

Beaucoup de molécules...
Peu de patients

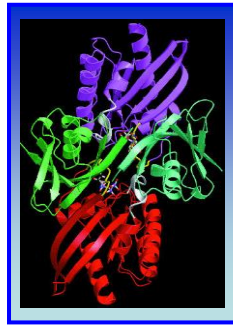
Journées Scientifiques de la
Mucoviscidose
Lyon 5-7 Avril 2018

Gène Anormal



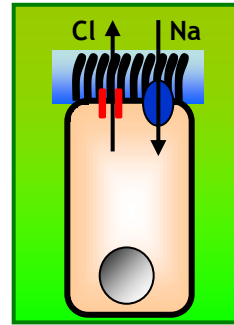
Thérapie génique

Protéine Anormale



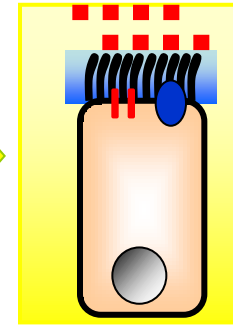
Thérapie Protéique

**Anomalie transport Ionique
Sécrétions mucus**



**Transport ionique
Clairance Mucociliaire**

Inflammation & Infection



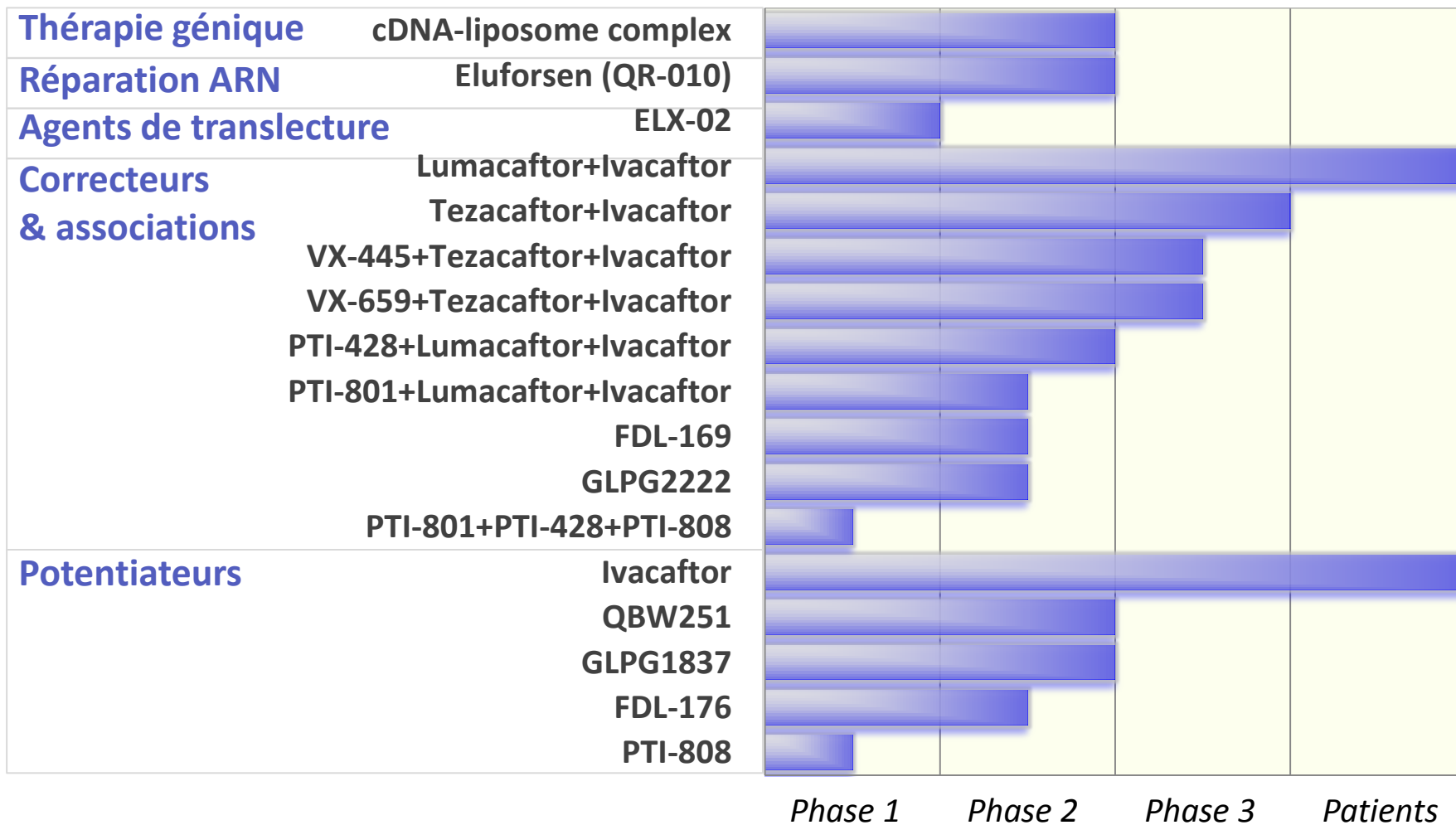
**Anti-inflammatoire
Anti-infectieux**

Insuffisance respiratoire



Transplantation

Synthèse des différentes approches pour corriger CFTR



**Nombre de patients suivis
ECSF-CTN (43 sites)**

17 500 patients

Taux de participation des patients
aux essais cliniques industriels
ECSF-CTN

**700 à 875 patients
(4-5%)***

Complexité essais => capacité recrutement ?

- Nombre d'essais en cours en compétition
- Patients traités par molécules disponibles
- Critères inclusion/exclusion trop stricts

350 à 400 patients

Au cours de l'essai
Echec screening ($\approx 8\%$)*
Abandon d'étude ($\approx 4\%$)*

**310 à 350
patients**

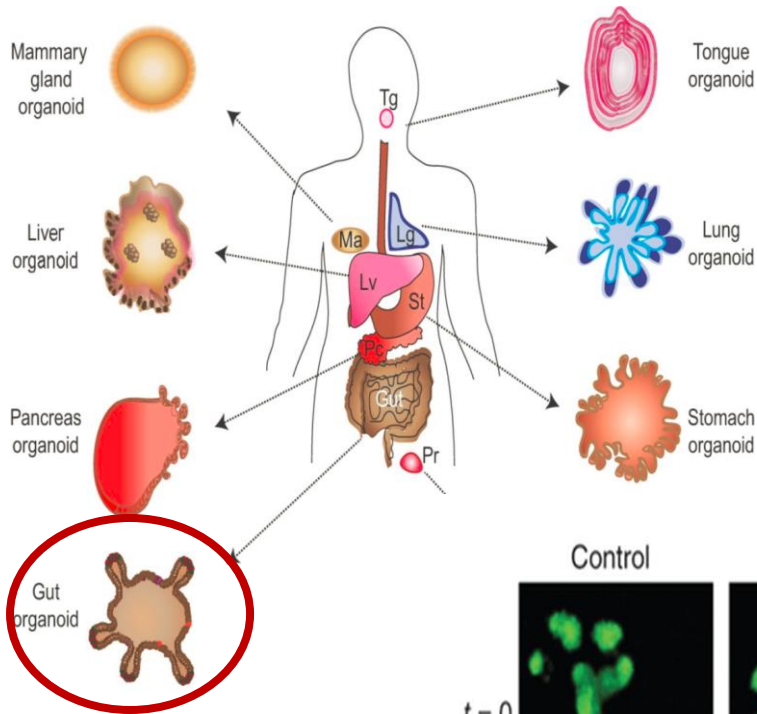
Essais randomisés de petite taille

Small randomized trials



- **Essais particulièrement bien adaptés pour** ¹
 - Maladies rares/thérapie ciblée/enfants
 - Evaluation de doses/étude efficacité
- **Différent schémas d'étude avec des avantages et inconvénients respectifs**
 - Cross-over²/early escape design
 - *Randomized withdrawal design*
 - *Drop the loser/play the winner*
 - ...
- ***Modélisation In silico* du meilleur essai clinique**^{3,4,*}
 - Définir le schéma d'étude le plus adapté en termes de puissance, de durée, de nombre de sujets à inclure ...
 - Avant de le tester en conditions “réelles”

Tests prédictifs ex-vivo...

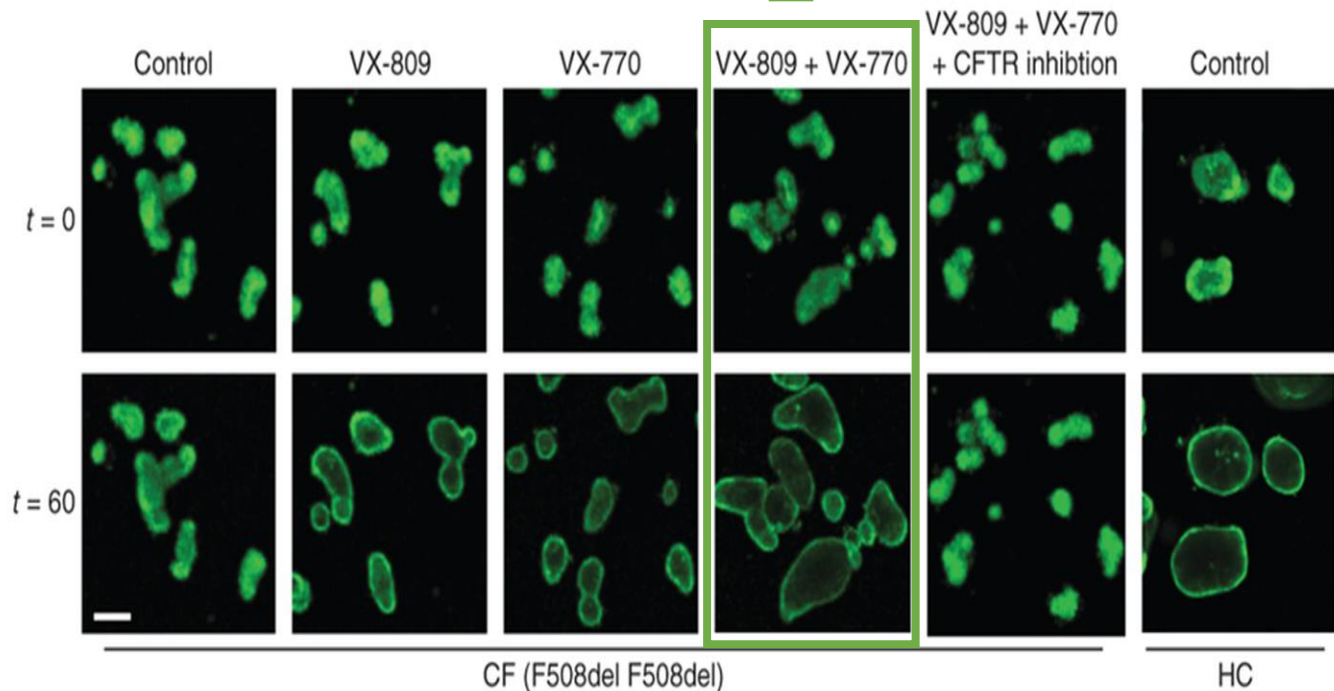


➔ Répondeur

➔ Non Répondeur

Mutations rares ++

➔
**Organoïdes intestinaux:
Miniguts**



Questions non résolues...

- Comment sélectionner les modulateurs les plus actifs ?
 - Essai cliniques courts avec évaluation activité CFTR (ie T. Sueur)
- Comment augmenter le taux de participation des patients aux essais ?
- Possibilité de revoir les critères d'inclusion/exclusion , les points d'évaluation dans les essais cliniques ?
- Possibilité d'approches méthodologiques différentes
 - Essai sur base de données (registre français)
 - Ex de START CF en Angleterre
 - Essais randomisés de « petite taille »
 - Validation des tests ex-vivo comme outils de validation préclinique?
 - [...]