Etudes cliniques d'applications connectées: méthodologie et résultats.

Dr Fabrice DENIS MD, PhD

…de l'idée à la 1ère app' remboursée

2011: Cancer et Modèle en compétition: Théorie du Chaos: 2 thèses de Sciences

2012: Etudes prospectives pour déterminer un algorithme

2013: Etude pilote non randomisée

2014: Essai randomisé de phase III (survie) 3 thèses de Médecine

2016: Fin de l'essai

2017: Dispositif Médical CE, publication JNCI

2018: Résultats Finaux (JAMA)

2019: **Remboursement**

F Denis *et al Cancer Rad 2012*

L Viger, ***F Denis*** *et al. JTB 2014*

F Denis *et al Support Care Cancer 2014*

F Denis *et al Support Care Cancer 2014*

F Denis *et al Am JCO, 2015*

F Denis *et al ASCO meeting LBA 2016*

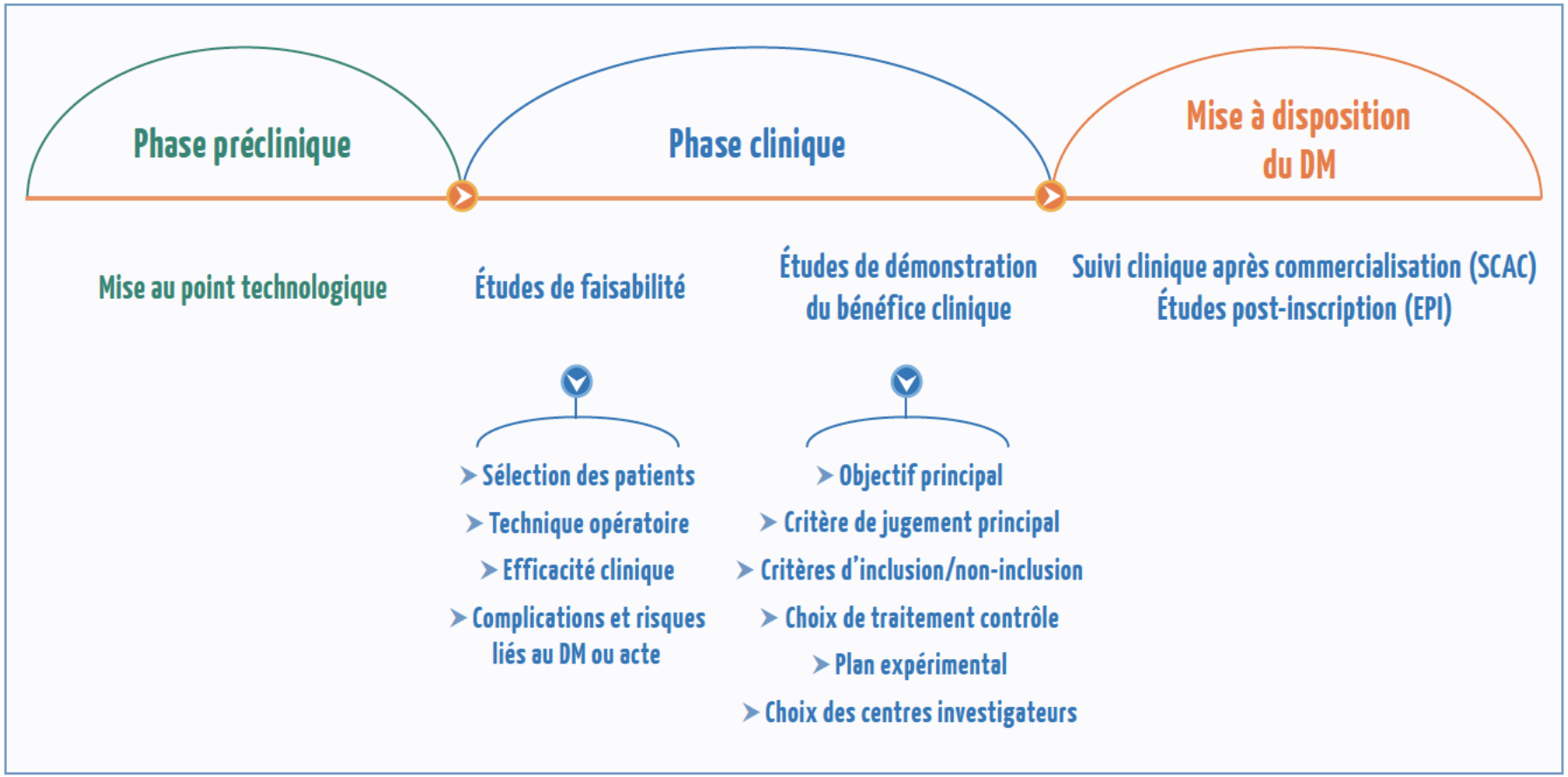
F Denis *et al JNCI, 2017*

F Denis *et al ASCO meeting #6500 2018*

F Denis *et al JAMA 2019*

F Denis *et al JTO 2019*

Phases de développement clinique d'un DMC (HAS 2019)



Applications e-santé: état de l'art…

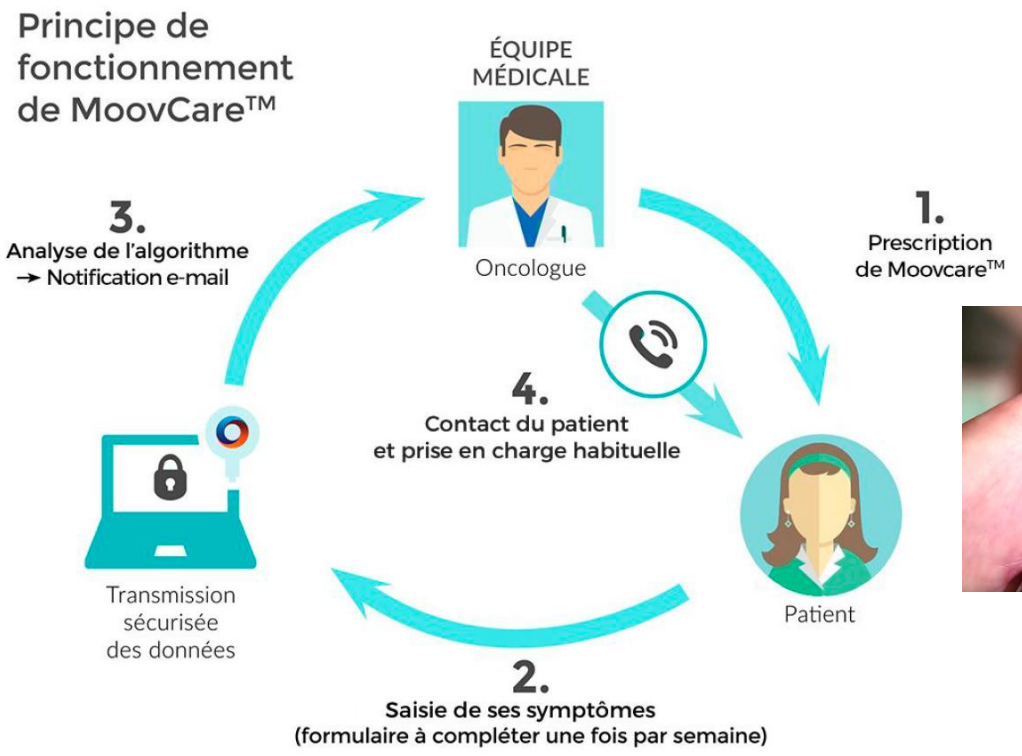
- >300 000 applications Santé/Bien-être
- Environ 300 font/ont fait l'objet d'étude randomisée !
- 5 ont montré un bénéfice en survie
- 4 ont été publiées…

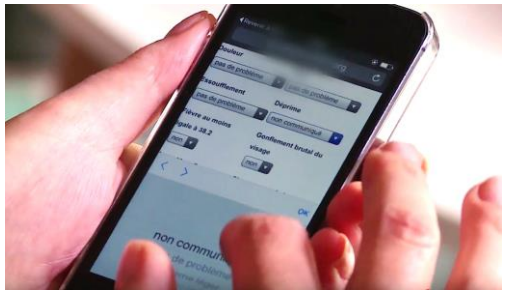
Suivi de patients après un cancer du poumon

- 75%-90% des rechutes sont symptomatiques*
- Patient attend son prochain rendez-vous/imagerie avec des symptômes**
- Patients et centres de soins de plus en plus « connectés »
- Augmentation de la survie***/****

** GL Walsh et al. Ann Thorac Surg 1990*
*** F Denis et al Support Care Cancer 2014*

Principe du suivi par reporting des patients par ePRS

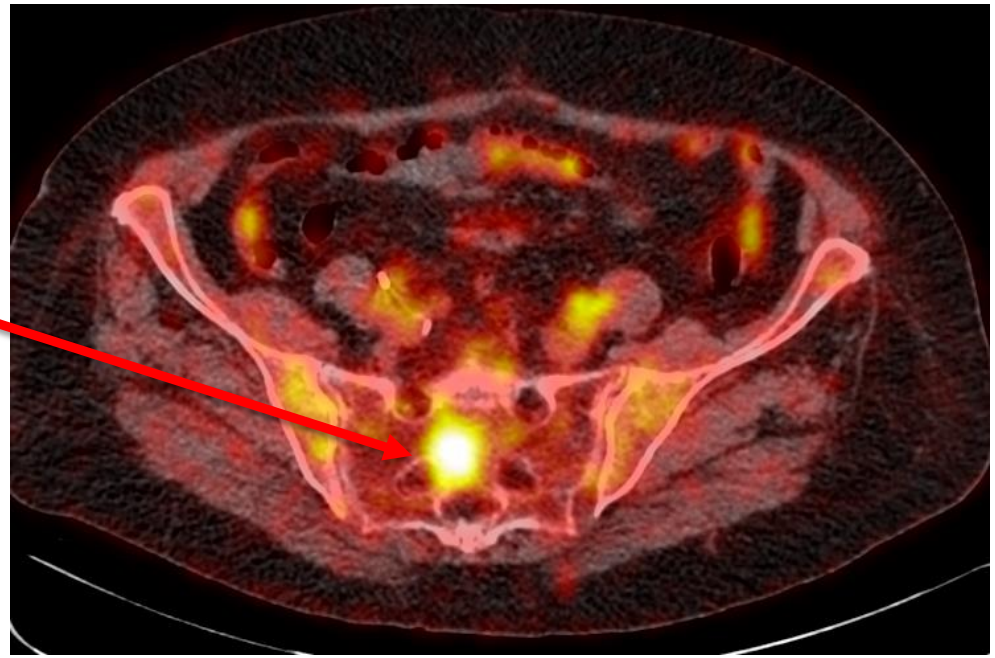




Denis F, et al. Supp Care Cancer 2014

Du coté du médecin…

jj|mm	17|07	28|07	06|08	15|08	22|08	30|08	05|09
aa	16	16	16	16	16	16	16
POIDS	72.6	72.9	72.9	73.5	72.6	71.5	71.3
DELTA POIDS	1.5	0.9	-4.6	-5	-4.1	-3	-2.3
APPETIT	0	0	0	0	1	0	0
FAIBLESSE	0	0	0	0	1	1	0
DOULEUR	0	0	0	0	2	1	1
TOUX	0	0	0	0	0	0	0
ESSOUFFLEMENT	0	0	0	0	0	1	1
DEPRIME	0	0	0	0	1	1	0
FIEVRE	0	0	0	0	0	0	0
VISAGE	0	0	0	0	0	0	0
PEAU	0	0	0	0	1	0	0
VOIX	0	0	0	0	0	0	0
CRACHATS	0	0	0	0	0	0	0



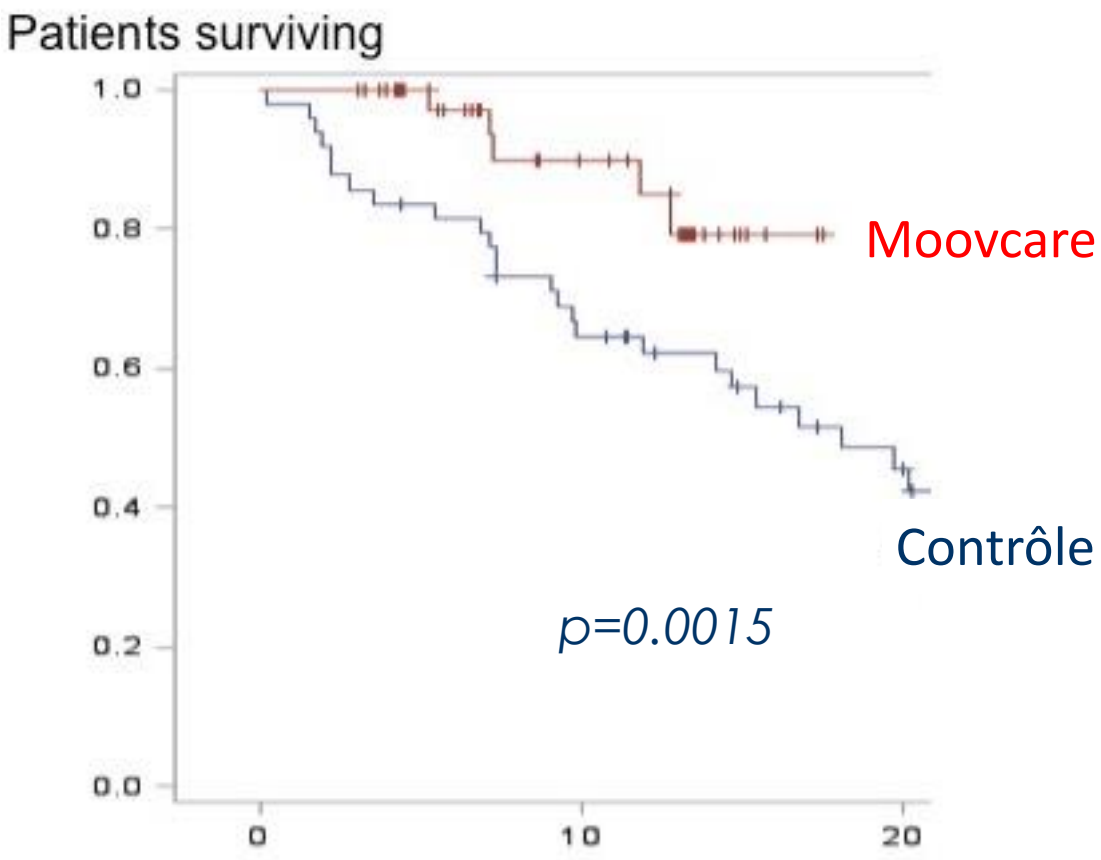
Détermination algorithme

- Patients entrent des symptômes *via* leur téléphone/internet chaque semaine
- 2 études: 43 et 42 patients à haut risque de rechute cancer du poumon
- 6 puis 11 symptômes évalués *vs* TDM/TEP
- 86 et 100% de Sensibilité
- Rechutes détectées 5-6 semaines plus tôt

Denis F, et al. Support Care Cancer. 2014

Etude pilote

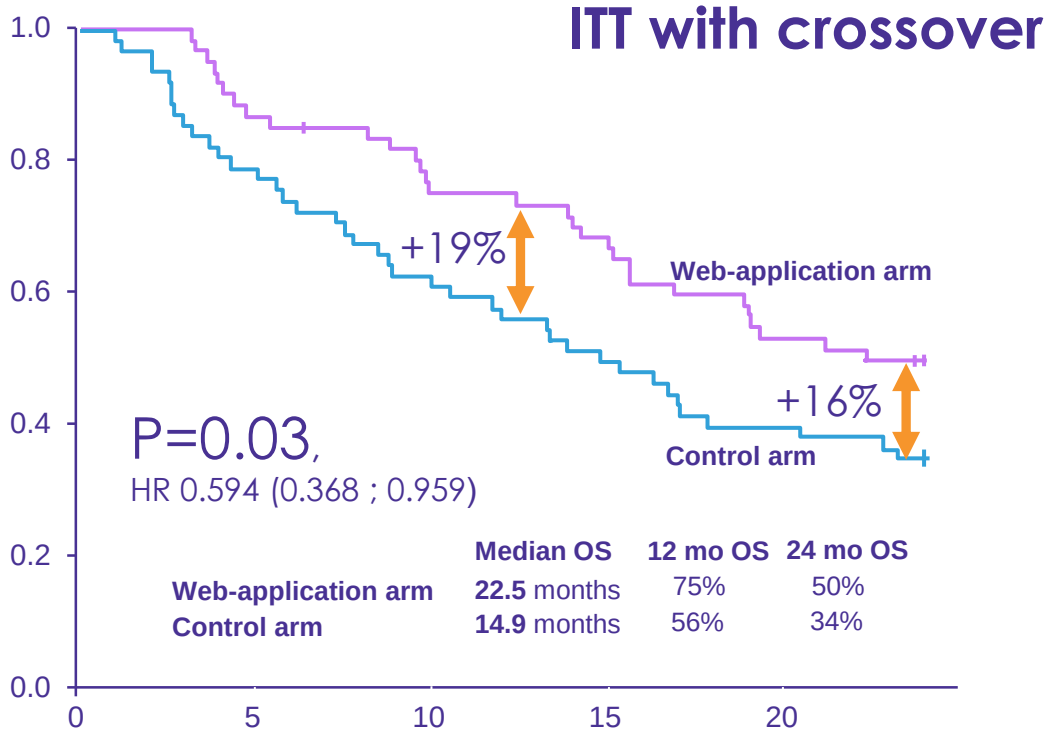
- Étude non randomisée, monocentrique
- 98 patients
- Groupes comparables
- +27% de survie à 1 an



Denis F, et al. Am J Clin Oncol. 2015

Survie Globale

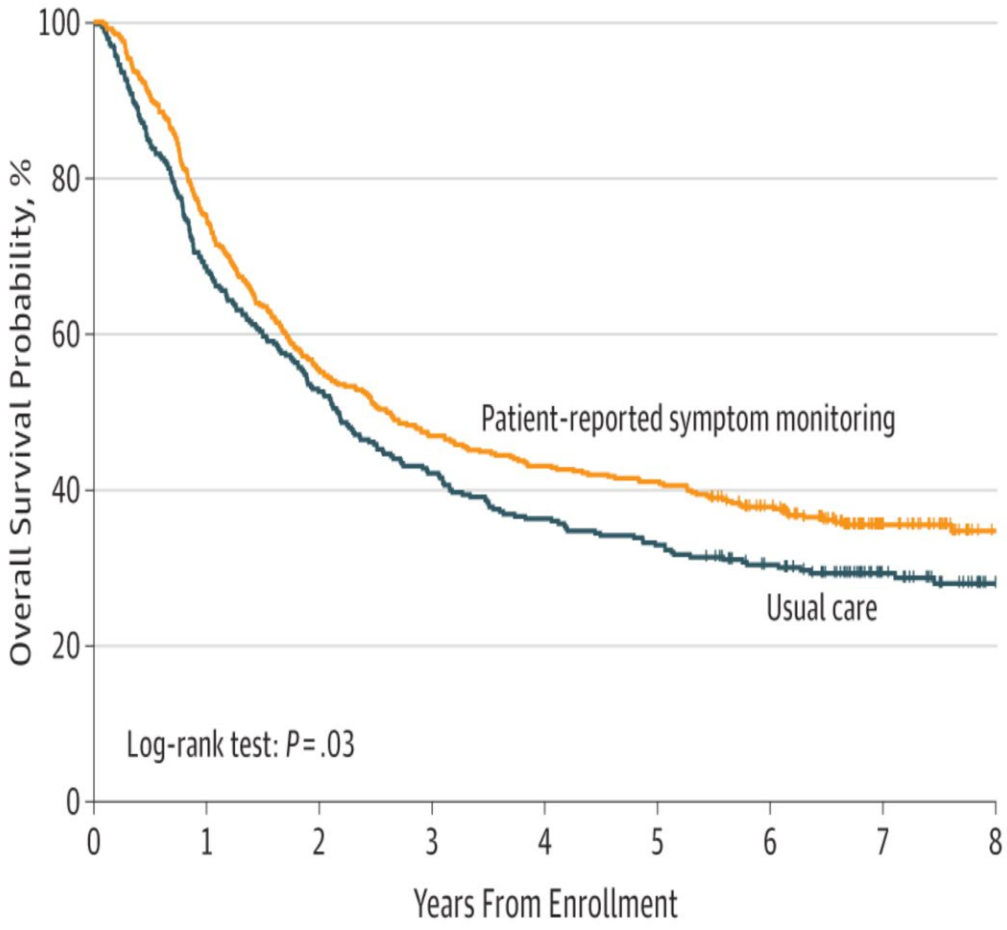
- Recul médian 24 mois
- 133 patients randomisés
- Survie à 1 an 75% vs 56% (+19%)
- Survie médiane: +7 mois en ITT
- Feu vert CNEDIMTS **remboursement**
- **Suivi tout cancer à partir de 11/19**
- **Déploiements en cours (25 centres)**



Denis F, et al. JAMA 2019

Confirmation ASCO 2017

- 766 patients randomisés
- Tout cancer M+
- Usage pdt la chimio (4 mois)
- 12 symptômes/semaine
- 7 ans de recul
- +5 mois de survie
- Confirme approche e-PRO



Basch E, et al. JAMA. 2017;318(19):1935-1936.

Suivi de l'aplasie fébrile: Bioconnect

- 79 patients
- 41 en prospectif
- Risque d'aplasie > 20%
- Saisie quotidienne de la T°c sur l'application
- 4 à 6 cycles
- Lien avec équipe soignante et filtres par algorithmes
- Critères principaux: satisfaction – compliance
- Critère secondaire: nombre et coût des hospitalisations

Suivi de l'aplasie fébrile: Résultats

- 90% d'utilisateurs
- 88% de compliance quotidienne
- 90% de satisfaction
- 1 patient hospitalisé (Bioconnect) en urgence vs 6 (cohorte historique)
- Coût cumulé des hospitalisations 28,827 $ cohorte historique vs 6,562 $ cohorte Bioconnect.

F Denis et al, Supp Care Cancer 2018

ETUDE SUR DONNEES DE SANTE

Prévention du cancer et dépistage des complications du tabac

SMOKECHECK

Prévention et dépistage du cancer chez le fumeur

- Seulement **20% de cancers du poumon opérables** … 30000 DC/an
- 4-5 mois entre premiers symptômes et diagnostic
- Les fumeurs **IGNORENT** les symptômes d'un cancer: 43% AUCUN ! (*)
- Echec du dépistage scanner aux USA en vie réelle ***(ASCO 2018):***
  - Seulement 1,9% de fumeurs après 8 ans
  - Disponibilité des scanners en France faible
- Dépistage cancer bronchique chez les fumeurs basé sur les symptômes ?

**Global Lung Cancer Coalition (GLCC) 2017*

Dépistage basé sur les symptômes: efficace ?

- Exemple au Royaume Uni en 2012…
- Campagne pendant 1 mois (métro…):

VOUS FUMEZ

VOUS TOUSSEZ DEPUIS 3 SEMAINES ou + ?

CONSULTEZ !

Ironmonger et al BJC 2015

Dépistage basé sur les symptômes

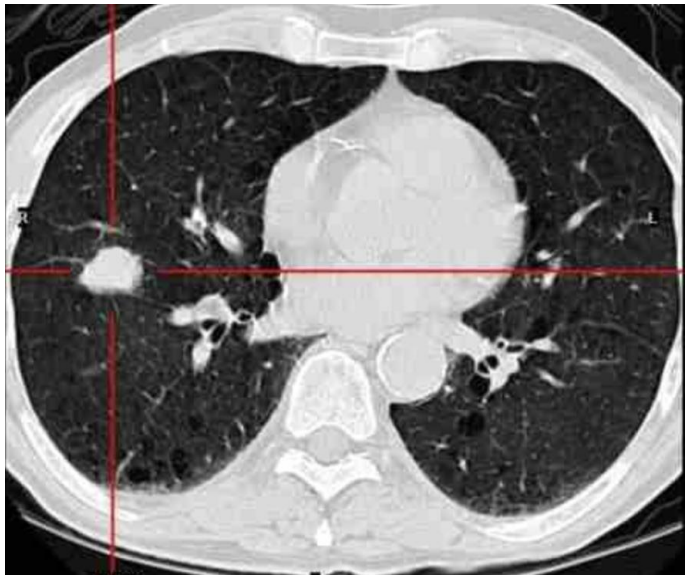
* +9% de cancers du poumon découverts
* +3% de stade I
* 77% de chirurgie curative
* Avec un seul symptôme !
* Dépistage par les symptômes et Prévention par Smokecheck

ETUDE SENTINEL DEPISTAGE: Population concernée

- Fumeurs actuels ou sevrés depuis moins de 5 ans
- Utilisant l'application Smokecheck ou via un proche
- 10 000 fumeurs sur 2 ans: **plus grande étude mondiale en e-santé**
- Critère principal: % de cancers du poumon opérables avec ou sans Smokecheck
- Critères secondaires: diagnostic d'autres cancers (ORL, pancréas…), cardiopathie, **BPCO**, % Sevrage

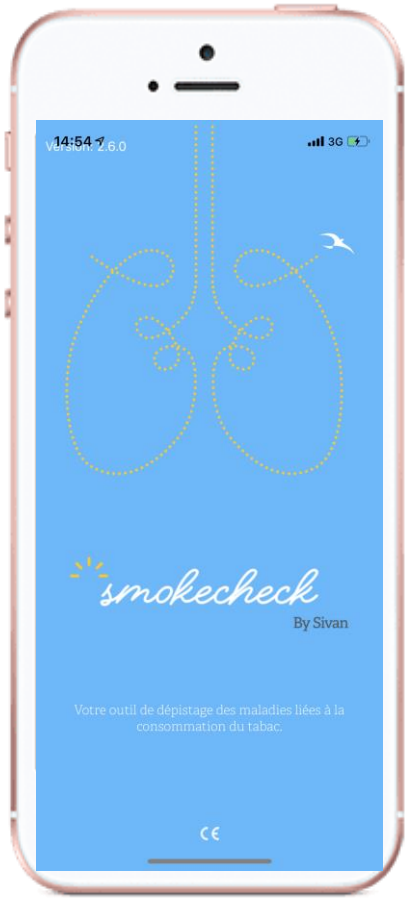
Application Smokecheck

- 13 SYMPTOMES tous les 2 à 6 mois (rappels automatiques)
- Testing clinique sur plusieurs cancers, Angor, BPCO, artérite
- Alerte du patient et mise en contact
  - médecin traitant
- Information des fumeurs et de leur proche sur symptômes d'alerte
- Aide au sevrage + détection BPCO = prévention du cancer
- Dépistage forme curable ?

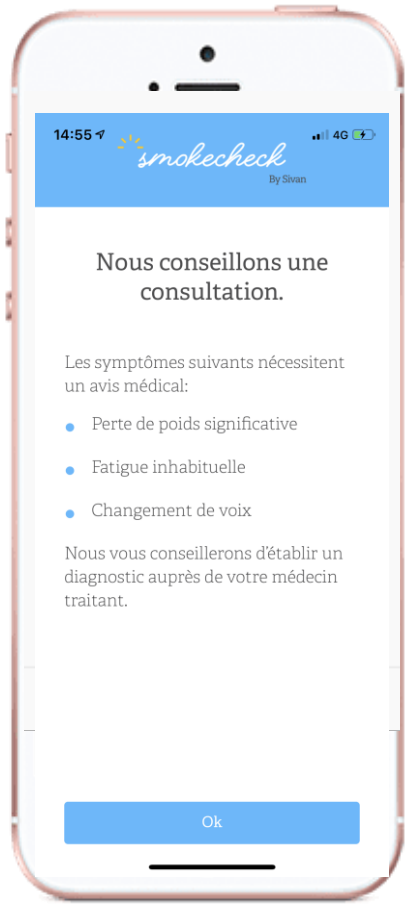


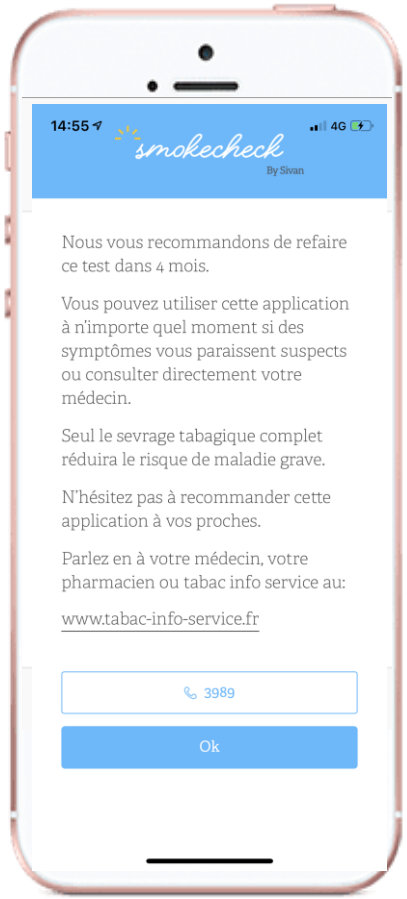
Détection du cancer chez le fumeur ?

- Campagne en Sarthe du 5/6/19 au 20/6/19
- Aide à la détection précoce de
  - cancers,
  - maladies cardiovasculaires,
  - BPCO
- Financée par la Ville du Mans, Département, Région, CPAM


14:54
3G
Version 2.6.0
smokecheck
By Sivan
Votre outil de dépistage des maladies liées à la consommation du tabac.
CE

14:54
3G
Retour
smokecheck
By Sivan
3. Ressentez-vous une fatigue inhabituelle persistante depuis 3 semaines ou plus ?
Non
Oui
3 sur 13

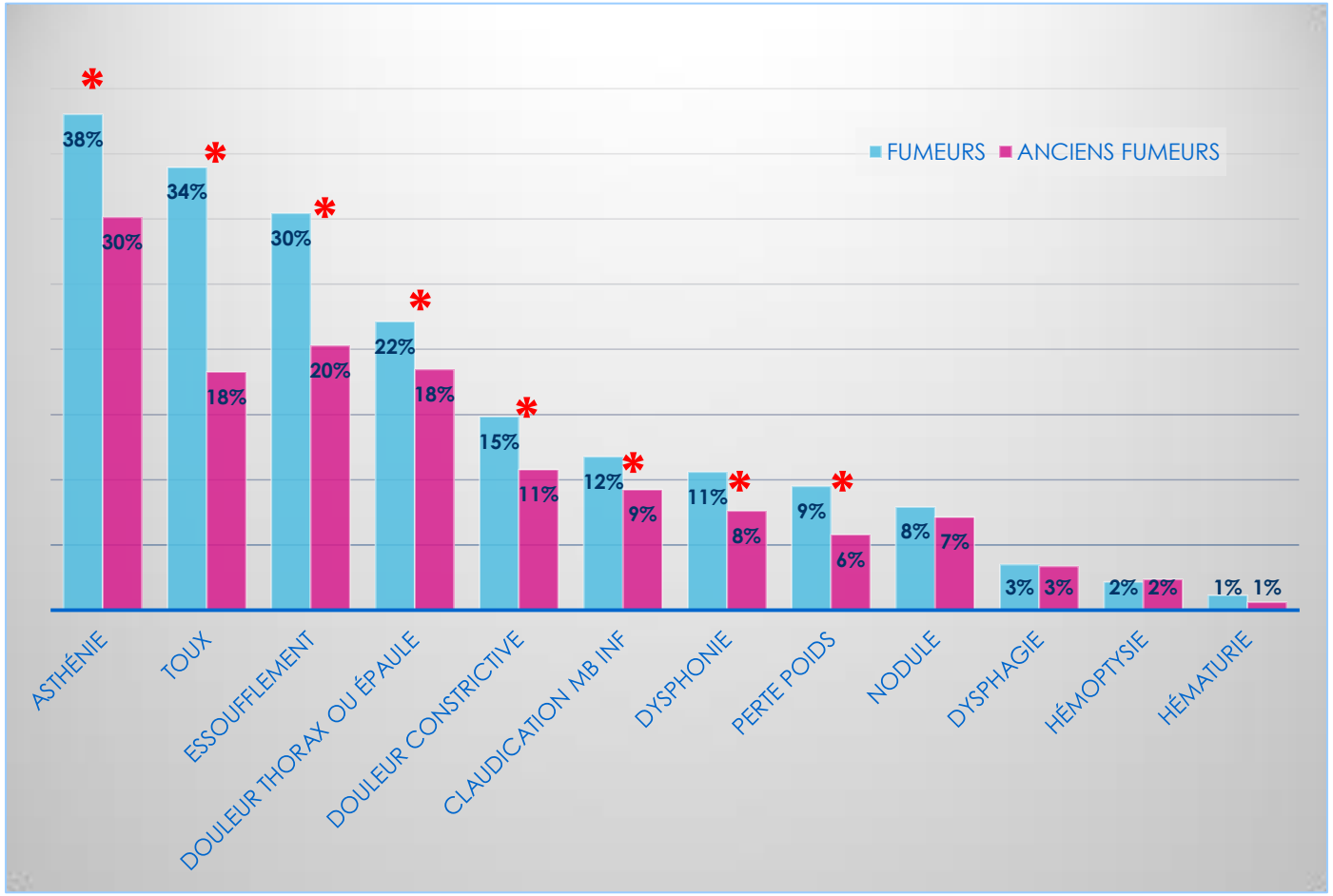

14:55
4G
smokecheck
By Sivan
Nous conseillons une consultation.
Les symptômes suivants nécessitent un avis médical:
Perte de poids significative
Fatigue inhabituelle
Changement de voix
Nous vous conseillerons d'établir un diagnostic auprès de votre médecin traitant.
Ok


14:55
4G
smokecheck
By Sivan
Nous vous recommandons de refaire ce test dans 4 mois.
Vous pouvez utiliser cette application à n'importe quel moment si des symptômes vous paraissent suspects ou consulter directement votre médecin.
Seul le sevrage tabagique complet réduira le risque de maladie grave.
N'hésitez pas à recommander cette application à vos proches.
Parlez en à votre médecin, votre pharmacien ou tabac info service au:
www.tabac-info-service.fr
3989
Ok

Premiers résultats

- 6521 utilisateurs / 5579 évaluables.
- Age moyen 40 ans
- 43% de femmes
- 65% de fumeurs actifs, 35% d'anciens fumeurs < 5 ans
- 59%: 20 PA ou plus
- 83% hésitent à arrêter de fumer, 17% ne souhaitent pas arrêter

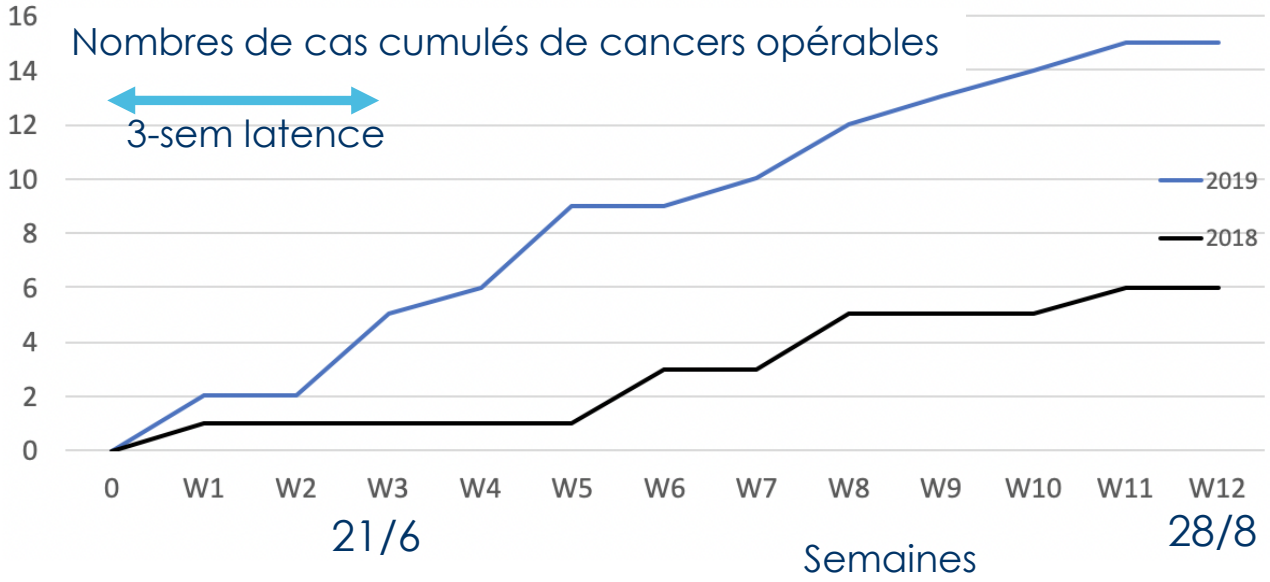
Alerte: 77% des fumeurs vs 63% anciens fumeurs ! (p<0.001)



- **BPCO probable:**
  - 14% chez fumeurs vs
  - 7% chez anciens fumeurs (p<0.001)
- **Cancer probable:**
  - 7% chez fumeurs
  - 5% chez anciens fumeurs (p=0.02)
- **Angor d'effort:**
  - 15% chez fumeurs vs
  - 11% chez anciens fumeurs (p<0.001)
- **Artérite mb inférieurs:**
  - 12% chez fumeurs vs
  - 9% chez anciens fumeurs (p=0.01)

Dépistage précoce de cancers du poumon

- Résultats sur la Sarthe (800 téléchargements)
- RCP: 100% exhaustivité
- Taux de cancers opérables
  - Entre le 21/6/2018 et le 28/8/2018: **9%**
  - Entre le 21/6/2019 et le 28/8/2019: **24%** ***p=0.04***
- Maine et Loire: 2019 vs 2018: **0% de variation** (50 téléchargements)



EFFET SUR LE DESIR D'ARRET

- 36% des fumeurs ont l'intention d'arrêter !
- 49% des fumeurs veulent réduire leur consommation
- Le fait d'avoir une alerte semble augmenter le désir de réduire ou d'arrêter (x3)
- Extension de l'expérimentation Pays de Loire… puis déploiement National 2020 ?

Conclusion

- Evaluation comme les médicaments pour un remboursement…
- Critères durs => ASA pour remboursement
- Acte de télésurveillance si ASA 1, 2 ou 3
- Etude randomisée multicentrique **en cluster** (Basch) tout cancer en cours…
- Etudes INDS si données de bonne qualité: Reconnaissance CNEDIMTS ?
- Autres critères pour remboursement (QOL ? Satisfaction patients… ?)