

TD n°1, UE5 Les métiers du médicament
Pr S Laurent

Développement du médicament

Rédaction d'un protocole d'essai thérapeutique

Q1. Vous êtes responsable du développement d'un nouvel hypolipémiant, le H1, et vous souhaitez démontrer son efficacité pour diminuer la mortalité cardiovasculaire chez les patients porteurs d'une dyslipidémie.

Votre essai est réalisé à une époque où il est possible de tester ce médicament contre un placebo.

Donnez les principales caractéristiques du protocole de l'essai médicamenteux que vous allez conduire, et argumentez les.

Rappel des données de base

BPC. II.2. Rédaction du protocole (ICH)

3. Objectifs

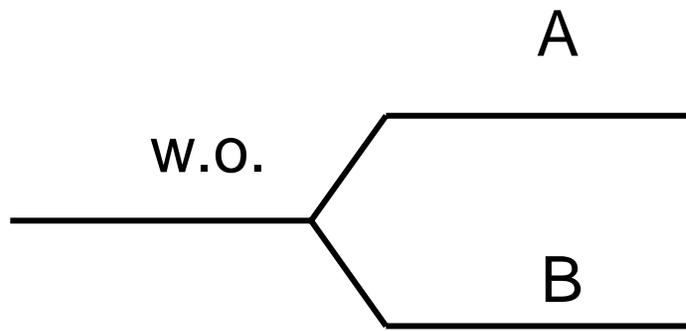
- Primaire (confirmatoire)
- Secondaires (exploratoire)
- Comparaison prévue : supériorité, équivalence, non infériorité

4. Méthodologie

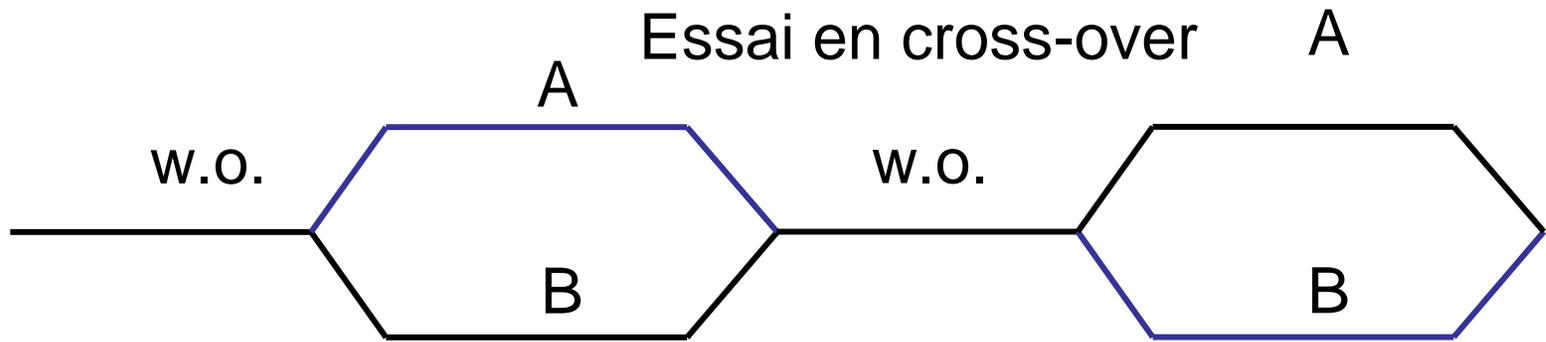
- Critère principal et critères secondaires
- Plan expérimental
- Médicament (description, dose, formulation, étiquetage...)
- Durée de l'essai
- Règles d'arrêt
- Comptabilité des produits
- Liste des variables enregistrées sur les formulaires de recueil

BPC. II.2. Plan expérimental (experimental design)

- Etude contrôlée ou non
controlled study
- Désimprégnation
washout period
- Randomisation, allocation aléatoire
randomization
- Ouvert, simple insu, ou double insu; lecture en aveugle, double observateur
open, single blind, double blind; blinded reading, double observer
- *versus* placebo et comparateur
placebo, reference drug
- Groupe parallèles, chassé-croisé, ou factoriel
parallel, cross-over, factorial design



Essai en groupes parallèles



Plan factoriel

| A \ B | 0 | 1 | 2 |
|-------|---|---|---|
| 0 | | | |
| 1 | | | |
| 2 | | | |

BPC. II.2. Rédaction du protocole (ICH)

5. Sélection des sujets et retraits de l'essai

- critères d'inclusion
- critères de non inclusion (= exclusion)
- arrêt prématuré de traitement ou de suivi

6. Conduite du traitement

- traitement de l'essai (pour chaque bras)
- traitements associés permis ou interdits
- évaluation de l'observance

7. Evaluation de l'efficacité

- choix des critères principaux et secondaires
- description de l'instrumentation
- méthode de calcul des réponses (indices composites..)
- chronologie des évaluation (flow chart)

BPC. II.2. Rédaction du protocole (ICH)

8. Evaluation de la tolérance

- critères d'évaluation
- mode de recueil des données
 - déclaration spontanée ou recueil systématique
 - examens systématiques
 - Effet indésirable grave (définition)
 - décès ou risque de décès
 - invalidité permanente
 - hospitalisation provoquée
 - situation jugée inquiétante (jugement médical)
- procédures en cas d'effet indésirable
 - ouverture du code
 - arrêt de traitement
 - déclarations obligatoires
- durée de surveillance

BPC. II.2. Rédaction du protocole (ICH)

9. Statistiques

- méthodes statistiques
- calcul d'effectif et d'échantillon
- niveau de significativité
- critère d'arrêt de l'essai
- données absentes, et (peut-être) fautiveuses

9. Statistiques (suite)

Calcul d'effectif (I)

Exemple d'un essai en 2 groupes parallèles

Objectif : déterminer n dans chaque groupe

$$n = (\varepsilon\alpha + \varepsilon 2\beta)^2 \frac{2\sigma^2}{\Delta^2}$$

avec ε = écart réduit, σ = variance de la différence
et Δ = différence à mettre en évidence

Pari optimiste : forte différence \rightarrow petit nombre de sujet

Pari conservateur : faible différence \rightarrow grand nombre de sujets

9. Statistiques (suite)

Calcul d'effectif (II)

Exemple d'un essai en 2 groupes parallèles

Objectif : déterminer n dans chaque groupe

$$n = (\varepsilon\alpha + \varepsilon 2\beta)^2 2 \sigma^2 / \Delta^2$$

α = risque de première espèce : probabilité de conclure à tort à l'existence d'une différence entre les 2 groupes

en général $\alpha = 5\%$ soit 0.05

β = risque de deuxième espèce : probabilité de conclure à tort à l'absence de différence entre les 2 groupes

en général $\beta = 10\%$ soit 0.10

puissance de conclure AVEC RAISON à l'absence de différence entre les 2 groupes : $1.00 - 0.10 = 0.90$

Exemple d'étude similaire :
L'étude HPS

Articles

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial

*Heart Protection Study Collaborative Group**

Summary

Background Throughout the usual LDL cholesterol range in Western populations, lower blood concentrations are associated with lower cardiovascular disease risk. In such populations, therefore, reducing LDL cholesterol may reduce the development of vascular disease, largely irrespective of initial cholesterol concentrations.

participant studied, including: those without diagnosed coronary disease who had cerebrovascular disease, or had peripheral artery disease, or had diabetes; men and, separately, women; those aged either under or over 70 years at entry; and—most notably—even those who presented with LDL cholesterol below 3.0 mmol/L (116 mg/dL), or total cholesterol below 5.0 mmol/L (193 mg/dL). The benefits of simvastatin were additional to those of other cardioprotective treatments. The annual excess risk of myopathy with this

Methods 20 536 UK adults (aged 40–80 years) with coronary disease, other occlusive arterial disease, or diabetes were randomly allocated to receive 40 mg simvastatin daily (average compliance: 85%) or matching placebo (average non-study statin use: 17%). Analyses are of the first occurrence of particular events, and compare all simvastatin-allocated versus all placebo-allocated participants. These “intention-to-treat” comparisons assess the effects of about two-thirds (85% minus 17%) taking a statin during the scheduled 5-year treatment period, which yielded an average difference in LDL cholesterol of 1.0 mmol/L (about two-thirds of the effect of actual use of 40 mg simvastatin daily). Primary outcomes were mortality (for overall analyses) and fatal or non-fatal vascular events (for subcategory analyses), with subsidiary assessments of cancer and of other major morbidity.

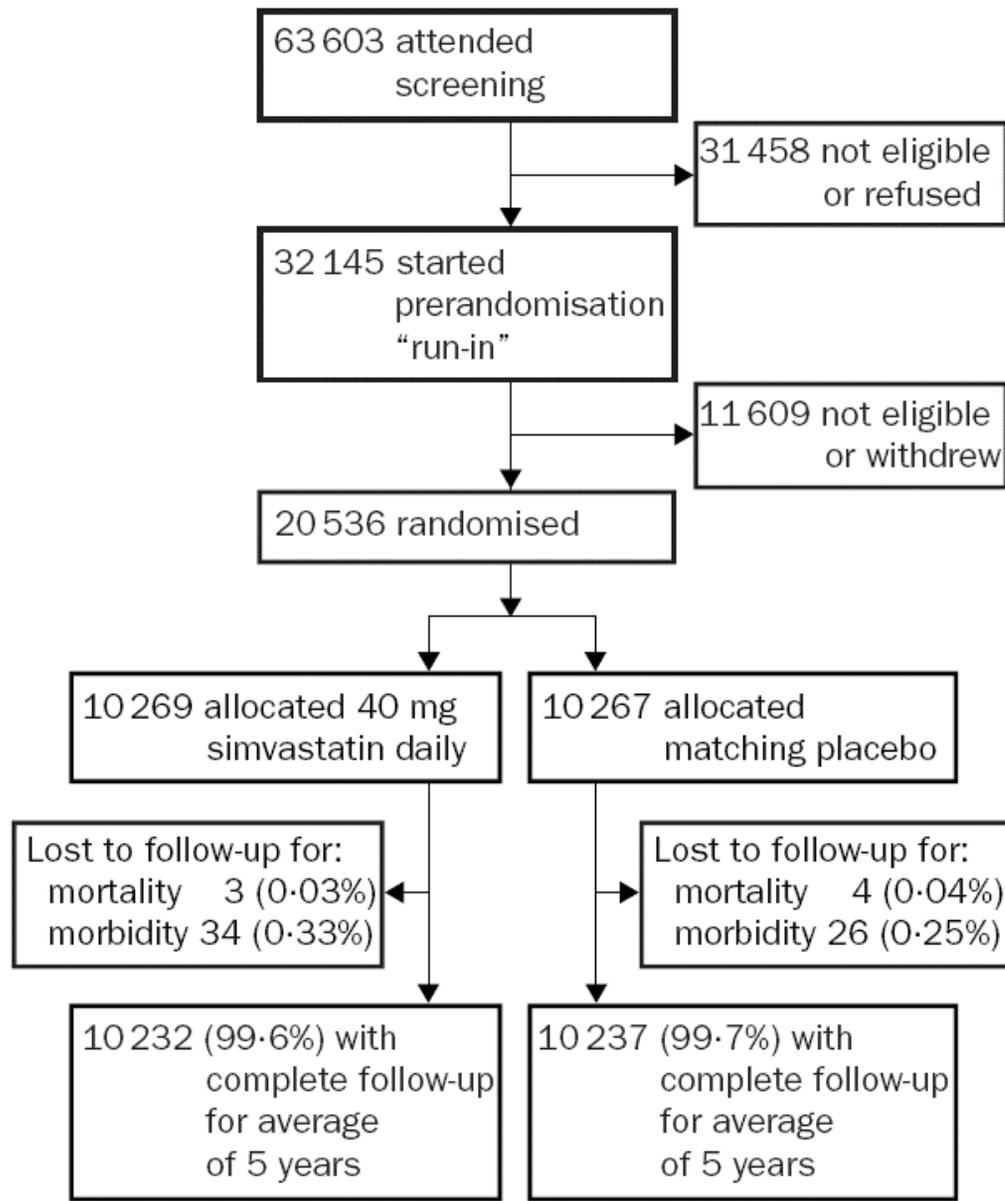


Figure 1: **Trial profile**

Calcul du nombre de sujets

Based on previous studies in similar populations, it was estimated that there might be about 1500 coronary deaths, plus similar numbers of non-fatal myocardial infarctions, among 20 000 such patients followed for an average of 5 years.²³ If so, and if cholesterol-lowering therapy reduced 5-year coronary heart disease mortality by about 25% and all-cause mortality by about 15%, then a study of this size with good compliance would have an excellent chance of demonstrating such effects at convincing levels of statistical significance (ie, >90% power to achieve $p < 0.01$).^{23,33} Moreover, in any particular category of these high-risk individuals, randomisation of at least a few thousand would allow reliable assessment of a reduction of a quarter in the incidence rate of major coronary events and, particularly, of major vascular events (with about 5000 participants expected to have major coronary events, strokes, or revascularisations). There

Hommes et femmes âgés de 40 à 80 ans : ayant un risque de décès coronarien dans les 5 ans du fait de l'existence de :

- Pathologie coronaire : IM - angor instable - angor stable - revascularisation
- Pathologie artérielle occlusive non coronaire : sténose carotidienne, (AIT, AVC non hémorragique), endarteriectomie carotidienne, sténose des artères des membres inférieurs
- Diabète insulino-dépendant ou non
- Hypertension traitée chez des hommes > 65 ans
- Cholestérol total $\geq 1,35$ g/l (3,5 mmol)
- Absence de contre-indication aux traitements
- Absence d'autre problème médical prédominant

Comparaisons de traitement en plan factoriel

Simvastatine
(40 mg / jour)

versus

Placebo
comprimé

Vitamines
(600 mg E, 250 mg C et
20 mg bêta-carotène)

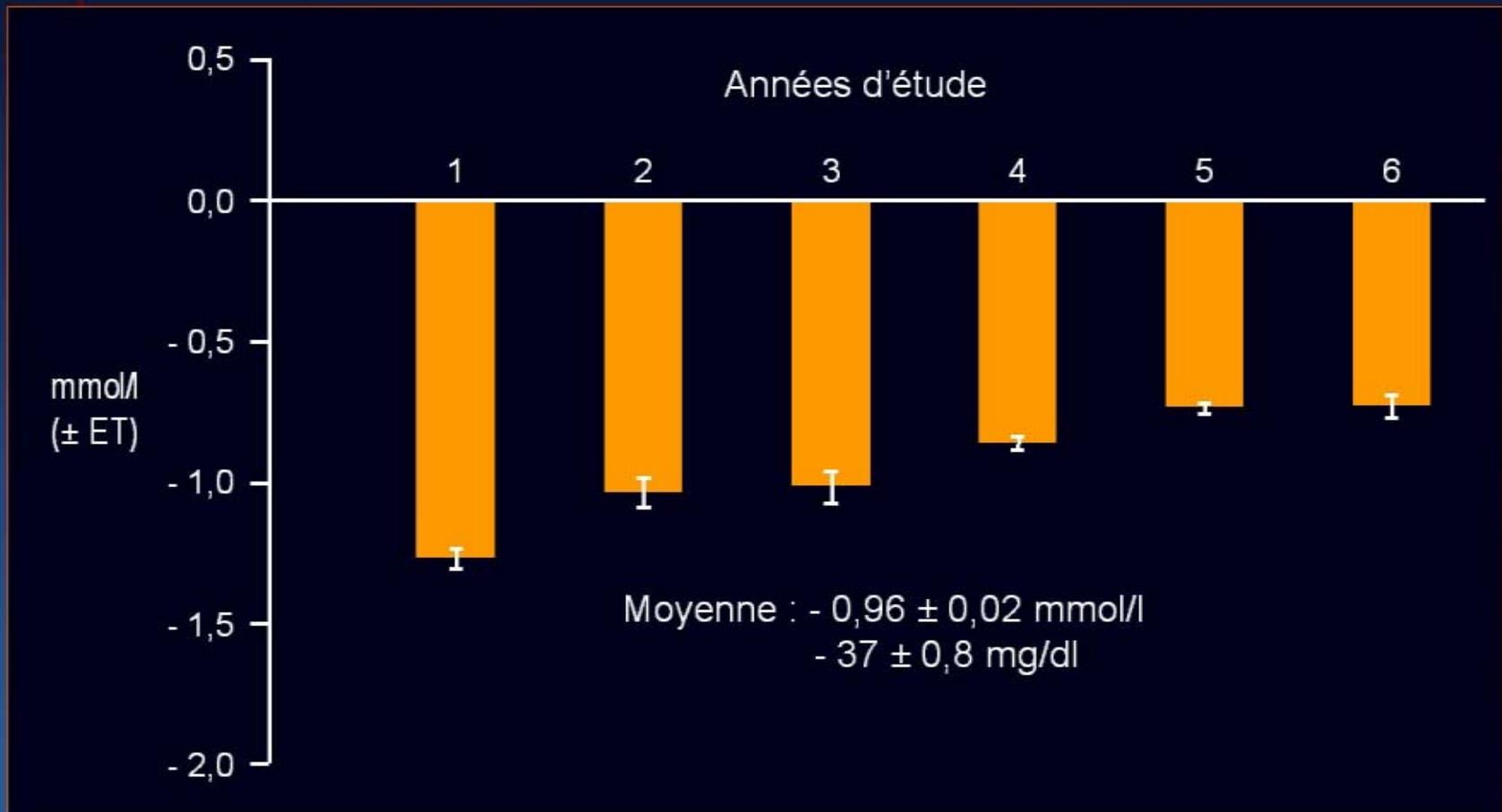
versus

Placebo
gélules

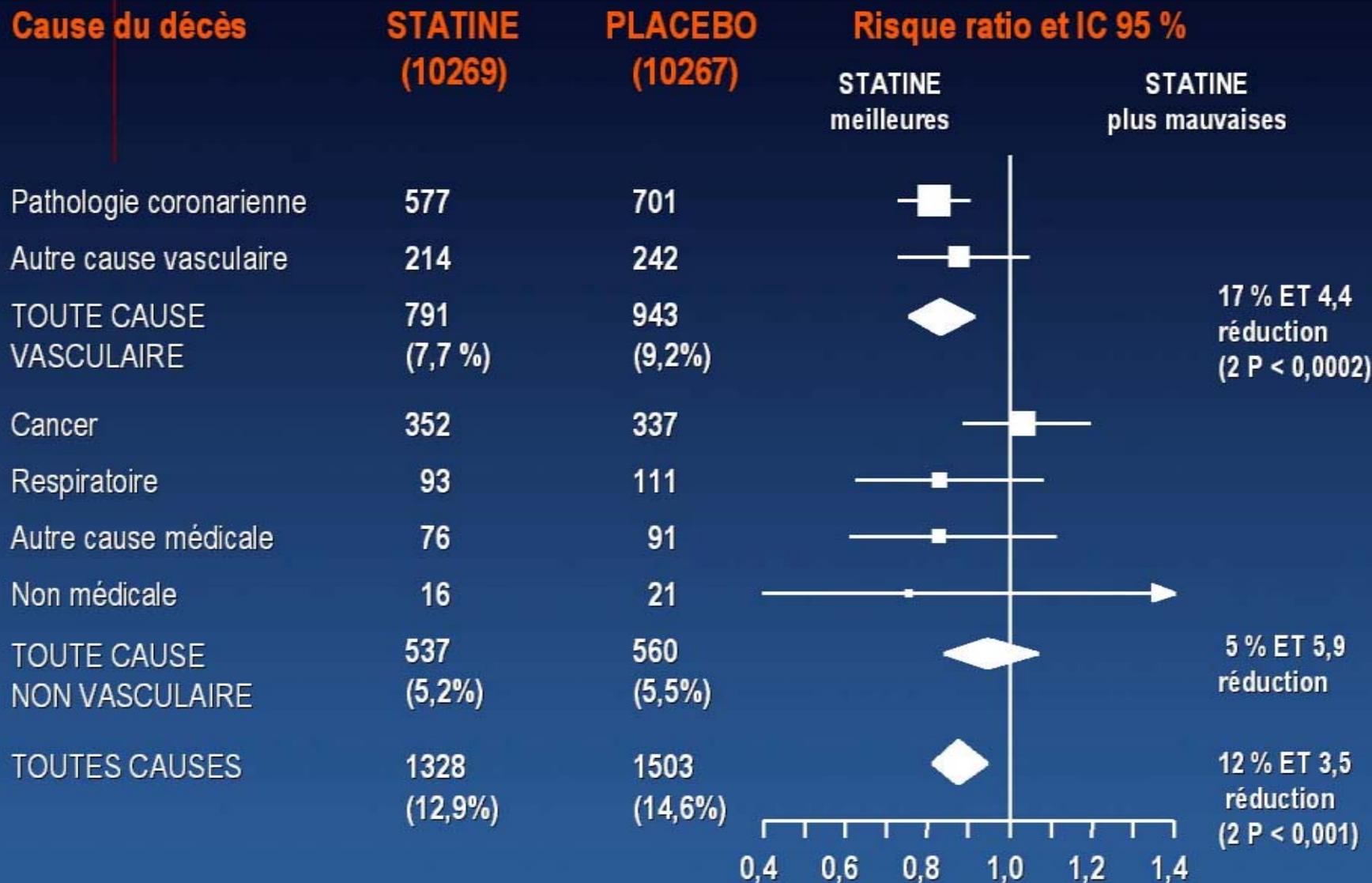
Durée moyenne prévue : au moins 5 ans

Cholestérol-LDL

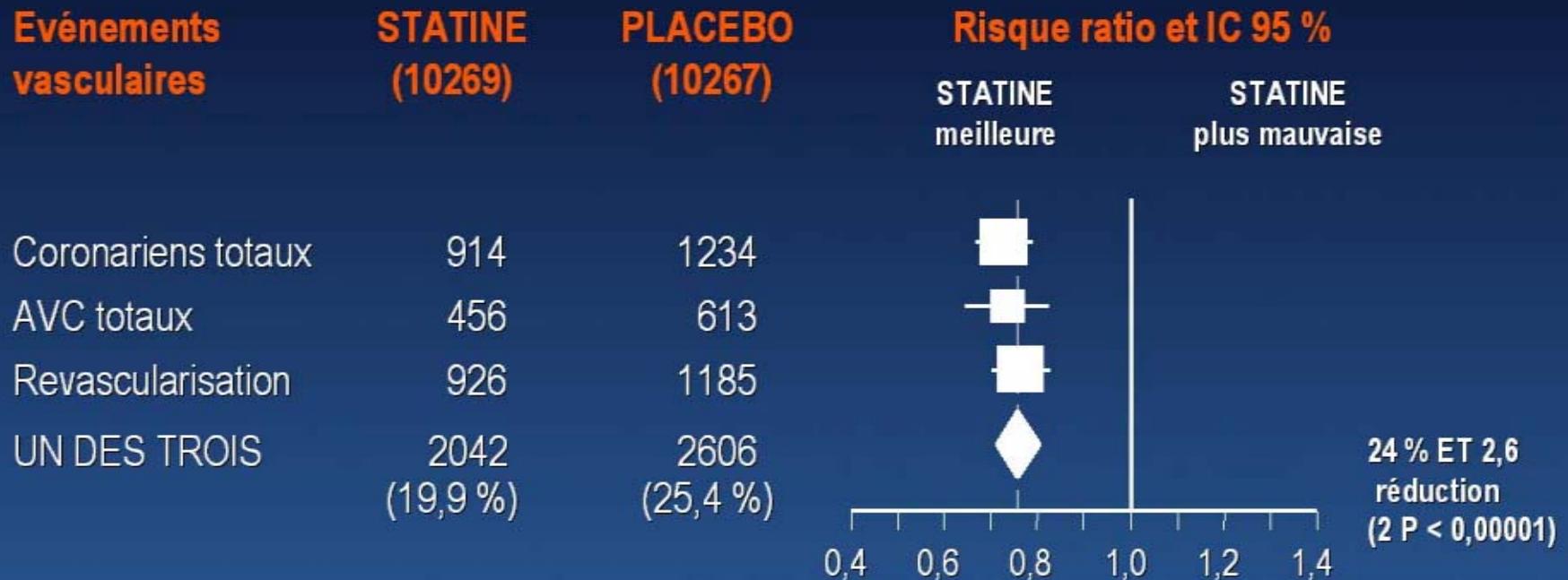
Différence entre Simvastatine et Placebo



Simvastatine : Mortalité selon la cause



Simvastatine : Evénements vasculaires majeurs



Simvastatine : Monitoring de la tolérance

| Enzymes circulantes (x Limite supérieure de la normale) | STATINE (10 269) | PLACEBO (10 267) |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Foie : ALAT > 3 x LSN | 77 (0,8 %) | 65 (0,6 %) |
| Muscles : CK > 10 x LSN | 9 (0,09 %) | 5 (0,05 %) |

Q2. Vous êtes responsable du développement clinique d'un nouvel antihypertenseur, et vous souhaitez démontrer son efficacité antihypertensive chez l'hypertendu, en phases 2 et 3.

Les données pré-cliniques et celles de phase 1 vous indiquent que la dose thérapeutique est très probablement voisine de 50 mg.

Donnez les principales caractéristiques des essais médicamenteux que vous allez conduire, et argumentez les.

CPMP

Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Hypertension

<http://www.emea.europa.eu>

Effets antihypertenseurs du JB007

Phase IIa: Recherche d'activité et d'efficacité

Etude contrôlée :

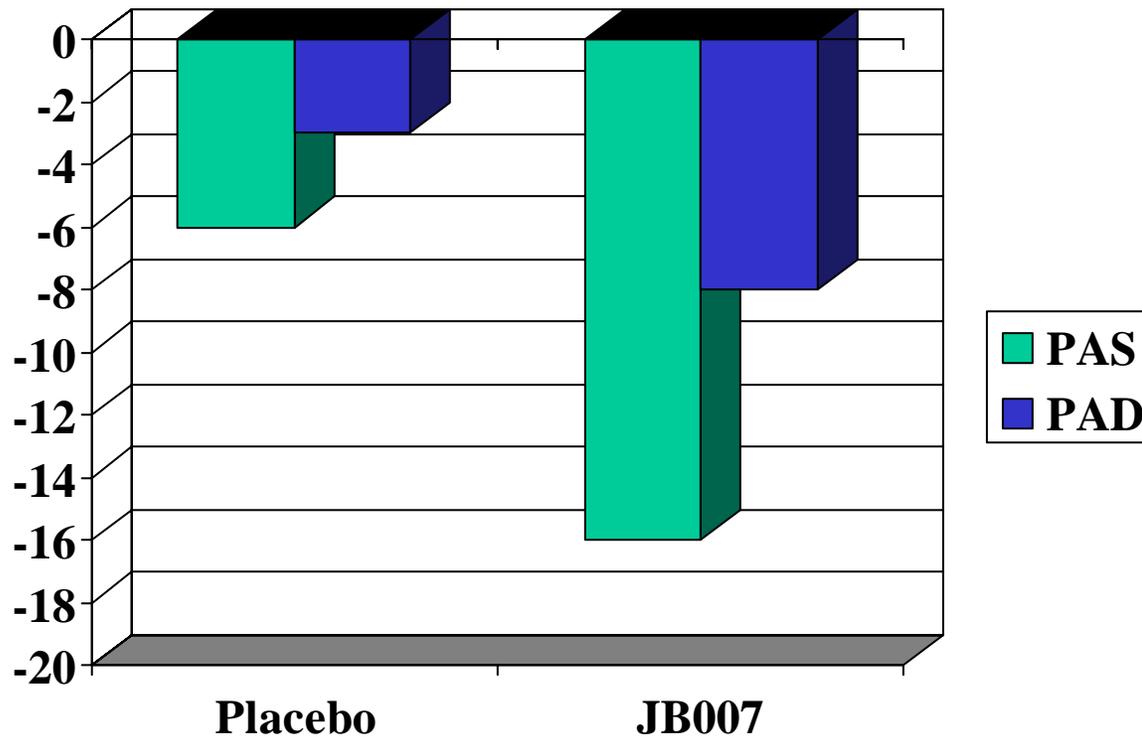
- Randomisée, allocation aléatoire
- En double insu
- En groupe parallèles (25 patients par groupe)
- Durant 15 jours
- *versus* placebo \pm comparateur

Critère de jugement : pression artérielle

- mesurée au bras
- sphygmomanomètre
- pression artérielle systolique
- pression artérielle diastolique

Effets antihypertenseurs du JB007

Baisse de la pression artérielle (mmHg) chez l'hypertendu après 15 jours de traitement par JB007 cp à 50 mg



Effets antihypertenseurs du JB007

Phase IIa:

- Recherche d'activité et d'efficacité

Durée sur 24h

- Propriétés pharmacocinétiques :
Comparaison aux autres antagonistes calciques

Demi-vie d'élimination (h)

diltiazem 2-7

vérapamil 7

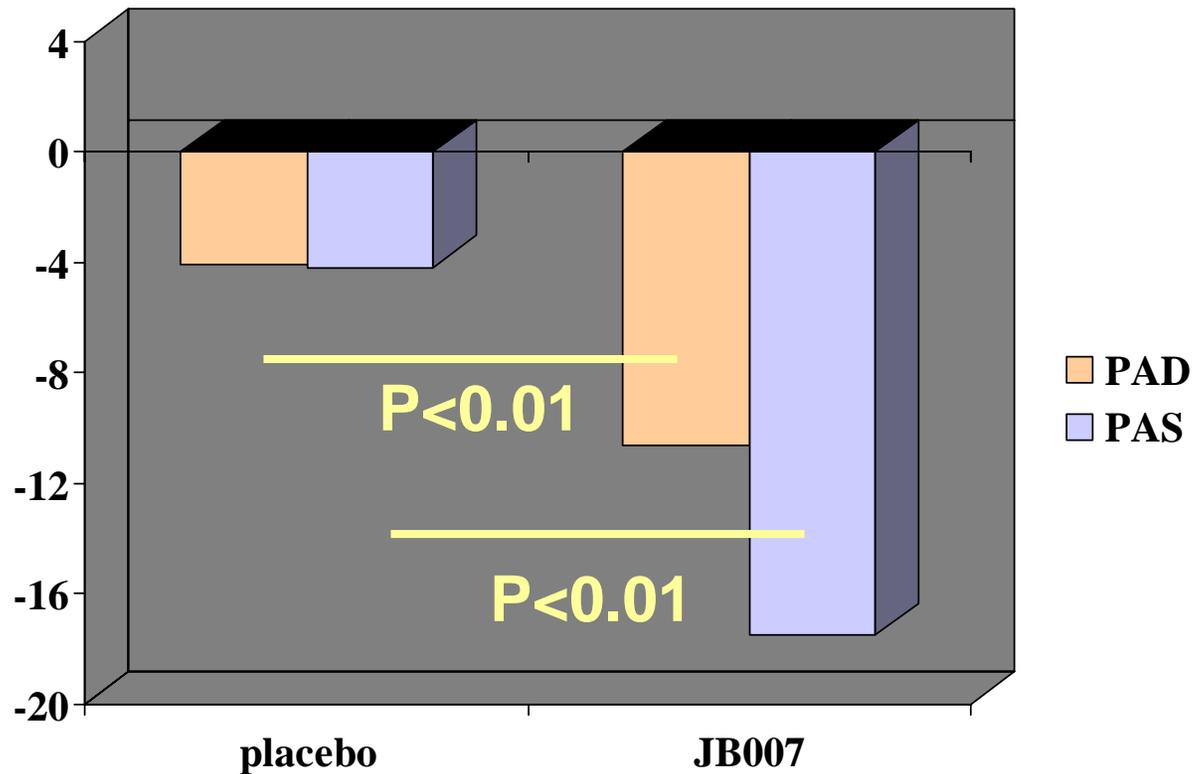
nifédipine 2-3

amlodipine 35

JB007 24

Effets antihypertenseurs du JB007 75 mg/j

Baisse de la pression artérielle (mmHg),
mesurée AVANT la prise du cp du matin,
après 2 mois de traitement (n= 50 sujets par groupe)



Effets antihypertenseurs du JB007

Phase IIb: Relation effet-dose

Etude contrôlée :

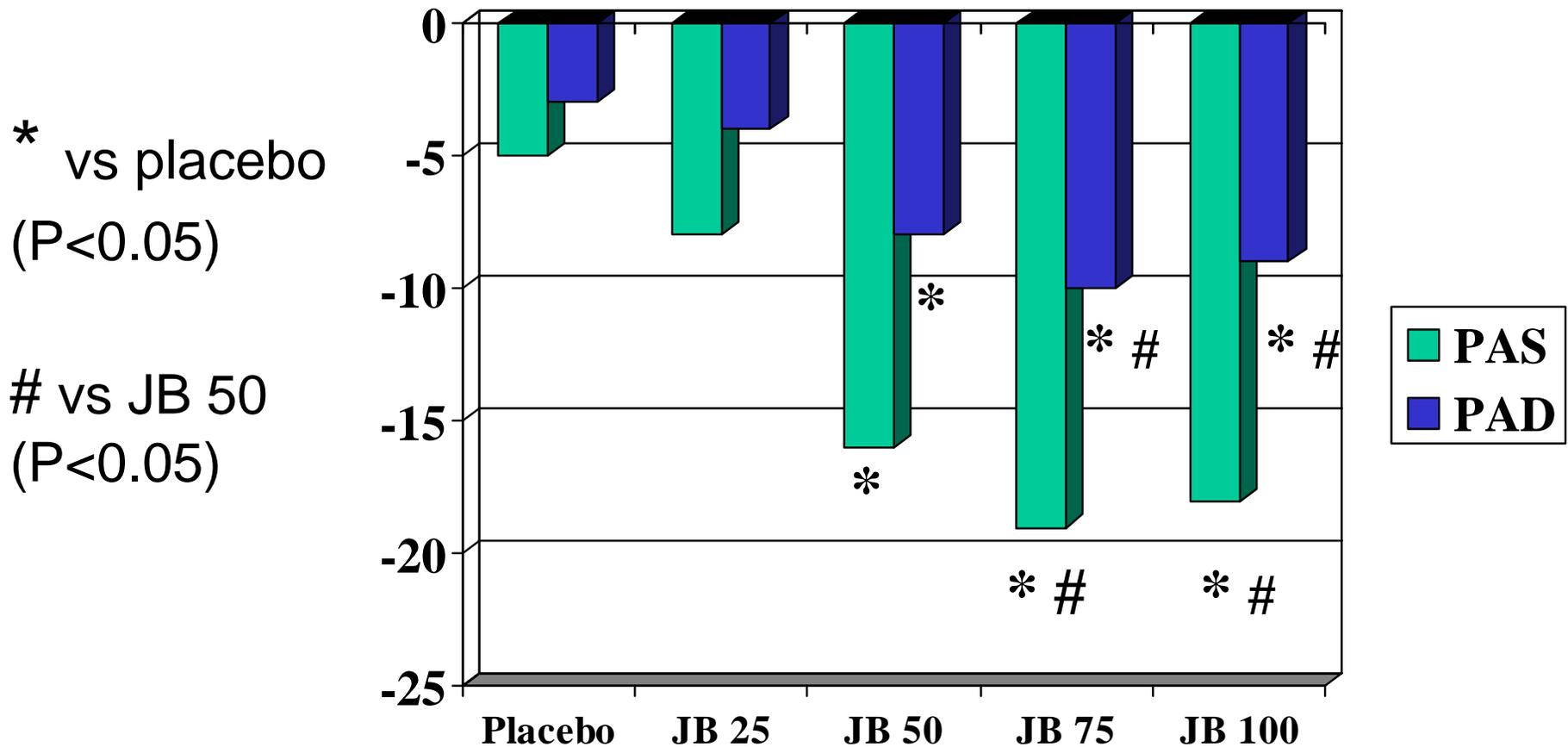
- Randomisée, allocation aléatoire
- En double insu
- En groupe parallèles (30 patients par groupe)
- Durant 2 mois
- *versus* placebo

Critère de jugement : pression artérielle

- mesurée au bras
- sphygmomanomètre
- pression artérielle systolique
- pression artérielle diastolique

Effets antihypertenseurs du JB007 (simulation)

Baisse de la pression artérielle (mmHg)
après 2 mois de traitement par JB007
cp à 25, 50, 75 et 100 mg



Effets antihypertenseurs du JB007

Phase III : Efficacité clinique

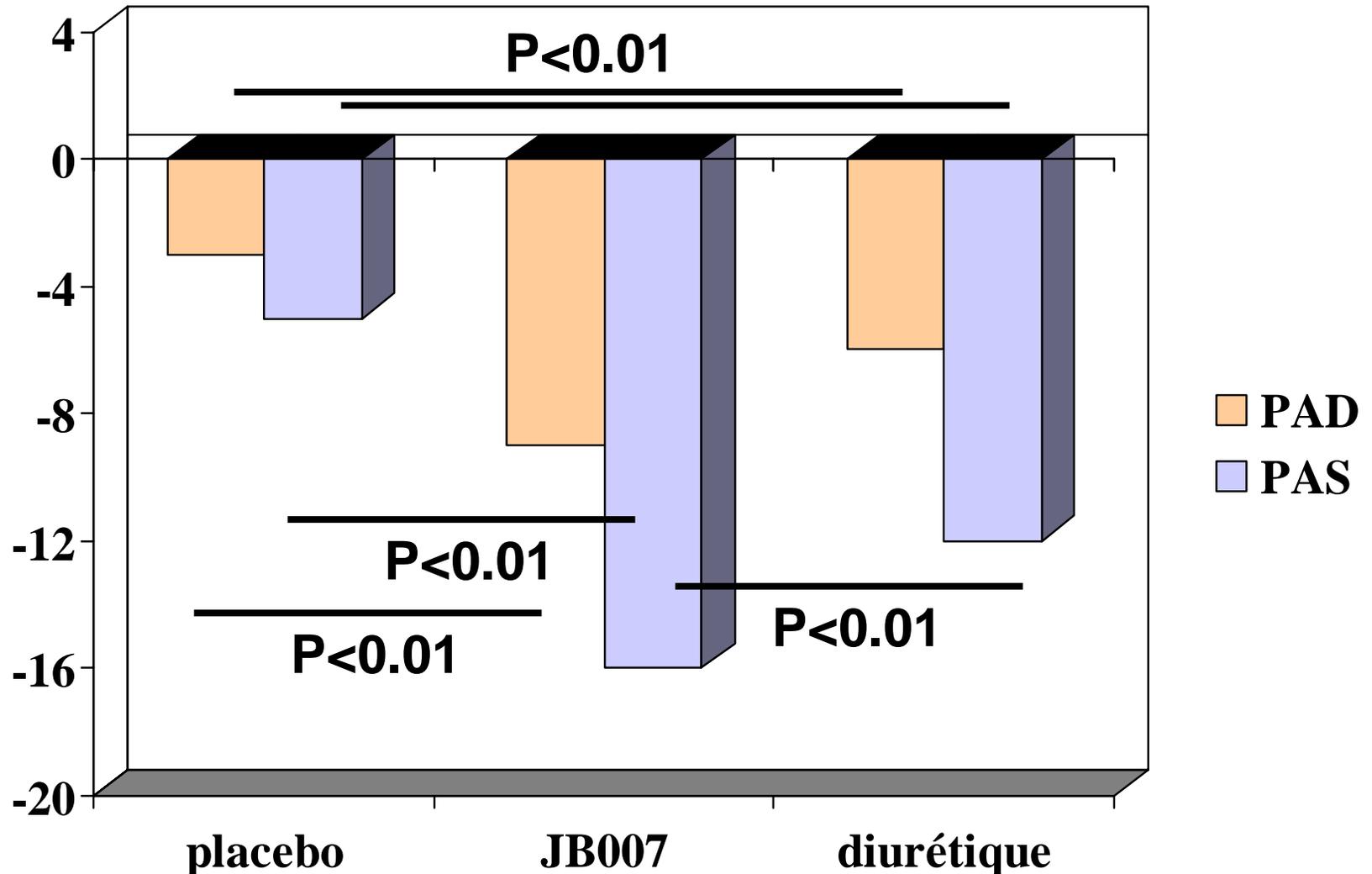
- dose initiale et dose d'entretien
- fréquence des prises
- PIVOT : efficacité dans l'HTA du sujet d'âge moyen
- Efficacité dans des groupes particuliers
- PIVOT : comparaison aux anti-HTA de référence:
 - dans la classe
 - d'une autre classe

Effets antihypertenseurs du JB007 75 mg/j

Comparaison à un diurétique

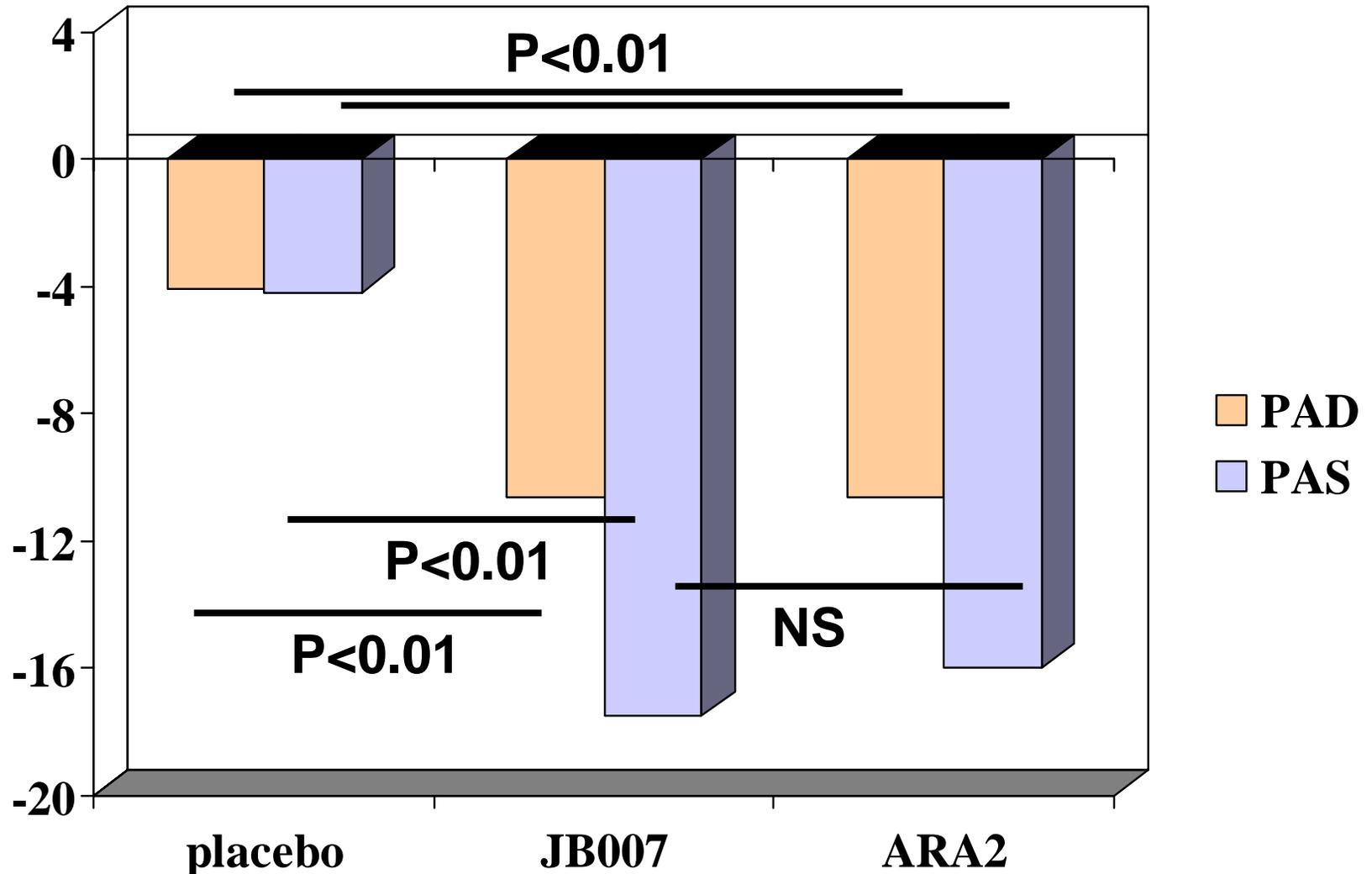
Baisse de la pression artérielle (mmHg),

après 2 mois de traitement (n= 50 sujets par groupe)



Effets antihypertenseurs du JB007 75 mg/j

Comparaison à un antagoniste des récepteurs de l'Ag II
Baisse de la pression artérielle (mmHg),
après 2 mois de traitement (n= 50 sujets par groupe)



FIN