

Études cliniques sur les essais de thérapies cellulaires et géniques de phase précoce

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait aux études cliniques précoces portant sur les thérapies cellulaires et géniques.

DIAPOSITIVE 2

Les réglementations de la FDA décrivent les types et conceptions des études cliniques ; ces réglementations figurent sur cette diapositive. Les définitions des réglementations suivent dans les grandes lignes celles du document ICH E8 ayant trait aux considérations générales sur les études cliniques. La présentation est axée plus précisément sur les points relatifs aux études de Phase I et sur quelques études de Phase II.

DIAPOSITIVE 3

Cette présentation passe en revue les risques cliniques associés aux produits de thérapies cellulaires et géniques, plusieurs mises en garde relatives à la conception des protocoles cliniques, la mise en œuvre et l'analyse particulières à ces produits et, enfin, les points concernant les donneurs pour certaines thérapies cellulaires.

DIAPOSITIVE 4

La sécurité est le principal souci lors de l'examen d'un essai clinique, mais d'autres risques associés aux thérapies cellulaires et géniques doivent également être pris en considération. En ce qui concerne les thérapies géniques, ces risques comprennent notamment les effets directs sur le génome du receveur, entre autres la transformation en un cancer ou une modification de la lignée germinale de l'ADN qui peut être transmise à la prochaine génération, les effets directs du transgène exprimés par la médecine génique ou les réactions toxiques au vecteur même, par exemple les réactions cutanées exagérées ou les coagulopathies.

DIAPOSITIVE 5

Les thérapies cellulaires sont encore plus complexes en raison de la nature du produit. Le mode d'action n'est pas toujours clair et les tests d'efficacité sont imprécis ; par conséquent, il n'est pas toujours possible de prédire complètement les risques. En matière de fabrication, de petites modifications de la fabrication peuvent avoir des conséquences sur les résultats cliniques. Le chercheur clinique des IND examine les informations CMC d'une demande, car des modifications du processus de fabrication peuvent avoir des conséquences sur la toxicité du produit final. Et, comme bon nombre de thérapies géniques, les thérapies cellulaires peuvent avoir une durée prolongée chez le receveur. En fait, certaines thérapies cellulaires peuvent durer toute une vie. La stabilité de la fonction cellulaire et son activité ne peuvent être évaluées que par une observation à long terme.

DIAPOSITIVE 6

En ce qui concerne les thérapies cellulaires, les effets cliniques néfastes peuvent résulter de la différenciation in vivo en types de cellules non désirées ou en une formation de tissus ectopiques, entre autres la transformation en tumeurs, l'acheminement vers des

sites distants de l'emplacement désiré, l'induction d'une réponse immunitaire aux cellules greffées ou, si la thérapie cellulaire a une composante lymphoïde, elle peut entraîner une réaction du greffon contre l'hôte.

DIAPOSITIVE 7

Pour les thérapies cellulaires à cellules génétiquement modifiées, tous les facteurs de risque mentionnés dans les trois diapositives précédentes s'appliquent.

DIAPOSITIVE 8

Atténuer ces risques dans les essais cliniques réalisés pour la première fois sur l'homme dépend substantiellement des données générées par les études précliniques effectuées sur les animaux. On a recours au taux d'événements indésirables chez les animaux pour définir la meilleure dose de départ. Le profil de toxicité des organes permet d'élaborer le plan de surveillance de sécurité et la surveillance supplémentaire qui serait nécessaire pour l'étude clinique. La biodistribution chez les animaux est examinée pour tenter de trouver le meilleur mode d'échantillonnage pharmacocinétique ou de biodistribution chez les humains, ainsi que pour découvrir s'il existe une dépendance à la posologie chez les animaux qui serait susceptible de donner une idée du meilleur schéma posologique à sélectionner pour le protocole clinique. Tout cela ressemble beaucoup à ce qui se passe avec une petite molécule de base, mais certains points sont susceptibles de provoquer une confusion en matière de thérapies cellulaires et géniques.

DIAPOSITIVE 9

Certains produits de thérapie cellulaire et génique sont relativement non toxiques et ne facilitent pas l'identification d'une dose de départ sûre. Certains produits peuvent être très spécifiques à l'homme, par conséquent les résultats des tests sur un modèle animal ne prédisent pas nécessairement de façon précise la toxicité chez les humains. Et, enfin, quand les produits doivent être administrés via un dispositif spécifique, par exemple quand on injecte des cellules souches dans le cœur ou le cerveau à l'aide d'un cathéter, les tests précliniques doivent inclure des tests par le même mode d'administration. Ce processus permet de démontrer la sécurité de la procédure ; il peut être compliqué s'il n'y a pas de dispositif suffisamment petit pour administrer le produit à un animal.

DIAPOSITIVE 10

Venons-en maintenant à la conception du protocole.

DIAPOSITIVE 11

Pour les essais cliniques de phase précoce, en particulier les essais réalisés pour la première fois sur l'homme, le principal objectif est en général d'identifier une dose sûre, à savoir la DMT, la dose maximale tolérée, et d'établir le profil de sécurité. Bon nombre de chercheurs indiquent simplement que l'objectif est la sécurité. Mais il faut des milliers de patients pour établir qu'un médicament est sûr ; par conséquent, dans les essais cliniques de phase précoce, il est nécessaire d'avoir des objectifs beaucoup plus spécifiques pour le protocole.

Et, étant donné que le produit peut en fait avoir peu de toxicité, ou aucune, l'utilisation du paramètre de toxicité n'est pas nécessairement valable. Les résultats biologiques, tels que la greffe, l'expression du transgène, la dose biologique optimale ou la réponse immunitaire à un vaccin sont des solutions alternatives aux principaux paramètres.

Enfin, il est également prévu que même durant les essais de phase précoce, il est nécessaire d'inclure des objectifs secondaires des mesures d'efficacité : soit une réaction à court terme, soit des résultats à long terme. Les données seront très utiles pour la conception des essais de phases ultérieures.

DIAPOSITIVE 12

En fait, si les critères de qualification sont très sélectifs et stipulent par exemple un volume de tumeur limité lors des tests d'un médicament anticancer, l'on peut préconiser l'inclusion d'un groupe de contrôle dans la conception, c'est à dire une Phase I randomisée, étant donné que les résultats de ces sous-groupes ne sont peut-être pas couramment disponibles dans les revues spécialisées.

La FDA prend en compte les risques et avantages pour la population décrite, car les produits de thérapie cellulaire et génique peuvent présenter des risques à long terme. Les patients qui constituent de bons risques ne sont presque jamais inclus dans les essais cliniques des produits qui sont réalisés pour la première fois sur l'homme. Il ne faut toutefois pas être trop restrictif en termes de population de patients ; d'un autre côté, il ne faut pas non plus que la population soit si malade que la toxicité soit impossible à évaluer. Il convient de trouver un équilibre entre la science et le critère risque et avantage.

DIAPOSITIVE 13

Fabriquer un médicament personnalisé pose d'autres défis pour la conception de l'étude, car il convient de prendre en compte les délais de fabrication pour établir les critères de qualification. Par exemple, les critères de qualification lors de la collecte initiale des tissus peuvent différer des critères de qualification au moment de l'administration. Ces derniers critères devront peut-être refléter l'état clinique prévu du receveur qui a attendu quatre mois son traitement. En fait, le protocole doit préciser à quel moment est donné le consentement au traitement, à quel moment est effectuée la collecte des tissus ou à quel moment est administrée la première dose de thérapie. De même, il doit préciser quand les patients sont retirés de l'étude et quand ils sont remplacés. Par exemple, en cas de défaillance de fabrication, la défaillance est-elle considérée comme une mesure de l'étude de faisabilité ou le sujet est-il remplacé à des fins de total cumulatif ?

DIAPOSITIVE 14

Venons-en maintenant au plan de traitement. Premièrement, de quelle façon la dose de départ est-elle établie ? S'il y a des données sur les animaux ou des données in vitro permettant de justifier une dose de départ, le chercheur pharmaceutique/toxicologique peut généralement établir si la dose de départ proposée est sûre. S'il n'y a pas de données sur les animaux ou de données in vitro, mais qu'il existe des articles substantiels sur la catégorie de produit, ces informations pourront peut-être permettre de justifier la dose de

départ. Par exemple, si quelqu'un découvre une nouvelle méthode de sélection des cellules CD34 dans la moelle épinière, le fabricant ne sera sans doute pas obligé d'entreprendre un grand nombre d'études précliniques, ou même une étude de Phase I, étant donné que l'on connaît déjà le nombre de cellules CD34 qui sont nécessaires à la greffe des cellules souches hématopoïétiques. Toutefois, s'il n'y a pas de données provenant des animaux et pas d'articles sur la catégorie du produit, il sera sans doute difficile de justifier la dose de départ. Une discussion avec d'autres chercheurs peut être utile pour établir la façon d'agir la plus sûre dans ces circonstances.

DIAPOSITIVE 15

Deuxièmement, quelles unités faut-il utiliser pour le dosage ? Les produits peuvent être très hétérogènes en termes de fractions actives, inactives et toxiques. Par exemple, certaines particules virales peuvent être vides et par conséquent n'avoir aucune activité thérapeutique, mais si le vecteur lui-même est toxique, il est alors nécessaire d'incorporer le nombre total de particules dans le schéma de dosage.

Les thérapies cellulaires sont tout aussi complexes. Par exemple, pour un produit de cellules souches allogéniques, il conviendra peut-être de baser le dosage sur le composant actif, la cellule CD34. Mais, pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte, il devra y avoir une limite au type de cellules toxiques, les lymphocytes T CD3.

Toutefois, dans bon nombre de cas, le sous-groupe de cellules actives n'a même pas été identifié clairement, par conséquent la dose est basée sur le nombre total de cellules nucléées. Dans ce cas, la FDA demande souvent au sponsor de collecter des données sur différents sous-groupes du produit final de thérapie cellulaire et de prévoir une comparaison avec les résultats cliniques afin d'identifier le sous-groupe de cellules important.

Pour les cellules modifiées génétiquement, l'efficacité des cellules transductrices a été extrêmement faible par le passé, de 10 à 20 %. Avec les nouveaux vecteurs viraux, entre autres les vecteurs rétroviraux de dernière génération et les vecteurs lentiviraux, les taux de transfection sont en hausse, dans la plage de 70 – 90 %, bien qu'ils varient toujours d'un lot à un autre. Cette variation peut entraîner des différences substantielles dans la dose de cellules actives entre les patients. Si les cellules transduites peuvent être identifiées facilement, l'utilisation du nombre de cellules transduites permettrait d'assurer un dosage uniforme entre les patients.

DIAPOSITIVE 16

En ce qui concerne le plan de traitement, la FDA demande en général des posologies à dose unique dans les essais réalisés pour la première fois sur l'homme. Les dosages répétés ne sont en général pas autorisés tant que l'on ne connaît pas bien la toxicité du produit. Par ailleurs, les patients ne commencent pas tous leur traitement en même temps. Il convient d'avoir un suivi minimum après le traitement du premier patient pour garantir la sécurité avant de poursuivre avec le patient suivant.

S'il y a un groupe de contrôle, plusieurs questions d'ordre éthique doivent être prises en compte lorsque l'étude est menée en aveugle. Par exemple, pour une thérapie cellulaire administrée chirurgicalement dans le cerveau, faut-il trépaner le groupe de contrôle afin de préserver le caractère aveugle de l'étude ? Ou encore, si l'on sait que le produit expérimental provoque une irritation locale, faut-il injecter au groupe de contrôle une substance inflammatoire douloureuse ? L'autorisation ou même l'utilité de ces contrôles dépend entièrement du produit et de la population ciblée ; il vaut mieux toutefois les éviter d'une manière générale.

Les posologies additionnelles sont autorisées, mais la FDA doit être consciente de certains problèmes potentiels que présente cette conception. Par exemple, lorsqu'une chimiothérapie est administrée simultanément, inhibera-t-elle le développement d'une réponse immunitaire à un vaccin ? Ou encore, un produit biologique relativement non toxique aura-t-il une interaction avec la chimiothérapie ou les radiations et augmentera-t-il leur toxicité ? Ce dernier cas est tout spécialement problématique lorsqu'il s'agit de définir les toxicités limitant les doses.

DIAPOSITIVE 17

En ce qui concerne les essais réalisés pour la première fois sur l'homme, toutes les toxicités potentielles sont prises en considération, même si la thérapie s'ajoute à la chimiothérapie, aux radiations ou à un autre médicament. Il est important de connaître tout ce qui a lieu les 30 premiers jours qui suivent l'administration du médicament ou de la posologie combinée. En ce qui concerne les produits dont les profils de toxicité sont bien connus, une surveillance de sécurité peut suffire, mais cela n'est clairement pas le cas pour les essais réalisés pour la première fois sur l'homme.

Le choix de la toxicité limitant les doses peut varier d'une étude à une autre, en fonction de l'historique naturel de la maladie et du niveau de toxicité attendu de la thérapie standard. Par exemple, l'on peut accepter un degré de toxicité plus élevé lorsqu'un patient est en stade terminal de cancer et n'a pas d'autres options ; par contre, le degré de toxicité devra être moindre pour une personne en bonne santé à qui est administré un médicament préventif.

DIAPOSITIVE 18

Examinons quelques exemples. Cette diapositive présente les toxicités limitant les doses qui ont été établies pour les patients ayant un cancer actif qui sont des malades externes. Parmi les toxicités non acceptables, citons notamment une faible numération de neutrophiles pendant au moins sept jours ou, avec une sepsie, une faible numération plaquettaire pendant au moins sept jours, une très faible numération plaquettaire ou une toxicité d'organes de catégorie 3 ou 4. Il a également été établi depuis des décennies qu'il est inacceptable que plus de 30 % des patients externes présentent l'une quelconque de ces toxicités. Cette limite varie de 17 à 30 % dans le monde ; vérifiez donc avec les collègues de votre juridiction locale pour établir le seuil approprié de toxicité limitant les doses. Le pourcentage sert de base pour la conception 3 plus 3 de l'établissement de la dose maximale tolérée (DMT) d'un médicament.

DIAPOSITIVE 19

Dans certaines situations, ce degré de toxicité n'est pas acceptable, par exemple lorsque les études précliniques ne révèlent pas de toxicités attendues ou lorsqu'un vaccin préventif est administré à une population normale en bonne santé. Dans ces circonstances, même une toxicité d'organes de catégorie 2 n'est pas considérée acceptable. D'un autre côté, lorsqu'on ajoute un nouveau produit biologique à une posologie très toxique, par exemple une chimiothérapie et des radiations à haute dose, tous les patients présenteront une toxicité de catégorie 3, même en l'absence du nouveau médicament. Par conséquent, la règle de 3 plus 3 ne peut pas être utilisée avec la définition habituelle des toxicités limitant les doses.

DIAPOSITIVE 20

Dans ce cas, d'autres méthodes statistiques ont été élaborées pour établir le dosage des essais de phase II en ayant recours au nombre le plus faible possible de patients et aux limites de toxicité acceptables pour la population ciblée. Ce tableau décrit certaines nouvelles méthodes bayésiennes pouvant servir à identifier la DMT d'un seul médicament ou d'une combinaison de nouveaux médicaments. Par rapport à la conception standard 3 plus 3, elles dépendent toutes beaucoup plus de la participation active d'un statisticien, mais elles sont également beaucoup plus flexibles en termes de la mesure spécifique pour le produit et de la population à l'étude.

DIAPOSITIVE 21

Les mesures d'efficacité en matière de thérapies cellulaires et géniques sont les mêmes pour tout autre produit dans la population indiquée. Il n'y a pas de réduction basée sur le produit. Que la thérapie soit une petite molécule, une thérapie cellulaire ou une thérapie génique, la mesure d'une maladie particulière est la même.

Toutefois, les définitions des mesures de temps avant l'événement prendront en compte les étapes de fabrication des médicaments personnalisés. Par exemple, la survie cesse au décès du patient, mais commence-t-elle lors de son inscription à l'étude, à la récolte des tissus ou au début du traitement ? Ces questions doivent être abordées dès le début du protocole.

La définition de la réponse suit en général les critères standard acceptés, bien que pour les thérapies immunologiques, où les réponses peuvent être retardées ou la progression peut être confondue avec une réaction inflammatoire, le protocole reflétera la modification de la définition afin d'intégrer ces phénomènes bien connus.

Enfin, si vous menez une étude de phase 1b ou si vous utilisez une mesure in vitro, la FDA demande toujours aux sponsors d'utiliser deux essais pour une mesure, car l'on ne peut être certain qu'un seul essai reflète la situation réelle, étant donné que la plupart des dosages in vitro utilisés ne sont pas validés pour un résultat clinique.

DIAPOSITIVE 22

La surveillance de sécurité est bien entendu un important élément du protocole. Les États-Unis ont des réglementations explicites sur l'envoi de rapports concernant les

événements indésirables graves et sur les rapports annuels de sécurité. Ceux-ci suivent en général les directives de l'ICH sur les rapports de sécurité. Et, bien que l'envoi de rapports accélérés se limite d'une manière générale aux réactions indésirables graves et inattendues suspectées, il convient de signaler rapidement plusieurs événements indésirables attendus qui figurent sur la diapositive. Ils peuvent en effet être issus de problèmes de fabrication qui doivent être résolus avant de pouvoir traiter d'autres patients. Les exigences d'envoi rapide de rapports peuvent également être élargies dans certains cas, lorsque le produit est très spécifique aux humains et que les données de sécurité précliniques sont limitées. Cette procédure permet de signaler une thérapie non sûre insoupçonnée et d'éviter une toxicité pour de futurs patients.

En ce qui concerne les thérapies géniques, il y a également des soucis de sécurité pour les membres de la famille et les fournisseurs de soins de santé lorsqu'un vecteur viral susceptible d'être transmis à d'autres est utilisé. Dans ce cas, la FDA demande au sponsor de produire des données confirmant qu'il n'y a pas de transmission d'un gène médicament entre le sujet de l'étude et ses contacts étroits ou les membres de sa famille.

DIAPOSITIVE 23

La FDA a un document d'orientation sur la sécurité à long terme pour la thérapie génique. Si le vecteur s'intègre ou présente une latence, comme par exemple le HSV, la FDA demande aux sponsors de suivre les patients pendant 15 ans pour assurer qu'il n'existe pas de problèmes de sécurité tardifs. Ce cas se présente en particulier lorsque la cible est une cellule qui ne se divise pas et qui n'entraînera peut-être des problèmes que de nombreuses années plus tard.

De même, si le transgène est un facteur de croissance ou un facteur de transcription susceptible d'altérer le cycle des cellules et de prédisposer les patients au cancer, il convient également de suivre ce cas à long terme, et non seulement 30 jours après l'administration du produit.

En ce qui concerne les thérapies cellulaires, si les cellules greffées peuvent se transformer ou migrer, il existe un potentiel de développement de tissu ectopique. Une surveillance de sécurité à long terme est alors nécessaire.

La FDA tente de faire en sorte que ces plans de surveillance ne soient pas pesants pour le sponsor. Elle peut lui demander d'indiquer une fois par an si le patient est en vie ou encore s'il présente un cancer ou autre problème de santé. Pour ce faire, le sponsor peut envoyer une lettre ou appeler le patient au téléphone. Il s'agit là d'importantes informations de sécurité qui ne nécessitent pas trop de données à réunir.

DIAPOSITIVE 24

Pour finir, examinons brièvement quelques points relatifs aux donneurs.

DIAPOSITIVE 25

Le Titre 21 du Code des réglementations fédérales, section 1271, stipule les réglementations sur le dépistage et les tests des donneurs allogéniques pour les thérapies

cellulaires et tissulaires. Ces réglementations ont été mises en œuvre spécifiquement pour prévenir la transmission des maladies infectieuses telles que l'hépatite ou le SIDA du donneur au receveur. Si les cellules sont prélevées chez un donneur dirigé dans le cadre de l'étude, le protocole ou un document relatif à l'étude doit présenter la façon dont les chercheurs respectent la réglementation. Le plan de traitement du donneur est également examiné pour assurer qu'il n'est pas expérimental, car il conviendra dans ce cas d'avoir un consentement supplémentaire, une supervision par l'IRB et une surveillance de sécurité. Si le donneur n'est pas lui-même un sujet d'étude ou si les cellules sont achetées chez un fournisseur pour être administrées au sujet de l'étude, dans ce cas le protocole ne répertorie que les détails sur le mode de sélection des cellules à considérer acceptables pour l'étude. Si les cellules doivent faire l'objet d'une manipulation supplémentaire avant d'être administrées au receveur, l'évaluateur du produit veillera également à ce que le matériau de départ inclue la documentation requise permettant d'observer le 21 CFR section 1271.

DIAPOSITIVE 26

En conclusion donc, les produits de thérapie cellulaire et génique présentent des caractéristiques uniques par rapport aux médicaments à petites molécules. Ces produits exigent des conceptions d'étude innovantes qui tiennent compte de leur singularité. Il convient d'être attentif aux détails lorsqu'on définit les paramètres cliniques. Il convient également d'envisager une surveillance et un plan d'envoi de rapports spéciaux du fait des questions de sécurité associées à ces produits, en particulier la surveillance à long terme. Par ailleurs, il est nécessaire d'avoir un dépistage adéquat des donneurs pour prévenir la propagation des maladies infectieuses.

DIAPOSITIVE 27

Cette diapositive présente les documents d'orientation destinés aux évaluateurs cliniques ; ils figurent sur le site Web de la FDA.

DIAPOSITIVE 28

Cette diapositive présente des références sur la conception des essais cliniques citée précédemment dans la présentation.

DIAPOSITIVE 29

Cette diapositive présente les acronymes utilisés dans cette présentation.

DIAPOSITIVE 30

Ceci conclut la présentation « Études cliniques sur les essais de thérapies cellulaires et géniques de phase précoce ».

Nous souhaitons remercier les personnes qui ont contribué à son élaboration. Merci.