



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre : 2504

**MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**DESIGNS D'ESSAIS CLINIQUES COMPLEXES EN ONCOLOGIE :  
DEFINITIONS, ANALYSES ET ETUDES DE CAS**

Présenté par Aubin GRANDVAL

Soutenu le 19 décembre 2023 devant le jury constitué de

GODET Julien, Directeur de thèse et Président du jury

FANOUILLERE Karen, membre du jury

ÉTIENNE-SELLOUM Nelly, membre du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg

<b>Doyen</b>	Esther KELLENBERGER
<b>Directeurs adjoints</b>	Julien GODET
	Béatrice HEURTAULT
	Emilie SICK
<b>Directeur adjoint étudiant</b>	Léo FERREIRA-MOURIAUX
<b>Responsable administrative</b>	Rachel MOUEZY

### LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs :

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOULANGER	Parasitologie
Line BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal DIDIER	Biophotonique
Saïd ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie GEOFFROY	Microbiologie
Philippe GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves PABST	Droit Economie pharm.
Françoise PONS	Toxicologie
Valérie SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence TOTI	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Biogalénique
Catherine VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal WEHRLÉ	Pharmacie galénique

#### Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET	Biostatistiques – science des données
Jean-Marc LESSINGER	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

#### Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu FÖHRER	Pharmacie d'officine
Philippe GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe NANDE	Ingénierie pharmaceutique

#### Maitres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha BATOOL	Biochimie
Martine BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa BOMBARDA	Biophysique
Aurélie BOURDERIDUX	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela CHIPER	Pharmacie biogalénique
Gillaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie KARPENKO	Pharmacochimie
Nathalie NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie PERROTEY	Parasitologie
Romain PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice RASSAM	Microbiologie
Eléonore REAL	Biochimie
Andreas REISCH	Biophysique
Ludivine RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole RONZANI	Toxicologie
Emilie SICK	Pharmacologie
Yaouba SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERRAND	Physiopathologie
Nassera TOUNSI	Chimie physique
Aurélie URBAIN	Pharmacognosie
Bruno VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria ZENIOU	Chimiogénomique

#### Maitres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Nelly ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent GIES	Immunologie

#### Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek BENDJAMA	Production de médicaments anticancéreux
Maxime PETIT	Pharmacotechnie
Damien REITA	Biochimie



# SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## REMERCIEMENTS

Merci à mon directeur de thèse et président du jury **Julien GODET**, d'avoir accepté de m'accompagner tout au long de ce travail de thèse. Il a fait preuve d'une grande clarté, disponibilité et m'a apporté les informations et remarques nécessaires au bon déroulement de cet exercice. La qualité de ses enseignements a contribué au choix d'orienter cette thèse ainsi que le début de mon parcours professionnel dans le domaine du développement clinique.

Je tiens à remercier **Nelly ÉTIENNE-SELLOUM** d'avoir accepté de faire partie du jury et de m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail. Je tiens également à souligner la qualité de ses enseignements auxquels j'ai eu la chance d'assister au cours de mes études.

Je remercie **Karen FANOILLERE** d'avoir accepté d'étudier mon travail de thèse. Je profite également de cette opportunité pour réexprimer ma gratitude à son égard pour de nombreuses raisons. J'ai eu beaucoup de chance d'avoir la possibilité d'effectuer la découverte du monde de l'industrie pharmaceutique au sein de son équipe. Cette période de première insertion dans le monde professionnel est à la fois charnière et unique. Je suis conscient de la chance d'avoir pu la traverser dans des conditions idéales. Ces conditions idéales découlent en grande partie des qualités professionnelles, intellectuelles et humaines de Karen.

Je remercie également tous **les membres de l'équipe de la Pharmacie du Parc** qui m'ont accompagné de ma 2<sup>ème</sup> à ma 5<sup>ème</sup> année d'étude de pharmacie. J'ai beaucoup appris sur le métier de pharmacien d'officine au contact de tous les membres de l'équipe.

Je remercie tous **les enseignants de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg** qui m'ont permis de cultiver ma passion pour la pharmacie, d'acquérir les compétences nécessaires pour me lancer sereinement dans ma carrière et dans mes futurs projets.

Merci à mes amis,

**Harold et Janine**, pour cette quasi-décennie d'amitié strasbourgeoise. Vous avez joué un rôle majeur pour mon bonheur tout au long de ces années.

À la Tibetan Fox, **Erwan, Lucas et Kevin** pour l'ensemble des discussions, des rires, des voyages, des heures à réviser (peut-être trop tardivement) et tous les moments que j'ai pu passer à vos côtés.

Merci à toute l'équipe du Master 2 BP : **Mathilde S., Mathilde G., Silas, Charlotte et Nadir** pour cette dernière année pleine de fous rires.

À mes **amis d'alternance**, j'ai passé une belle année à vos côtés à découvrir le monde de l'industrie pharmaceutique et Paris. Vous avez transformé les jours ordinaires en jours ensoleillés.

**Clara**, merci pour l'ensemble du travail de relecture de cette thèse. Je sais à quel point ce travail ne représente qu'une infime partie de tout ce que tu as fait pour moi.

Merci à **l'ensemble de ma famille**, qui m'a permis de grandir jusqu'à pouvoir avoir la capacité de mener ma vie comme je la conçois et de m'avoir toujours soutenu dans mes choix. J'espère pouvoir vous rendre fier en échange de tous les efforts que vous avez fait pour moi.

Enfin, merci à Manon, tu as fait plus pour moi qu'aucun frère ne pourrait jamais attendre.

## TABLE DES MATIERES

<b>I. Introduction.....</b>	<b>1</b>
1) Médecine basée sur les preuves et designs historiques des essais cliniques.....	1
2) Recherche clinique en oncologie, spécificité et limite des designs historiques.....	3
a) La complexité et l'hétérogénéité intrinsèque aux cancers.....	3
b) La place centrale des biomarqueurs .....	5
c) Les principaux défis de la recherche clinique spécifique à l'oncologie.....	7
<b>II. Designs d'essais cliniques complexes.....</b>	<b>11</b>
3) Définitions.....	11
4) Cadre historique, législatif et documentaire.....	13
a) Cadre historique .....	13
b) Cadre législatif et documentaire.....	15
<b>III. Le concept central de « Master Protocol ».....</b>	<b>17</b>
1) Basket Trial .....	19
a) Définition, spécificité et structure .....	19
b) Analyse d'une étude exemple : MyPathway .....	21
c) Avantages et limitations .....	23
2) Umbrella Trial .....	27
a) Définition, spécificité et structure .....	27
b) Analyse d'une étude exemple : FOCUS4.....	29
c) Avantages et limites .....	33
3) Platform Trial .....	35
a) Définition, spécificité et structure .....	35
b) Analyse d'une étude exemple : I-SPY 2 .....	37
c) Avantages et limites .....	43
<b>IV. Analyses intermédiaires et designs adaptatifs .....</b>	<b>47</b>
1) Analyses intermédiaires .....	47
a) Définitions et objectifs : .....	47
b) Problématique des comparaisons multiples .....	49
d) Considérations éthiques, réglementaires et communication des résultats :.....	49
2) Designs adaptatifs .....	51

a) Définitions et catégorisation :.....	51
b) Avantages et limites des designs adaptatifs en oncologie :.....	57
<b>V. Designs utilisant des données externes ou historiques.....</b>	<b>59</b>
1) Définition, catégorisation et intérêt.....	59
2) Analyse d'une étude exemple : .....	61
3) Avantages et limites .....	67
<b>VI. Conclusion.....</b>	<b>72</b>

## ABREVIATION

<b><u>Abréviation</u></b>	<b><u>Signification</u></b>	<b><u>Traduction</u></b>
<b>APE</b>	Adaptive Population Enrichment	Enrichissement Adaptatif de la Population
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology	Société Américaine d'Oncologie Clinique
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events	Critères Communs de Terminologie pour les Événements Indésirables
<b>DMC</b>	Data Monitoring Committee	Comité de Surveillance des Données
<b>ECR</b>	Essai comparatif randomisé	-
<b>EMA</b>	European Medicines Agency	Agence Européenne des Médicaments
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration	-
<b>FNIH</b>	Foundation for the National Institutes of Health	Fondation pour les Instituts Nationaux de Santé
<b>GSR</b>	Group Sequential Design	Design Séquentiel de Groupe
<b>ICH</b>	International Council for Harmonisation	Conseil International d'Harmonisation
<b>MAMS</b>	Multi-Arm Multi-Stage	Multi-Bras Multi-Étapes
<b>NIH</b>	National Institutes of Health	-
<b>ORR</b>	Objective Response Rate	Taux de Réponse Objective
<b>OS</b>	Overall survival	Survie Globale
<b>pCR</b>	Pathologic Complete Response	Réponse Complète Pathologique
<b>PFS</b>	Progression-free survival	Survie sans Progression
<b>QoL</b>	Quality of life	Qualité de Vie
<b>RCB</b>	Residual Cancer Burden	Charge de Cancer Résiduelle
<b>RWD</b>	Real-world data	Données du Monde Réel
<b>SSR</b>	Sample Size Re-estimation	Ré-estimation de la Taille de l'Échantillon



## LISTE DES FIGURES ET TABLES

Figure 1 : Design classique d'un essai randomisé contrôlé en aveugle.....	2
Table 1 : Exemples d'éléments permettant de caractériser différents types de cancer.....	4
Table 2 : Exemples de biomarqueurs communément utilisés en oncologie .....	6
Figure 2 : Taux de survie à 5 ans et incidence de plusieurs types de cancer .....	8
Figure 3 : Schéma général de l'étude BATTLE .....	14
Figure 4 : CONSORT diagramme de l'étude BATTLE .....	14
Figure 5 : Représentation schématique simplifiée des trois principaux types de Master Protocol.....	18
Figure 6 : Représentation schématique simplifiée d'un Basket Trial .....	20
Figure 7 : Exemple de représentation des résultats d'un Basket Trial.....	20
Figure 8 : Design de l'étude MyPathway.....	22
Figure 9 : Types de tumeurs représentées au sein du Basket Trial MyPathway HER2.....	24
Figure 10 : Proportion des patients présentant des réponses partielles ou complètes en fonction du type de tumeur au sein de l'essai MyPathway HER2 .....	24
Figure 11 : Schéma d'un Umbrella Trial possédant un groupe contrôle externe .....	28
Figure 12 : Schéma d'un Umbrella Trial possédant des groupes contrôles internes .....	28
Figure 13 : Représentation schématique de l'étude FOCUS4 .....	30
Table 4 : Intervention et contrôle en fonction de la sous-étude et du profil de biomarqueur des tumeurs.....	30
Figure 14 : Proportion des patients présentant un état de survie sans progression au cours du temps, en fonction du bras de traitement.....	32
Figure 15 : Exemple de modifications majeures du programme FOCUS4 .....	34
Figure 16 : Comparaison d'une structure traditionnelle (a) et d'un Platform Trial (b) pour l'évaluation de 5 interventions.....	36
Figure 17 : Cycle d'adaptation de l'étude I-SPY 2.....	38
Figure 18 : Design de l'étude I-SPY 2.....	38
Figure 19 : Chronologie et résultats des sous-étude .....	40
Table 5 : Statuts des différentes sous-études .....	40
Figure 20 : Résultats d'efficacité de Neratinib par rapport au groupe contrôle, en fonction du profil de biomarqueurs .....	42
Figure 21 : Principe général d'un design adaptatif .....	52
Figure 22 : Différents sous-types de designs adaptatifs, leurs principes et des études exemples.....	52
Figure 23 : Représentation schématique d'un design GSR.....	54
Figure 24 : Représentation schématique d'un design MAMS .....	54

Figure 25 : Représentation schématique d'un design d'un essai "Seamless phase II/III" en oncologie .....	56
Figure 26 : Représentation schématique d'essais cliniques utilisant des données contrôles externes ou historiques .....	60
Figure 27 : Caractéristiques démographiques et pathologiques des patients (groupe A : patients recevant le traitement évalué, groupe B : données de patients historiques) .....	62
Figure 28 : Survie sans progression et survie globale des patients traités par docétaxel intermittent plus bicalutamide (groupe A) par rapport au groupe contrôle historique (groupe B).....	66
Figure 29 : Évaluation de la qualité de vie (QoL) avant et après la chimiothérapie chez les patients du groupe A et B .....	66
Figure 30 : Réduction des probabilités de décès des groupes traités par rapport aux groupes contrôles (en haut : groupe contrôle historique, en bas RCT classique) .....	70

# I. Introduction

## 1) Médecine basée sur les preuves et designs historiques des essais cliniques

La pratique médicale occidentale prend appui depuis les années 1980 sur l'approche dite de la « médecine basée sur les preuves » (1). Cette approche repose sur les principes d'utilisation, d'évaluation et de mise en pratique des preuves probantes issues de la recherche scientifique, dans l'optique d'optimiser les décisions et les interventions médicales. L'évaluation individuelle ou comparative de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament ou d'une intervention médicale sont des éléments centraux de cette approche. Les essais cliniques sont des études de recherche effectuées sur des participants humains permettant d'obtenir des preuves de haut niveau de robustesse. (2)

Dans cette optique d'obtention de preuves solides et significatives, de nombreuses stratégies et procédures furent développées pour réduire les différents biais pouvant affecter les résultats des essais cliniques. A titre d'exemple, les concepts d'analyse à l'aveugle, de randomisation, de groupe contrôle et la définition préalable d'un protocole précis et détaillé sont des éléments ayant permis d'assurer l'obtention de résultats de qualité. L'utilisation de méthodes statistiques préalablement définies et validées sur les données collectées au cours de l'étude permettent de tester différentes hypothèses qui pourront induire des changements dans les méthodes de prise en charge utilisées dans la pratique clinique.

Un design « classique » d'essai clinique simple cherchant à étudier l'efficacité d'un nouveau traitement est représenté dans la figure 1. Ce type d'étude est qualifié d'étude randomisée contrôlée en aveugle. L'idée principale est de séparer notre population d'étude en deux groupes (un traitement et un contrôle) de manière aléatoire. La mise en aveugle peut, en fonction des spécificités de l'étude concerner le patient, les soignants et/ou les évaluateurs. Un exemple d'analyse statistique simple adapté à ce design serait alors un test de comparaison des moyennes sur les valeurs d'un paramètre médical quantifiable définis préalablement dans le protocole. Ce type de schéma simple est communément utilisé dans la recherche clinique et permet d'obtenir des réponses robustes pour une majorité de problématiques médicales. Cependant, celui-ci fait face à plusieurs limites : l'étape de sélection des participants répond à des critères d'éligibilité stricts pouvant entraîner une perte de représentativité de la population de l'étude. Le nombre de patients nécessaires pour obtenir des résultats statistiquement significatifs peut parfois être élevé. Dans le cas de maladies à faible prévalence, il peut être difficile de recruter un nombre suffisant de participants. Enfin, ce schéma permet souvent l'étude d'un seul traitement sur un seul type de participant. Cette limite majeure entraîne la nécessité de mettre en place de nombreuses études pour évaluer l'efficacité d'un traitement donné sur plusieurs pathologies, ou à l'inverse, évaluer plusieurs traitements pour une même pathologie.

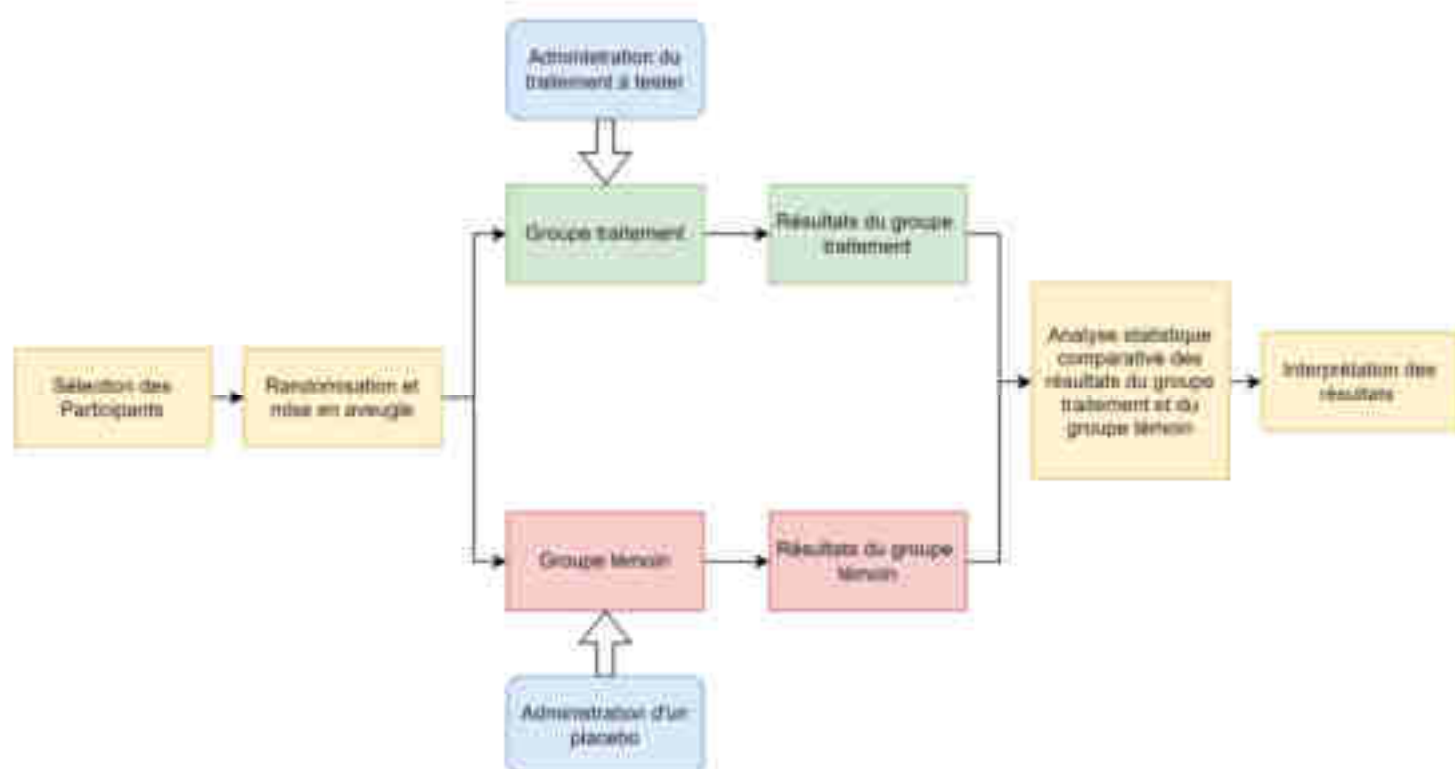


Figure 1 : Design classique d'un essai randomisé contrôlé en aveugle

## 2) Recherche clinique en oncologie, spécificité et limite des designs historiques

### a) La complexité et l'hétérogénéité intrinsèque aux cancers

L'oncologie est la branche de la médecine spécialisée dans l'étude, le diagnostic, le traitement et la prévention des cancers. Les cancers sont des maladies caractérisées par une multiplication anormales de cellules dans un tissu ou un organe du corps. Les cellules forment alors des masses de tissu appelées tumeurs. Le cancer peut affecter pratiquement tous les organes ou tissus du corps et se présenter sous de nombreuses formes différentes, il est reconnu qu'il existe plus d'une centaine de types de cancer différents. Leurs caractérisations peuvent s'effectuer en étudiant plusieurs paramètres tels que l'origine tissulaire des cellules cancéreuses, leurs localisations, leurs types de croissance, leurs caractéristiques histologiques, génétiques ou immunologiques (voir table 1).

Nous pouvons distinguer les cancers des autres catégories de maladie du fait de leurs complexités et leurs hétérogénéités à plusieurs échelles : de nombreux cancers s'expliquent en partie par des altérations génétiques (mutation, réarrangement chromosomiques, perturbations épigénétiques etc.). Chaque cancer peut présenter un profil génétique unique, engendrant une diversité des mécanismes amenant à la malignité des cellules le composant. Cette diversité explique également la forte variabilité d'efficacité des traitements d'un patient à un autre. Parallèlement à cette hétérogénéité génétique, il existe une variabilité histologique induite par différentes compositions cellulaires. Enfin, les manifestations cliniques sont également variables d'un patient à un autre. Par exemple, pour deux patients atteint d'un même type de cancer, les cinétiques de croissances tumorales peuvent varier. Certains patients développeront des métastases rapidement, quand d'autres masses tumorales suivront des croissances lentes.

Toutes ces sources de variations induisent une forte complexité et hétérogénéité des cancers engendrant des défis complexes pour les patients, les cliniciens et les chercheurs. Dans l'optique d'optimiser la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'un cancer, il convient de prendre en considération le plus de caractéristiques spécifiques de sa maladie.

Enfin, les pronostics vitaux des différents cancers varient fortement, avec des taux de survie à cinq ans pouvant aller de 5 - 10 % (Cancer du foie, du pancréas ou de l'œsophage) à 90 – 95 % (Cancer testiculaire, cancer des lèvres). L'urgence thérapeutique et la sévérité nécessite de prendre en considération de nombreuses questions aux dimensions éthiques et opérationnelles lors des phases de soins ou de recherches.

Caractéristiques des Cancers	Exemples de Cancers	Rationnel de caractérisation
Origine tissulaire	Cancer du sein	Cancer qui se développe dans les tissus du sein
	Cancer du poumon	Cancer qui affecte les tissus pulmonaires
	Cancer colorectal	Cancer qui se forme dans le côlon ou le rectum
	Cancer de la prostate	Cancer qui se développe dans la prostate
Croissance et propagation	Leucémies	Cancers qui affectent les cellules du sang et de la moelle osseuse
	Lymphomes	Cancers qui touchent les cellules du système lymphatique
	Sarcomes	Cancers qui se développent dans les tissus conjonctifs (os, muscle, graisse, etc.)
Classification histologique	Adénocarcinome	Cancer qui se développe à partir de cellules glandulaires
	Carcinome épidermoïde	Cancer qui se forme dans les cellules épithéliales
	Carcinome basocellulaire	Cancer qui se développe à partir de cellules basales de l'épiderme
	Lymphome de Hodgkin	Type spécifique de lymphome caractérisé par des cellules de Reed-Sternberg
	Lymphome non hodgkinien	Groupe de lymphomes qui n'inclut pas le lymphome de Hodgkin
Marqueurs génétiques	Mutations BRCA1 et BRCA2	Mutations génétiques liées à un risque accru de cancer du sein et de l'ovaire
	Mutations KRAS	Mutation génétique courante impliquée dans de nombreux cancers
	Fusion du gène BCR-ABL	Altération génétique fréquente dans la leucémie myéloïde chronique
Marqueurs tumoraux	Antigène prostatique spécifique (PSA)	Marqueur utilisé pour le dépistage et le suivi du cancer de la prostate
	Récepteurs HER2	Marqueur utilisé pour évaluer le statut HER2 dans le cancer du sein
	Marqueurs PD-L1	Marqueur utilisé pour évaluer l'expression de PD-L1 dans certains cancers et guider les traitements immuno-thérapeutiques
	Marqueur S-100	Marqueur utilisé pour identifier certains types de tumeurs, y compris le mélanome
	Marqueur CEA	Marqueur utilisé pour le dépistage, le diagnostic et le suivi de certains cancers, notamment le cancer colorectal
Profil d'expression génique	-	Analyse du profil d'expression des gènes pour étudier les caractéristiques moléculaires du cancer
Marqueurs immunologiques	Marqueur HER2	Marqueur utilisé pour évaluer l'expression de HER2 dans le cancer du sein et guider les traitements ciblés
	Marqueur E-cadhérine	Marqueur impliqué dans l'adhésion cellulaire et souvent altéré dans les cancers de la vessie

Table 1 : Exemples d'éléments permettant de caractériser différents types de cancer

## b) La place centrale des biomarqueurs

Au cours du printemps 2015, la FDA et le NIH mettent en place un groupe de travail commun afin d'harmoniser les termes utilisés lors du développement de produit médicaux. En 2016 paraît la ressource BEST (Biomarkers, EndpointS & other Tools) (3) (4) proposant des définitions majeures.

*« Biomarqueur : Caractéristique définie qui est mesurée en tant qu'indicateur des processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou des réponses à une exposition ou à une intervention, y compris les interventions thérapeutiques. Les caractéristiques moléculaires, histologiques, radiographiques ou physiologiques sont des types de biomarqueurs. »*

La recherche de biomarqueurs en oncologie présente de nombreux avantages pouvant avoir des impacts positifs significatifs sur le diagnostic, le traitement et la surveillance des cancers. Certains biomarqueurs peuvent être détectés dans les fluides corporels avant l'apparition de symptômes. Cela peut permettre une détection précoce du cancer pouvant améliorer les chances de succès des différents traitements. Ils peuvent également être pris en compte pour établir un pronostic d'une plus grande précision. Une des applications majeures de l'étude du profil de biomarqueurs d'un cancer est l'optimisation du choix et du suivi des stratégies thérapeutiques. Dans le cas d'un cancer du sein, plusieurs biomarqueurs jouent un rôle clé dans la stratégie de prise en charge :

Les récepteurs d'œstrogènes (ER) et de progestérones (PR) : la présence et/ou la surexpression d'un de ces marqueurs moléculaires induit une stimulation hormonale de la croissance de la tumeur. La présence de ces biomarqueurs permettra de qualifier le cancer d'hormonodépendant, et orientera la prescription d'une hormonothérapie (prescription d'anti-œstrogènes, d'anti-aromatase, progestatifs ou agonistes de GnRH). (5)

Le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) : l'excès de production de ce récepteur induit une accélération de la prolifération des cellules tumorales. Les anti HER2 (Lapatinib, Trastuzumab, Pertuzumab...) permettent de bloquer ces récepteurs, induisant un ralentissement voire un arrêt de la croissance de ces cellules.

Les biomarqueurs possèdent donc une place centrale dans la prise en charge oncologique, comprenant des intérêts diagnostic, de caractérisation, de choix et d'optimisation de la stratégie thérapeutique, mais également de suivi et d'évaluation de la réponse au traitement. Lors des phases de développement clinique d'un médicament oncologique, il convient naturellement d'inclure la notion de biomarqueur au cours de la conception des essais. Celle-ci peut se retrouver dans les éléments servant à caractériser la population cible, comme au sein des critères d'éligibilité. Si un biomarqueur est quantifiable, il est également possible de l'utiliser comme critère de jugement (« Endpoint ») d'un objectif principal, secondaire ou exploratoire d'une étude.

<b>Exemple de biomarqueurs</b>	<b>Types de biomarqueurs</b>	<b>Type de cancer associé</b>	<b>Intérêts</b>
ER/PR	Hormonal	Cancer du sein	Guidage du traitement hormonal, indicateur de pronostic
HER2	Protéique	Cancer du sein	Guidage du traitement ciblé, indicateur de pronostic
PSA (Antigène spécifique de la prostate)	Protéique	Cancer de la prostate	Détection et surveillance du cancer, guidage du traitement
EGFR (Récepteur du facteur de croissance épidermique)	Génétique	Cancer du poumon non à petites cellules	Guidage du traitement ciblé
BRCA1/BRCA2	Génétique	Cancer du sein, cancer de l'ovaire	Évaluation du risque, choix du traitement
KRAS	Génétique	Cancer colorectal, cancer du poumon non à petites cellules	Guidage du traitement ciblé, indicateur de pronostic
CA-125	Protéique	Cancer de l'ovaire	Détection et surveillance du cancer, guidage du traitement
BCR-ABL	Génétique	Leucémie myéloïde chronique	Guidage du traitement ciblé, surveillance de la réponse au traitement

Table 2 : Exemples de biomarqueurs communément utilisés en oncologie



Nous verrons également que de nombreux essais cliniques à la structure complexe utilisent des biomarqueurs dans le design même de leur protocole. Ces derniers peuvent jouer un rôle lors de l'attribution d'un bras de traitement ou d'une sous-étude à un patient donné. Ils peuvent également permettre l'adaptation du design d'un essai en cours, si par exemple, une analyse intermédiaire met en lumière une différence de réponse au traitement pour un groupe de patient présentant un profil commun de biomarqueurs.

### c) Les principaux défis de la recherche clinique spécifiques à l'oncologie

Une des conséquences directes de la diversité et de la complexité intrinsèque des cancers sur la mise en place d'essai clinique est la difficulté à généraliser les résultats obtenus grâce aux données recueillies pour un groupe de patients à un individu donné. Il est en effet difficile d'obtenir une population d'étude homogène et représentative sur l'ensemble des caractéristiques présentées précédemment. Le recrutement et la rétention des patients est également un défi de taille. Certains cancers présentant des caractéristiques spécifiques peuvent être rares et il est parfois difficile de recruter suffisamment de patients pour permettre l'obtention d'une puissance statistique suffisante.

La mise en danger du pronostic vital des patients à court et moyen terme implique l'impossibilité d'utiliser des groupes contrôles traités par placebo pour des raisons éthiques évidentes. Les candidats médicaments seront alors généralement confrontés aux médicaments de références utilisés dans cette indication. La toxicité de ces traitements faisant office de standards étant souvent importante, cela induit la nécessité de mettre en place une surveillance des patients plus rigoureuse et plus étendue dans le temps. Une importante réflexion autour du traitement des effets indésirables doit avoir lieu lors de la création des protocoles d'études. La faible marge de manœuvre clinique peut également impliquer la nécessité de changer rapidement de traitement en cas d'échec thérapeutique menant à une situation d'urgence.

Il est également à noter que les standards de références peuvent évoluer plus rapidement dans le domaine de l'oncologie, du fait de l'important effort mondial de recherche et développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les limites des structures historiques des essais cliniques viennent s'ajouter à la complexité intrinsèque de la recherche en oncologie. Certaines contraintes de ces deux domaines convergent pour former des problèmes complexes, comme la nécessité de recruter de nombreux patients pour obtenir des résultats significatifs, et la difficulté d'obtenir des échantillons homogènes de patients.

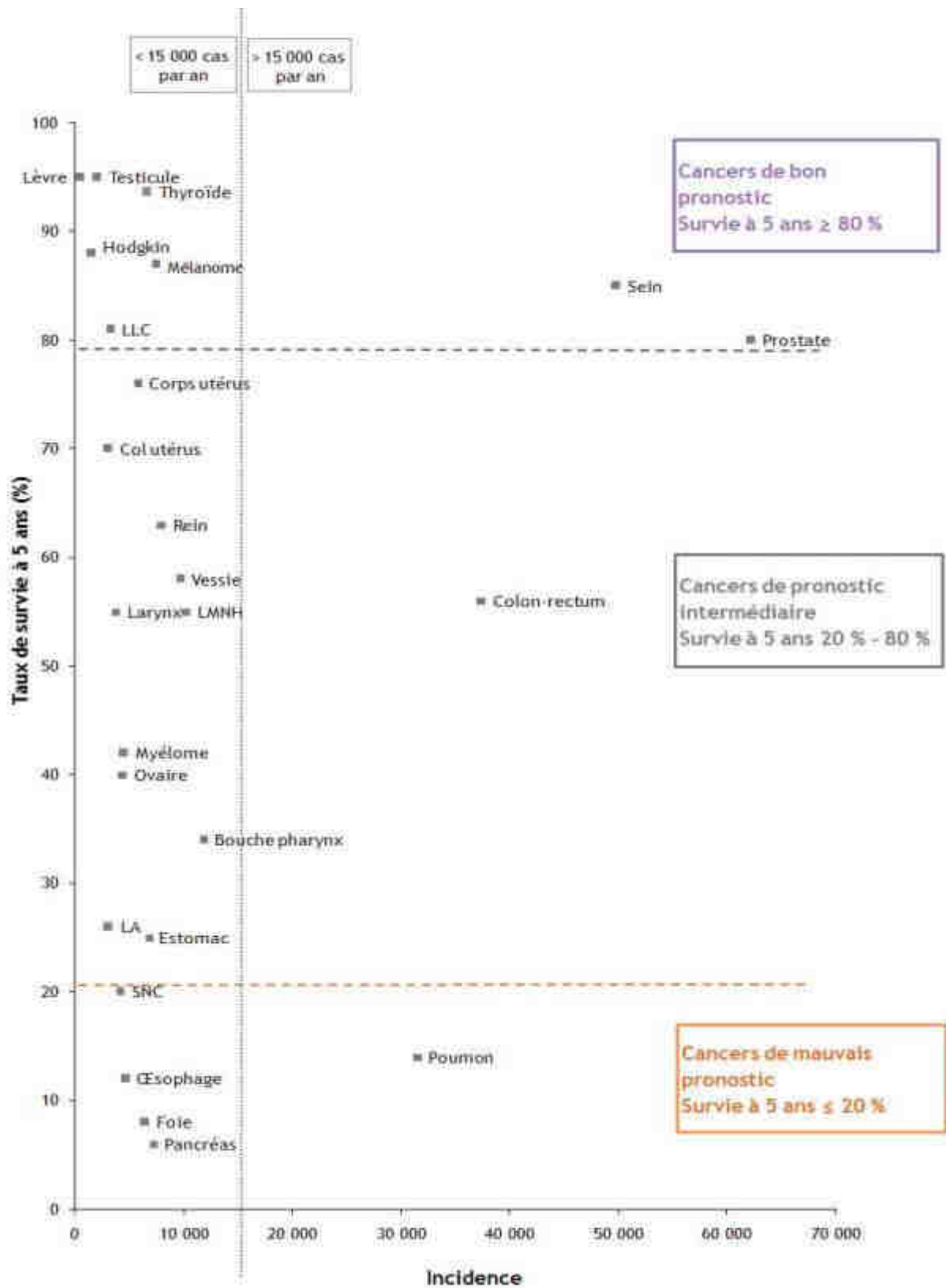


Figure 2 : Taux de survie à 5 ans et incidence de plusieurs types de cancer (INCA France)

Dans le but de réduire l'impact de ces limites, d'accélérer, d'optimiser et de réduire les coûts de la recherche clinique en oncologie, de nouvelles notions et de nouveaux designs ont été développés au cours des dernières décennies. Ces études aux designs innovants sont de plus en plus nombreuses, particulièrement dans ces indications.

Cette thèse s'attardera dans un premier temps à donner une définition générale des essais cliniques complexes, ainsi qu'à étudier les cadres historiques, législatifs et documentaires émis par les groupes de travail et autorités de références. La seconde partie de cette thèse aura pour objectif de définir la notion de « master protocol » et trois types particuliers de designs complexes : les Basket, Umbrella et Platform en étudiant leurs structures théoriques, puis en analysant des études utilisant de tels designs.

Les essais présentant des designs adaptatifs prenant appui sur de nombreuses analyses intermédiaires seront étudiés dans une troisième section. Enfin, nous étudierons les designs utilisant des données externes ou historiques avant d'émettre une conclusion générale sur les designs d'essais cliniques complexes.



## II. Designs d'essais cliniques complexes

### 1) Définitions

La notion de designs d'essais cliniques complexes (parfois appelés innovants), regroupe plusieurs domaines, eux-mêmes composés de nombreuses techniques et concepts. Ces designs utilisent des techniques avancées et non conventionnelles dans le but d'améliorer l'efficacité, la rapidité, la rentabilité et l'éthique des essais cliniques. Il est possible de caractériser ces études par opposition aux études possédant des designs « traditionnels » (voir table 2). Ces études sont souvent caractérisées par leurs capacités à s'adapter aux informations recueillies en temps réel, à tester plusieurs hypothèses à la fois et à cibler les populations de manière plus spécifique et plus efficace. La complexité de définition de ces designs provient du fait que pour une étude donnée, il est possible d'employer des concepts et des méthodes provenant de plusieurs types de designs différents, mais également de ne pas appliquer d'autres concepts pourtant habituellement utilisés.

Nous ferons le choix dans la suite de cette thèse de catégoriser ces designs complexes au sein de trois catégories principales :

- Les études comportant un Master Protocol et plusieurs sous-études et/ou cohortes suivant des règles d'organisation particulières.
- Les études au design adaptatif, permettant de modifier certains aspects de l'étude en cours en fonction des données accumulées.
- Les études incorporant des données externes ou historiques en complément des données patient recueillies au sein de l'essai.

Il convient de garder à l'esprit que pour une étude donnée, cette catégorisation n'est pas exclusive : il existe des essais cliniques composés d'un master protocol, de plusieurs cohortes, pouvant être adaptatifs et incorporant des données externes. Plusieurs de ces notions étant relativement récentes, il existe parfois de légères variations dans leurs terminologies et leurs interprétations. Nous pouvons retrouver ces variations au sein de la littérature scientifique, dans les documents opérationnels émanant des institutions et entreprises mettant en place ce type d'étude, mais également au sein des institutions faisant office d'autorité de référence (ICH, FDA, EMA etc.).

<b>Critères de comparaison</b>	<b>Essais cliniques « Classiques »</b>	<b>Essais cliniques « Complexes »</b>
Design général	Un traitement dans une population	Un ou plusieurs traitements dans une ou plusieurs populations
Nombre de sous-études et/ou de cohorte	Nulle ou faible	Fréquentes et parfois nombreuses
Système de phase	Un essai distinct par phase	Possibilité de fusionner plusieurs phases au sein d'un même essai (phase 2b et phase 3)
Randomisation	Ratio entre les bras de traitements définis à l'avance	Ratio pouvant être adapté au cours de l'essai
Population	Définie à l'avance	Pouvant subir des modifications au cours de l'essai
Nombre de bras	Limités quantitativement et déterminés au préalable Pas d'ajout ou de suppression de bras	Etudes pouvant contenir de nombreux bras de traitement différents Possibilité d'ajout et de suppression de bras au cours de l'essai
Analyses intermédiaires	Absentes ou peu fréquentes	Fréquentes
Sources de données utilisées	Données patient recueillies au cours de l'essai uniquement	Données patient recueillies au cours de l'essai Ajout de données historiques et/ou provenant de sources externes

**Table 3 : Exemples de critères permettant l'analyse comparative entre les essais cliniques « classiques » et « complexes »**

## 2) Cadre historique, législatif et documentaire

### a) Cadre historique

Il est communément admis que les essais randomisés contrôlés sont apparus sous leurs formes modernes avec l'étude du British Medical Research Council sur l'utilisation de la streptomycine pour le traitement de la tuberculose pulmonaire en 1948 (6). Cette étude fut utilisée comme point de repère méthodologique car elle détaillera avec soin, dans son protocole, des informations sur les méthodes de contrôle et sur l'assignement des traitements pour les participants. En 1962 (7), la Food and Drug Administration, pour donner suite à l'affaire de la thalidomide, va introduire l'amendement Kefauver-Harris. Cet amendement aura pour conséquence d'obliger les entreprises pharmaceutiques à procurer des preuves solides, issues d'études de toxicité et d'efficacité correctement contrôlées, lors d'une demande de mise sur le marché d'un médicament. Au début des années 1980, les essais randomisés contrôlés sont qualifiés de « gold-standard » en termes de méthodologie de recherche clinique, cette expression reste encore fréquemment utilisée (8).

C'est dans les années 1990 et au début des années 2000 que plusieurs groupes de recherche mettent en lumière des limites du système d'essais randomisés contrôlés. Des recherches actives ont lieu sur de nouvelles méthodes et concepts applicables au développement clinique (9). A titre d'exemple, John Whitehead développera en 1992 le concept d'essais cliniques séquentiels dans son ouvrage « The Design and Analysis of Sequential Clinical Trials » (10). Au sein de celui-ci, il détaille de nombreux principes se retrouvant aujourd'hui au sein des designs adaptatifs, comme les analyses intermédiaires ou les règles d'arrêts de traitements.

Au cours des années 2000, les premières études aux designs complexes incluant des Master Protocol et plusieurs sous-études fusionnées sont conçues et mises en place. Nous pouvons par exemple citer l'essai BATTLE (Biomarker-integrated Approaches of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination) (11) (12) dont la conception a débuté en 2005. Cette étude de phase II visait à évaluer l'efficacité de plusieurs thérapies ciblées pour le cancer du poumon. Les patients prenaient part à une étude préliminaire d'éligibilité et incluant une biopsie permettant d'évaluer 4 biomarqueurs spécifiques étant considérés comme des cibles potentielles de traitement. Cet essai proposait d'évaluer 4 thérapies ciblées spécifiques au sein d'une seule étude. La randomisation eut lieu en deux temps, une première randomisation classique, puis une seconde pouvant être qualifiée d'adaptative : l'assignation du bras de traitement pour un patient donné était influencée par les résultats des patients issus de la randomisation précédente ayant un profil similaire de biomarqueurs (voir Figure 3 et 4). Cette approche a permis d'optimiser le choix du traitement pour chaque cohorte de patients. Au-delà des résultats des différents traitements, cet essai a permis de démontrer que la randomisation en temps réel basée sur les biomarqueurs était possible à mettre en place au sein d'un essai clinique oncologique de phase II.

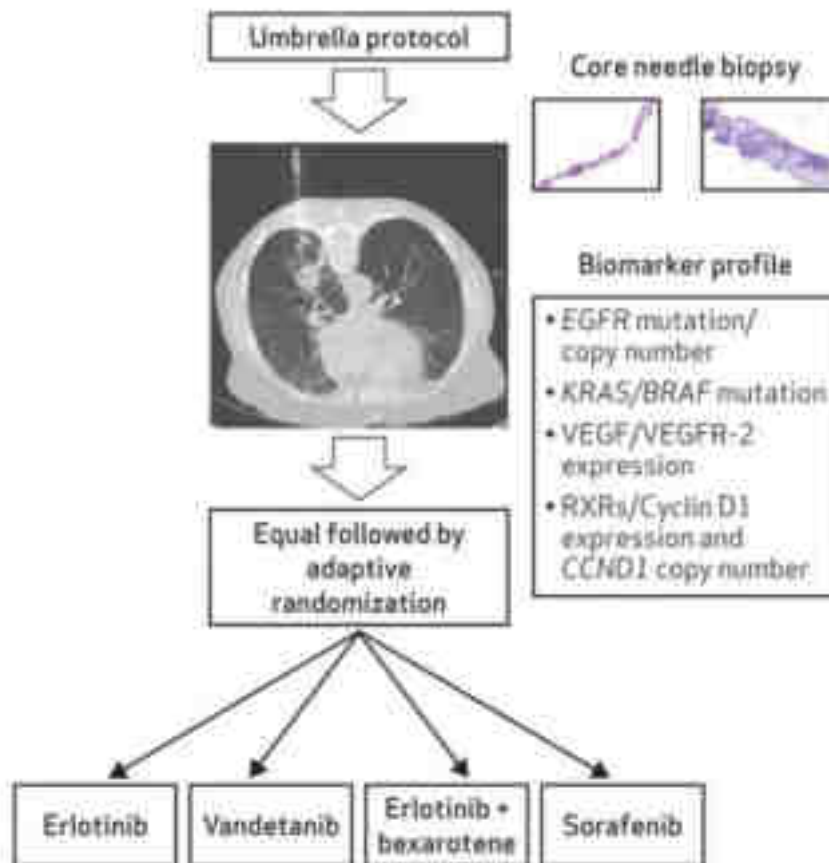


Figure 3 : Schéma général de l'étude BATTLE

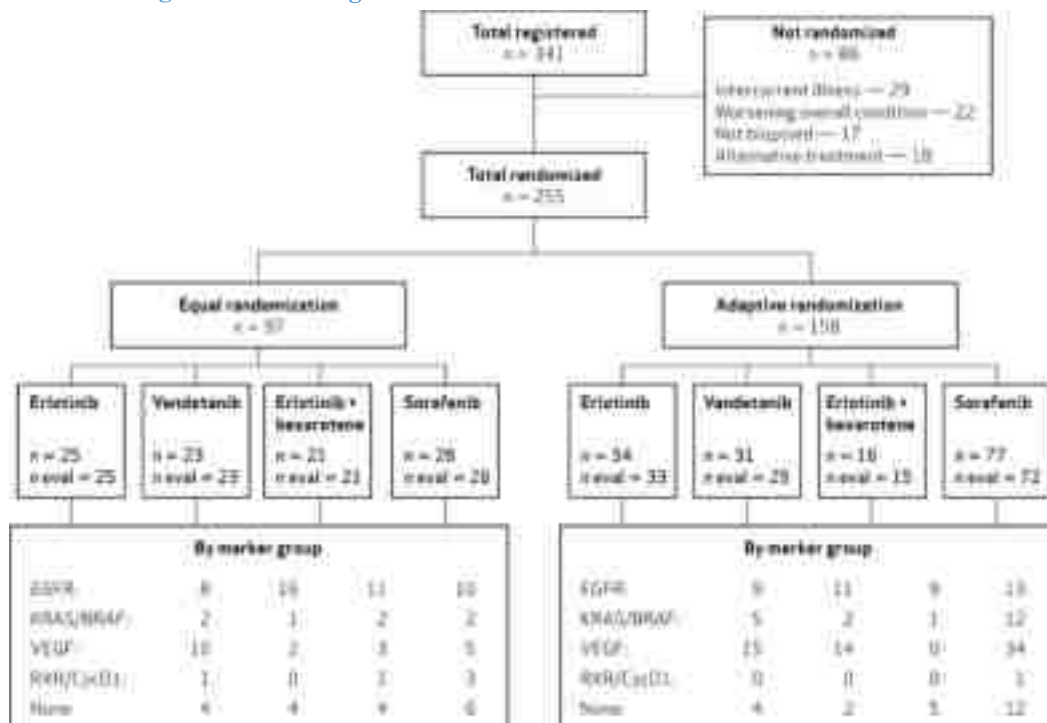


Figure 4 : Patient's flow diagram de l'étude BATTLE



## b) Cadre législatif et documentaire

Il convient de garder à l'esprit que les essais cliniques possédant des designs complexes doivent répondre aux mêmes exigences que les essais classiques. Le respect des bonnes pratiques cliniques et des normes éthiques pour la protection des participants demeure une obligation. Le cadre législatif peut également varier selon les régions et les autorités réglementaires locales, et chaque essai subira une évaluation préalable et doit être approuvé. La législation, les recommandations et les bonnes pratiques sont en constante évolution pour s'adapter aux méthodes de recherche et aux technologies développées.

La FDA a publié plusieurs types de documents, guides et recommandations sur ce sujet. En décembre 2019 est publié le guide « Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry » (13), décrivant les principes importants pour la conception, la conduite et la communication des résultats d'un essai clinique adaptatif à respecter lors d'une demande d'évaluation.

Concernant les Master Protocols, la version finale du guide « Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry » (14) est publiée en mars 2022. Celui-ci est centré spécifiquement sur le développement de médicaments dans le domaine de l'oncologie.

Enfin, sur les essais cliniques utilisant des données externes comme contrôle, la FDA a publié une version provisoire, en février 2023 du guide « Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products »(15). Ce guide traite à la fois des groupes contrôles historiques et des groupes contrôles simultanés externes à l'essai.

Au sein de l'Union Européenne, l'EMA a publié dès 2007 des réflexions sur les essais cliniques adaptatifs « Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design » (16).

L'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) a produit plusieurs documents proposant des lignes directrices en rapport avec les designs complexes. Nous pouvons citer par exemple les guidelines E9 et E9(R1) « Statistical Principles for Clinical Trials » qui ne sont pas spécifiques à notre sujet mais qui développent des notions proches. Il existe actuellement un projet débuté en juin 2018 ayant pour but d'aboutir à une guideline E20 EWG « Adaptative Clinical Trials »(17). De la même manière, un groupe de travail développe la future guideline M14 EWG « General principles on plan, design, and analysis of pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of medicines »(18). Ce document abordera probablement des notions transposables au sein des essais utilisant des données externes ou historiques.



### III. Le concept central de « Master Protocol »

En 2018, la FDA dans son document guide datant de 2018 « Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry », propose la définition suivante :

***Master Protocol*** : protocole conçu avec plusieurs sous-études, qui peuvent avoir des objectifs différents et impliquer des efforts coordonnés pour évaluer un ou plusieurs médicaments expérimentaux dans un ou plusieurs sous-types de maladie au sein d'une structure globale.

Plusieurs définitions de ce concept sont proposées par différentes autorités, mais il est possible d'identifier plusieurs notions récurrentes et importantes permettant de caractériser cette notion. Un master Protocol est tout d'abord un protocole que l'on pourrait qualifier de « principal, général ou parent ». Celui-ci définit des éléments s'appliquant communément à un ensemble de « sous-études » ou « sous-protocoles ». Ces derniers ont pour objectif de répondre à des questions distinctes tout en partageant les principaux éléments de conception caractérisant l'essai.

L'argument principal pour justifier d'un tel protocole est d'éviter de devoir mettre en place de nombreux essais cliniques pour pouvoir obtenir des réponses sur des problématiques présentant des similarités. La réduction du nombre d'études induit naturellement une baisse des coûts, des risques et temps nécessaires pour l'obtention d'une même quantité d'information. Tous les acteurs de l'écosystème de la recherche et du développement pharmaceutique peuvent bénéficier des avantages proposés par les Masters Protocol : les organismes de recherches et laboratoires pharmaceutiques privés peuvent réduire leurs coûts, accélérer le développement de leurs candidats médicaments et réduire les risques d'échec complet de leurs programmes de développement pour une molécule donnée. Du point de vue des autorités réglementaires, le concept de Master protocol permet de simplifier le processus d'examen et d'approbation de nouveau traitement en proposant un cadre unifié pour plusieurs sous-études. Cette unification peut aboutir à un gain de temps et une meilleure compréhension des informations émanant de ces essais. Cela induit également une réduction du temps et des ressources nécessaires au processus d'évaluation, notamment en simplifiant les comparaisons d'efficacité entre différents traitements.

Il existe principalement 3 sous-types de Master Protocol : les Basket Trial, Umbrella Trial et Platform Trial. Les éléments de design permettant de discriminer les Master Protocol en sous-types sont la division ou non des participants en plusieurs sous-populations, le nombre de traitements évalués au cours de l'étude et la flexibilité dans la modification des bras de traitements (voir Figure 5). Nous allons étudier en détail chacun de ces types de Master Protocol.

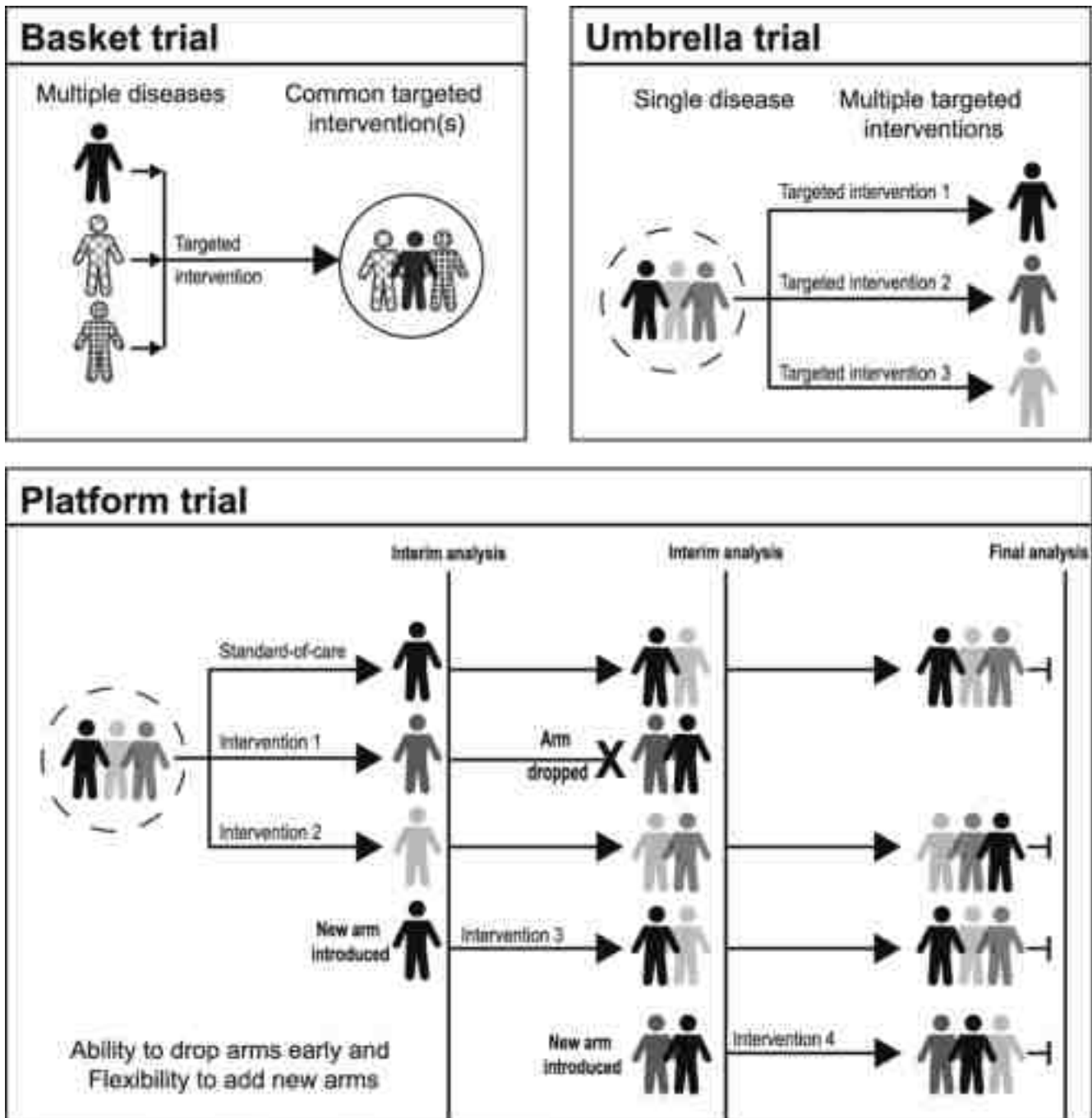


Figure 5 : Représentation schématique simplifiée des trois principaux types de Master Protocol (source : Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials : A landscape analysis of master protocols)

## 1) Basket Trial

### a) Définition, spécificité et structure

Le guide de la FDA, « Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry », propose en septembre 2018 la définition suivante d'un Basket Trial :

***Basket Trial*** : Protocole conçu pour tester un seul médicament expérimental ou une association de médicaments dans différentes populations définies par différents cancers, stades de la maladie pour un cancer spécifique, histologies, nombre de thérapies antérieures, biomarqueurs génétiques ou autres, ou caractéristiques démographiques.

Les figures 6 et 7 sont une représentation simplifiée d'un exemple théorique de Basket Trial : des patients présentant des cancers de différents tissus sont inclus au sein d'une même étude. Ces différents cancers ont en commun une mutation qui a permis le développement d'un traitement spécifique ciblé pour celle-ci. Ce traitement pourrait donc hypothétiquement présenter une efficacité sur différents types de cancer. Les différents types de patients sont alors regroupés dans un seul et même « panier » et suivent le même protocole de traitement. Lors de la phase d'analyse des données recueillies, les résultats pourront être à nouveau divisés en fonction de la pathologie initiale de chaque patient, permettant donc de conclure sur l'efficacité du traitement pour chaque pathologie. Ce design permettra donc de tester quatre hypothèses d'efficacité au cours d'un même essai. Comme tout essai clinique, l'obtention et l'analyse d'un ou plusieurs paramètres quantitatifs est nécessaire afin de pouvoir émettre des conclusions. Dans le cas d'un Basket Trial, ces paramètres peuvent être communs pour les différentes population étudiées et/ou spécifiques à chacune d'entre elles.

Le critère de discrimination des différents groupes est, dans notre exemple, le tissu présentant la pathologie cancéreuse. Il existe de nombreuses études utilisant d'autres types de critère comme le stade de développement de la maladie, la classification histologique du cancer, des caractéristiques démographiques du patient, la présence de biomarqueurs spécifiques etc. De la même manière, la caractéristique biologique commune permettant l'utilisation d'un traitement ciblé (dans notre exemple une mutation spécifique) peut être de différentes natures : mutation génétique spécifique (gène BRCA1, voie de signalisation biologique (PI3K/AKT/mTOR), marqueurs de surface cellulaire spécifiques (PD-L1). Le paramètre analysé est dans notre exemple commun à tous les types de populations.

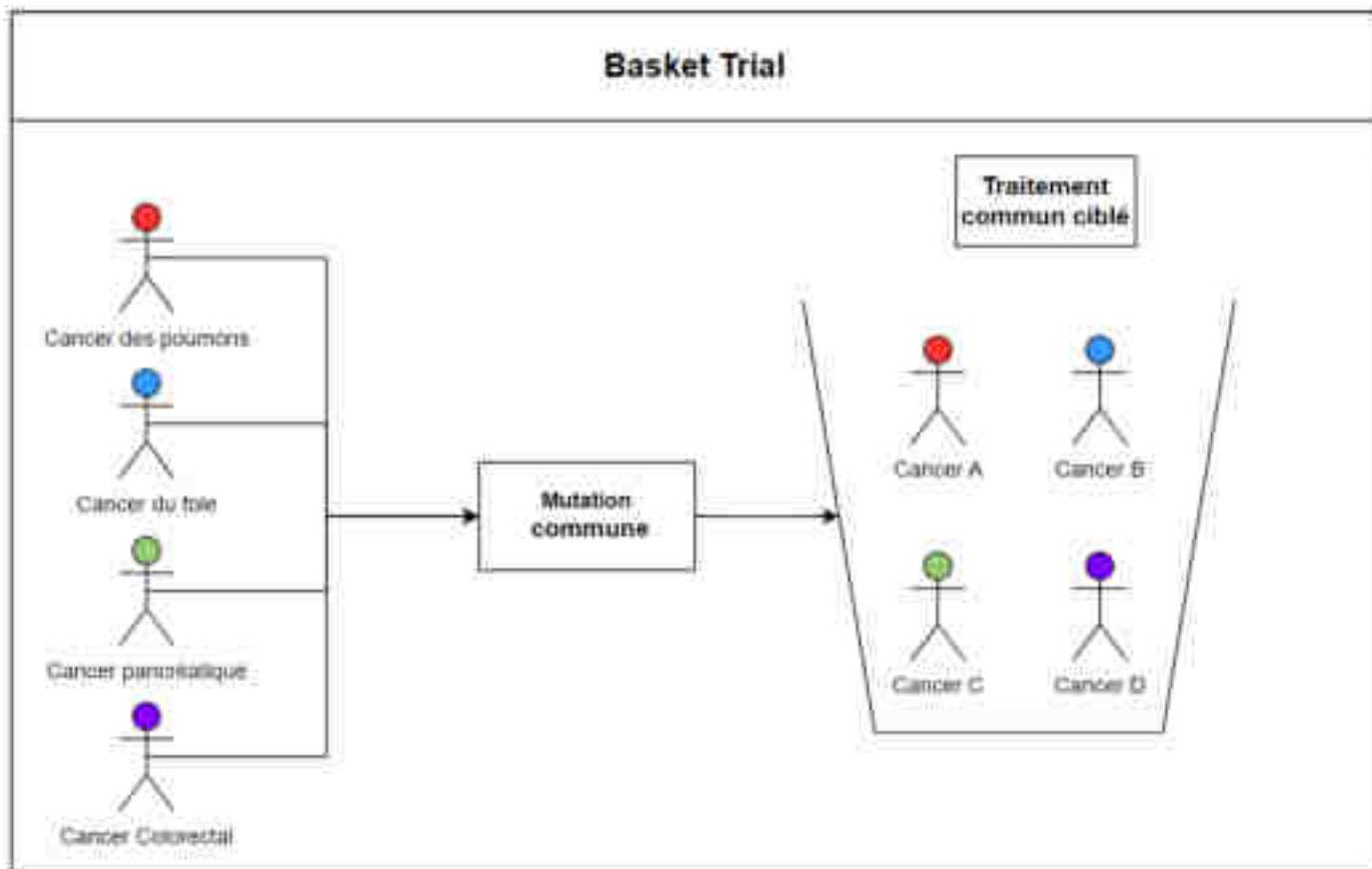


Figure 6 : Représentation schématique simplifiée d'un Basket Trial

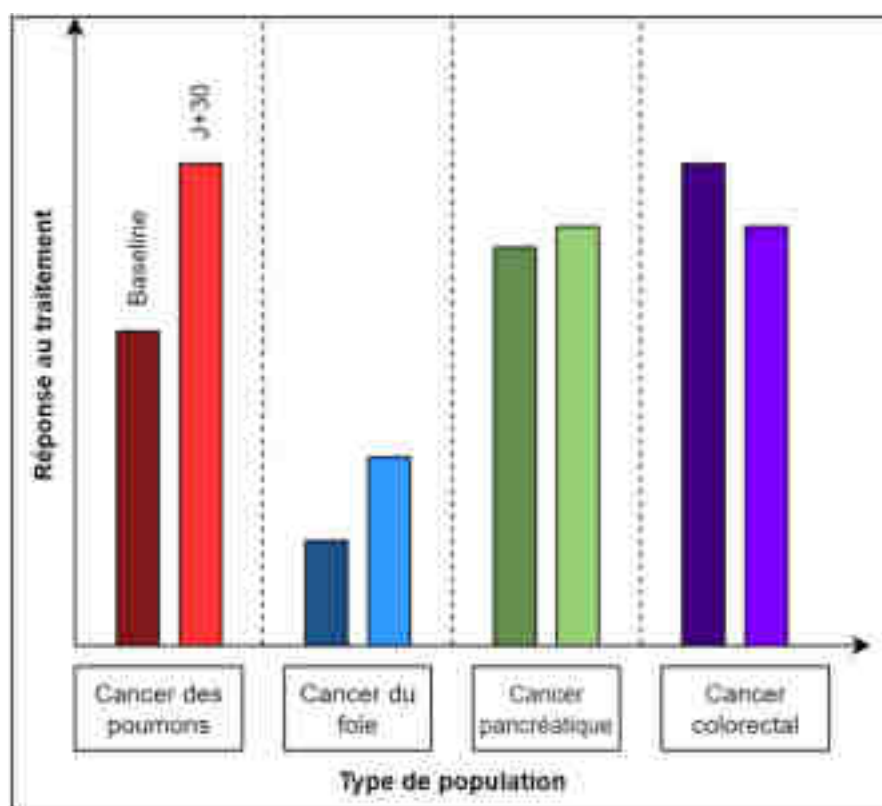


Figure 7 : Exemple de représentation des résultats d'un Basket Trial

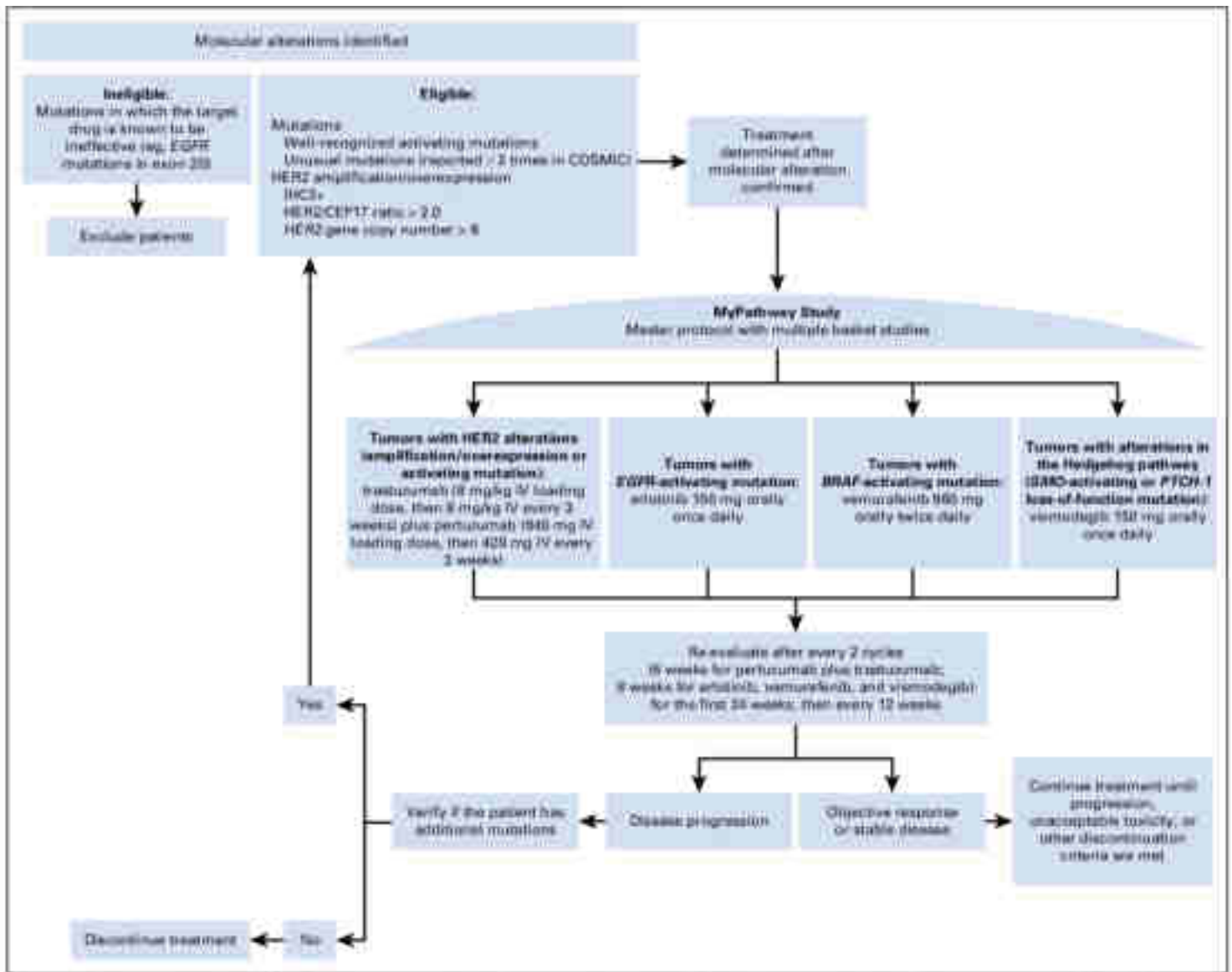
## b) Analyse d'une étude exemple : MyPathway

L'étude MyPathway (19) (Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles : Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study publiée dans le journal officiel de l'American Society of Clinical Oncology) est une étude de phase IIa, multicentrique, ouverte et non randomisée ayant débuté en avril 2014 et qui s'est terminée en mai 2023. Le design de cette étude est qualifié de « Multiple Basket » car cette dernière se décompose en quatre basket trial distincts (voir figure 8). L'objectif de chacune des quatre sous-études est d'évaluer un traitement ciblé, ayant déjà obtenu une autorisation pour une indication précise par la FDA, dans plusieurs autres indications oncologiques. Les patients doivent présenter une tumeur solide, réfractaire aux lignes de traitements standards, et présentant un des quatre biomarqueurs ciblés par les thérapies évaluées :

- Tumeurs présentant une activation et/ou surexpression de HER 2  
→ Traitée par Trastuzumab et Pertuzumab
- Tumeurs présentant une mutation activatrice de EGFR  
→ Traitée par Erlotinib
- Tumeurs présentant une mutation activatrice de BRAF  
→ Traitée par Vemurafenib
- Tumeurs avec altération de la voie de signalisation Hedgehog  
→ Traitée par Vismodegib

Chacun de ces quatre basket trial suivra une structure similaire à celle décrite au sein de la figure 6 : les patients sont inclus de manière « tissu-agnostique » et présentent un biomarqueur commun étant la cible d'un traitement spécifique. La mesure principale est commune pour toutes les études : la réponse de la tumeur au traitement, suivant les règles RECIST version 1.1 (20). Ces règles donnent des critères permettant de classer les réponses aux tumeurs (réponse complète, partielle, maladie stable, progression de la maladie). Plus spécifiquement, c'est le pourcentage d'Objective Response Rate (ORR) qui est mesuré, celui-ci correspond à la proportion de patients présentant une réponse complète ou partielle au traitement. Pour chaque basket trial, les résultats sont présentés de manière globale mais également pour chaque type de cancer (en fonction du tissu dans lequel est localisé la tumeur).

Il est également intéressant d'observer la structure circulaire du design de l'étude. Un patient inclus dans un des quatre basket trial qui présenterait, après deux cycles de traitement, une évolution négative de sa maladie pourrait être inclus dans un autre basket trial de l'étude MyPathway. Son intégration au sein d'une autre sous-étude sera conditionnée par la présence d'un des trois autres biomarqueurs restants.



**Fig 1.** MyPathway study design. *BRAF*, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CEP17, centromere probe for chromosome 17; COSMIC, Catalogue of Somatic Mutations in Cancer; *EGFR*, epidermal growth factor receptor; *HER2*, human epidermal growth factor receptor-2; IHC, immunohistochemistry; IV, intravenous.

**Figure 8 :** Design de l'étude MyPathway



Les résultats du Basket Trial ciblant HER2 par Pertuzumab et Trastuzumab ont été présentés à l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) le 4 juin 2021. L'analyse des données montre que le traitement est actif dans de nombreux types de tumeurs présentant une amplification ou une surexpression de HER2 (25,6% des 199 patients présentent une réponse complète ou partielle). L'analyse par type de tissu permet d'identifier que certains cancers colorectaux et certains cancers des glandes salivaires présentent des résultats supérieurs aux autres types de tissus (30.9% et 63.6% de réponses partielles ou complètes). Cette étude a également permis de mettre en lumière l'importance de la mutation KRAS sur l'efficacité du traitement sur ces tumeurs.

Parmi les conclusions issues de ce basket trial, les auteurs défendent l'intérêt d'un tel design d'étude : « MyPathway démontre la valeur des basket trials axés sur les biomarqueurs pour évaluer l'efficacité des différents types de tumeurs, tout en améliorant la capacité à déterminer l'impact des co-altérations sur l'efficacité antitumorale. » Les résultats des trois autres baskets trials ne sont pas encore disponibles. Ces résultats pourront potentiellement permettre au laboratoire de mettre en place des études spécifiques aux nouvelles indications présentant des résultats positifs.

### c) Avantages et limitations

L'étude MyPathway a permis la démonstration que ce type de design est implémentable opérationnellement pour tester plusieurs thérapies ciblées dans plusieurs types de cancer en fonction des profils moléculaires spécifiques. Il a également permis une personnalisation des soins pour les patients en se basant sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur plutôt que sur l'emplacement de celle-ci. Cette démarche s'inscrit dans la tendance actuelle de médecine de précision qui tend à personnaliser les thérapies aux caractéristiques individuelles de la tumeur de chaque patient. Ce type d'étude présente également un avantage important pour l'étude des types de cancers rares. Les essais cliniques de structures classiques se concentrent naturellement sur les types de cancer les plus courants, ce qui n'est pas le cas pour des essais comme MyPathway qui n'inclut pas dans ses critères d'éligibilité de notion de tissus d'origine de la tumeur. Enfin, cette approche permet la publication de résultats négatifs pour certains types de tumeurs. Ces informations présentent un intérêt pour l'avancée globale de la recherche en oncologie en évitant le biais de publication sélective et permettent une plus grande transparence. Du point de vue du laboratoire sponsor de ce type d'étude, le choix d'un tel design permet d'obtenir un gain de ressources important. L'élaboration d'un seul protocole commun, bien que plus complexe, permet d'éviter la rédaction de nombreux protocoles plus simples. Certaines informations sont communes et ne nécessitent pas d'être dupliquées. Cela diminue également le temps nécessaire à l'approbation et à la mise en place de nombreuses études, également bénéfique pour les autorités et les comités d'éthique.

## MyPathway HER2 Amplified and/or Overexpressed Tumor Types (N=258)

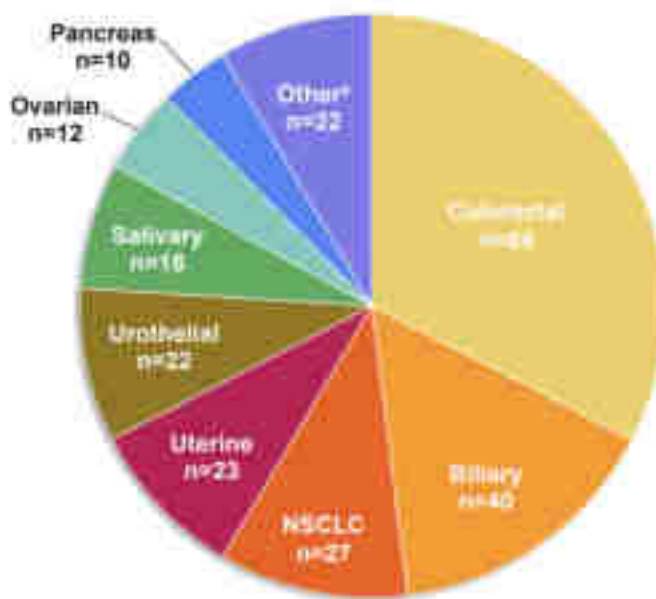


Figure 9 : Types de tumeurs représentées au sein du Basket Trial MyPathway HER2

## ORR by Tumor Type (KRAS Wild-Type Subgroup)

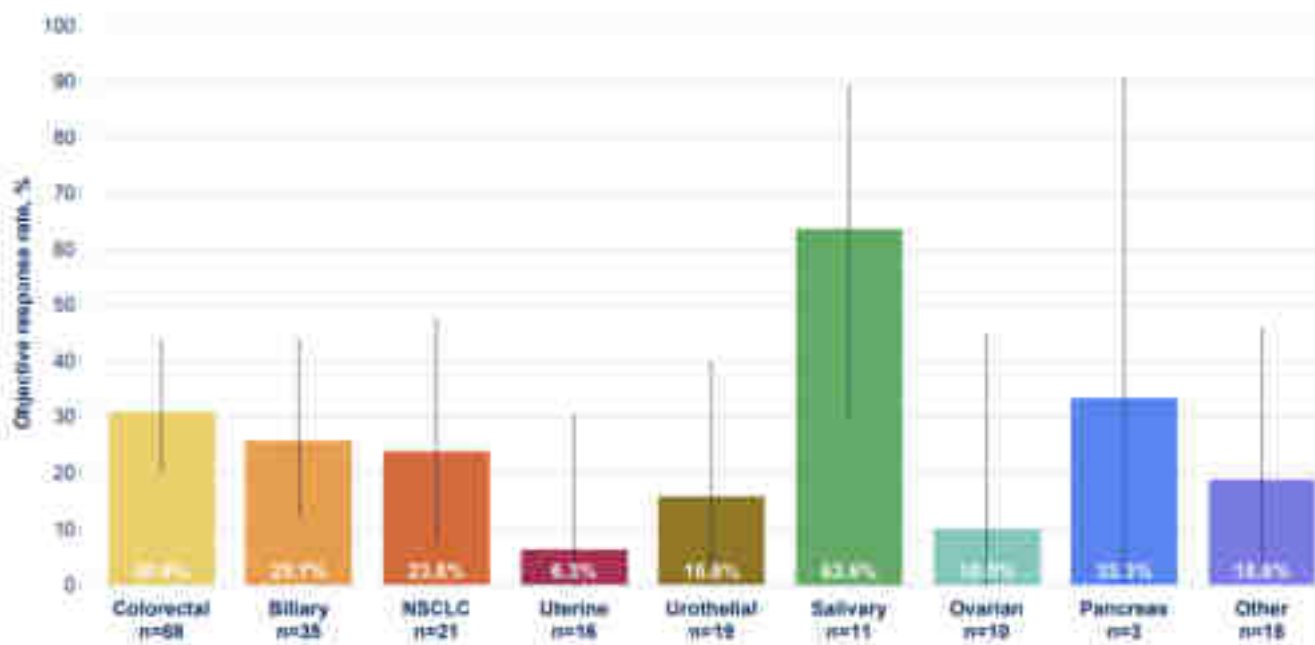


Figure 10 : Proportion des patients présentant des réponses partielles ou complètes en fonction du type de tumeur au sein de l'essai MyPathway HER2

Bien que les baskets trials présentent de nombreux avantages significatifs, il est important de considérer ses limites et inconvénients (21,22):

- La division de l'échantillon de patients en plusieurs sous-population implique de faibles effectifs au sein de ces cohortes. Cette taille réduite des échantillons peut entraîner des difficultés dans la généralisation des résultats obtenus et l'extrapolation à la population générale.
- En incluant uniquement des patients présentant un biomarqueur spécifique, l'étude contient par nature un biais de sélection. Les résultats obtenus peuvent se généraliser uniquement à la population de patients présentant ce profil de biomarqueur et non à la population générale.
- L'absence de groupes témoin recevant un placebo ou un traitement de référence rend difficile la détermination de l'efficacité réelle du traitement étudié. Le choix d'un paramètre de mesure adéquat peut permettre de réduire l'impact de cette limitation.
- D'un point de vue opérationnel, la réussite de ce type de programme nécessitera une coopération renforcée entre les chercheurs, les cliniciens, les statisticiens, les spécialistes des données, les régulateurs, les compagnies d'assurance et les patients.
- La réalisation d'un essai de type Basket Trial simple ou multiple nécessite un coût important en termes de temps, de ressources humaines et financières par rapport à un essai de structure classique. Le développement du Master Protocol nécessitera naturellement plus de temps et d'expertise que la conception d'un protocole standard. Même si individuellement le coût de ce type d'essai est supérieur, il convient de garder à l'esprit que ce coût est relatif. A titre d'exemple, l'étude MyPathway va permettre de tester un nombre important d'hypothèses, qui auraient nécessité de nombreuses études cliniques « classiques » pour obtenir une quantité d'information équivalente. L'évaluation et la comparaison des coûts doivent donc être effectuées à quantité d'information égale. Nous pouvons également émettre l'hypothèse que les coûts qu'impliquent ce type d'étude va décroître au cours de ces prochaines années, avec l'augmentation de l'expertise des laboratoires, des autorités de références et l'adaptation des outils et des processus.
- La détermination du profil de biomarqueurs des patients peut nécessiter des installations et une maîtrise de certaines technologies indisponibles pour certains centres investigateurs. Certains hôpitaux ne possèdent pas les outils, les connaissances ou les moyens nécessaires pour participer à ce genre d'étude. Cette limitation peut entraîner une augmentation des inégalités d'accès aux études cliniques, et particulièrement aux traitements innovants et ciblés dans les régions aux moyens limités.



## 2) Umbrella Trial

### a) Définition, spécificité et structure

**Umbrella Trial** : Protocole conçu pour évaluer plusieurs médicaments expérimentaux administrés en monothérapie ou en association médicamenteuse dans une seule population homogène de malades.(14)

Les essais cliniques présentant un « Umbrella design » (ou design en parapluie) sont une autre sous-catégorie de Master Protocol qui se concentre sur l'évaluation de plusieurs thérapies dans le contexte d'une seule maladie. Pour être éligible au recrutement, les patients doivent présenter un type de cancer strictement défini par les critères d'éligibilité. Généralement ces critères portent sur la localisation de la tumeur, son stade, sa caractérisation histologique ou moléculaire. Après l'obtention d'une population présentant des pathologies similaires, les participants sont subdivisés en sous-groupes. Cette répartition est effectuée selon le profil de biomarqueur spécifique individuel de chaque participant. Si la tumeur d'un participant présente des caractéristiques permettant l'évaluation d'un des traitements ciblés de l'étude, il sera placé au sein de la sous-étude évaluant ce traitement spécifique.

Contrairement aux baskets trial, il est possible de mettre en place un ou des groupes contrôles au sein de ces études. Les contrôles sont, dans le contexte de la recherche oncologique, le ou les traitements de références de la pathologie ciblée. Il existe plusieurs manières de mettre en place des groupes contrôles au sein d'umbrella trial :

- Lors de la répartition des participants au sein des sous-groupes, les patients qui présentent une tumeur avec un profil de biomarqueur ne correspondant à aucune cible des traitements évalués peuvent être regroupés afin de former le groupe contrôle de l'étude (voir figure 10). Cette méthode présente l'avantage d'obtenir un groupe contrôle unique permettant la comparaison avec les autres groupes de traitements. Celle-ci est plus simple à mettre en place d'un point de vue organisationnel et simplifie l'analyse des résultats. Cette solution permet également d'augmenter la proportion de participants exposés aux traitements à évaluer par rapport aux participants traités par le traitement de référence. Le principal désavantage de cette solution est que le groupe contrôle et les autres sous-groupes de traitements présenteront un profil de biomarqueur complètement différent, introduisant un facteur de confusion limitant l'interprétation et la généralisation des résultats.
- Pour limiter l'impact de ce facteur de confusion, une seconde méthode consiste à mettre en place une randomisation entre un bras contrôle et un bras traitement au sein de chaque sous-étude (voir figure 11).

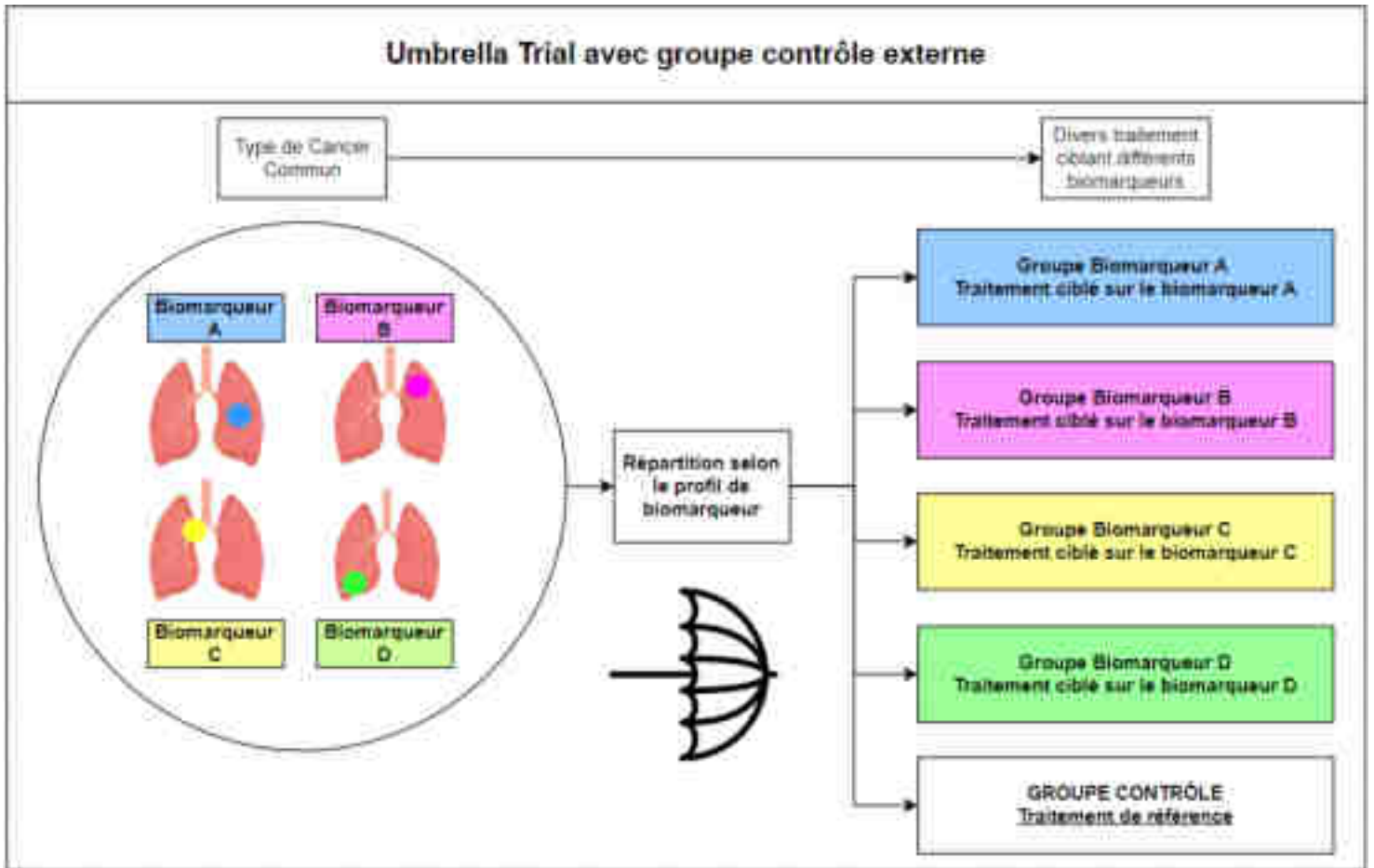


Figure 11 : Schéma d'un Umbrella Trial possédant un groupe contrôle externe

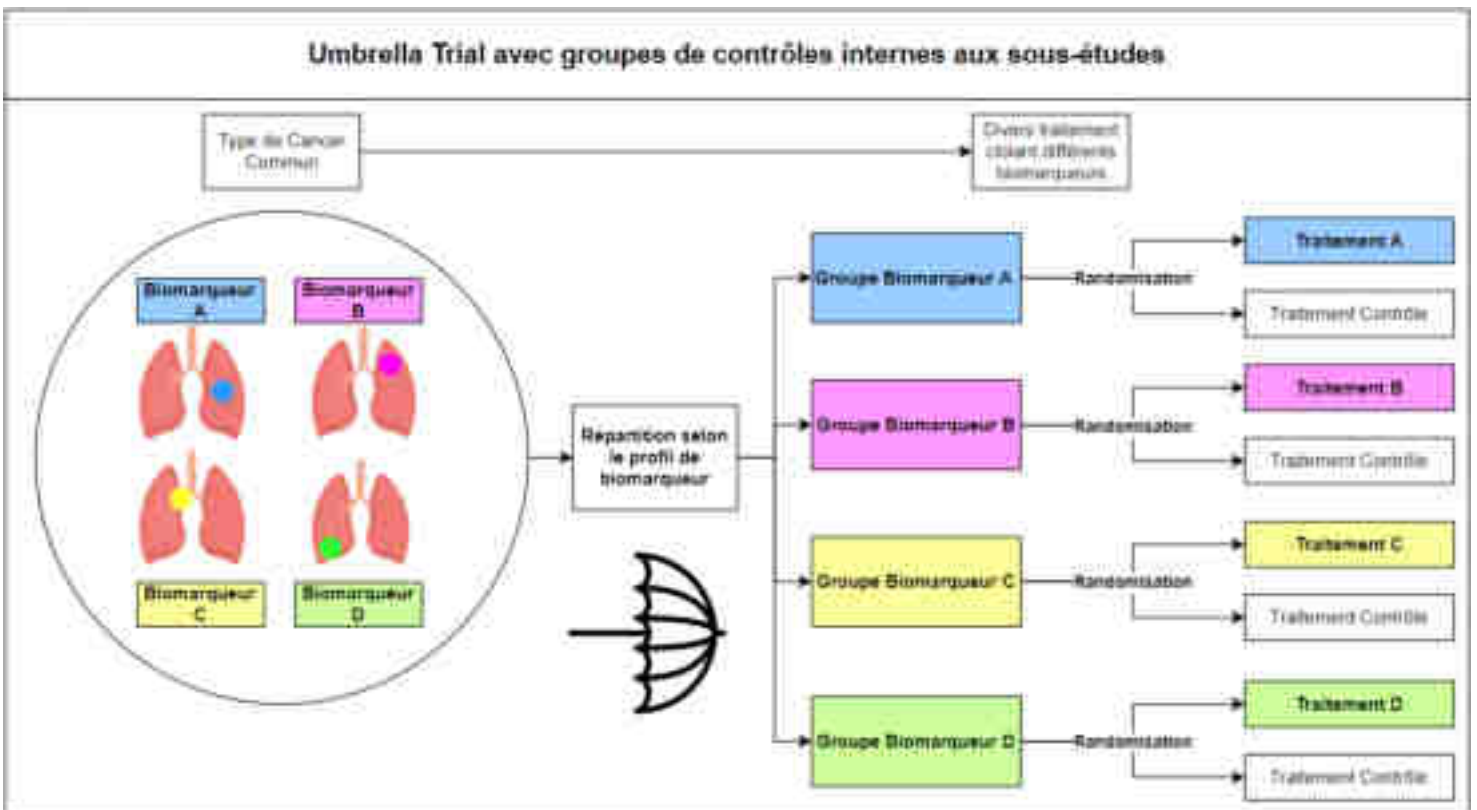


Figure 12 : Schéma d'un Umbrella Trial possédant des groupes contrôles internes

Cette solution permet une comparaison entre deux groupes de participants plus homogène et permet une meilleure interprétation et extrapolation des résultats à la population générale. En contrepartie, cela implique une réduction de la proportion des patients traités par les traitements ciblés à évaluer. Cela peut entraîner des difficultés de recrutement au sein de chaque sous-groupe afin d'obtenir des populations suffisamment larges pour assurer la significativité statistique des résultats.

Il est également important de garder en tête que les Umbrella trials sont souvent conçus avec un design adaptatif (cf IV. Analyses intermédiaires et design adaptatifs). Les designs des Umbrella trials peuvent être modifiés ou ajustés après leurs mises en place en se basant sur l'observation des données accumulées au cours de l'essai. Les modifications peuvent prendre la forme d'un ajout, d'une suppression ou d'un changement de groupe de traitement, mais également l'ajustement de la taille d'un ou plusieurs échantillons. Plusieurs raisons expliquent l'utilisation de telles méthodes. Si une certaine sous-cohorte présente des résultats d'efficacité ou de toxicité négatifs, il est possible d'arrêter prématurément cette sous-étude, tout en maintenant les autres. Cela peut permettre d'économiser du temps et des ressources, mais également de limiter l'impact sur le traitement du patient d'une thérapie à l'efficacité insuffisante. Ces méthodes permettent également un gain de flexibilité, en permettant d'ajouter de nouvelles sous-études en fonction, par exemple, de nouvelles informations sur une cible moléculaire, ou la disponibilité d'un nouveau candidat médicament. Il est important de prendre en compte la complexité de conception d'un Master Protocol permettant ce genre d'adaptation en maintenant une intégrité de l'étude et des résultats obtenus.

#### b) Analyse d'une étude exemple : FOCUS4

L'essai FOCUS4 (23) mis en place en 2014 par le Medical Research Council de l'University College London est un Master Protocol comportant 5 sous-études organisées selon un Umbrella Design. La pathologie ciblée est le cancer colorectal métastatique. L'objectif principal est d'évaluer plusieurs thérapies ciblées chez des patients dont le cancer est stable après 16 semaines de traitement par chimiothérapie standard. Cette étude présente des caractéristiques adaptatives : les sous-études sont conçues comme des études de phase II mais ont la possibilité d'être prolongées en étude de phase III. Le prolongement de l'étude de la phase II à III dépend des résultats obtenus lors de la première phase, et de critères d'efficacité définis préalablement. L'étude est donc qualifiée de phase II/III, et présente un design « Multi-Arm Multi-Stage » (MAMS) (24) que nous étudierons dans la partie IV. Analyses intermédiaires et design adaptatifs de cette thèse. Au sein du master protocol, les auteurs développent la possibilité de faire évoluer le design et les sous-études si des preuves en démontrent la nécessité.

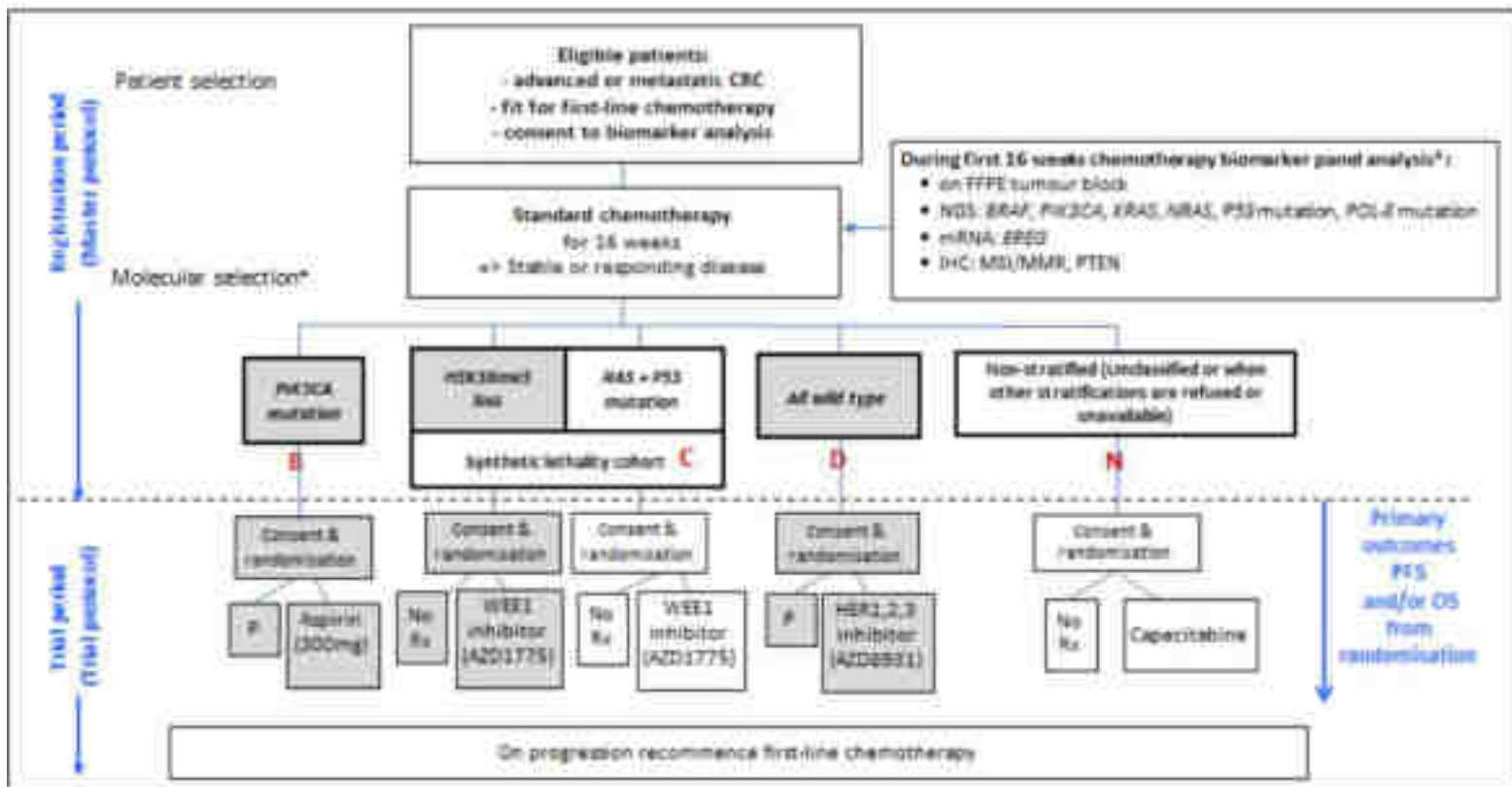


Figure 13 : Représentation schématique de l'étude FOCUS4

Sous-étude	Profil de biomarqueurs des tumeurs	Intervention	Contrôle
FOCUS4-A	BRAF mutée	Inhibiteur spécifique de la kinase mutée BRAF en association avec le panitumumab (anticorps monoclonal ciblant l'EGFR) avec ou sans inhibiteur de MEK.	Surveillance active
FOCUS4-B	PIK3CA mutée	Aspirine	Placebo
FOCUS4-C	RAS et p53 mutée	Adavosertib, inhibiteur de WEE1 kinase	Surveillance active
FOCUS4-D	BRAF/PIK3CA/KRAS/NRAS sauvages et expression de PTEN	Inhibiteur de EGFR , HER2 et HER3	Placebo
FOCUS4-N	Tumeur dont le profil ne correspond à aucun des 4 profils A, B, C ou D	Capecitabine	Surveillance active

Table 4 : Intervention et contrôle en fonction de la sous-étude et du profil de biomarqueur des tumeurs



La table 4 détaille les interventions et les contrôles prévus au sein des 4 sous-études de FOCUS4. Il est intéressant d'observer que cette étude possède une structure à groupes contrôles internes de natures différentes (surveillance active ou placebo), avec un ratio de randomisation de deux patients traités pour un contrôle. L'emploi de placebo ou d'une simple surveillance active ne crée pas de problème éthique dans cette étude car tous les patients sont au préalable traité par le traitement de référence et présentent des maladies stables ou répondant positivement au traitement. Il n'y a pas de situation entraînant une perte de chance pour les patients inclus au sein de cette étude. Les deux principaux paramètres mesurés pour toutes les sous-études sont :

- La survie sans progression (PFS), définie comme le temps mesuré entre la randomisation et la progression de la maladie suivant le référentiel RECIST v1.1 ou la mort du patient
- La survie globale (OS), définie comme la durée pendant laquelle les patients restent vivants à partir de la randomisation

Des mesures secondaires comme des évaluations de l'évolution de la qualité de vie, de la sécurité et de la toxicité ont également été étudiées.

Le programme FOCUS4 a permis la publication de 14 articles de 2013 à 2022 (25). Certains étudient le design de l'Umbrella trial, ses avantages et ses limites, et d'autres publications présentent les résultats de chaque sous-étude. Il est à noter que la sous-étude FOCUS4-A n'a finalement pas eu lieu.

En mars 2018 paraît dans *The Lancet* les résultats de l'étude FOCUS4-D (26). Après le recrutement de 32 patients, la première analyse intermédiaire effectuée par le comité indépendant de contrôle des données conclut sur l'absence d'efficacité de AZD8991 (un inhibiteur de tyrosine kinase inhibant EGFR, HER2 et HER3) par rapport au placebo. Les groupes de patients traités et contrôles ne présentent pas de différence significative de survie sans progression. De plus, certains patients traités présentent des effets indésirables cutanés de grade 3 (Sévère ou médicalement significative mais ne mettant pas immédiatement en jeu le pronostic vital selon les critères CTCAE)(27). La décision d'interrompre la sous-étude est rapidement prise, permettant aux patients d'éviter de probables effets secondaires induit par un traitement ne présentant pas de preuve d'efficacité suffisante. Dans l'interprétation de la publication, les auteurs relèvent l'efficience et efficacité du design adaptatif de l'étude pour permettre cette prise de décision.

L'étude FOCUS-C présente des résultats positifs dans le « *Journal of Clinical Oncology* » en septembre 2021 (28) : l'Adavosertib démontre une amélioration de la survie sans progression par rapport au groupe contrôle (voir figure 13). Le profil de tolérance est également favorable à la poursuite des essais cliniques pour l'Adavosertib dans le cancer colorectal métastatique présentant les mutations RAS- et TP53-. Les résultats de cette sous-étude justifient, selon les auteurs, la poursuite du développement clinique de l'Adavosertib pour cette pathologie ayant actuellement un arsenal thérapeutique limité.

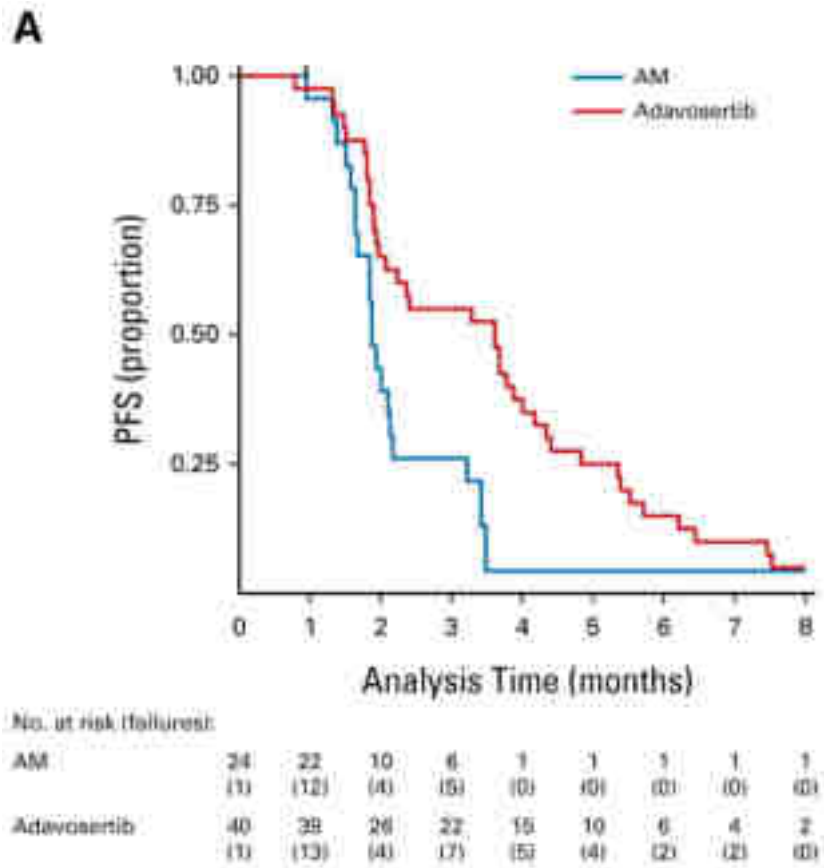


Figure 14 : Étude FOCUS-C : survie sans progression en fonction du bras de traitement

### c) Avantages et limites

Les essais présentant un Umbrella design partagent de nombreux avantages communs avec les autres types de Master Protocol, nous pouvons citer, entre autres, l'optimisation des ressources financières et humaines, l'accélération de la recherche, la personnalisation des traitements à la pathologie de chaque participant, la transparence de publication des résultats, l'amélioration de l'accès aux traitements innovants ou l'inclusion de population présentant des formes rares de cancer.

Ce type de design incluant très fréquemment des caractères adaptatifs, plusieurs avantages découlent de la flexibilité apportée par ces méthodes. Le programme FOCUS4 par exemple, évoluera fortement de sa conception en janvier 2014 jusqu'à la fermeture des différents recrutements en octobre 2020. La figure 14 présente les différences entre la représentation schématique du design de l'étude entre la première et la dernière version du protocole. Les études A et B seront respectivement non ouverte et non achevée à cause d'un recrutement insuffisant de patient. FOCUS4-C présentera des résultats concluants après plusieurs modifications de l'essai. L'étude D sera stoppée prématurément pour manque d'efficacité et toxicité probable. Enfin, l'étude N conclura sur l'absence d'amélioration de survie générale. Au-delà des résultats intrinsèques de l'étude, la diversité des évolutions et des conclusions obtenues au sein du même programme démontre la forte adaptabilité de ce type de programme. Cette flexibilité permet de concentrer les efforts et les ressources sur les hypothèses démontrant le plus d'intérêt pour les investigateurs et les patients tout au long du programme.

Enfin, contrairement aux Basket Trials, les master protocols de type Umbrella permettent la mise en place de groupes contrôles permettant d'obtenir des conclusions plus robustes pour chaque sous-étude.

De nombreuses limites sont également communes avec celles développées pour les Basket Trials :

- La subdivision des patients au sein de plusieurs sous-études entraîne des difficultés de recrutement, voir l'annulation d'une sous-étude comme observé dans l'étude FOCUS4-B. Ces faibles effectifs induisent des limitations dans l'interprétation et la généralisation des résultats obtenus
- Les difficultés opérationnelles, logistiques et d'adaptations des outils
- La disponibilité des ressources technologiques et humaines nécessaires à l'évaluation du profil de biomarqueur des participants, ainsi que les questions d'équité que cela implique
- La complexité de la conception du protocole et particulièrement des méthodes statistiques à planifier pour ce type d'essai
- L'interopérabilité et la réutilisabilité des données entre les différentes sous-études impliquent d'avoir effectué au préalable d'importants travaux de standardisation

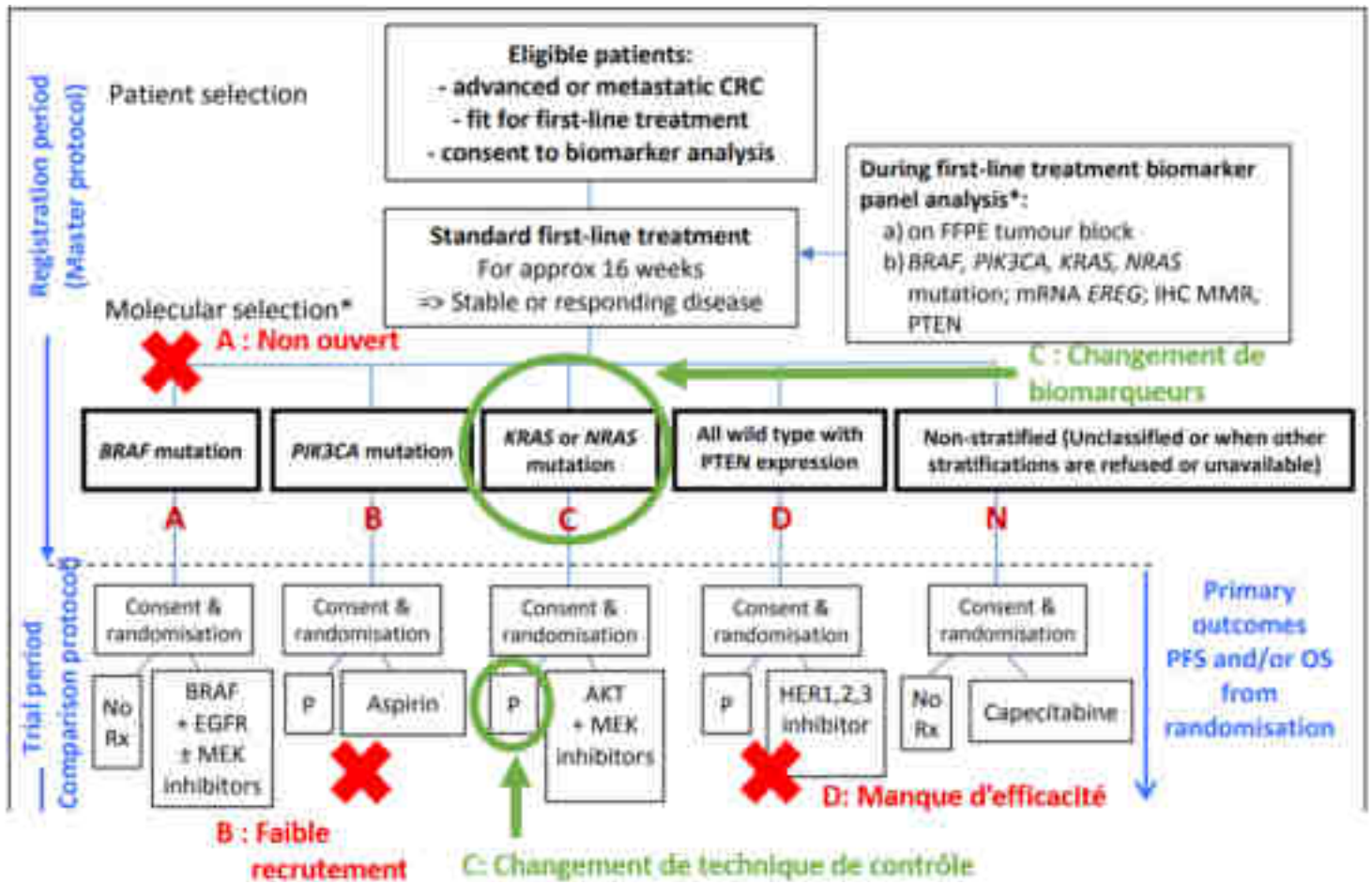


Figure 15 : Exemple de modifications majeures du programme FOCUS4

Les caractéristiques adaptatives souvent retrouvées au sein des Umbrella Trials impliquent le développement d'un système de mise à jour du design de l'étude. Ce système fait face à plusieurs défis de taille. Les modifications doivent être encadrées par un processus rigoureusement défini au sein du Master protocol. La communication doit être assurée de manière efficace et rapide entre toutes les parties prenantes : chercheurs, comités d'éthique, autorités de référence, patients et personnels des sites d'investigations. Les modifications doivent être revues et approuvées par les instances réglementaires, ce qui peut induire d'éventuels retards sur la conduite de l'étude. Il convient également d'étudier le problème de consentement du patient. Une modification du protocole d'une étude incluant des patients ayant donné leur consentement pour un ensemble d'interventions précises doit induire un nouveau recueil de consentement. Cela peut représenter un réel défi logistique et administratif.

### 3) Platform Trial

#### a) Définition, spécificité et structure

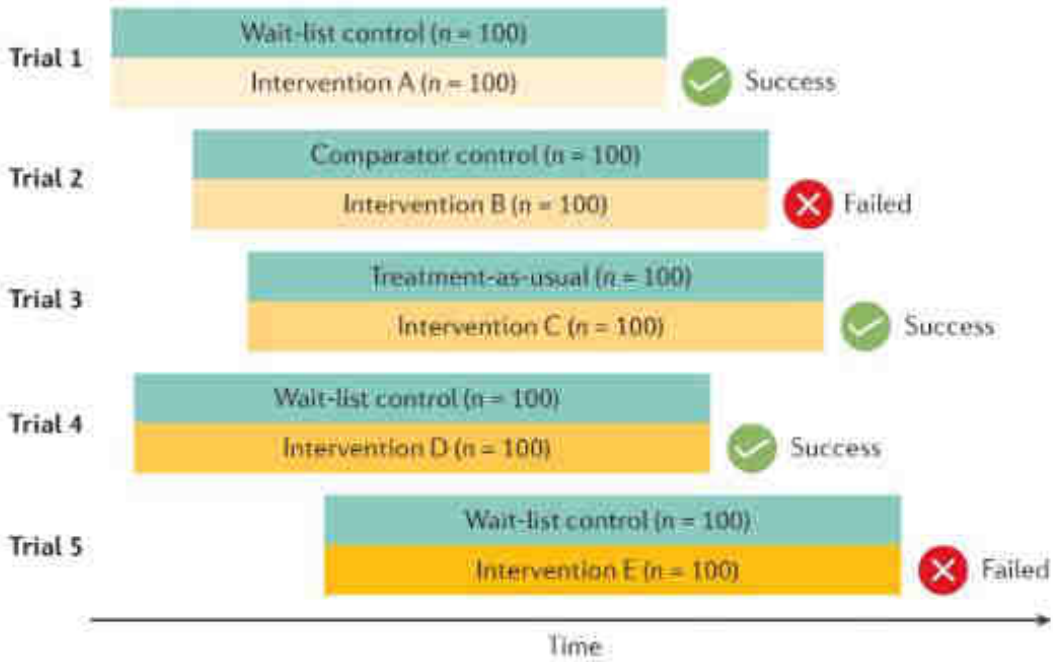
Contrairement aux Basket et Umbrella trials, les définitions du concept de Platform trial peuvent diverger au sein de la littérature. Certaines sources définissent ces études comme celles utilisant un master protocol et ne répondant pas aux définitions strictes des Basket et Umbrella trial :

***Platform Trial :*** « *Nous proposons la terminologie Platform Trials afin de couvrir le reste des scénarios de conception de master lorsqu'ils ne sont pas strictement couverts par les Basket trials or Umbrella trials. Selon cette définition, les essais de plate-forme peuvent être menés de manière perpétuelle, de multiples médicaments et/ou de multiples populations de maladies pouvant être ajoutés à l'essai de plate-forme à des fins d'investigation à des moments différents* » (29)

Ces définitions impliquent que les Platform trial puissent étudier plusieurs pathologies à la fois, ce qui est parfois le cas dans des études comme celles du programme NCI-MATCH. Cependant, la plupart de ces études se concentre sur une pathologie, elles sont alors parfois décrites comme des Umbrella trials à renouvellement perpétuel. Le terme « perpétuel » est retrouvé dans de nombreuses de ces définitions et fait référence à la nature continue et évolutive de ces programmes. Contrairement aux essais cliniques classiques, les designs de ces études ne comprennent pas de date de fin prévisionnelle. Le master protocol fixe un cadre, des objectifs, des mesures et des méthodes d'analyses communes permettant une homogénéité structurale entre les sous-études. Ce cadre permet de raccourcir la rédaction et la validation des sous-protocoles en évitant de multiplier les rédactions redondantes. Les Platform Trials comprennent généralement un seul groupe contrôle standard commun utiliser pour la comparaison des résultats de chaque sous-étude.

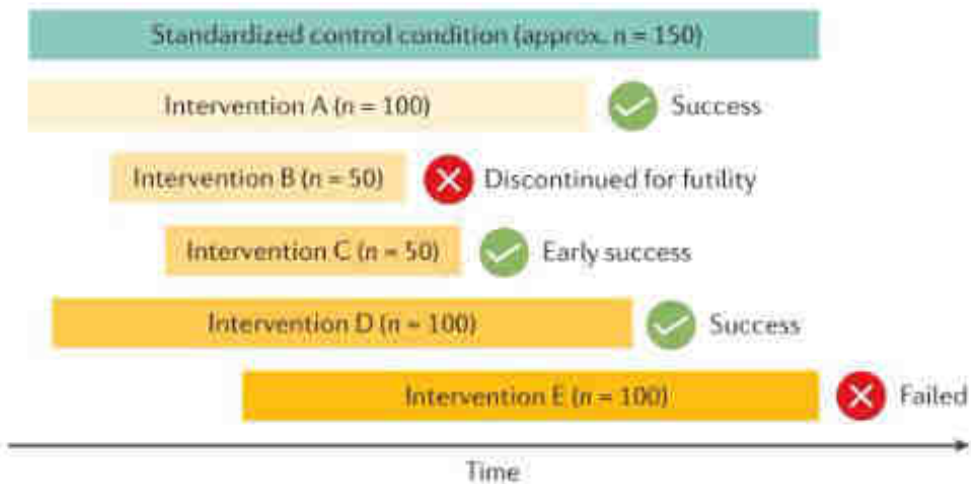
**a Individual randomized controlled trials**

Overall sample size:  $N = 3,000$



**b Platform trial**

Overall sample size: approx.  $N = 550$



a) In a traditional approach, independently run randomized controlled trials each test one experimental intervention. b) In a platform trial, a shared infrastructure is used to test several treatments against a shared control condition. New treatments arms can be added or discontinued over time. This approach uses resources more efficiently because the overall sample size, and the number of participants in control conditions, are lower (assuming equal effect sizes in both scenarios).

Figure 16 : Comparaison d'une structure traditionnelle (a) et d'un Platform Trial (b) pour l'évaluation de 5 interventions (source : Platform trials and the future of evaluating therapeutic behavioural interventions)

La figure 15 permet d'illustrer les principales différences entre deux programmes de recherche étudiant l'efficacité de cinq traitements distincts. Le design (a) représente une méthode dite traditionnelle, proposant cinq essais distincts comportant deux bras, un évaluant le traitement, l'autre servant de groupe contrôle. Le second design présente les caractéristiques d'un Platform trial : il comporte un groupe contrôle unique commun à cinq sous-études distinctes. Les principales différences entre ces deux propositions sont les suivantes :

- Le nombre de participant présent au sein de chaque bras de traitements. L'utilisation d'un groupe contrôle commun au sein du Platform trial permet de réduire le nombre de patient recevant le comparateur (150 contre 500), tout en ayant une population contrôle individuellement supérieure par étude (150 contre 100). Le ratio patient traité sur patient contrôle est donc de 1:1 dans le design traditionnel, contre 3,67:1 pour le Platform trial.
- Les durées et les statuts finaux des sous-études diffèrent : les sous-études traditionnelles prennent l'un des deux états « Success » ou « Failed » après un temps fixe défini au préalable. Les sous-études du Platform trial, en plus des états décrits précédemment, peuvent être caractérisés à la suite de résultats d'analyses intermédiaires. Les sous-études évaluant l'intervention B et C sont respectivement stoppées prématurément après obtention de résultats négatifs ou stoppées pour publication de résultats notablement positifs. Ces résultats intermédiaires permettent de réduire le nombre d'attributions d'une intervention inefficace aux patients et d'accélérer le programme de développement des interventions les plus prometteuses.

#### b) Analyse d'une étude exemple : I-SPY 2

L'étude I-SPY2 est une étude clinique de phase II initiée en mars 2010 par la FNIH (Foundation for the National Institutes of Health) et « The Biomarkers Consortium », une initiative regroupant des laboratoires publics et privés ainsi que des représentants de la FDA et du NIH (National Institutes of Health). Elle est administrée par Quantum Leap Healthcar Collaborative, une organisation à but non lucratif ayant pour objectif d'accélérer la collaboration entre différents acteurs de la recherche clinique. Le programme est à ce jour toujours actif et certaines des sous-études sont en phase de recrutement. L'objectif principal de l'étude est d'identifier des nouvelles stratégies de traitement pour des sous-ensembles de cancer du sein sur la base des profils de biomarqueurs des tumeurs. A ce jour, le programme a permis d'évaluer plus d'une vingtaine de traitements ou combinaisons de traitements distincts. Il existe un groupe contrôle unique, commun à toutes les sous-études composant le programme.



Figure 17 : Cycle d'adaptation de l'étude I-SPY 2

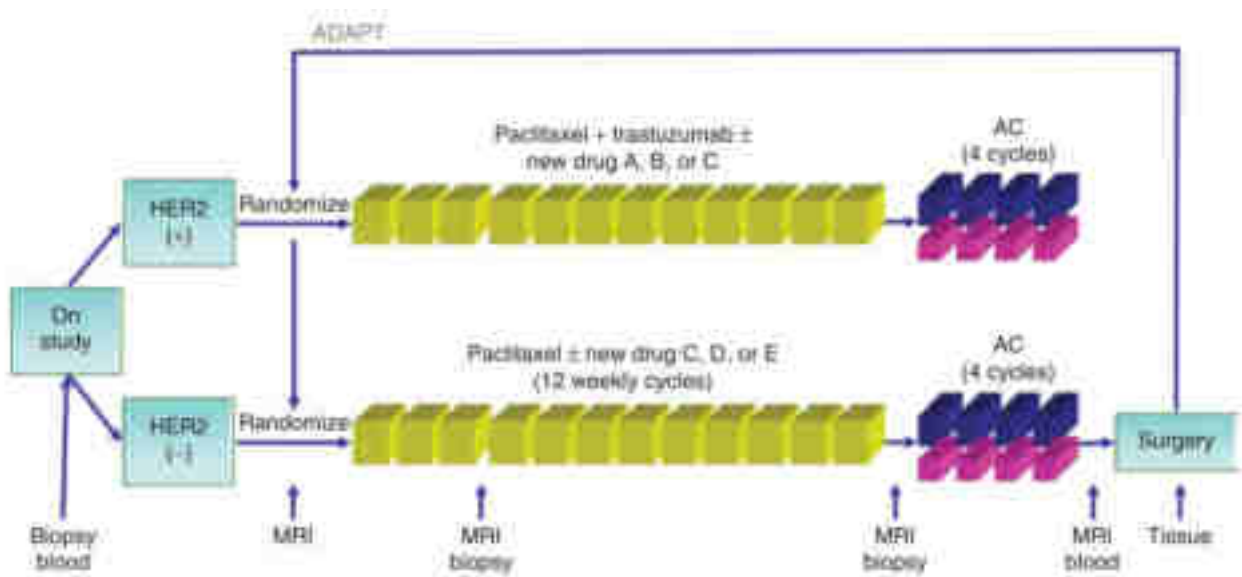


Figure 18 : Design de l'étude I-SPY 2



Chacune des sous études pourrait être décrite comme une étude de phase II classique indépendante au design adaptatif. Celles-ci peuvent, à la suite de l'obtention de résultats d'analyses intermédiaires, être interrompues, prolongées ou modifiées. Les patients ont la possibilité, en fonction de leurs profils de biomarqueurs, de recevoir de 1 à 6 traitements en parallèle. L'indépendance de chaque sous-étude est à nuancer avec plusieurs éléments partagés par les sous-études : Une documentation commune, dont le master protocol et les autres documents administratifs (consentement éclairés, brochures à l'attention des investigateurs etc.), des autorisations communes émanant des autorités de contrôle mais également des outils et stratégies de gestion des données patients et organisationnelles. Le système de randomisation est également commun à tout le programme. Celui-ci présente un fonctionnement complexe et adaptatif permettant de faire varier les probabilités d'assignements aux différentes sous-études. Ce système utilise en temps réel les données d'efficacité par sous-population de participants pour ajuster des probabilités prédictives d'efficacité de chaque traitement. Pour ce faire, l'algorithme de randomisation de I-SPY2 utilise un modèle statistique bayésien ajusté aux covariables permettant l'adaptabilité décrite précédemment. Les premiers travaux sur l'utilisation des principes bayésiens pour les essais cliniques n'ont débuté que depuis les années 1970-1980, ils restent encore aujourd'hui minoritaires face aux méthodes fréquentistes habituellement utilisées.

Du point de vue patient, la description chronologique des différentes étapes de l'étude est la suivante :

- Vérification de l'éligibilité et signature du consentement
- Biopsie initiale et caractérisation de la tumeur permettant le classement du patient dans une sous-population grâce au profil de biomarqueurs de la tumeur
- Randomisation du patient grâce aux résultats précédents des patients de la même sous-population, l'algorithme optimise le choix du traitement pour proposer le traitement possédant le plus de probabilités de réussite pour chaque patient
- Traitement du patient par le ou les traitements néoadjuvant(s) ou chimiothérapie standard si le patient est assigné au groupe contrôle
- Pendant la phase de traitement, évaluation régulière de la réponse de la tumeur par imagerie
- À la suite de la phase de traitement, mise en place d'une chirurgie permettant de retirer les tissus tumoraux restants
- Analyse des données et mise à jour du modèle de randomisation
- Surveillance et mesure d'éventuelles récurrences et mesure de la survie sans maladie

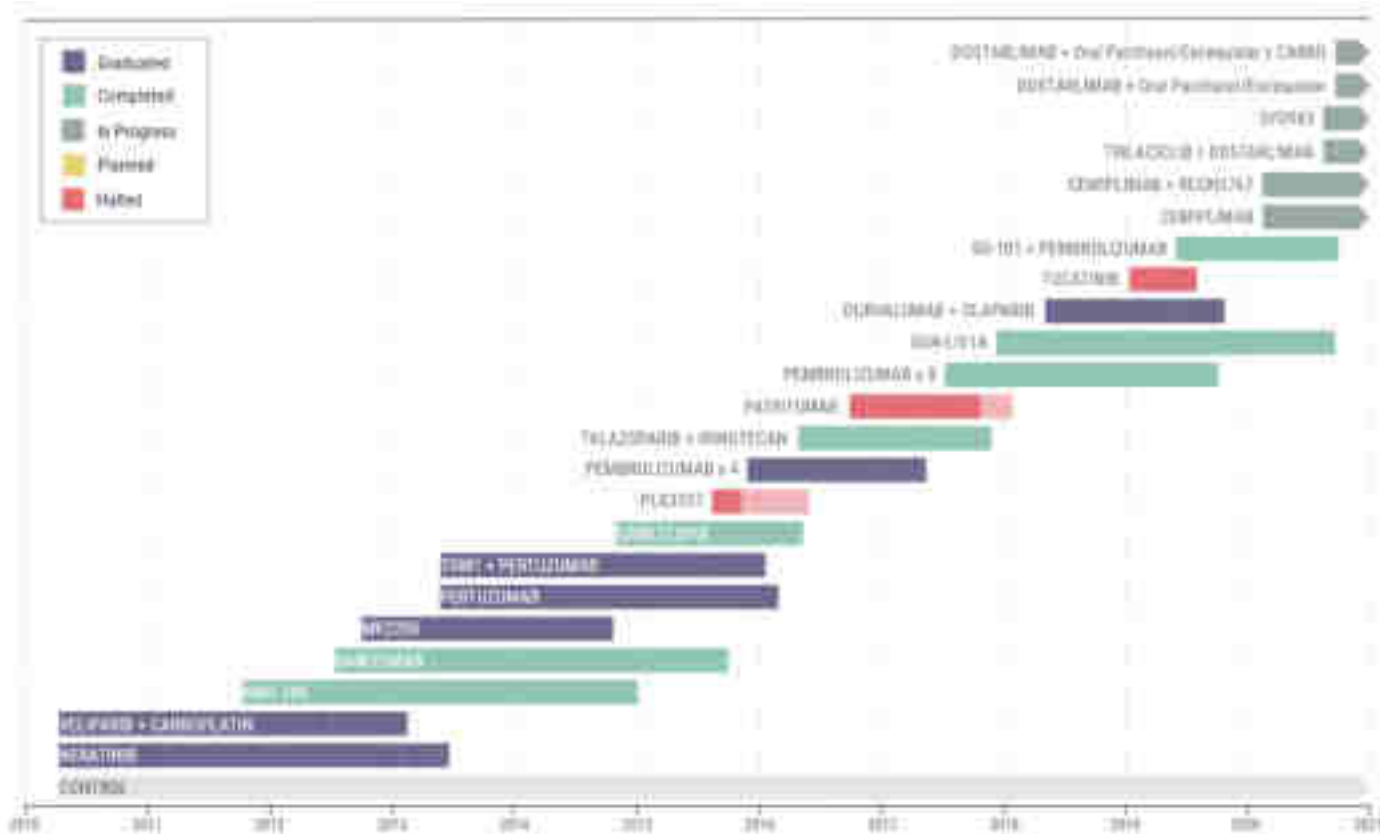


Figure 19 : Chronologie et résultats des sous-études

Statut de la sous-étude	Nombre de sous études	Proportion des études totales
Concluante	7/23	30%
Complétée	7/23	30%
En cours	6/23	26%
Planifiée	0/23	0%
Stoppée	3/23	13%

Table 5 : Statuts des différentes sous-études

Les points de mesures de l'étude I-SPY2 sont organisés selon le modèle traditionnel de primaire, secondaire et tertiaire/exploratoire mais également selon une organisation chronologique en trois temps. La mesure principale est la proportion de pCR (pathologic complete response) définie comme l'absence de tissus cancéreux invasifs résiduels dans le sein ou dans les ganglions lymphatiques, mesurés après chirurgie. Plusieurs mesures secondaires sont utilisées : la mesure servant lors des analyses intermédiaires est la mesure du volume tumorale obtenu lors des imageries par résonance magnétique. La charge tumorale résiduelle (RCB), calculée en prenant en compte six paramètres permettant de catégoriser la quantité de tissus cancéreux résiduelle est également étudiée.

Le programme, à la date de rédaction de cette thèse, évalue 23 traitements ou combinaison de traitement chez plus de 2500 patients. Certaines sous-études sont toujours en cours et l'ensemble du programme a permis la production de 87 publications et de nombreuses communications. Les résultats et enseignements émanant du programme I-SPY2 sont de deux types distincts :

- Les enseignements et résultats qui concernent la création, la production du design, les outils statistiques bayésiens et la mise en œuvre opérationnelle de ce type d'essai
- Les résultats d'efficacité et de sécurité des différents candidats traitements

Dans cette première catégorie, nous pouvons mettre en lumière l'efficacité de ce design d'essai pour l'identification de traitements prometteurs. Le programme a permis la mise en application et la validation des méthodes statistiques et ont permis d'obtenir de nombreuses informations permettant de faciliter la conception future d'essais du même type. Les auteurs soulignent la réduction des ressources budgétaires et temporelles induites par le design du programme I-SPY2.

Concernant les enseignements obtenus sur les 23 traitements évalués, les statuts de chaque sous-études sont représentés dans la figure 19 et quantifiés dans la table 5. Certains traitements évalués grâce au programme I-SPY2 ont obtenus des résultats positifs entraînant la mise en place d'essais de Phase III sur une plus large population de patients. C'est le cas du Neratinib, un inhibiteur du récepteur HER-2 (30). La figure 20 montre des densités de probabilités obtenues à la suite de l'utilisation de méthodes statistiques bayésiennes pour 4 profils de biomarqueurs distincts. Sur l'axe des abscisses, nous observons une estimation de la proportion de pCR. Pour les patients HER2+ HR-, l'estimation de pCR est de 33% pour le groupe contrôle contre 56% pour le groupe Neratinib. Les auteurs concluent que la probabilité que l'efficacité du Neratinib soit supérieure au traitement contrôle dépasse 95%, et que la probabilité d'obtenir des résultats significatifs dans une étude de phase 3 comportant 300 patients est prédite à 79%.

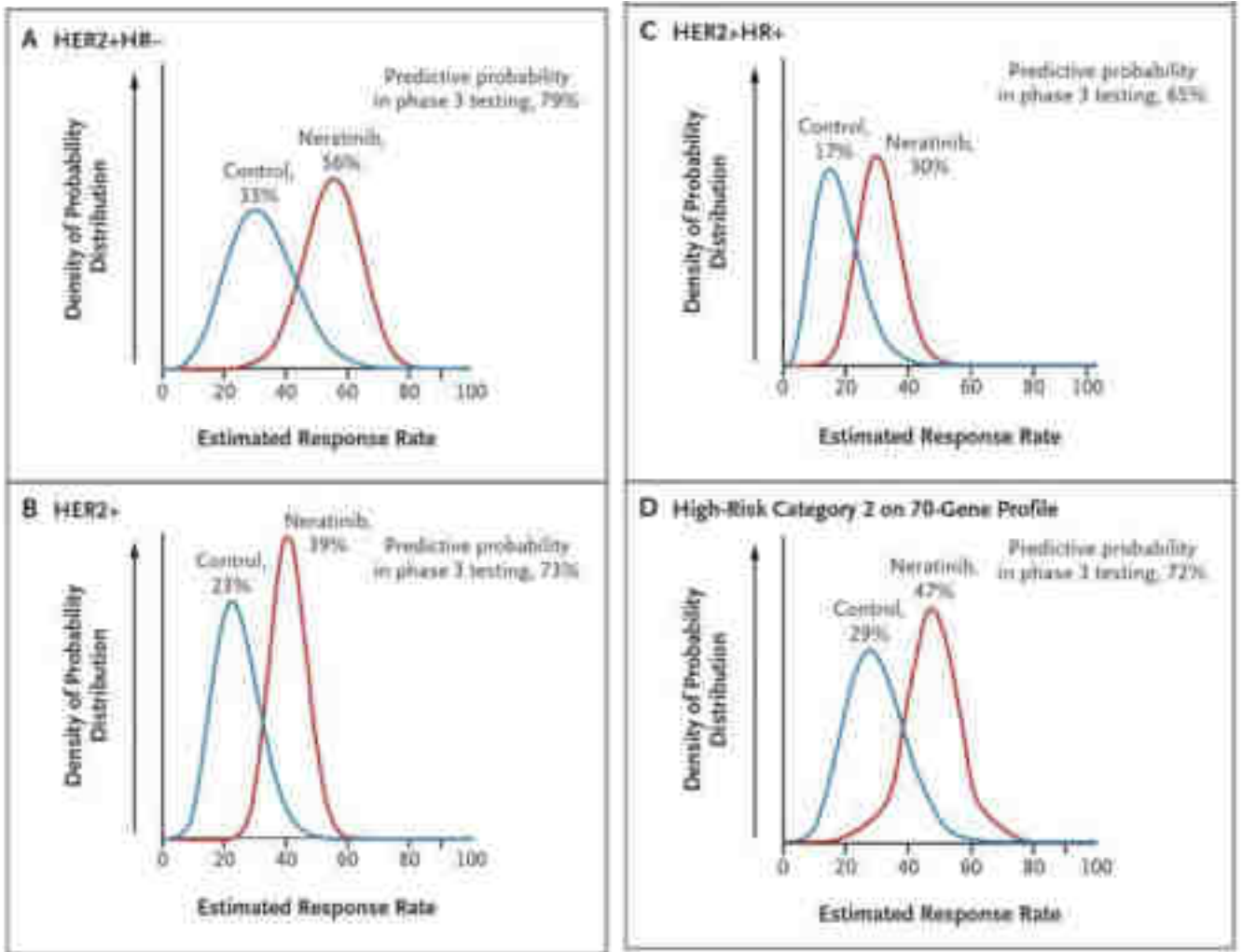


Figure 20 : Résultats d'efficacité de Neratinib par rapport au groupe contrôle, en fonction du profil de biomarqueurs

Le Master Protocol prévoit une classification des sous-études en “Graduated” si l’étude dépasse le seuil de 85% de succès d’une étude de Phase II dans au moins un profil de biomarqueur étudié. Parmi les 17 sous-études dont les résultats ont été publiés, 7 ont obtenus le statut Graduated, encourageant la poursuite du programme de développement clinique de ces différents traitements.

Il est également intéressant d’observer que trois sous-études ont été stoppées prématurément, comme celle évaluant le Pexidartinib. Le cas d’un patient présentant des lésions hépatiques graves d’origine médicamenteuse qui a nécessité une transplantation hépatique suite à la disparition des canaux biliaires. La structure du programme I-SPY2 permet seulement l’arrêt d’une sous-étude et non l’abandon complet du programme, comme l’impliquerait ce genre de cas dans un essai clinique de conception classique. Cela permet une réduction de la perte de temps et d’argent pour le sponsor de l’étude, les ressources attribuées, par exemple, à la conception du Master Protocol n’étant pas perdues car réemployables au sein d’autres sous-études.

### c) Avantages et limites

Les Platform Trials partagent des caractéristiques structurelles communes avec les deux types de Master Protocols que nous avons définis précédemment. Ces études partagent donc de nombreux avantages communs à ceux développés dans les parties III.1.c et III.2.c. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer :

- La personnalisation des soins et l’adaptabilité permise grâce aux analyses intermédiaires
- L’inclusion de cancers et de sous-types de cancers parfois écartés des programmes d’essais cliniques de structure “classique”
- Le gain de ressources financières et temporelles, notamment dû à la réduction du nombre de documents à produire
- Le gain de transparence et la flexibilité dans les devenirs des différentes sous-études, indifféremment du résultat de celle-ci

En outre, il est possible d’identifier des avantages plus spécifiques aux Platform Design :

- La nature perpétuelle de ces essais permet une pérennisation du programme à long terme. Ces différents programmes peuvent suivre et s’adapter aux évolutions de la pratique clinique en permettant l’ajout de nouveaux types de traitements en cours d’étude.
- La standardisation du protocole permet une homogénéisation des interventions, des critères d’éligibilité, des procédures d’évaluation et des méthodes statistiques d’analyse. Cette standardisation rend possible la comparaison des résultats des traitements obtenus dans plusieurs sous-études d’un même Platform Trial.



- Le Master Protocol d'un Platform Trial est conçu de manière à faciliter son expansion. Cette expansion peut prendre la forme, par exemple, d'une collaboration avec une nouvelle entreprise pour évaluer un traitement supplémentaire. Il est aussi imaginable d'enrichir un programme d'étude en l'ouvrant à de nouvelles régions, pays ou de nouveaux sites investigateurs. Cette ouverture pourra permettre de faciliter le recrutement, mais également d'obtenir des données plus diversifiées.

Des limites et des défis spécifiques à ce genre de programme d'étude viennent naturellement nuancer les différents avantages présentés :

- La complexité intrinsèque de ce genre d'étude implique naturellement de nombreuses contraintes opérationnelles qui nécessiteront de nombreuses expertises pour être menées à bien. Les outils habituellement utilisés par les sponsors et les investigateurs pour des designs d'études "classique" pourront nécessiter d'être adaptés et les ressources humaines devront être formées et accompagnées en conséquence.
- Cette augmentation de la complexité est également significative pour les équipes en charge de la conception du plan d'analyse statistique de l'étude. L'utilisation de modèle bayésien complexe impactant la méthode de randomisation nécessite des experts qualifiés et expérimentés.
- La conception du Master Protocol d'un essai de type Platform requiert également plus de ressources qu'une étude au design classique. Le choix des critères d'éligibilité, des objectifs, des mesures, des tests statistiques doit répondre aux prérogatives habituelles, tout en pouvant convenir individuellement à chaque sous-étude qui composera l'ensemble du programme.
- La réussite opérationnelle d'essai de type Platform nécessite la mise en place d'un système de communication adéquat entre les nombreux interlocuteurs et partenaires. Des revues régulières devront être mises en place tout au long du programme, particulièrement en cas d'adaptation, d'ajout ou de suppression de sous-études.





## IV. Analyses intermédiaires et designs adaptatifs

### 1) Analyses intermédiaires

L'étude des différents essais cliniques au design complexe nous a permis d'identifier une notion récurrente offrant une flexibilité importante à ces dernières : celle des analyses intermédiaires. Dans cette partie, nous allons tenter de définir et d'illustrer au mieux cette notion, de comprendre son intérêt, mais également les problématiques et défis que son utilisation impose.

#### a) Définitions et objectifs :

Une analyse intermédiaire est une évaluation préliminaire des données d'un essai clinique réalisée avant la collecte complète des données et la conclusion de l'essai. Ces analyses sont généralement planifiées à l'avance et sont intégrées dans le protocole de l'essai. Elles ont le potentiel d'influencer la direction ou la conduite de l'essai en fonction des résultats obtenus.

Ces analyses intermédiaires se distinguent des analyses finales en plusieurs points. La distinction la plus évidente est celle de la temporalité : l'analyse finale est effectuée une fois l'ensemble des données recueillies, contrairement aux analyses intermédiaires, qui sont planifiées à des moments précis de l'étude au sein du protocole. Les événements pouvant déclencher l'analyse intermédiaire peuvent être de différentes natures, comme un nombre de patients inclus ou traités au sein de l'étude ou un nombre d'effets indésirables atteint. Les analyses intermédiaires diffèrent également des analyses finales de par leurs objectifs. Une analyse finale aura comme objectif de tester l'hypothèse principale de l'étude afin de répondre à l'objectif défini au sein du protocole. Cela peut également être le cas pour une analyse intermédiaire, mais ces dernières peuvent également servir à évaluer la sécurité ou à obtenir une première tendance d'efficacité permettant de faire varier la méthode de randomisation. Les données obtenues peuvent justifier un arrêt précipité de l'étude en cas d'absence d'efficacité ou de mise en danger des participants, mais aussi une accélération du développement d'un traitement présentant des résultats particulièrement positifs.



## b) Problématique des comparaisons multiples

L'utilisation de multiples analyses intermédiaires au sein d'un même essai clinique nécessite une réflexion méthodologique supplémentaire. En effet, l'ajout d'analyses supplémentaires augmente le risque d'erreurs de type I (on parle d'inflation du risque alpha), c'est à dire le risque d'affirmer faussement l'existence d'un effet. Il est donc essentiel de mettre en place des ajustements méthodologiques :

- Pour réguler le taux d'erreur de type I, des méthodes comme celle de O'Brien-Fleming: cette méthode fait varier les valeurs d'alphas utilisées au cours de l'étude. L'utilisation de valeurs faibles pour les analyses intermédiaires et plus fortes pour l'analyse finale rend plus difficile le rejet de l'hypothèse nulle en début d'essai et plus simple en fin d'étude.
- La définition de fonctions d'arrêt précises avant le début de l'étude permet de s'assurer qu'un essai ne peut être interrompu uniquement en présence de preuves statistiquement significatives.

## d) Considérations éthiques, réglementaires et communication des résultats :

La mise en œuvre d'analyses intermédiaires au sein d'un essai clinique pose des défis éthiques. L'interruption prématurée d'un essai sur la base de ces analyses, qu'il s'agisse d'une efficacité démontrée ou d'une futilité observée, a des implications profondes sur les patients, les chercheurs et la communauté scientifique dans son ensemble. L'intérêt du patient doit primer sur l'ensemble des autres considérations : il est essentiel de garantir que les patients ne sont pas exposés inutilement à un traitement inefficace ou potentiellement nuisible. Inversement, il serait également préjudiciable de priver les patients d'un traitement bénéfique sur la base de conclusions hâtives. Il convient également de s'assurer que l'utilisation de méthodes complexes et flexibles comme les analyses intermédiaires n'induit pas une baisse de l'intégrité de la recherche clinique. C'est notamment une des missions principales des DMC (Data Monitoring Committee) : ces comités, composés d'experts indépendants, ont pour mission de surveiller l'évolution des essais et de recommander leur poursuite, modification ou arrêt, en veillant à équilibrer les bénéfices potentiels et les risques pour les patients. Leur indépendance garantit une évaluation objective sans influence extérieure.



Les autorités réglementaires sont activement impliquées dans la supervision des activités en lien avec les analyses intermédiaires. Dans un premier temps, par la formulation et la publication de normes, standards et directives. Puis, avant le début de l'essai, le plan d'analyse statistique, incluant les analyses intermédiaires prévues, est soumis pour approbation par l'agence réglementaire concernée. En cas d'interruption prématurée d'un essai à la suite d'une analyse intermédiaire, un rapport complet justifiant la décision doit généralement être soumis aux autorités réglementaires. Enfin les résultats d'analyses intermédiaires peuvent influencer les décisions des autorités, notamment en ce qui concerne l'approbation accélérée d'un traitement. Cependant une approbation basée sur des analyses intermédiaires peut être conditionnelle, nécessitant une confirmation ultérieure des bénéfices du traitement dans des essais post-commercialisation.

Concernant la communication des résultats, les données précises d'analyses intermédiaires doivent être uniquement connues des DMC, et masquer des investigateurs et des participants à l'étude afin d'éviter des biais comparables à ceux observés en absence d'insu, comme les biais de suivi ou d'évaluation, entre autres. Dans le cas d'une décision majeure prise à la suite d'une analyse intermédiaire, il est important d'informer les participants, les investigateurs et la communauté scientifique de manière transparente et précise sur les données ayant abouties à cette prise de décision.

## 2) Designs adaptatifs

### a) Définitions et catégorisation :

Dans sa publication “Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry” paru en novembre 2019, la FDA propose la définition suivante des designs adaptatifs :

***Design Adaptatif*** : Un design adaptatif est défini comme une conception d'essai clinique qui permet des modifications planifiées de manière prospective d'un ou plusieurs aspects du design sur la base de l'accumulation de données provenant des sujets de l'essai. (13)

Ces adaptations sont permises grâce à l'utilisation d'une ou plusieurs analyses intermédiaires. Dans certaines études, les modifications peuvent être qualifiées de continues. C'est par exemple le cas des études faisant varier le ratio de randomisation entre les différents groupes en fonction des données obtenues précédemment. (31)

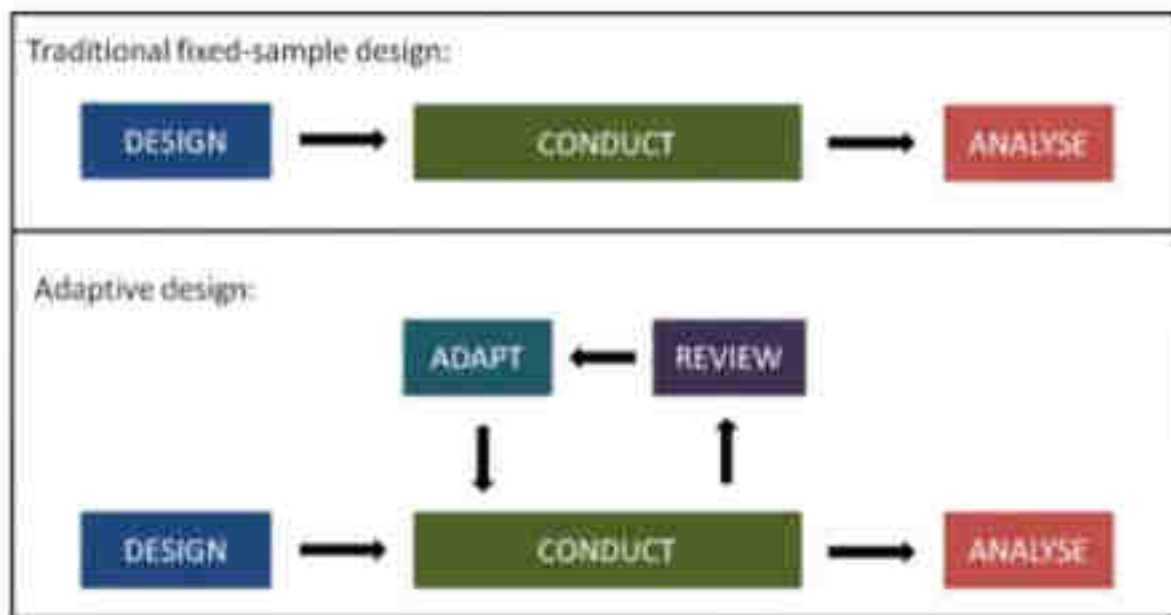


Figure 21 : Principe général d'un design adaptatif (32)

Design	Idea	Examples
Continual reassessment method	Model based dose escalation to estimate the maximum tolerated dose	TRAC (116), Vioxx (22), Romice (110)
Group sequential	Include options to stop the trial early for safety/futility or efficacy	DEVELOP UK (111)
Sample size re-estimation	Adjust sample size to ensure the desired power	DEVELOP UK (111)
Multi-arm multi-stage	Explore multiple treatments, doses, durations or combinations with options to 'drop losers' or 'select winners' early	MACE (21), STAMPEDE (2, 3), COMARK (14), 11 F/ST study (16)
Population enrichment	Narrow down recruitment to patients more likely to benefit (most from the treatment)	Alzheimers study (142, 143)
Biomarker-adaptive	Incorporate information from or adapt on biomarkers	FOCUS4 (145), Olf frequency (146), example 4 (147, 148)
Adaptive randomization	Shift allocation ratio towards more promising or informative treatment	DEFORM (149), case studies 6 (150, 151)
Adaptive dose ranging	Shift allocation ratio towards more promising or informative doses	OL frequency (146)
Seamless phase II/III	Combine safety and activity assessment into one trial	MACE (21) (152), Moxiprone (153, 154)
Scientific phase II/III	Combine selection and confirmatory stages into one trial	Case studies 6 (152)

Figure 22 : Différents sous-types de designs adaptatifs, leurs principes et des études exemples

De nombreux types de designs d'étude peuvent être qualifiés d'adaptatifs (33). Nous pouvons citer par exemple :

- Les designs permettant la détermination d'une dose optimale ou d'une dose maximale tolérée, parmi lesquels nous retrouvons :
  - La méthode de réévaluation continue : Une méthode pour estimer la dose toxique maximale (MTD) en oncologie. Elle utilise un modèle probabiliste pour ajuster la dose pour les patients nouvellement inclus en fonction des toxicités observées chez les patients précédents.
  - La recherche de dose adaptative : l'objectif est de déterminer la dose optimale en observant les réponses à différentes doses. Les doses peuvent être ajustées pour les nouvelles cohortes de patients en fonction des réponses des cohortes précédentes.
- Les designs permettant principalement une meilleure utilisation des ressources :
  - Group Sequential Design (GSR) : Les essais séquentiels de groupe, initialement conçus pour comparer un traitement à un standard et permettant des arrêts prématurés, se basent sur les données accumulées de patients recrutés. L'arrêt est justifié dès que suffisamment de preuves sont disponibles pour conclure. Il est essentiel de définir à l'avance les critères d'arrêt et les moments de décision. Ces essais sont pertinents quand des décisions cliniques rapides sont nécessaires, apportant des bénéfices éthiques, économiques et temporels.
  - Sample Size Re-estimation (SSR) : La SSR permet aux chercheurs de modifier la taille d'échantillon initialement prévue lors de la conception de l'essai. Il est nécessaire de préciser à l'avance les paramètres à réestimer, le moment et la manière de leur réestimation, le recalcul des tailles d'échantillon et les règles de décision. À chaque analyse intermédiaire, les paramètres sont réévalués et la taille de l'échantillon ajustée. La SSR est pertinente en présence d'une grande incertitude sur les paramètres avant l'essai, en supposant que l'effet du traitement visé est fixé dès le départ.
  - Multi-Arm Multi-Stage (MAMS) : Les essais MAMS évaluent plusieurs traitements actifs en une seule étude. Les bras de traitement prometteurs sont conservés pour d'autres tests, tandis que ceux sans bénéfice probable sont abandonnés. Les critères de sélection ou d'élimination des bras lors des analyses intermédiaires doivent être pré-spécifiés. Les conceptions MAMS sont utiles pour sélectionner les traitements les plus prometteurs parmi de nombreuses options concurrentes. (34)

## Group sequential design

An example trial using group-sequential design

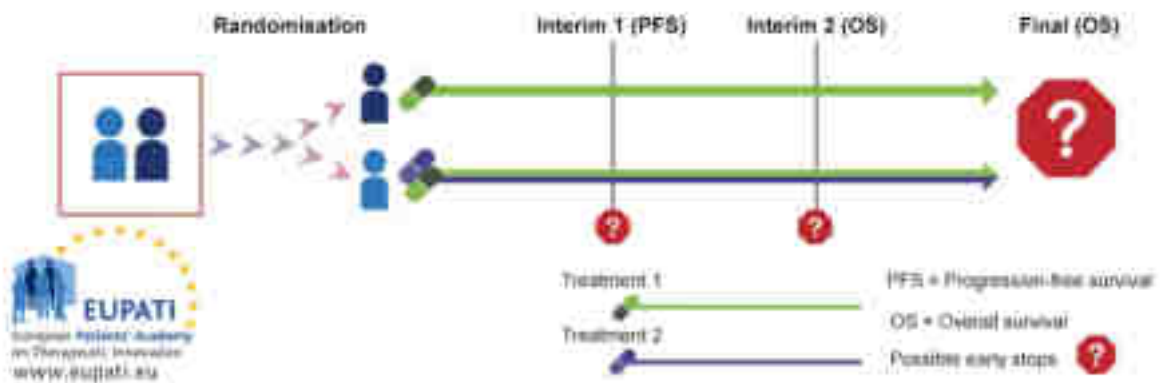


Figure 23 : Représentation schématique d'un design GSR (source : EUPATI)

## Multi-arm multi-stage (MAMS) design

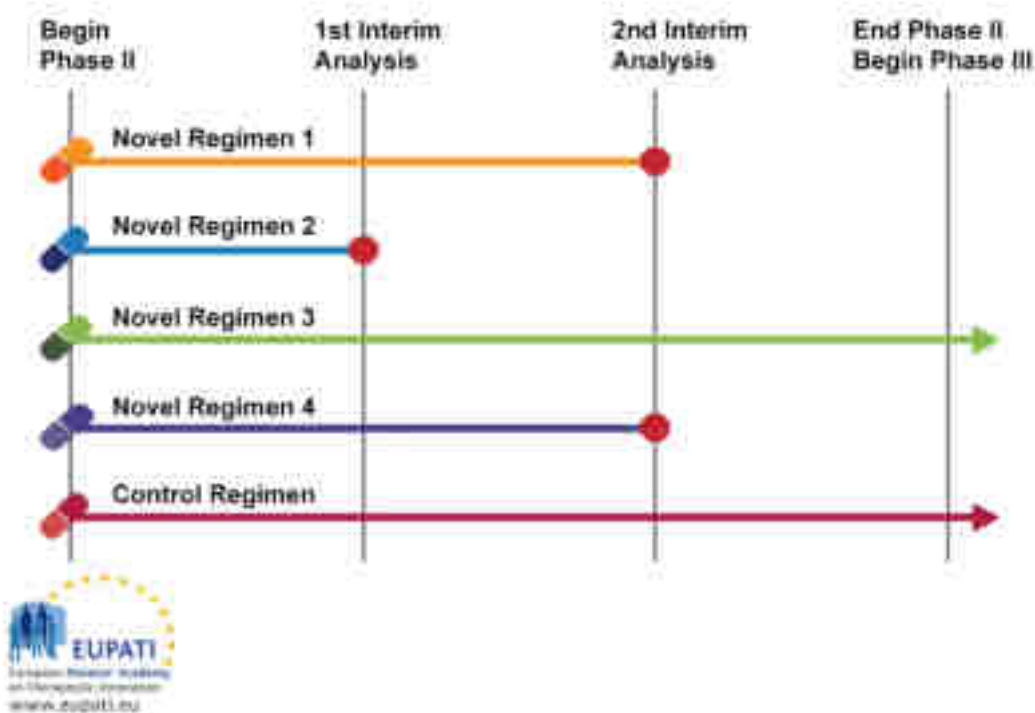


Figure 24 : Représentation schématique d'un design MAMS (source : EUPATI)



- Les designs permettant d'adapter la population de l'étude :
  - Adaptive Population Enrichment (APE) : L'objectif de l'APE est d'évaluer simultanément les effets d'un traitement à la fois sur une large population cible et sur des sous-populations spécifiques en une seule étude. En présence d'incertitudes sur les bénéfices du traitement selon les sous-populations, l'essai commence avec une vaste population mais peut se focaliser sur des sous-groupes montrant des bénéfices lors d'analyses intermédiaires. L'essai peut être arrêté précocement si aucun bénéfice n'est observé pour une sous-population, ou s'il y a une preuve flagrante de bénéfice pour tous. Les critères d'arrêt ou de sélection des sous-populations doivent être pré-spécifiés, tout comme la définition des sous-populations d'intérêt.
  - Les designs adaptant la randomisation en fonction des résultats obtenues par les différents profils de biomarqueurs. Le programme I-SPY2, étudié précédemment rentre dans cette catégorie.
- Enfin, les études "Seamless" qui sont des essais cliniques conçus pour évoluer d'une phase à l'autre sans nécessiter la mise en place d'un nouvel essai. Un essai peut être conçu initialement comme une étude de phase II pouvant passer directement en phase III si le résultat obtenu atteint des seuils d'efficacité prédéterminés. Ces études reposent sur des analyses intermédiaires au cours de l'étude, permettant de déterminer si l'on doit passer à la phase suivante. Ces designs nécessitent la définition au préalable de critères quantitatifs à atteindre pour permettre d'effectuer une transition de phase. Ces études permettent un gain de temps et de ressources considérables, car les données de tous les patients peuvent être prise en compte pour les analyses finales. Une étude ayant été conçue comme une Phase II, puis ayant obtenu des résultats positifs permettant d'effectuer une transition en étude de phase III pourra utiliser les données des patients recrutés lors de la première partie de l'étude afin de réduire le recrutement nécessaire pour sa seconde partie. Ces méthodes sont particulièrement adaptées aux aires thérapeutiques et aux indications présentant des besoins médicaux non satisfaits. La figure 22 représente un schéma d'étude hypothétique proposé par Jenkins & co en 2010. Dans leur publication(35), les auteurs présentent un design d'étude pouvant transitionner de phase II à III après résultats d'analyses intermédiaires utilisant comme mesure la survie sans progression. Ils détaillent les méthodes statistiques, les règles de décision mises en place lors de l'analyse intermédiaire pour décider de la suite de l'étude, et également les méthodes pouvant permettre d'adapter ces méthodes à des études comportant des sous-groupes de patients. Il est intéressant de voir que l'analyse finale utilise les données de survie de l'ensemble des patients des deux phases de l'étude.

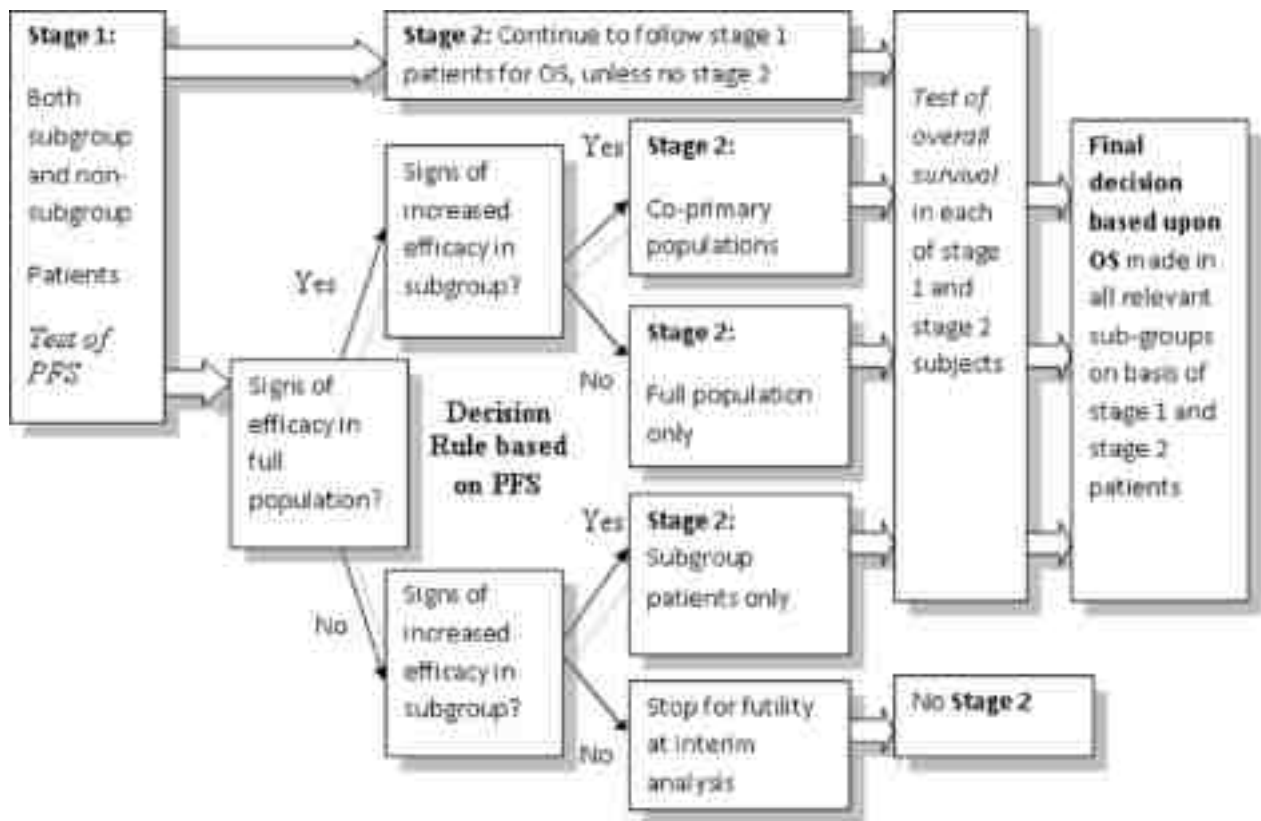


Figure 25 : Représentation schématique d'un design d'un essai "Seamless phase II/III" en oncologie (source : An adaptive seamless phase II/III design for oncology trials with subpopulation selection using correlated survival endpoints)

## b) Avantages et limites des designs adaptatifs en oncologie :

L'oncologie est un domaine où la dynamique rapide de la recherche, l'urgence clinique de trouver des traitements efficaces, et la variabilité complexe entre les patients rendent les designs adaptatifs particulièrement précieux. Parmi les principaux avantages des design adaptatifs pour la recherche clinique oncologique, nous pouvons citer :

- La réponse rapide à l'hétérogénéité des tumeurs : les designs adaptatifs permettent d'ajuster, à la suite des analyses intermédiaire, l'essai pour tenir compte de ces différences, souvent identifiées par des biomarqueurs, et de concentrer l'effort sur des sous-populations spécifiques qui montrent une réponse encourageante.
- L'optimisation des étapes de recherche de dose : du fait de la forte toxicité des traitements, l'utilisation de méthodes adaptatives permettant d'identifier rapidement la dose présentant le meilleur ratio efficacité/toxicité est un avantage considérable. La méthode de réévaluation continue et celle de la recherche de dose adaptative

Les designs adaptatifs partagent également de nombreuses limitations et défis techniques, humain et intellectuel avec les designs décrits précédemment. La complexité initiale accrue, le surcote au démarrage d'une tel étude ou d'un tel programme, la nécessité d'une communication régulière entre de nombreux acteurs sont des défis qui s'appliquent aux designs complexes. D'un point de vue statistique, lors de la conception d'une étude au design adaptatif, il convient d'engager des réflexions sur des sujets supplémentaires par rapports aux études classiques. (36) Nous pouvons citer, par exemple, la définition préalable de règle de d'arrêt ou de continuation d'un bras de traitement à la suite des résultats d'une analyse intermédiaire. Comme discutés précédemment, l'augmentation du nombre d'analyse intermédiaire induit une augmentation de la probabilité d'erreurs de type I (faux positifs). L'utilisation de méthode pour contrôler ce risque induise une complexification du plan statistique de l'étude. La multiplication et l'adaptation des bras de traitements induisent une plus forte dispersion de la population de l'étude, entraînant l'érosion de la puissance des tests statistiques employés. Il peut être alors plus difficile d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Enfin la publication et l'interprétation des résultats est rendu plus complexe par le nombre de comparaison effectuées. Les professionnels étant également plus habitués à comprendre et interpréter les résultats de publication d'étude au format classique, cela peut induire des difficultés de communication des résultats. Ce risque est néanmoins à nuancer, ce type de design étant de plus en plus courant, particulièrement dans le cadre de la recherche en oncologie.



## V. Designs utilisant des données externes ou historiques

### 1) Définition, catégorisation et intérêt

En janvier 2023, la FDA annonce le début de la rédaction d'une nouvelle guidance (« Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products »)(23). Celle-ci traitera des essais cliniques utilisant des données externes comme groupe control. Ce type de design est une sous-catégorie de l'ensemble des designs existant utilisant des données externes ou historiques. Ce document étant, au moment de la rédaction de cette thèse, non publié sous sa forme finale, il convient d'utiliser les définitions proposées avec prudence.

**Essai contrôlé en externe :** Dans un essai contrôlé en externe, les résultats obtenus par les participants ayant reçu le traitement testé conformément à un protocole sont comparés aux résultats obtenus par un groupe de personnes extérieures à l'essai n'ayant pas reçu le même traitement. Le groupe de contrôle externe peut être un groupe de personnes, traitées ou non, datant d'une époque antérieure (contrôle historique), ou un groupe de personnes, traitées ou non, au cours de la même période (contrôle simultané), mais dans un autre contexte

Dans ce document, la FDA précise que les sources de données considérées peuvent être des données issues d'autres essais cliniques, mais également des données d'utilisation en conditions réelles (« *real-world data (RWD)* »)

**Real-world data :** Les données du monde réel sont des données relatives à l'état de santé des patients et/ou à la prestation de soins de santé, collectées régulièrement à partir de diverses sources. Parmi les exemples de données en monde réel figurent les données dérivées des dossiers médicaux électroniques, les données relatives aux demandes de remboursement des frais médicaux, les données provenant de registres de produits ou de maladies et les données recueillies à partir d'autres sources (telles que les technologies de santé numériques) qui peuvent fournir des informations sur l'état de santé.

L'ICH, en juillet 2000, présentait déjà, dans sa guideline E10 : « Choice of control group and related issues in clinical trials » une définition très proche de celle reprise par la FDA en 2023. (24)

Les terminologies que nous pouvons retrouver dans ce type d'essais cliniques dépendent de la nature de l'utilisation de ces données externes ou historiques :

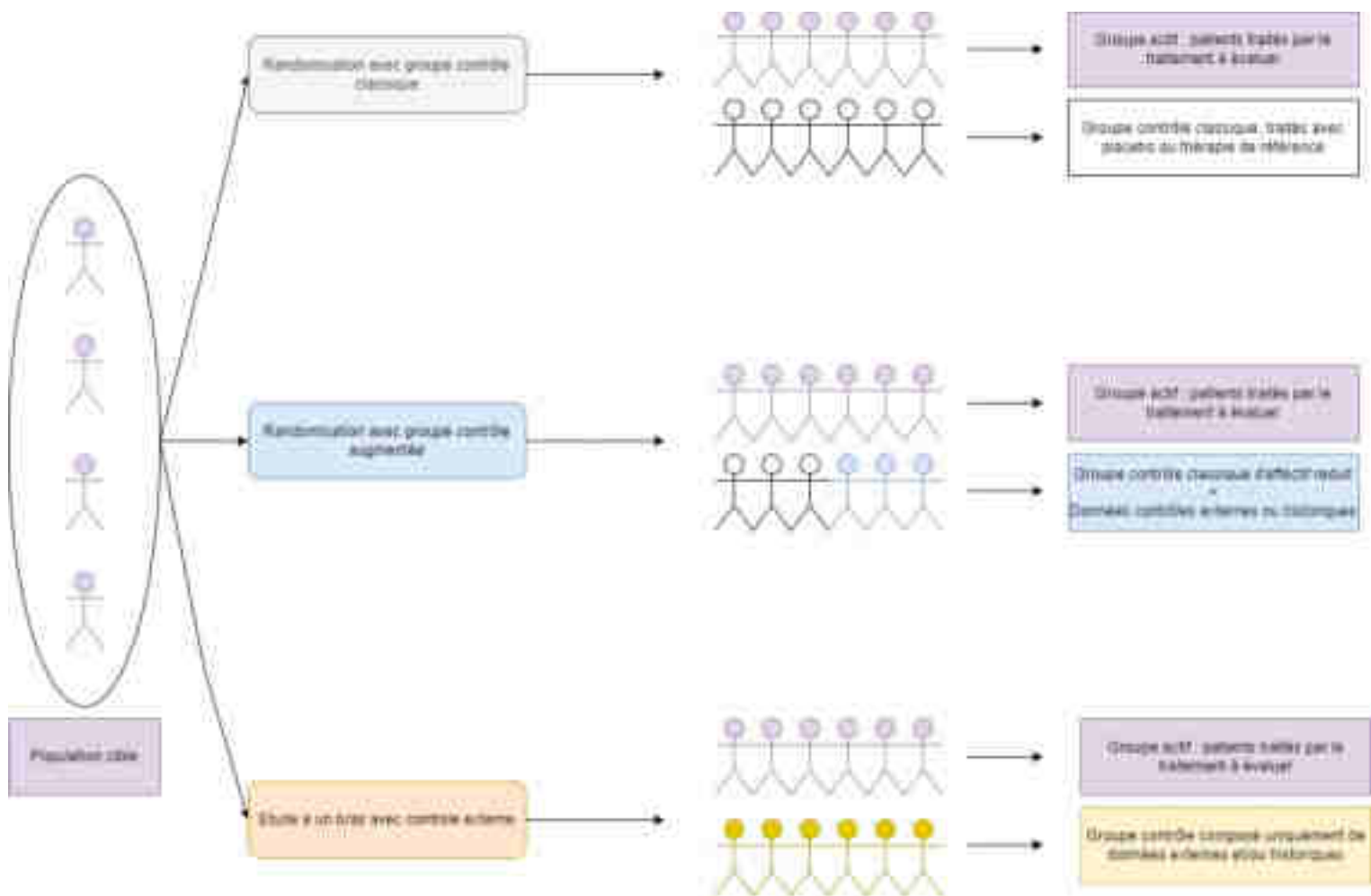


Figure 26 : Représentation schématique d’essais cliniques utilisant des données contrôles externes ou historiques

- Lorsque l'étude possède un groupe contrôle réel recevant du placebo ou le traitement de référence, mais que des données externes ou historiques, on parle habituellement de groupe contrôle « augmenté » ou « empruntant des données externes ou historiques »
- Certaines études ne comportent en interne qu'un seul bras de traitement, et aucun groupe contrôle. Le groupe contrôle est donc composé de données intégralement externes ou historiques, ils sont respectivement nommés « contrôle externe » et « contrôle historique »
- Il est parfois possible de trouver la terminologie de « groupe contrôle synthétique » pour un groupe contrôle intégralement composé de données externes, mais ne provenant pas d'essais cliniques à proprement parlé, mais de Real-world data

Si l'utilisation de ces données externes sert dans la majorité des études à enrichir le groupe contrôle, il est parfois possible d'utiliser ces données pour enrichir le bras du traitement à évaluer. Pour cela, plusieurs conditions devront être vérifiées, comme la cohérence des populations, des mesures et des schémas de posologies utilisés entre les deux études.

L'emprunt de données historiques permet d'optimiser la conception, de réduire la taille de l'échantillon ou d'améliorer les caractéristiques opérationnelles de l'étude (puissance, précision etc.) (39). Il peut être très utile pour les essais de petite taille comme la preuve de concept ou dans les populations où le recrutement de patients est particulièrement difficile pour des raisons éthiques, ce qui est particulièrement cohérent pour les études dans le domaine de l'oncologie, ou opérationnelles (maladies rares, médecine personnalisée). La réduction du nombre de patients randomisés dans les bras contrôles augmente la proportion de patients pouvant avoir accès à la thérapie évaluée (patients traités par la thérapie évaluée / patients traités par thérapie de référence ou placebo). Cela est particulièrement précieux pour les cancers où l'arsenal thérapeutique de référence est jugé insuffisant ou peu efficace. La réduction du recrutement nécessaire s'inscrit également dans la simplification des étapes de recherche de patients, particulièrement intéressante dans le cas de cancers rares ou de profils de biomarqueurs peu représentés. (26)

## 2) Analyse d'une étude exemple :

En novembre 2013 sont publiés les résultats de l'étude :

“Intermittent tri-weekly docetaxel plus bicalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: a single-arm prospective study using a historical control for comparison” (42)

**Table 1 Baseline characteristics of the patients**

Index	Group A (n=42)	Group B (n=62)	P
Age (year), median (range)	68 (54-80)	70.5 (57-82)	0.780
ECOG performance score, n (%)			
0	17 (40)	22 (35)	0.607
1	10 (24)	29 (46)	0.325
2	8 (19)	6 (10)	1.000*
3	4 (10)	3 (5)	0.623*
Prior treatment, n (%)			
Prostatectomy + hormonal therapy	0 (0)	16 (27)	0.540
Radiation therapy + hormonal therapy	27 (64)	37 (60)	0.788
Hormonal therapy	0 (0)	7 (11)	0.690
AAWD response, n (%)	10 (24)	16 (27)	0.924*
AAWD response time (months), median (range)	3.15 (1.50-6.57)	3.46 (1.00-6.47)	0.403
Site of metastasis, n (%)			
Bone	40 (95)	57 (92)	0.959
Lymph node	12 (29)	18 (30)	0.876
Liver	5 (12)	4 (7)	0.573*
Lung	2 (5)	10 (17)	1.000
Missing data	0	2 (3)	
PSA (ng ml <sup>-1</sup> ), median (range)	83.67 (10.34-1234.52)	77.00 (35.20-1111.49)	0.954
Histology Gleason score, n (%)			
≤6	17 (40)	31 (50)	0.265
7	12 (29)	10 (17)	0.110
7-10	13 (31)	15 (24)	0.537
Missing data	0	4 (7)	
Time from start of ADT to CRPC diagnosis, median (range)	10.50 (5.7-76.80)	16.00 (7.40-49.15)	0.008

Abbreviations: AAWD, androgen withdrawal; ADT, androgen deprivation therapy; CRPC, castration-resistant prostate cancer; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PSA, prostate-specific antigen.

\* P-value from a continuity-adjusted Chi-squared test.

**Figure 27 : Caractéristiques démographiques et pathologiques des patients (groupe A : patients recevant le traitement évalué, groupe B : données de patients historiques)**



Cette étude étudie l'efficacité, la toxicité et l'impact sur la qualité de vie, d'un traitement intermittent incluant du docetaxel et du bicalutamide administré toutes les trois semaines en association avec le bicalutamide chez des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC). Quarante-deux patients ont reçu du DTX par voie intraveineuse (75 mg/m<sup>2</sup>) toutes les trois semaines avec du bicalutamide par voie orale (50 mg) quotidiennement. Ils ont eu une pause de DTX lorsque le niveau d'antigène spécifique de la prostate (PSA) a diminué de 50% ou plus. Le DTX a été repris chez les patients dont le PSA a augmenté de 25% ou plus. Soixante patients ayant des caractéristiques similaires et ayant reçu en continu du DTX sans bicalutamide ont été utilisés comme contrôle historique. L'étude a été menée de janvier 2007 à septembre 2012 dans un seul centre, et il s'agissait d'une étude prospective, ouverte, non randomisée, avec un contrôle historique. Le groupe expérimental (groupe A) comprenait 42 patients et le groupe contrôle rétrospectif (groupe B) comprenait 60 patients dont les critères d'inclusion et d'exclusion correspondaient à ceux du groupe expérimental.

Les mesures étudiées pour l'efficacité, la toxicité et la qualité de vie (QoL) dans l'étude étaient les suivantes :

- Efficacité :
  - Progression du PSA : La progression du PSA était définie comme une augmentation de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le sang de 25% par rapport à la valeur de base pendant la chimiothérapie, confirmée par une deuxième mesure 4 semaines plus tard.
  - Survie sans progression (PFS) : La PFS était définie comme la période allant de la date du premier traitement de chimiothérapie à la date de progression du PSA.
  - Survie globale (OS) : L'OS était calculé comme le temps écoulé depuis l'entrée dans l'étude jusqu'à la date de décès toutes causes confondues lors du dernier suivi.
- Toxicité :
  - Les critères de toxicité du National Cancer Institute (version 4.0) ont été utilisés pour évaluer la toxicité chez les patients. Les effets indésirables ont été surveillés et documentés, avec une attention particulière aux cas de neutropénie de grade 3-4.
- Qualité de vie :
  - La qualité de vie a été évaluée à l'aide d'un questionnaire de QoL (Questionnaire de Qualité de Vie de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer - C30). Les paramètres de QoL ont été évalués à la base (le jour avant le début de la chimiothérapie) et ensuite toutes les 4 semaines pendant 12 mois après le début de la chimiothérapie.



Les résultats d'efficacité sont les suivants :

- Aucune modification significative de la progression du taux de PSA entre les deux groupes.
- Survie sans progression (PFS) : La survie médiane sans progression était de 8 mois (intervalle : 3-23 mois ; IC à 95% : 6,64-9,36) pour le groupe A et de 9 mois (intervalle : 2-22 mois ; IC à 95% : 7,93-10,07) pour le groupe B. Les taux de PFS à 1 an étaient respectivement de 16% et 21% pour les deux groupes. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de PFS entre les groupes A et B ( $P=0,866$ ).
- Survie globale (OS) : Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la survie globale entre les groupes A et B ( $P=0,753$ ). Sur la base de l'analyse présente, 60,7% (17/28) des patients du groupe A et 65% (39/60) des patients du groupe B sont décédés des suites du cancer de la prostate. Dans le groupe A, un patient est décédé d'une maladie cérébrovasculaire. Dans le groupe B, deux patients sont décédés d'infarctus aigus du myocarde et un patient est décédé d'un cancer gastrique primaire.

Ces résultats suggèrent que le traitement intermittent avec docétaxel plus bicalutamide n'a pas montré de différence significative en termes de survie sans progression ou de survie globale par rapport au groupe contrôle qui a reçu un traitement continu.

Concernant la qualité de vie, les résultats ont permis de mettre en évidence :

- Une amélioration significative des scores de santé globale et de fatigue a été enregistrée pour le groupe A (le groupe recevant le traitement intermittent avec docétaxel plus bicalutamide) après la chimiothérapie par rapport à avant la chimiothérapie ( $P<0,05$ ).
- En revanche, les scores de symptômes rapportés (fatigue, nausées/vomissements, perte d'appétit) dans le groupe B (le groupe contrôle historique qui a reçu un traitement continu avec docétaxel sans bicalutamide) ont significativement augmenté après la chimiothérapie par rapport à avant la chimiothérapie ( $P<0,05$ ).

Ces résultats indiquent que le groupe recevant le traitement intermittent a non seulement connu moins d'effets secondaires graves mais a également rapporté une meilleure qualité de vie en termes de santé globale et de fatigue après la chimiothérapie.

Les auteurs concluent que le traitement intermittent docétaxel plus bicalutamide offre une qualité de vie améliorée sans réduire l'efficacité chez les patients atteints de CRPC. L'utilisation de données historique dans cette étude a permis une comparaison sans besoin de groupe contrôle à l'intérieur de l'étude. Le CRPC étant une forme agressive de cancer présentant un pronostic sombre, la réduction du nombre de patients recrutés pour constituer un groupe contrôle est particulièrement intéressante. Une limite principale de cette étude est le fait que les auteurs ne détaillent malheureusement pas les sources et les méthodes ayant permis de constituer le groupe contrôle historique.

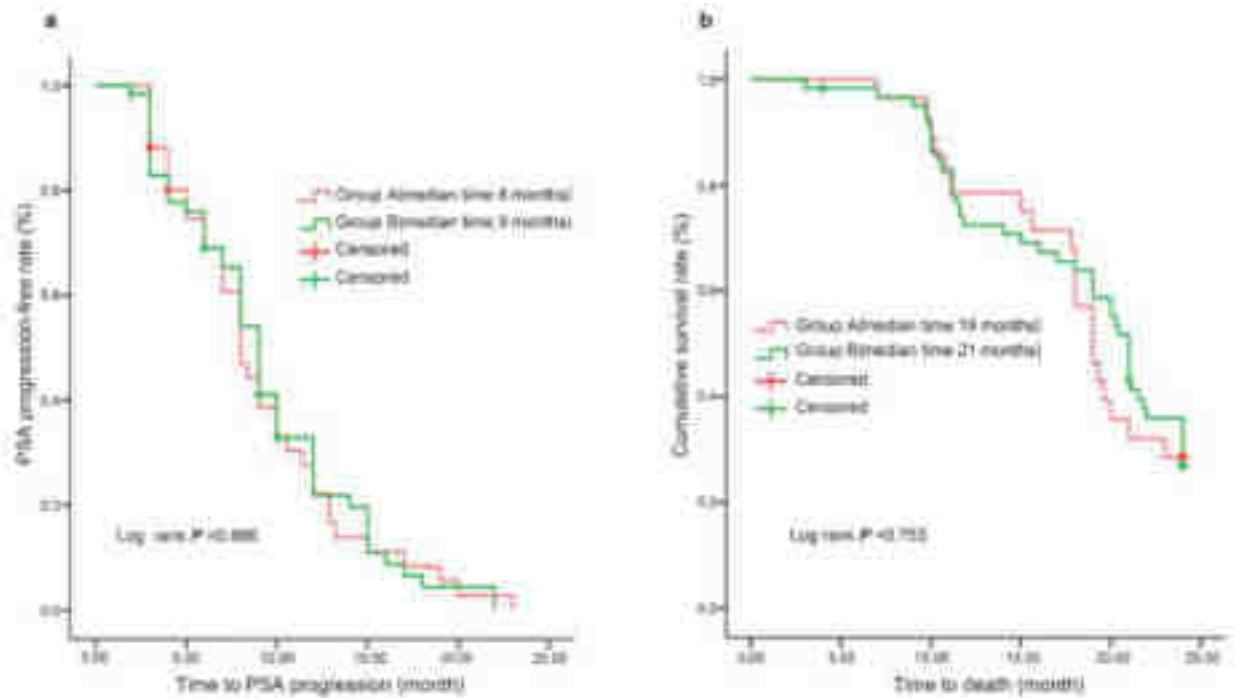


Figure 2 : Kaplan-Meier estimates for time to PSA progression (a) and overall survival (b). PSA, (prostate-specific antigen).

Figure 28 : Survie sans progression et survie globale des patients traités par docétaxel intermittent plus bicalutamide (groupe A) par rapport au groupe contrôle historique (groupe B).

Table 3 : Cancer quality of life (QoL) questionnaires for individual domains of the QoL with pre- and post-DTX treatment

Index	Group A (n=42 <sup>a</sup> )			Group B (n=52 <sup>b</sup> )		
	Pre-DTX	Post-DTX	P	Pre-DTX	Post-DTX	P
Global health status (2-14) <sup>c</sup>	5.69±3.28	6.75±3.17	0.000	7.40±2.48	7.00±2.45	0.186
Functional scales <sup>d</sup>						
Physical functioning (5-20)	8.53±2.94	8.13±2.86	0.088	10.20±3.05	8.95±2.62	0.063
Role functioning (2-8)	4.69±1.66	4.31±1.30	0.085	4.15±1.70	3.75±1.48	0.119
Emotional functioning (4-36)	10.00±3.22	10.75±2.70	0.247	8.70±3.25	9.80±2.93	0.053
Social functioning (2-8)	4.50±1.33	4.09±1.74	0.602	4.70±1.98	4.92±1.47	0.649
Cognitive functioning (2-8)	4.00±1.03	5.00±1.05	0.109	3.90±1.89	4.60±1.73	0.062
Symptom scales <sup>e</sup>						
Fatigue (3-17)	6.57±1.97	6.56±1.76	0.934	5.90±1.71	7.00±1.66	0.007
Nausea and vomiting (2-8)	2.06±0.25	2.69±1.25	0.076	2.25±0.72	3.20±1.12	0.004
Pain (2-8)	3.87±1.78	3.58±1.41	0.557	4.20±1.61	3.90±1.40	0.403
Diarrhea (3-4)	1.12±0.34	1.25±0.58	0.497	1.20±0.41	1.35±0.76	0.110
Dyspnea (3-4)	1.13±0.34	1.31±0.83	0.186	1.15±0.49	1.25±0.44	0.428
Insomnia (3-4)	2.75±0.98	2.69±0.79	0.806	2.75±0.79	2.85±0.75	0.718
Appetite loss (1-4)	2.13±0.81	2.31±0.79	0.333	1.85±0.76	2.45±0.60	0.007
Financial difficulties (2-4)	3.44±0.73	3.00±0.82	0.080	3.10±0.84	3.75±0.94	0.079

Abbreviations: DTX, docetaxel.

<sup>a</sup> 28+42=14 (14 patients did not complete the intermittent regimen).

<sup>b</sup> 52+50=8 (8 patients had missing data).

<sup>c</sup> For global health status, 2 corresponded to the worst general condition and 14 corresponded to the best general condition, as perceived by the patient.

<sup>d</sup> For function scales, 5 (physical functioning), 2 (role, social, cognitive) and 4 (emotional) referred to an impairment in corresponding functioning, and 20, 8 and 16 corresponded to severe impairment of functioning, respectively.

<sup>e</sup> For symptom scales, 3 (fatigue), 2 (nausea/vomiting, pain) and 1 (diarrhea, dyspnea, insomnia, appetite loss, financial difficulties) corresponded to an absence of symptoms, and 12, 8 and 4 corresponded to the most intense form of symptoms, respectively.

Figure 29 : Évaluation de la qualité de vie (QoL) avant et après la chimiothérapie chez les patients du groupe A et B

### 3) Avantages et limites

L'intégration de données externes ou historiques dans les essais cliniques offre des avantages, incluant des estimations de taille d'échantillon plus précises, et par conséquent, des études plus économiques et rapides. Elle confère également une puissance statistique supérieure sans nécessiter d'augmenter le nombre de participants, avantage non négligeable pour les pathologies rares ou les situations où le recrutement s'avère difficile. Par ailleurs, l'exploitation de ces données peut conduire à des réductions substantielles des coûts et des délais associés à la collecte de nouvelles données, optimisant ainsi l'allocation des ressources limitées. Sur le plan éthique, l'utilisation de données existantes pour les groupes témoins est parfois préférable, en particulier lorsque les options de traitement sont limitées et que la mise en place de groupes témoins est difficile. De plus, l'inclusion de données issues de divers contextes peut améliorer la généralisation des résultats de l'étude, les rendant plus représentatifs de la population globale. Enfin, dans les situations d'urgence de santé publique, l'accès rapide à des données historiques peut être crucial pour l'évaluation accélérée de nouvelles interventions thérapeutiques.

Cependant, le recours à des données externes ou historiques présente également des limites et soulève plusieurs défis (41). Malgré les avantages d'économie de temps et de ressources, cette approche exige une rigueur méthodologique accrue pour garantir l'homogénéité et la compatibilité des données. Il existe un risque de biais si les données historiques ne sont pas strictement comparables aux données actuelles en raison de différences dans les protocoles d'étude, les populations de patients ou les modalités de mesure des résultats. La qualité et la pertinence des données historiques peuvent également varier, ce qui peut affecter l'intégrité des conclusions tirées. De plus, l'utilisation de ces données peut susciter des questions éthiques, notamment lorsqu'elles servent de substitut à un groupe témoin, potentiellement privant les patients de traitements actuels reconnus. Finalement, ces études perdent l'avantage important de la présence d'une étape randomisation permettant de poser une conclusion causale de l'effet du médicament sur l'effet mesuré. Les conclusions qui peuvent être posées à l'aide de ces études se rapprochent des conclusions des études observationnelles. Sur le plan réglementaire, il peut y avoir des exigences strictes et des directives à suivre, qui nécessitent une justification détaillée de l'usage de telles données et une démonstration de leur validité. Ces obstacles doivent être soigneusement pris en compte et abordés pour s'assurer que l'utilisation de données externes ou historiques dans les essais cliniques reste à la fois scientifiquement valable et éthiquement justifiable.

Le biais lié au temps, ou biais temporel, est un facteur à prendre en considération dans les études cliniques et épidémiologiques qui résulte de l'influence du temps sur les résultats de l'étude.



Ce type de biais peut émerger lorsque les caractéristiques démographiques des populations étudiées se modifient au cours du temps, ce qui peut être dû à des évolutions dans les critères de diagnostic ou dans les habitudes de santé de la population. Par ailleurs, les avancées dans les pratiques de soins et les progrès médicaux peuvent également biaiser les résultats, étant donné que les traitements qui étaient considérés comme optimaux à une certaine époque peuvent devenir obsolètes face à de nouvelles thérapies. De plus, la compétence accrue des professionnels de santé dans l'application de certaines procédures au fil du temps peut influencer les issues des traitements, ainsi que les effets de période liés à des facteurs environnementaux ou sociaux extérieurs qui interagissent avec les résultats de santé. Ces enjeux sont d'autant plus significatifs lorsqu'on utilise des données externes ou historiques dans la recherche clinique, où le biais temporel peut fausser les comparaisons entre groupes si les données ont été recueillies lors de périodes différentes. Pour y remédier, les chercheurs doivent scrupuleusement vérifier que les données historiques restent applicables et que les méthodes de mesures sont constantes. Des stratégies statistiques, telles que l'ajustement pour des variables temporelles dans les modèles de régression ou la stratification par périodes, sont couramment utilisées pour atténuer l'impact de ce biais. La conscientisation et la gestion adéquate du biais temporel sont essentielles pour garantir la fiabilité des résultats d'une étude, soulignant l'importance de concevoir des protocoles d'étude et des analyses qui en tiennent compte de manière proactive.

L'utilisation de données historiques ou externes dans les essais cliniques fait l'objet d'un intérêt croissant, notamment en raison de la possibilité qu'elle offre de réduire les coûts et la durée des essais. Néanmoins, son acceptation réglementaire est conditionnée par des considérations rigoureuses pour s'assurer de la validité et de la fiabilité des résultats.

Les autorités réglementaires comme la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en Europe reconnaissent le potentiel de l'utilisation de telles données, mais elles soulignent également la nécessité de répondre à des critères élevés de scientificité et de transparence.

Certaines études mettent en évidence les limites et les biais des études à groupes contrôles historiques en effectuant des comparaisons des résultats obtenus avec des essais cliniques randomisés classiques. Par exemple, dès 1996, Bhansali & co publie « Chemotherapy for carcinoma of the esophagus: A comparison of evidence from meta-analyses of randomized trials and of historical control studies » (43)

L'étude examine le rôle de la chimiothérapie en tant que complément au traitement local (chirurgie ou radiothérapie) dans le carcinome de l'œsophage. Plus précisément, elle réalise une méta-analyse des essais cliniques randomisés (ECR) publiés et des études de contrôle historiques (HC) qui ont utilisé une chimiothérapie combinée à base de cisplatine pour évaluer son effet sur les taux de survie du cancer de l'œsophage.

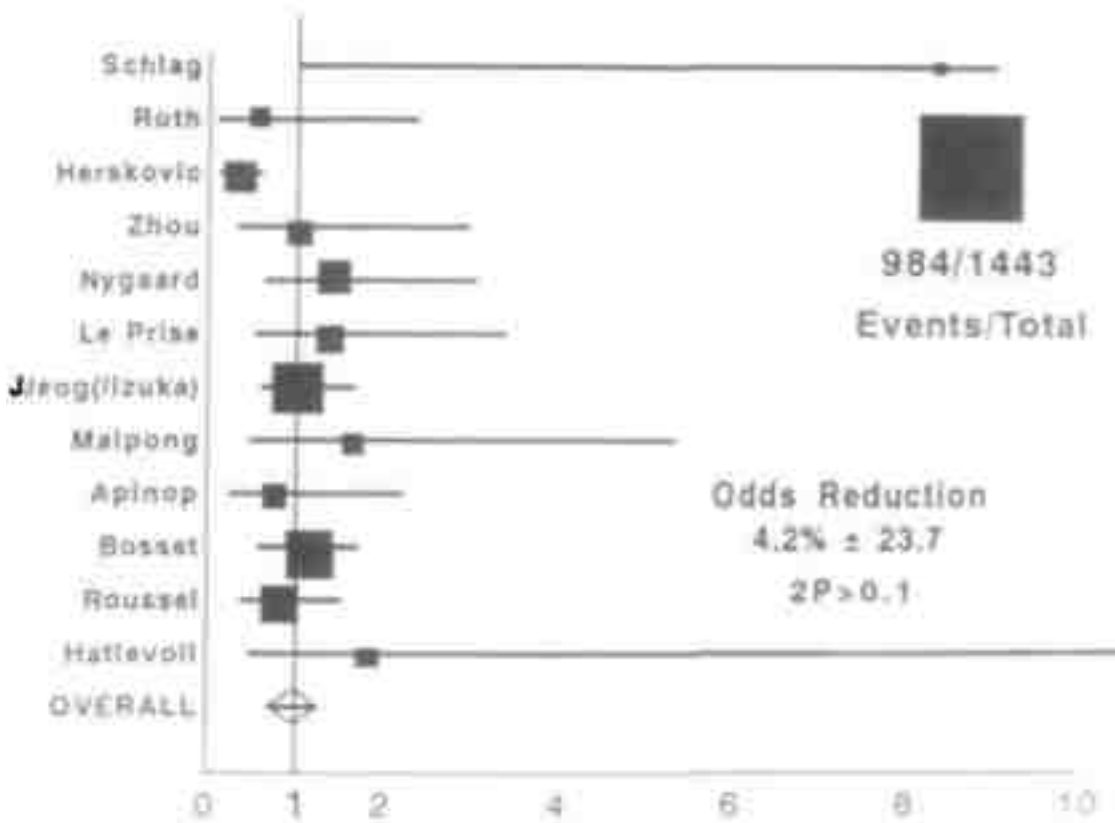
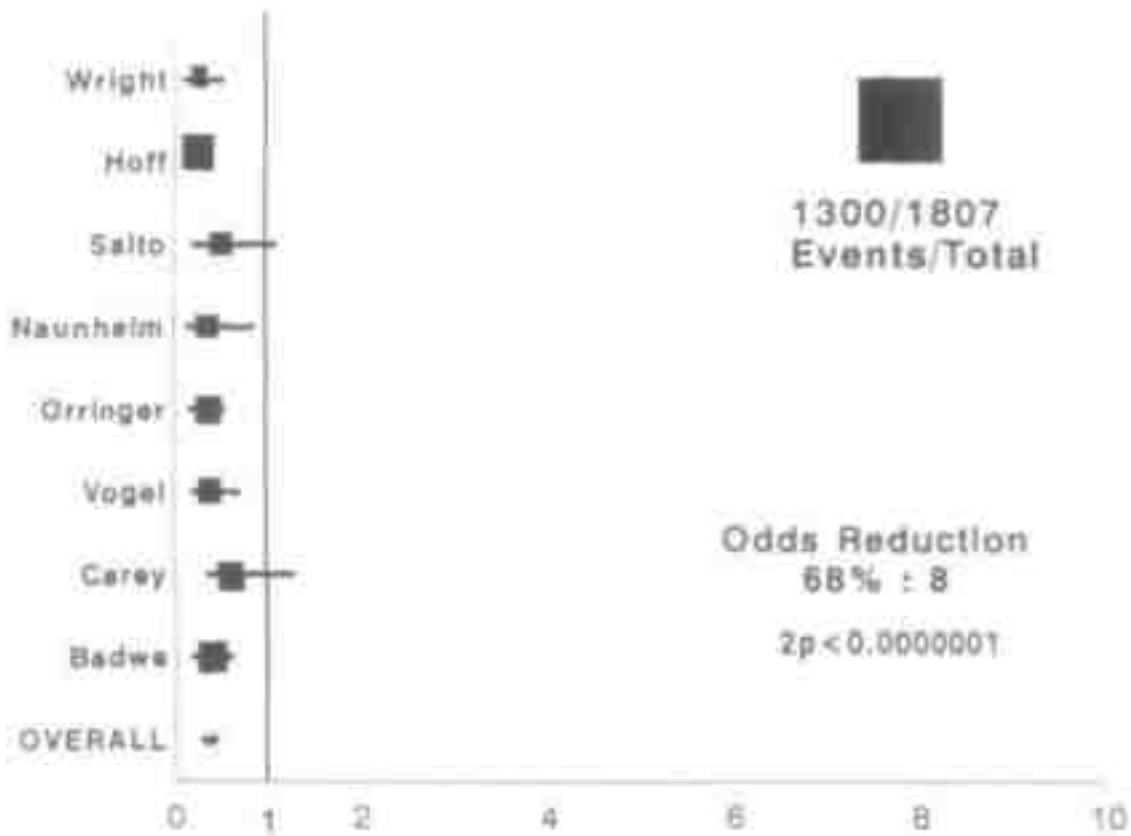


Figure 30 : Réduction des probabilités de décès des groupes traités par rapport aux groupes contrôles (en haut : groupe contrôle historique, en bas RCT classique)



Les chercheurs ont effectué une recherche bibliographique de janvier 1988 à mars 1995, se concentrant sur la chimiothérapie combinée à base de cisplatine. Ils ont inclus douze ECR et huit études HC dans la méta-analyse. La méta-analyse a montré une réduction significative des chances de décès avec la chimiothérapie dans les études HC (OR = 0,32, indiquant une réduction de 68 %). Cependant, les ECR ont montré une réduction beaucoup plus petite et statistiquement non significative des chances de décès (OR = 0,96, indiquant une réduction de 4,2 %). L'étude a conclu qu'il y avait une surestimation substantielle de l'effet du traitement dans les études HC par rapport aux ECR, malgré l'utilisation de chimiothérapie à base de cisplatine dans les deux groupes. La méta-analyse des ECR n'a révélé aucun avantage significatif en termes de survie de la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de cisplatine dans le cancer de l'œsophage.

## VI. Conclusion

L'avènement des designs d'essais cliniques adaptatifs et complexes représente une avancée intéressante face à la complexité croissante des pathologies cancéreuses. Ces pathologies se caractérisent non seulement par une multitude de sous-types moléculaires, mais également par la prolifération des biomarqueurs qui précisent leur profilage. Le cancer, dans sa diversité et sa complexité, défie les approches thérapeutiques uniformes et nécessite des stratégies d'essai clinique qui sont aussi nuancées que la maladie elle-même. Les designs complexes permettent une personnalisation accrue des traitements, une optimisation de la sélection des cohortes de patients, et une adaptation continue à de nouvelles données, alignant ainsi la recherche clinique avec les impératifs de la médecine personnalisée. Ce faisant, ils offrent la promesse d'accélérer le développement de thérapies ciblées et d'améliorer substantiellement les perspectives des patients atteints de cancer. En intégrant ces principes novateurs, nous entamons une ère où la conception des essais cliniques est aussi dynamique et spécifique que les maladies qu'elle aspire à combattre.

L'adoption de designs d'essais cliniques adaptatifs s'inscrit de manière cohérente dans le mouvement global vers une médecine personnalisée, qui vise à offrir des soins sur mesure basés sur les caractéristiques génétiques, moléculaires et cliniques des individus. Cette approche est particulièrement pertinente dans le domaine de l'oncologie, où la variabilité inter-patient en termes de réponse au traitement est frappante. En permettant des ajustements en temps réel et en se focalisant sur les sous-populations les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement, les designs adaptatifs reflètent l'essence même de la médecine personnalisée. Ils promeuvent l'utilisation de biomarqueurs pour affiner les choix thérapeutiques et renforcent la pertinence des résultats des essais pour des groupes de patients bien définis. En reconnaissant et en incorporant la diversité humaine dans la recherche clinique, ces designs ouvrent la voie à des interventions plus ciblées et efficaces, marquant un tournant vers des soins plus adaptés et individualisés.

La mise en œuvre de designs d'essais cliniques adaptatifs ne se limite pas à la simple sélection d'une structure d'essai innovante ; elle impose une réévaluation et une adaptation holistique de l'ensemble du processus des essais cliniques. Depuis les phases initiales de faisabilité, où la complexité des designs exige une compréhension approfondie des besoins cliniques et des objectifs de l'étude, jusqu'à la conception détaillée de l'essai, chaque étape nécessite une attention méticuleuse. Les outils analytiques traditionnels doivent être affinés ou réinventés pour interpréter correctement les données complexes et changeantes qui émergent des analyses intermédiaires. Parallèlement, les méthodes de reporting doivent être suffisamment flexibles pour refléter les modifications potentielles du design de l'essai et communiquer les résultats de manière transparente et compréhensible. Cette intégration dynamique des

processus reflète une transformation fondamentale des essais cliniques, dictée par la nécessité de concevoir des études qui soient non seulement scientifiquement rigoureuses mais également extrêmement adaptables aux réalités changeantes de la recherche médicale.

Les avancées prometteuses offertes par les designs d'essais cliniques adaptatifs apportent leur lot de défis et limites qu'il est crucial de reconnaître pour garantir la fiabilité et la rigueur scientifique. Parmi ces défis figurent la gestion des risques statistiques liés aux multiples comparaisons et analyses intermédiaires, l'importance de préserver l'intégrité des données tout en adaptant l'essai en temps réel, et les implications éthiques liées aux changements de protocole sur les participants déjà inscrits. De plus, la complexité accrue des designs adaptatifs peut compliquer l'interprétation des résultats et leur acceptation par la communauté réglementaire et médicale.

Il est donc impératif de développer des stratégies robustes pour surmonter ces obstacles, comme le recours à des méthodes de correction pour les comparaisons multiples, le recrutement de comités de surveillance des données indépendants, et l'élaboration de critères de jugement et de règles d'arrêt clairs dès la conception de l'étude. Parallèlement, l'établissement de directives claires et la formation continue des chercheurs et des autorités réglementaires sont nécessaires pour assurer une compréhension et une mise en œuvre adéquates de ces méthodologies complexes.

En définitive, bien que les designs adaptatifs puissent améliorer l'efficacité et la flexibilité des essais cliniques, une vigilance constante est requise pour maintenir la rigueur scientifique au niveau des méthodes conventionnelles, assurant ainsi la sécurité des patients et la validité des conclusions tirées des études.

À l'aube d'une nouvelle ère de recherche clinique, le domaine des designs d'essais complexes se trouve à l'intersection de l'innovation technologique et de la complexité croissante des données biomédicales. Nous assistons à une évolution rapide des approches méthodologiques qui reflète la diversité et la spécificité des pathologies que nous cherchons à traiter, en particulier dans le domaine de l'oncologie où la précision et la personnalisation des traitements sont primordiales.

En outre, l'utilisation de données en vie réelle pour compléter ou même remplacer les données collectées dans les essais traditionnels ouvre de nouvelles perspectives en matière d'efficacité et de pertinence des études cliniques, au prix de l'utilisation et du développement de méthodes d'inférence causale rigoureuses.

Les collaborations multidisciplinaires se multiplient, impliquant des statisticiens, des cliniciens, des bio-informaticiens et des patients, pour cocréer des essais qui reflètent mieux les besoins cliniques et les réalités des soins de santé. L'harmonisation réglementaire internationale et le dialogue continu entre les organismes de réglementation, les chercheurs et l'industrie pharmaceutique sont également au cœur de cet élan, visant à établir un cadre propice à l'innovation tout en préservant les normes de sécurité et d'éthique.

En regardant vers l'avenir, nous anticipons des avancées substantielles dans les domaines de la médecine génomique et de la thérapie ciblée. Les essais aux designs complexes sont prévus pour jouer un rôle central dans la validation de traitements pour des populations de plus en plus segmentées, offrant une promesse de progrès significatifs dans le traitement des maladies complexes telles que le cancer.

La recherche actuelle se concentre sur la résolution des défis opérationnels et statistiques inhérents aux designs complexes, et sur l'optimisation des protocoles pour maximiser les bénéfices pour les patients et le système de santé dans son ensemble. À cet égard, les développements futurs dans le domaine ne manqueront pas de remodeler les paradigmes de la recherche clinique, en accélérant le rythme des découvertes et en améliorant les résultats pour les patients à travers le monde.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ulrich RS, Zimring C, Zhu X, DuBose J, Seo HB, Choi YS, et al. A Review of the Research Literature on Evidence-Based Healthcare Design. *HERD*. 1 avr 2008;1(3):61-125.
2. Meldrum ML. A BRIEF HISTORY OF THE RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL: From Oranges and Lemons to the Gold Standard. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1 août 2000;14(4):745-60.
3. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016 [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
4. The BEST Resource: Harmonizing Biomarker Terminology. 2016;
5. VIDAL [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Les médicaments du cancer du sein. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sein/medicaments.html>
6. minervation. The James Lind Library. 2010 [cité 4 juill 2023]. Medical Research Council (1948). Disponible sur: <https://www.jameslindlibrary.org/medical-research-council-1948b/>
7. Burrows V. Promoting Safe and Effective Drugs for 100 Years.
8. Jones DS, Podolsky SH. The history and fate of the gold standard. *The Lancet*. 18 avr 2015;385(9977):1502-3.
9. Harrington D. Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials. Christopher Jennison and Bruce W. Turnbull, CRC/Chapman & Hall, U.K., 2000. No. of pages: xviii +390. Price: £ 39.00. ISBN 0-849-30316-8. *Statistics in Medicine*. 2001;20(14):2210-1.
10. MURRAY GD. The design and analysis of sequential clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. oct 1998;46(4):413.
11. Liu S, Lee JJ. An overview of the design and conduct of the BATTLE trials. *Chinese Clinical Oncology*. sept 2015;4(3):33-33.
12. Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, Lee JJ, Blumenschein GR Jr, Tsao A, et al. The BATTLE Trial: Personalizing Therapy for Lung Cancer. *Cancer Discovery*. 1 juin 2011;1(1):44-53.
13. FDA/CDER/"Bent R. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics.
14. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics. *Clinical Trial Design*.
15. Research C for DE and. Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products [Internet]. FDA; 2023 [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-design-and-conduct-externally-controlled-trials-drug-and-biological-products>

16. Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design. 2007;
17. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
18. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>
19. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, Hurwitz H, Spigel DR, Sweeney C, et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *J Clin Oncol*. 20 févr 2018;36(6):536-42.
20. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2 févr 2000;92(3):205-16.
21. Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Ann Oncol*. 1 janv 2017;28(1):34-43.
22. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both | NEJM [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1510062>
23. FOCUS4 [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Protocols. Disponible sur: <http://www.focus4trial.org/centres/protocols/>
24. MRC Clinical Trials Unit at UCL [Internet]. [cité 5 nov 2023]. More about MAMS. Disponible sur: <https://www.mrcctu.ucl.ac.uk/our-research/methodology/design/more-about-mams/>
25. FOCUS4 [Internet]. [cité 5 nov 2023]. FOCUS4 News. Disponible sur: <http://www.focus4trial.org/focus4-news/>
26. Adams R, Brown E, Brown L, Butler R, Falk S, Fisher D, et al. Inhibition of EGFR, HER2, and HER3 signalling in patients with colorectal cancer wild-type for BRAF, PIK3CA, KRAS, and NRAS (FOCUS4-D): a phase 2–3 randomised trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 1 mars 2018;3(3):162-71.
27. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;
28. Inhibition of WEE1 Is Effective in TP53- and RAS-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Trial (FOCUS4-C) Comparing Adavosertib (AZD1775) With Active Monitoring | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.21.01435>
29. Lu CC, Li XN, Broglio K, Bycott P, Jiang Q, Li X, et al. Practical Considerations and Recommendations for Master Protocol Framework: Basket, Umbrella and Platform Trials. *Ther Innov Regul Sci*. nov 2021;55(6):1145-54.

30. Park JW, Liu MC, Yee D, Yau C, van 't Veer LJ, Symmans WF, et al. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer. *N Engl J Med.* 7 juill 2016;375(1):11-22.
31. Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials – a review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2 mai 2008;3(1):11.
32. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, Dimairo M, Flight L, Hampson LV, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Medicine.* 28 févr 2018;16(1):29.
33. New approaches to clinical trials: Adaptive designs - EUPATI Toolbox [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/new-approaches-to-clinical-trials-adaptive-designs/?print=print>
34. PANDA - Overview [Internet]. [cité 5 nov 2023]. Disponible sur: <https://panda.shef.ac.uk/techniques/multi-arm-multi-stage-mams/categories/29>
35. Jenkins M, Stone A, Jennison C. An adaptive seamless phase II/III design for oncology trials with subpopulation selection using correlated survival endpoints. *Pharm Stat.* 2011;10(4):347-56.
36. Giovagnoli A. The Bayesian Design of Adaptive Clinical Trials. *Int J Environ Res Public Health.* janv 2021;18(2):530.
37. Tietje C, Brouder A, éditeurs. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes* [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 5 nov 2023]. p. 1041-53. Disponible sur: [https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081\\_085.xml](https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml)
38. Motrinchuk AS, Belousov DYu. Considerations for the design and conduct of externally controlled trials for drug and biological products. *MyRWD.* 21 déc 2023;3(4):29-40.
39. Collignon O, Schritz A, Spezia R, Senn SJ. Implementing Historical Controls in Oncology Trials. *Oncologist.* mai 2021;26(5):e859-62.
40. van Rosmalen J, Dejardin D, van Norden Y, Löwenberg B, Lesaffre E. Including historical data in the analysis of clinical trials: Is it worth the effort? *Stat Methods Med Res.* oct 2018;27(10):3167-82.
41. Harun N, Gupta N, McCormack FX, Macaluso M. Dynamic use of historical controls in clinical trials for rare disease research: A re-evaluation of the MILES trial. *Clin Trials.* juin 2023;20(3):223-34.
42. Li YF, Zhang SF, Zhang TT, Li L, Gan W, Jia HT, et al. Intermittent tri-weekly docetaxel plus bicalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: a single-arm prospective study using a historical control for comparison. *Asian J Androl.* nov 2013;15(6):773-9.
43. Bhansali MS, Vaidya JS, Bhatt RG, Patil PK, Badwe RA, Desai PB. Chemotherapy for carcinoma of the esophagus: A comparison of evidence from meta-analyses of randomized trials and of historical control studies. *Annals of Oncology.* 1 avr 1996;7(4):355-9.

# FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Grandval Aubin

Née le 17/04/1998 à Belfort

**TITRE DE LA THÈSE :**  
**DESIGNS D'ESSAIS CLINIQUES COMPLEXES EN ONCOLOGIE : DEFINITIONS, ANALYSES ET ETUDES DE CAS**

Date et lieu de la soutenance : 19 décembre 2023 – Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N ° d'ordre • 2504

**RÉSUMÉ :**

(10 lignes)

La recherche clinique actuelle se confronte aux défis de la médecine personnalisée et des pathologies de plus en plus complexes. L'oncologie représente une aire thérapeutique majeure de la recherche actuelle. Cette thèse tente de décrire, d'illustrer et d'analyser certaines des méthodologies complexes développées pour répondre à ces défis. Elle définit la notion de « Design d'essai clinique complexes », puis propose une analyse de ses cadres historiques, législatifs et documentaires. Dans un second temps, nous décrivons le concept de « Master Protocol » et de ses trois variantes les plus communes (Basket, Umbrella et Platform). Certaines méthodes permettant d'augmenter l'adaptabilité et la flexibilité des études sont également décrites. Enfin nous illustrons comment certaines études incorporent des données externes ou historiques pour enrichir leurs groupes contrôles.

**MOTS-CLÉS :**

(5 à 10)

Essai clinique / Oncologie / Study design / Adaptative design / Médecine personnalisée

Nom du Directeur de Thèse : GODET Julien