

DÉCEMBRE 2013

Registre des essais cliniques en cancérologie

BILAN 2007-2012

COLLECTION

Bilans d'activité & d'évaluations

ANALYSE DE L'OFFRE D'ESSAIS
CLINIQUES EN FRANCE EN TERMES
DE PATHOLOGIES CANCÉREUSES,
DE TYPE D'ESSAIS PROPOSÉS
ET DE SITES D'INVESTIGATION

RÉDACTEURS DU DOCUMENT :

- Iris Pauporté, Pôle Recherche et Innovation, Département de Recherche Clinique
- Nadia Bachouche, Pôle Recherche et Innovation, Département de Recherche Clinique

FAITS MARQUANTS

DATES CLÉS

- **Novembre 2005** : lancement du registre des essais cliniques français en cancérologie (RECF) auprès des promoteurs académiques et industriels
- **Juillet 2006** : ouverture du RECF aux professionnels sur extranet en phase test
- **Avril 2007** : ouverture du RECF au public sur le site www.e-cancer.fr
- **Juillet 2008** : affichage d'essais industriels par traduction des informations publiques sur les sites internationaux
- **Novembre 2009** : convention ANSM-INCa pour transfert automatique des données du répertoire national des essais cliniques
- **Janvier 2011** : mise en place d'un flux RSS pour les mises à jour du RECF
- **Janvier 2012** : mise en place du nouveau moteur de recherche comprenant la géolocalisation des sites investigateurs ; mise en ligne du lien du registre sur le site de la CNAM

CHIFFRES CLÉS

- Près de 1 500 essais enregistrés
- Plus de 800 sites investigateurs uniques affichés
- Près de 200 promoteurs d'essais cliniques enregistrés
- 1^{re} page fréquentée du site www.e-cancer.fr

PUBLICATIONS

- *Pauporté I, Manach E, Bachouche B, Duperrey M, Hommais A.*
Fréquentation du registre français des essais cliniques en cancérologie et information recherchée par les patients et proches. *Oncologie* 2011;13:305-10.
- *Pauporté I, Manach E, Duperray M, Thammavong N, Bachouche N, Hommais A.*
Patients' willingness to be informed on cancer clinical trials. *ASCO 2010 annual meeting*; abstr 6100.
- *Pauporté I, Manach E, Bachouche N, Hommais A, Détry S, Legrand-Lane C, Barbare JC.*
Comment améliorer l'information des patients et des professionnels sur la recherche clinique : le registre français des essais cliniques en cancérologie. *Bull Cancer* 2008;95(12):1227-32.
- *Manach E, Pauporté I, Bachouche N, Détry S, Legrand-Lane C, Barbare JC.*
How to improve patients and investigators' information on clinical trials: the example of French registry for clinical trials in oncology. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl; abstr 17555). *ASCO 2008 annual meeting*.
- *Manach E, Bachouche N, Legrand-Lane C, Pauporté I, Barbare JC.*
Registre national des essais cliniques en cancérologie. 1^{re} Conférence francophone d'épidémiologie clinique, Bordeaux, 10-11 mai 2007 (poster).

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| FAITS MARQUANTS | 2 |
| Dates clés | 2 |
| Chiffres clés | 2 |
| Publications | 2 |
| INTRODUCTION | 5 |
| MÉTHODOLOGIE | 6 |
| Traitement et affichage des données des essais reçus | 6 |
| Critères d'éligibilité | 6 |
| Architecture | 6 |
| Collecte de données | 6 |
| Traitement de données | 7 |
| Affichage de données | 8 |
| Évolution vers un nouvel outil de recherche multicritères | 8 |
| Traitement des données contenues dans le registre | 8 |
| Données exploitées pour ce rapport | 8 |
| Publication des essais | 10 |
| Données relatives aux inclusions dans les essais cliniques | 10 |
| Données relatives à la fréquentation du site | 10 |
| ANALYSE DE DONNÉES | 11 |
| Adhésion des promoteurs | 11 |
| Partenariat avec l'ANSM | 11 |
| Évolution du nombre d'essais affichés | 12 |
| Typologie des essais enregistrés | 14 |
| Représentativité des promoteurs dans le registre | 14 |
| Descriptif des essais par phase d'investigation | 15 |
| Descriptif global des essais et par type d'intervention | 16 |
| Financement des essais académiques | 16 |

| | |
|--|----|
| OBJECTIFS DU PLAN CANCER ET OFFRE D'ESSAIS CLINIQUES | 18 |
| Une augmentation significative des inclusions | 18 |
| Atteinte des objectifs d'inclusion | 20 |
| Situations cliniques et offre d'essais | 20 |
| Établissements de soins et offre d'essais | 23 |
| Fréquentation du registre et satisfaction patients | 26 |
| DISCUSSION ET PERSPECTIVES | 29 |
| REMERCIEMENTS | 31 |

INTRODUCTION

L'Institut national du cancer (INCa) a, entre autres, une mission d'information des professionnels et des publics. À cette fin, il a mis en place plusieurs sources d'information telles que le site Internet www.e-cancer.fr et une ligne téléphonique d'information, Cancer Info Service (CIS). Depuis sa création en 2005, l'Institut a porté le projet d'un registre d'essais cliniques français (RECF) en cancérologie répondant à la fois à l'objectif d'information des publics et praticiens ainsi qu'aux impératifs de transparence et de publication des essais cliniques en cours. Ce registre a été ouvert au public en avril 2007.

La transparence de la recherche clinique s'impose d'abord comme une exigence éthique mais aussi de publication. Éthiquement, cela évite les multiplications de recherches tenant à répondre à la même question scientifique en évitant d'exposer inutilement les sujets à des recherches redondantes. Les parties impliquées dans cette recherche - investigateurs et patients - sont de plus en plus en demande d'une information fiable et publique sur tous les protocoles d'études en cours et leurs sites d'investigations. En cancérologie, cette exigence a été transcrite dans les mesures 39 du Plan cancer 2003-2007 et actions 4.4 du Plan cancer 2009-2013.

L'objectif principal de la mise en place du registre est de garantir aux patients et aux professionnels de santé une information optimale, à jour et de qualité, accessible sur le site Internet de l'INCa, concernant l'ensemble des essais cliniques en cancérologie en cours en France. La facilité d'accès et de lecture par le patient a été un souci constant lors de la mise en place de ce programme. La logique de conception du registre a été de répondre en priorité (premiers écrans) aux demandes du grand public et ensuite à ceux des professionnels de santé (écrans en deuxième ou troisième clic).

Un deuxième objectif poursuivi était d'établir, en concertation avec l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), un circuit unique de transmission et de standardisation des informations administratives et scientifiques déclarées et actualisées par les promoteurs. Une collaboration étroite a également été établie depuis 2005 entre ce registre et le PDQ® (*Physician Data Query*) du NCI-USA afin de conférer aux essais cliniques français la lisibilité internationale requise par de nombreuses revues scientifiques.

Outre la transparence, l'autre principe fondateur du registre est l'exhaustivité, et tout essai clinique, à promotion académique ou industrielle, a vocation à être répertorié. À cette fin, il est régulièrement mis à jour et enrichi de nouveaux essais en échangeant avec les promoteurs d'essais et l'ensemble des acteurs de la recherche clinique en cancérologie.

Ce document a pour premier objectif d'analyser, à travers les informations recueillies pendant ces sept années, l'offre d'essais cliniques en France aussi bien en termes de pathologies cancéreuses, de populations concernées qu'en termes de sites d'investigations. L'offre d'inclusion dans les essais cliniques et la question du rythme d'inclusions dans les essais par rapport aux estimations initiales est également abordée dans ce document.

Ce rapport est destiné aux médecins chercheurs et équipes de recherche, aux décideurs et aux financeurs, aux comités de protection de personnes ainsi qu'à tout public intéressé par la recherche clinique.

MÉTHODOLOGIE

TRAITEMENT ET AFFICHAGE DES DONNÉES DES ESSAIS REÇUS

Critères d'éligibilité

Seuls sont enregistrés les essais cliniques en cancérologie, classés en recherche biomédicale, conduits en conformité avec la loi Huriet (n° 88-1138) du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale et modifiée par la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004 et ses décrets d'application, ayant au moins un site d'investigations ouvert en France.

Architecture

La création de l'architecture du registre a été faite en prenant en compte deux facteurs : i) facilité de lecture pour les patients ; ii) conformité avec les recommandations du ICMJE (*International Consensus of Medical Journal Editors*, www.icmje.org ; Figure 1). Un formulaire de collecte de données a été créé afin d'obtenir toutes les informations sur les items retenus dans cette architecture.

**FIGURE 1 : CONFORMITÉ AUX EXIGENCES
DE L'ICMJE**

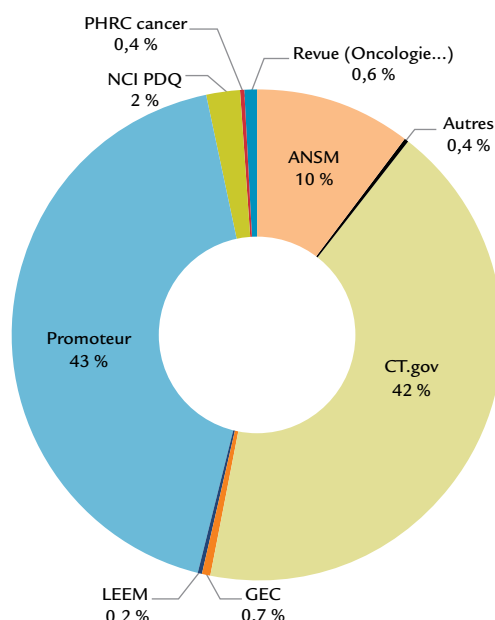
| Exigences ICMJE | RECF* |
|--|-------|
| ● Accessible gratuitement par le public | + |
| ● Ouvert à tous les promoteurs | + |
| ● Géré par une organisation non lucrative | + |
| ● Procédure assurant la validité des données lors de l'enregistrement | + |
| ● N° unique d'identifiant pour chaque essai | + |
| ● Intervention et comparateur | + |
| ● Hypothèse de l'étude | - |
| ● Objectifs principaux et secondaires | + |
| ● Critères d'éligibilité | + |
| ● Dates principales de l'essai (date d'enregistrement, date de début, date de fin) | + |
| ● Nombre de sujets nécessaires | + |
| ● Source de financement | + |
| ● Coordonnées de l'investigateur coordonnateur de l'essai | + |

Collecte de données

La collecte de données a débuté en novembre 2005 et visait l'exhaustivité. Un courrier d'information électronique a été adressé à l'ensemble des promoteurs académiques français (direction de recherche clinique des CH, CHU et CLCC, groupes coopérateurs et sociétés savantes) ainsi qu'à des industriels impliqués dans le domaine de la cancérologie. Le formulaire de collecte de données accompagné de consignes de remplissage y était joint. D'autres sources de collecte de données ont été utilisées (Figure 2) : i) le recensement des essais cliniques par les groupes d'études cliniques (GEC)

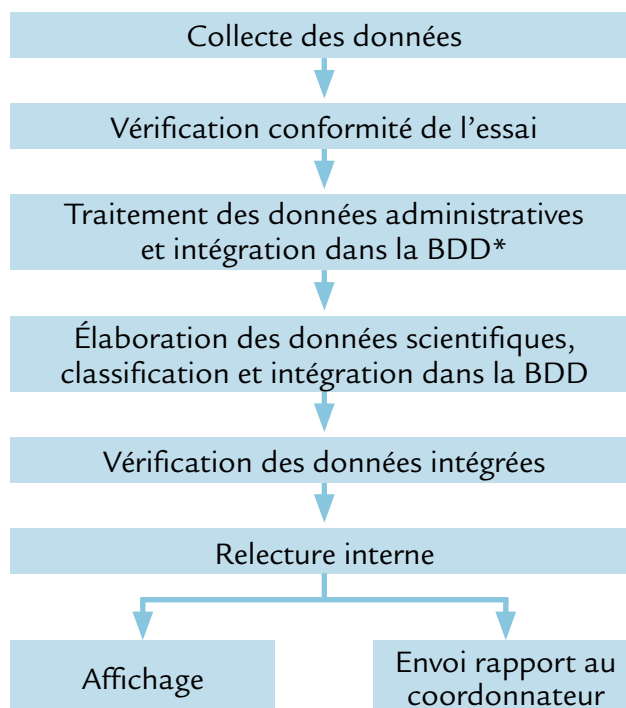
de l'INCa ; ii) les sites web de promoteurs français, groupes coopérateurs français ou internationaux ayant des activités de recherche clinique en France, sociétés savantes, www.clinicaltrials.gov, www.cancer.gov (PDQ®) ; iii) déclaration spontanée par les promoteurs ; iv) transfert informatique par l'ANSM des données publiques (répertoire public des essais cliniques de médicaments, <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-public-des-essais-cliniques-de-medicaments>).

FIGURE 2 : SOURCES DE DONNÉES*



* Première source déclarant l'essai. La procédure de collecte, traitement et affichage des données est décrite dans la Figure 3.

FIGURE 3 : CIRCUIT D'ENREGISTREMENT ET D'AFFICHAGE D'UN ESSAI



* BDD : base de données.

Traitement de données

Seuls les essais académiques ont été traités dans un premier temps ; les essais industriels ont été traités à partir de juillet 2008. Chaque essai comporte deux parties : i) administrative – données saisies sans modification ; ii) scientifique – données nécessitant un travail interne de synthèse et relecture pour les rendre compréhensibles par le grand public. Une étape de relecture/validation par l'investigateur principal a été considérée comme nécessaire pour l'affichage final d'un protocole (voir Figure 3).

Conformément à la législation sur le traitement informatique de données, seules les coordonnées des

investigateurs n'ayant pas exprimé leur refus figurent sur l'interface web.

Affichage de données

L'affichage global (interface web) a été conçu pour être en premier lieu accessible au grand public, les informations scientifiques étant à un deuxième ou troisième niveau d'accès. L'architecture de cet affichage est décrite dans la Figure 4a.

Les protocoles d'essais cliniques ne sont pas affichés dans leur version complète, mais dans une version réduite, conforme à l'architecture des données décrite ci-dessus.

Évolution vers un nouvel outil de recherche multicritères

Afin d'améliorer l'accès et la recherche d'essai cliniques dans le RECF, l'INCa a récemment fait évoluer la page Internet du registre afin d'y intégrer un moteur de recherche multicritères, notamment le critère géographique, qui permet aux utilisateurs de sélectionner de façon plus précise des essais cliniques d'intérêt proches de leur résidence (Figure 4b).

En effet, un module de géolocalisation est intégré à ce moteur de recherche et permet aux utilisateurs de sélectionner des essais cliniques dans un espace géographique donné mais également de calculer un itinéraire vers un site d'investigations clinique.

D'autre part, les utilisateurs qui le désirent peuvent faire le choix de recevoir, de façon automatique, directement sur leur boîte mail, les essais cliniques correspondant à des critères de sélection préalablement choisis, grâce à un module d'inscription à une alerte mail.

Il est également possible de faire ses propres requêtes et extractions de données à partir des informations figurant sur le site. Par exemple, dans le cadre de la collaboration avec les réseaux régionaux de cancérologie, le critère de recherche « région » permet d'iden-

tifier la liste de tous les essais cliniques ouverts dans une région et les inscrire dans les thésaurus d'essais à proposer aux patients lors de réunions de concertation pluridisciplinaire.

**FIGURE 4B : OUTIL DE RECHERCHE
D'ESSAIS CLINIQUES EN LIGNE**
WWW.E-CANCER.FR



The screenshot shows the 'Recherche multi-critères avancée' page. It features a sidebar on the left with a tree view of search categories. The main area contains several filter sections: 'Mots clés', 'Fonction d'organe', 'Organes', 'Provenance', 'Type d'essai', 'Phase', 'Statut de l'essai', 'Groupe d'âge', 'Lieu de recrutement', 'Champ d'essai', 'Lieu d'investigation', 'Région d'investigation', 'Département d'investigation', and 'Établissement d'investigation'. Each filter has a search input field and a 'Rechercher' button. The results section at the bottom shows a list of search results with columns for 'Titre', 'Statut', 'Date de mise à jour', and 'Lieu de recrutement'.

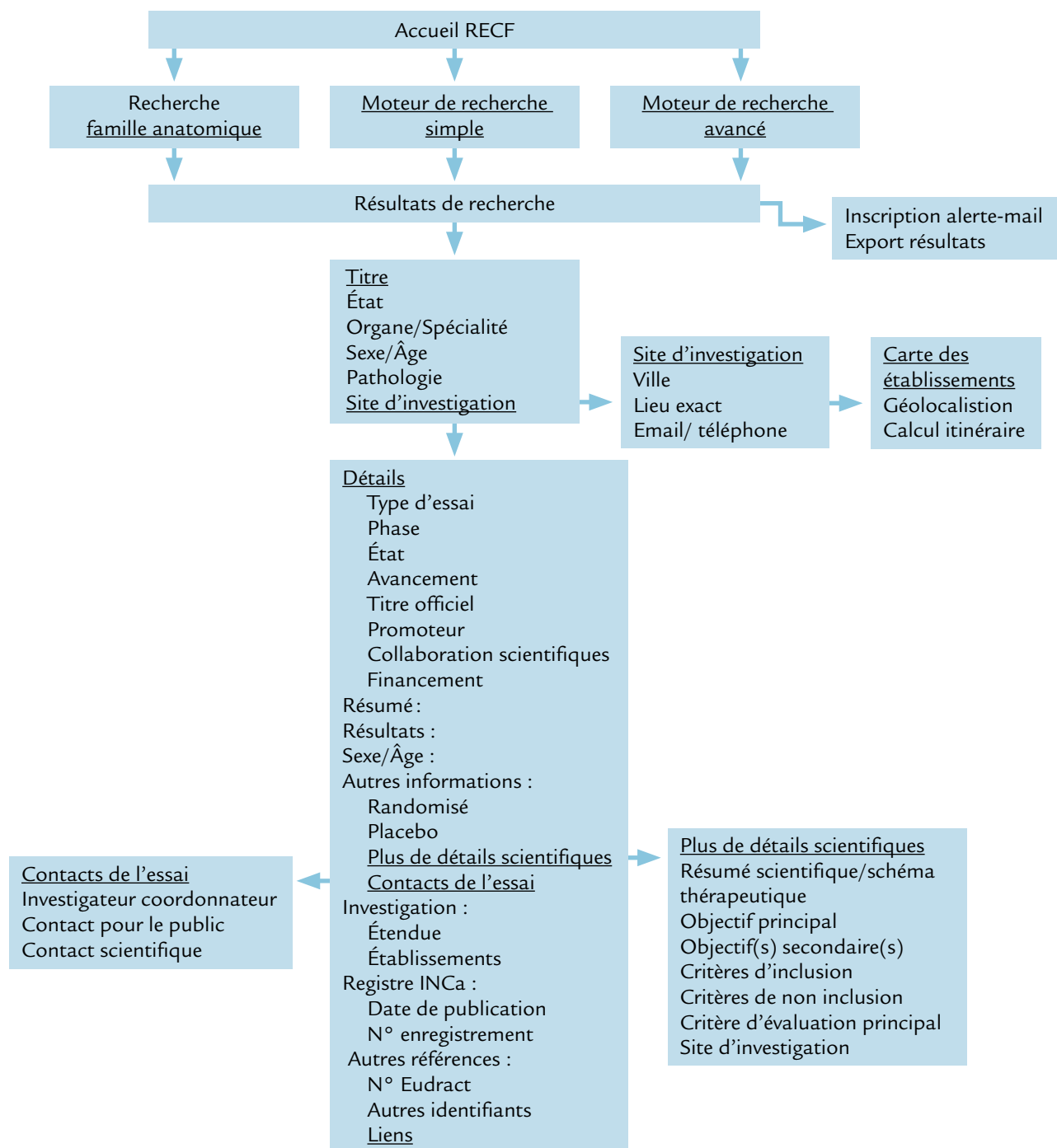
TRAITEMENT DES DONNÉES CONTENUES DANS LE REGISTRE

Données exploitées pour ce rapport

Les données exploitées dans ce rapport sont toutes issues des bases de données de l'INCa :

- RECF état au 31 mars 2012 sauf si précisé par ailleurs dans le texte ;
- Enquêtes nationales sur les activités de recherche clinique.

FIGURE 4A : ARCHITECTURE DE L'INTERFACE WEB



* En souligné, les items permettant d'accéder à un niveau de profondeur supplémentaire.

Publication des essais

Le registre a été ouvert aux professionnels en phase test en juillet 2006. L'ouverture du registre au grand public sur le site www.e-cancer.fr a eu lieu le 15 avril 2007.

Données relatives aux inclusions dans les essais cliniques

Le nombre théorique de patients à inclure ainsi que la période d'inclusion (date d'ouverture réelle et date prévue/réelle de clôture) dans chaque essai sont fournis par le promoteur lors de la déclaration initiale et les mises à jour des données.

L'analyse effectuée dans le paragraphe « Objectifs du Plan cancer et offre d'essais cliniques » prend en compte les essais ouverts pendant l'année 2010 : essais dont la date d'ouverture est antérieure au 31 décembre 2010, essais dont la date de clôture est postérieure au 1^{er} janvier 2010. Pour chaque essai, le nombre de patients à inclure pour l'année 2010 a été estimé par le rapport entre le nombre total d'inclusions divisé par la durée totale réelle de recrutement ou théorique si l'essai toujours en cours, ajusté au regard du pourcentage de données déclarées. La somme des inclusions par essai permet d'estimer le nombre total de patients à recruter théoriquement pour l'année 2010 sans tenir compte du nombre réel de patients potentiellement éligibles dans l'étude.

Données relatives à la fréquentation du site

Les données relatives à la fréquentation du site sont fournies mensuellement par un organisme indépendant et représentent le nombre de pages vues (téléchargées) pour chaque item. Une enquête de satisfaction a été ouverte sous forme de questionnaire sur le site www.e-cancer.fr ; il s'agit donc d'un échantillon composé uniquement de personnes ayant souhaité répondre au questionnaire. Tous les questionnaires complétés par les visiteurs (patients et proches) ont été comptabilisés et traités. Une analyse descriptive des données (fréquences) a été effectuée.

ANALYSE DE DONNÉES

ADHÉSION DES PROMOTEURS

Le projet du registre a été lancé en novembre 2005. À cette époque, l'intérêt des investigateurs et promoteurs pour l'enregistrement des essais cliniques était clairement exprimé ; il convient de rappeler pour mémoire que l'ICMJE exige l'enregistrement pour tous les essais ayant débuté après le 1^{er} juillet 2005. En quelques mois (voir Figure 5), plus de 100 essais cliniques en provenance d'une trentaine de promoteurs différents ont été enregistrés. L'adhésion des promoteurs français à ce projet dépend en grande partie de cette exigence de publication. Un grand nombre d'entre eux, notamment les groupes coopérateurs, avaient déjà commencé ce travail d'information des publics sur leurs essais cliniques en cours par l'intermédiaire de leurs sites Internet. L'ouverture d'un registre national d'essais cliniques a été vue comme une opportunité de mieux communiquer, sur le site

de l'INCa, agence nationale en cancérologie, sur leurs travaux de recherche.

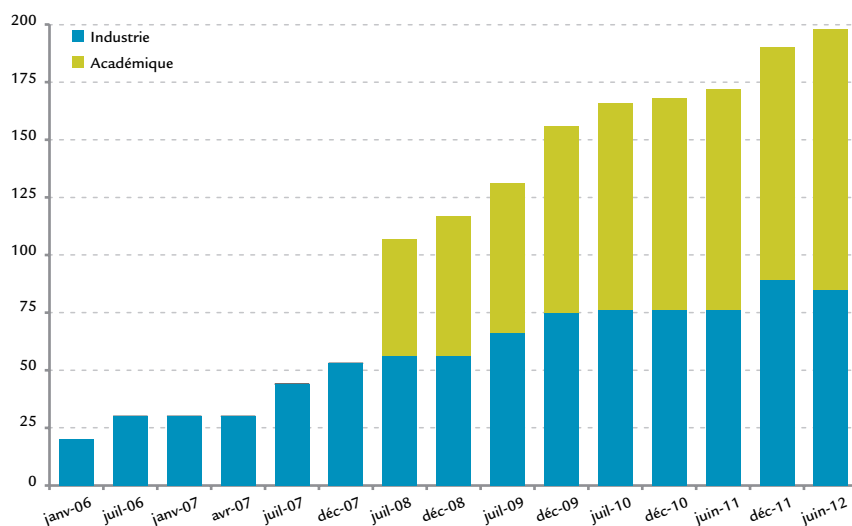
Les interlocuteurs pour la collecte des données ont été en priorité les représentants du promoteur afin de ne pas surcharger les investigateurs principaux qui interviennent en phase finale de relecture de l'essai après traitement des informations. Cette priorité a été ultérieurement confirmée par les recommandations du conseil scientifique international de l'INCa.

PARTENARIAT AVEC L'ANSM

Une convention signée entre l'ANSM (anciennement Afssaps) et l'INCa fin 2009 a permis de mettre en œuvre une transmission automatique et systématique des informations contenues dans le répertoire de l'ANSM sur les recherches biomédicales autorisées et portant sur des médicaments à usage humain. Cette convention a permis le transfert automatique des

données entre les deux agences, libérant ainsi du temps aux promoteurs, auxquels seule la transmission des fichiers des sites investigateurs, non prévue dans le répertoire de l'ANSM, est désormais demandée. Pour mémoire, le répertoire de l'ANSM ne comporte pas les essais hors médicament à usage humain ; le registre de l'INCa est donc complémentaire. Globalement, près de 32 % des essais transmis par l'ANSM concernent la cancérologie. Parmi eux, 67 % sont de promotion industrielle. Lors du premier transfert de données de l'ANSM à l'INCa, 83 % des essais avaient déjà été enregistrés sur le RECF, ce qui tend à prouver son large taux de couverture des essais

FIGURE 5 : NOMBRE DE PROMOTEURS D'ESSAIS CLINIQUES ENREGISTRÉS (30/06/2012)



ouverts au niveau national. Pour l'année 2011-2012, ce taux est d'environ 30 à 40 %. Cette baisse du nombre d'études déjà recensées dans le RECF peut s'expliquer par le fait que les promoteurs ont déjà intégré le circuit ANSM-INCa dans le procès de déclaration des études et ne le font pas directement ; il s'agit là d'un effet facilitateur attendu de ce circuit.

ÉVOLUTION DU NOMBRE D'ESSAIS AFFICHÉS

L'évolution du nombre de protocoles au cours des années (Figures 6 et 7) témoigne d'un effet d'entraînement. Le noyau initial de promoteurs ayant répondu au premier appel s'est élargi rapidement après l'ouverture du site aux professionnels en phase test en juillet 2006. Une attention particulière, lors du recensement initial, a été portée afin d'éviter les redondances ; des sources différentes pouvant déclarer le même essai avec des titres et/ou des items d'identification légèrement différents. À partir de ce moment, deux démarches parallèles ont été suivies : l'une, proactive, de relance des promoteurs n'ayant pas encore répondu aux premiers contacts ; l'autre, passive, l'enregistrement des nouveaux essais mis en place se faisant de façon spontanée par les promoteurs « répondants ». L'ouverture du registre au grand public a eu lieu le 15 avril 2007 ; seuls des essais académiques y figuraient. À partir de 2008, un recensement des essais industriels ouverts aux inclusions en France a été fait à partir du site www.clinicaltrials.gov. Les informations publiques figurant sur ce site ont été traduites et affichées sur le RECF à partir de juillet 2008. Grâce

FIGURE 6 : NOMBRE D'ESSAIS CLINIQUES ENREGISTRÉS (30/06/2012)

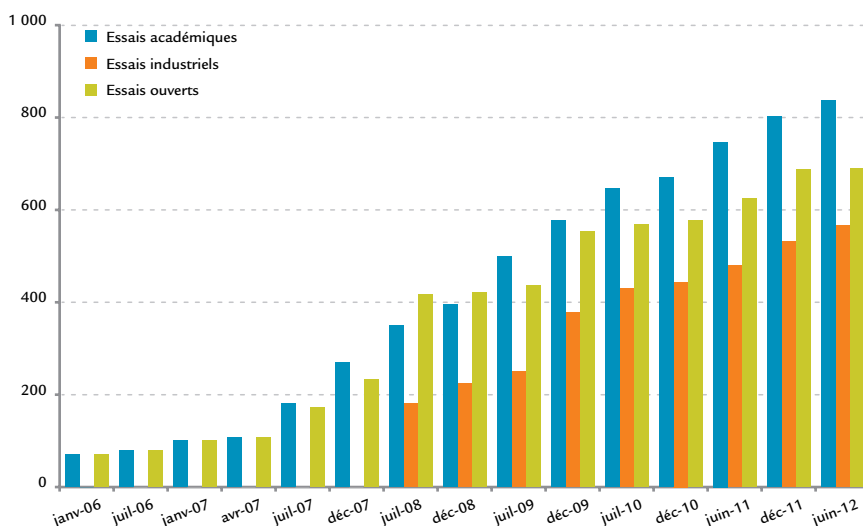
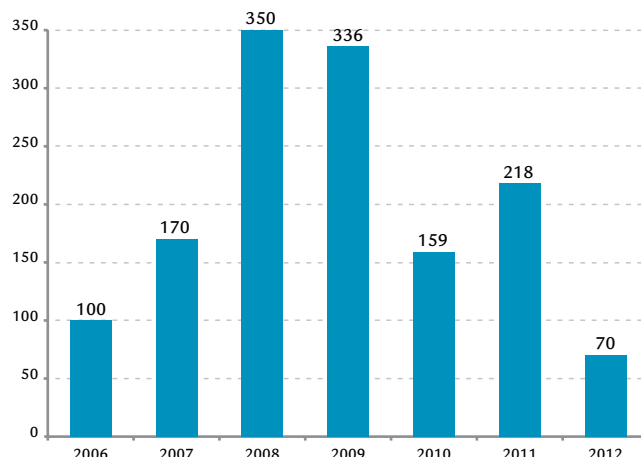


FIGURE 7A : NOMBRE ANNUEL DE NOUVEAUX ESSAIS ENREGISTRÉS



également à la collaboration avec l'ANSM, le nombre d'essais industriels a augmenté à partir de cette date.

La hausse du nombre d'essais enregistrés en 2008 et 2009 (Figure 7A) peut s'expliquer par l'effet rattrapage des essais industriels décrit dans le paragraphe précédent.

Une analyse du nombre des nouveaux essais ouverts chaque année (date d'ouverture des inclusions comme référence) montre que de 2005 à 2011 80 % des essais ouverts portaient sur le médicament

(Figure 7B). L'activité des promoteurs académiques semble avoir augmenté entre 2005 et 2010 de 75 % (Figure 7C), ce qui peut être expliqué en partie par la hausse substantielle des moyens attribués au PHRC Cancer à partir de 2005 : deux fois entre 2004 et 2010. La hausse observée en 2008 et 2009 pour les promoteurs industriels est toujours expliquée par la même raison d'affichage d'essais industriels à cette période.

En ce qui concerne le nombre d'essais ouverts par type de phase, on remarque une forte augmentation d'essais de phase I (5 fois) expliquée,

FIGURE 7B : NOMBRE ANNUEL DE NOUVEAUX ESSAIS PAR TYPE D'INTERVENTION

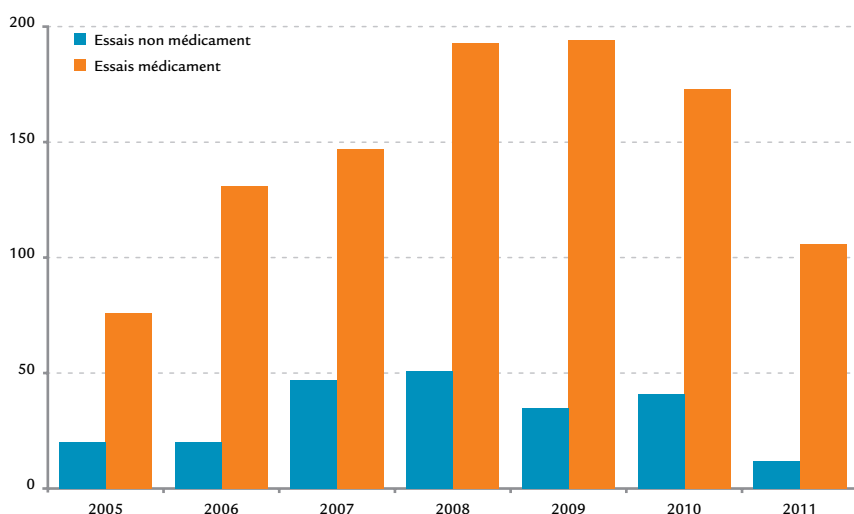


FIGURE 7C : NOMBRE ANNUEL DE NOUVEAUX ESSAIS PAR TYPE DE PROMOTEUR

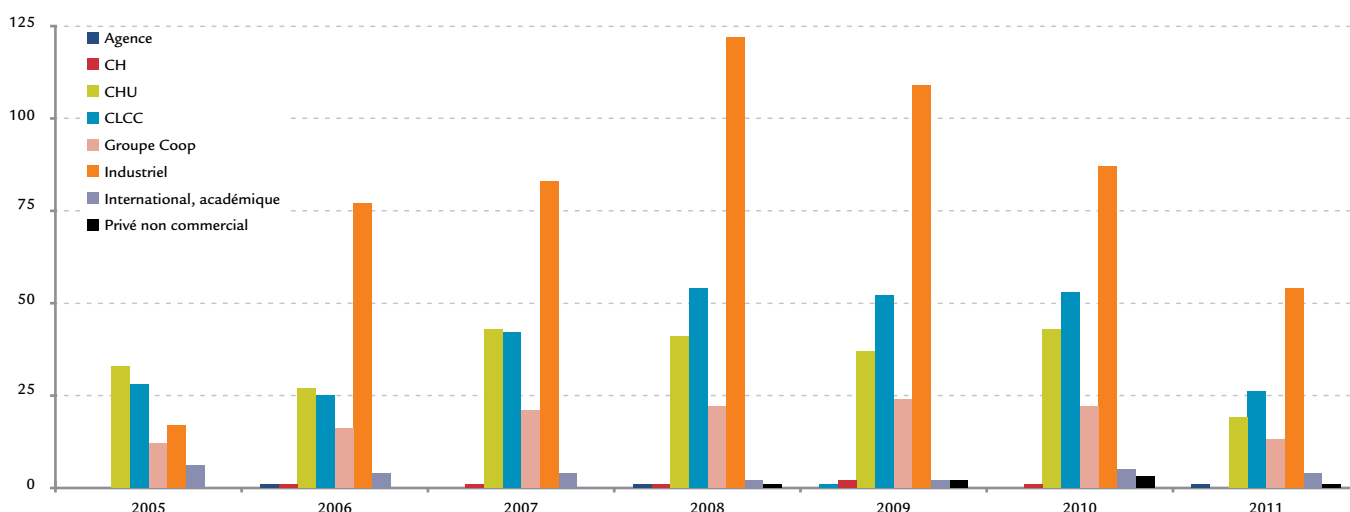
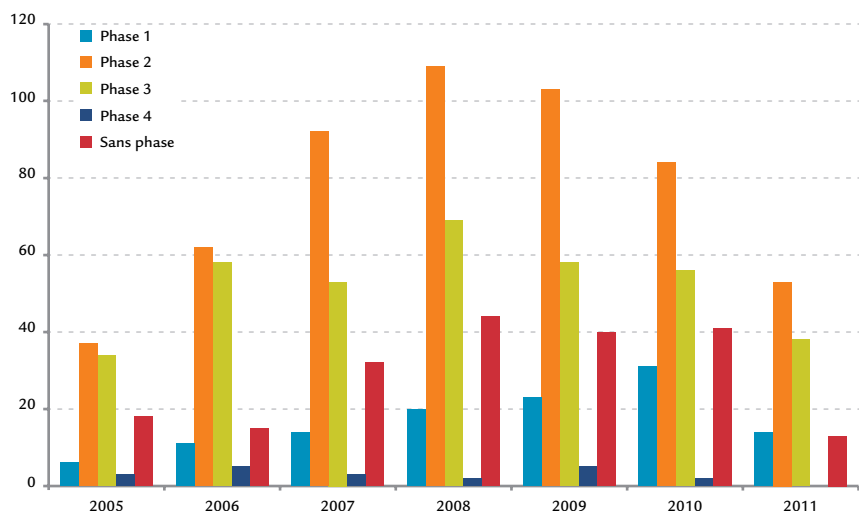


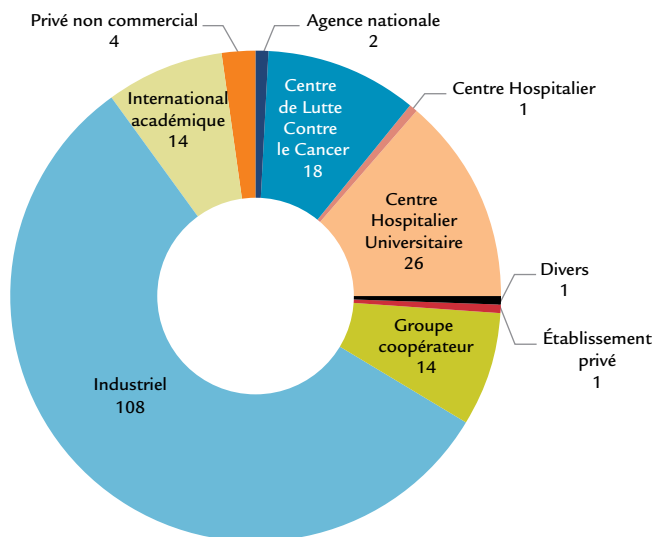
FIGURE 7D : NOMBRE ANNUEL D'ESSAIS PAR PHASE


d'une part, par le fait que ce type d'études a été l'une des priorités des appels à projets et, d'autre part, par le fait que leur affichage a été rendu obligatoire pour le domaine de la cancérologie. Les autres types d'essais cliniques ont été multipliés par deux pour la période (Figure 7D).

TYPOLOGIE DES ESSAIS ENREGISTRÉS

Représentativité des promoteurs dans le registre

L'analyse des données disponibles dans la base de données du registre des essais cliniques en cancérologie montre l'implication de différents types de promoteurs, 10 au total

FIGURE 8 : RÉPARTITION DES PROMOTEURS


(Figure 8 et Tableau 1) : établissements de santé pour le plus grand nombre d'essais promus (50 établissements, 620 sur 1 384 essais promus, soit 45 %) ; industriels qui présentent une grande diversité (108 entités, soit 57 % des promoteurs et 556 essais promus sur 1 384, soit 40 %) ; groupes coopérateurs français et internationaux. Ces derniers sont peu nombreux, mais fournissent un effort de promotion notable avec, en moyenne, 11 essais promus, souvent dans une même pathologie.

TABLEAU 1 : NOMBRE D'ESSAIS PROMUS PAR TYPE DE PROMOTEUR

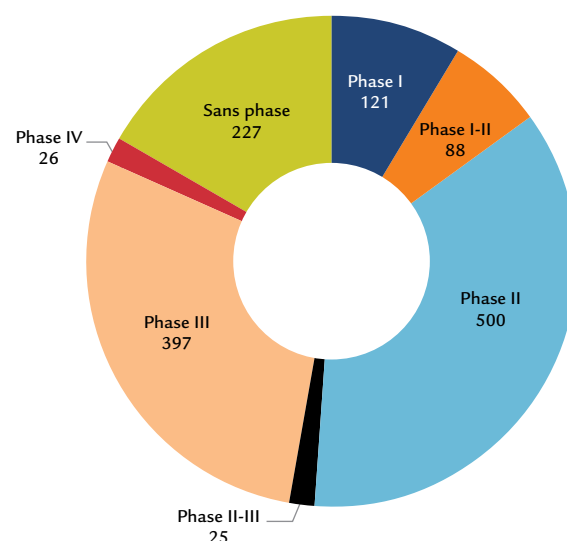
| | Nb promoteurs | Nb essais enregistrés | Moyenne [écart] | Nb essais ouverts |
|----------------------------------|---------------|-----------------------|-----------------|-------------------|
| Agence nationale (INCa, ANRS) | 2 | 4 | 2 [2-2] | 3 |
| Centre de lutte contre le cancer | 18 | 328 | 18 [1-60] | 171 |
| Centre hospitalier | 1 | 6 | NA | 3 |
| Centre hospitalier universitaire | 26 | 285 | 11 [2-62] | 166 |
| Divers | 1 | 2 | NA | 1 |
| Etablissement privé | 1 | 1 | NA | 1 |
| Groupe coopérateur | 14 | 155 | 11 [1-17] | 82 |
| Industriel | 108 | 556 | 5 [1-56] | 220 |
| International académique | 14 | 41 | 3 [1-24] | 17 |
| Privé non commercial | 4 | 6 | 1 [1-2] | 5 |
| Total | 189 | 1 384 | 7 [1-62] | 669 |

Descriptif des essais par phase d'investigation

Les essais de phase précoce (phase I, I-II et II) représentent un peu plus de la moitié des essais (51 %) figurant dans le RECF (Figure 9) ; le nombre de patients à inclure est cependant relativement faible, près de 18 % du nombre total. Le nombre de centres ouverts est également restreint, 4 à 17 en moyenne par essai. Les essais stratégiques de phase III représentent 30 % des études et 45 % des patients à inclure ; ils proposent également une plus grande accessibilité sur le territoire, avec 30 centres investigateurs en moyenne. Un pourcentage non négligeable concerne des essais sans phase ; il s'agit majoritairement d'études en imagerie ou chirurgie pour lesquelles la notion de phase ne s'applique pas.

De façon attendue, la durée des inclusions se prolonge avec la phase, les essais de phase III durant en moyenne plus de 4 ans alors que ceux de phase I plutôt 2 ans et demi (Tableau 2). Pour certaines études, dans des populations rares, la durée des inclusions peut dépasser les 10 ans. Les études d'une courte durée (4 mois au minimum) sont souvent des études closes prématurément pour des raisons de sécurité.

FIGURE 9 : NOMBRE D'ESSAIS PAR PHASE



L'affichage des données relatives au nombre de patients à inclure, au nombre de sites d'investigation et à la durée des inclusions n'est pas exhaustif (Tableau 1) ; il varie en fonction du type d'étude : pour les essais de phase I à III, il semble le moins

TABLEAU 2 : DESCRIPTIF DE L'ÉTENDUE DE L'INVESTIGATION

| Phase | Nb essais | Nb pat à inclure | | | | | Nb centres déclarés | | Durée des inclusions | | | | Type de promotion | |
|--------------|--------------|------------------|-------|------|----------------|-----------------------|---------------------|------|----------------------|-----|------|-----------------------|-------------------|----------------|
| | | min | max | moy. | total | % données renseignées | max | moy. | min | max | moy. | % données renseignées | Industriel | Non-industriel |
| Phase I | 121 | 1 | 120 | 31 | 2 337 | 61 | 12 | 4 | 4 | 84 | 31 | 34 | 78 | 43 |
| Phase I-II | 88 | 4 | 140 | 40 | 2 237 | 63 | 16 | 5 | 7 | 107 | 36 | 41 | 52 | 36 |
| Phase II | 500 | 5 | 500 | 72 | 24 241 | 66 | 94 | 17 | 4 | 107 | 40 | 55 | 203 | 297 |
| Phase II-III | 25 | 10 | 862 | 261 | 4 183 | 68 | 65 | 31 | 17 | 83 | 52 | 44 | 11 | 14 |
| Phase III | 397 | 10 | 3 400 | 319 | 72 437 | 57 | 196 | 28 | 5 | 141 | 49 | 53 | 202 | 195 |
| Phase IV | 26 | 5 | 1 000 | 182 | 4 189 | 88 | 123 | 19 | 11 | 83 | 37 | 81 | 7 | 19 |
| Sans | 227 | 10 | 8 000 | 276 | 61 601 | 98 | 118 | 14 | 5 | 119 | 36 | 86 | 3 | 224 |
| Total | 1 384 | | | | 171 224 | | 669 | | | | | | 556 | 828 |

élevé (de 34 à 61 %) alors que les taux de données renseignées est élevé (86 à 98 %) pour les essais de phase IV ou sans phase. Cette observation peut être expliquée par le fait que les essais de phase I à III non renseignés sont plutôt des essais industriels, non transmis directement par les promoteurs et, de ce fait, ayant beaucoup moins de données affichées que ceux déclarés par les promoteurs institutionnels à l'INCa. Sur l'ensemble des essais, moins de 5 % de données relatives à ces items sont renseignées pour les essais à promotion industrielle.

Descriptif global des essais et par type d'intervention

La proportion d'essais académiques enregistrés est deux fois supérieure aux essais industriels. Le médicament représente la part écrasante des essais enregistrés et ouverts aux inclusions (75 %), suivi par des essais cliniques relatifs à la radiothérapie (10 %) (Tableau 3).

Les essais portant sur le cancer du sein sont très nombreux en raison de l'incidence de cette pathologie mais aussi de l'attractivité de la recherche clinique dans le domaine. De même, en raison du nombre élevé des situations cliniques différentes et

du dynamisme de la recherche clinique en hématologie, le nombre d'essais cliniques dans le domaine est élevé, près de 25 % des essais enregistrés et ouverts aux inclusions. *A contrario*, relativement peu d'essais portent sur le cancer de la prostate, probablement dû au fait que le traitement des situations localisées est bien standardisé alors que les traitements médicamenteux des phases avancées faisaient défaut jusqu'à une date récente. On s'attend à une augmentation d'essais dans cette situation à l'avenir en raison des questions de stratégies thérapeutiques posées par les différents médicaments mis ou en voie de mise sur le marché. Ainsi, le nombre d'essais dans les cancers de l'appareil génital féminin est assez élevé en raison des médicaments en voie de développement dans cette pathologie dont le pronostic reste à améliorer. Cette même situation est observée pour les cancers du système nerveux central et les sarcomes.

Financement des essais académiques

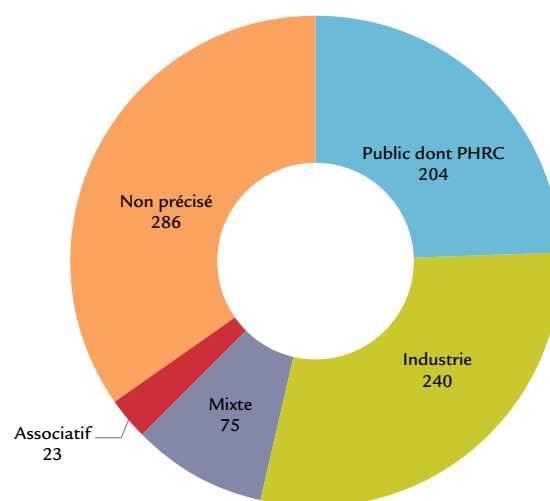
L'exigence croissante de transparence en recherche clinique rend nécessaire un affichage de sources de financement, notamment pour les essais promus par des institutions ou groupes coopérateurs. L'analyse des données montre qu'il est nécessaire de porter

TABLEAU 3 : TYPOLOGIE DES ESSAIS ENREGISTRÉS

| | Total | Ouverts | | Total | Ouverts |
|--|--------------|------------|--|--------------|------------|
| Total | 1 384 | 669 | Intervention* | | |
| Académiques | 818 | 449 | Médicament** | 1 056 | 498 |
| Industriels | 566 | 220 | Radiothérapie | 153 | 93 |
| Classement anatomique* | | | Imagerie | 81 | 51 |
| Sein | 209 | 101 | Chirurgie | 74 | 48 |
| Prostate | 75 | 31 | Greffe | 47 | 24 |
| Appareil respiratoire | 162 | 60 | Pharmacologie - Recherche translationnelle | 126 | 77 |
| Côlon et rectum | 123 | 57 | Phase | 1 056 | 498 |
| Voies aérodigestives supérieures (VADS) et ORL | 78 | 29 | I | 171 | 90 |
| Foie et voies biliaires | 69 | 27 | I-II | 130 | 68 |
| Appareil urinaire | 56 | 27 | II | 785 | 340 |
| Appareil génital féminin | 95 | 48 | II-III | 39 | 29 |
| Appareil digestif (autre que côlon et rectum) | 90 | 38 | III | 607 | 314 |
| Peau - Mélanomes | 46 | 22 | IV | 39 | 11 |
| Sang - Hématologie | 342 | 173 | Sans | 279 | 168 |
| Système nerveux | 78 | 29 | | | |
| Sarcomes | 45 | 23 | Financement*** | | |
| Appareil génital masculin | 7 | 0 | Public | 239 | 125 |
| Système endocrinien | 22 | 11 | Industriel | 242 | 134 |
| Métastases | 63 | 16 | Mixte | 66 | 44 |
| Autres | 130 | 65 | Autre (non spécifié) | 290 | 155 |

une attention accrue à cette déclaration ; seul un tiers des essais rapporte leurs sources de financement (Figure 10). Un financement public est rapporté pour un tiers des essais ; un autre tiers rapporte un financement industriel seul. Il est néanmoins difficile de conclure sur la réelle part de financement public ; les temps de travail des investigateurs et autres personnels hospitaliers ne sont pas déclarés pour répondre de façon exhaustive à cette question.

FIGURE 10 : TYPE DE FINANCEMENTS



OBJECTIFS DU PLAN CANCER ET OFFRE D'ESSAIS CLINIQUES

Le Plan cancer 2009-2013 a pour objectif principal en recherche clinique d'augmenter de 50 % l'inclusion de patients dans les essais cliniques en cancérologie en favorisant la participation des secteurs publics et privés. L'action 4.2 de ce plan a fixé des objectifs spécifiques de taux d'inclusion dans certaines populations :

- 60 % dans les cancers des enfants ;
- 40 % en hématologie maligne ;
- 10 % dans les métastases de tumeurs solides ;
- 5 % chez les sujets âgés (plus de 75 ans).

L'objectif souhaité des inclusions à l'échelon national, mais aussi international, est de 10 % de la population des patients atteints de cancer. L'enquête annuelle

menée par l'INCa estime le taux d'inclusion de 7,5 à 8,5 % par an¹, l'augmentation du nombre de patients inclus est de 72 % entre 2008 (année de référence) et 2012. Nous avons essayé d'estimer si l'offre d'essais peut répondre aux objectifs d'inclusion à travers les données contenues dans la base du RECF : nombre de patients à inclure en France, durée réelle ou prévisionnelle de l'étude, pourcentage de données déclarées.

Une augmentation significative des inclusions

Afin d'estimer le nombre total de patients pouvant être inclus annuellement, nous avons fait le rapport entre le nombre de patients à inclure pendant toute

TABEAU 4 : DESCRIPTIF DES ÉTUDES PAR POPULATION CIBLÉE PLAN CANCER

| Population | Nb essais | Nb pat à inclure | | | | | Nb estimé patient à inclure / an | Durée des inclusions | | | | Type de promotion | |
|---|------------|------------------|--------------|------------|----------------|-----------------------|----------------------------------|----------------------|------------|-----------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| | | min | max | moy. | total | % données renseignées | | min | max | moy. | % données renseignées | Industriel | Non-industriel |
| Total | 723 | 8 | 6 000 | 229 | 103 347 | 63 | 47 143 | 4 | 141 | 43 | 50 | 284 (39 %) | 439 (61 %) |
| Cancers de l'enfant | 31 | 15 | 1 200 | 195 | 4 100 | 68 | 706 | 12 | 100 | 54 | 55 | 8 (25 %) | 23 (75 %) |
| Hématopathies malignes | 165 | 8 | 1 650 | 85 | 17 648 | 58 | 9 655 | 4 | 97 | 40 | 42 | 69 (41 %) | 96 (59 %) |
| Métastases de tumeurs solides | 272 | 9 | 2 000 | 141 | 18 739 | 52 | 10 385 | 17 | 90 | 40 | 87 | 154 (56 %) | 118 (44 %) |
| Sujet âgés (> 65 ans critère inclusion) | 15 | 20 | 1 650 | 373 | 5 224 | 14 | 2 344 | 17 | 90 | 40 | 87 | 1 (7 %) | 14 (7 %) |
| Sujet âgés (> 75 ans critère inclusion) | 2 | | | | | | | | | | | 0 (0 %) | 2 (100 %) |

1. Voir le « Bilan national de recherche clinique 2003-2010 ». Édition de l'INCa, 2011. www.e-cancer.fr

la durée de l'étude et la durée prévisionnelle ou réelle (si l'étude était close aux inclusions) ajusté au regard du pourcentage de données déclarées.

Les essais cliniques enregistrés dans le RECF, ouverts aux inclusions pendant l'année 2010², au nombre de 723, ont été extraits de la base et codés en quatre catégories correspondant aux quatre populations ciblées par le Plan cancer (Tableau 4).

L'analyse des données estime le nombre total de patients pouvant être inclus dans les essais cliniques en 2010 à plus de 47 000. Les chiffres réels d'inclusion, calculés par l'enquête INCa déjà citée, montrent un nombre total d'inclusions d'environ 34 000 (Figure 11).

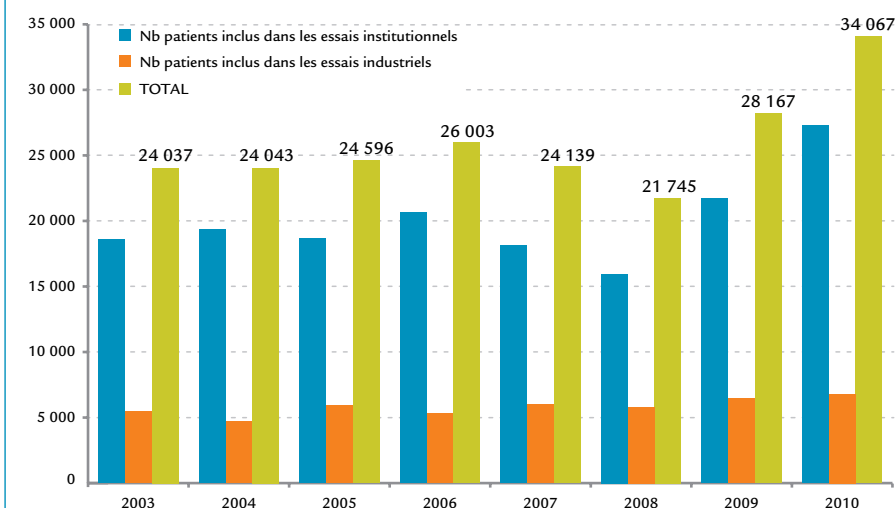
Le nombre de patients inclus par population pour la même période est rapporté dans le Tableau 5 :

TABLEAU 5 : TAUX D'INCLUSION PAR POPULATION EN 2010 (SOURCE INCa)

| Par population cible | Nb patients inclus | Nb estimé de patients pouvant être inclus |
|-------------------------------|--------------------|---|
| Cancers des enfants | 1 463 | 706 |
| Hématologie maligne | 5 056 | 9 655 |
| Métastases de tumeurs solides | 3 230 | 10 385 |
| Sujets âgés (plus de 75 ans) | 1 628 | 2 344 |
| Total | 34 067 | 47 143 |

La comparaison de ces données (réelles et estimées) permet d'observer que l'offre d'essais cliniques ouverts aux inclusions en France est supérieure aux taux d'inclusion déclarés, sauf pour les cancers pédia-

FIGURE 11 : NOMBRE DE PATIENTS INCLUS DANS



triques où le nombre de patients inclus est supérieur à l'incidence. Ce dernier peut être expliqué par la mise en place de cohortes de suivi à long terme d'enfants et adolescents, bien après le diagnostic initial. Ces observations (Tableau 5) permettent d'estimer que 70 % des inclusions théoriques sont réalisées. Dans le cas où la totalité des inclusions théoriques seraient réalisées, le pourcentage théorique de patients pouvant être inclus sur une année s'établit autour de 11 % ; le taux cible de 10 % semble donc compatible avec l'offre d'essais en cours. Par population, les objectifs ne sont pas toujours compatibles avec l'offre d'essais : un deuxième niveau d'analyse du Tableau 3 permet d'établir que plus de 60 % des essais ouverts aux inclusions en cancérologie pour l'année 2010 étaient des essais académiques. En ce qui concerne la promotion industrielle, ce taux est plus élevé pour les essais en situation métastatique (56 %), moins élevé pour les essais en pédiatrie (25 %) et quasiment inexistant pour les essais exclusivement conçus pour des personnes de plus de 65 ans.

2. Sont compris les essais ouverts aux inclusions avant le 31/12/2010, y compris ceux clos en cours d'année 2010.

Depuis de nombreuses années, des recommandations internationales ont permis d'ouvrir l'inclusion dans les essais cliniques de patients âgés. Près de 80 % (570 sur 723) des essais ouverts en 2010 ne comportaient pas de critère de restriction d'âge. *A contrario*, les essais conçus spécifiquement pour cette population restent très rares, 2 (soit 0,2 %) pour les plus de 75 ans et 15 (soit 2 %) pour les plus de 65 ans, malgré la priorité affichée lors des appels d'offres nationaux de projets en recherche clinique.

Les essais en hématologie représentent près d'un quart des inclusions dans les essais cliniques (23 %) alors que le pourcentage de patients inclus est de près de 15 % (Figure 14) ; ce décalage peut s'expliquer par le nombre relativement élevé des situations de traitement dans ce groupe de pathologies. En population métastatique, le nombre de patients inclus reste faible malgré l'offre apparente d'essais (Tableaux 5 et 6).

TABEAU 6 : TAUX DES ESSAIS ET DES INCLUSIONS PAR POPULATION EN 2010 (SOURCE INCA)

| Population | Nb essais | % essais | % de pts inclus/ nb total pts inclus |
|---|------------|----------|--|
| Total | 723 | | |
| Cancers de l'enfant | 31 | 4,29 % | 4,30 % |
| Hématopathies malignes | 165 | 22,82 % | 14,80 % |
| Métastases de tumeurs solides | 272 | 37,62 % | 9,50 % |
| Sujet âgés (> 65 ans critère inclusion) | 15 | 2,07 % | 4,80 % |

Atteinte des objectifs d'inclusion

Une des préoccupations des promoteurs et investigateurs en recherche clinique concerne les retards pris pendant la période d'inclusion. Il n'est pas inhabituel de devoir prolonger la période de recrutement afin d'atteindre les objectifs fixés en termes de patients

inclus. L'analyse des données du RECF montre que le délai entre la date réelle de clôture des inclusions et celle prévue initialement est en moyenne de 330 jours [-519 ; +1 217], soit une prolongation de la durée de recrutement de 38 % (de 853 jours en moyenne à 1 183 jours).

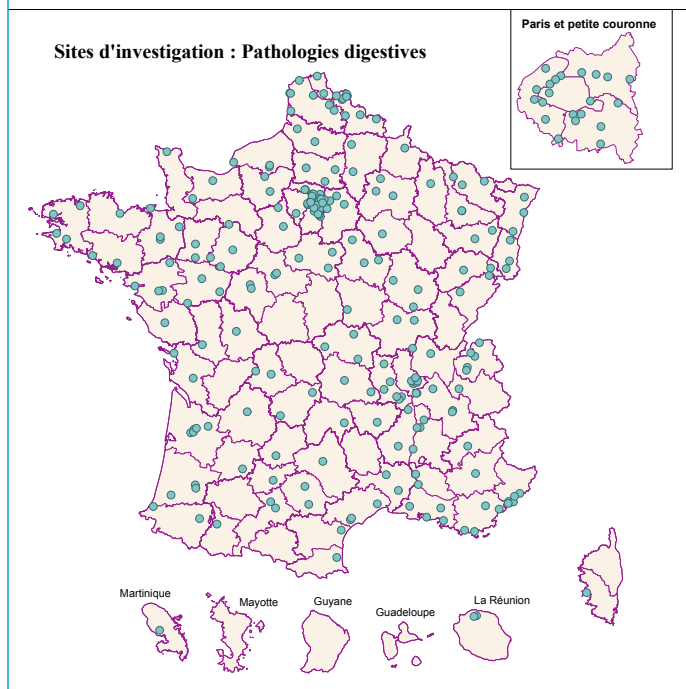
Nous avons également essayé d'estimer l'atteinte de la cible d'inclusions à partir des données du RECF : en moyenne, la différence entre le nombre réel des inclusions et le nombre théorique prévu est de 40 patients, soit 30 % [-65 ; +98 %], ce qui correspond également aux données publiées par le National Cancer Institute (États-Unis). Cependant, cette dernière estimation est à prendre avec précaution, car les données relatives au nombre de patients prévus/inclus sont disponibles uniquement pour un tiers des essais, et la mise à jour manque de précision.

Situations cliniques et offre d'essais

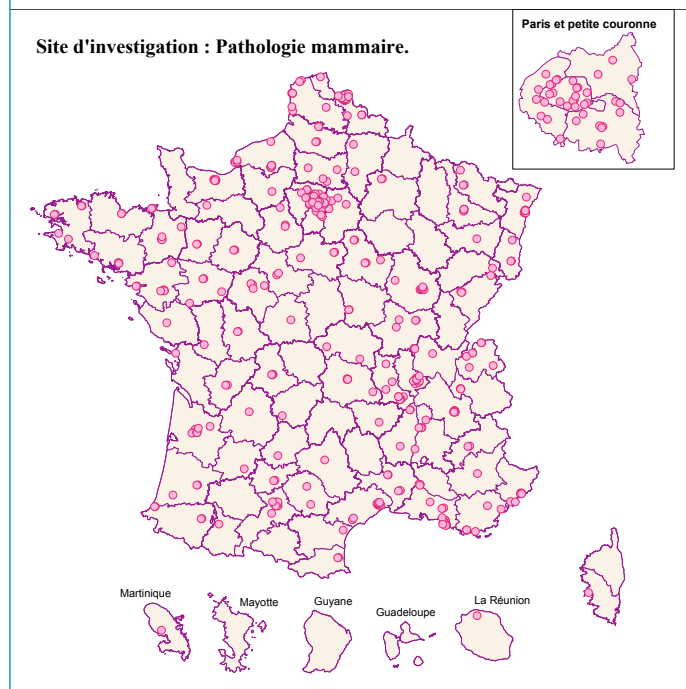
Un des objectifs poursuivi par les Plans cancer a été de promouvoir la mise en place d'études cliniques dans toutes les situations cliniques et dans le plus grand nombre de sites. Il s'agit d'un enjeu d'équité pour l'accès aux patients, sur tout le territoire, à l'innovation. D'emblée, les essais ont été classés dans le registre par localisation tumorale afin de rendre possible une consultation rapide et par ordre d'intérêt de la part des patients et proches.

Il est possible à ce jour d'établir des cartes de France de l'offre d'essais par type de pathologie (cf. Cartes 1 à 11) ; la couverture du territoire semble assurée pour toutes les grandes familles d'organe.

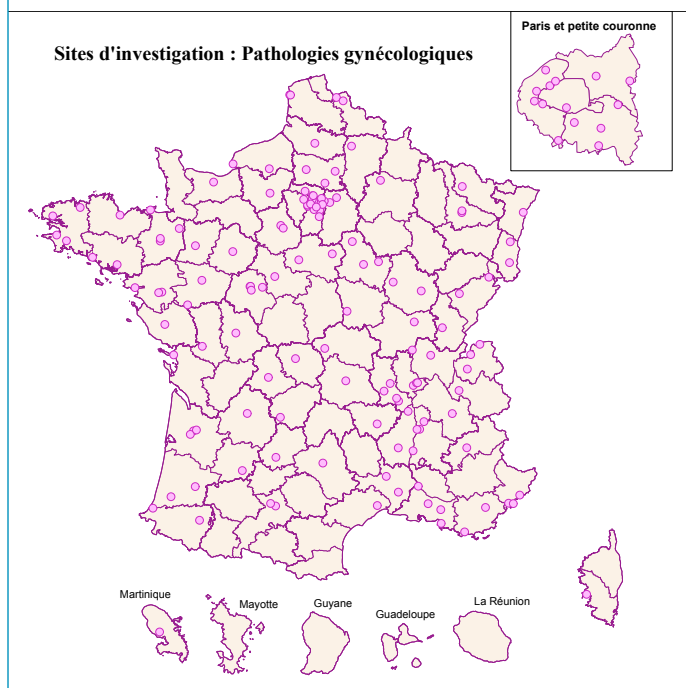
CARTE 1 : SITE D'INVESTIGATIONS :



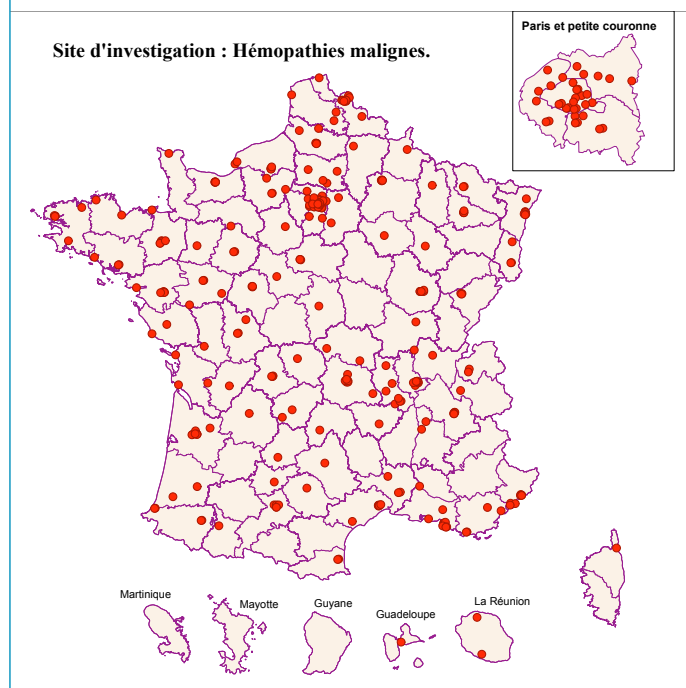
CARTE 2 : SITE D'INVESTIGATIONS :

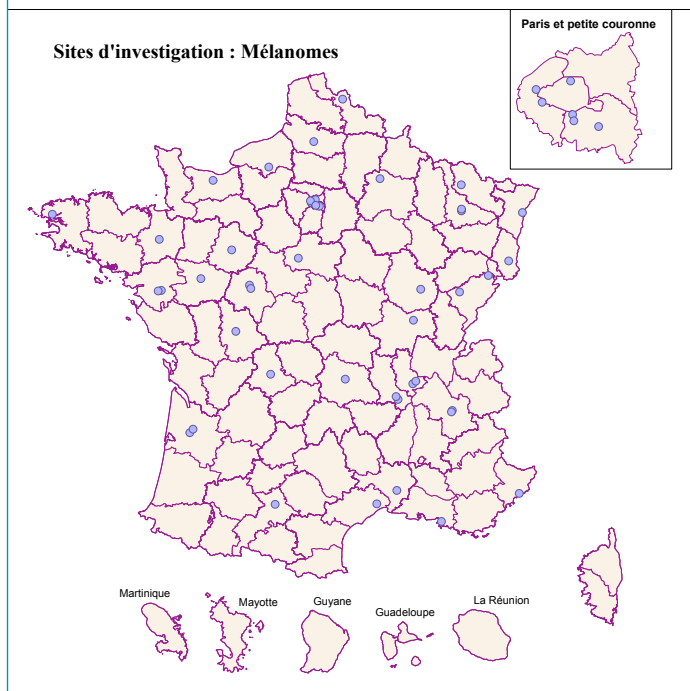
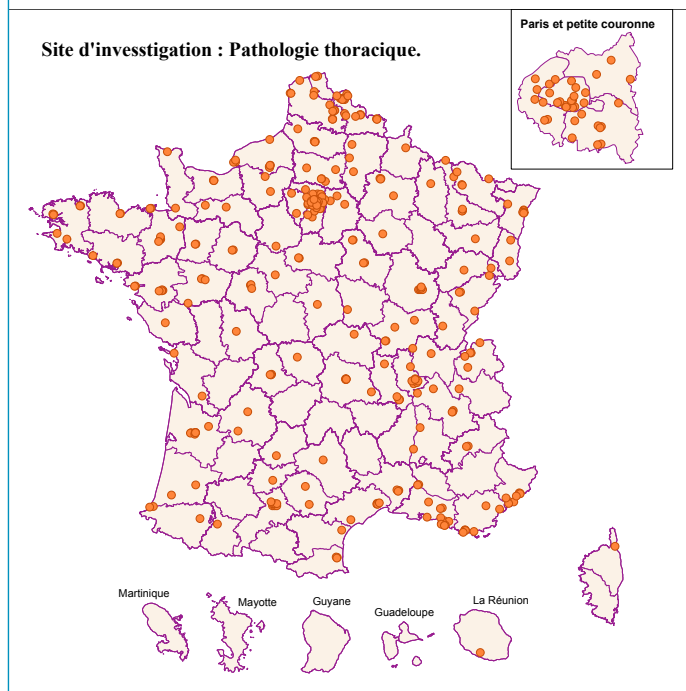
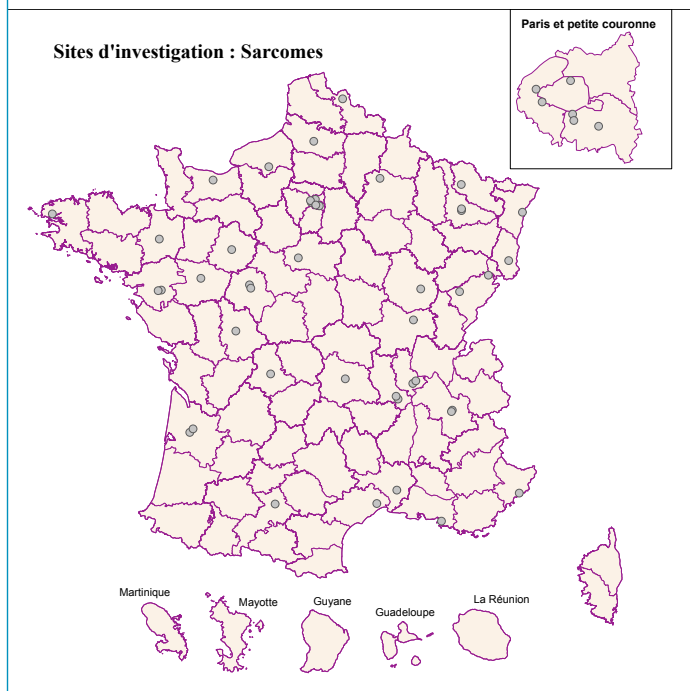
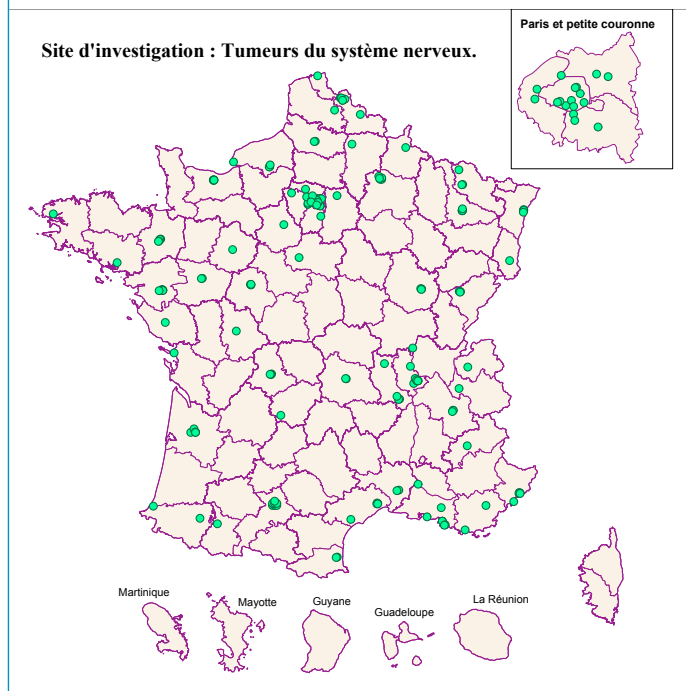


CARTE 3 : SITE D'INVESTIGATIONS :

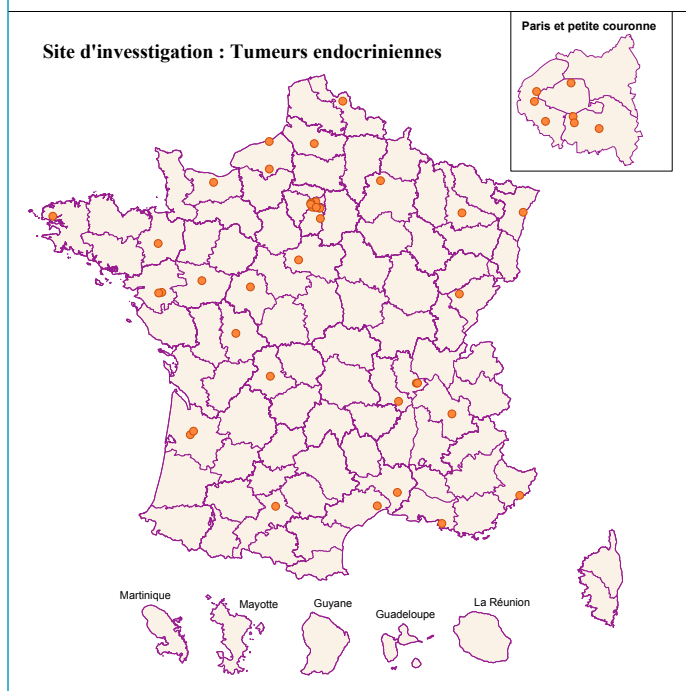


CARTE 4 : SITE D'INVESTIGATIONS :

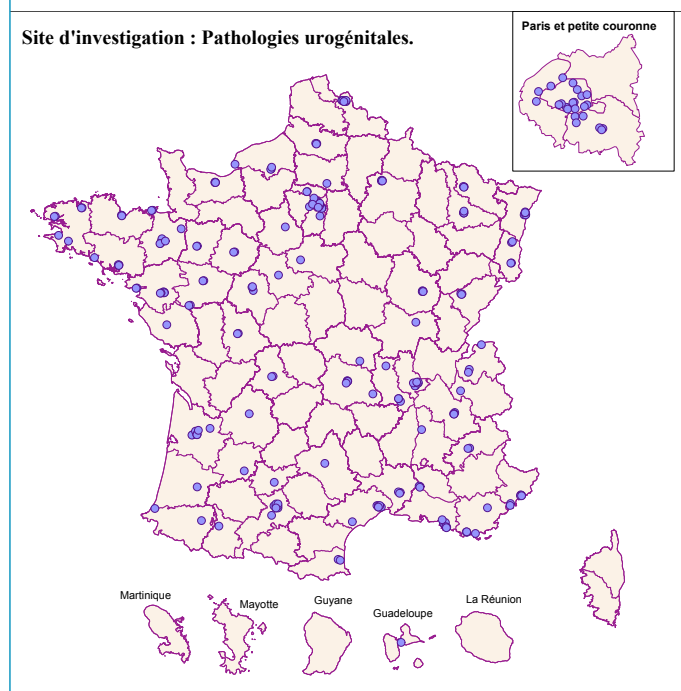


CARTE 5 : SITE D'INVESTIGATIONS :

CARTE 6 : SITE D'INVESTIGATIONS :

CARTE 7 : SITE D'INVESTIGATIONS :

CARTE 8 : SITE D'INVESTIGATIONS :


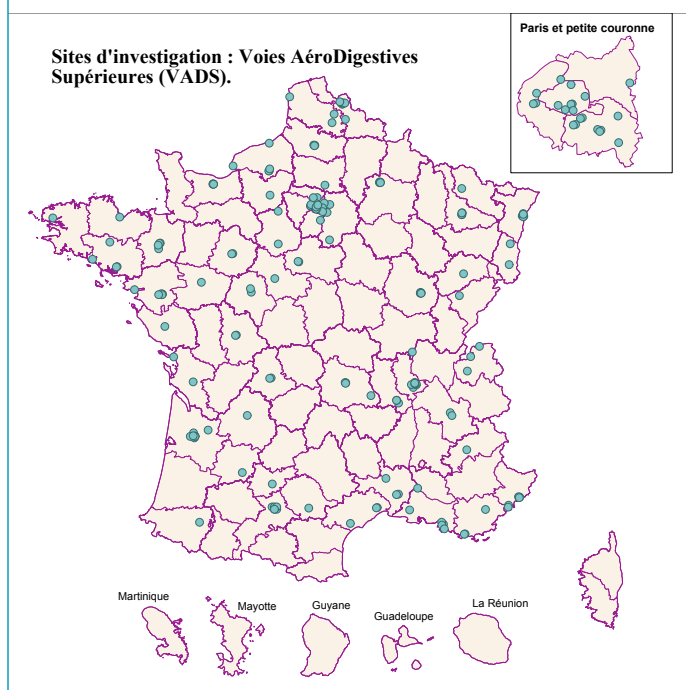
CARTE 9 : SITE D'INVESTIGATIONS :



CARTE 10 : SITE D'INVESTIGATIONS :

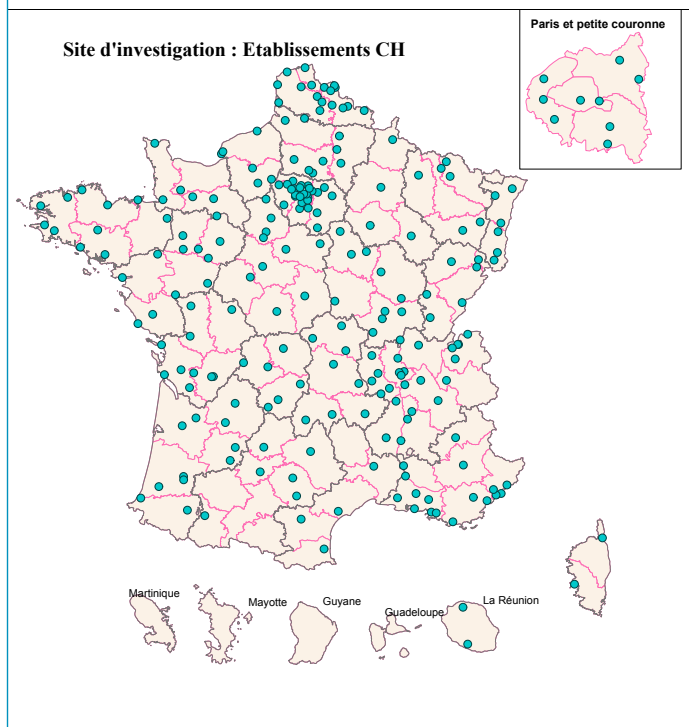
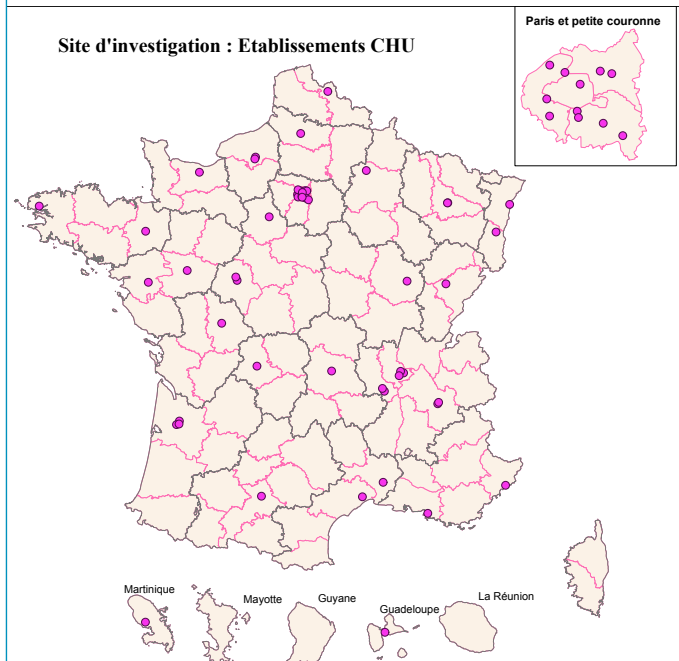
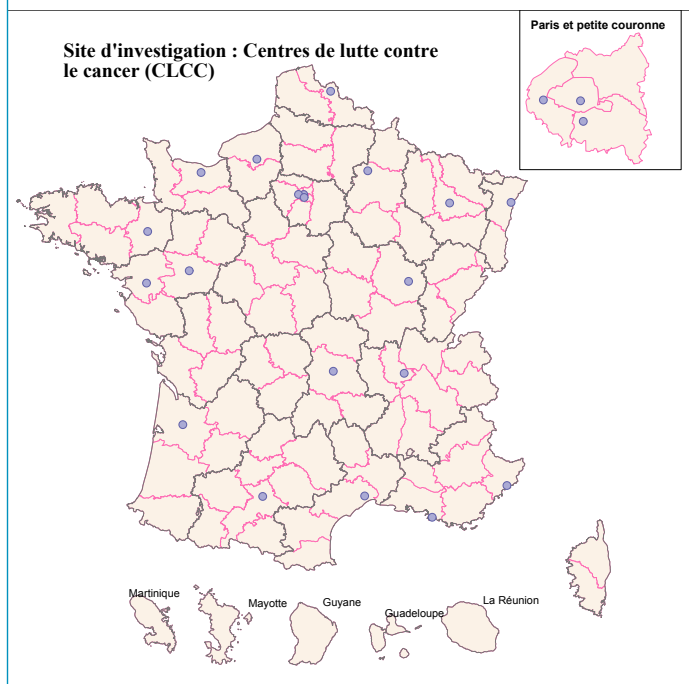
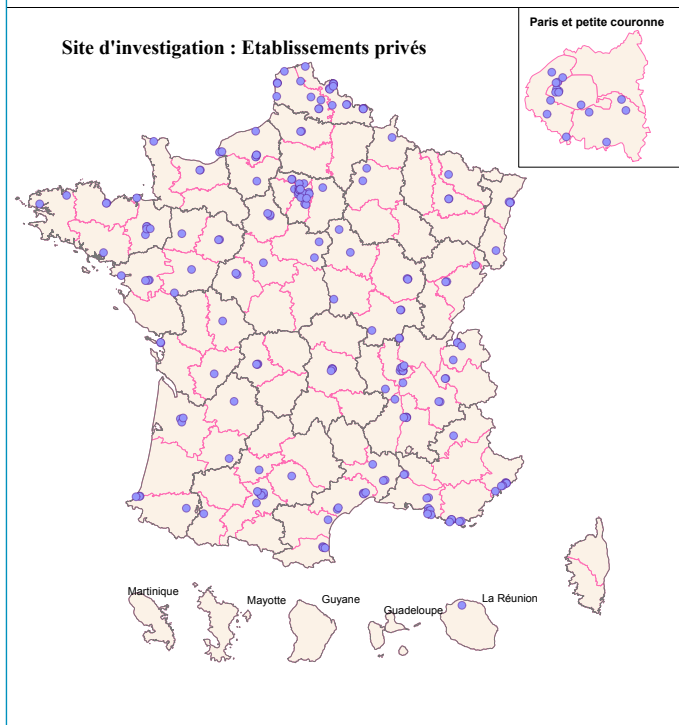


CARTE 11 : SITE D'INVESTIGATIONS : VOIES

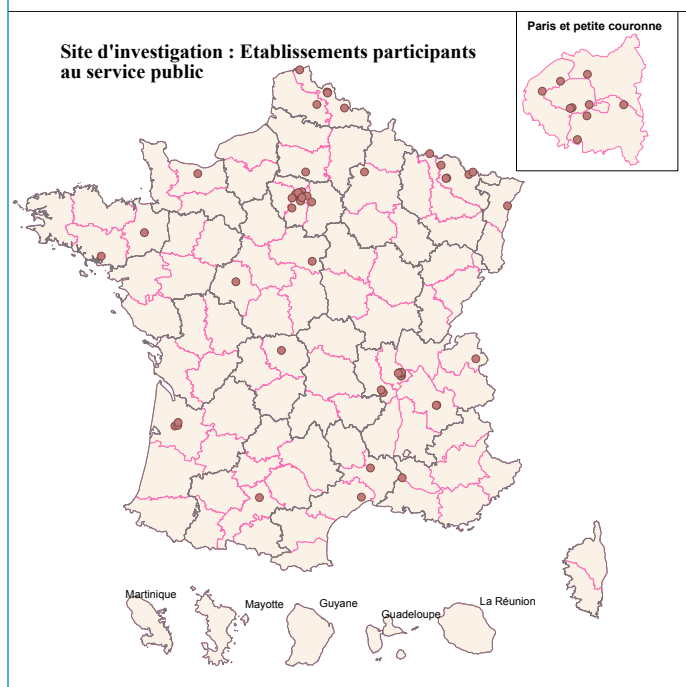


Établissements de soins et offre d'essais

À travers diverses mesures, tous les types d'établissement de santé ont été incités à participer à la recherche clinique : dispositif d'autorisation, incitations financières ciblées pour recruter des personnels de recherche clinique, etc. Cette politique d'intervention a donné ses fruits puisque la répartition des sites d'investigation par type d'établissement (cartes 12 à 16) montre une répartition sur l'ensemble du territoire de l'offre d'essais. Le nombre des sites appartenant aux CHU est supérieur au nombre de CHU car chaque site géographique est considéré comme un site différent d'investigation (conformément à la réglementation).

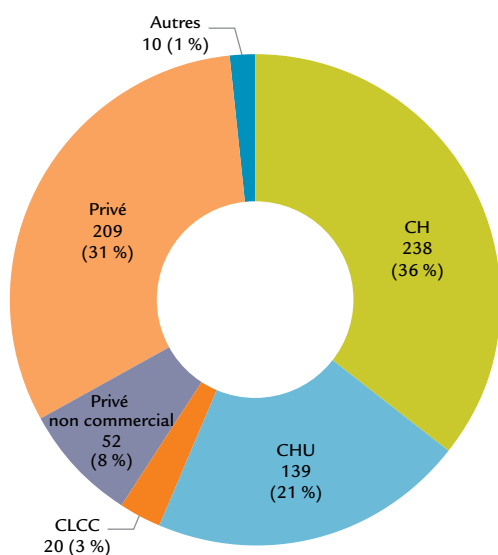
CARTE 12 : SITE D'INVESTIGATIONS :

**CARTE 13 : SITE D'INVESTIGATIONS :
CENTRES HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES
(120 SITES)**

**CARTE 14 : SITE D'INVESTIGATIONS :
CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER
(20 SITES)**

CARTE 15 : SITE D'INVESTIGATIONS :


**CARTE 16 : SITE D'INVESTIGATIONS :
PARTICIPANTS AU SERVICE PUBLIC
(52 SITES)**

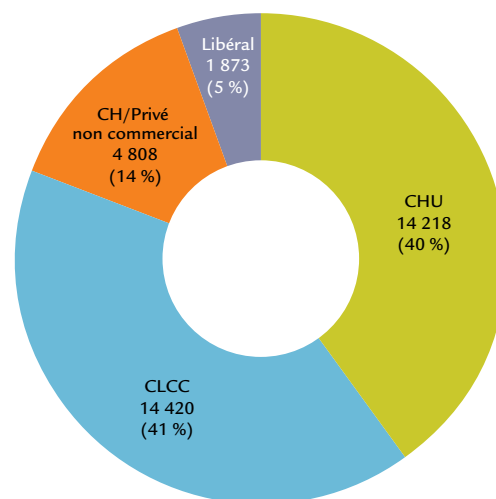


Une répartition des sites d'investigations par type de structure permet d'établir que les centres de proximité (libéraux et centres hospitaliers) sont bien représentés (Figure 12, A et B).

**FIGURE 12A : RÉPARTITION DES SITES
D'INVESTIGATIONS PAR TYPE
DE STRUCTURE**



**FIGURE 12B : RÉPARTITION
DES INCLUSIONS PAR TYPE DE STRUCTURE
(2011)**



Le nombre d'essais ouverts dans les établissements libéraux et privés à but non lucratif est inférieur à celui dans d'autres types d'établissement, ce qui peut être expliqué par les réticences de la part des promoteurs à proposer les essais à ce type d'établissement mais aussi par le fait que les moyens et les missions ne sont pas les mêmes. En revanche, le nombre d'inclusions observé dans ces établissements est compatible avec l'offre d'essais accessible (Figure 12B et Tableau 7).

**TABLEAU 7 : OFFRE D'ESSAIS PAR TYPE
DE STRUCTURE**

| | Nb essais (moyenne, [min-max]) |
|----------------------|--------------------------------|
| Libéral | 247 (8, [1-74]) |
| CH | 320 (15, [1-130]) |
| CHU | 776 (46, [1-198]) |
| CLCC | 758 (186, [84-380]) |
| Privé non commercial | 267 (12, [1-120]) |
| Tous | 1 385 (25, [1-380]) |

FRÉQUENTATION DU REGISTRE ET SATISFACTION PATIENTS

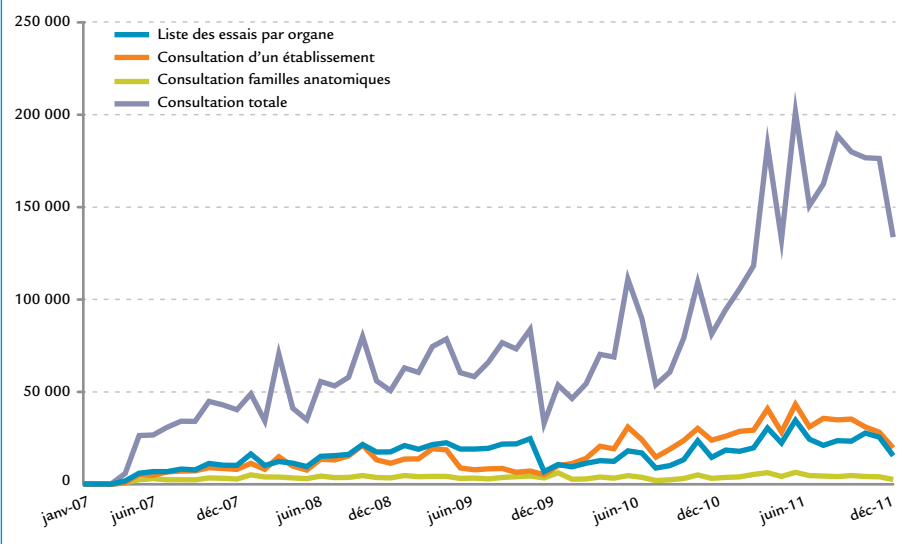
La page d'accueil du RECF est consultée à raison de plusieurs milliers de pages par mois (Figure 13). D'autres sources d'information peuvent être utilisées par les patients : des courriers postaux adressés à l'Institut ainsi que des mails sur des adresses figurant sur le site. Les téléconseillers de Cancer Info Service (CIS) témoignent de questions à propos d'essais cliniques. Néanmoins, il existe peu de données dans la littérature sur la fréquentation réelle de ce type d'outils et les informations que les publics viennent y chercher.

En 2009, nous avons mené une enquête auprès des visiteurs du site dans l'objectif de déterminer le type d'informations recherchées par les patients et proches en fréquentant le site ainsi que d'évaluer la satisfaction quant à la qualité de l'information délivrée.

Les visiteurs du site (patients ou proches) étaient invités à répondre à un questionnaire simple, affiché sur les pages dédiées au RECF sur www.e-cancer.fr. Le questionnaire était conçu par les rédacteurs de document et discuté avec les représentants du Comité des patients, proches et usagers (CMPU) de l'INCa. Les questions portaient sur :

- le profil du participant : âge, sexe, catégorie socio-professionnelle, niveau d'études ;
- son statut : patient, proche, autres ;
- questions sur la maladie : localisation, date de diagnostic, maladie localisée ou à distance ;
- connaissance sur les essais cliniques : termes « essais cliniques » et « recherche clinique », proposi-

FIGURE 13 : FRÉQUENTATION DE LA PAGE WEB DU RECF



tion et acceptation de participation à une recherche clinique ;

- informations sur le RECF : circonstances de connaissance du site, nature de l'information recherchée, utilité de l'information trouvée, caractère compréhensible de l'information trouvée, suggestions et commentaires.

Le remplissage des questionnaires était fait par les participants directement et de façon à préserver leur anonymat, 319 personnes ont répondu. Les réponses ont été regroupées par les auteurs par typologie (regroupement par pathologie, type d'information recherchée).

Les participants patients semblaient bien connaître le site principal de la maladie : 213 (92 %) avaient précisé la localisation de leur cancer et 85 % d'entre eux savaient si d'autres organes étaient touchés (38 %) ou pas (47 %). L'ensemble des grandes pathologies malignes est représenté (Figure 3a). Presque tous les patients (99 %) connaissaient la date de diagnostic,

qui se situait pour la moitié d'entre eux (47 %) à plus de douze mois (Tableau 8).

| TABLEAU 8 : CONNAISSANCE DE LA MALADIE | | |
|--|------------|--------------|
| a) Répartition type d'organe touché* | | |
| | N | % |
| Digestif | 56 | 18 % |
| Sein | 46 | 14 % |
| Urogénital | 43 | 13 % |
| Hématologie | 41 | 13 % |
| Thoracique | 28 | 9 % |
| SNC | 20 | 6 % |
| Divers | 18 | 6 % |
| Gynécologie | 17 | 5 % |
| Sarcome | 14 | 4 % |
| ORL | 10 | 3 % |
| Ne sait pas | 8 | 3 % |
| Donnée absente | 18 | 6 % |
| Total | 319 | 100 % |
| b) Délai de diagnostic | | |
| | N | % |
| 1 mois | 32 | 10 % |
| 1 à 3 mois | 40 | 13 % |
| 3 à 6 mois | 39 | 12 % |
| 6 à 12 mois | 42 | 13 % |
| plus de 12 mois | 149 | 47 % |
| Ne sait pas | 13 | 4 % |
| Donnée absente | 4 | 1 % |
| Total | 319 | 100 % |

* Texte libre, répartition ensuite par groupe de pathologies

Près des deux tiers des participants, 206 (65 %) des patients et 235 (74 %) des proches avaient respectivement déjà entendu les termes « recherche clinique » et « essais cliniques » (Tableau 9). Un tiers (36 %) des patients et 21 % des proches avaient eu une proposition de participation à un essai clinique. Il est

intéressant de souligner que 83 % des patients auxquels une participation à des essais cliniques aurait été proposée disent l'avoir acceptée.

| TABLEAU 9 : CONNAISSANCE DE LA RECHERCHE CLINIQUE | | | |
|--|-------------|----------------|---------------|
| | Total N (%) | Patients N (%) | Proches N (%) |
| Entendu parler de recherche clinique | 206 (65 %) | 133 (69 %) | 69 (60 %) |
| Entendu parler d'essais cliniques | 235 (74 %) | 145 (75 %) | 82 (71 %) |
| Proposition de participer à une recherche clinique | 97 (30 %) | 70 (36 %) | 24 (21 %) |
| Acceptation de participation | 95 (30 %) | 69 (36 %) | 23 (20 %) |

* Plusieurs réponses possibles.

La connaissance du RECF avait été le résultat de la navigation sur Internet pour 76 % des participants et, parmi eux, 28 % y avait eu accès en visitant le site Internet de l'INCa (www.e-cancer.fr). La plupart (81 %) des participants trouvaient que cette information pourrait leur être « tout à fait » ou « plutôt utile », ce taux est plus élevé pour les patients (88 %). Aussi bien pour les patients que pour les proches, l'information présentée semblait « tout à fait » ou « plutôt compréhensible » (88 %). Plus de la moitié des participants (52 %) recherchaient des essais auxquels ils pourraient participer, 42 % des informations générales sur les essais cliniques, 54 % des essais cliniques avec des médicaments innovants, 45 % la liste des établissements proposant des essais (Tableau 10). Parmi les participants ayant coché une seule réponse, les informations prioritairement recherchées concernaient la recherche clinique en général (11 %) mais aussi celles relatives aux essais cliniques proposés dans l'établissement où ils étaient suivis (8 %) ou portant sur des médicaments nouveaux (6 %). Relativement peu de

participants avaient fait part de suggestions (21 %). Parmi ces suggestions, la demande d'informations générales sur la recherche clinique et les pathologies concernait 43 % des commentaires. Il est à noter que la publication des résultats des essais cliniques a été demandée par 12 % des participants.

Le profil-type de visiteur qui se dégage est un patient, plutôt de sexe féminin, âgé de plus de 50 ans, ayant au moins un niveau d'étude du niveau du baccalauréat, ayant une activité socioprofessionnelle lui permettant un accès fréquent à Internet. La gravité de la pathologie (délai par rapport à la date de diagnostic) ne semble pas être un facteur poussant les patients à rechercher des informations sur les essais cliniques. Une autre observation a retenu notre intérêt : le taux de patients (83 %) ayant accepté de participer à un essai clinique. Une étude française publiée récemment confirme cette observation : seulement 7 % de patients atteints d'une leucémie aiguë ont refusé la participation à un essai. Des études internationales montrent également des taux d'acceptation comparables.

TABLEAU 10 : TYPE D'INFORMATION RECHERCHÉE

| Info attendu | Plusieurs réponses N (%) | 1 seule réponse N (%) |
|--|--------------------------------|-----------------------------|
| Informations générales sur les recherches cliniques | 100 (31 %) | 35 (11 %) |
| Programmes de recherches auxquels on peut participer | 125 (39 %) | 14 (4 %) |
| Recherche spécifique afin d'y participer | 68 (21 %) | 11 (3 %) |
| Recherches avec des médicaments nouveaux | 121 (38 %) | 18 (6 %) |
| Recherche avec un médicament précis | 60 (19 %) | 11 (3 %) |
| Liste des établissements menant un essai connu | 64 (20 %) | 1 (0,5 %) |
| Liste des recherches établissement où on est suivi | 77 (24 %) | 24 (8 %) |

* Plusieurs réponses possibles.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

La mise en place de ce registre est le fruit d'une démarche coopérative en matière de recherche clinique académique. Les échanges continus entre les promoteurs et l'équipe en charge de ce projet ont permis de mettre au point une méthodologie adaptée et pragmatique, avec des formulaires optimisés de recueil d'informations restreints aux seules informations essentielles, ou par le traitement des documents originaux des promoteurs.

L'affichage complet des essais industriels est nécessaire pour assurer l'exhaustivité de ce registre. Des contacts avaient été noués dès le début du projet, mais n'avaient pas abouti fin 2007 à un enregistrement massif d'essais, certains industriels considérant que leurs essais sont déjà enregistrés dans des sites internationaux. Afin d'accélérer le processus, tous les essais industriels publiés dans le site américain www.clinicaltrials.gov et ayant des sites d'investigation en France ont été extraits et traduits en français. Les données affichées restent donc partielles, notamment en termes de coordonnées des investigateurs. La collaboration avec les industriels nécessite de prendre de l'ampleur ; il est important que tous les essais soient rendus accessibles facilement, en langue française, aux patients. Les équipes en charge des relations avec les patients ainsi que l'équipe en charge du registre reçoivent régulièrement, de la part de patients et proches, des demandes d'informations écrites ou par téléphone sur les études en cours et les sites d'investigation.

Le RECF a permis de donner une visibilité accrue non seulement aux promoteurs français mais aussi aux investigateurs. Grâce au recensement exhaustif des sites d'investigations, tous les établissements de santé participant à l'effort national en termes de recherche clinique, y compris les établissements libéraux qui n'ont pas de missions de recherche, sont répertoriés.

La lisibilité des lieux de recherche clinique permet aux promoteurs de les contacter afin de leur proposer des essais dans leurs domaines d'activité.

La collaboration mise en place depuis 2009 avec l'ANSM a permis d'assurer l'exhaustivité d'affichage des essais portant sur les produits de santé (médicament et dispositif). Les promoteurs se sont trouvés allégés dans leur activité de déclaration d'essais de ce type ; seule la déclaration des sites d'investigations reste nécessaire en raison de l'absence de ces informations sur le répertoire public des essais cliniques de médicaments (<http://ansm.sante.fr/Services/Reper-toire-public-des-essais-cliniques-de-medicaments>). Le taux relativement important d'essais hors produit de santé (près de 25 %) dans le registre montre que les promoteurs académiques qui en assurent la promotion continuent à déclarer ce type d'essais.

La mise à jour permanente des données du RECF est un enjeu de taille ; une collaboration accrue avec les outils de suivi d'essais cliniques au niveau national par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) tels que le Système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques (SIGREC) pourrait permettre une meilleure adhésion des promoteurs et une mise à jour au minimum annuelle pour l'ensemble des essais promus par les institutions bénéficiaires des fonds MERRI (Missions d'enseignement, de recherche, de recours et d'innovation).

Le champ d'application du RECF est limité actuellement aux essais cliniques interventionnels, nécessitant une participation active du patient, attestée par la signature d'un consentement éclairé spécifique à l'essai. Ce champ correspond également aux exigences internationales en termes de publication de recherche interventionnelle ; de fait, l'exhaustivité de la recherche biomédicale, au bénéfice du patient, n'est pas assurée. Par exemple, les études de cohorte,

les études observationnelles ne sont pas répertoriées malgré l'intérêt que cela représente.

La transparence des modes de financement des essais à promotion non industrielle est également un des grands axes d'amélioration. En effet, pour plus d'un tiers des essais, le mode de financement n'est pas précisé.

Afin d'assurer une transparence totale, un des enjeux du futur concerne la publication des résultats issus des essais affichés. La loi française (dite Kouchner) stipule depuis mars 2002 que les patients doivent être informés, à leur demande et par l'investigateur, des résultats globaux de l'essai. Un formulaire de déclaration de résultats a été mis à la disposition des promoteurs par l'ANSM, conforme aux recommandations de la Conférence internationale sur l'harmonisation en essais cliniques (ICH). Le format adéquat de publication des résultats dans le registre français reste à définir afin que ces informations puissent être compréhensibles par les patients et le grand public. Un travail de collaboration entre les professionnels et les comités de patients pour la recherche biomédicale devra être entrepris à cet effet.

Depuis novembre 2009, un portail d'information sur les cancers, appelé Cancer Info, est mis en ligne sur le site www.e-cancer.fr. Lors de la consultation des pages dédiées à une pathologie, des informations sur la participation aux essais cliniques ainsi que l'accès à la liste des essais du RECF sont donnés aux visiteurs. Il serait donc intéressant de reconduire notre enquête de satisfaction dans le futur et, pourquoi pas, de l'enrichir avec des entretiens de visiteurs souhaitant donner leur avis.

Ce document présente le premier effort d'analyse de données recueillies pendant plusieurs années et concernant des centaines d'essais sur le territoire français. Des analyses plus fines peuvent être envisagées, par exemple une recherche et anticipation de l'innovation à travers les nouvelles molécules testées et autres stratégies thérapeutiques en cours d'évaluation.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Dr Jean-Claude Barbare et Madame Marie Lanta pour la relecture critique du document ainsi que les relecteurs au sein de l'INCa, Dr Philippe Bousquet, Madame Carine Delrieu et le Dr Laetitia Verdoni.

NOTES

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

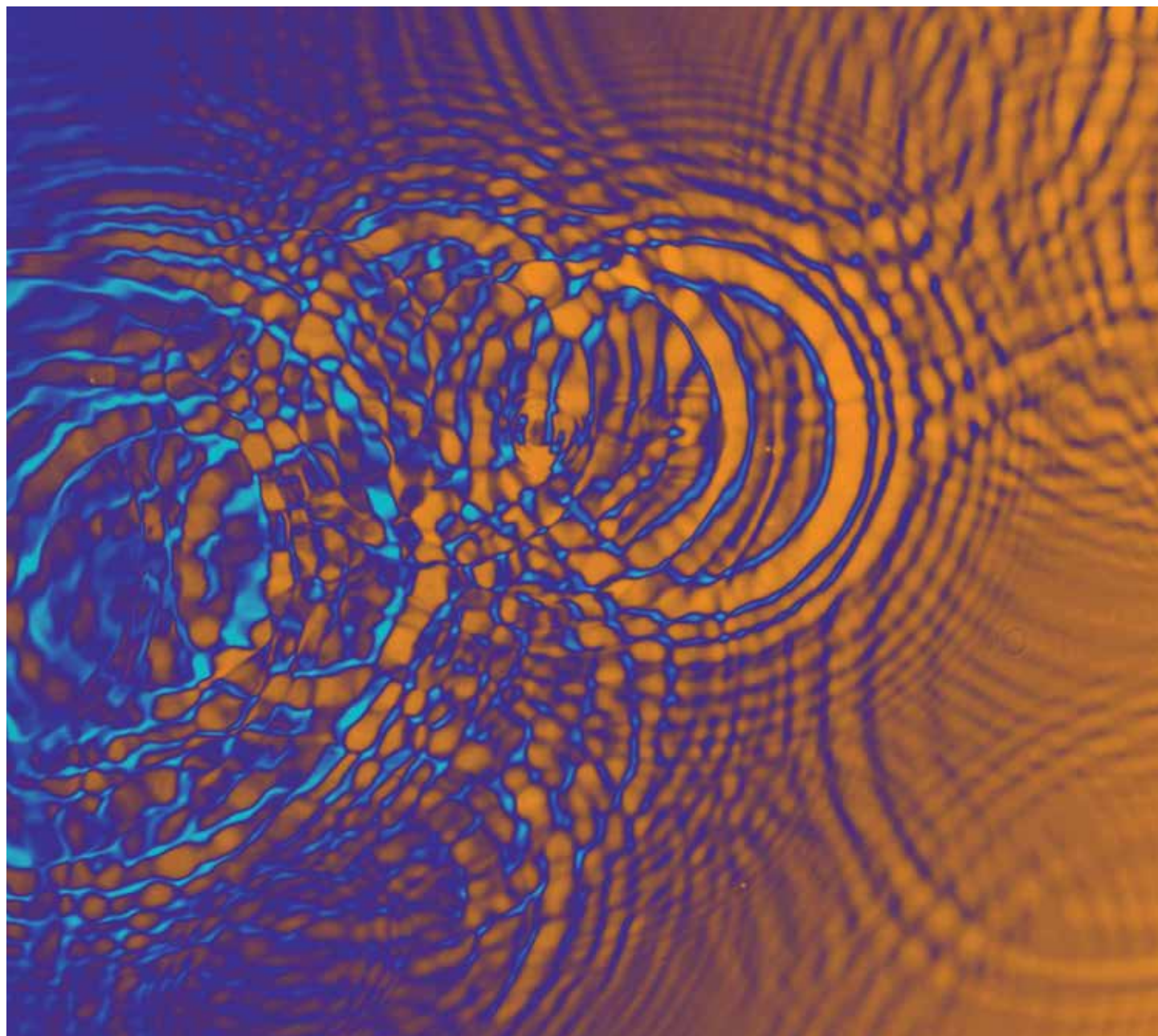
.....

[illegible]

NOTES

[illegible]

52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception : Institut National du Cancer
Réalisation : BRIEF
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

Toutes les informations
sur le Plan cancer 2009-2013
www.plan-cancer.gouv.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr