

Agouron : nouveaux produits

La firme Agouron a présenté en décembre dernier ses produits actuellement en développement. Voici le résumé des données communiquées par la firme pharmaceutique.

► AG 1549

Il s'agit d'un nouvel INNTI, autrement dit, un **inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse** du VIH. Les études in vitro de ce produit montrent une **remarquable activité antivirale à faible dose**, comparable aux résultats des mêmes tests avec de l'efavirenz, c'est à dire que des quantités environ 10 fois inférieures à celles de l'AZT montrent une efficacité similaire. Lorsque ces tests sont conduits sur des souches de virus mutantes et résistantes à d'autres médicaments de la même classe, tels la névirapine ou la delavirdine, l'AG1549 se montre efficace avec des quantités environ 50 à 200 fois inférieures. Des quantités de produit du même ordre sont encore **efficaces sur des souches de virus présentant des mutations conférant de fortes résistances aux autres médicaments** tels les analogues nucléosidiques. De même, il présente une **activité puissante contre bon nombre de souches du VIH-1** étudiées en laboratoire. Enfin, des souches résistantes à l'AG1549 obtenues en laboratoire mettent en évidence des **résistances croisées plus ou moins évidentes, aux autres médicaments de la même classe**. Les études cliniques de phase II menées jusque là démontrent son efficacité et sa sécurité. C'est pourquoi, la firme Agouron propose

un plan de développement et d'études complémentaires. Les études cliniques de phase I et II, menées sur 95 personnes séropositives n'ont pas montré d'effets secondaires importants ni de toxicité limitant les doses efficaces : **les effets secondaires les plus communs n'ont été relatés que par 10% environ des patients présents dans l'étude**. Ce sont principalement des **nausées** et des **diarrhées**. Une étude de réduction de charge virale en monothérapie menée sur dix jours avec des doses de 700 mg deux fois par jour à 1400 mg trois fois par jour comparée à un traitement nelfinavir / AZT / 3TC montre des réductions de la charge virale de $-1.1 \log$ à $-1.7 \log$ selon la dose contre $-1.7 \log$ pour la combinaison classique. Les cliniciens concluent de cette étude que le produit proposé est sûr et tolérable jusqu'à des doses de 4200 mg par jour, que **les meilleurs résultats en termes de réduction de charge virale sont obtenus avec des doses entre 1400 mg et 2100 mg deux fois par jour** capables d'efficacité à la fois contre les souches virales sauvages et contre les souches virales résistantes. **Ce nouvel antiviral est donc utilisable aussi bien en traitement de première intention qu'en thérapie de sauvetage**. Pour ce qui concerne sa pharmacocinétique, les chercheurs concluent de leurs études que la biodisponibilité du produit est améliorée par l'absorption concomitante de nourriture, que **le nelfinavir améliore sa biodisponibilité de 1,5 à 2 fois**, les concentrations espérées de produit étant atteintes avec 2100 mg deux fois par jour seul, ou 1400 mg deux fois par jour associé au nelfinavir. A noter, **le ritonavir augmente la biodisponibilité de l'AG1549 de 4 fois**.

► essais

D'où le plan de développement clinique proposé :

- **l'étude 504**, démarrée aux Etats-Unis, au Canada, en république Dominicaine en octobre 1999, propose de comparer, en double aveugle sur 48 semaines avec un résultat intermédiaire à 24 semaines, **deux bras de traitement de première intention**, l'un avec trois classes de médicaments (AG1549 + Viracept® + Combivir®), l'autre avec deux classes (placebo de l'AG1549 + Viracept® + Combivir®). **Le principal critère étudié ici sera la durée avant échappement.**

- **l'étude 508**, menée aux Etats-Unis, au Canada, en Australie, en France, en Allemagne, en Italie, au Portugal, en Espagne, en Suède et en Suisse démarrant en novembre 1999, propose des **traitements de sauvetage pour des personnes ayant échappé à des traitements du type un INNTI + 2 INTI**. Il comprend **trois bras de 175 personnes**, l'un recevant l'AG1549 (1400 mg 2 fois par jour) associé au Nelfinavir et deux nouveaux INTI, le deuxième, l'AG1549 (2100 mg 2 fois par jour) et la même combinaison, Viracept® et deux nouveaux INTI et le troisième proposant un placebo de l'AG1549 et toujours le Viracept® et deux nouveaux INTI. Cette étude, en double aveugle sur 48 semaines **aura pour but également d'étudier la durée avant échappement**. Elle comporte également une analyse à mi-parcours.

- **l'étude 506**, menée aux Etats-Unis uniquement, étude pilote, doit proposer à **60 patients, 20 par bras, un traitement hautement actif basé sur les INNTI**, comparera l'AG1549 (1400 mg 2 fois par jour) + Combivir® à l'AG1549 (2100 mg 2 fois par jour) + Combivir® à Sustiva® (600 mg 4 fois par jour) + Combivir®. Celle-ci doit débuter en janvier 2000. Elle durera également 48 semaines et, là encore, **le principal critère étudié est la durée avant échappement.**

- le développement de **l'usage pédiatrique** prévoit une **étude de phase I** de pharmacocinétique avec des comprimés, une **étude du même type** avec bioéquivalence de formulations pédiatriques disponibles et une **étude de phase II** en thérapie de première intention et de sauvetage.

- **des thérapies de sauvetage** comprenant l'AG1549 pour des gens qui sont en échappement à des traitements multiples seront proposées dès que la sécurité et l'efficacité du traitement auront été suffisamment expérimentées. **Egalement prévus dans ce programme, des protocoles de sauvetage pour les patients qui échapperaient à l'AG1549 dans les études menées.**

► AG 1661

Le contexte de développement de ce produit, aussi appelé **Rémune®** (dont nous avons déjà parlé dans ces colonnes, voir Protocoles 12), est présenté ainsi par la firme Agouron : **les non progressseurs à long terme** qui sont capables de contrôler leur infection virale sans traitement antirétroviral, ont

préservé leur capacité de prolifération lymphocytaire et leurs réponses cytotoxiques contre les antigènes du VIH. Autrement dit, **leur système immunitaire répond toujours contre le virus**. Leurs cellules CD8 cytotoxiques présentent, en étude in vitro, une capacité à éliminer les cellules de culture infectées par le virus. Chez les singes infectés par le SIV, elles sont capables de limiter très tôt la prolifération virale. En revanche, on n'observe que très rarement, pour les personnes chez qui l'infection progresse, une prolifération des CD4 efficaces contre le VIH et ils perdent très tôt dans l'histoire de leur infection les CD8 cytotoxiques spécifiques des cellules infectées. **Les traitements actifs ne permettent pas à ces personnes de reconstruire ces réponses immunitaires**. Leur perte de réponses cytotoxiques est liée à l'absence ou à l'insuffisance de la fonction de défense immunitaire spécifique du VIH. De plus, chez ces personnes qui sont aujourd'hui sous traitement antiviral efficace et donc avec une charge virale contrôlée très faible, **le système immunitaire réagit d'autant moins qu'il est peu sollicité**. On s'en aperçoit notamment en mesurant l'antigénémie P24, soit la production d'antigènes anti VIH, car il est établi qu'elle est liée à la charge virale.

D'où la solution étudiée depuis ces constatations qui consiste à **rechercher de quelle manière les défenses immunitaires peuvent être stimulées, même et surtout lorsque la charge virale est contrôlée**. Les études américaines en la matière ont conduit à la mise au point d'une sorte de **vaccin à usage thérapeutique, appelé HIV-1 Immunogène**, le virus VIH dégradé et rendu inoffensif, est capable d'être reconnu par les cellules de l'immunité et de les stimuler comme le ferait le virus lui-même. Ce produit est aujourd'hui proposée par la firme Agouron sous le nom de laboratoire de AG1661 et sous le nom commercial de Rémune®.

► essais

Les premiers essais de ce produit ont permis de constater que **sous son action, le système immunitaire était effectivement capable de produire un certain nombre d'antigènes du VIH**, donc de reconnaître les particules virales et de réagir comme il le doit face à un agent pathogène.

- **l'étude IRC 816**, avec 43 patients infectés, prenant une trithérapie (AZT, 3TC, indinavir) a comparé **deux groupes de patients**, l'un recevant Rémune® et l'autre, de l'interféron alpha. Cette dernière solution employée à titre de comparaison a déjà été utilisée dans d'autres essais auparavant. **L'interféron alpha est un des messagers chimiques du système immunitaire capable de provoquer la division cellulaire des lymphocytes**, ce qui se produit naturellement lorsque le système immunitaire réagit à une infection. Là, le processus donne le même résultat sauf qu'il n'y a pas d'agent pathogène donc pas de reconnaissance spécifique induite. Les résultats présentés de cet

essai sont sans équivoque : **Rémune® provoque une réponse nettement plus importante et surtout spécifique.** Depuis le début de l'étude de ce produit en 1987, plus de 3.000 personnes ont reçu du Rémune®. La cohorte de patients initiale a été suivie depuis 9 ans, totalisant plus de 13.000 injections en intramusculaire. Certains patients ont reçu 10 injections ou plus. Les effets secondaires perçus n'ont été que de légères réactions localisées au point d'injection.

Les promoteurs de ce produit mettent aujourd'hui en avant ses principaux intérêts : augmentation du nombre de personnes sous thérapie antivirale agressive qui atteignent l'**indélectabilité de la charge virale**, développement de **résistances retardé, prolongation de l'efficacité** de la thérapie antirétrovirale, **imperfections** dans la prise des traitements **moins dangereuses** et **possibilité de vacances thérapeutiques**. L'étude IRC 806 a encore renforcé ces constatations. Elle est suivie par d'autres études promues par la firme Agouron, l'étude 1661-202 pour des personnes naïves de traitement, l'étude 1661-201 pour des personnes prétraitées et une poursuite de l'étude 806.

- **L'étude 1661-202** recrute des personnes **naïves de tout traitement antirétroviral** ayant plus de 250 CD4 et une charge virale supérieure à 10.000 copies. L'essai commence par l'administration d'un traitement Combivir® et Viracept® pendant huit semaines. Au bout de ce laps de temps, les personnes participantes seront groupées en deux bras, l'un recevant Rémune®, l'autre de l'interféron alpha. Cette période de 48 semaines conclura l'essai. Les **paramètres étudiés** seront en premier lieu le **risque d'échappement**, en second lieu le **pourcentage de personnes ayant une charge virale sous 50 copies** et enfin, **l'immunité spécifique au VIH sera mesurée.**

- **L'étude 1661-201** recrute des **personnes sous traitement antirétroviral** depuis plus de 6 mois dont le compte de CD4 est supérieur à 350 et la charge virale inférieure à 50 copies. Ils seront regroupés en **deux bras** l'un recevant Rémune® et l'autre de l'interféron alpha. Cette phase durera 28 semaines, après quoi, si la charge virale est maintenue sous 50 copies, le traitement sera arrêté pendant six semaines, à moins que la charge virale ne remonte au delà de 100.000 copies. Le traitement sera repris à moins que la charge virale n'ait pas dépassé 5.000 copies. Dans ce dernier cas, le traitement ne sera repris qu'au dessus de 5.000 copies. Dans cet essai, **seront étudiés la réduction de charge virale, la variation de charge virale, le**

rebond à l'arrêt du traitement et l'immunité spécifique au VIH.

- Pour ce qui est de la poursuite de l'essai IRC 806, son principe est également d'**étudier l'interruption de traitement** dans les mêmes conditions d'arrêt que l'étude 1661-201.

- Enfin, la firme étudie aussi la possibilité de monter des **études pédiatriques.**

► delavirdine

La troisième présentation concerne un produit pas tout à fait nouveau : la delavirdine (nom commercial : **Rescriptor®**). La comparaison de trithérapies diverses avec **une combinaison comprenant la delavirdine** montre que la maîtrise de la charge virale avec cette dernière combinaison permet d'atteindre une efficacité record avec près de **70% de personnes à moins de 50 copies après 16 semaines de traitement**. L'association utilisée, AZT + 3TC + delavirdine est d'une efficacité remarquable, largement équivalente à d'autres trithérapies hautement efficaces. Un essai de combinaison indinavir + AZT + delavirdine s'avère particulièrement intéressant car **la delavirdine améliore la biodisponibilité des inhibiteurs de protéase**. Les autres analyses présentées concernent **l'utilisation de la delavirdine pour des thérapies de sauvetage**. Un traitement relais composé de nelfinavir + indinavir + delavirdine en deux ou trois prises par jour, associé à deux nucléosides, le plus souvent d4T et 3TC, permet d'atteindre au bout de 24 semaines une réduction de 1,9 log de la charge virale et une augmentation de 55 CD4. Seuls trois patients sur 25 ont dû abandonner ce traitement pour des effets secondaires.

Par ailleurs, il semble, selon les résultats des essais cliniques comparant la delavirdine aux autres molécules de sa classe, que **les effets secondaires sont moindres**, notamment les rash cutanés et ne posent apparemment pas de problèmes de troubles métaboliques. Ce qui n'est pas forcément le cas des autres produits qui lui sont associés.