



# Études sur les protocoles maîtres

*Considérations d'ordre technologique  
pour l'essai clinique « sans fin »*

---

**Série de partage des connaissances**

# Études sur les protocoles maîtres

## Vue d'ensemble

L'objectif sous-jacent de l'utilisation de protocoles maîtres est d'accroître l'efficacité et d'accélérer le développement de médicaments pour répondre aux besoins critiques non satisfaits. Maintenant que la FDA encourage la créativité dans la conception des essais, il est important que toutes les parties prenantes (promoteurs, CRO, fournisseurs, etc.) adaptent leurs processus pour suivre la science et, en fin de compte, fournissent plus rapidement des médicaments aux patients. Ce livre blanc aborde les complexités liées à la conception de ces essais et explique comment la technologie, en particulier les solutions de randomization and trial supply management (RTSM), est essentielle pour mener des essais flexibles, robustes et axés sur la qualité.

### Orientations réglementaires

Dans le but d'accélérer le processus d'approbation des thérapies dont les besoins ne sont pas satisfaits, les organismes de réglementation ont commencé à fournir des orientations sur la modernisation des essais cliniques.

En août 2016, l'EMA (European Medicine Agency) a publié le document **“Guidance for companies considering the adaptive pathways approach.”** Ces orientations permettent aux organisations qui étudient des médicaments pour lesquels les essais traditionnels seraient inefficaces, d'explorer des conceptions de protocole plus créatives, notamment le développement itératif.

En septembre 2018, la FDA (US Food & Drug Administration) a publié un projet de guide intitulé **“Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics.”** Ce guide fournit des recommandations concernant la conception et la réalisation d'essais cliniques visant à développer des traitements contre le cancer. Il décrit les méthodes permettant d'évaluer simultanément plus d'un médicament expérimental et/ou plus d'un type de cancer dans la même structure d'essai globale (protocoles maîtres) dans les cancers adultes et pédiatriques.

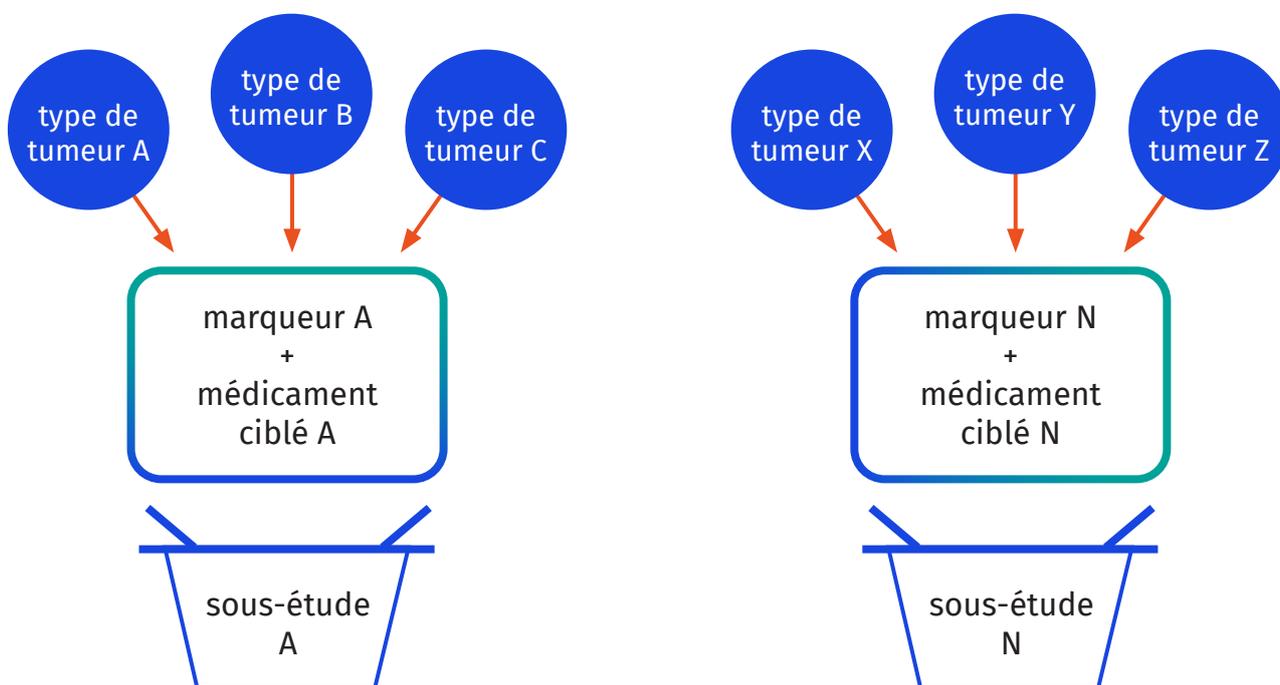
### Qu'est-ce que les protocoles maîtres, exactement?

Selon la définition de la FDA, un protocole maître est “un protocole conçu avec de multiples sous-études qui peuvent avoir des objectifs différents et impliquent des efforts coordonnés pour évaluer un ou plusieurs médicaments expérimentaux dans un ou plusieurs sous-types de maladies au sein de la structure d'essai globale”. En termes simples, un protocole maître agit comme une carte montrant de nombreux itinéraires pour arriver à une destination, lorsque les promoteurs ne savent pas dans quelle direction leur étude va évoluer, jusqu'à ce que l'essai soit en cours.

Il existe deux types de conceptions d'essai qui relèvent des protocoles maîtres: **les essais panier (basket) et les essais parapluie (umbrella).**

# Essai panier

Un **essai panier** implique l'étude d'un seul médicament expérimental ou d'une seule association de médicaments 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. Il est généralement conçu comme un essai à un seul bras, avec estimation de l'activité ; le taux de réponse global étant le critère d'évaluation principal. Un signal de réponse fort observé dans une sous-étude peut permettre une extension pour générer des données qui pourraient potentiellement appuyer une autorisation de mise sur le marché. Ces essais peuvent également inclure des cohortes d'extension.

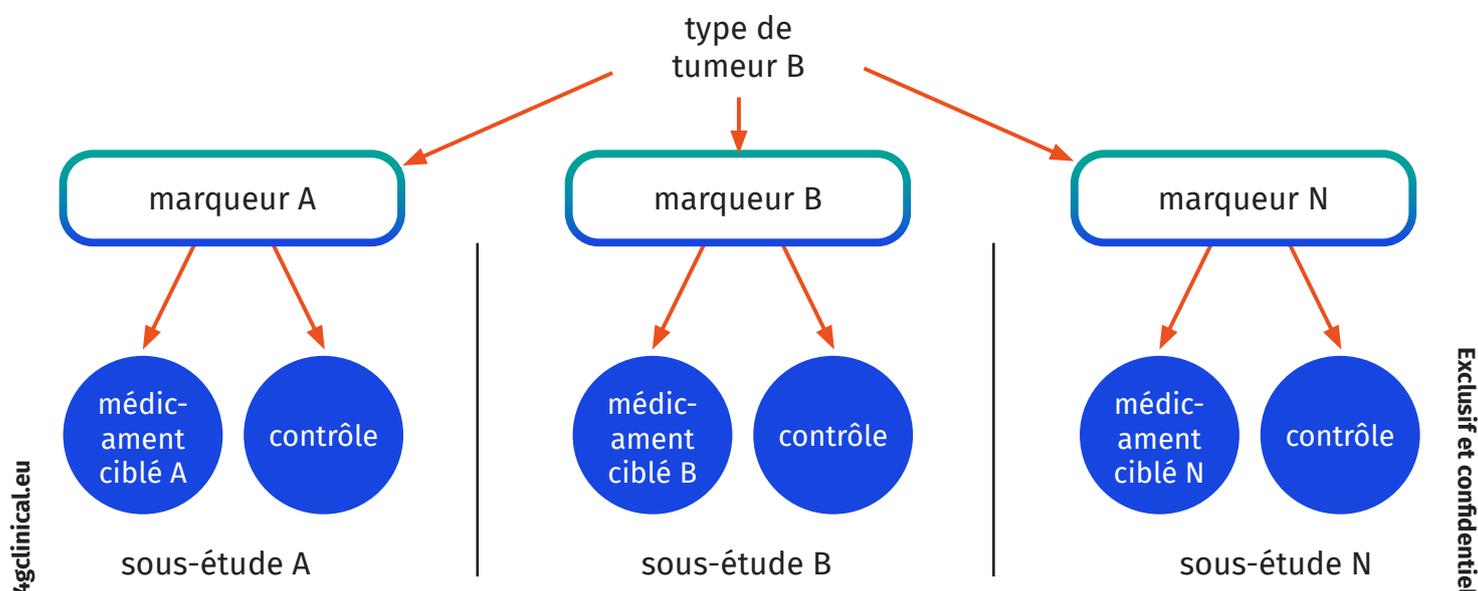


# Essais parapluie

Un **essai parapluie** est conçu pour évaluer plusieurs médicaments expérimentaux administrés en tant que médicaments uniques ou en tant qu'association de médicaments dans une population atteinte d'une seule maladie. Les sous-études peuvent inclure des composants destinés à l'établissement de la posologie afin d'identifier les doses sécuritaires d'une association de médicaments expérimentaux avant de passer à un composant d'estimation de l'activité. Ces essais sont généralement conçus avec des bras multiples où les patients ayant la même histologie ou d'autres caractéristiques communes sont recrutés dans différents bras et où plusieurs agents expérimentaux sont évalués dans un seul protocole. Le terme « parapluie » correspond à un vaste sous-type de maladie avec plusieurs options de traitement en cours de développement.

Les protocoles peuvent même combiner les deux, par exemple en commençant par une augmentation de la dose qui utiliserait plusieurs thérapies combinées (plutôt un parapluie) acceptant tout type de tumeur solide, puis en affinant la dose recommandée en phase deux pour des types de tumeurs plus spécifiques (plutôt un panier).

Un élément commun de tous les types de protocole maître est que le promoteur ne sait pas ce qui va être efficace. Si le protocole est rédigé de manière à permettre des changements soit dans les sous-types de maladie inclus, soit dans les traitements explorés, le protocole peut être qualifié d'essai de plateforme. Ces changements sont généralement mis en oeuvre par le biais de modifications du protocole. En gardant les options ouvertes, les promoteurs peuvent suivre tout signal positif et affiner le traitement au fur et à mesure du recueil des données au cours de l'étude.



# Le problème

Il est entendu que les études sur les protocoles maîtres seront très différentes dans quelques années (c'est-à-dire, plus de 20 nouvelles cohortes, etc.). Ces essais doivent être conçus de manière à pouvoir prendre en charge plusieurs protocoles, modifications, populations de patients et chaînes d'approvisionnement, tout en maintenant la qualité et la sécurité des patients.

Une fois l'étude en cours, les professionnels des opérations cliniques réagissent en permanence aux nouvelles données de l'essai et modifient l'essai en fonction des résultats. Chaque modification peut être incroyablement longue, coûteuse et complexe. En moyenne, le traitement des modifications prend plus de 180 jours et peut coûter entre 250 000 et 450 000 dollars sur toute la durée d'une étude.<sup>1</sup>

Les protocoles maîtres et leurs modifications ultérieures peuvent également avoir des répercussions sur les chaînes d'approvisionnement, la qualité, la préparation aux inspections, la validation, les tests de régression et les délais.

## S'attaquer à la complexité des protocoles maîtres

Que faut-il faire pour bousculer ce processus et contribuer à simplifier l'exécution des études sur les protocoles maîtres ? Bien que de nombreux aspects d'un protocole maître puissent être simplifiés, ce livre blanc se concentre sur l'utilisation de la technologie, en particulier la Randomization and Trial Supply Management (RTSM).

À l'époque où la règle d'or était d'avoir une randomisation et un calendrier d'administration fixe, il était assez simple de programmer un nouveau code pour chaque nouvelle étude et de travailler dans un cadre reproductible. À ce jour, de nombreuses études reposent encore sur des systèmes traditionnels, codés sur mesure et partiellement configurables, pour la randomisation des patients, l'administration des médicaments et le réapprovisionnement des sites (RTSM). Ces types de systèmes ont été construits avant que le secteur ne commence à s'orienter vers l'utilisation de protocoles maîtres et ne sont pas équipés de la technologie permettant de prendre en charge plusieurs protocoles, modifications et stratégies d'approvisionnement au sein d'une même étude.

# Les arguments en faveur de la technologie moderne dans les **études sur les protocoles maîtres**

Même si un système RTSM est conçu pour gérer plusieurs voies, il existe presque toujours des changements imprévus dans le protocole qui nécessitent des modifications. Les systèmes traditionnels codés sur mesure traitent ces modifications comme de nouvelles conceptions d'études et, par conséquent, le processus de modification du système est incroyablement long, coûteux et difficile. Les systèmes partiellement configurables nécessitent toujours un certain niveau de codage personnalisé, laissant aux promoteurs le choix entre travailler dans les limites des configurations système prédéfinies ou introduire des retards pendant le développement du code personnalisé.

Une fois l'étude conçue, toutes les options de distribution possibles doivent être testées pour confirmer que le bon traitement est administré au bon patient au bon moment ; ceci est absolument essentiel pour la sécurité du patient. De manière presque aussi importante, chaque expérience utilisateur doit être testée pour vérifier l'exposition à des

informations non masquées afin de protéger l'intégrité de l'étude et de ses résultats. Plus la logique est complexe, plus cette validation doit être approfondie. Dans les systèmes RTSM codés sur mesure et partiellement configurables, plus les modifications sont nombreuses, plus ce processus doit être répété.

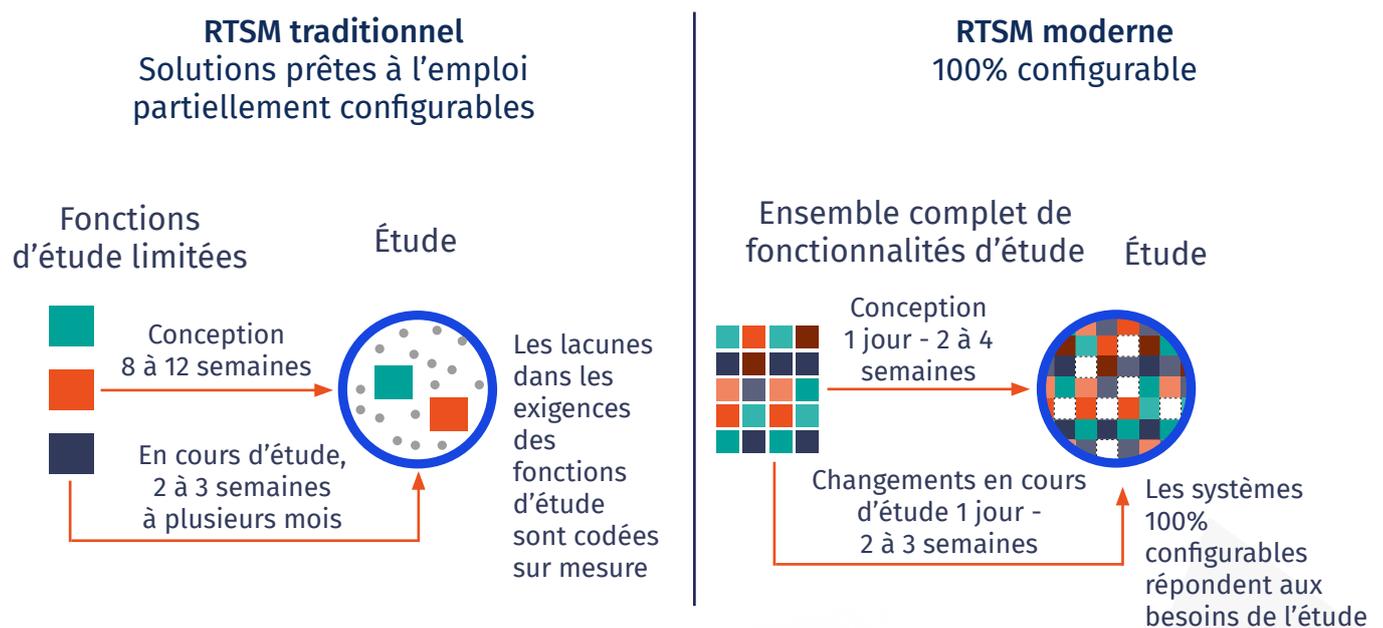
D'une certaine manière, les RTSM traditionnels abordent ces processus de conception et de validation de systèmes comme des RTSM multiples et distincts pour une seule étude. Cette situation n'est pas viable, car de plus en plus d'essais adoptent ces conceptions. Les promoteurs ne doivent pas se contenter des retards et des limites d'une approche de type « plusieurs RTSM en un », mais plutôt rechercher un RTSM conçu pour offrir la flexibilité permettant de suivre la science (quel que soit le nombre de modifications ou de changements d'approvisionnement nécessaires) avec une qualité robuste et des rapports de piste d'audit.

# Les arguments en faveur de la technologie moderne dans les **études sur les protocoles maîtres**

## La réponse se trouve dans les **systèmes RTSM modernes.**

Les systèmes RTSM modernes et entièrement configurables offrent des options de configuration robustes qui peuvent prendre en charge le niveau de complexité exigé par un protocole maître, et sont essentiels pour réduire la charge opérationnelle et administrative de ces études.

### RTSM traditionnel ou moderne



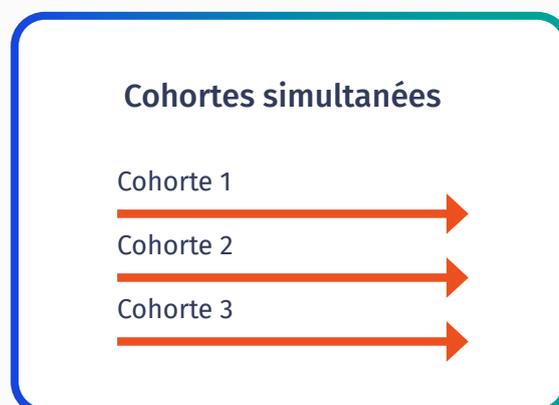
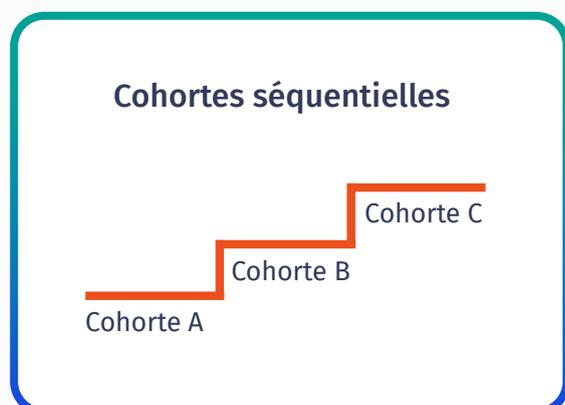
# Pourquoi un RTSM moderne et **100% configurable est essentiel pour les protocoles maîtres**

Les protocoles maîtres dépendent fortement des systèmes de randomization and trial supply management (RTSM) à la fois configurables et flexibles. Non seulement vous pouvez intégrer la flexibilité dès le départ, mais les changements et les modifications en cours d'étude peuvent être plus rapides et plus efficaces tout en offrant une qualité robuste.

Les paragraphes suivants détaillent les caractéristiques de configuration à rechercher lors du lancement d'une étude sur les protocoles maîtres:

## **Gestion robuste des cohortes**

Une fonctionnalité de gestion robuste des cohortes permet aux promoteurs de prendre en charge des protocoles de plus en plus complexes tout en s'adaptant aux nouvelles informations. Chaque sous-étude peut être contenue dans une série de cohortes qui peuvent être dédiées à des combinaisons spécifiques ou à des niveaux de dose de thérapie nécessaires pour les études panier ou à des sous-types de maladies pour les études parapluie. Chaque cohorte recrute des patients qui peuvent avoir des exigences de dosage différentes, des calendriers d'administration distincts et des plafonds de recrutement variés.



# Pourquoi un RTSM moderne et **100% configurable est essentiel pour les protocoles maîtres**

La capacité du promoteur à apporter des modifications au fur et à mesure de l'avancement de l'étude sans avoir à contacter et à attendre le fournisseur est essentielle.

Quelques capacités à prendre en compte:

- **Choisir quand attribuer les cohortes et qui doit les attribuer.**

Pour les cohortes d'augmentation de la dose, il peut être préférable de maintenir un contrôle étroit sur les patients éligibles pour les cohortes et de demander à un contrôleur médical d'attribuer la cohorte par patient après avoir confirmé l'éligibilité. Lorsqu'une étude s'étend, il peut s'avérer peu pratique de procéder ainsi, et l'attribution des cohortes peut avoir lieu juste avant la première dose et être effectuée par les utilisateurs du site. Le promoteur est en mesure d'exploiter les deux options dans le cadre d'une même étude.

- **Augmenter les plafonds de recrutement au fur et à mesure de l'avancement des études pour contrôler étroitement la quantité de données recueillies et découvrir les niveaux de dose recommandés ou explorer des cibles élargies.**

Les cohortes peuvent commencer par des patients sentinelles pour confirmer la sécurité, puis s'élargir pour inclure quelques patients supplémentaires, ou peuvent avoir besoin de patients supplémentaires pour déterminer si une toxicité limitant la dose indique

la dose tolérée maximum. Le promoteur est en mesure d'ajuster ces plafonds au fur et à mesure que ces décisions sont prises, sans délai.

- **Choisir de réserver des créneaux pour des patients ou des sites spécifiques.**

Plutôt que de demander à un contrôleur médical d'attribuer les cohortes, le promoteur peut permettre aux sites de le faire tout en maintenant un contrôle étroit. En réservant un créneau dans une cohorte, le promoteur peut respecter toute communication avec les sites concernant les patients en cours de sélection, tout en permettant un recrutement compétitif pour les créneaux restants.

- **Définir le schéma posologique et/ou le niveau de dose.**

Une fois que les niveaux de dose recommandés sont déterminés, le promoteur peut définir de nouvelles cohortes à ce niveau afin de poursuivre la recherche sur la combinaison ou le sous-type de maladie qui s'avère le plus efficace. En outre, le promoteur peut définir des schémas posologiques pour s'assurer que les personnes qui reçoivent une dose plus faible augmentent leur dose sans avoir à contacter le fournisseur.

Ce ne sont là que quelques-unes des nombreuses décisions qu'un RTSM flexible et une fonctionnalité innovante de gestion des cohortes permettent aux promoteurs de prendre à l'égard de leur étude. Le fait de pouvoir mettre en oeuvre

# Pourquoi un RTSM moderne et **100% configurable est essentiel pour les protocoles maîtres**

ces changements eux-mêmes plutôt que de passer par le processus d'ordre de modification traditionnel leur permet d'économiser du temps et des ressources tout en leur permettant de se concentrer sur l'essai clinique.

## Version du protocole

Les modifications du protocole ne peuvent pas être appliquées à tous les sites exactement au même moment. Chaque site doit effectuer son propre processus d'approbation afin de pouvoir commencer à travailler sous la nouvelle version du protocole. Il en résulte souvent que plusieurs versions de protocole sont utilisées en même temps. Il est donc essentiel de savoir sous quelle version de protocole travaille chaque site. Un RTSM moderne permet au promoteur de définir cela par site.

Qu'est-ce que cela signifie? Lorsque chaque site commence à travailler sous une nouvelle version du protocole, le promoteur peut lui attribuer la version correcte. Chaque version du protocole peut être reliée à un calendrier de visites différent, à un programme de dosage différent, à des cohortes spécifiques; tout ce que le changement de protocole exige. Par site, tout nouveau patient enregistré sera soumis à la nouvelle version du protocole, avec tout ce que cela implique.

## Évaluations de l'impact – *Complexité de l'approvisionnement résultant des changements*

L'ajout de cohortes présente des complications qui vont au-delà du défi que représente l'ajout d'un nouveau sous-ensemble de patients à la recherche. Il est important de ne pas sous-estimer la complexité supplémentaire qui en découle. Par exemple, l'ajout d'une cohorte pourrait signifier une charge accrue en matière de recrutement et de rétention, ce qui entraînerait la création de nouveaux sites dans de nouveaux endroits. Avec un RTSM moderne, des changements dans la chaîne d'approvisionnement sont attendus, et le promoteur est habilité à effectuer des ajustements sans avoir besoin de faire appel au fournisseur du RTSM.

- **Gestion des lots:**  
peut-être une nouvelle étiquette est-elle nécessaire pour un nouveau pays, mais vous devez utiliser les lots déjà attribués à l'étude. La possibilité de réaliser des sous-lots dans le RTSM permet de gérer l'effort de ré-étiquetage dans des régions spécifiques.
- **Ajout de pays:**  
si de nouveaux pays sont nécessaires, avec un système moderne, le promoteur peut les ajouter lui-même. Si un nouveau dépôt est nécessaire, cela peut nécessiter l'intervention du

# Pourquoi un RTSM moderne et **100% configurable est essentiel pour les protocoles maîtres**

fournisseur du RTSM pour mettre à jour les intégrations de distribution des médicaments, mais le promoteur peut commencer lui-même à mettre en place des sites dans le nouveau pays.

- **Réapprovisionnement spécifique à la cohorte:**

chaque cohorte peut avoir des projections différentes en matière d'approvisionnement. Un RTSM dynamique peut voir quelles cohortes sont ouvertes et projeter la demande spécifique au statut actuel de l'étude.

Comme pour tout changement, il faut procéder à une évaluation de l'impact et à une discussion au sein de l'organisation avant de mettre en oeuvre tout changement de système. Le RTSM doit permettre une exécution rapide des modifications de l'étude une fois que le promoteur a déterminé la meilleure voie à suivre.

## Tests et piste d'audit

L'un des principaux tracas liés aux modifications d'un point de vue systémique peut être les tests de régression. Avec les RTSM traditionnels, où chaque modification est traitée comme une nouvelle conception d'étude, la complexité, le coût, les ressources internes et le temps supplémentaire sont associés. Il a également été noté que certains promoteurs voient des inspections

supplémentaires se concentrer sur ces modifications apportées aux études sur les protocoles maîtres.

Un système configurable peut simplifier le processus de validation, mais lors de l'inspection, les mêmes règles doivent s'appliquer comme pour tout système logiciel. Toute modification de l'environnement de production doit avoir une histoire claire à raconter, de l'approbation des exigences aux tests et à l'obtention de l'autorisation d'effectuer le changement en production. L'aspect qualité gagne en importance avec chaque nouveau changement introduit. Plus les changements seront nécessaires, plus cet aspect qualité sera important. Lors de la qualification des fournisseurs, veillez à ce que les SOP contrôlant ce processus soient claires et qu'un système d'audit interne robuste soit en place pour veiller à ce qu'elles soient respectées. Si ce n'est pas documenté, cela n'a pas eu lieu.

Lorsque le promoteur est habilité à effectuer lui-même des changements, les auditeurs examineront la piste d'audit pour étudier l'évolution d'une étude. Les RTSM modernes offrent une transparence totale sur les changements, avec une piste d'audit robuste et facilement consultable. En particulier, le promoteur peut voir une piste d'audit de la gestion de la cohorte, pour voir qui a mis à jour une cohorte pour augmenter les plafonds ou réserver des créneaux par site et quand il a effectué chaque mise à jour.

# Conclusion

---

Les protocoles maîtres peuvent devenir incroyablement complexes, car les promoteurs suivent ce que **la science leur indique.**

Les systèmes RTSM traditionnels n'ont pas été conçus pour prendre en charge le niveau de flexibilité et d'agilité nécessaire d'un point de vue technologique.

Il est donc essentiel de disposer d'un **RTSM robuste, moderne et 100% configurable** pour atteindre les objectifs de ces études, à savoir, accroître **l'efficacité globale de l'étude** et accélérer le développement des médicaments.

---

# Rencontrez **Kathleen Greenough**

## À propos de l'auteur



Directrice des solutions clients chez 4G Clinical, Kathleen Greenough compte 21 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.

*Curieux d'en savoir plus?*  
**Découvrez notre bibliothèque de ressources**

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

# À propos de **4G Clinical**

4G Clinical est un leader dans la randomization and trial supply management (RTSM) pour le secteur mondial des sciences de la vie, offrant la seule solution entièrement basée sur le cloud, 100 % configurable et flexible, qui tire parti du natural language processing (NLP) et de la prévision intégrée de l'approvisionnement.

Notre équipe d'experts possède une combinaison d'humilité, de confiance, de curiosité et d'engagement à faire avancer les choses. Plus important encore, chaque employé de 4G Clinical est passionné par notre mission qui consiste à fournir plus rapidement des médicaments essentiels à ceux qui en ont besoin.

Basée au coeur du corridor biotechnologique de Boston, à Wellesley, MA, 4G Clinical dispose d'installations et d'un personnel dans le monde entier, et offre une expertise et des services de conseil aux sociétés bio/pharmaceutiques et aux organismes de recherche sous contrat. Pour plus d'informations, consultez le site [www.4gclinical.eu](http://www.4gclinical.eu).

## À propos de la prévision de l'approvisionnement clinique de 4G

*Les planificateurs de l'approvisionnement n'ont plus besoin de créer des feuilles Excel ni de disposer de la base de connaissances nécessaire pour décoder des algorithmes complexes afin d'éclairer les décisions en matière d'approvisionnement.*

La solution de prévision de l'approvisionnement clinique de 4G permet de prendre des décisions en fonction des besoins de l'entreprise plutôt que de se fier à des calculs complexes. En tant que première solution intégrée de RTSM et de prévision de l'approvisionnement clinique au monde, les planificateurs de l'approvisionnement bénéficient d'une visibilité en temps réel et s'appuient sur la planification de scénarios pour contrôler les décisions d'approvisionnement.



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

[4gclinical.eu](https://4gclinical.eu)