

prévéon[®], c'est non

Le 1er novembre 1999 fera date dans l'histoire de l'épidémie. Pour la première fois, un médicament antirétroviral a été rejeté par la FDA (Food and Drug Administration).

Il s'agit de l'adefovir (Prévéon[®]), un inhibiteur de la transcriptase inverse. **Ce médicament est déjà disponible en France depuis plusieurs mois dans le cadre d'une ATU** (Autorisation Temporaire d'Utilisation). La firme qui produit l'adefovir, Gilead, avait soumis un dossier afin d'obtenir une mise sur le marché accélérée, pour l'indication thérapeutique suivante : utilisation avec d'autres antirétroviraux... pour le traitement des patients séropositifs au VIH ayant une progression clinique, immunologique ou virologique malgré l'utilisation d'inhibiteurs de la transcriptase inverse. **Cette indication a semblé trop large pour les experts de la FDA**, compte tenu notamment de la toxicité du Prévéon[®] et 13 des 14 membres du panel ont rejeté la proposition.

► chronique annoncée

C'est le dernier épisode dans le développement du **Prévéon[®], qui est marqué depuis dix ans par une série de déceptions.** Le premier grand essai sur le Prévéon[®], qui semblait avoir une activité à la fois contre le CMV et le VIH, avait inclus 2200 personnes. Mais cet essai a été finalement abandonné car l'arrivée des antiprotéases a détourné les volontaires, qui ne voyant **pas d'amélioration de leur charge virale sous Prévéon[®]**, ont préféré switcher vers des thérapies plus puissantes.

De plus, et au fur et à mesure du développement de l'adefovir, des questions importantes sont apparues en matière d'efficacité et de sûreté du médicament. **Le problème majeur est que l'adefovir provoque une toxicité rénale** importante chez de nombreux patients après six mois de traitement. Selon le laboratoire, ce phénomène touche la moitié des personnes traitées après un an et est marqué notamment par une élévation des taux de créatinine. Cette élévation est le principal marqueur d'un dysfonctionnement des reins. Les dégâts causés sur les reins par l'adefovir est probablement due à une **toxicité mitochondriale de ce produit.** Cette toxicité rénale avait été notée par le laboratoire il y a déjà deux ans, et il avait alors monté de nouveaux essais en réduisant la dose administrée, mais visiblement sans résultat très encourageant. **Cette toxicité rénale est préoccupante.** Le laboratoire affirme que les problèmes rénaux disparaissent dans 95% des cas à l'arrêt du médicament. Mais cette disparition peut prendre un an ou plus et les 5% de cas restants ont entraîné la suspicion des membres du panel de la FDA.

► efficace ?

L'autre aspect déterminant dans le rejet de la FDA est l'**efficacité très limitée de ce médicament.** Comparé à d'autres antirétroviraux, Prévéon[®] a une activité très modeste. Dans l'**essai GS 408**, les patients inclus prenaient déjà une thérapie depuis au moins 8 semaines. Leur charge virale devait néanmoins être supérieure à 2500 copies et leur nombre de CD4 supérieur à 200. L'objectif de l'essai était de voir si l'ajout de l'adefovir à cette thérapie permettait de réduire la charge virale face à un bras placebo. Après 24 semaines de traitement, **la charge virale avait modestement baissé de 0,39 logs** (59%) dans le groupe adefovir contre 0% dans le groupe placebo. **D'autres essais se sont révélés peu concluants.**

Sur le plan des résistances, le laboratoire avait annoncé que des patients ayant pris Rétrovir[®] ou Eпивir[®] pouvaient surmonter les résistances à ces médicaments ; **les résultats s'avèrent là aussi décevants** pour Prévéon[®]. Au final, le rejet de Prévéon[®] est basé sur des résultats d'efficacité peu concluants et des vrais interrogations sur sa toxicité. Même si d'autres médicaments ont été autrefois approuvés alors que leur activité antirétrovirale était modeste (notamment Invirase[®] et Rescriptor[®]), leur toxicité était bien moins importante et dans le cas d'Invirase[®], l'administration conjointe de Norvir[®] permet d'obtenir de bonnes concentrations du médicament, accroissant ainsi son efficacité.

► à suivre

Gilead qui produit Prévéon[®] a décidé d'**arrêter son développement.** Les patients qui suivent un traitement comportant ce médicament pourront le continuer. Mais insistons sur le fait que la surveillance des paramètres de fonctionnement des reins et notamment une mesure très régulière des taux de créatinine est nécessaire. En Europe, c'est mi-février que nous saurons quel sort l'Agence Européenne réservera à Prévéon[®]. Il y a peu de chances que son avis diffère de celui des autorités américaines. **Si vous prenez un traitement comportant du Prévéon[®], il convient de discuter avec votre médecin de l'opportunité de poursuivre ce traitement.** En tout cas, le rejet de Prévéon[®] par les autorités américaines est un message clair à l'industrie pharmaceutique. Si de nouveaux médicaments sont produits dans les classes actuelles, ils doivent faire la preuve qu'ils apportent un réel plus, en terme d'efficacité, d'effets secondaires limités ou de facilité de prise. C'est aussi le signe que la recherche sur des médicaments anti VIH doit explorer de nouvelles cibles. Actuellement, les laboratoires travaillent principalement sur des médicaments qui attaquent deux cibles de la réplication du VIH : la transcriptase inverse et la protéase du virus. **A l'heure où de nombreux patients échappent aux traitements, de nouvelles cibles doivent être développées.**