

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

III. Essais de Phase 1

Définition (ANSM)

Essais cliniques de **première administration** à l'Homme, **en dose unique** d'un médicament expérimental (nouvelle substance active) :

Choix de la première dose, de la progression de dose et protocole d'administration aux volontaires.

Objectif

Principal: **évaluation à court terme de sa sécurité** en fonction de la dose

Secondaire: un premier profil pharmacocinétique/pharmacodynamique

Protocole

- Centre de recherche habilité, lieu unique
- Sujets sains, parfois malades (maladie grave, toxicité)
- Très petit effectif, échantillon homogène ++
- Souvent Essais ouverts, non contrôlés et non comparatifs
- Administration unique le plus souvent
 - => Choix de la première dose
 - => Choix des paliers de doses
 - => Choix de la dose maximale

La 1^{ère} dose

- la première dose administré de la nouvelle substance active ne doit entraîner aucun effet toxique détectable à court terme
 - choisie sur la base des données animales d'exposition (espèce la plus sensible) + données in vitro
 - pour estimer la clairance de la substance active chez l'homme
- ⇒ Estimer la dose humaine:
- *NOAEL: No Observed Adverse Effect Level* = dose sans effet toxique
 - *NOEL: No Observed Effect Level* = dose sans aucun effet
- ET un facteur de sécurité ≥ 10

$$\text{1ere Dose} = \frac{\text{Dose humaine estimée}}{\text{facteur de sécurité}}$$

Choix du facteur de sécurité en fonction de:

- faible valeur prédictive des modèles pré-cliniques
- nature des organes cibles identifiés en toxicologie
- non linéarité de la relation dose-concentration
- relation PK/PD inconnue ou de type tout ou rien
- mécanisme d'action pharmacologique ou toxique non connu
- dose avec effet toxique / dose avec effet pharmacologique
- voie métabolique unique et fort métabolisme = risque

Les paliers de doses

- la progression des doses uniques croissantes doit se faire sur des critères de tolérance clinique

Exemples:

$$\Rightarrow D_{t+1} = D_t \times 2$$

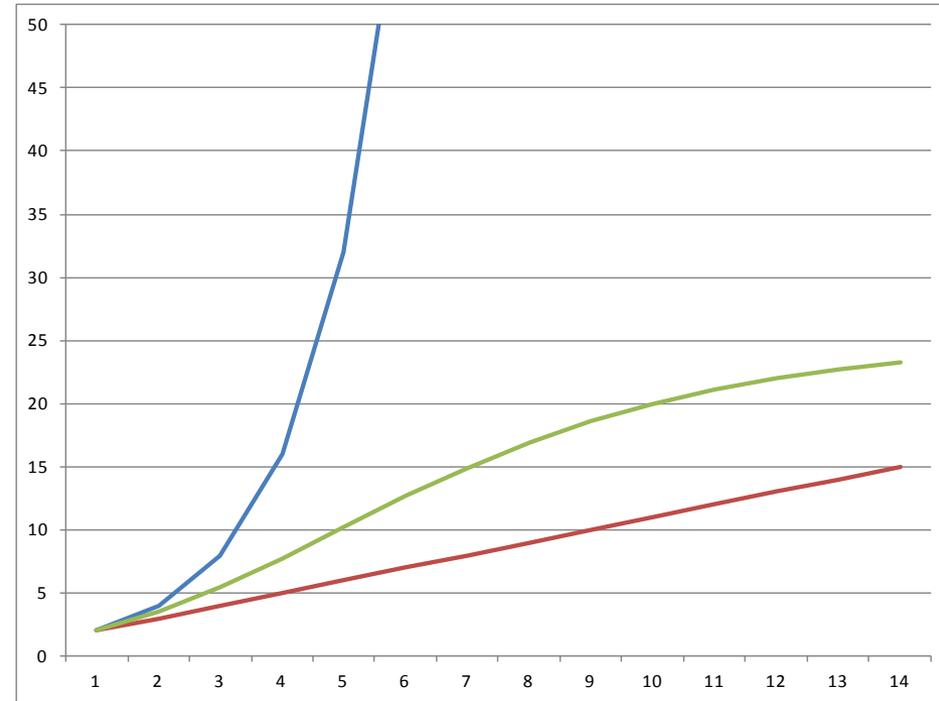
$$D_0 = 2\text{mg}; D_1 = 2 \times 2 = 4\text{mg}; D_2 = 4 \times 2 = 8\text{mg} \dots$$

$$\Rightarrow D_{t+1} = D_t + 2$$

$$D_0 = 2\text{mg}; D_1 = 2 + 2 = 4\text{mg}; D_2 = 4 + 2 = 6\text{mg} \dots$$

$$\Rightarrow D_{t+1} = D_t + D_t/4$$

$$D_0 = 2\text{mg}; D_1 = 2 + 2/4 = 3,5\text{mg}; D_2 = 3,5 + 3,5/4 = 5,5\text{mg} \dots$$



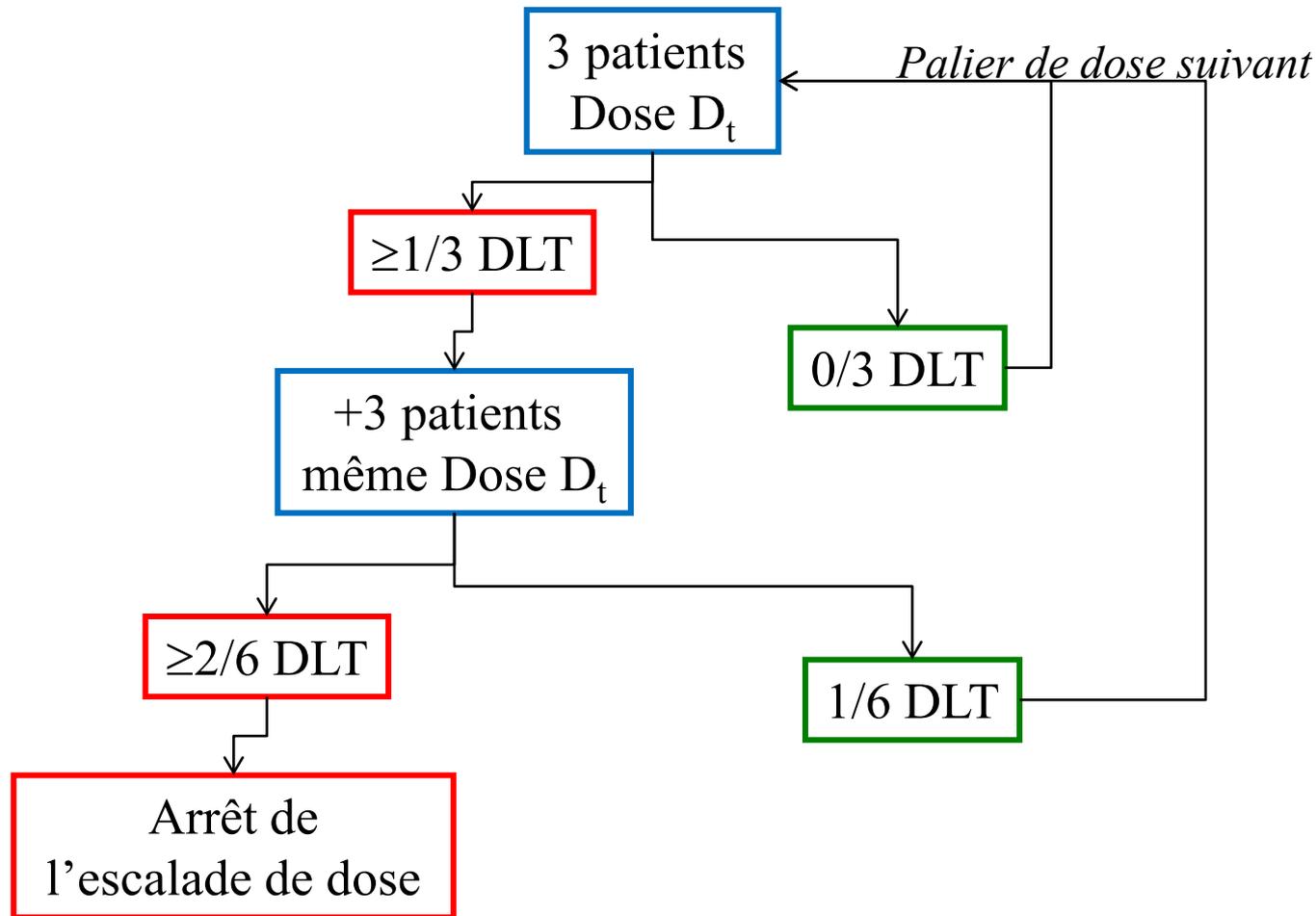
La dose maximale

- La première dose qui entraîne une manifestation clinique ou biologique décelable
- **DMT=Dose maximale tolérée** => première dose qui entraîne un effet indésirable
- Recherche de toxicités limitantes (TL) et relation dose/toxicité (dose basse inactive vs dose haute toxique); Toxicité grades de 0 à 4
- **DLT= Toxicité Dose Limitante**

Le protocole doit Toujours préciser

- Le nombre de volontaire recevant en même temps la substance
- L'intervalle entre un volontaire et le suivant
- Les critères d'administration ou de non administration au suivant
- Le délai entre une dose et la dose suivante (second bloc)
- Les modalités de décision (qualification, personnes responsables...)

Exemple de plan expérimental: le schéma « 3x3 »



IV. Essais de Phase 2

Définition

Essais cliniques d'administration à l'homme le plus souvent malade, une ou plusieurs doses, en administration unique ou répétée, d'un médicament expérimental.

Objectifs

- Principal: **évaluation à court terme du profil pharmacocinétique / pharmacodynamique**
 - *Phase II A*
- Secondaires:
 - Tolérance
 - Efficacité thérapeutique → *Phase II B, étude pilote d'efficacité*

Protocole

- Centres de recherche habilités, multicentrique
- Sujets malades, parfois sains
- Effectif petit/moyen, échantillon homogène ++
- Administration unique ou répétée (sur la base de la phase 1)
- Essais double aveugle, contrôlés, randomisés
- Ou essais séquentiels: règles d'arrêt précoce
 - Arrêt précoce pour substance non efficace
 - Arrêt précoce pour substance efficace

V. Essais de Phase 3

Définition

Essais cliniques démontrant la preuve de l'intérêt d'un médicament expérimental (avant AMM) chez le malade (dans une indication précise)

Objectifs

- Principal: **évaluation à moyen terme de l'efficacité**
- Secondaires:
 - Tolérance en situation thérapeutique
 - pharmacodynamique/pharmacocinétique en situation thérapeutique

Autres objectifs secondaires possibles:

- Conditions optimales de prise
- Ajustement des posologies
- Durée du traitement nécessaire pour un effet donné
- Profil des patients répondeurs
- Interaction médicamenteuses éventuelles
- Conditions de surveillance du traitement
- Modalités d'arrêt du traitement

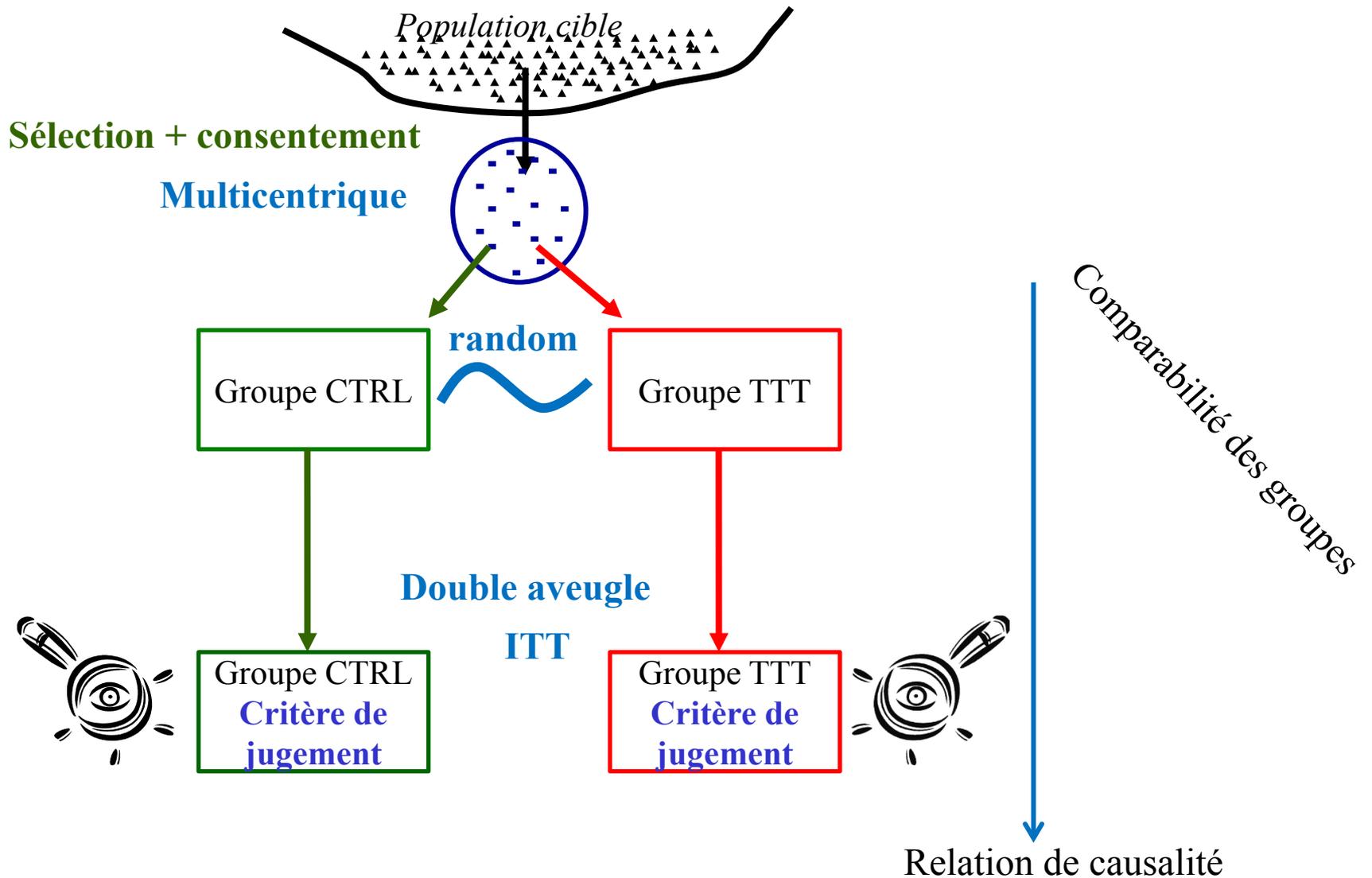
Protocole

- Contrôlé (comparatif)
- Randomisé
- Double Aveugle
- Multicentrique
- Analyse en Intention de Traiter (ITT)
- Grand nombre de patients (critères d'inclusion ++)

Organisation rigoureuse, + méthodologie adaptée pour répondre à la question posée (Obj. I.)

Définir le TTT et CTRL

Définir les interventions autorisées (autres traitements ...)



- Assurer la comparabilité des groupes
 - Au début (randomisation)
 - En cours (double aveugle, prise en charge identique)
 - En fin d'étude (analyse en intention de traiter)

⇒ permet de conclure en terme de causalité

Si la comparabilité est assurée,

Si les biais sont prévenus par le protocole ou corrigés lors de l'analyse,

Si le % de guérison est significativement plus important dans le groupe

TTT que dans le groupe CTRL

Alors le TTT est « plus efficace » que le CTRL

Attention:

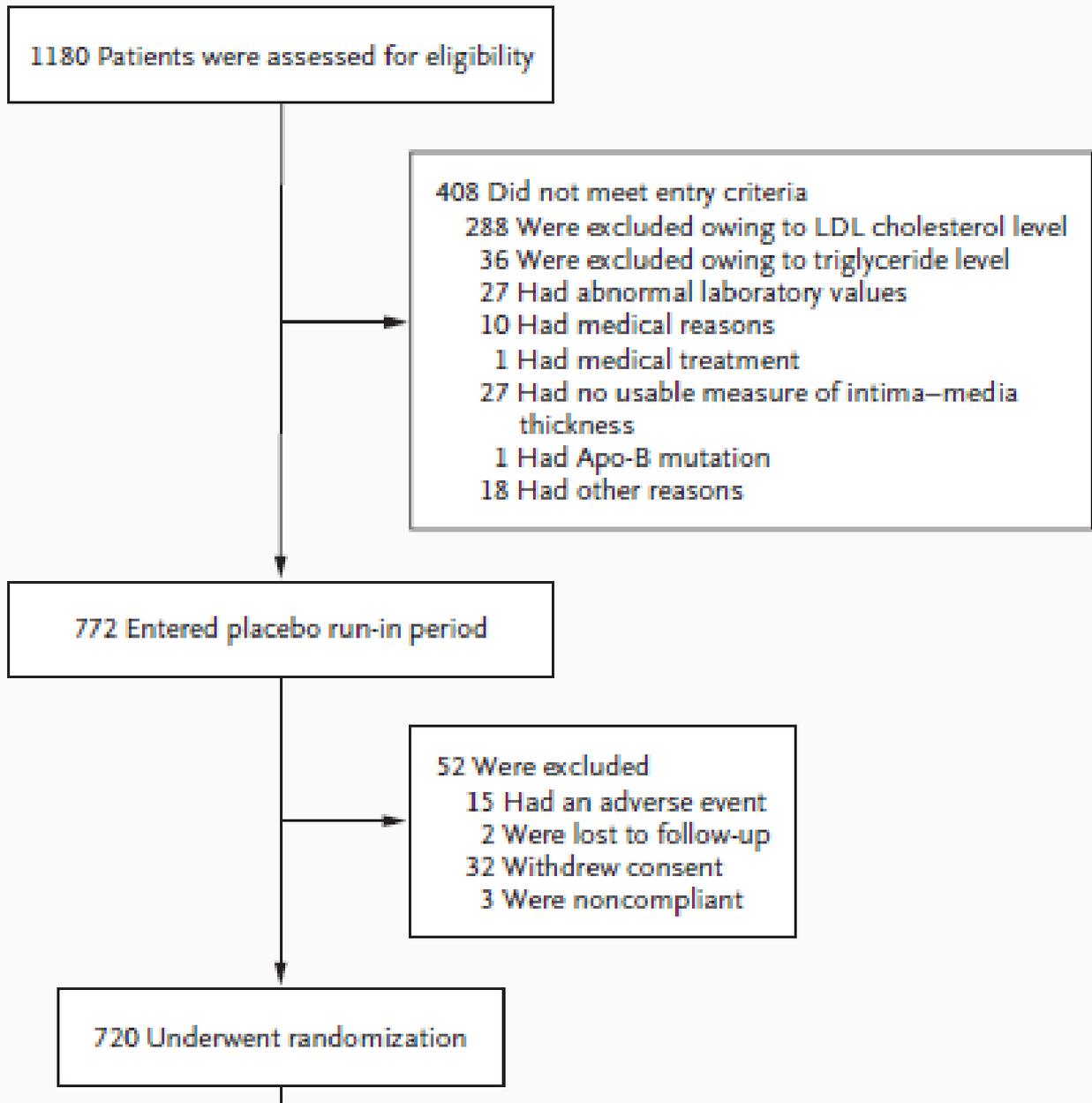
- Définition de la maladie précise, consensuelle
⇒ indication thérapeutique

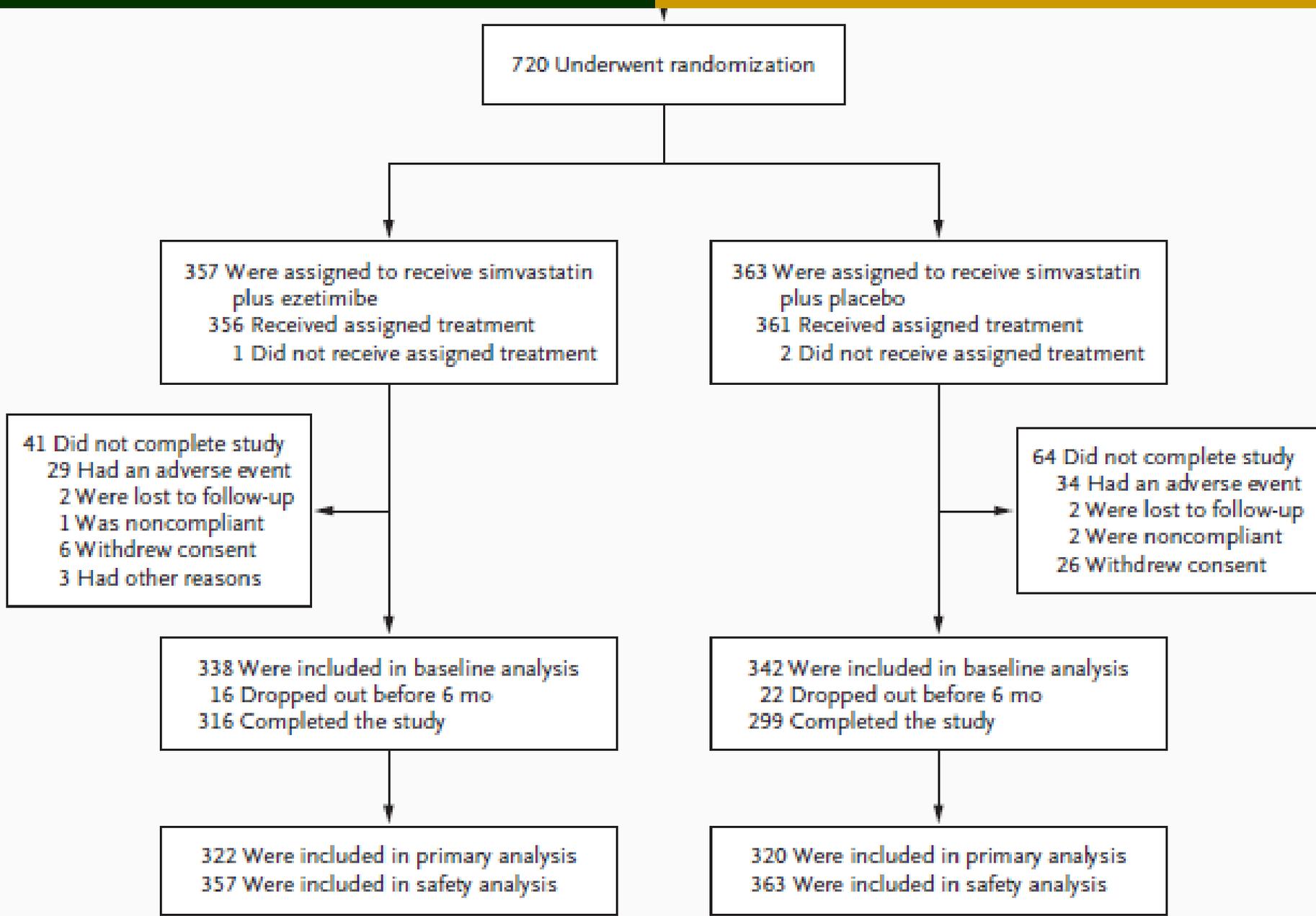
- Définition de l'efficacité précise, consensuelle
⇒ résultat attendu du traitement

Exemple :

Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *NEJM* 2008

- Ezetimibe AMM USA 2002, France 2003
2004, *Prescrire* : « Un hypocholestérolémiant sans intérêt clinique démontré »
- 2002-2006: Etude d'efficacité
 - Maladie: hypercholestérolémie familiale
 - TTT Simvastatin + Ezetimibe vs CTRL: Simvastatin (24 mois)
 - Double aveugle, randomisé
 - Critère de jugement principal: variation de l'épaisseur intima-media (artères carotide)
 - Critère de jugement secondaire: taux de LDL-cholestérol





- Fin de l'étude Avril 2006 publication Octobre 2008
⇒ scandale : soupçon de modification du critère de jugement principal ?

Principaux résultats

Table 1 Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Simvastatin Monotherapy (N=363)	Simvastatin plus Ezetimibe (N=357)	P Value
Age — yr	45.7±10.0	46.1±9.0	0.69
Male sex — no. (%)	179 (49.3)	191 (53.5)	0.26
Body-mass index	26.7±4.4	27.4±4.6	0.047
Risk factors — no. (%)			
Diabetes	5 (1.4)	8 (2.2)	0.38
Hypertension	51 (14.0)	67 (18.8)	0.09
Current smoking	104 (28.7)	102 (28.6)	0.98
History of myocardial infarction	26 (7.2)	14 (3.9)	0.06
Previous use of statins — no. (%)	297 (81.8)	286 (80.1)	0.56
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	124±15	125±15	0.31
Diastolic	78±10	78±9	0.41

Table 2. Levels of Lipids, Lipoproteins, Sterols, and C-Reactive Protein at Baseline and after 24 Months of Treatment, with Changes from Baseline.*

Variable	Simvastatin Monotherapy (N = 363)	Simvastatin plus Ezetimibe (N = 357)	P Value
Level at baseline			
Cholesterol (mg/dl)			
Total	400.0±68.3	400.0±67.5	0.96
LDL	317.8±66.1	319.0±65.0	0.85
HDL	47.4±13.2	46.7±11.3	0.43
Triglycerides (mg/dl)			0.84†
Median	160	157	
Interquartile range	114 to 227	113 to 217	
Apolipoprotein (mg/dl)			
B	254.1±49.3	253.9±47.6	0.93
A1	145.1±28.7	144.9±26.1	0.53
C-reactive protein (mg/liter)			0.86†
Median	1.70	1.70	
Interquartile range	0.80 to 4.10	0.80 to 3.85	

Level at 24 mo**Cholesterol (mg/dl)**

Total	270.6±61.5	217.3±56.4	<0.01‡
LDL	192.7±60.3	141.3±52.6	<0.01‡
HDL	50.7±14.7	50.9±12.8	0.78‡

Triglycerides (mg/dl)

Median	120	108	<0.01†
Interquartile range	89 to 164	82 to 148	

Apolipoprotein (mg/dl)

B	168.8±44.3	134.6±39.1	<0.01‡
A1	153.3±28.2	152.8 ±26.1	0.86‡

C-reactive protein (mg/liter)

Median	1.20	0.90	<0.01†
Interquartile range	0.60 to 2.40	0.50 to 1.90	

Percent change from baseline**Cholesterol§**

Total	-31.9±0.8	-45.3±0.8	<0.01
LDL	-39.1±0.9	-55.6±0.9	<0.01
HDL	7.8±0.9	10.2±1.0	0.05

Triglycerides

Median	-23.2	-29.8	<0.01†
Interquartile range	-37.0 to 1.7	-43.5 to 11.5	

Apolipoprotein§

B	-33.1±0.9	-46.7±0.9	<0.01
A1	6.9±0.8	6.3±0.8	0.56

Table 3. Measures of Intima–Media Thickness in Carotid and Femoral Arteries at Baseline and at 24 Months and Changes from Baseline.*

Variable	Simvastatin Monotherapy	Simvastatin plus Ezetimibe	P Value
At baseline			
No. of patients	342	338	
Mean intima–media thickness of carotid artery (mm)			
Average of 6 segments†	0.70±0.13	0.69±0.13	0.64
Common carotid artery	0.68±0.16	0.67±0.16	0.45
Carotid bulb	0.80±0.20	0.79±0.22	0.51
Internal carotid artery	0.61±0.17	0.62±0.17	0.42
Maximum‡	0.80±0.16	0.80±0.17	0.94
Mean intima–media thickness of femoral artery (mm)	0.80±0.39	0.77±0.30	0.14
Average of mean intima–media thickness of carotid and femoral arteries (mm)	0.75±0.22	0.73±0.19	0.18

At 24 mo§

No. of patients	320	322	
Mean intima–media thickness of carotid artery (mm)			
Average of 6 segments†	0.70±0.14	0.71±0.15	0.29
Common carotid artery	0.68±0.15	0.68±0.16	0.93
Carotid bulb	0.81±0.22	0.81±0.23	0.37
Internal carotid artery	0.62±0.17	0.64±0.17	0.21
Maximum‡	0.81±0.17	0.82±0.18	0.27
Mean intima–media thickness of femoral artery (mm)	0.80±0.37	0.79±0.33	0.16
Average of mean intima–media thickness of carotid and femoral arteries (mm)	0.76±0.23	0.75±0.22	0.15

Difference from baseline at 24 mo¶

Mean intima–media thickness of carotid artery (mm)			
Average of 6 segments†	0.0058±0.0037	0.0111±0.0038	0.29
Common carotid artery	0.0024±0.0043	0.0019±0.0044	0.93
Carotid bulb	0.0062±0.0069	0.0144±0.0070	0.37
Internal carotid artery	-0.0007±0.0064	0.0099±0.0065	0.21
Maximum‡	0.0103±0.0049	0.0175±0.0049	0.27
Mean intima–media thickness of femoral artery (mm)	-0.0067±0.0132	0.0182±0.0135	0.16
Average of mean intima–media thickness of carotid and femoral arteries (mm)	0.0033±0.0079	0.0182±0.008	0.15

- Critère de jugement principal (épaisseur intima-media artères carotide)
 - ⇒ Critère de jugement intermédiaire (ce n'est pas une maladie)
 - ⇒ Pas d'effet significatif, pas d'efficacité prouvée
- Critère de jugement secondaire (taux LDL-cholestérol)
 - ⇒ Critère de jugement intermédiaire (ce n'est pas un maladie)
 - ⇒ Effet significatif, mais critère secondaire

- Actuellement indiqué comme adjuvant à un régime hypocholestérolémiant, seul ou en association, dans l'hypercholestérolémie familiale
- Efficacité **indéterminée** dans la prévention des complications de l'athérosclérose

HAS 2009

VI. Essais de Phase 4

Définition

- Essais clinique réalisés après AMM en situation de prescription (non expérimentale), en dehors du développement de nouvelles indications ou associations

Objectifs

- Principal: **Pharmacovigilance**
- Secondaires:
 - Efficacité en situation thérapeutique réelle
 - Pharmacodynamique/pharmacocinétique en situation thérapeutique réelle
 - Interactions médicamenteuses
 - Patients particuliers ...

Protocole: variable

- Essais contrôlés complémentaires : même produit de référence mais autre population; autre produit de référence ...
- Etudes descriptives :
 - Intérêt et limites
 - Découvertes exploratoires à confirmer
- Etudes analytiques: facteurs de risques d'effets indésirables...
- Etudes du mécanisme d'action sur de plus grands échantillons

- Mais aussi : Etudes promotionnelles...

■ 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