



WICHTIGE INFORMATIONEN ZUR SICHERHEIT

21. Oktober 2003

Betreff: Hohe Rate an virologischem Versagen bei HIV-Patienten, die eine einmal tägliche Dreifach-Kombinationstherapie mit den Nukleosid/Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Didanosin, Lamivudin und Tenofovir DF erhielten.

Hierbei handelt es sich um neue Informationen im Vergleich zu dem Schreiben, das Sie im Juli 2003 von GlaxoSmithKline zu einer anderen Dreifach-Kombinationstherapie mit den Nukleosid/Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren Abacavir, Lamivudin und Tenofovir DF erhielten.

Sehr geehrte Damen und Herren,

Gilead Sciences möchte Sie in Absprache mit dem wissenschaftlichen Ausschuss „Committee for Proprietary Medicinal Products“ (CPMP) der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) über eine hohe Rate an virologischem Therapieversagen und über die Entwicklung von Resistenzmutationen gegen Nukleosid/Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren im Rahmen einer klinischen Studie informieren. In dieser Studie erhielten HIV-infizierte, nicht vorbehandelte Patienten eine einmal tägliche Dreifach-Kombinationstherapie bestehend aus magensaftresistenten Didanosin-Kapseln (Videx[®] EC, Bristol-Myers Squibb), Lamivudin (Epivir[®], GlaxoSmithKline) und Tenofovir Disoproxilfumarat (Tenofovir DF, Viread[®], Gilead).

Auf Grund dieser Ergebnisse:

- Sollte Tenofovir DF in Kombination mit Didanosin und Lamivudin nicht als neues Therapieschema für nicht vorbehandelte oder vorbehandelte Patienten mit HIV-Infektion angewendet werden, vor allem nicht im Rahmen eines einmal täglichen Dosierungsregimes.
- Sollten alle Patienten, deren Viruslast derzeit mit der beschriebenen Dreifachkombination unter Kontrolle ist, sorgfältig auf ein Therapieversagen überwacht werden. Bei ersten Anzeichen einer erhöhten Viruslast sollte eine Änderung des Therapieschemas erwogen werden.

Im Rahmen einer monozentrischen 24-wöchigen Pilotstudie [(N=24), 20 männliche, 4 weibliche Patienten, mittleres Alter: 39 Jahre, Altersspanne: 28 – 57 Jahre)] sollten die Sicherheit und Wirksamkeit einer einmal täglichen NRTI-Dreifach-Kombinationstherapie mit Didanosin EC (250 mg), Lamivudin (300 mg) und Tenofovir DF (300 mg) bei HIV-infizierten, nicht vorbehandelten Patienten untersucht werden. Jemsek et al. beobachteten (mündliche Mitteilung vom September 2003) eine hohe Rate virologischen Therapieversagens (91 %). Virologisches Therapieversagen war definiert als Reduzierung der HIV-RNA im Plasma um weniger als 2 log₁₀ bis zur 12. Behandlungswoche.



Bei 21 Patienten wurde ein Resistenztest durchgeführt, davon wiesen 20 (95 %) die M184I/V-Mutation auf und 10 von diesen Patienten (50 %) zusätzlich die K65R-Mutation. Von den 19 Patienten, für die Ergebnisse einer Phänotypisierung vorlagen, sprachen alle auf TDF an (< 1,4X WT), während 5/10 Patienten mit K65R eine geringere Empfindlichkeit gegenüber ddI (> 1,7X WT) zeigten. Auf Grund dieser hohen Rate mit frühem Therapieversagen wurde die Studie abgebrochen.

Es ist nicht genau bekannt, auf welchen möglichen Interaktionen das Nichtansprechen in dieser Studie beruhen könnte.

Eine ähnliche Empfehlung wurde im Juli 2003 von GlaxoSmithKline ausgesprochen und kommuniziert. Dabei ging es um eine andere Dreifach-Kombinationstherapie mit Abacavir/Lamivudin (als einmal täglich verabreichtes Prüfpräparat) und Tenofovir DF zur Anwendung bei nicht antiretroviral vorbehandelten erwachsenen HIV-Patienten (¹Gallant JE, *et al.*, 2003; ²Farthing *et al.*, 2003).

Gilead verpflichtet sich, Ihnen aktuelle Produktinformationen zur Behandlung Ihrer HIV-Patienten zur Verfügung zu stellen. Auch Sie können uns dabei helfen, die Sicherheit unserer Produkte zu überwachen, indem Sie Nebenwirkungen melden - entweder an die Abteilung Arzneimittelsicherheit bei Gilead Sciences (Fraunhoferstr. 17, 82152 Martinsried, Fax: (089) 89 98 90 62) oder beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn).

Für weitere Informationen oder die aktuelle Fachinformation zu Viread wenden Sie sich bitte an

Gilead Sciences
Fraunhoferstr. 17
82152 Martinsried

Tel: +49 (0)89 89 98 90-0

Mit freundlichen Grüßen
i.V.

Dr. Thomas Mertenskötter
Medical Director

i.A.

Beate Schmid-Krauthause
Associate Director Regulatory Affairs
Arzneimittelsicherheit

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.