

Per informazioni:

Benedetta Nicastro – Policy & Communication Manager

Email: benedetta_nicastro@merck.com

Cell: 334 6407175

Ancora, dopo 240 settimane, ISENTRESS® (raltegravir) in terapia di combinazione dimostra efficacia a lungo termine, sicurezza e tollerabilità in pazienti adulti sieropositivi mai trattati in precedenza

Washington, 22 Luglio 2012 – Merck, conosciuta al di fuori di Canada e Stati Uniti con il nome di MSD, ha annunciato oggi i risultati finali dello studio STARTMRK – il più lungo studio di non inferiorità in doppio cieco e di Fase III che valuta un inibitore dell'integrasi nel trattamento di pazienti con HIV- 1 mai trattati in precedenza. In tale analisi esplorativa predefinita ISENTRESS® (raltegravir) 400 mg in terapia di combinazione in pazienti naïve ha dimostrato un'efficacia virologica superiore rispetto alla terapia con efavirenz a 240 settimane. In tutti i punti predefiniti, il regime a base di Isentress ha avuto minori eventi avversi farmaco-correlati rispetto al confronto. L'analisi a 240 settimane ha mostrato come il regime a base di Isentress abbia dimostrato una soppressione virologica a lungo termine e una migliore risposta virologica, nonché un comprovato profilo di sicurezza e tollerabilità.

Tali risultati sono stati presentati come late-breaker durante la 19° *International AIDS Conference (AIDS 2012)* che si è aperta oggi a Washington, D.C.

ISENTRESS è un inibitore dell'integrasi indicato nella terapia di combinazione con altri agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV-1. La sua indicazione si basa su analisi dei livelli plasmatici di RNA virale in tre differenti studi controllati in doppio cieco. Due di questi studi sono stati condotti con tre diverse classi di farmaci antiretrovirali clinicamente avanzati: con un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), con un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI) e con un inibitore della proteasi (PI) in pazienti già trattati per 96 settimane. Uno studio, invece, è stato condotto in pazienti mai trattati precedentemente seguiti per 156 settimane. L'utilizzo di altri agenti attivi, insieme ad ISENTRESS è associato ad una maggiore possibilità di risposta al trattamento.

“Questi nuovi dati ci forniscono un'interessante prospettiva relativamente all'efficacia e alla sicurezza dell'inibitore dell'integrasi ISENTRESS,” afferma il **Dr. Jürgen Rockstroh** dell'Università di Bonn, Bonn-Venusberg (Germania). *“I risultati a lungo termine con la terapia antiretrovirale rivestono un'importanza sempre maggiore per il paziente sieropositivo di oggi”.*

“Continuiamo a studiare ISENTRESS come parte del nostro lungo impegno aziendale nella lotta contro l'infezione da HIV” conferma la Dottoressa **Daria Hazuda**, alla guida della Ricerca di Base sugli Antiretrovirali di Merck e ricercatore principale di ISENTRESS. *“Dopo più di 25 anni di leadership nella ricerca in HIV continuiamo a credere che un approccio integrato e completo nella ricerca possa aiutare, nella vita reale, le persone che convivono con il virus HIV”.*

STARTMRK: IL DISEGNO DELLO STUDIO

STARTMRK è uno studio multi-centrico, in doppio cieco, randomizzato con un braccio di controllo attivo. Si tratta di uno studio di Fase III di non inferiorità della durata di 240 settimane durante il quale 563 pazienti infetti da virus HIV-1 che non avevano mai ricevuto un trattamento con un RNA virale superiore alle 5000 copie/mL hanno ricevuto due volte al giorno 400 mg di ISENTRESS compresse orali (n=281) o 600 mg di Efavirenz una volta al giorno in formulazione orale (n=282). Entrambi i gruppi erano in terapia di combinazione con tenofovir/emtricitabina. L'endpoint primario dello studio era la riduzione della carica virale al di sotto delle 50 copie/mL alla settimana 48. Gli endpoint secondari includevano l'attività antiretrovirale, intesa come proporzione di pazienti che raggiungevano livelli di carica virale inferiori alle 50 copie/mL alla settimana 96, e che raggiungevano una carica virale inferiore alle 400 copie/mL e una variazione della conta dei CD4 al basale, entrambe misurate alla 48° e alla 96° settimana. La sicurezza è stata valutata durante tutto il periodo dello studio. L'Azienda aveva già riportato i risultati di queste analisi esplorative alla settimana 156 e alla settimana 192.

I dati alla settimana 240, presentati alla Conferenza di Washington, rappresentano i risultati finali dello STARTMRK.

Lo studio STARTMRK nei pazienti naïve è uno studio di non-inferiorità. Tuttavia, secondo il piano di analisi dei dati, il trattamento con ISENTRESS sarebbe stato da considerarsi non inferiore ad efavirenz sul parametro dell'efficacia virologica (<50 HIV-1 vRNA copie/mL) se il margine inferiore del 95 per cento dell'intervallo di confidenza (CI) per la differenza nella percentuale di risposta fosse stato superiore a -12 per cento. Sarebbe, invece, stato da considerare superiore al regime con efavirenz se il margine inferiore dell'intervallo di confidenza avesse superato lo 0.

La terapia di combinazione con ISENTRESS (raltegravir) ha dimostrato una migliore soppressione virale rispetto al regime con efavirenz nelle analisi esplorative a 192 e a 140 settimane.

Nello studio STARTMRK, il regime con ISENTRESS è stato migliore di quello con efavirenz nel ridurre la carica virale di HIV-1 a livelli non rintracciabili (meno di 50 copie/mL) nel follow-up alle settimane 192 e 240 in queste analisi esplorative predeterminate. All'ingresso nello studio i pazienti avevano una media geometrica al baseline del livello plasmatico di RNA virale maggiore di 100,000 copie/mL (103,205 copie/mL per i pazienti in trattamento con ISENTRESS e 106,215 copie/mL per i pazienti in trattamento con efavirenz).

Tasso di risposta virologica (HIV-1 vRNA <50 copie/mL) a settimane predeterminate

Settimane di Studio	% (n/N) di Pazienti con vRNA <50 copie/mL [‡]		
	RAL (N=281)	EFV (N=282)	RAL – EFV ^{†§}
48	86.1 (241/280)	81.9 (230/281)	4.2 (-1.9, 10.3)*
96	81.1 (228/281)	78.7 (222/282)	2.4 (-4.3, 9.0)*
156	75.4 (212/281)	68.8 (194/282)	6.6 (-0.8, 14.0)*
192	76.2 (214/281)	67.0 (189/282)	9.0 (1.6, 16.4)*°
240	71.0 (198/279)	61.3 (171/279)	9.5 (1.7, 17.3)*°

n/N, numero di pazienti con vRNA <50 c/mL su numero di pazienti valutabili ad ogni settimana

(Non-Completer=Failure (NC=F): Pazienti che hanno interrotto lo studio per un qualsiasi motivo sono stati, da quel momento, considerati pazienti falliti.

(Differenza calcolata come RAL meno EFV (95% CI). Un valore positivo è a vantaggio di RAL rispetto ad EFV. La differenza di trattamento e il 95 per cento di intervallo di confidenza sono stati considerati proporzionalmente dalla misura dello screening di stratificazione di HIV RNA (> or ≤50,000 c/mL).

§ RAL sarebbe stato non inferiore ad EFV se il margine inferiore del 95 per cento dell'intervallo di confidenza (CI) per la differenza nella percentuale di risposta fosse stato superiore a -12 per cento. Sarebbe, invece, stato da considerare superiore al regime con efavirenz se il margine inferiore dell'intervallo di confidenza avesse superato lo 0.

* P-valore di non inferiorità <0.001.

° ha dimostrato i criteri di superiorità.

Alle settimane 48, 96 e 156 si sono dimostrati i criteri di non inferiorità, ma il margine inferiore non ha superato lo 0, pertanto non si sono soddisfatti i criteri di superiorità.

I risultati dell'analisi esplorativa alla 240° settimana hanno mostrato nei pazienti in trattamento con ISENTRESS una soppressione virale del 71.0 per cento rispetto al 61.3 per cento dei pazienti in trattamento con efavirenz [la differenza di trattamento del 9.5 per cento dei pazienti con un 95 per cento di intervallo di confidenza [1.7 per cento, 17.3 per cento]. Come nell'analisi alla settimana 192, il margine inferiore ha ecceduto lo 0, soddisfacendo criteri per la dimostrazione della superiorità alla settimana 240.

Il regime con ISENTRESS ha dimostrato una risposta immunologica maggiore rispetto al regime con efavirenz alla settimana 240 utilizzando l'approccio di osservazione del fallimento. All'ingresso dello studio, i pazienti in trattamento con ISENTRESS avevano una conta di CD4 al basale di 219 c/mm³ e alla settimana 240 hanno vantato un cambiamento medio di 374 c/mm³. I

pazienti in trattamento con efavirenz avevano una conta di CD4 al basale di 217 c/mm³ e hanno vantato un cambiamento medio di 312 cell/mm³ alla settimana 240. I pazienti in trattamento con ISENTRESS hanno avuto una differenza media al basale della conta dei CD4 di 62 c/mm³ rispetto al trattamento con efavirenz, con 95 per cento di intervallo di confidenza: 22, 102.

Variazione al basale della conta di CD4 (c/mm³) a settimane prestabilite

Settimane di Studio	variazione (c/mm³) conta CD4 dal basale^{††}		
	RAL (N=281)	EFV (N=282)	RAL – EFV^{††}
48	189	163	26 (4, 47)
96	240	225	15 (-12, 43)
156	331	295	36 (3, 68)
192	361	301	60 (24, 95)
240	374	312	62 (22, 102)

^{††} Fallimento osservato (OF): Pazienti che hanno interrotto lo studio per mancata efficacia, sono stati considerati, da quel momento, fallimenti virologici & I valori CD4 al basale sono stati portati avanti.

^{††} Differenza calcolata come RAL meno EFV (95% CI). Un valore positivo è a vantaggio di RAL rispetto a EFV. Il 95% dell'intervallo di confidenza era calcolato sulla base di una distribuzione a t.

Profilo di Sicurezza e Tollerabilità di ISENTRESS (raltegravir) in pazienti naive adulti con virus HIV-1 a 240 settimane

Alla settimana 240, l'incidenza complessiva di eventi avversi farmaco correlati è stata minore nei pazienti in trattamento con ISENTRESS in confronto ai pazienti in trattamento con efavirenz (rispettivamente 52 per cento contro l'80 per cento). Si sono verificate poche interruzioni di trattamento dovute ad esperienze avverse farmaco correlate in entrambi i gruppi, con tassi di interruzione al 5 per cento nei pazienti in trattamento con ISENTRESS contro l'8.9 per cento nei pazienti in trattamento con efavirenz. Gli eventi avversi farmaco correlato più comuni, con un'incidenza ≥10 per cento in entrambi i gruppi sono stati: vertigini (7.8 per cento contro 35.1 per cento, rispettivamente), cefalea (9.3 per cento contro 4.2 per cento, rispettivamente), sogni inconsueti (6.8 per cento contro 13.1 per cento, rispettivamente), nausea (8.9 per cento contro 10.3 per cento, rispettivamente) e diarrea (5.0 per cento contro 9.6 per cento, rispettivamente).

ISENTRESS in terapia di combinazione ha riscontrato anche un minor impatto sui lipidi [colesterolo totale, LDL, HDL] e sui trigliceridi alla settimana 240 come da tabella.

Valori di Lipidi, Variazione media al basale alla settimana 240

Parametro di laboratorio	ISENTRESS (raltegravir) 400 mg BID + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 281		Efavirenz 600 mg La sera + Emtricitabine (+) Tenofovir N = 282	
	Variazione al basale alla settimana 240		Variazione al basale alla settimana 240	
	Media al Basale (mg/dL)	Variazione Media (mg/dL)	Media al Basale (mg/dL)	Variazione Media (mg/dL)
Colesterolo LDL*	96.19	9.92	92.54	25.38
Colesterolo HDL*	37.85	5.68	38.37	12.62
Colesterolo Totale*	158.80	16.01	157.10	44.01
Trigliceridi*	128.30	1.53	140.60	37.26

* Test di laboratorio (non random) a digiuno alla settimana 240N = numero di soggetti nel gruppo di trattamento. L'analisi si basa sui dati disponibili.

L'approccio *chiamato Last Observation Carry Forward (LOCF)* è stato applicato per quei dati mancanti a causa dell'aumento dei lipidi (ad esempio con l'aggiunta di farmaci per il controllo lipidico).

Raltegravir

Raltegravir è l'inibitore dell'integrasi di MSD indicato per il trattamento dell'infezione da HIV sia nei pazienti naïve, coloro che non hanno mai ricevuto un trattamento, sia nei pazienti con precedente esperienza di trattamento come parte di una terapia di combinazione. Nato dalla ricerca italiana dei laboratori IRBM, raltegravir è l'unico inibitore dell'integrasi attualmente approvato. Dimostrando una potente azione antivirale, il suo specifico meccanismo d'azione inibisce l'integrazione del DNA del virus nel DNA umano, ad opera dell'enzima dell'integrasi. Inibendo l'integrasi, si limita la capacità stessa del virus di replicarsi e, quindi, di infettare nuove cellule. Gli altri farmaci attualmente in commercio inibiscono altri due enzimi fondamentali per il processo di replicazione dell'HIV: la proteasi e la trascrittasi inversa, ma raltegravir è l'unico trattamento approvato in grado di inibire l'enzima dell'integrasi. Raltegravir è oggi in commercio come terapia di combinazione in più di 45 Paesi per il trattamento del paziente naïve e in più di 90 Paesi per il trattamento dei pazienti già trattati. MSD continuerà a presentare domanda di registrazione agli enti regolatori di altri Paesi del mondo.

Merck/MSD

Merck è conosciuta in Italia con il nome di MSD, azienda leader nel settore della salute. E' presente in oltre 140 Paesi (in Italia dal 1957), è impegnata a migliorare la salute a livello globale con un portafoglio diversificato di medicinali etici e da banco, vaccini, farmaci biologici e prodotti ad uso veterinario, arricchito da una solida pipeline composta da 19 promettenti molecole in fase avanzata di sviluppo.

L'impegno di Merck è rivolto anche a favorire l'accesso alle cure attraverso programmi umanitari di donazione e distribuzione dei prodotti alle popolazioni che ne hanno maggiormente bisogno.

Nel 2010 l'Azienda ha concluso un accordo di fusione con l'americana Schering-Plough per effetto del quale è diventata il secondo gruppo farmaceutico a livello mondiale.