PROMESSES

Webinaire 12 avril 2023

La recherche Clinique : quelques notions de base.

Danielle
Merle

Boehringer Ingelheim

Agenda

Qu’entend-ton par recherche Clinique ?
Les acteurs
Le protocole
La règlementation
Le consentement
Les résultats
Ex étude schizophrénie

Boehringer Ingelheim

Qu’entend-t-on par recherche clinique ?

- Qu’est-ce que la recherche clinique ?
- Les catégories de Recherche Impliquant la Personne Humaine
- Infographie du développement d’un médicament
- Les phases successives du développement d’un médicament
- Les étapes d’un essai clinique

Boehringer Ingelheim

Qu’est-ce que la recherche Clinique ?

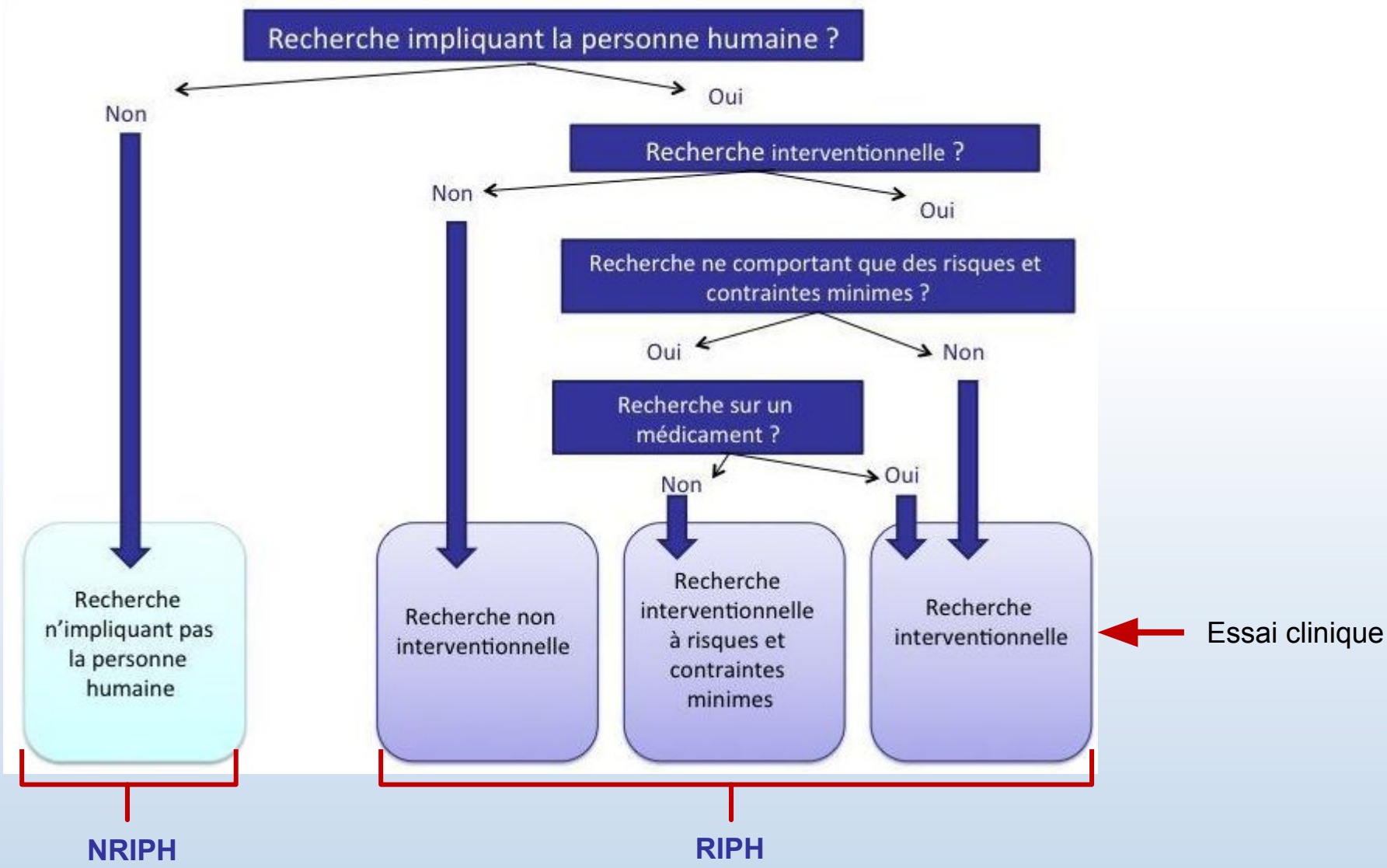
La recherche clinique désigne les différentes études scientifiques menées sur l’homme (volontaire sain ou malade) ayant pour objectif le développement des connaissances biologiques ou médicales.

Elle porte principalement sur l’amélioration des connaissances des maladies, la mise au point de nouveaux traitements ou dispositifs médicaux, des méthodes de diagnostic afin d’assurer une meilleure prise en charge des malades.

En recherche clinique il existe des études impliquant la personne humaine (RIPH) et des études n’impliquant pas la personne humaine (NRIPH).

Lors de cette présentation nous allons nous intéresser uniquement à un certain type de RIPH.

Typologie de la recherche



Les catégories de Recherche Impliquant la Personne Humaine

Ces catégories se différencient principalement par la nature de l'intervention prévue par le protocole de recherche (modifiant ou non de la prise en charge habituelle des participants) et le niveau de risque et de contraintes pour les personnes qui y participent.

Les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

→ Evaluation de l'observance d'un traitement prescrit dans le cadre du suivi habituel d'un patient.
Evaluer les bénéfices de l'association radiothérapie et chirurgie.

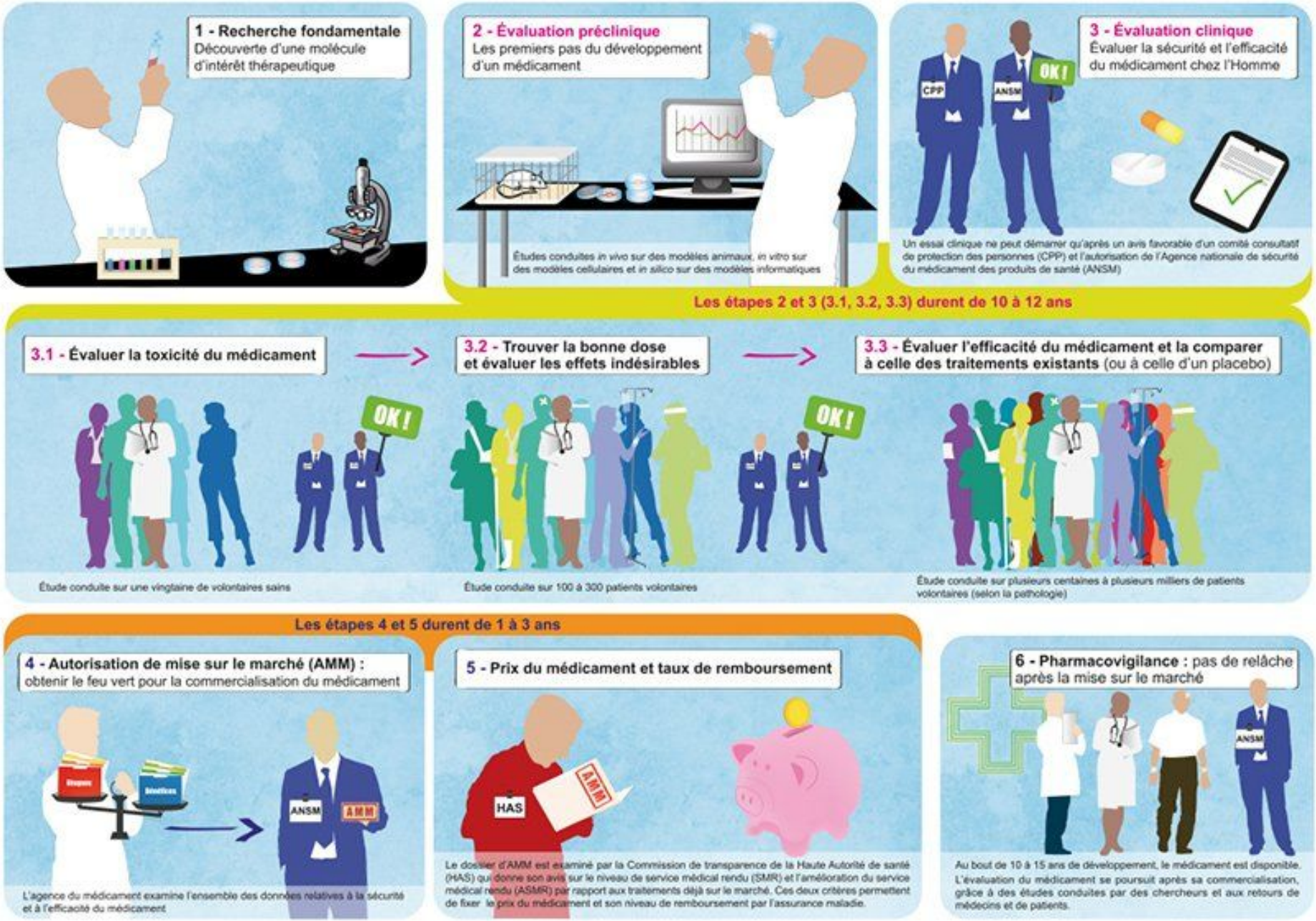
Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimes, (liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé).

→ Etude sur le suivi d'un médicament déjà commercialisé par une prise de sang supplémentaire.
Etude sur le suivi d'un patient avec HTA en télémédecine versus visite conventionnelle.

Les **recherches interventionnelles qui comportent une intervention non dénuée de risque** sur la personne qui y participe et non justifiée par sa prise en charge habituelle.

→ **Essai clinique**
Développement d'un nouveau médicament.
Développement d'une nouvelle technique de chirurgie.
Développement d'une thérapie génique ou cellulaire.

Sans recherche clinique, il n'y a pas d'innovation thérapeutique.


1 - Recherche fondamentale
Découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique
2 - Évaluation préclinique
Les premiers pas du développement d'un médicament
Études conduites in vivo sur des modèles animaux, in vitro sur des modèles cellulaires et in silico sur des modèles informatiques
3 - Évaluation clinique
Évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez l'Homme
CPP
ANSM
OK !
Un essai clinique ne peut démarrer qu'après un avis favorable d'un comité consultatif de protection des personnes (CPP) et l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament des produits de santé (ANSM)
Les étapes 2 et 3 (3.1, 3.2, 3.3) durent de 10 à 12 ans
3.1 - Évaluer la toxicité du médicament
3.2 - Trouver la bonne dose et évaluer les effets indésirables
3.3 - Évaluer l'efficacité du médicament et la comparer à celle des traitements existants (ou à celle d'un placebo)
OK !
OK !
Étude conduite sur une vingtaine de volontaires sains
Étude conduite sur 100 à 300 patients volontaires
Étude conduite sur plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients volontaires (selon la pathologie)
Les étapes 4 et 5 durent de 1 à 3 ans
4 - Autorisation de mise sur le marché (AMM) : obtenir le feu vert pour la commercialisation du médicament
ANSM
AMM
L'agence du médicament examine l'ensemble des données relatives à la sécurité et à l'efficacité du médicament
5 - Prix du médicament et taux de remboursement
HAS
AMM
Le dossier d'AMM est examiné par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) qui donne son avis sur le niveau de service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux traitements déjà sur le marché. Ces deux critères permettent de fixer le prix du médicament et son niveau de remboursement par l'assurance maladie.
6 - Pharmacovigilance : pas de relâche après la mise sur le marché
ANSM
Au bout de 10 à 15 ans de développement, le médicament est disponible. L'évaluation du médicament se poursuit après sa commercialisation, grâce à des études conduites par des chercheurs et aux retours de médecins et de patients.

Les phases successives de développement d'un médicament

	Objectifs	Durée	Effectifs	Résultats
Phase I	Sécurité du médicament Etude du devenir dans l'organisme	De quelques Jours/mois	Volontaires/malades 10 à 50	70% des produits franchissent le cap des phases I
Phase II	Efficacité du produit Détermination de la dose optimale	De quelques Mois à 2 ans	Petits groupes homogènes de patients 50 à plus de 100	1/3 des produits franchissent le cap des phases I et II
Phase III	Etude du rapport bénéfice/risque Comparatifs	Plusieurs mois/années	Plusieurs centaines de patients	70% à 90% des produits en phase III sont retenus pour une demande d'AMM

A l'issue de la phase III, les résultats sont soumis aux autorités pour l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Phase IV	Etudes réalisées une fois le médicament commercialisé, sur un nombre de patients très important (plusieurs dizaines de milliers de personnes). Meilleure connaissance du médicament Evaluation de la tolérance à grande échelle (vraie vie) : détecter les évènements indésirables très rares non détectés préalablement.

Médicament BI actuellement en phase III

Les essais cliniques

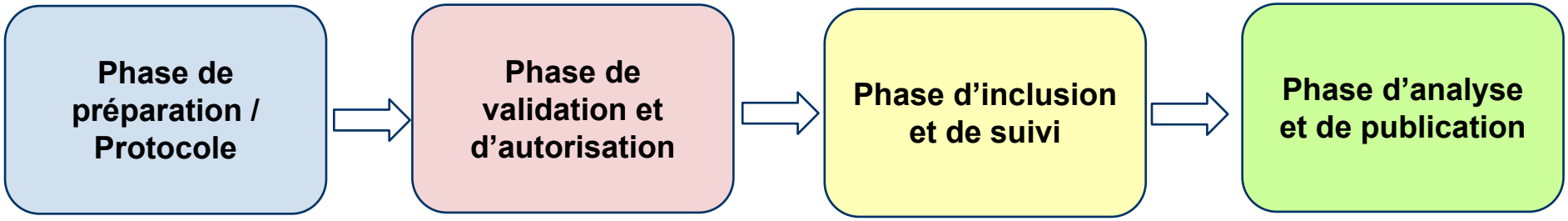
Les études cliniques sont la phase « pivot » du développement d'un médicament : elles sont organisées après les phases de recherche en laboratoire (phases précliniques), qui permettent de déterminer l'activité d'un produit et sa toxicité.

- Objectifs : évaluer et préciser la sécurité d'emploi, le devenir du produit dans l'organisme et confirmer l'efficacité thérapeutique d'un médicament sur une maladie donnée.
- Très encadrées, elles respectent un protocole d'étude précis et ne sont réalisées qu'à certaines conditions :

  - Avoir pour but d'augmenter les connaissances médicales,
  - Être menés par des personnes compétentes,
  - Prendre toutes les mesures pour protéger les personnes qui se prêtent à la recherche,
  - Obtenir les autorisations réglementaires
  - Recueillir le consentement des personnes qui participent à la recherche

Sans recherche clinique, il n'y a pas d'innovation thérapeutique.

Les étapes d'un essai clinique



Ecrire de manière très précise la question scientifique à laquelle on souhaite répondre et à **rédiger le protocole de recherche** correspondant.
Sélectionner les centres participant.

Autorisation par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP).

Début « opérationnel » de l'essai avec l'inclusion des patients. Les informations recueillies au cours de l' étude sont adressées, de façon anonymisée, à un centre de gestion des données, qui vérifie la cohérence des informations et centralise l'ensemble des données dans une base informatique.

Débute lorsque la base de données est complète, gelée et cohérente. L'analyse consiste à regrouper des données et à les traiter. Les résultats font l'objet d'un rapport d'étude, d'un résumé publié sur www.clinicaltrials.gov ou www.clinicaltrialsregister.eu puis éventuellement d'une publication lors d'un congrès scientifique et/ou dans une revue scientifique.

Les Acteurs

Le promoteur

L'investigateur

Les autorités réglementaires : ANSM, CPP, CNIL et CNOM

Les participants

Les associations de patients

Boehringer Ingelheim

Le promoteur

Le promoteur est une personne physique ou morale (Laboratoire, institution, association) qui prend l'initiative de l'essai clinique. Il en assume les responsabilités et le financement.

- Il est responsable de toute l'organisation, de la mise en place et du suivi de l'étude.

- Il doit obtenir les autorisations réglementaires, contracter une assurance et déclarer à l'ANSM les évènements indésirables survenus pendant l'étude.

- Il s'entoure d'une équipe chargée :
  – d'écrire le protocole de recherche,
  – de s'assurer que les traitements prévus sont conformes à la question posée,
  – de suivre le bon déroulement de l'essai, de la conception à la publication des résultats, en respectant les « Bonnes Pratiques Cliniques".

Un essai clinique peut être mis en place simultanément par plusieurs équipes sur le territoire français. Il peut également être mené au niveau européen, voire international.

L’investigateur

L'investigateur d’une étude clinique est un professionnel de santé qui dirige et surveille sa réalisation, il doit justifier d’une expérience appropriée dans la conduite des essais cliniques. Ex Psychiatre dans un CHU.

Pour les essais cliniques de médicaments c'est obligatoirement un médecin.

- Recruté par le promoteur,
- Garant du bon déroulement scientifique de l’étude, du respect des exigences réglementaires, des Bonnes Pratiques Cliniques et des principes éthiques en vigueur,
- Applique le protocole validé ,
- S’assure du bon déroulement de l’étude, de sa mise en place jusqu’à sa clôture,
- Dirige et surveille la réalisation pratique de l’étude avec une équipe formée et qualifiée,
- Propose au patient de participer, l’informe, recueille son consentement et le suit pendant toute la durée de l’essai.

Les autorités réglementaires (1)

Organismes indépendants assurant le respect des réglementations en vigueur (éthique, type d' étude, méthodologie, paramètres de l'étude etc…).

Aucun essai clinique ne peut démarrer sans leurs accords

- Le **Comité de Protection des Personnes (CPP)**

  – Vérifie que l'essai clinique proposé est acceptable sur le plan scientifique et éthique, en veillant tout particulièrement à la **protection des personnes** et à la qualité de leur information sur l'étude.

  – Chaque comité comporte des personnes qualifiées en matière de recherche clinique, des professionnels de la santé, des juristes, des psychologues, des personnes compétentes en éthique et en épidémiologie et des représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

Les autorités réglementaires (2)

- L'**Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament et des p**
  de
  santé (ANSM)

Responsable de délivrer aux promoteurs les autorisations pour tous les essais cliniques interventionnels qui comportent une intervention possiblement à risque sur la personne, non justifiée par sa prise en charge habituelle.

– Evalue la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, avec l'objectif de s'assurer que la sécurité des personnes se prêtant à la recherche clinique est garantie. Si ces conditions ne sont pas présentes, elle peut s'opposer à un essai.

– Peut demander des informations complémentaires ou des modifications des protocoles des essais.

L'ANSM est l'autorité compétente en matière d'essais cliniques conduits en France. Elle peut suspendre ou arrêter un essai à tout moment.

Les autorités réglementaires (3)

- La **Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL)**

Veille au respect de la confidentialité des informations recueillies dans le cadre d'une recherche. Elle donne son autorisation sur la mise en place de tout fichier informatisé concernant un essai et les patients de cet essai.

– Le promoteur s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche.
– Le promoteur doit démontrer à tout moment la conformité avec le RGPD.
– Le promoteur s'engage à suivre la Méthodologie de référence MR-001 et est inscrit au registre des activités de traitement.

- Le **Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM)**

– Avant de démarrer une étude le promoteur est tenu d'informer le CNOM de tous les contrats passés avec les centres investigateurs

Le participant

Patient atteint de la pathologie étudiée ou volontaire sain en fonction de la phase de l'étude.

Il doit être affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficier d'un tel régime. Il doit donner son consentement libre et éclairé.

- Les patients qui pourront entrer dans un essai clinique doivent remplir un certain nombre de critères, appelés critères d'inclusion/exclusion ou critères d'éligibilité. Les critères d'éligibilité sont propres à chaque essai clinique.

- Chaque essai a un objectif précis ; c'est pourquoi certains malades, et pas d'autres, se verront proposer de participer à un essai, en raison de certaines de leurs caractéristiques.

- S'il répond aux critères d'éligibilité : on lui propose l' étude et il choisit d'y participer ou non.

Les associations de patients

La mission principale d'une association de patients est de promouvoir l'éducation, les soins, l'accompagnement du patient et de sa famille et la défense de leurs droits, dans toutes les régions du territoire national et œuvrer pour une égalité d'accès tant aux soins qu'à la recherche.

- Participer à une newsletter d'étude.
- Communiquer autour du contenu de l'étude (patients / grand public).
- Evaluer l'expérience patient.

Recherche d'opportunité d' étude → Conception de la recherche → Lancement soumission → Déroulement → Fin Communication

- Identifier et justifier un besoin pouvant motiver un projet.
- Proposer des idées de projet de recherche.
- Créer / relire les documents de l'étude (protocole, information…).
- Contribuer de façon factuelle au protocole.

- Partager / diffuser les résultats d'une étude.
- Vulgariser les résultats pour les rendre accessibles.
- Identifier les pistes d'études complémentaires.
- Evaluer l'expérience patient.

Une association de patients peut intervenir à tout moment d'une recherche ou même assurer le rôle de promoteur.

Le protocole

Un projet de recherche doit être conduit de façon rigoureuse pour que les résultats finaux soient justes.

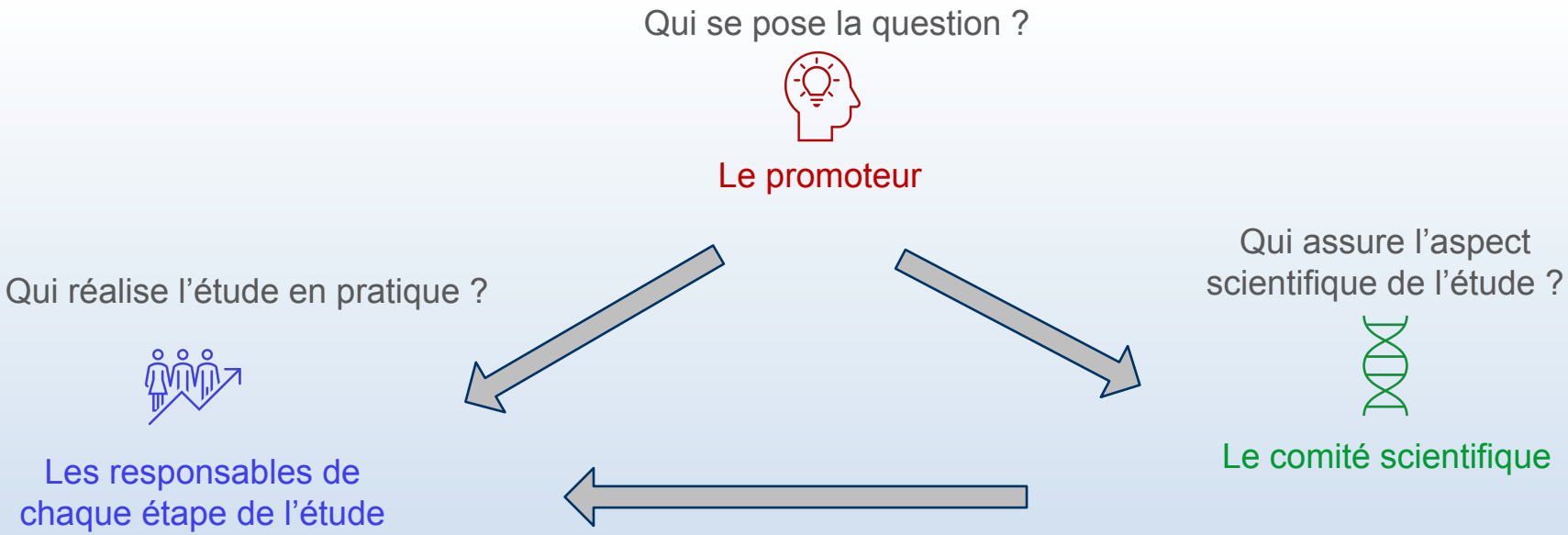
Cela impose de détailler la méthodologie et les motivations de la recherche.

Boehringer Ingelheim

Le contenu d'un protocole

Le protocole est le document qui décrit tous les détails de la conduite en pratique d'une étude clinique. Il doit être rédigé avant de débuter la recherche : c'est l' élément central de toute étude clinique et il en constitue sa ligne directrice. Il garantit que l'étude soit réalisée de la même manière dans chaque centre. Il doit contenir les réponses détaillées aux questions suivantes :

- Qui réalise l'étude clinique ?



Le contenu d’un protocole

- Qu’est-ce que je veux montrer ?

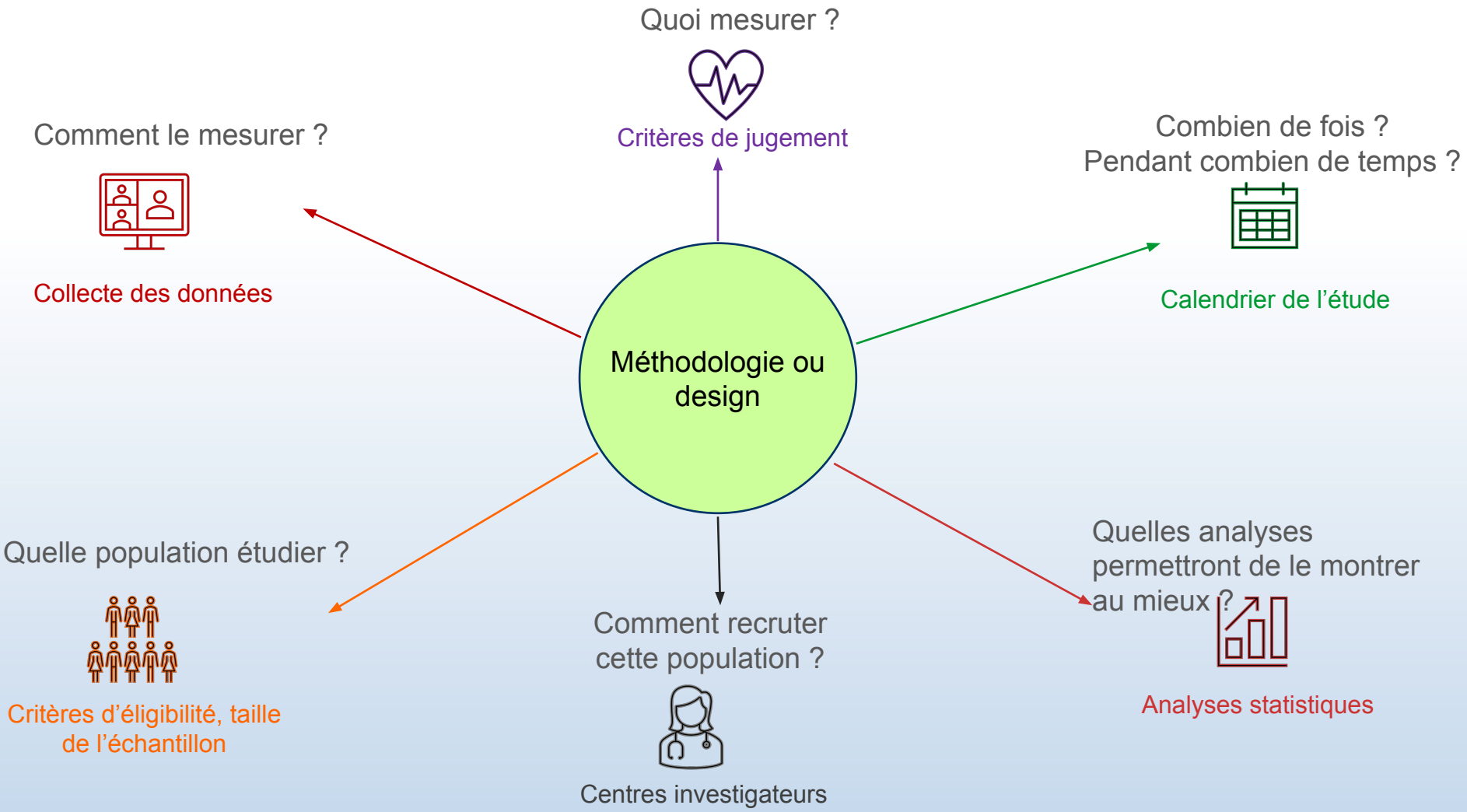
Description précise des objectifs de l’étude clinique (efficacité d’un traitement, décrire la qualité de vie des participants, tolérance d’un traitement etc…).

- Pourquoi faut-il travailler sur ce sujet ?

Description précise du rationnel (justification de l’étude et de ces motivations) et des bénéfices attendus (ce que cela va apporter aux patients et à la communauté scientifique).

Le contenu d'un protocole

- Comment puis-je le montrer ?



Le contenu d'un protocole

- Quels sont les risques de l'étude clinique ?

Description des risques anticipés, en particulier pour les participants (effets indésirables, impact psychologique, modification de la prise en charge etc…).

- Quelles mesures sont mises en place pour mitiger ces risques ?

Suivi rapproché des participants et comité de suivi indépendant

Pharmacovigilance (remonté des évènements indésirables observés)

- **Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo** : format d'étude le plus souvent utilisé.
- **Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par un comparateur actif.**
- **Essai en ouvert.**

La réglementation

Aspects législatifs

Les bonnes pratiques cliniques ICH-GCP

Boehringer Ingelheim

Aspects législatifs des essais cliniques

La recherche clinique est une étape essentielle dans l'évaluation des médicaments. Les études cliniques sont soumises à une méthodologie précise, mais également à des règles législatives, éthiques et de bonnes pratiques.

- 1947 : Code Nuremberg : principes fondamentaux d'éthique de la recherche biomédicale (suite aux expérimentations cliniques menées durant la seconde guerre mondiale).
- 1964 : Déclaration d'Helsinki : recherche thérapeutique ou non thérapeutique; introduction du comité d'éthique.
- 1988 : Loi Huriet-Serusclat (droit français)
  - Promoteur : personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale
  - Obligation de soumettre les protocoles de recherche clinique a un comité consultatif de protection des personnes.
  - Consentement libre et éclairé des patients se prêtant à la recherche clinique.
  - Sanction pénale en cas de non-respect.
- 2001 : Directive européenne "Recherche clinique" 2001/20/CE
  - Harmoniser les règles en matière de sécurité et de vigilance des essais thérapeutiques entre les différents états membres.
  - Créer une base de données européenne des effets indésirables Graves (EIG) « Eudravigilance »
- 2004 : Loi de Santé Publique : transposition de la directive dans la Loi française (entrée en vigueur le 27/08/2006)
- 2004 : Loi bioéthique et CNIL qui régissent les modalités d'utilisation du matériel d'origine humaine et de gestion des données individuelles.
- 2012 : Loi Jardé n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux Recherches Impliquant la Personne Humaine (entrée en vigueur le 17 nov 2016).
- 2014 : Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive 2001/20/CE (entré en vigueur le 31 janvier 2022).

Les Bonnes Pratiques Clinique

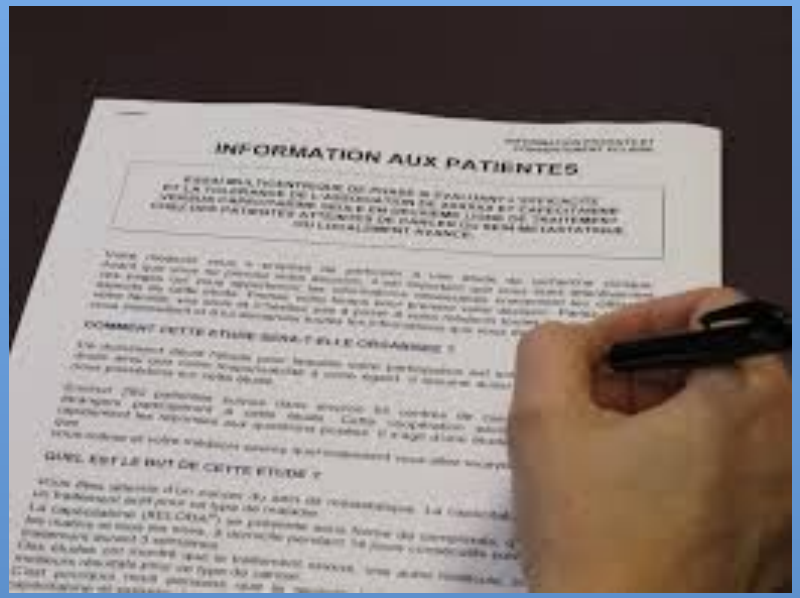
En 1996, lors d'une Conférence Internationale d'Harmonisation, un consensus a été atteint en harmonisant les bonnes pratiques des Etats-Unis, de l'Europe et du Japon. Un standard a ainsi été développé et adopté dans ces trois régions : **ICH E6 Good Clinical Practice**. Dernière révision juin 2017.

Les « **ICH-GCP** » : ensemble de normes internationales de qualité éthiques et scientifiques pour la conception, la conduite, la performance, la surveillance, les analyses et les rapports d'essais cliniques qui fournissent l'assurance que les données et les résultats sont crédibles et exacts et que les droits, l'intégrité et la confidentialité des patients sont protégés. Cela définit également les responsabilités du promoteur et des investigateurs.

Les deux objectifs principaux des ICH GCP sont :

- ✔ **La protection des droits, de la sécurité et du bien-être des patients participant à un essai clinique.**
- ✔ **La fiabilité des données recueillies dans le cadre des études.**

Le consentement



Boehringer Ingelheim

Formulaire d'information et de consentement

L'article L. 1122-1-1 du Code de la santé publique stipule qu'aucune RIPH ne peut être pratiquée sur une personne sans consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information prévue par l'article L.1122-1. Le consentement est donné par écrit, ou en cas d'impossibilité, attesté par un tiers.

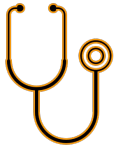
Les personnes qui participent à une étude clinique doivent recevoir une information lisible et intelligible afin de pouvoir donner un consentement libre et éclairé.
C'est en ce sens que le formulaire d'information et de consentement doit être rédigé par le promoteur.

Il doit contenir toutes les informations nécessaires pour que le participant puisse comprendre tous les tenants et les aboutissants de l'étude qui lui est proposée.

Le consentement est un accord signé qui confirme qu'un volontaire, sain ou patient, accepte de participer à une recherche clinique.

Que contient-il ?

Il contient toutes les informations utiles au participant pour qu'il puisse donner, ou non, son consentement pour participer à l'étude clinique, et ce de façon éclairée. La notice doit fournir les informations suivantes sur :



L'étude envisagée

- Son contexte.
- Ses objectifs et sa durée.
- Les bénéfices attendus.
- Les contraintes et les risques prévisibles.
- Le déroulement pour le participant (examens, prélèvements, tests pratiqués).
- Les alternatives médicales si elles existent.
- Les modalités de prise en charge, pendant, à la fin de l'étude ou en cas d'arrêt d'étude.

Les droits du participant

- Refuser de participer.
- Information claire, loyale, exhaustive.
- Confidentialité.
- Anonymat.
- Retrait.
- Accès, modification et suppression des données.
- Contacter à tout moment un des responsables de l'étude.
- Communication des résultats de l'étude.

Les aspects éthiques et réglementaires

- Gestion des données personnelles en accord avec le RGPD (ex. anonymisation, droit de rectification).
- Utilisation des données recueillies et leur devenir après la recherche.
- Personnes physiques ou morales ayant accès aux données.
- Les avis et autorisations des autorités compétentes (CPP, ANSM).

Une décision éclairée

Pour que le consentement de la personne soit réellement éclairé, les informations contenues dans la notice doivent être :

Honnêtes

Claires

Adaptées à son niveau de compréhension

La notice ne suffit généralement pas à elle seule : elle est **complétée par des explications fournies par les équipes soignantes et médicales (investigateurs).**

Le participant potentiel doit alors **disposer de suffisamment de temps pour digérer, s'approprier et comprendre toutes les informations** qui lui sont fournies avant de prendre une décision. Il doit poser toutes les questions nécessaires à la bonne compréhension de la recherche à l'investigateur.

Une fois qu'il est sûr d'avoir compris, il peut accepter ou refuser de participer à la recherche. **Il est primordial que cela se fasse libre de toute pression ou contrainte.**

Une fois la décision prise, cette dernière **devra obligatoirement être respectée.**

Les résultats

Boehringer Ingelheim

Un participant peut-il connaitre les résultats de l'étude ?

Les résultats globaux de tous les essais doivent êtres publiés.
Chaque participant à une étude a le droit de connaître les résultats globaux s'il le souhaite. Ils lui seront communiqués par l'investigateur.

- Les résultats globaux ne sont pas disponibles immédiatement après la fin de l'essai car l'analyse des données peut être longue, en général, il faut attendre au moins un an.

- Les résultats globaux sont aussi publiés sur les registres européens d'études cliniques (EudraCT et/ou CTIS).

- Publication dans des revues scientifiques ou lors de congrès.

Obligation de transparence des résultats

Article L1122-1 CSP

A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée a le droit d'être informée des résultats globaux de cette recherche, selon les modalités qui lui seront précisées dans le formulaire d'information et de consentement.

Article L1121-15 CSP

Les recherches impliquant la personne humaine et leurs résultats, à l'exception de ceux relevant du secret de la défense nationale, sont inscrits dans un répertoire d'accès public selon des règles déterminées par décret.

Exemple : Etude BI

Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du BIXX à 10 mg administré une fois par jour pendant 26 semaines chez des patients atteints de schizophrénie

Boehringer Ingelheim

Etude BI - Dates clés / Objectif par pays

Timelines de l'étude

Etapes	International	France
Final protocol	16-Dec-2020	
First initiation visit	07-Jun-2021	*09-Jul-2021*
First patient screened	*17-Jun-2021*	*01-Sep-2021*
First patient randomized	*19-Jul-2021*	*04-Oct-2021*
Last patient screened	*01-Sep-2023*	*01-Sep-2023*
Last patient randomized	*06-Oct-2023*	*06-Oct-2023*
Last patient Completed	*03-May-2024*	*03-May-2024*
Data Base Lock	*31-May-2024*	
Report Archived	*20-Sep-2024*	

Centres sélectionnés

Centres	Investigateurs	Villes
FRA1	Prof FAKRA	Saint-Etienne
FRA2	Dr ATTAL	Montpellier
FRA4	Pr SAUVAGET	Nantes
FRA7	Dr MISDRAHI	Bordeaux
FRA8	Dr SCHANDRIN	Nîmes
FRA9	Pr LLORCA	Clermont-Ferrand
FRA10	Dr COULON	Grenoble
FRA11	Dr BARTOLI	Toulon
FRA12	Pr JARDRI	Lille
FRA13	Dr GIORDANA	Nice
FRA18	Pr DRAPIER	Rennes
FRA19	Dr DONDE	Grenoble
FRA20	Dr ROUX	Versailles
FRA21	Pr SCHURHOFF	Creteil
FRA23	Dr TOMSA	Rouffach

Objectifs recrutement

Pays	Patients randomisés
Argentina	46
Brazil	24
Chile	33
Croatia	22
France	25
Hungary	14
Japan	80
Korea	29
Netherlands	14
Poland	34
Romania	35
Serbia	20
Slovakia	51
Spain	49
Ukrain	22
United States	98
TOTAL	**586**

A fin mars : 10 patients en Fr /240

Etude Multicentrique, internationale

Produit BI : amélioration de la cognition

Les 7 domaines cognitifs les plus altérés chez les patients atteints de schizophrénie et leur impact sur le fonctionnement quotidien.

Attention et vigilance

Capacité à suivre une conversation

Apprentissage verbal et mémoire

Se souvenir de ce qu'on vous a demandé d'acheter au magasin

Raisonnement et résolution de problèmes

Arriver à l'heure lorsque l'horaire du bus a changé

Apprentissage visuel et mémoire

Se souvenir de l'endroit où l'on a posé un objet

Cognition sociale

Reconnaître si quelqu'un est en colère

Mémoire de travail

Se souvenir d'un numéro de téléphone que l'on vient de vous donner

Vitesse de traitement

Utilisation d'un ordinateur à écran tactile

Produit BI : amélioration de la cognition

- Le BI XX bloque le transport de la glycine 1 (GlyT1)
- La glycine est un co-activateur des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), impliqués dans la cognition.
- L'inhibition du GLYT1 devrait augmenter la concentration en glycine et donc améliorer la cognition

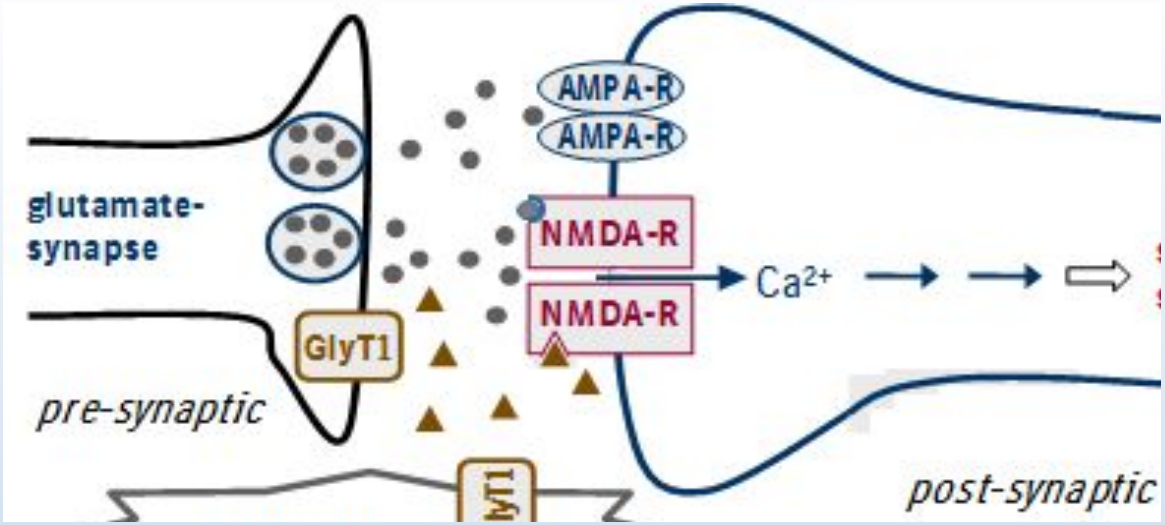
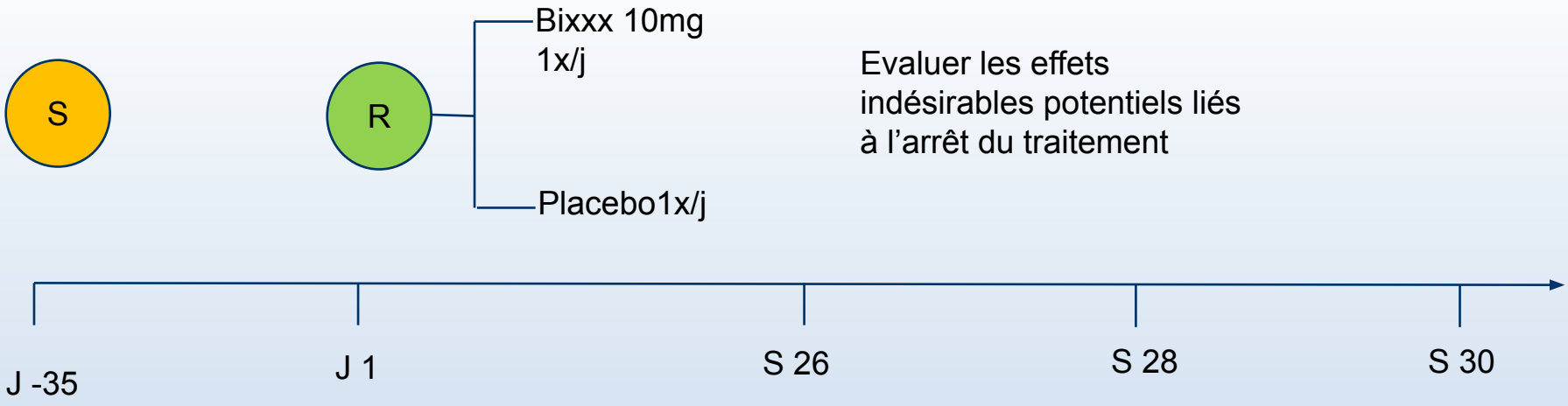


Schéma de l'étude



Critère principal d'évaluation

Critère principal :

Le critère de jugement principal est la variation par rapport à la valeur de référence de la fonction neurocognitive, mesurée par le score neurocognitif composite MCCB (MATRICS Consensus Cognitive Battery) après 26 semaines de traitement.

Critères secondaires :

- Changement par rapport à la valeur initiale du score total SCoRS (Schizophrenia Cognition Rating Scale) selon la personne référente après 26 semaines de traitement.
- Changement par rapport à la valeur initiale du temps passé sur le VRFCAT (Virtual Reality Functional Capacity Assessment Tool) après 26 semaines de traitement.
- Etc.…
- Pourcentage de patients présentant des évènements indésirables ou des évènements indésirables graves (y compris les anomalies cliniquement pertinentes de l'examen physique, des signes vitaux, de l'ECG et des tests biologiques).

Quelques critères d'inclusion

1. Consentement éclairé daté et signé
2. Hommes ou femmes, âgés de 18 à 50 ans avec schizophrénie diagnostiquée (selon le DSM-5) présentant les caractéristiques cliniques suivantes :
   - Patient en ambulatoire, stable cliniquement et étant dans la phase résiduelle (non aiguë) de la maladie.
   - Patient n'ayant pas eu d'hospitalisation ou d'augmentation du niveau de soins psychiatriques en raison de l'aggravation de la schizophrénie dans les 3 mois précédant la randomisation.
   - Score PANSS ≤ 5 sur les items P1, P3-P6 et ≤ 4 sur les items P2 et P7 à la visite 1, et confirmé à la visite 2.
4. Déficience fonctionnelle pour les activités quotidiennes telles que des difficultés à suivre la conversation ou s'exprimer, des difficultés à rester concentré, des difficultés à se souvenir des instructions, ce qu'il faut dire ou comment se rendre à des endroits, selon le jugement de l'investigateur.
5. Les patients doivent être sous traitement antipsychotique stable (minimum 1 et maximum 2 antipsychotiques / clozapine non autorisée) depuis au moins 3 mois et à la dose actuelle en cours depuis au moins 35 jours avant la randomisation.
6. Les patients traités avec d'autres traitements psychoactifs concomitants (à l'exception des anticholinergiques) doivent être maintenus avec le même traitement pendant au moins 3 mois et avec la dose actuelle / schéma thérapeutique pendant au moins 35 jours avant la randomisation.
7. Etc…

Quelques critères d'exclusion

1. Patients ayant un diagnostic autre que la schizophrénie, y compris mais non limité au trouble bipolaire, schizo-affectif, dépressif majeur etc. selon le DSM-5. Le questionnaire MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) pour les troubles psychotiques doit être utilisé comme référence.

2. Déficience cognitive due à un trouble développemental, neurologique (ex. , accident vasculaire cérébral) ou à d'autres troubles, y compris traumatisme crânien, patients atteints de démence ou d'épilepsie.

3. Patients ayant des troubles graves du mouvement :
   - conduisant à une déficience cognitive (p. ex. Parkinson), ou
   - interférant avec les évaluations d'efficacité, ou
   - dûs au traitement antipsychotique qui ne peut pas être contrôlé avec un traitement anticholinergique à faible dose (équivalent à un maximum de 1 mg de benzatropine deux fois par jour).

4. Patients ayant un comportement suicidaire au cours de l'année précédant la visite de sélection et pendant la période de sélection.

5. Etc….

Déroulement de l'étude

Période de l'étude	Période de sélection		Période de traitement/ randomisation										Période de suivi - sécurité					
Visite	1	1a	2	3	4	5	6	7	8	9	10	EOT/11[14]	eEoT[05]	12	13	14	15	16
Semaines	Sélection		0	3	6	9	12	115	18	21	24	26	NA		27		28	
Jours à partir de la randomisation	De -35 à 0		1	22	43	64	85	106	127	148	169	183	NA	EOT+3	EoT 7	EOT+10	EoT+14	eEoT+28
Visites sur site	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Délai de visite (jours)	De -35 à -28	De -14 à -7	N/A	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3	NA	±1	±1	±1	±1	±1
Consentement éclairé (incluant le consentement pour la bio-banque)[2]	X																	
Démographie	X																	
Antécédents médicaux	X																	
Taille	X																	
Examen physique	X		X			X			X			X	X				X	(X)
Poids	X		X			X			X			X	X		X		X	(X)
Signes vitaux	X		X			X			X			X	X		X		X	(X)
ECG-12 dérivations	X		X			X			X			X	X		X		X	(X)
MCCB[7]	X		X				X					X	X					
SCoRS	X		X				X					X	X					
VRFCAT	X		X				X					X	X					
CGI-C												X	X					
CGI-S			X				X					X	X					
Tower of London			X									X	X					

Etude BI Roll Over - Schéma de l'étude

BI 1: MCCB + SCoRS: 10 mg, N=586

BI 2: MCCB + SCoRS: 10 mg, N=586

BI 3: MCCB + SCoRS: 10 mg, N=586

Etudes principales (3 études « pivot" de phase III)

- En ouvert avec le BI XX à 10 mg
- Administration du traitement pendant 1 an
- Patients ayant complété les 26 semaines de traitement + les 4 semaines de la période de sécurité de l'étude principale BI
- Nb de patients estimés : 1400 patients randomisés dans le monde / 12 patients en France

Objectif de l'étude en ouvert : donner la possibilité au patient de poursuivre le traitement de l'étude et obtenir des données de sécurité et tolérance sur une exposition plus longue au traitement.

Pour aller plus loin….

Mieux comprendre la Recherche Clinique

Pour aller plus loin et mieux comprendre les enjeux de la recherche clinique rendez-vous sur le site notre-recherche-clinique.fr
Spécialement conçu pour rendre ce domaine plus accessible, c'est un excellent outil pédagogique et informatif sur les essais cliniques.

Pour aller plus loin…

Outil e-learning pour accélérer l'implication des patients dans la recherche

Un outil de formation simple et accessible, cocréé au sein du groupe de travail de l'AFCROs, à destination des patients et associations impliqués dans la recherche clinique.

Les thèmes de la recherche clinique sont décomposés en modules courts sous la forme de diaporamas, commentés par des experts (patients et professionnels de santé) et accompagnés de quiz afin de tester ses connaissances :

https://www.associations-de-patients-et-recherche-clinique.fr/

DES QUESTIONS ?

MERCI POUR VOTRE ATTENTION !