

Le 23 avril 2008

Chers confrères,

Résumé

En accord avec l'Agence européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), les laboratoires GlaxoSmithKline et Bristol-Myers Squibb souhaitent porter à votre connaissance une nouvelle information concernant la sécurité d'emploi :

- des médicaments contenant du sulfate d'abacavir¹ (ZIAGEN[®] comprimés et solution buvable, KIVEXA[®] comprimés et TRIZIVIR[®] comprimés), et
- des médicaments contenant de la didanosine² (VIDEX[®] comprimés, poudre pour solution buvable et gélules gastro-résistantes).

L'étude D:A:D (*Data collection of Adverse effects of anti-HIV Drugs Study*) est une étude observationnelle prospective, actuellement en cours, qui suit des patients infectés par le VIH, inclus dans 11 cohortes en Europe, aux Etats-Unis et en Australie. L'objectif principal de cette étude, démarrée en 1999, est de quantifier l'incidence des infarctus du myocarde chez les patients infectés par le VIH et traités par une association d'antirétroviraux.

L'analyse la plus récente des données (cf. Lancet, annexe 1) issues de cette étude a montré que, sur 33 347 patients, 517 ont présenté un premier épisode d'infarctus du myocarde. Parmi ces 517 patients, 192 avaient reçu de l'abacavir au cours des 6 mois précédant leur infarctus du myocarde, et 124 de la didanosine.

- Le risque relatif d'infarctus du myocarde associé à la prise récente d'abacavir (dans les 6 mois précédents ou lors du traitement en cours) était de 1,9 (intervalle de confiance 95 % : 1,47-2,45 ; p = 0,0001). Le taux absolu d'infarctus du myocarde était de 6,1/1 000 patient-années chez les patients récemment exposés à l'abacavir.
- Le risque relatif d'infarctus du myocarde associé avec la prise récente de didanosine (dans les 6 mois précédents ou lors du traitement en cours) était de 1,49 (intervalle de confiance 95 % : 1,14-1,95 ; p = 0,003). Le taux absolu d'infarctus du myocarde était de 4,5/1 000 patient-années chez les patients récemment exposés à la didanosine.

Aucune augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde n'a été identifiée chez les patients ayant cessé de prendre ces médicaments depuis plus de 6 mois, suggérant le caractère réversible du risque d'infarctus du myocarde.

¹ Ziagen, Kivexa et Trizivir sont autorisés par la Commission Européenne suite à l'opinion adoptée par le CHMP, comité scientifique de l'EMA (procédure centralisée)

² Videx est autorisé par les Autorités compétentes nationales des Etats-membres (procédures nationales)

Information complémentaire sur la sécurité d'emploi

A ce jour, aucun mécanisme biologique reliant l'infarctus du myocarde à un traitement par abacavir ou par didanosine n'a été identifié.

Des essais cliniques comparatifs précédemment réalisés et pour lesquels les promoteurs étaient le laboratoire GlaxoSmithKline pour les produits contenant de l'abacavir et Bristol-Myers Squibb pour les produits contenant de la didanosine n'ont pas montré de risque accru d'infarctus du myocarde avec l'un ou l'autre de ces médicaments :

- Dans une analyse « poolée » regroupant 54 études cliniques réalisées avec l'abacavir, il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde sous abacavir. Cette analyse, portant sur 12 498 patient-années (9 639 sujets ayant reçu une association de traitements antirétroviraux contenant de l'abacavir et 5 044 une association de traitements antirétroviraux sans abacavir), a montré un risque relatif d'infarctus du myocarde de 0,9 (IC 95 % : 0,40-1,86 ; $p = 0,7$) chez les patients traités par une association d'antirétroviraux comprenant de l'abacavir (taux d'infarctus du myocarde : 2,0/1 000 patient-années d'exposition) comparé aux patients traités par une association d'antirétroviraux ne contenant pas d'abacavir (taux d'infarctus du myocarde : 2,4/1 000 patient-années d'exposition).
- Dans une analyse « poolée » regroupant 7 études cliniques réalisées avec la didanosine (réunissant près de 1 500 patients, soit une exposition de 1 286 patient-années), il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde sous didanosine.

Après analyse de toutes les données actuellement disponibles, l'EMA³ et l'AFSSAPS⁴ considèrent qu'il n'est pas possible de conclure de manière définitive sur l'association entre la prise d'abacavir ou de didanosine et une éventuelle augmentation du risque d'infarctus du myocarde. En conséquence, l'EMA et l'AFSSAPS ont considéré qu'aucune modification de l'information des Résumés des Caractéristiques du Produit n'est nécessaire à ce stade.

Ce point continuera de faire l'objet d'une étroite surveillance. De plus amples informations sur un lien éventuel entre les analogues nucléosidiques et le risque d'infarctus du myocarde en provenance d'autres études observationnelles actuellement en cours devraient être disponibles au cours de cette année. L'EMA a demandé aux investigateurs en charge de ces études de lui transmettre toute information pertinente.

Recommandations supplémentaires destinées aux professionnels de santé

Nous attirons l'attention des prescripteurs sur l'importance des mesures visant à minimiser ou contrôler les facteurs de risque cardiovasculaire, tels que le tabagisme, l'hypertension, l'hyperlipidémie et le diabète.

³ L'EMA a revu l'information pertinente pour les produits approuvés via la procédure centralisée : Ziagen, Kivexa et Trizivir

⁴ Les Autorités nationales des Etats-membres ont revu l'information pertinente pour le produit approuvé nationalement : Videx.

À qui signaler un effet indésirable?

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr et dans le Vidal).

Information complémentaire sur la communication

L'analyse la plus récente des résultats de l'étude D:A:D a été présentée sur un poster à la 15^e Conférence sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes (CROI) [Sabin *et al*, 2008], et a été publiée dans le journal *the Lancet* [D:A:D Study Group].

- Pour toute question ou information complémentaire concernant les médicaments contenant de l'abacavir, nous vous prions de bien vouloir contacter le département d'information et d'accueil médical du laboratoire GlaxoSmithKline (DIAM) :

Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roi cedex

Tél : 01.39.17.84.44
Fax : 01.39.17.84.45
Email : diam@gsk.com

- Pour toute question ou information complémentaire concernant les médicaments contenant de la didanosine, nous vous prions de bien vouloir contacter le département d'information et opérations médicales de Bristol-Myers Squibb :

BRISTOL-MYERS SQUIBB
3, Rue Joseph Monier – BP 325
92506 Rueil-Malmaison Cedex

Tél : 0810 410 500 (*numéro azur : prix d'un appel local*) ou 01.58.83.84.96
Fax : 0805 405 558 (*numéro vert*) ou 01.58.83.66.98
Email : infomed@bms.com

Veillez agréer, cher confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

Dr Soizic Courcier
Directeur médical et des Affaires réglementaires
Laboratoire GlaxoSmithKline

Dr Jean Delonca
Directeur médical
Bristol-Myers Squibb

Annexe:

Annexe 1: REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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.