

# Essais thérapeutiques en cardiologie pédiatrique

**Pascal AMEDRO**  
MD, PhD

**Hamouda ABASSI**  
PhD

Service de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale – CHU de Montpellier  
Centre de Compétences « Malformations Cardiaques Congénitales Complexes »  
Laboratoire de Physiologie et Médecine Expérimentale du cœur et des muscles – PHYMEDEXP-  
INSERM U1046 - CNRS UMR 9214 – Université de Montpellier  
Laboratoire Universitaire EA 3279. Santé Publique et Maladies Chroniques : Qualité de Vie,  
Concepts, Usages et Limites, Déterminants

# Plan

- Spécificités de la recherche clinique en pédiatrie
- Difficultés d'inclusion : freins et solutions
- Motivations des parents pour accepter de participer à un essai clinique
- Exemples d'essais industriels pédiatriques
- Place des « patient related outcomes »
- Exemples d'essais cliniques institutionnels

# Spécificités des essais thérapeutiques en pédiatrie

- Plan d'investigation pédiatrique (PIP) du médicament de l'EMA
- Essai adulte finalisé avant le programme pédiatrique
- Ou pas d'équivalent chez l'adulte
- Utiliser des critères de jugement les moins invasifs
  - Ex: Loi Jarde : volume de sang prélevé
- PK/PD en fonction de l'âge/poids/surface corporelle

# Spécificités des essais thérapeutiques en pédiatrie

- Théoriquement phase I puis II puis III
- Mais souvent designs poolés :
  - Phase I/II
  - Phase II/III
- Consentement 2 parents et assentiment de l'enfant
- Notes d'information adaptées à l'âge
- En milieu pédiatrique
  - Autorisation ARS lieu de recherche biomédicale pédiatrique

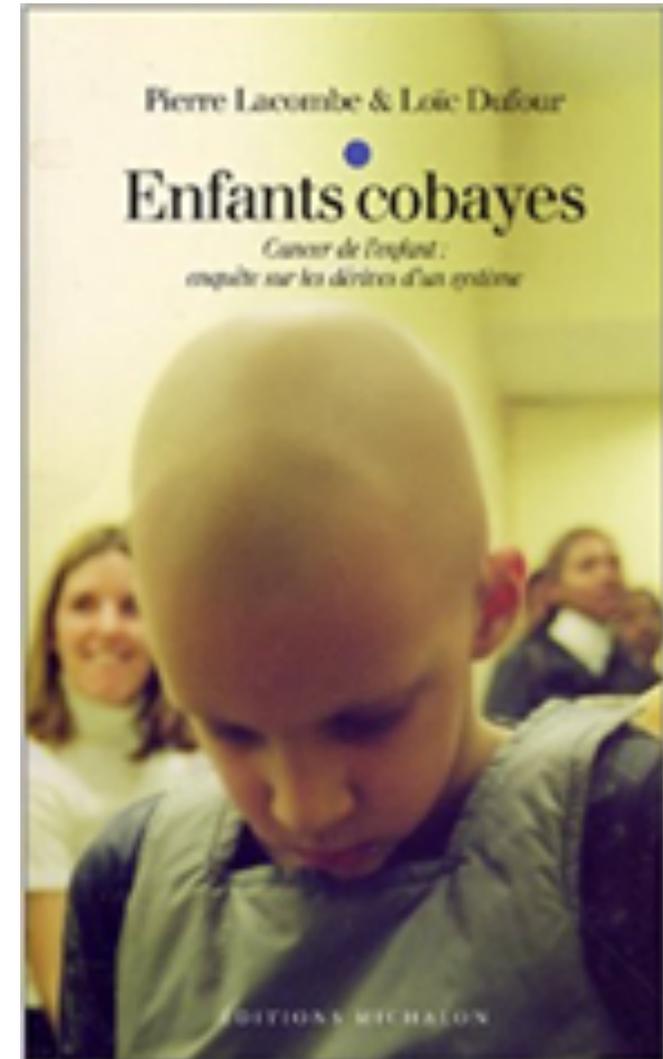
# Difficultés d'inclusion des enfants dans les essais thérapeutiques : blocages et solutions

# D'où partons-nous?

- Une population générale peu/non éduquée en santé publique
- Encore moins concernant les essais cliniques
- Des préjugés nombreux :
  - « Mon enfant ne va pas être un cobaye »
  - Aggravés par les media : affaire Mediator, affaire Biotrial
  - « Les laboratoires pharmaceutiques sont motivés par les aspects financiers »
  - « Les médecins investigateurs sont achetés par les laboratoires »
  - « On ne connaît rien des effets secondaires des nouvelles drogues »

# Un société qui change : randomisation vs médecines « alternatives »

- Le cancer de l'enfant tuait 70% des enfants en 1990
- Aujourd'hui 70% survivent
- Pourtant, certains médecins, patients, associations rejettent ce concept et demandent une médecine « individualisée », avec des techniques alternatives



# Randomisation et médecines

« alternatives » ne sont pas incompatibles :

- « Impact d'un programme de sophrologie sur la  $VO2_{max}$  des adolescents et jeunes adultes congénitaux cardiaques: étude randomisée contrôlée »
  - Huguette Romieu, MKDE, CHU Montpellier
- « Réhabilitation cardiopulmonaire des adolescents porteurs de CC: essai randomisé contrôlé »
  - Boston Children's Hospital
- « Etude OSCAR: ostéopathie et chirurgie des CC;; essai randomisé contrôlé »
  - Fanny Bajolle, ARCFA, APHP Necker

Les « affaires » font plus de bruit que les succès en recherche clinique



# Réseaux sociaux: effet plutôt défavorable que promoteur



# Les parents souvent partagés

- Culpabilité vis-à-vis de la maladie chronique de leur enfant
- Nouvelles contraintes liées à l'essai
- Avis parfois non consensuel entre les 2 parents : indispensable pourtant



Affaire Charlie Gard, Londres, 07.2017

- Envie de dire oui au médecin référent s'il est aussi l'investigateur : confiance
- Peur de le décevoir ou que la prise en charge sera moins bonne s'ils disent non

# Les risques

- Recul de la France en Europe
- Perte de chance pour les patients de participer à un essai innovant, en particulier pour les maladies rares
- Perte de financement des hôpitaux publics

## Essais cliniques de Phase III

Pays	Nombre*
Espagne	381
Allemagne	314
Royaume-Uni	211
Belgique	170
Pays-Bas	170
France	95
Italie	57

Registre Européen des Essais Clinique 02/2016-02/2017

# Solutions générales

- Pédagogie : expliquer l'histoire du médicament concerné (phases pré-cliniques, I, II, III, IV) en termes simples mais clairs
  - Phases pré-cliniques, chez l'animal : résultats positifs
  - Puis, si essai en population adulte : résultats positifs
  - Donner les résultats des études adultes
  - Phase I : enfants sains ou guéris : risques faibles, quelle dose?
  - Phase II: dose connue, quelle tolérance du médicament?
  - Phase III: médicament bien toléré, quelle est son efficacité par rapport au traitement standard ou au placebo?

# Attitude de l'investigateur en pédiatrie

- Expliquer que les enfants ont longtemps été défavorisés vs essais adultes : plan Européen du médicament
- Recueillir l'avis des 2 parents, sans contrainte
- Laisser le temps de réflexion
- Ne pas minimiser les effets indésirables du médicament
  - Risque de décalage entre information orale de l'investigateur et lecture ensuite de la note d'information

# Etre pragmatique: pas d'autre alternative

- Il n'y a pas d'autre solution que les essais cliniques pour tester une drogue
- Il est important également de montrer que les résultats ne sont pas ceux attendus (essais négatifs)
- Les risques sont contrôlés et les étapes de contrôles effectuées
  - Agences Européenne (EMA) et Nationales (ANSM) du médicament
  - Comité d'éthique
  - Recherche clinique/CIC des CHU si concernés
  - Le service où est mené l'étude

# Exemple d'ordonnance hors AMM de l'enfant cardiaque

**cerfa** N° 60-3937

Date du jour : 28 09 2017

**Identification du prescripteur**  
Dr Arthur GAVOTTO  
CHU Arnaud de Villeneuve  
371 avenue Gaston Giraud  
34295 Montpellier Cedex 5  
Pôle d'activité Enfant - Pédiatrie I  
N° RPPS : 10003256699 N° FINESS : 340796663

**Identification du patient**  
Nom : SCOUBIDOU  
Prénom : BIDOU  
Date de naissance : 28 07 2017

*l'étiquette du patient à coller ici*

**Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)**  
(AFFECTION EXONERÉE)

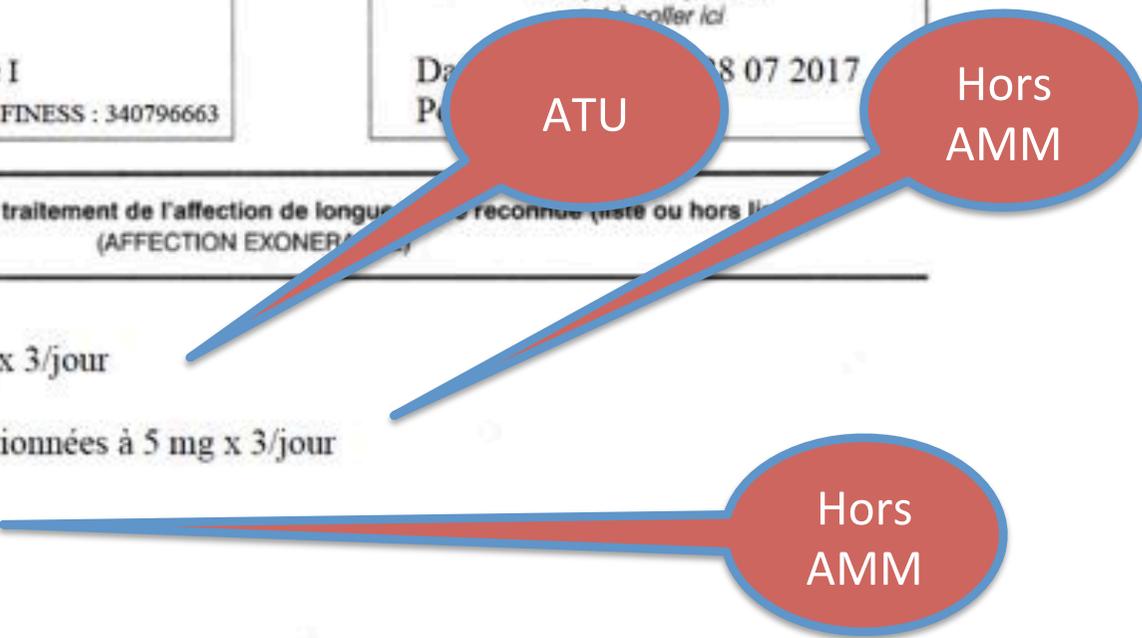
Syprol (10mg/5 ml) : 5 mg x 3/jour

Captopril : gélules déconditionnées à 5 mg x 3/jour

Coumadine : 1 mg/j

QSP 3 mois renouvelable 2 fois

**Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée (MALADIES INTERCURRENTES)**



# Maintenir le lien de confiance

- Idéalement le pédiatre référent est aussi l'investigateur
- Consultation en binôme sinon
- Le pédiatre peut suspendre l'étude à tout moment, ainsi que la famille et l'enfant
- Rencontre avec une famille qui a participé si possible



# Enquêtes auprès des parents USA <sup>1</sup>

- Motivations :
  - Leur propre enfant est concerné
  - Améliorer la qualité de vie des autres enfants
- Freins:
  - 73% sont intéressés, mais 68% n'ont jamais été approchés pour participer à un essai clinique
  - Effets secondaires
- Préférences pour être informés:
  - En consultation, par les amis, par la famille
  - Pas par les réseaux sociaux, ni la publicité

<sup>1</sup> American Academy of Pediatrics 2015 Conference – Quintiles survey <sup>18</sup>

# Erreurs à ne pas commettre

- Recueil téléphonique ou par courrier du consentement du parent absent
- Signature d'un seul parent (résidence ≠ autorité parentale)
- Ne pas informer/impliquer les autres praticiens en charge de l'enfant (autres spécialistes, médecin traitant)
- Ne pas recueillir l'avis de l'enfant



# Consentement éclairé

Processus	
Prendre son temps	✓
Information complète, en plusieurs temps si possible	✓
Pas de pression sur la famille : obtenir un OUI franc	✓
Etre honnête, ne pas minimiser les risques	✓
Remettre la note d'information aux 2 parents	✓
Informé l'enfant et lui demander oralement son assentiment	✓
Laisser un temps de réflexion adapté à la situation (pas de délai légal)	✓
Revoir tout le monde pour répondre aux questions et prendre son temps	✓
Recueillir la signature des 2 parents	✓
Recueillir l'assentiment de l'enfant (selon âge)	✓

# Les freins du pédiatre à être investigateur

- Formation incomplète en recherche clinique
- Processus parfois compliqués
- Responsabilité importante de l'investigateur principal
- Beaucoup d'énergie pour peu de patients à inclure
- Charge clinique lourde

# Solutions

- Se faire aider:
  - Réseau des CIC pédiatriques
  - Expérience des autres centres investigateurs
- Formations en recherche clinique : DU, Master, formations BPC (online, ateliers), etc.
- Motiver ses collègues pour être plusieurs investigateurs au sein d'une même équipe
- Ne s'engager que pour un nombre minimal et réaliste d'inclusions
- Contrat unique : financement de temps médical/ ARC par les comptes recherches industriels, en limitant les conflits d'intérêt

# Conclusion

- Trop de médicaments hors AMM en cardiopédiatrie
- Niveau de preuve insuffisant dans trop de situations
- Nous devons être acteurs et participer aux essais thérapeutiques
- Soutiens à définir :
  - Qui? Société savantes, réseaux de soins (maladies rares), réseaux CIC, associations de patients, autres?
  - Comment? Formation, promotion, communication

A young child with light hair, wearing a white shirt, is holding a light-colored teddy bear. In the background, two healthcare workers in white coats are visible, one holding a blue folder. The setting appears to be a clinical or hospital environment.

# Motivations des parents pour accepter que leur enfant participe à un essai clinique

Etude Abassi et al.

# Objectif

- Identifier les motivations des parents pour accepter que leur enfant participe à un essai clinique

# Méthode

Master 2 conception gestion et évaluation des essais thérapeutiques - Université de Montpellier  
Année universitaire 2015 - 2016

**Questionnaire motivation de participation des parents à un essai clinique et modalités de recueil de leurs consentements**

Informations générales  
Niveau d'études du père: secondaire / supérieur  
Niveau d'études de la mère : secondaire / supérieur  
Le questionnaire a été rempli par :  
 Le père  La mère  Le tuteur

avis général sur la recherche clinique  
Que pensez-vous de la participation des enfants aux essais cliniques ?  
.....  
.....

Pensez-vous que la participation de votre enfant à une recherche clinique puisse avoir un bénéfice pour d'autres enfants (par exemple des enfants qui ont le même type de maladie) ?  
.....  
.....

Motivation de participation à l'étude / veuillez cocher la case qui correspond à votre motivation principale  
 J'ai l'espoir que l'état de mon enfant s'améliore grâce à sa participation à cette recherche  
 La participation de mon enfant à cette recherche va aider à découvrir un nouveau traitement efficace pour l'avenir  
 Mon médecin me l'a proposé et je lui fais confiance  
 J'ai eu le sentiment de ne pas avoir le choix  
 Autre : précisez s'il vous plaît .....  
.....



1

Master 2 conception gestion et évaluation des essais thérapeutiques - Université de Montpellier  
Année universitaire 2015 - 2016

Modalités de recueil du consentement

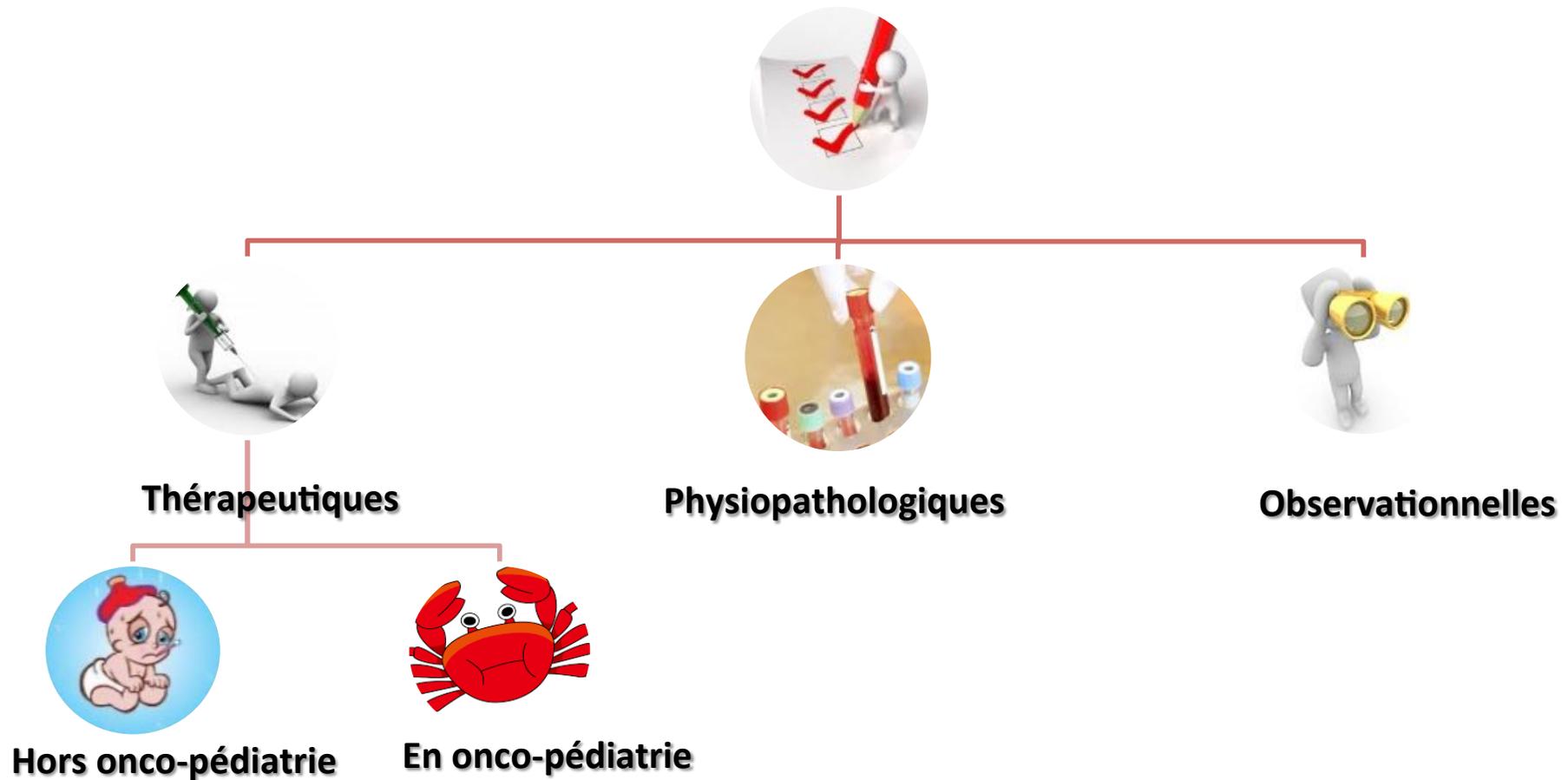
- Avez-vous eu le sentiment d'avoir une information complète et compréhensible de la part du médecin qui vous a proposé de participer à l'étude ?  
 Oui  Non  
Si non, précisez svp .....  
.....
- Avez-vous eu besoin d'en parler au médecin traitant de votre enfant ?  
 Oui  Non  
Si oui, pourquoi .....  
.....
- Avez-vous eu besoin d'en parler à votre entourage ?  
 Oui  Non  
Si oui, pourquoi .....  
.....
- Avez-vous eu besoin de chercher par vous-même des informations supplémentaires ?  
 Oui  Non
- Avez-vous eu le sentiment d'avoir eu un délai de réflexion suffisant ?  
 Oui  Non
- Avez-vous eu le sentiment que quelqu'un vous a poussé à consentir ?  
 Oui  Non  
Si oui, précisez svp .....  
.....

**Merci pour votre participation**



2

# Population cible



# Résultats et discussion

- N=39 enfants inclus dans des essais au CHU de Montpellier



**12** → Essais thérapeutiques hors onco-pédiatrie



**9** → Essais thérapeutiques en onco-pédiatrie



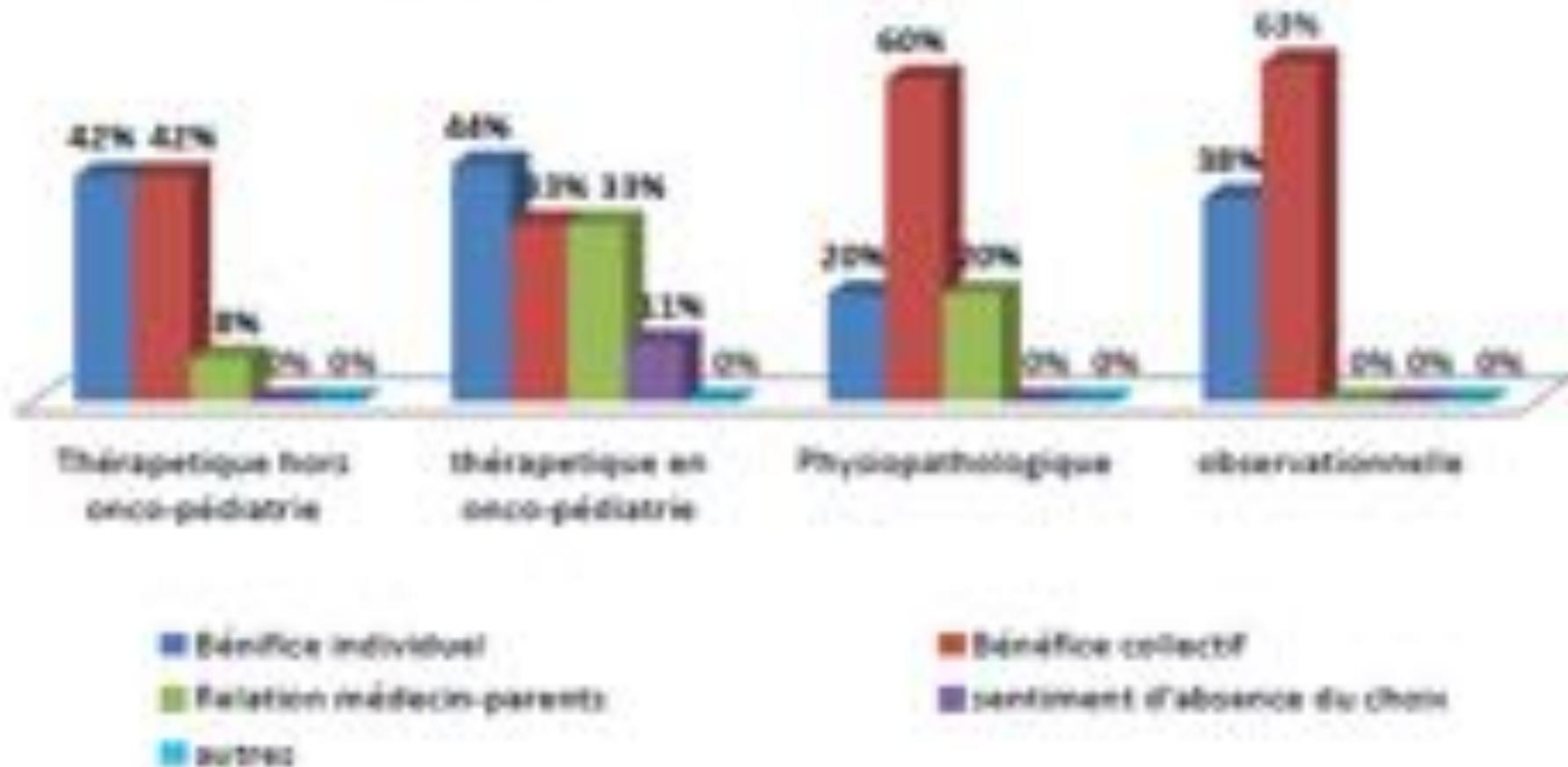
**10** → Etudes physiopathologiques



**8** → Etudes observationnelles

# Résultats et discussion

## Motivations des parents dont les enfants sont inclus dans des essais cliniques



# Conclusion

Essais thérapeutiques: le bénéfice individuel direct prime sur le bénéfice collectif

Etudes physiopathologiques et observationnelles: le bénéfice collectif est la principale motivation à accepter la participation de l'enfant

La relation médecin – parents basée sur la confiance contribue au processus de décision surtout dans les essais thérapeutiques en onco-pédiatrie

# Limites de cette enquête

- Echantillon non représentatif de la population: aucun calcul de NSN n'a été effectué
- Dans le cas des études physiopathologiques, il faut distinguer les cas et les témoins
- Utilisation de questionnaire validé
- Utiliser autre logiciel pour l'exploitation des résultats

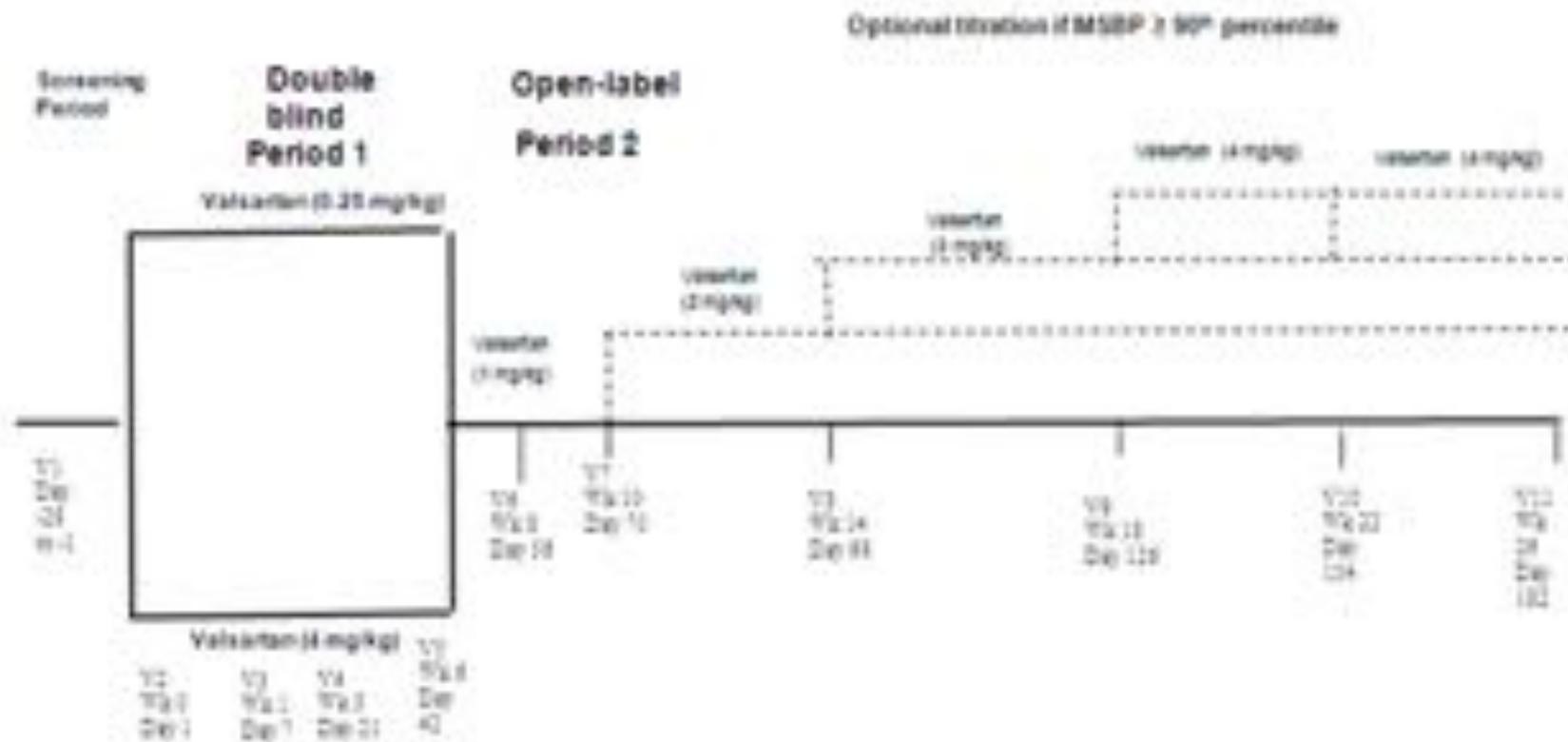
# Essais thérapeutiques en cardiopédiatrie

- Sur quelles indications faut-il avancer?

# Exemples d'essai industriel

- Valsartan
  - Chez l'adulte : HTA, insuffisance cardiaque
  - 2 essais thérapeutiques => 2 doses proposées
  - EMA : pas possible, on doit trancher => demande d'un autre essai
    - Quel design?
    - Quels patients?

# Design





# Matériel adapté à la pédiatrie



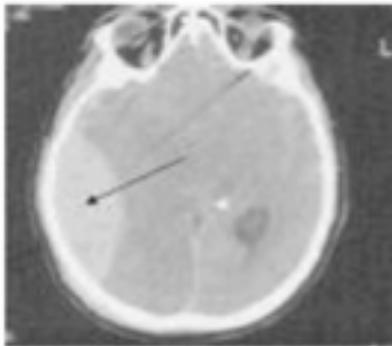
# Anticoagulants – NACO

- Nouveaux anti-coagulants oraux
- AMM chez l'adulte : prévention des phlébites après fracture du col du fémur, AVC...
- Contexte chez l'enfant:
  - Recommandations d'expert sur le traitement de la TVP: aspirine, AVK, héparine?
  - Quid des autres indications?

# Problème du traitement standard: anticoagulants « AVK » en pédiatrie

## Les risques du surdosage

Hématome extra-dural



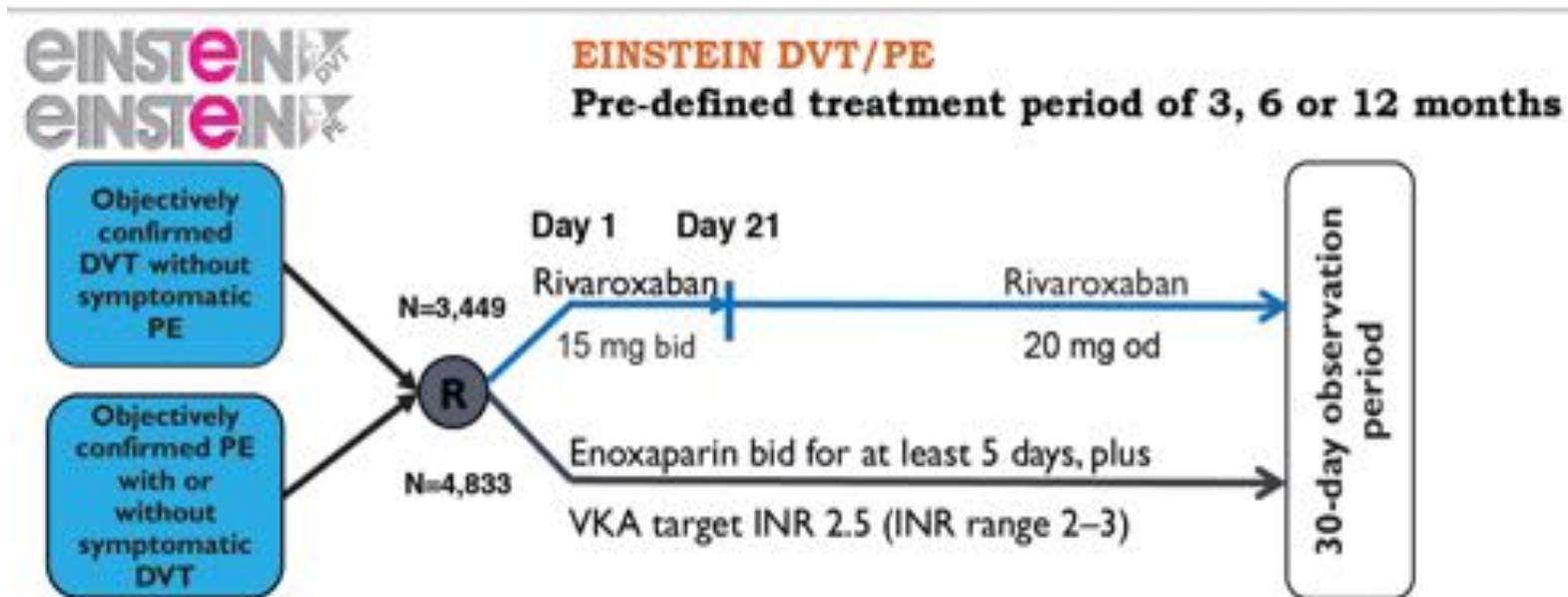
Hématome rétro-oculaire



# Rivaroxaban

- Inhibiteur direct facteur Xa
- 1 prise orale / jour
- Biodisponibilité élevée
- Pas de surveillance biologique
- Pas de ttt HBPM préalable
- Élimination : foie +++, rein +
- Pas de mesures diététiques particulières

# Rivaroxaban chez l'adulte : programme «Einstein»

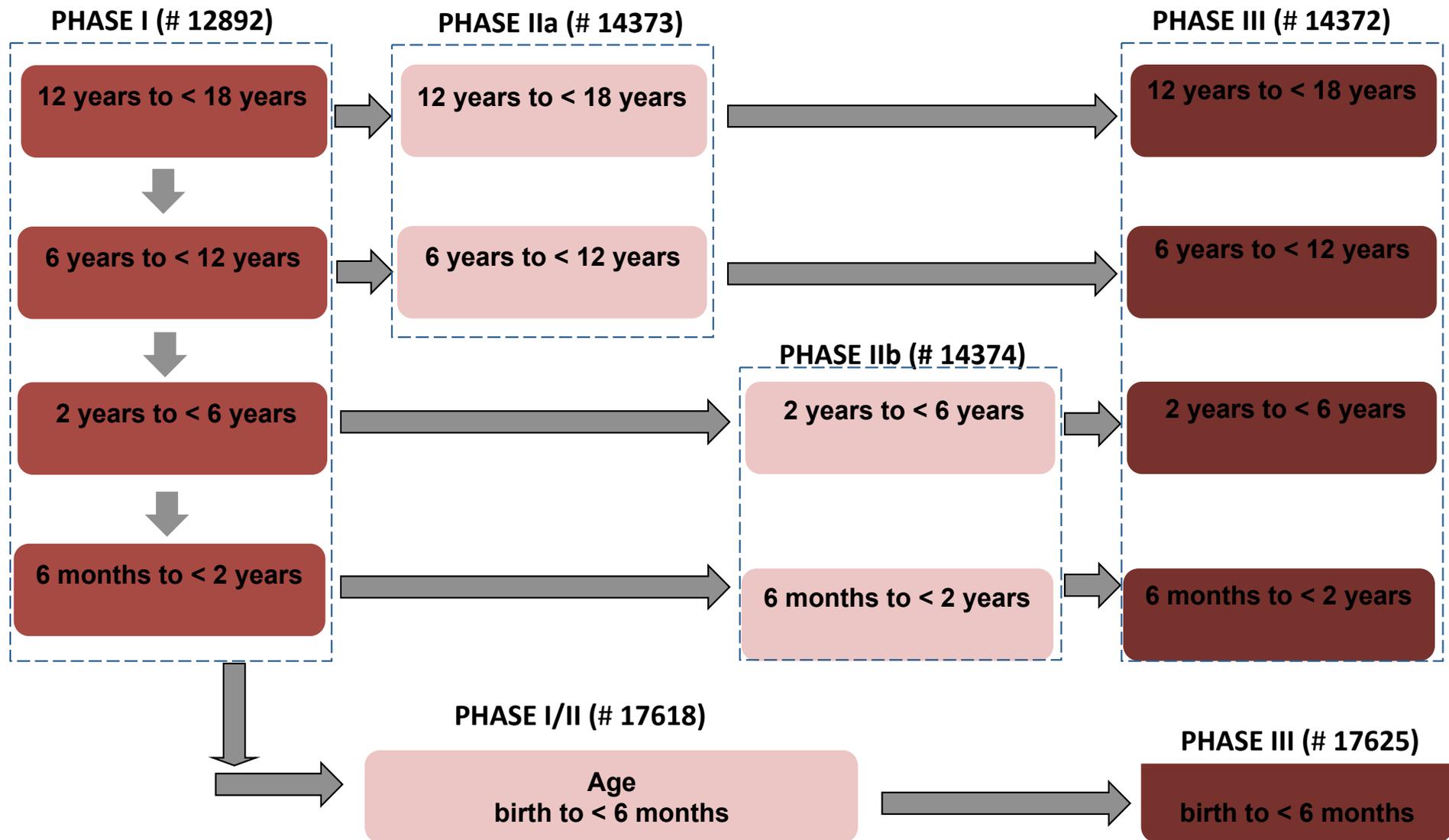


- AMM en France (adulte) :
  - Prévention des événements thrombo-emboliques veineux avant chirurgie programmée hanche et genou
  - Prévention des AVC et embolies systémiques sur FA non valvulaire
  - Traitement des TVP et prévention des récurrences (sous forme de TVP ou EP)

# Le programme Einstein junior

- Que proposez-vous comme design d'étude?
- Quelle population?
- Quel critère de jugement?

# Programme Einstein Junior



# THE LANCET

## Haematology

---

**Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial**

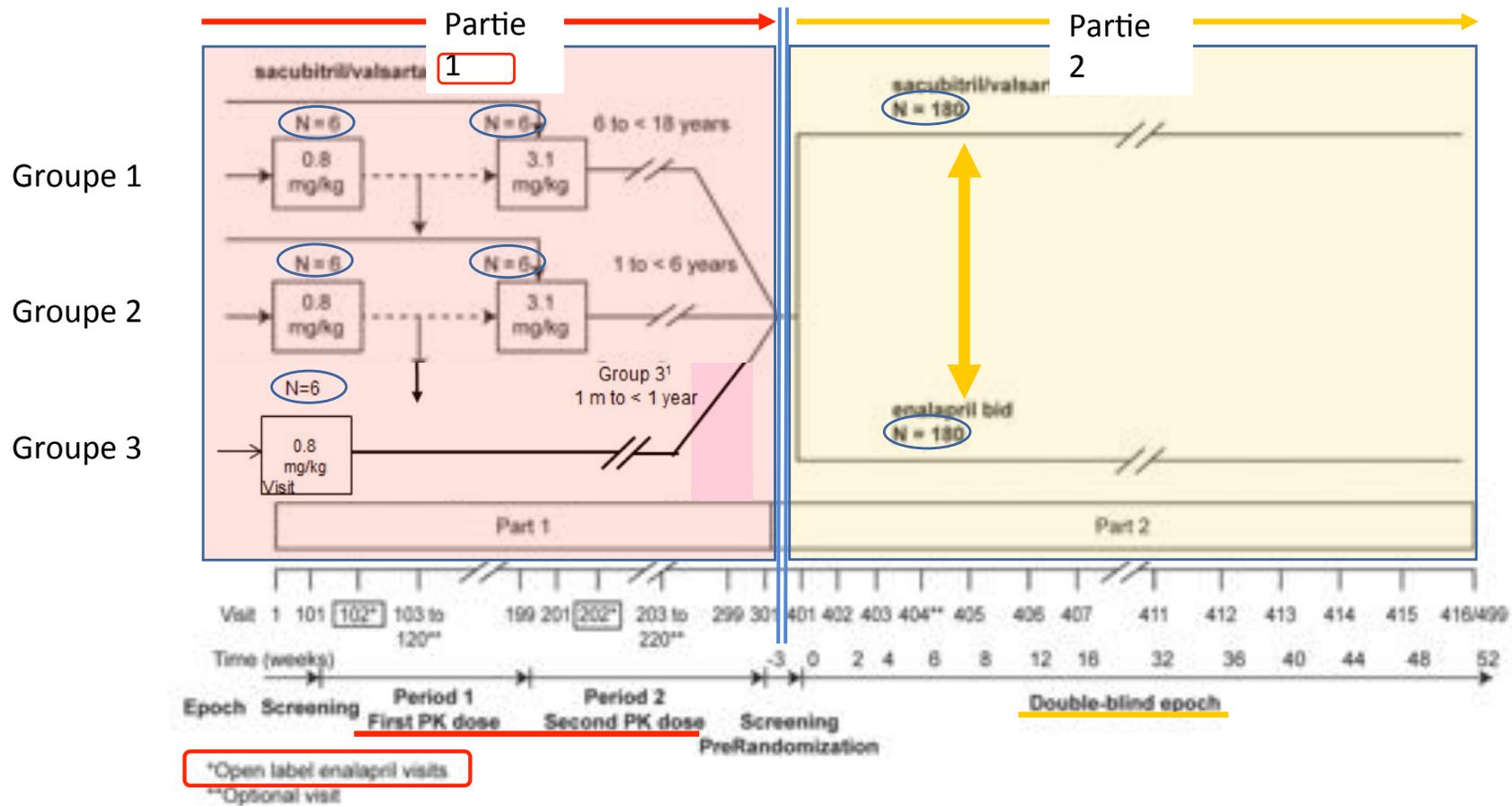


*Christoph Male, Antonie W A Lensing, Joseph S Palumbo, Riten Kumar, Ildar Nurmeev, Kerry Hege, Damien Bonnet, Philip Connor, Hélène L Hooimeijer, Marcelo Torres, Anthony K C Chan, Gili Kenet, Susanne Holzhauser, Amparo Santamaría, Pascal Amedro, Elizabeth Chalmers, Paolo Simioni, Rishmi V Bhat, Donald L Yee, Olga Lvova, Jan Beyer-Westendorf, Tina T Biss, Ida Martinelli, Paola Saracco, Marjolein Peters, Krisztidn Köbly, Cynthia A Gauger, M Patricia Massicotte, Gary Young, Akos F Pop, Madhurima Majumder, William T Smith, Jürgen F Heubach\*, Scott D Berkowitz, Kirstin Thelen, Dagmar Kubitzka, Mark Crowther, Martin H Prins, Paul Monagle, for the EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators†*

Lancet Haematol 2019

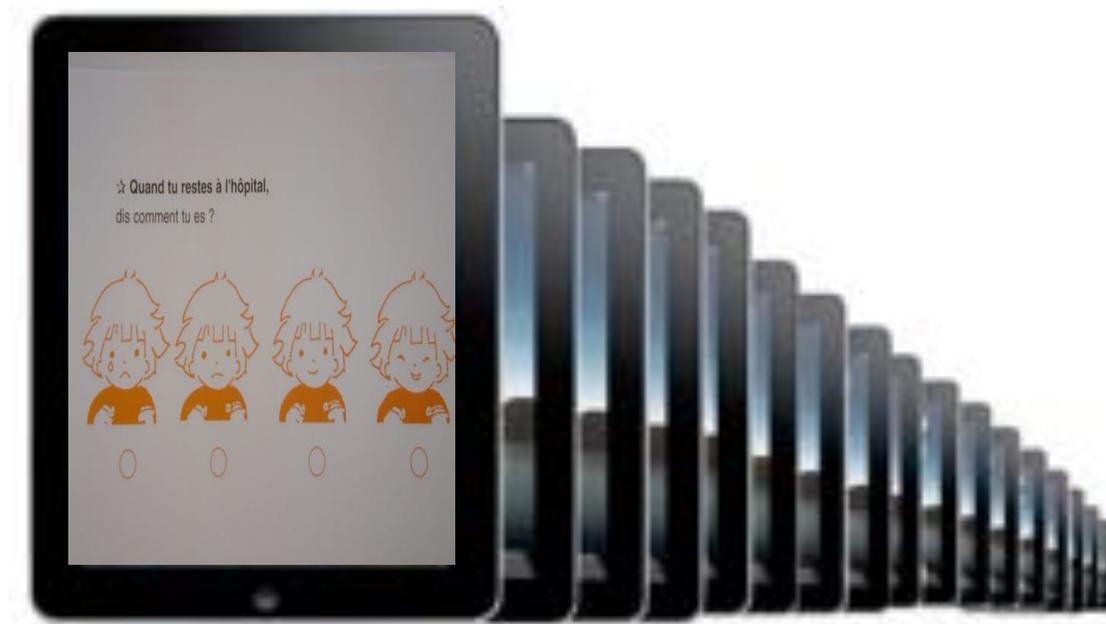
# Essai industriel « Panorama »

- Design : étude interventionnelle médicamenteuse de phases 2-3
- Population : 1 mois à < 18 ans en 3 groupes avec IC
- Etude en 2 parties:
  - ✓ Partie 1 : ouverte, caractérisation PK et PD
  - ✓ Partie 2 : randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée
- Obj: Évaluation de efficacité, sécurité et tolérance de LCZ696 comparé à ENALAPRIL, en plus du traitement conventionnel chez patient pédiatrique de l'IC

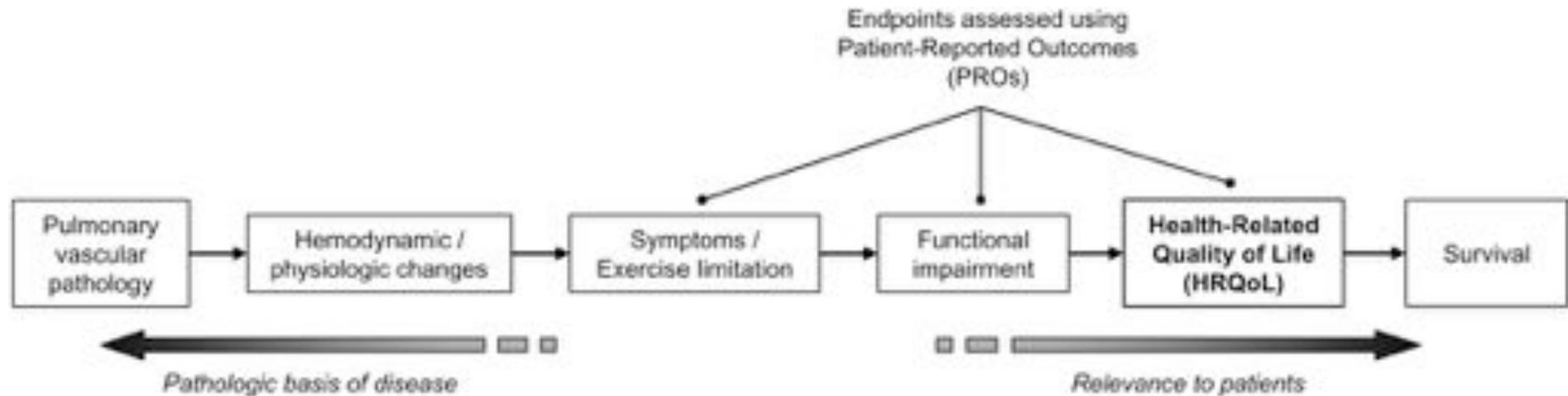


Design of the 2-stage, seamless, adaptive PANORAMA-HF study assessing the PK/PD, safety, and efficacy of sacubitril/valsartan versus enalapril in pediatric heart failure patients with systemic left ventricle and reduced left ventricular systolic function. bid, twice-daily; m, month; mg, milligram; kg, kilogram; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics.

# PRO's et essais thérapeutiques



# Patient related outcomes “PRO’s” en recherche clinique



Chen et al. *Proc Am Thorac Soc* 2008

# PRO's et essais thérapeutiques

- De plus en plus de questionnaires de QdV dans les essais pédiatriques
  - Auto-questionnaires
  - Questionnaires parents
- En critère de jugement
  - Secondaire
  - Exceptionnellement principal
  - Score composite intégrant la QdV

# PRO en CDJ principal?

- Dans les essais cliniques où la question n'est plus la morbi-mortalité
  - Exemple: AVK avec Coaguchek vs AVK avec laboratoire
- Lorsque la QdV est corrélé à un critère clinique de morbimortalité
  - Exemple: VO2 et QdV

# Enfants sous anticoagulants

- Surveillance biologique : INR au moins 2 à 4 fois par mois
- Avant : prélèvement de l'INR au labo
- Maintenant : ETP + CoaguChek à la maison



# Auto-mesure INR et QdV

Archives of Cardiovascular Disease (2018) 111, 180–188



ELSEVIER

Available online at  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com/en



CLINICAL RESEARCH

## Quality of life in children participating in a non-selective INR self-monitoring VKA-education programme



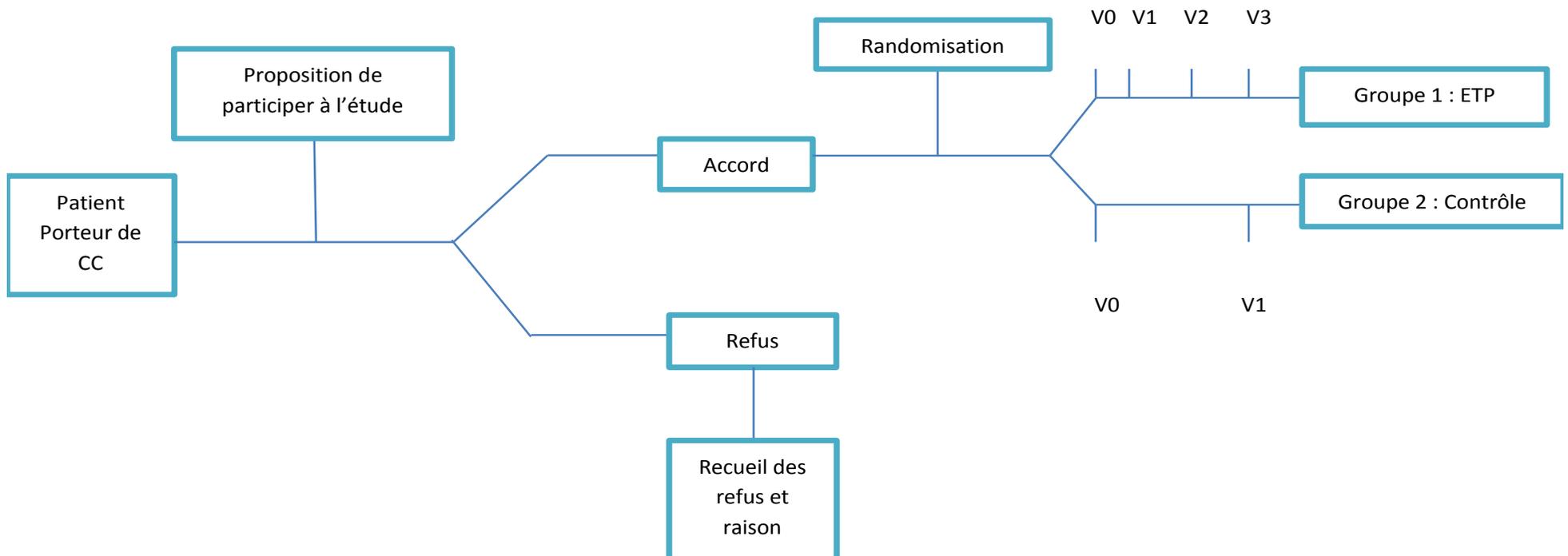
*Qualité de vie des enfants sous AVK participant à un programme d'éducation thérapeutique non sélectif à l'auto-mesure de l'INR*

Pascal Amedro<sup>a,b,\*</sup>, Fanny Bajolle<sup>c</sup>, Helena Bertet<sup>d</sup>,  
Radhia Cheurfi<sup>c</sup>, Dominique Lasne<sup>e</sup>, Erika Nogue<sup>e</sup>,  
Pascal Auquier<sup>b</sup>, Marie-Christine Picot<sup>d</sup>,  
Damien Bonnet<sup>c</sup>

# Essais cliniques et ETP

- Exemples :
  - Adolescents avec une maladie chronique passant à l'âge adulte : « la transition »
- Comment prouver qu'un programme ETP transition améliore les choses?
  - Quels critères de jugements?
  - Quels designs d'études possibles?

# Notre choix de design d'étude



# Cas pratique

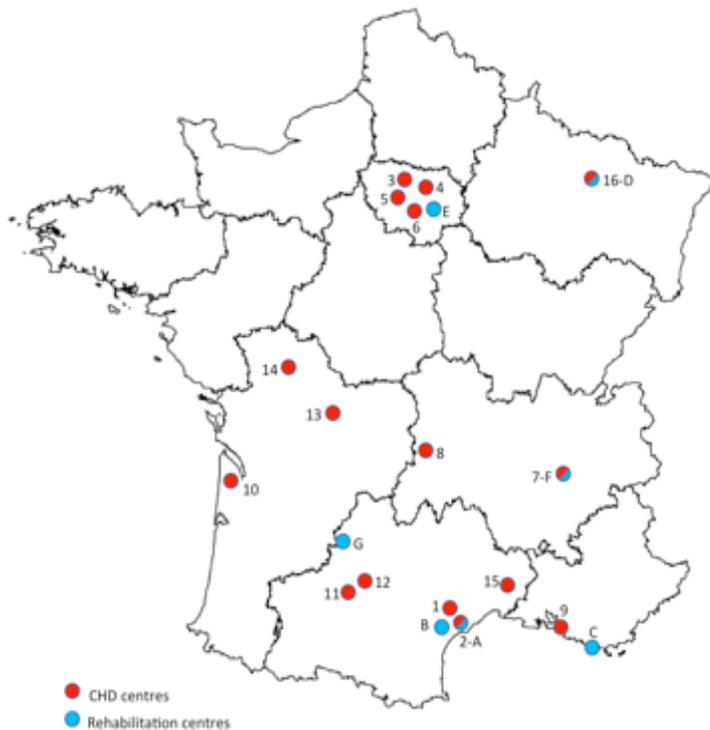
- Les congénitaux adultes sont trop déconditionnés, ce qui est un sur-risque cardio-vasculaire
- Cela a un impact négatif sur leur  $VO_2$ , elle-même directement liée à leur  $QdV$
- Le ministère de la santé vous demande de tester une intervention précoce pour limiter l'ampleur de ce problème

# Monter le projet de recherche clinique

- Quelle intervention?
- Quelle design?
- Quel CDJ principal?
- Quel CDJ secondaire?
- Quel NSN?
- Quels centres investigateurs?
- Quel budget?
- Quelle source de financement?

# L'étude randomisée contrôlée Quali-rehab

- 13-25 ans avec CC
- VO2max <80% et/ous SV1 <55%
- Programme mixte



# Calcul d'un NSN

- Sur le CDJ principal
- Reflet de la réalité +++ (pré-étude ou basé sur publication )
- Différence attendue de QDV: 10% idéal, 5% minimal
  - On choisit 7%
- Quel écart type? En général cf. publication similaire
  - PedsQL adolescents avec CC : SD 13.5
- Comparaison de moyennes
  - Risque de 1<sup>ère</sup> espèce (alpha): 5%
  - Risque Béta 10-20%
- Prendre en compte les perdus de vue

# Biostat tgv

Comparer 2 moyennes observées

Calcul Aide

### Saisie des paramètres

Moyenne du premier groupe  $\mu_1$

Moyenne du deuxième groupe  $\mu_2$

$d = |\mu_1 - \mu_2|$

Ecart type commun  $\sigma$

Risque de première espèce  $\alpha$   0.05 valeur entre 0 et 1

Puissance  $1 - \beta$   0.8 valeur entre 0 et 1

Nature du test  Bilatéral  Unilatéral

### Résultats

Nombre de sujets nécessaires n (par groupe)

epiR package 0.9-96

- Nombre total de sujet 118
- Nombre sujet dans le groupe 1 59
- Nombre sujet dans le groupe 2 59