

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.

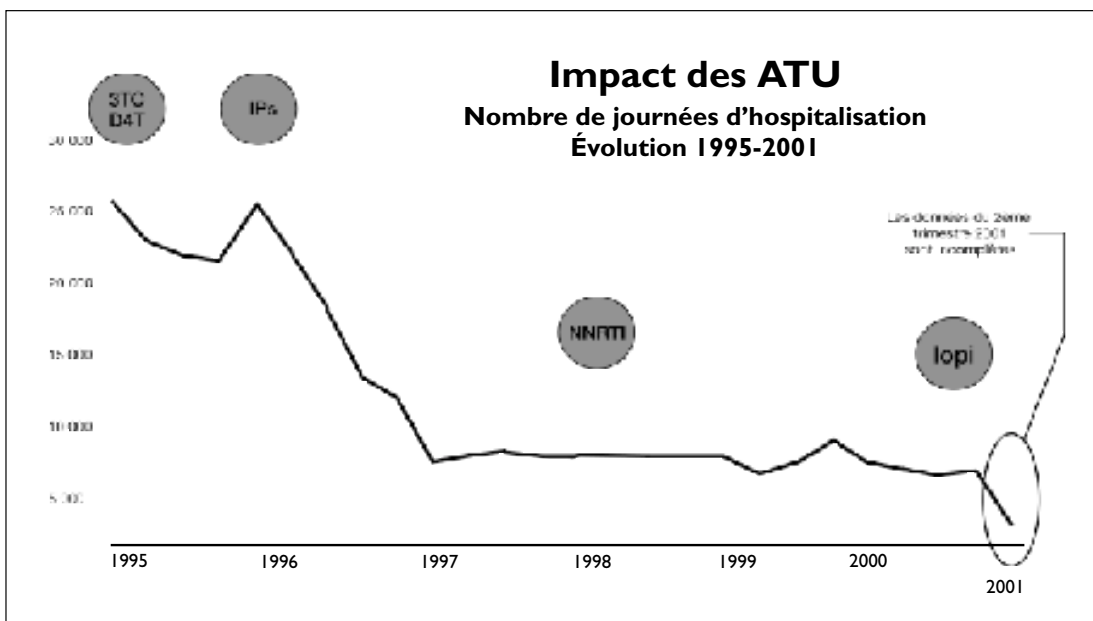
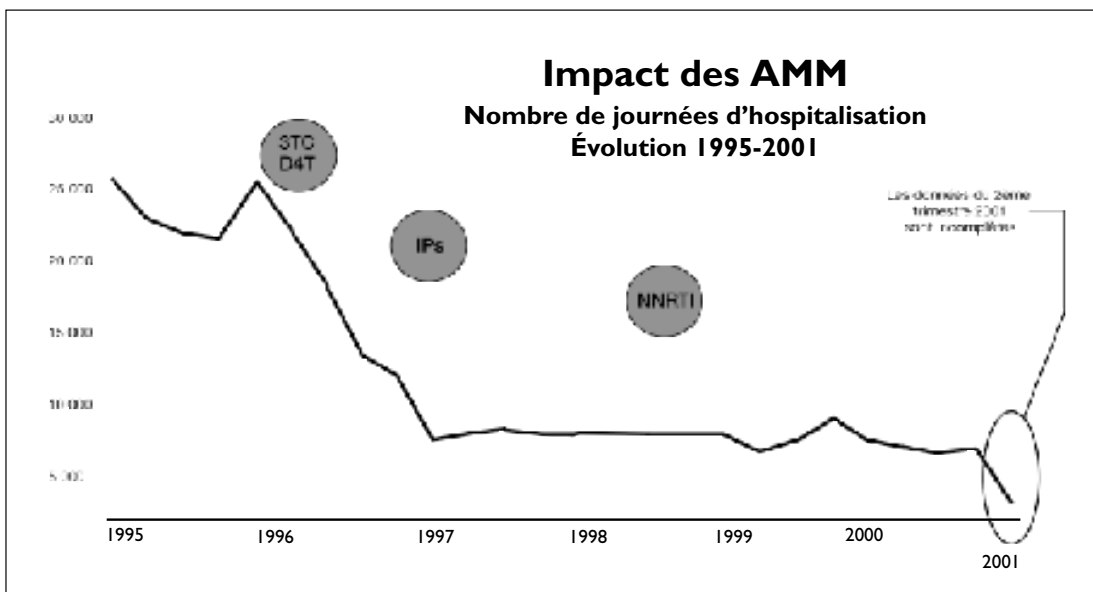
La présence de ce marqueur, associé au marqueur CD4 qui traduit les conséquences de la réplication virale facilite l'évaluation. Toutefois, il faudra encore modifier les critères d'enregistrement pour d'autres stratégies comme l'immunothérapie, les vaccins... Et il nous faudra poursuivre les actualisations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