

Compte-rendu de la Table Ronde n° 3 de Giens 2007

Plan de développement des médicaments en pédiatrie : Apport des innovations méthodologiques.

Auteurs : Gérard Pons, Danièle Girault, Sophie Fornairon

Corinne Alberti (Hôpital Robert Debré), Véronique Andrieu (Marseille), Zeina Antoun (GSK), Iman Barilero, Eric Bellissant (CIC Rennes), Anne Carpentier (LEEM), Monique Couderc (Sanofi-Aventis), Nadia Ezzahir (AFSSAPS), Jocelyne Gasteau (MSD), Birgit Georger (IGR), Evelyne Jacqz-Aigrain (Hôpital Robert Debré), Claire Labreux (Lilly), Alain Puech (Consultant), J.C. Thalabard (Hôtel Dieu), Michel Tod (Hôpital Cochin), Iman Barilero (Lunbeck), Cécile Grosskopf (Produits Roche), *[D. Guillemot n'a pas participé à la TR]*, Behrouz Kassaï Coupäï (CIC Lyon), *[Marie-France Le Heuzey ?? présente ?]*, *[Françoise Monchecourt ??présente ??]*, Olivier Saslawski (xx), Nicolas Simon (APHP Marseille), Jean-Hugues Trouvin (AFSSAPS, AGEPS), Catherine Vergely (Association ISIS, IGR),

Contexte du règlement européen sur les médicaments en pédiatrie

Le règlement européen sur le médicament en pédiatrie crée un contexte favorable à l'évaluation des médicaments chez l'enfant. Il comporte des mesures incitatives et un cadre contraignant. Il traduit une volonté d'exposer le moins possible d'enfants aux essais cliniques et d'éviter la redondance de ceux-ci. Les essais cliniques n'en demeurent pas moins difficiles à réaliser chez l'enfant.

Il nécessite d'estimer le risque pour les nouveaux produits avant de commencer un essai clinique. La réalisation des essais cliniques doit tenir compte d'éventuels faibles effectifs disponibles tout en prenant en compte la représentation des différentes classes d'âge concernées. Il doit limiter l'invasivité et le risque des investigations qui soulèvent des problèmes éthiques. Le recrutement est difficile, soit du fait de la rareté de la maladie, soit du fait des réticences des patients, ou de leurs parents et de celle des équipes soignantes. Ces difficultés conduisent à la recherche de solutions facilitatrices. L'objet de la présente table ronde a été de discuter de la place des ressources de la méthodologie pour contourner ces difficultés.

La table ronde a pris en compte les innovations en matière de formulation galénique, l'apport des nouvelles méthodes en développement dans la phase pré clinique du développement, la modélisation clinique PK/PD, les plans expérimentaux des essais cliniques telles que les méthodes adaptatives et les méthodes séquentielles, les méthodes méta analytiques et les nouvelles approches des études observationnelles. Cette table ronde n'a délibérément pas prise en compte l'apport des bio marqueurs et la spécificité des critères de jugement cliniques.

I – Les innovations en formulation galénique, pour l'enfant

Elles visent à permettre de moduler la posologie administrée, d'améliorer l'acceptabilité par l'enfant et prend en compte l'importance du dispositif médical qui permet d'administrer les médicaments.

Quelques exemples d'innovations portant sur les voies d'administration ont été envisagées : la voie transdermique à visée systémique, les formes inhalées, intra-nasales, les formes orales en micro granules, les techniques de micro incorporation. Les perspectives développées ont porté d'une part sur la recherche d'une forme commune utilisable pour les adultes, y compris les plus âgés, les handicapés, quel que soit leur âge, et les enfants, en particulier les plus jeunes, et d'autre part sur le besoin de prévoir le développement d'une forme galénique adaptée aux enfants le plus tôt possible dans le développement des médicaments.

II – Nouvelles méthodes en développement pré clinique, pour l'enfant

Les nouvelles méthodes, chez l'animal, portent essentiellement sur la modélisation de l'effet pharmacologique et de la toxicité, sur la spécificité des cibles thérapeutiques pédiatriques, sur l'identification de la spécificité des réponses chez l'animal immature, et l'apport des bio marqueurs.

En pédiatrie, les particularités de l'évaluation de l'effet thérapeutique porte plus spécifiquement sur les conséquences de la maturation et de son interaction avec l'expression génotypique, sur l'extrapolation des données adultes à l'enfant et la détermination de la dose à tester en phase I.

L'accent a ainsi été mis sur la nécessité de développer des modèles animaux juvéniles adaptés aux pathologies de l'enfant.

III – Modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Elle revêt plusieurs aspects : (1) l'analyse en population avec un nombre limité de prélèvements, de volume réduit, (2) l'analyse "poolée" de différentes études existantes permettant d'extrapoler à des catégories d'âge sans données, (3) les simulations d'essais cliniques pour optimiser le schéma de l'étude confirmatoire.

En pédiatrie, la modélisation PK/PD est censée apporter une meilleure connaissance du médicament en exploitant complètement les données expérimentales, en permettant des extrapolations des données PK/PD de l'adulte à l'enfant et de déterminer la dose à tester dans chaque classe d'âge concernée.

Toute étude comportant des données cinétiques devrait faire l'objet du recueil de données pharmacodynamiques (effet et sécurité) et d'une modélisation PK-PD, toute étude clinique devrait aussi comporter des prélèvements sanguins épars, limitant le nombre de prélèvements sanguins par patient mais permettant une analyse poolée des données pour enrichir l'information sur cette relation PK/PD.

Les méthodes de "pooling" pharmacocinétiques permettent de regrouper les données individuelles de différentes études faite chez les enfants d'âges différents. Ces approches soulignent l'importance d'une revue systématique des données disponibles. Elles permettent d'éviter des essais inutiles et d'aider à la décision des essais utiles.

IV – Les méthodes méta analytiques

En pédiatrie, elles permettent d'évaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments déjà prescrits chez l'enfant, de justifier le choix du comparateur (dont le placebo) pour de futurs éventuels essais cliniques et d'explorer l'hétérogénéité clinique.

Elles soulignent aussi l'importance d'une revue systématique des données disponibles. Elles doivent permettre d'éviter les essais inutiles et de justifier les essais utiles

V – Méthodologies innovantes pour les essais cliniques chez l'enfant

- **Les études de recherche de dose** : la méthode de réévaluation séquentielle ou CRM (Continual Reassessment Method). Cette méthode permet d'estimer la dose permettant d'obtenir une efficacité à un pourcentage donné (par exemple à 90 %), la méthode est dite séquentielle parce qu'elle comporte des analyses tous les « n » sujets et est dite bayésienne parce que le choix de la dose à administrer au patient suivant dépend du calcul de probabilité de succès à posteriori pour l'ensemble des patients inclus précédemment. Cette méthode a l'avantage de ne pas nécessiter de placebo, de permettre d'administrer à chaque nouveau patient une dose qui se rapproche de la dose optimale et de ne nécessiter qu'un nombre limité de patients (15 à 20 patients). Elle présente l'inconvénient de nécessiter un paramètre qualitatif, une évaluation de la réponse à court terme et une organisation élaborée et efficace.

- **Les études d'efficacité** :

- Les méthodes séquentielles : le test triangulaire

Le test triangulaire permet de réaliser une étude comparative entre 2 groupes parallèles en double aveugle. Le test triangulaire comporte des analyses régulières tous les « n » patients. Les calculs effectués à chaque analyse permettent de dessiner une ligne brisée à l'intérieur d'un triangle et d'arrêter l'essai quand cette ligne brisée atteint l'un des 2 grands côtés du triangle.

- Les méthodes adaptatives :

Elles permettent de modifier les paramètres après une analyse intermédiaire. Elles nécessitent un comité indépendant de surveillance de la sécurité. En pédiatrie, ces méthodes ouvrent la possibilité de diminuer la taille de l'étude en cours de route, bien que cela ne soit pas toujours le cas, d'affiner le critère de jugement (non nécessairement fixé a priori). Ces méthodes sont utiles en Phase II et Phase III de l'évaluation de l'efficacité.

- L'approche du "retrait randomisé" :

Cette approche permet de sélectionner les répondeurs aux traitements puis de tirer au sort la poursuite du traitement soit par un placebo soit par le traitement à l'étude, en analysant la réapparition des symptômes.

En pédiatrie, cette approche permet de réduire la période sous placebo, de cibler et de ségréger des phénotypes "répondeurs". Elle porte le défaut d'un biais de sélection qui ne les rend pas généralisables à la population générale. Elle s'applique en phase III, phase confirmatoire.

L'intérêt de ces méthodes dites innovantes est de minimiser le nombre nécessaire de patients recrutés. Elles présentent des avantages éthiques potentiels en limitant le nombre de patients exposés à un médicament à l'étude au nombre juste nécessaire pour conclure et, pour la méthode de réévaluation séquentielle, d'attribuer à chaque

nouveau patient une dose plus proche de la dose optimale. Elles permettent aussi de tirer des conclusions valides des essais à faible effectif réalisés en ouvert à un seul bras.

- Les études observationnelles :

La population pédiatrique cible est souvent très restreinte, rendant difficile la réalisation d'études observationnelles par des approches classiques compte tenu du nombre restreint de médecins prescripteurs et du nombre de patients traités. . Les méthodes observationnelles visent à faire face au besoin de données de suivi à long terme dans des conditions réelles d'utilisation du médicament mais sont à l'origine de difficultés logistiques accrues (déménagement, changement de médecin, réticence au suivi à long terme par les parents alors que le traitement est arrêté et que l'enfant n'est plus considéré comme malade). Elles permettent en particulier de faire face à la nécessité d'un suivi après la puberté pour évaluer un risque éventuel à l'âge adulte tel qu'un effet sur les capacités de reproduction.

Quelques pistes ont été identifiées pour faciliter ces suivis à long terme :

- l'utilisation des bases de données de la CNAMTS, à minima pour identifier les patients traités et les prescripteurs, voire pour évaluer les conditions d'utilisation sur le moyen et le long terme.
- les éléments spécifiques des plans d'investigations pédiatriques tels qu'ils sont prévus par le règlement européen sur les médicaments pédiatriques ont été envisagés,