

## Table ronde 3

### Comment améliorer la compétitivité de la France en recherche clinique ?

Je vais vous présenter quelques diapositives qui illustrent la place de la France en recherche clinique internationale. Je vous encourage à lire la sixième édition (2012)<sup>1</sup> de l'enquête du Leem sur « La Place de la France dans la recherche clinique internationale », à laquelle 30 laboratoires ont participé (sur 527 études évaluables).

Le tableau relatif à la répartition des délais administratifs par phase d'étude montre que le délai médian entre la soumission et l'approbation de l'ANSM se réduit (49 jours en 2012, contre 56 en 2010), le délai médian entre la soumission et l'approbation en CPP s'allonge (54 jours en 2012, contre 51 en 2010), et le délai médian entre la soumission et la signature du 1<sup>er</sup> contrat hospitalier en jours reste stable (111 jours en 2012, contre 112 en 2010).

Le domaine cardio-vasculaire et la dermatologie se différencient avec un nombre moyen de patients par étude et par centre supérieur à la moyenne. De leur côté, les maladies rares sont positionnées à la moyenne, avec 8 études, 117 patients et 4,2 patients recrutés par centre. 45 % des 1 350 études de phase I sont confiées à l'Europe ; 17 % des études européennes sont réalisées en France. 39 % des 768 études de phase II-III sont proposées aux filiales françaises et 30 % sont réalisées en France. Entre 2010 et 2012, ces taux sont restés stables. La France représente 6,5 % des 247 000 patients recrutés dans le monde, contre 7,6 % en 2010. En 2012, l'Europe a vu sa part de patients recrutés sur les cinq enquêtes (2004-2006-2008-2010-2012) diminuer à 53 %, au profit des États-Unis/Canada (24 %) et dans une moindre mesure de l'Asie (10 %).

En termes du nombre moyen de patients recrutés par étude, la France affiche, sur les maladies rares, une moyenne supérieure à la moyenne monde, mais elle reste inférieure à celle du Canada, des États-Unis et de l'Asie. En oncologie, la France est à la 3<sup>e</sup> place.

En termes de nombre moyen de patients recrutés par centre actif dans le domaine des maladies rares, la

Participent à la table ronde :

Zeina Antoun, Laboratoires GlaxoSmithKline

Jacques Bernard, Alliance maladies rares

Corinne Ghienne, French Clinical Research Infrastructure Network (F-CRIN)

Samantha Parker, OrphanEurope



Table ronde coordonnée par Joëlle Micallef (Orphandev, CIC-CPCET, Marseille)

France se situe au-dessus de la moyenne mondiale et de la moyenne européenne. Elle se situe à la moyenne européenne en terme de vitesse de recrutement.

Les fonctions internationales perçoivent la productivité de la France comme inférieure à celle des autres pays, tant en termes d'attractivité du coût de développement clinique, de qualité des investigateurs (qualité des données recueillies), qu'en termes de vitesse de recrutement et de cohérence avec les objectifs de recrutement.

La France se différencie toutefois, aux côtés de l'Allemagne et du Royaume-Uni, en termes d'importance du marché et des autorités d'enregistrement.

La perception de la qualité de la prise en charge médicale et de l'organisation en recherche clinique est stable entre 2010 et 2012. La France reste bien positionnée, que ce soit en termes d'importance des leaders d'opinion, de la qualité de la prise en charge médicale, de l'organisation de la recherche clinique, et de la simplicité des autorisations administratives. Sur ce dernier critère, la France enregistre cependant un léger recul.

Enfin, je vous présente un cas concret concernant GSK. Avec 448 patients recrutés en France dans le cadre d'essais réalisés depuis janvier 2013, notre filiale se positionne au 20<sup>e</sup> rang mondial, et au 3<sup>e</sup> rang européen.

<sup>1</sup> <http://www.leem.org/enquete-place-de-france-dans-recherche-clinique-internationale>



### Joëlle Micallef

Nous aimerions que la France soit mieux placée au niveau global, car on peut imaginer qu'avant même de motiver les maisons mères à inclure la France dans les essais cliniques, l'image globale de la France dans les essais cliniques et les recrutements devrait être améliorée.

### De la salle

Certains aspects réglementaires et administratifs pourraient-ils être améliorés afin d'inclure davantage de patients dans les études ?

### Joëlle Micallef

Zeina Antoun a montré que la France s'est améliorée avec le temps concernant les autorisations et les délais du fait de modifications réglementaires qui permettent d'obtenir des réponses dans des délais contraints et réglementaires, et de pouvoir soumettre en parallèle. Toutefois, le délai médian entre la soumission et la signature du 1<sup>er</sup> contrat hospitalier en jours demeure élevé (111 jours en 2012). Dans un essai clinique sur les maladies rares, plusieurs centres sont ouverts en France. Il est parfois nécessaire d'attendre neuf mois pour signer une convention avec plusieurs centres. Dans le cadre d'essais internationaux – à recrutements compétitifs – la non-ouverture des centres peut être problématique. Un des leviers importants au cours des mois et années à venir, qui ne concerne pas uniquement les maladies rares, serait de trouver un moyen pour encadrer davantage les délais.

En quoi F-CRIN peut-il nous aider à optimiser ces délais et la visibilité des démarches, notamment pour les pays européens ?

### Corinne Ghienne

Je suis chef de projet chez F-CRIN. Je vais vous présenter brièvement F-CRIN et E-CRIN, et le support administratif et réglementaire que nous pouvons apporter.

F-CRIN (*French Clinical Research Infrastructure Network*) est une infrastructure en recherche clinique créée en 2012 et installée à Toulouse. Cette structure fait suite à l'appel à projets lancé dans le cadre du grand emprunt, et auquel a répondu le Pr Olivier Rascol, coordinateur du projet. La structure est dirigée par Vincent Diebolt.

Les trois objectifs principaux de F-CRIN qui vise l'excellence en recherche clinique en France pour la faire reconnaître et exister à l'Europe et à l'international, sont de soutenir les essais cliniques multicentriques académiques de grande envergure, de renforcer la participation et la coordination des équipes françaises aux projets européens, et de favoriser les études précoces dans les thérapies innovantes.

F-CRIN est la composante française d'E-CRIN (*European Clinical Research Infrastructure Network*). Cette organisation européenne est issue de la volonté de l'Europe de rendre celle-ci plus attractive dans les essais cliniques. Le Pr Jacques Demotes, médecin-chercheur à l'Inserm, est le coordinateur du réseau E-CRIN, qui fédère les recherches académiques européennes. La coordination d'E-CRIN se base sur des réseaux nationaux existants (réseaux *Koordinierungszentren für Klinische Studien* (KKS) en Allemagne, réseaux de centres d'investigation clinique (CIC) en France, etc.).

E-CRIN monte un réseau de structures académiques dans chaque pays européen. Il se base aussi sur la coordination de correspondants locaux. En France, Amélie Michon (basée à Toulouse) en est la correspondante. Si un promoteur européen souhaite faire participer la France à une étude clinique, il peut contacter le correspondant local E-CRIN, qui contactera le correspondant français. Ensuite F-CRIN soutiendra le promoteur pour mettre en place une étude en France. À l'inverse, si un promoteur français souhaite mener un projet au niveau européen, il peut contacter F-CRIN, qui contactera alors le correspondant local en Europe pour faciliter la mise en œuvre de projets en Europe.

### Joëlle Micallef

Il est utile de connaître F-CRIN et E-CRIN, car la structuration de la recherche en France n'est pas facile à appréhender. Nous sommes actuellement dans une étape « mille-feuille ». Nos collègues étrangers ont sans doute encore plus de difficultés à comprendre les finesses et les méandres de notre organisation. Le support de F-CRIN peut incontestablement être un plus.

### De la salle

Comment s'explique le déficit d'attractivité de la France ?

### Zeina Antoun

Une des difficultés que nous observons souvent est le décalage entre les études de faisabilité et la réalité. Quand on ouvre le centre deux ou trois mois après la réalisation de l'étude de faisabilité, on se rend compte qu'il est très difficile de trouver les patients. Nous essayons toujours de travailler avec les centres en amont et d'établir des listes de pré-*screening*, mais ce n'est toujours pas suffisant. Nous voyons aujourd'hui de nombreuses cohortes nationales se monter. Je pense que les cohortes publiques peuvent être d'un apport très important, notamment pour améliorer nos enquêtes de faisabilité – afin d'optimiser les populations de patients concernés par l'étude et d'affiner les critères d'éligibilité.

### Samantha Parker

Plutôt que de parler de « déficit » d'attractivité de la France, je m'interrogerai sur les pistes d'amélioration de son attractivité. Je travaille depuis plusieurs années au sein de différents réseaux internationaux. La facilité d'avoir un *one-stop-shop* est un des éléments qui rend ces réseaux attractifs, car cela permet à l'industrie

pharmaceutique d'avoir accès, grâce aux cohortes, à l'histoire naturelle de la maladie. Celle-ci est extrêmement importante pour d'une part réaliser une étude économique et, d'autre part, définir et mettre en place des protocoles adaptés.

### Jacques Bernard

Je remercie Eurobiomed d'avoir invité un représentant des malades de maladies rares à cette tribune. Je fais partie de l'Alliance Maladies Rares, qui a travaillé depuis 2000 sur les essais cliniques et la participation des malades à ces essais. Les malades sont des experts en « expérience ». Ils n'ont pas pour mission de remplacer un clinicien, un chercheur ou un pharmacien ; ils entendent simplement exprimer leur vécu – personne ne peut le faire mieux qu'eux.

Le déficit d'attractivité de la France est regrettable, car notre pays compte d'excellents cliniciens et des centres très performants. Ce déficit est peut-être lié au fait que pendant longtemps les malades impliqués dans les essais cliniques ont eu la sensation d'être des cobayes. Nous voulons que les malades soient des contributeurs citoyens à l'avancée des essais cliniques. Nous revendiquons d'être impliqués très tôt dans la démarche des essais cliniques, c'est-à-dire avant même la mise en place du protocole. Notre rôle n'est pas de rédiger celui-ci. Nous souhaitons simplement que les associations soient consultées très en amont. Cela prendra certes un peu de temps au début, mais nous en gagnerons ensuite en aval. En relisant le protocole et en l'étudiant éventuellement avec des médecins experts, nous pourrions proposer de supprimer des éléments superflus ou d'ajouter des paramètres qui seront très productifs pour l'avancée de la vérification clinique.

En outre, nous n'entendons pas nous substituer aux comités de protection des personnes (CPP). Ayant fait partie d'une de ces instances, je considère que la dimension « éclairée » du consentement doit être fortement relativisée. En revanche, en impliquant très tôt le monde associatif, celui-ci peut pratiquement labelliser l'essai clinique et être garant vis-à-vis des malades impliqués dans cet essai. De plus, l'association impliquée dans le processus pourra elle-même faire la « promotion » de cet essai clinique. Il n'en demeure pas moins que le malade impliqué dans un essai clinique court des risques. Sur ce sujet, la position de l'Alliance maladies rares est claire. Les malades sont capables de prendre d'autant plus de risques qu'un véritable désert thérapeutique les entoure. Ils sont prêts à assumer un comportement à risque, car ils savent que celui-ci peut avoir un effet bénéfique pour eux-mêmes, mais aussi pour l'ensemble de la communauté des malades concernés.

Comme je suis membre du Conseil d'administration de l'ANSM, j'ai eu récemment l'idée, lorsqu'un projet d'essai clinique est présenté à l'ANSM, qu'il soit demandé au promoteur s'il a consulté au préalable une association. Cette question obligerait le promoteur à afficher la couleur. Elle constituerait une symbolique très forte pour enclencher l'implication des associations de malades. Je sais que cette implication est encore trop faible dans le domaine des maladies rares. On vient souvent les trouver à la fin d'une expérimentation pour leur demander d'indiquer des malades à impliquer dans un essai. Si ce tra-

vail était mené en amont, nous gagnerions du temps, de la qualité et de la sincérité dans la démarche.

### Samantha Parker

Je suis à 150 % d'accord avec vous. J'ai lu récemment que les patients se méfiaient de l'industrie pharmaceutique qui met parfois en place des études. Il y a un besoin essentiel d'informations sur le développement de médicaments. Aux États-Unis, la culture des patients est très différente de ce que l'on observe en Europe. Je pense que nous avons réellement besoin de nous interroger en amont sur ce qu'est le développement des médicaments pour les patients.

### Jacques Bernard

Ce point est fondamental. L'Alliance Maladies Rares est très avancée sur la compréhension des essais cliniques, et le passage incontournable pour la validation d'un médicament ou d'une thérapeutique. En fréquentant d'autres associations, qui interviennent toujours dans le domaine des maladies rares, on s'aperçoit que la compréhension d'un essai clinique est relativement modeste.

Cette semaine, le laboratoire Lilly a organisé pour la deuxième fois en deux ans un colloque sur les essais cliniques. L'an dernier, cette manifestation a réuni 80 représentants d'associations. En discutant avec des associations que l'on pensait être très en avance sur la compréhension de ce phénomène, nous nous sommes aperçus que leur savoir sur les essais cliniques était assez restreint. Ainsi, un vrai travail d'« éducation » sur les essais cliniques devra être réalisé. Il est facile de critiquer les industriels. Il convient néanmoins de rappeler que 98 % des médicaments mis sur le marché ont été mis au point par l'industrie privée. Au sein du Leem, nous avons essayé de montrer que la participation des associations était indispensable. Ce message a été entendu, mais il n'a pas forcément été admis par l'ensemble des adhérents du Leem. Nous ne pourrions jamais éviter ce passage obligé indispensable que constituent les essais cliniques. Les malades doivent passer par ce goulot d'étranglement très strict et incontournable. Ils ont d'autant plus besoin d'être entourés, soutenus et guidés par le monde associatif.

### Joëlle Micallef

Un des leviers importants en matière d'attractivité serait de favoriser les recrutements par les centres de référence. En outre, il est nécessaire de jouer un rôle pédagogique auprès des associations de patients sur ce qu'est un essai clinique. Ces explications concrètes leur sont très utiles. À cet égard, nous nous



réjouissons que la Fondation maladies rares lance prochainement un Diplôme d'université (DU). Dans ce domaine, un effort pédagogique en direction des patients – via les associations de patients – et des investigateurs devra être fait. L'expertise française dans les maladies rares est incontestable. Les investigateurs français n'ont toutefois pas tous le même niveau en matière d'essais cliniques. De la pédagogie, de l'information et de la formation doivent être faites en direction des différents acteurs.

En France, la question des registres se pose de plus en plus, notamment pour avoir des informations sur l'histoire naturelle. Sont-ils une clé du succès pour trouver les patients ?

### Samantha Parker

Tout à fait. L'industrie pharmaceutique réalise un important travail en amont pour mettre en place des registres entre les académiques, les organisations de patients et l'industrie pharmaceutique. Ces registres sont essentiels pour trouver les patients et connaître la maladie. Il est tout à fait possible de mettre en place des partenariats qui permettraient à l'industrie de travailler avec des groupes qui se retrouvent dans les centres d'expertise – voire dans les réseaux européens de référence (*European reference networks* – ERN) – et ainsi de ne plus avoir à chercher les données de manière indépendante.

### Ségolène Aymé

Je rappelle qu'Orphanet est un instrument de diffusion des appels à inclusion dans les essais cliniques. Ces appels peuvent être publiés sur le site et dans la *newsletter*. N'hésitez pas à utiliser ce média.

### Joëlle Micallef

Il faut effectivement se tenir à jour de toutes les technologies et utiliser tous les vecteurs convergents pour informer les patients et faire connaître les essais cliniques. En outre, ces outils devraient permettre d'expliquer aux patients que leur participation peut être très utile, et ce même six ou douze mois après le lancement des essais.

### De la salle

Quelle est la place de la sous-traitance dans les essais ? La France pâtit-elle de la prédominance des *Contract Research Organizations* (CRO) étrangères comme Quintiles ?

### Zeina Antoun

Les essais sous-traités sont en effet de plus en plus nombreux sur un plan global. Ainsi, nous manquons de visibilité sur ce qui se passe en France. À la fin de ma présentation, j'ai cité un cas concret concernant GSK. Sur le plan mondial, la France se situe à la 20<sup>e</sup> position ; si l'on retire les essais confiés aux CRO, la France se retrouve en 9<sup>e</sup> position. Nous ne savons pas si les CRO réalisent leurs essais en France. Cette absence d'information constitue un défi majeur, car nous devons toujours démontrer à notre maison mère l'intérêt d'avoir une équipe médicale dans la filiale et des médecins qualifiés chargés de dialoguer avec les centres experts et les associations de patients.

### De la salle

Comment mieux associer les associations ? Par une évaluation en amont coordonnée par l'Alliance maladies rares ?

### Jacques Bernard

Ce sujet nous anime au sein de l'Alliance maladies rares. Un groupe médicament a été constitué avec un expert du domaine (Paul Gimenes). Doit-on laisser une association se débrouiller seule ? Ou doit-on lui apporter un support plus professionnel ? Ce sujet fait actuellement l'objet de débats.

### Antoine Ferry, CTRS

J'ai travaillé sur d'autres projets d'études cliniques au niveau européen. Je suis assez frappé par le déficit de personnel d'encadrement hospitalier dans le cadre des études cliniques. Les universités et les centres hospitaliers devraient mener une réflexion dans ce domaine. En Suisse et en Allemagne, des personnes dédiées et parfaitement formées soulagent à 95 % le travail des chefs de service et des experts cliniciens. Le recrutement d'un grand nombre de personnel dans les milieux hospitaliers permettrait d'améliorer sensiblement l'attractivité de la France. Nos cliniciens sont tous débordés, notamment pour des raisons administratives.

### Joëlle Micallef

Je partage ce constat et ce besoin. Nous sommes d'autant plus inquiets de cette réalité que nous la vivons au quotidien. Pour les études industrielles, il existe les centres nationaux de gestion des essais de produits de santé (CENGEPS), qui permettent d'embaucher du personnel pour aider au recrutement en amont. Sans ce dispositif et la présence de techniciens d'études cliniques CENGEPS, qui fonctionne très bien, la France serait dans une position encore plus basse. Ces techniciens aident en effet au *pré-screening* et au recrutement. Nous savons tous qu'un investigateur seul ne sera jamais crédible, car il lui sera impossible de réaliser un essai clinique tel qu'exigé actuellement. Pour l'avenir, j'ai beaucoup de craintes si les techniciens CENGEPS ne sont pas maintenus. Au CIC de Marseille, les 120 études dont je m'occupe ne pourraient pas continuer sans ce personnel. Grâce à ce dernier, le clinicien peut se concentrer sur son travail médical. Cette problématique dépasse le cadre des maladies rares, mais elle aura des répercussions sur celles-ci si une solution alternative n'est pas trouvée.

En outre, cette ressource peut aider les registres. Je pense que ce sujet renvoie à la question des crédits qui ne sont pas nécessairement sanctuarisés.

### **Sabine Sarnacki, responsable d'un centre de référence, Hôpital Necker-Enfants Malades**

Je souhaiterais faire un parallèle avec la cancérologie pédiatrique. Ils ont été très tôt obligés de s'organiser pour les essais cliniques. Depuis 25 ans, la Société française des cancers de l'enfant s'est très bien organisée en termes d'essais cliniques. Ce modèle doit être observé avec attention, car les associations de patients participent à l'élaboration d'essais lourds et risqués. En outre, les centres traitant le cancer des enfants sont très bien structurés. La mise en place de filières en France est sans doute une solution, car elle permettrait notamment de cerner les cohortes intéressantes pour les essais cliniques. Comme certains patients seront éligibles pour plusieurs essais cliniques, une supervision de l'ensemble des patients sera nécessaire. J'espère que la création des filières permettra de favoriser la coordination entre les différents centres de référence pour identifier les cohortes qui entreront dans les essais cliniques. Ainsi l'entrée des patients dans les essais sera plus optimale. Je rappelle que 2 000 nouveaux cas de cancer de l'enfant sont enregistrés chaque année en France.

### **Samantha Parker**

Ce modèle est très intéressant. Le réseau d'études pédiatriques (*Children's Research Network*), mis en place en Angleterre, est géré par le Dr William van't Hoff. Dans le cadre de la mise en place de

protocoles d'études cliniques, des groupes d'enfants et de jeunes adolescents se réunissent chaque mois pour discuter avec les médecins. Ce genre d'exemple devrait permettre de réfléchir au modèle à mettre en place en pédiatrie, et plus généralement dans le domaine des maladies.

### **Ségolène Aymé**

F-CRIN ressemble à une espèce de CRO académique. Quel est son modèle économique ?

### **Corinne Ghienne**

F-CRIN a reçu, dans le cadre du grand emprunt, une dotation de l'Agence nationale de la recherche (ANR) pour huit années. En outre, nous bénéficions de financements de partenaires privés et publics. À l'issue de ces huit années, nous devons trouver le moyen d'être financièrement autonome.

### **LIENS D'INTÉRÊT**

*Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.*