

## ■ 2. Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Falta de respuesta virológica prematura en pacientes con infección por VIH tratados con Tenofovir en combinación con Lamivudina y Abacavir (31/07/03)

Lamivudina (Epivir®), Abacavir (Ziagen®) y Tenofovir (Viread®) son tres inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, autorizados en la Unión Europea desde 1996, 1999 y 2002 respectivamente, indicados en la infección por el VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales. El Comité de Especialidades Farmacéuticas

(CPMP) -órgano científico de asesoramiento de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)- ha sido informado sobre los resultados preliminares de un ensayo clínico desarrollado por GlaxoSmithKline, denominado ESS30009, en el que se ha observado falta de respuesta prematura en pacientes tratados con estos tres fármacos. El ensayo ESS30009 es un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la seguridad y eficacia de Tenofovir (TDF) 300 mg/día frente a Efavirenz (EFV) 600

mg/día cuando se combinan con una asociación a dosis fijas de 600/300 mg de Abacavir (ABC)/Lamivudina (3TC) (no comercializada), administrados en dosis única diaria a pacientes con infección por el VIH-1 sin tratamiento previo. En este estudio se han observado casos de falta de eficacia virológica prematura en pacientes que recibían la asociación Tenofovir+Lamivudina+Abacavir (TDF+3TC+ABC). Se ha realizado un análisis intermedio de los resultados, en el cual se ha definido la falta de respuesta virológica según

Los resultados observados en este estudio respecto a estos criterios, han sido los siguientes.

	N (%) de pacientes que cumplen con la definición de falta de respuesta virológica	
	TDF+3TC+ABC	EFV+3TC+ABC
Pacientes con, al menos, 8 semanas de tratamiento	50/102 (49%)	5/92 (5%)
Pacientes con, al menos, 12 semanas de tratamiento	30/63 (48%)	3/62 (5%)

los siguientes criterios en relación con la carga viral:

- Cuando a las 8 semanas de tratamiento no se obtiene una reducción de 2 log<sub>10</sub> en los valores basales, o bien
- Cuando existe un incremento de 1 log<sub>10</sub> sobre los valores más elevados en análisis posteriores a estos.

Resultados similares se han observado en otro estudio, comunicado por Farthing y cols. en 20 pacientes que recibieron TDF+3TC+ABC (2nd annual meeting of the International Society of AIDS. París, julio 2003).

Se desconocen actualmente las causas de esta falta de respuesta en los pacientes pertenecientes al grupo de tratamiento con TDF+3TC+ABC.

Como consecuencia de esta nueva información, se han adoptado las siguientes medidas:

- Se ha interrumpido el brazo del ensayo clínico correspondiente al tratamiento con TDF+3TC+ABC en el estudio ESS30009.
- El CPMP ha solicitado a los laboratorios titulares de autorización de estos tres antivirales que investiguen la naturaleza de estos resultados mediante nuevos estudios.
- Se ha solicitado un informe final de este análisis intermedio del estudio ESS30009 y de otros estudios relevantes que se estén realizando.

De acuerdo con las conclusiones del CPMP, la Agencia Española del Medicamento considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

- **Nuevos tratamientos (pacientes con o sin tratamiento previo):** La combinación de Abacavir + Lamivudina + Tenofovir no se debe utilizar como triple terapia, especialmente como dosificación única diaria, ya sea en pacientes con o sin tratamiento previo.
- **Pacientes con un control adecuado bajo la triple terapia con Abacavir+Lamivudina+Tenofovir:** La situación clínica de los pacientes en estas

condiciones terapéuticas debe de ser revisada con frecuencia con un test de carga viral suficientemente sensible (límite de cuantificación: < 50 copias/ml) y considerarse la modificación del régimen terapéutico tras el primer signo de incremento de la carga viral.

#### Falta de respuesta virológica en pacientes con infección por VIH tratados con la combinación de Tenofovir, Didanosina y Lamivudina (22/10/03)

Didanosina (Videx®), Lamivudina (Epiriv®) y Tenofovir (Viread®), son tres inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, indicados en el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estos medicamentos se autorizaron en la Unión Europea en 1992, 1996 y 2002 respectivamente.

Recientemente, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) -órgano científico de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA)- ha tenido conocimiento de los resultados de un ensayo clínico comunicado por Jensek *et al*<sup>1</sup>, en el que se ha observado una falta de respuesta prematura en pacientes tratados con la combinación de estos tres antirretrovirales. El ensayo clínico comunicado por Jensek *et al* es un estudio piloto de 24 semanas de duración realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la triple terapia con Tenofovir (TDF) 300 mg, Didanosina (DDI) 250 mg y Lamivudina (3TC) 300 mg, administrados en una dosis única diaria a 24 pacientes con infección por el VIH que no habían recibido ningún tratamiento antiretroviral previo. En este estudio se ha observado una frecuencia elevada (91%) de falta de eficacia virológica prematura en pacientes que recibían la asociación Tenofovir+Didanosina+Lamivudina (TDF+DDI+3TC), considerándose falta de respuesta virológica cuando a las 12 semanas de tratamiento no se obtiene una

reducción de 2 log<sub>10</sub> de los valores basales del RNA viral en plasma. Se desconocen actualmente las causas de esta falta de respuesta prematura.

Como consecuencia de esta nueva información el ensayo clínico se ha interrumpido y el CPMP ha solicitado información detallada del estudio antes mencionado y de otros que se encuentren actualmente en desarrollo. Asimismo se ha solicitado al laboratorio titular de la autorización de comercialización que realice una investigación sobre la naturaleza de estos resultados.

De acuerdo con las conclusiones del CPMP, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

- No debe de iniciarse ningún tratamiento con la combinación de Tenofovir + Didanosina + Lamivudina ya sea en pacientes con o sin tratamiento previo.
- En los pacientes actualmente en tratamiento y con un control adecuado bajo la triple terapia con tenofovir+ didanosina+ lamivudina: la situación clínica de los pacientes en estas condiciones terapéuticas debe de ser revisada con frecuencia con un test de carga viral suficientemente sensible (límite de cuantificación: < 50 copias/ml) y valorar la necesidad de modificar el régimen terapéutico tras el primer signo de incremento de la carga viral.

Estas recomendaciones coinciden con las publicadas en la Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios de julio de 2003 en relación con otra triple terapia diferente (Tenofovir + Lamivudina + Abacavir) basadas en los resultados de otros dos ensayos clínicos<sup>2,3</sup>.

Ambas noticias están disponibles en <http://www1.msc.es/agemed/Princip.htm>.

#### Bibliografía:

1. Jensek *et al*. Comunicación oral, septiembre de 2003.
2. Farthing C, Khanlou H, Yeh V, *et al*. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once daily abacavir (ABC), Lamivudina (3TC), y Tenofovir DF (TDF) in treatment naive HIV-infected patients (oral presentation). Presented at the 2 International AIDS Society Meeting, Paris, France, July 13-16, 2003.
3. Gallant JE, Rodríguez 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 43n Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, 2003.

## Reacciones adversas que deben ser notificadas

- Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.
- Para todos los medicamentos:
  - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

### Comité de Redacción

Dra. Carmen Esteban Calvo  
Dra. Carmen Ibáñez Ruiz

### Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid

A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz)  
E. Cruz Martos (Servicio de Evaluación del Gasto Farmacéutico. Dirección General de Farmacia y Producto Sanitarios)  
C. Esteban Calvo (Farmacólogo Clínico. Centro de Farmacovigilancia de Madrid)  
E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos)  
I. Galende Domínguez (Jefe de Servicio de Regulación Sanitaria Consejería de Sanidad)  
C. Martínez Garrido (Jefe de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal)  
A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz)  
J. Frías Iniesta (Jefe de Servicio. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital La Paz)

#### SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos



Dirección General de Farmacia  
y Productos Sanitarios  
CONSEJERÍA DE SANIDAD Y CONSUMO  
Comunidad de Madrid

