

Atelier n°1 - Pertinence des critères d'évaluation utilisés dans les essais cliniques sur la maladie d'Alzheimer.

Régis Bordet

« Assez paradoxalement, nous avons commencé par préciser la définition de cette pathologie pour bien distinguer la maladie d'Alzheimer de la démence, qui n'en reste qu'une étape. Avant que le patient n'atteigne ce stade, la maladie progresse et évolue. Cette nuance est fondamentale pour les essais cliniques futurs, notamment concernant les médicaments qui tendent à modifier l'évolution de la maladie.

Nous avons d'abord recensé les moyens dont nous disposons pour identifier avec certitude ces patients atteints de maladie d'Alzheimer qui ne sont pas encore déments. En effet, à ce stade, on estime aujourd'hui, qu'une fois sur quatre, on se trompe dans le diagnostic. Avec des biomarqueurs, on identifie plus rapidement les patients atteints par la maladie.

Au-delà de la clinique, deux outils permettent de s'en assurer : l'imagerie avec l'IRM lorsque l'on observe une atrophie hippocampique, ou bien le PET scan avec utilisation du FDG ; le dosage de marqueurs spécifiques dans le LCR. On s'achemine peu à peu, vers une sorte ' kit' des biomarqueurs qui permettent d'identifier les malades.

La clé de voûte de l'évaluation dans les essais reste la pente de déclin cognitif aujourd'hui évalué par des échelles cognitives et comportementales. L'une des conclusions de notre table ronde met en avant que finalement nous n'avons pas vraiment de grands progrès à faire en termes d'échelle. On peut les modifier à la marge, pour ajouter quelques fonctions, mais la mise au point de nouvelles échelles n'est pas apparue une nécessité.

Dans les recommandations de l'agence européenne du médicament, les produits qui visent à modifier le cours évolutif de la maladie doivent, au delà du seul effet clinique, démontrer qu'ils ont également un effet sur un biomarqueur afin d'étayer l'effet sur le déclin cognitif. Parmi les biomarqueurs disponibles, nous avons considéré que l'imagerie était le meilleur biomarqueur pour corroborer l'effet clinique.

Au-delà du nombre d'essais cliniques en cours qui sont autant d'espoirs, les résultats décevants de plusieurs essais présentés à l'ICAD, en juillet à Chicago, rendent plus que jamais nécessaire l'amélioration de la sélection et de l'évaluation des patients dans les essais thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer. »

Workshop 1 – Pertinence of the evaluation criteria used in clinical trials on Alzheimer’s disease.

Régis Bordet

“Somewhat paradoxically, we began by specifying the definition of this pathology to make a clear distinction between Alzheimer’s and dementia, which is just one stage of the disease. Before the patient reaches this stage, the disease progresses and evolves. This nuance is fundamental for future clinical trials, particularly concerning medicinal products made to alter the course of the disease.

Firstly, we listed the means available to us to identify with certainty patients with Alzheimer’s who are not yet demented. At this stage, we estimate that one case in four is currently being misdiagnosed. With biomarkers, patients affected by the disease are being identified more quickly.

Beyond clinical medicine, two tools make it possible to be sure of this: MRI imaging when hippocampus atrophy is observed and PET scanning using FDG via the level of specific CSF markers. We are gradually moving towards a kind of biomarker ‘kit’ making it possible to identify patients.

The key to trial-based evaluation remains the progression of cognitive decline, which is currently evaluated by cognitive and behavioural scales. One of the conclusions of our roundtable was that there is in fact little progress to be made in this area. The scales could be amended slightly to add a few functions, but the development of new scales did not appear to be necessary.

*In the recommendations of the **European Medicines Evaluation Agency**, products that aim to modify the course of the disease must, in addition to clinical effect, demonstrate that they influence a biomarker in order to support the effect on cognitive decline. From the available biomarkers, we considered that imaging was the best means of corroborating clinical effect.*

Over and above the number of clinical trials underway, which carry as many hopes, the disappointing results of several trials presented to the ICAD in Chicago in July make improvements in the selection and evaluation of patients in therapeutic trials on Alzheimer’s disease a more pressing need than ever before.”