

Principaux ECA

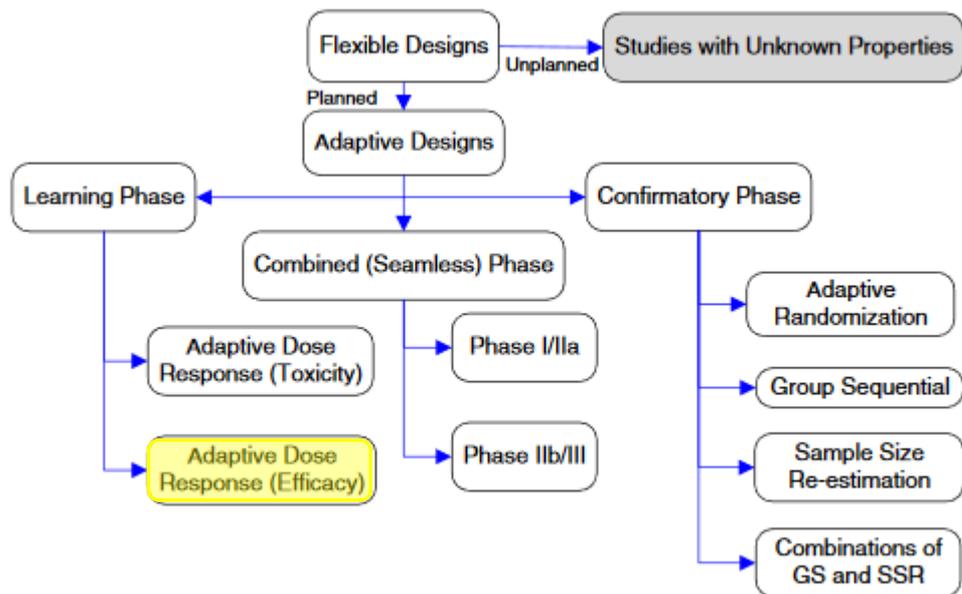
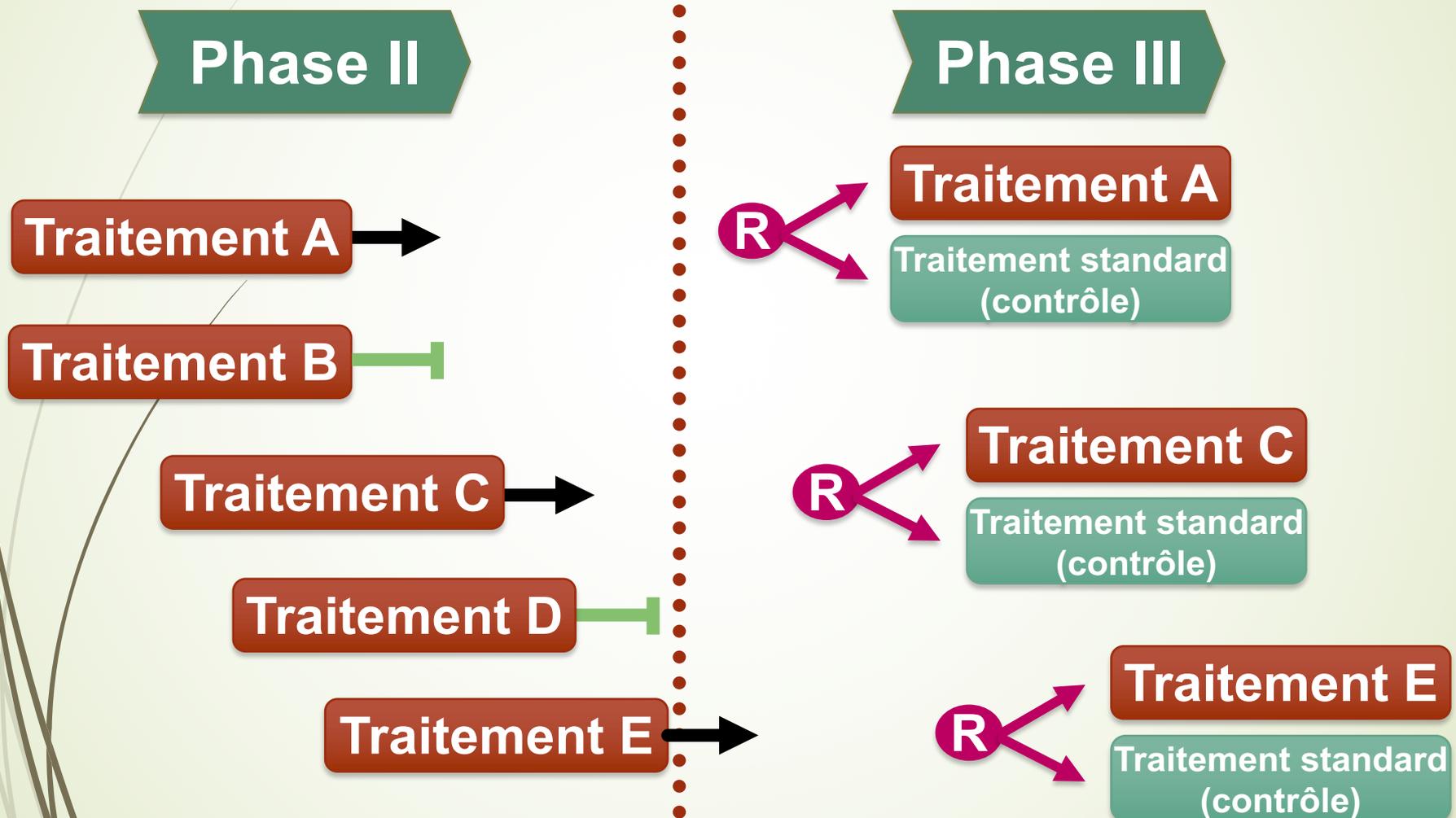


Figure 1 Summary of different types of adaptive designs for clinical trials.

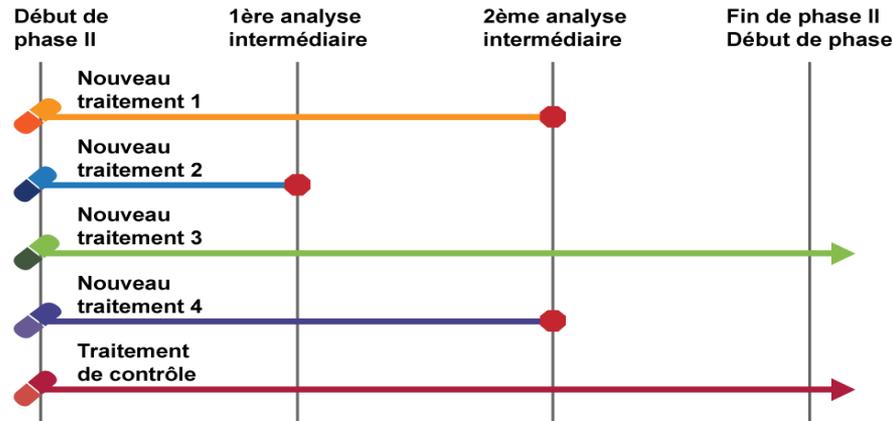
Kairalla et al. *Trials*2012,13:145

Problèmes du développement clinique traditionnel



ECA – MAMS / Pick the Winner

Méthodologie à plusieurs bras et plusieurs étapes



Avantages

- Moins de patients
- Globalement, le temps requis pour la découverte d'un médicament est réduit
- Moins de demandes de MS et d'approbations requises
- Flexible : possibilité de supprimer des bras
- Coût réduit
- Pas d'impact sur l'erreur type I

Inconvénients

- Caractéristiques opérationnelles complexes
- Nombre de patients requis
- Durée de l'essai
- Recrutement continu dans le bras de contrôle (quid si plus adapté dans le temps)
- Pas de comparaison entre les bras expérimentaux

Principaux ECA

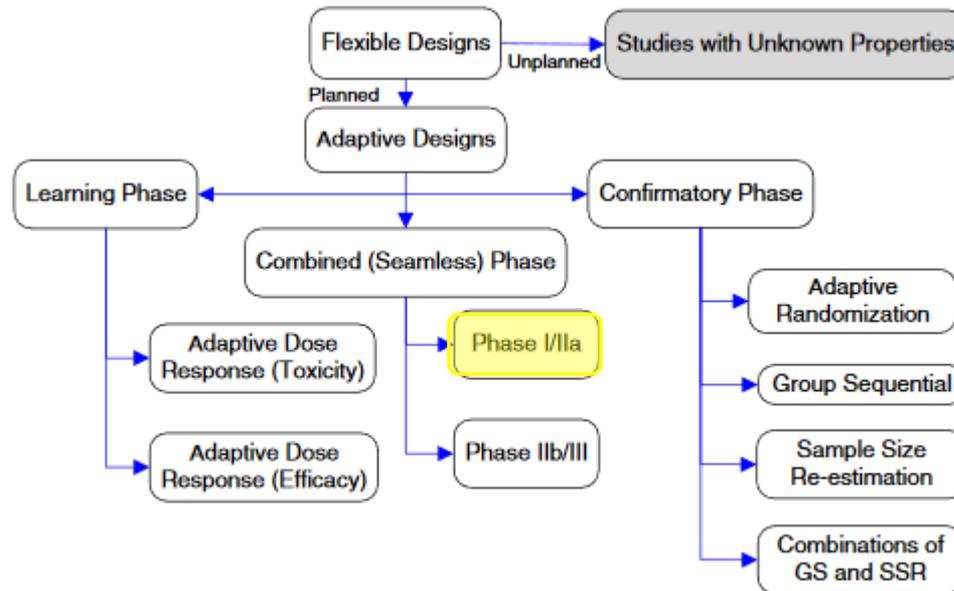
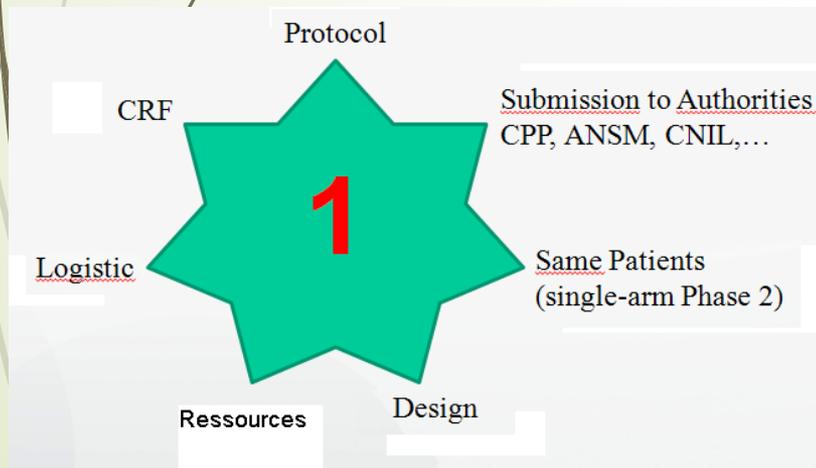


Figure 1 Summary of different types of adaptive designs for clinical trials.

Kairalla et al. *Trials*2012,13:145

ECA combiné – Phase I/II

- Produits avec d'excellent rationnel
- Traitement = Combinaison
- Bras Contrôle très robuste et connu
- très appropriée dans un contexte de **maladie Rare**
 - Il est possible de garder les patients de la phase I UNIQUEMENT dans le cas d'une Phase II classique Monobras
 - Critère de jugement Court
 - Maintient d'une bonne qualité de preuve : alpha, bêta



Pas d'arrêt des inclusions

Ψ_1 (3+3)	Consolidation	Ψ_2 (NSN 46 pts)
Dose 1 : 3 pts		
Dose 2 : 3 pts		
Dose 3 : 6 pts (DMT)	+ 6 pts	+ 34 = 46 pts
Dose 4 : 2 pts		

Principaux ECA

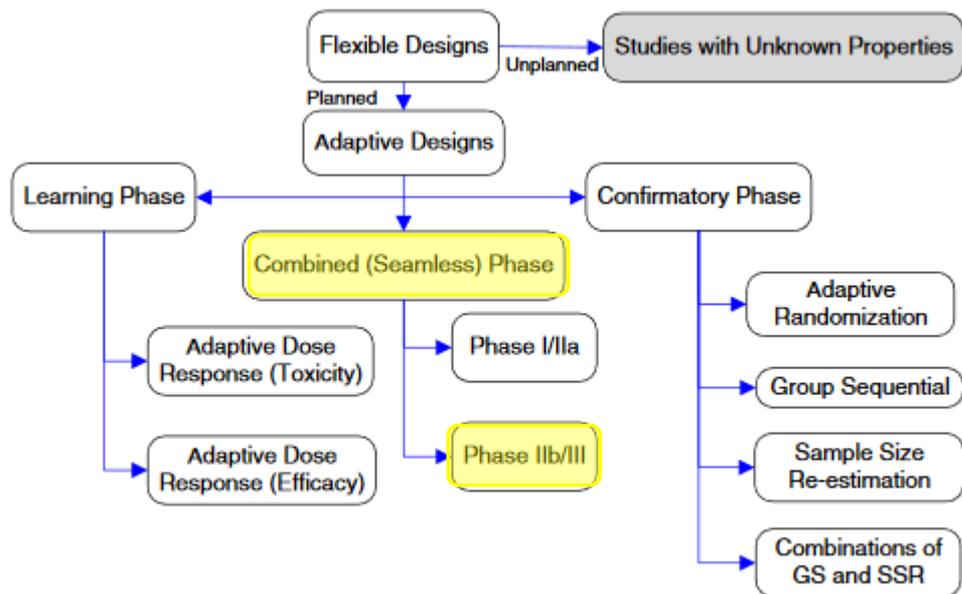
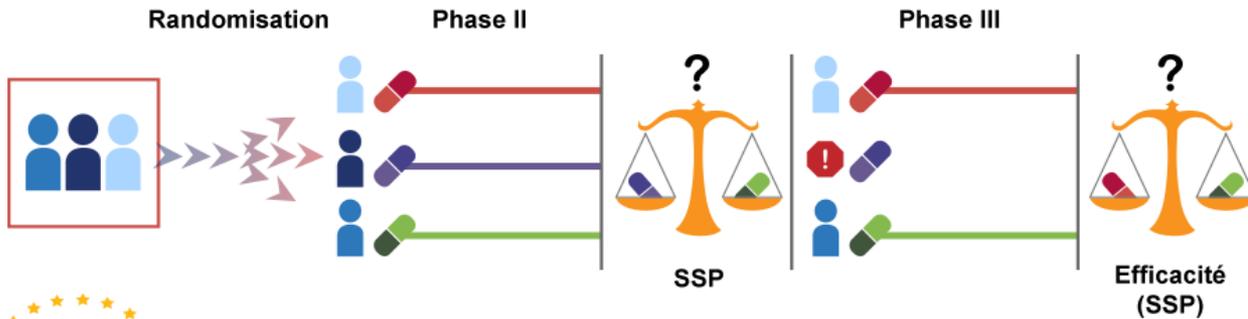


Figure 1 Summary of different types of adaptive designs for clinical trials.

Kairalla et al. *Trials*2012,13:145

ECA combiné – Phase II/III

Méthodologie de phase II/III combinées



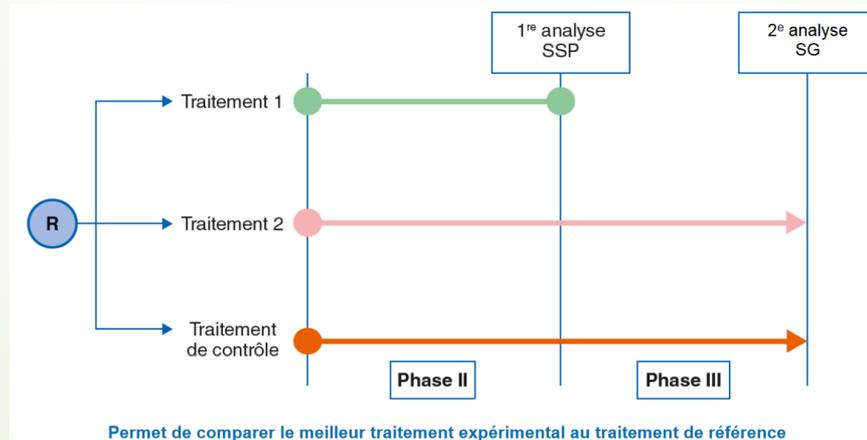
Traitement 1

Traitement 2

Traitement standard (de contrôle)

Traitement abandonné

SSP = Survie sans progression



ECA combiné Phase II/III

5 Traitements en 2 bras

Standard

A: Folfiri

B: Folfox 4

Experimental

C: Folfiri HD

D: Folfox 7

E: Folfirinox

METHEP

Etude Multicentrique: 22 centres

Phase II; 2 ans; objectif : Taux Rép. Obj.(RO) ; 2 étapes ($p_0=0,40$, $p_1=0,60$, $\alpha=0,10$ et $\beta=0,20$).

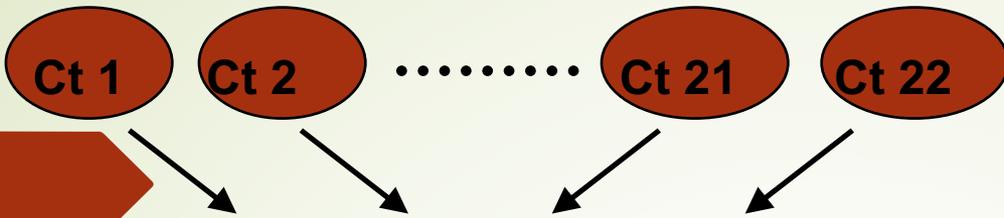
Recrutement=60 patients/an

1^{ère} étape à 15 patients /bras: Bras avec <7 RO sont arrêtés.

Phase II pour choisir le meilleur traitement à opposer au traitement standard en phase III

Phase III; Survie Global (+50% =>Risque alpha bilateral =0,05, $\beta=0,20$);

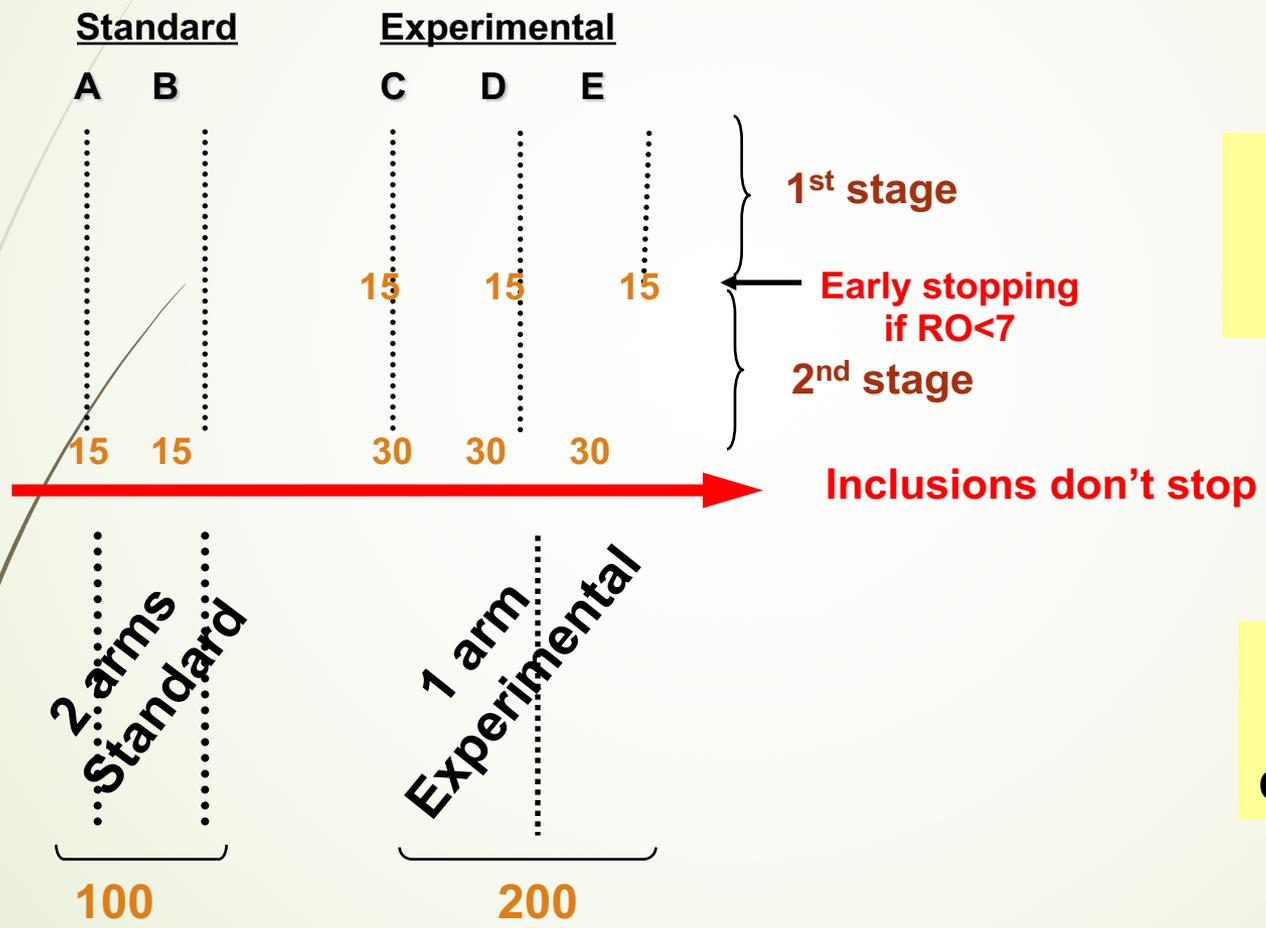
Même recrutement; n=100 (standard); n=200 (Experimental)



Randomisation center
Randomisation demand

A: Folfiri
B: Folfox 4

C: Folfiri HD
D: Folfox 7
E: Folfirinox



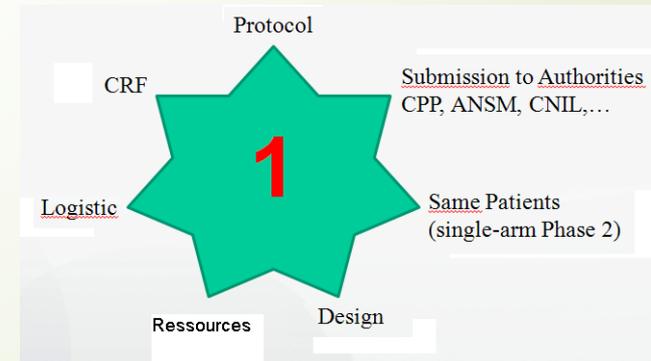
Phase II
2 years
Responses rate

Phase III
+3 years
Overall Survival

ECA combiné – Phase II/III

- Problème Pratique et logistique lourd au départ
- Méthodologie très avancée => Rarement utilisée
- 1 or 2 CRFs
- Cas de l'existence de plusieurs Traitement Control/Standard
- Cas des Bras Expérimentaux : Même drogue, doses variables
- Les patients de phase II sont-ils réellement les même qu'en phase III ?
- Si Aucun des traitements n'est sélectionné ?? (Follmann et al, 1999)
- Compétition: E1,E2,E3 proviennent de laboratoires différents.
Each company typically wants its drug compared only to S (or to nothing at all).

- IDMC obligatoire
- Lien avec les instances (CPP, ANSM)
- Utilisation efficace des ressources nécessaires



Principaux ECA

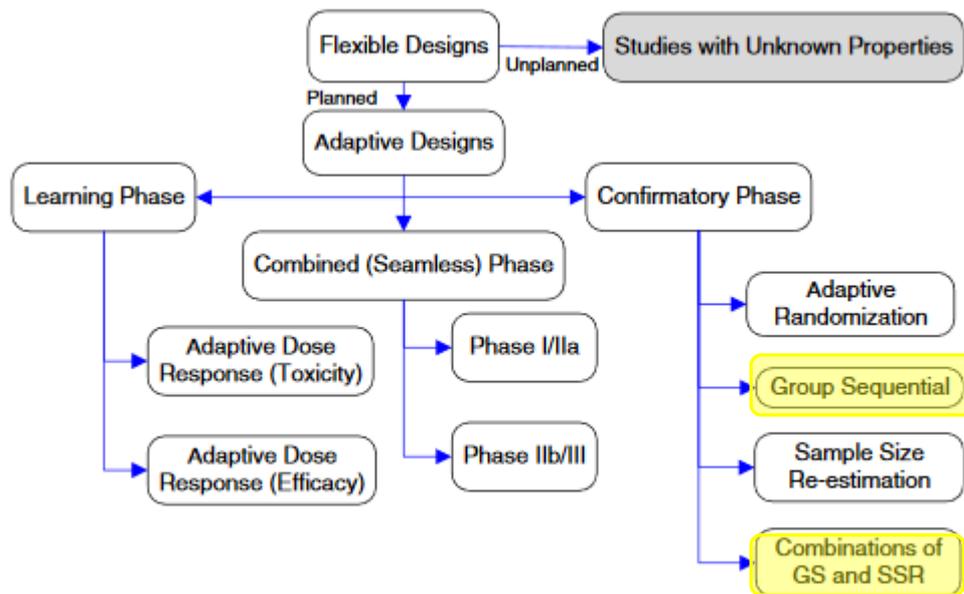
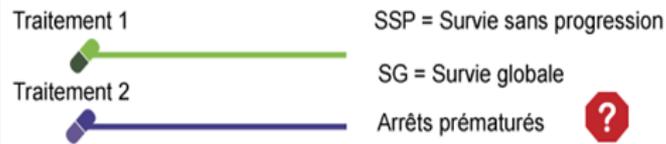
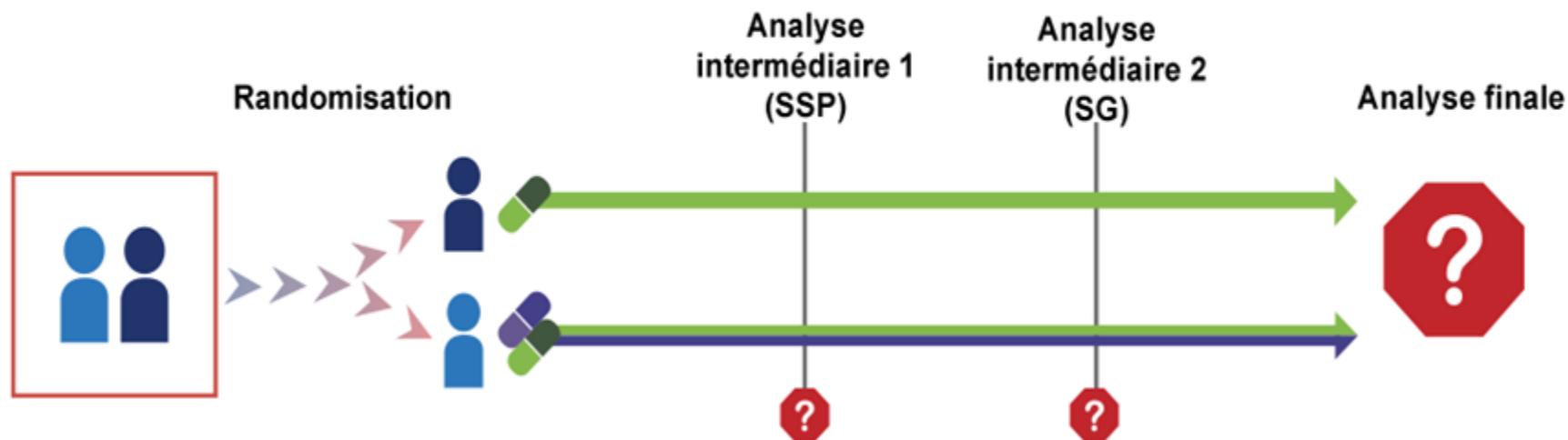


Figure 1 Summary of different types of adaptive designs for clinical trials.

Kairalla et al. *Trials*2012,13:145

ECA séquentiel par groupe

Méthodologie séquentielle par groupes



Une **méthodologie séquentielle par groupes** permet des arrêts précoces sur la base de la survie sans progression ou de la survie globale. C'est le type d'essai adaptatif le plus répandu, notamment dans les études de phases II et III

ECA - Les analyses intermédiaires

• Objectifs

• Recherche anticipée de l'effet du traitement

- Détecter au plus tôt le bénéfice du traitement
- Éviter de continuer à traiter des patients par un traitement moins efficace
(dans l'essai ou hors essai)

➡ **Arrêt pour efficacité**

- Arrêter prématurément une étude dont on peut prédire
(avec une certitude raisonnable) qu'elle ne pourra pas aboutir

➡ **Arrêt pour futilité**

• Limiter le nombre de patients exposés à un risque toxique

- Détecter au plus tôt un éventuel effet délétère du traitement

➡ **Arrêt pour toxicité**

- Vérifier le bon déroulement de l'essai (recrutement, taux d'écart au protocole, caractéristiques des patients inclus...)

➡ **Mesures correctrices**

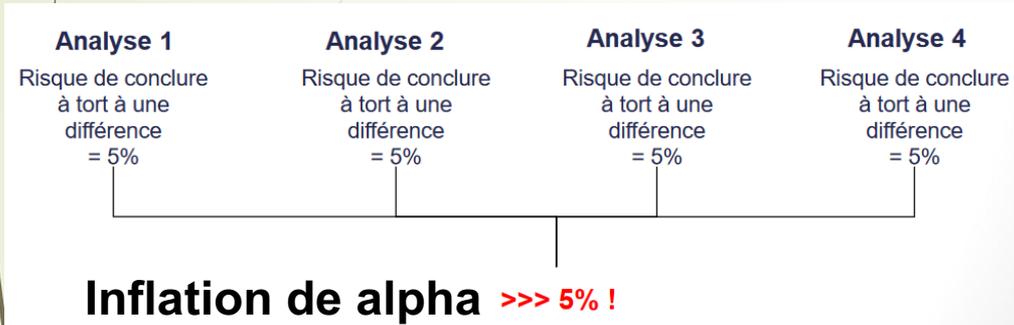
• Planifiées avant le début de l'étude.

• Questions posées

- Précocement, il y a-t-il une évidence statistique montrant que l'un des bras est plus efficace ?
- Est-il possible de mettre en évidence l'effet du traitement avec moins de sujets que l'effectif prévu ?

ECA - Les analyses intermédiaires

• Problématique



- Si K analyses indépendantes
Chaque alpha(k)=0.05,
 Alors, $\text{Alpha}(\text{final}) = 1 - [1 - \alpha(i)]^K$
 - K=1, => alpha=0.05
 - K=2, => alpha=0.098
 - K=3, => alpha=0.143
 - **K=5, => alpha=0.226**
- Avec 5 tests, il y a environ **23%** de chance de trouver une différence significative juste par hasard!

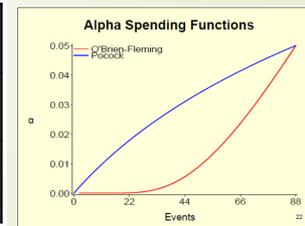
Garantir un risque global de conclure à tort à l'efficacité du traitement de 5% sur l'ensemble des comparaisons effectuées ?



Contrôle de alpha

- **Le Alpha global(K)=0.05**
- Chaque $\text{Alpha}(k) = 1 - [1 - \alpha(i)]^{1/K}$
 - K=1, => alpha=0.05
 - K=2, => alpha=0.0253
 - K=3, => alpha=0.0170
 - K=5, => alpha=0.0102

	AI 1	AI 2	AI 3	AI 4	A F
Pocock	0.017	0.017	0.017	0.017	0.017
O'Brien et Fleming	0.0005	0.004	0.0012	0.025	0.040





CONCLUSION

TAKE HOME MESSAGE : ECA

La méthodologie adaptative rationalise et optimise le processus traditionnel de développement des médicaments, en cours d'essai.

- Optimisation des ressources
- NSN plus faible
- Moins de patient traité inutilement
- Flexibilité de l'essai (learn as we go)
- Pas de perte de chance pour les patients
- Pas de perte d'intégrité/validité (Control inflation alpha)

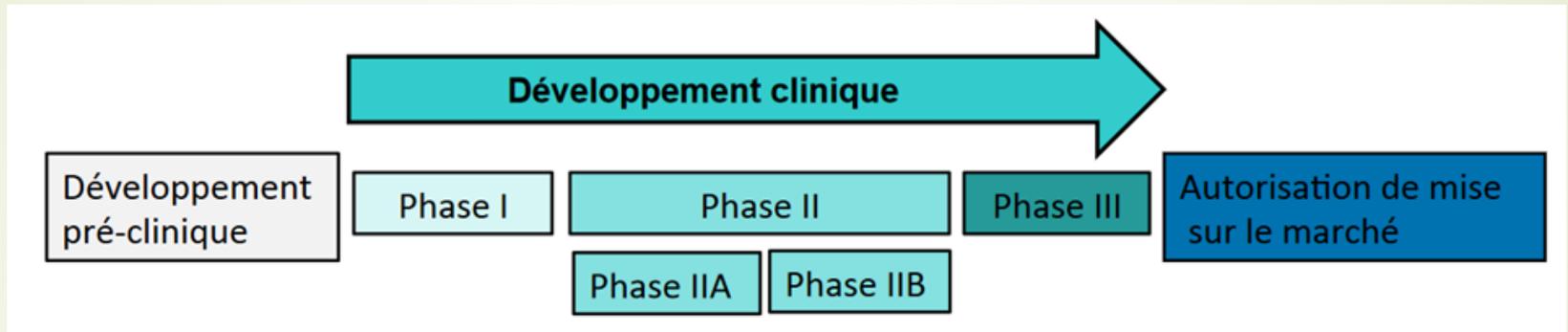
- Mise en oeuvre plus lourde
- Encore peu utilisé (10-15%) => peu de recul
- Nécessite un méthodologiste tout au long de l'essai



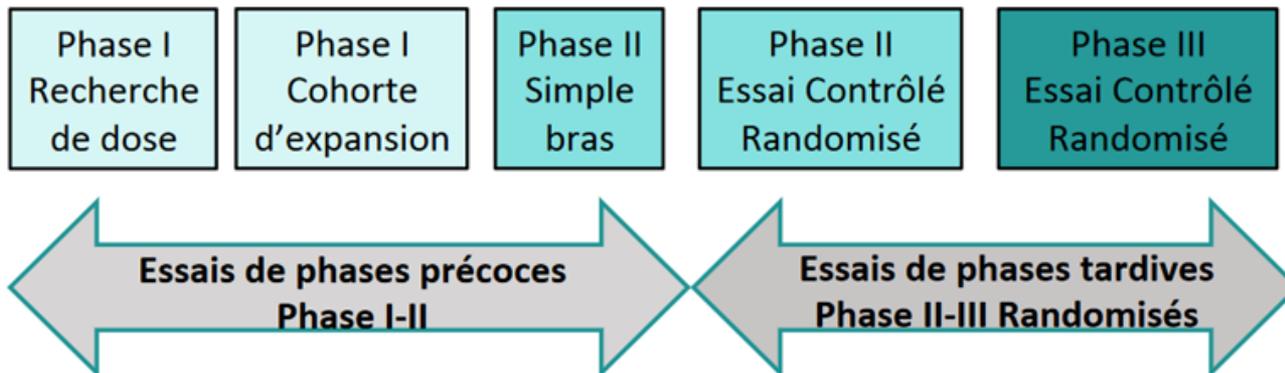
Adhésion

La méthodologie au service du patient

ECA



Evolution du schéma du développement du médicament



Gain estimé (20-40%)

**MERCI DE
VOTRE
ATTENTION**

