



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2022-2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement

Le 08 juin 2023 à POITIERS

Par KOUADIO KPLI Akissi Laura-Camille née le 14 mars 1999 à Abidjan-Marcory
(Côte d'Ivoire)

**Intérêt des méthodologies adaptatives et nouveaux designs
dans les essais cliniques portant sur le médicament**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Docteur LAFAY-CHEBASSIER Claire MCU-PH
Docteur BERTHE Marion, Pharmacien hospitalier au Centre Hospitalier
Nord des Deux Sèvres ; site de Faye l'Abbesse, Membre extérieur

Directeur de thèse Madame la Professeure RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUANSylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRAAnne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULTJulien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHAUZYAlexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie

- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAINDidja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIRCécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, MCU, physiologie
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUAJoe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

REMERCIEMENTS

Professeur FAUCONNEAU Bernard : Président du Jury

Merci à vous d'avoir accepté de présider cette thèse, merci également pour la pédagogie et l'altruisme dont vous avez toujours fait part aux étudiants.

Professeur RAGOT Stéphanie : Directrice de thèse

Je vous remercie pour m'avoir aidé durant tout ce parcours : de la recherche du sujet jusqu'à la rédaction de la thèse. Merci également pour votre implication et pédagogie.

Docteur LAFAY-CHEBASSIER Claire : membre du Jury

Pour l'honneur que vous me faites d'être présente parmi les membres de mon jury, veuillez trouver ici l'expression de mon éternelle reconnaissance.

Docteur BERTHE Marion : membre du Jury

Pour l'honneur que vous me faites d'être présente parmi les membres de mon jury, veuillez trouver l'expression de ma plus grande gratitude. Merci également pour les conseils avisés et pour le déplacement que vous effectuez.

Je voudrais également dédier cette thèse à ma famille, plus particulièrement à mon père, l'homme le plus brillant que je connaisse, mais également à tous mes proches : merci pour votre soutien sans faille. Vous m'avez toujours soutenue et aidée à remonter la pente, merci de croire en moi. Grâce à vous je réalise un de mes plus grands rêves d'enfance.

Je voudrais remercier également toutes les personnes que j'ai eu à croiser lors de mon parcours : merci pour tout ce que vous m'avez appris tant sur le plan intellectuel qu'humain, j'espère de tout cœur que nos chemins se recroiseront pour de nouvelles expériences !

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES TABLEAUX	7
TABLE DES FIGURES	7
INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE : DEFINITION DES ESSAIS THERAPEUTIQUES, PLACEDANS LE DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT ET REGLEMENTATION	13
I) Définition de l'essai thérapeutique	13
II) Place des essais thérapeutiques dans le développement dumédicament	13
1. Les essais pré-cliniques	13
2. Les essais cliniques : les différentes phases	16
III) Réglementation des essais cliniques	17
1. Histoire de la réglementation des essais cliniques : un dispositif protecteur de lapersonne humaine	18
1.1. Code de Nuremberg	18
1.2. Déclaration d'Helsinki	19
1.3. Loi Huriet Sérusclat	20
2. La réglementation des essais cliniques aujourd'hui en France	21
2.1. La loi Jardé	21
2.2. Bonnes Pratiques cliniques	22
2.3. La protection des données	23
2.4. Le Nouveau Règlement Européen	24
DEUXIEME PARTIE : LA METHODOLOGIE CLASSIQUE DES ESSAISTHERAPEUTIQUES	26
I. Historique des premiers essais cliniques et mise en place de la méthodologie classique	26

1.	Les aspects statistiques	28
1.1.	Les hypothèses	28
1.2.	Les risques à priori	28
1.3.	Interprétation des tests statistiques : le degré de signification « p »	30
2.	La causalité	30
2.1.	Corrélation et causalité	30
2.2.	Biais	31
II.	Schémas d'étude en méthodologie classique	32
1.	Essai en groupes parallèles	32
2.	Le design cross-over ou essai croisé	34
	TROISIEME PARTIE : NOUVELLES METHODOLOGIES DES ESSAISTHERAPEUTIQUES	36
I.	Généralités sur les nouvelles méthodologies	36
1.	Application des méthodologies adaptatives	38
1.1.	Méthodologies séquentielles par groupes	38
1.1.2.	Exemples d'essais utilisant une méthodologie séquentielle par groupes	39
1.1.3.	Avantages et inconvénients des essais utilisant une méthodologie séquentielle par groupes	41
1.2.	Méthodologies à plusieurs bras et à plusieurs étapes (MAMS)	41
1.2.1.	Exemple d'essai MAMS	42
1.2.2.	Avantages et inconvénients des essais MAMS	44
1.3.	Design « pick the winner »	45
1.3.1.	Exemple d'un essai « pick the winner » dans la leucémie myéloïde chronique (54) :	46
1.3.2.	Avantages et inconvénients d'un design « pick the winner »	48
1.4.1.	Phase II et III combinées	49
1.4.2.	Exemple d'un essai phase II/III combinée	50
1.4.3.	Avantages et inconvénients de la méthodologie de phase II/III combinées(41)	50

2.	Nouvelles méthodologies intégrant la médecine de précision	51
2.1.	Baskets trials	51
2.1.2.	Exemple d'essai basket "Trial of Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients with HER2 Amplified or Mutant Cancers" by Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech, Inc.	52
2.1.3.	Avantages et inconvénients des essais baskets	53
2.2.	Umbrella trials	53
2.2.1.	Exemple d'essai umbrella : « plasma MATCH »	54
II.	Intérêt des nouvelles méthodologies	56
1.	Comparaison avec les méthodologies classiques : exemple des essais cliniques en cancérologie	56
1.2.	Précision	57
1.3.	Comparaison inter designs	58
2.	Application des méthodologies adaptatives dans d'autres pathologies	61
2.1.	Design Pick the winner : angiologie	61
2.2.	Phase II et III combinées	63
2.3.	Basket Trials (81)	66
2.4.	Umbrella trial (82)	68
2.5.	Exemple d'un biomarqueur candidat pour un possible ébauche pour des essais de type basket et Umbrella en psychiatrie	71
	CONCLUSION	76
	BIBLIOGRAPHIE	77
	ANNEXE 01 : DECLARATION DE HELSINKY	87
	ANNEXE 02 : RECOMMANDATIONS DE L'ATELIERS DE GIENS 2022 POUR LA GESTION DES ESSAIS PLATEFORMES	93
	SERMENT DE GALIEN	95
	RESUME	96

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : niveau de risques.....	29
Tableau 2 : niveaux de preuve scientifiques.....	32
Tableau 3 : comparaison interdesign.....	58
Tableau 4 : molécules évaluées pour des essais Baskets en neurologie.....	65

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : dates phares de la recherche clinique	17
Figure 2 : nouveau règlement européen.....	24
Figure 3 : plateforme CTIS	25
Figure 4 : démarches règlementaires à suivre selon la loi Jardé	25
Figure 5 : design essai parallèle	33
Figure 6 : design essai cross-over.....	34
Figure 7 : design méthodologie séquentielle par groupes	38
Figure 8 : Design de la méthodologie MAMS.....	42
Figure 9 : design pick the winner, extrait de la revue Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No.51),.....	45
Figure 10 : design essai AML16.....	47
Figure 11 : méthodologie phase II/III	50
Figure 12 : design basket trials.....	52
Figure 13 : résultats de l'essai présentés à ASCO 18(61)	53
Figure 14 : design Umbrella trial (64).....	54
Figure 15 : design étude SATELLITE	61
Figure 16 : Design de l'essai ACTG A5288.....	68
Figure 17 : négativité du décalage (MMN).....	69
Figure 18 : potentiel essai umbrella et basket trial en psychiatrie	70

LISTE DES ABREVIATIONS

- ✓ AD : Maladie d'Alzheimer
- ✓ ALS : Sclérose Latérale amyotrophique
- ✓ ARA-C : ARACYTINE®/Cytarabine
- ✓ ARC : Attaché de Recherche Clinique
- ✓ AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ✓ BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
- ✓ BPD : Bonnes Pratiques de Dispensation
- ✓ BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- ✓ CAP : Comité indépendant d'accès à la plateforme
- ✓ CAPNET : Comité Ad hoc de Pilotage national des Essais Thérapeutiques et autres recherches
- ✓ CBD : Dégénérescence corticobasale
- ✓ CNIL : Commission nationale de l'Informatique et des Libertés
- ✓ CPP : Comité de Protection des Personnes
- ✓ CSP : Code de Santé Public
- ✓ CTE : Encéphalopathie Traumatique Chronique
- ✓ CTIS : Clinical Trial Information System
- ✓ DMEC : comité de surveillance des données et d'éthique
- ✓ DRV : Darunavir
- ✓ DSMB: Data and Safety Monitoring Board/Comité de surveillance et de suivi
- ✓ DTG : Dolutégravir
- ✓ EC : Essais Cliniques

- ✓ EEE : Espace économique européen
- ✓ EEG : Électroencéphalogramme
- ✓ EMA : European Medical Agency
- ✓ ETR : Etavirine
- ✓ FDA : Food and Drug Administration
- ✓ FTLD /FTD : Dégénérescence lobaire frontotemporale
- ✓ FWER : Erreur de type I
- ✓ HD : Maladie de Huntington
- ✓ GPA : Granulomatose avec polyangéite
- ✓ IARC: International Agency for Research on Cancer
- ✓ INTI : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
- ✓ IP : Inhibiteurs de la Protéase
- ✓ ITT : Intention to Treat : Intention de traiter
- ✓ ICH : International Council for Harmonisation
- ✓ IWRS : Interactive Web Response Systems
- ✓ MMN : Négativité du décalage
- ✓ MSA Atrophie du système multiple
- ✓ Maladie neurodégénératives : NDDs
- ✓ Maladie de Parkinson : PD
- ✓ LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde
- ✓ LBD/ DLB : Démence aux corps de Lowy
- ✓ LDAC : Ara-C à faible dose
- ✓ LPV/r : Lopinavir boosté au ritonavir

- ✓ MAMS : Méthodologies à plusieurs bras et à plusieurs étapes
- ✓ NMDA : N-méthyl-D-aspartate
- ✓ NSN : Nombre de sujets nécessaires
- ✓ PDD : Démence
- ✓ PRFM : Pays en voie de développement
- ✓ PSP : Paralysie supra nucléaire progressive
- ✓ PWER : Le contrôle du Pairwise Error Rate
- ✓ RAL : Raltegravir
- ✓ RC : Réponse Complète
- ✓ REC : Règlement européen des Essais Cliniques
- ✓ RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine
- ✓ RNIPH : Recherches N'impliquant pas la Personne Humaine
- ✓ RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
- ✓ SSP : Survie Sans Progression
- ✓ SZ : Schizophrénie
- ✓ TCT : Triple Chronothérapie
- ✓ TMA : Tribunal Militaire Américain
- ✓ TKI : Inhibiteur de la tyrosine kinase
- ✓ TRG : Taux de réponse globale
- ✓ UE : Union Européenne
- ✓ VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

À la suite des catastrophes sanitaires et dérives historiques (expériences dans les camps de concentrations lors de la seconde guerre mondiale ; scandale de la thalidomide en 1961(1) ; l'étude Tuskegee aux États-Unis en Alabama en 1932(2) ...), un encadrement strict des études à visée expérimentale sur la santé humaine s'est mis en place à partir de la signature de la déclaration d'Helsinki (3). En parallèle de cet encadrement réglementaire, les aspects méthodologiques ont évolué pour devenir plus rigoureux, donnant aux essais cliniques la rigueur qui était autrefois l'apanage de la seule recherche fondamentale.

Pour apporter une preuve fiable des traitements, le raisonnement spéculatif basé sur les mécanismes physiopathologiques a été pris comme référence à de nombreuses reprises comme avec la prescription de flécaïnide en post-infractus du myocarde pour prévenir les troubles du rythme ventriculaire et éviter des cas de mort subite par exemple. Pour démontrer la réalité du bénéfice clinique apporté par un traitement avec un haut niveau de preuve, une méthodologie s'est progressivement mise en place ; elle regroupe un ensemble de principes méthodologiques visant à réaliser un essai idéal exempt de biais et d'erreurs aléatoires et permettant de ne pas conclure à tort à l'intérêt du traitement.

Cette méthodologie dite classique est quasi-systématiquement appliquée dans les essais de phase III qui sont les essais thérapeutiques proprement dits dans la mesure où ils doivent aboutir à la démonstration stricte de l'efficacité du traitement et de sa sécurité.

Néanmoins cette méthodologie engendre des contraintes fortes avec une réalisation des essais qui est souvent lourde, complexe, longue mais aussi coûteuse en lien notamment avec la nécessité d'inclure de nombreux patients. La volonté de mettre sur le marché de nouveaux traitements de plus en plus rapidement mais toujours de façon très sécuritaire a conduit à faire évoluer cette méthodologie avec différentes propositions : on parle de « nouvelles méthodologies ».

Parmi ces nouvelles méthodologies, on peut citer :

- Les schémas adaptatifs : ces nouveaux designs se voient également utiles même en cas de situation délicate comme au début de la pandémie de la Covid-19 avec l'essai clinique DISCOVERY (4) : plusieurs traitements ont pu être évalués simultanément avec l'ouverture de plusieurs bras de traitements, ce qui offre un gain de temps non négligeable.

- Les schémas intégrant la médecine de précision dits « **masters protocols** » qui offrent plus d'opportunités en cancérologie.

L'objectif de cette thèse est de discuter de l'intérêt des nouvelles méthodologies et designs adaptatifs dans les essais cliniques sur les médicaments.

La première partie de ce mémoire portera, pour rappel, sur la méthodologie classique des essais ~~longs~~ ^{rapides}. La deuxième partie traitera de l'application de ces nouvelles méthodologies. Enfin la dernière partie consistera en une approche critique de ces nouveaux schémas d'études.

PREMIERE PARTIE : DEFINITION DES ESSAIS THERAPEUTIQUES, PLACE DANS LE DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT ET REGLEMENTATION

I) Définition de l'essai thérapeutique

L'essai thérapeutique est un essai clinique dont le but est de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un produit de santé (médicament, dispositif ou thérapie cellulaire et génique) chez des malades (5). L'essai thérapeutique proprement dit correspond à un essai clinique de phase III, succédant ainsi aux essais de phase I et II.

II) Place des essais thérapeutiques dans le développement du médicament

Le développement du médicament est la phase qui se situe après la phase de recherche fondamentale proprement dite ; il comprend le développement pharmaceutique lui-même composé de 3 disciplines (développement chimique, développement analytique, développement galénique), le développement pré-clinique (études chez l'animal) et le développement clinique (études chez l'homme).

Dans ce travail, nous ferons un rappel uniquement sur le développement pré-clinique et clinique.

1. Les essais pré-cliniques

Les études pré-cliniques consistent en l'évaluation des traitements expérimentaux chez les animaux.

À la suite de divers scandales sanitaires comme celui du Thalidomide ; des tests pré-cliniques sur les animaux sont exigés avant l'évaluation sur l'homme. En effet, ces tests permettent une première simulation car les animaux choisis sont proches génétiquement de l'homme (rongeurs, gorilles, chiens pour les essais cardio-vasculaires) et fournissent également des premières données toxicologiques. L'utilisation des animaux à fins expérimentales est régie par un cadre réglementaire et éthique. La règle la plus importante étant celle des 3R : Remplacer, Raffiner et Réduire (6). « La règle des 3 R est solidement ancrée dans cette directive. Elle consiste à Remplacer l'expérimentation animale dès que possible, et à défaut, à Réduire le nombre d'animaux utilisés et à Raffiner les procédures, c'est-à-dire optimiser les méthodologies

employées pour diminuer la douleur animale tout en garantissant un niveau de résultats scientifiques élevé. De plus, cette utilisation doit être pleinement justifiée scientifiquement. « Ainsi, les avantages escomptés doivent l'emporter sur les préjudices causés aux animaux » (7) (la directive européenne n°2010/63/UE, révisant la directive n°86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 est applicable en France depuis le 1er janvier 2013).

« En application de l'article R. 214-122 du code rural et de la pêche maritime, tout responsable de ~~projet~~ adresse au ministre chargé de la recherche une demande d'autorisation de projet accompagnée d'un dossier comprenant les éléments suivants :

- La proposition de projet tel que défini au 2° de l'article R. 214-89 du code rural et de la pêche maritime ;
- Un résumé non-technique du projet, anonyme et ne contenant ni le nom ni l'adresse de l'utilisateur ou des membres de son personnel, qui, sous réserve de garantir le respect de la propriété intellectuelle et de la confidentialité des informations, fournit des informations sur les objectifs du projet, y compris les avantages et les dommages attendus, ainsi que sur le nombre et les types d'animaux utilisés. Il fournit également une démonstration de la conformité avec les exigences de remplacement, de réduction et de raffinement ;
- Des informations portant sur :
 - a) La justification du projet du point de vue scientifique, éducatif ou requis par la loi ;
 - b) La pertinence et la justification :
 - i) De l'utilisation d'animaux, y compris en ce qui concerne leur origine, les espèces, les nombres estimés et les stades de développement et, le cas échéant, en application du dernier alinéa de l'article R. 214-90, les éléments scientifiques justifiant la demande de dérogation concernant les espèces utilisées ;
 - ii) Des procédures expérimentales ;
 - c) L'application de méthodes pour remplacer, réduire et raffiner l'utilisation des animaux dans les procédures expérimentales ;
 - d) Le recours prévu à l'anesthésie, à l'analgésie et à d'autres méthodes pour soulager la douleur ;

- e) Les dispositions prises en vue de réduire, d'éviter et d'atténuer toute forme de souffrance des animaux, de la naissance à la mort, le cas échéant ;
- f) Le recours à des points limites adaptés, suffisamment prédictifs et précoces pour permettre de limiter au maximum la douleur, sans remettre en cause les résultats du projet ;
- g) La stratégie d'expérimentation ou d'observation et le modèle statistique utilisé afin de réduire au minimum le nombre d'animaux, la douleur, la souffrance et l'angoisse infligées et l'impact environnemental, le cas échéant ;
- h) La réutilisation des animaux et l'effet cumulatif de cette réutilisation sur les animaux ;
- i) La proposition concernant la classification des procédures expérimentales selon leur degré de gravité, conformément à l'annexe ;
- j) Les dispositions prises pour éviter tout double emploi injustifié des procédures expérimentales, le cas échéant ;
- k) Le numéro d'agrément du ou des établissements utilisateurs, attribué selon les modalités de l'arrêté interministériel du 1er février 2013 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements utilisateurs, éleveurs ou fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques et leurs contrôles ;
- l) Les méthodes de mise à mort utilisées et, le cas échéant, en application du quatrième alinéa de l'article R. 214-98, les éléments scientifiques justifiant la demande de dérogation concernant les méthodes utilisées ;
- m) Les compétences des personnes participant au projet, selon les modalités de l'arrêté interministériel du 1er février 2013 relatif à l'acquisition et à la validation des compétences des personnels des établissements utilisateurs, éleveurs et fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques dans les conditions définies à l'article R. 214-114 ;
- n) Le nom de la ou des personnes responsables du bien-être des animaux ;
- o) Le nom de la ou les personnes responsables de la mise en œuvre générale du projet et de sa conformité à l'autorisation ;

p) Conformément à l'article R. 214-99, les éléments scientifiques justifiant la demande de dérogation pour faire réaliser tout ou partie des procédures expérimentales en dehors de l'établissement agréé dont le responsable a déposé la demande d'autorisation de projet.

Le ministre chargé de la recherche met à disposition des établissements utilisateurs le formulaire de demande d'autorisation de projet. » (7)

2. Les essais cliniques : les différentes phases

Les essais cliniques sont composés de quatre phases. Les 3 premières se déroulant au sein des établissements de santé ou de structures dédiées à la recherche clinique disposant d'une autorisation pour la conduite de ces études (5) :

- Phase I : études pharmacocinétiques portant sur la toxicité de la molécule effectuée sur des volontaires sains*.
- Phase II : démontrer l'efficacité du produit et trouver la dose optimale chez la population d'étude.
- Phase III (**essais thérapeutiques**) : démontrer l'efficacité du traitement. Ce dernier est testé sur un grand groupe de malades, en fonction des résultats des essais de phase II. A l'issue des essais de phase III, le laboratoire promoteur pourra faire une demande d'autorisation de mise sur le marché(AMM) afin d'obtenir la commercialisation du nouveau produit.
- Phase IV : pharmacovigilance (suivi post-AMM) (5).

** : Dans le cadre des EC en cancérologie, il n'y a pas de volontaires sains. Seuls les malades participent (principe éthique) (8).*

La durée moyenne d'un essai clinique est de dix ans (5).

Quelle que soit la phase de l'essai clinique, il suit une réglementation stricte qui a évolué au fil des années (9) comme montré sur le schéma que nous avons reconstitué ci-dessous.

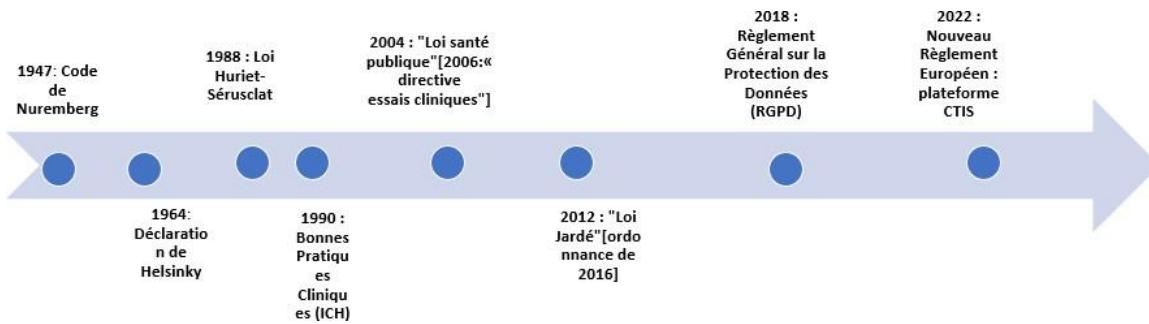


Figure 1 : dates phares de la recherche clinique

III) Réglementation des essais cliniques

Les essais thérapeutiques et plus largement les essais cliniques sont soumis à une réglementation stricte. Aborder cette réglementation dans un travail dont le thème principal est la méthodologie des essais est essentiel car éthique et méthodologie sont intimement liés.

On peut citer en exemple le choix du comparateur, placebo ou traitement de référence, qui est un choix méthodologique guidé par la question à laquelle on veut répondre (choix du placebo pour répondre à la question le nouveau traitement est-il efficace ? ou bien choix du traitement de référence pour répondre à la question : le nouveau traitement fait-il mieux que le traitement de référence ?) ; néanmoins c'est fréquemment l'aspect éthique qui va être décisionnaire considérant l'acceptabilité pour les patients voire la perte de chance.

Un autre exemple est la taille de l'essai, autrement dit le calcul du nombre de sujets nécessaires, qui, si il est en premier lieu du ressort du méthodologiste, aura in fine potentiellement des répercussions éthiques : que dire d'un essai sous-dimensionné qui de ce fait ne permettra jamais de répondre à la question posée ? que dire d'un essai surdimensionné dans lequel des centaines de patients continueront à recevoir le nouveau traitement ou le comparateur alors que si on analysait les résultats on aurait déjà la réponse à la question posée ? : dans ces deux cas de figures l'essai est non éthique du fait d'une mauvaise approximation du nombre de sujets à inclure.

1. Histoire de la réglementation des essais cliniques : un dispositif protecteur de la personne humaine

Les principales évolutions réglementaires sont rappelées ci-dessous à savoir le code de Nuremberg (10), la déclaration d'Helsinki (3), la loi Huriet-Sérusclat (11).

1.1. Code de Nuremberg

À la suite des expérimentations humaines effectuées dans les camps de concentrations, le code de Nuremberg a été établi. Il regroupe une série de dix principes fondamentaux et identifie le consentement éclairé de la personne se prêtant à une recherche comme un préalable absolu à la mise en œuvre de cette recherche (10) :

« **1.** Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut ~~donc~~ le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus ; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience. L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qui ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

1. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.

2. Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.

3. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental, non nécessaires.
4. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.
5. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.
6. On doit faire en sorte d'écarter du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.
7. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent où y participent.
8. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.
9. Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental. »

(Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947 (trad. française in F. Bayle, Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale, Neustadt, Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.)

Ce principe ensuite repris et a été élargi par la déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale en 1964(3).

1.2. Déclaration d'Helsinki

Elle constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Plusieurs sujets y sont abordés (3) (déclaration complète présente en annexe 1) :

- Principes généraux (rôle du médecin et le but de la recherche) ;
- Les bénéfices attendus et les risques encourus lors de la recherche ;

- Les exigences scientifiques et le protocole ;
- Le rôle des comités éthiques ;
- La conduite à tenir vis-à-vis des personnes jugées vulnérables ;
- La confidentialité ;
- Le consentement informé ;
- L'usage du placebo ;
- L'usage des produits expérimentaux en fin d'étude si ces derniers s'avèrent efficaces ;
- La publication des résultats ;
- Interventions imprévues lors de l'essai ;

1.3.Loi Huriet Sérusclat

La loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales exige un encadrement strict de la sécurité des patients. Elle a permis l'instauration des Comités de Protection des Personnes (CPP) qui est une structure indépendante composée de membres chargés de rendre des avis sur des projets de recherche. Il existe 39 CPP répartis partout en France (11). Ces CPP regroupent 28 membres de différents horizons (profession sociales ; libérales, médicales...) (12). Les CPP ont pour mission de garantir la mise en œuvre éthique de la recherche. Ils exercent leur mission dans un souci permanent de protection des personnes du point de vue aussi bien juridique qu'éthique. Elle a été modifiée la loi santé Publique de 2004 : la recherche biomédicale est définie comme une recherche « *organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* » (13). Ce qui exclut tout acte de routine sans modification. De plus ; les droits des participants y sont élargis (12) :

- « Toute personne qui apporte son concours à une recherche biomédicale doit subir au préalable un examen médical adapté à la recherche (article L. 1121-11 CSP), dont les résultats doivent lui être communiqués.
- Les participants aux essais cliniques recevront également une indemnité “ *en compensation des contraintes subies* ”. Le montant total qu'une personne peut percevoir au cours d'une année est limité à un maximum fixé par le Ministre chargé de la santé. Sont exclues de cette

disposition les personnes mineures ou faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou les personnes majeures mais hors d'état d'exprimer leur consentement ou privées de liberté ou hospitalisées sans leur consentement ou admises dans un établissement sanitaire et social à d'autres fins que la recherche (article L. 1121-11 CSP) ;

- Cette personne doit être obligatoirement affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime (article L. 1121-11 CSP) ;
- Pour chaque recherche biomédicale, le comité de protection des personnes et l'autorité compétente déterminent, en fonction du dossier, s'il est nécessaire que la personne ne puisse pas participer simultanément à une autre recherche et, le cas échéant, *une période d'exclusion* est fixée au cours de laquelle cette personne ne peut participer à deux recherches en même temps (article L. 1121-12 CSP) ;
- Un fichier national recense les personnes qui ne présentent aucune affection et se prêtent volontairement à ces recherches mais aussi les personnes malades lorsque l'objet de la recherche est sans rapport avec leur état pathologique (article L. 1121-16 CSP) » (13).

2. La réglementation des essais cliniques aujourd'hui en France

2.1. La loi Jardé

La loi Jardé a redéfini les catégories de recherches cliniques :

Il existe deux catégories de recherches : les Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) et les Recherches N'impliquant pas la Personne Humaine (RNIPH). Dans le cadre de ce mémoire ; nous nous intéressons uniquement qu'aux RIPH notamment à celles de catégorie 1(14).

La Loi relative aux Recherches Impliquant la Personne Humaine, dite Loi Jardé, entrée en application le 18 novembre 2016, distingue trois catégories de RIPH (14) :

- La catégorie 1 (RIPH1) contient les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle, dite anciennement

« Recherche biomédicale ». Ce sont donc toutes les recherches qui nécessitent l'administration d'un médicament expérimental, la réalisation d'actes expérimentaux comme les essais cliniques par exemple. Une assurance souscrite par le promoteur est

également obligatoire (14). C'est dans cette catégorie qu'étaient classés la majorité des essais thérapeutiques dont traite ce travail de thèse avant l'application du nouveau règlement européen (voir page 24 sous-partie **2.4. « Le nouveau règlement européen »**).

- La catégorie 2 (RIPH2) est relative aux recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales, anciennement dénommées « soins courants ». Les arrêtés de 2018 donnent une liste précise des interventions correspondant à cette catégorie. Les recherches interventionnelles incluses dans cette catégorie sont non médicamenteuses et ne comportent que des risques et des contraintes minimales pour les participants. L'intervention peut être par exemple une prise de sang effectuée spécifiquement pour la recherche, des questionnaires avec modification de la prise en charge... Depuis la loi Jardé, une assurance souscrite par le promoteur pour les personnes participant à ces recherches est obligatoire (14).
- La catégorie 3 (RIPH3) concerne les recherches non interventionnelles prospectives, anciennement dénommées « observationnelles prospectives ». Dans le cadre de ces recherches, tous les actes pratiqués ainsi que les produits utilisés, le sont dans le cadre habituel pour le patient. L'intervention ne modifie pas la prise en charge des participants à l'étude (14).

2.2. Bonnes Pratiques cliniques

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthiques et scientifiques, reconnues sur le plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches cliniques (dénommées « biomédicales » avant la loi Jardé) portant sur des médicaments à usage humain (8). Au niveau international, les bonnes pratiques cliniques ont été établies en 1990 par The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (15) à partir d'une initiative conjointe de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des Etats Unis. Les ICH ont pour mission de réunir les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects scientifiques et techniques et harmoniser les procédures d'enregistrement du médicament afin d'établir les lignes directrices de l'ICH (15).

La France dispose également d'un texte définissant les Bonnes pratiques Cliniques (BPC) sur

le territoire national par décision du 24 novembre 2006 “fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain” (16). Ces recommandations françaises sont en cohérence avec les ICH bien que moins précises ; elles définissent et encadrent (8) :

- ✓ Le rôle du CPP
- ✓ Le rôle de l’investigateur
- ✓ Le rôle du promoteur
- ✓ Les documents de la recherche (protocole ; brochure investigateur) : leur usage et archivage
- ✓ Les principes de l’essai clinique

Aux Bonnes Pratiques Cliniques s’ajoutent pour la réalisation des essais cliniques, les Bonnes Pratiques de Dispensation (BPD) et les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (17) (8)

2.3. La protection des données

Le Règlement Général sur la Protection des Données ou RGPD encadre le traitement des données personnelles sur le territoire de l’Union européenne (18). Il est entré en vigueur le 25 mai 2018 (18). Pour rappel ; une donnée personnelle constitue « toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable » (nom / prénom ; adresse mail ; numéro de sécurité sociale ; prélèvements biogénétiques...) (18). Les essais thérapeutiques faisant beaucoup appel aux traitements des données personnelles, la Commission nationale de l’informatique et des libertés (CNIL) impose aux promoteurs de s’y soumettre pour les essais débutant après l’entrée en vigueur du RGPD. Le RGPD a trois objectifs (19) :

- Harmoniser la juridiction européenne et supprimer les différences en matière de protection des données personnelles, afin qu’il n’y ait qu’un seul et même cadre qui s’applique à l’ensemble des États membres ;
- Renforcer le droit des citoyens ;
- Protéger les données personnelles ;
- Le troisième et dernier objectif du RGPD est de favoriser la responsabilité de l’ensemble des acteurs (entreprises, intermédiaires ou sous-traitants) pour instaurer un climat de confiance entre collecteurs et collectés. Tous les acteurs de la donnée doivent être en mesure de prouver leur volonté de construire des sites internet en conformité RGPD et de pouvoir rendre des comptes à tout moment. Concrètement, ils doivent faire preuve de transparence

en cartographiant tous les traitements de données personnelles qu'ils organisent et en les consignant dans un registre maintenu à jour.

2.4. Le Nouveau Règlement Européen

Depuis le 31 janvier 2022, la loi Jardé n'est plus en vigueur pour les RIPH1 portant sur des médicaments conduits dans l'Union Européenne et entrent dans le champ d'application du Règlement européen des Essais Cliniques portant sur le médicament (REC) N° 2014/536(20).

« L'évolution majeure est la création du portail CTIS (Clinical Trial Information System), un point d'entrée unique pour les demandes et les autorisations d'essais cliniques de l'ensemble des 27 États membres de l'Union européenne (UE) auxquels s'ajoutent Islande, Liechtenstein et Norvège, en tant que pays signataires du traité de l'Espace économique européen (EEE). Ce portail remplace Eudra-CT » (20).

« Jusqu'au 31 janvier 2023, les demandes d'essais cliniques pourront être soumises au choix sur le portail national ou sur le portail unique européen. À compter du 31 janvier 2025, les essais cliniques encore en cours approuvés au titre de la précédente directive devront avoir été mis en conformité avec le nouveau règlement et basculés vers CTIS » (20).

Période transitoire :



Figure 2 : nouveau règlement européen



CTIS for sponsors

The sponsor workspace in the Clinical Trials Information System (CTIS) assists clinical trial sponsors and other organisations involved in running clinical trials in preparing and compiling clinical trial applications and dossiers to submit for assessment by Member States in the European Union (EU) and European Economic Area (EEA).



Figure 3 : plateforme CTIS

En synthèse les démarches réglementaires à effectuer diffèrent d'une catégorie à une autre. Jusqu'au 31 janvier 2022, elles suivaient ce schéma (14) :



Figure 4 : démarches réglementaires à suivre selon la loi Jardé

DEUXIEME PARTIE : LA METHODOLOGIE CLASSIQUE DES ESSAIS THERAPEUTIQUES

I. Historique des premiers essais cliniques et mise en place de la méthodologie ~~de~~

- Historiquement ; le premier essai clinique remonte à 1747. Il a été initié par le chirurgien James Lind (21). Au cours d'un voyage ; douze membres de son équipage sont également frappés par l'épidémie de scorbut. Il décide donc d'évaluer une issue thérapeutique pour ces patients : il les sépare en six paires, chaque groupe ayant un traitement différent, à savoir les différentes substances utilisées pour traiter la maladie à l'époque (22) :
 - Le premier groupe est traité avec du cidre ;
 - Le deuxième groupe reçoit de l'acide sulfurique dilué ;
 - Le troisième groupe prend du vinaigre ;
 - Le quatrième groupe reçoit de l'eau de mer ;
 - Une préparation avec de l'ail et de la moutarde est administrée au cinquième groupe ;
 - Le sixième groupe doit consommer des agrumes (un citron et deux oranges).

Les marins sont traités dans les mêmes conditions. L'évaluation dure six jours ; James Lind fait le constat suivant : seuls les membres du groupe « agrumes » sont assez rétablis pour reprendre le travail. Le médecin déduit alors que seule la vitamine C ; principe actif présent, dans les agrumes permet de traiter le scorbut. James Lind venait alors de réaliser le tout premier essai clinique.

L'idée est reprise plus tard par le médecin Pierre Louis en 1835 : il a évalué l'intérêt de la saignée dans le traitement de trois pathologies : l'angine, l'érysipèle et la pleuropneumonie (23). Sur un groupe de 78 patients (23) il identifie divers facteurs qui ont impacté l'évolution de ces pathologies : l'âge, le début du traitement et le sexe (23). Il démontre également la non-efficacité des saignées générales dans ces maladies car en plus de ne pas avoir de rationnel, elles favorisent l'apparition de pathologies secondaires (23).

L'idée de James Lind est également complétée plus tard en 1865 par Claude Bernard avec

l'œuvre Introduction à l'étude de la médecine expérimentale dans laquelle il bouscule les bases de raisonnement de la médecine empirique : l'efficacité d'un traitement doit être démontrée via une expérimentation sur l'homme car la théorie seule ne suffit plus (21) : « Mais la médecine scientifique ne peut se constituer, ainsi que les autres sciences, que par voie expérimentale, c'est-à-dire par l'application immédiate et rigoureuse du raisonnement aux faits que l'observation et l'expérimentation nous fournissent. La méthode expérimentale, considérée en elle-même, n'est rien autre chose qu'un raisonnement à l'aide duquel nous soumettons méthodiquement nos idées à l'expérience des faits. » (24) Cette approche a été reprise dans les années 1990 par les anglosaxons qui ont instauré le terme d'« Evidence Based Medicine » autrement dit médecine factuelle (21). Gilles Bouvenot définit alors la médecine factuelle comme « médecine dont les pratiques sont directement inspirées de faits scientifiques validés d'interprétation indiscutable » (21).

En 1869, le cardiologue Frederick Akbar Mahomed (1849-1884) a permis grâce à ses travaux au Guy's Hospital de Londres de comprendre la physiopathologie de l'hypertension artérielle essentielle et de la séparer de la glomérulonéphrite chronique (25) qui est une conséquence de l'hypertension artérielle ; il a ainsi permis de définir le rôle primordial du tensiomètre dans le dépistage de l'hypertension et a amélioré ce dispositif médical. C'est également à ce cardiologue que revient la fondation du registre collectif des investigateurs de la British Medical Association qui collecte les données des médecins pratiquant à l'extérieur des hôpitaux. C'est le précurseur des essais cliniques faits en collaboration (26) (25).

Dans les années 1940, l'épidémiologiste-statisticien britannique Austin Bradford Hill, pionnier des essais cliniques randomisés a remplacé l'allocation alternée par une randomisation stricte et cachée des patients dans les groupes de traitement ou de contrôle (27) : En 1947, dans trois hôpitaux à Londres, il décida de comparer deux traitements utilisés contre la tuberculose à cette époque : la streptomycine et le pneumothorax artificiel (traitement de référence). 55 patients ont pris le médicament (groupe expérimental) pendant quatre mois et 52 patients ont eu un pneumothorax artificiel (groupe « contrôle »). L'affectation aux deux groupes a été faite au moyen de nombres aléatoires insérés dans des enveloppes scellées. De plus, les professionnels de santé impliqués dans l'essai n'étaient pas informés du groupe de traitement auquel les patients étaient affectés dans le but de garantir le plus de transparence possible : c'est l'apparition de 2 principes méthodologiques majeurs des essais thérapeutiques : la randomisation et la réalisation en aveugle.

Ces expérimentations ont ainsi démontré l'importance de réaliser des essais cliniques contrôlés et randomisés pour l'évaluation de traitements.

1. Les aspects statistiques

La communication entre les statisticiens et les médecins à partir de la fin de la dernière guerre a permis de renforcer la présence des méthodes statistiques dans les essais thérapeutiques.

1.1. Les hypothèses

Ainsi, la question posée par l'essai thérapeutique (l'objectif principal) peut s'énoncer d'une façon purement statistique en posant une double alternative sous la forme des traditionnelles hypothèses : nulle et alternative.

- L'hypothèse nulle notée H_0 ($A=B$) est l'hypothèse que l'on désire contrôler : elle consiste à dire qu'il n'existe pas de différence entre les traitements à l'étude. Cette hypothèse est formulée dans le but d'être rejetée. (28)
- L'hypothèse alternative (A différent de B) notée H_1 est la "négation" de H_0 , elle est équivalente à dire « H_0 est fausse ». La décision de rejeter H_0 signifie que H_1 est réalisée ou H_1 est vraie (28).

Remarque : Concernant les essais d'équivalence (ou de non-infériorité) l'objectif est de montrer la similitude entre deux traitements, ce qui consiste à privilégier l'hypothèse de se tromper en déclarant les deux traitements différents, soit H_0 ($A \neq B$) et H_1 ($A = B$) (29).

Le test statistique réalisé est un outil qui va donner une règle de décision en répondant à la question : est-ce que la différence entre les groupes est réelle ou bien est-elle la seule conséquence des fluctuations d'échantillonnage ?

1.2. Les risques à priori

La réalisation d'un test statistique est assortie de la définition d'erreurs à priori ; ces erreurs sont de 2 types : le risque de première espèce dénommé risque alpha (α) et le risque de seconde espèce dénommé risque bêta (β) (30).

Le risque alpha est la probabilité de commettre une erreur de Type I c'est à dire de rejeter l'hypothèse H_0 à tort. Ce niveau est affecté par la taille de l'échantillon et par la puissance statistique du test(30). L'erreur de Type I entraîne la détection d'un effet qui n'existe pas ; il fait conclure à tort à l'efficacité d'un traitement, ce qui peut avoir de graves répercussions sur les patients (administration de traitement à tort).(31). Il est dans la plupart des cas fixé à 5%. Il

pourra être diminué, par exemple à 1%, dans le cas de figure où le nouveau traitement dont on veut démontrer l'efficacité a des effets secondaires majeurs.

Le risque bêta est la probabilité de ne pas mettre en évidence une différence qui existe ; $1-\beta$ est par conséquent la puissance de l'étude, capacité du test à détecter un effet, si cet effet existe. On calcule un nombre de sujets nécessaire avant de réaliser l'étude pour obtenir une puissance donnée : 95%, 90%, 85% ou 80% ce qui correspond à un risque Beta entre 5 et 20%.

On pourra recalculer la puissance de l'étude une fois les résultats obtenus. Elle dépend de l'hypothèse alternative, de la taille de l'échantillon, de la variabilité du critère de jugement(quantitatif)

Le tableau ci-dessous synthétise la définition de ces risques :

Tableau 1 : niveau de risques

		Réalité	
		<i>H0 est vraie</i>	<i>H0 est fausse</i>
décision	<i>H0 est rejetée</i>	Erreur de Type I : α	Résultat correct « Vrai positif » Puissance $1-\beta$
	<i>H0 est acceptée</i>	Résultat correct « Vrai négatif »	Erreur de Type II : β « Faux négatif »

1.3. Interprétation des tests statistiques : le degré de signification « p »

Le résultat d'un test statistique est exprimé sous la forme de la probabilité p ou degré de signification ; c'est la probabilité si H_0 est vrai, d'observer les différences obtenues dans les échantillons. On peut l'exprimer aussi comme la probabilité que la différence observée soit due uniquement au hasard. Ainsi plus le degré de signification est faible, plus on est convaincu que les résultats observés ne sont pas en cohérence avec H_0 ; p est une quantification du risque α

- Si $p \leq \alpha$: on rejette H_0 (test significatif)
- Si $p > \alpha$: on ne rejette pas H_0 (test non significatif)

2. La causalité

2.1. Corrélation et causalité

Lors de l'analyse des résultats d'un essai, il est important de ne pas oublier que corrélation n'est pas causalité. On parle de corrélation lorsque deux variables sont en relation réciproque ; toutefois, cela n'implique pas qu'il s'agit d'une relation de causalité (association entre les deux variables) (30). Pour qu'il y ait causalité ; il faut que les critères de Hill soient respectés (32) :

1. Force de l'association (plus l'ampleur des effets liés à l'association est importante, plus un lien causal est probable, même si un faible effet n'implique pas une absence de lien de causalité) ;
2. Stabilité de l'association (sa répétition dans le temps et l'espace) ;
3. Cohérence (les mêmes observations sont réalisées dans différentes populations) ;
4. Spécificité (une cause produit un effet particulier dans une population particulière en l'absence d'autres explications) ;
5. Relation temporelle (temporalité). Les causes doivent précéder les conséquences ;
6. Relation dose-effet (une plus large dose mène à un plus large effet) ;
7. Plausibilité (plausibilité biologique, possibilité d'expliquer les mécanismes impliqués) ;
8. Preuve expérimentale (chez l'animal en phase pré-clinique ou chez l'homme) ;
9. Analogie (possibilité d'explications alternatives).

2.2. Biais

Un biais se définit comme une erreur systématique résultant d'une faute méthodologique (31). Lors d'un essai clinique, différents biais peuvent survenir et compromettre les résultats de l'étude (31) :

- Biais liés à des facteurs confondants ou biais de confusion
- Biais de sélection
- Biais de réalisation
- Biais d'évaluation ou d'interprétation
- Biais d'attrition (différence générée par les sorties d'études)

Afin de prévenir ces erreurs, il existe divers moyens méthodologiques :

- Prévention du biais de confusion : la randomisation permet en théorie de l'éviter puisqu'elle permettra d'obtenir des groupes en théorie comparables pour tous les facteurs autre que le traitement. Si l'on souhaite parfaire la comparabilité des groupes pour un facteur dont on sait qu'il est très prédictif de la réponse au traitement on peut stratifier la randomisation sur ce facteur, ce qui garantira une répartition équilibrée des traitements pour chaque niveau de la variable de stratification. (33).
- Prévention du biais de sélection : pour que l'investigateur n'ait pas d'impact sur la répartition des traitements dans le cadre des essais à plusieurs bras, l'attribution des traitements doit se faire de manière aléatoire, il faut donc avoir recours à la randomisation, la méthode la plus fréquente étant par système informatique (IWRS ou cahier électronique) (34).
- Biais d'interprétation quant à l'efficacité du traitement : le patient ou le médecin peuvent être influencé (effet placebo ou nocebo, conflits d'intérêts...) Pour éviter ce biais d'interprétation, la méthode la plus performante est celle faisant appel au double aveugle (« double blind »). Ainsi, ni le médecin, ni le patient ne connaissent le médicament administré et l'interprétation de tous les événements enregistrés se fait donc en aveugle (35).

- Prévention du biais d'attrition : inclure dans l'analyse tous les patients randomisés, qu'ils aient ou non reçu le traitement : tout patient randomisé est analysé. C'est un concept statistique appelé analyse en intention de traiter (ITT).

Les analyses en ITT préservent l'équilibre, obtenu par randomisation, des caractéristiques des patients à l'inclusion entre les différents bras de traitement ; on considère par conséquent que les données des analyses en ITT sont plus représentatives de la situation en conditions réelles(36).

Les essais contrôlés (= comparatifs) randomisés dès lors qu'ils incluent un effectif important de patients (forte puissance) sont considérés comme apportant une preuve scientifique établie ce qui correspond au niveau A du grade des recommandations. Les différents grades des recommandations et les niveaux de preuve sont rappelés dans le tableau ci-dessous (37) :

Tableau 2 : niveaux de preuve scientifiques

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

II. Schémas d'étude en méthodologie classique

1. Essai en groupes parallèles

Le premier essai avec un plan parallèle s'est déroulé en 1747 avec James Lind (21). Il s'agit donc du tout premier design méthodologique des essais cliniques. Il est aussi le plus utilisé dans les essais de phases II et III (38).

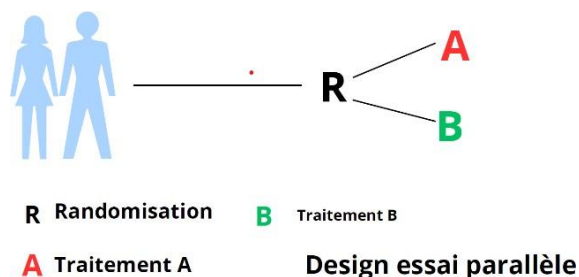


Figure 5 : design essai parallèle

- **Principe**

Après sélection, des patients ces derniers sont randomisés dans un groupe de traitement et suivis en parallèle.

Concernant le développement clinique de nouvelles thérapies qui ne sont pas encore sur le marché, les essais sur groupes parallèles impliqueront un groupe recevant la nouvelle molécule et un groupe recevant du placebo (à condition que l'utilisation du placebo soit éthique dans le contexte donné), répondant à la question : la nouvelle molécule est-elle efficace ?

Ce design peut-être également utilisé pour comparer différents traitements ; par exemple un nouveau traitement à un traitement de référence, répondant ainsi à la question : le nouveau traitement est-il plus efficace que le traitement de référence ?

- **Avantages**

- Simplicité d'organisation et d'analyse des résultats (39)
- Possibilité de comparaison de 2 traitements ou plus (3, 4, ...)

- **Inconvénient**

L'inconvénient majeur de ce design est qu'il nécessite un plus grand nombre de sujets pour une puissance donnée des tests statistiques par rapport aux autres plans expérimentaux (39).

2. Le design cross-over ou essai croisé

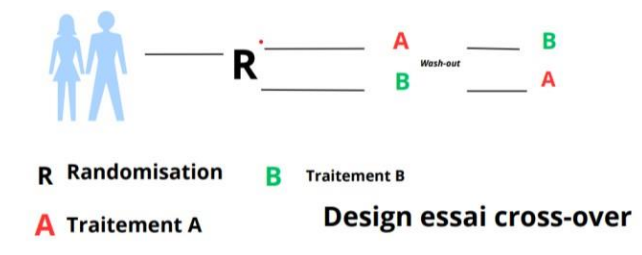


Figure 6 : design essai cross-over

Les participants reçoivent selon une randomisation une séquence de différents traitements. Chaque traitement commence à un point équivalent, et chaque personne est son propre contrôle. Il doit y avoir un décalage temporel suffisant entre les différentes phases du traitement s'il y a une rémanence du traitement (période de sevrage ou wash-out à prévoir). Ce design d'essais est beaucoup utilisé dans les essais sur les maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle par exemple).

Avantages (39) :

- Pour une même efficacité (puissance statistique) de la comparaison, l'essai croisé nécessite des tailles d'échantillon plus faibles que les essais en groupes parallèles, les mêmes sujets sont « sollicités » plusieurs fois ;
- Il permet de prendre en compte la variabilité intra-individuelle de chaque sujet comparé à lui-même, et non la variabilité entre les individus (appelée variabilité inter-individuelle) dans de nombreux états pathologiques chroniques stables : variabilité intra-individuelle < variabilité inter-individuelle donc augmentation de la puissance statistique ;
- Il permet d'étudier la réponse éventuelle d'un même patient aux différents traitements comparés ;
- Il permet aussi de tester l'effet de la période d'administration des traitements.

Inconvénients (40) :

- Il n'est envisageable que si la maladie étudiée est chronique et stable dans le temps afin que chaque sujet étudié aborde la deuxième séquence thérapeutique dans un état comparable à

celui de la première séquence : ceci exclut la possibilité de guérison, de décès ou de perdu de vue entre les deux séquences ;

- L'essai croisé perd son intérêt lorsque la durée des périodes de l'essai est relativement prolongée par rapport à l'évolution spontanée de la maladie ;
- La durée des traitements comparés est plus longue que dans un essai en groupes parallèles, exposant ainsi à un plus grand risque de perdus de vue ;
- La mesure du critère de jugement peut être modifiée par certains tests d'évaluation (biais de mesure) ;
- Sur un plan méthodologique et de l'interprétation des résultats, l'analyse statistique ne doit pas mettre en évidence d'interaction entre l'ordre d'administration et les effets du traitement (appelée effet carry-over) pour pouvoir conclure sur l'efficacité du traitement.

TROISIEME PARTIE : NOUVELLES METHODOLOGIES DES ESSAIS THERAPEUTIQUES

I. Généralités sur les nouvelles méthodologies

Les nouvelles méthodologies doivent donner les mêmes garanties de fiabilité (tout en procédant autrement) car des méthodologies sous-performantes exposent au risque d'enregistrer, de recommander et de rembourser des médicaments qui n'apportent pas le bénéfice clinique escompté. La solidité méthodologique des études est donc aussi un impératif dans le cadre de l'intégrité scientifique. « La fiabilité dans la conception, la méthodologie, l'analyse et l'utilisation des ressources » est la première valeur de l'intégrité scientifique mise en avant. Les nouvelles méthodologies raccourcissent le processus de développement sans compromettre la validité ou l'efficacité.

Les traitements inefficaces peuvent être identifiés plus tôt. Elles permettent une utilisation plus efficace des ressources en limitant les ressources allouées à l'étude d'un traitement inefficace et de les réaffecter à des traitements plus prometteurs (41).

Les essais « plateformes » qui permettent de comparer différents traitements dans une même maladie, mais avec les différents traitements qui entrent ou sortent de la plateforme en fonction d'un algorithme de décision pourraient également être cités ici mais sont également par essence des essais adaptatifs que nous allons maintenant décrire.

- Certains designs ont la particularité d'être plus flexibles : ce sont des méthodologies dites « adaptatives » : les principales sont :
 - Les Méthodologies séquentielles par groupes,
 - Les Méthodologies à plusieurs bras et à plusieurs étapes (MAMS),
 - Le Design « pick the winner » (tous deux régis par des masters protocols également.),
 - Les Phases II et III combinées.

En effet, les designs classiques des essais cliniques sont soumis à des étapes strictes. Ce qui soulève des contraintes logistiques, financières mais également d'inclusion : certaines pathologies ne peuvent pas faire l'objet d'un essai clinique au design parallèle ou classique (maladie rare ; mutation particulières ; pathogénicité...). Dans ces cas de figure, Il est plus judicieux d'avoir recours à une méthodologie adaptative. Les schémas adaptatifs offrent la possibilité de planifier à l'avance la modification d'un ou de plusieurs aspects de l'essai.

Ces modifications sont généralement basées sur l'analyse des données intermédiaires des participants pendant l'essai (41) :

Étapes exploratoires (41) :

- Possibilité de modifier les principaux éléments de la méthodologie (supprimer des bras de traitement, par exemple) ;
- Incertitude statistique (par exemple, biais, variabilité, sélection incorrecte) ;
- Estimation des effets du traitement (bénéfiques ou indésirables) ;

Étapes confirmatoires (41) :

- Le contrôle des erreurs statistiques et des biais opérationnels est primordial ;
- Un contrôle rigoureux des erreurs de type I (par exemple, considérer un traitement comme efficace alors qu'en réalité, il ne l'est pas) est nécessaire ;
- Les règles d'arrêt précoce pour futilité (lorsque le traitement ou l'essai ne produit pas de résultats utiles) ou efficacité constituent la méthodologie adaptative la plus couramment utilisée dans les essais.

Les analyses des données recueillies sont réalisées au cours de l'étude à des moments prédéterminés, en insu total ou non, et avec ou sans test formel de l'hypothèse statistique. Il est important que la modification du processus ne compromette pas la validité et l'intégrité de l'essai. Sur le plan méthodologique, les analyses multiples sont propres à engendrer une inflation du risque d'erreur de type I ; elles exigent donc des méthodes de correction adaptées sous peine de conclure à tort à l'efficacité. En outre, Les méthodologies adaptatives peuvent poser des problèmes opérationnels du fait de leur complexité en ajoutant des contraintes logistiques et en augmentant les coûts. La présence d'un DSMB composé de membres expérimentés est le garant du respect de l'intégrité et de la validité de l'essai (41).

- D'autres designs sont au contraire une optimisation de la méthodologie classique : basket et umbrella. Elles permettent d'évaluer un ou plusieurs médicaments dans une ou plusieurs maladies. Ces approches n'abandonnent aucun principe méthodologique, et aucune hypothèse n'est nécessaire pour assurer la crédibilité des résultats ; elles ont l'avantage de permettre de démontrer l'efficacité plus rapidement : c'est le cas des essais « baskets » qui évaluent un même traitement, mais dans plusieurs maladies ou sous-types de maladies ou des essais « umbrella » qui étudient au contraire différents traitements dans une même maladie. Nous décrirons également ces deux types d'essais dans la suite de ce travail.

1. Application des méthodologies adaptatives

Ces méthodologies sont dites « adaptatives » car ces dernières sont moins rigides que les design « classiques ». Dans un essai parallèle ou croisé ; le passage d'une phase à une autre se fait de façon linéaire, ce qui peut être contraignant dans le cas de certaines pathologies ou d'urgence sanitaire : les designs adaptatifs permettent ainsi un gain de temps et une plus grande flexibilité. Utilisés depuis les années 70, ils ont fait leurs preuves en cancérologie, mais également lors de la pandémie du Covid-19 :

1.1. Méthodologies séquentielles par groupes

Une méthodologie séquentielle par groupes est un exemple type d'essai de phase III avec des règles d'arrêt précoce pour futilité ou efficacité (41). On parle d'arrêt précoce pour futilité quand lors d'une analyse intermédiaire ; le médicament n'apporte pas de bénéfice aux participants à l'inverse de l'arrêt précoce pour efficacité : le traitement a fait ses preuves, l'essai peut cesser. Ces mesures permettent de gagner du temps et de limiter l'exposition du patient aux effets indésirables. La règle d'arrêt est consignée dans le protocole avant le début de l'essai.

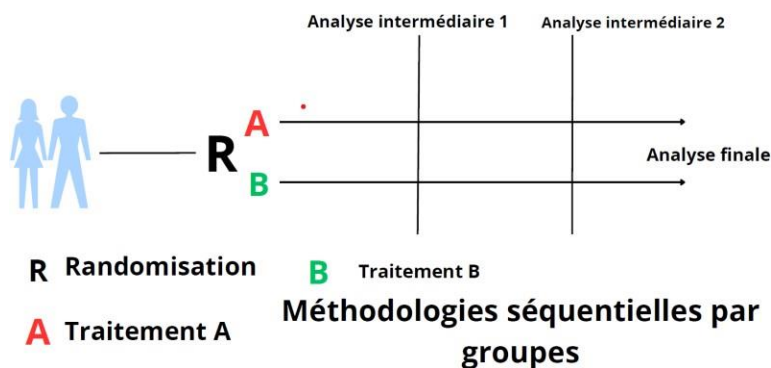


Figure 7 : design méthodologie séquentielle par groupes

La méthodologie séquentielle par groupes est un exemple classique de méthodologie adaptative, elle était déjà utilisée avant que les autres méthodologies adaptatives ne deviennent courantes. Les possibilités d'adaptation sont planifiées à l'avance dans la méthodologie de l'essai, ce qui permet d'ajuster relativement facilement la puissance et l'erreur de type I ou les tests séquentiels lorsque de multiples tests sont réalisés (41). La taille de l'échantillon de ce type d'essai n'est pas fixée à l'avance et les données sont évaluées successivement, au fur et à mesure de leur recueil (42). Le

principe de ce design a été décrit pour la première fois en 1975 par Peter Armitage dans son ouvrage Sequential Medical Trials Second edition (43).

Bien qu'étant souvent utilisé en cancérologie pour son côté pratique ; ce design a également fait ses preuves en cardiologie et en neurologie :

1.1.2. Exemples d'essais utilisant une méthodologie séquentielle par groupes

- Essai PARADIGM-HF “*Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF)*”(44)”. Le promoteur de l'essai était le laboratoire Novartis ;

La population d'étude consistait en des patients âgés d'au moins 18 ans présentant une insuffisance cardiaque due à une FEVG réduite et un peptide natriurétique de type B (BNP) ≥ 150 pg/ml ou un NT-proBNP ≥ 600 pg/ml.(45) :

Le nombre de candidats présélectionnés a été de 10513, le nombre de patients inclus de 8442 ; ils étaient âgés en moyenne de 64 ans, 21% étaient des femmes, l'ensemble des patients avaient une fraction d'éjection moyenne de 30% et ont bénéficié d'un suivi médian de 27 mois dans le cadre de l'étude. Le critère de jugement principal était un critère combiné incluant décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation liée à l'insuffisance cardiaque.

Il y avait deux bras de traitements : bras contrôle énalapril (10lg deux fois par jour) et bras expérimental sacubitril/valsartan (200mg deux fois par jour) (45). L'essai a été arrêté prématurément en raison des règles d'arrêt préspecifiées pour le bénéfice : 2 analyses intermédiaires étaient prévues ; une troisième a été ajoutée à la demande du DMSB. Les règles d'arrêt ont été adaptées grâce à une méthode flexible appelée méthode de Lan et DeMets). Après une période de 27 mois, correspondant à la troisième analyse intermédiaire les événements cardiovasculaires, sont survenus chez 21,8 % des patients du groupe sacubitril/valsartan contre 26,5 % des patients du groupe énalapril ($p < 0,001$) (résultat significatif). Le bénéfice était constant dans tous les sous-groupes. L'association pour le résultat primaire n'a pas varié en fonction du délai entre l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et le dépistage (45).

- **Essai EMPOWER” Dexpramipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial”** (46). Le sponsor pour cet essai était la société privée Knopp Biosciences (47). Le but de l’essai était d’évaluer l’efficacité et la sécurité du dexpramipexole dans un essai de phase 3 chez des patients atteints de la maladie familiale ou sporadique (46). La population d’étude était la suivante :

- ✓ Être âgé de 18 à 80 ans, inclus, au jour 1 ;
- ✓ Diagnostic de SLA sporadique ou familiale ;
- ✓ Apparition des premiers symptômes de la SLA dans les 24 mois précédant le Jour 1 ;
- ✓ Les critères de la Fédération mondiale de neurologie d'El Escorial sont remplis pour un diagnostic possible, probable, vraisemblable ou certain de SLA ;
- ✓ Capacité vitale lente (CVL) de 65 % ou plus lors du dépistage ;
- ✓ Les patients prenant ou non du Riluzole (RILUTEK ®) sont éligibles pour cette étude : si un patient n'a jamais pris de Riluzole, il est éligible ; si un patient prend actuellement du Riluzole, il doit avoir reçu une dose stable depuis au moins 60 jours ; si un patient a arrêté de prendre du Riluzole, il doit avoir cessé de le prendre depuis au moins 30 jours.
- ✓ Le patient doit être capable d'avaler des comprimés au moment de son entrée dans l'étude.

Il y avait un bras placebo et un bras traitement expérimental (150mg deux fois par jour). Entre les participants du groupe dexpramipexole (score 441-76, IC 95 % 415-43-468-08) et ceux du groupe placebo (438-84, 412-81-464-88 ; p=0-86). A 12 mois, nous n'avons noté aucune différence dans le changement moyen par rapport à la ligne de base du score des fonctions physiques, allant de la capacité à avaler et à utiliser des ustensiles à la capacité à monter des escaliers et à respirer (ALSFRS-R) (48). (13-34 dans le groupe dexpramipexole contre 13-42 dans le groupe placebo ; p=0,90) ou le temps jusqu'au décès (74 [16%] contre 79 [17%] ; hazard ratio 1-03 [0-75- 1-43] ; p=0,8(49). La durée de l’essai était de 18 mois qui a été ramenée à 12 mois (46). L’essai a été stoppé pour futilité : contrairement aux conclusions de la phase II ; Le dexpramipexole a été généralement bien toléré mais n'a pas différé du placebo

(49).

1.1.2. Avantages et inconvénients des essais utilisant une méthodologie séquentielle par groupes :

- **Avantages**

- Gain de temps car permet des arrêts précoces sur la base de la survie sans progression ou de la survie globale ;
- Ajustement aisé avec des tests adaptés de l'erreur de type I lorsque de multiples tests sont réalisés ;
- Limite l'exposition des patients à des traitements inadéquats ou inefficace.

- **Inconvénients**

- Risques de biais statistiques ou opérationnel (50) ;
- Difficulté à garantir l'intégrité des données ;
- Baisse de la puissance due aux analyses intermédiaires comparatives.

1.2. Méthodologies à plusieurs bras et à plusieurs étapes (MAMS)

Ce design permet la comparaison simultanée d'un certain nombre de traitements expérimentaux à un seul traitement de contrôle. Il peut donc être intéressant lorsque plusieurs nouveaux traitements sont en développement pour une indication donnée. Ce type d'essai est par définition adaptatif : certains traitements seront abandonnés ; le groupe contrôle est également susceptible d'évoluer si le traitement de référence (standard-of-care change en cours d'étude). Ce design fournit plus rapidement des réponses et il est potentiellement moins coûteux qu'une série d'essais aux méthodologies traditionnelles (41).

L'essai est régi par un « master protocol » auquel est annexé un protocole spécifique pour chaque nouveau traitement à l'étude.

Une approche proposée en 2012 par Xie et al. Dans le cadre d'un essai de recherche de dose a été modifiée et adaptée au contexte des MAMS. Elle modélise la probabilité de réponse ou de toxicité dans chaque bras selon un modèle Beta-Binomial, avec calcul numérique de la distribution

de probabilité a posteriori de différence de ces probabilités entre bras (51). Aujourd'hui ces essais sont majoritairement utilisés dans les essais de phase 3.

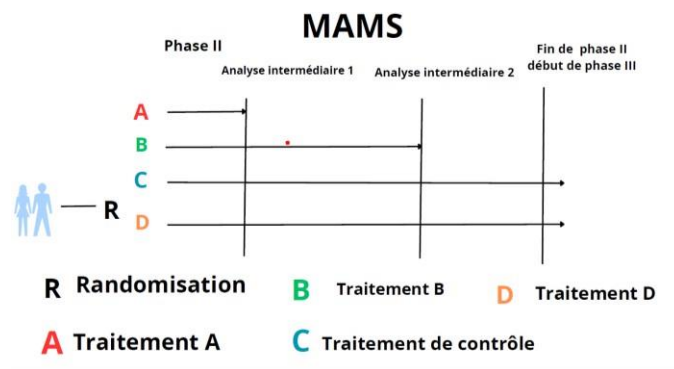


Figure 8 : Design de la méthodologie MAMS

La méthodologie MAMS nécessite la mesure du critère d'évaluation principal intermédiaire et définitif. La mesure du critère d'évaluation définitive est celle sur lesquelles les conclusions finales doivent se baser, tandis que la mesure du critère d'évaluation intermédiaire permet de mettre en évidence les preuves émergentes (41).

Pour illustrer, prenons l'exemple de la figure 08 : Lors de la première analyse intermédiaire, le nouveau traitement A est considéré comme n'apportant pas suffisamment de bénéfices par rapport au traitement de contrôle et il est abandonné à l'étape 1. Lors de la deuxième analyse intermédiaire, le recrutement dans les bras du traitement B est arrêté et seuls le traitement de contrôle et le nouveau traitement D sont poursuivis jusqu'à la fin de l'essai ainsi que dans les études de phase III (41).

Ce design a d'abord été proposé en oncologie puis a été popularisé lors de la pandémie de covid-19 :

1.2.1. Exemple d'essai MAMS

Trial of COVID-19 Outpatient Treatment in Individuals with Risk Factors for Aggravation (Coverage France) promu par le CHU de Bordeaux. Il s'agit d'un essai national de phase 3 multicentrique avec la population d'étude suivante (52) :

- Tableau clinique évocateur du COVID-19 datant de 7 jours ou moins ;

- Positivité d'un test prouvant une infection aiguë par le SRAS-CoV-2, selon les recommandations actuelles ;
- Absence de critères d'hospitalisation ou d'oxygénothérapie selon les recommandations en vigueur ;
- Âge supérieur ou égal à 60 ans sans aucun facteur de risque ou entre 50 et 59 ans et la présence d'au moins un des facteurs de risque suivants :
 - Hypertension artérielle sous traitement (tous les stades) ;
 - Obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ;
 - Diabète sous traitement (tous types) ;
 - Cardiopathie ischémique (tous les stades) ;
 - Insuffisance cardiaque (tous les stades) ;
 - Antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - Maladie pulmonaire obstructive chronique (tous les stades) ;
 - Insuffisance rénale chronique de stade 3 ($30 \leq \text{TFG estimé} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ;
 - Tumeurs malignes (tumeurs solides ou tumeurs malignes du sang) évolutives ou diagnostiquées depuis moins de 5 ans ;
 - Immunodéficiência d'origine thérapeutique (transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, chimiothérapie anticancéreuse, traitement immunosuppresseur, corticostéroïdes $> 15 \text{ mg/j}$ d'équivalent prednisone pris pendant au moins 2 mois) ;
 - Infection par le VIH avec $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$;
 - Personne valide, ambulatoire, pleinement capable de comprendre les enjeux de l'essai.

L'objectif principal de l'étude était de comparer la proportion de participants ayant une incidence d'hospitalisation et/ou de décès entre l'inclusion et le jour 14 dans chaque bras (53).

L'essai était composé de cinq bras : un contrôle et 4 expérimentaux (53) :

- ✓ Bras 1 = AZINC Forme et Vitalité®
- ✓ Bras 2 = Hydroxychloroquine 200 mg ; deux comprimés deux fois par jour au jour 0 puis 2 comprimés par jour du jour 1 au 9
- ✓ Bras 3 = imatinib 400 mg, 1 comprimé par jour du jour 0 au jour 9

- ✓ Bras 4 = Favipiravir 200 mg, 12 comprimés deux fois par jour au jour 0, puis 6 comprimés deux fois par jour du jour 1 au jour 9
- ✓ Bras 5 = Telmisartan 20 mg, 1 comprimé 1 fois par jour du jour 0 au jour 9

Plusieurs analyses séquentielles ont été effectuées pour le critère principal primaire à J14, avec les objectifs suivants (54) :

- ✓ Analyse intermédiaire n°1 (30 patients inclus par bras) : futilité.
- ✓ Analyse intermédiaire n°2 (60 patients inclus par bras) : futilité
- ✓ Analyse intermédiaire n°3 (102 patients inclus par bras) : futilité et efficacité précoce.
- ✓ Analyse finale : efficacité

Au total 412 patients ont été inclus (contre les 1057 attendus) ; la durée de l'essai était de 28 jours de suivi pour chaque patients (55). En novembre 2020, COVERAGE s'est transformé en plateforme nationale dans le cadre de la stratégie REACTing pour optimiser les efforts de recherche français et a obtenu le label priorité nationale de recherche par le CAPNET. Fin janvier 2021, 112 participants étaient inclus et le recrutement continue (56).

1.2.2. Avantages et inconvénients des essais MAMS

Avantages (50)

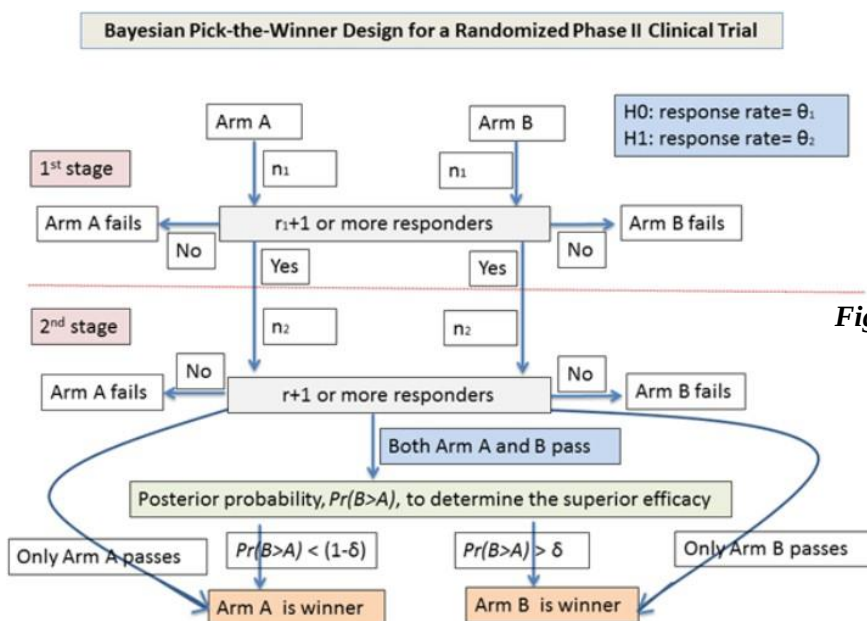
- Moins de patients : dans cette méthodologie, plusieurs essais sont menés en même temps, cela permet de réduire le nombre de patients qui doivent être randomisés dans le bras de contrôle.
- Globalement, le temps requis pour la découverte d'un médicament est réduit : les étapes intermédiaires remplacent l'étape de phase II distincte. La décision concernant l'efficacité suffisante du médicament est intégrée à l'essai sous forme de phase pilote.
- Moins de demandes d'AMM et d'approbations requises : un enregistrement nécessaire pour un seul essai et non pour de multiples essais Flexible : les bras non intéressants peuvent

être supprimés et de nouveaux bras peuvent être ajoutés Coût réduit : moins de patients, moins de demandes d'AMM, moins de temps globalement.

Inconvénients (50)

- Caractéristiques opérationnelles : du fait de la complexité de cette approche, elle peut être difficile à gérer et nécessite beaucoup de simulations lors de sa conception.
- Nombre de patients requis : Cela dépend des caractéristiques opérationnelles, mais si des bras sont ajoutés en cours d'essai, il peut être difficile de prévoir le budget et les contraintes réglementaires.
- Durée de l'essai : si des bras sont ajoutés, il devient difficile de prévoir quand l'essai sera arrêté.
- Recrutement continu dans le bras de contrôle : pour éviter un biais d'immortalité (les participants du bras de traitement ne seront surveillés/suivis que s'ils survivent ou, par exemple, s'ils ne présentent pas les symptômes que le traitement vise à prévenir pendant toute la durée de l'essai. Tout participant pour lequel ce n'est pas le cas sera exclu de l'essai, ce qui signifie que le bras de traitement est sélectionné sur une base différente de celle du bras placebo(57)). Lorsque de nouveaux bras sont ajoutés, le recrutement dans le bras de contrôle doit continuer pendant toute la durée de l'essai.
- Comparaison des bras expérimentaux : la méthodologie de l'essai ne permet pas les comparaisons entre les bras expérimentaux.

1.3. Design « pick the winner »



Le principe du design « pick the winner » que l'on pourrait traduire par « choisir le gagnant » est éponyme : les patients sont randomisés entre un certain nombre de nouveaux traitements différents et un groupe témoin de soins standard. Pour passer à la deuxième étape, un nouveau traitement doit montrer au moins un degré de bénéfice établi au préalable à la fin de la première étape sur une mesure intermédiaire ou de substitution pertinente par rapport au groupe témoin. La première partie de l'essai agit comme un mécanisme de filtrage qui permet d'abandonner les traitements non prometteurs sans le gaspillage potentiel d'un essai complet de phase 3. En d'autres termes, elle est conçue pour identifier les traitements prometteurs en éliminant ceux qui ont peu de chances d'être bénéfiques : le résidu sera alors enrichi de traitements utiles. Cette approche est intégrée dans le concept "pick a winner", mais l'accent est mis explicitement sur un processus continu de découverte de médicaments. À tout moment, les patients peuvent être randomisés entre un certain nombre de nouveaux traitements et un groupe témoin. Cependant, tous les traitements ne sont pas nécessairement au même stade d'évaluation. De nouveaux médicaments peuvent être ajoutés à tout moment (contrairement à la méthodologie MAMS) ; certains médicaments peuvent passer les différents obstacles et d'autres peuvent être abandonnés (58). Ce design est utilisé pour les phases II.

Cette méthodologie pourrait être confondue à tort avec la MAMS cependant :

- ✓ Le but de ce design est de choisir le traitement le plus prometteur et non la comparaison simultanée de plusieurs traitements ;
- ✓ L'accent est misé sur la découverte continue de nouveaux traitements candidats et non uniquement sur les règles d'arrêt « utilité » ou « futilité » ;
- ✓ Dans le modèle MAMS, les critères de poursuite sont basés sur la valeur critique d'un test statistique, dans le modèle "pick a winner" ; on recherche une amélioration pré spécifiée des résultats indépendamment de la signification (58).

✓

1.3.1. Exemple d'un essai « pick the winner » dans la leucémie myéloïde chronique (54) :

“Applicability of a “Pick a Winner” trial design to acute myeloid leukemia “(58) (AML16 trial)

La leucémie Aigüe Myéloïde (LAM) chez les personnes âgées comporte plusieurs obstacles thérapeutiques car ces patients ne sont pas toujours considérés aptes à recevoir un traitement intensif au vu des résultats médiocres dans cette population de patients et il est peu probable que de petits bénéfices soient cliniquement et économiquement valables.

Afin d'établir une norme de base en matière de soins, l'étude britannique Leukemia Research Fund (aujourd'hui Leukemia and Lymphoma Research) sur la LAM14 a révélé que l'ARACYTINE® ('Ara-C) à faible dose (LDAC) était supérieure aux meilleurs soins de soutien avec hydroxyurée intermittente, sans augmentation de la toxicité ou des soins de soutien. Le bénéfice en termes de survie était toutefois limité aux 18% de patients qui ont obtenu une rémission complète. Par conséquent, étant donné le type d'agents thérapeutiques à l'étude, la réponse complète (RC) a été choisie comme critère d'évaluation précoce significatif et comme substitut approprié de la survie dans l'étude pick a winner (58).

L'essai AML16 a duré cinq ans (2006-2011).

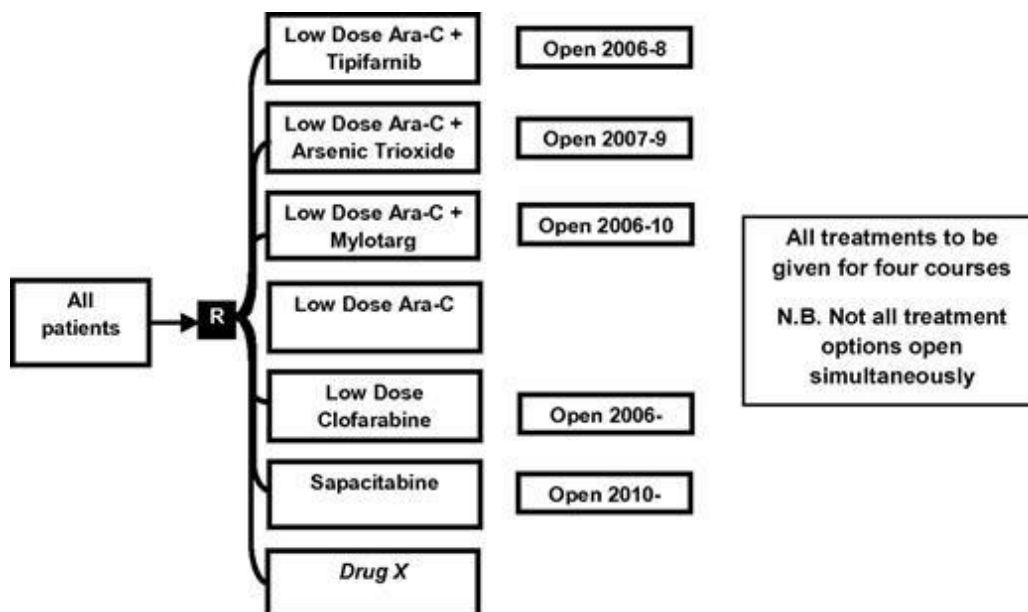


Figure 10 : design essai AML16

Les objectifs de l'étude étaient les suivants (58) :

- La survie globale ;
- Obtention d'une rémission complète et raisons de l'échec ;
- Durée de la rémission, taux de rechute et décès ;
- Toxicité hématologique et non hématologique ;
- Besoins en soins de soutien (et autres aspects de l'économie de la santé).

Les critères de poursuite de l'étude ont été définis ainsi : pour dépasser 50 patients par bras, une amélioration de 2,5 % des taux de rémission était requise ; et ceux qui satisfaisaient ensuite à l'exigence d'une différence de 7,5 % des taux de rémission après 100 patients par bras ont progressé vers une étude complète de 200 patients par bras avec la survie comme critère principal. Au début de l'étude AML16, 108 patients avaient déjà été recrutés pour une comparaison entre LDAC et LDAC plus GO dans le cadre de l'étude AML14. Le comité de surveillance des données et d'éthique (DMEC) a appliqué le critère initial défini ici et a recommandé la poursuite de cette randomisation sur la base d'une différence observée dans les taux de rémission. Les résultats de l'étude AML14 ont été conservés en aveugle en attendant la fin du recrutement dans l'étude AML16. Deux options, LDAC plus trioxyde d'arsenic et LDAC plus tipifarnib, n'ont pas passé le cap du critère initial de poursuite (58) et ont donc été fermées et rapportées. LDAC versus LDAC plus Mylortag et LDAC versus clofarabine ont tous deux passé les deux points d'analyse intermédiaires et sont passés à un essai complet de 400 patients. Pour remplacer les bras qui avaient été fermés, une évaluation de l'analogue nucléosidique Sapacitabine a été introduite en 2010(58).

1.3.2. Avantages et inconvénients d'un design « pick the winner »

- **Avantages (58)**
 - Possibilité d'ajouter de nouveaux traitements dans un programme continu par modification du protocole ;
 - Vérification rapide du résultat, ou d'un substitut significatif ;
 - Exigence que la différence minimale cliniquement pertinente soit relativement importante ;
 - Évaluation après une petite proportion (par exemple, un quart et une moitié) du nombre requis de patients ou d'événements Critères de poursuite appropriés ;
 - Comparaison entre les bras expérimentaux possible ;
 - Moins de demande d'AMM ;
 - Rapidité

- **Inconvénients**

- Possible biais d'immortalité dans le bras contrôle ;
- Complexité opérationnelle ;
- Chronologie : certaines étapes sont bloquées car les analyses sont fondées sur la date plutôt que sur l'événement ;
- Recrutement complexe ;
- Perte de puissance du fait de l'accumulation d'analyses intermédiaires car ajout possible d'autres bras.

1.4.1. Phase II et III combinées

1.4.1. Descriptif des essais phase II/III combinée

La méthodologie de phase II/III combinée ou « seamless design » est souvent utilisée dans l'étude de maladies rares, on la nomme également « test de combinaison ». Développée au début des années 2000 (2007)(59) ; elle permet de réaliser les phases II et III dans le cadre d'un seul essai. Dans l'exemple ci-dessous, dans la première étape de la méthodologie (phase II), les patients sont affectés par randomisation à l'un des trois bras de traitements A, B ou C, C étant le traitement contrôle (41) :

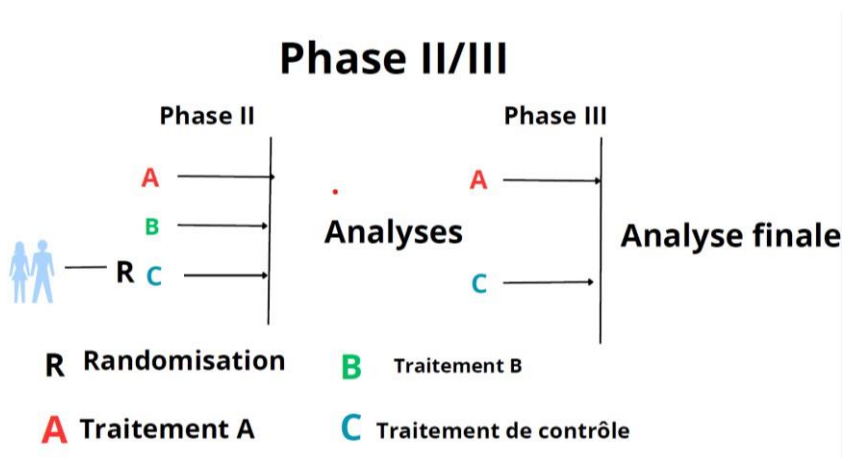


Figure 11 : méthodologie phase II/III

A l'issue de la première étape (phase IIb), la survie sans progression (SSP) des bras de traitements A et B est comparée. Le bras de traitement le moins efficace est abandonné. L'autre bras de traitement est alors conservé dans la deuxième étape (phase III), au cours de laquelle l'efficacité du bras de traitement conservé est comparée à celle du bras de traitement standard(41).

1.4.2. Exemple d'un essai phase II/III combinée

Etude Brightline-1” **A Study to Compare BI 907828 With Doxorubicin in People With a Type of Cancer Called Dedifferentiated Liposarcoma**” (60) promue par le laboratoire Boehringer Ingelheim.

Cette étude est ouverte depuis mars 2022 aux personnes atteintes d'un type de cancer appelé liposarcome dédifférencié. Les personnes atteintes d'un liposarcome avancé, âgées de 18 ans ou plus et ne recevant aucun autre traitement contre le cancer peuvent participer.

Le but de cette étude est de comparer un médicament appelé BI 907828 à la doxorubicine chez des personnes atteintes de liposarcome. Le BI 907828 est un inhibiteur de MDM2 en cours de développement pour traiter le cancer. La doxorubicine est un médicament déjà utilisé pour traiter le liposarcome.

Pendant l'étude, les participants reçoivent soit le BI 907828, soit la doxorubicine. Toutes les 3 semaines, les participants prennent le BI 907828 sous forme de comprimés ou la doxorubicine sous forme intra-veineuse. Les participants peuvent passer au traitement par le BI 907828 s'ils n'ont pas bénéficié du traitement par la doxorubicine. Le critère principal de jugement est la survie sans progression. A la fin de la phase II ; une analyse intermédiaire sera réalisée afin de sélectionner la dose finale du BI 907828 avec laquelle la phase III aura lieu (60).

1.4.3. Avantages et inconvénients de la méthodologie de phase II/III combinées(41)

- **Avantages**
 - Les deux étapes sont conduites séparément et combinées en un résultat de test ;
 - Réduction de la durée d'exposition des patients ;
 - Relativement flexible ;
 - Utilisation efficace des ressources en patients.

- **Inconvénients**

- Méthode statistique complexe ;
- Interruption du recrutement entre les phases II et III ;
- Complexe sur le plan logistique ;
- Difficultés pour les études ayant des critères d'évaluation à long terme ;
- Réduit l'exposition des patients (pas toujours bénéfique) ;
- Des « signaux » (positifs ou négatifs) peuvent être perdus dans la combinaison ;

2. Nouvelles méthodologies intégrant la médecine de précision

2.1. Baskets trials

Les « baskets » trials ou « essais paniers » sont des études prospectives avec la particularité suivante : une ou plusieurs thérapies ciblées sur plusieurs types de maladies sont testées en même temps. Dans les paniers, il existe des critères d'éligibilité unifiés qui combinent des patients atteints de différentes maladies (par exemple, des critères multi-histologiques) dans un seul essai. Ces critères d'éligibilité sont généralement basés sur le facteur de risque prédictif du patient. Le facteur de risque prédictif est généralement basé sur le mécanisme d'action de la molécule d'intérêt car il est difficile d'évaluer l'efficacité de cette dernière et de prédire si le patient répondra à une intervention spécifique (61) . Ce design est beaucoup utilisé dans les essais cliniques oncologiques.

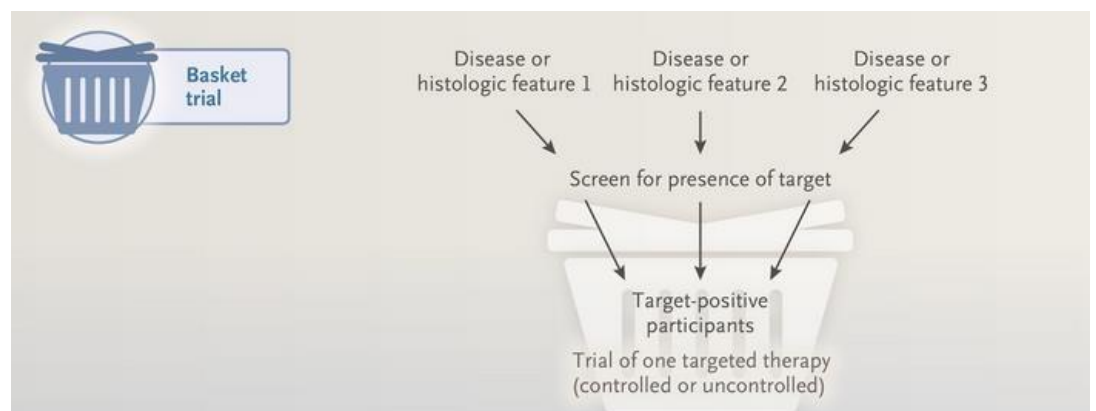


Figure 12 : design basket trials

(62)

2.1.2. Exemple d'essai basket "Trial of Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients with HER2 Amplified or Mutant Cancers" by Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech, Inc.

Il s'agissait d'un essai de phase 2 sur un panier pour évaluer si l'ado-trastuzumab emtasine pouvait obtenir une réponse antitumorale dans le traitement des maladies avec le marqueur tumoral HER2 (épiderme humain). L'ado-trastuzumab emtasine, est un médicament approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le cancer du sein métastatique HER2-positif. Il est ainsi supposé induire une réponse anti-tumorale chez les personnes atteintes de cancers avec HER2-amplifié/mutant, indépendamment de leur histologie. La molécule a été évaluée dans les cancers avancés colorectaux, du poumon, de l'endomètre, des glandes salivaires, des voies biliaires, de l'ovaire, de la vessie, et d'autres cancers. (61) Les réponses au traitement ont été observées dans les cohortes ovaires ; poumon ; endométriaux et glandes salivaires (63).

NCT02675829 - Trial of Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With HER2 Amplified or Mutant Cancers

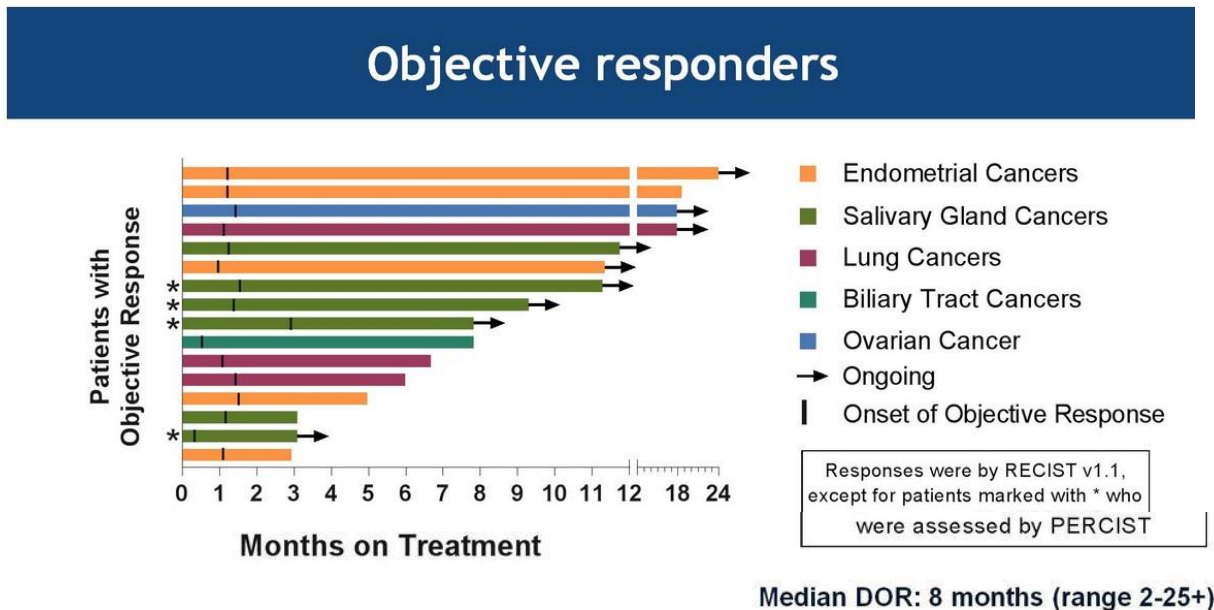


Figure 13 : résultats de l'essai présentés à ASCO 18(61)

2.1.3. Avantages et inconvénients des essais baskets

- **Avantages**

- Les patients recrutés dans un essai collectif sont atteints de plusieurs maladies avec un marqueur commun ;
- Des sous-groupes de patients peuvent être définis sur la base de sous-types de maladies présentant un ou plusieurs facteurs de risque communs ;.
- Il est courant que les essais collectifs aient une seule intervention qui est ciblée sur la base du facteur de risque unificateur ;
- L'affectation de l'intervention peut ou non être déterminée par randomisation ;
- Gain de temps

- **Inconvénients**

- La détermination du choix du groupe de contrôle peut être difficile car plusieurs maladies sont étudiées ;
- S'il existe différentes normes de soins établies entre maladies étudiées, un groupe de contrôle commun peut ne pas être réalisable ;
- Limites en ressources humaines et économiques

2.2. Umbrella trials

Les essais umbrella ou « parapluies » sont à l'inverse des baskets trials, des études prospectives où de multiples thérapies sont testées pour une seule maladie en fonction des biomarqueurs prédictifs ou d'autres facteurs de risques prédictifs pour le patient.

Une seule maladie est stratifiée en plusieurs en plusieurs sous-groupes, l'éligibilité à chaque bras d'intervention étant l'admissibilité à chaque groupe d'intervention ,définie par le mécanisme d'action de l'intervention (61).



**Figure 14 : design
Umbrella trial
(64)**

Umbrella Trials

- An umbrella (cancer type) can have multiple ribs (genetic mutations)
- E.g. Lung-MAP Study

Precision medicine and trials.

2.2.1. Exemple d'essai umbrella : « plasma MATCH »

L'étude « **plasma MATCH** » promue par the Institute of Cancer Research, United Kingdom est un essai parapluie évaluant cinq thérapies différentes pour le cancer du sein avancé. Les thérapies ont été stratifiées en cinq groupes de traitement basés sur la base de leur signaturemoléculaire.

Ces cinq sous-groupes comprenaient des patientes atteintes du cancer du sein présentant :

- Une mutation du gène ESR1 (récepteur d'œstrogène 1) = groupe A ;
- Une mutation HER2 = groupe B ;
- Une mutation de l'AKT (protéine kinase B spécifique de la sérine/thréonine = groupe C ;
- Une activation de l'AKT = groupe D ;
- Un statut triple-négatif = groupe E.

Les patientes du groupe A ont reçu une dose prolongée de fulvestrant, un régulateur des récepteurs d'œstrogènes (500 mg toutes les 2 semaines). Les patientes dans le groupe B recevaient un inhibiteur de la tyrosine kinase HER(neratinib) et ont également reçu du fulvestrant si elles présentaient une co-mutation des récepteurs. L'inhibiteur d'AKT AZD5364 plus le fulvestrant, ont été administrés au groupe C tandis que les patientes du groupe D n'ont reçu que ledit inhibiteur. Dans le groupe E ont eu l'inhibiteur de la poly (ADP) plus olaparib.

Les patients des cohortes A et D n'ont pas eu de réponses au traitement et les résultats ne sont pas encore disponibles pour le groupe E (61) (65).

2.2.2. Avantages et inconvénients des essais umbrella

- **Avantages** (61)

- Les patients d'un essai parapluie ont généralement la même maladie ;
- Les facteurs de risque sont utilisés pour stratifier les patients en plusieurs sous-groupes ;
- Par rapport aux essais en panier, il peut être plus facile de choisir le groupe témoin pour les essais parapluie. Parce qu'il y a une seule maladie est étudiée : la norme de soins existante (ou le placebo, s'il n'y a pas de soins établis) pour la maladie étudiée peut être utilisé comme contrôle pour tous les sous-groupes ;
- Gain de temps.

- **Inconvénients** (61)

- Les essais parapluie comportent plusieurs interventions, l'affectation des interventions étant déterminée en fonction du facteur de risque ;
- Besoin d'un grand nombre de patients pour la même maladie (66) ;
- Différents biomarqueurs de crédibilité (66) ;
- Limites humaines et économiques.

II. Intérêt des nouvelles méthodologies

1. Comparaison avec les méthodologies classiques : exemple des essais cliniques en cancérologie

L'oncologie est un des principaux secteurs de la recherche clinique car selon les données de l'IARC, on estime qu'en 2020, l'incidence mondiale (nouveaux cas diagnostiqués) du cancer était d'environ 18,6 millions et que sa prévalence mondiale (personnes atteintes et vivantes) à 5 ans est d'environ 44 millions. Cette maladie est la seconde cause de mortalité après les maladies cardio-vasculaires. Elle a entraîné, en 2015, 8.8 millions de décès, soit 17% de l'ensemble des décès (67). Ces chiffres reflètent une augmentation de l'incidence d'environ 19%, et de 18% pour la mortalité depuis 1990(68). Il est donc nécessaire de faciliter l'accès aux thérapies innovantes aux patients ou d'étendre l'AMM des traitements existants.

1.1. Le temps

Un essai clinique au design classique prend en moyenne 8 voire 10 ans contre un essai au design adaptatif qui met en moyenne 4 ans (69). Les méthodologies adaptatives permettent ainsi un gain de temps notamment lors des phases précoces (phase I et II) : les patients sont exposés moins longtemps à des risques grâce aux règles d'arrêt mais également des élargissements d'AMM plus rapides pour les molécules. Par exemple, l'olaparib (LYNPARZA®) chef de file des inhibiteurs de PARP (thérapie ciblée) a eu en 6 ans l'élargissement de ses champs thérapeutiques (70) :

- Cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (1 ou 2) et répondant à une chimiothérapie à base de platine (juin 2015).
- Cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2 (décembre 2019).
- Traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire avec une mutation BRCA et qui ont répondu à une première ligne de chimiothérapie (décembre 2019).
- Patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine (décembre

2020).

- Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (février 2021).
- En association au bévacizumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes *BRCA1/2* et/ou une instabilité génomique (avril 2021).
- En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération (mai 2021).
- En monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (janvier 2023).

Contrairement au cyclophosphamide (agent alkylant de la famille des moutardes azotées) dont l'AMM initiale avait été obtenue pour les cancers hématologiques dans les années 60, a obtenu l'extension de son AMM dans le cadre des cancers solides près de quarante ans plus tard (71). (71) Les essais étaient dirigés en design parallèle.

1.2.Précision

Les design Umbrella et Baskets ont notamment contribué à la médecine de précision : le traitement est basé sur les caractéristiques du patient (mutations ou comorbidités). Ce sont des « master protocols » autrement dit des protocoles conçus pour répondre à de multiples questions : ils impliquent une ou plusieurs interventions dans plusieurs maladies ou une seule maladie, telle que définie par la classification actuelle des maladies, avec plusieurs interventions, chacune ciblant une population ou un sous-type de maladie particulier défini par un biomarqueur. (62) par exemple, une des chimiothérapies classiques du cancer du poumon non à petite cellule est à base de sels de platine, ces derniers agissant comme des alkylants (67). Dans l'essai basket CHRYSLIS du laboratoire JANSSEN, il a été démontré que,

l'anticorps bispécifique amivantamab et l'inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) de troisième génération lazertinib ont atteint un taux de réponse globale (TRG) de 100 % dans le groupe de patients atteints du cancer du poumon non à petite cellule à mutation R-EGF naïfs de traitement (72) : les patients évitent ainsi l'exposition prolongée d'une chimiothérapie à laquelle ils ne seraient potentiellement pas répondeurs.

1.3.Comparaison inter designs

Comparons le design classique parallèle avec les méthodologies adaptatives (l'essai en cross-over n'est pas réalisable en cancérologie car maladie chronique non stable).

Tableau 3 : comparaison inter design

Design	Avantages	Inconvénients
Parallèle	-Simplicité ; -Possibilité d'analyse simultanée sur divers traitements ; -Biais statistiques bien contrôlés ; -Comparaison entre bras de traitements aisée Adapté pour les essais portant sur une seule pathologie (étude relation dose effet optimale car étude prolongée et continue)	-Nécessité d'un plus grand nombre de sujets pour une puissance donnée des tests statistiques par rapport aux autres plans expérimentaux : la variabilité des résultats entre les groupes de sujets pris au hasard est maximale, or l'efficacité des tests de comparaisons statistiques est inversement proportionnelle à la variabilité totale des groupes. - Difficulté du suivi sur le long terme : durée, perdus de vue - Complicé de passer à un cross-over voire impossible si plusieurs bras de traitements -Non applicable si espérance de vie limitée
Séquentiel	-Gain de temps pour les essais précoces et les Objectifs à court terme -Ajustement aisé de β ou α -Limite l'exposition des patients	-Biais statistiques ou opérationnels - Difficulté à garantir l'intégrité des données - Baisse de la puissance due aux analyses intermédiaires comparatives
MAMS	-Moins de patients requis -Temps d'étude réduit -Moins de demandes d'AMM	Caractéristiques opérationnelles : du fait de la complexité de cette approche, elle peut être difficile à gérer et nécessite beaucoup de simulations lors de sa conception. -Nombre de patients requis : Cela dépend des caractéristiques opérationnelles, mais si des bras sont ajoutés en cours d'essai, il peut être difficile de prévoir le budget et les contraintes réglementaires. - Durée de l'essai : si des bras sont ajoutés, il devient difficile de prévoir quand l'essai sera arrêté -Recrutement continu dans le bras de contrôle - : la méthodologie de l'essai ne permet pas les comparaisons entre les bras expérimentaux - Design difficile pour un essai précoce.

Pick the winner	-Rapidité -Moins de demandes d'AMM -Comparaison possible entre les bras expérimentaux -Possibilité d'ajouter de nouveaux traitement dans un bras via une MS -Exigence de la pertinence clinique de la différence minimale	- Possible biais d'immortalité dans le bras contrôle - Complexité opérationnelle - Chronologie : certaine étapes sont bloquées car les analyses sont fondées sur la date plutôt que sur l'événement - Recrutement complexe - Perte de puissance du fait de l'accumulation d'analyses intermédiaires car ajout possible d'autres bras
II/III	-Etapes conduites séparément et combinées en un résultat. -Limite la durée et l'exposition des patients -Relativement flexible -Utilisation efficace des ressources en patients	-Méthode statistique complexe -Interruption du recrutement entre les phases II et III -Complexe sur le plan logistique -Difficultés pour les études ayant des critères d'évaluation à long terme - Réduit l'exposition des patients (pas toujours bénéfique) -Des « signaux » (positifs ou négatifs) peuvent-ils être perdus dans la combinaison ?

Basket	- Les patients recrutés dans un essai collectif sont atteints de plusieurs maladies avec un marqueur commun - Des sous-groupes de patients peuvent être définis sur la base de sous-types de maladies présentant un ou plusieurs facteurs de risque communs. - Il est courant que les essais collectifs aient une seule intervention qui est ciblée sur la base du facteur de risque unificateur. - L'affectation de l'intervention peut ou non être déterminée par randomisation. - Gain de temps	- La détermination du choix du groupe de contrôle peut être difficile car plusieurs maladies sont étudiées - S'il existe différentes normes de soins établies entre maladies étudiées, un groupe de contrôle commun peut ne pas être réalisable - Limites en ressources humaines et économiques - Phase 3 difficilement réalisable - Ciblage d'une seule mutation
Umbrella	- Les patients d'un essai parapluie ont généralement la même maladie. - Les facteurs de risque sont utilisés pour stratifier les patients en plusieurs sous-groupes (stratification des patients) - Par rapport aux essais en panier, il peut être plus facile de choisir le groupe témoin pour les essais parapluie. Parce qu'une seule maladie est étudiée : la norme de soins existante (ou le placebo, s'il n'y a pas de soins établis) pour la maladie étudiée peut être utilisé comme contrôle pour tous les sous-groupes. - Gain de temps	- Les essais parapluie comportent plusieurs interventions, l'affectation des interventions étant déterminée en fonction du facteur de risque. - Besoin d'un grand nombre de patients - Différents biomarqueurs de crédibilité - Limites humaines et économiques - Phase 3 difficilement réalisable - Ciblage d'une seule mutation

Il en ressort les points suivants :

- **Avantages communs aux designs adaptatifs :**
 - Gain de temps ;
 - Réduction du nombre de demandes d'AMM (surtout design MAMS et Pick a Winner) ;
 - Limite l'exposition des patients à des toxicités inutiles (II/III, méthodologie séquentielle) ;
 - Diminution du NSN.

- **Inconvénients communs aux méthodologies adaptatives**

- Complexité opérationnelle ;
- Limitation d'exposition aux traitements pas toujours bénéfique (exemple avec l'immunothérapie effets rémanents jusqu'à un an après) ;
- Limites en ressources humaines et financières ;
- Complexité statistique ;

2. Application des méthodologies adaptatives dans d'autres pathologies

Comme vu dans la partie II, les designs séquentiels et MAMS sont utilisés dans des aires thérapeutiques autres que le cancer. Nous avons recherché différents domaines d'application des autres designs.

2.1. Design Pick the winner : angiologie

- ***Etude SATELLITE : Traitement des formes réfractaires de GPA Essai multicentrique phase II randomisée en ouvert, stratégie « Pick the winner » (73)***

Ce projet institutionnel dont le promoteur est l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille a ouvert en 2022. La Granulomatose avec polyangéite (GPA) est une maladie inflammatoire de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite) qui touche principalement les petits vaisseaux, en particulier au niveau ORL, rénal, pulmonaire et nerveux (73). Cette maladie est rare (moins de 1 pour mille de personnes atteintes). Parmi les symptômes, on retrouve de la fièvre et d'importantes douleurs. L'objectif de cette étude est d'identifier la stratégie thérapeutique la plus prometteuse pour les patients ayant une GPA avec une réponse inadéquate au traitement de référence (corticoïdes à forte dose pendant un an et demi associés ou non à des immunosuppresseurs comme le méthotrexate par exemple (73)) (74).

Le design est le suivant (les traitements expérimentaux seront associés à un schéma de décroissance de corticothérapie). (74) :

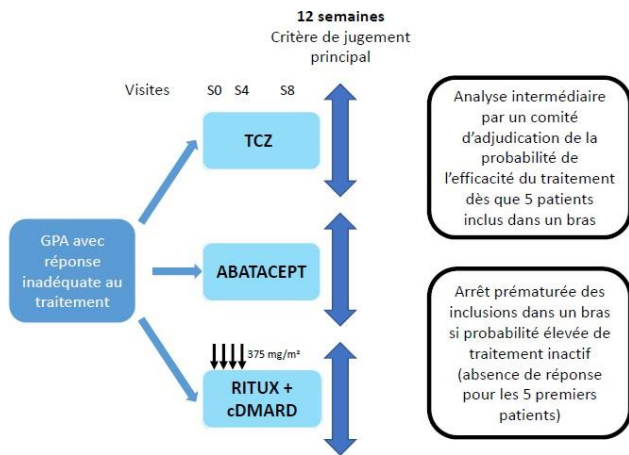


Figure 15 : design étude SATELLITE

Les patients pouvaient être inclus dans l'étude s'ils :

- Présentaient un diagnostic de GPA ;
- Avaient des symptômes attribuables à une manifestation active de La GPA ;
- Ne répondaient pas au traitement de référence comprenant de l'endoxan et/ou du rituximab.

Le critère de jugement principal était un critère combiné : Rémission ou réponse au traitement à S12. La rémission se définit comme une absence d'activité de la maladie attribuable à une GPA active (L'activité de la maladie peut correspondre à la vascularite ou à des manifestations granulomateuses). La réponse correspondrait à une diminution $\geq 50\%$ de l'activité de la maladie sans nouvelle manifestation.

Le nombre de patients prévu est de 42 patients au maximum avec 14 patients par bras. L'étude impliquera 50 centres, une durée d'inclusion de 3 ans et une durée de participation de 1 an par patient. Considérant un Risque $\alpha = 5\%$ et une puissance de 90% les calculs prévoyaient une 1^{ère} analyse à 5 patients et l'arrêt du bras de traitement en l'absence de réponse en considérant un traitement inactif si la probabilité de réponse à S12 est inférieure ou égale à 5% et un traitement actif et prometteur si la probabilité de réponse à S12 est supérieure ou égale à 40%.

Ce design se rencontre également dans les domaines suivants :

- ✓ Urgences sanitaires : COVID-19, Cholera, Ebola par exemple
- ✓ VIH
- ✓ Essais cliniques sur les vaccins

2.2. Phase II et III combinées

Nous traiterons de trois aires thérapeutiques : l'infectiologie, la psychiatrie et la neurologie.

✓ **Infectiologie: Vaccin Pfizer-BioNTech (BNT162b2) (75)**

Pour rappel, Le vaccin Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 est un vaccin à ARNm qui a été développé pour endiguer la pandémie de COVID-19. L'étude de phase II a été menée sur un groupe de participants comprenant des adultes et des enfants, avec un accent particulier sur les adultes âgés et les personnes présentant des comorbidités. Les objectifs de cette phase étaient de déterminer la réponse immunitaire, les effets secondaires possibles et la posologie optimale pour les différents groupes d'âge pendant 28 jours. Les objectifs atteints, le passage à la phase III a suivi.

Phase III : L'étude de phase III a été réalisée sur un plus grand groupe de participants (environ 43 000 personnes), répartis en deux groupes : un groupe recevant le vaccin et un groupe recevant un placebo. L'objectif principal de cette phase était d'évaluer l'efficacité du vaccin pour prévenir la COVID-19 et ses complications, en comparant les résultats entre les deux groupes.

Résultats : Les résultats de l'étude de phase III ont montré que le vaccin Pfizer-BioNTech avait une efficacité globale d'environ 95% pour prévenir la COVID-19, avec une sécurité et une tolérabilité acceptables. Sur la base de ces résultats, le vaccin a été approuvé pour une utilisation d'urgence par la FDA, l'EMA et d'autres agences de régulation dans le monde entier.

La rapidité et la flexibilité statistique de ce design permet son application en situation sanitaire urgente.

- ✓ **Psychiatrie** : Eskétamine (SPRAVATO®) pour la dépression majeure résistante au traitement (76)

L'eskétamine est un antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), une nouvelle approche dans le traitement de la dépression majeure.

Phase II : Dans cette phase, l'eskétamine a été administrée à un groupe de participants souffrant de dépression majeure résistante au traitement. Les chercheurs ont évalué l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la posologie optimale du médicament.

Phase III : L'étude de phase III a été réalisée sur un plus grand groupe de participants atteints de dépression majeure résistante au traitement. L'objectif principal de cette phase était d'évaluer l'efficacité de l'eskétamine par rapport à un placebo, tout en continuant à surveiller les effets secondaires et la tolérabilité.

Résultats : Les résultats des essais cliniques de phase II/III ont montré que l'eskétamine était efficace pour réduire les symptômes de la dépression majeure résistante au traitement, avec une réponse rapide et une sécurité acceptable. Sur la base de ces résultats, l'eskétamine a été approuvée par la FDA en 2019 pour une utilisation chez les patients adultes atteints de dépression majeure résistante au traitement, sous la forme d'un spray nasal.

✓ **Neurologie**

Essai DIAN-TU promoteur: Washington University School of Medicine « ***A Phase II/III Multicenter Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Platform Trial of Potential Disease Modifying Therapies Utilizing Biomarker, Cognitive, and Clinical Endpoints in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease*** » (77)

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la présence de dépôts amyloïdes dans les cellules nerveuses. Les essais cliniques évaluant les thérapies ciblant ces biomarqueurs sont jusqu'à présent négatifs à l'exception de l'aducanumab dans un essai clinique de phase III (étude EMERGE). Les pistes actuelles sont représentées par la prévention, avec la mise en place notamment d'une intervention chez des sujets asymptomatiques sur le plan cognitif mais présentant un ou des biomarqueurs (protéine Tau ; bêta-sécrétase). Cependant il est nécessaire de distinguer les formes sporadiques des formes génétiques (autosomiques dominantes ou marqueurs de susceptibilité génétique comme APOE-4 par exemple). L'essai DIAN-TU a pour but de déterminer la sécurité, la tolérance et les marqueurs d'efficacité du Gantenerumab et du Solanezumab chez des individus à haut risque d'avoir ou qui ont une mutation responsable

d'une maladie d'Alzheimer Autosomique Dominante (MAAD) causée par la mutation des gènes suivants : APP, PSEN1 or PSEN2(77).

Objectifs primaires (78) :

- Gantenerumab : La quantité de dépôts fibrillaire amyloïde mesurée [entre la première visite et 2 ans]
- Solanezumab : La concentration dans le liquide céphalorachidien (LCR) des isoformes d'A β . Précisément, l'effet des traitements sur la concentration dans le LCR d'A β 42 libre (augmentation/aucun changement) et la concentration dans le LCR d'A β 40 libre.

L'essai DIAN-TU a été lancé pour accélérer l'identification de médicaments efficaces pour la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes. En 2012, une étude de phase 2/3 en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo et « poolée », d'une durée de deux ans a commencé par tester deux médicaments : le solanezumab (un anticorps A β soluble) et le gantenerumab (anticorps A β anti-fibrillaire). L'étude est passée de la plateforme DIAN-TU à l'essai de prévention adaptative en 2014 à un essai de phase 3 de quatre ans sur les effets cognitifs, afin de déterminer si l'administration d'anticorps A β est efficace ou non. L'essai DIAN-TU est maintenant opérationnel dans 7 pays (Australie, Canada, France, Italie, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis), avec un total de 26 sites.

Le recrutement complet des deux premiers groupes de médicaments a été réalisé avec un taux d'évaluation élevé et un faible taux d'attrition. L'essai DIAN-TU était l'un des cinq essais en cours visant à prévenir ou à retarder l'apparition de la maladie (77).

Les inclusions se sont effectuées entre 2013 et 2015 en 2020, les premiers résultats sont disponibles : les objectifs principaux n'ont pas été atteints (79).

Les données de l'étude DIAN-TU présentaient des résultats décevants dans certaines études antérieures, mais les doses dans cette étude étaient jusqu'à quatre à cinq fois plus élevées et les chercheurs espéraient que cela s'avérerait plus efficace, comme cela a été le cas avec l'aducanumab de Biogen. Cependant, dans l'étude DIAN-TU, la très petite taille de l'échantillon et l'augmentation tardive des doses ont affecté les résultats de l'essai. Certains signaux positifs devraient émerger des résultats complets, (présentation lors de la conférence Advances in Alzheimer's and Parkinson's Therapies (AAT-AD / PD) à Vienne (79).

Les leaders d'opinion clés (KOL) interrogés par GlobalData ont expliqué que le solanezumab

reste en évaluation dans l'étude *Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's* (A4), qui cible les participants précliniques, les personnes cognitivement normales avec une accumulation de bêta-amyloïde (Aβ). Cette cible pourrait être particulièrement appropriée pour le traitement par le solanezumab (80).

En ce qui concerne le gantenerumab, les chercheurs estiment que ce médicament présente de nombreuses similitudes avec l'aducanumab. Il a été testé dans deux études chez des personnes présentant des symptômes précoces de la maladie d'Alzheimer et n'a pas semblé efficace pour l'ensemble du groupe d'étude. Cependant, dans un sous-groupe de personnes ayant atteint des concentrations plasmatiques plus élevées, il a semblé montrer un signal clinique et un bon engagement dans la cible. Une dose plus élevée de gantenerumab est actuellement étudiée dans deux essais, GRADUATE 1 et 2, qui ciblent les patients atteints de la MA symptomatique précoce, de sorte que les résultats concernant les troubles cognitifs légers et la MA légère sont attendus. (79)

2.3. Basket Trials (81)

59 essais cliniques basket portant sur les maladies neurodégénératives ont été identifiés. Dans ces essais, 39 molécules étaient évaluées, les plus courantes étaient les suivantes(81) :

Tableau 4 : molécules évaluées pour des essais Baskets en neurologie

Table 1 Characteristics of basket trials for symptomatic agents in neurodegenerative disorders

Drug	Number of trials	Goal of treatment	NDDs included
Alprazolam	1	Reduced anxiety	HD, AD
Amphetamine	1	Control of orthostatic hypotension	PD, MSA
Apomorphine	1	Pain control	CBD, PSP
Armodafinil	1	Improved attention, cognitive enhancement	PD, DLB
AVP-786	1	Reduced disinhibition	DLB, AD, PSP, HD, FTLD
AVP-923	2	Control of pseudobulbar affect	AD, PD, HD, ALS
Botulinum toxin	1	Reduction of rigidity	AD, FTLD
Cannabis	2	Improved sense of well-being, improved quality of life; reduction of pain, nausea, vomiting	PD, CTE, ALS
Carbidopa	1	Improved motor function	MSA, PD
Droxidopa	7	Improved motor and non-motor symptoms, increased blood pressure	PD, MSA, PSP
Entacapone	1	Improved motor function	MSA, PD
Incobotulinum Toxin A	2	Reduced salivary volume	PD, ALS, MSA, PSP
Intepirdine (RVT-101)	1	Improved gait	DLB, AD, PD
Lithium	1	Improved quality of life, reduced depression	CBD, PSP
LY31544207	1	Cognitive enhancement	DLB, PD
Memantine	2	Cognitive enhancement	PD, DLB, FTLD, ALS
Midodrine	4	Control of orthostatic hypotension	MSA, PD
MP-101	1	Reduction of dementia-related psychosis	AD, FTLD, PD, DLB
Nebivolol	1	Control of hypotension	MSA, PD
Nelotanserin	3	Reduced REM sleep behavior disorders, reduced visual hallucinations	PD, DLB
NYX-458	1	Cognitive enhancement	PD, DLB
Pimavanserin	2	Reduction of dementia-related psychosis with delusions and hallucinations	AD, PD, DLB, FTLD
Ramelteon	1	Improved sleep efficiency	HD, DLB, PD
Rimabotulinum toxin B	1	Reduced sialorrhea	PD, ALS

Abréviations présentes sur l'image :

Maladie neurodégénératives = NDDs

Maladie d'Alzheimer = AD

Sclérose Latérale amyotrophique = ALS

Maladie de Parkinson = PD

Démence aux corps de Lowy= LBD/ DLB,

Démence= PDD,

Dégénérescence lobaire frontotemporale =FTLD /FTD

Paralysie supra nucléaire progressive = PSP

Dégénérescence corticobasale = CBD,

Encéphalopathie traumatique chronique = CTE,

Maladie de Huntington =HD,

Atrophie du système multiple =MSA

Cette approche a permis d'évaluer les effets d'un seul traitement sur plusieurs affections neurodégénératives car le design basket permet d'évaluer simultanément les effets d'une thérapie ciblée sur différentes maladies qui partagent une caractéristique commune (biomarqueur, démographie...).

Les essais baskets peuvent souffrir de la petite taille des échantillons et d'une puissance limitée, ainsi que d'un nombre différent de chaque pathologie neurodégénérative dans l'essai. Il peut en résulter une capacité limitée à tirer des conclusions sur l'efficacité constante d'une thérapie.

Prenons le cas d'un essai sur la pimavansérine pour le traitement de la psychose liée à la démence comprenait cinq types de démence avec délires et hallucinations : l'essai a été conçu selon une méthode d'interruption aléatoire et a été alimenté par la réponse (par exemple, l'absence de rechute dans le groupe traité par rapport au groupe placebo). Un nombre suffisant de patients atteints de la MA et de la MP ont participé à l'essai pour permettre l'évaluation de sous-groupes. L'analyse bayésienne flexible des sous-groupes a été proposée comme un moyen d'optimiser l'interrogation des données tout en évitant les conclusions erronées. Des approches bayésiennes ont également été proposées pour optimiser la capacité à mettre fin à un essai pour cause d'absence d'efficacité ou d'efficacité convaincante. Des ajustements pour les caractéristiques des pathologies

neurodégénératives (progression lente, patients plus âgés, pathologie mixte, progression clinique hétérogène, réponse variable au traitement...) ont été effectués. Ils sont indispensables lors de la planification des essais baskets dans le domaine thérapeutique des maladies neurodégénératives (81).

Les biomarqueurs peuvent jouer un rôle essentiel dans les essais cliniques en confirmant des diagnostics tels que l'utilisation de l'imagerie amyloïde pour confirmer le diagnostic de l'Alzheimer ou l'utilisation d'études génétiques pour confirmer le diagnostic de la maladie de Huntington. Cependant, il faudrait attendre de voir les résultats sur le long terme afin de conclure sur la faisabilité du design basket pour les essais en neurologie (81).

2.4. Umbrella trial(82)

Un essai umbrella a été mené dans le VIH (ACTG A5288), ***“Third-line antiretroviral a therapy, including raltegravir (RAL), darunavir (DRV/r) and/or etravirine (ETR), is well tolerated and achieves durable virologic suppression over 144 weeks in resource-limited settings : ACTG A5288 strategy trial ”*** La résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse a été le principal déterminant de l'affectation au traitement dans cette étude (82).

Il s'agissait d'un essai multicentrique international visant à évaluer une troisième ligne d'antirétroviraux (raltegravir+darunavir+etravirine) chez des patients atteints du VIH1 en échec thérapeutique après une deuxième ligne sous inhibiteur de la protéase. En effet, la résistance aux traitements est un phénomène courant chez les patients séropositifs.

Après une exposition prolongée à une thérapie antirétrovirale défaillante, l'accumulation de la résistance aux médicaments est inévitable et réduit les futures options de traitement. Cette menace est surtout avérée dans les pays en voie de développement dont l'accès aux ressources est limité (notamment l'accès au screening moléculaire pour le profil de la résistance aux inhibiteurs de la transcriptase).

L'étude ACTG A5288 a recruté des participants dans 19 sites urbains de Pays en voie de développement (PRFM) en Afrique (Kenya, Malawi, Afrique du Sud, Ouganda et Zimbabwe), en Amérique latine (Brésil, Haïti et Pérou) et en Asie (Inde et Thaïlande) au cours de la période 2013-2015, avant la mise à disposition du dolutégravir (DTG). L'étude A5288

comprenait l'évaluation de schémas thérapeutiques de troisième intention contenant du DRV/plus raltegravir (RAL) avec l'un ou l'autre des INTI chez les patients en échec virologique avec leur schéma thérapeutique de deuxième intention à base d'IP et présentant une résistance aux IP et/ou une résistance à plusieurs INTI. La durée de l'étude était de 28 jours.

Design de l'essai

Les participants de l'étude ont été randomisés selon leur profil de résistance aux traitements :

- La cohorte A (pas de résistance au lopinavir boosté au ritonavir (LPV/r) et sensibilité à au moins un INTI) est restée sur son traitement de deuxième intention (cette cohorte est exclue des analyses).
- Les participants présentant une résistance au LPV/r et/ou aux INTI ont été affectés aux cohortes B ou C, des schémas comprenant le DRV/r et le RAL, avec soit l'ETR soit des INTI optimisés ont été prescrits à ces patients.
- Le meilleur régime de traitement a été élaboré à l'aide d'agents fournis par l'étude ou disponibles localement pour les patients de la cohorte D (profil de résistance le plus complexe).

257 Patients ont été inclus, chaque 24 semaine, une évaluation de la charge virale était faite.

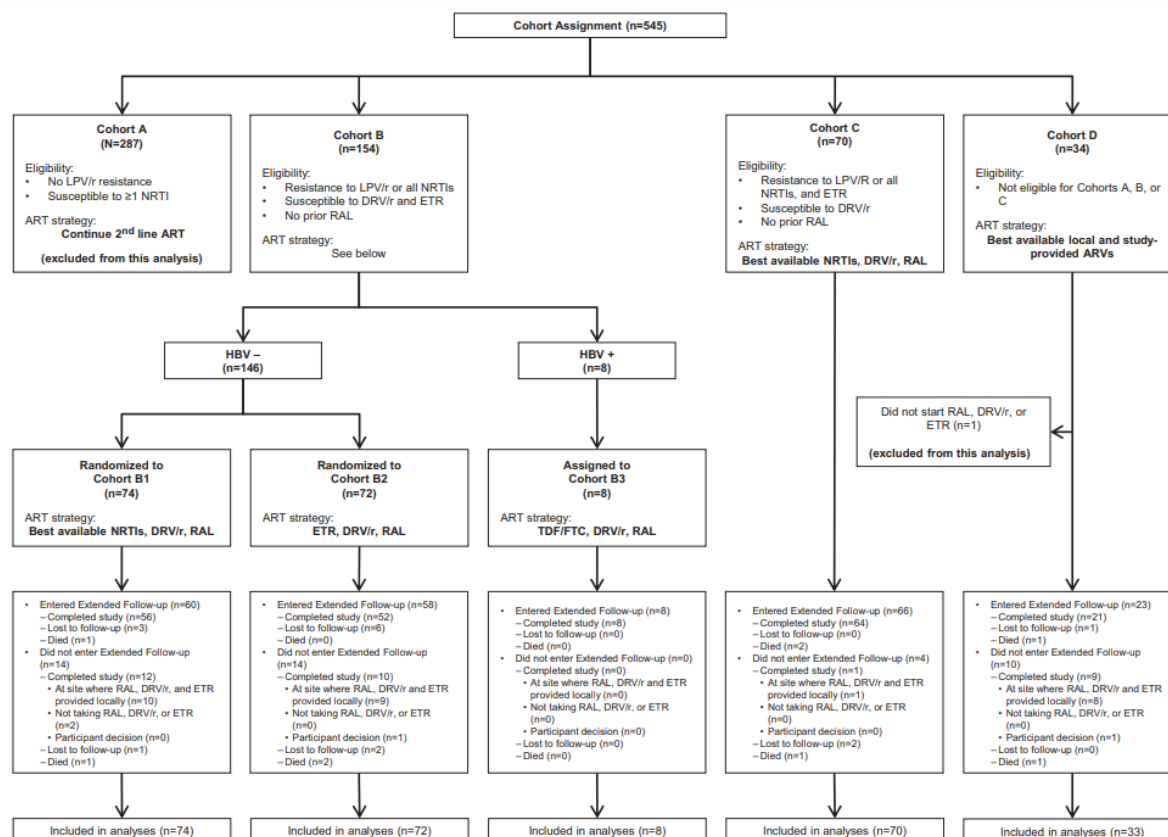


Figure 16 : Design de l'essai ACTG A5288

Résultats de l'essai

Sur 257 participants (38% de femmes), au début de l'étude, la numération médiane des CD4 était de 179 cellules/mm³ et l'ARN VIH1 de 4,6 log₁₀copies/ml. Le suivi médian était de 168 semaines ; 15 (6%) participants ont été perdus de vue et 9 (4%) sont décédés.

L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 à la semaine 168 depuis le début de l'étude était de 265 cellules/mm³ (95%IC [247 ;283]).

Cependant cette étude présente quelques limites : d'abord, le RAL, qui a été utilisé dans cette étude en raison de sa disponibilité au début de l'étude, est plus cher que le DTG générique et doit être administré deux fois par jour plutôt qu'une fois par jour. Deuxièmement,

les données sur les concentrations de médicaments et les tests génotypiques de résistance aux médicaments lors de la mesure de la charge virale dans le cadre du suivi étendu ne sont pas disponibles, : nous ne pouvons pas évaluer si la mesure de la charge virale était due à une mauvaise observance ou à l'émergence de nouvelles mutations. Cependant, la majorité (63%) des participants dont l'ARN du VIH1 était >200 copies/ml à la semaine 48 a rechuté à moins de 200 copies à la semaine 144, ce qui suggère des problèmes d'observance.

2.5.Exemple d'un biomarqueur candidat pour un possible ébauche pour des essais de typebasket et Umbrella en psychiatrie

“Using EEG-Guided Basket and Umbrella Trials in Psychiatry: A Precision Medicine Approach for Cognitive Impairment in Schizophrenia” (83)

Dans cette revue, un aperçu de ce à quoi pourrait ressembler un essai clinique type umbrella ou basket en utilisant une mesure d'électroencéphalographie translationnelle bien validée, appelée négativité du décalage (MMN), en tant que biomarqueur dans la schizophrénie (SZ) comme marqueur nous ait proposé.

La MMN est un indicateur fort de l'engagement des cibles et de la plasticité neuronale. Cela permettrait d'enrichir la population étudiée pour qu'elle bénéficie d'une intervention pro-cognitive. En outre, un tel essai permettrait de tester l'efficacité d'une nouvelle intervention, ne serait pas nécessairement limité par les critères traditionnels et serait pertinent pour de multiples maladies.

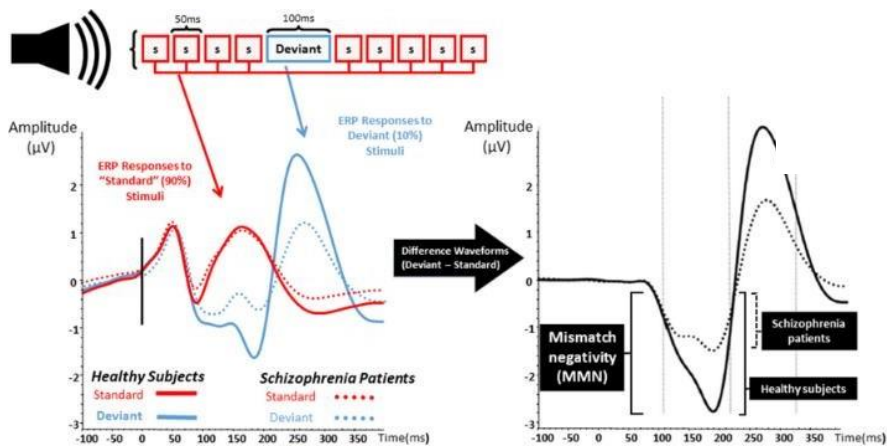


Figure 17 : négativité du décalage (MMN)

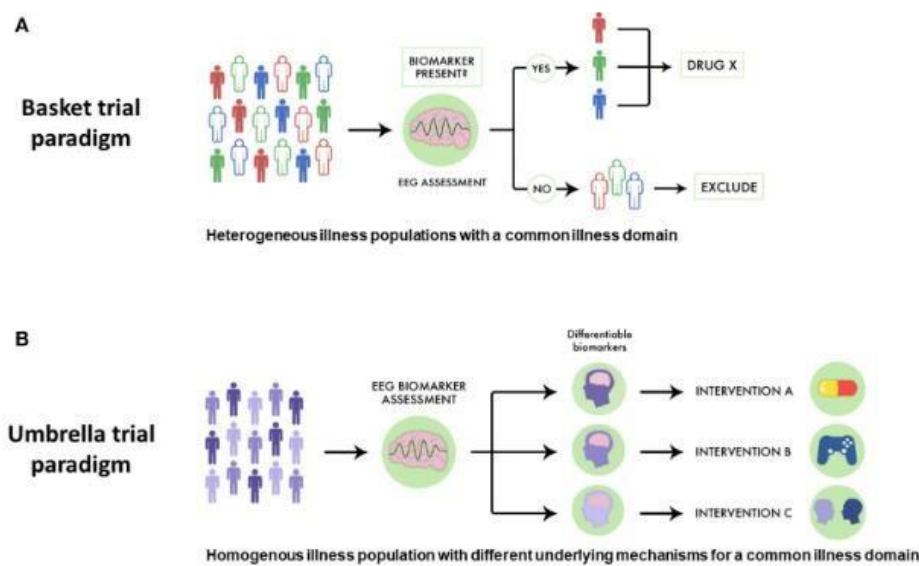


Figure 18 : potentiel essai umbrella et basket trial en psychiatrie

L'approche de la médecine de précision utilisant des biomarqueurs EEG pourrait contribuer à la découverte des médicaments ciblés sur des maladies psychiatriques telles que les troubles cognitifs. La drogue d'intérêt pour ce potentiel essai serait la mémantine. La mémantine est un antagoniste NMDAR non compétitif d'affinité modérée. On pense qu'elle se lie au même site que le magnésium, un bloqueur endogène du récepteur NMDA. Lors de la dépolarisation, la mémantine quitte rapidement le canal du récepteur NMDA. Ainsi, d'un point de vue fonctionnel, la mémantine bloquerait l'activation soutenue et pathologique des récepteurs NMDA, mais n'aurait pas d'effet sur l'activation physiologique.

En ce sens, la mémantine se distingue des autres antagonistes des récepteurs NMDA dont la cinétique de déblocage est plus lente.

Des méta-analyses ont suggéré que la mémantine est associée à une amélioration des tests

cognitifs tels que le Mini-Mental State Exam. Dans certains essais cliniques randomisés en double aveugle, la mémantine a été ajoutée à des médicaments antipsychotiques : cette association permettrait une réduction des déficits cognitifs, cependant, les résultats ne sont pas toujours positifs comme le démontre une étude sur l'amélioration cognitive après 12 mois de traitement par la mémantine : le bénéfice se perdrait après 52 semaines de cure.

Le recours à l'EEG permettrait d'améliorer les essais pragmatiques en adaptant les interventions au profil du patient. Dans le cadre d'un tel essai, les patients atteints de SZ et présentant une malléabilité auditive favorable pourraient bénéficier d'une triple chronothérapie (TCT) visant à améliorer leur audition, tandis que ceux dont la malléabilité MMN est équivoque ou médiocre pourraient respectivement recevoir des médicaments pro-cognitifs ou une thérapie comportementale spécialisée.

Ces nouveaux modèles d'essais ne sont pas sans limites. Premièrement, en raison de leur relative nouveauté, ces modèles n'ont pas encore été en psychiatrie, et il existe donc peu de précédents quant à la façon dont ces essais seraient organisés. Ces types de designs nécessitent une logistique plus lourde, des cohortes de patients plus importantes et ont un coût financier non négligeable. En outre, ces essais peuvent se heurter à des obstacles recruter suffisamment de patients présentant des profils de biomarqueurs spécifiques et éprouver des difficultés à équilibrer les bras de traitement. Les essais baskets et les essais parapluies en psychiatrie nécessiteraient de nouveaux cadres de collaboration, et nécessiteraient un soutien statistique et administratif nuancé. Malgré ces limites potentielles, l'utilisation de biomarqueurs dans les essais cliniques en psychiatrie peut améliorer notre compréhension actuelle des maladies psychiatriques, et créer un moyen supplémentaire de déterminer l'efficacité de nouvelles stratégies thérapeutiques. Tout comme le phénotypage moléculaire de divers cancers, les essais cliniques de type "basket" et "umbrella", guidés par la neurophysiologie, pourraient aider à "phénotyper l'EEG" des troubles cognitifs dans des maladies telles que la SZ. Ce qui nous suggère une nouvelle approche de la médecine de précision de nouveaux médicaments, mais aussi d'autres stratégies de réadaptation avec la TCT pour la SZ.

DISCUSSION

Outre les avantages et inconvénients déjà énoncé dans ce rapport, nous pouvons également réfléchir sur les autres aspects de ces schémas adaptatifs :

- Cas d'un essai international : les essais adaptatifs requièrent des moyens financiers et logistiques assez conséquents (budget, analyses génomiques, envois de kits...). Le lancement à l'international peut être difficile dans les pays en voie de développement. Les exclure des essais diminue le nombre de candidats potentiels et également le nombre de résultats exploitables.
- Facteurs extérieurs possibles : la « rapidité » du temps des essais aux designs adaptatifs limite l'exposition également des patients. Cela n'a pas toujours d'effet positif car l'étude de facteurs extérieurs pouvant interférer sur le long terme est également altérée.
- Budget imprévisible : ces nouveaux designs s'accompagnent également de contraintes financières : en effet le budget est difficile à prévoir à l'avance du fait des nombreux bras de traitements et de l'ouverture/fermeture des cohortes. Pour pallier à cela, on pourrait penser à faire plusieurs calendriers budgétaires (un par analyse intermédiaire par exemple) donc plusieurs grilles de surcoûts.
- Cas des essais baskets et Umbrella : si présence de plusieurs mutations chez le même malade (ex tp53 et MDM2 dans le cas de liposarcomes), ces designs ne seraient pas applicables. (Utilisation possible d'algorithme pour « prioriser » les mutations mais pas toujours réalisable).
- Management des centres :
 - Dans le cas d'un essai précoce avec des cohortes d'extension ou un design avec plusieurs bras on est finalement dans la situation où l'on a plusieurs sous-essais en un ce qui engendre une lourdeur extrême pour les ARCS. Un exemple de solution serait de répartir/ouvrir une cohorte par centre ou groupe Pathologique
Exemple : répartir/ouvrir une cohorte par centre ou groupe Pathologique
 - Communication : Faire des points réguliers avec les centres, mettre des référents chefs de projets pour l'équipe investigatrice. Il est donc primordial de faire des formations régulières avec les ARCS pour comprendre les difficultés du protocole et d'adapter les questionnaires

de faisabilité (ne pas se limiter qu'au plateau technique du centre).

- Réflexion sur les ressources humaines disponibles (recruter plus de personnes, pour les pays du tiers-monde : faire appel à des CRO pour la gestion sur site).
- Ces nouveaux schémas sont prometteurs dans plusieurs aires thérapeutiques mais il faut un renforcement de la phase IV pour l'étude des effets à longs terme (Pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie...).
- Ces schémas représentent beaucoup de progrès mais pas ils ne sont pas des solutions miracles = ils sont difficilement applicables dans les maladies chroniques stables là où cross-over reste la meilleure solution par exemple.
- Il faudrait repenser les processus réglementaires : dans cas d'un essai avec des cohortes d'extension, il faudrait le soumettre en nouvel essai s'il n'y pas de comparaison avec bras contrôle : possible perte de données et rendre l'archivage des données complexes.
- Les sponsors pourraient publier chaque résultat d'analyse intermédiaire et pas à la fin pour tenir au courant les centres et faciliter l'avancement (84)
- Informatique : la gestion serveurs dès le recueil des données doit être discutée en amont. Il faudrait également prévoir pour le cahier électronique, des versions papiers pour les pays du Sud et leur dédier un calendrier spécifique.
- Ces nouveaux designs devraient être introduits dans les formations afin de familiariser les futurs acteurs de la recherche clinique (M2 ; formation ARC...).
- Dans le cadre de la formation des équipes investigatrices, on peut s'aider de recommandations (par exemple pour les essais plateformes (séquentiel à plusieurs bras, pick the winner, les recommandations de l'ATELIERS DE GIENS 2022 sont disponibles) pour améliorer la gestion de ce type d'essai (84) (en annexe 2).

CONCLUSION

Cette thèse a permis de discuter de l'intérêt des méthodologies et designs adaptatifs dans les essais cliniques. Ils s'inscrivent parfaitement dans l'ère du contexte sanitaire inconstant ces dernières années (pandémies ; « épidémie des cancers » médecine de précision...).

Ces derniers sont très prometteurs en oncologie mais aussi dans d'autres aires thérapeutiques (cardiologie, neurologie, infectiologie, psychiatrie...) néanmoins, ils présentent également des limites :

- Complexité logistique et financière, complexité statistique et méthodologique ;
- Temps réduit pas toujours bénéfique ;
- Limite de la médecine de précision (basket et umbrella).

Ces designs adaptatifs ne sont pas des substituts absolus mais des alternatives idéales quand un design parallèle est caduc.

Nous avons pu également constater que le bon déroulement du management des études aux schémas adaptatifs nécessite un travail multidisciplinaire : du méthodologiste-biostatisticien aux centres investigateurs en passant par tous les acteurs de la chaîne (ARCS, chefs de projets, Pharmaciens, laboratoires).

La question des pays du Sud doit également être abordée lors de la réalisation de telles opérations cliniques afin d'avoir des résultats riches et encore plus réalistes.

Ce mémoire met également en évidence l'importance du rôle du pharmacien sur un sujet qui au premier abord semble être exclusivement du ressort de la médecine et de la biostatistique :

- ✓ Sur le plan réglementaire : validation ou invalidation des essais cliniques ou MZMS des produits expérimentaux de ces designs et prise en compte du nouveau règlement européen ;
- ✓ Médecine de précision : importance de la pharmaco-génomique ;
- ✓ Réalisation et interprétation des études pharmaco épidémiologiques que ces designs auront engendré ;
- ✓ Gestion de projets ;

Plusieurs pistes de réflexions sont alors envisageables pour l'harmonisation du déroulement des opérations cliniques à venir, cela nous amène à repenser la vision de la recherche clinique avec tous les outils qui se développent (intelligence artificielle, épigénétique...).

BIBLIOGRAPHIE

1. Thalidomide : Retour d'un médicament au passé sombre [Internet]. Culture Biologique Numérique. 2020 [cité 6 nov 2022]. Disponible sur : <https://bionum.univ-paris-diderot.fr/2020/02/14/thalidomide-retour-dun-medicament-au-passe-sombre/>
2. Tuskegee –un nom et toute une histoire [Internet]. Agence Science-Presses. [Cité 6 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2011/02/18/tuskegee-nom-toute-histoire>
3. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki [Internet]. [Cité 30 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-dhelsinki/>
4. Vanden Eynde JJ. COVID-19: An Update about the Discovery Clinical Trial. Pharmaceuticals. 14 mai 2020 ;13(5) :98.
5. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) • Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [Cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/>
6. Animaux utilisés à des fins scientifiques [Internet]. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. [Cité 15 nov 2022]. Disponible sur : <https://agriculture.gouv.fr/animaux-utilises-des-fins-scientifiques>
7. Arrêté du 1er février 2013 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements utilisateurs, éleveurs ou fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques et leurs contrôles - Légifrance [Internet]. [Cité 15 nov 2022]. Disponiblesur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000027037983>
8. Les bonnes pratiques cliniques de l'ICH E6 (R2) • Global Health Training Centre [Internet]. [Cité 30 sept 2022]. Disponible sur : <https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/les-bonnes-pratiques-cliniques-de-lich-e6-r2/>

9. Vanseymortier M, Thery J, Penel N. Évolution du cadre réglementaire de la recherche clinique. Bulletin du Cancer. Avr 2019 ;106(4) :389-94.
10. Le code de Nuremberg - 1947 | Hôpital Erasme [Internet]. [Cité 6 nov 2022]. Disponible sur:<https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/comite-d-ethique/consensus-ethiques/le-code-de-nuremberg-1947>
11. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (Loi HURIET-SERUSCLAT) - APHP DAJDP [Internet]. [Cité 30 sept 2022]. Disponible sur : <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/loi-n-88-1138-du-20-decembre-1988-relative-a-la-protection-des-personnes-qui-se-pretent-a-des-recherches-biomedicales-loi-huriet-serusclat/>
12. La Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 20 mai 2023]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/article/la-commission-nationale-des-recherches-impliquant-la-personne-humaine>
13. Les recherches biomédicales - APHP DAJDP [Internet]. [Cité 30 sept 2022]. Disponible sur :<http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/les-recherches-biomedicales/>
14. HERON AM. La loi Jardé en 4 minutes [Internet]. SoEpidemio. 2020 [cité 30 avr 2022]. Disponible sur : <https://soepidemio.com/2020/01/22/la-loi-jarde-en-4-minutes/>
15. ICH Official web site: ICH [Internet]. [Cité 30 sept 2022]. Disponible sur :<https://www.ich.org/>
16. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
17. Guide_professionnel-CPCHU-EC_20200117 : Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé.pdf.
18. RGPD : de quoi parle-t-on ? | CNIL [Internet]. [Cité 6 nov 2022]. Disponible sur :<https://www.cnil.fr/fr/rgpd-de-quoi-parle-t-on>

19. Tout sur le RGPD : Origine, Objectifs, sanctions, mise en conformité... [Internet]. Admaker TM. 2018 [cité 6 nov 2022]. Disponible sur : <https://admaker.fr/blog/tout-sur-rgpd-origine-objectifs-sanctions/>
20. Actualité - Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques des médicaments - ANSM [Internet]. [Cité 30 avr 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/entree-en-application-du-nouveau-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-des-medicaments>
21. L'essai clinique contrôlé randomisé – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [Cité 6 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/lessai-clinique-controle-randomise/>
22. Prends ta vitamine ! Ou comment soigner le scorbut ? [Internet]. 2017 [cité 11 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=i4tuUhCgNS4>
23. Harvard Mirador Viewer [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur : [https://iiif.lib.harvard.edu/manifests/view/drs:7748532\\$8i](https://iiif.lib.harvard.edu/manifests/view/drs:7748532$8i)
24. Snapshot [Internet]. [Cité 11 nov 2022]. Disponible sur : http://classiques.uqac.ca/classiques/bernard_claude/principes_medecine_exp/principes_introduction.html
25. Tremblay JM. Claude Bernard (1813-1878), Principes de médecine expérimentale (1858-1877) [Internet]. Texte. 2005 [cité 11 nov 2022]. Disponible sur : http://classiques.uqac.ca/classiques/bernard_claude/principes_medecine_exp/principes_introduction.html
26. Essai clinique. In : Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 12 nov 2022]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Essai_clinique&oldid=197935566#Histoire_des_essais_cliniques
27. Bothwell et Podolsky - 2016 - The Emergence of the Randomized, Controlled Trial.pdf [Internet]. [Cité 12 nov 2022]. Disponible sur : <https://scholar.harvard.edu/files/sinha/files/nejmp1604635.pdf>

28. ProbaAgreg1213-COURS3-Stat2.pdf [Internet]. [Cité 13 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.math.u-bordeaux.fr/~mchabano/Agreg/ProbaAgreg1213-COURS3-Stat2.pdf>
29. Chippaux JP. Comparaison et tests statistiques. In : Pratique des essais cliniques en Afrique[Internet]. Marseille : IRD Éditions ; 2017 [cité 13 nov 2022]. p. 145-53. (Didactiques). Disponible sur : <http://books.openedition.org/irdeditions/9929>
30. Dp_admin. Statistiques et essais cliniques : concepts fondamentaux [Internet]. EUPATIToolbox. 2015 [cité 12 nov 2022]. Disponible sur : <https://toolbox.eupati.eu/resources/statistiques-et-essais-cliniques-concepts-fondamentaux/?lang=fr>
31. Dp_admin. Statistiques et essais cliniques : concepts fondamentaux [Internet]. EUPATIToolbox. 2015 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur : <https://toolbox.eupati.eu/resources/statistiques-et-essais-cliniques-concepts-fondamentaux/?lang=fr>
32. Critères de Bradford Hill pour évaluer la causalité d'une association... [Internet]. ResearchGate. [Cité 13 nov 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Criteres-de-Bradford-Hill-pour-evaluer-la-causalite-dune-association-observee_tbl1_331978217
33. Dp_admin. Méthodologies des essais cliniques [Internet]. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 26 nov 2022]. Disponible sur : <https://toolbox.eupati.eu/resources/methodologies-des-essais-cliniques/?lang=fr>
34. Lambert. Définition IVRS et IWRS [Internet]. iwrs.fr. [Cité 28 mai 2023]. Disponible sur : <http://www.iwrs.fr/>
35. De la médecine factuelle à la médecine personnalisée. Résumés de la Revue Médicale de Liège/From Evidence Based medicine to personalised medicine. Abstracts from La Revue Médicale de Liège - ProQuest [Internet]. 2015 [cité 9 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.proquest.com/openview/867bb14015abf2286974121876050193/1?pq-origsite=gscholar&cbl=276223>

36. Dp_admin. Statistiques et essais cliniques : biais [Internet]. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur : <https://toolbox.eupati.eu/resources/statistiques-et-essais-cliniques-biais/?lang=fr>
37. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - État des lieux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cité 9 mai 2023]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1600564/fr/niveau-de-preuve-et-gradation-des-recommandations-de-bonne-pratique-etat-des-lieux
38. Lexique - Essai en groupes parallèles [Internet]. [Cité 16 nov 2022]. Disponible sur : <http://urcest.com/lexique/34-essai-en-groupes-paralleles>
39. Recherche clinique et épidémiologique - Avantages et inconvénients [Internet]. [Cité 27 nov 2022]. Disponible sur : https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod_resource/content/2/co/Avantages_Inconvenients.html
40. Recherche clinique et épidémiologique - Avantages et inconvénients d'un essai croisé [Internet]. [Cité 5 déc 2022]. Disponible sur : https://fad.univ-lorraine.fr/pluginfile.php/23863/mod_resource/content/2/co/Avantages_Essai_Croise.html
41. Dp_admin. Nouvelles approches des essais cliniques : méthodologies adaptatives [Internet]. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 5 déc 2022]. Disponible sur : <https://toolbox.eupati.eu/resources/nouvelles-approches-des-essais-cliniques-methodologies-adaptatives/?lang=fr>
42. Méthodologie séquentielle par groupes [Internet]. EUPATI Toolbox. [Cité 11 déc 2022]. Disponible sur : <https://toolbox.eupati.eu/glossary/methodologie-sequentielle-par-groupes/?lang=fr>
43. 32-Peter-Armitage-1975.pdf [Internet]. [Cité 11 déc 2022]. Disponible sur : <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2019/04/32-Peter-Armitage-1975.pdf>
44. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of

the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail. Sept 2013 ;15(9) :1062-73.

45. Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure [Internet]. American College of Cardiology. [cité 22 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2014/08/30/12/22/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2fclinical-trials%2f2014%2f08%2f30%2f12%2f22%2fparadigm-hf>

46. Cudkowicz ME, Berg LH van den, Shefner JM, Mitsumoto H, Mora JS, Ludolph A, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Neurology. 1 nov 2013 ;12(11) :1059-67.

47. Knopp Biosciences. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study of the Safety and Efficacy of Dexamipexole in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mai [cité 22 déc 2022]. Report No. : NCT01281189. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01281189>

48. Évaluation des capacités fonctionnelles | Parcours SLA [Internet]. ALSPathways. [Cité 24 déc2022]. Disponible sur : <https://www.parcoursdelasla.ca/evaluation-des-capacites-fonctionnelles/>

49. Cudkowicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitsumoto H, Mora JS, Ludolph A, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Neurol. nov 2013 ;12(11) :1059-67.

50. Principes des nouvelles méthodologies d'essais - ppt télécharger [Internet]. [Cité 27 déc2022]. Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/9558709/>

51. Chevret S. Méthodes bayésiennes dans les essais cliniques en cancérologie – une aide à la sélection de nouvelles molécules ? Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. 1 mai 2015 ;63 : S37.

52. University Hospital, Bordeaux. Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Outpatient Treatments to Reduce the Risk of Worsening in Individuals With COVID-19 With Risk Factors (COVERAGE France) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 févr [cité 29 déc 2022]. Report No. : NCT04356495. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04356495>
53. S13063-020-04619-1 [Internet]. [Cité 14 janv 2023]. Disponible sur : <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04619-1>
54. 13063_2020_4619_MOESM1_ESM.pdf [Internet]. [Cité 14 janv 2023]. Disponible sur : https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1186%2Fs13063-020-04619-1/MediaObjects/13063_2020_4619_MOESM1_ESM.pdf
55. Corona Virus Infection, Sars-CoV2 Trial in France (Vitamins, Telmisartan, Ciclesonide) | Clinicosm [Internet]. [Cité 15 janv 2023]. Disponible sur: https://www.clinicosm.com/trial/corona-virus-infection-sars-cov2-france-vitamins-telmisartan#details_contactlocation
56. Plateforme COVERAGE France : un essai clinique randomisé multicentrique utilisant un schéma adaptatif multi-bras multi-étape (MAMS) pour évaluer plusieurs traitements expérimentaux de la COVID-19 en ambulatoire - EM consulte [Internet]. [Cité 22 mai 2023]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1447186/plateforme-coverage-france%C2%A0-un-essai-clinique-rand>
57. Biais de temps immortel [Internet]. EUPATI Toolbox. [Cité 16 janv 2023]. Disponible sur : <https://toolbox.eupati.eu/glossary/biais-de-temps-immortel/?lang=fr>
58. Hills RK, Burnett AK. Applicability of a “Pick a Winner” trial design to acute myeloid leukemia. Blood. 1 sept 2011 ;118(9) :2389-94.
59. EMA. European Medicines Agency/European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations first workshop on adaptive designs in confirmatory clinical trials [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/events/european-medicines-agencyeuropean-federation-pharmaceutical-industries-associations-first-workshop>

60. Boehringer Ingelheim. Brightline-1: A Phase II/III, Randomized, Open-label, Multi-center Study of BI 907828 Compared to Doxorubicin as First Line Treatment of Patients with Advanced Dedifferentiated Liposarcoma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 févr [cité 2 févr 2023]. Report No. : NCT05218499. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05218499>
61. Texte intégral [Internet]. [Cité 4 févr 2023]. Disponible sur : <https://europepmc.org/articles/pmc7187272?pdf=render>
62. Full Text PDF [Internet]. [Cité 4 févr 2023]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1510062?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
63. Trial of Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients with HER2 Amplified or Mutant Cancers [Internet]. [Cité 4 févr 2023]. Disponible sur : <https://clin.larvol.com/trial-detail/NCT02675829/135028>
64. Ravi R, Kesari HV. Novel Study Designs in Precision Medicine – Basket, Umbrella and Platform Trials. Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology. 17(2) :114-21.
65. Turner NC, Kingston B, Kilburn LS, Kernaghan S, Wardley AM, Macpherson IR, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. Lancet Oncol. Oct2020 ;21(10) :1296-308.
66. Texte intégral [Internet]. [Cité 14 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s41467-022-28410-9.pdf>
67. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – En Savoir Plus – Le cancer – Les chiffres – Épidémiologie du cancer [Internet]. [Cité 10 févr 2023]. Disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html/>
68. Sung et al. - 2021 - Global Cancer Statistics 2020 GLOBOCAN Estimates .pdf.

69. Cadranel - Les essais cliniques en oncologie thoracique à l'ère.pdf [Internet]. [Cité 10 févr 2023]. Disponible sur : https://splf.fr/wp-content/uploads/2017/10/Cadranel-J._Les-essais-cliniques-en-oncologie-thoracique-lere-de-la-medecine-de-precision.pdf
70. LYNPARZA (olaparib) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cité 15 févr 2023]. Disponiblesur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982939/fr/lynparza-olaparib
71. Chimiothérapie - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale [Internet]. [Cité 21 févr2023]. Disponible sur : <https://www.oncologie-medecale-hegp.fr/chimiotherapie/>
72. Janssen présente les résultats d'un essai mondial multicentrique évaluant l'amivantamab en association avec du lazertinib chez des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules avec mutation du R-EGF [Internet]. 2020 [cité 27 févr 2023]. Disponible sur : <https://www.businesswire.com/news/home/20200921005767/fr/>
73. Mission de recherche | AP-HM [Internet]. [Cité 18 mars 2023]. Disponible sur : <http://fr.ap-hm.fr/site/fai2r/mission-de-recherche>
74. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) | SNFMI [Internet]. [Cité 19 mars2023]. Disponible sur : <https://www.snfmi.org/content/granulomatose-avec-polyangeite-maladie-de-wegener>
75. Texte intégral [Internet]. [Cité 6 nov 2022]. Disponible sur :<https://europepmc.org/articles/pmc7727327?pdf=render>
76. Nikayin S, Rhee TG, Cunningham ME, de Fontnouvelle CA, Ostroff RB, Sanacora G, et al. Evaluation of the Trajectory of Depression Severity with Ketamine and Esketamine Treatment in a Clinical Setting. JAMA Psychiatry. 1 juill 2022 ;79(7) :736-8.
77. Essai clinique DIAN-TU001 [Internet]. [Cité 15 avr 2023]. Disponible sur : <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/diantu-protocole>
78. Les nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [Cité 15 avr 2023]. Disponible sur : <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0001407920300583?token=6692966BDFBA82927>

162C2A5E0F0F77C9B6E329B800B80460F0988CAB90D2EC18E5B69459AA9071AFA69
75899754EE18&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230414230645

79. Healthcare G. Failure of DIAN-TU drug trial for Alzheimer's disease [Internet]. Clinical Trials Arena. 2020 [cité 15 avr 2023]. Disponible sur : <https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/dian-tu-drug-trial/>
80. Lilly Announces Topline Results for Solanezumab from the Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit (DIAN-TU) Study | Eli Lilly and Company [Internet]. [Cité 15 avr 2023]. Disponible sur : <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-topline-results-solanezumab-dominantly-inherited>
81. Cummings J, Montes A, Kamboj S, Cacho JF. The role of basket trials in drug development for neurodegenerative disorders. *Alzheimer's Research & Therapy*. 25 mai 2022 ;14(1) :73.
82. Avihingsanon A, Hughes MD, Salata R, Godfrey C, McCarthy C, Mugenyi P, et al. Third-line antiretroviral therapy, including raltegravir (RAL), darunavir (DRV/r) and/or etravirine (ETR), is well tolerated and achieves durable virologic suppression over 144 weeks in resource-limited settings: ACTG A5288 strategy trial. *Journal of the International AIDS Society*. 2022 ;25(6) : e25905.
83. Joshi YB, Light GA. Using EEG-Guided Basket and Umbrella Trials in Psychiatry: A Precision Medicine Approach for Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 19 nov 2018 ;9 :554.
84. Roustit M, Demarcq O, Laporte S, Barthélémy P, Chassany O, Cucherat M, et al. Les essais plateformes. *Thérapie*. 2023 ;78(1) :19-28.

ANNEXE 01 : DECLARATION DE HELSINKY

A. INTRODUCTION

1. La Déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale, constitue une déclaration de principes éthiques dont l'objectif est de fournir des recommandations aux médecins et autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Celle-ci comprend également les études réalisées sur des données à caractère personnel ou des échantillons biologiques non anonymes.
2. La mission du médecin est de promouvoir et de préserver la santé de l'être humain. Il exerce ce devoir dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.
3. Le Serment de Genève de l'Association médicale mondiale lie le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code international d'éthique médicale énonce que "le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale".
4. Les progrès de la médecine sont fondés sur des recherches qui, in fine, peuvent imposer de recourir à l'expérimentation humaine.
5. Dans la recherche médicale sur les sujets humains, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.
6. L'objectif essentiel de la recherche médicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, ainsi que la compréhension des causes et des mécanismes des maladies. Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention, même les plus éprouvées, doivent constamment être remises en question par des recherches portant sur leur efficacité, leur efficience et leur accessibilité.
7. Dans la recherche médicale comme dans la pratique médicale courante, la mise en œuvre de la plupart des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et de prévention expose à des risques et à des contraintes.
8. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui visent à garantir le respect de tous les êtres humains et la protection de leur santé et de leurs droits. Certaines catégories de sujets sont plus vulnérables que d'autres et appellent une protection adaptée. Les besoins spécifiques des sujets défavorisés sur le plan économique comme sur le plan médical doivent être

identifiés. Une attention particulière doit être portée aux personnes qui ne sont pas en mesure de donner ou de refuser elles-mêmes leur consentement, à celles qui sont susceptibles de donner leur consentement sous la contrainte, à celles qui ne bénéficieront pas personnellement de la recherche et à celles pour lesquelles la recherche est conduite au cours d'un traitement.

9. L'investigateur doit être attentif aux dispositions éthiques, légales et réglementaires applicables à la recherche sur les sujets humains dans son propre pays ainsi qu'aux règles internationales applicables. Aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire ne doit conduire à affaiblir ou supprimer les mesures protectrices énoncées dans la présente déclaration.

B. PRINCIPES FONDAMENTAUX APPLICABLES A TOUTE FORME DE RECHERCHE MEDICALE

10. Dans la recherche médicale, le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne.

11. La recherche médicale sur des êtres humains doit se conformer aux principes scientifiques généralement reconnus. Elle doit se fonder sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information ainsi que sur une expérimentation appropriée réalisée en laboratoire et, le cas échéant, sur l'animal.

12. Des précautions particulières doivent entourer les recherches pouvant porter atteinte à l'environnement et le bien-être des animaux utilisés au cours des recherches doit être préservé.

13. La conception et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation sur des sujets humains doivent être clairement définies dans un protocole expérimental. Ce protocole doit être soumis pour examen, commentaires, avis et, le cas échéant, pour approbation, à un comité d'éthique mis en place à cet effet. Ce comité doit être indépendant du promoteur, de l'investigateur ou de toute autre forme d'influence indue. Il doit respecter les lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches. Il a le droit de suivre le déroulement des études en cours. L'investigateur a l'obligation de fournir au comité des informations sur le déroulement de l'étude portant en particulier sur la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité. L'investigateur doit également communiquer au comité, pour examen, les informations relatives au financement, aux

promoteurs, à toute appartenance à une ou des institutions, aux éventuels conflits d'intérêt ainsi qu'aux moyens d'inciter des personnes à participer à une recherche.

14. Le protocole de la recherche doit contenir une déclaration sur les implications éthiques de cette recherche. Il doit préciser que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

15. Les études sur l'être humain doivent être conduites par des personnes scientifiquement qualifiées et sous le contrôle d'un médecin compétent. La responsabilité à l'égard d'un sujet inclus dans une recherche doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et non au sujet, même consentant.

16. Toute étude doit être précédée d'une évaluation soigneuse du rapport entre d'une part, les risques et les contraintes et d'autre part, les avantages prévisibles pour le sujet ou d'autres personnes. Cela n'empêche pas la participation à des recherches médicales de volontaires sains. Le plan de toutes les études doit être accessible.

17. Un médecin ne doit entreprendre une étude que s'il estime que les risques sont correctement évalués et qu'ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante. Il doit être mis un terme à la recherche si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés ou si des preuves consistantes de résultats positifs et bénéfiques sont apportées.

18. Une étude ne peut être réalisée que si l'importance de l'objectif recherché prévaut sur les contraintes et les risques encourus par le sujet. C'est particulièrement le cas lorsqu'il s'agit d'un volontaire sain.

19. Une recherche médicale sur des êtres humains n'est légitime que si les populations au sein desquelles elle est menée ont des chances réelles de bénéficier des résultats obtenus.

20. Les sujets se prêtant à des recherches médicales doivent être des volontaires informés des modalités de leur participation au projet de recherche.

21. Le droit du sujet à la protection de son intégrité doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour respecter la vie privée du sujet, la confidentialité des données le concernant et limiter les répercussions de l'étude sur son équilibre physique et psychologique.

22. Lors de toute étude, la personne se prêtant à la recherche doit être informée de manière appropriée des objectifs, méthodes, financement, conflits d'intérêts éventuels, appartenance de l'investigateur à une ou des institutions, bénéfices attendus ainsi que des

risques potentiels de l'étude et des contraintes qui pourraient en résulter pour elle. Le sujet doit être informé qu'il a la faculté de ne pas participer à l'étude et qu'il est libre de revenir à tout moment sur son consentement sans crainte de préjudice. Après s'être assuré de la bonne compréhension par le sujet de l'information donnée, le médecin doit obtenir son consentement libre et éclairé, de préférence par écrit. Lorsque le consentement ne peut être obtenu sous forme écrite, la procédure de recueil doit être formellement explicitée et reposer sur l'intervention de témoins.

23. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé d'une personne à un projet de recherche, l'investigateur doit être particulièrement prudent si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou est exposé à donner son consentement sous une forme de contrainte. Il est alors souhaitable que le consentement soit sollicité par un médecin bien informé de l'étude mais n'y prenant pas part et non concerné par la relation sujet-investigateur.

24. Lorsque le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur. Ces personnes ne peuvent être incluses dans une étude que si celle-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population à laquelle elles appartiennent et ne peut être réalisée sur des personnes aptes à donner un consentement.

25. Lorsque le sujet, bien que juridiquement incapable (un mineur par exemple), est cependant en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, l'investigateur doit obtenir que cet accord accompagne celui du représentant légal.

26. La recherche sur des personnes dont il est impossible d'obtenir le consentement éclairé, même sous forme de procuration ou d'expression préalable d'un accord, ne doit être conduite que si l'état physique ou mental qui fait obstacle à l'obtention de ce consentement est une des caractéristiques requises des sujets à inclure dans l'étude. Les raisons spécifiques d'inclure des sujets dans une étude en dépit de leur incapacité à donner un consentement éclairé doivent être exposées dans le protocole qui sera soumis au comité pour examen et approbation. Le protocole doit également préciser que le consentement du sujet ou de son représentant légal à maintenir sa participation à l'étude doit être obtenu le plus rapidement possible.

27. Les auteurs et les éditeurs de publications scientifiques ont des obligations d'ordre éthique. Lors de la publication des résultats d'une étude, les investigateurs doivent veiller à l'exactitude des résultats. Les résultats négatifs aussi bien que les résultats positifs doivent être publiés ou rendus accessibles. Le financement, l'appartenance à une ou des institutions et les éventuels conflits d'intérêt doivent être exposés dans les publications. Le compte-rendu d'une étude non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne doit pas être accepté pour publication.

C. PRINCIPES APPLICABLES A LA RECHERCHE MEDICALE CONDUITE AU COURS D'UN TRAITEMENT

28. Le médecin ne peut mener une recherche médicale au cours d'un traitement que dans la mesure où cette recherche est justifiée par un possible intérêt diagnostique, thérapeutique ou de prévention. Quand la recherche est associée à des soins médicaux, les patients se prêtant à la recherche doivent bénéficier de règles supplémentaires de protection.

29. Les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués par comparaison avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée.

Afin de clarifier la position de l'AMM sur l'utilisation des essais avec témoins sous placebo, le Conseil de l'AMM a rédigé en octobre 2001 une note explicative, que vous trouverez en bas de cette page.

30. Tous les patients ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité.

31. Le médecin doit donner au patient une information complète sur les aspects des soins qui sont liés à des dispositions particulières du protocole de recherche. Le refus d'un patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations que le médecin entretient avec ce patient.

32. Lorsqu'au cours d'un traitement, les méthodes établies de prévention, de diagnostic ou de thérapeutique s'avèrent inexistantes ou insuffisamment efficaces, le médecin, avec le consentement éclairé du patient, doit pouvoir recourir à des méthodes non éprouvées ou

nouvelles s'il juge que celles-ci offrent un espoir de sauver la vie, de rétablir la santé ou de soulager les souffrances du malade. Ces mesures doivent, dans toute la mesure du possible, faire l'objet d'une recherche destinée à évaluer leur sécurité et leur efficacité.

Toute nouvelle information sera consignée et, le cas échéant, publiée. Les autres recommandations appropriées énoncées dans la présente déclaration s'appliquent.

Note explicative concernant le paragraphe 29

L'AMM note avec préoccupation que le paragraphe 29 de la Déclaration d'Helsinki (Octobre 2000) est l'objet d'interprétations diverses et de possibles malentendus. Elle réaffirme par ailleurs que les essais avec témoins sous placebo ne doivent être utilisés qu'avec de grandes précautions et, d'une façon générale, lorsqu'il n'existe pas de traitement éprouvé. Toutefois, même s'il existe un traitement éprouvé, les essais avec témoins sous placebo peuvent être éthiquement acceptables dans les conditions suivantes

- Lorsque, pour des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique ; ou
- Lorsque une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages significatifs ou durables.

Toutes les dispositions énoncées dans la déclaration d'Helsinki doivent être respectées, en particulier, la nécessité d'un examen éthique et scientifique approfondi.

ANNEXE 02 : RECOMMANDATIONS DE L'ATELIERS DE GIENS 2022 POUR LA GESTION DES ESSAIS PLATEFORMES

- Recommandation #1 : pour chacune des comparaisons de bras de traitement d'un essai plateforme, il est recommandé de comparer des patients inclus de façon contemporaine dans l'essai.
- Recommandation #2 : le contrôle du pairwise error rate (PWER : pairwise type I error rate) est généralement privilégié, en ajustant le seuil nominal pour prendre en compte le bras contrôle partagé, sauf dans la situation d'un même médicament candidat testé sous plusieurs formes (doses, durées, mode d'administration, etc.), où le contrôle du familywise type I error rate (FWER : erreur de type I) sera préféré.
- Recommandation #3 : bien que le design plateforme implique la réalisation d'analyses intermédiaires, leur démultiplication à une fréquence très élevée est inutile. Comme dans tout essai, le plan de ces analyses intermédiaires doit être prédéfini.
- Recommandation #4 : garantir que les additions de bras soient considérées comme des modifications substantielles à un protocole maître existant, et non comme un nouvel essai.
- Recommandation #5 : une même notice d'information pour tous les patients est souhaitable, avec une adaptation du paragraphe « traitements » lors d'ajout de retrait de bras expérimentaux. Il est à ce titre recommandé que le promoteur mette en place des modalités robustes de suivi de modification des notices d'information et d'identification des patients, afin de donner aux patients les versions actualisées.
- Recommandation #6 : il est nécessaire d'aider le CPP à comprendre et à maîtriser le design des essais plateformes, par des campagnes d'information et la réalisation de formations.
- Recommandation #7 : la prise de contact précoce avec les agences, associant tous les partenaires de l'essai plateforme, est recommandée que ce soit en amont de la demande d'autorisation de l'essai ou en vue de l'évaluation des résultats de l'essai.
- Recommandation #8 : anticiper les modalités d'exploitation des données entre promoteur académique et industriels.

- Recommandation #9 : publier les résultats (au minimum sur le CTIS) au décours de l'analyse finale de chaque bras expérimental, et pas seulement à la fin de l'essai plateforme. Le partage des données est également recommandé.
- Recommandation #10 : distinguer le financement de l'infrastructure commune, qui nécessite un soutien initial, à celui des différents bras de traitements, qui contribueront ensuite au maintien de l'infrastructure
- Recommandation #11 : en plus des comités habituellement présents dans les essais multicentriques, la création d'un comité indépendant d'accès à la plateforme (CAP), Dont le rôle est de prioriser les nouveaux bras d'intervention accédant à la plateforme, est recommandée.
- Recommandation #12 : il est recommandé d'avoir un promoteur académique unique, avec une répartition et des délégations de tâches détaillées

SERMENT DE GALIEN



UFR MEDECINE ET PHARMACIE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

RESUME

TITRE : Intérêt des méthodologies adaptatives et nouveaux designs dans les essais cliniques portant sur le médicament.

La recherche clinique est un domaine en plein essor. Depuis James Lind en passant par l'Evidence Base Medecine jusqu'à la médecine de précision, les essais cliniques ont connu énormément de changements allant de la réglementation au design d'étude.

En effet ; si le consentement des patients demeure primordial, leur sécurité et la pertinence des expériences l'est aussi. Face aux limites des designs parallèles et cross-over, d'autres designs sont élaborés : certains sont dits « adaptatifs » (méthodologie séquentielle par groupe ; schéma d'étude MAMS ; design « pick the winner » et plan d'étude « seamless ») d'autres constituent une optimisation des méthodologies habituelles (design basket et umbrella). Même si ces derniers représentent des alternatives intéressantes ; ils présentent également des limites sur lesquelles il faut se questionner notamment au sujet de leur implémentation à l'international dans les pays en voie de développement.

Le but de cette thèse est donc de discuter de l'intérêt des méthodologies adaptatives et nouveaux designs dans les essais cliniques portant sur le médicament. Pour se faire ; des recherches bibliographiques ont été faites, combinées à des pistes de réflexions personnelles basées sur l'expérience professionnelle. Il en ressort que ces designs ne sont pas concurrents aux schémas classiques mais ils leurs sont complémentaires. La gestion de ces nouveaux designs nécessite un travail multidisciplinaire mais également la mobilisation du pharmacien.

Le pharmacien joue un rôle important dans l'implémentation de ces designs car il est un acteur majeur sur le plan réglementaire, managérial et scientifique. Cette étude nous amène également à réfléchir à l'avenir de la recherche clinique dans les années à venir.

Mots-clés : designs adaptatifs-nouvelles méthodologie-médecine de précision-Evidence base medecine-méthodologie séquentielle par groupe-MAMS-pick the winner-seamless design-basket-umbrella-multidisciplinarité.