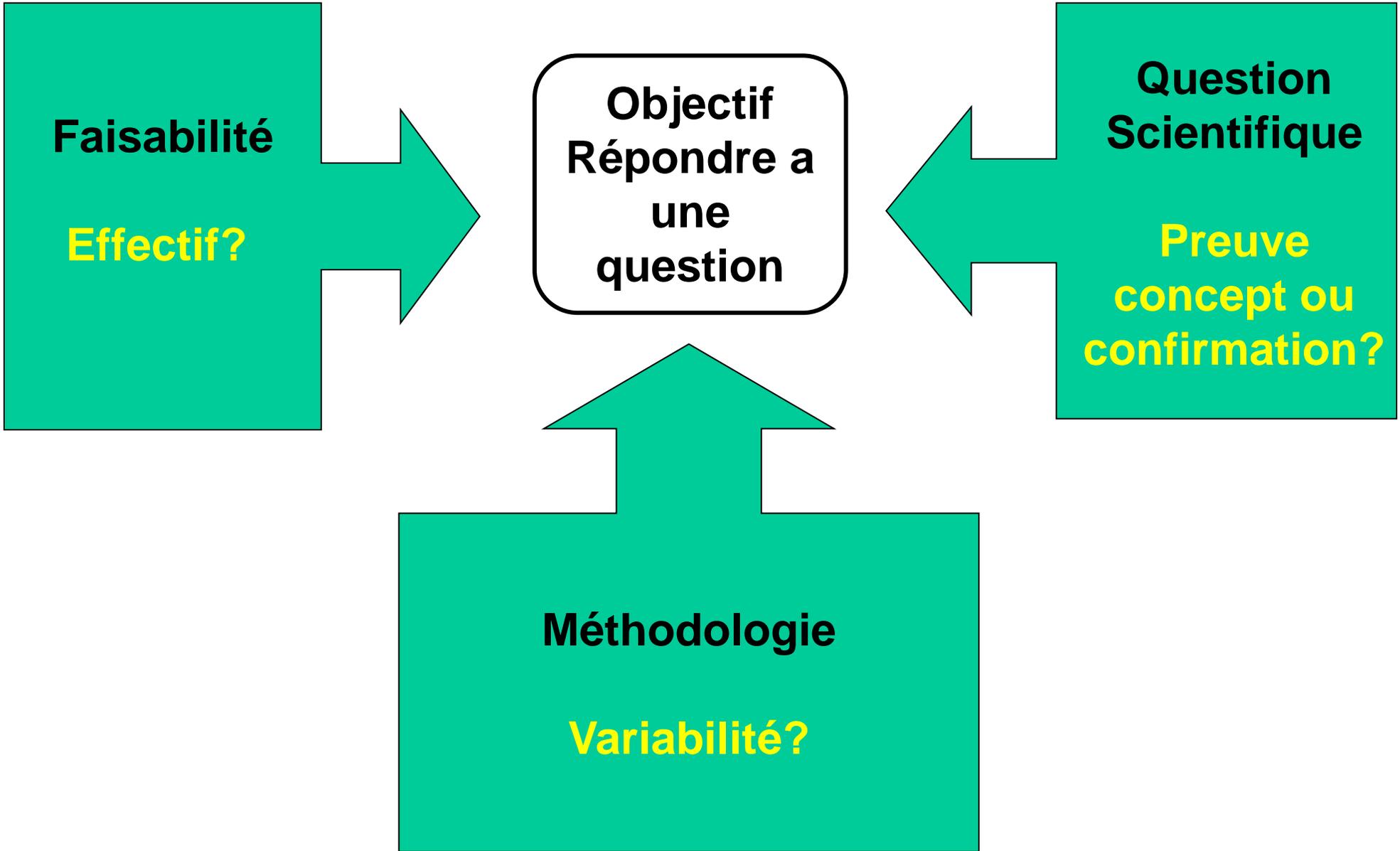


Méthodologie des essais appliquée aux biothérapies

Pr Philippe Le Corvoisier
Henri Mondor - Créteil



Faisabilité

Effectif?

**Objectif
Répondre a
une
question**

**Question
Scientifique**

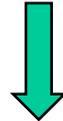
**Preuve
concept ou
confirmation?**

Méthodologie

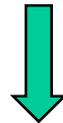
Variabilité?

LES recherches cliniques

Suite potentielle : commercialisation



Exposition de millions de patients à la molécule



Nécessité d'une certitude sur
la fiabilité des résultats

Plan d'étude classique

Etudes Observationnelles

- Pas Intervention (= pas de modification de la prise en charge)
- Description d'une population
- Observation d'une association
- Permet uniquement de **discuter** le lien de causalité

Etudes Expérimentales

- Intervention
- Comparaison avec et sans intervention
- **Affirmer** le lien de causalité

Le niveau de preuve dépend de la méthodologie

Etudes Observationnelles

Etudes expérimentales

Descriptives

Analytiques

**Non
Randomisée**

Randomisée

Cas/témoins

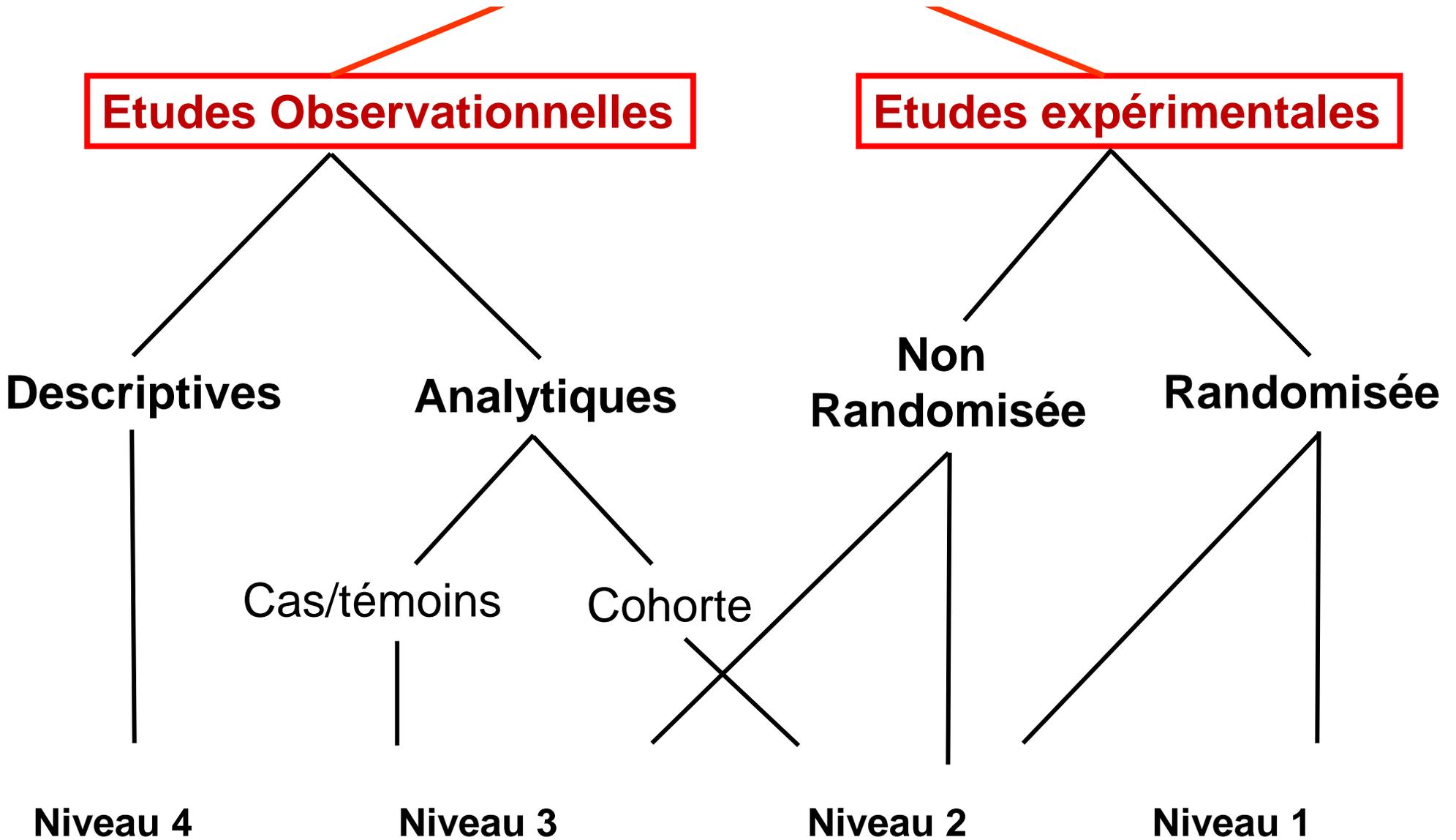
Cohorte

Niveau 4

Niveau 3

Niveau 2

Niveau 1



Classification du niveau de preuve de l'HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; (sans biais) - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B niveau intermédiaire de preuve Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique ne permette pas de définir un lien de causalité	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Accord d'experts

- absence de données scientifiques disponibles
- approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de travail

Exemple : Recommandations de prescription des anticorps monoclonaux anti GP IIb/IIIa lors de l'infarctus

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Antiplatelet therapy			
Aspirin oral or i.v. (if unable to swallow) is recommended	I	B	133, 134
An ADP-receptor blocker is recommended in addition to aspirin. Options are:	I	A	135, 136
• Prasugrel in clopidogrel-naïve patients, if no history of prior stroke/TIA, age <75 years.	I	B	109
• Ticagrelor.	I	B	110
• Clopidogrel, preferably when prasugrel or ticagrelor are either not available or contraindicated.	I	C	-
GP IIb/IIIa inhibitors should be considered for bailout therapy if there is angiographic evidence of massive thrombus, slow or no-reflow or a thrombotic complication.	IIa	C	-
Routine use of a GP IIb/IIIa inhibitor as an adjunct to primary PCI performed with unfractionated heparin may be considered in patients without contraindications.	IIb	B	137–141
Upstream use of a GP IIb/IIIa inhibitor (vs. in-lab use) may be considered in high-risk patients undergoing transfer for primary PCI.	IIb	B	127, 128, 137, 142
Options for GP IIb/IIIa inhibitors are (with LoE for each agent):			
• Abciximab		A	137
• Eptifibatide (with double bolus)		B	138, 139
• Tirofiban (with a high bolus dose)		B	140, 141

Etudes Observationnelles

Etudes expérimentales

Descriptives

- Fréquences
- Répartition
- Variation

Analytiques

- Cohorte
- Cas/témoins

Non

Randomisée

- Avant/après
- Ici/ailleurs

Randomisée

- Supériorité
- Non infériorité
- Equivalence
- Pragmatique

Etudes Observationnelles

Etudes expérimentales

Descriptives

- Fréquences
- Répartition
- Variation

Analytiques

- Cohorte
- Cas/témoins

Non

Randomisée

- Avant/après
- Ici/ailleurs

Randomisée

- Supériorité
- Non infériorité
- Equivalence
- Pragmatique

Etudes Observationnelles

Etudes expérimentales

Descriptives

Analytiques

Non Randomisée

Randomisée

- Fréquences
- Répartition
- Variation

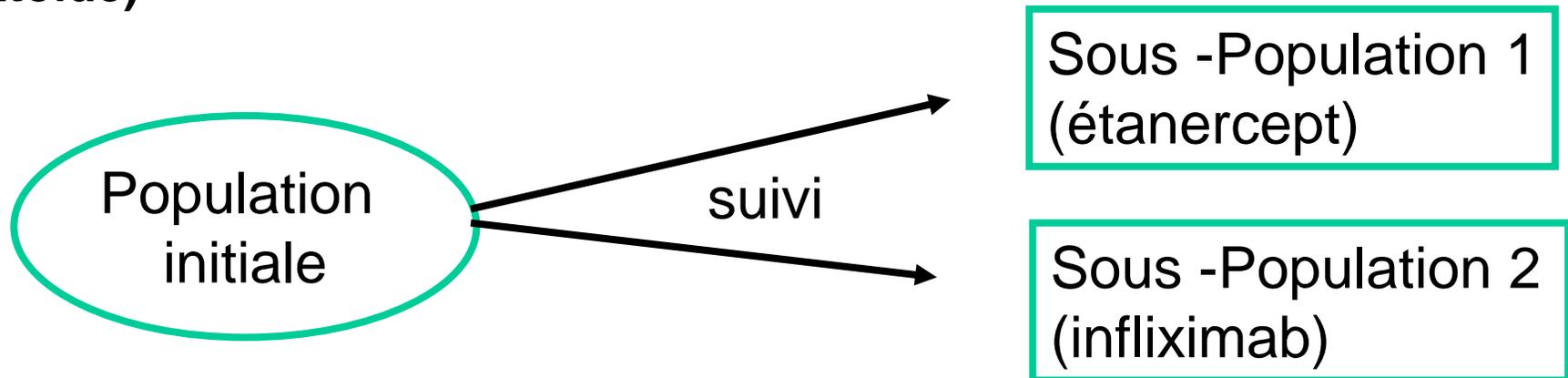
- Cohorte
- Cas/témoins

- Avant/après
- Ici/ailleurs

- Supériorité
- Non infériorité
- Equivalence
- Pragmatique

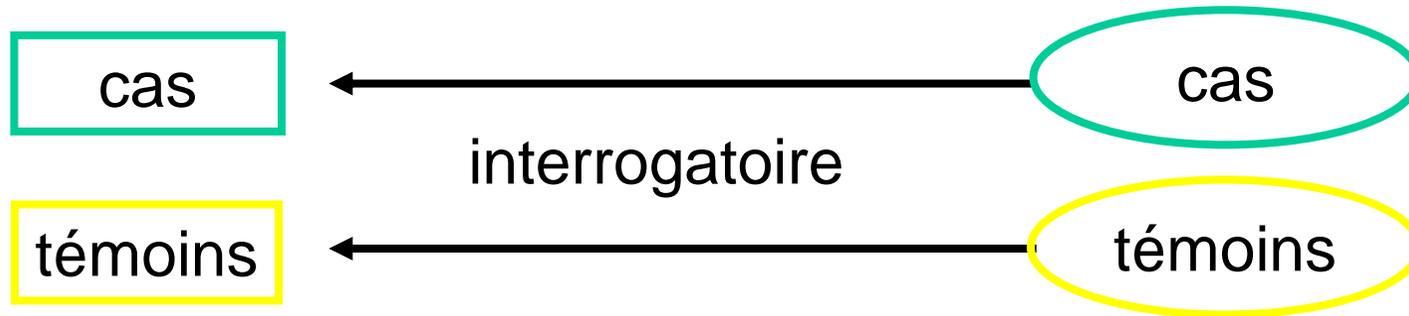
Approches analytiques : suivi de cohorte

- **Cohorte** : suivi dans le temps d'un groupe de patients
(Ex : effet des différents anti TNF-alpha sur l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde)



- **Question** : L'évolution des patients est elle la même sous étanercept et infiximab? Ou la nature du traitement est il associé à une évolution différente ?
- Limitation : les populations étaient elles comparables au départ ? Motivation du choix des différents anti TNF ?
- Analyse statistique complexe
- **Permet uniquement de discuter le lien de causalité**

Approches analytiques : analyse cas-témoin



➡ Recherche de facteurs associés à une amélioration des symptômes

- Exemple : patients traités pendant 5 ans.
- Parmi cette cohorte (= groupe de patients) on définit les répondeurs (Ex : amélioration d'un score de 25%) et non répondeurs (Ex : absence d'amélioration)
- Analyse rétrospective des facteurs ayant pu influencer la réponse clinique (exemple : le choix du traitement, l'âge, stade de la maladie)
- Autres applications : facteurs associés aux effets indésirables d'un ttt

Etudes expérimentales

- Expérimentale = interventionnelle =
Modification de la prise en charge des
patients pour l'étude

Etudes Observationnelles

Etudes expérimentales

Descriptives

Analytiques

Non Randomisée

Randomisée

- Fréquences
- Répartition
- Variation

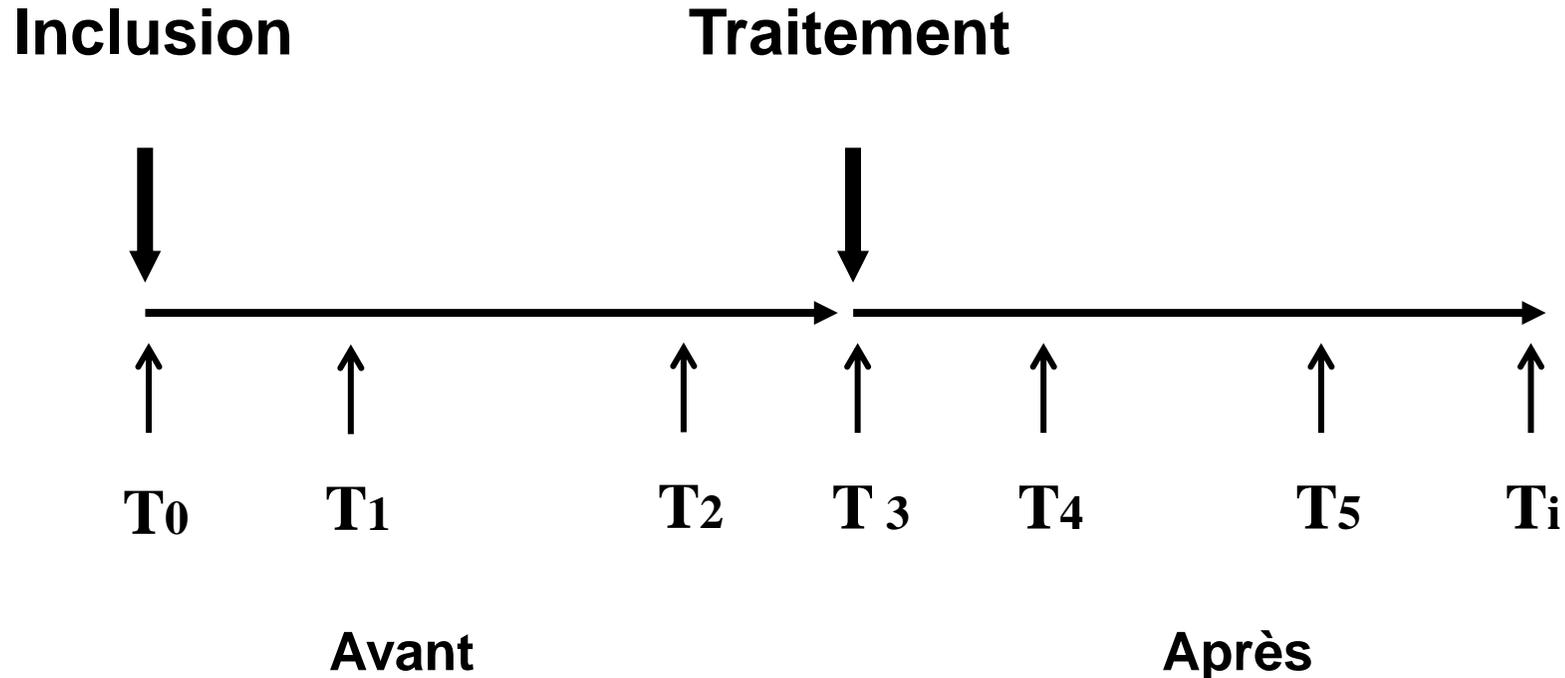
- Cohorte
- Cas/témoins

- Avant/après
- Ici/ailleurs

- Supériorité
- Non infériorité
- Equivalence
- Pragmatique

Etude interventionnelle

Comparaison avant / après



- Ex : effet de l'introduction d'un Anti TNF – alpha sur le syndrome inflammatoire dans la PR (exemple : amélioration de 20 % en moyenne sur un an) vs données anciennes (5% chez les patients avant l'introduction de ce traitement)
- Avantage : simplicité de mise en œuvre
- Inconvénients : risque de biais, de facteur de confusion, bas niveau de preuve

Etudes Observationnelles

Etudes expérimentales

Descriptives

- Fréquences
- Répartition
- Variation

Analytiques

- Cohorte
- Cas/témoins

Non

Randomisée

- Avant/après
- Ici/ailleurs

Randomisée

- Supériorité
- Non infériorité
- Equivalence

Affirmation du lien de causalité
Etude randomisée contrôlée
RCT : randomized controlled trial

Gold standard de la recherche clinique

- **Permet d'affirmer la causalité dans les essais si :**
 - Groupes homogènes au début et tout au court de l'essai
 - Seule distinction initiale entre les groupes = l'objet de l'essai (ex : traitement)
- => Lien de causalité entre la différence finale et l'objet de l'essai

Variabilité de la réponse aux Biothérapies

⇒ variabilité de la mesure d'un paramètre biologique, clinique,

- Contexte générale de la mesure en médecine

⇒ variabilité de l'effet d'une thérapie

- Particularité individuelle de l'effet
« pharmacologique » (cinétique, dynamique, polymorphisme)

⇒ **variabilité** de la biothérapie

- « synthèse »
- « stabilité », ...

Etude randomisée contrôlée

Etude contrôlée : Le référent

- Toujours une comparaison à une référence :
 - Placebo (possible problème éthique : possible perte de chance) (Ex : nouvel anti TNF)
 - Traitement de référence si il existe
 - Groupe sans traitement

Etude randomisée contrôlée

Randomisation

- Affectation aléatoire des traitements ou randomisation
 - Comparabilité des groupes
 - Eviter biais
- Randomisation :
 - Centralisation, stratification,...
 - Affectation juste avant le traitement 

Randomisation

- **Patient**

- Centralisée (fax, tel, web)
- Stratifiée, en bloc

- **Centre**

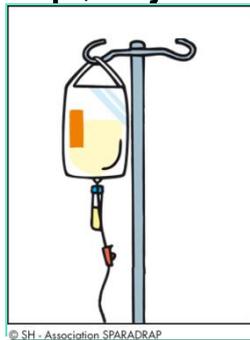
- **Étude d'intervention** (Ex : étude de l'effet de la formation des médecins au suivi d'un traitement par anti TNF)
- Effectif augmenté, usage limité

Etude en double aveugle

- Ni le patient ni l'équipe médicale ne connaisse le bras de randomisation
- Evite biais
- Parfois impossible : Ex : thérapie génique exprimant l'interféron pour le traitement du cancer cutané : réaction fébrile
- Conséquence : placebo qui reproduise la forme du principe actif (forme cp, injection)



Principe
Actif

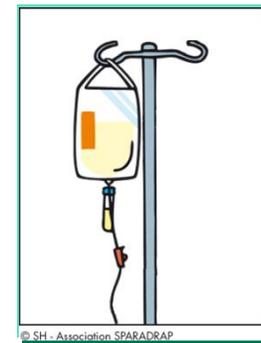


Placebo

versus



Placebo



Principe
Actif

Difficultés liées au double aveugle dans le domaine des biothérapies

Intracoronary autologous mononucleated bone marrow cell infusion for acute myocardial infarction: results of the randomized multicenter **BONAMI** trial

Jérôme Roncalli^{1†}, Frédéric Mouquet^{2†}, Christophe Piot³, Jean-Noel Trochu⁴, Philippe Le Corvoisier⁵, Yannick Neuder⁶, Thierry Le Tourneau^{2,4}, Denis Agostini⁷, Virginia Gaxotte⁸, Catherine Sportouch³, Michel Galinier¹, Dominique Crochet⁴, Emmanuel Teiger⁵, Marie-Jeanne Richard⁹, Anne-Sophie Polge², Jean-Paul Beregi⁸, Alain Manrique¹⁰, Didier Carrie¹, Sophie Susen¹¹, Bernard Klein³, Angelo Parini¹², Guillaume Lamirault⁴, Pierre Croisille¹³, Hélène Rouard¹⁴, Philippe Bourin¹⁵, Jean-Michel Nguyen¹⁶, Béatrice Delasalle⁴, Gérald Vanzetto⁶, Eric Van Belle², and Patricia Lemarchand^{4*}

Aims

Intracoronary administration of autologous bone marrow cells (BMCs) leads to a modest improvement in cardiac function, but the effect on myocardial viability is unknown. The aim of this randomized multicentre study was to evaluate the effect of BMC therapy on myocardial viability in patients with decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) after acute myocardial infarction (AMI) and to identify predictive factors for improvement of myocardial viability.

Methods and results

One hundred and one patients with AMI and successful reperfusion, LVEF $\leq 45\%$, and decreased myocardial viability (resting Tl201-SPECT) were randomized to either a control group ($n = 49$) or a BMC group ($n = 52$). Primary endpoint was improvement of myocardial viability 3 months after AMI. Baseline mean LVEF measured by radionuclide angiography was $36.3 \pm 6.9\%$. Bone marrow cell infusion was performed 9.3 ± 1.7 days after AMI. Myocardial viability improved in 16/47 (34%) patients in the BMC group compared with 7/43 (16%) in the control group ($P = 0.06$). The number of non-viable segments becoming viable was 0.8 ± 1.1 in the control group and 1.2 ± 1.5 in the BMC group ($P = 0.13$). Multivariate analysis including major post-AMI prognostic factors showed a significant improvement of myocardial viability in BMC vs. control group ($P = 0.03$). Moreover, a significant adverse role for active smoking ($P = 0.04$) and a positive trend for microvascular obstruction ($P = 0.07$) were observed.

Conclusion

Intracoronary autologous BMC administration to patients with decreased LVEF after AMI was associated with improvement of myocardial viability in multivariate—but not in univariate—analysis. A large multicentre international

IDM

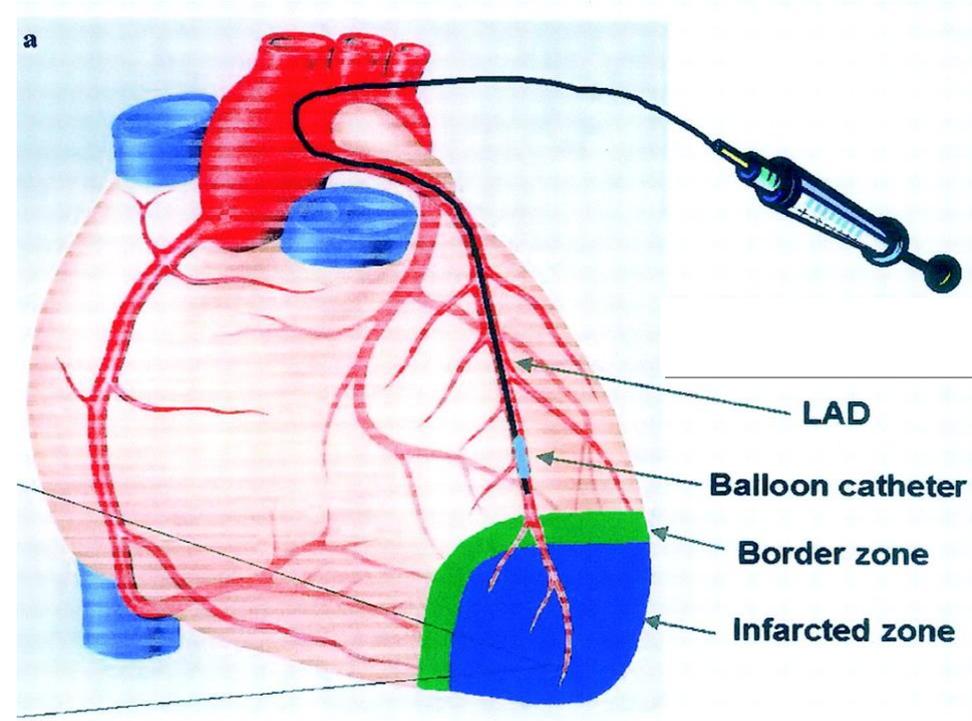


Ponction
moelle
osseuse

Définition de la procédure

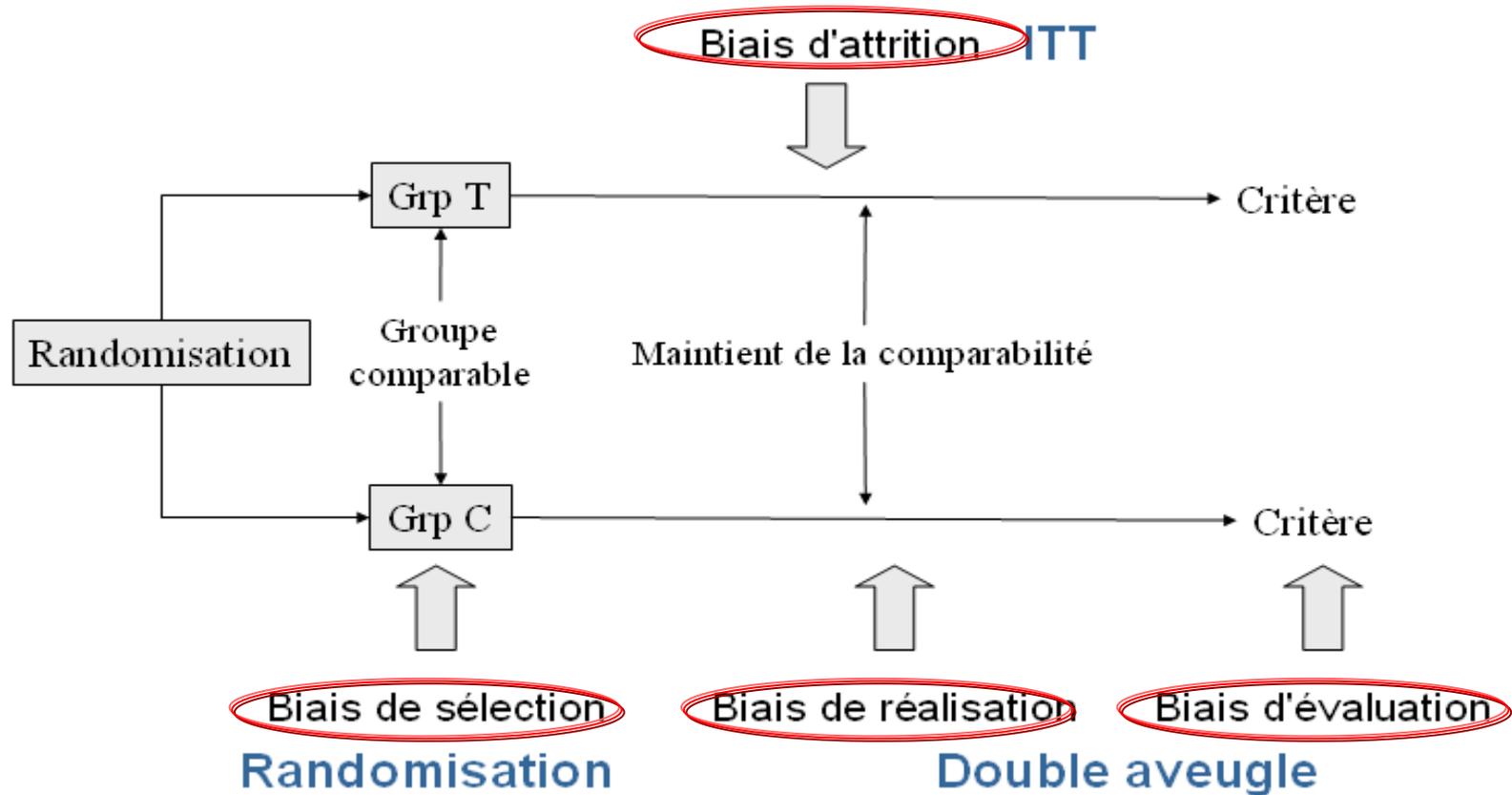
A rapprocher du modèle expérimental

- Injection intracoronaire
 - Groupe cellule potentiel thérapeutique
 - Groupe contrôle = injection placebo



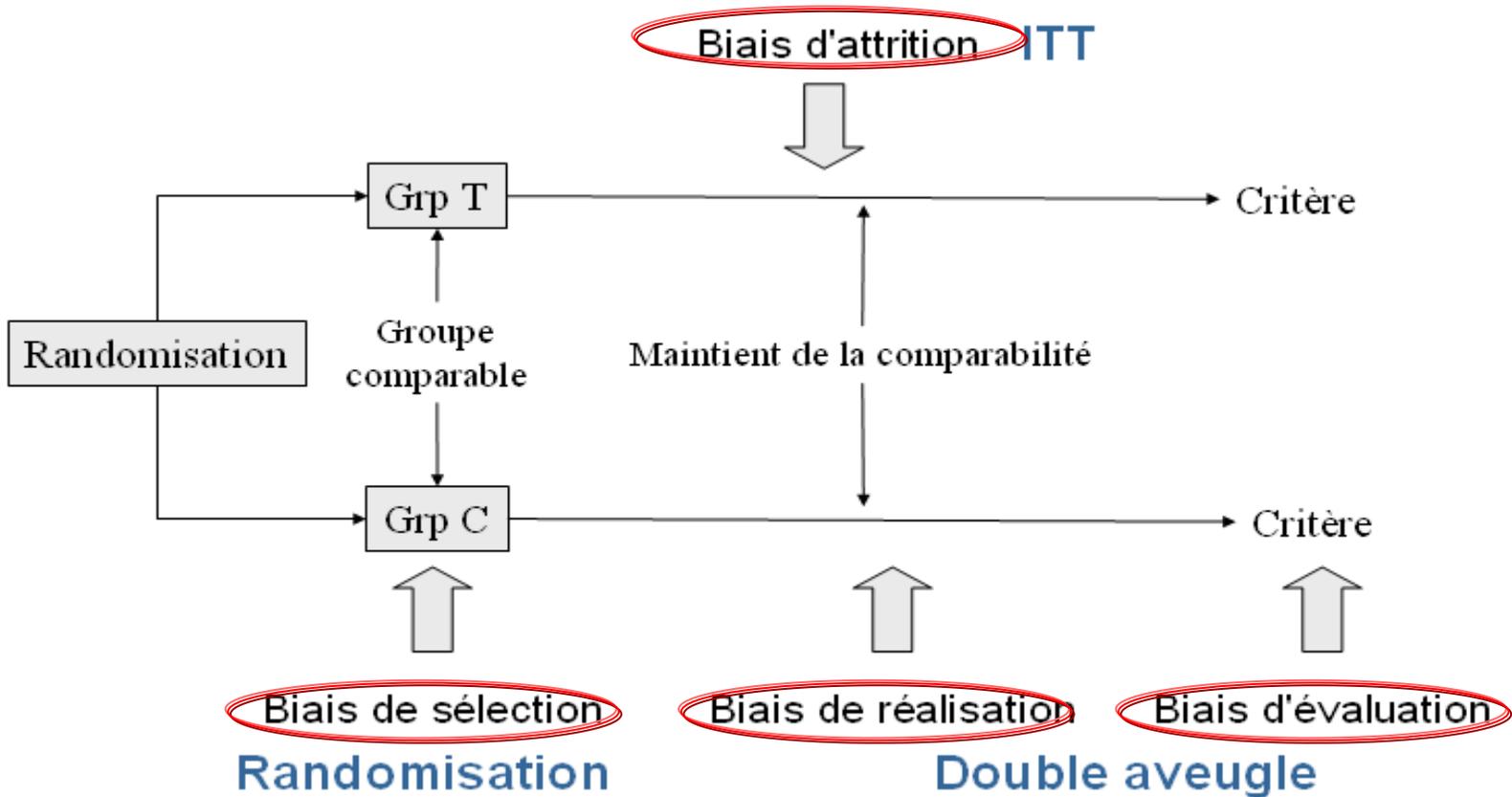
Les biais dans les essais

Différents types de biais possibles



→ Double aveugle, placebo, pas de perdus de vue

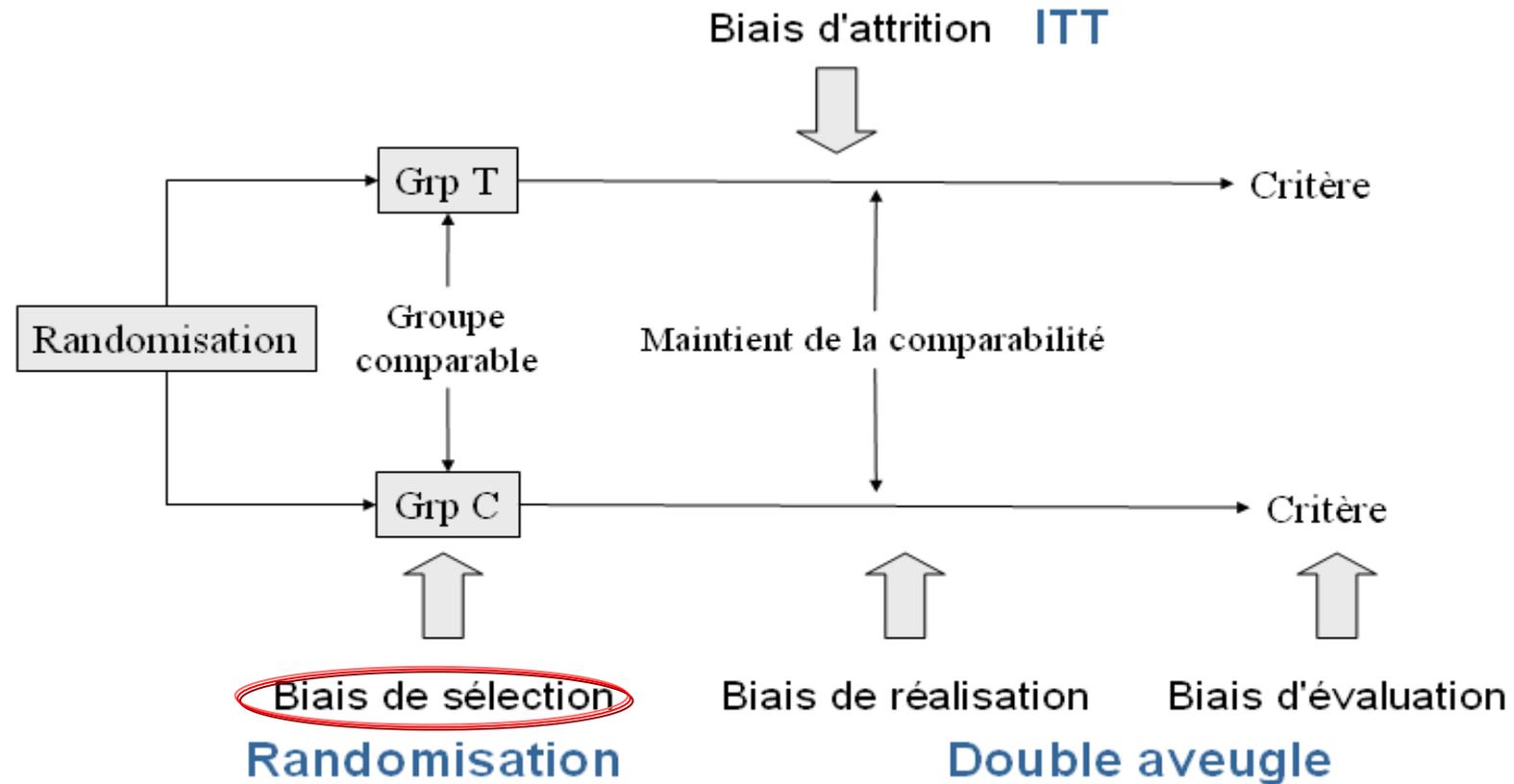
Différents types de biais possibles



➡ Risque de biais tout au long de l'étude

➡ Double aveugle, placebo, pas de perdus de vue

Définition du design le maintien de la comparabilité des groupes



➡ Randomisation

Biais

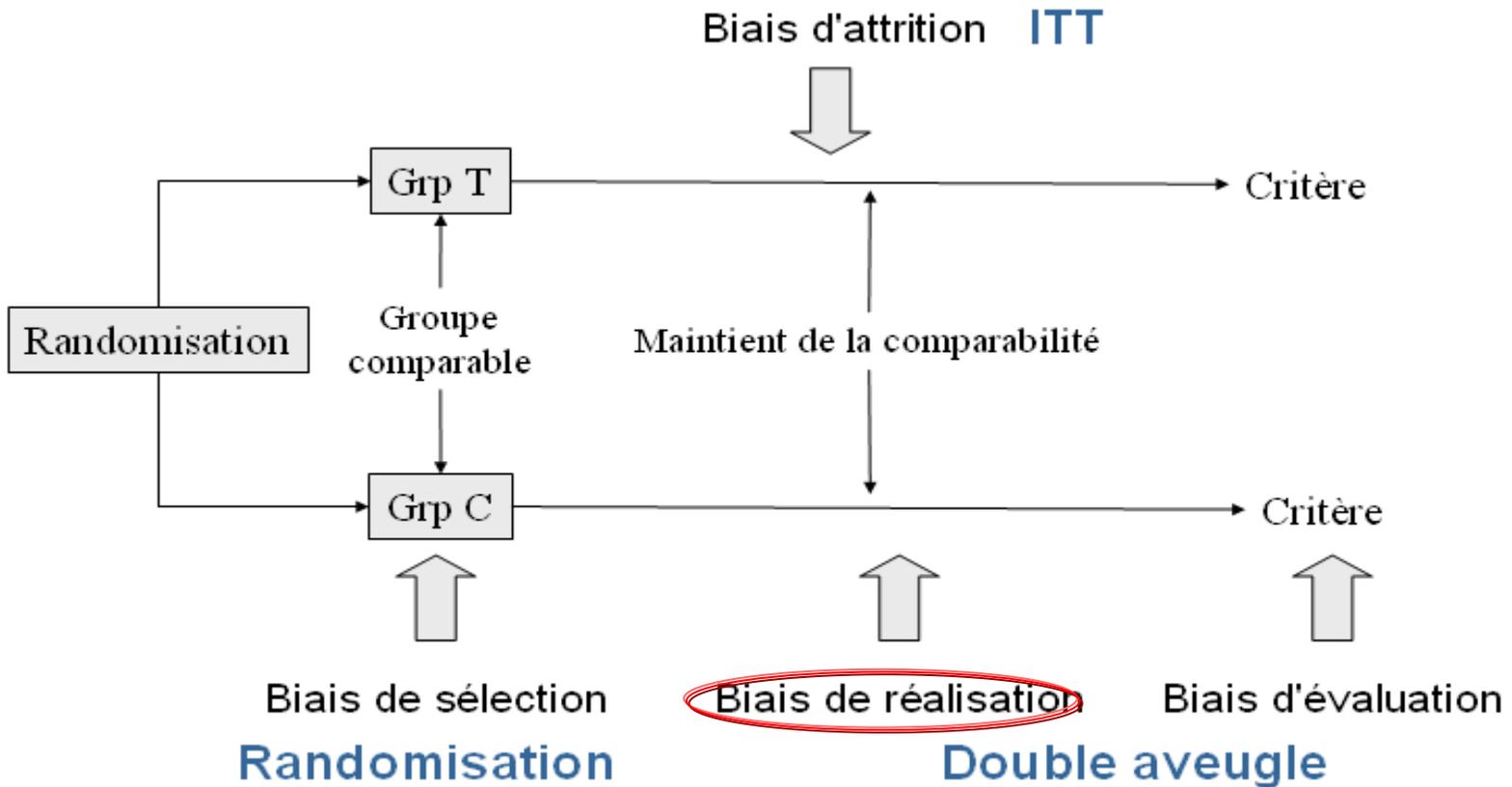
- **Biais** : différence observée à la fin de l'essai est due à un autre facteur que le traitement étudié

- **Biais de sélection** :
 - Deux groupes de l'essai non comparables (sélection non aléatoire : moyenne d'âge non équivalente par ex)
 - ➡ Possible différence entre les deux groupes en dehors de tout effet traitement
 - ➡ Solution : randomisation
 - ➡ vérifier l'absence de déséquilibre entre les groupes pour les principaux facteurs pronostiques connus (« Tableau I »)

Table 1 Baseline characteristics of the control group and patients who received intracoronary injection of bone marrow mononucleated cells (BMCs)

Baseline characteristic	Control (n = 49)	BMC (n = 52)	P-value
Age (years), mean \pm SD	55 \pm 11	56 \pm 12	0.72
Male, n (%)	44 (89.8)	42 (80.8)	0.20
Body mass index (kg/m ²), mean \pm SD	26 \pm 3.8	26 \pm 3.4	0.66
Risk factors, n (%)			
Hypertension	17 (34.7)	18 (34.6)	0.58
Hyperlipidaemia	17 (34.7)	24 (46.2)	0.24
Diabetes	9 (18.4)	11 (21.2)	0.73
Current smoker (tobacco in the last 3 months before AMI)	26 (53.1)	28 (53.8)	0.94
Family history of CAD	22 (44.9)	17 (32.7)	0.21
Previous history, n (%)			
Atrial fibrillation	0 (0)	0 (0)	–
Ventricular arrhythmia	0 (0)	2 (3.8)	0.49 ^a
Supraventricular arrhythmia	0 (0)	1 (1.9)	0.33 ^a
Stroke	0 (0)	2 (3.8)	0.23 ^a
Peripheral arterial occlusive disease	2 (4.1)	1 (1.9)	0.61 ^a
Heart failure	1 (2.0)	1 (1.9)	0.74 ^a
MI treatment, %			
Time to revascularization (<12 h)	75.5	75	0.95
Infarct-related artery (LAD)	95.7	91.8	0.68 ^a
TIMI flow 2–3 after PCI	100	97.9	0.46
At admission			
Killip, %			0.72 ^a
1 or 2	93.3	95.8	
3 or 4	6.7	4.2	
Heart rate (b.p.m.), mean \pm SD	83 \pm 17	83 \pm 17	0.95
Mean systolic arterial pressure (mmHg), mean \pm SD	126 \pm 22	125 \pm 35	0.94
Mean diastolic arterial pressure (mmHg), mean \pm SD	79 \pm 14	81 \pm 19	0.49

Maintien de la comparabilité des groupes



Biais

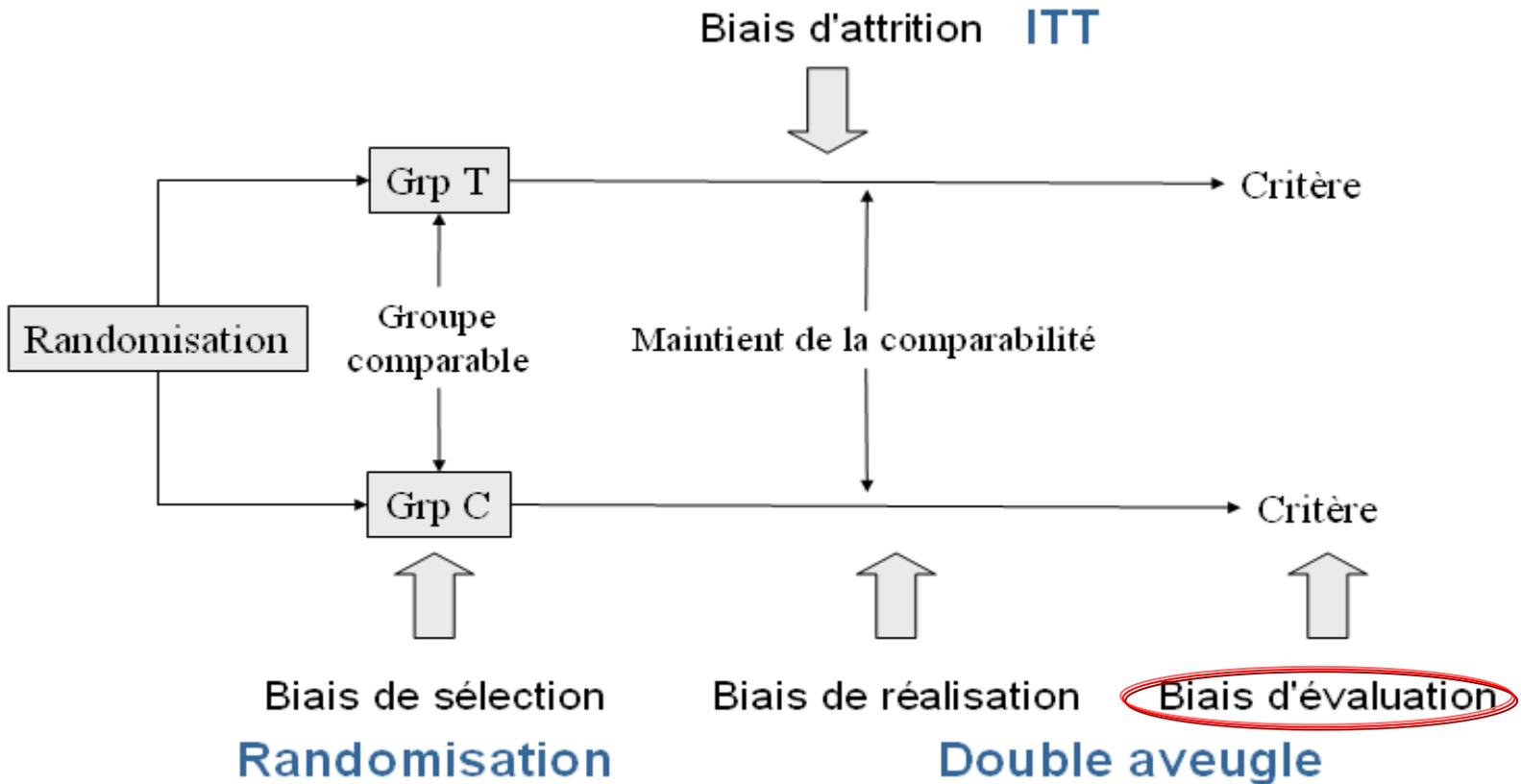
➤ **Biais de réalisation (suivi) :**

- Si les deux groupes ne sont pas suivis de la même manière au cours de l'essai
- Comparabilité initiale détruite

➡ Solution : double aveugle

Etude en ouvert : les convictions de l'investigateur influence sa stratégie thérapeutique

Maintien de la comparabilité des groupes



Biais

➤ **Biais d'évaluation :**

- Mesure du critère de jugement de manière différente entre les deux groupes

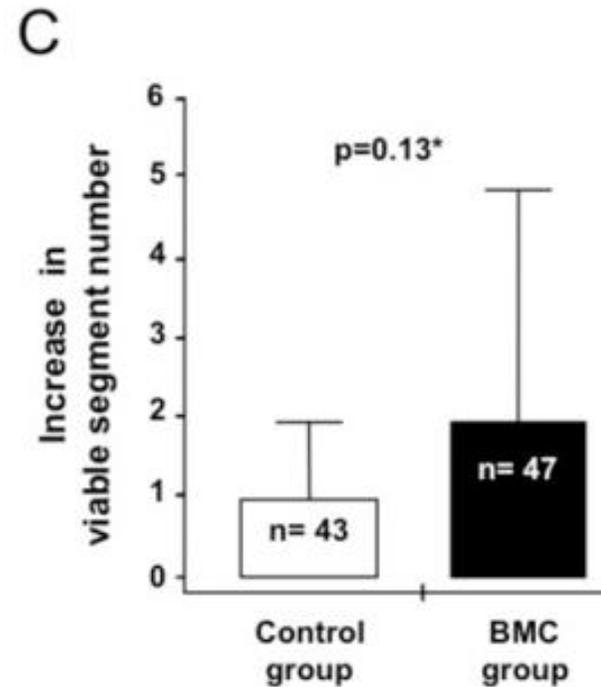
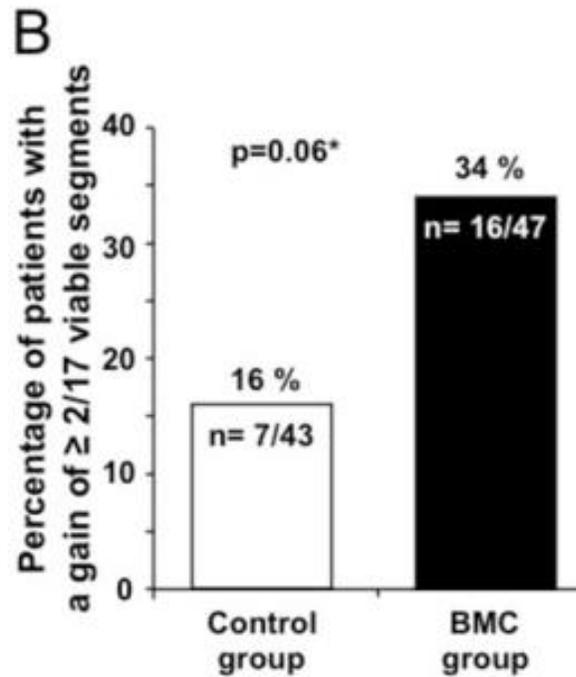
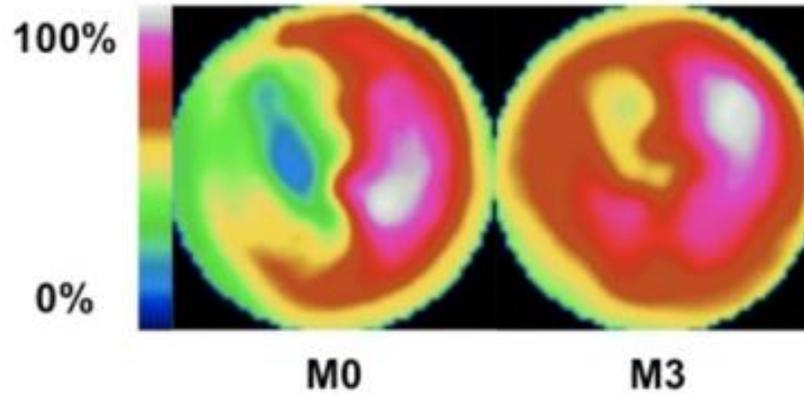
➡ Solution : double aveugle + lecture centralisée

➤ **Situations où le double insu n'est pas possible :**

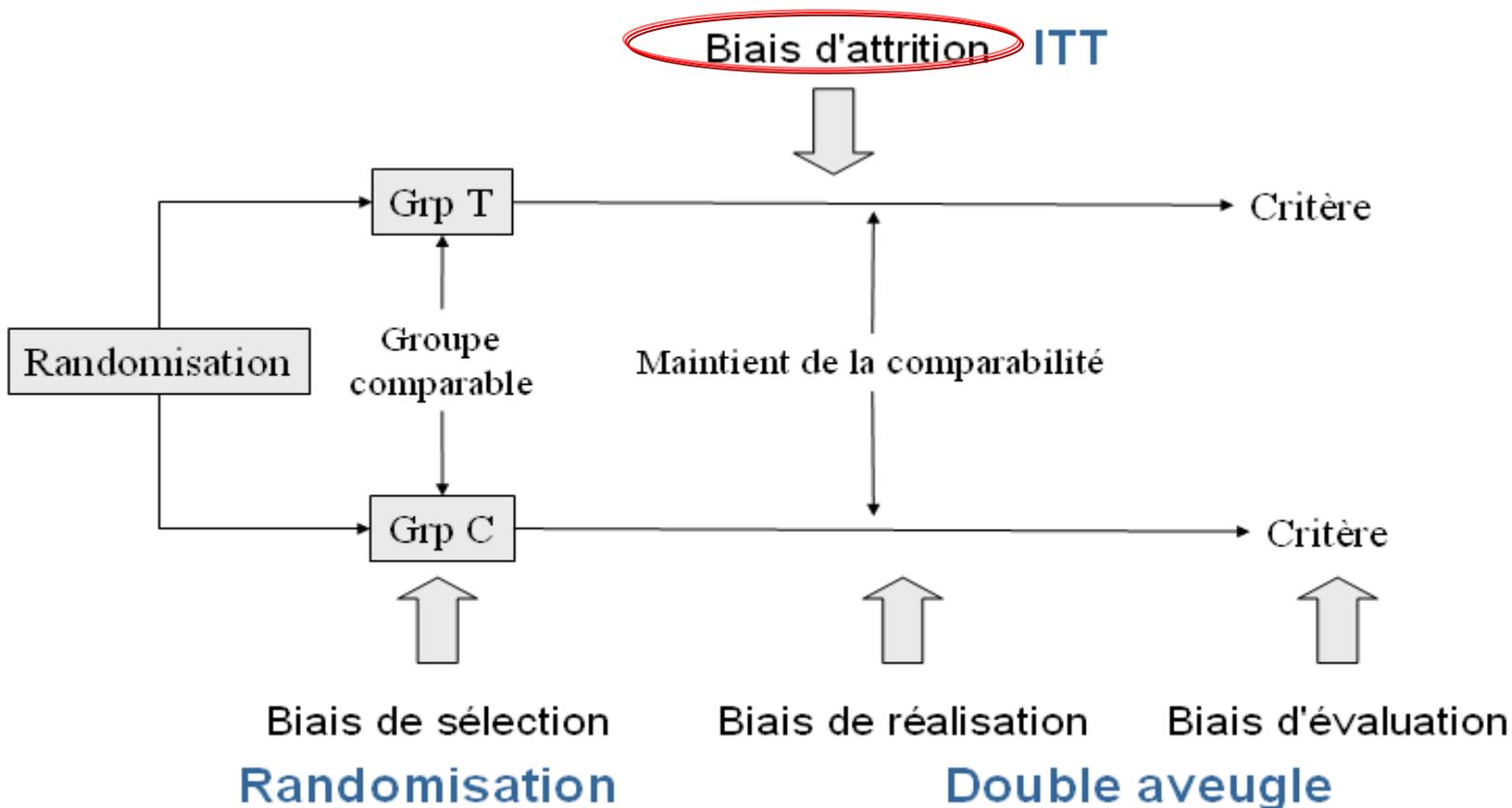
- Pour des raisons pratiques : intervention chirurgicale, prise en charge spécifique
- En raison d'effet indésirable ou toxicité évocatrice

➡ Evaluation en insu du traitement reçu par un évaluateur indépendant

Difficulté de mesure du critère principal



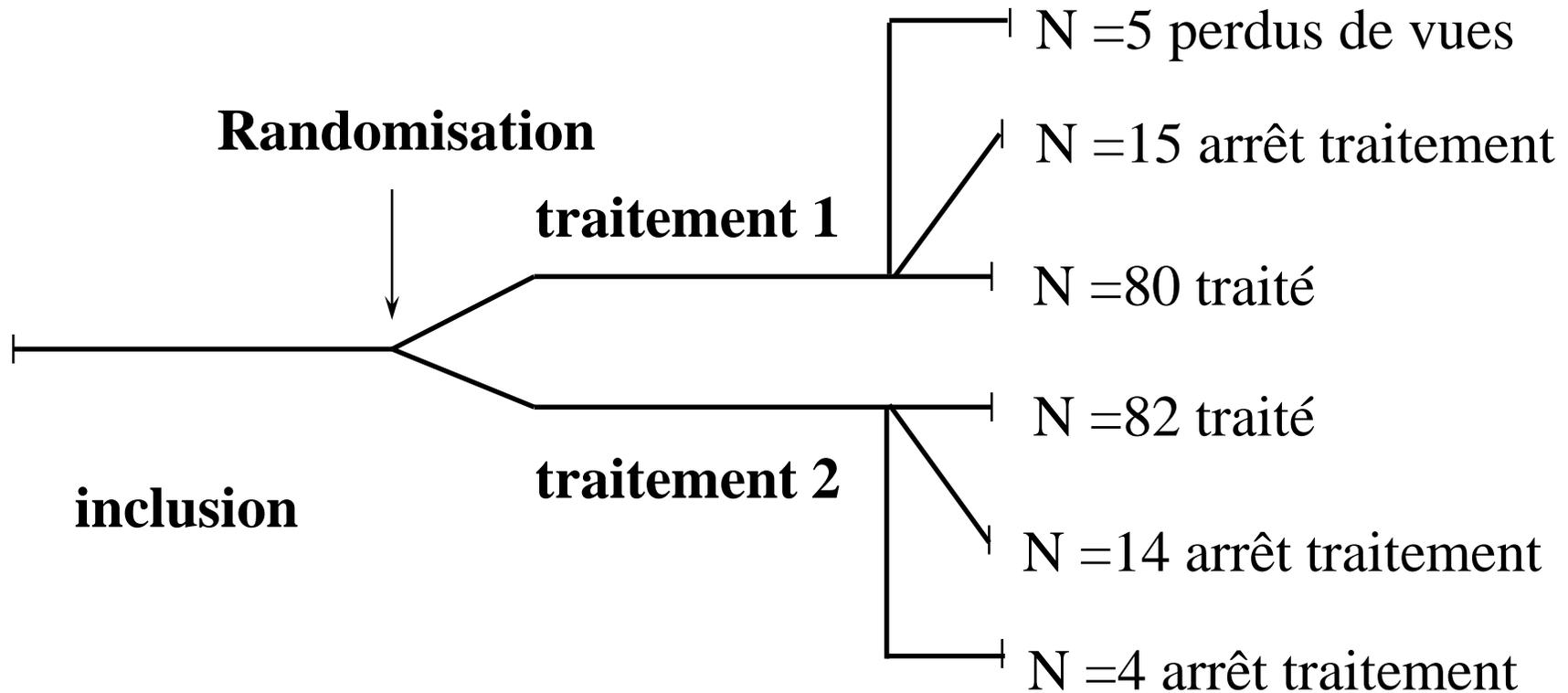
Définition du design le maintien de la comparabilité des groupes



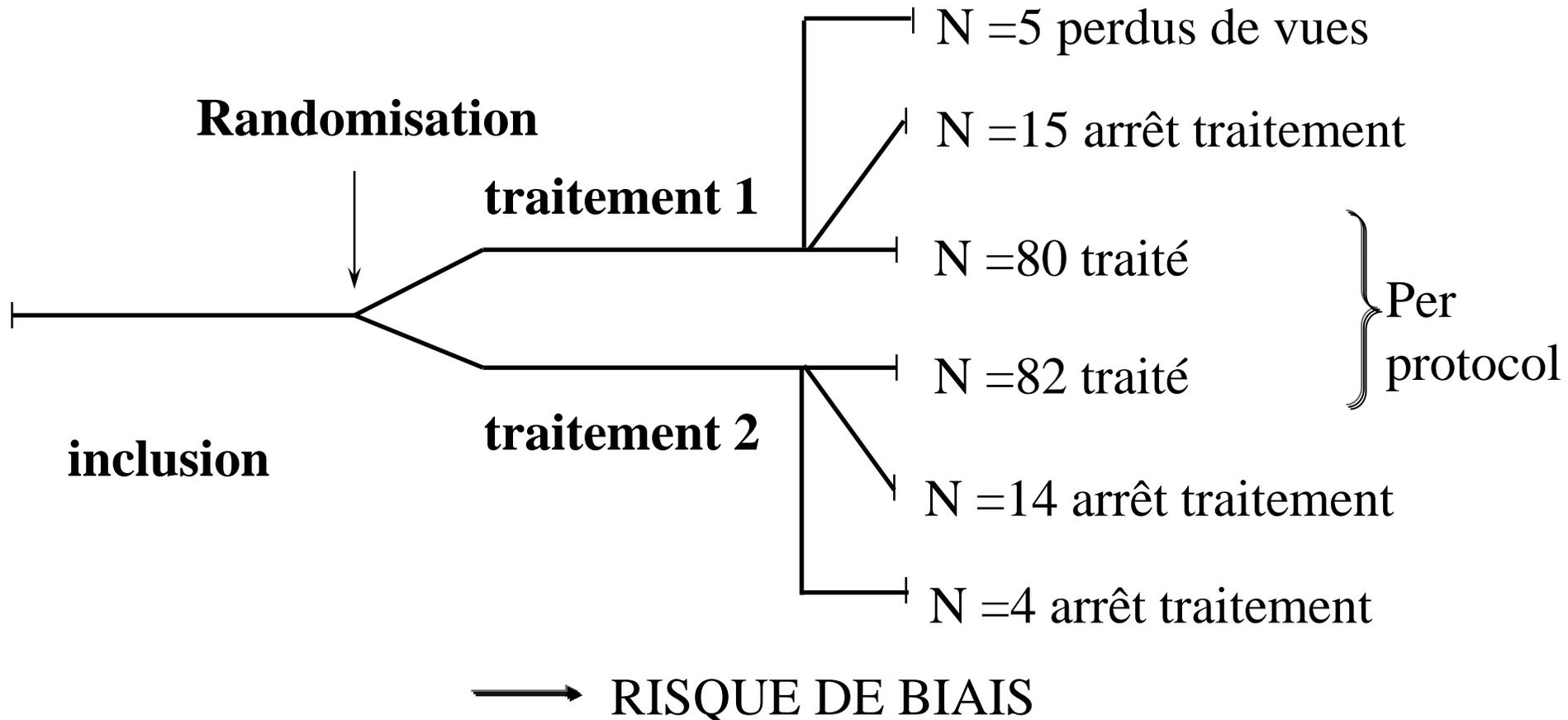
Biais

- biais d'attrition = des patients randomisés sont écartés de l'analyse.
- analyse en « per-protocole » : patients inclus à tort, ayant arrêté le traitement de l'étude sont exclus de l'analyse. RISQUE DE BIAIS +++
- Ces exclusions secondaires détruisent la comparabilité initiale des groupes
Les exclusions sont potentiellement liées à l'effet du traitement.
- Analyse à réaliser en intention de traiter : a privilégier ++++
- Perdus de vue : robustesse du résultat vis-à-vis de l'hypothèse du biais maximum

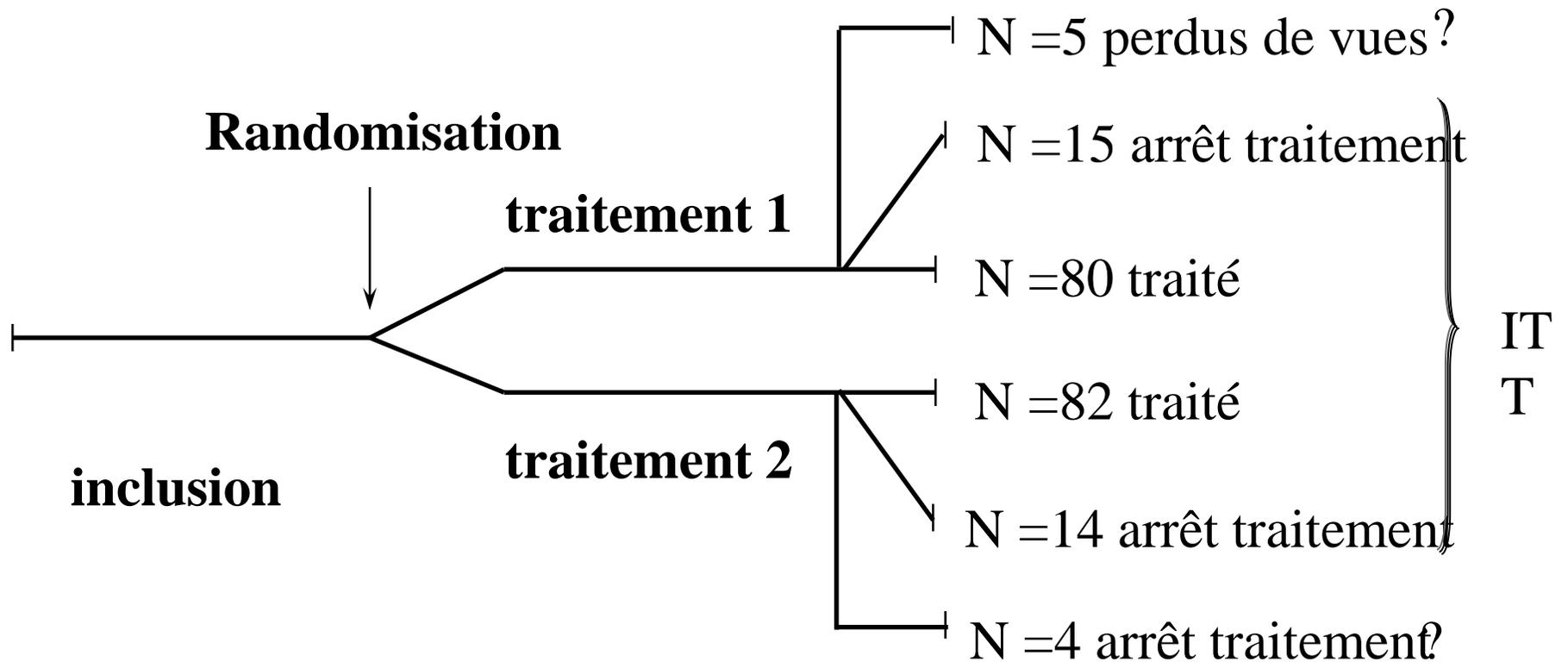
Groupes parallèles : sorties d'étude et perdus de vues



Groupes parallèles : sorties d'étude et perdus de vues



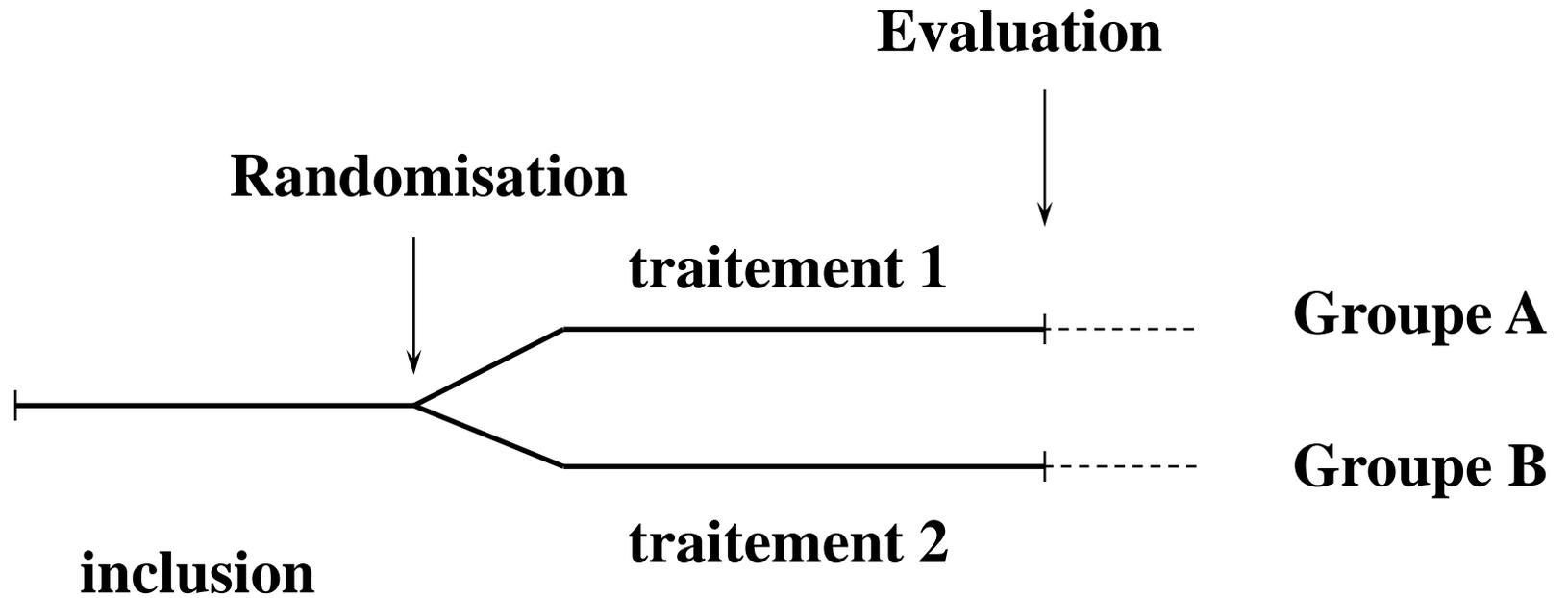
Groupes parallèles : sorties d'étude et perdus de vues



Méthodologie des essais appliquée aux biothérapies Partie II

Philippe Le Corvoisier
Henri Mondor - Créteil

Groupes parallèles



Population d'étude / Critères d'éligibilité

- Liste de **critères d'inclusion** :
 - Définition précise et universelle de la maladie, de ses symptômes et de ses formes évolutives (essais multicentriques, internationaux)
 - Caractéristiques des patients
- liste de **critères de non-inclusion** :
 - caractéristiques cliniques ou biologiques contre-indiquées

⇒ Groupe homogène, sains hors maladie, observants.
- Parfois **critères d'exclusion**
- Respect de la **clause d'ambivalence** : 
 - tout patient inclus peut recevoir indifféremment l'un ou l'autre traitement alloué par le hasard.

Critère d'inclusion - exemple

Patient selection

Patients admitted to the University Hospitals of Créteil, Grenoble, Lille, Montpellier, Nantes, and Toulouse, between December 2004 and January 2007, with an ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) were screened for inclusion in the BONAMI trial. Screening criteria were: age 18–75 years, a successful percutaneous coronary intervention (PCI) with bare metal stent implantation performed on the culprit lesion during the 24 h after the onset of symptoms, and LVEF < 50% assessed by echocardiography. The main exclusion criteria are listed in Supplementary material online. The ethics review board of Nantes University Hospital approved the protocol, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All subjects gave informed consent.

List of exclusion criteria

Main exclusion criteria were: age >75 years; previous myocardial infarction; patient instability after myocardial infarction; cardiac disease except ischemic heart disease; multivessel coronary artery disease; need for coronary revascularization in the future; pulmonary edema and cardiogenic shock; advanced renal or hepatic failure; non-cardiac disease adversely affecting prognosis; coagulopathy, thrombocytopenia, and leukopenia.

Choix du critère d'évaluation principal unique

- **Recherche fondamentale** : chaque critère d'évaluation est testé individuellement
- **Recherche clinique** : un critère principal est défini dans le protocole et permet seul de conclure à la positivité de l'étude: le risque de faux positif est contrôlé

- Décès de toute cause
- Décès cardiovasculaire
- Mort subite
- Infarctus
- Accident vasculaire cérébraux



6 comparaisons statistiques
Risque de faux-positif ~ 30%

Critère principal

- Décès de toute cause

Critères secondaires

- Décès cardiovasculaire
- Mort subite
- Infarctus
- Accident vasculaire cérébraux



Critère principal : faux positif 5%
Critères secondaires : annexes

Exemple

Résumé d'un essai clinique

Intracoronary autologous mononucleated bone marrow cell infusion for acute myocardial infarction: results of the randomized multicenter BONAMI trial.

AIMS:

Intracoronary administration of autologous bone marrow cells (BMCs) leads to a modest improvement in cardiac function, but the effect on myocardial viability is unknown. The aim of this randomized multicentre study was to evaluate the effect of BMC therapy on myocardial viability in patients with decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) after acute myocardial infarction (AMI) and to identify predictive factors for improvement of myocardial viability.

METHODS AND RESULTS:

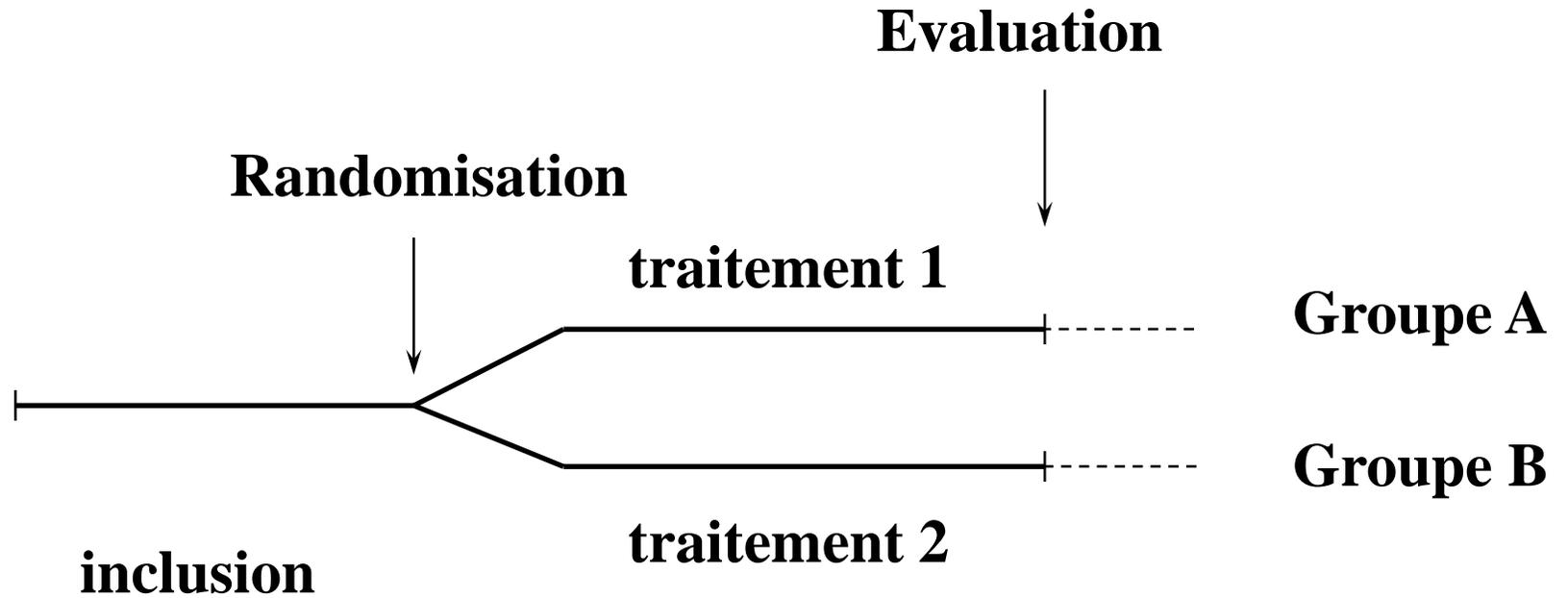
One hundred and one patients with AMI and successful reperfusion, LVEF $\leq 45\%$, and decreased myocardial viability (resting TI201-SPECT) were randomized to either a control group (n = 49) or a BMC group (n = 52). **Primary endpoint was improvement of myocardial viability 3 months after AMI.** Baseline mean LVEF measured by radionuclide angiography was $36.3 \pm 6.9\%$. Bone marrow cell infusion was performed 9.3 ± 1.7 days after AMI. Myocardial viability improved in 16/47 (34%) patients in the BMC group compared with 7/43 (16%) in the control group (P = 0.06). The number of non-viable segments becoming viable was 0.8 ± 1.1 in the control group and 1.2 ± 1.5 in the BMC group (P = 0.13). Multivariate analysis including major post-AMI prognostic factors showed a significant improvement of myocardial viability in BMC vs. control group (P = 0.03). Moreover, a significant adverse role for active smoking (P = 0.04) and a positive trend for microvascular obstruction (P = 0.07) were observed.

CONCLUSION:

Intracoronary autologous BMC administration to patients with decreased LVEF after AMI was associated with improvement of myocardial viability in multivariate-but not in univariate-analysis. A large multicentre international trial is warranted to further document the efficacy of cardiac cell therapy and better define a group of patients that will benefit from this therapy.

Autres schémas d'études randomisées

Groupes parallèles



'Cross over'



Evaluation

Evaluation

randomisation

groupe A

groupe B

Traitement 1

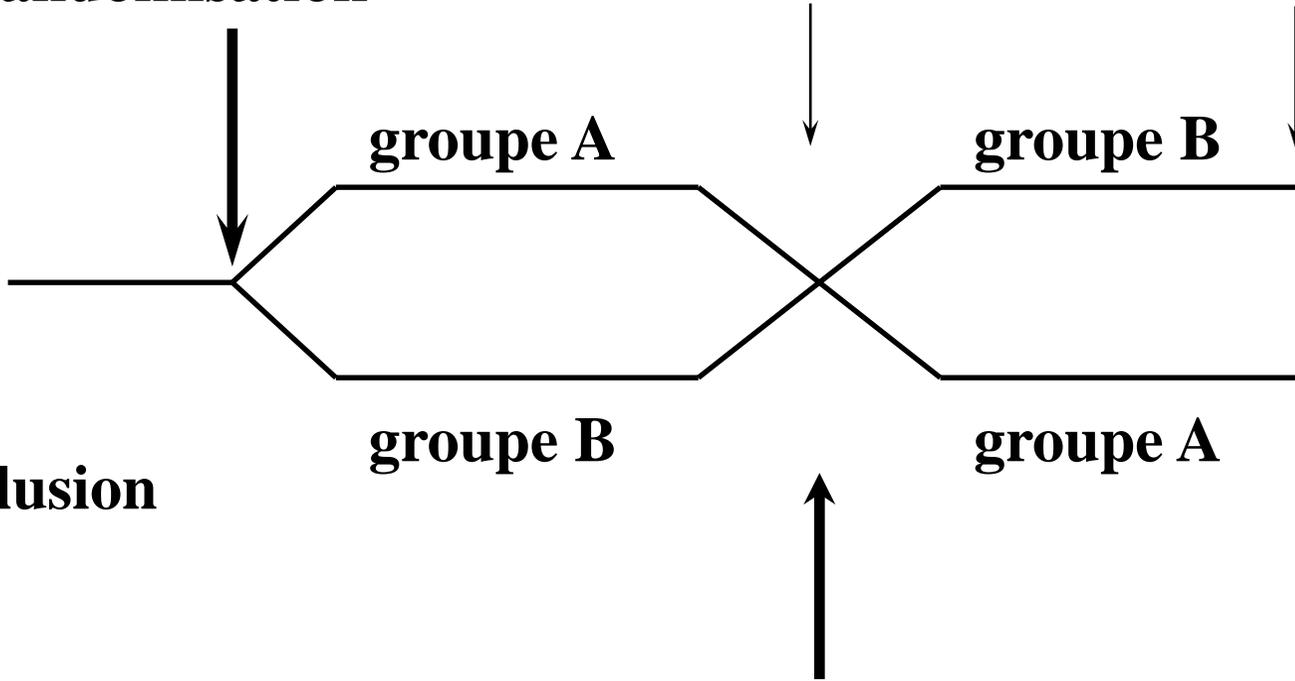
Traitement 2

groupe B

groupe A

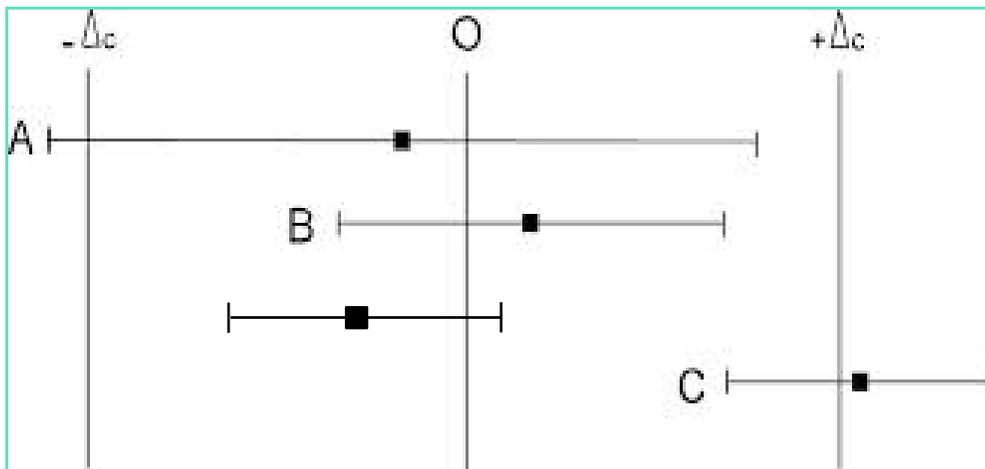
Inclusion

'Wash out'



Etude de non infériorité

- Etude supériorité : progrès par rapport au traitement de référence
- Une avancée thérapeutique peut être plus simplement une plus grande facilité d'utilisation, une meilleure tolérance
Exemple : un nouvel anti-NF alpha, aussi efficace mais mieux toléré
- Essai cherchant à mettre en évidence la **non-infériorité** de celui-ci par rapport au traitement de référence:



Non infériorité non démontrée
Non infériorité démontrée
Non infériorité démontrée
Supériorité démontrée

Transposabilité clinique de l'évaluation des médicaments au-delà des échantillons de population constituant les groupes d'étude.

L'étude a-t-elle utilisé un traitement comparateur adapté ?

?

➤ Pertinence du comparatif :

- Traitement de référence (HTA : nouvel antihypertenseur vs IEC)
- Comparaison à un placebo uniquement si aucun traitement de référence validé

➤ Comparatif inadapté :

- placebo inadapté si un traitement de référence avec une efficacité clairement établie existe



• Conséquence d'un comparatif inadapté

- Place de ce ttt dans l'arsenal thérapeutique non établie (vs ttt référence)
- Pb éthique : perte de chance
- TTT a l'essai : au mieux alternative en cas d'intolérance ou d'effet secondaire des pratiques standards de soins de cette maladie.

Le traitement comparateur est-il utilisé de façon optimale?

- **Possible utilisation non optimale du comparateur** entraînant une diminution de son efficacité.
 - Dose
 - schéma d'administration
 - types de patients

TTT associés conformes aux recommandations?

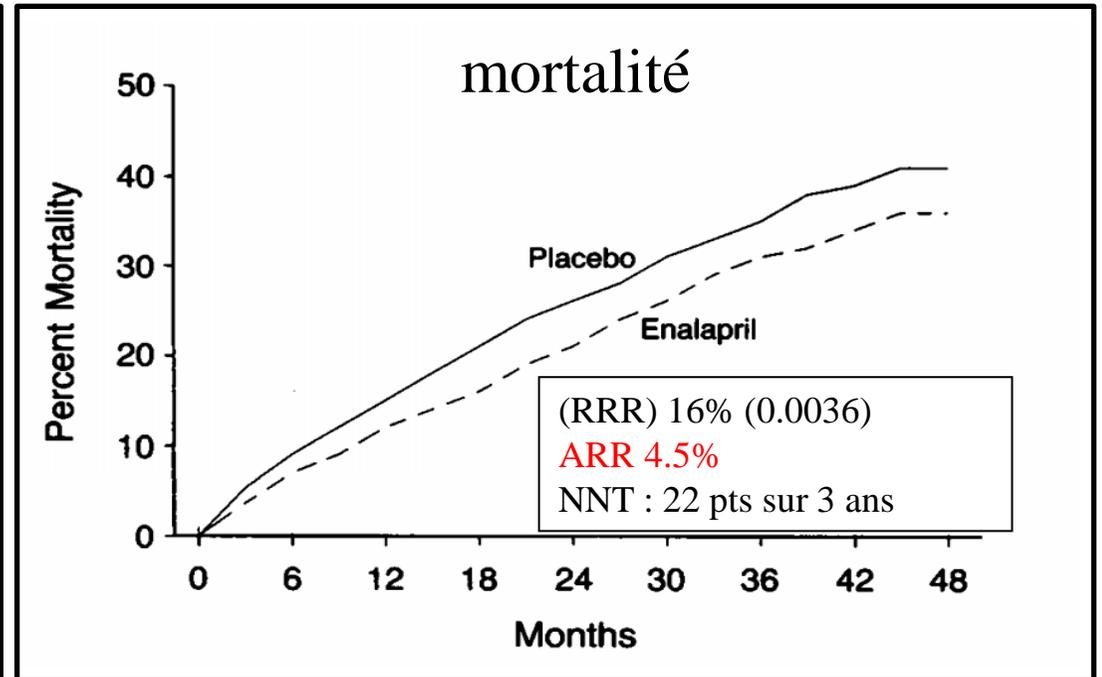
- **Devant tout essai clinique, analyser :**
 - Liste des traitements interdits par le protocole
 - Taux d'utilisation effective des différents traitements concomitants.
- **Risques :**
 - Efficacité que chez des patients sous traités pour les traitements associés
 - Risque d'interactions médicamenteuse inconnue
- **Exemple : Etude Emphasis**

Characteristic	Eplerenone (N = 1364)	Placebo (N = 1373)
Diuretic	1150 (84.3)	1176 (85.7)
ACE inhibitor	1068 (78.3)	1055 (76.8)
ARB	261 (19.1)	266 (19.4)
ACE inhibitor, ARB, or both	1282 (94.0)	1275 (92.9)
Beta-blocker	1181 (86.6)	1193 (86.9)
Digitalis glycosides	363 (26.6)	377 (27.5)
Antiarrhythmic drug	196 (14.4)	192 (14.0)
Antithrombotic drug (antiplatelet or oral anticoagulant)	1205 (88.3)	1214 (88.4)
Lipid-lowering agent	857 (62.8)	856 (62.3)

SOLVD : Etude référence mais réalisée il y a 20 ans

...

CHARACTERISTIC	PLACEBO (N = 1284)	ENALAPRIL (N = 1285)
	<i>mean</i>	
Age (yr)	61.0	60.7
Weight (kg)	79.6	79.9
Ejection fraction (%)	24.9	24.8
NYHA functional class†		
I	10.5	11.4
II	56.6	56.8
III	30.7	30.1
IV	1.9	1.5
Cardiothoracic ratio >0.50	55.6	57.6
Drug therapy		
Digitalis	68.2	65.7
Diuretics	85.3	85.6
Potassium-sparing diuretic	9.1	9.2
Vasodilators		
Any	52.4	49.7
Nitrates	43.8	39.6
Others	14.8	15.2
Antiarrhythmic drugs	20.8	22.8
Beta-blockers	7.0	8.3
Calcium-channel blockers	32.4	29.4
Anticoagulants	15.9	15.8



Les patients inclus dans l'essai étaient-ils représentatifs?

- **Patients de l'essai :**
 - Représentatifs des patients vus en pratique courante?
 - Détermine l'extrapolabilité de l'étude
- **Représentativité acquise :** si aucun groupe de patients ciblés n'a été systématiquement évincé de l'essai
 - **critères d'inclusion et d'exclusion :** basée sur des critères larges, peu sélectifs
Ex : EMPHASIS : patients de plus de 55 ans sans limite supérieure
 - **Population réellement incluse :** proche de la population cible ?

Représentativité de la recherche pour la pratique clinique

Spécificité des patients inclus

	Trial-eligible (pooled)	Trial-ineligible (pooled)	<i>P</i> -value
<i>n</i>	1346 ^a	6595	
➔ Age [median (25th–75th)]	67 (57–74)	74 (64–82)	<0.001
➔ Gender (women) (%)	342 (25)	3207 (49)	<0.001
Co-morbidity (%)			
Hypertension	636 (47)	3534 (54)	<0.001
Diabetes mellitus	355 (26)	1723 (26)	<0.001
➔ Ischaemic heart disease	841 (63)	4246 (64)	<0.001
➔ Renal insufficiency ^{a,c}	82 (6)	974 (15)	<0.001
➔ Pulmonary disease	245 (18)	1701 (26)	<0.001
Prior/current stroke	83 (6)	541 (8)	<0.001
Chronic atrial fibrillation	284 (21)	1520 (23)	0.04

Les investigateurs hésitent à inclure certains types de patients

Efficacité du traitement dans tous les sous groupes de patients

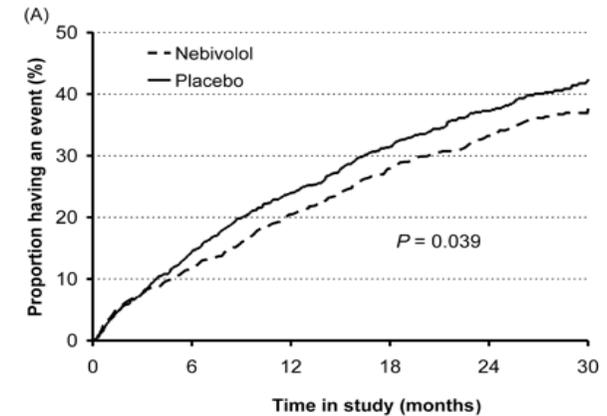
Etude CIBIS II

Female (%)	19.5
Age (yr)	61
Cause of heart failure	multiple
NYHA class	III-IV
Ejection fraction, mean, %	27.55
inclusion heart rate	81.0/79.9
HR change (absolute)	-9.6 (at 2 month)
HR change (relative, %)	NA
HR under treatment	NA
EF selection	<=35%
NYHA 2 class	0
NYHA 3 class	83%
NYHA 4 class	17%

Lancet. 1999

Registre de patients

Characteristic	
Age (years) (mean)	75 (90% range 56-89)
Male sex	178 (54%)
Functional Classification (NYHA Grade)	
II	27 (8%)
III	128 (39%)
IV	177 (53%)
Inpatient at baseline	208 (63%)



Etude SENIORS

Table 1
Baseline characteristics

	Nebivolol (n=1067)	Placebo (n=1061)
Demographics		
Age (years)	76.1 (4.8)	76.1 (4.6)
Median	75.2	75.3
Women	410 (38.4%)	375 (35.3%)
Clinical		
NYHA class I	32 (3.0%)	29 (2.7%)
II	603 (56.5%)	597 (56.3%)
III	413 (38.7%)	411 (38.7%)
IV	19 (1.8%)	24 (2.3%)
Ejection fraction (%)	36 (13)	36 (12)
Median	33	34
≤35%	683 (64.3%)	686 (64.8%)

Les critères de jugement de l'étude sont ils adaptés

- **critère de jugement d'un essai thérapeutique**
 - Un seul critère de jugement principal.
 - Associé à plusieurs objectifs et critères secondaires.
- **Critères intermédiaires** : physiologiques / biologique / imagerie
 - Plus souvent utilisé dans les phases précoces
 - Permettent de conclure plus vite ou avec moins de sujets
 - Généralement pas suffisant pour justifier une demande d'AMM
- **Critères cliniques** :
 - Pronostic vital, rehospitalisations, événements cliniques prédéfinis
 - Augmente le nombre de patients à inclure
- **EX** : efficacité de l'éplérénone:
 - sur le taux NT-proBNP: données utiles mais cliniquement insuffisante
 - Objectif : diminution de l'incidence des événements cardio-vasculaires

Eplerenone dans l'insuffisance cardiaque chronique

Table 2. Primary Outcome, Component Events, and Key Secondary Outcomes.*

Outcome	Eplerenone (N= 1364) <i>no. of patients (%)</i>	Placebo (N= 1373) <i>no. of patients (%)</i>	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	Adjusted P Value	Unadjusted Hazard Ratio (95% CI)	Unadjusted P Value
<u>Primary outcome</u> : death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	249 (18.3)	356 (25.9)	0.63 (0.54–0.74)	<0.001	0.66 (0.56–0.78)	<0.001
Prespecified adjudicated secondary outcomes						
Death from any cause or hospitalization for heart failure	270 (19.8)	376 (27.4)	0.65 (0.55–0.76)	<0.001	0.68 (0.58–0.79)	<0.001
Death from any cause	171 (12.5)	213 (15.5)	0.76 (0.62–0.93)	0.008	0.78 (0.64–0.95)	0.01
<u>Death from cardiovascular causes</u>	147 (10.8)	185 (13.5)	0.76 (0.61–0.94)	0.01	0.77 (0.62–0.96)	0.02
Hospitalization for any reason	408 (29.9)	491 (35.8)	0.77 (0.67–0.88)	<0.001	0.78 (0.69–0.89)	<0.001
<u>Hospitalization for heart failure</u>	164 (12.0)	253 (18.4)	0.58 (0.47–0.70)	<0.001	0.61 (0.50–0.75)	<0.001
Hospitalization for cardiovascular causes	304 (22.3)	399 (29.1)	0.69 (0.60–0.81)	<0.001	0.72 (0.62–0.83)	<0.001
Fatal or nonfatal myocardial infarction	45 (3.3)	33 (2.4)	1.32 (0.84–2.06)	0.23	1.34 (0.86–2.10)	0.20

➤ Critère composite

- Augmente la puissance de l'étude
- Pertinence de la composante ayant le plus de poids ?
- Effet du traitement sur les critères durs

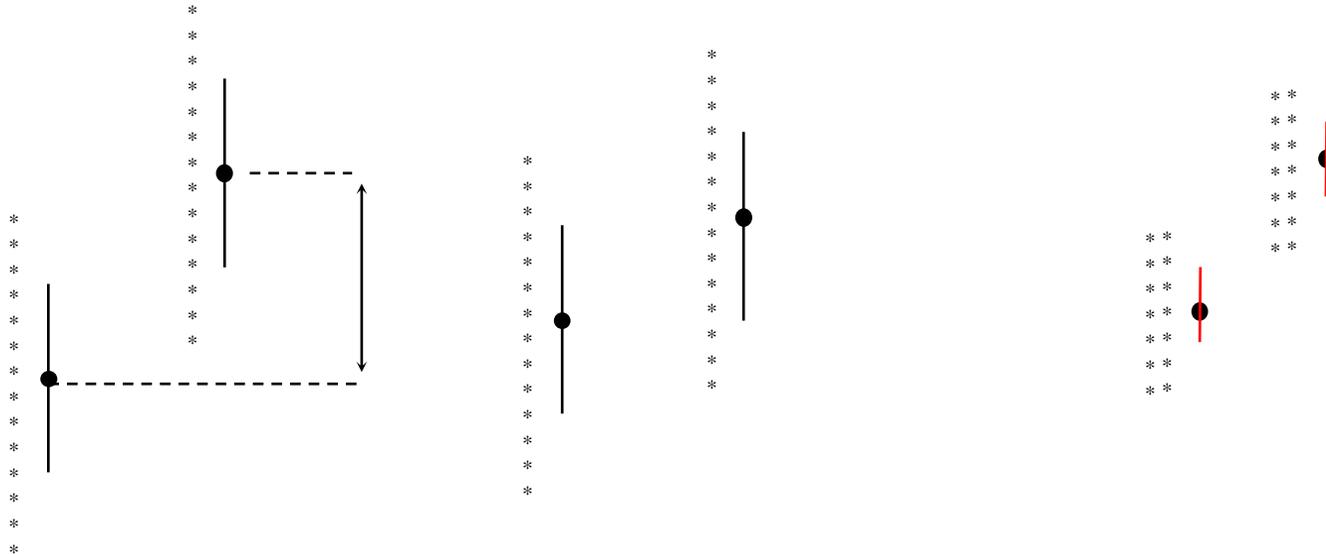
Puissance de l'essai

Nombre de sujets nécessaire

Un calcul basé sur des hypothèses

dépend de :

- la différence à mettre en évidence = Δ
- la variabilité du critère = σ
- la puissance souhaitée = $1-\beta$



Risque alpha

- Risque α ou de première espèce
 - = risque de conclure à tort qu'il y a un effet
 - = risque de déclarer efficace un médicament qui de l'est pas
 - = 5%

Risque bêta

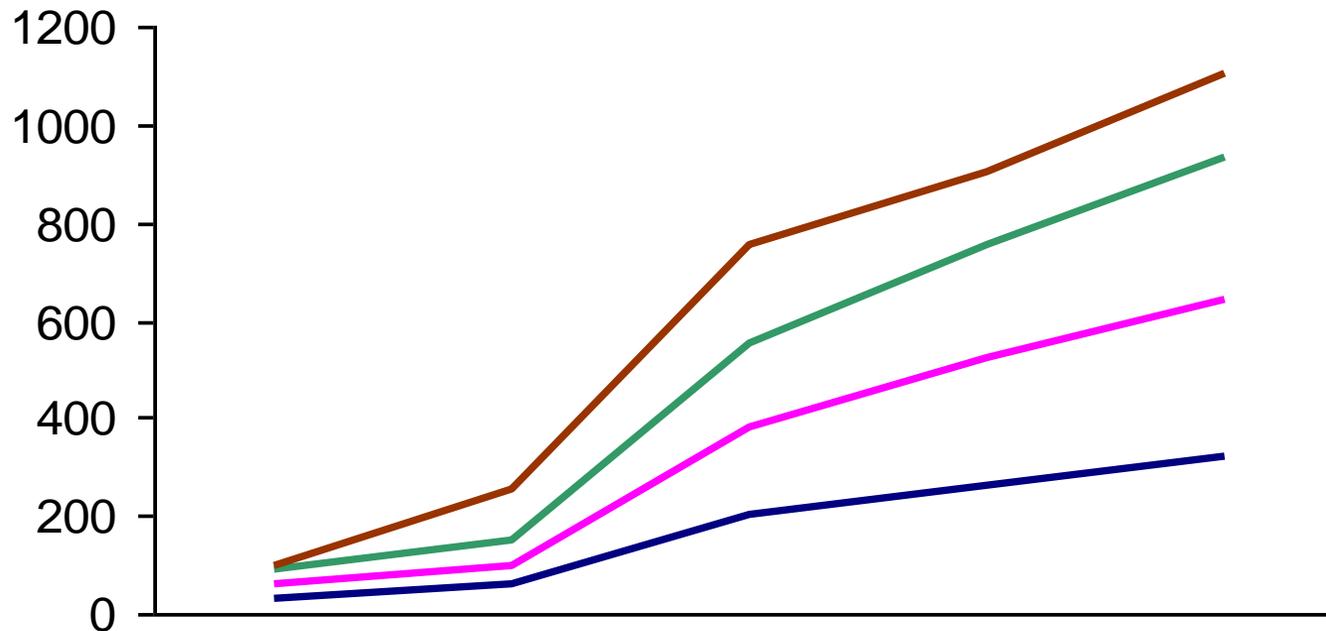
- Risque β ou de deuxième espèce
 - = risque de ne pas conclure, à tort
 - = risque de ne pas déclarer efficace un traitement qui l'est
 - = 20% maximum
 - = défaut de puissance

Puissance

- Puissance = $1 - \beta$
= capacité d'un test à mettre en évidence une différence
- pour augmenter la puissance
=  le nombre de sujets
= changer le plan expérimental

Nombre de Sujets Nécessaire

NSN



— croisée

— randomisée

— intervention

— observationnelle

Type d'étude

Puissance

80 à 95%

Effet

10 à 30%

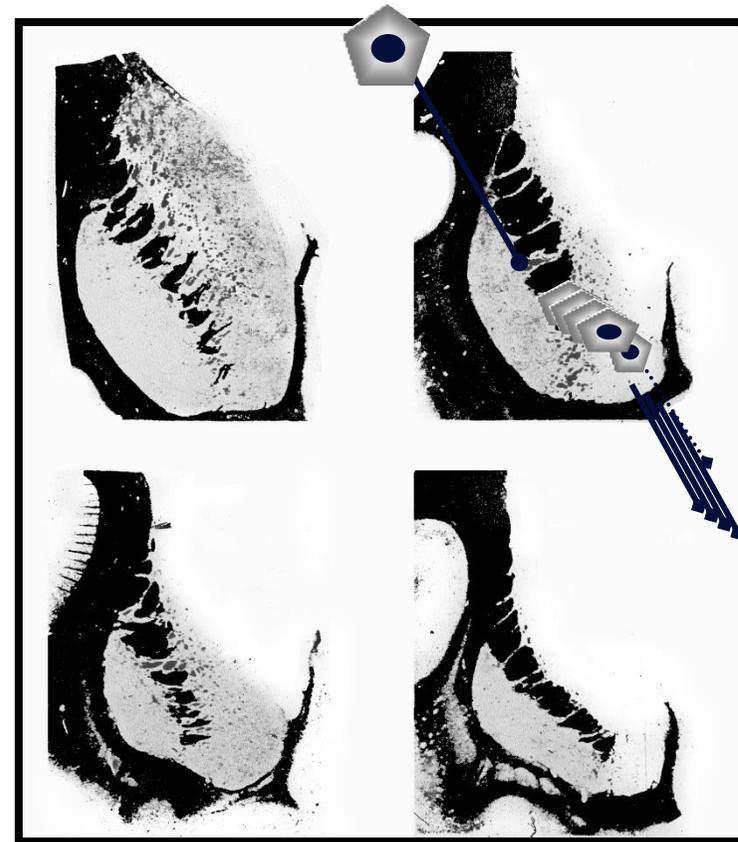
Exemple

Cell transplant in Huntington Disease

- Fatal inherited disease
- No effective treatment available
- Gene known (accurate diagnosis)

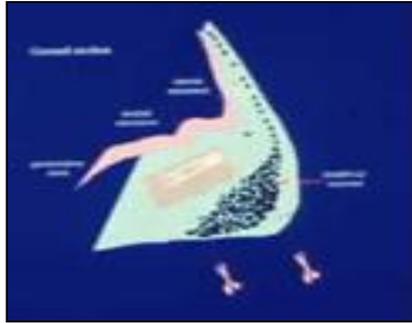
- Animal studies of striatal grafts on various models reproducing the pathology of the human disease

- Primary lesion of the striatum



From Bird & Coyle, 1996

Procedures for neural grafting in HD

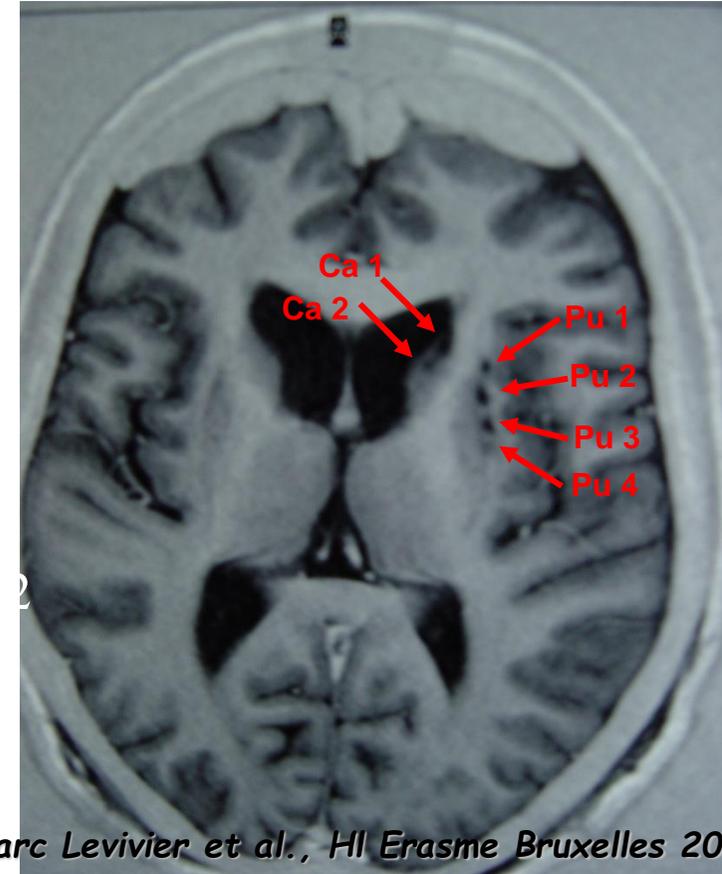
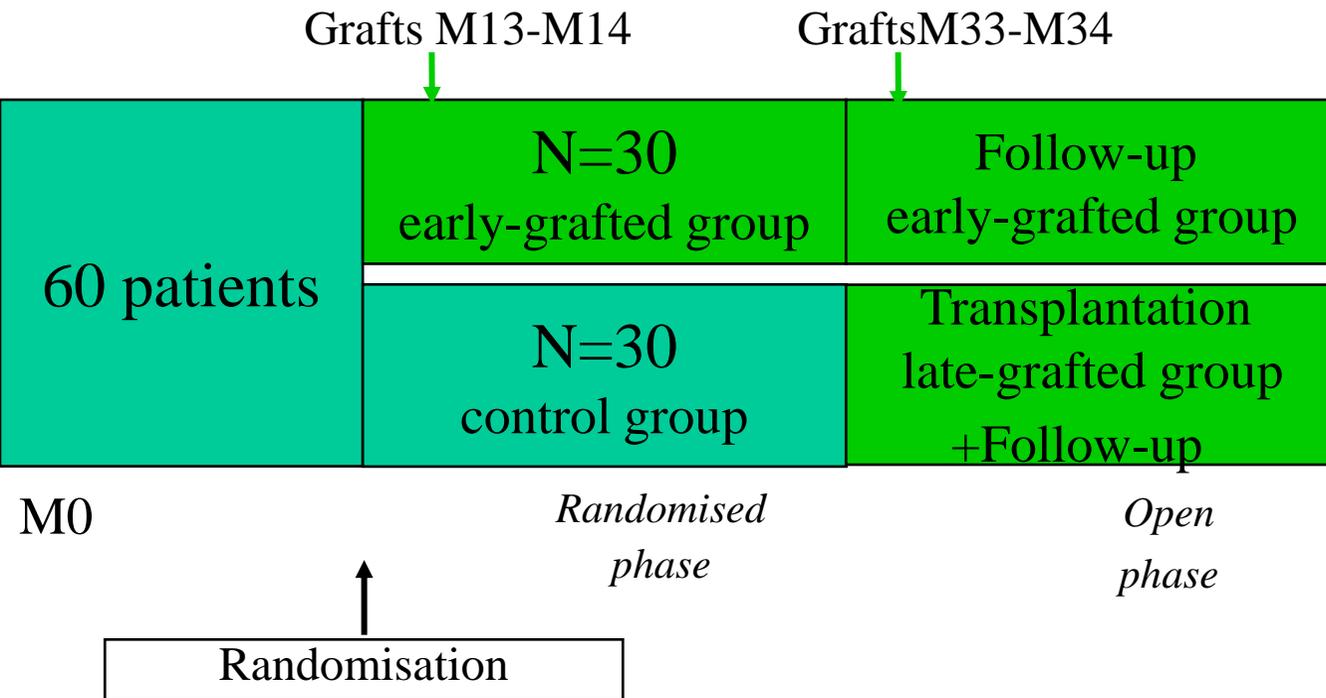


Phase I : 3 pilot studies

		Bachoud-Lévi et al. <i>Lancet 2000</i>	Hauser et al. <i>Neurology 2002</i>	Rosser et al. <i>JNNP 2002</i>
Tissue		Dissected pieces WGE	Dissected pieces LVE	Cell suspension WGE
Foetuses	N / Age	1-2 / 7-9 W	1-8 / 8-9 W	1 / 8.5-12 W
Tracks location		2 caudate 2 putamen ant 1 putamen post	Max putamen post (4-5)	2 caudate 2 putamen ant 2 putamen post
Delay between bilat graft		1 y	4.5 W	> 1 y

Multicentric intracerebral grafting in HD

Phase II, Randomised controlled trial

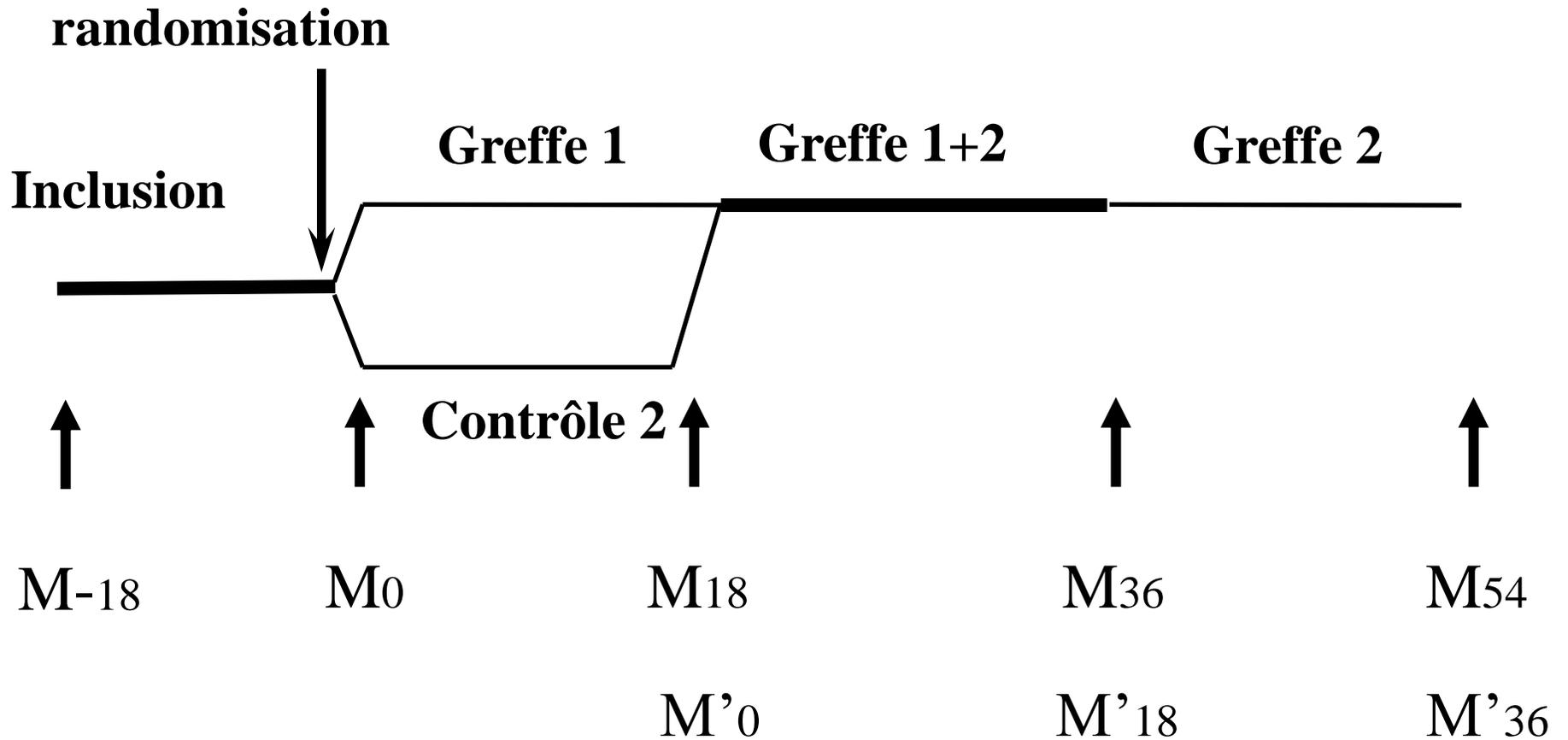


Marc Levivier et al., *HL Erasme Bruxelles* 20

Principal criterion: Motor UHDRS

Secondary criteria: TFC, neuropsychology, imaging, electrophysiology

Essai Mig-HD



Critères d'Evaluation

- Le critère principal et les critères secondaires
- Type : clinique, biologique, amélioration globale, morbidité, mortalité
- Validation (« reconnu »), Variabilité
- Qualité: sensibilité, spécificité, reproductibilité

Table 2 Means (\pm SD) for the 22 patients in functional, psychiatric, and motor assessments during 3.6-year follow-up

Assessments	Score	Annual slope	p Value
Functional assessment			
TFC score	11.0 \pm 2.0	-0.9 \pm 0.9	**
Independence scale [®]	93.3 \pm 12.0	-6.1 \pm 7.0	***
UHDRS aptitude [†]	25.8 \pm 11.4	1.4 \pm 7.5	
Psychiatric assessment			
UHDRS psychiatric [†]	6.8 \pm 6.7	3.0 \pm 8.3	
MADRS	11.6 \pm 7.7	-7.2 \pm 28.8	
Motor assessment			
UHDRS motor [†]	17.3 \pm 11.9	13.2 \pm 14.1	**
RT, ms	448 \pm 191	2.1 \pm 182	*
Accuracy RT	45.1 \pm 4.3	-2.0 \pm 10.6	

Puissance

TFC : n=30 => 97%

IS : n=30 => 91%

UHDRS psy :
n=30 => 28%

UHDRS mot :
n=30 => 95%

Puissance en fonction du nombre de patients dans le groupe contrôle et pour 30 patients traités

N control	30	60	90
UHDRS mot	95%	99%	99%
IS	91%	97%	98%

CONCLUSION

- **Le design de l'étude doit être adapté aux objectifs**
- **Des approches méthodologiques / statistiques existent pour améliorer la puissance des essais cliniques dans des cas spécifiques**