

Les essais cliniques et les cohortes : pourquoi et comment ?

GTE

Journée Patients
Soignants
2021



08 Octobre 2021

Faculté de Médecine des Cordeliers – UFR Paris V



Dr Vincent HAUTEFEUILLE

Hépatogastroentérologie et Cancérologie digestive

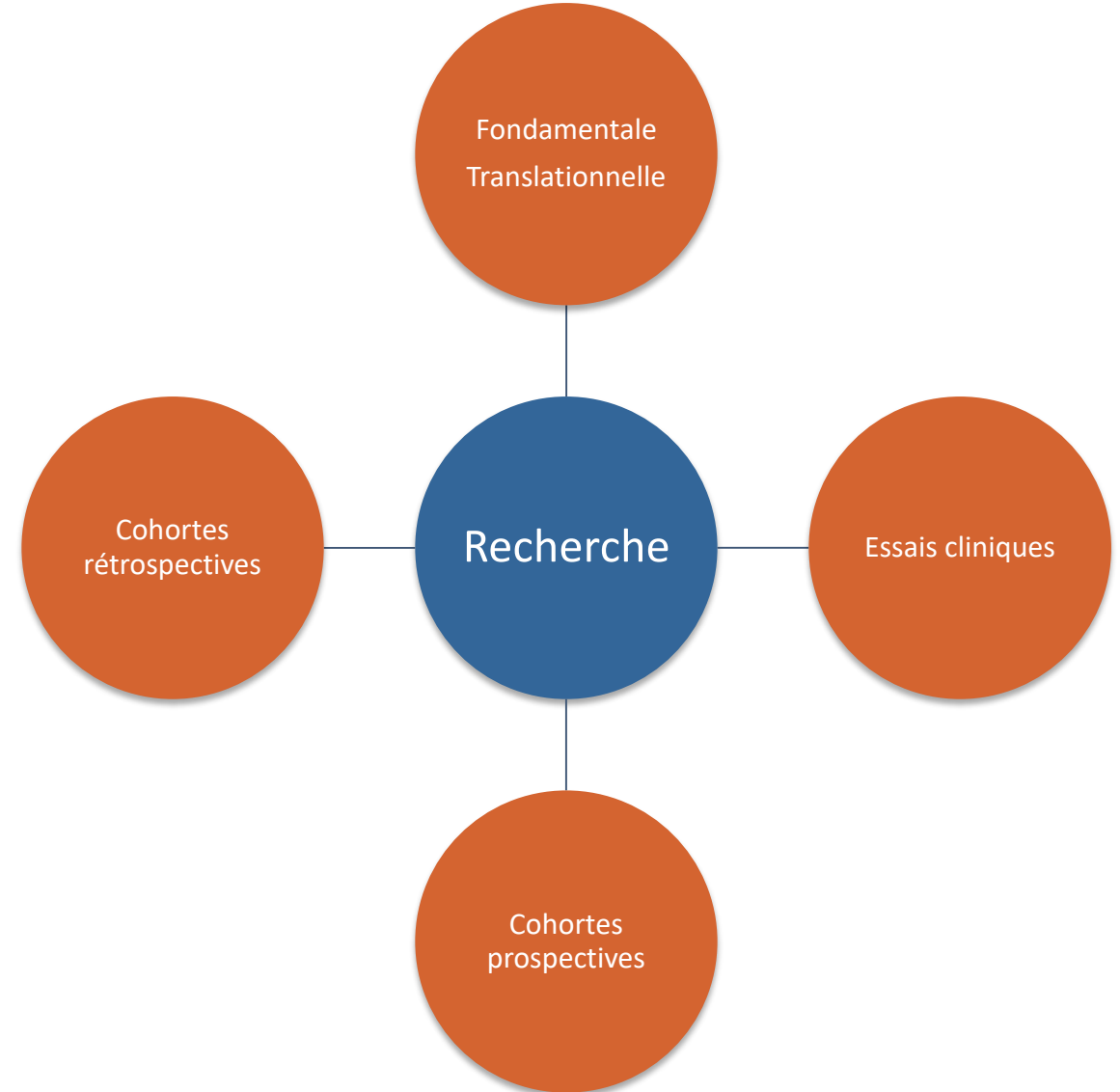
Hôpital Sud - CHU Amiens Picardie



Introduction



- **Loi** :
- Loi de Bioéthique (2004)
- Loi Jardé (2012)
 - Différents types de recherche



- **Acteurs** : qui ?

- **Principes** : Bonnes pratiques

- Règles qui définissent les responsabilités du promoteur et de l'investigateur.
- Garantir la qualité des données
- Protéger les droits et l'intégrité des personnes qui y participent
- Ethique



- **Etapes** :

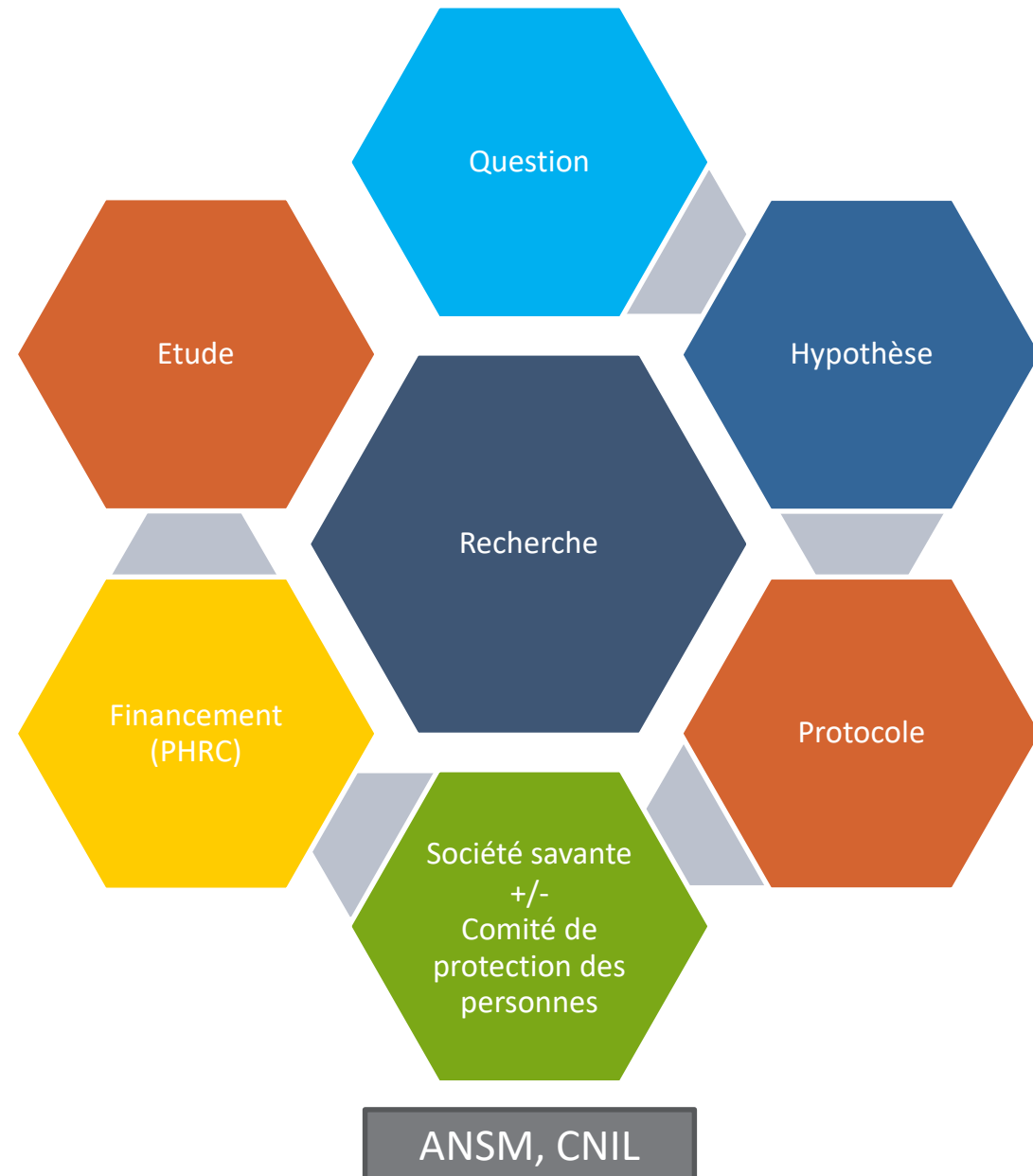
- La recherche clinique commence par une question non résolue
- Puis élaboration d'un protocole pour y répondre
- Chaque problème a des contraintes propres
- Avec une méthodologie de réponse différente

Comités de protection des personnes (2004) :

14 membres titulaires et 14 suppléants.:

- **7 membres** appartenant au **monde médical**, médecins qualifiés en matière de recherche (4, dont un méthodologiste au moins), médecin généraliste (1), pharmacien (1) et infirmier(e)s (1);

- **7 membres** de la « **société civile** », dont un qualifié en matière d'éthique, un qualifié dans le domaine social, un psychologue, deux juristes et deux représentants d'associations agréées de malades ou d'utilisateurs



- Deux grands types d'essais :

Etude rétrospective

- ❖ Pas d'intervention
- ❖ Informations utilisées : données cliniques

- ❖ Utile pour les maladies rares (NNE !!)
- ❖ Plus difficiles pour comparer l'effet des traitements

Etude prospective

- ❖ Parfois observationnelle
- ❖ Souvent interventionnelle

- ❖ Souvent : randomisation

- ❖ Utile pour comparer l'effet des traitements et éviter les biais





Etude rétrospective



- Concerne le passé
- Pas d'incidence sur la prise en charge
- Méthodologie définie :
 - « Hors loi Jardé » MR003 / MR004 garantissant notamment aux patients :

Anonymat

- ❖ Pas de nom dans une base de donnée
- ❖ Pas de possibilité de remonter à votre dossier

Consentement

- ❖ Recueil du **consentement** ou de la **non opposition** du patient à l'utilisation de ses données personnelles
 - ❖ Remise d'une **note d'information**
- ET
- ❖ Procédure pour **supprimer ses données personnelles** de la base

RGPD

- ❖ Règlement **général** sur la **protection des données** (commune à toutes les bases de données)
- ❖ Loi sur le traitement des données personnelles



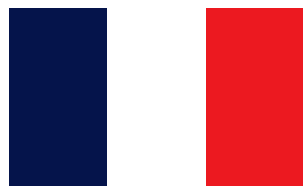
- **Cohorte appendice** : Pr Thomas Walter
- **Un exemple de question de patient** : Comment mieux y répondre ?
 - « On m'a trouvé une petite tumeur de l'appendice de 2.4 cm et de grade G2 (le Ki67 était à 10%) et mon chirurgien veut m'enlever le colon droit ! Pourquoi ? »
 - La réponse :
 - « aucune étude prospective de grande taille disponible mais des étude rétrospectives »



Current Management and Predictive Factors of Lymph Node Metastasis of Appendix Neuroendocrine Tumors

A National Study from the French Group of Endocrine Tumors (GTE)

Bérénice Rault-Petit, MD,* Christine Do Cao, MD,† Serge Guyétant, MD, PhD,‡ Rosine Guimbaud, MD, PhD,§ Vincent Rohmer, MD, PhD,¶ Catherine Julié, MD,|| Eric Baudin, MD,** Bernard Goichot, MD, PhD,†† Romain Coriat, MD, PhD,‡‡ Antoine Tabarin, MD, PhD,§§ Jeanne Ramos, MD,¶¶ Pierre Goudet, MD, PhD,|||| Valérie Hervieu, MD, PhD,*** Jean-Yves Scoazec, MD, PhD,††† and Thomas Walter, MD, PhD*†††



Utilité : Valide

- La taille de 2 cm pour le risque ganglionnaire
- Le caractère important de l'atteinte vasculaire et périnerveuse

Cohorte : Améliore la qualité de prise en charge des patients grâce à une meilleure connaissance de la maladie

Number of Cases Reported	LN- (77)	LN+ (23)	P
Female, n (%)	55 (71)	16 (70)	0.86
Age (< vs ≥ median), n (%)			0.46
< 7 yrs	32 (42)	7 (30)	
>27 yrs	45 (58)	16 (70)	
Tumor size, n (%)			<0.01
<1 cm	25 (33)	1 (5)	
1–2 cm	36 (47)	8 (38)	
>2 cm	15 (19)	12 (57)	
Not available	2	2	
Tumor localization within the appendix, n (%)			0.06
Base	19 (32)	1 (6)	
Body/tip	40 (73)	15 (94)	
Not available	18	7	
Tumor grade, n (%)			0.24
Grade 1	64 (89)	16 (80)	
Grade 2	8 (11)	3 (15)	
Grade 3	0 (0)	1 (5)	
Not available	5	3	
Mesoappendix involvement, n (%)			0.14
No	39 (56)	7 (35)	
≤3 mm	24 (35)	9 (45)	
>3 mm	6 (9)	4 (20)	
Not available	8	3	
Lymphovascular invasion, n (%)			0.04
Yes	11 (26)	7 (58)	
No	32 (74)	5 (42)	
Not available	34	11	
Perineural invasion, n (%)			0.04
Yes	9 (31)	6 (75)	
No	20 (69)	2 (25)	
Not available	48	15	

- Cohorte** :

- Travaux en cours



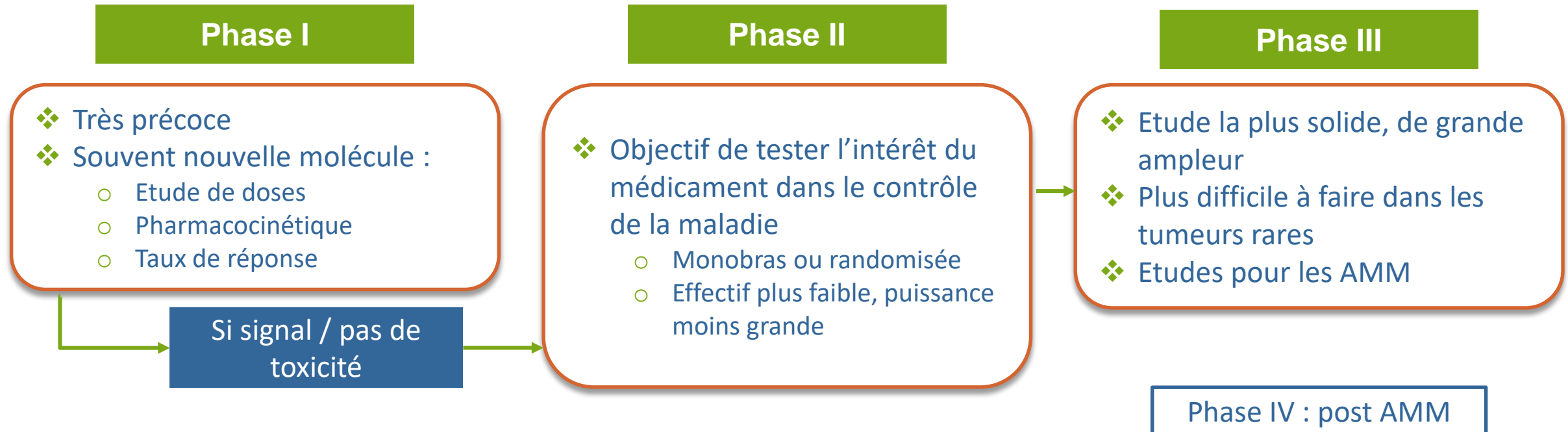
<p>SINET <i>Réséction de la tumeur primitive en cas de métastases hépatiques non résécables dans les tumeurs neuro-endocrines du grêle</i></p>	<p>CentralChirSINET <i>« The need of centralisation for SI-NET surgery: a cohort study from the GTE-Endocan-RENATEN Network »</i></p>	<p>HEMATOTE <i>'Hémopathies induites (HI) et Hématopoïèse clonale (HC) dans les suites d'un traitement par Radiothérapie interne vectorisée'</i></p>	<p>GASTRI-CHIR <i>Résultats de la prise en charge chirurgicale du gastrinome sporadique</i></p>
<p>Mesenluth <i>« Evaluation de la réponse sur la masse mésentérique de TNE intestinale sous radiothérapie interne vectorisée »</i></p>	<p>TNE et Grossesse <i>« Impact de la grossesse sur l'évolution des tumeurs neuroendocrines métastatiques »</i></p>	<p>PACAADJ <i>« Carcinoïde bronchique atypique (ABC): Survie sans récurrence après résection et Analyse des interventions thérapeutiques »</i></p>	<p>TNE ORL <i>« Caractéristiques cliniques, épidémiologiques et devenir des patients atteints d'une tumeur neuro-endocrine bien différenciée de la sphère ORL »</i></p>
<p>ChiThoCarMet <i>« Place de la chirurgie thoracique dans le traitement des tumeurs carcinoïdes pulmonaires métastatiques. »</i></p>			



Etude prospective

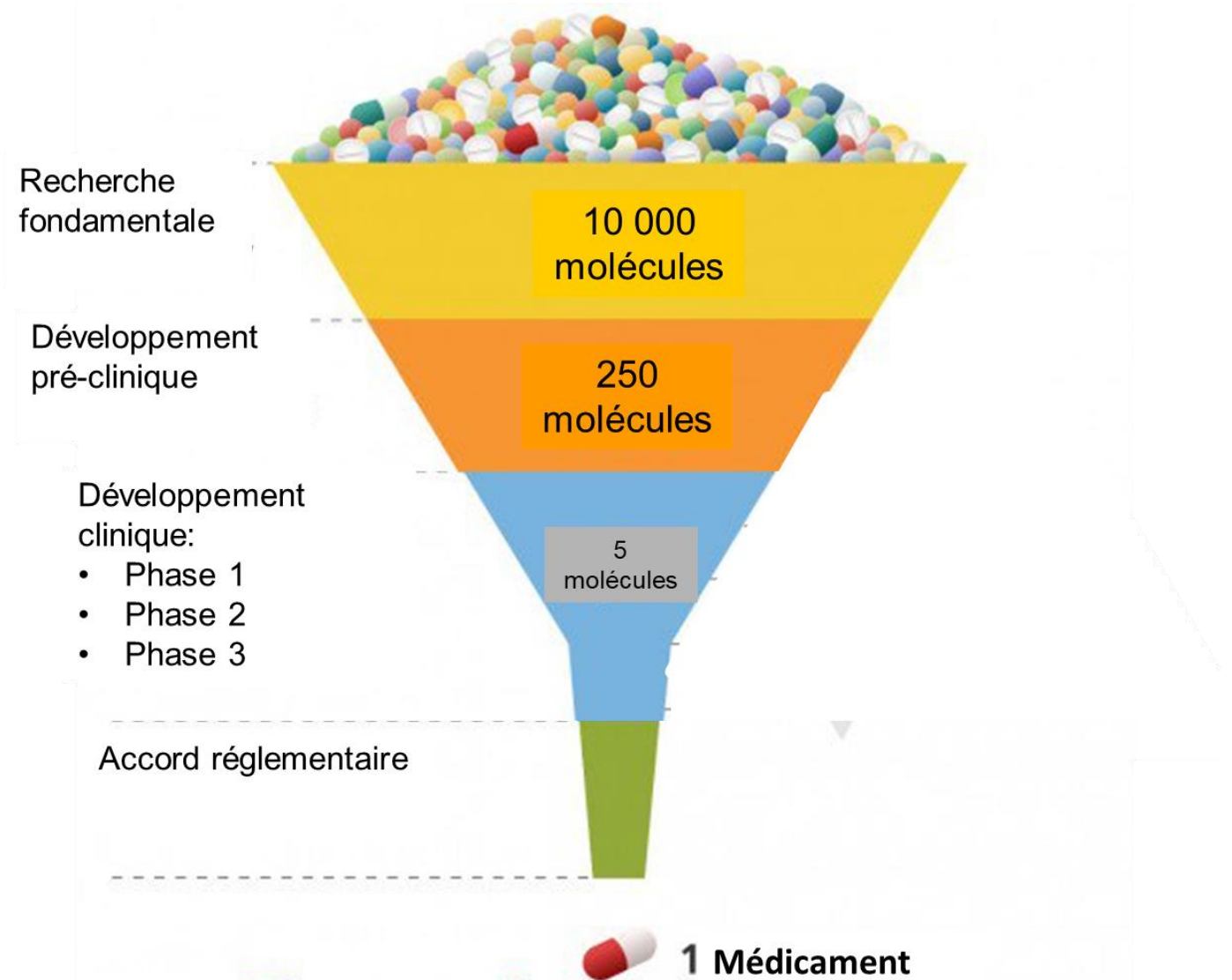


- **Cohorte** : Exemple de la cohorte CRUSOE NET
 - Permet une meilleure qualité des données
 - Moins de données manquantes +++
- **Essai thérapeutique** : mesurer un effet d'un traitement
 - Randomisé



- **Etapas**

- Beaucoup de candidats
- ... peu de nouveaux traitements



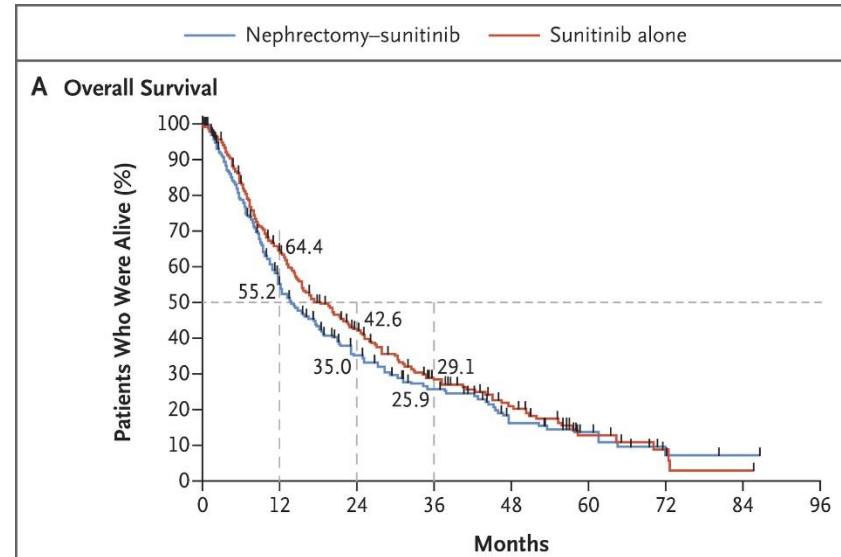
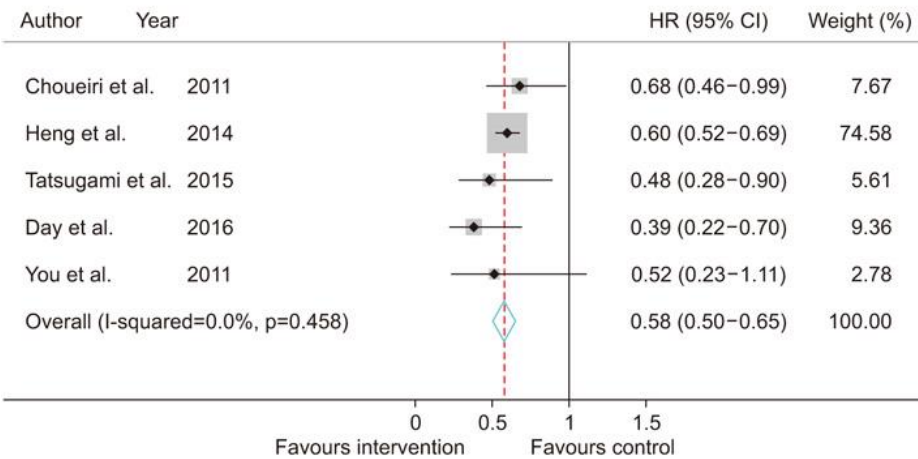
- **Éliminer les biais de sélections** : exemple du cancer du rein
- **Discussion** : chirurgie de la tumeur primitive à l'heure des thérapies ciblées

Bah oui, la survie est meilleure avec la chirurgie !!

Mais Est-ce si sur ?

❖ Méta-analyse sur 22000 patients

Cytoreductive nephrectomy vs. no intervention/placebo overall survival

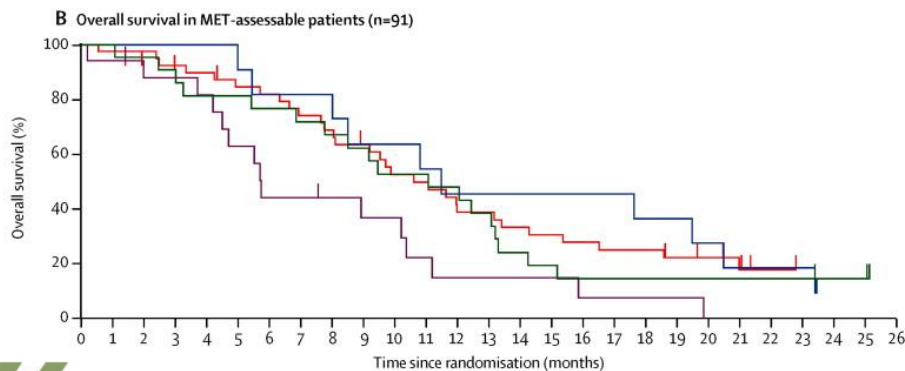
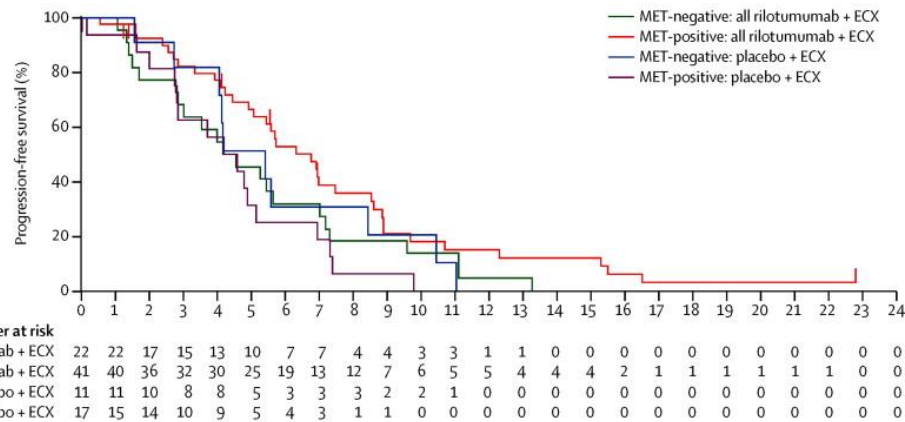


❖ ... aucune différence

- Exemple des antiMET dans les cancers de l'estomac

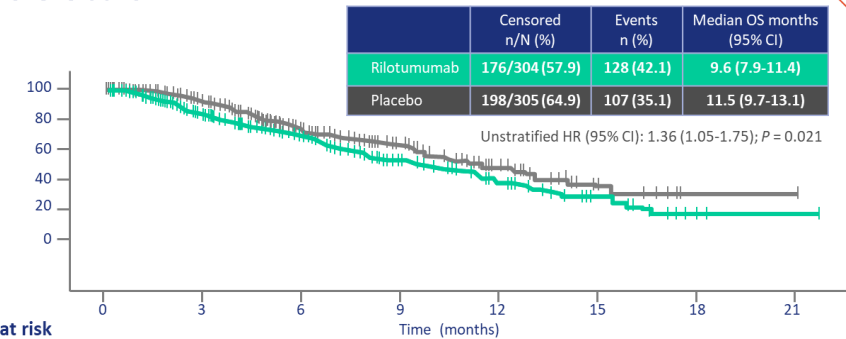
Ph II : rilotumumab : un nouveau standard ?

- phase II randomisée positive
- 121 patients inclus



Ph III

Survie Globale

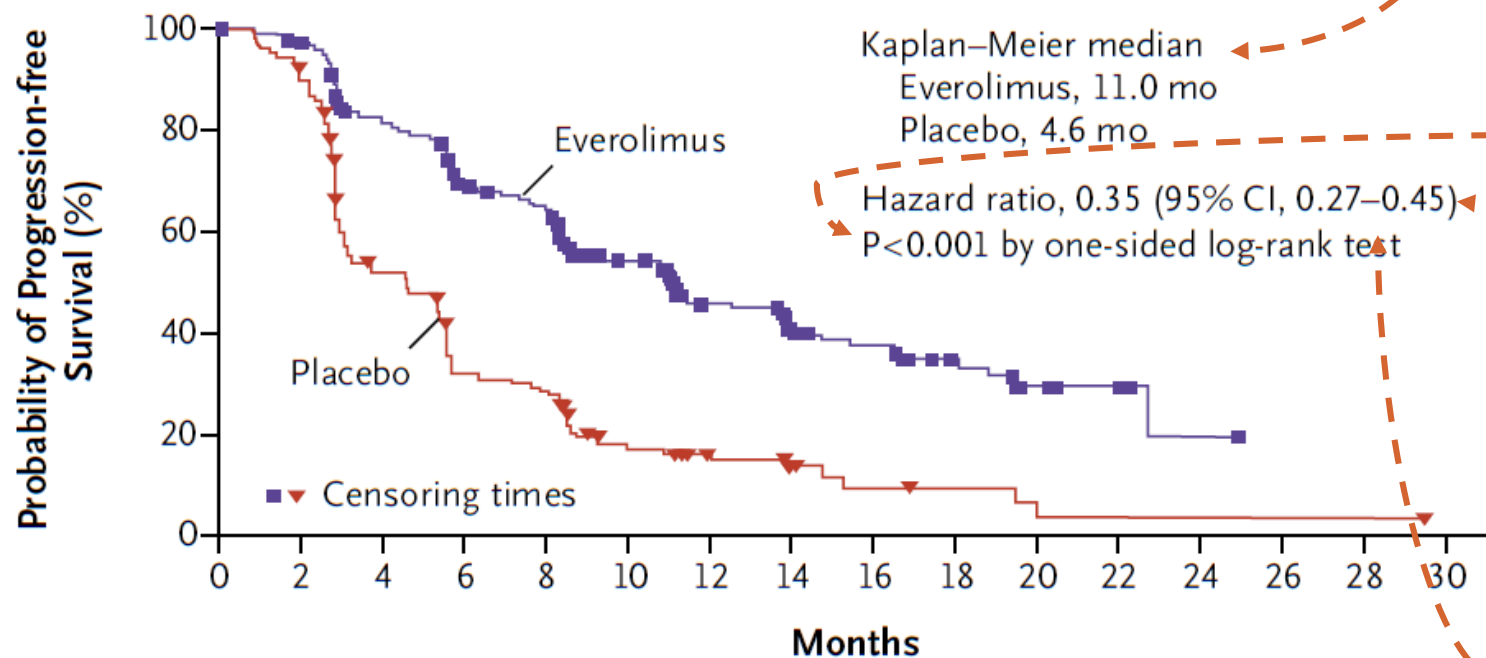


Patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21
Rilotumumab	304	209	121	66	32	15	3	1
Placebo	305	241	140	81	41	13	1	1

Totalement négative !!!!

- **Différence** : est-elle significative entre les 2 groupes ?
 - Dépend des hypothèses statistiques
 - $p < 0.05$ souvent
- **Hazard ratio** : comment l'interpréter ?
 - RADIANT 3



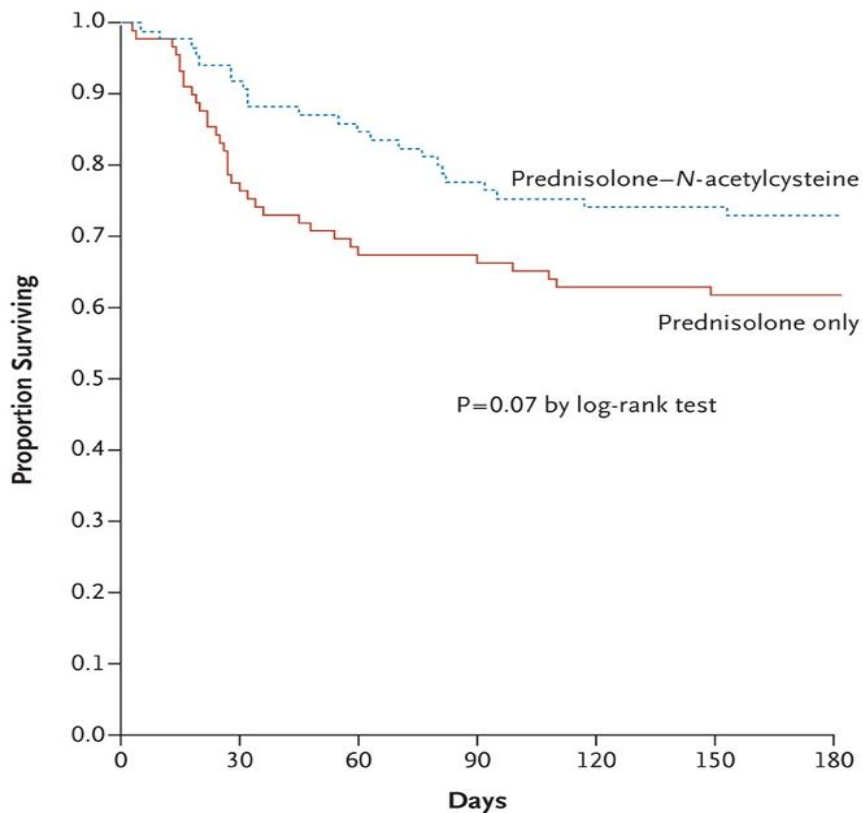
Médiane de SSP : 11 mois vs 4,6 mois

La différence est significative : le « p » est $< 0,05$

Le HR est à 0,35 réduction de la probabilité de décès de de 65 %

Le chiffre 1 n'est pas dans l'intervalle de confiance

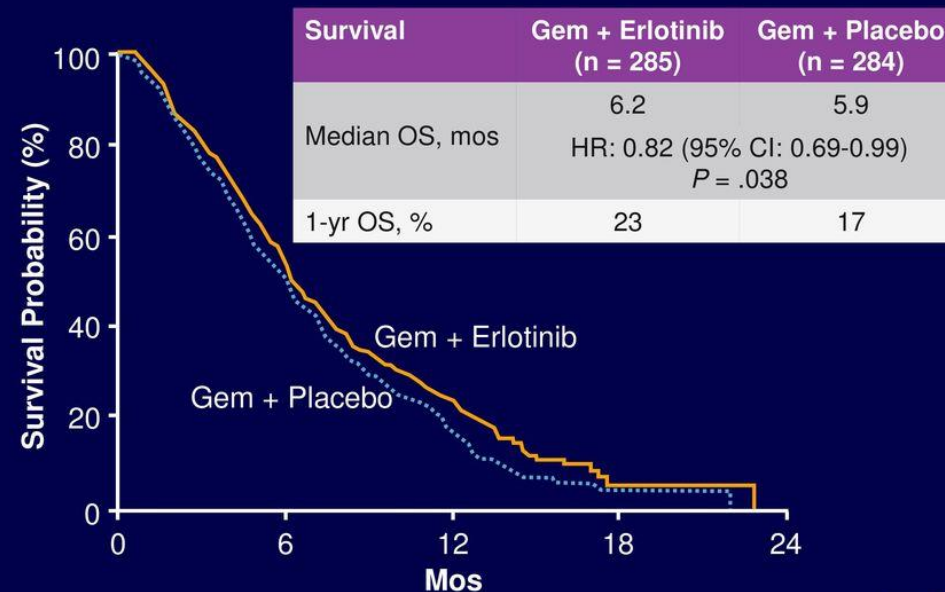
Un essai négatif



No. at Risk							
Prednisolone only	89	69	61	60	56	55	46
Prednisolone-N-acetylcysteine	85	78	73	66	63	63	48

Un essai positif

PA.3: Gemcitabine ± Erlotinib in Advanced Pancreatic Cancer: OS



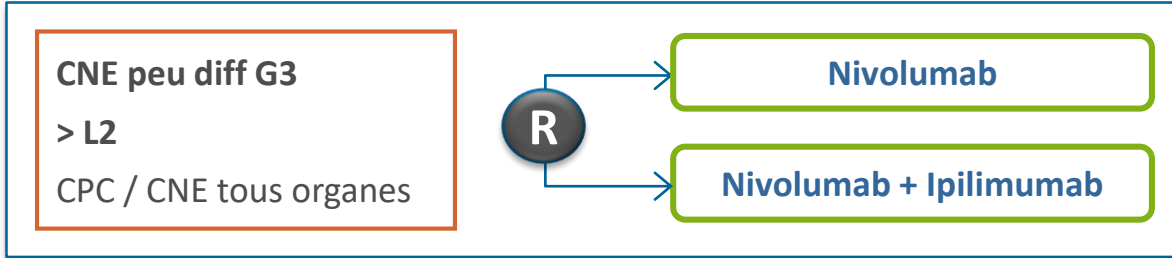
Moore MJ, et al. J Clin Oncol. 2007;25:1960-1966.

Slide credit: clinicaloptions.com

- **Terminé** : ESMO 2021

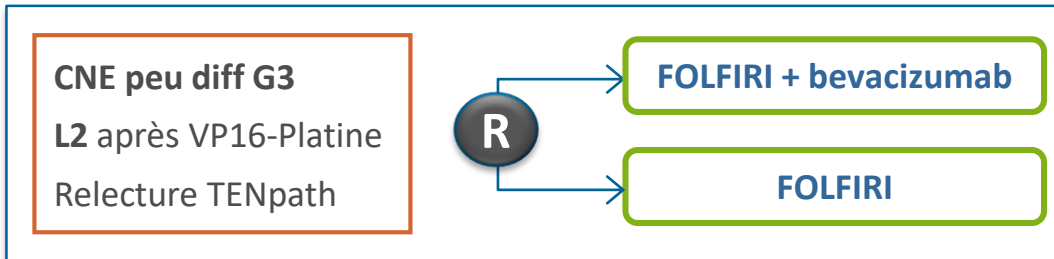


IFCT-FFCD-GERCOR - GCO-001 NIPINEC



- **En cours** : Phases II

— BEVANEC



<p>NEONEC Carcinomes neuroendocrines digestifs localisés résecables : évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une chimiothérapie néoadjuvante</p>	<p>BETTER 2 "Etude de phase 2 randomisée de deux traitements par chimiothérapie avec ou sans Bevacizumab pour tumeur neuroendocrine bien différenciée du pancréas"</p>
<p>FOLFIRINEC FOLFIRINOX VERSUS PLATINUM - ETOPOSIDE AS FIRST LINE CHEMOTHERAPY FOR METASTATIC GRADE 3 POORLY DIFFERENTIATED NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF GASTRO ENTERO PANCREATIC AND UNKNOWN PRIMARY ASSOCIATED WITH MOLECULAR PROFILING FOR THERAPEUTIC TARGETS & PREDICTIVE BIOMARKERS IDENTIFICATION</p>	<p>MGMT-NET « Evaluation de l'apport du statut de la méthylation de MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) sur l'efficacité d'un alkylant dans le traitement des tumeurs neuroendocrines »</p>



Merci pour votre attention !

