

Table Ronde N°1 : Pertinence des critères d'évaluation utilisés dans les essais cliniques sur la Maladie d'Alzheimer.

Modérateur « académique » : Régis Bordet

Modérateur « industriel » : Philippe Truffinet

Coordinateur : Joël Ménard

La table ronde (TR) n°1 'Pertinence des critères d'évaluation dans les essais cliniques sur la maladie d'Alzheimer' s'est inscrite dans un contexte international de développement de molécules innovantes par les firmes pharmaceutiques et de recherche de cibles thérapeutiques au niveau académique. L'opportunité de la TR a été renforcée par le plan gouvernemental sur la maladie d'Alzheimer, qui a pour objectif de fédérer la recherche dans ce domaine à l'échelon national. Le contexte est aussi celui du maintien de l'attractivité de la France pour la réalisation des essais cliniques dans un domaine où la France a eu une position historiquement forte. Le travail de la TR a été guidé par la publication en juillet 2008, par l'EMA, du guideline européen pour le développement des médicaments dans la maladie d'Alzheimer. L'analyse de ce guideline a servi de fil conducteur au travail de la TR, en mettant en lumière les évolutions de ce guideline par rapport au guideline précédent de 1997. Les travaux de la TR ont porté principalement sur deux des trois approches thérapeutiques recensées dans le guideline – les traitements symptomatiques et les *disease-modifying drugs* – à l'exclusion de l'approche de prévention primaire. La discussion s'est focalisée sur deux aspects principaux : (i) l'amélioration de la sélection des patients dans les essais cliniques ; (ii) les critères de jugements cliniques et les biomarqueurs.

Des guidelines en évolution

Le nouveau guideline européen reprend les principes du précédent en les étoffant (il est passé de 7 à 19 pages) et en apportant quelques évolutions. La nécessité de démontrer un effet sur deux critères primaires d'évaluation est complétée par la spécification que le deuxième critère, aux côtés du critère cognitif, doit être le critère fonctionnel (supprimant la possibilité que ce soit l'évaluation globale, qui devra être un critère secondaire). Concernant les *disease-modifying drugs*, il est maintenant précisé que pour obtenir pleinement cette indication, des résultats « convaincants » sur des biomarqueurs permettant d'objectiver un effet sur les mécanismes neurobiologiques ou physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer doivent être obtenus. Une remarque essentielle est que ce guideline européen donne des orientations pour le développement des molécules essentiellement au stade de démence. Les membres de la TR ont souligné le besoin de prendre en compte également les stades pré-dementiels de la maladie d'Alzheimer, évolution anticipée dans le guideline qui prend note de l'existence de critères de diagnostic de recherches en cours de développement.

Comment optimiser la sélection des patients inclus dans les essais ?

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer au stade de la démence dans les études cliniques repose actuellement sur les critères de démence type Alzheimer du DSM-IV et de maladie d'Alzheimer du NINCDS-ADRDA, qui sont essentiellement cliniques. Cependant, leur manque de spécificité conduit à inclure une proportion non négligeable de patients qui n'ont pas une authentique maladie d'Alzheimer (qui pourrait s'élever à 15%). Les nombreuses recherches récentes sur des biomarqueurs ont montré les gains de spécificité qui peuvent être obtenus, notamment (i) au plan biologique, par une ponction lombaire permettant l'analyse des concentrations d'A β 1-42, d'A β 1-40, des formes tronquées d'A β , de tau total et des

formes phosphorylées de tau (Phospho-tau). ; (ii) au plan de l'imagerie, par une IRM permettant d'objectiver l'atrophie hippocampique et l'absence (ou présence) de lésions vasculaires (lésions de substance blanche, infarctus silencieux ou micro-saignements) et d'un PET-scan au FDG permettant de montrer l'hypométabolisme notamment pariéto-temporal. Les recherches ont également montré l'intérêt potentiel de marqueurs radio-marqués des plaques amyloïdes en PET-scan, mais dont l'utilisation actuelle est encore limitée.

On observe une utilisation croissante des biomarqueurs dans les bilans d'entrée des études cliniques, et les critères d'analyse des IRM dépassent de plus en plus souvent la simple exclusion de lésions tumorales ou vasculaires pour intégrer l'atrophie hippocampique. De plus, un génotypage, notamment de l'apoptoséine E, est maintenant généralement réalisé. En parallèle, des ponctions lombaires sont réalisées de plus en plus systématiquement, en routine et hors études cliniques dans les centres de recherche. De plus, des travaux de standardisation sont en cours, concernant les marqueurs du LCR avec la société de biologie clinique, et le FDG PET scan avec la société de biologie nucléaire. La TR a recommandé de renforcer cette systématisation, et a souligné qu'il y avait là un savoir-faire des centres de recherche français intéressant dans leur attractivité au plan international.

Dessin d'étude, placebo et durée des études :

Les discussions ont principalement concerné deux difficultés des dessins des études Alzheimer : le contrôle placebo, et la durée des études pour des *disease-modifiers*.

La tension entre les besoins d'études contre placebo suffisamment longues et leur acceptabilité est particulièrement vive concernant les traitements symptomatiques (pour lesquels des études en monothérapie sont réalisées ; dans le cas de *disease-modifiers*, la pratique a entériné des études en *add-on*). Les effets placebo observés dans des études de moins de 6 mois ont généralement été importants. Il est de plus possible que cet effet aille croissant avec l'évolution des conditions d'études.

La durée des études dans le cas des *disease-modifiers* est actuellement fréquemment de 18 mois, en ligne avec les recommandations de l'EMA. Il semble, dans quelques expériences récentes, que les pentes actuelles d'évolution soient peut-être plus faibles que par le passé, et que la progression clinique soit plus lente dans les premiers 6 à 9 mois d'étude, comme dans l'étude du *tarenflurbil* présentée au congrès ICAD 2008. Il a été noté que ces contraintes de durée, jointes au risque très élevé d'échec, risquent de freiner les recherches à venir malgré l'ampleur des besoins médicaux, et il a été suggéré que des mesures de protection supplémentaire des données pourraient être appropriées dans ce contexte.

Quels critères de jugements :

Deux points principaux ont été abordés : quelle est la pertinence des critères cliniques et leurs modalités d'application ; quels sont les paramètres qui peuvent être intégrés dans un programme de biomarqueurs.

Les évaluations cognitives ont récemment fait l'objet de débats, concernant la sensibilité de l'ADAS-cog, devenue l'outil standard d'évaluation, et l'intérêt éventuel d'utiliser d'autres instruments, de développement plus récents, tels que la batterie NTB. Les membres de la TR ont estimé que l'ADAS-cog restait un instrument qui a fait la preuve de sa sensibilité à une action pharmacologique, et que les autres instruments n'avaient pas à ce jour fait la preuve de leur supériorité. Ils ont exprimé leur intérêt dans les extensions de l'ADAS-cog, en incluant des items additionnels évaluant les fonctions exécutives et les fonctions attentionnelles, et recommandé des entraînements et formations à ces items actuellement moins bien connus. Instrument de recherche, l'ADAS-cog n'est pas un instrument utile dans la pratique clinique. Ce décalage conduit au besoin de mieux documenter et traduire la

pertinence clinique d'un bénéfice observé sur l'ADAS-cog dans des essais cliniques, par exemple par des études de corrélation entre divers instruments.

Concernant la dimension fonctionnelle, ce sont essentiellement deux échelles qui sont actuellement utilisées dans les études cliniques : l'ADCS-ADL et la DAD. Ces échelles ont essentiellement été utilisées en tant que critères d'évaluation secondaires (jusqu'à maintenant), et dans ce cadre n'ont pas fait l'objet de la même harmonisation de conditions d'utilisation que les évaluations cognitives et globales. Dans les conditions actuelles d'emploi, leur variabilité apparaît comme plus grande que celle des évaluations globales. Il a donc été recommandé par la TR qu'un travail de validation soit mené par les centres experts français, à l'instar de ce qui a été fait précédemment pour l'ADAS-cog. Il a également été recommandé de mener des actions d'entraînement des cotuteurs. Par ailleurs, il a été recommandé d'utiliser les bases de données existantes pour mieux analyser les propriétés de cette dimension.

La notion de répondeur, n'a pas été considérée comme appropriée car elle dichotomise, sur un seuil arbitraire et discutable, des distributions continues dans le cas de la maladie d'Alzheimer.

Concernant les biomarqueurs, les paramètres pour lesquels a été montrée une progression sur la durée d'une étude clinique sont des paramètres d'imagerie : (i) la volumétrie globale et hippocampique déterminée en IRM ; (ii) le PET FDG. L'intérêt potentiel d'autres marqueurs est dépendant des mécanismes d'actions étudiés (par exemple marqueurs liés à la cascade amyloïde pour une action sur cette cascade). Néanmoins, il est apparu à la TR que les études cliniques pouvaient constituer un support de recherches sur les biomarqueurs, sous forme d'études ancillaires.