

# Optimisation du parcours pré-thérapeutique – impact de la recherche clinique

*Prof. Anthony Gonçalves*

*Oncologie Médicale*

*Aix-Marseille Univ, INSERM, CNRS,*

*Institut Paoli-Calmettes, CRCM*

*Marseille*

# Liens d'intérêt (2015-2018)

- *Participation à des congrès (inscriptions, voyage, repas, hébergement) financée par des compagnies pharma*
  - *Roche, Novartis, Amgen, GSK, Pfizer, Cellgene, Eisai, MSD, Boehringer, Lilly*
- *Rémunération personnelle par des compagnies pharma.*
  - *Aucune*
- *Action dans le capital de compagnies pharma.*
  - *Aucune*

# Plan

- Introduction – Recherche clinique
  - C'est quoi ?
  - Pourquoi ?
  - Comment ?
  - Parcours de soins spécifique ?
- Quels types d'études?
- Quels freins ?
- Quelles exigences en recherche clinique ?
- Parcours idéal ?
- Conclusions

# Introduction

## *La recherche clinique, c'est quoi ?*

...l'ensemble des études scientifiques qui sont réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

# Introduction

## *La recherche clinique en oncologie, pourquoi ?*

sur le plan individuel

- Accès précoce et gratuit aux traitements innovants
- Prise en charge plus rigoureuse et plus étroite
- *Meilleur devenir que dans une prise en charge conventionnelle ??? Plutôt non...*
  - Biais de sélection+++
  - Effet traitement/protocole +/-

# Introduction

## *La recherche clinique en oncologie, pourquoi ?*

sur le plan collectif

- améliorer la connaissance des cancers (histoire naturelle, mécanismes...)
- améliorer la prise en charge et le traitement des cancers :
  - nouvelles techniques de traitement, de diagnostic, de dépistage, de prévention,...
  - nouveaux médic. ou nouvelles associations de médic.
  - Nouveaux schémas administrations...

# Introduction

## *La recherche clinique en oncologie, comment ?*

Recherche sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques et médicales

Promoteur

**Catégorie 1**  
Recherches interventionnelles

**Catégorie 2**  
Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales

**Catégorie 3**  
Recherches non interventionnelles

Lcode Sté Publique jusqu'en oct. 2018 puis Règlement EU

Loi Jardé

**Recherche sur des médicaments**  
*(RE : intervention à risque et faible intervention)*

**Recherches ne portant pas sur des médicaments**  
*(autres produits de santé et hors produits de santé)*

**Recherches à risque minime ①**  
*Hors produits de santé ou produits de santé dans les conditions habituelles d'utilisation*

**Recherches observationnelles**

Enregistrement (n°EudraCT)

Enregistrement (n°ID-RCB)

# Introduction

## *La recherche clinique en oncologie, comment ?*



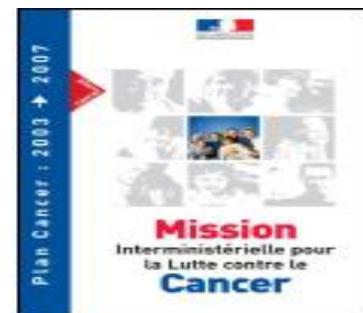
Séparation entre les différentes phases artificielles

- Recherche de signaux d'efficacité dès les phases précoces
- Recherche et intégration des paramètres biologiques dans les phases avancées

# Introduction

## *une mesure phare des plans cancers...*

- **Plan Cancer 1** : Atteindre 10% de patients inclus dans les pôles régionaux de cancérologie et 5% dans les autres structures (mesure 67)
- **Plan Cancer 2** : Augmenter de 50 % la participation des malades aux essais cliniques. Atteindre un taux d'inclusion de 60 % dans les cancers de: enfants, 40 % en hématologie maligne, 10 % dans les métastases de tumeurs solides. 5 % chez les sujets âgés (plus de 75 ans) (mesure 4.2)
- **Plan Cancer 3** : Doubler les inclusions → inclure 50 000 patients par an dans des essais thérapeutiques en 2019 (obj 5)

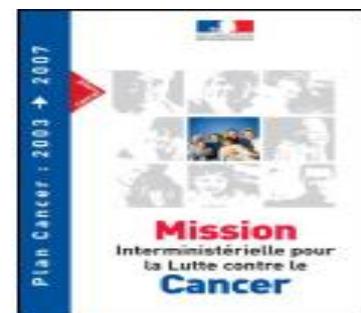


# Introduction

## *une mesure phare des plans cancers...*

...se doit d'être intégrée au parcours de soins du patient atteint de cancer, car :

- elle a comme cadre intangible la prise en charge de qualité optimale du patient
- elle a des spécificités (en évolution permanente) qui la distingue de la prise en charge conventionnelle



# Quels types d'études cliniques ?

## ***Etude "cognitive"***

- Schéma thérapeutique standard
- Études de cohortes
- Recueil de données cliniques et/ou échantillons (tumeur, sang)
- ***Critères d'éligibilité simple***
- ***Nombre de patients élevés***
- ***Pas d'angoisse / thérapeutique expérimentale mais...***
- ***Prélèvements/contrainte/***
- ***Sans bénéfice individuel direct immédiat...***



Groupe Tumeur SEIN  
Protocole UC-0140/1103  
n°ID RCB: 2011-A01095-36

Etude des toxicités chroniques  
des traitements anticancéreux  
chez les patientes porteuses de cancer du sein localisé.

Titre abrégé du protocole : CANTO  
Version 4.0\_21 mars 2016

# Quels types d'études cliniques ?

## **Etude "cognitive"**

- Schéma thérapeutique standard
- Études de cohortes
- Recueil de données cliniques et/ou échantillons (tumeur, sang)
- **Critères d'éligibilité simple**
- **Nombre de patients élevés**
- **Pas d'angoisse / thérapeutique expérimentale mais...**
- **Prélèvements/contraintes/**
- **Sans bénéfice individuel direct immédiat...**

**INSTITUT PAOLI-CALMETTES**

CENTRE RÉGIONAL DE LUTTE CONTRE LE CANCER  
PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR

PROTOCOLE

RECHERCHE DE PARAMETRES MOLECULAIRES A VISEE THERAPEUTIQUE  
DANS LES TUMEURS SOLIDES A UN STADE AVANCE

PERMED01-IPC 2014-003

N° enregistrement ID-RCB: 2014-A00966-41

Modification Substantielle n°4 – Version n°5.0 – 22/05/2018 approuvée par le CPP et l'ANSM

# Quels types d'études cliniques ?

## Essai thérapeutique randomisé

- Questionnement thérapeutique (désescalade ? Amélioration de l'efficacité ?)
- Chirurgicaux, radiothérapiques, médicamenteux
- **Critères d'éligibilité +/-simple**
- **Nombre de patients élevés**
- **Ambivalence nécessaire du médecin (équipoise)...**
- **Composante translationnelle possible mais en général modeste**
- **Bénéfice individuel espéré mais incertain**

### PROTOCOL

TITLE: A PHASE III, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTRE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH EARLY RELAPSING RECURRENT (INOPERABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC) TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

PROTOCOL NUMBER: MO39193

VERSION NUMBER: 2.0

EUDRACT NUMBER: 2016-005119-42

IND NUMBER: 123277

TEST PRODUCT: Atezolizumab (RO5541267, MPDL3280A)

MEDICAL MONITOR: Youssef Ghazi, MD MS

SPONSOR: F. Hoffmann-La Roche Ltd

DATE FINAL: Version 1.0: 16<sup>th</sup> August 2017

DATE AMENDED: Version 2.0: See electronic date stamp below

# Quels types d'études cliniques ?

## Essai thérapeutique de phase précoce

- Questionnement thérapeutique (stratégie thérapeutique innovante)
- Chirurgicaux, radiothérapiques, médicamenteux
- **Critères d'éligibilité de plus en plus complexe**
- **Nombre de patients modeste**
- **Maladie souvent avancées ou à haut risque**
- **Souvent "drivés" par la biologie (biomarqueurs)**
- **Composante translationnelle large**
- **Bénéfice individuel possible mais incertain**
- **Forte motivation des patientes...**



Groupe Tumeur d'UNICANCER: MEDECINE PERSONNALISEE  
N° de Protocole : UC-0101/1709  
N° EudraCT : 2017-001857-14

**UNICANCER GEP groups**  
**Protocol N° UC-0101/1709**

**EudraCT N°: 2017-001857-14**

A phase I/II basket trial evaluating a combination of Metronomic Oral Vinorelbine plus anti-PD-L1/anti-CTLA4 Immunotherapy in patients with advanced solid tumours.

Abbreviated title: **MOVIE**

Version N°1.1 – 12 April 2018

# Quelles barrières ?

## *Point de vue du patient*

- Incompréhension du design
  - randomisation +++
  - complexité du protocole
- Risque d'effets secondaires
- Incertitude sur l'efficacité
- Impact sur la qualité de vie
- Contraintes logistiques

Implication des comités patients?  
**-relecture ?**  
**-élaboration ?**

Outils d'aide à la décision ?

# Quelles barrières ?

## *Point de vue du médecin*

- Identification des patients ?
- Connaissance du ou des protocoles disponibles?
- Doutes sur l'intérêt de l'étude ?
  - Âge
  - Comorbidités
  - Pronostic
  - Conviction intime
- Challenges logistiques et réglementaires
  - Formation optimale à la recherche clinique ?
  - Temps nécessaire pour exposer l'étude ?

Temps ?  
Formation ?  
Culture ?

# Quelles barrières ?

## *Point de vue de l'hôpital*

- Accès aux protocoles de recherche
- Habilitation (phase 1...)
- Investissements insitutionnels sur une plateforme de recherche clinique
  - Murs
  - Personnels
  - Temps médical

Nouveaux métiers (IPA) ?  
Financements ?

# Quelles exigences de la recherche clinique?

## Structuration de l'établissement

- Investigateur.trice(s) formé.e(s) aux bonnes pratiques cliniques (certificat à jour) et au protocole (IP et Co-I)
- Equipe de recherche clinique
  - Personne en charge des aspects réglementaires (contrats)
  - Technicien(ne)s de recherche clinique
  - Infirmière(s) de recherche clinique
  - Pharmacien(ne)(s)
  - Biothèque/biobanque
  - Pathologie, Biologie, Imagerie, Autres

# Quelles exigences de la recherche clinique?

## Information du patient

- Orale, loyale et adaptée
- Remise de la note d'information
- Remise du formulaire de consentement
- Délai de réflexion approprié
- Signature du consentement avec la patiente  
(avant toute procédure liée à l'étude)
- Remise d'un exemplaire à la patiente
- Traçabilité de chaque étape dans le dossier

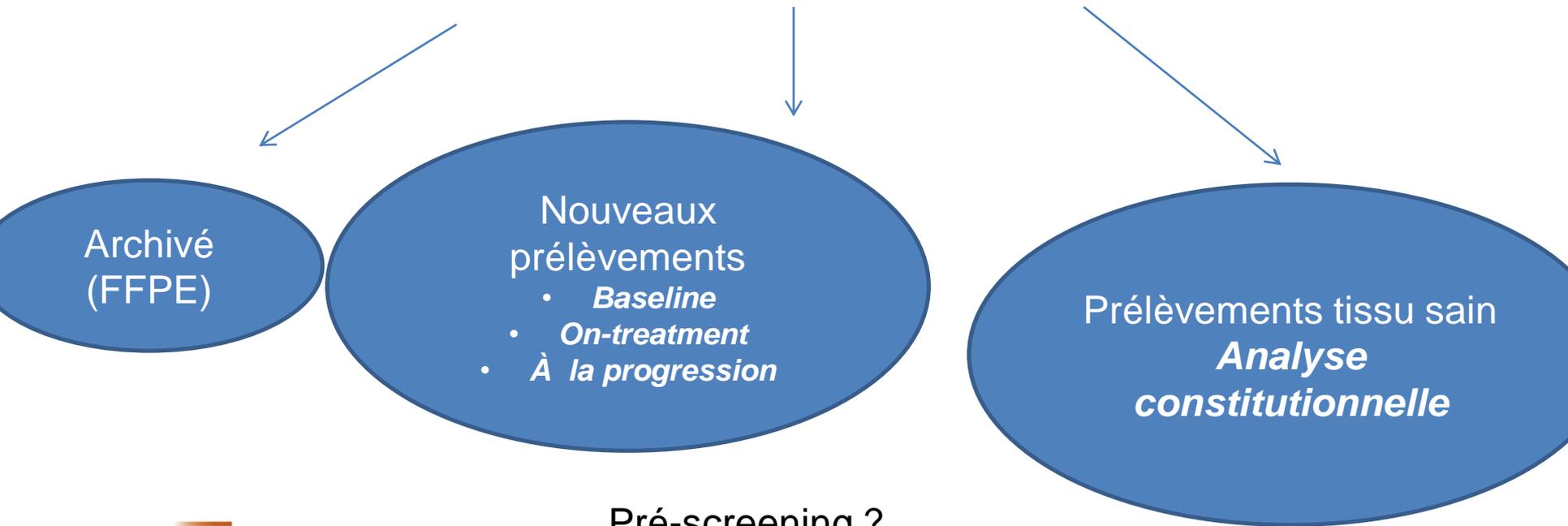
# Quelles exigences de la recherche clinique ?

## Respect des critères d'éligibilité

- Spécifiques à la maladie sous-jacente
- État générale OMS-PS
- Fonctions vitales
- Co-morbidités

# Quelles exigences de la recherche clinique ?

## Accès au matériel biologique



Pré-screening ?  
Consentement optionnel ?

# Quelles exigences de la recherche clinique ?

## Imagerie /biologie – baseline

- Selon protocole
- Dans la fenêtre de temps
- Critères appropriés (RECIST, iRECIST)

# Quelles spécificités pratiques de la recherche clinique?

## Soins conventionnels

- Réduction des temps d'attente et des durées d'hospitalisation
- Validations biologiques et cliniques préalables des traitements sans examen médical obligatoire
- RDV examens flexibles
- soins de support
- soins complémentaires
- soins palliatifs
- Intervention de médecins indifférenciés, incluant les internes
- Courriers adressés au médecin traitant avec information pratique

## Recherche clinique

- **Arrivée précoce dans la journée**
- **Evaluation précise des constantes vitales,**
- **Médecins formés et reconnus comme investigateurs**
- **Respect de protocoles thérapeutiques rigides**  
**Education thérapeutique +++**
- **Surveillance post-traitement**
- **compte-rendu tapé dans des délais optimisés pour les patients en essais, avec infos spécifiques à la recherche**
- **Bilans paracliniques spécifiques et programmés de façon rigide /protocole**

# Parcours-patient idéal en recherche clinique ?

**Pré-screening**

***Identifier les patientes potentielles ?***



File active ?

RCP spécifiques ?

Outil informatique ?

# Parcours-patient idéal en recherche clinique ?

**Pré-screening**  
*Identifier les patientes potentielles ?*

The screenshot shows the ConSoRe search interface. At the top, there is a search bar with the text "Saisissez vos critères de recherche" and a "Réinitialiser" button. Below the search bar, there are three search criteria panels. The first panel is for "Patient" and shows an age range filter set between 50 and 60, with "2 résultats" displayed. The second panel is for "Cancer" and shows a filter for "Localisation" set to "C50 - SEIN (cimo3-topo)" with "964 résultats" displayed. The third panel is also for "Cancer" and shows a filter for "Localisation" set to "C56 - OVAIRE (cimo3-topo)" with "324 résultats" displayed. At the bottom of the search results, there are buttons for "Voir les patients" and "Enregistrer la recherche". At the very bottom of the page, there is a status bar that says "RECHERCHE COURANTE : 2 patient(s)" and another "Enregistrer la cohorte" button.

Saisissez vos critères de recherche Réinitialiser

ET Patient 2 résultats

↑ ↓ Âge du patient entre 50 et 60 2071 résultats

ET Cancer 964 résultats

↑ ↓ Localisation = C50 - SEIN (cimo3-topo) 4980 résultats

↑ ↓ A eu une surveillance ? Oui 1204 résultats

ET Cancer 324 résultats

↑ ↓ Localisation = C56 - OVAIRE (cimo3-topo) 324 résultats

Voir les patients Enregistrer la recherche

RECHERCHE COURANTE : 2 patient(s) Enregistrer la cohorte

# Parcours-patient idéal en recherche clinique ?

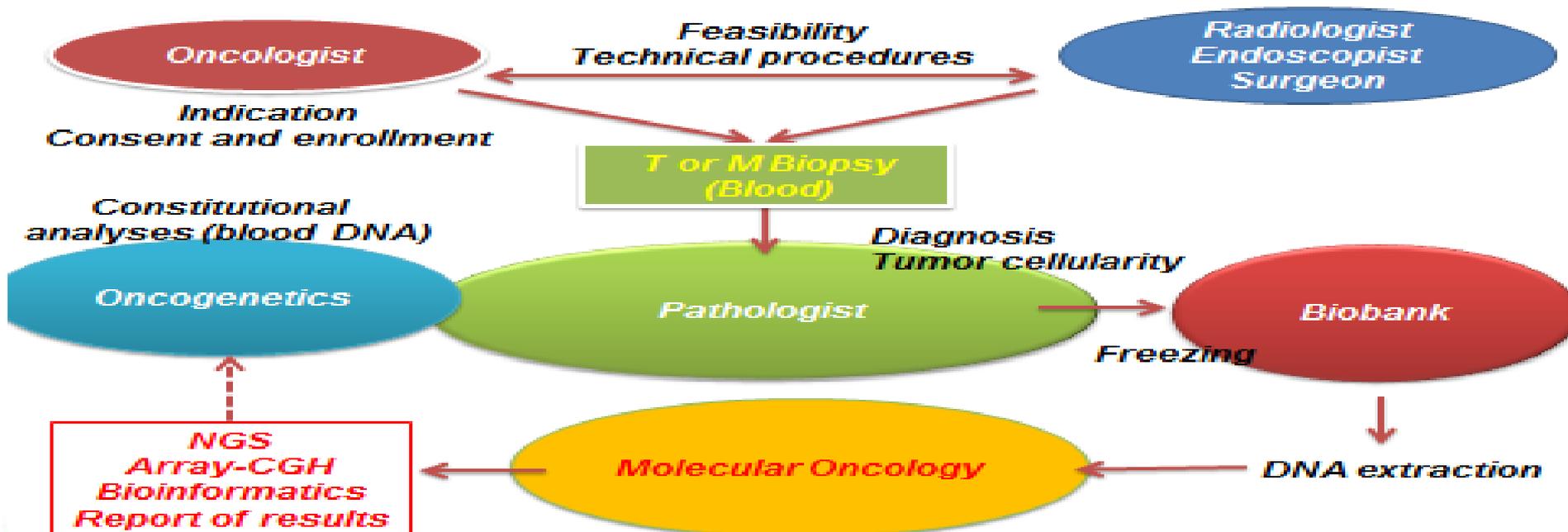
**Pré-screening**  
*Identifier les patientes potentielles ?*



# Parcours-patient idéal en recherche clinique ?

Pré-screening  
Screening moléculaire ?

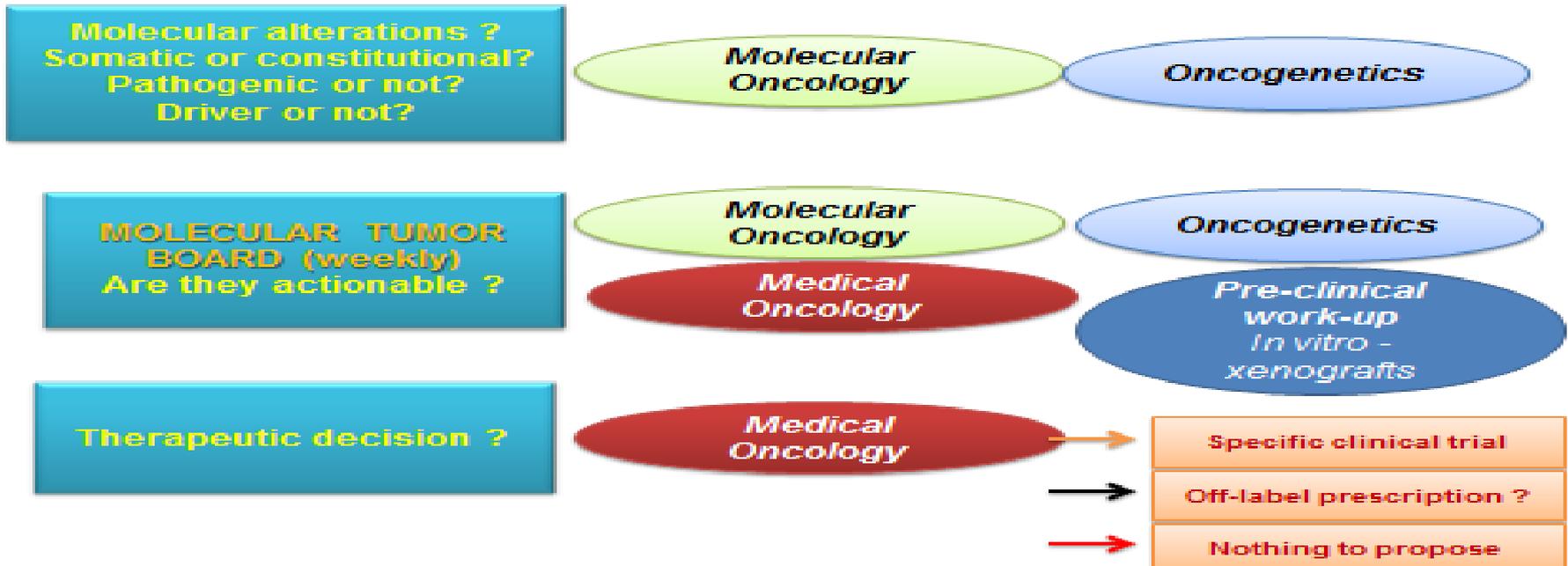
## Step 1: data production



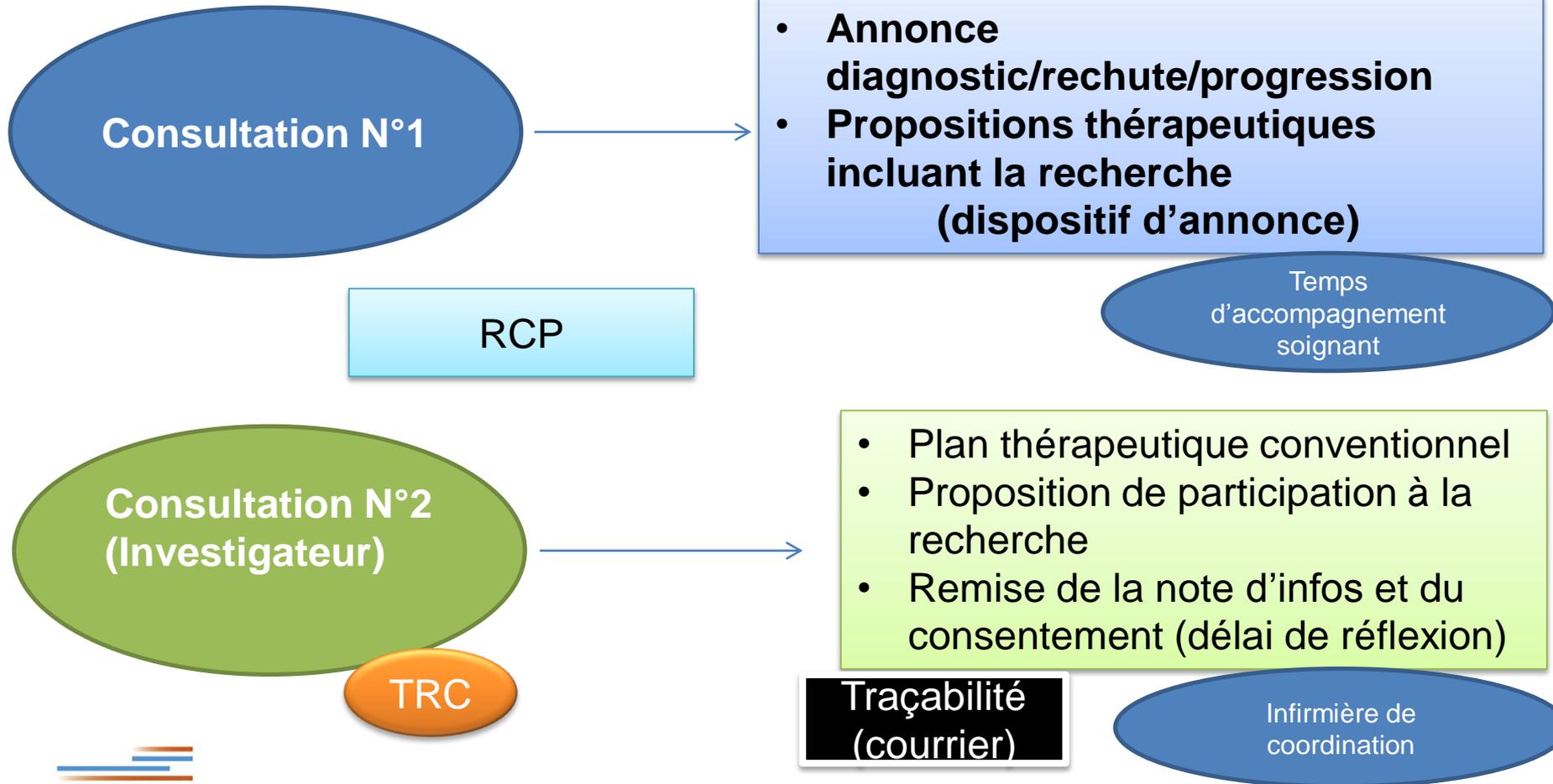
# Parcours-patient idéal en recherche clinique ?

Pré-screening  
*Screening moléculaire ?*

## Step 2: analysis and interpretation of results



# Parcours-patient idéal en recherche clinique ?



# Parcours patient idéal en recherche clinique ?

Consultation N°3  
(Investigateur)

TRC

- Signature du consentement
- Remise d'un exemplaire patient
- Initiation du screening
- Programmation traitement/procédures

Traçabilité  
(courrier)

Infirmière de  
coordination

Consultation N...  
(Investigateur/co-inv)

TRC

- Réalisation du traitement
- Procédures protocolaires
- Suivi - Sortie

Traçabilité  
(courrier)

Infirmière de recherche  
clinique

# Conclusions

## Recherche clinique

- Impératif des plans cancers
- Spécificités et complexité
- Structuration minutieuse de sa mise en place nécessaire
- Construction d'un parcours de soin spécifique indispensable
- Bénéfices ?

## The impact of the process of clinical research on health service outcomes

P. Selby<sup>1</sup> & P. Autier<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Former Director of the NIHR Clinical Research Network and Director of Leeds Institute of Molecular Medicine, Leeds, UK; <sup>2</sup>International Prevention Research Institute, Lyon, France

# Conclusions

## the key questions

The key questions may be summarized as:

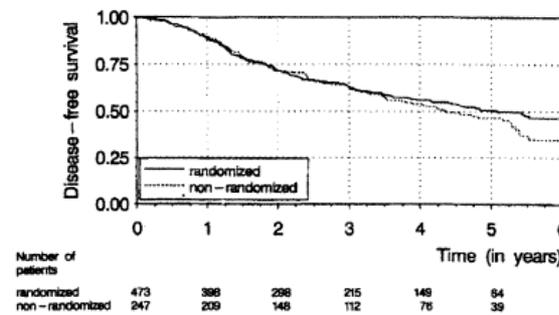
Question 1: Do patients in clinical trials do better than patients outside trials given the same treatment in the same healthcare services?

Question 2: Do research active healthcare systems deliver better outcomes than research inactive healthcare systems for their patients?

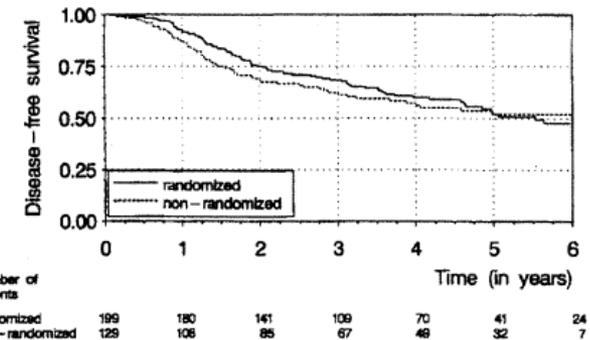
Question 1

Non !

Randomized and non-randomized patients in clinical trials



Disease-free survival rate by randomization status in GBSG trial 2



Disease-free survival rate by randomization status in GBSG trial 3

## The impact of the process of clinical research on health service outcomes

P. Selby<sup>1</sup> & P. Autier<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Former Director of the NIHR Clinical Research Network and Director of Leeds Institute of Molecular Medicine, Leeds, UK; <sup>2</sup>International Prevention Research Institute, Lyon, France

### the key questions

The key questions may be summarized as:

Question 1: Do patients in clinical trials do better than patients outside trials given the same treatment in the same healthcare services?

Question 2: Do research active healthcare systems deliver better outcomes than research inactive healthcare systems for their patients?

Question 2

Oui !

# Conclusions

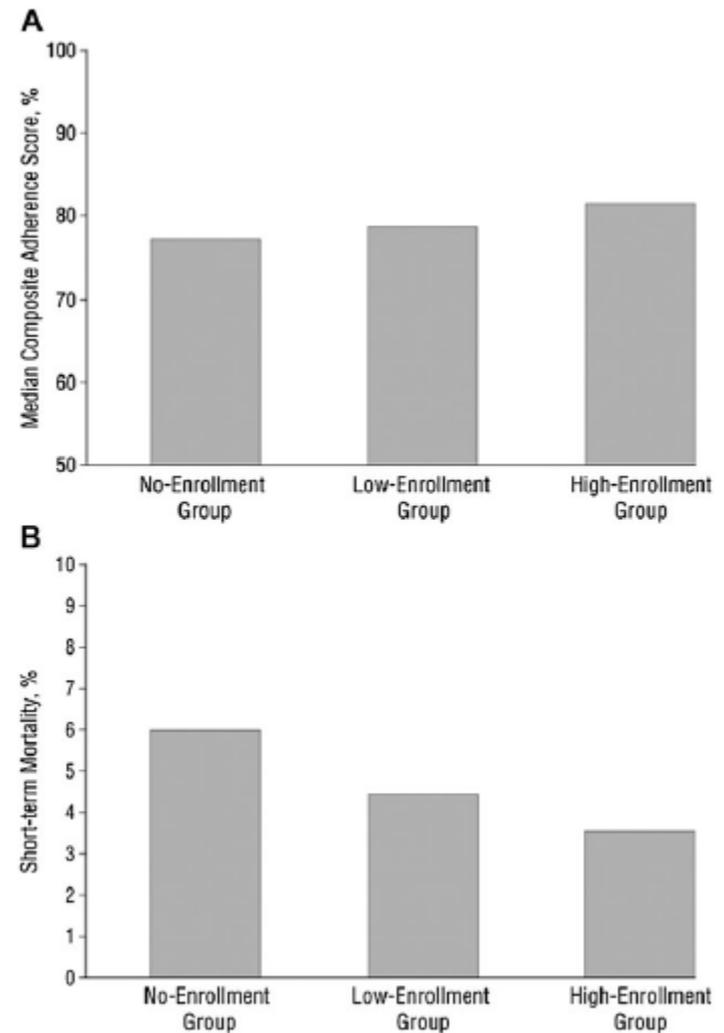


Figure 3. Better outcomes for patients treated at hospitals that participate

# Conclusions

## Indices de qualité ?

- **Nombre d'essais ouverts?**
- **Taux d'inclusions ?**
  - par médecin
  - par essai
  - par présentation “clinique”
- **Qualité des données générées ?**
  - queries, deviations, publications