

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

Yvon LEBRANCHU

Professeur émérite d'Immunologie Clinique à l'Université de Tours.

Membre de l'Académie Nationale de Médecine.

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

Les essais cliniques évaluent l'efficacité et la sécurité des thérapeutiques, médicaments, actes ou

dispositifs médicaux chez l'homme. Ils ont un double intérêt :

1. Médical, en assurant un accès précoce aux thérapeutiques innovantes et en en appréciant les bénéfices et les risques pour le patient, contribuant ainsi à leur bon usage.
2. Scientifique, en permettant de développer des concepts et d'identifier 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 en France au niveau des CRO (Clinical Research Organizations). De plus, ils apportent des recettes non négligeables au budget des hôpitaux.

2. Médiatique, en contribuant au rayonnement de la médecine française dans le monde et en assurant le maintien de l'expertise des professionnels de santé. 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.

Ainsi 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 à promotion académique ou industrielle enregistrés dans la base de données clinicaltrial.gov, ces essais étant majoritairement d'origine académique.

Par contre, dans la réalisation des essais à promotion industrielle, la place de la France, qui était la 1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> 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, si la France est actuellement à la 4<sup>ème</sup> place européenne au 1<sup>er</sup> semestre 2019 derrière l'Allemagne, le Royaume Uni et l'Espagne, elle n'occupe que le 5<sup>ème</sup> rang pour les phases précoces derrière le Royaume Uni l'Allemagne, la Belgique et l'Espagne.

Ce recul, souligné dans un certain nombre de rapports (1- 10), a été analysé dans un rapport récent de l'Académie Nationale Médecine (11) et la prise en compte de ce recul a été un des objectifs du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) de juillet 2018 (12).

Afin de rendre la France plus attractive sur le plan international, il convient d'analyser les raisons de ce recul qui s'articulent 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 une perte de compétitivité 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 développer un médicament 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 1995 jusqu'en 2008, a reculé en 2016 à la 4ème place, loin derrière la Suisse, l'Allemagne et l'Italie, talonnée de très près par l'Irlande. (10). Elle est toujours à la même place en 2020.

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 (4ème secteur exportateur français, 10% des exportations françaises générant 4 milliards d'euros d'excédent commercial en 2016) a pris avec retard le virage des biotechnologies ce qui explique sa place réduite dans la production des biomédicaments qui représentent 40% des nouveaux médicaments et comptent pour 20% du marché pharmaceutique global qui s'élève à 1000 milliards de dollars, une part qui pourrait dépasser 50% dans quelques années. Quelques chiffres illustrent ce recul de la production :

- En 2017, seulement 3% des anticorps monoclonaux ou protéines de fusion utilisés en France étaient fabriqués sur le sol français (produits essentiellement par Novartis à Hüneding près de la

Suisse).

- Entre 2012 et 2017, seuls 2 médicaments (hors vaccins et bio-similaires) ayant reçu une autorisation européenne centralisée de mise sur le marché (AMM), ont été produits en France.

- En 2017, l'agence européenne du médicament (EMA) a enregistré 91 nouveaux médicaments ; seuls 6 ont été produits en France (15 en Allemagne, 16 en Royaume Uni, 14 en Irlande, 10 en Espagne). De même, en 2019, sur les 61 produits thérapeutiques ayant obtenu une AMM européenne, seuls 5 sont fabriqués dans l'hexagone.

La France, qui dispose d'une compétence reconnue dans le domaine des biotechnologies, manque de relais industriels. L'outil industriel est resté sur des médicaments matures et chimiques et n'a pas su capter la production de biomédicaments. **Se positionner sur la bioproduction est un relai de croissance crucial pour l'industrie pharmaceutique française.** L'objectif du CSIS signé en Février 2019 prévoit un investissement de 500 millions d'euros sur 5 ans pour valoriser les atouts français dans ce domaine (12).

Le second problème majeur est que les laboratoires français produisent trop peu de médicaments innovants (13). 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.

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 a montré que l'Institut américain de la santé (NIH) a été impliqué dans la quasi-totalité des 210 médicaments ayant obtenu leur AMM aux Etats Unis entre 2010 et 2016 (14). 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 de la recherche fondamentale publique permettent la mise au point de nouveaux médicaments. Ceci paraît un exemple à suivre. **Aussi des synergies**

**doivent être renforcées entre les structures académiques de recherche fondamentale, biotechs 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 aussi 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.

De plus, 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.

Pouvoirs publics et industriels ont compris la nécessité de restaurer la compétitivité de l'industrie pharmaceutique française comme le montrent à la fois les décisions du CSIS, les déclarations récentes du Président de la république sur le rôle stratégique des industries de santé et les 10 propositions du LEEM en octobre 2020. Le premier laboratoire français, Sanofi, s'est d'ailleurs résolument engagé dans la production de biomédicaments ces 2 dernières années.

## **1.2 Difficulté des Biotechs à produire des lots d'essais cliniques et à réaliser des essais cliniques**

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. Start-up pour la plupart, elles n'ont pas les moyens, ni techniques, ni financiers, de produire elles-mêmes leurs médicaments et peinent à trouver les sous-traitants capables de réaliser leurs lots d'essais cliniques.

De plus elles ont des difficultés administratives à réaliser des essais cliniques ce qui 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. Ceci pousse les biotechs françaises à faire les essais cliniques en dehors de la France (actuellement seule une minorité y est réalisée). Mais le problème majeur est financier, l'écosystème français étant 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. Stéphane Bancel, patron de la biotech américaine Moderna ayant mis sur le marché un vaccin contre le Covid à base d'ARN m a reconnu qu'il lui aurait été impossible de réussir une telle entreprise en France, en l'absence de capital de croissance, Moderna ayant levé par 3 fois 500 millions de dollars. Une solution pourrait venir de la création en Europe d'un équivalent de la BarDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) américaine. Bpifrance (Banque Publique d'investissement) pourrait peut-être aussi financer les essais cliniques des Biotechs ? Peut-on imaginer un fléchage de l'épargne vers les applications de l'innovation ?

Le développement des Biotechs françaises dans la compétition mondiale demande une politique

volontariste de la part des pouvoirs publics .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).

### **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. Parallèlement un avis est demandé auprès de la CNIL qui veille à la protection des données personnelles et assure le respect de la vie privée des participants à la recherche et une convention unique est signée entre le promoteur et l'établissement de santé où se déroule la recherche.

**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.**

En 2018, selon l'expérience d'une CRO internationale (IQVIA), la médiane entre la soumission d'une étude et la réunion du CPP était de 40 jours, la médiane entre la soumission et l'approbation de 93.5 jours. 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). **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.** En 2017 l'approbation était obtenue dans un délai médian de 72 jours pour IQVIA, dans un délai moyen de 68.9 jours pour l'AFCRO. Une cellule essais précoces a été mise en place et en 2020 les délais se sont réduits et une réponse dans les 60 jours a été obtenue dans 87% des cas. Le délai moyen de réponse est passé de 58 j en 2018 à 41 j en 2019.

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 devait être mis en place en 2019 mais la date a été depuis régulièrement repoussée. 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

**La réduction des délais est aussi un objectif des CPP.** Pour cela une commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) a été mise en place. Les délais se sont améliorés mais une réponse dans les 60 j n'a été obtenue que dans le tiers des dossiers. Le délai moyen de réponse est passé de 89 j en 2018 à 76 j en 2019. Les promoteurs ont aussi leur part de responsabilité dans ce retard ; en effet, en l'absence de questions, le délai moyen est de 53 jours en 2020 contre 87 jours s'il y eu besoin de poser des questions au promoteur (88% des dossiers), le délai moyen de réponse des promoteurs étant de 34 j. 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, les prérogatives des CPP devraient être 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 CPP.

## **2.2 Mise en place des essais**

Une fois les accords obtenus, les essais doivent être mis en place dans les différents centres investigateurs afin que le recrutement des patients puisse se faire. Ce délai avant le recrutement du premier patient était de 77 j en 2019 et de 72 j en 2020. Aussi le délai moyen entre la première demande administrative et l'inclusion du premier patient est de 204 j en France contre 189 en Espagne et 139 j à l'échelle de l'Europe. **Adapter le cadre réglementaire aux innovations thérapeutiques est donc une priorité pour que la France retrouve sa compétitivité.** Cela paraît possible quand on voit la souplesse dont les institutions ont su faire preuve pour permettre les différents essais contre le Covid 19.

## **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. Un investigateur, souvent un universitaire, n'a souvent que peu de patients incluables dans sa patientèle.

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 Association*) 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.

A 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.

Cette absence de coordination s'est avérée préjudiciable lors de la crise sanitaire de la Covid-19, la dispersion française, a contrario de la coordination britannique ayant été montrée du doigt dans un rapport sénatorial de décembre 2020

### **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 celles mises 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. 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 néanmoins possible l'intervention d'une structure tierce labellisée par chaque CHU ayant la possibilité de gérer ces contreparties mais cette opportunité semble actuellement sous utilisée.

#### **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 promus 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).

## CONCLUSION

Le recul de la place de la France dans les essais cliniques à promotion industrielle n'est pas inéluctable et des pistes de réflexion et des recommandations ont été proposées par l'Académie Nationale de Médecine (11) (à voir en annexe).

Restaurer la compétitivité de la France afin de la rendre plus attractive au niveau international est une nécessité. Les planètes semblent alignées. En effet les pouvoirs publics en sont conscients comme le montrent les décisions récentes du CSIS et les déclarations du Président de la République sur le rôle stratégique des industries de santé. L'industrie pharmaceutique en est aussi consciente et a formulé plusieurs propositions dans un rapport en 2020 (10).

## 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] EC Partners. « Cartographie de la Bio production en France ». Rapport pour le LEEM 17 janvier 2018
- [8] Institut Montaigne. Rapport Innovations en Santé : Soignons nos talents .Mars 2018.
- [9] 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



- [10] LEEM .10iememe enquête sur les essais cliniques : accroître la position de leader de la France. Les 10 propositions du LEEM.14 octobre 2020
- [11] Lebranchu Y. La place de la France dans les essais cliniques à promotion industrielle. Rapport de l'Académie Nationale de Médecine adopté le 12 Juin 2018 .Bull Acad Natle Med 2018 ; 202 :837-857
- [12] CSIS (Conseil Stratégique des Industries de Santé). 8ieme réunion du 11 juillet 2018. Notre ambition pour les industries de santé.
- [13] Chakradha S. Drugs that made headlines in 2017. Nature Med 2017; 23:1392-93.
- [14] 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; 1152329-2334.

## Annexe

### Résumé des Pistes de réflexion et des 10 Propositions faites par l'Académie Nationale de Médecine (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.