



Opérations Cliniques Méthodologie des Essais

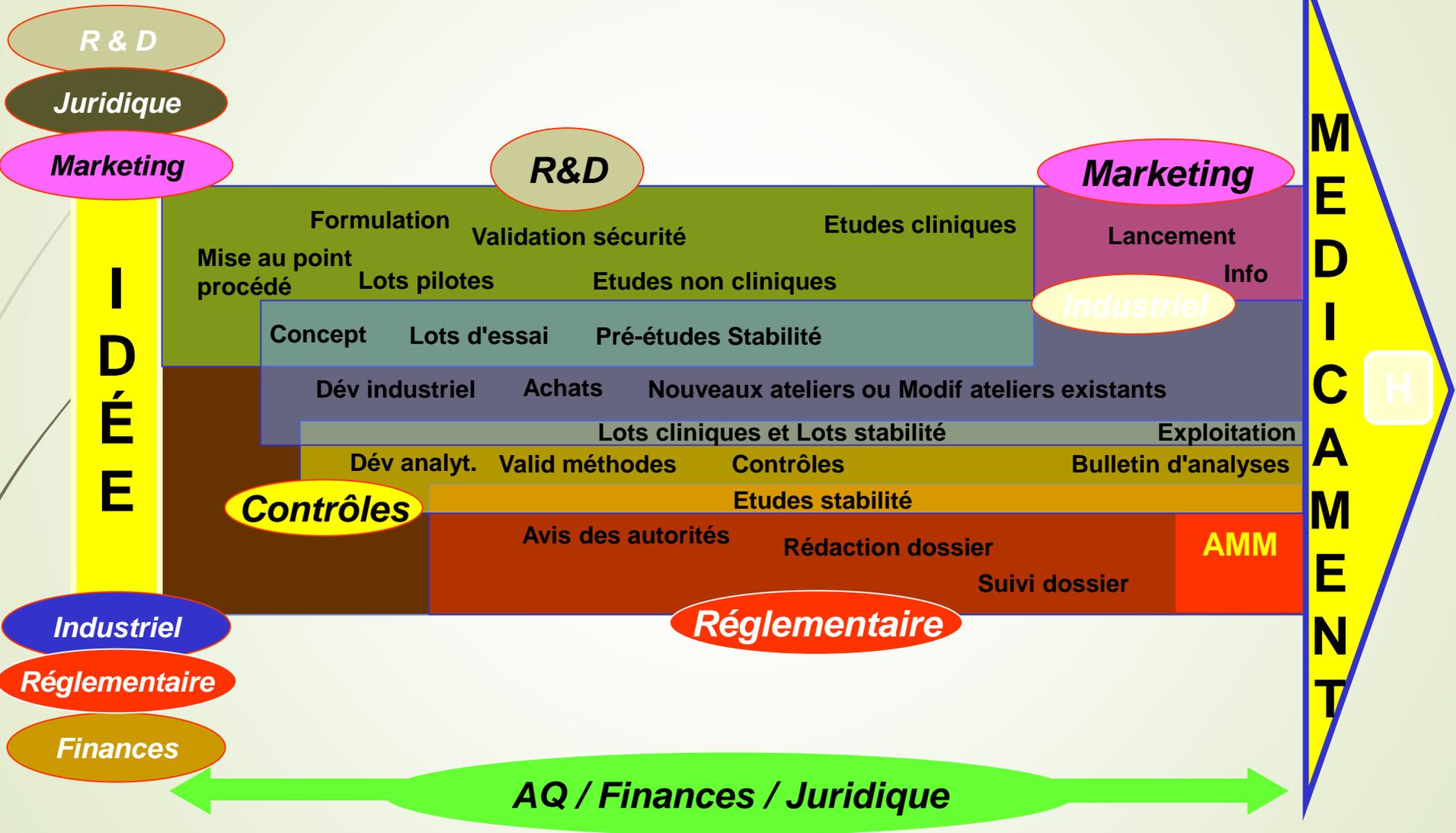
Yannick BARDIE, MSc

Méthodologie des Essais Cliniques

Titre de partie



Développement d'un nouveau médicament





Methodologie des essais (et études) cliniques

Posons tout d'abord la différence intrinsèque qui existe entre l'étude clinique et l'essai clinique.

L'étude clinique est une approche scientifique visant à évaluer une technique ayant pour but la prévention, le diagnostic ou le traitement d'une pathologie (évaluation pouvant se faire en utilisant des données existantes, sans exposer des sujets).

L'essai clinique quant à lui, étudie les thérapeutiques nouvelles et expérimentales, suivant le stade de développement du produit de santé l'étude se situe dans une phase de I à IV. L'essai clinique a pour objectif premier de confirmer l'innocuité de la molécule, de mesurer son efficacité et d'évaluer sa tolérance.



Les Phases & types d'essais

Différentes phases des essais cliniques

la phase 0 on parlera ici plus volontiers de recherche exploratoire. Il ne s'agit pas ici à proprement parler d'étudier le médicament, mais plutôt d'étudier les méthodes et modèles qui permettront de l'étudier (modèles qui utilisent des molécules nouvelles néanmoins, la phase I n'est pas loin)...

C'est donc plus la mise au point de types d'études nouvelles, la validation de certains modèles, méthodes, technologies nouvelles et schéma expérimentaux qui fondent cette phase 0. Une sorte de recherche et développement sur le développement lui-même...



Les Phases & types d'essais

Différentes phases des essais cliniques

la phase I (1/2)

correspond à la première administration à l'Homme.

Cette étude se déroule sur une petite cohorte de volontaires sains (quelques dizaines).

Son principal objectif est d'étudier la tolérance du produit chez l'Homme.

A partir des données précliniques, un dosage de base du médicament est déterminé pour être administré à l'Homme.

La dose initiale dépend des résultats, mais le principe est, à partir de l'étude du dossier pré-clinique, de respecter un facteur de sécurité (par exemple, 1/10 de la dose létale 10, 1/600 de la plus petite DL 50 ou 1/50 de la plus haute dose tolérée chez la plus sensible des espèces).

Les Phases & types d'essais

Différentes phases des essais cliniques

la phase I (2/2)

a pour objectifs :

- de déterminer la tolérance clinique et biologique de plusieurs doses de produit en administration aiguë et répétée chez l'homme,
- de faire des prélèvements plasmatiques, urinaires, biliaires ou fécaux de façon à évaluer l'absorption, la distribution et de préciser le métabolisme et l'élimination du produit (ADME),
- dans la mesure du possible, de relever des paramètres destinés à préciser l'action pharmacologique du produit, déterminer la durée et une première évaluation du rapport dose/action,
- de recueillir les éléments nécessaires à expliquer le mécanisme de l'action pharmacologique.



Les Phases & types d'essais

Différentes phases des essais cliniques

la phase II correspond à la première administration du médicament à des sujets malades (patients). Elle se déroule sur une cohorte plus importante (quelques centaines) et va tendre à confirmer l'activité pharmacologique du médicament ainsi que de déterminer la posologie finale du principe actif.

L'objectif essentiel de la phase II est de mettre en évidence, et de préciser les effets pharmacologiques du produit sur de petits groupes de patients. Le choix de la dose optimale et de son schéma d'administration est également un objectif majeur de la phase II.

Une recherche d'activité thérapeutique est également débutée en phase II, mais il s'agit généralement d'études pilotes qui sont des préalables aux futures études de phase III.

Les Phases & types d'essais

Différentes phases des essais cliniques

la phase III appelée aussi phase pivot (go/ nogo) des essais cliniques est la dernière étape avant l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Réalisée à grande échelle (plusieurs milliers de patients) et généralement dans plusieurs centres investigateurs localisés dans plusieurs pays, les études de phase III vont démontrer l'efficacité du médicament dans la prise en charge de la pathologie cible, et la sécurité du patient lors de son utilisation.

Des essais de phase IIIb correspondent à des recherches complémentaires pour une indication nouvelle (post-AMM initiale) ou pour le calcul du rapport coût-efficacité ainsi que l'estimation de l'amélioration de la qualité de vie.

Les Phases & types d'essais

Différentes phases des essais cliniques

Après obtention de l'AMM, le médicament continue d'être surveillé, à grande échelle, au cours **de la phase IV** du développement clinique. Cette phase est renforcée en France par la Loi sur la sécurité du médicament.

Car la probabilité d'observer au moins un cas d'un évènement donné est fonction de la taille de l'échantillon surveillé.

Pour une occurrence de $1/100.000$, cette probabilité d'observer au moins un cas exige un échantillon de 100.000 sujets ! Sachant que le développement d'un nouveau produit concernera (de la phase I à III) un peu moins de 10.000 sujets, la probabilité d'observer cet évènement avant l'AMM est donnée par la Loi de Poisson à $p = 0,39...77$. Ainsi, la probabilité de survenue d'un évènement indésirable grave après AMM se situe entre $1/500$ à $1/50.000$. L'essai de phase IV est un outil de la « sûreté pharmaceutique », qui permet le recoupement d'informations et à terme des prises de décision sur l'emploi des médicaments. Un évènement indésirable survenant en dehors de toute démarche protocolaire risque d'être incorrectement interprété, pire, de passer inaperçu.

Les Phases & types d'essais

Différentes phases des essais cliniques

Les types d'essai de **phase IV** sont principalement :

- les études descriptives,
- Les études transversales,
- les études de cohortes,
- les études cas-témoins.

Les études descriptives consistent à caractériser précisément les événements indésirables en termes de fréquence, de facteurs démographiques, de facteurs extrinsèques. Les études transversales (surveys, prevalence trial) donnent des informations sur les suites de l'exposition à un traitement d'un échantillon de la population. Les études de cohortes, comparent la survenue d'évènements dans des échantillons exposés et non exposés, ce sont des enquêtes observationnelles dans le temps long (3, 5, 10 ans et plus). La constitution de la cohorte peut être prospective ou rétrospective. Les études cas-témoin comparent l'exposition à un facteur donné chez des patients présentant ou pas un événement défini. Ce dernier schéma d'étude s'applique à la recherche d'un effet indésirable rare.



Les Phases & types d'essais

Différentes types d'essais cliniques

- Essai randomisé (contrôlé) : randomisation simple et par blocs,
- Étude ouverte,
- Essai en groupes parallèles,
- Essai en «cross-over» ou essai croisé,
- Essai d'équivalence,
- Essai de différence ou essai de supériorité,
- Procédure PROBE : Prospective Randomized Open Blinded Endpoint.

Objectifs des essais de phase I

- Influence de l'alimentation
- Biodisponibilité absolue
- Bioéquivalence
- Bilan d'excretion
- Induction enzymatique chez l'homme
- Optimisation galénique pour le développement
- Exploration galénique en recherche
- Polymorphisme génétiques et différences ethniques

Objectifs des essais de phase I

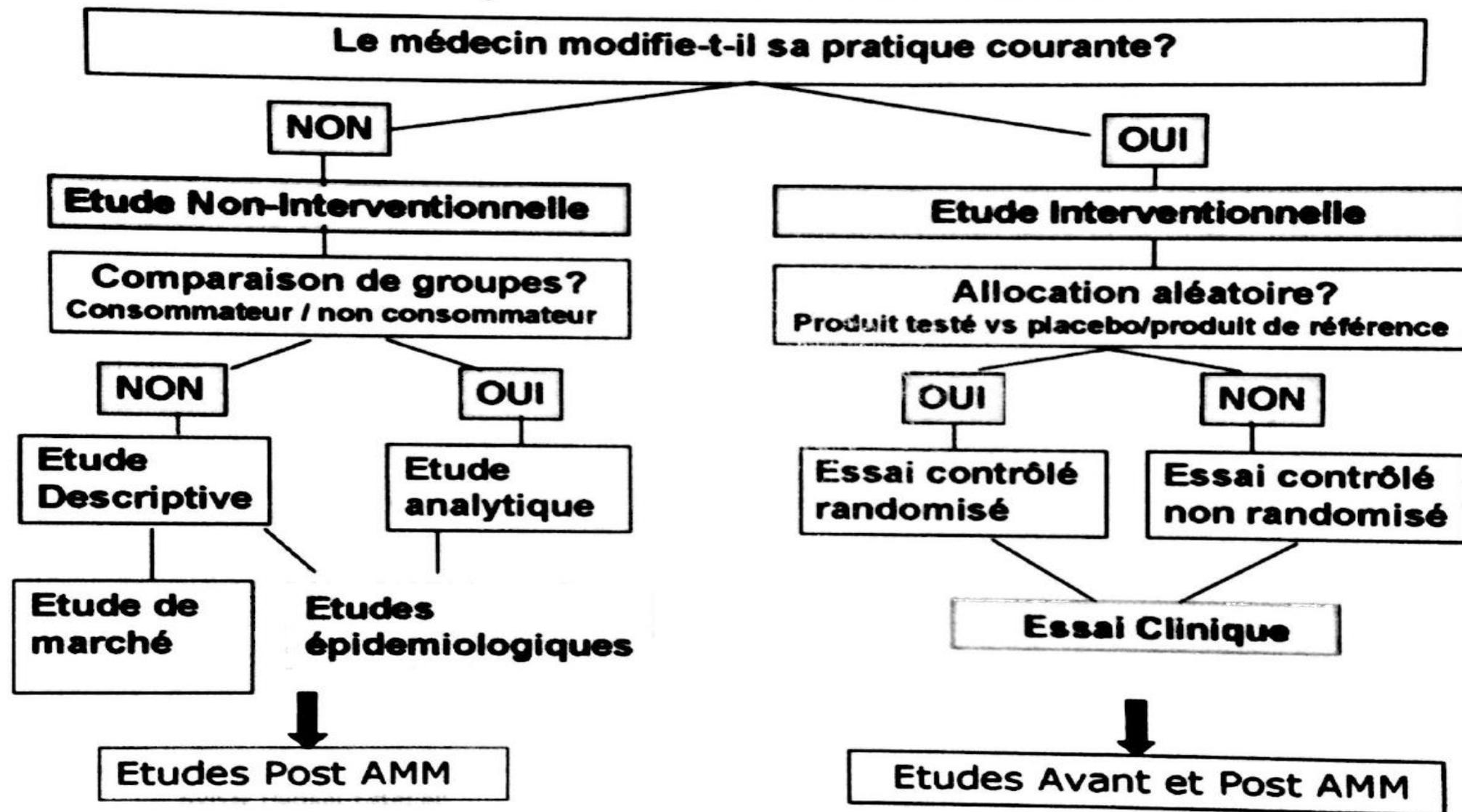
- Insuffisants hépatiques
- Interactions physiopathologiques (maternité, ménopause, brûlé, obèse, diabète...)
- Interactions médicamenteuses – Phases I & IV
- Insuffisants rénaux
- Linéarité des paramètres de pharmacocinétique (PK)
- Pharmacodynamie – mécanisme d'action
- Profil pharmacocinétique

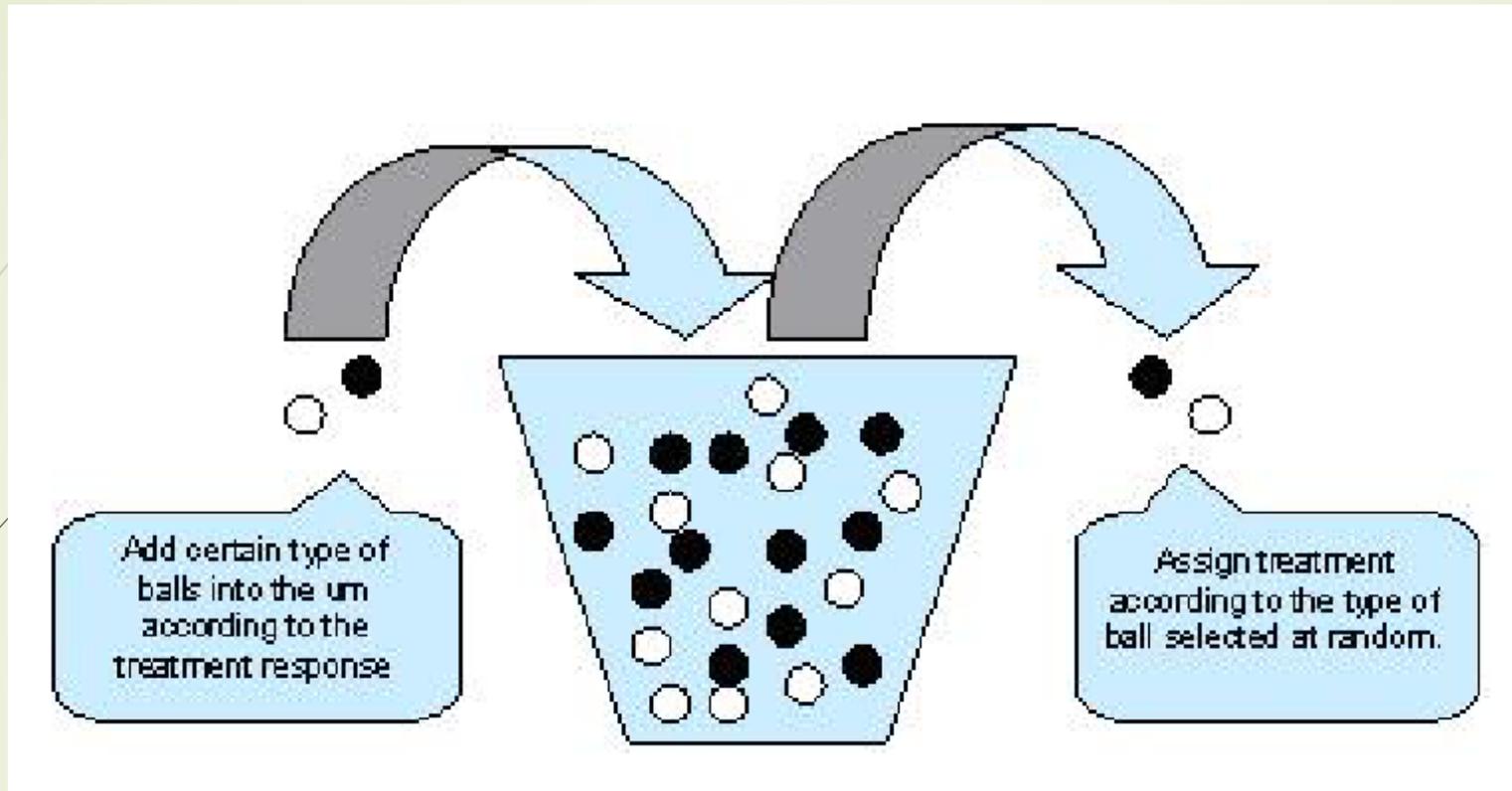
Objectifs des essais de phase I, IIa

- Tolérance doses répétées – Phase I
- Tolérance dose unique croissante – Phase I
- Sujets âgés – Phases I/ IIa
- Effet sexe – Phases I/ IIa
- Recherche d'activité - Phase IIa
- Coût bénéfice (Cost benefit) – Phase IIa
- Recherche de dose (dose finding ou dose ranging) – Phases 1/2A/2B

- 
- Recherche du schéma thérapeutique (Dose frequency)
 - Etude comparative d'efficacité
 - Etude non comparative d'efficacité
 - Tolérance à long terme comparative
 - Tolérance à long terme non comparative
 - Qualité de vie (quality of life)
 - Survie (Survival)
 - NDLA : à ne pas confondre avec « surveys ».

La qualification des études





Response-adaptive randomization

Chow, Chang. (2008). Adaptive design methods in clinical trials - a review. Orphanet Journal of Rare Disease.

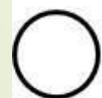
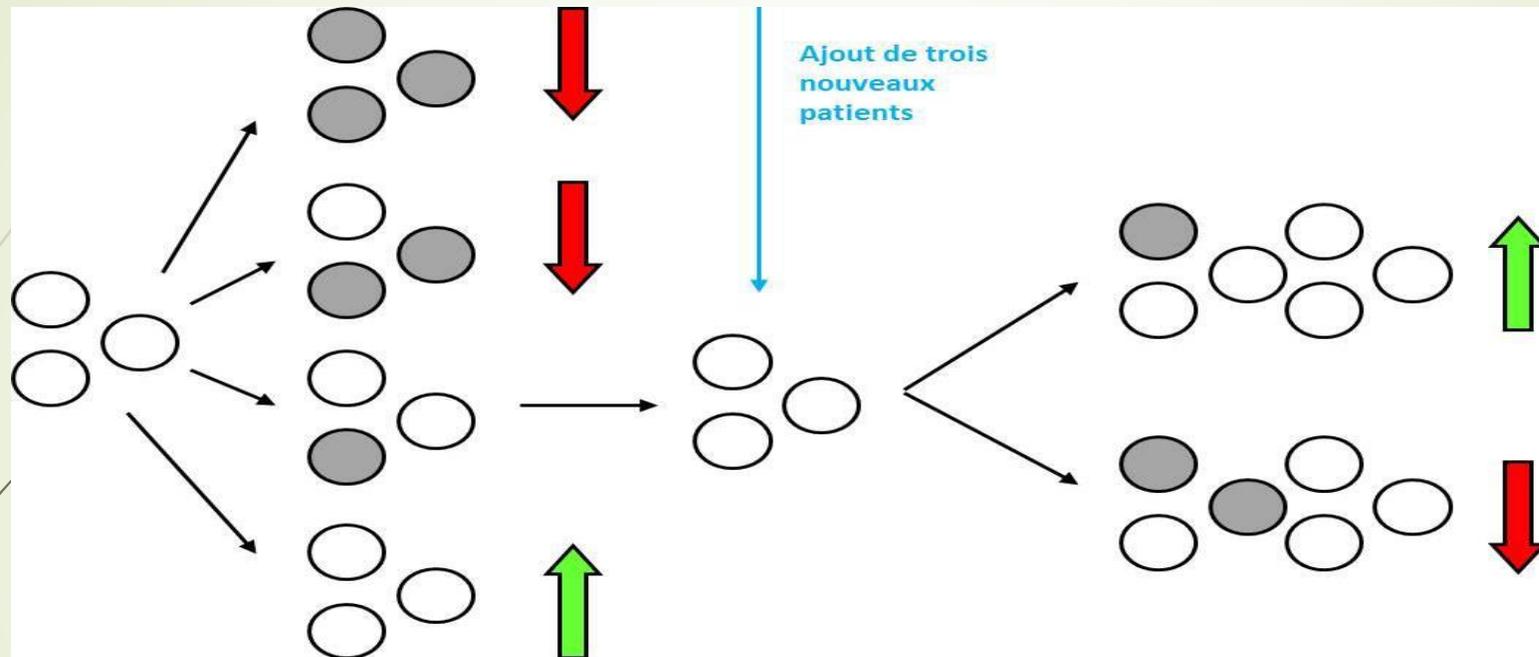
Méthode standard d'un schéma d'administration en escalade de doses.

Les essais de phase I ont pour objectif principal de déterminer la **MTD (Maximum Tolerated Dose)** c'est-à-dire la dose la plus efficace qui n'a pas entraînée de **DLT (Dose Limiting Toxicity)**.

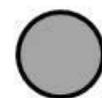
Pour cela, les études suivent au départ un schéma d'administration en **escalade de doses** (*Cf figure*), suivi par une **phase d'extension** qui étudie la dose choisie en escalade de doses sur un plus grand panel de patients.

Ils permettent d'accéder à un traitement innovant et une alternative thérapeutique justifiée chez des patients où les traitements conventionnels n'ont pas été efficaces.

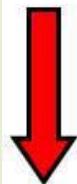
Méthode standard d'un schéma d'administration en escalade de doses.



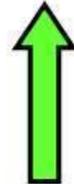
Patient sans DLT



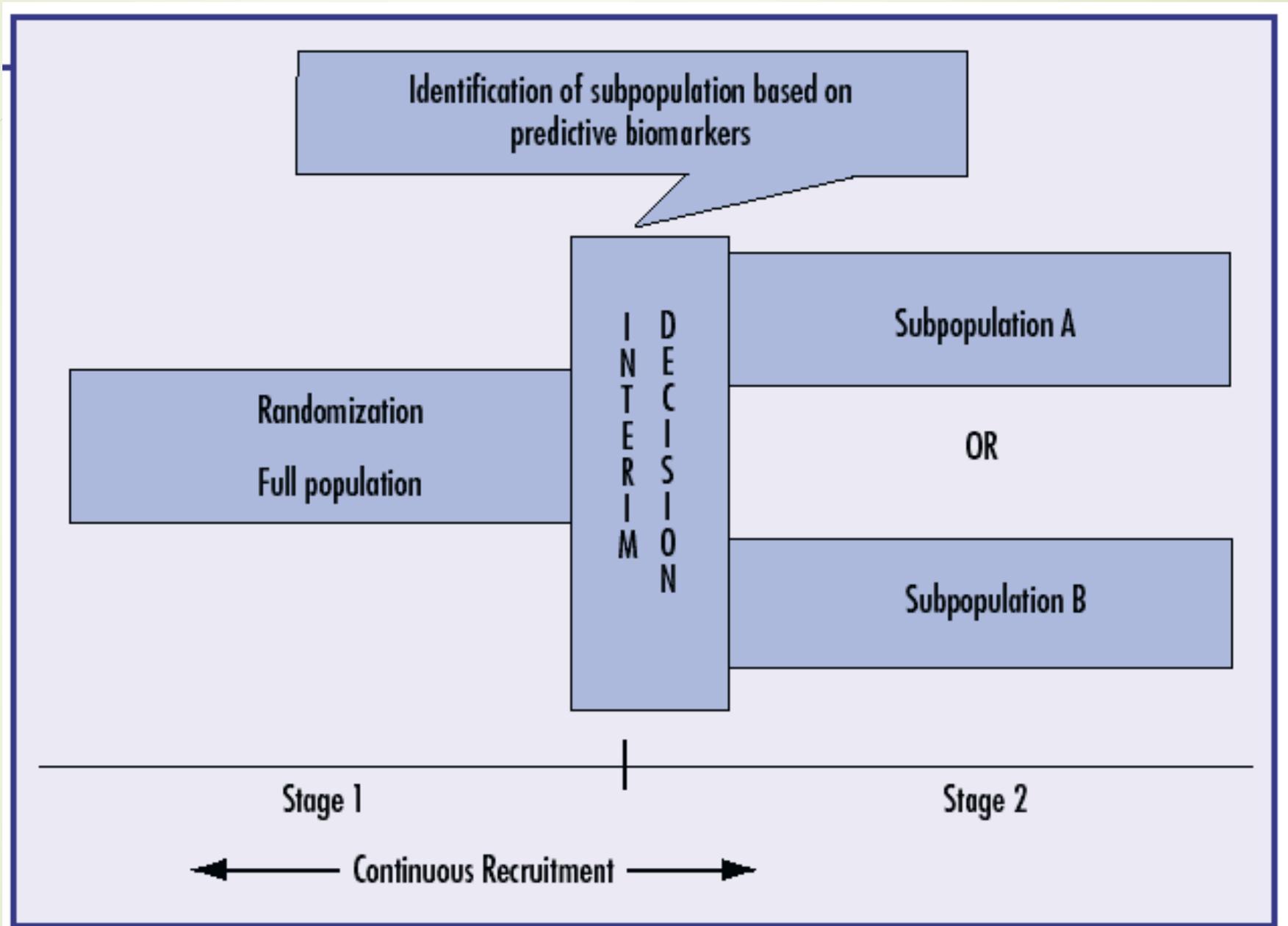
Patient avec DLT

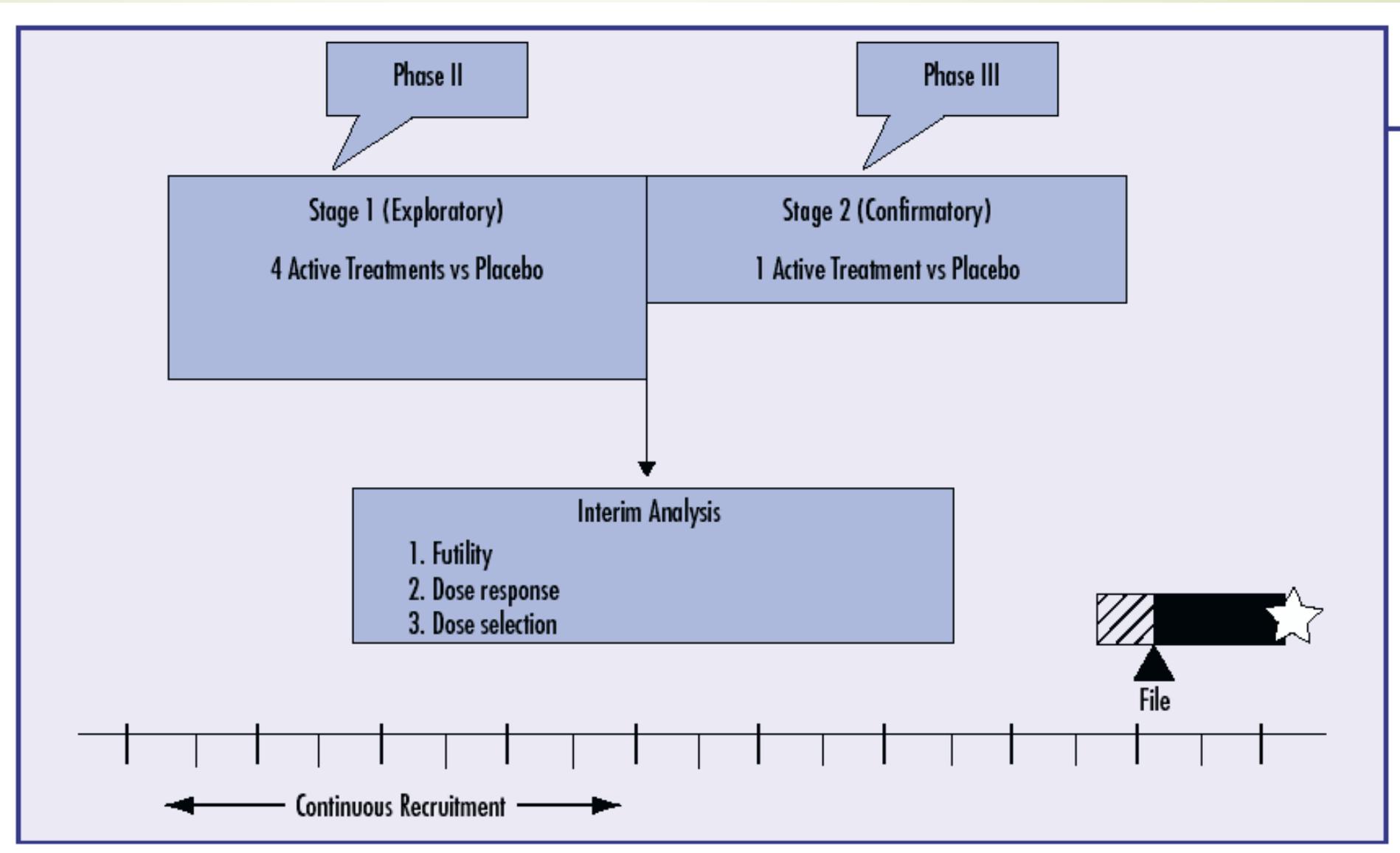


Redescendre au palier inférieur : MTD



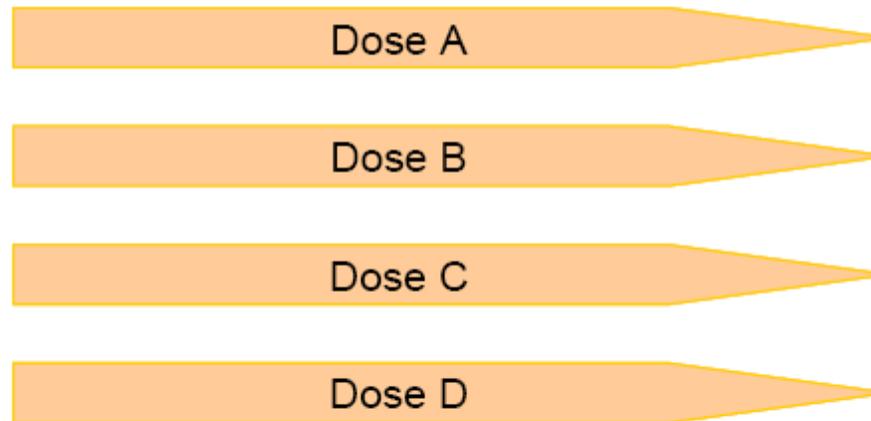
Passer au palier supérieur





Phase II

Etape 1 (exploratoire) :
4 doses de traitement à
l'essai vs traitement de
référence ou placebo

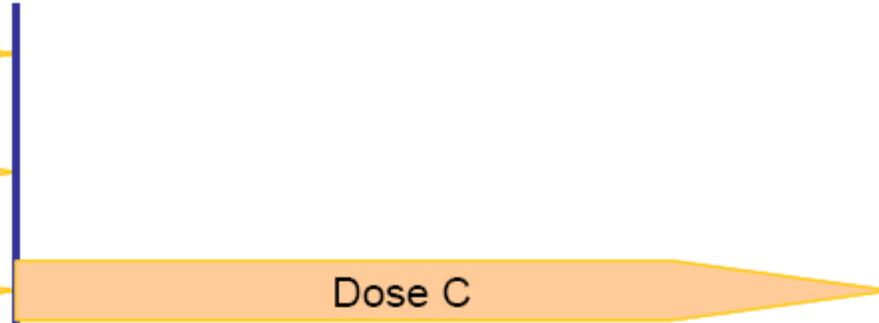


Analyse intermédiaire

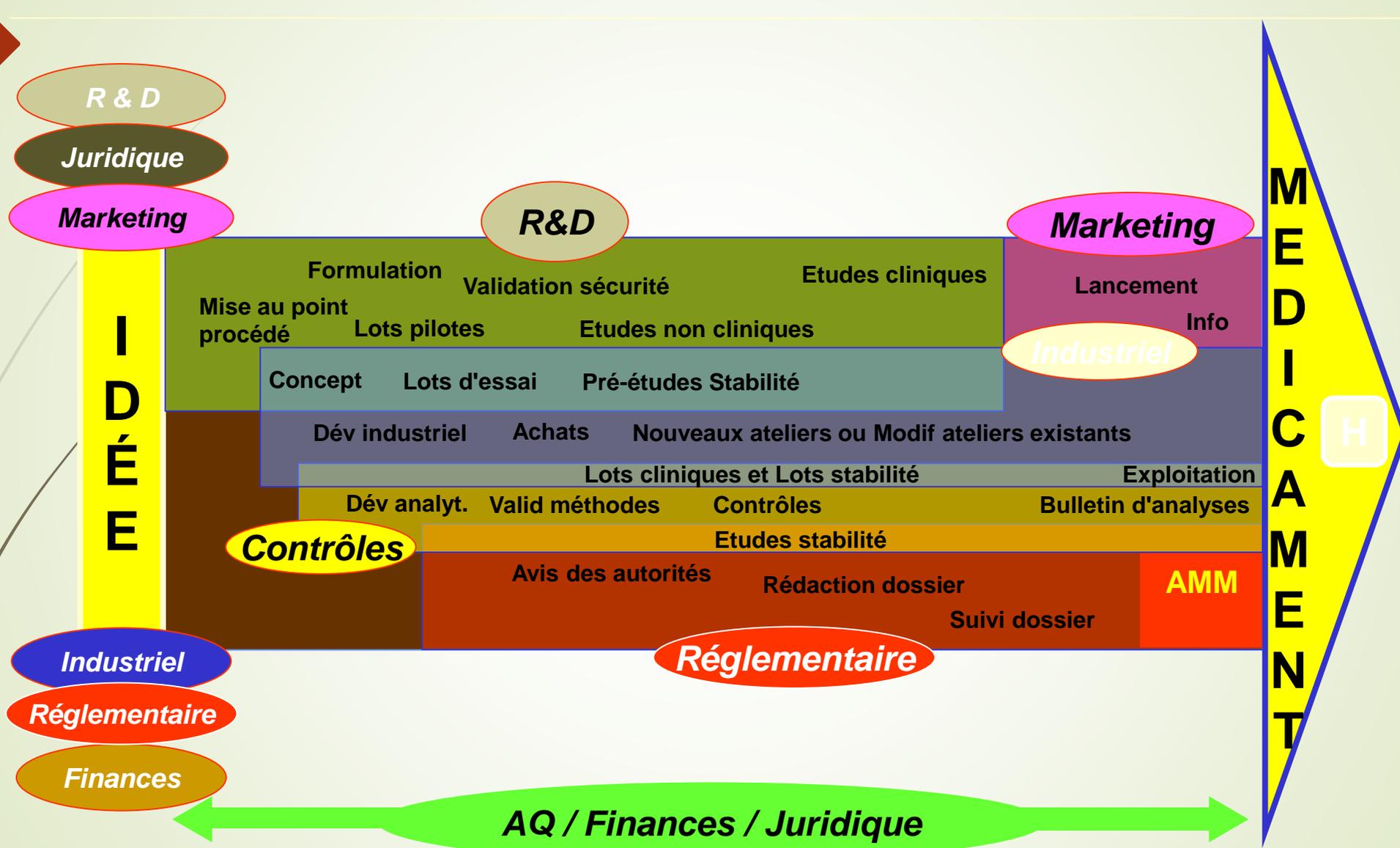


Phase III

Etape 2 (confirmatoire) :
1 dose de traitement à l'essai
vs traitement de référence
ou placebo

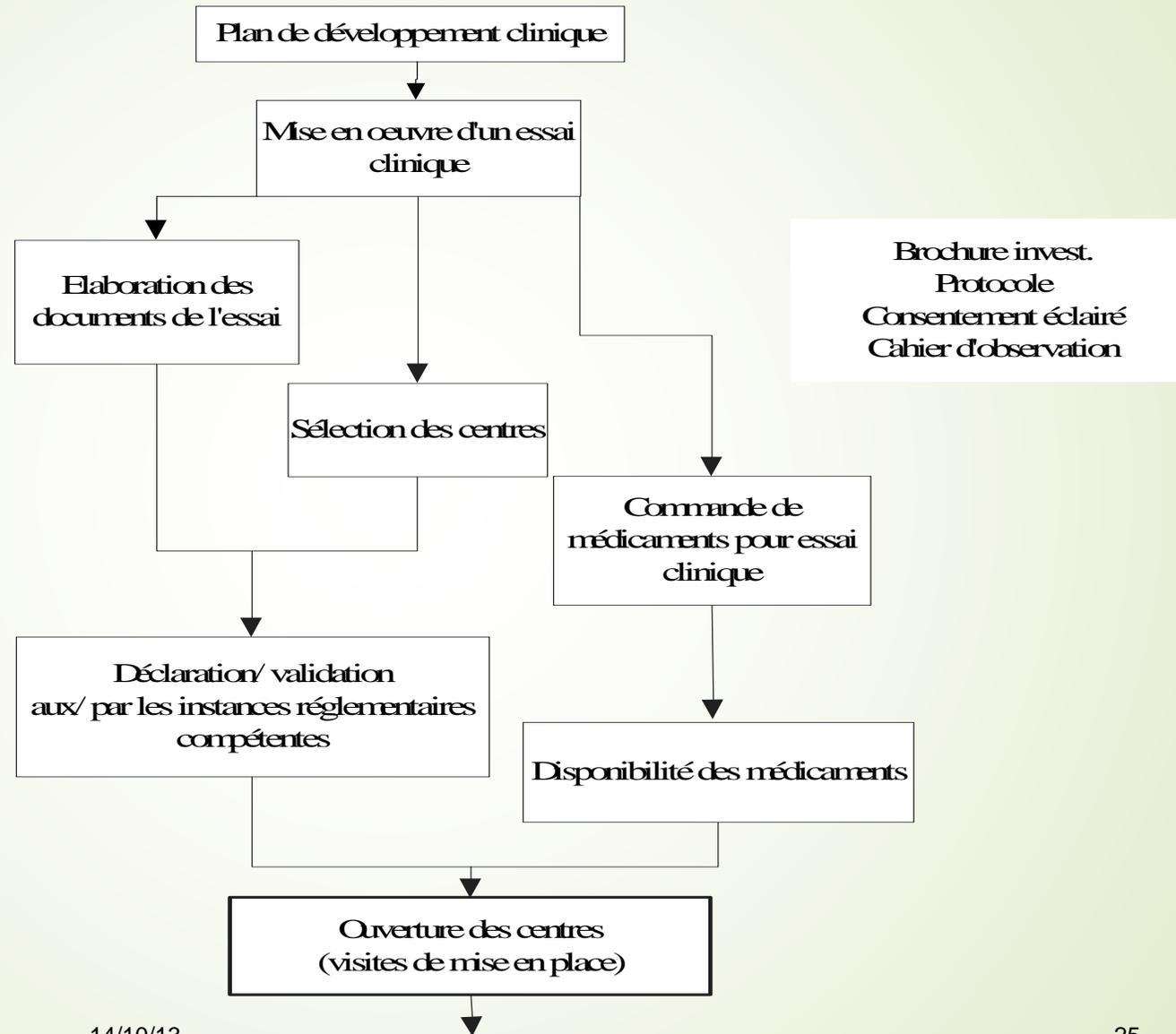


Développement d'un nouveau médicament



Comité R&D
Dr Médical
Médecin de gamme

- CdP
ARC
Statisticien
- CdP
ARC
- CdP
Industriels
- Comité d'Ethique
Autorités sanitaires
CNIL, etc.
Libération pharmaceutique
- ARC
CdP
Equipe investigateur



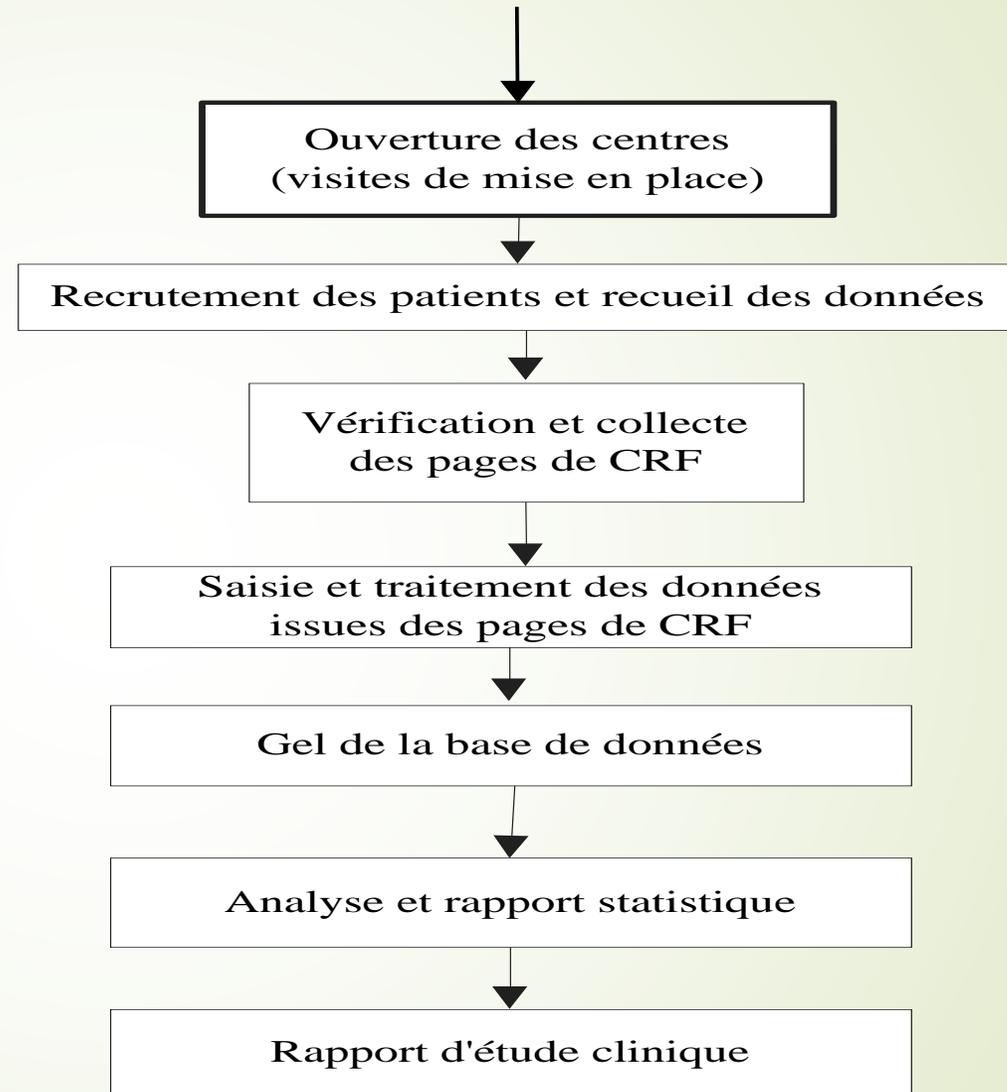
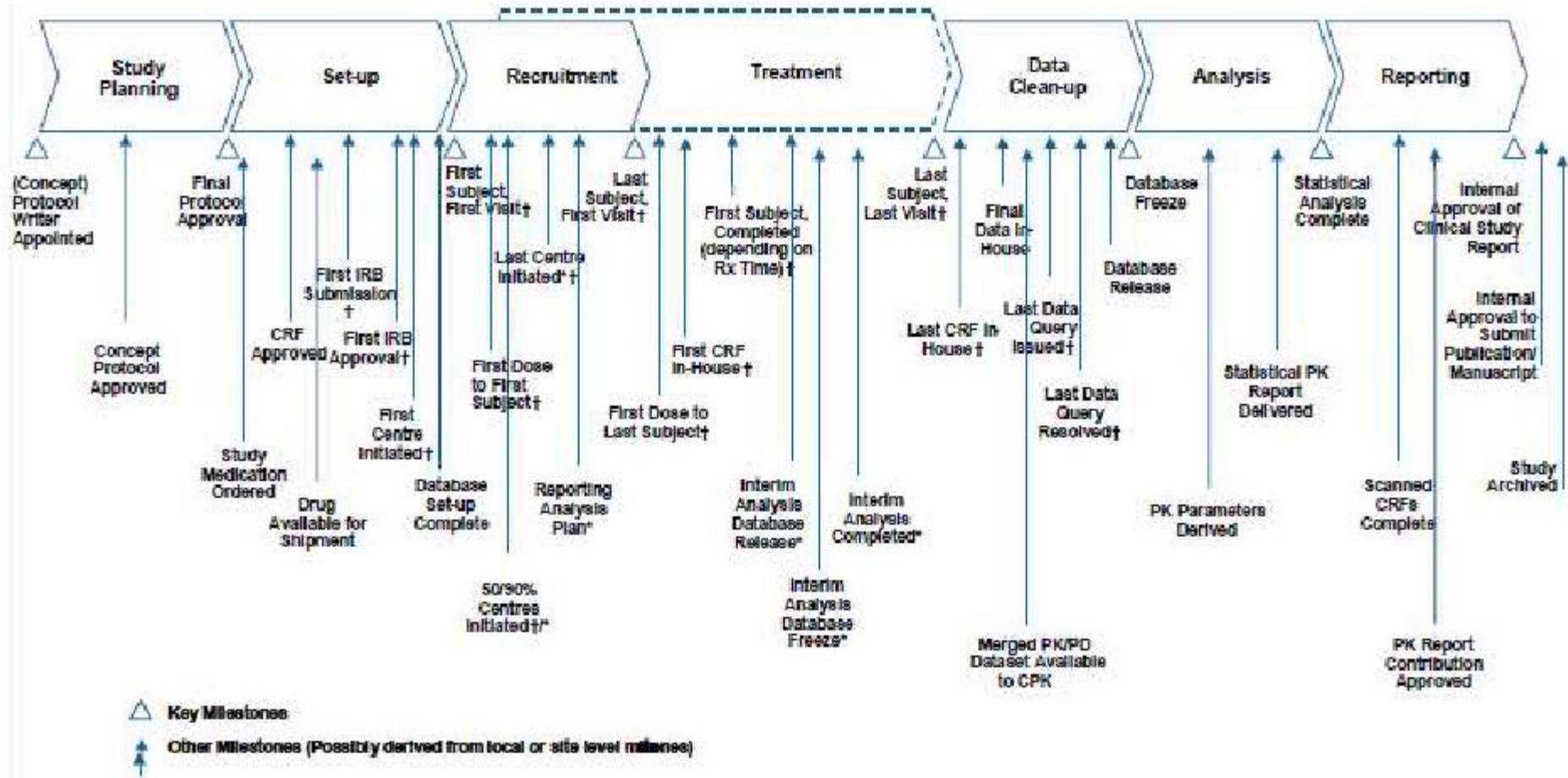
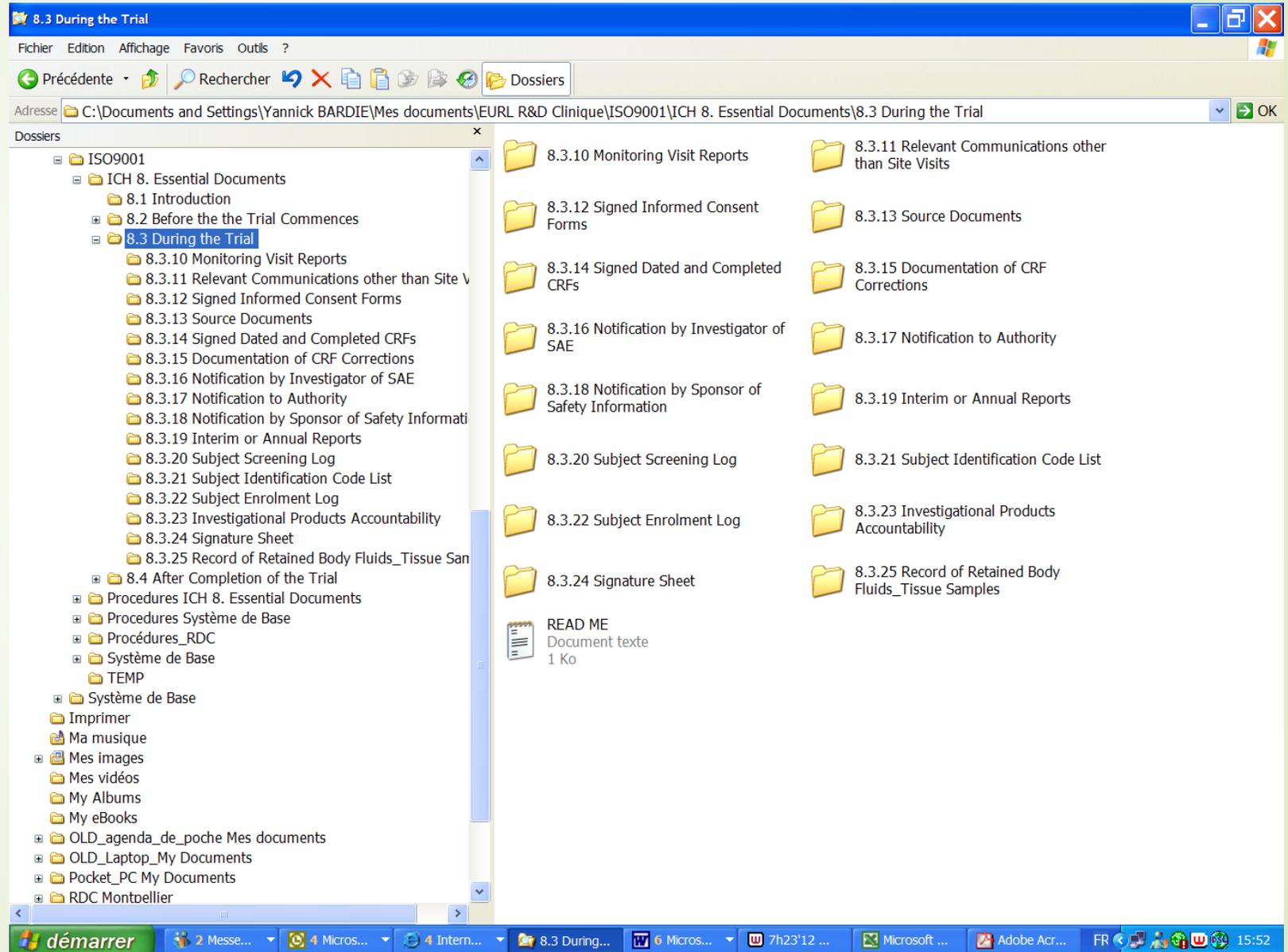
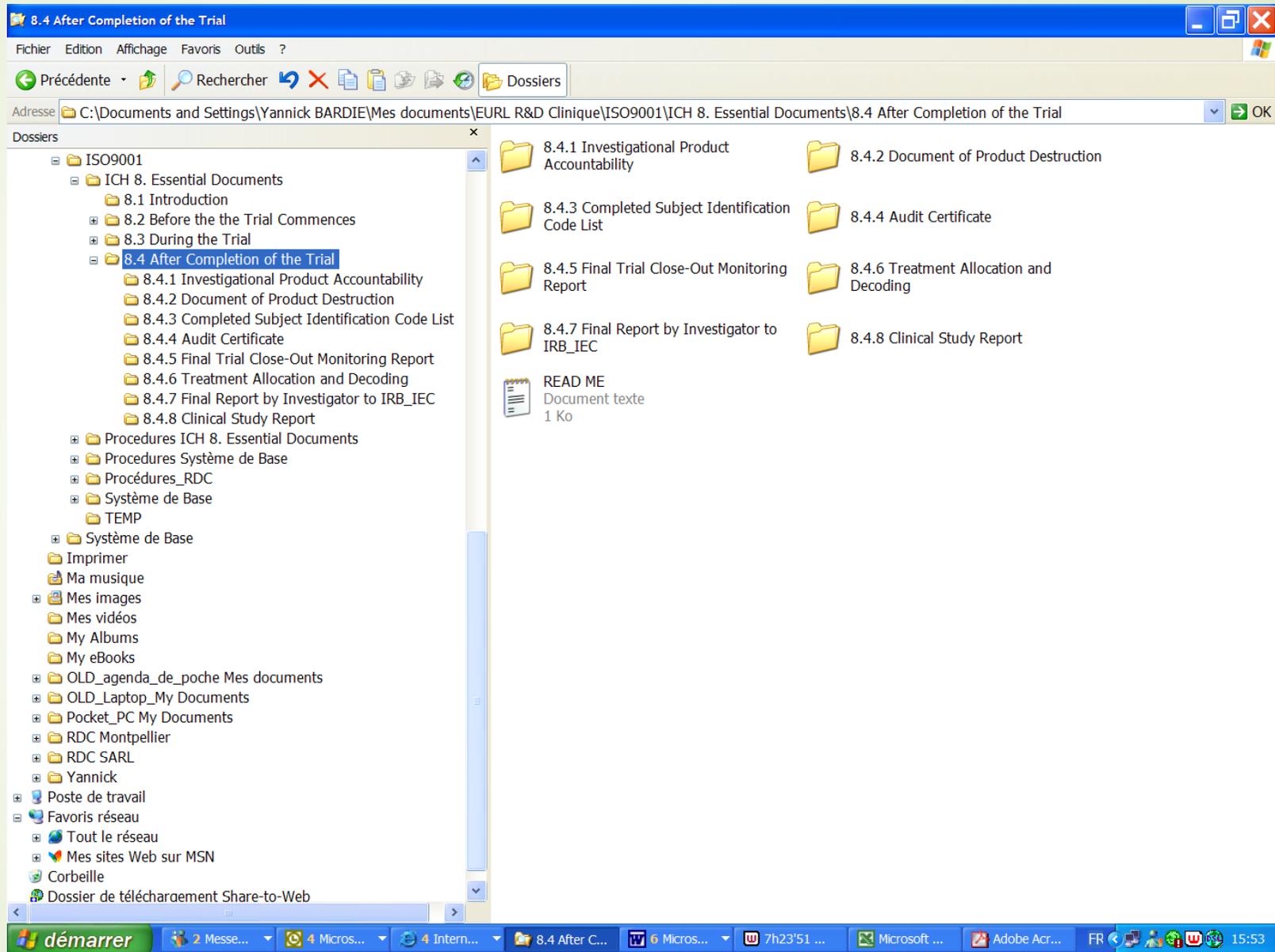


Fig.2: Study level milestones tracked in eTrack









Vos Questions,

Nos réponses,

Un débat ?



Méthodologie des Essais Cliniques

Titre de partie

