

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 14 décembre 2016 à POITIERS
par Madame MARCHAND Lucie
née le 28 mars 1989 à Niort

La Recherche Clinique en France, comment faire face à la décroissance
de son attractivité ?

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine, Professeur des Universités

Membres : Madame MANTEAU Camille, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Madame RAGOT Stéphanie, Maître de conférences et
Praticien hospitalier



Faculté de Médecine et de Pharmacie

Années universitaires 2009-2014

PHARMACIE

Professeurs

CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
 COUET William, Pharmacie Clinique
 FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
 GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
 IMBERT Christine, Parasitologie
 MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
 OLIVIER Jean Christophe, Galénique
 PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
 RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
 SARROUILHE Denis, Physiologie
 SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
 BARRIER Laurence, Biochimie
 BODET Charles, Bactériologie
 BON Delphine, Biophysique
 BRILLAULT Julien, Pharmacologie
 CHARVET Caroline, Physiologie
 DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
 DEJEAN Catherine, Pharmacologie
 DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
 DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
 FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
 GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
 GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
 GRIGNON Claire, PH
 HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
 INGRAND Sabrina, Toxicologie
 MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
 RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
 RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
 TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
 THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
 THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
 WAHL Anne, Chimie Analytique

PAST - Maître de Conférences Associé

HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

DEBAIL Didier

Remerciements

A Mme Stéphanie RAGOT,

Tout d'abord merci de m'avoir encadré et accompagné au cours de ce travail de thèse. Je tiens sincèrement à vous remercier également pour le goût des essais cliniques que vous m'avez transmis, et l'orientation de ma carrière à laquelle vous avez fortement contribué. C'est une des raisons pour laquelle je suis là aujourd'hui, aussi passionnée de mon métier que vous pouvez l'être.

A M. Antoine DUPUIS,

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury et je vous en remercie sincèrement.

A Mme Camille MANTEAU,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, enfin tu n'as pas été difficile à convaincre. Cac's, une fois de plus tu me prouves que je peux compter sur toi comme tu as pu être présente tout au long de ces longues années pharma inoubliables.

A toutes les personnes interrogées :

Au Pr Sammy HADJAD,

Merci pour le temps précieux que vous avez pu m'accorder afin de me faire partager votre vision de la recherche clinique et de me permettre de mieux comprendre les problématiques du « côté investigateur ». Une interview des plus enrichissantes.

A M. Yann RUTTER,

Merci pour le temps que vous m'avez accordé pour me faire découvrir Accelance.

A M. Christophe BURKARD, mon acolyte de bureau,

Merci de t'être gracieusement prêté au jeu de l'interview. Merci pour ces longs débats tumultueux sur la recherche clinique et cette fâcheuse réplique « c'était mieux avant ».

A M. Xavier JURVILLIER, pour qui le contrat unique n'a plus secret,

Merci pour le partage ton expérience et le travail que l'on a pu mener ensemble.

A Anne-Sophie SOLANET,

Merci pour ton soutien, ton accompagnement et ton apprentissage de qualité.

A Maman et Papa,

Le plus grand des remerciements s'adresse à vous. Merci pour votre présence et vos encouragements à toute épreuve pendant ces longues années d'études. Ce n'a pas toujours été facile pour moi comme pour vous, mais vous avez su me soutenir à tout moment, je vous en serai éternellement reconnaissante.

A mon petit frère,

Et oui Titou, Sœurette est enfin Docteur !

A toute ma famille,

Merci à vous tous.

A tous mes amis « Pictaviens »,

Merci d'avoir fait de ces années pharma de grands moments d'apprentissages mais surtout de grands moments de rigolades. Six années de vie d'étudiante incroyables.

Merci à **Jokapoke, Couv, Clémy, Alice, Choupi, Camille, Briquette, Martin, MV, Yuy, Mathou, Clairette, Axelle, Nanar, Carbo, Charlounet.**

Ben, merci pour ton éternel soutien, tu as su me guider pendant toutes ces années.

Jyzon, ma binôme de choc qui m'a accompagnée dans toute la splendeur de ma maladresse. Merci pour ta patience et tous ces fous rires.

Faf, ma jumelle sénégalaise. Merci pour tous ces moments de joie de vivre partagés.

Ponzy, merci pour toutes ces années de voisinage, de covoiturages, de blablatages et de partage.

A tous mes amis d'enfance, qui malgré la distance et l'absence, ont toujours été présents et le sont toujours.

Merci à **Loriane, Justine, Jub, Guillaume, Julien, Lucas, Ludo, Valou,**

Un immense merci tout particulier à **Céline** sans laquelle je ne serai pas pharmacien aujourd'hui, et oui c'est en partie grâce à toi. Merci infiniment pour ce léger petit coup pouce qui m'a mené jusqu'ici!

Officiellement, une page qui se tourne et un nouveau chapitre qui commence, déjà bien commencé... **Merci à tous !**

Sommaire

REMERCIEMENTS	3
SOMMAIRE	5
TABLE DES FIGURES	7
TABLE DES ANNEXES	9
TABLE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	11
I. PLACE DE LA RECHERCHE CLINIQUE DE LA FRANCE SUR LE PLAN INTERNATIONAL	12
1. La Recherche Clinique sur le plan international	13
1. Analyse quantitative internationale	13
2. Aire thérapeutique.....	19
2. La Recherche clinique en France	21
1. Une diminution du recrutement des patients en France qui se confirme	21
2. L'attractivité de la France en baisse.....	22
3. Des procédures administratives et réglementaires trop lourdes.....	24
4. Des domaines d'expertise en danger.....	28
5. Analyse qualitative de la France	31
II. EVOLUTIONS LEGISLATIVES ET REGLEMENTAIRES : DES SOLUTIONS DEJA ENVISAGEES OU APPORTEES PAR LES AUTORITES DE SANTE PUBLIQUE	34
1. Réglementation en cours : les évolutions de la loi Huriet	34
1. La loi Huriet-Serusclet n° 88-1138 du 20 décembre 1988	34
2. Directive 2001/20/CE	35
3. Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique	37
4. Méthodologie de référence MR001 : Recherche dans le domaine de la santé avec recueil du consentement.....	38
5. Evaluation commune des demandes d'autorisation, « Voluntary Harmonisation Procedure » (VHP)	39
2. Une nouvelle réglementation	40
1. Loi Jardé (5 mars 2012)	40
2. Règlement européen n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014	41
3. Soumission commune ANSM et CPP : phase pilote.....	45

3. Une évolution de la contractualisation de la recherche clinique	47
1. Contrat unique	47
III. DES SOLUTIONS TOURNEES VERS UN REGAIN D'ATTRACTIVITE EN FRANCE	53
1. Interview	53
1. Médecin investigateur	53
2. Chef de projet en cardio-métabolisme	55
2. Information et transparence : replacer le patient au cœur de la recherche clinique	57
1. Des registres pour améliorer le recensement des essais cliniques	59
2. Transparence financière	63
3. Communication : Sensibiliser les patients pour améliorer le recrutement.....	64
4. Organisation et performance des centres investigateurs	71
1. Réseau CeNGEPS	71
2. Accelance	73
3. Formation des équipes investigatrices	76
CONCLUSION	79
ANNEXES	80
BIBLIOGRAPHIE.....	89
RESUME	91
SERMENT DE GALIEN	92

Table des figures

Figure 1 : Taux de participation aux études par zone géographique.....	14
Figure 2 : Taux de recrutement dans les études par pays/zone géographique regroupée.....	15
Figure 3 : Evolution de la répartition des patients recrutés dans le monde sur les 6 enquêtes menées par le Leem en 2004, 2006, 2008, 2010, 2012 et 2014	16
Figure 4 : Evolution de la répartition des patients recrutés dans le monde sur les 6 enquêtes menées par le Leem en 2004, 2006, 2008, 2010, 2012 et 2014	16
Figure 5 : Performances toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues à travers le monde entier (enquête 2012 et 2014).....	17
Figure 6 : Cohérence avec les objectifs de recrutements des pays en Europe (et Etats-Unis pour l'enquête de 2014).....	17
Figure 7 : Répartition des études par aire thérapeutique par zone géographique du monde entier en 2014	19
Figure 8 : Evaluation des indices de performance de la France en fonction des aires thérapeutiques.....	20
Figure 9 : Evaluation de la capacité de recrutement de la France selon les phases des études en 2012 et 2014.....	21
Figure 10 : Compétitivité de la France en pourcentage d'études cliniques réalisées en France par rapport au pourcentage d'études proposées	23
Figure 11 : Délais d'autorisation du CPP et de l'ANSM et délais de signature des contrats hospitaliers	25
Figure 12 : Evolution du délai médian entre la soumission et la signature du 1er contrat hospitalier.....	26
Figure 13 : Délais d'autorisations des autorités de santé et de signature des contrats hospitaliers en France pour des soumissions sous-traitées et non sous traitées.....	27
Figure 14 : Evaluation de la simplicité des autorisations administratives des pays en Europe (et Etats-Unis pour l'enquête de 2014).....	28
Figure 15 : Evolution de la répartition du nombre d'étude (phase II et II) et du nombre de patients en France par aires thérapeutiques d'après les 6 enquêtes menées par le Leem en 2004, 2006, 2008, 2010, 2012 et 2014	29
Figure 16 : Comparaison des performances de recrutement de la France entre 2012 et 2014	30
Figure 17 : Répartition du nombre d'étude et de patients en France par aire thérapeutique .	30
Figure 18 : Evaluation de la productivité de la recherche clinique des Etats-Unis et des pays d'Europe par les entreprises industrielles du médicament en 2014	31
Figure 19 : Evaluation de l'attractivité du marché des Etats-Unis et des pays d'Europe par les entreprises industrielles du médicament en 2014.....	32
Figure 20 : Evaluation de la qualité des infrastructures et du système de santé des Etats-Unis et des pays d'Europe par les entreprises industrielles du médicament en 2014	32
Figure 21 : Comparaison de la répartition des compétences d'évaluation des autorités de santé actuelle avec celles dicté par le nouveau règlement européen.....	43

Figure 22 : Comparaison des délais d’instruction des demandes d’autorisation des essais clinique entre le règlement européen et la phase pilote de l’ANSM.....	46
Figure 23 : Evaluation des délais de soumission réglementaire théoriques et réels dans le cadre de la « phase pilote ».....	47

Table des annexes

Annexe 1: Détails des regroupements géographiques.....	80
Annexe 2: Evaluation de la perception des leaders d'opinion et de la qualité des investigateurs en Europe (et aux Etats-Unis pour l'enquête de 2014.....	81
Annexe 3: Taux de recrutement de patients toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues dans les pays du monde entier.....	82
Annexes 4: Taux de recrutement de patients dans les études de phases III dans les pays du monde entier.....	83
Annexes 5: Taux de recrutement de patients par aire thérapeutique dans les pays du monde entier.....	86
Annexe 6: Programme de la formation « Formation des Investigateurs à la Recherche Clinique ».....	88

Table des abréviations

AFSAPPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
CCPPRB	Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé
CeNGEPS	Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSIS	Conseil Stratégique des Industries de Santé
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRO	Contract Research Organization
CTFG	Clinical Trials Facilitation Group
DIRC	Délégations Inter-régionales de la Recherche Clinique
EHESP	Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FHF	Fédération Hospitalière de France
FCRIN	French Clinical Research Infrastructure Network
INCa	Institut National du Cancer
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
ICTRP	L'International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IRB	Institutional Review Board
GIE	Groupement d'Intérêt Economique
HMA	Heads of Medicine Agencies
LEEM	Les Entreprises du Médicament
OMS	l'Organisation Mondiale de Santé
RBM	Risk-Based Monitoring
TEC	Technicien d'études cliniques
VHP	Voluntary Harmonisation Procedure

Introduction

La recherche clinique industrielle participe activement au progrès médical par l'amélioration de la qualité des soins afin d'accroître la qualité de vie des patients. Elle contribue inévitablement à l'augmentation des chances de guérison et de survie des patients en favorisant un accès précoce aux thérapies innovantes. Elle permet également d'apporter la reconnaissance et la notoriété internationale des équipes médicales de recherche d'un pays, tout en contribuant à un apport économique direct important pour le pays en question. La recherche clinique semble donc être un secteur d'activité dynamique et bénéfique pour un pays, à condition qu'elle soit et qu'elle reste attractive.

Aujourd'hui, dans un contexte économique mondial qui se durcit de jour en jour et dans lequel la course à l'innovation se veut de plus en plus compétitive, la réduction du temps de développement clinique d'un médicament est une priorité pour les entreprises du médicament. Pour la mise en place d'un essai clinique, les promoteurs industriels choisissent en priorité les pays où les délais, la qualité et les coûts de la recherche, leur permettent de mener leurs essais de la manière la plus efficace possible. L'attractivité d'un pays est primordiale pour favoriser l'activité de recherche clinique d'un pays mais il faut que cette activité soit dynamique et performante pour être attractive.

Le syndicat de l'industrie pharmaceutique dénommé « Les Entreprises du Médicament », le LEEM, est conscient du potentiel de la France en matière de recherche clinique et s'intéresse particulièrement à son évolution dans ce contexte mondial de plus en plus concurrentiel. Le 3 mars 2015, le Leem publie les nouveaux résultats de son enquête sur « l'Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale »¹ qu'il réalise régulièrement tous les deux ans. Au travers de cette enquête nous allons, tout d'abord, dresser un état des lieux de la recherche clinique en France afin d'en extraire les principales problématiques auxquelles notre pays est confronté. Suite à ce bilan sur la situation de la recherche clinique de la France au niveau international, nous nous pencherons sur les évolutions réglementaires des essais cliniques qui ont eu lieu en France et au niveau européen afin d'apporter certains axes d'amélioration. Pour cela nous analyserons les textes réglementaires et leurs mises en application passées et actuelles afin de définir le cadre réglementaire actuel auquel la France doit se conformer. Puis pour finir, nous essaierons de trouver des solutions pouvant être envisagées par l'industrie pharmaceutique afin de redynamiser ce secteur indispensable à au progrès médical de demain.

I. Place de la recherche clinique de la France sur le plan international

Le progrès de la médecine et le développement d'une médecine personnalisée ont des incidences directes sur la santé des patients. Ils bénéficient de stratégies diagnostiques ou thérapeutiques plus efficaces et mieux tolérées ainsi qu'un meilleur contrôle des facteurs pronostiques et prédictifs. Les avancées thérapeutiques participent ainsi à la performance globale du système de soins et leur valorisation dope la compétitivité de l'industrie pharmaceutique.

La compétition est très vive entre les pays pour attirer cette activité indispensable au développement d'une médecine de pointe qui donne un accès rapide aux innovations médicales. Or, plusieurs indicateurs montrent une stagnation voire un recul de la recherche clinique industrielle en France avec une sous-représentation des centres français dans les essais internationaux.

Le nombre global d'essais cliniques réalisés en France, leur organisation, leur répartition par domaines et par phases sont autant d'indicateurs de la vitalité et de la compétitivité de la recherche clinique française et de sa position au sein de la recherche clinique internationale.

Ce sont ces indicateurs qui sont suivis par Les Entreprises du Médicament (Leem) dans cette enquête inédite et d'une ampleur unique effectuée auprès des industriels internationaux de la pharmacie.

En effet le Leem fait de l'attractivité de la France en recherche clinique une des ses priorités en termes de stratégie. Tous les deux ans depuis 2002, le Leem réalise une enquête selon la même méthodologie, auprès des laboratoires pharmaceutiques à rayonnement international. Elle permet de suivre et d'évaluer la position de la France au sein de la compétition mondiale, de mettre en avant les points forts et les points faibles, pour finalement pouvoir proposer des voies d'amélioration.

En mars 2015, le Leem dresse un nouveau bilan sur l'attrait de la recherche clinique de la France dans le monde au travers de la publication de la 7^{ème} enquête sur « l'Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale »ⁱ réalisée auprès de 36 laboratoires pharmaceutiques représentant 66,3% du marché français en chiffre d'affaire. Les laboratoires participants sont :

- AbbVie
- Actelion
- Amgen
- Astellas
- AstraZeneca
- Bayer
- Biogen
- BMS
- Boehringer Ingelheim
- Celgene
- Chiesi
- Genfit
- Gilead
- GlaxoSmithKline
- Grunenthal
- Ipsen
- Janssen
- Leo Pharma
- LFB
- Lilly
- Lundbeck
- Merck Serono
- MSD
- Novartis
- NovoNordisk
- Pfizer
- Pierre Fabre
- Roche
- Sanofi
- Sanofi Pasteur
- SPMSD
- Takeda
- TEVA
- Transgène
- UCB Pharma
- Vertex

Cette enquête porte sur 563 études. 14 634 patients sont répartis dans 2672 centres pour l'enquête menée sur la France puis sur 493 études au niveau mondial principalement des études de phases II et III, impliquant 193 058 patients provenant de 31 200 centres à travers le monde entier pour l'enquête sur la comparaison internationale. L'enquête se limite aux études auxquelles la France participe et dont la période d'inclusion des patients en France a débuté entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2013. Il s'agit d'essais sponsorisés par l'industrie pharmaceutique internationale, incluant également les essais cliniques intégralement sous-traités à des sociétés de prestation de services par les maisons-mères.

Tout d'abord nous allons nous intéresser à la place de la France sur le plan international puis nous essayerons de comprendre les problématiques de la recherche clinique sur le territoire français afin d'en faire ressortir les forces et cibler les faiblesses

1. La Recherche Clinique sur le plan international

1. Analyse quantitative internationale

Afin de suivre l'évolution de la recherche clinique sur le plan international, le Leem a mis en comparaison les résultats des enquêtes des années précédentes effectuées à raison d'une enquête tous les 2 ans, de 2002 jusqu'à 2014.

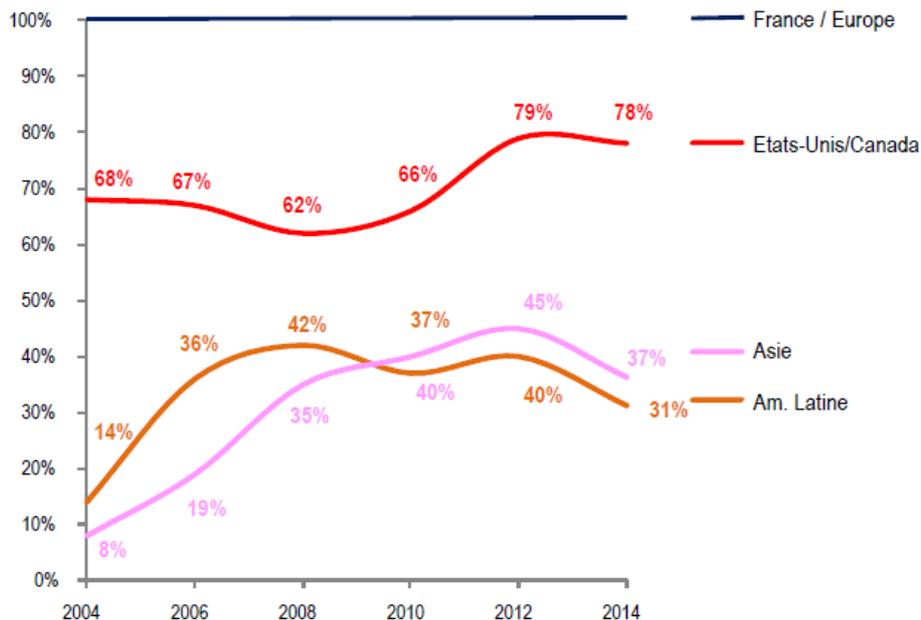


Figure 1 : Taux de participation aux études par zone géographique (en pourcentage)

Le pourcentage d'études en France et en Europe est par définition de 100% (seules les études impliquant la France ont été retenues)

Le graphique ci-dessus démontre et confirme une augmentation de la concurrence internationale dans l'attractivité de la recherche clinique au niveau mondial.

Les pionniers de la recherche clinique, l'Amérique du Nord et l'Europe doivent dorénavant faire face à une montée de la concurrence sud-américaine et asiatique considérable. En effet, au cours de ces dix dernières années, la participation de l'Amérique Latine et de l'Asie a augmenté de 25%. Malgré une légère diminution de leur taux de participation en 2014, ces 2 pays s'imposent sur le devant de la scène de la recherche clinique mondiale et deviennent des concurrents de plus en plus redoutables pour la France et l'Europe.

De plus, le poids des Etats-Unis et du Canada reste significatif avec une participation à environ 80% des études menées dans le monde (4 études sur 5). L'activité de recherche clinique de ces deux pays ne semble pas affectée par le déclin général observé au niveau mondial.

Enquête 2014

Enquête 2012

	Nombre de patients		Nombre d'habitants	Ratio Patients recrutés par million d'habitants
	Nombre	%		
Etats-Unis	43 667	22,6%	314 192 965	139
Europe Est	41 433	21,5%	328 786 137	126
Asie	12 929	6,7%	3 393 540 085	4
Allemagne	11 944	6,2%	81 305 856	147
France	11 349	5,9%	65 800 000	140
Am. Latine	10 854	5,6%	544 078 458	20
Autres Eur . Ouest	10 024	5,2%	70 701 084	142
Canada	8 990	4,7%	34 300 083	262
Espagne	8 833	4,6%	47 042 984	188
Italie	7 869	4,1%	61 261 254	128
Scandinavie	7 438	3,9%	24 930 624	298
Royaume Uni	7 229	3,7%	63 047 162	115
Australasie	7 212	3,7%	75 153 947	96
Afr. Moyen Or.	3 287	1,7%	537 058 185	6
Europe	106 119	55,0%	758 380 957	140
Monde	193 058	100,0%	5 656 704 680	34

	Nombre de patients		Ratio Patients recrutés/ 1 000 000 hab
	Nombre	%	
Etats-Unis	47 333	19,2%	152,7
Europe Est	36 970	15,0%	112,8
Asie	25 368	10,3%	7,5
Allemagne	22 047	8,9%	269,7
Am. Latine	20 743	8,4%	292,6
Autres Eur . Ouest	19 930	8,1%	38,8
France	16 092	6,5%	245,9
Canada	10 847	4,4%	317,1
Scandinavie	10 770	4,4%	422,6
Espagne	9 672	3,9%	206,0
Australasie	8 761	3,5%	114,1
Italie	8 029	3,3%	133,1
Royaume Uni	7 048	2,9%	16,9
Afr. Moyen Or.	3 285	1,3%	54,7
Europe	130 558	52,9%	177
Monde	246 895	100%	45

Figure 2 : Taux de recrutement dans les études par pays/zone géographique regroupée (nombre de patients recrutés)

Afin de permettre une comparaison par rapport aux enquêtes précédentes, les mêmes regroupements de pays ont été effectués sans tenir compte de l'adhésion des nouveaux membres à l'Union Européenne. (voir Annexe 1)

*Autres Pays de l'Europe de l'Ouest : Autriche, Belgique, Grèce, Irlande, Malte, Pays-Bas, Portugal et Suisse

**Pays de l'Est : Biélorussie, Bosnie Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Estonie, Géorgie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Macédoine, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Russie, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Ukraine

L'analyse comparative des dernières enquêtes entre 2012 et 2014 dévoile une augmentation du nombre de patients inclus pour les Etats-Unis/Canada et l'Europe de l'Est et une diminution pour l'Asie, l'Amérique Latine et la France ainsi que tous les pays d'Europe de l'Ouest.

Si on se base sur le ratio du nombre de patients recrutés par rapport au nombre d'habitants, la Scandinavie et le Canada marquent une nette longueur d'avance en termes de recrutement de patient. En Europe, la tendance est à la baisse mais l'Espagne semble se placer en leader devant l'Allemagne, la France et l'Italie.

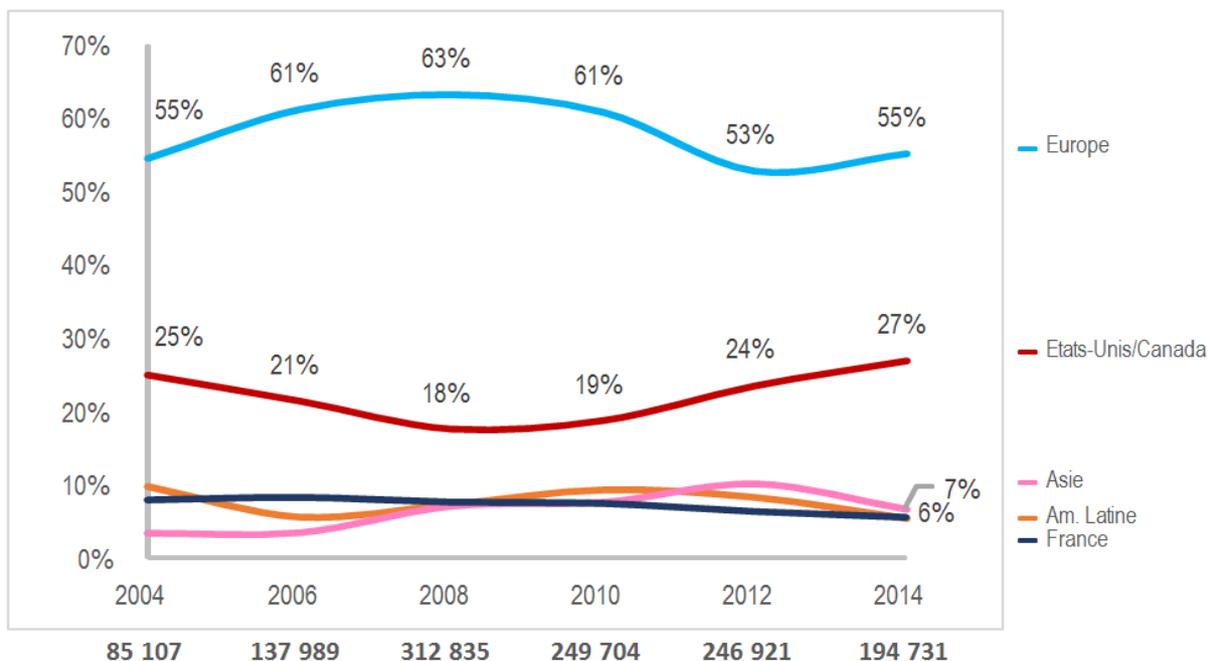


Figure 3 : Evolution de la répartition des patients recrutés dans le monde sur les 6 enquêtes menées par le Leem en 2004, 2006, 2008, 2010, 2012 et 2014 (en pourcentage)
Seules les études impliquant la France ont été retenues

Entre 2010 et 2012 l'Europe voit sa part de patients recrutés diminuer au profit des Etats-Unis/Canada et dans une moindre mesure de l'Asie. Entre 2012 et 2014 le recrutement en Europe manifeste une légère augmentation. Cependant il est important d'analyser en détails le recrutement de chaque pays ou regroupement de pays composant l'Europe

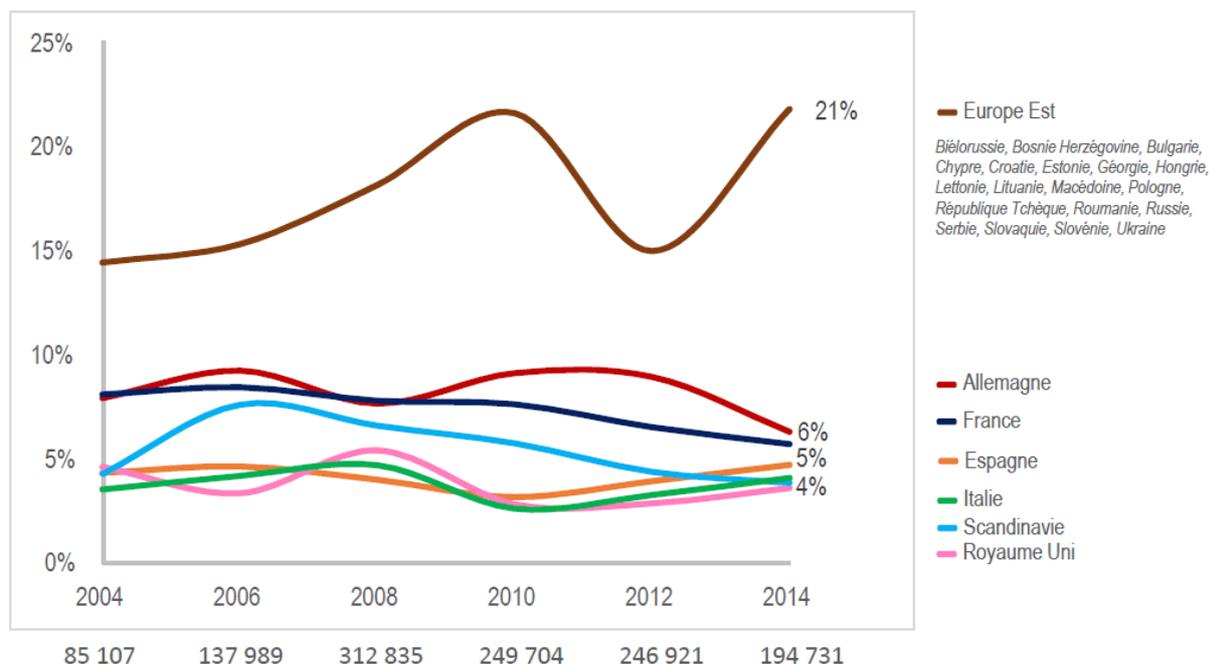


Figure 4 : Evolution de la répartition des patients recrutés dans le monde sur les 6 enquêtes menées par le Leem en 2004, 2006, 2008, 2010, 2012 et 2014 (en pourcentage)

Seules les études impliquant la France ont été retenues

En effet au niveau Européen, on observe une évolution du recrutement de patients à 2 vitesses. Il y a d'un côté l'Europe de l'Est dont le recrutement de patients marque une nette augmentation depuis 2006 et de l'autre côté l'Europe de l'Ouest dont la part des patients recrutés semble diminuer progressivement malgré quelques nuances. La France, l'Allemagne et la Scandinavie semblent touchées par une diminution du nombre de patients recrutés alors que cette tendance s'inverse pour l'Espagne, l'Italie et le Royaume-Uni dont le recrutement est en progression. Même l'Allemagne, qui maintenait une forte compétitivité lui permettant de creuser un écart avec le reste des pays de l'Europe, semble aujourd'hui également touchée par une diminution de son recrutement. L'Allemagne qui atteignait 9% de patient recrutés en 2012, passe ainsi à un taux d'inclusion de patients à 6%. On remarque également que depuis 2004 le pourcentage de patients français inclus au sein de ces études est également en baisse progressive. En effet, aujourd'hui, seulement 5% des patients inclus dans les essais cliniques internationaux sont français (contre 6,5% en 2012).

Outre la répartition des inclusions de patients dans les essais européens, la position de la France dans le paysage international se dégrade également sur l'ensemble des ratios de performance en termes de recrutement par rapport aux enquêtes précédentes.

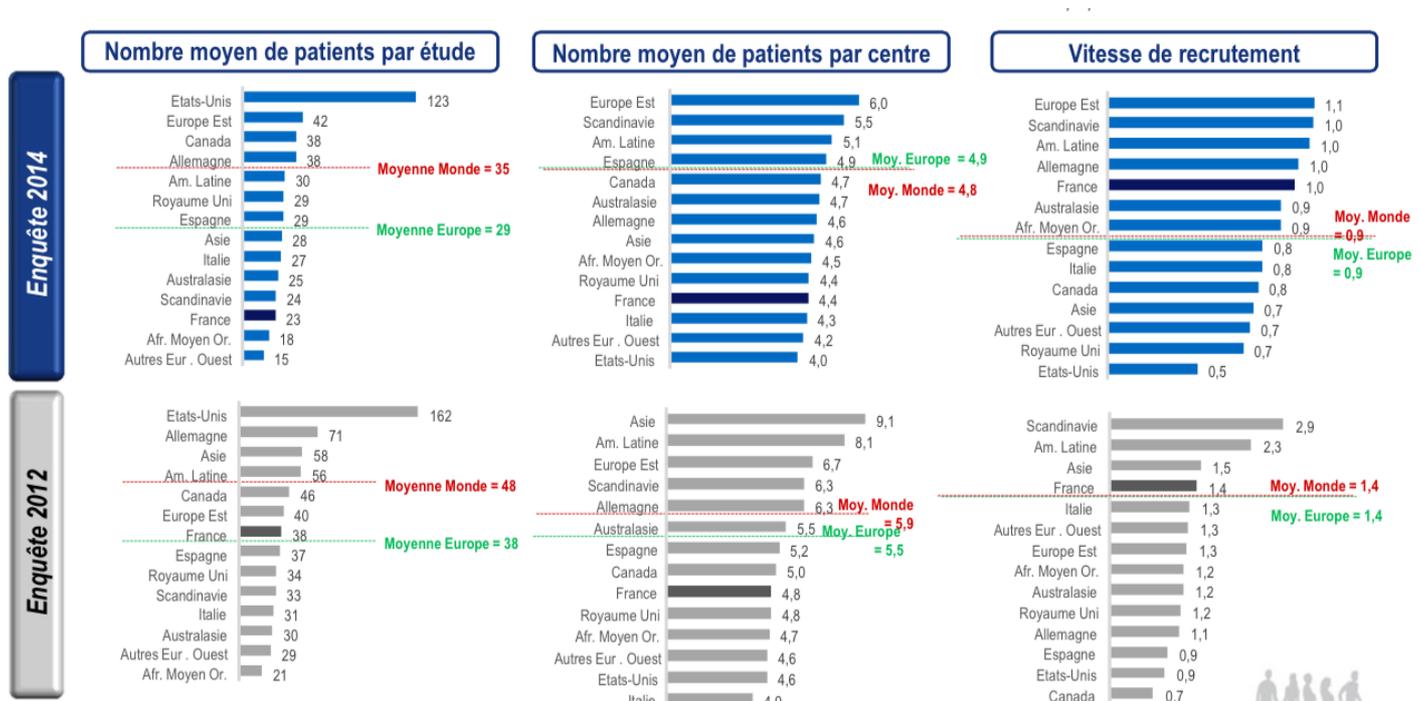


Figure 5 : Performances toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues à travers le monde entier (enquête 2012 et 2014) – voir Annexe 3

Seules les études impliquant la France ont été retenues

Dans un contexte de diminution générale du nombre de patients recrutés par étude, la position de la France recule davantage depuis les dernières enquêtes.

Le nombre moyen de patients recrutés par étude chute considérablement de 38 patients par centre en 2012 à 23 en 2014 en s'éloignant toujours un peu plus des moyennes européennes et mondiales. Cette tendance s'observe également au niveau du taux de recrutement de patients par centre, évalué à 4,4 patients par centre en 2014 (les moyennes européennes et mondiales se situant respectivement à 4,9 et 4,8).

Cependant si on s'intéresse plus particulièrement à la vitesse de recrutement, la France semble conserver une certaine compétitivité en se plaçant juste au-dessus des moyennes européennes et mondiales.

La France dispose donc d'une activité de recrutement dynamique et réactive mais sa principale faiblesse se manifeste au niveau du poids de son recrutement avec un nombre trop faible de patients inclus dans les essais réalisés sur le territoire français.

Par conséquent, le recrutement de patients en France semble fragilisé plutôt quantitativement (nombre de patients) que qualitativement. En effet, de façon générale la France peine à atteindre ses objectifs en termes de nombre de patients à inclure et a du mal à tenir les délais imposés par les équipes des projets internationaux. C'est cette différence entre l'aspect qualitatif et quantitatif du recrutement français que les autres pays perçoivent comme un manque de cohérence.

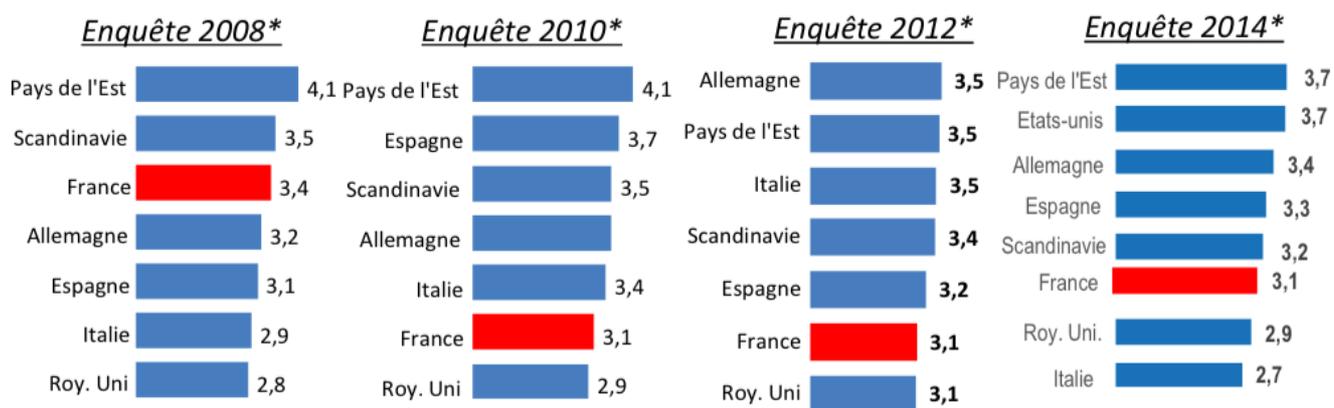


Figure 6 : Cohérence avec les objectifs de recrutements des pays en Europe (et Etats-Unis pour l'enquête de 2014)

* Moyenne des différents scores obtenus par le pays pour chacun des critères considérés. L'évaluation étant basée sur un score de 0 à 5.

Lors de la participation de la France à une étude internationale et ce avant la mise en place de l'étude, le promoteur fixe un nombre de patients potentiels à inclure pour assurer une analyse significative des données. Les objectifs de recrutement remplis par la France sont dans l'ensemble plutôt cohérents et stagnent ces dernières années. Cependant la France n'est pas compétitive vis à vis des autres pays du continent européen dans l'atteinte de ces objectifs de recrutement de patients. Placée derrière les Pays de l'Est, les Etats-Unis, l'Allemagne, l'Espagne et la Scandinavie, la France évoque de réelles difficultés à recruter des patients éligibles, ce qui ne lui permet pas d'atteindre ses objectifs finaux.

La phase d'inclusion des patients représente environ 30% de la durée totale d'une étude et doit être réalisée dans un laps de temps compétitif.

Un faible taux de recrutement induit, dans la plupart des cas un allongement de la période d'inclusion et donc un retard significatif dans le calendrier prévisionnel des études. Ce retard observé dans de nombreuses études auxquelles participe la France est à l'image du manque de compétitivité.

Ainsi la compétitivité de la France au milieu de cette compétition internationale s'érode car elle progresse moins vite que ses concurrents, ou diminue de façon plus brutale quand la tendance générale est à la baisse en termes de recrutement des patients et de productivité de sa recherche. La France est confrontée à une diminution constante de l'ensemble de ses indices de performance. Il lui est donc difficile de pouvoir faire face à de redoutables concurrents tels que les Pays de l'Est au niveau Européen et le continent américain avec les Etats-Unis ainsi que l'Amérique Latine au niveau mondial qui marquent une progression significative au fur et à mesure des années.

2. Aire thérapeutique

Penchons-nous maintenant sur une analyse des essais cliniques selon leur domaine thérapeutique.

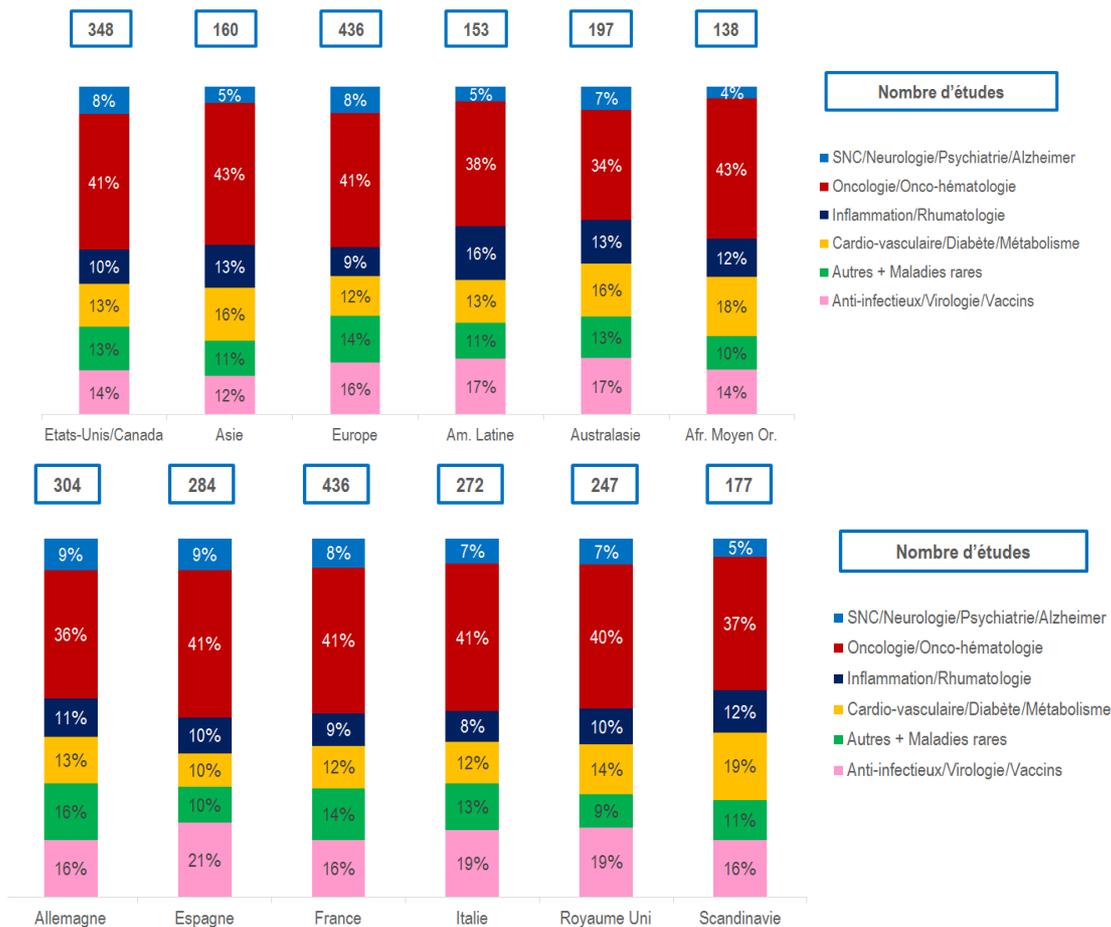


Figure 7 : Répartition des études par aire thérapeutique par zone géographique du monde entier en 2014 (en pourcentage)

On observe que d'un pays à un autre, quel que soit le continent, le taux d'essais cliniques est réparti de façon très homogène dans les différentes aires thérapeutiques. L'oncologie/onco-hématologie occupe une grande place dans le paysage international de la recherche clinique à promotion industrielle. L'oncologie/onco-hématologie représente plus d'un 1/3 des études réalisées dans le monde.

Si la répartition des études au niveau international est homogène, les performances de recrutement dans chaque aire thérapeutique diffèrent considérablement d'un pays à l'autre. Comment se positionne la France dans cet éventail thérapeutique ?

Intéressons-nous aux ratios de performance de chaque pays dans la course au recrutement de patients selon l'aire thérapeutique des études cliniques. Les observations ci-dessous sont basées sur l'interprétation des graphiques (*Annexes 5*)

Aire thérapeutique	Observation	Position vis à vis de la moyenne européenne et mondiale
Cardio-vasculaire / Diabète / Métabolisme	Malgré une légère progression en Diabète, la France reste en retrait complet	En-dessous ++
Inflammation / Rhumatologie	Diminution générale des ratios de performances. La France malgré un faible nombre de patients recrutés se positionne dans les moyennes de l'Europe et du Monde quant à sa vitesse de recrutement mais en dernière position quant à son taux de recrutement dans ce type de pathologie	En dessous
Anti-infectieux / Virologie / Vaccins	Diminution générales des ratios de performance avec un léger recul de la France.	Egale
Oncologie / Onco-hématologie	La France conserve sa supériorité de performance	Au-dessus
SNC / Neurologie / Psychiatrie / Alzheimer	Performance de la France légèrement en baisse. Recul plus marqué de ces performances dans les études sur la maladie d'Alzheimer	En dessous
Autres maladies + maladies rares	La position de la France est en progression par rapport aux autres pays	Egale
Biomédicaments (hors vaccins)	Augmentation des ratios de performance de la France La performance de la France sur les études avec des biomédicaments est équivalente à ses performances sur les autres études.	En dessous

Figure 8 : Evaluation des indices de performance de la France en fonction des aires thérapeutiques

La disparité des performances de la France selon l'aire thérapeutique se confirme également dans la répartition des études menées sur son territoire et des patients recrutés dans ces différentes aires thérapeutiques.

En Europe de l'est les études menées dans l'entité thérapeutique Cardio-vasculaire / Diabète / Métabolisme captent la plus grosse part des patients (38%).

Le recrutement de patients n'est pas le seul frein à l'attractivité de la France.

2. La Recherche clinique en France

Un constat s'impose : de nos jours l'activité de la recherche clinique en France est en baisse. Un paradoxe compte tenu du besoin grandissant de nouvelles thérapies et de l'importance que représente la recherche clinique pour le système de santé de notre pays. Après avoir mesuré la dimension internationale de l'attractivité de la recherche clinique de la France, intéressons-nous plus particulièrement à son activité sur son propre territoire au sein même de ses frontières.

1. Une diminution du recrutement des patients en France qui se confirme

Les résultats de cette analyse quantitative effectuée dans le cadre de l'enquête 2014 seront toujours mis en comparaison avec les résultats de l'enquête 2012, voir avec ceux des enquêtes précédentes afin de pouvoir apprécier l'évolution des performances de la France dans sa globalité sur les dernières années.

Enquête 2014						
Phase	Nbr d'Etudes	Nbr de Patients	Nbr de Centres	Nbr moy de Patients par étude	Nbr moy de Patients recrutés par centre*	Vitesse de Recrutement*
Phase I	116	2 349	190	20	17,3	11,9
Phase II	166	3 107	753	19	3,8	1,0
Phase III	268	8 562	1 584	32	5,2	1,1
Phase IV	13	616	145	47	3,4	0,6
Total	563	14 634	2 672	26	7,2	3,3

Enquête 2012						
Phase	Nbr d'Etudes	Nbr de Patients	Nbr de Centres	Nbr moy de Patients par étude	Nbr moy de Patients recrutés par centre*	Vitesse de Recrutement*
Phase I	110	2 990	172	27	22,3	8,7
Phase II	139	2 793	572	20	4,2	1,8
Phase III	282	13 215	1 958	47	5,9	1,2
Phase IV	28	3 116	374	111	9,8	2,1
Total	559	22 114	3 076	40	8,9	2,9

- 33,8%

Figure 9 : Evaluation de la capacité de recrutement de la France selon les phases des études en 2012 et 2014.

D'après les résultats de l'enquête, on observe une tendance stagnante du nombre d'études entre 2012 et 2014, passant seulement de 559 à 563 études cliniques menées sur le territoire français. Cependant le chiffre le plus alarmant revient au taux de recrutement. Le nombre de patients recruté chute de 33,8% en 2 ans. Cette chute impacte davantage les études de phase III et IV qui requièrent l'inclusion d'un nombre important de patients.

Si on se penche plus particulièrement sur la performance de la France dans chacune des différentes phases des études à l'échelle internationale, on constate une baisse des indicateurs de performance et donc un retrait de la France dans les études de phases III et IV. (Voir annexes 4)

La perte de la compétitivité de la France semble donc toucher préférentiellement les études de phase III et IV. Les études de phase III et IV sont des études de grande ampleur qui font appel à un large échantillon de patients et par conséquent requièrent un fort potentiel de recrutement. Ceci démontre une nouvelle fois que le recrutement de la France s'affaibli du point de vue quantitatif. Les investigateurs sont confrontés à un faible potentiel de patients éligibles dans leurs centres et sont amenés à redoubler d'effort pour inclure des patients en grande quantité dans les essais auxquels ils participent.

2. L'attractivité de la France en baisse

D'après une précédente enquête du Leemⁱⁱ, en 2006 70% des études internationales avec participation de l'Europe ont été proposées à la France et 49% y ont été effectivement réalisées. En 2010, 40% de ces études étaient proposées à la France et seulement 28% d'entre elles y ont été réalisées. Dans les dernières années la France semble avoir reconquis les promoteurs internationaux pour mener un plus grand nombre d'études cliniques sur le sol français.

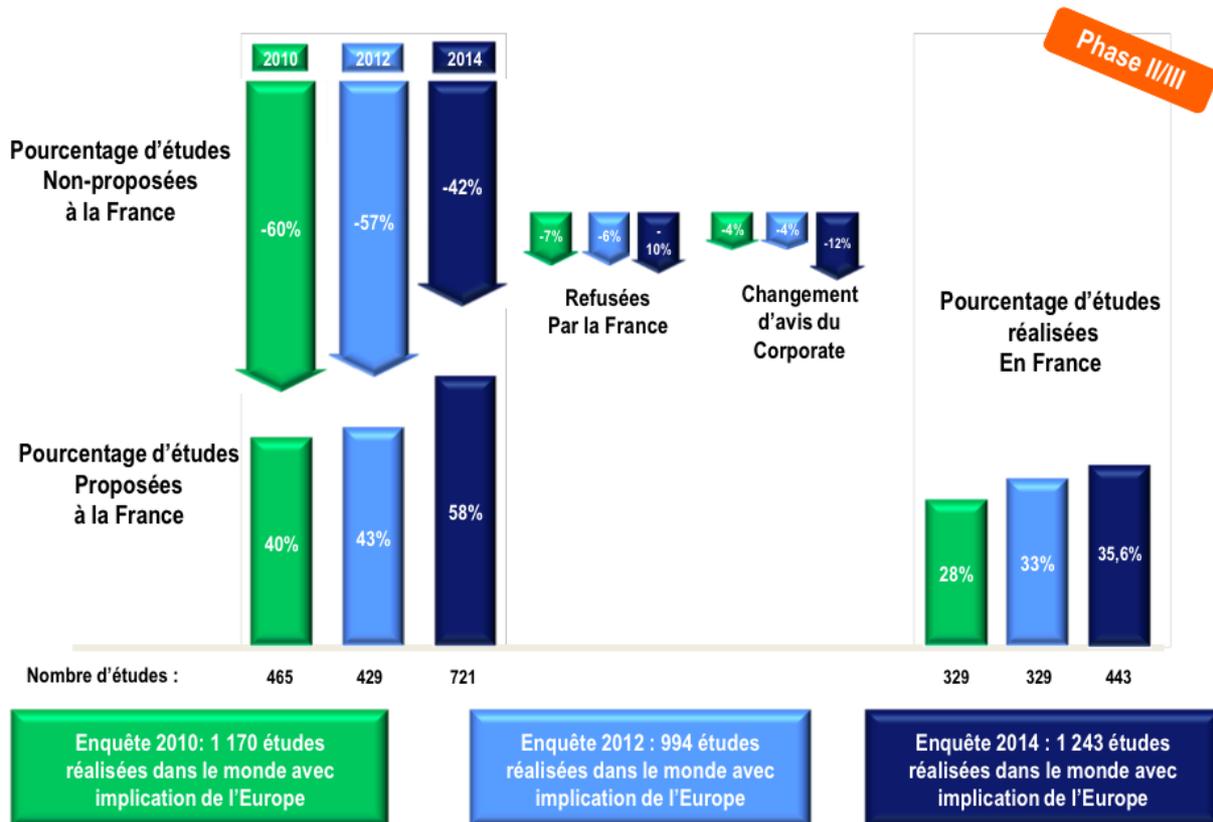


Figure 10 : Compétitivité de la France en pourcentage d'études cliniques réalisées en France par rapport au pourcentage d'études proposées

Seules les études réalisées dans le monde avec implication de l'Europe sont prises en compte

En effet, depuis 2010 le pourcentage d'études de phase II/III proposées aux filiales françaises a sensiblement augmenté passant de 43% en 2012 à 58% en 2014 (+15%). Malgré cet élan d'attractivité pour la recherche clinique française, le pourcentage d'études finalement réalisées en France n'augmente que très légèrement. Il se traduit par un gain de seulement 2,6% d'essais réalisés en 2014 comparé au 15% de propositions supplémentaires reçues.

Comment expliquer ce déclin de la recherche clinique en France ? Pourquoi la France ne parvient pas à réaliser les études qui lui sont proposées par les promoteurs industriels internationaux ?

Avant d'être confronté à un recrutement de patients souvent insuffisant, les équipes de recherche clinique rencontrent souvent de nombreux obstacles lors de la mise en place d'une étude clinique sur le territoire français. Effectivement, L'initiation de certaines études dans les centres investigateurs français est souvent retardée voir complètement annulée. Mais quelles en sont les principales raisons ?

3. Des procédures administratives et réglementaires trop lourdes

La loi de santé publique n° 2004-806 du 9 août 2004 dans son article L1121-2ⁱⁱ, précise notamment « qu'une recherche biomédicale ne peut être effectuée si les risques prévisibles encourus par une personne se prêtant à la recherche sont hors de proportion avec le bénéfice escompté ou l'intérêt de cette recherche ».

Ainsi, avant toute mise en place d'un essai, le promoteur doit déposer un dossier de demande d'autorisation initiale aux autorités de santé françaises:

- à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et
- au Comité de Protection des Personnes (CPP)

La mission du CPP est de rendre un avis « sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants, leur information avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs ».

L'ANSM quant à elle, s'assure de l'éthique du protocole de recherche.

Cette Loi prévoit qu'une recherche biomédicale ne peut débuter, que si et seulement si le promoteur reçoit conjointement l'autorisation de mise en place accordée par l'ANSM et l'avis favorable rendu par le CPP.

Cette demande d'autorisation ou d'approbation peut faire l'objet d'une demande d'un supplément d'informations ou d'une demande de modifications de la part de l'ANSM ou du CPP après dépôt du dossier initial. Ainsi le délai entre la soumission et l'obtention d'autorisation peut passer de 30 jours (maximum) en cas d'absence de question à 60 jours (ajout de 30 jours supplémentaires) si l'ANSM exige des précisions sur le projet. L'approbation du CPP, lui, peut aller de 35 jours en cas d'avis favorable dès la première lecture du dossier à 60 jours si le CPP émet des questions qui requièrent obligatoirement une nouvelle examination du dossier.

Ces demandes de clarification des autorités peuvent allonger considérablement la période d'initiation et décaler de plusieurs mois la date prévisionnelle de mise en place de l'essai sur le territoire français.

On observe actuellement, une augmentation généralisée des délais de soumission et d'obtention des autorisations des comités d'éthique et de l'autorité compétente pour la réalisation des études cliniques en France.

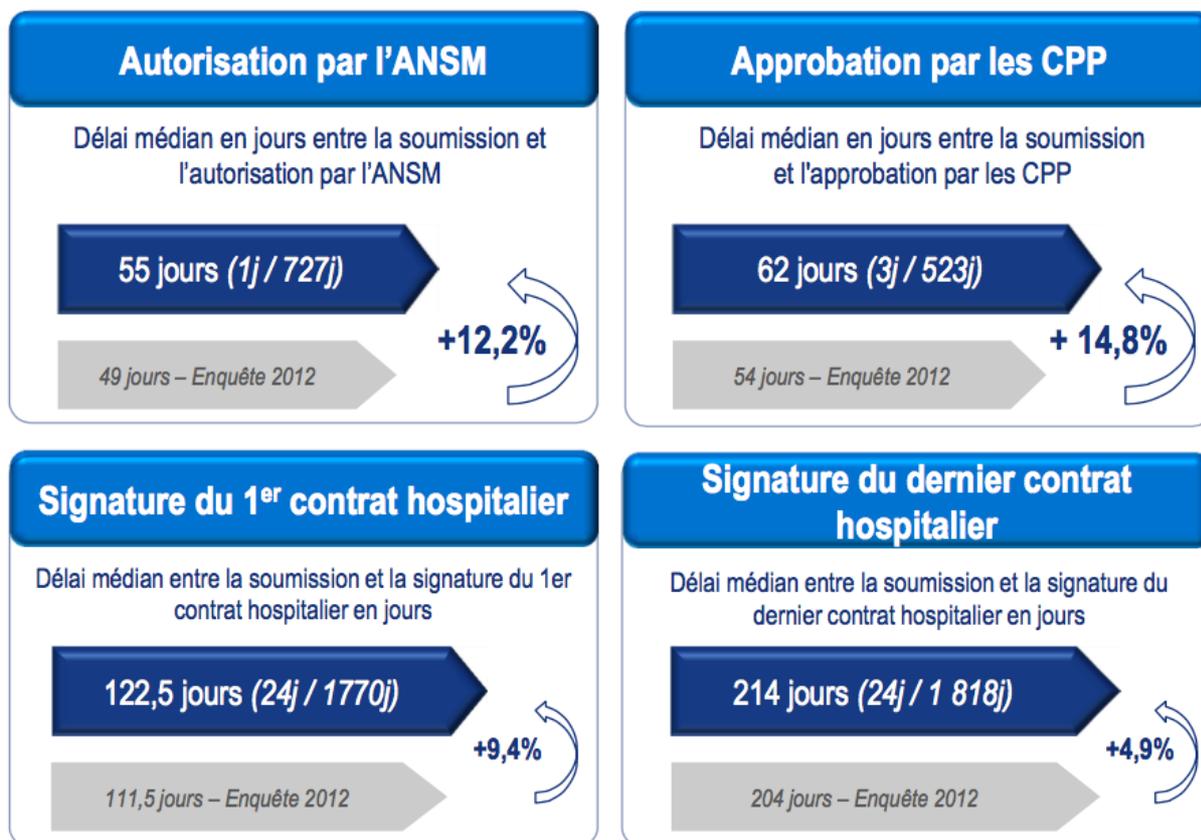


Figure 11 : Délais d'autorisation du CPP et de l'ANSM et délais de signature des contrats hospitaliers (en 2014)

La dernière enquête du Leem révèle un allongement des délais réglementaires de 15% entre 2012 et 2014. Le Leem démontre également que cette tendance ne diffère pas selon la phase de l'étude concernée. Aujourd'hui en France le délai moyen pour obtenir soit l'autorisation de l'ANSM, soit l'approbation du CPP pour la mise en place d'une étude, est d'environ 2 mois. A noter que ce délai peut atteindre 727 jours pour l'ANSM ou 523 jours pour le CPP. Ceci explique que certaines études à promotion internationale ne sont jamais initiées en France et que des projets entiers puissent s'effondrer.

En parallèle de la soumission initiale de l'étude aux autorités de santé, le promoteur industriel doit engager le circuit de signature des contrats établit entre le laboratoire pharmaceutique et chacun des centres investigateurs participant à l'étude.

La réalisation d'une étude clinique à promotion industrielle requiert une contractualisation avec chaque établissement de santé où se déroule l'étude. Cette tâche est largement alourdie par la multiplicité des différents contrats requis (contrat direct ou indirect, contrat association...)

Le code de la santé publiqueⁱⁱⁱ définit le dispositif contractuel applicable aux essais industriels suivant :

- Article R.1121-4 : une convention de « surcoûts » doit être conclue entre l'hôpital et le promoteur, destinées à permettre le remboursement à l'hôpital des frais supplémentaires induits par la recherche
- Article L.4113-6 : un contrat peut être conclu entre le praticien investigateur et le promoteur industriel pour la perception d'honoraires (contrat de droit privé n'associant pas l'hôpital). Dans ce cas, le contrat doit être soumis pour avis au conseil de l'ordre compétent, avant sa mise en œuvre. Une notification de ce contrat doit être effectuée au responsable de l'établissement si les activités de recherche sont réalisées, même partiellement, au sein de l'hôpital.

En résumé, l'initiation d'un essai dans un centre investigateur requiert au préalable la signature d' :

- une convention de la direction hospitalière par établissement et autant de négociations pour la grille des surcoûts
- une convention honoraire avec l'investigateur principal et une avec chaque investigateur associé impliqué, et ce pour chaque établissement.

La signature de la convention hospitalière est généralement source de nombreux échanges entre le promoteur et les directions hospitalières de chaque centre investigateur. Cette convention est sujette à de perpétuelles négociations pour l'élaboration du montant des surcoûts. Cette période de négociations, multipliée par le nombre de centres participants peut donc, dans de nombreux cas, être la cause pour laquelle l'initiation d'une étude se voit repoussée de quelques jours voire de quelques mois.

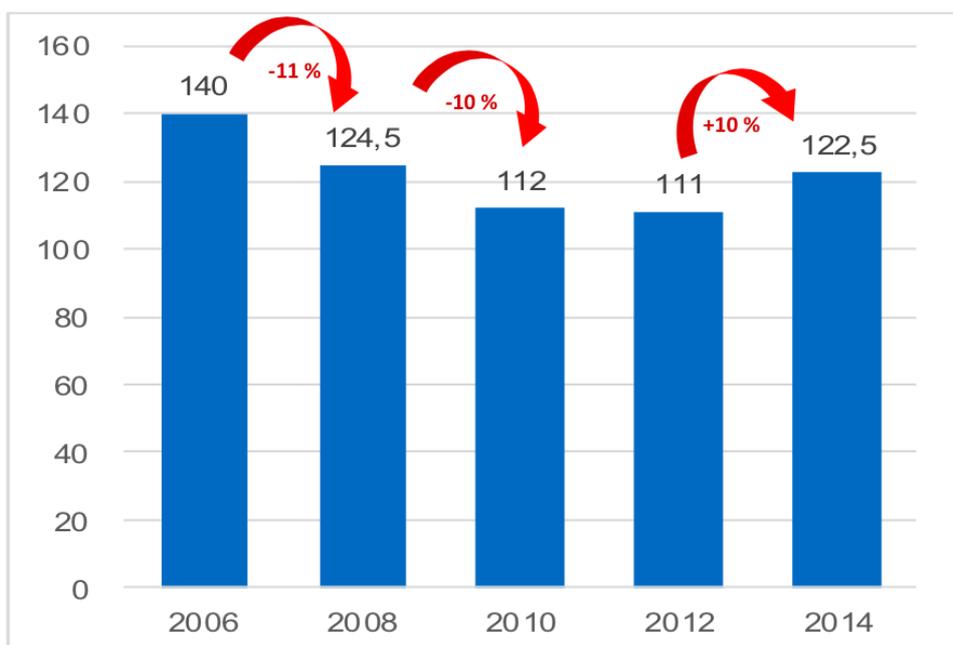


Figure 12 : Evolution du délai médian entre la soumission et la signature du 1^{er} contrat hospitalier (en nombre de jours)

Le délai de soumission initiale du dossier de demande d'autorisation aux autorités de santé et la signature des contrats hospitaliers est estimé entre 3 et 4 mois. D'autant plus que ce délai qui semblait se réduire de 30 jours entre 2006 et 2010, augmente de 10% entre 2012 et aujourd'hui. A savoir qu'une dizaine de jours supplémentaires pour la signature de contrat hospitalier peut engendrer l'annulation de la mise en place d'une étude dans un centre investigateur, décaler l'initiation de cette étude selon la disponibilité de l'équipe investigatrice et donc diminuer davantage la période de recrutement de l'essai.

Cette multiplicité des signatures de contrats et de conventions hospitalières est le principal obstacle à la réalisation d'études cliniques industrielles en France. Tandis que dans certains pays comme l'Allemagne ou le Royaume-Uni, ces délais de contractualisation peuvent aller de deux à sept jours seulement, la France se distingue par des délais moyens de l'ordre de 122,5 jours.^{iv} La France est connue pour sa « lenteur administrative » et donc sa lenteur à mettre en place un essai, ce qui lui porte, une fois de plus, un lourd préjudice dans cette compétition internationale de plus en plus marquée.

Sans compter que dans le paysage français, l'activité de recherche clinique des laboratoires industriels est de plus en plus sous-traitée à des sociétés de prestation. Parfois ce sont donc les sociétés externes qui sont chargées des soumissions réglementaires des dossiers initiaux de demande d'avis aux autorités de santé. La sous-traitance de ces démarches réglementaires semble perdre de son efficacité.

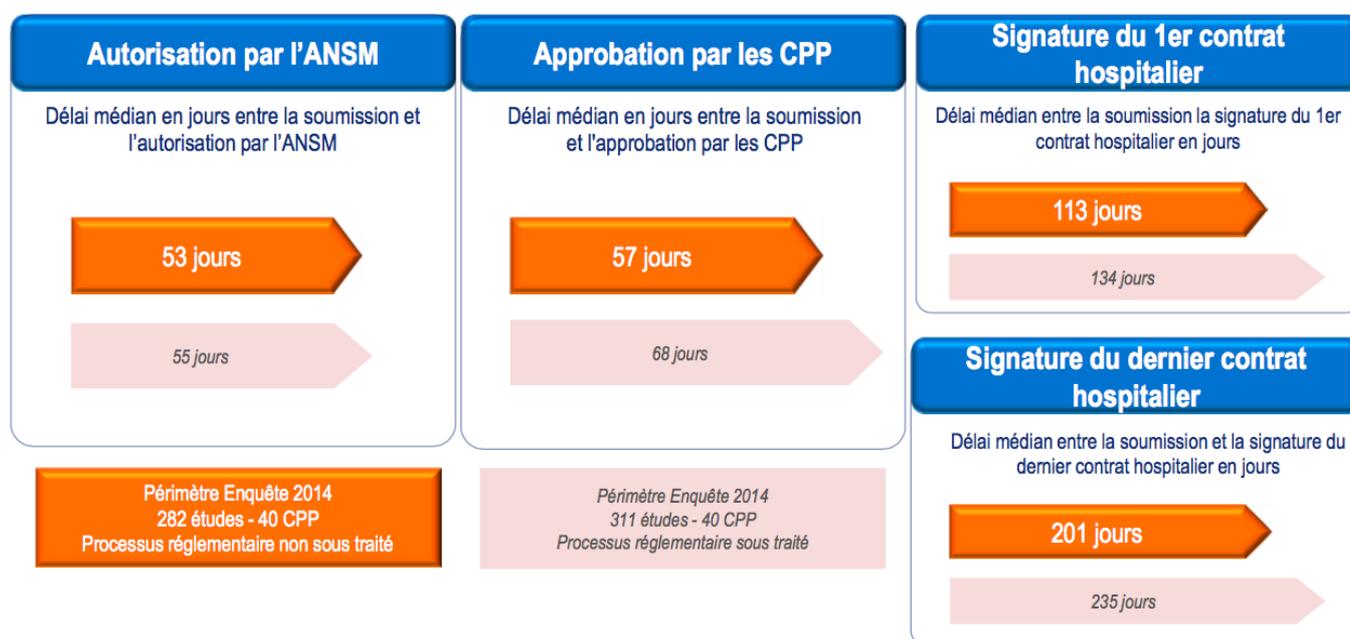


Figure 13 : Délais d'autorisations des autorités de santé et de signature des contrats hospitaliers en France pour des soumissions sous-traitées (rose pâle) et non sous traitées (orange)

Au travers de l'enquête 2014, plus de la moitié des études ont été sous-traitées. On observe un allongement des délais de 16% pour les CPP et les contrats hospitaliers lorsque les procédures réglementaires sont réalisées par une société prestataire de services. La sous-

traitance de la recherche clinique ne semble pas être un gain de temps pour l'obtention des autorisations de mise en place d'une étude, bien au contraire.

Face à des procédures réglementaires et administratives contraignantes pour les promoteurs industriels, la participation de la France aux essais internationaux s'avère de plus en plus remise en question. La France se retrouve exclue de nombreux projets de recherche clinique à dimension mondiale et perd peu à peu de sa compétitivité. Les résultats ci-dessous issus de l'enquête du Leem sur la simplicité administrative dans les différents pays européens en témoignent.

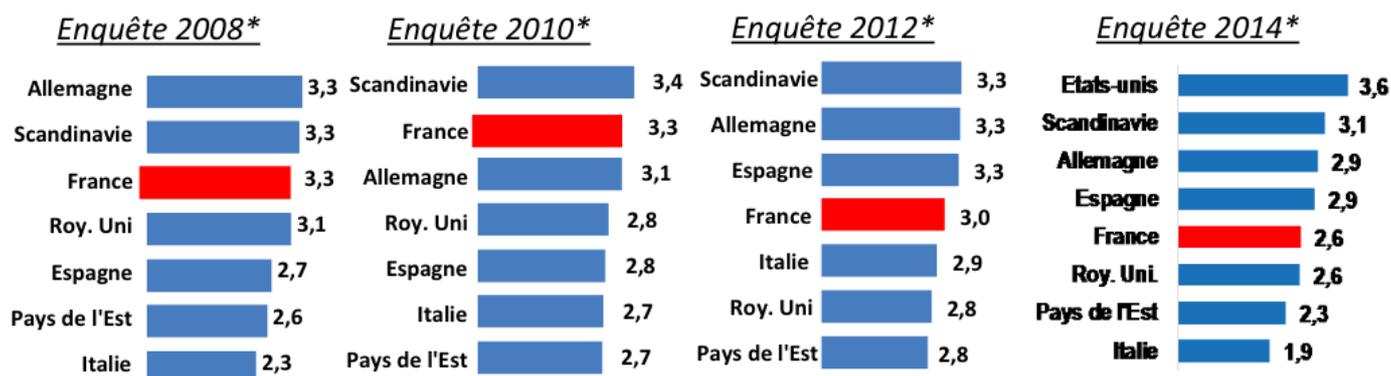


Figure 14 : Evaluation de la simplicité des autorisations administratives des pays en Europe (et Etats-Unis pour l'enquête de 2014)

*Moyenne des différents scores obtenus par le pays pour chacun des critères considérés. L'évaluation étant basée sur un score de 0 à 5.

Jusqu'en 2010 la France se trouvait dans le trio de tête avec l'Allemagne et la Scandinavie quant à sa réactivité dans les procédures administratives auprès des autorités de santé. Or depuis 2012, celle-ci se dégrade à l'image d'une réglementation qui se durcit et qui devient de plus en plus pesante pour les promoteurs.

Conscientes que l'excellence de la recherche clinique en France devient victime de cette lourdeur administrative et réglementaire, les autorités souhaitent alléger et optimiser ces procédures. (Voir paragraphe II. 5. « Contrat unique »)

4. Des domaines d'expertise en danger

La France est incontestablement un acteur renommé dans le milieu de la recherche clinique au niveau mondial. Son expertise clinique est mondialement reconnue pour la qualité de sa prise en charge médicale notamment dans certaines aires thérapeutiques, comme l'oncologie et l'onco-hématologie grâce à l'excellence de ses centres régionaux de lutte contre le cancer tel que l'Institut Gustave Roussy en Ile de France, l'un des plus célèbres.

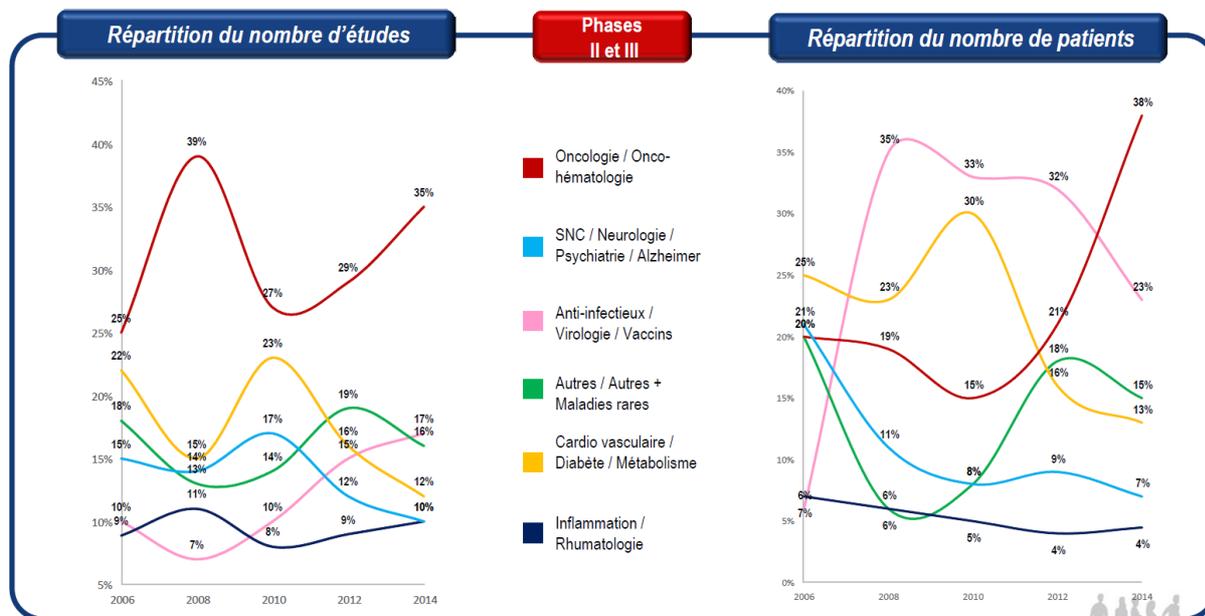


Figure 15 : Evolution de la répartition du nombre d'étude (phase II et III) et du nombre de patients en France par aires thérapeutiques d'après les 6 enquêtes menées par le Leem en 2004, 2006, 2008, 2010, 2012 et 2014 (en pourcentage)

En France, depuis 2010, l'oncologie et l'onco-hématologie marquent une croissance fulgurante en nombre d'études et de patients recrutés au détriment de l'aire Cardiovasculaire/Diabète/Métabolisme qui au contraire est en chute libre. Les traitements cardiovasculaires et les antidiabétiques ont connu leur apogée en 2010 mais aujourd'hui l'innovation thérapeutique semble tourner vers la prise en charge du cancer.

Les anti-infectieux quant à eux tentent de persévérer avec un nombre d'études cliniques en légère progression mais sont confrontés à des difficultés de recrutement avec un effondrement du nombre de patients recrutés dans cette aire thérapeutique. En effet, le nombre de patients par étude a diminué presque de moitié pour « les anti-infectieux, la virologie et les vaccins » d'après le tableau ci-dessous. Il en est de même pour « l'inflammation et la rhumatologie »

Enquête 2014

TOUTES PHASES

Aire Thérapeutique	Nbr d'études	Nbr de Patients	Nbr de Centres	Nbr moy de Patients par étude	Nbr moy de Patients recrutés par centre	Vitesse de recrutement*
Anti-infectieux/Virologie/Vaccins	79	2994	466	37,9	7,1	1,7
Autres	101	3095	342	30,6	16,2	12,6
Cardio-vasculaire/Diabète/Métabolisme	52	1551	284	29,8	4,4	0,7
Inflammation/Rhumatologie	46	504	154	11,0	2,5	0,4
Oncologie/Onco-hématologie	229	5263	1224	23,0	4,0	0,6
SNC/Neurologie/Psychiatrie/Alzheimer	56	1227	202	21,9	11,0	3,6
Total	563	14634	2672	26,0	7,2	3,3
Hors Vaccins	554	13 758	2 600	24	7,0	3,3

Enquête 2012

Aire Thérapeutique	Nbr d'études	Nbr de Patients	Nbr de Centres	Nbr moy de Patients par étude	Nbr moy de Patients recrutés par centre	Vitesse de recrutement*
Anti-infectieux/Virologie/Vaccins	73	5 461	467	74,8	10,1	5,7
Autres + Maladies rares	129	6 502	763	50,4	13,8	4,3
Cardio-vasculaire/Diabète/Métabolisme	76	3 132	422	41,2	10,0	2,8
Inflammation/Rhumatologie	42	880	171	21,0	6,5	2,3
Oncologie/Onco-hématologie	169	4 070	924	24,1	4,6	0,8
SNC/Neurologie/Psychiatrie/Alzheimer	70	2 069	329	29,6	9,8	2,8
Total	559	22 114	3 076	39,6	8,9	2,9
Hors Vaccins	544	18 417	2 937	34	8,6	2,5

- 50% - 48%

Figure 16 : Comparaison des performances de recrutement de la France entre 2012 et 2014

En majorité, outre l'oncologie, on constate une fois de plus que l'activité de la recherche clinique en France tend à la décroissance.

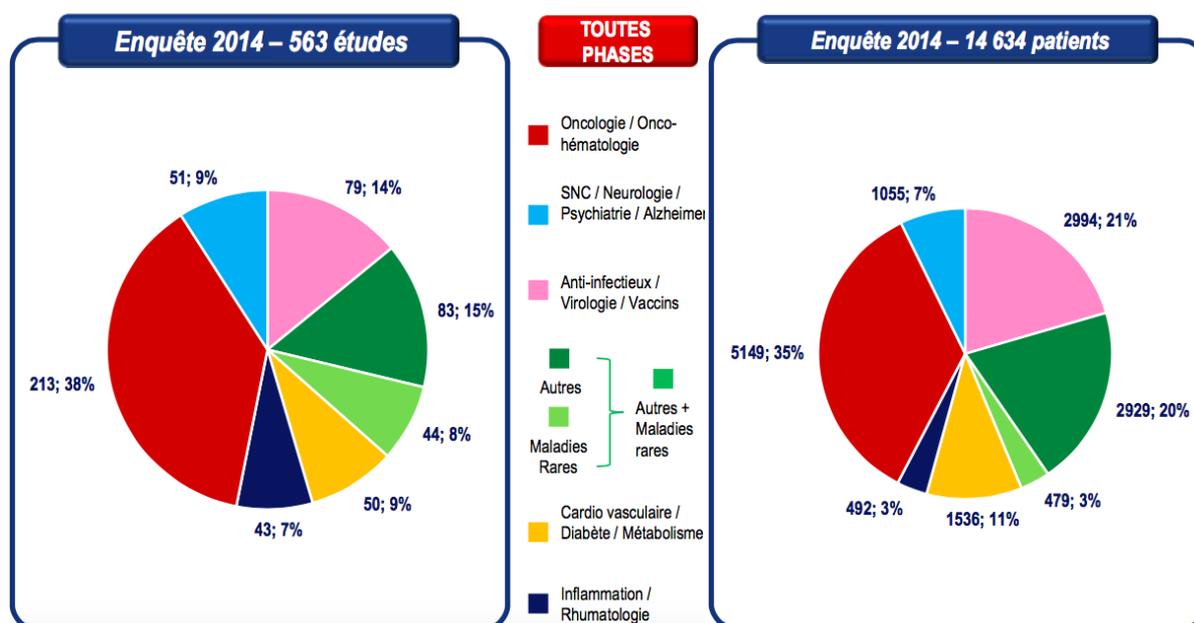


Figure 17 : Répartition du nombre d'étude et de patients en France par aire thérapeutique

De plus, sur ces 2 diagrammes, l'attrait de la France pour la recherche clinique dans les pathologies cancéreuses se confirme une nouvelle fois, avec 38% d'études réalisées et 35 % des patients recrutés en oncologie et onco-hématologie.

A travers ces 2 graphiques on peut remarquer que la répartition des études et la répartition des patients évoque une certaine similitude. De manière générale la proportion de patients recrutés suit le nombre d'études réalisées en France, ce qui montre une harmonisation du

recrutement. La France ne connaît pas de boom de recrutement dans un domaine particulier mais tend à recruter un nombre de patients moyen en cohérence avec le nombre d'étude qu'elle conduit.

5. Analyse qualitative de la France

Au cours de son enquête le Leem s'est également intéressé à la perception de la recherche clinique de la France vue de l'extérieur. Comment les autres pays qui nous entourent perçoivent la France dans son activité de recherche clinique ? Il a été demandé aux fonctions « corporate » ou européennes des laboratoires participant à cette enquête d'évaluer la perception de l'environnement français et des conditions de réalisation des essais cliniques. La productivité de la recherche clinique, l'attractivité du marché, la qualité des infrastructures et du système de santé de la France ont été passés au crible.

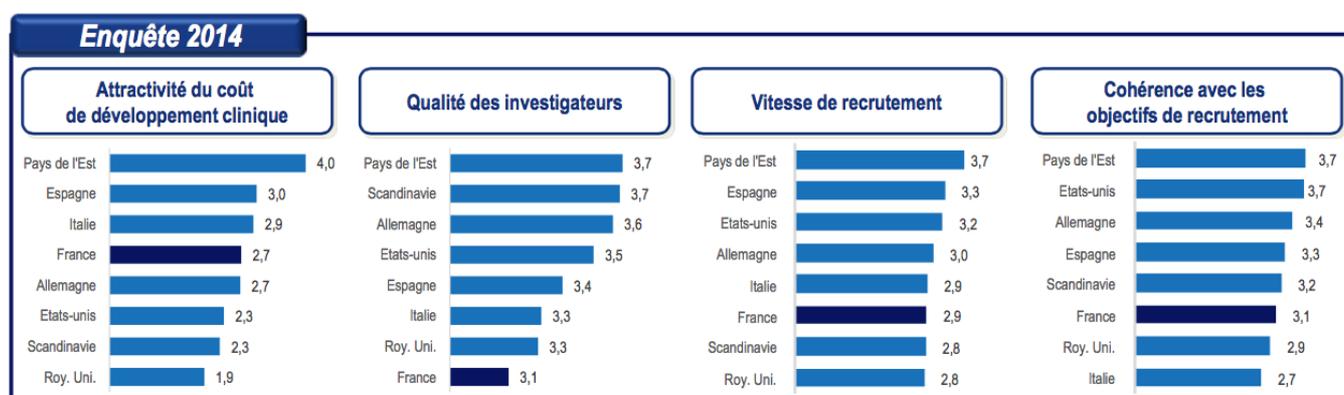


Figure 18 : Evaluation de la productivité de la recherche clinique des Etats-Unis et des pays d'Europe par les entreprises industrielles du médicament en 2014

A l'échelle internationale, la productivité de la France est perçue comme inférieure à celle des autres pays avec une exception pour l'attractivité du coût du développement clinique qui semble être appréciée de la part des laboratoires pharmaceutiques.

La France est particulièrement en retrait sur la perception de la qualité des investigateurs contrairement à l'Allemagne et aux Etats-Unis qui bénéficient d'une perception globale satisfaisante.

Les pays de l'Est et l'Espagne sont perçus comme les plus attractifs en termes de coût pour la réalisation des essais cliniques avec une reconnaissance pour sa vitesse de recrutement

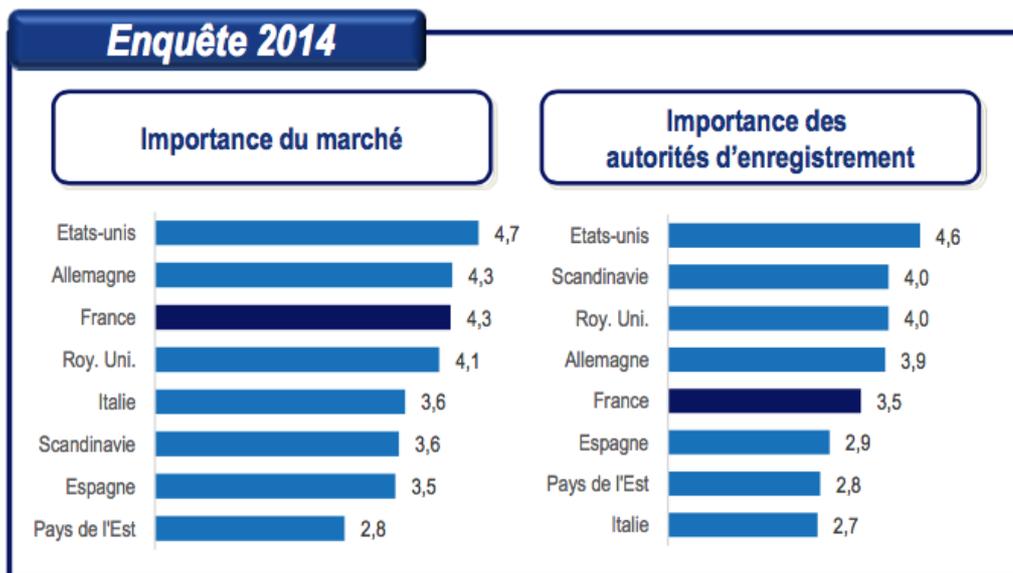


Figure 19 : Evaluation de l'attractivité du marché des Etats-Unis et des pays d'Europe par les entreprises industrielles du médicament en 2014

La France, l'Allemagne, les Etats-Unis et le Royaume-Uni se différencient en termes d'importance du marché et importance des autorités d'enregistrement. Sur le plan économique et stratégique les pays de l'Est restent largement en retrait.

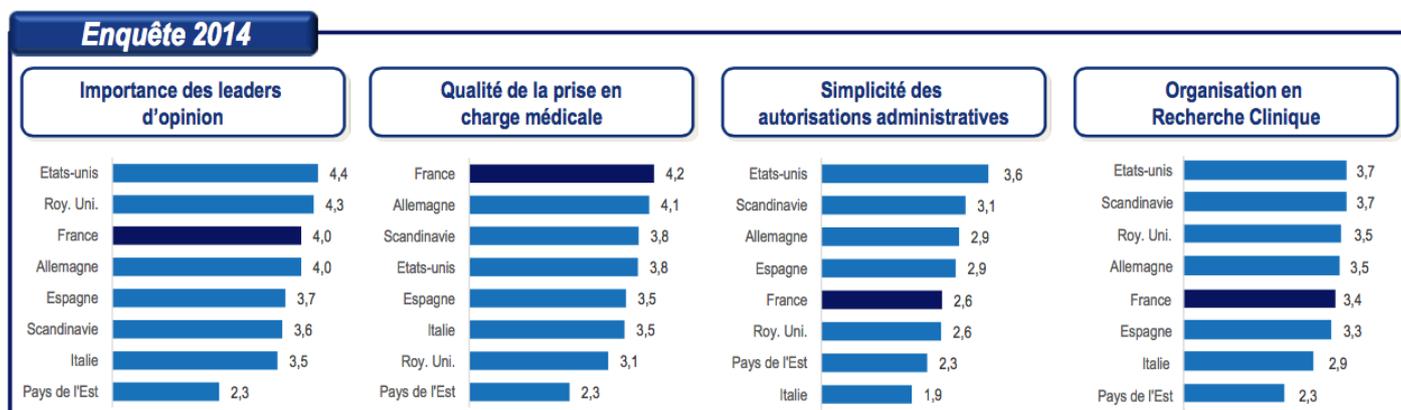


Figure 20 : Evaluation de la qualité des infrastructures et du système de santé des Etats-Unis et des pays d'Europe par les entreprises industrielles du médicament en 2014

Sur l'ensemble de ces critères la France se rapproche de l'Allemagne. La France est très bien perçue en termes de qualité de la prise en charge des patients.

Cette enquête sur la perception de la France par le monde extérieur, résume bien les problématiques auxquelles elle se heurte pour rester un pays attractif en termes de recherche clinique :

- La France est reconnue pour une prise en charge de qualité, une des meilleures au monde mais elle présente une mauvaise organisation des centres investigateurs participants aux

études donc la qualité des investigateurs est jugée insuffisante et nettement en dessous des autres pays.

- La France reste perçue comme un marché clé pour le développement de traitements innovants de l'industrie pharmaceutique mais son image se ternit par des démarches administratives contraignantes et des difficultés pour inclure des patients dans ces essais.

L'ensemble de ces contradictions porte un lourd préjudice à l'attractivité de la France.

L'attractivité de la recherche clinique pour un pays se définit dans sa capacité à initier une étude clinique dans les délais impartis et à recruter des patients dans cette étude. La France n'est plus assez compétitive et devient moins attractive pour l'investissement des groupes pharmaceutiques industriels internationaux.

Sur le plan international, l'analyse de l'enquête du LEEM permet d'observer :

- Une baisse globale du nombre de patients recrutés
- Un nouveau positionnement des pays de l'Est (en termes de patients recrutés) une augmentation de la place des Etats-Unis, un maintien de l'Europe et une légère diminution de l'Asie et de l'Amérique Latine.

Au niveau européen, on observe:

- Une forte progression de la région « Europe de l'Est » qui revient à son niveau de 2010
- Une baisse générale des pays d'Europe de l'Ouest, y compris l'Allemagne ;

La France resterait, selon le LEEM, un grand pays de recherche clinique, mais les industriels du médicament qui y sont installés progressent moins vite que dans certains pays concurrents avec l'émergence des pays de l'Est et les pays d'Asie.

L'attractivité de la France peut se résumer en quelques mot : UNE BONNE QUALITE mais en FAIBLE QUANTITE et donc peu « RENTABLE » pour l'industrie pharmaceutique. L'attractivité de la France est réellement menacée.

II. Evolutions législatives et réglementaires : des solutions déjà envisagées ou apportées par les autorités de santé publique

L'enquête du LEEM a notamment mis en avant une lourdeur réglementaire et administrative de la France qui s'accroît au fil des années. Revenons sur l'évolution de cette réglementation pour en comprendre les limites et les solutions qui peuvent être apportées.

1. Réglementation en cours : les évolutions de la loi Huriet

1. La loi Huriet-Sérusclat n° 88-1138 du 20 décembre 1988^v

La notion de protection des personnes a été évoquée pour la première fois en 1975 dans la déclaration d'Helsinki. Cependant ce n'est que 10 ans après, que la loi du 20 décembre 1988 dite loi «Huriet-Sérusclat», relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, pose les grands principes en France : tout projet de recherche sur l'homme doit être visé par un comité évaluant la protection des personnes soumises à ces recherches. C'est donc la première loi française qui vise à réglementer certains aspects relatifs à la bioéthique et à fixer un cadre légal aux essais cliniques en France.

La loi Huriet opère une nette distinction entre les recherches biomédicales selon qu'est attendu ou non un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête. Elle distingue «Recherches avec bénéfice individuel direct» (BID) et «Recherches sans bénéfice individuel direct» (SBID). Elle qualifie ainsi de « recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct » tous les essais « dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête ». A l'inverse, elle dénomme sans bénéfice individuel « toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non ».

La loi Huriet est organisée en six chapitres et couvre les sujets du consentement, des comités consultatifs, des recherches SBID, des sanctions pénales, des dispositions diverses et des dispositions générales.

La loi du 20 décembre 1988 a instauré une protection obligatoire des individus qui se prêtent à des études de recherche clinique avec notamment, un devoir d'information écrit vis-à-vis de ces personnes, la nécessité de recueillir leur consentement écrit et l'obligation de couvrir les risques liés à la recherche par un contrat d'assurance spécifique.

Tout projet de recherche clinique impose la constitution d'un dossier et sa soumission à l'avis d'un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB). Le projet doit comporter un promoteur et un investigateur principal. Il doit être obligatoirement déclaré par une lettre d'intention à l'autorité de tutelle concernée (l'AFSSAPS qui est devenue l'ANSM ou la Direction Générale de Santé).

La loi par ailleurs édicte une série de restrictions aux essais sans bénéfice individuel direct. Ainsi, « Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les malades en situation d'urgence et les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 333 et L. 342 qui ne sont pas protégées par la loi », ne sont pas autorisés à participer aux essais SBID. Il en va de même des « mineurs, les majeurs protégés par la loi et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celles de la recherche ». Enfin, « Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ou celle de leur enfant ».

Cependant, des difficultés importantes ont existé dès le début de la mise en œuvre de la loi Huriet. La réglementation qui en a découlé a été très rapidement confrontée à des procédures complexes et rigides, mal adaptées à l'immensité et à la diversité des situations que recouvre la recherche clinique.

Avec l'évolution de la jurisprudence, de la perception publique de l'importance de la bioéthique et de la réglementation européenne, de nouvelles lois ont complété ce cadre réglementaire originel, notamment la loi du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain, qui a introduit la notion de dignité de la personne dans le Code civil, et la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades.

La loi Huriet a fondé la réglementation de la recherche clinique, mais elle n'a pas cessé d'évoluer tant au niveau national qu'europpéen.

2. Directive 2001/20/CE^{vi}

La Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil de l'Union Européenne du 4 avril 2001 a repris les principes de la loi Huriet pour les appliquer à l'ensemble des pays européens. En effet elle avait pour but d'harmoniser la législation des pays de l'Union Européenne afin de maintenir l'attractivité européenne de la recherche clinique.

Elle définit le rapprochement des dispositions législatives, règlementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite de recherches biomédicales. Les dispositions ont été transposées dans les textes législatifs de tous les états membres. En France, cette transposition a été effective en juillet 2004.

Le texte précise notamment les modalités de protection des participants aux essais cliniques, de commencement et de conduite des essais cliniques limité aux médicaments à usage humain. La directive européenne ne fait plus la distinction entre « Recherches avec bénéfice individuel direct (BID) » et « Recherches sans bénéfice individuel direct (SBID) » ; elle privilégie

une évaluation uniquement basée sur la « balance bénéfice-risque » pour la personne participant à la recherche.

Elle apporte également une clarification des règles de protection des personnes, notamment sur le recueil de leur consentement ou celui de leur représentant légal. La loi ouvre la possibilité de recueillir le consentement de la personne de confiance, de la famille ou d'un proche en cas d'incapacité du patient à donner son consentement.

L'un des principaux changements est le remplacement de l'actuel régime de déclaration initialement instauré par la loi Huriet pour instaurer un régime d'autorisation.

Le démarrage des essais cliniques de médicaments ne peut avoir lieu qu'avec l'aval du Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'autorisation de l'AFSSAPS (ANSM). Le CPP émet un avis motivé décisionnaire indispensable à la réalisation de l'essai. Il émet un avis sur la pertinence de la recherche, sa conception scientifique et notamment sa méthodologie. La loi prévoit aussi la mise en place de comités nationaux spécialisés agréés pour une durée déterminée.

Cette directive est à l'origine des délais maximum de réponse des autorités de santé. Elle fixe un délai de réponse de 60 jours pour démarrer l'essai et de 35 jours pour une demande de modification substantielle

Lors de l'établissement de cette directive, le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne considèrent que : « Les pratiques actuelles des États membres divergent sensiblement quant aux modalités de commencement et de conduite des essais cliniques et quant au degré très variable d'exigences requises pour les mener à bien, et dès lors, il en résulte des retards et des complications préjudiciables à leur conduite effective sur le territoire communautaire. En conséquence, il apparaît nécessaire de simplifier et d'harmoniser les dispositions administratives relatives à ces essais grâce à l'établissement d'une procédure claire et transparente et à la création de conditions propices à une coordination efficace de ces essais cliniques par les instances concernées dans la Communauté. »^{VI}

La mise en application de ces dispositions dans les États membres était fixée au plus tard au 1er mai 2004.

D'après une étude d'impact^{VII,VIII} réalisée par la Commission européenne sur les effets de cette directive sur la recherche clinique en Europe de 2007 à 2011, elle serait responsable de :

- une diminution de 25% du nombre d'essais cliniques (passant de plus de 5000 en 2007 à 3 800 en 2011)
- un allongement des délais d'autorisation
- une augmentation des coûts de la recherche (pouvant aller jusqu'au double)

Certes elle a permis d'harmoniser et de renforcer la protection des patients dans tous les Etats membres de l'Europe mais elle a aussi entraîné un accroissement des charges administratives. Elle est accusée d'engendrer des procédures administratives lourdes et coûteuses pour les essais cliniques multicentriques en raison d'exigences pour les dossiers de demande différentes entre chaque état.

Il semblerait que la directive de 2001 ait de ce fait alourdi les contraintes réglementaires et la Commission européenne aurait depuis reconnu que cette directive avait instauré trop de bureaucratie.

3. Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique^{vii}

La loi du 9 août 2004 a marqué une évolution notable dans la formalisation d'une politique de santé publique en France, elle affirme la responsabilité de l'Etat français en matière de santé publique. Elle est une transposition en droit français de la Directive Européenne 2AC001/20/CE du 4 avril 2001. Elle intègre les dispositions législatives, réglementaires et administratives de la directive européenne mais son champ d'application est plus vaste. La loi du 9 août 2004 ne se restreint pas uniquement aux essais cliniques sur les médicaments. Cette loi concerne toutes « les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ». Cette loi ne mentionne plus les termes « essais » ou « expérimentations » comme dans la loi Huriet mais utilise la dénomination « recherche biomédicale ».

Les recherches considérées comme interventionnelles et encadrées par la loi de santé publique regroupent :

- les recherches biomédicales, portant sur le médicament ou non
- les recherches en soins courants
- les constitutions de collections d'échantillons biologiques quelle que soit la nature de l'échantillon.

La loi de santé publique exclut les recherches observationnelles dites «non interventionnelles».

Elle révisé l'ensemble du dispositif législatif initial de la loi Huriet-Sérusclat pour mieux encadrer toutes les recherches biomédicales.

Au niveau réglementaire, le démarrage d'un essai clinique nécessite l'avis favorable du CPP, et l'autorisation de l'autorité compétente (l'ANSM). Conformément aux nouvelles exigences de la directive, cette loi instaure le passage d'une déclaration aux autorités de santé requis par la loi Huriet à une demande dite d'autorisation. Elle offre la possibilité au promoteur d'effectuer une soumission en parallèle du dossier au CPP et à l'ANSM (article L.1121-4). Le CPP n'est plus consultatif mais émet un avis délibératif indispensable à la réalisation de l'essai. Il dispose de nouvelles attributions et émet un avis sur la pertinence de la recherche, sa conception scientifique et notamment sa méthodologie.

Les règles de protection des personnes font l'objet de certaines clarifications. Les conditions de participation à la recherche biomédicale, des personnes vulnérables sont simplifiées et harmonisées. La loi prévoit une réglementation particulière sur le consentement pour les personnes hors d'état d'exprimer leur consentement.

En situation d'urgence, la loi permet le recueil du consentement de la personne de confiance, de la famille ou d'un proche. Elle prévoit par ailleurs l'instauration d'un délai de réflexion dans le recueil du consentement pour le participant en fonction des risques liés à la recherche. Pour les mineurs, elle allège les modalités pratiques de recueil du consentement en permettant la signature d'un seul parent dans le cadre de recherche comportant des risques et contraintes négligeables.

Le nouveau dispositif législatif et réglementaire a été mis en application en France à partir du 27 août 2006.

Que ce soit à l'échelle nationale, à travers la loi du 9 août 2004 du code de la santé publique française, ou à l'échelle européenne à travers la directive 2001/20/CE, certaines modifications ont été apportées au cours du temps afin de simplifier certaines démarches réglementaires.

4. Méthodologie de référence MR001 : Recherche dans le domaine de la santé avec recueil du consentement

La loi informatique et liberté existe depuis le 6 janvier 1978 et s'applique au traitement des données à caractère personnel ayant pour finalité la recherche dans le domaine de la santé. Pour chaque nouvel essai clinique, l'aspect de protection des données personnelles des patients doit être évalué. Un Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche émet un avis sur la méthodologie de la recherche au regard des dispositions de la loi, la nécessité du recours à des données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche. Puis la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) est sollicité pour autorisation.

La loi 78-17 du 6 janvier 1978 a été modifiée en août 2004 pour définir la notion de conformité à une méthodologie de référence pour la recherche biomédicale (intitulée MR-001).

Cette méthodologie de référence MR 001 a pour objet de simplifier les modalités de déclaration à la CNIL des fichiers nécessaires à la conduite des recherches biomédicales visées et encadrées par le code de la santé publique. Elle définit précisément la nature des données collectées et les modalités de conduite et d'analyse de ces études. Elle permet à un organisme, dès lors qu'il déclare satisfaire à l'ensemble des conditions définies, de n'adresser à la CNIL qu'un seul engagement de conformité à cette méthodologie de référence. Le dossier de soumission à la CNIL se voit allégé et la demande d'avis au CCTIRS n'est plus nécessaire. Cette méthodologie de référence s'inscrit dans une volonté d'allègement des procédures administratives.

5. Evaluation commune des demandes d'autorisation, « Voluntary Harmonisation Procedure » (VHP)^{viii}

Les chefs des agences nationales européennes du médicament regroupés au sein du réseau Heads of Medicine Agencies (HMA), ont créé un groupe opérationnel, le Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) dans le but d'harmoniser la mise en place effective de la directive européenne 2001/20/CE sur les essais cliniques de médicaments, dans les limites des législations nationales.

Le CTFG est composé de représentants des unités essais cliniques de médicaments des différentes autorités compétentes nationales (équivalents de l'ANSM pour la France) des pays européens (27 pays représentés). Le CTFG s'intéresse au fait que la majorité des essais cliniques européens (60 %) sont des essais multi-états, mais que l'autorisation de réalisation d'un essai clinique appartient à chaque état. Il a donc pour objectif d'adopter une interprétation commune des textes réglementaires afin d'éviter que les avis divergent d'un pays à l'autre sur l'évaluation d'un même essai clinique.

Le CTFG veut ainsi améliorer la coordination des différentes autorités nationales en mettant en place des systèmes d'évaluation partagés des essais cliniques.

Dans cette volonté d'harmonisation, depuis 2009, le CTFG propose aux promoteurs volontaires une évaluation coordonnée et simultanée de leurs essais cliniques multinationaux. Dénommée « the Voluntary Harmonisation Procedure » (VHP), elle consiste en une évaluation identique et simultanée d'un même dossier par plusieurs Etats membres. Il s'agit en pratique d'une pré-soumission du projet au CTFG qui permet aux autorités compétentes d'évaluer en commun l'essai clinique, avant le dépôt obligatoire de la demande d'essai dans chaque état. Ainsi, la démarche de soumission est commune aux Etats participants et la coordination est assurée par le VHP coordinator. Cette évaluation commune a pour but de représenter un gain de temps considérable et améliorer la compétitivité européenne. En effet, le délai d'autorisation de l'essai est ramené à 60 jours au total au lieu du délai de 60 jours par Etat. Une première réponse est donnée au trentième jour par le CFTG et la décision finale au soixantième jour.

Cependant, cette procédure VHP ne remplace en aucun cas la procédure de soumission locale pour la demande d'autorisation dans chaque Etat membre ; elle est dite « commune » et non centralisée.

Le CFTG a initié cette procédure européenne par la mise en place d'une phase pilote en février 2009 sur la base du volontariat.

A ce jour, elle fait l'objet d'une version 3.1 datant de juin 2013 qui inclut les modifications suivantes :

- possibilité pour le promoteur de désigner l'Etat membre de référence
- possibilité d'introduire un nouvel Etat membre dans l'essai initialement autorisé par la procédure VHP

- possibilité de traiter ultérieurement un amendement dans le cadre de la VHP
- possibilité au promoteur de répondre aux avis sous conditions dans le cadre de la VHP
- possibilité de transmettre des questions lors de l'évaluation des modifications substantielles

Aujourd'hui, la loi de santé publique du 9 août 2016 est la réglementation actuelle à laquelle la France doit se plier dans la conduite d'une étude de recherche clinique. Toutefois, cette législation tend à évoluer pour assouplir davantage les démarches réglementaires et administratives pour la réalisation de la recherche clinique en France.

2. Une nouvelle réglementation

1. Loi Jardé (5 mars 2012)^{ix}

En France, la loi Jardé, loi du 5 mars 2012, vise à simplifier une nouvelle fois les procédures, confiant aux CPP de nouvelles missions en matière de protection des données nominatives (pour alléger le passage CNIL/CCTIRS) et de collections biologiques (exigences de la loi de la santé publique).

La loi du 5 mars 2012 unifie les différentes catégories de recherches existantes dans un ensemble unique : la « recherche impliquant la personne humaine ».

Le grand principe de cette loi est d'étendre le cadre juridique à l'ensemble des recherches menées sur la personne humaine en définissant 3 catégories tenant compte des risques encourus par les sujets.

- les recherches "interventionnelles", dites à risque car elles comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (expérimentation de nouvelles molécules sur des personnes malades, par exemple),
- les recherches interventionnelles "visant à évaluer les soins courants" ne portant pas sur des médicaments et dont les risques et contraintes restent minimes,
- les recherches "non interventionnelles ou observationnelles" dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance (suivi statistique de cohortes de malades par exemple).

Dans chacune de ces trois catégories, le niveau de contrainte réglementaire et les conditions de recueil du consentement sont différents et modulés en fonction du risque.

Une adaptation fine des modalités de recueil du consentement en fonction de certaines recherches particulières a été inscrite dans cette loi, notamment dans le cas des recherches avec risque minime en pédiatrie ou lorsque la méthodologie de l'essai ne permet pas le recueil d'un consentement (ex : recherche épidémiologique interventionnelle). En ce qui concerne les recherches en situation d'urgence extrême, qualifiée de « vitale immédiate » dans la loi, il sera désormais possible de démarrer la recherche sans l'autorisation préalable de la personne de confiance, de la famille ou des proches, même s'ils sont présents.

De grands changements sont également apportés au niveau de l'organisation des CPP. Ceux-ci voient leur rôle diversifié et amplifié de façon notable. Pour les 2^{ème} et 3^{ème} catégories de recherche cliniques, le CPP devient le référent principal en termes d'autorisations mais aussi en termes de suivi des données de sécurité, l'ANSM ne faisant le plus souvent l'objet que d'une information. En outre, la loi veut créer une Commission Nationale placée auprès du ministre de la santé afin d'harmoniser le fonctionnement de ces comités jugés très inégaux, et de mieux les coordonner.

De façon générale, la loi Jardé cherche à différencier les nombreux cas de figure que peut rassembler la recherche clinique et ainsi adapter les démarches administratives et réglementaires à chaque cas. Ces spécificités et les exigences qui en découlent sont majoritairement basées sur la notion du risque des différents types de recherche.

La loi Jardé vise aussi par là à renforcer l'attractivité de la France en matière de recherche biomédicale.

Bien que publiée au Journal Officiel le 6 mars 2012, l'entrée en vigueur de la loi Jardé a été suspendue pendant plus de 4 ans. Ce n'est que suite à la parution au Journal Officiel le 17 Novembre 2016, que le décret « relatif aux recherches impliquant la personne humaine »^x permet la mise en application de cette loi en France.

Il semblerait que la volonté d'une évolution législative de la recherche clinique s'exprime également au niveau européen et dépasse en termes de délai d'application, les ambitions de l'Hexagone français.

2. Règlement européen n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014^{viii}

Après un constat préoccupant sur l'attractivité de la recherche clinique en Europe, la Commission Européenne souhaite revenir sur la directive 2001/20/CE sur les essais cliniques. Comme l'a démontré l'étude d'impact^{xi} menée par la Commission Européenne, le nombre de demandes pour la réalisation d'essais cliniques en Europe a chuté de 25 % dans les 4 années suivant l'application de la directive européenne. C'est dans ce contexte peu favorable pour la recherche clinique et l'accès à l'innovation thérapeutique en Europe que la Commission Européenne a proposé un projet de révision de cette directive, le 17 juillet 2012. Destiné à faciliter la réalisation d'essais cliniques multinationaux, le projet s'attache notamment à une accélération et à une simplification des procédures d'autorisation et de notification des essais cliniques. A travers cette proposition de nouveau règlement sur les essais cliniques, il s'agit notamment d'assurer, dans tous les Etats-membres, une identité commune des règles s'appliquant à l'autorisation, à la réalisation et au suivi des essais cliniques.

Le nouveau règlement européen « relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE »^{xii} a finalement été adopté par le Parlement européen le 2 avril 2014 et par la Commission Européenne le 16 avril 2014. Il a été publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 27 mai 2014.

Contrairement à la Directive 2001/20/CE du 4 avril 2001 qui par définition laisse le choix à chaque pays des moyens et de la forme pour son application, le règlement est un acte juridique obligatoire dans toutes ces positions, aucune transposition en droit national n'est nécessaire. Ceci permet de réduire les spécificités locales au profit d'une simplification considérable des démarches réglementaires.

Ce règlement a pour objectif de renforcer les capacités d'innovation sur le territoire européen et de faciliter l'accès aux traitements innovants à l'ensemble des patients européens tout en garantissant leur sécurité. Cette nouvelle réglementation permettrait de rendre la recherche biomédicale plus attractive en Europe.

Il permettrait également de renforcer la transparence dans le cadre de la conduite d'essais cliniques en Europe, et ce depuis leur autorisation jusqu'à la publication de leurs résultats.

- **Une évaluation coordonnée des demandes d'autorisation d'essais cliniques et de leurs modifications**

La première avancée d'importance est la simplification du circuit d'autorisation des essais multinationaux. Pour les essais menés dans plusieurs Etats membres, un dossier unique sera déposé et un Etat-membre rapporteur sera désigné. En effet le règlement prévoit qu'un dossier de demande d'autorisation soit déposé en ligne par le promoteur via un portail web centralisé de l'Union Européenne pour tous les Etats membres où il souhaite conduire cet essai clinique. Le dossier de soumission initiale est scindé en 2 : une partie I dite « scientifique » et une partie II dite « éthique ». La demande initiale fera d'un côté l'objet d'une "évaluation scientifique" conjointe par les États membres concernés. Elle sera coordonnée par un État membre rapporteur, qui en pratique correspondant à l'autorité compétente du pays dit « rapporteur » (ex : l'ANSM en France). Ce dernier délivrera un avis unique, valable pour tous les Etats membres concernés, dans une fenêtre de 60 jours. Ce délai peut être repoussé à 91 jours en cas de question ou de demande de complément d'information de l'Etat membre. En l'absence de réponse de l'autorité compétente au terme de ces 60 jours, l'avis sera réputé favorable.

De l'autre côté l'évaluation éthique est réalisée par un comité d'éthique de la recherche (le CPP en France) dans chacun des états membres concernés. Un avis éthique sera donné par chaque état membre. Un désaccord se traduira par le retrait de l'Etat membre de la procédure d'autorisation. L'autorité compétente d'un état membre ne pourra pas autoriser un essai pour lequel le comité d'éthique de la recherche pertinent aurait donné un avis négatif.

La répartition de l'évaluation de différents items entre l'autorité compétente et le comité d'éthique instauré par le règlement européen diffère des compétences actuelles réparties entre l'ANSM et le CPP.

	ANSM / Autorité compétente	CPP / comité d'éthique
Réglementation actuellement en vigueur (articles L.1123-7 et R.1123-29 du code de la santé publique)	Sécurité des personnes Evaluation scientifique (notamment qualité et sécurité des produits utilisés au cours de la recherche, condition d'utilisation....)	Protection des personnes Information et consentement Modalité de recrutement / Période d'exclusion / Indemnités Protocole : aspect méthodologique Moyens Qualification des investigateurs / Lieux de recherche
Règlement européen	Partie I – Scientifique Evaluation scientifique Aspect méthodologique	Partie II – Ethique Protection des personnes Information et consentement Modalité de recrutement / Période d'exclusion / Indemnités Moyens Qualification des investigateurs / Lieux de recherche Disposition financières

Figure 21 : Comparaison de la répartition des compétences d'évaluation des autorités de santé actuelle avec celles dicté par le nouveau règlement européen

L'évaluation par l'autorité compétente reposera sur la partie scientifique du protocole incluant l'aspect méthodologique qui actuellement est entre les mains des comités d'éthique en France.

Cette démarche d'évaluation commune ne peut être que favorable pour la France qui est confrontée à des retards dans l'initiation des études cliniques sur le territoire français en raison de demande de clarification supplémentaire du dossier de soumission initiale par le CPP ou l'ANSM ou les deux. L'initiation d'une étude peut dans certain cas se voir repousser de quelques mois. Grâce à cette évaluation centralisée de l'état membre les problématiques rencontrées auprès des autorités de santé de chaque pays ne seront plus des cas isolés mais laisseront place à une réflexion globale commune à l'échelle européenne.

Cette procédure inclue la mise en place d'un portail européen pour le dépôt du dossier de soumission de l'étude clinique en question. Ce portail évitera aux promoteurs de devoir présenter à plusieurs pays des informations s'avérant identiques et redondantes sur l'essai

clinique envisagé et ainsi gagner du temps dans la mise en place de l'étude sur le territoire européen.

- **Une plus grande transparence**

L'application du Règlement Européen prévoit d'assurer plus de transparence sur les données et les résultats des essais cliniques par la publication d'une grande partie de la base de données de l'Union Européenne afin de rendre public l'état d'avancement des inclusions ainsi que les résultats des essais réalisés sur le territoire européen.

- **Une protection des personnes vulnérables étendue** (les participants incapables, les mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes, les participants des essais menés dans des situations d'urgence.)

- **Un allègement des dossiers pour les recherches à « faible niveau d'intervention »**

Le règlement définit une nouvelle catégorisation des essais cliniques avec une approche fondée sur le risque. Le règlement prend en compte les différents risques que font courir les différents types d'essais cliniques aux participants en excluant les « études non interventionnelles » de son champ d'application, et en créant une nouvelle catégorie d'essais cliniques appelés « essais cliniques à faible intervention ».

Les recherches dites à « faible niveau d'intervention » sur les personnes correspondent aux essais menés sur des médicaments déjà titulaires d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et qui présentent un risque minimal par rapport à la pratique courante dans l'état membre concerné. Pour cette nouvelle catégorie, les dossiers de demande d'autorisation, le suivi de la recherche (monitoring, pharmacovigilance) et la traçabilité des produits (étiquetage) utilisés seront allégés. Cette initiative sera particulièrement bienvenue en France, où cette catégorie de recherche n'est pas définie par la loi Jardé et ne pouvait s'appliquer aux médicaments.

Comme tout règlement européen, il est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tous les États membres. La mise en œuvre officielle du Règlement Européen est prévue généralement 2 ans après la publication au Journal Officiel de l'Union Européenne ; c'est-à-dire aux alentours du 28 mai 2016 au plus tôt. Cependant son entrée en vigueur officielle n'intervient que six mois après la publication, par la Commission européenne, d'un document relatif au bon fonctionnement du portail et de la base de données sur les essais menés dans l'Union européenne. En effet le Règlement Européen ne pourra s'appliquer qu'après la vérification du fait que le portail et la base de données de l'Union européenne soient pleinement opérationnels et que les systèmes correspondant aux spécifications fonctionnelles sont conformes à la réglementation définie. Le portail de l'Union Européenne devrait être opérationnel pour avril 2018 pour une mise en place officielle du Règlement Européen en octobre 2018.

Ce nouveau règlement européen suscite un certain nombre de questionnements :

- Comment se fera l'articulation entre l'ANSM et le CPP ?

- Au sein des laboratoires, comment coordonner la soumission simultanée de la partie scientifique commune à un état membre et la partie éthique issue de chaque pays ?
- L'application du Règlement Européen va-t-il remettre en question la législation de la Loi Jardé ?

Afin d'anticiper la réorganisation du circuit de soumission actuelle induit par l'application du Règlement, en lien avec des représentants des parties prenantes concernées (promoteurs académiques et industriels, CPP) l'ANSM met en place une phase pilote de soumission commune.

3. Soumission commune ANSM et CPP : phase pilote

La France anticipe et se prépare à la mise en application du règlement européen dans les différents Etats membres de l'Union européenne par la proposition d'une phase pilote pour la soumission des dossiers de demande initiale pour la mise en place d'un projet de recherche clinique.

L'application de ce règlement impose de nouvelles modalités de travail pour les autorités compétentes et les Comités d'éthique des Etats membres.

Afin de s'y préparer, notamment en termes de respect des délais d'évaluation des dossiers et l'organisation de la coordination avec les 39 CPP existants, l'ANSM en concertation avec les CPP propose aux promoteurs qui le souhaitent de participer à une « phase pilote » afin d'anticiper les prochaines conditions d'organisation et de coordination des évaluations réalisées par les CPP volontaires et elle-même. Cette « phase pilote » va donc permettre de simuler la nouvelle organisation imposée par ce règlement tout en respectant la réglementation actuelle. L'enjeu principal de cette « phase pilote » est que la France soit prête au moment de l'application du Règlement Européen.

La phase pilote a été lancée le 28 septembre 2015. La participation à cette phase pilote est de l'ordre du volontariat, autant du côté des CPP qui souhaitent la proposer au demandeur d'avis que du côté des promoteurs d'essais cliniques qui souhaitent se porter volontaires pour la soumission initiale d'un nouvel essai clinique. Au lancement de la phase pilote, 21 CPP collaborent avec l'ANSM pour suivre les démarches requises par la phase pilote.

Cette phase pilote s'appuie donc sur les modalités définies par le Règlement Européen afin de respecter:

- une évaluation rapide, centralisée et coordonnée des demandes d'autorisation d'essais cliniques par le dépôt d'un dossier unique
- un examen scientifique et éthique en 2 parties d'évaluation dans un délai fixé

	Règlement Européen	Phase Pilote
réception de la demande	J0	J0
envoi de la recevabilité	*+10j = J10	*+7j = J7
<i>réception des réponses du promoteur si NR</i>	<i>*+10j = J20</i>	
<i>envoi de recevabilité</i>	<i>*+5j = J25</i>	
évaluation du dossier	*+26j = J26 [1]	*+19j = 26J
coordination entre EM	*+12j = J38	
consolidation questions	*+7j = J45	
finalisation du rapport initial et/ou envoi des questions	J45	*+8j = J33
Clock stop	Clock stop	non
réception des réponses du promoteur	*+12j = J57	*+12j = J45
rapport final d'évaluation	*+12j = J79	
coordination / finalisation d'évaluation	*+7j = J86	
finalisation du rapport final d'évaluation	J86	*+12j = J57
envoi de la notification	*+5j = J91	*+3j = J60

Figure 22 : Comparaison des délais d'instruction des demandes d'autorisation des essais clinique entre le règlement européen et la phase pilote de l'ANSM

Source : Guide pratique d'information pour les demandeurs^{xiii}

En comparant les délais de soumission, on s'aperçoit que le règlement allongerait le temps de réponse des autorités réglementaires de 30 jours par rapport à la réglementation actuelle de l'ANSM pour la France en cas de question (J91 pour le règlement européen et J60 pour la phase pilote). Or il ne faut pas oublier que les délais définis par le règlement européen signifient que dans une fenêtre maximale de 90 jours l'aspect réglementaire d'un projet de recherche clinique est discuté, évalué et validé pour l'ensemble des pays de l'Europe et de façon harmonisée. Actuellement les démarches réglementaires se font de manière anarchique avec des spécificités réglementaires différentes au sein de chaque pays.

Cas pratique

En se penchant sur les premiers dossiers soumis à l'ANSM et au CPP dans le cadre de la phase pilote, on observe déjà quelques difficultés pour les promoteurs industriels.

Prenons le cas d'un dossier de soumission initiale d'une étude clinique (de phase I en oncologie à promotion industrielle) qui a été déposé simultanément au CPP et à l'ANSM le 04 janvier 2016 dans le respect des modalités de la « phase pilote »

Etapes	Jalon	Date
Réception de la demande	J0	04/01/2016 ✓
Recevabilité	J7	11/01/2016 ✓
Questions, le cas échéant	J33 → J59	06/02/2016 → 03/03/2016
Réponse promoteur	J45 → J63	18/02/2016 → 07/03/2016
Décision	J60 → J65	04/03/2016 → 09/03/2016

Figure 23 : Evaluation des délais de soumission réglementaire théoriques et réels dans le cadre de la « phase pilote »

On observe un retard d'environ 30 jours sur les délais imposés par la phase pilote pour l'émission de questions (de l'ANSM). Néanmoins ce retard s'est estompé sur la décision finale grâce à une réponse rapide du promoteur aux questions émises par l'ANSM.

A niveau du CPP, les principales difficultés rencontrées sont relatives à un manque d'organisation ou plutôt de réorganisation liée à la dématérialisation du dossier pour une soumission électronique de tous les documents. A ce jour, la plupart des CPP demande encore le dépôt d'un dossier papier.

Il est évident que la mise en application du règlement européen risque d'être confrontée à un certain nombre d'obstacles par manque d'adaptabilité des autorités de santé de chaque pays mais elle ne peut qu'être perçue comme un gain de compétitivité et d'attractivité pour ces pays européens. Ceci nécessitera néanmoins une phase d'adaptation au changement.

Une évolution de la contractualisation de la recherche clinique

1. Contrat unique

a. Généralité

Les enquêtes menées par le Leem depuis 2002 pour évaluer la place de la France dans la recherche clinique internationale ont montré que la position de la France s'érode en raison notamment de difficultés administratives liées aux délais de signature des contrats nécessaires à la mise en place des essais cliniques au sein des établissements de santé. La signature du contrat conditionne la mise en place de l'essai dans un établissement de santé. Comme nous l'avons vu précédemment, les délais de contractualisation en France s'allongent au fil des années. Dans d'autres pays d'Europe, les délais sont beaucoup plus courts. Réduire le délai de signature des conventions qui lient le promoteur industriel de la recherche aux différentes parties prenantes hospitalières réalisant l'investigation constitue un levier d'attractivité pour la France.

Le 5 juillet 2013, lors de la sixième édition du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS), il a été évoqué l'idée d'une contractualisation unique qui a, par la suite, abouti à la signature du Contrat de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF-ITS). L'une des mesures stratégiques de ce contrat, la mesure N° 19, prévoit de «simplifier et accélérer la mise en place des recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé en mettant en place un Contrat Unique intégrant les honoraires investigateurs et augmenter le nombre d'essais cliniques proposés à la France ».

La mise en œuvre de cette procédure de convention unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle (médicament, dispositif médical et diagnostic) dans les établissements de santé publics, a fait l'objet de 2 circulaires :

- Instruction n° DGOS/PF4/2014/195 du 17 juin 2014 (relative à la mise en place du Contrat Unique)^{xiv}
- Instruction n° DGOS/PF4/2014/298 du 27 octobre 2014 (relative au « recensement de l'usage » du Contrat Unique en 2014)^{xv}

Ce contrat est à la fois unique en ce qu'il associe le promoteur industriel, l'établissement de santé et l'investigateur pour un même lieu de recherche, mais également parce qu'il a vocation à être utilisée à l'identique par tous les établissements de santé souhaitant participer à la même recherche.

La DGOS dans sa circulaire du 17 juin 2014 prévoit :

- La mise à disposition de documents nationaux types (convention, grille de surcoûts) et utilisation de ces documents par les établissements hospitaliers publics.
- Etablissement de la convention « princeps » et négociation de la grille de surcoûts avec l'établissement hospitalier de l'investigateur coordonnateur dans un délai fixé à 45 jours.
- Duplication de la convention « princeps » à l'identique par tous les établissements hospitaliers publics participant à la même recherche au titre de centre associé dans les 15 jours suivants.
- La convention unique se décline en deux contrats : un pour l'établissement coordonnateur et l'autre pour les établissements de santé associés

b. Entretien avec un expert contrat

Afin de comprendre plus en détail les bénéfices attendus du contrat unique dans l'amélioration de l'attractivité de la France, Xavier Jurvillier, responsable de la gestion des contrats au sein d'un laboratoire pharmaceutique, a accepté de répondre à quelques questions.

Parlez-nous du contrat unique et de ses ambitions de juin 2014 ?

« La circulaire du 17 juin 2014 a pour objectif premier de réduire les délais de contractualisation pour favoriser une mise en place rapide d'un essai clinique. Cette circulaire est perçue comme une révolution et non une simple évolution.

Un des axes forts de la circulaire du 17 juin 2014 est de permettre d'entamer les premières discussions contractuelles avec les futurs centres investigateurs simultanément à l'évaluation des autorités de santé. Précédemment, les discussions avec les centres souhaitant participer à un essai clinique, ne pouvaient débuter qu'après l'obtention des avis favorables des autorités. Désormais, il est donc possible de procéder à la signature des contrats avant l'obtention des autorisations réglementaires de l'ANSM et du CPP. La mise en œuvre des premières négociations reste conditionnée seulement par l'obtention de la recevabilité du dossier par les autorités. La signature des contrats peut donc être anticipée bien en amont de la mise en place et donc ne plus être bloquante au moment de l'initiation de l'étude.

D'autre part la réduction des délais ne peut passer que par la fin des discussions entre les laboratoires pharmaceutiques et les établissements de santé sur les clauses mentionnées dans les contrats. En ce sens, la circulaire du 17 juin 2014 apporte une réponse en proposant des modèles nationaux de contrats. Ces modèles doivent être utilisés en l'état sans qu'aucune modification ne puisse être apportée soit par l'établissement de santé soit par le laboratoire pharmaceutique.

La réduction des délais de contractualisation ne peut se faire que si le temps accordé aux échanges des grilles de surcoûts est limité dans le temps et si l'évaluation est réalisée par un seul centre en coopération avec tous les centres participant à l'essai. La circulaire du 17 juin 2014 fixe des délais d'échange avec le centre coordinateur (45 jours) et avec les autres centres (15 jours). L'évaluation des surcoûts est confiée au centre coordinateur et à lui seul. Ceci réduit considérablement le nombre d'interlocuteurs et donc d'échanges pour la validation des grilles de surcoûts.

Comment le contrat unique a-t-il été accueilli dans les centres investigateurs ?

En premier, ça a été une réelle surprise suite à la réception de cette circulaire qui a été envoyée par les ARS. L'application du Contrat Unique s'est effectuée de façon progressive, plus ou moins rapidement selon l'établissement de santé considéré. On peut dire que cette mesure a réellement été effective depuis janvier 2015.

La mise en place du contrat unique n'a pas été acceptée par tous les établissements hospitaliers et a rencontré de nombreuses difficultés. Quel était la cause de cette réticence ?

Ce qu'il faut comprendre c'est que cette réforme de la contractualisation impacte les centres hospitaliers à 2 niveaux.

L'impact principal pour les établissements hospitaliers est la nécessité d'établir une nouvelle organisation interne pour la gestion financière de la recherche clinique par les directions hospitalières dans son intégralité, et ce de manière brutale. L'ensemble des surcoûts et des honoraires investigateurs est désormais reversé directement aux directions hospitalières avec lesquelles le contrat unique a été établi, qui sont chargées de les redistribuer aux équipes d'investigation. Ainsi leur capacité à attribuer les fonds reçus à chaque service impliqué est l'élément déterminant pour l'acceptation du corps médical au Contrat Unique. Ceci fait

également appel à une bonne communication entre les directions hospitalières et le corps médical qui n'apparaît pas toujours évidente dans certains centres hospitaliers.

De plus, le fait que les médecins investigateurs ne perçoivent plus directement le fruit de leur investissement dans la recherche clinique a suscité une grande réticence du corps médical. Les associations ou toutes autres structures créées par les investigateurs, permettent, dans certains établissements, le développement d'équipes spécifiquement dédiées à la recherche clinique et la prise en charge de formation. Les investigateurs craignent une menace des emplois de techniciens de recherche clinique qui sont essentiels au bon déroulement des essais cliniques créés par ces associations qui étaient directement financées par les honoraires versés par le promoteur industriel. Les investigateurs ne contrôlent plus directement la répartition du financement de la recherche clinique au sein de leur service. Ceci peut conduire à une certaine crainte et à une perte de motivation des équipes hospitalières françaises dans leur implication dans la recherche clinique. »

Depuis la mise en place du Contrat Unique, avez-vous ressenti une meilleure acceptabilité de cette contractualisation dans les centres investigateurs ?

Avec un recul de 2 ans, le Contrat Unique est aujourd'hui bien intégré dans les mœurs. Lors des visites de sélection, les discussions autour du Contrat Unique ne soulèvent plus de réelles réticences des médecins investigateurs. Cependant certaines interrogations persistent sur les contrats TEC.

Quel est votre bilan sur le contrat unique aujourd'hui ? Quelles sont les voies d'amélioration à entreprendre ?

On observe une diminution notable des délais de contractualisation. On obtient fréquemment la signature des contrats avant l'obtention des autorités de santé dû au fait que l'on peut commencer à contractualiser avec le centre coordinateur dès lors que le promoteur a la confirmation de dépôt du dossier initial de soumission aux autorités. Ce gain de temps et d'efficacité de la contractualisation permet à toutes les équipes d'augmenter le nombre d'essais cliniques initiés sur notre territoire. Le Contrat Unique permet en parallèle une amélioration de la facturation. On observe une réduction des délais d'envoi des factures par les directions hospitalières.

Quelles sont les difficultés persistantes pour la signature du Contrat Unique ?

Aujourd'hui, le vrai problème se pose au niveau du délai de signature par les centres associés. Les centres investigateurs devant appliquer la contractualisation préétablie par le coordinateur national de l'essai demandent souvent une réévaluation du contrat et donc une reprise des négociations avec le promoteur industriel. Ce qui va complètement à l'encontre de l'objectif du Contrat Unique. Les délais de 15 jours calendaires autorisés pour la signature des contrats par le centre associé se transforment souvent en 15 jours ouvrés voir beaucoup plus. Ce point doit encore être amélioré par la suite. »

Quelles sont les autres difficultés d'ordre plus général en regard de cette contractualisation ?

La problématique des associations dédiées à la recherche clinique qui auparavant étaient intégralement financées par les surcoûts et les honoraires versés aux investigateurs. Cette question perdure et perdurera tant que l'existence de ces associations est indispensable à l'activité de recherche clinique de certains établissements de santé. »

c. Le contrat unique contesté

Cette première instruction du 16 juin 2014 est une première étape pour rendre la France plus attractive. Cependant la mise en place du Contrat Unique en France a soulevé un fort mouvement de contestation de la part du corps médical investi dans la recherche clinique et qui persiste toujours.

Le 19 mars 2015, le Pr Montalescot, cardiologue à l'APHP, le Pr Eric Renard, endocrinologue diabétologue à l'hôpital Lapeyronie à Montpellier et le Pr Eric Vicaut, responsable de l'Unité de Recherche Clinique de l'Hôpital Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal, ont lancé une pétition « contre le contrat unique pour sauver la recherche clinique »^{xvi} qui a obtenu à ce jour 814 signatures. Au nom du Collectif National contre le Contrat Unique Obligatoire, cette pétition pointe du doigt en premier « qu'il n'y a pas de recherche clinique sans investigateur » en sous-entendant toute l'activité de la recherche clinique qui en majorité est réalisée « grâce aux structure associatives intra-hospitalières qui contribuent également à des programmes de recherche académiques directement utiles aux patients et non aux industriels de santé ». Ces associations sont les « moteurs de la vie internes des services hospitaliers publics ». Cette pétition met également en avant la lenteur des administrations hospitalières dans la gestion et la signature des contrats qui ne semblent pas être améliorées par la mise en place du Contrat Unique.

Cette mobilisation des professionnels de la recherche clinique contre l'article 37 du projet de Loi de Santé pourrait mener à une révision de la convention unique de cette procédure pour aboutir à une version 2.0 selon les dernières informations reçues par le Leem. Cette nouvelle version devrait s'ouvrir à la signature du Contrat Unique par une structure tierce qui répondrait à une liste de critères bien définis en complément de la signature des directions hospitalières afin de retrouver un financement des associations qui participent activement à la recherche clinique industrielle.

Une version 2.0 de cette convention unique est actuellement en cours d'élaboration. Nous espérons qu'elle apportera des réponses claires pour résoudre ce problème. »

La circulaire du 17 juin 2014 réduit l'architecture contractuelle à un contrat et semble être un réel gain de simplification administrative, moins d'interlocuteurs et moins d'aller-retours pour les négociations. Cependant son application est moins évidente en pratique. Elle nécessite du temps pour s'installer et doit être amélioré au fur et à mesure. La prochaine révision de cette

circulaire tant attendu par l'ensemble des personnes impliquées dans la recherche clinique française, devrait apporter les premiers éléments de réponse.

Conclusion partielle :

Comme nous avons pu le voir dans la première partie les faiblesses de la recherche clinique en France portent essentiellement sur la lourdeur des démarches administratives. Cette complexité devrait s'amoinrir avec l'application de nouvelles mesures réglementaires tournées vers la centralisation des démarches administratives.

Ces améliorations réglementaires interviennent tant au niveau national qu'au niveau européen afin de faciliter les procédures de mises en place des essais cliniques. La réduction des délais administratifs pour la signature des contrats et pour l'obtention des approbations des autorités de santé participent conjointement au renforcement de l'attractivité de la France. Toute diminution de ces délais a un impact direct sur la vitesse de démarrage des essais cliniques qui un critère majeur d'attractivité pour la recherche clinique de la France.

Cependant la recherche clinique en France n'est pas seulement confrontée à un problème de « paperasse ». Outre les obstacles administratifs ou réglementaires, la France exprime également une réelle faiblesse dans sa capacité à inclure des patients dans les essais cliniques réalisés sur son territoire. Qu'en est-il du recrutement? Comment redynamiser le recrutement de patients en France qui est en perte de vitesse?

III. Des solutions tournées vers un regain d'attractivité en France

1. Interview

1. Médecin investigateur

Entretien avec le Professeur Samy Hadjadj, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier en médecine interne, endocrinologie et maladies métaboliques et très investi dans la recherche clinique hospitalière. (5 octobre 2016)

« L'enquête du LEEM démontre une diminution de l'attractivité de la recherche clinique en France. Partagez-vous ce constat ?

Le constat en faveur d'une diminution du recrutement en France est indiscutable : on observe facilement aujourd'hui que la France est pourvue d'au moins 3 fois moins de centres de recrutement que d'autres pays équivalents. Mon domaine de compétence est le traitement du diabète. En diabétologie, la difficulté majeure rencontrée aujourd'hui est le manque d'une défiance relative de la médecine générale vis-à-vis des diabétologues hospitaliers. Notre système de santé manque cruellement d'organisation en termes de parcours de soin. En effet il n'y a pas de point de coordination entre les généralistes et les spécialistes hospitaliers, aucune collaboration n'est établie entre les 2 parties prenantes. La plus-value du diabétologue est peu perçue par le médecin généraliste notamment en recherche clinique.

En conséquence de ce manque de collaboration, une cible non négligeable de patients se retrouve inexistante à l'hôpital. Ainsi certaines populations de patients échappent complètement au champ de la médecine hospitalière du fait que ces patients sont conservés au niveau de la médecine générale alors que la recherche clinique est davantage développée en milieu hospitalier. D'autant plus que pour le développement d'un nouveau médicament, les premiers tests sont réalisés chez ces patients cibles alors que ces patients ne sont pas suivis à l'hôpital en France. La France peut donc difficilement faire face à d'autres pays dont la prise en charge du patient est mieux structurée. Cette meilleure organisation du parcours de soin des pays étrangers peut être à l'origine de cette extrême compétition face à laquelle la France est en peine. La France a tendance à préserver une médecine générale trop conservatrice.

En France la plupart des diabétiques ne sont suivis que par leur médecin généraliste. En Italie, un diabétique va directement voir un diabétologue. Pour une même étude clinique, avec 40 centres hospitaliers, l'Italie peut recruter 16 000 patients en 1 an. En France, il faudrait 5 ans pour arriver à ce résultat. Ces pays révèlent une meilleure capacité à s'organiser au profit de la recherche clinique. La France est pénalisée d'une mauvaise coordination entre la ville et l'hôpital pour les malades qui ne sont pas captifs de l'hôpital. D'autant plus que nous savons que la recherche clinique met en avant un besoin de professionnalisation. Seul l'hôpital dispose de ressources suffisantes pour assurer la qualité des soins des patients et mener à bien une activité de la recherche clinique. Le système français est défaillant pour les patients dont la prise en charge n'est pas liée spécifiquement à un recrutement hospitalier.

D'après vous comment pourrions-nous créer une collaboration et lever ce conflit d'intérêt qui s'est installé entre la médecine générale et la médecine hospitalière au détriment de la recherche clinique ?

Le conflit d'intérêt qui persiste dans le contexte de la recherche clinique est plutôt d'ordre financier. En effet aujourd'hui les médecins généralistes subissent la recherche clinique réalisée sur leurs patients. Ils ne se sentent en aucun cas associés à cette recherche et ceci est vraiment un problème.

Afin que les médecins de ville ne se sentent pas exclus, il faudrait envisager que les médecins généralistes adressant des patients diabétiques à un centre hospitalier soient dédommagés et reçoivent une indemnité financière en contre partie pour une meilleure valorisation de leur travail.

En prenant l'exemple des études qui s'inscrivent dans un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), on peut imaginer que lors de la mise en place de cette étude d'origine institutionnelle, les critères de recrutement sont choisis de telle façon qu'ils correspondent à la patientèle hospitalière. Ainsi peut-on supposer que le recrutement de patients dans les études institutionnelles à promotion hospitalière est plus facile que dans les études à promotion industrielle? Malheureusement ce n'est pas aussi simple. Les études académiques sont sous-dotées financièrement ce qui induit une valorisation faible de ces études par rapport à la valorisation d'une étude à promotion industrielle. Le promoteur industriel se dirige généralement directement vers des études de phase II ou III pour une demande d'AMM et dispose de beaucoup plus de moyens pour arriver à ses fins. En résumé, « l'industriel met le prix qu'il veut là où l'académique met le prix qu'il peut. »

La recherche clinique en France impose des charges administratives relativement lourdes pour la conduite d'une étude clinique. Les industriels ont de nombreux requis administratifs en terme de formation, de documentation, de traçabilité.

La lourdeur administrative pèse sur des collaborateurs qui sont de plus en plus spécialisés dans la recherche clinique, c'est de leur métier d'intégrer les tâches administratives que demande la recherche clinique à promotion industrielle. Le personnel dédié à la recherche clinique est rémunéré par les surcoûts liés à l'étude pour favoriser une recherche plus exigeante. La recherche industrielle est aidée et structurée par les surcoûts et les honoraires qui permettent de rémunérer tout le personnel de soutien hospitalier nécessaire à la bonne conduite de l'étude.

La recherche académique, quant à elle, n'a pas la capacité financière de pouvoir travailler avec les ressources nécessaires. Les industriels peuvent se permettre de « travailler avec les bonnes personnes et avec les bons procès ».

La question qui se pose également, est la capacité de pouvoir dédier du personnel à une activité de recherche pure afin de professionnaliser les activités de recherche clinique. C'est une des principales difficultés d'aujourd'hui et un des principaux enjeux pour l'avenir. »

Le Professeur Hadjadj met en avant un vrai clivage dans le parcours de soin des patients entre la médecine générale et le domaine hospitalier notamment pour la prise en charge des pathologies chroniques telles que le diabète. Ce clivage a un impact direct sur le recrutement. Ce qui va évidemment dans le sens du constat du LEEM sur la diminution accentuée du recrutement pour des domaines thérapeutiques comme la cardiologie et les pathologies métaboliques.

Pour des pathologies chroniques comme le diabète et autres pathologies dont le suivi est assuré par un médecin généraliste, une des solutions pour les laboratoires pharmaceutiques serait peut-être d'inclure davantage les médecins généralistes dans une étude clinique mis en place dans un centre hospitalier en développant un partenariat tripartite laboratoire-hôpital-ville. (Par exemple : le médecin généraliste pourrait présélectionner certains de leurs patients puis les adresser vers les spécialistes hospitaliers pour leur inclusion dans l'essai clinique en question). Néanmoins cette démarche demandera la mise en place d'une double contractualisation avec une organisation plus complexe de l'étude clinique. Elle engendrera également des coûts supplémentaires pour le financement de ce type de recherches pour le laboratoire pharmaceutique.

2. Chef de projet en cardio-métabolisme

Entretien avec Christophe Burkard, Chef de projet en Cardiologie au sein d'un laboratoire pharmaceutique (21 juillet 2016)

« Que pensez-vous de l'attractivité de la recherche clinique en France ?

Après plus de 20 ans dans le milieu de la recherche clinique en France je peux vous dire qu'elle a considérablement changé ces dernières années, elle s'est complexifiée. Aujourd'hui il est beaucoup plus compliqué de mettre en place un essai clinique en France qu'auparavant.

Quelles sont pour vous les causes principales de cette complexité ?

Les premières difficultés rencontrées aujourd'hui pour initier un nouveau projet de recherche clinique en France sont d'ordre réglementaire, la soumission initiale d'un dossier de demande d'autorisation aux autorités de santé peut prendre 6 mois voir jusqu'à un an en cas de questions du CPP ou de l'ANSM. Sans explication certains dossiers peuvent rester plusieurs mois en attente. D'un CPP à l'autre, on peut observer une grande disparité dans la gestion de ces dossiers de soumission. C'est peut être le reflet d'un manque de ressources au sein de différents comités. Il faut noter également que l'organisation et le fonctionnement des CPP sont différents complètement d'un comité à un autre. Ce sont tous ces retards réglementaires qui nous rendent moins compétitifs que les autres pays européens notamment sur des essais dont la période de recrutement est plutôt courte. L'initiation d'une étude clinique reportée de 6 mois, équivaut à 6 mois en moins pour le recrutement de nombreux patients.

Parlons donc du recrutement. La France rencontre de plus en plus de difficultés pour inclure des patients dans un protocole de recherche clinique. Pour vous quels sont les freins majeurs au recrutement?

La question du recrutement est vaste et très complexe. La problématique des inclusions de patients dans un essai clinique doit se poser dès la naissance du projet sur le territoire français. En effet la majorité des études cliniques sont d'envergure internationale. De ce fait le design de l'étude ne correspond pas toujours aux pratiques de prise en charge médicale du pays et notamment du système de soin français. C'est pourquoi il est important d'identifier ces divergences avant de lancer toute initiation de projet en France. L'évaluation de la faisabilité d'une étude clinique au préalable est primordiale pour éviter de mettre en place des études dans lesquelles peu de patients pourront être inclus. Dans le cas où l'étude est inadaptée au système de soin français il est préférable que la France ne participe pas au programme de développement que de déployer des ressources humaines et financières pour un projet qui est initialement annoncé comme un échec. On peut également ajouter à cela le problème des critères d'éligibilité qui sont de plus en plus drastiques. Ainsi certaines études ne s'adressent seulement qu'à une partie de la population très restreinte, ce qui diminue naturellement le potentiel de patients susceptibles de participer à une étude.

De plus, il faut admettre que certains événements récents, le décès de patients inclus dans des essais de phase I, pour ne citer que le dernier en date, n'encourage guère les patients à accepter de participer à des études cliniques ; d'autant plus quand le traitement à l'étude n'est pas considéré comme un traitement de dernier recours. En effet de moins en moins de patients acceptent de se prêter à la recherche clinique dans le seul but de faire avancer la connaissance scientifique. Après tous les scandales médiatiques, les patients se sentent comme trompés, trahis par notre industrie pharmaceutique.

Outre les obstacles réglementaires, le recrutement de patients, rencontrez-vous d'autres difficultés qui pourraient expliquer cette perte d'attractivité ?

Il y a quelques années, la mise en place d'un essai était bien plus simple. Elle faisait appel à beaucoup moins de requis, en particulier moins d'exigences documentaires et procédurales. Ce sont tous ces requis exigés par les industriels pharmaceutiques, qui alourdissent la mise en place et la conduite d'une étude clinique dans les centres investigateurs. Quand avant la signature d'un seul document était suffisante, aujourd'hui on en demande 10. Cependant l'ensemble de ces requis sont aujourd'hui indispensables pour garantir la bonne conduite de l'étude et en assurer une traçabilité de qualité aux yeux des autorités de santé. La qualité documentaire d'une étude ne doit en aucun cas être négligée même si elle peut parfois être fastidieuse pour l'ensemble des équipes, que ce soit du côté du promoteur ou de l'investigateur.

De plus, aujourd'hui la tendance se tourne vers le « tout électronique ». Nous utilisons de plus en plus de systèmes informatiques pour la gestion logistique et documentaire des études cliniques. Cependant l'ensemble de ces outils informatiques nécessitent une formation et un certain laps de temps pour que chacun se familiarise avec les différents systèmes. Cette

avancée technologique de la recherche clinique nécessite une collaboration de tous les acteurs pour avancer conjointement dans le même sens mais cette avancée se fait souvent à 2 vitesses. En effet, il est important de souligner qu'il y a parfois un certain faussé entre nos attentes et le temps pouvant être accordé par l'équipe investigatrice pour les réaliser faute de ressources humaines suffisantes probablement. Il est évident de constater que les centres qui recrutent le plus grand nombre de patients sont les centres qui disposent d'équipes complètes dédiées en grande partie à la recherche clinique. D'où l'importance d'évaluer la disponibilité des équipes investigatrices pour s'investir dans un projet d'étude clinique avant de les sélectionner pour y participer. La conduite d'une étude clinique nécessite un investissement important des personnes impliquées dans le projet, d'autant plus quand il s'agit d'études dont le recrutement est compétitif et sur une courte période. »

Face aux difficultés de recrutement M. Burkard ajoute au constat du Pr Hadjadj la notion de patient cible. En effet le système de soin, les stratégies thérapeutiques peuvent être complètement différents d'un pays à un autre ainsi certaines études ne s'appliquent pas en France. La France peut ainsi perdre en attractivité. Cependant l'important comme le souligne M. Burkard est de ne pas initier ces études cliniques dont le recrutement s'annonce difficile dès le début.

Il met en avant également la lourdeur administrative pouvant être perçue comme un frein pour les équipes médicales dans la conduite d'une étude. Cependant le Pr Hadjadj a réagi d'un autre point de vue: «la lourdeur administrative est réelle mais à partir du moment où un financement est prévu à cet effet, cette lourdeur pèse sur des collaborateurs qui sont focalisés sur la recherche et donc sont en capacité de pouvoir absorber ces tâches administratives. » D'après le Pr Hadjadj, les laboratoires pharmaceutiques n'en demandent pas trop, il s'agirait plutôt d'un manque de ressources dans certains cas.

M. Burkard revient inévitablement sur les scandales qui ont martelé la recherche clinique française et l'industrie pharmaceutique en général. Il est évident que ces événements ont un impact direct sur la confiance des patients envers l'industrie pharmaceutique française.

Après l'ensemble de ces réflexions sur les problématiques de la recherche clinique en France qui s'entrecroisent pour mettre en lumière une décroissance réelle de son attractivité, nous allons proposer quelques axes d'amélioration pouvant être envisagés.

2. Information et transparence : replacer le patient au cœur de la recherche clinique

Le patient est un acteur de santé à part entière. Il est primordial que le patient se sente écouté, soutenu et accompagné par l'industrie pharmaceutique.

Malheureusement, ces dernières années le monde pharmaceutique a été assommé par de nombreux scandales médiatiques, ce qui n'a guère été favorable pour l'image des laboratoires pharmaceutiques, qui se voit être ternie jour après jour aux yeux des patients. La méfiance de la population vis à vis de la recherche clinique perdure, certaines personnes redoutent d'être prises pour des « cobayes ». Outre l'affaire du Médiateur ou encore les essais cliniques réalisés dans les pays émergents dans des conditions de sécurité douteuses, la résistance des patients à participer à une étude clinique a fortement augmenté suite au décès, le dimanche 18 janvier 2016, d'un volontaire sain inclus dans un essai clinique du laboratoire portugais Bial mené en France, à Rennes, par l'entreprise française Biotrial.

Sans parler des attaques récentes de la Ligue contre le cancer qui lance une pétition pour demander d'inscrire la question du prix des médicaments anticancéreux à l'agenda du prochain G7. Ceci fait suite à un signal d'alerte en décembre 2015 : une tribune signée par 110 oncologues français. S'y ajoute également, la campagne polémique de Médecins Sans Frontières accusant l'industrie pharmaceutique de spéculation sur l'aggravation des maladies comme le cancer et sur les prix des médicaments. L'actualité 2016 a été riche en accusations contre la recherche clinique industrielle ce qui incite fortement les patients à lui tourner le dos. Tous ces faits ne font que noircir l'innovation thérapeutique supportée par les industries pharmaceutiques.

Or le patient est l'acteur principal de la recherche clinique. Sans population de patients l'avancée thérapeutique est impossible. Face à cette tourmente médiatique, la glorification de l'industrie pharmaceutique devient un enjeu majeur pour redonner confiance aux patients et ainsi redynamiser la recherche clinique française.

La plupart des patients entretiennent une relation privilégiée avec leur médecin. Le médecin occupe une place décisive dans leur prise en charge thérapeutique et donc dans la possibilité de participer à une étude de recherche clinique. Cependant avec une dégradation de la vision de l'industrie pharmaceutique, certains patients restent perplexes et réticents à une éventuelle participation à une étude clinique. Ils ne veulent pas devenir ce « cobaye » de l'industrie pharmaceutique. Au-delà de la relation entre le patient et son médecin, les laboratoires pharmaceutiques doivent également installer une relation de confiance avec les patients.

La clé pour instaurer une relation de confiance est la création d'une proximité entre les différents partis. Les industriels doivent impérativement se rapprocher du patient dans leurs actions afin de l'accompagner dans sa vie de tous les jours. Une relation de confiance se crée essentiellement par la reconnaissance des actes au quotidien notamment quand celle-ci touche à notre santé.

Face à des idées de pratiques douteuses de l'industrie pharmaceutique, l'essentiel aujourd'hui pour un patient est d'être placé au cœur de l'information, de savoir et de comprendre les actions de la recherche clinique en toute transparence.

1. Des registres pour améliorer le recensement des essais cliniques

Dans cette volonté d'apporter davantage de transparence aux patients en regard des activités de recherches cliniques promotionnelles ou institutionnelles, de nombreux outils sont déjà mis en place. Il s'agit de plateformes ou de registres proposant un éclairage sur la recherche clinique et l'accès précoce à l'innovation thérapeutique. Ils rassemblent l'ensemble des études cliniques publiques et privées. Les registres d'essais thérapeutiques sont des bases de données qui enregistrent les essais cliniques planifiés, en cours de réalisation ou terminés. Ils visent à accroître la disponibilité de l'information sur l'utilisation des médicaments.

Les informations sont destinées à tout public incluant des non-professionnels, des patients et leurs familles, des professionnels de la santé, des chercheurs ainsi que des représentants de l'industrie et des autorités de réglementation.

Ils offrent un accès à des informations telles que : le titre court, une brève description dans un vocabulaire compréhensible pour les non-initiés, la phase de l'essai, le type de l'essai (interventionnel/observationnel), statut de l'essai, l'état d'avancement du recrutement (date de début de l'essai, date de clôture prévisionnelle du recrutement), objectif de l'essai, traitement/diagnostic/prévention), type d'intervention (médicament/vaccin), trouble ou maladie, population ciblée (critères d'éligibilité clé), lieu de l'essai (pays participants) et informations de contact. Néanmoins certains points restent confidentiels, mais uniquement dans les cas où la divulgation de ces informations pourrait être problématique face à la concurrence.

Parmi ces éléments "sensibles" figurent le titre officiel de l'étude, le mode d'intervention, l'ensemble des critères de jugement primaires et secondaires qui sont potentiellement confidentiels.

En France, l'arrêté du 9 décembre 2008 « fixant le contenu du répertoire des recherches biomédicales autorisées portant sur des médicaments à usage humain » exige l'inscription par les autorités publiques des protocoles de recherche dans des répertoires, sauf opposition motivée des promoteurs. Cet arrêté met en application l'Article L1121-15 du code de la Santé publique. Depuis mai 2009, grâce au répertoire des essais cliniques de l'ANSM, les entreprises rendent publiques les études qu'elles mènent en France.

Les résultats de ces essais y sont présentés de façon compréhensible pour le grand public, et sont mis à disposition au plus tard un an après la fin de l'essai. D'une façon similaire, un répertoire européen des essais cliniques est accessible depuis mars 2011, créant ainsi en Europe, un accès aux études en cours et aux résultats des essais, comparable à terme aux répertoires disponibles aux Etats-Unis ou dans le monde.

Ces bases de données sont mises à disposition des patients via internet:

Au niveau international :

- « www.ifpma.org/clinicaltrials », créée en septembre 2005 par la Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament, FIIM (IFPMA), participe à la diffusion d'informations relatives aux essais cliniques, par l'intermédiaire de registres d'essais cliniques en cours et de bases de données de résultats mis à disposition à l'échelon mondial. Ce portail Internet met en lien les principaux sites sur les essais cliniques dans le monde entier, met en ligne des informations sur des sites d'entreprises. Grâce à une interface multilingue, les recherches peuvent s'effectuer en 5 langues : anglais, espagnol, français, allemand ou japonais.
- « <https://clinicaltrials.gov/> » est un registre international qui a été créé par l'Institut National de Santé des Etats-Unis (the U.S. National Institutes of Health) en collaboration avec l'Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA). C'est une base de données répertoriant les études cliniques menées dans plus de 50 états américains et 184 pays dans le monde entier. Son but est d'apporter une information complète sur les projets cliniques individuels de recherche et d'accroître la visibilité de la recherche clinique portant sur les sujets humains. Dans le cadre de la standardisation, à l'échelle internationale, de l'information que les auteurs d'essais doivent rendre publique, l'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) exige que les caractéristiques des essais cliniques soient publiées sur ce site web public
- *L'International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)* est une plateforme créée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).
Le Portail de recherche de l'ICTRP vise à assurer un point d'accès unique aux informations relatives aux essais cliniques en cours et complétés. Il offre une base de données facile à consulter comprenant l'ensemble de données nécessaire à l'enregistrement des essais cliniques mis à la disposition de tous, partout dans le monde. Le Portail de recherche relie les divers enregistrements relatifs à un même essai.
L'OMS met également à disposition un « Réseau de Registres » qui renvoie vers le lien de différents registres de chaque pays.

A l'échelle européenne :

- Le répertoire européen des essais cliniques de l'EMA « www.clinicaltrialsregister.eu », alimenté par la base de données européenne EudraCT, répertorie tous les essais cliniques interventionnels portant sur des médicaments autorisés dans la Communauté européenne, soumis au comité d'éthique et à l'autorité compétente ; le CPP et l'ANSM pour la France. Elle a été établie conformément à la Directive 2001/20/CE 22 mars 2001 avec une rétroactivité sur les essais jusqu'au 1er mai 2004. Ce registre européen est en anglais, il utilise un codage spécifique avec un identifiant unique pour chaque essai, et le portail de cette base de donnée, « www.clinicaltrialsregister.eu » est accessible uniquement aux promoteurs et aux autorités de santé des Etats membres. Le délai de publication est de 6 mois après la fin

de l'essai pour les études en pédiatrie et de 1 an après la fin de l'essai pour les autres essais.

En France

- « <http://www.notre-recherche-clinique.fr/> » qui répertorie principalement les essais cliniques réalisés en France, a été lancé en avril 2010. Ce site internet a été développé par l'ensemble des acteurs de la recherche clinique française (CeNGEPS, Inserm, associations de patients, CPP, laboratoires pharmaceutiques)

Ce site de référence sur la recherche clinique a une double vocation : informer et faire participer, c'est-à-dire

- o « Mieux informer le grand public sur la recherche clinique » et en particulier les patients sur l'activité de recherche clinique : les enjeux, le déroulement des essais étape par étape, son intérêt pour la poursuite du progrès médical avec des exemples de grandes découvertes et des témoignages permettant aux personnes impliquées, participants ou professionnels de santé, de partager leur expérience. A travers ce site les patients et volontaires sains peuvent être informés sur leurs droits, les enjeux et les opportunités de la recherche clinique. L'objectif principal est dans d'autres termes « d'humaniser l'information sur la recherche clinique ».
- o « Favoriser la rencontre des patients et des promoteurs pour assurer la réalisation des essais cliniques en France ». Le deuxième objectif est de faciliter la mise en relation des patients et des volontaires sains avec les médecins investigateurs et les promoteurs d'essais cliniques grâce à la délivrance d'informations concrètes pour accompagner les personnes souhaitant participer à un essai (réglementation, indemnisation, questions).

Tous ces éléments font de ce répertoire un lieu privilégié de rencontre des attentes des patients et des besoins des promoteurs d'essais cliniques institutionnels et industriels.

- Le répertoire public des essais cliniques des médicaments géré par l'ANSM, « <https://icrepec.anism.sante.fr/Public/index.php> » a été établi par la loi de santé publique de 2004 et les conditions fixées dans l'arrêté du 9 décembre 2008.

D'autres registres spécifiques à une aire thérapeutique sont également disponibles comme :

- Le Registre des essais cliniques de l'Institut National du Cancer (INCa)

L'INCa propose un « *Registre des Essais Cliniques en Cancérologie* ». C'est un répertoire qui a pour but d'informer les patients et les professionnels de santé sur les essais cliniques menés en France dans le domaine de l'oncologie. Il contient des protocoles d'essais cliniques sous forme de résumés et d'informations scientifiques plus ou moins détaillées adaptées aussi bien aux patients qu'aux professionnels. (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques>).

- Le Répertoire des études cliniques de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS)

L'ANRS est une agence autonome de l'Inserm conduisant des essais cliniques sur le sida et les maladies hépatiques virales

- La Base de données "Recherche et essais cliniques" d'Orphanet pour les recherches concernant les maladies orphelines (maladies rares)

Conformément à l'engagement du secteur pharmaceutique qui est de rendre les essais cliniques plus transparents, ces registres permettent également d'accéder aux résultats des études cliniques. En effet, l'ensemble des résultats des essais sont rendus publics, qu'ils soient positifs ou non, aussitôt l'autorisation de mise sur le marché donnée. Les seuls résultats non publiés concernent les essais menés sur des médicaments qui n'auront finalement pas obtenu l'AMM et donc non commercialisés.

Outre cette volonté de transparence, la mise à disposition de ces informations au grand public peut intervenir comme une aide au recrutement. En effet ces bases de données permettent à un patient de savoir si l'objectif de l'essai pourrait potentiellement entrer dans la prise en charge de sa pathologie et éventuellement participer à cet essai.

Cependant ces sources d'information ne semblent pas suffisamment intégrées dans les habitudes des patients. De plus la pertinence et la qualité de l'information peuvent être critiquables.

En faisant quelques recherches sur certaines études cliniques en cours, on s'aperçoit que la liste des essais répertoriés semble incomplète. On peut donc se demander si tous les essais initiés en France font réellement l'objet d'une publication et d'une mise à jour dans le répertoire de l'ANSM. En effet, d'après l'arrêté du 9 décembre 2008, aucune information relative à des essais de première administration chez l'homme d'un médicament, aux études de preuves du concept ou de pharmacocinétique, réalisées chez des volontaires sains, n'est dans l'obligation d'être publiée sur le répertoire de l'ANSM.

L'ensemble des essais cliniques listés dans ce répertoire n'est donc pas exhaustif ni représentatif de l'activité de recherche clinique en France.

Les registres internationaux sont disponibles seulement en anglais. Ceci peut représenter un frein non négligeable pour la population française. De plus, le vocabulaire médical employé dans la description des essais peut paraître inadapté et incompréhensible pour certains patients. Ainsi de nombreux patients se retrouvent écartés de cette source d'information qui ne semble donc pas adaptée à une communication optimale sur les essais cliniques.

La diversité et la multiplicité de ces bases de données peuvent être source de confusion. Les informations relatives à un même essai clinique, peuvent être plus ou moins complètes, mais

être déclinées autant de fois qu'il existe de registres.

Malgré les reproches que l'on peut formuler vis à vis de ces différents registres, la volonté de transparence de la recherche clinique industrielle devient de plus en plus présente dans les faits. C'est un moyen pour l'industrie pharmaceutique de se rapprocher des patients et des futurs participants au développement clinique de son portefeuille de thérapies innovantes.

En effet l'information du public sur les essais cliniques et la recherche biomédicale a donc également pour objectif de sensibiliser les patients qui demain pourraient participer à un programme de recherche clinique.

La transparence ne concerne pas seulement la recherche et les données scientifiques. Les entreprises du médicament ont également un devoir de transparence financière.

2. Transparence financière

Article L4113-6 de la loi de santé publique - Renforcement des règles interdisant la perception d'avantages par les professions médicales

Suite au scandale du Mediator, est née la loi Bertrand du 29 décembre 2011^{XIX} sur le renforcement de la sécurité du médicament. L'une de ses dispositions oblige les laboratoires pharmaceutiques et les fabricants de dispositifs médicaux à déclarer sur un site internet unique, leurs liens d'intérêt avec les autres acteurs du secteur (professionnels de santé, étudiants, sociétés savantes, associations, médias...). Initialement, l'article L 4113-6 du CSP (Modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007) avait déjà posé le principe d'une interdiction pour les membres des professions médicales de recevoir des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, procurés par des entreprises assurant des prestations, produisant ou commercialisant des produits pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale.

Depuis décembre 2011, l'article 2 de la loi n°2011-2012 impose des dispositifs de « transparence » et de « loi anti-cadeaux »^{XIX}

L'objectif étant d'introduire un mécanisme visant à rendre public l'ensemble des liens existant entre les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire ou cosmétique et les acteurs de santé.

Les entreprises concernées sont toutes celles qui produisent ou commercialisent autrement dit les produits entrant dans le champ de compétence de l'ANSM (produits à finalité sanitaire ou cosmétique destinés à l'homme et des produits à finalité) et celles qui assurent des prestations associés à ces produits (CRO).

S'ajoute le décret n° 2013-414 du 21 mai 2013 relatif à la transparence des avantages accordés par les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire et

cosmétique destinés à l'homme. D'après l'article D. 1453-1, « sont rendus publics tous les avantages dont le montant est égal ou supérieur à 10 €, toutes taxes comprises. »

La transparence impose la publication des relations entre professionnels de santé et industriels du monde de la santé.^{xvii} Le dispositif « transparence », en permettant l'accès des citoyens aux informations qu'il vise, leur assure une appréciation objective des relations entre professionnels de santé et industrie. Il contribue ainsi à dissiper tout soupçon éventuel quant à l'indépendance notamment des professionnels de santé, des sociétés savantes et de la presse spécialisée, à l'occasion de la révélation de faits de nature à entacher la nécessaire confiance entre le citoyen, usager du système de santé, et les acteurs de ce système de santé.

Le dispositif « loi anti-cadeaux » a quant à lui pour but de contrôler les liens de certaines professions de santé. Il assure que les professionnels de santé, dans le choix qu'ils font d'un médicament, d'un matériel ou d'une prestation pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale, ne soient guidés que par des considérations d'ordre médical. Ce principe éthique est exprimé du reste depuis longtemps dans les codes de déontologie.

En raison des différents scandales sanitaires vécus récemment, il est primordial que les relations entre les industriels et professionnels de santé soient strictement encadrées et transparentes pour les patients afin d'éviter cet éternel sentiment de tromperie par l'industrie pharmaceutique.

3. Communication : Sensibiliser les patients pour améliorer le recrutement

L'inclusion de patients est un enjeu majeur pour chaque étude clinique initiée. Comme nous avons pu le voir la France est en difficulté avec un taux et une vitesse de recrutement qui ne cesse de diminuer. Les industriels sont tous confrontés à la même problématique : comment améliorer le recrutement de patients? Quels sont les moyens dont nous disposons pour sensibiliser les patients à participer aux études cliniques ? Qu'est-ce que la réglementation française autorise à faire ?

- **Elargir le champ de recrutement au-delà des centres investigateurs**

Lors de la mise en place d'une étude clinique dans un pays, le promoteur réalise une étude de faisabilité afin d'évaluer le potentiel de recrutement de patients de différents établissements de santé (centres hospitaliers, centres anti-cancers, cabinets médicaux) selon les critères d'éligibilité de la population cible. Suite à cette prospection de centres d'investigation, le promoteur en sélectionne un certain nombre. Il sélectionnera ceux qui ont répondu le plus favorablement et qui semblent pouvoir répondre aux objectifs d'inclusion de l'étude. Ainsi le seul intermédiaire entre le promoteur et le patient est l'équipe investigatrice des centres ayant été sélectionnée pour participer à l'étude. Seuls les centres sélectionnés seront chargés du recrutement des patients dans l'étude. Par conséquent la plupart des patients recrutés

dans les essais cliniques font partis de la patientèle habituelle des investigateurs suivie régulièrement en consultation, ou sont des patients géographiquement proches du centre investigateur.

La France est confrontée à un manque de recrutement dans les essais cliniques. Les investigateurs ne parviennent pas à atteindre leurs objectifs d'inclusion définis au préalable avec les promoteurs industriels dans le respect des délais impartis. Cependant est ce que tous les moyens sont mis en œuvre pour parvenir à ces fins ?

Il apparaît nécessaire d'élargir le champ de recrutement des patients à l'ensemble de la population française sans se limiter aux patients suivi régulièrement dans les établissements participant aux études cliniques. Tous les français doivent pouvoir accéder à la recherche clinique mais pour cela il faut qu'ils en soient informés. Améliorer la diffusion de l'information sur l'existence des essais cliniques actuellement en cours en France, tel est l'enjeu pour un promoteur d'essais cliniques.

En général, tout domaine confondu, un des moyens de communication le plus pertinent qui touche particulièrement chaque individu est la promotion par l'intermédiaire d'affiche ou d'annonce « publicité ».

- **Réglementation en France**

Avant toute mise en œuvre de tels moyens de communication sur le territoire français, il est indispensable de savoir ce que dit la Loi française au sujet des possibilités de mise en place d'une campagne d'information pour soutenir le recrutement des patients dans un essai clinique.

En France, il n'existe à ce jour, pas de réel cadre légal ni réglementaire précis à ce sujet. Contrairement à la promotion des spécialités pharmaceutiques après obtention de l'AMM qui est très encadrée, aucune loi, aucun règlement même à l'échelle européenne ne semble interdire ou autoriser explicitement la promotion des études cliniques pour faciliter le recrutement.

Le texte de la Commission Européenne de 2003 « Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application to the Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal product for human use »^{xviii} a officialisé la licité du principe de recours à l'affichage et à des tiers pour le recrutement de patients.

Ce texte est appliqué dans les faits en France, même s'il n'a jamais été traduit en droit français. Il précise que c'est au Comité d'Ethique du pays de statuer sur les modalités de cette démarche.

En France, la Loi de santé publique n°2004-806 du 09 août 2004ⁱⁱ et son Décret n°2006-477 du 26 avril 2006^{xix} relatif aux recherches biomédicales évoquent également le fait qu'un avis du

Comité d’Ethique soit demandé sur les démarches envisagées par le promoteur en termes de recrutement des patients.

D’après le Chapitre III : Comités de protection des personnes et autorité compétente, de l’Article L1123-7 du Code de la santé publique :

« Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment au regard de :

- la protection des personnes, notamment la protection des participants ;
- l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations écrites à fournir ainsi que la procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé, et la justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé ;
- la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion ;
- la nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion ;
- la pertinence de la recherche, le caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et le bien-fondé des conclusions ;
- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;
- la qualification du ou des investigateurs ;
- les montants et les modalités d'indemnisation des participants ;
- **les modalités de recrutement des participants.** »

A travers cette loi, il apparaît clairement que toute initiative du promoteur pour améliorer le taux de recrutement d’une étude clinique doit faire l’objet d’une demande d’avis au Comité d’Ethique.

Cette réquisition est également approuvée par l’ensemble des CPP de France qui préconisent que tout support d’aide au recrutement soit inclus dans le dossier de soumission lors de la demande d’autorisation initiale de l’essai au Comité d’ Ethique.

D’après une étude menée auprès de différents CPP français, ces derniers encouragent les promoteurs à suivre quelques recommandations pour l’élaboration de leur campagne de recrutement:

- Le document ne doit être ni trop racoleur, ni trop attractif sur le plan financier (Les éventuelles indemnités ne doivent pas être mentionnées.)
- Ne pas faire la promotion du promoteur (Pas de logo)
- Eviter l’affichage ou la distribution du document dans les lieux en dehors des lieux de santé (journaux, presse, télévision, transport en commun...). Il est important de conserver un cadre médical dans cette démarche. (Exemple de lieu de diffusion : salle d’attente, services hospitaliers, cabinet médical, site internet d’un centre hospitalier).

La Commission Européenne apporte également quelques précisions sur le contenu attendu au niveau européen. Une campagne sous forme d’affiche, de brochure, d’article ou autre, doit contenir les informations suivantes :

1. La nature de la recherche du projet
2. L’objectif de l’essai

3. La population visée (critères d'éligibilité principaux)
4. L'investigateur responsable de l'essai (si possible ou si requis par la réglementation locale)
5. La personne, son nom, son adresse ou l'organisation à contacter pour obtenir des informations
6. Que le sujet répondant sera enregistré (En France, tout participant à un essai clinique est inscrit au registre national des essais clinique)
7. La procédure pour contacter les personnes intéressées (coordonnées)
8. Toute compensation financière (non applicable en France)
9. Une réponse de la part d'un patient potentiel évoque seulement un intérêt pour obtenir de plus amples informations (aucun engagement)

Le CNOM s'est également positionné favorablement à la mise en œuvre de ce moyen de communication en France, avec les précautions suivantes :

- Ne pas citer le nom du promoteur, ni nom commercial de la molécule ou médicament
- Présenter en quelques lignes les points essentiels de l'essai
- Ne pas donner de faux espoirs aux patients
- Ne promettre aucune rémunération (seul le dédommagement des frais de transport et du temps passé aux visites peut être envisagé)
- Indiquer clairement le nom et les coordonnées de l'investigateur
- Demander l'avis du Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins sur le contenu du message et le support utilisé.

En résumé le promoteur doit ainsi soumettre son projet à l'appréciation du CPP en y incluant l'ensemble des supports utilisés et leur modalité de diffusion (à qui, où, comment ...). Par la suite le CPP sera en mesure de s'assurer du respect de la déontologie de la recherche clinique et donnera un avis favorable ou non pour la mise en œuvre de cette action.

Au vu de ces quelques instructions réglementaires, qu'est-il concrètement envisageable de faire aujourd'hui en France pour accélérer le recrutement des patients dans une étude clinique et ce, en toute légalité?

A qui s'adresser ? Aux professionnels de santé, aux patients et aux associations de patients.

Comment ?

- Une affiche, une brochure, un dépliant mis à disposition dans un lieu public de santé.
- Une article dans un journal médical, dans un livret d'information des associations de patient
- Une annonce sur le site internet d'un établissement de santé

Où ? Il est préférable de se limiter à un cadre médical

Le manque, voire l'absence totale de législation concernant le recours à une campagne d'information ou d'affichage pour promouvoir une étude clinique pourrait expliquer le fait

que cette méthode d'aide au recrutement est très peu utilisée en France. Pourtant la « publicité » dans le domaine de la recherche clinique pourrait être une alternative très intéressante de sensibilisation des patients aux essais cliniques.

Avec moins de retenue, nos voisins européens ou autres pays n'ont pas attendu qu'un texte leur dicte ce qu'il est possible ou non de faire pour le mettre en application. En effet dans certains pays, le recours à l'affichage ou la distribution de brochure pour promouvoir le développement d'un nouveau traitement est une pratique des plus courantes.

- Affichage et communication dans les pays étrangers

L'aide au recrutement par une campagne d'affichage est déjà bien rependue dans des pays comme les Etats-Unis, le Royaume-Uni, le Japon, le Canada, l'Espagne ou l'Italie.

Help us to investigate possible
**Psoriasis
treatments**

- Do you have moderate to severe psoriasis?
- Are you over 18 years old?
- You will be reimbursed for your time and inconvenience

Covance need people like you to take part in our forthcoming clinical trial on a potential treatment for Psoriasis



To find out if you qualify, please discuss with your **specialist hospital doctor** who treats your psoriasis at this hospital

Study 1211, 1PhaseResearch.com, 12th Sept 2012

Figure 24 : Affiche pour promouvoir un essai clinique pour le développement d'un traitement dans le psoriasis

Source : <https://covanceclinicaltrials.com>

Aux Etats-Unis, la communication sur les essais est libre sous réserve d'approbation par le Comité d'Ethique qui correspond à l'Institutional Review Board (IRB) dans ce pays. La FDA a publié des lignes directrices à suivre dans la mise en place d'un support d'aide au recrutement.^{xx}

« La publicité directe pour les sujets de recherche, à savoir la publicité qui est destinée à être vue ou entendue par les sujets pressentis afin de solliciter leur participation à une étude, n'est pas en soi, une pratique répréhensible. La publicité directe comprend, mais n'est pas nécessairement limitée aux: articles dans les journaux, annonces radio, spots publicitaires à la télévision, panneaux d'affichage, affiches dépliantes qui sont destinés à des patients susceptible de pouvoir être inclus. » La FDA apporte également quelques précisions sur les pratiques exclues dans cette démarche: « les communications destinées à être vues ou entendues par des professionnels de la santé, tels que les lettres «Cher docteur» et lettres médecin-à-médecin, des reportages et la publicité destinée à d'autres publics, tels que les pages de publicité financières dirigées vers les investisseurs potentiels. »

Ce projet de communication doit être présenté dans le dossier de soumission initiale adressé au Comité d'Ethique (à l'IRB). Si l'initiative de cette démarche a lieu à une date postérieure, cette communication devra faire l'objet d'un amendement qui sera soumis à l'IRB.

Cependant l'approbation par l'IRB n'est pas une obligation si les informations fournies se limitent aux informations déjà présentes dans les registres d'essais cliniques sur Internet telles que: le titre, le but de l'étude, le résumé du protocole, les critères d'éligibilité de base, la localisation du site d'étude, et comment contacter le site pour plus d'informations.

Toutefois il est préférable que l'IRB émette un avis en regard de cette pratique. En faisant appel à l'avis du Comité d'Ethique, la FDA veut s'assurer que le fond et la forme de la communication respecte une certaine éthique.

Quelques recommandations de la FDA sur le contenu du texte :

- Ne doit pas être trop coercitif et ne pas promettre une certitude de guérison au-delà de ce qui est décrit dans le consentement et le protocole. C'est un point important notamment lorsqu'une étude peut impliquer des patients susceptibles d'être vulnérables à une influence excessive.
- Aucune déclaration ne doit être faite, que ce soit explicitement ou implicitement, sur la sûreté ou efficacité du produit ou évoqué une quelconque comparaison à un autre traitement (équivalence ou supériorité).
- Ne pas utiliser des termes tels que «nouveau traitement», «nouveau médicament» sans expliquer que c'est un essai à visée expérimentale. Une telle phrase peut laisser penser aux patients qu'ils pourront recevoir des thérapies nouvellement améliorées et ayant fait leurs preuves.
- Ne doit pas promettre "un traitement médical gratuit," lorsque l'intention est seulement de dire que le traitement administré ne sera pas facturé. La FDA autorise d'indiquer une possible rémunération des patients participant mais sans insister sur le

montant.

Au Japon, des règles voisines s'exercent, mais le nom du produit ne doit pas figurer. Dans le reste de l'Europe, il n'y a pas non plus de cadre réglementaire strict, mais on observe également peu d'usage de ce mode de commutation dans le domaine de la recherche clinique.

Organisation et performance des centres investigateurs

Précédemment nous avons pu voir que l'organisation de la recherche clinique et le manque de ressource humaine dans les centres investigateurs pouvaient être remis en cause pour la bonne conduite d'une étude clinique et notamment au cours de la phase de recrutement qui requiert une grande implication des équipes médicales.

1. Réseau CeNGEPS

Le Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé (CeNGEPS), groupement d'intérêt public (GIP), a été mis en place en 2007 pour renforcer l'attractivité de la France pour la recherche clinique industrielle, et surtout pour favoriser une accélération de la mise en place des essais cliniques et une augmentation du recrutement. Il a été prorogé pour un second mandat de 4 ans en 2011.

Sa mission principale s'inscrivait dans la volonté de « Recruter plus, plus vite et mieux » dans les essais cliniques à promotion industrielle. L'enjeu de ce projet ambitieux était de :

- soutenir la professionnalisation et l'amélioration de la qualité des essais cliniques à promotion industrielle
- améliorer la gestion des aspects logistiques et administratifs de ces essais
- maintenir l'attractivité française à l'international
- informer et sensibiliser le grand public à la recherche clinique

Afin de mener à bien ce projet de grande envergure, CeNGEPS avait mis en place les actions suivantes :

- **Harmonisation des procédures de mise en place d'un essai clinique industriel afin de réduire les délais de sélection et de contractualisation.**^{xxi}

Dans cette optique, le réseau CeNGEPS a élaboré un certain nombre de documents afin de d'anticiper et de faciliter les démarches administratives et d'améliorer l'organisation des opérateurs de la recherche clinique lors de la mise en place d'une étude dans un centre investigateur. Ces documents regroupent :

- Un modèle de convention "promoteur industriel/établissement hospitalier
- Une grille de calcul des surcoûts hospitaliers des essais industriels^{xxii}
- Un CV type
- Une liste des documents à fournir par les centres

- **Sensibilisation du grand public à la recherche clinique**

En avril 2010 le CeNGEPS, en partenariat avec la Fédération Hospitalière de France (FHF), a lancé le site Internet *www.notre-recherche-clinique.fr* dédié exclusivement à la Recherche Clinique comme expliqué précédemment.

- **Formation « La recherche clinique à l'hôpital »**

Chaque année, et ce pendant 6 années consécutives, le CeNGEPS organisait en partenariat avec l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP), la FHF et la FCRIN, une journée de formation destinée aux différents acteurs, institutionnels ou industriels, de la recherche clinique. Intitulée «La Recherche clinique et l'innovation à l'hôpital : enjeux et pratiques », participe au processus de professionnalisation de la filière d'activité de recherche clinique. Il apparaît évident que la formation des équipes investigatrices et promotrices et ainsi leur cohésion, sont indispensables pour la conduite d'une recherche clinique de qualité.

- **Affectation de ressources humaines dans les services/centres d'investigation^{xxiii}**

Dans le cadre du projet « Recruter plus, plus vite et mieux », le CeNGEPS voulait améliorer le recrutement de patients dans les essais par le financement de personnels hospitaliers apportant un support aux investigateurs et équipes investigatrices.

Dix millions d'euros ont ainsi été alloués par les industriels du médicament pour recruter des référents d'essais cliniques dédiés aux essais des laboratoires pharmaceutiques dans les hôpitaux. Grâce à ces fonds apportés par l'industrie pharmaceutique, le CeNGEPS finance au plan national 210 postes de Technicien d'études cliniques (TEC) repartis dans les 7 Délégations Inter-régionales de la Recherche Clinique (DIRC). L'affectation de ces TEC aux différentes DIRC est basée sur huit critères de sélection des essais cliniques nécessitant un soutien supplémentaire.

Leur mission prioritaire était d'évaluer les capacités d'inclusion et aider au recrutement de patients. Les TEC « CeNGEPS » sont chargés d'alléger la charge d'activité des centres d'investigation pendant la période d'initiation d'une idée. Ils permettent de favoriser et de rendre plus attractive l'inclusion de patients dans les essais mis en place. C'est dans ce sens que les TEC « CeNGEPS » se distinguent clairement des TEC dits « d'investigation » qui eux sont chargés d'assurer la réalisation logistique de l'essai. A titre optionnel, ils peuvent être impliqués dans la continuité du suivi de l'essai, sous réserve que ce temps soit facturé au promoteur industriel.

- **Bilan : Fin du projet en 2015**

En juin 2013, CeNGEPS a souhaité évaluer l'impact de cette mise à disposition de ressources humaines supplémentaires au sein des équipes investigatrices. Le constat est révélateur du manque de moyens humains qui se fait ressentir dans les différents services impliqués dans une activité de recherche clinique en parallèle de leur activité médicale. L'impact est incontestable : « Leur présence est primordiale », ils ont « permis d'ouvrir des essais multiples », « Excellente influence sur la rapidité et l'efficacité du recrutement : Pérennisation fondamentale »

Les TEC CeNGPS sont devenus indispensables aux yeux des investigateurs. En effet, sur les 272 investigateurs contactés, 82% d'entre eux ont souhaité pérenniser l'intervention du TEC dans leur service, mais ceci à un coût. 34% des TEC ont été affectés dans le service, tandis que les 66% restants ont été mutualisés au niveau de l'établissement, multiservices, mis à disposition temporairement par une structure transversale (CRC, CIC).

C'est dans cette optique d'apport de ressources qu'un autre type de groupement s'est créé au sein du CHU de Bordeaux.

2. Accelance

Le CHU de Bordeaux a construit une politique au long cours d'ouverture auprès des industriels du médicament et des dispositifs médicaux. L'un des éléments fondateurs du déploiement de cette politique a été indiscutablement la nécessité de restructuration de la direction de la recherche clinique et de l'innovation avec, depuis 2007, un département dédié aux promotions extérieures. Dans la continuité, le groupement d'intérêt économique (GIE) Accelance a été créé. Le fonctionnement synergique et intriqué de ces structures répond à un objectif commun : « structurer nos relations avec le monde industriel, en particulier autour de partenariats privilégiés, et développer l'attractivité du site de Bordeaux dans un contexte de compétition croissante entre les pays » précise le Directeur Général du CHU de Bordeaux M. Philippe Vigouroux.

Accelance est un GIE co-fondé par un partenariat public-privé qui intègre des entreprises locales et des secteurs de la santé. A l'origine, il est né d'une initiative commune de la chambre de commerce et de l'industrie. Les membres fondateurs sont : le CHU de Bordeaux, l'Université de Bordeaux, le centre de lutte contre le cancer de l'institut Bergonié.

Entretien avec Yann Rutter, Directeur d'Accelance (22 juin 2016)

« Sur quel rationnel repose la création d'Accelance ?

L'idée de développer cette activité de recherche clinique est née en 2008 d'une réflexion de la chambre de commerce qui a évalué que le marché de la recherche clinique à promotion industrielle était sous-employé à Bordeaux. En effet, le CHU de Bordeaux disposait d'une activité d'investigation assez complète avec des compétences scientifiques d'excellence conduites par des médecins connus et reconnus dans des aires thérapeutiques très diverses. Cependant il n'y avait « *pas d'activité de recherche clinique à la hauteur des capacités d'investigation du CHU à Bordeaux ou peu visible au plan international.* »

Sur la base de ce constat « on peut mieux faire » et après de nombreuses discussions l'idée est venue de faire appel à une agence de moyens. Une convention constitutive a été signée en 2010 qui a ensuite mené à la création du GIE en mars 2011.

Quel est l'objectif d'Accelance ?

Le premier objectif est de faire connaître l'activité du CHU de Bordeaux et d'aller démarcher les laboratoires pharmaceutiques ou les sociétés prestataires de services (CRO) pour faire connaître la recherche clinique de pointe qui est menée à Bordeaux. Le deuxième axe est de développer de l'activité là où il n'y en avait pas ou peu, en apportant notamment des moyens humains : ARC mais aussi principalement des médecins de recherche car il n'y a pas d'investigation sans investigateurs. Accelance répond au manque de moyens et manque de temps du personnel en mettant à disposition de certains services des médecins dont leur activité est dédiée à 50% pour la recherche clinique.

Contractuellement parlant quel est le statut de ces médecins ?

Par l'intermédiaire d'une convention de collaboration, ces médecins salariés d'Accelance agissent en tant qu'investigateurs dans les protocoles des études conduites au sein du CHU de Bordeaux. Dans les études où Accelance apporte un soutien médical à la recherche, Accelance prend part au contrat et agit comme une entité juridique indépendante mais elle se positionne au côté de l'établissement de soin comme agence de moyen pour renforcer l'équipe d'investigation.

Outre le CHU de Bordeaux, quel est le rayonnement géographique d'Accelance ?

Accelance propose également cette offre de service à des partenaires qui sont des centres hospitaliers périphériques tels que Bayonne, La Rochelle, Pau, Libourne et bientôt Niort.

Outre l'apport humain Accelance intervient comme un apport d'affaire auprès de ces centres hospitaliers. Elle permet de développer une activité de recherche dans les centres dépourvus de structure organisée pour assurer la bonne conduite d'une étude. Accelance intervient autant dans l'apport de moyens humains que dans l'apport de moyen organisationnel afin de pouvoir répondre aux exigences de la recherche industrielle en termes de bonne pratique clinique et de qualité dans la conduite de l'étude.

Accelance peut être apporteur d'affaire et/ou apporteur de ressources en temps médical ou bien cumuler les 2, c'est à dire amener l'étude et en apporter les moyens.

Vous êtes donc en relation avec les laboratoires pharmaceutiques ?

Accelance organise des gouvernances et des partenariats avec les grands acteurs de l'industrie pharmaceutique, les laboratoires ou des CRO, pour proposer leurs études aux centres en connaissance des spécificités de chaque structure de santé. Accelance intervient comme un conseiller. Les promoteurs industriels proposent des études à Accelance et Accelance dispatche ces projets en fonction de la capacité des services des centres hospitaliers à conduire ces études. Accelance travaille dans ce sens en partenariat avec Quintlies, GSK, BMS, Novartis, Parexel au service des centres hospitaliers.

En d'autres termes vous êtes une interface privilégiée entre le promoteur et les centres investigateurs ?

Exactement, Accelance permet de faire un lien direct entre les équipes hospitalières impliquées dans la recherche clinique et les promoteurs industriels afin de cibler précisément

les attentes de chacun. De par son expérience et la connaissance des différents centres hospitaliers Accelance peut être un soutien important lorsqu'un laboratoire industriel se lance dans une nouvelle aire thérapeutique notamment au moment des études de faisabilité.

Comment est financée cette aide apportée par Accelance?

La rémunération d'Accelance se fait en fonction de l'intervention au près du centre. Un pourcentage du coût total de l'étude est prélevé sur les honoraires investigateurs.

Accelance apporte également une aide à la gestion financière de la recherche clinique. Elle peut mettre à disposition des comptes de recherche sur lesquels les investigateurs peuvent verser des sommes et les utiliser pour financer du personnel, assurer des dépenses de déplacement pour aller dans des congrès, une sorte d'alternative à ce que permettraient les associations pour retrouver une certaine souplesse de dépense. Sur le plan financier, Accelance permet également de pré-financer des ressources humaines pour aider à démarrer rapidement une étude dont la conduite nécessite du personnel supplémentaire pour mener à bien l'étude

Comment s'est mise en place cette nouvelle organisation de la recherche clinique au sein du centre hospitalier de Bordeaux ?

Le CHU de Bordeaux a fait le choix de confier l'ensemble de la gestion de sa recherche clinique à promotion industrielle à Accelance en s'appuyant sur le personnel hospitalier déjà en place. Accelance est un groupement au service de ses membres fondateurs.

Accelance contribue au pilotage global de l'activité : gestion du démarrage des études, apporter les ressources nécessaires au bon déroulement des études, gestion régulière de la facturation. En effet, Accelance procède à une facturation trimestrielle plutôt qu'une facturation annuelle, voir en fin d'étude. Ceci permet une meilleure anticipation du provisionnement des ressources.

Quel bilan pouvez-vous faire aujourd'hui ? Pensez-vous que ce mode de fonctionnement peut contribuer à améliorer le recrutement ?

Nous faisons des relevés d'indicateur de recrutement tous les mois pour suivre de près tout ce qui se passe dans les études en cours au sein du CHU de Bordeaux. Cette évaluation mensuelle des indicateurs permet d'homogénéiser les pratiques.

En termes de recrutement, le taux actuel d'inclusion sur les essais cliniques soutenus par Accelance est de 102%. (Rapport d'activité 2014 : taux de recrutement à 94%) »

Accelance permet de faire le lien entre les laboratoires pharmaceutiques, qui sont à la recherche d'équipes médicales pour conduire leurs études cliniques à promotion industrielle et les centres hospitaliers qui sont à la recherche de projets cliniques pour permettre à leur patient d'accéder à des thérapies innovantes et faire avancer la recherche médicale. Accelance se positionne comme un vrai « booster » de recrutement en attribuant *le bon essai* clinique à la bonne équipe d'investigation tout en apportant en plus les ressources nécessaires à la bonne conduite des études cliniques.

3. Formation des équipes investigatrices

Comme nous avons pu l'évoquer, ce n'est pas tant la population disponible qui pose problème, mais plutôt la capacité à faire participer les patients à un essai clinique et la rapidité à les inclure et ce, en nombre suffisant. Alors que leurs compétences scientifiques et médicales sont largement reconnues dans le monde entier, la qualité des équipes médicales et des médecins en tant qu'investigateurs à proprement dit, ne semble pas toujours être à la hauteur. Le mauvais recrutement de patient en France pourrait aussi être lié à un manque de professionnalisation de la recherche clinique.

En 2009, le Leem en collaboration avec l'AFCRO et l'AFSSAPS (l'ANSM) ont élaboré un référentiel de contenu d'une formation à la recherche clinique sur le médicament destiné principalement aux médecins investigateurs. Cette formation intitulée « Formation des investigateurs à la recherche clinique » a pour objectif de concourir à la compétence et à l'expérience appropriée de tout investigateur quelle que soit la formation initiale reçue. Le but à terme étant que les investigateurs et leurs équipes puissent participer efficacement aux évaluations des thérapeutiques dans le respect de l'éthique, de la réglementation et de la méthodologie. L'investigateur est un acteur central du bon déroulement d'un essai clinique, il se doit d'avoir une formation de qualité pour assurer son rôle.

Cette formation s'articule en 4 parties :

1. Les principes généraux et les aspects scientifiques : le développement du médicament, les essais cliniques
2. Les aspects fondamentaux d'un essai clinique : éthique et protection des personnes, documents généraux de l'essai, médicaments expérimentaux, données de l'essai
3. La communication en recherche clinique
4. Les ateliers recommandés : information et consentement, l'organisation du lieu ou du centre, le monitoring et l'audit, gestion des événements indésirables

Cette initiative s'inscrit pour l'Agence dans un projet plus général d'accompagnement des investigateurs et des réseaux.

Cette formation est dispensée par les membres de l'AFCRO, les adhérents du Leem ou toute structure de formation privée ou publique. Cependant cette formation est de l'ordre du volontariat, ce n'est en aucun cas un pré-requis pour un médecin pour participer à des essais cliniques.

Sur la base de ce référentiel, l'infrastructure de service l'F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network), associant l'Inserm, le CHU de Toulouse et l'Université Toulouse III propose une formation de « perfectionnement pédagogique des formateurs/intervenants à l'investigation clinique ». Son objectif est de fournir des outils pédagogiques destinés à être ultérieurement utilisés au cours des diverses formations investigateurs en ciblant les thèmes et les messages prioritaires. Son but final est de contribuer à optimiser la transmission et l'assimilation des enseignements par les apprenants investigateurs pour en faire des

professionnels parfaitement formés.

De façon générale l’F-CRIN souhaite apporter un soutien aux investigateurs et promoteurs français dans le domaine des essais cliniques afin de les aider à répondre aux nouveaux critères internationaux d’attractivité et d’efficacité :

- Renforcer la compétitivité de la recherche clinique française,
- Rassembler tous les acteurs institutionnels de la recherche clinique dans une gouvernance intégrée,
- Créer un petit nombre d’unités d’essais cliniques de taille critique, capables de rivaliser dans la compétition internationale.

Cette formation s’adresse autant au milieu industriel qu’hospitalier, autant à des chefs de projet, des attachés de recherche clinique, des médecins, des responsables en assurance qualité, des responsables réglementaires. Elle s’adresse à toute personne impliquée dans la transmission d’un savoir au service de la recherche clinique française. Cette formation est essentiellement axée sur les points clé d’exigence de l’industrie pharmaceutique attendus tout au long d’une étude clinique menée par les investigateurs. Il permet de mettre en lumière les points limitant de la collaboration entre l’investigateur et le promoteur afin de mener à bien un projet de recherche clinique.

Anne-Sophie Solanet, Attachée de recherche clinique chez Boehringer Ingelheim depuis octobre 2005 (en tant que prestataire puis ARC interne) et maintenant chargé de sélection et de relation avec les centres, s’investit depuis février 2012 dans l’amélioration de l’investigation clinique française par la formation des acteurs principaux de la recherche cliniques : les investigateurs.

Elle nous explique :

« Dans un premier temps j’ai moi-même suivi cette formation avec le parrainage de la Conférence des Doyens d’universités et le partenariat de F-CRIN, la CNCP, l’ANSM, l’EHESP, le Leem, le CeNGEPS, le CNCR et l’AFCROs.

En quoi consiste cette formation ?

Il s’agit d’une formation générale sur la recherche biomédicale. C’est une formation des investigateurs libéraux et hospitaliers ainsi que de nombreux centres hospitalo-universitaires sur la professionnalisation et la qualité des essais cliniques au travers de laquelle le mot d’ordre est la RIGUEUR !

A qui s’adresse-t-elle ?

Cette formation s’adresse principalement aux investigateurs débutants ou désireux de le devenir.

Avez-vous vous même ressenti le besoin d’apporter une formation aux investigateurs, sur quels points en particulier?

Ils sont nombreux ! En tant qu’ARC j’ai souvent pu identifier un manque de compréhension entre les exigences des laboratoires pharmaceutiques et le manque de disponibilité des médecins investigateurs. Il est important que les investigateurs soient sensibilisés et formés à la recherche clinique industrielle afin de mieux comprendre nos attentes. Par exemple, les rôles et responsabilités de l’investigateur, l’information du patient et le recueil de son consentement, la pharmacovigilance mais aussi comment bien compléter un dossier source, comment réaliser une faisabilité ainsi qu’où trouver les informations utiles dans la brochure pour l’investigateur.

Quel est le bilan de cette formation aujourd’hui ? Les investigateurs se portent-ils facilement volontaires ? Pensez-vous que cette formation pourrait devenir un requis pour qu’un médecin soit investigateur d’un projet de recherche clinique ?

La formation étant longue (au minimum 16h d’après le référentiel de formation, voir annexe 6), il est difficile de trouver des participants même si la formation que nous proposons est gratuite, dans leurs locaux et « ludique » avec de nombreux ateliers.

Une fois que les investigateurs l’ont suivie, ils sont généralement satisfaits (d’après les questionnaires d’évaluation, les mots qui décrivent le mieux le ressenti des participants à l’issue des 5 sessions de formation sont « intéressant », « instructif », « utile »).

Je pense effectivement que ce type de formation devrait être un requis pour qu’un médecin soit investigateur. Soit elle devrait être intégrée dans sa formation (durant l’internat) soit lors de sa décision de s’orienter vers la recherche clinique. »

Une professionnalisation accrue des médecins à la recherche clinique permettraient de les sensibiliser

Les deux acteurs professionnels de la recherche clinique sont les laboratoires pharmaceutiques, « promoteur d’essais cliniques » et les médecins avec leurs équipes investigatrices, « réalisateurs d’essais cliniques ». Il est donc indispensable que ces 2 acteurs travaillent conjointement pour une activité de recherche efficace, efficiente, dynamique, compétitive et attractive

Conclusion

La diminution de l'attractivité de la recherche clinique française est une réalité, les résultats de l'enquête du LEEM parlent d'eux même. Cependant la recherche clinique française est incontestablement dotée d'une richesse connue et reconnue. Elle demande seulement à être restructurée.

Aujourd'hui la recherche clinique de la France est placée au cœur des préoccupations du Leem qui ne cessent de proposer de nouvelles réglementations en faveur d'une réorganisation.

Face à une réglementation de plus en plus exigeante imposée, à juste titre, par les autorités de santé, le Leem apporte une nouvelle organisation des démarches réglementaires en imposant des processus strictes et des délais bien définis afin d'optimiser l'implication des différentes parties. Les principaux axes d'optimisation sont d'améliorer la gestion des aspects logistiques et administratifs des essais cliniques, et de veiller à ce que les délais d'autorisation des autorités de santé concilient les exigences d'un examen rigoureux des dossiers à une efficacité administrative.

Les industries pharmaceutiques sont des acteurs principaux de la recherche clinique de par l'investissement déployé dans la recherche et le développement de nouvelles thérapies. Une des priorités pour les industriels est de retrouver la confiance de ses patients sans lesquels la recherche clinique n'existerait pas. Aujourd'hui, les laboratoires pharmaceutiques, conscients de cette nécessité de proximité avec ses patients, développent de nombreux services d'accompagnement pour replacer le patient au centre de leur activité.

Le déclin de la recherche clinique en France n'est pas une préoccupation isolée de l'industrie pharmaceutique. L'ensemble des acteurs du système de santé française est conscient que l'attractivité de la France ne pourra s'améliorer aux yeux des autres pays qu'à une seule condition : retrouver un dynamisme intérieur digne de ce nom.

Le LEEM, les laboratoires pharmaceutiques mais aussi le Ministère de la santé, les autorités de santé, l'ensemble du corps médical, tous se mobilisent pour donner un nouvel élan d'attractivité à la recherche clinique française. Cependant il est primordial que cette mobilisation fasse preuve d'unité. Le rapprochement de l'industrie pharmaceutique et des centres d'investigation, par l'intermédiaire de l'apprentissage, d'une professionnalisation de l'activité, d'apport de soutien externe semble incontournable au regain de compétitivité intérieure. La recherche clinique fait intervenir des professionnels de la santé très diverses, il est indispensable que ces différents acteurs travaillent ensemble pour que la France reste « un grand pays de la Recherche Clinique ».

Annexes

Annexe 1: Détails des regroupements géographiques

2014	Nombre d'études	Nombre de patients	% de patients
Afr. Moyen Or.	179	3287	100%
Algérie	3	63	2%
Arabie Saoudite	2	12	0%
Egypte	6	60	2%
Emirats Arabes Unis	3	35	1%
Israël	101	1969	60%
Liban	3	15	0%
Maroc	2	11	0%
Pakistan	2	49	1%
Tunisie	4	93	3%
Turquie	53	980	30%
Am. Latine	364	10854	100%
Argentine	87	3652	34%
Brésil	65	1634	15%
Chili	44	969	9%
Colombie	28	563	5%
Equateur	5	72	1%
Guatemala	12	256	2%
Mexique	79	2990	28%
Panama	6	67	1%
Perou	31	628	6%
Porto Rico	2	12	0%
République Dominicaine	2	3	0%
République du Salvador	1	6	0%
Venezuela	2	2	0%
Asie	468	12929	100%
Chine	22	1905	15%
Corée du Nord	3	215	2%
Corée du Sud	121	2867	22%
Hong Kong	43	377	3%
Inde	16	741	6%
Indonésie	1	61	0%
Japon	82	3255	25%
Malaisie	22	247	2%
Philippines	18	811	6%
Singapour	31	189	1%
Sri Lanka	1	7	0%
Taiwan	76	1160	9%
Thaïlande	26	628	5%
Vietnam	6	466	4%
Australasie	287	7212	100%
Afrique du Sud	67	2159	30%
Australie	163	4221	59%
Nouvelle Zélande	57	832	12%
Etats-Unis/Canada	595	52657	100%
Canada	239	8990	17%
Etats-Unis	356	43667	83%

	Nombre d'études	Nombre de patients	% de patients
Europe Est	977	41433	100%
Albanie	2	24	0%
Biélorussie	4	101	0%
Bosnie Herzégovine	4	112	0%
Bulgarie	55	3262	8%
Croatie	17	216	1%
Estonie	34	559	1%
Géorgie	3	157	0%
Hongrie	127	4181	10%
Lettonie	21	609	1%
Lituanie	32	679	2%
Macedoine	3	27	0%
Moldavie	1	17	0%
Monténégro	1	15	0%
Pologne	168	9078	22%
République Tchèque	143	5552	13%
Roumanie	68	2701	7%
Russie	161	8240	20%
Serbie	22	577	1%
Slovaquie	46	1842	4%
Slovenie	5	25	0%
Ukraine	60	3459	8%
Autres Eur. Ouest	686	10024	100%
Autriche	111	1123	11%
Belgique	192	2814	28%
Grèce	73	1324	13%
Irlande	41	306	3%
Luxembourg	1	4	0%
Pays-Bas	156	3083	31%
Portugal	50	709	7%
Suisse	62	661	7%
Scandinavie	314	7438	100%
Danemark	94	2046	28%
Finlande	54	2791	38%
Islande	4	40	1%
Norvège	57	512	7%
Suède	105	2049	28%
UE 5	1660	47224	100%
Allemagne	318	11944	25%
Espagne	308	8833	19%
France	493	11349	24%
Italie	291	7869	17%
Roy. Uni	250	7229	15%

75

Afrique Moyen Orient : Arabie Saoudite, Botswana, Égypte, Emirats Arabes Unis, Ile Maurice, Israël, Jordanie, Liban, Maroc, Pakistan, Swaziland, Tunisie, Turquie

Amérique Latine: Argentine, Bahamas, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Guatemala, Honduras, Mexique, Panama, Pérou, Porto Rico, République Dominicaine, Venezuela

Asie : Chine, Corée du Sud, Hong-Kong, Inde, Indonésie, Japon, Malaisie, Philippines, Singapour, Taiwan, Thaïlande

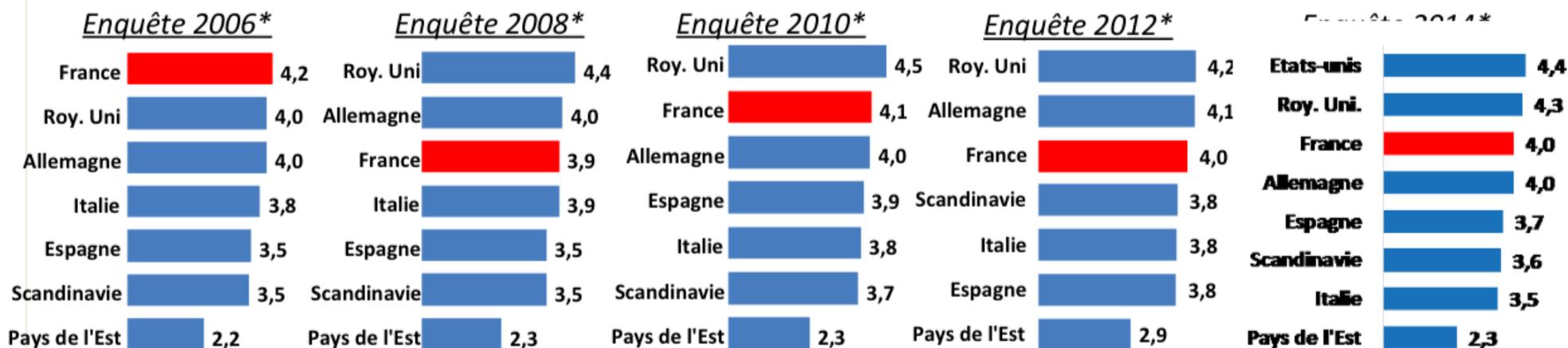
Australasie / Afrique du Sud : Afrique du Sud, Australie, Nouvelle Zélande

Pays de l'Est: Biélorussie, Bosnie Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Estonie, Géorgie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Macédoine, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Russie, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Ukraine

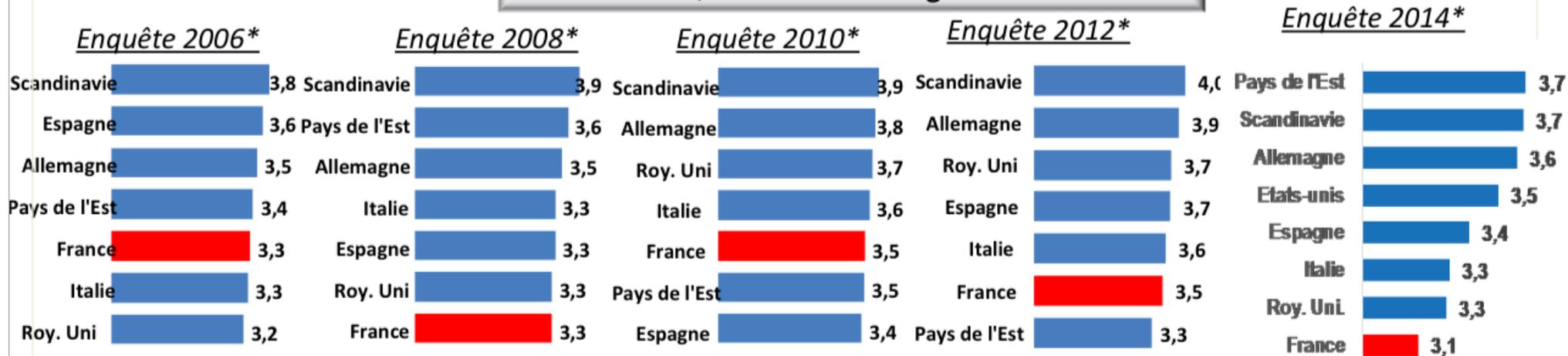
Autre pays de l'Europe de l'Ouest: Autriche, Belgique, Grèce, Irlande, Malte, Pays-Bas, Portugal, Suisse
Scandinavie / Europe du Nord: Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Suède

Annexe 2 : Evaluation de la perception des leaders d'opinion et de la qualité des investigateurs en Europe (et aux Etats-Unis pour l'enquête de 2014)

Importance des leaders d'opinion



Qualité des investigateurs

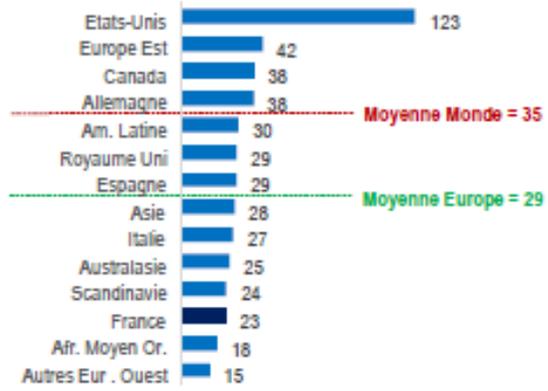


* Moyenne des différents scores obtenus par le pays pour chacun des critères considérés. L'évaluation étant basée sur un score de 0 à 5

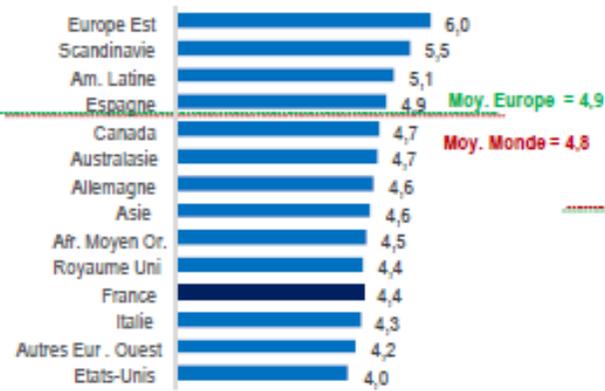
Annexe 3: Taux de recrutement de patients toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues dans les pays du monde entier

Enquête 2014

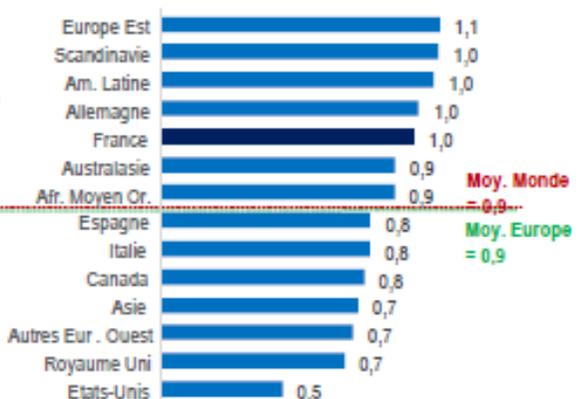
Nombre moyen de patients par étude



Nombre moyen de patients par centre

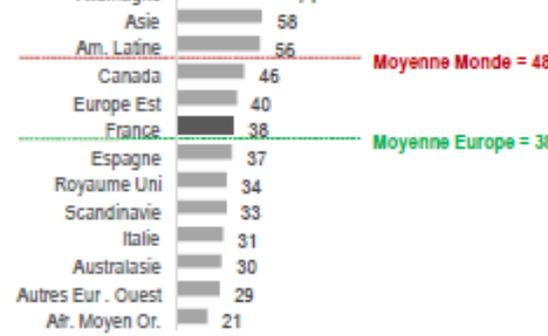


Vitesse de recrutement

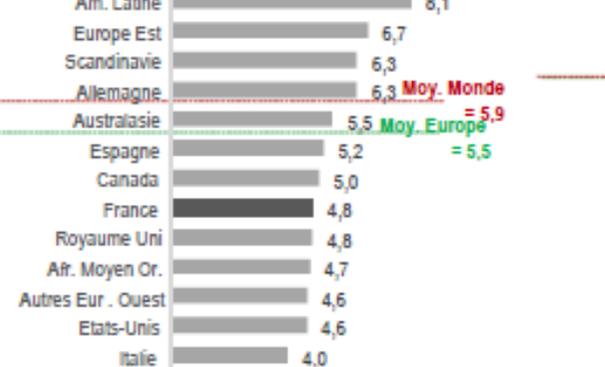


Enquête 2012

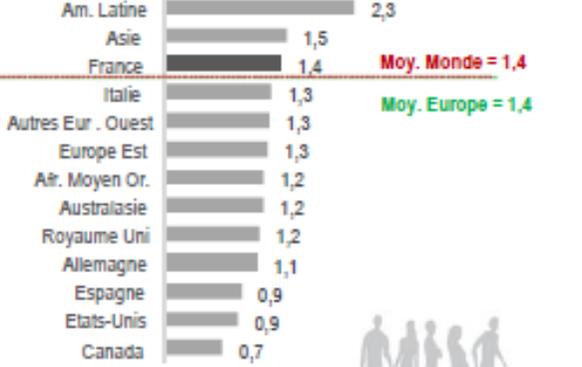
Nombre moyen de patients par étude



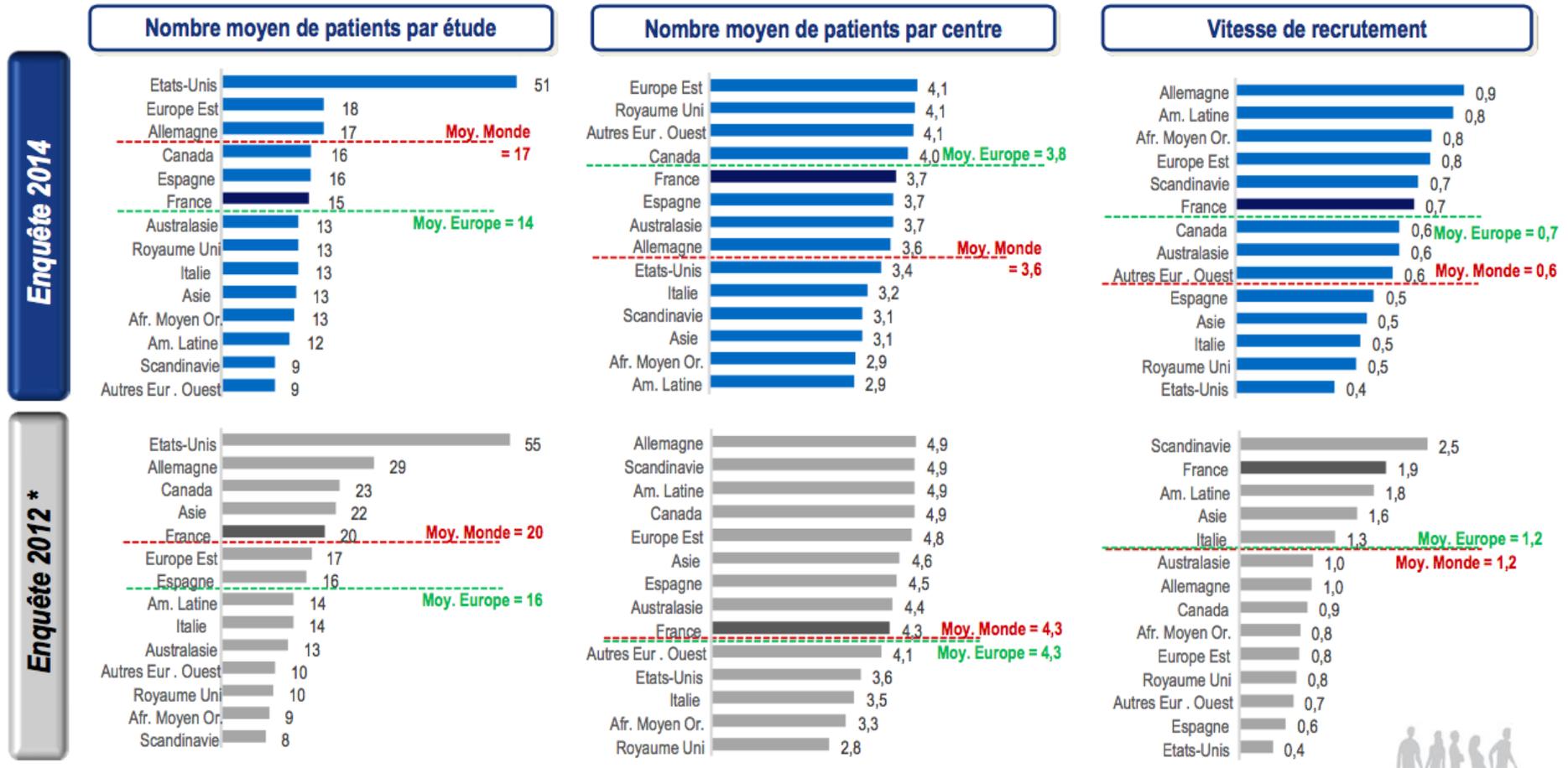
Nombre moyen de patients par centre



Vitesse de recrutement

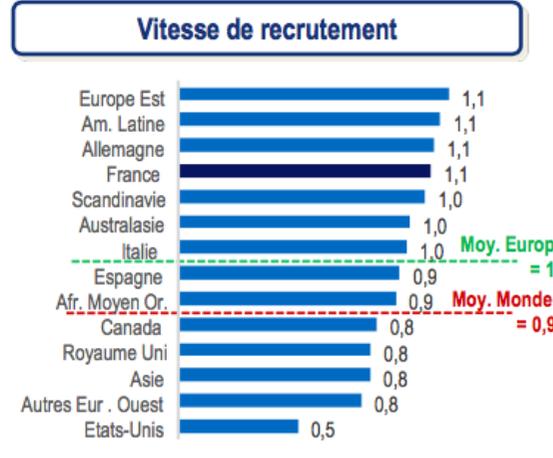
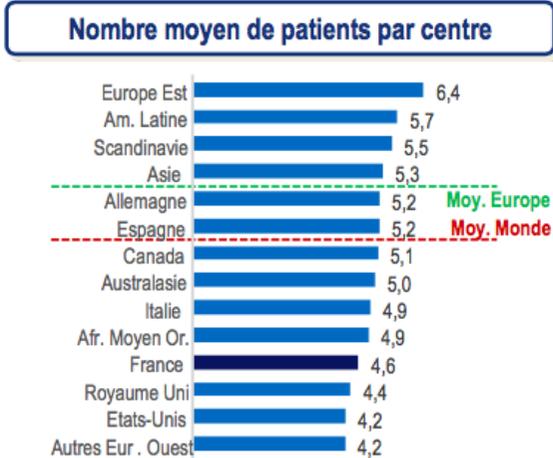
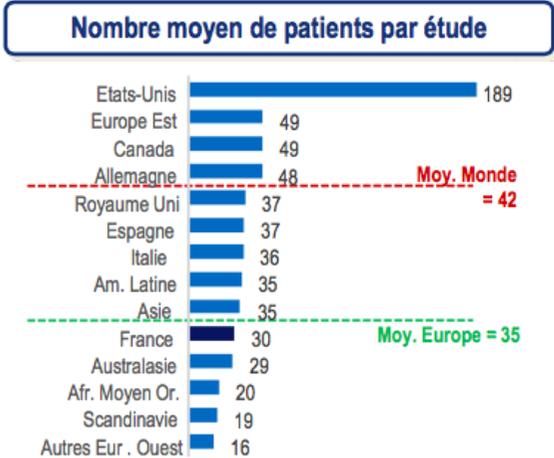


Annexe 4: Taux de recrutement de patients dans les études de phases II dans les pays du monde entier

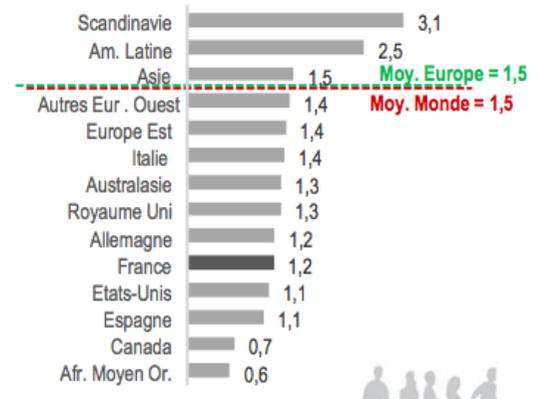
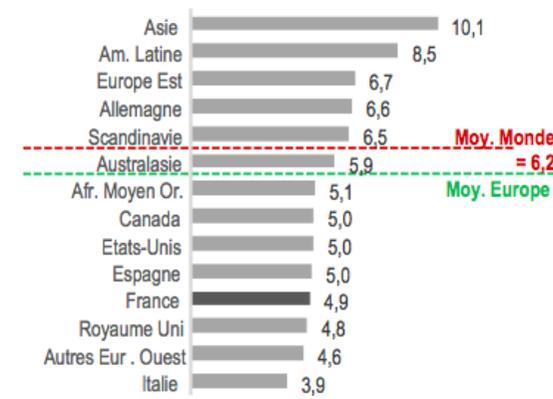
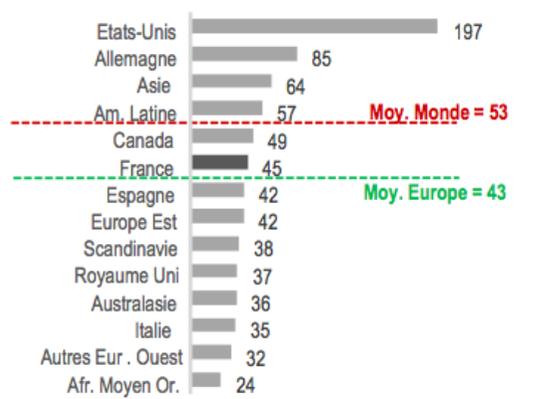


Annexe 4 : Taux de recrutement de patients dans les études de phases III dans les pays du monde entier

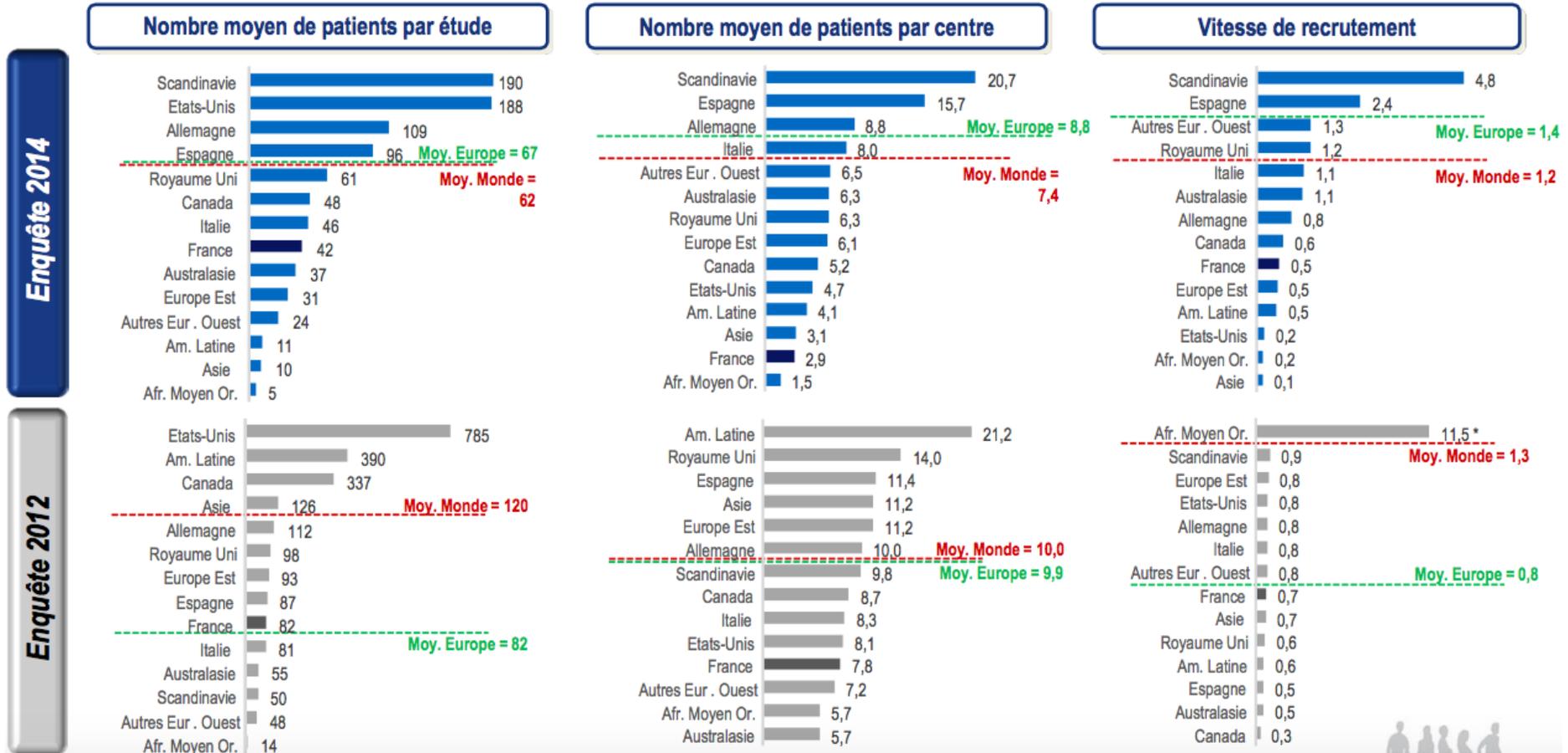
Enquête 2014



Enquête 2012 *



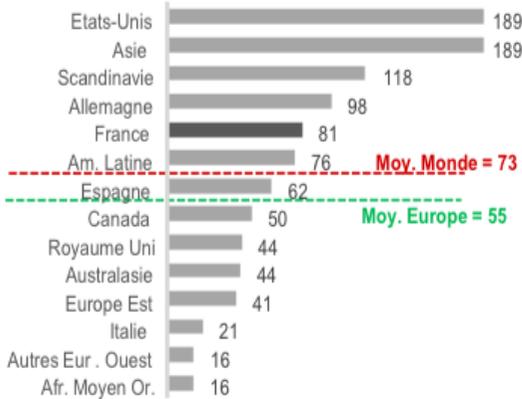
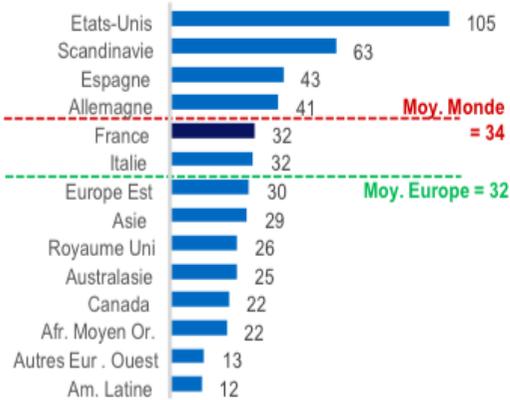
Annexe 4 : Taux de recrutement de patients dans les études de phases IV dans les pays du monde entier



Annexe 5: Taux de recrutement de patients par aire thérapeutique dans les pays du monde entier (1/2)

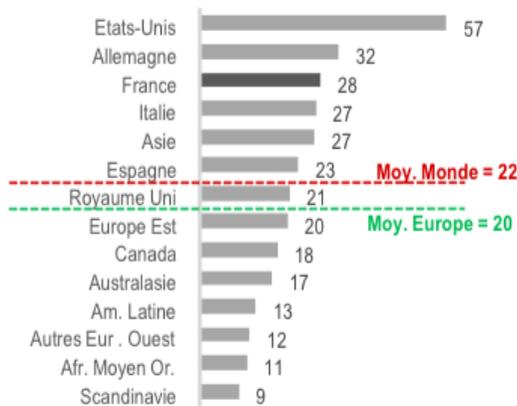
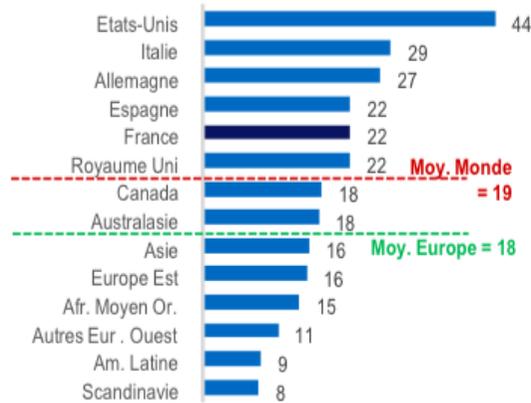
INFECTIOLOGIE

Nombre moyen de patients par étude



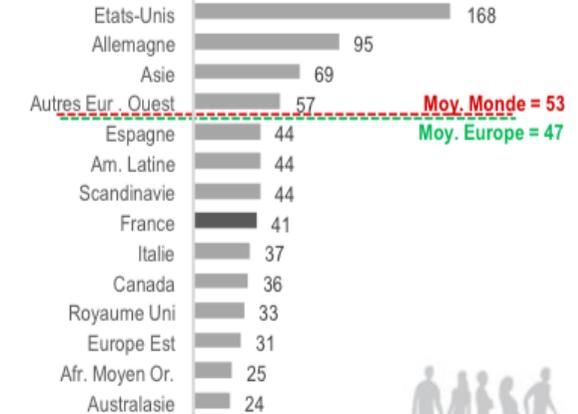
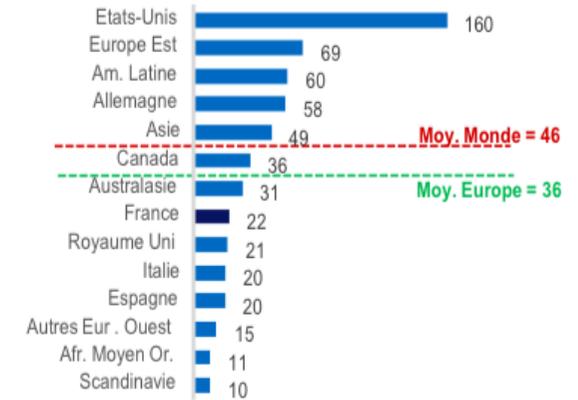
ONCOLOGIE

Nombre moyen de patients par étude

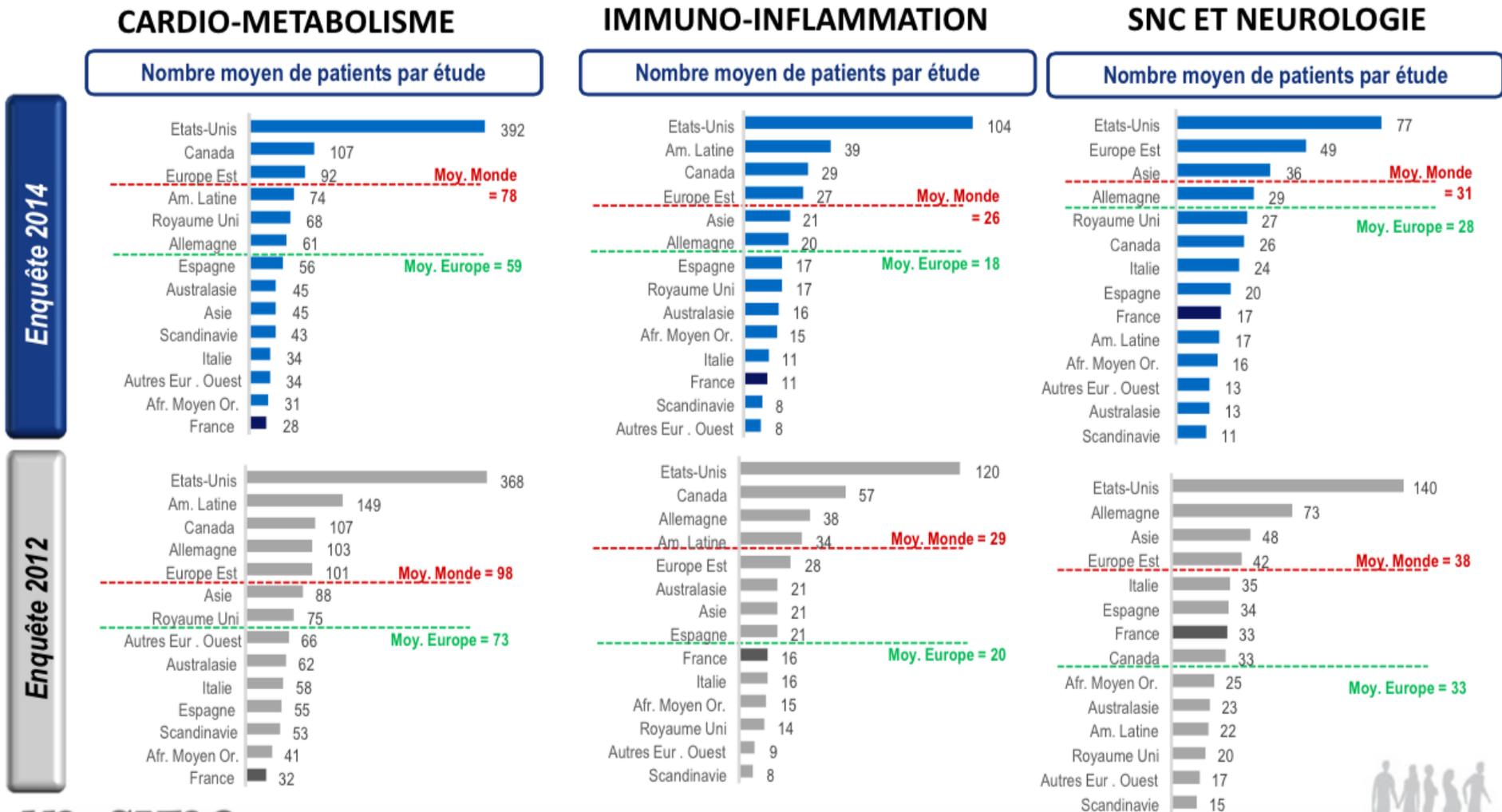


MALADIES RARES

Nombre moyen de patients par étude



Annexe 5: Taux de recrutement de patients par aire thérapeutique dans les pays du monde entier (2/2)



**Formation des Investigateurs à la Recherche Clinique
proposée par le Leem, l’AFCRO, et l’Afssaps**

Titre des thèmes	Durées
1. Introduction	00:30
2. Le développement du médicament	00:30
3. Les textes règlementaires et législatifs Le réglementaire en pratique Les contrats financiers ou conventions	01:20
4. La Faisabilité d’une étude clinique Atelier « Réaliser une faisabilité »	01:00
5. Optimiser le Recrutement Atelier « Comment optimiser le recrutement » Atelier « Quelles méthodes soumettre au CPP ? »	01:10
6. Les rôles et responsabilités de l’investigateur Atelier « Rôles et responsabilités de l’investigateur » Atelier « Non conformités » Atelier « Qui veut gagner des millions ? »	02:15
7. La gestion des traitements Atelier « Médicament expérimental ou médicament non expérimental ? »	01:00
8. L’information du patient et le recueil de son consentement Atelier « Questions / Réponses » Atelier « Communication » Atelier « Evaluer l’information comprise par le patient »	03:45
9. La vigilance des recherches biomédicales Atelier « Questions / Réponses » Atelier « Remplissage d’un formulaire de déclaration d’un EIG »	02:00
10. La brochure pour l’investigateur Atelier « Où trouver les informations utiles dans la brochure pour l’investigateur ? »	01:00
11. Le Dossier Source et les Documents Essentiels Atelier « D.O.C-A.P.L.I. »	01:15
12. Les contrôles qualité, le respect du protocole et les données manquantes Atelier « Conséquences du non respect du protocole » Atelier « Anticiper les retraits de consentement »	02:30
	18:15

Bibliographie

- i Leem, "Place de La France Dans La Recherche Clinique Internationale - Enquête 2014."
- ii Leem, "Synthèse de La Cinquième Enquête Du Leem 'Attractivité de La France Pour Les Essais Cliniques Industriels.'"
- iii "Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique"
- iv "Code de La Santé Publique."
- v "Comuniqué de Presse LEEM - Contrat Unique Pour Les Essais Cliniques Industriels - 18 Juin 2014."
- vi M. Claude Huriet, au nom de la commission des affaires sociales, "Loi N° 88-1138 Du 20 Décembre 1988 Relative À La Protection Des Personnes Qui Se Prêtent À Des Recherches Biomédicales."
- vii "Directive 2001/20/CE Du Parlement Européen et Du Conseil Du 4 Avril 2001."
- viii "Loi N° 2004-806 Du 9 Août 2004 Relative À La Politique de Santé Publique."
- ix Bêlorgey, "The Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) "
- x COSTE, CAHUT, and DAHAN, "Evolution Des Comités de Protection Des Personnes (CPP) Évaluant Les Projets de Recherches Impliquant La Personne Humaine, Après La Loi 'Jardé' Du 5 Mars 2012."
- xi Ministère des affaires sociales et de la santé, "Décret N° 2016-1537 Du 16 Novembre 2016 Relatif Aux Recherches Impliquant La Personne Humaine."
- xii European Commission, "Impact Assessment Report on the Revision of the 'Clinical Trials Directive' 2001/20/EC."
- xiii Le Parlement Européen et Le Conseil de l'Union Européenne, "Réglement (UE) N° 536/2014 Du 16 Avril 2014 Relatif Aux Essais Cliniques de Médicaments À Usage Humain et Abrogeant La Directive 2001/20/CE."
- xiv ANSM, "Guide Pratique D'information Pour Les Demandeurs - Essais Cliniques de Médicaments Déposés Dans Le Cadre de La Phase Pilote de l'ANSM et Au CPP, Version 4.0."
- xv "Instruction LEEM DGOS/PF4/2014/195 - 17 Juin 2014."
- xvi "Instruction LEEM n°DGOS/PF4/2014/298 - 27 Octobre 2014."
- xvii Eric Renard, Eric Vicaut et Gilles Montalescot, "Petition 'Ministre de La Santé: Les Médecins Ne Signent plus Le Contrat Unique Mortifère Pour La Recherche Clinique.'"
- xviii Direction Générale de la Santé, "Circulaire N° DGS/PF2/2013/224 Du 29 Mai 2013 Relative À L'application de L'article 2 de La Loi n°2011-2012 Du 29 Décembre 2011 Relative Au Renforcement de La Sécurité Sanitaire Du Médicament et Des Produits de Santé."

-
- ^{xviii} European Commission, “Detailed Guidance on the Application Format and Documentation to Be Submitted in an Application for an Ethics Committee Opinion on the Clinical Trial on Medicinal Products for Human Use.”
- ^{xix} “Décret N° 2006-477 Du 26 Avril 2006 Modifiant Le Chapitre Ier Du Titre II Du Livre Ier de La Première Partie Du Code de La Santé Publique Relatif Aux Recherches Biomédicales (dispositions Réglementaires).”
- ^{xx} “Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé”
- ^{xxi} Leem, “Circulaire n°08-0297: Etudes Cliniques À L’hôpital: Harmonisation Des Procédures de Mise En Place.”
- ^{xxii} Leem, “Circulaire N° 12-0346: Etudes Cliniques: Grille de Surcoûts.”
- ^{xxiii} “Pharma@nalyse, Pour Mieux Comprendre L’univers de La Pharma et de La Santé.”

Résumé

L'amélioration du système de santé, la découverte d'innovations thérapeutiques est une priorité pour un pays. La Recherche Clinique est de ce fait, une activité primordiale pour la France qui repousse toujours les limites du progrès de la médecine au service de sa population. La Recherche Clinique permet aux patients d'accéder à des thérapies innovantes tout en améliorant la prise en charge médicale actuelle. De dimension internationale, la Recherche Clinique d'un pays se doit d'être attractive pour rester performante et compétitive. Cependant aujourd'hui le constat du Leem est sans équivoque : « l'attractivité de la Recherche Clinique en France est en déclin ».

La Recherche Clinique française ne parvient plus à maintenir sa compétitive face une montée de la concurrence internationale de plus en plus redoutable.

La mise en place d'étude clinique sur le territoire français requiert des démarches administratives et réglementaires longues et pesantes. Ces délais sont de réelles contraintes pour l'industrie pharmaceutique qui est engagée quotidiennement dans une course contre à la montre pour la mise sur le marché de ses nouvelles thérapies vis-à-vis de ses plus proches concurrents.

La perte d'attractivité de la France s'exprime également en termes de nombres de patients inclus dans les études cliniques conduites à l'intérieur des frontières hexagonales. Les équipes françaises de recherche clinique rencontrent des difficultés grandissantes dans le recrutement de patients souhaitant participer à leurs études. Le taux de recrutement est pourtant un critère majeur de compétitivité permettant de se défendre sur la scène internationale.

Le déclin de la recherche clinique en France est une préoccupation nationale. Le LEEM, le Ministère de la santé, les autorités de santé, les laboratoires pharmaceutiques, le corps médical, l'ensemble des acteurs du système de santé public se mobilisent pour tenter de redynamiser cette activité essentielle pour le pays. Dans ce contexte de prise de conscience collective, chacun fait preuve de réactivité pour proposer : de nouveaux textes législatifs, de nouveaux décrets, un remaniement des procédures réglementaires à la conquête de l'harmonisation et de la simplicité, une meilleure transparence, de l'information et de l'accompagnement, des formations tournées vers une professionnalisation de la recherche clinique.

La Recherche Clinique tricolore se mobilise pour un regain de sa compétitivité pour redevenir « un grand pays de la Recherche Clinique » attractif.