

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

28^{ème} colloque
de la Conférence nationale des
**Comités de Protection des
Personnes**
(research ethics committees)

ACCÈS RAPIDE À L'INNOVATION

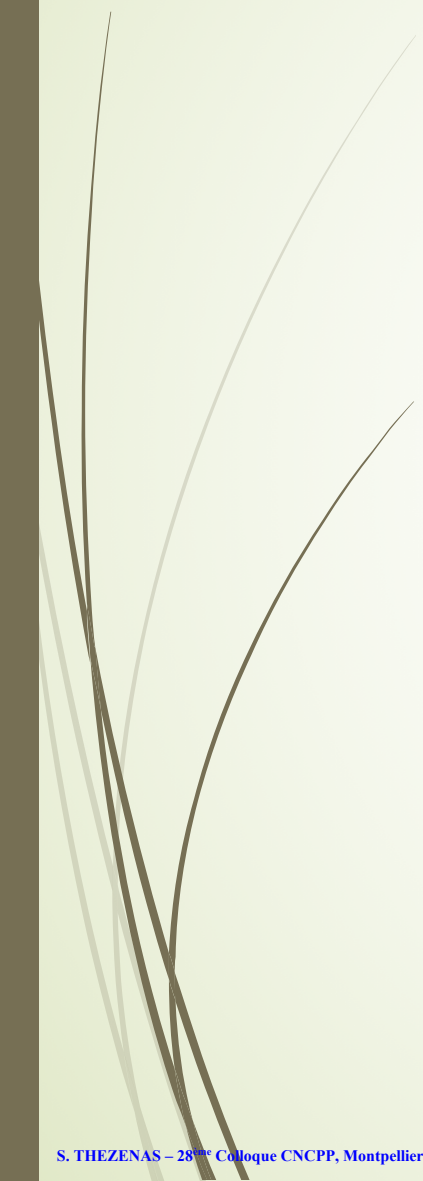

19, 20 et 21 juin 2019
MONTPELLIER
Faculté de Médecine - 13 Avenue Charles Flahault

Comité de protection des personnes 'Sud-Méditerranée IV'

cpp-sudmed4.fr

INSRIPTIONS sur WEEZEVENT :

Méthodologies d'aide à la décision pour un accès rapide au marché



Conflict of interest
None

Statistique



Conclusion



~~Méthodologies d'aide à la décision~~

~~pour un accès rapide au marché~~

Essai Clinique




Rapide



AMM





**Existe-t-il des méthodologies
statistiques permettant à un essai
de clinique de conclure plus
rapidement en vue d'une
Autorisation de Mise sur le Marché ?**

Oui !

Les méthodologies adaptatives

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
28^{ème} colloque
de la Conférence nationale des
**Comités de Protection des
Personnes**
(research ethics committees)

ACCÈS RAPIDE À L'INNOVATION

19, 20 et 21 juin 2019
MONTPELLIER
Faculté de Pharmacie - 13 avenue Charles Flahault

Comité de protection des personnes "Sud-Méditerranée IV"

cpp-sudmed4.fr

INSCRIPTIONS sur WEEZEVENT :

Méthodologies Adaptatives dans les essais cliniques (Concept)

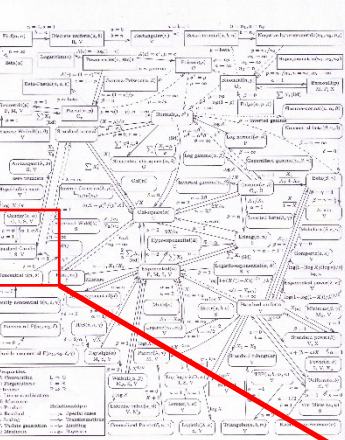
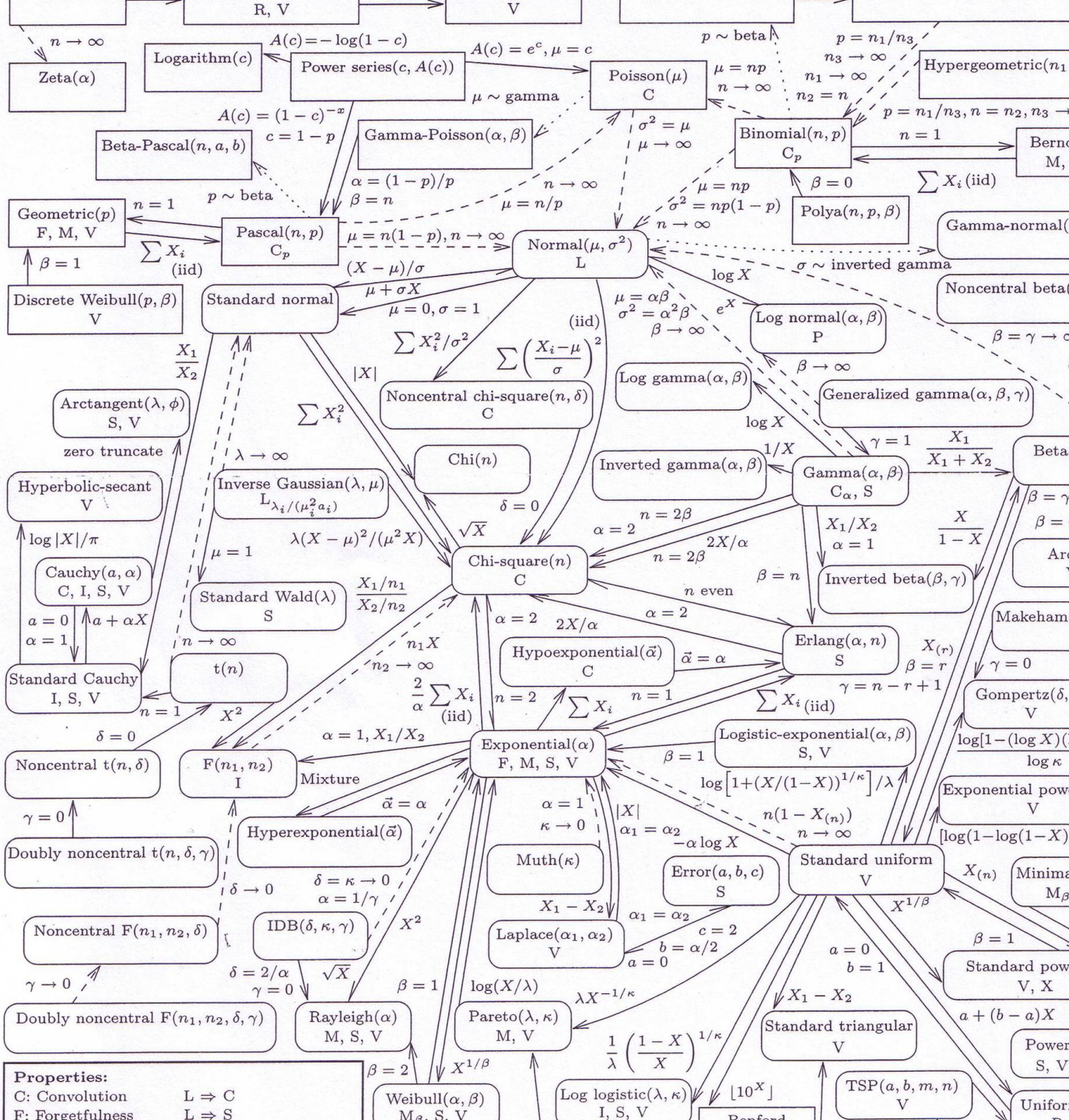


Figure 1. Univariate distribution relationships.



Phase développement Clinique

Tests de lab.
et sur des
animaux

Phase 0 : Évalue les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de composés candidats (généralement à une dose faible)

Phase I : Études sur l'administration et la posologie

Phase II : évalue l'efficacité et la sécurité, la meilleure dose et identifie des sous-groupes

Phase III : Évalue l'effet thérapeutique et le rapport bénéfices/risques du composé candidat contre le traitement standard chez des patients

AMM

Phase IV : évaluation après commercialisation

Essais cliniques
(humains)

Médicament
approuvé

**Essais
exploratoires
« apprendre »**

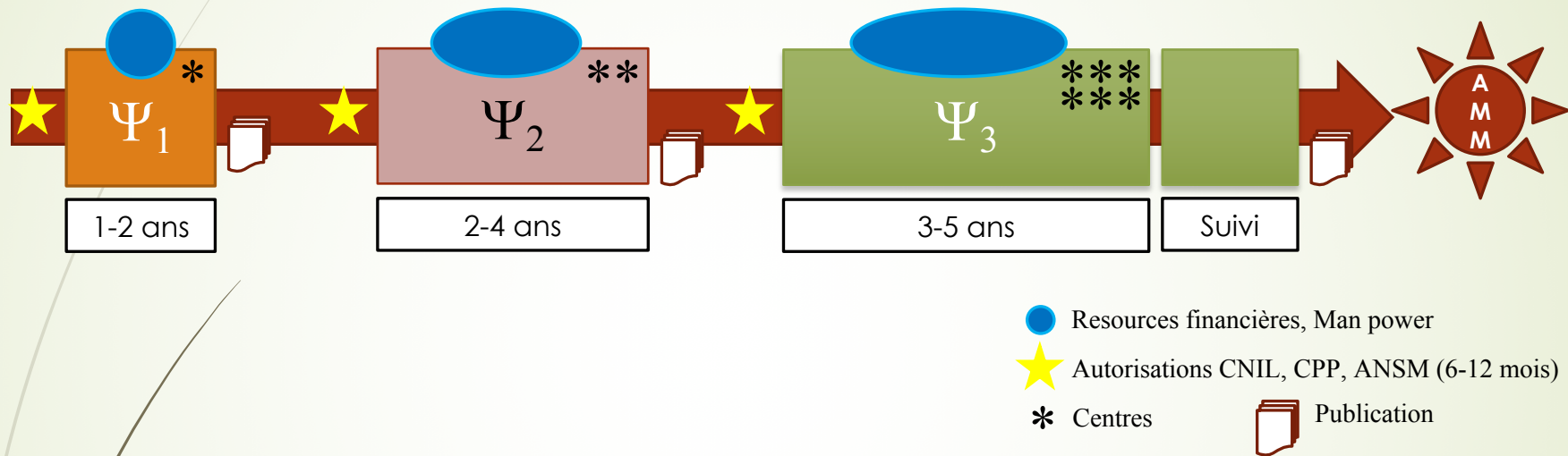
**Essais
confirmatoires
« confirmer
l'efficacité
et la sécurité »**

Phase développement Clinique

	Phase I	Phase II	Phase III
Objectif	Tolérance	Efficacité	Comparaison vs standard
Crit. de jugement	DMT/DLT	RO (SSP)	SG (SSP)
Population	toutes	toutes, restreinte, biomarqueurs	toutes, restreinte, sélectionnée
Patients	20-60	20-200	200-2000
Durée	8 à 10 ans		
Impact AMM	aucun	faible	nécessaire
Coût	<p>8-10 ans → 1,8 milliards\$</p>		

D'après Jean-Charles Soria, ESMO 2015

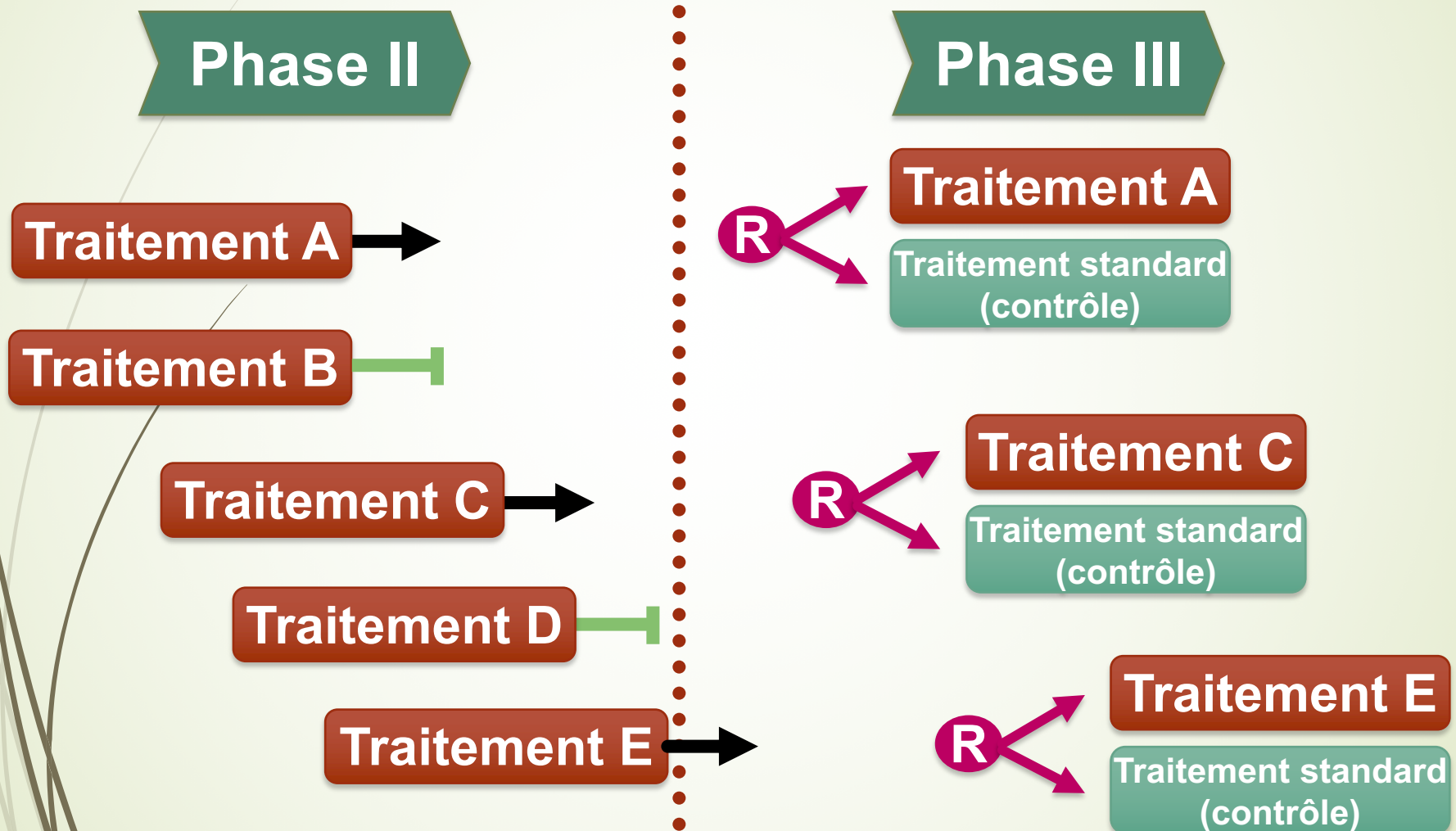
Approche traditionnelle



Temps estimé avant AMM : 15-20 ans (minimum!)

- Utilisation inefficace des ressources financières
- De nombreux patients doivent être recrutés dans chaque essai
- Lente et rigide : *Ne permet pas d'acquérir des connaissances en temps réel au cours d'un essai*
- Aucune modification protocolaire n'est autorisée, sauf MS.

Problèmes du développement clinique traditionnel



Approche traditionnelle

INTERVENTIONS ÉVALUÉES

Catégorie 1

• Interventions médicamenteuses :

- Médicaments
- Mode d'administration d'un médicament
- Dispositifs médicaux



• Interventions non médicamenteuses :

- Technique de chirurgie
- Conseils hygiénodietétiques
- Acupuncture
- Technique de rééducation
- Positionnement du patient
- Stratégie de prise en charge de la douleur
- Technique de prélèvement



Dr Philippine Eloy, Hôpital Bichat-Claude Bernard



Essai Clinique avec une méthodologie adaptative (ECA)

Définition ECA

Une méthodologie d'étude est dite « **ADAPTATIVE** » si la méthode statistique permet de modifier le plan d'étude et/ou changer les paramètres statistiques (la taille de l'échantillon, le rapport de randomisation, le nombre de bras de traitement) lors de **l'analyse intermédiaire**, sans en affecter pour autant la **validité** ou **l'intégrité** de l'essai.

L'effet recherché est l'amélioration de l'efficacité, de la rapidité et de la flexibilité des essais cliniques, à partir des données recueillies, d'informations extérieures **en cours** d'essai.

Définition ECA

Méthode adaptative pour un essai clinique

- Utilise les données accumulées dans l'essai pour éventuellement en modifier certains aspects
- Sans compromettre la *validité* et l'*intégrité* de l'essai

Validité

- Inférence statistique correcte (test et estimation)
- Garantir la cohérence entre les différentes phases de l'essai
- Minimiser les biais opérationnels

Intégrité

- Acceptabilité des résultats par la communauté scientifique
- Prévoir autant que possible les adaptations à l'avance
- Maintien de la confidentialité des données

* V. Dragalin, PhRMA Adaptive Designs Working Group, 2006

Porsher -18èmes Journées des Statisticiens des CLCC Lille, 2011

En pratique

- Modifications Substantielles
 - des critères d'éligibilité dans l'étude
 - de la taille de l'échantillon ou des objectifs de l'étude pour maintenir sa puissance globale
 - du bras de traitement
 - du plan d'analyse

ECA

- Règles d'arrêt précoce pour futilité ou efficacité (méthodologies séquentielles par groupes)
- Méthodologies utilisant la suppression de bras de traitement/le « choix du gagnant »
- Méthodologie d'enrichissement
- Randomisation adaptative

Bien comprise



**Moins bien
comprise**

Principaux ECA

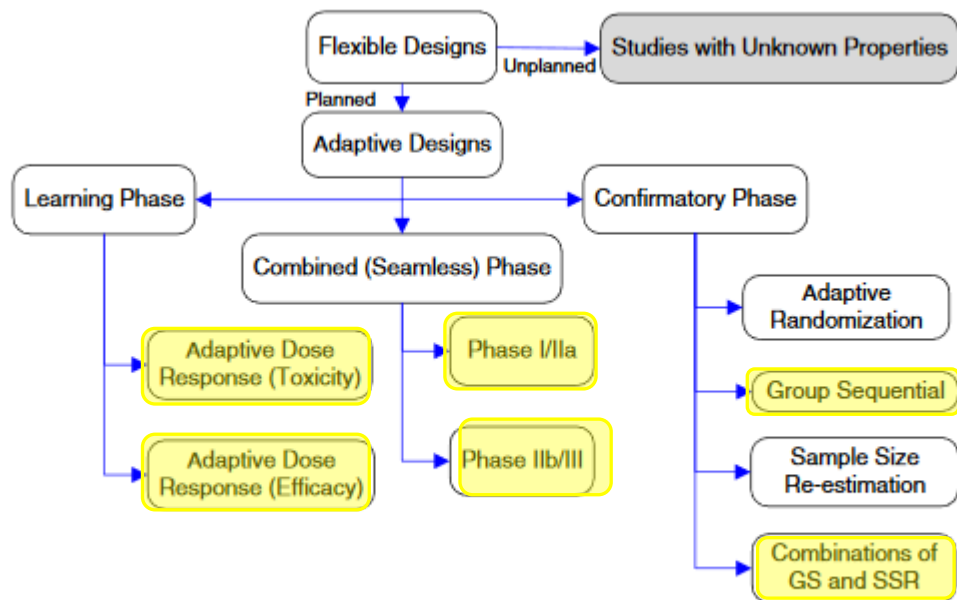


Figure 1 Summary of different types of adaptive designs for clinical trials.

Kairalla et al. *Trials* 2012,13:145

Principaux ECA

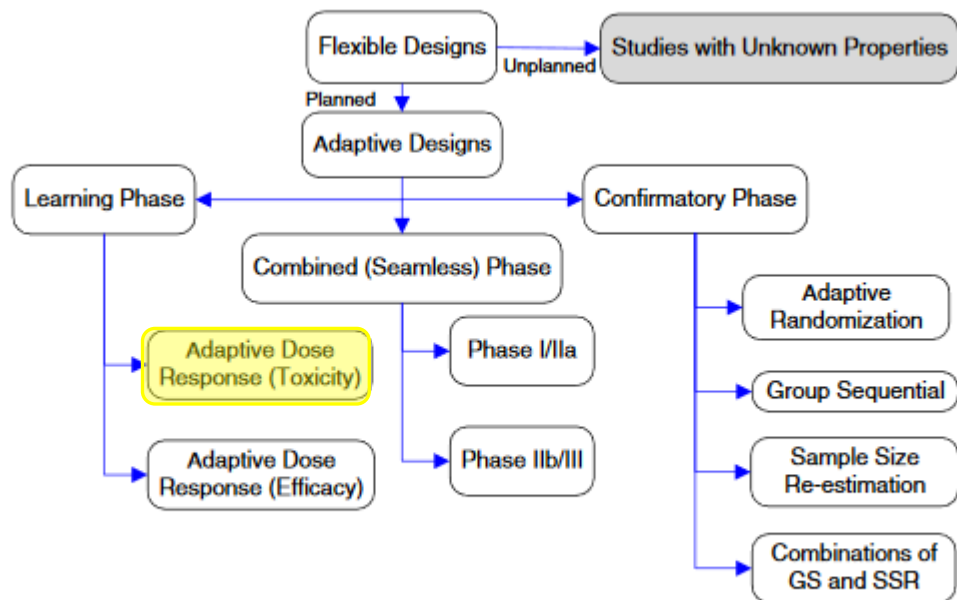


Figure 1 Summary of different types of adaptive designs for clinical trials.

Kairalla et al. *Trials*2012,13:145

ECA - Continual Reassessment Method (CRM)

O'Quickgley, 1990

Avantages :

- Utilise toute l'information dont on dispose (pré-clinique, autres études)
- Chaque patient bénéficie des informations obtenues avec les précédents patients
- Moins de patients non traités
- Obtention de la DMT avec son intervalle de confiance

Inconvénient :

- Nécessite statisticien et moyens de calcul élaborés

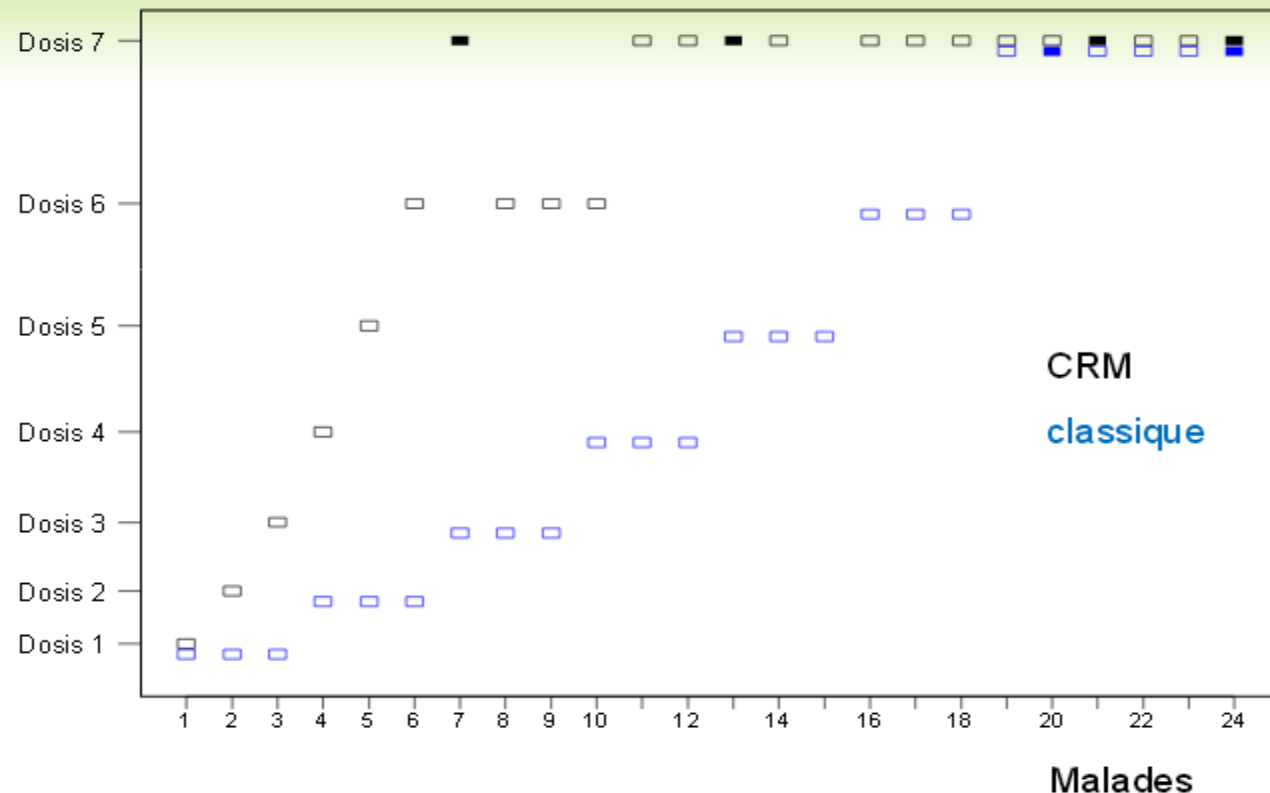
Ce qu'il faut toujours fixer :

- Définition des DLT
- Taux de toxicité cible (20%, 25%, 30%, 33%,...)
- Choix du modèle : Bayésien (CRM), Likelihood (CRML)

Fonction puissance souvent utilisée : $P(\text{DLT at dose } d_k) = (X_k)^a$

Lee and Cheung 2009; Morita 2009; Paoletti 2010

ECA - CRM



- **Avantages:**

- ↪ Economiser les ressources (moins de patients traités à des doses non optimales)
- ↪ DMT plus fréquemment atteinte, et avec Intervalle de Confiance.
- ↪ Commencer des études de phase II plus rapidement.