La promotion, une machinerie de plus en plus complexe

Professeur Jean Francois Seitz

Past Président de la FFCD

Membre Fondateur des GCO

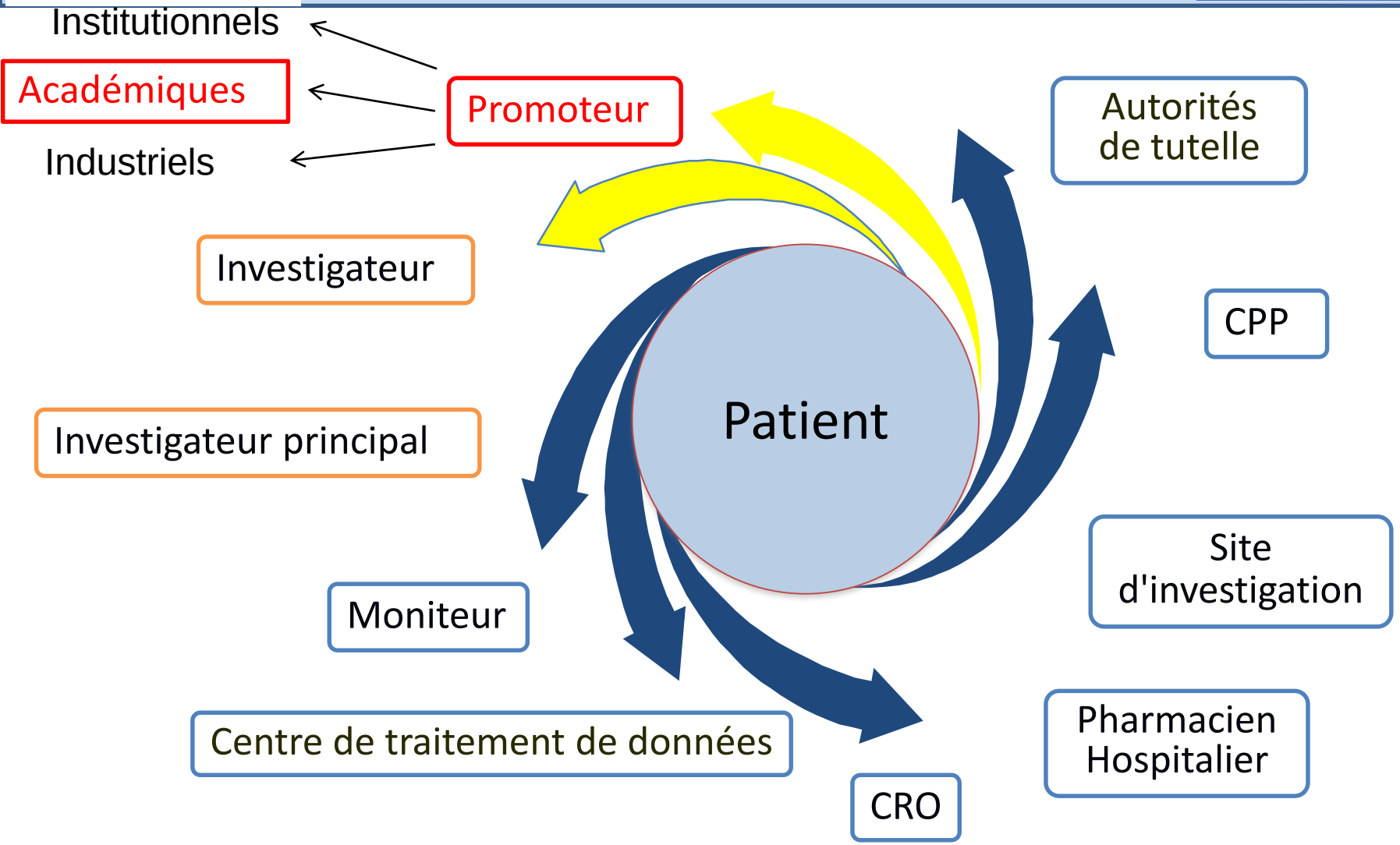
Ateliers de la Recherche Clinique - 13 Février 2020 - Toulon

Les Bienfaits de la recherche Clinique

- **Seuls les essais permettent d'améliorer et de modifier les standards de prise en charge**
- **Bénéfiques pour les patients**
- **Bénéfiques pour les investigateurs***

* « *La recherche clinique, çà rend heureux* »
Philippe ROUGIER, Paris, JCD 24 janvier 2020

Les acteurs de la recherche clinique



Les Groupes Coopérateurs en Oncologie, promoteurs académiques

9 groupes de recherche académique

ARCAGY-GINECO		Cancers gynécologiques
FFCD	Présidence du réseau GCO 2019-2021	Cancérologie digestive
GERCOR		Cancérologie générale surtout digestive
GORTEC		Cancérologie ORL
IFCT		Cancérologie thoracique
IFM		Myélome
LYSA - LYSARC		Lymphome
IGCNO/ANOCEF		Cancérologie neurologique
SFCE		Cancers de l'enfant et de l'adolescent

L'activité de recherche des GCO en 2018

- **77 essais cliniques** (4 phase I, 44 phase II, 28 phase III et 1 phase IV) dont **55** essais cliniques qui ont été promus par le groupe coopérateur lui-même.

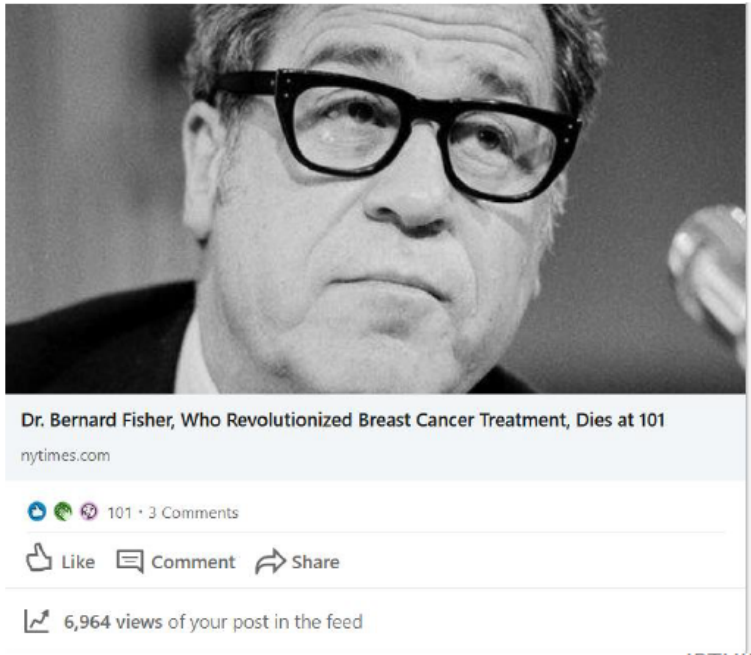
- **2494 patients** ont pu bénéficier d'une prise en charge innovante et de soins de qualité en CHU-CHR (39%), CLCC (29%), CH (17%), et établissements privés (14%).

- Les GCO se sont également investis dans près de **24 programmes de recherche non interventionnelle** avec 1508 patients inclus en 2018.

- **119 publications** dans des revues référencées dont 22 avec un Facteur d'Impact supérieur à 20 : NEJM, Lancet, JCO, JAMA Oncol…)

Avant la loi Huriet…

- 1938 Création de la FDA (1938) obligation de disposer d'une autorisation préalable à la mise sur le marché (Autorisation de mise sur le marché : AMM)
- 1955 Apparition des essais cliniques randomisés
- 1975 Application à la cancérologie



Le Dr Bernie Fisher est mort mercredi dernier à 101 ans (18 Octobre 2019). Celui qui fut décrit comme le chirurgien américain le plus détesté par ses pairs dans l'histoire de la médecine américaine, **a réussi à démontrer** qu'une simple mammectomie était aussi efficace que la mammectomie radicale de Halsted, un dogme absolu à l'époque (avant 1979). En organisant **un autre grand essai randomisé contrôlé**, Il a "récidivé" en parvenant, avec moult difficultés là aussi, à démontrer que la lumpectomie (l'ablation de la tumeur et non plus du sein entier, associée à la radiothérapie et la chimiothérapie) pouvait également suffire dans bons nombres de cas.

30 ans d'évolution de la réglementation sur les essais cliniques

Cadre législatif

1988 : Loi Huriet-Sérusclat *
(modifiée par la Directive CE 2001)

2004 : Loi de santé publique: CPP**

2006 : Décision fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

2012 : Loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne

2014 : Règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain

2016 : Décret d'application de la loi Jardé***

Organismes

Agence du médicament
(1993) puis **AFSSAPS** (1998)
puis **ANSM** (2012)

Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) crée en 1988
devenus
Comités de protection des personnes (CPP) en 2004**

*La 1ère à fixer un cadre légal aux essais cliniques en France: obligation d'un consentement libre, exprés & éclairé
Création des CCPPRB
**CPP: avis Conforme (et non plus Consultatif)
***Recherche à Risque (catégorie 1): avis CPP + autorisation ANSM

Déroulement d'un essai clinique
Sous la loi Huriet (jusqu'en 2001) :

- Conception de l'étude
- Validation scientifique et administrative
- Etude de faisabilité
- Estimation du budget et recherche de financement
- Avis consultatif des Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB)
- Déclaration d'intention auprès de l'AFSSAPS
- Inclusions
- Traitement des données
- Publication des résultats

Déroulement d'un essai clinique
En 2020

- Conception de l'étude
- Validation scientifique et administrative
- Etude de faisabilité
- Estimation du budget et recherche de financement
- Avis favorable obligatoire du CPP (depuis 2001)
- Autorisation expresse préalable de l'autorité compétente (AFSAPS puis ANSM) (depuis 2001)
- Relecture Lettre d'info. Comité Patients (depuis 2009)
- Inscription sur ClinicalTrials.gov (depuis 2000)
- Inscription sur le Registre INCa (depuis 2007)
- Inclusions
- Traitement des données
- Publication des résultats

Rôle et responsabilités du promoteur

- A l'initiative du projet scientifique
- A les responsabilités principales : il doit assurer la gestion et le financement de l'étude
- Assure et contrôle la qualité
- Communique aux investigateurs l'information
- Demande l'autorisation à l'ANSM et au CPP
- Etablit les contrats avec les directeurs d'établissement
- Fournit les médicaments
- Assure la pharmacovigilance

L'initiative du projet scientifique

- **Le promoteur doit s'assurer que la question posée est pertinente :**

- Avoir la conviction que le traitement expérimental ne représente pas une perte de chance :

  -Soit qu'il fasse au moins aussi bien que le standard

  -Soit qu'il n'y ait plus de standard disponible
- Avoir la conviction, si c'est un essai randomisé, qu'aucun bras n'a été démontré supérieur
- Etre certain que l'essai à les moyens de répondre à la question posée.

La validation du projet scientifique

- A la FFCD les essais thérapeutiques sont conçus dans 8 sous groupes thématiques animés de manière bénévole par des experts nationaux

- Validation par le conseil scientifique national de la FFCD et de PRODIGE

- Actuellement 15 études en cours d'inclusion et 15 études en cours de suivi à la FFCD
- Plus de 120 essais thérapeutiques menés par la FFCD depuis sa création (+ de 17 000 patients inclus)

La sélection des centres

- La FFCD veille à faire participer à la recherche clinique tous les médecins du système de soin français quelque soient leurs structures d'origine et spécialités (hépatogastroentérologues, chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes…).

Enjeux :

- Obtenir une bonne représentativité et atténuer le biais de sélection
- Permettre l'accès aux patients et à leur famille à des essais thérapeutiques stratégiques sur tout le territoire

La recherche de financement

- **Le promoteur doit assurer le financement de l'étude**

Solutions envisageables :

- Financement publics (PHRC et appels d'offre de l'INCa),
- Associations caritatives ou fondations (Ligue contre le cancer, fondation ARC)
- Contrats de partenariat avec l'industrie pharmaceutique
- Fonds propres *

Contraintes :

- Faire respecter les grands principes académiques par les sponsors industriels
- Difficultés d'accès aux financements publics pour les groupes coopérateurs (PHRC…)

* 2 études menées sur fonds propres à la FFCD en 2019

Une évaluation des surcoûts de plus en plus complexe

- ✓ **Evaluation des postes budgétaires en fonction du nombre de centres, de patients à inclure, de la durée de recrutement, du nombre de visites et examens déterminés…**

Coûts hospitaliers ≠ Surcoûts hospitaliers

- **Enjeux :** Distinguer le suivi de la pratique médicale courante de celui spécifiquement requis par le protocole

- **Contrainte** : Plus aucun établissement ne considère la recherche académique comme gratuite…
  (0 surcoût → Entre 500 et 1000 euros par patient)

Une procédure d'autorisation renforcée

- **Avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) est obligatoire depuis 2001**
- **Autorisation de l'Agence nationale pour la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**

- Contraintes :
  - Tirage au sort des CPP depuis la Loi Jardé (2016) et manque d'harmonisation de leur fonctionnement
  - Recevabilité pas toujours notifiée et long délai d'envoi de l'avis des CPP

➢ **Demande des GCO : Attribution de moyens administratifs aux CPP**

Un renforcement de la collaboration avec le Comité de patients

- Depuis 2011, toutes les notices d'information patients des groupes coopérateurs sont relues par le Comité de Patients de la Ligue Nationale Contre le Cancer

- **Enjeux : Clarté, cohérence et l'exhaustivité des documents d'informations destinés aux patients**

Un contrôle de la qualité de plus en plus rigoureux

- Les ARC du promoteur doivent vérifier tout au long de l'essai que les droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont satisfait…

Enjeux :

- Garantir l'appréciation du rapport Bénéfice / Risque d'une thérapie
- Garantir que la Base de données est le reflet fidèle du dossier source

Contraintes :

- Un reporting de plus en plus lourd (pour se conformer aux standards industriels notamment)
- Une nécessaire augmentation de la masse salariale

Un contrôle de la qualité de plus en plus rigoureux

Gestion des liens d'intérêt :

Nécessaire mise en place de procédures garantissant l'indépendance des membres du Conseil scientifique, la transparence et la gestion des liens d'intérêts des membres investigateurs

Diffusion académique de tous les résultats :

Tous les résultats des projets de recherche, même s'ils sont négatifs, sont publiés et ont vocation à être porté à la connaissance de la communauté scientifique sur clinical trials.gov

Une communication renforcée avec les investigateurs

- Le promoteur doit transmettre aux investigateurs concernés toute information relative à l'essai et susceptible d'affecter la sécurité des personnes

- L'investigateur notifie au promoteur tout événement ou fait nouveau pouvant surgir au cours de la recherche

Une vigilance des essais renforcée

:

Évaluer en continu la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche

- Poursuite de l'essai
- Modifications du protocole
- Arrêt prématuré de l'essai

Une vigilance des essais renforcée

Le promoteur est responsable de la gestion de la vigilance de ses essais

- Mise en place de procédures écrites assurant la qualité du recueil des données, de leur évaluation, de leur validation, de leur déclaration, de leur archivage…

- Mise en place d'un registre des événements indésirables

- <u>Contraintes :</u>

- Relation avec les partenaires industriels/académiques
- Relation avec l'ANSM (Déclarations des EIGI ou SUSARs <u>sans délai)</u>

Conclusion (1)

OUI, la recherche Clinique et sa Promotion sont complexes…

- Processus long et important : 1 an à 2 ans entre l'idée et l'inclusion du premier patient.
- Des patients difficiles à recruter (augmentation des essais concurrents, protocoles complexes, méfiance vis-à-vis de l'industrie…)
- Une gestion compliquée des centres investigateurs à distance (surveillance sur site, ressource financière…)
- Un poids croissant de la réglementation (Loi Jardé, RGPD, règlement européen…)
- Un poids croissant du global et une lenteur d'interaction avec les maisons mères des laboratoires

Conclusion

Malgré cette complexité, la Recherche Clinique et les Progrés thérapeutiques s'intensifientent :

- Apport majeur des groupes coopérateurs dans la recherche clinique
- Peu d'attrition
- Un accès rapide à un réseau efficient
- Une collaboration forte avec les établissements publics et privés
- Une expérience réussie de la recherche partenariale aussi bien avec les académiques qu'avec les industriels

FORMATION ARTEC-GCO
14 & 15 mai 2020

Recherche clinique en oncologie : Connaissances théoriques et mises en situation pratique autour des dossiers cliniques

Programme et Inscriptions sur les site des GCO

Avec le soutien de :