



23.04.2008

Direkte Kommunikation der Abacavir und Didanosin betreffenden Ergebnisse der D:A:D-Studie an die Fachkreise

Zusammenfassung

GlaxoSmithKline und Bristol-Myers Squibb möchten Ihnen in Abstimmung mit der European Medicines Agency (EMA) und den zuständigen nationalen Behörden neue Sicherheitsinformationen vorlegen zu:

- Abacavirsulfat-enthaltenden Arzneimitteln¹ (ZIAGEN Tabletten und Lösung zum Einnehmen; KIVEXA Tabletten; TRIZIVIR Tabletten), und
- Didanosin-enthaltenden Arzneimitteln² (VIDEX Tabletten, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen und magensaftresistente Hartkapseln)

Die D:A:D-Studie (Data collection of Adverse effects of anti-HIV Drugs Study) ist eine laufende prospektive Beobachtungsstudie an HIV-Patienten aus 11 Kohorten in Europa, USA und Australien. Die Studie wurde 1999 mit dem primären Ziel begonnen, die Häufigkeit myokardialer Infarkte bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Kombinationstherapie zu quantifizieren.

Die jüngste Analyse (siehe Publikation in *Lancet* im Anhang 1) dieser Studie umfasst 33.347 Patienten, von denen bei 517 zum ersten Mal ein Myokardinfarkt auftrat. Von diesen 517 Patienten hatten 192 Abacavir und 124 Didanosin in den 6 Monaten vor ihrem Herzinfarkt eingenommen.

- Bei gegenwärtiger Anwendung von Abacavir oder einer Anwendung innerhalb der vorausgehenden 6 Monate betrug das relative Risiko eines Myokardinfarkts 1,9 (95% Konfidenzintervall (KI): 1,47-2,45, $p=0,0001$). Die Absolutrate an Myokardinfarkten betrug 6,1/1.000 Patientennjahre für diejenigen, die erst vor kurzem gegenüber Abacavir exponiert waren.
- Bei gegenwärtiger Anwendung von Didanosin oder einer Anwendung innerhalb der vorausgehenden 6 Monate betrug das relative Risiko eines Myokardinfarkts 1,49 (95% Konfidenzintervall (KI): 1,14-1,95, $p=0,003$). Die Absolutrate an Myokardinfarkten betrug 4,5/1.000 Patientennjahre für diejenigen, die erst vor kurzem gegenüber Didanosin exponiert waren.

¹ Ziagen, Kivexa und Trizivir wurden von der Europäischen Kommission nach Übernahme des Gutachtens durch den wissenschaftlichen Ausschuss CHMP der EMA zugelassen (zentrales Zulassungsverfahren)

² Videx wurde durch die Zulassungsbehörden der Mitgliedstaaten zugelassen (nationales Zulassungsverfahren)

- Kein signifikant erhöhtes Myokardinfarkttrisiko wurde bei Patienten, die vor mehr als 6 Monaten diese Arzneimittel abgesetzt hatten, beobachtet; dies deutet darauf hin, dass jegliches Myokardinfarkttrisiko reversibel ist.

Weitere Informationen zu diesem Sicherheitsaspekt

Bis jetzt wurde kein biologischer Mechanismus, der die Behandlung mit Abacavir oder Didanosin mit Myokardinfarkt in Verbindung bringt, identifiziert.

Bisherige von GSK (Abacavirsulfat-enthaltende Arzneimittel) oder BMS (Didanosin-enthaltende Arzneimittel) gesponsorte Vergleichsstudien haben kein erhöhtes Myokardinfarkttrisiko für diese Arzneimittel gezeigt:

- In einer gepoolten Analyse von 54 klinischen Studien mit Abacavir wurde keine Erhöhung des Myokardinfarkttrisikos durch Abacavir beobachtet. Diese Analyse umfasste 12.498 Patientejahre (9.639 Patienten erhielten eine Abacavir-haltige antiretrovirale Kombinationstherapie, 5.044 eine antiretrovirale Kombinationstherapie ohne Abacavir) und zeigte ein relatives Risiko eines Myokardinfarktes von 0,9 (95% KI 0,40-1,86, $p=0,7$) für mit einer Abacavir-haltigen antiretroviralen Kombinationstherapie behandelte Patienten (Myokardinfarktrate: 2,0/1.000 Patientejahre Exposition) gegenüber mit einer nicht Abacavir-haltigen, antiretroviralen Kombinationstherapie behandelten Patienten (Myokardinfarktrate: 2,4/1.000 Patientejahre Exposition).
- In einer gepoolten Analyse von 7 klinischen Studien mit Didanosin (knapp 1.500 Patienten, 1.286 Patientejahre Exposition) wurde keine Erhöhung des Myokardinfarkttrisikos durch Didanosin beobachtet.

Nach Prüfung der derzeit verfügbaren Daten kommen die EMEA³ und die zuständigen nationalen Behörden⁴ zu dem Schluss, dass derzeit keine endgültige Schlussfolgerung bezüglich einer potenziellen Assoziation zwischen Abacavir oder Didanosin und einem Myokardinfarkttrisiko gezogen werden kann. Die EMEA und die zuständigen nationalen Behörden haben daher entschieden, dass derzeit keine Änderung der Produktinformationen erforderlich ist.

Dieser Sachverhalt wird weiter unter engmaschiger Beobachtung stehen. Weitere Informationen zur potenziellen Assoziation zwischen Nukleosidanaloga und dem Myokardinfarkttrisiko aus laufenden Beobachtungsstudien werden im Laufe des Jahres erwartet. Die EMEA hat die relevanten Informationen von den für diese Studien verantwortlichen Prüfern erbeten.

Weitere Empfehlungen für Fachkreise

Verschreiber werden an die Bedeutung angemessener Maßnahmen zur Minimierung oder Kontrolle veränderbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Rauchen, Bluthochdruck, Hyperlipidämie oder Diabetes mellitus erinnert.

³ Die EMEA überprüfte die relevanten Informationen zu den zentral zugelassenen Arzneimitteln Ziagen, Kivexa und Trizivir

⁴ Die Zulassungsbehörden in den Mitgliedsstaaten überprüften die relevanten Informationen zum national zugelassenen Arzneimittel Videx.



Mitteilung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

GlaxoSmithKline und Bristol-Myers Squibb rufen die Fachkreise dazu auf, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, Schwangerschaften, Überdosierungen oder unerwartete therapeutische Effekte an die jeweiligen Firmen zu melden.

Für Abacavir und Abacavir-haltige Arzneimittel:

GlaxoSmithKline Med Info & Service Center (Tel: 0800 1 22 33 55)

Für das Arzneimittel Videx:

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Medical Information (Tel: 089 / 12142-350)

GlaxoSmithKline und Bristol-Myers Squibb rufen die Fachkreise dazu auf, weiterhin Nebenwirkungen an das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Tel.: 0228/207-30, FAX: 0228/207-5207) zu melden.

Informationen zur Kommunikation

Die aktuellste Analyse der D:A:D-Studie wurde als Poster auf der 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) präsentiert [Sabin et al, 2008], und in *Lancet* veröffentlicht [D:A:D Study Group].

GlaxoSmithKline Med Info & Service Center (Tel: 0800 1 22 33 55)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Medical Information (Tel: 089 / 12142-350)

Mit freundlichen Grüßen
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

ppa. Dr. Bernd Winterhalter
(Executive Medical Direktor)

Mit freundlichen Grüßen
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

ppa. Prof. Dr. med. Torsten Strohmeier
Leiter Forschung & Medizin

i.V. Stella Böhmert
(Head of Country Pharmacovigilance)

i.V. Dr. Ravi Walli
Leiter med. Fachbereich
Virologie/Antiinfektiva

Anhang

ANHANG 1: LITERATURVERZEICHNIS

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. 15th 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.