



Société Française de  
Pharmacologie et de Thérapeutique

Groupe de Travail Méthodologie

## Livre blanc SFPT

De la nécessité de la méthodologie  
dans l'évaluation des médicaments

*Document compagnon*

Dossier 16 – Essais plateformes

14 février 2022



## Groupe de rédaction / relecture (Par ordre alphabétique)

- Theodora Angoulvant
- Laurent Bertolotti
- Jean-Luc Cracowski
- Michel Cucherat
- Dominique Deplanque
- Guillaume Grenet
- François Gueyffier
- Behrouz Kassai
- Charles Khouri
- Silvy Laporte
- Bruno Laviolle
- Jean-Christophe Lega
- Clara Locher
- Florian Naudet
- Edouard Ollier
- Antoine Pariente
- Matthieu Roustit
- Tabassome Simon



### [Licence Creative Commons](#)

Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution 4.0 International

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- Adapter — remixer, transformer et créer à partir du matériel pour toute utilisation, y compris commerciale.



# Table des matières

1	Introduction.....	7
2	Problématiques méthodologiques .....	9
3	Etude de cas .....	11
4	Méta-recherche.....	13
5	Avis de la SFPT .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

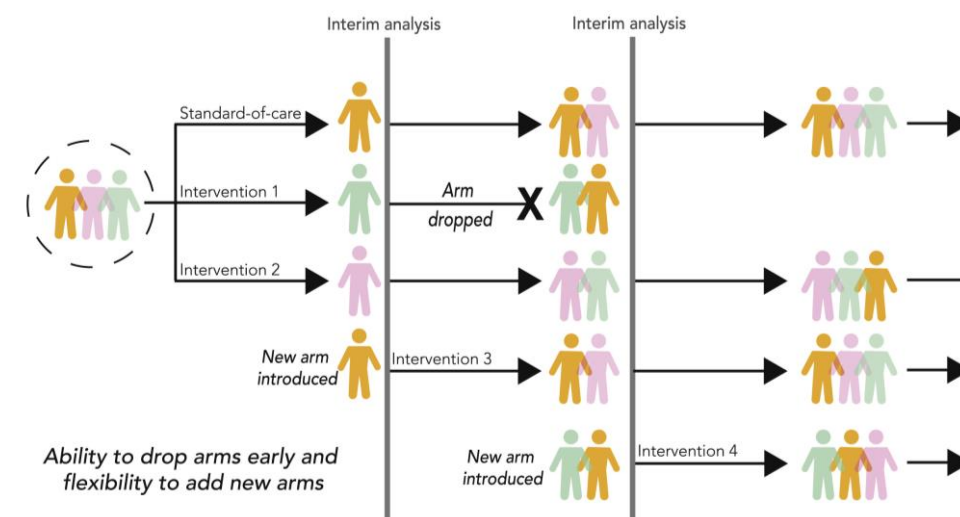


# 1 Introduction

Les essais plateformes, également appelés **essais multi-bras et multi-étapes** (*MAMS: multi-arm, multi-stage trials*), peuvent s'avérer utiles lorsque plusieurs nouveaux traitements sont disponibles pour une indication donnée. En effet, les essais plateformes ont pour objectif **d'évaluer plusieurs traitements expérimentaux à un contrôle unique**.

Le principe consiste à mettre en place et à maintenir une logistique d'inclusion de patients présentant une même maladie, permettant de comparer plusieurs bras, simultanément ou les uns après les autres [1, 2, 3], à un groupe contrôle unique. L'essai est régi par un « master protocol » auquel est annexé, pour chaque nouveau traitement à l'étude, un protocole spécifique.

L'essai est par essence adaptatif au sens où certains traitements testés seront abandonnés et d'autres ajoutés au cours du temps. Le groupe contrôle peut lui aussi évoluer au cours du temps, si le nouveau standard de soin (*standard-of-care*) a changé depuis la mise en place de l'essai.



**Figure 1 – Design d'un essai plateforme**  
(reproduit avec autorisation de [4])

L'intérêt de cette approche est d'**optimiser la durée** d'évaluation de nouveaux traitements en évitant de mettre en place une logistique spécifique pour chaque médicament (recrutement de centre, formation, mise en place des procédures). Du fait d'un groupe contrôle partagé entre tous les traitements expérimentaux, les essais plateformes permettent également de **réduire le nombre de sujet inclus** par rapport à la réalisation d'essais séparés.

Les essais plateformes sont d'abord apparus pour la réalisation d'essais de phases 2 [5] et sont majoritairement utilisés dans des essais de phase 3 actuellement [6]. Dans certains cas, la transition de la phase 2 à la phase 3 se fait au sein du même essai, en s'appuyant sur un design « sans couture » (*seamless*) : parmi les différents traitements évalués en phase 2, les plus prometteurs passent en phase 3. Le suivi des patients initialement inclus dans la phase 2 peut alors se poursuivre sur une plus longue période, et le critère de jugement principal peut être différent entre les 2 phases. Par exemple,

l'évaluation de la phase 2 peut reposer sur un *surrogate* tel que la survie sans progression (PFS: *progression-free survival*) alors que la phase 3 est évaluée sur un critère clinique tel que la mortalité toute cause (OS: *overall survival*). Ce design particulièrement flexible a d'abord été proposé dans le domaine de l'oncologie [5, 7], et a récemment été utilisé à plusieurs reprises pour l'évaluation rigoureuse des traitements dans la COVID-19 [8][9, 10].



## 2 Problématiques méthodologiques

Au niveau méthodologique les essais plateformes apportent la plupart des garanties souhaitées lorsqu'ils s'appuient sur un design adéquat. Le terme de « plateforme » ne préjuge en rien des caractéristiques méthodologiques de l'étude sous-jacente. Toutefois, certains aspects méthodologiques inhérents à cette approche méritent une attention particulière.

Un point important concerne le **respect de la contemporanéité du groupe contrôle**. Dans les essais plateformes, la randomisation de nouveaux patients dans le groupe contrôle est continue, sur des périodes pouvant être prolongées, et antérieurement à l'ajout d'un nouveau traitement expérimental dans l'essai. Ainsi, il est possible de constituer un groupe contrôle au début de la mise en place de l'essai plateforme, avant l'introduction du nouveau traitement, ce qui reviendrait à faire des comparaisons à une cohorte historique et ne donnerait aucune garantie dans le contrôle de la confusion. En effet, même sur de courtes périodes, le standard de soin peut évoluer rapidement et avoir un impact sur la comparabilité entre les groupes. Ce fut par exemple le cas avec l'introduction des corticoïdes dans la prise en charge des patients atteints de formes graves de COVID-19 [11].

Le **ratio d'allocation** entre les groupes expérimentaux et le groupe contrôle est également un élément à prendre en compte. Il est généralement recommandé d'allouer plus de patients au groupe contrôle que dans les bras expérimentaux afin d'optimiser la puissance globale de l'essai, sauf dans quelques cas très particuliers où pour des raisons éthiques il peut être préférable de privilégier un traitement expérimental [12]. Le fait d'avoir un contrôle partagé d'effectif trop faible augmente aussi le risque de conclure à tort (dans un sens ou dans l'autre) si par malchance ce groupe à un risque basal supérieur ou inférieur aux autres, due aux fluctuations d'échantillonnage [13].

Le **double-aveugle**, bien qu'il soit théoriquement possible, s'avère complexe à mettre en œuvre. En pratique, la grande majorité des essais plateformes est donc réalisée en ouvert [6]. L'utilisation du double-aveugle nécessite l'utilisation de *multiple dummy*, d'autant plus difficile qu'il y a de traitements expérimentaux aux formes galéniques différentes évalués simultanément. De plus, cela implique de connaître à l'avance les différents traitements qui seront étudiés, ce qui limite la flexibilité qui est l'un des atouts majeurs des essais plateformes [13].

Une autre problématique méthodologique importante des essais plateformes est la **gestion de la multiplicité des comparaisons** (dans le temps du fait d'analyses intermédiaires, et entre les différents bras de traitement), qui peut s'avérer assez complexe. Ces essais incluent en effet des analyses intermédiaires régulières, sur lesquelles sont basées les décisions de maintien ou d'exclusion, pour futilité le plus souvent, des traitements expérimentaux dans l'essai. Par ailleurs, si plusieurs traitements sont comparés à un même groupe contrôle, ils ne sont pas nécessairement comparés entre eux. Ainsi, deux situations différentes sont envisagées [14] :

- Les comparaisons au groupe contrôle des différents traitements testés le sont indépendamment les uns des autres (comme autant d'essais à 2 bras successifs dans la même pathologie). La mesure de l'erreur de type I est qualifiée de *pairwise type I error rate* (PWER) : elle correspond à la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse nulle pour le résultat principal d'un bras expérimental particulier à la fin de l'essai, indépendamment des autres bras.
- Des comparaisons sont également effectuées entre les différents bras afin de trouver le nouveau traitement (ou la posologie) le plus efficace dans cette pathologie. On s'intéresse alors au risque alpha global, qualifié de *familywise type I error rate* (FWER) : c'est la probabilité

de rejeter à tort l'hypothèse nulle pour le résultat principal pour au moins un des bras expérimentaux d'un ensemble de comparaisons dans un essai à plusieurs bras.

Le choix de l'une ou l'autre de ces deux approches dépend étroitement de l'objectif global de l'essai.

### 3 Etude de cas

Un des premiers exemples d'essai plateforme est l'essai STAMPEDE dans le cancer de la prostate [15, 16, 17]. Cet essai emblématique démarré en 2005 a permis de comparer jusqu'à huit traitements expérimentaux simultanément. La figure suivante illustre les différents bras de l'étude, avec une modification du standard de soin (initialement traitement expérimental C) en 2015.

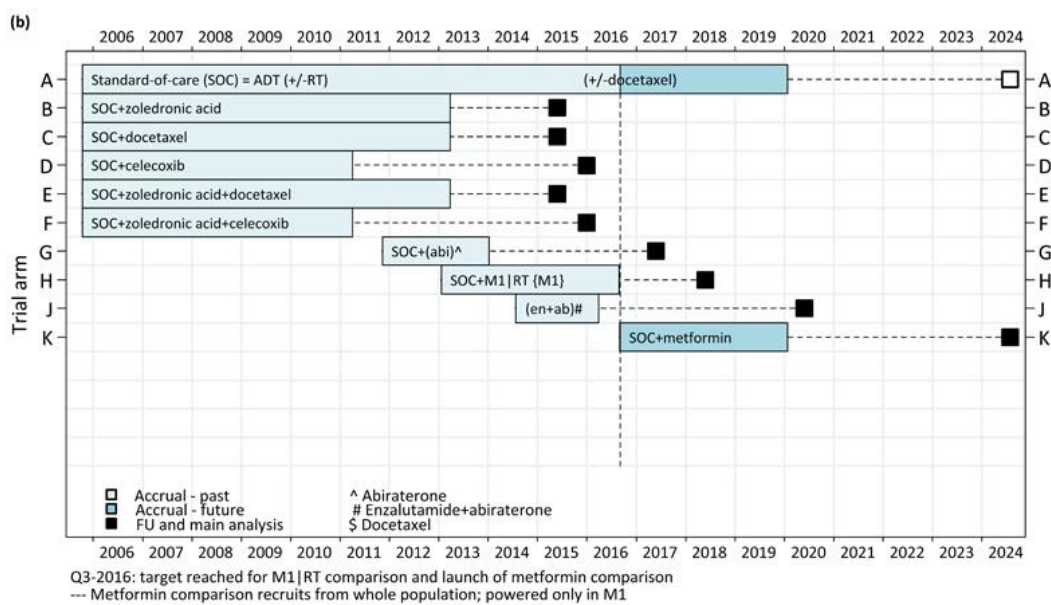


Figure 2 – Recrutement dans l'essai STAMPEDE [18]

Cet essai a utilisé l'approche *seamless* pour comparer les traitements expérimentaux au groupe contrôle :

- dans un premier temps sur un **critère intermédiaire**, la survie sans progression (FFS: *failure free survival*),
- puis dans un second temps, sur un **critère définitif** pour l'analyse finale, la survie globale (OS: *overall survival*).

Le tableau suivant résume les différentes analyses intermédiaires réalisées, le critère de jugement (OM) et le seuil de risque alpha retenu pour chacune d'elle. Pour les analyses intermédiaires, des seuils élevés ont été retenus, alors que le seuil de risque final était conventionnel (0.025 en unilatéral, selon l'approche PWER).

Stage	Type	OM	HR	Power	Sig. $\alpha_{jk}$	Critical HR	Control Events
1	Activity	FFS	0.75	95%	0.500	1.00	114
2	Activity	FFS	0.75	95%	0.250	0.92	215
3	Activity	FFS	0.75	95%	0.100	0.89	334
4	Efficacy	OS	0.75	90%	0.025	-	403

Source: MRC Clinical Trials Unit at UCL

Plus récemment, l'essai RECOVERY dans la COVID-19 illustre bien l'intérêt et l'efficacité des essais plateformes [10]. Cet essai a permis d'inclure près de 45000 patients et de statuer sur l'intérêt clinique de neuf traitements dans la COVID-19 (parmi lesquels dexaméthasone, lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, tocilizumab, plasmathérapie, etc.) [19, 20, 21] en un temps record et avec une précision/puissance adaptée. Notons que ce succès n'est pas uniquement lié au design type plateforme, mais également au côté pragmatique de l'essai, qui a simplifié au maximum le recueil d'information afin de faciliter sa mise en œuvre. L'essai s'est ainsi démarqué d'autres essais plateformes plus lourds, qui n'ont pas eu la même efficacité.

## 4 Méta-recherche

Une seule étude de méta-recherche est disponible. Publiée en novembre 2019 [6], donc avant les nombreux essais plateformes mis en place lors de la pandémie de COVID-19, elle recensait 16 essais plateformes publiés jusqu'en juillet 2019. Les principales caractéristiques de ces 16 essais plateformes sont : (i) essais randomisés (15/16), (ii) essais de phases 3 (7/15) – dont 4 essais combinés (*seamless*) de phase II/III –, (iii) aucun en double aveugle, du fait de la complexité évoquée plus haut.

Bien que cette étude ne se penche pas sur la fiabilité des résultats de cette approche, la question ne se pose pas car elle repose sur la méthodologie classique et ne change que des aspects liés à la réalisation pratique de cette méthodologie. Il conviendra cependant de surveiller que ces études mettent bien en places tous les principes méthodologiques classiques et qu'aucune régression vers moins de rigueur ne survienne cachée derrière la nouveauté et la complexité de ces études.

## 5 Conclusion

Afin de garantir la comparabilité entre les groupes, il doit être explicite que les patients contrôles ont bien été contemporains des patients traités [11].

Le ratio d'allocation doit généralement être déterminé afin d'augmenter la taille du groupe contrôle, d'un coefficient multiplicateur proche de  $\sqrt{t}$ ,  $t$  étant le nombre de traitement expérimentaux testés simultanément et comparés au groupe contrôle. Ainsi dans l'essai STAMPEDE, qui comportait initialement 5 bras expérimentaux, le ratio retenu était 2:1:1:1:1 [18].

Le double-aveugle, bien que théoriquement possible, n'est jamais mis en œuvre car difficile à réaliser. Cela fragilise le maintien de la comparabilité entre les groupes lors du suivi ou de l'évaluation des critères de jugement.

Compte-tenu de la multiplicité des comparaisons, dans le temps et parfois entre les groupes, la stratégie de contrôle du risque alpha doit être clairement détaillée et définie *a priori*. Pour les analyses intermédiaires, comme dans les essais classiques, les décisions d'arrêt (le plus souvent pour futilité) reposent sur des règles usuelles, telles que Haybittle-Peto ou DeMets-Lan. Selon l'objectif de l'étude, la méthode de O'Brien-Flemming pourrait être jugée trop stricte.

Un point important concerne le choix du contrôle du PWER ou du FWER. Le contrôle du PWER est recommandé lorsque les bras expérimentaux sont très différents les uns des autres. Cette situation a l'avantage de ne pas poser de problème de multiplicité lors de l'ajout d'un nouveau traitement expérimental dans l'essai [14]. En revanche, l'emphasis doit être mise sur le contrôle du FWER lorsque les différents traitements expérimentaux sont proches (par exemple différentes doses, durées, ou schémas d'administration d'un même traitement, etc.). L'ajout d'un nouveau bras expérimental impactera alors le contrôle du risque alpha global ; des méthodes ont récemment été proposées pour prendre en compte ce risque, mais leur mise en œuvre est complexe [14].

Ces essais apportent une véritable optimisation de l'évaluation concomitante de différents traitements. Ils facilitent l'accès à des évaluations de haut standard et apportent de façon plus rapide et plus efficiente des réponses fiables et cliniquement pertinentes (pour les essais correctement conçus et réalisés). Un autre avantage des essais plateformes est d'être centrés sur la pathologie à traiter. Ces essais sont moins sujets à une optimisation centrée sur l'intérêt du traitement que les essais ad-hoc traditionnel, mis en place uniquement pour tester le nouveau traitement [22].

Compte-tenu de ces avantages évidents, cette approche devrait être généralisée. Par exemple, les groupes collaboratifs d'investigateurs qui réalisent des essais indépendants, au coup par coup, pourraient mutualiser les ressources et offrir une plateforme continue d'inclusion des patients basée sur un « *master protocol* ».

Toutefois, le design, la mise en œuvre et l'analyse de tels essais est complexe. En outre, il existe aujourd'hui des points de blocages d'ordres administratif et financier. Cette approche étant encore inhabituelle, les cadres actuels d'accompagnement à la promotion (pour les essais académiques notamment) et de financement doivent évoluer pour s'adapter à cette approche.

## Références

- 1 Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* 2017;377:62–70 doi:10.1056/NEJMra1510062; PMID:28679092;
- 2 Berry SM, Connor JT, Lewis RJ. The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments. *JAMA* 2015;313:1619–20 doi:10.1001/jama.2015.2316; PMID:25799162;
- 3 Park JJH, Harari O, Dron L, et al. An overview of platform trials with a checklist for clinical readers. *Journal of Clinical Epidemiology* 2020;125:1–8 doi:10.1016/j.jclinepi.2020.04.025; PMID:32416336;
- 4 Park JJH, Harari O, Dron L, et al. An overview of platform trials with a checklist for clinical readers. *J Clin Epidemiol* 2020;125:1–8 doi:10.1016/j.jclinepi.2020.04.025;
- 5 Barker A, Sigman C, Kelloff G, et al. I-SPY 2: An Adaptive Breast Cancer Trial Design in the Setting of Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:97–100 doi:10.1038/clpt.2009.68;
- 6 Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials* 2019;20:572 doi:10.1186/s13063-019-3664-1; PMID:31533793;
- 7 James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. STAMPEDE: Systemic Therapy for Advancing or Metastatic Prostate Cancer — A Multi-Arm Multi-Stage Randomised Controlled Trial. *Clinical Oncology* 2008;20:577–81 doi:10.1016/j.clon.2008.07.002;
- 8 LaVange L, Adam SJ, Currier JS, et al. Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines (ACTIV): Designing Master Protocols for Evaluation of Candidate COVID-19 Therapeutics. *Ann Intern Med* 2021;174:1293–300 doi:10.7326/M21-1269;
- 9 Angus DC, Berry S, Lewis RJ, et al. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) Study. Rationale and Design. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:879–91 doi:10.1513/AnnalsATS.202003-192SD; PMID:32267771;
- 10 Pessoa-Amorim G, Campbell M, Fletcher L, et al. Making trials part of good clinical care: lessons from the RECOVERY trial. *Future Healthc J* 2021;8:e243-e250 doi:10.7861/fhj.2021-0083; PMID:34286192;
- 11 Dodd LE, Freidlin B, Korn EL. Platform Trials - Beware the Noncomparable Control Group. *N Engl J Med* 2021;384:1572–73 doi:10.1056/NEJMc2102446; PMID:33882210;
- 12 Park JJH, Harari O, Dron L, et al. An overview of platform trials with a checklist for clinical readers. *J Clin Epidemiol* 2020;125:1–8 doi:10.1016/j.jclinepi.2020.04.025;
- 13 Collignon O, Gartner C, Haidich A-B, et al. Current Statistical Considerations and Regulatory Perspectives on the Planning of Confirmatory Basket, Umbrella, and Platform Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107:1059–67 doi:10.1002/cpt.1804;
- 14 Choodari-Oskooei B, Bratton DJ, Gannon MR, et al. Adding new experimental arms to randomised clinical trials: Impact on error rates. *Clin Trials* 2020;17:273–84 doi:10.1177/1740774520904346;
- 15 James ND, Bono JS de, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338–51 doi:10.1056/NEJMoa1702900; PMID:28578639;
- 16 Sydes MR, Parmar MKB, James ND, et al. Issues in applying multi-arm multi-stage methodology to a clinical trial in prostate cancer: the MRC STAMPEDE trial. *Trials* 2009;10:39 doi:10.1186/1745-6215-10-39; PMID:19519885;
- 17 James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet* 2016;387:1163–77 doi:10.1016/S0140-6736(15)01037-5;

- 18 Parmar MKB, Sydes MR, Cafferty FH, et al. Testing many treatments within a single protocol over 10 years at MRC CTU at UCL: Multi-arm, multi stage platform, umbrella and basket protocols. *Clin Trials* 2017;14:451–61 doi:10.1177/1740774517725697;
- 19 Normand S-LT. The RECOVERY Platform. *New Engl J Med* 2021;384:757–58 doi:10.1056/NEJMe2025674;
- 20 Horby PW, Mafham M, Bell JL, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2020;396:1345–52 doi:10.1016/S0140-6736(20)32013-4;
- 21 Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020 doi:10.1056/NEJMoa2021436; PMID:32678530;
- 22 Siden EG, Park JJ, Zoratti MJ, et al. Reporting of master protocols towards a standardized approach: A systematic review. *Contemp Clin Trials Commun* 2019;15:100406 doi:10.1016/j.conctc.2019.100406; PMID:31334382;