

# Introduction au développement clinique – aspects méthodologiques et réglementaires

Antoine Périer, CEO

Cardinal Systems, Paris  
a.perier@cardinal-sys.com  
www.cardinal-sys.com



# Plan

ICH E8  
General  
Considerations  
for Clinical Trials  
1997

CPMP  
Point to Consider  
with:  
2. One Pivotal Study  
2001

Guidance for Industry  
Providing Clinical  
Evidence of Effectiveness  
for Human Drug and  
Biological Products - 1998

ICH E10  
Choice of Control  
Group in Clinical Trial, 2000

- Principes généraux du plan de développement clinique
  - Protection des sujets
  - Rationnel scientifique
  - Classification/phase-objectifs
  - Combien d'essais de phase III
  - Choix du comparateur
- Exemple d'un essai pivot unique
- Spécificités des développements biotech ?

# Principes généraux

## a) Protection des sujets

- Avant chaque essai, évaluation du risque pour le sujet en fonction des données pré-cliniques ou des données cliniques précédemment acquises
- Revue continue, au cours du développement, des données de tox. animales et cliniques par des experts -> prise en compte dans les études en cours ou futures

## Principes généraux

### b) Rationnel scientifique

- Poser **les questions importantes**
- **Y répondre de manière appropriée**
- Les objectifs primaires de chaque étude doivent être clairs, explicites, et la méthodologie associée construite de manière robuste
- **Aspect séquentiel** (impact des résultats des premiers essais sur le reste du plan)
- Les études sont classées par objectifs/phase

Cardinalsystems

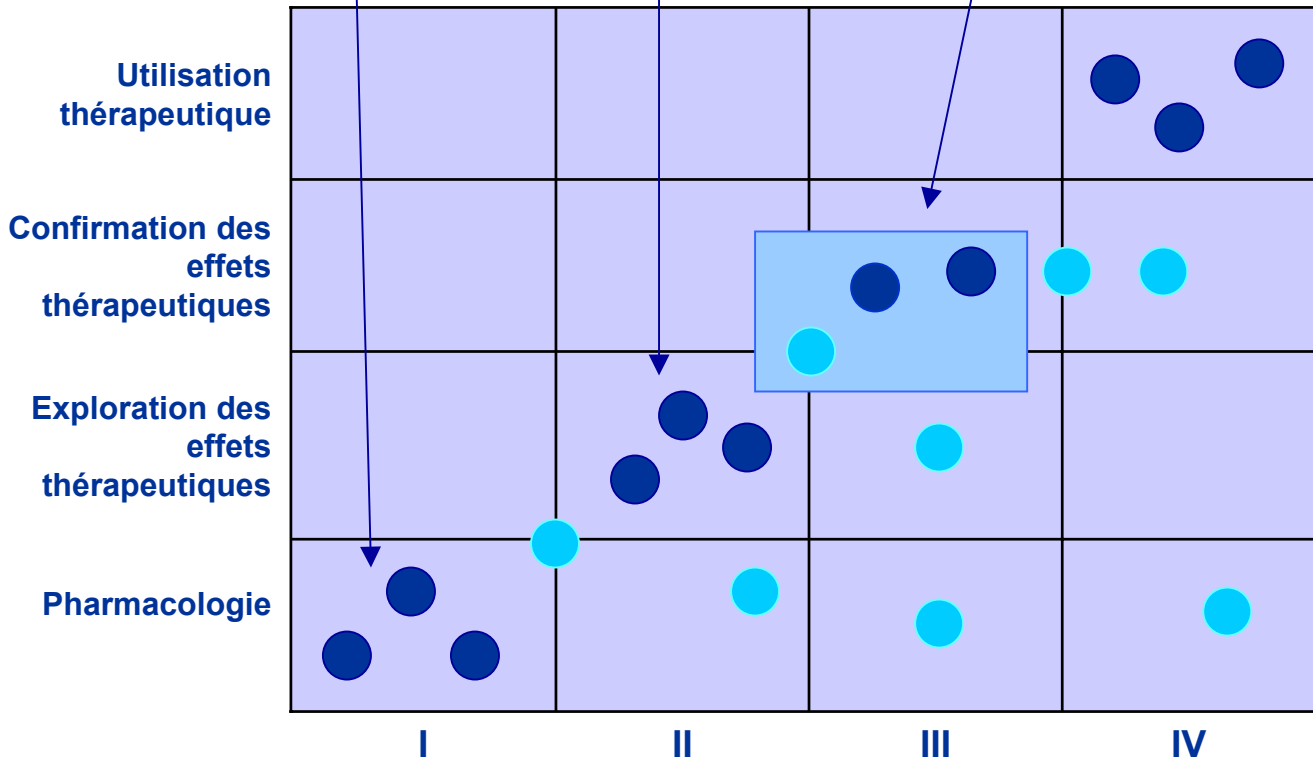
**Phase I** – Tolérance, Pharmacologie. Première administration chez l'homme. DMT, PK/PD, repas, populations particulières.

**Phase II** – Exploration de l'efficacité. Evaluation de la dose (exploratoire et confirmatoire)

**Phase III** – Confirmation thérapeutique. Certains essais peuvent être confirmatoires et exploratoires

# Principes généraux

## c) Classification/phase-objectifs



## Principes généraux

### d) Combien d'essais de phase III/EMEA

- Prudent de prévoir plus d'un essai de phase III:
  - Nouveau principe pharmacologique
  - Essais de phase I/II limités ou non convaincants
  - Domaine thérapeutique avec historique d'échec d'essai ou d'échec de confirmation
  - Besoin d'étudier l'efficacité/tolérance dans  $\neq$  sous populations, co-prescription/interventions,  $\neq$  comparateurs
- Un seul essai pivot de phase III si:
  - Validation interne (biais) et externe (extrapolation)
  - Pertinent cliniquement
  - Statistiquement très significatif (robuste) et consistant
  - Données d'excellente qualité

## Principes généraux

### e) Combien d'essais de phase III/FDA

- 1962 "adequate and well-controlled investigations"
  - Plusieurs preuves indépendantes d'efficacité
- 1983 Orphan drug act
- 1991 Accelerate the review of drugs for life-threatening diseases
- 1997 FDA Modernization act – Agency may consider "data from one adequate and well-controlled clinical investigation ***and confirmatory evidence***"

## Principes généraux

### f) Combien d'essais de phase III/FDA

- 1 essai bien contrôlé dans la nouvelle indication + autres données:
  - Différentes doses/formes
  - Autres stades de la maladie
  - Autres populations
  - Combinaisons/mono thérapies
  - Pathologies + ou - liées
  - Différents critères (cliniques / pharmacologique / physiopathologique)

## Principes généraux

### g) Combien d'essais de phase III/FDA

- 1 seul essai bien contrôlé
  - Grande étude multicentrique bien contrôlée
  - Consistance entre sous groupes
  - Etude factorielle
  - Plusieurs critères de jugement

## Principes généraux

### f) Choix du comparateur - placebo

- Balance intérêt collectif/risque individuel
- Si pas de traitement existant -> pas de difficulté
- Si un traitement existant est connu pour prévenir la mort ou une morbidité irréversible l'utilisation d'un placebo est généralement inappropriée \*
- Lorsque aucun préjudice grave n'est causé, il est en général considéré comme éthique de demander à des sujets de participer à un essai contrôlé avec placebo, même s'ils peuvent éprouver un inconfort par la suite

## Principes généraux

### g) Choix du comparateur - placebo

- A préférer à chaque fois que possible
- Alternatives
  - Phase d'extension ouverte sous traitement actif
  - Echappement précoce
  - Add-on contre placebo
  - Contrôle actif (non-infériorité [meilleure tolérance])
  - Contrôle externe/historique

## Un essai pivot unique

### a) Approche formelle

- Tout est pré-spécifié dans le protocole/PA
- Hypothèses, nombre de patients
- Analyse du critère principal, traitements des déviations, définition des datasets d'analyse
- Authenticité des données
- Documentation des intervenants/interventions
- Plan d'analyse très détaillé
- Revue des données avant gel/levée d'aveugle
- Prévention des biais et analyses robustes

## Un essai pivot unique

### b) Calcul de l'effectif

- En prenant comme critère  $[\Delta LP\% = 100 \times (LP_{v4} - LP_{v2})/LP_{v2}]$ , avec un risque de première espèce  $\alpha$  de 0.05 en situation bilatérale, une puissance  $(1 - \beta)$  de 0.80 et un **écart type de 40%**, 64 patients évaluable par groupe sont nécessaires pour mettre en évidence une différence de 20% entre les deux groupes



## Un essai pivot unique

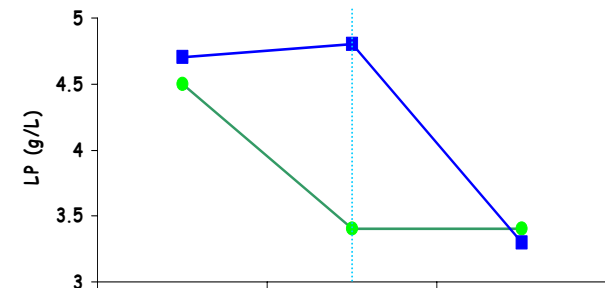
### c) Randomisation

- Randomisation dynamique (minimisation) probabiliste (non déterministe) tenant compte du sexe, des taux de LP au baseline (classes) et du centre (***covariate-adaptive randomisation***)
- Dans les essais de petites ou de moyennes tailles, il est fréquent qu'une simple randomisation entraîne un déséquilibre des facteurs pronostiques qui influence les résultats de l'étude. Même si on ajuste les résultats au niveau de l'analyse, il y a une diminution de l'impact de ces résultats ( $\neq$  estimations brutes et ajustées)

## Un essai pivot unique

### d) Modèle principal (ITT)

- $\Delta LP\% = LP_{\text{bas.}} + \text{Sexe} + \text{Fact. Minim.} + \text{Traitement}$ 
  - Estimation de la différence Test – Placebo (lsmean et IC95%)  
-25% (-41%, -8.5%) -> p-value < 0.004
- Premier niveau de validation interne: effets observés pendant la période ouverte



## Un essai pivot unique

### e) Analyse de sensibilité

- Le  $\Delta LP\%$  est le critère préféré par les cliniciens et les autorités
- Étudier dans quelle mesure le changement de méthode d'analyse modifie/contredit les conclusions de l'étude (estimer la robustesse de l'analyse)
- Si des méthodes d'analyse plus adaptées au critère donnent des résultats similaires alors on pourra conclure que l'estimation de la différence entre les groupes des  $\Delta LP\%$  est d'une précision suffisante
- Approche **pré-spécifiée dans le protocole**

## Un essai pivot unique

### f) Analyse de sensibilité - résultats

- $\Delta LP = LP_{\text{bas.}} + \text{Sexe} + \text{Fact. Minim.} + \text{Traitement}$   
 $p < 0.002$
- $\text{LOGe}(LPV4/LPV2) = \text{LOGe}(LP_{\text{bas.}}) + \text{Sexe} + \text{Fact. Minim.} + \text{Traitement}$   
 $p < 0.0005$
- ANCOVA non paramétrique  
 $p < 0.002$
- Conclusion: -25% (-41%, -8.5%) est une bonne estimation de l'effet

## Spécificités des développements biotech ?

- Aucune a priori, ...
- Conscience des perspectives/spécificités et de l'intérêt pour la communauté d'aider ces entités à développer (financier FDA/EMEA)
- Rupture scientifique (physiopathologique), biotechnologique:
  - Pathologies non ou mal couvertes (oncologie, ND...)
  - Pathologies orphelines
  - Populations cibles étroites
- Intérêt d'accumuler le plus vite possible des preuves d'efficacité (contrôler ses premiers essais)

## Liste - Recommandations

- E1** Degré d'exposition de la population et évaluation de l'innocuité des médicaments destinés au traitement à long terme d'états ne menaçant pas la vie
- E2A** Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : définitions et normes relatives à la déclaration rapide
- E2B** Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : éléments de données pour la transmission des rapports d'innocuité sur les cas individuels
- E2C** Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Rapports périodiques de mise à jour sur l'innocuité des médicaments commercialisés
- E3** Structure et contenu des rapports d'études cliniques
- E4** Données relatives à la relation dose-effet à l'appui de l'enregistrement des médicaments
- E5** Facteurs d'ordre ethniques dans l'acceptabilité des données cliniques étrangères
- E6** Bonnes pratiques cliniques : directive consolidée
- E7** Études à l'appui des groupes spéciaux : gériatrie
- E8** Considérations générales relatives aux études cliniques
- E9** Considérations statistiques dans la conception des études cliniques
- E10** Choix du groupe témoin dans les études cliniques
- M3** Études d'innocuité non cliniques requises pour les études cliniques de médicaments chez l'humain
- S6** Études d'innocuité pour les produits issus de la biotechnologie
- CHMP** Guideline on Clinical Trials in Small Populations