

8 Giugno 2006: una delegazione di I-CAB incontra Janssen-Cilag SPA

Presenti per I-CAB: Simone Marcotullio (Nadir), Stefano Patrucco (ArcobalenoAIDS), Fabio Sangalli (Archè), Lina Crisopulli (ASA), Giancarlo Condoleo (Lila Lazio – Federazione Nazionale Lila)

Presenti per JC: Roberta Termini, Gabriele Allegri, Elena Ferrari

Premessa:

Da molto tempo in Italia sono in corso studi clinici su un nuovo inibitore delle proteasi (IP) sviluppato dalla Tibotec Inc. e che verrà commercializzato in Europa dalla Janssen-Cilag. Si tratta del TMC 114 (Darunavir), già disponibile sul nostro territorio in vari centri clinici attraverso gli studi di fase IIb (POWER I, C-213), di fase III (C-209) e attraverso il programma di accesso allargato (C-226).

Il profilo della molecola sembra essere molto promettente, avendo sostanzialmente le caratteristiche che si richiedono ad un nuovo IP che si avvicina alla commercializzazione: il farmaco si è dimostrato efficace sui pazienti che hanno ceppi di HIV resistenti ai tradizionali IP ed inoltre i primi dati a 24 settimane ci indicano un recupero notevole dei CD4+ su pazienti fortemente pre-trattati. Al momento i dati sulla tollerabilità non sembrano destare particolare preoccupazione.

Sappiamo bene come gli studi registrativi precedentemente citati sono soggetti a criteri di inclusione talvolta restrittivi per i pazienti. Gli attivisti hanno da tempo chiesto un programma di accesso allargato alla molecola (EAP) per le persone HIV+ in necessità. Tibotec e Janssen-Cilag, con la collaborazione delle associazioni dei pazienti e delle autorità regolatorie, hanno concordato un protocollo di accesso allargato al farmaco (C-226) per permettere a chiunque ne abbia reale necessità di poter accedere alla molecola nei tempi più brevi possibile.

Breve profilo della molecola

TMC114 è somministrato per via orale al dosaggio di 600/100 mg (TMC114/rtv) due volte al giorno boosterizzato con ritonavir: essendo le compresse di TMC114 da 300 mg e le capsule di ritonavir da 100 mg, il numero totale delle pillole giornaliere è 3 + 3.

Gli studi a 24 settimane su pazienti fortemente pre-trattati hanno mostrato un aumento di CD4 globalmente riassumibile tra i vari studi di 100 cells/mm<sup>3</sup> (124 nel Power I). Pazienti fortemente pre-trattati sono arrivati a livelli di carica virale al di sotto delle 50 cp/mL in percentuali oscillanti tra il 39% ed il 53%, a seconda degli studi, in confronto ai gruppi di controllo con un altro IP/r in cui le percentuali erano oscillanti tra il 7 ed il 18%. Seppur diverse le varie popolazioni di persone pre-trattate dei vari studi, si è notato uno straordinario successo immunologico, accompagnato da un buon successo virologico. Discreta la tollerabilità. Anche se il farmaco, all'interno di un tradizionale schema HAART, risulta candidabile come regime di "anchor" da solo, in alcuni pazienti sono comunque migliori i successi raggiunti in associazione con T-20, dato che non sorprende (l'analisi per stabilire quali sono i pazienti che più beneficiano dell'associazione con T20 o un altro farmaco attivo, è attualmente in corso). La molecola non presenta particolari precauzioni da adottare in merito alle interazioni con altri farmaci antiretrovirali.

L'accesso allargato: criteri di inclusione

Il protocollo di accesso allargato (C-226) contiene i seguenti criteri di inclusione:

- § Et  > 18 anni;
- § Avere opzioni di trattamento limitate o non averne alcuna a causa di fallimento terapeutico o intolleranza ad altri farmaci antiretrovirali;
- § Aver gi  assunto terapie appartenenti a tutte le tre principali classi terapeutiche (NRTIs, NNRTIs, IPs), compreso almeno due differenti regimi contenenti IP;
- § Avere CD4+ T-cells  $\leq$  200 cells/mm<sup>3</sup>;
- § Avere un quadro viro-immunologico tale da supportare l'utilizzo della molecola a discrezione del medico (ad esempio insuccesso immunologico);
- § Non essere eleggibile per nessun altro studio in corso riguardante la molecola.

IMPORTANTE:

- § Il 31 maggio 2006 il centro coordinatore ha approvato l'emendamento numero 1, che elimina il criterio di inclusione 6 (ossia avere < 200 CD4)
- § L'emendamento   stato successivamente inviato anche ai CE degli altri centri partecipanti per approvazione, fintanto che ogni singolo CE ne prender  atto i CD4 > 200 cell/ml saranno gestiti come eccezioni, che saranno approvate da JC

Tibotec sottomette all'EMEA e all'FDA il TMC 114

Tibotec ha sottomesso i dati riguardanti il TMC 114 (darunavir) alle autorit  regolatorie europee (EMEA) ed americane (FDA). I dati sottomessi si basano sugli studi di fase IIb (POWER 1 e 2) presentati nel corso del 2005. Il dosaggio raccomandato   quello di TMC 114/rtv 600/100 mg bis in die. A supporto anche lo studio in aperto non randomizzato POWER 3. Ci si aspetta una approvazione delle autorit  regolatorie europee entro l'anno 2006 ed una conseguente commercializzazione in Italia all'inizio del 2007. L' FDA ha dato parere favorevole il 23 giugno 2006: nome commerciale Prezista<sup>TM</sup>.

Centri sul territorio italiano

Questo l'elenco dei centri sul territorio italiano che sono in grado, al 30/06/2006 di fornire la molecola tramite l'EAP:

1. VERBANIA
2. FIRENZE (Bagno a Ripoli)
3. Milano SAN RAFFAELE
4. LEGNANO (Cuggiono)
5. BERGAMO
6. GENOVA SAN MARTINO due divisioni
7. ROMA SPALLANZANI tutte le divisioni
8. GENOVA GALLIERA
9. BUSTO ARSIZIO
10. LECCO
11. PIACENZA
12. MODENA
13. NAPOLI COTUGNO
14. MILANO SACCO due divisioni ospedaliere
15. ASTI
16. PAVIA
17. MANTOVA

18. PAVIA tutte le divisioni
19. FOGGIA
20. MILANO SACCO università
21. ROMA POLICLINICO Immunologia
22. GROSSETO
23. REGGIO EMILIA
24. SASSARI
25. TORINO AMEDEO DI SAVOIA due divisioni
26. FORLÌ
27. BRESCIA
28. TORINO
29. TARANTO
30. PESARO
31. ROMA GEMELLI

#### Problemi segnalati nell'EAP del TMC 114

Rimini, Latina e ospedale san Paolo di Milano non accettano la configurazione di studio clinico dell'accesso allargato. E' in discussione presso Tibotec la possibilità di fornire a questi centri il farmaco per uso compassionevole, in quanto ci sono limitazioni regolatorie nell'attivare contemporaneamente un programma di accesso allargato (EAP) e la fornitura per uso compassionevole.

Il centro di Latina, dopo il parere negativo del CE ha deciso di ritirarsi, per gli altri due centri sarà avviata una negoziazione con i CE per trovare un accordo nell'ambito dell'EAP. Ulteriori aggiornamenti ci saranno nel mese di luglio 2006

Un ulteriore centro ha fatto richiesta di farmaco per uso compassionevole, si tratta dell'ospedale di Potenza. Anche in questo caso la negoziazione procederà come per gli altri due centri menzionati.

Bologna: non esiste nessuna compagnia assicurativa che possa assicurare lo studio a 10 anni, come su richiesta del CE di Bologna. Dopo negoziazione verbale con la segreteria del CE si è deciso di procedere comunque con la sottomissione del protocollo. Il CE si è riunito il 20 giugno 2006 ma al momento non abbiamo notizia del parere.

Aspetti interessanti di sequenzialità

Sembra che TMC 114 e Tipranavir siano sequenziabili (prima l'uno e poi l'altro e viceversa) per il pattern di mutazioni parzialmente sovrapposti.

Le mutazioni che sono state associate ad una diminuita risposta a TMC114, quando presenti in una combinazione di almeno 3 mutazioni contemporaneamente, sono: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, G73S, L76V, I84V and L89V.

Queste mutazioni non sono comunemente presenti quando si verifica fallimento agli altri IP attualmente in commercio, e se lo sono difficilmente sono associate tra loro in numero superiore a 3. Questa rappresenta una indicazione preliminare che TMC114 non presenti resistenza crociata con altri IP, neanche TPV e sia quindi sequenziabile anche in caso di fallimento di altri IP. Questi dati preliminari sono anche indicativi di sequenziabilità di TMC114 stesso con altri IP. Tuttavia per una risposta definitiva, bisogna attendere che siano trattati un numero maggiore di pazienti per valutare l'effettiva frequenza e combinazione di queste mutazioni.

Altri studi in Italia: studio DUET, che combina il TMC 114/r con il TMC 125 (nuovo NNRTI) (Gestione diretta di Tibotec)

Studio TMC125-C216: DUET

Si tratta di uno studio di fase III, randomizzato, controllato verso placebo in pazienti multi trattati. Obiettivo dello studio è la valutazione a lungo termine (48 settimane + estensione dell'osservazione a 96 settimane) di efficacia, tollerabilità e sicurezza di TMC125 utilizzato come componente di una ART contenente TMC114/ritonavir + altri farmaci ARV decisi dallo sperimentatore sulla base della suscettibilità genotipica e/o fenotipica individuale.

Le principali caratteristiche dei pazienti che possono accedere allo studio sono:

- Presenza di almeno una mutazione associata a resistenza agli NNRTI, osservata allo screening o presente nella storia clinica
- Carica virale > 5000 copie/ml allo screening
- Presenza di almeno 3 mutazioni associate a resistenza ad IP allo screening

La randomizzazione prevede l'assegnazione in cieco ad uno dei due bracci di trattamento:

TMC114/RTV (600/100 mg b.i.d.) + ( $\geq$ )2 ARV selezionati dal medico + TMC125 (200 mg b.i.d.)

TMC114/RTV (600/100 mg b.i.d.) + ( $\geq$ )2 ARV selezionati dal medico + placebo

Saranno valutati a 48 settimane:

- Modificazioni genotipiche
- Suscettibilità individuale al farmaco (risposta di efficacia)
- Qualità della vita
- Tollerabilità individuale
- Sicurezza a lungo termine

La fase di screening dei pazienti è terminata il 23 giugno 2006, al raggiungimento del paziente N°900, si prevede che tutti i pazienti che avranno le caratteristiche per essere trattati, inizieranno il trattamento entro 1 mese. Da quel momento in poi comincerà la fase di osservazione di 48 settimane per tutti i pazienti arruolati, gli ultimi pazienti quindi termineranno l'osservazione nel luglio 2007.

Questi i centri che erano stati selezionati per partecipare allo studio:

S.Raffaele, PI Lazzarin (MI)

Sacco, Rusconi (MI)

Spallanzani, Antinori (Roma)

Ferrara, PI Sighinolfi

Venezia-Mestre, PI Raise

Torino, PI Di Perri

Modena, PI Esposito

Bergamo, PI Suter

Firenze, PI Mazzotta

Brescia, PI Carosi

Genova, PI Pagano Gabriella

Abbiamo notizie certe che hanno già arruolato: MILANO /tutti i centri, ROMA, FIRENZE, FERRARA, MODENA, BERGAMO, BRESCIA.