

Recherches et essais cliniques : questions, réponses - Pr Massimo Pandolfo, Dr Hélène Puccio, Dr Isabelle Husson

AFAF - Nouan-le-Fuzelier, 13 avril 2019

Réponses aux questions des participants lors de l'atelier



Héléne Puccio, Isabelle Husson, Massimo Pandolfo

Question sur la transparence de l'information concernant le travail académique de nos chercheurs et leurs relations avec les labos et l'industrie pharmaceutique.

M. Pandolfo a expliqué que 30% de son salaire était financé par une subvention du laboratoire Voyager Therapeutics, versée à son employeur, l'Université Libre de Bruxelles (Hôpital Erasme), et que ce n'était aucunement secret. Il travaille sur le plan de développement clinique de Voyager. Les investissements financiers de ce labo s'élèvent à \$186 Million pour des essais sur le Parkinson et l'AF. La compétition entre chercheurs existe au niveau académique (= dans le secteur universitaire public), où l'enjeu est de sortir en premier des publications scientifiques. Dans l'industrie la compétition est surtout au niveau financier. Certains chercheurs collaborent avec le privé, d'autres pas, mais c'est transparent.

Héléne Puccio ajoute que la compétition est importante et que la protection des recherches est nécessaire car les investissements sont énormes. Il y a peu de contacts entre les chercheurs et l'industrie pharmaceutique en France (d'ailleurs il n'existe qu'une seule entreprise dans ce domaine en Europe, Minorix),

contrairement aux USA où FARA collabore beaucoup avec les laboratoires et a même les moyens financiers d'investir pour amorcer des recherches. Il y a des domaines comme celui des vecteurs pour la thérapie génique sur lesquels il n'est pas possible de communiquer vu les enjeux financiers, et des domaines comme les bio-marqueurs qui peuvent servir à tout le monde et être partagés avec les autres labos de recherche.

Question sur les licences et les brevets.

INSERM Transfert gère le dépôt des brevets et l'attribution des licences d'exploitation aux entreprises pharmaceutiques qui ont déjà fait leurs preuves dans le domaine concerné. Suite aux résultats des recherches de l'ICBMG, plusieurs brevets ont été déposés dans les domaines cardiologique et neurologique. Les labos peuvent acheter des licences à partir des brevets, ce qui permet à l'INSERM de récupérer les fonds investis dans le développement des recherches. Plusieurs labos peuvent acheter des licences sur le même brevet, ce qui entrainera une compétition entre eux pour aboutir à un ou des médicaments. Un brevet peut aussi donner lieu à une licence exclusive, ce qui pourra éventuellement permettre au labo d'obtenir en cas de succès un plus grand retour sur investissement...

Pour la partie cardiaque, Adverum a obtenu de l'INSERM une licence exclusive. Pour la partie neurologique, Voyager et l'INSERM ont déposé ensemble des brevets dont les licences ne sont pas exclusives. Voyager combine plusieurs licences sur différents processus liés à la thérapie génique:

Question sur la façon de mener des essais cliniques :

Il y a des règles très strictes à suivre, les conflits d'intérêt sont exclus. Il faut obtenir l'accord de l'EMA/European Medicine Agency (Union Européenne), puis des agences des médicaments dans chacun des pays où se déroule l'essai, ainsi que de leur Comité d'Éthique dont la mission essentielle est la protection des patients. C'est le laboratoire pharmaceutique qui va trouver les cliniciens pour mener l'essai. Ces cliniciens ont suivi une formation sur les bonnes pratiques cliniques (GCP) et obtenu un certificat qui doit être renouvelé tous les 2 ans. Les associations de patients collaborent avec les sponsors, donnent souvent leur avis sur le protocole de l'essai et aident pour le recrutement des patients. Un patient peut contacter les investigateurs et se proposer pour un essai clinique, mais ce sont les investigateurs qui doivent vérifier le respect des critères d'inclusion et d'exclusion

et qui ont des objectifs bien définis de recrutement. Il est donc impossible d'entrer de sa propre initiative dans un essai.

Comment faciliter l'obtention des autorisations pour les essais cliniques : l'EMA prévoit d'écouter les associations de patients. A elles (à nous !) de travailler pour « faire du lobbying » dans ce sens...

Où en est-on actuellement pour la thérapie génique ? A l'étape des essais sur des singes de petite taille pour s'assurer que les organes ciblés sont bien atteints, déterminer la quantité à injecter et que celle-ci soit bien tolérée (voir exposés table ronde sur le site).

Questions sur l'Etravirine que certains patients AF veulent tester sur eux-mêmes à la suite d'un article scientifique qui annonçait que l'Etravirine augmentait la frataxine dans les cultures de cellules AF en laboratoire.

Ces résultats sont trop préliminaires pour permettre de prescrire ce médicament. D'abord, l'effet sur des cellules de peau (fibroblastes) en culture, qui en plus est relativement limité (augmentation de la frataxine de 50% quand pour arriver au niveau de porteur sain il faut 2 à 4 fois), ne garantit pas un effet correspondant chez les cellules nerveuses et cardiaques de patient. En plus, le médicament doit arriver dans le système nerveux central, au cervelet en particulier, et l'Etravirine n'y arrive que de manière très limitée. On a aussi entendu que l'Etravirine n'a pas d'effets secondaires, quand aucun médicament n'est dépourvu d'effets secondaires. Si ce produit, prescrit pour le SIDA, semble n'avoir que peu d'effets secondaires (sur les malades du SIDA !), il n'est pas du tout établi qu'il puisse vraiment soigner l'AF. On a déjà eu dans le passé des essais cliniques qui n'ont abouti à rien (ex : l'interféron gamma, le bleu de méthylène...). L'Etravirine pourra être un candidat en étude préclinique pour commencer par comprendre son action, seul ou en combinaison avec un autre médicament candidat. En effet, même si le médicament est efficace au laboratoire sur des cellules en culture et des modèles animaux, il faut en apporter la preuve avec un essai clinique et être assuré d'aboutir à un traitement où le bénéfice pour les malades sera plus grand que le risque.

Tous les cliniciens comprennent bien les attentes et les espoirs des patients, mais aller tester individuellement un traitement risque au mieux ce ne pas avoir

d'efficacité, et ce n'est pas respectueux de soi, de sa vie, de son corps traité comme un cobaye. Ce mode de solution individuelle n'offre aucun avenir.

NB/ voir l'article de Ron Bartek (FARA- US) sur ce sujet.

Les compléments alimentaires ? Pas plus d'efficacité que pour tout le monde ! Il faut adopter un régime équilibré, non carencé, en quantité suffisante, constitué d'aliments de qualité, et boire suffisamment.

Le rôle de l'environnement ? Il a été exclu dans l'essai sur les souris puisque les conditions de vie en laboratoire étaient identiques pour toutes les souris traitées, alors que l'hétérogénéité des malades et de leurs conditions de vie est très présente dans un essai clinique. L'accompagnement et le suivi des malades jouent un très grand rôle qui a été démontré dans l'analyse de deux essais : ex : l'essai avec la Pioglitazone, dans lequel l'échelle d'aggravation des patients sur deux années avait été identique qu'ils prennent le médicament ou le placebo si bien que l'essai avait été considéré comme négatif (résultats non publiés...), sauf qu'il avait démontré l'importance essentielle de la prise en charge des malades.

Même conclusion pour l'essai Mnesis (Idébénone) : alors que les résultats de l'essai MICONOS, très difficiles à interpréter, n'ont jamais été publiés... ils ont aussi permis la mise en évidence d'un « effet placebo » très positif qui va permettre de construire différemment les futurs essais thérapeutiques.

Où trouver de l'information sur les essais cliniques :

Un site regroupe les essais thérapeutiques au niveau mondial :
<http://clinicaltrials.gov>

FARA propose un tableau des recherches dans le monde appelé « Friedreich's Ataxia Treatment Pipeline », mis à jour régulièrement, pour tous les traitements de l'AF qui sont déjà au stade de développement pré-clinique ou ont atteint le stade des essais cliniques chez l'homme.

<http://www.curefa.org/pipeline>