



BELANGRIJKE VEILIGHEIDSINFORMATIE

RK/MP/im/03.148

Breda, 21 oktober 2003

Betreft: Hoog percentage met HIV geïnfecteerde patiënten die virologisch niet meer reageerden op een behandeling met éénmaal daags een drievoudige combinatie van nucleoside/nucleotide reverse transcriptase-remmers, bestaande uit didanosine, lamivudine en tenofovir DF.

Dit is nieuwe informatie ten opzichte van het bericht dat u in juli 2003 werd toegezonden door GlaxoSmithKline over een andere drievoudige combinatie van nucleoside/nucleotide reverse transcriptase-remmers, bestaande uit abacavir, lamivudine en tenofovir DF

Geachte dames en heren,

In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en de Europese registratie autoriteiten, informeert Gilead Sciences International Limited (Gilead) u hierbij over een hoog percentage patiënten die in een vroeg stadium virologisch niet meer reageerden op de behandeling en het ontstaan van mutaties verbandhoudend met resistentie tegen nucleoside/nucleotide reverse transcriptase-remmers. Dit werd vastgesteld in een klinische studie van met HIV geïnfecteerde, niet eerder behandelde patiënten die éénmaal daags een drievoudige combinatie kregen toegediend van een maagsapresistente formulering van didanosine (Videx[®] EC, Bristol-Myers Squibb), lamivudine (Epivir[®], GlaxoSmithKline) en tenofovirdisoproxilfumaraat (tenofovir DF, Viread[®], Gilead). Op basis van deze resultaten:

- **dient combinatietherapie van tenofovir DF met didanoside en lamivudine niet gebruikt te worden op het moment dat een nieuwe behandeling wordt overwogen voor naïeve of reeds behandelde patiënten, met name niet als een éénmaal-daags regime**
- **dienen alle patiënten bij wie momenteel de HIV-infectie m.b.v. deze drievoudige combinatie onder controle is, nauwkeurig te worden gevolgd op tekenen dat de behandeling niet aanslaat, en een wijziging van de behandeling moet worden overwogen bij de eerste tekenen die wijzen op een stijging van de virusbelasting.**

In een 24 weken durende, in één centrum uitgevoerde pilotstudie [(N=24) 20 mannen, 4 vrouwen; gemiddelde leeftijd 39 jaar (bereik 28 – 57 jaar)] die was ontworpen ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van een drievoudig NRTI-regime éénmaal daags van didanosine EC (250 mg), lamivudine (300 mg) en tenofovir DF (300 mg) bij met HIV geïnfecteerde, nog niet eerder behandelde patiënten, stelden Jemsek et al. (Oral Communication, september 2003) vast dat een hoog percentage patiënten virologisch niet meer reageerden (91%), hetgeen werd gedefinieerd als $< 2 \log_{10}$ afname van de plasma HIV RNA-spiegel in week 12.

Een resistentiebepaling werd uitgevoerd bij 21 patiënten; bij 20 patiënten (95%) werd M184I/V vastgesteld en 10 van deze patiënten (50%) lieten K65R naast M184V zien. Van 19 patiënten, van wie fenotypische resultaten beschikbaar waren, vertoonden alle monsters gevoeligheid voor TDF ($< 1,4 \times$ WT), terwijl 5/10 patiënten met K65R een verminderde gevoeligheid voor ddI ($> 1,7 \times$ WT) vertoonden.

Omdat een hoog percentage patiënten in een vroeg stadium niet meer reageerden, werd de studie stopgezet.

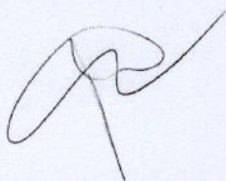
De precieze aard van eventuele interacties die ertoe hebben geleid dat de patiënten niet meer reageerden, is onbekend.

Soortgelijke aanbevelingen zijn gedaan en werden verspreid door GlaxoSmithKline in juli 2003 met betrekking tot een andere drievoudige combinatie bestaande uit abacavir/lamivudine/ tenofovir DF als een éénmaal-daags-onderzoeksregime bij met antiretrovirale geneesmiddelen niet eerder behandelde volwassenen met HIV-1 infectie (¹Gallant JE, *et al.*, 2003; ²Farthing *et al.*, 2003).

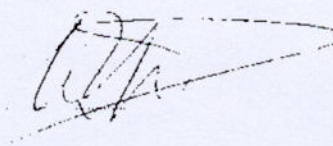
Gilead zal zich blijven inspannen om u actuele productinformatie te verstrekken voor de begeleiding van uw met HIV geïnfecteerde patiënten. U kunt ons helpen de veiligheid van onze producten te bewaken door ons over bijwerkingen te informeren. Stuur deze s.v.p. naar UCB Pharma B.V., t.a.v. Business Unit Gilead, Druivenstraat 5, 4816 KB Breda of naar het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl), of via de bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas).

Voor meer informatie of een volledige kopie van de huidige Samenvatting van Productkenmerken (SPC) voor Viread, kunt u contact opnemen met UCB Pharma B.V..

Hoogachtend,
UCB Pharma B.V.



R. Kompier
Regulatory Affairs Manager
Medical Department Benelux



M. Plugge
Product Manager
Business Unit Gilead

¹ Farthing C, Khanlou H, Yeh V, et al. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once daily abacavir (ABC), lamivudine (3TC), and tenofovir DF (TDF) in treatment naïve HIV-infected patients (oral presentation). Presented at the 2nd International AIDS Society Meeting, Paris, France, July 13-16, 2003.

² Gallant JE, Rodriguez A, Weinberg W, et al. Early non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis (oral presentation # H-1722a). Presented at the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, 2003.