



La nécessité d'une
conception adaptative
des essais

Pour les études d'oncologie

Série de partage des connaissances

Vue d'ensemble

La nature changeante des essais cliniques signifie que les études de tous les domaines thérapeutiques deviennent de plus en plus complexes.

Même si des milliers d'essais pharmaceutiques sont en cours dans le monde, les essais oncologiques présentent toujours plus de difficultés pour les promoteurs, en raison de leur taille et des nombreux changements des protocoles d'étude.

Selon le rapport d'impact de mai/juin 2021 du Tufts Center for the Study of Drug Development (Tufts CSDD), chaque phase d'un essai oncologique traditionnel peut durer près de deux ans de plus que celles des essais non oncologiques¹.

Le rapport fait également état de ce qui suit : « Les essais cliniques sur des médicaments oncologiques sont 30 à 40 % plus longs que ceux portant sur d'autres médicaments, en raison de la complexité de leur conception et de la difficulté à trouver, à recruter et à retenir des volontaires pour l'étude »¹. Outre les complications attendues qui peuvent survenir dans le cadre d'études sur le cancer, les sites, les pays et les populations de patients concernés sont plus nombreux et plus diversifiés que jamais.

Tenez également compte de ces données du Tufts CSDD¹ :

- Le nombre de médicaments oncologiques en cours de développement a augmenté presque deux fois plus vite tous les autres domaines thérapeutiques au cours de la dernière décennie.
- Les essais de phase 2/3 en oncologie sont associés à un nombre moyen plus élevé de modifications significatives du protocole.
- Les essais en oncologie impliquent généralement plus de pays et de sites, mais recrutent moins de participants.
- Les protocoles axés sur l'oncologie sont plus complexes et associés à des taux d'échec plus élevés.

1. Protocol complexity and patient enrollment intensify challenges in oncology trials, Tufts Center for the Study of Drug Development Impact Report, 23(3), 2021

Vue d'ensemble

La recherche sur les essais doit tenir compte de l'augmentation de la complexité et de la concurrence lors du recrutement des patients des études sur le cancer. Les patients et les oncologues ont plus de choix que jamais pour le placement de participants qualifiés aux études. Non seulement les traitements sont plus spécialisés, mais le secteur commence enfin à voir les résultats positifs de décennies de recherche.

Les chercheurs n'ont plus besoin de s'en remettre uniquement aux approches traditionnelles des traitements existants contre le cancer, comme la chimiothérapie. Aujourd'hui, l'immunothérapie, et les thérapies cellulaire et génique peuvent être envisagées. Selon l'Alliance for Regenerative Medicine, au début de l'année 2021, 1 220 essais cliniques actifs étaient en cours dans le monde en médecine régénérative et sur des thérapies cellulaires et géniques avancées, dont la majorité (554) était destinés à l'oncologie².

Bien que ces thérapies soient encore récentes et qu'il reste beaucoup de recherches à mener avant qu'elles puissent être considérées comme des traitements « éprouvés », elles offrent davantage d'options aux chercheurs et aux patients. Parallèlement, les chercheurs trouvent des méthodes de dépistage du cancer plus précises et plus complètes, ainsi que des moyens d'améliorer la qualité de vie des patients pendant et après le traitement. La survie des patients n'est plus la seule préoccupation. Les traitements étant de plus en plus efficaces, les patients méritent de voir leurs effets secondaires diminuer et de profiter d'une meilleure santé après la fin de leurs traitements oncologiques.

Les chercheurs n'ont plus besoin de s'en remettre uniquement aux approches traditionnelles des traitements existants contre le cancer.

L'impact de la spécificité et du **choix sur les patients**

L'impact des retards peut être extrêmement grave sur les personnes, si les essais ne facilitent pas mieux la livraison des médicaments aux participants. Avec autant de variables en jeu, les modèles d'essai traditionnels, dans lesquels les niveaux de dosage et la cadence d'administration sont rigides selon le protocole d'étude initial, sont trop limités pour s'adapter aux études oncologiques modernes, plus complexes.

Les essais en oncologie représentant environ un tiers des études actives aujourd'hui dans plusieurs pays, et les médicaments testés sont plus ciblés, au-delà du simple traitement. Ils visent plutôt les mécanismes spécifiques qui favorisent la croissance et la propagation du cancer. Bien qu'il s'agisse d'une évolution passionnante pour les études oncologiques dans leur ensemble, il est beaucoup plus difficile de trouver et de recruter des participants qualifiés pour les essais, et les retards sont fréquents.

Le recrutement et la fidélisation constituent les obstacles les plus importants aux essais, surtout dans les premières phases de la recherche. Les oncologues disposent d'un grand nombre d'études parmi lesquelles ils peuvent choisir, et si les modifications du protocole sont nombreuses dès le départ, ce qui peut entraîner des retards coûteux, cela peut dissuader les oncologues de continuer à inscrire des patients dans une étude.

Les taux d'inscription aux essais en oncologie sont généralement faibles dès le début de l'étude, avec seulement un ou deux patients par site au cours de l'étude. Chaque modification d'essai est donc cruciale ; passer trop de temps à traiter les modifications de protocole pour ajouter de nouveaux niveaux de dose entraîne un risque perdre une partie importante des recrutements au profit d'autres essais.

Une approche plus « personnalisée » de la **stratégie de traitement en oncologie**

Dans un modèle d'essai traditionnel, les chercheurs se concentrent généralement sur un aspect particulier de l'étude, puis progressent après avoir obtenu un résultat positif. Ces facettes comprennent, sans s'y limiter, le niveau de dose, la fréquence d'administration, les thérapies combinées, les types de patients qui répondent mieux à des traitements spécifiques, etc.

Les essais adaptatifs permettent de déterminer des résultats concernant plusieurs aspects d'un essai à la fois, ce qui permet de faire avancer l'essai, ou de revenir au dernier niveau de référence sûr avec plus d'efficacité.

En comparaison aux autres domaines thérapeutiques, les essais en oncologie démontrent peut-être le plus la nécessité de modèles moins rigides. Dès le départ, les variantes et les traitements potentiels

sont simplement trop nombreux pour prédire avec précision la réponse du patient, et encore moins pour déterminer les prochaines étapes appropriées dans le cadre d'un essai global.

Les essais en oncologie doivent être plus souples (avec des changements de traitement plus radicaux) en raison de la nature du cancer. Par rapport à d'autres domaines thérapeutiques, comme le diabète, la récompense pour un traitement innovant est bien plus importante.

Les oncologues ont l'habitude de modifier les traitements en fonction des patients, par exemple lorsqu'ils adaptent un schéma de chimiothérapie en fonction de l'état de santé du patient le jour du traitement. Les autres disciplines n'ont pas toujours cette flexibilité.

*Les essais en oncologie **doivent être plus flexibles**, en raison de la nature du cancer.*

Avantages pour déterminer le dosage optimal

Pour les études oncologiques de phase 1, l'adaptabilité est essentielle pour déterminer des niveaux de dosage précis. En d'autres termes, les amendements au protocole sont pratiquement garantis. Les essais oncologiques pour les produits pharmaceutiques à haute toxicité peuvent être extrêmement dangereux, et nécessiter de nombreux changements de dosage et de posologie tout au long d'un essai, en fonction de la capacité de chaque patient à tolérer le traitement et de l'efficacité observée.

Avant que l'efficacité ne puisse même être envisagée, les essais doivent démontrer des niveaux sûrs pour les paramètres suivants :

- Niveau de dosage
- Fréquence de dosage
- Combinaisons thérapeutiques potentielles

Les promoteurs d'essais sont généralement préparés à des changements fréquents du protocole, au niveau du dosage, avant le début d'un essai. Cependant, lorsque seule la molécule ou seul le composé sont constants, de nombreux autres changements doivent être pris en compte.

Permettre la **flexibilité pour ajuster le schéma de dosage** patient par patient **peut sauver des vies**, et les oncologues ont besoin de cette flexibilité non seulement avec les produits commerciaux, mais aussi avec les thérapies expérimentales.

Comment les protocoles de référence peuvent être utiles

Les essais en oncologie peuvent bénéficier de protocoles de référence, qui permettent de réaliser plusieurs sous-études portant sur les traitements d'un ou de plusieurs sous-types de maladies, dans le cadre d'une structure d'essai globale. À bien des égards, il s'agit d'un plan détaillant les différents chemins vers le résultat souhaité, même si les promoteurs de l'essai ne savent pas nécessairement dans quelle direction leur étude va évoluer. Ils permettent d'améliorer l'efficacité des essais cliniques ; Deloitte estime que les protocoles de référence réduisent les délais de 12 à 15 % en moyenne.³

Il existe deux types de protocoles de référence actuellement utilisés. Premièrement, un essai panier implique l'étude d'un seul médicament expérimental ou d'une seule thérapie combinée dans plusieurs populations cancéreuses définies par le stade de la maladie, l'histologie, le nombre de traitements antérieurs, les biomarqueurs génétiques ou autres, ou les caractéristiques démographiques. Dans les essais panier, tous les patients reçoivent le même traitement, qui cible le marqueur présent dans leur type de cancer spécifique.

Un essai parapluie est conçu pour évaluer plusieurs médicaments administrés en tant que médicaments uniques ou en tant qu'association de médicaments dans une population atteinte d'une seule maladie. Pour les études oncologiques, les patients reçoivent un traitement en fonction des marqueurs spécifiques identifiés, de façon individuelle. Les médicaments testés peuvent changer si de nouveaux marqueurs sont découverts ou si de nouveaux traitements deviennent disponibles pour ce type de cancer.

“ ———

Deloitte estime que les protocoles de référence réduisent les délais de 12 à 15 % en moyenne.

————— ”

Comment un RTSM moderne **peut mieux prendre en charge les protocoles de référence complexes**

Les configurations traditionnelles de randomisation and trial supply management (RTSM) ne sont généralement pas conçues pour supporter le niveau de flexibilité et d'agilité nécessaire à la complexité des essais en oncologie. Les RTSM modernes permettent non seulement faire preuve de souplesse dès le départ, mais ils acceptent également des changements et des modifications en cours d'étude aussi souvent que nécessaire et sans sacrifier la qualité.

Bien que les RTSM plus anciens et plus rigides soient techniquement capables de gérer une telle flexibilité, cela oblige souvent les sites à interrompre le traitement pendant des semaines ou des mois ou à gérer manuellement ces changements, ce qui crée un risque d'erreur au niveau des données ou d'autres erreurs humaines. En revanche, un RTSM moderne,

conçu pour permettre la flexibilité, quel que soit le nombre de modifications ou de changements d'approvisionnement, peut réduire considérablement la charge administrative.

La conception d'un essai oncologique flexible dans le cadre d'un RTSM moderne permet aux investigateurs de voir ce qui fonctionne et de l'étendre, sans perturber les autres facettes de l'essai. Ces sous-études de moindre envergure permettent d'intégrer les résultats dans l'étude générale, sans devoir attendre la fin de l'essai pour déterminer si les critères d'évaluation ont été atteints. Au lieu de cela, une approche plus restreinte, « patient par patient », permet d'obtenir des données quasi immédiates pour les phases ultérieures de l'essai.

*La conception d'un essai oncologique flexible dans le cadre d'un RTSM moderne **permet aux investigateurs de voir ce qui fonctionne et de l'étendre**, sans perturber les autres facettes de l'essai.*

Gestion des cohortes **avec un RTSM dans le cadre de protocoles fréquemment modifiés**

Comme indiqué plus haut, le dosage optimal des études oncologiques peut être une cible mouvante. Au fur et à mesure que des niveaux de dose sont ajoutés au processus, les patients des cohortes à faible dose peuvent avoir besoin d'une dose de traitement plus importante. Pour d'autres, de nouvelles cadences de dosage, voire des associations thérapeutiques, peuvent être introduites dans l'étude. Tout doit être pris en compte, avec une marge d'erreur nulle.

Ce niveau d'efficacité peut être atteint, en partie, par la gestion en temps réel des cohortes, assurée par les sites eux-mêmes à l'aide d'un RTSM performant. Cela permet non seulement d'améliorer la vitesse à laquelle les changements de dosage sont effectués, mais aussi de centraliser la documentation de ces modifications, en donnant aux utilisateurs une piste d'audit détaillée pour chaque protocole.

Prise en charge des plans créatifs

Comme le plan d'essais suit les évolutions scientifiques, votre système RTSM doit autoriser différentes méthodes d'affectation, d'ouverture/fermeture et de gestion globale des cohortes.

Au début d'une étude, nous ne connaissons pas l'ensemble des résultats possibles.

Le système doit donc autoriser des modifications sans nécessité d'un codage personnalisé.

Conclusion

Les promoteurs d'essais cliniques sont souvent tenus d'ajuster assez régulièrement les régimes de traitement jusqu'à déterminer ce qui fonctionne pour leurs patients. En raison des possibilités de recrutement limitées et de la forte concurrence entre les études, il n'a jamais été aussi important que les essais soient mis en œuvre de manière agile.

Le passage à **une conception adaptative permet d'optimiser le temps et les ressources** nécessaires pour s'adapter à des changements fréquents et de plus en plus complexes, sans risquer des retards coûteux.

Pour **des essais oncologiques très variés**, qui voient souvent de multiples itérations de thérapies combinées conçues pour un traitement rapide des patients, **l'optimisation du temps et des ressources est primordiale**, pour les études et les patients qu'elles servent.

Voici **Kathleen Greenough**



À propos de l'auteur

Directrice des solutions clients chez 4G Clinical, **Kathleen Greenough** compte 16 ans d'expérience dans le secteur des sciences de la vie à son actif et a exercé dans les domaines des opérations cliniques, de la finance et de l'informatique. Son large éventail de compétences en matière de déploiement de solutions comprend les systèmes RTSM et CTMS, les outils d'évaluation des coûts des essais, les suites financières OLAP et la planification du recrutement des patients.

Kathleen a également passé de nombreuses années en tant que planificatrice et analyste financière clinique dans une grande société de biotechnologie à Cambridge (Massachusetts), ce qui lui a permis d'acquérir une compréhension vaste et approfondie des défis inhérents au développement clinique. Spécialisée dans la mise en place de solutions logicielles, Kathleen intervient fréquemment dans les conférences du secteur. Elle se trouve dans son élément lorsqu'elle travaille à faciliter la mise en place de solutions perspicaces et réellement utiles pour une communauté d'utilisateurs.

Vous souhaitez en savoir plus ?
Explorez notre centre de ressources

Vous avez des questions ?
Contactez-nous dès aujourd'hui, nous nous ferons un plaisir d'y répondre.

À propos de **4G Clinical**

Nous réduisons le temps nécessaire à la commercialisation des médicaments vitaux en fournissant des capacités RTSM validées et facilement extensibles aux entreprises pharmaceutiques et aux CRO plus rapidement que quiconque dans le monde.

Un seul objectif motive la société 4G Clinical : fournir plus rapidement des médicaments essentiels à ceux qui en ont besoin. Chez 4G Clinical, nous croyons fermement que le moyen d'accélérer la recherche clinique consiste à métamorphoser la réalisation des essais. C'est pourquoi nous avons révolutionné de fond en comble la gestion de la randomisation et de l'approvisionnement pour les essais cliniques (Randomization and Trial Supply Management, RTSM) ainsi que les capacités et les services de prévision de l'approvisionnement.

4G Clinical s'engage à aider les promoteurs et les CRO à suivre la science, où qu'elle mène, aussi rapidement et aussi sûrement que possible. Nous ne découvrirons pas le prochain composé novateur en laboratoire, mais nous apportons notre contribution en tirant parti de notre vaste expérience et de nos innovations technologiques pour accélérer et faciliter les essais cliniques.

Prancer RTSM®

Notre RTSM, 100 % configurable et flexible, est conçu pour les essais cliniques d'aujourd'hui et de demain.

La plateforme RTSM de 4G, Prancer RTSM®, utilise le Natural Language Processing (NLP) ainsi que des fonctionnalités intégrées de prévision et de gestion des fournitures cliniques pour réduire les délais de développement, augmenter l'efficacité opérationnelle et offrir une qualité exceptionnelle.



Fournir *plus rapidement* des médicaments essentiels à ceux qui en ont besoin.

4gclinical.eu