

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

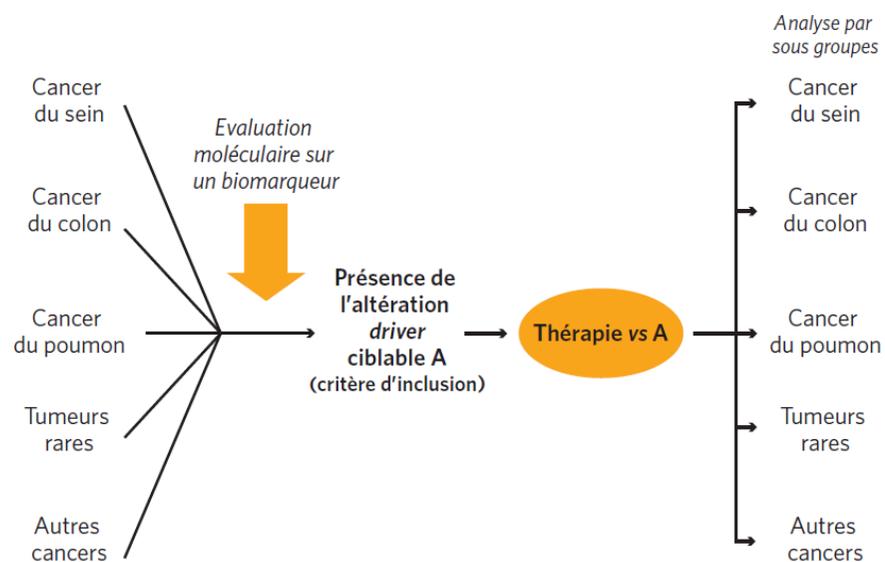
# Essais cliniques à design complexe : enjeux d'évaluation aujourd'hui et dans la perspectives du règlement européen

Dr Stéphane Vignot  
Conseiller Médical

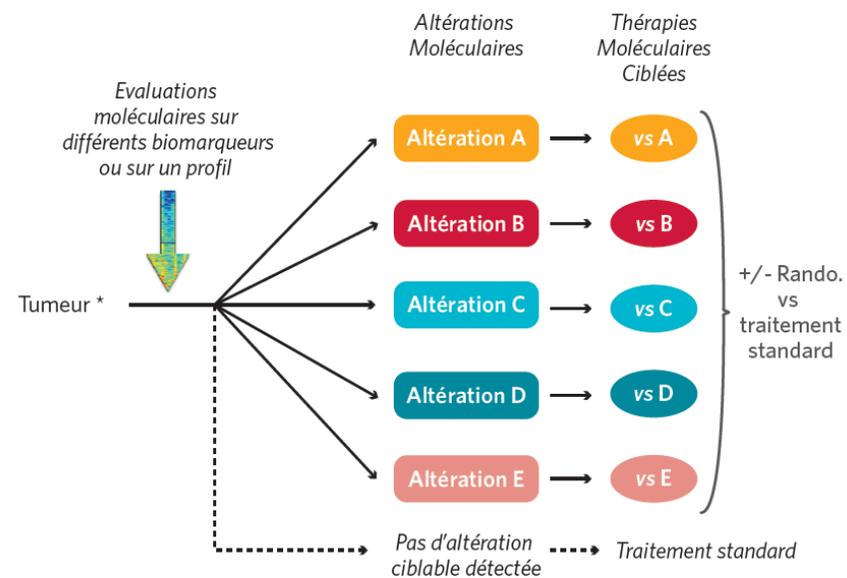
Agence d'évaluation, d'expertise et de décision  
dans le domaine de la régulation sanitaire des  
produits de santé

# Les essais à design complexe

● FIGURE 2 Essai Panier / Basket trial

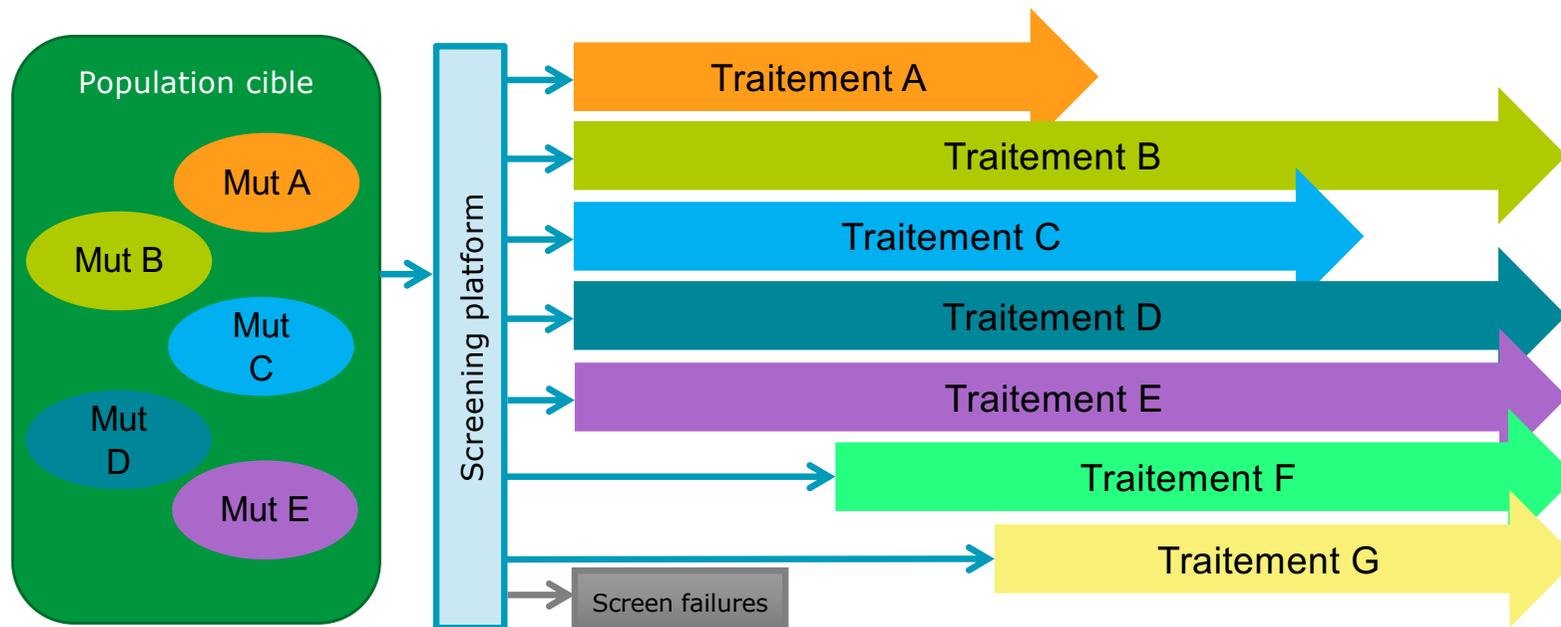


● FIGURE 3 Essai Parapluie / Umbrella trial



\* : un seul type de tumeur est en général considéré dans l'essai

# Design complexe => Design adaptatif

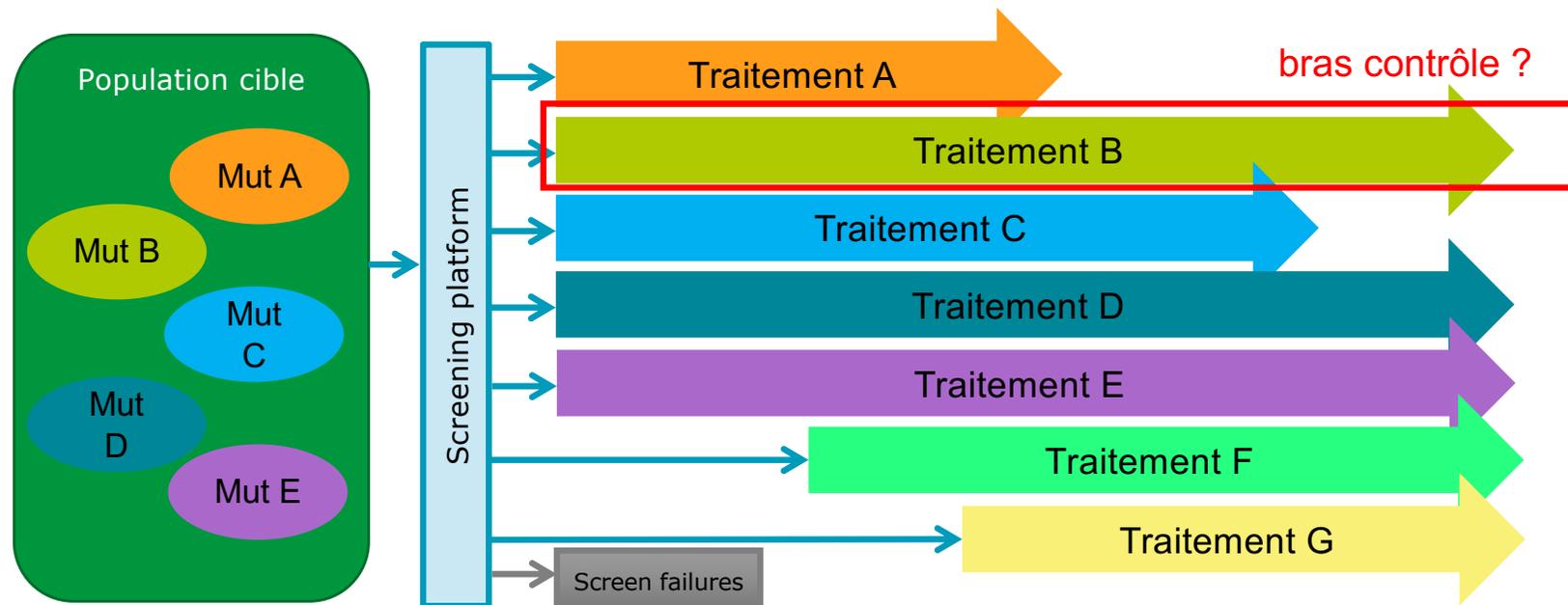




## Les essais à design complexe : des particularités

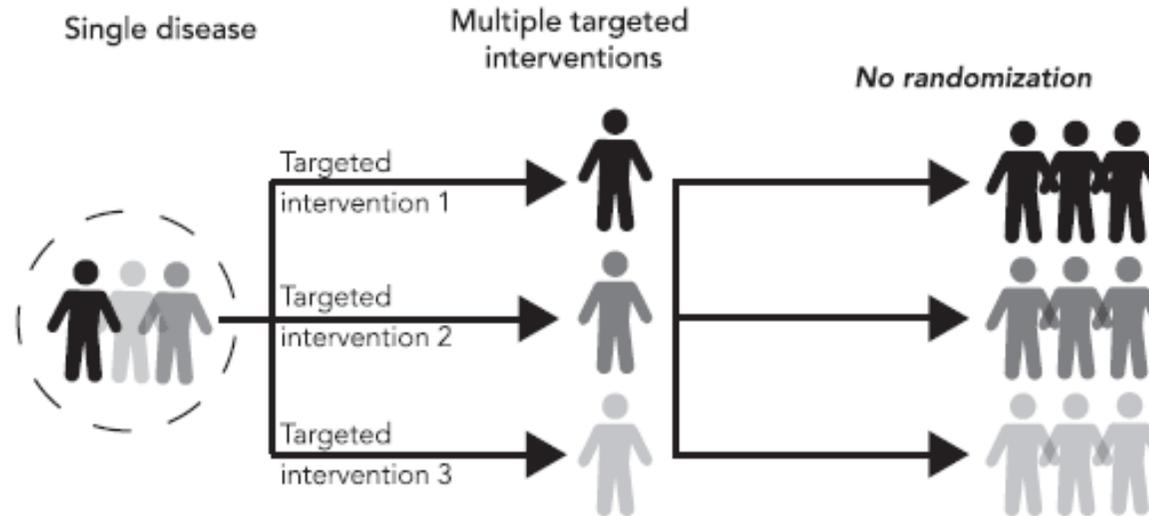
- ◆ **Une opportunité** : accès possible à plusieurs thérapies innovantes dans le cadre d'un essai, possibilité d'ouverture rapide de nouvelles cohortes
- ◆ **Une complexité partagée** : promoteur, investigateurs, patients, comités d'éthiques, autorités réglementaires
- ◆ **Objectifs permanents** : sécurité et information des patients, accès à l'innovation, respect des délais réglementaires
- ◆ **Enjeux des adaptations en cours d'essai** : maintien de la cohérence scientifique et de la robustesse statistique

# Design complexe => Design adaptatif

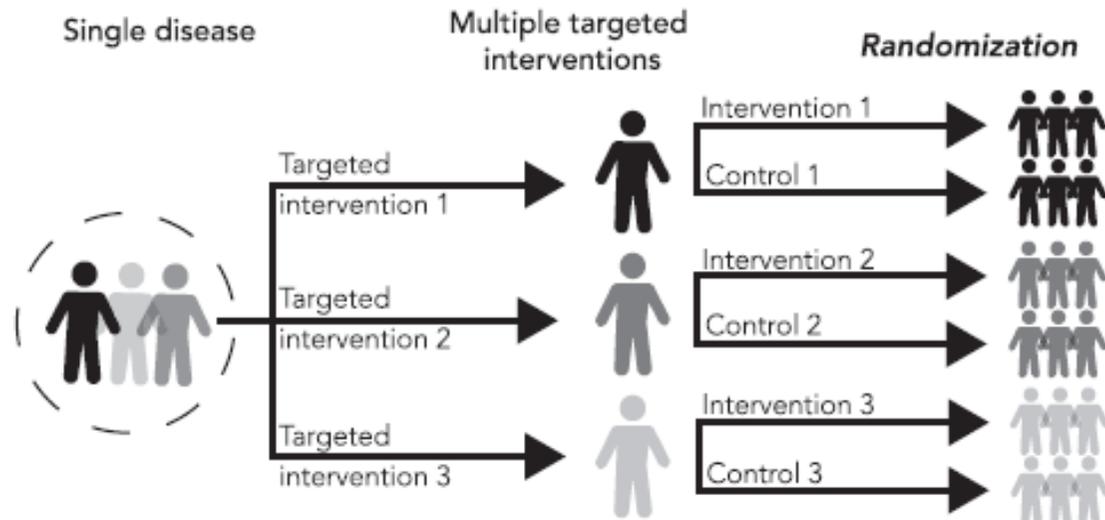


- Validité du bras contrôle dans le temps ?
- Impact du profil mutationnel sur le pronostic ?

## A Umbrella trial - no controls



## B Umbrella trial - with controls



# Les essais à design complexe : des particularités

## **Clinical Trials Facilitation and Coordination Group CTFG**

### **Recommendation Paper on the Initiation and Conduct of Complex Clinical Trials**

12 February 2019

#### Points clés :

- Justifier le choix du design complexe
- Respecter de bonnes pratiques de soumission initiale et lors des modifications substantielles
- Assurer la sécurité des patients : focus sur le DSMB
- Prévoir les règles de transparence

# Les essais à design complexe : des particularités

## Clinical Trials Facilitation and Coordination Group CTFG

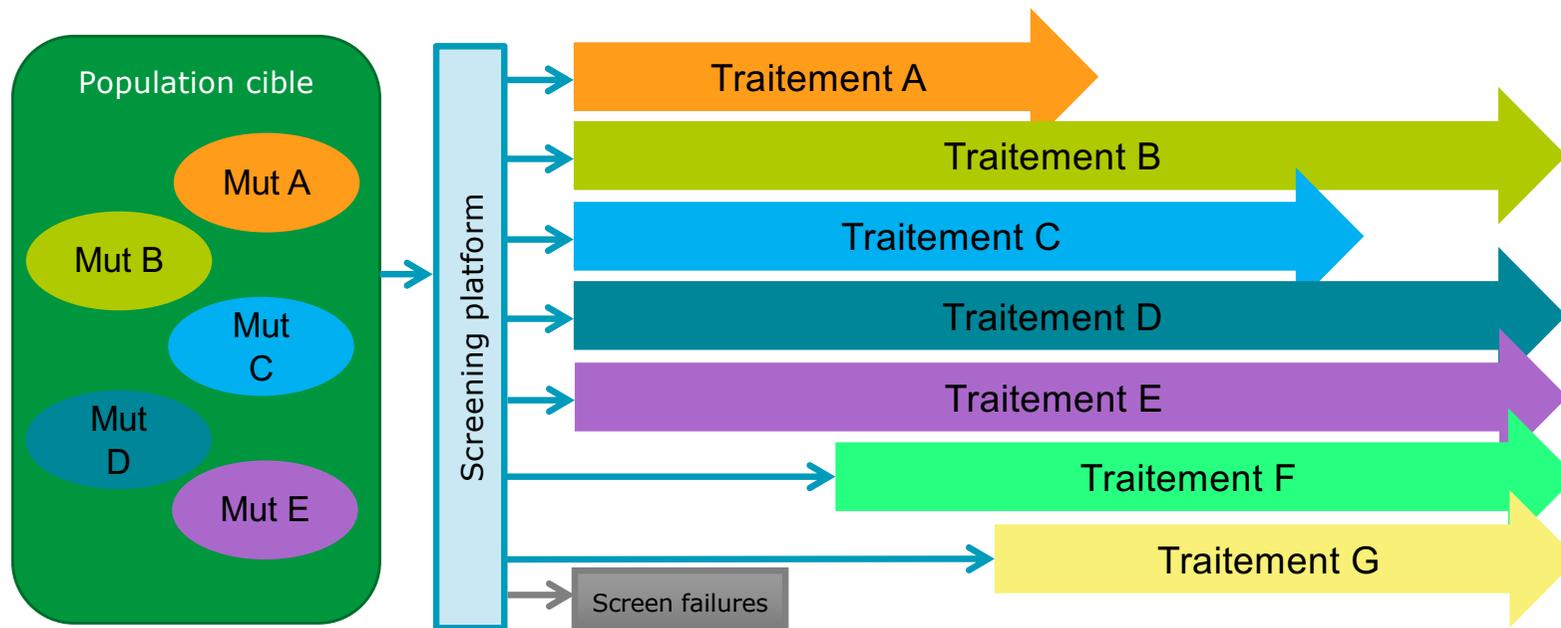
### Recommendation Paper on the Initiation and Conduct of Complex Clinical Trials

12 February 2019

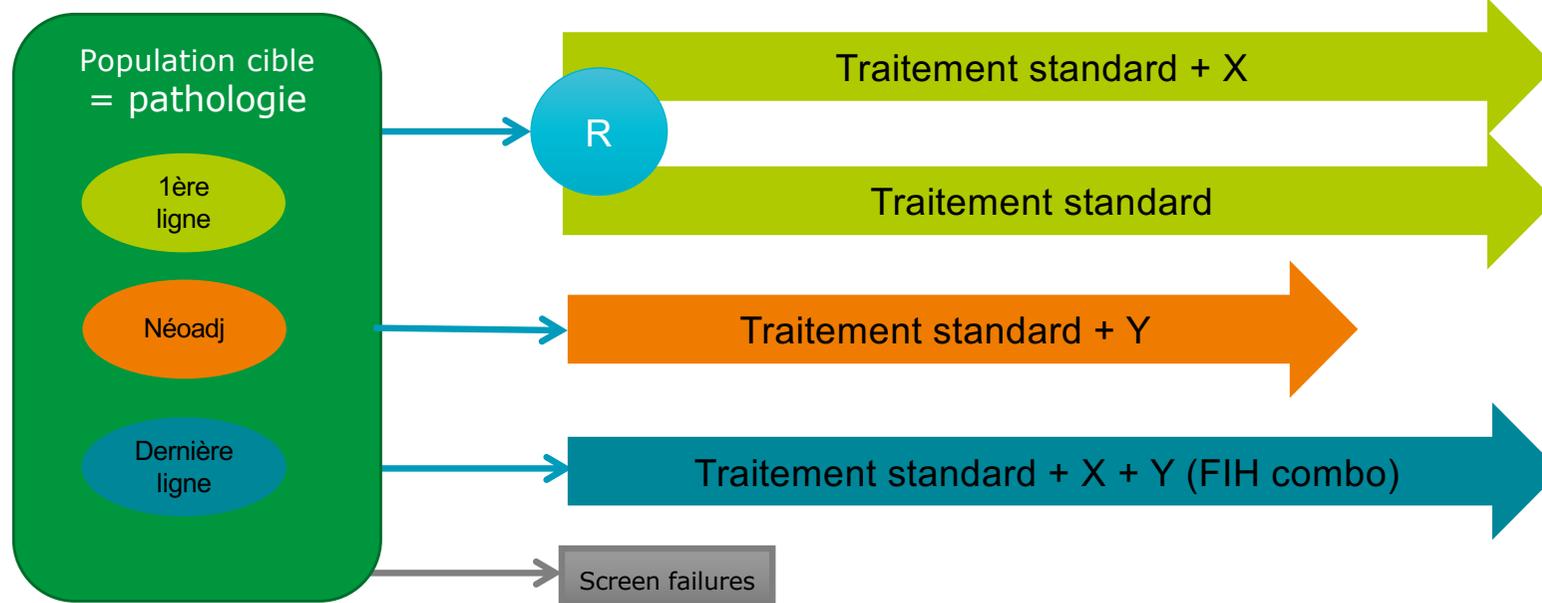
#### Points clés :

- Justifier le choix du design complexe
- Respecter de bonnes pratiques de soumission initiale et lors des modifications substantielles
- Assurer la sécurité des patients : focus sur le DSMB
- Prévoir les règles de transparence

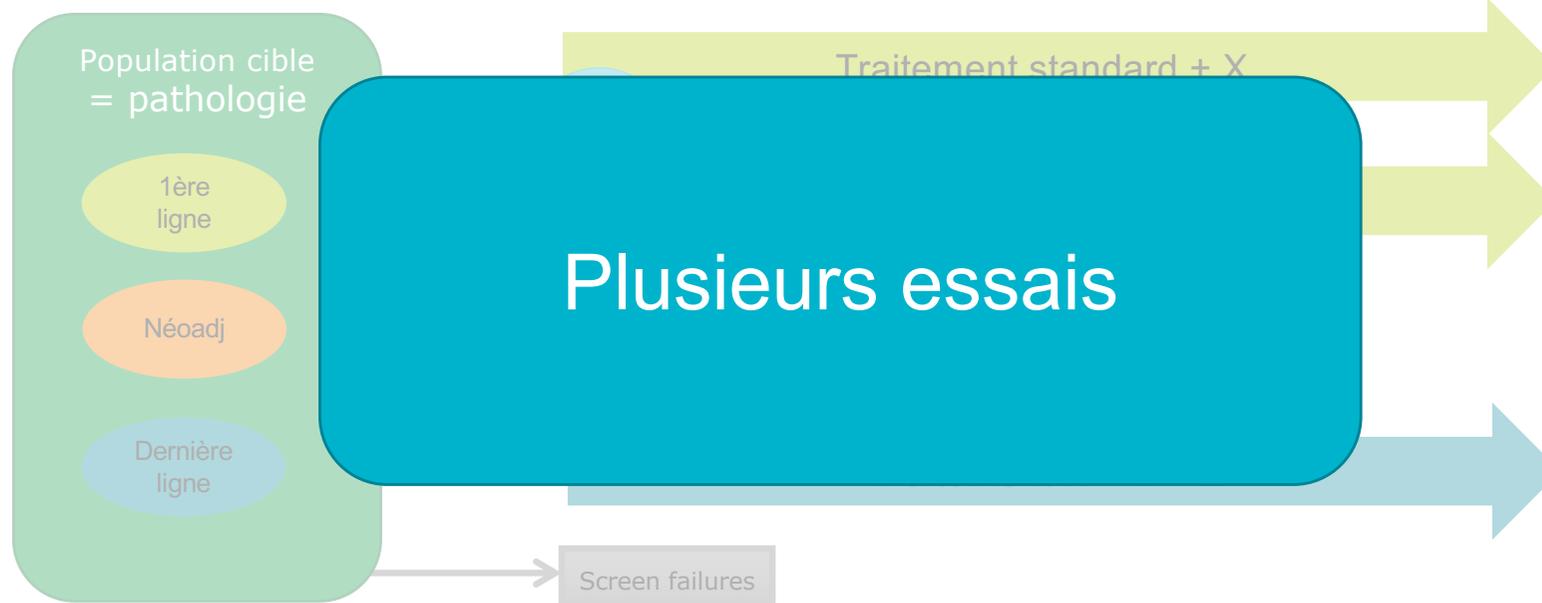
# Un ou plusieurs essais ?



# Un contre exemple



# Un contre exemple



# Les essais à design complexe : des particularités

## **Clinical Trials Facilitation and Coordination Group CTFG**

### **Recommendation Paper on the Initiation and Conduct of Complex Clinical Trials**

12 February 2019

#### Points clés :

- Justifier le choix du design complexe
- Respecter de bonnes pratiques de soumission initiale et lors des modifications substantielles
- Assurer la sécurité des patients : focus sur le DSMB
- Prévoir les règles de transparence



## Les points clés pour une soumission adaptée

- ◆ **Justification du design complexe et annonce des modifications à venir**
- ◆ **Bien préciser la chronologie de l'essai (et la géographie)**
- ◆ **Description des différentes cohortes et des modalités d'allocation : promouvoir tableaux récapitulatifs et schémas**
- ◆ **Critères d'arrêt intra-cohortes : une précision souvent manquante dans les protocoles**

**Ne pas hésiter à contacter l'ANSM en amont**  
(pour la soumission initiale ou en cas d'amendement « à design complexe »)

# Les essais à design complexe : des particularités

## **Clinical Trials Facilitation and Coordination Group CTFG**

### **Recommendation Paper on the Initiation and Conduct of Complex Clinical Trials**

12 February 2019

#### Points clés :

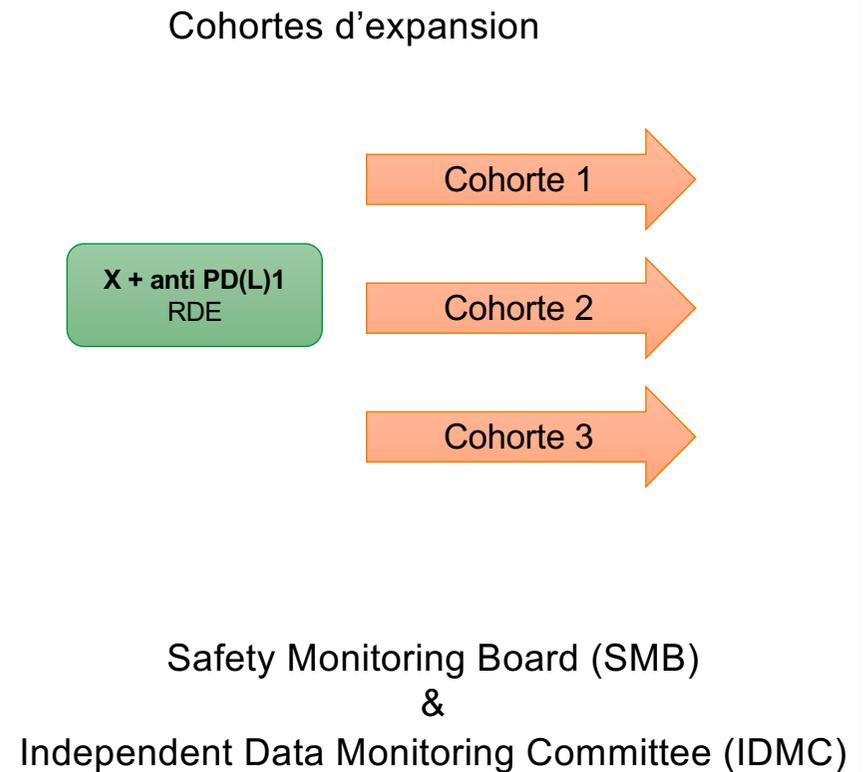
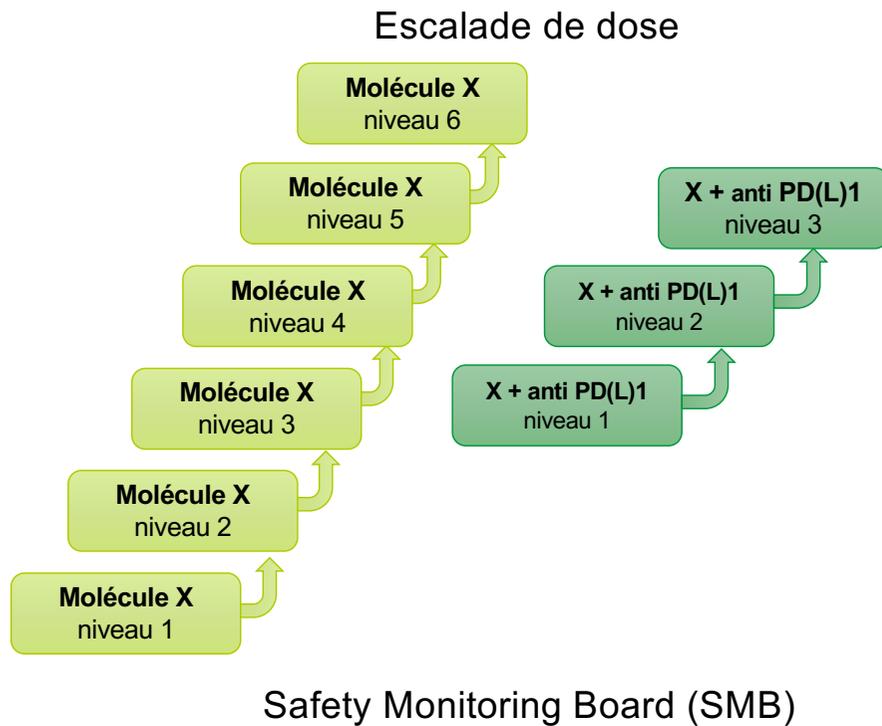
- Justifier le choix du design complexe
- Respecter de bonnes pratiques de soumission initiale et lors des modifications substantielles
- **Assurer la sécurité des patients : focus sur le DSMB**
- Prévoir les règles de transparence



## Place des DSMB dans les essais à *design* complexe

- ◆ **Rôle de supervision (différent du steering committee ou des comités de vigilance interne)**
- ◆ **Le DSMB propose des avis au promoteur**
- ◆ **L'indépendance des DSMB est un critère de bonne pratique pour la conduite de l'essai**
- ◆ **C'est une garantie de crédibilité pour les autorités, pour les patients et pour le grand public**

# Un exemple Essais Précoces : escalade de dose puis cohortes d'expansion



# Les essais à design complexe : des particularités

## **Clinical Trials Facilitation and Coordination Group CTFG**

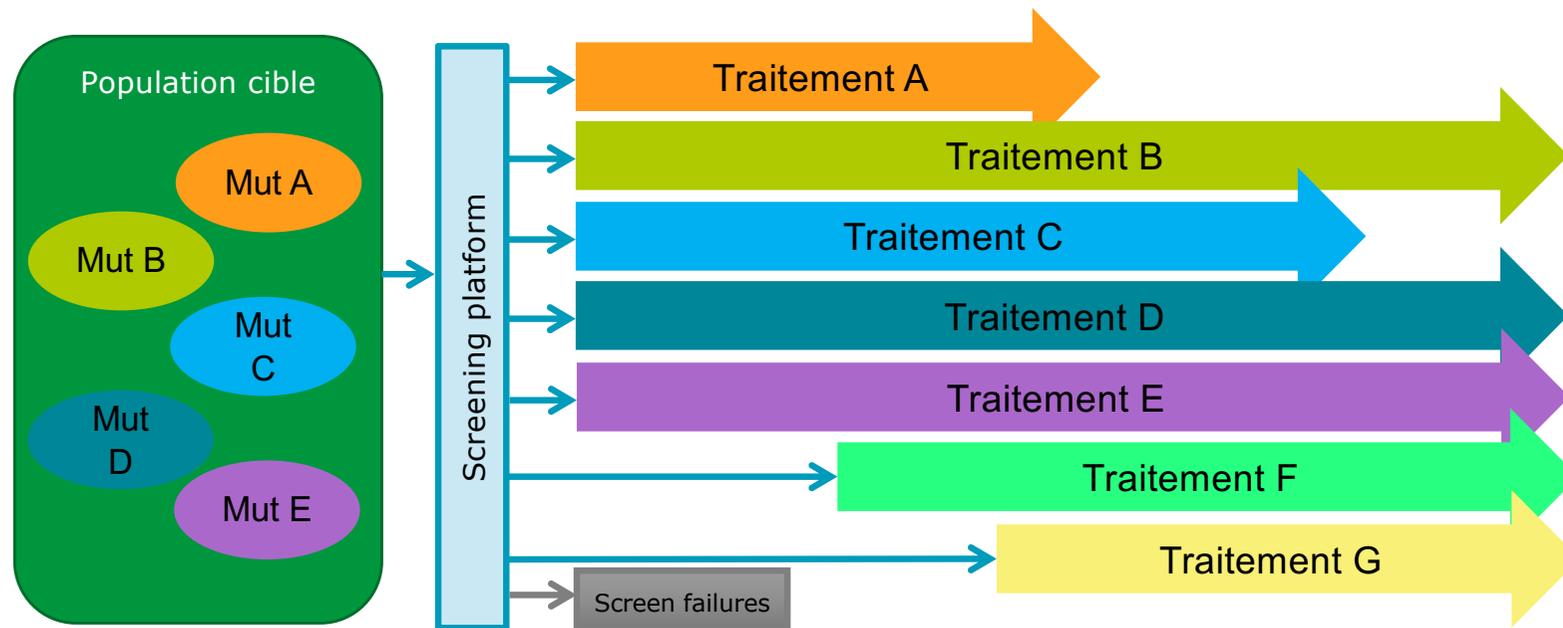
### **Recommendation Paper on the Initiation and Conduct of Complex Clinical Trials**

12 February 2019

#### Points clés :

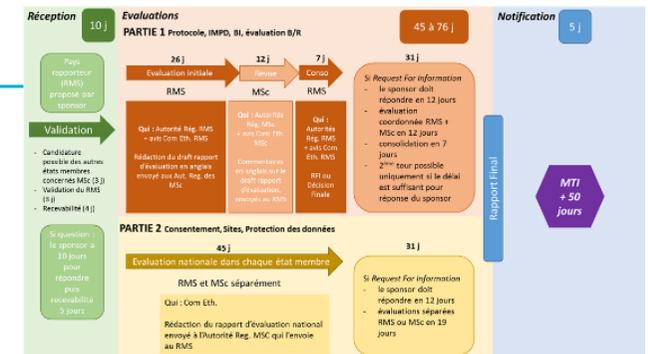
- Justifier le choix du design complexe
- Respecter de bonnes pratiques de soumission initiale et lors des modifications substantielles
- Assurer la sécurité des patients : focus sur le DSMB
- **Prévoir les règles de transparence**

# « Never ending trial »



Quelles règles de publications des résultats ?

# Les enjeux de l'évaluation dans la perspective du règlement européen



## ◆ Enjeux de transparence

## ◆ Enjeux méthodologiques transférés à l'ANSM

## ◆ Enjeux de coordination avec les autres états membres

- ▶ mettre à profit l'expérience française
- ▶ être force de proposition / emporter la conviction

## ◆ Enjeux de délais d'évaluation



- ▶ AEC : rapport P1 à J26 en évaluation coordonnée – CI à J45
- ▶ MSA : rapport P1 à J19 en évaluation coordonnée – CI à J38



## Essais à design complexe / essais adaptatifs

- ◆ **Les essais adaptatifs sont bel et bien complexes pour tous les acteurs !**
- ◆ **Ils restent une opportunité importante d'accès à l'innovation pour les patients**
- ◆ **Point de vigilance :**
  - ▶ savoir ne pas aller trop loin
  - ▶ délais d'évaluation
- ◆ **Favoriser les échanges en amont de la soumission +++**

**ansm**

Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

# Essais cliniques à design complexe : enjeux d'évaluation aujourd'hui et dans la perspectives du règlement européen

Dr Stéphane Vignot