

# Comment faire survivre la recherche clinique académique (non commerciale) ?\*

**J.-P. Sculier**

Institut Jules Bordet, Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles

## INTRODUCTION

Dans le cadre de la 9<sup>ème</sup> Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique (JAOT) organisée le 15 mars 2008 à l'Institut Bordet s'est tenue une table ronde sur un sujet qui inquiète les cliniciens chercheurs : comment faire survivre la recherche académique (non commerciale) ? Une cinquantaine de participants ont écouté les interventions de Thierry Berghmans (Institut Jules Bordet), Jean-Jacques Lafitte (Hôpital Calmette, Lille) et Ramon Rami-Porta (*Hospital Mutua de Terrassa*, Barcelone), résumant les dispositions légales sur la recherche clinique prises dans leur pays respectif suite à la directive 2001/20/EC du Parlement européen et du Conseil européen. Cette directive du 4 avril 2001 concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Un débat interactif a ensuite eu lieu en prenant, comme exemple, les difficultés vécues pour mettre sur pied une étude européenne de radiochimiothérapie pour les cancers bronchiques non à petites cellules, animé par Jean-Paul Sculier et avec la participation de Tania Besse (recherche clinique, Institut Bordet), Arsène Burny (FNRS et Télévie, Belgique), Jean-Benoît Burrion (médecin-directeur adjoint, Institut Bordet), Michel Dusart (médecin-directeur, Hôpital de la Citadelle à Liège), Janos Frühling (secrétaire perpétuelle de l'Académie royale de Médecine de Belgique), Vincente Giner (oncologue médical, Valencia), Raphael Lecroart (président du comité de patients VAINCRE), Paul Van Houtte (radiothérapeute, Institut Bordet).

## LES DISPOSITIONS LEGALES EN BELGIQUE

La directive européenne a été transposée dans le droit belge en 2004 par une loi relative aux expérimentations sur l'homme, loi qui couvre un champ beaucoup plus vaste. Pour pouvoir réaliser un essai clinique académique, c'est-à-dire dont le promoteur n'est pas l'industrie pharmaceutique mais une institution comme une université, un hôpital ou le Fonds National de la Recherche Scientifique, il ne suffit plus d'avoir l'accord du comité d'éthique de l'hôpital mais il faut remplir toute une série d'obligations administratives et faire face à un coût accru, notamment à cause de

l'obligation d'avoir une assurance. Un dossier sur l'étude doit être soumis aux autorités compétentes belges (Service Public Fédéral Santé Publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnements - Direction Générale Médicaments - Département " Vigilance " et " Recherche et développement ") après avoir obtenu pour l'essai auprès des autorités européennes un numéro EUDRACT commun à tous les participants européens ([eudract.emea.europa.eu/eudract/index.do](http://eudract.emea.europa.eu/eudract/index.do)). Les formulaires européen et national sont respectivement disponibles sur les sites [eudract.emea.eu.int](http://eudract.emea.eu.int) et [www.afigp.fgov.be](http://www.afigp.fgov.be). Il faut également obtenir l'approbation du comité d'éthique central qui donnera un accord sur le fond du protocole et des comités d'éthique locaux qui donneront leur avis sur la compétence de l'investigateur local, la qualité des installations et le formulaire de consentement du patient. Si le promoteur académique est dispensé de payer les redevances pour les comités d'éthique et le ministère, il doit souscrire à une assurance couvrant sa responsabilité ainsi que celle de tout intervenant à l'expérimentation indépendamment de la nature des liens existant entre l'intervenant, le promoteur et le participant.

## LES DISPOSITIONS LEGALES EN FRANCE

La situation en France s'est compliquée pour les études académiques dès 1988 avec la loi Huriet-Sérusclat, revue en 2004 et puis en 2006 en raison du décret européen, lui-même inspiré de la loi Huriet (voir le site [www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr](http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr)). L'avis du comité de protection des personnes (CPP), nom donné au comité d'éthique nommé par le préfet sanitaire et comprenant deux collègues, l'un médical et l'autre non médical, est obligatoire pour toute investigation. L'autorité de contrôle varie selon le type de recherche : recherche biomédicale interventionnelle avec dispositif médical ou médicaments, recherche interventionnelle sans produits de santé, recherche en soins courants et recherche non interventionnelle. Le financement de la recherche, sous la responsabilité du promoteur, doit couvrir les taxes, le salaire et les frais des attachés de recherche clinique (ARC), les éventuelles indemnités et les

\* Compte-rendu de la table ronde organisée au cours de la 9<sup>ème</sup> Journée Annuelle d'Oncologie Thoracique, Institut Jules Bordet, 15 mars 2008.

assurances. Les acteurs de la recherche sont le promoteur, les investigateurs, les médecins, les pharmaciens, les ARC de contrôle et l'autorité de contrôle. Un aspect particulier de la loi française est d'imposer au promoteur le monitoring de la recherche par des ARC de contrôle comme dans les essais de l'industrie pharmaceutique. Pour conduire un essai en France, il faut donc à la fois financer des ARC de terrain pour récolter les données et des ARC de contrôle pour vérifier l'exactitude des données. Ce financement n'a pas été prévu par les pouvoirs publics et est donc à charge du promoteur qui est le plus souvent une institution hospitalière en cas de recherche académique.

## LES DISPOSITIONS LEGALES EN ESPAGNE

En Espagne, la recherche scientifique dépend d'un conseil supérieur créé en 1939, le " *Consejo Superior de Investigaciones Científicas* " et, depuis 1980 pour la recherche médicale, du " *Fondo de Investigaciones Sanitarias* ". Cette fondation dispose d'un budget de plus en plus important et encourage la recherche multidisciplinaire et multicentrique ainsi que les travaux des doctorants. Il faut savoir qu'en Espagne, les médecins sont licenciés en médecine et doivent faire un doctorat en sciences s'ils veulent avoir le titre de docteur. Le décret européen est à l'origine d'une loi édictée en juillet 2007 sur la recherche biomédicale. Cette loi régit tous les aspects de la recherche biomédicale, sans fournir de financement pour des essais cliniques académiques testant des approches thérapeutiques avec des médicaments. Les taxes à payer et les assurances à prendre imposent dès lors un partenaire industriel qui ne financera en pratique que des recherches lui permettant la promotion de ses produits.

## UNE EXPERIENCE VECUE PAR L'ELCWP

A été discutée, à titre d'exemple très illustratif de la situation créée par ces différentes législations, la tentative de mise sur pied d'un essai clinique européen de l'ELCWP (*European Lung Cancer Working Party*), testant deux modalités de radiochimiothérapie concomitante, l'une précoce et l'autre tardive, pour des cancers bronchiques non à petites cellules non résécables et non métastatiques (les protocoles sont disponibles sur le site [www.elcwp.org](http://www.elcwp.org)). Dans le premier essai (protocole ELCWP 01003), élaboré en 2000, une association de cisplatine, vinorelbine et gemcitabine a été utilisée pour la chimiothérapie. Nous sommes encore dans l'ère avant le décret européen. Le protocole obtient sans problème l'accord des comités d'éthique en Belgique, en Espagne et en Grèce et peut être activé dans ces pays en octobre 2001 sans problème et ce sans frais pour les investigateurs qui, comme c'est la tradition dans la recherche académique européenne, travaillent bénévolement. Il n'en va pas de même en France où le protocole, après avoir été accepté par le comité de protection des personnes du C.H.U. de Lille promoteur de l'essai pour la France, a été refusé par l'AFSSAPS (haute autorité de la santé).

La raison invoquée est que l'AMM (autorisation de mise sur le marché) de la gemcitabine en France stipule qu'il faut un délai d'un mois entre la radiothérapie et l'administration de ce médicament, rendant impossible son utilisation dans un protocole de radiochimiothérapie concomitante. Ce refus est impératif malgré les nombreuses preuves dans la littérature montrant que l'association aux doses proposées est à la fois efficace et sûre. La firme pharmaceutique française contactée n'a pas désiré faire revoir l'AMM de son médicament.

Devant l'échec de ses multiples démarches, l'ELCWP décide de clôturer précocement son essai en 2004 et de tester le concept avec une autre combinaison de chimiothérapie, bien connue, par cisplatine et docétaxel. Mais comme l'essai est mis sur pied après 2004, année d'application du décret européen, il tombe sous les différentes nouvelles dispositions légales régissant les essais cliniques, qu'ils soient commerciaux ou académiques. En Belgique, outre les longues démarches administratives, on se heurte au problème du financement de l'assurance. Si l'hôpital central accepte d'être promoteur national, son assureur accepte de couvrir l'essai pour un coût compris entre 5.000 et 7.500 €. Si l'ELCWP devient le promoteur, cet assureur ne veut pas assurer l'essai en raison du refus du contre-assureur si le promoteur n'est pas un hôpital. Il faut alors trouver un assureur à l'étranger qui accepte moyennant un coût total de 40.000 € pour la seule partie belge de l'essai. La direction de l'institution centrale belge dans un premier temps ne veut pas être promoteur pour l'essai de l'ELCWP à cause du problème du monitoring de l'étude dans les différents centres participants. Le dossier est cependant soumis avec succès aux instances belges et espagnoles, une assurance privée est prise en Belgique pour le début de l'essai et le protocole est activé en janvier 2007. Mais surviennent à nouveau des problèmes en France : le promoteur français renâcle devant les frais occasionnés par l'assurance et le financement de ses propres ARC de contrôle. Le dossier semble cependant devoir se débloquer avec 18 mois de retard en limitant l'inclusion à un seul centre (celui du promoteur) en attendant un financement public, peut-être dans le cadre de l'Institut National du Cancer (INCa).

## DISCUSSION

Baucoup de participants à la table ronde découvrent l'ampleur des difficultés auxquelles doivent maintenant faire face les investigateurs dans la recherche clinique académique. Personne parmi les intervenants n'était réellement conscient des conséquences du décret européen. Il est assez interpellant d'apprendre que ce décret a été élaboré par la direction générale " entreprise " de la Commission européenne, secteur en charge de la compétition entre les entreprises et ne vient pas des administrations en charge de la santé ou de la recherche. En fait, les règles imposées dorénavant à tous sont celles qui ont cours pour les essais de l'industrie pharmaceutique.

Outre le décret européen qui concerne les essais cliniques des seuls médicaments, les législations nationales ont ajouté leur part de complications comme la nécessité de prendre une assurance onéreuse en Belgique et en Espagne ou d'organiser un monitoring de l'essai par des ARC du promoteur en France. Les autorités n'ont pas prévu de source de financement pour couvrir ces nouveaux frais, la recherche académique ayant toujours été basée sur le bénévolat en Europe, ce qui est tout à son honneur.

Les intervenants ont trouvé le coût de ces assurances non justifié vu la rareté des plaintes et encore moins des réparations accordées dans le cadre de dommages liés aux essais cliniques académiques. Personne n'a été capable de se rappeler un cas vécu. Dans certains pays, comme en Scandinavie, c'est le système de sécurité sociale du pays qui prend en charge les frais liés aux éventuels dommages, avantagant la recherche académique qui y est conduite par rapport aux autres nations qui ont multiplié les embûches. Il est d'ailleurs assez consternant de constater que le décret européen, au lieu de faciliter la coopération entre les états membres, risque d'entraîner un repli national dans le domaine de la recherche clinique, ce qui est contraire à l'esprit des traités instituant l'Union Européenne.

Enfin, il a été discuté de la possibilité de faire des essais cliniques pragmatiques nationaux en Belgique sous la tutelle de l'INAMI (Institut national d'assurances maladies et invalidités), parastatal responsable de la gestion de la sécurité sociale. Un tel projet se heurterait à d'importants conflits d'intérêts, en diminuant la crédibilité. En effet, beaucoup de médecins responsables de services universitaires travaillent pour l'industrie pharmaceutique, que ce soit comme investigateur, consultant, organisateur de réunions, ...

Il ne serait dès lors pas sain de les impliquer dans des études qui se veulent indépendantes, avec des objectifs de santé publique, notamment en termes de coût-efficacité.

## CONCLUSIONS

Le décret européen et les différentes législations nationales qui en ont découlé rendent très difficile la conduite d'essais cliniques académiques de haut niveau de preuve comme les études randomisées. Ces difficultés, variables d'un pays à l'autre au sein de l'Union, sont de nature non seulement administrative mais également financière car des sources de financement n'ont pas été prévues par les autorités pour permettre aux investigateurs académiques de faire face aux frais qu'elles leur ont imposés. Il faut craindre qu'à l'avenir, les essais cliniques concernant les médicaments ne deviennent un quasi monopole de l'industrie pharmaceutique et que la recherche académique ne doive se réorienter vers d'autres objectifs, à moins que les hommes politiques, se ressaisissant, ne prennent leurs responsabilités en adoptant des mesures concrètes encourageant une recherche indépendante de tout intérêt commercial.

### Correspondance :

J.-P. SCULIER  
Institut Jules Bordet  
Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles  
Service des Soins Intensifs et Oncologie Thoracique  
Rue Héger-Bordet 1  
1000 Bruxelles  
E-mail : sculier@bordet.be