

Medical Tribune News

Roche Pharma (Schweiz) AG informiert vom DDW, Atlanta

Oktober 2001

Kombinationstherapie mit Pegasys

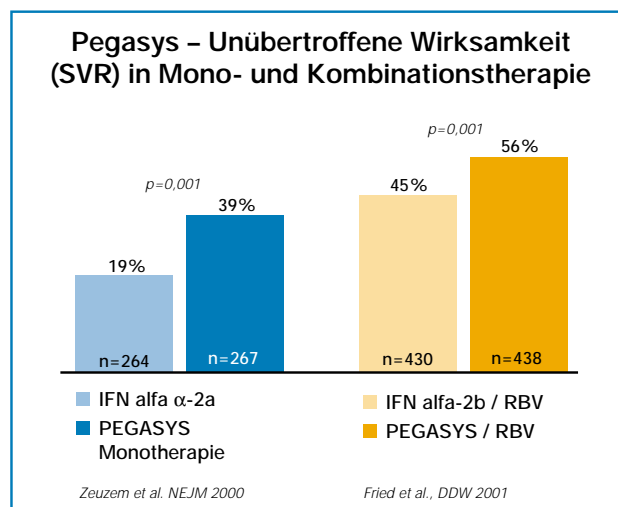
Neuer Standard für die Behandlung der Hepatitis C

ATLANTA – Als ausserordentlich viel versprechend bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C dürfen nach neuesten Daten die pegylierten Interferone gelten, die insbesondere in Kombination mit Ribavirin deutlich bessere Therapieerfolge erzielen konnten, auch bei bislang als besonders schwierig zu behandelnd geltenden Patienten. Im Rahmen der *Digestive Disease Week 2001* beleuchteten vier Experten die neuen therapeutischen Möglichkeiten am Satelliten-symposium „*Optimizing patient management with new therapeutic approaches*“.



Prof. Dr.
Graham
Cooksley

Bisheriger Therapiestandard zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion ist eine Kombinationstherapie mit Interferon alfa und Ribavirin. Aber nur etwa 40 % der Patienten können damit erfolgreich behandelt werden. Und als erfolgreich kann eine Therapie dann bezeichnet werden, wenn es gelingt, den



Sowohl in Monotherapie als auch in Kombinationstherapie zeigt Pegasys die höchsten Ansprechraten.

Virus zu eliminieren, die Leberfunktion zu verbessern und die hepatozelluläre Integrität zu erhalten.

Bei Einsatz von Pegasys konnte bereits unter Monotherapie bei 39 % der Patienten eine lang anhaltende Virussuppression erreicht werden. In Atlanta wurden nun erstmals die Ergebnisse der Zulassungsstudie zur kombinierten Behandlung der Hepatitis C mit Pegasys (Peginterferon alfa-2a) Ribavirin vorgestellt.

An der internationalen Multizenterstudie, die Studienleiter **Professor Dr. Michael Fried**, Direktor der Clinical Hepatology, University of North Chapel Hill Medical

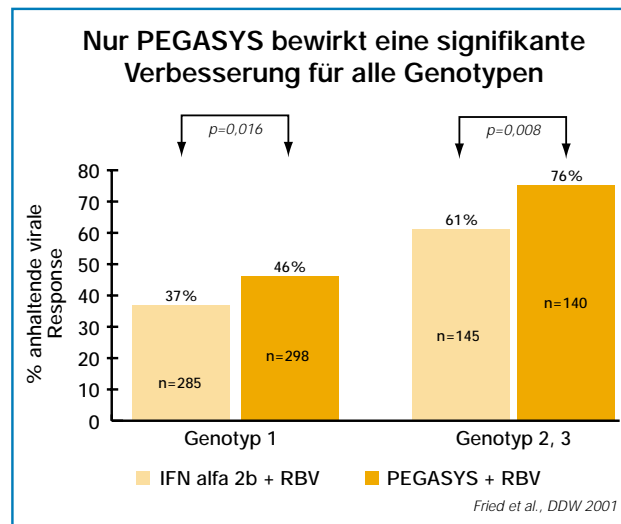
School, zuvor in der Plenarsitzung vorstellte, nahmen insgesamt 1149 nicht vorbehandelte, therapienaive Patienten teil. In einem dreiarmligen Studiendesign wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit der kombinierten Gabe von Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin gegenüber einer Monotherapie mit Peginterferon alfa-2a plus Plazebo oder einer Behandlung mit dem Standardinterferon alfa-2b plus Ribavirin getestet. Die Patienten wurden 48 Wochen lang behandelt und weitere 24 Wochen lang nachbeobachtet. Etwa 12 bis 15 Prozent der Patienten zeigten bereits eine Zirrhose.

Dauerhafte Ansprechrate signifikant höher

Bei Behandlungsende waren 69 % der Patienten aus der Gruppe mit Peginterferon alfa-2a/Ribavirin HCV-RNA-negativ im Vergleich zu derjenigen, die das Standardinterferon und Ribavirin erhalten hatten. Die dauerhafte Ansprechrate 24 Wochen nach Therapieende war, gemäss Prof. Cooksley unter Peginterferon alfa-2a/Ribavirin mit 56 % signifikant höher als unter der bisherigen Standardtherapie mit Interferon alfa-2b/Ribavirin (45 %).

Zwei Drittel der Patienten litten an einer Hepatitis C des Genotyps 1, der mit dem bisherigen Standard als besonders schwierig zu behandeln gilt. Selbst bei diesen Patienten konnte mit der neuen Kombination fast die Hälfte erfolgreich behandelt werden. Die dauerhafte Ansprechrate lag unter Peginterferon alfa-2a/Ribavirin bei 46 %, unter der Standardtherapie bei 37 %. In der Subgruppe mit Genotyp 2 und 3 sprachen 76 % der Patienten mit der Kombination Peginterferon alfa-2a/Ribavirin dauerhaft an gegenüber 61 % mit Standardinterferon/Ribavirin.

Somit bewirkt Pegasys als einziges pegyliertes Interferon, eine signifikante Verbesserung gegenüber der Standard Kombinationen bei allen Genotypen. Auch die Patienten, die bereits eine Zirrhose aufwiesen, reagierten in 43 % der Fälle mit anhaltender Viruselimination auf die neue Kombination.



Pegasys bewirkt als einziges pegyliertes Interferon eine signifikante Verbesserung bei allen Genotypen.

Bessere Verträglichkeit gegenüber Intron A / Rebetol Weniger grippeähnliche Symptome und Depressionen

	Intron A + RBV	PEGASYS + RBV	p-Wert
Müdigkeit	55 %	54 %	n.s.
Kopfschmerzen	52 %	47 %	n.s.
Fieber	56 %	43 %	0,001
Schüttelfrost	35 %	24 %	0,001
Muskelschmerz	50 %	42 %	n.s.
Übelkeit	33 %	29 %	n.s.
Haarausfall	34 %	28 %	0,001
Schlafstörungen	39 %	37 %	n.s.
Depression	30 %	21 %	0,006
Reaktion an der Injektionsstelle	10 %	12 %	n.s.

Fried et al., DDW 2001

Die Kombination Pegasys plus RBV ist besser verträglich als die bisherige Standard Kombination.

Steckbrief Pegasys:

Weltweit erste Zulassung in der Schweiz durch die IKS

- 7-tägige Unterdrückung des Virus
- Unübertroffene Wirksamkeit in Mono- und Kombinationstherapie
- Frühe und vorangegangene Wirksamkeit
- Bessere Verträglichkeit als Standard Kombination
- Einfache Anwendung und Dosierung
- Kassenzulässig

Pegasys Kombination besser verträglich als Standard-Kombination

Die neue Kombination erzielte aber nicht nur bessere Behandlungserfolge, sie zeigte sich auch besser verträglich als der frühere Standard, betonte Prof. Cooksley. Mit 21 % wurden darunter deutlich weniger Patienten depressiv als bislang unter der Standardtherapie: hier trat bei 30 % der Behandelten eine Depression auf. Ebenso beim Fieber, mit dem unter der Standardtherapie mehr als die Hälfte der Betroffenen (56 %) reagierten: Nur 43 % der Patienten unter der neuen Kombination mussten diese Nebenwirkung in Kauf nehmen. Aber die Forschung läuft weiter: Derzeit werden Medikamente wie Amantadin und Mycophenolat mofetil in Kombinati-

on mit dem pegylierten Interferon alfa-2a und Ribavirin näher untersucht, insbesondere auch bei Nonrespondern oder Patienten, die nach Standardtherapie einen Rückfall erlitten, berichtete Prof. Cooksley. Hier könnten ersten Ergebnissen zufolge weitere Steigerungen der dauerhaften Ansprechraten erzielt werden.

IMPRESSUM

Verlag: Medical Tribune AG
Urs-Graf-Strasse 8
Postfach 368, 4020 Basel
Tel. 061 / 312 55 66 Fax 061 / 312 55 60

Verlagsleitung: Inge Schmidt

Redaktion: Dr. Christine Mücke, Winfried Powollik

Production: Patricia Stachniss

Gestaltung: Patrik Brunner

© Medical Tribune AG 2001

Eine Sonderproduktion im Auftrag von Roche Pharma (Schweiz) AG

Therapie mit Pegasys

Welche Vorteile bringt die Pegylierung?

ATLANTA – Bereits seit einiger Zeit ist immer wieder von pegylierten Interferonen die Rede. Aber wissen Sie eigentlich, was sich hinter dieser Bezeichnung genau verbirgt? Im Rahmen eines Satellitensymposiums an der Digestive Disease Week 2001 erklärte Professor Dr. Thomas Shaw-Stiffel, Rochester, New York, was hierbei mit dem Interferonmolekül passiert und welche Vorteile sich daraus für die Therapie ergeben.



Prof. Dr.
Thomas
Shaw-Stiffel

Bei einer herkömmlichen Therapie mit Standardinterferon tragen die kurze Serumhalbwertszeit (etwa 6 Stunden), das grosse Verteilungsvolumen und eine schnelle Clearance bei dreimaliger wöchentlicher Applikation zu grossen Schwankungen der Konzentration bei, schilderte Prof. Shaw-Stiffel das Problem. Das heisst zum einen, die Virusreplikation nimmt zunächst ab, um dann aber wieder stark anzusteigen. Das Virus ist so nur schwer in den Griff zu bekommen. Zum anderen machen sich diese Schwankungen aber auch hinsichtlich der Nebenwirkungen und damit der Compliance negativ bemerkbar. Eine Verbesserung dieses pharmakokinetischen Profils war Ausgangspunkt der Überlegungen zur Pegylierung der Interferonmoleküle.

Was passiert dabei?

Bei der Pegylierung wird das therapeutische Protein, in diesem Falle das Interferon alfa, an ein Polyethylenglykol-Polymer (PEG) gekoppelt, erläuterte Prof. Shaw-Stiffel. So verändert verweilt der Wirkstoff deutlich länger im Blut und muss durch die verlängerte Wirksamkeit nur noch einmal wöchentlich gegeben werden. Polyethylenglykol ist ein inertes, wasserlösliches und nicht toxisches Molekül, mit dem man bereits in anderen Bereichen der Medizin gute Erfahrungen gemacht hat. Es wurde bereits erfolgreich zur Verbesserung pharmakokinetischer Eigenschaften und biologi-

scher Aktivität eingesetzt, meinte der Experte. Aus der Pegylierung des Interferonmoleküls resultieren eine veränderte Verteilung, gleichmässigerer Absorption sowie eine verzögerte renale Clearance.

Molekülgrösse bestimmt die Eigenschaften

Die pegylierten Interferon alfa-Moleküle sind charakterisiert durch das Interferon alfa, den Typ und das Molekulargewicht des PEG sowie die Art der Bindung zwischen Interferon und PEG. Die Halbwertszeit dieser Moleküle hängt mit ihrer Grösse, mit Dalton-Molekulargewicht angeben, zusammen. Beim verzweigten PEG (40 kDa) Interferon alfa-2a liegt sie bei etwa sieben Tagen. Derzeit gibt es zwei PEG-Interferone – das 40 kDa Peginterferon alfa-2a (Pegasys) mit einer kovalenten Bindung und das 12 kDa Peginterferon alfa-2b mit einer linearen Bindung – die sich in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

unterscheiden. Daraus ergeben sich auch Unterschiede in der Dosierung und Administration: Das 12 kDa Peginterferon alfa-2b steht als lyophilisiertes Pulver zur Verfügung welches zuerst aufgelöst werden muss. Dann wird die Dosierung berechnet und nach Gewicht dosiert. Das 40 kDa-Peginterferon alfa-2a (Pegasys) liegt in einer stabilen, gebrauchsfähigen Lösung vor und alle Patienten erhalten mit 180 µg die gleiche Start-Dosierung.

Eine Dosierung, einfache Anwendung

Aufgrund der bisherigen Datenlage scheinen die pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden PEG-Interferone bei älteren Personen unverändert. Auch zwischen Männern und Frauen fanden sich hinsichtlich des pharmakokinetischen Profils für beide Substanzen keine Unterschiede. Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (Child A) wurden ebenfalls genau beobachtet, pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften des PEG (40 kDa) Interferon alfa-2a blieben unverändert. Bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion kann laut Prof. Shaw-Stiffel bis zu einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min auf eine Dosisanpassung verzichtet werden.

PEGASYS – Die am einfachsten zu verabreichende Hepatitis C Therapie



- Dosierung nach Körpergewicht ist kompliziert, fehleranfällig und unbeliebt
- PEGASYS wird in einer fixen Dosis angewandt
- Gebrauchsfertige Lösung
- Keine aufwendige Auflösung erforderlich

Einsatz von Pegasys

Was bringt das für die Patienten?

ATLANTA – Verglichen mit dem bisherigen Therapiestandard – Standardinterferon als Mono- oder Kombinationstherapie –, können durch den Einsatz der neuen pegylierten Interferone nicht nur bessere Ansprechraten erzielt werden. Darüber hinaus ist die Applikation nur noch einmal wöchentlich erforderlich und die Verträglichkeit mindestens ebenso gut wenn nicht gar besser. „Alles in allem wird eine grössere Zahl von Patienten damit HCV-frei werden,“ fasste Professor Dr. Paul Martin, Los Angeles, Kalifornien, die Vorzüge der neuen Interferone anlässlich des Satellitensymposiums zusammen. Denn auch Patienten mit dem Genotyp 1 oder 4, Schwarze und jene, bei denen bereits eine Leberzirrhose vorliegt, haben damit bessere Chancen auf ein dauerhaftes Ansprechen als bislang.



Prof. Dr. Paul Martin

Bereits in der Studie, die Pegasys als Monotherapeutikum dem Standardinterferon alfa-2a gegenüberstellte (Zeuzem et al., 2000) konnte die dauerhafte Ansprechraten der Patienten mit einer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 mit dem Peginterferon deutlich gesteigert werden. Statt bisheriger 7 % sprachen mit 28 % viermal so viele Patienten wie bisher auf die Behandlung an. Dieser schwierig zu behandelnde Genotyp liegt bei etwa zwei Dritteln der Patienten aus westlichen Industrienationen vor. Noch bessere Chancen haben die Betroffenen bei Kombination des Peginterferons mit Ribavirin, wie die neuesten Daten der an der *Digestive Disease Week 2001* (DDW) vorgestellten Studie von Fried et al. (2001) zeigen: 46 % der Patienten mit einer HCV-

Genotyp-1-Infektion erzielten eine dauerhafte Viruselimination. Auch in der Studie mit PEG (12 kDa) Interferon alfa-2b konnte die Subgruppe mit dem Genotyp 1 eine dauerhafte Ansprechraten von 42 % versus 33 % in der Kontrollgruppe erreichen. Ebenso profitieren die Patienten, die an einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 leiden, von pegyliertem Interferon: Erste Ergebnisse einer zwar noch kleinen Patientengruppe, die mit PEG (40 kDa) Interferon alfa-2a behandelt wurde, sind äusserst vielversprechend: 45 % erzielten eine anhaltende Virussuppression.

Bessere Verträglichkeit und Lebensqualität

Die spezielle Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, die mit dem Pegylierungsprozess einhergeht, erlaubt eine nur einmal wöchentliche Applikation der Substanz. Darüber hinaus reduziert die gleichmässige Konzentration von Pegasys die üblicherweise mit einer Interferontherapie einhergehenden Nebenwirkungen in Ausprägung und Häufigkeit. Auch ist die

Hepatitis C

Histologisches Ansprechen auch bei Nonrespondern möglich

ATLANTA – Nicht nur die Vielzahl der HCV-Infektionen, auch die damit einhergehenden gravierenden Folgen machen eine bestmögliche Behandlung der Hepatitis C so wichtig, unterstrich Professor Dr. K. Rajender Reddy, Miami, Florida, am Satellitensymposium.

Schätzungsweise 170 Millionen Menschen sind weltweit mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. Eine chronische Leberinfektion, Zirrhose und die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms sind die Folge. Die langanhaltende Virussuppression und Verbesserung der Leberhistologie stehen im Mittelpunkt therapeutischer Bemühungen und haben in den Augen des Experten einen enormen Stellenwert.

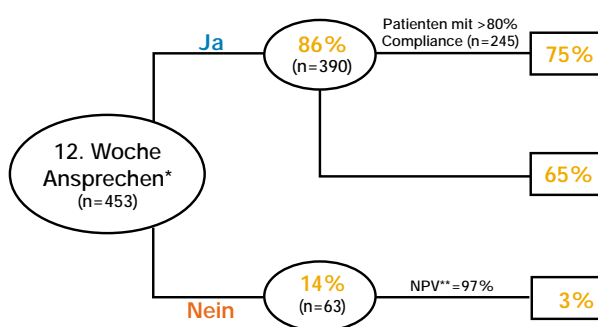
„Primäres Ziel muss die Eradikation des Virus sein“, betonte Prof. Reddy, und dadurch eine Verbesserung der Leberhistologie sowie eine Beeinflussung des natürlichen Krankheitsverlaufes. Ein geringeres Risiko der Entwicklung eines Leberkarzinoms scheint nach bisheriger Datenlage selbst bei Nonrespondern möglich zu sein. Auch bei ihnen kann ein histologisches Ansprechen beobachtet werden, nicht nur bei den Respondern, unterstrich der Experte.

Lebensqualität der Patienten bei Verwendung von Pegasys verbessert im Vergleich zum Standardinterferon. Die bessere Verträglichkeit und Lebensqualität bewirken nicht zuletzt auch eine grössere Arbeitsproduktivität: Die Betroffenen sind seltener müde, fehlen seltener und damit sinkt auch die Wahrscheinlichkeit, dass der Arbeitsplatz aus Krankheitsgründen aufgegeben werden muss.

Ansprechen ist früh vorhersagbar

Die Daten der bereits erwähnten Studie von Fried et al. haben aber noch mehr zu bieten, wie Prof. Martin zeigte. Bereits nach 12-wöchiger Therapie mit Pegasys ist es möglich, das weitere Ansprechen auf die Therapie vorherzusagen. Eine HCV-RNA unter der Nachweisgrenze oder ein Abfallen um mindestens zwei Log-Stufen nach 12-wöchiger Therapie hatte in 65 % der Fälle eine dauerhafte Virussuppression zur Folge. Und vice versa: War die HCV-RNA nach 12 Wochen nicht negativ oder um mindestens zwei Log-Stufen abgefallen, war nur bei 3 % der Patienten später eine dauerhafte Virussuppression zu sehen.

PEGASYS – Frühe und vorhersehbare Wirkung 65% SVR bei frühem Ansprechen



* HCV-RNA negativ oder Abnahme um 2log₁₀PCR
** negativer Vorhersagewert

Fried et al., DDW 2001.

Sind die Patienten nach 12 Wochen Responder und im Verlauf der Therapie zu mindestens 80 % compliant, so kann sogar eine dauerhafte Ansprechraten von 75 % erreicht werden.