

Rencontres de Giens 2010

Table ronde N°2

Les méthodes adaptatives: quand et comment les utiliser dans les essais cliniques ?

Coordinateur : M. Vray

Modérateurs : B. Lecocq, R. Porcher

Participants : A. d'Andon, F. Bassompierre, C. Belorgey, J. Bénichou, G. Berdeaux, L. Bergougnoux, P. Bilbault, J.M. Béhier, O. Chassany, C. Funck Brentano, M. Gersberg, C. Labreuveux, C. Lassale, C. Lebbé, V. Lévy, F. Montestruc, C. Morgan, G. Nachbaur, B. Palestro, X. Paoletti, A. Raison, L. Spiess, N. Strub, C. Vitzling

Définition

V. Dragalin, PhRMA Adaptive Designs Working Group, 2006

Méthode adaptative

- 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

Principaux types d'essais

Type d'essai adaptatif	Adaptations
Essai séquentiel par groupe	Arrêt précoce de l'étude
Réévaluation du nombre de sujets (en aveugle – variance, autres paramètres de nuisance ...)	Augmentation de la taille d'échantillon
Phase 1 escalade de doses CRM (<i>Continual Reassment Method</i>)	Choix de la prochaine dose
Phase 1-2 intégrés	Choix de la prochaine dose
Phase 2 recherche de dose adaptative	Changement du ratio de randomisation
Réévaluation du nombre de sujets (unblinded – based on efficacy)	Augmentation de la taille d'échantillon
Enrichissement de la population	Modification des critères d'inclusion, de la population d'analyse → sous-groupe
Essais combinés phases 2-3 (ex -seamless)	Sélection de la dose

Exemple 1 *

- Essai multicentrique, randomisé en double aveugle, évaluant l'effet de A vs B sur la baisse de la PAS des 24h à 4 semaines
- Population: **Ostéoarthrite**, age ≥ 50 ans, HTA
- Planification $\alpha = 0.025$ (unilatéral), puissance 80%, différence cliniquement pertinente $\Delta = 2$ mmHg
- **Ecart-type $\sigma = ???$ mmHg**
 - White et al (2002): **9 mmHg** observé (mais population légèrement différente)
 - Sowers et al (2005): essai planifié avec **7.5 mmHg**, mais valeur observée **12 mmHg** (à 6 semaines)
 - Autre études avec le même critère dans des populations différentes: jusqu'à **14 mmHg**

σ	7.5	9	12	14
N	442	636	1130	1538

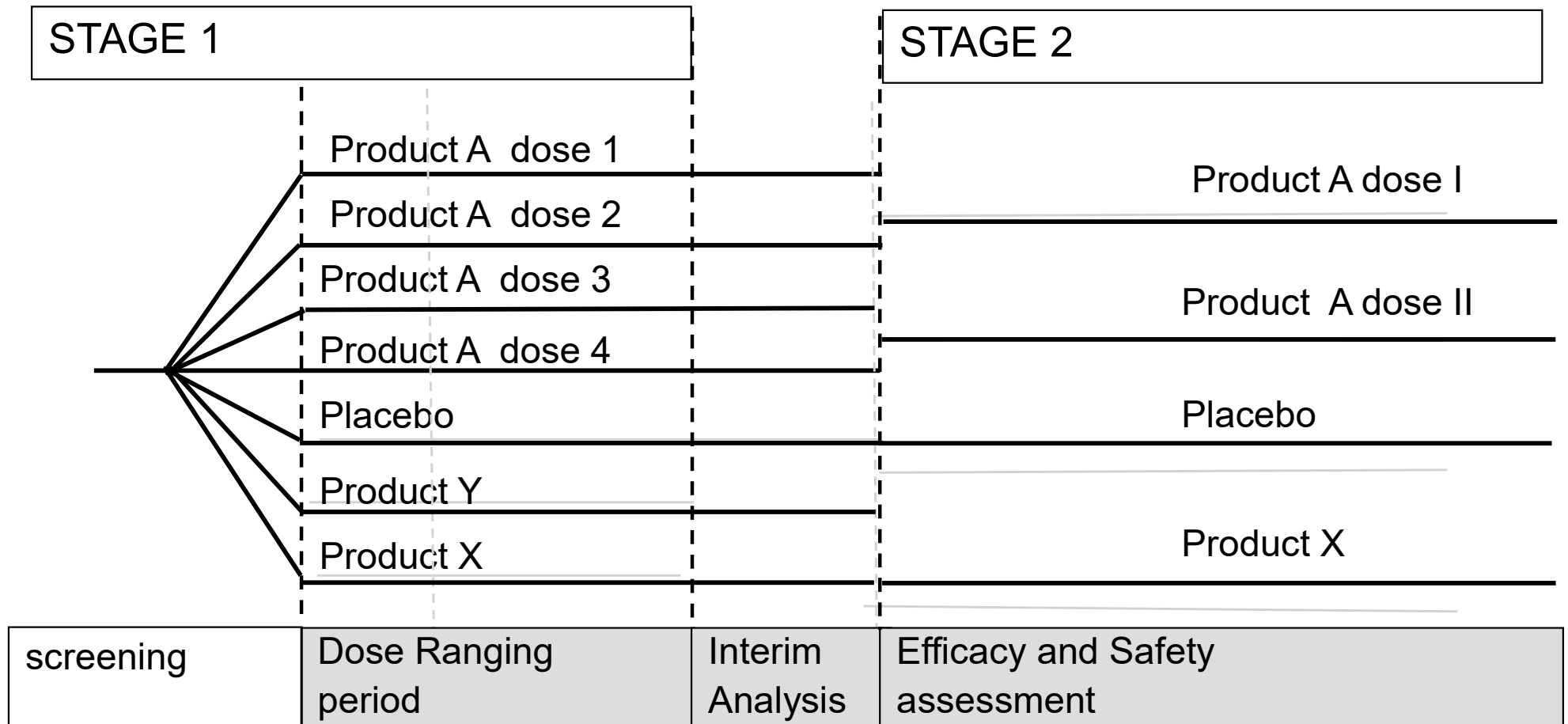
* MacDonald et al. (2008) J Hypertension 26, pp 1695

Exemple 1

- Essai fixe: **1020** patients
- Réévaluation en aveugle du nb de sujets planifiée après inclusion de **600** patients
- Estimation en aveugle de l'écart-type: **8.33 mmHg**
- Nombre de sujets **recalculé**: **550** patients
- **787** patients déjà inclus
- Décision **d'arrêt** des inclusions

- Analyse finale: démonstration de l'effet
- Puissance post-hoc 91% (vs 80% planifiée au départ)
- **Pas d'inflation du risque d'erreur de type I**
- Pas d'autre impact sur la conduite de l'essai et le maintien de l'aveugle

Example 2



Pourquoi ?

- Obtenir la même information qu'un essai « classique », avec une meilleure efficacité
- Augmenter la probabilité d'atteindre l'objectif de l'essai
- Améliorer la connaissance d'un traitement

Avantages / inconvénients

Avantages	Inconvénients
Raccourcit les délais de développement	Nécessité d'un recours à un statisticien expert
Attractivité	Logistique (sauf phase 1)

- Difficulté de dégager d'autres caractéristiques générales
- Avantages / inconvénients spécifiques selon les objectifs / phase de développement

Phase 1

- Méthode : (modified) CRM vs 3+3 (standard)
- Avantages
 - Meilleure estimation de la dose maximale tolérée
 - Attribution plus rapide de la bonne dose
 - Moins de patients exposés à des doses toxiques (ou inefficaces)
- Limites, difficultés
 - Sensibilité plus grande aux erreurs de mesure de la toxicité (ex: cancéro)
 - Sensibilité à toxicité observée à la 1^{ère} dose
- Recommandation ++

Phase 1-2

- Avantages
 - Evaluation tolérance et efficacité
 - Moins de risque d'éliminer des doses intéressantes
- Limites
 - Recul insuffisant si toxicités tardives
- Recommandation
 - Risqué pour molécule peu connue
 - Plutôt pour une monothérapie

Phase 2

- Essai d'efficacité précoce et exploratoire
 - Recherche de dose
 - Essais de priorisation: traditionnellement traités dans des essais séparés
- Avantages
 - Moins de patients OU exploration possible d'un plus grand nombre de doses (mm nb de patients)
 - Plus de patients traités à la bonne dose
- Limites
 - Logistique importante
 - Complexité
 - Non applicable quand le critère de réponse est tardif
- Recommandation ++
 - Pas de risque majeur identifié

Phases 2(b)-3 combinées

- Avantages
 - Permet de lever une incertitude (dose, variabilité, ...)
 - Gain en termes de
temps ($< 2+3$), suivi de patient, nombre de patients traités à la
bonne dose, rythme soutenu des inclusions
 - Possibilité d'étudier (encore) la tolérance aux différentes doses
 - Planification approfondie (scénarios, simulations) →
planification plus soignée
- Inconvénients
 - Logistique TRES lourde: planification « intensive », négociation
avec autorités, produit, formation, ...
 - Manque de recul entre les deux phases
 - Disposer des prérequis pré-cliniques
 - Critère de substitution valide

Phases 2(b)-3 combinées

- Pas toujours de bénéfice en termes de nombre de patients
- Peu adapté si trop d'inconnues
 - Risque de « perdre » le côté confirmatoire
 - Autorités → renvoi à de nouvelles phases 2
- Se justifie si raison valable d'accélérer le processus
 - Besoin thérapeutique
- Acceptable par les autorités (FDA, EMA, Afssaps)
 - Si le choix de l'approche est étayé dans le dossier
 - Caractère adaptatif et adaptations pré-spécifiés
 - Méthodologie rigoureuse

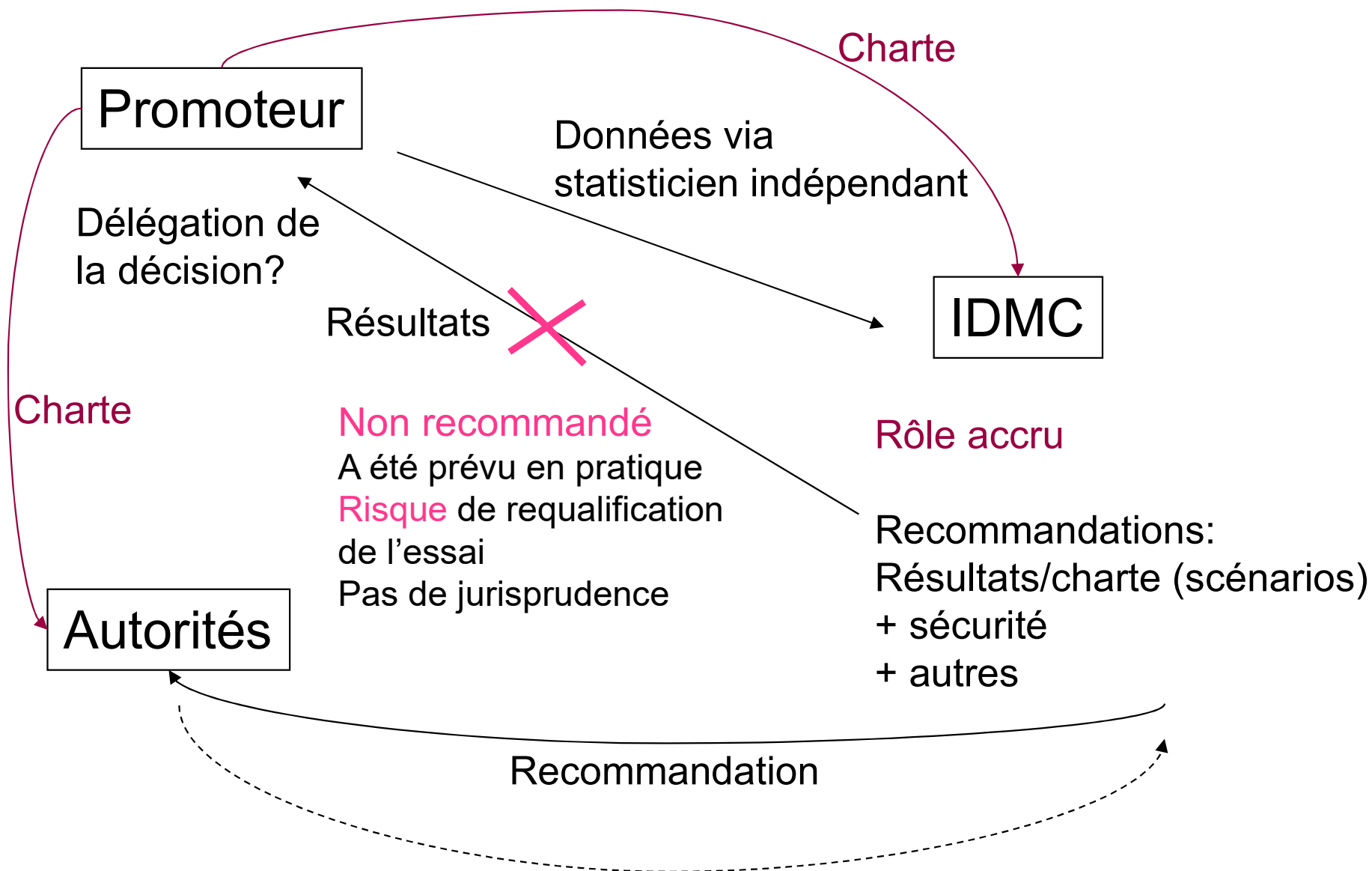
Phase 3

- Comparaison adaptative de stratégies → idem 2-3
- Réévaluation du nombre de sujets
 - Sans levée d'aveugle → Pas de problème particulier
 - Avec levée d'aveugle → Beaucoup plus discuté
 - Pas d'intérêt évident vs essai séquentiel par groupe
 - Néanmoins peut être accepté au cas par cas
- Sélection d'un sous-groupe (enrichissement)
 - Débat selon que ce soit pré-spécifié ou non
 - Pré-spécifié : pas de difficulté particulière
 - Non pré-spécifié
 - Rationnel extérieur à l'essai
 - Recommandation de spécifier la méthodologie d'adaptation avant l'analyse des données

Logistique

- Produits
 - Forme galénique « flexible », forme commerciale
 - Approvisionnement, stocks, ...
- Données
 - Disponibilité rapide de données valides (gel de base)
 - Flux sécurisés +++
- Réunions
 - Agences
 - Comités de l'essai
 - Formation des investigateurs
 - Equipes internes, CRO, ...
- Planification
 - Nombreux scénarios → simulations numériques intensives
 - Prévoir les adaptations pour chaque scénario

Intervenants



Risques

- Pour l'essai
 - Mise en jeu de l'intégrité de l'étude
 - Requalification confirmatoire → exploratoire
- Pour le patient
 - Plutôt moindres (ph1, ph2)
 - Possible manque de recul (ph1-2, ph2-3)
 - Patients suivis plus longtemps dans l'essai (ph2-3)
- Réglementaire
 - Réticences des agences à autoriser la phase 2 (ou 3) sans les données de phase 1 (ou 2)
- Moyens
 - Garantir les moyens pour assurer la logistique et conduire l'essai au terme de toute adaptation prévue

Conclusion

- Méthodologie séduisante
- Accepté par les autorités: pas de contre-indication a priori
- Mesurer les contraintes avant de se lancer
- Importance de la pré-planification
- Prix à payer?
 - Financier: logistique
 - Nombre de patients pas toujours inférieur
 - Risques
- Nécessité d'étayer le choix d'un essai adaptatif
- Nécessité de démontrer l'intégrité de l'essai
- Anticipation et rigueur (planification + exécution)
- « N'ayez pas peur »