



Société Française de  
Pharmacologie et de Thérapeutique

Groupe de Travail Méthodologie

## Livre blanc SFPT

De la nécessité de la méthodologie  
dans l'évaluation des médicaments

*Document compagnon*

Dossier 17 – Les essais combinés

14 février 2022



## Groupe de rédaction / relecture (Par ordre alphabétique)

- Theodora Angoulvant
- Laurent Bertolotti
- Jean-Luc Cracowski
- Michel Cucherat
- Dominique Deplanque
- Guillaume Grenet
- François Gueyffier
- Behrouz Kassai
- Charles Khouri
- Silvy Laporte
- Bruno Laviolle
- Jean-Christophe Lega
- Clara Locher
- Florian Naudet
- Edouard Ollier
- Antoine Pariente
- Matthieu Roustit
- Tabassome Simon



### [Licence Creative Commons](#)

Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution 4.0 International

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- Adapter — remixer, transformer et créer à partir du matériel pour toute utilisation, y compris commerciale.

## Table des matières

1	Introduction.....	5
2	Problématiques méthodologiques .....	6
3	Étude de cas .....	7
4	Méta-recherche.....	9
5	Conclusion .....	10

## 1 Introduction

Les essais combinés (*seamless*, « sans couture ») sont un type de schéma expérimental adaptatif (cf chapitre **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) où le même « essai » combine un essai de phase 1 et un essai de phase 2, ou encore une phase 2 et une phase 3. La partie phase 2 servira par exemple à déterminer la dose optimale qui sera ensuite utilisée dans la phase 3 de l'étude destinée à montrer l'efficacité et la sécurité du médicament. Les premiers patients inclus pour la partie phase 2 contribueront aussi à la partie phase 3 s'ils ont reçu la dose retenue. Si un problème de sécurité survient à une dose donnée lors de la phase 2, celle-ci sera arrêtée. Dans certains cas (cf exemples ci-dessous), les approches *seamless* associent les trois phases du développement clinique.

Ces designs évitent ainsi les temps morts présents dans l'approche traditionnelle entre les différentes phases, et permettent de limiter le nombre total de patients.

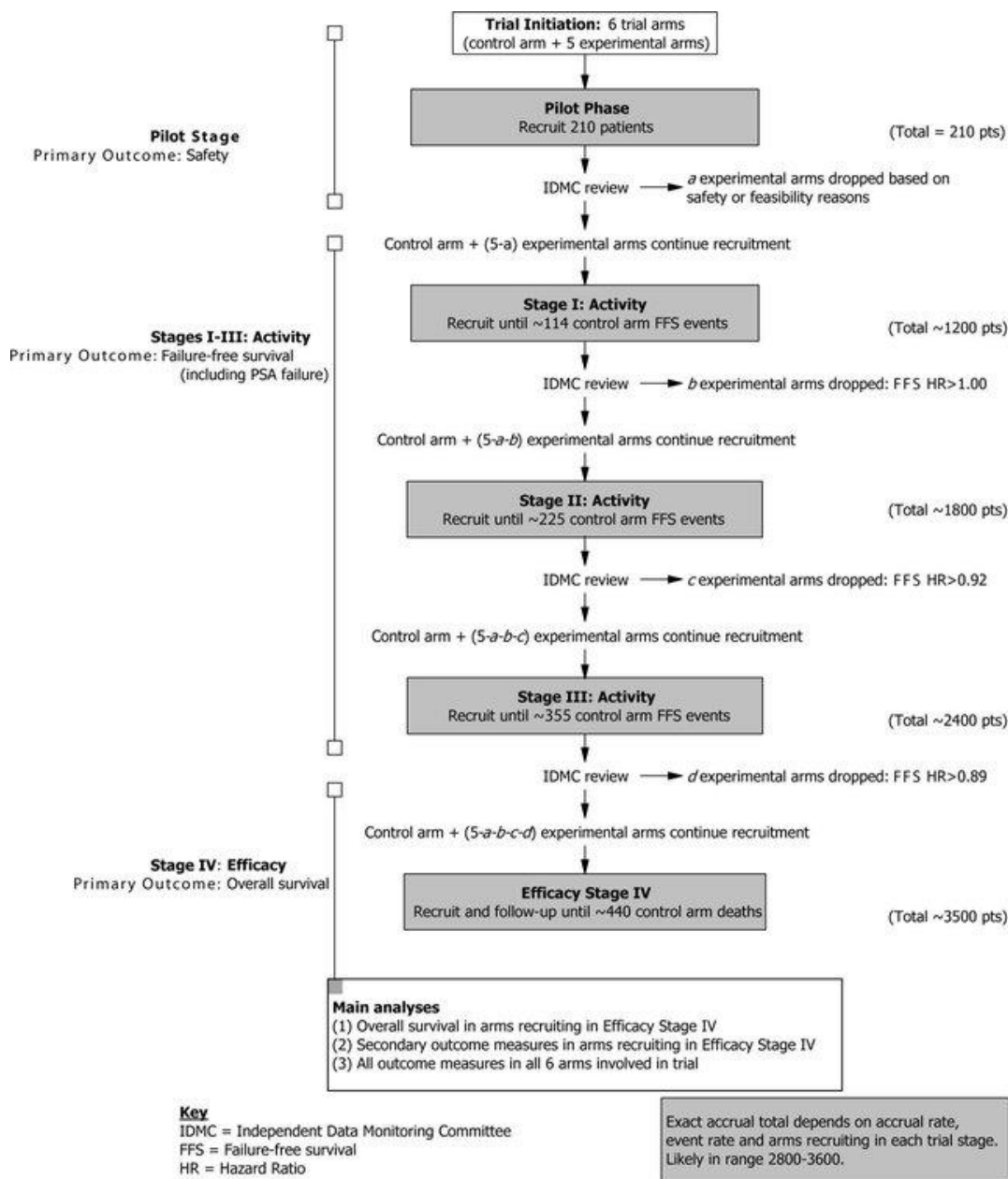
## 2 Problématiques méthodologiques

Les problématiques soulevées par les essais combinés se recoupent largement avec celles des essais adaptatifs en général (cf chapitre **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) : pré-spécification des objectifs, des méthodes et du plan d'analyse ; gestion de la multiplicité des comparaisons ; et maintien de l'intégrité de l'essai tout au long du programme de recherche.

Le premier de ces trois points fondamentaux a notamment été rappelé par un groupe de travail du *National Cancer Institute*, à la suite de certaines dérives. En effet, dans le domaine de l'oncologie, les approches *seamless* phases 1-2 se sont largement développées dans les années 2010, en ajoutant notamment des cohortes d'expansion à des essais de phase 1 de type *first in human*. Pour que ces approches restent valides, la définition précise du design de l'étude, les caractéristiques des différentes cohortes d'expansion et les méthodes statistiques mises en œuvre doivent être décrites **avant le début de l'essai** [1].

### 3 Étude de cas

L'essai STAMPEDE est l'un des premiers exemples d'essai « plateforme » (cf chapitre **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), encore appelés multi-bras multi-étapes, car ils combinent en effet différentes phases dans une approche *seamless*. La figure ci-dessous détaille les 5 étapes de l'essai : l'étape pilote a pour objectif principal la sécurité ; elle est suivie de trois étapes d'évaluation de l'efficacité, séparées par des analyses intermédiaires, avec pour critère de jugement principal la survie sans progression. Puis la dernière étape est la phase confirmatoire, qui a pour critère principal la survie globale. Ainsi la survie globale des patients inclus lors des premières phases de l'essai sera utilisée pour la phase confirmatoire, sous réserve que ces bras de traitement n'aient pas été interrompus pour des raisons de sécurité ou de manque d'efficacité (futilité) suite aux différentes analyses intermédiaires.



## Schéma des différentes étapes de l'essai STAMPEDE, évaluant différents traitements dans le cancer de la prostate [2]

Plus récemment, l'intérêt de cette approche a été parfaitement illustré par l'essai vaccinal du BNT162b2 (Comirnaty®) dans la COVID-19. Devant l'urgence, un seul « essai » a été mis en place pour servir de phase 1, 2 et 3 (NCT04368728). Les premiers patients inclus ont servi de phase 1 [3] puis les résultats de phase 2 sur la réactogénicité et la tolérance ont été publiés [4] avant ceux concernant l'efficacité clinique sur la prévention des maladies symptomatiques et des formes sévères [5, 6].

## 4 Méta-recherche

Une étude a recensé tous les abstracts présentés au congrès annuel de l'*American Society of Clinical Oncology* entre 2010 et 2017, et concernant des essais de phase précoce. Parmi 1786 essais identifiés, seulement 3% étaient des essais combinés, mais ils incluaient environ 15% des patients. Le nombre médian de cohortes d'expansion était de 3 [7].

Les récents essais combinés mis en œuvre lors de la pandémie de COVID-19 ont montré à bien des égards leur efficacité, en accélérant le développement de et en rationalisant le nombre de patients inclus.

## 5 Conclusion

Au niveau méthodologique les essais combinés apportent toutes les garanties nécessaires lorsqu'ils répondent à un certain nombre de critères, communs à tous les essais adaptatifs (cf chapitre **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :

- Définition *a priori* des objectifs, du design de l'essai, des méthodes d'analyse
- Contrôle approprié du risque d'erreur de type I
- Maintien de l'intégrité de l'essai en cours d'étude

Lorsque ces conditions sont remplies, cette approche devrait être encouragée compte-tenu de ses avantages, y compris pour les essais académiques. Dans ce cas dernier, ils évitent que ces essais ne s'arrêtent à la phase 2 en raison de difficulté à trouver les financements complémentaires, et entraînant des prises de décision sur la base de ces données préliminaires donnant des résultats de faible degré de certitude. Cette approche permettrait d'apporter un élément de solution au gaspillage des ressources de recherche [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

## Références

- 1 Prowell TM, Theoret MR, Pazdur R. Seamless Oncology-Drug Development. *N Engl J Med* 2016;374:2001–03 doi:10.1056/NEJMp1603747;
- 2 Parmar MKB, Sydes MR, Cafferty FH, et al. Testing many treatments within a single protocol over 10 years at MRC CTU at UCL: Multi-arm, multi stage platform, umbrella and basket protocols. *Clin Trials* 2017;14:451–61 doi:10.1177/1740774517725697;
- 3 Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020;586:589–93 doi:10.1038/s41586-020-2639-4; PMID:32785213;
- 4 Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 2020;383:2439–50 doi:10.1056/NEJMoa2027906; PMID:33053279;
- 5 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603–15 doi:10.1056/NEJMoa2034577; PMID:33301246;
- 6 Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* 2021 doi:10.1056/NEJMoa2110345; PMID:34525277;
- 7 Hobbs BP, Barata PC, Kanjanapan Y, et al. Seamless Designs: Current Practice and Considerations for Early-Phase Drug Development in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2019;111:118–28 doi:10.1093/jnci/djy196;
- 8 Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *The Lancet* 2014;383:156–65 doi:10.1016/S0140-6736(13)62229-1;
- 9 Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *The Lancet* 2009;374:86–89 doi:10.1016/S0140-6736(09)60329-9;
- 10 Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research. *The Lancet* 2014;383:267–76 doi:10.1016/S0140-6736(13)62228-X;
- 11 Glasziou P, Chalmers I. Research waste is still a scandal—an essay by Paul Glasziou and Iain Chalmers. *BMJ* 2018;k4645 doi:10.1136/bmj.k4645;
- 12 Lu J, Xu B, Shen L, et al. Characteristics and Research Waste Among Randomized Clinical Trials in Gastric Cancer. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2124760 doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.24760; PMID:34533573;
- 13 The BMJ. Paul Glasziou and Iain Chalmers: Can it really be true that 50% of research is unpublished? - *The BMJ* 2017. Available at: <https://blogs.bmj.com/bmj/2017/06/05/paul-glasziou-and-iain-chalmers-can-it-really-be-true-that-50-of-research-is-unpublished/> Accessed August 22, 2021.
- 14 Yordanov Y, Dechartres A, Porcher R, et al. Avoidable waste of research related to inadequate methods in clinical trials. *BMJ* 2015;350:h809 doi:10.1136/bmj.h809; PMID:25804210;