

## Klinische Studien mit neuen Substanzen in Deutschland

Es ist außerordentlich schwierig, zu den vielen Studien, die mit dem neuen Proteasehemmer TMC 114 und den drei CCR5-Antagonisten laufen bzw. starten werden, Informationen zu bekommen. Die Zentren unterliegen wie üblich der Geheimhaltung und dürfen keine Informationen weitergeben. Die Hersteller der CCR5-Antagonisten haben freundlicherweise einen Beitrag geleistet, wenn auch noch viele Fragen offen bleiben (vergl. Editorial).

Dennoch sind trotz dieser allgemeinen Zurückhaltung wie üblich einige Details durchgesickert. Diesen Informationen zufolge werden an den Phase-III-Studien mit TMC 114 Therapie-naive und vorbehandelte Patienten teilnehmen,

allerdings in erster Linie Patienten mit frühem Versagen. Ähnliches war auch bei den CCR5-Antagonisten zu hören. Bei den Therapie-naiven Patienten wurden die Studien zu Maraviroc, die als erste anlaufen sollen, auf europäischer Ebene von der European AIDS Treatment Group (ETAG) stark kritisiert worden. Die Aktivisten monierten, dass es kein unteres Limit für die CD4-Zahl gibt und befürchteten, dass dadurch Patienten mit schwerem Immundefekt eine wirksame Standardtherapie vorenthalten werden könne. Deshalb werden in Deutschland, Frankreich und Spanien keine Maraviroc-Studien an Therapie-naiven Patienten laufen.

Information von Pfizer Pharma GmbH 

### Maraviroc (UK-427,857)

Der von Pfizer Inc. entwickelte antiretrovirale Wirkstoff Maraviroc ist ein CCR5-Antagonist und gehört damit zur Gruppe der HIV-Entry-Inhibitoren. Maraviroc bindet selektiv an den HIV-Korezeptor CCR5, der an der Oberfläche menschlicher Leukozyten exprimiert wird. Damit verhindert die Substanz die Aufnahme des Virus in die Wirtszellen und unterbindet seine Vermehrung. In den früheren Stadien der HIV-Infektion weisen 85% der Patienten Virusstämme auf, die den CCR5-Korezeptor nutzen. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Maraviroc auch bei HIV-Isolaten wirkt, die gegen andere heute eingesetzte antiretrovirale Substanzen resistent sind.

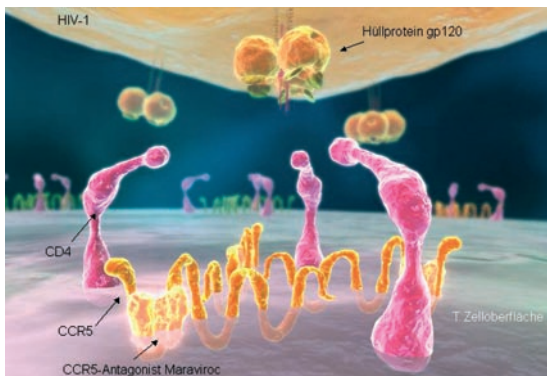
2003 in Chicago wurde berichtet, dass Maraviroc als Monosubstanz gut wirksam ist und ein günstiges Verträglichkeitsprofil aufweist. Daten einer zweiten Studie zur Monotherapie wurden auf der International AIDS Conference 2004 in Bangkok präsentiert. Demnach zeigt Maraviroc bereits bei einmal täglicher Einnahme mit einer fettthaltigen Mahlzeit potente antiretrovirale Wirksamkeit.

Das empfohlene Dosierungsschema für Maraviroc steht noch nicht endgültig fest. Voraussichtlich werden die Patienten 1-2-mal täglich 1-3 Tabletten Maraviroc in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen einnehmen.

Im Rahmen aktueller Studien der Phase IIb/III wird Maraviroc in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen geprüft. An einer großen Multizenterstudie nehmen insgesamt 500 vorhertherapierte HIV-Patienten aus Europa (auch Deutschland) und Australien teil. ■

### Studie mit vorbehandelten Patienten auch in Deutschland

Im Laufe des klinischen Studienprogramms wurde Maraviroc bisher bei insgesamt 500 HIV-Patienten und gesunden Probanden geprüft. Klinische Studien der Phase II zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Maraviroc in der Monotherapie sind abgeschlossen. Auf der 43. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy



Der CCR5 Antagonist Maraviroc verhindert die HIV Bindung an die T-Zelle

Information von GlaxoSmithKline  GlaxoSmithKline

### GW873140 – Ein neuer CCR5-Antagonist von GlaxoSmithKline (GSK)

GW873140 ist ein CCR5-Antagonist von der Firma GSK, der sich derzeit in der klinischen Entwicklung befindet. Es handelt sich dabei um ein Spiroketodipiperazin-Derivat, welches am zweiten extrazellulären Loop (ECL2) von CCR5 bindet und somit als allosterischer Inhibitor die Bindung von HIV Env an CCR5 behindert. GW873140 ist ein kompetitiver Antagonist für die beiden natürlichen Liganden MIP-1 $\alpha$  und MIP-1 $\beta$  sowie ein funktioneller Antagonist des natürlichen Liganden RANTES am CCR5-Rezeptor. Nach Bindung von GW873140 als Ligand an CCR5 erfolgt keine Internalisierung des Rezeptors, das heißt nach Blockade der auf den Zellen vorhandenen Rezeptoren wird die Expression neuer Rezeptormoleküle auf der Zelloberfläche nicht induziert.

### Lange Halbwertszeit

GW873140 zeichnet sich durch eine sehr lange Rezeptor-Verweildauer aus. Die Halbwertszeit der Liganden-Rezeptorbindung ist in vitro >199 Stunden und ist somit deutlich länger als die der natürlichen Liganden ( $t_{1/2}$  2 bis 6 h) sowie die anderer CCR5-Inhibitoren wie Sch-D (139 h), TAK779 (53 h) oder UK 427,857 >

(193 h). Nach multipler Dosierung zeigte sich eine nahezu vollständige Blockierung von CCR5 auf peripheren Leukozyten (über 97%). Es besteht eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Bindung von GW873140 an CCR5-Rezeptoren und der antiviralen Aktivität. Die genaue pharmakokinetisch-pharmakodynamische (PKPD-) Wirkungsbeziehung ist jedoch wie bei anderen CCR5-Inhibitoren auch für GW873140 noch nicht vollständig untersucht.

### Interaktionen werden untersucht

GW873140 ist oral bioverfügbar, in den laufenden Phase-II- und III-Studien (siehe unten) wird sowohl die einmal als auch zweimal tägliche Gabe derzeit untersucht. GW873140 ist ein Substrat von Cytochrom P4503A4 (CYP3A4), ohne jedoch selber induktorische oder inhibitorische Wirkung auf dieses Enzym zu haben. Dazu passend konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Efavirenz mit GW873140 zu einer Senkung der Spiegel des CCR5-Inhibitors um bis zu 50% führte, ohne Einfluss auf die Efavirenz-Plasmaspiegel. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass in Kombination mit Ritonavir-geboosteten Proteaseinhibitoren eine deutliche Erhöhung der GW873140-Spiegel (bis 7fach in Kombination mit LPV/r) zu erwarten ist. Aus diesem Grund wird die Kombination von GW873140 mit geboosteten Proteaseinhibitoren in den Phase-II- und III-Studien derzeit untersucht (siehe unten). Bisher sind keine relevanten Interaktionen mit NRTIs bekannt.

### Kaum Daten zur Resistenzentwicklung

Zur Resistenzentwicklung unter GW873140 liegen bisher nur wenige Daten vor. In multiplen in-vitro-Passagen konnten bisher keine Resistenzmutationen im HIV-env-Bereich nachgewiesen werden. Dies ist vereinbar mit Untersuchungen zu anderen CCR5-Inhibitoren, die ebenfalls ein sehr geringes Auftreten von Resistenzmutationen und somit eine hohe genetische Barriere dieser Substanzklasse erwarten lassen.

Wie erwartet, hat das Vorliegen von Resistenzmutationen gegen Reverse Transkriptaseinhibitoren oder Proteaseinhibitoren keinen Einfluss auf die antivirale Efficacy von GW873140 in vitro.

### Erste Ergebnisse vielversprechend

In einer Phase I Studie wurde die 10-tägige Monotherapie von GW873140 bei HIV-infizierten Patienten untersucht. Es zeigte sich dosisabhängig eine mediane Absenkung der Plasma-Viruslast um bis zu 1,66 log<sub>10</sub>. Interessanterweise hielt der antivirale Effekt einige Tage nach Gabe der letzten Dosis von GW873140 an. Dies passt gut zur beschriebenen langen Verweildauer von GW873140 an CCR5 (siehe oben). Insgesamt war GW873140 im Rahmen dieser 10-tägigen Monotherapie gut verträglich. Als einzige relevante unerwünschte Wirkung fielen gastrointestinale Beschwerden im Sinne von weichem Stuhlgang, Diarrhö und abdominelle Beschwerden auf. Diese Beschwerden traten innerhalb der ersten ein bis zwei Tagen auf und waren unter fortgesetzter Dosierung bei allen Patienten nach weiteren ein bis zwei Tagen vollständig reversibel. Diese vorläufigen Daten erlauben noch keine abschließende Bewertung des Sicherheitsprofils von GW873140, die laufenden Phase-II- und III-Studien werden hierzu weitere wichtige Erkenntnisse liefern.

### Acht deutsche Zentren nehmen teil

Seit Ende letzten Jahres laufen weltweit zwei Phase II Studien, an denen auch acht deutsche Studienzentren teilnehmen. In diesen beiden Studien bei therapie-naiven Patienten wird die Sicherheit und Verträglichkeit von GW873140 in unterschiedlichen Dosierungen in Kombination mit Zidovudin/Lamivudin bzw. Lopinavir/Ritonavir untersucht. In Kürze

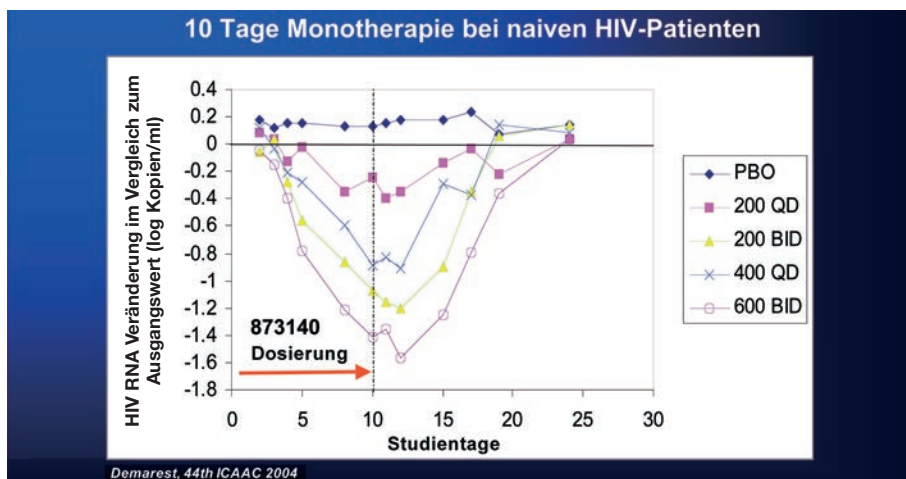
wird zusätzlich das weltweite Phase III Studienprogramm für GW873140 bei naiven und vorbehandelten Patienten mit mehreren Studien beginnen, an dem erneut mehrere deutsche Studienzentren teilnehmen werden.

### Innovative Therapiekonzepte denkbar

Mit GW873140 ist somit eine weitere Substanz aus einer neuen, vielversprechenden Substanzklasse derzeit in klinischer Entwicklung. Neben den klassischen Eigenschaften (antivirale Efficacy, Verträglichkeit, Interaktionen, Dosierung/Formulierung) spielen neuartige Aspekte (z.B. Corezeptortropismus, günstige bzw. unerwünschte Effekte auf Chemokin-modulierte Begleiterkrankungen) eine wichtige Rolle, um den Stellenwert von GW873140 und die Einsatzmöglichkeiten im Rahmen einer HIV-Infektion zu bestimmen. Zusätzlich zu den konventionellen antiretroviralen Kombinationsstrategien (d.h. GW873140 in Kombination mit Reverse Transkriptaseinhibitoren und/oder Proteaseinhibitoren) sind auch innovative neuartige Behandlungskonzepte theoretisch denkbar (z.B. Kombination mit anderen Entry-Inhibitoren, frühzeitige Monotherapie, um den Beginn einer klassischen HAART zu verschieben, Postexpositionsprophylaxe, topische Therapie).

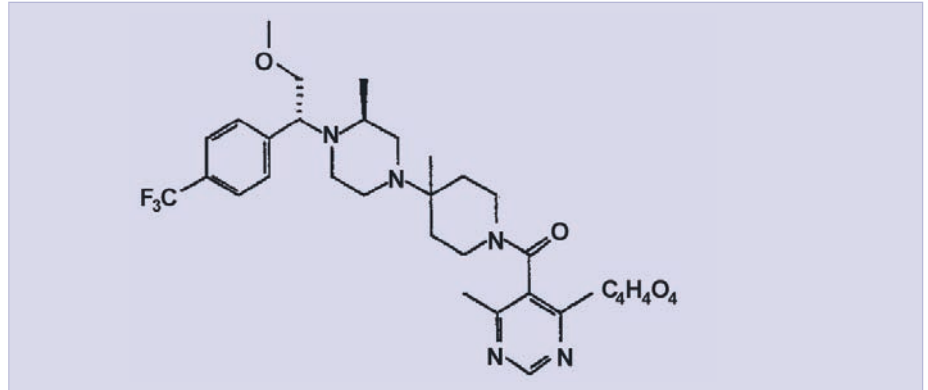
Für weitere Informationen zu GW873140 bzw. dem klinischen Entwicklungsprogramm steht Ihnen Dr. Ravi Walli von der Firma GlaxoSmithKline zur Verfügung (Telefon: 089 - 360 44 85 27)

Dr. med. Ravi K. Walli  
Leiter Fachabteilung Virologie / Antiinfektiva  
Fachbereich Innere Medizin II  
GlaxoSmithKline Deutschland



Antivirale Wirksamkeit von GW873140

Information von Essex/Schering-Plough   
**Studien in Deutschland**



Strukturformel von Vicriviroc

Der erste CCR5-Antagonist überhaupt wurde von Schering-Plough entwickelt. Die Substanz „Schering-C“ wurde aber nicht weiterentwickelt, da die Nachfolgesubstanz ein besseres Sicherheitsprofil und eine höhere antivirale Aktivität aufweist. SCH 417690 (früher „Schering-D“, jetzt Vicriviroc) befindet sich bereits in Phase-II-Studien. Die Patienten für diese Dosisfindungsstudie (2 Wochen Monotherapie in 4 verschiedenen Dosierungen, danach bei virologischem Ansprechen zusammen mit Zidovudin/Epivir über 48 Wochen oder bis zum viralen Versagen), die an den Universitätskliniken Köln, Kiel und am ifi-Institut in Hamburg laufen, sind rekrutiert und die Ergebnisse der Monotherapiephase werden voraussichtlich im Laufe dieses Jahres präsentiert.

Sofern die Therapie bei den Patienten sich auch langfristig über die Behandlungswoche 48 hinaus als erfolgreich herausstellt, können die Patienten in ein Roll-Over-Protokoll wechseln und bis zur Zulassung des Medikaments oder bis zur Notwendigkeit eines Regimewechsels kostenfrei mit Vicriviroc weiterbehandelt werden. Dieses Protokoll startet voraussichtlich im August, ist jedoch nur für Patienten aus der Phase-II-Studie zugänglich.

### Interaktionsstudie noch offen

Weiterhin fortlaufend sind Studien zur Interaktion von Vicriviroc (SCH 417690) mit Ritonavir bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion, die Ritonavir oder Efavirenz als Bestandteil ihrer HAART haben (normale Dosierung oder als Booster). Da es sich hier um Phase-I-Studien an Freiwilligen

handelt, zielt diese Studie nicht auf virales Ansprechen, sondern ausschließlich auf die Interaktion und den Boostereffekt mit Ritonavir bzw. EFV. Den freiwilligen Probanden wird für ihren nicht unerheblichen zeitlichen Einsatz eine Entschädigung gezahlt.

*Diese Studie ist noch für weitere Probanden offen, Ansprechpartner für weiterführende Informationen ist Herr Prof. Dr. med. Gerd Fätkenheuer bzw. Frau Ellen Rund (Tel.: +49-(0)221/478 5860)/Uniklinik Köln oder Herr Dr. med. Christian Hoffmann (Tel.: +49-(0)431/1697-5241)/Uniklinik Kiel bzw. Dipl.-Gesundheitswirtin Nadine Lichtenberg, Tel: +49-(0)3302-202-2100 • Direct:+49-(0)3302-202-2286, Email: nadine.lichtenberg@3clinicalresearch.com Parexel/Berlin.*

### Phase-III-Planung läuft

Gleichzeitig läuft die Planung der Phase-III-Prüfungen auf Hochtouren. International sollen im Herbst zwei Studien (VICTOR-1 und -2) an vorbehandelten Patienten (Therapieversager) unter anderem in drei deutschen Zentren und im Winter eine weitere europäische Studie bei Therapie-naiven Patienten in mehreren Zentren in Deutschland starten. In Deutschland werden voraussichtlich drei Zentren an der Phase-III-Studie an therapieerfahrenen Patienten mit Versagen teilnehmen.

Autor: essex pharma GmbH  
 Thomas-Dehler-Str. 27  
 81737 München  
 Tel.: +49 (0)89 / 6 27 31 - 0  
 Fax: +49 (0)89 / 6 27 31 - 499  
 Email: info@essex-pharma.de