

RAPPORT 18-04

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie. L'Académie, saisie dans sa séance du mardi 12 juin 2018, a adopté le texte de ce rapport avec 71 voix pour, 1 voix contre et 5 abstentions.

La place de la France dans les essais cliniques à promotion industrielle

MOTS CLÉS : RECHERCHE CLINIQUE. ESSAIS CLINIQUES. INDUSTRIE. PHARMACEUTIQUE, FRANCE.

KEY WORDS: CLINICAL RESEARCH. CLINICAL TRIALS. PHARMACEUTICAL INDUSTRY. FRANCE

Yvon LEBRANCHU (Rapporteur) *, Au nom d'un groupe de travail rattaché à la Commission II (Thérapeutique-Pharmacologie-Toxicologie-Médicaments et autres produits de santé)

Membre du groupe de travail :

MM. Belghiti, Charpentier, Bernard, Degos, Guillevin, Huriel, Huguiet, Jardé, Lebranchu, Milhaud, Montastruc, Netter, Rouessé, Tillement.

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêts avec le sujet abordé.

RÉSUMÉ

La place de la France dans la réalisation des essais cliniques à promotion industrielle recule depuis 10 ans. Les raisons en sont multiples : 1/ une diminution de l'offre thérapeutique française liée à un recul de l'industrie pharmaceutique française qui n'a pas pris à temps le virage des biotechnologies, à la difficulté des Biotechs à atteindre une taille critique et des Medtechs à créer des leaders de taille mondiale. 2/ des lourdeurs administratives entraînant un retard des réponses de l'ANSM et des CPP aux procédures d'essais cliniques. 3/ une capacité d'inclusion insuffisante dans les délais impartis. 4 /une démotivation des investigateurs. À l'issue de ses auditions, le groupe de travail de l'Académie nationale de médecine

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

formule des pistes de réflexion et une série de propositions pour permettre à la France de retrouver son attractivité dans un domaine capital de l'innovation médicale pour le bien des patients.

SUMMARY

France's place in the achievement of pharmaceutical clinical trials has declined these last 10 years for many reasons : 1/a decrease in the French therapeutic supply due to a decline in French pharmaceutical industry which has not been able to turn to biotechnology in the due course and to the difficulty of Biothecs and Medtechs to reach a critical size. 2/administrative complexities leading to delayed answers to the procedures of clinical trials from both the French Medicine Agency and the ethic committees 3/ a reduced capacity of inclusions within the given time. 4/ a lack of enthusiasm from investigators. At the end of the audits, the working group of the French Academy of Medicine has suggested several tracks and idem several proposals in order to enable France to be attractive again in the major field of medical innovation for patient's welfare.

INTRODUCTION

La recherche clinique recouvre l'ensemble des recherches à visée médicale menées sur l'être humain. Les essais cliniques évaluent l'efficacité et la sécurité des thérapeutiques, médicaments, actes ou dispositifs médicaux. Ils ont un double intérêt :

1. Médical, en étant un mode privilégié d'accès à l'application pratique de l'innovation et en appréciant les bénéfices et les risques pour le patient, contribuant ainsi au bon usage des médicaments innovants.
2. Scientifique, pour développer des concepts et des cibles potentielles futures.

Ils ont aussi un double impact :

1. Économique, en étant déterminant pour les industriels, car leurs résultats constituent le principal critère de mise sur le marché et en générant de nouveaux métiers et de nouveaux emplois : 18 000 emplois directs au niveau des CRO (Clinical Research Organizations). De plus, ils génèrent des recettes non négligeables dans le budget des hôpitaux.
2. Médiatique, en contribuant au rayonnement de la médecine française dans le monde. La recherche clinique médicamenteuse est internationale et l'objet d'une compétition majeure, les données venues de toutes parts s'additionnant pour améliorer la connaissance des maladies et de leurs traitements pour le bien des patients.

La recherche clinique médicamenteuse est d'un intérêt stratégique majeur pour la France qui reste le premier pays de l'Union Européenne si l'on prend en

compte le nombre des essais enregistrés dans la base de données clinical-trial.gov. Cette base de données a enregistré 18 000 essais à promotion académique ou industrielle depuis sa création. Ces essais sont majoritairement d'origine académique.

Par contre, dans la réalisation des essais à promotion industrielle, la place de la France, qui était la 1^{re} des pays de l'union européenne, recule depuis 10 ans. Les essais à promotion industrielle ont diminué en France de 16 %, en 2016 par rapport à 2012, ne représentant que 26 % des études interventionnelles contre 45 % en 2014 (clinicaltrial.gov). Ce point concerne particulièrement les phases précoces. De même, la France n'a participé qu'à 20 % des protocoles réalisés en Europe en 2016 contre 27 % en 2012 et 48 % en 2008 (6^e rencontre du G5 Santé). Cette diminution des essais, surtout des phases précoces, n'épargne que certaines disciplines comme l'hématologie, l'oncologie et l'immunologie.

Ce recul est préoccupant car, selon l'EU Clinical Trial Register, la France est actuellement à la 6^e place en nombre total d'essais cliniques pour les phases I, 7^e place pour les phases II et III, très loin derrière l'Allemagne, le Royaume Uni et l'Espagne, mais aussi derrière la Belgique, les Pays Bas et l'Italie (sauf pour les phases I pour cette dernière).

Ce recul a été souligné dans un certain nombre de rapports récent établis par la Cour des Comptes [1], le LEEM [2, 3], le G5 Santé [4], France Biotech [5], l'AFCCRO [6]. ..et la prise en compte de ce recul est un des objectifs du prochain Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) de juillet 2018.

Le CSIS s'est donné en 2016 [7] comme objectif « d'inscrire la France comme partenaire de choix pour la réalisation des recherches cliniques afin de :

- maintenir les capacités de recherche et de production en France ;
- développer les PME spécialisées en santé ;
- accroître la notoriété internationale des équipes médicales françaises ;
- renforcer les partenariats de recherche entre les industriels et les centres académiques performants ;
- être en capacité de diffuser des produits de santé innovants, surs et efficaces ».

I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Afin d'analyser les raisons de ce recul et de faire des propositions permettant d'y remédier, nous avons auditionné un certain nombre de personnes qualifiées pour leur compétence en ce domaine (Annexe 1) et consulté les rapports récents sur ce sujet, rapports référencés dans le texte.

II. RÉSULTATS

Les raisons de ce recul, peuvent s'analyser autour de 4 axes :

1. Un recul de l'offre de médicaments français.
2. Des lourdeurs administratives.
3. Des capacités réduites d'inclusion dans les délais impartis.
4. Une certaine démotivation des investigateurs.

1. Le recul de l'offre thérapeutique française

Les nouvelles molécules ont tendance à être étudiées en premier lieu dans le pays siège de l'entreprise, du moins en ce qui concerne les phases précoces.

La diminution de l'offre de médicaments français (liée à un recul de l'industrie pharmaceutique française) concerne à la fois la recherche classique de la chimie de synthèse, l'identification de petites molécules ciblées sur un récepteur et les molécules biologiques. De plus, la difficulté des Biotechs à atteindre la taille critique et la difficulté des Medtechs à créer des leaders français de rang mondial a donc comme conséquence un recul des essais cliniques à promotion industrielle.

1.1 Recul de l'industrie pharmaceutique française

Ce recul porte à la fois sur la production de médicaments sur le sol français par les laboratoires français ou étrangers, en particulier sur la production de médicaments issus des biotechnologies (bio production) en dehors des vaccins et sur la découverte de nouveaux médicaments par les laboratoires français (innovation).

La France, premier producteur de médicaments en Europe de jusqu'en 2008, a reculé en 2016 à la 4^e place, loin derrière la Suisse, l'Allemagne et l'Italie, talonnée de très près par l'Irlande. [8]

Cette diminution de la production (- 37 %) entre 2004 et 2014 contraste avec ce qui se passe dans presque tous les pays voisins (+ 157 % en Suisse, + 47 % en Allemagne, + 62 % en Italie, + 22 % en Irlande, + 45 % en Espagne, mais aussi + 94 % en Belgique, + 90 % au Danemark). Le seul pays aussi en recul est le Royaume Uni (- 22 %).

En effet, l'industrie pharmaceutique (100 000 emplois induits, 45 % dans la production), bien que restant exportatrice (4^e secteur exportateur français, 10 % des exportations françaises générant 4 milliards d'euros d'excédent commercial en 2016) n'a pas su prendre le virage des biotechnologies ce qui explique sa place réduite dans la production des nouveaux médicaments qui

sont souvent des biomédicaments. Quelques chiffres illustrent ce recul de la production :

- Seulement 3 % des anticorps monoclonaux ou protéines de fusion utilisés en France sont fabriqués sur le sol français (produits essentiellement par Novartis à Huningue près de la Suisse).
- Depuis 2012 seuls 2 médicaments (hors vaccins et bio-similaires) ayant reçu une autorisation européenne centralisée de mise sur le marché (AMM), sont produits en France.
- En 2017 l'agence européenne du médicament (EMA) a enregistré 91 nouveaux médicaments ; seuls 6 sont ou seront produits en France (15 en Allemagne, 16 en Royaume Uni, 14 en Irlande, 10 en Espagne).

Le problème majeur est que les laboratoires français ne produisent que peu de médicaments innovants [9]. Nous n'avons plus ou peu de nouvelles molécules à proposer à la communauté internationale. En conséquence, les essais sur notre sol sont ceux de médicaments étrangers et limités au strict nécessaire pour obtenir l'AMM. Leurs indications thérapeutiques, les posologies correspondantes et les conditions d'utilisation et d'association sont en grande partie déjà connues et ne demandent que confirmation.

Les raisons de ce recul sont multiples et ont fait l'objet de nombreux rapports, dont celui, prémonitoire, de l'Académie Nationale de Médecine rédigé par les Professeurs Hollender et Milhaud en 2004 !!! [10].

Outre les mauvais choix stratégiques faits dans le passé à la fois dans la recherche moléculaire classique et en ne prenant pas le virage des biomédicaments, outre les dispositions fiscales et administratives qui ont conduit plusieurs laboratoires internationaux à installer leurs productions dans d'autres pays et qui font l'objet actuellement de concertation avec les ministères concernés, il existe en France une image délétère de l'industrie pharmaceutique, entretenue par certains réseaux sociaux.

Il conviendrait de réconcilier les français, les pouvoirs publics et les associations de patients avec l'industrie pharmaceutique, en mettant en lumière que la production en France de médicaments prometteurs bénéficierait d'abord aux patients français, mais aussi à l'ensemble de la population française en termes d'emploi et de retombées fiscales.

D'autre part, le modèle de découverte de nouveaux médicaments a profondément changé. Il ne repose plus essentiellement sur le screening de nouvelles molécules mais sur les applications de la recherche fondamentale. Un article récent publié dans PNAS en 2018 a montré que le NIH a été impliqué dans la quasi-totalité des 210 médicaments ayant obtenu leur AMM aux États Unis entre 2010 et 2016 [11]. Cet article valide l'importance de la recherche fondamentale publique dans l'émergence de nouveaux médicaments en identifiant les cibles pharmacologiques grâce à des recherches en génomique, des

études de cycle cellulaire, de l'apoptose ou de la différenciation, grâce à la compréhension des mécanismes immunologiques, plus que par screening. Il est important de souligner que ces découvertes ne s'arrêtent pas là, mais qu'elles sont ensuite appliquées à la mise au point de médicaments. Ceci paraît un exemple à suivre. **Aussi des synergies doivent être renforcées entre les structures académiques de recherche fondamentale et les laboratoires pharmaceutiques.** Il serait probablement judicieux que l'industrie pharmaceutique interagisse massivement avec des structures académiques de recherche fondamentale et translationnelle françaises. De telles initiatives commencent à se mettre en place comme les interactions entre le centre R et D du laboratoire Pierre Fabre et l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse — Oncopole (IUCT-O) au sein de l'oncopole de Toulouse et la création à cet effet d'une chaire de recherche en médecine translationnelle appliquée à l'immuno-oncologie pour attirer un chercheur d'envergure internationale. Cette dynamisation des interactions privé/public permettrait la création de postes de doctorants, post doc, chercheurs..., afin de nourrir les innovations de rupture. Il serait aussi judicieux de faciliter les transferts technologiques public/privé et la circulation des hommes. Cela permettrait une meilleure rémunération des chercheurs et permettrait aussi d'attirer les meilleurs talents.

1.2 Difficulté des Biotechs à atteindre la taille critique

Les Biotechs, le plus souvent issues de la recherche académique, sont relativement nombreuses en France. En 2016, un tiers des start-up utilisant des technologies dites de « rupture » (nanotechnologies, intelligence artificielle, « big data ») concerne la santé des personnes et constitue la « French Health Tech ». France Biotech, fondée en 1997, regroupe plus de 100 biotechs.

Elles ont du mal à atteindre une taille critique et à mettre sur le marché des médicaments innovants.

Pourtant l'obtention d'une taille critique est stratégique car d'ici 2030 les biotechs françaises pourraient créer 130 000 emplois et générer 40 milliards d'euros de chiffre d'affaire [5]. Elles ont des difficultés administratives et financières à réaliser des essais cliniques.

Cette situation préjudiciable pour les patients mais aussi pour les différents acteurs de la santé, y compris les hôpitaux, a conduit France Biotech à adresser en juillet 2016 une lettre ouverte au ministère de la Santé demandant avant tout une **simplification administrative** des essais cliniques, les délais d'autorisation pouvant atteindre 2 ans en France contre 4 mois en Belgique, ce qui pousse les biotechs françaises à faire les essais cliniques en dehors de la France (actuellement seule une minorité y est réalisée).

L'écosystème français est principalement tourné vers le soutien des initiatives entrepreneuriales facilitant la création de nombreuses sociétés, mais par

forcément leur croissance. Or, le développement des médicaments nécessite des fonds conséquents. Les Biotechs ont des besoins en capital importants liés à un temps de développement très long, à des questions spécifiques de transfert de technologie entre le public et le privé et à des besoins d'expertise. Bpifrance (Banque Publique d'investissement) pourrait-elle financer les essais cliniques des Biotechs ? Peut-on imaginer un fléchage de l'épargne vers les applications de l'innovation ?

Le développement des Biotechs dans la compétition mondiale demande une politique volontariste et 15 propositions concrètes ont été faites récemment par France Biotech à la suite d'un rapport fait par le Boston Consulting Group [5].

1.3 Difficulté des Medtechs à créer des leaders de taille mondiale

Les entreprises de dispositifs médicaux (DM), dont beaucoup sont nées d'entreprises artisanales, ont en France un périmètre large. Ces 1350 entreprises (480 adhèrent au SNITEM, syndicat national de l'industrie des technologies médicales, représentant 86 % du chiffre d'affaire) génèrent 28 milliards d'euros dont 13 milliards remboursés par la CNAM et emploient 85 000 personnes.

Néanmoins, la France est importatrice en matière de dispositifs médicaux et les innovations sont disponibles dans 9 cas sur 10 pour les patients des autres pays européens ou américains avant les patients français. Certains des meilleurs DM innovants inventés en France (valve aortique percutanée ou prothèse de hanche à double cupule) ont été rachetés par des entreprises étrangères avant leur mise sur le marché.

Les Medtechs ont les mêmes difficultés que les Biotechs car il n'y a que peu de grands champions français (en dehors d'Essilor et d'Urgo) et aucune entreprise française dans le top 30 mondial. 90 % sont des PME (petites et moyennes entreprises) ou des TPE (très petites entreprises) et beaucoup sont des start-up, sans beaucoup de ressources. Ceci explique la difficulté de ces entreprises à mettre en place une politique de R&D pour effectuer des essais cliniques et obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Si la France reste relativement compétitive dans les essais de phase précoce en raison de la compétence des investigateurs (la plupart des dispositifs médicaux sont opérateurs-dépendants), seuls 220 essais de recherche interventionnelle ont été effectués en France en 2016 (25 % de diminution sur les 5 dernières années). Beaucoup d'études ont été réalisées à l'étranger pour plusieurs raisons incluant (a) les difficultés administratives avec de longs délais d'autorisation des essais ; (b) un coût élevé notamment en raison de la fourniture gratuite des dispositifs étudiés.

Le forfait innovation avec prise en charge par les pouvoirs publics des essais est une voie qui permet ce développement. Il est très peu utilisé ou accepté et

seuls 4 à 5 produits ont pu l'obtenir. Une politique volontariste favorisant ce processus aiderait grandement ces PME du dispositif médical.

La réforme des organismes notifiés (marquage CE) qui va imposer pour certains DM utilisables en ville des études réalisées en médecine de ville risque encore de pénaliser notre pays en raison de la faible formation à la recherche clinique des médecins de ville. La dissémination nécessite une formation (et un diplôme, ce que demandent les associations de patients). L'université ne s'est pas préoccupée de ces formations courtes pour des actes et dispositifs de haute technicité et aux risques iatrogènes non négligeables.

Il n'existe pas en France l'équivalent du « small business act » des USA qui permettrait de favoriser les innovations des petites entreprises françaises dans la concurrence d'achat des établissements de soins. La mise en concurrence des marchés bloque ces petites entreprises.

Afin que la filière industrielle retrouve son attractivité et sa visibilité à l'international sans mettre en danger l'équilibre budgétaire de notre système, l'Institut Montaigne a récemment identifié 4 leviers et formulé 19 propositions [12].

2. Les lourdeurs administratives, une spécificité française

2.1 Retard des délais de réponses aux procédures d'essais cliniques

Les essais cliniques sont encadrés par la loi Huriet-Serusclat (loi 88-138 du 20/12/1988) puis par la loi Jardé (loi 2012-300 du 5/03/2012) dont les décrets d'application ont été promulgués 4 ans plus tard, le 16 Novembre 2016.

Les recherches impliquant la personne humaine (RIPH) regroupent les recherches interventionnelles (type I), les recherches interventionnelles à risque minime (type II) (anciennement « soins courants ») dont la liste est définie dans l'arrêté du 12/04/2018 et les recherches non interventionnelles (type III). Les recherches de type I nécessitent un double avis de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments) et du CPP (Comités de Protection des Personnes) alors que les recherches de type II et III nécessitent un avis du CPP pouvant faire l'objet d'une procédure allégée et une information de l'ANSM. Le dépôt des dossiers se fait auprès d'un guichet unique et la désignation des CPP est déterminée de manière aléatoire par tirage au sort.

Les délais de réponse aux demandes d'essais cliniques ont un impact majeur sur la décision par les promoteurs d'impliquer ou non la France dans un essai clinique. La réglementation européenne prévoit un délai maximum de 60 jours (règlement du 27 mai 2014). Cette base de 60 jours est par ailleurs tout à fait théorique. En effet, les essais cliniques faisant l'objet d'une concurrence internationale, elle est inférieure dans beaucoup de pays y compris dans des pays européens proches de la France. Le décret 2016-1537 du 16 novembre 2016 stipule un délai maximum de 45 jours et le CSIS avait fixé comme objectif

en 2016 d'atteindre ce délai de 45 jours en 2018, puis rapidement de le réduire à 30 jours.

En France, ce délai n'est pas tenu dans la plupart des cas.

Selon l'expérience d'une CRO internationale (IQVIA), la médiane entre la soumission d'une étude et la réunion du CPP est de 40 jours, la médiane entre la soumission et l'approbation de 93.5 jours pour les protocoles soumis depuis novembre 2016, date de parution des décrets d'application de la loi Jardé. Si le CPP pose une question, dans 95 % des cas la réponse sera examinée lors de la session ultérieure (soit généralement 1 mois plus tard). Pour l'AFCRO (Association Française des CRO), la durée moyenne entre randomisation et réunion des CPP est de 38 +/- 13 j (médiane 37 j), entre randomisation et approbation de 85 +/- 35 j (médiane 79 j) (source AFCRO juin 2017).

En ce qui concerne l'ANSM, l'approbation est obtenue dans un délai médian de 72 jours pour IQVIA, dans un délai moyen de 68.9 jours pour l'AFCRO.

Des chiffres proches sont généralement rapportés : 62 jours pour les CPP, 57 jours pour l'ANSM en moyenne pour les Echos du 3 Juillet 2017 et ne sont généralement pas contestés ni par les CPP ni par l'ANSM. **Aussi, pour obtenir une autorisation d'essai, les délais médians de réponse dépassent le plus souvent la base réglementaire de 60 jours**

La réduction des délais est un objectif prioritaire de l'ANSM. Le règlement européen de 2014 prévoit la mise en place d'un dépôt unique par le promoteur d'un essai clinique sur un portail européen. Ce guichet unique devrait être mis en place en 2019 selon l'EMA. L'ANSM est consciente de l'urgence qu'il y a à s'adapter aux règles de la concurrence au niveau des agences européennes et à faire preuve d'agilité en tenant compte de la prudence nécessaire en raison de la méfiance de l'opinion publique à la suite d'affaires récentes (Mediator, Biotrial). L'ANSM a été réorganisée à l'occasion de ces événements. Néanmoins sa position actuelle apparaît affaiblie. En 2013, elle n'a été rapporteur des essais cliniques multicentriques impactant la France que dans 4 % des essais contre 37 % en 2010 [12]. De même dans le cadre des médicaments innovants où les procédures d'AMM sont centralisées au niveau européen, l'ANSM n'a été rapporteur que de 9 dossiers sur 90 (10 %) en 2013 contre 24 sur 102 (24 %) en 2010 [12]. Dans le but d'être concurrentielle à cette date, elle a mis en place une étude pilote pour les nouveaux essais, sur la base du volontariat du promoteur, permettant d'expérimenter ce futur dispositif européen. Elle a évalué au 31 Mai 2017 les résultats à 18 mois de cette phase pilote. Seuls 16 % des essais ont été inclus dans cette phase pilote. Alors que le délai maximum de réponse devait être inférieur à 60 jours, il était en moyenne de 65 jours.

De plus, L'ANSM est grosse consommatrice d'experts et la réglementation actuelle des conflits d'intérêts la prive d'experts car beaucoup d'experts

compétents ont souvent été consultés préalablement par l'industrie pharmaceutique et, de ce fait, sont exclus du processus d'expertise, ce qui freine la mise en place des essais cliniques. La question de la rémunération adéquate des experts par l'ANSM mériterait aussi d'être soulevée dans le cadre de l'attractivité de l'expertise publique.

La réduction des délais est aussi un objectif des CPP. Pour cela une commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPIH) a été mise en place. Cette nécessaire réduction des délais est-elle envisageable pour les CPP en raison de leurs difficultés et du quasi bénévolat de ses membres et de ses experts ?

Quelles sont les faiblesses et les difficultés rencontrées par les CPP contribuant à l'allongement des délais :

- la répartition aléatoire des dossiers par tirage au sort et la disparité des niveaux de compétence des 39 CPP, les conduisent à solliciter, face à des dossiers très complexes en particulier de phases précoces, des avis complémentaires, ou à rendre un avis défavorable non pertinent et non partagé par leurs homologues des pays voisins. (Courrier cosigné par France Biotech, l'AFCRO, le département d'innovation thérapeutique et essais précoces à l'Institut Gustave Roussy et l'association de professionnels du développement précoce des médicaments « club phase I », adressé à la ministre des solidarités et de la santé le 13/12/2017)
- la surcharge de travail et la saturation des CPP qui doivent maintenant donner un avis sur les recherches non interventionnelles (20 à 30 % des essais) et qui, d'autre part, sont soumis à une envolée de « modifications substantielles » des essais, chaque modification (adjonction d'un nouvel investigateur par exemple) devant faire l'objet d'un rapport. Une procédure allégée est prévue mais encore peu utilisée.
- le manque de moyens propres, en particulier en secrétariat. Si la secrétaire est absente (RTT, congé de maternité...) le délai de traitement des dossiers s'allonge.
- la difficulté de recourir à des experts compétents susceptibles de répondre dans des délais courts (théoriquement moins de 15 jours). La faible rémunération (60 euros par expertise et soumis à l'impôt !) ne rend pas attractive la rédaction d'un rapport.
- le « bénévolat » des membres des CPP et la faible reconnaissance de leur travail peuvent conduire à un rythme de fonctionnement qui n'est pas celui d'une concurrence à l'échelon mondial.

En raison de la nouvelle réglementation européenne, en 2019, les prérogatives des CPP seront modifiées et réduites à la protection des personnes, telle que

la loi Huriet-Sérusclat l'avait précisé, l'ANSM jugeant l'ensemble du protocole (méthodologie, pharmacologie...). Cette modification devrait réduire la charge de travail des CP

2.2 Coût des essais

On peut enfin s'interroger sur l'influence du coût du travail en France qui pourrait inciter les laboratoires à privilégier la réalisation d'essais cliniques dans des pays où le coût par patient est moindre, malgré les risques encourus de fraude scientifique, comme ceci a été le cas pour l'essai TOPCAT [12].

3. Capacité d'inclusion insuffisante pour respecter les délais impartis

Dans les essais internationaux impliquant la France, le nombre de patients inclus par protocole est inférieur en France à la moyenne mondiale et européenne [2] : 33 contre 49 en Allemagne. Dans ce même rapport la perception des instances « corporate » ou européennes des différents pays participant aux essais cliniques était notée de 1 à 5. La France apparaît mal perçue pour la vitesse de recrutement et la cohérence avec les objectifs de recrutement.

Ces éléments ne favorisent pas le choix de la France dans la compétition européenne et internationale. Le temps où le nombre d'inclusions, dans les essais multicentriques internationaux, était reparti par pays est terminé. Maintenant, les inclusions sont concurrentielles. Or, un moins grand nombre d'inclusions se traduira par une moins bonne place des investigateurs français sur la ou les publications et à la difficulté de faire émerger des « leaders » français qui présenteront les travaux dans les sociétés internationales ou américaines. Ce moindre leadership de la France et des investigateurs français conduit à des réactions en chaîne en réduisant la place des français dans les « steering committees » diminuant ainsi la chance de la France d'attirer sur son territoire de nouveaux essais cliniques.

Il importe donc d'être proactif pour redevenir compétitif, en garantissant un volume de recrutement de qualité dans le temps imparti, malgré la multiplicité des intervenants.

3.1. Insuffisance de l'organisation en réseaux

Les patients atteints de maladies rares sont souvent répartis dans les hôpitaux de tout le territoire, parfois suivis en médecine de ville. Les patients atteints de maladies fréquentes (diabète, hypertension, etc....) sont essentiellement suivis en ville. Il importe de mieux les identifier pour plus facilement les inclure dans des essais cliniques. Le développement des moyens informatiques permet d'identifier ces patients plus facilement dans le cadre de réseaux, à condition de gérer les données de ces patients dans les meilleures conditions administratives et réglementaires.

C'est déjà le cas au niveau des maladies rares par l'intermédiaire des centres de référence et des centres de compétence (exemple des vascularites, des syndromes hémolytiques et urémiques, etc....) où l'identification des patients permet à la France l'inclusion d'un grand nombre d'entre eux en cas d'apparition de médicaments innovants.

C'est aussi le cas en hématologie et en oncologie où les centres se sont souvent organisés en groupes coopérateurs nationaux comme le LYSA (*The Lymphoma Study Asssociation*) ou en réseaux multirégionaux pour les essais dans les leucémies facilitant ainsi l'inclusion rapide et facile dans des protocoles thérapeutiques ; Des réseaux existent aussi dans d'autres disciplines : Transplantation rénale comme le réseau Spiesser regroupant 13 centres de transplantation, Cardiologie, Neurologie, Rhumatologie, Chirurgie digestive (réseau FRENCH)... Ces réseaux sont souvent adossés aux Sociétés savantes.

La plateforme nationale d'infrastructure de recherche clinique F-CRIN (French Clinical Infrastructure Research), composante de l'infrastructure européenne de recherche clinique ECRIN a pour rôle d'initier, de faciliter et d'accompagner les essais cliniques nationaux ou internationaux, depuis leur genèse jusqu'à leur aboutissement, avec des objectifs de performance et de qualité. Cette structure, visant à renforcer la compétitivité française, mise en place en 2012 dans le cadre des investissements d'avenir, a fait l'objet d'un financement par l'ANR dont la gestion a été confiée à l'INSERM. Elle comprend 1 coordination nationale, localisée à Toulouse et regroupe 12 réseaux thématiques et 4 plateformes. Elle pilote, en association avec le CNCR (Comité National de Coordination de la Recherche), le Conseil National pour la Performance des Essais Cliniques (CNaPEC). Elle exerce aussi une activité académique fournie avec 215 publications identifiées dans PubMed impliquant F-CRIN. Il est plus difficile d'identifier son activité dans les essais à promotion industrielle.

À côté de ces réseaux nationaux, les groupements hospitaliers de territoire (GHT) constituent un levier pour développer la recherche clinique dans les territoires. La constitution de ces réseaux sous l'égide des ARS nécessite néanmoins une structuration et la mise en place de financements nouveaux et une réflexion sur la simplification des mesures administratives.

Il conviendrait aussi de développer les structures collaboratives intra et inter CHU par grandes thématiques liées au parcours patient.

3.2 Sous-développement des liens entre recherches fondamentale et clinique

Le lien entre cliniciens qui observent et recherche biologique qui innove, par des personnes doublement diplômées MD et PhD et par la proximité des

laboratoires de recherche et des lits d'hospitalisation, constituait l'esprit même de la réforme Debré ayant conduit à la création des CHU. Elle est actuellement sous développée en dehors des IHU (Instituts Hospitalo Universitaires), IDEX (Initiatives d'excellence), des SIRIC (Sites de recherche intégrée sur le cancer) ... et d'un certain nombre de structures innovantes comme celle mise en place à l'Institut Curie ou à Marseille-Immunopole, groupant lits d'hospitalisation, laboratoires et équipes de recherche. L'existence de telles plateformes biomédicales, mettant en contact recherches fondamentale, translationnelle et clinique apporte une valeur ajoutée aux essais en permettant des études ancillaires. Elle constitue un facteur d'attraction pour l'étude des phases précoces des nouvelles molécules et pourrait ainsi « fidéliser » l'étude en France des phases ultérieures. Ces plateformes permettent d'étudier l'efficacité variable de ces anticorps, en raison par exemple du polymorphisme du récepteur pour le fragment Fc des anticorps monoclonaux ou l'existence d'effets indésirables chez certains patients [14]. Elles permettent aussi de rechercher d'autres mécanismes immunitaires pouvant être exploités. Elles peuvent prendre des formes diverses, depuis les structures intégrées jusqu'aux départements.

3.3. « Rigidité et démedicalisation » des DRCI

Les DRCI, délégations à la recherche clinique et à l'innovation, souvent perçues comme des Directions de la Recherche Clinique, ont pris de plus en plus d'importance ces dernières années. Leur personnel a cru de façon souvent spectaculaire. Les DRCI pourraient avoir, outre la gestion des aspects administratifs, un rôle de plus en plus « facilitant » en aidant les investigateurs à régler leurs problèmes règlementaires et méthodologiques. Les DRCI pourraient aussi faciliter l'utilisation par le privé, en particulier par les Biotechs, des CIC (centres d'investigation clinique), des CRB (centres de recherche biologique) et des infrastructures hospitalières (plateformes, lits d'hospitalisation ...) pour permettre le développement de médicaments. **Il est nécessaire d'avoir une parfaite complémentarité entre DRCI, CIC et investigateurs.**

4. Démotivation des investigateurs

4.1. Disparition des contreparties destinées aux investigateurs

Le décret 2016-1538 du 17 Novembre 2016 établit par ailleurs une convention unique (qui remplace le contrat unique) pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans des établissements de santé, les maisons de santé et les centres de santé.

Les investigateurs ont été les grands perdants du contrat unique signé entre les promoteurs industriels et les DRCI. En effet les investigateurs ont perdu les bénéfices qu'ils pouvaient tirer des essais cliniques à promotion industrielle, en termes de souplesse financière pour leurs services (équipements médicaux,

informatiques, bureautiques, gestion de base de données ...) ou leurs collaborateurs (inscription et prise en charge à des congrès, à des formations...).

La convention unique rend possible l'intervention d'une structure tierce labellisée par chaque CHU ayant la possibilité de gérer ces contreparties.

4.2. Faible reconnaissance par les institutions (CNU, HCERES...) de la participation des investigateurs à des essais cliniques

L'incitation à publier à un haut niveau contraste avec le quasi absence de gratification à un essai clinique (simples remerciements à la fin de l'article). Ceci ne compense pas l'énergie dépensée par les structures et les investigateurs et peut conduire à ne pas participer à un essai clinique ou à inclure un nombre limité de patients.

Il est regrettable que les essais à promotion industrielle ne permettent l'attribution de points SIGREC (système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques promu par les établissements) **aux investigateurs et ne soient que peu ou pas pris en compte par les CNU dans les décisions de nomination ou d'avancement.** Cette absence de valorisation pourrait aussi expliquer la faible implication des CIC dans les essais cliniques à promotion industrielle.

4.3. Faible reconnaissance des services « forts producteurs » de points SIGAPS ET SIGREC

Les essais cliniques contribuent au financement des hôpitaux par l'intermédiaire des MIGAC (missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation) et des MERRI (missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation) selon des critères de performance, le SIGAPS (système d'interrogation et d'analyse des publications scientifiques) et le SIGREC. Ceci devrait permettre de valoriser les services producteurs de points SIGAPS et points SIGREC. Néanmoins, les déficits actuels des hôpitaux et la structuration en pôles font que les services ne bénéficient pas des fruits de leur travail en recherche clinique. De plus, la part modulable des crédits MERRI n'est pas allouée aux pôles pour investissement. Elle est ventilée dans les comptes de résultats analytiques des pôles. Selon les CHU cette part modulable au sein de la partie recettes vient compenser les dépenses de recherche clinique dans les pôles (matériel, personnel, temps médical) [1].

III. PISTES DE RÉFLEXION ET PROPOSITIONS

À l'issue de ses auditions, le groupe de travail de l'Académie Nationale de Médecine formule une série de pistes de réflexion et 10 propositions pour permettre à la France de retrouver son attractivité dans un domaine capital de

l'innovation médicale pour le bien des patients. Ces pistes de réflexion et ces recommandations s'articulent autour de 4 axes :

- Favoriser le développement d'une offre thérapeutique française
- Réduire les délais de réponse à une autorisation d'essai
- Faciliter l'inclusion de patients dans les délais impartis
- Motiver et aider les investigateurs

1. Huit Pistes de réflexion.

1.1 Réconcilier les français avec leur industrie du médicament avec beaucoup de pédagogie et en mettant en avant les innovations thérapeutiques. Expliquer que les essais cliniques sont nécessaires au progrès thérapeutique. Associer à cette démarche les associations de patients.

1.2 Promouvoir avec l'industrie du médicament et des dispositifs un plan « Innovations en Santé » avec une réflexion sur les besoins de Santé publique. Adopter une politique volontariste pour développer les capacités en bio production.

1.3 Attirer les meilleurs talents permettant de faire émerger et de développer les innovations. Cela implique une modification du statut des chercheurs permettant une meilleure rémunération.

1.4 « Dédiaboliser » les conflits d'intérêt .Il n'y a pas d'évaluation d'un projet sans experts et l'ANSM est grande consommatrice d'experts. Il serait bon aussi de réconcilier les experts avec l'opinion publique.

1.5 Pouvoir inclure des patients identifiés à partir de registres et de bases de données :

Contrairement à d'autres pays comme la Suède, il est difficile en France de réaliser des études à partir des registres. Il conviendrait de simplifier le cadre réglementaire permettant de tels essais.

1.6 Rendre les DRCI « facilitantes » avec une parfaite complémentarité entre DRCI, CIC et investigateurs. Les DRCI doivent faciliter la réalisation et la gestion des essais cliniques, qu'ils soient à promotion industrielles ou académiques (PHRC), l'investigateur devant rester l'ordonnateur des dépenses et de la manière dont il souhaite gérer les fonds.

1.7 Impliquer davantage les associations de patients dans les essais cliniques en promouvant le patient pionnier et en non le patient « cobaye ». Une plateforme d'information expliquant la recherche clinique et les possibilités pour les patients d'y participer pourrait être créée. Intégrer, y compris auprès de l'opinion publique, la dimension recherche clinique au même titre que le soin au sein des fonctions hospitalières.

1.8 Donner une place importante aux CHU et aux Facultés de Médecine dans la recherche pharmaco-épidémiologique qui évalue le médicament et les dispositifs médicaux dans la vie réelle et permet de confirmer ou d'infirmer en pratique réelle sur des milliers ou des millions de patients les données parcellaires développées par les essais cliniques.

2. Dix Propositions concrètes

2.1 Développer une politique volontariste en faveur des Biotechs et des Medtechs en fléchant une part significative des financements dédiés à l'innovation vers la biologie-santé, en réformant le forfait innovation afin de permettre une meilleure utilisation, en reconsidérant la gratuité systématique des dispositifs médicaux pour les TPE.

2.2 Inciter l'industrie pharmaceutique à nouer des partenariats avec les structures académiques favorisant les interactions, les transferts public/privé et la circulation des hommes.

2.3 Améliorer, sans le supprimer, le tirage au sort du CPP chargé de l'évaluation d'un projet en tenant compte des expertises des membres des CPP afin de permettre une évaluation plus adaptée du projet et de réduire le délai de réponse. Une non réponse dans les 45 j doit valoir approbation et non refus comme actuellement. Utiliser davantage les voies allégées de réponse. Donner aux CPP les moyens matériels de remplir leurs missions

2.4 Dynamiser le fonctionnement de l'ANSM en renforçant ses compétences afin qu'elle réduise ses délais de réponse et qu'elle atteigne une dimension concurrentielle au niveau européen.

2.5 Faciliter sur le plan financier, administratif et réglementaire le développement de Réseaux permettant l'inclusion rapide de patients dans des essais cliniques. Il importe de renforcer ce qui fonctionne déjà et de mettre en place de nouvelles structures.

2.6 Mettre en place dans les CHU des plateformes translationnelles biomédicales, permettant en contact étroit entre laboratoires de recherche et lits d'hospitalisation, facteur d'attraction pour l'étude des phases précoces des nouvelles molécules.

2.7 Amplifier, dans le cadre de l'Université, la formation aux bonnes pratiques cliniques et à la recherche clinique de l'ensemble des acteurs : étudiants en médecine, mais aussi cadres de santé, personnels paramédicaux et nouveaux métiers comme infirmières de recherche clinique (Study nurses), bio-informaticiens, biostatisticiens ...

2.8 Créer dans chaque CHU une structure tierce labellisée afin de gérer les contreparties destinées aux investigateurs dans le cadre de la convention unique.

2.9 Attribuer des points SIGREC aux essais cliniques à promotion industrielle et valoriser les investigateurs « producteurs » de points SIGAPS et points SIGREC. Tenir compte au niveau des CNU de l'implication dans les essais cliniques mais aussi dans le travail d'expertise.

2.10 Valoriser les services et les structures « fournisseurs » d'essais cliniques. Ces services d'excellence pourraient aussi être adossés à des plateformes. Mieux adaptés à la concurrence internationale, ils pourraient émerger comme des leaders européens.

CONCLUSION

Bon nombre de ces constats et de ces propositions ne sont pas nouveaux et figurent dans les très nombreux rapports faits ces dernières années pour analyser le déclin de l'industrie pharmaceutique française et le recul de la place de la France dans les essais cliniques à promotion industrielle. Certaines, comme les lourdeurs administratives, figuraient déjà dans le rapport Attali en 2008 [15] et ont été reprises dans tous les rapports [1-7, 12,16]. On peut donc s'étonner qu'elles n'aient pas fait l'objet de corrections depuis, d'autant qu'elles ont été soulignées par tous les interlocuteurs rencontrés. Peut-être est-ce dû à la multiplicité des acteurs et des administrations concernés qui ont tendance à travailler en silo. Aussi, leur mise en œuvre nécessite d'identifier clairement l'instance de concertation et de pilotage.

RÉFÉRENCES

- [1] Cour des comptes. Rapport sur le rôle des CHU dans l'enseignement supérieur et la recherche Décembre 2017.
- [2] LEEM. Huitième enquête attractivité. Rapport sur le « Positionnement de la France dans la recherche clinique internationale » 28 février 2017.
- [3] LEEM recherche. « Innovations Santé 2015.Plaidoyer pour les Sciences du vivant ». 6 novembre 2017.
- [4] G5 Santé. Livre blanc « Faire de la France un grand pays des industries de Santé. 20 propositions pour 2017 ». 11 octobre 2016.
- [5] Boston Consulting Group. « La French Health Tech. Faire de la France un leader mondial de la Santé ». Etude réalisée pour France Biotech 14 novembre 2017.
- [6] AFCRO. « Premier baromètre AFCRO, les chiffres clés de la recherche clinique en France ». Rapport présenté à l'occasion des 7iemes journées de recherche clinique le 30 janvier 2018.
- [7] CSIS (Conseil Stratégique des Industries de Santé). 7ieme réunion du 11 avril 2016. 14 mesures pour encourager le développement industriel et l'innovation.

- [8] AEC Partners. « Cartographie de la Bio production en France ». Rapport pour le LEEM 17 janvier 2018.
- [9] Chakradha S. Drugs that made headlines in 2017. *Nature Med* 2017;23:1392-93.
- [10] Hollender J, Milhaud G. L'industrie du médicament, un enjeu stratégique national. *Bull Acad Natle Med* 2004;4:701-713.
- [11] Galkina Cleary E, Beierlein JM, Khanuja NS, McNamee LM, Ledley FD. Contribution of NIH funding to new drug approvals 2010-2016. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115:2329-2334.
- [12] Institut Montaigne. Rapport Innovations en Santé : Soignons nos talents. Mars 2018.
- [13] De Denus S, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, Jutras M, Lavoie J, Solomon SD, Pitt B, Pfeifer MA, Rouleau JL. Spironolactone metabolites in TOPCAT — new insights into regional variation. *N Engl J Med* 2017;376:1690-1692.
- [14] Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, Watier H. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood*. 2002;99:754-8.
- [15] Attali J. Rapport de la commission pour la libération de la croissance française. 20 janvier 2008
- [16] Syrota A et Charmeil O. 5 propositions pour la Médecine du futur. Rapport effectué à la demande des Ministres de la Santé, de l'Economie et de l'Industrie et du Secrétariat d'état chargé de l'enseignement supérieur et de la recherche. 26 avril 2017

Annexe 1

Personnes auditionnées par le groupe de travail

- Madame Maryvonne Hiance Présidente et Monsieur Didier Geneau Directeur General de France Biotech ;
- Messieurs Patrick Errard Président et Thomas Borel Directeur des Affaires scientifiques du LEEM ;
- Mesdames Christelle Delicourt Responsable opérations cliniques, Solange Le Noc Responsable groupe règlementaire et Mireille Jacques Manager affaires règlementaires de IQVIA (ex Quintiles) ;
- Mesdames Marie Razani Vice-présidente du groupe essais cliniques et Pascale Cousin Directrice de Affaires règlementaires du SNITEM ;
- Messieurs les Professeurs Yves Deugnier et Vincent Camus ancien et actuel Président des DRCI du Grand Ouest (GIRCI HUGO) ;
- Messieurs les Professeurs François Lemaire ancien chargé de mission auprès du Ministre de la Santé pour la recherche biomédicale et Olivier Jardé Rapporteur de la loi éponyme ;
- Monsieur le Professeur Pierre Henri Bertoye et Monsieur David Simhon Président et Secrétaire du CNPIPH ;
- Monsieur le Professeur François Lemoine Conseiller recherche et formation de la DGOS, ancien conseiller en charge de la santé, de la recherche médicale et de la formation médicale auprès du Secrétariat d'état de l'enseignement supérieur et de la recherche et Monsieur le Docteur Gregory Emery de la DGOS ;
- Monsieur le Professeur Antoine Magnan Président et Mesdames Marie Lang Directeur et Sylvie Desbois Responsable Filière industrielle du CNCR ;
- Madame Christelle Ratignier Directrice Générale Adjointe chargée des opérations de l'ANSM ;
- Monsieur le Docteur Denis Comet Président de l'AFCRO ;
- Monsieur le Professeur Jean Yves Fagon délégué ministériel à l'innovation en Santé.

Ont aussi été interviewés Messieurs les Professeurs

- Jean François Bach membre de l'Académie de Médecine et de l'Académie des Sciences ;
- Philippe Bertrand Président du CPP de Tours
- Patrick Rossignol coordinateur du réseau cardio-rénal de F-Crin
- Éric Vivier membre de l'Académie de Médecine et de l'Académie des Sciences

Annexe 2

Résumé des Pistes de réflexion et des 10 Propositions (P1 a P 10)

1. Faciliter le développement d'une offre thérapeutique française

- Réconcilier les français avec leur industrie du médicament. Associer à cette démarche les associations de patients.
- Promouvoir avec l'industrie du médicament et des dispositifs un plan « Innovations en Santé » avec une réflexion sur les besoins de Santé publique. Développer les capacités en bio production.
- Développer une politique volontariste en faveur des Biotechs et des Medtechs en fléchant les financements dédiés à l'innovation vers l'innovation en biologie santé, en réformant le forfait innovation et en reconsidérant la gratuité systématique des dispositifs médicaux. **P1**
- Inciter l'industrie pharmaceutique à nouer des partenariats avec les structures académiques favorisant les interactions, les transferts public/privé et la circulation des hommes. **P2**
- Attirer les meilleurs talents permettant de faire émerger et développer les innovations. Modifier le statut des chercheurs pour permettre une meilleure rémunération.

2. Réduire les délais de réponse à une autorisation d'essai

- Améliorer, sans le supprimer, le tirage au sort du CPP chargé de l'évaluation d'un projet en tenant compte des expertises des membres des CPP afin de permettre une évaluation plus adaptée du projet et de réduire le délai de réponse. La non réponse dans les 45 j doit valoir approbation. Utiliser les procédures allégées. Donner aux CPP les moyens matériels de remplir leurs missions **P3**.
- Dynamiser l'ANSM en faisant en sorte qu'elle réduise ses délais et qu'elle atteigne une dimension concurrentielle au niveau européen. **P4**
- « Dédiaboliser » les conflits d'intérêt. Réconcilier les experts avec l'opinion publique.

3. Faciliter l'inclusion des patients dans les délais impartis

- Faciliter sur le plan financier, administratif et règlementaire le développement de réseaux, de registres et de bases de données permettant l'inclusion rapide de patients dans des essais cliniques. **P5**
- Mettre en place dans les CHU des plateformes translationnelles biomédicales. **P6**
- Rendre les DRCI « facilitantes » avec une parfaite complémentarité entre DRCI, CIC et investigateurs.
- Former à la recherche clinique l'ensemble des acteurs. **P7**
- Promouvoir la recherche clinique auprès du grand public et impliquer davantage les associations de patients dans les essais cliniques.

4 Aider et Motiver les investigateurs

- Créer des structures tierces afin de gérer les contreparties financières dans le cadre de la convention unique. **P8**
- Reconnaître et valoriser l'implication des investigateurs dans les essais cliniques par l'attribution de points SIGAPS ou SIGREC. Tenir compte au niveau des CNU de l'implication des investigateurs et du travail d'expertise. **P9**
- Valoriser les services et les structures d'excellence « fournisseurs » d'essais cliniques. **P10**
- Donner une place importante aux CHU et aux Facultés de Médecine dans l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux dans la vie réelle.

