

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/?)

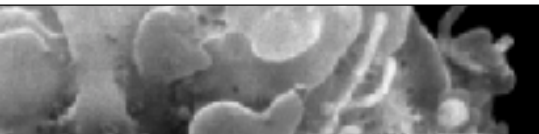
Voici un protocole en projet dont Bruno Hoen sera l'investigateur principal. Il concerne l'association de deux nouveaux médicaments qui nous semblent très intéressants : **le T-20 et le DPC-o83**. Le DPC-o83 est un nouvel inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse qui serait actif sur les 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