

# Séminaire TEC en COREVIH

**Recherche clinique:**

**les protocoles VIH d'aujourd'hui**

*18 juin 2015*



*Corinne Brochier  
CRC GHN*

# Séminaire TEC en COREVIH

- La recherche clinique: définitions et contexte réglementaire en 2015
- Le paysage sur le terrain: promoteurs, financements, acteurs de la recherche, les centres, les patients
- La recherche en VIH
  - Nouvelles molécules
  - Stratégies
  - Co infection
  - Immunothérapie
  - Prep
  - Les cohortes

# Recherche clinique: définitions

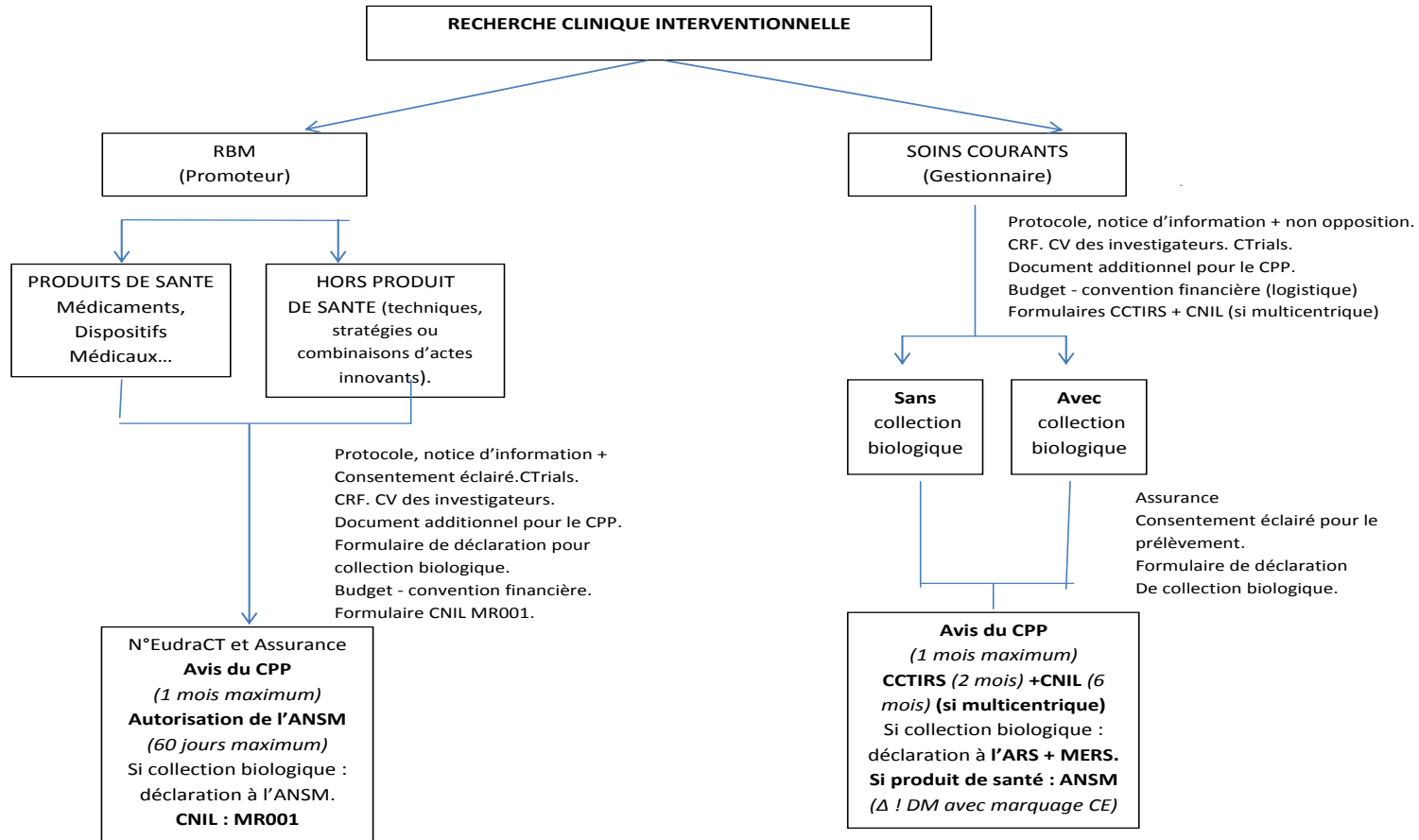
- La recherche clinique est l'étape obligatoire avant la mise sur le marché de nouveaux médicaments
- Phases de développement:
  - ✓ Phase 1: première administration à l'homme.
  - ✓ Phase 2: recherche de dose
  - ✓ Phase 3: Efficacité et tolérance à grande échelle
  - ✓ Populations particulières
  - ✓ Phase 4: Post AMM
  - ✓ Pharmacovigilance

# Recherche clinique: définitions

- Toutes ces étapes sont soumises à une réglementation précise en matière d'autorisations.
- De la Loi Huriet ( 1986), à la loi de santé publique (2004), ayant apporté des aménagements : création soins courants, rôle du promoteur, balance bénéfice/risque.
- Décision du 24 novembre 2006 fixant des règles de bonnes pratiques cliniques pour les RBM portant sur des médicaments à usage humain.

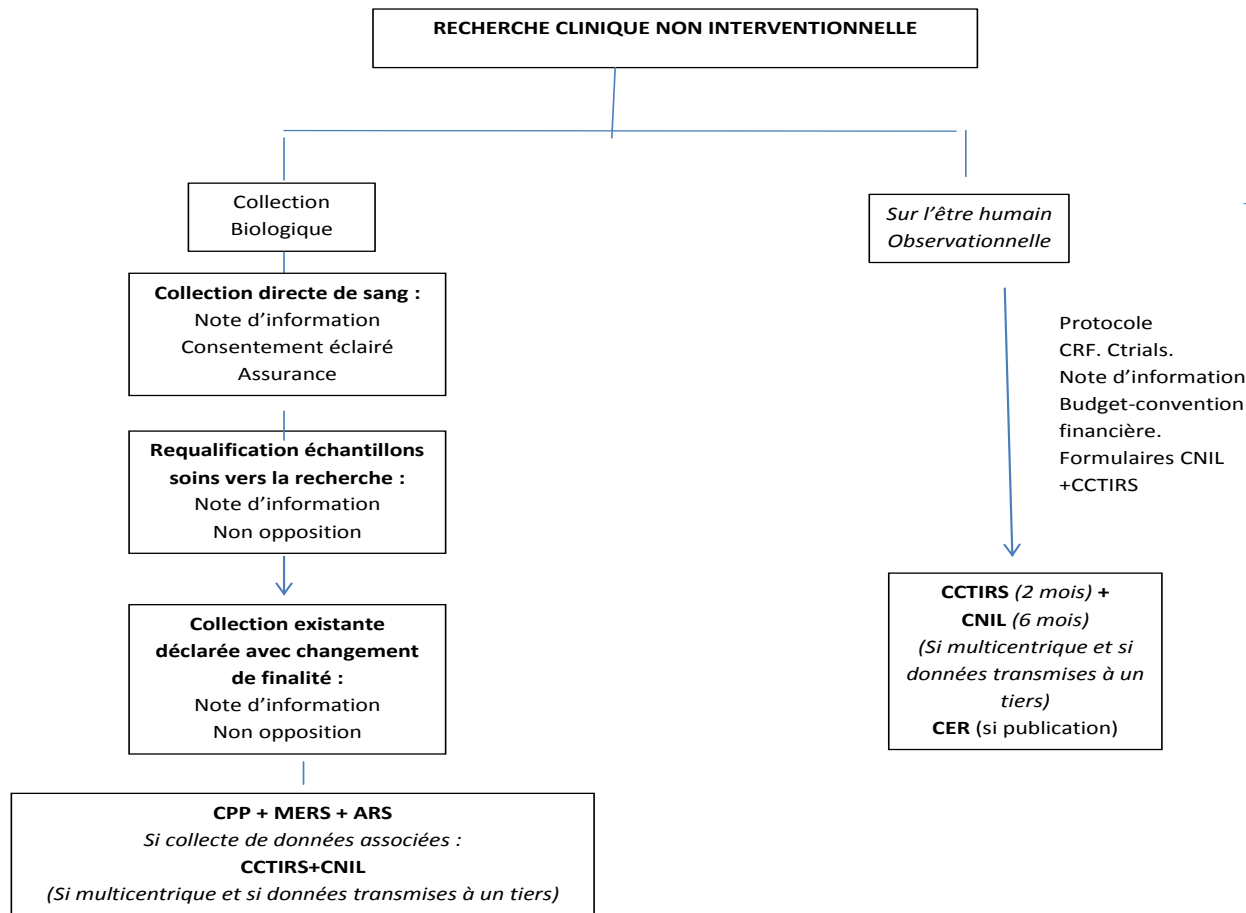
# Recherche clinique: Qualifications: Quel protocole??

*Si analyse génétique : consentement éclairé spécifique*



# Recherche clinique: Qualifications: Quel protocole??

*Si analyse génétique : consentement éclairé spécifique*



# Contexte réglementaire:



- Il est nécessaire de simplifier encore certaines catégories de recherche (soin courant mal comprise, observationnelles sans avis CPP, nombreux guichets)
- La loi Jardé (Française) en gestation, est suspendue à la publication du règlement européen sur les essais cliniques.
- Toutes ces modifications visent à renforcer l'attractivité de l'Europe et de la France., suite au constat d'une baisse du nombre d'essais cliniques en France et de l'augmentation des délais de mise en place. ( rapport leem 2014)

# Contexte réglementaire: le règlement européen

- Un avis unique sera délivré par un seul Etat membre rapporteur pour la partie scientifique et technique (partie I ): portail unique au niveau de l'EMA
- Partie II ( éthique) revue par chaque état concerné.
- Décision nationale d'autorisation par chaque EM.
- Principe de transparence( « open access »)
- Allègement des dossiers pour les recherches à faible niveau d'intervention: approche fondée sur le risque
- Cette directive entrera en application **en mai 2016**.



# Contexte réglementaire: la loi Jardé...

- Besoin d'intégrer le règlement dans la loi française
- Cadre juridique unique pour toutes les catégories de recherches
- Approche pragmatique basée sur le risque (interventionnelles, risque minime, observationnelles)
- Clarification des collections biologiques
- Tirage au sort des CPP. Rôle accru.

# Recherche clinique: le paysage

- Un promoteur



- Un financement



- Des centres participants



- Des structures adaptées



- Des patients!!

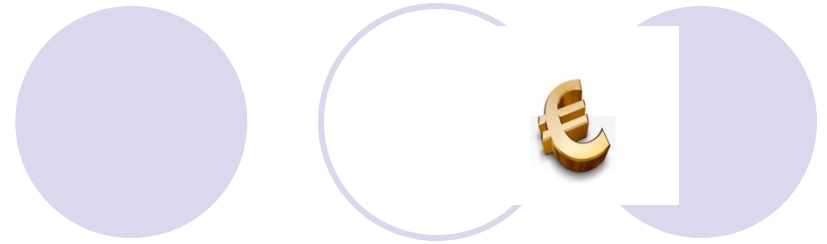




# Le promoteur

- Rôle central : responsabilité de la soumission aux autorités compétentes, du déroulement, de la sécurité des patients .
  - Promoteurs académiques: HCL
  - Promoteurs institutionnels: ANRS
  - Promoteurs industriels: Firmes

# Les financements



## ❖ Financements publics:

ANRS: Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites. Structure Inserm

Poste financés dans les services  
(MEC, MEB, TEC)

Soutien clinique

Convention hospitalière: facturation de toute procédure supplémentaire demandée par le protocole.

## ❖ Financements privés:

Convention hospitalière

« Honoraires » investigateur

Soutien financier à un promoteur institutionnel

# Financements: le contrat unique

- Instruction DGOS du 17 juin 2014
- Concerne les recherches biomédicales à promotion industrielle
- L'objectif de ce contrat est d'améliorer la compétitivité de la France pour la recherche des industries de santé en simplifiant et en accélérant la mise en place des recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé public.
- En mettant en place un contrat unique regroupant les surcoûts hospitaliers et les honoraires investisseur (appelés « incitation financière optionnelle à l'inclusion »)

# Financements: le contrat unique

- Indicateurs de suivi mise en place, pris en compte pour la répartition de la part modulable des MERRI (Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation)
- Directive contestée dans son application par les investigateurs
- Concertation et version 2 en préparation

# Les centres participants



- Faisabilité
- Visite de pré-sélection
  - Adéquation des moyens en terme de matériels et en personnel de recherche
  - File active
  - Qualification des investigateurs +++
- Sélection
- Meeting investigateur
- Mise en place dans le service
- Ouverture du recrutement

# Les centres participants



- Screening des dossiers
- Inclusion des patients
- Suivi des patients dans l'essai
- Monitoring effectué par le promoteur
- Clôture



# La population VIH aujourd'hui

## Epidémiologie :

- Patients masculins > 70%
- HSH 60%
- Traités par cART > 90%
- Contrôlés 80%
- Origine sub-saharienne 20%
- Stade SIDA 20%

# Les structures adaptées de soutien à la recherche clinique



**DRCI:** Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation

**CIC:** Centre d'Investigation Clinique

**CRC:** Centre de Recherche Clinique

**CRB:** Centre de Ressources Biologiques

**URC:** Unité de Recherche Clinique

**Structures privées:** centre de recherche de phase 1, volontaires sains.

# La population VIH aujourd'hui

## Epidémiologie :

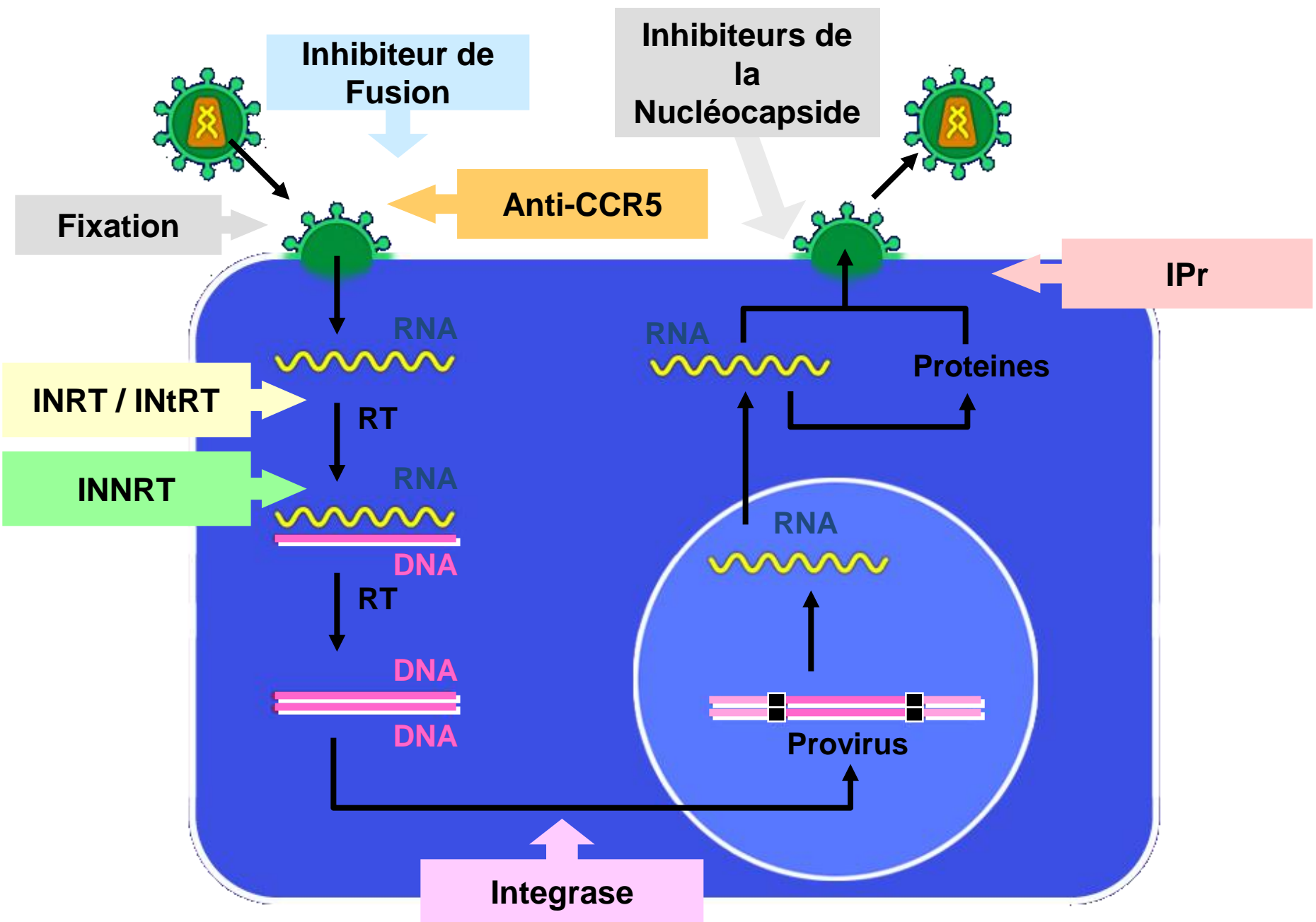
- Patients masculins > 70%
- HSH 60%
- Traités par cART > 90%
- Contrôlés 80%
- Origine sub-saharienne 20%
- Stade SIDA 20%



# Les patients des études

## Le patient participant:

- ❖ Doit être en mesure de lire; comprendre, signer le consentement
- ❖ Majeur
- ❖ Sans tutelle ni sauvegarde de justice
- ❖ Sécurité sociale ( au minimum CMU, pas d'AME)
  - Contraintes des protocoles en terme de fréquence de visites, de pharmacie, de procédures supplémentaires.
  - Patients qui travaillent, problème de disponibilité
  - Offre actuelle vaste: manque d'intérêt pour les nouvelles possibilités?



# Recherche en VIH: nouvelles molécules

- TAF
- Cabotegravir
- Inhibiteur de maturation
- Inhibiteur d'attachement

# Recherche clinique: nouvelles molécules

- Le TAF: Tenofovir Alafénamide Fumarate
- Prodrogue du TDF, taux plasmatiques réduits de 90%
- Préserve la fonction rénale et la fonction osseuse
- Formulé dans les associations existantes avec le TDF: Stribild, Evipléra.

# Recherche clinique: nouvelles molécules

- **Cabotégravir**: anti intégrase étudiée en forme orale et en formulation injectable à libération prolongée
- Résultats de la phase 2 LATTE: association avec RIL. 30mg dose retenue pour la phase 3
- Développement en PrEP de la forme injectable



# Recherche clinique: nouvelles molécules

- Inhibiteur de maturation: BMS-955176
- Inhibe une étape de la phase finale du cycle du virus ( dernière étape de clivage de la protéine Gag)
- Développement en phase 2: recherche de la dose optimum, chez le patient naïf.
- Pourra être formulé en STR.

# Recherche clinique: nouvelles molécules

- Inhibiteur d'attachement: BMS-663068
- Inhibition de l'entrée du virus dans la cellule, bloque l'attachement en se liant à la gp120.
- Développement chez le patient en échec, formulation à 600 mg BID
- Entre en phase 3 chez le patient multirésistant.

# Recherche en VIH: nouvelles stratégies

- Traitements sans NUCs, sans IPr:
  - No Nuc No Boost, ETRAL, SWORD-2
- Etudes de switch vers des STR:  
Formulations avec le TAF.
- REZOLSTA® ( Darunavir/COBI),

# Recherche clinique: immunothérapie

- Booster l'immunité du patient afin de mieux contrôler le virus.
- **Theravectys**: vecteur lentivirus, substance active dérivée d'une souche de VIH-1, non répliatif, non pathogène et inactivée. Induction d'une réponse immune cellulaire. Phase 1.
- **InnaVirvax**: VAC3S: prévention de la perte de CD4, ciblant la production d'anticorps anti 3S, eux même prévenant le signal de destruction des CD4. Phase 2.
- **LIGHT**: stratégie utilisant un vaccin ADN recombinant, suivi d'un rappel par vaccin lipopeptide. Etude du contrôle après arrêt de traitement. Phase 2.

# Recherche clinique: PrEP

- **IPEGAY**: Prévention de la transmission du VIH-1 chez les HSH à haut risque, par le Truvada « à la demande »
- Analyse intermédiaire: réduction de 86% de l'incidence du VIH-1 dans le bras Truvada
- Arrêt de la phase en aveugle et passage en ouvert
- La suite??

# Recherche clinique: Coinfection VIH-VHC

- Le traitement des patients VIH se fait suivant les mêmes modalités que les mono-infectés
- Les AMM des produits disponibles autorisent l'accès aux patients VIH sans restriction de fibrose.
- Les limites sont dues aux interactions médicamenteuses avec les ARVs
- Molécules disponibles:
  - ✓ Sofosbuvir: SOVALDI®
  - ✓ Daclatasvir: DAKLINZA®
  - ✓ Siméprévir: OLYSIO®
  - ✓ Sofosbuvir/Ledipasvir: HARVONI®
  - ✓ Ombitasvir/paritaprévir/rtv = VIEKIRAX ®
  - ✓ Dasabuvir: EXVIERA ®



# Recherche en VIH: les cohortes

- Cohorte FHDH: TEC Corevih
- Dat'AIDS: cohorte NADIS
- Enquête Périnatale Française
- VIH2
- HEPAVIH: Co infection traitement DAAs
- Coverté: jeunes adultes
- Multivir: résistances
- Codex-Visconti: contrôleurs
- PRIMO



# Recherche en VIH: les thématiques

- HPV: dépistage
- VHC aigu
- MST
- Cancers
- Mortalité
- Résistances

# Recherche en VIH: Conclusion-1

- Bien qu'indispensable la recherche clinique s'avère parfois un parcours du combattant pour les investigateurs non initiés
- Ceci justifie la professionnalisation des métiers de la recherche clinique.
- Professions toujours soumises aux problèmes de financements dans les hôpitaux publics.

# Recherche en VIH: Conclusion-2

- La recherche en VIH a été un moteur de la recherche en général dans le monde.
- Le développement de nouvelles molécules connaît un essoufflement face à l'efficacité des combinaisons actuelles
- De nouvelles stratégies sont nécessaires pour faire face au vieillissement de la population et à la durée de traitement des patients
- La recherche clinique apporte une réponse à une question mais en soulève parfois de plus complexes.

# Séminaire TEC en COREVIH

- MERCI et BONNE SOIREE à LYON

