

Développement du médicament

Pré-clinique et méthodologie des essais cliniques

Cours de Pharmacologie PCEM2



Vincent Lévy
Centre d'Investigations Cliniques
Hôpital Saint Louis

Plan

- Généralités sur les essais
- Pré-clinique
- Phase I
- Phase II
- Phase III
- Phase IV
- Conclusion

Généralités

- Dans tous les domaines
 - agriculture, industrie (contrôles de qualité),
 - médecine et santé publique
 - les plus actifs : cancérologie, cardio-vasculaire, SIDA (en commun = nouvelles drogues, combinaisons)
 - Pratique explosive depuis la seconde guerre mondiale

Considérations éthiques

- Compromis entre gains attendus en termes de connaissance et protection des sujets se prêtant à la recherche
 - Essais éthiques du fait de l'incertitude
 - Pratique et recherche inséparables (utilisation de traitements non validés non éthique !)
 - Implications pratiques : Nécessité d'essais bien planifiés et conduits

Généralités(2)

- Marché du médicament > 1000×10^9 \$
- 1 nouveau médicament
 - 5000 à 10000 molécules
 - $100-500 \times 10^6$ \$
- Découverte
 - modification chimique d'une molécule connue
 - screening (substance naturelles, chimiques, peptides....)
 - fabrication rationnelle (structure/fonction)
 - biotechnologie et clonage

Historique (1)

- Historique
 - Avicenne (980-1037)
 - J. Lind (1726 - 1794) : traitement du scorbut (12 pts/groupe)
 - XIX^{ème} siècle application des méthodes expérimentales aux études cliniques (Bichat, Cl. Bernard, Virchow)
 - Comparaison « contrôlée » : Semmelweis (Fièvre puerpérale), Snow (choléra)
 - Importance de la comparaison clinique.....

Historique (2)

- Application de l'information aux patients
- Début XX^{ième} siècle « the great American Fraud »
- 1928 : Premier groupes coopérateurs (USA)
- 1935 : R. Fisher : randomisation
- 1937 : MRC, therapeutic trial committee (1948 : MRC strepto-BK = 1^{ier} ETR)
- Années 60 - 70 : passage progressif dans la pratique clinique des résultats des essais.
- Depuis les années 80... « gold standard » avec influence sur les habitudes thérapeutiques (oncologie - K du sein)

- 10 000 essais thérapeutiques publiés/an
- Journaux
 - Cliniques :
 - généralistes (NEJM, Lancet, Annals...)
 - spécialisé (organe/pathologie)
 - Méthodologie (Statistics in Medicine, Controlled Clinical Trials...)

- Expérimentation planifiée sur des êtres humains destinée à évaluer l'efficacité d'une ou plusieurs formes de traitements, sous contrôle des facteurs pouvant contribuer à la variabilité et aux biais,
- Une expérimentation est une suite d'observations réalisées sous certaines conditions par un scientifique
- Traitement : au sens le plus large (médicament, technique, régime...)

Le pré-cliniques

- « Essayer » le médicament sur des « modèles » avant l'administration...à l'Homme
- But : déterminer l'efficacité, les caractéristiques pharmacologique (dynamiques/cinétiques), la DMT, la DME

Schéma expérimental

- Différents types d'études
 - force d'évidence croissantes (Byar 1978)
 - case report
 - série de cas
 - analyse base de données
 - étude d'observation
 - essai clinique contrôlé
 - méta-analyse
- 

Quelques « modèles » expérimentaux

- Moléculaires
 - liaison au récepteur
 - activité enzymatique
- Cellulaires
 - fonctions tissulaires (cellules en culture)
 - tissus isolés (Vx, cœur, poumons)
- Maladies
 - chiens chats cobaye souris rat lapin
 - TA, cœur, SNP, resp, SNC, coag, rein

Sécurité et toxicité pré-clinique

Toxicité aigüe	DMT, 2 espèces, 2 voies, 1 administration
Toxicité sub-aigüe	3 doses, 2 espèces, jusqu 'à 6 mois
Toxicité chronique	1-2 ans (si utilisation chronique H)
Reproduction	du comportement à la proge niure
Carcinogénicité	2 ans, 2 espèces (histo, hémato, autopsie)
Mutagénicité	test ames, ¢ mammifère
Toxicologie approfondie	mécanismes et méthodes

Limites du pré-clinique

- Etudes coûteuse et longues ($> 40 \times 10^6 \$$ / 2 -5 ans)
- Expérimentation animale
- Extrapolation non totalement fiable (!)
- Effets indésirables graves indétectables (taille échantillon)

Les essais de phase I

Première administration à l'homme sain - en dehors hématocancérologie.

- le plus souvent réalisées dans des unités de pharmacologie clinique (CIC)
- font suite aux études *in vitro* et chez l'animal
- particularité en hémato-oncologie : chez le sujet (très) malade But
 - pharmacocinétique
 - relation dose-toxicité, DMT

Les essais de phase I

- « Premiers » essais ou non
 - nouveaux schémas d'administration, combinaisons, population différente....
- Objectif principal
 - déterminer la dose à recommander pour les essais de phase II
 - dose maximale qui puisse être administrée sans toxicité excessive (hypothèse : relation monotone entre dose et efficacité) notion relative à l'efficacité (rapport bénéfice/risque)

Méthodes pour les essais cliniques de phase I en hémato-oncologie

- Littérature **pauvre** (comparativement aux essais de phase III)
- Hiatus important
 - méthode standard (utilisée en pratique)
 - méthodes alternatives (développées par des statisticiens)

Erreurs fréquentes

- « Les essais de phase I ne sont pas thérapeutiques »
 - +++ intérêt thérapeutique en termes de réponse (mais aussi symptômes et qualité de vie)
- « Les malades participants aux essais de phase I doivent s'attendre à une toxicité sévère »
 - définition de la toxicité « dose-limitante »
 - décès toxiques rares ($\approx 0,5\%$)
- « Les essais de phase I chez des malades avec cancer avancés sont éthiquement discutables »
 - consentement éclairé écrit
 - alternative aux traitements palliatifs

Autres remarques (statistiques)

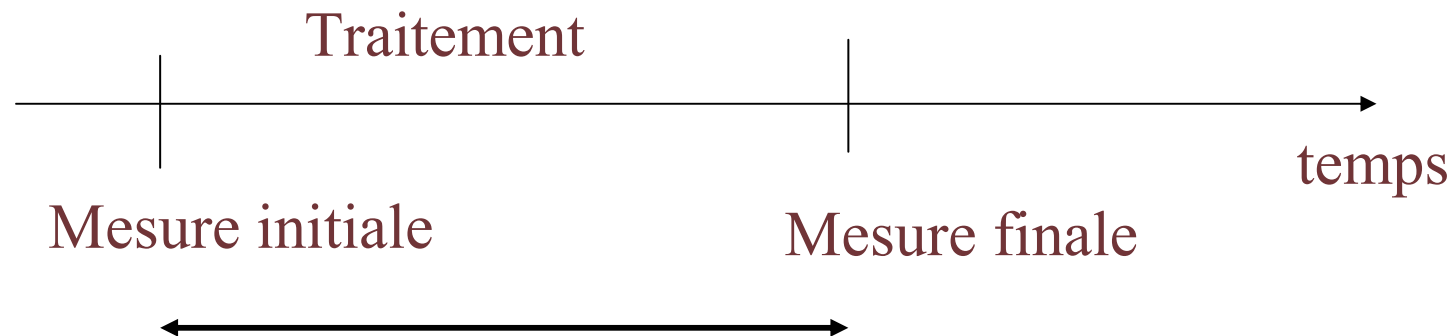
- DMT n'est pas définie pour un individu mais pour une population
variabilité interindividuelle importante
⇒ dose recommandée pour les phases II n'est qu'une estimation très imprécise de la dose optimale pour un malade donné
- DMT n'est en règle administrée qu'à un sous-échantillon des malades inclus dans l'essai de phase I

Les essais de phase II

- Objectif : évaluer l'effet thérapeutique
 - Différence entre l'état du malade après traitement et ce qui **aurait été** l'état du malade en l'absence de traitement
- Difficulté : mesurer le conditionnel !

Les essais de phase II

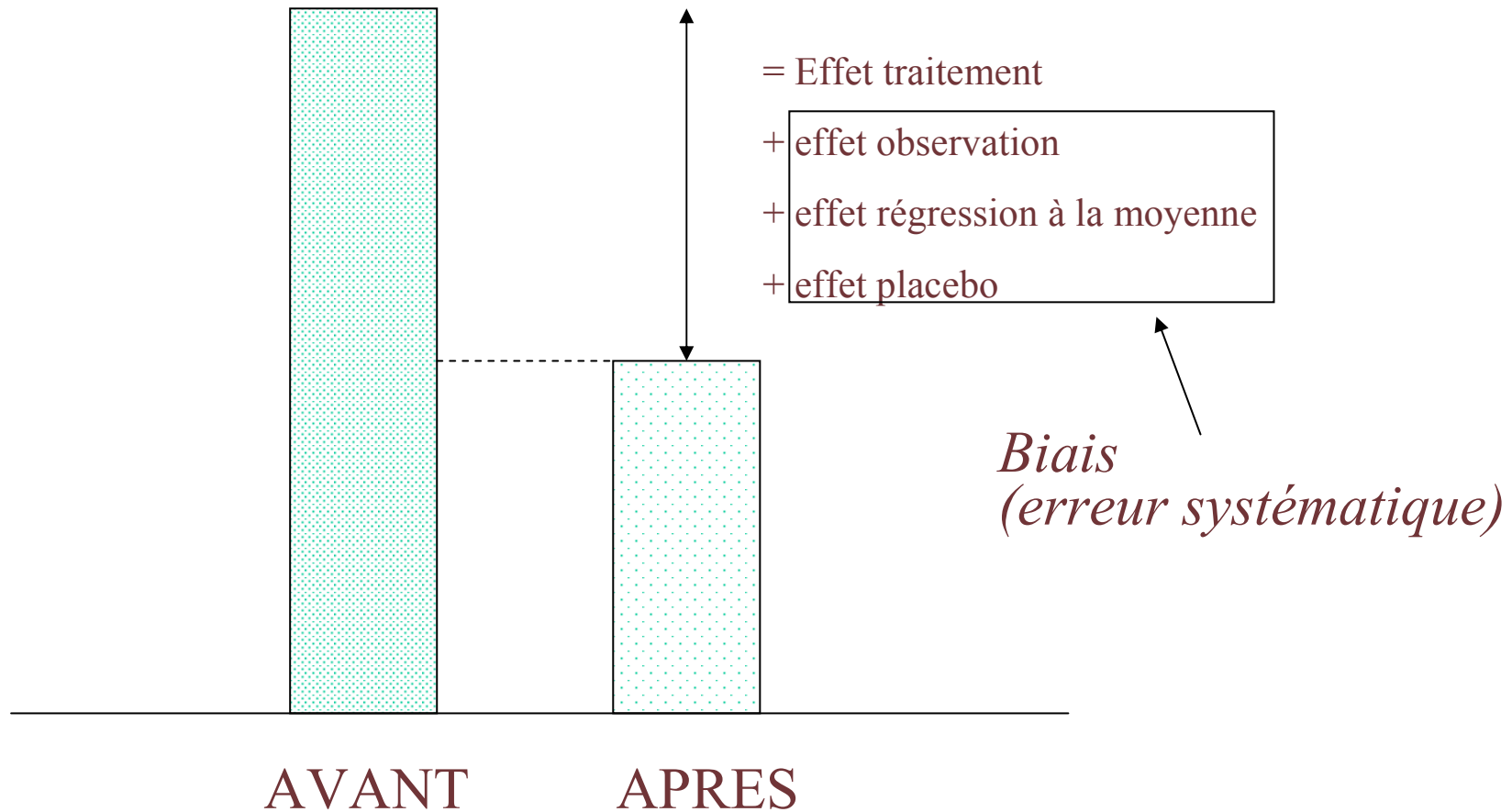
- en règle schéma non comparatif
 - justification éthique (minimiser le nombre d'inclus, étape préliminaire)
- Mesure de l'effet thérapeutique par comparaison avant-après traitement



Limite : interprétation ?

- Ex : revue de la littérature pour les essais de phase II évaluant le 5FU dans le cancer colorectal avancé (1969)
 - 20 essais
 - Taux de réponse variant de 8% à 85%
 - Extrêmes liées aux petits essais ($n < 20$)
 - Sur 6 essais avec 40-150 malades : 11% à 55%

En effet ... différence avant-après



Phase II (suite et fin)

- Remarque : les premiers essais cliniques d'évaluation de l'efficacité (phase IIa) sont en règle non comparatifs

Justification éthique et statistique :

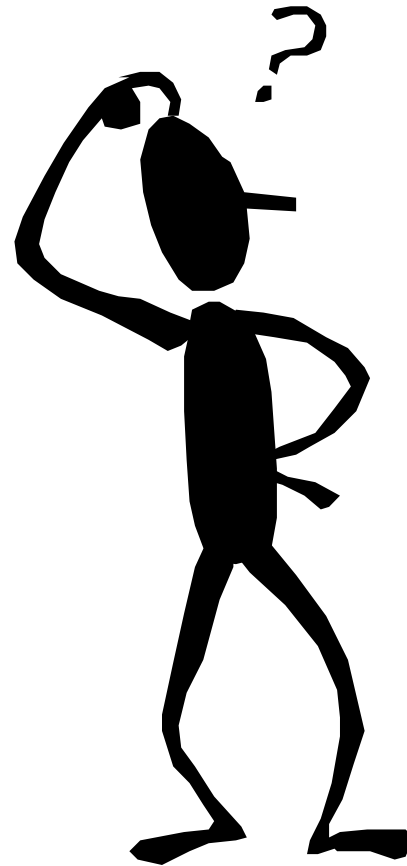
- Minimiser le nombre d'inclus
- Comparaison à un taux d'efficacité de référence
- Étape non définitive

Pour confirmer l'efficacité thérapeutique Nécessité
d'un groupe contrôle
→ Essais de Phase III

- objectifs : prendre en compte biais lié
 - Régression à la moyenne
 - Effet d'observation
 - Effet placebo
- Sauf si évolution déterministe +++
Ex : rage, endocardite bactérienne, etc.

Première Question

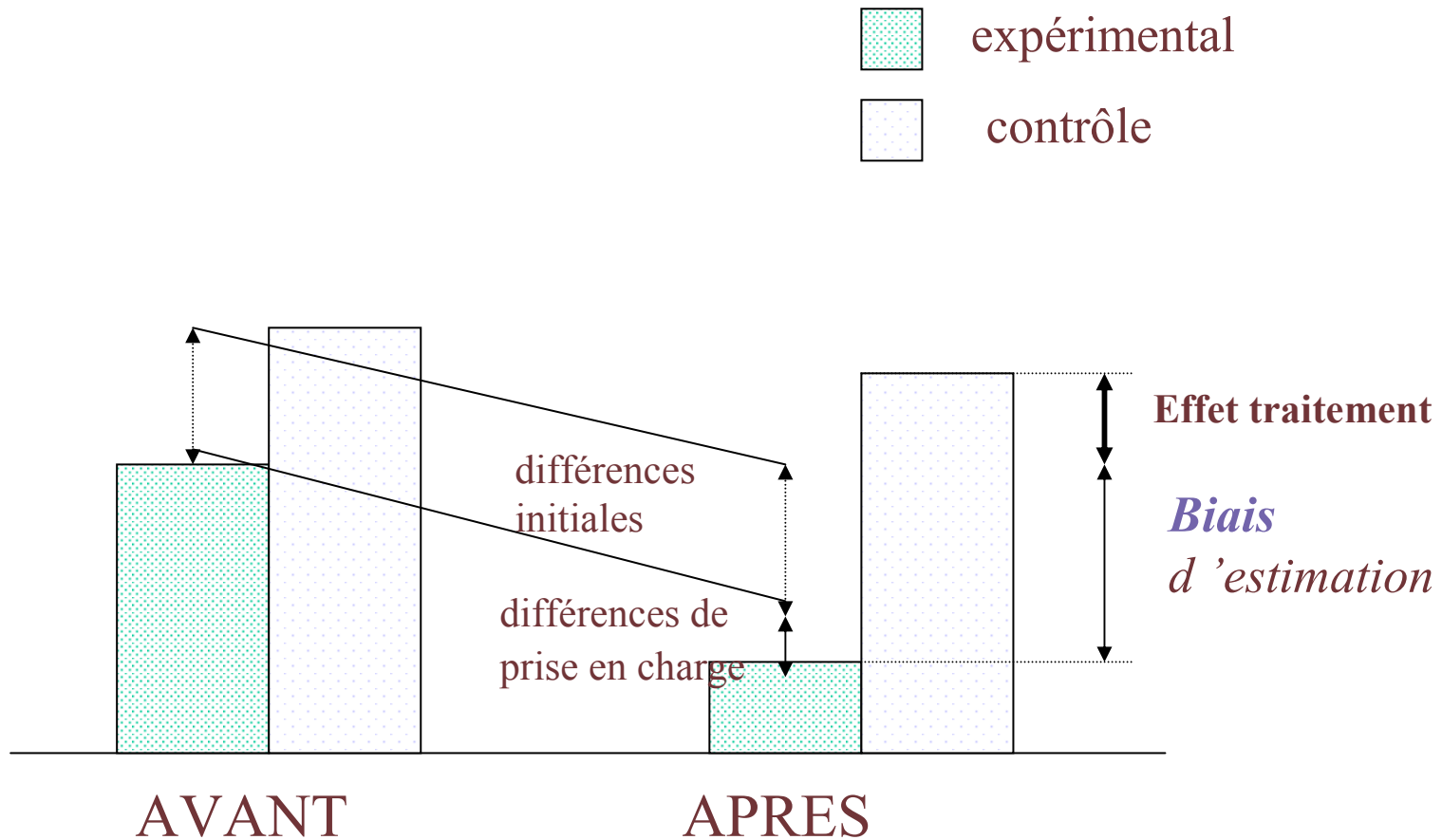
Comment constituer un
groupe contrôle ?



Les alternatives ...

- Groupe historique
- Groupe géographique
 - (entre pays, villes, hôpitaux, services, ...)

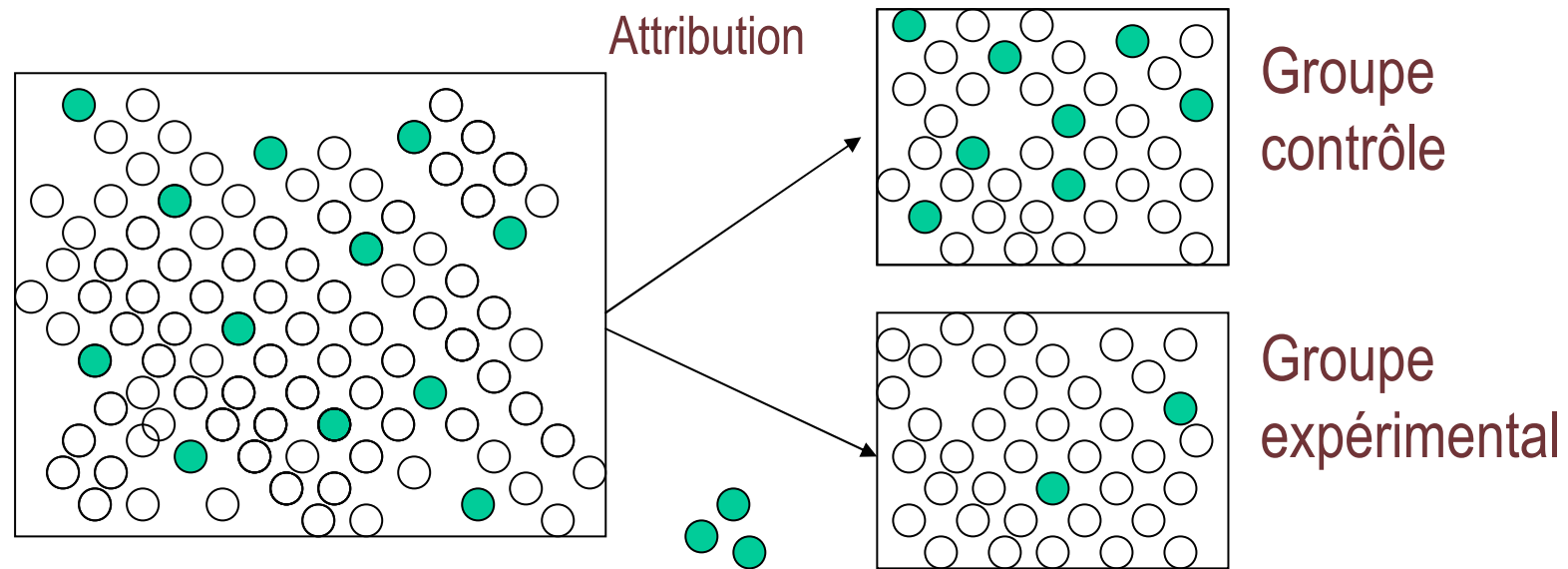
Mais ... différence après traitement entre groupes
 $\neq$ effet traitement



Autre alternative

- Groupe contrôle prospectif (d 'attribution systématique)
 - Selon initiales du nom
 - Selon date de naissance
 - Selon date d 'inclusion

Mais ... anticipation du traitement

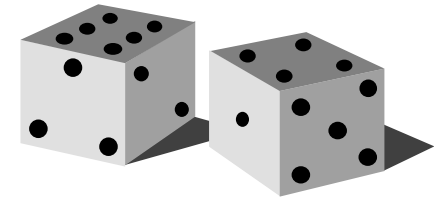


- Forme bénigne
- Forme grave

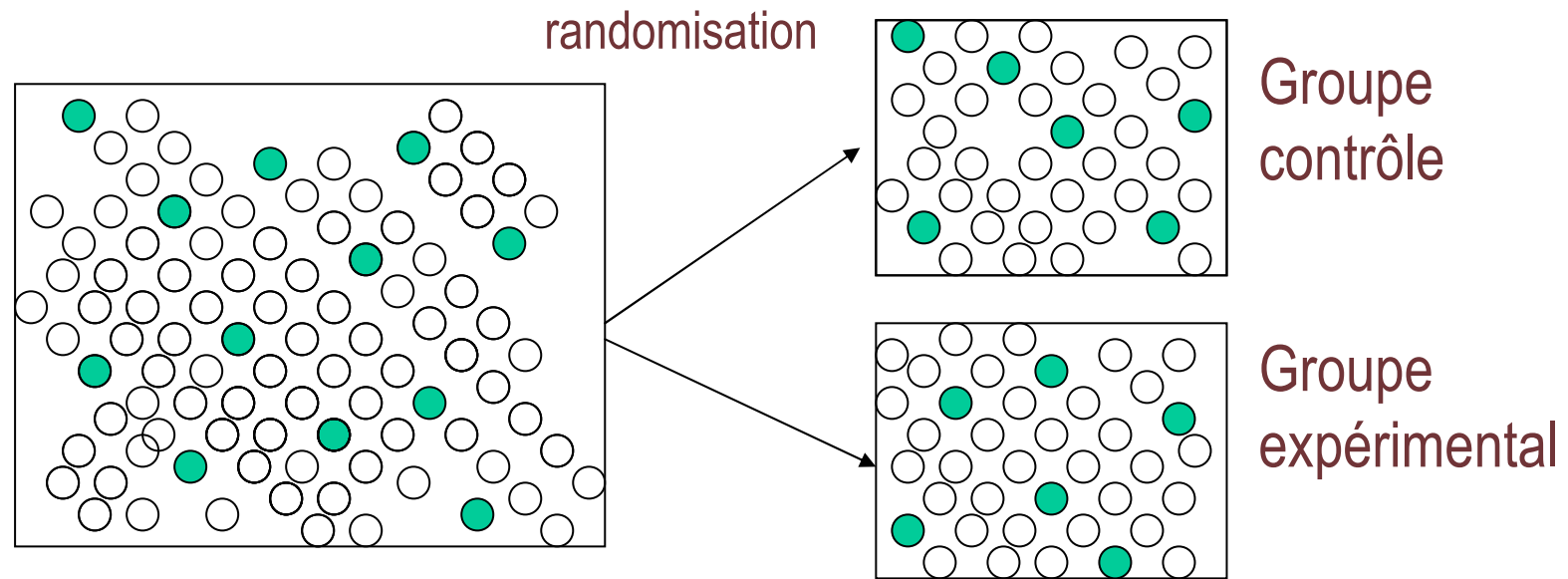
« **Biais** » de sélection des malades

La seule solution ...

- Randomiser !
= tirer au sort pour chaque malade le traitement qu 'il va recevoir
 - seul principe : résultat imprévisible
- attribution des traitements éthique +++
sous principe de clause d'équivalence (ou principe d'incertitude)
 - notion d 'absence de « perte de chance »
pour chaque inclus

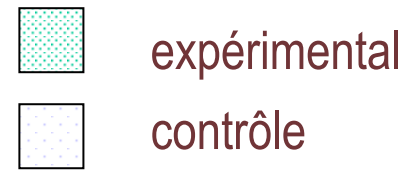


Garantit l'absence de sélection

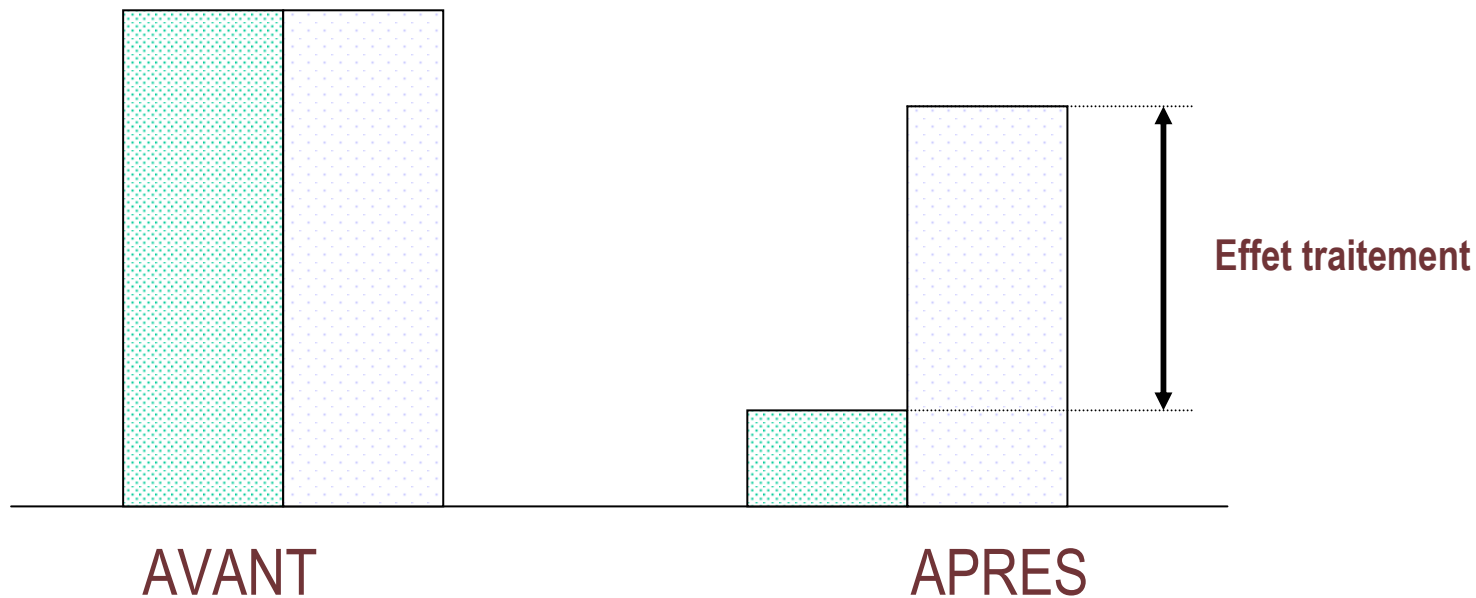


- Forme bénigne
- Forme grave

Différence entre groupes
= Effet traitement



mesuré sur un critère principal



absence de « **Biais** »

-  Distinguer biais et erreur aléatoire
 - biais : erreur **systematique**
 - diverses sources
 - sélection
 - exclusion, perdus de vue, critères subjectifs, définitions rétroactives
 - à contrôler par un schéma et des comparaisons ad hoc
 - contrôles prospectifs, randomisés
 - non exclusion des malades inclus
 - contrôle de l'effet placebo
 - application de procédures identiques dans les deux groupes
 - **évaluation objective, identique et valide de l'état des malades**

Objectifs, critères de jugement

Objectifs : Evaluer (estimer) l'effet thérapeutique

Critère de jugement : Mesure de l'effet

- quantitatif ou qualitatif
- délai d'événement (souvent censuré)
- qualités métrologiques : valide, précis, reproductible
(difficultés : exemple de la myasthénie)
- un critère principal (calcul de n), plusieurs critères secondaires
- à part : critères de substitution, mesures de qualité de vie

- Erreur aléatoire : liée au hasard (à la variabilité)
 - statistiquement, de moyenne nulle
 - cliniquement, d'autant moins fréquente que le nombre ou les temps d'observation sont grands
 - jamais supprimée (sources multiples : échantillonnage, variabilité interindividuelle, erreurs de mesure, etc.), mais peut être réduite à des niveaux acceptables par le schéma expérimental (nbre de sujets +++)
- Remarque
 - biais = distorsion du signal
 - variabilité = bruit de fond

Contrôle des erreurs aléatoires

Tests d'hypothèses

		Réalité	
		A=B	A ≠ B
Conclusion	A=B	Correcte (1- α)	Erreur type II (β)
	A ≠ B	Erreur type I (α)	Correcte (puissance 1- β)

Le plus souvent, $\alpha = 0,05$ et $0,05 \leq \beta \leq 0,20$

Nombre de sujets nécessaire: contrôle de β

Fonction de :

- risques d'erreur consentis
- variance du critère
- bénéfice escompté dans le groupe traité +++

↑ avec la variance

↓ avec le bénéfice et les risques d'erreur

Ne pas croire que n détermine la probabilité de succès de l'essai !

si n est fixé pour détecter une différence de Δ avec une puissance de 80%, **cela ne signifie pas** qu'il y a 80% de chances de détecter cette différence, car :

- le traitement peut ne pas être efficace
- un traitement efficace peut ne pas produire de bénéfice clinique
- le traitement peut avoir une efficacité supérieure à celle escomptée (Puissance)
- le nombre de sujets n est calculé en tenant compte de la variation aléatoire du [↑]critère **en supposant l'essai bien conduit**

Le calcul du nombre de sujets nécessaire!

Idée initiale de la taille de l'essai

- études pilotes, essais antérieurs

Calcul = résultat d'une suite d'itérations aveugles

- Δ ajusté à n (et non le contraire)
- Δ fonction de α , β et σ

Le « Dogme » de l'analyse statistique

- Quand le nombre de sujets nécessaire est atteint
- Sur tous les malades tirés au sort ("Intention-de-traiter")
- Sur un seul critère de jugement
- Un seul test statistique (comparant le critère selon le groupe de randomisation)

Analyse unique ?

Analyse unique : au terme des $N (= 2n)$ inclusions

Analyses intermédiaires

↑ risque de faux positifs (conclure à tort à une différence)

Nbres de tests répétés ($\alpha = 5\%$)	Taux de faux positifs
1	5%
2	8%
3	11%
4	13%
5	14%
10	19%
20	25%
50	32%
100	37%
1 000	53%
infini	100%

Règles d'arrêt

- Arrêt précoce possible pour des raisons différentes
 - effet majeur ou inexistant
 - toxicité
 - pauvre qualité des données
 - recrutement trop faible
 - question obsolète
- Intérêt des **essais séquentiels** +++

Echantillon analysé ?

- Dogme : ITT = tous
- En pratique
 - Inclus à tort (sources de bruit)
 - Exclusion des non compliants, perdus de vue (risque de biais si cause de exclusion liée au devenir)
 - A part : exclusion de centres

Signification statistique $\neq$ importance clinique

- Valeur de P (aussi petite soit-elle) ne nous informe en rien sur l'importance de la différence réelle entre traitements
- Même une différence infime peut devenir "significative" si l'échantillon est de grande taille (et inversement)
- Résultat significatif a plus de valeur sur un essai de grande taille

Limites des ETR (1)

Critères de qualité des essais (Chalmers)

Score de Chalmers *et al.* 1981 (Controlled Clinical Trials)

- | | |
|-------------------------------|-----------|
| - matériel descriptif de base | 9 points |
| - protocole de l'étude | 14 points |
| - analyse statistique | 9 points |
| - présentation des résultats | 4 points |

Limites des ETR (2)

- Maladie rare
 - délai de réponse parfois prohibitif
- Difficultés de randomisation
 - exemple Myasthénie et évaluation thymectomie vs. traitement médical
- Considérations éthiques (sujets inclus +++)
 - actualisation du principe d'équivalence ?

L 'argent

- « monter » un essai = \$\$\$
- Pourquoi ?
 - Le patient ne coûte rien (ou peu)
 - Le clinicien ne coûte rien (ou peu)
 - Le médicament coûte
 - Le coût = logistique, réunion, sécurité, analyse, ARC, assurance, rapport.

L 'argent (2)

- Que rapporte un essai
 - Patients $\approx$ discutable en phase I (+ en phase II et III)
 - Médecin : avoir le médicament pour son patient, mieux traiter son patient, publier, apprendre, mais aussi contrainte ++
 - Public(que) (santé):amélioration des traitements
 - Industrie: \$\$\$, (AMM)...

ETAPES DE LA PREPARATION D 'UN ESSAI THERAPEUTIQUE

- Déterminer la question d 'intérêt
- Déterminer comment répondre à cette question
 - essai randomisé ou non
 - contact avec le biostatisticien
- Rédaction d 'un draft de protocole
- Intervenants extérieurs (laboratoires pharmaceutiques, pharmacocinétique, biologie)
- Recherche d 'un financement

INTERVENANT « EXTERIEURS »

- - Laboratoires pharmaceutiques
 - Fournisseur de la très grande **majorité des médicaments**
 - Support technique, financier, méthodologique
 - Intérêt : rentabilité / AMM
- - Pharmacien - pharmacocinétique
- - Laboratoires biologie
- - Groupes coopérateurs
- - Hôpitaux (AP-HP - CLCC - CHU)
- - CCPPRB

PLAN

1- RESUME DU PROTOCOLE

2- INTRODUCTION ET JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE

3- DONNEES DE LA LITTERATURE

4- OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

4.1- Hypothèses testées

4.2- Objectif principal

4.3- Objectifs secondaires

5- PLAN EXPERIMENTAL

5.1- Choix du plan expérimental et justification

5.2- Critères d'inclusion ou de non inclusion

5.2.2- Critères d'inclusion

5.2.2.1- Critères cliniques

#5.2.2.2- Critères biologiques

#5.2.2.3- Critères légaux

5.2.3- Critères de non inclusion

5.3- Mode de recrutement des patients

5.4- Nombre prévu de patients et justification

PLAN (2)

6- SCHEMA ET CONDUITE DU PROTOCOLE

- 6.1- Bilan initial
 - 6.1.1- Bilan clinique
 - 6.1.2- Bilan para clinique
- 6.2- Schéma du traitement
- 6.3- Suivi des patients
- 6.4- Durée totale prévisionnelle de l'essai thérapeutique

7- MEDICAMENTS EVALUES

8- CRITERES D'EVALUATION

- 8.1- Critère principal d'évaluation
- 8.2- Critères secondaires

9- GESTIONS DES DONNEES STATISTIQUES

- 9.1- Enregistrement
- 9.2- Stratégie d'analyse des données collectées
- 9.3- Responsable de l'analyse

10- GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES

- 10.1- Événement indésirable grave
- 10.2- Événement potentiellement grave
- 10.3- Effet inattendu

11- ETUDES BIOLOGIQUES

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

Phase IV

- Surveillance post-AMM

- grand nombre de patients (>> ETR), pas de durée déterminée
- taille de l'étude en fonction de la fréquence de l'effet

Fréquence témoin non exposé	nombre de sujet exposé
1/100	1800
1/1000	18 000
1/10 000	180 000
1/100 000	1 800 000

Pour détecter une augmentation de 2 X de l'incidence d'un effet ($\beta = 20\%$, $\alpha = 5\%$)

Comment faire un essai thérapeutique ?

