwirkungen (Anämie und Neutropenie) signifikant häufiger in Boceprevir-Gruppen. (Table 3, p1203)
- Anämie signifikant häufiger in Boceprevir Gruppe( 49% vs. 29%), konsekutiv signifikant häufiger Einsatz von Epo. Dosisanpassung 13% in der Kontrollgruppe vs. 21% in der Boceprevirgruppe. Grad 3-Neutropenie (500-750/mm<sup>3</sup>) ebenfalls signifikant häufiger in der Boceprevir-Gruppe.

## Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection

Bruce R. Bacon, M.D., Stuart C. Gordon, M.D., Eric Lawitz, M.D.,  
 Patrick Marcellin, M.D., John M. Vierling, M.D., Stefan Zeuzem, M.D.,  
 Fred Poordad, M.D., Zachary D. Goodman, M.D., Ph.D., Heather L. Sings, Ph.D.,  
 Navdeep Boparai, M.S., Margaret Burroughs, M.D., Clifford A. Brass, M.D., Ph.D.,  
 Janice K. Albrecht, Ph.D., and Rafael Esteban, M.D.,  
 for the HCV RESPOND-2 Investigators\*

N Engl J Med 2011; 364; 1195-206

- Ähnliche Studienanlage, Randomisierung 1:2:2 (403 Patienten eingeschlossen)
- Therapiedauer in Gruppe 2 mind. 36 Wochen, stopping rule bei Woche 12 (61% aller Patienten aus Gruppe 1, 22 bzw. 18% der Gruppen 2 und 3) (wenn Virämie nachweisbar)
- Einschluss bei dokumentiertem Ansprechen auf Interferon (Non-Response (<2log Abfall HCV-RNA bei Woche 12) oder Relapse)
- SVR-Rate signifikant höher bei Boceprevir behandelten Patienten (21%, 59% bzw. 66% (Grp. 1, 2 bzw. 3))



40/52% Ansprechen bei früherem Nichtansprechen, immerhin 33/34% SVR bei poor response (d.h. Absinken HCV-RNA <1log IU/ml), 0% bei Standardtherapie

### Diskussion

- Boceprevir zusätzlich zur Standardtherapie erhöht die SVR bei Patientin mit HCV-Genotyp 1 signifikant.
- auch bei Patienten afrikanischer Herkunft

- Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose unterrepräsentiert, optimale Therapie noch zu determinieren
- Response-guided Therapie (Gruppe 2) scheint gleich gut zu sein wie lange Therapie (Gruppe 3)

#### **Fragen**

- Risiko der Resistenzentwicklung bei schlechtem Ansprechen während lead-in Phase?
- Vorgehen bei Patienten mit RVR, Zusatz von Boceprevir sinnvoll?
- Dauer der Boceprevir-Therapie