

Ibalizumab

Neue Option bei HIV-Infektionen und multiplen Resistenzen

Stefan Fischer, Stuttgart

Der Antikörper Ibalizumab verhindert das Eindringen des HI-Virus in CD4-Zellen. In kleinen Studien senkte Ibalizumab in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie die Viruslast bei Patienten, bei denen zuvor alle anderen Möglichkeiten versagt hatten. Da sich der Nachweis der Wirksamkeit auf diese Patientenpopulation beschränkt, ist die Zulassung entsprechend eng gehalten.

Arzneimitteltherapie 2021;39:118–20.

Durch die Kombination von drei antiretroviralen Arzneistoffen aus mindestens zwei unterschiedlichen Klassen kann bei einem Großteil der Patienten, die mit HIV (human immunodeficiency virus) infiziert sind, die Viruslast langfristig unterdrückt werden. Es können sich allerdings schnell Resistenzen bilden, wenn das Regime nicht regelmäßig eingenommen wird. Auch eine unzureichende Wirksamkeit oder zu geringe Konzentration der Wirkstoffe zum Beispiel durch eine Medikamenteninteraktion kann zur Selektion resistenter Erreger führen. In der Europäischen Union leben 52 000 Menschen mit einer HIV-Infektion durch multiresistente Erreger. In solchen Fällen können die Ärzte die Dosis der Medikamente erhöhen oder seltener Wirkstoffklassen wie Fusionsinhibitoren oder CCR5-Antagonisten einsetzen.

Etwa 5 bis 10 % dieser Menschen bleibt aktuell keine weitere Therapieoption und die Infektion schreitet ungehindert voran. Die weltweit führenden Todesursachen bei fortgeschrittener HIV-Erkrankung sind Tuberkulose, schwere bakterielle Infektionen, Kryptokokkose mit Meningitis, Toxoplasmose und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien.

Pharmakodynamik

Der Antikörper Ibalizumab (Trogarzo®) bindet an die CD4-Zellen des Immunsystems. Dadurch kann das HI-Virus

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Ibalizumab

| Parameter | |
|--|----------------------|
| Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration (t_{max}) nach 800 mg Ibalizumab | 10 min |
| Verteilungsvolumen | 4,8 l |
| Clearance nach 10 und 25 mg/kg KG | 0,5 bis 0,36 ml/h/kg |
| Halbwertszeit nach 10 und 25 mg/kg KG | 37,8 bzw. 64,1 h |

KG: Körpergewicht

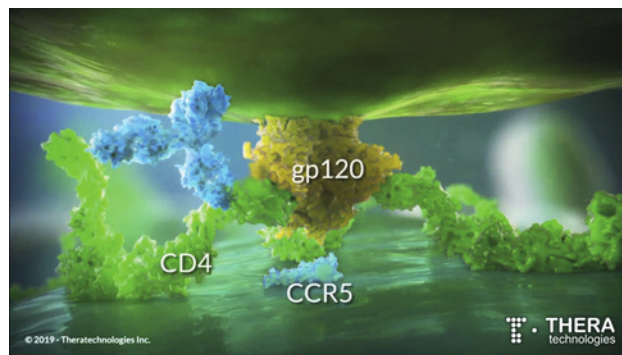


Abb. 1. Das Vorhandensein von Ibalizumab (blau) hat keinen Einfluss auf die Bindung des HIV-Glykoproteins gp120 an CD4. Durch sterische Hinderung unterbindet Ibalizumab jedoch die strukturellen Veränderungen, die gp120 für den Eintritt des Virus benötigt. [Mit freundlicher Genehmigung von Thera Technologies]

nicht mehr in diese Zellen eindringen. Folglich verlangsamt sich die Reproduktion des Erregers (Abb. 1).

Pharmakokinetik

Die Kinetik von Ibalizumab zeigt nichtlineare Effekte. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) steigt zum Beispiel überproportional zur Dosis. Das ist typisch für die Pharmakokinetik von Antikörpern (Tab. 1).

Klinische Ergebnisse

Der Wirksamkeitsnachweis von Ibalizumab basiert primär auf den Studien TMB-301 und TNX-355.03. Für die Bewertung der Sicherheit bezog die EMA noch weitere Patienten ein.

Dr. rer. nat. Stefan Fischer, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sfischer@dav-medien.de

Studie TMB-301

An dieser einarmigen Phase-III-Studie nahmen 40 Patienten teil. Beim Erreger handelte es sich um multiresistentes HIV-1. Alle Patienten waren vorbehandelt und ihre Therapie hatte erst vor Kurzem versagt.

Die Studie war in drei Phasen eingeteilt:

- Kontroll-Phase (Tag 0 bis 6): Die Teilnehmer erhielten keine oder weiterhin ihre unzureichend wirksame Therapie.
- Monotherapie-Phase (Tag 7 bis 14): Die Teilnehmer erhielten nur Ibalizumab (initial 2000 mg).
- Erhaltungsphase (Tag 14 bis Woche 25): Zusätzlich zu Ibalizumab (800 mg alle 2 Wochen) erhielten die Teilnehmer eine optimierte antivirale Hintergrundtherapie.

Der primäre Endpunkt war die Reduktion der Viruslast um $\geq 0,5 \log_{10}$ (Reduktion auf ca. 30 %) am Ende der Monotherapie-Phase im Vergleich zum Ende der Kontroll-Phase.

Am Ende der Monotherapie-Phase erreichten 33/40 Patienten den primären Endpunkt. Am Ende der Kontroll-Phase war es 1/40 Patienten.

Am Ende der Erhaltungsphase (Woche 25) hatten 17/40 Probanden weniger als 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Blut.

Studie TNX-355.03

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte, dreiarmlige Studie mit 82 Probanden. Auch bei diesen Teilnehmern hatte vor Kurzem das antivirale Regime versagt.

- Arm A: Ibalizumab 15 mg/kg KG i. v. alle 2 Wochen
- Arm B: Ibalizumab 10 mg/kg KG i. v. 1-mal/Woche für 9 Dosen, anschließend 10 mg/kg KG i. v. alle 2 Wochen
- Placebo-Arm

Zusätzlich erhielten alle Patienten eine optimierte antivirale Therapie. Ab Woche 16 war ein Wechsel der Therapie möglich.

In Woche 16 zeigte sich bei der Reduktion der Viruslast ein signifikanter Unterschied in den Verum-Armen im Vergleich zu Placebo.

- Arm A: $1,07 \log_{10}$ Kopien/ml (Reduktion auf 8,5%; $p < 0,001$)
- Arm B: $1,33 \log_{10}$ Kopien/ml (Reduktion auf 4,6%; $p < 0,001$)
- Placebo-Arm: $0,26 \log_{10}$ Kopien/ml (Reduktion auf 55 %)

Daten zur Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Ibalizumab waren Ausschlag (9,2 %), Diarrhö (3,9 %), Schwindelgefühl (3,9 %), Kopfschmerzen (3,9 %), Übelkeit (3,9 %), Ermüdung (2,0 %) und Erbrechen (2,0 %).

Bei 2 von 153 untersuchten Personen trat unter Ibalizumab ein IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) auf. Bei diesem kommt es durch den Anstieg der CD4-

Zellzahl unter Therapie zu einer überschießenden Entzündungsreaktion. Die Symptome sind unspezifisch und beinhalten zum Beispiel Fieber. Als Folge kann eine Gewebeschädigung auftreten.

Eine Hypersensitivitätsreaktion trat bei 1 von 153 Behandelten auf.

Antikörper gegen Ibalizumab entwickelte ebenfalls 1 von 153 Personen. Dadurch kam es jedoch nicht zu unerwünschten Ereignissen. Die betroffene Person beendete die Ibalizumab-Therapie auf eigenen Wunsch nach 1,5 Jahren mit einer Viruslast unter 50 RNA-Kopien/ml.

Daten zu Wechselwirkungen

Es gibt keine Wechselwirkungsstudien mit Ibalizumab. Da es sich um einen Antikörper mit einer speziellen Zielstruktur handelt, geht man jedoch nicht von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aus.

Indikation, Dosierung und Handhabung

Wenn keine andere Möglichkeit besteht, die Viruslast ausreichend zu senken, ist Ibalizumab eine Option bei Infektionen mit multiresistentem HIV-1.

Nach einer Initialdosis von Ibalizumab erfolgt die Erhaltungsdosis:

- Initialdosis 2000 mg
- Erhaltungsdosis 800 mg alle 2 Wochen

Wird eine Erhaltungsdosis um drei Tage oder mehr verpasst, muss eine erneute Initialdosis erfolgen.

In den Studien wurde die Ibalizumab-Therapie in der Regel mit einem optimierten antiviralen Regime kombiniert. Allerdings wurde über kurze Zeiträume auch die Wirksamkeit einer Monotherapie gezeigt.

Alle Patienten müssen zumindest bei der ersten Infusion eine Stunde lang nach Infusionsende beobachtet werden. Tritt keine infusionsbezogene Reaktion auf, kann die Beobachtungszeit bei zukünftigen Infusionen auf 15 Minuten reduziert werden.

Spezielle Patientengruppen

Für den Einsatz bei älteren Patienten (> 65 Jahre) und Kindern gibt es keine ausreichende Daten zum Einsatz von Ibalizumab. Während der Behandlung soll eine effektive Verhütungsmethode eingesetzt werden.

Einschränkungen der Nieren- und Leberfunktion wirken sich wahrscheinlich nicht auf die Pharmakokinetik von Ibalizumab aus. Es wurden aber keine speziellen Studien dazu durchgeführt.

Resistenz

Es kann zu Resistenzen gegenüber Ibalizumab kommen. Verantwortlich ist wahrscheinlich die Mutation einer be-

stimmten Gensequenz, die für die Kodierung der Virus-
hülle verantwortlich ist.

Die Resistenz ist in diesem Fall wahrscheinlich auf Ibalizu-
mab beschränkt. Kreuzresistenzen mit anderen Wirkstoff-
gruppen sind eher unwahrscheinlich.

Kosten der Therapie

Eine Packung mit 2 x 200 mg Ibalizumab hat einen Apothe-
kenverkaufspreis von 2508,78 Euro. Die Erhaltungsdosis
kostet somit 5017,56 Euro und die monatlichen Kosten be-
tragen 10035,12 Euro [Lauer-Taxe Stand 24.02.21].

Interessenkonflikterklärung

sf ist Mitarbeiter der DAV Mediengruppe.

Ibalizumab: new option for HIV and multiple resistance

The monoclonal antibody ibalizumab prevents the HI-virus from entering human
cd4 positive cells. Small studies showed that ibalizumab, in combination with back-
ground therapy, reduced viral load in patients who suffer from multiple viral resis-
tances. The label is limited to this small population.

Key words: HIV, ibalizumab, resistance

Quelle

European Medicines Agency (EMA). Trogarzo: EPAR – Public assessment report
und Product information. [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/
trogarzo](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trogarzo) (Zugriff am 12.10.20).

G-BA-Beschluss

Für Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-In-
fektion, bei denen kein anderes supprimierendes, anti-
virales Regime zusammengestellt werden kann, ist der
Zusatznutzen von Ibalizumab nicht belegt.

Lesen Sie die Begründung auf Seite 130.



Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unser Redakteur

Dr. Stefan Fischer bloggt für Sie:

Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen
wir Ihnen aktuelle Informationen aus den
Bereichen Medizin & Pharmazie
zusammen – kostenlos, unabhängig und
ohne Registrierung nutzbar.

