

HIV•REPORT.DE

HERAUSGEGEBEN VON DER DEUTSCHEN AIDS-HILFE E. V.

Ausgabe Nr. 10/2007 vom 26.9.2007

Inhaltsangabe

Expertengremium der FDA empfiehlt Zulassung von Raltegravir.....2

Zentrale Punkte2

Debatte über die Dosierung3

Pharmakokinetik3

Resistenzentwicklung.....4

Kommentar5

Maraviroc in der EU zugelassen.....5

Merck stoppt Impfstoff-Studie.....6

Nachrichten von der ICAAC.....6

HPV-Impfung wirkt auch gegen weitere HPV-Stämme6

Prezista ist Kaletra in der Firstline mindestens ebenbürtig.....7

Viracept – Verunreinigung mit EMS auch bei Pfizer entdeckt.....8

Kommentar9

CHMP empfiehlt Wiedenzulassung von Viracept von Roche..... 10

Tödliche Überdosis Kaletra 10

Impressum 11



Einreisebestimmungen und medizinische Behandlungsmöglichkeiten in anderen Ländern

Es gibt über 100 Länder mit Sonderregelungen für Menschen mit HIV. Die Deutsche AIDS-Hilfe informiert im "Schnellfinder" über Einreise- und Aufenthaltsbestimmungen für Menschen mit HIV/AIDS. Der Schnellfinder enthält außerdem noch ein kleines Reise-ABC; er kann in

- deutscher ([Schnellfinder](#)),
- englischer ([Quick Reference](#)),
- französ. ([Guide de Référence](#)),
- italienischer ([Guida rapida](#))

Version als pdf von der Webseite

www.hiv-wechselwirkungen.de

→Broschüren herunter geladen oder als Printversion bei der Deutschen AIDS-Hilfe www.aidshilfe.de →Materialien bestellt werden.



Expertengremium der FDA empfiehlt Zulassung von Raltegravir

Am 6. September hat das Antiviral Drug Advisory Committee des Center For Drug Evaluation And Research (CDER) der Food and Drug Administration (FDA) einstimmig die Zulassung von Raltegravir (zukünftiger Handelsname: Isentress) zur Behandlung der HIV-Infektion in der Kombination mit anderen, noch wirksamen, antiretroviralen Medikamenten bei vortherapierten Erwachsenen empfohlen.

Raltegravir muss zweimal täglich in einer Dosis von jeweils 400mg eingenommen werden. Nur am Rande: In diesem Komitee hat ein Patientenvertreter Sitz und Stimme.

Es kam während der Sitzung nicht zu Kontroversen, da die Ende August auf der FDA-Website veröffentlichte Evaluation der Zulassungsbehörde in allen wesentlichen Teilen mit der Evaluation des Medikamentenherstellers übereinstimmte.

Die formale Zulassung nach dem Verfahren für die beschleunigte Zulassung wird Mitte Oktober 2007 erwartet.

Raltegravir ist die erste Substanz aus der neuen Klasse der Integrase-Inhibitoren, die den letzten Schritt der Integration der viralen Erbinformation in die DNA der Zielzelle unterbrechen. Raltegravir wurde von Merck & Co. (MSD) entwickelt. Integrase-Inhibitoren sind – nach dem CCR5-Antagonisten Maraviroc – die zweite neue Substanzklasse in der HIV-Therapie in diesem Jahr.

Die im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchgeführten Studien schlossen Patienten ein, bei denen mindestens eine bei Studienbeginn zugelassene Substanz aus allen drei Klassen der oral verfügbaren HIV-Medikamente (NRTI, NNRTI und PI) versagt hatte. Die Hintergrundtherapie

wurde mit Hilfe von Resistenztesten optimiert (OBT) und die eingeschlossenen Patienten randomisiert, zusätzlich zum OBT entweder Raltegravir oder Placebo einzunehmen. Bei knapp 80 % der Patienten die Raltegravir erhielten, sank die Viruslast auf unter 400 RNA-Kopien/ml ab – ein nahezu doppelt so hoher Anteil, wie in der OBT plus Placebo-Gruppe.

Die meisten der in diesem FDA-Meeting präsentierten Daten wurden bereits auf den wichtigsten AIDS-Konferenzen dieses Jahres (CROI in Los Angeles und IAS in Sydney) präsentiert. Die präsentierten neuen Daten waren Daten über bösartige Tumore.

Zentrale Punkte

Robin Isaacs, Direktor der klinischen Forschung HIV von Merck, meinte, es gebe zwei zentrale Punkte:

„Bei den Patienten mit nur begrenzt oder nicht wirksamen Substanzen [in ihrer OBT], sprach die Placebo-Gruppe auf die Therapie sehr schlecht an“, bei nur 10 % dieser Patienten sank die Viruslast unter die Nachweisgrenze. Im Vergleich dazu „hatten 57 % in der Raltegravir-Gruppe ein Ansprechen. Das ist im Grunde genommen Monotherapie.“ Er fügte hinzu, dass dies erneut die Überzeugung bestätige, dass eine Kombinationstherapie notwendig ist, um die HIV-Infektion zu behandeln.

In Abwesenheit von anderen wirksamen Substanzen, entwickelt sich eine Resistenz gegen Raltegravir etwa in einem Ausmaß, dass in etwa zwischen dem der NNRTI und NRTI liegt. Es tauchen Kreuzresistenzen mit dem experimentellen Integrase-Inhibitor der Firma Gilead auf.



Im Vorfeld des Hearings sind Fragen zu dem Missverhältnis der Raten bösartiger Tumore in der Raltegravir-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe in den Studien aufgetaucht. Diese Fragen wurden nicht durch eine überproportional hohe Krebsrate in der Raltegravir-Gruppe ausgelöst, sondern durch eine niedriger als berechnete / erwartete Krebsrate in der Placebo-Gruppe dieser sehr intensiv vorbehandelten Patientenpopulation.

Merck präsentierte der FDA ein Update der Sicherheitsdaten um zwei weitere Monate Beobachtungszeit. Dadurch vergrößerte sich der Datenpool um etwa 40 %. Dabei stellte ich heraus, dass dieses Missverhältnis offensichtlich ein statistisches Artefakt war, was zumindest in Teilen durch die Kürze der Beobachtungszeit und durch eine kleine Zahl an Patienten in der Raltegravir-Gruppe, die bereits einen bösartigen Tumor gehabt hatten und in der Studie ein erneutes Auftreten des Krebs hatten, verursacht worden war. Die FDA kam zu denselben Schlussfolgerungen.

Debatte über die Dosierung

Die ausführlichste Debatte des Hearings war mehr akademischer denn praktischer Natur. Das Komitee-Mitglied Peter M. Havens vom Medical College of Wisconsin, Milwaukee, war irritiert, dass frühe Studien ein vergleichbare Wirksamkeit von Raltegravir in Dosierungen zwischen 100 und 600 mg gezeigt haben. Da es keine Erkenntnisse über die niedrigste nicht mehr wirksame Dosis gibt, war Havens versucht, die beobachtete Wirksamkeit der OBV zuzuschreiben – insbesondere Enfuvirtid und Darunavir – wenngleich er einräumte, dass Raltegravir „zweifelloso ein großartiges Medikament [ist]“.

Isaacs ist der Überzeugung, dass im Wesentlichen die Erklärung dafür in der Tatsache liegt, dass Raltegravir – bei einer niedrigen Toxizität – ein sehr großes therapeutisches Fenster besitzt. Er führte zum Beweis der Wirksamkeit erneut die Daten von den Patienten an, deren OBV

keine oder kaum wirksame Substanzen beinhaltete. Obwohl als solches wirksam, kann das Virus schnell Resistenzen gegen Raltegravir entwickeln, wenn zusätzlich keine anderen aktiven Substanzen gegeben werden (können).

Das Potential für Medikamentenwechselwirkungen ist gering, da Raltegravir über UGT1A1 glukoronidiert wird und nicht in der Leber oder der Niere über Enzymsysteme metabolisiert wird, die auch andere HIV-Medikamente verstoffwechseln. Nichtsdestotrotz gibt es Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

Isaacs erklärte, dass Merck aufgrund der großen Bandbreite wirksamer Dosierungen ohne Toxizitäten die Dosis von 40 mg ausgewählt hätte, da diese Dosierung die Interaktionen abdeckt, ohne dass eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Pharmakokinetik

Sieht man sich die veröffentlichten Unterlagen des Hearings an ^[1], fällt schon auf, dass die Pharmakokinetik von Raltegravir eine riesige sowohl interindividuelle (C_{12hr} unter 400 mg BID = 12 bis 9.151 nmol) als auch intraindividuelle Schwankungsbreite aufweist.

Interindividuelle Unterschiede können – so die Überzeugung der FDA – durch Nahrungsmittel, pH-abhängige Löslichkeit (je höher der pH-Wert, desto besser die Löslichkeit), UGT1A1-Polymorphismen, UGT1A1-Expression und Interaktionen (auch am P-gp-Transporter) verursacht werden.

Eine fettreiche Mahlzeit erhöhte im Durchschnitt die AUC um 19 %, senkte die C_{max}

1

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder07.htm#AntiviralDrugs>



um 34 %, erhöhte die C_{12hr} um 750 % und verlängerte die T_{max} um 7,3 Stunden. Die Auswirkungen von Mahlzeiten können von Person zu Person sehr stark voneinander abweichen. Eine Studie an gesunden Freiwilligen, die den Einfluss von fettarmen, moderat fetten und fettreichen Mahlzeiten auf die Pharmakokinetik untersucht, läuft derzeit.

Intraindividuelle Schwankungen könnten unter anderem auch durch nicht immer gleiche Ernährungsgewohnheiten hervorgerufen worden sein.

Die Definition einer klinisch signifikanten Konzentration, oberhalb derer die Dosis angepasst werden muss, ist schwierig, da die Plasmakonzentration einen Bereich von 5 log umfasst. Ebenso ist es derzeit kaum möglich, eine maximale, sichere Konzentration zu definieren, da die derzeitige Größe der Sicherheits-Datenbank bei hohen Plasmakonzentrationen zu klein ebenso wie die pharmakokinetische Spannbreite zu groß ist.

Merck hat vorgeschlagen, dass eine Erhöhung der Raltegravir-Exposition (AUC) um den Faktor 2 (Aspekt der Sicherheit) und eine Reduktion um 60 % (äquivalent einer Ratio des geometrischen Mittels von 0,4) der Talspiegel C_{12hr} (Aspekt der Wirksamkeit) auf der Grundlage der verfügbaren klinischen Erfahrungen als klinisch nicht relevant betrachtet werden können.

Bislang gibt es keine Daten bezüglich der ZNS-Penetration. Da Raltegravir *in vitro* aber ein Substrat des P-gp-Systems ist, kann die Penetration limitiert sein.

Der Einfluss von Krankheitsstatus, Alter, Geschlecht, Gewicht und Rasse auf die Pharmakokinetik von Raltegravir wurden mittel der Talspiegel in den Studien der Phasen 2 und 3 untersucht. Diese Daten legen nahe, dass keiner dieser Faktoren einen Einfluss auf die Raltegravir-Exposition hat.

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen einer moderaten Leberinsuffizienz auf das pharmakokinetische Profil von Raltegravir in einer Studie an Patienten mit Child Pugh Scores von 7 bis 9 festgestellt. Für Patienten mit leichter bis moderater Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen einer schweren Niereninsuffizienz auf pharmakokinetische Profil von Raltegravir in einer Studie an Patienten mit einer 24-Stunden-Klearance von $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ beobachtet. Für Patienten mit einer Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Basierend auf den Interaktionsdaten, hat Merck dafür plädiert, die Raltegravir-Dosis auf 800 mg/BID zu erhöhen, wenn zusätzlich Rifampin, Phenytoin oder Phenobarbital eingesetzt wird.

Resistenzentwicklung

In einer As Treated-Analyse der Phase III-Studie (Protokolle 019 und 019), wurden die Aminosäuresequenzen der Integrase-Gens von 27 auswertbaren Patienten mit Therapieversagen unter Raltegravir miteinander verglichen, die vor Studienbeginn und unter Therapieversagen entnommen worden waren. Median wurden drei (Bereich 1 bis 8) Mutationen am Integrase-Gen bei Viren von 26 Patienten festgestellt. Insgesamt wurden an 48 Codons (16,7 % der Codons des Integrase-Gens) Mutationen festgestellt. Sieben Mutationen wurden bei drei oder mehr Patienten gesehen:

- 148 (Q148H/K/R)*
- 155 (N155H)*
- 92 (E92Q)
- 140 (G140A/S)
- 143 (Y143C/H/R)
- 151 (V151I)
- 230 (S230N/R)

* hauptsächliche Wege der Resistenzentwicklung



Diese Mutationen wurden nicht bei Patienten mit virologischem Therapieerfolg unter Raltegravir oder bei virologischem Therapieversagen unter Placebo gesehen.

Die N155H war die am häufigsten vorkommende Mutation (11 Patienten; 40,7 %) und bedingte in Zellkulturen eine 13,2-fache Resistenz gegen Raltegravir.

Substitutionen von Q148 mit Arginin (R), Histidin (H) oder Lysin (K) wurden bei sieben Patienten gesehen (25,9 %) und bedingten eine 24-fache, 45-fache bzw. 27-fache Resistenz.

In der Phase II-Dosisfindungsstudie (Protokoll 005) wurde ein mit den Protokollen 018 und 019 vergleichbares Resistenzprofil beobachtet. Bei 50 auswertbaren Patienten mit virologischem Therapieversagen unter Raltegravir, waren die hauptsächlich vorkommenden Mutationen Q148 (27 Patienten) und N155 (18 Patienten).

In beiden Studienpopulationen tauchten mehrere zusätzliche (sekundäre) Mutationen auf, die das Ausmaß der Resistenz zum Teil wesentlich erhöhten.

Zusammengefasst: mindestens zwei hauptsächliche Wege der Resistenzentwicklung existieren: der Weg über Q148 und der über N155. Sie scheinen unabhängig voneinander aufzutreten. Ein dritter Weg scheint über Y143 (Y143C/H/R) zu führen. Die Mutationen treten häufig in Kombination mit zusätzlichen Mutationen auf.

Die Liste der der bis heute einer Raltegravir-Resistenz assoziierten Mutationen ist: L74M/R, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, Y143C/H/R, Q148H/K/R, V151I, N155H, G163R, H183P, Y226C/D/F/H, S230N/R und D232N.

Kommentar

Bis zum Redaktionsschluss war es der Redaktion leider nicht möglich, von Merck den in den USA zu erwartenden Preis ab Fabrik zu erfahren.

Quellen: FDA, medscape

Maraviroc in der EU zugelassen

Am 24. September hat Pfizer bekannt gegeben, dass die EU-Kommission Maraviroc (Handelsname **Celsentri**) in der EU für die Behandlung vorthersapierter erwachsener HIV-Patienten mit nachweisbarer Viruslast und nur CCR5-tropen HI-Viren zugelassen hat. Celsentri muss in Kombination mit anderen antiretroviralen Medikamenten eingenommen werden.

Zum Redaktionsschluss (Mittwoch, 26. September 12.00 Uhr) war von Pfizer Deutschland der deutsche Apothekenabgabepreis nicht zu erfahren.

Nach der Markteinführung von Maraviroc in den USA liegt nunmehr der Preis für die notwendige Tropismus-Testung in den USA mit 1.900,-- USD deutlich über dem in den vorherigen Ausgaben des HIV.Report genannten Preis in den klinischen Studien. Am Rande der ICAAC war leider zuverlässig kein Preis für die EU zu erfahren. Gerüchteweise soll er bei etwa 1.200,-- Euro liegen.

Derzeit sind weitere Testverfahren zur Tropismusbestimmung in der Validierungsphase.



Merck stoppt Impfstoff-Studie

Am 21. September hat Merck bekanntgegeben, dass die STEP-Studie mit der experimentellen adenovirus-basierende HIV-Vakzine MRK-Ad5 abgebrochen hat. Dieser experimentelle Impfstoff von Merck war einer der vielversprechendsten Impfstoffansätze in der Entwicklung. Das Impfvirus – das Adenovirus 5 – war genetisch manipuliert worden, drei HIV-Protein zu exprimieren.

Der Abbruch der auch von den NIH finanzierten internationalen Studie wegen mangelnder Wirksamkeit des Impfstoffes ist ein wesentlicher Rückschlag für die weltweite Impfstoffforschung. Merck hat bislang etwa 10 Jahre an diesem Impfstoff gearbeitet.

Das unabhängige Data Safety Monitoring Board der Studie hat die Zwischenergebnisse ausgewertet und den Abbruch der Studie empfohlen. In dieser Studie sollten 3.000 HIV-Negative Freiwillige verschiedener Risikopopulationen mit sehr hohem

Risiko einer HIV-Infektion im Alter zwischen 18 und 45 Jahren 1:1 randomisiert werden, die experimentelle Vakzine gegen HIV oder eine Scheinimpfung zu erhalten. Beide Gruppen wurden intensiv über Safer Sex aufgeklärt. Etwa 1.500 Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung eingeschlossen.

Wie Merck mitteilte, haben sich in der Impfstoff-Gruppe 24 von 741 Freiwilligen mit HIV infiziert – im Vergleich zu 21 von 762 Freiwilligen in der Placebo-Gruppe.

Merck teilte mit, man habe die Studienzentren angewiesen, keine weiteren Freiwilligen mehr einzuschleusen oder zu impfen und die bereits Eingeschleusten weiter zu beobachten.

Nachrichten von der ICAAC

47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)

17. – 20. September 2007, Chicago

HPV-Impfung wirkt auch gegen weitere HPV-Stämme

Wie im Rahmen einer auf der ICAAC vorgestellten Studie² nachgewiesen werden konnte, schützt eine Quadrivalente Impfung mit Gardasil[®] nicht nur mit einer Wirksamkeit von etwa 99 % gegen die beiden häufigsten onkogenen HPV-

² Brown D, The Future Study Group: HPV Type 6/11/16/18 Vaccine: First Analysis of Cross-Protection against Persistent Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), and Adenocarcinoma In Situ (AIS) Caused by Oncogenic HPV Types in Addition to 16/18. Program and Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 17. – 20. September 2007, Chicago; Abstract G-1720b

Stämme 16 und 18, die für etwa 70 % der Gebärmutterhalskrebe verantwortlich gemacht werden, sowie gegen die beiden häufigsten Genitalwarzen verursachenden Stämme 6 und 11, sondern bietet auch einen etwa 40%igen Schutz gegen 10 weitere Stämme (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59). Diese Stämme werden für weitere 20 % der Gebärmutterhalskrebe verantwortlich gemacht.

Eine kombinierte Analyse der Wirksamkeit gegen diese 10 Stämme zeigte eine Reduktion der Schleimhautveränderungen (Krebsvorstufen) von etwa 38 %. Die Wirksamkeit war mit etwa 45 % gegen die Stämme 31 und 45 am besten.



Dieser Schutz ist insofern von besonderer Bedeutung, da – liegt eine Infektion mit dem Stamm 16 vor – die Wahrscheinlichkeit deutlich höher ist, dass auch noch weitere produktive Infektionen mit anderen HPV-Stämmen vorliegen, da es bei HPV-Infektionen nicht zu einer „Konkurrenz“ der Virusstämme untereinander kommt, sondern sich die Infektionen sozusagen gegenseitig „unterstützen“.

Die Studienleiter weisen darauf hin, dass diese Daten aus Studien an Frauen stammen und man bei der Übertragung dieser Daten auf Männer vorsichtig sein müsse. Die Epithelien des Gebärmutterhalses und des Penis bzw. des Analkanals unterscheiden sich ebenso, wie die jeweiligen Läsionen.

Prezista ist Kaletra in der Firstline mindestens ebenbürtig

Edwin de Jesus stellte auf der ICAAC die 48-Wochen Daten der **ARTEMIS-Studie** vor^[3]. Diese Studie verglich geboostetes Prezista einmal täglich (800 mg / 100mg) mit einmal oder zweimal täglichem Kaletra bei nicht vorbehandelten HIV-Patienten. In allen Therapiearmen wurde als Begleittherapie Truvada (Tenofovir 300 mg + Emtricitabin 200 mg) einmal täglich eingesetzt.

In der Prezista-Gruppe lagen – im Vergleich zu den Kaletra-Gruppen – die Viruslasten von mehr Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 RNA-Kopien/ml (84 % versus 78 %). Dieser Unterschied war bezüglich der Nicht-Unterlegenheit hochsignifikant, jedoch mit einem p von

³ De Jesus E, Ortiz R, Khanlou H, et al.: Efficacy and Safety of Darunavir/Ritonavir versus Lopinavir/Ritonavir in ARV Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients at Week 48: ARTEMIS. Program and Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 17. – 20. September 2007, Chicago; Abstract H-718b

0,062 bezüglich der Überlegenheit statistisch nicht signifikant.

Wurden die Patienten nach ihrer Ausgangsviruslast stratifiziert (kleiner oder größer 100.000 RNA-Kopien/ml), waren die Unterschiede statistisch signifikant. Hier war Prezista der Therapie mit Kaletra nicht nur ebenbürtig, sondern überlegen. In der Prezista-Gruppe lag die Viruslast von 79 % der 117 Patienten mit einer Ausgangs-VL > 100.000 Kopien unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien – im Vergleich zu 67 % der 120 Patienten der Kaletra-Gruppe.

Die Veränderungen der CD4-Zellzahl war in beiden Gruppen nach 48 Wochen nahezu identisch: +137 Zellen/ μ l in der Prezista-Gruppe im Vergleich zu +141 Zellen/ μ l in der Kaletra-Gruppe.

Wurden alle gastro-intestinalen Nebenwirkungen zusammengefasst (Durchfall und Übelkeit aller Grade), zeigte die Therapie mit Prezista mit 7 % im Vergleich zur Therapie mit Kaletra mit 14 % (P < 0,01) einen deutlichen Vorteil. Da die Abbruchrate im Kaletra-Arm aufgrund der Nebenwirkungen im Vergleich zur Abbruchrate im Prezista-Arm etwa doppelt so hoch war, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Intent-to-treat-Analyse gesehenen Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit, auch mit diesem Unterschied zusammenhängen.

Ein weiterer potentieller Vorteil von Prezista ist das günstigere Lipid-Profil. Prezista scheint einen erheblich geringeren Effekt auf die Triglyzerid-Werte zu haben. Obwohl in der Prezista-Gruppe zwischen der 24. und 48. Studienwoche ein Trend zum Anstieg bei der Ratio Gesamtcholesterin/HDL zu verzeichnen war.

Edwin De Jesus schlussfolgerte, dass die Studiendaten die Nicht-Unterlegenheit von Darunavir bei nicht vorbehandelten Patienten und die Überlegenheit bei Patienten



mit hoher Ausgangsviruslast belegt – ebenso wie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil – was Darunavir zu einer ausgezeichneten Therapie für die Fristline machte.

Mark Wainberg vom AIDS-Zentrum der McGill Universität in Montreal kommentierte: „Aus der Tibotec-Perspektive sind das sehr schöne Daten, da sie klar zeigen, dass Darunavir bei Patienten mit hoher Ausgangsviruslast besser als Lopinavir läuft. Außerdem gewinnt Darunavir auf der Basis der Toxizität“, meint aber auch, dass es einen Effekt auf die Fettwerte gebe, der weiter zu beobachten sei und hier Langzeitdaten erforderlich wären. In den Augen von Wainberg wird die ARTEMIS-Studie das Verschreibungsverhalten weg von Lopinavir hin zu Darunavir verändern.

Roy Gulick, Professor am Weill Cornell Medical College in New York City, kommentierte: „Alle Arme der Studie sind gut gelaufen, was zu begrüßen ist.“ Er merkte an, dass in dieser Studie Darunavir erstmals einmal täglich eingesetzt worden ist, was von vielen Patienten – insbesondere in der ersten Therapie – bevorzugt wird. Auch er gibt zu bedenken, dass die Unterschiede bei der Wirksamkeit möglicherweise mehr durch die doppelt so hohe Abbruchrate verursacht sein könnten. Obwohl er der Überzeugung ist, dass Kliniker dazu tendieren, die beste Substanz als erstes einzusetzen vermutet Gulick, dass es bei Behandlern eine gewisse Zurückhaltung beim Einsatz von Darunavir in Ersttherapie geben wird, da bislang gegen Darunavir resistente Viren nur mit Tipranavir behandelt werden können, was nicht gerade gut verträglich ist.

Viracept – Verunreinigung mit EMS auch bei Pfizer entdeckt

Am 10. September hat Pfizer USA in einem Ärzte-Brief darauf hingewiesen, dass auch in der Viracept-Produktion von Pfizer Verunreinigungen mit EMS aufgetreten sind. Im Folgenden die Übersetzung des Briefs (alle Hervorhebungen wie im Original):

„Die Absicht dieses Briefes ist, Sie über das Vorkommen von Ethyl-Methansulfonat (EMS) – einer produktionsprozessbedingten Verunreinigung – in Viracept (Nelfinavirmesilat) zu informieren und Ihnen eine Anleitung für den Einsatz von Viracept bei schwangeren Frauen und Kindern zu geben.

Im Juni 2007 wurden in der Produktion des aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffs von Viracept von Roche, große Mengen von EMS entdeckt. Nachfolgend rief Roche Viracept in seinen EU-Märkten zurück.

EMS ist eine prozessbedingte Verunreinigung, die während der Produktion von Viracept gebildet wird. EMS ist beim Menschen potentiell karzinogen (Klasse 2B). Daten aus Tierversuchen legen nahe, dass EMS teratogen, mutagen und karzinogen ist. Allerdings gibt es keine Daten am Menschen.

In Reaktion auf den Rückruf von Roche in der EU, hat die Food and Drug Administration (FDA) Pfizer aufgefordert, eine neue Bestimmung zu implementieren, um das Vorkommen von EMS in von Pfizer hergestellten und in den USA vermarkteten Viracept-Produkten zu begrenzen. Pfizer hat begonnen, alle aktiven Inhaltsstoffe zu testen und EMS gefunden – allerdings in substantiell niedrigeren Mengen, als denen, die mit dem Roche-Rückruf in der ZU verbunden waren. Diese Testungen laufen derzeit noch.

Pfizer und die FDA haben sich auf Übergangs- und Langzeit-Spezifikationen über EMS in Viracept geeinigt, die substantiell niedrigere Level an EMS beinhalten, als die, die in der EU den Rückruf von Roche veranlasst haben. Nur Produkte, die diese Übergangsspezifikation erfüllen, werden für den Gebrauch an Patienten in den USA freigegeben.

Pfizer unternimmt diese Maßnahme, um die Notwendigkeit, die Verfügbarkeit von Viracept als eine therapeutische Alternative für Patienten sicherzustellen und einer unerwarteten Unterbrechung der antiretroviralen Therapie vorzubeugen mit der Notwendigkeit, die Exposition von Patienten mit einer potentiell karzinogenen Substanz zu minimieren, auszubalancieren.

Die vereinbarte Übergangsspezifikation limitiert das theoretische erhöhte Krebsrisiko von Erwachsenen auf die gesamte Lebenszeit bezogen um weniger als 17 Fälle pro 100.000 exponierte Patienten. Die



Langzeitspezifikation der EMS-Level limitiert das theoretische erhöhte Krebsrisiko von Erwachsenen auf die gesamte Lebenszeit bezogen um weniger als 1 Fall pro 100.000 exponierte Patienten.

Aktuelle Berechnungen der Hintergrund-Inzidenz von Krebserkrankungen in der HIV-positiven Population liegen derzeit bei 20 – 30 Fällen pro 1.000 Personenjahre.

Management pädiatrischer Patienten

Solange es keine Daten über die Auswirkungen von hohen EMS-Spiegeln bei Menschen gibt, sind sich Toxikologie-Experten darüber einig, dass das mit der Exposition karzinogener Substanzen verbundene Lebenszeitrisiko pädiatrischer Patienten zwischen 2 und 16 Jahren etwa um den Faktor 3 größer ist und noch größer bei Patienten jünger als 2 Jahre. Dieses potentiell größere Risiko wurde zur Bestimmung akzeptabler EMS-Konzentrationen in den pädiatrischen Formulierungen verwendet.

Die FDA und Pfizer sind der Überzeugung, dass die Risiko-Nutzen-Relation bei denjenigen pädiatrischen Patienten günstig bleibt, die stabil auf ein Viracept enthaltendes Regime eingestellt sind und dass diese Patienten weiterhin Viracept einnehmen können. Pädiatrische Patienten, die mit einer HIV-Behandlung beginnen müssen, sollten bis zum Zeitpunkt gegenteiliger Schreiben nicht mit einem Viracept-haltigen Regime beginnen.

[...]

Management schwangerer Frauen

Wir haben derzeit keine Informationen über die Fähigkeit von EMS, die Plazenta zu durchdringen oder in die Muttermilch zu gelangen. Im Schwangerschaftsregister, das über 6.000 HIV-infizierte Frauen einschließt, gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von Geburtsdefekten zwischen Frauen, die Viracept eingenommen haben und Frauen, die andere antiretrovirale Medikamente eingenommen haben. Nichtsdestotrotz empfiehlt die FDA, dass Frauen ihre EMS-Exposition während der Schwangerschaft begrenzen.

Schwangere Frauen, die mit einer antiretroviralen Behandlung beginnen müssen, sollte bis zum Zeitpunkt gegenteiliger Schreiben keine Viracept-haltigen Regime angeboten werden. Als vorsorgliche Maßnahme, sollten schwangere Frauen, die derzeit Viracept einnehmen, auf eine alternative antiretrovirale Therapie umgestellt werden während die FDA und Pfizer an der Umsetzung der Langzeitspezifikation für die EMS-Konzentration in Viracept arbeiten.

[...]

Die Aufrechterhaltung der Gesundheit der Mutter und die Verhinderung einer HIV-Transmission auf den Fötus sind von höchster Bedeutung.

Bei schwangeren Frauen, die keine alternativen Behandlungsoptionen haben, stimmen die FDA und Pfizer darin überein, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis für den kontinuierlichen Einsatz von Viracept günstig bleibt.

Alle anderen Patienten

Es gibt keine Änderungen bezüglich des empfohlenen Einsatzes von Viracept bei allen anderen Patienten. Bitte beachten Sie die Fachinformation. Bitte seien Sie sich bei der Auswahl der besten Therapie für Patienten bewusst, dass viele der antiretroviralen Medikamente in Tierversuchen karzinogen sind. Außerdem sind einige HIV-Medikamente mutagen oder teratogen. Unabhängig von diesen Ergebnissen, zeigen verfügbare Informationen, dass der Nutzen einer antiretroviralen Therapie das Risiko des Einsatzes oder des kompletten Absetzens der Therapie übersteigt. [...]

Pfizer und die FDA werden auch weiterhin gemeinsam daran arbeiten, einen Langzeit, global harmonisierten Plan zu erarbeiten, der angemessen die Konzentrationen von EMS in Viracept begrenzt während eine ununterbrochene Versorgung der Patienten mit Medikament gesichert ist.

Mit freundlichen Grüßen
Michael Berelowitz MB ChB, FACP, FCP(SA)
Senior Vice President
Global Medical
Head Worldwide Development, New York

Kommentar

Am Rande der ICAAC war von Pfizer zu erfahren, dass die von der FDA als maximale tolerierte Konzentration definierte Konzentration bei 10 ppm für Erwachsene und 5 ppm für Kinder liegt.

In allen von Pfizer vermarkteten Viracept-Formulierungen, müssen die EMS-Konzentrationen unterhalb dieser Schwellenwerte liegen.

Der Grenzwert wurde von der EMEA jedoch auf < 1 ppm festgesetzt – was im ungünstigsten Fall heißt, dass man mit importiertem Viracept aus den USA die 10fache Menge an EMS zu sich nimmt.

Viracept muss aller Wahrscheinlichkeit nur noch wenige Wochen aus den USA importiert werden (siehe der folgende Artikel).



CHMP empfiehlt Wiedenzulassung von Viracept von Roche in Europa

Roche Basel hat am 20. September bekannt gegeben, dass der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA empfiehlt, die Marktzulassung für Viracept in Europa wieder zu erteilen, nachdem diese am 6. August aufgehoben worden war.

Das CHMP hat die Veränderungen im Produktionsprozess und die qualitätssichernden Maßnahmen von Roche beurteilt und sich vor Ort ein Bild von den Veränderungen gemacht. Das Komitee ist nach diesen Überprüfungen zu der Überzeugung gelangt, dass der Grund der Verunreinigungen im zukünftigen Produktionsprozess eliminiert worden ist und die zukünftige Viracept-Produktion den festgesetzten Qualitätsstandards entspricht.

Diese positive Empfehlung stellt einen wichtigen Schritt zur Aufhebung des Zulassungsstopps dar, und wird jetzt zur endgültigen Entscheidung an die EU-Kommission weitergereicht. Roche ist fest entschlossen, die Versorgung mit Viracept (Nelfinavir) nach Aufhebung des Zulassungsstopps wieder aufzunehmen. Es kann jedoch ein paar Monate dauern, bis Viracept der Ärzteschaft und den Patienten wieder zur Verfügung steht.

Roche hat bereits Ende August auf einem Meeting in Genf mitgeteilt, dass die nunmehr produzierten Chargen eine EMS-Konzentration von < 0,6 ppm aufweisen.

Quelle: Pressemitteilungen der EMEA und von Roche vom 20. September

Tödliche Überdosis Kaletra

Am 6. August 2007 berichtete Abbott in einem Brief an behandelnde Ärzte von einem Fall einer tödlichen Überdosis von Kaletra bei einem frühgeborenen Säugling in Frankreich.

Dabei handelte es sich um einen 44 Tage alten HIV-positiven Säugling, der in der 30 Schwangerschaftswoche zur Welt gekommen war. Er hat eine Dosis von etwa 6,5 ml Kaletra-Saft erhalten – was in etwa der 10-fachen Dosis entspricht, die er aufgrund seines Gewichts hätte erhalten sollen. Der Säugling verstarb neun Tage später an einem kardiogenen Schock.

Abbott erinnert in seinem Schreiben alle verschreibenden Ärzte, dass der Kaletra-Saft hochkonzentriert ist. Er enthält 80 mg

Lopinavir und 20 mg Ritonavir pro Milliliter (nicht pro Fläche). Daher muss bei der Berechnung der Dosierung und der Kommunikation mit den die Kinder versorgenden Personen besonderes sorgfältig vorgegangen werden.

Folgende Dosierungen gelten für Kinder:

Gewicht (kg)	Dosis (mg/kg)*	Volumen des Safts BID (80 mg Lopinavir/20 mg Norvir/ml)
7 bis < 15 kg	12 mg/kg BID	
7 – 10 kg		1,25 ml
> 10 - < 15 kg		1,75 ml



15 – 40 kg	10 mg/kg BID	
15 – 20 kg		2,25 ml
> 20 – 35 kg		2,75 ml
> 25 – 30 kg		3,50 ml
> 30 – 35 kg		4,00 ml
> 35 – 40 kg		4,75 ml
> 40 kg	Dosierung wie bei Erwachsene n	5,00 ml
* Dosierung basierend auf der Lopinavir-Komponente Bitte beachten: Bei Kindern alter als 12 Jahren die Dosierungsempfehlungen für Erwachsene verwenden. BID = zweimal täglich		

Für Kinder unter zwei Jahren liegen – so die Fachinformation – keine Erfahrungen vor und es gibt auch keine Dosierungsempfehlungen.

Impressum

Autor

Bernd Vielhaber
Fon: 05176 – 976 76 76/ Fax: 05176 – 976 76 77
E-Mail: redaktion@hivcommunity.net

Lektorat

Helmut Hartl, München und Arnold Dörr, DAH

Herausgeber

Deutsche AIDS-Hilfe e.V.,
Armin Schafberger, MPH
Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin
Fon: 030 – 69 00 87 30 / Fax: 030 – 69 00 87 42
www.aidshilfe.de
E-mail: hivreport@dah.aidshilfe.de

Bestellung

www.hivreport.de

Rückfragen

Bei technischen Problemen, Bestellung oder Änderung wenden Sie sich bitte an

Uli Sporleder, 030 / 69 00 87 62
E-Mail: uli.sporleder@dah.aidshilfe.de

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.

Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse,
BLZ 100 500 00

Wichtige Hinweise!

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhaltsstoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die bestehende Patentsituation mitgeteilt. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) sind nicht als solche gekennzeichnet; es darf daher nicht angenommen werden, dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um freie Warennamen handelt. Redaktion und Herausgeber übernehmen keinerlei Gewähr für die Richtigkeit der Angaben und haften nicht für Schäden durch etwaige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Lesern, auf die Originaltexte und die Beipackzettel der Herstellerfirmen zurückzugreifen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Substanz verschrieben werden soll, mit der weder der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin noch der Patient/die Patientin vertraut sind.

Wir danken für die Unterstützung von:

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Abbott, Gilead Science, GlaxoSmithKline, Hoffmann La Roche, Pfizer

