

CONFÉRENCE DE PRESSE

Résultats de l'enquête 2016 sur l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale

La France, leader de la recherche clinique de demain ?

Mardi 28 février 2017

Intervenants

- **Introduction**

Jérôme Bouyer, président de la Commission des affaires scientifiques du Leem

- **Résultats de l'enquête 2016 « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale »**

Jean Zetlaoui, président du groupe Attractivité de la France pour la recherche clinique du Leem

- **Intervention**

Dr Eric Angevin, Alliance Manager Direction de la recherche clinique et DITEP, Gustave Roussy

- **Conclusion**

Patrick Errard, président du Leem.



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

8ème enquête "Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale"

Le Leem appelle tous les acteurs des essais cliniques à renforcer la place de la France dans la recherche de demain

La 8^{ème} enquête¹ "Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale", réalisée par le Leem, dresse un état des lieux de la recherche menée par l'industrie pharmaceutique sur le sol français entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2015. Cette enquête est mise à jour tous les deux ans depuis 2002, selon la même méthodologie. Elle permet de situer la France dans la compétition internationale et d'en apprécier les atouts et les domaines d'excellence. Elle fait aussi ressortir les marges possibles de progrès et les tendances qui se dessinent au moment où l'environnement réglementaire français et européen évolue.

La France continue de compter parmi les grands acteurs de la recherche clinique mondiale avec 10 % des études internationales réalisées en France². Les patients français représentent 8,8 % du nombre total de patients inclus dans les études internationales recensées dans l'enquête 2016 du Leem, contre 5,9 % en 2014. Cette augmentation est en partie due au plus grand nombre d'études cliniques de phases III et IV menées en France, qui incluent par définition plus de patients.

Cette stabilité ne doit pas conduire à relâcher les efforts des acteurs engagés dans la recherche clinique en France. Compte-tenu de l'importance de la recherche clinique dans la mise au point de médicaments innovants et de l'intensité de la compétition internationale, la position de la France doit être renforcée.

Or, certains clignotants passent à l'orange : « *délais de mise en place des essais encore trop longs en dépit de l'adoption de la convention unique, recul de certaines aires thérapeutiques en France, diminution du nombre d'essais de phase précoce, moindre représentativité de la France dans les études cliniques réalisées en Europe, forte concurrence des pays de l'Europe de l'Est... le Leem appelle tous les acteurs de la recherche tant publique que privée à se mobiliser pour renforcer, fluidifier et valoriser la recherche clinique dans son rôle pivot dans l'innovation thérapeutique de demain* », indique Jérôme Bouyer, Président de la Commission des affaires scientifiques du Leem.

La France dispose de tous les atouts pour mener une recherche clinique de qualité, mais enregistre une baisse des études de phase précoce dans les domaines thérapeutiques autres que l'onco-hématologie

16 622 patients ont été recrutés dans les essais cliniques menés par les 30 industriels ayant participé à l'édition 2016 de l'enquête du Leem (contre 14 634 en 2014), soit une augmentation de 14 %.

Les études de phase précoce (phase I) représentent 17 % des études (versus 20 % en 2014) et ont été réalisées principalement en onco-hématologie. Les études de phases III/IV représentent 56 % des études versus 63 % en 2014.

La dynamique de la filière de la recherche clinique en onco-hématologie, avec sa concentration des études sur la phase précoce apparaît comme l'un des leviers-clé de l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale.

¹ La 8^{ème} enquête du Leem a été établie en 2016, grâce aux réponses de 30 entreprises du médicament représentant 62 % des parts du marché français du médicament.

² Etudes interventionnelles à promotion industrielle enregistrées sur le site www.clinicaltrials.gov sur la période 2014-2015.

Les chiffres : répartition des études par aire thérapeutique

- L'analyse de 507 études réalisées en France par les industriels montre que la part de l'onco-hématologie s'est accrue, passant de 41 % en 2014 à 45 % en 2016.
- Sur les 87 études de phase I recensées en 2016, 90 % ont été réalisées en onco-hématologie contre 61 % en 2014 (sur 116 études).
- Les pourcentages d'études menées dans le domaine de l'infectiologie (13 % toutes phases confondues) et dans le domaine des maladies rares (5 % toutes phases confondues) restent significatifs, consolidant la position de la France dans ces aires thérapeutiques.
- Les aires thérapeutiques cardiovasculaire/métabolisme/diabète et l'immuno-inflammation se stabilisent en 2016, représentant respectivement 12 % et 7 % des études (versus 9 % et 8 % en 2014).
- En revanche, les études en neurologie/psychiatrie éprouvent beaucoup plus de difficultés à recruter des patients et ne représentent que 2 % des études de phase I contre 11 % en 2014 avec une diminution significative du nombre d'études toutes phases confondues qui passe de 10% en 2014 à 6 % en 2016

La France doit encore s'améliorer, notamment sur les délais de mise en place des études cliniques.

Avec le nouvel environnement législatif mis en place depuis l'enquête 2014 (entrée en vigueur de la loi Jardé, convention unique et anticipation de la mise en place du nouveau règlement européen prévoyant des délais d'évaluation et d'autorisation administrative ne pouvant excéder 60 jours, prévu à l'automne 2018), la France a pris des mesures pour réduire les délais de démarrage des essais tout en maintenant un haut niveau de sécurité pour les patients.

L'enquête montre que ce délai n'est pas respecté pour près de la moitié des essais cliniques proposés à la France.

Les chiffres : délais de mise en place d'un essai clinique

- Le délai médian entre la soumission du dossier de recherche clinique à l'ANSM et son autorisation est passé de 55 jours en 2014 à 57 jours en 2016,
- Le délai médian de rendu d'un avis par les Comités de protection des personnes (CPP) demeure de 62 jours comme en 2014.

La France reste encore pénalisée par la longueur des délais avant le démarrage de l'essai. Faute de moyens accordés à l'ANSM comme aux CPP, les délais administratifs risquent encore de s'allonger, d'autant plus que l'ANSM se voit confier, aux termes de la loi Jardé, de nouvelles tâches d'évaluation méthodologique. De plus, la désignation des CPP par tirage au sort tel que prévu par la Loi Jardé suscite les plus grandes réserves : en effet, ce tirage au sort implique que tous les CPP soient en mesure d'expertiser l'ensemble des protocoles de recherche dans toutes les pathologies. Or, l'enquête 2016 montre que 50 % des études cliniques sont évaluées par 9 des 40 CPP.

La France améliore sa position sur l'ensemble des indicateurs de performance dans la réalisation des études entre 2014 et 2016 mais doit accélérer ses efforts dans une compétition internationale accrue

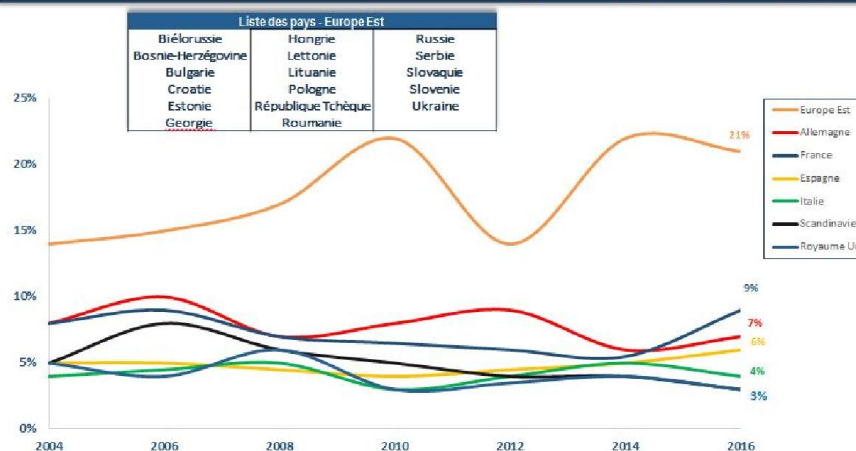
Dans un contexte général d'amélioration de la performance de la recherche clinique au niveau international, la France fait globalement mieux que ses voisins immédiats en nombre moyen de patients tant par étude que par centre et en vitesse de recrutement.

L'Europe de l'Ouest doit cependant faire face à la forte concurrence de l'Europe de l'Est, déjà importante dans les enquêtes de 2012 et 2014.

Les chiffres : indicateurs de performance dans la réalisation des études

- Le nombre moyen de patients par étude en France passe de 23 à 34, dans pratiquement la même proportion que l'Espagne qui passe de 29 à 43, le Royaume-Uni passe de 29 à 27, l'Italie de 27 à 29. L'Allemagne et l'Europe de l'Est restent en tête pour l'Europe (49 patients par étude contre 38 et 42, respectivement en 2014).
- Le nombre moyen de patients en France par étude et par centre est de 5,8. La France devance le Royaume-Uni (3,9), l'Allemagne (4,1), l'Italie (4,6), l'Espagne (5,2), les Etats-Unis (4,7) mais non l'Europe de l'Est (6,2).
- La vitesse moyenne de recrutement en France par étude est de 2,6 patients par centre et par mois en 2016, loin devant le Royaume-Uni (0,9), l'Espagne (1,5), l'Europe de l'Est (1,5), l'Allemagne (1,4) et l'Italie (1,6) et les Etats-Unis (0,8).
- La proportion de patients recrutés en Europe de l'Est rapportée au nombre total de patients recrutés dans les essais impliquant la France, est de 21 % en 2016 contre 22 % en 2014, une stabilité qui confirme l'importance de l'Europe de l'Est dans la compétition pour les études cliniques.

Evolution de la répartition des patients recrutés pour les pays européens (%)



Les 5 propositions du Leem pour renforcer la place de la France dans la recherche clinique mondiale

- Réduire les délais de mise en place des essais cliniques : donner les moyens humains, techniques et financiers de leur mission à l'ANSM et aux CPP afin de leur permettre de répondre aux évolutions réglementaires
- Faciliter la diversification de la recherche clinique : structurer la recherche en médecine de ville et dans les réseaux ville/hôpital, favoriser la recherche post-AMM par la mise en place de dispositifs incitatifs auprès de professionnels de santé médicaux et paramédicaux, développer la structuration de filières de recherche clinique au-delà de l'oncologie
- Renforcer la formation en recherche clinique : adapter la formation initiale et continue des professionnels de santé
- Impliquer et mobiliser davantage les patients : concevoir une plateforme d'information pour expliquer la recherche clinique et les possibilités pour les patients d'y participer
- Rendre plus visible l'organisation de la recherche clinique de la France à l'international : cartographier l'offre de centres investigateurs, les instances de pilotage, les essais en cours

"L'attractivité de la France en matière de recherche clinique doit devenir un enjeu prioritaire pour le pays", selon Patrick Errard, président du Leem. **"Pour les patients, car l'accès rapide à l'innovation, y compris à des stades précoces de développement, est crucial. Mais aussi pour la vitalité de notre économie, car les pays à fort potentiel de recherche clinique auront un atout indéniable pour constituer les grands pôles industriels de demain. Pour y parvenir, il faut des priorités de santé publique clairement identifiées à l'image des plans cancer et maladies rares. Nous souhaitons nouer un dialogue constructif avec le prochain gouvernement sur le sujet de la recherche clinique pour renforcer l'attractivité de la France et améliorer le continuum recherche-innovation-soins."**

L'étude est disponible en téléchargement sur www.leem.org

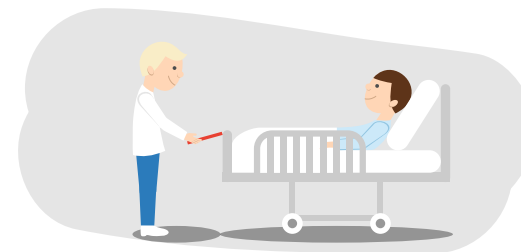
Contacts presse : Stéphanie BOU – tél : 01 45 03 88 38 - Port. : 06 60 46 23 08 - email : sbou@leem.org
 Virginie PAUTRE – tél : 01 45 03 88 87 – email : vpautre@leem.org
 Jean-Clément VERGEAU – tél : 01 45 03 86 82 – email : jcvergeau@leem.org

LA FRANCE DANS LES ESSAIS CLINIQUES



507 ÉTUDES CLINIQUES
menées par les industriels en France
(du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2015)

16 622 patients vs 14 634 en 2014 (+14%) ↗



45% DES ÉTUDES
dans le domaine
de l'oncologie et l'oncohématologie

37% autres
5% maladies rares
45% oncologie
13% infectiologie



90% DES ÉTUDES PRÉCOCES
(phase I)
sont en oncologie

+ **16%** vs 2014 ↗



60 JOURS
Délai maximum de traitement
des dossiers (ANSM / CPP)
à partir de l'automne 2018

Aujourd'hui, **50% des dossiers seulement**
sont traités dans un délai de **57 jours**



POSITIONNEMENT DE LA FRANCE DANS LA RECHERCHE CLINIQUE INTERNATIONALE

Enquête Attractivité 2016 du LEEM

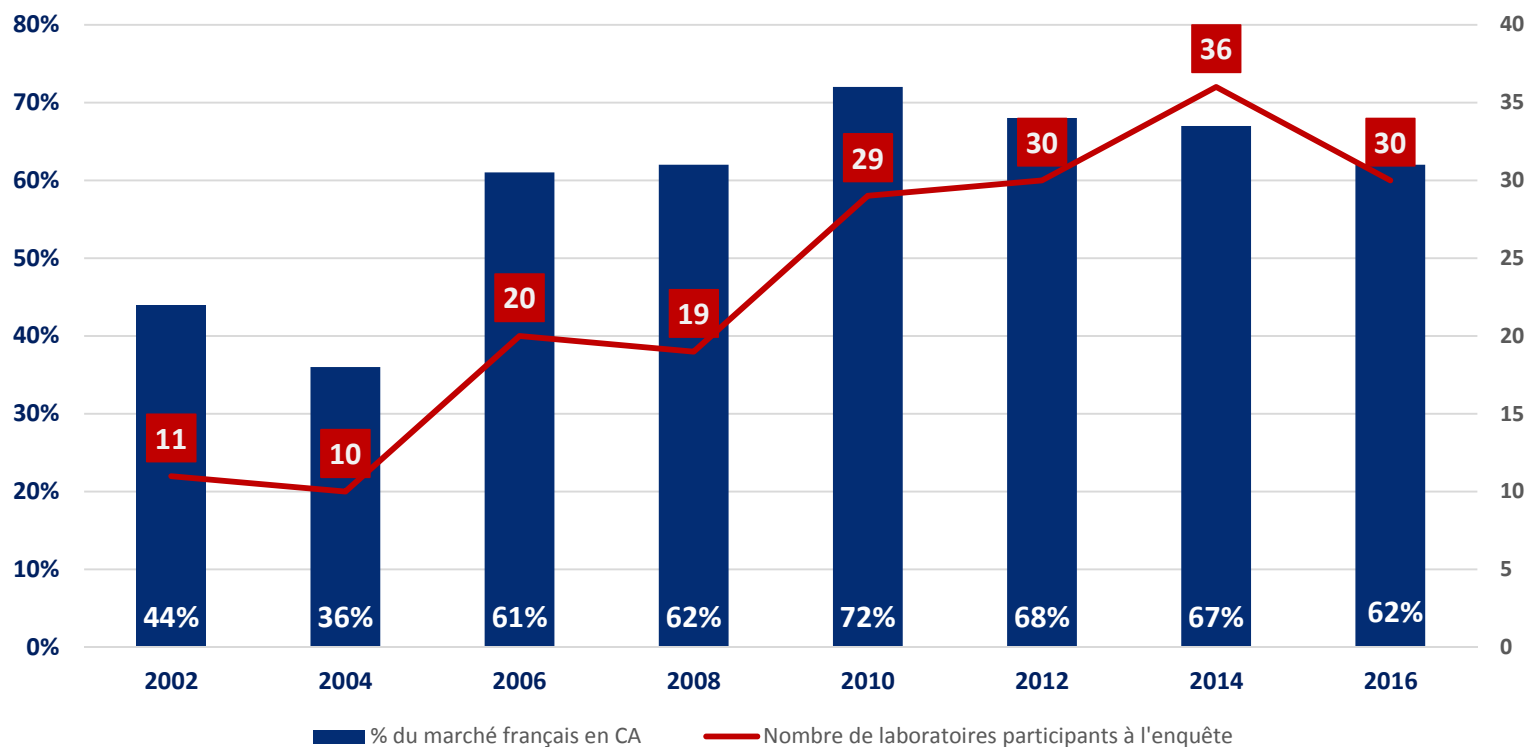
Rapport Final

30 LABORATOIRES REPRÉSENTANT 62% DU CA DU MARCHÉ FRANÇAIS ONT PARTICIPÉ À L'ENQUÊTE 2016



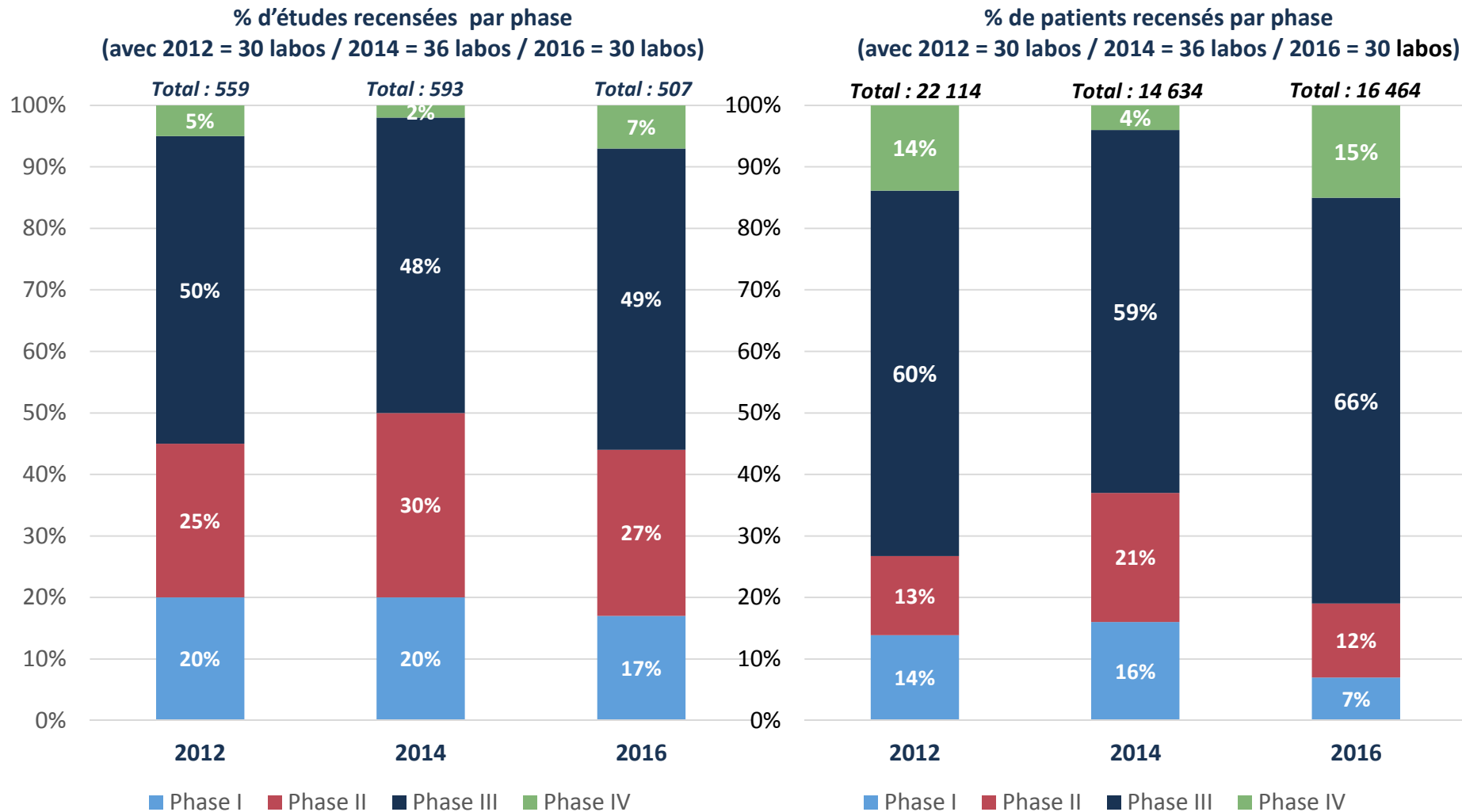
- AbbVie
- Bayer
- Chiesi
- Janssen
- Novartis
- Sanofi_Genzyme
- Actelion
- Biogen
- Gilead
- LFB
- NovoNordisk
- Sanofi Pasteur
- Amgen
- BMS
- GlaxoSmithKline
- Lilly
- Pfizer
- Servier
- Astellas
- Boehringer Ingelheim
- Innothera
- Merck Serono
- Pierre Fabre
- Transgène
- AstraZeneca
- Celgene
- Ipsen
- MSD
- Roche
- Vertex

Evolution de la participation à l'Enquête entre 2002 et 2016



** Actelion, Innothera, Transgène et Vertex non comptabilisés car CA non communiqué au Gers en 2016

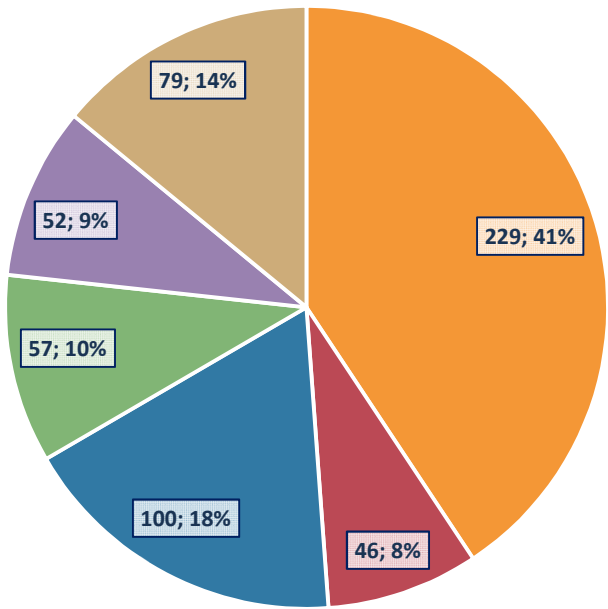
EN 2016, LA RÉPARTITION DES ÉTUDES RECENSÉES PAR PHASE RESTE STABLE MAIS AVEC UNE DIMINUTION DES PATIENTS RECRUTÉS PH. I & II ET AUGMENTATION EN PH. III & IV



MAINTIEN DE LA SPÉCIALISATION DE LA FRANCE EN ONCO-HÉMATOLOGIE ET REPRISE DES ÉTUDES DANS LE DOMAINE CARDIOV/DIABÈTE/MÉTABO.

Répartition du nombre d'études recensées par aire thérapeutique

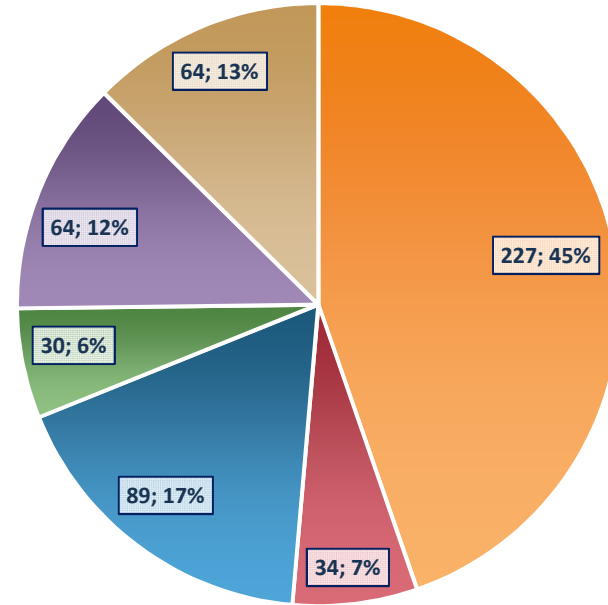
Enquête 2014 – 563 études



Toutes Phases

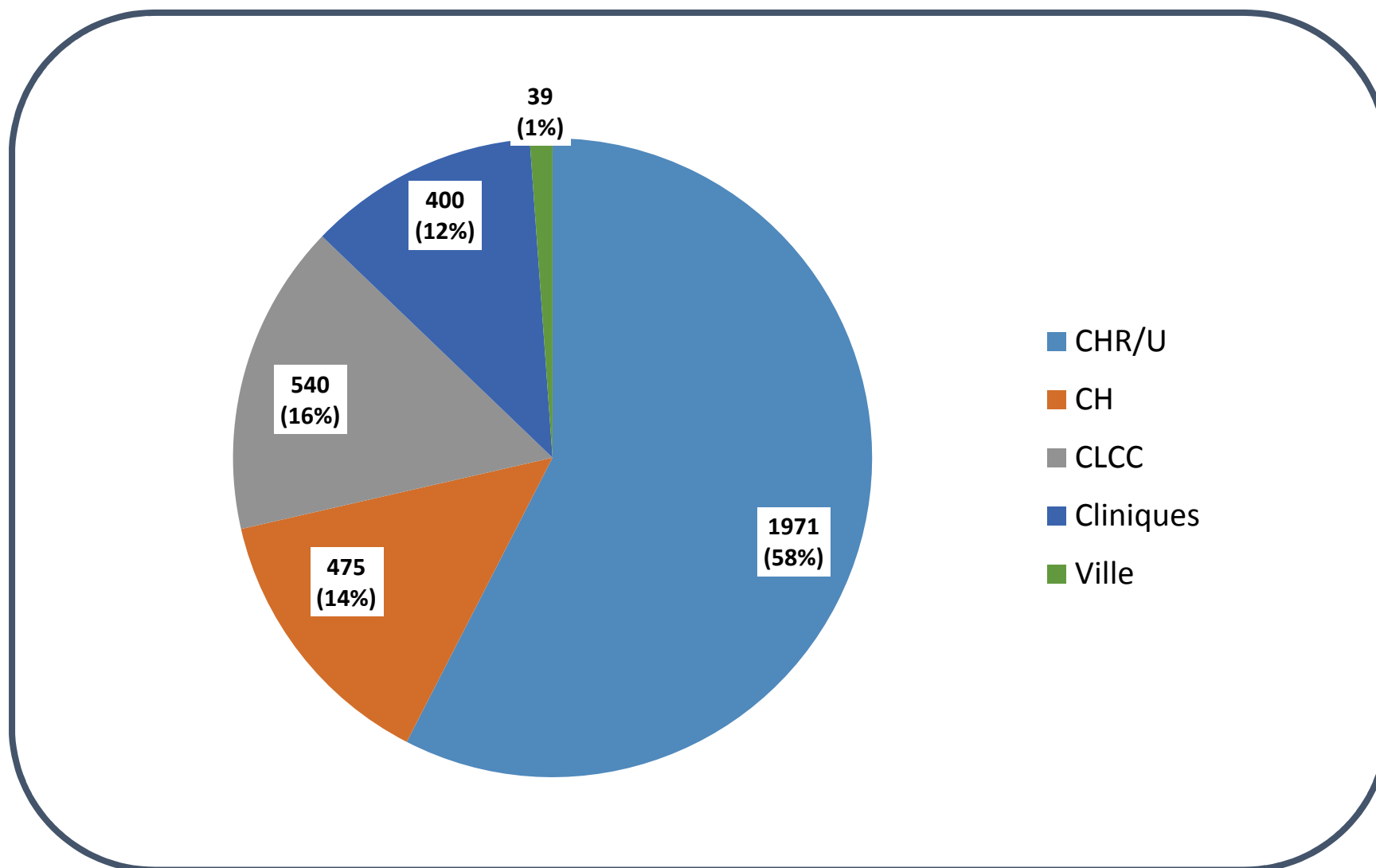
- Oncologie / Onco-hématologie
- Inflammation / Rhumatologie
- Autres*
- SNC / Neurologie / Psychiatrie / Alzheimer
- Cardio vasculaire / Diabète / Métabolisme
- Anti-infectieux / Virologie / Vaccins

Enquête 2016 – 508 études



*Autres :
 Maladies respiratoires
 Gastroentérologie
 Dermatologie
 Gynécologie
 Ophtalmologie
 etc...

74% DES ÉTUDES RECENSÉES ONT ÉTÉ RÉALISÉS DANS LES CHR/U ET DANS LES CLCC



STAGNATION DES DIFFÉRENTS DÉLAIS RÉGLEMENTAIRES EN FRANCE EN 2016 vs. 2014



Autorisation par l'ANSM

Délai médian en jours entre la soumission et l'autorisation par l'ANSM

57 jours (0j / 613j)

55 jours – Enquête 2014

Périmètre Enquête 2016 = 483 études - 40 CPP

Approbation par les CPP

Délai médian en jours entre la soumission et l'approbation par les CPP

62 jours (0j / 518j)

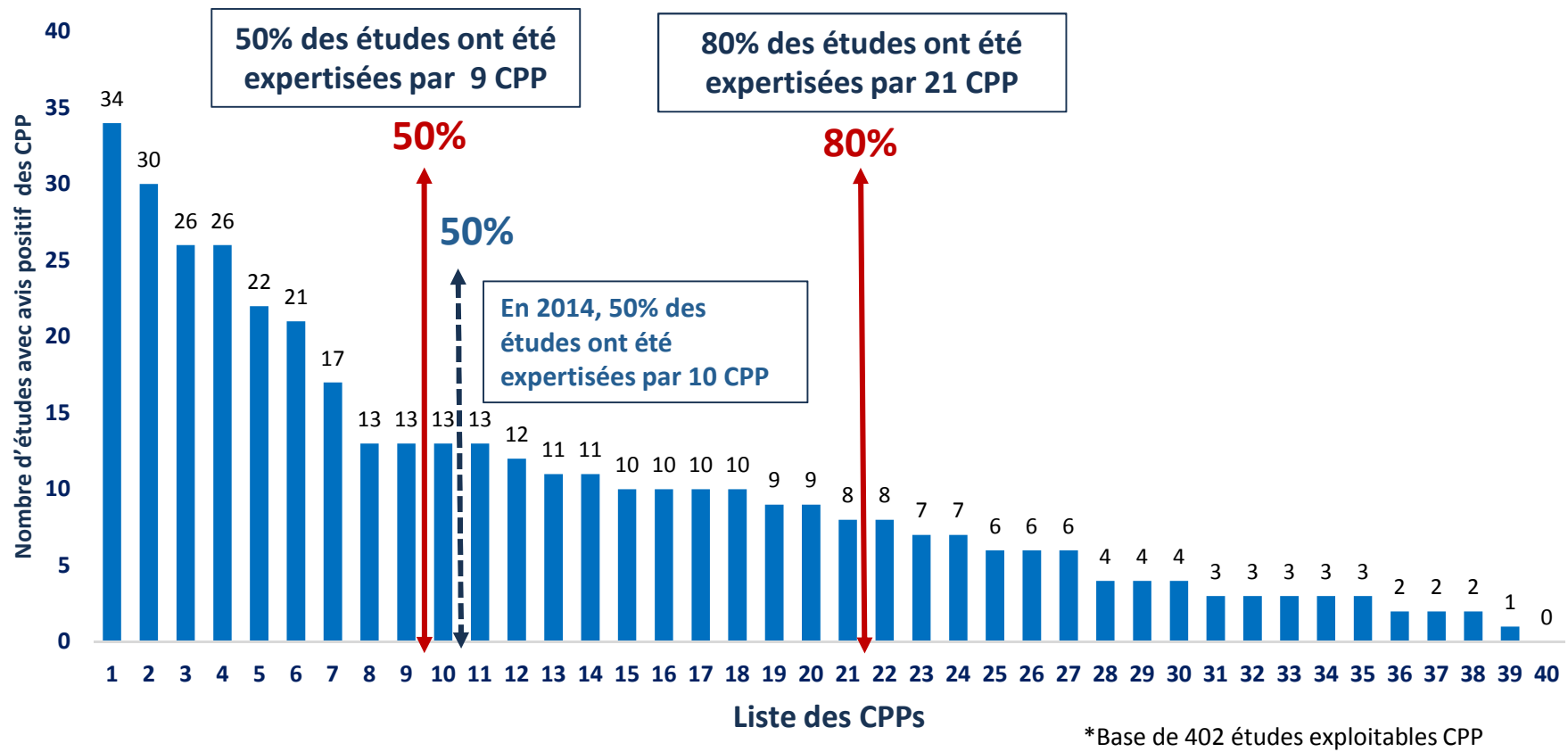
62 jours – Enquête 2014

Périmètre Enquête 2014 = 593 études - 40 CPP

50% DES ÉTUDES ONT OBTENU UN AVIS DE SEULEMENT 9 CPP CERTAINS CPP ONT REVU TRÈS PEU D'ÉTUDES



Répartition par CPP du nombre d'études ayant reçu un avis positif



DIMINUTION DES DÉLAIS « SOUMISSION AU CPP ET SIGNATURE DES CONTRATS HOSPITALIERS » = EFFET POSITIF DE LA CONVENTION UNIQUE

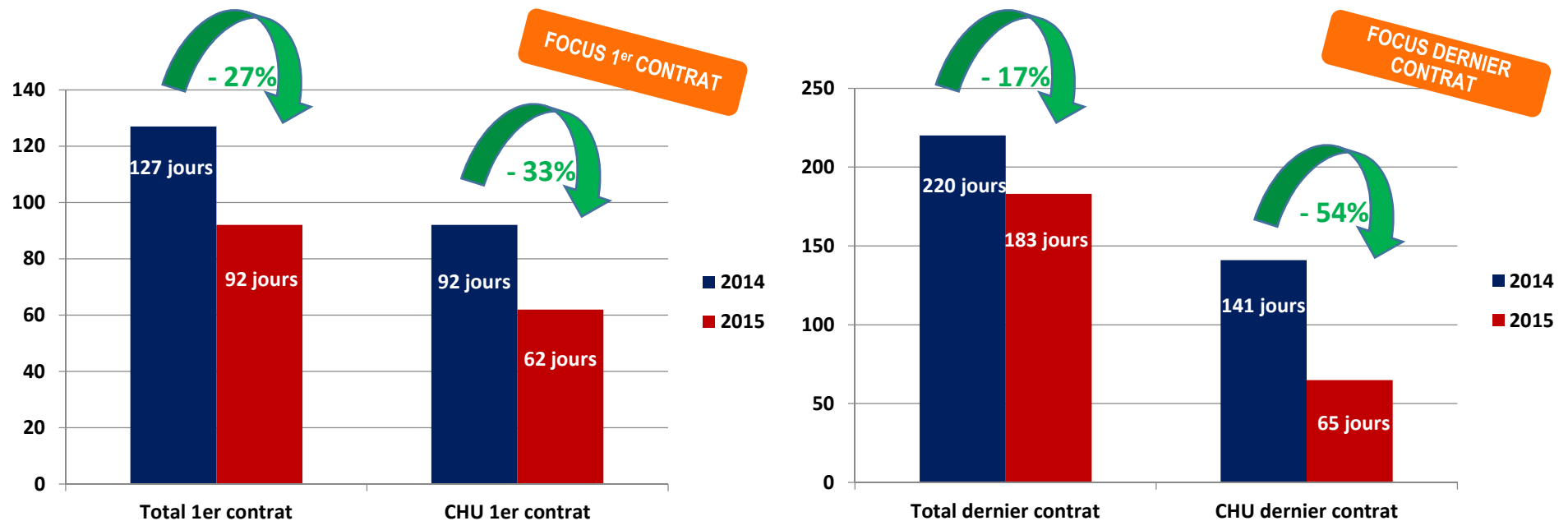


Délais « soumission au CPP – signature des contrats hospitaliers » en 2014 vs 2015 (en jours)

Catégorie « Total »: 483 études analysées – Catégorie « CHU »: 262 études analysées

2014: 6 mois de contrat unique (utilisés dans 40 établissements de santé, majoritairement publics)

2015: 12 mois de contrat unique (utilisés dans 93 établissements de santé, majoritairement publics)



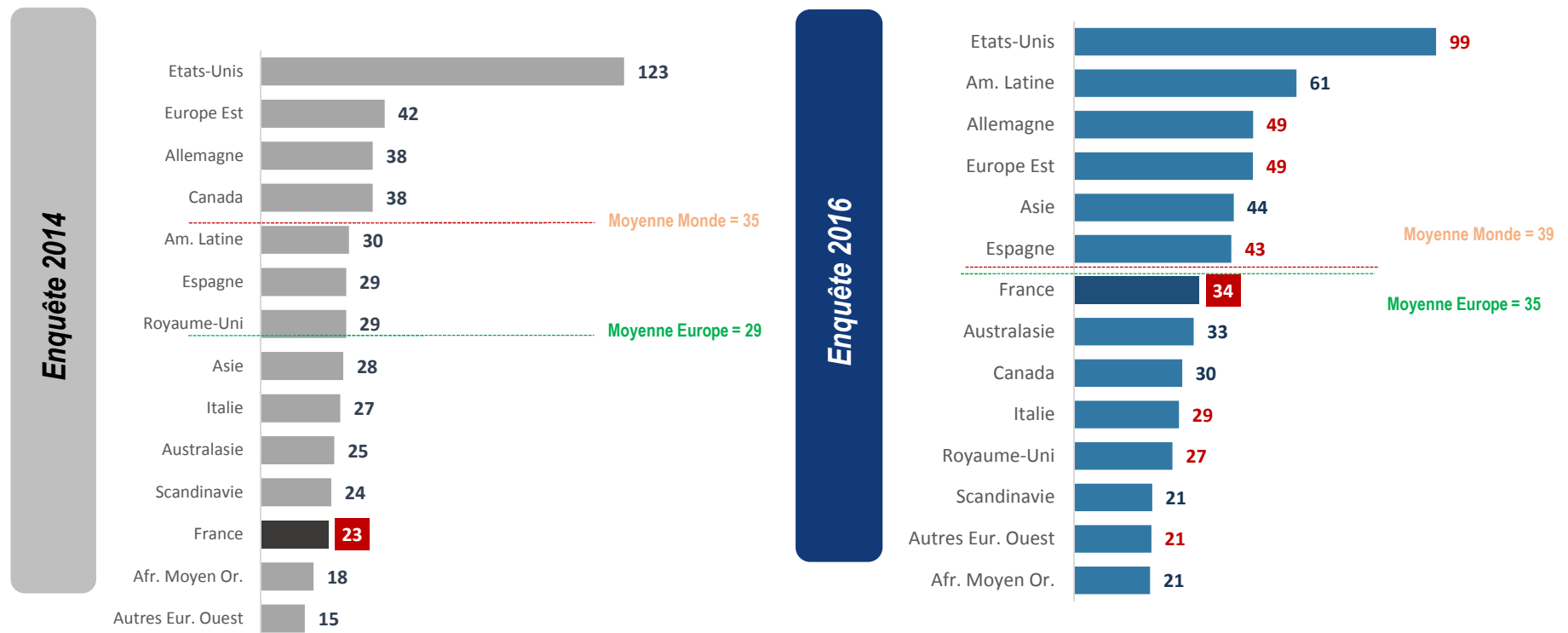
LA POSITION DE LA FRANCE S'AMÉLIORE ENTRE 2014 ET 2016 SUR L'ENSEMBLE DES INDICATEURS DE RÉALISATION DES ÉTUDES



Réalisation des études (toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues)

Seules les études impliquant la France ont été retenues

Nombre moyen de patients par étude



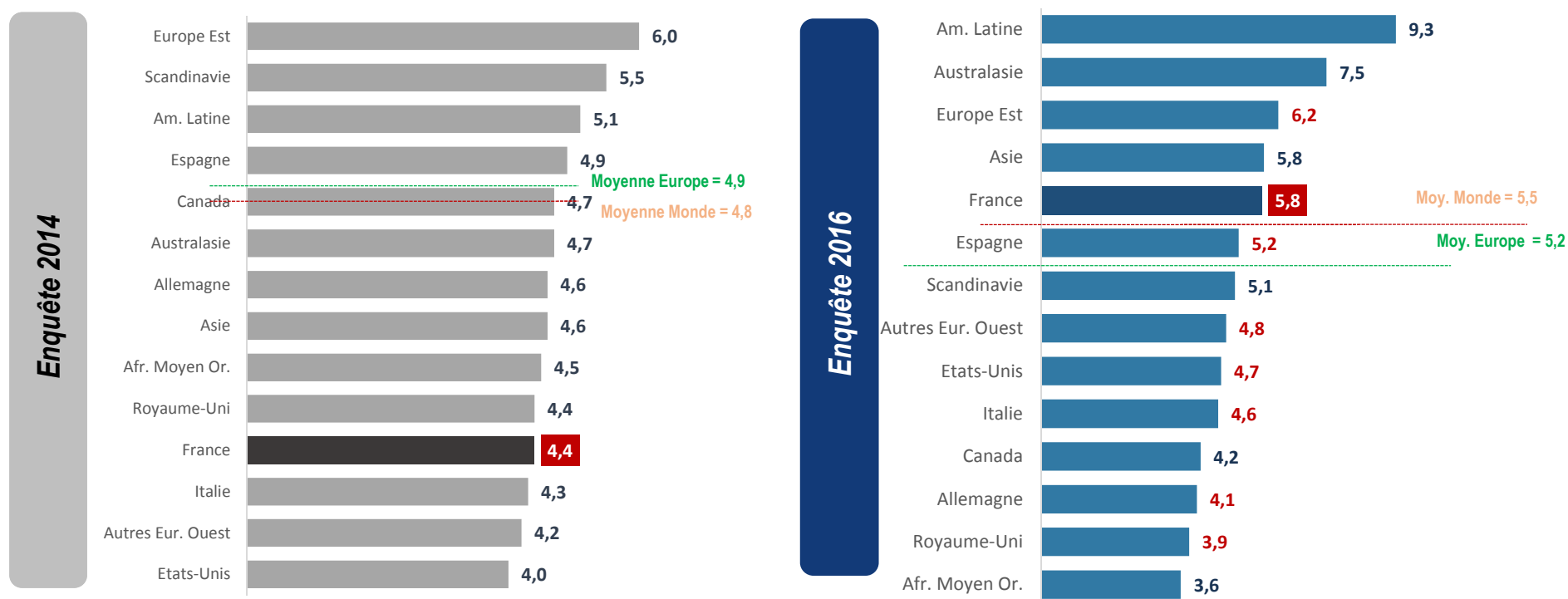
LA POSITION DE LA FRANCE S'AMÉLIORE ENTRE 2014 ET 2016 SUR L'ENSEMBLE DES INDICATEURS DE RÉALISATION DES ÉTUDES



Réalisation des études (toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues)

Seules les études impliquant la France ont été retenues

Nombre moyen de patients par centre



LA POSITION DE LA FRANCE S'AMÉLIORE ENTRE 2014 ET 2016 SUR L'ENSEMBLE DES INDICATEURS DE RÉALISATION DES ÉTUDES

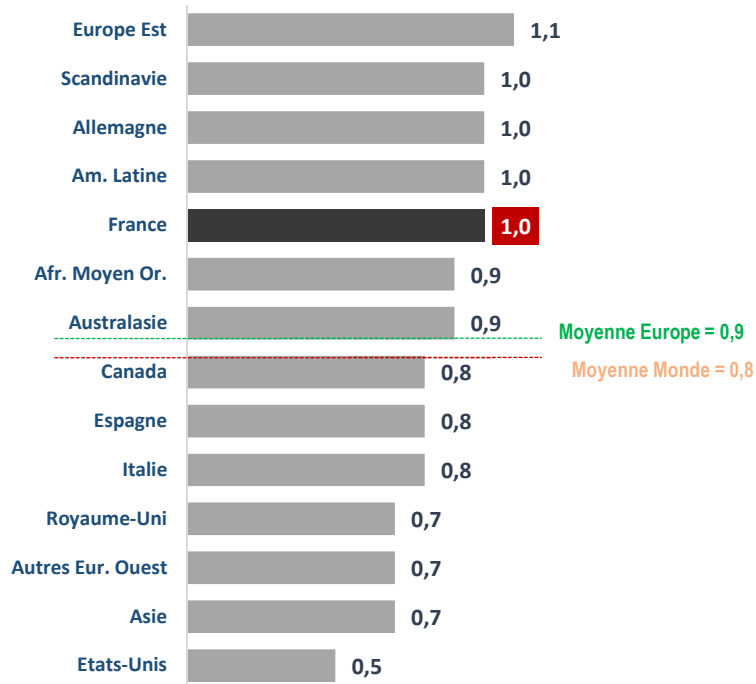


Réalisation des études (toutes aires thérapeutiques et toutes phases confondues)

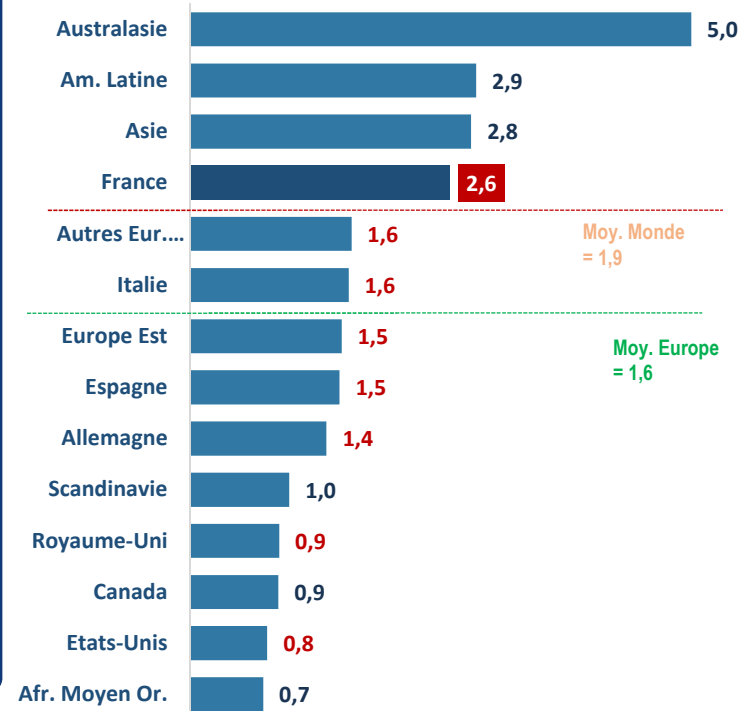
Seules les études impliquant la France ont été retenues

Vitesse de recrutement

Enquête 2014



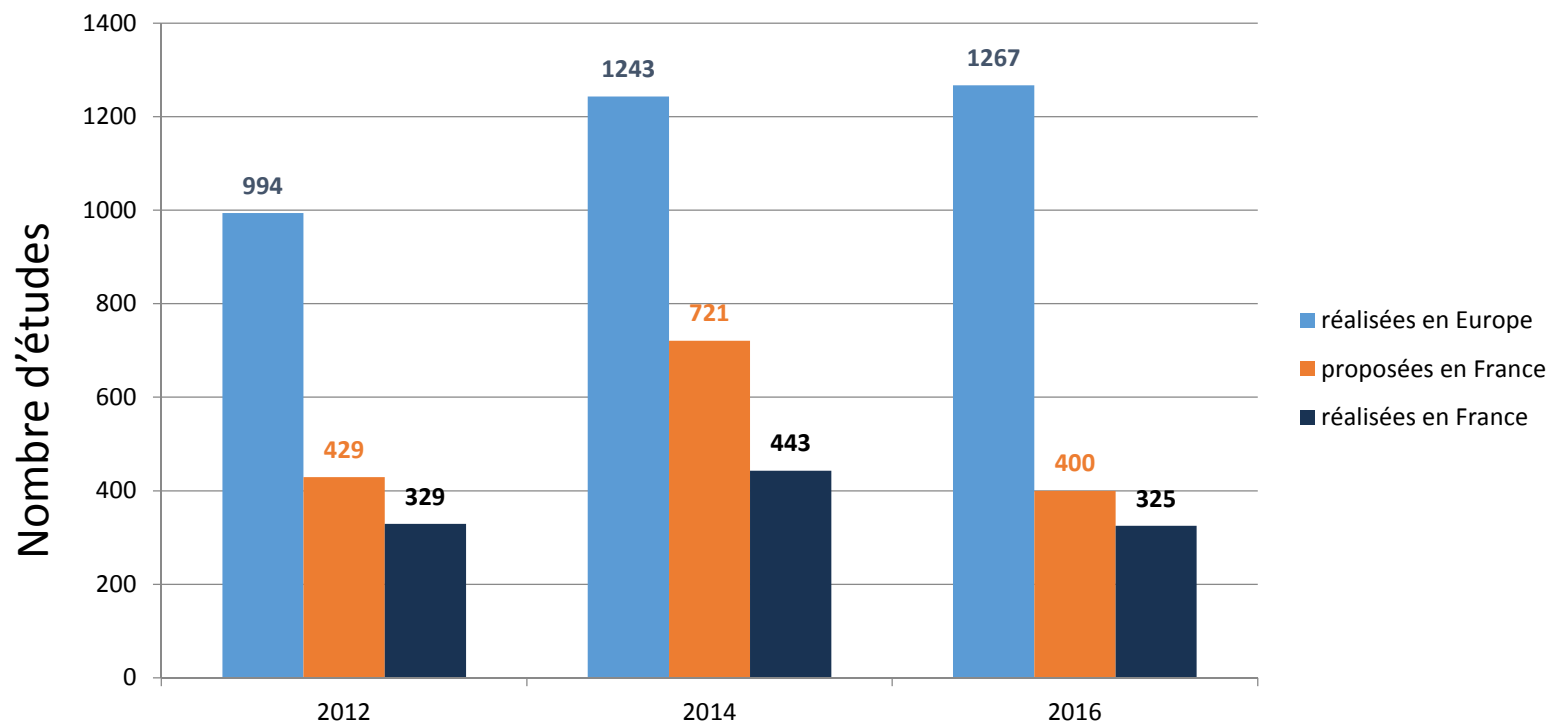
Enquête 2016



BAISSE DU NOMBRE D'ÉTUDES DE PHASES II/III PROPOSÉES À LA FRANCE MAIS AVEC UN MEILLEUR TAUX DE RÉALISATION



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



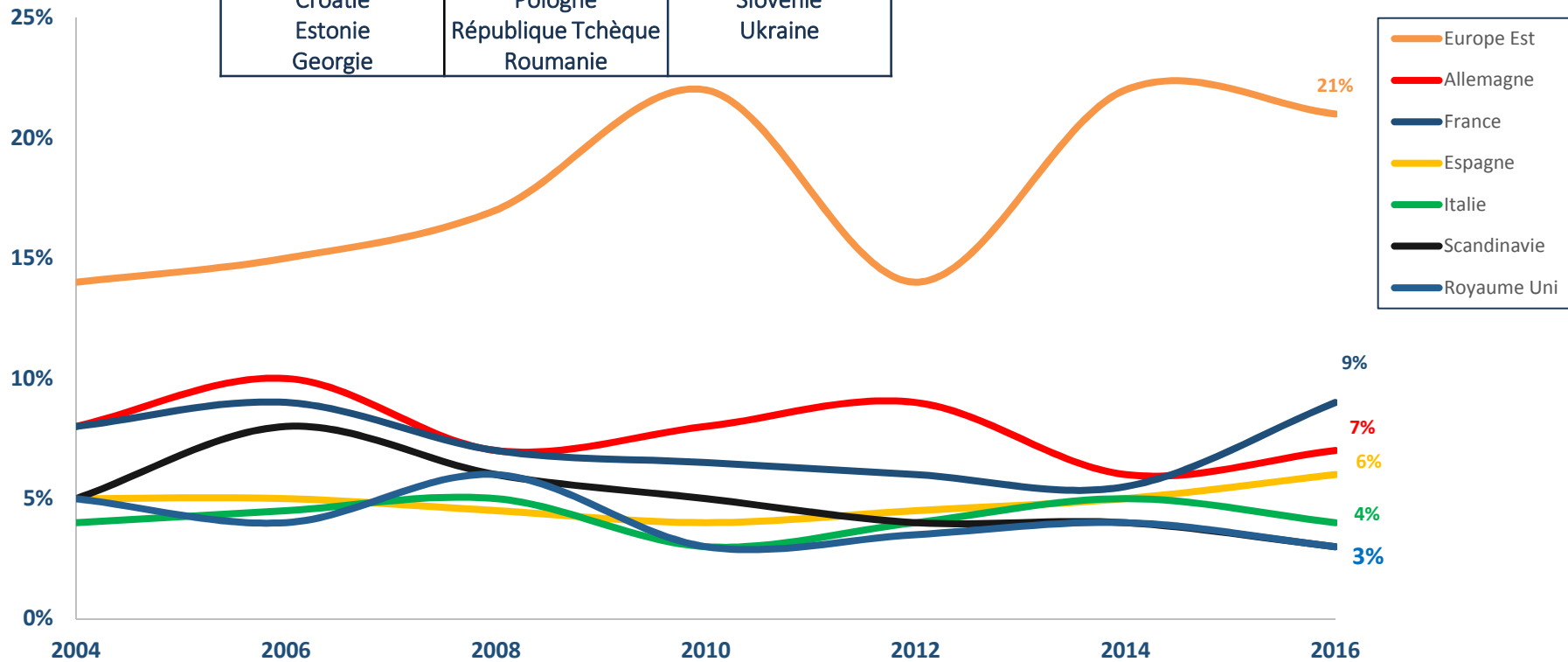
Etudes phases II&III	2012	2014	2016
Réalisées en France / réalisées en Europe	33%	36%	26%
Réalisées en France / proposées en France	77%	61%	82%

FORTE CONCURRENCE DES RECRUTEMENTS DE L'EUROPE DE L'EST



Evolution de la répartition des patients recrutés pour les pays européens (%)

Liste des pays - Europe Est		
Biélorussie	Hongrie	Russie
Bosnie-Herzégovine	Lettonie	Serbie
Bulgarie	Lituanie	Slovaquie
Croatie	Pologne	Slovenie
Estonie	République Tchèque	Ukraine
Georgie	Roumanie	



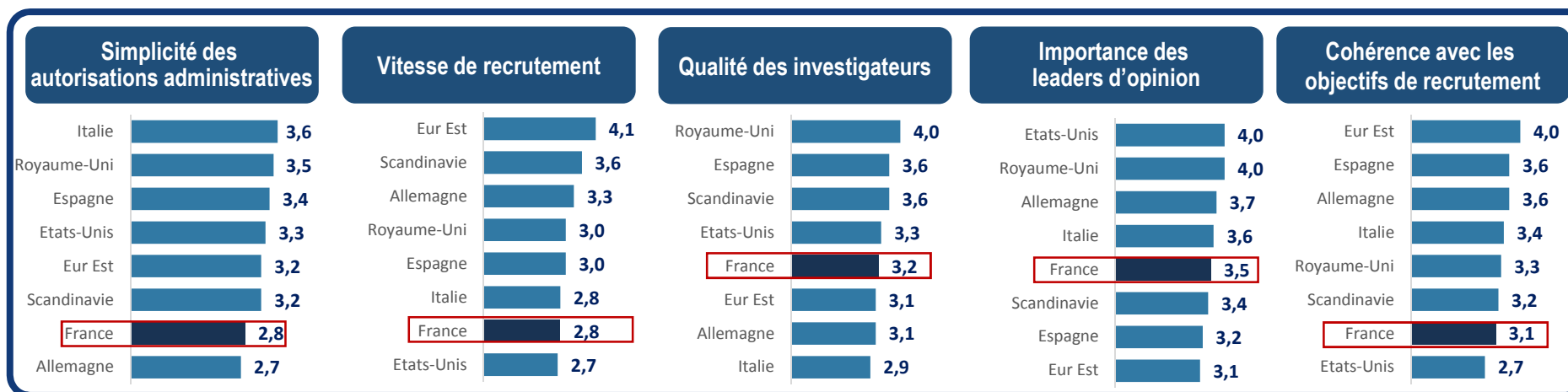
Seules les 501 études impliquant la France ont été retenues (soit 189 262 patients)

APPROCHE QUALITATIVE: PERCEPTION MITIGÉE DE L'ENVIRONNEMENT FRANÇAIS DE LA RECHERCHE CLINIQUE

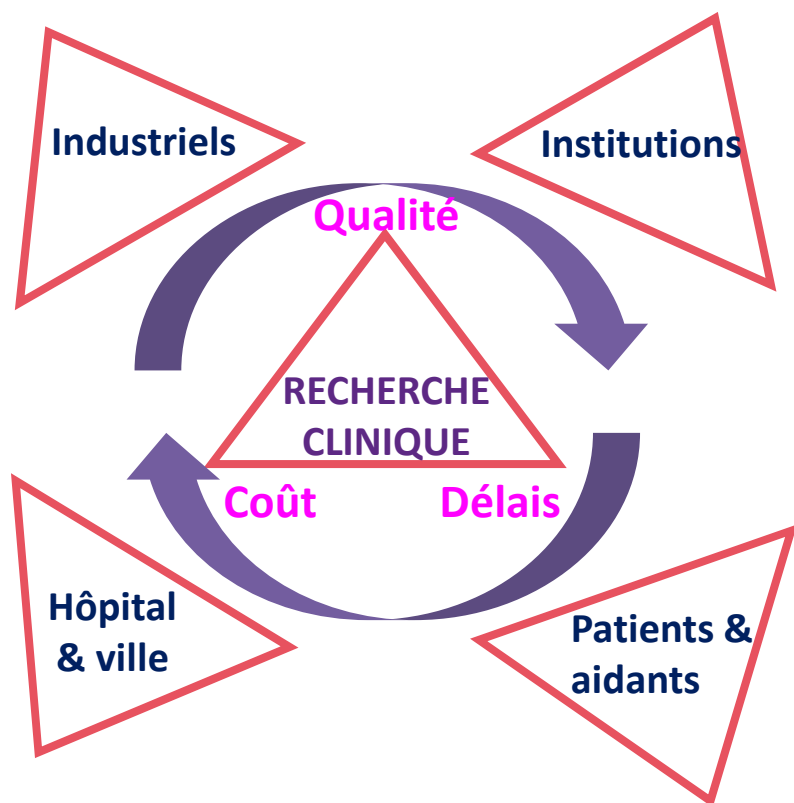


Il a été demandé aux fonctions Corporate ou Européennes des Entreprises du médicament participantes de mesurer leur perception de l'environnement et des conditions de réalisation des essais cliniques :

- Selon une liste de critères qualitatifs prédéfinis
- Avec une graduation de 1 à 5



ACTIONS POUR RENFORCER L'ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE EN RECHERCHE CLINIQUE



1. Réduire les délais de mise en place des études
2. Faciliter la diversification de la recherche clinique
3. Renforcer la formation des professionnels de santé
4. Informer et mobiliser les patients
5. Accroître la visibilité de la France à l'international

LES ESSAIS CLINIQUES EN 12 QUESTIONS

Les essais cliniques sont la phase « pivot » du développement d'un médicament : après les phases de recherche en laboratoire et sur les animaux (Phases précliniques), qui permettent d'établir la preuve de concept et d'évaluer l'activité et la toxicité d'un produit, des études cliniques, c'est-à-dire réalisées chez l'homme, sont effectuées pour évaluer et préciser la sécurité d'emploi ainsi que le devenir du produit dans l'organisme (Phase I), confirmer l'efficacité thérapeutique de la molécule sur une maladie donnée (Phases II et III) puis, suivre le médicament dans la vraie vie (Phase IV).

Les trois premières phases d'essais cliniques sont des étapes incontournables du développement d'une molécule car leurs résultats conditionnent la mise sur le marché du nouveau médicament. Ces essais constituent le « disque dur » du nouveau médicament : parce qu'ils sont réalisés sur l'homme, ils contribuent à mettre au point un médicament efficace et sûr à partir des données accumulées dans ces étapes d'apprentissage.

LA PRÉPARATION D'UN MÉDICAMENT

PRÉPARATION DU MÉDICAMENT (8-10 ans)

1 RECHERCHE

Les axes de recherche des entreprises sont décidés en fonction :

- Des avancées de la recherche fondamentale
- Des besoins médicaux exprimés.
- Des stratégies d'entreprises
Le dépôt du brevet intervient à ce stade

2 ESSAIS PRÉ-CLINIQUES

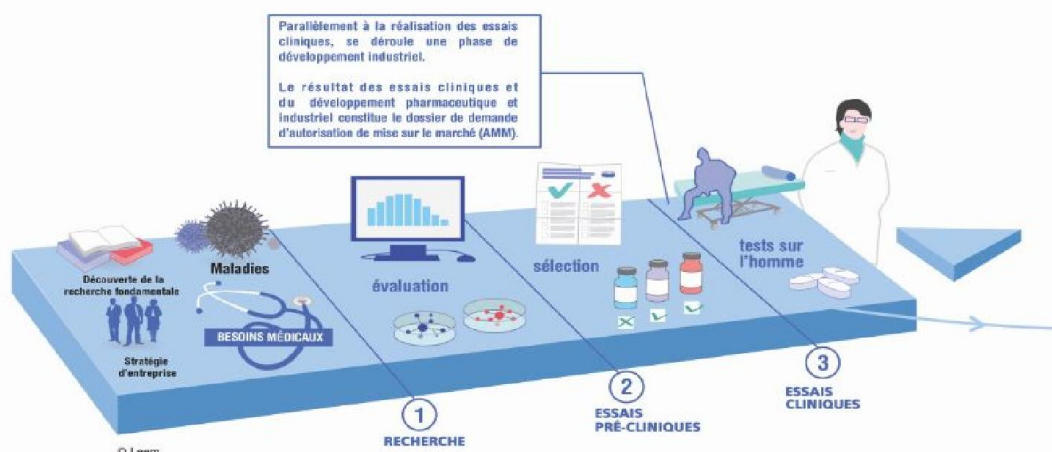
Sélection des molécules à tester sur l'homme :

- Création de molécules, de cellules
- Constitution d'une base de données statistiques
- Faisabilité technique
- Tests sur des modèles animaux

3 ESSAIS CLINIQUES

Strictement encadrés par la loi. Trois phases :

- Évaluation de la tolérance au médicament sur un nombre limité de volontaires sains
- Évaluation de l'efficacité du médicament sur les patients
- Évaluation du rapport efficacité / tolérance sur une plus large population



1- Quelles sont les caractéristiques d'un essai clinique ?

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 en vérifier les effets,
- en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour définir l'efficacité et la sécurité d'emploi du futur médicament,
- identifier tout effet indésirable,
- comparer au traitement de référence s'il existe.

Un essai clinique comporte quatre étapes successives :

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, d'autorisation par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et d'avis par le Comité de protection des personnes (CPP) et de contractualisation avec les centres d'investigation.
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 centralise 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 lorsqu'elle comporte toutes les données de 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 font l'objet d'un rapport d'étude, d'un résumé publié sur www.clinicaltrials.gov et/ou www.clinicaltrialsregister.eu 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.

Le protocole de recherche comporte la revue exhaustive de la littérature sur le sujet de recherche et explique pourquoi il est nécessaire d'entreprendre cette nouvelle recherche.

En pratique, il doit :

- avoir une légitimité scientifique (se fonder sur les dernières avancées de la science et avoir pour vocation l'amélioration de la santé de l'homme),
- respecter un rapport bénéfice/risque favorable (le risque encouru par le participant doit être en rapport avec le bénéfice escompté),
- prendre en compte les cas particuliers des personnes bénéficiant d'une protection renforcée (femmes enceintes, mineurs, majeurs sous tutelle, personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et malades en situation d'urgence ...) qui ne peuvent être inclus dans les essais sauf en cas de bénéfice majeur direct pour leur santé,
- indiquer l'objectif de la recherche. Pour ceux qui participent à une recherche en tant que volontaire, il est prévu un examen médical préliminaire, une indemnisation plafonnée à 4 500€ pour une période de douze mois consécutifs, un fichier national pour les recenser avec une période d'exclusion entre les recherches.

2- Comment les personnes incluses dans un essai clinique sont-elles protégées ?

Depuis le 20 décembre 1988, les essais cliniques sont régis par la loi Huriet-Sérusclat, qui s'est vue renforcée par la Directive européenne du 4 avril 2001, applicable en France depuis août 2006.

La loi Huriet

- stipulait que tout projet de recherche clinique impose la constitution d'un dossier et sa soumission à l'avis d'un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale. Le projet doit comporter un promoteur et un investigateur principal et être autorisé par l'ANSM.
- instituait une protection obligatoire des individus qui se prêtent à des études de recherche clinique avec notamment, un devoir d'information écrit vis-à-vis de ces personnes, la nécessité de recueillir leur consentement écrit et l'obligation de couvrir les risques liés à la recherche par un contrat d'assurance spécifique souscrite par le promoteur.

Les essais devaient de plus s'inscrire dans le cadre des principes éthiques énoncés dans la déclaration d'Helsinki et ses amendements ultérieurs.

La déclaration d'Helsinki

- élaborée en 1964 par l'Association médicale mondiale et amendée huit fois depuis, la déclaration d'Helsinki est un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables.
- elle s'adresse en priorité aux médecins mais invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes.

Ces textes avaient pour objectif d'assurer une protection renforcée des personnes se prêtant à la recherche, "*l'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale primant toujours sur les seuls intérêts de la science et de la société*" et d'organiser un encadrement continu de l'essai.

Pour encore mieux protéger les personnes, la France a opéré avec la loi Jardé votée en 2012 et appliquée en 2016 **un changement d'approche en classant les essais en fonction du risque encouru par la personne incluse dans la recherche.**

Concrètement, la notion de « l'atteinte au corps » contenue dans la loi Huriet et celle de « l'intérêt thérapeutique de la recherche » mise en avant par la déclaration d'Helsinki ont été abandonnées au profit du risque encouru par la personne incluse dans une recherche interventionnelle ou non-interventionnelle, cette dernière catégorie n'entrant pas dans le champ de la loi Huriet.

Les nouvelles catégories de recherches définies selon le niveau de risque encouru mises en place par la loi Jardé de 2012 (art L1121-1), et les avis et/ou autorisations à obtenir.

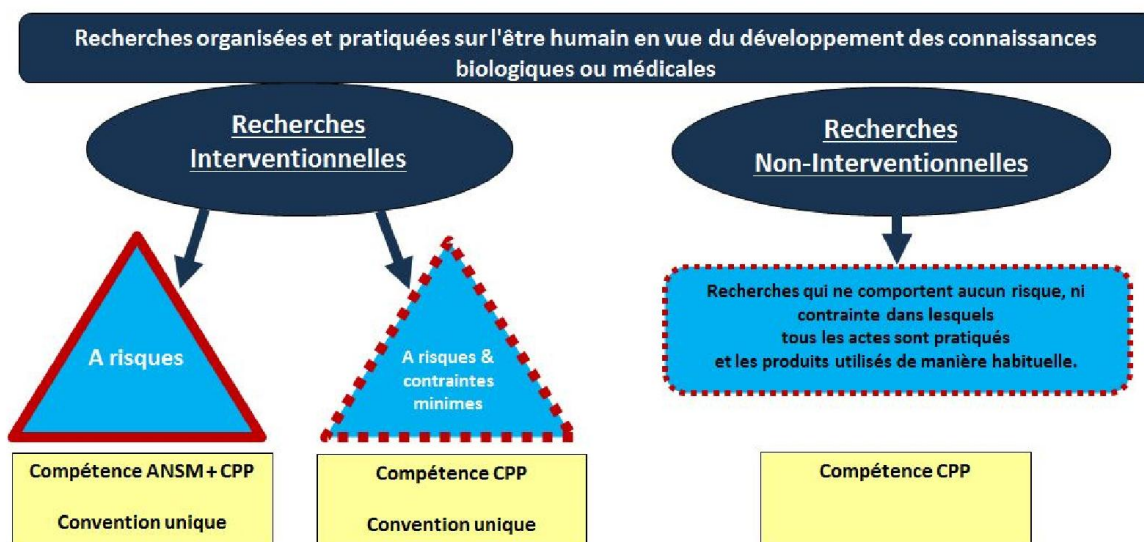
AVANT : LOI HURIET RÉVISÉE (2004)	APRÈS : LOI JARDÉ (2012)
Recherches biomédicales AVIS FAVORABLE CCP + AUTORISATION ANSM	Recherches interventionnelles non dénuées de risques AVIS FAVORABLE CCP + AUTORISATION ANSM
Recherches portant sur les soins courants AVIS FAVORABLE CCP	Recherches à risques minimales (liste publiée par arrêté) AVIS FAVORABLE CCP
Recherches non-interventionnelles HORS CHAMP DE LA LOI HURIET	Recherches non-interventionnelles AVIS FAVORABLE CCP

Les textes d'application de la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 traduisent cette évolution de l'encadrement des recherches sur la personne humaine

- la notion de recherche biomédicale est ainsi remplacée par la **recherche impliquant la personne humaine** qui regroupe les **recherches interventionnelles** et les **recherches non interventionnelles**, ces dernières portant sur les dispositifs médicaux et les diagnostics *in vitro* ;
- le décret prévoit la création de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine et d'un guichet unique *via* le secrétariat de la commission des recherches impliquant la personne humaine avec un système d'information centralisé (encore en chantier) ;

et impose la convention unique à toutes les recherches interventionnelles pour tous les centres investigateurs.

SCHÉMA RÉCAPITULATIF DE L'ENCADREMENT



Les deux catégories de recherches sont fondées sur la collecte de données personnelles : elles sont de ce fait tenues de respecter certaines obligations visant à protéger ces données. C'est à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) que revient le soin de faire respecter ces obligations.

Pour démarrer une recherche, le promoteur doit s'engager à respecter une méthodologie de référence, la MR001 pour les recherches interventionnelles à risques et une partie des recherches à risques minimales, et la MR003 pour une partie des recherches à risques minimales et les recherches non-interventionnelles. Cet engagement se matérialise par une déclaration internet à la CNIL.

3- Quelles sont les mesures introduites dans la réglementation suite à "l'accident de Rennes" de janvier 2016 ?

Les mesures de vigilance ont été renforcées de manière à mieux prendre en compte l'apparition de faits nouveaux ou d'effets indésirables graves.

La définition du fait nouveau se réfère désormais à toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de l'essai ou du produit objet de l'essai, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de l'essai, ou à suspendre, interrompre ou modifier le protocole de recherche. Pour les essais portant sur une première utilisation chez un volontaire sain, tout effet indésirable grave est constitutif d'un fait nouveau.

RENFORCEMENT DES MESURES DE VIGILANCE

Effets indésirables graves inattendus

- ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger : notification sans délai à l'ANSM
- autres effet indésirables graves inattendus : notification sous 15 jours à l'ANSM
- sur volontaires sains : notification sans délai à l'ANSM

Faits nouveaux

- notification sans délai à l'ANSM et au CPP
- si volontaires sains: notification sans délai à l'ANSM, CPP et directeur général de l'ARS
- si volontaires sains pour une première administration /utilisation d'un médicament:
 - 1) suspension administration/utilisation pour autres volontaires
 - 2) prise de mesures de sécurité urgentes appropriée
 - 3) notification sans délai à l'ANSM, au CPP et au directeur général de l'ARS.

Par ailleurs, les conditions d'autorisation de certains lieux de recherche sont renforcées, notamment pour ceux concernant les premières administrations à l'homme pour lesquels les autorisations ne sont délivrées que pour trois ans au lieu de sept.

4- Quelles autorisations sont nécessaires pour démarrer un essai clinique ?

Afin d'harmoniser les systèmes d'autorisation des essais des différents pays européens, la **Commission européenne a élaboré un nouveau règlement publié le 27 mai 2014 destiné à remplacer la directive de 2001. Il devrait s'appliquer à l'automne 2018.**

Il prévoit que :

- l'Agence européenne du médicament devra mettre en place un portail unique par lequel transiteront les demandes d'autorisation d'essais envoyées par les promoteurs, ainsi que tous les échanges qui s'en suivront entre le promoteur, les autorités administratives des états participant à un essai ainsi que les comités d'éthique de ces pays ;
- elle devra également créer une base de données où seront visibles les essais déposés ;
- les états membres auront au mieux 60 jours pour se prononcer sur la validité d'un essai clinique sachant qu'une disposition d' "accord tacite" a été adoptée, à savoir qu'en absence de réponse des autorités au-delà de ce délai, l'essai sera considéré comme accepté.

Dans l'intervalle, l'ANSM a mis en place une phase pilote unique en Europe qui simule la nouvelle organisation imposée par le règlement européen tout en respectant la réglementation actuelle. 10 % des autorisations délivrées en 2016 sont passées par cette phase pilote avec un délai moyen d'autorisation de 64 jours.

Aujourd'hui, comment démarrer un essai clinique ?

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'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

Les Comités de protection des personnes (CPP) sont des structures régionales nommées par l'ARS (Agence régionale de santé) et agréées par le Ministère de la santé pour une durée de 6 ans. On en compte 39 en France. Les 14 membres de chaque CPP sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région, parmi des personnes présentées par des autorités et des organisations, recouvrant diverses compétences : **1^{er} collège scientifique** composé de 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** avec 7 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.

L'avis favorable du CPP

Les Comités de protection des personnes ont pour mission de donner un avis préalablement à toute recherche impliquant la personne humaine, **dans un délai de 60 jours**. Il faut l'avis favorable du CPP pour démarrer une recherche.

Les missions du CPP

- Les CPP s'assurent de la protection des participants à la recherche impliquant la personne humaine (information préalable, recueil du consentement, période d'exclusion, délai de réflexion ...) et de la pertinence de la recherche. Ils vérifient que l'évaluation du rapport bénéfique/risque est satisfaisante et que la méthodologie est bien adaptée. **A l'automne 2018, l'évaluation de la méthodologie sera transférée à l'ANSM.**
- Les membres des CPP sont bénévoles, tenus au secret professionnel, indépendants vis-à-vis des investigateurs et des promoteurs.

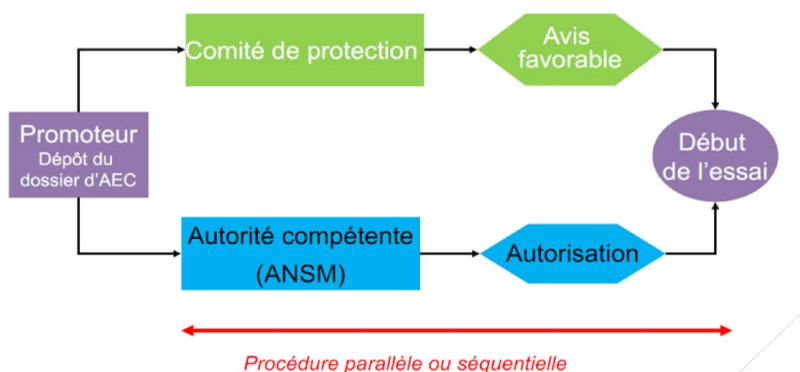
Les nouvelles dispositions introduites par la loi Jardé

- Le décret d'application de novembre 2016 donne à la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine la coordination des Comités de protection des personnes (CPP).
- **Le secrétariat de cette Commission a pour mission de procéder par tirage au sort à la désignation du CPP compétent pour se prononcer sur chaque demande d'avis : les comités perdant leur compétence régionale et devenant compétents pour l'ensemble du territoire, les dossiers de recherches sont répartis de manière aléatoire entre les Comités de protection des personnes (CPP).**
- Un système d'information doit être mis en place d'ici fin 2017 pour procéder au tirage au sort du CPP, assurer les échanges entre les promoteurs et les Comités de protection des personnes, ceux entre les CPP et l'ANSM. D'ici cette date, le tirage au sort des CPP est effectué à l'initiative du promoteur et les échanges entre les instances concernées sont réalisés par voie postale ou électronique.

- Par ailleurs, la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine et l'ANSM doivent être informées par le promoteur de l'essai dès qu'il est mis fin à la participation d'un investigateur ou d'une personne impliquée dans la recherche, en raison d'une déviation grave ou délibérément répétée par rapport au protocole ou d'une méconnaissance grave à la réglementation ou aux bonnes pratiques cliniques et susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes ou à la fiabilité des données de la recherche.

L'autorisation de l'ANSM

- L'ANSM procède parallèlement au CPP à l'examen de la demande d'autorisation de l'essai clinique. A l'automne 2018, la clé d'entrée sera un dépôt de demande sur un portail unique européen.



Source : Direction de l'évaluation de l'ANSM "Les essais cliniques : un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques. Bilan et perspectives".2014.

Les missions de l'ANSM

- L'ANSM se prononce sur la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche impliquant la personne, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués ainsi que des modalités prévues pour le suivi des personnes.
- Elle est garante de la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché.
- Elle devra se prononcer sur la méthodologie des essais (automne 2018).

Avec l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable du CPP, l'essai peut alors commencer.

5- Quel est l'intérêt de la convention unique?

Avant 2014, les laboratoires pharmaceutiques devaient négocier les coûts et les surcoûts de la recherche avec chaque établissement de santé partenaire afin de mener leurs essais cliniques. Cette procédure complexe allongeait les délais de contractualisation : ils allaient de huit mois en moyenne jusqu'à plus de deux ans et demi, et retardaient les recherches.

- Les industriels disposent aujourd'hui d'une **convention unique**, pilotée par un établissement coordonnateur avec un délai de signature limité à 60 jours.
- Cette mesure mise en place courant 2014 et modifiée dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé a pour but d'accélérer la mise en place des essais cliniques. Elle a vocation à être utilisée à l'identique par tous les établissements de santé français participant à une même recherche interventionnelle à visée commerciale et impliquant la personne humaine.
- En 2015, 331 études ont démarré avec la signature de 1 838 conventions. En 2016 : 493 études avec 3 116 conventions.

6- Quelle est l'autorité en charge du respect de la réglementation sur les essais cliniques ?

L'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) est la seule autorité compétente pour l'évaluation scientifique des recherches impliquant la personne humaine.

Elle a un pouvoir de police sanitaire. Elle peut suspendre ou interdire un essai ou encore, à tout moment au cours d'une recherche, demander :

- des informations complémentaires au promoteur,
- des modifications à apporter au protocole,
- 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.

A ce titre, elle réalise des inspections sur les sites d'investigation et auprès des promoteurs. En 2015, elle a procédé à 33 inspections.

7- Pourquoi participer à un essai clinique ?

Parmi les avantages pour les patients, il faut distinguer 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 car ils ont fait l'objet d'études. Leur efficacité et leur tolérance ont été correctement établies, avant d'être mis à disposition. Cette sécurité des médicaments est assurée parce que des personnes 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. Ainsi les malades atteints du Sida ont souhaité, pendant les premières années de l'épidémie, être inclus dans des essais, 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 et prenne en charge financièrement les surcoûts liés à cette recherche, tel que des examens complémentaires par exemple. Cette prise en charge est aussi un avantage indéniable.

8- Comment la sécurité des personnes est-elle assurée lors du déroulement de l'essai ?

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. **Le promoteur de l'essai clinique doit notifier à l'ANSM :**

- **de façon immédiate :**
 - tous les effets indésirables graves inattendus (EIGI) ne concordant pas avec les informations disponibles,
 - toute nouvelle donnée -fait nouveau- qui remettrait en cause la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche, survenant pendant et après la fin de la recherche ;
- **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.

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 des systèmes d'alertes sont mis en place au niveau de la Commission Européenne.

Les CPP reçoivent également

- tous les effets indésirables graves et inattendus (EIGI) survenant en France ainsi que les faits nouveaux survenant pendant la recherche ;
- 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.

Des comités d'experts chargés de régler différents problèmes sont aussi fréquemment constitués dans les essais cliniques. Ils peuvent prendre différentes formes :

- 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 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.

9- Comment le patient est-il informé ?

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 son représentant. L'information doit être objective, loyale et compréhensible par le patient. 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 ce document.

Les associations de patients jouent aussi un rôle important dans la relecture préalable des documents d'information et de consentement, afin de les rendre clairs et compréhensibles.

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 le CPP. Tout patient susceptible de s'engager dans un protocole d'essai clinique doit signer un document dit de « consentement éclairé » garantissant qu'il a reçu de la part du médecin investigateur (ou de son représentant) toutes les informations concernant :

- les bénéfices attendus de la recherche,
- les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme,
- le droit au refus de participer,
- la possibilité de retrait du consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice.

La loi de modernisation du système de santé, promulguée le 26 janvier 2016, permet au Gouvernement de légiférer par voie d'ordonnance sur le sujet de l'adaptation au règlement de l'Union européenne des dispositions légales relatives à la recherche biomédicale.

- L'ordonnance du 16 juin 2016 adapte directement la loi française au règlement européen du 16 avril 2014 concernant les essais cliniques de médicaments à usage humain.
- Ce règlement apporte notamment deux nouvelles notions concernant l'information et le consentement des personnes se prêtant à une recherche. Si une personne ayant donné son autorisation pour faire l'objet d'une recherche se rétracte, le chercheur pourra toujours utiliser les données qui ont d'ores et déjà été obtenues.
- Les personnes ayant accepté que leurs données soient utilisées pour des recherches futures, uniquement à des fins scientifiques, peuvent aussi décider de retirer ce consentement en exerçant leur faculté d'opposition à tout moment.

10- Comment le patient est-il sélectionné ?

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).

Toute personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine doit être **volontaire** : Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et expresse 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 impliquant la personne humaine.

11- Comment la qualité de l'essai clinique est-elle garantie ?

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

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 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.

12- Où trouver les résultats des essais cliniques ?

Tous les essais cliniques doivent être enregistrés avant le début de l'essai dans un registre public référencé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les essais cliniques de phase I à IV conduits chez les patients, ou pour l'évaluation des vaccins conduits chez les volontaires sains sont répertoriés sur un registre internet accessible gratuitement au public : le site américain www.clinicaltrials.gov, le site européen www.clinicaltrialsregister.eu mis en place par l'Agence européenne du médicament (EMA) ou un autre registre national ou agréé par l'OMS, conformément aux réglementations applicables et au plus tard 21 jours après le recrutement de la première personne.

Ce registre contient les informations suffisantes pour permettre à un patient ou à son médecin traitant de connaître les modalités de recrutement, soit :

- ✓ Le code de l'essai (si disponible),
- ✓ Le n° National Clinical Trial (NCT), n° EudraCT, *Universal Trial Number (UTN)*,
- ✓ Le titre bref et titre officiel de l'essai,
- ✓ La description et les objectifs de l'essai (traitement, diagnostic, prévention),
- ✓ Le type d'intervention (vaccin, médicament),
- ✓ Les conditions, la maladie,
- ✓ Les principaux critères d'éligibilité (dont l'âge et le sexe),
- ✓ Le statut du recrutement de l'essai,
- ✓ Le lieu de l'essai, le promoteur.

Les résumés des résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs, sont disponibles sur ces mêmes sites un an après la fin de l'essai.

Schéma récapitulatif

démarrer un essai clinique, ce que va changer l'application du règlement européen

AVANT

Protocole
DE RECHERCHE



ANSM +
CPP
60 j

CONVENTION
UNIQUE

+ 45j (centre coordinateur)

15j (autres centres associés. convention à l'identique)

APRES

Protocole
DE RECHERCHE



ANSM
GUICHET
UNIQUE

CPP
CONVENTION UNIQUE

60 j (valable sur tout le continent européen)

Chiffres clés

Nombre d'essais cliniques autorisés par l'ANSM	2011	2012	2013	2014	2015
Médicaments	704	705	899	821	928
% médicaments	42	42	46	46	51
Hors produits de santé	641	640	733	690	653
Dispositifs médicaux	306	296	301	276	236
Total	1664	1689	1948	1795	1831

Environ 70 % à promotion industrielle (640 études en 2015)