

S'intégrer dans un espace européen de la recherche clinique en oncologie

La recherche clinique constitue une des clés du transfert des données de la recherche fondamentale aux pratiques cliniques. Elle est essentielle à l'amélioration des connaissances biologiques et médicales et au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, en offrant la meilleure garantie de sécurité et d'efficacité pour les malades. De plus, elle a un rôle fédérateur majeur. Le soutien financier de la recherche clinique via des fonds publics est indispensable. En France, l'Institut national du cancer permettra cette aide en finançant des projets dans le cadre de réseaux d'excellence, les cancérôles.

**par Véronique Diéras
et Pierre Bey,
Institut Curie**

Le nombre de cancers dans le monde en 2000 est estimé à un peu plus de 10 millions de nouveaux cas avec plus de 6 millions de

décès, l'Europe représentant plus du quart de ces chiffres. D'ici 2020, une augmentation de 50 % du nombre de nouveaux cas est attendue, autant dans les pays émergents que dans les pays industrialisés. La mortalité reste élevée puisque même dans les pays européens où les malades accèdent aux moyens diagnostiques et thérapeutiques actuels, elle atteint environ 50 % à 5 ans.

La réduction de la mortalité par cancer viendra de la prévention (notamment la lutte contre le tabagisme), du dépistage organisé des cancers quand cela est possible (aujourd'hui seuls les cancers du sein, du col utérin et du côlon-rectum s'y prêtent) mais elle viendra surtout des progrès thérapeutiques par le développement de la recherche et son application aux malades.

La recherche clinique, phase ultime de l'évaluation d'un nouveau procédé, d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle stratégie, est un passage obligé.

Elle regroupe des activités d'évaluation et de prospective intéressant les essais précoces de nouveaux cytotoxiques ou de thérapeutiques ciblées en phase I et II, les essais stratégiques contrôlés de phase III. Elle concerne également les études biologiques à intérêt diagnostique, pronostique ou prédictif de la réponse thérapeutique, les études épidémiologiques, les nouvelles technologies et les soins de support.

Toutes ces activités ont en commun une méthodologie précise, une gestion standardisée des essais et des études, un enregistrement contrôlé des données, une relation suivie avec les partenaires externes (industrie pharmaceutique, laboratoires de recherche ou autres institutions) avec un encadrement réglementaire qui garantit la protection des patients qui acceptent de s'y soumettre. L'ancrage clinique de la recherche est

important et son développement repose sur une interaction continue avec la recherche de transfert et, pour certains domaines, avec la recherche fondamentale.

Une intégration optimale de la démarche de recherche clinique dans la pratique de soins est garante de l'amélioration de la prise en charge des malades et de l'évaluation des avancées scientifiques.

L'état des lieux

Les groupes académiques conduisent principalement des études d'observations ou de stratégies. Le développement d'un nouveau médicament est assuré le plus souvent par une collaboration étroite avec l'industrie pharmaceutique. La phase I évalue la toxicité aiguë et définit la dose recommandée pour les essais de phase II, qui ont pour but la mise en évidence d'une activité. Les études de phase III permettront ensuite de préciser l'impact de ce nouvel agent dans une pathologie précise par comparaison avec le traitement de référence et d'obtenir l'enregistrement auprès des autorités compétentes [Food and Drug Administration (FDA), European Medical Agency (EMA)].

En France, en 2003, 2 200 demandes de recherche concernant des médicaments ont été déposées à l'Afssaps (1), 60 % concernent le médicament dont 20 % concernent les cancers : c'est le premier domaine de la recherche clinique médicamenteuse. Cette même année, 27 000 patients français ont été inclus dans des essais en cancérologie, 80 % dans des essais académiques. Mais il faut constater que le nombre

(1) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

d'essais déclarés a diminué de plus de 25 % depuis 1998.

D'après une enquête du LEEM (2) faite en 2004, sur la recherche clinique :

- la France recrute autant de patients que les autres pays européens mais plus lentement (3 fois plus lentement que les pays de l'Est) ;

- surtout, elle recrute moitié moins de malades par centre actif que les pays de l'Europe de l'Est ;

- si la France est reconnue pour la qualité de sa médecine et de ses infrastructures, elle apparaît en avant-dernière position pour la productivité de la recherche clinique en général.

En France, la promotion de la recherche clinique en oncologie est assurée essentiellement par les industries pharmaceutiques pour les essais précoces (Phases I et II) et les études d'enregistrement (phase III). Les autres promotions, concernant essentiellement des essais stratégiques de phase III, sont assurées par des institutions

telles que l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

(AP-HP), les centres régionaux de lutte contre le cancer, isolément ou à travers leur fédération (FNCLCC) et les groupes coopératifs. Les directions régionales de la recherche clinique jouent un rôle majeur.

Au sein des hôpitaux universitaires, l'Inserm a établi et soutient des centres d'investigations cliniques (CIC) permettant d'assurer une meilleure gestion des essais précoces.

Une des sources de financement les plus importantes pour ces recherches institutionnelles provient du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) mis en œuvre par les appels à projets du ministère de la Santé français depuis une dizaine d'années. Au cours des trois dernières années, 30 % des moyens, soit 9 M€ ont été consacrés à la cancérologie.

Un autre point est l'existence de pathologies ou de médicaments dits orphelins, du fait de leur rareté ou des spécificités de la population traitée (par exemple l'oncologie pédiatrique). Dans ces cas, la recherche n'est en général pas menée par les industriels mais par les institutions,

qui doivent obtenir des financements spécifiques.

Dérive

En oncologie, l'explosion des connaissances en biologie moléculaire a permis l'émergence, ces dernières années, de nouvelles thérapeutiques dites ciblées dont le but est une meilleure spécificité ou potentialisation des thérapeutiques existantes, associées *a priori* à une toxicité moindre, puisque l'action du médicament est dirigée vers une anomalie spécifique de la cellule cancéreuse. Ces thérapeutiques ciblées nécessitent pour l'identification des cibles la collection d'échantillons tumoraux, tissulaires et sanguins afin de constituer des banques de ressources biologiques corrélées avec les données cliniques du patient. Ceci a conduit à la constitution de biothèques et, plus récemment, de centres de ressources biologiques (CRB).

Le but est de tirer le parti maximum des avancées fondamentales, technologiques et cognitives de la biologie moléculaire.

L'interaction entre la recherche fondamentale et la recherche clinique est un objectif majeur. A ce titre, de nombreux accords cadres ont été signés avec les grands organismes de recherche publics (INSERM, CNRS, CEA, INRA) ou des universités. Ces accords favorisent notamment la création d'unités mixtes ou la mobilité des chercheurs entre les établissements publics scientifiques et technologiques (EPST).

La France et l'Europe ont été des moteurs dans la recherche clinique en oncologie. Mais on note, récemment, dans certains domaines, une désertion de l'industrie pharmaceutique pour la recherche clinique vers d'autres pays : Etats-Unis pour les essais précoces et Europe de l'Est et Asie pour les grands essais multicentriques. Pour les essais de phase I, l'absence d'identification de centres d'excellence incluant les ressources biologiques nécessaires et la lourdeur des contingences administratives expliquent en partie cette dérive. La fermeture du groupe des essais précoces de l'OERTC (Organisation euro-

péenne de recherche sur le traitement des cancers), en 2004, en est un exemple : pour les essais précoces il semblerait que les partenaires industriels préfèrent s'adresser directement à un centre d'excellence possédant les infrastructures sur place et assurant lui-même le *monitoring* de l'essai. Pour les essais tardifs, les causes sont multiples : surtout le coût financier pour les partenaires industriels, et l'absence d'accès à des traitements de références dans les pays où l'inclusion dans un essai clinique peut représenter une chance supplémentaire de traitement.

Le cadre légal : Loi Huriet et Directive européenne

La recherche biomédicale a beaucoup évolué au cours des deux dernières décennies avec l'établissement du code des bonnes pratiques d'essais cliniques, la notion de consentement informé et, en France, la loi Huriet-Sérusclat en 1988. La définition d'un cadre légal, indispensable, a permis une amélioration nette de la qualité des essais cliniques. La nécessité d'investissements en structure et personnels dans les établissements oblige à des concentrations de moyens dans des établissements dont c'est la mission et a abouti à la professionnalisation de cette activité. La loi a été révisée en juillet 2004 en raison de l'évolution de la médecine et de la recherche biomédicale, et aussi du fait de la nécessité d'intégrer dans le droit français la directive 2001/20/CE, dite « essais cliniques », votée par le Parlement et le Conseil européen en avril 2001 et prenant effet en avril 2004. Dans ces textes et leurs décrets d'application subsistent la séparation des rôles d'investigateur et de promoteur, l'impératif du consentement éclairé, les mesures de protection accrues pour les populations de patients vulnérables, la double procédure d'autorisation auprès de l'autorité compétente et du comité de protection, la règle de l'avis unique du comité de protection dans les essais multicentriques. Les principales modifications de la législa-

(2) LEEM : Les entreprises du médicament.

tion française sont marquées par la disparition de la distinction des recherches avec ou sans bénéfice individuel direct (BID), remplacée par l'évaluation à la charge des comités de protection des personnes (CPP) de la balance risques/bénéfices des protocoles. Cette modification est importante dans le domaine de l'oncologie où la frontière entre les essais de phase I et II n'est pas toujours déterminée, tant il y a intrication des différentes phases d'évaluation dans le même protocole. La mesure la plus importante en matière de protection des malades est l'obligation faite aux comités de protection de demander ou non la constitution d'un comité de surveillance indépendant du promoteur et des investigateurs (*Data Monitoring et Safety Board*). Leur mission essentielle est de monitorer les essais et d'en demander l'interruption, soit pour inefficacité, soit, surtout, pour des données de tolérance (morbidité ou surmortalité).

La loi a aussi renforcé le processus d'autorisation des essais. L'autorité compétente - AFSSAPS pour les recherches concernant les médicaments ou les dispositifs médicaux, Direction générale de la santé (DGS) pour les autres recherches - délivre une autorisation basée sur un dossier beaucoup plus étoffé, notamment pour les médicaments. L'autorisation sera soumise à l'avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP) qui n'est plus consultatif (les CCPPRB deviennent des CPP).

Le rôle du promoteur est renforcé, entre l'investigateur, le CPP et l'autorité compétente. C'est à lui de rédiger la demande d'autorisation initiale et d'enregistrer l'essai dans une banque de données européennes. Sous la pression de l'OERTC, un concept de « promotion institutionnelle » a été introduit, permettant que la recherche sur des médicaments ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et promue par des institutionnels soit soumise à des conditions particulières. Ceci pourrait alléger des procédures dans la recherche institu-

tionnelle et assurer la pérennité de celle-ci.

La nouvelle directive européenne est issue d'un effort d'harmonisation au sein des Etats membres et doit assurer le même degré de protection pour un patient quel que soit l'endroit de l'étude. Cependant cette nouvelle réglementation génère un surcoût et pourrait empêcher les études académiques ne disposant pas d'un soutien financier suffisant.

Des cancéropôles pour un continuum de la recherche fondamentale à la recherche clinique

La constitution de 7 cancéropôles en France devrait permettre un nécessaire décloisonnement en regroupant les structures pour offrir les ressources scientifiques, humaines, méthodologiques, financières et logistiques nécessaires à la réalisation d'une recherche clinique de qualité, couplée à une recherche de transfert. L'objectif de ces structures est d'assurer un continuum de la recherche fondamentale à la recherche clinique, l'idéal étant que l'ensemble se trouve sur un site unique. En effet les résultats issus de la recherche fondamentale doivent pouvoir être rapidement

transférés vers la clinique pour l'amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des

patients.

La stratégie scientifique de l'INCA (institut national du cancer) français suit les grandes orientations du « plan cancer » dont les principes sont :

- une logistique de soutien à des projets ambitieux répondant aux besoins des patients et aux attentes de la communauté scientifique ;
- des projets articulés sur les grandes thématiques prioritaires ;
- une méthodologie d'incitation et d'évaluation adaptée.

Un des axes de recherche est donc le développement des innovations dia-

gnostiques, thérapeutiques et des essais cliniques en cancérologie avec :

- un site Web public et spécialisé ;
- l'implication systématique de comités de patients ;
- l'inclusion de 5 % des patients français (et au moins 10 % dans les sites de références) ;
- la priorité des essais intergroupes ;
- l'évaluation des thérapeutiques par de nouveaux critères de jugement (issus de la biologie ou des sciences sociales), la réalisation d'essais faisant la preuve du concept d'une nouvelle découverte scientifique et la prise en compte de populations ou de thérapeutiques orphelines.

Dès 2004, une aide au financement des structures et du personnel dans les institutions a été déployée après réponse à un appel d'offres. En 2005, la priorité sera donnée au soutien des projets et des structures de gestions articulées aux ressources biologiques, débouchant sur la structuration possible de plateformes de recherche clinique cancérologique en réseau dans les cancéropôles. Ceci permettra d'atteindre une masse critique quantitative et qualitative de niveau européen.

Pour une coopération active

Un projet ambitieux de recherche clinique doit prendre en compte plusieurs facteurs : la dimension éthique, les conditions de réalisation de l'essai clinique, le pilotage de l'étude (notamment en cas d'étude multicentrique) et sa coordination, la validation du recueil et de l'analyse des données, la communication et la publication, la prise en compte des intérêts sociaux (groupes de patients, retombées économiques...) et, enfin, l'implication des institutions de régulation (AFSSAPS, EMA).

Les conditions indispensables à la réalisation d'essais cliniques performants sont : des patients volontaires et informés, des investigateurs compétents et nombreux, traitant un nombre de patients suffisant, des banques de données biologiques annotées, des méthodologies rodées, des ressources financières et logis-

tiques, des conditions de sécurité optimales et un cadre juridique sans ambiguïté.

Le concept de plateformes technologiques rassemble des représentants de tous les acteurs d'un domaine d'activité afin de déterminer les priorités en matière de recherche et de mutualiser des moyens technologiques impliquant un investissement financier important (par exemple, des plateformes génomiques).

Le soutien financier de la recherche clinique via des fonds publics est indispensable. En France, l'INCA permettra cette aide en finançant des projets dans le cadre de réseaux d'excellence (cancéropôles).

Les institutions combinant excellence en soins médicaux et structure de recherche de transfert et fondamentale associée offrent le meilleur environnement à l'épanouissement de la recherche clinique. Une coopération active doit être développée avec les

industriels et avec les structures de recherche. Cette coopération est indispensable au succès de la recherche biomédicale et à l'amélioration des résultats thérapeutiques. La mise en place de réseaux reposant sur une masse critique de telles institutions, au sein des cancéropôles, assurera une meilleure lisibilité de la recherche clinique en France. La notion de « guichet unique » facilitera cette coopération et permettra une meilleure attractivité de la France vis-à-vis des partenaires institutionnels. Elle ne doit cependant pas être exclusive, et laisser place à l'initiative individuelle et l'innovation pour les sites possédant une spécificité. ●

2004. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Journal officiel (N° 185) :14277

European Parliament 2001. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and Council of 4 April 2001. Official Journal L121 34-44.

Slutsky AS, Lavery JV 2004 Data Safety and Monitoring Boards. N Engl J Med 350 (11): 1143-1147.

Zurlo A, Therasse P Addressing the challenge of intergroup studies in oncology : the EORTC experience. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer 2002 Suppl 4: S169-72.

Lacombe D, Fumoleau P, Zwierzina H et al. The EORTC and drug development. European Organisation Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer 2002 Suppl 4: S19-23.

RÉFÉRENCES

**Une coopération active doit
être développée avec les
industriels et avec les
structures de recherche**

