

SIMEPREVIR (OLYSIO®)

Aggiornamento Congresso EASL



50th The International Liver Congress 2015
22-26 Aprile Vienna, Austria

PREMESSE

Simeprevir (SMV, Olysio®) è un inibitore della proteasi NS3/4A, anti-HCV, di seconda generazione che nel Febbraio 2015 ha ottenuto la rimborsabilità in Italia. La formulazione è in capsule da 150 mg, da assumere una volta al dì, con cibo e in associazione con altri farmaci per il trattamento dell'epatite cronica C (genotipi 1 e 4), in pazienti adulti con epatopatia compensata (inclusa la cirrosi), mai sottoposti a terapia oppure precedentemente trattati.

Queste alcune caratteristiche:

- Un forte valore predittivo di SVR (risposta virologica sostenuta) alla settimana 4;
- Alta efficacia e considerevole tollerabilità;
- Studi clinici robusti, in doppio cieco e randomizzati, con dati di efficacia e di sicurezza in tutte le tipologie di pazienti confrontati con un gruppo di controllo che assumevano PR (Peg-IFN + RBV);
- Terapia triplice di sole 24 settimane totali (12 settimane di SMV+PR seguite da 12 settimane di solo PR) nei pazienti *naïve* e *relapser* (ossia quando ricompare la carica virale al termine del periodo di trattamento con PR), inclusi i pazienti cirrotici (esclusi i cirrotici con coinfezione HIV che devono essere sottoposti a una terapia di 12 settimane di SMV+PR seguite da 36 settimane di solo PR);
- Semplicità degli algoritmi di trattamento e delle cosiddette *stopping rules*, ossia regole chiare su quando interrompere il trattamento;
- Possibilità di associazione ad altri farmaci con attività antivirale diretta, determinando % di SVR molto elevate, bassa tossicità e breve durata di terapia (12 o 24 settimane) in tutti i pazienti trattati.

DURATA DELLA TRIPLICE TERAPIA SMV + Peg-IFN + RBV

Salvo che il paziente non ricada in una "stopping rule"

In pazienti *naïve* al trattamento e *relapser* (con o senza cirrosi) e in pazienti coinfezati con HIV (esclusi i cirrotici):
SMV + Peg-IFN + RBV: prime 12 settimane
Peg-IFN + RBV: per altre 12 settimane
Durata complessiva: 24 settimane

In pazienti *partial* e *null responder* e in pazienti cirrotici con coinfezione HIV:

SMV + Peg-IFN + RBV: prime 12 settimane
Peg-IFN + RBV: per altre 36 settimane
Durata complessiva: 48 settimane

Stopping rules

Regole per l'interruzione del trattamento in pazienti con risposta virologica inadeguata e in corso di trattamento con SMV + Peg-IFN + RBV

HCV RNA	AZIONE
4 ^a settimana di trattamento: ≥ 25 UI/mL	Interrompere SMV + Peg-IFN + RBV
12 ^a settimana di trattamento: ≥ 25 UI/mL (1)	Interrompere Peg-IFN + RBV (in quanto alla 12 ^a settimana l'assunzione di SMV termina)
24 ^a settimana di trattamento: ≥ 25 UI/mL (1)	Interrompere Peg-IFN + RBV

(1) = In caso di HCV RNA ≥ 25 UI/mL in seguito a precedente livello non rilevabile, si raccomanda di ripetere la valutazione per confermare i livelli di HCV RNA prima di interrompere il trattamento per l'HCV.

I pazienti *naïve* e *relapser* che alla settimana 4 di trattamento con SMV + PR ottengono HCV RNA <25 IU/mL, hanno una probabilità di SVR superiore al 90%. Il vantaggio di avere una stopping rule alla settimana 4 consente di interrompere precocemente la terapia nel caso in cui il paziente fosse non responsivo, evitando eventi avversi e spreco di risorse.

AGGIORNAMENTO EASL PER SMV + Peg-IFN + RBV

Solo 12 settimane complessive di terapia in alcuni sottogruppi di pazienti

Lo **Studio TRIPLE-STOP** di fase 3, in aperto, a singolo braccio ha valutato l'efficacia e la sicurezza di SMV + Peg-IFN + RBV in pazienti con epatite C cronica, genotipo 1, METAVIR score F0-F2 *naïve*, trattati per 12 settimane complessive di triplice terapia. L'efficacia del regime è stata del 66%, tuttavia lo studio ha permesso di identificare fattori predittivi positivi di efficacia che, singolarmente, consentono di ottenere elevati valori di SVR:

- La presenza di IL-28B CC, che permette di ottenere l'SVR nel 94% dei pazienti trattati;
- Valori di HCV-RNA al basale ≤ 800.000 IU/mL, che consentono di ottenere l'SVR nell'82% dei pazienti trattati;
- Il grado di fibrosi lieve (METAVIR score F0-F1), che permette di ottenere l'SVR nel 74% dei pazienti trattati;

In conclusione, questo studio suggerisce un approccio individuale di trattamento del paziente che potrebbe condurre a percentuali di SVR $> 90\%$ con sole 12 settimane di triplice terapia SMV + Peg-IFN + RBV in pazienti che presentino contemporaneamente più fattori predittivi positivi al basale.

REGIME SMV + SOF ± RBV

Lo **Studio COSMOS** di Fase IIa, randomizzato e in aperto, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di **SMV + Sofosbuvir** (SOF, inibitore della polimerasi NS5B), **con o senza RBV**, per 12 o 24 settimane, in due coorti diverse di pazienti con genotipo 1: la coorte 1 comprendeva pazienti *prior null responder* (N=80) a Peg IFN + RBV, con METAVIR score F0-F2, mentre la coorte 2 comprendeva pazienti *naïve* e *prior null responder* (N=87) a Peg IFN + RBV, con METAVIR score F3-F4. I risultati pubblicati su LANCET il 28 luglio 2014, hanno portato a decretare la combinazione SMV + SOF come il **primo trattamento senza interferone con eccellente efficacia (SVR > 90%) e indipendente dall'utilizzo della RBV** per pazienti con HCV, genotipo 1 e 4. In particolare, 12 settimane di trattamento danno un beneficio clinico analogo a quello di un trattamento di durata doppia.

AGGIORNAMENTO EASL PER SMV + SOF

Confermata l'efficacia nei pazienti più difficili da trattare

Gli studi OPTIMIST-1 e OPTIMIST-2

OPTIMIST-1 è uno studio di Fase 3, randomizzato in due gruppi (braccio a 12 settimane e braccio a 8 settimane), in aperto, per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di SMV + SOF in pazienti con epatite C cronica di genotipo 1 senza cirrosi, *naïve* al trattamento e o precedentemente trattati. OPTIMIST-2 è uno studio di Fase 3, in aperto, a braccio singolo (12 settimane), per la valutazione dell'efficacia di SMV + SOF nei pazienti mai trattati e già trattati in precedenza, con HCV genotipo 1 e cirrosi.

OPTIMIST-1

Il 97% dei pazienti trattati per 12 settimane ha ottenuto SVR 12 dell'87%, percentuale superiore a quella ottenuta nei pazienti trattati in passato con un antivirale ad azione diretta, Peg-IFN e RBV (controllo con un dato storico).

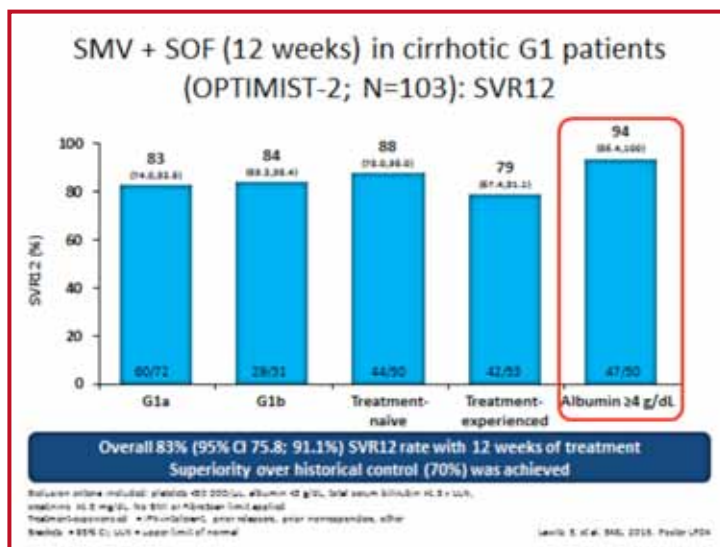
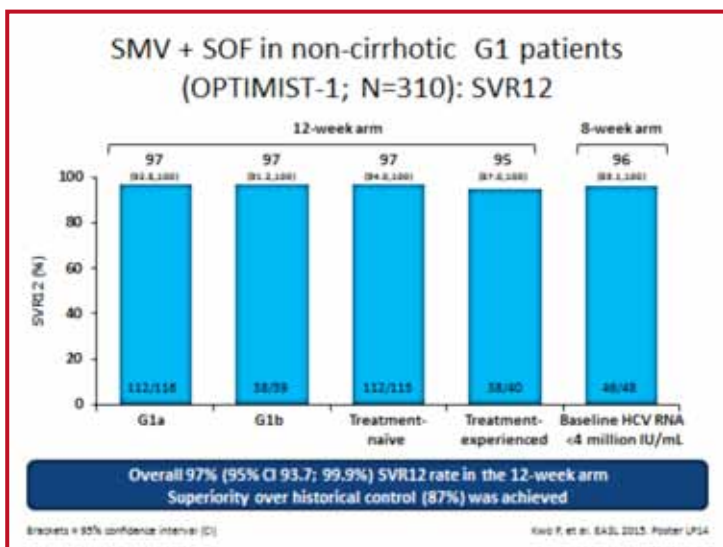
Nel braccio ad 8 settimane il risultato dell'SVR è stato dell'83% e, pur non raggiungendo l'obiettivo dello studio, ha tuttavia permesso di identificare alcuni sottogruppi di pazienti con una più alta % di risposta.

In particolare:

- Pazienti con HCV RNA <4 milioni IU/mL al basale raggiungono l'SVR nel 96% dei casi con sole 8 settimane di trattamento con SMV + SOF;
- Pazienti di genotipo 1b raggiungono l'SVR nel 92% dei casi con sole 8 settimane di trattamento con SMV + SOF;
- Pazienti con IL28B CC raggiungono l'SVR nel 93% dei casi con sole 8 settimane di trattamento con SMV + SOF.

OPTIMIST-2

La SVR 12 è stata raggiunta nell'84% dei pazienti che hanno ricevuto SMV + SOF per 12 settimane, percentuale superiore a quella del 70% (dato storico). Si sono avute percentuali maggiori nei pazienti mai trattati prima (SVR 88%) e in quelli con albumina ≥ 4 g/dL (SVR 94%).



Iniziativa resa possibile grazie al supporto incondizionato di JANSSEN-CILAG SpA

Janssen