

Atelier presse :

«Essais Cliniques »

Résultats de l'enquête 2012 :
Attractivité de la France pour les essais cliniques

Mardi 4 décembre 2012

Intervenants :

- **Philippe Lamoureux**, Directeur Général du Leem
- **Soizic Courcier**, Présidente du groupe Attractivité du Leem.
- **Pr. Hervé Décousus**, Professeur de thérapeutique, Chef du service de médecine et de thérapeutique. CHU Saint-Etienne, Coordinateur CIC Saint-Etienne
- **Catherine Vergely**, Présidente de l'UNAPECLE (Union nationale des parents d'enfants atteints de cancer ou de leucémie) et Directrice d' ISIS (Association des parents et des enfants traités à l'institut Gustave Roussy)



Contacts Presse Leem

Stéphanie Bou - 01 45 03 88 38 / 06 60 46 23 08 – sbou@leem.org

Virginie Pautre - 01 45 03 88 87 – vpautre@leem.org

Jean-Clément Vergeau - 01 45 03 86 82 – jcvergeau@leem.org

**Compétitivité de la recherche clinique : la position française reste fragile.
Le Leem appelle à la mobilisation de tous les acteurs pour renforcer
l'attractivité de la France.**

La sixième édition (2012) de l'enquête du Leem sur « la Place de la France dans la recherche clinique internationale » montre les difficultés de la France à maintenir sa position dans la compétition internationale dans le domaine des essais de médicaments : si la compétitivité française demeure tirée par deux aires thérapeutiques « phares », cancer et maladies rares, elle cède en revanche du terrain dans deux autres domaines clés : le cardiovasculaire et le diabète.

Le nombre global d'essais cliniques réalisés en France, leur organisation, leur répartition par domaines et par phases sont autant d'indicateurs de la vitalité et de la compétitivité de la recherche clinique française et de sa position au sein de la recherche clinique internationale. Ce sont ces indicateurs qui sont suivis par les Entreprises du Médicament (Leem) dans une enquête d'une ampleur unique effectuée tous les deux ans depuis 2002 auprès des industriels internationaux du médicament.

La dernière édition de cette enquête (2012) a porté sur près de **420 études internationales** (avec participation française) de phases 2 et 3 (contre 328 en 2010), incluant 247 000 patients. Il en ressort qu'au sein de la compétition internationale, la France parvient à maintenir globalement sa position avec :

- 6,5% des patients recrutés (7,6% en 2010)
- 33% des études de phases 2-3 proposées et réalisées en France, un retour au niveau de 2008 après les 28% de 2010
- 3,9 patients recrutés par centre actif en cancérologie, conforme aux moyennes mondiale et européenne
- 4,2 patients recrutés par centre actif dans le domaine des maladies rares, chiffre supérieur aux moyennes Monde et Europe, respectivement de 3,7 et 3,9.

Ces deux derniers indicateurs confirment l'attractivité de la recherche clinique française dans les aires thérapeutiques cancer et maladies rares. La mobilisation conjuguée des industriels, au travers des différents CSIS¹ et du CeNGEPS², et des pouvoirs publics via les Plans Cancer et Maladies Rares, a permis à la France de maintenir une recherche clinique compétitive et de compenser en 2012, la perte d'attractivité des aires diabète et cardiovasculaire.

¹ CSIS : Conseil stratégique des Industries de santé

² CeNGEPS : Centre de gestion des essais des produits de santé

La situation de la recherche clinique française reste cependant tendue, prise en étau entre une perception mitigée de sa qualité et de ses procédures administratives et la montée de la concurrence nord-américaine et asiatique. Les Etats-Unis et le Canada participent dorénavant à près de 4 études sur 5 impliquant la France.

Ce décrochage compétitif concerne l'Europe dans son ensemble à l'exception notable de l'Allemagne. Si la France veut demeurer, ainsi que le souhaite son Premier ministre Jean-Marc Ayrault, « *une force d'entraînement et une référence en matière de recherche médicale dans le monde*³ », elle doit améliorer la productivité de sa recherche clinique, capitaliser sur son expertise et l'étendre à d'autres champs thérapeutiques.

C'est pourquoi les Entreprises du Médicament appellent à une mobilisation de tous les acteurs de la recherche clinique : autorités françaises et européennes, hôpitaux, investigateurs, patients... et à l'organisation d'un forum les réunissant, afin de définir un plan d'action concret pour promouvoir la compétitivité de la recherche clinique en France.

Il en va du traitement des malades, mais aussi de l'avenir de la France et de sa place dans l'économie des sciences du vivant.

L'enquête 2012 « Place de la France dans la recherche clinique internationale »
est disponible et téléchargeable sur
www.leem.org

Contacts presse :

Stéphanie Bou - tél : 01 45 03 88 38 – Mob : 06 60 46 23 08 - : sbou@leem.org

Virginie Pautre – tél : 01 45 03 88 87 – vpautre@leem.org

Jean-Clément Vergeau – tél. : 01 45 03 86 82 – jcvergeau@leem.org

³ Extrait du discours prononcé par le Premier ministre Jean-Marc Ayrault le 13 novembre 2012 lors de la tenue des 4èmes Rencontres Internationales de Recherche (RIR)

La France maintient difficilement sa position Les industriels appellent à une mobilisation de tous !

Le terme de recherche clinique recouvre l'ensemble des recherches, à visée médicale, menées sur l'être humain, malade ou non. Etroitement complémentaire de la recherche fondamentale, la recherche clinique va de la recherche dite translationnelle, pont entre savoirs fondamental et clinique, jusqu'aux études épidémiologiques, en passant par les essais cliniques indispensables pour évaluer l'efficacité et la sécurité des nouveaux médicaments.

Par sa position déterminante dans la concrétisation de projets de recherche, la recherche clinique est un facteur clé de la compétitivité de la recherche biomédicale. Elle a de plus une valeur formatrice et structurante : en effet, elle est à la fois un mode privilégié d'accès à l'innovation thérapeutique pour le patient et une source de formation continue pour les personnels médicaux et soignants. Elle participe ainsi à l'amélioration de la qualité des soins et contribue à la réputation de la médecine française. Elle a aussi une **valeur économique**, en tant que secteur d'activité et source de connaissances à valoriser.

La sixième enquête 2012 « Attractivité de la France pour les essais cliniques » des Entreprises du Médicament (Leem) est une mesure de la compétitivité française en recherche clinique et de la capacité de la France à attirer les essais cliniques internationaux, à promotion industrielle.

- o Comme pour les précédentes enquêtes réalisées tous les deux ans depuis 2002, elle donne une mesure tant quantitative que qualitative de la position française, établie en 2012, grâce aux réponses de 30 entreprises pharmaceutiques représentant 68% des parts du marché français du médicament.
- o Cette enquête, **unique en son genre par son ampleur**, a porté en 2012 sur près de 420 études internationales avec participation française (328 études en 2010), de phases II et III, impliquant 79 pays, 33 000 centres et incluant 247 000 patients (250 000 en 2010).
- o Elle donne une cartographie mondiale¹ de la recherche clinique industrielle construite dans le cadre de l'échantillon consulté.

Les résultats de l'étude montrent les difficultés de la France à maintenir son attractivité dans la compétition internationale.

¹ Voir slide 66 de l'enquête complète « Place de la France dans la recherche clinique internationale » disponible en téléchargement sur www.leem.org

La France maintient sa position

Dans le paysage international, pour l'échantillon d'études retenu, la France maintient sa position avec **246 patients recrutés pour 1 million d'habitants**, chiffre en baisse par rapport à 2010 (**291**), ce qui la situe au-dessus de la moyenne européenne de **177, mais derrière l'Allemagne (270)** qu'elle dépassait en 2010. Elle parvient à améliorer quelque peu sa position :

sur le nombre d'études, avec :

- un retour aux chiffres de l'enquête 2008 sur la part d'études de Phase II-III proposée aux filiales françaises et réalisée en France : **33% en 2012, contre 28% en 2010 et 33% en 2008.**
- une proportion plus importante d'études de phase II (précoces) réalisées plutôt en France que chez ses concurrents européens : **33% des études réalisées en France**, contre 27% des études en Allemagne, 24% des études au Royaume-Uni et 22% des études en Scandinavie.
- une augmentation du pourcentage des études de phase III réalisées en France : **66% en 2012** contre 57% en 2010.
- une augmentation du nombre d'études en pédiatrie et en gériatrie par rapport à l'enquête 2010 : en pédiatrie, 33 études en 2012 contre 15 en 2010, en gériatrie, 33 études en 2012 contre 4 en 2010.

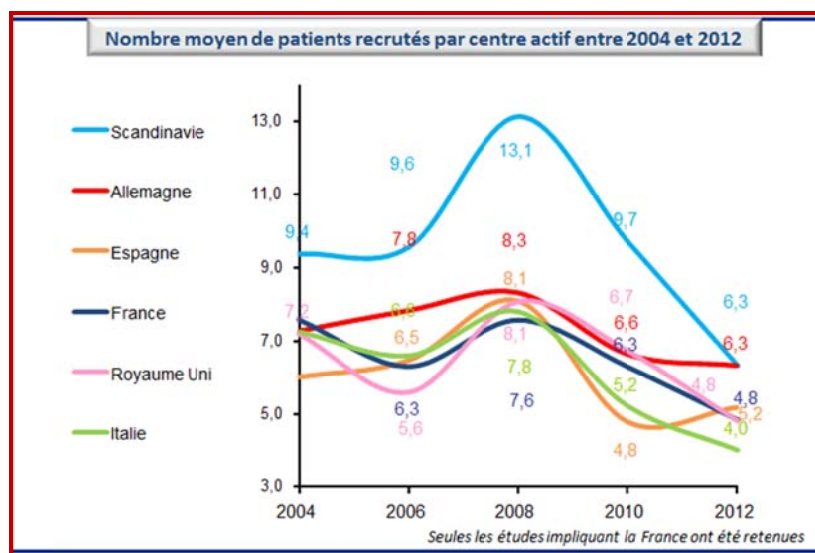
sur le recrutement des patients, avec :

- une amélioration des délais d'autorisation de l'ANSM (Agence nationale de Sécurité du Médicament), qui autorise l'essai en **49 jours** au lieu de 56 jours en 2010 ;
- une amélioration du classement français en termes de vitesse de recrutement : la France passe de la **9ème à la 4ème place** avec 1,4 patient recruté par centre et par mois en 2012 (1,9 en 2010) devant ses principaux concurrents ;
- un maintien du délai de mise en œuvre du protocole de recherche, soit du nombre de jours s'écoulant entre la soumission du dossier au CPP et la signature du premier contrat hospitalier permettant le démarrage de l'étude : 111 jours en 2012 contre 112 en 2010 ;
- un nombre moyen de patients recrutés par centre actif en cancérologie égal aux moyennes mondiale et européenne : **3,9 patients par centre actif ;**
- un nombre moyen de patients recrutés par centre actif dans le domaine des maladies rares de 4,2 supérieur aux moyennes Monde et Europe, respectivement de 3,7 et 3,9.

Position ... qui reste cependant fragile

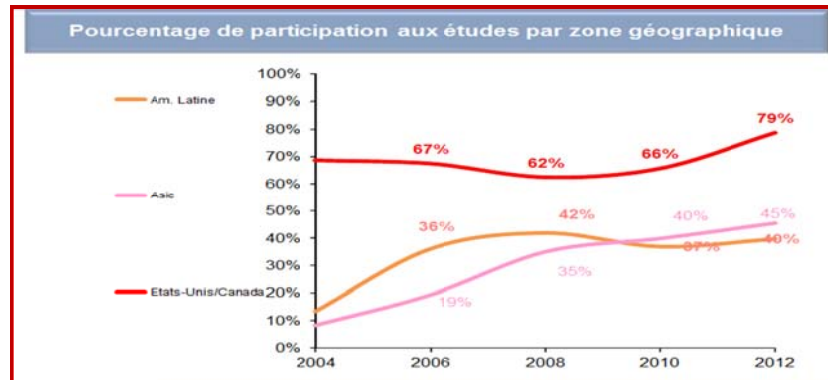
En matière de recrutement, les conclusions de l'enquête sont sans appel : **la France représente 6,5% des patients recrutés, derrière les Etats-Unis, les pays de l'Est, l'Asie, l'Amérique latine mais aussi l'Allemagne**. Elle représentait en 2010, 7,6% des patients recrutés comme en 2008.

- o Rapporté à l'importance de sa population, la France rétrograde dans le classement mondial, passant de la 2^{ème} place derrière la Scandinavie à la 4^{ème} place derrière la Scandinavie, le Canada, et l'Allemagne. Si elle recrute en 2012, 246 patients pour 1 million d'habitants, elle en recrutait 291 en 2010.
- o Cette érosion de la position française était déjà amorcée en 2010 : elle est confirmée en 2012, comme se confirme le déclin de l'Europe en nombre moyen de patients recrutés par centre actif, ainsi que le montre le graphique ci-dessous



Résultats de l'enquête 2012 - Attractivité de la France pour les essais cliniques

- o C'est l'Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada) qui semble tirer les bénéfices du recul européen puisqu'elle participe désormais à près de 4 études sur 5, ainsi que le montre le graphique ci-dessous (base 100 pour l'Europe).



Au niveau mondial, les « gagnants » de l'enquête 2012, sont les Etats-Unis et l'Asie qui voient leur poids, mesuré en nombre de patients recrutés, augmenter : + 3,8% pour les Etats-Unis entre 2010 et 2012, + 2,5% pour l'Asie dans le même laps de temps.

Au niveau européen, seule, l'Allemagne reste stable : 9% des patients recrutés en 2012 contre 8,9 % en 2010. La France enregistre une diminution de 1% des patients recrutés. Les pays de l'Est, quant à eux, perdent du terrain avec 15% de patients recrutés en 2012 contre 21,6% en 2010, soit un écart de 6,1%.

En matière d'aire thérapeutique, la France est particulièrement performante pour ce qui concerne les maladies rares, à égalité avec le Royaume-Uni et largement devant ses concurrents européens et américains : elle recrute **4,2 patients en moyenne par centre actif** contre 3,1 pour l'Allemagne et 2,3 pour la Scandinavie.

- o Elle garde son leadership en oncologie avec **3,9 patients recrutés par centre actif**, à égalité avec la moyenne européenne et devant la Scandinavie, l'Allemagne et le Royaume-Uni.
- o Le champ de l'inféctiologie/virologie/vaccins est dans une situation mitigée : il recrute **8 patients par centre actif**, un chiffre légèrement supérieur à la moyenne européenne de 7,5 mais largement inférieur à la moyenne mondiale de 10,0 et aux chiffres allemands et scandinaves respectivement de 10,7 et 13,4.

En revanche, **certaines aires thérapeutiques apparaissent comme quasiment « abandonnées »**.

- o Le champ du cardiovasculaire/métabolisme ne recrute que **4,5 patients en moyenne par centre actif** contre 11,4 en Scandinavie, 8,7 au Royaume-Uni, 7,2 en Allemagne ;
- o La situation du domaine du diabète est encore plus mauvaise : la France se situe en dernière position **avec 4 patients recrutés par centre actif**, loin derrière l'Allemagne (7,6 patients), l'Espagne (6,9) et l'Europe de l'Est dans son ensemble (7,7).

Au total, la France reste performante dans deux aires thérapeutiques : cancérologie et maladies rares, et dans une moindre mesure dans le domaine de l'infectiologie. Comparativement, les champs du cardiovasculaire, du diabète font figure de « parents pauvres ».

En matière de productivité, perçue en fonction de quatre critères, attractivité du coût du développement clinique, qualité des investigateurs, vitesse de recrutement et cohérence avec les objectifs de recrutement, la position de la France **reste inférieure à celle d'autres pays**, comme l'Allemagne. Elle décroche en termes de perception de sa simplicité administrative et de la qualité de ses investigateurs.

Concrètement, des chiffres viennent étayer cette perception :

- o L'enquête 2012 montre en effet une augmentation des délais d'approbation des CPP², le délai médian ayant augmenté **de 6%**, surtout dans les phases I ;
- o Le nombre moyen de patients par étude (phases II et III) a diminué passant de 58 en 2010 à 38 en 2012 ;
- o Des différences conséquentes apparaissent en fonction des aires thérapeutiques considérées, selon trois critères, vitesse de recrutement et nombre moyen de patients par étude et par centre :
 - o Entre 2010 et 2012, la France a amélioré sa vitesse de recrutement dans le domaine de l'infectiologie/vaccins : elle passe de la 8^{ème} à la 2^{ème} place du classement ;
 - o En revanche, elle dégringole en fin du classement sur les trois critères dans les domaines du cardiovasculaire/métabolisme et du diabète ;
 - o En cancérologie, la France garde un classement élevé pour le nombre moyen de patients par étude et par centre mais en baisse pour la vitesse de recrutement.

² CPP : Comité de protection des personnes

La France reste très performante dans les aires thérapeutiques cancer et maladies rares. La mobilisation conjuguée des industriels, au travers des différents CSIS et du CeNGEPS, et des pouvoirs publics via les Plans Cancer et Maladies rares a permis à la France de maintenir une recherche clinique compétitive et de compenser la perte d'attractivité des aires diabète et cardiovasculaire.

Les industriels appellent donc à une mobilisation de tous !

A commencer par :

- **la Commission européenne** et les différents Etats la composant pour
 - adopter un Règlement européen sur les essais cliniques simplifiant réellement les procédures et diminuant les délais,
 - faire émerger un environnement favorable à la recherche clinique, notamment en menant une réflexion sur une formation labellisée des investigateurs au niveau européen,
- **les hôpitaux français**, pour qu'ils simplifient les négociations de contrats et mettent en place des organisations de recherche clinique efficaces ;
- **les autorités réglementaires (ANSM et CPP)**, pour qu'elles veillent à conserver des délais compétitifs. L'application de la loi Jardé notamment, avec le tirage au sort des CPP et l'augmentation de leur champ d'activité risque d'avoir un impact négatif sur les délais d'évaluation des protocoles d'essais cliniques de nouveaux médicaments, **les investigateurs**, pour qu'ils améliorent la réalisation des études de faisabilité et leur formation à la recherche clinique ;
- **les patients**, pour favoriser leur accès aux études cliniques dans le prolongement des actions du CeNGEPS et de l'ouverture de son site grand public www.notre-recherche-clinique.fr

Un forum prévu courant 2013 sur la recherche clinique industrielle devrait permettre de réunir toutes les parties prenantes afin de définir un plan d'action concret pour promouvoir la compétitivité de la recherche clinique en France.



ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LA RECHERCHE CLINIQUE INTERNATIONALE

Synthèse des 6 enquêtes menées par le Leem depuis 2002 et
résultats de l'Enquête 2012

Atelier presse du 4 décembre 2012

Soizic Courcier

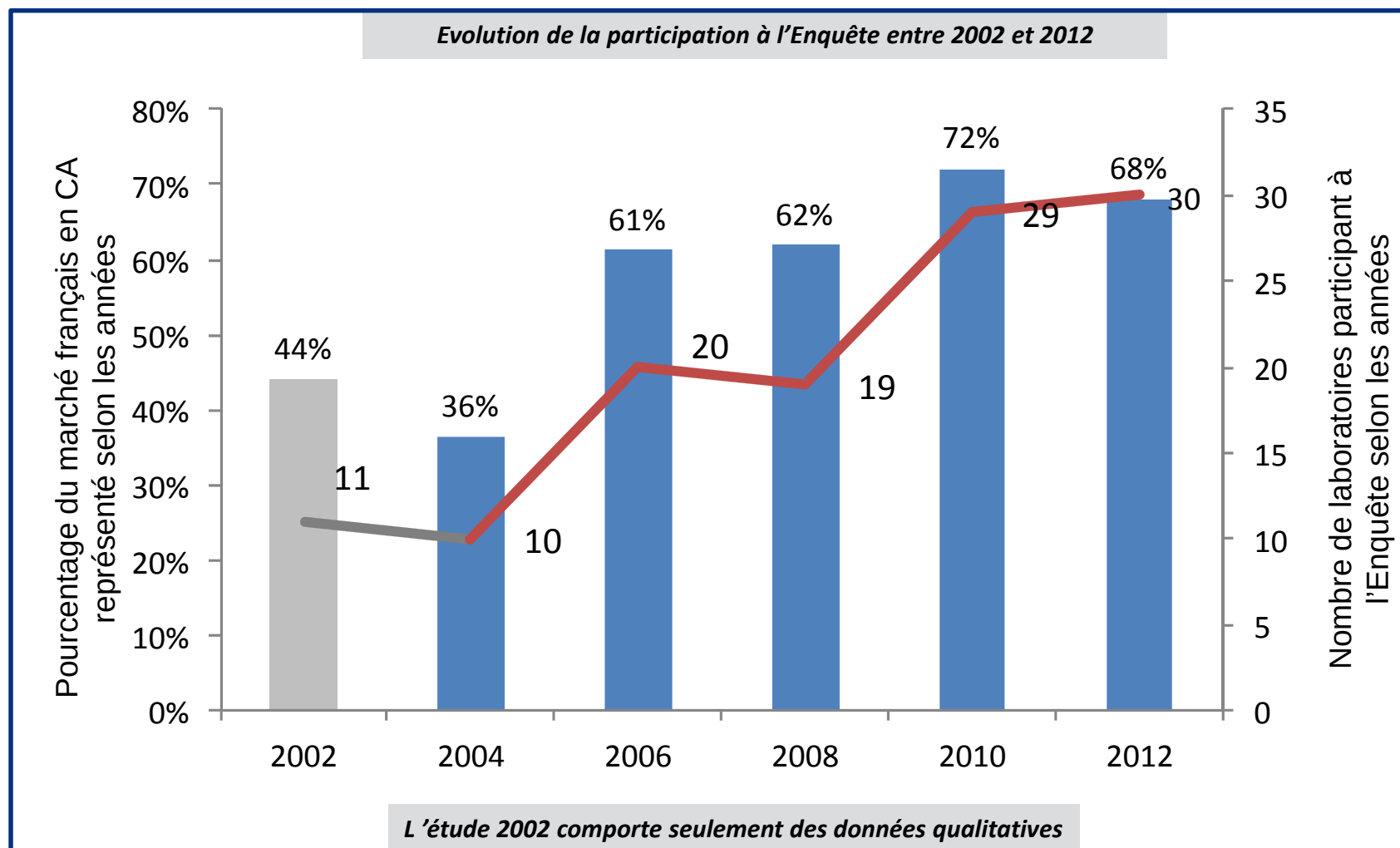
Présidente du groupe de travail du Leem « Attractivité de la France
pour la recherche clinique industrielle »

La recherche clinique industrielle, enjeu majeur d'attractivité, fait l'objet d'une compétition mondiale de plus en plus importante

- Le Leem brosse un état des lieux (quantitatif et qualitatif) de la place de la France dans la recherche clinique internationale (à promotion industrielle) tous les 2 ans
- 6 enquêtes ont été réalisées depuis 2002 ce qui a permis le recueil de données d'une ampleur exceptionnelle et unique en Europe
 - Études internationales de développement (Phases II et III) avec une participation de la France

Près de 1 500 études, plus de 1 000 000 patients

La représentativité du marché français s'est régulièrement améliorée depuis 2002 pour atteindre 30 laboratoires en 2012



Enquête 2012

30 entreprises du médicament participent à l'Enquête 2012

- | | | |
|-------------------|-------------------------|------------------|
| • Abbott | • <u>Daiichi-Sankyo</u> | • MSD |
| • <u>Actelion</u> | • <u>Gilead</u> | • Novartis |
| • Amgen | • GlaxoSmithKline | • NovoNordisk |
| • Astellas | • Ipsen | • Pfizer |
| • AstraZeneca | • Janssen | • Pierre Fabre |
| • Bayer | • <u>Léo Pharma</u> | • Roche |
| • <u>Biogen</u> | • LFB | • Sanofi |
| • BMS | • Lilly | • Sanofi Pasteur |
| • Boehringer | • Lundbeck | • SPMSD |
| • Ingelheim | • Merck Serono | • Takeda |
| • <u>Celgene</u> | | |

Nouveaux participants : Entreprises n'ayant pas participé à l'Enquête précédente

Pour la France

- 559 études (vs 415 en 2010)
dont 110 études de phases I et I/II
- 22 114 patients (vs 22 095 en 2010)
- 3 152 centres (vs 2 433 en 2010)

Pour la comparaison internationale

- 420 études (vs 328 en 2010)
- 246 895 patients (vs 249 704 en 2010)
- 32 965 centres (vs 24 337 en 2010)

Note : Perte de 3 laboratoires : Cephalon, Cytheris, Servier
et fusion entre Pfizer-Wyeth / MSD-Schering Plough / Takeda-Nycomed



Augmentation du nombre d'études en pédiatrie et gériatrie par rapport à l'Enquête 2010

■ Pédiatrie

- 33 études versus 15 études en 2010 (5,9 % des études versus 3,6 %)

■ Gériatrie

- 33 études versus 4 études en 2010 (5,9 % versus 1 %)

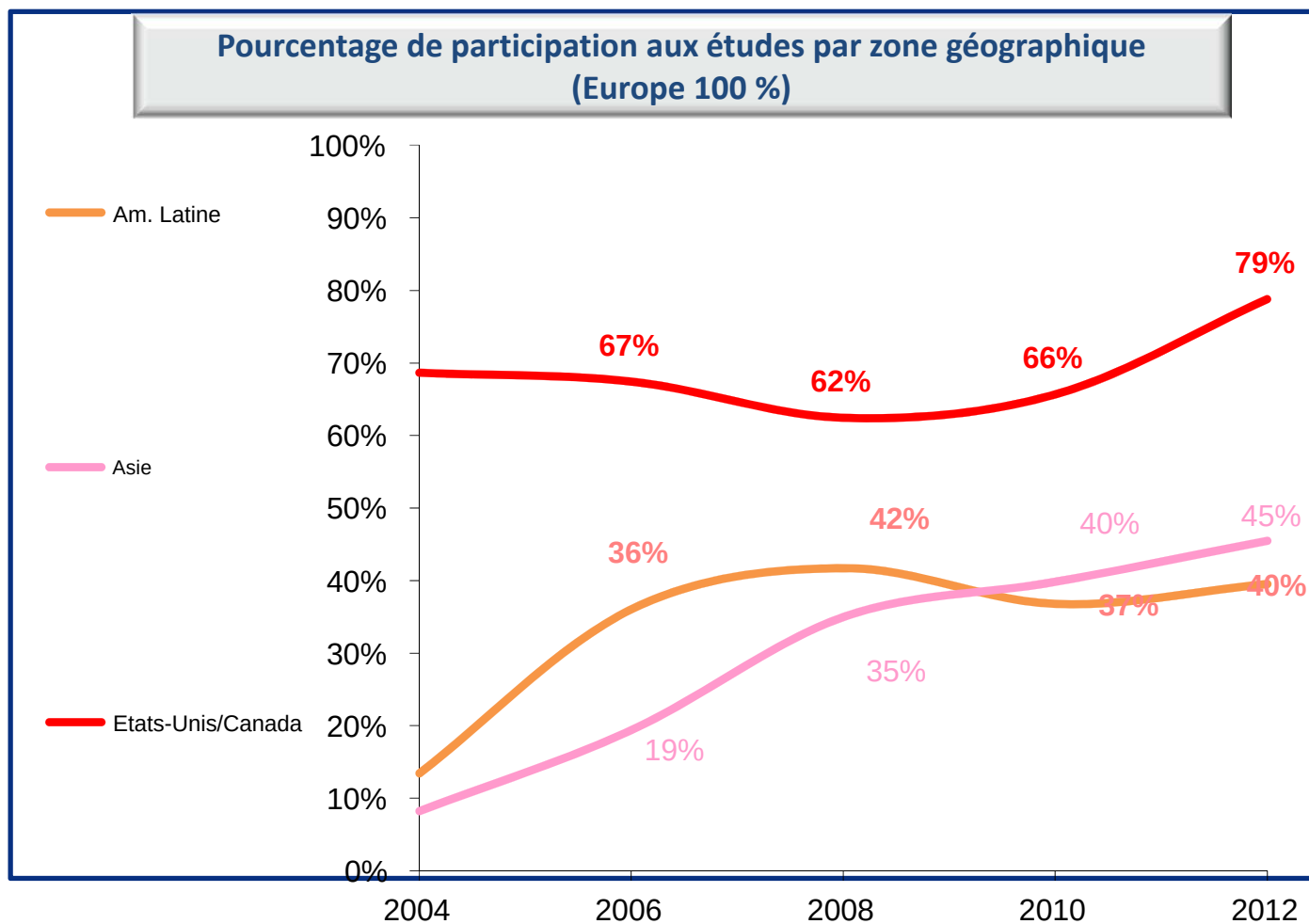
■ Biomédicament

- 118 études (soit 21,1 %) ont concerné des biomédicaments, versus 86 études (20,7 %) en 2010

■ Sous-traitance

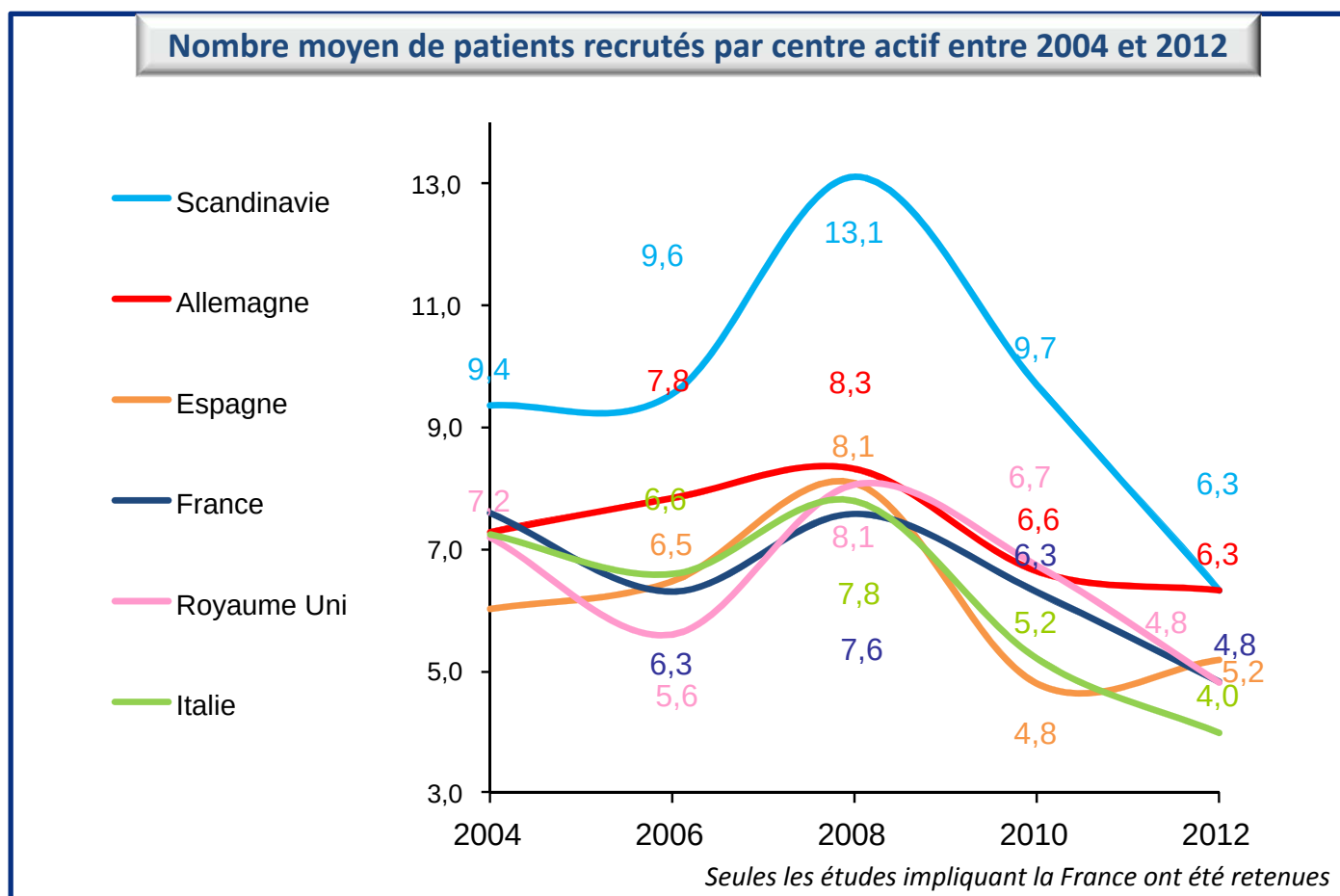
- Augmentation significative de la sous-traitance partielle des études (23,1 % des études versus 13,5 % en 2010) et de la sous-traitance totale (17,3% des études versus 14% en 2010 et 7% en 2008)

Le poids des États-Unis/Canada a augmenté significativement
puisque'ils participent dorénavant à près de 4 études sur 5



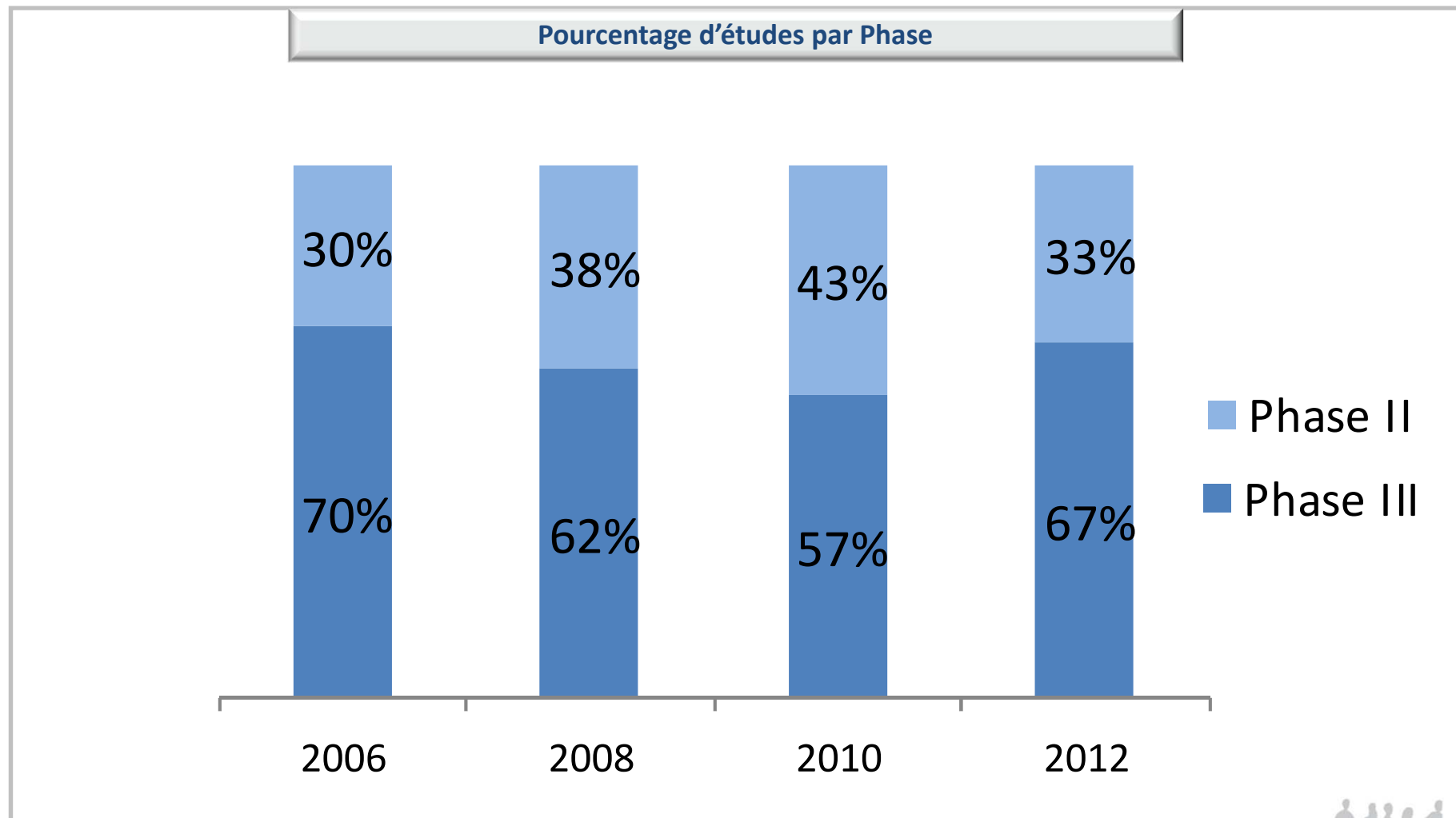
Monde

En Europe, la participation des différents pays occidentaux est très proche, et est globalement en déclin



Europe

La proportion d'études de Phase III réalisées en France a augmenté en 2012 par rapport à 2010

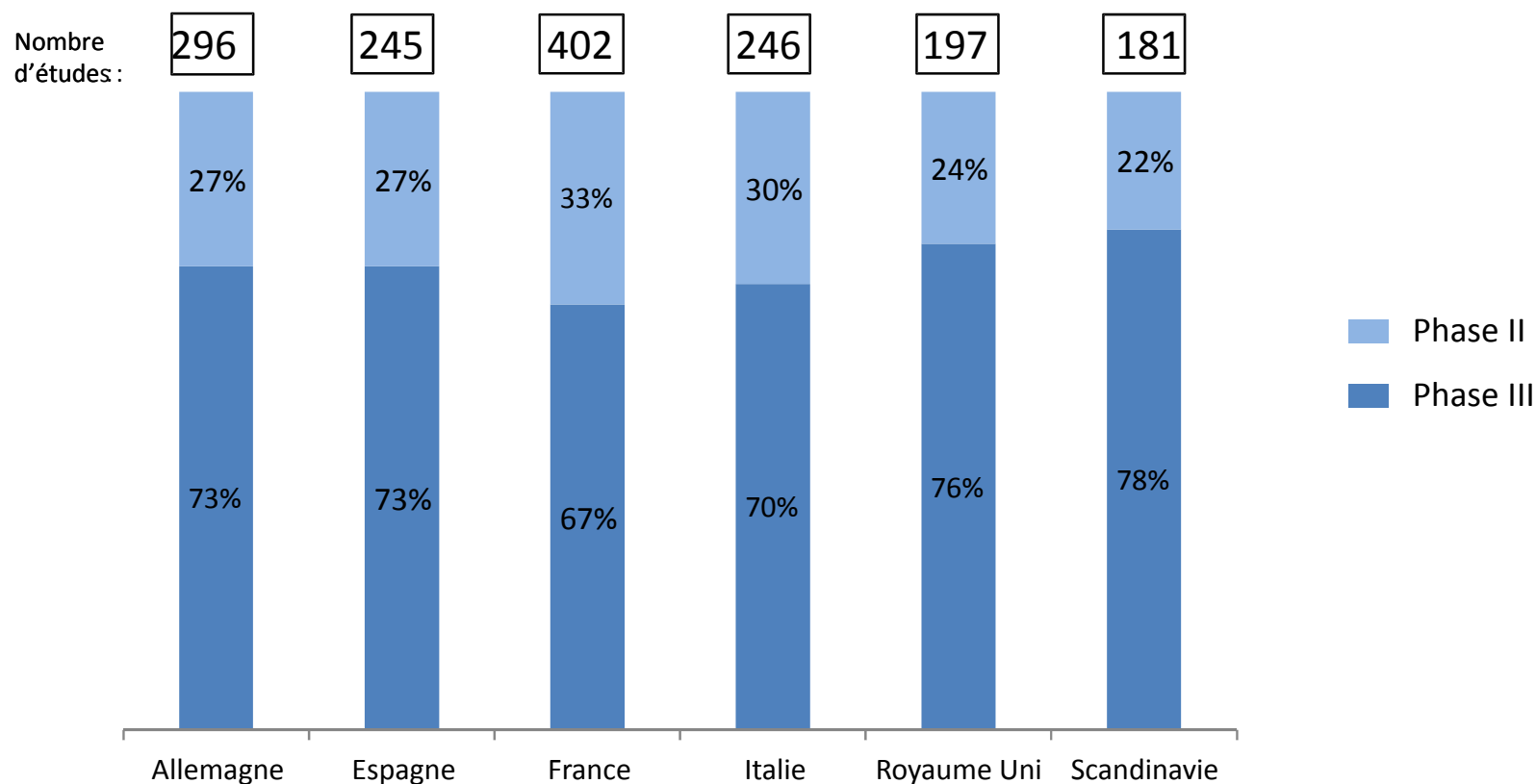


Mais au niveau européen, l'analyse par Phase révèle une proportion plus importante de Phase II en France

Europe

Phases II/III

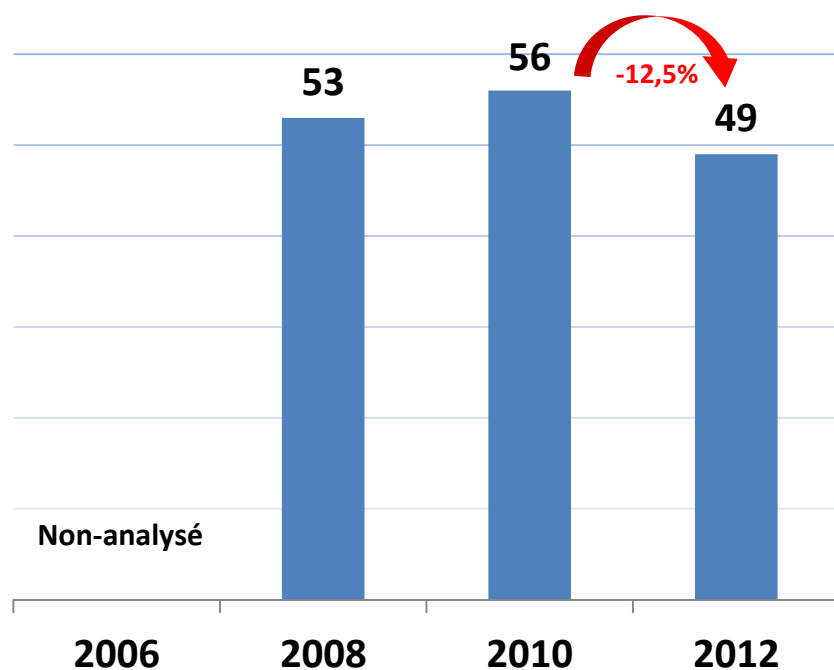
Répartition des études par phase (2012)



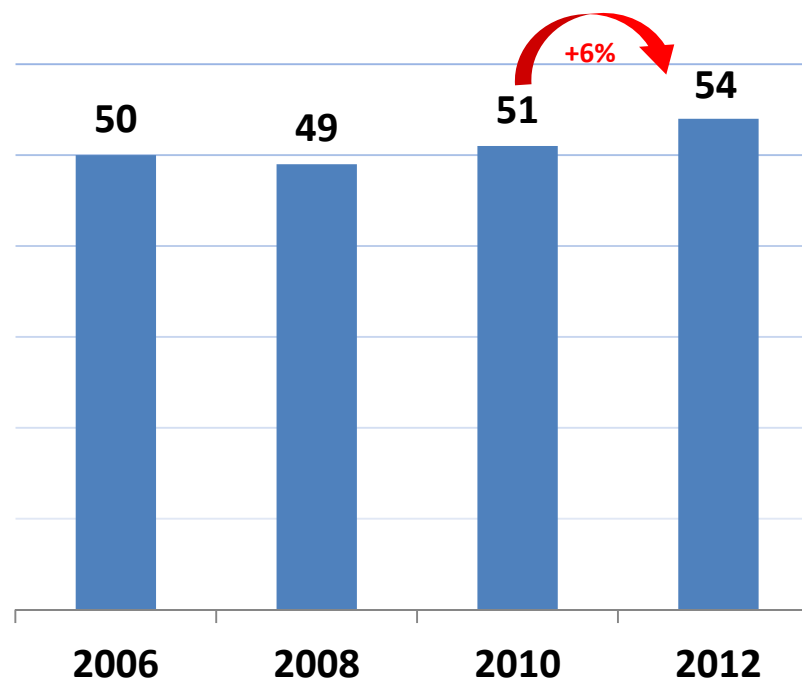
➤ Mais avec une proportion d'études de phase III plus importante pour l'ensemble des pays

L'évolution des délais d'autorisation d'étude par les autorités de tutelle est hétérogène

Délai médian d'autorisation de l'étude par l'ANSM
(en jours)

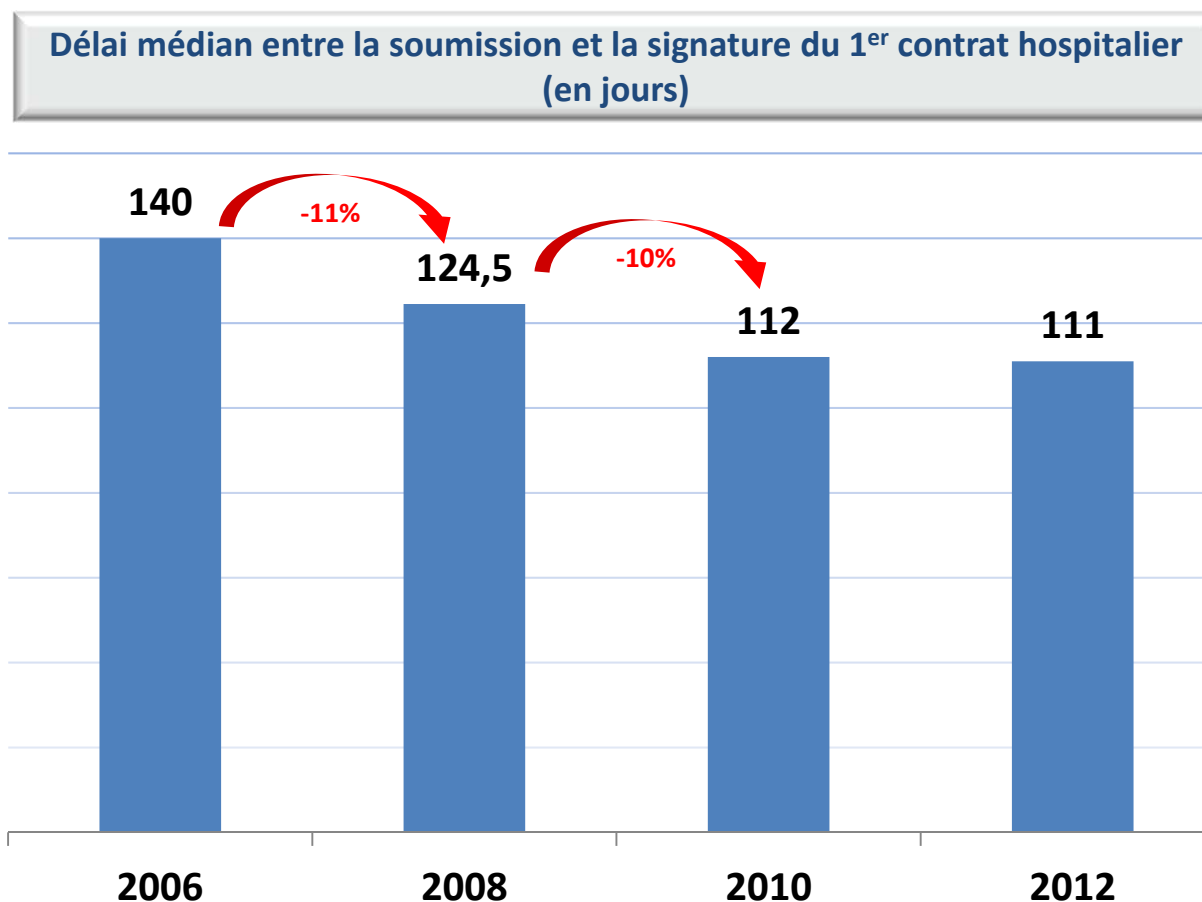


Délai médian entre la soumission et l'approbation
du CPP (en jours)



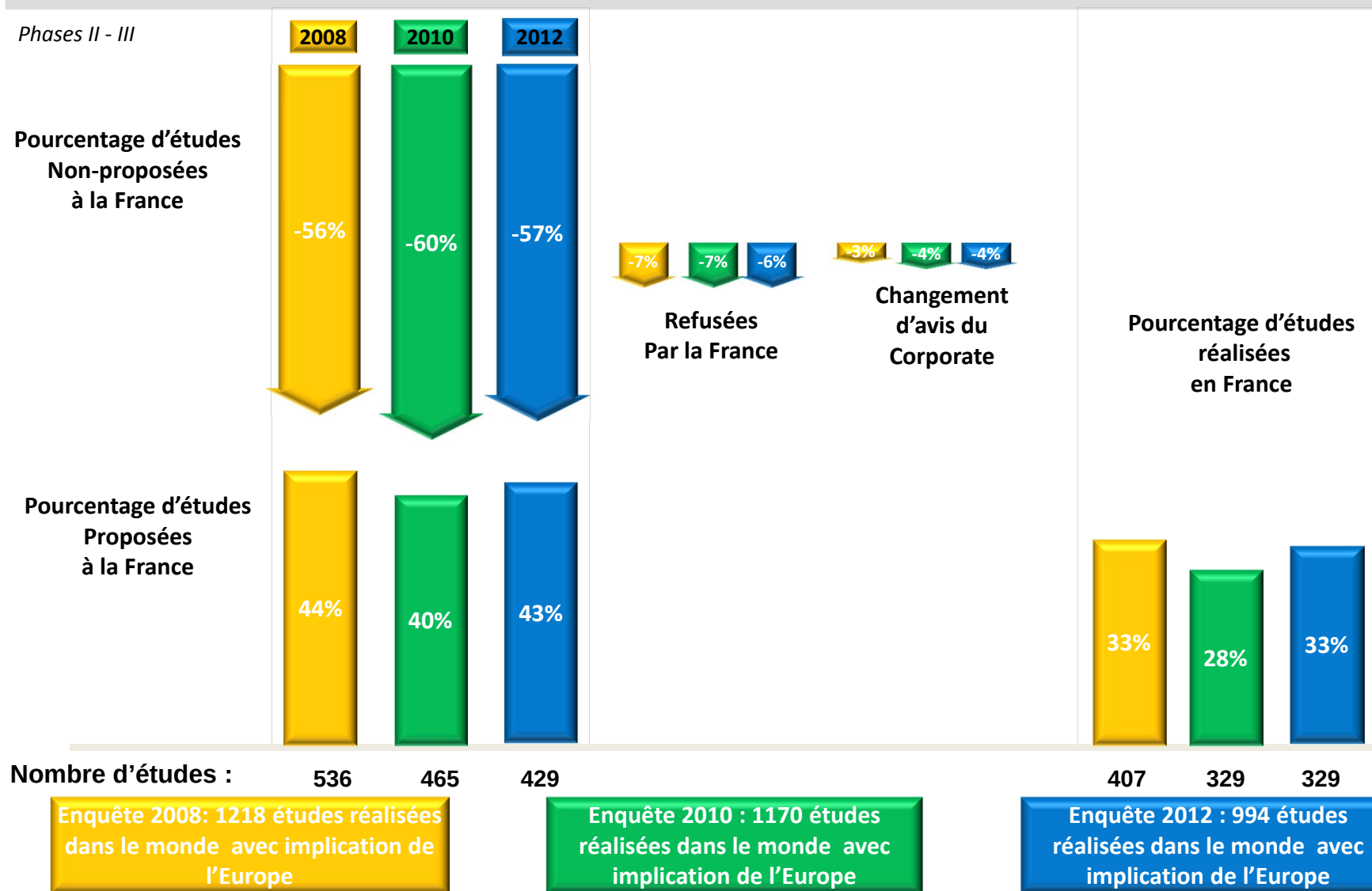
Phase I, II, III et IV à visée réglementaire

A l'hôpital, les délais de mise en œuvre* ont diminué de façon significative à partir de 2006 mais sont restés stables depuis 2010



* Signature du 1^{er} contrat hospitalier

La part des études internationales de Phase II-III proposées et réalisées en France est revenue au niveau de 2008



La France représente 6,5% des patients recrutés derrière les Etats-Unis, les pays de l'Est, l'Asie, l'Amérique Latine mais aussi l'Allemagne

		Nombre de patients		Ratio Patients recrutés/ 1 000 000 hab
Nombre d'études		Nombre	%	

France	420	Etats-Unis	47 333	19,2%	153
Allemagne	310	Europe Est	36 970	15,0%	113
Autres Eur . Ouest	301	Asie	25 368	10,3%	7
Etats-Unis	293	Allemagne	22 047	8,9%	270
Europe Est	280	Am. Latine	20 743	8,4%	293
Italie	258	Autres Eur . Ouest	19 930	8,1%	39
Espagne	257	France	16 092	6,5%	246
Canada	237	Canada	10 847	4,4%	317
Australasie	215	Scandinavie	10 770	4,4%	423
Royaume Uni	207	Espagne	9 672	3,9%	206
Asie	191	Australasie	8 761	3,5%	114
Scandinavie	188	Italie	8 029	3,3%	133
Am. Latine	166	Royaume Uni	7 048	2,9%	17
Afr. Moyen Or.	119	Afr. Moyen Or.	3 285	1,3%	55

Europe	420	130 558	52,9%	177
Monde	420	246 895	100%	45

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

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

➤ Le nombre d'études réalisées en France est le plus important, par définition (seules les études impliquant la France ayant été retenues)

Par rapport à l'Enquête 2010 on peut noter

➤ une augmentation du poids :

- des Etats-Unis : 19,2% vs 15,4%
- de l'Asie : 10,3% vs 7,8%

➤ une baisse du poids de l'Europe: 52,9% vs 60,8% en 2010

➤ un maintien de l'Allemagne (8,9% vs 9%)

➤ de même une diminution par rapport à l'Enquête 2010 pour :

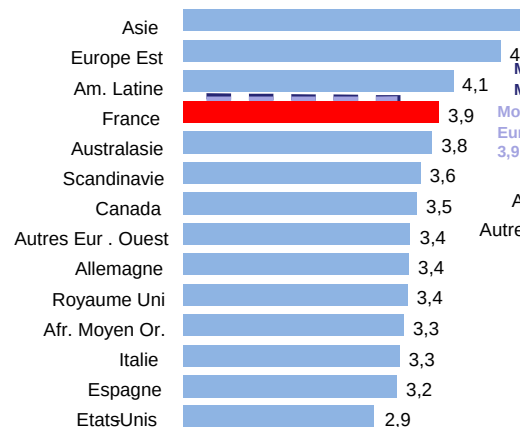
- L'Europe de l'Est : 15,0% vs 21,6%
- La France : 6,5% vs 7,6%



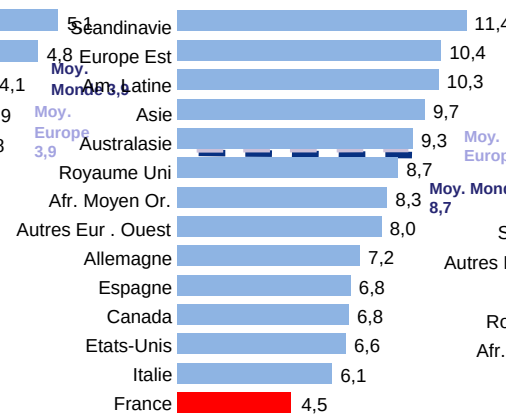
Nombre moyen de patients recrutés par centre actif : hétérogénéité entre les aires thérapeutiques

Nombre moyen de patients recrutés par centre actif

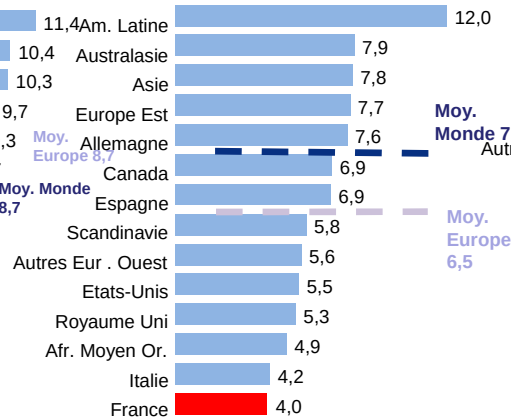
Oncologie /Onco-hématologie



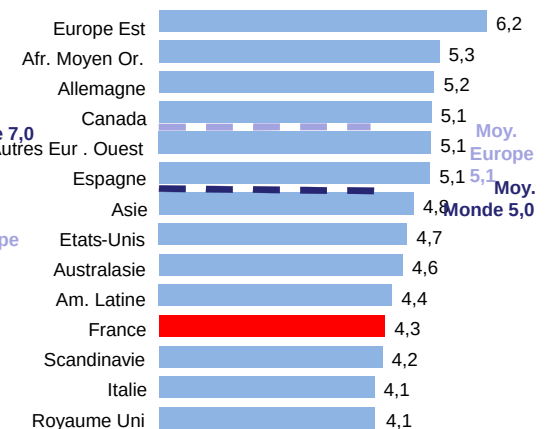
Cardiovasculaire/Métabolisme



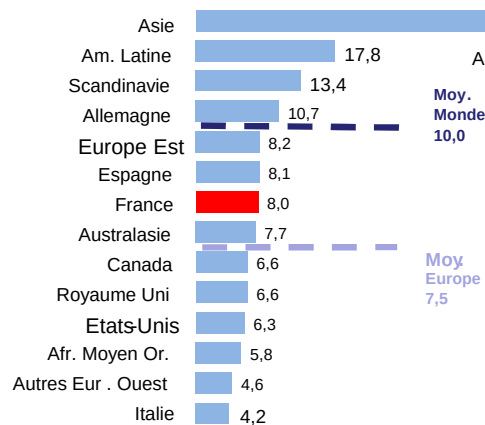
Diabète



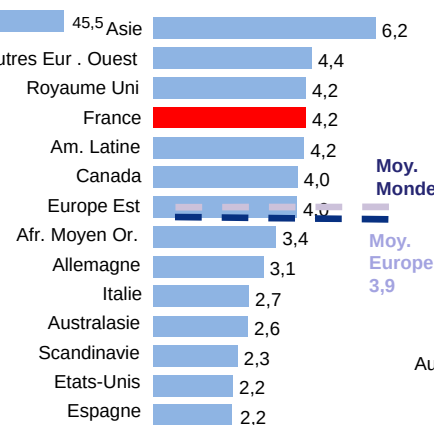
Neurologie/Psychiatrie/Alzheimer



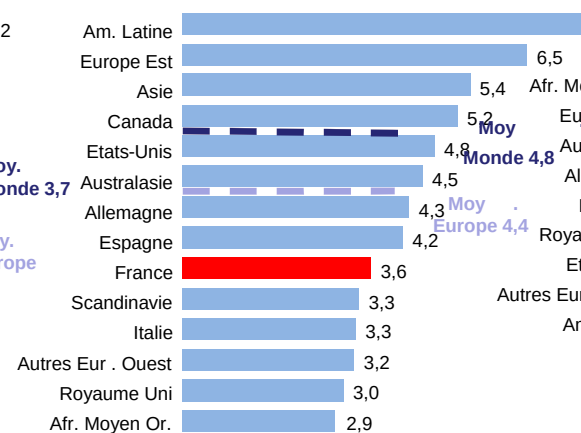
Anti Infectieux/ Virologie/Vaccins



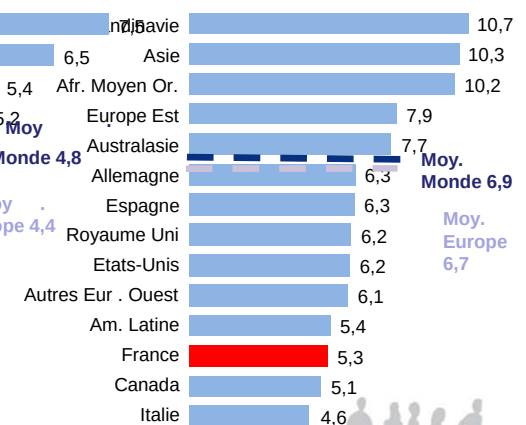
Maladies Rares



Inflammation/Rhumatologie



Respiratoire

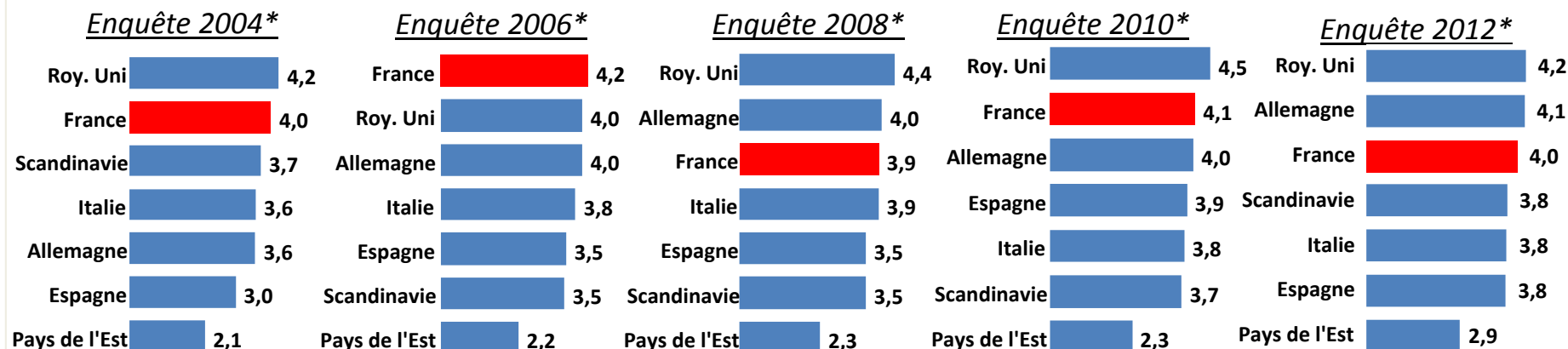


Seules les études impliquant la France ont été retenues

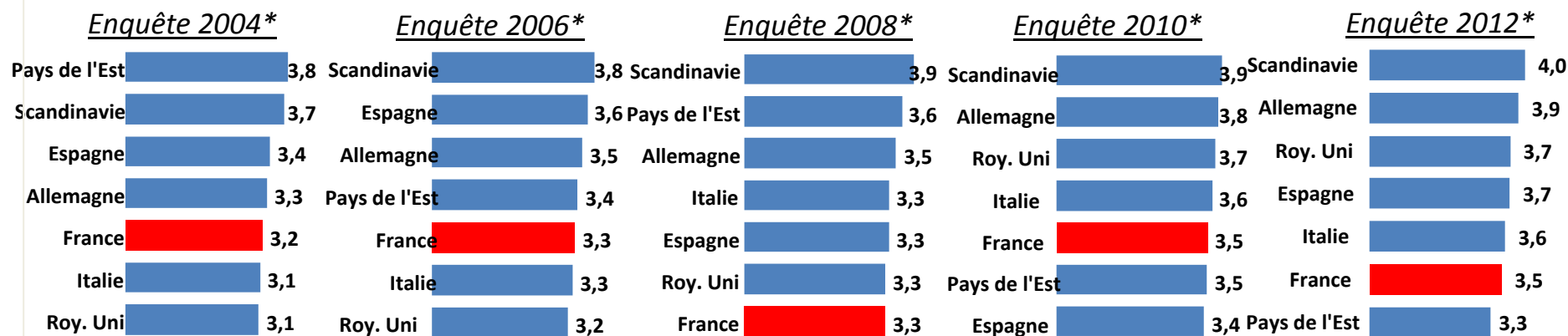


La perception favorable des leaders d'opinion contraste avec celle de la qualité des investigateurs

Importance des leaders d'opinion



Qualité des investigateurs

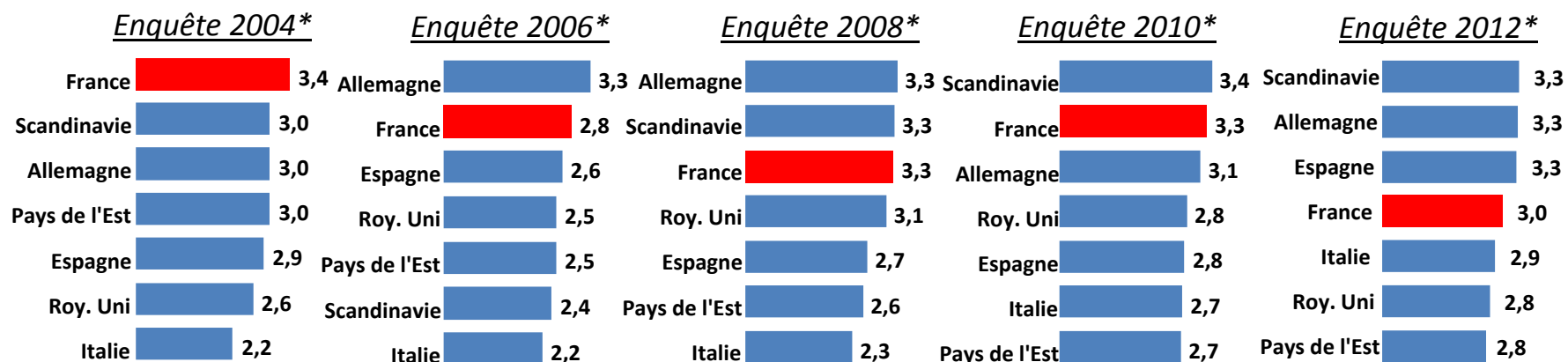


*Moyenne des différents scores obtenus par le pays pour chacun des critères considérés.
L'évaluation étant basée sur un score de 0 (le moins bon) à 5 (le meilleur)

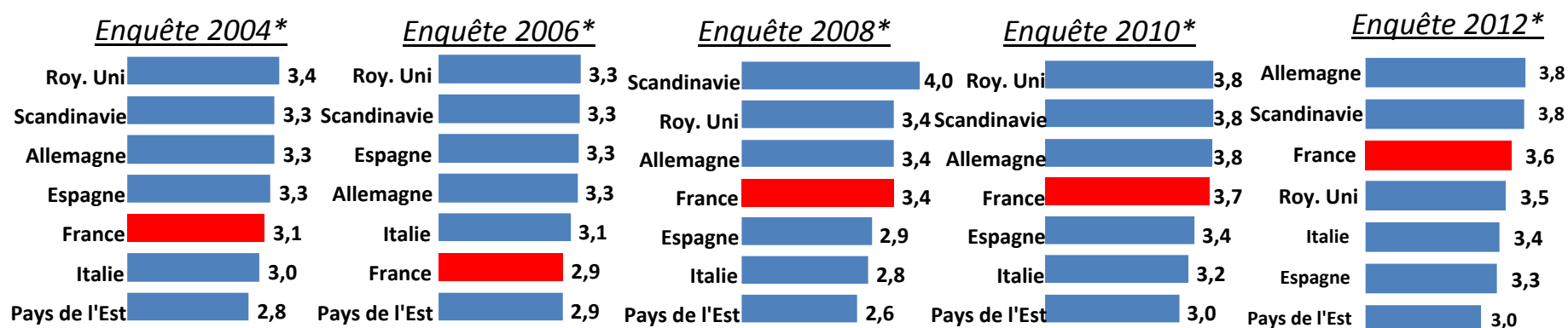


Les autorisations administratives françaises sont perçues comme moins simples, mais la perception de l'organisation de la Recherche Clinique s'améliore

Simplicité des autorisations administratives



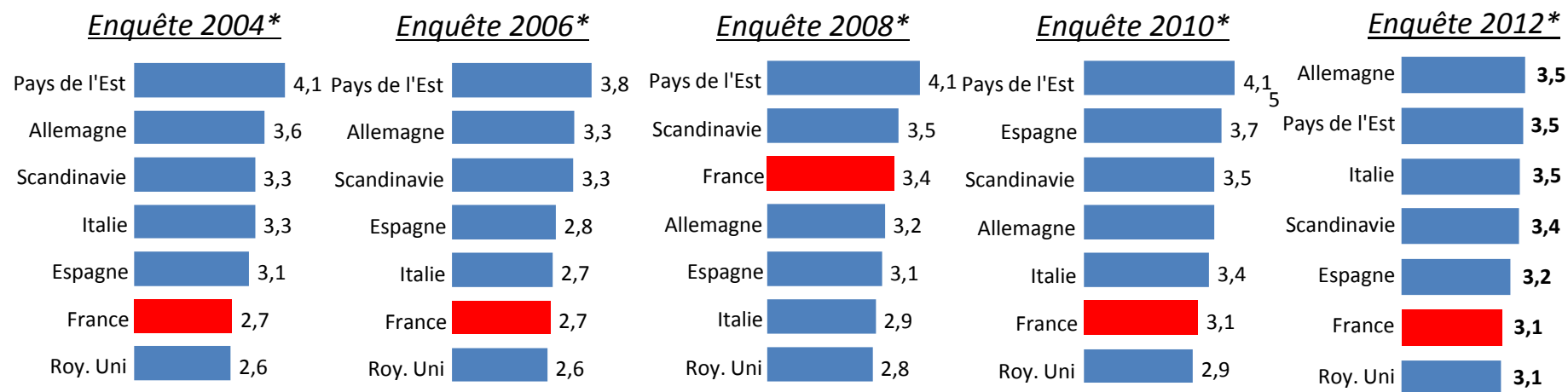
Organisation en Recherche Clinique



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

La cohérence avec les objectifs de recrutement reste décevante

Cohérence avec les objectifs de recrutement



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

Conclusion de l'enquête 2012

- Baisse de l'Europe dans la compétition internationale
- La France reste dans la moyenne des pays européens mais elle s'éloigne de l'Allemagne, tout en conservant certains atouts
- Des signaux inquiétants qui nécessitent la mobilisation de tous
 - Effondrement de certaines aires thérapeutiques
 - Délais des CPP, des contrats hospitaliers
 - Décrochage en terme de perception sur la simplicité administrative et la qualité

Le contexte européen

- Le constat de la Commission Européenne est alarmant (proposition de règlement du parlement et du conseil relatif aux essais cliniques)
 - Baisse de 25% du nombre de demandes d'autorisation d'essais cliniques entre 2007 et 2011
 - Augmentation des coûts de réalisation (hausse de 107 % pour les promoteurs industriels)
 - Augmentation des délais de démarrage des essais (le délai moyen enregistré au démarrage des essais a augmenté de 90% pour atteindre 152 jours)

Poursuivre nos efforts de mobilisation à tous les niveaux

- Une mobilisation des différents Etats et de la Commission Européenne
 - Adopter un Règlement qui simplifie réellement les procédures et diminue les délais
 - Mettre en place un environnement favorable à la recherche clinique, notamment réflexion sur une formation européenne labellisée des investigateurs
- Une mobilisation accrue doit être portée en France sur
 - Les hôpitaux pour simplifier les contractualisations et favoriser la mise en place d'organisations efficientes (poursuite des actions du CeNGEPS)
 - Les autorités réglementaires (ANSM et CPP) pour garder des délais compétitifs (impact de la loi Jardé sur les délais CPP)
 - Les investigateurs pour améliorer les études de faisabilité et les formations à la recherche clinique
 - Les patients pour favoriser leur accès aux études (www.notre-recherche-clinique.fr)
- Forum « recherche clinique » regroupant tous les acteurs en 2013

LES ETUDES CLINIQUES EN 20 QUESTIONS

La mise au point d'un nouveau médicament est longue. Sur environ 10 000 médicaments potentiels criblés, un seul sera disponible au final pour traiter des patients. Les premiers tests en laboratoire sont effectués pour bien connaître les propriétés du produit. On réalise ensuite des tests de toxicologie, qui sont imposés pour tous les candidats médicaments ; ces tests sont effectués en général sur l'animal et permettent de connaître l'effet du produit sur un organisme vivant afin de pouvoir éliminer les substances qui seraient trop toxiques. Lorsque les résultats obtenus à la suite de ces différents tests le permettent, le produit peut être testé chez l'homme, c'est là qu'interviennent les études cliniques.

1. Quelle définition ?

Une étude clinique (ou un essai clinique) peut se définir comme une situation expérimentale au cours de laquelle on teste chez l'homme la véracité ou non d'une hypothèse. Un essai clinique sur un médicament vise à mettre en évidence ou à en vérifier les effets et (ou) à identifier tout effet indésirable et (ou) à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en définir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

Un essai se conduit en quatre étapes :

1. **une phase de préparation** qui consiste à écrire de manière très précise la question scientifique à laquelle on souhaite répondre et à rédiger le protocole de recherche correspondant
2. **une phase de validation et d'autorisation par l'autorité compétente et le Comité de protection des personnes (CPP)**
3. **une phase d'inclusion et de suivi** qui marque le début « opérationnel » de l'essai avec l'inclusion des patients recrutés généralement par leur médecin, généraliste ou spécialiste, en cabinet de ville ou à l'hôpital. Les informations recueillies au cours de l'essai sont adressées, de façon anonymisée, à un centre de gestion de données, qui vérifie la cohérence des informations et entre l'ensemble des données dans une base informatique
4. **une phase d'analyse et de publication** qui débute lorsque la base de données est complète (c'est-à-dire comportant toutes les données pour tous les patients) et cohérente (c'est-à-dire qu'aucune donnée n'est en contradiction avec une autre), l'analyse à proprement parler consistant à regrouper des données et à les traiter. Les résultats feront l'objet de la rédaction d'un rapport d'étude, puis éventuellement de la communication de l'abstract de l'étude lors d'un congrès scientifique et de la publication d'un article dans une revue scientifique autorisée.

2. Comment se déroulent les études cliniques ?

Les études cliniques vont permettre de répondre à plusieurs questions essentielles concernant l'utilisation du nouveau médicament testé :

- des questions de pharmacocinétique sur le devenir du médicament dans le corps humain (absorption, métabolisme, distribution, élimination)
- des questions de pharmacodynamique du médicament sur l'effet du médicament sur l'organisme qui permettront d'établir ou de vérifier les données thérapeutiques (efficacité et effets indésirables).

Elles se déroulent en trois phases :

Phase 1 : Tolérance ou innocuité

Des quantités croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains, sous surveillance étroite. Cette phase permet d'évaluer les grandes lignes du profil de tolérance du produit et de réaliser une première évaluation des propriétés pharmacocinétiques.

Phase 2 : Efficacité du produit sur de petites populations et recherche de dose

La phase 2 précoce permet de confirmer, chez un petit nombre de personnes malades, les propriétés pharmacodynamiques déjà observées chez l'animal et de poursuivre les études de pharmacocinétique. La phase 2 permet aussi de mettre en évidence l'efficacité thérapeutique du nouveau médicament, de déterminer la posologie efficace et d'identifier les principaux effets indésirables survenant à court terme. Ces essais sont en général de courte durée.

Phase 3 : Études "pivot"

Les essais de phase 3 visent à confirmer les propriétés thérapeutiques du médicament sur des effectifs de patients plus importants avec des durées de traitement plus prolongées. La phase 3 permet d'établir des recommandations pour l'usage futur du médicament comme les interactions médicamenteuses, l'influence de l'âge...

A rajouter une phase 4, après l'obtention de l'AMM, qui se déroule tout au long de la vie du médicament et dont les objectifs sont notamment d'affiner la connaissance du produit, de mettre en évidence les effets indésirables rares, de mieux connaître la fréquence des effets indésirables et de mieux évaluer sa place dans la stratégie thérapeutique.

3. Quel intérêt pour les patients ?

Parmi les avantages, pour les patients, doivent être distingués ceux qui sont de nature collective de ceux qui sont de nature individuelle.

Au plan collectif :

- La mise à disposition de médicaments permet de guérir, de prévenir des maladies et participe à la qualité de vie et au bien-être des malades et de leurs proches. Ces médicaments remplissent ce rôle parce qu'ils ont fait l'objet d'études attentives, et que leur efficacité de même que leur tolérance ont été correctement établies. Cette sécurité des médicaments n'existe que parce que des patients ont accepté de participer à des essais cliniques.

Au plan individuel :

- La possibilité d'accéder à un médicament nouveau, prometteur dans les meilleures conditions de sécurité plusieurs années (3 à 4) avant sa commercialisation. Cet avantage est particulièrement important pour les maladies graves pour lesquelles les traitements disponibles n'ont pas permis d'obtenir l'effet attendu ou ont été mal tolérés, ou ne sont pas suffisamment efficaces. L'exemple que nous pouvons retenir est celui du SIDA, pour lequel, les patients ont été pendant les premières années de l'épidémie, très demandeurs de participer à des essais, car c'était souvent le seul moyen pour eux d'accéder à un produit nouveau potentiellement actif.
- La loi prévoit en France que le promoteur d'une recherche clinique fournisse gratuitement les médicaments à l'essai et prenne en charge financièrement les surcoûts liés à cette recherche, tel que des examens complémentaires par exemple. Cette prise en charge peut être un avantage.
- Le patient qui participe à la recherche bénéficie ainsi d'examens complémentaires plus réguliers et parfois plus poussés, susceptibles d'améliorer la qualité des soins.

4. Que contient le protocole de recherche ?

La justification de la recherche biomédicale doit figurer en préambule de tout protocole de recherche. Elle comporte la revue exhaustive de la littérature sur le sujet de la recherche et explique pourquoi il est nécessaire d'entreprendre cette nouvelle recherche. La justification présente une estimation des bénéfices potentiels qu'on pourra tirer de cette nouvelle recherche et débouche donc sur la définition des objectifs de la recherche. Le protocole fait en général une centaine de pages et a fait l'objet avant sa finalisation de nombreuses relectures par des personnes ayant des expertises différentes : médicales, logistiques, biostatistiques...

Pratiquement, il rassemble tous les éléments descriptifs de la recherche menée et précise les conditions dans lesquelles cette recherche doit être réalisée et gérée, notamment :

- justification de l'étude
- considérations éthiques,
- objectifs et critères de mesure
- sélection de la population de l'étude
- plan expérimental et description éventuelle des traitements
- méthodes statistiques
- lieu et durée de la recherche
- procédures à suivre et réglementations à respecter

En cours d'essai, le protocole peut être amendé voire arrêté, notamment si de nouvelles données disponibles sont susceptibles d'avoir un impact sur la sécurité des personnes ...:

5. Comment les études cliniques sont-elles encadrées ?

Les textes internationaux

Les principes essentiels fondant l'éthique internationale de la recherche médicale, notamment la recherche clinique avec participation d'êtres humains, sont issus des textes suivants :

- le Code de Nuremberg (dans le cadre du procès des médecins de Nuremberg, en 1947 : http://fr.wikipedia.org/wiki/Code_de_Nuremberg),
- la Déclaration d'Helsinki (élaborée et adoptée par l'Association médicale mondiale en 1964, puis révisée plusieurs fois, notamment à Tokyo en 1975 : <http://www.wma.net/f/policy/b3.htm>),
- la Déclaration de Manille (1981) puis les « Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant les sujets humains » (en 1982, révision en 1993 et 2003 : http://www.cioms.ch/frame_french_text.htm) du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS) en collaboration avec l'OMS.

Le droit français

Depuis le 20 décembre 1988, (loi n° 88-1138, dite « Huriet-Sérusclat ») la France bénéficie d'une loi qui régit les recherches biomédicales. Les principaux points de ce cadre légal sont : la protection des personnes, l'appréciation du rapport bénéfice/risque de la recherche, la nécessité de l'information et du consentement libre et éclairé des personnes. La loi avait instauré, dans chaque région, les Comités Consultatifs de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale (CCPPRB), dont les missions étaient d'évaluer les protocoles de recherche avant leur réalisation afin de vérifier que la protection des personnes était bien assurée.

En 2004, la France a procédé à la transposition de la directive européenne n° 2001/20/CE du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. La loi de santé publique du 9 août 2004 et le décret d'application du 26 avril 2006 régissent la recherche biomédicale. Les grands principes sont les mêmes que ceux de la précédente loi « Huriet-Sérusclat »

La réglementation est cependant en constante évolution. Une loi relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite « Loi Jardé ») vient d'être adoptée le 5 mars dernier. Une des principales nouveautés de cette loi réside dans la nécessité d'obtenir un avis favorable d'un CPP avant toute recherche post-AMM (étude observationnelle dans la vraie vie). Les textes d'application de cette loi sont en cours de rédaction.

De son côté, la Commission européenne, dans le but d'harmoniser les systèmes d'autorisation des essais des différents pays européens, a publié un projet de Règlement, destiné à remplacer la directive de 2001. Ce projet ne devrait probablement pas aboutir avant 2016.

6. Quelle est l'autorité compétente en charge du respect de la loi sur les études cliniques en France ?

L'ANSM est l'autorité compétente pour les recherches biomédicales sur les produits de santé : médicaments, biomatériaux et dispositifs médicaux.... Elle délivre l'autorisation préalable pour chaque recherche biomédicale, dans un délai maximum de 60 jours après la demande faite par le promoteur de l'essai.

L'ANSM peut à tout moment au cours d'une recherche demander :

- o des informations complémentaires au promoteur
- o des modifications à apporter au protocole
- o la suspension ou l'interdiction de la recherche s'il existe des risques pour les participants ou pour la santé publique, s'il y a eu des modifications des conditions de la demande d'autorisation de la recherche ou si la loi n'est pas respectée

L'ANSM établit un répertoire des recherches cliniques autorisées en France (sauf opposition motivée du promoteur) et peut communiquer aux associations de malades ou d'usagers du système de santé des informations sur les protocoles autorisés (sauf opposition motivée du promoteur ou demandes abusives et répétées des associations). Ce répertoire a été mis en place en mai 2009. (<http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoire-public-des-essais-cliniques-de-medicaments/>). Doivent y figurer les résultats globaux des recherches autorisées.

7. Comment s'organise le contrôle en France ?

Avant de débiter, un essai clinique doit faire l'objet d'un avis favorable d'un CPP (Comité de Protection des Personnes) et d'une autorisation de l'ANSM*.

L'ANSM est responsable de la mise en œuvre du système de vigilance des essais et doit prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes dans les essais (à ce titre, l'ANSM peut demander des modifications du protocole, suspendre ou interdire la recherche). Le promoteur de l'essai clinique doit notifier à l'ANSM :

- o de façon immédiate :
 - tous les effets indésirables graves inattendus (ELGI) ne concordant pas avec les informations disponibles,
 - tous les faits nouveaux qui remettraient en cause la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, survenant pendant et après la fin de la recherche ;
- o de façon annuelle, le rapport annuel de sécurité (analyse globale de toute information de sécurité disponible concernant l'essai ou le médicament expérimental pendant la période considérée et qui comprend notamment la liste de tous les effets indésirables graves)

* Agence Nationale de Sécurité du Médicament. <http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques>

L'ANSM assure le suivi et l'évaluation de la sécurité pendant et après la fin de l'essai à partir des notifications des effets indésirables, des données de pharmacovigilance post AMM, des faits nouveaux de sécurité et des résultats des essais ; elle échange des informations avec les agences des Etats membres de l'Union européenne et les systèmes d'alertes mis en place au niveau de la Commission Européenne.

Les CPP reçoivent également pour les essais qui les concernent :

- o tous les effets indésirables graves et inattendus (EIGI) survenant en France ainsi que les faits nouveaux survenant pendant la recherche ;
- o une analyse semestrielle du promoteur sur les EIGI survenant à l'étranger dans l'essai concerné et dans les autres essais portant sur le même médicament expérimental étudié, ainsi que le rapport annuel de sécurité de l'essai.

8. Comment interviennent en pratique les CPP ?

Les Comités de Protection des Personnes (CPP) sont des structures régionales (un ou plusieurs par région selon les besoins) agréées par le Ministère de la Santé pour une durée de 6 ans. On en compte 39 en France.

Les 14 membres du CPP sont nommés pour 3 ans par le représentant de l'Etat dans la région parmi des personnes présentées par autorités et organisations, recouvrant diverses compétences :

- 1^{er} collège scientifique = 4 personnes qualifiées en recherche biomédicale dont au moins 2 médecins et 1 biostatisticien ou épidémiologiste + 1 médecin généraliste + 1 pharmacien hospitalier + 1 infirmier
- 2^{ème} collège sociétal = personnes qualifiées : 1 en matière d'éthique + 1 psychologue + 1 travailleur social + 2 en matières juridiques + 2 représentants d'associations de patients ou d'usagers du système de soins.

Les membres des CPP sont bénévoles, tenus au secret professionnel, indépendants vis-à-vis des investigateurs et des promoteurs.

Les Comités de protection des personnes ont pour mission de donner un avis préalablement à toute recherche biomédicale, dans un délai maximal de 60 jours.

Il faut l'avis favorable du CPP pour démarrer la recherche. Les CPP s'assurent également que la protection des participants à la recherche biomédicale est assurée (information préalable, recueil du consentement, période d'exclusion, délai de réflexion ...), que la recherche est pertinente, que l'évaluation du rapport bénéfice/risque est satisfaisante, que la méthodologie est adaptée.

9. Comment garantir la qualité des études cliniques ?

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) garantissent en recherche biomédicale la qualité et l'authenticité des informations recueillies et le respect de la loi et des règlements garantissant les droits des personnes dans la recherche biomédicale.

La dernière version du texte français des BPC pour les recherches biomédicales portant sur un médicament à usage humain **date du 24 novembre 2006**.

En application des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), toute recherche biomédicale doit faire l'objet de contrôles de qualité réalisés en début et en cours d'essai sous la responsabilité du promoteur de la recherche. Cette fonction est en général assurée par les Assistants de Recherche Clinique (ARC) du promoteur.

10. Comment sont sélectionnés les patients ?

Une étude clinique est toujours réalisée sur un échantillon de personnes qui ont été sélectionnées à partir d'une population générale. On distingue des critères de sélection positifs dont la présence est indispensable pour que les patients puissent être inclus dans la recherche, et des critères de sélection négatifs (aussi appelés critères d'exclusion) dont l'absence est indispensable pour que les patients puissent être inclus dans la recherche.

Toute personne qui se prête à une recherche biomédicale doit être **volontaire** : "Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur..." ait fourni les informations prévues par la loi. Dans le langage courant, on parle souvent de "sujet volontaire" pour définir les sujets volontaires sains, mais cet usage n'est pas correct puisque les malades aussi doivent être "volontaires" pour participer à une recherche biomédicale.

11. Comment améliorer le recrutement des patients ?

C'est le rôle dévolu au Centre national de gestion des essais de produits de santé (CeNGEPS), créé en 2007 et dont les missions sont de recruter plus, plus vite et mieux. A cet effet, les industriels lui ont alloué le produit d'une taxe additionnelle sur leur chiffre d'affaires d'un montant de l'ordre de 10,3 millions d'euros par an pendant 4 ans. Le renouvellement du CeNGEPS pour une durée de 4 ans supplémentaires a été accepté en 2011 assorti d'une subvention annuelle de près de 10 M€. Un site grand public www.notre-recherche-clinique.fr a été ouvert afin de trouver toutes les informations nécessaires sur une participation aux essais cliniques.

12. Comment les patients sont-ils informés ?

Une recherche ne peut être menée sans information de la personne sur laquelle est mené l'essai et sans qu'elle ait donné son consentement libre et éclairé. Avant d'accepter ou de ne pas accepter de participer à un essai clinique, la personne est informée par le médecin qui dirige l'essai, le médecin investigateur ou un médecin le représentant. L'information doit être objective, loyale et compréhensible par le sujet. Toutes ces données sont résumées dans un document d'information écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité. Le CPP donne son avis sur ces documents.

13. Comment les patients sont-ils protégés ?

Dans le cadre des essais cliniques, l'information des sujets ou des patients que l'on se propose d'inclure dans les essais est un élément capital de la protection de ces personnes validé par un CPP. Tout patient susceptible de s'engager dans un protocole d'essai clinique doit signer un document dit de « consentement éclairé » qui garantit qu'il a reçu de la part du médecin investigateur (ou d'un médecin qui le remplace) toutes les informations concernant :

- o les objectifs, la méthodologie et la durée de la recherche
- o les bénéfices attendus de la recherche
- o les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme
- o des éventuelles alternatives médicales
- o la prise en charge médicale en fin de recherche si nécessaire, ou en cas d'arrêt prématuré ou d'exclusion de la recherche
- o l'avis du CPP et l'autorisation de l'autorité compétente

- o si besoin, l'interdiction de participer simultanément à une autre recherche et/ou la période d'exclusion qui suit la recherche ainsi que l'inscription du participant dans le fichier national
- o le droit au refus de participer
- o la possibilité de retrait du consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice
- o la communication au participant des informations concernant sa santé au cours ou à l'issue de la recherche
- o l'information sur les résultats globaux de la recherche à la fin de l'essai selon des modalités qui sont précisées dans ce document.

14. A quoi servent les comités d'experts ?

Il est fréquent que soient constitués dans les essais cliniques des comités d'experts chargés de régler différents problèmes. On distingue ainsi :

- le comité directeur de l'essai (ou comité scientifique ou steering committee) chargé de la bonne marche de l'essai. Il intervient dans la rédaction du protocole de l'essai, le choix des investigateurs, le suivi du déroulement de l'essai, la décision portant sur les éventuels amendements du protocole et la décision de poursuivre ou d'arrêter l'essai clinique. Il surveille le bon déroulement de l'analyse des résultats de l'essai et la publication de ces résultats ;
- le comité d'évaluation des événements critiques (ou Critical Event Committee) chargé de l'analyse des circonstances de survenue des accidents dans un essai clinique ;
- le comité de sécurité (ou Data Safety and Monitoring Board, DSMB) constitué d'experts indépendants, non investigateurs de l'essai, chargés d'analyser en permanence les risques de l'essai pour les patients.

15. Comment les enfants sont-ils protégés lorsqu'ils participent à un essai ?

La loi de santé publique qui régit la recherche biomédicale prévoit une protection particulière des personnes vulnérables donc des enfants.

Les enfants ne peuvent être sollicités que si une recherche d'une efficacité comparable ne peut être effectuée sur les personnes majeures. De plus, il faut que l'importance du bénéfice attendu soit de nature à justifier le risque prévisible et que ces recherches soient justifiées au regard du bénéfice attendu pour d'autres mineurs. Les risques et contraintes de la recherche doivent être minimaux. L'autorisation de participer doit être donnée par les 2 parents.

Pour les enfants, il est nécessaire d'adapter l'information à leur capacité de compréhension et il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation

16. Les risques sont-ils expliqués et gérés ?

Le risque zéro n'existe pas. Les risques peuvent être liés au produit testé lui-même, car s'agissant d'un produit nouveau, un nombre relativement restreint de patients l'aura reçu, et l'on ne peut éliminer la survenue d'un événement indésirable imprévu. Les risques peuvent aussi être liés à des examens requis par la recherche. Si de manière générale, les examens participent à la qualité des soins, ils font cependant parfois courir des risques propres.

En recherche clinique, de nombreuses mesures sont prises pour limiter les risques encourus par les patients. D'abord, des programmes d'expérimentation animale sont conduits avant toute administration à l'homme. Ensuite, les plans de recherche prévoient d'exposer d'abord de très faibles nombres de volontaires en bonne santé à de faibles doses de produit avant d'augmenter les doses puis le passage à un plus grand nombre de patients. Ces précautions sont appelées « prérequis » de la recherche.

La maîtrise du risque encouru par les patients est la première préoccupation de toutes les personnes impliquées dans cette recherche. En France, la législation est particulièrement attentive à ce point et est certainement la plus rigoureuse d'Europe. Les patients sont en effet informés des effets indésirables attendus (EIG) qui figurent dans le protocole de l'essai. Le promoteur doit informer l'ANSM et le CPP de la survenue de tout événement indésirable grave et inattendu pendant l'essai clinique ou de tout fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes. Il doit également préciser les mesures de sécurité d'urgence qu'il peut avoir été amené à prendre en accord avec les investigateurs.

17. Les participants aux essais sont-ils rémunérés ?

La loi française pose en principe général qu'il n'y a pas de contrepartie financière pour les participants à une recherche biomédicale, hormis le remboursement des frais exposés liés à la recherche (exemple : frais de transport). Toutefois, il est possible de verser aux participants à la recherche une indemnité de compensation des contraintes subies aux conditions suivantes :

- l'indemnité est versée par le promoteur,
- le montant annuel de l'indemnité est plafonné par arrêté ministériel (actuellement 4500 € sur 12 mois).

Le montant de l'indemnité ainsi que les modalités d'indemnisation des personnes doivent être communiqués au CPP qui donnera son avis sur ces 2 points. Le versement d'une telle indemnité est interdit pour les personnes vulnérables (enfants, personnes sous tutelle...).

18. Comment éviter l'inclusion de patients dans un nombre excessif d'essais ?

La loi du 20.12.88 (dite loi Huriot-Sérusclat) avait institué un fichier national des sujets volontaires sains ou de patients volontaires pour une recherche sans rapport avec l'état pathologique. La loi de Santé publique d'août 2004 a élargi la possibilité d'inscrire dans ce fichier, sur demande du CPP, tout participant à une recherche.

Cette inscription est effectuée par l'investigateur et a comme objectif la sécurité des personnes. Elle permet notamment de s'assurer que la personne respecte bien la période d'exclusion (période pendant laquelle une personne ne peut participer à un autre essai) et que le plafond de l'éventuelle indemnisation est bien respecté.

19. Combien de patients faut-il inclure dans un essai clinique ?

Un essai clinique correctement mené doit permettre de répondre à la question posée, formulée sous forme d'hypothèse, avec un degré d'incertitude minimal. Pour atteindre cet objectif, de nombreuses procédures statistiques ont été élaborées ; elles permettent de calculer, au moment de la rédaction du protocole de l'essai, le nombre de sujets à inclure, en tenant compte de différents paramètres inhérents à l'étude conduite.

Ainsi, le nombre de sujets à inclure sera d'autant plus important que la différence à mettre en évidence entre les groupes comparés sera petite ou que la mesure du critère d'évaluation sera variable entre les sujets. Ce nombre dépendra également des spécificités mathématiques des hypothèses testées et des risques d'erreur acceptés.

On voit aujourd'hui des essais de grande taille, notamment dans le domaine de la prévention primaire ou secondaire, lorsqu'il ne s'agit plus de traiter un événement morbide mais d'éviter sa survenue. Cette évolution s'explique aisément par les caractéristiques propres de ce type d'essais. En effet, dans ce contexte, le critère de jugement "survenue de l'événement morbide" étant peu fréquemment observé dans la population suivie, indemne de la pathologie au moment de son inclusion, il sera indispensable de prévoir un nombre très important de sujets pour démontrer des différences de stratégies thérapeutiques entre deux ou plusieurs groupes de sujets.

20. Où trouver des informations sur les essais cliniques ?

Quatre sites ouverts au public permettent de trouver des informations sur les essais cliniques :

1 le site grand public du CeNGEPS <http://www.notre-recherche-clinique.fr/> dont les objectifs sont :

- Informer avec la rubrique « la recherche clinique en France ». Cette rubrique informe sur les enjeux, le déroulement des essais étape par étape, des exemples de grandes découvertes et des témoignages permettant aux personnes impliquées, participants ou professionnels de santé, de partager leur expérience.
- Participer avec la rubrique « participer à un essai clinique ». Cette rubrique délivre des informations concrètes pour accompagner les personnes souhaitant participer à un essai (réglementation, indemnisation, questions...).

Il propose deux innovations majeures pour faciliter l'accès aux essais :

- Rechercher un essai : le site, véritable portail de référence, offre au public la possibilité d'accéder à un répertoire d'essais cliniques existants et en phase de recrutement. Sa valeur ajoutée est de mettre en ligne, pour les essais cliniques en cours, stratégiques ou qui rencontrent des retards ou des difficultés d'inclusion, **des informations pratiques et actuelles destinées aux patients et volontaires sains**. Il s'agit par exemple d'une cartographie des centres ouverts en France pour chaque essai, d'une présentation non scientifique des objectifs et du déroulement de l'essai.
- Devenir « e-volontaire » et être prévenu d'un essai : une fonction d'alerte et d'information permet à une personne d'être prévenue si un essai correspond à ses critères.

2. le répertoire des essais cliniques de l'ANSM <http://www.ansm.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoire-public-des-essais-cliniques-de-medicaments>

Le répertoire des essais cliniques autorisés contient des informations relatives aux essais cliniques de médicaments menés en France, hormis certains essais cliniques de phase 1.

Ce répertoire contient les principales informations décrivant l'essai clinique et leurs résultats tels que transmis par les promoteurs à l'ANSM à l'issue de la recherche. D'autres informations complémentaires sur chaque essai peuvent être obtenues auprès du contact de chaque promoteur.

3. le site de la FIIM (fédération Internationale de l'Industrie du médicament) <http://www.ifpma.org/clinicaltrials>

Un portail Internet mondial spécialement dédié aux essais cliniques permettant un accès à l'ensemble des essais en cours réalisés par les entreprises et à leurs résultats lorsque ces essais sont terminés

Accessible en six langues (anglais, français, espagnol, allemand, japonais et suédois) pour en faciliter l'utilisation, le portail répond en temps réel aux attentes d'informations concrètes :

- il propose aux patients et aux médecins une information précise sur les essais cliniques en cours, y compris sur le lieu de leur réalisation ;
- il permet aux malades de participer s'ils le souhaitent à ces essais ;
- il donne également des informations détaillées sur les résultats des essais réalisés dans le monde entier par les entreprises du médicament, que ces résultats soient positifs ou négatifs.

4. le site du NIH (National Institute of Health) <http://www.clinicaltrials.gov/>

C'est une base de données mise en place par le NIH américain et alimentée par les promoteurs d'essais. Ce site centralise les essais cliniques conduits aux Etats-Unis et dans le monde. Il recensait en novembre 2012 quelques 135 742 études menées dans 181 pays.

Glossaire

ANSM: l'Agence nationale de Sécurité du médicament est une agence gouvernementale, qui a comme mission essentielle de garantir l'indépendance et la rigueur scientifique de l'évaluation et des contrôles relatifs à l'ensemble des produits de santé. Elle est responsable des produits de santé et de l'ensemble de la chaîne de production, fabrication et distribution.

<http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques>

Statisticien : C'est un mathématicien spécialisé dans la méthodologie des essais cliniques conduits chez l'homme.

CPP : Comité de Protection des Personnes

Ces comités examinent chaque projet de recherche pour vérifier si les médecins sont bien qualifiés pour cette recherche, si le projet est utile. Ils vérifient aussi si le rapport entre le bénéfice attendu et les risques que présentent la recherche est acceptable et si la protection et l'information des personnes sont bien assurées. Ces comités sont composés de personnes qualifiées dans le domaine scientifique (méthodologiste, médecins, pharmaciens...) et de représentants de la société (représentants de patients ou d'usagers du système de soins, juriste, personne qualifiée en éthique...) .

CeNGEPS : Centre national de gestion des essais des produits de santé
www.cengeps.fr

Investigateur : l'investigateur est la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un médecin.

Promoteur : C'est la personne physique ou morale (un individu ou une société savante ou commerciale), qui prend l'initiative de la recherche. Il en assure aussi la gestion, et vérifie que le financement de la recherche est prévu.

Protocole : C'est un document qui décrit la justification, les objectifs et les méthodes d'analyse des résultats de l'essai clinique. Les conditions dans lesquelles l'essai est réalisé et géré y sont décrites de façon précise.

ESSAIS CLINIQUES

Pourquoi ils sont indispensables

Avec 871¹ essais cliniques autorisés en 2011, la France reste un grand pays de recherche et de développement du médicament.

Les essais cliniques sont la phase « pivot » du développement d'un médicament. Après les phases de recherche en laboratoire et sur les animaux (phase préclinique), qui permettent d'évaluer l'activité d'un produit et sa toxicité, des études cliniques, c'est-à-dire réalisées chez l'homme, sont organisées pour évaluer et préciser la sécurité d'emploi (phase I), le devenir du produit dans l'organisme et confirmer l'efficacité thérapeutique de la molécule sur une maladie donnée (phases II et III).

LES PHASES SUCCESSIVES DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

	OBJECTIF	DURÉE	EFFECTIFS	RÉSULTAT
PHASE I	➤ Sécurité du médicament ➤ Étude du devenir dans l'organisme (PK)	Quelques jours/mois	Volontaires Petits nombres	70 % des produits expérimentés franchissent le cap des essais de phase I
PHASE II	➤ Efficacité du produit ➤ Déterminer la posologie optimale	Quelques mois à 2 ans	Petits groupes homogènes de patients (10 à 40)	Un tiers des produits testés franchissent le cap des essais de phases I et II
PHASE III	➤ Étudier le rapport bénéfice/risque ➤ Comparaison optimale	1 année ou +	Plusieurs centaines de malades	70 à 90 % des médicaments entrant en phase III sont retenus pour une demande d'AMM

À l'issue de la phase III, les résultats peuvent être soumis aux Autorités européennes de santé (EMA) pour l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

PHASE IV Essais réalisés une fois le médicament commercialisé, sur un nombre de patients souvent très important (Jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes).

- Meilleure connaissance du médicament
- Évaluation de tolérance à grande échelle : détecter des effets indésirables très rares non détectés en phase d'essai.

Les trois phases d'essais sont des étapes incontournables car leurs résultats conditionnent la mise sur le marché du nouveau médicament. Elles sont complétées d'études dites « post-AMM », car intervenant après la mise sur le marché du médicament, qui évaluent le médicament dans la « vraie vie », c'est-à-dire lorsqu'il est prescrit à grande échelle.

Ces essais construisent le « disque dur » du nouveau médicament : parce qu'ils sont réalisés sur l'homme, ils contribuent à créer un médicament, efficace et sûr, à partir des données accumulées dans cette étape d'apprentissage.

Conduits sur le sol français, ils y maintiennent la chaîne d'expertise de la R&D pharmaceutique et font ainsi profiter les patients des soins les plus prometteurs le plus tôt possible.

LA COURSE À L'INNOVATION SANTÉ FAIT DE LA RECHERCHE CLINIQUE UN ENJEU DE COMPÉTITION MONDIALE

► **La France maintient sa position dans cette compétition mondiale :** elle représente 6,5 % des patients recrutés dans les essais cliniques internationaux (contre 7,6 % en 2010). Le pourcentage d'études de phases 2 et 3 proposées par les maisons-mères à la France et qui y sont réalisées (33 %) est revenu à son niveau de 2008.

► **Elle réalise une proportion plus importante d'études de phase II (précoces) que ses concurrents européens :** 33 % en France, contre 27 % en Allemagne, 24 % au Royaume-Uni et 22 % en Scandinavie.

► **La France recrute** un nombre de patients par centre actif égal à la moyenne mondiale en oncologie et largement supérieur à cette même moyenne dans le champ des maladies rares.

► Elle est reconnue pour **la qualité de sa prise en charge médicale** et de ses infrastructures hospitalières, « terreau » favorable à la réalisation d'essais.

► Cependant, sa position reste **tendue** face à la montée de la concurrence nord-américaine et asiatique.

► Certaines aires thérapeutiques apparaissent comme quasiment abandonnées : le domaine du cardiovasculaire/métabolisme ne recrute que 4,5 patients en moyenne par centre actif contre 11,4 en Scandinavie, 7,2 en Allemagne.

LES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT SONT CONSCIENTES DE L'IMPORTANCE DES ESSAIS CLINIQUES POUR L'ATTRACTIVITÉ DU TERRITOIRE FRANÇAIS

► **La création du Centre national de gestion des essais cliniques des produits de santé (CeNGEPS)** a été l'une des décisions phares de la réunion du Conseil stratégique des industries de santé (2005).

► Il est **financé par les industriels** depuis sa mise en place en 2007, avec pour **objectif de maintenir l'attractivité du territoire français** pour la réalisation d'essais cliniques industriels, leur professionnalisation et leur bonne gestion administrative.

► **Le CeNGEPS est la concrétisation de l'engagement des industriels aux côtés des hospitaliers** pour « recruter plus de patients, plus vite et mieux » dans les essais cliniques. Il a été reconduit jusqu'en 2015.

► Les industriels explorent d'autres voies pour **intensifier les partenariats avec les acteurs de la recherche clinique** en travaillant sur l'identification de centres d'excellence français ainsi que les facteurs qui ont contribué à leur succès, sur la standardisation des contrats hospitaliers ou sur la mise en place d'une formation labellisée des investigateurs au niveau européen.

► C'est un chantier majeur pour les industriels qui appellent à l'organisation d'un forum sur les essais cliniques industriels courant 2013, mobilisant toutes les parties prenantes afin de définir un plan d'action concret pour promouvoir la compétitivité de la recherche clinique en France.

.....
L'enquête 2012 du Leem « attractivité de la France pour les essais cliniques » est disponible et téléchargeable sur www.leem.org
.....

1. ANSM : Agence nationale de Sécurité du Médicament. Rapport d'activité 2011.

TOUS LES CHIFFRES CITÉS SONT ISSUS DE L'ENQUÊTE LEEM 2012 SUR LES ESSAIS CLINIQUES, RECENSANT LES ÉTUDES INTERNATIONALES AVEC UNE PARTICIPATION FRANÇAISE.

