

Assurer la protection des patients participant à des essais cliniques dans les pays en développement » ?

Muriel Vray
Institut Pasteur/ INSERM

Table ronde n°1 - bonnes pratiques cliniques dans les pays en développement : recommandations en termes d'application

« Nous avons poursuivi les travaux entrepris à Giens lors d'une table-ronde qui s'était penchée l'an dernier sur la manière de mener des essais de bonne qualité dans les pays en développement. Nous sommes partis du principe selon lequel les essais menés dans le Sud doivent servir aux populations locales. Néanmoins nous avons élargi nos débats à d'autres questions. A combien de comités d'éthiques faut-il proposer les protocoles ? Nous avons confirmé l'importance de 2 comités pour examiner les projets, un au nord et un autre dans le pays où est menée la recherche, au sud. Nous avons beaucoup discuté des difficultés du recueil du consentement libre et éclairé des personnes dans un contexte de populations particulièrement vulnérables pour lesquelles la participation à un essai est souvent le seul moyen d'accès à un traitement. Comment recueillir les événements indésirables et établir un suivi de pharmacovigilance ? Aujourd'hui dans la plupart des cas, les événements sont rapportés aux promoteurs au Nord mais rarement rapportés sur place faute de structures d'enregistrement locales. Nous avons proposé que les autorités locales soient contactées pour identifier un circuit d'information à mettre en place. Nous avons beaucoup débattu sur la question de savoir si le standard de soins appliqué aux patients dans le cadre d'une recherche doit être le meilleur possible au niveau mondial ou bien le meilleur disponible localement. Nous avons soutenu l'approche du meilleur standard en acceptant cependant des exceptions à la règle. Nous avons aussi souligné les limites et dangers des essais de non-infériorité dans le cas de comparaisons à des standards locaux. Plusieurs questions concernant les échantillons biologiques ont aussi été abordées, comme la question de la propriété des échantillons ou les tests pour le VIH ou les hépatites virales réalisés dans les essais.

Enfin, notre Table Ronde a vraiment insisté sur le rôle important d'un Comité Indépendant de Suivi qui constitue le garde fou de l'étude et sur l'encadrement proposé dans le cadre des essais de recherche clinique impliquant des enfants ou les populations les plus vulnérables. »

« Créer d'abord et avant tout une coordination des informations à partir d'un registre des référentiels existants »

Pr. Jean-François Bergmann
Médecine interne hôpital Lariboisière

Table ronde n°2 : Le bon usage du médicament : définition, référentiels, périmètre, champ d'application.

« Les référentiels, les niveaux de preuve, les obligations d'ordonnance sont les outils du bon usage, qui quelque part prend l'aspect de la prose de Monsieur Jourdain. Dans l'absolu, les référentiels, les données actuels de la science, la compétence du médecin et l'intégration des particularités de chaque patient, forment le bon usage permettant de choisir la meilleure thérapeutique possible pour un malade donné. Le groupe a longuement débattu de certaines étapes de ce processus parmi lesquels : le choix d'un thème conduisant à un référentiel son élaboration, son application, sa diffusion, l'évaluation de son impact et son actualisation, tout en définissant à chaque stade les acteurs qui doivent s'impliquer. Qui les écrit, quelle est la place des professionnels de santé, celle des patients ? L'idée était en effet de retrouver une place à chacun. Aujourd'hui, il y a un peu de quoi s'y perdre car tout le monde fait du bon usage, mais finalement il devient bien difficile de savoir qui fait quoi. Il y a l'Afssaps, l'HAS l'INCa, les caisses mais aussi les sociétés savantes, l'EMEA et les initiatives sont maintenant infinies mais finalement peu organisées entre elles., Nous disposons de multiples sources d'information mais paradoxalement nous avons constaté que par exemple pour le diabète, il n'y a qu'une source de recommandations qui est à la fois celle de la société savante de diabétologie, partagée par la HAS et l'Afssaps Ceci qui nous conduit à proposer d'abord et avant tout, une coordination par la création d'un registre des référentiels que la HAS pourrait tenir. Cette structure nous apparaît la plus logique pour assurer ce rôle. Globalement les membres de notre groupe sont tombés d'accord pour dire qu'il faudrait moins de référentiels redondants. Un site Internet pourrait permettre une recherche thématique rapide pour prendre connaissance de tous les documents existants sur le bon usage afin que différentes structures ne travaillent chacune de leur côté pour produire des documents différents. En France, nous ne sommes pas mauvais dans la production de référentiels, mais globalement nous ne parvenons pas toujours à mettre ces principes en application, l'évaluation, la vérification de l'application des référentiels et leur réactualisation qui doivent suivre ne sont pas notre point fort et nous devons travailler là-dessus. Il reste donc beaucoup de choses à faire en matière de bon usage mais la coordination et la diffusion de nos recommandations semblent aujourd'hui singulièrement prioritaires.

« S'emparer ensemble aujourd'hui de ces questions qui se posent depuis 20 ans »

Sophie Fornairon
Afssaps – DEMEB

Table ronde n° 3 : pédiatrie. Le plan de développement des médicaments de l'enfant y compris les innovations méthodologiques. Établir des recommandations.

« Un nouveau règlement européen concernant la pédiatrie est entré en vigueur en début d'année. Ce texte exige des industriels de fournir un plan d'investigation pédiatrique lorsqu'ils souhaitent développer un nouveau médicament chez l'enfant. Ce médicament doit maintenant être adapté à la problématique, à la pathologie et à la spécificité de l'enfant. Dans le cadre de l'élaboration de ces plans qui sont évalués par les autorités de santé, nous nous avons profité de cette table ronde pour soulever différents problèmes qui tournent autour des essais cliniques et des investigations.

En fonction de la spécificité des médicaments chez l'enfant nous avons cherché à mieux connaître l'apport de l'innovation et des méthodologies innovantes en matière d'essais cliniques appliqués à la population pédiatrique. Notre groupe a beaucoup discuté sur l'adaptation de la forme galénique des médicaments pour l'enfant. Nous avons échangé nos points de vue sur les nouvelles méthodologies concernant les expérimentations réalisées chez l'animal. Quelles pourraient être aussi les nouvelles méthodologies des essais cliniques chez l'enfant ? Les essais cliniques comportent en effet des spécificités : la population des enfants à tester est souvent réduite, il peut s'agir de pathologies très rares, les questions éthiques sur la réalisation des essais sont aussi spécifiques. En effet, comment choisir des comparateurs, quel niveau de preuve exiger dans ces essais ?

Enfin, notre groupe est tombé d'accord pour dire que les spécificités de développement chez l'enfant sont assez mal connues des industriels, des médecins y compris pharmacologues, mais aussi globalement de l'ensemble des professionnels qui oeuvrent dans ce domaine. Ces échanges entre ceux qui font les essais et ceux qui vont les évaluer renforcent l'idée d'une étroite collaboration nécessaire pour répondre à ces questions qui existent depuis longtemps. Aujourd'hui cette volonté commune d'œuvrer en ce sens est affirmée par les différents acteurs qui s'accordent sur l'intérêt d'utiliser des nouvelles méthodologies pour éviter d'étudier chez les enfants ce qui est inutile et/ou risqué, et donc collaborer ensemble pour améliorer la qualité des médicaments en pédiatrie. »

« Repenser la logistique pour faciliter la participation d'acteurs qui n'ont pas cette mission de recherche. »

Éric Postaire
Inserm

Table ronde n°4 - comment améliorer la performance de la recherche clinique : comment faire évoluer cette organisation tant au niveau des infrastructures, que du financement, des réseaux des registres, de la formation des publications.

« Malgré la reconnaissance internationale de nos leaders d'opinion dans ce domaine, mener à bien une étude de recherche clinique en France reste difficile. Ce constat réalisé depuis plusieurs années émane de plusieurs études menées tant par le LEEM que par Bercy et qui se traduisent par un manque d'attractivité de notre pays en recherche clinique. Nous restons aujourd'hui sur la même pente de diminution des essais en cours dans le domaine du médicament essentiellement. Le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) a conduit à la création du CeNGEPS, un centre qui depuis peu aide à la mise en place de moyen à l'échelon national pour la réalisation d'essais cliniques à promotion industrielle. Parmi les missions de ce Centre, la distribution supplémentaire de moyens émanant de l'industrie pharmaceutique ne va pas malheureusement résoudre tous nos problèmes. Au-delà de cette gestion des essais, il convient à présent de faire évoluer les études de faisabilité. Lorsqu'un industriel prend des contacts avec un service hospitalier pour lancer une étude, les promesses ne sont pas tenues dans 60 % des cas. Ni l'industriel, ni l'investigateur ne sont en cause, mais le système n'est pas adapté, les délais de mise en oeuvre et les difficultés administratives récurrentes entravent le bon fonctionnement des essais cliniques dans les CHU. Il ne faut d'ailleurs pas oublier que ces centres hospitaliers ne sont pas les seuls lieux de recrutement de patients. Les médecins généralistes, encore à l'écart, mériteraient d'être très impliqués alors que le système actuel ne repose pas encore sur les réseaux ville hôpital qui le permettraient. Les médecins libéraux ne sont pas formés à cette activité, les réseaux ne sont pas organisés et l'activité de recherche n'est pas valorisée : ces constats résument l'importance des efforts à déployer ! Les CHU devraient intégrer une collaboration plus directe avec l'ensemble des réseaux médicaux existants pour faciliter les inclusions. Nous devons réfléchir à un fonctionnement différent et repenser la logistique qui doit être facilitée pour des « acteurs » qui n'ont pas cette mission de recherche. Il est proposé de créer de nouveaux métiers et celui de « logisticiens d'essais cliniques » serait une manière d'inclure un chef de projet dont la mission serait d'établir ce lien entre la file active, et les promoteurs, qu'ils soient industriels ou institutionnels. Il faut réunir les éléments nécessaires à la mise en place et à la réalisation de l'essai. Cette fonction permettrait aussi de vérifier la faisabilité préalable sur laquelle il nous reste beaucoup de progrès à réaliser. »

François Lemaire
Hôpital Henri Mondor

Table ronde n°5 : recherche non interventionnelle.

Les recherches non interventionnelles sont fréquemment réalisées. En post AMM, inscrites dans les plans de gestion du risque, elles peuvent être demandées aux industriels par la Commission de transparence ou le Comité économique du médicament (PASS). Les investigateurs « académiques » conduisent de nombreux essais « observationnels », le plus souvent hors médicaments, tels de simples suivis de cohortes. Toutes ces études qui ne comportent pas par définition de risque pour les patients doivent néanmoins obéir aux exigences de qualité.

La première question à laquelle va s'efforcer de répondre la table ronde est la définition du caractère non interventionnel d'une recherche, ainsi que l'obtention d'un accord des participants sur la « typologie » des recherches médicales. L'intervention est définie dans la directive 2001/20 par ce que la recherche apporte comme modification(s) dans la prise en charge habituelle des patients. Ces interventions peuvent être majeures (nouveau médicament, procédure chirurgicale innovante, nouveau test diagnostic) ou mineures (randomisation, prélèvement sanguin, imagerie non invasive). Aujourd'hui en France, la recherche biomédicale au sens de la loi de santé publique de 2004 et la recherche « portant sur les soins courants » sont clairement interventionnelles. En revanche, il n'y a aucun cadre réglementaire pour les recherches observationnelles, même si elles doivent respecter les dispositions de la CNIL et celles de la loi de bioéthique concernant les collections biologiques, le plus souvent associées.

La commission européenne a publié en mars 2007 une « guideline » indiquant les critères de qualité que devraient respecter les essais non interventionnels (Volume 9A). La table ronde devra se pencher sur ces recommandations et proposer (ou non) de les intégrer dans notre réglementation, et à quel niveau (loi, décret, recommandations de bonne pratique ?). Une réunion organisée à Londres le 3 octobre prochain par la Commission/EMEA sur l'éventualité d'une révision de la directive 2001/20 donne toute son importance à notre table ronde.

« Mieux objectiver le niveau d'ASMR »

Nadine David
Direction générale de la santé

Table ronde n° 6 - la valeur ajoutée relative (ASMR). Aspect méthodologique. Quels outils proposer pour évaluer la valeur relative ?

« L'ASMR évaluée par la commission de la transparence reste une appréciation de l'intérêt thérapeutique individuel des produits.

Tout d'abord, nous avons réfléchi à une possibilité de rationalisation de l'évaluation de l'ASMR à partir des critères utilisés, ce qui objectiverait ainsi cette évaluation et ce qui séduirait les industriels. Mais finalement après réflexion, le groupe a convenu que la mise en place d'une grille serait trop réductrice car elle ne prendrait pas en compte l'originalité et la potentialité des dossiers.

Le manque de données disponibles a été souligné : les essais cliniques portent sur des populations restreintes et il n'y a pas forcément de comparateur, Nous avons donc travaillé sur la possibilité de mettre en place des comparaisons indirectes à partir d'essais d'autres produits. Nous proposons aussi la prise en compte de la réponse du médicament à un besoin thérapeutique.

Le groupe de travail a réfléchi sur ce qu'il convient de prendre en considération pour définir la valeur ajoutée relative, qui est un concept un peu différent de l'ASMR. Nous proposons un élargissement des critères à la prise en compte d'une dimension collective ; ainsi seraient considérés des critères tels que l'impact du médicament en termes de mortalité, morbidité, qualité de vie, la réponse à un besoin de santé publique, l'impact sur le système de soins.

Ce qui reste primordial, est bien d'avoir les moyens de pouvoir évaluer l'intérêt du produit en pratique réelle. Ainsi, lors de l'inscription, la valeur ajoutée est attendue. Elle doit être par la suite confirmée en pratique réelle et lors de la réinscription, la valeur ajoutée relative rendue est évaluée. »