

XXIVèmes Rencontres Nationales de
Pharmacologie Clinique
Giens 04-07 Octobre 2008

Table Ronde N°1 :

Pertinence des critères d'évaluation
utilisés dans les essais cliniques sur la
maladie d'Alzheimer

Contexte

— Problème de santé publique majeur, identifié en tant que tel au niveau international

- Plan Alzheimer en France

— Difficultés méthodologiques des essais cliniques

- Echecs récents de programmes de développement, y compris en phase 3

— Place de la France dans la compétition internationale

— Guideline européen juillet 2008

Domaines abordés

Traitements symptomatiques

'Disease-modifying drugs'

Sélection des patients

Critères de jugement

Evaluations cliniques

Biomarqueurs

existant et limites

développements possibles

actions de validation

pertinence/remboursement

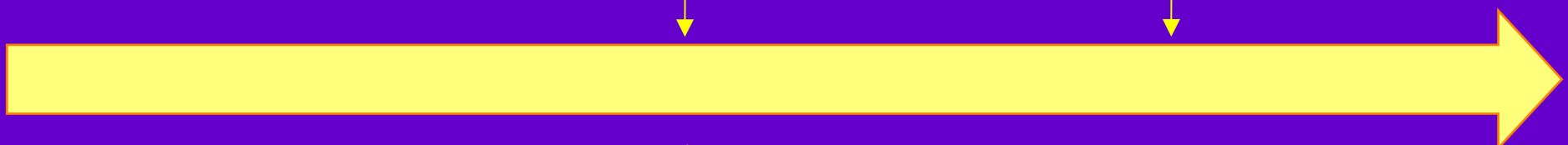
utilisation pratique

Qu'est-ce que la maladie d'Alzheimer?

**stade
préclinique**

**premiers
symptômes**

**diagnostic
aujourd'hui**



Troubles de
mémoire

Démence

>20 ans

3–5 ans

Un diagnostic plus
précoce pourrait permettre
de mieux étudier l'efficacité
des thérapeutiques
'disease-modifying'

Biomarqueurs pour un meilleur « typage » des patients à un stade de démence inclus dans les essais cliniques

Critères cliniques de sélection complétés par

Critères biologiques : LCR

- marqueurs : A β 1-40, A β 1-42, formes tronquées A β , tau et P-tau
- nécessité d'une standardisation (PHRC, Sté biologie clinique)

【 *et (ou)*]

Critères d'imagerie :

- IRM volumétrique : évaluation des lésions vasculaires (lacunes, anomalies de la substance blanche), présence d'une atrophie hippocampique,
- [18F]-FDG-TEP
 - 【 nécessité d'une standardisation (PHRC, société de médecine nucléaire)
- pour demain : marqueurs de plaques

Ajustements sur facteurs pronostiques / analyses en sous-groupes

- Genotypage ApoE4 nécessaire (et actuellement largement généralisé dans les essais thérapeutiques)

Systematiser le « typage » des malades dans les centres experts

Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria

Bruno Dubois*, Howard H Feldman*, Claudia Jacova, Steven T DeKosky, Pascale Barberger-Gateau, Jeffrey Cummings, André Delacourte, Douglas Galaska, Serge Gauthier, Gregory Jicha, Kenichi Meguro, John O'Brien, Florence Pasquier, Philippe Robert, Martin Rossor, Steven Salloway, Yaakov Stern, Pieter J Visser, Philip Scheltens

Lancet Neurol., 2007

1 Major Criterion

A. An episodic memory disorder

- Progressive change in memory function (patient or informant)
- Evidence of a recall deficit that does not normalize with cueing
- Deficit isolated or associated with other cognitive changes

+ 1 or more Minor Criterion

B. Structural: atrophy of medial temporal lobe (MRI)

and / or

C. Biological: changes in biomarkers (CSF)

and / or

D. Functional: neuroimaging pattern on PET

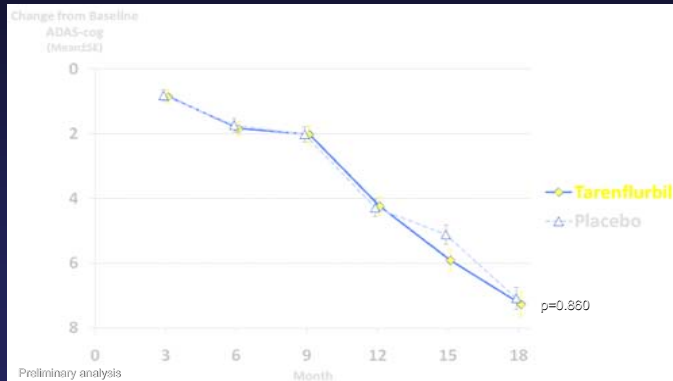
Validation en cours

Durée de difficultés du développement de candidats disease-modifiers

Profil de progression sous placebo

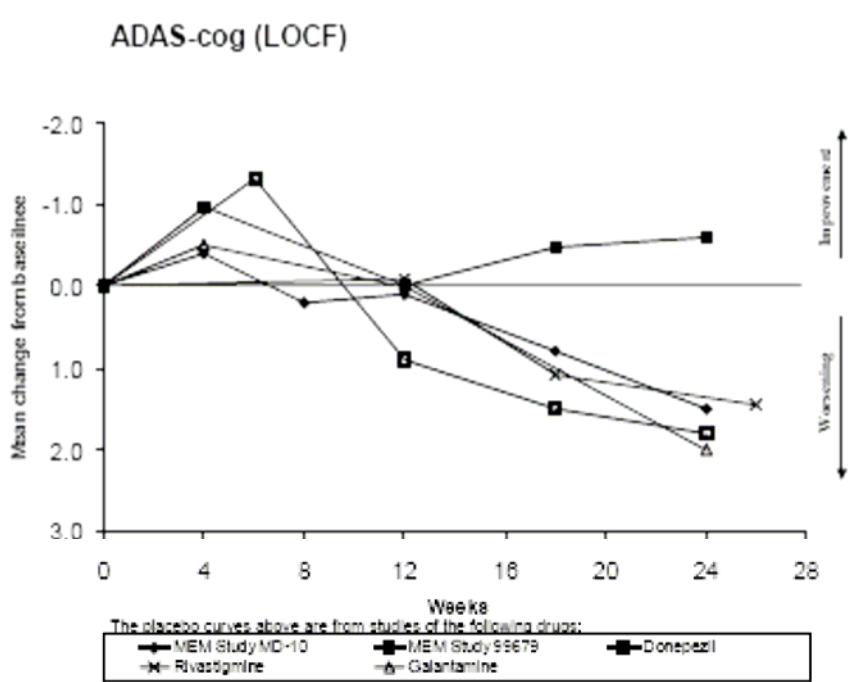
Progression clinique plus lente dans les formes précoces que dans les formes plus avancées

Phase III Tarenflurbil ICAD - Green et al., 2008



Étant donné l'impact négatif pour tous les acteurs des contraintes de durée (et difficultés) des essais thérapeutiques de candidats disease-modifiers, accorder une protection supplémentaire des données.

Reconsidérer l'acceptabilité d'études contre placebo en monothérapie sur des durées de 6-9 mois



Discussions actuelles sur les amplitudes d'effets et pertes de chances avec les produits disponibles.

Les critères cliniques de jugement

Cognition : ADAS-cog

- *Pas d'échelle de Giens*
- NTB : pas de supériorité évidente en fonction des données actuelles (à un stade démentiel)
- Amélioration de l'évaluation des fonctions exécutives et de l'attention, par l'utilisation des items additionnels
- Pont à étayer avec pratique clinique

Fonctionnel : ADL

- Harmoniser les conditions d'utilisation, d'autant que statut récent de critère primaire
- Améliorer la connaissance des outils par l'analyse détaillée des données existantes
- Nécessité d'une réflexion sur l'évolution de l'outil avec les évolutions sociétales

Training

Réserves par rapport au concept de répondeur

Les biomarqueurs pour l'évaluation de l'effet « disease-modifier »

Recommandation CHMP

- « ...a clinical effect must be accompanied by strong supportive evidence from a biomarker programme. »

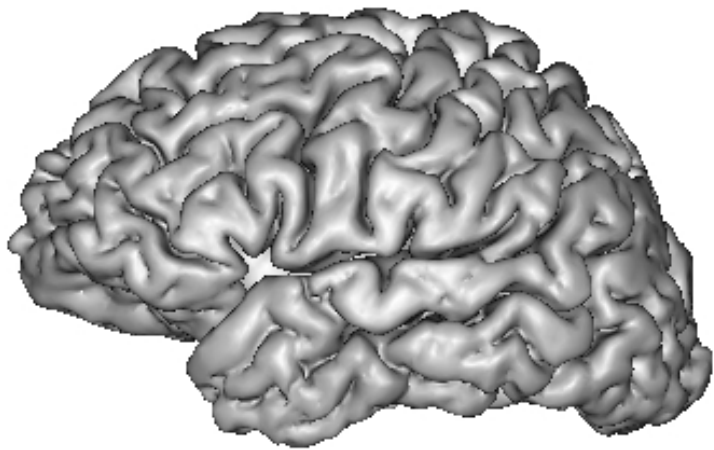
Validations en cours

Imagerie :

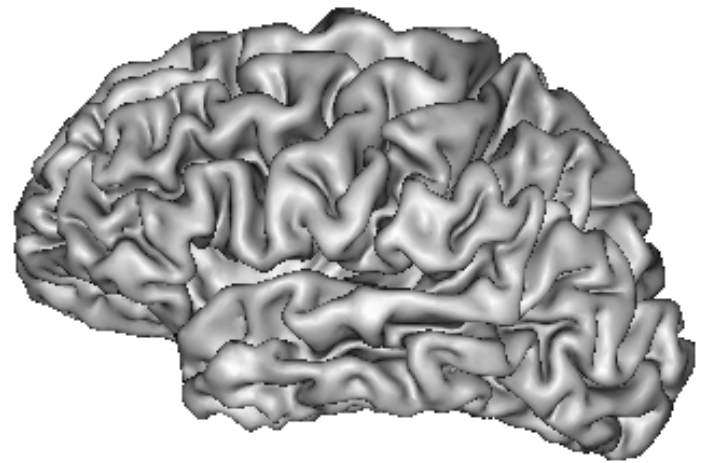
- IRM volumétrique: atrophie hippocampique et cérébrale globale, expansion ventriculaire
- [18F]-FDG-TEP
- Ligands plaques (PIB...) en fonction du mécanisme d'action

Marqueurs biologiques :

- LCR : A β 1-40, A β 1-42, formes tronquées A β , tau et P-tau
- Pour vérifier un effet biologique, ou dans le cadre d'études ancillaires



Sujet Sain



Patient Alzheimer