



ENJEUX MÉTHODOLOGIQUES DES ESSAIS CLINIQUES DANS LES MALADIES RARES

Pr Corinne Alberti
Université Paris Cité



EN PRÉAMBULE

- "Le développement des médicaments orphelins posent de nombreux challenges, le principal étant **d'obtenir suffisamment de preuves d'efficacité et d'innocuité pour le patient**. Outre les difficultés de financement et de recrutement d'investigateurs compétents, la difficulté principale dans ces essais est de **recruter un nombre suffisant de bons patients** »
- "Une conception rigide de ne faire que les études qui satisfont tous les critères d'un plan expérimental classique ne peut qu'empêcher l'AMM de médicaments orphelins"

Maladies & Médicaments Orphelins (Buckley, 2008)

ENJEUX MÉTHODOLOGIQUES

- **Dogme**

Essai thérapeutique randomisé en bras parallèles avec un « grand nombre » de patients : phase III

- Bonne question clinique, une hypthèse
- Bon plan expérimental
- Bon critère de jugement, sensible au changement
- Nombre suffisant de patients
- Obtention de données de qualité
- Analyse rigoureuse

→ Afin d'avoir une mesure raisonnable de l'effet traitement

→ GROUPE CONTRÔLE et des EFECTIFS « SUFFISANTS »

LA VRAIE VIE DU MÉTHODOLOGISTE

- Il faut faire avec :

- La notion du nombre de patients disponibles (10,100) plus que sur le nombre de sujets nécessaires.
- L'hétérogénéité des patients : maladies rares se caractérisent très souvent par une très grande hétérogénéité
- Les difficultés logistiques : dispersion géographique des patients, pas toujours de superposition entre le lieu de vie des patients et le lieu de réalisation de l'étude.



Exemple de dispersion géographique

- Environ 80 patients en France
- 9 centres experts des maladies dermatologiques rares



ENFANTS DE LA LUNE



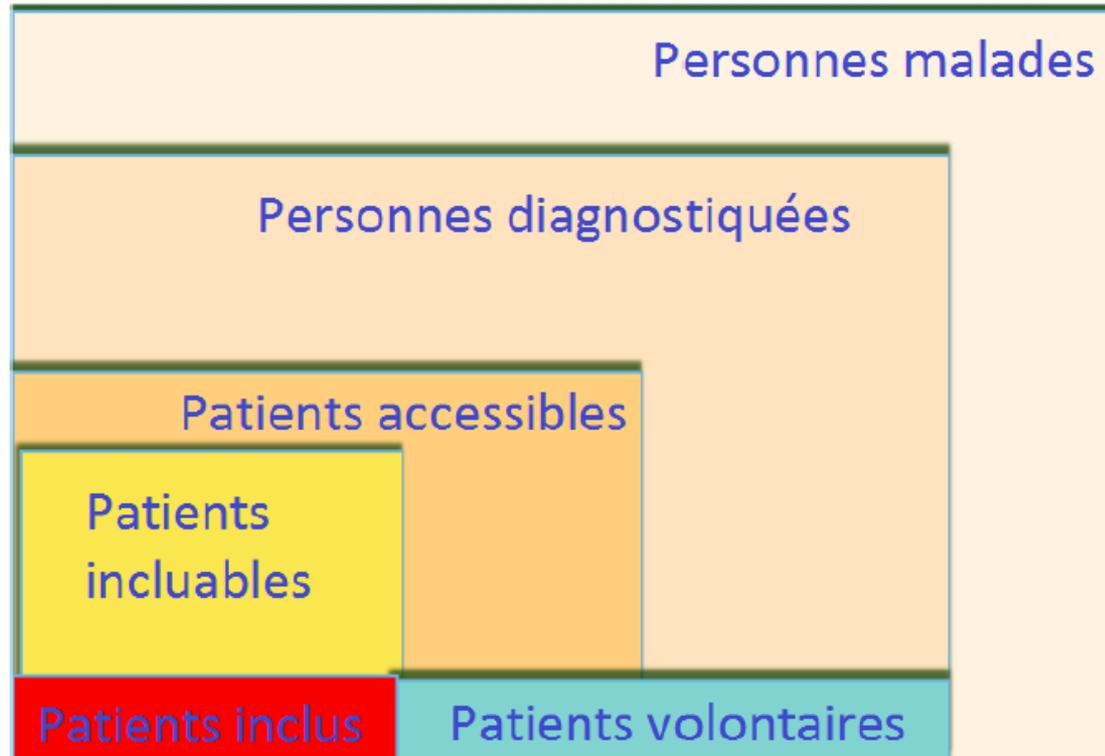
Association pour le Xeroderma Pigmentosum

DIFFICULTÉS / RISQUES (1)

- **Ne pas pouvoir conclure par manque de puissance** alors même qu'il existe une réelle différence entre les modalités thérapeutiques comparées, du fait de la grande variabilité des fluctuations aléatoires.
- **Seul un effet quantitativement important est susceptible d'être mis en évidence.**

DIFFICULTÉS / RISQUES (2)

- La nécessaire **prudence dans l'extrapolation (validité externe)** des résultats observés à l'ensemble de la population susceptible de recevoir le traitement, dès lors que les conditions de la population étudiée sont trop cliniques et non représentatives de la population courante.



DIFFICULTÉS / RISQUES (3)

- La *quasi-impossibilité* de prise en compte de **covariables** (sous groupes) dans l'analyse de la réponse au traitement, rendant l'identification notamment des patients répondeurs difficile.

DIFFICULTÉS / RISQUES (4)

- L'absence parfois de mécanisme biologique explicite permettant de s'appuyer sur un critère objectif ou marqueur biologique permettant d'étayer les résultats, alors que la taille réduite de l'effectif limite le niveau de preuve apporté par l'évaluation clinique.

DIFFICULTÉS / RISQUES (5)

- **Le contexte souvent très particulier** de recours à de tels essais du fait notamment :
 - de l'absence d'alternative thérapeutique,
 - de la relation privilégiée entre patients ou association de patients et thérapeutes,
 - de l'absence de toutes données antérieures sur la variabilité des critères envisagés et les risques encourus,
- autant de sources de biais sur l'évaluation objective du traitement.

LE RISQUE OU L'HABITUDE

Quand on ne peut obtenir des effectifs suffisants, la tentation est de **conduire des essais simple bras** (sans groupe contrôle) ou **des essais où le groupe contrôle est historique**

LA BOITE À OUTIL DU MÉTHODOLOGISTE

- **La rigueur comme mantra !**
- **Grand principe : minimiser l'effet de l'hétérogénéité**
 - **Sélection des patients**
 - **Plans expérimentaux**
 - **Critères de jugement**

SÉLECTION DES PATIENTS



Tous les patients doivent être inclus
Eviter les expérimentations limitées non
protocollées : inclure dès le 1^{er} patient

SÉLECTION DES PATIENTS

- **Recrutement**

- **Multicentrique national voire international**
- **Mobiliser toutes les ressources**

Registres génotype/phénotype (à actualiser)

Contact du patient (médecins, associations)

Centres de référence, centres de compétence, unités de soins

Partenariat collaboratif avec les associations de patients (avant et pendant l'essai)

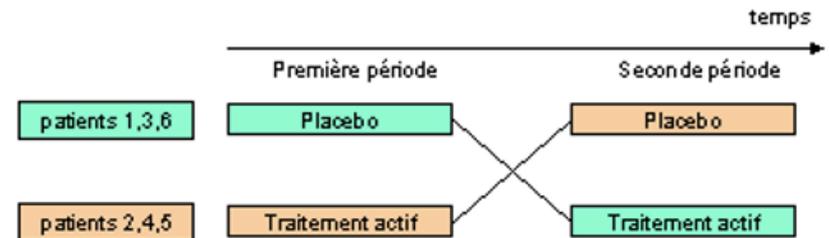
Patients étrangers

Coordination entre les équipes de recherche

PLANS EXPÉRIMENTAUX

- Designs complexes

- Essai en cross over

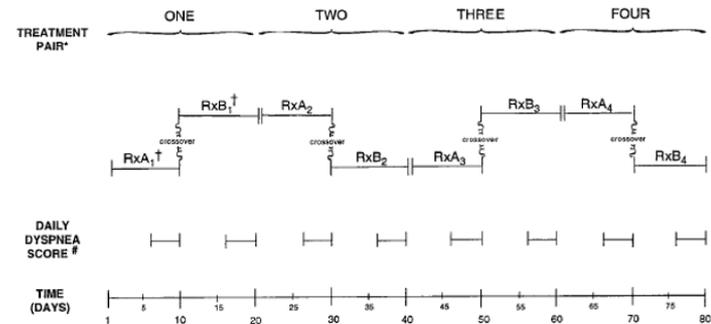


PLANS EXPÉRIMENTAUX

- Designs complexes

- Essai en cross over
- N-of-1

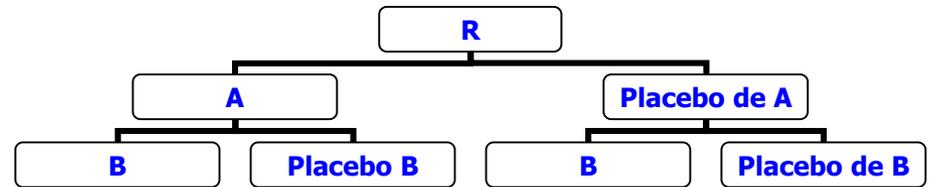
Mahon and al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation. Chest 1999;115:38-48



PLANS EXPÉRIMENTAUX

- Designs complexes

- Essai en cross over
- N-of-1
- Plan factoriel



- **Designs complexes**
 - Essai en cross over
 - N-of-1
 - Plan factoriel

- **Essais adaptatifs**

Orphanet Journal of Rare Diseases



Review

Open Access

Adaptive design methods in clinical trials – a review

Shein-Chung Chow*¹ and Mark Chang²

- Group sequential design
- Adaptive seamless phase II/III trial design
- Adaptive randomization design
- Adaptive dose finding design
- Drop-the-loser design
- Sample-size re-estimation design
- Biomarker-adaptive design
- Adaptive treatment-switching design
- Hypothesis-adaptive design
- Multiple adaptive design

Orphanet Journal of Rare Diseases



Review

Open Access

Adaptive design methods in clinical trials – a review

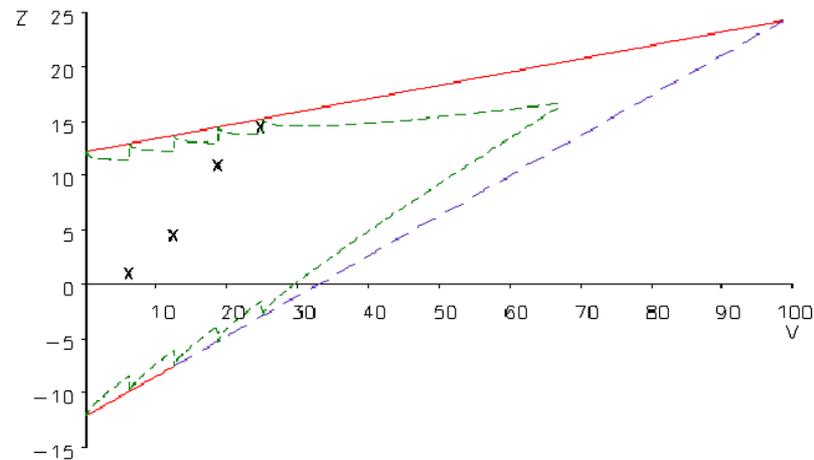
Shein-Chung Chow*¹ and Mark Chang²

- **Group sequential design**
- **Adaptive seamless phase II/III trial design**
- Adaptive randomization design
- Adaptive dose finding design
- Drop-the-loser design
- Sample-size re-estimation design
- Biomarker-adaptive design
- Adaptive treatment-switching design
- Hypothesis-adaptive design
- Multiple adaptive design

ESSAIS SÉQUENTIELS FRÉQUENTISTES

- Conduite et analyse séquentielle des données
- Permet un arrêt précoce de l'essai, avant le nombre de sujets pré-déterminé
 - Soit pour efficacité
 - Soit pour futilité
- Le nombre et la fréquence des analyses sont planifié *a priori* pour garantir les risques d'erreur de type I et II
- Mise en place de règles d'arrêt

Test triangulaire de Whitehead



Hypothèses

$P(\text{succès})$ bras placebo = 0.4

$P(\text{succès})$ bras expérimental = 0.50

NSN : 1032

Analyse tous les 100 patients

Observé

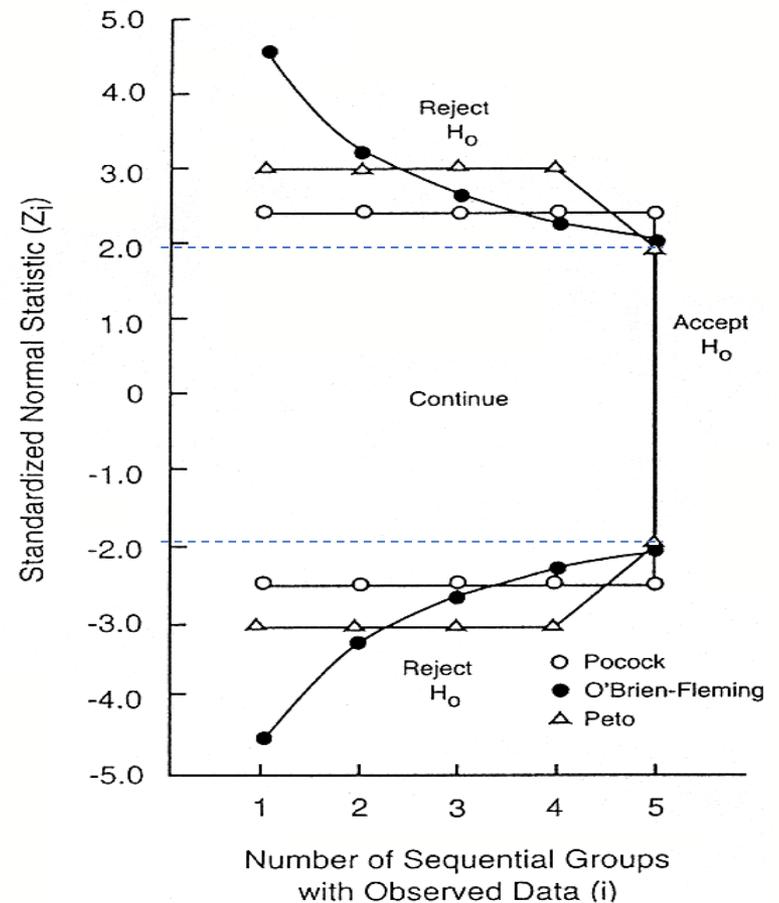
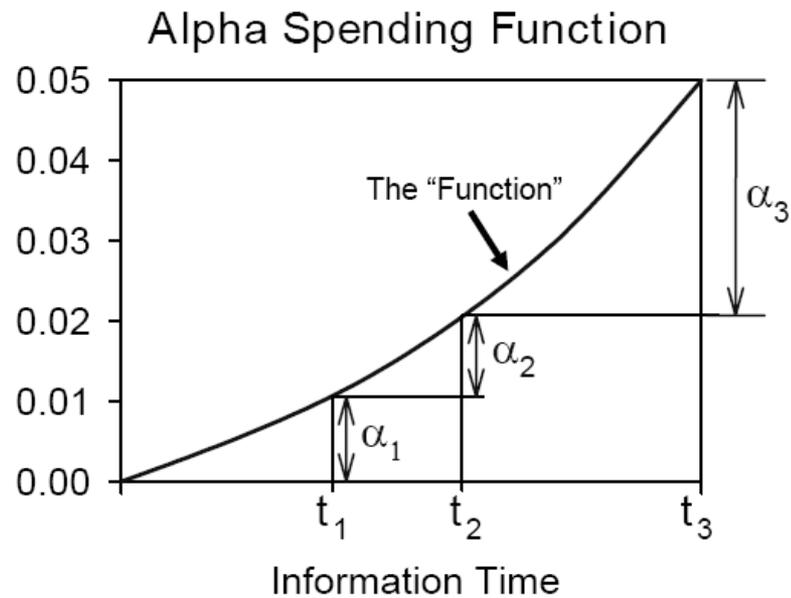
$P(\text{succès})$ bras placebo = 0.395

$P(\text{succès})$ bras expérimental = 0.550

4ème analyse, soit 400 patients au lieu de 1000 planifiés

ESSAIS SÉQUENTIELS FRÉQUENTISTES

Fonctions de consommation du risque alpha



ESSAIS SÉQUENTIELS BAYESIENS

- La probabilité d'un événement n'est pas uniquement déterminée par les résultats expérimentaux nouveaux, mais aussi par des résultats antérieurs (probabilité *a priori*).

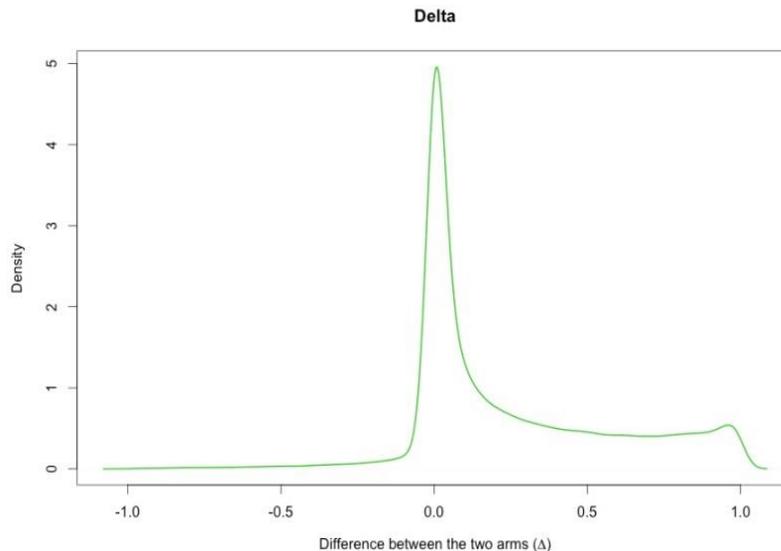
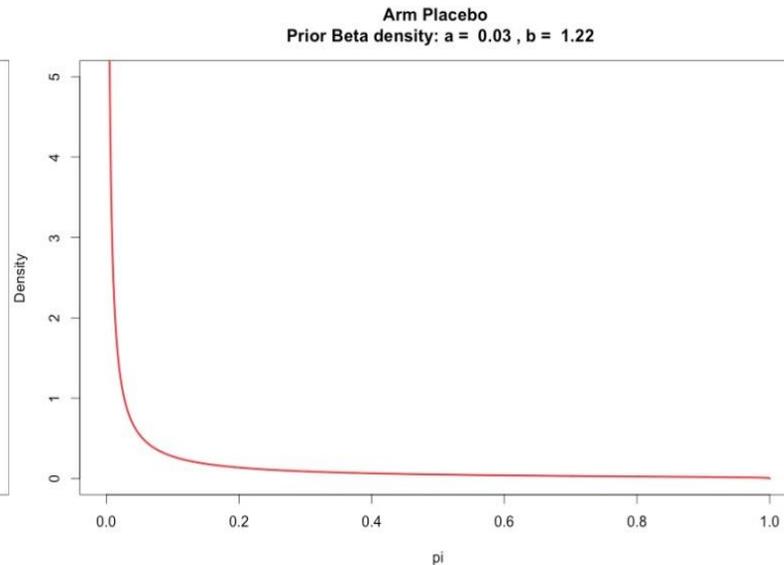
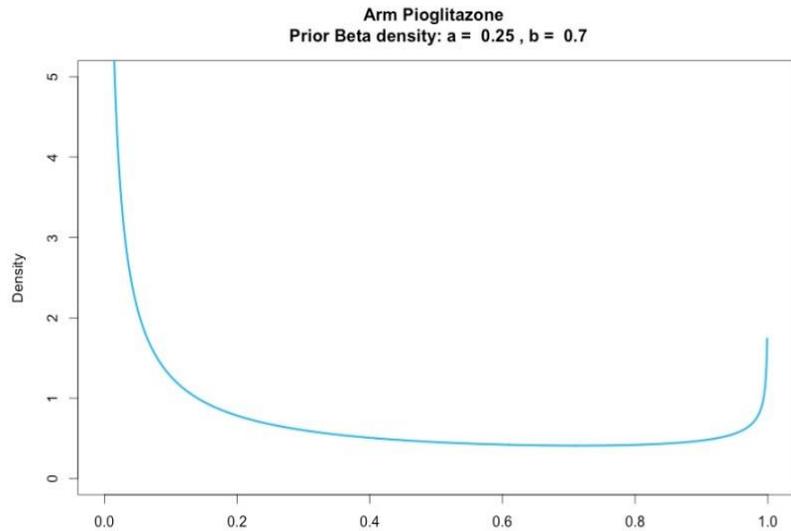
Les paramètres ne sont pas considérés comme fixes (i.e. pour lesquels il existe une vraie valeur), mais plutôt comme des variables aléatoires.

Cette manière de considérer les paramètres comme des variables aléatoires induit une distribution marginale appelée *prior*.

Probabilité = subjective, degré de croyance

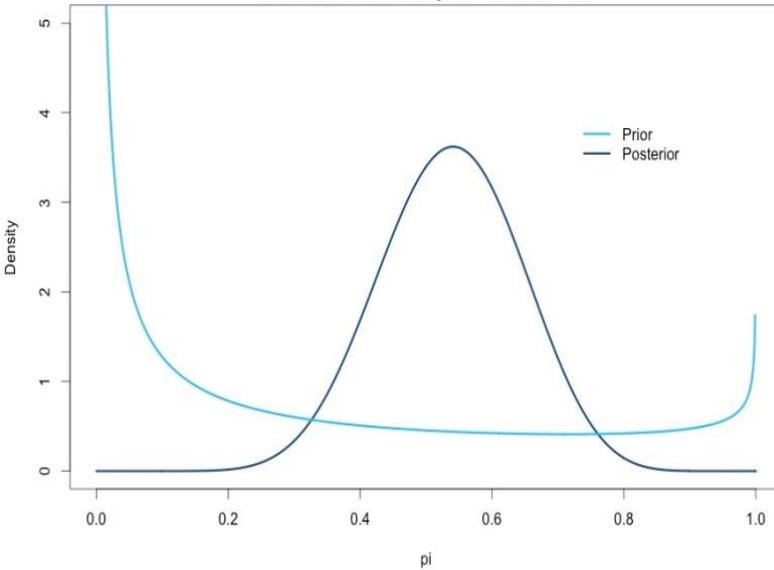
Outcome = posterior distribution

ACTFRIE – IP ISABELLE HUSSON, RDB

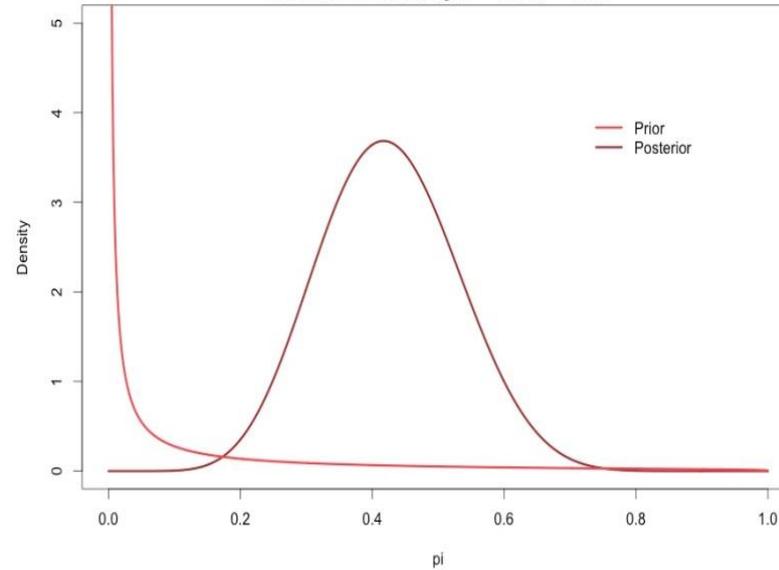


- Distributions a priori
- Densités obtenues de 9 experts. Les experts ont été interrogés sur la répartition de la probabilité de succès dans chaque groupe.

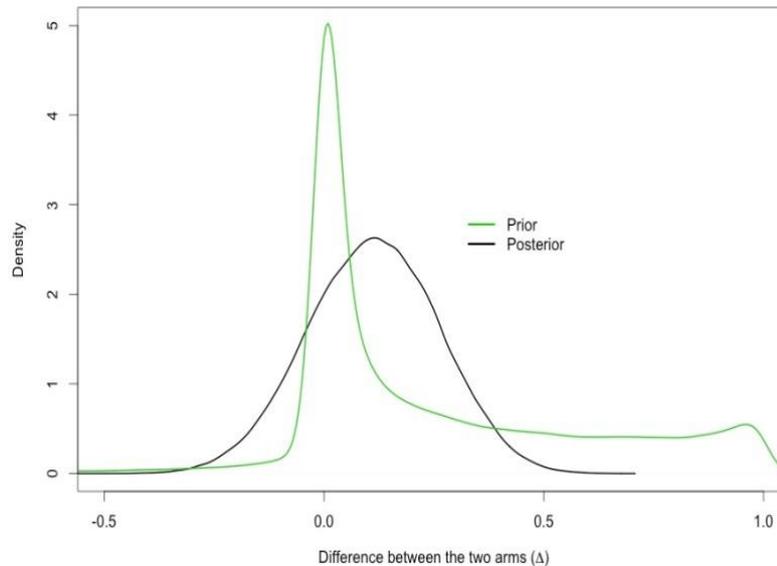
Arm Pioglitazone
Prior Beta density: $a = 0.25$, $b = 0.7$
Posterior Beta density: $a = 11.25$, $b = 9.7$



Arm Placebo
Prior Beta density: $a = 0.03$, $b = 1.22$
Posterior Beta density: $a = 9.03$, $b = 12.22$



Delta



- Distribution a posteriori
- A partir du *prior*, mis à jour après chaque inclusion, générant une distribution dite *bêta-binomiale a posteriori*.
- Après l'inclusion de 20 dans chaque bras (pioglitazone ou placebo)

Quand ?

- Lorsque peu de données sont disponibles
- Lorsque les méthodes fréquentistes ne permettent pas d'obtenir de résultats (par exemple une régression logistique avec très peu voire pas d'évènement)
- Lorsqu'il existe de fortes connaissances *a priori* qu'il est utile d'intégrer dans un modèle avec peu de données

Dose selection in seamless phase II/III clinical trials based on efficacy and safety

Peter K. Kimani¹, Nigel Stallard^{2,*},[†] and Jane L. Hutton¹

¹*Department of Statistics, University of Warwick, U.K.*

²*Warwick Medical School, University of Warwick, U.K.*

■ Etude conduite en 2 étapes

- 1^{ère} étape permet de définir le bras de traitement les plus intéressants ou la dose pour être testés dans la seconde étape
- 2^{nde} étape poursuite en phase III
- A la fin de l'étude, l'analyse se fait sur les patients des 2 étapes
- Permet « d'économiser » des patients

- **Complexe méthodologiquement et logistiquement**
- **Méthodologiquement**
 - Nécessité de vraies expertises pour la planification (simulations) et l'analyse statistique (prendre en compte le risque alpha, méthodes bayésiennes)
- **Logistiquement**
 - Obtention du critère de jugement dans les délais avec qualité
 - Organisation du monitoring, du data management
 - Comité indépendant adapté

CRITÈRES DE JUGEMENT

- Critère de jugement quantitatif
- Critères composites
- Mesures répétées

QUE FAIRE EN L'ABSENCE DE GROUPE CONTRÔLE CONCURRENT ?

- **Comparaisons indirectes, méthodes développées dans les années 2010**
 - Utilisées en oncologie par les laboratoires
 - Essais monobras, données individuelles, comparaisons aux données agrégées trouvées dans la littérature
 - PAIC : populations-adjusted indirect compararisons
 - MAIC : matched-adjusted indirect comparison
 - STC : simulated treatment comparisons
- **Qualité variable de ces études, le plus souvent planifiées rétrospectivement : risques de biais +++**
 - Définir prospectivement notamment les caractéristiques des patients, le(s) critère d'intérêt(s)
 - Revue de la littérature rigoureuse
 - Analyse statistique rigoureuse et planifiée *a priori*

Box 1. ISPE/ISPOR taskforce recommendations for HETE

Source:¹⁰¹ (Figure reproduced with permission)

1. A priori, determine and declare that a study is a hypothesis evaluation treatment effectiveness (HETE) study or an exploratory study based on conditions outlined below.

2.

3. **Planification**

3.

4. **Transparence**

4.

5. **Adressage des limites**

5. Perform HETE studies on a different data source and population than the one used to generate the hypotheses to be tested unless it is not feasible (e.g. another data set is not available).
6. Authors of the original study should publicly address methodological criticisms of their study once it is published.
7. Include key stakeholders (patients, caregivers, clinicians, clinical administrators, HTA bodies, payers, regulators, manufacturers) in designing, conducting, and disseminating HETE studies.

Council for International Organizations
of Medical Sciences (CIOMS)



Geneva 2024

ET LE FUTUR... LA RECHERCHE

Innovative designs, extrapolation, simulation methods and evidence-tools for rare diseases addressing regulatory needs



Financement HORIZON-HLTH-2023-IND-06-04-

Leader : Sarah Zohar, DR Inserm, HEKA, Paris, France

Equipes universitaires européennes

Inserm, ECRIN, OrphanDev, HDH, BNDMR, TEDDY

Laboratoires pharmaceutiques

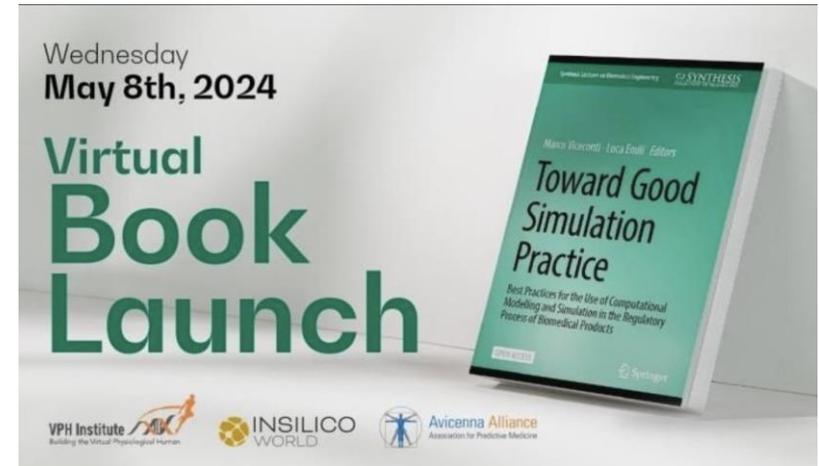
ET LE FUTUR... LA RECHERCHE



Avicenna Alliance

Association for Predictive Medicine

Association of industry and renowned academia/healthcare organizations who have a commercial or research interest in the development of in silico medicine..



Avicenna Alliance: enhanced knowledge, improved decisions, better outcomes



Modelling and simulation, which is the core of predictive medicine, is already used to improve decision making in a range of other industries such as aviation, finance and weather forecasting.



In aviation design, the use of modelling and simulation **can reduce the need** to design and build **multiple prototypes**.



Engineers take all the **relevant data** and build a computer model to help them decide which aircraft would be the **fastest, safest and most efficient**.



This improves their decision making and **reduces the cost** of their research.



The same principle can be applied to clinical trials, **testing medical devices** and **early detection of diseases**

ET LE FUTUR... LA RECHERCHE



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*



**AGENCE DE
L'INNOVATION
EN SANTÉ**

SAVE THE DATE

24 juin 2024 – 9h30 à 18h

Next generation of clinical research

AI, in silico and external arm : time to make them real

**CHU de Lille
2 avenue Oscar Lambret, Lille**

Informations complémentaires et programme à venir

Si vous êtes intéressés, merci d'adresser un courriel à contact.agence-innovation-sante@pm.gouv.fr.
Vous devrez ultérieurement valider votre inscription définitive via une plateforme d'inscription

ET LA SÉCURITÉ ?

- **En présence de faibles effectifs, il y a une chance minimale d'observer des effets indésirables graves rares**

→ **Suivi des patients dans des registres, des cohortes, base de données administratives**
→ **Pharmacoépidémiologie**

CONCLUSIONS

Se rapprocher du dogme : essai contrôlé randomisé

- **Multicentriques, nationaux, internationaux**

Si cela n'est pas possible ou difficile (éthique, devenir certain), se tourner vers les méthodes complexes, les simulations, avec une équipe spécialisée

Planifier au plus vite et inclure dès le premier patient

Transparence : toujours en prospectif, protocole, présenter les données individuelles de façon exhaustive et transparente

Recommander systématiquement des suivis de cohorte

Impliquer les associations à tous les stades