

Actualité thérapeutique dans le VIH: le ténofovir alafénamide

Drs ANNE-SOPHIE SAUVAGE^a, GILLES DARCIS^a et MICHEL MOUTSCHEN^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 1367-9

Depuis l'apparition des premiers traitements contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en 1987, d'importantes avancées ont été réalisées. Vingt-quatre molécules sont actuellement disponibles, mais seules certaines d'entre elles sont fréquemment utilisées en raison de leur facilité d'administration et de leurs faibles effets secondaires. Le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) du VIH couramment utilisé. Cependant, la prise de TDF est parfois associée à une toxicité rénale ainsi qu'à une déminéralisation osseuse accrue. Le ténofovir alafénamide (TAF) est un nouveau promédicament du ténofovir (TFV) au profil de sécurité plus intéressant sur les plans rénal et osseux, en vertu d'une concentration sérique nettement inférieure et d'une haute concentration intracellulaire.

Update in HIV therapy : tenofovir alafenamide

Since the first treatments against human immunodeficiency virus (HIV) have appeared in 1987, important progress has been accomplished. Twenty-four molecules are currently available but only some of them are in common use on account of their easy administration or their weak adverse effects. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is a commonly used nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTI) of HIV. However, taking TDF is sometimes associated with renal toxicity and increased bone demineralization. Tenofovir alafenamide (TAF) is a new prodrug of tenofovir (TFV) whose security profile is more interesting as far as renal and bone complications are concerned, due to a much lower serum concentration and a high intracellular concentration.

INTRODUCTION

La mortalité liée au VIH a considérablement diminué en vingt ans, entraînant une amélioration de l'espérance de vie des patients infectés et amenant de nouveaux enjeux dans le traitement de l'infection par le VIH.^{1,2} A l'heure actuelle, aucun traitement ne permet cependant une guérison de l'infection. Toute interruption thérapeutique aboutit quasi inexorablement à une reprise de la réplication virale. Toutefois, moyennant la prise quotidienne d'une thérapie antirétrovirale, cette infection mortelle est désormais devenue une maladie chronique. Si les complications infectieuses opportunistes ou néoplasiques liées au sida deviennent exceptionnelles chez les patients traités, d'autres pathologies limitent l'espérance de vie de ceux infectés. En effet, malgré le traitement et une suppression de la virémie, un état inflammatoire à bas bruit

persiste. Cette inflammation chronique, l'exposition prolongée aux traitements antirétroviraux ainsi que des habitudes de vie souvent néfastes (tabac, alcool, sédentarité) favorisent la survenue de pathologies cardiovasculaires, rénales et osseuses dont la fréquence s'accroît avec l'âge.¹⁻³

Le programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) a pour but d'atteindre, en 2020, l'objectif des 90-90-90, c'est-à-dire que 90% des personnes séropositives soient diagnostiquées, que 90% de ces patients soient traités et que le succès virologique atteigne 90%.⁴ Pour atteindre ces objectifs, il est indispensable de limiter les toxicités médicamenteuses et de prévenir les complications non liées au VIH, tout en favorisant une observance thérapeutique optimale. Dès lors, le traitement choisi devra, à efficacité égale, être le plus simple possible et causer le moins de manifestations indésirables à court et à long termes, tout en offrant des consignes de prises souples et adaptées au style de vie du patient.⁵

TÉNOFOVIR ET TÉNOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE

Le ténofovir (TFV) est un puissant inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) découvert en 1993. Il est cependant caractérisé par des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques médiocres, du fait de sa faible biodisponibilité orale et de sa modeste capacité à traverser la membrane cellulaire.⁶ Afin d'améliorer la pharmacocinétique du TFV, un premier promédicament a été approuvé en 2001 par la Food and Drug Administration (FDA), le ténofovir disoproxil fumarate (TDF), commercialisé sous le nom de Viread. Efficace et très bien toléré sur le plan clinique, le TDF est devenu rapidement un des INTI les plus couramment utilisés, classiquement associé à l'emtricitabine (FTC) au sein du Truvada.

Les données de surveillance postmarketing montrent, cependant, une élévation des taux sériques de créatinine dans 2,2% des cas, avec 0,1% d'insuffisance rénale et moins de 0,1% de cas de tubulopathie proximale ou de syndrome de Fanconi.⁷ L'incidence de dysfonction rénale sévère est donc faible, mais non négligeable compte tenu du nombre de patients traités. De nombreuses études et méta-analyses ont permis d'identifier certains facteurs de risque de cette atteinte rénale: une valeur pathologique de créatininémie avant traitement, l'âge avancé, l'association à d'autres traitements néphrotoxiques et l'utilisation d'inhibiteurs de protéase «boostés» par le ritonavir.⁶⁻⁸ En effet, l'élévation du taux de créatinine et le risque d'insuffisance rénale sont liés au taux plasmatique de TFV, plus élevé lors de l'usage concomitant d'inhibiteurs de protéase, de «boosters» pharmacologiques et d'inhibiteurs de l'efflux intestinal de TDF.^{6,9}

^a Service de médecine interne générale et de maladies infectieuses, Université de Liège, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Liège, Domaine universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique
as.sauvage@chu.ulg.ac.be | gdarcis@chu.ulg.ac.be
michel.moutschen@chu.ulg.ac.be

Par ailleurs, le TDF est associé à une déminéralisation osseuse plus importante que les autres antirétroviraux. Si le mécanisme de cette atteinte osseuse n'est pas clairement élucidé, il pourrait être lié à une perte de phosphate au niveau du tube contourné proximal rénal ainsi qu'à un turnover osseux accru.¹⁰

TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE

Afin de diminuer la concentration plasmatique de TFV et d'augmenter sa concentration intracellulaire, d'autres promédicaments ont été étudiés, notamment le ténofovir alafénamide (TAF). Ses propriétés pharmacocinétiques semblent plus avantageuses que celles du TDF, avec une affinité élevée pour les cellules mononucléées du sang périphérique,⁶ et la possibilité d'atteindre une concentration intracellulaire supérieure au sein de ces dernières avec une concentration sérique inférieure de 90% à celle requise pour le TDF.

Le TAF a une meilleure stabilité plasmatique que le TDF, qui est rapidement métabolisé en TFV en intraplasmatique. Par contre, en intracellulaire, le TAF est rapidement hydrolysé par la carboxypeptidase cathepsine A lysosomale (CatA), première étape nécessaire à son activation. Une seconde métabolisation aboutit au TFV ultérieurement biphosphorylé en TFV-DP, métabolite actif.⁶

La CatA n'est ni induite ni inhibée par les inhibiteurs de protéase utilisés dans le traitement du VIH.¹¹ Notons, par contre, son inhibition par le bocéprévir et le télaprévir utilisés dans le traitement de l'hépatite C.^{6,11}

En résumé, cette pharmacocinétique différente aboutit donc à :

- une concentration d'agent actif supérieure en intracellulaire, ce qui permet une réduction de la posologie tout en assurant une efficacité antirétrovirale identique, voire supérieure;
- une concentration de TFV plasmatique nettement moindre, ce qui devrait limiter la toxicité rénale, le TAF n'étant pas un substrat des transporteurs rénaux du TFV.

ÉTUDES D'EFFICACITÉ ET DE SÉCURITÉ

Patients n'ayant jamais reçu de traitement

Les premières études de phase III, randomisées en double aveugle, menées chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement, démontrent une non-infériorité de l'association TAF, emtricitabine, elvitégravir (E) boosté par le cobicistat (C) (TAF/E/C/FTC) par rapport au Stribild (TDF/E/C/FTC), avec une réduction des toxicités rénale et osseuse. Sur la base des résultats à 48 semaines montrant une virémie inférieure à 50 copies/ml dans 92% des cas sous TAF et 90% sous TDF, une demande d'approbation à la FDA et l'Agence européenne du médicament (EMA) a été soumise en 2015, permettant la commercialisation prochaine de l'association TAF/E/C/F sous le nom de Genvoya.¹² A 96 semaines, la charge virale (CV) reste inférieure à 50 copies/ml chez 86,6% des patients sous TAF et 85,2% sous TDF. La survenue de résistances est rare et similaire dans les deux groupes (1,2% sous TDF et 0,9% sous TAF).¹³

La tolérance au traitement est également excellente. Les principaux effets secondaires attribués au traitement par TAF ou TDF, respectivement, étaient des nausées (2,2 versus 2%), des diarrhées (3,3 versus 2,5%), des céphalées (2,9 versus 2,1%) et des infections des voies respiratoires (3,6 versus 3,1%).^{12,13} Sur le plan osseux, aucune différence dans le taux de fractures n'a pu être démontrée malgré un résultat en faveur du TAF en termes de densité osseuse, non seulement au niveau du rachis mais aussi de la hanche, à 96 semaines.¹² Une amélioration de la densité osseuse à 96 semaines était même observée au niveau de la hanche, après une réduction transitoire et modérée à 48 semaines.¹³ Sur le plan néphrologique, une discrète et prévisible élévation de la créatininémie sous l'association TAF/E/C/FTC a été observée suite à l'inhibition de la sécrétion de créatinine au niveau du tube contourné proximal par le cobicistat. Cette élévation était, cependant, nettement inférieure à celle observée dans le groupe TDF. Le groupe TAF était également caractérisé par une réduction du nombre de patients dont la créatininémie s'élève à plus de 25%, par une protéinurie moindre et par l'absence de cas de tubulopathie proximale.^{12,13}

Patients traités antérieurement par ténofovir disoproxil fumarate

Sur la base de ces résultats, une étude a ensuite été réalisée chez des patients dont la virémie était indétectable sous TDF depuis un minimum de 96 semaines, avec randomisation TAF/E/C/FTC versus poursuite du traitement par TDF.¹⁴ A 48 semaines, 97% des patients sous TAF avaient une charge virale indétectable (CV <50 copies/ml) contre 93% sous TDF, confirmant la supériorité du TAF en termes d'efficacité. Le taux d'échecs virologiques était similaire dans les deux groupes.

Dans le groupe TAF, une amélioration significative de la densité osseuse au niveau de la hanche et du rachis, une amélioration de la fonction rénale ainsi qu'une régression de la protéinurie totale et tubulaire proximale ont, par ailleurs, été observées, quel que soit le traitement préalable au changement.¹⁴

Patients insuffisants rénaux

Une première étude a été réalisée chez des sujets traités, dont la virémie était indétectable, ayant une insuffisance rénale légère à modérée (de 30-69ml/min selon le calcul de Cockcroft et Gault).¹⁵ Le régime préalable comprenait ou non du TDF et était remplacé par le TAF/E/C/F (Genvoya). A 48 semaines, 93% des patients avaient toujours une charge virale indétectable. La fonction rénale est restée stable sous TAF, avec une amélioration de la protéinurie et de la fonction tubulaire proximale. Ces résultats étaient similaires à 96 semaines, confortant la sécurité d'usage du TAF chez les patients à haut risque d'insuffisance rénale.¹⁶

Adolescents

Au vu des résultats prometteurs aux niveaux rénal et osseux, le TAF est actuellement étudié chez l'adolescent. Les premières données à 24 semaines de traitement par Genvoya chez 48 individus âgés de 12 à 18 ans sont encourageantes, avec une suppression virologique chez tous les sujets et une bonne tolérance.¹⁷ Si la créatininémie s'élève discrètement,

comme attendu sous cobicistat, il y a, par contre, une amélioration des paramètres d'inflammation rénale (bêta-2-microglobuline) et un gain de densité osseuse. Une confirmation de ces résultats ferait du TAF une molécule de choix pour cette tranche de la population.¹⁷

Autres études

Plusieurs autres études sont actuellement en cours, portant, notamment, sur l'association de TAF/E/C/FTC et de darunavir chez des patients présentant plusieurs mutations de résistance aux traitements. Les résultats à 48 semaines sont favorables avec un succès virologique dans 94% versus 76% des cas avec le traitement antérieur; outre une meilleure efficacité, cette nouvelle approche est associée à une amélioration des paramètres rénaux et osseux, tout en permettant une simplification du traitement à deux comprimés en une prise par jour.¹⁸

Le TAF semble également prometteur dans le traitement de l'hépatite B, avec une efficacité à 24 semaines en monothérapie à la posologie de 25 mg par jour, similaire à celle du TDF 300 mg.¹⁹ L'association TAF/E/C/FTC paraît également efficace dans les coinfections hépatite B/VIH, avec un maintien de la suppression virale à 24 semaines et un taux de pertes des antigènes HBs et HBe similaire à ce qui est observé chez les patients monoinfectés par le VHB.²⁰

CONCLUSIONS

Prochainement seront commercialisés, en Europe, le Genvoya, associant TAF/E/C/FTC en un seul comprimé ainsi que le Descovy, associant le TAF à l'emtricitabine comme nouveau «backbone», similaire au Truvada (TDF et emtricitabine). Récemment approuvée par la FDA, l'association rilpivirine,

emtricitabine et TAF (Odefsey) devrait aussi l'être prochainement par l'EMA.²¹

Dans l'optique d'une amélioration du profil de sécurité des traitements antirétroviraux pour limiter la survenue de comorbidités à court et à long termes, le TAF est une molécule prometteuse. Outre sa grande efficacité, son profil de sécurité sur les plans rénal et osseux en fait une molécule de choix chez les patients à risque d'insuffisance rénale et chez les patients jeunes. Les premiers résultats doivent toutefois être confirmés par des études «en vie réelle» et à plus longue échéance. Si cette molécule semble pouvoir remplacer le TDF dans toutes ses indications, ce que proposent les recommandations actuelles, il faudra sans doute tenir compte du fait que le TDF devrait être disponible sous forme de générique dans de courts délais. Il faudra donc mettre en balance les avantages et le coût du TAF avec ceux du TDF, molécule dont l'efficacité et la sécurité sont établies de longue date. D'autres études, notamment de coût-efficacité, seront donc nécessaires dans un avenir proche.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le ténofovir alafénamide (TAF) est un nouvel inhibiteur de la transcriptase reverse du VIH
- Tout comme le ténofovir disoproxil fumarate (TDF), le TAF est un promédicament du ténofovir (TFV)
- Grâce à des propriétés pharmacocinétiques avantageuses, il assure une efficacité similaire, voire même supérieure au TDF, avec une moindre toxicité rénale et osseuse, ce qui en fait un traitement de choix chez les patients à risque d'insuffisance rénale et chez les patients jeunes

1 * Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;382:1525-33.

2 ** Antela A, Aguiar C, Compston J, et al. The role of tenofovir alafenamide in future HIV management. *HIV Med* 2016;17(Suppl. 2):4-16.

3 Barelli S, Angelillo-Scherrer A, Kenfak Foguena A, et al. Pathogenèse des maladies cardiovasculaires chez les patients infectés par le VIH: un big bang encore non élucidé! *Rev Med Suisse* 2011;7:905-10

4 UNAIDS. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. UNAIDS/JC2684. 2014. Available at www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90

5 Gandhi M, Gandhi RT. Single-pill combination regimens for treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2014;371:248-59.

6 ** Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res* 2016;125:63-70.

7 * Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: The first 4 years. *AIDS* 2007;21:1273-81.

8 Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al.

Systematic review and meta-analysis: Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010;51:496-505.

9 Tong L, Phan TK, Robinson KL, et al. Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxil fumarate in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3498-504.

10 Fux CA, Rauch A, Simcock M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2008;13:1077-82.

11 Birkus G, Bam RA, Willkom M, et al. Intracellular activation of tenofovir alafenamide and the effect of viral and host protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:316-22.

12 Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: Two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385:2606-15.

13 * Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. Brief Report: A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each co-

formulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:58-64.

14 Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: A randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:43-52.

15 Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:530-7.

16 Post F, Tebas P, Clarke A, et al. Longer-term safety of tenofovir alafenamide in renal impairment. *Boston: CROI* 2016, Feb 22-24.

17 Kizito H, Gaur A, Prasitsuebsai W, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of the integrase inhibitor-based E/C/F/TAF single-tablet regimen in treatment-naïve HIV-infected adolescents through 24 weeks of treatment. *Seattle: CROI* 2015, Feb 23-26.

18 Huhn G, Tebas P, Gallant J, et al. Strategic simplification: The efficacy and safety of

switching to Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) plus Darunavir (DRV) in treatment-experienced HIV-1 infected adults

(NCT01968551). *ID Week* 2015. Oct 9. Oral Abstract Session: Antiretroviral Therapy: New Drugs and Treatment Outcomes.

19 Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015;62:533-40.

20 Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, et al. Efficacy and safety of switching to single-tablet regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) in HIV-1/hepatitis B coinfection in North America and Japan (NCT02071082): Week 48 Results. *Van-couver: IAS* 2015, July 19-23.

21 www.gilead.com/news/press-releases/2016/4/european-chmp-adopts-positive-opinion-for-gileads-taf-based-single-tablet-regimen-odefsey-emtricitabine-rilpivirine-tenofovir-alafenamide-for-treatment-of-hiv

* à lire

** à lire absolument