

Approches Statistiques et Visuelles de l'analyse de la Sécurité du Médicament et Médecine Personnalisée

Dr. Valérie Nedbal

SAS Institute GmbH, In der Neckarhelle 162, D-69118 Heidelberg, Allemagne

Le challenge de la revue des essais cliniques est l'inefficacité de l'analyse de la sécurité du médicament qui restreint la détection rapide et facile de risque de sécurité rapidement durant le développement du médicament. L'inefficacité se traduit pour la plupart du temps par un processus de « reporting » statique, obsolète, et fastidieux ; par un manque de standardisation de collecte des données dans différentes études, et la façon dont elles sont perçues et présentées peuvent différer selon les études ; peu ou pas de cohérence dans la façon dont le processus de suivi médical est effectué, documenté et communiqué ; mauvaise présentation des données, et il est difficile d'obtenir une vue d'ensemble au niveau du patient, etc...

Quel est le risque de rester tel quel? Un des risques est la réduction de la collaboration entre les groupes d'examineurs médicaux. Les graphiques visuels étant seulement accessibles aux cliniciens, restent déconnectés des approches statistiques. Ainsi, un risque plus élevé d'identifier de faux signaux de sécurité en est une des conséquences. L'enjeu est de mettre les patients et l'entreprise en danger. Alors, la question est innovation ou stagnation ?

Les logiciels statistiques JMP[®] de SAS offrent de nouvelles façons d'explorer interactivement les données de sécurité dans les essais cliniques, qui rationaliseront le processus de la revue pour tous les types de chercheurs cliniques. Le lien entre l'analyse statistique avancée et les graphiques dynamiques, donne de nouveaux moyens aux chercheurs d'explorer les données de manière plus efficace et plus rapide. En combinant les capacités visuelles d'exploration de JMP avec la rigueur statistique de SAS, il facilite la migration des graphiques statiques à l'exploration visuelle des graphes dynamique et interactif. Les produits JMP augmenteront l'efficacité du processus d'examen de la sécurité en fournissant un environnement de collaboration pour tous types d'examineurs dans le monde clinique.

L'étude clinique utilisée lors de la présentation est la suivante: 906 sujets, qui ont eu une hémorragie méningée⁽¹⁾, ont été traités à la Nicardipine.

Des médicaments antagonistes du calcium ont été proposés pour une utilisation chez les patients avec une hémorragie récente d'anévrisme méningée en raison de leur capacité à bloquer les effets d'une grande variété de substances vasoconstricteurs sur les artères cérébrales *in vitro*. Il a été suggéré que ces agents peuvent donc être utiles pour améliorer le vasospasme cérébral et de ses conséquences ischémiques qui compliquent fréquemment l'hémorragie méningée.

¹ Une hémorragie méningée est le saignement dans l'espace sous-arachnoïdien, la zone comprise entre l'arachnoïde et la pie-mère qui entoure le cerveau. Cela peut se produire soit spontanément, généralement à partir d'un anévrisme cérébral rompu, ou peut résulter d'une blessure à la tête.

La Nicardipine est un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et l'angine. Elle appartient à la classe des bloqueurs des canaux de calcium. Ce médicament est plus sélectif pour les vaisseaux sanguins cérébraux et coronaires. La Nicardipine est un vasodilatateur puissant qui réduit la résistance périphérique totale et abaisse la pression artérielle et donc réduit le risque d'hémorragie supplémentaire.

Tous les patients ont été inclus dans une étude aléatoire en double aveugle, 449 patients ont reçu le traitement Nicardipine tandis que 457 ont reçu le placebo. La Nicardipine et le placebo ont été livrés en continu pendant 14 jours et les patients ont été suivis jusqu'à 120 jours après l'administration des médicaments. Les résultats ont été formatés selon le modèle CDISC (Clinical Data Interchange Standards, www.cdisc.org).

Nous présenterons un flux de travail qui comprend un ensemble complet d'analyses qui suit dans un ordre logique les directives réglementées par les autorités médicales. Nous traquerons les problèmes liés à l'innocuité du médicament par le biais de rapports statistiques intuitifs. Le processus d'analyse de la distribution démographique compare les distributions des variables démographiques dans les groupes traités par une analyse de la variance ou d'une analyse de contingence. Par ce biais, les chercheurs ont une vision instantanée des distributions hétérogènes et de peuvent vérifier la variation importante des caractéristiques démographiques au sein des différents groupes de traitement. L'ajout de filtres dans les tableaux de bords permet retirer l'information d'un sous-ensemble de patients selon le filtre appliqué.

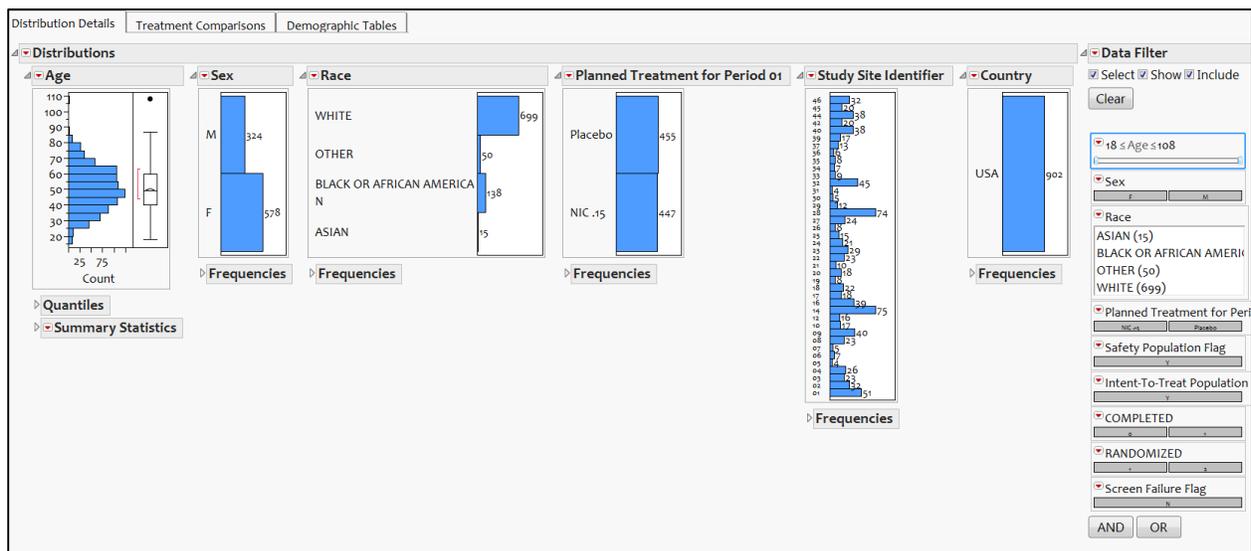


Figure 1 : Distribution des caractéristiques démographiques au sein d'une étude clinique.

Il est important de vérifier les écarts importants dans les taux de mortalité entre les différents groupes de traitement. Le logiciel inclut une procédure d'analyse des courbes de Kaplan-Meier qui compare les résultats de mortalité par groupe de traitement et génère des courbes de survie Kaplan-Meier interactifs avec les statistiques associées.

Une question cruciale de l'innocuité est de déterminer si des effets indésirables surviennent de manière disproportionnée dans les différents groupes de traitement. SAS a mis en place une variété d'applications pour résoudre ce problème. Une application puissante utilise des modèles mixtes. Cette application crible

tous les événements indésirables en effectuant une analyse de modèle mixte de la variance. Une analyse de variance séparée est adaptée pour chaque événement indésirable distinct. Des graphes innovants tels que le « Volcano » (Fig. 2), permet le dépistage rapide et efficace de la sévérité des effets indésirables qui diffèrent entre les groupes de traitement.

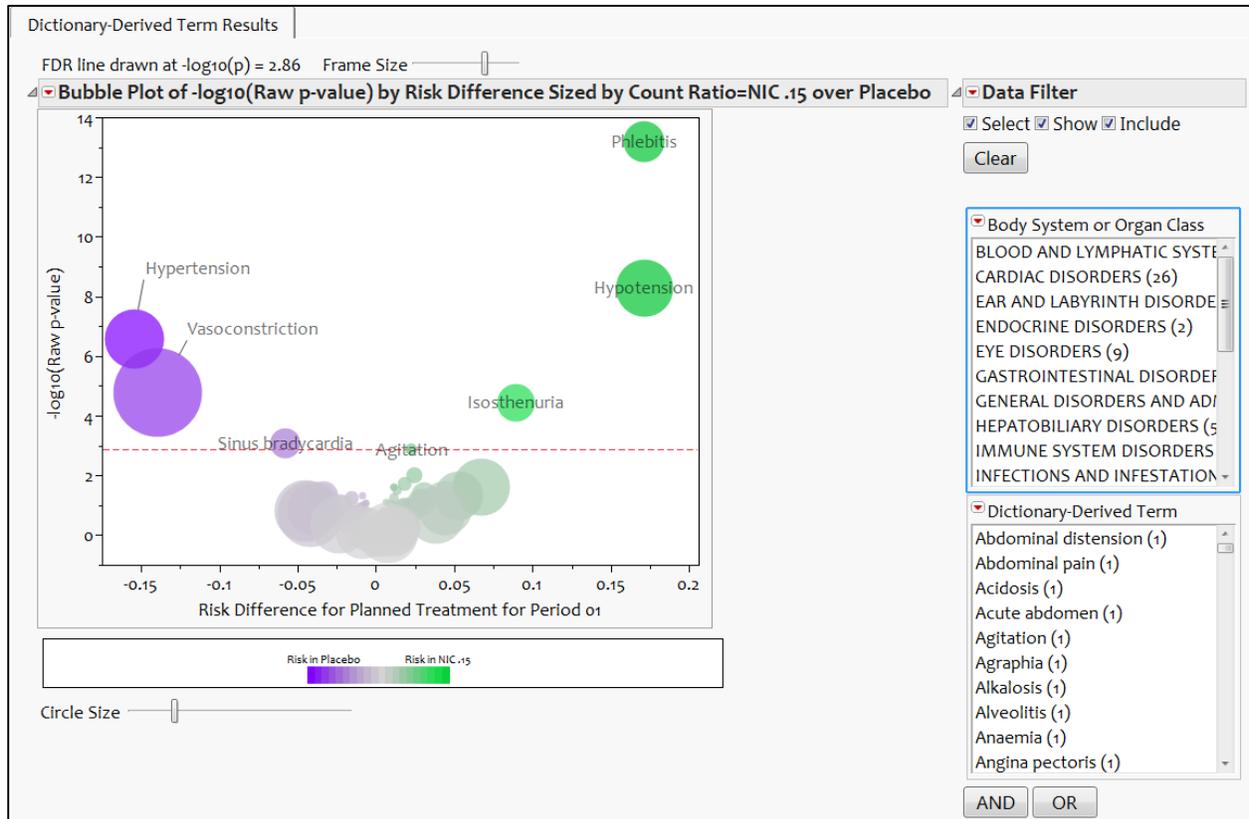


Figure 2 : Graphique de type « Volcano » pour identifier plus rapidement les signaux à risque.

Le profil de patients (patient profile) accessible à tout moment durant la revue, révèle graphiquement toutes les interventions, les événements et les résultats au cours de l'essai pour les patients individuels. Une nouvelle fonctionnalité permet également de comparer des informations sur plusieurs sujets en superposant leurs profils sur une ligne de temps unique (Fig. 3). Ceci permet d'identifier un groupe de patient ayant des traits communs et événements similaires.

Comment expliquer pourquoi un médicament peut être efficace chez un patient mais pas chez d'autres et pourquoi certains traitements peuvent provoquer des effets indésirables chez certains malades mais pas chez d'autres. Ceci révèle de la médecine personnalisée.

La médecine personnalisée est une approche récente et innovante fondée sur la connaissance des bases moléculaires des maladies. Elle consiste à choisir le traitement le plus adapté en fonction du profil biologique du patient et en fonction des caractéristiques moléculaires de sa maladie.

Une signature moléculaire du patient peut en effet diagnostiquer et prédire l'effet du médicament qui mènera à une prescription de ce dernier plus ciblée, sécuritaire et efficace. L'identification de biomarqueurs des groupes de patients telles que marqueurs génétiques, métabolites, peptides, est essentiel à constituer ce profil biologique. Ceci aura recours à des analyses statistiques poussées.

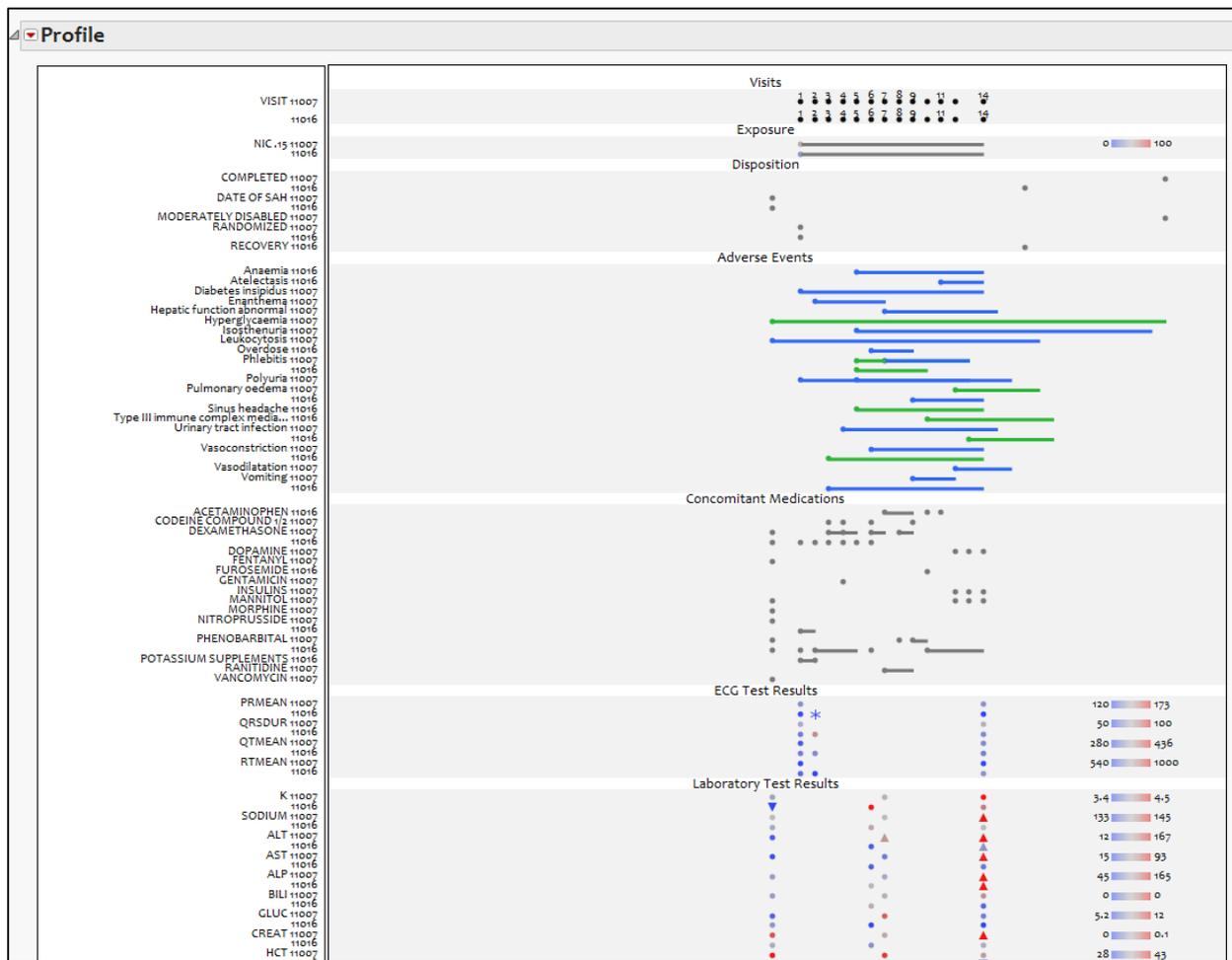


Figure 3 : Superposition de profils de patients afin d'identifier les points communs entre différents patients.

Durant la présentation, nous verrons comment les outils JMP peuvent aider le monde scientifique à identifier ces biomarqueurs. Par le biais d'analyse tel que l'identification de la structure de la population via une analyse de composantes principales PCA ou une mise à l'échelle Multiple Dimension Scale. Le logiciel permet également des calculs des matrices des relations de partage d'allèles, d'IBD et d'IBS et d'identifier des profils de patients à génotypes similaires. Il est également possible de réaliser une méta-analyse Genome Wide Association pour permettre d'identifier les biomarqueurs associés avec un trait médicamenteux particulier.

A l'aide de modèle prédictif, tel que régression, arbre de décision, forêt aléatoire, les outils de JMP nous permet de réduire le nombre de biomarqueurs pour sélectionner que ceux qui ont une contribution importante dans le modèle. Ayant recours à la validation par « holdback », permettant de construire un modèle plus robuste et fiable, cette technique permet d'éviter le sur-ajustement qui pourrait induire en erreur sur des jeux de données future. La méthodologie de validation utilisée est la suivante : elle assigne de manière aléatoire les données à trois sous ensemble. Chacun de ces sous ensemble a un rôle différent à jouer dans la construction du modèle. Le jeu dit d' « apprentissage » est utilisée à construire le modèle.

Le jeu de « validation » est utilisée afin d’assurer que le modèle ne sur-ajuste pas et peut être utilisé de manière fiable sur d’autres données à venir. Le jeu de « Test » permettra de vérifier la robustesse du modèle.

Le modèle développé nous permettra à identifier la signature moléculaire des patients (Fig.3) et à établir un pronostic clinique de patients et de choisir un traitement le plus adapté en fonction du profil biologique du patient.

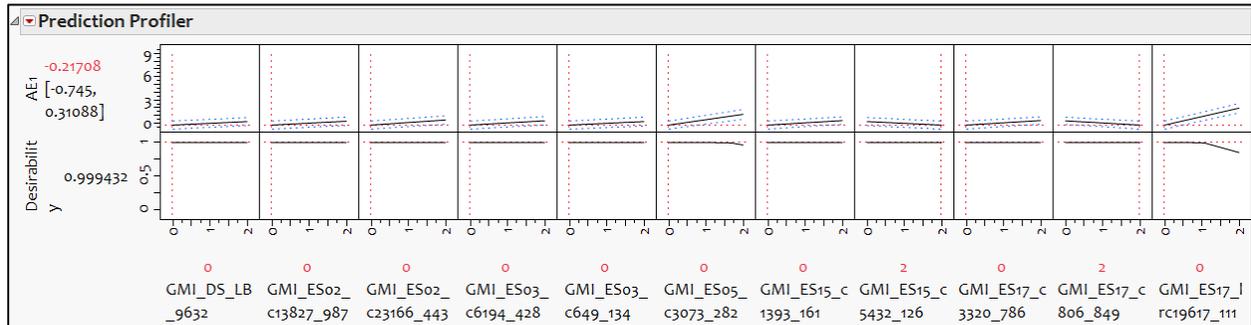


Figure 3 : Visualisation du modèle par le biais du profileur de prévision afin d’identifier la signature moléculaire des patients.

Toutes ces mesures, permettent le développement de diagnostics prédictifs robustes et fiables qui, à leur tour, contribueront au développement de la médecine personnalisée.