

Aan: HIV behandelaren
NEDERLAND

Referentie: TB/gb /03-0197
Doorkiesnummer: (030) 693 81 28

Zeist, 29 juli 2003

Betreft: Tenofovir in combinatie met lamivudine en abacavir na éénmaaldaagse toediening geeft virologische non-respons in een vroeg stadium van de behandeling bij HIV geïnfecteerde patiënten

Geachte «AANHEF»,

Hoewel in Nederland geen centra deelnemen aan de door GlaxoSmithKline (GSK) gesponsorde klinische studie ESS 30009 brengt GSK u middels deze brief op de hoogte van voorlopige studieresultaten. Een verhoogd aantal virologische 'non-responders' is in een vroeg stadium geobserveerd bij therapie-naïeve volwassenen, die een éénmaaldaagse combinatietherapie ontvingen van tenofovir (VireadTM, TDF, UCB), lamivudine (Epivir[®], 3TC, GSK) en abacavir (Ziagen[®], ABC, GSK).

Gebaseerd op de resultaten van studie ESS 30009, dient:

- **éénmaaldaagse combinatietherapie van tenofovir met lamivudine en abacavir niet gebruikt te worden op het moment dat een nieuwe behandeling wordt overwogen voor naïeve of reeds behandelde patiënten.**
- **iedere patiënt die op dit moment onder behandeling is met deze combinatie, dient nauwgezet te worden gecontroleerd op symptomen van therapiefalen; bij de eerste tekenen van toename van de 'viral load' dient een wijziging van therapie te worden overwogen.**

Studie ESS 30009 is een gerandomiseerde, open-label, multi-center studie, waarbij de veiligheid en effectiviteit van efavirenz (EFV 600mg per dag, Stocrin[®], MSD) vergeleken werden met tenofovir (300mg per dag), toegediend in combinatie met een 'fixed-dose' combinatie tablet abacavir / lamivudine (600mg/300mg per dag; in onderzoek bij GSK) als een éénmaaldaagse dosering bij antiretrovirale naïeve HIV-1 geïnfecteerde volwassenen.

Kort na aanvang van deze studie ontving GSK rapporten van de onderzoekers over een lage effectiviteit bij patiënten die éénmaaldaags TDF+3TC+ABC ontvingen. Daarop is een interim analyse uitgevoerd om de virologische non-respons te beoordelen. Deze is gedefinieerd als:

- falen in het behalen van een 2 log afname bij 8 weken behandeling gegeven de 'base-line'
- een 1 log toename boven dalwaarde bij ieder opvolgend behandlungsbezoek.

De resultaten worden in de onderstaande tabel weergegeven:

	Aantal (%) patiënten die voldoen aan de definitie van virologische non-respons	
	TDF+3TC+ABC	EFV+3TC+ABC
HIV-1 RNA gegevens van proefpersonen behandeld voor \geq 8 weken	50 / 102 (49%)	5 / 92 (5%)
HIV-1 RNA gegevens van proefpersonen behandeld voor \geq 12 weken	30 / 63 (48%)	3 / 62 (5%)

Het is onbekend wat de precieze oorzaak is welke leidt tot non-respons in deze studie. Bij 14 patiënten met een non-respons die het éénmaaldaagse TDF+3TC+ABC regime ontvingen is een genotypering van virale monsters gedaan:

- Bij alle 14 monsters is de M184V mutatie aangetoond.
- Bovendien hadden 8 van de 14 (57%) monsters de K65R mutatie.

Gelet op deze resultaten heeft GSK alle betrokken klinische onderzoekers direct geïnformeerd en is de studiearm TDF+3TC+ABC beëindigd. De onderzoekers blijven met de patiënten werken aan een verandering van therapie op basis van genotype en klinisch oordeel. De éénmaaldaagse arm met EFV+3TC+ABC zal in deze studie ongewijzigd worden voortgezet.

Naast studie ESS 30009, leverde een pilot studie door Farthing *et al.* (2nd annual meeting of the International AIDS Society, July, 2003, Paris, France) gegevens op van 20 patiënten die TDF+3TC+ABC éénmaaldaags ontvingen als start therapie. Zoals ook in de studie ESS 30009 werd een hoge mate van virologische non-respons gerapporteerd.

GSK is geïnteresseerd om u te voorzien van de meest recente productinformatie voor de behandeling van uw patiënten, geïnfecteerd met HIV.

U kunt ons helpen de veiligheid van onze producten te bewaken door bijwerkingen te melden aan:

- 1. drs. J.Th. Bothof, Drug safety officer GSK NL**
Adres: Antwoordnummer, 6280, 3700 VB Zeist (portvrij)
Telefoon: 030 – 693 81 28
Fax: 030 – 693 81 94

of

- 2. het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl) of via de bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas.**

Wilt u graag extra medische informatie ontvangen, neem dan contact op met onze afdeling Medische Informatie van GlaxoSmithKline BV, telefoon 030 – 693 81 23.

Met vriendelijke groet,
GlaxoSmithKline BV



Drs. J.Th. Bothof
Drug safety officer



J.M. Paardekooper, apotheker
Head Regulatory Affairs & Drug Safety