

Critères de sélection pour l'inclusion dans l'essai selon le génotype :

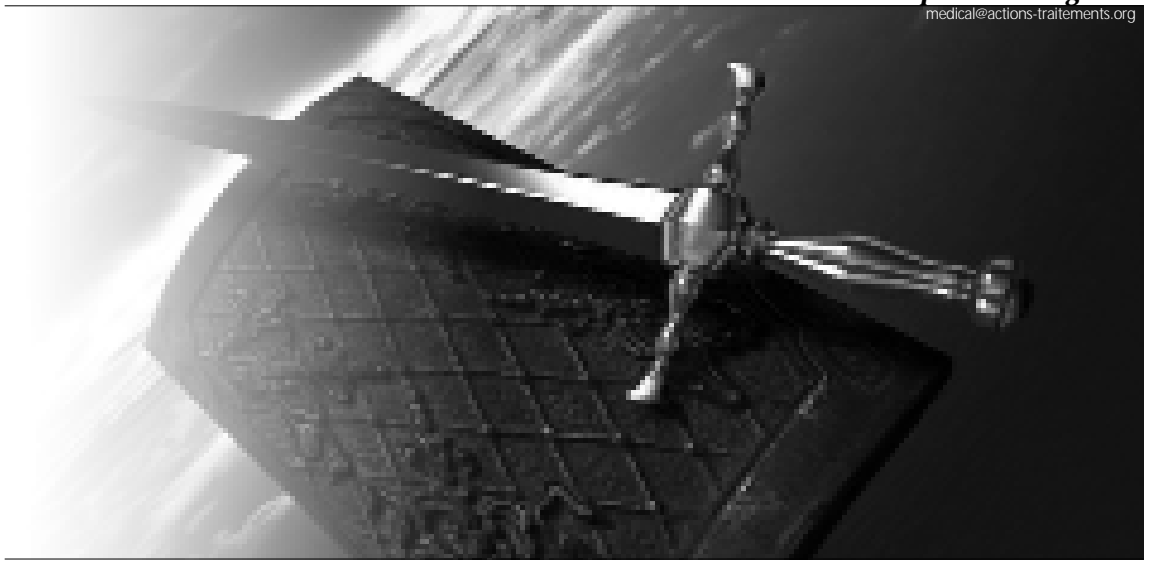
- au moins une mutation primaire sur le gène de la protéase du virus : 30V, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/L/T, 84V ou 90M.

- pas plus de deux mutations au niveau des codons (emplacements) suivants : 33, 82, 84 ou 90.

Tipranavir : objectif résistance au virus

Depuis plusieurs années, on attendait avec impatience dans les milieux "informés" d'avoir des données suffisantes permettant de confirmer l'efficacité du tipranavir, antiprotéase en cours de développement par le laboratoire Boehringer Ingelheim, et ciblée sur les virus devenus résistants aux autres molécules de la même classe. C'est chose faite depuis quelques mois, et les résultats intermédiaires des grandes études de Phase III destinées à l'enregistrement ont été présentées au congrès de l'ICAAC⁽¹⁾ en octobre, à Glasgow en novembre, et analysées avec plus de détails au récent congrès CROI⁽²⁾ à Boston.

par Odile Vergnoux
medical@actions-traitements.org



2

Les premières phases de développement ont paru interminables aux associations et aux patients en situation d'échec grave. La cause principale de cette situation était le changement de propriétaire de la molécule à un stade relativement précoce, le laboratoire initial (Pharmacia et Upjohn) ayant transféré le produit à Boehringer, avec des données tout à fait insuffisantes pour en connaître même la dose efficace ; le développement a dû être repris à partir de la Phase II par le nouveau laboratoire propriétaire des droits sur le tipranavir, et la dose de 500 mg de tipranavir associée à 200 mg de ritonavir, matin et soir, a été sélectionnée pour la phase III.

Les résultats des deux études de Phase III, nommées RESIST-1 et RESIST-2, confirment l'intérêt que présente ce nouveau médicament pour les personnes en situation d'échec.

Les études RESIST

Les résultats des deux études de Phase III, nommées RESIST-1 et RESIST-2, confirment l'intérêt que présente ce nouveau médicament pour les personnes en situation d'échec. Ces deux grands essais se sont déroulés, pour le premier, en Amérique du Nord et Australie, et pour le second, dans onze pays européens, parmi lesquels la France a inclus le plus de patients (159), ainsi qu'au Mexique, au Brésil et en Argentine.

La sélection des patients au départ se faisait en fonction de la résistance du virus aux médicaments de la classe des

antiprotéases, sur la base d'un test génotypique⁽³⁾, ainsi que sur un test phénotypique⁽⁴⁾. Ce dernier test, non réalisé en pratique courante dans la prise en charge des patients infectés par le VIH, car il est complexe d'utilisation et d'interprétation, permet d'évaluer la résistance du virus aux médicaments, non à partir de ses caractères génétiques, mais, au laboratoire, en fonction des concentrations in vitro⁽⁵⁾ qui permettent d'inhiber la croissance du virus.

Dans les études RESIST, les patients devaient avoir reçu au moins deux associations de médicaments incluant une antiprotéase, parmi laquelle celle

infotraitements
190, bd de Charonne
75020 Paris

TEL °43676600 FAX °43673700

E.MAIL: at@actions-traitements.org

WEB: www.actions-traitements.org

Directeur de la publication

Jean-Marc Bithoun

Rédacteurs en chef

Odile Vergnoux,

Eugène Rayess

Coordinateur scientifique

Odile Vergnoux

Comité de rédaction

Eugène Rayess,

Odile Vergnoux,

Jean-Marc Bithoun,

Yann Desdouets,

Frank Rodenbourg,

Christian Christner,

Bernard Tessier,

Jeanne Kouamé,

Gaëlle Bariche,

Yves Béhar

Chef d'édition

Eugène Rayess

Réalisation

Actions Traitements

qu'ils recevaient au moment de l'inclusion. Sur la base du test de résistance, le médecin sélectionnait "la meilleure antiprotéase" parmi celles disponibles (lopinavir/r, saquinavir, amprénavir ou indinavir, chacune de ces antiprotéases étant boostée⁽⁶⁾ par le ritonavir), puis un tirage au sort décidait si la personne allait recevoir ce médicament sélectionné comme optimal pour lui ou le tipranavir (le tirage au sort, ou randomisation, est toujours indispensable dans ce type d'étude afin que les calculs statistiques puissent être effectués en fin d'essai sans biais de sélection dans l'un des groupes et donnent donc des résultats fiables).

Les patients ont été considérés comme répondeurs au traitement si, au bout de 24 semaines, une baisse de charge virale de 1 log/ml était obtenue, en l'absence de sortie d'étude, de changement de traitement ou de décès. Les autres critères évalués étaient les suivants : baisse de charge virale par rapport à l'inclusion, pourcentage de patients ayant atteint une charge virale indétectable aux seuils de 400 copies et 50 copies/ml, variation du taux de CD4.

RESIST 1

Plus de 600 patients ont été recrutés dans RESIST-1, pour la plupart (90%) des hommes, en moyenne assez immunodéprimés (médiane⁽⁷⁾ de CD4 à 123/mm³), lourdement prétraités (ayant reçu douze antirétroviraux différents, dont quatre antiprotéases, avant leur inclusion), ayant un virus porteur de 15 mutations, en valeur médiane, sur le gène de la protéase. L'antiprotéase présélectionnée avant randomisation comme meilleur choix était dans 61% des cas le lopinavir (Kalétra®), moins souvent le saquinavir ou l'amprénavir, rarement (4%) l'indinavir. Mais la résistance virale, estimée par les tests phénotypiques, montrait que ces virus avaient une sensibilité nettement diminuée à ces

antiprotéases existantes, y compris Kalétra®, considéré habituellement comme le plus puissant chez des patients en situation d'échec.

Le protocole autorisait l'association de Fuzéon®, et cela a été fait dans 36% des cas. À 24 semaines, le tipranavir s'est révélé supérieur à l'antiprotéase du bras contrôle sur tous les critères : plus de réponse au traitement (41% contre 22%), plus de baisse de la charge virale (0,88 log/ml contre 0,28), plus de charges virales indétectable (35% contre 17% au seuil de 400 copies/ml), et 25% contre 10% au seuil de 50 copies/ml, plus d'augmentation des CD4 (36 contre 6/mm³). L'adjonction de Fuzéon® a permis clairement d'augmenter les chances de succès thérapeutique, avec un pourcentage de 33% de charges virales indétectable au seuil de 50 copies/ml quand Fuzéon® et tipranavir étaient associés.

Il est important de pouvoir faire bénéficier le patient de deux nouvelles molécules à la fois pour se donner le maximum de chances d'obtenir une charge virale indétectable.



RESIST 2

Dans l'étude RESIST-2 (863 patients), l'amprénavir a été plus souvent présélectionné comme antiprotéase de référence, à égalité avec le lopinavir. Le Fuzéon® a été moins souvent associé (11% des cas). Les résultats obtenus sont assez similaires à ceux de l'étude RESIST-1, avec le tipranavir supérieur à l'antiprotéase de référence sur tous les critères : par exemple 34% de charge virale indétectable au seuil de 400 copies/ml contre 13%.

Nouvelles molécules

Ces deux études très concordantes donnent donc une bonne image de l'efficacité du tipranavir chez des patients en situation d'échec, en particulier quand le Fuzéon® a pu être associé en tant que deuxième nouvelle molécule. Cette constatation renforce une pratique déjà éprouvée : dans ce

Glossaire

(1) ICAAC : Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy

(2) CROI : Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

(3) Test génotypique : Test mettant en évidence les mutations apparues dans l'ARN du VIH par séquençage.

(4) Test phénotypique : Test mettant en évidence les mutations apparues dans l'ARN du VIH par mesure des concentrations in vitro.

(5) In vitro : Se dit de phénomènes observés sur des expériences de laboratoire et non directement sur l'organisme humain.

(6) Boosté : Administré avec une dose de ritonavir permettant une augmentation de la concentration plasmatique de l'antiprotéase donnée en association.

(7) Valeur médiane : Valeur statistique qui correspond au milieu de toutes les valeurs recueillies, il y en a autant en dessous de la médiane qu'au dessus.

(8) ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation, permettant aux malades d'avoir un accès précoce aux médicaments pas encore sur le marché.

(9) ATU nominative : demandée à l'Afssaps par un clinicien pour un patient donné, pour un médicament dont le développement en est encore à un stade précoce.

(10) ATU de cohorte : Les possibilités d'attribution sont élargies par rapport à l'ATU nominative (en fonction de critères précis), et les demandes sont gérées par le laboratoire.

Débarassez-vous de vos médicaments désormais inutiles, et faites un geste pour les pays du Sud !

Faites-nous parvenir les médicaments que vous n'utilisez plus et qui présentent un intérêt dans l'infection à VIH : antibiotiques, antifongiques et antiviraux classiques pour soigner les infections opportunistes ou prévenir leurs rechutes et, bien sûr, anti-rétroviraux.

Qu'il s'agisse de nous-mêmes ou de personnes de notre connaissance, nous avons souvent des médicaments rangés dans une armoire et que nous n'utilisons plus.

Ces médicaments qui dorment seront d'une grande utilité dans les pays où leur accès est excessivement restreint et où nous avons des contacts. Vous pouvez nous donner ces médicaments qui iront directement aux personnes qui en ont le plus besoin.

Notre action rejoint une dynamique développée par d'autres structures en France et dans le monde.

4

partenaires

Actions/Traitements remercie, pour leur soutien à son action, les

LABORATOIRES

Abbott France

Boehringer Ingelheim

Bristol-Myers Squibb

Chiron France

Gilead

Glaxo Smith Kline

Produits Roche

INSTITUTIONS

Direction générale de la Santé

Mairie de Paris (DASES)

DDASS 75

ASSOCIATIONS

Sidaction

type de situation, il est important de pouvoir faire bénéficier le patient de deux nouvelles molécules actives à la fois pour se donner le maximum de chances d'obtenir une charge virale indétectable. Cela a été le cas dans ces études RESIST, puisque le Fuzéon est devenu disponible en ATU, puis commercialisé, dès le démarrage de la Phase III du tipranavir.

Une analyse plus poussée des résultats dans les études RESIST a montré que l'efficacité du produit n'était pas aussi dépendante que prévu du nombre de mutations primaires sur le gène de la protéase : en présence de deux ou trois de ces mutations, l'efficacité est maintenue (33 à 40 % de réponse au traitement).

Tolérance

La tolérance du tipranavir dans

ces études a été globalement satisfaisante, avec cependant un pourcentage non négligeable de troubles digestifs, d'augmentation des transaminases hépatiques, et de modifications des paramètres lipidiques. Cela est peut-être en partie dû à la nécessité de "booster"⁽⁶⁾ la molécule avec 200 mg de ritonavir matin et soir, alors que les autres antiprotéases n'ont besoin que de 100 mg matin et soir, ou même 100 mg par jour dans le cas de l'atazanavir.

Par ailleurs des présentations récentes dans le cadre de congrès ont fait état de nombreuses interactions entre le tipranavir et les autres antiprotéases. Cela rendra son utilisation difficile dans des associations utilisant deux molécules de cette classe, qui sont pourtant envisagées dans

des situations d'échec sérieux avec les traitements disponibles.

Avenir...?

Quelle sera la place du tipranavir, quand il sera à son tour sur le marché, probablement début 2006 (il est disponible actuellement en ATU⁽⁸⁾ nominative⁽⁹⁾, et l'ATU de cohorte⁽¹⁰⁾ devrait suivre d'ici peu) ?

Les pronostics sont toujours hasardeux. Il est peu probable qu'il devienne un traitement de première ou même de deuxième intention, car la concurrence est rude sur ce "créneau", avec des médicaments efficaces et plus faciles à utiliser : Kalétra®, Telzir®, Reyataz®. Kalétra® proposera également une formulation plus conviviale que celle qui est disponible actuellement, et même Invirase® va devenir d'utilisation plus facile avec une forme dosée à 500mg.

Sur le "créneau" des patients en situation d'échec confirmé, la concurrence arrive aussi, et à la récente conférence de Boston, les résultats de l'étude de Phase II de l'antiprotéase de Tibotec, le TMC 114, ont produit une forte impression.

Un médicament n'est pas tout à fait un "produit" comme les autres, mais il est lui aussi soumis à la loi du marché.

Pour le bénéfice des patients, la classe des antiprotéases ne cesse donc de progresser, sans même parler des nouvelles classes thérapeutiques qui sont en phases préliminaires de développement. Il est encourageant de savoir qu'un succès virologique est possible même chez des patients ayant connu des échecs répétés, et le tipranavir surtout quand il peut être associé au Fuzéon®, s'inscrit dans cette problématique. Malheureusement, les coûts de tels traitements de sauvetage sont prohibitifs pour la collectivité, et ne resteront accessibles qu'à un petit pourcentage de ceux qui, dans le monde, en auraient besoin.

