

La recherche clinique en oncologie thoracique en France

Organisation et essais en cours

**Cours du GOLF
Toulouse – Septembre 2009**

Fabrice Barlesi, MD, PhD



**Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille**

***Oncologie Thoracique
Pôle Thorax et EA3279
Marseille - France***



Introduction

- Justification de la recherche (clinique):
 - Amélioration des connaissances (scientifiques)
 - Amélioration des soins aux malades (routine clinique)
 - Stratégies
 - Nouvelles molécules

Introduction

- On s'éloigne parfois de l'objectif ...
 - **Fabrication** de données: Telithromycine
400 malades inventés (1 centre)
 - **Falsification** de données:
Scott Reuben (21 essais) !
 - **Embellissement** de données:
Jusqu'à 50% des chercheurs ...

Falsifying Data: Anesthesiology Research May Have Found its Own Bernie Madoff



You all know who Bernie Madoff is. He's the guy who pulled off the biggest financial scam in history. Madoff's scam wasn't just big. It was enormous. Mind-boggling. How, everyone asked, did he *pull it off*? And beyond that, *what made him think he could get away with it*?

Now, it looks like the field of Anesthesiology research may have its own Bernie Madoff, in the person of one Scott S. Reuben, MD.

Introduction

- **Conséquences sur l'organisation**
 - Cadre réglementaire strict
 - Encadrement éthique
 - Bases internationales (européennes, nationales)

Introduction



10 000 molécules criblées
1 atteint le marché



10-15 ans
développement

800 à 1 000
millions €

Introduction

- **Conséquences sur l'organisation**
 - Exigences des industriels du médicaments
 - Compétition pays / centres, etc
 - Structuration pays / institutions / centres, etc

Règlementation



Règlementation

- **Loi Huriet-Serusclat (1988)**
- **Directive européenne 2001/20/EC**
 - Cadre légal Européen
 - Harmonisation des pratiques
 - Transcrit les BPC dans la Loi
 - Outils communs de surveillance (EUDRACT)
- **Décret n°2006-477 du 26 Avril 2006, publié au JO le 27 Avril 2006**

Aspects éthiques



CPP

Composition:

14 membres en 2 collèges

1er collège:

•4 personnes avec qualification et expérience en recherche biomédicale dont:

•2 médecins

•1 personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou épidémiologie

•1 médecin généraliste

•1 pharmacien hospitalier

•1 infirmier

2ème collège:

•1 personne avec compétence en matière d'éthique

•1 psychologue

•1 travailleur social

•2 personnes compétence juridique

•2 représentants des associations agréées de malades et usagers du système de santé

Conditions de validité:

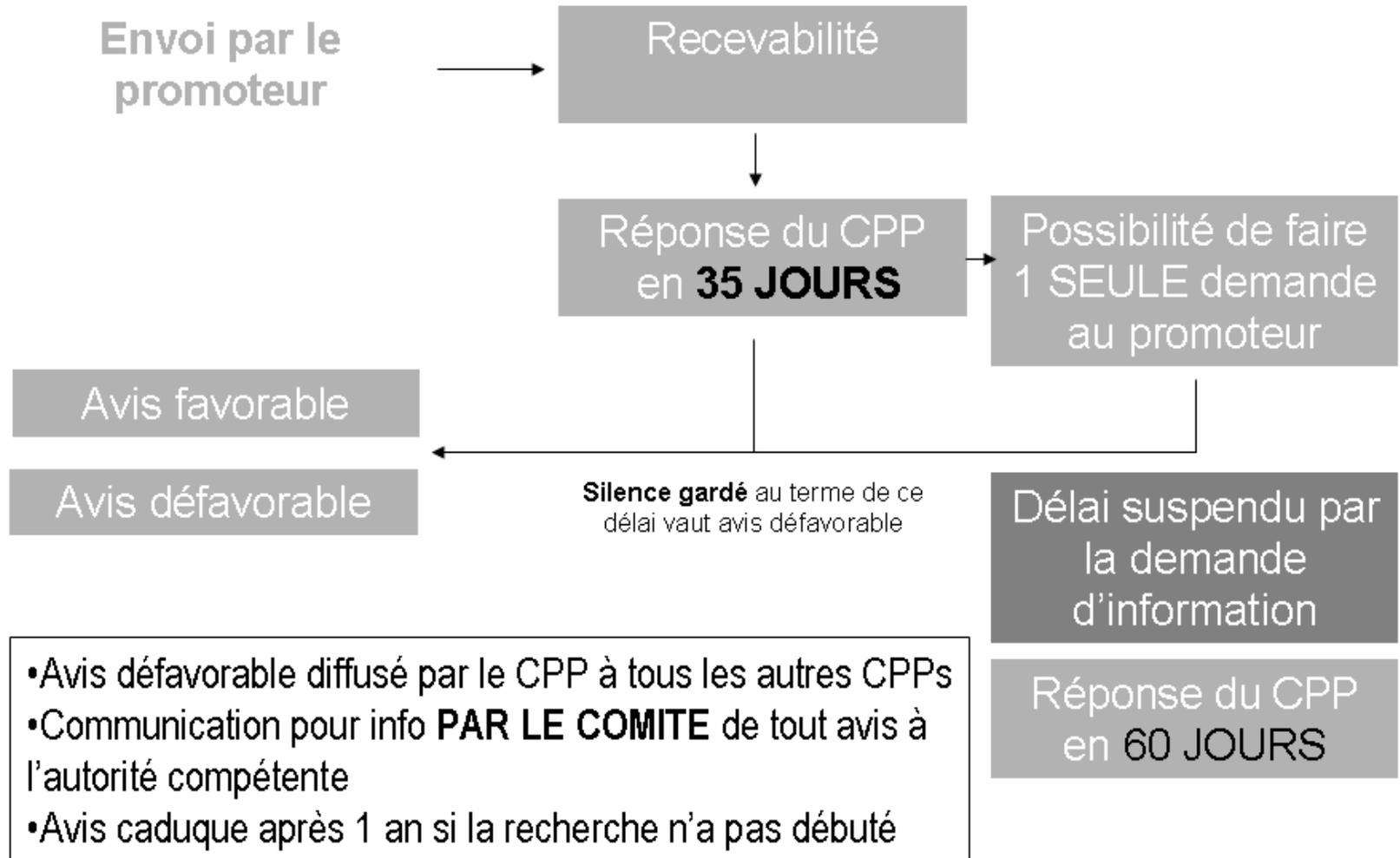
•3 au premier collège:

Dont 1 personne qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou épidémiologie

•3 au 2ème collège:

Dont 1 représentant des associations agréées de malades et usagers du système de santé

CPP



CPP

➤ **Approbation du protocole par les CPP**



Enquête du LEEM, 2008

Aspects administratifs

- **Promoteur:** personne morale, responsable
 - Gestion (responsabilités)
 - Financement
- **Investigateur**
 - Docteur en Médecine (inscription à l'Ordre)
 - Formation à la recherche clinique (BPC)
 - Dirige la recherche (sur un lieu donné)
 - Responsabilités

Aspects administratifs

Compétences et Obligations

- Médecin Investigateur (**curriculum vitae mis à jour, daté et signé avec numéro d'inscription à l'ordre**).
- Formation sur le protocole et le médicament à l'étude (brochure investigateur).
- **Ressources requises** :
 - Recrutement possible dans les délais convenus.
 - Temps nécessaire pour conduire et mener à bien l'essai.
 - Personnel qualifié et informé (tenir à jour **liste des délégations de tâches**).
 - Moyens logistiques adéquats.
- Avis favorable du Comité de Protection des Personnes / Autorisation de l'Afssaps.
- **La responsabilité des décisions d'ordre médical relatives à un essai doit incomber à l'investigateur ou à un médecin désigné dans le cadre de l'essai.**

AFSSAPS

Envoi par le promoteur

Recevabilité

Notification par l'autorité compétente:

- de la date de réception
- De la date d'autorisation sans autorisation expresse

Réponse de l'AC
60 JOURS MAX

Possibilité de faire des demandes au promoteur

Délai réduit pour certaines catégories de recherche
Silence gardé au terme de ce délai vaut autorisation

Autorisation

Refus

Pas de suspension du délai

- Décision de l'autorité compétente transmise **PAR LE PROMOTEUR** au CPP
- Autorisation caduque après 1 an si la recherche n'a pas débuté

AFSSAPS

➤ **Approbation du protocole par l'AFSSAPS**



Enquête du LEEM, 2008

Les principaux partenaires



Les partenaires

- **Universités**

- Loi n°2007-1199 du 10 août 2007 dite LRU
- Partenaire naturel et évident
 - Unités de recherche
 - Personnels (CHU)
 - Fondation (financement)
 - Structure de valorisation

Les partenaires

- **INSERM**
 - Centres Investigation Clinique
 - Tutelle Inserm / DHOS
 - Un objectif: la recherche clinique (lits dédiés)
 - Réseau CIC (2003)
 - Projet (plan quadriennal)
 - Recherche translationnelle (unités INSERM)

Les partenaires

- **DIRRC (DRC/DRCI)**

Nord Ouest : 4
CPPs

Rouen, Amiens, Caen,
Lille

Ouest : 6 CPPs

Tours, Angers, Poitiers,
Nantes, Rennes, Brest

Sud ouest : 4 CPPs

Toulouse (2), Bordeaux,
Limoges



Ile de France :

11 CPPs

Paris (6), Kremlin Bicêtre,
Boulogne, Créteil, Aulnay,
Saint Germain en Laye

Est: 4 CPPs

Dijon, Besancon, Nancy,
Strasbourg

Sud est : 6 CPPs

Saint Etienne, Lyon (3),
Grenoble, Clermont-
Ferrand

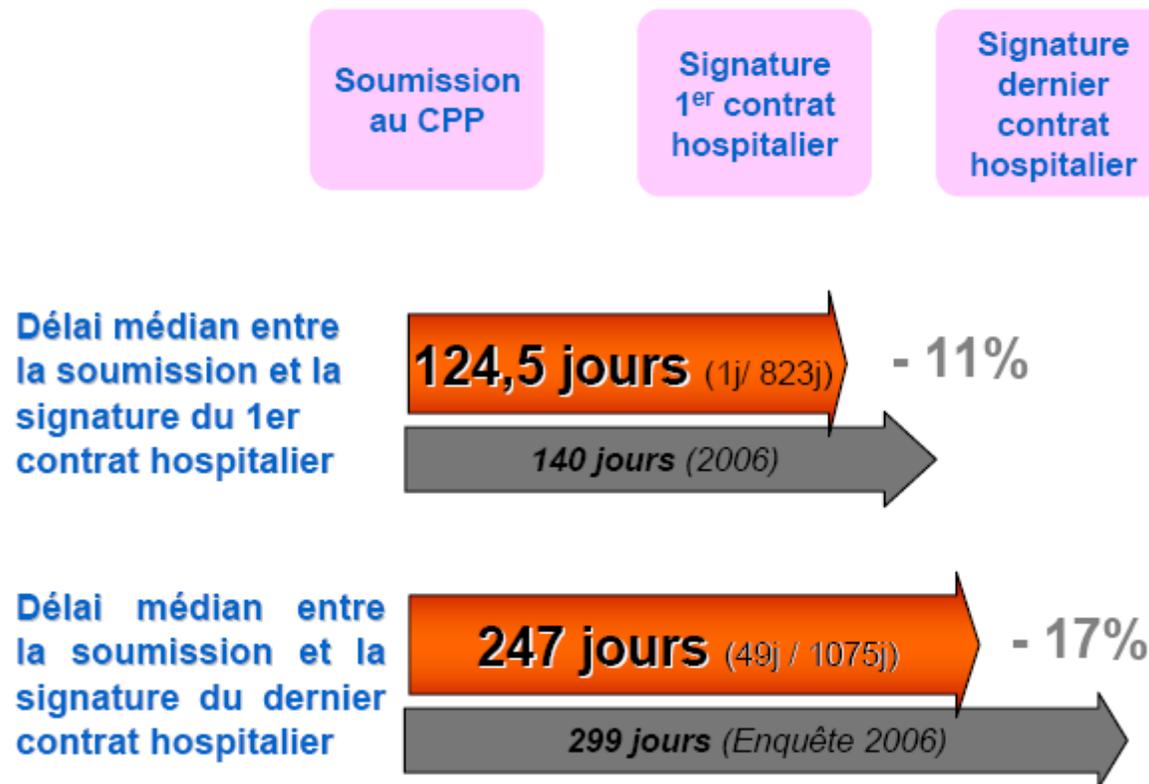
Sud méditerranée :

5 CPPs

Marseille (2), Nime,
Montpellier, Nice

Les partenaires

➤ Signature des contrats hospitaliers



Enquête du LEEM, 2008

Les partenaires

- **INCa**
 - Rôles multiples
 - Axes prioritaires de recherche clinique (GRC)
 - Poumon / ORL
 - Information (registre essais cliniques)
 - Financement
 - PHRC cancer
 - Autres appels d'offre

Les partenaires

- **Groupes coopératifs**
 - Développement régional (70')
 - Regroupements (taille critique)
 - Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC)
 - Intergroupe Français de Cancérologie Thoracique (IFCT)
 - Structures opérationnelles de recherche clinique
 - Leaders scientifiques

Les partenaires

- **Industriels (LEEM)**
 - **Essais propres** (avant AMM)
 - **Soutien** aux essais académiques
 - **CeNGEPS**
 - GIP (Hôpitaux, INSERM, LEEM)
 - 2007 (4 ans)
 - 9.8 millions € (taxe sur le médicament)
 - Personnel de recherche (150 TEC)

Les sources de financement

- **PHRC** (18 M€ - 2009 / 52 dossiers)
- **STIC** (1.6M€ - 2009 / 11 dossiers)
- **Autres appels d'offre**
 - Académiques
 - Associatifs
 - Privés

La France et la Recherche Clinique



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Oncologie Thoracique – Pôle Thorax & EA3279

Marseille - France



FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MARSEILLE

UNIVERSITÉ DE LA MÉDITERRANÉE
AIX-MARSEILLE II

La France et la Recherche Clinique

- Abbott
- Amgen
- Astra Zeneca
- BMS
- Boehringer Ingelheim
- GSK
- Ipsen
- Lilly
- MSD
- Novartis
- Pfizer
- Pierre Fabre
- Roche
- Servier
- Sanofi Aventis
- Sanofi Pasteur
- Sanofi Pasteur MSD
- Schering Plough
- Wyeth

19 laboratoires

62% parts de marché

396 études

26 392 patients

Enquête du LEEM, 2008

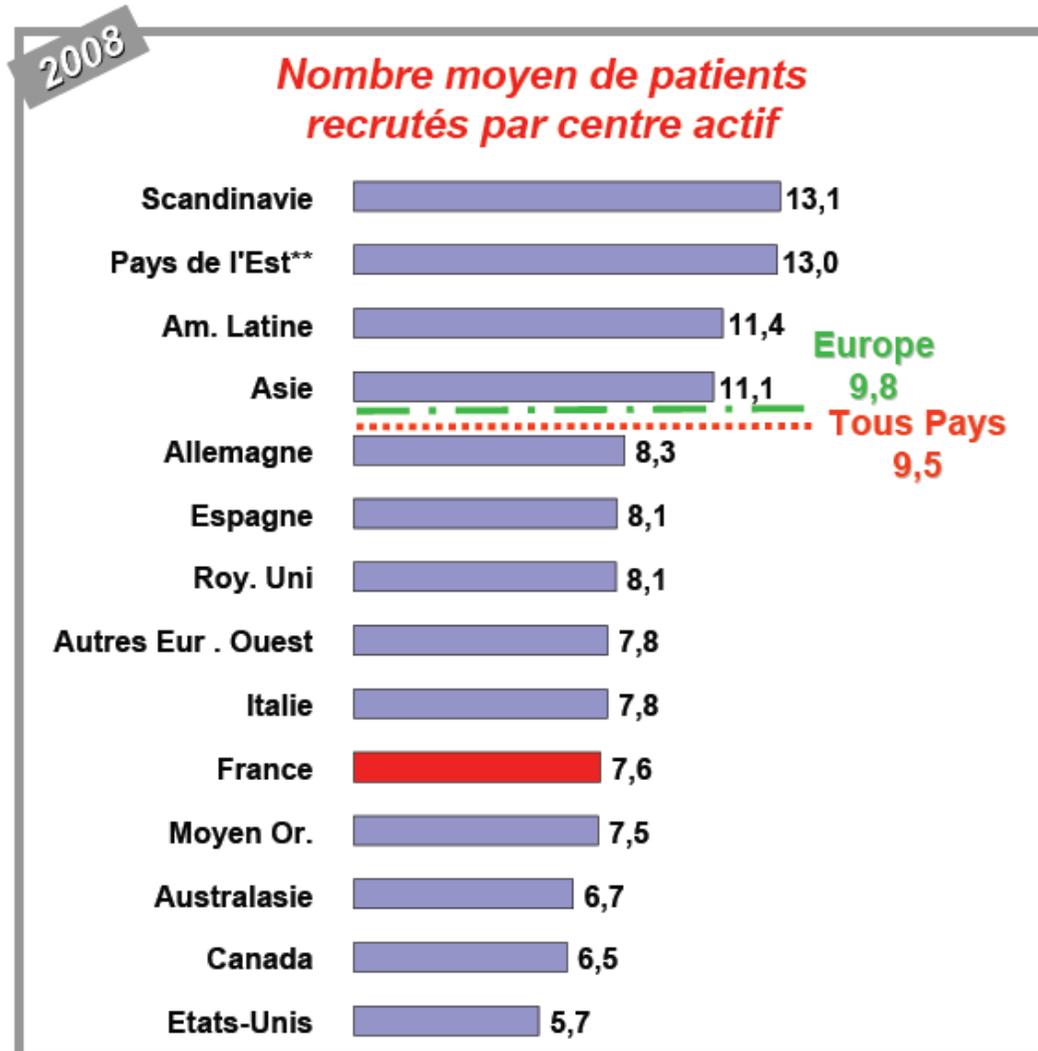


La France et la Recherche Clinique

| | Nbr de Patients | Ratio Patients /1 Mo hab | % Total Patients | Rappel Enquête 2006 |
|-------------------|-----------------|--------------------------|------------------|---|
| Pays de l'Est** | 56 764 | 178 | 18% |  15% |
| Etats-Unis | 40 433 | 133 | 13% |  17% |
| Aut. Eur . Ouest* | 28 099 | 391 | 9% | |
| France | 24 343 | 400 | 8% |  8% |
| Allemagne | 23 904 | 285 | 8% | |
| Am. Latine | 23 341 | 46 | 8% | |
| Asie | 22 658 | - | 7% |  4% |
| Scandinavie | 20 599 | 833 | 7% | |
| Roy. Uni | 16 873 | 277 | 5% |  3% |
| Canada | 14 695 | 443 | 5% | |
| Italie | 14 644 | 252 | 5% | |
| Espagne | 12 475 | 308 | 4% | |
| Australasie | 9 653 | 141 | 3% | |
| Moyen Or. | 4 354 | - | 1% | |
| Europe | 197 701 | 274 | 63% | |

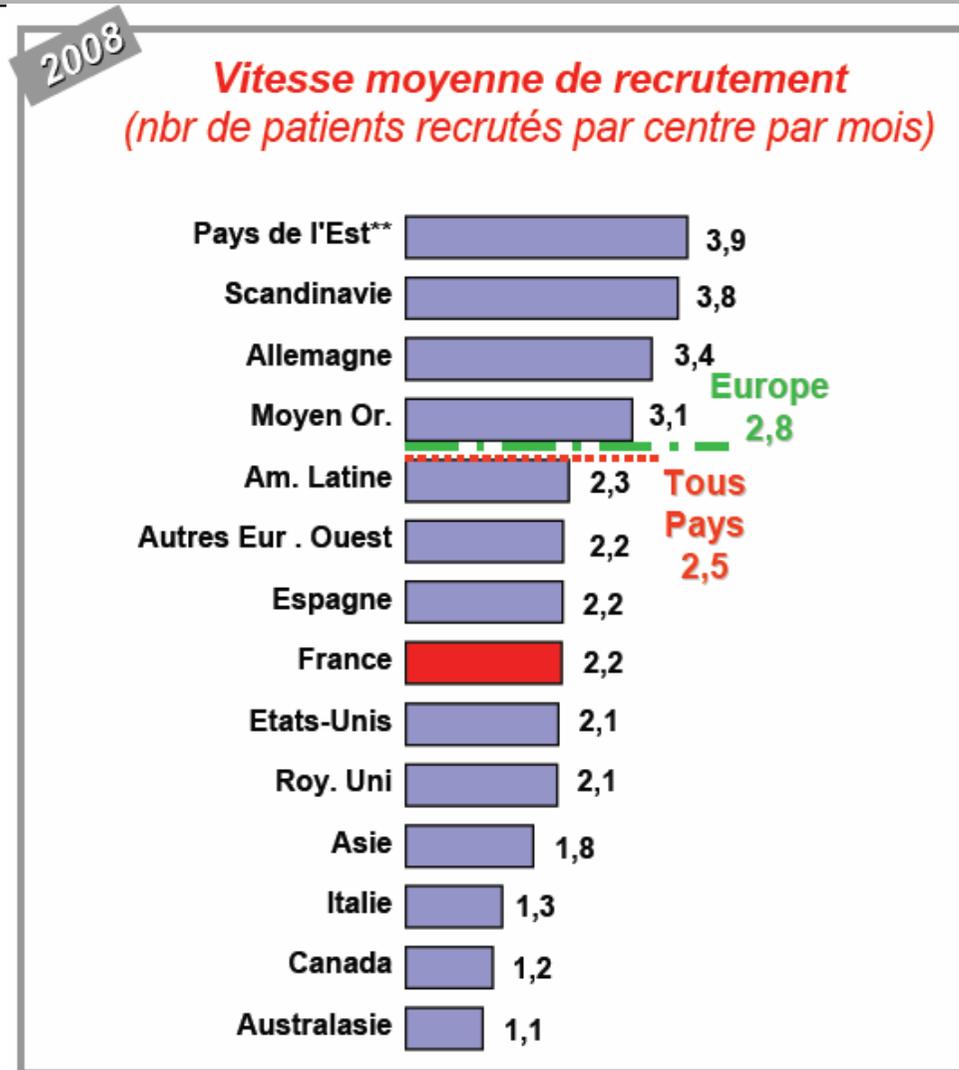
Enquête du LEEM, 2008

La France et la Recherche Clinique



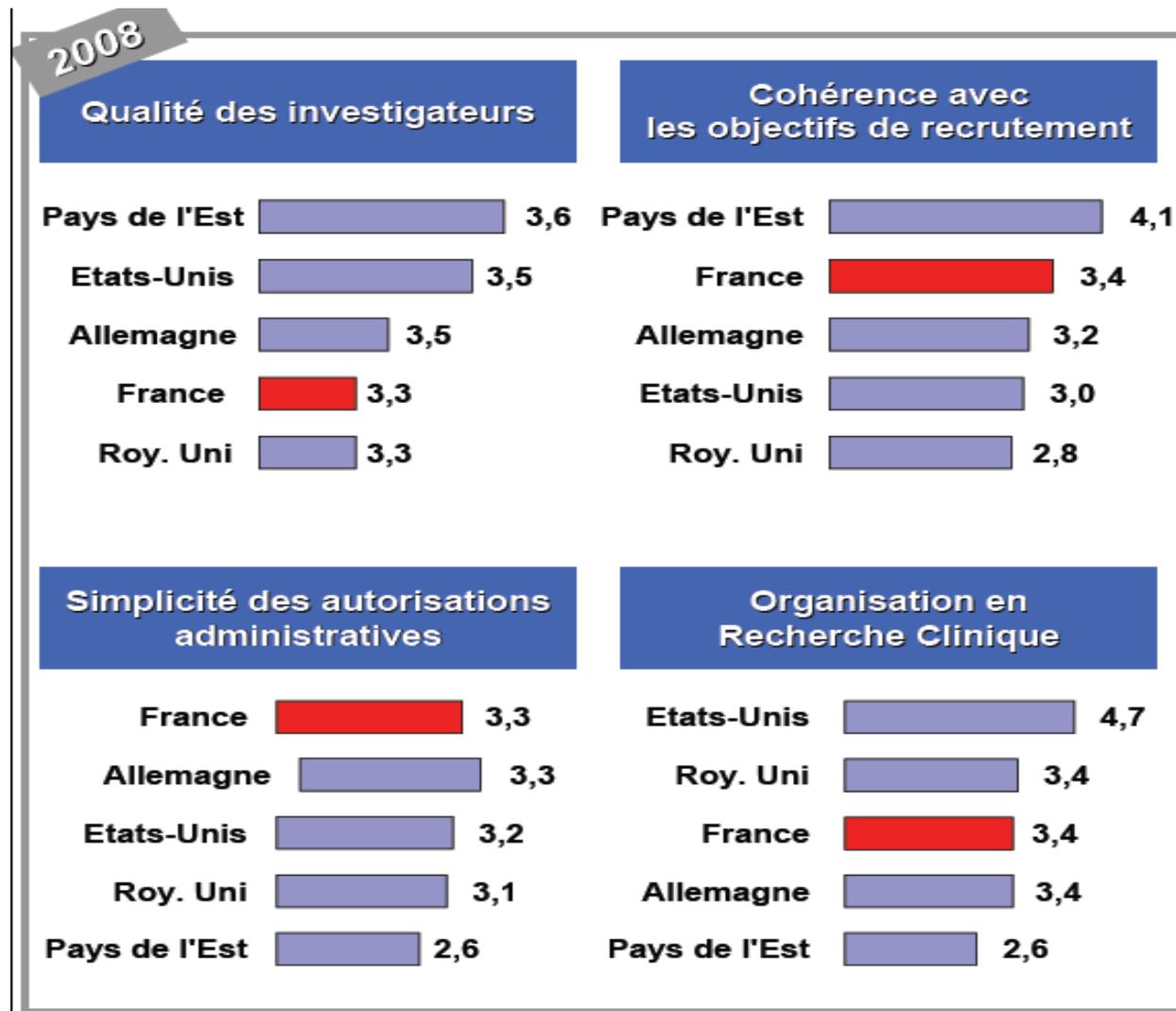
Enquête du LEEM, 2008

La France et la Recherche Clinique



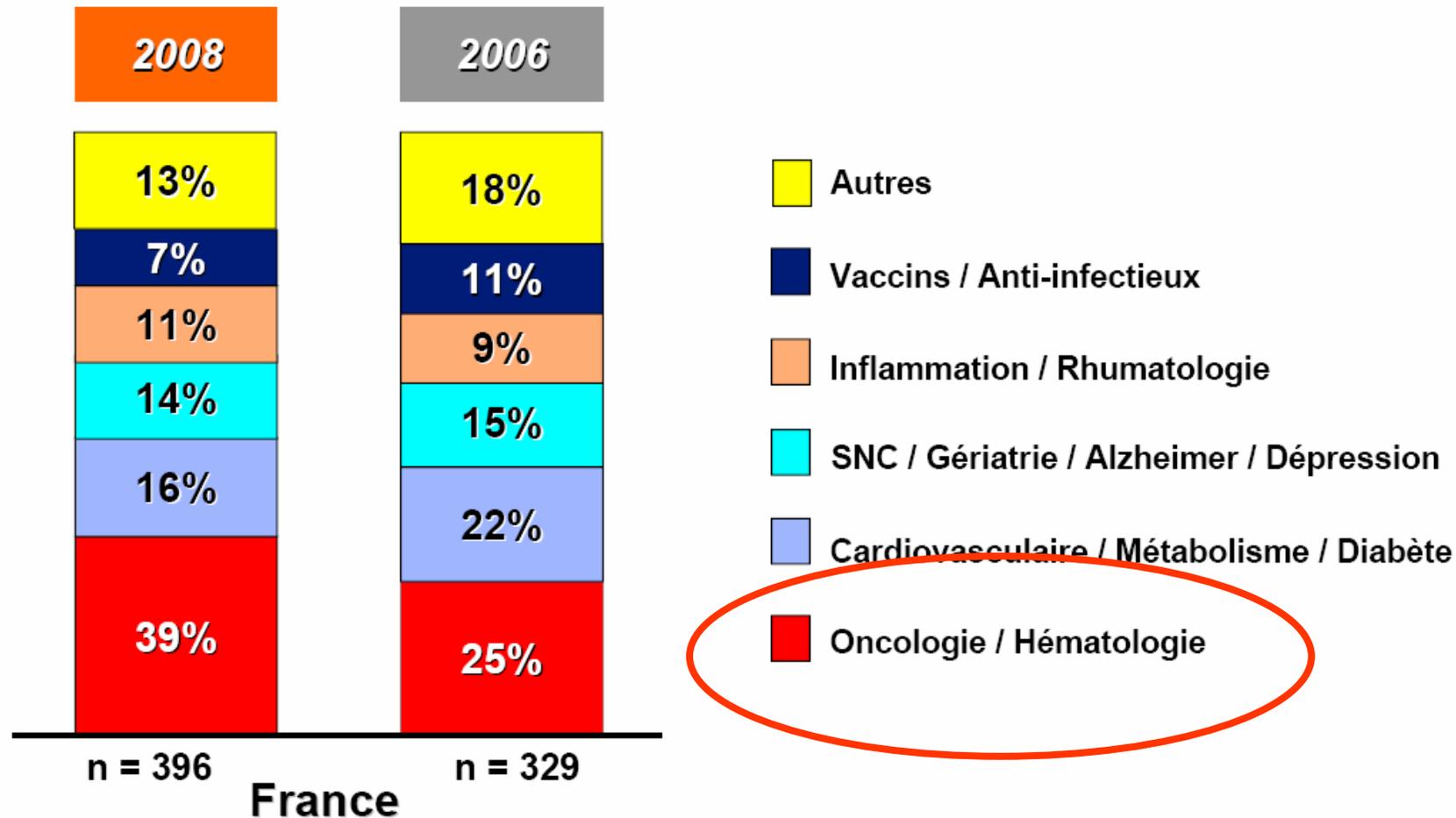
Enquête du LEEM, 2008

La France et la Recherche Clinique



Enquête du LEEM, 2008

La France et la Recherche Clinique

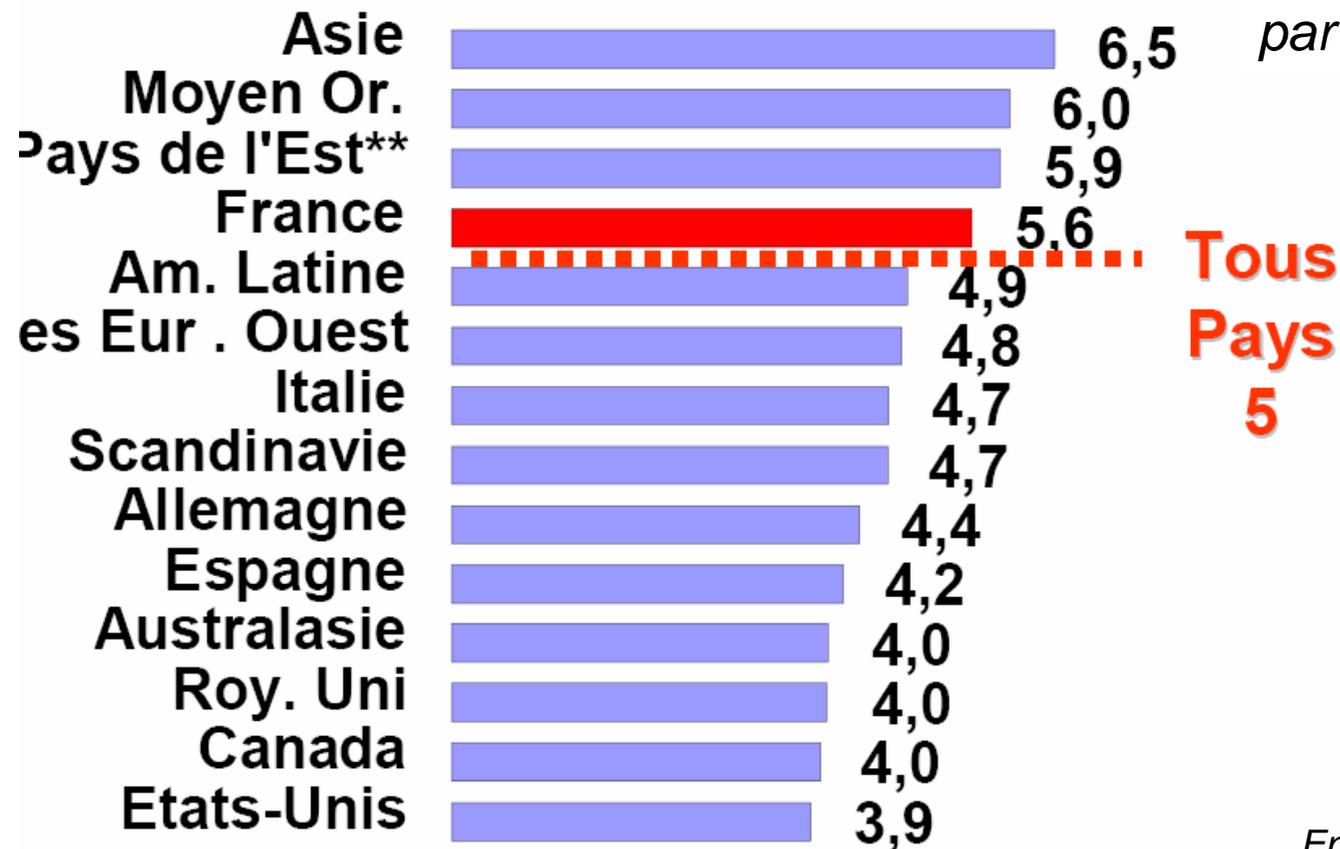


Enquête du LEEM, 2008

La France et la Recherche Clinique

Oncologie / Hématologie

Nbre moyen de patients recrutés par centre



Enquête du LEEM, 2008

La France et la Recherche Clinique

- **Essais académiques ?????**
- **MIGAC / MERRI**
- Logiciel **SIGREC** (80 centres)
 - Essais académiques (mais pas les gpes coopératifs !)
 - Essais industriels ? (décret ?)

Les essais en cours



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Oncologie Thoracique – Pôle Thorax & EA3279

Marseille - France



FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MARSEILLE

UNIVERSITÉ DE LA MÉDITERRANÉE
AIX-MARSEILLE II

Les essais – Stades précoces

| Cancers bronchiques non à petites cellules – Stades précoces | | |
|--|----------------------------|--|
| Stade I R0 | IFCT0703 | Pazopanib vs placebo |
| Stades II-III A non épidermoïdes | IFCT0801 (TASTE) | Traitement individualisé sur la biologie vs chimiothérapie |
| Stades III AN2 | IGR (LungART) | RT thoracique adjuvante vs observation |
| Stades II-III épidermoïdes | IFCT09xx (en construction) | Chimiothérapie plus CP751 vs chimiothérapie |
| Tous stades opérés | IFCT0302 (Surveillance) | Standard vs intensive |
| Tous stades, en rechute | IFCT0702 | Platine-docetaxel vs docetaxel |

Les essais – Stades locorégionaux

| Cancers bronchiques non à petites cellules – Stades loco-régionaux (IIIA-IIIB) | | |
|---|----------|-------------------------------------|
| Stades IIIA-IIIB | GFPC0803 | Chimio-radiothérapie plus cetuximab |
| Stades IIIA-IIIB | IFCT0803 | Chimio-radiothérapie plus cetuximab |
| Stades IIIA-IIIB sujets âgés | GFPC0806 | Chimio-radiothérapie |

Les essais – Stades métastatiques

| Cancers bronchiques non à petites cellules – Stades métastatiques (IIIB-IV) | | |
|---|---------------|---|
| 1 ^{ère} ligne | GFPC-IFCT0502 | Maintenance |
| <i>Une réflexion est en cours dans les deux groupes pour le ou les futurs essais de 1^{ère} ligne dans cette indication (cf. interventions cours du GOLF)</i> | | |
| 1 ^{ère} ligne bronchioloalvéolaires | C. IFCT0504 | Chimiothérapie vs erlotinib |
| 1 ^{ère} ligne neuroendocrines | C. GFPC0302 | CDDP/Etoposide |
| 1 ^{ère} ligne sujets âgés | IFCT0501 | Bithérapie vs monothérapie |
| 1 ^{ère} ligne sujets âgés | GFPC0505 | Chimiothérapie/EGFR-TKI vs EGFR-TKI/chimiothérapie |
| 1 ^{ère} ligne sujets âgés | GFPC0802 | Traitement selon EGS vs critères classiques (PS, âge) |

Les essais – CPC & Mésothéliome

| Cancers bronchiques à petites cellules – Stades localisés | | |
|---|----------------------|---|
| 1 ^{ère} ligne | GFPC – CONVERT | RT bifractionnée |
| Cancers bronchiques à petites cellules – Stades disséminés | | |
| 1 ^{ère} ligne | IFCT0802 | Chimiothérapie plus bevacizumab vs chimiothérapie |
| 2 ^{ème} ligne | GFPC0501 | Chimiothérapie orale vs IV |
| Mésothéliomes | | |
| 1 ^{ère} ligne | GFPC-IFCT0701 (MAPS) | Chimiothérapie plus bevacizumab vs chimiothérapie |

Les essais – Autres

Autres axes de recherche / réflexions en cours

Soins de support

Aspects médico-économiques

Tumeurs thymiques

Les essais industriels

- La majorité des laboratoires
- # 150 études activées
- Phases III

| | 2006 | 2008 |
|---------------------------------------|-------------|-------------|
| <i>Etudes non proposées en France</i> | 30 % | 56 % |
| <i>Etudes impliquant la France</i> | | |
| - Laboratoires français | 92 % | 40 % |
| - Laboratoires européens | 52 % | 44 % |
| - Laboratoires américains | 48 % | 26 % |

Essais en cours - registres

- **Sites des groupes coopératifs**
 - GFPC: www.g-f-p-c.org
 - IFCT: www.ifct.fr
- **Site de l'INCa**
 - Registre des essais www.e-cancer.fr
- **Site du CeNGEPS**
 - Registre des essais www.cengeps.fr
- **Sites internationaux**
 - EUDRACT www.eudract.emea.europa.eu
 - NCI www.clinicaltrials.gov

Exemple: clinicaltrials.gov

Search of: cancer | Assistance Publique Hôpitaux de Marseille [Lead] - List Results - ClinicalTrials.gov - Microsoft Internet Explorer

Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cancer&recr=&slit=&stype=&cond=&intr=&outc=&lead=Assistance+Publique+H%C3%B4pitaux+de+Marseille&spons=&id=&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&locn>

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Home Search Study Topics Glossary

List Results Refine Search Results by Topic Results on Map Search Details

Found 5 studies with search of: cancer | Assistance Publique Hôpitaux de Marseille [Lead]

[Hide studies that are not seeking new volunteers.](#) [Display Options](#)

| Rank | Status | Study |
|------|------------------------|--|
| 1 | Recruiting | Evaluation of Initial High Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) Viral Load as Predictive Marker for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1 (CIN1) Persistence Condition: Cervical Intraepithelial Neoplasia Intervention: Procedure: A cervico-vaginal cervical smear |
| 2 | Recruiting | Feasibility of 123I-IBZM Scintigraphy (a D2 Agonist) in Patients With Pheochromocytoma (PHEO) and/or Paraganglioma (PGL) : Study Pilot Condition: Chromaffin-Tissue Derived Tumors Intervention: Other: Scintigraphy in 123I-IBZM |
| 3 | Recruiting | Adult Intracranial Ependymoma Condition: Intracranial Ependymoma Intervention: Other: tumoral sample |
| 4 | Active, not recruiting | Exploratory Study of Natural Killer Cells in Human Skin Conditions: Atopic Dermatitis; Contact Dermatitis; Psoriasis; Lichen Planus; Graft Versus Host Disease; Melanoma Interventions: Other: Biopsy and sample of blood; Other: Biopsy and sample of blood |
| 5 | Recruiting | Constitution of a Standardized Neural Imaging Database in Healthy Subjects Condition: Healthy Intervention: Procedure: SPET, PET and MRI |

Save this search by bookmarking this page.
When you use your bookmark, the search will be performed again on the most recent collection of studies.

[RSS Feed for studies found by your search that were received in the last 14 days](#)

[Download Options](#)

Contact Help Desk
[Lister Hill National Center for Biomedical Communications](#); [U.S. National Library of Medicine](#)
[U.S. National Institutes of Health](#); [U.S. Department of Health & Human Services](#)
[USA.gov](#); [Copyright](#); [Privacy](#); [Accessibility](#); [Freedom of Information Act](#)

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH NLM

Participer à la recherche clinique

je participe
tu participes
il participe
nous participons
vous participerez
ils profitent



Participer à la recherche clinique

- **Se former**

- DIU Formation des Investigateurs aux Essais Cliniques (FIEC)
 - Marseille, Bordeaux, Nantes, Lyon, Strasbourg, Paris
 - Cours, séminaire national, stage
- www.univmed.fr
- Formation au BPC (réunions investigateurs / mise en place)

Participer à la recherche clinique

- **Sélectionner les essais d'intérêt**
 - Sites des groupes coopératifs
 - GFPC: www.g-f-p-c.org
 - IFCT: www.ifct.fr
 - Site de l'INCa
 - Registre des essais www.e-cancer.fr
 - Site du CeNGEPS
 - Registre des essais www.cengeps.fr
 - Sites internationaux
 - EUDRACT www.eudract.emea.europa.eu
 - NCI www.clinicaltrials.gov

Participer à la recherche clinique

- **S'inscrire (groupes coopératifs)**
 - **GFPC**
 - Lettre + CV adressés au président (pierre.fournel@icloire.fr)
 - Cotisation annuelle 10€
 - Réunions (essais, FMC, ARC) / AG annuelle
 - **IFCT**
 - Lettre + CV adressés au président (webmestre@ifct.fr)
 - Cotisation annuelle 35€
 - Réunions (ARC, Gpes travail) / AG annuelle

Participer à la recherche clinique

- **Inclure !**
 - Situations cliniques les plus fréquentes
 - Etre convaincu par l'intérêt de la question posée
 - Respect du protocole
 - Rigueur dans le remplissage des CRF (TEC, ARC)

Efforts vers les malades

RECHERCHE

Les essais cliniques en cancérologie : les réponses à vos questions

PARTICIPER À UN ESSAI CLINIQUE EST UTILE POUR FAIRE PROGRESSER LA RECHERCHE ?

PARTICIPER À UN ESSAI CLINIQUE DONNE-T-IL PLUS DE CHANCES D'AVOIR LE MEILLEUR TRAITEMENT ?

QUELS SONT LES RISQUES ET LES BÉNÉFICES À PARTICIPER À UN ESSAI CLINIQUE ?

Dix questions... sur les essais cliniques

1. Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Un essai clinique est une méthode scientifique utilisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un médicament, d'un traitement ou d'un dispositif médical.



2. Pourquoi fait-on des essais cliniques ?

Les essais cliniques permettent d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement avant qu'il ne soit utilisé à grande échelle. Ils permettent également de découvrir de nouveaux traitements et de mieux comprendre les maladies.



3. Comment décide-t-on d'y procéder ?

La décision de mener un essai clinique est prise par un comité d'éthique indépendant, qui évalue les bénéfices potentiels et les risques pour les participants. Le processus est strictement réglementé par la loi et les autorités de santé.



4. Comment se déroulent les essais cliniques ?

Les essais cliniques se déroulent en plusieurs phases, de la phase 1 à la phase 3. Chaque phase a des objectifs spécifiques et implique un nombre croissant de participants.



5. Où se déroulent les essais cliniques ?

Les essais cliniques peuvent se dérouler dans des hôpitaux, des centres de recherche ou des cabinets médicaux. Ils sont souvent financés par des entreprises pharmaceutiques ou des organismes de recherche.

6. Comment les essais sont-ils encadrés ?

Les essais cliniques sont strictement encadrés par la loi et les autorités de santé. Ils doivent respecter des normes strictes de qualité et de sécurité pour protéger les participants.



9. Quels sont les risques inhérents ?

Les essais cliniques comportent des risques inhérents, tels que des effets secondaires ou des complications. Cependant, les bénéfices potentiels sont évalués et les participants sont informés de ces risques avant de donner leur consentement.

7. Qui participe à des essais cliniques ?

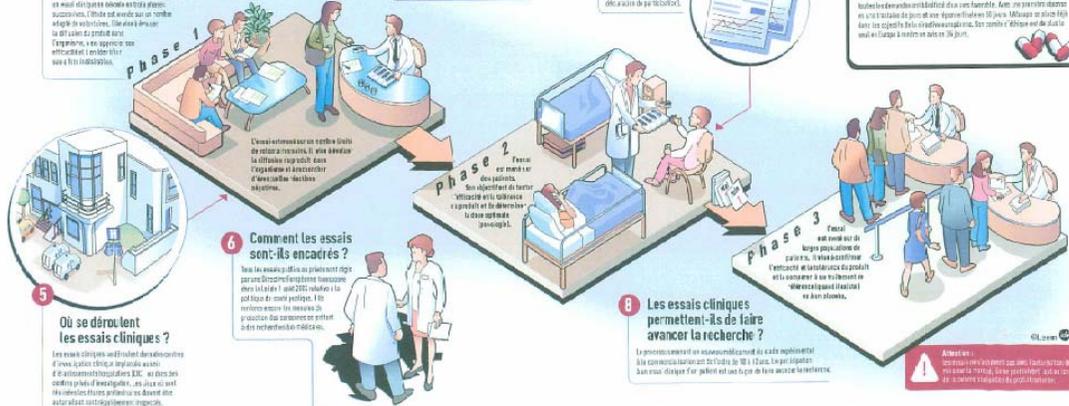
Les participants à des essais cliniques sont des volontaires sains ou des patients atteints d'une maladie. Ils sont recrutés à travers des plateformes en ligne, des affiches ou des recommandations de médecins.

10. Faut-il encourager les essais cliniques ?

600 à 800 000 patients sont inclus chaque année dans des essais cliniques. Cela contribue à l'avancement de la médecine et à la découverte de nouveaux traitements.



Augmenter le nombre d'essais cliniques est un enjeu majeur pour accélérer le développement de nouveaux médicaments et améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies graves.

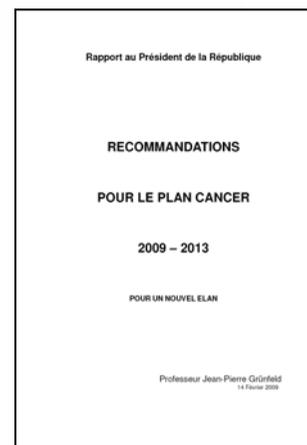


Efforts vers les malades

Recommandation : Informer activement les patients des possibilités d'inclusion ou de participation à des études ou essais en développant des systèmes d'information sur les essais cliniques en cours.

Le registre des essais cliniques en cancérologie disponible sur le site de l'INCa présente les études développées en France par les institutionnels et les industriels dans les domaines de recherche clinique ou thérapeutique. Il contient aujourd'hui plus de 600 études référencées sur le territoire (66% sont des études de promotion académique) avec pour chacune d'entre elles, toutes les informations relatives aux sites incluant les malades et les critères d'éligibilité pour participer à ces études. Toutes les études dans le domaine du cancer pourraient être mises à disposition du public par l'envoi systématique d'un synopsis à l'INCa.

Par ailleurs, chaque malade devrait pouvoir demander à recevoir de manière confidentielle et sous la forme d'un service électronique individualisé par pathologie, la liste des études référencées dans le registre des essais en cancérologie.



Conclusions

- **Organisation rigoureuse**
 - Imposée par les enjeux (éthique, scientifique, industriels)
 - Améliorée par le décret de 2006
- **Oncologie Thoracique: recherche clinique dynamique**
 - Essais réalisables partout et par tous
 - Participez !

La SPLF et le GOLF ...

- Assemblée Générale du GOLF, ce **mercredi 09 à 15h45** (membres)
- Adhérer au GOLF: **f.duguet@splf.org**
- Cours du GOLF 2010, **Caen**
- Cours du GOLF 2011, **Marseille**
- **www.splf.org** (groupes de travail/GOLF)