



Soins palliatifs pédiatriques et techniques :  
servitudes et services

# Essais thérapeutiques précoces : la technique au service d'une hypothèse de vie

**Dr Claire Mehler Jacob**

Neuropédiatre, HAD pédiatrique APHP

CAMSP Janine Levy (Paris 12)



Fédération des  
Equipes Ressources  
Régionales en Soins  
Palliatifs Pédiatriques

# Plan

- **Les essais thérapeutiques en général**
- **Les essais thérapeutiques de phase précoce en pédiatrie**
- **Etat des lieux : Etude clinique**
- **Convergences entre essais thérapeutiques et soins palliatifs**

# Les essais thérapeutiques



## Cadre réglementaire strict

- Avis favorable CPP
- Autorisation ANSM
- Information, Consentement éclairé
- Investigateurs, promoteurs

<https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante>

# Questions éthiques phases I & II

- **Nombreuses, quelques exemples**
- **Absence de bénéfice direct**
  - rémunération
- **Consentement libre et éclairé,**
  - Qualité de l'information
  - Biais
- **Evaluation et Minimisation risques, pénibilité**
- **Intérêt de la personne qui doit toujours primer sur celui de la science et de la société**



DÉCLARATION D'HELSINKI DE L'AMM – PRINCIPES ÉTHIQUES  
APPLICABLES À LA RECHERCHE MÉDICALE IMPLIQUANT DES  
ÊTRES HUMAINS

# Essais thérapeutiques précoces ?

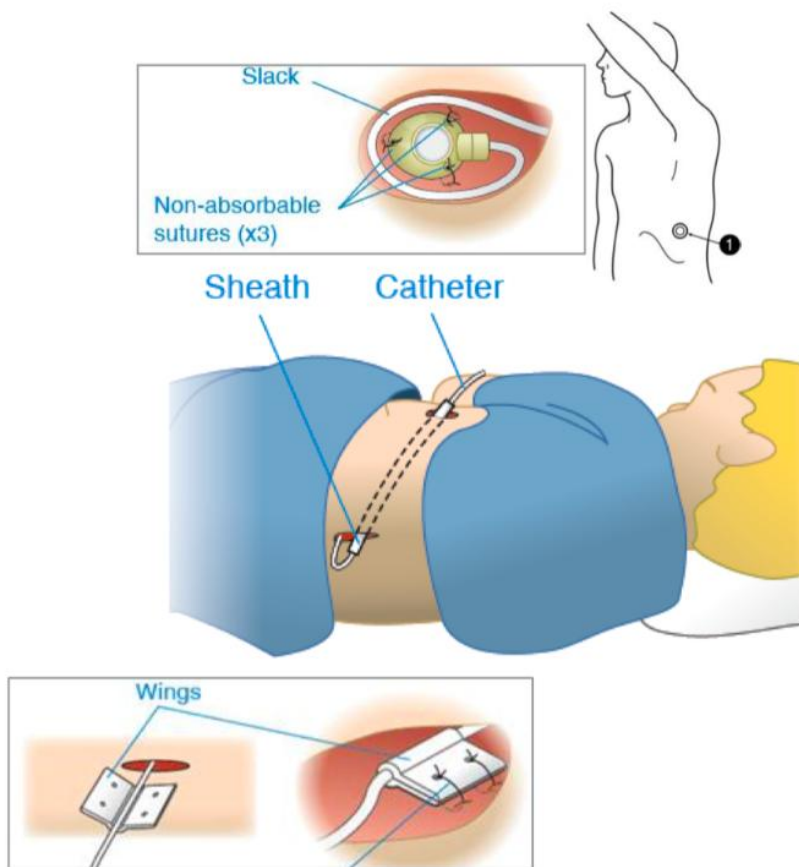
- **Problématique des maladies rares :**
  - Peu de patients (définition moins de 1/2000 personnes)
- **Fusion des phase I-II**
  - Phase I : tolérance, pharmacocinétique
  - Phase II : doses, 1<sup>ères</sup> données d'efficacité
  - Phase I-II : efficacité, tolérance, dose optimale simultanément
- **Ambiguïté : innovation, espoir**
- **Majoration de l'ambiguïté par la fusion des phases**

# Essais thérapeutiques = techniques ?

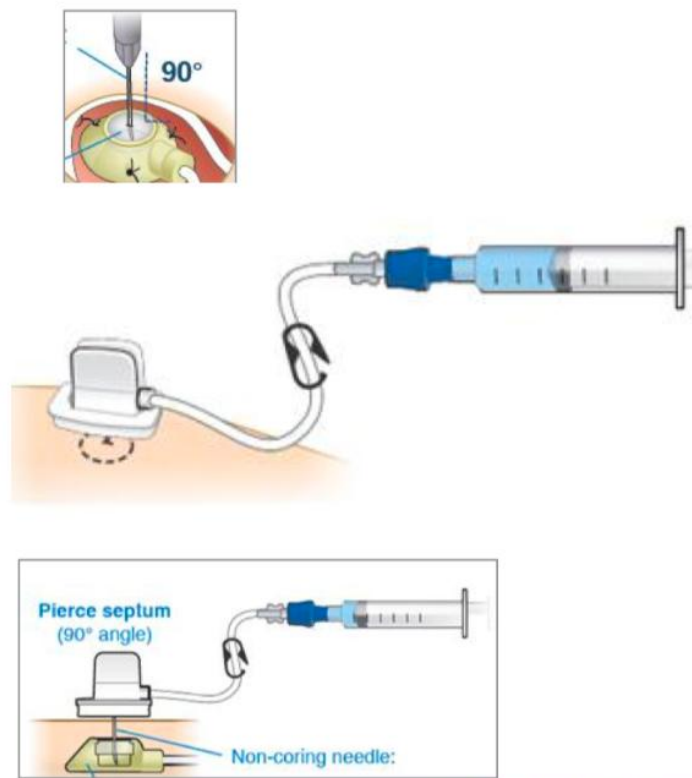
- **On connaît essais de médicaments : pas très technique ...**
- **Ensemble du processus**
  - lourdeur intrinsèque quelles que soient les caractéristiques de ce qu'on teste
  - Inclusion, randomisation, forme de technique
  - Processus réglementaire strict
- **Quelques exemples récents**
  - Thérapie génique
  - Enzymothérapie intrathécale
  - Car T cell

# Enzymothérapie intrathécale

## Implantation



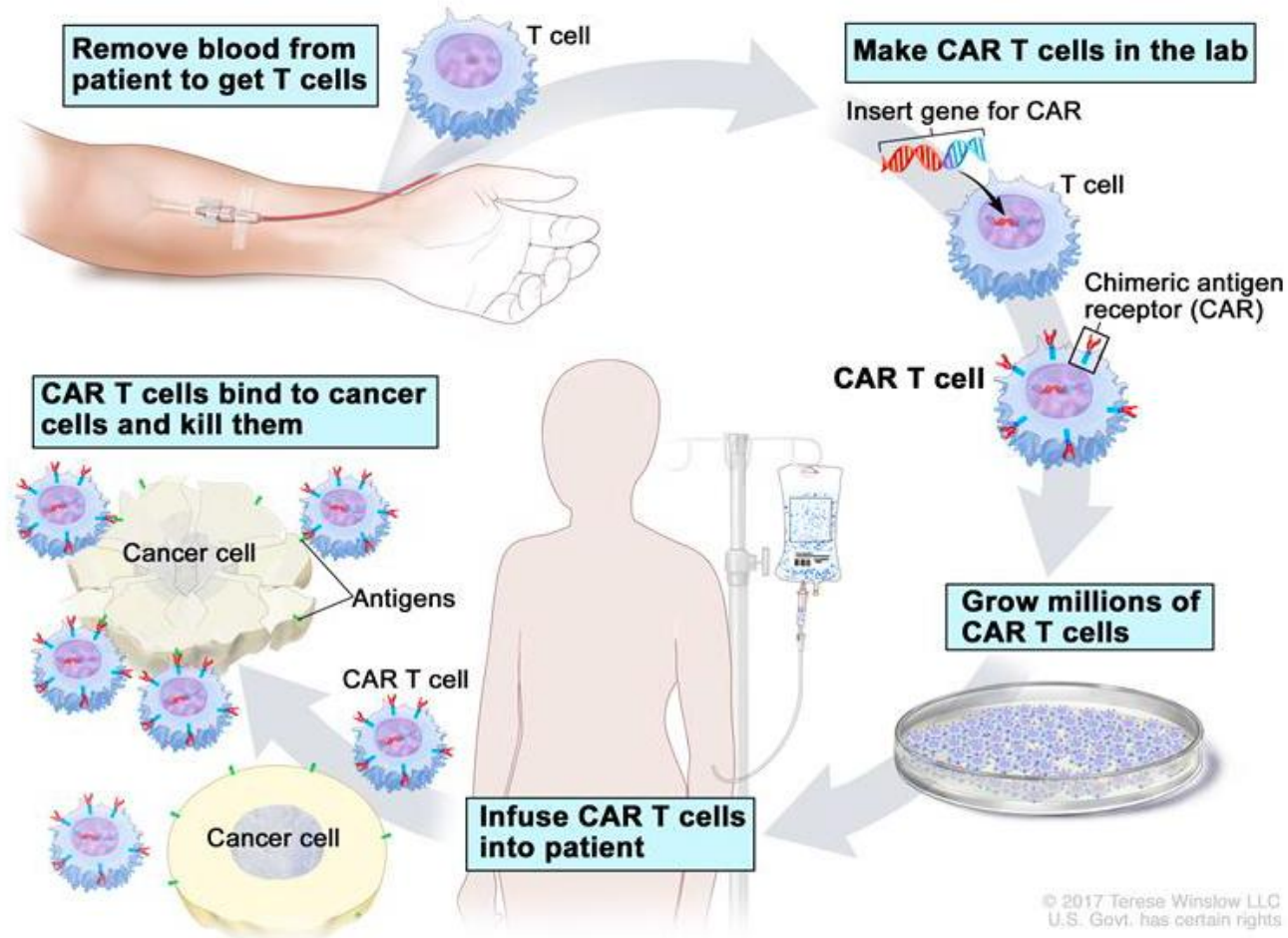
## Administration



[https://c.ymedn.com/sites/casss.site-ym.com/resource/resmgr/CMC\\_No\\_Am\\_Jan\\_Spkr\\_Slids/2015\\_CMCJ\\_BasuSujit.pdf](https://c.ymedn.com/sites/casss.site-ym.com/resource/resmgr/CMC_No_Am_Jan_Spkr_Slids/2015_CMCJ_BasuSujit.pdf)

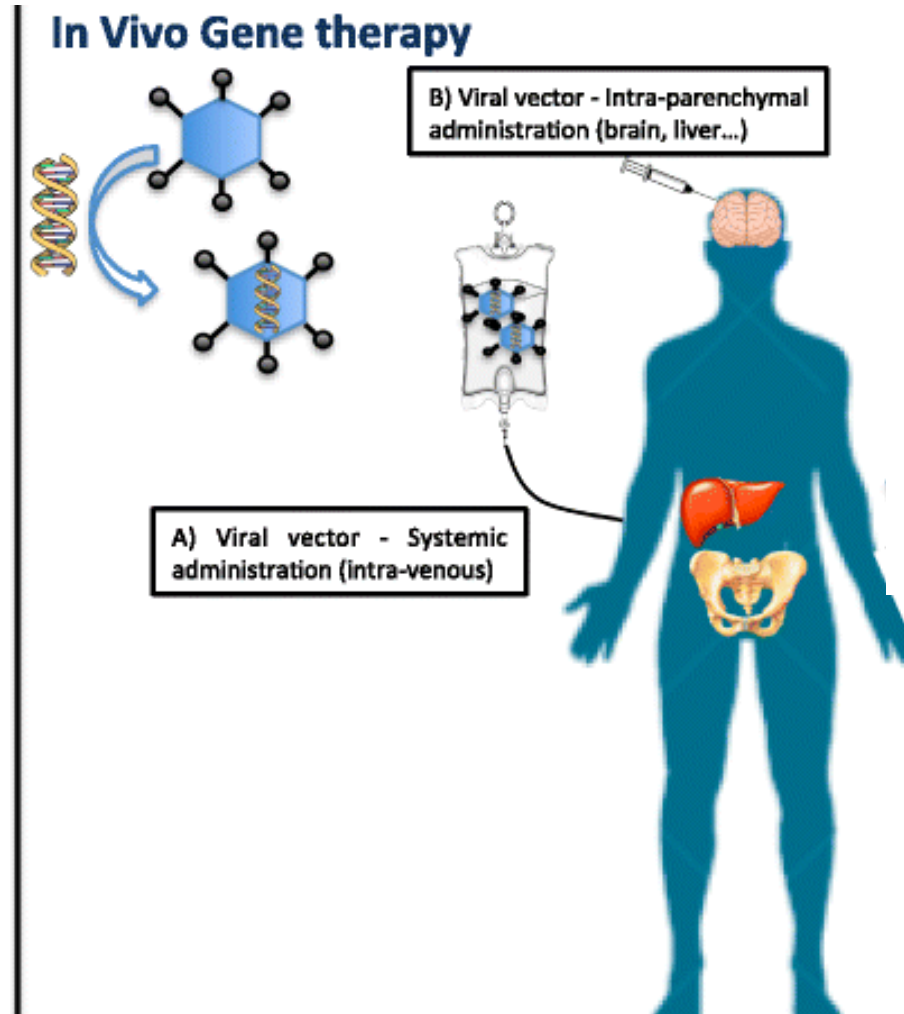
# Thérapie génique ex vivo

## CAR T-cell Therapy



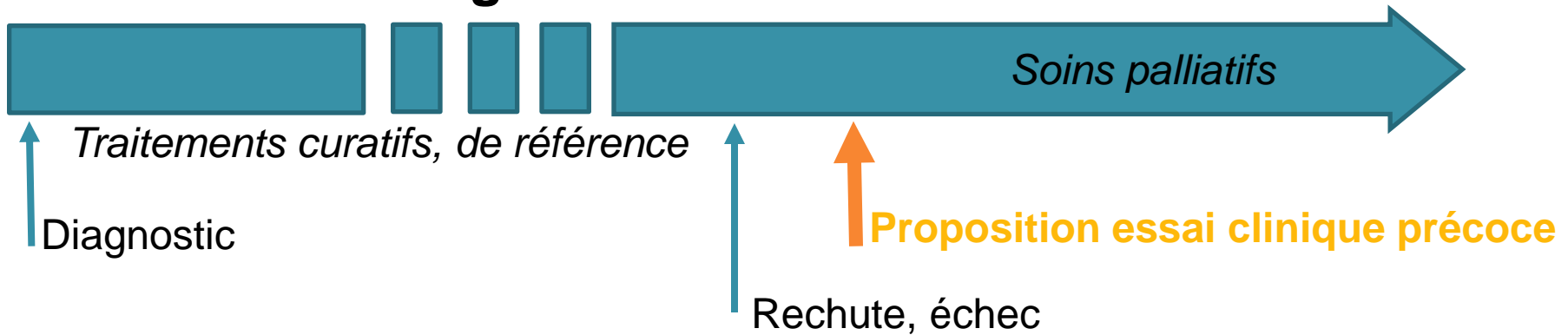


# Thérapie génique intracérébrale

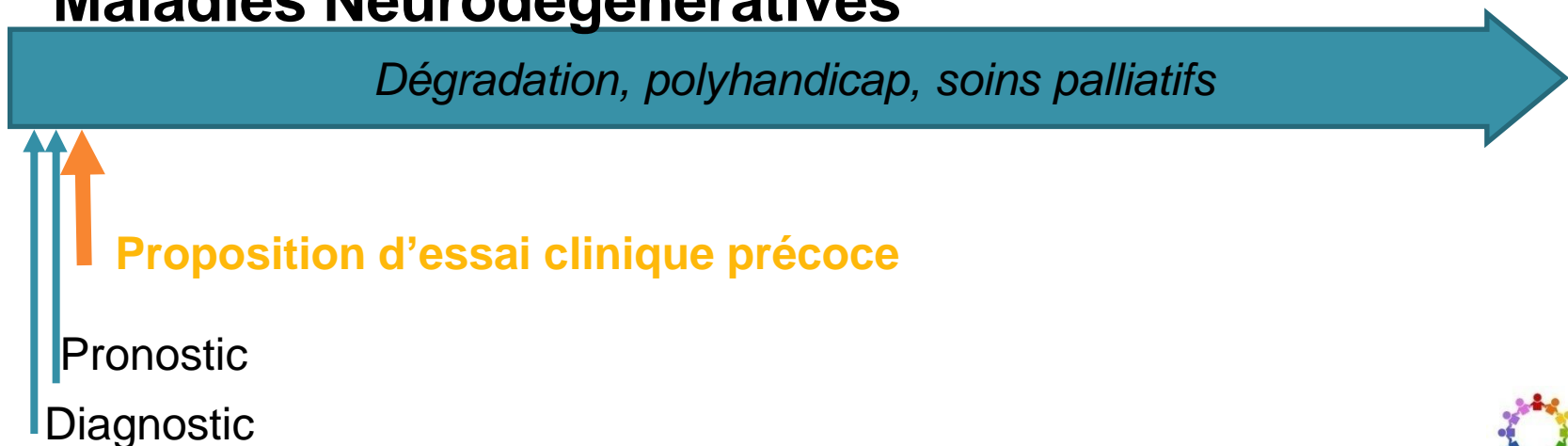


# Deux grands types de situation

## Hemato-Oncologie

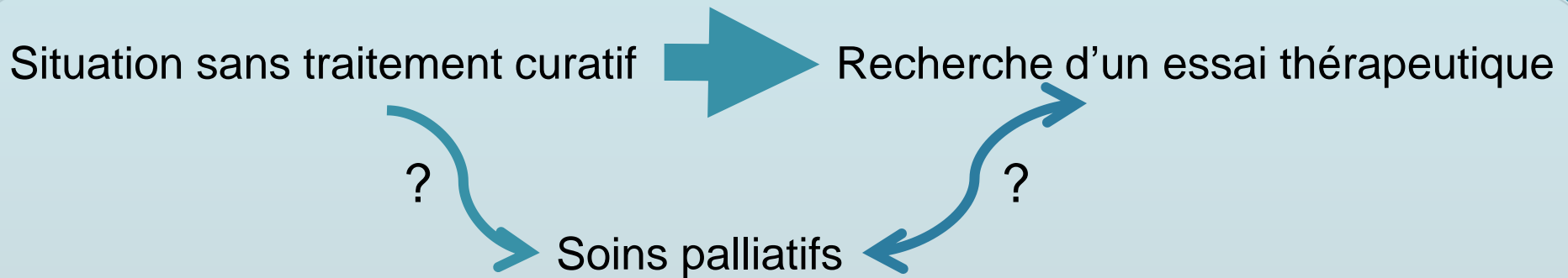


## Maladies Neurodégénératives



# Essais thérapeutiques de phase précoce

- Développement massif des dernières années
- Modification réflexion clinique



Espoir individuel vs espoir collectif  
Espoir soignant vs espoir patient

# ETAT DES LIEUX

ÉTUDE ORIGINALE

## Essais thérapeutiques et soins palliatifs : sortir de l'alternative<sup>☆</sup>



*Clinical trials or palliative care: Do we have to choose?*

Claire Mehler Jacob<sup>a,\*1</sup>, Anne Lise Poulat<sup>b</sup>,  
Alice Ribraut<sup>c</sup>, Agathe Roubertie<sup>d,e</sup>, Sandra Frache<sup>f</sup>,  
Caroline Sevin<sup>g,h</sup>, Martine Gabolde<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Hospitalisation à domicile (HAD), Assistance publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP), 14, rue Vesale, 75005 Paris, France

<sup>b</sup> Service de neurologie pédiatrique, hôpital femme-mère-enfant, 59, boulevard Pinel, 69877 Bron cedex, France

<sup>c</sup> Centre d'analgésie et soins palliatifs, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34295 Montpellier cedex 5, France

<sup>d</sup> Inserm U1051, 80, avenue Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

<sup>e</sup> CC maladies héréditaires du métabolisme, centre hospitalier universitaire de Montpellier, 80, avenue Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

<sup>f</sup> Équipe régionale ressource en soins palliatifs pédiatriques, département de soins palliatifs du CHRU de Besançon, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France

<sup>g</sup> Service de neurologie pédiatrique, centre de référence des leucodystrophies, hôpital Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

<sup>h</sup> Inserm U1169, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

<sup>i</sup> Paliped équipe ressource soins palliatifs pédiatriques d'Île-de-France, 5, rue de Metz, 75010 Paris, France



# Leucodystrophie métachromatique

- **Maladie neurodégénérative autosomique récessive**
- **Forme infantile (début < 3 ans) : atteinte motrice et cognitive, dégradation progressive**
- **Décès en quelques années**
  - Absence de traitement curatif
  - Traitements symptomatiques

# 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

# Evolution neurologique

- **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)



# Evolution, événements marquants

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

# Démarche palliative

- **4/8 suivi par une équipe spécialisée (aucun dans centre investigateur)**
  - Sortie de l'étude
  - Essai rapproché du domicile
- **3/8 anticipation des soins en cas de dégradation aiguë**
- **Anticipation lors de la chirurgie programmée**
  - non reprise par la suite et non formalisée
- **Sujet abordé par les parents (2/8)**
  - Pas de suite

# bénéfices secondaires de l'essai

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

Discussion

# Enjeux éthiques

Convergences entre essais précoces et soins palliatifs



# Consentement éclairé ?

- En hématologie-oncologie pédiatrique

- Raisons (rétrospectives) :

- Prolonger la vie,
- Attendre un autre traitement
- Espoir d'un miracle
- Altruisme

*Research Article*

## **Parental Experiences of Child Participation in a Phase I Pediatric Oncology Clinical Trial: “We Don’t Have Time to Waste”**

**Stacey Crane<sup>1</sup>, Joan E. Haase<sup>1</sup>, and Susan E. Hickman<sup>1</sup>**

## **Parents’ Views of their Children’s Participation in Phase I Oncology Clinical Trials**

Janet A. Deatrck, PhD, FAAN, Denise B. Angst, DNSc, and Carol Moore, MSN, CRNP

# Raisons de refuser

Received: 2 January 2017 | Revised: 28 October 2017 | Accepted: 6 November 2017

DOI: 10.1002/pbc.26916

RESEARCH ARTICLE



## Enrollment in early-phase clinical trials in pediatric oncology: The experience at Institut Curie

Aurore Surun<sup>1</sup> | Marie-Églantine Dujaric<sup>2</sup> | Isabelle Aerts<sup>1</sup> | Daniel Orbach<sup>1</sup> | Irène Jiménez<sup>1</sup> | Hélène Pacquement<sup>1</sup> | Gudrun Schleiermacher<sup>1,3</sup> | Franck Bourdeaut<sup>1,3</sup> | Jean Michon<sup>1</sup> | Jean-Claude K. Dupont<sup>1,4</sup> | François Doz<sup>1,5</sup>

**TABLE 2** Reasons for non-inclusion in an early-phase clinical trial despite invitation

Reasons for parents' refusal	Number of patients	
	N = 20	%
Fear of constraints and/or adverse events and their impact on quality of life	13	65
Preference for conventional treatment	5	25
Data not available	2	10
Reasons for noninclusion despite parents' approval	N = 14	%
Rapidly progressive disease, physical and/or laboratory degradation	6	43
Presence of at least one exclusion criterion <sup>a</sup>	6	43
Unavailability of the trial	2	14

<sup>a</sup>Exclusion criteria were due to first step of biological screening in the context of targeted therapies (n = 3), Lansky scale (n = 1), persistent thrombocytopenia (n = 1), or combination of thrombocytopenia, renal failure, and previous allergic reaction to the investigational drug (MIBG) (n = 1).

# Pas de choix pour certains !

- **Absence de choix ?**

- Certains 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

- **Si les familles pensent qu'il n'y a pas le choix**

- Pas de clarté sur l'absence de bénéfice individuel direct de l'essai thérapeutique précoce
- Pas de clarté sur le bénéfice de la proposition de PEC de soins palliatives

# Inclusion = réflexion palliative ?

- **Points communs aux prises de décision**
  - appréhender bénéfices, sens
  - Risques
  - contrainte, pénibilité,
  - Incertitude

→ **Première confrontation à ce mode de réflexion**



# Surcharge prévisible en soins

- **Lourdeur, surcharge de soins**

- Etudes acceptabilité

- (8/24 patients peu lourd, 4/24 très lourd ; 12/24 intermédiaire)
- 17/24 participerait à nouveau

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

- **Hospitalisations supplémentaires**

- **Gestes supplémentaires**

- **Risques supplémentaires**

- **Déplacements vers le centre investigateur**

- **Impact sur la vie familiale**

# Parcours de soins

- **Modification parcours de soins pour la fin de vie**
  - Comparaison T solide inclus ou non en phase I
    - Pas de différence pour anticipation soins, moment du décès
    - Cs soins palliatifs plus en amont du décès chez les non inclus
    - Lieu de décès non significatif
    - Pas d'effet évident de la participation ou non à un essai

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).

# Parcours de soins

- **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 en amont du décès chez les non inclus
- Pas d'effet évident de la participation ou non à un essai

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).

- **Hospitalisations, soins en réanimation**

- Modification des processus décisionnels ?

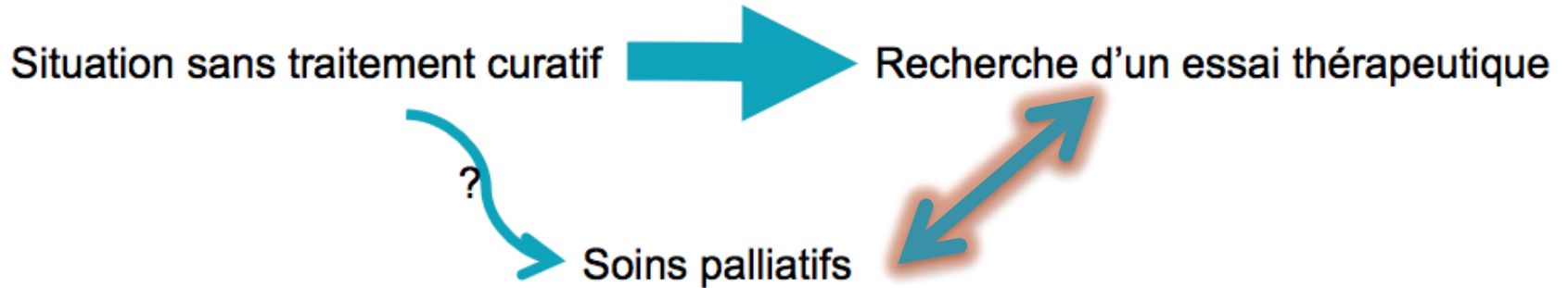
- Pas de données dans la littérature, verbatim de médecins investigateurs

## Bénéfices indirects

- **Fréquence des visites plus importantes**
- **Suivi centre de référence**
  - Expertise du suivi
- **Adaptation des traitements symptomatiques**
  - réalisation des soins de support
- **Investigations souvent multiples**
  - Par exemple questionnaires de qualité de vie...

Suivi différent de celui hors essai ! Est-ce acceptable ?

# Pourquoi recourir à une équipe de soins palliatifs ???



Une idée ancienne ...

JOURNAL OF PALLIATIVE MEDICINE  
Volume 5, Number 5, 2002  
© Mary Ann Liebert, Inc.

2002

Editorial

Palliative Care in Phase 1 Trials:  
An Ethical Obligation or Undue Inducement?

JENNIFER KAPO, M.D.<sup>1</sup> and DAVID CASARETT, M.D., M.A.<sup>2</sup>

Palliative Care: A Supportive  
Adjunct to Pediatric Phase I  
Clinical Trials for Anticancer  
Agents?

2004

**H**ampering enrollment of children to phase I oncology research would dramatically impair the ability of investigators to develop new treatments to improve medical care for the pediatric cancer population. The variability in pediatric tumor response indicates a need for the development of new anticancer agents that specifically target varying histologies of malignancies.<sup>1</sup> Aleska and Koren argue that "clinical trials may be the only way to determine the appropriate types of treatments for pediatric cancer."<sup>2</sup> The primary scientific objectives

# Pourquoi une équipe en plus ?

- **L'inclusion dans un essai implique**
  - Incertitude majorée
  - Augmentation de l'espoir
  - Complexité majorée
  - Intrication des enjeux
- **Collégialité essentielle**
  - Regard extérieur, expert
  - Enfant sujet au centre

# Place des soins palliatifs dans les essais thérapeutiques

- **Qui en parle ?**
  - Investigateur ?
  - Équipe locale ?
  - Équipe médico sociale ? Médecin traitant ?
- **Quand en parler ?**
  - A l'inclusion ? Comment ?
  - A un temps déterminé de l'évolution ?
  - Lors d'une complication ?
- **De quoi parler ? Qu'en attendre ?**

# Particularités liées aux essais

- **Pour les investigateurs**
  - Patients « précieux »
  - Difficulté pour investigateur de ne pas « tout faire »
- **Pour les familles**
  - Ce dont on a du mal à parler avec le médecin investigateur
  - Tout le reste : projets, soins, fin de vie
  - Ouvrir l'espace pour le « en moins »,
- **Comme pour les patients non inclus ?**



# Obstination déraisonnable

- **Difficultés d'identification**
  - Aléas liés à l'essai en lui-même
  - Incertitude
  - Est ce que la participation à un essai n'est pas d'un point de vue strictement individuel déraisonnable ?
    - Mais histoire collective fondamentale
    - Petite incertitude
- **Processus dynamique**
- **Collégialité**

# Pourquoi faudrait-il choisir ?

- **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 palliatifs**

## Faisabilité des collaborations

# S'inspirer des réunions de concertation pluridisciplinaires oncopalliatives ?

- Anticipation
- Lutte contre l'obstination déraisonnable
- Poursuite réflexion collégiale, expertise des équipes de soins palliatifs
- Caractère systématique
- Recommandations internationales d'y recourir précocement
- Bénéfice démontré

### Exemple des PRIMEP ?

- Questionnement de chaque inclusion en équipe pluridisciplinaire
- Discussion du contexte social, familial
- Discussion des alternatives
  
- Présence de l'équipe mobile de soins palliatifs

# Conclusion

- **Essais thérapeutiques précoces : techniques inscrites dans la vie ici et maintenant, non pas dans une hypothèse de vie**
- **Espoirs et incertitude**
- **Expertise des équipes de soins palliatifs**
- **Connaissance et liens entre équipes investigatrices et équipes de soins palliatifs pédiatriques**

# 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).
8. Kapo J, Casarett D. Palliative Care in Phase 1 Trials: An Ethical Obligation or Undue
9. Dupont J-CK, Pritchard-Jones K, Doz F. Ethical issues of clinical trials in paediatric oncology from 2003 to 2013: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):e187–e197.