

2018 /

Rapport annuel du Réseau
Européen de Recherche Clinique



www.ecfs.eu/ctn
ecfs-ctn@uzleuven.be

Sommaire

Editorial de la directrice de l'ECFS-CTN	3
Les essais cliniques et le CTN	8
Qu'est-ce qu'un essai clinique ?	
Comment le réseau européen facilite-t-il la recherche ?	
Comment a été créé le CTN ?	
Structure et gouvernance du CTN	10
Quels sont les centres impliqués et pourquoi ?	
Comment le réseau fonctionne-t-il ?	
Financement	12
Les activités du réseau	14
Révision des protocoles	
Standardisation des procédures et des évaluations dans les essais cliniques	
Qualité et formation	
Centralisation des études de faisabilité	
Expertise et conseil aux autorités réglementaires de santé	
Contrôle de la sécurité des patients lors des essais cliniques	
Accroître l'activité de recherche clinique	
Essais cliniques en cours au sein du réseau en 2018	22
Projets de recherche européens	24
Projet HIT-CF (Hitting-CF=frapper la muco là où ça fait mal)	26
Rapport financier 2018	30
Annexe <small>(en anglais)</small> : études soutenues par le réseau européen	32



Editorial de la directrice de l'ECFS-CTN



Silke van Koningsbruggen-Rietschel
Directrice de l'ECFS-CTN

Chers amis,
Nous sommes heureux de partager avec vous le rapport annuel 2018 du réseau de recherche clinique de la Société européenne de mucoviscidose (*European Cystic Fibrosis Society – Clinical Trial Network (ECFS-CTN)*). Ce rapport vous donne un aperçu de notre travail en 2018, y compris des informations générales sur le réseau, les activités au sein du réseau, une liste des essais cliniques, une description des différents projets de recherche européens ainsi qu'un aperçu du programme HIT-CF - pour ne citer que les sujets les plus importants.

Ce rapport annuel est le fruit d'une excellente collaboration avec les patients et les associations de patients qui ont fourni de très précieuses idées. Les différentes citations des patients soulignent le travail important qui a été effectué au sein du réseau.

Merci beaucoup à vous tous pour votre formidable engagement.

Notre mission au sein du réseau est "d'intensifier la recherche clinique dans le domaine de la mucoviscidose et d'apporter le plus rapidement possible de nouveaux médicaments aux patients". Nous avons tous durement travaillé en 2018 et avons franchi des étapes importantes dans notre mission : la recherche clinique sur la mucoviscidose s'est intensifiée et de nouveaux médicaments sont disponibles pour nos patients !

2018 a été une année très riche: 31 études ont été réalisées dans notre réseau pour 43 sites (centres de soins) répartis dans 15 pays. La plupart des études étaient des études de phase III reflétant les avancées réalisées au cours des dernières années pour valoriser les molécules découvertes. Nous avons également enregistré un nombre croissant d'études de phase I ainsi que des études de phase II plus complexes. Le nombre d'essais pédiatriques et d'essais combinés chez l'adulte et l'enfant a également considérablement augmenté, ce qui témoigne des progrès que nous accomplissons dans l'accès aux traitements pour nos jeunes patients. 11 études de faisabilité ont été gérées avec un taux de réponse quasi parfait par tous les sites !

Dans un avenir proche, le nombre de plus en plus élevé d'essais cliniques mobilisera l'ensemble des capacités de notre réseau pour développer de nouvelles thérapies pour tous nos patients, notamment des modulateurs

CFTR à plus grande efficacité, des thérapies géniques, des agents pour contrer la présence d'une mutation stop, des agents bloquants de canaux épithéliaux à sodium, des composés anti-inflammatoires, des antibiotiques, etc.

Pour faire face à ces défis futurs, notre réseau s'est élargi encore en 2020 avec 15 nouveaux sites de grande qualité. Le réseau comprend aujourd'hui 58 sites dans 17 pays qui prennent en charge 21 500 patients.

Nous remercions chaleureusement les organisations suivantes pour le financement de notre travail en 2018 : la Société européenne de mucoviscidose (ECFS), la fondation américaine « *Cystic Fibrosis Foundation* » (CFF), ainsi que les associations de patients européennes de France, du Royaume-Uni, d'Italie, de Belgique, des Pays-Bas, de Suisse, du Luxembourg et d'Allemagne.

La gestion de données complexes et l'élaboration de cet excellent rapport prennent beaucoup de temps. Nous tenons tous à remercier Fiona Dunlevy – responsable qualité du réseau – pour son formidable travail.

“ Pour intensifier la recherche clinique dans le domaine de la mucoviscidose et apporter de nouveaux médicaments aux patients. ”

Nous tenons également à remercier Kate Hayes, coordonnatrice du comité d'homogénéisation des procédures, pour son grand engagement et sa formidable contribution.

Notre réseau n'aurait pas pu atteindre ce niveau de réussite sans une équipe très compétente. Ainsi, je tiens également à remercier l'équipe de coordination Veerle Buldeel, Anne Verbrugge et Katia Reeber, pour leur travail remarquable, ainsi que les membres du Comité exécutif Damian Downey, Lieven Dupont, Dorota Sands, Nick Simmonds, Nadine Dufeu et Paola de Carli, pour leurs conseils et soutien infaillibles.

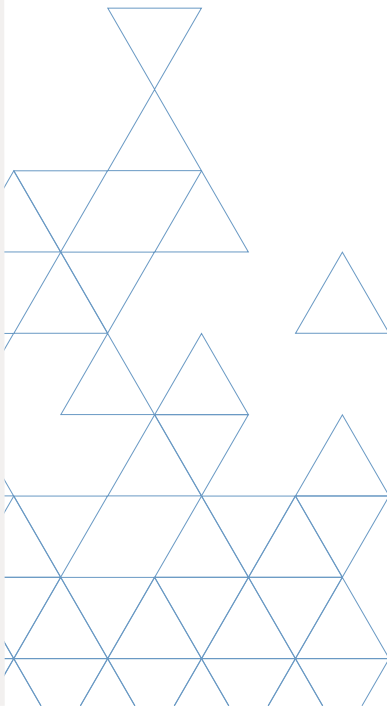
Gardons le cap et poursuivons cet excellent travail d'équipe pour développer de nouvelles thérapies pour tous nos patients, quel que soit leur âge et leur profil génétique !

N'hésitez pas à nous faire part de vos commentaires sur ce rapport et à nous indiquer les éléments que vous aimeriez voir apparaître dans les prochaines éditions.

Bien à vous



Silke van Koningsbruggen-Rietschel
Directrice de l'ECFS-CTN



Télécharger le rapport original en anglais
En PDF

www.ecfs.eu/ctn



"Lorsque j'ai décidé pour la première fois de participer à la révision d'un protocole, j'ai pensé qu'il s'agirait peut-être simplement de vérifier que les sujets évidents étaient traités. En parcourant le premier protocole, j'ai réalisé qu'IL EST IMPORTANT qu'un patient apporte ses remarques et commentaires car ce qui est évident pour un patient ne l'est pas nécessairement pour l'auteur du protocole. Par exemple, le temps qu'il faut pour effectuer une visite de routine pendant la période de l'essai et l'impact conséquent sur votre qualité de vie. Il y a beaucoup d'aspects que vous jugez être importants quand vous relisez le protocole alors qu'ils passent inaperçus d'habitude. Je suis heureux d'être impliqué dans le réseau et de participer à la révision des protocoles et j'espère avoir apporté une contribution utile à ce processus."

Roberto, atteint de mucoviscidose, Italie

Un projet de la Société
Européenne de
Mucoviscidose
(ECFS)



2018 EN CHIFFRE

Le projet HIT-CF-EUROPE

Lancement du projet financé par l'EU



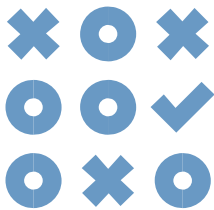
Soutien à CREATE

Formation aux essais cliniques pour les pédiatres



Le travail continue sur le projet **PROMS** (patient reported outcome measures)

362 PATIENTS inclus dans les essais cliniques



Etudes de faisabilité: **11**



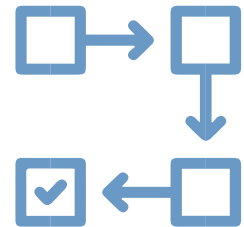
3



Projets européens en cours

Du nouveau personnel de recherche financé sur

19 sites



31 essais cliniques soutenus en cours

20 Protocoles

De **10** sociétés pharmaceutiques révisés par des patients, des proches, des docteurs, des attachés de recherche clinique et des statisticiens

Restauration de la fonction CFTR (23)

Infection / Inflammation (4)

Clairance mucociliaire (3)

Education physique (1)

Essais cliniques et CTN

Comment cela fonctionne-t-il?

Qu'est-ce qu'un essai clinique?

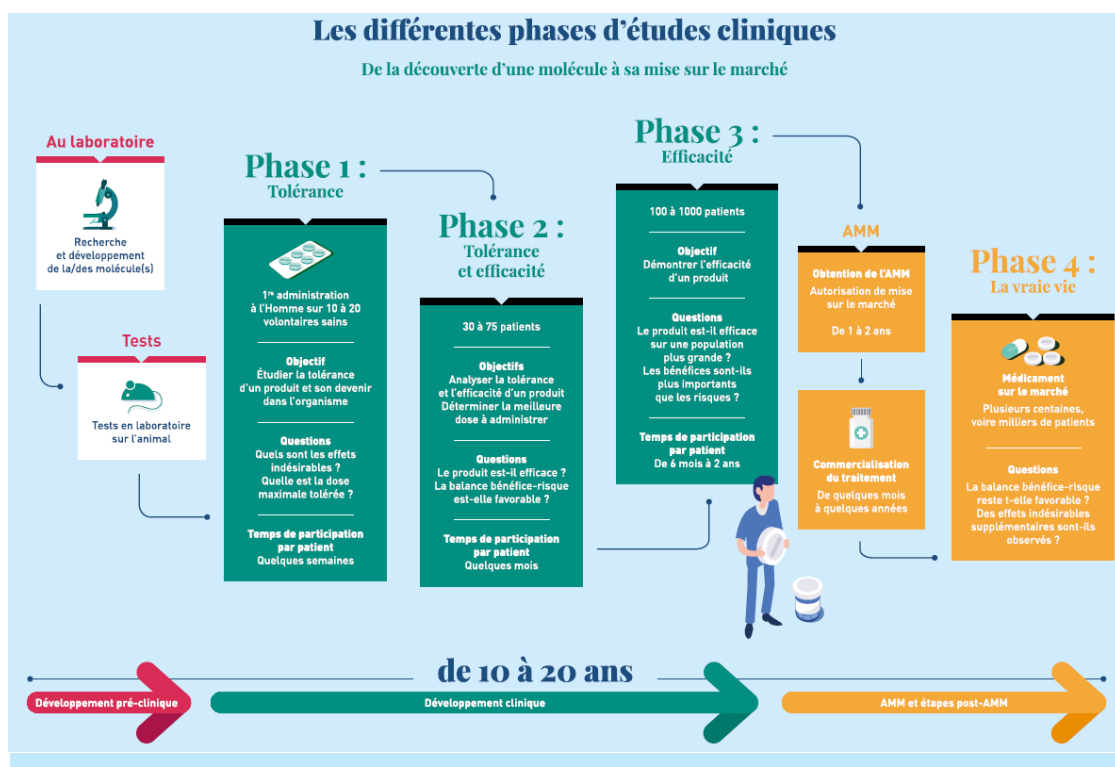
Dans un essai clinique, des personnes en bonne santé et/ou des patients prennent un candidat-médicament pour aider à évaluer s'il est sûr et efficace dans le traitement de la maladie dont sont atteints les patients.

Tous les médicaments, y compris ceux contre la mucoviscidose, font l'objet de plusieurs essais cliniques de la phase 1 à la phase 3. Une fois le médicament autorisé sur le marché, les essais de sécurité "en vie réelle" se poursuivent dans le cadre d'essais de phase 4. Nous travaillons avec le registre européen des patients pour les essais de phase 4.

Où trouver plus d'information sur les essais cliniques?

Consultez [cette brochure](#) conçue par Vaincre la Mucoviscidose.

Et n'hésitez pas à contacter Vaincre la Mucoviscidose: recherche@vaincrelamuco.org.



Le CTN

Nos Missions

Comment le réseau européen facilite-t-il la recherche?

L'objectif du réseau est d'intensifier la recherche clinique dans le domaine de la mucoviscidose et d'apporter le plus rapidement possible de nouveaux médicaments aux patients.



Accroître la coopération au sein de la communauté « muco » (patients, proches, associations de patients, industrie pharmaceutique, soignants et chercheurs)



Partager l'expertise entre les pays afin d'homogénéiser les procédures et les évaluations dans la recherche



Soutenir les sites du réseau en cas de problèmes avec les essais cliniques



Encourager la recherche de pointe en formant le personnel et en suivant les performances du site.

Quand le réseau européen est-il né?

Il a été créé en 2008 par la Société Européenne de Mucoviscidose et EuroCareCF et financé par l'Union Européenne. La Fondation américaine (Cystic Fibrosis Foundation) avait déjà mis en place un réseau d'essais cliniques aux Etats-Unis (CFF-Therapeutic Drug Development Network (CFF-TDN)) et a apporté une aide considérable dans la mise en place des procédures au niveau européen.



Structure et gouvernance du CTN

L'organisation

Quels sont les sites impliqués et pourquoi?

Si ma ville n'est pas sur la carte?
Puis-je participer à des essais?

Renseignez-vous auprès de votre
CRCM sur les essais cliniques en
cours dans votre région.

Il y a 43 sites au sein du réseau dans 15 pays d'Europe . Les sites membres ont une solide expérience des essais cliniques, un personnel hautement qualifié et une bonne infrastructure. Consultez la carte à la page suivante pour connaître les sites concernés.

Nous avons lancé un appel à candidature pour inviter de nouveaux sites à rejoindre le réseau au printemps 2018 et avons reçu 22 candidatures de 16 pays. Les candidats sont évalués par un groupe d'experts internes et externes au réseau. Les nouveaux sites membres ont été annoncés en 2019 et sont devenus membres actifs en 2020.

Comment le CTN fonctionne-t-il?

Le CTN est un projet de la Société Européenne de Mucoviscidose géré par:

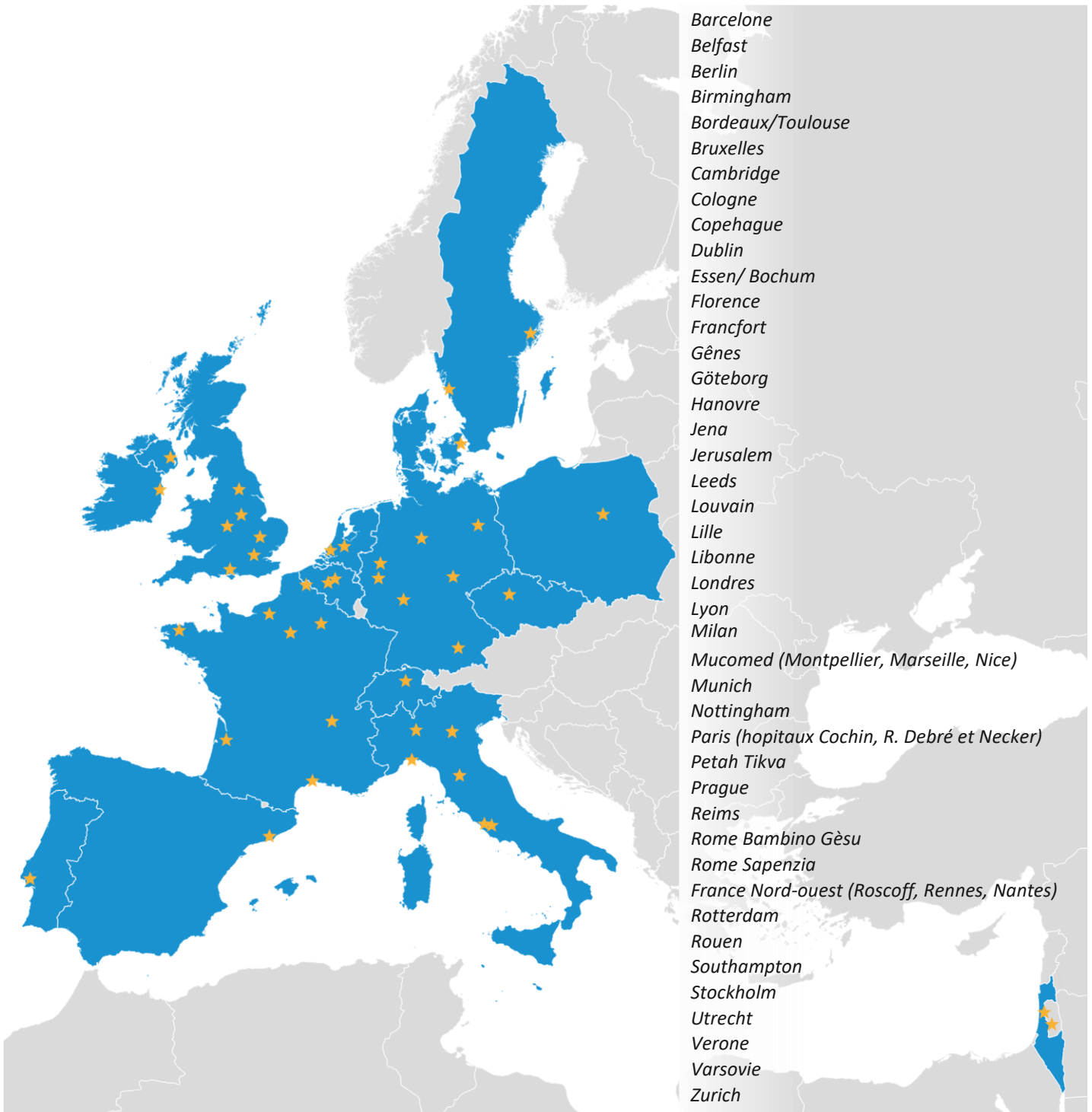
- un Comité exécutif (6 médecins de différents pays et 1 représentant des associations de patients) qui se réunit par téléconférence deux fois par mois. Ils élaborent les politiques du réseau, dirigent les actions vers les différents comités et approuvent (ou non) les essais cliniques à réaliser au sein du réseau suite à la révision des protocoles.
- un comité de direction (CoDir) est composé d'un médecin de chaque site membre, d'un représentant de chacune des associations de patients contributrices, de membres du Comité exécutif et du personnel du réseau. Les membres du CoDir se rencontrent en personne deux fois par an pour discuter des activités, des stratégies et des défis communs du réseau.

Le Centre de coordination compte 5 employés qui organisent les activités quotidiennes du réseau et soutiennent les différents comités dans l'accomplissement de leurs tâches.

Vous pouvez consulter le [répertoire des essais cliniques en France](#)



Nos sites



Financement

Maintenir l'indépendance

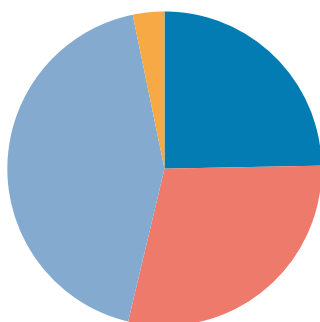
Le CTN est financé par des subventions et par la facturation d'honoraires pour les services scientifiques rendus aux laboratoires pharmaceutiques.

Le CTN aide les compagnies pharmaceutiques à améliorer la conception de leurs essais cliniques. Il est important que nous ne dépendions pas financièrement des sociétés pharmaceutiques afin de ne pas nous trouver en situation de conflit d'intérêts lorsque nous donnons des avis scientifiques sur des essais cliniques. C'est pourquoi nous limitons nos revenus sur les services aux entreprises et comptons sur le généreux soutien de la Société européenne et des associations de patients.

Le réseau remercie les organisations suivantes pour le financement de son travail en 2018 : la Société européenne, la Fondation américaine et les associations de patients européennes (France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Belgique, Pays-Bas, Luxembourg et Suisse).

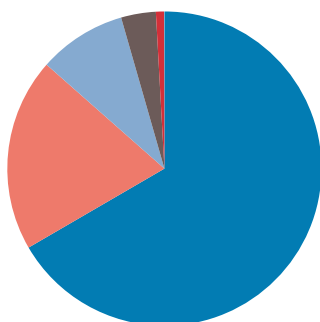
Notre rapport financier 2018 est disponible à la fin de ce document.

Revenus



- Soutien de la Société européenne
- Associations de patients nationales
- Services aux entreprises
- Autres revenus

Dépenses



- Ressources humaines
- Système d'information
- Réunions et déplacements
- Formations
- Publications

"Si un jour le médicament arrive aux patients, je serai heureuse de leur dire que grâce à moi, vous avez ce médicament. J'ai l'impression que, depuis quelques années, les patients voient arriver de nouveaux médicaments et qu'ils se disent: " Et moi, qu'en est-il de ma mutation? Alors ils vont chercher des essais. Il y a quelques années, ce n'était pas du tout comme ça, les patients attendaient que le nouveau médicament arrive. Maintenant, ce sont plutôt les patients qui cherchent les informations. Ils sont très enthousiastes au sujet des essais cliniques en ce moment - ils savent que les choses bougent et ils veulent participer."

Audrey, atteinte de mucoviscidose, France

Activités du CTN

Ce que nous faisons

Révision des protocoles

Notre système de révision des protocoles donne la parole aux patients et s'assure que les essais tiennent compte de l'expérience du patient.

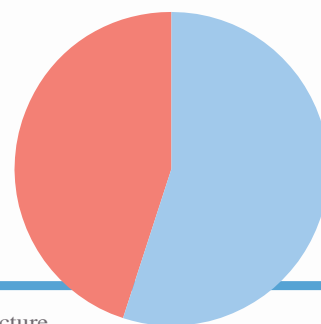
Un essai clinique doit répondre à une question scientifique (exemple : le médicament est-il sans danger et efficace ?), il doit être bien planifié afin que le personnel hospitalier puisse travailler efficacement, et ne doit pas requérir davantage que ce qui est raisonnable de la part des patients.

Le protocole est le "manuel" d'un essai clinique. Il décrit en détail comment le médicament sera testé, comment les patients seront impliqués et comment les données seront analysées. L'entreprise pharmaceutique qui développe le médicament est responsable de la conception de l'essai clinique et de la rédaction du protocole.



La conception d'un bon essai clinique est un travail d'équipe et nécessite la participation de tous les principaux intervenants concernés - médecins, personnels de recherche clinique, statisticiens et, bien sûr, les patients et leurs familles..

En 2018, nous avons mené à bien l'examen de 20 protocoles proposés par 10 entreprises différentes. Nous avons demandé des clarifications ou des modifications pour 9 protocoles avant leur validation, et les 20 protocoles ont finalement été approuvés. Lorsqu'un protocole est examiné et approuvé, nous informons tous les sites du réseau que le protocole a été examiné avec succès.



■ 11 approuvés d'emblée ■ 9 approuvés après 2nd lecture

Activités du CTN

Ce que nous faisons

Au sein du réseau, nous coordonnons l'examen des nouveaux protocoles d'essais cliniques par des groupes d'experts constitués de médecins, d'attachés de recherche clinique, de chercheurs universitaires, de patients et de leurs familles.

Ils vérifient que la question de recherche est valable, que le plan pratique est bien pensé et que les exigences de participation à l'essai sont raisonnables pour les patients.

Le réseau encourage fortement les promoteurs des essais à mettre à jour le protocole en fonction des conseils fournis lors de l'examen.



Les essais cliniques sur la mucoviscidose incluent souvent des patients de différentes villes, pays et même différents continents. Pour les essais prévus en Europe et aux États-Unis, une revue "globale" du protocole est parfois réalisée conjointement avec nos homologues américains du CFF-TDN.

Activités du CTN

Notre travail

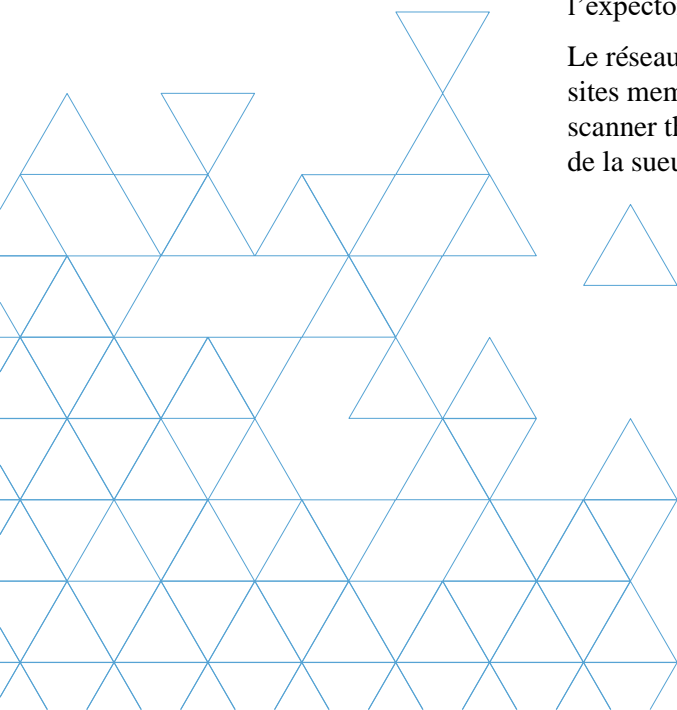
Standardisation des procédures et des mesures dans les essais cliniques

En recherche, il est important que tous travaillent de la même manière, afin que les résultats des essais cliniques soient fiables et comparables entre les différents essais.

Le réseau rassemble des experts de toute l'Europe pour définir la meilleure approche pour réaliser des tests et des mesures cliniques dans le cadre d'essais cliniques. Nous travaillons également en collaboration avec nos collègues américains et canadiens sur certains projets.

Le Comité de standardisation du réseau a produit 37 procédures et publié 10 articles dans des revues scientifiques, dont une publication en 2018 dans JoVE – un journal au format vidéo – pour accompagner l'article et expliquer le test de différence de potentiel nasal souvent utilisé dans les essais cliniques (<https://www.ecfs.eu/ctn/publications>). Nous avons également élaboré un dépliant d'information à l'intention des patients et des soignants sur le test de la sueur (disponible en 16 langues) et un autre avec des conseils sur l'expectoration induite chez les enfants (en 4 langues).

Le réseau soutient également la formation et la certification du personnel des sites membres pour réaliser les mesures suivantes au cours d'essais cliniques : scanner thoracique contrôlé par spirométrie, différence de potentiel nasal, test de la sueur et mesure du courant intestinal.





PROMS

Patient Reported
Outcomes
Measures
(Outils d'auto-évaluation
destinés aux patients)

Actualités 2018

En 2017, le réseau a lancé un projet, en collaboration avec les associations de patients, visant à élaborer des outils (PROMs) pour permettre aux patients d'évaluer eux-mêmes leur perception vis-à-vis des traitements et leur qualité de vie en général.

Les PROMs couvrent des questions qui préoccupent les patients et des données qui peuvent souvent être recueillies au moyen de questionnaires autogérés. Ils sont d'une importance particulière car ils fournissent des informations personnalisées pertinentes sur la vie quotidienne des patients qui ne peuvent pas être reflétées par les mesures cliniques habituelles. Cela peut inclure des mesures de la qualité de vie des patients comme la résilience, les stratégies d'adaptation et la perception de leur avenir et de leur maladie. Dans un essai clinique, les PROMs constituent un moyen fiable d'obtenir le point de vue des patients sur les avantages et les limites d'un traitement spécifique.

ECFS-CTN a interrogé plus de 120 patients français et suédois pour évaluer leur opinion sur le questionnaire de qualité de vie spécifique à la mucoviscidose. Les patients ont indiqué souhaiter davantage de questions sur le fardeau (la lourdeur) des traitements, l'impact sur la vie sociale et les loisirs, l'acceptation de la mucoviscidose par les pairs, l'humeur et la qualité du sommeil, les répercussions de la maladie sur les projets de famille et sur la vie familiale. Ces résultats ont été présentés à l'oral et sous forme de poster à l'occasion de la conférence annuelle européenne en 2018 à Belgrade.

En 2018, le réseau a collaboré avec les associations de patients par le biais de CF Europe pour explorer les priorités des patients et approfondir les problématiques identifiées par les patients. Pour ce faire, nous avons formé un groupe consultatif composé de patients, de proches, de représentants du réseau CTN et de CF Europe (fédération regroupant 48 associations de patients à travers toute l'Europe). Lors de conférences téléphoniques mensuelles, les questionnaires existants sur la qualité de vie sont évalués et des propositions d'amélioration sont discutées. Cette approche pratique devrait mener à des recommandations sur la façon d'évaluer les résultats déclarés par les patients, d'abord dans le cadre d'essais cliniques puis, à terme, en routine lors de visites cliniques.



Nous sommes toujours à la recherche de patients et de soignants enthousiastes et motivés pour nous aider à orienter nos recherches. Si vous souhaitez participer à ce projet centré sur les patients, veuillez contacter Kate Hayes (k.hayes@qub.ac.uk) en écrivant en anglais.

Activités du CTN

Notre travail

Qualité & formation

Nous évaluons la participation des sites du réseau aux essais cliniques approuvés par le CTN pour vérifier que les essais sont mis en place et se déroulent efficacement. Un retour de ces évaluations est fait auprès des sites tout au long de l'année et nous discutons de la qualité et des performances des sites lors de notre réunion semestrielle avec les médecins.



Le comité de formation ECFS-CTN organise une journée de formation annuelle pour les attachés de recherche cliniques et les médecins.



”En tant que patient, je passe en revue les protocoles, principalement parce que, par ce biais, je contribue à la recherche d’un meilleur traitement et à la découverte d’un remède contre la mucoviscidose. Peu importe comment est mon état de santé, mon esprit fonctionne bien et ce qui est en mon pouvoir, je le fais volontiers. Je suis heureuse de savoir que mon opinion est appréciée. En outre, cela complète ma formation en tant qu’étudiante en master de recherche. J’apprends des bases académiques qui construisent ces protocoles, et j’essaie de comprendre la biochimie. Enfin, il est agréable d’être informé du développement de nouveaux médicaments ou traitements.”

Martine, atteinte de mucoviscidose,
Pays-Bas

Activités du CTN

Notre travail

Centralisation des études de faisabilité

Une fois qu'un protocole a été approuvé par le CTN, nous aidons l'entreprise pharmaceutique à identifier les sites qui participeront à l'essai.

Le protocole d'essai clinique comprend une liste de critères qui aident à identifier les patients à inclure.

Le réseau accompagne ensuite l'entreprise pharmaceutique dans ses démarches auprès des sites identifiés pour vérifier s'ils peuvent participer aux essais. Nous encourageons les entreprises à contacter tous les sites éligibles et à donner à tous les sites une chance de participer.

En 2018, nous avons coordonné 11 études de faisabilité pour 7 promoteurs.

Exemple

Un essai clinique doit permettre d'inclure des filles et des garçons atteints de mucoviscidose âgés de 11 à 17 avec la mutation G551D. Les sites doivent être formés pour effectuer une mesure appelée "multiple breath washout" (également appelée LCI).

Nous identifions les sites qui remplissent ces critères et encourageons le promoteur à approcher tous les sites identifiés par nos soins.

Nous envoyons un questionnaire de faisabilité aux sites identifiés qui vérifient attentivement les critères et nous informent de leur souhait de participer ou non.

Activités du CTN

Notre travail

Expertise/conseil aux autorités réglementaires de santé

Les membres du CTN proposent leur expertise aux organismes de réglementation pour choisir le type d'essais cliniques qui permettra de prouver l'efficacité et l'innocuité des nouveaux médicaments, pour les adultes et les enfants atteints de mucoviscidose.

Contrôle de la sécurité dans les essais cliniques

Dans certains essais cliniques, les données sont partagées avec un comité externe (composé de cliniciens, biostatisticiens, toxicologue, épidémiologiste, patient ...) qui contrôle les données de manière indépendante pendant que l'essai est en cours. S'ils constatent des risques pour la santé des patients, ce comité peut décider l'arrêt de l'essai. Les entreprises peuvent faire appel au "conseil de surveillance " affilié au réseau, basé à Lyon, en France.

Accroître les capacités à faire de la recherche clinique

Une enquête menée en 2016 sur les sites du réseau a révélé que le manque de personnel de recherche était un obstacle majeur à la participation aux essais cliniques. La Fondation américaine (CFF) a généreusement offert de financer partiellement du personnel supplémentaire sur certains sites. Au total, 19 sites du réseau ont reçu des fonds pour embaucher du personnel de recherche.

Nous sommes très reconnaissants à la CFF de soutenir nos efforts de recherche en Europe, dans l'esprit de notre vision commune qui est de mettre à la disposition des patients de nouveaux traitements contre la mucoviscidose. Le financement s'est poursuivi en 2018, et nous avons mené une enquête auprès des sites afin de déterminer l'impact de ce financement. Voici quelques-uns des résultats:

“Grâce à cette nouvelle embauche, notre site peut désormais participer à une étude de phase précoce impliquant des hospitalisations et des examens durant la nuit”

“Il est plus facile de participer à de nombreuses études simultanées”

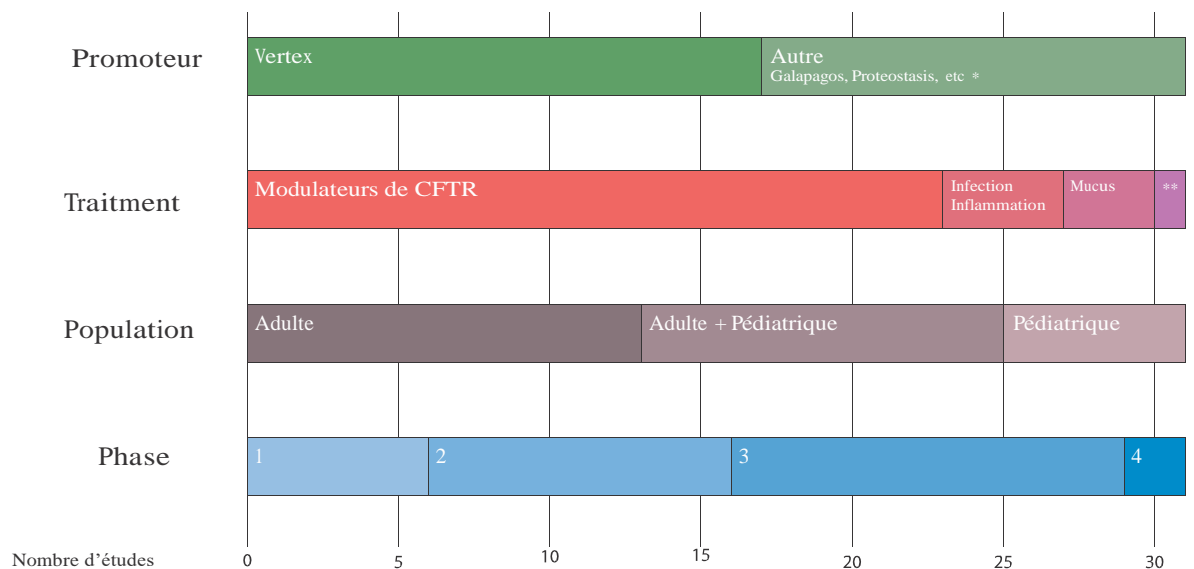
Essais cliniques en cours

A sein du CTN en 2018

En 2018, il y avait 31 études actives à travers tout le réseau.

Ces essais cliniques étaient répartis de façon homogène entre études en phase précoce (1 ou 2) et en phase avancée, avec davantage d'études ouvertes aux patients pédiatriques par rapport à 2017. Au total, 362 patients ont été nouvellement recrutés pour des essais cliniques en 2018.

La liste complète, en anglais, des études que nous avons soutenues est disponible en annexe (p32).



(*) : Novartis, Corbus, Flatley, Spyryx, Celtaxsys, hôpital Universitaire de Wurzburg, hôpital Universitaire de Brest, hôpital Universitaire de Bristol et UMC Erasmus ont chacun promu une étude

(**) : programme de réhabilitation

Détails, [en anglais](http://www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials), des études (et leurs résultats) soutenues par le CTN:
www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials

“En tant que personne atteinte de mucoviscidose née dans les années cinquante du siècle dernier, où l'on ne connaissait pas grand-chose sur la mucoviscidose, je suis fascinée par la rapidité avec laquelle se développe la recherche sur la mucoviscidose, avec des études cliniques approuvées de qualité.

J'apprécie beaucoup que le point de vue des patients sur les essais fasse partie intégrante de ce système qui à mon avis est bien organisé. Il y a toujours la possibilité de contacter les experts scientifiques en cas de questions. La formation des patients « relecteurs de protocoles » dispensée a fourni des informations précieuses sur les études cliniques et constituait une bonne préparation. Il est passionnant de découvrir le fonctionnement des essais cliniques et d'être capable de contribuer activement à une bonne conception de l'étude.”

**Birgit, atteinte de mucoviscidose,
Allemagne**

Projets de recherche européens

Le réseau CTN partenaire de projets européens en cours



La Commission européenne (programme recherche et innovation : Horizon 2020) finance un essai clinique sur l'utilisation du médicament orphelin OligoG CF-5/20 dans la mucoviscidose.

Au cours du premier semestre 2018, le réseau CTN a examiné le protocole de l'essai clinique et a étudié la faisabilité en identifiant des centres pour participer à l'essai.

Une réunion du consortium a eu lieu pendant la conférence de la société européenne en juin 2018 à Belgrade (Serbie), pour planifier la logistique. L'essai clinique devait commencer au printemps 2019.



Un réseau de collaboration pour les essais cliniques européens sur les enfants.

C4C facilite la mise au point de nouveaux médicaments plus sûrs pour les enfants en créant un réseau européen d'essais cliniques pédiatriques (incluant toutes les maladies, pas seulement la mucoviscidose).

Dans ce vaste projet nous sommes impliqués au niveau des travaux d'éducation. Nous avons enquêté auprès des centres pédiatriques de toute l'Europe sur leurs besoins en matière de formation aux essais cliniques pédiatriques. Nous avons également contribué à la révision de certains documents de formation générale sur les essais cliniques afin de les adapter aux essais pédiatriques.

Nous avons également examiné une proposition d'essai dont l'objectif est d'étudier le traitement des infections à aspergillus chez les enfants atteints de mucoviscidose, et nous en avons évalué la faisabilité. Cet essai (cASPerCF) a été sélectionné par C4C dans le cadre de son programme de recherche et sera réalisé dans la nouvelle infrastructure de C4C.

<https://www.imi.europa.eu/>

<https://conect4children.org/>



innovative
medicines
initiative

Projets de recherche européens

Le réseau CTN partenaire de projets européens en cours



Réseau européen de référence “poumon”

Nous avons réalisé un webinaire destiné aux membres d'ERN-Lung en novembre 2018, pour partager notre expertise dans la mise en place et la gestion réussie d'un réseau d'essais cliniques. Cinq membres du CTN ont fait une présentation lors de ce webinaire, qui a suscité de nombreux commentaires.

Le webinaire est disponible en anglais via ce lien:

<https://cloud.ern-lung.eu/index.php/s/TgCohGyVvz3kHFJ>



La Commission européenne (H2020) a financé 2 essais cliniques sur l'Eluforsen, qui cible l'ARN (un intermédiaire entre l'ADN et les protéines)

Le réseau CTN a examiné les protocoles de ces essais. Le projet s'est officiellement terminé en 2018 et les résultats (en anglais) sont disponibles pour les 2 essais (<https://www.ecfs.eu/ctn/clinical-trials>).

Des informations (en anglais) concernant les résultats de ces essais sont accessibles page 52 de ce magazine en ligne ::

<https://impact.pub/June2018digitaledition/>



HIT-CF-Europe a débuté en 2018. Les tests en laboratoire sur les organoïdes intestinaux de patients présentant des mutations rares ont pour but de trouver le médicament approprié pour chaque patient.

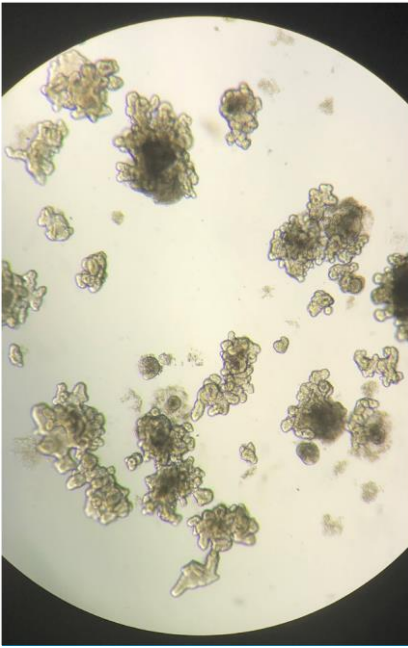
Notre rôle était de revoir le protocole, de coordonner l'étude de faisabilité et d'aider à la diffusion d'informations.

Frapper la Mucoviscidose là où ça fait mal !



Les formes rares de mucoviscidose ne sont pas ciblées par les programmes de développement de nouveaux médicaments. En effet, aucun développement de modulateurs CFTR n'est prévu pour près de 10 % des personnes « muco ». Le consortium HIT-CF veut combler cette lacune en vérifiant si des médicaments existants ou en cours de développement sont efficaces pour les mutations rares de la mucoviscidose - d'abord à travers des tests en laboratoire sur les organoïdes intestinaux des patients, puis dans le cadre d'essais cliniques personnalisés basés sur les résultats de ces tests en laboratoire.





Des organoïdes « muco » au microscope après 7 jours en culture au laboratoire

Annelotte Vonk tamise les lumières, rapproche sa chaise du microscope et aligne la coupelle sous l'objectif. Depuis que le coursier a livré le tissu, obtenu grâce à une biopsie rectale, à son laboratoire d'Utrecht, Annelotte a cultivé les cellules souches du tissu afin d'obtenir de mini-répliques de l'intestin du patient qui a fourni la biopsie. Ces "organoïdes" pourraient constituer la clé pour identifier un médicament qui traite la mucoviscidose de ce patient porteur d'une mutation rare. Le matin précédent, Annelotte avait mis ces organoïdes au contact d'une faible dose d'un médicament expérimental contre la mucoviscidose. Maintenant, elle s'apprête à vérifier si ce médicament a réussi à restaurer la fonction défectueuse de la protéine CFTR. D'une main ferme, elle prélève quelques gouttes d'un agent chimique permettant de révéler les organoïdes.

"Le microscope prend une photo toutes les 10 minutes pendant une heure, ainsi nous obtenons une mini-vidéo de ce qui arrive aux organoïdes pendant cette heure" dit Annelotte".

Organoïdes – le 1er succès

Les chercheurs ont identifié plus de 2000 mutations à l'origine de la mucoviscidose, mais à ce jour le développement de médicaments s'est concentré uniquement sur les mutations les plus courantes, telles que F508del.

Environ 10 % des patients présentent des mutations si rares qu'elles ne sont parfois communes qu'à un ou deux autres patients dans le monde.

Peu de sociétés pharmaceutiques ont les ressources ou la motivation économique pour développer des médicaments spécifiquement destinés à ces patients.

En 2015, un centre de soin d'Utrecht, aux Pays-Bas, traitant un adolescent très malade atteint d'une forme ultra rare de mucoviscidose, manquait d'options de traitement. En utilisant la technologie des organoïdes nouvellement développée, ils ont montré qu'un médicament contre la mucoviscidose récemment mis sur le marché activait avec succès les organoïdes intestinaux cultivés à partir de la biopsie rectale du garçon. Le médicament s'est révélé tout aussi efficace dans la vie réelle, et la compagnie d'assurance néerlandaise a accepté de payer le médicament, sur la base de la combinaison de résultats issus des tests sur l'organoïde et en vie réelle sur le patient.

Le projet HIT-CF a été élaboré pour tirer parti de ce succès et lancé quelques années plus tard, en 2018, avec un financement de plus de 6 millions d'euros provenant du programme de recherche européen Horizon 2020 (accord de subvention n° 755021).



Dr Peter van Mourik
Médecin/chercheur à Utrecht et en
charge de HIT-CF project

Ne laisser aucun patient derrière

“ L’objectif de l’étude HIT-CF est de se concentrer sur les patients qui ne sont actuellement pas concernés par les programmes de développement de médicaments et de les aider à accéder à de nouveaux traitements”, explique le Dr Peter van Mourik, médecin et chercheur dans la « muco » à Utrecht. Plusieurs entreprises pharmaceutiques fourniront des médicaments candidats à tester, d’abord sur des organoïdes puis chez les patients eux-mêmes via des essais cliniques personnalisés. « Plus les entreprises pharmaceutiques seront nombreuses à participer, mieux ce sera », selon M. van Mourik, car “les patients auront plus de chances de réagir à l’un des médicaments testés.”

2018 - une année de démarrage bien remplie

Dans la première phase d’HIT-CF, des biopsies rectales seront collectées chez 500 patients et serviront à cultiver des organoïdes. Ceux-ci seront soumis à des tests pour voir comment ils réagissent aux différents médicaments contre la « muco ». Il faut beaucoup de « paperasse » et de planification logistique pour que les centres de soin soient prêts à participer à HIT-CF. “Pour l’instant (en avril 2019), au moins cinq pays ont donné leur accord”, explique P. van Mourik, “mais HIT-CF aura lieu dans au moins 12 pays. Nous voulons être capables d’inclure les patients de toute l’Europe”. Les biopsies prélevées sont envoyées (par transport réfrigéré) au laboratoire spécialisé d’Utrecht pour produire les organoïdes. “À ce stade, il s’agit de cultiver les organoïdes et de les congeler”, explique P. van Mourik, “puis nous les enverrons par lots aux différents laboratoires partenaires (Utrecht, Louvain, Lisbonne) pour réaliser les tests avec des médicaments.”

“Nous voulons inclure des patients à travers toute l’Europe”

Se préparer pour les essais cliniques

Dans la phase 2 d’HIT-CF, qui doit débuter en 2020, les patients dont les organoïdes auront donné des tests positifs recevront ce médicament dans le cadre d’un essai clinique réel. Ces essais personnalisés sont très différents des essais cliniques traditionnels qui testent les médicaments dans des groupes de patients. La conception d’un tel essai innovant impliquant plusieurs partenaires pharmaceutiques est un grand défi. “Le réseau européen de recherche clinique joue ici un rôle déterminant pour l’élaboration du protocole - établir ce qui est raisonnable et ce qu’il est sage d’entreprendre”, dit P. van Mourik, “il est également important d’impliquer les patients pour savoir ce qu’ils pensent être faisable.”

“ Le réseau européen CTN joue ici un rôle déterminant pour l’élaboration du protocole. Il est également important de savoir ce que les patients pensent être faisable.”

Informer les patients



CF Europe, la fédération européenne d'associations de patients, est le partenaire en charge de la communication sur l'avancement du projet. "Informer et communiquer avec les personnes atteintes de « muco » est l'une des principales priorités du consortium", déclare Elise Lammertyn, responsable de la recherche à CF Europe.

“ Nous publions régulièrement des mises à jour sur HIT-CF sur notre page Facebook et sur le site web d'HIT-CF, qui comporte une page d'information dédiée aux dernières nouvelles. Tous les six mois, nous mettons en ligne une lettre d'information qui est diffusée aux associations de patients. Nous nous investissons également dans la formation des représentants des patients sur le projet HIT-CF. Nous avons ainsi consacré un atelier sur ce sujet lors de l'assemblée générale annuelle de CF Europe en 2018.”

www.hitcf.org (site web en langue anglaise)

Tous à bord

Ne laisser personne au bord du chemin nécessite la participation de tous, y compris les autorités de réglementation, telle que l'Agence européenne des médicaments (EMA). Cela est particulièrement important pour les médicaments personnalisés destinés aux maladies rares, pour lesquelles les essais cliniques classiques (essais randomisés de phase 3) sont tout simplement impossibles à mettre en place en raison du nombre limité de patients. "L'une des avancées majeures en 2018 a été d'entamer les discussions avec l'EMA de ce qui doit être mis en place pour obtenir l'autorisation de tels médicaments", explique P. van Mourik.

La dernière ligne droite

De nombreux projets affirment conduire des recherches dites "du laboratoire au lit du patient" en accompagnant le développement de nouveaux médicaments depuis les premiers essais en laboratoire jusqu'au chevet du patient en passant par toutes les étapes et essais requis. Le projet HIT-CF souhaite être à la hauteur de cette ambition et prévoit d'accompagner les médicaments à franchir le dernier grand obstacle, à savoir le remboursement par les organismes nationaux de santé. L'EMA et les autres organismes de réglementation vérifient que le médicament est sûr et efficace, néanmoins les organismes de remboursement réclament des preuves supplémentaires montrant que le médicament présente un rapport qualité-prix approprié - souvent démontré à grâce aux résultats obtenus sur les patients.

La conception d'essais qui fournissent les preuves nécessaires aux organismes de réglementation et de remboursement peut accélérer le parcours des médicaments depuis le laboratoire jusqu'au chevet du patient. L'équipe HIT-CF a déjà entamé les discussions avec les organismes de remboursement " nous souhaitons qu'ils nous communiquent une liste de critères requis pour accepter le remboursement des médicaments", explique P. van Mourik, "nous sommes également en contact avec le groupe de travail européen MOCA – pour un accès coordonné aux médicaments orphelins - dont le comité rassemble notamment des organismes de remboursement.”

Les prochaines étapes

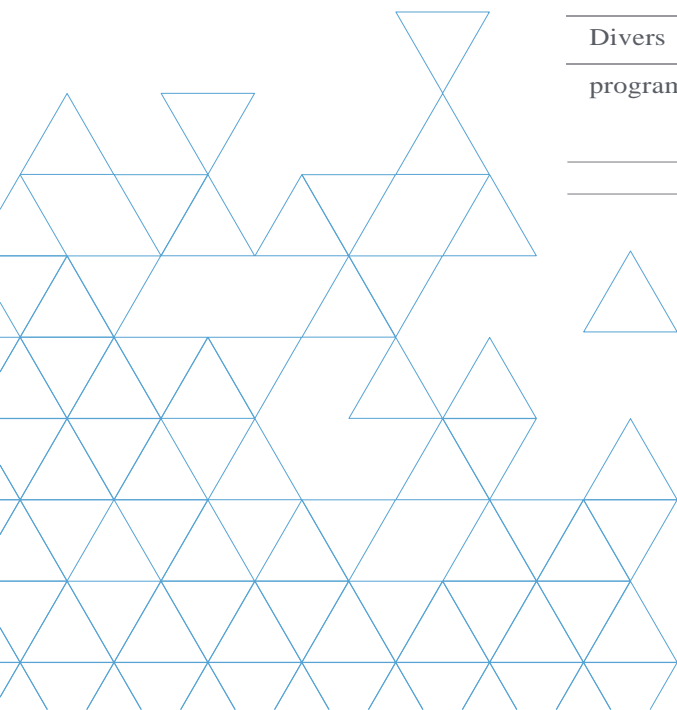
L'équipe HIT-CF travaille d'arrache-pied pour recruter les 500 patients qui fourniront les biopsies nécessaires à la première phase du projet : www.hitcf.org

Rapport financier 2018

Notre budget

Reflète l'année comptable du 1er janvier au 31 décembre 2018:

CTN - Budget 2018	Euro €
Subvention société européenne (ECFS)	100.000,00
Associations de patients	117.499,00
Prestations aux labo. pharmaceutiques	174.258,00
Autres revenus	13.138,00
<i>Total Revenus</i>	404.895,00
Déplacements/réunions	24.999,00
Ressources humaines	239.322,00
Equipements des bureaux	1.285,00
Publication	2.285,00
Technologies de l'information	689,00
Formation	9.879,00
Informatique	42.674,00
Serveurs dédiés	10.268,00
Divers	116,00
programme « ARC » (cf p 31)	55.340,00
<i>Total Dépenses</i>	276.175,00
Résultat de l'année	128.719,00



Subvention de la Fondation américaine en soutien à l'activité de recherche clinique ("ARC")

Nous sommes reconnaissants à la Fondation américaine de la mucoviscidose pour le soutien financier accordé au réseau pour la période 2017-2019 pour les éléments suivants :

1. Financement partiel pour l'embauche de personnel de recherche supplémentaire pour un maximum de 22 sites sélectionnés
2. Financement d'un administrateur au centre de coordination du réseau
3. Soutien aux sites pour la saisie des données dans le système de gestion des essais (2600€ par an)

En 2018, le montant maximum de cette subvention était de 961 212 dollars.



Annexe (en anglais)

Etudes soutenues par le réseau en 2018



Phase 1b safety and drug behaviour testing of GLPG2451 and GLPG2222 combination treatment with or without GLPG2737 in adults with 1 or 2 $\Delta F508$ mutations (GLPG2737-CL-105)

Pharmacokinetics of GLPG3067 in Male Subjects With Cystic Fibrosis (GLPG3067-CL-104)

Phase 2 testing of GLPG2737 in people with 2 $\Delta F508$ mutations, being treated with Orkambi (GLPG2737-CL-202)

Early testing of FDL169 in people with 2 $\Delta F508$ mutations (FDL169-2015-04)



Phase 1 safety and drug behaviour testing of PTI-801 in healthy volunteers and in adults with CF (PTI-801-01)



Phase 1 safety and drug behaviour testing of PTI 808 in adults with and without CF (PTI-808-01)

Phase 2 testing of VX-659 combination therapy in adults (VX16-659-101)



Phase 3 testing of VX-659 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with the $\Delta F508$ mutation and a minimal function mutation (VX17-659-102)



Phase 3 testing of VX-659 in combination with ivacaftor and/or tezacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2 $\Delta F508$ mutations (VX17-659-103)

Phase 3 open-label testing of VX-659 in triple combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2 $\Delta F508$ mutations (VX17-659-105)

Phase 3 testing of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6-11 years with 1 or 2 $\Delta F508$ mutations (VX16-661-115)

Phase 3 open-label extension observation of long-term treatment with tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 years and older with 1 or 2 $\Delta F508$ mutations (VX16-661-116; parent studies: VX16-661-113 and VX16-661-115)

Long term rollover testing of VX-661 in combination with ivacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2 $\Delta F508$ mutations (VX14-661-110)

Phase 3 testing of VX-445 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with $\Delta F508$ mutation and a minimal function mutation (VX17-445-102)

Phase 3 testing of VX-445 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with 2 $\Delta F508$ mutations (VX17-445-103)

Phase 3 open-label extension testing of VX-445 in combination with ivacaftor and tezacaftor in people aged 12 years and older with 1 or 2 $\Delta F508$ mutations (VX17-445-105; parent studies: VX17-445-102 and VX17-445-103)