

L'Agence Européenne du Médicament : quel rôle dans le développement et la pharmacovigilance des médicaments de la co-infection VIH-hépatites virales ?

Nathalie Morgensztejn, Agence Française de Sécurité Sanitaire des
Produits de Santé, European Medicines Agency

Cet exposé vise à présenter les initiatives prises par l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency, EMEA) pour inciter le développement des médicaments anti-VIH et anti-hépatites virales chez les patients co-infectés. Il rappelle également les mesures de pharmacovigilance développées par l'EMA sur la question spécifique des co-infections. Deux aspects seront abordés sous l'angle de la tolérance et de l'efficacité :

- l'utilisation des antirétroviraux chez les patients co-infectés VIH-hépatites ;
- l'utilisation des anti-hépatites dans cette même population.

Utilisation des antirétroviraux chez les patients co-infectés VIH-hépatites

Plan d'action du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'EMA

En novembre 2001, au sein du CSP, le groupe *ad hoc* d'experts de l'infection à VIH a débuté un travail sur la problématique de la co-infection.

En janvier 2002, le CSP a demandé à tous les laboratoires commercialisant des antirétroviraux de fournir des données pharmacocinétiques (utilisation chez les insuffisants hépatiques) et de tolérance (utilisation chez les co-infectés et chez les insuffisants hépatiques) concernant leurs produits.

En juillet 2002, le CSP disposait d'une première analyse des données fournies par les laboratoires.

A partir de cette analyse, le CSP a pu développer plusieurs approches visant à optimiser l'information des prescripteurs et des patients sur la co-infection, et à inciter le développement de médicaments anti-VIH et anti-hépatites chez les patients co-infectés.

- En mai 2003, il a été demandé aux laboratoires de proposer un programme d'études rétrospectives et prospectives sur la tolérance des antirétroviraux chez les patients co-infectés VIH-hépatites.
- En novembre 2003, le CSP a adopté une information concernant l'insuffisance hépatique et la co-infection devant figurer dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des antirétroviraux. Cette information a été implémentée dans l'ensemble des documents en janvier 2004.

Premier type d'action : information sur l'insuffisance hépatique et la co-infection dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des antirétroviraux

L'analyse des données de tolérance fournies par les laboratoires comportait plusieurs limites :

- pour les données issues des essais cliniques : les patients co-infectés étant généralement exclus des essais cliniques, les données de tolérance dont disposait le CSP étaient donc très limitées. Finalement, les données fournies étaient majoritairement des données collectées a posteriori sur la base de l'histoire clinique du patient ;
- pour les données issues de la pharmacovigilance post-commercialisation : un écueil à l'analyse était l'imputabilité, difficile à établir en raison de l'existence de nombreux facteurs de confusion (médicaments co-administrés, pathologies sous-jacentes, etc.). Il était donc nécessaire de faire des « comparaisons historiques » (avec bi, trithérapie...).

Au terme de cette analyse, l'existence d'une toxicité accrue des antirétroviraux chez les patients co-infectés a été suggérée. Cependant, il a été difficile de déterminer une fenêtre à risque d'événements toxiques ; en effet, le délai de survenue de ces événements était, d'après les données fournies, de quelques jours à plusieurs années.

Information des prescripteurs

Voici l'information adoptée en novembre 2003 par le CSP et introduite dans l'ensemble des RCP des antirétroviraux :

« La tolérance et l'efficacité de XXXXX n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements

indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. »

Information des patients

Voici l'information placée dans la notice d'information destinée aux patients :

« Veuillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie.

Les patients ayant une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux sont plus à risque de développer des effets indésirables hépatiques sévères potentiellement fatals, et peuvent par conséquent nécessiter des tests sanguins afin de contrôler leur fonction hépatique. »

Deuxième type d'action : un programme d'études rétrospectives et prospectives sur la tolérance des antirétroviraux

Le CSP a d'abord incité les laboratoires à coopérer entre eux. Cette coopération s'est formalisée en juillet 2003 dans l'*Oversight Committee for the Evaluation of Metabolic Complications of HAART*, qui regroupait initialement, autour de la problématique des lipodystrophies, des représentants de laboratoires, d'associations de patients, des membres de l'EMA, et a évolué pour se centrer secondairement sur la co-infection.

Au sein de ce comité, un sous-groupe s'est formé – *The Hepatitis/ Liver Toxicity Working Group* –, et s'est aidé d'un panel d'experts.

Le comité a transmis au CSP un document exposant ses propositions. Ce rapport de synthèse vient juste d'être discuté au sein du CSP. Seules ses grandes lignes peuvent être évoquées à ce stade :

- la question de la définition : il existe une nécessité de définir l'hépatotoxicité et l'insuffisance hépatique dans le cadre des essais. De même, il convient de préciser les critères d'inclusion (inclure des patients co-infectés oui, mais à quel stade de la maladie hépatique ?) et de standardiser ces critères. En bref, il y a une nécessité de standardisation afin d'analyser les essais de manière plus globale ;
- les effets de l'utilisation des multithérapies hautement actives (HAART) chez les patients co-infectés : est-ce bénéfique ou délétère ? De par leur hépatotoxicité, les HAART ont été considérées comme présentant des effets potentiellement délétères sur la maladie hépatique des patients co-infectés. Cependant, cette notion tend à être remise en cause par les données récentes de la littérature qui suggèrent un effet bénéfique des HAART sur l'évolution de la maladie hépatique

et la survie des patients co-infectés. Des problèmes méthodologiques sont toutefois rencontrés dans l'analyse : on veut connaître la toxicité d'un antirétroviral mais les patients prennent des multithérapies. Quel est donc le comparateur le plus adapté ?

Troisième type d'action du CSP : modification des critères d'enregistrement des antirétroviraux

Une discussion au sein du CSP en novembre 2002 a abouti à la modification des critères d'enregistrement des antirétroviraux. Adoptées en septembre 2003, les recommandations révisées *Safety and efficacy in patients co-infected with hepatitis C and B should be studied* insistent sur le besoin de disposer de données d'efficacité et de tolérance chez les patients co-infectés.

Désormais, ces données étant explicitement souhaitées, il est recommandé d'inclure des personnes co-infectées dans les essais ou de faire des analyses de cohorte chez ces patients. Les modifications des critères d'enregistrement comprenaient également la précision de nécessaires analyses de pharmacocinétique et de tolérance chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, ainsi que la nécessité de mener un programme détaillé d'études des interactions avec tous les médicaments pouvant être co-administrés.

Nous ne recueillons pas encore le fruit de cette modification des critères d'enregistrement. En effet, depuis septembre 2003, des antirétroviraux ont été enregistrés sur la base d'études dont le design avait été établi avant l'adoption des guidelines... L'impact de la révision des recommandations ne devrait donc intervenir que plus tardivement.

Rappelons cependant que les prévalences des co-infections VHB et VHC chez les patients VIH sont respectivement d'environ 10 % et de 30 % en Europe. Cela signifie que, dans des essais incluant une centaine de patients, le sous-groupe des co-infectés représentera une proportion très limitée ; les analyses seront difficiles. Ne pourront être détectées que des différences importantes en termes d'efficacité ou de tolérance.

Utilisation des anti-hépatites chez les patients co-infectés

Hépatite B

A ce jour, nous disposons de deux antiviraux indiqués dans le traitement de l'hépatite B, l'adéfovir et la lamivudine. Ces deux antiviraux ont été initialement développés dans le traitement de l'infection à VIH.

Alors que la lamivudine est indiquée dans les deux types d'infections (VIH et VHB), le développement de l'adéfovir en tant qu'anti-VIH, à la dose de 60 mg/j, a été arrêté en raison d'une néphrotoxicité rédhibitoire. Ce produit a ensuite été développé en tant qu'anti-VHB, à plus faible dose (10 mg/j).

Le développement de l'adéfovir chez les patients co-infectés s'est fait plus tardivement que chez les mono-infectés VHB.

Une étude évaluant l'efficacité de l'adéfovir chez des patients co-infectés VIH/VHB a bien été menée, mais elle était de portée limitée (environ 30 patients). L'utilisation de l'adéfovir chez les patients co-infectés VHB/VIH peut exposer au risque de sélection de souches de VIH résistantes à l'adéfovir avec une résistance croisée éventuelle à d'autres antirétroviraux (notamment au ténofovir). Ceci est donc à surveiller.

Par ailleurs, le ténofovir est actuellement développé spécifiquement chez les patients co-infectés VIH/VHB, alors que son efficacité anti-VHB n'a pas été explorée chez les patients mono-infectés VHB. Ceci pose la question du niveau de démonstration considéré comme suffisant pour postuler de l'efficacité anti-hépatite du ténofovir chez le patient co-infecté.

Enfin, on peut noter que l'emtricitabine, récemment enregistré dans le traitement de l'infection à VIH, va être développé plus largement chez les mono-infectés VHB et les co-infectés.

En février 2004, il a été envisagé d'élaborer des critères d'enregistrement – qui n'existent pas pour l'instant – pour les anti-hépatites B. La problématique de la co-infection VIH/VHB devrait être abordée de façon particulière dans ces recommandations.

Hépatite C

La tolérance du traitement peg-interféron (PEG-IFN)/ribavirine (RBV) est un problème majeur de la prise en charge de l'hépatite chronique C. Chez les patients co-infectés VIH/VHC, cette question est encore plus cruciale.

Lors d'une discussion avec les associations de patients, il a été souligné que, contrairement à l'information sur les anti-VIH, l'information sur les anti-hépatites était dénuée de mise en garde sur la problématique de la co-infection. Il a donc été décidé de mentionner dans les RCP des anti-hépatites C le risque de toxicité accrue en cas d'utilisation de ces médicaments chez les patients co-infectés : « Les patients atteints d'hépatite chronique C, co-infectés par le VIH et recevant une thérapie anti-virale HAART, peuvent présenter un risque augmenté d'effets indésirables sévères (ex : acidose lactique, neuropathie périphérique, pancréatite, décompensation hépatique. Chez des patients VIH/VHC présentant une cirrhose, l'association de ribavirine plus (PEG) interféron à un traitement antirétroviral HAART doit être réalisée avec précaution. »

Il est nécessaire de proposer des recommandations pour la prise en charge des éventuels troubles psychiatriques liés au traitement par PEG-IFN/RBV. J'ignore si nous allons arriver à une prescription prophylactique d'anti-dépresseurs comme cela a été évoqué lors de la conférence de consensus nationale de février 2002, mais il faut un réel engagement des laboratoires dans la prise en charge du profil de tolérance des traitements.

Enfin, il convient de rappeler que l'efficacité des anti-hépatites a été validée sur la base de critères histologiques. Or, la prise en compte de ces critères dans la mise sous traitement

des patients est discutée. Ils ont d'ailleurs été retirés des critères d'indication de traitement suite à la conférence de consensus nationale de février 2002. En théorie, les patients pourraient être traités sur la base d'un génotype viral. Cependant une utilisation large de l'association RBV/PEG-IFN semble difficilement compatible avec son profil de tolérance. Ce sujet est en cours de discussion au niveau européen.

Conclusion

Les patients co-infectés doivent être inclus dans les essais d'antirétroviraux et d'anti-hépatites : tel est le message de l'Europe et de la France.

Il est nécessaire de prévoir une harmonisation des définitions pour une standardisation du recueil des données. Les problématiques VIH et hépatites sont liées ; cela doit être pris en compte pour mener des études d'interactions chez l'insuffisant hépatique, et pour évaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments anti-VIH et des médicaments anti-hépatites chez le patient co-infecté et chez le patient insuffisant hépatique.

L'Europe peut inciter les industriels par la définition de critères d'enregistrement, par des avis scientifiques et la mise en exergue de problématiques qui émergent au cours de l'évaluation des médicaments. □

Les questions de l'auditoire

Monitoring plasmatique

Dominique Blanc (AIDES, TRT-5, CHV) : Les agences envisagent-elles d'inscrire dans les critères d'enregistrement des médicaments la réalisation systématique de dosages pharmacologiques chez les personnes co-infectées ou ayant une fragilité particulière ?

Nathalie Morgensztejn : C'est un sujet compliqué en pratique. On peut souligner, d'une part que les laboratoires sont généralement très réticents à l'idée de promouvoir le monitoring plasmatique ; d'autre part, les avis même des Etats européens ne sont pas harmonisés en la matière, compte tenu, probablement, des disparités en terme de pratique en routine de ces dosages. Cependant, les laboratoires sont incités par l'EMA à faire le bilan des données recueillies chez les patients insuffisants hépatiques. Par ailleurs, pour certains médicaments sur lesquels nous disposons de données limitées ou non concluantes comme l'abacavir, nous avons promu le monitoring plasmatique en l'inscrivant dans le RCP.

A cela s'ajoute une autre problématique : les paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux ont jusqu'à présent été principalement déterminés à partir de données issues de volontaires sains. Or, ces données ne sont pas toujours extrapolables aux patients infectés par le VIH. C'est pourquoi il est désormais demandé aux laboratoires de collecter des données cinétiques chez les patients infectés par le VIH en plus des volontaires sains. Ceci devrait permettre un meilleur suivi plasmatique des patients en pratique clinique.