

Essais cliniques ou traitement standard?
Comprendre les options pour les cancers du sang

 LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY™
fighting blood cancers

Le grand jour est arrivé

Mot de bienvenue et présentations

Essais cliniques ou traitement standard?
Comprendre les options pour les cancers du sang

 LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY™
fighting blood cancers

Le grand jour est arrivé

John P. Leonard, M.D.

doyen associé pour la recherche clinique
Weill Cornell Medical College
New York, NY

mardi 18 mars 2015

Divulgations



**Le grand jour
est arrivé**

- Consultant auprès de :
 - Celgene Corporation
 - Genentech, Inc.
 - Gilead Sciences, Inc.
 - Pharmacylics, Inc.
 - Seattle Genetics, Inc.
 - Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

3

Étapes de la mise au point d'un médicament pour les cancers du sang

- Justification préclinique – études de laboratoire
- Pharmacologie et fabrication
- Études chez l'animal – toxicité et efficacité
- **Études chez l'humain**
 - Phase I
 - Phase II
 - Phase III
 - Phase IV

4

Mise au point d'un médicament pour les cancers du sang : des défis particuliers

- Un grand nombre de maladies différentes
 - Les approches du traitement vont de l'observation à la greffe de moelle osseuse
- Pourquoi avons-nous besoin de nouveaux traitements?
 - Améliorer le taux de guérison
 - Améliorer la survie
 - Réduire au minimum la toxicité et les effets secondaires
- Maladies relativement rares
 - Nécessitent des collaborations intercentres et même internationales
- Un grand nombre d'agents existants sont très actifs

Le coût de mise au point d'un médicament peut dépasser des centaines de millions de dollars.

L'intérêt est croissant pour les « petites maladies » alors que des progrès peuvent être accomplis.

5

Essais de phase I

- Historique
 - Premiers essais chez l'humain
 - Objectif : déterminer la dose maximale tolérée des agents potentiellement actifs
 - CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL : TOXICITÉ
 - Généralement des études à un seul groupe chez les patients atteints d'une maladie réfractaire
 - Généralement près de 20 patients
- Problèmes concernant le cancer du sang
 - Les premiers essais chez l'humain sont rarement effectués pour les cancers du sang
 - Les essais axés sur une maladie précise sont plus courants en phase I
 - Les nouveaux agents biologiques nécessitent de nouvelles méthodologies d'essais
 - La dose « biologiquement active » est plus pertinente que la dose maximale tolérée
 - Critère d'évaluation principal : reste la toxicité

6

Essais de phase II

- Très courants en oncologie
 - Peuvent étudier divers doses et calendriers
 - Objectif : déterminer l'action sur la maladie
 - CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL : EFFICACITÉ
 - Il est courant d'avoir plusieurs études scientifiques corrélatives
 - Fréquemment des études à un seul groupe chez les patients nouvellement diagnostiqués ou réfractaires au traitement
 - Généralement entre 20 et 80 patients
- Essais de phase II randomisés
 - De plus en plus courants
 - Nécessaires en l'absence d'un groupe témoin historique
 - Peuvent explorer des agents ou des associations différents afin de déterminer des régimes optimaux pour l'essai de phase III
 - Critère d'évaluation principal : efficacité, sans toutefois de comparaison directe de deux groupes

7

Essais de phase III

- Essais randomisés pour déterminer définitivement l'efficacité
 - Une seule dose et un seul calendrier, déterminés par la phase II
 - Vaste échantillon (plus de 100 patients) avec une puissance statistique substantielle
 - CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL : EFFICACITÉ
 - Très peu d'études scientifiques corrélatives
- Placebo rarement utilisé en oncologie
 - La norme de soins est généralement appliquée au groupe témoin
 - De nombreux exemples dans le domaine des lymphomes montrent l'importance des essais randomisés de phase III
 - La FDA peut autoriser un essai à un seul groupe s'il n'y a pas de norme de soins (pertinent surtout pour les maladies rares)

8

Leçons concernant les cancers du sang tirées des essais de phase III

- CHOP est le traitement standard pour le LNH agressif
 - Étude sur le lymphome de haute priorité
 - Comparaison de CHOP, MACOP-B, m-BACOD ProMACE-CytaBOM
 - Résultats équivalents sauf pour ce qui est de la toxicité
- ABVD est le traitement standard pour le lymphome de Hodgkin de stade avancé
- Un traitement CHOP abrégé avec une radiothérapie suffit pour un LNH agressif localisé
 - CHOP x 3 + XR comparé à CHOP x 8
 - Meilleurs résultats dans les groupes de modalités associées

ABVD, doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; MACOP-B, méthotrexate, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, bléomycine; m-BACOD, bléomycine, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, dexaméthasone, méthotrexate, leucovorine; LNH, lymphome non hodgkinien; ProMACE-CytaBOM, cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, cytarabine, bléomycine, vincristine, méthotrexate et prednisone; XR, radiothérapie.

9

Leçons en oncologie tirées des essais de phase III

- Rôle d'une dose élevée de chimiothérapie et soutien autologue de cellules souches dans le cancer du sein à risque élevé

10

R-CHOP pour lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Résumé de 4 essais randomisés à grande échelle

- R-CHOP a produit une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la rémission et de la survie par comparaison avec CHOP
- Les bienfaits en ont été observés dans tous les groupes et pour tous les risques de LNH
Les patients à faible risque peuvent en tirer le plus de bénéfice
- Par d'entretien par rituximab après la chimiothérapie si R-CHOP est donné au début

R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone.

11

Récents essais de phase III sur le lymphome aux États-Unis

- Lymphome de Hodgkin
 - ABVD comparé à Stanford V
- Lymphome agressif
 - EPOCH-R comparé à CHOP-R
 - GCSA précoce comparée à tardive
- Lymphome folliculaire
 - Essai RESORT
 - R-CHOP comparé à CHOP + I-131 tositumomab
 - Vaccin anti-idiotypique (placebo)

ABVD, doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; EPOCH-R, étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, rituximab; GCSA, greffe de cellules souches autologue; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone.

12

Essais de phase IV

- Essais de pharmacovigilance
 - Groupe de patients plus grand pour déterminer le profil complémentaire de toxicité (requis par la FDA pour approbation)
 - Nouvelles indications
 - Nouveaux calendriers
 - Nouvelles voies d'administration

FDA, Food and Drug Administration des États-Unis.

13

Projets de laboratoire corrélatifs

- « Banques » de tissu tumoral et de sérum
 - De plus en plus importantes
 - La nouvelle réglementation exige un vaste consentement
 - Importance de l'évaluation de la « thérapie ciblée »

Tout aussi important pour l'avenir de la recherche sur le cancer du sang que la participation à des essais cliniques à grande échelle

14

Qui mène les essais cliniques?

- Promoteur (organisateur)
 - National Cancer Institute
 - Groupes coopératifs (CALGB/Alliance, SWOG, ECOG)
 - Compagnies pharmaceutiques
 - Groupes de centres universitaires et de traitement
 - Centres universitaires et de traitement individuels
- Chercheur (centre local)
 - Centres universitaires et collèges de médecine
 - Grands hôpitaux
 - Petits hôpitaux et cliniques
 - Cabinets
- Pratiquement tous les « médecins experts dans le domaine du cancer du sang » participent à des essais

CALGB, Cancer and Leukemia Group B (Cancer et leucémie Groupe B); SWOG, South-West Oncology Group (Groupe d'oncologie du Sud-Ouest); ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group (Groupe coopératif d'oncologie de l'Est)

15

Avantages pour la recherche

- Accès à de nouveaux agents
- Soins à la fine pointe
- Uniformisation de la stadification et du suivi
- Approche d'équipe en matière de soins
 - Infirmière spécialisée en essais cliniques; gestionnaire des données; autres médecins
 - Minutie
- Altruisme
- Attentes raisonnables
 - Bonne compréhension de la justification et des objectifs de l'essai
 - Assurance que vous pouvez abandonner l'essai si de nouveaux renseignements sont mis au jour
 - Résultats de la recherche clinique
 - Patience...

16

Mythes relatifs à la recherche clinique

- Toute la recherche clinique est effectuée dans de grands centres médicaux universitaires
- Utilise un placebo et s'écarte des soins standards
- La recherche clinique augmente le coût des soins
- Tous les traitements des essais cliniques sont gratuits

17

Essais cliniques sur le cancer

- Environ 1 à 2 % de tous les patients s'inscrivent à des essais cliniques
- Essais cliniques du groupe coopératif du NCI de 1998 à 1999
 - 35 % des sujets ont au moins 60 ans
 - 17 % des sujets ont au moins 70 ans

NCI, National Cancer Institute.

18

Pourquoi est-ce que les patients ne s'inscrivent pas aux essais cliniques?

- Possibilités
 - Patients et médecins mal informés
 - Nature du traitement
 - Sentiment qu'ils ne sont pas au dernier stade et qu'ils n'ont pas besoin de l'essai
 - Crainte des traitements non éprouvés
 - Exclusion en raison de maladies concomitantes
 - Complexités de la méthodologie de l'étude et nécessité des tests et examens
 - Inquiétudes concernant la perception des avantages
 - Soutiens financier, logistique et social insuffisants
 - Distance
 - Incitation ou désincitation des médecins pour des motifs financiers

19

Une faible inscription de patients aux essais cliniques du cancer provoque inutilement des décès

- Étude nationale comparant le CHOP et le CHOP-R pour le LDGCB aux États-Unis
 - 600 patients recrutés sur trois ans à l'échelle nationale
 - Pour l'achever une année plus tôt, il aurait fallu plus de 100 patients par an à l'échelle nationale
 - Cela fait 1 ou 2 patients par centre
- 20 % d'amélioration des taux de guérison
 - Pendant une année, 20 000 patients atteints de LDGCB diagnostiqués aux États-Unis
 - Achever l'étude une année avant aurait sauvé 4 000 vies

CHOP, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; CHOP-R, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; LDGCB, lymphome diffus à grandes cellules B.

20

Est-ce qu'un essai clinique vous convient?

- Demandez à votre médecin
 - Est-ce qu'il y participe?
 - Sinon, pourrait-il vous recommander à un autre médecin avec qui vous pourriez en discuter?
 - La plupart des centres spécialisés dans le cancer du sang
- Renseignez-vous
 - LLS (www.LLS.org), autres organismes
 - Internet, clinicaltrials.gov
 - Sites Web des entreprises
- Les essais cliniques devraient être au moins envisagés dans chaque cas

21

Essais cliniques ou traitement standard?

Comprendre les options pour les cancers du sang

Période de questions

Les diapositives du conférencier peuvent être téléchargées de www.LLS.org/programs

22

Essais cliniques ou traitement standard?

Comprendre les options pour les cancers du sang

Voici ce que vous offre la Leukemia & Lymphoma Society (LLS) :

- des séances de clavardage hebdomadaires en ligne et en direct animées par un travailleur social en oncologie et permettant le partage d'expériences (en anglais)

➤ **SITE WEB** : www.LLS.org/chat

- Le Programme d'aide au paiement des quotes-parts offre une aide financière aux patients admissibles afin d'alléger les dépenses liées au traitement et aux primes d'assurance. Les patients peuvent faire une demande en ligne ou au téléphone à un spécialiste du programme.

➤ **SITE WEB** : www.LLS.org/copay

➤ **NUMÉRO SANS FRAIS** : 877-LLS-COPAY

- Pour de plus amples renseignements sur les cancers du sang et les autres programmes de la LLS, veuillez contacter un spécialiste de l'information de LLS.

➤ **COURRIEL** : infocenter@LLS.org

➤ **NUMÉRO SANS FRAIS** : 800 955-4572