



29. Juli 2003

GlaxoSmithKline GmbH & Co

Theresienhöhe 11
D-80339 München

Tel. +49 (0) 89 360 44 0

Fax +49 (0) 89 360 44-8000

Service Team

Tel. 0800 1 22 33 55

Service Fax

Fax 0800 1 22 33 66

Wichtige Information zum frühen virologischen Nicht-Ansprechen der Stoffkombination Lamivudin, Abacavir und Tenofovir bei Patienten mit HIV-1-Infektionen

Sehr geehrte Damen und Herren,

GlaxoSmithKline (GSK) möchte Sie darüber informieren, dass in einer von GSK finanzierten klinischen Studie (ESS30009) mit zuvor nicht behandelten Erwachsenen eine hohe Rate an Nicht-Ansprechen auf die Therapie festgestellt wurde.

Patienten in dieser Studie erhielten einmal täglich eine Kombination aus den drei Medikamenten Lamivudin (Epivir[®], GlaxoSmithKline), Abacavir (Ziagen[®], GlaxoSmithKline) und Tenofovir (Viread[®], TDF, Gilead Sciences). Ausgehend von diesen Studienergebnissen ist festzustellen:

- **Abacavir und Lamivudin in Kombination mit Tenofovir, insbesondere als einmal tägliche Dosierung, sollten bei Therapiebeginn zuvor nicht behandelter Patienten sowie bei Therapiewechsel bei vorbehandelten Patienten nicht als antiretrovirale Dreifach-Kombinationstherapie eingesetzt werden.**
- **Patienten, die momentan diese Dreifach-Kombinationstherapie erhalten, sollten hinsichtlich eines Therapieversagens engmaschig überwacht werden. Bei Anzeichen eines Anstiegs der Viruslast sollte eine Modifikation der Therapie in Erwägung gezogen werden.**

Die Studie ESS30009 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Efavirenz (EFV 600mg/Tag, Sustiva[®], Bristol-Myers Squibb Co.) im Vergleich mit Tenofovir (300mg/Tag) jeweils in Kombination mit der in Entwicklung befindlichen Wirkstoffkombination aus Abacavir und Lamivudin (ABC 600mg/300mg täglich) zur einmal täglichen Gabe bei zuvor nicht behandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion. Kurz nach Beginn der Studie erhielt GlaxoSmithKline von Studienärzten Berichte über mangelnde Wirksamkeit bei Patienten, die mit der Kombination aus Tenofovir, Lamivudin und Abacavir behandelt wurden. Daraufhin wurde unverzüglich eine nicht vorgesehene Interimanalyse zur Bewertung des virologischen Nicht-Ansprechens durchgeführt. Virologisches Nicht-Ansprechen wurde definiert als (a) Abfall der Viruslast um weniger als 2 log-Stufen nach der 8. Woche oder (b) als Anstieg der Viruslast um 1 log-Stufe über den Nadir zu einem beliebigen Zeitpunkt der Studie. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

	Anzahl (%) der Patienten mit definiertem virologischen Nicht-Ansprechen	
	TDF + 3TC + ABC	EFV +3TC+ ABC
HIV-1 RNA Viruslast bei Patienten mit einer Therapiedauer von ≥ 8 Wochen	50 / 102 (49%)	5 / 92 (5%)
HIV-1 RNA Viruslast bei Patienten mit einer Therapiedauer von ≥ 12 Wochen	30 / 63 (48%)	3 / 62 (5%)

Die genaue Ursache der Interaktionen, die in dieser Studie zu einem Nicht-Ansprechen geführt haben, ist nicht bekannt. Eine vorläufige Genotypisierung der Virusisolate von 14 Patienten, die unter der Kombinationstherapie mit Tenofovir, Lamivudin und Abacavir kein virologisches Ansprechen gezeigt haben, zeigte bei allen 14 Isolaten das Vorhandensein der M184V-Mutation in der HIV-Reversen-Transkriptase. Zusätzlich wurde bei 8 der 14 (57%) Virusisolate die K65R-Mutation gefunden.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden von GSK sofort alle beteiligten Studienärzte informiert und der Studienarm mit der Kombination Tenofovir, Lamivudin und Abacavir gestoppt. Die Studienärzte ändern derzeit in Absprache mit den Patienten deren Behandlungsschemata unter Berücksichtigung des klinischen Urteils und der genotypischen Analyse. Der Studienarm, in dem die Kombination Efavirenz, Lamivudin und Abacavir einmal täglich verabreicht wird, zeigt gute Ergebnisse und wird in dieser Studie unverändert fortgeführt.

Zusätzlich zur Studie ESS30009 wurden von Farthing *et al* Ergebnisse aus einer Pilotstudie mit 20 Patienten, die Tenofovir, Lamivudin und Abacavir einmal täglich als Ersttherapie erhielten, vorgestellt (2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July, 2003, Paris, Frankreich). Wie in der Studie ESS30009 wurde auch in dieser Studie ein hoher Anteil an virologischem Nicht-Ansprechen unter der Kombination Tenofovir, Lamivudin und Abacavir festgestellt.

GlaxoSmithKline fühlt sich verpflichtet, Sie mit aktuellen Informationen zu unseren Produkten zu der Behandlung Ihrer Patienten mit HIV-1-Infektion zu unterstützen. Sie können uns bei der Überwachung der Sicherheit unserer Produkte unterstützen, in dem Sie etwaige Nebenwirkungen an die Abteilung für Arzneimittelsicherheit (Postfach 12 04 09, 80031 München, Fax: 089 / 36044 – 8666; E-Mail: Drug-Safety.Germany@gsk.com) oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn) melden.

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche medizinische Informationen benötigen, setzen Sie sich bitte mit uns in Verbindung:

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Servicenummer 0800-1223355

Mit freundlichen Grüßen

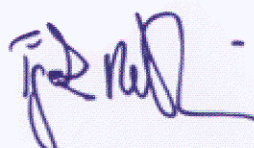
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

ppa.



Dr. Jürgen Peper
Leiter Geschäftsbereich
Spezialprodukte/Klinik

i.V.



Dr. med. Tjark Reblin
Kommissarischer Leiter
Centers of Excellence und
Arzneimittelsicherheit