

► Il ne sera prescrit qu'aux personnes en échappement virologique à une première ligne de traitement

Viréad, l'accouchement difficile d'un nouveau médicament

Sa puissance antivirale n'est pas fulgurante. Mais il est bien toléré et agit sur des souches résistantes aux inhibiteurs de la transcriptase inverse existants. Le Viréad devrait être disponible sur simple prescription dans les pharmacies hospitalières au printemps prochain.

Viréad, connu jusqu'à présent sous sa dénomination commune internationale ténofovir, vient de recevoir un avis positif de l'Agence européenne du médicament, ce qui ouvre la voie à l'attribution d'une AMM (Autorisation de mise sur le marché) à ce premier anti-rétroviral inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse fabriqué par le laboratoire américain Gilead Sciences. Si ce médicament semble, selon les données disponibles, bien toléré, et agir sur des souches résistantes aux inhibiteurs de la transcriptase inverse existants, sa puissance antivirale n'est néanmoins pas fulgurante. Viréad est disponible en France sous ATU de cohorte, depuis le 19 mars 2001, pour les personnes présentant des résistances ou des intolérances aux analogues nucléosidiques existants. Le 17 octobre 2001, le comité d'experts de l'EMEA (European Medicinal Evaluation Agency) a donné un avis favorable pour l'attribution d'une AMM par la Commission de l'Union européenne. Sachant que ce processus prend en général trois mois, on peut penser que le médicament deviendra disponible en France sur simple prescription dans les pharmacies hospitalières au printemps prochain. Pour la dispensation en ville, il faudra attendre car le processus du remboursement par la Sécurité sociale prend

beaucoup plus de temps et dépend d'un accord de prix entre le ministère de la Santé et le laboratoire. En attendant l'arrivée dans les pharmacies des hôpitaux, l'accès par le biais de l'ATU continue. Alors que, justement, cette ATU n'a été ouverte qu'avec un retard d'un an et demi par rapport au programme d'accès compassionnel aux États-Unis, l'avis de l'agence européenne n'intervient qu'avec un mois de décalage

le cas de la mutation Q151M, qui permet au VIH de résister à tous les nucléosidiques existants. La fameuse mutation M184V, qui apparaît souvent après un traitement comprenant l'Epivir (3TC), semble augmenter l'activité antivirale du Viréad. Ainsi, en présence de cette mutation, il peut être intéressant de continuer un traitement au 3TC quand le Viréad est prescrit et cela afin de maintenir cette mutation. Cependant, la mutation

L'enregistrement européen du Viréad est le premier qui intervienne sous le régime des nouveaux critères d'enregistrement accéléré de l'EMEA.

par rapport à un avis favorable pour une AMM par la FDA (Agence du médicament américaine).

Une AMM restreinte

L'enregistrement européen du Viréad est le premier qui intervienne sous le régime des nouveaux critères d'enregistrement accéléré de l'EMEA. Sur la base des données soumises par Gilead à l'agence, Viréad ne pourra être prescrit qu'aux personnes en échappement virologique à une première ligne de traitement. En effet, il apparaît que le Viréad a une activité anti-virale entraînant une baisse de charge virale d'environ 0,6 log (environ une division par 3 de la charge virale) chez les personnes présentant de multiples résistances dans le site de la transcriptase inverse. Ainsi, Viréad semble actif dans

K65R, pouvant résulter d'un échec virologique d'un traitement comprenant Videx, Hivid ou Ziagen, a été observée in vitro avec Viréad. Pour l'instant, on ne dispose pas de donnée in vivo à ce sujet...

Bien sûr, on voudra savoir si ce médicament est aussi utile pour une prescription chez les patients naïfs de tout traitement anti-rétroviral. L'agence européenne ne pourra se prononcer à ce sujet qu'une fois que Gilead aura soumis des résultats de traitement avec Viréad dans cette population. Un essai en cours, qui compare Viréad à Sustiva en combinaison avec Epivir et Zérit (D4T), devrait apporter plus d'informations à ce sujet. Les résultats sont attendus pour la mi-2002. Cependant, on peut aussi se demander pourquoi Gilead ne compare pas sa molécule à une trithérapie comprenant une

brève6

► Cipla propose les antirétroviraux à prix coûtant

Yusuf Hamied, le PDG de la firme indienne Cipla, qui a défrayé la chronique en proposant la trithérapie pour les malades du sida à un coût de 1 dollar par jour, félicite le gouvernement mauricien d'avoir décidé de dispenser gratuitement des traitements pour cette maladie à partir du début de l'année 2002. Le dirigeant du premier groupe pharmaceutique indien a annoncé qu'il allait mettre sur le marché mauricien une gamme de médicaments génériques. Une dizaine de ces produits sont destinés au traitement du sida (antirétroviraux).

Yusuf Hamied se déclare prêt à vendre les antirétroviraux à prix coûtant sans marge bénéficiaire. Cipla répondra aux appels d'offre qui seront lancés sous peu par le ministère de la Santé. Yusuf Hamied ajoute que Maurice est un des rares pays où l'on a décidé de dispenser ces traitements gratuitement. Il se déclare particulièrement triste que d'autres pays où la maladie est beaucoup plus répandue n'aient pas adopté la même politique.

Cipla fabrique au total plus de 400 produits parmi lesquels des substances actives exportées vers les laboratoires génériques à travers le monde. En ce qui concerne les produits finis, le laboratoire propose aussi des traitements pour les maladies cardiovasculaires, l'obésité, l'hypertension ou encore le diabète.

Parmi les autres projets que la firme examine, la possibilité d'utiliser Maurice comme une plate-forme off-shore pour la diffusion de médicaments vers l'Afrique n'est pas écartée. Toutefois, ce projet dépend largement de l'évolution des négociations au niveau de l'OMC sur la question de la propriété intellectuelle suite aux résolutions qui ont été prises dans le cadre du sommet de Doha. Les médicaments fabriqués par Cipla sont approuvés par la Food and Drug Administration aux États-Unis, ainsi que par les institutions officielles de nombreux autres pays.

Source : Le Mauricien, 3 décembre 2001.

par tenaires

Actions Traitements remercie, pour leur soutien à son action, les

LABORATOIRES

- Abbott France**
- Boehringer Ingelheim**
- Bristol-Myers Squibb**
- Chiron France**
- Du Pont Pharma**
- GlaxoWellcome**
- Merck Sharp & Dhome**
- Produits Roche**

INSTITUTIONS

- Direction générale de la Santé**
- Ensemble contre le Sida**
- Fondation de France**

anti-protéase chez les personnes naïves de tout traitement.

Un médicament bien toléré sous réserve des données disponibles

Viréad est la première molécule de la famille des analogues nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse. Il s'agit d'un cousin chimique des analogues nucléosidiques (ex : Rétrovir, Epivir, Zérit, Ziagen). Son mécanisme anti-viral est le même que celui des nucléosidiques.

Avant le Viréad, Gilead avait entrepris le développement clinique de l'adéfovir, un autre nucléotidique, contre le VIH. Ce développement a été interrompu au cours des essais de phase III après qu'il s'est avéré que l'adéfovir présentait une toxicité rénale importante aux doses utilisées. Cela a incité le laboratoire et les agences du médicament à surveiller de près la toxicité rénale du Viréad au cours de son développement clinique. Or, cette surveillance n'a pas abouti à des informations significatives suggérant que le Viréad présente cette toxicité (même si elle a été détectée au cours d'essais sur l'animal). L'adéfovir, de son côté, est aujourd'hui toujours en développement contre l'hépatite B, mais à des doses quatre fois plus

duites que celles utilisées contre le VIH. Les premiers résultats sont très encourageants et la toxicité rénale presque négligeable à ces doses. Pour rappel, l'adéfovir est accessible sous ATU pour les personnes infectées par le VHB et qui ont des résistances au Zeffix (nom du 3TC pour le traitement du VHB).

Cependant, le médecin prescripteur du Viréad devra surveiller la fonction rénale chez son patient (notamment phosphatémie et créatininémie). La coadministration avec d'autres médicaments potentiellement toxiques pour le rein doit être faite avec précaution.

Par contre, l'élimination rénale du Viréad fait que ce médicament ne présente pas d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la protéase, les non-nucléosidiques (Viramune, Sustiva) ou tout autre médicament éliminé principalement par le foie.

À part cet aspect rénal un peu spécial du Viréad, on ne dispose pas, à l'heure actuelle, de données sur les effets éventuels indésirables spécifiques de la molécule. Des incidents non spécifiques de maux de tête, fatigue, diarrhées, nausées, vomissements, rougeurs de la peau et des maux de gorge ont été signalés en début de traitement. Les essais de

phase III chez les patients naïfs de tout traitement, encore en cours, pourraient nous fournir des informations plus précises à ce sujet.

Le manque de données sur la tolérance doit être pris comme un conseil d'alerte accru, pour l'usager de la molécule ainsi que pour son médecin traitant. Il est important de surveiller le bilan hépatique et biochimique pour déceler toute anomalie. À la moindre alerte biologique ou autre il est important de s'assurer que l'incident est signalé à la pharmacovigilance pour permettre ainsi de compléter nos connaissances sur le médicament.

La signification clinique de l'activité du Viréad sur l'hépatite B, une autre lacune de connaissances

Viréad a un large spectre d'activité antivirale in vitro vis-à-vis des rétrovirus (VIH-1 et VIH-2 notamment) et des hepadnavirus (hépatite B notamment). Pour l'instant, ni Gilead ni aucune équipe de chercheurs indépendants du laboratoire n'ont publié de données sur Viréad et l'hépatite B in vivo. Cela peut être gênant pour la prescription chez le patient coinfected VIH-VHB. On ne sait pas si l'administration de Viréad seul contre le VHB mène à des résistances de ce virus à plus ou moins long terme. Ici aussi, une coadministration avec Epivir (3TC) peut sembler potentiellement intéressante, car ainsi, le patient coinfected dispose de deux molécules actives contre le VHB, réduisant ainsi le potentiel d'échappement virologique du VHB. Mais cela n'est que pure spéculation à l'heure actuelle. Les autres oubliés de la recherche de Gilead sont les enfants ainsi que les femmes enceintes. Ainsi, l'administration de Viréad n'est pour l'instant pas recommandée chez ces deux groupes de personnes.

Frank Rodenbourg

Viréad, mode d'emploi

- Viréad se présente sous forme de comprimés pelliculés de 300 mg.
- La prise est d'un comprimé une fois par jour (toujours à la même heure).
- Viréad est beaucoup mieux absorbé par l'intestin s'il est pris pendant ou après un repas.
- Viréad est pour l'instant (ATU de cohorte) dispensé dans un flacon contenant 30 comprimés (30 jours de traitement).
- Pas de condition particulière de conservation sauf de garder

- Viréad dans son flacon d'origine, qui contient un déshydratant (gel de silice).
- Il est néanmoins possible de garder les doses quotidiennes dans un flacon séparé.
- Il n'existe pour l'instant pas de formule pédiatrique de Viréad. Les enfants peuvent néanmoins bénéficier du médicament par le biais d'une ATU nominative que le médecin doit demander à l'Afssaps.

Vous souhaitez réagir ? Apporter votre témoignage à un article d'InfoTraitements ? Envoyez-nous vos contributions par e-mail ou par voie postale.

**InfoTraitements
190, bd de Charonne
75020 Paris**

TEL. 43676600 FAX 43673700

E.MAIL acttreat@worldnet.fr

Directeur de la publication

Jean-Pierre Fournier

Rédacteur en chef

Odile Vergnoux

Coordinateur scientifique

Odile Vergnoux

Comité de rédaction

ActionsTraitements:

Yves Béhar, Jean-Marc

Bithoun, Gonzalo Brauchy,

Jean-Pierre Fournier

Pierre-Jean Lamy,

Frank Rodenbourg,

Odile Vergnoux

Chef d'édition

Catherine Laurens

Réalisation

Formules Édito