

RéPI

Coinfection VIH-hépatites Transplantation : le pari

Réunion Hebdomadaire spéciale Co-infection Invité : l'ANRS

Compte Rendu du 10 novembre 2006

Gérald Sanchez : Dans deux réunions hebdomadaires (RH) précédentes fin juin et début septembre, on avait abordé le thème de la co-infection VIH-hépatites virales ou j'avais fait un point d'actualité de santé publique. Ce soir, on va parler de la nécessité d'accélérer l'accès aux traitements anti-VHC. Lors de notre prochaine RéPI, le 8 novembre 2006, au Centre Wallonie-Bruxelles à Paris, on abordera l'aspect clinique de la prise en charge des cirrhoses dans le contexte de la coinfection VIH-VHC. Et pour compléter et présenter toutes les options possibles, en janvier, une autre RéPI abordera spécifiquement les greffes chez les coinfectés.

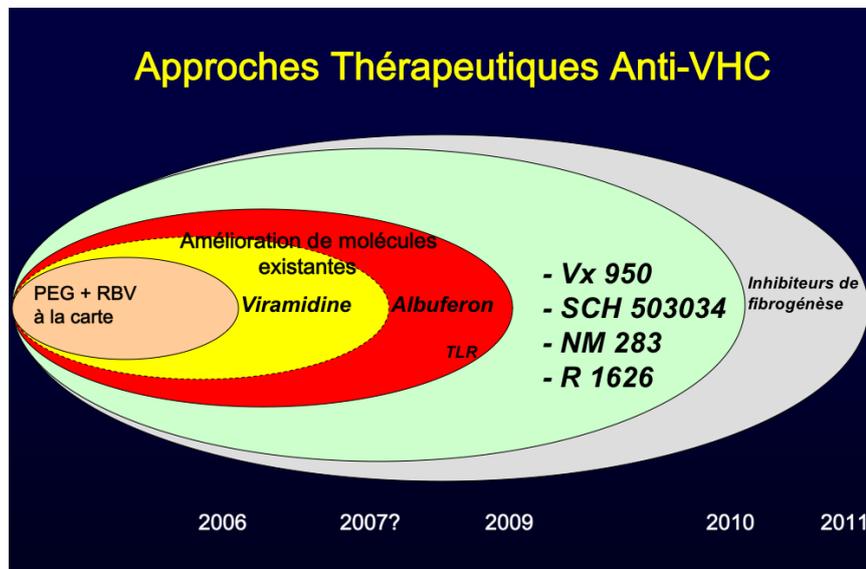
Ce soir, par contre, on va se concentrer sur les stratégies à mettre en place pour accélérer l'accès aux nouvelles molécules anti-VHC. Les documents de RH comprennent les CR de la dernière RH où l'on a abordé ce thème, plus des infos sur les traitements. En juillet, au Palais des Congrès à Paris, lors de ISVHLD, congrès international

hépatite, en clôture du symposium de l'ANRS, le Pr. Delfraissy, directeur de l'ANRS, confirmait qu'il y avait au moins trois molécules anti-VHC qui semblaient être à portée de main et donc il a lancé un appel à tous les acteurs pour qu'ils se mobilisent pour l'accès à ces nouvelles molécules, afin de pouvoir lancer des essais au plus vite. Ce soir, pour nous développer cet appel, il est accompagné par le Pr. Benhamou, hépatologue et membre de l'AC-24 (hépatites), le Pr. Jean Michel Molina, infectiologue et directeur de l'AC-5, et Mme Laurence Alain, charge de mission hépatite à l'ANRS.

Pr. Delfraissy : Merci de votre invitation. En effet, il y a de nouvelles molécules disponibles et il faut que tout le monde crée une coalition pour les obtenir le plus vite possible : les médecins, le milieu associatif, etc. Je suis directeur de l'ANRS, mais aussi médecin dans une clinique où des patientEs sont co-infectéEs par le VHC et c'est aussi de ce point de vue que je vais m'adresser à vous ce soir.

Rappel : les hépatites sont arrivées à l'ANRS par l'aspect clinique fondamental depuis à peu près 4 ans. Ça représente 17 % du budget de l'agence et ça va augmenter puisqu'on est en train de mettre en place de gros essais. Le milieu des hépatologues français est brillant et reconnu dans les symposiums internationaux. L'agence accompagne donc des chercheurs qui ont déjà une reconnaissance certaine. Les industries pharmaceutiques hésitent donc moins à se lancer dans des phases II et des AMM. Il y a une interaction à avoir avec le milieu associatif.

Mais attention, les molécules actuelles, c'est-à-dire la fameuse bithérapie anti-VHC, à base de PEG-interféron (1 injection sous cutanée hebdomadaire) et de ribavirine (des cachets 2 x par Jour), elle n'est pas facile à prendre mais pourtant elle permet d'éliminer le virus dans de nombreux cas. Cependant, le traitement existe même si c'est au prix d'effets secondaires lourds.



Les nouvelles molécules ne sont pas toutes encore là. Il va y avoir des essais et vous allez devoir pousser pour qu'ils soient faits. Les premiers malades à tester seront bien sûr des personnes en échec de traitements, mais attention aux messages : il y aura aussi probablement des risques potentiels d'effets secondaires importants qu'on ne voit pas encore à l'heure actuelle dans les essais préliminaires sur trop peu de personnes.

Nota Bene :

Les résultats d'essais présentés ici sont quasiment tous sur des patients naïfs de traitements, mono infectés VHC et genotype 1, uniquement, sauf précision spécifique.

Pr. Benhamou : Il y a dans le monde 35% des séropoTEs qui sont co-infectés par le VHC, 30 % en France. Je vais passer en revue les choses « chaudes » dans l'actualité de l'hépatite C comme la toxicité, l'efficacité et la résistance.

La première chose qu'on fait actuellement, c'est qu'on prend les mêmes molécules, l'interféron et la ribavirine, en les modulant selon la durée et l'intensité. Deux nouvelles molécules, l'albuferon et la taribavirine interviennent en plus.

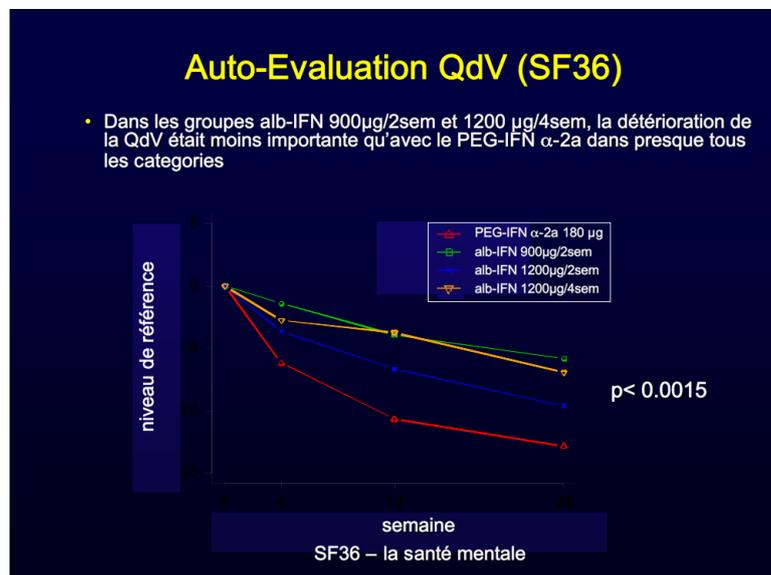
ALBUFÉRON

C'est de l'interféron auquel on a associé de l'albumine, une molécule importante dans l'évolution des complications hépatiques. Ce qui permet de n'avoir plus qu'une seule injection mensuelle ou tous les 15 jours. Il y a trois études en cours selon le génotype, et avec de la ribavirine en association. Les résultats seront connus fin février 2007.

Génotype 1 : la dose deux fois par mois montre une amélioration, avec un confort meilleur. Globalement, l'albuferon toutes les deux semaines devrait obtenir 62 % de guérison, par rapport à 56 % avec les traitements actuels. Par contre, pour la qualité de vie, l'albuferon serait bien meilleur que le PEG-IFN.

Manu : Chez les non-répondeurs, qu'en est-il ?

Pr. Benhamou : D'après l'expérience du PEG-interféron, on sait qu'un patient non-répondeur va mieux accepter psychologiquement les effets secondaires, vu qu'il les a déjà appréhendés. Mais en fait, on n'a pas encore la réponse car ces patients-là sont encore naïfs et donc n'ont pas été traités puisqu'ils sont non-répondeurs à la première étude.



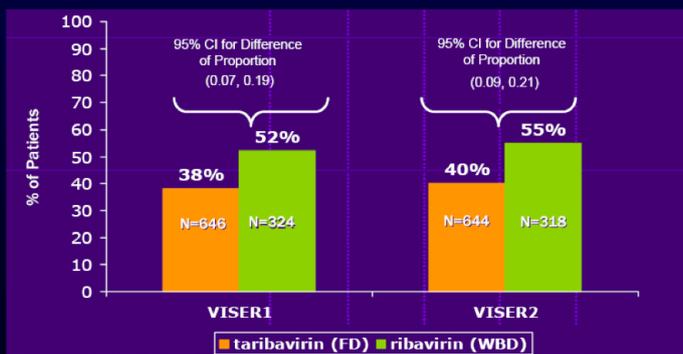
Albuferon: Futur

Pour les génotypes 3 c'est la dose d'albuferon une fois par mois qui semble la plus adaptée. De nouvelles études vont débuter en parallèle dans le monde entier. Il y aura probablement en 2007 une phase III spécialement sur la co-infection.

- Phase III: 01/2007 – vs PEG IFN 2a
 - GT 1 Naïfs
 - GT 2-3 Naïfs
- Phase III: 09/07 (?) – vs PEG IFN 2g
 - GT1-2-3 Naïfs
- Co-infection: 2007 (?)

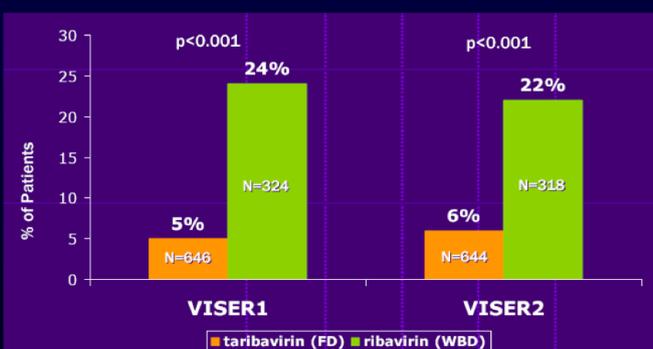
TARIBAVIRINE (ANCIENNEMENT APPELÉE VIRAMIDINE)

VISER 1 – VISER 2 SVR



Il s'agit d'une prodrogue de la ribavirine, c'est-à-dire qui se transforme en ribavirine une fois avalée et dans l'estomac. Mais le problème d'effet secondaire majeur avec la ribavirine, c'est l'anémie, qui est un facteur de réduction des doses de ribavirine, voire même responsable de nombreux arrêts de traitements. La taribavirine donne beaucoup moins d'anémie car elle n'est pas captée par les globules rouges.

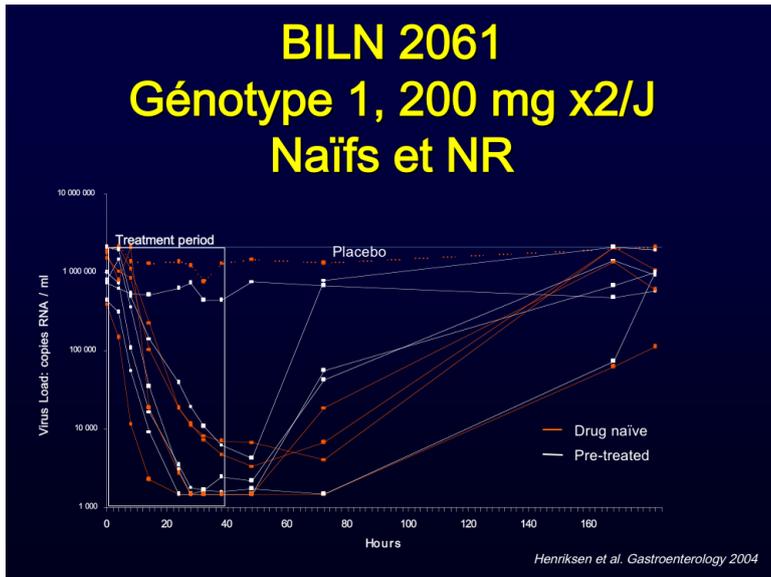
VISER 1 – VISER 2 Anémie



Il y a eu une phase II et deux phases III.

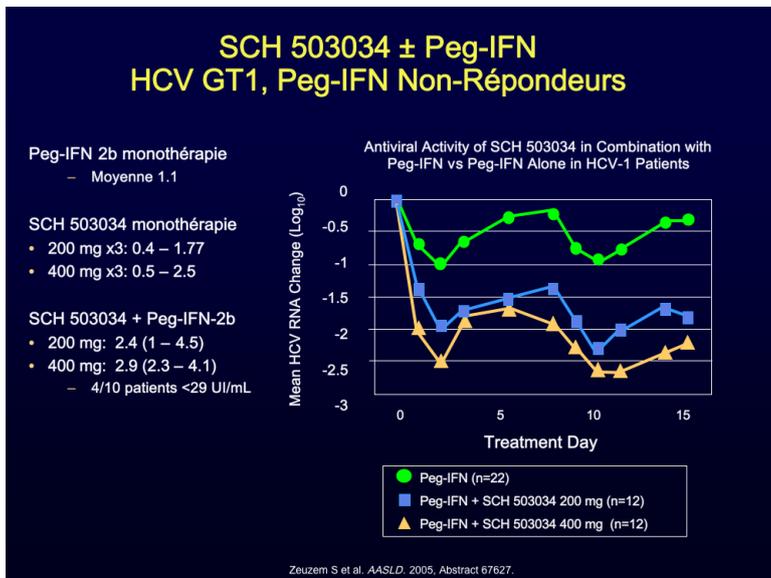
La taribavirine ne donne que 38 % de guérisons contre 52 % avec la ribavirine, donc c'est un échec, pour cette fois-ci. En fait, il s'agit d'une erreur de design de l'étude qui a été mal pensée, car la molécule fonctionne bien me semble-t-il. Du coup, elle n'est pas disponible, mais le labo pense que ce n'est qu'une question d'adaptation de la dose par rapport au poids, exactement comme on avait déjà tardé à l'admettre avec la ribavirine avant 2000. Aux États-Unis, une nouvelle phase III est annoncée, avec une arrivée de la molécule seulement vers 2009-2010, alors qu'on l'attendait pour 2007-2008. Mais évidemment avec les adaptations au poids, alors une nouvelle toxicité peut aussi apparaître, avec un rapport bénéfice/risque moins intéressant.

BILN 2061 - BOEHRINGER-INGELHEIM



Cette première antiprotéase anti-VHC paraissait très prometteuse avec une efficacité antivirale étonnante (cinq fois l'IFN), mais les études de toxicité à fortes doses ont montrées des toxicités cardiaques sur l'animal et les essais ont été arrêté en phase I. Mais en fait, Boehringer devrait reprendre les essais avec une « petite sœur » de la BILN, courant février 2007, normalement.

SCH 503034 - SHERING-PLOUGH



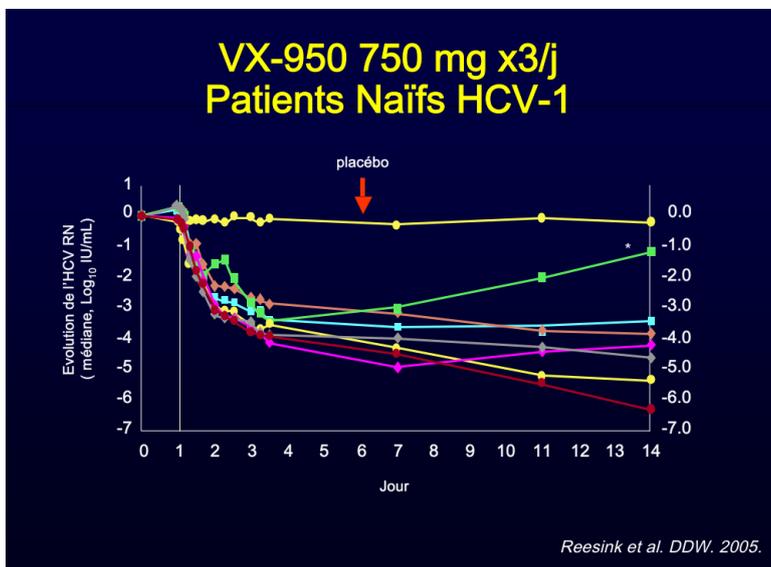
Pour le composé de Schering, un non-répondeur à l'Interféron et à la Ribavirine n'est pas un patient naïf et il a fallu modifier l'étude.

Je ne sais pas où en est Schering dans son développement co-infection.

SCH 503034 Futur

- Phase IIa: 300 patients HCV NR, GT 1
 - SCH 503034 + Peg-IFN alfa-2b ± RBV
 - 24 ou 48 S
 - Amendements pour passer à 800 mg/j chez les patients répondeurs (sans rebond de l'HCV RNA)
- Phase IIb: ???

VX-950 - VERTEX, DISTRIBUÉ EN EUROPE PAR JOHNSON & JOHNSON



C'est la star. C'est de la monothérapie, mais les résultats sont impressionnants sur quinze jours.

VX-950/Peg IFN α -2a Patients Naïfs HCV-1



	HCV RNA < 30 UI/mL	HCV RNA < 10 IU/mL
Peg-IFN (n=4)	0	0
VX-950 (n=8)	1	1
VX-950/Peg-IFN (n=8)	6	4

Reesink et al. EASL. 2006.

Mais on aura très vite des résistances, mais en association avec le PEG-interféron, il n'y a pas de résistance. Si on associe le PEG-interféron, la Ribavirine et la VX-950, tout le monde est indétectable à un mois.

VX-950/PEG IFN 2a/RBV Patients Naïfs HCV-1

PEG 2a + RBV + VX-950 (750 mg q8h)

N=12

	HCV RNA <30 UI/mL	HCV RNA <10 UI/mL
S 1	6	2
S 2	11	3
S 3	12	9
S 4	12	12

*COBAS Taqman HCV RNA assay, Roche Molecular Diagnostics

• Aucun rebond observé

Vertex Pharmaceuticals Inc. Press release Feb 07 2006

Sur le plan du développement marketing, toutes ces études de Vertex, très souvent décrites dans des conférences, mais elles ne portent que sur 57 patients publiés, ce qui est très peu.

Michael : Sur les 57 patientEs traitéEs, quels étaient les génotypes ?

Pr. Benhamou : Que du génotype 1 pour toutes les études sauf l'albupéron.

NM-283 - NOVARTIS

Concernant le NM-283, à douze semaines, on arrive à 75 % de taux de négativation de la PCR. Il existe une toxicité digestive pour la dose de 800 mg. L'étude retiendra des doses inférieures,

NM283 Futur

- ♣ 800 mg: Toxicité digestive
- ♣ Dose retenue pour le développement future: 200-400 mg
- ♣ Développement retardé
 - 4 RBV/NM283: Dernier T 2006/ 1^{er} T 2007
 - 4 Phase III
 - Patients Naïfs: 2007 ?

Alfhal et al EASL 2006. Dieterich D et al. EASL 2006

NM283 Patients NR Réponse virologique à S24

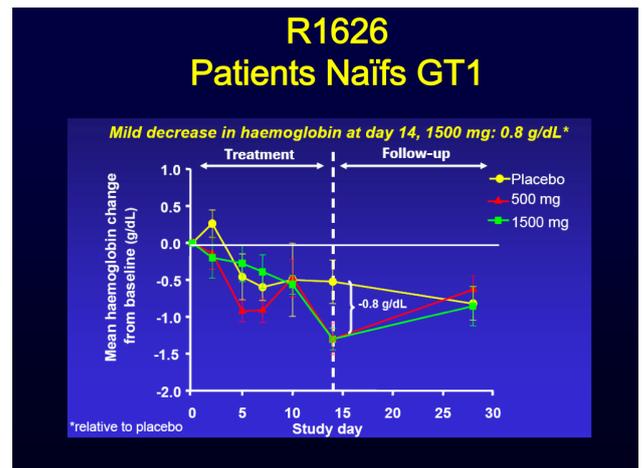
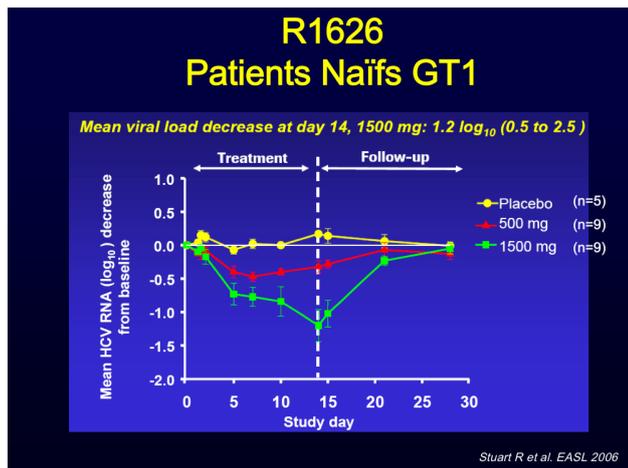
Treatment Group	N	Mean ↓ HCV RNA (log ₁₀ IU/mL)	>2 log Reduction Number (%)	PCR -ve Number (%)
A NM283 monoRx	21	0.46	0	0 (0%)
B NM283 400 + pegIFN 2a	41	2.45	23 (56%)	7 (17%)
C NM283 400-800+PegIFN 2a	41	2.99 *	30 (73%) *	5 (12%)
D NM283 800 + pegIFN 180	41	3.29 *	29 (71%) *	10 (24%)
E PegIFN a+ RBV	34	2.27	16 (47%)	6 (18%)#

* p < 0.02 vs pegIFN + RBV (comparisons of C and D to E)

Alfhal N et al. EASL 2006

La phase III devrait intervenir en 2007. Une étude parallèle co-infectés/mono-infectés va démarrer.

R1626 - ROCHE



Le produit de chez Roche R1626 à forte dose, trois fois par jour, donne de l'anémie, donc il existe un problème avec la Ribavirine.

R1626 Futur

- ♣ Phase IIa:
 - 4 R1626 monothérapie: 3000 mg x 2- Terminée (résultats AASLD ?)
- ♣ Phase IIa et b
 - 4 Combinaisons thérapeutiques: 2^{ème} et 3^{ème} T 2007

Par contre, plus on dose, mieux ça marche. Une phase II B devrait débiter.

Si je liste tous les échecs de développement aux trois phases, il y a infiniment plus d'échecs, comme toujours dans le développement de nouvelles molécules. Si les nouvelles stratégies anti-VHC sont prometteuses, la ribavirine est toujours une valeur sûre en cas de problème.

Malgré les raisons d'espérer, cette nouvelle molécule est par contre toujours une discipline périlleuse et on est à plutôt 4 ou 5 ans d'attente.

Nouveaux Anti-VHC

- R&D: Échecs >>> Succès
 - BILN 2061
 - ISIS 14803
 - Levovirine - Merimepodib
 - JTK 003 - JTK 001 - BILB 1407
 - ...
- Raisons d'espérer
 - Virmidine ?
 - Toujours en course
 - Vx950 - SCH 503034
 - R1626 - NM 283
 - Nombreuses molécules en phase pré clinique ou I

CONCLUSION

- ♣ R&D est une aventure très incertaine
- ♣ Nouveaux anti-VHC
 - 4 Enregistrement pas avant 4 ou 5 ans (sauf ...?)
 - 4 Cible:
 - HCV GT1
 - GT non 1? - Réponses virologiques chez les NR ???
- ♣ PEG IFN (±RBV): base du traitement pour des années encore : Autant voir plus effets secondaires
- ♣ En attendant
 - 4 Les patients qui le nécessitent doivent être traités sans délais

De toute manière, la conclusion à retenir c'est que la base du traitement VHC pour les 10 ans à venir sera toujours le PEG-interféron et la ribavirine, plus éventuellement d'autres molécules. En attendant, et bien il ne faut pas attendre.

François : Vous ne dites rien avant 4 ou 5 ans sauf... Mais sauf quoi ?

Pr. Benhamou : Dans l'étude de VX en phase II, si on montre que 3 mois suffisent à guérir sans problème de tolérance, il y aura une accélération. Mais ça reste très hypothétique.

Michael : On a vu qu'il y aura des résultats aux EU dans l'année qui vient, y aura-t-il des ATU nominatives en France ?

Pr. Benhamou : Il y aura des pressions, et le labo s'y attend. Mais pas avant douze mois. Mais sur les ATU en cas de co-infection, je ne peux pas dire. Abbott a fait une étude in vitro avec le VX boosté par le ritonavir. C'est efficace pour augmenter la durée d'action et donc on n'aurait plus besoin de la même dose. Ça pose le problème des co-infectés qui ont déjà du ritonavir pour savoir si on fait bouger la prescription car on ne connaît pas encore l'incidence s'il est utilisé en booster de deux traitements à base d'antiprotéases VIH et VHC.

Cynthia : Sur le délai de disponibilité, il y a déjà 4 à 5 ans, on disait qu'il en avait au moins pour encore 4 à 5 ans. Les associations de patientEs doivent être responsables sur les messages d'espoir. N'y a-t-il pas une sur-médiatisation de certaines molécules qui souvent ne sont testées que sur peu de patientEs ?

Pr. Benhamou : Vous posez bien le problème. Il faut avoir de l'espoir, il faut qu'on sache que des gens travaillent pour améliorer les choses. Je vous ai parlé du mauvais schéma de phase III de la taribavirine, mais pour le VX, on peut être plus optimiste.

Manu : Les personnes concernées savent ça, mais quelles sont les pistes vraiment prometteuses ? On sait très bien qu'il ne faut pas attendre pour traiter. En dehors de VX, est-ce que tout est à mettre à la poubelle ? Comment fait-on pour accélérer la recherche et la mise à disposition des traitements ? Pour le VIH, il a fallu des pressions.

Pr. Benhamou : Je ne suis pas tout à fait d'accord. Les développements connaissent des problèmes mais ne sont pas arrêtés : ils ont tous a priori un avenir. Il faut faire de la combinaison dans tous les traitements initiaux.

Pr. Delfraissy : On peut faire parfois l'analogie avec le VIH mais pas toujours. Dans le cas du VIH, il y a eu une stratégie sur des virus multirésistants. Nous avons fait du lobby sur des cas de patientEs en échec thérapeutique. Le développement continue aujourd'hui. Sur les molécules anti-VHC, la situation est différente : on est comme on était en 1996, avec la première bithérapie VIH. On ne sait pas encore ce que vont donner les tests sur les patientEs en échec, puisqu'on a pris pour le moment que des patientEs naïfVEs. On développe donc pleins de nouvelles familles de molécules.

Pr. Benhamou : Et une différence notable, c'est que l'hépatite C est une maladie qu'on sait guérir, même en cas de co-infection VIH ou VHB.

Gérald : C'est-à-dire, ceux qui ont toujours une charge virale VHC indétectable, six mois après la fin du traitement anti-VHC sont considérés comme guéris. Toutefois, on sait qu'à dix ans de recul, 95 % seraient réellement guéris à long terme. C'est pour ça qu'il est toujours délicat d'entendre parler d'éradication du VHC comme but de traitement. C'est ça que dit le Pr. Benhamou, même si on n'a pas l'habitude de le présenter comme ça.

Manu : Combien répondent aux critères ?

Michael : J'entends bien qu'il ne faut pas confondre les épidémies, mais il y a plus de 50 % d'échec sur le traitement VHC avec un génotype 1 ?

Pr. Delfraissy : Bien sûr, il y a urgence, mais le développement des molécules n'est pas le même. Les données que nous avons portent sur des patientEs naïfVEs. On ne sait pas ce que ça va donner sur les co-infectéEs, encore moins s'il sont déjà non-répondeurs au PEG et qu'en plus ils sont en cirrhose.

Gérald : En juillet, on avait un optimisme plus grand. Depuis quatre ans, on a des bonnes nouvelles et pourtant tous les trois mois des produits sont arrêtés et retardés. On éprouve le besoin de mettre la pression, il y a des choses prometteuses, mais on n'a pas encore la première molécule efficace dont on rêve pour pouvoir monter un lobby. C'est clair qu'on ne doit pas perdre de vue le développement des molécules pour les hépatites. Le lobby associatif n'a pas encore joué son rôle. On devrait mobiliser le grand public parce que tout ça reste encore trop une affaire de spécialistes.

Jérôme : Je suis d'accord avec vous sur le lien avec l'épidémie de sida en 96, aujourd'hui c'est la raison de cette réunion. L'urgence thérapeutique était visible à l'époque sur le sida et on voudrait tirer les erreurs du passé et la question c'est : on a dix ans d'expérience en plus et nous, associations et vous, médecins, on doit se servir de cette expérience. Est-ce qu'on peut trouver des méthodes de travail communes ? Outre ces présentations, communiquons un maximum les uns avec les autres. Je propose que l'ANRS organise une conférence de presse avec les labos et nous, sur ce sujet ?

Gérald : Par rapport aux questions, au niveau de l'ANRS, pourtant il y a vraiment des réunions internes dans l'AC24, il y a un énorme boulot inter-associatif de fait.

Pr. Delfraissy : Sur la discussion sur l'analogie, je considère que la co-infection est une urgence. On commence à avoir de plus en plus de décès dans les services, il n'y a aucune ambiguïté. Cette réponse peut être à deux niveaux, il y a un certain nombre de patientEs qui n'ont pas été traitéEs pour leur hépatite, c'est une réalité, parce que le médecin a considéré que les résultats n'étaient pas terribles. Deuxièmement, il y a un raisonnement de la communauté médicale VIH pour admettre l'impératif des multithérapies. On a vu ça avec les bithérapies, mais

les conditions sont vraiment différentes. Troisièmement, il y a les messages qui peuvent passer. Actuellement, il y a une série de données de guérisons avec la bithérapie. Mais on est dans un problème de prise en charge insuffisante. Parmi les molécules, celle de Vertex paraît avoir une certaine puissance, et je reviendrai sur comment bosser avec eux. Une fraction importante de la population co-infectée est sous-prise en charge, c'est ça qui est à noter.

Manu : Oui, il y a ce problème, mais on est là pour discuter des nouvelles molécules. Sur l'analogie avec le sida et l'arrivée des anti-protéases, on peut s'interroger sur ce qui peut améliorer le travail de la recherche. Par ailleurs, vous disiez qu'on n'avait pas de données sur la résistance à ces nouvelles molécules sur les co-infectés, pour débloquer la situation ?

Pr. Benhamou : C'est la vraie question. En mars 2005, lors de la conférence de consensus européenne, la conclusion a été : demander aux labos de donner un accès précoce. Après, les gens qui bossent sur la co-infection militent pour monter des essais le plus rapidement possible.

Antonin : L'autre urgence concerne les non-répondeurs. Selon votre présentation, comment accélérer le processus ? Vous à l'ANRS, quelle est votre stratégie, et comment on articule nos stratégies ?

Hugues : J'aimerais vous entendre, sur le champ économique, qui développe des molécules aujourd'hui, y a-t-il assez d'argent ? Y a-t-il une bonne dynamique ? Est-ce que derrière, les développeurs s'intéressent suffisamment à la question ?

Pr. Benhamou : Pas assez, beaucoup des gros labos sont dessus parce qu'ils ont la main mise sur une bibliothèque ou en font un développement en interne. En fait, il n'y a pas de grosses firmes qui s'intéressent à ça, qui soient déjà prêtes à injecter de l'argent.

Gérald : Injecter, je saute sur l'occasion justement, il faut savoir que 80 % des co-infectés sont des usagers ou des ex-usagers de drogues. Il faut vraiment booster l'accès au soin des usagers de drogues actifs aujourd'hui. D'autre part, vous confirmez que tous les labos sont là-dessus, le problème dans ce développement, là où nous on peut avoir un impact, c'est du côté des investisseurs. On l'a déjà fait sur le sida. S'il y a une pression médicale, ça peut jouer. Quels sont les tapis rouges que l'ANRS déroule pour attirer l'industrie pharmaceutique ? L'industrie a joué plus ou moins les in-intéressée, et donc avez-vous l'impression dans les rapports avec l'industrie que tout a été fait ou s'il y a un manque ?

Eve : Je bosse sur le partenariat à AUP et chaque année on me dit que la co-infection, c'est la priorité pour les partenaires publics. C'est très différent pour les labos, à part pour Schering-Plough.

Cynthia : Comment optimiser la bithérapie dont on dispose sur les effets indésirables, les intolérances ? Il y a des carences de prise en charge psy, on est dans une notion de prise en charge globale, peut-être que le lobby doit se faire là-dessus.

Gérald : C'est là-dessus qu'insistait le professeur Delfraissy en début de réunion, c'est pour ça qu'on invite tout le monde à venir le 8 novembre à la RéPI sur la co-infection et la cirrhose et leur prise en charge.

Pr. Delfraissy : Sur les nouvelles molécules anti-VHC, il y a 10 molécules dans les tubes, sur le VHB aussi. Est-ce que les labos font le job ? Sur les antibiotiques et le problème des bactéries résistantes, il y en a 2 dans les tubes. Ça montre un processus de découverte de nouvelles molécules qui reste fort, sous la pression, à mon avis, du marché. Par exemple, pour des agences d'État, on peut investir sur des molécules de recherche universitaire comme ce fut le cas pour l'AZT ou comme en ce moment sur les antiviraux. Même moi, j'ai envie d'arrêter, c'est fait par d'autres mieux et plus vite. Alors que des gens comme ceux de l'INSERM sont plus catastrophés par le fait que 2 molécules seulement sont dans les tubes pour les antibiotiques. Sur les accès aux nouvelles molécules et la relation avec les labos, c'est toujours difficile. Il y a un certain nombre d'essais où l'ANRS n'a pas la visibilité qu'elle a dans le VIH, donc les rapports sur les hépatites ne sont pas tout à fait les mêmes. Une fois de plus sur les co-infections, je le répète, c'est une urgence et on doit travailler ensemble. Sur les nouvelles molécules, l'ANRS a fait deux propositions à des labos, deux types d'essais : un sur les patients co-infectés où il y a une forme de résistance, et il y a une peur des labos de la toxicité. On leur a proposé de jouer un rôle de développeur, c'est aller assez loin pour une agence, et ça crée des discussions à l'ANRS. Un deuxième essai débute sur les mono-infectés génotypes 4, coordonné par le professeur Benhamou. Donc pour l'essai sur les patients co-infectés, la discussion se poursuit mais c'est en cours, et cela dit, la collaboration avec Vertex se fait dans de bonnes conditions. Vertex a l'avantage d'être encore un labo à taille humaine.

M. Molina : Je voulais commenter et faire des rapprochements avec le VIH. Comme pour le VIH avec les intégrases, la situation est la même pour le vhc. Il y a des efforts faits pour que les recherches aboutissent. On aura sûrement des molécules, mais il reste difficile de dire quand et combien. Comment en avoir plus vite ? La difficulté, c'est que ce ne sont pas des labos français, il est plus difficile de peser sur leurs décisions. Et quand on veut discuter de la mise à disposition pour des essais ANRS, il faut négocier au niveau international, on ne passe pas toujours en première place, il faut expliquer ce qu'est l'agence, sa légitimité, etc. Une des pistes, c'est que beaucoup sont des labos qui développent aussi sur le VIH. Il faut faire pression pour que des labos comme Schering, Tibotec, etc. incluent des patients co-infectés. On fait beaucoup de démarches pour avoir des accès précoces. Si on peut les inciter à inscrire dans leurs plans de développement les co-infectés, on le fait. Par les actions menées par l'AC 5 et l'AC 24, on essaie d'avoir des relations avec les labos pour accélérer les choses.

Gérald : Plus concrètement, c'est quoi les cadeaux faits par l'ANRS ?

Pr. Delfraissy : On est entré en contact avec Vertex en février 2006 où nous avons fait la proposition de deux essais, nous aurons la réponse le 10 novembre. Un portera sur le génotype 4 et va être lancé, l'autre est en cours de discussion.

Gérald : On a eu comme écho que certains labos se disent que « vu l'implication de l'ANRS, et comme ils font les choses bien, c'est un coup à avoir des résultats d'études avec pleins de points négatifs, d'effets secondaires ect . . . alors pourquoi nous y atteler, nous labo prive de marketing ? »

Pr. Delfraissy : Je ne suis pas sûr. Les questions posées et les fonctions des labos ne sont pas les mêmes que pour une agence. D'ailleurs, nous dévions un peu de notre stratégie avec ces deux essais, mais il faut déjà rentrer avec les molécules en phase 2. Une critique que j'entends : ah travailler avec l'ANRS, ça prend du temps et c'est compliqué. Mais quand on avait regardé les délais entre l'acceptation et le lancement on était dans des délais raisonnables.

M. Molina : La grande crainte des labos, c'est la toxicité, et c'est pour ça qu'ils veulent garder la main mise là-dessus. Une agence va pointer cela, pas eux. Il y a un moment idéal, c'est de commencer les évaluations sur les co-infectés, ces essais sont à plus grande taille. Là, l'ANRS peut jouer un rôle. Les labos n'envisagent pas d'études, ils ont peur des interactions avec les trithérapies.

Pr. Benhamou : Il n'y a pas un labo qui n'envisage pas d'essais chez les co-infectés. Personnellement, je ne voudrais pas qu'ils fassent des essais phase 2 sur des co-infectés alors que les essais phase 3 ne sont pas finis en mono-infection.

Gérald : Sur les interactions avec les ARV, des essais sont en cours depuis 2-3 mois et souvent ces essais pouvaient être fait in vitro. Quel rôle l'ANRS peut jouer là-dedans ?

Pr. Delfraissy : Pour les essais in vitro, il y a une certaine forme de prévision mais pas suffisamment. Ce qui peut-être fait, c'est des essais sur des patientEs sainEs, il y a en effet des essais et l'agence ne rentrera pas dans ce genre d'essai sur les volontaires sainEs. Pour les études sur les co-infectés et la cinétique de baisse de charge virale, c'est intéressant et des virologues peuvent apporter des infos intéressantes. A côté des molécules, il y a la prise en charge avec la bithérapie et il y a une simplification, retirer les deux ARV et on met Peg-Interféron. Ce serait intéressant, une stratégie VIH est possible pour un meilleur traitement VHC.

Marco : Il existe des génériques pour les traitements VHC ?

Gérald : Une association de malades des hépatites au Brésil serait justement en train de négocier avec Cuba qui produit de la ribavirine générique à pas cher et les indiens qui produisent des génériques d'Interféron.

Manu : Plusieurs de ces produits sont développés par des petits labos, genre start-up, et c'est à qui va manger qui, qui va racheter qui. Personnellement vous avez une idée ? Autre question, qu'est-ce qui se passe avec les agences européennes ? Et enfin que peut-on faire ensemble ? Est-ce qu'on ne peut pas contraindre les agences du médicament, l'agence européenne sur la co-infection ?

M. Molina : Sur ces petites structures, ce n'est pas plus facile pour l'ANRS de bosser car l'ANRS doit alors assumer le coût total de l'essai, et finalement ça peut être un inconvénient pour nous. Au niveau européen, la commission européenne a mis en place un réseau, la thématique de la co-infection a été reconnue comme prioritaire. Ce consortium vient de se mettre en place, d'être financé. Sur les relations avec l'agence du médicament (AFFSAPS) et l'agence européenne (EMA), l'ANRS fait le relais sur l'interaction médicamenteuse. C'est là où l'agence peut pousser les labos à faire des études d'interaction. Et sur l'enregistrement, on le fait, on le demande sur un certain nombre de médicaments. L'ANRS et l'AFSSAPS ont des relations régulières. L'ANRS veut bénéficier de la nouvelle loi sur la recherche en utilisant des études en ATU pour mettre en place des essais. Quand on sera au stade des ATU pour le VHC, on essaiera de mettre en place ces études.

Mickael : Vous évoquez la priorité sur les études phase 2 pour les co-infectés, hors ce serait bien d'y associer le Subutex et la Méthadone, non ?

M. Molina : Oui ce n'est pas antagoniste, et les patientEs co-infectés seraient inclusEs. Je ne fais pas de différence, il faut aussi étudier les interactions des ARV et des produits de substitution (méthadone et buprénorphine).

Gérald : La vraie question, c'est pour le/la patientE sous méthadone. Quel médecin va prendre soin de les orienter vers ces essais de l'ANRS ?

M. Molina : Les COREVIH peuvent aussi jouer ce rôle de promoteur vers les structures et centres de soins spécialisés.

Gérald : Merci aux invitéEs, on lance cette automne une dynamique à Act Up-Paris sur la co-infection, ça va se sentir. On va provoquer d'autres débats en RH encore et il y aura des articles là-dessus dans nos revues, les prochains numéros de Protocoles et d'Action, sans oublier la prochaine RéPI le 8 novembre sur les cirrhoses chez les co-infectés.