



Essais thérapeutiques de phase précoce dans le cadre des maladies neurodégénératives et soins palliatifs

Claire MEHLER JACOB
Ateliers simultanés
12 et 13 octobre 2017



Contexte

- **Augmentation des essais thérapeutiques en neuropédiatrie**
 - Multiplication par 2 au moins entre 2000-2010 et 2011-2017 (source ClinicalTrials.gov)
 - Molécules nouvelles
- **Lourdeurs de certains essais**
- **Peu de littérature**

- **Situation générale des soins palliatifs en neuropédiatrie**

- **Cohabitation en apparence paradoxale**
 - Soins palliatifs et essais thérapeutiques

Eclairer les rapports entre soins palliatifs et essais thérapeutiques de phase précoce

→ LA LITTÉRATURE

→ ANALYSE DU PARCOURS DE 8 PATIENTS

Essais thérapeutiques précoces ?

- **1^{ère} administration chez l'homme**
 - Sécurité, tolérance
- **Problématique des maladies rares : phase I-II**
 - Phase I : tolérance, pharmacocinétique
 - Phase II : doses, 1^{ères} données d'efficacité
- **Ambiguïté : innovation, espoir vs absence de certitudes**

Qui dit oui ? Pourquoi ?

- **En hémato-oncologie pédiatrique**
- **Proposition de dernière ligne**

- **Raisons (rétrospectives) :**
 - Prolonger la vie,
 - Attendre un autre traitement
 - Espoir d' un miracle
 - Altruisme
- **Absence de choix ?**
 - 62% des parents ne considèrent pas l'existence d'une alternative

Parents' views of their children's participation in phase I oncology clinical trials. J Pediatr Oncol Nurs. 2002;19:114–121

Différence neuropédiatrie et hémato-oncologie pédiatrique

- **Absence de traitement curatif**
- **Recours à l'essai de manière primitive**
- **Temporalité : diagnostic, pronostic, essai**
- **Durée évolution**
- **Neurodégénératif :**
 - dégradation neurologique
 - polyhandicap

Ethique et essais

- **Choix ?**
- **Bénéfice direct ?**

- **Lourdeur, surcharge de soins**
 - Etudes acceptabilite
 - (8/24 patients peu lourd, 4/24 tres lourd ; 12/24 intermédiaire)
 - 17/24 participerait à nouveau

- **Modification parcours de soins**
 - Comparaison T solide inclus ou non en phase I
 - Pas de différence pour anticipation soins, moment du décès
 - Cs soins palliatifs plus proche du décès chez les non inclus

Participation in a clinical trial for a child with cancer is burdensome for a minority of children. *Acta Paediatrica* 105, 1100–1104 (2016).

Influence of early-phase clinical trial enrollment on patterns of end-of-life care for children with advanced cancer. *JCO* 34, 151–151 (2016).

Does Phase I Trial Enrollment Preclude Quality End of Life Care? *Cancer* 121, 1508–1512 (2015).

Leucodystrophie métachromatique

- **Maladie neurodégénérative autosomique récessive**
- **3 formes (infantile, juvénile, adulte)**
 - Forme infantile (début < 3 ans) : atteinte motrice et cognitive, dégradation progressive
- **Décès en quelques années**
 - Absence de traitement curatif
 - Traitements symptomatiques
- **Développement essais thérapeutiques (enzymothérapie, thérapie génique...)**

Enzymothérapie intrathécale

- **Essai thérapeutique de phase I-II ouvert en 2013**
- **8 patients inclus à Paris (France, Italie)**
- **Critères d'inclusion**
 - Age inférieur à 12 ans,
 - Premiers symptômes avant l'âge de 30 mois
 - Marche au moins 10 pas en tenant une seule main
- **Pose d'une chambre implantable**
- **Injection intrathécale d'arylsulfatase recombinante tous les 15 jours**
 - Emla, distraction
- **Critère principal : tolérance de l'enzyme et dispositif intrathécal**
 - Bonne tolérance, pas d'EIG
- **Évaluation GMFM, IRM, biochimie**
 - Moindre dégradation GMFM
 - Stabilisation IRM ; biochimie

Méthode

- **Patients inclus dans le centre de recrutement français**
- **Analyse du parcours de soins :**
 - Suivi équipe soins palliatifs
 - Limitation des thérapeutiques
 - Épisode aigu
 - Sortie de l' étude

RÉSULTATS



8 patients inclus

- **5 Filles et 3 garçons, inclus entre 25 mois et 5 ans 4 mois**
 - 2 sorties de l' étude
- **Evolution vers polyhandicap**
 - Tétraparésie spastique et neuropathie périphérique (8/8)
 - Perte du contact visuel (3/8)
 - Perte station assise (6/8), tenue de tête stable (6/8)
 - Epilepsie (3/8)
 - Gastrostomie (4/8), troubles de la déglutition (5/8)
- **Phase d' extension : doses maximales pour tous**

Parcours de soins

- Hospitalisations en réanimation (2/7)
- Pneumopathies hospitalisées (3/7)
- Chirurgie programmée (5/8) : gastrostomie, amygdalectomie, cholecystectomie

- Sorties de l'étude : 2/8

Démarche palliative

- **Prise en charge par réseau local de soins palliatifs pédiatriques : 4/8**
- **Décision de limitation du niveau de soins en cas de dégradation : 2/7**
- **Question abordée au moment d'une intervention chirurgicale**
 - Non formalisé
- **Réflexion abordée par les parents : 2/7**

Introduction soins palliatifs

- **A l'occasion d'une intervention chirurgicale**
 - Question de l'évolution post chirurgicale, échec extubation, aggravation
- **Hospitalisation en réanimation pour douleurs**
 - Décision de ne pas intuber
- **Sortie de l'étude**

DISCUSSION



Effacité ?

- **Visites tous les 15 jours**
 - **Adaptation rapprochée des traitements symptomatiques**
 - Antalgiques, traitement des mouvements anormaux
 - Alimentation : texture apports
 - Kinésithérapie
 - Appareillage, toxine
- soins de support +++**

Rôle de l'équipe tiers

- **Patients réadressés dans leurs centres de référence**
- **Formalisation d'une démarche palliative possible**

Place des soins palliatifs dans les essais thérapeutiques

- **Qui en parle ?**
- **Quand parler ?**
- **De quoi parler ?**
 - Patients « précieux »
 - Difficulté pour investigateur de ne pas « tout faire »
 - Comme pour les patients non inclus ?

Soins palliatifs intégrés

- **Eviter cloisonnement**

- Intervention SP et phase I

- 14 patients : amélioration non significative questionnaires qualité de vie

Feasibility of a Palliative Care Intervention for Cancer Patients in Phase I Clinical Trials. *Journal of Palliative Medicine* 17, 1365–1368 (2014).

- USP et essais phase I (oncologie adulte)

- Faisabilité

Must patients with advanced cancer choose between a Phase I trial and hospice? *Cancer* 95, 1601–1604 (2002).

- Maintien dans essai avec soins palliatif

- **En neuropédiatrie +++**

- Durée dévolution, Dégradation, polyhandicap

Conclusion

- **Données préliminaires**
- **Intérêt d'autres études**

- **Concept des soins palliatifs intégrés**
- **Collaboration entre équipes de soins palliatifs et investigateurs de recherche clinique**

Bibliographie

1. van der Geest, I. M. M. *et al.* Participation in a clinical trial for a child with cancer is burdensome for a minority of children. *Acta Paediatrica* 105, 1100–1104 (2016).
2. Deatrck JA, Angst DB, Moore C. Parents' views of their children's participation in phase I oncology clinical trials. *J Pediatr Oncol Nurs* 2002;19:114–121
3. Ananth, P. J. *et al.* Influence of early-phase clinical trial enrollment on patterns of end-of-life care for children with advanced cancer. *JCO* 34, 151–151 (2016).
4. Levine, D. R. *et al.* Does Phase I Trial Enrollment Preclude Quality End of Life Care? *Cancer* 121, 1508–1512 (2015).
5. Barrera, M., D'Agostino, N., Gammon, J., Spencer, L. & Baruchel, S. Health-related quality of life and enrollment in phase 1 trials in children with incurable cancer. *Palliat Support Care* 3, 191–196 (2005).
6. Sun, V. *et al.* Feasibility of a Palliative Care Intervention for Cancer Patients in Phase I Clinical Trials. *Journal of Palliative Medicine* 17, 1365–1368 (2014).
7. Casarett, D. J., Karlawish, J. H. T., Henry, M. I. & Hirschman, K. B. Must patients with advanced cancer choose between a Phase I trial and hospice? *Cancer* 95, 1601–1604 (2002).