

Stratégie thérapeutique: schémas expérimentaux et évaluation

Jean Gaudart

jean.gaudart@univ-amu.fr

Faculté de Médecine
Aix-Marseille Université

plan

1. Introduction
 - 1.1 Pourquoi étudier une stratégie thérapeutique?
 - 1.2 Bases du développement du médicament: les phases
 - 1.3 Réglementation
2. Méthodologie de base
 - 2.1 Objectif / critère de jugement
 - 2.2 Critères d'inclusion / non inclusion / exclusion
 - 2.3 Biais
 - 2.4 Les grands principes méthodologiques
3. Phase 1
 - 3.1 Définition et objectifs
 - 3.2 Modalité de réalisation
 - 3.3 Schéma d'étude et plan expérimental
4. Phase 2
 - 4.1 Définition et objectifs
 - 4.2 Modalité de réalisation
 - 4.3 Schéma d'étude et plan expérimental
5. Phase 3
 - 5.1 Définition et objectifs
 - 5.2 Modalité de réalisation
 - 5.3 Schéma d'étude et plan expérimental
6. Phase 4
 - 6.1 Définition et objectifs
 - 6.2 Modalité de réalisation
 - 6.3 Schéma d'étude et plan expérimental

I. Introduction

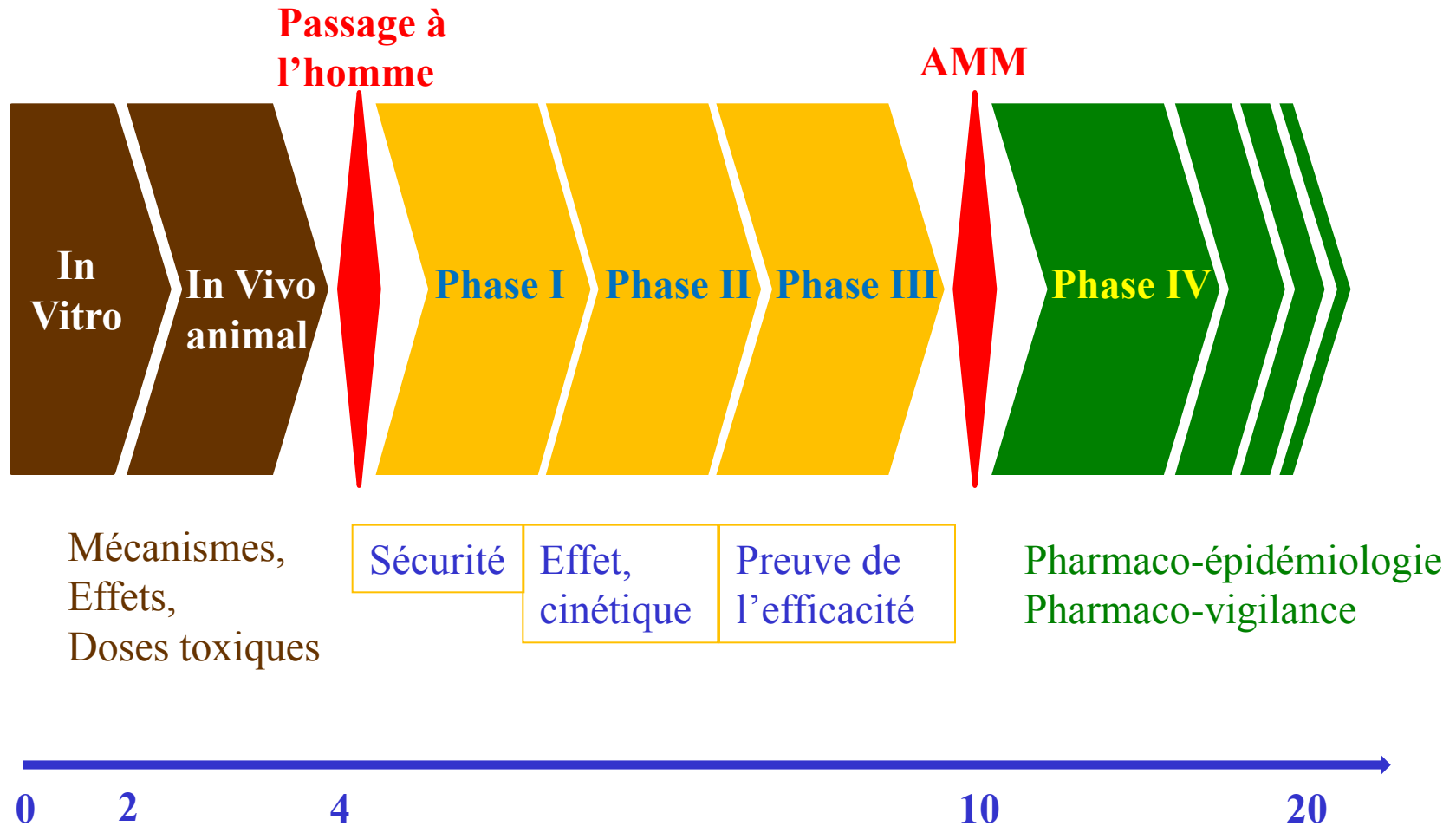
I.1 Pourquoi étudier une stratégie thérapeutique?

- Nouvelle molécule, nouvelle combinaison, nouvelle indication, nouvelle technique...
 - Efficacité, tolérance, mécanismes d'action, risques à étudier
- ⇒ Longue phase expérimentale, d'abord en laboratoire (**recherche fondamentale**) puis chez l'homme (**recherche clinique**)
- **Prouver qu'une nouvelle stratégie est un progrès**

Exemples:

- Une molécule est-elle efficace pour réduire la taille d'une tumeur? A quelle dose? Avec quels effets indésirables? Est-elle plus efficace que le traitement de référence?
- Quels sont les bénéfices et les risques de l'association chirurgie et radiothérapie?

I.2 Bases du développement d'un médicament



Phase I:

- 1^{ère} administration à l'homme : sécurité, tolérance
- 1^{ère} données de pharmacocinétique/pharmacodynamie
- Doses croissantes : maximale sans effet / sans intolérance
- Sujets sains, parfois malades (maladie grave, toxicité)
- Très petit effectif
- Administration unique le plus souvent

Phase II:

- Etude de l'effet, pharmacodynamie et de la pharmacocinétique (PK-PD)
- Dose optimale
- Sujets malades, parfois sains, en fonction du contexte (1^{ères} étude d'efficacité)
- Petit effectif
- Administration unique ou répétée

Phase III:

- **Preuve de l'intérêt du médicament**
- Efficacité à plus grande échelle : effectif et/ou durée
- Pharmacodynamie en situation thérapeutique
- Comparaison au placebo ou traitement de référence
- Sujets malades
- Grand effectif

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

Phase IV:

- Efficacité à long terme, en population, en situation thérapeutique
- Tolérance et effets indésirables rares (grand nombre)
- Sujets malades

I.3 Règlementation de la recherche chez l'homme

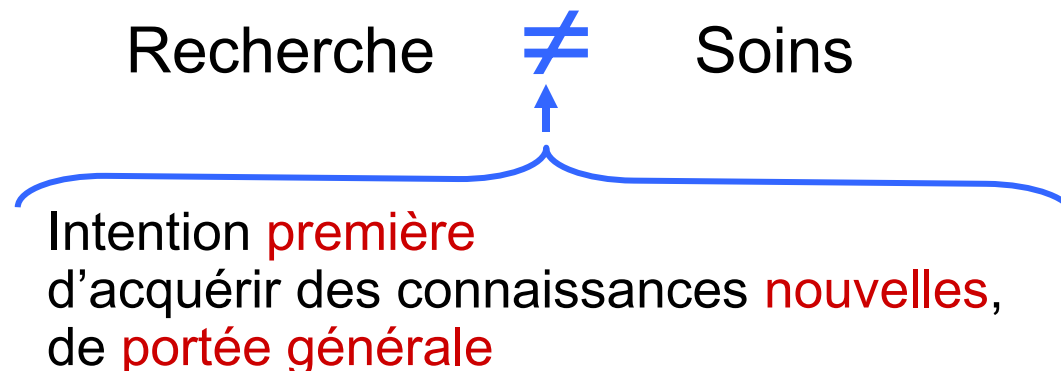
- Déclaration d'Helsinki 1964, révisée à Edimbourg 2000
⇒ Respect du patient, **Consentement Préalable Eclairé**, **balance bénéfique/risque**
- Loi Huriot-Sérusclat, loi 88-1138 (20/12/1988)
⇒ Cadre de la recherche sur l'homme, en France, CCPPRB, Bénéfice individuel direct
- Loi du 09/09/2004 (depuis 29/09/2006)
⇒ Intégration de textes européens, Nouvelle typologie de la recherche sur l'homme, **Comités de Protection des Personnes (CPP)**, **balance Bénéfice/Risque**

Définition de la recherche biomédicale

Recherche

L1121-1 et suivants Code de Santé Publique (CSP)

- **Organisée**
- **Pratiquée chez l'être humain**
- **En vue du développement des connaissances biologiques et médicales**



Typologie de la recherche

- Recherche **Biomédicale** « classique »

=> Intervention (médicament, dispositif, cosmétique, tissus, cellules, sang, physiologie, alimentation, ...)

- Recherche **Non Interventionnelle**

=> Aucun acte ni procédure supplémentaire ou inhabituelle

- Recherche en **Soins Courants**

=> acte et procédures habituelle, mais modalités de surveillance supplémentaire

- **Collections** d'échantillons biologiques humains

II. Méthodologie de base

II.1 Objectifs et critères de jugements

- **Objectif principal:** Unique, clair, bien défini, LA question => définie la méthode à utiliser.

Un essai thérapeutique ne peut répondre qu'à une seule question:

1 expérience = 1 critère de jugement principal = 1 test = 1 réponse

- **Objectifs secondaires** => autres questions moins importantes. La méthode utilisée ne permet pas d'y répondre avec 100% de fiabilité
- **Critère de jugement principal:** Unique, univoque, consensuel, cliniquement pertinent => répond à l'objectif principal
- **Critères de jugements secondaires:** Univoques => répondent aux objectifs secondaires

II.2 Critères d'inclusion, non-inclusion, exclusion

Critères d'inclusion : caractéristiques des sujets

- critères de jugement
- facteur étudié
- facteurs de confusion
- ...

Avant tirage au
sort

Critères de non inclusion : caractéristiques des sujets
qui interdit l'inclusion

ex: femme enceinte, contre-indication, ATCD

Critères d'exclusion : caractéristiques des sujets inclus
qui imposent leur sortie de l'étude

ex: complication, effet secondaire, maladie grave,
grossesse

Après tirage au
sort

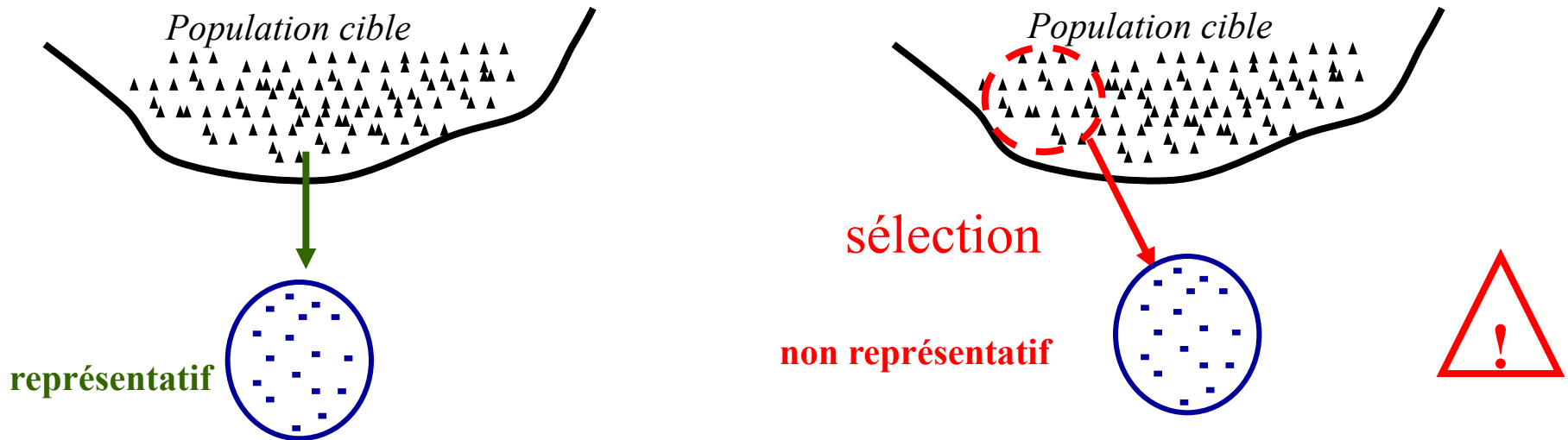
II.3 Principaux biais

Biais = erreur systématique

- **Biais de sélection**
- **Biais de classement**
- **Biais de confusion**

• Biais de sélection

– cause : **choix de l'échantillon**



– conséquence : **extrapolation des résultats à la population**

– **Dans un essai thérapeutique**

⇒ Définition des critères d'inclusion / population cible

⇒ Etude Multicentrique

- **Biais de classement**

- cause : **erreurs de mesures**

- appartenance à un groupe :

- placébo/ médicament**

- critère de jugement :

- ex: guérison à tord**

- conséquence : **les résultats peuvent être erronés**

- **Dans un essai thérapeutique**

⇒ Définitions précises des critères de jugement,

⇒ Mesures standardisées, +- répétées, +- groupe d'experts

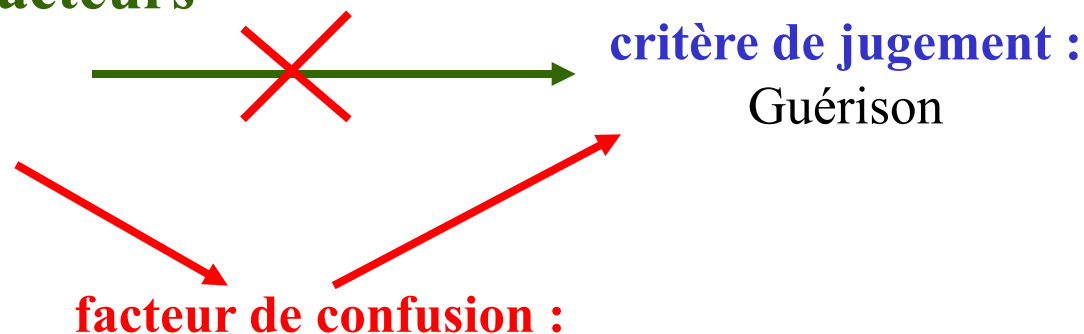
⇒ Analyse en Intention de traitée (ITT)

• Biais de confusion

– cause : **tiers facteurs**

facteur étudié :

Placébo/ Médic.



Autre facteur de guérison (ex. génétique, prise en charge...)

– conséquence : **interprétation erronée**

– **Dans un essai thérapeutique**

⇒ Randomisation,

⇒ Analyse multivariée

⇒ +-Appariement, +- Cross-over

II.4 Grands principes méthodologiques

- Essais Contrôlés
- Essais Randomisés
- Essais en Double Aveugle vs simple aveugle vs ouvert
- Essais Multicentriques vs monocentriques
- Essais en Parallèle vs Cross-over
- Nombre de Sujets Nécessaire et puissance
- Essais de Supériorité vs Non-infériorité
- Analyse en Intention de traiter vs Per Protocole
- Indices d'efficacité des critères de jugements binaires

Essais Contrôlés (CTRL)

- Etude expérimentale
- **Comparaison** obligatoire à une référence:
 - Traitement de référence (**ayant une AMM**), bien connue
 - Placebo
- Chaque patient doit avoir la même « chance » d'appartenir à l'un ou l'autre groupe
- Choix d'un placebo:
 - En tous points comparable au traitement (galénique, administration ...)
 - Sans effet biologique connue
 - **Ethique: uniquement s'il n'y a pas de traitement de référence**

Randomisation

- Tirage au sort Référence / Traitement

Chaque patient doit avoir la même « chance » d'appartenir à l'un ou l'autre groupe

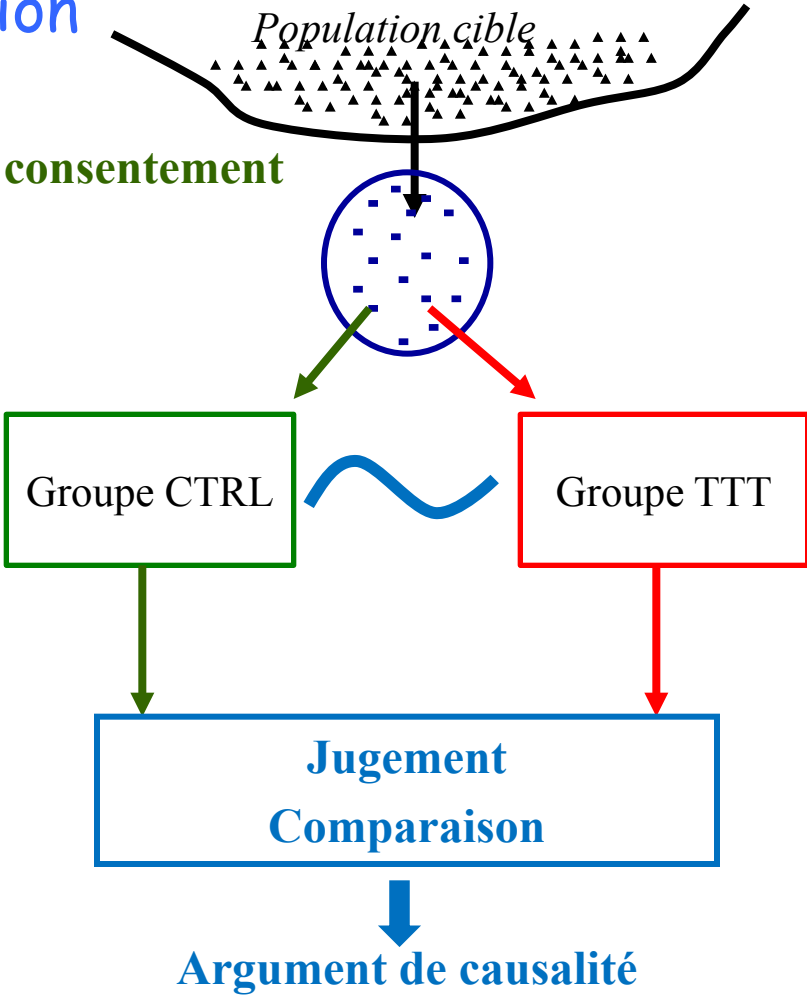
- **La randomisation assure la comparabilité initiale des groupes en tous points, sauf le traitement.**

Caractéristiques initiales (connues et inconnues) des patients identiques dans les 2 groupes

- Evite les biais de confusion
- La comparabilité doit être ensuite contrôlée pendant toute la durée de l'étude

Randomisation

Sélection + consentement



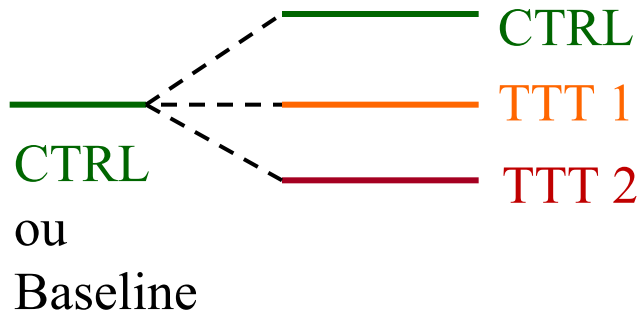
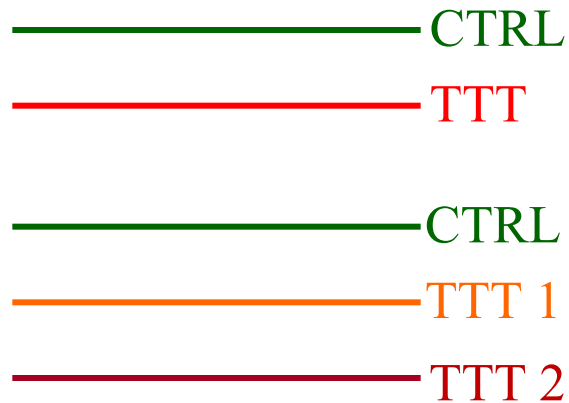
Double Aveugle (vs simple aveugle vs ouvert)

- La mesure du critère de jugement doit être réalisée sans connaissance de groupe:
 - Ni pour le « mesureur »
 - Ni pour le patient lui-même
- Permet d'assurer
 - L'objectivité de la mesure du critère de jugement
 - La comparabilité des groupes pendant l'étude
 - **La comparabilité de la mesure du critère de jugement**
- Le CTRL doit être en tous points comparable au TTT (galénique, administration ...) pour assurer l'aveugle durant l'étude
- Limite les biais de classement et de confusion

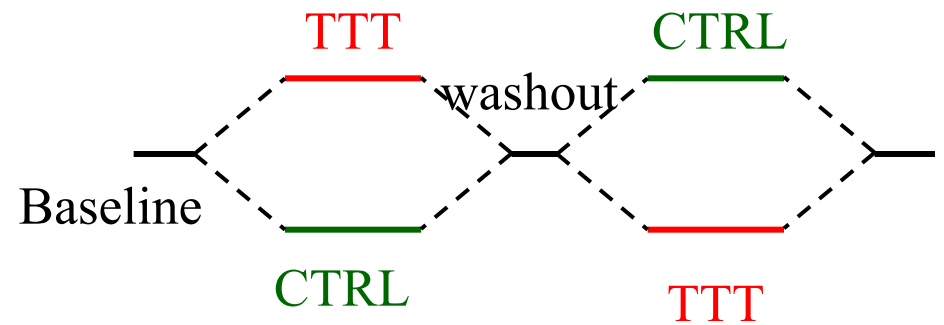
Multicentrique (vs monocentrique)

- Plusieurs centres
 - Différentes pratiques (malgré la standardisation des prises en charges)
 - Différents types de patients (malgré les critères de sélection)
- Permet de limiter les biais de confusion et de sélection liés aux pratiques et patients locaux
- Permet d'extrapoler à une plus large population
- Danger: absence de standardisation!
Critères de sélections, de jugement et pratiques non consensuels et univoques => biais de confusion, de sélection et de classement

Groupes parallèles



Cross-over



Groupe 1: TTT puis CTRL

Groupe 2: CTRL puis TTT

Le patient est son propre témoin

Nombre de sujets nécessaire (NSN) et puissance (1- β)

- **NSN** est le nombre de sujets nécessaire pour, qu'avec un **risque α** , on ait une probabilité supérieure à **1- β** de détecter un différence Δ

Le NSN doit être calculé pour être capable de montrer une différence, lorsque celle-ci existe.

- **Puissance** \Rightarrow Capacité à montrer une différence entre les groupes
- **Un résultat négatif peut être due à un manque de puissance (manque de sujets), donc ininterprétable**

Supériorité vs Non-infériorité

- **Essais de supériorité:** **TTT** > **CTRL**
 - But: prouver qu'un TTT est nettement plus efficace que le CTRLBien définir « efficacité » et « nettement plus efficace que »
- **Essais de non-infériorité** (équivalence unilatérale): **TTT** $\not\leq$ **CTRL**
 - But: prouver qu'un TTT n'est pas **nettement** moins efficace que le CTRL

Avec TTT

- plus simple d'utilisation
 - Moins d'effets indésirables, meilleure tolérance
 - Coût plus faible
- } *prouvé*

Bien définir « efficacité » et « nettement moins efficace que »

Exemples:

- désescalade thérapeutique en cancérologie
- héparine non fractionnée vs héparines de bas poids moléculaire

Analyse en Intention de traitée (ITT) vs Per Protocole (PP)

Ecarts au protocole: Arrêt prématuré, mauvaise observance, prise d'un autre traitement (autre groupe, trt interdit), défaut de suivie...

- **Analyse en ITT**

tous les patients randomisés doivent être suivis jusqu'à la fin de l'essai ou jusqu'à l'observation de l'évènement, quelle que soit leur observance au traitement

Les patients ne sont **pas exclus** de l'analyse sur la base d'information recueillies **après** la randomisation => diminue la différence entre les groupes, sans rupture de la randomisation

++ pour les essais de supériorité

- **Analyse PP**

Les patients peuvent **être exclus** de l'analyse sur la base d'information recueillies **après** la randomisation => augmente la différence entre les groupes, avec rupture de la randomisation

++ pour les essais de non-infériorité

Indices d'efficacités pour critère de jugement binaire

- **Risque Relatif** $RR = \frac{P_{TTT}}{P_{CTRL}}$ Pourcentage d'évènement

Mesure le risque dans le groupe TTT par rapport au groupe CTRL

RR<1 => effet bénéfique du TTT

RR=1 => pas d'effet du TTT

RR>1 => effet délétère du TTT

- **Réduction Relative du Risque** $RRR = (1 - RR) \times 100\%$

Mesure le bénéfice du TTT par rapport au CTRL

- **Odds Ratio (Rapport des cotes)** $OR = \frac{P_{TTT} / (1 - P_{TTT})}{P_{CTRL} / (1 - P_{CTRL})}$

Estime le risque dans le groupe TTT par rapport au groupe CTRL

OR<1 => effet bénéfique du TTT

OR=1 => pas d'effet du TTT

OR>1 => effet délétère du TTT

- **Réduction Relative de l'OR** $RRO = (1 - OR) \times 100\%$

Mesure le bénéfice du TTT par rapport au CTRL

- Différence des risques $DR = P_{TTT} - P_{CTRL}$
 Mesure l'écart entre les risques
 => taille de l'effet non ajusté sur la valeur de référence
 $DR < 0$ => effet bénéfique du TTT
 $DR = 0$ => pas d'effet du TTT
 $DR > 0$ => effet délétère du TTT
- Réduction absolue du risque $RAR = (1 - DR) \times 100\%$
 Mesure le bénéfice du TTT par rapport au CTRL
- Nombre nécessaire de sujets à traiter $NNT = \frac{1}{DR}$
 Mesure le nombre moyen de sujets à traiter pour éviter 1 évènement

DR, RAR et NNT dépendent de la durée de suivie

■ Références

- Coll. (CIMES): *Biostatistiques*, Ed. Omnisciences
- Michel Cucherat: *interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale* <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/>
- Michel Cucherat: *lecture critique d'article* <http://spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/>
- Michel Cucherat: *Méthodologie et interprétation des essais cliniques*, Ed. Médecine-Sciences Flammarion
- Gilles Bouvenot et Muriel Vray: *Essais cliniques: Théorie, pratique et critique*, Ed. Médecine-Sciences Flammarion