

Dans les coulisses de la recherche clinique

Le rôle des biostatistiques vers l'approbation FDA

YAZANN LIYOUS

15 janvier 2025

*Conférence pour étudiants du 1er cycle - DMS
Université de Montréal*



Agenda

01

Les bases

*Mon parcours
Intro aux CRO*

02

Les études cliniques

*Résumé des phases
Les rôles du statisticien*

03

Exemple d'étude

*Soulagement pour
l'arthrose?*

01

INTRODUCTION

Mon parcours

Stage:
Ministère
Santé &
Services
Sociaux

Maîtrise en Stats
UdeM 2018-2020

Université
de Montréal

Bacc en Maths
Orientation Stats
UdeM 2015-2018

Stage:
Ministère
Santé &
Services
Sociaux

**Apprenti
en programmation
statistique**
Veristat
2020

VERISTAT

Biostatisticien I
Veristat
2020-2021

Biostatisticien Senior
Advanced Clinical
2022+
2022: *Biostatisticien II*
2021-22: *Biostatisticien I*

 **Advanced Clinical**

Mon emploi actuel



- ✓ **Siège social:**
Chicago
- ✓ **Poste de travail:**
100% à distance
- ✓ **Équipe:** 8
statisticiens et 20
programmeurs
SAS

Avantages

- Flexibilité & autonomie
 - Accès à plus de talents
-

Inconvénients

- Communication
- Équilibre vie professionnelle / vie personnelle

CRO: c'est quoi?

C

Contract

R

Research

O

Organization

**Entreprise spécialisée
dans la recherche
clinique externalisée**

RÔLE

Accompagne les entreprises pharmaceutiques, biotechnologiques et médicales dans le développement de nouveaux traitements

SERVICES OFFERTS

Gestion des essais cliniques (phases I à IV)

Support réglementaire et obtention des autorisations (FDA, Santé Canada, EMA, etc)

Analyse de données et rédaction scientifique

Surveillance post-commercialisation

OBJECTIF

Accélérer le développement des médicaments tout en respectant les normes de qualité et de conformité

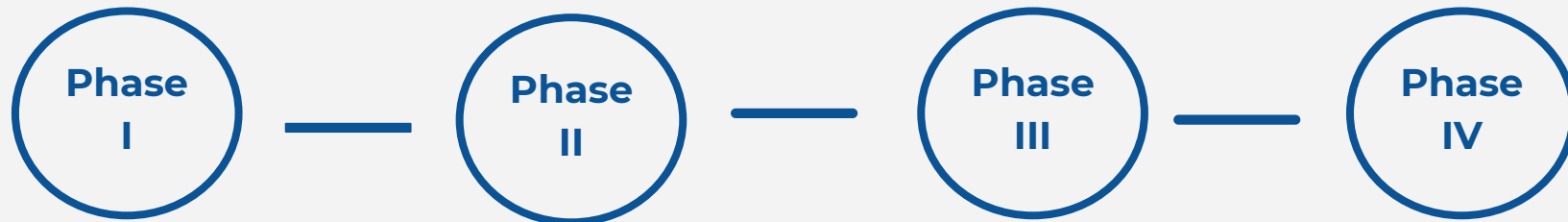
AVANTAGE

Réduction des coûts et gain de temps pour les entreprises sponsors

02

LES ÉTUDES CLINIQUES

Phases d'une étude clinique



1ère administration à l'Homme

- Test sur un petit groupe de volontaires sains (20-100)
- Évalue la sécurité, les doses et les effets secondaires

Tolérance & efficacité

- Études sur un groupe plus large (100-300 patients)
- Teste l'efficacité du traitement et continue d'évaluer la sécurité

Comparaison avec placebo / référence

- Essais sur un grand nombre de patients (300-3 000+)
- Confirme l'efficacité, surveille les effets secondaires, et compare au traitement standard

Effets à long terme

- Surveillance post-commercialisation
- Évalue les effets à long terme et l'utilisation dans des populations plus larges

Les rôles d'un statisticien



**CONCEPTION DU
PROTOCOLE**



**COLLECTE DE
DONNÉES**



**ANALYSE
STATISTIQUE**

Les rôles du statisticien

Conception du protocole: Calcul de la taille d'échantillon



Pourquoi?

Garantir une puissance statistique suffisante (généralement 80-90 %) pour détecter un effet réel.

Éviter les études sous-dimensionnées (manque de puissance) ou surdimensionnées (gaspillage de ressources)



Revue de la littérature



Identifier des études similaires pour établir des hypothèses solides.

Utiliser des données publiées sur :

- Les taux de réponse pour des traitements similaires.
- La variabilité des mesures ou des résultats dans des populations comparables.

Données ou hypothèses nécessaires

Effet attendu : La différence entre les groupes (par ex., différence moyenne ou taux de réponse).

Variabilité des données : Estimée par l'écart-type ou la proportion de succès.

Niveaux de risque :

- Alpha (erreur de Type I) : Probabilité d'un faux positif (en général 5 %).
- Beta (erreur de Type II) : Probabilité d'un faux négatif, liée à la puissance ($1 - \beta$).

Adaptation aux groupes de traitement



Besoin d'hypothèses spécifiques pour chaque groupe (traitement, placebo, etc.)

Par exemple :

- Taux de réponse attendu pour chaque groupe.
- Écart-type estimé pour les mesures continues.

Les rôles du statisticien

Conception du protocole: Choix des critères d'évaluation

Définir les critères principaux et secondaires

- Critère **principal** : Mesure clé pour évaluer l'objectif principal de l'étude (par ex., taux de survie, réduction des symptômes).
- Critères **secondaires** : Mesures complémentaires pour explorer d'autres aspects (par ex., qualité de vie, biomarqueurs).

Caractéristiques d'un bon critère d'évaluation

- Pertinent cliniquement : Aligné sur les besoins des patients et les objectifs médicaux.
- Mesurable avec précision : Données objectives ou reproductibles (par ex., biomarqueurs, scores validés).
- Sensibilité au changement : Capacité à détecter des différences entre les groupes de traitement.

Considérations statistiques

- Nature des données : Variables continues (par ex., tension artérielle), catégoriques (par ex., succès/échec), ou temporelles (par ex., temps jusqu'à un événement).
- Risque d'erreur multiple : Planifier pour limiter les comparaisons inutiles ou redondantes.

Les rôles du statisticien

Conception du protocole: Choix des méthodes statistiques

Modèles adaptés à la nature des données

Données suivant des distributions
classiques = **Paramétriques**
(tests-t, ANOVA)

Données avec peu d'hypothèses sur
distribution = **Non paramétriques**
(test de Mann-Whitney)

Données temporelles = **De survie**
(Kaplan-Meier, régression de Cox)

Prise en compte des covariables

*Ajuster pour des
variables influentes (par
ex., âge, sexe,
comorbidités) pour
affiner les analyses*

Planification des analyses intermédiaires

*Prévoir des analyses en
cours d'étude pour évaluer
la sécurité ou l'efficacité
précoce, tout en
contrôlant l'erreur
statistique*

Collaboration interdisciplinaire

*Assurer que les méthodes
statistiques sélectionnées
répondent aux objectifs
médicaux et
réglementaires*



Les rôles du statisticien

Collecte de données

QUOI?

collecte
+
validation
+
préparation
des données
pour l'analyse

COMMENT?

1. Enregistrer les données des patients via des systèmes de collecte électronique de données (EDC, ex: Zelta, Medidata).
2. Saisie des données directement sur le site de l'étude par les investigateurs (données brutes).
3. Identification des variables clés à collecter.

Les rôles du statisticien

Collecte de données: nettoyage & préparation des données

ÉTAPE 1

Nettoyage des données

Identification et correction des anomalies via des requêtes envoyées aux sites.

Vérification que les données capturées reflètent fidèlement la réalité clinique.

ÉTAPE 2

Base de données verrouillée (*Database Lock*)

S'assurer que les données sont complètes et prêtes pour l'analyse.

Vérification que tout est conforme au plan d'analyse statistique.

Garantir la conformité des données avec les exigences des agences comme la FDA ou l'EMA.

Les rôles du statisticien

Analyse statistique: rédaction du plan de randomisation

Objectifs principaux

Garantir une répartition aléatoire des patients entre les groupes de traitement

Réduire les biais et équilibrer les facteurs de confusion potentiels.

Méthodes

Définir les paramètres de randomisation : blocs, stratification, etc.

Utiliser des algorithmes pour générer des listes de randomisation robustes.

Documenter et sécuriser le processus pour garantir son intégrité.

Collaboration avec les équipes cliniques pour intégrer le plan dans les systèmes EDC.

Les rôles du statisticien

Analyse statistique: le plan d'analyse statistique («SAP»)

Objectifs

Décrire en détail toutes les analyses statistiques prévues avant le verrouillage des données
Inclure les hypothèses, modèles statistiques, et méthodologies pour tester les objectifs principaux et secondaires

Rôle du biostatisticien

Rédiger le SAP en alignement avec le protocole d'étude et les réglementations FDA.

Collaborer avec les cliniciens pour s'assurer que le plan reflète les objectifs médicaux.

Définir les approches pour gérer les données manquantes, les covariables et les analyses sous-groupes.

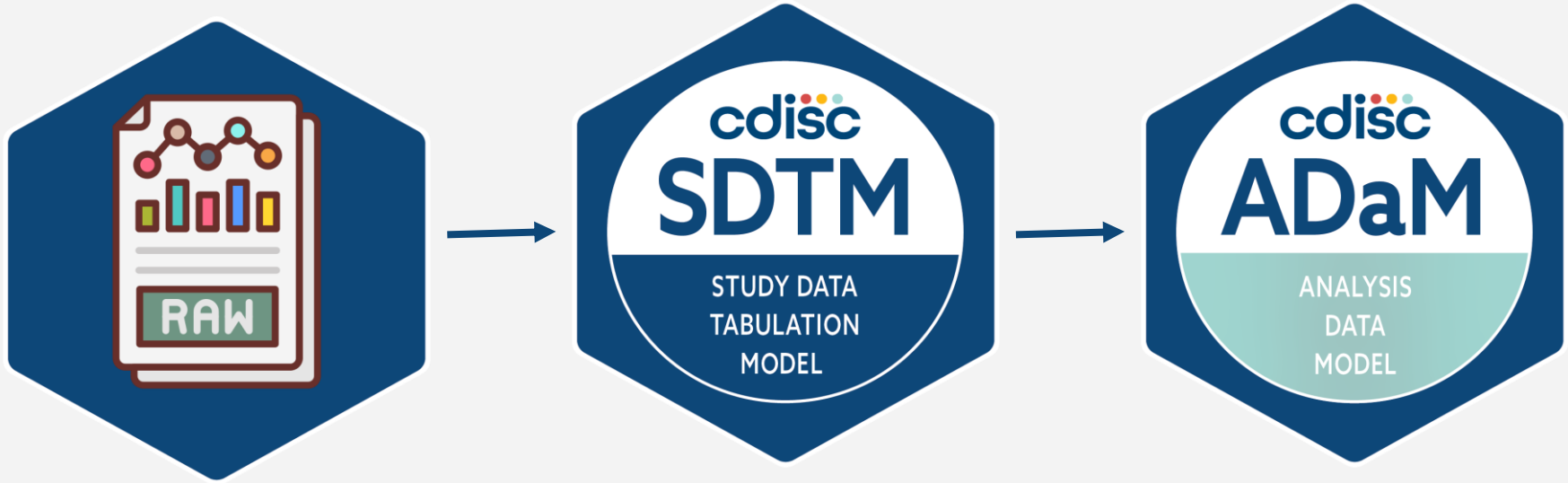
Validation & Approbation

Le SAP est soumis à la FDA pour révision et approbation avant la conduite des analyses

Toute modification ultérieure doit être documentée pour garantir la transparence

Les rôles du statisticien

Analyse statistique: programmation des jeux de données STDM et ADaM



Les rôles du statisticien

Analyse statistique: programmation finale des résultats

Gestion des données manquantes

Type de données manquantes (MCAR : aléatoires, MAR : dépendantes de données observées, MNAR : non aléatoires)

Méthodes telles que l'imputation unique, les imputations multiples, ou les modèles mixtes pour gérer les données manquantes et minimiser les biais.

Analyses intermédiaires

Surveiller efficacité + sécurité pendant l'étude

Décision de poursuivre, arrêter ou modifier l'étude

Contrôle de qualité (QC)

Programmation effectuée en parallèle par deux programmeurs indépendants

Comparaison des résultats pour identifier et corriger les écarts

Vérification rigoureuse pour garantir l'exactitude et la conformité des TLFs

03

EXEMPLE D'ÉTUDE

L'étude clinique

**INJECTIONS À BASE
DE CELLULES**



CORTICOSTÉROÏDES

POUR LA DOULEUR AU GENOU DANS L'ARTHROSE :

UN ESSAI RANDOMISÉ DE PHASE 3

nature medicine



Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02632-w>

**Cell-based versus corticosteroid injections
for knee pain in osteoarthritis: a randomized
phase 3 trial**

*Étude publiée dans **Nature Medicine** en novembre 2023,
visant à évaluer l'efficacité de différentes injections pour le
traitement de l'arthrose du genou*

Contexte



MALADIE

Arthrose du genou

Maladie dégénérative courante provoquant douleur et limitation fonctionnelle

TRAITEMENTS ÉVALUÉS

Injections de corticostéroïdes

Concentré de moelle osseuse autologue

Cellules stromales dérivées de tissu de cordon ombilical

Fraction vasculaire stromale

PARTICIPANTS

440 patients répartis en 3 groupes de traitement, chacun avec un groupe témoin recevant des CSI

RÉPARTITION

Randomisation avec un ratio 3:1 (par exemple, 120 patients recevant le traitement à base de cellules et 40 recevant des CSI par groupe)

Objectifs et critères d'évaluation



OBJECTIF PRINCIPAL

Comparer la réduction de la douleur entre les groupes à 12 mois

CRITÈRES D'ÉVALUATION

- Échelle visuelle analogique (EVA) pour la douleur.
- Score de douleur du Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)
- Analyses effectuées:
 - Comparaison des changements moyens des scores EVA et KOOS entre les groupes de traitement et les groupes témoins à différents moments.
 - Utilisation de modèles statistiques pour ajuster les covariables pertinentes.



Résultats principaux

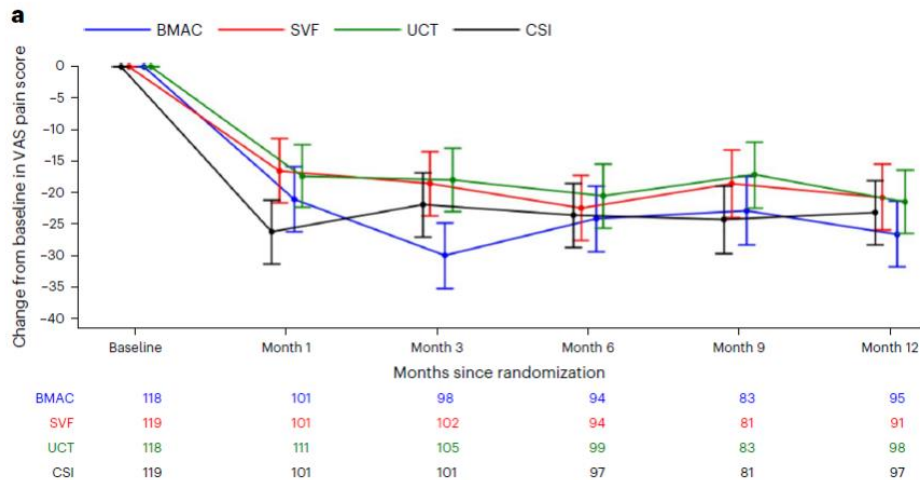
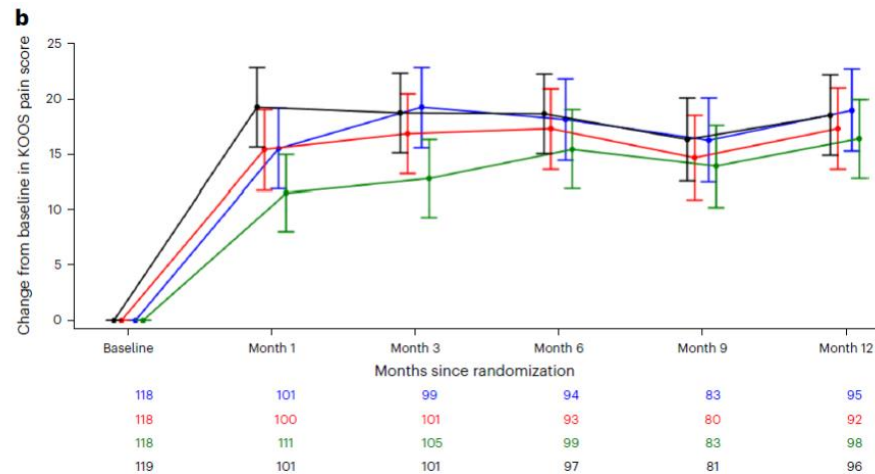


Fig. 2 | Primary outcome measures over time. a,b, Results of primary outcome change from baseline for VAS pain (a) and change from baseline for KOOS pain score (b) by treatment group and months since randomization. The time trend lines are the model-based means and 95% CIs. The vertical lines are the 95% CIs. Sample sizes for each treatment group at each time point are reported below each figure.



Résultats principaux

Efficacité

12 mois post-injection, 0/3 injections à base de cellules n'ont montré de supériorité par rapport au CSI en termes de réduction de la douleur

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Aucun changement significatif des scores d'arthrose à l'IRM par rapport au départ.

Sécurité

Aucun événement indésirable grave lié aux procédures n'a été rapporté.

QUESTIONS?

MERCI

Yazann Liyous