

Comment construire des essais stratégiques au sein du GETUG ?

L'exemple d'un essai à financement industriel : l'essai SURF

Objectifs

- **Introduction**
- **L'exemple SURF**
- **Points clés**

Recherche Clinique

Catégorie 1

Catégorie 2

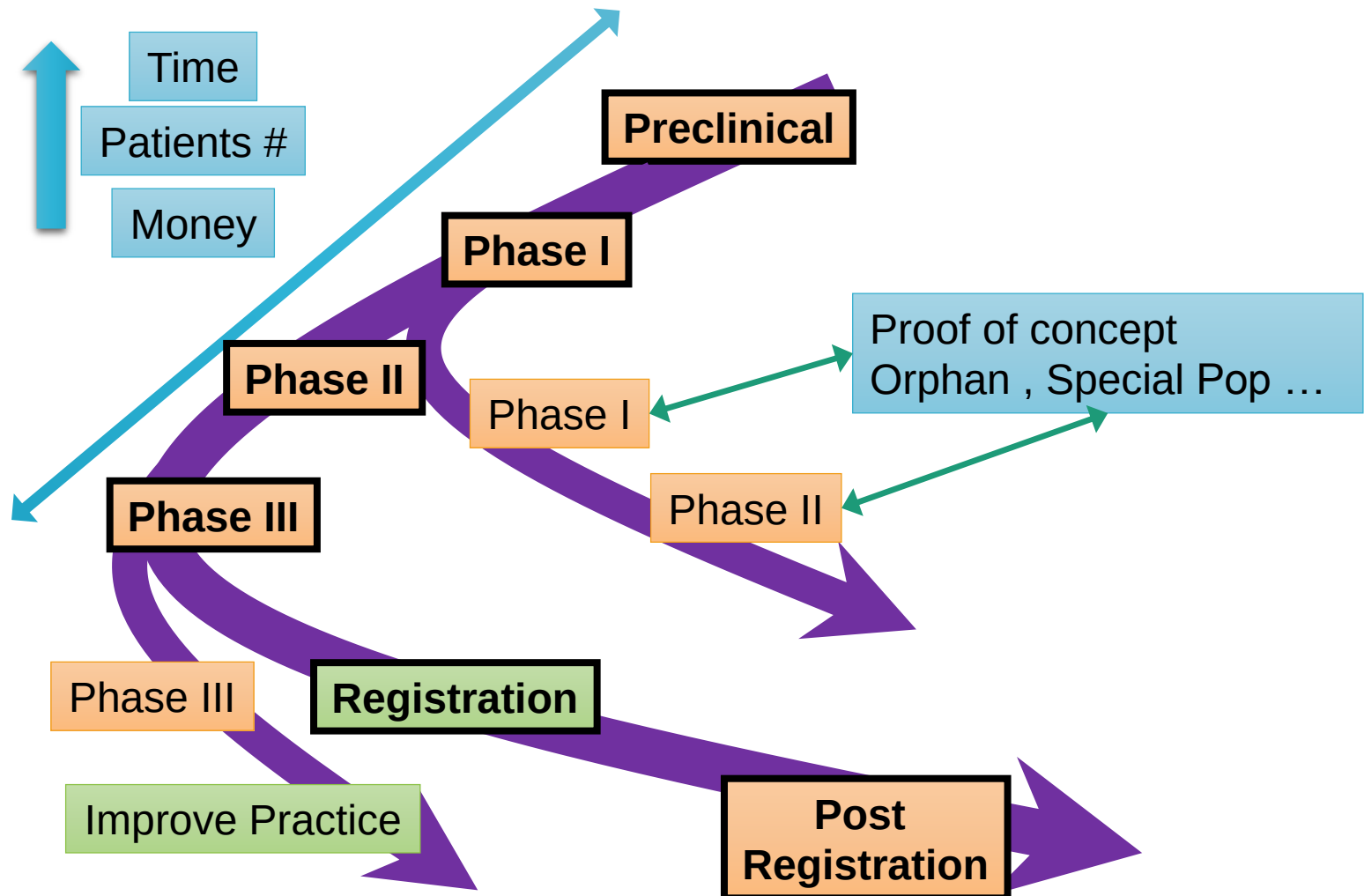
Catégorie 3

- **Recherche biomédicale « interventionnelle »** avec ou sans produits de santé
 - Recherche Interventionnelles
 - Recherche interventionnelle à risque et contraintes minimales (exemple = QOL, biomonitoring selon volume sanguin)
- **Recherche « non interventionnelle »** => tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

2 grands types d'opérateurs

- promoteurs **industriels** qui conduisent essentiellement des recherches sur produits de santé
- promoteurs **académiques** qui conduisent également d'autres types d'essais en particulier sur les stratégies de traitement

Les étapes de développement d'un nouvel anti-cancéreux



Académique vs Industriel ?

Académique + Industriel ?

- **Points de vue différent**
 - Questions posées
 - Critères de jugement
 - ...
- **Moyens différent**
- **Complémentarité**
- **Enrichissement**

Etude Industrielle

Obtention AMM

Phase 3

Cancer de rein
métastatique

R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

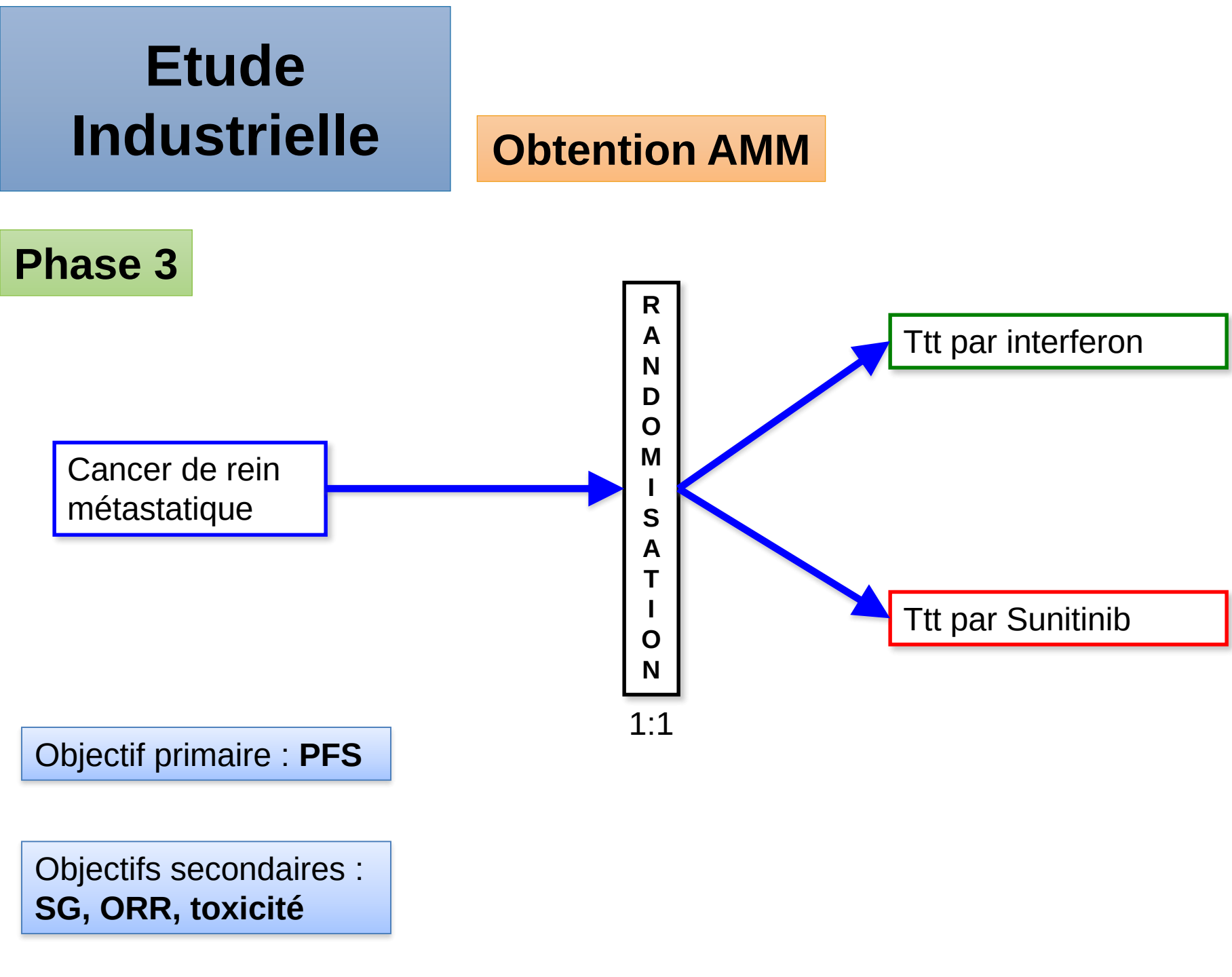
1:1

Ttt par interferon

Ttt par Sunitinib

Objectif primaire : **PFS**

Objectifs secondaires :
SG, ORR, toxicité



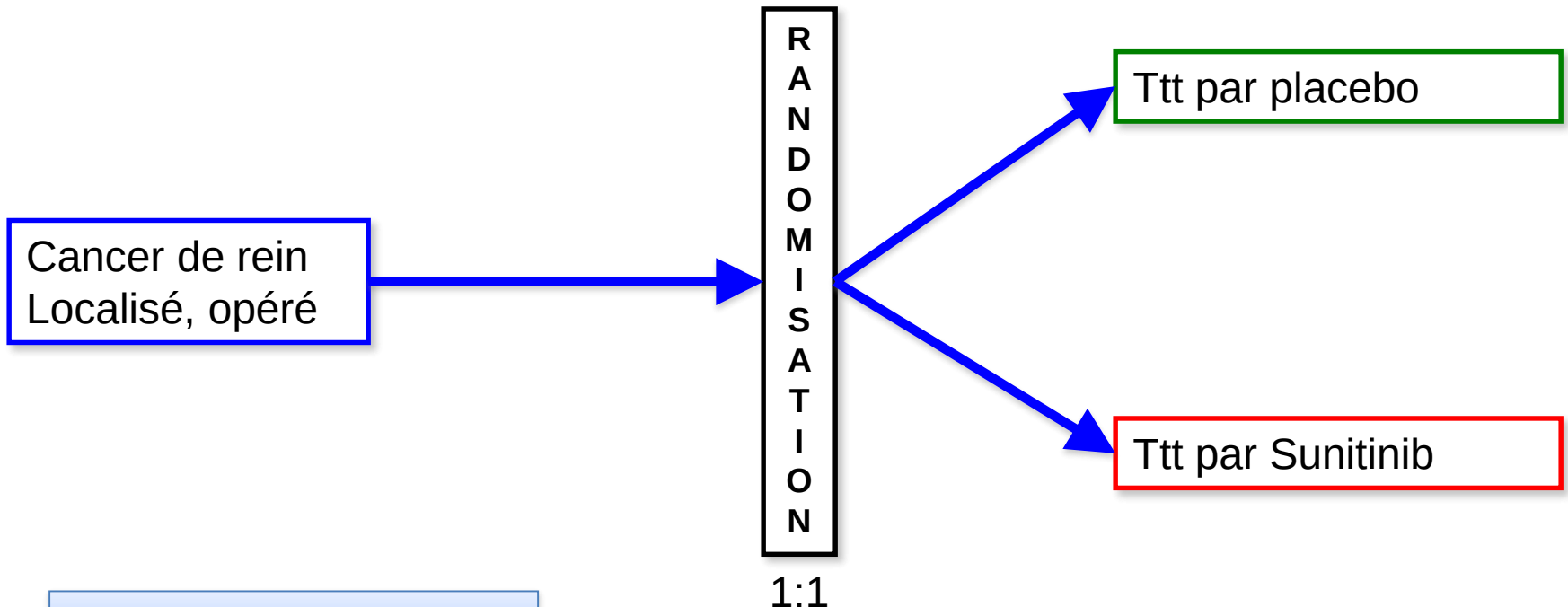
Sunitinib et Cancer du rein

STRAC

Extension AMM

Phase 3

- Situation adjuvante



Objectif primaire : **DFS**

Etude Académique

Place dans stratégie

CARMENA

Phase 3

Cancer de rein
métastatique

R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

1:1

Chirurgie puis AAq

Ttt par AAq
+/- chirurgie

Objectif primaire : **OS**

Objectifs secondaires :
PFS, ORR, toxicité

SURF : Résumé

Phase 2

- **Inclusion**

- Initiation du Sunitinib (SUTENT®) 50 mg/jour
- Schéma 4/6 (indication de l'AMM)

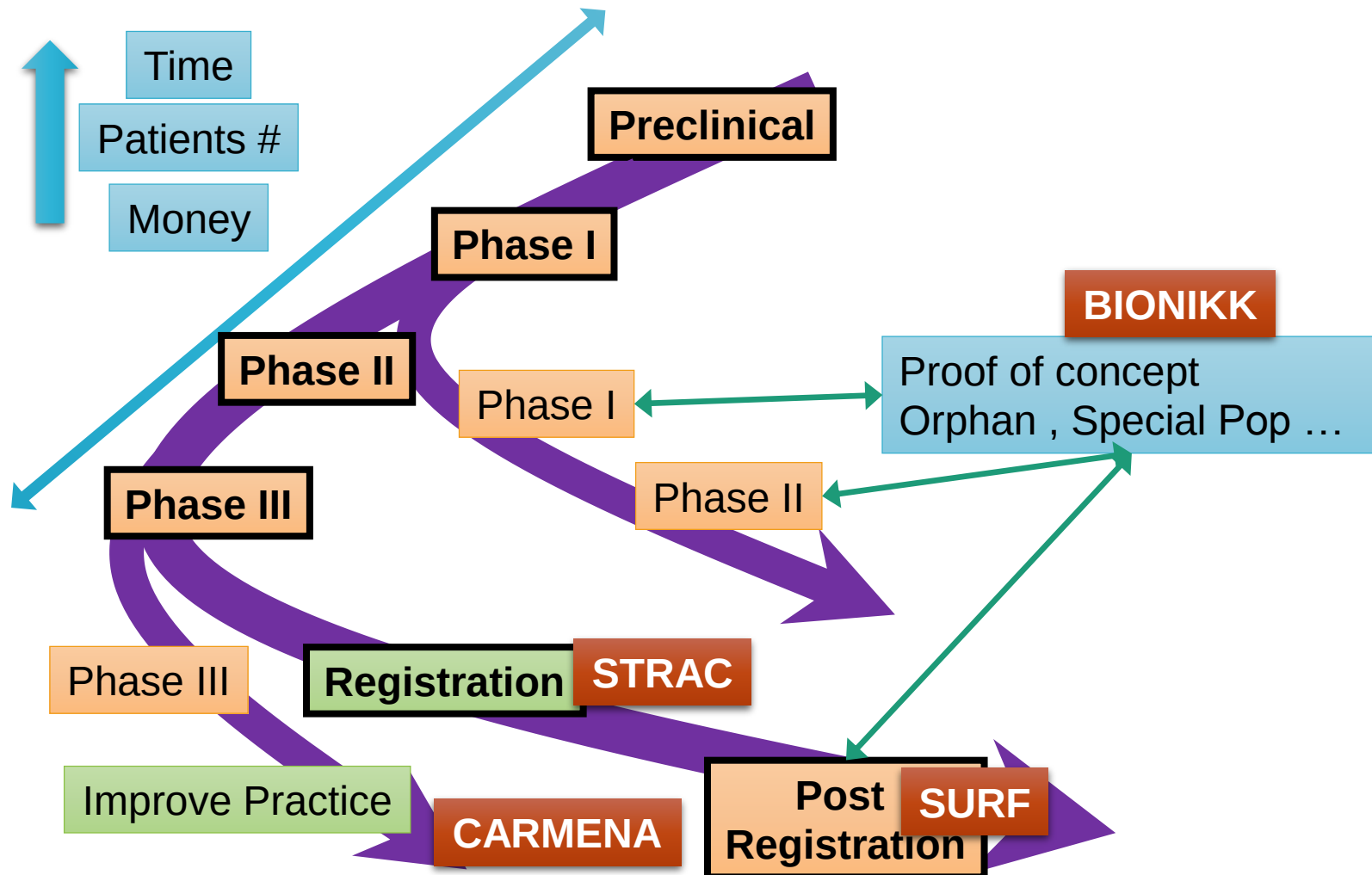
- Dès que le médecin décide d'adapter la dose :
Randomisation

- **Bras A** : Sunitinib 37,5 mg/jour; schéma 4/6 (indication de l'AMM)
- **Bras B** : Sunitinib 50 mg/jour; schéma 2/3 (bras expérimental)

- **Objectif Principal**

- Estimer la durée médiane du traitement (DDT) dans chaque groupe de traitement: bras A et bras B

Les étapes de développement d'un nouvel anti-cancéreux



Objectifs

- Introduction
- **L'exemple SURF**
- Points clés

**Etude de phase II, multicentrique, en ouvert,
randomisée évaluant
l'efficacité et la tolérance du sunitinib
selon l'adaptation du schéma d'administration
(dose modifications ou dose interruptions)
chez des patients atteints
d'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique**

**Mise en Place
Etude SURF**



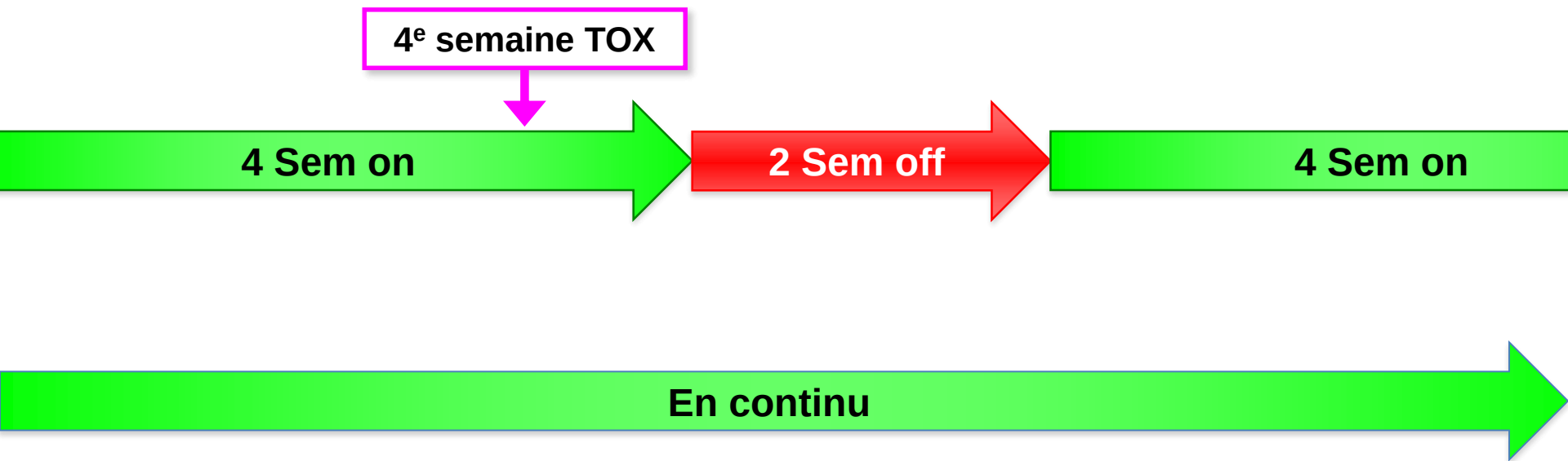
Sunitinib : Schémas

- Divers modes administration



Sunitinib : Schéma Adapté

- Divers modes administration



Prez 01.2013



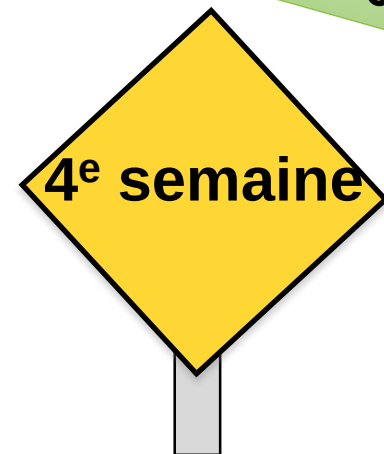
THAILAND



JAPAN



AUSTRALIA



Sunitinib



UNITED STATES



CANADA



MALAYSIA



Autre TKI ?
Autre schéma ?

Sunitinib : Schéma Adapté

Prez 01.2013

- Divers modes administration

ref	schéma	nb patients	PK
Aktinson J Urol 2014	2 sem / 3	71	
Britten Can Chemoth Pharmacol 2008	2 sem / 3	12	oui
Neri In J Urol 2013	2 sem /3	31	
Rini ASCO GU 2013	2 sem /3	21	
Bjarnason Urol Oncol 2013	2 sem / 3 ou 1 sem / 2	72	
Buti ASCO GU 2012	5 J / 7 pour 5 sem et J1J3J5 la 6e semaine	8	
Thiery-Vuillemin Annals Oncol 2011	2 sem /3	1	oui

Sunitinib : Schéma Adapté

- Divers modes administration

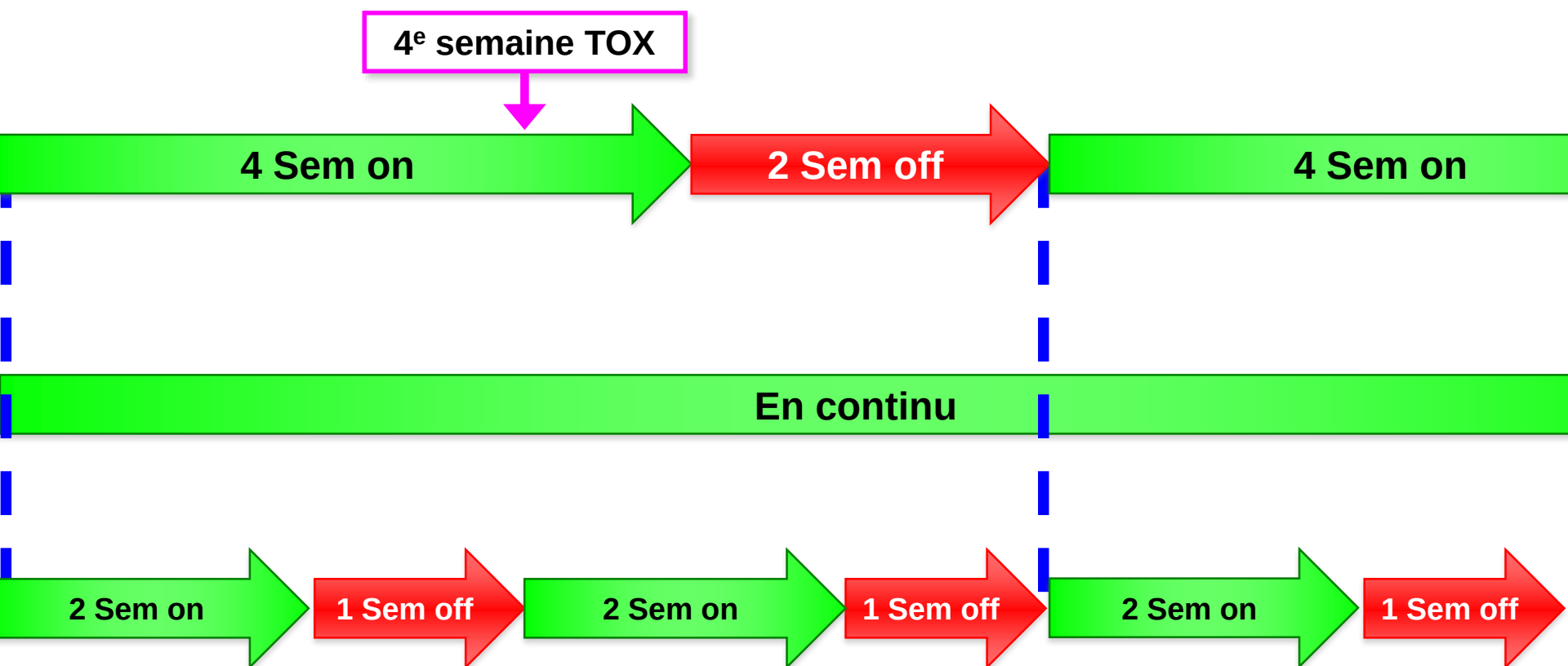


Schéma de Prescription 2 sem / 3



Références	Design étude	Type étude	Nombre de patients ayant reçu schéma 2/3	Sur la tolérance du sunitinib	Sur l'activité du sunitinib	Divers
Britten <i>et al.</i> [16]	Phase I pharmacocinétique	Étude de phase I	12	Pas de surtoxicité	X	Pas de patients avec CRM
Thiery-Vuillemin <i>et al.</i> [17]	<i>Case report</i> où le patient reçoit les 2 schémas	<i>Case report</i>	1	Meilleure avec schéma 2/3	SSP première ligne à 24 mois	Comparaison pharmacocinétique des 2 schémas 4/6 et 2/3 pour le même patient
Bjarnason <i>et al.</i> [18]	<i>Switch</i> pour schéma alternatif	Série rétrospective	72	X	SSP 10,9 mois SG 23,4 mois	Hétérogénéités inter-patients de PK sunitinib au premier cycle pour 23 patients évalués
Atkinson <i>et al.</i> [19]	Données poolées : <i>switch</i> pour schéma alternatif ou schéma alternatif d'emblée	Série rétrospective	87	Réduction des EI au <i>switch</i>	SSP 14,5 mois SG 33 mois	24 patients avec schéma alternatif d'emblée
Neri <i>et al.</i> [20]	Données poolées : <i>switch</i> pour schéma alternatif ou schéma alternatif d'emblée	Série prospective	31	Amélioration de la tolérance post <i>switch</i>	SSP 16,4 mois SG 18,1 mois	X
Najjar <i>et al.</i> [21]	<i>Switch</i> pour schéma alternatif	Série rétrospective	30	Amélioration de la tolérance post- <i>switch</i>	X	Temps médian au <i>switch</i> de 12,6 mois temps médian sous schéma 2/3 de 11,9 mois
Kondo <i>et al.</i> [22]	Schéma 2/3 d'emblée	Série rétrospective	26	Meilleure avec schéma 2/3	SSP 18,4 mois	X
Cheng <i>et al.</i> [23]	Schéma 2/3 d'emblée	Série rétrospective	50	Ne semble pas différer	SSP 10 mois SG 23 mois	X
Bracarda <i>et al.</i> [24]	<i>Switch</i> pour schéma alternatif	Série rétrospective	249	Amélioration de la tolérance post- <i>switch</i>	SSP 38,6 mois	41 avec schéma 2/3 d'emblée

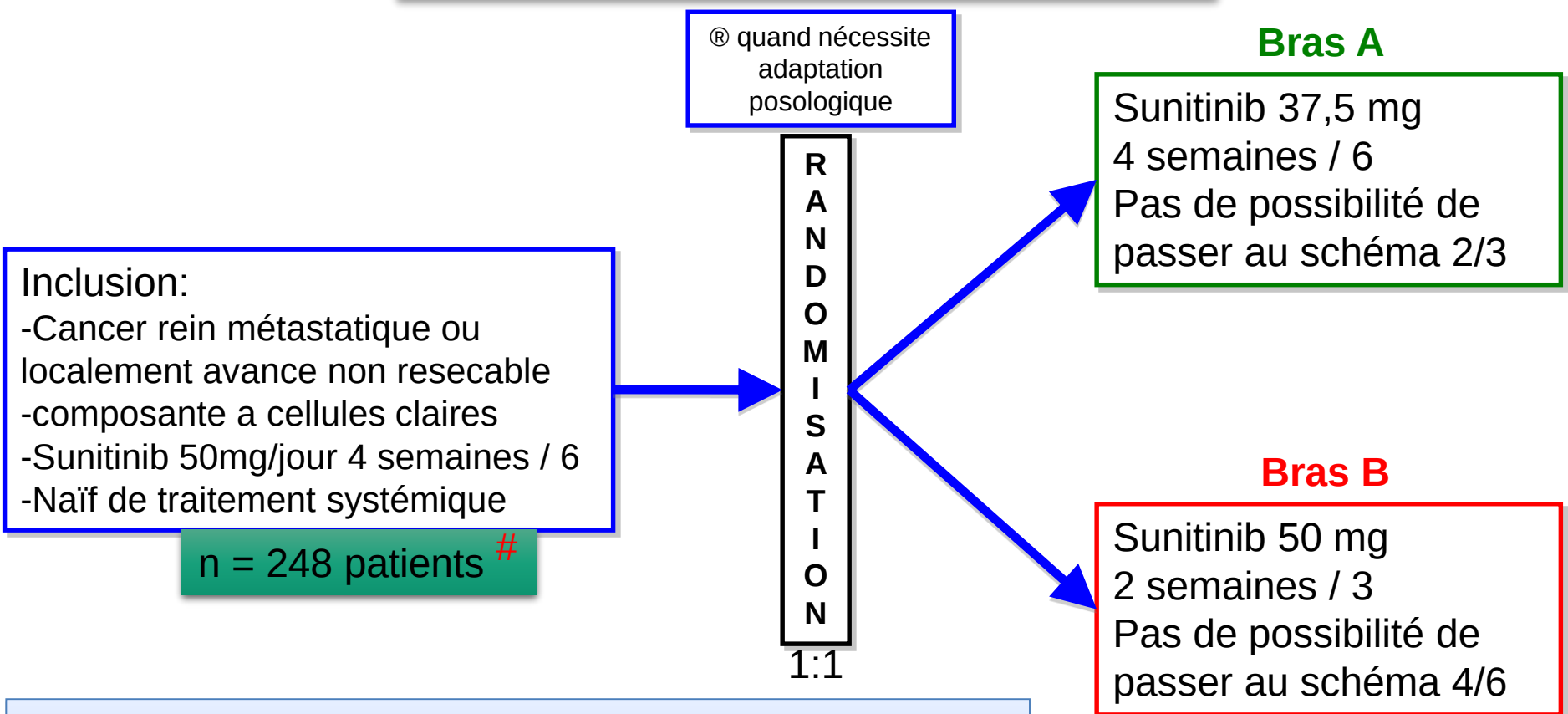
Besoin Médical

- Patients avec cancer du rein métastatique fréquemment traités par inhibiteurs de tyrosine kinase **anti-angiogéniques**
- Publication en 2004 de l'étude d'enregistrement du Sunitinib
- **Schéma 4/6** => schéma dit de routine lié à l'AMM
- Au quotidien schéma souvent adapté en raison d'effets indésirables
=> nombreuses études rétrospectives sur les **schémas alternatifs**
- **Schéma continu**
 - seul schéma alternatif à avoir fait l'objet d'études prospectives sans résultats probants démontrant un réel avantage par rapport au schéma classique.



Le nombre croissant de données ainsi que les résultats encourageants publiés sur le schéma 2/3 justifient la nécessité de réaliser une étude prospective qui permettrait de mieux en préciser son activité ainsi que sa tolérance.

Schéma de l' Etude



Objectif Primaire

durée médiane du traitement

Objectifs Secondaires

SSP calculée depuis le début du sunitinib

Facteurs décisionnels menant a la randomisation

Temps jusqu' a randomisation

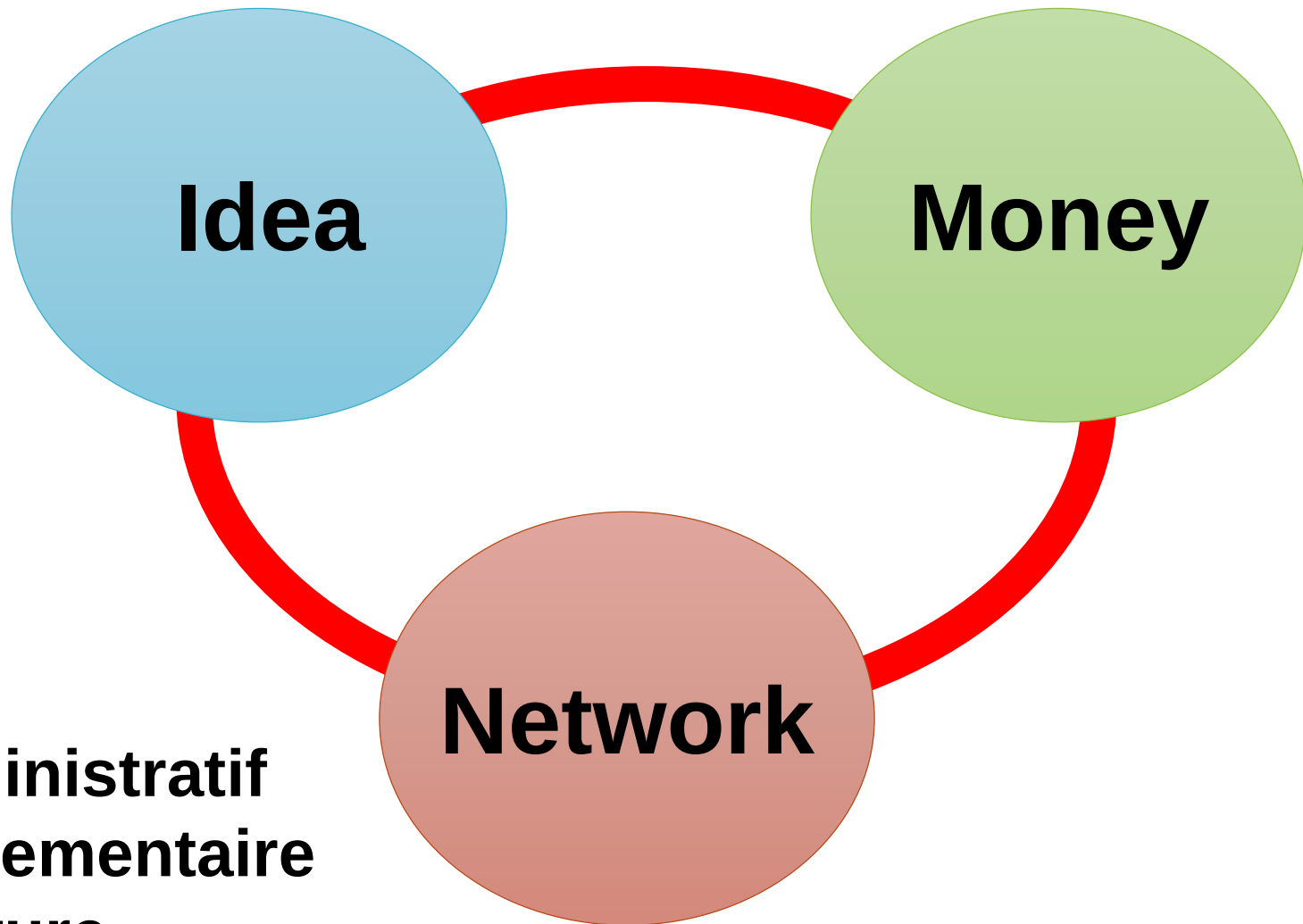
TRO / MS / SG

Toxicité / QOL

Le calcul d'effectif tient compte de la possibilité de perte de patient avant la randomisation

Objectifs

- Introduction
- L'exemple SURF
- **Points clés**



Administratif
Réglementaire
Ecriture

Idea

- **Intérêt**
 - Scientifique
 - Patients
 - Industriel (risque)
- **Originalité**
- **Faisabilité**



Trial Concept

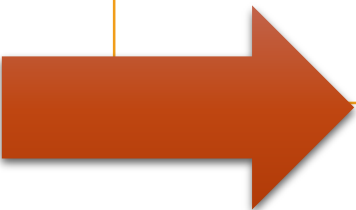
Synopsis

Idea

- **Intérêt**
 - Scientifique
 - Patients
 - Industriel
- **Originalité**
- **Faisabilité**

risque

Question de
Perspective



Trial Concept

Synopsis

Idea

- **Intérêt**
 - Scientifique
 - Patients
 - Industriel (risque)
- **Originalité**
- **Faisabilité**



Trial Concept

Synopsis

Synopsis

- **Exercice Ecriture**
- **Short / Percutant / Clarté**
- **Méthode**
 - Objectif(s)
 - Statistiques
 - Faisabilité
- **Budget // Timeline**

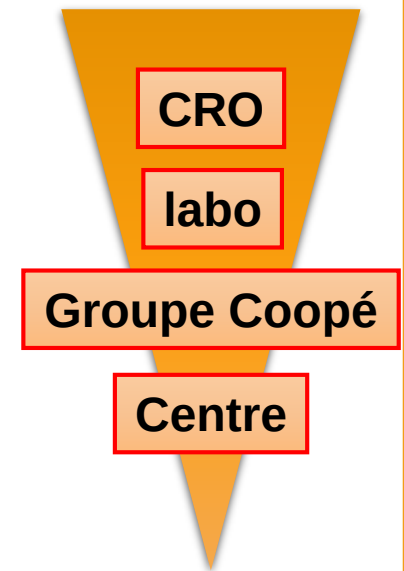


Crédibilité



Money

- **Sans argent = Pas Etude**
- **Sources de financement**
 - **Public : APICHU / PHRC / APJ ...**
 - **Associatif : ligue, ARC ...**
 - **Industrie : IIR, IRS, bourses**
 - **Bourses autres**
- **Projet ⇔ Source de financement**



Network

- **Nombre**

- Echantillons, patients ...
- Centres
- Pays

- **Collaboration**

- Fondamental / Clinique
- Transspécialité
- GETUG / ex
- Rendu

- **Gain**

- Temps
- Argent
- Résultats

Une étude pe
mais est toujo

