

# PLACE DE LA FRANCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES A PROMOTION INDUSTRIELLE 2021

YVON LEBRANCHU

UNIVERSITE DE TOURS

ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE

# INTERET ET IMPACT DES ESSAIS CLINIQUES

## **Double intérêt:**

- assurer un accès précoce aux thérapeutiques innovantes
- développer des concepts et identifier des cibles potentielles futures

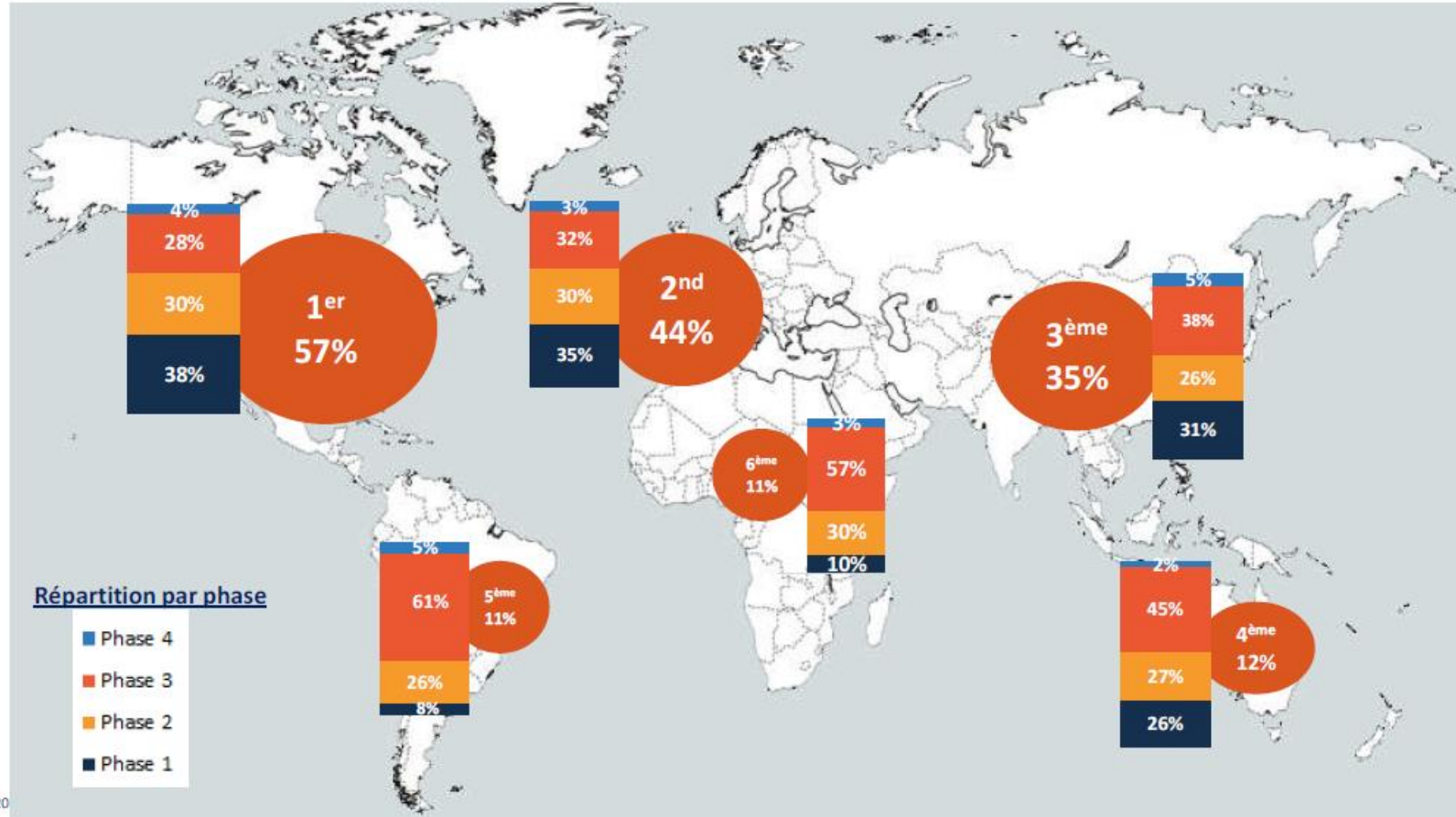
## • **Double impact:**

- économique
- rayonnement de la médecine française et maintien de l'expertise des professionnels de santé

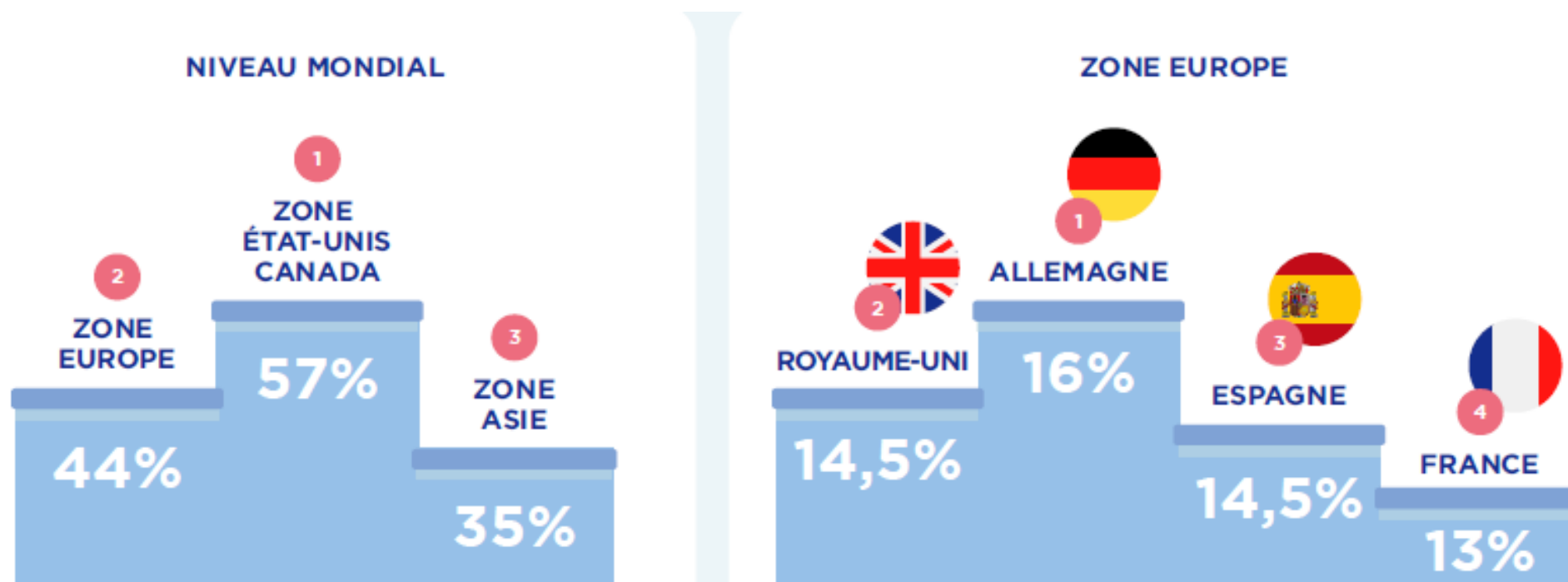
Recherche clinique enjeu stratégique car compétition internationale

# L'Europe au 2<sup>ème</sup> rang des grandes régions

5 819 essais cliniques industriels initiés en 2018-2019



# Recul de la place de la France depuis 10 ans



## 5 819 ESSAIS INDUSTRIELS

ont été initiés dans le monde sur la période 2018-2019, majoritairement dans la zone Etats-Unis/Canada.

Au sein de la zone Europe, la France est à la 4<sup>ème</sup> place avec une participation à **13%** des essais mondiaux.

-15% entre 2016 et 2012

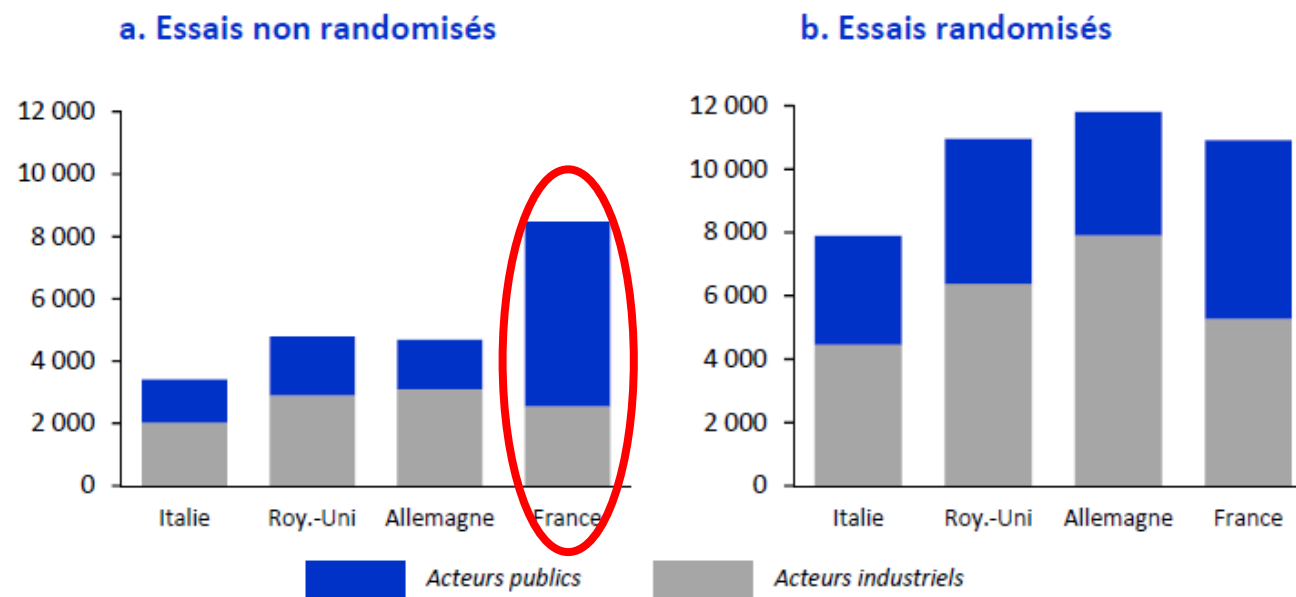
# RECU PREOCCUPANT DANS LES PHASES PRECOCES

N=5 784 (100%)	1 <sup>er</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>	4 <sup>ème</sup>	5 <sup>ème</sup>
<b>Phases 1 et phases 1/2</b> N=2 569 (44 %)	Royaume-Uni (10 %)	Allemand (8 %)	Belgique (6 %)	Espagne (6 %)	<b>France</b> <b>(5 %)</b>
<b>Phases 2 et phases 2/3</b> N=1 517 (26 %)	Espagne (19 %)	Allemagne (17 %)	Royaume-Uni (17 %)	<b>France</b> <b>(15 %)</b>	Italie (13 %)
<b>Phase 3</b> N=1 427 (25 %)	Espagne (27 %)	Allemagne (26 %)	Royaume-Uni (25 %)	<b>France</b> <b>(24 %)</b>	Italie (24 %)
<b>Phase 4</b> N=271 (5 %)	Espagne (10 %)	Allemagne (9 %)	Royaume-Uni (9 %)	<b>France</b> <b>(8 %)</b>	Italie (8 %)

**UNE DES PRIORITES DES CSIS DE 2019 ET 2021  
SOUS L'EGIDE DU PREMIER MINISTRE**

# Champion des essais non randomisés !!

Graphique 8. Répartition des essais cliniques par type  
(comparaison de quatre pays européens, 2020)



Lecture : En 2020, sur un total de 19 287 essais cliniques menés en France, 8 469 étaient non randomisés (dont 5 910 financés par des fonds publics).

Source : [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

# **RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL \* DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE SUR LA PLACE DE LA FRANCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES A PROMOTION INDUSTRIELLE**

Belghiti Jacques, Charpentier Bernard, Degos Laurent, Guillevin Loic, Huriet Claude,  
Huguier Michel, Jarde Olivier, **Lebranchu Yvon coordonnateur**,  
Montastruc Jean-Louis, Milhaud Gerard, Netter Patrick,  
Rouesse Jacques, Tillement Jean Paul

# LES RAISONS DU REcul

- 1 Recul de l'offre thérapeutique française et de l'investissement en Biologie-Santé
- 2 Lourdeurs administratives
- 3 Capacités réduites à inclure des patients dans les délais impartis
- 4 Démotivation des investigateurs



# 1 REcul DE L'OFFRE THERAPEUTIQUE FRANCAISE

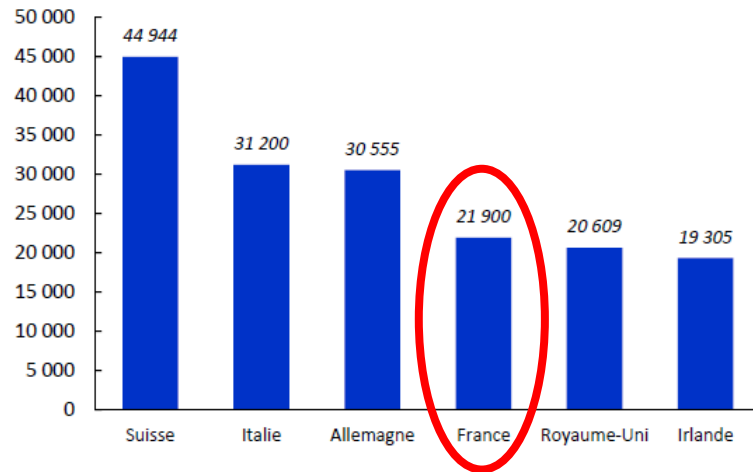
- 1 Recul de l'industrie pharmaceutique française
- 2 Difficultés des Biotechs à produire des lots cliniques et à mener des essais cliniques et à se développer
- 3 Difficulté des Medtechs (Dispositifs médicaux) à créer des leaders mondiaux

# 1 REcul DE L'OFFRE THERAPEUTIQUE FRANCAISE

- 1 Recul de l'industrie pharmaceutique française

- reste exportatrice (100000 emplois, 10% exportations françaises) mais...
- est passée du 1<sup>er</sup> au 4<sup>ème</sup> rang, loin derrière Suisse, Allemagne, Italie

Graphique 9. La production de médicaments par pays européens  
(2017, en millions d'euros)



- recul de production (- 37%) entre 2004 et 2014. Suisse +157%. Belgique +94%. Allemagne + 47%

Peu de bio production

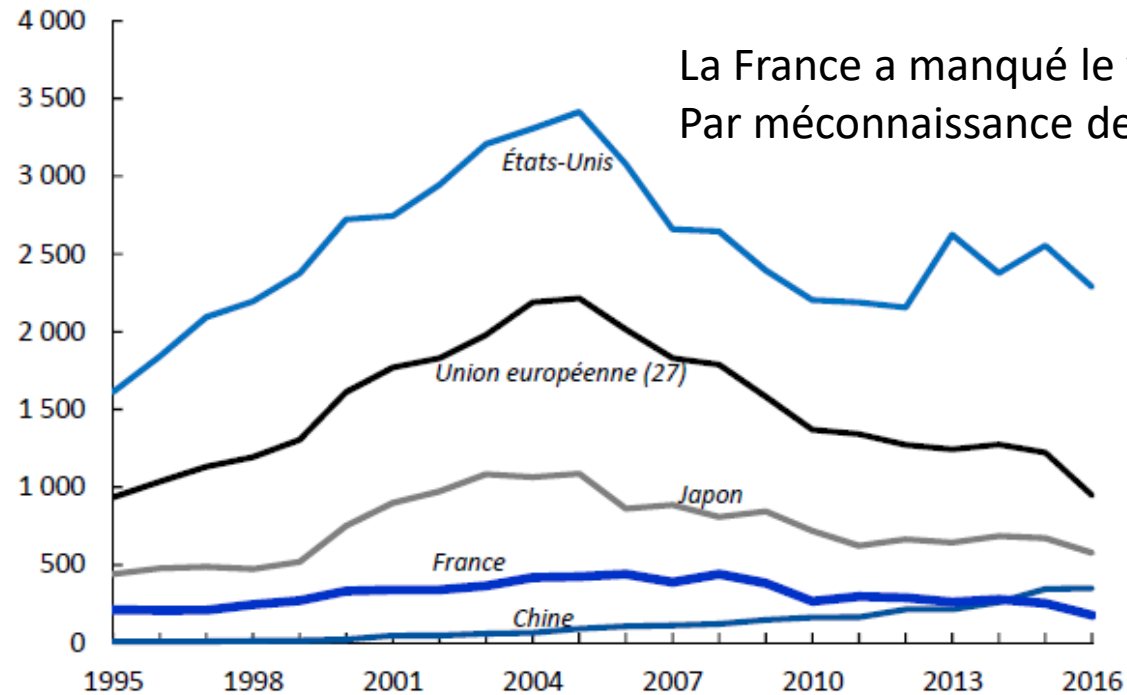
- Or les nouvelles molécules tendent à être étudiées dans les pays sièges des entreprises

# Pourquoi ce recul de l'industrie pharmaceutique française?

- 1 **Pas de médicaments innovants**. Retard dans le nombre des brevets
- 2 Basée sur le Chimie, n'a pas su prendre le virage des biotechnologies .**Retard en Bioproduction ,manque de relais industriels**
- 3 **Absence de collaboration entre université et industrie**. N'a pas compris le changement de paradigme
- 4 Diminution des investissements de l'Industrie
- 5 **Diminution des investissements publics en recherche fondamentale en Biologie Santé**. Axe non stratégique

# 1 . Pas de médicaments innovants Faible nombre de brevets

Graphique 7. Nombre de triadiques de produits pharmaceutiques (1995-2016, en valeur absolue)



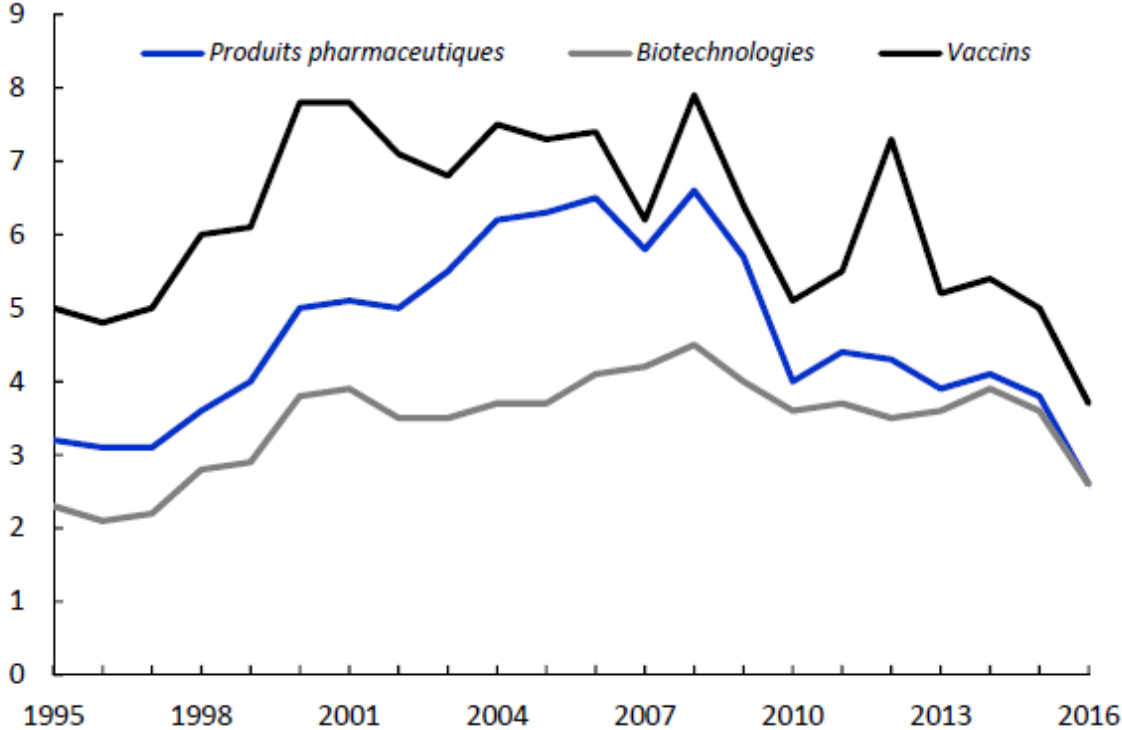
La France a manqué le virage des biotechnologies  
Par méconnaissance de l'ampleur des innovations en santé

En 2017 seuls 6 des 91 médicaments enregistrés par EMA produits en France (5%)

Les essais cliniques sur notre sol sont ceux de médicaments étrangers et limités au strict nécessaire pour obtenir une AMM (autorisation de mise sur le marché)

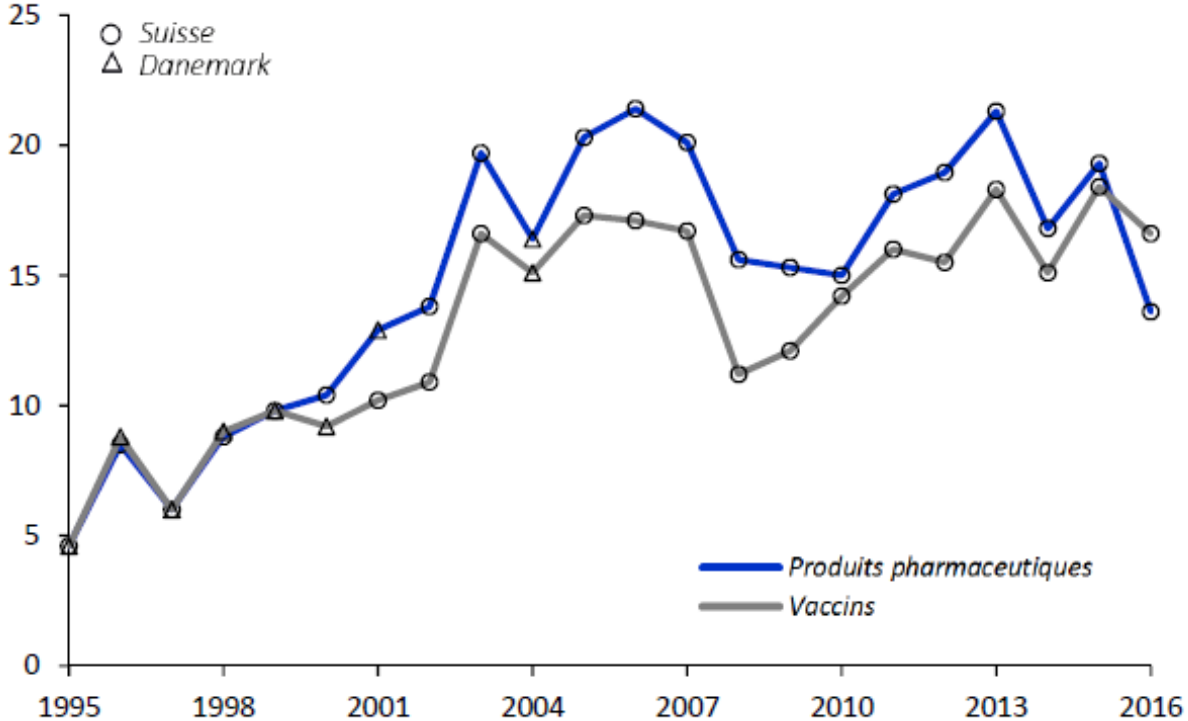
# Le Déficit porte aussi sur les vaccins et les Biomédicaments

Graphique 6. Nombre de brevets triadiques en France (1995-2016, par million d'habitants)



# Le Déficit de Brevets se creuse par rapport aux pays innovants

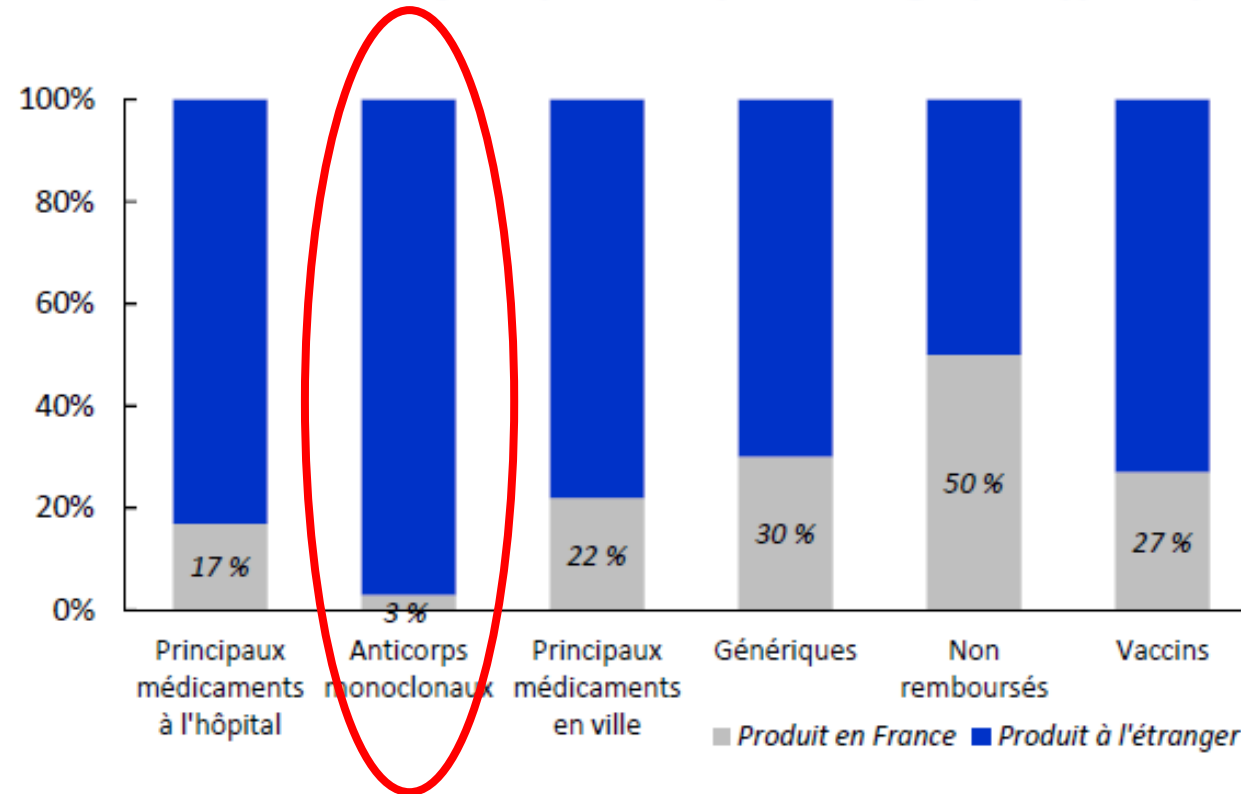
Graphique 5. Distance entre la France et les pays *leaders* de l'innovation (1995-2016, en nombre de brevets triadiques<sup>(\*)</sup> par million d'habitants)



# 2 Déficit en Bioproduction

## 40% des nouveaux médicaments

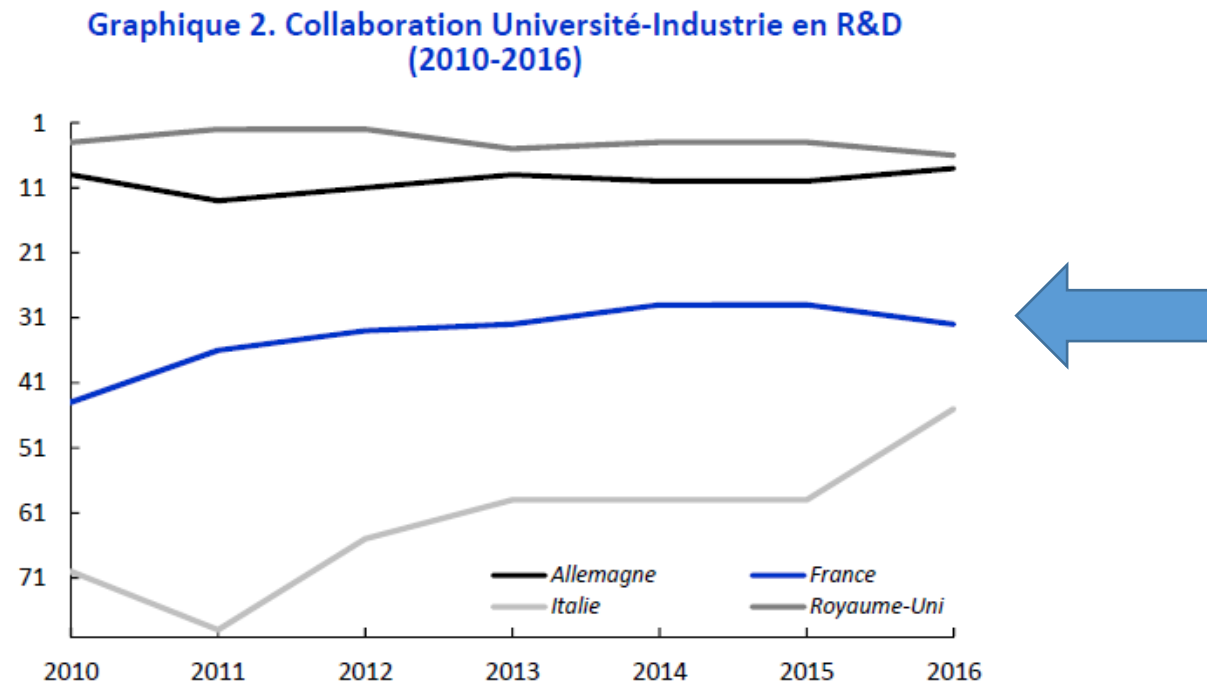
Graphique 10. Part de production étrangère de médicaments dans la consommation française (2014, en pourcentage, par type de produits)



Se positionner sur la Bioproduction est essentiel pour l'Industrie Pharmaceutique Française

# 3 Absence de collaboration entre Université et Industrie

Changement de paradigme: Les médicaments innovants proviennent de la recherche fondamentale publique

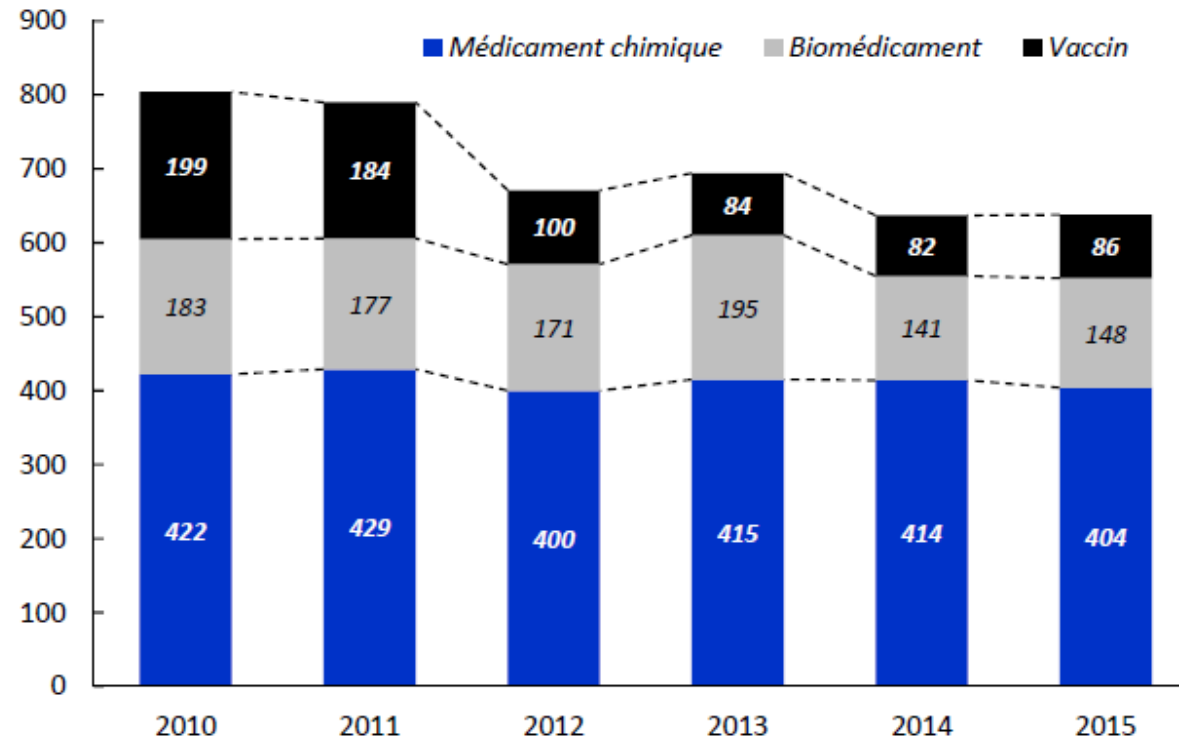


Les synergies doivent être renforcées entre structures académiques, biotechs et industrie pharmaceutique  
**Création de clusters (exemple récent Sanofi, Gustave Roussy, Paris Saclay, Inserm, Polytechnique)**



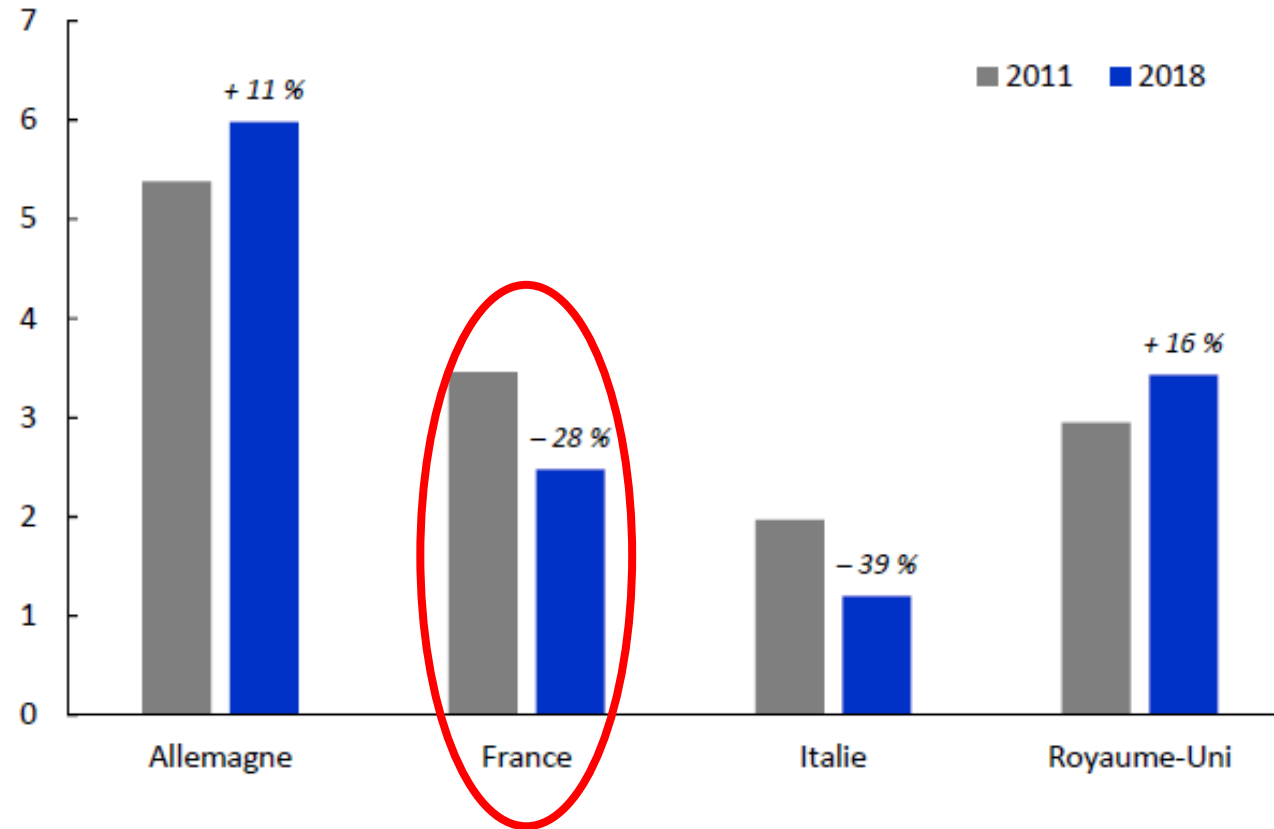
# 4 Diminution des Investissements industriels

Graphique 11. Évolution des investissements des sites de production pharmaceutique (2010-2015, en millions d'euros, par type de produit)



# 5 Diminution des investissements publics en Biologie Santé

Graphique 1. Les crédits publics en R&D pour la santé  
(en 2011 et 2018, en milliards de dollars)



Baisse des budgets alors que d'autres pays en ont fait une priorité nationale

Axe Biologie Santé considéré comme non stratégique

# 1 REcul DE L'OFFRE THERAPEUTIQUE FRANCAISE

- 1 Recul de l'industrie pharmaceutique française
- 2 Difficultés des Biotechs à produire des lots cliniques , à mener des essais cliniques et à se développer
- 3 Difficulté des Medtechs à créer des leaders mondiaux

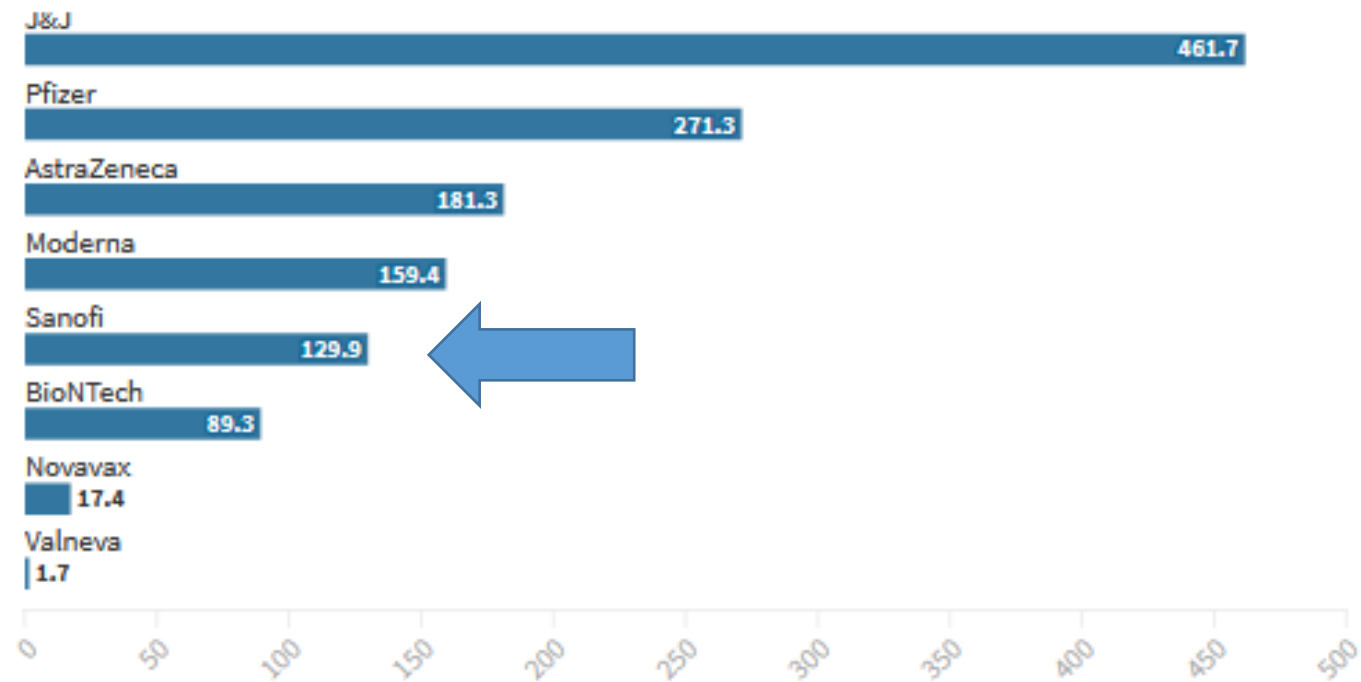
# 1 RECUL DE L'OFFRE THERAPEUTIQUE FRANCAISE

- 2 Difficultés des Biotechs à se développer

Enjeu stratégique: marché estimé en 2030 : 130000 emplois , 40 milliards CA ( rapport BCG)

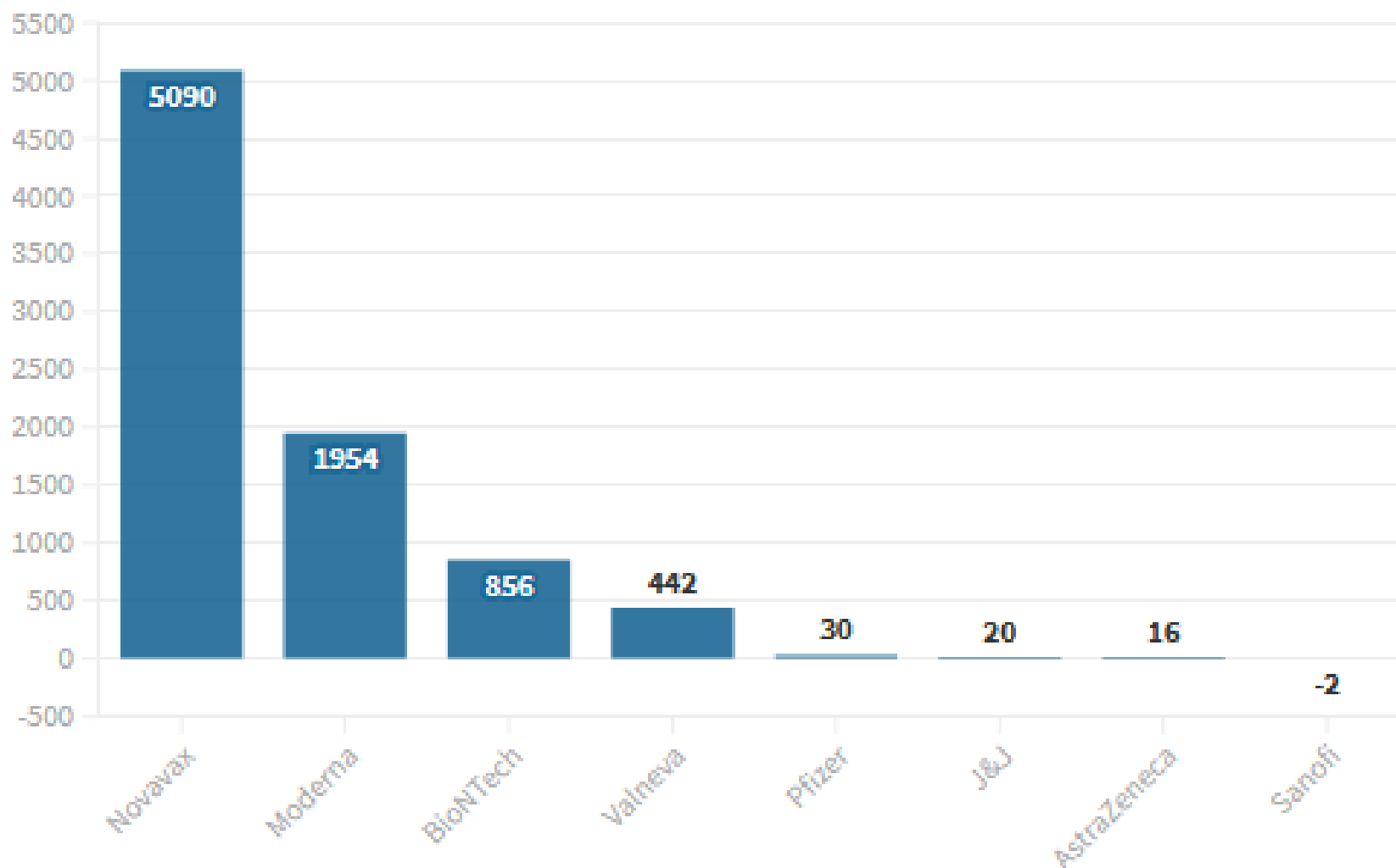
## Capitalisation boursière

En milliards de dollars au 24/08/2021



## Progression en Bourse depuis janvier 2020

Evolution en % des actions de biotechs et laboratoires pharmaceutiques développant un vaccin anti-Covid entre janvier 2020 et le 24 août 2021



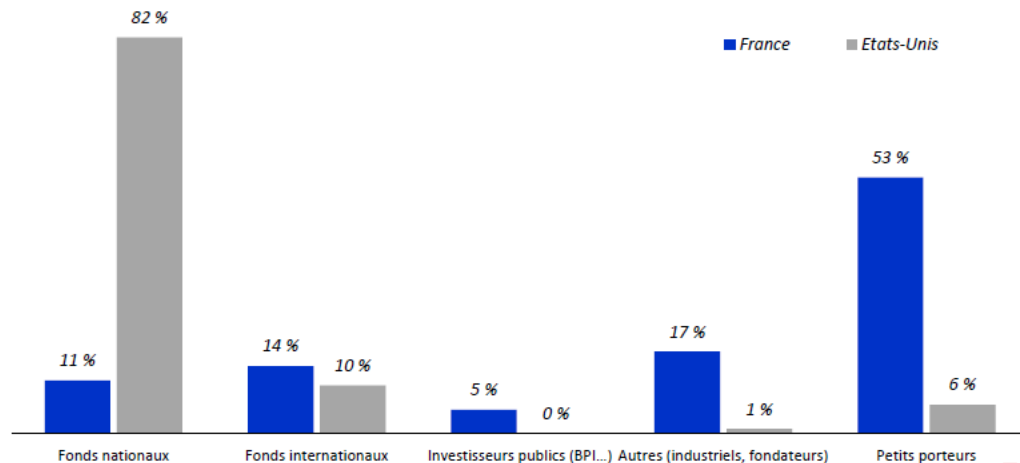
# 1 REcul DE L'OFFRE THERAPEUTIQUE FRANCAISE

- **2 Difficultés des Biotechs à produire des lots cliniques et à mener des essais cliniques**

- Biotechs relativement nombreuses ( 26% des start-up françaises) mais..
- Financements pour créer mais non pour assurer une croissance
- Difficultés techniques et financières à produire lots d'essais cliniques
- Difficultés à réaliser essais cliniques en France .Essais cliniques à l'étranger !!!!
- Difficultés à implanter des sites industriels

**Vallée de la mort par absence de capital ,d'autant que les créateurs sont des chercheurs et non des financiers**

Graphique 4. Structure capitalistique des biotechs et des medtechs  
(comparaison France vs États-Unis, 2016)



Financements par la BPI ou par l'équivalent européen (à créer)  
de la BARDA ( *Biomedical Advanced Research and Development Authority*)

# 1 REcul DE L'OFFRE THERAPEUTIQUE FRANCAISE

- 1 Recul de l'industrie pharmaceutique française
- 2 Difficultés des Biotechs à produire des lots cliniques et à mener des essais cliniques
- 3 Difficulté des Medtechs (Dispositifs médicaux) à créer des leaders mondiaux

# 1 REcul DE L'OFFRE THERAPEUTIQUE FRANCAISE

## 3 Difficulté des Medtechs (Dispositifs médicaux) à créer des leaders mondiaux

- 1350 entreprises, 28 milliards euros. 85000 emplois
- Pas de leader mondial, souvent TPE. Aucune entreprise dans le top 30 mondial
- France importatrice DM . Innovations disponibles 9 fois sur 10 pour patients européens ou américains avant patients français
  
- Difficultés à réaliser essais cliniques en France (idem Biotechs)
- Forfait innovation très peu utilisé



# LES RAISONS DU REcul

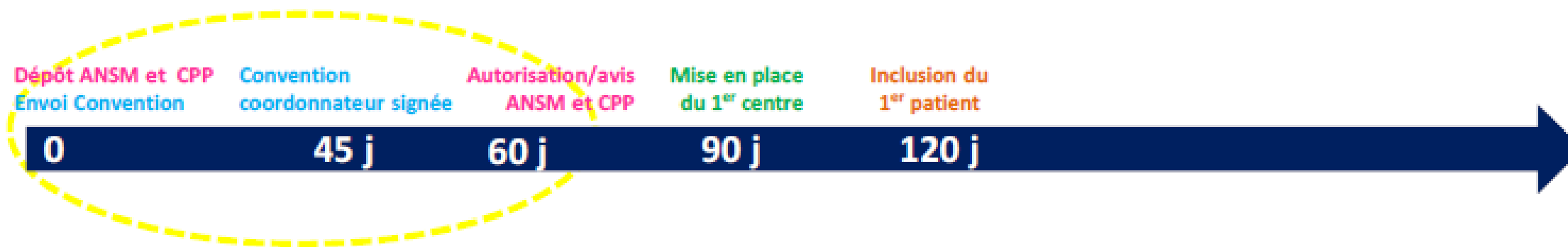
- 1 Recul de l'offre thérapeutique française et de l'investissement en Biologie-Santé
- 2 Lourdeurs administratives
- 3 Capacités réduites à inclure des patients dans les délais impartis
- 4 Démotivation des investigateurs

## 2 LOURDEURS ADMINISTRATIVES RETARDS DES DELAIS DE REPONSE

- Français marqués par les différents « scandales » sanitaires méfiants vis-à-vis de l'Industrie Pharmaceutique
- Essais cliniques encadrés par la loi Huriet (1988) puis par la loi Jardé (2012).
- Empilement administratif
- Recherches interventionnelles de type I nécessitent un **DOUBLE** avis, CPP (comités de protection des personnes et ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments). Guichet unique, CPP tiré au sort parmi les 39 CPP.
- **De plus** avis de la CNIL et signature de la convention entre le promoteur et les établissements de santé où se déroule la recherche.
- **Délai réglementaire européen 60 j, délai théorique car compétition internationale**
- **Objectif du CSIS 45 j en 2019 puis 30 j**

# Délai de 60 jours pratiquement jamais respecté en France

Réduction des délais de l'ANSM mais des délais supra-réglementaires pour les CPP et la convention unique



% d'essais avec :	2018	2019
ANSM $\leq$ 60 jours	54 %	87 % (41 jours)
CPP $\leq$ 60 jours	22 %	<u>33 % (76 jours)</u>
Convention unique $\leq$ 45 jours	22 %	<u>21 % (70 jours)</u>

# Réduction des délais objectif prioritaire des CPP

Mise en place de la CNRIPH (*commission nationale des recherches incluant les personnes humaines*), Mais ....

**89 j en 2018, 79j en 2019**

- Répartition aléatoire des dossiers dans les 39 CPP
- Surcharge de travail des CPP. Procédures allégées peu utilisées
- Absence de moyens .Quasi bénévolat membres des CPP
- CPP posent beaucoup de questions!!!

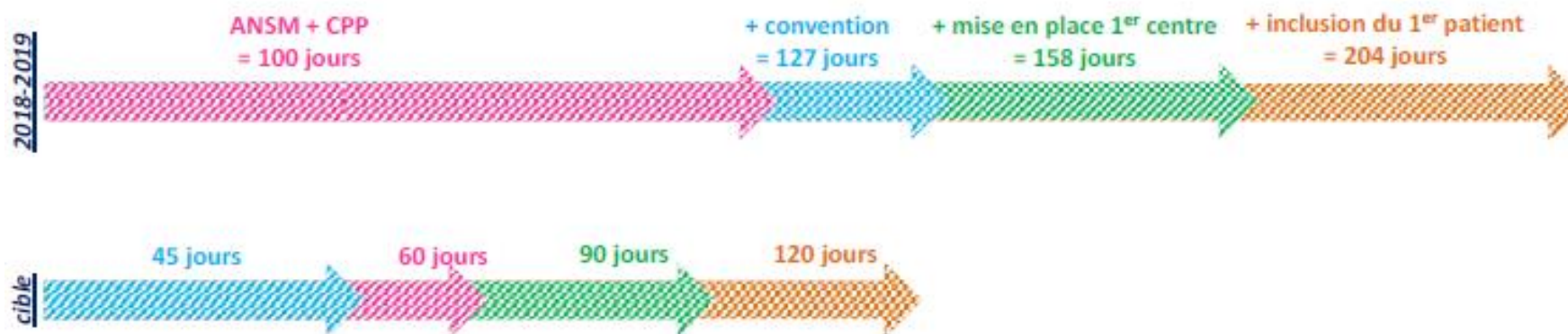
## Réduction des délais pour l'étape d'évaluation par les CPP pour les dossiers avec ou sans question

	ANSM	CPP
Essais ayant eu des questions lors de leur évaluation	218/377 <b>(58%)</b>	324/377 <b>(86%)</b>
Essais ayant utilisé la procédure de recours des CPP (tirage au sort d'un second CPP pour l'évaluation)	-	8/377 <b>(2%)</b>

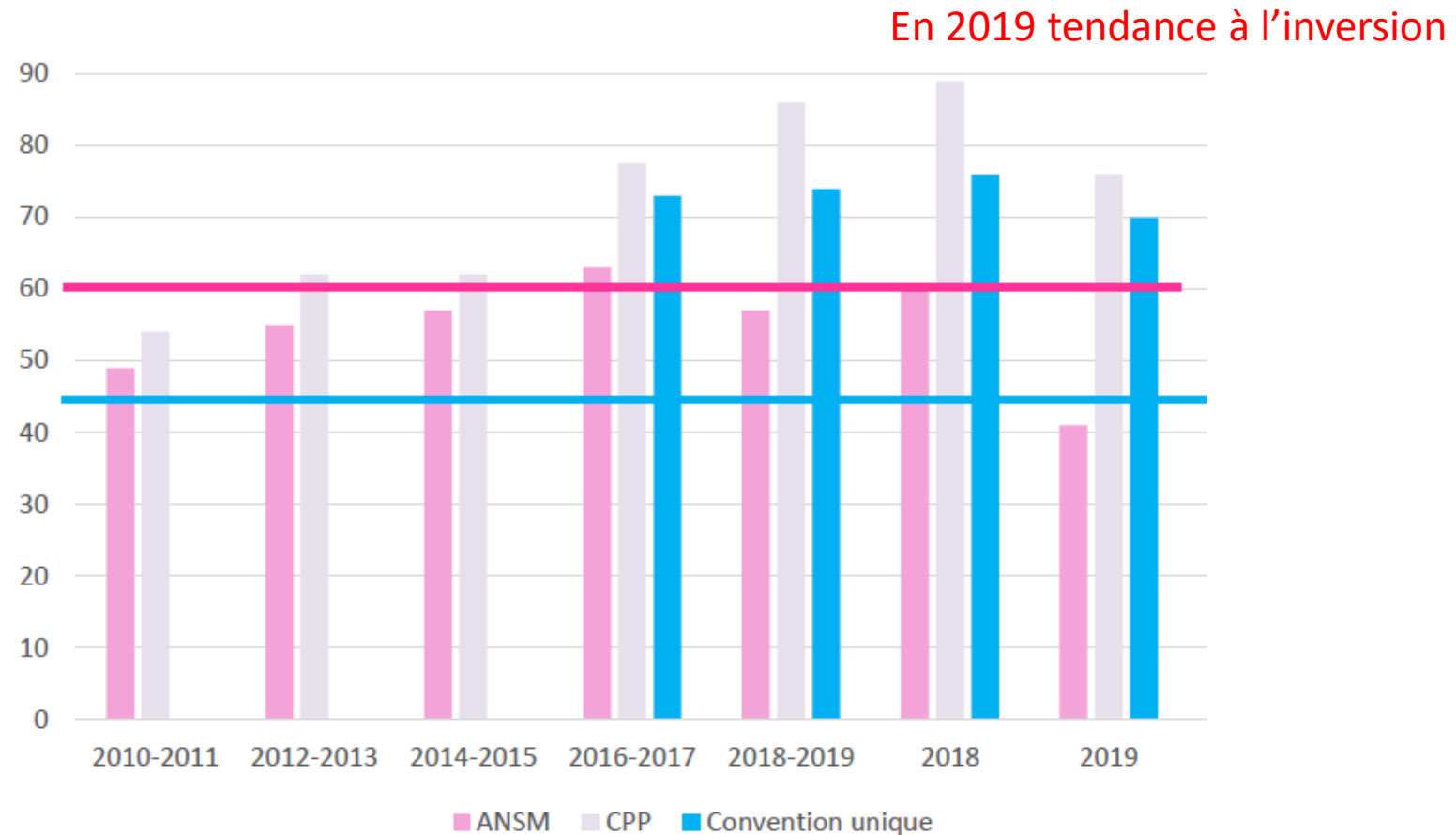
Evaluation CPP (jours)	Essais sans question (14% des essais)	Essais avec question(s) d'un CPP (86% des essais)	Essais avec question(s) de 2 CPP (2% des essais)
<b>2018</b> Q25 / <b>Médiane</b> / Q75	42 essais 34 / <b>75 j</b> / 102	234 essais 61 / <b>85 j</b> / 122	7 essais 164 / <b>216 j</b> / 261
<b>2019</b> Q25 / <b>Médiane</b> / Q75	11 essais 33 / <b>48 j</b> / 79	83 essais 56 / <b>77 j</b> / 113	1 essai -

# Délai entre demande administrative et inclusion du premier patient : 204 jours, supérieur aux autres pays européens

**Démarrage d'un essai clinique en France** : de 204 jours pour inclure un 1<sup>er</sup> patient ... vers une cible à 120 jours



# Adapter cadre réglementaire aux innovations thérapeutiques est une priorité pour que la France retrouve sa compétitivité



# LES RAISONS DU REcul

- 1 Recul de l'offre thérapeutique française et de l'investissement en Biologie-Santé
- 2 Lourdeurs administratives
- 3 Capacités réduites à inclure des patients dans les délais impartis
- 4 Démotivation des investigateurs

### 3 CAPACITES D'INCLUSION INSUFFISANTES POUR RESPECTER LES DELAIS IMPARTIS

#### Mondialisation des essais cliniques

France apparait mal perçue pour vitesse de recrutement et cohérence avec les objectifs de recrutement

33 patients par protocole en France vs 49 en Allemagne  
Trop de centres n'incluent pas de patients

	Centres ouverts	Centres ouverts ayant inclus des patients	Ratio de performance
Phases 1 et phases 1/2 N=12	22	19	0,86
Phases 2 et phases 2/3 N=22	126	100	0,79
Phase 3 N=19	188	179	0,95
<b>Total</b> N=53	<b>336</b>	<b>298</b>	<b>0,89</b>



# 3 CAPACITES D'INCLUSION INSUFFISANTES POUR RESPECTER LES DELAIS IMPARTIS POURQUOI ?

## 1 Absence de coordination et Insuffisance de l'organisation en réseaux

- France compétitive là où existent réseaux: maladies rares, hématologie, oncologie ...
- F-CRIN
- Mobiliser les équipes des centres investigateurs en amont

- 2. Insuffisance de plateformes translationnelles mettant en relation sur un même lieu cliniciens et chercheurs, facteur d'attraction des phases précoces
- 3 « Rigidité » des DRCl des Hôpitaux (Délégations à la recherche clinique) .Nécessité d' être agiles et facilitantes. Anticiper négociations de la convention unique. Nécessaire complémentarité entre DRCl ,CIC et Investigateurs.

# 3 CAPACITES D'INCLUSION INSUFFISANTES POUR RESPECTER LES DELAIS IMPARTIS

## Conséquences

- 1 Inclusions concurrentielles : France délaissée
- 2 Investigateurs français ont moins bonne place sur les publications: Diminution du rayonnement
- 3 Difficultés à faire émerger des « leaders » français

**Etre pro actif pour redevenir compétitif en garantissant  
un volume de recrutement dans les temps impartis**

# LES RAISONS DU REcul

- 1 Recul de l'offre thérapeutique française et de l'investissement en Biologie-Santé
- 2 Lourdeurs administratives
- 3 Capacités réduites à inclure des patients dans les délais impartis
- 4 Démotivation des Investigateurs

# 4 Faible valorisation des Investigateurs

- **1 Disparition depuis 2016 des contreparties financières destinées aux investisseurs.** Contrat unique entre promoteur et DRCl. Structure tierce peu ou pas utilisée.
- **2 Faible reconnaissance des services** « forts producteurs » d'essais cliniques. Les essais cliniques contribuent au financement des hôpitaux selon critères de performance via les MIGAC et les MERRI
- **3 Faible reconnaissance du travail des investigateurs** par les institutions (CNU ,HCERES...). L'incitation à publier à un haut niveau contraste avec la quasi absence de gratification pour participation à un essai clinique

# Les Propositions de l'Académie de Médecine en 2019

- 8 Pistes de réflexion
  - 10 Propositions

# 8 PISTES DE REFLEXION (1)

## **Faciliter le développement d'une offre thérapeutique française**

- 1 Réconcilier les français avec leur industrie du médicament. Associer à cette démarche les associations de patients.
- 2 Promouvoir avec l'industrie du médicament et des dispositifs un plan « Innovations en Santé » avec une réflexion sur les besoins en santé publique. Développer les capacités en bio production.
- 3 Attirer les meilleurs talents permettant de faire émerger et développer les innovations. Modifier le statut des chercheurs pour permettre une meilleure rémunération.

## **Réduire les délais de réponse à une autorisation d'essai**

- 4 « Dédiaboliser » les conflits d'intérêt. Réconcilier les experts avec l'opinion publique.

# 8 PISTES DE REFLEXION (2)

## **Faciliter l'inclusion des patients dans les délais impartis**

- 5 Pouvoir inclure des patients identifiés à partir de registres et de bases de données
- 6 Rendre les DRCI « facilitantes » avec une parfaite complémentarité entre DRCI, CIC et investigateurs .
- 7 Promouvoir la recherche clinique auprès du grand public. Impliquer davantage les associations de patients dans les essais cliniques. Intégrer la dimension recherche clinique au même titre que le soin dans la dimension hospitalière

## **Aider, remotiver et valoriser les investigateurs**

- 8 Donner une place importante aux CHU et aux Facultés de Médecine dans l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux en pratique réelle.

# 10 PROPOSITIONS (1)

## Faciliter le développement d'une offre thérapeutique française

- 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.
- 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.

## Réduire les délais de réponse à une autorisation d'essai

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



# 10 PROPOSITIONS (2)

## **Faciliter l'inclusion des patients dans les délais impartis**

- 5 Faciliter sur le plan financier, administratif et réglementaire le développement de Réseaux permettant l'inclusion rapide de patients dans des essais cliniques.
- 6 Mettre en place dans les CHU des plateformes translationnelles biomédicales.
- 7 Amplifier ,dans le cadre de l'université ,la formation aux bonnes pratiques et à la recherche clinique de l'ensemble des acteurs.

## **Aider, remotiver et valoriser les investigateurs**

- 8 Créer dans chaque CHU une structure tierce afin de gérer les contreparties destinées aux investigateurs dans le cadre de la convention unique.
- 9 Attribuer des points SIGREC aux essais cliniques à promotion industrielle et valoriser les investigateurs producteurs de points SIGAPS ou SIGREC. Tenir compte au niveau des CNU de l'implication des investigateurs et du travail d'expertise.
- 10 Valoriser les services et les structures d'excellence « fournisseurs » d'essais cliniques.

# CONCLUSION

- La Covid 19 a servi de révélateur du recul de la France, tant au niveau de l'offre thérapeutique qu'au niveau de la recherche fondamentale
- Les autorités semblent avoir compris que la Biologie Santé était un axe stratégique: Csis 2021 sous l'autorité du Président de la République
- La France peut reprendre sa place en:
  - soutenant massivement la recherche susceptible d'aboutir à des technologies innovantes
  - développant les sites de Bioproduction
  - créant des « bioclusters » « Agence de l'innovation santé »
  - revoyant les processus administratifs, mettant en place des procédures accélérées
  - coordonnant et en favorisant la création de réseaux
  - anticipant l'inclusion de patients
  - valorisant les investigateurs