

JOURNÉE DE RÉFLEXION SUR L'ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE

29 mars 2002

En France, 6% des personnes séropositives au VIH sous traitement sont en échec thérapeutique. Ainsi 1 600 à 2 300 personnes ont des CD4 inférieurs à 200 et une charge virale supérieure à 30 000 copies. Parmi elles, 700 à 1 000 personnes ont été exposées aux trois classes de médicaments disponibles.

L'objectif principal de ce colloque était de contribuer à lever les pesanteurs relatives à la prise en charge des patients en échec thérapeutique, en diffusant l'information la plus récente sur des stratégies thérapeutiques innovantes et en mettant en présence les principaux acteurs susceptibles d'améliorer l'accès compassionnel aux médicaments en cours de développement.

Ce colloque devait en particulier permettre de (1) s'entendre sur les définitions de l'échappement, de l'échec et de l'impasse thérapeutiques et en dresser un bilan épidémiologique ; (2) faire le bilan des options de prise en charge pour les personnes en échec et dégager des perspectives pour de nouvelles stratégies thérapeutiques (gigathérapies, interruptions thérapeutiques, nouvelles molécules, stratégies d'attente) ; enfin (3) dresser le bilan des initiatives permettant d'accélérer l'accès aux nouveaux médicaments (points to consider de l'EMA et ATU) et des perspectives pour faciliter cet accès, notamment au niveau européen.

Pour débattre de ces questions, 280 participants sont venus de toute la France, pour moitié des référents thérapeutiques associatifs, pour moitié des cliniciens, chercheurs, représentants de l'industrie pharmaceutique, des agences (ANRS et AFSSaPS) et des pouvoirs publics.

Le comité scientifique de cette journée était composé de Daniel Vittecoq, Cécile Goujard, Françoise Brun-Vézinet, Jacques Izopet, Dominique Costagliola et Dominique Salmon.

Sommaire

I — Contexte et épidémiologie

- La campagne menée par les associations sur l'échec thérapeutique depuis trois ans
Didier Lestrade, TRT-5 p. 3
- Définitions et prévalence de l'échec thérapeutique
Dominique Costagliola, DMI2/ INSERM. p. 5
- L'échec thérapeutique chez les enfants
Albert Faye, Hôpital Robert Debré p. 9

II — Les essais de l'ANRS

- Les essais Puzzle
Patrick Yéni, Hôpital Bichat-Claude Bernard, ancien président de l'AC 5 (ANRS) p. 13
- L'essai Gighaart et ses implications en pratique quotidienne
Claudine Duvivier, Hôpital de la Pitié Salpêtrière p. 16
- L'essai Vista
Francois Clavel, Hôpital Bichat-Claude Bernard p. 21

III — La prise en charge de l'échec et de l'échappement thérapeutique

- Recommandations du groupe d'experts
Christine Katlama, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière p. 24

IV — Le développement des nouvelles molécules

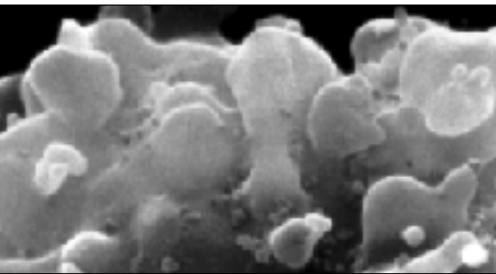
- Les molécules en cours de développement
Dominique Salmon, Hôpital Cochin p. 28
- Industrie pharmaceutique et développement des antirétroviraux – Réflexions
Daniel Vittecoq, GTMS / AFSSaPS p. 33
- Échanges avec la salle et l'industrie pharmaceutique p. 38

V — Table ronde : accès précoce aux médicaments, quelles perspectives ?

- Propositions des associations du TRT-5
Emmanuel Trénado, TRT-5 p. 40
- Les initiatives de l'Union Européenne
Eric Abadie, AFSSaPS p. 43
- Table ronde p. 45
- *Marie-Pierre de Béthune, laboratoire Tibotec*
 - *Jean-François Delfraissy, président de l'AC 5, ANRS*
 - *Philippe Duneton, AFSSaPS*
 - *François Boué, Hôpital Antoine Béclère*
 - *Emmanuelle Wargon, Cabinet du Ministre de la Santé*

Conclusion p. 52

Annexe : avis du Conseil National du Sida p. 54



CONTEXTE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Modérateurs :
Jacques Izopet, Hôpital Purpan
Bruno Spire, TRT-5

La campagne menée par les associations sur l'échec thérapeutique depuis trois ans

Didier Lestrade, TRT-5

Cela fait maintenant trois ans que le TRT-5 travaille sur l'échec thérapeutique. Je me rappellerai d'ailleurs toujours le soir où, tous ensemble au TRT-5, nous en avons parlé pour la première fois. C'est Serge Le Coz qui, un soir d'hiver, a commencé à nous raconter que certains de ses amis ne répondaient plus aux traitements. Il est intéressant de souligner la façon dont cette information nous est arrivée : souvent au TRT-5, une information sur un phénomène important nous arrive par l'anecdotique, par le témoignage. Ce qui était intéressant ce jour-là, c'est que tout de suite dans la discussion, il fût évident que plusieurs membres du TRT-5 connaissaient des personnes dans la même situation, des personnes séropositives de longue date, dont l'état empirait alors que pour l'ensemble des séropositifs les multithérapies étaient la source d'un espoir réel.

Pour beaucoup de malades en échappement, la peur de voir la maladie revenir était grande. Ces malades avaient presque honte d'admettre leur état, je vous rappelle que nous étions en 1999, deux ans à deux ans et demi après l'arrivée des trithérapies. Il était très difficile pour les malades à cette époque d'admettre que le traitement commençait à ne plus fonctionner chez eux. Il était même très difficile de demander aux malades de témoigner pour raconter ce qui se passait dans leur vie.

Très vite le TRT-5 a fait de l'échec thérapeutique son principal cheval de bataille. Nous avons rencontré les laboratoires pharmaceutiques, encouragé les projets d'essais à l'ANRS, alerté l'AFSSaPS⁽¹⁾ et le ministère de la Santé, où Bernard Kouchner nous a reçus. Nous sommes allés chercher des informations du côté du DMI2⁽²⁾ en rencontrant Dominique Costagliola pour évaluer l'étendue du phénomène. Vous savez que l'un des problèmes de l'échec thérapeutique a été de quantifier la situation en terme épidémiologique ; il fallait savoir combien de personnes étaient touchées par cet échec. D'ailleurs, une des grandes erreurs du TRT-5 a été de publier un papier dans *Le Monde* où nous avons exagéré lourdement le nombre de ces cas ; à cette époque-là, nous n'avions aucune certitude sur le nombre de personnes réellement affectées par cette aggravation de la maladie en

France. Nous avons communiqué en direction des médias et de nos propres associations que les multithérapies montraient les premiers signes de faiblesse. Nous avons aussi lancé un appel à témoignage. Act Up a manifesté à plusieurs reprises, Aides a diffusé des campagnes d'affichage qui ont été sûrement les plus radicales de son histoire, tout en lançant une pétition signée par plus de 10.000 personnes sur le sujet. La pression s'est concentrée sur plusieurs produits développés par différents laboratoires : le T-20 de Roche, le lopinavir d'Abbott, le ténofovir de Gilead, la capravirine d'Agouron, le tipranavir de Boehringer Ingelheim.

Cette campagne est une des rares campagnes du TRT-5 qui ait mené à un échec. Ce n'est pas un échec complet, mais les fruits de notre travail sont longs à venir. Bien sûr, nous sommes parvenus à alerter l'ensemble des agences sur le problème. Mais l'industrie n'a pas cédé, certains produits espérés sont même toujours en attente, d'autres comme le Kaletra d'Abbott ont été commercialisés avec le succès qu'on sait, mais au rythme choisi par l'industriel, dans une attitude de mépris total des malades.

(1) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, ou Agence du Médicament.

(2) Banque de données informatisée comprenant des informations sur plus de 70 000 patients suivis à l'hôpital.



Aujourd'hui, de nouveaux enjeux rendent cette démarche encore plus complexe. **Le système français des ATU⁽³⁾ que nous soutenons de toutes nos forces et qui a permis de sauver des milliers de vies en France se trouve parfois critiqué** par les chercheurs et les médecins. Il faut en outre adapter le système à l'échelle européenne. La France est bien placée pour l'accès précoce aux molécules, mais que se passe-t-il dans les autres pays européens ? Nous sommes obligés d'en tenir compte exactement comme nous sommes forcés de réfléchir à l'accès aux médicaments dans les pays en développement.

C'est pourquoi nous sommes réunis aujourd'hui. **Il faut réduire les délais d'attente des molécules prometteuses pour toutes les personnes qui n'ont plus d'autres opportunités thérapeutiques, il faut réfléchir ensemble au développement des essais, à une uniformisation par le haut des systèmes au niveau européen, à une meilleure collaboration entre les industriels.** N'oublions pas que la situation est toujours aussi dramatique pour les personnes qui attendent de nous des mesures concrètes.

L'échec thérapeutique aujourd'hui, ce sont des malades que personne ne voit, à part les médecins et quelques bénévoles des associations. Les médias ont totalement détourné les yeux vers d'autres sujets. D'ailleurs je me demande si les médias vont venir nous rejoindre aujourd'hui sur un sujet aussi grave.

L'échappement thérapeutique est lié à d'autres problématiques de l'épidémie aujourd'hui : l'arrogance de certains industriels, qui imposent des prix absolument indécents pour leurs produits dans le cadre des ATU, les projets d'autoriser la publicité au niveau européen pour le diabète, le sida ou l'asthme, qui vont renforcer plus que jamais le pouvoir du marketing des grands industriels. Ce sont des documents publicitaires diffusés qui cachent ou réduisent l'impact des effets indésirables des molécules. C'est encore et toujours une collaboration trop lente entre les industriels dont certaines molécules se trouvent au centre de presque toutes les multithérapies innovantes. Certains d'entre vous se sentiront certainement visés par ces remarques.

N'oubliez pas que l'impasse thérapeutique est l'un des sujets les plus conflictuels qui existent dans le sida, car il relève de l'éthique, de la vie, de la mort et des parts de marché.

Aujourd'hui, le TRT-5 a dix ans. Nous avons commencé ce travail inter-associatif en 1992. Il est très rare de prendre du recul pour apprécier le chemin parcouru, mais nous sommes vraiment très fiers de notre travail. **Le TRT-5, on ne le réalise pas assez, est un des rares mouvements inter-associatifs où les principes initiaux, politiques et sentimen-**

taux ont été respectés. Nous sommes et nous restons au service des malades ; nous restons indépendants face à l'industrie et cette indépendance, on ne la trouve pas partout. Il est vital de garder cet outil unique en France, il est vital de préserver cette passerelle entre les malades d'une part et les agences gouvernementales, l'industrie et les chercheurs d'autre part. Nous avons encore beaucoup de travail pour les années à venir. Merci.

Questions

Maxime Journiac, TRT-5 : Didier, tu dis qu'on s'est trompé en 1999 quand on a parlé de 10 000 personnes, mais c'était les chiffres dont on disposait à l'époque. Personne ne se préoccupait vraiment de la prise en charge des personnes en échappement thérapeutique lourd. Ces chiffres inquiétants étaient plausibles, mais heureusement des cliniciens ont mis en place des stratégies innovantes qui ont permis d'éviter cela.

Catherine Leport, Hôpital Bichat : Une question qui me tient à cœur en tant que clinicien concerne le recouplage entre la prise en charge des patients y compris ceux qui sont en échec thérapeutique et la prévention.

Didier Lestrade : C'est un grand dilemme dans ma vie et dans mon engagement. L'histoire du TRT-5 a toujours été de travailler sur la science dure. Mais on voit de plus en plus que l'impasse thérapeutique et les effets indésirables ont un impact direct sur la prévention. On a parlé des effets indésirables l'année dernière à cette même journée, de la vie au long terme des malades avec les traitements, de comment vivre sa sexualité. Bien sûr, les personnes continuent à vivre mais elles ont de vraies difficultés pour vivre au jour le jour, la sexualité, la prévention, ces choses-là. On a souvent considéré que la sexualité est une chose en plus, mais c'est vrai que c'est tout à fait interdépendant.

Dans l'ordre du jour de cette journée, nous nous sommes limités à l'impasse thérapeutique au sens strict parce que le problème essentiel pour nous est de maintenir en vie les personnes en échec thérapeutique grave. □

(3) Autorisation Temporaire d'Utilisation.

Définitions et prévalence de l'échec thérapeutique

Dominique Costagliola, DMI2/INSERM

La plupart des données utilisées dans cet exposé sont issues de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH regroupant les données de 68 hôpitaux en France et 29 CISIH⁽¹⁾, recueillies sur le logiciel DMI2. Le Laboratoire INSERM que je dirige assure l'exploitation épidémiologique de ces données.

Quand on parle d'échec thérapeutique, de quoi parle-t-on ?

L'échec clinique

L'objectif premier d'un traitement est « **pas de pathologies opportunistes, pas de décès** ». Que nous apprennent les données épidémiologiques ?

L'introduction des bithérapies puis des trithérapies est associée à une diminution de 75% des cas de sida et des décès entre 1994 et 2000 (voir graphique). En 1994, les cas de sida étaient de 202 pour mille patients-années, ce qui signifie que si on suivait 100 patients pendant un an (donc 100 patients-années) 20 développaient un sida pendant l'année. On est tombé à 42 pour mille patients-années en 2000, soit 4,2% des patients, avec une baisse très importante entre 1994 et 1997 et plus lente ensuite. Pour les décès, on est passé de 10,9 pour mille patients-années à 2,2 sur la même période.

L'évolution des différentes pathologies opportunistes entre 1994 et 2000 montre que les pathologies qui restent

fréquentes sont les pneumopathies bactériennes (18 cas pour mille patients-années) Les autres pathologies opportunistes ont baissé globalement de 60 à 80% de leur incidence initiale ; aujourd'hui les taux sont très faibles avec en moyenne un cas par an pour cent patients suivis.

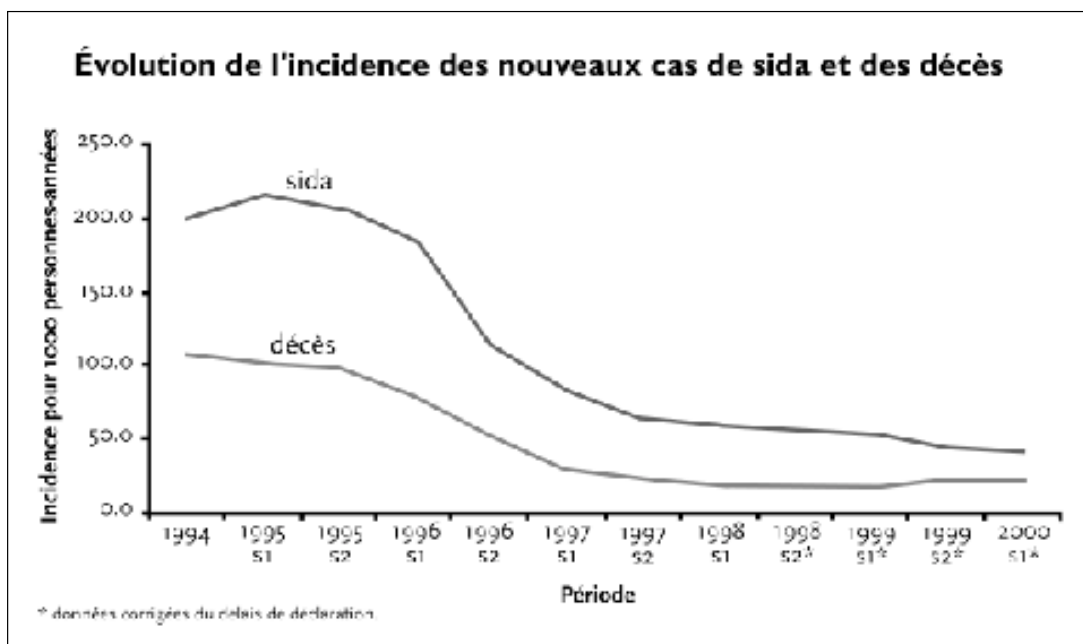
Une remarque sur les lymphomes qui suscitent beaucoup d'interrogations : leur incidence a baissé mais moins que pour les autres pathologies : elle a baissé de moitié pour les lymphomes non hodgkiniens et d'un tiers pour les lymphomes cérébraux primaires.

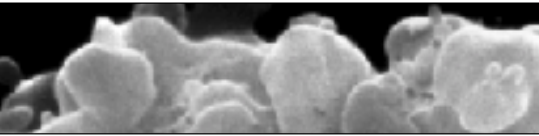
Pourquoi y a-t-il encore des cas de sida ?

Entre 1997 et 1999, un tiers des patients sont pris en charge alors que leur taux de CD4 est inférieur à 200. Près des deux tiers des cas de sida s'expliquent par une prise en charge trop tardive. Au bout d'un an, 10 à 12% des malades pris en charge avec un taux de CD4 inférieur à 200 sont décédés, alors que c'est le cas pour 1 à 2% « seulement » des patients qui sont pris en charge plus précocement. **Il ne s'agit pas là, à proprement parler, d'échec thérapeutique, mais d'un échec de la politique de dépistage et de la prise en charge.**

Seul un tiers des cas correspond réellement à un échec

(1) Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine.





thérapeutique, c'est-à-dire à des patients déjà suivis chez lesquels une pathologie opportuniste se développe malgré la prise de traitements.

L'échec biologique

Quelles sont les normes permettant de définir un échec biologique ?

Une étude sur les données de la base hospitalière, qui concerne 2 236 patients, a permis de déterminer la probabilité de ne pas développer de sida en fonction de la réponse au traitement 6 mois après son instauration. Les critères de jugement, peu exigeants dans cette étude, étaient d'avoir une baisse de la charge virale d'au moins un log et une augmentation des CD4 d'au moins 50 cellules.

- **Le meilleur pronostic concerne les patients qui ont une réponse immunologique et virologique : 95% d'entre eux n'ont pas développé de sida au terme du suivi.** Les patients qui ont une réponse immunologique sans avoir de réponse virologique ont un pronostic similaire.

- Les patients qui ont une réponse virologique sans réponse immunologique sont plus à risques : seuls 90% d'entre eux ne développent pas de sida pendant la période de suivi. Chez ce type de patients dont l'immunité trop faible les expose à des pathologies opportunistes, des interventions pour faire remonter les CD4 sont éventuellement pertinentes, mais cela sera abordé dans l'intervention sur la prise en charge de l'échec.

- Enfin les patients qui n'ont aucune réponse sont les plus à risque : 83% d'entre eux ne développent pas de sida.

Des résultats similaires⁽²⁾, en miroir, montrent la probabilité de développer un sida ou de décéder dans une étude qui porte sur une cohorte suisse. Les définitions du succès virologique et immunologique sont plus strictes : il faut avoir une charge virale indétectable et plus de 200 CD4 6 mois après l'instauration d'un traitement. Les patients qui restent en dessous des 200 CD4 et qui ne sont pas indétectables ont le plus grand risque de progression : 17% d'entre eux font un sida. On retrouve exactement la même gradation que dans l'étude française entre les patients qui ont une réponse virologique sans réponse immunologique (4% de sida), et les patients qui ont une réponse immunologique pour lesquels le risque est moindre (2 à 3%).

L'échec virologique

Ce terme recouvre deux cas de figure : d'une part une absence de réponse à un traitement, d'autre part un rebond faisant suite à une réponse positive. C'est ce que

l'on appelle généralement un échappement. A partir de quel niveau de rebond peut-on parler d'échappement avec un risque clinique ?

Une étude sur les données de la base hospitalière a permis de déterminer le risque de survenue d'échec clinique en fonction de trois niveaux de réponse virologique : les patients inclus ont tous eu une réponse virologique ; certains sont restés indétectables, d'autres ont eu un rebond avec une charge virale qui est restée inférieure à 5 000 copies, d'autres enfin ont retrouvé une charge virale supérieure à 5 000 copies. La progression clinique à un an montre que les patients avec une charge virale supérieure à 5 000 copies ont le plus mauvais pronostic clinique, alors que les patients qui sont restés indétectables et les patients dont la charge virale a rebondi tout en restant inférieure à 5 000 copies ont le même pronostic. Cela nous incite à penser que 5 000 copies est un bon seuil pour définir le rebond virologique.

Si on prend comme critère de succès un taux de CD4 supérieur à 200 et une charge virale inférieure à 500 copies, on constate que le pourcentage de patients en succès est en augmentation depuis 1996 et atteint environ 43% en 2000. Avec un critère de charge virale moins sévère (seuil fixé à 5 000 copies), le pourcentage de succès s'élève à 57%.

Pour ce qui concerne l'échec, on remarque que les patients qui ont moins de 200 CD4, et plus de 30 000 copies de charge virale sont moins nombreux : ils représentaient 9% des patients au premier semestre 1997 et 4,8% au deuxième trimestre 2000 (voir graphique).

Comment faire pour extrapoler ces résultats à l'ensemble des séropositifs en France ?

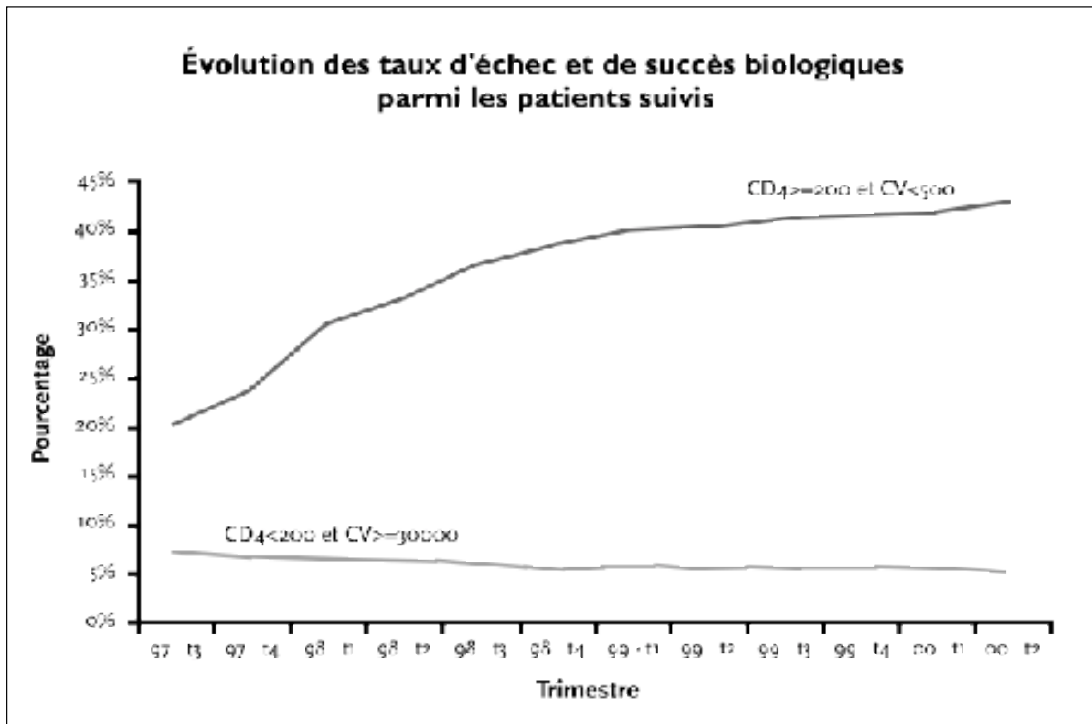
En 1993, on avait estimé que la base de données incluait 47 à 70% des personnes atteintes en France. Par ailleurs, on constate qu'environ 36 000 personnes ont eu au moins une visite au cours de l'année 2000. En corrigeant ces chiffres avec le taux de couverture de la base, on peut estimer qu'au cours de l'année 2000, entre 54 000 et 73.000 patients ont été vus en France dans des hôpitaux. On peut donc estimer que 1 600 à 2 300 malades sont en échec biologique majeur avec une charge virale supérieure à 30.000 copies et un taux de CD4 inférieur à 200 au cours du deuxième trimestre 2000 en France.

L'impasse thérapeutique

C'est la forme extrême de l'échec thérapeutique : les malades en impasse sont en échec au sens défini précédemment et, en outre, n'ont plus d'option thérapeutique parce qu'ils sont porteurs de virus résistants à toutes les familles d'antirétroviraux actuellement disponibles.

Le pourcentage de malades en échec biologique majeur croît en fonction du nombre d'antirétroviraux qu'ils ont

(2) Etude de Ledergerber et al, JAMA 1999.



pris dans leur histoire thérapeutique pour atteindre près de 35% chez les patients qui ont reçu 12 ARV et plus. A partir de là, on peut estimer que 1 100 à 1 600 patients en France sont en échec biologique majeur et ont été exposés à au moins 7 antirétroviraux différents, et que parmi eux 700 à 1000 patients ont été exposés à au moins deux nucléosides, deux antiprotéases et un non-nucléosidique.

L'étude Multivir du groupe « résistances » de l'ANRS (AC 11) a permis d'étudier tous les génotypes qui ont été prescrits en juin 2001 dans 17 laboratoires de virologie médicale. Cette étude sera renouvelée régulièrement pour permettre un suivi de la situation des multirésistances. 6 500 charges virales environ ont été effectuées. Parmi elles 2 780 étaient détectables. 456 génotypes ont été réalisés.

La définition de la résistance à une classe thérapeutique utilisée était :

- Pour la résistance aux nucléosides, avoir 3 mutations à l'AZT, ou la mutation Q151 M ou une insertion au codon 69,
- Pour la résistance aux non-nucléosidiques, avoir une mutation parmi celles qui sont connues pour conférer des résistances croisées,
- Pour la résistance aux antiprotéases, avoir au moins une mutation aux positions 82 et 90, ou 82 et 84 ou 84 et 90.

Parmi les génotypes réalisés, 34% présentaient une résistance à une famille d'antirétroviraux selon cette définition, 19% à deux familles, et 7% à trois familles.

L'extrapolation de ces résultats permet d'estimer que le nombre de patients résistants aux trois familles de médicaments en juin 2001 se situe entre 1 500 et 2 000. Environ un

tiers de ces personnes sont en échec majeur avec une charge virale supérieure à 30 000 et des CD4 inférieurs à 200.

Je voudrais remercier tous les centres participant à la base de données hospitalière et en particulier les techniciennes d'études cliniques.

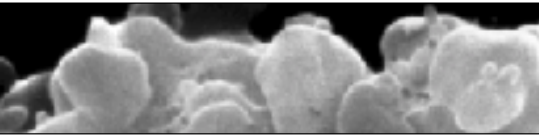
Estimation du nombre de patients en échec

Échec biologique majeur (charge virale supérieure à 30 000 copies/ml et un taux de CD4+ inférieur à 200/mm³) au cours du deuxième trimestre 2000 :

- entre 1 600 et 2 300 patients,
- entre 1 100 et 1 600 patients qui ont été exposés à au moins 7 molécules antirétrovirales au cours de leur suivi,
- entre 700 et 1 000 sujets ayant reçu au préalable au moins 2 NRTI, 2 IP et 1 NNRTI.

Nombre de patients porteurs de virus résistants à 3 familles en juin 2001 :

- entre 1 500 et 2 000 dont 28% en échec biologique majeur.



Questions

Didier Lestrade, TRT-5 : Vous dites qu'il y aurait 1 100 à 1 600 patients ayant pris au moins 7 molécules en 2000, cela me semble sous-estimé.

Dominique Costagliola : Il s'agit de patients ayant pris au moins 7 molécules et en échec biologique majeur. Il y en a bien plus qui ont été exposés à 7 molécules évidemment.

Question : Le seuil de 5 000 copies qui définirait le rebond virologique acceptable n'a-t-il pas été défini en fonction d'une durée d'observation trop courte? Est-ce qu'on peut imaginer d'autres seuils ?

Dominique Costagliola : C'est vrai que la durée de l'observation est courte : on va en moyenne jusqu'à trente mois après l'initiation du traitement. Mais ce seuil est confirmé par une étude faite dans Aproco : tant que la charge virale reste inférieure à 5 000 copies, l'évolution des CD4 est positive alors qu'elle devient négative pour les charges virales supérieures. Bien évidemment un virus qui réplique jusqu'à ce seuil peut devenir résistant et poser, à terme, des difficultés de choix de traitement. Ceci est particulièrement vrai pour les traitements avec les non-nucléosidiques qui génèrent plus rapidement des résistances que les antiprotéases. Les données que j'ai présentées, comme celles d'Aproco, concernent des trithérapies avec antiprotéase. Les résultats ne seraient peut-être pas identiques avec une trithérapie avec non-nucléosidique, mais on n'a pas assez de recul pour savoir ce qui se passe dans ce cas. La question est, de toute façon, très pertinente.

Claire Vannier, Act Up-Paris : Y a-t-il des différences entre les malades infectés par le VIH-1 et ceux infectés par le VIH-2 pour ce qui concerne l'échec thérapeutique?

Dominique Costagliola : L'ANRS finance la cohorte HIV2 qui suit les malades infectés par le VIH-2, mais je n'ai pas les résultats.

Une réponse dans la salle : Je n'ai pas les chiffres en tête mais la virémie des malades infectés par le VIH-2 est plus faible que celle des malades infectés par le VIH-1, il s'ensuit que l'infection à VIH-2 a une progression clinique beaucoup plus faible que l'infection à VIH-1.

Dominique Salmon, Hôpital Cochin : Dans les résultats de la cohorte suisse il m'a semblé que le groupe des bons répondeurs virologiques et immunologiques se détache nettement alors que les trois autres groupes sont moins bons, même ceux qui ont un taux de CD4 supérieurs à 200 et une charge virale détectable, alors que tu mets ces derniers avec ceux qui vont bien. Est-ce aussi une question de seuil ?

Dominique Costagliola : Même si les écarts entre les courbes des 2 études sont différents, les résultats sont similaires. Si nous choisissons les mêmes définitions qu'eux, nous obtenons des courbes qui ressemblent beaucoup aux leurs. Cela illustre le fait que l'ordonnement des risques est le même.

Didier Lestrade, TRT-5 : Est-ce que les données américaines sont similaires, sachant que l'accès aux molécules a été plus précoce là-bas ?

Dominique Costagliola : Dans les autres pays d'Europe, l'accès au traitement a été plus tardif, et il y a plus de difficultés à accéder aux nouvelles molécules. Donc le problème est sans doute moins sévère qu'en France. Aux USA, il est plus difficile de juger de la situation et je n'ai pas connaissance de données sur ce point.

Lisa Difournier, Hôpital de Melun : Comment considérez-vous au point de vue de l'échec thérapeutique les patients naïfs qui refusent le traitement avec moins de 200 CD4 ou ceux qui arrêtent leur traitement?

Dominique Costagliola : Pour moi, un des objectifs du traitement est de ne jamais descendre au dessous de 200 CD4. L'expérience et les données sur la prise en charge tardive montrent que lorsque l'on commence un traitement en dessous de ce seuil, on ne « rattrape pas » tout. Pour les patients qui arrêtent, je n'ai pas beaucoup de données, mais je pense que le seuil de 200 CD4 reste important. En général, après arrêt, les malades redescendent au niveau où ils étaient quand on a commencé le traitement. Cela mériterait d'être plus étudié, il faudrait plus de données.

Question : Quelle est la charge virale des malades porteurs de virus résistant aux 3 classes d'antirétroviraux ?

Dominique Costagliola : En fait, elle est très variable : entre 500 et 500.000 copies. La charge virale n'est pas forcément très élevée, puisque 37% « seulement » ont une charge virale supérieure à 30 000 copies/ml. □

L'échec thérapeutique chez les enfants

Albert Faye, Hôpital Robert Debré

Comme chez l'adulte, les multithérapies ont eu un impact majeur sur la morbidité et la mortalité due au VIH chez l'enfant. Des études américaines récentes portant sur plus de 1 000 enfants inclus dans des essais thérapeutiques entre 1996 et 1999 montrent que le taux de mortalité est passé de 5,3% en 1996 à 0,7% en 1999. Cette diminution est essentiellement liée à l'utilisation des antiprotéases. Malgré l'existence de bons résultats cliniques et immunologiques, on est confronté chez l'enfant à des échecs virologiques de façon peut-être un peu plus importante que chez l'adulte.

Les difficultés d'évaluation de l'échec thérapeutique chez les enfants

Les définitions de l'échec thérapeutique chez l'enfant sont, a priori, identiques à celles de l'adulte. Dans cet exposé il sera surtout question de l'échec virologique défini comme une charge virale détectable, en général supérieure à 50 ou 500 copies/ml après 6 mois de traitement.

Il est difficile d'évaluer cet échec parce qu'il n'y a pas d'étude comparative – bien entendu – entre l'enfant et l'adulte concernant les traitements antirétroviraux ; le petit nombre d'enfants touchés rend difficile l'interprétation des études comparatives. Par ailleurs, on a du mal à interpréter les déterminants de l'échec thérapeutique chez l'enfant parce qu'ils sont souvent intriqués et associent des problèmes de métabolisme du médicament, de pharmacocinétique, mais aussi des problèmes d'observance liés en particulier aux formes galéniques mal adaptées pour l'enfant. Enfin, il y a probablement un décalage des études disponibles avec les résultats actuels des multithérapies. On peut être un peu plus optimiste en ce

moment grâce à l'amélioration de la prise en charge des enfants ; on a certainement de meilleurs résultats que ceux qui ont été publiés, en particulier au début de l'ère des multithérapies.

Le tableau ci-dessous présente les résultats de 5 études. Trois d'entre elles concernent le nourrisson : l'Enquête Pédiatrique Française (EPF), l'étude Penta 7 et l'étude PACTG 356. Les deux autres concernent l'enfant plus âgé : celle de l'équipe new-yorkaise de Borkowsky et l'étude M98-940. La portée de ces chiffres est très limitée : ces études concernent quelques dizaines de patients au maximum.

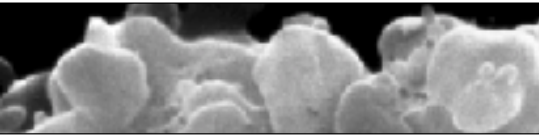
- L'Enquête Pédiatrique Française a inclus dans une petite cohorte 31 nourrissons de moins d'un an sous multithérapie. C'est une étude rétrospective. Les multithérapies sont diverses ; elles comportaient essentiellement du ritonavir et du nelfinavir. L'âge moyen à l'initiation du traitement était de 3 mois environ, la charge virale moyenne de 5,8 log – donc plus importante que celle qu'on constate habituellement dans des essais comparables chez l'adulte – et les CD4 à 29%. Huit enfants au total étaient au stade sida.

Quelques études

	N	Age en année	CV log	CD4	Suivi en mois	CV<500	CD4>20%
EPF	31	0,3	5,8	29%	27	18%	100%
Penta 7	20	0,3	5,6	33%	12	39%	100%
Pactg 356	24	< 0,3	?	?	21	62%	?
Borkowsky	75	8	4,7	22%	44	25-35%	?
M98-940 Naïfs	44	4,8	4,9	22%	18	89%	98%>15%
M98-940 Exp.	56	5,7	4,5	26%	18	68%	

EPF : Multithérapie avec RTV et NFV, Faye et al, J Pediatr Inf Dis, sous presse.
PENTA 7 : d4T+ddl+NFV, Compagnucci et al, CROI 2002.
Pactg 356 : tri ou quadrithérapie avec NFV, NVP, ABC, Luzuriaga et al, J Virol 2000.

Borkowsky : traitement non précisé, Nikolic-Djokic et al, JID 2002
M98-940 : Lopinavir/rvtv + (d4T+3TC naïf) ou (NVP+ 1 ou 2 INRT), Cahn, Buenos Aires, 2001.



Sur un suivi moyen de 27 mois, on constate des résultats assez inquiétants, dans la mesure où **seulement 18% de ces nourrissons ont une charge virale inférieure à 500 copies au terme du suivi. En revanche, on constate que 100% de ces nourrissons ont des CD4 supérieurs à 20% : le déficit immunitaire est modéré ou absent.**

- L'étude Penta 7 concerne 20 nourrissons inclus dans une étude prospective utilisant une trithérapie à base de d4T, ddI et nelfinavir. L'âge moyen à l'inclusion de ces nourrissons était de 3 mois, la charge virale de 5,6 log et les CD4 à 33%. Ces enfants ont donc un déficit immunitaire un peu moins marqué que dans l'Enquête Pédiatrique Française. Après un suivi moyen de 12 mois, on constate que **39% de ces nourrissons ont une charge virale inférieure à 400 copies.** Et 100% des nourrissons ont des CD4 supérieurs à 20%. Ces résultats sont meilleurs mais pas pour autant satisfaisants.

- La dernière étude portant sur des nourrissons est l'étude PACTG 356 qui inclut 24 nourrissons. Les traitements étaient essentiellement des quadrithérapies à base de nelfinavir, nevirapine et abacavir. L'âge moyen à l'initiation du traitement était inférieur à 3 mois. On n'a que peu de détails sur les échecs dans cette étude : ce qui a été publié jusqu'à présent concerne les succès thérapeutiques. Sur un suivi moyen de 21 mois, on constate que **62% des nourrissons ont une charge virale indétectable (avec un seuil à 500 copies).** Ici, les résultats sont donc meilleurs mais on est dans le cadre d'un essai thérapeutique, ce n'est pas une étude rétrospective.

- Concernant cette fois le plus grand enfant, l'équipe New-Yorkaise de Borkowsky a réalisé une étude rétrospective qui a inclus 75 enfants, dont l'âge moyen était de 8 ans à l'inclusion. Les traitements étaient des multithérapies à base de deux nucléosides et d'une antiprotéase ou plus. La charge virale à l'initiation du traitement était de 4,7 log, les CD4 à 22% ; cinquante de ces enfants étaient assez avancés dans la maladie. Sur un suivi moyen de 44 mois, les résultats sont comparables à ceux de l'Enquête Pédiatrique Française ; les enfants ont été répartis en trois groupes : absence de déficit immunitaire, déficit immunitaire modéré et déficit immunitaire sévère à l'initiation du traitement. **Les résultats n'ont pas montré de différence en terme immunologique entre ces 3 groupes : les pourcentages de réponse vont de 25 à 35%.**

- La dernière étude que je voulais vous présenter est l'étude M98-940 qui évalue lopinavir/ritonavir associé au d4T/3TC chez des patients naïfs et nevirapine associée à un ou deux nucléosides chez des patients expérimentés. L'âge moyen est proche de 5 ans. La charge virale à la baseline va de 4,9 log pour les enfants naïfs à 4,5 log pour les enfants exposés. Sur un suivi moyen de 18 mois on constate que 89% des enfants naïfs ont une charge virale

inférieure à 400 copies, et 71% à 50 copies : ces résultats sont impressionnants, comparables à ceux de l'adulte. **68% des enfants expérimentés ont une charge virale inférieure à 400 copies** au terme du suivi, et enfin 98% d'entre eux ont des CD4 supérieurs à 15%.

Il ressort de ces études une grande variabilité des résultats qui s'explique par la différence des types d'études : études rétrospectives qui reflètent la pratique quotidienne et ce qui se passe au jour le jour dans les cohortes, ou essais thérapeutiques où l'on a globalement l'impression de meilleurs résultats parce qu'il y a certainement une motivation plus grande des investigateurs et des patients (ce qui ne devrait pas être le cas !).

Les déterminants de l'échec thérapeutique chez les enfants

On peut identifier trois déterminants de l'échec thérapeutique chez les enfants :

- la spécificité pédiatrique de la pharmacocinétique des antirétroviraux,
- la puissance thérapeutique insuffisante,
- les difficultés accrues d'observance et d'accession à des formulations réellement pédiatriques.

La spécificité pédiatrique de la pharmacocinétique des antirétroviraux

Force est de constater qu'au début des multithérapies, ce problème n'a pas été pris en compte : peu d'études de pharmacocinétique étaient disponibles avant l'utilisation courante de ces médicaments chez l'enfant, en particulier pour les antiprotéases. Pourquoi ?

- parce qu'il y a peu d'enfants infectés dans les pays industrialisés,
- **parce que les études de pharmacocinétique sont difficiles à réaliser chez l'enfant et encore plus chez le nourrisson,** en particulier du fait du très grand nombre de prélèvements à effectuer,
- parce que les pédiatres ont fait une certaine pression sur les laboratoires pharmaceutiques et les pouvoirs publics pour avoir rapidement des médicaments pour les enfants après qu'ils ont été disponibles pour les adultes, avec raison bien sûr, mais cela au prix d'un manque de données pharmacocinétiques pédiatriques.

Pourtant, ces données sont importantes du fait de l'immaturation du métabolisme du nourrisson : par exemple on constate l'immaturation, avant 3 mois, de certaines enzymes métabolisant les antiprotéases. Par ailleurs, on sait que l'alimentation, essentiellement lactée chez le nourrisson, influe sur l'absorption de certaines molécules. Enfin, il faut tenir compte de l'influence possible du traitement de la mère pendant la grossesse sur le métabolisme du nourrisson, mais ce n'est là encore qu'une hypothèse.

À ce sujet, les résultats de l'étude Penta 7 sont très inté-

ressants. 20 pharmacocinétiques ont été réalisées, ce qui est un nombre important pour une étude pédiatrique : elles ont été effectuées chez 12 nourrissons au quinzième jour et au sixième mois de traitement. Au début de l'essai, la dose de nelfinavir préconisée par le laboratoire était de 90 mg par kilo et par jour en 3 prises. À l'issue de l'étude de pharmacocinétique, la dose a été montée rapidement à 150 mg par kilo et par jour en deux prises. Ceci équivaut à 5 fois la dose adulte à un poids équivalent. Par ailleurs, on a pu constater une grande variabilité des résultats en fonction des enfants : **en pédiatrie, il y a une grande variabilité interindividuelle du métabolisme**. Enfin, d'autres résultats de pharmacocinétique à 18 mois vont être publiés : à cet âge les taux de nelfinavir sont relativement importants, et on sera peut-être amené à baisser les doses. Ainsi, on constate une variation importante du dosage de ces médicaments en fonction de l'âge.

On peut tirer quatre « leçons » de l'étude de pharmacocinétique de Penta 7 :

- **L'enfant n'est pas « un adulte en miniature ».**
- **L'utilisation de doses sub-optimales au début des multithérapies a pu conduire à des échecs.**
- **Avant l'utilisation de nouvelles molécules chez l'enfant, il faut s'assurer de la disponibilité et de la cohérence des données pharmacocinétiques.**
- **Indirectement, ces résultats sont un argument en faveur du dosage des antirétroviraux en pédiatrie, dont l'intérêt cependant n'est pas encore démontré formellement.**

La puissance thérapeutique insuffisante

Après la pharmacocinétique, la deuxième question pour comprendre ces échecs thérapeutiques est de savoir si la puissance thérapeutique est suffisante. Chez le nourrisson, le niveau de charge virale médian dans les premiers mois de vie est de 300 000 copies/ml avec un plateau de charge virale qui est atteint très tardivement, vers l'âge de 2 à 5 ans.

On peut tirer deux conclusions des études Penta 7 et PACTG 356 qui, il faut le rappeler, portent sur un tout petit nombre de sujets. Dans Penta 7, les 4 nourrissons qui ont une charge virale supérieure à 1 000 000 copies/ml à l'initiation du traitement sont en échec virologique. Dans l'étude PACTG 356, sur 15 enfants en succès virologique, 12 sont sous quadrithérapie. **Cela pourrait être un argument pour l'utilisation chez les enfants qui ont une charge virale initiale élevée d'une multithérapie plus puissante que la trithérapie.** Mais il faut alors se demander si ce que l'on gagnera en puissance ne sera pas perdu du fait de problèmes d'observance ou d'interférences entre les molécules administrées.

L'observance en pédiatrie

Il y a peu d'études spécifiques sur ce sujet : les modes d'évaluation de l'observance sont différents de ceux de l'adulte et le nombre d'enfants concernés est faible.

Dans l'Enquête Pédiatrique Française, 14 des 29 changements de traitements étaient motivés par des problèmes d'observance. Mais l'évaluation de l'observance était faite par le clinicien : on connaît la limite de ce type d'évaluation.

Dans l'essai Penta 5, un essai européen d'évaluation des combinaisons associant AZT/3TC ou 3TC/abacavir plus ou moins nelfinavir, une sous-étude d'observance a été effectuée à partir d'auto-questionnaires parentaux. On a ainsi remarqué que le nelfinavir était la molécule la plus difficile à prendre (38% des personnes rencontraient des difficultés), les difficultés diminuant avec le temps. Par ailleurs, l'adhérence complète était obtenue seulement pour 74% des enfants ; elle semblait s'améliorer avec l'âge, notamment pour les enfants de plus de 10 ans. Enfin, **les enfants adhérents avaient une chance relative de succès supérieure de 1,91 fois aux enfants non adhérents** : il y a donc probablement un rôle de l'adhérence dans le succès au traitement.

L'étude la plus complète dont nous disposons sur l'observance est parue en 1999⁽¹⁾ et concernait 72 enfants sous multithérapie avec inhibiteur de protéase. Les analyses des « données pharmacies »⁽²⁾ ont été effectuées dans les 6 premiers mois. Ce genre d'analyse est difficile à faire parce que chez l'enfant la posologie varie en fonction de l'âge et que les présentations en sirop sont difficiles à mesurer. Les enfants étaient considérés comme adhérents s'ils avaient pris plus de 75% de l'inhibiteur de protéase et plus de 75% de l'ensemble de leur traitement. Les résultats montrent 58% d'enfants adhérents selon ces définitions. À 6 mois de traitement, 52% des enfants adhérents avaient une charge virale inférieure à 400 copies contre seulement 10% pour les enfants qui n'étaient pas adhérents.

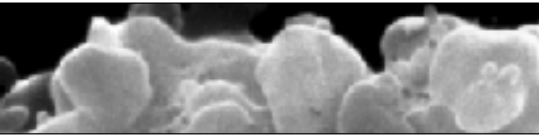
Quels sont les déterminants des difficultés d'observance ?

Ils sont variables en fonction de l'âge. Il peut s'agir de l'opposition physique du nourrisson à la prise de tout traitement, antirétroviral ou autre. Pour tout parent, le fait de donner un médicament à un nourrisson peut être un véritable combat, vous imaginez alors pour les multithérapies... Il peut s'agir de l'oubli de l'adolescent en fonction des circonstances, que ce soit en vacances, en week-end, ou encore des problèmes comparables à ceux de l'adulte et qui ne dénotent pas forcément une opposition de l'adolescent. Par ailleurs, **la formulation galénique des antirétroviraux pose aussi des difficultés très importantes**, en particulier chez les nourrissons. Vous connaissez tous le problème du nelfinavir en poudre qui n'a pas très bon goût, et qui, mélangé avec du lait, donne une consistance assez grumeleuse qui n'est pas très facile à donner. De plus, la quantité de poudre (presque le quart) est très importante comparée au volume de lait à donner au petit nourrisson. Autre point qui me paraît important : il n'y a aucune présentation combinée chez l'enfant. On peut donner des présentations combinées telles que Combivir et Trizivir seulement à partir du moment où l'enfant pèse 35 à 40 kilos, c'est-à-dire à l'adolescence.

Pour finir, les effets indésirables. On a souvent remarqué que les coliques du nourrisson étaient majorées par les trai-

(1) Watson et al., *Pediatr Inf Dis J*, 1999.

(2) Comptage des retours de médicaments.



tements antirétroviraux, provoquant des pleurs et une prise irrégulière du traitement par l'enfant. Les problèmes de lipodystrophie et de dyslipidémies chez l'adolescent et chez l'enfant touchent environ un tiers des enfants suivis d'après une étude transversale effectuée à l'hôpital Robert Debré.

Comment améliorer l'observance en pédiatrie ?

La prise en charge des problèmes d'observance est difficile car les alternatives sont limitées. Les pédiatres ont peut-être eu le tort de maintenir trop longtemps les mêmes traitements pour des enfants en échec virologique, mais il n'y a que peu d'alternatives thérapeutiques avec des présentations galéniques adaptées.

Les structures spécifiques de prise en charge de l'observance faisant intervenir différentes disciplines sont malheureusement quasiment inexistantes.

Dans certaines situations rares, on peut effectuer une **gastrostomie** temporaire. On pratique un petit orifice au niveau de l'estomac dans lequel on branche une sonde. C'est en général très bien supporté par l'enfant malgré le problème esthétique. Cette alternative est réservée à des situations de grandes multithérapies et d'échecs thérapeutiques majeurs. Enfin, il faut rappeler **la nécessité d'évaluer en pédiatrie des traitements combinés et des doses uniques quotidiennes.**

En conclusion, je voudrais finir sur une note un peu plus optimiste. **On a quand même l'impression que l'échec thérapeutique chez l'enfant diminue**, parce qu'il existe de nouveaux antirétroviraux puissants avec des présentations qui sont plus adaptées à l'enfant. Un effort a été fait par les laboratoires en ce sens, je pense en particulier à des médicaments comme l'abacavir, l'efavirenz, la névirapine, le lopinavir/ritonavir. Par ailleurs, il est certain que l'on connaît beaucoup mieux les posologies des traitements et que l'on peut s'aider des dosages d'antirétroviraux. Prochainement, des résultats d'études plus encourageants devraient paraître.

Le problème actuellement en France est celui de la prise en charge des très nombreux enfants qui ont des CD4 tout à fait satisfaisants, mais qui sont en échec virologique.

Les axes de recherches qui me paraissent prioritaires sont d'affiner les stratégies thérapeutiques d'initiation et de changement de traitement chez l'enfant. Il faut aussi définir la place des stratégies d'arrêt de traitement ; en pédiatrie il n'y a pas eu d'essais sur ce sujet jusqu'à présent. Il faut développer des structures et des moyens d'améliorer l'observance par des structures multidisciplinaires qui pourraient être centralisées en une structure à laquelle plusieurs pédiatres pourraient se référer étant donné le petit nombre d'enfants. Et enfin je voudrais insister sur le fait qu'on puisse bénéficier de galéniques combinées de traitements et de recherche sur les monodoses, avec des pharmacocinétiques et des études du métabolisme adaptées à l'enfant.

Questions

Catherine Leport, Hôpital Bichat : Je ne peux qu'acquiescer à votre demande de moyens pour des structures d'observance. Je suis en contact avec des adolescents dans des situations très difficiles à prendre en charge. Même les spécialistes de l'adolescence ne savent pas quoi faire. Il serait très utile que ces structures se mettent en place.

Didier Lestrade, TRT-5 : Vous êtes un peu trop gentil avec les laboratoires pharmaceutiques en ce qui concerne le retard du développement des molécules au niveau pédiatrique. Les efforts sont insuffisants et on est là face à un très gros problème.

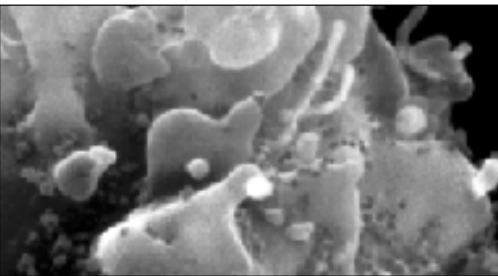
Albert Faye : Je suis tout à fait d'accord avec vous. Les industriels disent, à leur décharge, qu'il y a de gros problèmes de stabilisation de certaines suspensions. Mais il n'y a pas réellement de développement parallèle des formes adultes et des formes pédiatriques, même si certains efforts sont faits, par exemple pour Kaletra.

Cécile Goujard, Hôpital de Bicêtre : Pour appuyer ce qui vient d'être dit, nous constatons que lorsque l'on administre à des adultes des formes pédiatriques, ils les abandonnent parce qu'elles sont très difficile à tolérer. Si l'on avait des formes pédiatriques réellement adaptées, on pourrait aussi s'en servir pour les adultes.

Albert Faye : Vous avez parfaitement raison. Certains enfants vont des formes pédiatriques aux formes adulte. Dans l'étude Penta 7 on a commencé à donner du Viracept en poudre ; devant les difficultés rencontrées, on a utilisé des comprimés écrasés, avec les problèmes que cela représente et l'incertitude sur la quantité réellement administrée. Une difficulté supplémentaire est apparue avec les comprimés pelliculés.

Anne Vanet, TRT-5 : J'ai deux questions : d'une part, nous avons observé des pubertés précoces chez deux enfants, l'une de 6 ans, l'autre de 8 ans, sous trithérapie depuis plusieurs années. Avez-vous déjà vu cela ? D'autre part, que pensent les hôpitaux et les pédiatres du projet de l'Europe de prolonger de 6 mois à 1 an la durée du brevet pour inciter l'industrie pharmaceutique à faire des essais cliniques chez les enfants ? Sachant que cette prolongation s'appliquerait à toutes les utilisations de la molécule et pas seulement à l'utilisation pédiatrique, cela ne va-t-il pas retarder la mise à disposition des génériques, ce qui pose un problème de santé publique ?

Albert Faye : Pour répondre à la première question, nous n'avons pas eu l'occasion d'observer cela à l'hôpital Robert Debré. Pour la seconde question, on est souvent, en pédiatrie, dans des indications hors AMM, ce qui ne nous empêche pas d'utiliser le médicament. Nous sommes tout à fait heureux de ces dispositions qui permettront d'avoir des études plus complètes sur la pharmacologie et le métabolisme chez l'enfant. □



LES ESSAIS DE L'ANRS

Modérateurs :
Cécile Goujard, Hôpital de Bicêtre
Maryvonne Molina, TRT-5

Les essais Puzzle de l'ANRS

Patrick Yeni, Hôpital Bichat-Claude Bernard

J'aimerais vous faire partager l'expérience du groupe thérapeutique AC5⁽¹⁾ de l'ANRS sur l'évaluation de nouveaux médicaments antirétroviraux chez les patients en échec thérapeutique multiple par la mise en oeuvre des protocoles Puzzle.

Au printemps 1999, le conseil scientifique de l'ANRS a été interpellé par Didier Lestrade, qui demandait à l'agence de contribuer à la mise à disposition de nouvelles molécules pour les patients en situation d'échec multiple. Une réflexion générale au sein d'un petit groupe s'est alors développée pour répondre aux questions suivantes :

Quels essais mettre en place ? Quels médicaments pourraient faire l'objet de ces études ?

Quelles relations établir avec les différents partenaires ?

La structure des essais Puzzle

Pour l'ANRS, de toute évidence, l'approche envisagée pouvait être une cohorte ou un essai thérapeutique. Le choix de l'essai thérapeutique a été fait afin de produire une information scientifique, ce qui est la mission essentielle de l'Agence. Il fallait **favoriser l'accès à de nouvelles molécules, mais également recueillir des informations scientifiques rigoureuses.**

L'idée retenue pour les protocoles Puzzle était d'étudier simultanément deux médicaments nouveaux, en cours de développement, car on sait que l'utilisation d'une seule nouvelle molécule chez les patients en multi-échec ne conduit qu'à une baisse transitoire de la charge virale ainsi qu'à une brève remontée des CD4. Disposer simultanément de trois molécules nouvelles étant illusoire, **l'option réaliste était de choisir l'évaluation simultanée de deux médicaments antirétroviraux**, d'en étudier l'activité, les interactions pharmacocinétiques et la tolérance.

Les critères d'inclusion ont évolué au cours du temps :

- échec aux 3 classes d'antirétroviraux (au moins 2 échecs aux antiprotéases),
- CD4 inférieurs à 200 ou 300,
- charge virale supérieure à 30 000 copies.

Par la suite, les critères d'inclusion se sont assouplis et l'in-

clusion a reposé essentiellement sur des critères génotypiques et phénotypiques documentant la situation d'échec.

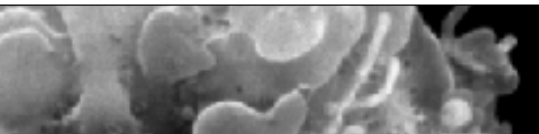
La structure de ces essais devait comprendre deux phases :

- **Une phase initiale d'administration d'une seule molécule** ou uniquement des deux nouveaux antirétroviraux. Cette phase permettait d'analyser l'efficacité de chacun des nouveaux médicaments sur la charge virale et d'affiner les études d'interaction pharmacocinétique.
- Une seconde phase suivait quelques semaines plus tard pour **une évaluation plus générale du traitement optimisé** associé aux deux nouveaux médicaments.

Nous avons décidé très rapidement que ces protocoles se dérouleraient sans aveugle, avec une randomisation uniquement si elle était indispensable pour obtenir des informations scientifiques sur le choix des doses ou en cas d'association avec le ritonavir pour certaines antiprotéases.

Les difficultés et les contraintes que l'ANRS a rencontrées ont rapidement réduit le nombre de patients concernés par ces protocoles : **on arrive à moins de 100 patients sur une durée voisine de 6 mois.** De même, il était prévu initialement de conserver la même structure pour les protocoles Puzzle successifs, au fur et à mesure de la disponibilité des nouveaux médicaments afin de pouvoir faire une méta-analyse de toutes les données. Ceci s'est révélé impossible car les habitudes de prescription changent, même en 2 ans, et la pression des partenaires industriels

(1) Action Coordonnée Essais Thérapeutiques VIH.



peut amener à introduire des modifications dans ces protocoles. Le nom de Puzzle subsiste, mais un des objectifs initiaux n'a pas pu être conservé, car la démarche était probablement illusoire.

Les médicaments sélectionnés initialement sont : T-20, lopinavir, ténofovir, tipranavir, atazanavir, puis DPC-083. Certains ont été écartés en cours de développement clinique, comme le DPC-961 et l'AG-1549 (capravirine).

Les partenaires de l'ANRS

Parmi les différents interlocuteurs, **l'industrie pharmaceutique était le partenaire essentiel**. Des réunions de prise de contact avec l'ensemble des industriels concernés par l'infection à VIH, du moins avec les filiales françaises, ont eu lieu de façon courtoise, mais il fallait instaurer des relations directes avec chacun des partenaires pour progresser. Il nous est apparu que **les propositions ne viendraient pas de l'industrie pharmaceutique, elles viendraient de nous, sur des protocoles particuliers, sur des molécules particulières, directement avec les laboratoires concernés**.

Pendant l'année 1999, 24 synopsis ont été adressés aux industriels. Certains ont répondu, d'autres non, ce qui nous a permis d'entrevoir avec qui la collaboration pourrait avoir lieu et sur quels médicaments. Un problème crucial s'est rapidement posé : à quel stade du développement clinique d'un médicament les essais Puzzle pourraient-ils trouver leur place ? Phases I, II, III ou ATU ? Ce n'était pas possible au cours des phases I et l'intérêt était moindre pendant les ATU car celles-ci permettent un accès large aux nouvelles molécules. L'espoir était donc de situer ces protocoles dès la phase II, mais la réponse de tous les laboratoires a été négative dans la mesure où c'est au cours de la phase II que l'on définit les doses optimales et que les médicaments ne pouvaient pas être utilisés avant cela pour des patients en situation d'échec thérapeutique. **Le problème actuel est de savoir quand les protocoles Puzzle peuvent prendre place entre le début de la phase III et la mise en place de l'ATU ? A l'évidence, nous souhaiterions que ce soit au moment où la phase III débute**. Mais les firmes préfèrent fournir les médicaments lorsque les protocoles de phase III ont terminé leurs inclusions, craignant les répercussions de résultats d'études menées à l'extérieur de leur propre circuit d'évaluation. Nos efforts actuels tendent à rapprocher le plus possible la mise en place des essais Puzzle de cette période.

L'AFSSaPS⁽²⁾ est un autre partenaire essentiel : l'Agence nous informe des réunions qu'elle organise avec les industriels et nous fait part des possibilités éventuelles de réflexion conduisant à des protocoles de type Puzzle. Au

moment de la mise en place de certaines ATU, en particulier nominatives, elle essaie d'orienter le prescripteur lorsqu'il rédige une demande vers des essais Puzzle s'ils existent.

Enfin, l'ANRS entretient avec le TRT-5 des relations permettant d'assurer un suivi du travail avec les industriels et les autorités de tutelle.

Je vais évoquer trois protocoles Puzzle à des stades complètement différents de leur évolution. Un peu d'histoire permettra de comprendre les difficultés auxquelles nous avons été et nous sommes toujours confrontés.

Puzzle I (lopinavir/amprénavir)

A la fin de l'année 1999, nous avons sélectionné le lopinavir et l'amprénavir pour un premier protocole. Il s'agissait de médicaments dont on parlait beaucoup et les relations avec les firmes Abbott et Glaxo étaient bonnes. Le format du protocole a été déterminé en avril 2000 : la randomisation se ferait en fonction de l'apport d'une dose additionnelle de ritonavir à l'association lopinavir/amprénavir. En juin 2000, le protocole a été soumis et accepté par l'ANRS. A partir de cet instant, les discussions se sont interrompues avec Glaxo et avec Abbott pour des raisons que je trouve un peu mystérieuses, sans doute parce que leurs priorités n'étaient plus les mêmes. Le temps passant, les deux médicaments étaient disponibles, nous n'avions plus besoin de passer par les industriels, mais il fallait obtenir une dérogation de la DGS car l'ANRS ne peut pas financer le coût des médicaments (lequel est exorbitant). L'autorisation a été obtenue en octobre 2000. Le CCPPRB⁽³⁾ a donné son accord pour **ce protocole qui a recruté d'octobre 2000 à juin 2001**.

Ce protocole comprenait 4 groupes pendant les deux premières semaines :

- les groupes 1 et 2 avaient une faible dose de ritonavir associée au lopinavir (groupe 1) ou à l'amprénavir (groupe 2), plus évidemment de nouveaux analogues nucléosidiques ;
- les groupes 3 et 4 avaient une forte dose de ritonavir associée à l'un ou l'autre de ces médicaments.

Puis les groupes 1 et 2 fusionnaient, tous les patients prenant alors lopinavir, amprénavir et faible dose de ritonavir. Les patients des groupes 3 et 4 prenaient tous lopinavir et amprénavir avec une forte dose de ritonavir. L'évaluation était prévue à 6 mois. Une trentaine de patients ont été recrutés sur la centaine prévue initialement. **Pourquoi le recrutement a-t-il été insuffisant dans ce protocole ?** D'une part, il est plus incitatif de participer à un essai lorsque les médicaments ne sont pas disponibles en ATU ou en AMM. D'autre part, le protocole était peut-être trop complexe. Enfin la communauté médicale craignait des interactions entre les deux molécules pouvant abaisser les concentrations.

(2) Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé, communément appelée Agence du Médicament.

(3) Comité Consultatif de Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale.

Pourtant **des résultats intéressants** ont été communiqués par Gilles Raguin, investigateur principal, et Pierre-Marie Girard, président du conseil scientifique de l'essai :

- Lorsque l'on donne une forte dose de ritonavir, on obtient des concentrations plus élevées de lopinavir qu'avec la dose prévue dans Kalétra, ce qui n'est pas le cas pour l'amprénavir.

- Une étude pharmacocinétique réalisée à 2 semaines puis à 6 semaines montrait une indiscutable interaction entre les deux médicaments avec une décroissance significative des concentrations d'amprénavir, ce qui n'est pas le cas du lopinavir.

- **L'association lopinavir/amprénavir est susceptible de faire baisser de plus d'un log la charge virale chez des patients en multi-échec (-1,5 à -2,2 log chez 63 à 94 % des patients). C'est beaucoup. Dans les groupes ayant une dose complémentaire de ritonavir l'activité antivirale est encore meilleure et atteint -2,2 log.** Sur le plan virologique, il reste à savoir quels sont les paramètres éventuellement prédictifs de l'activité de ces molécules.

Puzzle II (atazanavir/ténofovir)

L'investigateur principal de Puzzle II est Christophe Piketty. En octobre 2000, l'atazanavir et le ténofovir étaient deux médicaments intéressants. Un conseil scientifique a été constitué pour Puzzle II. La question scientifique était de **savoir si l'atazanavir donné en une prise par jour chez les patients en multi-échec pouvait donner des concentrations importantes sans toxicité et avoir une activité plus importante si on le boostait avec du ritonavir.**

En février 2001, le format définitif de l'étude est établi. Le protocole est rédigé et il est approuvé par l'AC5 en avril 2001. Il a fallu faire appel à une société de service pour organiser le monitoring de l'essai, car les centres de gestion étaient surchargés. Un appel d'offres européen, procédure banale mais lourde et longue, a été mis en place ce qui explique en partie le retard du développement de Puzzle II. En août 2001 nous avons eu le résultat de l'appel d'offres, mais BMS était confronté à une réflexion sur la responsabilité (non confirmée) de l'atazanavir dans des troubles du rythme cardiaque. La dose à utiliser sans risque n'a pu être confirmée qu'à la fin de l'année 2001 et le contrat signé. L'essai a finalement été mis en place en mars 2002.

Le schéma du protocole Puzzle II est différent du précédent ; **il n'a que deux bras et 50 malades en tout. Comme le précédent Puzzle, une phase initiale courte est prévue pendant laquelle les médicaments sont administrés seuls pour connaître leur efficacité individuelle** et permettre des études rigoureuses d'interactions pharmacocinétiques entre les différentes molécules. Cette phase initiale est suivie d'une phase longue de 6 mois.

L'investigateur principal, C. Piketty, reste optimiste malgré les difficultés rencontrées. Les premières inclusions ont lieu en ce moment et devraient être achevées en mai 2002. Les résultats sont prévus pour décembre 2002. Il pourrait en faire une présentation en février 2003, à la prochaine conférence sur les rétrovirus, mais je lui laisse la paternité de ce souhait.

Puzzle III (T-20/?)

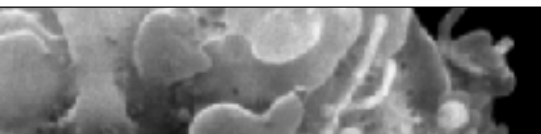
Voici un protocole en projet dont Bruno Hoen sera l'investigateur principal. Il concerne l'association de deux nouveaux médicaments qui nous semblent très intéressants : **le T-20 et le DPC-o83**. Le DPC-o83 est un nouvel inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse qui serait actif sur les souches virales de patients déjà traités par cette classe de médicaments, en situation d'échec et ayant des mutations de résistance. Comme on le sait, lorsqu'un virus est résistant à la névirapine, l'efavirenz n'est pas actif et réciproquement. Cette famille d'antirétroviraux n'offre pas de deuxième chance en général. Ceci fait l'objet d'une recherche active, menée initialement par DuPont Pharma. Nous souhaitons inclure 50 patients ayant eu au moins deux échecs avec des antiprotéases et au moins un échec avec un inhibiteur non-nucléosidique. Les critères sont une charge virale supérieure à 10 000 copies et des CD4 entre 50 et 200. Il se peut que ces critères se modifient encore. Il est essentiel que ces patients aient au moins quatre mutations primaires de résistance aux antiprotéases, d'une mutation primaire de résistance aux non-nucléosidiques et de quatre mutations de résistance aux nucléosides. Il s'agit donc de malades qui n'ont pas d'option de rattrapage. La durée de l'étude sera de deux semaines de phase initiale puis 6 mois pendant laquelle les patients recevront les deux médicaments.

Le synopsis de ce protocole sera peut-être amené à changer. En effet, **aujourd'hui, le T-20 est disponible mais le DPC-o83 ne l'est plus**. BMS a racheté DuPont Pharma et revu tout le plan de développement du DPC-o83. C'est particulièrement dommage car le T-20 est disponible.

Il existe une deuxième option intéressante avec le tipranavir, potentiellement actif sur les souches de virus résistantes à de nombreux inhibiteurs de protéase. Nous n'avons qu'un engagement oral de Boehringer Ingelheim qui mène actuellement un essai de phase II de recherche de dose en France. La firme pense connaître en septembre 2002 la dose de tipranavir/ritonavir la mieux adaptée, puisque les deux molécules seront données ensemble. Elles pourraient être associées au T-20 dans le cadre d'un protocole Puzzle III. Les choses peuvent encore changer, mais c'est l'état de la réflexion aujourd'hui⁽⁴⁾.

En conclusion, **la mise en place des protocoles Puzzle est une expérience inhabituelle pour l'ANRS, qui n'avait pas l'habitude de discussions aussi serrées avec les industriels pour disposer de leurs nouvelles molécules**. L'ANRS avait plutôt l'habitude d'évaluer des stratégies et non des médicaments. Ces discussions sont difficiles parce qu'il faut saisir le moment opportun pour lancer de tels protocoles, entre la fin de la phase II, le début de la phase III et la mise en place de l'ATU. On peut alors disposer de deux molécules au même stade de leur développement. Mais ces discussions prolongées n'aboutissent pas toujours au protocole envisagé.

(4) Depuis, Boehringer Ingelheim a annoncé que le tipranavir ne pourrait être fourni pour un essai Puzzle avant 2003, et la réflexion actuelle porte sur l'association T-20/fos-amprénavir.



Questions

Eric : je suis traité par T-20, et je demande à l'AFSSaPS et au laboratoire Roche combien nous sommes à en bénéficier ? Sommes nous 20 ou 75 ? Combien attendent ce protocole tant espéré qui permettrait de prolonger un peu plus notre vie ! Pour ma part, j'ai retrouvé mon état immunitaire d'avant la maladie. Pourquoi en France est-on si frileux ?

Patrick Yéni : Le nombre de patients inclus dans les protocoles Puzzle a été dicté par la quantité de médicaments que les industriels étaient prêts à donner. Avec Roche il y a eu des discussions acharnées, le résultat est que nous avons obtenu 50 traitements. Roche, sans vouloir les défendre, a eu au moins le mérite de la clarté. Je crois qu'ils tiendront leurs engagements. Pour l'ANRS, fabriquer un protocole avec des partenaires qui modifient sans arrêt leur discours, c'est terrible. C'est le problème actuel avec Puzzle III.

Hicham Mghafri, Sida Info Service : Je me pose la question des obligations des industriels vis-à-vis de l'ANRS et de ces protocoles !

Patrick Yéni : D'une part, il faut tenir compte du travail des associations. Ce sont elles qui détiennent en partie le pouvoir d'amener les industriels à participer aux protocoles Puzzle. D'autre part, l'ANRS a su tisser des relations avec les industriels qui les conduisent à nous faire confiance. Nous leur proposons des essais scientifiques et rigoureux, même si on utilise les molécules en début de phase III. La même démarche existe aux Etats-Unis, Julio Montaner et John Mellors proposent le même type d'essais aux industriels. Ce n'est pas une démarche isolée. Cela permet d'évaluer mieux l'activité de deux nouveaux médicaments, de mieux comprendre les interactions, avant qu'ils ne soient largement diffusés. Même si c'est un petit nombre de patients, cela contribue à la mise à disposition précoce de ces médicaments. Mais la clé de la viabilité, c'est vous, les associations, qui la détenez. □

L'essai Gighaart et ses implications en pratique quotidienne

Claudine Duvivier, Hôpital de la Pitié Salpêtrière

L'étude Gighaart ANRS 097 a été coordonnée par l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière. C'est une étude randomisée, ouverte, multicentrique comparant l'efficacité d'une multithérapie de sauvetage instaurée de façon immédiate ou différée chez des patients en échec thérapeutique sévère ayant une charge virale supérieure à 50 000 copies/ml et des CD4 inférieurs à 200. L'investigateur principal était Christine Katlama, la coordination a été confiée à Vincent Calvez, la coordination pharmacologique à Gilles Peytavin et Mayeule Legrand, la coordination méthodologique à Dominique Costagliola et la coordination clinique à Stéphanie Dominguez et moi-même.

Contexte de l'étude

Les thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART) sont apparues en 1996 et permettent une baisse de la charge virale et l'indétectabilité chez 50 à 60 % des patients selon la littérature. Ces thérapies permettent une augmentation des lymphocytes CD4 occasionnant une baisse des infections opportunistes par restauration immunitaire et donc une augmentation de la survie quel que soit le stade de la maladie à l'initiation du traitement. **Cependant 40 à 60% des patients ont une charge virale détectable sous traitement.**

Au 4^e trimestre 1999, selon la base hospitalière française sur l'infection à VIH qui comprend des données sur une population de 2 014 patients traités, 5,4 % des patients présentaient des charges virales supérieures à 50 000 copies

et des CD4 inférieurs à 200 – soit 1 084 patients en France – dont 2% avaient épuisé toutes les ressources thérapeutiques. Or une charge virale élevée et un taux de CD4 bas impliquent une progression plus rapide de l'infection à VIH. Par ailleurs, des traitements sous-optimaux entraînent des résistances aux antirétroviraux qui limitent le choix thérapeutique pour une thérapie ultérieure.

Justification de l'essai Gighaart

En 1998, Julio Montaner et Schlomo Staszweski ont été les premiers à montrer l'intérêt de mégathérapies associant 5 à 6 molécules chez des patients en multi-échec présentant de nombreuses mutations de résistance à ces médicaments. A la même époque, Véronica Miller avait montré dans les premiers essais d'interruption thérapeutique une

disparition des populations virales mutées sur des tests de résistances génotypiques et phénotypiques, et cette réversion de mutations permettait une meilleure réponse virologique à la reprise d'un traitement.

Objectif de l'étude

Dans ce contexte, l'objectif de l'étude Gighaart était de **comparer l'efficacité virologique d'une gigathérapie antirétrovirale de sauvetage chez des patients en échec thérapeutique** ayant une charge virale supérieure à 50 000 copies et des CD4 inférieurs à 200 selon deux cas de figure : **l'un où le traitement était initié d'emblée, l'autre où il était différé après 8 semaines d'interruption de traitement pour favoriser la réversion des mutations** aux antirétroviraux. Les objectifs secondaires de l'essai étaient d'apprécier la tolérance de cette gigathérapie et de comprendre l'intérêt de cette réversion de mutations.

Méthodologie

Le succès attendu, défini par une baisse de la charge virale d'au moins un log à la douzième semaine de traitement, était de 40% dans le bras immédiat et de 70% dans le bras d'interruption thérapeutique. Avec un test de 5% et un test à 80%, il fallait inclure 90 patients dans l'étude.

Les critères d'inclusion étaient une charge virale supérieure à 50 000 copies/ml, des CD4 inférieurs à 200, être sous trithérapie à l'entrée dans l'étude et avoir reçu dans son histoire thérapeutique au moins deux lignes d'antiprotéases, deux lignes de nucléosides et au moins une ligne de non-nucléosidiques. Les critères d'exclusion étaient assez classiques : infections opportunistes aiguës en cours, intolérance majeure à une des classes d'antirétroviraux.

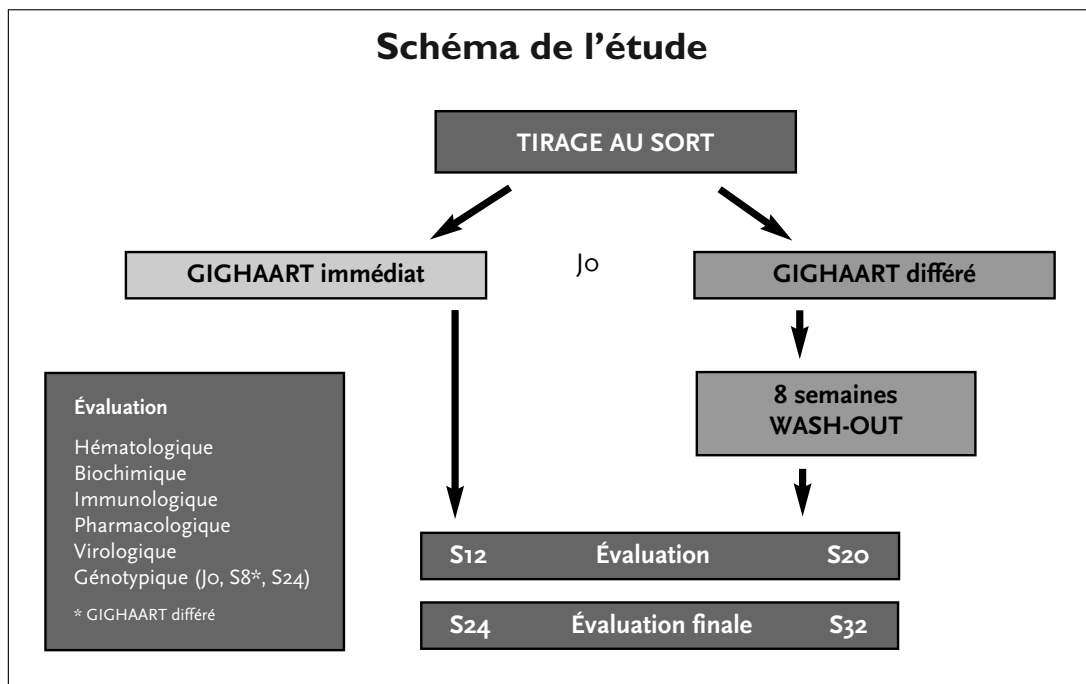
Schéma de l'étude

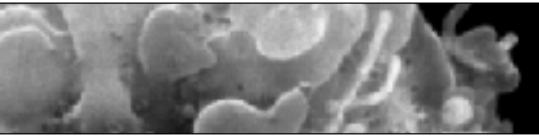
Après tirage au sort, les patients étaient orientés dans le bras Gighaart immédiat ou dans le bras Gighaart différé. L'évaluation première et principale était prévue à S12 pour le bras immédiat et à S20 pour le bras différé. L'évaluation finale devait avoir lieu à S24 pour le bras immédiat et à S32 pour le bras différé. L'évaluation portait évidemment sur des critères hématologiques, biochimiques, immunologiques, pharmacologiques, virologiques et sur des tests de résistance génotypiques pratiqués à l'entrée dans l'étude, à S8 pour le groupe différé (après la fenêtre) et à S24 en fin d'étude.

Nous avons nous aussi eu des difficultés avec les firmes pour obtenir de nouveaux médicaments. Par exemple l'utilisation du lopinavir (Kaletra) dans une combinaison d'antiprotéases a été instaurée seulement au début de l'ATU. Le traitement de l'étude associait 3 à 4 nucléosides dont la d4T, la ddl, le 3TC et l'abacavir, un non-nucléosidique et une association de 3 antiprotéases avec le ritonavir comme élément commun. La deuxième antiprotéase était soit l'amprénavir à 600 mg deux fois par jour soit le lopinavir (avec lequel la dose de ritonavir était baissée à 300 mg deux fois par jour). La troisième antiprotéase était choisie parmi l'indinavir, le saquinavir et le nelfinavir. Le choix de cette thérapeutique était fait en fonction de l'histoire thérapeutique des patients et de leurs intolérances éventuelles. L'hydroxyurée à 500 mg deux fois par jour, prévue initialement, a été rendue optionnelle suite à un amendement en avril 2000.

Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le **pourcentage de patients ayant une réduction de charge virale d'au**





moins 1 log à la douzième semaine de traitement ce qui supposait une évaluation entre Jo et S12 pour le bras Gighaart immédiat et entre S8 et S20 pour le bras Gighaart différé.

Les critères d'évaluation secondaires étaient le pourcentage de patients ayant une réduction de charge virale d'au moins 1 log à 6 mois de traitement (S24), l'évolution de la charge virale à S12, l'évolution des CD4 à S12 et S24, le profil de résistance génotypique et phénotypique, la corrélation entre la pharmacocinétique et l'efficacité virologique, et la tolérance. En avril 2001, une analyse intermédiaire a montré une énorme différence entre les deux bras. Ce qui a conduit à **l'interruption de l'étude le 15 juin 2001** parce qu'il n'était pas éthique de continuer à inclure des patients dans le bras le moins efficace.

Les patients inclus

Au total 70 patients ont été inclus, dont deux patients qui n'ont jamais pris les traitements de l'essai : nous avons donc 68 patients évaluable, 34 par bras. Dans les trois premiers mois, on a observé un décès, il y a eu un perdu de vue et trois visites manquantes.

La répartition selon le sexe (33 hommes pour une femme), l'âge (40 ans) et le pourcentage de patients ayant connu un événement classant sida avant l'entrée dans l'étude (68%) était complètement similaire entre les deux groupes. **Ces patients lourdement prétraités avaient des charges virales de 5,2 log soit 156 000 copies** dans le groupe immédiat versus 5,4 log soit 214 000 copies dans le groupe différé. **Le taux de CD4 était bas avec une médiane à 26 et 28 cellules dans les deux groupes.** Les patients étaient traités depuis plus de 6 ans avec des extrêmes allant de trois à plus de dix ans. **Le nombre d'antirétroviraux reçus était de 11 dans les deux bras**, le nombre médian de nucléosides était de 5 ; dans chaque bras, la moitié des patients avait reçu un non-nucléosidique et l'autre moitié deux non-nucléosidiques. Le nombre d'antiprotéases reçues avant l'entrée dans l'étude était de 4 en médiane dans les deux bras.

Choix du traitement

Le choix de la gigathérapie à Jo était fait en fonction de l'histoire thérapeutique des patients. Un patient a reçu au total 6 molécules, **68% des patients ont reçu une combinaison de 7 molécules antirétrovirales et 31% des patients ont reçu 8 molécules.** 71% d'entre eux ont reçu de l'hydroxyurée à l'entrée dans l'essai. Il n'y avait pas de différences dans le choix des molécules entre les deux groupes, excepté pour les non-nucléosidiques dans le groupe différé au profit de l'efavirenz.

L'analyse des tests de résistance génotypiques à l'inclusion dans le groupe immédiat montrait que 91% des patients présentaient au moins 3 mutations à la zidovudine, contre 85% dans le groupe différé. 94% avaient au moins une mutation majeure aux non-nucléosidiques

contre 91% dans le groupe différé. Pour le gène de la protéase, 79% avaient au moins deux mutations majeures contre 91% dans le groupe différé.

Le nombre médian de mutations aux nucléosides était de 5 avec des extrêmes allant de 2 à 8 mutations. 88% des patients avaient plus de 3 mutations à la zidovudine, et 10% d'entre eux présentaient une résistance à tous les nucléosides. Pour les non-nucléosidiques, le nombre médian de mutations était de 2. 93% des patients présentaient au moins une mutation majeure et 60% présentaient au moins deux mutations majeures. Pour la classe des antiprotéases, le nombre médian de mutations était de 6 avec des extrêmes allant de 1 à 10 ; 85% des patients présentaient deux mutations majeures et 42% présentaient au moins trois mutations majeures aux antiprotéases.

Résultats à 12 semaines

Le pourcentage de patients en succès défini par une baisse de la charge virale d'au moins 1 log était de 26% en intention de traiter⁽¹⁾ dans le groupe traitement immédiat versus 62% dans le groupe traitement différé. En analyse sous traitement, les chiffres révélaient 28% de succès dans le groupe immédiat versus 68% dans le groupe différé. La baisse de la charge virale était de 0,4 log dans le groupe immédiat versus 1,9 log dans le groupe différé. Ces résultats sont hautement significatifs.

Dans le groupe immédiat (résultats en ITT), 15% des patients avaient une charge virale de moins de 400 copies à S12 versus 38% dans le groupe traitement différé. Sous traitement, les chiffres sont respectivement de 16% et 42%. Parmi ces patients indétectables, 65% avaient des dosages adaptés dans le groupe traitement immédiat versus 74% dans le groupe différé.

Le tableau ci-dessous montre l'évolution de la charge virale dans les deux groupes. Dans le groupe traitement immédiat, la baisse substantielle de la charge virale après l'instauration du traitement n'est pas maintenue dans le temps puisque à S12 elle est de 0,4 log par rapport à Jo. A l'inverse dans le groupe traitement différé, on observe une légère augmentation non significative de la charge virale pendant l'interruption du traitement ; puis à **l'instauration de la gigathérapie on assiste dès la deuxième semaine à une baisse importante de la charge virale qui s'accroît pour arriver à S12 à 1,9 log en médiane.**

(1) L'analyse en intention de traiter (Intent To Treat Analysis ou ITT), la plus rigoureuse par rapport à la réalité de la prise d'un traitement, suppose que toute donnée manquante est considérée dans l'analyse statistique. Ainsi, une personne randomisée et donc incluse dans l'essai, doit rentrer dans l'analyse statistique même si elle n'a jamais commencé le traitement ; cette analyse permet de juger de la robustesse du traitement malgré les abandons et/ou les absences. A l'inverse, l'analyse sous traitement (« observed therapy » ou OT) prend en compte les résultats des seules personnes qui ont pris le traitement de l'essai et est donc destinée à tester l'efficacité pure de la molécule.

L'analyse des réversions de mutations

Pendant la fenêtre thérapeutique, 31 tests de résistance génotypiques ont été évalués entre J0 et S8 pour les 34 patients du groupe différé. 42% des patients ont perdu au moins une mutation dans la classe des nucléosides, dont 35% une mutation majeure. 29% des patients ont perdu au moins une mutation dans la classe des non-nucléosidiques et 26% ont perdu au moins une mutation dans la classe des antiprotéases. **48% des patients ont perdu une mutation toutes classes confondues.**

Pour ce qui est des concentrations plasmatiques résiduelles des antirétroviraux, 74% des patients du bras traitement immédiat ont des concentrations adéquates sous giga-thérapie à S8/S16 et 80% dans le groupe traitement différé. Peu de patients avaient des concentrations faibles, ce qui montre que l'observance était bonne dans l'étude. La « concentration adéquate » était définie par la présence de moins d'une concentration faible pour une antiprotéase ou un non-nucléosidique.

Quand on corrèle la baisse de la charge virale, les réversions de mutations et les analyses pharmacocinétiques, on remarque que :

- les patients ayant une faible concentration dans les deux groupes ont une baisse de charge virale de 0,4 log,
- on observe la même baisse de 0,4 log dans le groupe traitement immédiat avec des concentrations normales,
- dans le groupe traitement différé en l'absence de réversion de mutations, on a une baisse de 2 log avec des concentrations adéquates et cette baisse est évidemment plus impor-

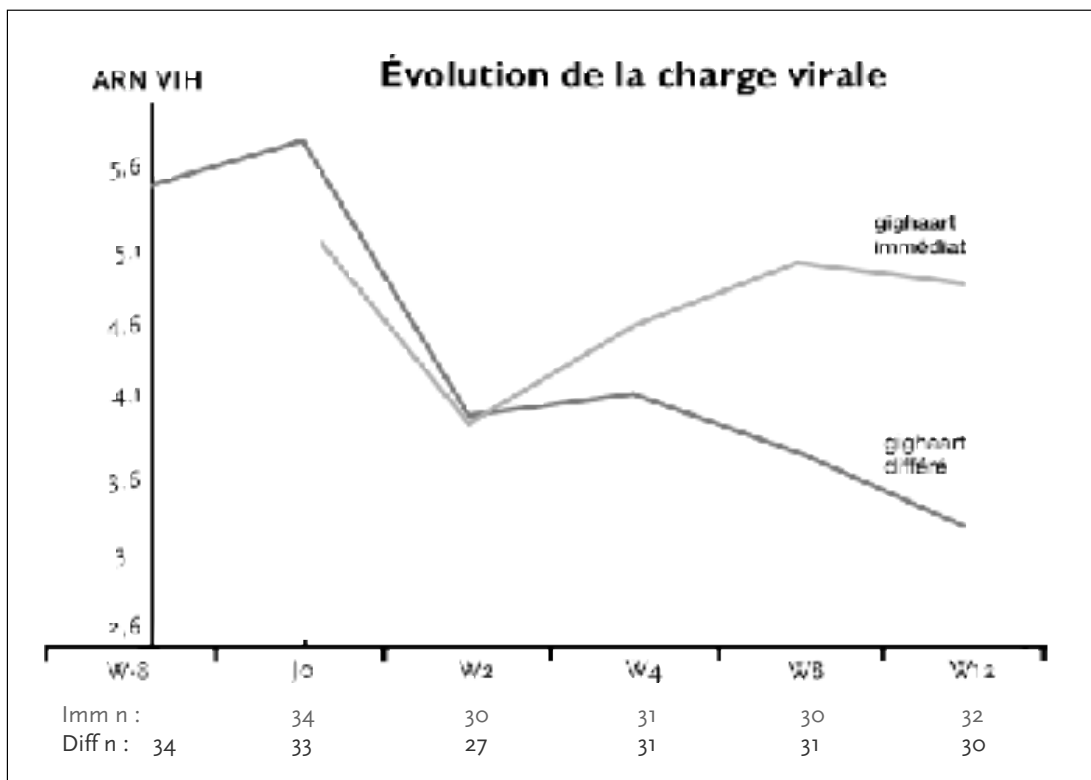
tante (-2,6 log) dans le groupe différé avec des concentrations adéquates et une réversion de mutations.

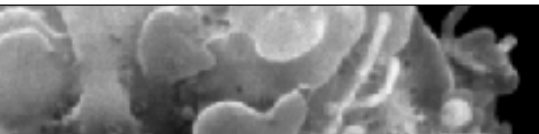
Le pourcentage de succès dans le groupe immédiat est de 28%. Dans le groupe différé, sans réversion de mutations il est de 50% et avec réversion de 87%. La réponse est incontestablement meilleure dans le groupe différé. Pour les patients ayant une faible concentration d'antirétroviraux, il n'y a que 21% de succès. Par contre, pour les personnes qui ont des concentrations adéquates, le taux de succès était de 60%.

Événements cliniques et événements indésirables

Pour ce qui concerne le suivi des traitements, **9% des patients ont eu une réduction de leur thérapeutique entre J0 et S12**, 6% une diminution du ritonavir pour des intolérances digestives et 23% un arrêt de l'hydroxyurée pour toxicité hématologique (tout grade confondu).

Pour les événements cliniques, on a relevé un décès la première semaine de traitement par lymphome dans le groupe immédiat, une pneumocystose, une cryptosporidiose, une microsporidiose et un décès de cause inconnue. Dans le groupe différé, on a observé peu de choses : un zona récurrent à S4 pendant la phase d'interruption et une tuberculose. Les événements non liés au VIH sont banals : une pneumopathie à S12, une fièvre typhoïde à S8 chez un patient qui revenait d'Afrique et une nocardiose.





Les événements indésirables de grade 3 ou plus sont peu nombreux : une acidose lactique dans chaque bras et des troubles de l'humeur, ainsi que trois hypersensibilités à la névirapine et à l'abacavir. On a observé peu d'événements hématotoxiques de grade 3-4 directement imputables à l'hydroxyurée. D'autres troubles ont été observés dans le groupe immédiat, ce qui montre peut-être un intérêt supplémentaire de l'interruption. Il y a eu peu d'événements de grade 3 ou plus : troubles lipidiques, troubles digestifs et fatigue.

En conclusion, cette étude randomisée a permis de montrer l'efficacité beaucoup plus importante de la gigathérapie après 8 semaines d'interruption de traitement chez des patients en situation de multi-échec. En effet, les résultats en intention de traiter sont de 26% de succès dans le groupe traitement immédiat contre 62% dans le groupe traitement différé. **L'interruption de traitement n'a été délétère ni sur le plan clinique ni sur le plan immuno-virologique puisque les variations de charge virale (+0,2 log) et de CD4 (-10 cellules) étaient faibles. La tolérance est acceptable.**

Les raisons du bénéfice supérieur dans le bras avec interruption thérapeutique peuvent s'expliquer par le fait que :

- les concentrations plasmatiques sont efficaces chez 60% des patients en succès,
- 87% des patients en succès ont perdu au moins une mutation.

Par conséquent, les concentrations adéquates des antirétroviraux sont associées à une meilleure réponse virologique.

Et maintenant ?

Gighaart a confirmé la possible re-sensibilisation du virus aux antirétroviraux, ce qui permettrait le recyclage de molécules déjà prises par le patient grâce à une « réversion » des mutations. Les questions en suspens restent nombreuses : peut-on envisager une fenêtre thérapeutique supérieure à 2 mois pour avoir de meilleurs résultats en termes de réversion ? Pourquoi ne pas adapter les interruptions thérapeutiques au cas par cas ? Quel serait l'intérêt d'une thérapeutique plus légère qu'une gigathérapie dans ce contexte ? Enfin, est-ce que des stratégies thérapeutiques de ce type sont pertinentes pour des patients moins avancés mais également en échec virologique ? Je remercie tous les participants de l'étude ainsi que l'ANRS. Je vous remercie.

Questions

François Clavel, Hôpital Bichat : J'ai deux questions. Il y a quelque chose d'intrigant dans les résultats de Gighaart : les patients qui ont interrompu le traitement mais dont le génotype viral n'a pas changé semblent répondre mieux que les patients qui ont une gigathérapie immédiate. Le virus ne change pas mais le traitement marche mieux. Il ne semble pas que ce soit un effet pharmacologique, alors quelle est ton hypothèse ? Est-ce que

c'est un phénomène virologique ? Mon autre question concerne l'étude qui a été présentée à la CROI⁽³⁾ par Lydia Ruiz qui concerne un groupe de patients moins avancés avec un traitement fondé sur une association de Kalétra et de saquinavir. Cette étude a montré que la réponse au traitement – pas très bonne d'ailleurs – était la même avec ou sans interruption. Cette réponse était moins bonne que ce qu'on observe dans le bras avec interruption de Gighaart.

Claudine Duvivier : Pour la première question, on peut peut-être expliquer le succès chez ces patients du bras différé sans réversion de mutation ayant des concentrations adéquates par la forte motivation des patients et donc une meilleure observance accentuée par la fenêtre ayant permis d'éviter l'essoufflement du patient.

Christine Katlama, Hôpital de la Pitié Salpêtrière

La première question de François est tout à fait pertinente parce que cette différence est significative. On est en train de cloner une quasi-espèce. L'analyse génotypique ne montre pas de réversion globale, mais dans le détail on se rend compte qu'il se passe des choses dans les différents clones.

Pour l'étude de Lydia Ruiz, la population de l'essai est très différente. Il y avait 20 ou 22 patients dans chaque groupe, je me demande comment elle a pu montrer une différence avec un effectif si petit. Il aurait fallu au moins 45 personnes. Par ailleurs, ces patients étaient très peu mutés ; dans ces cas-là il est inutile de proposer une interruption d'autant plus que le risque de perdre beaucoup de T4 est important. Finalement ces patients n'ont rien gagné. Cette étude est la démonstration idéale que dans une population de patients peu mutés ayant beaucoup de T4, il ne faut pas faire d'interruption thérapeutique.

Dominique Salmon : Il est intéressant de voir que la charge virale reste basse et ne remonte pas à S12 dans le bras différé. Mais est-ce que vous avez des résultats à plus long terme ?

Claudine Duvivier : Les résultats à S24 sont en cours d'analyse.

Christine Katlama : On a 40% de succès. Il y a très peu de thérapeutiques qui donnent 42% d'indétectables dans une population de patients en échec. **On a regardé il y a 2 jours les pourcentages de succès à S24.** En gros les résultats se maintiennent. Ce n'est pas un effet transitoire. Ceux qui échappent, il y en a quelques uns, sont ceux qui prennent moins bien leurs traitements. Effectivement, ces traitements sont destinés à des gens motivés ; il y a très peu d'abandon, 32 malades sur 34 arrivent à S12, et même à S24 on n'en a pas perdu beaucoup. Quand les gens ont envie de se battre et bien on y arrive. □

(3) Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.

L'essai Vista

François Clavel, Hôpital Bichat-Claude Bernard

L'essai Vista est un peu l'image en miroir de Gighaart puisqu'il s'agit d'alléger le traitement de patients en échec thérapeutique au lieu de l'augmenter.

Chez les patients en échec avancé, le succès thérapeutique est totalement hypothéqué par les résistances croisées aux antirétroviraux.

On peut définir une catégorie de patients immunologiquement répondeurs : environ 20% des patients traités depuis deux ou trois ans ont des CD4 qui continuent de croître et qui se situent à un niveau acceptable mais ont une charge virale importante. Cette situation ne représente pas toute la population des patients en échec ; on ne sait pas très bien quels sont les déterminants impliqués mais cela mérite d'être exploré.

Quelles sont les attitudes possibles dans ces situations ?

- Certains continuent le traitement en échec, en sachant bien que ces traitements sont toxiques et mal tolérés. On sait aussi que si on continue à taper contre le virus avec une charge virale élevée, on risque d'aggraver la résistance.
- Certains choisissent d'interrompre le traitement. On peut alors observer des conversions génotypiques et en tirer avantage comme dans Gighaart. Mais une prolongation de l'interruption de traitement représente un risque de détérioration des CD4 et d'une remontée de la virémie.
- On vient de voir avec Gighaart qu'il y a une efficacité réelle des mégathérapies, mais on ne connaît pas bien leur tolérance à long terme.
- Enfin, une autre solution est d'attendre les nouvelles molécules, mais que faire en attendant ?

Résistance et « fitness »

Qu'est-ce que la fitness, aussi appelée valeur répliquative du virus ? La plupart des virus qui ont accumulé des mutations de résistance se répliquent moins bien que les virus sauvages. On peut faire un parallèle avec le chevalier du Moyen-Âge qui mettait une grosse armure pour se protéger des flèches, mais qui était incapable de courir un cent mètres avec. De la même façon, le virus porte le poids de la résistance qui se développe sous la pression des médicaments, comme le suggèrent des études in vitro et des observations in vivo. Cette pathogénicité réduite pourrait expliquer, en partie du moins, le maintien des CD4 à un niveau acceptable. Pourquoi ne pas tirer avantage de cette situation, et attendre de nouvelles opportunités thérapeutiques en stabilisant ces virus ?

Dans une étude de fitness faite dans notre laboratoire, Albert Faye a observé l'évolution dans le temps de la fitness des virus qui développent une résistance aux autres protéases. D'un patient à l'autre, il y a des variations importantes. Mais d'une manière générale, le virus accumule des mutations de résistances, augmente son niveau de résistance phénotypique et perd une bonne partie de sa fitness. Et cette perte de fitness a une traduction in vivo sur la charge virale.

Quand on interrompt le traitement, on observe une disparition des mutations et une repopulation virale par des virus sauvages plus répliquatifs. Steve Deeks a montré dans un papier publié dans le New England Journal of Medicine il y a un an qu'après l'interruption d'un traitement on voit apparaître un virus sensible dans un délai très variable. La résistance à tous les médicaments disparaît pratiquement en même temps. Le délai est variable, pour un patient cela peut prendre 8 semaines, mais cela peut être beaucoup plus long pour d'autres. **La pente de décroissance de ces populations de virus résistants est variable d'un patient à l'autre.** Récemment, une étude faite par Virologic a montré que cette différence de pente dépendait de la fitness du virus.

Fitness et pathogénèse in vivo

Dans cette étude de S. Deeks, le plus intéressant n'était pas tant la réversion phénotypique elle-même, déjà connue, que la coïncidence entre le début de la chute des CD4 et le changement phénotypique du virus. Les patients inclus dans cette étude avaient des CD4 au-dessus de 300, qui commençaient à tomber au moment où le virus changeait de physionomie. Le rebond virologique et la détérioration des CD4 sont contemporains de la conversion phénotypique. Il s'agit bien d'un phénomène virologique : le fait que le virus sous traitement avait une capacité répliquative et pathogène réduite et le retour à une fitness virale normale expliquent la baisse des CD4 au moment du changement de la population virale.

L'essai Vista

L'hypothèse de Vista

Cette étude a conduit à formuler l'hypothèse de l'essai Vista : **puisque le traitement maintient une population virale avec une pathogénicité réduite, pourquoi ne pas tenter de maintenir cette population virale avec un traitement allégé pour limiter la toxicité ?** Il n'est pas sûr qu'une multithérapie soit nécessaire pour maintenir cet état de fait. Si le maintien des CD4 est bien lié à la fitness du virus et non pas au traitement, on peut essayer d'alléger le traitement pour mettre sur le virus la pression pharmacologique nécessaire pour maintenir les mutations de résistance sans en accumuler de



nouvelles. On maintient une pression pour stabiliser l'évolution du virus dans un état relativement moins pathogène. Ces questions de fitness n'ont pas été réellement évaluées dans les études à long terme. Sur le moyen terme ces solutions sont viables, mais sur le long terme on ne sait pas si le virus est devenu parfaitement anodin.

Les objectifs de Vista

L'objectif principal de Vista est d'évaluer la capacité d'un traitement allégé à maintenir la charge virale et les CD4 stables pendant 24 semaines chez des patients en impasse thérapeutique. C'est une étude pilote parce qu'on veut savoir ce qu'il se passe avant d'aller un peu plus loin. On veut comparer cette attitude à d'autres attitudes thérapeutiques. Les objectifs secondaires sont essentiellement exploratoires, virologiques et physiopathologiques. On va étudier le génotype, le phénotype, la fitness du virus, leur évolution, et puis corrélérer ces données avec la concentration plasmatique des médicaments, car c'est la pression pharmacologique qui déterminera l'évolution ou la non-évolution de ces virus. On verra aussi si cet allègement peut être bénéfique en termes de qualité de vie en réduisant la toxicité des traitements.

Les critères d'inclusion

On a décidé d'inclure dans cette étude des patients avec des charges virales élevées situées entre 10 000 et 100 000 copies, avec des CD4 relativement élevés situés au-dessus de 200. Les CD4 et la charge virale doivent être stables depuis 3 mois. Ces patients sont en situation d'échec thérapeutique défini comme l'impossibilité de parvenir à l'indétectabilité quel que soit le traitement. Cette situation d'impasse sera identifiée en fonction de l'histoire thérapeutique et du génotype : il s'agit de patients qui ont échoué à plus de deux lignes de traitement comportant au moins deux antiprotéases et un non-nucléosidique. Le génotype montre moins de deux antirétroviraux actifs selon l'algorithme de l'ANRS, hors du cas spécifique des non-nucléosidiques. En effet, on considère qu'à partir du moment où un patient a reçu un non-nucléosidique dans son histoire thérapeutique, les populations de virus résistants ont été sélectionnées et même si elles ne sont pas détectables dans le génotype, elles sont en réserve quelque part, archivées et susceptibles de réémerger très vite. Donc l'histoire thérapeutique est suffisante pour les non-nucléosidiques. Nous avons prévu une exception : si les deux antirétroviraux actifs s'avèrent être le lopinavir et l'amprénavir, on proposera à ces patients un traitement fondé sur cette association.

Le traitement de l'essai

Le traitement sera composé d'indinavir, de ritonavir et de 3TC. **La pression pharmacologique principale sera exercée par l'indinavir (Crixivan) associée au ritonavir (Norvir).** La dose d'indinavir est de 200 mg deux fois par jour. La dose

de ritonavir est très faible, 100 mg deux fois par jour. Le ritonavir a été choisi pour que les concentrations soient aussi stables que possible même si elles sont basses : **le rôle du ritonavir est ici de stabiliser et non d'augmenter la concentration d'indinavir dans le plasma.**

Pour l'indinavir, les principales manifestations toxiques ne sont pas perceptibles à la dose de 200 mg deux fois par jour. Les projections de Gilles Peytavin suggèrent que cette dose permet d'obtenir une concentration plasmatique d'indinavir de 230 ng par ml. Cette concentration devrait permettre une pression sur les virus résistants adéquate pour éviter l'accumulation de résistances ainsi que la perte de mutations et donc le retour d'un virus pathogène.

Le calcul de la dose est approximatif et cette étude pilote devrait nous permettre d'en savoir plus. Un phénotype a été fait sur les virus des patients en échec de 6 mois dans l'essai Narval avec un calcul de l'IC 90⁽¹⁾ de l'indinavir. Le quotient inhibiteur a été mesuré en tenant compte d'une concentration plasmatique de 230 ng/ml : il est de 0,5, soit la moitié de l'IC 90. Ce qui signifie bien qu'on maintient les mutations à cette concentration d'indinavir.

Le traitement doit aussi comprendre un inhibiteur nucléosidique parce qu'il faut aussi maintenir la pression sur la transcriptase inverse. Si la pression n'était maintenue que sur la protéase, elle pourrait être insuffisante ou bien permettre les possibilités de recombinaison ou de pertes sélectives de certaines mutations dans les différentes régions du génome du VIH. C'est le 3TC (Epivir) à la dose de 150 mg deux fois par jour qui assurera la pression la plus forte sur la transcriptase inverse. Il est le mieux toléré des analogues nucléosidiques.

Le suivi biologique

Les patients seront suivis de très près : il y aura une charge virale et une numération des CD4 toutes les 4 semaines. Un génotype sera fait à l'entrée dans l'essai (S-4) et à la sortie (S24), ainsi qu'un phénotype pour calculer le quotient inhibiteur de l'indinavir et évaluer l'évolution de la résistance croisée. La fitness du virus sera aussi étudiée à l'entrée et à la sortie de l'essai. Il y aura beaucoup de dosages pharmacologiques : la concentration résiduelle de l'indinavir sera mesurée à la deuxième semaine, puis les doses seront ajustées si nécessaire, et la concentration vérifiée à la 6ème, 12ème et 24ème semaine. Le premier ajustement précoce de la dose d'indinavir permettra d'être très proche de l'objectif de concentration plasmatique d'indinavir de 230 ng/ml afin de maintenir une pression efficace sur le virus.

Les critères d'échec

Nous avons fixé des critères d'échec stricts, ce qui est important puisque c'est un essai exploratoire. On mesure

(1) L'IC 90 est la concentration de médicament nécessaire pour empêcher 90% de la réplication virale.

en temps réel le risque que l'on fait prendre au patient à qui on propose ce régime thérapeutique allégé. Les critères d'échec sont une baisse des CD4 de 70 cellules, une diminution du taux de base des CD4 supérieure à 25%, une augmentation de la charge virale de 0,7 log ou encore un événement clinique classant sida.

La méthodologie

Cette étude portera sur 40 patients. Nous voulons que moins de 30% des patients soient en échec, mais l'idéal serait moins de 10%. On suivra ces échecs en temps réel, et à partir de sept échecs observés, on considèrera qu'il n'est pas possible d'avoir moins de 30% des patients en échec. Le comité indépendant se prononcera au cas par cas pour savoir s'il faut continuer l'essai ou pas. En effet, le critère de charge virale est moins important que le critère de CD4. **Si on voit une baisse de CD4 importante, il faut faire sortir le patient de l'essai, et si les cas s'accumulent éventuellement arrêter l'essai.** En revanche, pour le critère de charge virale on peut sans doute être plus souple : au-dessus d'une augmentation de 0,7 log, chaque cas sera examiné en temps réel par le comité indépendant.

Cet essai vient juste de commencer. Les premières pré-inclusions ont eu lieu cette semaine. Merci⁽²⁾.

Questions

Jacques Izopet, Hôpital Purpan, Toulouse :

Autant je suis convaincu de la capacité répliquative réduite des virus résistants, autant **considérer ces virus résistants comme moins pathogènes me paraît dangereux.** En fait, je ne suis pas persuadé que l'observation de Deeks qui montre une chute des CD4 lors de la réversion du phénotype de résistance soit reproduite dans toutes les

séries. Nous suivons des patients qui ont interrompu leur traitement ; nous étudions les populations virales par le génotype et les quasi-espèces virales et nous ne retrouvons pas cette observation. Quels sont les arguments scientifiques disponibles aujourd'hui permettant de dire que les virus résistants seraient moins pathogènes que les virus sauvages ?

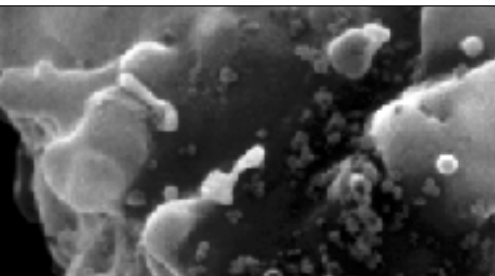
François Clavel : Tes patients qui font une interruption thérapeutique ne perdent pas de CD4 ?

Jacques Izopet : Si, mais la perte des lymphocytes CD4 précède la réversion du génotype de résistance.

François Clavel : Donc, c'est l'arrêt du traitement qui cause la perte des CD4. Les patients de Deeks n'étaient pas des patients en échec terriblement avancé. Ils avaient des CD4 élevés et donc tiraient un bénéfice du traitement sans qu'on sache pourquoi. Il y a à cela des raisons probablement immunologiques d'une perte de fitness du virus. Cette situation n'est vraiment visible que chez les patients qui ont des CD4 assez élevés. En particulier, il y a des patients qui sont en échec virologique manifeste et aussi en échec immunologique. Quand on mesure la fitness de ces virus-là, ils ont une perte de fitness tout aussi importante que les virus qui viennent de patients qui ont des CD4 élevés. Cette notion de perte de fitness est relative, et dans certains cas, cela coïncide avec une préservation des CD4, et donc à un pouvoir pathogène réduit. Dans certains autres cas, il semble que certains patients ne puissent pas bénéficier du traitement pour des raisons qui tiennent probablement à la longueur de l'évolution et aux dégâts déjà faits dans le système immunitaire. Mais il ne faut pas superposer cette hypothèse à tous les patients. Pour Vista, on se place dans une catégorie très particulière de patients avec des CD4 assez élevés.

D'autres études faites sur le thymus et les implants thymiques dans les systèmes animaux montrent une perte de pathogénicité. In vivo cette notion repose essentiellement sur les observations faites au détour d'interruptions thérapeutiques où, en fonction des patients et de l'état d'avancement de la maladie, on observe des phénomènes différents. □

(2) L'investigateur principal de Vista est Odile Launay, assistée de Xavier Duval à Bichat ; la virologie et l'interprétation des génotypes seront assurées par Diane Descamps et Vincent Calvez ; François Clavel étudiera la fitness ; la pharmacologie sera assurée par Gilles Peytavin ; la gestion et la méthodologie de l'essai seront faites dans l'unité de Dominique Costagliola par Saïd Mouajjah. Le comité indépendant est composé de Jean-Pierre Aboulker, Jacques Gilquin et Françoise Ferchal.



LA PRISE EN CHARGE DE L'ÉCHEC ET DE L'ÉCHAPPEMENT THÉRAPEUTIQUE

Modérateurs :
Cécile Goujard, Hôpital de Bicêtre
Maryvonne Molina, TRT-5

Les recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge de l'échec et de l'échappement thérapeutique

Christine Katlama, Hôpital de la Pitié Salpêtrière

Je vais vous présenter les principales réflexions des experts qui ont travaillé sur l'échec thérapeutique pour la rédaction du rapport d'experts conduit par Jean-François Delraissy. Il s'agit de Myriam Kirstetter, Françoise Brun-Vézinet, Dominique Costagliola, Christophe Michon, ainsi que Bruno Hoen et François Raffi.

Définir l'échec

L'échec thérapeutique est pour nous, cliniciens, une obsession. La complexification des traitements nous impose d'être vigilants et d'analyser ce qu'est l'échec thérapeutique qui recouvre différentes formes : l'échec clinique est toujours lié dans notre expérience à un échec thérapeutique ; l'échec immunologique isolé existe mais peut être contrôlé ; **l'échec virologique est pour nous le principal problème.**

Les mécanismes de l'échec virologique sont bien connus. Tout commence très simplement : les concentrations d'antirétroviraux sont insuffisantes dans le plasma à cause d'un problème d'observance, d'interactions médicamenteuses ou encore de posologies inadaptées. C'était le cas avant 1996 quand on utilisait que des monothérapies puis des bithérapies. Cela conduit à une inhibition sub-optimale de la réplication virale : le virus mute et contourne les molécules qui lui sont opposées. Il le fait par le biais de mutations qui confèrent une résistance virale. Au début, cette résistance n'est pas très importante, puis elle augmente, et il faut imposer des thérapeutiques de plus en plus lourdes et de plus en plus nombreuses. C'est un cercle vicieux, qui peut durer des mois et des années. Aujourd'hui, on se rend compte que les situations d'échec mûrissent pendant des mois, voire des années.

Je ne reviendrai pas sur l'échec clinique que Dominique Costagliola a très bien défini ce matin⁽¹⁾.

L'échec immunologique peut être défini comme l'ascension insuffisante, voire la baisse des lymphocytes CD4 chez des patients par ailleurs bien contrôlés virologiquement. Nous avons conduit dans le cadre de l'ANRS un essai appelé ILSTIM qui a montré que les patients qui avaient moins de 200 CD4 pouvaient voir leur taux de CD4 augmenter significativement grâce à l'adjonction d'IL-2 au traitement antiviral. Les résultats de cet essai ont conduit les autorités sanitaires françaises à autoriser la prescription de l'IL-2 dans le cadre d'une ATU de cohorte pour les patients ayant des CD4 inférieurs à 200 malgré un contrôle correct de la réplication virale. La France est le seul pays où l'interleukine 2 est disponible pour ces patients. Il y a aujourd'hui 600 à 700 personnes, peut-être même plus, qui en bénéficient. Ainsi l'échec immunologique est une situation qu'on peut parfois contrôler.

L'échec virologique est de loin la situation la plus fréquente. Sa définition en pratique clinique n'est pas la même que celle utilisée dans les essais cliniques. La définition choisie pour l'échec virologique est une charge virale supérieure à 5 000 copies sous traitement. C'est vrai que 3 000 copies, ce n'est pas idéal. Pour les charges virales basses, les virologues insistent sur la sensibilité de la méthode utilisée qui peut varier d'une technique à l'autre. L'important est de confirmer cette charge virale et surtout d'en voir l'évolutivité : ne pas hésiter à refaire un contrôle après 4 à 8 semaines en cas de charge virale inférieure à 5 000 copies.

Analyser une situation d'échec virologique

L'analyse d'une situation d'échec virologique chez un patient nécessite la prise en compte de six étapes.

(1) Voir page 5.

1. Identifier le type d'échec. Il en existe trois types :

- le rebond ou l'échappement : le traitement marchait bien pour le patient, puis il ne marche plus,
- la réponse non-optimale, c'est à dire une diminution de la charge virale avec une persistance au dessus de 5 000 copies,
- l'absence de réponse virologique.

2. Analyser le moment où survient l'échec virologique. Il peut s'agir :

- d'un échec d'un premier traitement antirétroviral,
- d'un échec d'un traitement de deuxième ou troisième intention, relativement précoce dans l'histoire thérapeutique,
- d'un multi-échec après de nombreuses lignes de traitement.

3. Analyser le niveau de l'échec virologique. Il faut prendre en compte la valeur absolue de la charge virale qui est un marqueur absolu de la réplication, ainsi que la durée de l'échec virologique. En effet, plus le virus se réplique en présence d'antirétroviraux, plus grand est le risque d'accumulation de résistances. Plus la charge virale est élevée, plus puissant devra être le traitement pour lui faire face.

4. Évaluer l'adhésion et l'observance du patient à son traitement. Là encore, cela peut sembler évident, mais c'est essentiel dans l'échec. Il faut toujours rechercher la cause d'une baisse de l'observance : horaires inadaptés, nombre de gélules, mauvaise compréhension du traitement. C'est le rôle de chaque médecin d'apprécier l'observance du traitement, de devancer les problèmes. Il faut rechercher également les interactions entre les traitements prescrits mais aussi les interactions avec ce que les patients peuvent prendre à notre insu, notamment les phytothérapies. C'est pour cela que la mesure des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéase et des antirétroviraux non-nucléosidiques dosables dans le plasma est importante.

5. Préciser pour chacun des traitements prescrits leur impact sur la charge virale, les CD4 et leur tolérance. Ce qui peut être fastidieux et difficile mais est essentiel parce que si on ne comprend pas ce qui s'est passé, on risque de refaire les mêmes erreurs. Cet historique conditionnera le choix du traitement antirétroviral ultérieur.

6. Enfin, dernière étape, évaluer la résistance du virus. En France, on est gâté, on a quasiment partout accès aux tests de résistance. On a l'habitude des tests génotypiques, dont un groupe d'experts remet à jour les algorithmes tous les 4 à 6 mois. Le test phénotypique est moins pratiqué. Quand on a recours aux tests de résistance, il faut avoir à l'esprit l'histoire thérapeutique du patient : ce n'est pas parce que l'on ne voit pas telle ou telle mutation avec un test génotypique qu'elle a pour autant disparu. Les mutations peuvent être archivées après l'arrêt d'un traitement ou lors d'un changement de molécules et réapparaître à l'initiation du traitement. **C'est pourquoi l'interprétation d'un génotype doit se faire avec l'ensemble de l'histoire thérapeutique du patient.**

En parallèle, il faut évaluer les concentrations plasmatiques des antirétroviraux pour comprendre s'il y a un manque pharmacologique de médicament. Cela permet de comprendre et d'évaluer un défaut d'observance qui

peut être ponctuel ou des interactions médicamenteuses. C'est ainsi qu'on s'est rendu compte que le mélange amprénavir et lopinavir n'était pas formidable.

Le message essentiel est d'identifier précocement un échec thérapeutique pour éviter l'installation et l'accumulation de résistances qui conduit à cette situation très sévère de multi-échec avec multirésistance.

Que peut-on faire face à l'échec d'un traitement?

Première situation : que peut-on faire en cas d'échec d'un premier traitement antirétroviral ?

Un premier traitement antirétroviral doit indiscutablement amener à l'indéteçtabilité. Si on n'obtient pas une réduction de la charge virale d'au moins 1 log un mois après l'initiation, on peut considérer qu'il y a échec lié vraisemblablement, à ce stade, à une non-observance du traitement. Il faut reprendre la discussion avec le patient sur sa compréhension du traitement, et si besoin suspendre celui-ci temporairement jusqu'à ce que le patient soit convaincu du bien-fondé du traitement et soit prêt à le prendre. Il ne faut pas gâcher cette chance.

Parfois, on peut avoir un rebond après une indéteçtabilité, ou bien une inhibition sub-optimale de la réplication virale. **Là encore, il faut vérifier la concentration des médicaments et l'observance.** Si les concentrations sont basses, on peut se permettre d'optimiser le traitement, de changer de molécules, de booster éventuellement le traitement. Si les concentrations sont adéquates, dans les cas de charges virales extrêmement élevées, on peut intensifier le traitement quand on se situe peu de temps après l'initiation, c'est-à-dire quand le risque qu'il y ait déjà des mutations de résistance est faible.

Deuxième situation : que faire quand l'échec survient à un stade précoce de l'histoire thérapeutique ?

Dans ces cas-là, en général, la charge virale est souvent inférieure à 30 000 copies, et le nombre de traitements antérieurs est modeste ; la résistance est limitée à quelques molécules, et on a la possibilité d'utiliser au moins deux molécules de classes différentes ; l'observance est souvent médiocre. Quelles sont alors les priorités ? **Il faut toujours renforcer l'observance**, et sur ce sujet il faut que les thérapeutes se remettent en question. Si le patient a un problème pour prendre ses médicaments, il a sans doute de bonnes raisons : il faut lui proposer autre chose. Il est aussi très important de réexpliquer aux patients les conséquences de la persistance d'une réplication virale sur le développement de la résistance : cela compromet leur avenir thérapeutique et c'est important qu'ils en soient conscients. Il faut aussi dépister les interactions médicamenteuses éventuelles.

Que peut-on faire ? A ce stade précoce, on peut envisager plusieurs choses. Si la charge virale est faible (moins de 5 000 copies) et bien inférieure à son niveau initial et si les CD4 sont élevés (supérieurs à 300), on peut proposer de maintenir ce traitement en surveillant de façon rapprochée



l'évolution des paramètres immuno-virologiques. Si on décide de changer de traitement, on peut choisir une autre molécule de la même famille, une autre famille, ou encore intensifier le traitement ou le booster. **Les possibilités sont relativement nombreuses.**

Troisième situation : que faire en cas d'échec modéré ? C'est la situation la plus fréquente dans notre centre. La charge virale est en général inférieure à 50 000 copies, les CD4 sont à plus de 200. Ces personnes ont déjà plus de trois lignes de traitements, mais il existe encore des molécules actives dans deux classes différentes. **C'est vraiment une situation où il ne faut pas se tromper.** Les thérapeutes sont souvent trop rassurants : « ça va, elle n'a que 20.000 copies et 400 CD4 ». Eh bien non ! 20 000 copies et 400 CD4, c'est une situation potentiellement dangereuse. Dans ces cas-là, il faut viser l'indélectabilité plus que jamais, pour prévenir un risque de multi-échec. **Puis il faut vérifier rapidement l'efficacité du nouveau traitement, 15 à 30 jours après son initiation.** On ne doit pas attendre trop longtemps pour éviter que le risque de résistance soit majoré.

Il n'existe pas de recette toute prête, mais on sait désormais pas mal de choses.

- Il y a une résistance croisée de la d4T avec l'AZT. Ce n'est pas la peine de changer l'une pour l'autre, ce qu'on a fait pendant des années.
- On a appris récemment que le ténofovir, un nouveau nucléoside, permet d'obtenir une baisse de 0,5 log de la charge virale sauf si les mutations 41 ou 210 sont présentes.
- De la même façon, la ddl a une efficacité diminuée quand on a plus de 3 TAMs⁽²⁾.
- Pour les inhibiteurs non nucléosidiques, cela ne sert à rien de changer l'efavirenz pour la névirapine et vice versa s'il y a des mutations.
- Les inhibiteurs de protéase ont un rôle essentiel à jouer à ce stade. Ainsi l'amprénavir boosté avec le ritonavir est encore efficace malgré la présence de 6 mutations ; le ritonavir/lopinavir (Kaletra) est efficace jusqu'à 6 à 7 mutations.

Dans tous les cas, il ne faut pas surestimer la thérapeutique choisie : l'émergence de la résistance dans une classe de médicaments diminue la puissance de toutes les molécules de cette classe. On peut estimer cette baisse d'activité à -50% : quand une molécule permet une réduction de 1,5 log sur un virus sauvage, elle ne fait guère mieux que -0,6 ou -0,7 log sur un virus résistant.

Quatrième situation : que faire en cas d'échec majeur ? Le multi-échec est la situation la plus difficile.

Les charges virales sont élevées, supérieures à 50 000 copies, et les patients ont pratiquement reçu tous les médicaments, en tous cas plus de cinq lignes thérapeutiques utilisant les trois classes de molécules. La résistance virale est multiple : le génotype montre plus de 6 mutations associées aux nucléosides ; la classe des non-nucléosidiques est souvent inutilisable car les résistances sont croisées dans cette famille ; on trouve au moins 3 mutations majeures liées aux inhibiteurs de protéase. Il n'y a donc aucun schéma thérapeutique simple à proposer. C'est là, avec les molécules actuellement disponibles, que peuvent s'envisager des stratégies du type Gighaart⁽³⁾ ou Vista⁽⁴⁾.

Les priorités consistent non plus à obtenir l'indélectabilité mais au moins à **maintenir le niveau de CD4 supérieur à 200, ou au moins à 100** parce que les ennuis commencent en deçà. **Il faut réduire la charge virale d'au moins 1 log, prévenir la survenue d'infections opportunistes et empêcher la progression clinique de la maladie VIH.**

Les interventions possibles sont difficiles : à 200 CD4, il faut vraiment penser aux prophylaxies des infections opportunistes. En dessous de 100 CD4, il faut rechercher la survenue éventuelle d'infections opportunistes.

Au niveau de la thérapeutique, Claudine Duvivier nous a parlé avec Gighaart des méga- et gigathérapies où il est important de privilégier les associations avec des inhibiteurs de protéase. Les patients ont globalement tiré profit de ces gigathérapies. On a aussi démontré avec cet essai que les interruptions thérapeutiques n'avaient pas eu d'effet délétère chez ces patients extrêmement immunodéprimés (en moyenne 28 CD4) : ils ont perdu 10 CD4 en moyenne... Mais cela reste-t-il vrai à un stade moins avancé de la maladie, où on peut craindre une baisse rapide des CD4 en même temps qu'une hausse dramatique de la charge virale en cas d'interruption de traitement ? La question est posée. Je mets donc en garde contre l'interruption thérapeutique dans certaines situations car il peut y avoir des effets délétères immunologiques et virologiques.

Je crois que la stratégie qui va être évaluée dans Vista d'une thérapeutique « minimale » pour maintenir une pression de sélection est importante.

Enfin, bien sûr, il faut s'efforcer de privilégier des molécules nouvelles en nombre suffisant dans les gigathérapies.

En conclusion, l'échec thérapeutique n'est absolument pas une situation inéluctable. Les patients ont souvent l'impression que, quoiqu'il advienne, avec le temps, leur virus deviendra résistant. Ce ne sera pas le cas si tout est fait pour qu'ils restent indélectables. Il faut avant tout prévenir l'échec virologique en étant vigilant sur

(2) TAMs = Thymidine Associated Mutations : mutations majeures de la transcriptase inverse.

(3) Voir page 16.

(4) Voir page 21.

l'observance : c'est de la responsabilité des patients et des thérapeutes. Il faut diagnostiquer précocement les situations d'échec pour prévenir le risque de multi-échec : quand on voit grimper la charge virale, on sait que les résistances sont à craindre. Les molécules nouvelles sont indispensables comme nous l'avions déjà écrit dans le précédent rapport d'experts, aussi il faut réellement que les pouvoirs publics et l'agence du médicament incitent les firmes pharmaceutiques à inclure le multi-échec dans leur programme de développement. Merci.

Questions

Question : Qu'est-ce que tu recommandes pour les patients qui sont encore sous bithérapie de nucléosides et qui ont une charge virale de 10 000 copies environ ? Faut-il continuer, ou changer pour une trithérapie ?

Christine Katlama : C'est une question très pragmatique. À 10 000 copies, on peut considérer que la personne est en échec. Il faut commencer par regarder à quel stade cette personne a été traitée, mais très souvent pour ces patients on ne connaît pas la charge virale initiale. J'ai envie de dire que si le bénéfice est persistant par rapport au niveau immunitaire initial, pourquoi ne pas continuer ? Mais il y a un risque potentiel d'accumulation de mutations de résistance. La question du maintien d'une bithérapie restait pertinente quand on avait encore des trithérapies avec inhibiteur de protéase à 18 – 20 gélules, mais maintenant on peut obtenir l'indétectabilité avec une grande simplicité thérapeutique, même avec des inhibiteurs de protéase.

Médéric Pouyé, Act Up-Paris : Je suis un peu choqué par ce que vous dites sur l'observance comme cause de l'échec thérapeutique. Est-ce que les dosages plasmatiques pour vérifier les concentrations sont totalement dépassés ? Par ailleurs, vous dites qu'il faut faire l'historique des traitements, mais certaines personnes sont contaminées par des virus qui sont déjà résistants ; on n'a pas alors d'historique des traitements.

Christine Katlama : Je me suis très mal exprimée si vous avez compris que seul le défaut d'observance était la cause de l'échec. À l'initiation d'un traitement, la résistance n'est pas la cause de l'échec. Il peut s'agir de doses pharmacologiques inadaptées, dues à un manque d'observance ou à d'autres raisons. Mais quand on utilise les inhibiteurs de protéase boostés et les non-nucléosidiques, en général les concentrations insuffisantes sont dues à un nombre de prises insuffisantes. Mais c'est vrai qu'au fil du temps, il faudra augmenter les concentrations des inhibiteurs de protéase sur une souche résistante par rapport à un virus sauvage. Pour ce qui concerne les dosages, les données de Gighaart et de Cophar⁽⁵⁾ nous indiquent des fourchettes de concentration satisfaisantes pour obtenir un traitement efficace. On n'est plus du tout dans le flou d'il y a trois ans.

Médéric Pouyé, Act Up-Paris : Et la question sur les gens qui ont été contaminés par une souche résistante ?

Dominique Costagliola, INSERM-ANRS :

Une étude de 1998 montrait que 3,7 % seulement des patients naïfs de traitement à distance de la primo-infection étaient infectés par des virus résistants. On fait maintenant des études régulières avec l'AC11⁽⁶⁾ : on trouve une proportion de 10% des personnes en primo-infection. On est en train de refaire l'étude à distance de la primo-infection et les résultats ne devraient pas être très différents. Apparemment, la prévalence n'augmente pas. Et les premières données sur la réponse aux traitements en primo-infection montrent que les patients résistants mettent plus longtemps à devenir indétectables, mais ils deviennent indétectables quand même.

Maxime Journiac, TRT-5 : Dans le cas des patients contaminés par une souche résistante et traités un an après la primo-infection, est-ce qu'il y a une réversion des mutations vers une souche sauvage ? Et quelle serait alors l'incidence ?

Dominique Costagliola : C'est justement pour voir cela qu'on a fait les deux études. Dans l'étude de la primo-infection, on trouve à peu près 10% de patients résistants à au moins une molécule. À plus d'un an de la primo-infection, on a trouvé cette résistance chez moins de 4% des patients. Les résultats préliminaires pour fin 2001-début 2002 ne sont pas très différents. Aussi, je ne pense pas qu'il soit utile de faire systématiquement un génotype avant la mise sous traitement.

Une intervention : Pour compléter, les patients sont répondeurs au traitement en primo-infection, y compris avec des médicaments qui sont sensés être inefficaces, c'est-à-dire même si le virus est théoriquement résistant à l'ensemble des médicaments que le patient reçoit.

Marek Korzec, TRT-5 : Que pouvez-vous nous dire des flux membranaires, tels que ceux induits par la P-glycoprotéine ? Certains résultats laissent penser que des mécanismes élimineraient les antirétroviraux au niveau cellulaire. Est-ce que cela pourrait être impliqué dans l'échec ?

Christine Katlama : Effectivement, après des années d'exposition des cellules et du virus aux molécules, peut-être que la pénétration des molécules dans les cellules est diminuée. Mais je crois qu'il faut rester sur des idées simples et validées : il faut initialement tout faire pour favoriser l'observance. On voit de plus en plus souvent arriver des gens dans des situations sociales tellement problématiques que leur priorité n'est pas de se soigner même s'ils ont des infections opportunistes. Il faut savoir créer les conditions d'une bonne observance et choisir des médicaments qui puissent permettre de pardonner une prise oubliée, et ils existent. □

(5) Essai de pharmacologie de l'ANRS.

(6) Groupe de travail virologie de l'ANRS.



LE DÉVELOPPEMENT DES NOUVELLES MOLÉCULES

Modérateurs :
Dominique Costagliola, INSERM
Maxime Journiac, TRT-5

Les molécules en cours de développement

Dominique Salmon, Hôpital Cochin

Pour quelle situation a-t-on besoin de nouveaux médicaments ? Il existe plusieurs situations d'échec thérapeutique et les besoins ne sont pas les mêmes.

Pour les patients qui sont en premier échec très souvent lié à un problème d'intolérance, d'adhérence ou de pharmacologie, les nouveaux médicaments nécessaires peuvent appartenir aux mêmes classes de médicaments mais avec une galénique ou une tolérance améliorées. Des produits développés dans cette optique vont arriver rapidement sur le marché. Par contre, pour les patients en multi-échec qui ont des souches multi-résistantes aux trois classes, il est nécessaire d'avoir de nouveaux produits, qui peuvent être de nouvelles générations dans les classes existantes ou appartenir à de nouvelles classes. Bien sûr les associations de nouveaux médicaments sont indispensables, car on court à l'échec avec des équivalents-monothérapies.

Certaines cibles du virus sont connues, comme la transcriptase inverse, cible des analogues nucléosidiques ou des inhibiteurs non nucléosidiques, et la protéase, cible des antiprotéases. Depuis peu, de nouvelles classes sont en développement, appelées les inhibiteurs d'entrée, qui se décomposent en deux sous-classes : les inhibiteurs de l'attachement du virus et les inhibiteurs de fusion. N'oublions pas aussi un produit aussi potentiellement intéressant, un inhibiteur d'intégrase.

Je parlerai essentiellement des nouveaux antiviraux potentiellement actifs sur les virus résistants. Parmi les analogues nucléosidiques, l'amdoxovir a un profil de résistance intéressant dans le tube à essai. Il est développé par Triangle mais on a encore peu de données cliniques. Parmi les inhibiteurs de protéase, je ne développerai pas le TMC 114, parce que très peu de données cliniques sont encore disponibles. C'est un nouvel inhibiteur de protéase de Tibotec, qui semble avoir aussi un profil d'activité intéressant sur les souches résistantes aux inhibiteurs de protéase (voir tableau).

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Le DPC 083

Le DPC 083 est développé par BMS. Cet inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse a une structure

chimique très proche de l'efavirenz, mais avec une pharmacocinétique améliorée. Des taux plasmatiques très élevés lui confèrent une meilleure activité sur les souches mutées, notamment mutées en K103N. Il est actuellement en phase II/III de développement⁽¹⁾. Chez les sujets naïfs, l'activité est assez proche de l'efavirenz. **Chez les sujets prétraités par l'efavirenz ou la névirapine, les résultats sont intéressants puisqu'à S8, 57% des sujets ont une charge virale inférieure à 400 copies.** Le problème avec ce produit semble être la tolérance puisque les rashes doses-dépendants **sont fréquents (35% des patients)**, probablement même plus fréquents qu'avec l'efavirenz. La recherche de dose est en cours, en particulier pour les patients prétraités.

Le TMC 125

Le TMC-125 de Tibotec est également un nouvel inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. C'est une petite molécule flexible. Il est possible que cette flexibilité lui donne plus d'adhérence sur le site actif. L'IC₅₀⁽²⁾ est très

(1) Le développement du produit a été suspendu par BMS à la mi-2002. Le plan de développement doit être revu intégralement. La seule indication susceptible d'être retenue est celle de l'échec thérapeutique, mais, en novembre 2002, nous n'avons encore aucune certitude.

(2) L'IC₅₀ est la concentration de médicament nécessaire pour inhiber 50% de la réplication du virus in vitro.

Nouveaux antirétroviraux potentiellement actifs sur des souches résistantes

INRT	INNRT	IP	Inhibiteurs d'entrée
amdoxovir (DAPD)	DPC 083	atazanavir	PRO 542
	TMC 125	tipranavir	Şchering-SC
		TMC 114	PRO 140
			T-20
			T-1249

basse sur les souches sauvages (1.4 nanomole). Il y a une cytotoxicité à des concentrations très élevées. Cette molécule a une activité intéressante chez les naïfs en phase II, puisqu'elle entraîne une baisse de la charge virale de 2 log.

Chez les patients prétraités, le TMC-125 semble actif sur les souches de VIH-1 hautement résistantes à la névirapine et à l'efavirenz. Quel que soit le type de mutations, l'activité du TMC-125 semble dans la majorité des cas préservée. On est au début du développement clinique. Les résultats d'une étude de phase IIa chez 16 patients dont les virus avaient une à quatre mutations aux non nucléosidiques ont été communiqués à la CROI⁽³⁾. Les patients recevaient le TMC-125 à une dose de 900 mg deux fois par jour par voie orale. **Une diminution de 0,9 log de la charge virale a été observée à sept jours d'administration du produit en monothérapie.** Cette activité antivirale est moins importante que chez les naïfs mais n'est vraiment pas négligeable pour les patients mutés.

En ce qui concerne la tolérance, les effets indésirables observés dans cette petite étude, comportaient notamment des **diarrhées** pour 31 % des patients, qui seraient en partie dues à l'excipient, et des **céphalées** (25%).

Inhibiteurs de protéases

L'atazanavir⁽⁴⁾

Parmi les inhibiteurs de protéase, deux produits peuvent présenter un intérêt pour les premiers échecs notamment en cas de problèmes de tolérance. Le premier est l'atazanavir, un nouvel inhibiteur de protéase azapeptidique. Son activité est intéressante in vitro avec une IC₅₀ de 2 à 5 nanomoles ; les virus résistants à 1 à 3 antiprotéases restent en général sensibles à l'atazanavir. Mais les résistances croisées sont nombreuses et in vitro on voit une émergence de mutants multi-résistants, ce qui rend ce produit inutilisable chez les patients en multi-échec.

Chez les patients naïfs, la dose de 400 mg a été sélectionnée. La tolérance est bonne et le produit se prend une fois par jour. **L'atazanavir n'entraîne pas d'augmentation des triglycérides et du cholestérol comme le fait nelfinavir.**

Des craintes sont apparues concernant un possible allongement du QT⁽⁵⁾ chez les volontaires qui ont participé aux premiers essais cliniques. Mais elles n'ont pas été confirmées et n'ont finalement pas compromis le développement du médicament. Des hyperbilirubinémies non conjuguées sont fréquemment observées (32% des patients), mais sont rarement de grade 4 (3%) et semblent être sans conséquence clinique. Quelques cas d'acidose lactique ont été décrits, mais il s'agit d'un produit BMS, et beaucoup d'essais ont donc été faits avec la d4T et la ddI : ce sont donc très certainement les nucléosides associés qui sont en cause.

Le fosamprénavir

Le fosamprénavir est une prodrogue de l'amprénavir. **Il permet une réduction très importante du nombre de comprimés puisque qu'un comprimé compact à 700 mg correspond à 4 gélules d'amprénavir.** Cette nouvelle galénique devrait être bientôt disponible. Pour le reste, il y a équivalence avec l'amprénavir : des essais de pharmacocinétique montrent que le profil pharmacocinétique est le même ; des essais d'efficacité montrent que la réduction de charge virale est identique. Il peut être utilisé avec ou sans ritonavir.

Le tipranavir

Le tipranavir est un nouvel inhibiteur de protéase non peptidique qui semble vraiment intéressant chez les sujets en échec thérapeutique. Son activité est maintenue sur les souches résistantes. L'IC₉₀⁽⁶⁾ sur les souches sensibles est de 0,16 à 0,18 micromoles ; sur les souches résistantes, l'IC₅₀ est à peine multipliée par deux, ce qui montre que la sensibilité au tipranavir des souches résistantes aux

(3) Conférence on Retroviruses and Opportunistic Infections.

(4) Ce médicament est en ATU nominative.

(5) Allongement du rythme cardiaque.

(6) Concentration de médicament qui permet d'inhiber 90% de la réplication du virus in vitro.



antiprotéases reste bonne. **Le laboratoire Boehringer a développé le médicament essentiellement pour les patients en échec.**

Les études de pharmacocinétique ont permis de déterminer que la concentration cible est de 20 micromoles, c'est-à-dire 10 fois l'IC₅₀ d'isolats résistants aux autres inhibiteurs de protéase. Pour atteindre cette concentration cible, **le produit doit être co-administré avec ritonavir.** La détermination de doses n'est pas encore terminée.

Une étude d'efficacité a été faite chez des patients en échec de deux antiprotéases (et non en multi-échec) naïfs de non nucléosidiques : ils ont reçu soit une dose de 1 200 mg deux fois par jour, soit une dose de 2 400 mg deux fois par jour avec du ritonavir. Ils recevaient en plus de l'efavirenz et un nouveau nucléoside. **L'efficacité de la dose la plus forte a permis d'atteindre une charge virale indétectable chez 64% des patients à S48.** Dans cette étude il y a eu un changement de formulation en cours d'étude, mais cela ne modifie pas trop ces résultats.

En conclusion il s'agit d'un produit intéressant car **les schémas d'administration du tipranavir en association avec ritonavir sont efficaces chez plus de 50% des patients à S48. Par contre, l'incidence des effets indésirables digestifs est assez élevée (35%),** notamment les diarrhées, nausées, vomissements. Ils sont dose-dépendants, et plus importants à la dose 1000mg de tipranavir/100mg de ritonavir qu'à la dose 500/100. Il semble que la nouvelle formulation SEDDS⁽⁷⁾ soit mieux tolérée. Pour cette raison, le laboratoire recommence à travailler sur les doses pour avoir un bon rapport efficacité / tolérance.

Les inhibiteurs d'entrée

Les inhibiteurs d'entrée agissent au stade de l'entrée du VIH dans la cellule, plus tôt que les médicaments antérieurement disponibles qui agissent au niveau du cycle de réplication virale. On voit le virus (voir graphiques), qui interagit d'abord avec le CD4 puis avec les co-récepteurs, ce qui permet à la gp-120 de s'écarter et à la gp-41 de venir en contact avec la membrane cellulaire pour la fusion.

Différents produits sont en cours de développement à chacune des étapes de l'entrée du virus dans la cellule : par l'inhibition de l'interaction entre la gp-120 et le CD4 et par l'inhibition directe de la gp-120. Des inhibiteurs des co-récepteurs CCR5 et CXCR4 sont aussi en développement. Dernière cible, les inhibiteurs de fusion qui sont en réalité des inhibiteurs de la gp-41. Je ne parlerai que des molécules dont le développement est le plus avancé.

(7) Self Emulsifying Drug Delivery System.

Le T-20

Le T-20 est un inhibiteur de fusion, petit peptide de synthèse de 36 acides aminés, du domaine-clé de la gp-41 impliqué dans le processus de fusion. Il se colle à la gp-41 et empêche son repliement et donc inhibe sa fonction. **Il agit sur les virus résistants aux trois classes connues.** Son mode d'action à l'extérieur de la cellule peut éventuellement être un argument pour une bonne tolérance. Un des problèmes est son mode d'administration puisqu'il s'injecte par voie sous-cutanée deux fois par jour. Il est en phase III de développement.

Son activité antivirale en monothérapie est dose-dépendante, avec une baisse de 1,5 log à la dose de 100 mg.

Chez les patients en échec thérapeutique, l'essai T20-206 a été mené chez 71 patients en échec d'inhibiteur de protéase et naïfs de non nucléosidiques. 30% d'entre eux étaient en premier échec. Ils ont été randomisés en quatre groupes : le groupe témoin avait un traitement optimisé (abacavir, efavirenz, ritonavir et amprénavir) et les trois autres groupes recevaient le traitement optimisé plus le T-20 à doses croissantes par voie sous-cutanée deux fois par jour.

Globalement, le T-20 a fait mieux que le traitement optimisé. **Avec le traitement optimisé, 36,8% des patients avaient moins de 50 copies à S48 contre 47% pour ceux qui prenaient du T-20.** Avec un seuil de 400 copies, ces chiffres étaient respectivement de 36,8% et de 54,9%.

Les essais de phases III du T-20 s'adressent actuellement à des patients en échec thérapeutique majeur. La phase III en cours concerne les patients en échec des 3 classes d'antirétroviraux. Ils reçoivent un traitement optimisé en fonction du génotype ou un traitement optimisé plus T-20. La dose sélectionnée est de 90 mg deux fois par jour. Le critère de jugement est la baisse de charge virale à S24 et à S48.

La tolérance n'est pas mauvaise bien que **ce mode d'administration soit très difficile pour les patients.** Les seuls effets indésirables notoires sont **des réactions au site d'injection chez 2/3 des patients.** On craignait que les anticorps anti-gp41 qui sont notre réponse naturelle au VIH puisse interagir avec le T-20, mais ce n'est pas le cas. Je ne vous présente pas ici les données de résistance, que je n'ai pas pu obtenir, mais c'est certainement quelque chose à prendre en compte.

Une nouvelle formulation est en cours de développement ; des essais sont également en cours chez l'enfant. Le développement est bien avancé, **le laboratoire compte déposer le dossier d'enregistrement à l'agence européenne avant fin 2002.**

Le T-1249

Du fait de ces problèmes de résistance au T-20, le laboratoire Roche développe le T-1249. C'est également un inhibiteur de fusion qui cible un domaine plus grand de la

Stades de l'entrée du virus dans la cellule

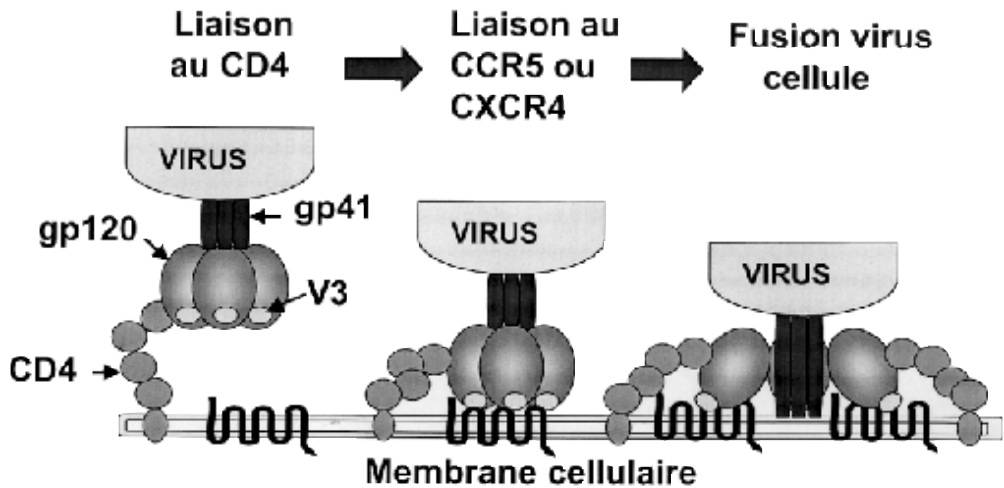


Schéma adapté de Doms et Trono, *G&D* 14:2677 (2000)

Inhibiteurs d'entrée du VIH

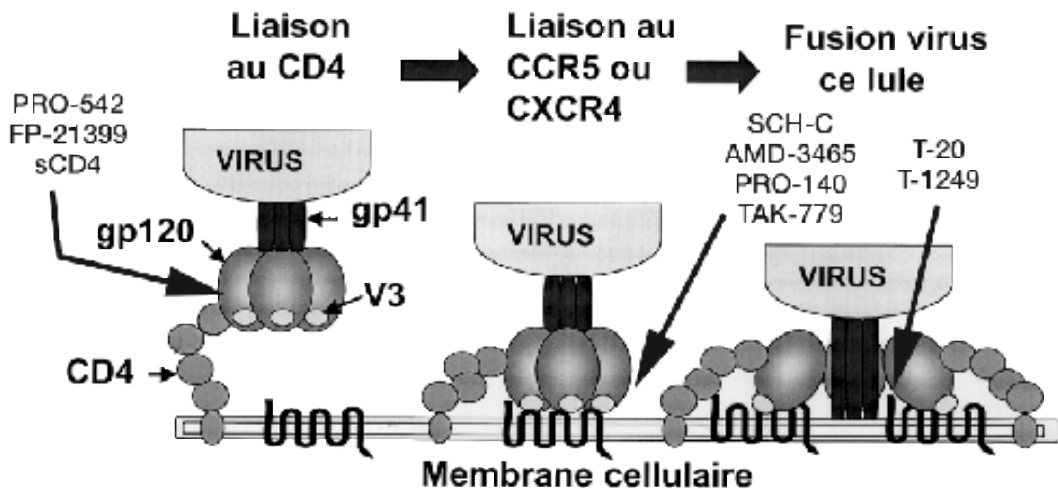


Schéma adapté de Doms et Trono, *G&D* 14:2677 (2000)

gp 41. Sa puissance semble plus importante que celle du T-20, sa demi-vie plus longue et il est actif in vitro sur les souches résistantes au T-20. Je n'ai pas les données cliniques disponibles. Voilà pour les inhibiteurs de fusion.

Le SCH-C : inhibiteur du co-récepteur CCR5

Le SCH-C est un inhibiteur du co-récepteur CCR5 développé par Shering-Plough dont les premiers résultats ont été

récemment communiqués. Ce produit a été testé dans un essai de phase II chez 12 patients séropositifs sans traitement depuis huit semaines à une dose de 25 mg deux fois par jour par voie orale. La majorité des patients ont eu une baisse de la charge virale de 0,5 log au bout de dix jours. Globalement la tolérance a été bonne, mais le laboratoire a signalé qu'il y avait une augmentation du QT modérée ; on peut se demander si cela ne risque pas de compromettre le développement, d'autant qu'une dose plus élevée est peut-



être nécessaire. Cependant c'est un produit intéressant, à un stade précoce de développement.

BMS 806

La molécule BMS 806 est un inhibiteur d'entrée encore à un stade vraiment très précoce de développement. L'IC 50 est très basse (3 nanomoles) ; la biodisponibilité est intéressante. Le problème est que des résistances sont rapidement induites in vitro : en particulier des mutations sur la gp-41.

Un inhibiteur d'intégrase

Pour finir, un inhibiteur d'intégrase est à l'étude in vitro. Il sera utilisable par voie orale et est à un stade de développement extrêmement précoce. In vitro, il semble avoir une efficacité similaire au 3TC. Son activité est préservée sur les souches résistantes. Ce produit devrait rentrer en essai clinique de phase I en 2002.

En conclusion, nous avons plusieurs agents prometteurs pour les patients en échec : le T-20, le tipranavir et le TMC 125.

Questions

Maxime Journiac, TRT-5 : Pouvez-vous expliquer pourquoi le T-20 est administré par injections et pas par voie orale ? Est-ce que les autres molécules dont vous avez parlé, dont les cibles sont extérieures à la cellule, seront aussi administrées par injection ?

Dominique salmon : Le T-20 est un tout petit peptide hydrolysé par voie digestive, c'est pourquoi il est utilisé

par voie injectable. Les autres molécules sont biodisponibles par voie orale, par exemple l'inhibiteur d'entrée, l'inhibiteur du CCR5 aussi.

Il existe actuellement beaucoup de nouvelles molécules en développement, mais je ne suis pas sûre que toutes arrivent au stade clinique. On voit que l'inhibiteur de BMS induit déjà des mutations in vitro. Les inhibiteurs du CXCR4 et du CCR5 sont intéressants quand on a une population virale homogène, mais leur efficacité peut s'épuiser rapidement...

Question : Est-ce qu'on a les moindres données sur le danger que cela pourrait représenter d'inhiber à la fois le CCR5 et le CXCR4 ? Si on inhibe le CXCR4, est-ce qu'on ne prend pas le risque que la population virale devienne majoritaire au CCR5 ?

Dominique Salmon : Pour la première question, je ne sais pas. Pour la deuxième question, votre suggestion est intéressante, mais je n'ai vu aucun essai là-dessus pour l'instant, aucun résultat, donc je ne peux pas vous en dire plus.

Bruno Spire, TRT-5 : Que pensez-vous du développement synergique de plusieurs inhibiteurs d'entrée ? In vitro, des données montrent que cela pourrait être intéressant. Est-ce que cela ne veut pas dire qu'il faut faire pression dès maintenant sur l'industrie pour que chacun ne développe pas son produit dans son coin, mais pour qu'on puisse développer des stratégies avec un inhibiteur du CCR5, un inhibiteur du CXCR4 et un inhibiteur de fusion, de manière à optimiser le traitement ?

Dominique Salmon : C'est intéressant si l'activité et la tolérance de chaque produit sont confirmées. Pour l'instant on a des données à vraiment très court terme, c'est trop tôt. □

Industrie pharmaceutique et développement des antirétroviraux - Réflexions

Daniel Vittecoq, GTMS⁽¹⁾/AFSSaPS

Les réflexions proposées dans cette communication sont celles du médecin et du militant. Elles sont personnelles et n'engagent pas l'administration ni le Groupe de Travail Médicament et Sida.

Le développement des analogues nucléosidiques a débuté il y a longtemps, avant l'épidémie de sida, puisque l'AZT initialement proposé en cancérologie date de 1964. Les premiers essais dans le champ du VIH datent de 1984. L'autorisation de mise sur le marché de l'AZT dans l'indication du sida date de 1987. Après son succès, plus commercial que réel à cette époque pour les patients, d'autres médicaments ont suivi. Le tableau de droite précise les dates des AMM.

Date de mise sur le marché	Médicaments : DCI (nom commercial)
1987	zidovudine ou AZT (Retrovir)
1992	didanosine ou ddl (Videx)
1994	zalcitabine ou ddC (Hivid)
1996	saquinavir (Invirase) ; ritonavir (Norvir) ; indinavir (Crixivan) ; stavudine ou d4T (Zerit) ; lamivudine ou 3TC (EpiVir)
1998	névirapine (Viramune) ; nelfinavir (Viracept)
1999	efavirenz (Sustiva) ; abacavir (Ziagen)
2000	amprénavir (Agénérase)
2001	lopinavir/r (Kaletra) ; ténofovir (Viread)

Parallèlement à l'arrivée sur le marché des médicaments, les stratégies de prise en charge ont évolué des monothérapies aux trithérapies : les molécules devenant progressivement disponibles, on comprend mieux les potentialités d'associations. A ce jour, **quatorze molécules sont actuellement sur le marché sans parler des formes combinées**. Ceci était strictement inimaginable pour ceux qui ont connu le sida en 1981. Ce nombre important de molécules disponibles doit nous encourager même si aujourd'hui nous sommes là pour parler du problème de l'échec thérapeutique.

L'accès à ces molécules, leur bonne utilisation, l'accès au système de soins expliquent l'évolution de la morbidité et de la mortalité. La courbe des journées d'hospitalisation pour les patients au stade du sida est montrée dans le graphique page 35. L'analyse de cette courbe doit interpeller et amener à se poser deux questions :

- L'infléchissement est net dans un premier temps pour arriver à un plateau. **Sont-ce les autorisations de mise sur le marché qui ont permis d'infléchir cette courbe ? Eh bien non, car les AMM du 3TC, de la d4T et des antiprotéases ont été postérieures aux ATU⁽²⁾ d'au moins une année. Ce sont les ATU qui ont eu la puissance suffisante pour infléchir cette courbe. Ce qui a vidé nos hôpitaux, ce sont les ATU et pas les AMM.** C'est pour cette raison qu'il est irritant d'entendre de façon récurrente dénigrer le système des ATU, qui est un système extraordinairement privilégié en France, même s'il est vrai que le contexte du sida a changé aujourd'hui. La situation collective a changé. Au niveau individuel, les besoins restent.

- La deuxième interpellation est la phase de plateau. En effet, s'il y a eu un impact favorable de l'accès aux anti-protéases, l'honnêteté intellectuelle impose de reconnaître que les non-nucléosidiques et les molécules suivantes n'ont pas provoqué de baisse de la fréquentation hospitalière à travers l'ATU, en dépit du nombre de patients exposés à ces ATU.

1^{ère} caractéristique du développement des antirétroviraux : le prix

Pour connaître le coût des antirétroviraux, en fonctionnaire de l'Assistance Publique, j'ai utilisé les chiffres de la pharmacie centrale des hôpitaux de l'Assistance Publique. Il s'agit d'un reflet biaisé puisque beaucoup de médicaments sont accessibles dans les pharmacies de ville. Entre 1980 et 2000, les dépenses de médicaments sont passées de 171 millions à 1 910 millions de francs. **Pour les anti-infectieux, on est passé de 39 millions de francs à 900 millions**, alors que pour les anti-cancéreux on est passé de 18 millions à 417 millions de francs. Si on regarde les anti-infectieux de façon plus détaillée en prenant simplement la période de 1996 à 2000, pour les antibiotiques on est passé de 116 millions à 102 millions de francs et **pour les antiviraux de 370 à 745 millions de francs. Il faut savoir**

(1) GTMS : Groupe de Travail Médicaments Sida de l'AFSSaPS, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

(2) Autorisation Temporaire d'Utilisation.



qu'en 1987 les dépenses d'antirétroviraux de l'AP-HP⁽³⁾ étaient de 22 millions de francs.

2^{ème} caractéristique des antirétroviraux : la labilité des marchés

La labilité des marchés est une caractéristique majeure du marché des antirétroviraux et ceci pose un problème aux industriels, problème que l'on ne peut négliger dans la prise de risque commercial : un médicament antirétroviral a une durée de vie limitée, en fonction des phénomènes de mode, des déceptions qui suivent l'engouement pré-AMM, de la concurrence qui est vive dans ce secteur, des effets indésirables et de l'émergence des résistances. Les antirétroviraux les plus performants ont

l'espérance de vie la plus longue. Cette labilité explique le peu d'engouement pour les études post-AMM, puisque la majorité des efforts de l'industriel est consacrée à conquérir un marché. Toutefois, dès lors que les prix des médicaments resteront élevés, la recherche continuera. Si les prix étaient à la baisse, je ne suis pas convaincu que l'engouement serait aussi fort. On aura compris le peu d'envie des industriels à promouvoir des génériques de leur gagne-pain... Toutefois, au nom de la santé publique, les antirétroviraux représentant beaucoup d'argent, ceci devrait justifier des pratiques décentes de la part des industriels, qui devraient par exemple renoncer à facturer les produits combinés plus chers que les molécules vendues séparément... Le prix des antirétroviraux est un problème qui ne touche pas que les médicaments du sida. Il se pose aussi pour les hépatites avec l'adéfovir par exemple dont le prix est élevé.

3^{ème} caractéristique des antirétroviraux : la méthode de développement

Les résultats positifs acquis dans le développement des antirétroviraux ont imposé très vite une modification des critères d'évaluation et de mise sur le marché au gré des résultats qui se sont succédés. Cette rapidité des résultats positifs engrangés n'est pas le cas dans tous les secteurs de la médecine. C'est une chance fantastique qui est liée à la physiopathologie de l'infection rétrovirale. En cancérologie, on continue à compter les métastases et la survie,

Médicaments	% des ventes d'ARV
<i>Analogues nucléosidiques</i>	56,5 %
Rétrovir (AZT)	1,7%
Videx (ddl)	9%
Hivid (ddC)	0,4%
Zerit (d4T)	13%
Epiriv (3TC)	8,4%
Combivir (AZT+3TC) et Trizivir (AZT+3TC+abacavir)	17,2%
Ziagen (abacavir)	6,8%
<i>Non-nucléosidiques</i>	19,5%
Viramune (névirapine)	7,2%
Sustiva (efavirenz)	12,3%
<i>Antiprotéases</i>	24%
Norvir (ritonavir)	2,8%
Fortovase / Invirase (saquinavir)	2,9%
Crixivan (indinavir)	4,9%
Viracept (nelfinavir)	9,5%
Agenerase (amprénavir)	1,6 %
Kaletra (lopinavir/r)	Non disponible

Parts de marchés de chaque molécule en 2000.

ce qui est un vrai problème. La problématique, la physiopathologie y sont plus complexes que dans le sida...

Dans le malheur de l'épidémie de sida, nous avons eu la chance de pouvoir compter sur des marqueurs pronostiques. Ainsi, historiquement, si nous avons enregistré l'AZT sur un critère de survie, nous avons enregistré la ddl sur un critère de CD4 puis le 3TC et tous les autres antirétroviraux sur le critère d'un impact favorable sur la charge virale.

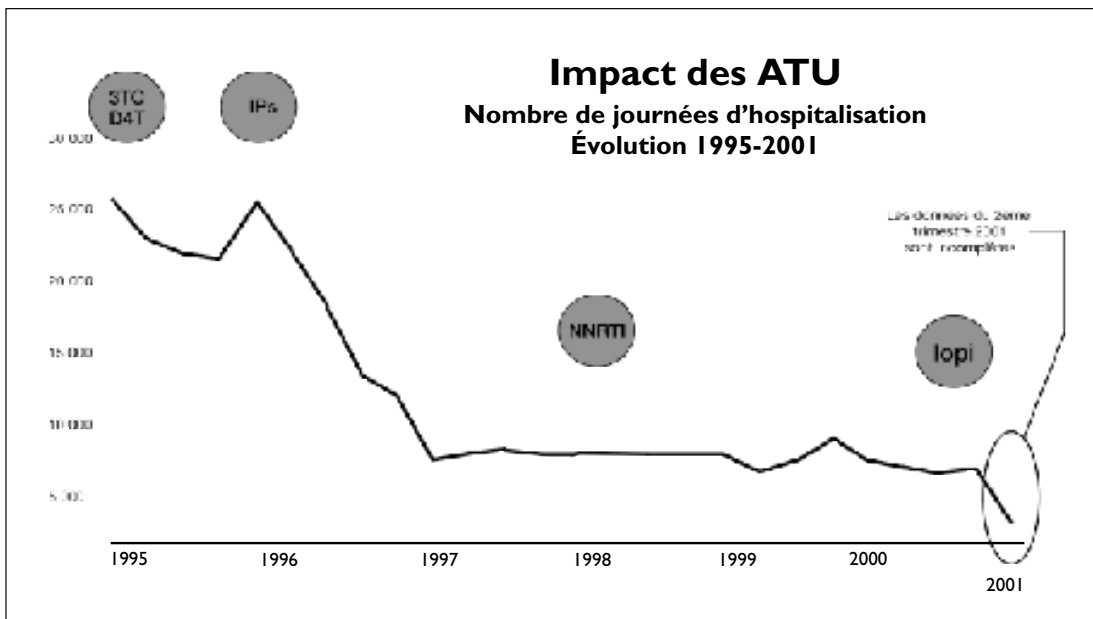
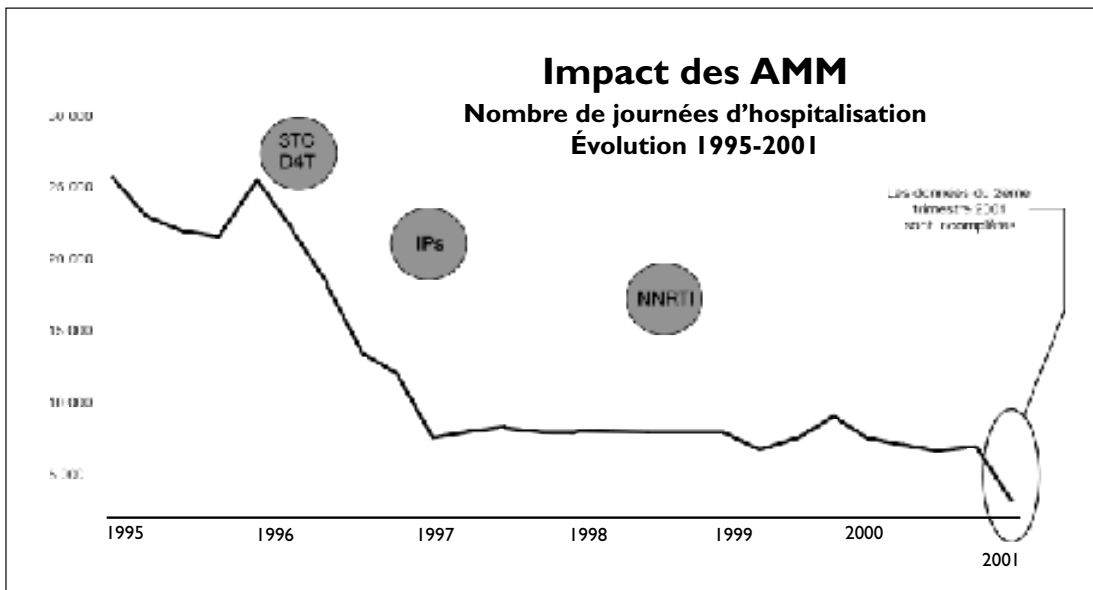
La présence de ce marqueur, associé au marqueur CD4 qui traduit les conséquences de la réplication virale facilite l'évaluation. Toutefois, il faudra encore modifier les critères d'enregistrement pour d'autres stratégies comme l'immunothérapie, les vaccins... Et il nous faudra poursuivre les actualisations des critères régulièrement en fonction des innovations thérapeutiques.

4^{ème} caractéristique : les enjeux économiques vus par l'industriel

Rappelons que le délai moyen de développement d'un médicament de la conception à l'AMM est de 10 ans et qu'un médicament sur 10 arrivera sur le marché. **Pour le sida, il faut compter 5 ans du début du développement à la mise sur le marché.** Les petits industriels rencontrent de vrais problèmes pour développer avec efficacité un médicament, et l'enjeu est de taille car le droit à l'erreur est limité.

Aussi, dès commercialisation et même en amont de celle-ci, la communication des laboratoires sur les médicaments s'inscrit dans cette guerre commerciale. Parfois, les responsables de l'AMM voient des choses surprenantes avec des hiatus entre les présentations dans les congrès, voire les

(3) Assistance Publique – Hôpitaux de Paris.



articles dits scientifiques et le contenu des dossiers d'AMM. Les médias sont mal contrôlés et le web ne l'est pas. Entre la communication grand public et la réalité, il peut y avoir un fossé. La communication doit-elle exister ? Si oui, à quel stade du développement d'un médicament ? La communication à un stade précoce peut-elle être éthique sans censure ? Je vous rappelle qu'on parlait déjà du T-20 et du tipranavir à la CROI de 1999 ; où en est-on aujourd'hui ?

5^{ème} enjeu : Les échecs dans le développement des antirétroviraux

On peut individualiser deux types d'échecs, les échecs post-AMM (commerciaux) et les échecs de développement.

Les échecs post-AMM : un médicament a été mis sur le mar-

ché, mais il ne se vend pas, comme le Panretin et le Paxène pour le Kaposi. Le Trimetrexate pour les pneumocystoses n'est même pas commercialisé, le Vitravène non plus.

Les échecs de développement sont de 3 types : les échecs recyclables, les échecs probables et les échecs complets.

Parmi les échecs recyclables, citons la ribavirine ou l'adéfovir qui étaient des anti-VIH initialement, mais ces médicaments abandonnés dans le sida ont été commercialisés dans d'autres indications comme les hépatites.

Dans le groupe des échecs probables, j'entends des médicaments dont l'avenir est incertain. Partis d'un rationnel favorable et attractif, les données engrangées au fil du développement dans le domaine de la cinétique, de la tolérance, etc. rendent l'avenir de ces médicaments très incertain. Dans ce groupe je comprends la delavirdine et la capravirine par



Médicament	Prix de la gélule (ou du comprimé)	Nombre de gélules (ou de comprimés) /jour	Prix journalier AP-HP
<i>Nucléosides et nucléotides</i>			
AZT	3,7	2	7,4
ddl	7,1	1	7,1
ddC	1,7	3	5,1
3TC	2,7	2	5,4
d4T	3,4	2	6,8
abacavir	5,4	2	10,8
adéfovir (hép B)	16,2	1	16,2
ténofovir	16,2	1	16,2
<i>Non-nucléosidiques</i>			
névirapine	4,2	2	8,4
efavirenz	4	3	12
<i>Antiprotéases</i>			
ritonavir	0,9	Selon prescription	Selon prescription
saquinavir	1,1	Selon prescription	Selon prescription
indinavir	1,6	6 selon l'AMM	9,6
nelfinavir	1,3	10 selon l'AMM	13
amprénavir	0,9	Selon prescription	Selon prescription
lopinavir/r	2,9	6 selon l'AMM	17,4

Prix des antirétroviraux en euros.

exemple. D'autres échecs (ou plutôt difficultés ou contraintes de développement) sont liés à l'opportunité du moment, ce qui pose un vrai problème. Pour l'IL-2, puissant immunostimulant, par exemple, le rationnel physiopathologique et l'intérêt de la molécule sont clairs, mais la situation de besoin s'est totalement modifiée en raison du succès des autres thérapeutiques. Ceci illustre bien la complexité pour les industriels et la **nécessité, dès lors que la décision est prise de lancer un plan de développement, de le faire rapidement, au risque d'être obsolète avant la commercialisation.** Parmi les causes d'échecs complets, il faut individualiser des échecs liés à la toxicité, ainsi la fialuridine dans le traitement des hépatites qui a causé des morts dans les essais thérapeutiques et dont le développement est heureusement arrêté. Nous n'en avons pas connu à ce jour dans le domaine du sida, mais cela pourrait arriver.

6^{ème} enjeu pour l'industriel : la prise de risque pour les situations de sauvetage

Le risque pour un industriel d'un échec de développement avec un médicament qui serait proposé électivement en thérapie de sauvetage est grand. Ici on est confronté à une situation de besoin majeur exprimé par la communauté et les médecins. On part d'un rationnel que l'on veut croire convaincant. Le rapport bénéfice / risque n'est pas démontré. La conclusion pourra être décevante.

On peut rappeler un exemple extrêmement important qui a marqué l'histoire des médicaments, l'exemple du Centoxin. En réanimation, il existe une maladie redoutable

qui s'appelle l'état de choc infectieux, qui provoque 50% de mortalité en dépit des soins prodigués aux patients et des antibiotiques. Des recherches ont été menées pour évaluer l'efficacité des anticorps monoclonaux anti-endotoxine des bacilles Gram négatifs. La gravité du choc infectieux justifiait de faire ces études. Il y avait un rationnel physiopathologique chez l'animal, un rationnel de traitement et des données expérimentales. Une étude dans le New England Journal of Medicine a suggéré une efficacité statistiquement significative. Les acteurs de la santé publique ont alors décidé de donner un accès spécifique à ce traitement en France. Ce n'était pas une ATU à l'époque mais cela y ressemblait. Et puis ce traitement s'est révélé totalement inefficace. Il s'est avéré que dans la première étude, il y avait des biais méthodologiques importants. **Aussi, même dans les situations dramatiques, la rigueur scientifique doit prévaloir.** L'histoire des amphotéricine B liposomales est proche. Le développement strictement compassionnel dans un premier temps aboutit à la situation que même si ces médicaments forts coûteux sont commercialisés à ce jour, il persiste encore des doutes sur la façon de les utiliser et surtout sur la dose à proposer dans les situations de sauvetage... La situation de compassionnel n'est pas suffisante pour justifier un développement qui ne répond pas à des questions précises.

7^{ème} enjeu : la tolérance et la gestion des effets indésirables

La gestion des effets indésirables est facile avant l'AMM. On a exclu les patients les plus à risque dans les essais et on

analyse deux groupes : patients exposés et patients non exposés. En aval de l'AMM, l'évaluation de la tolérance est beaucoup plus compliquée : les patients sont plus complexes, exposés à un grand nombre de médicaments et pendant de longues périodes. Et puis il y a les effets indésirables spécifiques à une molécule et ceux spécifiques à une classe. Il est en général plus facile de parler des effets indésirables lorsqu'il s'agit d'effets de classe. Aussi, l'industriel est pris à un double piège : en amont de l'AMM, il souhaite voir le moins d'effets secondaires possibles afin d'avoir plus de bénéfice que de risque. En aval de l'AMM, poussé par les avocats particulièrement, il préfère que le maximum d'effets secondaires soit porté à la connaissance du prescripteur qui sera alors seul à assumer les risques face aux patients. L'exemple de l'hypersensibilité à l'abacavir a été intéressant à cet égard. Il a fallu se battre pour reconnaître cet effet secondaire et en faire l'information en amont de l'AMM. Au décours de l'AMM, le laboratoire s'est battu pour restreindre encore plus les modalités de ré-introduction du médicament.

8^{ème} enjeu : les partenariats entre industriels

Cette incertitude sur la tolérance des traitements explique la difficulté qu'éprouvent les industriels à travailler en collaboration avec d'autres industriels en amont des AMM. Les effets secondaires risquent de pénaliser le médicament à l'étude. Ces ambiguïtés du travail transversal expliquent la saga du développement des antiprotéases boostées, c'est-à-dire associées au ritonavir. Ces associations non reconnues dans l'AMM n'ont pas fait l'objet d'un développement cohérent et ceci explique les difficultés pour recommander des doses en dehors de l'association ritonavir et amprénavir. Il faudrait savoir allier l'intelligence de la recherche biologique à l'efficacité et ne pas sacrifier à la loi des marchés et à la logique commerciale ; il y a une responsabilité partagée de l'effet bénéfique et des effets indésirables. On l'aura compris, **il est très délicat d'innover en partenariat industriel**, ce qui ne veut pas dire que c'est impossible, comme en témoigne l'exemple du Kaletra (association fixe de deux antiprotéases développées par un seul et même industriel). Mais à la défense des industriels, l'exercice est risqué en amont de l'AMM et la loi Huriot ne le favorise pas, car elle dit qu'un médicament à l'étude ne peut être développé qu'en association avec des produits commercialisés.

9^{ème} problématique : la recherche des interlocuteurs dans l'industrie pharmaceutique

Il y a une quinzaine d'années, les choses étaient assez simples car limitées à une dimension franco-française, un laboratoire étant divisé en deux types d'interlocuteurs : ceux en charge de la recherche et du développement puis ceux en charge du marketing, avec parfois un clivage total entre les deux. Aujourd'hui, la situation est plus compliquée en raison de la mondialisation de l'industrie qui donne un poids prépondérant aux Etats-Unis. Les firmes se phagocytent du jour au lendemain en fonction de la bourse et non des rationnels de recherche ; les interlocuteurs français ont des comptes à rendre au niveau européen et au niveau mondial.

Les nouveaux enjeux : des traitements pour l'échec thérapeutique

Définir l'échec et l'urgence d'accès aux derniers antirétroviraux imposera des réflexions. Se limiter à la seule mesure de la charge virale plasmatique ne sera plus raisonnable sur le long terme. Se limiter au seul rationnel du génotypage ne sera pas suffisant. Nous avons besoin de médicaments et d'essais adaptés aux situations d'échappement clinique. La prise de risque est plus beaucoup forte pour l'industriel qui se lance car **il faut avoir du courage (de l'inconscience pourraient penser des actionnaires) pour développer des médicaments chez des gens qui ne vont pas bien**, que ce soit dans le sida ou en cancérologie ou dans bien d'autres domaines, du courage pour développer des essais sur la tolérance des traitements et leur efficacité dans ces conditions. A ce jour, nous avons besoin d'évaluations de médicaments pour les malades du sida les plus graves. Ne nous aveuglons pas sur la charge virale, car il y a des séropositifs qui continuent à répliquer du virus mais qui vont bien. **A l'inverse on observe des malades qui meurent de lymphomes, qui meurent d'hépatites, sans répliquer obligatoirement le VIH. Il va donc falloir s'adapter à ces nouveaux enjeux.**

Nouveaux enjeux pour l'évaluation : des critères d'évaluation adaptés

La France, l'EMA et son président ont œuvré pour changer les critères d'évaluation des médicaments dans le sida. Nous avons abouti à la conclusion suivante : l'enregistrement doit être adapté aux patients qui sont en situation d'échappement. Nous avons voulu aider l'industrie en définissant **deux types de populations pour deux types d'essais cliniques : la population qui n'a pas épuisé toutes les alternatives thérapeutiques** et qui peut être la cible d'essais de démonstration d'efficacité d'une part ; et d'autre part, **les patients « réfractaires »** relevant de l'usage compassionnel, qui permettraient d'obtenir des données précises et utiles s'ils étaient inclus dans des essais corrects de tolérance plutôt que dans des ATU. Au total, **les essais d'activité antirétrovirale chez des sujets en échappement mais bien portants doivent faire partie intégrante du dossier d'AMM, quelles que soient les molécules. Les ATU ont encore une place si elles se limitent au champ du compassionnel.** Les CISIH doivent réinvestir leur champ de responsabilité pour définir localement un consensus de prise en charge, sinon cette tâche reviendra au directeur d'hôpital qui définira une politique en fonction de critères économiques. Enfin, les ATU ne doivent pas gêner les essais, elles ne doivent pas se substituer aux **essais qui DOIVENT avoir lieu chez des patients en situation de besoin** et dont la finalité est d'apporter quasi-exclusivement des données de tolérance.



Échanges avec la salle et l'industrie pharmaceutique

Vincent, African Positive Association : Vous faites allusion aux USA et à l'Europe mais vous avez à peine effleuré l'Afrique. J'aimerais revenir sur l'accès aux médicaments dans les pays en développement où vivent 80% des malades. L'accès aux antirétroviraux dans ces pays prendrait-il en compte les avancées scientifiques ou bien devrions-nous commencer avec l'AZT en monothérapie comme en 1986 et arriver au Trizivir dans plusieurs années seulement ?

Daniel Vittecoq : Je ne suis pas décideur dans ce domaine. Au moment de l'AMM de Viramune, j'ai insisté sur la transmission mère-enfant. Le GTMS⁽¹⁾ puis la France au niveau européen ont fait en sorte que puissent apparaître dans le libellé de l'AMM ces études qui ont été faites en Afrique et désavouées par certains. Je me suis réjoui que l'OMS ait pu mettre ce médicament dans la liste des médicaments essentiels, mais je ne suis pas sûr que cela résolve tous les problèmes. Il est évidemment important que ces médicaments soient accessibles en Afrique, et que des études soient faites en Afrique.

A propos de l'IL-2

Eric, de Troyes : On a beaucoup parlé des antirétroviraux, mais y a-t-il d'autres stratégies ? En particulier que vaut l'interleukine ?

Daniel Vittecoq : L'interleukine dans la situation d'échappement n'a pas de place conceptuellement puisque la réplication virale est forte. En effet, les critères de sécurité de l'interleukine préconisent une charge virale plus basse. Donc l'ATU ne peut pas être étendue à cette indication. Si vraiment dans des situations désespérées les gens veulent utiliser l'interleukine, ils peuvent le faire mais aucune évaluation à l'heure actuelle ne montre qu'il y a un bénéfice. En revanche on est sûr qu'il y a un risque.

Dominique Salmon : C'est justement une question qui se pose à l'ANRS dans le groupe immunologie. Pour des patients qui sont complètement immunodéprimés, qui n'ont plus de CD4, je pense que ça ne marchera pas, mais si les CD4 sont entre 50 et 100, on peut essayer de les faire remonter à 200.

Daniel Vittecoq : Je suis complètement d'accord avec toi. Mais cela ne devrait pas se faire en dehors de protocoles thérapeutiques. J'ai volontairement montré l'interleukine dans la colonne des produits voués à l'abandon. Je ne veux pas polémiquer, mais le laboratoire Chiron doit se demander à l'heure actuelle s'il doit abandonner tout développement de l'interleukine dans l'indication du VIH compte-tenu des critères imposés par la FDA⁽²⁾. Ces critères sont tels qu'ils ne pourront pas continuer leurs

essais pour arriver à une démonstration clinique, sauf à des prix prohibitifs.

Mais pourquoi ne pas donner de l'interleukine à des gens en situation d'échappement ? Il faudra qu'une institution de recherche fasse un essai car je ne crois pas que le laboratoire le fera. Il faudrait le demander aux représentants de Chiron qui sont là.

A propos du T-20

Dominique Salmon : Que penses-tu du développement du T-20 ? C'est vrai qu'il y a un déficit de communication, mais la façon dont il est développé est intéressante : est-ce que cela posera un problème pour l'obtention de l'AMM ?

Daniel Vittecoq : Cela ne devrait pas poser de problème puisqu'on a établi des critères d'enregistrement dans cette optique-là. C'est le premier laboratoire qui a suivi les recommandations de l'Agence. Il faut que les règles soient changées. On ne peut plus développer les antirétroviraux comme on l'a fait à une autre époque.

Eric, de Caen : J'interviens à propos du laboratoire Roche. Le T-20 est fait par Roche. Au début, il faut des critères bien sûr, toujours des critères, on entend toujours ces mots. Certains de mes amis sont dans le même cas que moi (en échec thérapeutique), mais quelles sont leurs chances ? On est combien à avoir accès au T-20 ? On est 20 ? 50 ? 100 ? Mais est-ce qu'on ne pourrait pas élargir l'accès, l'ouvrir à une plus large population qui est en situation de détresse ? Je suis encore debout grâce à beaucoup d'aide, de bénévoles, dans les associations de Paris et de Navarre, grâce même à certains médias. Ouvrons la porte, n'ayons pas peur, cassons les chaînes, allons-y ! Bien sûr, ça coûte cher, mais qu'est-ce qui ne coûte pas cher ? Tout coûte cher dans la vie.

Maxime Journiac, TRT-5 : Peut-être pouvons-nous donner la parole à Roche pour qu'ils fassent un point sur l'essai de phase III qui a commencé en juin dernier, sur l'essai de phase III-b qui est en cours et sur ce qui est prévu pour l'été 2002. Il y a une campagne très forte menée en France, quand on vous disait que ce produit était fortement attendu, la preuve est là. On pourra demander la même chose à Boehringer puisque le tipranavir est un produit dont on a parlé à la même époque que le T-20.

Olivier Hurstel, Roche : Je suis chargé de coordonner au sein de la filiale française toutes les données connues sur le T-20. Le programme de développement du T-20 est aujourd'hui connu et a été communiqué en détail aux associations. Les données de l'essai de phase III mené dans le monde entier, aux USA, en Australie et en Europe, vont commencer à être dépouillées. Nous sommes à la fin de cet essai 301-302 ; nous espérons pouvoir donner les résultats à Barcelone, si tout va bien, ou

(1) Groupe de Travail Médicaments et Sida de l'AFSSaPS.

(2) Food and Drug Administration, agence américaine du médicament.

sinon à l'ICAAC. C'est sur la base de cet essai 301-302 que les autorités de santé seront saisies d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché tant aux USA, qu'en France ou en Europe.

L'essai qui est venu ensuite compléter cet essai de phase III est un essai de tolérance clinique. L'essai 305 a démarré en France début janvier, il est pour l'instant ouvert à 31 patients. Il est clairement précisé dans le protocole que si les disponibilités industrielles du produit sont bonnes, l'essai sera ouvert progressivement à d'autres personnes.

Entre l'exploitation des données de l'essai clinique et le dépôt du dossier d'AMM, nous allons essayer de déposer une demande d'ATU de cohorte, ce à quoi nous nous sommes engagés. Nous avons déjà pris contact avec l'AFSSaPS, et nous pensons être en mesure effectivement de donner ce produit en ATU vers octobre ou novembre.

D'autres essais sont programmés, et pas seulement en France. Des essais comme ceux que nous nous sommes engagés à faire en France, du type Puzzle 3, sont également proposés en Angleterre, en Italie, en Espagne, ou dans d'autres pays. Nous essayons de répondre au mieux à l'attente des différents pays en fonction de l'état de l'épidémie et dans le respect si possible de l'équité pour chacun.

Maxime Journiac, TRT-5 : Quelques précisions : l'essai 302, c'est 120 personnes en France et l'essai 305, 31 personnes, à cause de vos difficultés de production. Est-ce que véritablement vos unités de production au Colorado seront opérationnelles en juillet 2002 comme vous vous y étiez engagés ?

Olivier Hurstel, Roche : Nous avons bon espoir à l'heure actuelle. Les unités de production suivent exactement le programme envisagé. Un certain nombre d'essais de validation des lots, qui doivent être conformes aux bonnes pratiques de fabrication, sont en cours. Si j'ai parlé d'une extension de l'essai 305 ou d'une ATU de cohorte, c'est que **nous pensons que les disponibilités en produit seront plus importantes vers l'automne.**

Je voudrais préciser que le nombre de patients français devait être de 72 initialement dans l'essai 302 ; finalement nous avons pu inclure 128 patients pour répondre aux besoins de la France. Nous avons là aussi tenu compte des possibilités et des besoins.

Victoire Patouillard, Act Up-Paris : La question s'adresse toujours à Roche. Vous nous affirmez votre volonté de répondre au mieux aux besoins. Cela n'a pas toujours été le cas pour le T-20 puisqu'il y a eu 31 personnes seulement malgré les demandes des associations. C'est un combat depuis deux ans, comme Didier Lestrade le rappelait ce matin. **Est-ce que dès aujourd'hui vous pouvez vous engager pour le T-1249 à ouvrir un accès compassionnel pour 150 personnes – ou plus si besoin – des essais de phase III ?**

Olivier Hurstel, Roche : Les essais cliniques sont indispensables à la connaissance du produit ; en fin de phase II, nous avons relativement peu de connaissance du produit, qu'il s'agisse de la dose, des effets secondaires, des stratégies d'ajustement ou d'association avec d'autres molécules. La question aujourd'hui est de savoir comment et dans quelles conditions nous pouvons répondre à cette demande que vous exercez à l'égard de Roche mais qui ne concerne pas que Roche. Peut-on effec-

tivement offrir un accès précoce en fin de phase II à des molécules qui sont à peine connues ?

En ce qui concerne le T-1249, nous sommes en fin de phase I, donc vraiment dans une phase préliminaire. La mise à disposition du produit est espérée en 2005 – 2006.

Emmanuel Trénado, TRT-5 : Il y a une inexactitude dans ce qu'a dit le laboratoire Roche. Si l'essai 302 a recruté 120 personnes en France, ce n'est pas pour répondre aux besoins français, c'est parce que les centres français ont bien recruté, et que les autres centres européens ont eu du mal à se mobiliser sur ce type d'essai un peu nouveau. Les équipes françaises ont bien fait leur travail, et comme l'essai européen était compétitif, le pays qui recrutait le plus vite et le mieux a eu le plus grand nombre de patients. Ce n'était pas du tout pour répondre à un besoin particulier de la France.

A propos du tipranavir

Bruno Spire, TRT-5 : Je voulais demander à Boehringer s'ils peuvent nous donner des nouvelles du tipranavir. Nous nous sommes battus sur le T-20 comme nous le ferons pour le tipranavir. On ne va pas attendre que tout le monde soit résistant au T-20 pour ensuite avoir une monothérapie de fait de tipranavir.

Bertrand Baumelou, direction médicale

Boehringer Ingelheim : Comme vous le savez, nous avons repris la molécule à Pharmacia&Upjohn. Nous avons réalisé de nouveaux essais pour essayer de mieux cerner la dose optimale. Nous avons à l'heure actuelle trois doses potentielles. Nous commençons un essai de phase II en France et en Europe pour déterminer la dose optimale. Ceci devrait être fait pour septembre. A partir d'octobre, nous mettrons en place en parallèle deux essais de phase IIb – III, l'un en Europe, l'autre aux USA, chez des patients en échec de deuxième ligne. En parallèle, nous commencerons un essai pilote pour les patients en échec beaucoup plus sévère pour vérifier la concordance pharmacocinétique entre les patients en deuxième ligne d'échec et les patients beaucoup plus sévères. Enfin, un essai de phase III chez les patients très sévèrement atteints devrait intervenir à partir de mars 2003. Nous espérons pouvoir proposer une ATU de cohorte en France en septembre 2003. □

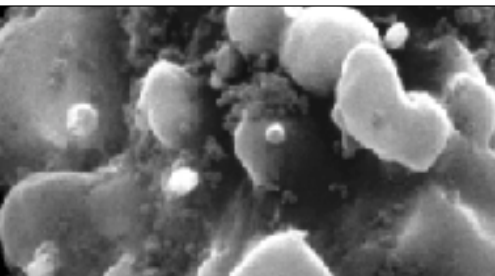


TABLE RONDE : ACCÈS PRÉCOCE AUX MÉDICAMENTS, QUELLE PERSPECTIVES ?

Un essai de phase III-b pour répondre aux besoins des personnes en impasse thérapeutique

Emmanuel Trenado, TRT-5

Pour répondre aux besoins de certaines personnes en impasse thérapeutique, il faut un accès rapide à de nouveaux médicaments, et si possible à deux nouveaux médicaments simultanément, même s'il est clair que cela n'est pas une réponse suffisante au problème de l'échec thérapeutique. Je voudrais faire le bilan des systèmes actuels d'accès précoce aux médicaments en cours de développement, en particulier en montrer les limites, pour ensuite vous faire part de la proposition du TRT-5 pour aller au-delà de ces insuffisances.

Mais tout d'abord, je voudrais revenir sur le problème de l'accès au T-20, parce qu'il est symptomatique des problèmes éthiques majeurs posés par le développement de médicaments dans l'échec thérapeutique quand les essais ne sont pas accompagnés d'un véritable accès compassionnel à la mesure des besoins des malades.

Problèmes éthiques posés par l'accès au T-20

Le T-20 du laboratoire Roche est un médicament efficace contre les virus résistants. C'est le premier médicament développé dans l'impasse thérapeutique. L'essai de phase III s'adresse à des personnes en échec thérapeutique lourd, exposées aux trois classes de médicaments. L'essai comportait deux bras ; l'un proposait un traitement optimisé (composé de cinq médicaments), l'autre un traitement optimisé plus T-20. Des critères d'exclusion ont été définis pour s'assurer que l'essai pourrait produire des résultats d'efficacité. **Mais les patients exclus de l'essai T-20 pour des raisons liées à la recherche et non à leur intérêt personnel, se sont vus refuser l'accès au médicament tant espéré.** Cette situation était inacceptable pour les personnes touchées, dont nous avons reçu les témoignages dans nos associations. L'éthique douteuse de cet essai a été relevée par le Conseil National du Sida⁽¹⁾. Finalement, plus de 6 mois plus tard, et grâce à la pression des associations, **les personnes exclues de cet essai ont pu avoir accès au médicament, qui a été proposé à 31 personnes en France en janvier 2002 ; 31 personnes, alors que les données épidémiologiques montrent que plusieurs centaines en auraient sans doute eu besoin...**

C'est pour éviter que cette situation inacceptable se reproduise que nous avons organisé cette journée afin de trouver des solutions ensemble.

Comment expliquer que le laboratoire ait refusé de mettre à disposition le T-20 ? Comment expliquer que les pouvoirs publics n'aient pas obtenu l'ouverture d'un accès compassionnel ? Pour comprendre cela, il faut faire le bilan des dispositifs d'accès compassionnel existants.

Les insuffisances des dispositifs d'accès compassionnel

En Europe

Il n'existe aucun cadre européen qui régleme l'usage des médicaments en cours de développement. Néanmoins, la plupart des Etats membres se sont dotés de législations permettant l'accès à des médicaments sans AMM dans des circonstances particulières.

Dans les faits, **l'accès précoce aux médicaments en cours**

(1) Avis du Conseil National du Sida du 20 avril 2001 : « tout patient éligible, ayant donné son consentement à l'essai, mais non inclus après les 6 semaines de sélection, devrait pouvoir recevoir du T-20 à titre compassionnel dès lors que sa non inclusion, parfaitement légitime sur le plan scientifique, est motivée par une situation d'échec virologique ou une dégradation de son état clinique (par exemple, une infection opportuniste). La mise à disposition du T-20, dans ce cas de figure (...) constitue la seule solution acceptable sur le plan éthique, à la fois parce qu'il s'agit de patients pour lesquels la molécule représente le dernier espoir, et parce qu'il s'agit de patients qui se sont prêtés volontairement à une longue série d'examens en vue d'avoir accès à cette molécule ».

de développement prend souvent la forme d'un « Expanded Access Program » (EAP), c'est-à-dire un essai ouvert mis en place par la firme pharmaceutique qui fournit gratuitement le médicament. Mais cette possibilité non contraignante ne permet pas un accès réellement précoce aux médicaments, dans la mesure où elle dépend du bon vouloir de l'industriel. **Dans les faits, les EAP sont ouverts lorsque le laboratoire dépose sa demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des agences d'enregistrement.** Par ailleurs, ce système implique un accès très inégal en Europe selon les pays, et dans chaque pays selon le lieu de prise en charge des patients.

En France

Chaque état membre étant libre de garder certaines spécificités réglementaires, la France a adopté le système des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU). Grâce à ce système, des milliers de patients bénéficient chaque année de médicaments avant leurs autorisations de mise sur le marché. Il existe deux sortes d'ATU :

- **Les ATU nominatives** permettent un accès aux nouveaux médicaments de façon précoce et ponctuelle. Le médecin dont le patient est susceptible de bénéficier du produit envoie une demande motivée à l'Agence française du Médicament. Les demandes sont évaluées au cas par cas. Le médicament peut être fourni gratuitement par le laboratoire ou pris en charge par l'Assurance Maladie. L'ATU nominative peut théoriquement être ouverte dès la fin des essais de phase II, quand les premières données de tolérance et d'efficacité du produit ainsi que la dose sont connues, mais dans les faits elle est beaucoup plus tardive.

- **Les ATU de cohorte** permettent un accès plus large au médicament. Les critères d'accès sont pré-déterminés par l'Agence du Médicament. La mise en place d'une ATU suppose un certain nombre de contraintes administratives : rédaction du RCP (Résumé des Caractéristiques Produit), du cahier de suivi du patient, etc. La mise en place est plus tardive que pour l'ATU nominative. Les coûts peuvent être pris en charge par l'Assurance Maladie à la demande du laboratoire.

La spécificité française est d'avoir mis en place une incitation financière : les médicaments mis à disposition dans les ATU peuvent être payés par l'Assurance Maladie si la firme pharmaceutique le souhaite. Cet élément incitatif n'est pas étranger au fait que la France bénéficie plus tôt que les autres pays européens des médicaments en cours de développement.

Mais le système des ATU, aussi abouti soit-il, présente un inconvénient majeur, au même titre que les autres formes d'accès précoce : **l'ouverture d'une ATU dépend exclusivement du bon vouloir de l'industriel. En cas de divergence d'intérêts, les autorités sanitaires sont impuissantes à obtenir de l'industrie un médicament qui pourrait répondre à une urgence de santé publique.**

On connaît ainsi des situations absurdes : les données sur le médicament sont suffisantes pour autoriser un usage précoce, parfois même le médicament est disponible en quantité suffisante, mais les malades qui en ont un besoin

vital en sont privés, comme cela a été le cas à plusieurs reprises dans l'infection à VIH, pour le Kaletra, le ténofovir (Viread), aujourd'hui le T-20. La même situation se reproduira dans quelques mois pour la tipranavir : la fin des essais de phase II est prévue pour l'automne 2002, mais il n'y aura pas d'accès compassionnel avant l'automne 2003.

Comment expliquer de telles situations ?

Les laboratoires justifient leur refus de mettre un médicament à disposition par plusieurs arguments, qui sont tous contestables. Finalement, une raison unique apparaît : celle de l'intérêt économique bien compris de la firme.

Les risques de toxicité

- **Argument :** une des raisons fréquemment invoquées par les laboratoires pour refuser un usage précoce du médicament est que l'usage d'un médicament encore incomplètement évalué fait courir au patient des risques de toxicité.

- **Contre-argument :** cependant, pour les patients en impasse thérapeutique, c'est le rapport bénéfice/risque qui doit être pris en compte, et non pas seulement le risque à l'exclusion du bénéfice potentiel. A la fin des phases II, on dispose d'informations sur la dose du médicament, son efficacité et sa tolérance qui permettent d'évaluer le bénéfice/risque du médicament et de décider alors – ou non- d'utiliser le médicament de façon précoce. Par ailleurs, l'utilisation d'un médicament en cours de développement sur un nombre important de patients, dans des conditions proches de la vraie vie permet aussi d'accumuler une connaissance plus complète sur le médicament avant son AMM.

Un ralentissement du recrutement dans les essais de développement

- **Argument :** bien souvent, les firmes pharmaceutiques refusent d'ouvrir une ATU sous prétexte qu'elle pourrait faire concurrence aux essais de développement, les patients délaissant les essais pour leur préférer l'ATU, ce qui compromettrait le développement du médicament.

- **Contre-argument :** une bonne communication entre l'Agence du Médicament qui reçoit les demandes d'ATU et les l'investigateurs des essais permet d'orienter les patients correspondant aux critères d'inclusion vers les essais, tout en permettant aux autres de bénéficier du produit.

Les problèmes de production

- **Argument :** la chaîne de fabrication ne permet pas d'aller au-delà de la production actuelle, et l'usine qui permettra le passage à une production industrielle est en construction.

- **Contre-argument :** quand cette explication n'est pas un mensonge pur et simple, ces « problèmes de production » témoignent simplement du fait que les patients en impasse ont sciemment été laissés de côté dans le plan de développement du médicament. Une production accrue suppose des investissements, que les laboratoires refusent de mettre en œuvre avant d'avoir l'assurance que le médicament aura son autorisation de mise sur le marché (AMM).



La vraie raison du refus des firmes relève de leurs impératifs économiques. Tout écart par rapport au plan de développement initialement prévu représente un risque – même minime – de retarder la commercialisation.

Aussi, les intérêts de l'industrie étant parfois incompatibles avec les exigences de santé publique, il est important de se doter d'outils réglementaires qui permettront un accès aux médicaments en cours de développement :

- à la mesure des besoins des malades en impasse thérapeutique,
- dès que cela est pertinent sur le plan scientifique,
- et nécessaire sur le plan éthique.

Un essai de phase III-b inclus dans les recommandations de l'EMA

Un accès compassionnel dès la fin des phases II

Pour mémoire, le développement d'un médicament se décompose en trois phases :

- les essais de phase I, première administration chez l'homme, concernent quelques dizaines de personnes,
- les essais de phase II incluent quelques centaines de personne et permettent de déterminer la dose la plus efficace et la mieux tolérée,
- les essais de phase III incluant un millier de personnes comparent le nouveau médicament au traitement de référence et permettent d'accumuler des données décisives pour l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Selon nous, un accès compassionnel peut être envisagé dès la fin des essais de phase II. En effet, la dose optimale du médicament est définie, des données préliminaires d'efficacité et de tolérance sont alors disponibles, données qui sont jugées suffisantes pour que le médicament soit administré à mille personnes au moins dans les essais de phase III. Cet accès compassionnel peut alors prendre la forme d'une ATU nominative, mais nous avons vu les limites de ce dispositif, trop dépendant du bon vouloir des industriels.

Un essai de phase III-b inclus dans les recommandations de l'EMA

Une des possibilités, mais il en existe sans doute d'autres à explorer, pourrait être de modifier les exigences de l'EMA (Agence européenne du médicament) concernant le développement des nouveaux médicaments, afin que les firmes pharmaceutiques soient tenues de mieux prendre en compte les besoins des personnes en impasse thérapeutique.

Ainsi, l'EMA pourrait recommander la mise en place par la firme pharmaceutique concernée d'un essai dit « de phase III-b » dont les caractéristiques seraient :

- une grande envergure, pour éviter que l'accès au médicament soit restreint à une poignée de malades,

- non comparatif, pour que tous les malades inclus aient accès au médicament concerné, et non seulement au traitement de référence ou au placebo,
- conduit parallèlement aux essais de phase III classiques, pour que l'accès soit effectivement très précoce,
- ouvert aux personnes en impasse thérapeutique, pour assurer un développement plus éthique des médicaments,
- dont l'objectif serait de collecter des données supplémentaires de tolérance dans une utilisation proche de ce que sera l'utilisation réelle après l'AMM, données précieuses qui sont toujours le parent pauvre des dossiers d'enregistrement.

Les recommandations émises par l'EMA ne sont pas contraignantes, mais l'intérêt des industriels est de s'y conformer, sous peine de voir l'autorisation de mise sur le marché retardée.

L'inclusion dans les recommandations de l'EMA aux industriels de la mise en place d'un phase III-b de tolérance, dont la taille serait fixée par cette Agence, permettrait d'éviter les problèmes de production trop souvent invoqués pour ne pas fournir le médicament, en amenant les industriels à anticiper une production accrue du médicament.

Conclusion

Pour répondre partiellement au problème de l'impasse thérapeutique, qui dépasse le cas particulier du sida, l'EMA pourrait recommander aux firmes pharmaceutiques la mise en place d'un essai destiné aux personnes en impasse. Mais cette solution, si elle a le mérite d'être envisageable à court terme, n'est pas suffisante.

Il faut parallèlement œuvrer pour la mise en place d'un accès compassionnel (ATU nominative en France) qui permette un accès géographique équitable au médicament et apporte une réponse au cas par cas aux besoins des personnes qui, pour une raison ou une autre, ne pourraient pas être incluses dans l'essai de phase III-B.

Les autorités sanitaires, agences d'enregistrement et pouvoirs publics doivent rapidement retrouver une capacité d'initiative dans le domaine de l'échec thérapeutique, et refuser de laisser ce problème majeur de santé publique livré au bon vouloir de l'industrie pharmaceutique. En lien avec les associations de patients et les professionnels de santé, ils doivent rapidement mettre en place, à l'échelle européenne, un dispositif doté de moyens financiers et humains importants permettant de lutter efficacement contre l'impasse thérapeutique. Faute de quoi des malades continueront à mourir alors qu'ils auraient pu vivre. □

Accès précoce aux médicaments : Les initiatives de l'Union Européenne

Eric Abadie, AFSSaPS / CPMP⁽¹⁾

Je suis responsable de l'évaluation thérapeutique à l'AFSSaPS, et vice-président du comité des spécialités pharmaceutiques européen (CPMP) depuis le début de l'année 2001. Je passe une partie de mon temps à l'Agence européenne du médicament (EMA) pour évaluer certains des médicaments dont nous parlons. Pour réagir brièvement aux interrogations du précédent orateur, je voudrais préciser que la nouvelle législation européenne ne provoquera très probablement pas de nivellement par le bas des Autorisations Temporaires d'Utilisation françaises.

Les recommandations européennes pour l'enregistrement des médicaments : les « points to consider »

Des recommandations pour l'enregistrement des médicaments ont été émises depuis 1997 par l'Agence européenne du médicament. Elles ont fait l'objet d'amendements successifs qui donnent aujourd'hui un document assez indigeste. Le comité des spécialités pharmaceutiques européen a donc souhaité le refondre sans en changer fondamentalement le contenu. Cette refonte est en cours : nous aurons un document définitif dans les mois qui viennent et je vous invite d'ores et déjà à faire des commentaires. Ce document est sur le site de l'Agence européenne du médicament⁽²⁾.

Il existe deux différences entre l'ancienne et la nouvelle version de ces recommandations.

1. Dans le nouveau document, on trouve une distinction intéressante entre **(1) les patients pour lesquels il reste des options thérapeutiques** et **(2) les patients lourdement traités pour lesquels toutes les classes thérapeutiques ont été utilisées et qui sont réfractaires à tout**.

Pour les patients pour lesquels il reste des options thérapeutiques, la démonstration de l'activité antivirale d'un nouveau médicament doit être faite sur deux semaines et la démonstration de l'efficacité clinique doit être faite obligatoirement sur une durée de 16 semaines pour obtenir l'enregistrement. Pour ces patients il existe deux types d'essais contrôlés possibles. D'une part l'intensification : on ajoute un médicament nouveau au traitement en cours. D'autre part la substitution qui consiste à remplacer un médicament devenu inefficace par un médicament nouveau.

Ces essais sont essentiellement des essais de supériorité. Dans les faits, c'est beaucoup plus une stratégie thérapeutique qu'on étudie, ce qui pose problème au comité des spécialités pharmaceutiques, car c'est un produit qu'on met sur le marché et non pas une stratégie.

Pour les patients réfractaires, les recommandations n'ont pas changé. Le dossier sera constitué d'études incluant

des patients réfractaires et des patients lourdement traités. Ce sont donc essentiellement des essais non contrôlés qui seront faits chez les patients réfractaires, complétant les essais contrôlés que j'ai mentionnés.

2. Le deuxième point qui diffère dans ce nouveau projet de recommandations concerne **les conditions d'autorisation de mise sur le marché sous circonstances exceptionnelles**. La durée requise pour les essais d'enregistrement n'est plus mentionnée clairement dans la nouvelle version. Il est clair que le comité des spécialités pharmaceutiques prend de plus en plus en compte les problèmes de sécurité et qu'on **préférera attendre dans certains cas les données de sécurité qui s'imposent**. Ceci doit être pesé et adapté au cas par cas.

Accès compassionnel et AMM précoce

Je voudrais différencier deux choses que l'on confond parfois, à savoir (1) l'utilisation compassionnelle lorsqu'il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché et (2) l'autorisation de mise sur le marché donnée à un stade précoce du développement d'un médicament. Ces deux choses n'obéissent pas aux mêmes règles. J'aimerais faire le point sur le contexte actuel avant d'aborder ce qui se passera lorsque, dans le meilleur des cas en janvier 2004, la nouvelle réglementation européenne sera adoptée définitivement. En ce qui concerne l'utilisation compassionnelle, en France il existe les Autorisations Temporaires d'Utilisation avec des protocoles d'utilisation thérapeutique. En Europe, une directive⁽³⁾ stipule que, dans certains cas, on doit pouvoir autoriser l'usage compassionnel. Mais il existe quasiment un système différent par pays de l'Union. **Deux cas de figure dominant : l'usage compassionnel nominatif, accordé au cas par cas, ou l'usage compassionnel de cohorte qui est un usage compassionnel organisé**, dans certains cas par l'industrie pharmaceutique. En Allemagne, par exemple, le Ministère de la Santé allemand ne veut pas entendre parler d'usage compassionnel ; il s'agit d'un agrément entre le patient, le médecin et la firme pharmaceutique. Selon les cadres légaux, la responsabilité du médecin peut être engagée ou celle de l'industrie pharmaceutique. Le problème du suivi requis et des effets indésirables aussi

(1) AFSSaPS: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, communément appelée Agence du Médicament – CPMP : Committee for Proprietary Medicinal Products, groupe d'experts de l'Agence européenne du médicament.

(2) <http://www.emea.eu.int/>

(3) Directive 89/34 EEG.



est différent. Enfin, certains pays demandent que le produit soit commercialisé dans un grand pays comme les USA avant de l'autoriser sur leur sol. **Face à cette variété européenne, l'homogénéité est difficile à obtenir.**

En ce qui concerne la mise sur le marché à un stade précoce du développement, nous avons actuellement deux armes en Europe qui sont (1) l'autorisation de mise sur le marché dite « sous circonstances exceptionnelles » et (2) la revue accélérée du dossier.

Le texte de **la mise sur le marché sous circonstances exceptionnelles** a été écrit il y a 25 ans. Cette réglementation concerne les médicaments avec des indications rarement rencontrées, en particulier les médicaments orphelins. Des données complètes sur le médicament ne sont pas requises au moment de la soumission du dossier car il ne serait pas éthique de les collecter en retardant ainsi l'accès au médicament. Cette autorisation de mise sur le marché sous circonstances exceptionnelles est conditionnée à la mise en place par l'industriel d'un programme bien identifié d'études dont les résultats doivent être communiqués annuellement à l'Agence. Ce cadre légal initialement créé pour les médicaments orphelins est aujourd'hui appliqué à d'autres classes thérapeutiques, notamment pour le sida.

La procédure d'évaluation accélérée : en fonction de la gravité de la maladie, de l'absence d'alternative thérapeutique, et de l'anticipation d'un bénéfice très important, l'industriel peut demander au comité des spécialités pharmaceutiques une procédure d'évaluation accélérée de son produit ; dans ce cas **les rapports d'évaluation doivent être rédigés en 70 jours**. Ces délais sont courts, c'est pourquoi peu d'évaluations accélérées ont été acceptées. Il y en a eu une récemment pour le ténofovir. La procédure permet une mise sur le marché rapide, au bout de 120 jours en l'absence d'objection majeure, soit 4 mois après la soumission du dossier. Cela a rarement été fait sauf il y a quelques années avec les premiers inhibiteurs de protéase. Avec le Kaletra, l'évaluation a pris un peu plus de 120 jours.

Quelles sont les propositions pour l'utilisation compassionnelle ? Comme je l'ai dit au début, l'Autorisation Temporaire d'Utilisation perdurera en France comme elle existe aujourd'hui. Ce qui est inscrit dans la réglementation européenne proposée est que les conditions d'utilisation et notamment le protocole d'utilisation thérapeutique et la population cible soient déterminés par le comité des spécialités pharmaceutiques. Mais chaque État membre décidera de la forme de cet accès.

En ce qui concerne la mise sur le marché précoce, il n'y aura pas de modification majeure par rapport à la procédure actuelle de révision rapide. Il est question dans la proposition européenne d'une « procédure d'approbation conditionnelle » qui est assez floue. Il y aura peut-être, espérons-le, ce qui existe déjà aux États-Unis, un programme global qu'on appelle le « fast track », qui permet-

trait à l'agence d'enregistrement de suivre les produits au cours de leur développement et de proposer à l'industriel de soumettre son dossier de façon précoce lorsqu'on pense qu'il y aura une Autorisation Temporaire d'Utilisation à la clé, avec un programme de pharmacovigilance associé. Si ce programme de pharmacovigilance n'était pas rempli, il y aurait la possibilité pour l'Agence de retirer le médicament du marché.

Pour conclure, la philosophie du comité des spécialités pharmaceutiques vis-à-vis des produits innovants avec un bénéfice anticipé important est de les mettre à disposition rapidement, que ce soit par l'usage compassionnel ou par une autorisation de mise sur le marché précoce. Il faut associer cette démarche d'AMM précoce à un engagement fort et ferme de l'industrie pharmaceutique à mettre en place des études de pharmacovigilance.

Questions

Dominique Costagliola : Si le règlement européen sur l'utilisation compassionnelle est adopté, un avis du comité des spécialités pharmaceutiques sera nécessaire pour préciser les conditions d'accès au médicament. Ai-je bien compris ? Si oui, le processus sera-t-il plus long que le système en vigueur en France actuellement ?

Eric Abadie : Ce processus sera relativement proche de ce qui existe en France. Sera-t-il plus long ? Je ne sais pas. Mais je crois, et c'est en tout cas l'engagement du comité des spécialités pharmaceutiques, qu'il faudra moins de trois mois pour se mettre d'accord sur un protocole d'utilisation thérapeutique puisqu'il s'agit de mettre sur le marché des médicaments innovants à usage compassionnel. Il faudra que les rapporteurs ou co-rapporteurs potentiels prennent leur responsabilités, et que des rencontres avec l'industrie pharmaceutique puissent avoir lieu rapidement pour ensuite convenir d'un protocole d'utilisation thérapeutique. Dans le mois qui suit la présentation du médicament par la firme, on devrait pouvoir adopter un protocole pour une utilisation compassionnelle, nominative ou de cohorte selon les cas. □

Accès précoce aux médicaments, quelles perspectives ?

Marie-Pierre de Béthune, laboratoire Tibotec

Jean-François Delfraissy, AC 5, ANRS

Philippe Duneton, AFSSaPS

François Boué, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart

Emmanuelle Wargon, cabinet du Ministre de la Santé

Eric Abadie, AFSSaPS

Emmanuel Trénado, TRT-5

Marie-Pierre de Béthune, laboratoire Tibotec :

Qu'est-ce que cela signifie, pour un laboratoire comme Tibotec, de s'engager dans le développement d'un médicament pour des patients en échec thérapeutique ? C'est quelque chose de très difficile. Chez Tibotec, nos médicaments sont à un stade très précoce de développement : nous avons une molécule en phase IIa, et une autre en fin de phase I. Ces molécules ont été sélectionnées parce qu'elles sont actives contre les virus résistants. Mais nous nous rendons compte **qu'il est très difficile d'imaginer des design d'essais cliniques satisfaisants** ; les avis sont très différents sur ce sujet. Cette journée a été pour moi très instructive : si nous voulons faire des essais chez des personnes en échec thérapeutique, il faudrait que chacune des thérapies soit tout à fait individualisée.

Avant de pouvoir faire ce genre d'essais, il nous faut obtenir un certain nombre de données sur nos molécules, non seulement des données de toxicité mais aussi des données d'interactions. Mais l'étude de toutes les interactions possibles risque de retarder le développement général du produit. **Il faudra donc trouver un équilibre entre l'inclusion dans des essais cliniques de patients en échec thérapeutique et l'exigence d'études d'interactions très lourdes à un stade très précoce de développement des molécules.**

Jean-François Delfraissy, président de l'AC 5⁽¹⁾, ANRS :

Patrick Yéni a fait le point sur les essais Puzzle ce matin, et a donc donné la position de l'ANRS. J'ai trois remarques qui dépassent l'AC5.

- La première remarque porte sur les échecs en général, et c'est en tant que président du groupe d'experts que je parle. Devant un échec, quelle que soit sa définition, la réponse des médecins est de demander de nouvelles molécules. **Mais il ne s'agit pas « que » de trouver de nouvelles molécules.** Il faut également faire le bilan de cet échec – pourquoi cet échec ? Comment est-on arrivé à cet échec ? – **et utiliser les molécules existantes.** Je ne cherche pas à fuir le débat sur les nouvelles molécules, mais je crois qu'il est de la responsabilité des médecins, mais aussi des patients, de faire la critique de l'histoire clinique du patient, de faire un bilan complet, posément, sans

jugement aucun ; il faut également dresser le constat des alternatives existantes. Ce constat est encore insuffisamment fait. La réflexion consistant à dire « on va s'en sortir en ayant absolument la nouvelle molécule » est insuffisante : **nous savons tous qu'une nouvelle molécule ne suffira pas**, mais qu'une combinaison de nouvelles molécules ou de divers médicaments sera nécessaire.

Est-ce qu'il est concevable pour un patient en deuxième ou troisième ligne de traitement avec un lymphome de ne pas avoir l'avis d'une équipe spécialisée ou en tout cas de médecins qui connaissent ce problème et qui y sont régulièrement confrontés ? La réponse est probablement non, et il en est de même dans le VIH. Dans cette situation particulière de l'échec avancé, il est clair que les médecins ayant l'habitude de cette prise en charge sont à même de prendre les meilleures décisions. Cela ne signifie pas que c'est forcément un médecin hospitalier. Un médecin qui a l'habitude de prendre en charge ces problèmes, un spécialiste qui n'existe pas en théorie mais qui existe dans les faits et qui suit beaucoup de patients VIH en ville, peut être amené à participer à la décision. **Mais il est clair qu'on ne doit pas laisser cette décision à des médecins qui n'en ont pas l'habitude.** C'est pourquoi je vois la limite d'une ouverture très large des Autorisations Temporaires d'Utilisation, même si je comprends bien qu'il faut un accès général et équitable sur le territoire. **Arrivé à ce stade critique de la maladie, il m'apparaît raisonnable de confier la prise en charge de l'échec thérapeutique à des médecins expérimentés.**

- Ma deuxième remarque concerne les nouvelles molécules. Quelle que soit l'efficacité d'une nouvelle molécule, son mode d'action, etc., on sait très clairement que **dans cette situation d'échec la solution n'est pas une nouvelle molécule, mais une combinaison de molécules existantes ou de plusieurs nouvelles molécules. C'est là qu'est l'enjeu.**

Comment concrétiser la proposition que vous faites au TRT-5, qui m'apparaît raisonnable, d'une phase III-b de tolérance, à partir du moment où l'Autorisation Temporaire d'Utilisation ad hoc se donne les moyens de recueillir correctement les données de tolérance ? Il y a un effort à faire sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation.

Il faut aussi s'interroger sur les moyens de mettre en place des essais où l'on pourrait avoir accès à plusieurs nouvelles molécules. C'est le positionnement qu'ont pris l'Agence et l'ANRS, et je rejoins là la problématique des essais Puzzle.

(1) Action coordonnée sur les essais cliniques de l'ANRS.



Ces essais permettent de travailler à ce stade très difficile où les laboratoires s'interrogent encore sur le devenir de telle ou telle molécule et où les patients ont besoin de la combinaison de ces nouvelles molécules, et où il faut donc un partenaire indépendant de l'industrie. Mais il faut que ces essais débutent avant l'Autorisation Temporaire d'Utilisation, ce qui laisse une fenêtre extrêmement limitée.

Que personne ne sorte d'ici aujourd'hui en disant que LA nouvelle molécule miracle permettra de résoudre cette situation d'extrême échec. Il en faudra plusieurs associées.

- Troisième remarque : il faut avoir de nouvelles idées pour ces patients en échec et pas seulement se focaliser sur le problème des antirétroviraux. Finalement ce qui compte, c'est de parvenir à un certain niveau de CD4 qui mettra ces patients à l'abri d'infections opportunistes et de la survenue d'événements cliniques. La stratégie jusqu'à présent était de combiner de nouvelles molécules antirétrovirales entre elles pour peser sur la charge virale et faire remonter les CD4. Mais des essais ont montré que chez une petite catégorie de patients qui contrôlaient assez bien la réplication virale, l'IL-2 pouvait jouer un rôle d'initiateur de remontée des CD4 et faire gagner du temps dans une période critique. Le dogme actuel est d'utiliser ces molécules à charge virale contrôlée, mais **dans des situations aussi dramatiques que celles que nous envisageons, les nouvelles approches thérapeutiques pourraient inclure l'IL-2 et d'autres immunomodulateurs en expérimentation.**

François Boué, Hôpital Antoine Béchère, Clamart : En ce qui concerne l'accès précoce aux nouvelles molécules, il faut bien se rendre compte de ce sur quoi nous pouvons influencer, en tant que cliniciens ou associatifs au niveau français. Il est clair qu'une molécule sera accessible par une Autorisation Temporaire d'Utilisation, un essai Puzzle, ou la commercialisation, **seulement au moment où l'industriel aura décidé qu'il est prêt pour l'enregistrement de son médicament.** Il faut donc faire en sorte qu'il se sente prêt pour l'enregistrement le plus vite possible. Sur le développement général du médicament, nous sommes souvent impuissants ; l'Europe ne peut pas grand-chose aux plans de développement qui sont américains, et qui malheureusement se font de plus en plus aux Etats-Unis. Cependant, nous essayons encore d'avoir des centres d'investigation en France. Je rejoins Jean-François Delfraissy sur le fait que les patients en échec doivent être suivis dans les centres d'investigation qui ont des nouvelles molécules.

C'est l'industrie pharmaceutique qui décide de l'accessibilité des nouvelles molécules. Mais nous pouvons intervenir au niveau européen : en effet, **la politique européenne du médicament est en cours de révision en vue de favoriser la compétitivité de l'industrie pharmaceutique en Europe. Il faut savoir que cette réforme n'est pas faite dans une optique de santé publique,** ce qui pose problème. Les associations ont un rôle de garde-fou à jouer : il

faut vérifier que l'accès aux médicaments et les besoins en santé publique sont bien pris en compte dans les nouvelles politiques du médicament, ce qui n'est pas le cas pour l'instant. Actuellement, ce sont les besoins de l'industrie pharmaceutique qui sont pris en compte. Ceci dit, il peut y avoir des intérêts convergents dans la mesure où l'Europe essaie de favoriser l'enregistrement précoce des médicaments pour que les industriels puissent venir en Europe aussi vite qu'aux Etats-Unis.

L'inconvénient de l'enregistrement précoce est qu'on a moins de notions sur la toxicité et le devenir à long terme du médicament. Si nous voulons favoriser les enregistrements précoces, il faut que le CPMP⁽²⁾ exige des études ultérieures, ce qu'on appelle des « commitments » (engagements) : il faut que l'industrie s'engage à mener à bien une série d'essais d'efficacité, de tolérance à long terme et d'interactions médicamenteuses. Il faut que les nouveaux médicaments puissent être positionnés dans une stratégie thérapeutique, ce qui suppose que la firme présente des études de stratégie et de tolérance. **Il faut donc trouver une balance subtile entre l'enregistrement très précoce, avec peu de données et sur une indication limitée, et la possibilité d'obtenir davantage de données à plus long terme.** Il faut pour cela une collaboration étroite avec l'industrie, l'Agence française et l'Agence européenne. Il faut aussi que le CPMP se donne les moyens de mettre au point les « commitments », ce qui constitue un gros travail, et de gérer les accès précoces de type Autorisation Temporaire d'Utilisation au niveau européen.

Philippe Duneton, directeur de l'AFSSaPS : Je souhaite revenir sur les propositions du TRT-5 sur l'accès précoce. Il est très difficile de donner une perspective simple après ce qui vient d'être dit.

Nous pouvons constater aujourd'hui que plusieurs dispositifs complémentaires en France permettent un accès au produit pour les patients, dans la mesure où ce produit existe. C'est une situation très particulière due à l'implication de Jean-Michel Alexandre qui a relayé cette exigence, cette approche française au niveau européen. La mise en place des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) est une invention de l'Agence française à l'époque qui a permis que ces médicaments soient pris en charge. Ce n'est pas une situation fréquente en Europe. Il faut une articulation entre les essais et l'accès compassionnel à plusieurs niveaux. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation permet l'accès au médicament pour le patient qui en bénéficie. Cependant, cela ne doit pas se faire au détriment des essais cliniques thérapeutiques,

(2) Le CPMP, Committee for Proprietary Medicinal Products, est le comité européen chargé d'évaluer les médicaments en vue de leur autorisation de mise sur le marché.

nécessaires à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Il faut aussi favoriser des essais tels que ceux promus par l'ANRS – c'est le souhait et la volonté de l'Agence depuis de nombreuses années. De fait, une collaboration existe, nous y veillons, et nous sommes même sous la pression des associations.

Mais en amont de tout dispositif, il faut un produit accessible et disponible. Quelques réflexions à ce sujet : d'abord il est important que certains industriels continuent à s'impliquer pour développer des produits dans le domaine du sida. Plus il y aura d'industriels investis dans ce champ, plus nous aurons de chances de disposer de nouvelles molécules. Il faut être exigeants vis-à-vis des industriels, mais il faut aussi les encourager à investir dans la recherche.

Une fois l'industriel engagé dans ce processus, il existe des dispositions réglementaires qui permettent une évaluation précoce. Des exigences – dites « commitments » – en matière de pharmacovigilance sont absolument nécessaires. La difficulté principale est de mettre en place un essai de tolérance pour les personnes en échec thérapeutique, parallèlement aux essais cliniques. La capacité de production à un stade précoce de développement est aussi une question épineuse. De façon objective, certains produits sont effectivement difficiles à mettre en production. Par exemple, en dehors du sida, il y a des médicaments commercialisés qui présentent régulièrement des ruptures d'approvisionnement. Je pense en particulier à certains produits issus des biotechnologies. Le problème de la montée en charge de la production peut se poser aussi. Mais les aspects financiers sont décisifs : c'est une décision stratégique de prévoir X% de production en plus pour couvrir les besoins dans les essais indispensables, mais aussi dans des essais qui complèteraient les données de pharmacovigilance tout en donnant un plus large accès au médicament pour les patients qui en ont un besoin vital. De ce point de vue, il y a probablement toute une réflexion à ouvrir mais il n'y a pas de solution miracle ; ces contraintes particulières font que cette discussion doit être menée avec chaque firme, au cas par cas.

Emmanuelle Wargon, cabinet du Ministre de la Santé (3) :

Je m'occupe des aspects économiques de la politique du médicament au cabinet de Bernard Kouchner. C'est vrai que les intérêts des industriels et de la santé publique ne sont pas convergents, ce qui est normal, et la question est de réussir à les concilier. **Les entreprises s'intéressent de plus en plus au marché américain et de moins en moins au marché européen.** Face à ce constat, la Commission européenne a mis en place un groupe de travail qu'elle a appelé le G10 et qui regroupe 5 ministres, 4 industriels et 2 représentants de patients. Le ministre français est Bernard Kouchner, pour l'Angleterre et l'Allemagne ce sont les ministres de la Santé, et pour la Suède le ministre de l'Industrie. Du côté industriel, nous avons le PDG de Boehringer Ingelheim, un représentant de GSK et des représentants de l'industrie du générique.

Pour finir il y a deux représentants des patients. Ce groupe avait initialement pour vocation à réfléchir uniquement à la façon dont on pourrait attirer l'industrie pharmaceutique en Europe. Mais la Commission s'est rendue compte qu'elle ne traitait que la moitié du problème, et a souhaité intégrer les aspects de santé publique dans ce groupe de réflexion, ce qui explique l'arrivée des ministres de la Santé. **Le thème de réflexion a finalement été « implantation de l'industrie en Europe et accès des patients aux innovations thérapeutiques ».** La manière dont ce groupe s'est structuré est assez significatif des termes du débat.

Dans le sida, les préoccupations de santé publique et l'intérêt industriel se rejoignent assez largement puisque de nombreux laboratoires font de la recherche sur le sida, et que leur intérêt est de mettre sur le marché leur produit aussi vite que possible. Bien sûr, toutes les questions qui ont été évoquées tout au long de la journée se posent : à partir de quel moment peut-on accepter de donner ces médicaments à des patients ? Dans quelles conditions de contrôle ? Sous forme d'essai ou de compassionnel ? Mais au moins les préoccupations sont convergentes, ce qui n'est pas le cas dans tous les domaines thérapeutiques. Il y en a beaucoup dans lesquels l'industrie n'a aucune raison économique de s'engager, et c'est une préoccupation des pouvoirs publics de les y attirer.

La question, pour l'accès compassionnel, est d'inciter les firmes à fournir les produits. La question de la production est directement liée à leur implantation en Europe. Il est plus facile pour nous d'obtenir d'un industriel qu'il fournisse un médicament s'il est produit sur le sol européen. Quand on dit que l'intérêt industriel s'oppose à la santé publique, sur ce point au moins ce n'est pas tout à fait exact.

Il ne faut pas prendre les industriels un à un mais essayer de raisonner globalement ; actuellement on se trouve face à Roche et Boehringer, mais la prochaine fois, on se trouvera face à d'autres laboratoires. Il est de la responsabilité des pouvoirs publics de discuter globalement avec l'industrie. Nous le faisons sur le plan européen au sein du G10. Nous le faisons aussi au plan français puisque nous avons un accord sectoriel entre l'état et le SNIP(4). Cet accord vient à échéance à la fin de l'année, il sera renégocié, et l'une des clauses de cet accord pourrait concerner le comportement des laboratoires face à la mise à disposition précoce des nouveaux médicaments.

Les laboratoires qui développent des produits extrêmement prometteurs pour des patients en situation d'échec thérapeutique dans le sida et éventuellement dans d'autres pathologies pourraient conclure avec l'Etat un accord précisant que dans certaines conditions ils s'engagent à essayer de fournir du produit.

Cela nous amène aux questions économiques. Au-delà du choix entre essais et Autorisations Temporaires d'Utilisation se pose aussi **la question de « qui paye ? »** En général, un essai est payé par le promoteur, dans le cas qui nous occupe par l'industrie, et le produit mis à disposition dans un essai est gratuit. En revanche dans une ATU, le produit est souvent

(3) Depuis, Emmanuelle Wargon a quitté le ministère pour l'AFSSaPS.

(4) Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique.



payant, même s'il est parfois gratuit pour les ATU nominatives, beaucoup plus rarement pour les ATU de cohorte. **L'une de nos préoccupations est le prix des médicaments en ATU.** C'est une situation complexe. D'un côté, le produit doit être mis à disposition le plus vite possible parce que pour les patients c'est une question de jours ou de semaines, mais de l'autre, plus on accepte rapidement les conditions du laboratoire et plus a posteriori il est difficile de revenir sur le prix qui a été accepté. Or parfois, les populations de patients qui à moyen terme ont vocation à obtenir le produit sont importantes, et on ne sait plus comment financer.

Nous avons un projet de décret sur la rétrocession hospitalière pour les médicaments délivrés à l'hôpital mais consommés en ambulatoire et payés par les caisses d'assurance maladie. Pour l'instant, ces produits avec AMM ou sous ATU sont à prix libres, c'est-à-dire que le laboratoire fixe le prix et l'assurance maladie le rembourse avec une marge de rétrocession. Nous envisageons la possibilité dans certains cas exceptionnels de permettre aux pouvoirs publics de négocier les prix de ces produits, soit après l'AMM, soit même au moment de l'ATU. L'industrie nous prévient que nous allons perdre du temps et tuer la souplesse des ATU. Mais il y a un équilibre à trouver, dû à la nécessité pour les finances publiques de négocier les prix simplement pour pouvoir acheter plus de molécules, et pour pouvoir payer les suivantes. De l'autre côté, il y a la **nécessité d'un accès rapide avec un laboratoire en situation de monopole qui nous dit « le prix c'est tant, et de toutes façons, j'arrive à peine à produire, donc si vous n'acceptez pas, d'autres patients auront le médicament ».**

A propos du prix des médicaments

Emmanuel Trénado : Pour ce qui concerne le prix, on est quand même globalement choqué de voir ces augmentations parfois inconsidérées. Par exemple, le prix du médicament Viréad (un nucléotide) est deux fois le prix d'un médicament d'une classe équivalente. **Cela nous inquiète car certaines pharmacies hospitalières sont réticentes à prescrire ce produit à cause du prix.** Bien sûr, il ne faut pas que la négociation retarde la mise à disposition, donc la situation est compliquée, mais encore une fois il n'y a pas assez d'exigences vis-à-vis de l'industrie : **nous sommes toujours soumis à son bon vouloir.** C'est pour cela que nous sommes aujourd'hui dans une impasse dont il sera difficile de sortir. Notre position en tant que représentants des patients est de demander que tout soit fait pour que le besoin des patients soit satisfait. Nous ne pouvons pas dire autre chose que « on a besoin de produit, on a besoin qu'il arrive vite » ; nous ne pouvons pas nous entendre dire qu'il n'y a pas de produit ou qu'il est trop cher.

L'un des intervenants : Depuis quelques années, il y a en France un manque de clarté totale sur la façon dont les prix sont établis. J'ai le sentiment que les règles du jeu ne

sont pas totalement fixées. Est-ce qu'on pourrait envisager de fixer un prix de démarrage qui serait ensuite révisé en fonction de ce que le médicament a réellement apporté ?

Emmanuelle Wargon : Le problème est que personne ne fixe le prix. Il y a deux circuits en parallèle, celui des médicaments de ville et celui de l'hôpital. Pour les médicaments classiques délivrés par les officines en ville, le système est assez perfectionné :

- la Commission de transparence fixe le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), c'est-à-dire son évaluation de l'utilité relative du produit par rapport aux produits existants,
- ensuite le Comité économique des produits de santé qui regroupe toutes les administrations concernées négocie avec le laboratoire sur la base de cet avis scientifique. Le prix dépend de la supériorité ou non du nouveau produit par rapport au comparateur.

Ce système fonctionne bien, mais ne s'applique pas à l'hôpital. Les centres hospitaliers ont un budget global qu'ils gèrent au mieux. Ceci fonctionne assez bien pour les médicaments courants. **Mais on atteint la limite avec les médicaments d'exception, chers, sous monopole, ou les médicaments nouveaux.** Quand de surcroît ces médicaments sont négociés et achetés par les hôpitaux, mais payés par les caisses de Sécurité Sociale parce qu'ils sont rétrocédés, on arrive à une aberration : plus personne n'est responsable du prix, alors même qu'il est payé par la Sécurité Sociale.

Nous avons un projet de décret pour que ces produits entrent dans le système de négociation classique du Comité économique des produits de santé. Mais ce débat doit faire intervenir les associations de patients parce que l'industrie prétend que cela se fera au détriment de l'accès aux médicaments. Evidemment dans la négociation le facteur temps est important, l'industrie peut renâcler à mettre sur le marché français un médicament à un prix donné, ce qui rend la négociation difficile...

Le laboratoire aura toujours la possibilité de refuser de vendre à un prix imposé. On ne peut pas obliger un laboratoire à mettre un produit sur le marché, et comme il s'agit de médicaments qui sont tout nouveaux, voire encore en développement, et qu'il existe des problèmes de production, il est très facile pour le laboratoire de dire « dans ces conditions, le marché français n'est pas ma priorité, je reviendrai dans deux ans ».

Question : Nous parlons là d'un problème précis, le VIH, mais on peut discuter les prix puisqu'on a des moyens de pression.

Emmanuelle Wargon : La négociation se fait entre le laboratoire concerné et le Comité économique sur l'ensemble de leur gamme, les produits VIH sont à réintégrer dans la négociation globale. Le problème est lié au fait que **le laboratoire sait que le Comité cédera car il ne peut accepter de longs délais.**

Commentaire : Prenons l'exemple d'un produit qui intéresse Roche et les patients VIH : le Rituximab est un monoclonal très coûteux utilisé chez des patients VIH présentant un lymphome, et qui grève les budgets des hôpitaux. **Il avait une indication étroite, et suite à une extension d'AMM, le prix n'a pas été renégocié : ceci n'est pas acceptable** pour les hôpitaux et les médecins prescripteurs.

Emmanuelle Wargon : Il faut utiliser le nouveau Code des marchés publics, qui permet aux hôpitaux de se regrouper pour créer des groupements d'achats, en vue d'une négociation globale de rééquilibrage des prix. Mais c'est une procédure lourde et pas encore très efficace

Maxime Journiac : Actuellement, avec des développements plus rapides et des essais plus courts, les prix augmentent continuellement, et j'aimerais que les nombreux représentants des laboratoires ici présents nous en expliquent la raison. **Qu'est-ce qui motive la fixation des prix dans les Autorisations Temporaires d'Utilisation ?** Par exemple comment a été fixé le prix de Kaletra quand l'ATU a été obtenue ? Deuxième question à Philippe Duneton : sur ces deux dernières années, a-t-on conduit des études macro-économiques permettant d'évaluer le bilan entre le coût des ATU et le gain procuré sur les hospitalisations ? Pour rappel, lors de l'arrivée des antiprotéases, des études américaines ont montré que pour chaque dollar investi dans une trithérapie, 3 dollars étaient économisés en hospitalisation.

Marie-Pierre de Béthune : Travaillant à la recherche sur les molécules chez Tibotec, je ne suis pas compétente pour discuter des prix. Cependant, nous avons prévu l'accès compassionnel dans notre plan de développement, ce qui signifie suffisamment de produit disponible dans notre plan de production. Nous nous y engageons.

Daniel Vittecoq : Bien entendu je n'ai aucune légitimité pour parler de cela, sauf en temps que chef de service hospitalier, car le prix du médicament intervient lourdement dans notre gestion. Revenons sur l'exemple du ténofovir, qu'il faut comprendre. Une petite compagnie, Gilead, met au point un produit coûteux anti-CMV, le Cidofovir, qui malgré un index thérapeutique très étroit obtient son AMM compte-tenu des besoins. Quand le marché s'effondre, Gilead investit dans l'adéfovir, nucléotide anti-VIH dont le développement n'aboutit pas pour des problèmes de toxicité majeurs. Ce médicament trouvera un débouché dans le traitement de l'hépatite B. Mais pour la mise au point du dernier produit qui lui reste dans le VIH, le ténofovir, le laboratoire demande logiquement une forme de soutien financier pour continuer. Pour les actionnaires du laboratoire, il y eu suffisamment d'argent perdu. J'ai aussi parlé de Chiron pour l'interleukine, qui a subi des pertes à prendre en compte.

Enfinement pour le long terme, les nouvelles molécules doivent être disponibles, même à coût élevé, mais il faudra faire des économies ailleurs. Il y a beaucoup de prescriptions mal faites, qui ne sont pas censurées, et pour lesquelles les CISIH se sont totalement désinvestis de leur rôle depuis bien longtemps. Je crois qu'il faut dissoudre ces CISIH. S'ils ne prennent pas leurs responsabilités, arrêter permettrait des

économies de gestion de service afin de payer une nouvelle molécule. C'est une réflexion personnelle.

Philippe Duneton : Effectivement, l'Agence du Médicament n'a aucune compétence en matière financière : les décisions sur les bénéfices / risques des médicaments doivent être absolument séparées de la question du financement, même si celle-ci est importante. Il faut garder ceci en tête.

Les ATU ont permis un accès extrêmement précoce aux antiprotéases en France en 1996, chacun ici s'en rappelle. Cela a eu un impact majeur sur la santé des malades et des conséquences positives, qui ont été analysées par le DMI2 au travers d'études réalisées sur les deux années suivantes.

Quoiqu'il en soit, la discussion du prix des nouvelles molécules en ATU doit obéir à des considérations économiques négociées globalement entre le ministère et les laboratoires. Mais il faut se rendre compte que les produits nouveaux seront très chers, et quand on raisonne sur les projections de prix, **on est très impressionné par les sommes qu'il faudrait dégager sur les prochaines années pour payer l'innovation.**

Eric, de Caen : J'ai été effaré quand mon pharmacien de ville m'a fait voir le prix des médicaments que je prends, Zérit et Videx ! Il faut renégocier, il faut mettre carte sur table, il y en a marre !

Shahin Gharakhanian, laboratoire Vertex : Je voudrais ramener le débat sur deux points intéressants. J'aurais voulu voir abordée aujourd'hui la prévention de l'échec thérapeutique : les industriels ont fait l'effort d'améliorer la galénique des médicaments de nouvelle génération. Mais il y a une dimension qui n'a pas été abordée, ce sont les outils pharmacologiques pour mieux prescrire. L'utilisation de l'ensemble de ces outils pourrait permettre de faire baisser la prévalence des échecs, ce qui est un objectif important. Les industriels ont mené une réflexion là-dessus, que vous pourrez consulter dans un des prochains numéros de AIDS.

Quant à l'inégalité de la recherche entre Europe et USA en matière de conception de médicaments, cela reste matière à débat. Le faible nombre de sociétés de biotechnologie en France, alors que les chercheurs français sont si nombreux aux USA, demeure un problème dépassant largement les compétences réunies ici.

Enfin, en tant qu'industriel, je voudrais souligner les difficultés actuelles de développement des médicaments innovants, dont la conception et les difficultés techniques de production ne peuvent se comparer à celles des médicaments des premières générations.

Bruno Spire : Je voudrais qu'on revienne sur l'accès aux molécules et à la proposition du TRT-5. Sans se laisser effrayer par l'aspect innovant, voire contraignant de notre proposition, nous demandons qu'aux essais de phase III soient associés des essais de phase IIIb de tolérance.

Quels que soient les problèmes rapportés aujourd'hui par les industriels, on constate que l'ANRS rencontre de grosses difficultés à obtenir les molécules nécessaires à ses essais Puzzle, que la décision délibérée de retarder la production du T-20 nous a placés dans une situation intenable...



On rencontre également des réticences de la part des industriels à mettre en place des essais de phase IV, comme nous l'avions déjà constaté à la journée du TRT-5 l'an dernier. Par ailleurs, au-delà de la complexité de production des nouveaux produits, on n'a constaté aucune baisse de coût pour les médicaments à production « simple », comme l'AZT ou la ddl. Enfin, l'industrie retarde constamment la négociation sur les prix : prenons l'exemple du Ziagen, qui n'est toujours pas dispensé en ville, soi-disant pour des questions de toxicité, mais aussi parce qu'il faudrait re-négocier le prix... Et tout le monde accepte cette situation. On se demande alors où est la volonté politique de nos gouvernants dans leur positionnement vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques. Nous faisons partie de l'Europe, indispensable aux laboratoires tant pour leurs essais que pour leur marché. La France doit convaincre ses partenaires de défendre une politique de santé publique à l'échelon européen.

Emmanuelle Wargon : Pour ce qui concerne le coût, le Comité économique a inauguré un nouveau type d'accord avec des laboratoires : le prix initial élevé correspond à ce qu'ils demandent, mais il est assorti d'un calendrier de baisse des prix commençant dès l'arrivée sur le marché. Cet accord a été initié en juillet dernier avec une classe de médicaments appelée Cox2, avec des baisses programmées de -15% à 3 ans et de -30% à 5 ans. Les laboratoires semblent accepter l'idée qui leur garantit un calendrier prévisionnel de révision des prix plutôt qu'une décision autoritaire du gouvernement.

Sans rentrer dans le jeu des laboratoires, il est vrai que l'amortissement d'un médicament est un peu long. Par ailleurs, la situation en France est compliquée par le souci du ministre Bernard Kouchner de se faire le porte-parole de l'accès aux trithérapies dans les PVD : quand la France demande un accès à prix coûtant au Sud, la négociation passe souvent par l'acceptation de prix élevés au Nord.

Si les contraintes sont trop importantes, les laboratoires peuvent décréter qu'ils se passeront de l'Europe. Ce rapport de force peut être dangereux pour l'arrivée des nouvelles molécules en Europe, car le marché nord-américain peut suffire pour le lancement de nouveaux médicaments. L'acceptabilité de ce risque est à évaluer ensemble. Au plan européen, où rien n'existait sur le compassionnel, on trouve une proposition dans la révision. Celle-ci n'est pas très ambitieuse et relève plus de l'incitation que de l'obligation. Ce texte passera au parlement européen où les parlementaires français pourront saisir l'occasion de porter d'autres propositions, notamment des essais de phase IIIb de tolérance en parallèle à l'accès compassionnel. Ceci est clairement une question européenne.

Eric Abadie : Revenons sur les problèmes de la phase IIIb ou de la phase IV, qui sont importants. Le comité des spécialités pharmaceutiques est parfaitement convaincu qu'il faut mettre sur le marché les médicaments à bénéfices thérapeutiques importants au plus vite.

Pour les effets indésirables, on peut demander à la firme de prolonger les essais avant l'AMM pour accumuler des données et également de les continuer après. Pour aller plus loin, il faut demander aux compagnies de mettre en place une politique de prise en charge du « risque thérapeutique » : nous y réfléchissons au niveau européen. On se rend particulièrement compte au niveau européen des difficultés de gestion du risque pour les médicaments en accès précoce au rapport bénéfice/risque incertain.

Commentaire : Dans le processus de libéralisation de l'ensemble de l'économie, dont la santé n'est pas exclue, l'industrie pharmaceutique est une des industries les plus rentables. Pour que les actionnaires puissent gagner 15%, voire 18% sur leur investissement, les grosses compagnies multinationales multiplient les fusions et les acquisitions stratégiques, en dehors de raisons techniques. Entamer une réflexion sur les négociations avec ces laboratoires sans considérer que nous faisons face à un problème économique général est illusoire.

Par ailleurs, je m'adresse au TRT-5 pour que vous me réexpliquiez la différence entre un essai de tolérance et une ATU de cohorte. Dans l'ATU de cohorte, on regarde la tolérance et non pas l'efficacité. Alors quelle est la différence ? Est-ce parce que le financeur de l'ATU est la Sécurité Sociale, alors que dans un essai c'est l'industriel ?

Emmanuel Trénado : L'ATU de cohorte est en fait une pré-AMM pour un médicament dont on connaît l'indication avec un RCP rédigé. Nous parlons du véritable compassionnel qui passe par l'ATU nominative, où le médicament est distribué au cas par cas. Par exemple, nous risquons probablement de voir Boehringer refuser l'ATU nominative de tipranavir et demander l'ATU de cohorte fin 2003. Ce que nous demandons, c'est la mise à disposition des médicaments pour répondre aux urgences thérapeutiques par une ATU nominative.

Didier Lestrade : Je reviens sur l'argent. Au TRT-5, on n'aborde que rarement la question du prix des produits. Mais aujourd'hui l'atazanavir est à un prix complètement obscène, sans explication rationnelle. Le fait de payer aussi cher ces médicaments conduira fatalement à nous refuser des budgets pour d'autres problèmes très importants comme par exemple les lipoatrophies.

Le sentiment d'échec que nous ressentons à propos de l'impasse thérapeutique est lié au fait que ni l'Etat, ni les associations n'arrivent à faire pression sur les laboratoires, ce qui est extrêmement préoccupant. Quant à l'idée que l'Europe doit payer pour l'Afrique, ce n'est qu'une décision unilatérale de l'industrie pour justifier sa politique.

A propos du T-20

Un homme du laboratoire Roche : Je voudrais féliciter les organisateurs pour la qualité de cette réunion

qui a permis de mettre en évidence un certain nombre de choses qui nous séparent. Mais je ne peux que regretter qu'un seul laboratoire ait été désigné comme le diable absolu. Il nous a été beaucoup reproché d'avoir pris trop tard la décision de produire de façon industrielle, c'est totalement faux. Nous avons pris la décision de mettre en route une usine neuve pour un procédé inconnu sur une molécule inconnue, en fin de phase II, je ne connais aucun laboratoire qui a fait un tel investissement.

Emmanuel Trénado : On produit des peptides depuis longtemps !

Roche : Les procédés sont complètement différents. C'est un investissement considérable, chiffrable en millions de dollars pour des quantités de 3 à 5 tonnes, on ne peut donc pas dire que nous n'investissons pas sur le plan industriel. Et je reprends la proposition qui a été faite par le TRT-5 car en définitive c'est exactement ce que nous faisons : nous avons à l'heure actuelle un essai clinique d'enregistrement pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, auquel nous avons ajouté un essai de tolérance ouvert, l'essai 305.

Emmanuel Trénado : Limité à 30 patients en France !

Maxime Journiac : Vous ne pouviez pas ouvrir un accès compassionnel mondial avec 450 places, c'est pour cela que vous avez décidé de faire cet essai.

Roche : Comme je viens de vous le dire la production est en train d'augmenter. Je voudrais terminer sur les prix, les différents exposés vous permettent de comprendre pourquoi c'est cher. Les moyens techniques de modélisation pour trouver de nouveaux médicaments sont très coûteux, même si grâce à ces outils informatiques, on peut cribler aujourd'hui en un jour autant de molécules qu'en un an autrefois.

Une précision pour revenir sur la négociation du prix : elle intervient lorsque les médicaments vont passer en ville. Et

la renégociation du prix peut avoir lieu en permanence, en fonction des quantités de produit vendues.

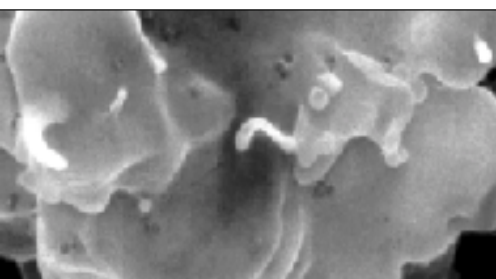
La prévention de l'échec thérapeutique

Joël Cléaud, Aides : C'est une remarque à propos de la prévention de l'échec thérapeutique. Le traitement doit être personnalisé, aussi bien vis-à-vis du VIH, ce qui est fait aujourd'hui, que de la personne qui en est porteuse. Il faut travailler sur la recherche d'efficacité combinant l'effet du traitement et la qualité de vie optimale pour la personne qui ne doit jamais être oubliée. Bien souvent, seul le bilan biologique VIH est pris en compte par certains médecins, alors que l'ensemble du ressenti et des effets secondaires, fondamental pour la réussite au long terme du traitement, n'est pas considéré.

L'un des intervenants : Nous devons tous faire des efforts, moi le premier. Je m'en tiens encore souvent aux résultats de CD4 et charge virale, or c'est aussi aux malades à s'exprimer et ils sont un certain nombre à le faire. D'autres, pour diverses raisons, n'ont pas les moyens de s'exprimer, or l'acte de décision thérapeutique doit maintenant être partagé, pas seulement par le prescripteur et le patient, mais aussi par une sorte d'intermédiaire, un médiateur thérapeutique, qui peut-être une infirmière, avec qui le patient pourra discuter plus à fond. J'y suis extrêmement favorable.

Et ailleurs ?

Un commentaire : Je viens de Belgique. Même si les prix sont élevés en France, en Allemagne ou ailleurs, la Belgique refuse de payer le même tarif. En Belgique, l'accès précoce n'existe pas. Bien au contraire, nous avons accès aux médicaments commercialisés plusieurs années après les autres pays. En ce moment, nous avons de gros problèmes pour avoir accès à Kaletra par exemple. Tant qu'on n'aura pas une loi européenne qui oblige vraiment à donner accès aux médicaments, rien ne changera dans notre pays. □



CONCLUSION

Comment améliorer l'accès précoce aux nouveaux médicaments à l'échelon européen ?

Au cours de la journée sur l'échec thérapeutique, il est apparu clairement qu'une amélioration de l'accès précoce aux médicaments en cours de développement serait possible uniquement au niveau européen.

Depuis le mois de mars 2002, le TRT-5 est membre du collectif Europe et Médicament qui regroupe 60 associations de malades, de professionnels de santé, de consommateurs et d'assurances mutualistes. Ces organismes d'horizons très divers se sont mobilisés contre les dangers que le projet européen de Directive et de Règlement sur la politique du médicament – actuellement débattu- faisait courir à la santé publique.

L'accès compassionnel pour les personnes en impasse thérapeutique est l'une des problématiques qui se trouve au cœur de cette mobilisation. Pour la première fois, un texte européen envisage de réglementer l'accès précoce aux nouveaux médicaments à travers l'article 73 du Règlement proposé. Mais il n'apporte aucune réponse aux problèmes posés par l'impasse thérapeutique.

En effet, l'obstacle majeur à l'usage compassionnel est qu'il dépend exclusivement du bon vouloir de l'industriel. En cas de divergence d'intérêts, les autorités sanitaires sont impuissantes à obtenir de l'industrie un médicament qui pourrait répondre à une urgence de santé publique.

Au-delà des arguments sur la toxicité de médicaments incomplètement évalués, sur une éventuelle « compétition » avec le recrutement dans les essais d'enregistrement, sur les problèmes de production, la vraie raison du refus des firmes relève de leurs impératifs économiques. Tout écart par rapport au plan de développement initialement prévu représente à leurs yeux un risque.

Aussi, les intérêts de l'industrie étant parfois divergents des exigences de santé publique, il est important de se doter d'outils réglementaires qui permettront un accès aux médicaments en cours de développement :

- à la mesure des besoins des malades en impasse thérapeutique,
- dès que cela est pertinent sur le plan scientifique,
- et nécessaire sur le plan éthique.

Nous avons proposé au cours de cette journée que l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ait le pouvoir de recommander aux firmes pharmaceutiques la mise en place d'un essai de phase III-B répondant à ces exigences pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché. Cette proposition permettrait aux autorités sanitaires de retrouver une capacité d'initiative face aux industriels. Est-ce que le Règlement européen proposé permettrait d'aller plus loin encore ?

Article 73 : l'accès compassionnel

La disposition envisagée dans cet article est qu'un médicament présentant un intérêt majeur pour la santé publique peut être mis à disposition dans le cadre d'un accès compassionnel à la demande de la firme ; le médicament est alors fourni gratuitement à moins que des législations nationales ne prévoient des dispositions spécifiques de prise en charge. L'Agence Européenne du Médicament émet alors des recommandations quant à l'utilisation de ce médicament. A priori, chaque pays reste libre d'appliquer sa propre législation.

L'intérêt d'une telle disposition nous semble très limité puisqu'aucune incitation (financière ou autre), aucune contrainte n'est prévue. L'industriel seul est à l'initiative de l'ouverture d'un accès compassionnel. L'adoption de cet article ne devrait – au

mieux – rien changer à l'accès précoce aux nouveaux médicaments. Mais il faut veiller à ce que le fonctionnement de systèmes plus aboutis (tels que les ATU) ne soit pas remis en cause.

Cette nouvelle législation ne permettrait donc pas de répondre aux besoins des malades, qui n'auront accès aux médicaments que quand l'industrie y trouvera un intérêt. Comment faire en sorte que la santé publique soit effectivement prise en compte de façon prioritaire ?

Les propositions d'amendements du collectif Europe et Médicament : donner du pouvoir aux autorités sanitaires

Le Collectif propose deux modifications majeures dans ce texte.

- La première permettrait à l'EMA de recommander la mise en place d'un accès compassionnel d'après l'étude des données disponibles sur le médicament. Cette recommandation sans caractère contraignant n'aurait qu'un impact limité, mais elle constituerait un premier pas.

- La deuxième proposition est que les autorités sanitaires européennes et nationales prévoient un système de financement des programmes d'accès compassionnel, comme c'est déjà le cas en France. En effet, tant que la totalité des coûts sera à la charge des firmes, elles seront d'autant plus réticentes à mettre un médicament à disposition.

Ces deux propositions permettraient une amélioration de l'accès précoce aux nouveaux médicaments à l'échelon européen, même s'il est clair que seule une contrainte permettrait une avancée réelle. Mais elle ne semble pas envisageable sur le plan juridique.

Ces amendements ont été rejetés par le Parlement Européen lors du vote en première lecture le 23 octobre dernier. Il nous reste à espérer que les

ministres de la Santé réunis en Conseil des Ministres du 2 au 12 décembre 2002 se montreront plus sensibles aux besoins vitaux des patients en échec thérapeutique, et nous allons œuvrer en ce sens.

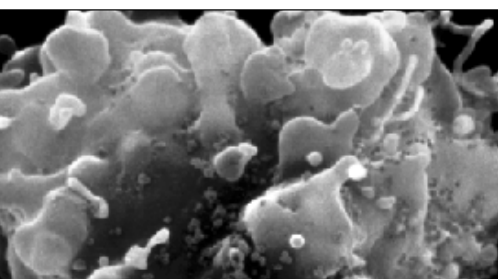
En guise de conclusion : préférer l'« accès précoce » à « l'accès compassionnel »

L'accès précoce à un médicament pour les malades en situation d'urgence est appelé « accès compassionnel ». Ce terme n'est plus pertinent aujourd'hui. Source de malentendus, le terme de « compassionnel » véhicule l'idée que la prise en charge des patients en impasse thérapeutique relève de la compassion. Compassion des firmes pharmaceutiques qui, rarement, daignent mettre à disposition le médicament attendu, compassion des autorités de santé qui, parfois, daignent payer ce médicament.

Pour les malades en impasse thérapeutique, l'accès à ces médicaments est un droit ; pour les autorités sanitaires, la mise à disposition de ces médicaments, dès lors qu'ils présentent un rapport bénéfice / risque favorable, est une responsabilité.

Aussi, pour récuser l'idée que les malades en impasse thérapeutique pour lesquels les seuls médicaments prometteurs ne sont pas encore commercialisés seraient des malades de second ordre dont le traitement relèverait de la charité, nous préférons au terme d'accès compassionnel celui d'accès précoce.

Les autorités sanitaires en lien avec les professionnels de Santé et les associations de patients doivent rapidement mettre en place, à l'échelle européenne, un dispositif doté de moyens législatifs, financiers et humains importants permettant un accès précoce aux nouveaux médicaments prometteurs pour les patients en impasse thérapeutique. Faute de quoi des malades continueront à mourir alors qu'ils auraient pu vivre. □



ANNEXE

L'accès précoce aux nouvelles molécules anti-VIH des personnes en situation de multi-échec thérapeutique

Avis suivi de recommandations du Conseil national du sida

adopté lors de la séance plénière du 12 novembre 2002, sur proposition de la commission « Aspects médicaux »

Responsable de la commission :

M. Jean-Albert GASTAUT

Membres de la commission :

M. Jean-François BLOCH-LAINE
Mme Françoise BRUN-VEZINET
Mme Dominique COSTAGLIOLA
Mme Claudine HERZLICH
Mme Christine KATLAMA
Mme Catherine LEPORT
M. Alain MOLLA
M. Philippe URFALINO

Rapporteurs :

Anne MARIJNEN
Frédéric DEPETRIS
Marc DIXNEUF
Mathieu THEVENIN

Le présent avis suivi de recommandations vise à répondre à la demande de saisine adressée le 22 février 2001 au Président du Conseil national du sida (CNS) par le collectif interassociatif TRT-5⁽¹⁾. Ce dernier constatait l'impossibilité, pour les personnes vivant avec le VIH, d'obtenir de la part des firmes pharmaceutiques la mise à disposition

de nouveaux médicaments antirétroviraux non encore commercialisés correspondant à leurs attentes. Le collectif interassociatif faisait part de sa conviction que seule l'intervention des pouvoirs publics pourrait parvenir à mettre fin à cette situation récurrente. Le TRT-5 a également soumis au CNS la question suivante : « En l'absence de solution négociée satisfaisante, et au-delà des cas particuliers [...], quels outils les pouvoirs publics doivent-ils mettre en place pour obtenir des laboratoires pharmaceutiques un accès précoce aux molécules en développement pour toutes les personnes en situation d'échappement thérapeutique ? »

Le multi-échec thérapeutique

Depuis l'avènement des multithérapies, les patients français et ceux des pays développés bénéficient de schémas thérapeutiques qui permettent de contrôler l'infection par le VIH chez la majeure partie d'entre eux. La situation générale des patients traités se caractérise par une diminution importante de la morbidité et de la mortalité par rapport à la première moitié des années quatre-vingt-dix. Cependant, le VIH se caractérise par sa capacité à sélectionner des mutations de résistance aux médicaments antirétroviraux. De plus, les personnes prises en charge peuvent manifester des intolérances aux traitements qui excluent la poursuite de leur utilisation ou la prescription d'autres molécules de la même classe. Il est alors nécessaire de modifier les stratégies thérapeutiques par l'usage de nouvelles associations antirétrovirales incluant dans la mesure du possible de nouvelles molécules.

Chez certains patients ayant déjà expérimenté de multiples associations thérapeutiques, il est important d'utiliser de nouveaux médicaments, même si les procédures qui permettent leur mise sur le marché n'ont pas encore abouti. En France, l'étude génotypique des résistances chez les patients ayant déjà reçu plusieurs lignes thérapeutiques dans chacune des classes de molécules antirétrovirales fait apparaître un certain nombre de patients en multi-échec. Du point de vue de la santé publique, il est donc essentiel que l'effort de commercialisation de nouvelles molécules antirétrovirales se poursuive.

(1) Le collectif TRT-5 (Traitements et recherche thérapeutique) réunit les associations suivantes : Actions Traitements, Act Up-Paris, Aides, Arcat, Sol En Si, Sida Info Service, Nova Dona et Dessine-Moi Un Mouton.

L'enjeu décrit n'est pas exclusif de l'infection par le VIH, mais, dans ce cas particulier, l'histoire de l'épidémie a constitué ce problème en question centrale. Alors qu'un traitement antirétroviral efficace peut permettre un contrôle prolongé de l'infection par le VIH, le multi-échec thérapeutique peut conduire à une évolution clinique et biologique mettant en jeu le pronostic vital à court terme. Par ailleurs, il expose à la transmission de souches résistantes. La revendication des patients de pouvoir accéder en urgence à des traitements de sauvetage grâce à des molécules en développement rejoint ainsi les recommandations sur la prise en charge⁽²⁾. En dépit de cette convergence sur les nécessités thérapeutiques, l'inadéquation entre l'offre de médicaments au cours de leur développement clinique et leur demande de la part des patients et des cliniciens conduit à des situations conflictuelles répétées.

Le Conseil national du sida reconnaît les contraintes qui pèsent sur les activités productives des firmes pharmaceutiques. Toutefois, il considère comme impératif de disposer de quantités suffisantes de médicaments, durant leur développement clinique, pour répondre aux besoins des personnes pour lesquelles ils constituent l'unique espoir de survie à court terme. En France, il existe des procédures qui permettent de répondre en partie aux besoins, mais des problèmes demeurent qui ne peuvent être traités au niveau national. En effet, le développement et la mise sur le marché des produits pharmaceutiques s'élaborent dans un cadre international. Un dispositif européen d'accès précoce réservé à la prise en charge des situations de multi-échec est donc nécessaire. Ce dispositif peut également être généralisé à d'autres pathologies dès lors que le patient est réfractaire à un traitement.

1. Les décisions industrielles doivent tenir compte des situations de multi-échec thérapeutique

Une situation de multi-échec thérapeutique est caractérisée dans le système de soins français par un ensemble de critères⁽³⁾ :

- Biologiques : pourcentage et numération des lymphocytes CD4 par mm³ ; charge virale exprimée en nombre de copies d'ARN viral par ml de plasma sanguin⁽⁴⁾ ; dynamique de ces indicateurs.
- Cliniques : événements cliniques graves caractérisant le stade sida et pouvant mettre en jeu le pronostic vital à court terme.
- Thérapeutiques : le multi-échec se caractérise par l'exis-

(2) On peut ainsi lire dans les recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH, placé sous la direction du Pr. J.-F. Delfraissy : « Les nouvelles molécules en développement clinique doivent concerner les personnes en situation d'échec et de multi-échec. », p. 72.

(3) Pour plus de détails, on se reportera, dans le rapport 2002 du groupe d'experts sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH, aux chapitres "Echec des traitements" pp. 63-74, et "Tests de résistance aux antirétroviraux" pp. 83-97.

(4) Les récentes recommandations retiennent comme seuil d'échec virologique certain une charge virale plasmatique supérieure à 50000 copies d'ARN/ml, comme seuil d'échec immunologique une immunodépression grave ou modérée avec une numération de lymphocytes CD4 autour de 200/mm³, et au plan thérapeutique l'emploi antérieur de plus de cinq lignes de traitement dans les trois classes d'antirétroviraux disponibles.

tence de souches virales résistantes à la majorité des antirétroviraux disponibles dans les trois classes.

Selon les critères retenus, le nombre minimum de patients en multi-échec se situerait entre 400 et 1000 personnes⁽⁵⁾.

Chaque nouvelle molécule suscite un espoir pour les patients en multi-échec, mais l'offre de médicaments en phase de développement est inférieure à cette demande. Pour les firmes pharmaceutiques, l'investissement dans le développement de nouvelles molécules antirétrovirales représente un risque financier auquel s'ajoutent, en particulier pour les nouvelles classes d'antirétroviraux, des contraintes techniques de fabrication qui restreignent parfois les capacités productives. Leur réticence à mettre à disposition des molécules en développement relève aussi probablement du souci de ne pas interférer avec le recrutement des patients dans les essais cliniques de développement.

L'argument central de la contrainte financière et industrielle n'est pas illégitime. La rentabilité des investissements des groupes pharmaceutiques privés est indispensable à leur engagement dans la recherche et au développement de nouveaux antirétroviraux. Il importe également de ne pas obérer les possibilités de développement des essais cliniques de phase III⁽⁶⁾. Toutefois, au regard de l'état des patients, les contraintes administratives, scientifiques et industrielles imposent souvent des délais trop importants d'accès aux molécules potentiellement efficaces.

Le Conseil national du sida considère que l'enjeu éthique essentiel est de tout mettre en œuvre pour sauver la vie des personnes infectées. Dès lors qu'une stratégie de traitement de sauvetage est envisageable, sa mise en œuvre relève d'une responsabilité collective partagée par les pouvoirs publics et les firmes pharmaceutiques. Idéalement, la mise à disposition de molécules pour les patients en multi-échec devrait être gratuite.

2. Le cadre actuel de l'accès aux molécules en développement clinique

Il existe en France des procédures d'accès rapide aux nouvelles molécules qui n'existent pas dans les autres pays européens. Plusieurs dispositifs sont ainsi utilisés à l'avantage des patients : les essais thérapeutiques et les autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

Les essais thérapeutiques

Les essais thérapeutiques de développement ont souvent des critères d'éligibilité biologiques ou/et cliniques qui peuvent exclure les personnes qui ont le besoin le plus immédiat des nouvelles molécules.

Les essais thérapeutiques présentent le défaut de créer des inégalités géographiques liées à un nombre limité de centres. Cette absence d'égalité est incompatible avec la recherche d'une solution thérapeutique éventuelle pour

(5) B. Masquelier et alii, « Prevalence of HIV-1 variants with multiple class drug resistance. A French nationwide study », *Antiviral Therapy*, 2002 ; 7, 5136. Etude Multivir 2001.

(6) Ce sont des essais randomisés d'efficacité dont les résultats conditionnent l'obtention d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM).



toutes les personnes intéressées par l'utilisation des nouvelles molécules. L'Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) développe des essais spécifiques pour les patients en multi-échec : les essais PUZZLE. Dans la pratique, ces essais semblent s'être eux aussi heurtés à un obstacle de disponibilité : la fourniture des molécules en cours d'évaluation est dépendante de la volonté des laboratoires pharmaceutiques.

Les essais thérapeutiques constituent une voie importante pour l'accès aux nouvelles molécules, mais ils n'offrent qu'une solution partielle. Les autorités françaises ont donc prévu d'autres moyens de faire bénéficier les patients de molécules non commercialisées.

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation

Les ATU ont été explicitement conçues pour un accès accéléré aux molécules en développement avant leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Les textes soumettent les ATU à deux principes. D'une part, la prise en charge financière du coût des molécules achetées aux laboratoires est assumée entièrement par la collectivité, hôpital ou assurance maladie. D'autre part, ce dispositif repose sur un principe d'engagement volontaire de la part des firmes. Il existe deux types d'ATU distinctes.

La première, l'ATU nominative, est demandée par un clinicien pour un patient donné. Elle a pour durée celle du traitement. Elle peut intervenir pour un médicament dont le développement est encore en phase II. Les firmes pharmaceutiques sont peu favorables à son utilisation, notamment parce qu'elles n'assurent pas le contrôle de ce type d'ATU et recueillent donc peu d'informations sur les nouvelles molécules.

La seconde, l'ATU de cohorte, s'inscrit dans le cadre d'un protocole établi par un laboratoire et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS), sa durée est d'un an. Elle concerne des médicaments dont le développement est en phase III. Cette ATU est intéressante pour les firmes car elle permet de faire connaître le produit nouveau et de recueillir des données sur la tolérance qui s'ajoutent au dossier d'AMM. Il résulte de l'usage actuel que le délai relativement court entre les ATU de cohorte et la mise sur le marché rend le dispositif peu opérant.

Le Conseil national du sida estime nécessaire d'élaborer un nouveau dispositif de mise à disposition précoce des nouvelles molécules potentiellement actives. La définition pratique de ce dispositif mérite toutefois d'être pensée au regard de l'environnement international des firmes. En effet, un cadre national trop contraignant peut les conduire à orienter leurs activités vers d'autres pays.

La réponse institutionnelle au problème de l'accès précoce aux nouvelles molécules doit donc être cherchée dans un cadre européen. Ce cadre constituerait une avancée notable vers plus d'équité entre les patients à l'échelle de l'Union, compte tenu des disparités des dispositifs d'accès entre chaque État membre.

3. La nécessité de modifier le cadre européen

L'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) a fait connaître son intérêt pour une accélération de l'enregistrement des médicaments susceptibles d'intéresser les personnes déjà traitées⁽⁷⁾. Cependant, il n'existe pas actuellement de disposition européenne visant à favoriser l'accès précoce aux nouvelles molécules.

Un projet de refonte des procédures communautaires pour l'autorisation, la surveillance et la pharmacovigilance des médicaments est actuellement en discussion au sein des institutions européennes⁽⁸⁾. Dans ce projet, deux articles doivent permettre de privilégier un accès plus rapide aux nouvelles molécules.

L'article 13, alinéa 6 énonce que le délai de réponse de l'EMA aux demandes d'AMM des médicaments peut être raccourci, à la demande du laboratoire, de 210 à 150 jours, pour des médicaments « présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique ».

L'article 73 vise plus particulièrement les patients dont la situation est la plus préoccupante au plan clinique : il prévoit qu'un médicament pourra faire l'objet d'une mise à disposition « compassionnelle » et non onéreuse (alinéa 6) dès lors qu'il représente potentiellement un « intérêt important du point de vue de la santé publique ». Le texte précise que cette disposition ne porte pas préjudice à l'application des procédures nationales spécifiques d'accès précoce aux molécules.

Le CNS reconnaît le bien-fondé d'une démarche d'homogénéisation des procédures dans le cadre d'une refonte de la législation sur le médicament dans l'Union européenne. Toutefois, il constate que ces deux dispositions ne sont pas de nature à apporter en France de progrès majeur à la situation des personnes en attente d'un traitement urgent. En effet, les dispositifs français d'ATU sont déjà en place et ils méritent d'être privilégiés. En outre, l'imprécision du terme « compassionnel » pourrait nuire à la mise en œuvre effective de l'article 73.

Le problème majeur est d'assurer l'implication des firmes dans la mise à disposition des nouvelles molécules pour les patients en multi-échec. Dans les documents relatifs aux demandes de mise sur le marché, les autorités françaises (AFSSaPS) ont recommandé que soit prévue le plus tôt possible la mise en œuvre d'ATU nominatives de certains médicaments. Cette initiative n'a pas atténué l'inadéquation entre l'offre et la demande de nouveaux antirétroviraux. Bien que les procédures existent, elles sont sous-employées dans le domaine du VIH.

(7) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Points to consider on the assessment of anti-HIV medicinal products, CPMP/602/95 rev.3, Londres, EMA, 31 mai 2001.

(8) Le texte a fait l'objet d'un vote de résolution législative du Parlement le 23 octobre 2001. Le texte de la proposition de règlement du Parlement et du Conseil doit être examiné en Conseil des ministres le 2 décembre 2002.

Des associations ont fait des suggestions pour résoudre ce problème. Une proposition a été formulée durant l'année 2000 par l'*European Aids Treatment Group* (EATG)⁽⁹⁾. Elle visait, au niveau européen, à conditionner une AMM accélérée à la mise en place d'une cohorte de patients en échec thérapeutique, la prise en charge étant faite au moyen d'une mise à disposition gratuite des nouvelles molécules par les laboratoires. Selon l'EATG, cette cohorte devait permettre une meilleure évaluation de la tolérance et du rapport coût/efficacité du médicament.

Récemment, le collectif interassociatif TRT-5 a suggéré aux parlementaires européens que l'EMA recommande dans certains cas des essais ouverts. Ils seraient menés en dehors des essais de développement de phase III, mais avant qu'ils ne soient achevés⁽¹⁰⁾. Ils devraient permettre d'inclure les personnes qui n'ont plus aucune option thérapeutique et qui répondent à des critères de multi-échec. Ces types d'essais ont été baptisés essais de phase « III bis ». Ils viseraient à recueillir plus de données sur la tolérance au produit de façon à en autoriser une meilleure évaluation du rapport bénéfice/risques. Pour le TRT-5, l'usage de l'ATU nominative devrait néanmoins demeurer la règle.

4. Les principes de la position du Conseil national du sida

La position du Conseil national du sida relative à l'accès précoce aux molécules en développement pour les patients en multi-échec thérapeutique repose sur un ensemble de principes.

En premier lieu, le Conseil considère que la mise à disposition gracieuse d'un nombre suffisant de traitements ne relève pas d'une possibilité facultative (compassionnelle), mais d'une exigence éthique qui doit s'imposer à tous.

Par conséquent, il apparaît au Conseil que la création d'un dispositif d'accès précoce aux molécules en développement, réservé aux patients en multi-échec est probablement la solution la plus souhaitable. Ce Dispositif d'Accès Précoce Réservé (DAPR) doit être établi au niveau européen et concerner prioritairement les patients les plus évolutifs aux plans clinique, immunologique et virologique ; il doit aussi être considéré comme un dernier recours.

En second lieu, la réflexion du Conseil s'est orientée vers un dispositif de nature à susciter la convergence des intérêts des patients, des cliniciens, des autorités sanitaires, mais aussi des firmes pharmaceutiques. Grâce à l'observation de ces patients, ces dernières pourraient ainsi disposer de meilleures données sur la tolérance avant même la mise sur le marché du médicament. Elles auraient donc moins à souffrir de la mise en évidence d'effets indésirables non prévus et tardivement identifiés, dommageables au plan commercial. Les firmes ont également tout à gagner à disposer précocement de données les plus complètes sur les mutations de résistance possibles liées

à l'utilisation des molécules antirétrovirales. Une part de plus en plus importante des personnes suivies pour le VIH en Europe a bénéficié de plusieurs traitements et constitue une cible privilégiée des nouveaux produits mis sur le marché.

En troisième lieu, en l'état actuel de la prise en charge de l'infection par le VIH, l'espoir des patients envers un accès aux nouvelles molécules (dès achèvement des inclusions dans les essais de phase III) doit être tempéré par une certaine prudence. En effet, l'efficacité à court terme des traitements de « sauvetage » n'est que présumée. Toutes les personnes qui les recevraient n'en tireraient probablement pas de bénéfices ; il est aussi possible que ces traitements génèrent des effets indésirables. De plus, l'utilisation de nouvelles molécules en « quasi-monothérapies » (c'est-à-dire quand elles ne sont pas intégrées à un schéma thérapeutique éprouvé, mais simplement juxtaposées aux traitements préalablement prescrits et devenus inefficaces) est susceptible de favoriser le développement de nouvelles mutations de résistance virale obérant les options thérapeutiques futures. Cela justifie l'encadrement du dispositif par une surveillance standardisée. La collecte par les autorités sanitaires des données qui en résultent doit être effective.

Enfin, l'accès précoce aux molécules en développement réservé aux patients en multi-échec ne doit pas obérer le déroulement des essais en cours.

5. Pour un Dispositif d'Accès Précoce aux molécules en développement Réservé aux patients en multi-échec thérapeutique (DAPR)

Les articles 13 et 73 du projet de modification du règlement sur les médicaments peuvent offrir un cadre favorable à un accès précoce aux molécules antirétrovirales en développement. Toutefois, ils ne garantiront pas que cet accès sera effectif.

Le Conseil préconise donc que soit ajoutée à ce projet, par voie d'amendement parlementaire européen ou sur l'initiative des ministres de la Santé, une clause prévoyant la mise à disposition gracieuse de molécules en développement qui présentent un bénéfice potentiel pour les personnes en situation de multi-échec.

Cette mise à disposition devra être prévue dans le cadre d'un DAPR européen si les réglementations nationales ne sont pas utilisées pour répondre aux besoins manifestés par les autorités sanitaires, les cliniciens et les patients des pays concernés, et à concurrence de ces besoins. Au niveau européen, le DAPR devra être validé par l'EMA⁽¹¹⁾ après avis du comité d'évaluation des médicaments à usage humain (CPMP). L'avis du CPMP sera fondé en partie sur les évaluations qui auraient pu être menées par les agences nationales.

Les molécules seront prescrites sous la responsabilité des cliniciens. En effet, le Conseil national du sida considère que l'emploi de molécules nouvelles, dont la connaissance

(9) Voir François Houyez, « Egalité devant l'A.T.U. », *European Aids Treatment News*, vol. 17 n° 1/2, février-mars 2000 ; pp. 20-21.

(10) Note du TRT-5 aux rapporteurs du projet de modification de directive sur le médicament 2001/83/CE, Comment améliorer l'accès précoce aux nouveaux médicaments pour les malades en impasse thérapeutique ? juin 2002, 6 pages.

(11) L'amendement n°34 de la résolution législative du Parlement sur les procédures communautaires peut en être le fondement. Il propose un article 10, al.6 bis qui permet à l'Agence du médicament d'adopter une procédure accélérée pour « rendre disponible les nouveaux médicaments valables dans le traitement des maladies incurables ».



est partielle, ne peut être mené sans une observation systématique des patients concernés. Le suivi des patients devra donc être constitué sur le modèle du suivi d'une cohorte d'observation. Il reviendra aux autorités sanitaires de recueillir et d'analyser les données en collaboration avec les firmes. Ce DAPR pour les patients en multi-échec aura vocation à être suspendu dès l'obtention d'une ATU de cohorte classique ou d'une autorisation de mise sur le marché.

Dès communication des premières données laissant présumer l'intérêt du produit, le recensement des patients potentiellement intéressés par le DAPR devra être organisé par les autorités sanitaires, en coordination avec les cliniciens et les épidémiologistes nationaux et européens. L'EMA devra également s'assurer rapidement de la concertation avec les firmes concernées pour la mise en place du suivi des patients. En tout état de cause, l'accès au dispositif devra être coordonné avec le recrutement des patients dans les essais de développement clinique. Pour les firmes, un tel dispositif implique que soient prévus en amont de la production les moyens financiers et techniques nécessaires à la satisfaction des besoins. Le dispositif d'accès précoce réservé présente néanmoins un triple avantage :

- L'utilisation de dispositifs nationaux entraîne une multiplication des coûts de gestion et des procédures qui est dommageable à une mise en œuvre rapide dans la totalité des pays européens. L'existence d'un DAPR européen et la possibilité pour le CPMP de rendre un avis sur des données provisoires relatives aux résultats des premières phases (I et II) de développement des molécules apporteront une certaine souplesse aux mécanismes de mise à disposition (avis unique).
- Lorsque les mesures nationales, en particulier les dispositifs français, se révèlent plus favorables techniquement, leur utilisation demeure la règle. Le DAPR européen ne doit pas se substituer aux dispositifs existants, mais il doit les compléter.
- Les données de tolérance et de sélection de résistance concernant les patients en multi-échec bénéficiaires du dispositif d'accès précoce qui leur est réservé seront portées au dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Ces données apporteront des précisions relatives aux effets des médicaments susceptibles de motiver une modification de l'information des prescripteurs.

Recommandations

relatives à la mise à disposition précoce des molécules antirétrovirales en développement clinique représentant un progrès thérapeutique

A la demande du collectif interassociatif TRT-5, le Conseil national du sida a examiné à nouveau le problème de l'accès des patients en multi-échec aux nouvelles molécules dont l'efficacité antirétrovirale peut être présumée, mais qui ne

disposent pas encore d'autorisation de mise sur le marché. Les autorités sanitaires françaises et le législateur ont prévu des dispositions exceptionnelles d'autorisations temporaires d'utilisation. Celles-ci ont raccourci les délais d'accès aux nouvelles molécules pour les personnes au stade avancé de l'infection dont elles constituent l'unique espoir. En dépit de la mobilisation des patients, des cliniciens et de l'AFSSaPS, elles ne répondent cependant pas aux besoins des patients en multi-échec thérapeutique.

Partant de ces constats, le Conseil national du sida a adopté les recommandations suivantes.

1. Le Conseil national du sida considère que la mise à disposition de molécules antirétrovirales susceptibles de constituer un apport thérapeutique pour tous les patients en situation de multi-échec thérapeutique dont le pronostic vital est en jeu à court terme est une obligation éthique. Cette obligation doit être prise en compte en tant que telle par les firmes pharmaceutiques.
2. En complément des textes actuellement discutés par les institutions européennes, le Conseil national du sida recommande que les autorités françaises favorisent non seulement la généralisation des ATU à chaque Etat membre de l'Union, mais qu'elles incitent également à la mise en place d'un Dispositif d'Accès Précoce aux nouvelles molécules Réservé aux patients en multi-échec (DAPR). Ce dispositif n'a pas vocation à se substituer aux systèmes nationaux qui seraient équivalents ou plus favorables, ni à limiter l'accès aux procédures existantes. Dans l'immédiat, ce dispositif doit être mis en place en France.
3. En raison des connaissances restreintes relatives aux molécules en développement qui seront utilisées, le Conseil national du sida recommande que les bénéficiaires du DAPR fassent l'objet d'un suivi strict. Ce suivi doit contribuer à un recueil des données sur la tolérance et la résistance du virus à ces nouvelles molécules, en complément des données des firmes.
4. Le Conseil national du sida propose que le suivi des patients soit organisé sur le modèle d'une cohorte thérapeutique. Le CNS recommande le contrôle par les autorités sanitaires du suivi des patients et du recueil des données, celles-ci pouvant servir le dossier d'AMM.
5. Le Conseil national du sida recommande que les autorités sanitaires et les cliniciens s'assurent que le recensement des patients et le dispositif de distribution ne génèrent pas de discriminations. Il est également nécessaire que les inclusions dans cette cohorte soient pensées conjointement aux essais de développement clinique pour ne pas les perturber.
6. Le Conseil national du sida recommande enfin que les autorités sanitaires nationales et européennes garantissent les moyens financiers, matériels et humains pour assurer la coordination du recueil des données, la validation des observations et leur interprétation. □

Coordonnées des intervenants

M. Eric ABADIE

Département évaluation des médicaments
AFSSaPS
143/147, Bvd Anatole France
93285 Saint-Denis cedex
Tél - 01 55 87 33 33 — Fax - 01 55 87 33 32

Pr. François BOUE

Hôpital de jour de médecine interne
Hôpital Antoine Bécère
157, rue de la porte de Trivaux
92140 Clamart
Tél - 01 45 37 49 56 — Fax - 01 45 37 01 60
francois.boue@abc.ap-hop-paris.fr

Dr. François CLAVEL

Laboratoire de virologie
Hôpital Bichat - Claude Bernard
46, rue Henri Huchard
75877 Paris cedex 18
Tél - 01 40 25 63 63 — Fax - 01 40 25 63 70

Mme Dominique COSTAGLIOLA

INSERM EMI 0214
56, Bvd Vincent Auriol
BP 335 75625 Paris cedex 13
Tél - 01 42 16 42 82 — Fax - 01 42 16 42 61
dcostagliola@ccde.chups.jussieu.fr

Dr. Marie-Pierre De BETHUNE

Vice-Présidente Virologie
Tibotec-Virco
Generaal De Wittelaan L 11 B 3
B - 2800 Mechelen - Belgique
Tél - 00 32 15 401 240 — Fax - 00 32 15 286 346
marie-pierre.de.bethune@tibotec-virco.com

Pr. Jean-François DELFRAISSY

Service de médecine interne
Hôpital Bicêtre
78, rue du Général Leclerc
94275 LE KREMLIN BICETRE
Tél - 01 45 21 28 91 — Fax - 01 45 21 27 41

M. Philippe DUNETON

AFSSaPS
143/147, Bvd Anatole France
93285 Saint-Denis cedex
Tél - 01 55 87 30 14 — Fax - 01 55 87 30 12

Dr. Claudine DUVIVIER

Service des maladies infectieuses
Hôpital de la Pitié Salpêtrière
47-83, Bvd de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
Tél - 01 42 16 01 71 — Fax - 01 42 16 01 26

Dr Albert FAYE

Service Pédiatrie / Hématologie
Hôpital Robert Debré
48, Bvd Serurier
75019 Paris
Tél - 01 40 03 47 40 — Fax - 01 40 03 47 40
albert.faye@rdb.ap-hop-paris.fr

Dr. Cécile GOUJARD

Service de médecine interne
Hôpital Bicêtre
78, rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre
Tél - 01 45 21 28 91 — Fax - 01 45 21 27 41

Dr. Jacques IZOPET

Laboratoire de Virologie
CHU de Purpan
Place du Dr Baylac
31059 Toulouse cedex 3
Tél - 05 61 77 24 64 — Fax - 05 61 77 25 42

Pr. Christine KATLAMA

Service des maladies infectieuses
Hôpital de la Pitié Salpêtrière
47-83, Bvd de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
Tél - 01 42 16 01 42 — Fax - 01 42 16 01 26

Pr. Dominique SALMON

Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Cochin
27, rue du Faubourg Saint Jacques
75014 PARIS
Tél - 01 58 41 21 34 — Fax - 01 43 26 88 92
dominique.salmon@cch.ap-hop-paris.fr

Pr. Daniel VITTECOQ

Unité des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Paul Brousse
12-14, av Paul Vaillant Couturier
94804 Villejuif cedex
Tél - 01 45 59 38 70 — Fax - 01 45 59 36 16
daniel.vittecoq@pbr.ap-hop-paris.fr

Emmanuelle WARGON

AFSSaPS
143/147, Bvd Anatole France
93285 Saint-Denis cedex
Tél - 01 55 87 30 14 — Fax - 01 55 87 30 12

Pr. Patrick YENI

Service des maladies infectieuses et tropicales A
Hôpital Bichat - Claude Bernard
46, rue Henri Huchard 75877 Paris cedex 18
Tél - 01 40 25 78 07 — Fax - 01 40 25 67 74

LE TRT-5

Groupe interassociatif Traitements & Recherche Thérapeutique

Actions Traitements

190, bd de Charonne 75020 Paris
Tél : 01 43 67 66 00 — Fax : 01 43 67 37 00
Marek Korzek / Pierre-Jean Lamy / Eugène Rayess / Frank Rodenbourg

Aides

Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : 01 41 83 46 46 — Fax : 01 41 83 46 19
Dominique Blanc / Marianne L'Hénaff / Bruno Spire / Emmanuel Trenado

Act Up-Paris

BP 287, 75525 Paris cedex 11
Tél : 01 48 06 13 89 — Fax : 01 48 06 16 74
Françoise Cheix / Didier Lestrade / Younes Mezziane / Guy Molinier / Claire Vannier

Arcat

94-102, rue de Buzenval 75020 Paris
Tél : 01 44 93 29 29 — Fax : 01 44 93 29 30
Miguel-Ange Garzo / Françoise Thuret

Dessine Moi Un Mouton

35 rue de la Lune 75002 Paris
Tél : 01 40 28 01 01 — Fax : 01 40 28 01 10
Georges Point

SolEnSi

24 rue du Lieutenant Lebrun 93000 Bobigny
Tél : 01 48 3113 50 — Fax : 01 48 31 15 05
Anne Vanet / Valérie Karpik

Nova Dona

104, rue Didot 75014 Paris
Tél : 01 43 95 81 75 — Fax : 01 43 95 81 76
Christian Huchet

Sida info Service

190 bd de Charonne 75020 Paris
Tél : 01 44 93 16 44 — Fax : 01 44 93 16 00
Maxime Journiac

Vous pouvez écrire à chaque membre du TRT-5 à l'adresse suivante : nom@trt-5.org.

Coordination :

Véronique Collard
TRT-5
Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : 01 41 83 46 11 — Fax : 01 41 83 46 19
collard@trt-5.org

Frank Rodenbourg
TRT-5
Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : 06 63 54 78 56
rodenbourg@trt-5.org

Nous tenons à remercier pour leur soutien :

Claire Vannier, Gaëlle Krikorian, la Direction Générale de la Santé, Ensemble Contre le Sida, l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Glaxo-SmithKline, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Produits Roche, Tibotec, Vertex.