

- lopinavir (dans Kaletra);
- nelfinavir (Viracept);
- ritonavir (Norvir);
- saquinavir (Invirase).

Deux IP en combinaison

Au tout début, on avait recours à un seul IP à la fois, en association avec d'autres familles de médicaments anti-VIH. Pourtant, peu de temps après l'avènement des IP, en 1996, des chercheurs à l'Hôpital d'Ottawa et ailleurs ont commencé à associer le ritonavir à un autre IP, habituellement le saquinavir. Ils ont adopté cette approche parce que le ritonavir agissait comme un stimulant pour l'autre IP, faisant augmenter sa concentration dans le sang et la maintenant ainsi pendant des périodes prolongées. De nos jours, on associe couramment une faible dose de ritonavir aux autres IP afin d'en accroître la concentration sanguine. Voici quelques combinaisons qui sont fréquemment prescrites :

- ritonavir/atazanavir;
- ritonavir/lopinavir (dans Kaletra);
- ritonavir/saquinavir.

Même si les IP « rehaussés » ont une meilleure activité anti-VIH, le virus peut toujours acquérir une résistance à leurs effets. Pour surmonter ce problème, les compagnies pharmaceutiques sont en train de mettre au point de nouveaux médicaments, y compris les IP suivants :

- TMC114;
- tipranavir (en attente d'approbation au Canada).

On prétend que ces médicaments sont efficaces contre certaines souches du VIH qui sont résistantes aux IP actuellement sur le marché. Le TMC114 et le tipranavir se prennent tous deux avec une faible dose de ritonavir.

À l'heure actuelle, le tipranavir est offert dans le cadre d'un programme d'accès élargi. Les médecins qui voudraient se procurer ce médicament pour leurs patients peuvent communiquer avec le Dr Mabrouk Elgadi chez Boehringer-Ingelheim Canada, au 905.631.4549.

Le TMC114 est présentement à l'étude dans le cadre d'essais cliniques se déroulant partout dans le monde. Un programme d'accès élargi est envisagé, mais il se peut qu'il ne voie le jour au Canada qu'à la fin de 2006.

B. Le TMC114—un survol

Mis au point par la compagnie Tibotec, le TMC114 est un inhibiteur de la protéase qui a la réputation d'agir contre des souches du VIH qui sont résistantes aux autres IP.

Tout nouveau médicament doit passer par un minimum de trois phases d'essais cliniques afin qu'on puisse recueillir suffisamment de données pour convaincre les agences de réglementation de l'approuver :

- Phase I — de petites études menées chez des volontaires dans le but d'établir la dose maximale tolérée;
- Phase II — les chercheurs essaient d'établir la dose efficace ainsi que l'impact du médicament sur l'évolution de la maladie;
- Phase III — le traitement expérimental est comparé au traitement reconnu auprès d'un grand nombre de personnes.

Le TMC114 s'est révélé efficace lors d'un essai de phase II récent appelé Power I. Le TMC114 fait actuellement l'objet d'essais de phase III où il est comparé à Kaletra chez des PVVIH ayant déjà reçu des traitements. Nous rendons compte des résultats de l'essai Power I ci-dessous.

Détails de l'étude

Des chercheurs en Australie, au Brésil, au Canada et dans l'Union européenne ont recruté 318 PVVIH qui présentaient le profil suivant :

- 14 % de femmes, 86 % d'hommes;
- moyenne d'âge – 44 ans;
- compte des CD4+ moyen – 179 cellules;
- charge virale moyenne – 32 000 copies;
- 45 % des participants avaient éprouvé des symptômes du sida par le passé;
- période d'utilisation moyenne des IP – six ans.

Tous les participants avaient déjà eu recours aux trois familles de médicaments anti-VIH (IP, INTI et INNTI). Avant d'être admis à l'étude, les participants ont subi des prises de sang aux fins de tests de résistance médicamenteuse. Ensuite, ils ont été affectés au hasard à un des deux groupes suivants :

- Groupe TMC114 : les participants ont reçu une de quatre posologies de cet IP en association avec une faible dose de ritonavir et d'autres médicaments anti-VIH;
- Groupe témoin : les participants ont reçu une combinaison à base d'IP choisie par leur spécialiste.

Bien que quatre posologies de la combinaison TMC114/ritonavir aient été testées, nous mettrons ici l'accent sur les résultats obtenus chez les 60 participants ayant reçu 600 mg de TMC114 et 100 mg de ritonavir, deux fois par jour. Ces doses ont été choisies aux fins des études ultérieures sur ce médicament.

Résultats—changements dans la charge virale et le compte des CD4+

Chez les 60 participants prétraités qui ont reçu du TMC114/ritonavir à raison de 600 mg/100 mg, 53 % ont vu leur charge virale passer sous le seuil des 50 copies après six mois de traitement. Par contraste, un tel résultat n'a été atteint que chez 20 % des PVVIH du groupe témoin.

Changements dans le compte des CD4+ :

- TMC114 – 124 cellules CD4+ additionnelles;
- groupe témoin : – 20 cellules CD4+ additionnelles.

Résultats—effets secondaires

Les effets secondaires les plus courants du TMC114 furent les suivants :

- maux de tête – 17 %;
- diarrhées – 16 %.

Même à faible dose, le ritonavir peut provoquer une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, faisant ainsi augmenter le risque de maladie cardiovasculaire à long terme. Pourtant, en moyenne, les taux de cholestérol et de triglycérides semblent avoir diminué légèrement au cours de cette étude. Il se peut que ce résultat soit attribuable au fait que les participants utilisaient des agents hypolipémiants dans des proportions de 21 % (groupe TMC114) et de 29 % (groupe témoin).

Cet essai n'a duré que six mois. D'autres commentaires au sujet de cet essai apparaissent plus loin dans ce numéro de *TraitementSida*.

RÉFÉRENCES :

1. Surleraux DL, Tahri A, Verschuere WG, et al. Discovery and selection of TMC114, a next generation HIV-1 protease inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry* 2005;48(6):1813-22.
2. De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005;49(6):2314-21.

3. Arasteh K, Clumeck N, Pozniak A, et al. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. *AIDS* 2005;19(9):943-7.

4. Katlama C, Carvalho MT, Cooper D, et al. TMC114/r outperforms investigator-selected PI(s) in 3-class-experienced patients: week 24 primary analysis of POWER 1 (TMC114-C213). *Program and abstracts of the 3rd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment; 24-27 July, 2005, Rio de Janeiro, Brazil*. Abstract WeOaLB0102.

5. Grinsztejn B, Arasteh K, Clotet B, et al. TMC114/4 is well tolerated in 3-class experienced patients: week 24 primary safety analysis of POWER 1 (TMC114-C213). *Program and abstracts of the 3rd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment; 24-27 July, 2005, Rio de Janeiro, Brazil*. Poster WePeLB6.201

C. Interactions avec le TMC114

Plusieurs autres études ont été menées pour déterminer de quelle façon le TMC114 interagissait avec les autres médicaments. Voici un résumé de leurs résultats.

Les antiacides

Certaines PVVIH souffrent de brûlures et d'ulcères gastriques. Pour atténuer la douleur, l'inconfort et les dommages associés à ces problèmes, les médecins prescrivent des médicaments antiacides tels que la ranitidine (Zantac) et l'oméprazole (Prilosec). Cependant, ces produits sont susceptibles d'interagir avec d'autres médicaments, notamment les agents anti-VIH, des façons suivantes :

- les antiacides peuvent réduire la quantité d'acide gastrique, ce qui rend l'absorption des médicaments plus difficile. Cela peut se produire lorsque l'atazanavir (Reyataz) est utilisé;
- les antiacides risquent d'interférer avec la dégradation des médicaments dans le foie, notamment celle des IP et des INNTI.

Ces interactions risquent d'affaiblir les médicaments anti-VIH de sorte qu'ils ne peuvent plus maîtriser la charge virale, ce qui peut aboutir à l'apparition de résistances médicamenteuses. Dans le cas contraire, les antiacides pourraient déclencher une augmentation des concentrations sanguines des médicaments, provoquant ainsi de nouveaux effets secondaires ou aggravant les effets secondaires existants. Pour déterminer les effets éventuels des antiacides sur le TMC114, des chercheurs ont réalisé une étude.

Les chercheurs ont trouvé que la prise de 20 mg d'oméprazole une fois par jour ou de 150 mg de

ranitidine deux fois par jour, en association avec le TMC114/ritonavir, n'avait pas d'effet sur le taux TMC114 dans le sang. De plus, de façon générale, l'utilisation de l'un ou l'autre de ces antiacides en combinaison avec le TMC114/ritonavir s'est avérée non toxique.

Les agents hypolipémiants— atorvastatine (Lipitor)

Beaucoup de PVVIH ont recours à cette famille de médicaments pour contrer l'augmentation des taux sanguins de lipides qui se produit souvent sous l'effet d'une multithérapie antirétrovirale.

Lors d'expériences portant sur le TMC114 et l'atorvastatine 10 mg par jour, les chercheurs ont constaté une réduction de 15 % du taux de celle-ci. Aucun effet secondaire inattendu ne s'est produit. Les chercheurs recommandent une dose de départ de 10 mg par jour aux utilisateurs de l'atorvastatine. Elle peut ensuite être augmentée selon les besoins.

Les aliments

L'absorption du TMC114 a augmenté de 42 % lorsqu'il était pris avec un repas.

Le ténofovir (Viread)

Lors d'une étude où le ténofovir 300 mg/jour se prenait en association avec du TMC114/ritonavir 300 mg/100 mg deux fois par jour, les chercheurs ont constaté une augmentation de 22 % du taux de ténofovir. Ils ont recommandé que les doses ne soient pas ajustées si les trois médicaments sont utilisés en même temps. Cependant, d'autres études seront nécessaires pour évaluer les interactions lorsque la dose intégrale du TMC114 est utilisée (600 mg deux fois par jour).

Le ddI (Videx, Videx EC)

Lorsque le ddI et le TMC114 étaient utilisés en même temps à raison de 400 mg une fois par jour et de 800 mg deux fois par jour, respectivement, aucune interaction importante ne s'est produite. Les chercheurs estiment qu'aucun ajustement des doses n'est nécessaire si les deux médicaments sont prescrits en même temps.

RÉFÉRENCES :

1. Sekar VJ, Hoetelmans R, De Marez T, et al. Pharmacokinetics of TMC114: Effect of omeprazole and ranitidine. *Program and abstracts of the 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; April 28-30, Quebec City, Canada*. Poster 2.10
2. Hoetelmans R, Lasure A, Koester A, et al. The effect of TMC114, a potent next-generation HIV protease inhibitor, with low-dose ritonavir on atorvastatin pharmacokinetics.

Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 30-November 2, 2004, Washington D.C., USA. Poster H-865.

3. Hoetelman R, Mariën K, de Pauw M, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir in healthy volunteers. *Program and abstracts of the XV International AIDS Conference, July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand*. TuPeB4634.

D. Que réserve l'avenir au TMC114 ?

La compagnie Tibotec, fabricant du TMC114, espère recueillir des données suffisantes lors de ses études de phase I et II pour demander le feu vert des agences de réglementation des États-Unis et d'autres pays. Il s'agit d'une manoeuvre inhabituelle car, traditionnellement, les agences de réglementation des pays riches exigent de recevoir des données d'études comparatives de grande envergure (phase III) avant d'envisager l'approbation éventuelle d'un médicament.

Il se peut que les données d'études de phase I et II soient insuffisantes pour faire approuver le TMC114. Pour pallier une telle éventualité, Tibotec compte procéder à des études de phase III sur son médicament. La compagnie projette également d'établir des programmes d'accès élargi en Amérique du Nord et dans l'Union européenne pour les PVVIH dont le virus est résistant aux autres IP. Il est probable que ces programmes ne seront pas mis sur pied avant 2006.

Tibotec compte deux autres agents anti-VIH en voie de développement :

- TMC125;
- TMC278.

Ces deux médicaments sont des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Tibotec a conçu ses médicaments de sorte qu'ils agissent contre certaines souches du VIH qui sont résistantes aux autres INNTI, notamment l'efavirenz et la névirapine. Il semble également que le TMC125 et le TMC278 possèdent une forte activité anti-VIH, du moins dans les éprouvettes.

Des essais cliniques de phase II se poursuivent sur ces deux médicaments, dont plusieurs au Canada.

Si les résultats à long terme des études de phase II viennent confirmer la puissance et l'innocuité de ces médicaments, des études de phase III seront mises sur pied.

Pour en savoir plus sur les études canadiennes sur les produits de Tibotec, communiquez avec le Réseau canadien pour les essais VIH au :

- 1.800.661.4664;
 - www.hivnet.ubc.ca.
-

E. Mise à jour sur Kaletra et Meltrex

Kaletra est un des traitements les plus couramment utilisés chez les PVVIH. Ce médicament associe deux inhibiteurs de la protéase, soit le lopinavir et le ritonavir, dans un seul produit. Une étude a permis de constater qu'une combinaison de Kaletra et d'autres médicaments anti-VIH pouvait maintenir le compte des CD4+ et supprimer la charge virale de certaines PVVIH pendant jusqu'à six ans.

Kaletra seul

Puisque Kaletra possède une forte activité anti-VIH, il fait actuellement l'objet de plusieurs études où il est évalué en monothérapie (un seul médicament). Chez les PVVIH recevant Kaletra en monothérapie, la suppression de la charge virale se maintient depuis un an. La pertinence de ce résultat pour les pays riches n'est pas claire parce que les lignes directrices en vigueur dans ces pays déconseillent l'utilisation des monothérapies. Ainsi, il est peu probable que la monothérapie à Kaletra soit approuvée, à moins que le fabricant, Abbott Laboratories, ne décide de soumettre des données aux agences de réglementation. Il reste que l'idée d'un traitement simplifié comportant moins de médicaments et moins de prises est très attrayante du point de vue de beaucoup de PVVIH.

De Kaletra à Meltrex

Kaletra est offert sous forme de capsules molles. La posologie adulte est de trois capsules deux fois par jour avec des aliments. Pour réduire le nombre de pilules que les PVVIH sont obligées de prendre, le fabricant a mis au point une nouvelle formulation du lopinavir/ritonavir appelée Meltrex. Ce produit offre l'avantage de ne nécessiter que la prise de quatre comprimés par jour.

Comme plusieurs inhibiteurs de la protéase, Kaletra peut causer de la diarrhée. Lors d'études menées chez 138 personnes séronégatives en bonne santé, les utilisateurs de Meltrex se sont plaints de cet effet secondaire beaucoup moins souvent que les patients sous Kaletra.

Meltrex devrait se trouver sur le marché canadien vers la fin de 2006.

RÉFÉRENCES :

1. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, et al. Lopinavir/ritonavir as a single drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression. A randomized, controlled, open-label pilot clinical trial. *Program and abstracts of the 3rd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment; 24-27 July, 2005, Rio de Janeiro, Brazil*. Poster WePe 12.3CO5.

F. Kaletra + atazanavir

Les combinaisons d'inhibiteurs de la protéase rehaussés font l'objet de plus en plus d'études, notamment chez les PVVIH ayant déjà reçu un grand nombre de médicaments.

Des chercheurs français ont donné aux sujets de leur étude une combinaison de Kaletra et d'atazanavir dans l'espoir de supprimer leur charge virale au-dessus du seuil des 400 copies. Après six mois de traitement, cette stratégie avait réussi chez la plupart des sujets.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 20 PVVIH qui présentaient le profil suivant au début de l'étude :

- 4 femmes, 16 hommes;
- compte moyen des CD4+ moyen – 222 cellules;
- charge virale moyenne – 5 000 copies.

Lorsque les résultats des tests de résistance étaient connus, les patients ont reçu les combinaisons suivantes :

- atazanavir + Kaletra – 9 participants;
- atazanavir + Kaletra et au moins un autre médicament – 11 participants.

Résultats

Seize PVVIH ont pris leur traitement pendant six mois. Quatre PVVIH ont quitté l'étude pour les raisons suivantes :

- diarrhées graves – 2 PVVIH;
- faible observance – 2 PVVIH.

Au sixième mois de l'étude, le compte des CD4+ avait augmenté légèrement et se situait vers les 270 cellules, et la charge virale avait diminué jusqu'à environ 400 copies chez 69 % des participants.

Effets secondaires

Les IP provoquent souvent des diarrhées, mais les personnes qui sont restées dans cette étude n'ont pas connu de graves problèmes à cet égard.