

Prof. Dr. Jürgen K. Rockstroh

Der neue Proteasehemmer TMC114 Was können wir erwarten?

Innerhalb der Gruppe der neuen Medikamente gehört der Proteasehemmer TMC114 zu den spannendsten Substanzen. TMC114 hat in vitro eine exzellente Wirksamkeit gezeigt, und zwar auch bei über 10 primären PI-Mutationen. In ersten klinischen Phase-IIb-Studien hat TMC114/r die Viruslast bei vorbehandelten Patienten nach 24 Wochen um bis zu 2 log₁₀ gesenkt. Dies lässt die Hoffnung aufkommen, dass der neue Proteasehemmer auch bei stark vorbehandelten Patienten mit Resistenzen eine gute Option sein könnte, insbesondere wenn noch eine weitere aktive Substanz zur Verfügung steht.

In ersten pharmakokinetischen Untersuchungen an gesunden Freiwilligen wurden Sicherheit und Wirkspiegel von TMC114 geprüft. Dabei wurde TMC114 ungeboostert in unterschiedlichen Dosierungen (400 mg oder 800 mg 2 x täglich oder 800 mg und 1.200 mg jeweils 3 x täglich) sowie in Kombination mit einer geringen Boosterdosis Ritonavir (200/100 mg 1 x täglich, 400/100 mg 1 x täglich, 300/100 mg 2 x täglich, 600/200 mg 1 x täglich und 1.200/200 mg 1 x täglich) jeweils über 14 Tage gegeben. Erwartungsgemäß fanden sich bei geboostertem TMC114 deutlich höhere Talspiegel als bei den ungeboosterten TMC114 Dosierungen.

Erste Daten zur Verträglichkeit

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Durchfall, Übelkeit und Kopfschmerzen. Gastrointestinale Störungen wurden im Wesentlichen auf die in diesen allerersten Studien angewandte Zubereitungsform (PEG-enthaltende orale Lösung) zurückgeführt. Bei Patienten unter die geboostertem TMC114 wurden im Vergleich zu ungeboostertem TMC114 weniger Nebenwirkungen beobachtet. An Laborauffälligkeiten gab es bei 11% der mit TMC114 behandelten Patienten eine Grad 2 Cholesterinerhöhung versus 7,5% bei den gesunden Freiwilligen, die mit geboostertem TMC114 behandelt wurden.

Beeindruckende Wirksamkeit

Mittlerweile liegen auch erste klinische Erfahrungen bei HIV-infizierten Patienten vor. In einer ersten multinationalen randomisierten Dosisfindungsstudie wurden die Daten von 497 Patienten ausgewertet. Einschlusskriterien waren antiretrovirale Vorbehandlung mit Medikamenten aus allen drei Medikamen-

tenklassen (NRTI, NNRTI und PI), und mindestens einer primären PI-Mutation. Nach Randomisierung wurde zusätzlich zu einer „optimized background“ (mindestens 2 NRTI ± T20) entweder ein Proteasehemmer nach Wahl oder eine von vier TMC114/r-Dosierungen gegeben. Die mittlere Viruslast bei Studienbeginn betrug 4,6 log₁₀ Kopien/ml, die Helferzellzahl 141 Zellen/µl. Es lagen durchschnittlich 8 Proteasehemmer-assoziierte Resistenzmutationen vor. 66% der Patienten hatten Resistenzen gegenüber allen Proteasehemmern. Bei 48% der mit TMC114/r behandelten Patienten und 41% der Patienten in der Vergleichsgruppe wurde T20 eingesetzt. Innerhalb von 24 Wochen fand sich unter geboostertem TMC114 eine signifikant stärkere Abnahme der HI-Viruslast als unter dem Kontroll-Proteasehemmer. Die mittlere Viruslastabnahme zwischen unter den verschiedenen TMC114/r Dosierungen lag zwischen 1,34 und 1,85 log versus 0,27 log im Kontroll-Arm. 30% bis 47% der Patienten erreichten eine HIV-RNA < 50 Kopien im Vergleich zu 10% der Patienten in der Kontroll-Gruppe. Die besten virologischen Ansprechraten wurden mit TMC114/r 600/100 mg BID erzielt (Abb. 1).

Hinsichtlich der unerwünschten Nebenwirkungen zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen TMC114/r und den herkömmlichen Regimen. Im Wesentlichen wurden PI-typische Nebenwirkungen im Sinne von gastrointestinalen Nebenwirkungen und Lipidstoffwechselstörung

angegeben. Über Kopfschmerzen und Durchfälle klagten unter TMC114/r 17% bzw. 14% der Patienten. Unter den anderen Proteasehemmern waren es 23% und 20%.

Aktuelle Daten

Auf dem 3rd IAS-Kongress Ende Juli wurden nun auch die Daten der europäischen Phase-IIb-Studie POWER 1 vorgestellt. In dieser Untersuchung mit ähnlichem Design wie oben beschrieben wurden 318 Patienten (Viruslast 4,48 log₁₀, CD4-Zahl 179/µl) zusätzlich zu einem optimierten Backbone entweder mit TMC114/r in unterschiedlichen Dosierungen oder einem anderen Proteasehemmer behandelt. Die Patienten hatten zuvor im Schnitt schon vier Proteasehemmern eingenommen und 13%, 31% bzw. 56% hatten eine, zwei bzw. drei und mehr PI-Mutationen. 79%

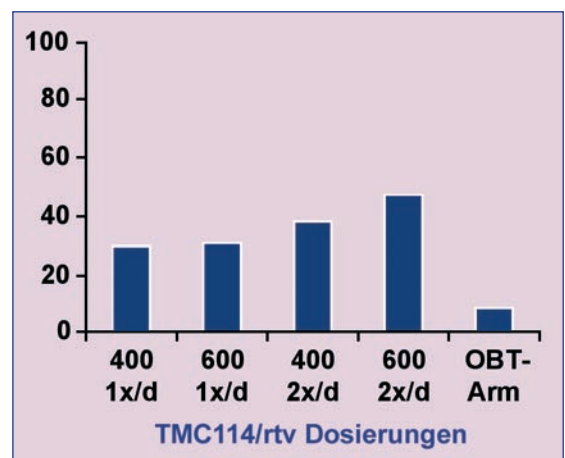


Abb. 1: Virologisches Therapieansprechen < 50 Kopien/ml unter unterschiedlichen TMC114/r Dosierungen versus "optimized background" Therapie bei antiretroviral vorbehandelten HIV-Patienten (modifiziert nach 3)

der Patienten hatten >1 aktives NRTI im Backbone. In der TMC 114/r-Gruppe brachen 10% der Patienten die Studie vorzeitig ab, in der Vergleichsgruppe 62%, meist wegen virologischem Versagen.

Nach 24 Wochen war unter der optimalen TMC114/r Dosierung (600/100 BID) (n=65) die Viruslast um -2,03 log₁₀ gefallen im Vergleich zu -0,63 log₁₀ in der Vergleichsgruppe (n=63). Die CD4-Zahl war im gleichen Zeitraum um 124/μl bzw. 20/μl gestiegen. Den primären Endpunkt einer Viruslastreduktion von mindestens 1 log₁₀ hatten 77% der Patienten unter TMC114/r und 25% der Patienten unter herkömmlichen Proteasehemmern erreicht. Bei 53% der Patienten im TMC114/r-Arm sowie bei 18% im Kontrollarm lag die HIV-RNA <50 Kopien/ml (Abb. 2). Diese Grenze hatten in der TMC114/r-Gruppe 63% der Patienten mit T20 (n=19, T20 naiv) sowie 56% der Patienten ohne T20 (n=34) erreicht.

Hoffnung für die Zukunft

Diese – wenn auch vorläufigen – Auswertungen der Daten nach 24 Wochen sind mehr als ermutigend. Die ausgeprägte Senkung der Viruslast bei den stark vorbehandelten Patienten verdeutlicht die Potenz des neuen Proteasehemmers. Fast 70% der T20 naiven Patienten

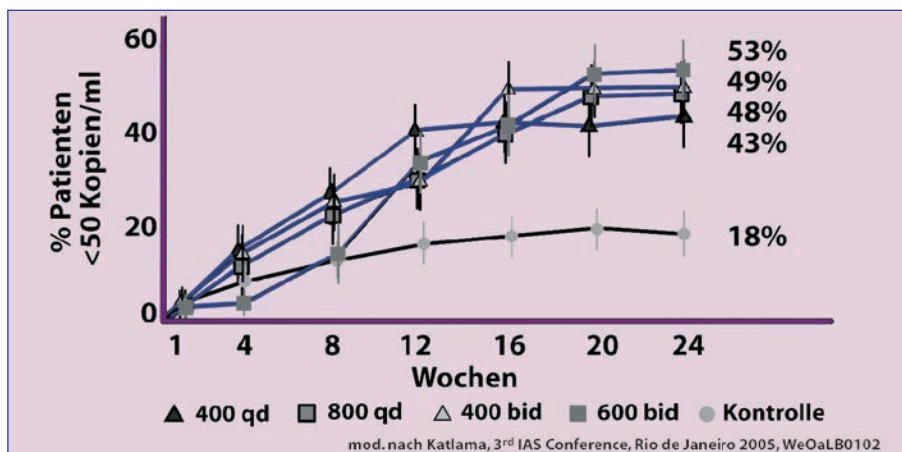


Abb. 2: TMC114/r: Wirksamkeit bei stark vorbehandelten Patienten

gingen unter T20 plus TMC114/r unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml. Angesichts der steigenden Anzahl von Patienten mit Resistenzen und messbarer Virusvermehrung ist die Entwicklung von Proteasehemmern, die auch bei primären PI-Mutationen wirksam sind, von großer Bedeutung. Das Nebenwirkungsprofil von TMC114 scheint sich der derzei-

tigen Datenlage zufolge nicht wesentlich von den verfügbaren Proteasehemmern zu unterscheiden. Dennoch sind natürlich weitere Daten erforderlich, um Langzeittoxizitäten besser beurteilen zu können.

Prof. Dr. Jürgen Rockstroh
Medizinische Universitätsklinik I
Sigmund-Freud-Str. 25 · D – 53105 Bonn
Tel.: 0228/287-6558 · Fax: 0228/287-5034
Email: juergen.rockstroh@ukb.uni-bonn.de

Literatur

1. De Meyer S et al.: TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005;49:2314-2321
2. Hoetelmans R et al.: TMC-114, a next generation HIV protease inhibitor: pharma-cokinetics and safety following oral administration of multiple dosing with and without low dose of ritonavir in healthy volunteers. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Boston 2003; 549
3. Katlama C et al.: Efficacy of TMC-114/R in 3-class experienced patients with limited treatment options: 24-week planned interim analysis of two 96-week multinational dose finding trials. *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Boston 2005; 164 LB

TMC114 – Wie geht es weiter?

Die Substanz TMC114 wurde von der belgischen Firma Tibotec Pharmaceuticals entdeckt. Tibotec ist eine Tochtergesellschaft des Unternehmens Johnson&Johnson. In Deutschland wird die Studienorganisation und Vermarktung von TMC114 voraussichtlich in den Händen von Ortho Biotech liegen, einer Tochter von Janssen-Cilag, die wiederum eine Tochter von Johnson&Johnson ist. Für die europaweite Studienkoordination und Zulassung ist die belgische Zentrale Tibotec zuständig.

Zulassung nächstes Jahr?

Im Juni diesen Jahres hat Tibotec angekündigt, in den USA und Europa einen Antrag auf eine beschleunigte Zulassung auf Basis der 24-Wochen-Daten der Phase-IIb-Studien einzureichen. Nach Eingang des Antrags haben die Behörden sechs Monate Zeit, sich zu entscheiden. Das heißt, eine Zulassung von TMC114 bereits im nächsten Jahr ist durchaus möglich.

Derzeit laufen in Deutschland die Phase-III-Studie TMC114-C214, in der TMC114/r gegen Lopinavir/r geprüft wird, und zwar an vorbehandelten Patienten mit Therapieversagen. Patienten, die früher einmal mit Lopinavir/r, Tipranavir und/oder T-20 behandelt wurden, sind ausgeschlossen. Viele Patienten, die dringend eine neue Therapieoption brauchen, erfüllen diese Kriterien nicht. Für diese stark vorbehandelten Patienten wurde von Tibotec eine sogenannte Open-Label Safety Study aufgelegt. An der Studie können insgesamt 600 Patienten teilnehmen.

Open-Label Safety Study

Die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie:

- begrenzte oder keine weiteren Behandlungsmöglichkeiten bei multiplem Therapieversagen
- CD4-Zellzahl <100/μl
- Viruslast >10.000 Kopien/ml
- kein Gebrauch von Medikamenten in der Erforschungsphase innerhalb der letzten 90 Tage (Ausnahme Tipranavir bei 2wöchigem Washout)
- Alter über 18 Jahre
- negativer Schwangerschaftstest
- keine akute oder aktive Lebererkrankung, schwerer Leberschaden (Ausnahme Koinfizierte mit stabiler chronischer Hepatitis B oder C)

Wer kann ins EAP?

Das EAP in Europa soll laut einer Pressemitteilung von Tibotec bereits im Herbst diesen Jahres beginnen. Am „initialen“ EAP in den USA sollen 30 Zentren teilnehmen, am weltweiten Programm dann etwa 200 Zentren. Bisher unbestätigte Meldungen sprechen von weltweit 24.000 EAP-Plätzen. Welche Ein- und Ausschlusskriterien es geben wird, ist nicht bekannt. Inoffiziellen Informationen zufolge werden die Kriterien nicht so streng sein, wie bei der Open-Label Safety Study, d.h. voraussichtlich werden auch Patienten mit mehr als 100 CD4-Zellen/μl teilnehmen können. Ärzte, die am EAP teilnehmen wollen, können ihr Interesse bei EAP@tibbe.jnj.com anmelden.

RV