

# Bienvenus à Bordeaux





Conférence

# Pour une nouvelle donne en Recherche Clinique en Chirurgie Oncologique

Serge Evrard



Scientific Director



# Conflict of interest

- **Clinical research grant** from Merck for the COCHISE study (Optimal surgery and systemic chemotherapy in colorectal peritoneal carcinomatosis, EudraCT n 2006-003900-20)
- **Clinical research grant** from AMGEN for the ULIIS study (Ultrasound Liver Intraoperative Imaging with SonoVue; ID RCB n 2011-A00044-37)
- **Clinical research grant** from Novartis for the ZAK 0 study (Phase 0 for Nilotinib in colon cancer)

# Recherche Clinique en Chirurgie Oncologique: Etat des lieux

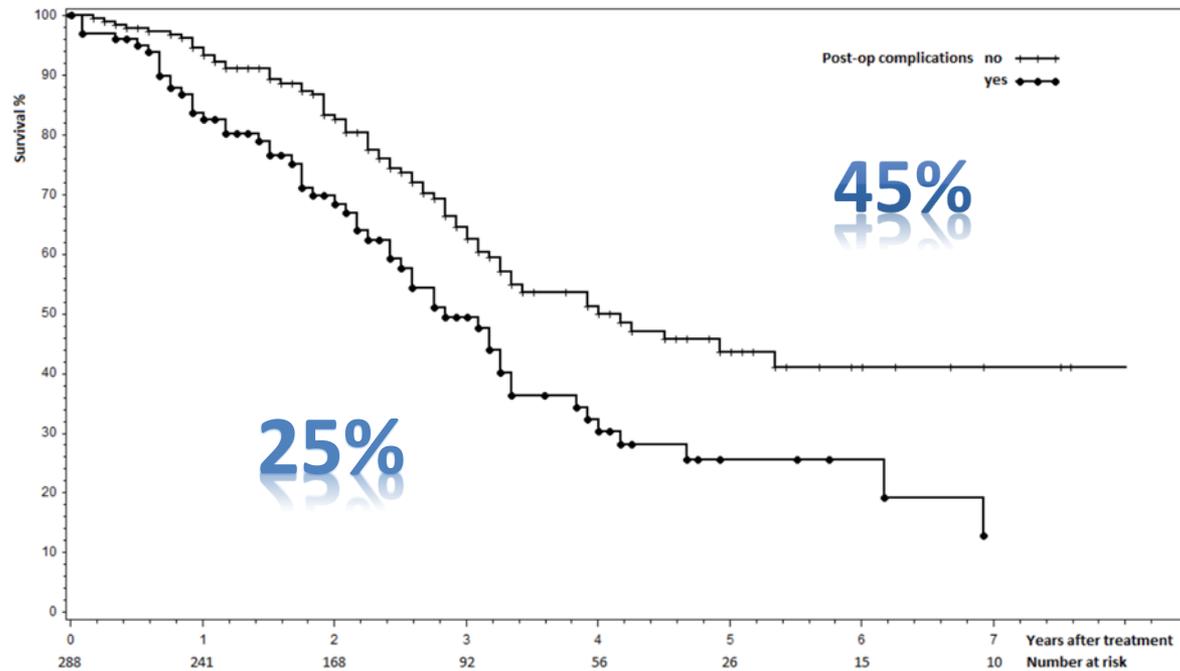
---

- **Médiocrité du reporting scientifique**
  - 80% sont des travaux rétrospectifs
  - 8% sont des essais randomisés en 2006 ([Barkun Lancet 2009](#))
  - Des essais randomisés de piètre qualité (Critères Consort)
  - Seulement 1% des patients sont inclus dans les essais chirurgicaux en Europe
  - Sait-on que nos complications post-opératoires impactent plus lourdement la survie globale que la meilleure des thérapies ciblées ne pourrait le faire?
  - Sait-on ce que deviennent les patients qui survivent?

# 300 patients MHCR avancées

Evrard et al Plos One 2014

Survie à 5 ans avec ou sans complications



# Dictature de l'essai randomisé

---

- Une monoculture de l'essai randomisé
- « Les chirurgiens devraient apprendre à faire des essais randomisés » [Potter et al Trials 2014](#)
- Hors de l'ER, point de salut
- Trente ans de cette politique, trente ans d'échec

# Critique de l'ER chirurgical

---

- **Essai randomisé chirurgical** (une chirurgie contre une autre) et non **en chirurgie** (traitement néoadjuvant, une antibiothérapie etc.)
- Pourquoi un ER chirurgical est différente d'un ER médical?

# Particularités de l'ER chirurgical

---

- Histoire de l'ER: d'abord en psychologie puis en agriculture puis en médecine et très tardivement en chirurgie
- Manque d'ambivalence des chirurgiens et des patients
  - Loi de Buxton: « toujours trop tôt et brutalement trop tard! » [Ergina et al BMJ 2013](#)
- Problème du contrôle de qualité de l'acte (comparaison des actes identiques?) Exemple de l'essai D1/D2
- Problème du recrutement
- Peu de financement pour les essais chirurgicaux

# Critique méthodologique des ER

---

- Un ER est-il vraiment « parfait »?
- NON!
- Forte validité interne mais faible généralisation par excès de sélection [Benson et al NEJM 2000](#)
- Un ER , c'est tout sauf la vraie vie
  - exemple d'une consultation ordinaire
  - Le patient parfait visé par l'ER est-il représentatif de la vraie population?
  - La population la plus fragile n'est –elle pas systématiquement exclue des ER?

Que dit la littérature ?

# Deux écueils majeurs

---

- 1. L'essai en défaut de puissance qui va tenter d'affirmer comme différentes deux hypothèses qui en vérité ne le sont pas
  - confusion entre non-infériorité et supériorité.  
Risque énorme: produire de la fausse-monnaie scientifique
  - Exemple: [Lacy et al Lancet 2002](#)
    - [Evrard et al Lancet 2003](#)

# Deux écueils majeurs

---

- 2. Mettre dix ans pour produire un ER dont les résultats sont finalement contestés et jamais appliqués

« l'essai qui ne change pas les pratiques »

Exemple: l'essai ASTEC [Kitchener et al Lancet 2009](#)

Risque majeur d'épuisement!

# Peut-on faire des progrès en ER chirurgical?

---

- C'est le langage politiquement correct des méthodologistes: vous êtes mauvais, tâchez de vous améliorer!
- Cette politique est un échec
- Et on le prouve:
  - Adaptation sans fin des critères consort-NPT [Moher et al Int J Surg 2012](#)
  - Et cela ne marche pas: moins de 50% des essais répondent à ces critères [Adie et al Ann Surg 2013](#); [Nagendran BMJ 2013](#)
  - “Les études observationnelles ne se sont pas montrées inférieures aux ER pour mesurer l'efficacité d'un traitement”
    - [Benson and Hartz NEJM 2000](#)
    - [Concato NEJM 2000](#)

# Paramétrage d'une nouvelle donne

---

- Prospective
- Faisable
- Contrôlée ou non (si oui pas forcément randomisée)
- Intégrant le contrôle de qualité

- Phase 0
  - Phase 1 (mise sur le marché)
  - Phases 2 (NR, R, Double P2)
  - Phase 3 (une niche en chirurgie)!
  - Phase 4 (Outcomes studies)
- 
- Voir les *IDEAL* recommandations du Balliol College ([Lancet 2009](#))

# Phase 0

---

- Champ de collaboration entre chirurgiens et biologistes
- Obtenir la preuve de concept d'une nouvelle drogue sur la tumeur humaine
- First in human
- Exemple ZAK 0: Nilotinib dans le cancer du colon

# Phase1 (Mise sur le marché)

---

- Différent du marquage CE
- Exemple dramatique de la laparoscopie, des prothèses PIP
- *Medical Device Regulation*, finally approved on March 2015
- Registres prospectifs d'enregistrement (Ideal recommendation)
  - Notes (German Society of General and Visceral Surgery,)
  - ALLPS
- Protocoles type “CARMAT”

# Phases 2

---

- Un excellent outil chirurgical sous-exploité
- Design prospectif avec H1 et H2, risque  $\alpha$  et  $\beta$ , calcul de l'effectif
- Moins de patients, plus rapide, moins cher
- Peut-être randomisée (CLOCC trial)
- Non randomisée (ARF2003)
- Double phase 2 (Cascador)

# Phase 3

---

- Possible mais c'est une niche conditionnée par la possibilité d'un contrôle de qualité irréprochable
- Attention dangers

# Phase 4

---

- *Outcomes studies*
- *Quasiexperimental studies*
- Prospectives
- Plus **exposées aux biais** que l'ER mais beaucoup plus **généralisables**
- Décrit la vraie vie avec de vrais patients
- Reporting rigoureux: Classification de Dindo et Clavien, COMET initiative (Core Outcome Measures for Effectiveness Trials)

# Exemple de phase 4

---

- CLIMB / EORTC 1409

EORTC-GITCG 1409: **CLIMB**

A Prospective Colorectal Liver Metastasis  
Database

with an Integrated Quality Assurance Program  
(An EORTC-ESSO Collaboration Project)

# Le Projet SURCARE

---

- Task force chirurgicale pan-européenne
- Collaboration ESSO/EORTC
- Premier groupe de recherche en chirurgie oncologique structuré autour du contrôle de qualité.
- Budget: 3,5 M€ sur 4 ans: lancement d'un essai par an.

**High Quality Assurance Standards  
For Prospective Surgical Clinical Research  
(SURCARE)**

**The EORTC-ESSO Strategy to Improve Patient Outcomes  
After Cancer Surgery**

Carmela Caballero  
Denis Lacombe  
Serge Evrard

Version: 1.0

13 April 2015

# En résumé ...

---

- On ne peut pas continuer à miser éternellement sur un outil méthodologique, l'ER, qui est impropre à faire progresser les sciences chirurgicales
- Il existe d'autres alternatives, prospectives, contrôlées ou non
- Les progrès en chirurgie oncologique sont une mine de progrès sous exploités
- Avec 1% des patients inclus dans les essais chirurgicaux, il y a urgence!