

La Recherche Clinique...

C'est quoi ?

« Recherche organisée et pratiquée sur une personne saine ou malade, ayant pour but de développer des connaissances biologiques ou médicales, (...)

(...) visant à évaluer : les mécanismes de fonctionnement de l'organisme..., l'efficacité et la sécurité (...) d'acte ou (...) de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention (...) »

Loi Jardé 2016; projets de recherche clinique

Un nouveau médicament...

Pourquoi ?

Comment ?

Pour Quoi ?

Pour Qui ?

Quels bénéfices ?

Quels risques ?



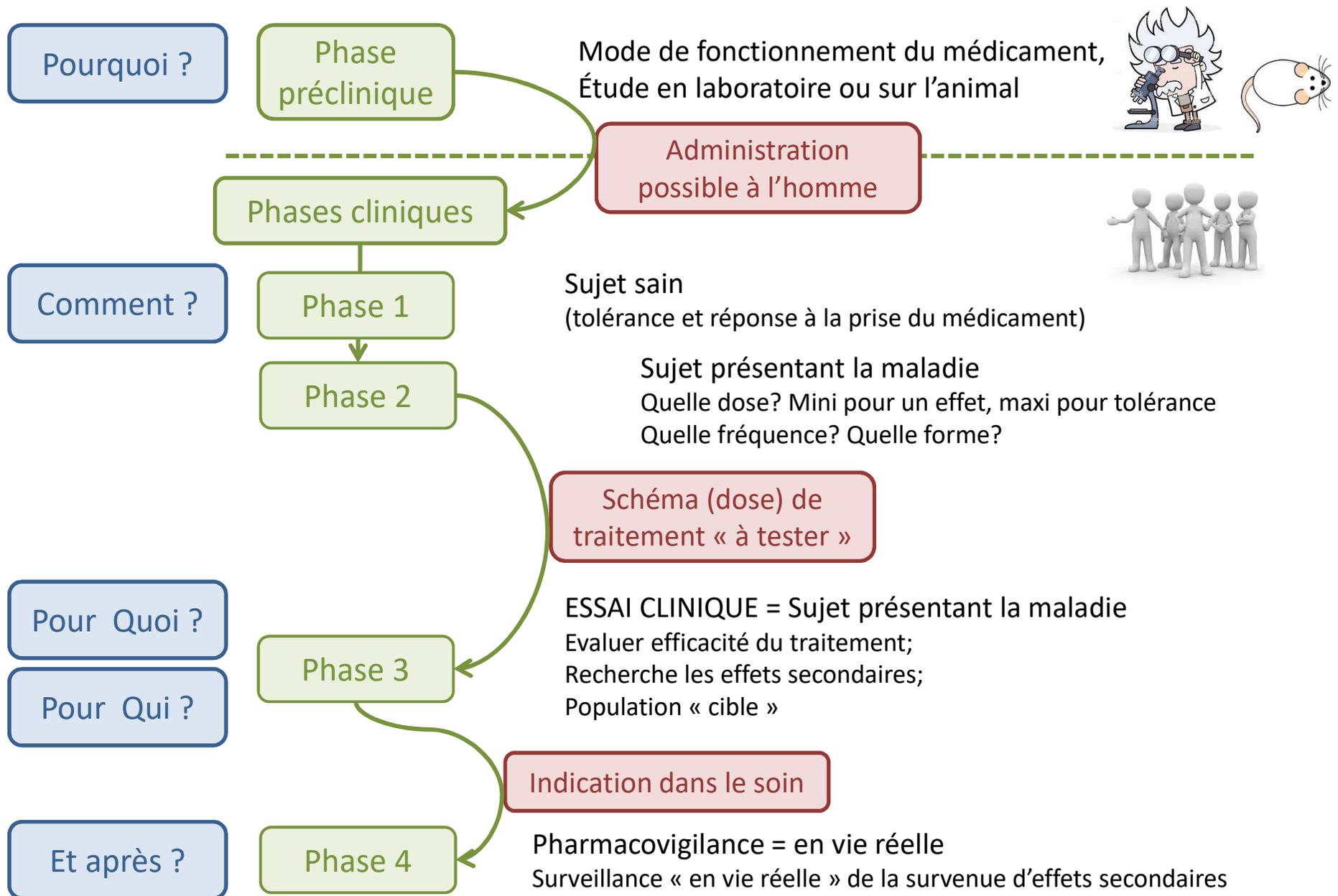
... une longue route

Les résultats de la recherche pré-clinique au laboratoire ne sont-ils pas suffisants?

NON

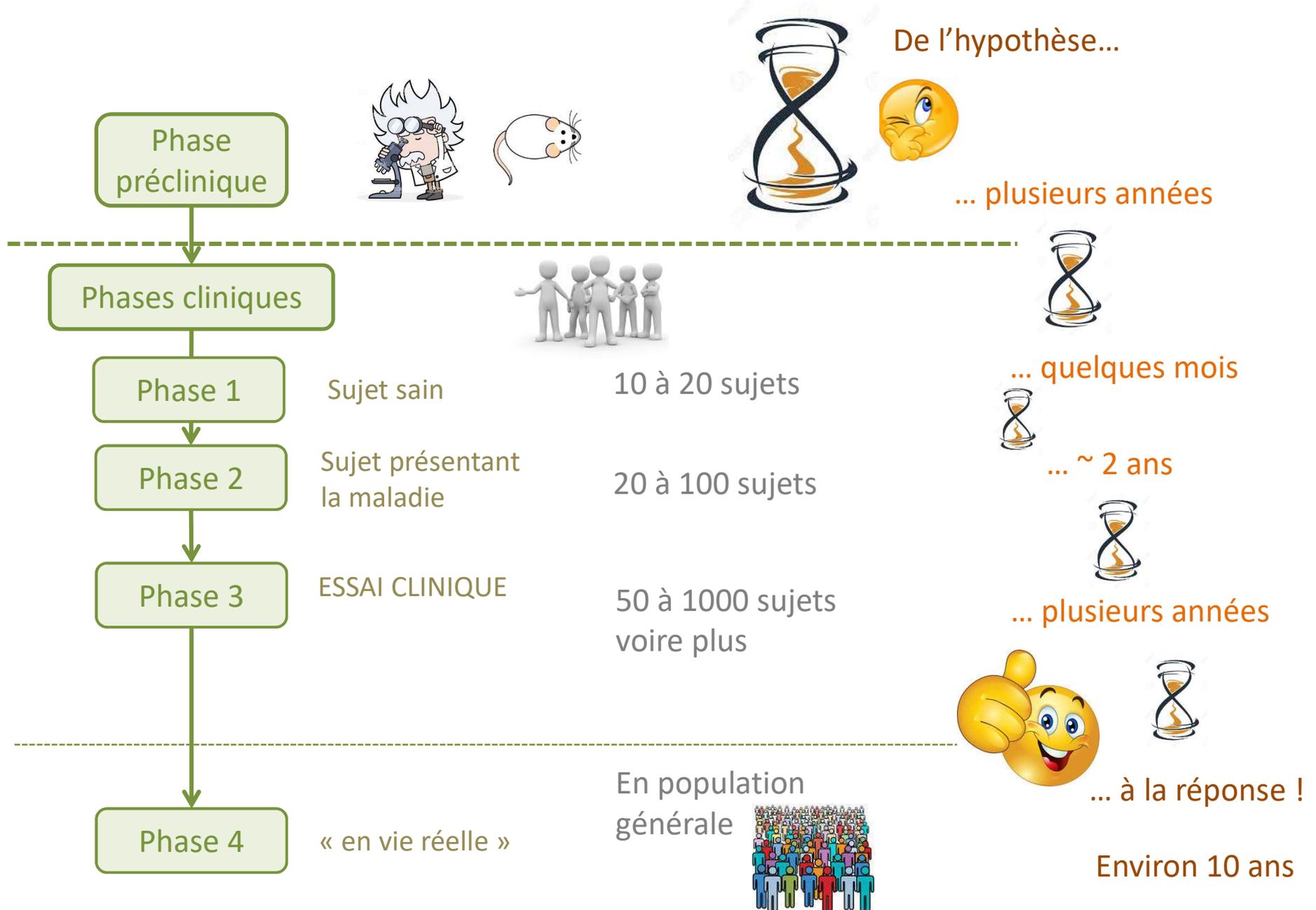
Ces études fournissent **un guide précieux pour le développement de nouvelles thérapies**, mais **ne peuvent pas remplacer l'essai clinique** parce que la **réponse des êtres humains** est le résultat de nombreux facteurs qui **ne peuvent être reproduits au laboratoire que de manière très partielle.**

Un nouveau médicament... de l'idée à l'utilisation dans le soin



Un nouveau médicament...

de l'idée à l'utilisation dans le soin



Evaluer l'effet d'une potentielle thérapeutique Contexte particulier de l'Ataxie de Friedreich

- **Maladie rare = peu de patients :**
 - Evolution « lente » (pas la même chez tous)
 - Contexte environnemental « variable »
 - Expression différente des symptômes sur plusieurs organes, ne débutant pas au même âge chez tous
 - Variation dans la durée d'évolution de la maladie

Méthodologie de l'essai: SOS !

Impression d'efficacité → Insuffisant

Nécessité de prouver une efficacité

Comment ?

Biomarqueurs

Un **biomarqueur** est une **caractéristique objectivement mesurée** et évaluée en tant qu'**indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique**. Les biomarqueurs peuvent être utilisés pour:

- le dépistage médical
- le diagnostic
- le pronostic
- la réponse à un traitement médical
- la rechute après un traitement
- la toxicité d'une molécule

Sur la base de leurs caractéristiques, ils peuvent être classés en biomarqueurs d'imagerie (CT, PET, IRM, Echographie,...), physiologiques (EEG, EMG, tests d'exercice,...) ou moléculaires (dans souffle, fluides biologiques ou biopsie).

Biomarqueurs

Pour être utilisé dans un essai clinique un biomarqueur doit être **validé par plusieurs étapes**:

- Preuve de concept
- Validation expérimentale
- Validation des performances analytiques :
 - sensibilité
 - spécificité
 - robustesse
 - précision
 - reproductibilité
- Standardisation du protocole

Donc les biomarqueurs sont importants?

OUI

La recherche et la validation de biomarqueurs est une **étape essentielle** pour **faciliter les essais cliniques** et **accélérer l'identification de thérapies efficaces.**

Participer à une étude sur des biomarqueurs permet de rendre les essais cliniques futurs plus rapides et efficaces.

Bases de données - Études d'histoire naturelle

Permutants de **connaître en détail les signes et symptômes de la maladie, son évolution, les paramètres le plus sensibles à sa progression**, donc :

- Choisir **les mesures plus appropriées comme objectifs** dans les essais cliniques afin de montrer un effet cliniquement significatif :
 - Échelles cliniques
 - Test fonctionnels (marche, dextérité, parole,...)
 - Activités de la vie quotidienne
 - Qualité de vie
- Sur cette base **estimer le nombre de patients à recruter et la durée d'un essai clinique.**
- Indépendamment des essais cliniques, **identifier les problèmes prioritaires pour la prise en charge.**



Dr. N. Friedreich

AACHEN

Prof. Jörg B. Schulz
University Hospital Aachen
Contact: Dr. Claire Didszun
Phone: +49 241 80 88253
Email: cdidszun@ukaachen.de

BONN

Prof. Thomas Klockgether
University Hospital Bonn
Contact: Dr. Ilaria Giordano
Email: ilaria_anna.giordano@ukb.uni-bonn.de

MARBURG / KASSEL

Prof. Katrin Bürk
University Hospital Marburg /
Paracelsus-Elena-Clinic Kassel
Email: buerk@med.uni-marburg.de

LONDON

Dr. Paola Giunti
University College London
Phone: +44 20 7837 3611
Email: pgiunti@ion.ucl.ac.uk

TÜBINGEN

Prof. Ludger Schöls
Hertie Institute for Clinical
Brain Research
Phone: +49 7071 2982057
Email: ludger.schoels@med.uni-tuebingen.de

BRUSSELS

Prof. Massimo Pandolfo
Université Libre de Bruxelles
Contact: Dr. Myriam Raï
Phone: +32 2 555 4115
Email: myriam.rai@ulb.ac.be

MÜNCHEN

Prof. Thomas Klopstock
Friedrich-Baur-Institute
Contact: Dr. Ivan Karin
Phone: +49 89 4400 57221
Email: ivan.karin@med.uni-muenchen.de

PARIS

Prof. Alexandra Dürr
Hôpital de la Pitié Salpêtrière
Contact: Sandra Benaich
Phone: +33 1 57 27 46 92
Email: sandra.benaich@upmc.fr

INNSBRUCK

Dr. Sylvia Bösch
Medical University Innsbruck
Phone: +43 512 504-0
Email: sylvia.boesch@i-med.ac.at

MADRID

Dr. Francisco Javier Rodríguez
de Rivera Garrido
Hospital Universitario La Paz
Phone: +34 9172 77444
Email: rodriguezderivera@yahoo.es

MILAN

Dr. Caterina Mariotti
Fondazione IRCCS Istituto
Neurologico Carlo Besta
Phone: +39 223 94 2269
Email: mariotti.c@istituto-besta.it



New EFACTS clinical sites



Hôpital Debré, **Paris**



Hôpitaux Universitaires de **Strasbourg**



Bambino Gesù Children's Research Hospital, **Rome**



Sant Joan de Déu Children's Hospital, **Barcelona**



Neurogenetics Unit, 1st Department of Neurology, Eginition Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian, University of **Athens**



National Ataxia Clinic, Adelaide & Meath Hospital Dublin, incorporating the National Children's Hospital & Academic Unit of Neurology, Trinity College **Dublin**

Essais cliniques: particularités de la thérapie génique

- Pas de volontaires sains
- Première phase avec très peu de patients (2-4 à la fois)
- Inclusion plus lente avec plus d'évaluations et surveillance
- Dosage de départ estimé déjà suffisant pour un effet thérapeutique potentiel, doses plus élevées testées ensuite
- Il est possible que les patients inclus dans un essai de TG ne pourront pas participer à un autre essai de TG
- Les essais initiaux sont susceptibles d'être suivis d'essais avec un plus grand nombre de patients, **si et seulement si TG prouvé sûr et efficace**, mais toujours plus petits que les essais avec d'autres traitements.

Backup slides

Pourquoi faisons-nous des essais cliniques?

Parce que seulement une **science rigoureuse** et une **réglementation rigoureuse** peuvent garantir la **transposition de la recherche fondamentale en thérapies efficaces** plutôt qu'en produits de marché inefficaces et marquer, en même temps, la **distinction nette** qui existe **entre la recherche de nouvelles thérapies et la tromperie des patients**.

Quel est alors le but des études pré-cliniques?

Il est de fournir le rationnel scientifique pour proposer l'essai clinique: évidence suggérant une **efficacité potentielle sans risques inacceptables de toxicité** ➔ **rapport risques-bénéfices probablement favorable.**

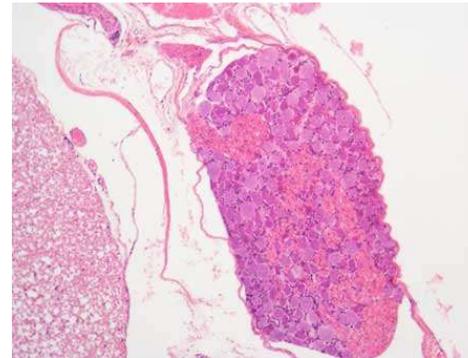
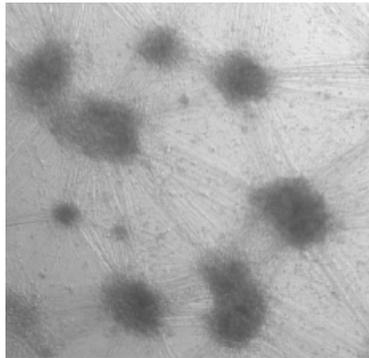
Quel est alors le but des études pré-cliniques?

Ces études vont analyser le médicament, qui a été **conçu sur des bases scientifiques**, dans le but de **déterminer son mode d'action et sa toxicité**, sur des **cellules isolées** (études in vitro) puis chez **l'animal**.

Les résultats de la recherche au laboratoire ne sont-ils pas suffisants?

Les **cultures cellulaires** ne sont que une **approximation** par rapport à la maladie humaine :

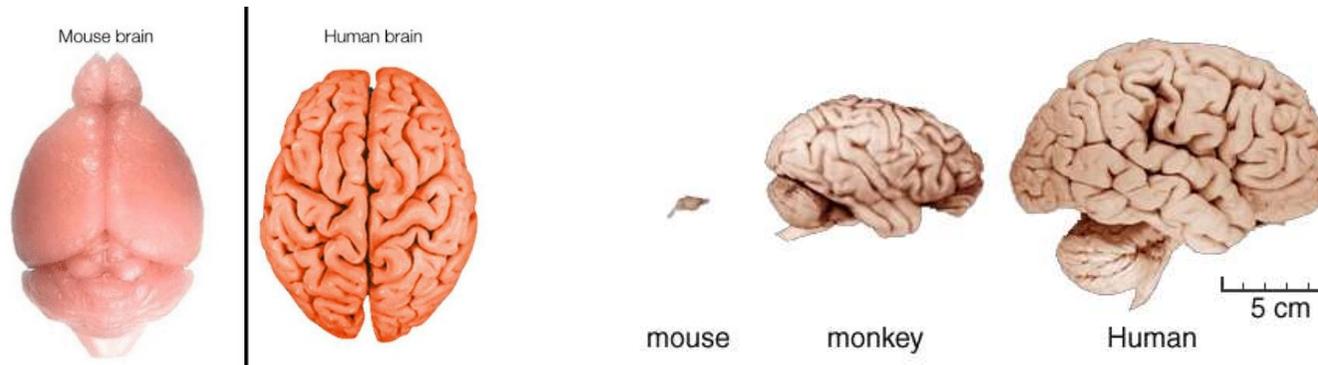
- cellules du sang ou de la peau vs. cellules atteintes par la maladie;
- cellules cultivés au laboratoire par rapport à cellules dans leur environnement naturel



Les résultats de la recherche au laboratoire ne sont-ils pas suffisants?

Les **modèles animaux** ne sont que une **approximation** par rapport à la maladie humaine :

- mécanisme de maladie artificiel (p.ex. délétion du gène frataxine dans des cellules spécifiques vs. expansion GAA partout), différente évolution de la maladie (semaines chez la souris, années chez les êtres humains);
- différences entre espèces (taille, anatomie, physiologie, biochimie, etc.).



Développement pré-clinique

Efficacité

- Identification d'un **effet sur paramètre(s) lié(s) au développement de la maladie**, p.ex. niveau de frataxine, stress oxydant...
- Si possible compréhension du **mécanisme d'action**.
- **Amélioration/correction des anomalies** présentés par des **modèles animaux/cellulaires**.
- Profil **pharmacocinétique** favorable après tests sur animaux: absorption, diffusion dans les tissus cibles (coeur, système nerveux), concentration atteinte, durée, dégradation, formation de métabolites...

Développement pré-clinique

Toxicité

- Tests sur **cellules en culture** : mort cellulaire, profils d'expression génique, génotoxicité.
- Tests sur **animaux** : symptômes (p.ex. vomissements), paramètres biochimiques (p.ex. anémie, tests hépatiques) et physiologiques (p.ex. insuffisance cardiaque), pathologie, détermination de la **NOAEL** (dose qui ne donne pas d'effets secondaires)

Développement pré-clinique

Toxicité

- Le passage à l'expérimentation clinique demande que un niveau acceptable de toxicité **selon la maladie à traiter et la durée du traitement** soit raisonnablement attendu.
- **Index thérapeutique (IT) = DL 50/DE 50**. Traditionnellement calculé par l'expérimentation animale comme le rapport entre la dose créant la mort chez 50 % des animaux (DL 50) et la dose nécessaire pour produire les effets désirés chez 50 % des animaux (DE 50). **L'IT doit être suffisamment large.**
- **Différents critères pour une maladie mortelle et traitement de durée limitée** (chimiothérapie d'un cancer) vs. **traitement à vie pour une maladie chronique.**

En resumé

Des résultats positifs, très prometteurs avec des cellules en culture ou chez la souris ne veulent pas dire qu'un traitement (thérapie génique ou autre) soit prêt à être utilisé chez les êtres humains.

Phase 1

Pourquoi la phase 1, on peut pas s'en passer et aller directement voir si le traitement est efficace?

- La phase 1 consiste à tester si le traitement est bien toléré, quels sont ses effets secondaires aigus, s'il ya une toxicité inattendue, y compris une aggravation des symptômes de la maladie.
- La phase 1 permet de collecter des infos essentielles sur l'absorption, diffusion, élimination ou persistance de l'agent thérapeutique.
- La phase 1 sert aussi à vérifier si le traitement à l'essai arrive à donner les effets pharmacologiques souhaités (engagement de la cible - "target engagement"), souvent mesurables seulement de manière indirecte, p.ex. augmentation de la frataxine dans les globules blancs plutôt que dans le cervelet.

Phase 1

Même si on ne peut pas encore conclure si le traitement à l'étude est sécuritaire et efficace, **la phase 1 permet de décider s'il faut continuer** avec un essai visé à évaluer son efficacité (en plus que les effets secondaires plus à long terme) ou pas.

La phase 1 donne aussi des informations essentielles pour les essais qui suivent : **dose(s) à tester, effets secondaires à surveiller, précautions à prendre,...**

Et donc les essais cliniques...

Phase 1

- Le médicament étudié est administré à un **petit nombre de volontaires sains** pour déterminer la **posologie optimale**, pour étudier sa **tolérance** et sa **toxicité** éventuelle. Dans un essai de phase I, les participants ne retirent pas de bénéfice direct en termes de santé, de leur participation.

Phase 2

- Le médicament étudié est administré à un **nombre limité** de patients dans des conditions spécifiques pour **tester son efficacité** et **répertorier ses effets indésirables**.

Phase 3

- Le médicament étudié est administré à un **nombre plus important** de patients pour **confirmer sa balance bénéfices/risques** et **étudier ses effets**.

Phase 4

- Le médicament est **mis sur le marché et utilisé par une population plus hétérogène**, dans d'autres conditions que celles des essais cliniques. Ses effets indésirables sont étroitement surveillés.

Traitements Symptomatiques

Lutter ≠ Attendre « Le traitement »

- Une « efficacité » relative mais réelle sur
Qualité de la marche, la station debout, assise, les transferts
 - ↳ Chutes / entorses, fractures / douleurs
 - Préserver l'autonomie dans la vie quotidienne
- Des traitements « efficaces »
 - Sommeil
 - Troubles urinaires etc...

Traitements Symptomatiques

Traiter/ Préserver

ce qu'aucune thérapie future ne « guérira »

- Prise en charge de la scoliose
- Préserver les amplitudes articulaires, éviter les raideurs
- Entretenir sa force musculaire, son endurance

Traitement Symptomatique

Envisager le futur: Préparer son avenir

- Estime de soi, de son corps après le diagnostic
- Scolarité, vie professionnelle
- Socialisation, vie familiale
- Une vie de « son âge » pas de « sa maladie »

Traitements symptomatiques/Recherche en soins courants et Essais cliniques futurs

- Une recherche aussi
 - Amélioration des soins
 - Bénéfice individuel/ Intérêt du suivi
 - Vécu/compréhension de la recherche
 - Préparation physique et psychologique aux essais
 - Optimisation de l'attente
- Intérêts pour les essais futurs
 - Homogénéisation des soins
 - Vécu différent de la recherche
 - Effet placebo / Effet prise en charge
→ biais d'interprétation potentiels

L'essai clinique... et la recherche clinique

messages

3. Une équipe multidisciplinaire pour accompagner le patient

Les partenaires

Laboratoires;
Associations;
Industriels...



Les équipes de
soins associées

Biologie, radiologie,
Pharmacie...

L'équipe de soins
« investigateur »

Le responsable légal
« promoteur »

Sécurité des patients;
Qualité des données.

Les centres
d'investigation cliniques
« CIC »

Accueil des sujets pour la recherche



Les instances
réglementaires

ANSM, CPP, CNIL...
Éthique, information,
protection des données...

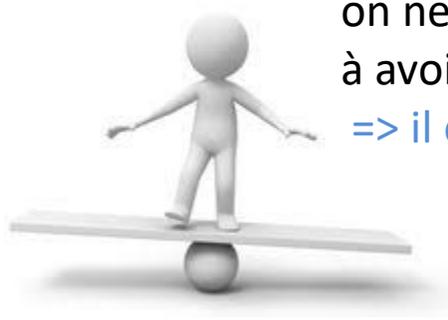
L'analyse des
données

L'essai clinique...

quelques messages

2. Pour répondre à une hypothèse

EQUIPOISE = notion préalable indispensable à effectuer la recherche



on ne sais pas **à priori** si le sujet a plus de « chance » ou plus de « risque » à avoir le traitement étudié ou le placebo
=> il est éthique de réaliser la recherche

Les résultats :

Toujours positifs : même en l'absence d'efficacité, c'est une avancée pour la recherche, et cela permet de tester d'autres hypothèses



Différents types de recherche clinique

- « sur la personne humaine » = Loi Jardé
 - Dite « interventionnelle » : nouveau médicament, nouvelle stratégie de chirurgie, nouveau dispositif...
 - Dite « à risque minime » : réalisation d'un examen en plus du soin comme une prise de sang, une radiographie...
 - Dite « non interventionnelle » : il n'y a pas d'acte médical en plus, mais on peut par exemple passer des entretiens, des questionnaires...
- « sur données » : à partir du dossier médical, sans rien faire de plus
- « sur collection biologique » : à partir de prélèvement de sang ou autre, conservés pour la recherche.

Recherche clinique interventionnelle

Participation à un Essai Clinique

Ce que l'on veut croire

- = Bénéficier d'un traitement efficace

La réalité: Essai= Essayer

- = Contribuer à évaluer les effets d'un candidat médicament ou d'une potentielle thérapie pour soi et les autres malades
- = Etre un « pionnier »

Evaluer l'effet d'une potentielle thérapeutique = résultats attendus inconnus

- **Effets « négatifs »**: indésirables graves ou non, connus ou inconnus, réversibles ou pas
- **Effets « positifs » / Efficacité**:
 - Chez tous ou chez seulement certains patients ?
 - Dans quel domaine ?
Cardiaque, Neurologique Motricité globale?
Coordination? Audition? Vision? Parole? Déglutition ?
 - Quelle intensité ?
Ralentissement de l'évolution?
Arrêt de l'évolution?
Amélioration ? Quel degré de réversibilité des symptômes ?

Evaluer l'effet d'une potentielle thérapeutique = résultats attendus inconnus

- **Effets « négatifs » / Effets « positifs »:**
 - Observables en combien de temps ?
 - Effet durable ?
 - Evolution « lente » (pas la même chez tous)
 - Contexte environnemental « variable »
 - Expression différente des symptômes sur plusieurs organes, ne débutant pas au même âge chez tous
 - Durée d'évolution de la maladie

Pourquoi ne pas offrir directement un traitement prometteur à tous ?

- Pour ne pas exposer les personnes les **plus faibles** à des **risques inconnus**, ce qui serait **éthiquement inacceptable**.
- Le recours à un traitement non éprouvé et dangereux est dit "de compassion". Il s'agit d'une catégorie entièrement arbitraire car **la compassion ne s'applique que lorsque l'on propose un remède sûr et potentiellement efficace**.
- Pour qu'un **remède soit déclaré efficace**, il faut **s'appuyer sur des données obtenues par des expérimentations cliniques rigoureuses**. Si de telles données ne sont pas disponibles, il n'existe aucune hypothèse légitime d'efficacité chez le patient, et donc pas de «compassion».

L'essai clinique...

quelques messages

1. Indispensable à la **preuve scientifique** de l'efficacité d'un médicament

Comparaison du nouveau médicament à un placebo (ou au traitement de référence)



Ne pas sous estimer l'effet du **placebo** :

quelques exemples : sujets répondant au placebo :

- migraine : 25%
- douleurs métastases osseuses : 30-40%
- hypertension artérielle : 30%
- ulcère intestin : 40-50%

Sur une **population cible** :

- Hypothèse d'efficacité
(mécanisme du médicament en laboratoire)
- Possibilité d'évaluation
(ex. échelle disponible; durée d'évolution;
fréquence des signes...)



Sélection des sujets de l'essai selon des **critères d'inclusion**.

Même chose pour les maladies rares?

Phase 2 - Phase 3

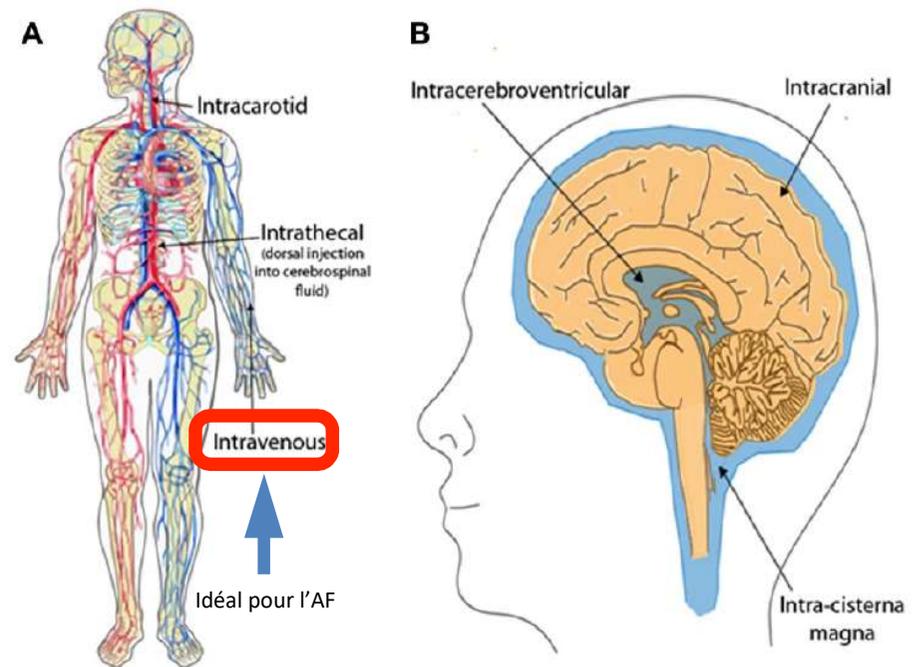
- Le nombre de patients étant plus limité, ces deux phases peuvent être fusionnées. Une approche souvent suivie est de **tester d'abord de biomarqueurs** et, si résultat encourageant, **élargir le nombre de patients et évaluer les résultats cliniques**. P.ex. l'étude MOXiE a d'abord évalué les résultats d'un test d'effort (biomarqueur) sur 69 patients, puis d'une échelle clinique (mFARS) sur un plus grand nombre de patients (± 100).
- Possibilité que un **traitement soit déjà approuvé sur la base de biomarqueurs** en attente d'avoir une démonstration d'efficacité clinique.

Développement pré-clinique : particularités de la thérapie génique

- Expression du gène introduit dans les cellules ciblées doit être suffisante mais pas excessive.
- Il faut éviter un excès d'expression du gène dans certains organes (surtout le foie).
- L'expression du gène introduit doit durer dans le temps et rester stable.
- Il faut prévenir les réponses immunitaires qui pourraient compromettre la réussite du traitement (voir expérience avec l'hémophilie).

Développement pré-clinique : particularités de la thérapie génique

- Le vecteur doit cibler les cellules atteintes par la maladie (neurones et cardiomyocytes pour l'AF).
- Différentes voies d'administration possibles en principe, mais chaque maladie demande une approche spécifique et donc un vecteur adapté.
- Le vecteur utilisé pour l'atrophie musculaire spinale (nourrissons) ne marcherait pas pour l'AF (enfants et adultes) ⇒ nécessité de développer et tester des nouveaux vecteurs.



Même chose pour les maladies rares?

Phase 1

- Peut être la même chose, mais **parfois la phase 1 se fait déjà sur des sujets atteints de la maladie si nécessaire pour obtenir des informations clé** (p.ex. avec un médicament dont l'effet n'est mesurable qu'en présence de la mutation qui cause la maladie, comme les HDACi dans l'AF).

Mais le placebo.. pourquoi? Tout le monde ne pourrait-il pas recevoir un traitement actif?

- Le placebo **sert de contrôle**; ceci afin d'empêcher le(s) bénéficiaire(s) ou d'autres personnes de savoir (avec leur consentement) si le traitement est actif ou inactif, car **les attentes en matière d'efficacité et d'effets indésirables peuvent influencer sur les résultats.**
- L'expérience des essais cliniques a montré que les patients qui prennent du placebo ont souvent une **amélioration de leurs symptômes** (durée 3 à 6 mois dans le cas de l'AF) mais aussi des **effets indésirables** comme céphalée, nausée, vertiges,...

Mais le placebo.. pourquoi? Tout le monde ne pourrait-il pas recevoir un traitement actif?

- Seul les **réponses au traitement pour lesquelles on peut démontrer une différence par rapport aux réponses au placebo prouvent ses effets bénéfiques ou délétères.**
- L'utilisation du contrôle placebo est donc **scientifiquement et éthiquement justifiée.**

Mais le placebo.. pourquoi? Tout le monde ne pourrait-il pas recevoir un traitement actif?

Il y a des mesures qui permettent de réduire au minimum l'administration de placebo si le traitement actif se révèle efficace et sécuritaire :

- D'abord dans plusieurs essais cliniques **la majorité des patients sont exposés au traitement actif** (randomisation 2:1, 3:1,...)
- Les essais cliniques sont surveillés par un **comité d'experts indépendants** (DSMB) qui **peut les modifier ou arrêter** si le traitement actif est clairement inefficace (p.ex. essai IFNG) ou toxique, mais aussi s'il est clairement supérieur au placebo.
- Il est possible d'introduire des **analyses des résultats partiels d'un essai clinique** (interim analysis) et de **modifier l'essai "en cours de route"** (adaptive design) afin d'**accélérer l'acquisition des résultats définitifs**.

Candidats médicaments... Une énorme sélection

Eviction de candidats possible à chaque étape....

