

«Job\_Title»  
«First\_Name» «Last\_Name» «Komma» «Specialties»  
«Parent\_Account»  
«Address\_Line\_2»  
«Address\_Line\_1»  
«Postal\_Code» «City»

Referentie: GSK20080154/RA1935/DS/jp

Zeist/Woerden, 23 april 2008

**Betreft: Direct Healthcare Professional Communication over de resultaten van de D:A:D (Data collection of Adverse events of anti-HIV Drugs) studie die betrekking hebben op abacavir en didanosine.**

Geachte «Salutation» «Middle\_Name» «Last\_Name»,

**Samenvatting:**

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor Geneesmiddelen voor Humaan Gebruik (CHMP) van het Europese Geneesmiddelen Agentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) willen GlaxoSmithKline (GSK) en Bristol-Myers Squibb (BMS) u informeren over nieuwe veiligheidsinformatie betreffende:

- abacavir (als abacavirsulfaat) bevattende geneesmiddelen (Ziagen filmomhulde tabletten, Ziagen drank, Trizivir filmomhulde tabletten en Kivexa filmomhulde tabletten<sup>1</sup>), en
- didanosine bevattende geneesmiddelen (Videx poeder voor drank, maagsapresistente capsules<sup>2</sup>)

De D:A:D study (Data collection of Adverse events of anti-HIV Drugs) is een lopend prospectief observationeel onderzoek dat HIV-patiënten volgt binnen 11 cohorten in Europa, de Verenigde Staten van Amerika, en Australië. Het onderzoek is gestart in 1999 met het primaire doel de incidentie van myocardinfarct te bepalen bij HIV-patiënten die behandeld worden met antiretrovirale combinatietherapie.

<sup>1</sup> Ziagen, Kivexa en Trizivir hebben een Europese handelsvergunning, die is afgegeven door de Europese Commissie na het doorlopen van de centrale registratieprocedure (adoptie van positieve CHMP Opinie).

<sup>2</sup> Videx heeft een handelsvergunning in Nederland die is afgegeven door het CBG (competente autoriteit) na het doorlopen van een nationale registratieprocedure.

The most recent analysis (see Lancet reference in Annex 1) from this study comprised 33,347 patients, of whom 517 developed a first myocardial infarction. Of these 517 patients, 192 had taken abacavir and 124 had taken didanosine, in the 6 months prior to their myocardial infarction:

- The relative risk of myocardial infarction associated with recent use of abacavir (within the preceding 6 months or current) was 1.9 (95% confidence interval (CI), 1.47-2.45; p=0.0001). The absolute myocardial infarction rate was 6.1/1000 patient years of exposure for those recently exposed to abacavir.
- The relative risk of myocardial infarction associated with recent use of didanosine (within the preceding 6 months or current) was 1.49 (95% CI, 1.14-1.95; p=0.003). The absolute myocardial infarction rate was 4.5/1000 patient years of exposure for those recently exposed to didanosine.
- No significant increased risk of myocardial infarction was noted in patients who had stopped taking these medicines more than 6 months previously, suggesting that any risk of myocardial infarction is reversible.

#### **Aanvullende informatie betreffende de veiligheid:**

No biological mechanism linking abacavir or didanosine treatment with myocardial infarction has so far been identified.

Previous comparative clinical trials sponsored by GSK (abacavir sulfate containing medicinal products) and by BMS (didanosine containing medicinal products) have not shown increased risk for myocardial infarction with either of these medicines:

- In a pooled analysis of 54 clinical trials involving abacavir no increased risk of myocardial infarction with the use of abacavir was observed. This analysis comprised 12,498 patient years of observation (9639 subjects received abacavir containing combination antiretroviral therapy, 5044 subjects received non-abacavir containing combination antiretroviral therapy) and showed a relative risk of myocardial infarction of 0.9 (95% CI, 0.40-1.86; p=0.7) for patients treated with abacavir containing antiretroviral regimens (myocardial infarction rate: 2.0/1000 patient years of exposure) versus patients treated with non-abacavir containing regimens (myocardial infarction rate: 2.4/1000 patient years of exposure).
- In a pooled analysis of 7 clinical trials involving didanosine (almost 1500 patients, 1286 patient years of exposure) no increased myocardial infarction risk with the use of didanosine was observed.

After examination of all currently available data, the EMEA<sup>3</sup> and the national competent authorities<sup>4</sup> have considered that, presently, no definitive conclusion can be drawn on the potential association between abacavir or didanosine use and the risk of myocardial infarction. The EMEA and the national competent authorities have therefore determined that no changes to the product information are considered necessary at this time.

<sup>3</sup> De EMEA heeft de relevante informatie voor Ziagen, Kivexa en Trizivir beoordeeld.

<sup>4</sup> De competente autoriteiten van de lidstaten van de EU hebben de relevante informatie van Videx beoordeeld.

This issue will continue to be kept under close scrutiny. Further information on the potential association between nucleoside analogues and the risk of myocardial infarction from other ongoing observational studies is expected later this year. The EMEA has requested the relevant information from the investigators in charge of these studies.

**Aanvullende informatie over de aanbevelingen aan beroepsbeoefenaren (healthcare professionals):**

Voorschrijvers worden gewezen op het belang van het nemen van passende voorzorgsmaatregelen om de te beïnvloeden cardiovasculaire risicofactoren, zoals roken, hypertensie, hyperlipidemie en diabetes mellitus, te verkleinen of onder controle te houden.

**Oproep tot rapportage:**

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoedelijke bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruikmaken van het meldformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de vergunninghouder van het product, in dit geval GlaxoSmithKline voor Ziagen, Kivexa en Trizivir of Bristol-Myers Squibb voor Videx.

**Informatie omtrent de communicatie**

De meest recente analyse van het D:A:D onderzoek is als poster gepresenteerd tijdens de "15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)" [Sabin et al, 2008], en is gepubliceerd in de "Lancet" [D:A:D Study Group].

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Ziagen, Trizivir of Kivexa, kunt u contact opnemen met het Medical Customer Support Center van GSK, rechtstreeks te bereiken via tel. 030-6938123 of via email: [nlinfo@gsk.com](mailto:nlinfo@gsk.com).

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Videx kunt u contact opnemen met de heer Rolf Appels arts, Disease Area Specialist, te bereiken via tel. 0348- 574251 of 0348-574341, of via email: [medischeafdeling@b-ms.nl](mailto:medischeafdeling@b-ms.nl).

Met vriendelijke groet,  
GlaxoSmithKline BV

Bristol-Myers Squibb BV

Dr. Rudolf van Olden, internist np  
Director Medical & Regulatory

Mw.J.S. Eggermont, arts  
Medical Director

Zie bijlage 1 literatuurreferenties

### **Bijlage 1: Literatuurreferenties**

Sabin C, Worm S, Weber R et al. Do Thymidine Analogues, Abacavir, Didanosine and Lamivudine Contribute to the Risk of Myocardial Infarction? The D:A:D Study. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 3-6, 2008, Abstract 957c.

D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; published online April 2. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60423-7.