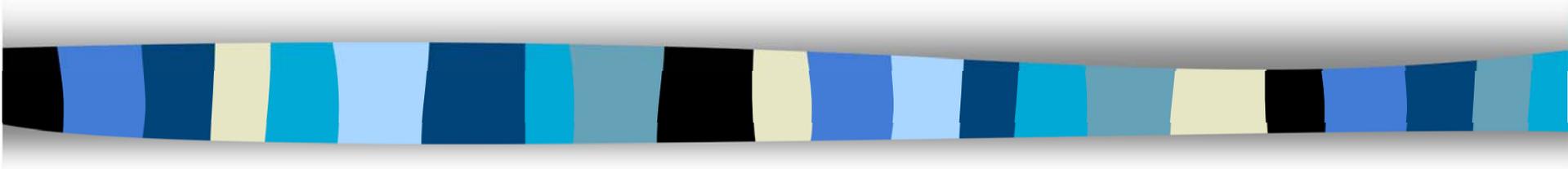
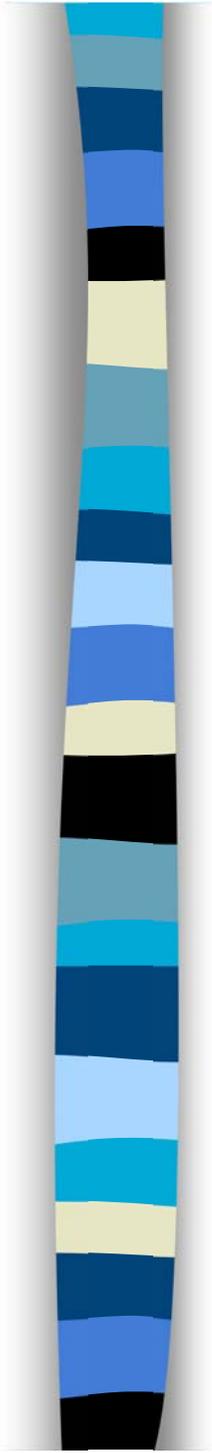


TRT-5, groupement inter-associatif
Traitements et Recherche Thérapeutique



Audition au Conseil national du Sida
10 février 2005

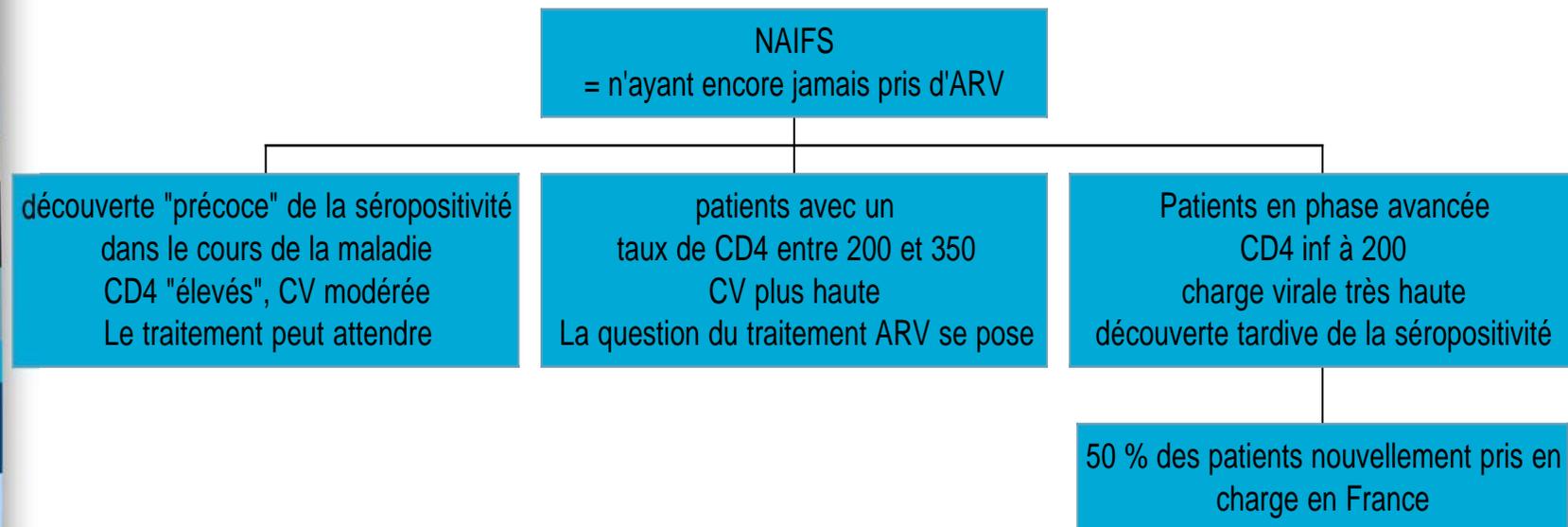


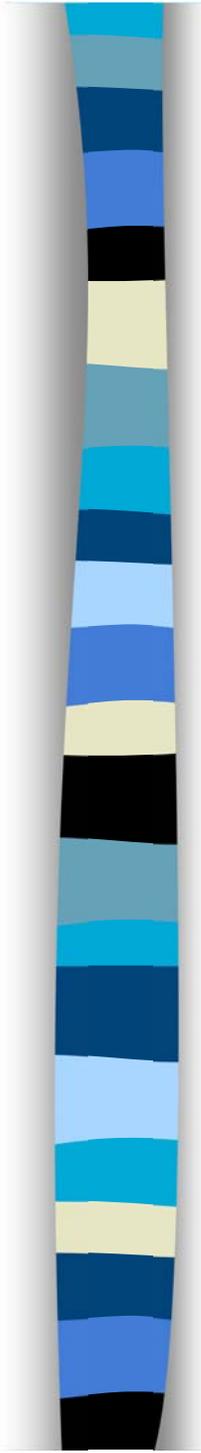
Développement des anti-CCR5 : pourquoi demander au CNS de s'autosaisir ?

- 3 firmes - Schering Plough, Pfizer, GSK
- 3 candidats anti-CCR5 en phase II ou II/III = étape de définition de la dose optimale
- Discussions avec les laboratoires : une question récurrente et nouvelle
 - inclusion de patients naïfs (jamais pris de traitement ARV), dont la maladie est avancée,
 - dans des essais de phase II = de définition de doses
- nécessité d'une réflexion et d'un positionnement éthique

Patients diapo 1

Patients naïfs, hétérogénéité des situations





Patients diapo 2

Patients naïfs à un stade avancé de la maladie VIH: les données de cohortes

Art Cohort Collaboration :

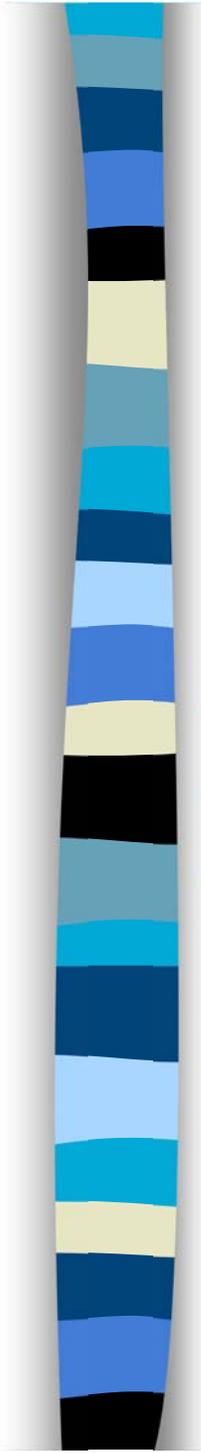
Risque plus important d'évolution clinique à 3 ans chez les patients débutant un traitement ARV (d'efficacité validée) avec des CD4 < 200

Cohorte de Colombie Britannique :

Une charge virale sup à 100 000 lors de l'initiation du traitement est un facteur de mauvais pronostic

Des résultats concordants dans les autres cohortes (MACS, EuroSIDA)

CD4 <200 et/ou CV > 100 000 : ces patients doivent recevoir une multithérapie ARV d'efficacité validée dans le cadre d'une surveillance étroite.



Phases II diapo 1

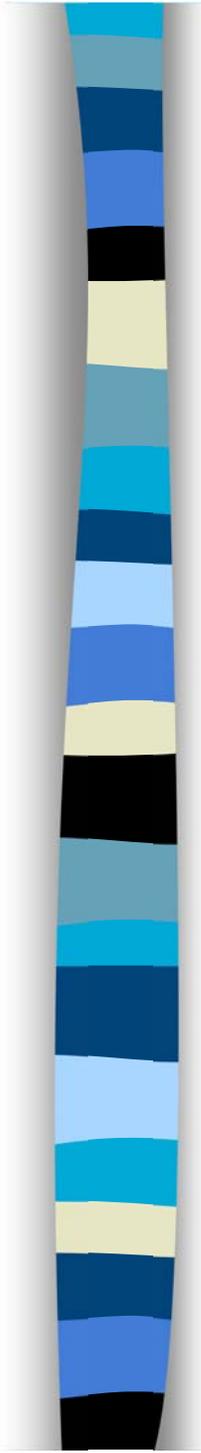
Protocoles anti-CCR5 de phase II ou II/III

Phase II = définition de la dose optimale

Design des protocoles = comparaison entre

- anti-CCR5 dose X + 2 ARV
- anti-CCR5 dose Y + 2 ARV
- anti-CCR5 dose Z + 2 ARV
- trithérapie « classique » d'efficacité validée (2 NRTI + 1 NNRTI/IP)

Durée des essais : 48 semaines



Phases II diapo 2

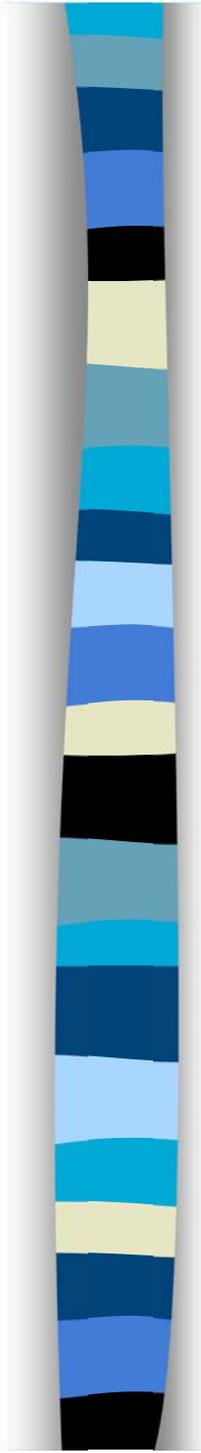
A ce stade, que sait-on des associations antirétrovirales comprenant des anti-CCR5 ?

CONNU

- Données in vitro et chez l'animal
- Tolérance acceptable chez le volontaire sain
- Phase I = baisse de la charge virale comparable aux autres ARV en monothérapie de 7 à 10 jours chez 60-80 patients ayant des CD4 élevés (> 400)
- In vitro, mise en évidence de résistances possibles

INCONNU

- Efficacité et tolérance des anti-CCR5 en association avec d'autres ARV
- Efficacité et tolérance des anti-CCR5 au-delà de 10 jours
- Doses et posologies efficaces des différents anti-CCR5
- Switch du tropisme CCR5/CXCR4 et conséquences



Phases II diapo 3

Quels sont les patients naïfs qui peuvent entrer dans ces phases II ? = critères d'inclusion

Critères de CD4

GSK : à partir de 100 CD4

Schering : à partir de 50 CD4 (après négociation avec les associations : 150 CD4)

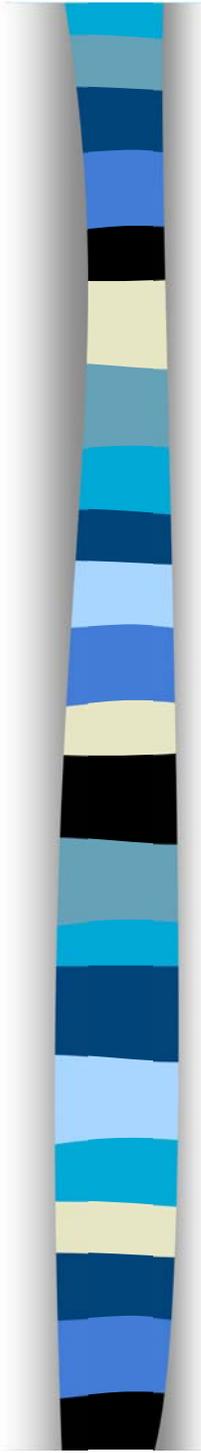
Pfizer : à partir de 0 CD4

Pas de limite supérieure

Critères de charge virale

Pas de limite supérieure

Ces critères permettent l'inclusion de patients avec des CD4 très bas et une charge virale très haute = patients naïfs en stade avancé

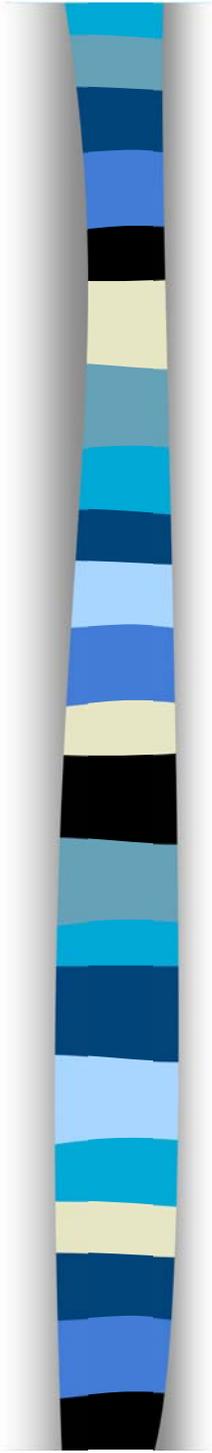


A-t-on des données suffisantes pour inclure des patients naïfs en stade avancé dans ces phases II ?

Compte tenu de l'absence de donnée à moyen terme en association, le risque de recevoir un traitement sub-optimal dans le cadre de ces protocoles n'est pas négligeable :

- Risque d'échec précoce chez les patients naïfs avancés pris en charge tardivement
- Dégradation clinique/ résistances
- Importance du premier traitement dans le devenir thérapeutique du patient :
 - Découragement
 - Perte de confiance
 - Non adhérence aux soins

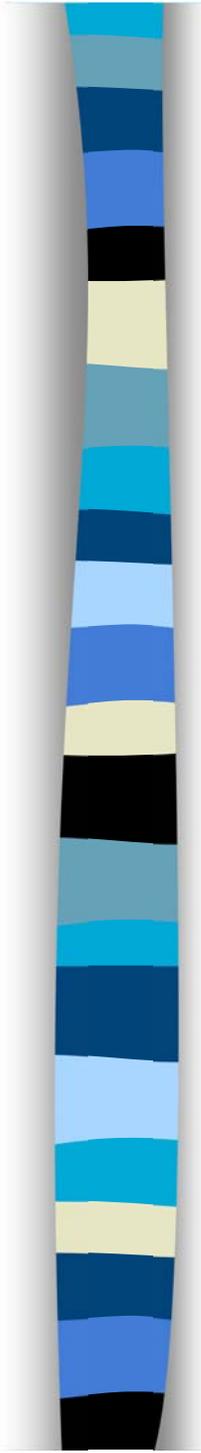
Position du TRT-5 : compte tenu des données actuellement disponibles, l'inclusion de patients naïfs en stade avancé dans ces phases II présente des risques importants. Les intérêts de ces patients ne sont pas en faveur de l'inclusion dans ces essais.



Nécessité d'obtenir des données chez les patients naïfs à un stade avancé

- Il est vrai qu'il faut disposer de données d'efficacité et de tolérance chez des patients naïfs en stade avancé de la maladie.
- Cette nécessité est-elle compatible avec le respect de la protection des personnes ?

OUI



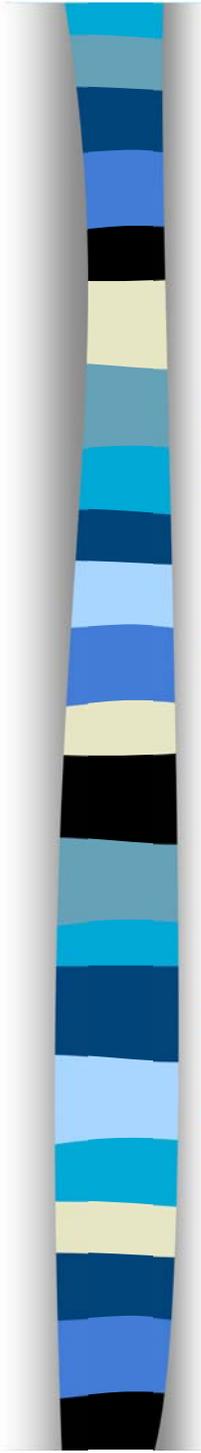
Procéder étape par étape

1er TEMPS

- S'assurer de l'efficacité et de la tolérance des anti-CCR5 en association sur le moyen terme
- Définir la dose optimale en association avec d'autres ARV...
... chez des patients « moins avancés », se trouvant dans la situation « idéale » de traitement : CD4 compris entre 200 et 350, charge virale modérée (< 100 000).

2e TEMPS

Une fois la sécurité et l'efficacité d'emploi des anti-CCR5 établies chez les patients « moins avancés », il paraît raisonnable d'étendre l'évaluation des anti-CCR5 chez des patients naïfs en stade avancé (importance de l'information pour un consentement éclairé)

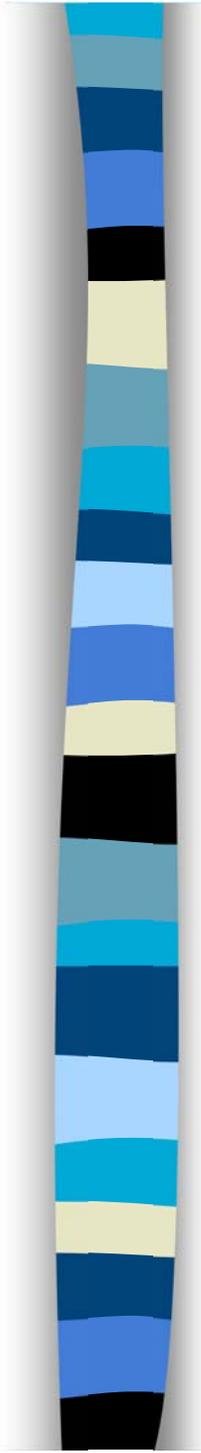


Dans le cas des anti-CCR5 et autres ARV, procéder étape par étape :

- améliore le respect de la protection des personnes ;
- optimise le recueil des données dans deux populations de patients distinctes (ce qui est d'autant plus important dans le cas des anti-CCR5 compte tenu du mécanisme d'action de ces molécules);
- participe à une meilleure connaissance du produit évalué et de son rapport bénéfices/ risques.

En parallèle, les intérêts de la société et du système de santé français sont de disposer de médicaments :

- avec les meilleures garanties possibles quant à leur rapport bénéfices/ risques,
- développés dans la transparence,
- et dans le respect des personnes se prêtant à la recherche biomédicale et de toutes les personnes malades.



Conclusion

« Il n'y a pas de bonne science sans bonne éthique »

- « *L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société* » (art. L1121-2 du CSP)... mais ces intérêts ne sont pas nécessairement antagonistes
- Pas de contradiction avec les revendications du TRT-5 sur l'accès précoce aux ARV pour les patients en échec thérapeutique sévère
- Valeur de l'expertise française dans l'infection à VIH et dans l'éthique - importance de la position française au niveau international
- D'autres éléments inacceptables, en terme de sécurité des personnes, dans ces essais (entre autres, la définition de l'échec...)