

CONGRESS REVIEW 06

Neue Substanzen für die
Behandlung der
HIV-Infektion



Dr. Stephan Klauke
Internistisches Facharztzentrum

6. Dezember 2006

**TMC114 provides
durable viral load suppression
in treatment-experienced patients:
POWER 1 and 2 combined week 48 analysis**

Lazzarin et al.

TUAB0104

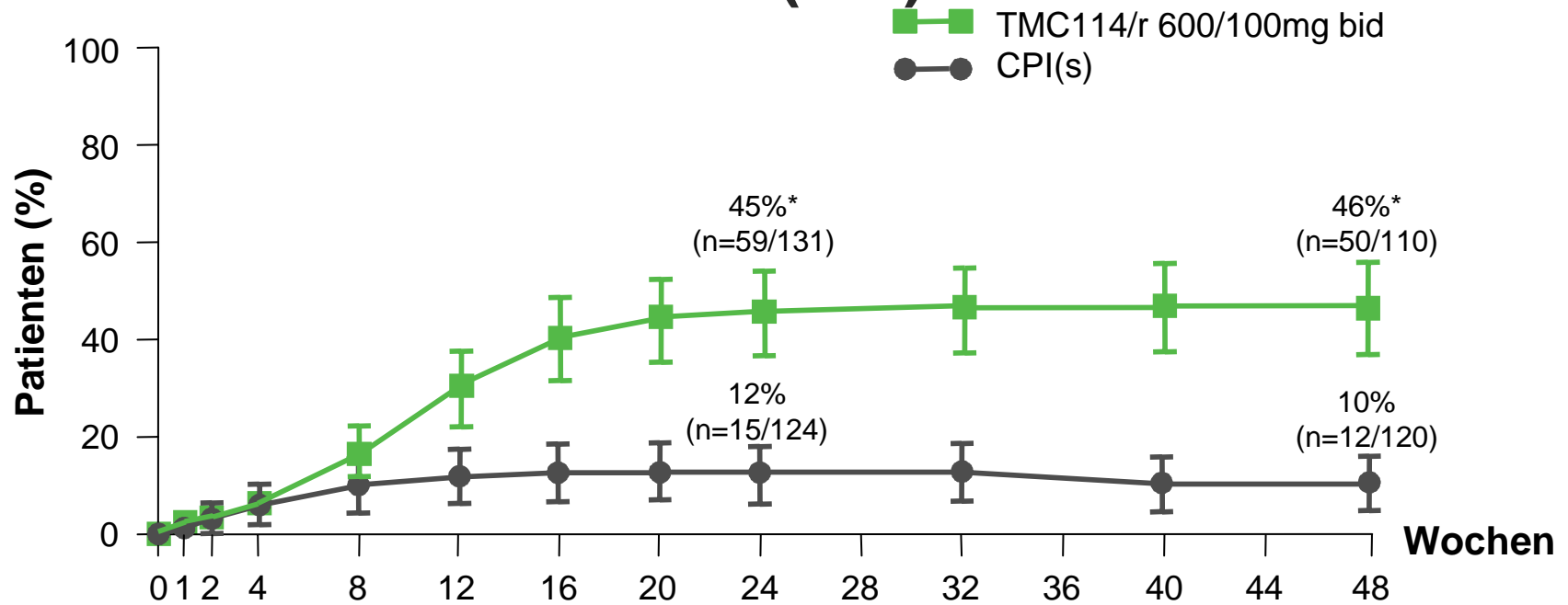


Dr. Stephan Klauke

Studiendesign

- Phase IIb Studie, Analyse der 48 Wochen-Daten aus:
 - POWER I (TMC114-C213)
 - POWER II (TMC114-C202)
- PI, NRTI und NNRTI-vorbehandelte Patienten mit ≥ 1 PI-Resistenz und VL > 1000cps/ml
- 600mg/100mg TMC114/r bid + OBR im Vergleich zur Kontrollgruppe (control Protease Inhibitor (CPI) mit OBR)
- Primärer Endpunkt: VL-Reduktion $\geq 1.0 \log_{10}$ HIV-1 zwischen Baseline und Woche 48 (ITT)

Patienten mit Viruslast <50cps/ml nach 48 Wochen (ITT)

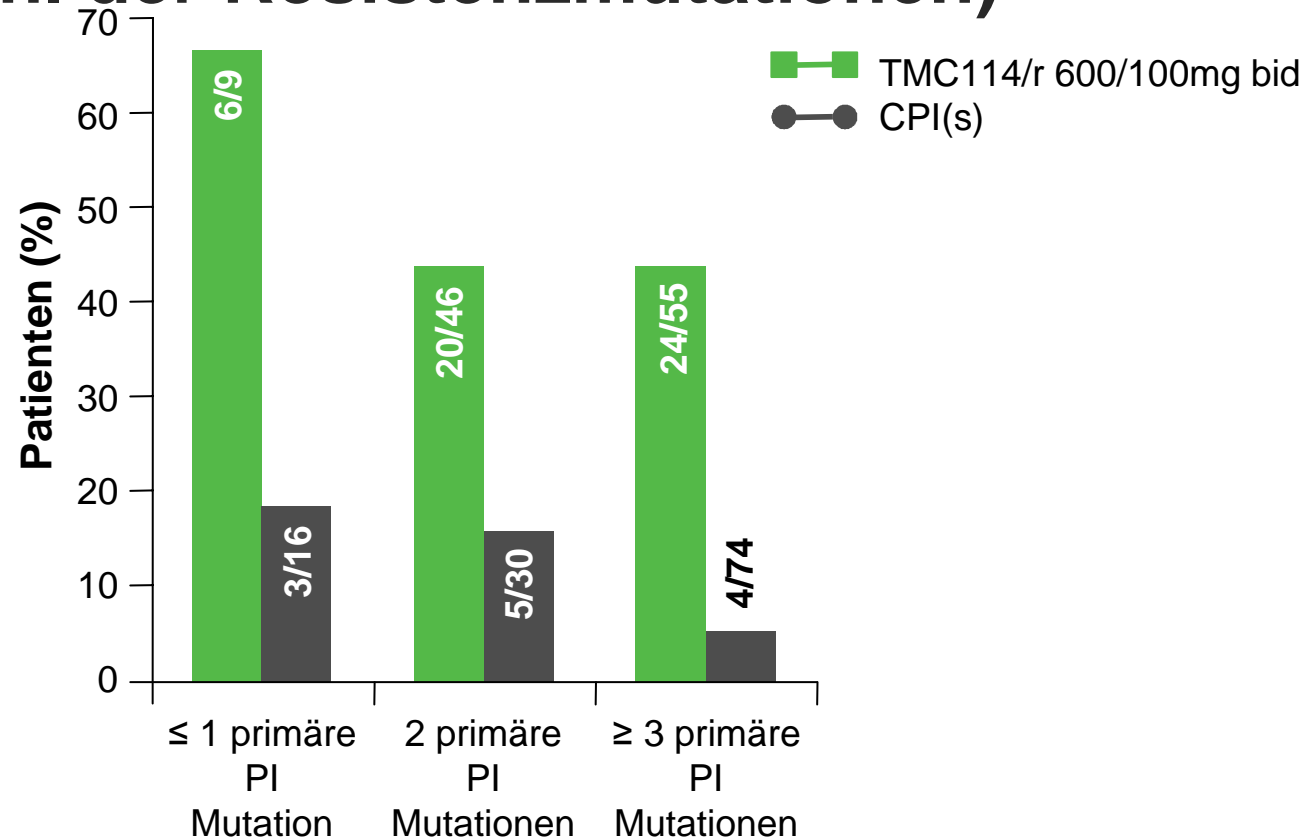


TMC114/r	n=131	131	131	130	120	110
CPI(s)	n=124	124	124	124	121	120

* p < 0.001 vs. CPI(s)

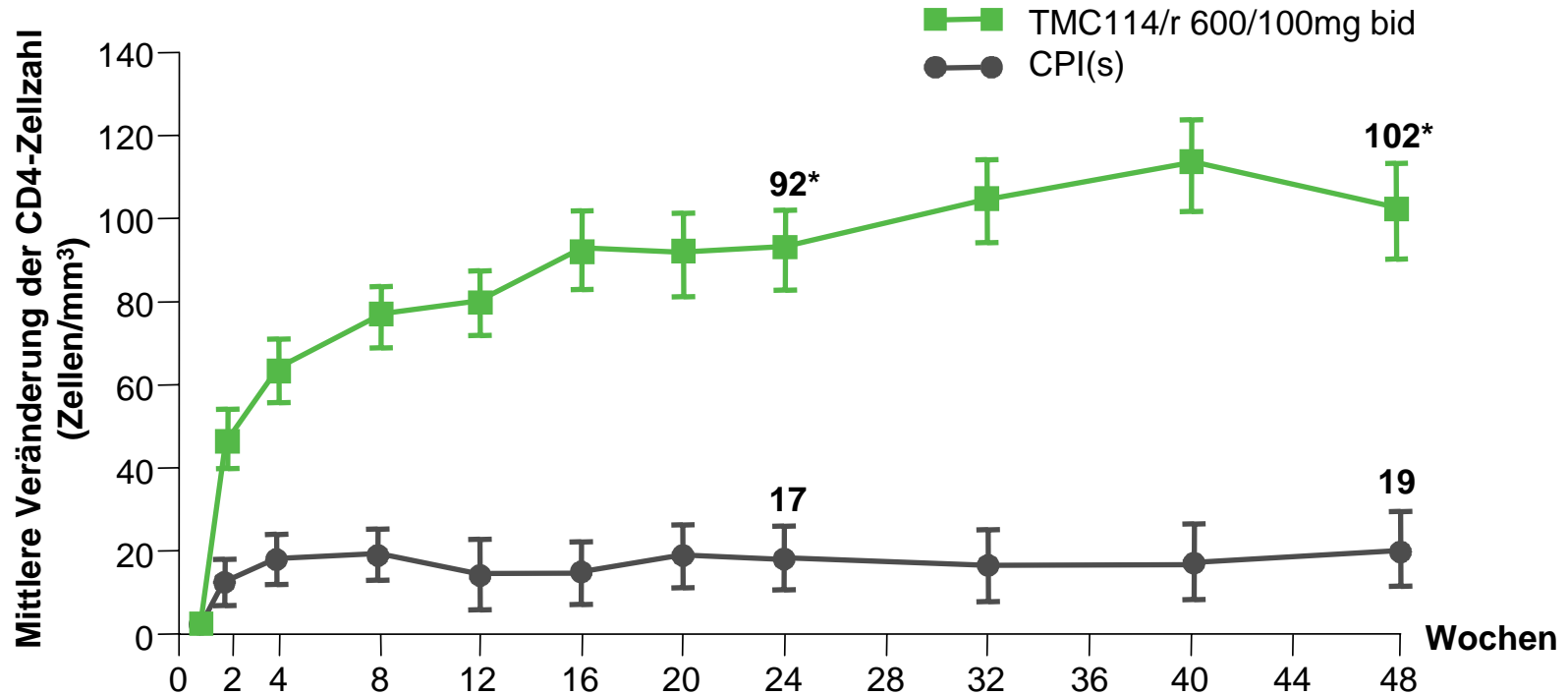
nach Lazzarin et al., XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, TUAB0104

Virologisches Ansprechen (VL<50cps/ml) nach Baseline-Subgruppen (Anzahl der Resistenzmutationen)



nach Lazzarin et al., XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, TUAB0104

Mittlerer Anstieg der CD4-Zellzahl Baseline - 48 Wochen



TMC114/r	n=131	131	131	130	120	110
CPI(s)	n=124	124	124	124	121	120

* p<0.001 vs CPI(s)

Zusammenfassung

- Viruslast-Suppression (<50cps/ml) wurde von 46% der Patienten unter TMC114/r (600mg/100mg bid) erreicht.
- Darunter kam es ebenfalls zu einem signifikanten durchschnittlichen CD4-Zellzahl Anstieg.
(+102 Zellen/mm³)

Efficacy and safety results at 48 weeks with the novel NNRTI; TMC125, an impact of baseline resistance on the virologic response in study TMC125-C223

Cohen et al.

TUPE0061



Dr. Stephan Klauke

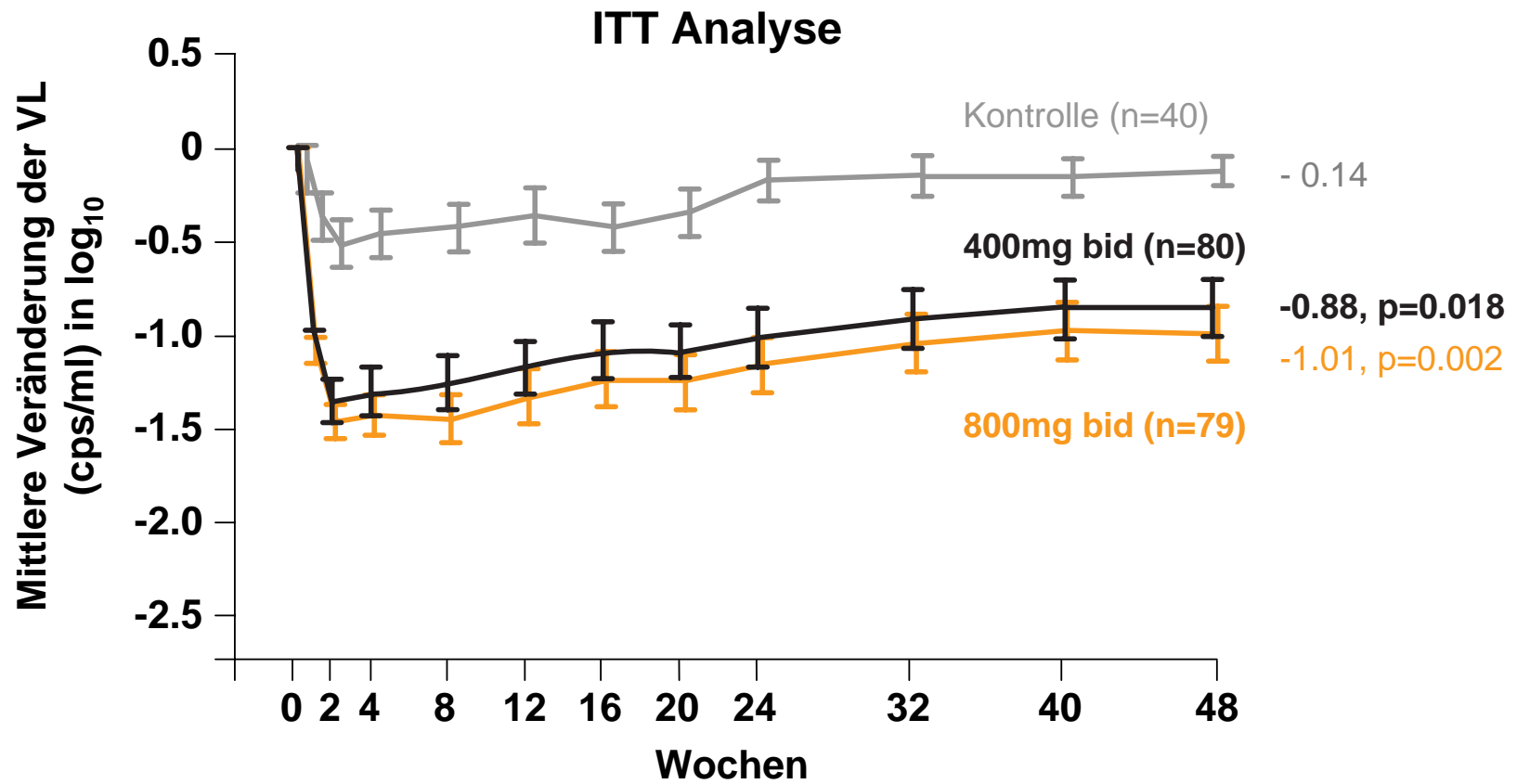
Studiendesign

**199 Patienten mit NNRTI-Resistenz +
≥ 3 primären PI-Resistenzen**

Patienten wurden randomisiert:

- TMC125 400mg bid + NRTI ± LPV/r ± ENF
- TMC125 800mg bid + NRTI ± LPV/r ± ENF
- Kontrollgruppe + ART (Standard of care)

Veränderung der Viruslast in Woche 48



(p-Werte versus Kontrollgruppe)

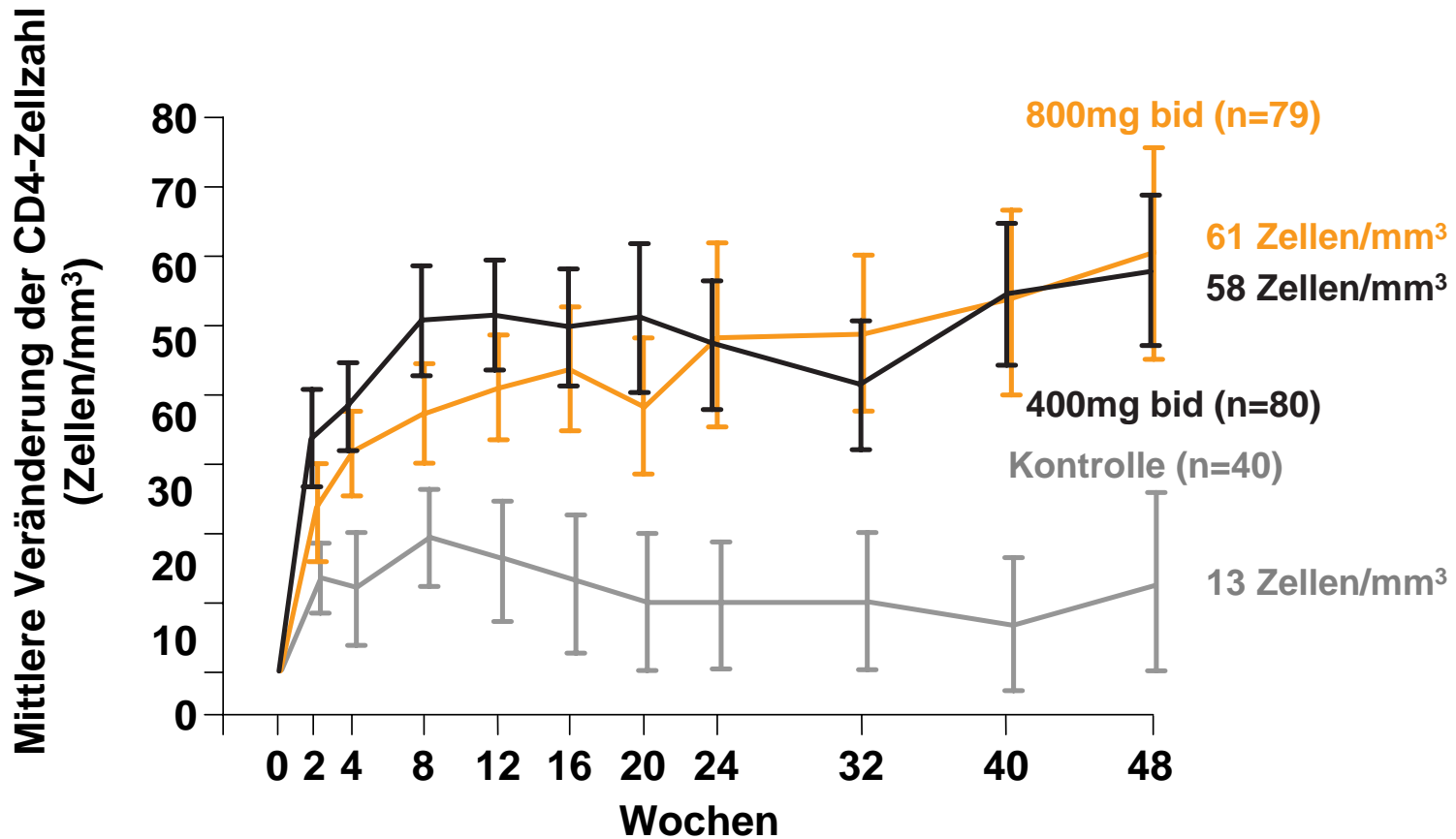
nach Cohen et al., XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, TUPE0061



Dr. Stephan Klauke

Veränderung der CD4-Zellzahl in Woche 48

ITT Analyse



nach Cohen et al., XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, TUPE0061



Dr. Stephan Klauke

Schlussfolgerung

- TMC125 konnte effektive virologische Ansprechraten trotz multipler NNRTI-Mutationen zeigen.

nach Cohen et al., XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, TUPE0061



Dr. Stephan Klauke

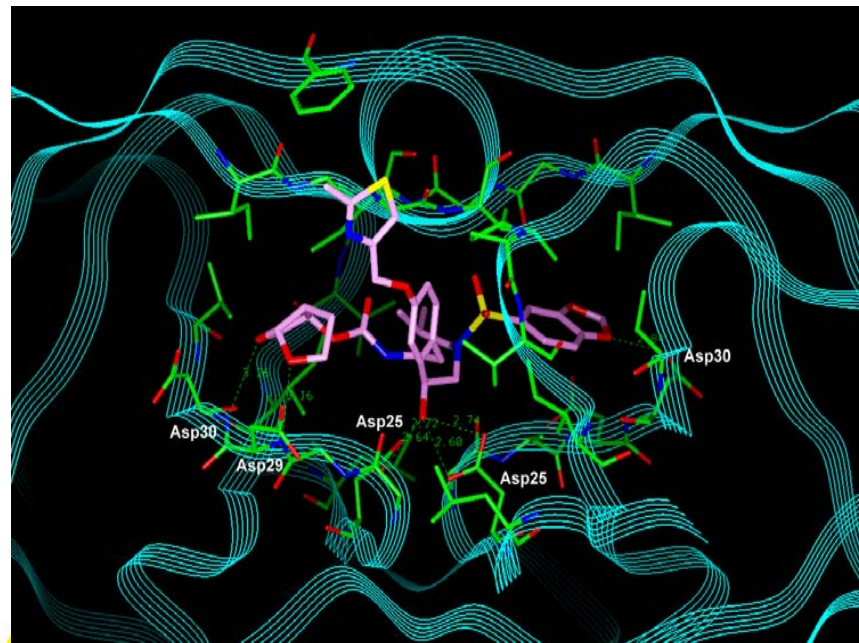
Overview of drug interactions between brecanavir (BCV) and other HIV protease inhibitors (PIs)

Shelton et al.

TUAB0105

Brecanavir

- Protease-Inhibitor der 3. Generation
- In vitro hochwirksam gegen HIV mit Resistenz gegen Protease-Inhibitoren der 2. Generation
- Durch RTV-Boosterung (200mg/Tag) stabile, hohe Plasmaspiegel
- Derzeit Phase II Studien (auch in Deutschland)
- 2007 Beginn Phase III Studien (auch in Deutschland)

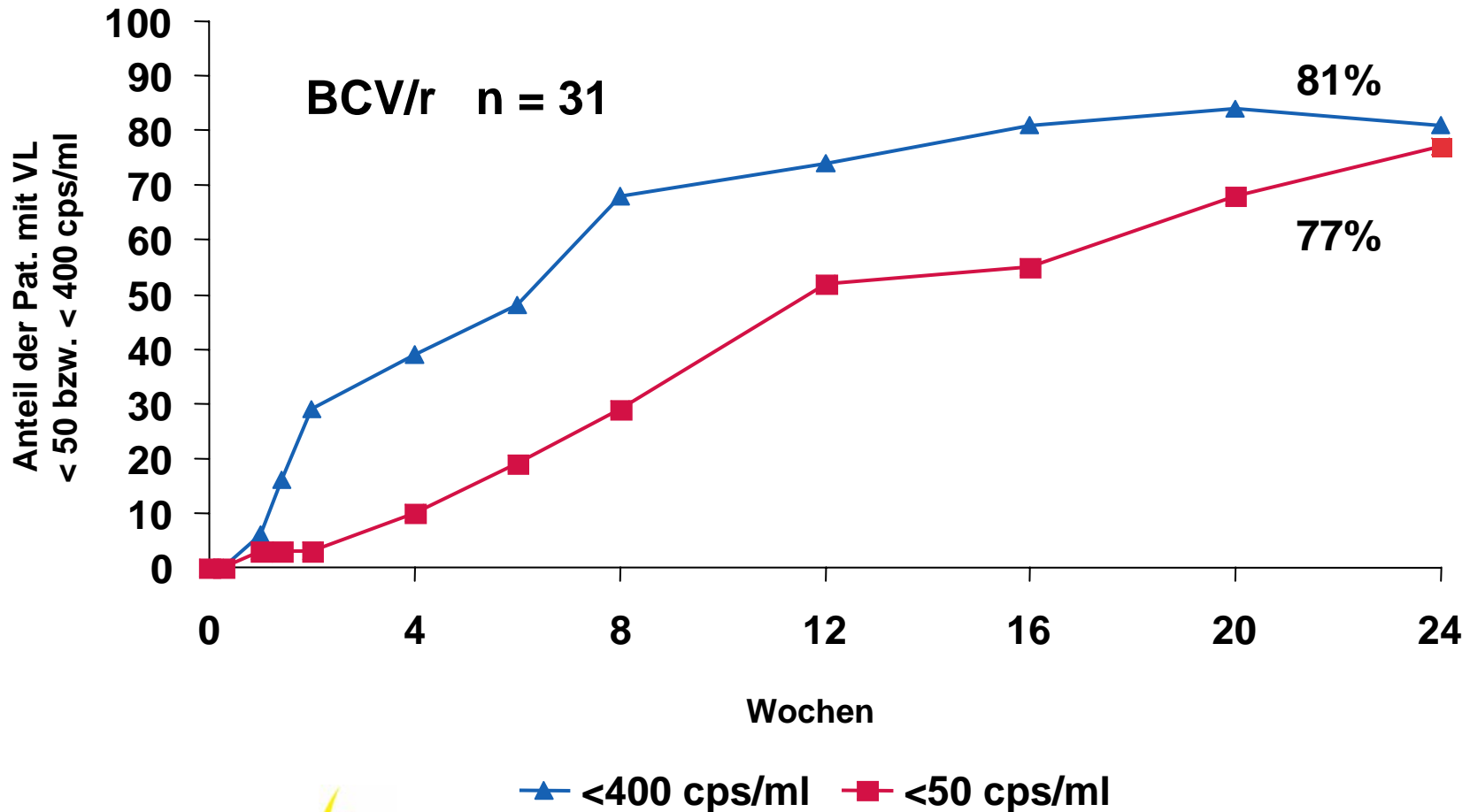


Dr. Stephan Klauke

IFS

nach Shelton et al., XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, TUAB0105

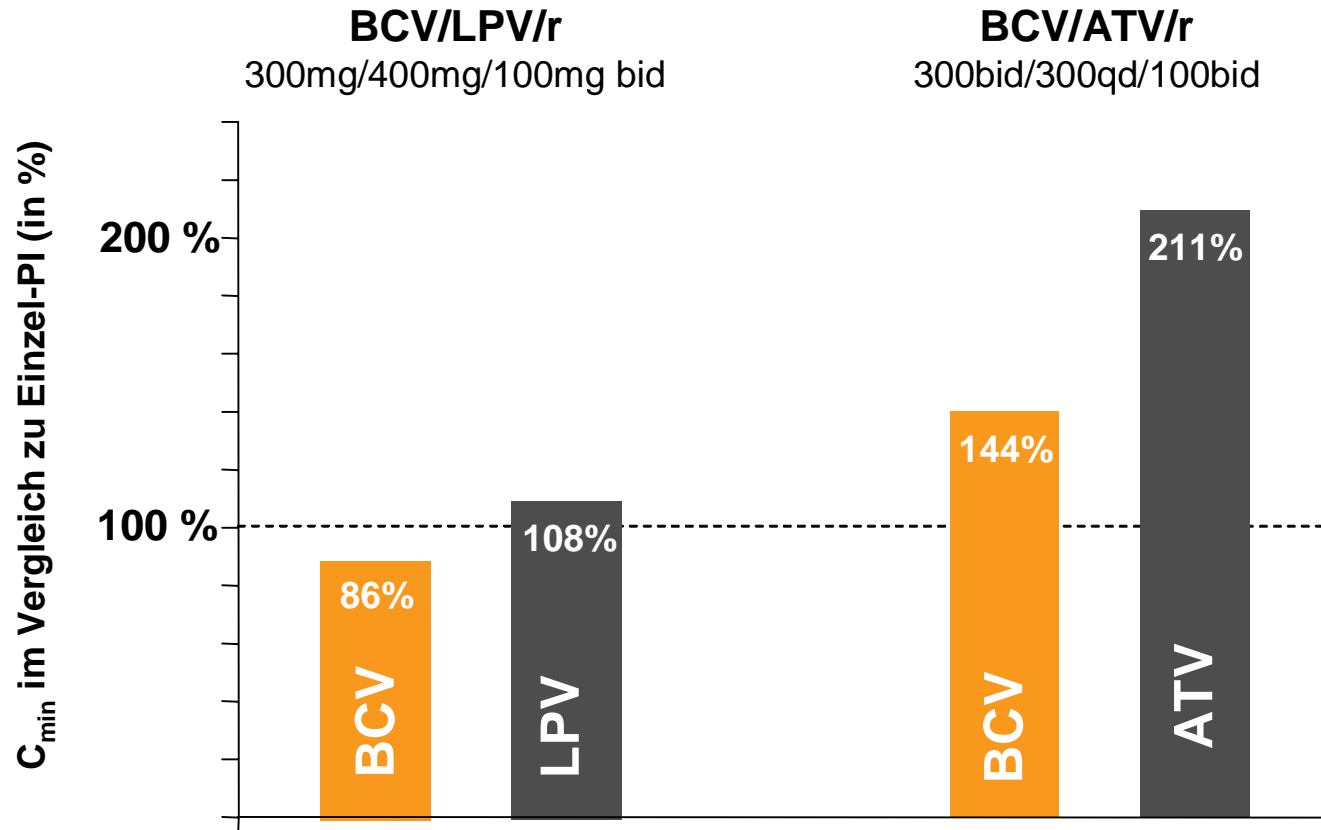
Wirksamkeit von Brecanavir/r + NRTI bei vorbehandelten Patienten über 24 Wochen



Dr. Stephan Klauke

nach Ward et al., XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, CDB0376

Kombination von Brecanavir/ mit anderen PIs – PK Daten



- **BCV/TPV/r: Abbruch wg. AST/ALT-Erhöhungen; Kombination mit Tipranavir nicht empfohlen!**

**Safety and Efficacy of Maraviroc (MCV),
a Novel CCR5 Antagonist,
When Used in Combination with
Optimized Background Therapy (OBT)
for the Treatment of Antiretroviral-
Experienced Subjects Infected
with Dual/Mixed-Tropic HIV-1:
24 Weeks Results of a Phase IIb**

Mayer et al.

THLB0215



Dr. Stephan Klauke

Studiendesign

186 Patienten, non-R5 Virus (R5/ X4 oder X4 oder andere), HIV-1 RNA > 5000cps/ml, Drei-Klassen-Vorbehandlung und/oder 2-Klassen-Resistenz randomisiert in 3 Arme:

- OBT + Placebo
- OBT + Maraviroc 150mg bid
- OBT + Maraviroc 150mg qd

Primärer Endpunkt: VL-Veränderung Baseline-Woche 24 (ITT)

Viruslast-Abfall nach 24 Wochen

Alle behandelten Patienten mit D/M HIV-1	Placebo + OBT n = 58	MVC QD + OBT n = 57	MVC bid + OBT n = 52
Mittl. Abfall der VL (log ₁₀ cps/ml)	-0.97	-0.91	-1.20
Unterschied im VL-Abfall (log ₁₀ cps/ml) (MVC-Placebo)		+ 0.06	-0.23
HIV-RNA < 50cps/ml (%)	15.5	21.1	26.9
Mittl. Abfall der VL in Pat. unter Enfuvirtide (log ₁₀ cps/ml)	-0.89	-1.26	-1.44

nach Mayer et al., XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, THLB0215

Veränderung der CD4-Zellzahl bei Patienten mit R5/X4 und X4-tropen HIV-1 Infektionen

Veränderung der CD4-Zellzahl zur Baseline (Zellen/mm ³ ; Mittelwert)	Placebo + OBT	MVC QD + OBT	MVC bid + OBT
Alle Pat. mit D/M-tropen HIV-1 (in Woche 24)	+36 (n = 58)	+60 (n=57)	+62 (n=52)
Pat. mit X4-tropen HIV-1 zum Zeitpunkt des virologischen Versagens	-104 (n = 2)	+48 (n = 12)	+33 (n = 33))

Schlussfolgerung

Für R5/X4-trope Viren gilt:

- Maraviroc + OBT zeigte keine bessere VL-Reduktion im Vergleich zu Placebo + OBT
- Maraviroc + OBT konnte einen erhöhten absoluten Anstieg der CD4-Zellzahl im Vergleich zu Placebo + OBT aufweisen
- Dieses galt ebenfalls für die Untergruppe der reinen X4-tropen Virusträgern

nach Mayer et al., XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, THLB0215

Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naïve HIV-1 infected patients

Markowitz et al.

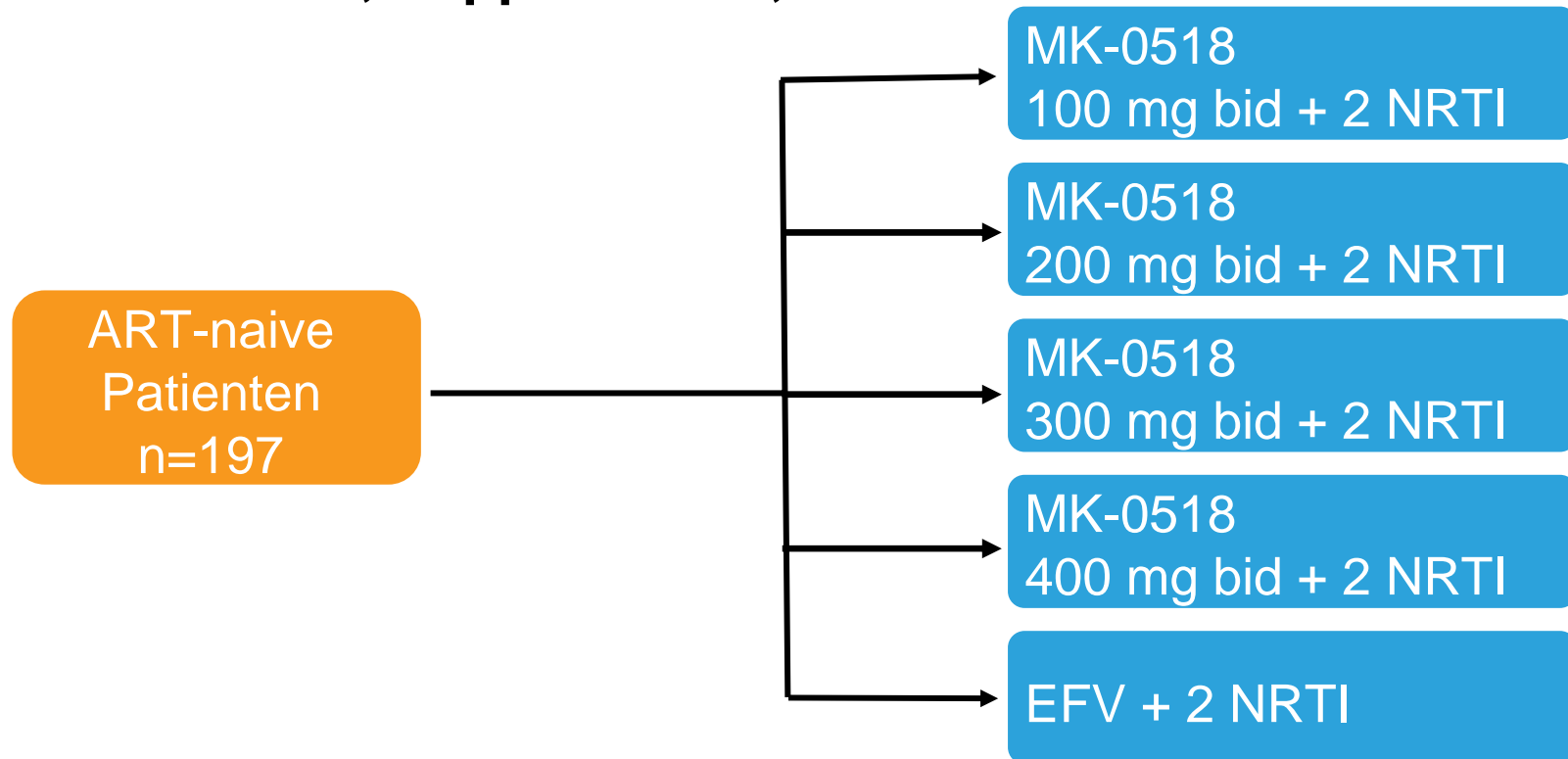
THLB0214



Dr. Stephan Klauke

Studiendesign

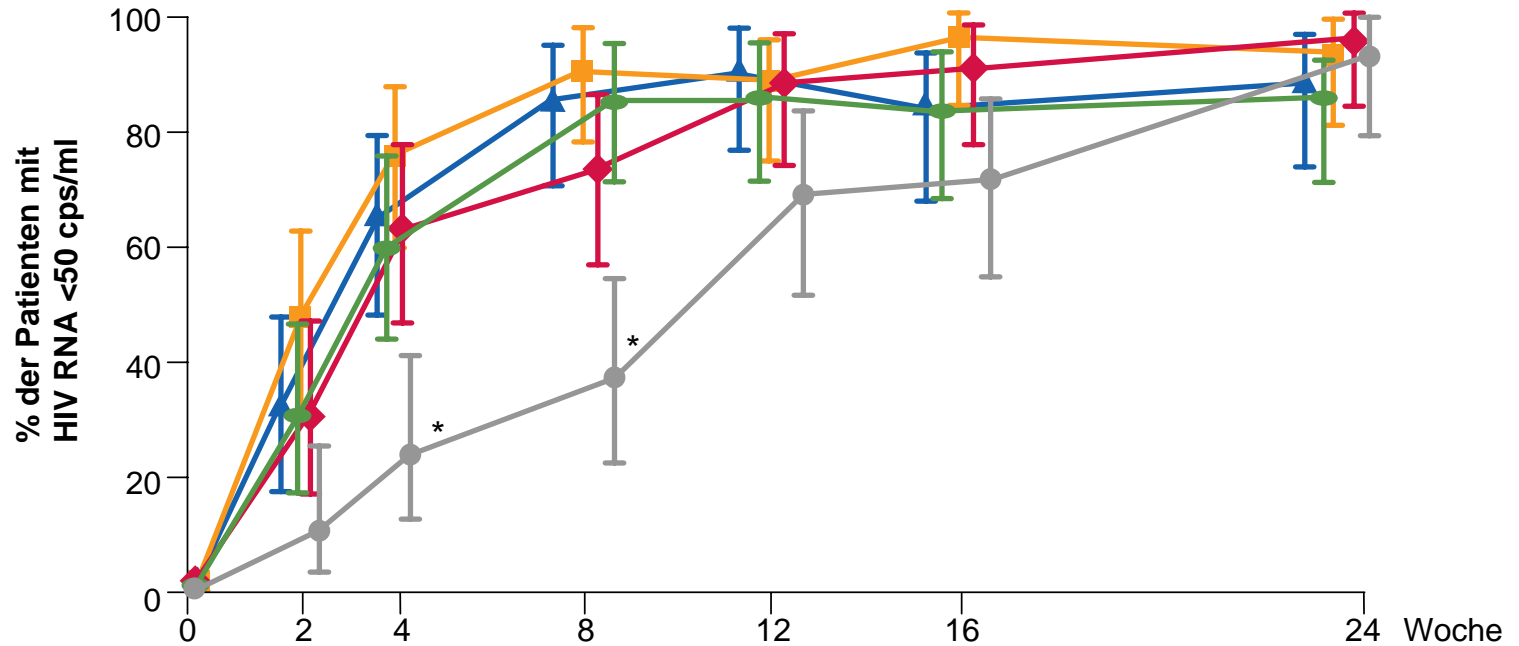
Multizentrische, doppel-blinde, randomisierte Phase II-Studie



- NRTI: TDF + 3TC
- 24 Wochen-Ergebnisse

nach Markowitz et al., XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, THLB0214

MK-0518 vs. EFV: Anteil Patienten unter 50 cps/ml nach 24 Wochen



▲	MK-0518 100mg	39	39	39	39	39	39
●	MK-0518 200mg	40	40	40	40	40	40
■	MK-0518 400mg	41	41	41	41	41	41
◆	MK-0518 600mg	40	40	40	40	40	40
●	Efavirenz	38	38	38	38	38	37

*p < 0,001 für MK-0518 in jeder Dosierung vs. EFV



Dr. Stephan Klauke

nach Markowitz et al., XVI International AIDS Conference, Toronto 2006, THLB0214

Vielen Dank

