

3^e journée scientifique en oncologie



Le médicament : de l'idée à la commercialisation - Les études cliniques -

Plan

I. Introduction:

- Loi du 07 mai 2004
- Différents types d'études
- Les différentes phases d'études

II. En pratique:

Ouverture d'une nouvelle étude clinique: rôle du data manager (SLBO)

- Prospection
- Ouverture
- Déroulement
- Fin de l'étude

III. Pour conclure:

- Ce qu'il faut retenir pour faire du data management...
- Collaboration avec les infirmiers (pour notre hôpital)
- Des queries?

Loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine



N. 175

En Belgique, cette loi pose le cadre et statue notamment sur les points suivants:

- Définitions et champs d'application
- **Protection des participants** aux expérimentations
- Le rôle du **Comité d'Ethique**
- Le déroulement des expérimentations
- Vérification de la conformité avec **les bonnes pratiques cliniques**
- Notification des événements indésirables et des effets indésirables graves
- Responsabilité et assurances
- Dispositions financières



Différents types d'études cliniques

vs

Commerciale

Le promoteur est un laboratoire ou une firme privée



Non commerciale (académique)

Le promoteur est une université, un hôpital



vs

Non interventionnelle/Observationnelle

Pas de modification dans la prise en charge du patient, **pas** de procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance

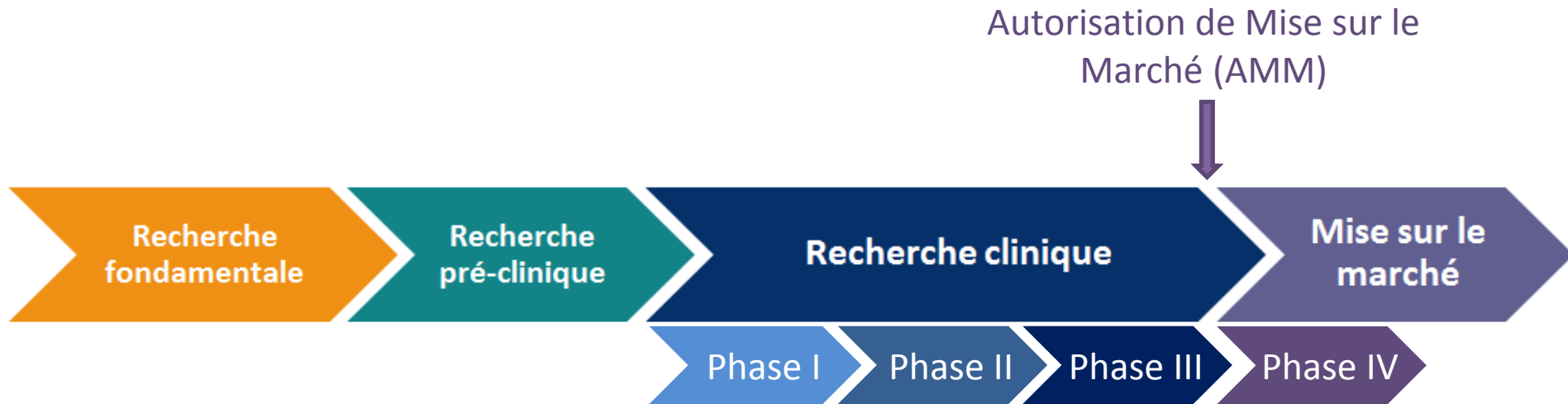


Interventionnelle

Implique une modification de la prise en charge du patient et/ou des procédures supplémentaires de diagnostic ou de surveillance



Les phases de recherche clinique



➔ **Chaque phase est destinée à recueillir des informations spécifiques**

Les phases de recherche clinique

Recherche clinique

Phase I

- Décrire le profil pharmacocinétique
- Déterminer les profils de toxicité et la Dose maximale tolérée (DMT)
- Définir la dose optimale pour la phase II



- Dizaines de sujets (10 à 50)
- En oncologie, pas de sujet sain

Les phases de recherche clinique

Recherche clinique

Phase I

- Décrire le profil pharmacocinétique
- Déterminer les profils de toxicité et la Dose maximale tolérée (DMT)
- Définir la dose optimale pour la phase II

Phase II

- Déterminer l'efficacité du traitement
- Confirmer la tolérance du produit
- Sujets atteints d'une pathologie précise



- Dizaines de sujets (10 à 50)
- En oncologie, pas de sujet sain



- Plus grand nombre de sujets (centaines)
- Sujets atteints d'une pathologie précise

Les phases de recherche clinique

Recherche clinique

Phase I

- Décrire le profil pharmacocinétique
- Déterminer les profils de toxicité et la Dose maximale tolérée (DMT)
- Définir la dose optimale pour la phase II

Phase II

- Déterminer l'efficacité du traitement
- Confirmer la tolérance du produit
- Sujets atteints d'une pathologie précise

Phase III

- Situer la valeur thérapeutique vs médicaments de référence
- Rapport bénéfice/tolérance
- Évaluation des interactions médicamenteuses



- Dizaines de sujets (10 à 50)
- En oncologie, pas de sujet sain



- Plus grand nombre de sujets (centaines)
- Sujets atteints d'une pathologie précise



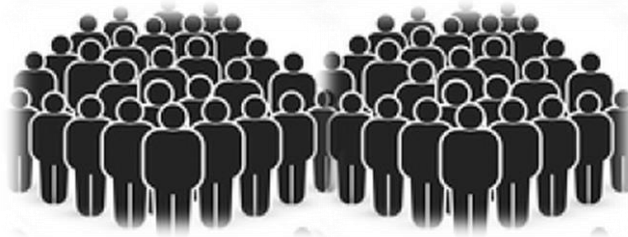
- Panel plus large de patients (quelques centaines à plusieurs milliers)
- Généralement randomisation

Les phases de recherche clinique

Mise sur le marché

Phase IV

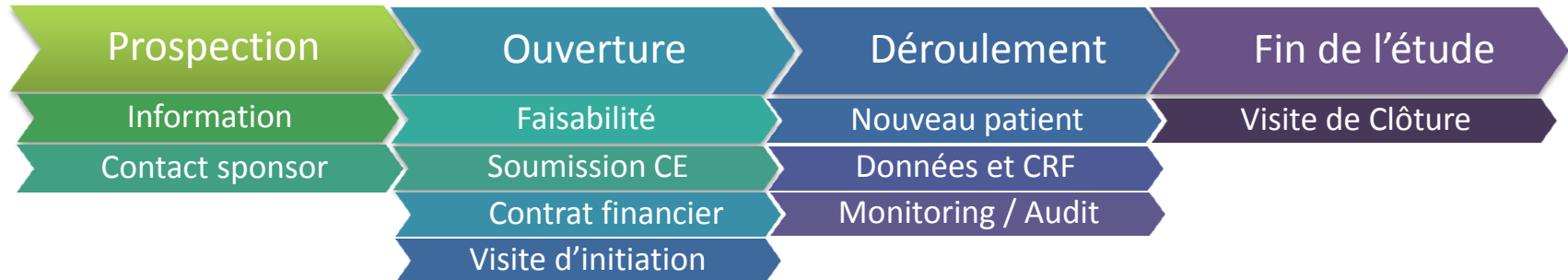
- Traitement autorisé sur le marché
- Suivi à long terme du médicament dans les conditions réelles
- Permet de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives



- Nombre de patients très important (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes)

En pratique: Ouverture d'une nouvelle étude clinique

Rôle du data manager de SLBO



Prospection

Ouverture

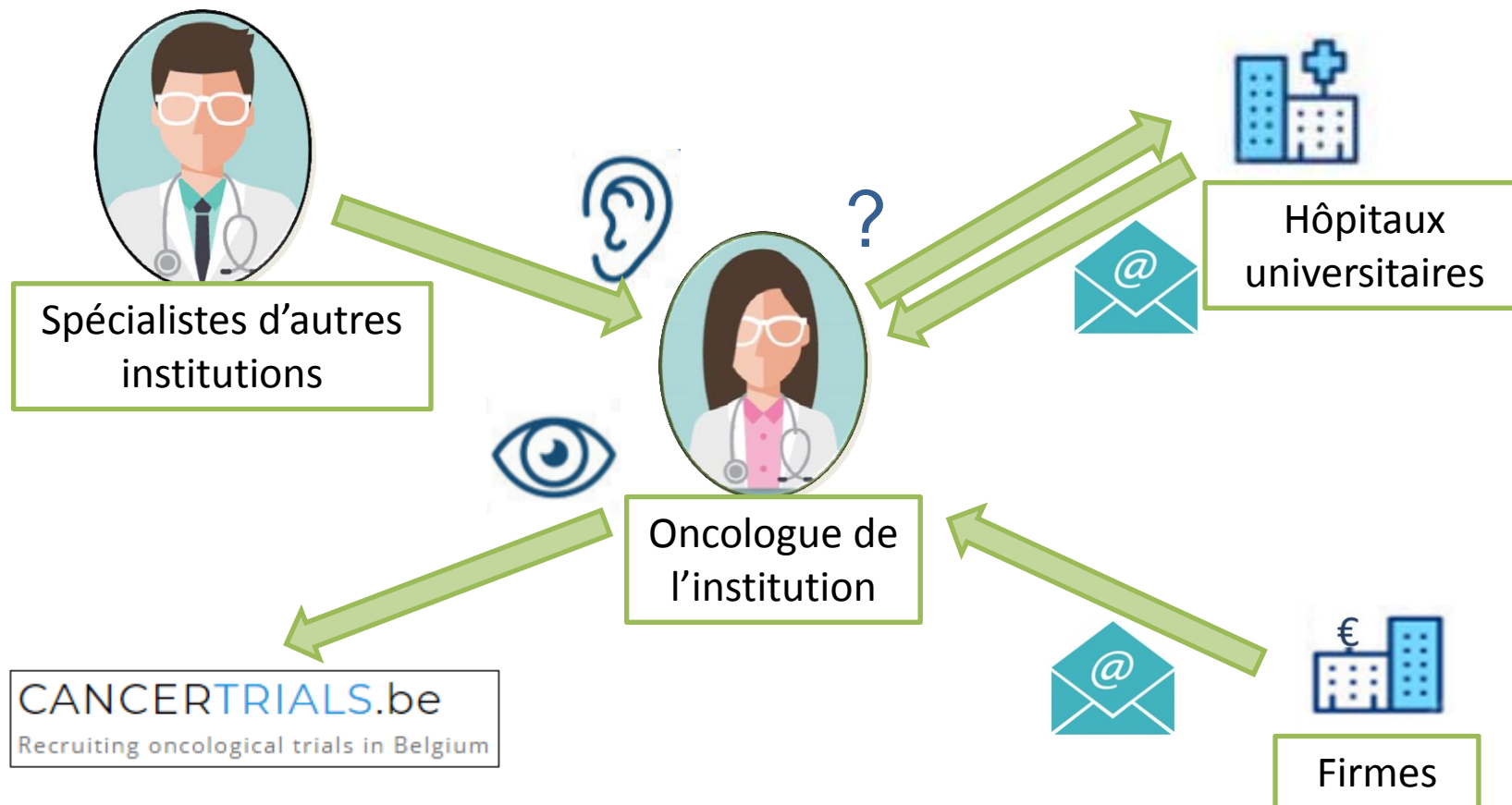
Déroulement

Fin de l'étude

Information

Contact promoteur

Comment être au courant des nouvelles études?



Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

Information

Contact promoteur

CANCERTRIALS.be
Recruiting oncological trials in Belgium

HOME ABOUT US CLINICAL TRIALS LINKS

Find clinical trials

HOME

Welcome



The cancertrials.be website is an initiative of the Belgian Society for Medical Oncology (BSMO).
With participation of Belgian Group of Digestive Oncology (BGDO) since January 2018.

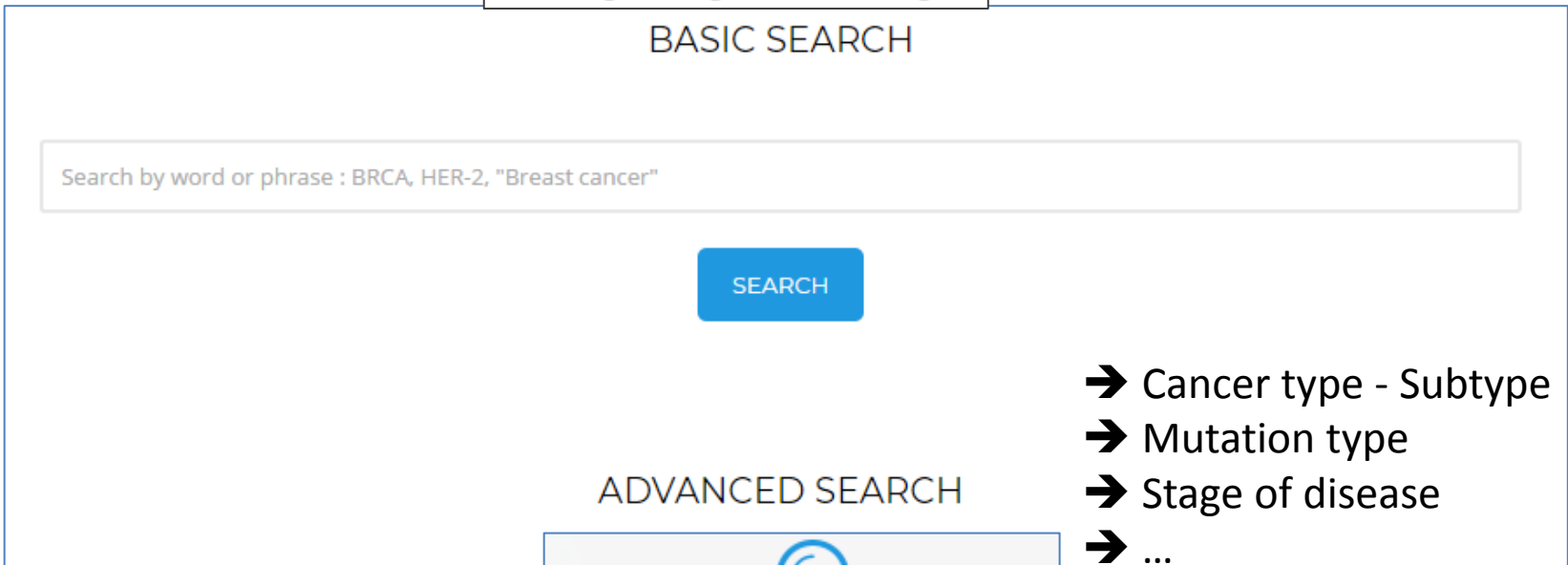
The aim of the website is to provide Belgian oncologists swift access to information on trial opportunities for their patients, with the possibility to directly contact one of the sites where the trial is open.


An extensive trial database with a search engine allows doctors to look for clinical trials suitable for their patients, including trials with innovative treatments and genotype driven trials.

FIND CLINICAL TRIALS



CANCERTRIALS.be
 Recruiting oncological trials in Belgium



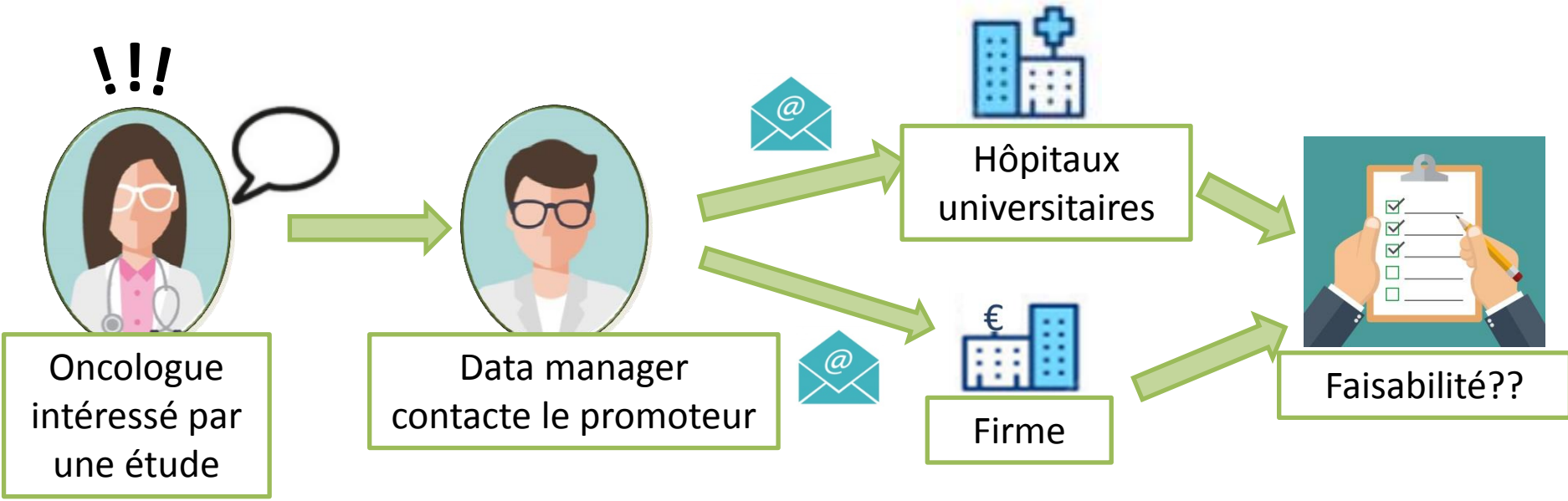


Advanced search results
 5 clinical trials matched your search.

BASIC TRIAL INFORMATION

TRIAL DESCRIPTION

TRIAL CONTACT INFORMATION



Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

- Faisabilité
- Soumission CE
- Contrat financier
- Visite d'initiation

Questionnaire de faisabilité



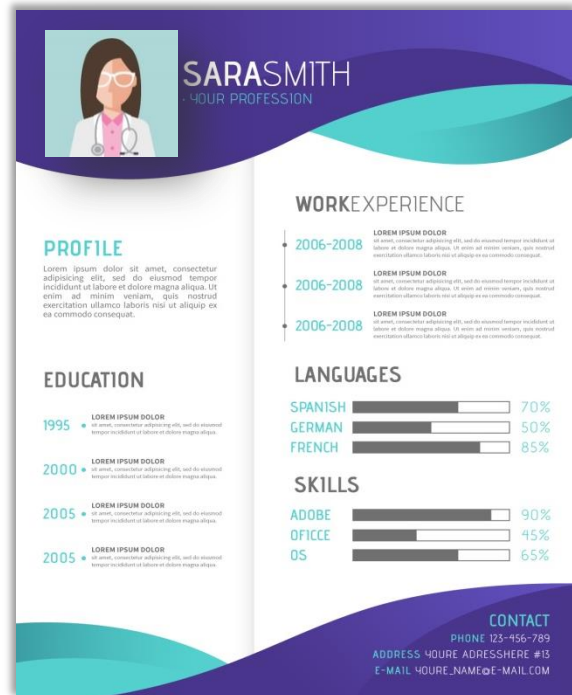
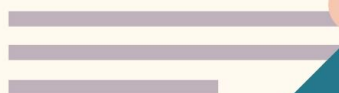
Pas d'autre étude concurrente



Potentiel de recrutement /an



Matériel (congélateur,...)



+ CV de l'investigateur principal



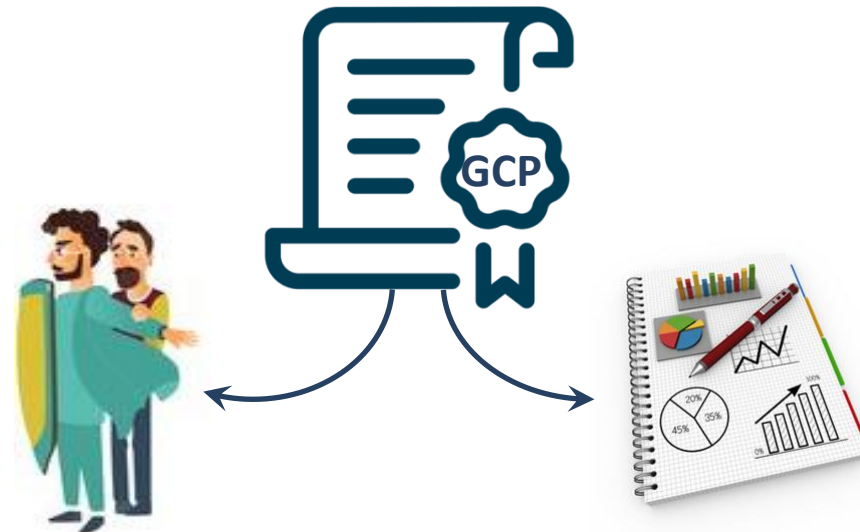
+ Certification GCP

Une certification GCP? C'est quoi?

→ C'est la confirmation d'avoir été formé aux GCP
(Elle est valide 2 ans)

GCP = Good Clinical Practice (Bonnes Pratiques Cliniques, BPC, in french)

- Ce sont des normes internationales de qualité éthique et scientifique pour la conception, la réalisation, l'enregistrement et le compte rendu d'essais impliquant la participation de sujets humains.
- Le respect de ces normes fournit l'assurance publique que les droits, la sécurité et le bien-être **des sujets d'essai sont protégés**, conformément aux principes qui ont leur origine dans la Déclaration d'Helsinki, et que les **données des essais cliniques sont crédibles**.



Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

Faisabilité

Soumission CE

Contrat financier

Visite d'initiation

Soumission

Promoteur

- Protocole
- Résumé du protocole (français)
- Brochure de l'investigateur
- Information pour le patient et formulaire de consentement
- Carnet du patient (si indiqué) ; questionnaire pour le patient
- CV de l'investigateur local + adresse email
- CV des investigateurs principaux
- Coordonnées du Comité d'Ethique dirigeant
- Coordonnées de tous les investigateurs principaux avec les coordonnées de leur Comité d'Ethique
- Preuve de paiement au Comité d'Ethique
- Draft du contrat et/ou termes de paiement
- Copie certificat d'assurances
- Formulaire de demande locale
- Autres : tous les documents sur CD

Comité
d'éthique
local

Accord



N. 175



Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

Faisabilité

Soumission CE

Contrat financier

Visite d'initiation

CONTRACT



Implique:

- ➔ Le promoteur de l'étude
- ➔ L'investigateur principal
- ➔ Le représentant institutionnel

designed by freepik.com

Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

Faisabilité

Soumission CE

Contrat financier

Visite d'initiation

Présentation:

- du protocole
- du déroulement de l'étude
- du produit de l'essai
- du circuit logistique des patients
- des prélèvements à effectuer
- du CRF et de la procédure de remplissage
- ...



→ En live
→ A distance

codeur

Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

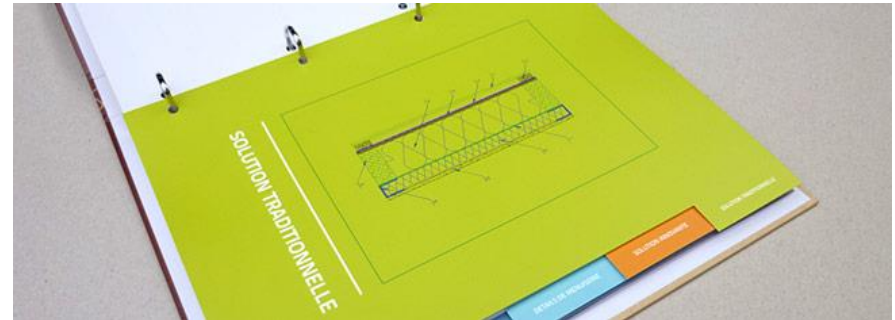
Faisabilité

Soumission CE

Contrat financier

Visite d'initiation

La farde de l'investigateur



- Correspondance
- Différents documents **log**
- Résumé des caractéristiques des produits
- Documents AE, SAE, document de confidentialité, assurances,...
- Comité d'Ethique
- CV, certificat GCP, site training log
- **Consentements éclairés**
- Documents relatifs au laboratoire
- **Protocole**, amendements, synopsis
- **CRF** vierge, **questionnaire**, explication sur le remplissage du CRF
- Rapports de l'étude



→ Permet d'être conforme aux GCP

Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

Nouveau patient

Données et CRF

Monitoring / Audit

- Vérification des critères d'éligibilité
- Signature du consentement éclairé
- Vérification dans le protocole des données à récolter
- Randomisation éventuelle?
- Création d'un agenda pour le patient (« flow-chart »)
- Récolte des données

Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

Nouveau patient

Données et CRF

Monitoring / Audit

Vérification des critères
d'éligibilité

**TOUS les critères
d'inclusion doivent être
rencontrés**

**AUCUN critère
d'exclusion ne doit
être rencontré**

A ce stade, le patient n'est pas
encore inclus

Inclusion criteria (for entry in the screening phase of the study)	<ul style="list-style-type: none">• Age 18 years or older• Clinical/radiological evaluation compatible with stage III colon adenocarcinoma• No prior chemotherapy• No prior abdominal or pelvic irradiation• WHO performance status 0 or 1• Effective contraception during the study and the following six months• Signed informed consent obtained prior to any study-specific screening procedures• Tumour considered as curatively resectable (R0) based on standard preoperative evaluations• White blood cell count $\geq 3 \times 10^3/L$ with neutrophils $\geq 1.5 \times 10^3/L$, platelet count $\geq 100 \times 10^3/L$, haemoglobin ≥ 9 g/dL (5.6 mmol/L)• Direct bilirubin $\leq 1.5 \times ULN$; ASAT and ALAT $\leq 2.5 \times ULN$; Alkaline phosphatase $\leq 2.5 \times ULN$; Serum creatinine $\leq 1.5 \times ULN$
Exclusion criteria (to be assessed at screening)	<ul style="list-style-type: none">• Major surgical procedure, open biopsy or significant traumatic injury within 28 days prior to screening. Incompletely healed wounds or anticipation of the need for major surgical procedure during the course of the study• Any suspicion of metastatic disease• Rectal cancer located within 15 cm from the anal verge by endoscopy or under the peritoneal reflection at surgery• Inflammatory bowel disease• Pregnancy (absence to be confirmed by β-hCG blood test) or breast-feeding• History or current central nervous system disease or peripheral neuropathy• Hypersensitivity to any of the components of study treatments• Previous malignancy in the last five years except basal-cell carcinoma of the skin or in situ cervical carcinoma• Clinically relevant coronary artery disease or history of myocardial infarction in the last 6 weeks or high risk of uncontrolled arrhythmia• Medical, geographical, sociological, psychological or legal conditions that would not permit the patient to complete the study or sign informed consent• Any significant disease which, in the investigator's opinion, would exclude the patient from the study

Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

Nouveau patient

Données et CRF

Monitoring / Audit

Le consentement éclairé est indispensable AVANT l'inclusion du patient



N. 175



Après vérification par le promoteur, si les conditions sont toutes remplies (inclusions form + ICF), le patient se voit attribuer son identifiant propre à l'étude.

Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

Nouveau patient

Données et CRF

Monitoring / Audit

La flow-chart, outil de suivi du patient

Patient 001	Screening	Chimiothérapie	-	-	-	-	-	Post-chimio (+/- 1 sem)	-	-
	< 28 jours	W1	W4	W7	W10	W13	W16	W19	W22	W25
Date										
Consentement éclairé	X									
Histoire médicale	X									
Examen physique et signes vitaux	X	X	X	X	X	X	X			
Signes et symptômes existants 1	X									
Prise de sang 2	X (< 7j)	X (<=3j)	X (<=3j)	X (<=3j)	X (<=3j)	X (<=3j)	X (<=3j)			
Test de grossesse si indiqué	X (< 7j)	si cliniquement indiqué						Si cliniquement indiqué		
LVEF par Scinti ou écho	X							W18+/-2		
Scinti os ou radio os 3	X	si cliniquement indiqué						Si cliniquement indiqué		
radio ou scanner du thorax 3	X									
echo, scanner ou MRI du foie 3	X									
ECG	X									
Toxicités		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tubes (sérum et plasma)	X (< 7j)									
Qualités de vie	X			X			X	X		
Bloc de tumeur	X									
Radiothérapie 4		selon l'institution						selon l'institution		
Hormonothérapie si indiqué 5								selon l'institution		

1 Signes vitaux = tension, pouls, fréquence respiratoire, température

2 GB, Hb, Ht, GR, NEUTRO, Pts + GOT, GPT, bili, créatinine, alk. phosph., bilirubine,

3 Extension de la maladie à faire selon l'institution mais examens obligatoires si pT3, pT4, pN3, >= pN4+

4 Radiothérapie peut être donnée soit avant ou soit après la chimio

5 Hormonothérapie à démarrer endéans le 3 mois après la chimio pendant 5 ans

Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

Nouveau patient

Données et CRF

Monitoring / Audit

Collecter les données
requises pour l'étude...



Dossier patient



- Lettres de consultation
- Historique clinique
- Protocoles d'imagerie
- Rapports d'anapath
- Biologies
- AE/SAE
- Médication

Echantillons biologiques



- Prises de sang
- Biopsies
- Blocs de tumeur
- Echantillons de salive
- ...

Questionnaires patients



- Qualité de vie
- Effets secondaires
- ...

Prospection

Ouverture

Déroulement

Fin de l'étude

Nouveau patient

Données et CRF

Monitoring / Audit

Case Report Form CRF papier ou eCRF?

Patient ID: _____ Center ID: _____ Date: _____

Name of the Patient: _____ Age (years): ____ Sex: M F

Contact Number: _____ Address: _____

History of	Yes	Duration
Smoking		
Alcohol		
Burning in feet		
Amputation		
Heart attack/ stroke		
Diabetes		
Hypertension		
Dyslipidemia		
On ACE-I		
On ARBs		
On statins		

Family history of	Yes	No
Diabetes mellitus		
Kidney disease		
High blood pressure		
Heart disease		

Personal Details	Details
Height (cm)	
Weight (kg)	
Waist circumference (cm)	
BMI	
Education	

	Visit 1			Visit 2			Visit 3		
Date of Visit									
Blood									
RBS									
Dip stick	Y	N	ARB /ACE	Y	N	ARB /ACE	Y	N	ARB /ACE

I Basic (0/9) II Body...(0/35) III Oth...(0/3) -- Select to Jump --

Title: Basic Information

Visit Information:

1 Date of Physical Examination: _____ 2 Time of Physical Examination: _____ (HH:MM)

Physical Exam Information:

3 Height: _____ (in) 4 Weight: _____ (lb)

5 Temperature: _____ (F) 6 Pulse Rate: _____ (per min)

7 Respiration Rate: _____ (per min)

Blood pressure:

8 Systolic: _____ (mm) Diastolic: _____ (Hg)

Rem: si le promoteur se pose des questions sur des données encodées, il envoie des queries auxquelles il faudra répondre...

Monitoring

- Organisé par le **promoteur**
- Surveillance de l'avancement d'un essai clinique
- Garantie de la conformité au protocole, aux GCP et aux obligations réglementaires
- Le monitoring est une action continue dans le centre; il commence avant la mise en place et s'achève à la clôture de l'étude
- Visites périodiques par un moniteur (Attaché de Recherche Clinique ou CRA)

Audit

- Examen **indépendant** et méthodique des activités et des documents relatifs à la recherche
- Détermine si la conformité au protocole, aux GCP et aux obligations réglementaires ont été respectés
- Inspecteur mandaté par les autorités réglementaires d'un pays
- En cours ou en fin d'étude pour l'audit, pendant ou après examen par la commission d'autorisation de mise sur le marché

Rem: Moniteur et auditeur rapportent à des directions différentes

- La visite finale intervient une fois que :
 - Tous les sujets recrutés par le centre ont terminé l'essai
 - La base de données est gelée
- Elle a lieu dans tous les centres qui ont été ouverts et qui ont reçu du matériel/produit, qu'ils aient ou non inclus des patients
- Cette visite met un terme à la participation du centre dans l'essai

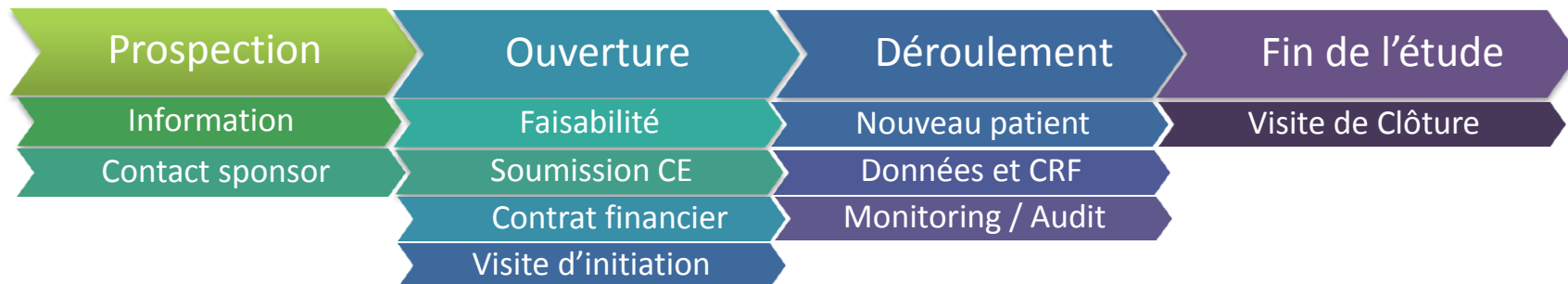


Check list de clôture:

- Vérifier que les CRFs sont complétés, datés et signés
- Attester que l'investigateur confirme les données recueillies et transmises au promoteur
- Vérifier que les queries sont clôturées
- S'il y a des corrections → à documenter

En pratique: Ouverture d'une nouvelle étude clinique

Rôle du data-manager de SLBO



Pour conclure:

Pour faire du data management...

- Un profil **scientifique**
- De la **rigueur**
- Une capacité de **synthèse**
- De l'**organisation**
- Pouvoir **communiquer** avec différents intervenants (connaissance de l'**anglais**)
- **Pouvoir collaborer** avec les intervenants (médecins, infirmiers) pour la **collecte** des données, des questionnaires d'évaluation, des échantillons biologiques
- **Respecter les GCP** et les faire respecter

Pour conclure:

Collaboration avec les infirmiers (pour notre hôpital)

- **Contact avec le patient, aide au remplissage de questionnaires**
- **Demande d'informations sur les effets secondaires du patient (CRF – « adverse event »)**
- **Prise d'échantillons biologiques (prise de sang, échantillon de salive,...)**
- **Prise de paramètres (tension, pulsations cardiaques, périmètre abdominal, poids, taille,...)**
- **Réalisation d'ECG**
- **Informations sur l'hospitalisation du patient (CRF – « serious adverse event »)**



Des queries?



Merci