



LES ATELIERS
DE GIENS

2

Essais d'infection contrôlée chez l'humain : légitimité et conditions de réalisation en France

Coordonnateurs : Armelle Phalipon (Institut Pasteur) et Pierre-Henri Bertoye (CNRIPH)

Modérateur académique : Anne-Laure Morin (Institut Pasteur)

Modérateur industriel: Emmanuel Blanc (PFIZER)

Participants : Philippe Amiel, Cécile Artaud, Philippe Barthélemy, Elisabeth Botelho-Nevers, Soizic Courcier, Jean-Luc Cracowski, François Eisinger, Rémi Forrat, Alina Gruber, Euzebiusz Jamrozik, Odile Launay, Claire Le Jeune, David Simhon

CHIM: Controlled Human Infection Model



ATELIERS DE GIENS 28-29 JUIN 2023

CHIM : un objet complexe questionnant les principes éthiques applicables à la recherche clinique

WHO Guidance on the Ethical Conduct of Controlled Human Infection Studies (2021)

- Volontaires sains exposés délibérément à un agent infectieux dans un environnement contrôlé selon deux critères:
 - les conditions d'infection sont connues -dose infectieuse, temps d'apparition des symptômes-
 - les risques et les inconvénients associés à l'infection résultante sont généralement mineurs, surveillés, gérés et minimisés.

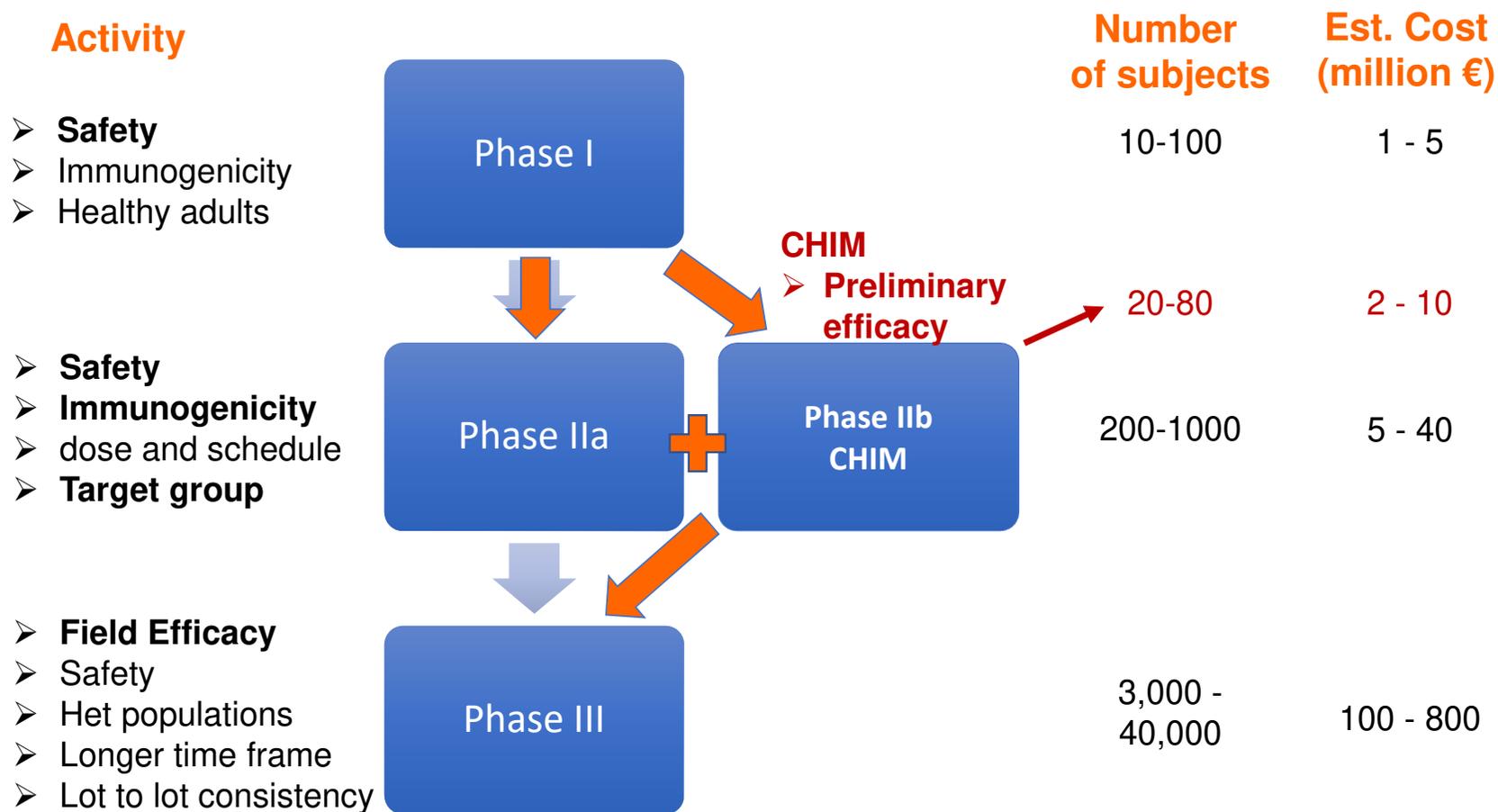
CHIM : objectifs principaux

- Optimiser le développement vaccinal ou thérapeutique
- Améliorer les connaissances sur la physiopathologie de l'infection et sur les réponses immunitaires associées (dont l'identification des corrélats de protection, très utiles pour le design des essais vaccinaux de phase III)

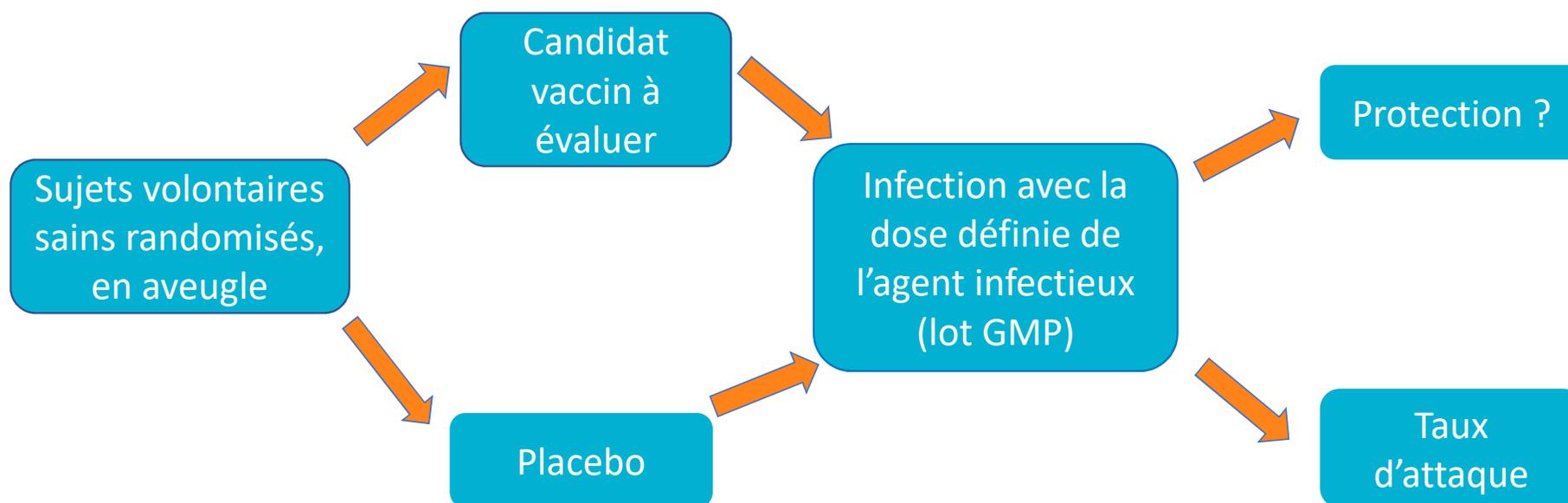
CHIM: utilité dans le développement vaccinal

Activity		Nb subjects	Est. Cost (million €)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Safety ➤ Immunogenicity ➤ Healthy adults 		10-100	1 - 5
			
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Safety ➤ Immunogenicity ➤ dose and schedule ➤ Target group 		200-1000	5 - 40
			
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Field Efficacy ➤ Safety ➤ Het populations ➤ Longer time frame ➤ Lot to lot consistency 		3,000 - 40,000	100 - 800

CHIM: utilité dans le développement vaccinal



CHIM : mise en oeuvre pour tester l'efficacité protectrice d'un candidat vaccin



En fonction de l'agent infectieux

- ✓ Sujets suivis en ambulatoire ou hospitalisés
- ✓ Traitement administré dès l'apparition des symptômes ou après qq jours

CHIM : état des lieux

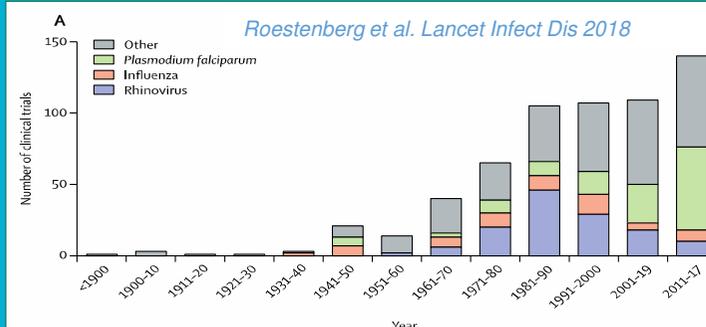
Modèles infectieux

- Malaria, *Leishmania*
- *Shigella*, Typhoid, Cholera, Norovirus, Enterotoxigenic *E. coli* (ETEC), *Giardia*, *Campylobacter*, Rotavirus, *Cryptosporidium*,
- *H. pylori*,
- Influenza, Rhinovirus, RSV, SARS-CoV-2
- Dengue
- Gonorrhoea, TB
- Schistosomiasis, ...

Pays réalisant des CHIM

- USA, UK, Australie
- Thaïlande, Colombie, Afrique subsaharienne...
- UE (Pays-Bas; Belgique, Allemagne)

Nb d'essais réalisés et publiés



Risques évalués sur études publiées

- Adams-Phipps et al. 2017
- 308 études avec
- ✓ Good safety
- ✓ Reporting de

Limitations

- Le CHIM reste sur le terrain (infectieuse, sy

é de l'infection
uche moins
terrain requise.

Méthodologie

Trois axes de réflexion en sous-groupes :

- 1/Rationnel de la promotion des essais de challenge infectieux sur la personne en France (sur les plans scientifique et épidémiologique, industriel et économique)
- 2/Aspects logistiques de ce type d'essai (sur les plans clinique, administratif et réglementaire)
- 3/Dimensions normative et éthique et acceptabilité sociale



9 RECOMMANDATIONS

❖ Pourquoi conduire ces essais en France ?

- Intérêt scientifique (amélioration des connaissances en infectiologie)
- Modèle peu substituable et indispensable en recherche vaccinale
- Ecosystème médical et scientifique français adapté
- Enjeux d'indépendance et d'attractivité

❖ Obstacle juridique et/ou éthique à la conduite de ces essais en France ?

- Consultation du CCNE en 2019 par l'Institut Pasteur:
risque « minime » versus risque « minimisé »

ESSAIS D'INFECTION CONTRÔLÉE CHEZ L'HUMAIN : LÉGITIMITÉ ET CONDITIONS DE RÉALISATION EN FRANCE : *CONDITIONS JURIDIQUES ET LOGISTIQUES*

❖ Quelles qualifications juridiques?

- ***Si l'essai porte uniquement sur la souche*** = RIPH 1 HPS
=> compétence CPP sur bénéfice/risques
- ***Si l'essai inclut un médicament expérimental*** = Essai clinique médicament (Règlement)
=> compétence ANSM sur bénéfice/risques (produit)
- ***Question du statut de la souche pathogène***
= « Zone grise »
Médicament auxiliaire?
Application des BPF

❖ Autorisation spécifique pour les lieux d'investigation?

- Contraintes logistiques spécifiques de biosécurité (protection des personnes et du personnel) et configuration spécifique (confinement)

Recommandation N° 1:

Créer une catégorie juridique spécifique (...) édictant une qualification des souches pathogènes utilisées lors des essais de challenge infectieux et les conditions d'obtention, d'administration et de conservation.

Recommandation N°2 :

Développer et assurer le financement d'infrastructures spécifiques et pérennisées aptes à accueillir ce type d'essais en capitalisant sur les structures et expertises déjà existantes

Recommandation N°3 :

Enrichir les référentiels utilisés par les ARS pour instruire les dossiers d'autorisation des lieux de recherche au regard des spécificités des essais d'infection contrôlée sur la personne humaine

ESSAIS D'INFECTION CONTRÔLÉE CHEZ L'HUMAIN : LÉGITIMITÉ ET CONDITIONS DE RÉALISATION EN FRANCE. *CONDITIONS JURIDIQUES ET LOGISTIQUES*

❖ **Faut-il adapter les bonnes pratiques cliniques ?**

Contraintes spécifiques de recrutement, de surveillance, isolement, délivrance du pathogène...

❖ **Est-il nécessaire d'avoir une couverture assurantielle spécifique ?**

Conditions actuelles de l'obligation d'assurance des conséquences dommageables à la charge du promoteur

❖ **Les protocoles doivent-ils être examinés par des comités d'éthique spécifiques ?**

cas dans certains pays étrangers, recommandation OMS

Recommandation N°4 :

Prévoir l'élaboration et l'adoption par l'ANSM, de dispositions de bonnes pratiques spécifiques aux essais de CHIM

Pas de recommandation de modification législative

Recommandation N°5 :

Prévoir au sein de l'arrêté mettant en œuvre l'article R 1123-20-1 CSP pour la mise en concurrence des CPP lors du tirage au sort qu'une compétence spécifique dans le domaine infectieux soit acquise au sein du CPP attributaire.

❖ **Équivalence morale avec les essais de première administration?**

- Enoncé de l'OMS

❖ **Quelle compensation financière pour les volontaires ?**

- Montants à l'étranger : incitation induite?
- Le montant élevé invalide-t-il le consentement?
- Contraintes plus importantes
- Pas de compensation du risque
- Dans le cadre du plafond réglementaire 6000 euros/an

Pas de consensus de la TR , mais argument suivant lequel les patients français peuvent bénéficier des recherches permises par des volontaires à l'étranger

Recommandation N°6 :

En dépit de contraintes qui peuvent être plus importantes pour le participant lors des essais de CHIM, la compensation proposée doit s'inscrire dans le plafond annuel défini en France pour la participation à des recherches et ne jamais être destinée à compenser les risques.

❖ Quelles sont les meilleures modalités de recrutement, d'information et de consentement ?

- Procédure renforcée de sélection et d'information avec évaluation psychologique si nécessaire (notamment pour limiter le risque de retrait)
- Importance de la composition de l'équipe investigatrice

Recommandation N°7 :

Le recrutement, les modalités d'information et de consentement des personnes incluses au sein d'essais de CHIM doivent obéir aux grandes spécificités suivantes :

- la sélection des participants doit s'opérer de façon rigoureuse sur les plans physiques et psychologiques, répondre à des critères d'éligibilité stricts.
- l'information doit être très pédagogique y compris à l'aide d'outils spécifiques (infographies...).
- une évaluation de la capacité des participants à se conformer aux exigences du protocole doit être effectuée.
- la proposition et la mise en pratique d'un délai suffisant de réflexion (de 7 à 15 jours) doit être mise en place, ainsi que 2 visites avant l'inclusion.
- l'équipe investigatrice doit comporter un psychologue.

❖ **Communication**

- Spécificité de ces essais dans un contexte sociétal sensible
- Lutte contre « l'infodémie »

❖ **Acculturation**

Recommandation N°8 :

- Communication institutionnelle et gouvernementale puisse être élaborée sur les essais de CHIM par tout moyen communicable aux relais que peuvent constituer les professionnels de santé.
- Recommandation aux organismes qui soutiennent ou promeuvent ces essais, une politique de communication alliant pédagogie et transparence vis-à-vis du public.

Recommandation N°9 :

Construire et dispenser à l'égard des professionnels concernés par la conduite ou l'évaluation des essais de CHIM des formations ciblées dans le cadre de la formation continue ou des formations déjà dispensées (BPC par exemple ou formations de la CNRIPH pour les CPP).

- ✓ Des outils nécessaires à la recherche sur les maladies infectieuses et l'optimisation du développement de vaccins
- ✓ Pas d'obstacle juridique en France pour conduire les CHIM et des moyens de les conduire de façon éthique
- ✓ Un écosystème médical et scientifique favorable

- Des infrastructures à créer
- Des précisions réglementaires à apporter
- Une acculturation à favoriser