

Marly-le-Roi, le 29 juillet 2003

N/Réf : JRO/FSH-2003.92

OBJET : Absence de réponse virologique précoce chez des patients infectés par le VIH et traités par lamivudine, abacavir et ténofovir.

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), le Laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) vous informe qu'un taux élevé de non-réponses virologiques précoces a été observé chez des patients inclus dans une étude clinique dont GSK est le promoteur (Essai n° ESS30009). Cette étude est réalisée chez des patients adultes, non préalablement traités par antirétroviraux et recevant, en une prise par jour, une association de trois antirétroviraux : lamivudine (EpiVir[®], 3TC : GlaxoSmithKline), abacavir (Ziagen[®], ABC : GlaxoSmithKline) et ténofovir (Viread[™], TDF : Gilead Sciences).

En conséquence,

- **l'abacavir et la lamivudine, associés au ténofovir, ne doivent pas être utilisés en tant que nouvelle trithérapie antirétrovirale chez des patients non préalablement traités ou pré-traités, et particulièrement selon un schéma en une prise par jour,**
- **tout patient actuellement bien contrôlé par cette association devra faire l'objet d'une surveillance particulière, afin de détecter tout signe évocateur d'un échec au traitement, et une modification du traitement devra être envisagée dès la détection d'une augmentation de la charge virale.**

L'étude ESS30009 est une étude randomisée, en ouvert, multicentrique, comparant la tolérance et l'efficacité de l'efavirenz (EFV : 600 mg/jour, Sustiva[®], Bristol-Myers Squibb Co.) et du ténofovir (300 mg/jour), administrés en association à un comprimé contenant 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine (association fixe en cours de développement), en une prise par jour, chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et non préalablement traités. Peu après le démarrage de cette étude, GlaxoSmithKline a reçu des rapports d'investigateurs mentionnant une efficacité médiocre chez les patients traités par TDF + 3TC + ABC.

Une analyse intermédiaire, non prévue au protocole, a été réalisée en urgence pour évaluer les non réponses virologiques, définies :

- soit, par une baisse de charge virale inférieure à $2 \log_{10}$ depuis l'inclusion jusqu'à la 8^{ème} semaine,
- soit, par une augmentation de $1 \log_{10}$ de charge virale supérieure à la valeur du nadir aux visites suivantes.

Les résultats de cette analyse sont les suivants :

	Nombre (%) de patients répondant à la définition de non-réponse virologique	
	TDF + 3TC + ABC	EFV + 3TC + ABC
Données de charge virale (ARN VIH-1) des sujets traités pendant une période ≥ 8 semaines	50 / 102 (49 %)	5 / 92 (5 %)
Données de charge virale (ARN VIH-1) des sujets traités pendant une période ≥ 12 semaines	30 / 63 (48 %)	3 / 62 (5 %)

L'absence de réponse virologique dans cette étude pourrait être due à une interaction (pharmacocinétique, pharmacodynamique) dont la nature n'est pas connue.

Les données génotypiques préliminaires de souches virales chez 14 patients en échec au traitement par TDF + 3TC + ABC ont montré que ces 14 isolats présentaient tous la mutation M184V sur la transcriptase inverse du VIH. De plus, 8 des 14 isolats (57 %) présentaient également la mutation K65R. Au vu de ces résultats, GSK en a aussitôt informé tous les investigateurs cliniques de l'essai et a interrompu le bras « TDF + 3TC + ABC » de cette étude. Les investigateurs cliniques, en accord avec les patients, travaillent actuellement en vue de modifier les traitements sur la base du génotype et de l'évaluation clinique. Les résultats du deuxième bras de l'étude (EFV + 3TC + ABC, en une prise par jour) sont satisfaisants et ce bras est par conséquent poursuivi sans changement dans l'étude.

Par ailleurs, un essai pilote, réalisé par Farthing et coll. (2nd annual meeting of the International AIDS Society, Juillet 2003, Paris), chez 20 patients recevant l'association TDF + 3TC + ABC en une prise par jour lors de l'initiation de leur traitement antirétroviral, a montré une proportion élevée de non-réponses virologiques, comme dans l'essai ESS30009.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez.

Si vous avez des questions sur le contenu du présent courrier, ou si vous souhaitez obtenir des informations médicales supplémentaires, vous pouvez contacter notre laboratoire aux coordonnées suivantes :

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roi cedex
Tél. : 01 39 17 84 44

Vous remerciant par avance de l'attention portée à ce courrier, veuillez croire, Cher Confrère, en l'assurance de notre considération.

Jean Pierre PACCIONI
Vice-Président
Directeur des Affaires Pharmaceutiques
Pharmacien Responsable
Inscrit à l'Ordre sous le numéro 58723

Dr Jacques BONS
Vice-Président
Directeur Médical et des Affaires Réglementaires