

Gestion des données d'imagerie *in vivo* préclinique en R&D industrielle



Philippe Robert

Recherche & Innovation, Guerbet

→ Gestion des données d'imagerie *in vivo* préclinique en R&D industrielle

1 Les enjeux de la R&D dans l'industrie

2 Génération de données fiables

3 Recherche translationnelle

4 Sécurité des données

5 Attentes vis à vis de FLI

→ Gestion des données d'imagerie *in vivo* préclinique en R&D industrielle

1 Les enjeux de la R&D dans l'industrie

2 Génération de données fiables

3 Recherche translationnelle

4 Sécurité des données

5 Attentes vis à vis de FLI

→ La Recherche et Innovation chez Guerbet

■ Missions

- Promouvoir les produits existants
- Concevoir et développer de nouvelles molécules

■ Produits de contraste en IRM

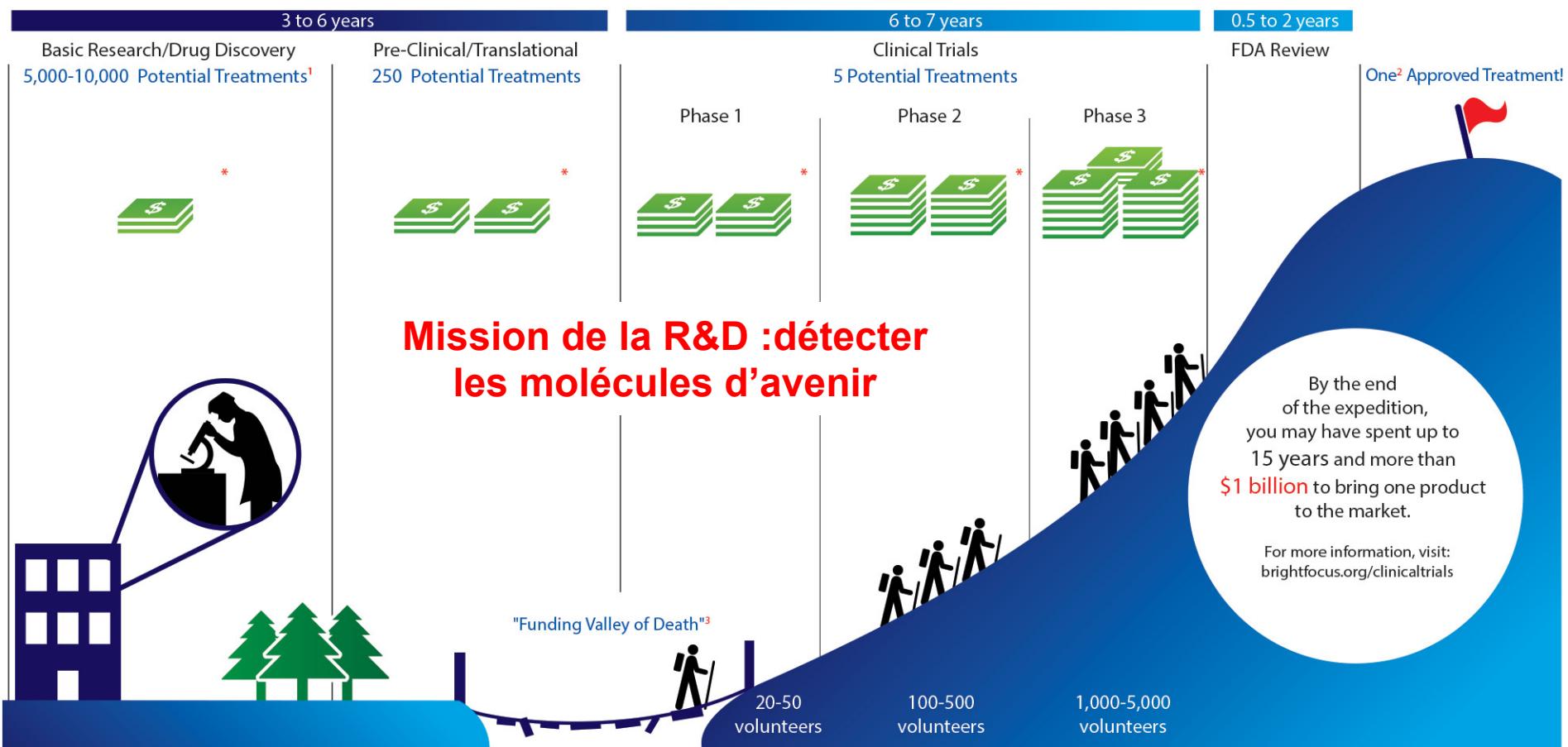
- Recherche : molécules dédiées à la recherche préclinique → partenariat chematech
- Chélate de Gd : Dotarem, P03277 (en développement)

■ Produit de contraste RX : molécules iodées (Xenetix)

■ Radiologie interventionnelle : Drug Delivery Systems (Lipiodol)

- Transport de la chimiothérapie sur le site de la tumeur (injection intra-artérielle)
- Radio-opacité pour guider le geste interventionnel (chimioembolisation)

→ Du laboratoire au patient... 10 à 15 ans



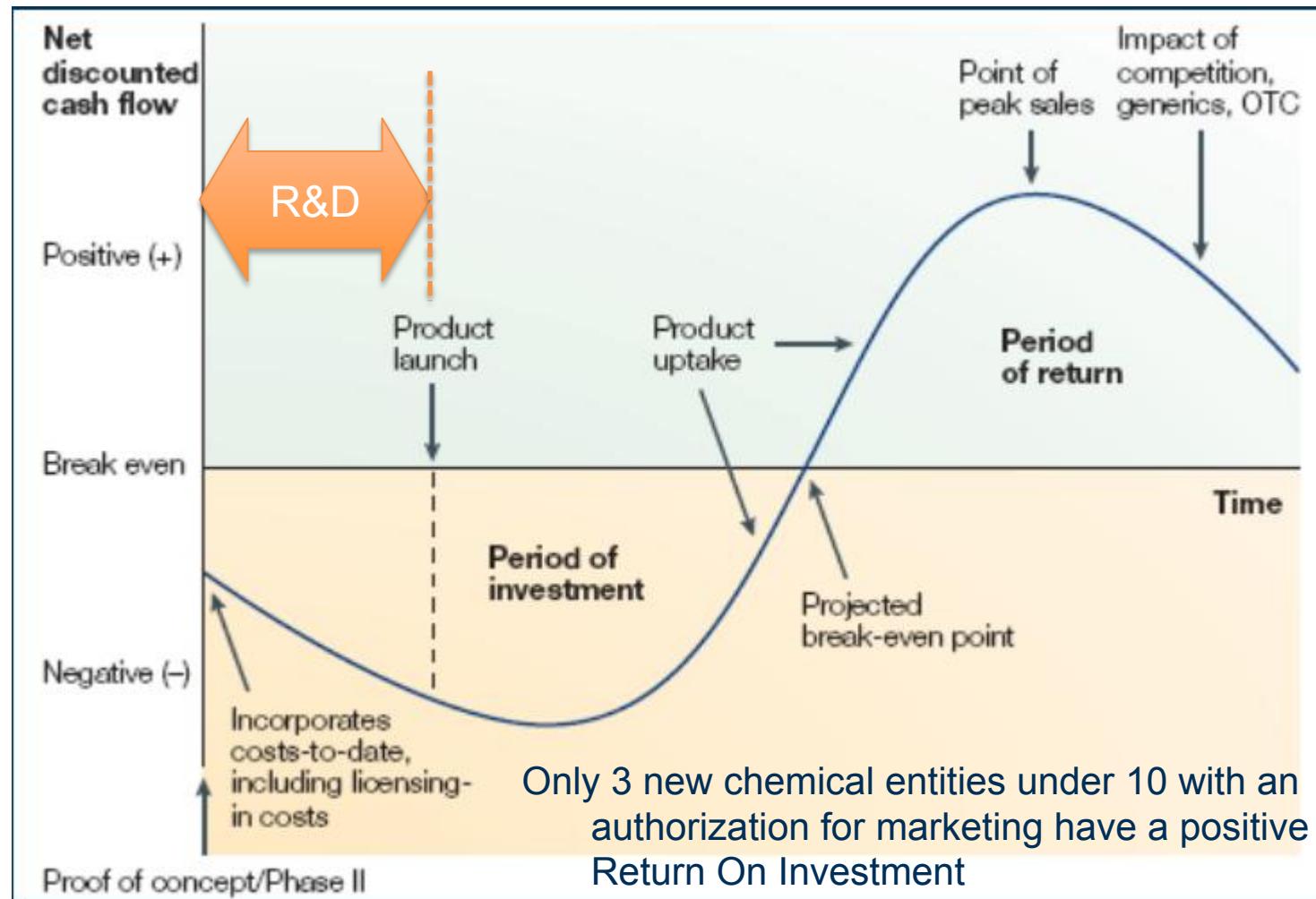
¹ Although we are using the word "treatment," clinical trials also involve medical research studies in which people participate as volunteers to test new methods of prevention, screening, and diagnosis of disease.

² After approval, the product is manufactured for sale on the market, and the process enters Phase 4 (Post-Marketing Monitoring/Clinical Trials). At this point, the FDA monitors for public safety and adverse events, and the sponsor company may begin Phase 4 Clinical Trials to obtain information about long-term effects or to test the product in special patient populations.

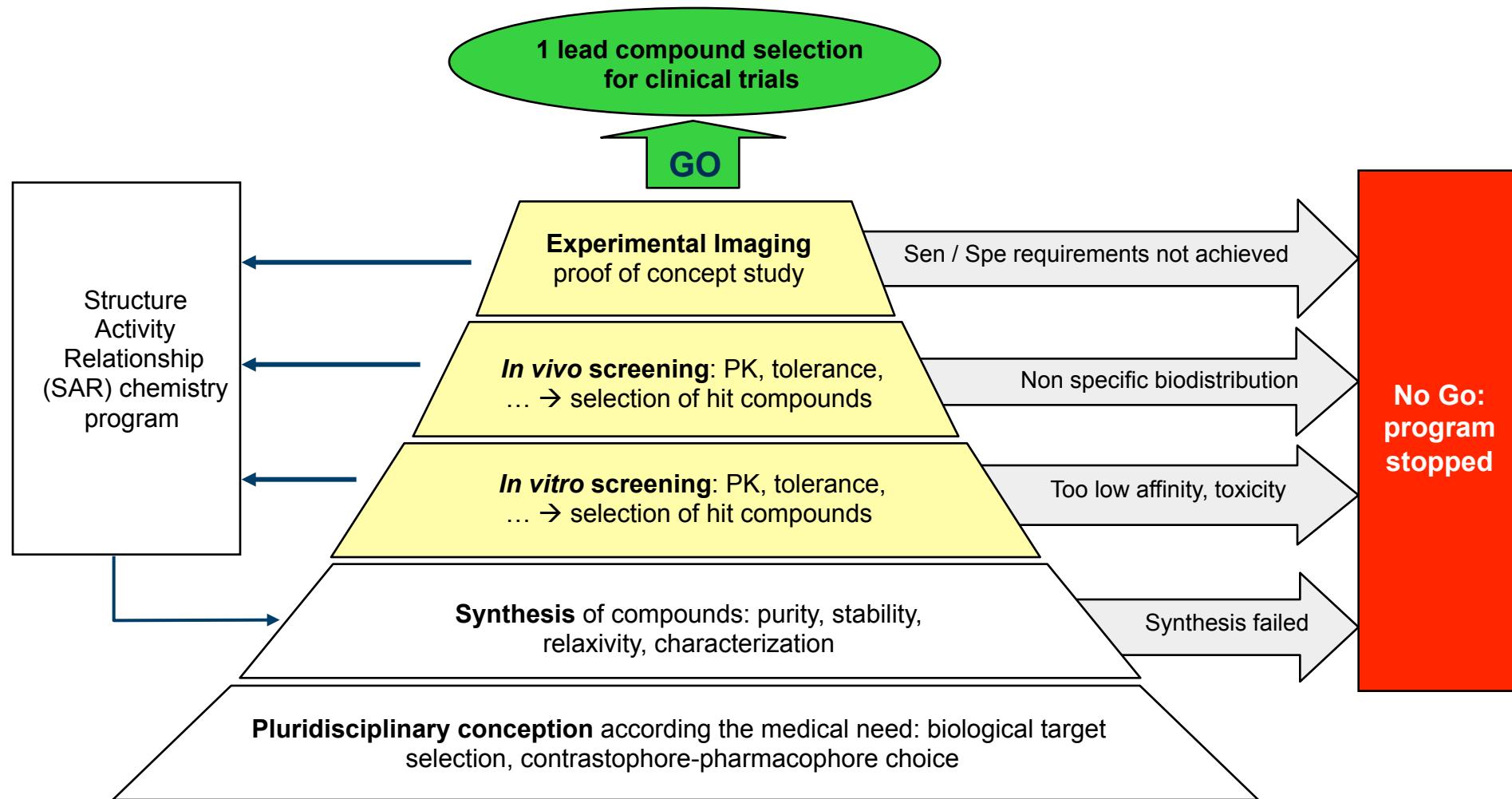
³ The "Funding Valley of Death" is the financial challenge many promising treatments face in having the opportunity to be scientifically tested in a clinical trial. In many cases, further financial support or partnerships are necessary to proceed.

* The cost of bringing a drug to market depends on a number of variables, but could be more than \$1 billion, including approximately \$50-840 million for Basic Research/Drug Development and Pre-Clinical/Translational research, and approximately \$50-970 million to complete all three Phases of the Clinical Trials.

→ La problématique de la R&D industrielle



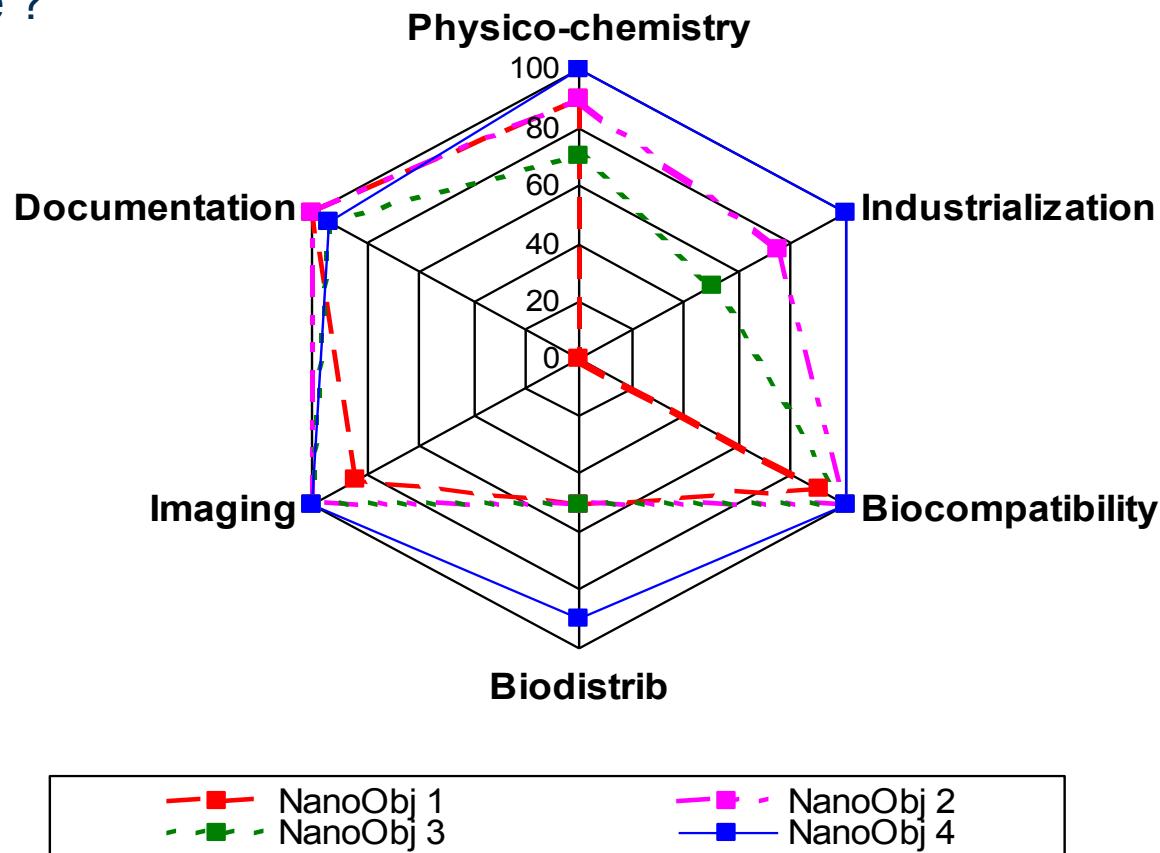
→ Screening architecture



→ Rationalisation des programmes de recherche

- Based on clinical need : It is not enough !
- How to use it ?
- How to make ?

→ Multicriteria analysis



→ Private and Public Partnerships To accelerate Innovation

Industry (diagnostic + therapeutic)

+

Academic Research

+

Funding agencies

+

Clinicians

=

Skills

Multidisciplinarity

Risk sharing

Funding

Incitativity

Make the innovation
Concrete for Patients

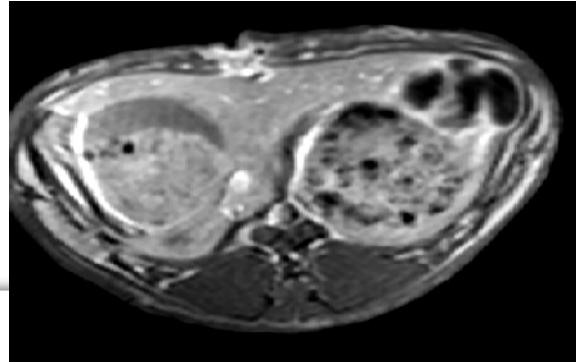
Complementarity

Challenge

Translational

Acceleration

→ Plateau d'imagerie Guerbet



→ Gestion des données d'imagerie *in vivo* préclinique en R&D industrielle

1 Les enjeux de la R&D dans l'industrie

2 Génération de données fiables

3 Recherche translationnelle

4 Sécurité des données

5 Attentes vis à vis de FLI

→ « Données fiables »

Reproductibles, vérifiées, translationnelles

■ Objectifs

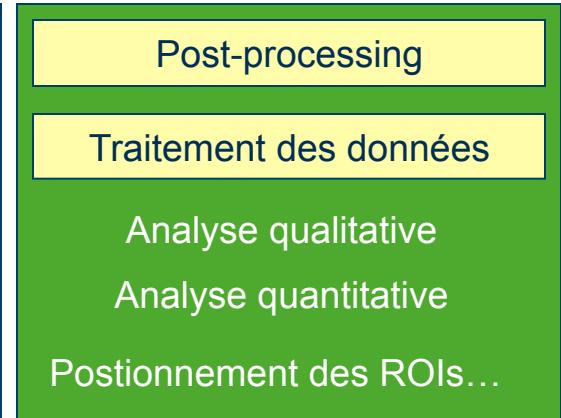
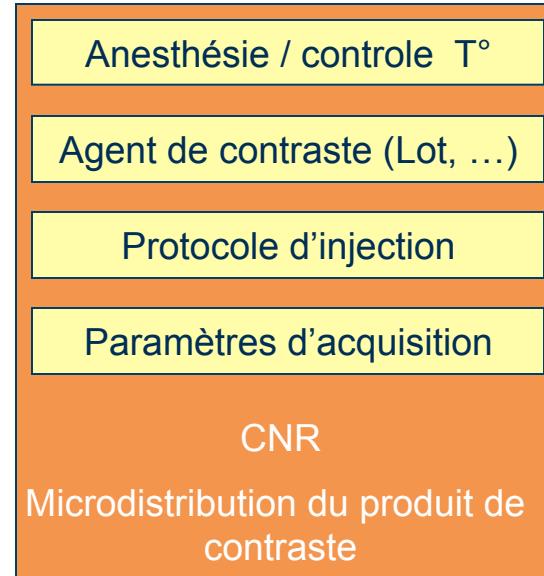
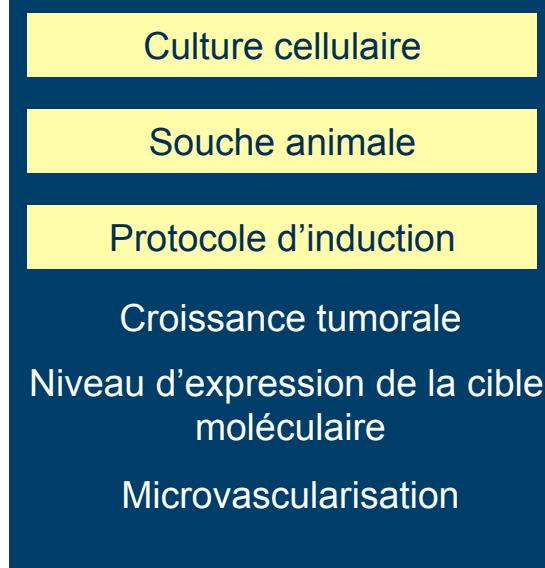
- Prendre la bonne décision : Go / No Go
- Communicable dans un dossier (même si pas BPL) → Dossier IMPD : Investigational Medicinal Product Dossier

■ Données fiables =

- Données reproductibles... et reproduites → effectif / groupe permettant une conclusion sans équivoque
- Données Vérifiées
- Données à vocation translationnelle



→ Protocole d'imagerie in vivo Une accumulation potentielle de biais



Post-processing

→ Solutions pour fiabiliser les conclusions

- **Logiciel adapté aux méthodes → GOA chez Guerbet**
- **Protocole IRM :**
 - optimisation des séquences en amont de l'étude (ne pas changer au cours de l'étude)
 - Produit de contraste : promouvoir le cross-over
- **Vérification des données (data check)**
 - Une erreur reste possible
 - Exemples (PK P904, dose EC20)
- **Imagerie multimodale**
 - Fusion d'images entre différentes technologies comme histologie / IRM / Echo / RX ...
 - Problématique de colocalisation et de multiéchelle

→ Solutions pour fiabiliser les conclusions

- **Effectif adapté**
 - Plan d'expérience
 - Statistiques
- **Multiplier les groupes témoins**
 - Imagerie moléculaire : études de compétition/déplacement avec le ligand libre
 - Modèle cible négatif / modèle avec traitement
- **Expérimentation et/ou traitement des données en aveugle et anonymisation des données**
 - Limiter le biais d'expérimentation (ex : injection, anesthésie, ...)
 - Limiter le biais d'interprétation (ex : pose de ROIs, lecture des images)
- ...

→ Analyse des images

Du plus facile...

Analyse qualitative du rehaussement

Description
Cotation qualitative



Analyse semi-quantitatives des courbes de rehaussement

Comparaison des SNR/CNR
Analyse phénoménologique :
SImax, AUC, TTP, ...



... au plus compliqué

Analyse quantitatives des courbes de rehaussement

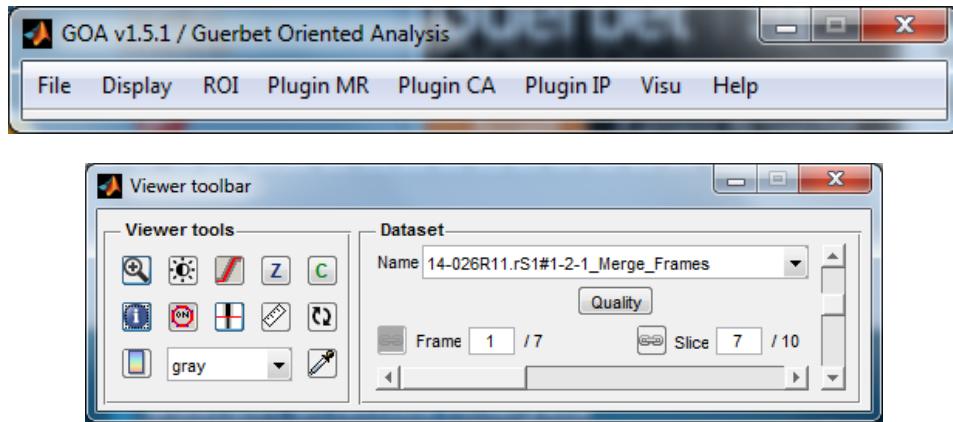
Modèle physiologique :
Ktrans, Vd, λ , MBV, MBF, ...



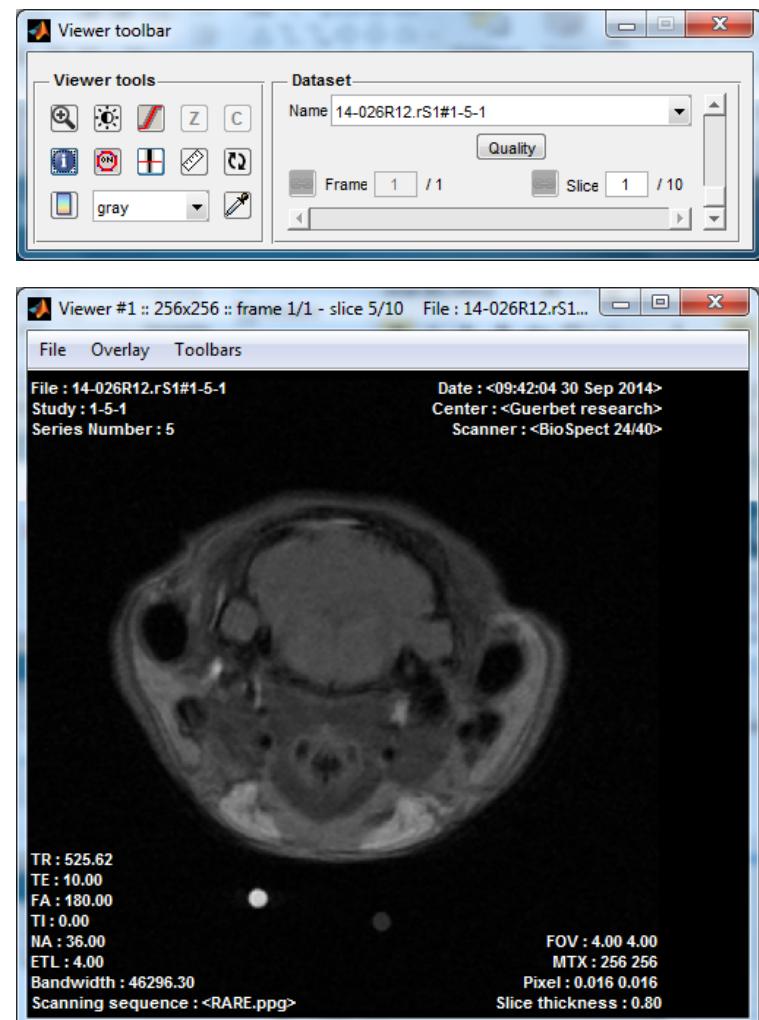
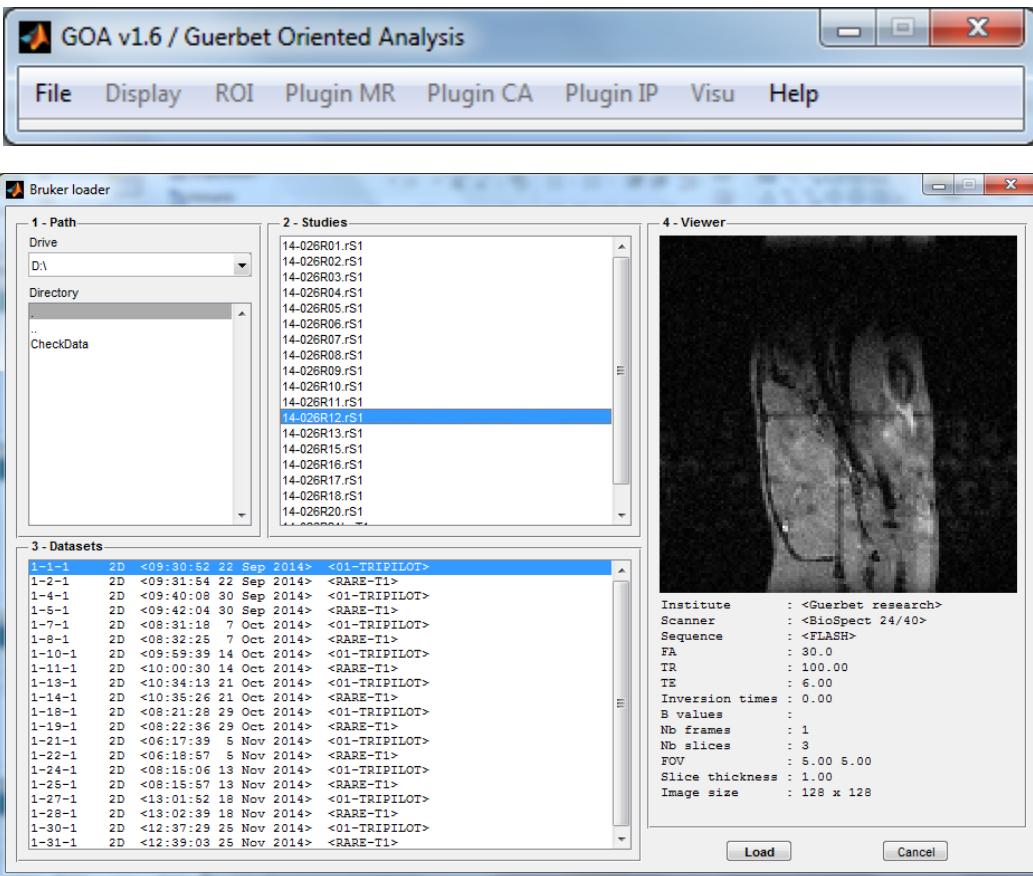
😊 Spécificité / Quantification

😢 Complexité, variabilité, reproductibilité

REPRODUCIBLES



- **Visualisation**
- **Traitement d'image : ROIs**
- **Modélisation cinétique, compartimentale (DCE-MRI)**
- **Traçabilité des traitement**
- **Seuillage**
- **Réarrangement de données**
- **SWI**



Manipulation des volumes d'images

Format dataset

1 - Dataset information

Name : 14-026R12.rS1#1-5-1

Nb images : 10

2 - New dimensions

Nb slices : 10

Nb frames : 1

Process

Merge datasets

1 - Datasets

14-026R12.rS1#1-5-1
14-026R12.rS1#1-8-1
14-026R12.rS1#1-11-1
14-026R12.rS1#1-14-1
14-026R12.rS1#1-19-1
14-026R12.rS1#1-22-1

Add

2 - Selection

Merge as

Slices

Process

Remove

Reshape dataset

1 - Dataset information

Name : 14-026R12.rS1#1-22-1

2 - Subset selection

Processing Select **Process**

Slices : 1 to 10 / 10

Frames : 1 to 1 / 1



Preclinical Evaluation of ^{99m}Tc -EC20 for Imaging Folate Receptor-Positive Tumors

Joseph A. Reddy, Le-Cun Xu, Nikki Parker, Marilynn Vetzel and Christopher P. Leamon

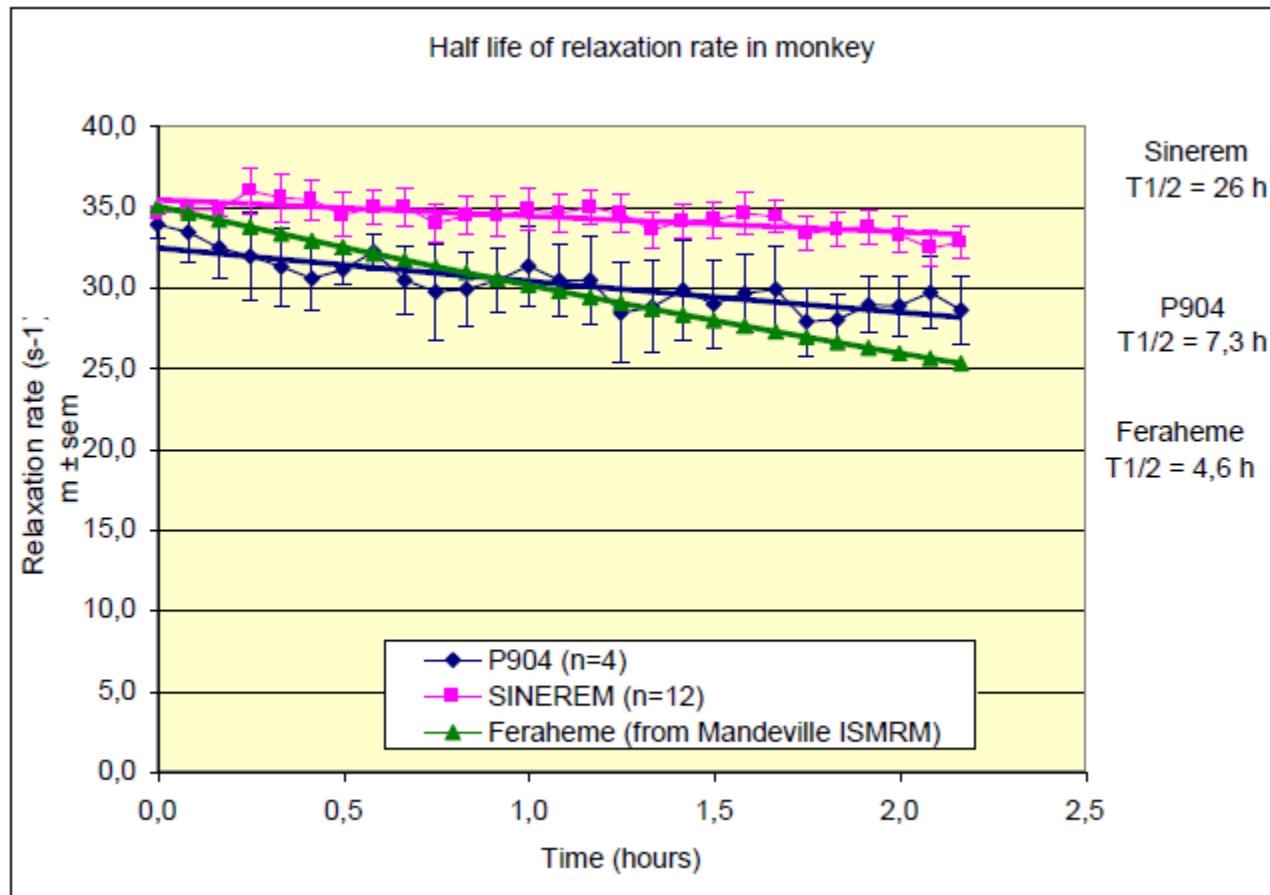
J Nucl Med. 2004;45:857-866.

Tissue Distribution Studies

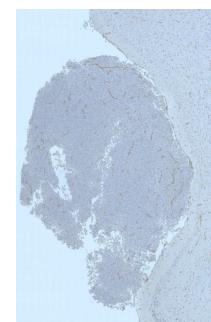
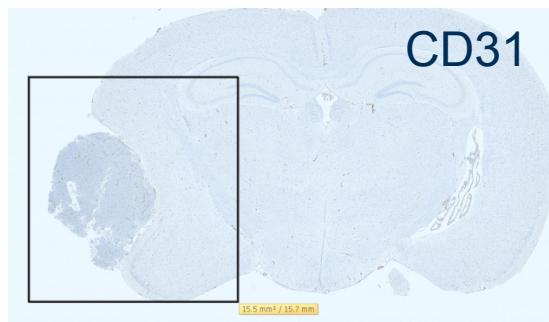
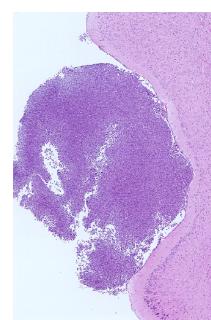
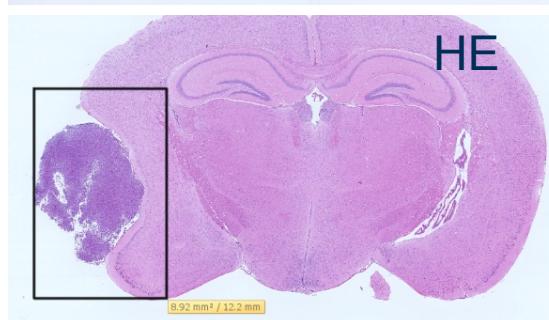
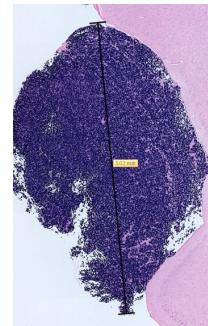
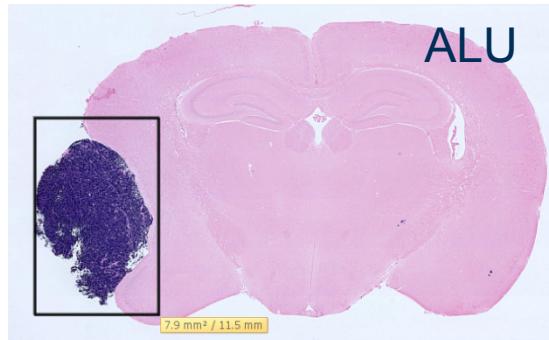
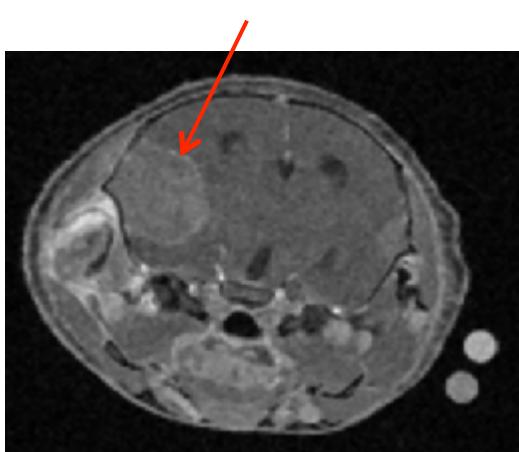
Four- to 5-wk-old female mice (BALB/c strain) were purchased from Harlan Sprague-Dawley, Inc., and were maintained on a folate-free diet or leucovorin-supplemented folate-free diet for a total of 3 wk before the experiment. Syngeneic, FR-positive M109 tumor cells (1×10^6 cells per animal) or 4T1 tumor cells (2×10^5 cells per animal) were inoculated in the subcutis of the right axilla 3 wk before the experiment. Stock ^{99m}Tc -EC20 or ^{99m}Tc -EC53 solutions containing 100 μg of agent per milliliter were prepared on the day of use, and their radiochemical purities were $>96\%$. All solutions were diluted with either saline alone or a saline solution containing 1 or 10 equivalents (eq.) of free folic acid such that the final radiopharmaceutical concentration was 10 $\mu\text{mol}/\text{mL}$.

Animals received an approximate 40 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ i.v. dose of test article in a 100- μL volume via a lateral tail vein during brief diethyl ether anesthesia. Alternatively, mice received intraperitoneal ^{99m}Tc -EC20 with a single bolus administration of test article in saline. Four hours after injection, animals were killed by CO_2 asphyxiation and dissected. Selected tissues were removed and weighed, and their radioactivity content was measured in an automatic γ -counter to determine ^{99m}Tc distribution. Uptake of the radiopharmaceutical in terms of the percentage injected dose of wet weight tissue (%ID/g) was calculated by reference to standards prepared from dilutions of the injected preparation.

→ Petites erreurs... impact important 1/2 vie d'élimination du P904



→ Corrélation IRM / Histologie



→ Gestion des données d'imagerie *in vivo* préclinique en R&D industrielle

1 Les enjeux de la R&D dans l'industrie

2 Génération de données fiables

3 Recherche translationnelle

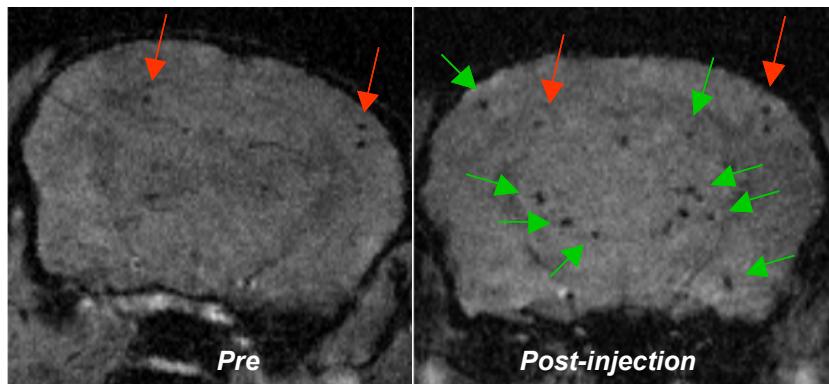
4 Sécurité des données

5 Attentes vis à vis de FLI

- **Penser les protocoles aussi translationnels que possible**
 - Effet d'échelle entre animal et homme : doses d'imagerie et dose tolérance
 - Champ magnétique, séquences, résolution spatiale, temps d'acquisition, ...
- **Effectifs significatifs pour convaincre...**
 - En interne au sein de l'entreprise : affaires médicales / réglementaires / marketing / direction
 - En externe...
- **Analyse statistique : quel effectif / groupe ?**
 - L'effectif nécessaire dépend de l'intensité de l'effet attendu
 - Phase de mise au point → calcul de puissance pour évaluer l'effectif nécessaire pour prouver une hypothèse

→ Exemple : Imagerie de l'inflammation dans un modèle de maladie d'Alzheimer

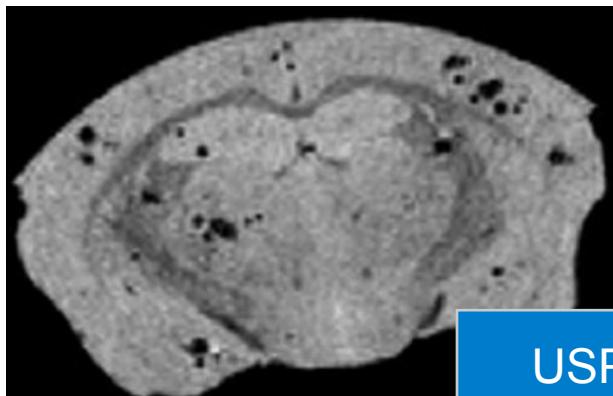
In vivo MRI @ 7T



Pre

Post-injection

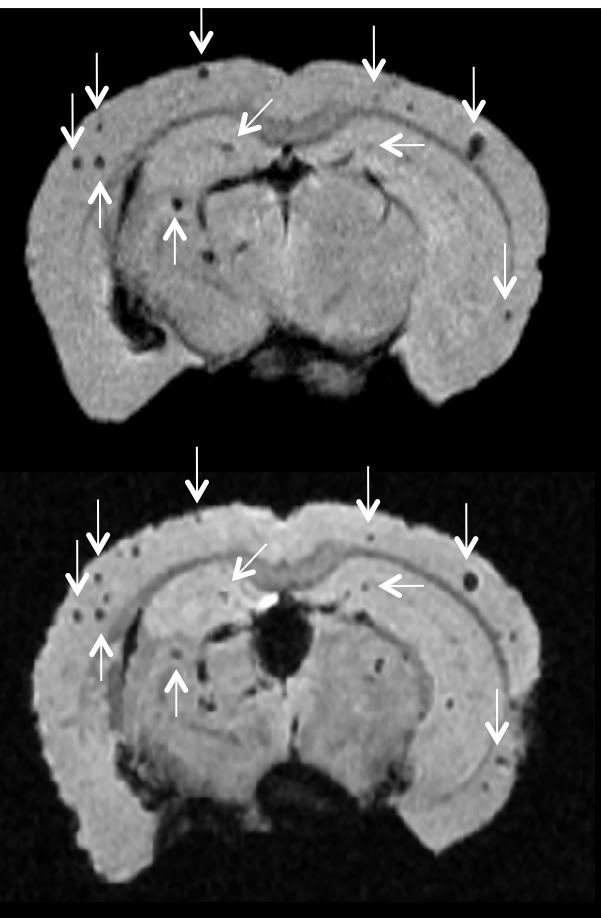
Ex vivo



USPIO
P904

2.35 Tesla

7 Test



Despite signal-to-noise differences due to slice thickness and field strength, similar patterns were observed (arrows).

→ Gestion des données d'imagerie *in vivo* préclinique en R&D industrielle

1 Les enjeux de la R&D dans l'industrie

2 Génération de données fiables

3 Recherche translationnelle

4 Sécurité des données

5 Attentes vis à vis de FLI

- **Archivage des données chez Guerbet :**
 - Sauvegarde de toutes les données numériques sur le réseau
 - Archivage toutes les nuits sur des disques sécurisés
- **Traçabilité des traitements : sauvegarde des ROIs**
- **Besoin en partage des images**
 - confidentialité des outils de partage
 - Accès à distance / chercheurs nomades
- **Sécurisation des canaux de transferts/partage des données**
 - La sécurité intérieure renforcée

→ Protection de l'entreprise et du monde scientifique français

- **2008 : DCRI = RG + DST, 2014 : → DGSI**
- **Politique publique d'Intelligence Economique**

- Captations de savoir-faire et de technologie,
- atteintes à l'image,
- prédations financières,
- actes de malveillance,
- débauchages stratégiques,
- détournements de clientèle



■ Politique de prévention

- 10000 acteurs de toutes tailles du monde économique et scientifique, objets d'un suivi.
- travail de contact et de sensibilisation,
- conférences (environ 1400 conférences pour plus de 70 000 personnes en 2014),
- évaluations du niveau de sûreté,
- habilitation au secret de la défense nationale des personnes physiques et morales...

→ Précautions à prendre (sans tomber dans la paranoïa)

- **Données personnelles et industrielles : le pétrole du 21^{ème} siècle**
 - Puissance des outils de fouille de données (ex: shazam)
 - Réseaux sociaux
 - Confidentialité du mail (Gmail?)
- **Utiliser les outils de partages sécurisés**
- **Accords de confidentialité préalablement à l'échange des données ou des informations**
- **Précautions vis-à-vis du personnel extérieur (prestataires, stagiaires, ...)**
- **Expérimentation animale : sujet sensible → respect de la réglementation (audits internes/externes), formation du personnel**
- ...

→ Gestion des données d'imagerie *in vivo* préclinique en R&D industrielle

1 Les enjeux de la R&D dans l'industrie

2 Génération de données fiables

3 Recherche translationnelle

4 Sécurité des données

5 Attentes vis à vis de FLI

→ Attentes vis à vis de FLI

- **Standardisation des approches, standard qualité**
 - Standardisation des logiciels ? → paradoxal avec l'innovation industrielle : chacun veut promouvoir son approche originale
 - Standardisation des acquisitions → très difficile car parc machine hétérogène (champ, antenne, ...)
- **Comment gérer la variabilité des outils informatiques dans les différents labo ? (chacun développe son propre outil)**
- **Des solutions :**
 - Fantômes numériques
 - Base de données partagées
- **Imagerie multimodale → problématique de colocalisation et de multiéchelle, fusion d'images entre différentes technologies comme histologie et IRM**

Merci de votre attention

