

Médicament émergent

L'ADÉFOVIR DIPIVOXIL DANS LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B



Dénomination générique

(commerciale) : Adéfovir dipivoxil (Hepsera^{MC})

Fabricant : Gilead Sciences, Inc.

Indication : Le traitement de l'hépatite B chez l'adulte en période de réplication virale active et en présence d'une élévation persistante des transaminases sériques [alanine aminotransférase (ALT) ou aspartate aminotransférase (AST)] ou de signes histologiques de la maladie en phase active¹.

État actuel : En septembre 2002, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la commercialisation d'adéfovir dipivoxil dans l'indication ci-dessus². En mars 2003, les 15 pays membres de l'Union européenne ont autorisé l'usage du médicament chez l'adulte souffrant d'une atteinte hépatique compensée, présentant des signes de réplication virale active et d'élévation continue de la concentration sérique d'ALT, et des manifestations histologiques de fibrose hépatique inflammatoire active ou d'une atteinte hépatique décompensée. Le fabricant a également présenté une demande d'autorisation de mise sur le marché en Australie, en Suisse, en Turquie et au Canada³.

Aux États-Unis, au Canada, en Europe de l'est et de l'ouest, en Australie et en Nouvelle-Zélande, Gilead commercialisera l'adéfovir de concert avec GlaxoSmithKline (GSK), sous l'appellation commerciale Hepsera^{MC}. Dans les autres marchés, GSK assurera seul la commercialisation⁴. Aux États-Unis, l'adéfovir a été étudié dans le traitement du VIH. Cette recherche clinique a été cessée en 1999 lorsque la FDA a exigé de plus amples données cliniques pour étayer la nouvelle indication du médicament⁵.

Description : Il est postulé que l'adéfovir dipivoxil réduit la charge virale en inhibant une enzyme chargée de la réplication virale, la transcriptase inverse nucléotidique. L'adéfovir dipivoxil est métabolisé en adéfovir, dont la biodisponibilité par la voie orale est limitée. À la suite de l'administration orale, la concentration du médicament est maximale en 30 minutes à quatre heures, et sa demi-vie d'élimination terminale moyenne est d'environ 7,5 heures. La posologie recommandée est de 10 mg par jour. La durée optimale du traitement est encore indéterminée. Le médicament est excrété principalement par la voie rénale, plus précisément par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active; il est donc nécessaire d'adapter la dose en présence d'insuffisance rénale. Pour autant que l'on sache, l'adéfovir n'est pas un inhibiteur, ni un substrat des enzymes courantes du cytochrome p450; sa capacité d'induction de l'activité enzymatique est toujours inconnue¹.

Médicament émergent

L'ADÉFOVIR DIPIVOXIL DANS LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



Traitements existants : L'interféron alpha (Intron® A, Schering; Roferon®-A, Roche) et la lamivudine (Heptovir®, GSK) ont été utilisés dans le traitement de l'hépatite B chronique active pour diminuer la charge virale et la concentration élevée des enzymes hépatiques⁶. À noter que les effets bénéfiques se maintiennent rarement à la cessation de la thérapie. Des données probantes indiquent que l'interféron réduirait l'incidence du carcinome hépatocellulaire⁷. En règle générale, la monothérapie est de mise, quoique la polythérapie soit actuellement à l'étude. Au nombre des médicaments dont l'usage n'est pas approuvé dans cette indication et des stratégies à l'étude figurent le famciclovir, l'entécavir, l'emtricitabine et le traitement préliminaire par des glucocorticostéroïdes⁸. Des lignes directrices, le cas échéant, peuvent orienter la sélection et l'optimisation des stratégies thérapeutiques⁹⁻¹².

Coût : Aux États-Unis, le coût d'un mois de traitement par Hepsera^{MC} s'élève à 440 \$US (coût d'acquisition de 30 comprimés pour le grossiste)².

Données probantes : *Adéfovir dipivoxil associé au traitement courant ou comparé au traitement courant :* Dans le cadre d'une étude de 48 semaines, des personnes souffrant d'hépatite B en réplique virale active résistante à la lamivudine (antiHBe positives), de maladie hépatique compensée et dont la fonction rénale est appropriée (n=59) sont réparties de façon aléatoire dans trois groupes : un groupe traité par l'adéfovir à la dose de 10 mg, un groupe traité par l'adéfovir à raison de 10 mg associé à la lamivudine et un groupe qui poursuit la thérapie par la lamivudine en tant que groupe témoin. L'effet de l'intervention thérapeutique des points de vue histologique ou de la fibrose hépatique n'est pas mentionné. Par suite de 16 semaines de traitement, la réduction moyenne de l'ADN viral virus de l'hépatite B (VHB) sérique (\pm écart-type) dans les groupes de l'adéfovir, de la thérapie combinée et de la lamivudine est respectivement de $3,11 \pm 0,94 \log_{10}$ copies/mL, de $2,95 \pm 0,64 \log_{10}$ copies/mL et de $0,00 \pm 0,28 \log_{10}$ copies/mL¹.

Un groupe de 35 personnes, infectées par le VIH, souffrant d'hépatite B (antiHBs positives) (dont cinq atteintes également de cirrhose), est soumis à une thérapie de 48 semaines par l'adéfovir à la dose de 10 mg par jour, en plus du traitement contre le VIH, dont la lamivudine à raison de 150 mg deux fois par jour. Chez les 14 personnes ayant subi une biopsie hépatique, le score de fibrose a diminué. Une réduction supplémentaire de l'ADN viral (VHB) est constatée chez 31 malades évaluables, alors que deux patients présentent des signes de séroconversion antiHBe. Les marqueurs de l'infection par le VIH n'ont pas changé de façon remarquable¹³.

Adéfovir dipivoxil contre placebo : Le compte rendu de deux essais cliniques randomisés auprès de personnes souffrant de maladie hépatique compensée et dont la fonction rénale est suffisamment active a été publié^{14,15}. Dans l'essai de Hadziyannis et ses collègues, des personnes souffrant d'une infection chronique décelable par le VHB mais sans manifestations de réplique virale (antiHBe négatives) sont réparties au hasard dans le groupe de

Médicament émergent

L'ADÉFOVIR DIPIVOXIL DANS LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



l'adéfovir à la dose de 10 mg par jour (n=123) et dans le groupe du placebo (n=67). À la 48^e semaine, l'amélioration sous l'angle histologique est plus fréquente dans le groupe de l'adéfovir que dans l'autre groupe (écart absolu de 30,3 %; IC de 95 % : 15,4 % à 45,2 %).

De leur côté, Marcellin et ses collaborateurs ont réparti de façon aléatoire des personnes atteintes d'une infection chronique par le VHB, chez qui on a décelé des antiHBe, dans les groupes du placebo (n=170), de l'adéfovir à raison de 10 mg (n=172) et de l'adéfovir à la dose de 30 mg (n=173). L'amélioration histologique est constatée chez respectivement 53 %, 59 % et 25 % des personnes des groupes de l'adéfovir à la dose de 10 mg, de l'adéfovir à raison de 30 mg et du placebo (P<0,001 intervention active contre placebo). Les chercheurs n'ont pas détecté de résistance virale durant les essais.

Les données disponibles quant à l'emploi hors indication de l'adéfovir en présence de maladie hépatique décompensée sont limitées^{16,17}. Par ailleurs, les résultats d'essais de phase I et de phase II, d'études ouvertes et d'études de surveillance de la résistance ont également été publiés^{1,13,16-22}.

Effets indésirables :

Dans une période de 48 semaines, l'effet de l'adéfovir sur la mortalité et la morbidité grave serait négligeable, comme l'illustre l'incidence des décès et des effets indésirables graves dans les essais contrôlés par placebo²³. Le médicament peut occasionner des anomalies biochimiques nécessitant un traitement médical.

La néphrotoxicité, qui s'exprime par une augmentation proportionnelle à la dose de la créatinine sérique et une diminution du phosphore sérique, est un effet néfaste connu de l'adéfovir, qui limite son utilisation. Chez les participants aux essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo dont la fonction rénale était suffisamment active à l'admission à l'essai, l'incidence de la néphrotoxicité iatrogène est de 4 % après 48 semaines de traitement. Si la durée du traitement se prolonge, le risque cumulatif s'élève alors à 10 % à la 96^e semaine de traitement selon une analyse Kaplan-Meier. Dans une cohorte de malades en attente de transplantation hépatique et dont l'état de la fonction rénale varie, la néphrotoxicité iatrogène se produit plus fréquemment. Lors des premiers essais sur l'adéfovir, à des doses allant de 60 mg à 120 mg, des personnes infectées par le VIH ont également souffert de néphrotoxicité. Le fabricant propose donc d'évaluer la fonction rénale en cours de traitement par l'adéfovir, particulièrement si le malade est à risque d'insuffisance rénale ou si la fonction rénale est compromise.

Dans les essais contrôlés par placebo, une proportion notable des participants (>50 %) ont présenté une exacerbation aiguë de l'hépatite, comme en témoigne l'élévation des marqueurs enzymatiques de l'atteinte hépatique, à la suite de l'interruption du traitement médicamenteux. Il est, par conséquent, recommandé de surveiller la fonction hépatique une fois le traitement cessé¹.

Médicament émergent

L'ADÉFOVIR DIPIVOXIL DANS LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



L'analyse du regroupement des données des études contrôlées par placebo révèle que l'asthénie, la céphalée, la douleur abdominale, la nausée, la flatulence, la diarrhée et la dyspepsie se produisent chez au moins 3 % des patients traités par l'adéfovir; la fréquence de ces effets indésirables est du même ordre dans les groupes du placebo.

Commentaire :

Il n'existe pas d'essais cliniques de longue durée comparant l'adéfovir aux traitements actuels, qui faciliteraient la prise de décision concernant son emploi. À souligner également l'absence d'essais cliniques comparatifs brefs examinant le comportement de paramètres substitutifs de l'efficacité et la morbidité liée au médicament chez des personnes n'ayant jamais subi de traitement. Par contre, les données probantes quant aux critères d'efficacité substitutifs lors de l'emploi du médicament chez des malades résistants à la lamivudine sont dignes de mention. L'absence de résistance virale est également digne d'intérêt, quoique cette résistance soit inévitable sans doute²⁴. À ce jour, les essais ne font pas état de la différence entre la lamivudine et l'adéfovir sur le plan de la morbidité iatrogène. En savoir davantage à ce sujet permettrait de préciser la place de l'adéfovir. Plus précisément, il importe de soupeser les effets nocifs du médicament, soit la néphrotoxicité potentielle pendant le traitement et l'hépatotoxicité à l'interruption du traitement, et ses bienfaits thérapeutiques au moment de la prise de décision thérapeutique.

Références :

1. **Hepsera™ full prescribing information.** Foster City (CA): Gilead Sciences, Inc.; 2002. Available: http://www.gilead.com/pdf/hepsera_pi.pdf.
2. **FDA approves Gilead's Hepsera™ for the treatment of chronic hepatitis B** [press release]. Foster City (CA): Gilead Sciences, Inc.; 2002 Sep 20. Available: <http://www.hepsera.com/1000b.asp> (accessed 2003 May 14).
3. **Gilead Sciences hepatitis B drug Hepsera™ approved for marketing in the European Union** [press release]. Foster City (CA): Gilead Sciences, Inc.; 2003 Mar 11. Available: http://www.gilead.com/wt/sec/pr_1047342957 (accessed 2003 May 14).
4. **Gilead and GlaxoSmithKline announce international licensing agreement for investigational chronic hepatitis B drug Adefovir Dipivoxil** [press release]. Foster City (CA): Gilead Sciences, Inc.; 2002 Apr 29. Available: http://www.gilead.com/wt/sec/pr_1019863560 (accessed 2003 May 14).
5. **Gilead Sciences announces termination of its U.S. development program for adefovir dipivoxil for HIV** [press release]. Foster City (CA): Gilead Sciences, Inc.; 1999 Dec 3. Available: http://www.gilead.com/wt/sec/pr_944254502 (accessed 2003 May 14).
6. **CPS: compendium of pharmaceuticals and specialties.** 38th ed. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2003.
7. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. **Hepatology** 1999;29(3):971-5.
8. Møllerup MT, Krogsgaard K, Mathurin P, Gluud C, Poynard T. Sequential combination of glucocorticosteroids and alpha interferon versus alpha interferon alone for HBeAg-positive chronic hepatitis B. **Cochrane Database Syst Rev** 2002;(2):CD000345.
9. Jain AB, Fung JJ. Advances in hepatitis B virus infection. **Transplant Proc** 2003;35(1):342-4.
10. Karayiannis P. Hepatitis B virus: old, new and future approaches to antiviral treatment. **J Antimicrob Chemother** 2003;51(4):761-85.

Médicament émergent

L'ADÉFOVIR DIPIVOXIL DANS LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



11. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). **J Hepatol** 2003;38(4):533-40.
12. Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. **J Hepatol** 2003;38 Suppl 1:S90-103.
13. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Fievet MH, Vig P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. **Lancet** 2001;358(9283):718-23.
14. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. **N Engl J Med** 2003;348(9):808-16.
15. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. **N Engl J Med** 2003;348(9):800-7.
16. Cada D, Levien T, Baker DE. Adefovir dipivoxil. **Hosp Pharm** 2003;38(2):144-54.
17. **Adefovir dipivoxil for the treatment of chronic hepatitis B: NDA 21-449** [FDA Advisory Committee briefing document]. Foster City (CA): Gilead Sciences, Inc.; 2002 Jul 5. Available: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3885B1_01_Gilead.pdf (accessed 2003 May 21).
18. Tillmann HL, Bock CT, Bleck JS, Rosenau J, Boker KH, Barg-Hock H, et al. Successful treatment of fibrosing cholestatic hepatitis using adefovir dipivoxil in a patient with cirrhosis and renal insufficiency. **Liver Transpl** 2003;9(2):191-6.
19. Thabut D, Thibault V, Benhamou Y, Bernard B, Aubron-Olivier C, Poynard T, et al. Successful control of subfulminant hepatitis related to lamivudine-resistant hepatitis B virus in an HIV-infected patient. **AIDS** 2001;15(18):2463-4.
20. Walsh KM, Woodall T, Lamy P, Wight DG, Bloor S, Alexander GJ. Successful treatment with adefovir dipivoxil in a patient with fibrosing cholestatic hepatitis and lamivudine resistant hepatitis B virus. **Gut** 2001;49(3):436-40.
21. Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Statler A, Hirsch K, Wright T, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. **Hepatology** 2000;32(1):129-34.
22. Yang H, Westland CE, Delaney WE, Heathcote EJ, Ho V, Fry J, et al. Resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil for up to 60 weeks. **Hepatology** 2002;36(2):464-73.
23. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. **Hepsera (Adefovir Dipivoxil) tablets. Company: Gilead Sciences, Inc. Application no.: 21-449. Medical review(s): part 2.** Rockville (MD): The Center; 2002 Sep 20. Available: <http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm>.
24. Shaw T, Bowden S, Locarnini S. Chemotherapy for hepatitis B: new treatment options necessitate reappraisal of traditional endpoints. **Gastroenterology** 2002;123(6):2135-40.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)