

Paris, le 21 octobre 2003

**Objet: Taux élevé d'échec virologique chez des patients infectés par le VIH et traités par une triple association comportant la didanosine, la lamivudine et le ténofovir DF en une prise par jour.**

**Ces informations sont nouvelles par rapport au message adressé en juillet 2003 par le laboratoire GlaxoSmithKline au sujet d'une absence de réponse virologique précoce chez des patients infectés par le VIH et traités par l'abacavir, la lamivudine et le ténofovir DF.**

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMEA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), le laboratoire Gilead Sciences International Ltd (Gilead), vous informe qu'un taux élevé d'échec virologique précoce avec une émergence de mutations de la transcriptase inverse associées à des résistances aux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidique, ont été observés au cours d'un essai clinique. Cette étude était réalisée chez des patients infectés par le VIH, non préalablement traités par antirétroviraux et recevant, en une prise par jour, une association de 3 antirétroviraux : la didanosine sous forme de gélule gastro-résistante (Videx<sup>®</sup> EC, Bristol-Myers Squibb), la lamivudine (Epivir<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline), et le fumarate de ténofovir disoproxil (Ténofovir DF, Viread<sup>®</sup>, Gilead).

En conséquence,

- L'association ténofovir DF, didanosine et lamivudine ne doit pas être utilisée en tant que nouvelle trithérapie antirétrovirale, en particulier selon un schéma en une prise unique quotidienne, chez les patients infectés par le VIH non préalablement traités par antirétroviraux ou prétraités.
- 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.

Lors d'une étude pilote monocentrique de 24 semaines [(N=24) 20 hommes; 4 femmes; âgés de 28 à 57 ans, âge médian 39 ans] évaluant la tolérance et l'efficacité d'un traitement par 3 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidique de la transcriptase inverse comportant la didanosine sous forme de gélule gastro-résistante (250 mg), la lamivudine (300 mg) et le ténofovir DF (300 mg), en une prise par jour, chez des patients infectés par le VIH et non préalablement traités par antirétroviraux, Jemsek et al (communication orale, Septembre 2003) ont identifié une fréquence élevée d'échec virologique (91%). L'échec était défini par la diminution du taux d'ARN VIH plasmatique  $< 2 \log_{10}$  à 12 semaines.

Des tests de résistance ont été réalisés sur les isolats cliniques de 21 patients. Les isolats de 20 patients (95%) présentaient la mutation M184I/V et pour 10 d'entre eux (50%) on observait la mutation K65R en plus de la M184V. Parmi les 19 patients pour lesquels on disposait de résultats phénotypiques, tous les échantillons montraient une sensibilité au TDF ( $< 1,4$  x virus sauvage), alors que les isolats de 5 sur 10 patients porteurs de la mutation K65R montraient une sensibilité diminuée à la ddI ( $> 1,7$  x virus sauvage). Au vu du taux élevé d'échec virologique précoce, cette étude a été arrêtée.

La raison précise de la non réponse au traitement dans cette étude est inconnue.

Des recommandations similaires ont été faites et communiquées par le laboratoire GlaxoSmithKline en juillet 2003 sur une association différente de 3 antirétroviraux, contenant abacavir/lamivudine/ténofovir DF en une prise par jour, dans le cadre d'un essai clinique réalisé chez des patients adultes infectés par le VIH et non préalablement traités par antirétroviraux <sup>(1,2)</sup>.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles dans les premières pages du dictionnaire VIDAL) ou sur le site Internet de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

Pour plus d'informations, ou une copie complète du Résumé des Caractéristiques du Produit de Viread en vigueur, vous pouvez contacter notre laboratoire aux coordonnées suivantes :

Gilead Sciences  
100, avenue de Suffren  
75015 Paris  
Tél : 01 42 73 70 70

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

Dr Françoise MONCHECOURT  
Directeur Médical

Véronique CHAMPAULT  
Pharmacien Responsable

<sup>1</sup> **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 2<sup>nd</sup> International AIDS Society Meeting, Paris, France, July 13-16, 2003.

<sup>2</sup> **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 43<sup>rd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, 2003