



HAL
open science

Délais de mise en place des essais cliniques : impacts des évolutions règlementaires et mesures déployées pour renforcer la compétitivité de la France

Pauline Jacquet

► To cite this version:

Pauline Jacquet. Délais de mise en place des essais cliniques : impacts des évolutions règlementaires et mesures déployées pour renforcer la compétitivité de la France. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02292720

HAL Id: dumas-02292720

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02292720>

Submitted on 20 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

**DÉLAIS DE MISE EN PLACE DES ESSAIS CLINIQUES :
IMPACTS DES ÉVOLUTIONS RÉGLEMENTAIRES ET MESURES
DÉPLOYÉES POUR RENFORCER LA COMPÉTITIVITÉ DE LA FRANCE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Pauline JACQUET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 11/07/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme Marie FAURE-JOYEUX

Membres :

Mme Martine DELETRAZ-DELPORTE (directrice de thèse)

Mme Isabelle RIEU

Mme Marylaure GAVARD

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

**ENSEIGNANTS – ENSEIGNANTS/CHERCHEURS
HDR et ou Pharmaciens**

| Statut | Nom | Prénom | Laboratoire | Pharmacien | HDR |
|--------------------|--------------------|---------------|---|-------------------|------------|
| MCF | ALDEBERT | DELPHINE | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheREx | oui | oui |
| PU-PH | ALLENET | BENOIT | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, ThEMAS | oui | oui |
| PU | BAKRI | ABDELAZIZ | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 | oui | oui |
| MAST | BARDET | JEAN-DIDIER | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, ThEMAS | oui | non |
| MCF | BATANDIER | CECILE | LBFA – INSERM U1055 | oui | non |
| PU-PH | BEDOUCHE | PIERRICK | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, ThEMAS | oui | oui |
| MCF | BELAIDI-CORSAT | ELISE | HP2, Inserm U1042 | non | oui |
| MAST | BELLET | BEATRICE | - | oui | non |
| MCF | BOUCHERLE | BENJAMIN | DPM - UMR CNRS 5063 | oui | non |
| PU | BOUMENDJEL | AHCENE | DPM – UMR CNRS 5063 | non | oui |
| MCF | BOURGOIN | SANDRINE | IAB – CRI INSERM U823 | non | non |
| MCF | BRETON | JEAN | LCIB – UMR CEA E3 | oui | oui |
| MCF | BRIANCON-MARJOLLET | ANNE | HP2 – INSERM U1042 | non | non |
| PU | BURMEISTER | WILHEM | UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS | non | oui |
| MCU-PH | BUSSER | BENOIT | Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309 | oui | oui |
| Professeur Emerite | CALOP | JEAN | - | oui | oui |
| MCF | CAVAILLES | PIERRE | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 | non | non |
| MCU-PH | CHANOINE | SEBASTIEN | CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309 | oui | non |
| MCF | CHOISNARD | LUC | DPM – UMR CNRS 5063 | non | non |
| AHU | CHOVELON | BENOIT | DPM – UMR CNRS 5063 | oui | non |
| PU-PH | CORNET | MURIEL | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheREx | non | oui |
| Professeur Emérite | DANEL | VINCENT | | non | oui |
| PU | DECOUT | JEAN-LUC | DPM – UMR CNRS 5063 | non | oui |

| | | | | | |
|------------------------|-----------------------|---------------|--|-----|-----|
| MCF Émérite | DELETRAZ- DELPORTE | MARTINE | LPSS – EAM 4129 LYON | oui | oui |
| MCF | DEMEILLIERS | CHRISTINE | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 | non | oui |
| PU-PH | DROUET | CHRISTIAN | GREPI EA7408 | oui | oui |
| PU | DROUET | EMMANUEL | IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale | oui | oui |
| MCF | DURMORT | CLAIRE | IBS – UMR CEA CNRS 5075 | non | oui |
| PU-PH | FAURE | PATRICE | HP2 – INSERM U1042 | non | oui |
| MCF | FAURE-JOYEUX | MARIE | HP2 – INSERM U1042 | oui | oui |
| PRCE | FITE | ANDREE | - | non | non |
| MCU-PH | GARNAUD | CECILE | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheReX | oui | non |
| PRAG | GAUCHARD | PIERRE-ALEXIS | - | non | non |
| MCU-PH | GERMI | RAPHAËLE | IBS – UMR CEA CNRS 5075 HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale | oui | oui |
| MCF | GEZE | ANNABELLE | DPM – UMR CNRS 5063 | non | oui |
| MCF | GILLY | CATHERINE | DPM – UMR CNRS 5063 | oui | oui |
| PU | GODIN-RIBUOT | DIANE | HP2 – INSERM U1042 | non | oui |
| MCF | GONINDARD | CHRISTELLE | LECA – UMR CNRS 5553 | non | non |
| Professeure Émérite | GRILLOT | RENEE | - | oui | oui |
| MCF Émérite | GROSSET | CATHERINE | DPM – UMR CNRS 5063 | oui | oui |
| MCF | GUIEU | VALERIE | DPM – UMR CNRS 5063 | non | non |
| AHU | HENNEBIQUE | AURELIE | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheREx | oui | non |
| MCF | HININGER- FAVIER | ISABELLE | LBFA – INSERM U1055 | oui | oui |
| MCF | KHALEF | NAWEL | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 | non | non |
| MCF | KOTZKI | SYLVAIN | HP2 – UMR S1042 | oui | non |
| MCF | KRIVOBOK | SERGE | DPM – UMR CNRS 5063 | oui | oui |
| PU | LENORMAND | JEAN-LUC | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheREx | non | oui |
| PU | MARTIN | DONALD | TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 | non | oui |
| PRCE | MATTHYS | LAURENCE | - | non | non |
| AHU | MAZET | ROSELINE | DPM – UMR CNRS 5063 | oui | non |
| AHU | MINOVES | MELANIE | HP2 – INSERM U1042 | oui | non |
| PU | MOINARD | CHRISTOPHE | LBFA - INSERM U1055 | non | oui |
| PU-PH | MOSSUZ | PASCAL | IAB – INSERM U1209 | non | oui |
| MCF | MOUHAMADOU | BELLO | LECA – UMR CNRS 5553 | non | oui |
| MCF | NICOLLE | EDWIGE | DPM – UMR CNRS 5063 | oui | oui |
| MCF | OUKACINE | FARID | DPM – UMR CNRS 5063 | non | non |
| MCF | PERES | BASILE | DPM – UMR CNRS 5063 | non | oui |
| MCF | PEUCHMAUR | MARINE | DPM – UMR CNRS 5063 | non | oui |

| | | | | | |
|-------|--------------|------------|----------------------------------|-----|-----|
| PU | PEYRIN | ERIC | DPM – UMR CNRS 5063 | oui | oui |
| AHU | PLUCHART | HELENE | TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525 ThEMAS | oui | non |
| MCF | RACHIDI | WALID | LCIB – UMR E3 CEA | non | oui |
| MCF | RAVELET | CORINNE | DPM – UMR CNRS 5063 | non | oui |
| PU | RIBUOT | CHRISTOPHE | HP2 – INSERM U1042 | oui | oui |
| PU-PH | SEVE | MICHEL | LBFA – INSERM U1055 | oui | oui |
| MCF | SOUARD | FLORENCE | DPM – UMR CNRS 5063 | oui | non |
| MCF | SPANO | MONIQUE | IBS – UMR CEA CNRS 5075 | non | oui |
| MCF | TARBOURIECH | NICOLAS | IBS – UMR CEA CNRS 5075 | non | oui |
| MCF | VANHAVERBEKE | CECILE | DPM – UMR CNRS 5063 | non | non |
| PU | WOUESSIDJEWE | DENIS | DPM – UMR CNRS 5063 | oui | oui |

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR: Unité Mixte de Recherche

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

A ma Directrice de thèse, Madame Martine Deletraz-Delporte, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse,
Pour votre encadrement, votre disponibilité et vos conseils avisés tout au long de ce travail,
Pour vos enseignements au cours de ces études de Pharmacie,
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A ma Présidente de thèse, Madame Marie Faure-Joyeux, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse,
Pour vos enseignements durant mon cursus universitaire,
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

A Madame Isabelle Rieu, Pharmacien, Professeur Associé Qualitologie UGA,

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury et d'évaluer ce travail,
Pour votre bienveillance et votre accompagnement tout au long de ces années d'études de Pharmacie.

A Madame Marylaure Gavard, Pharmacien Responsable de vigilance des essais cliniques,

Pour m'avoir fait découvrir ton activité lors de mon stage hospitalier à la DRCI,
Merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury.

A mes amies,

De la Faculté de Pharmacie de Grenoble, Clarisse, Lucile, Marie, Joséphine, Mathilde, Astrid, Sandy, pour ces merveilleuses années passées à vos côtés, ponctuées de rires et d'émotions. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble et pour ceux à venir.

Du Master de Montpellier, pour cette belle année et les bons moments partagés.

A Jordan,

Pour ta patience, ta compréhension et ces beaux moments passés ensemble.

A ma famille,

Pour votre soutien sans faille et vos encouragements depuis toutes ces années.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Remerciements | 5 |
| Liste des figures | 9 |
| Liste des tableaux | 10 |
| Table des Abréviations | 11 |
| Introduction..... | 13 |
| Partie 1 : La Recherche Clinique en France..... | 14 |
| 1. Généralités sur les essais cliniques..... | 14 |
| 1.1 Définitions et objectifs | 14 |
| 1.2 Les différentes catégories de recherche | 18 |
| 1.3 Acteurs de la Recherche Clinique | 20 |
| 1.3.1 Promoteur | 20 |
| 1.3.2 Investigateur | 21 |
| 2. Cadre réglementaire et éthique de la recherche clinique..... | 22 |
| 2.1 Fondements éthiques..... | 22 |
| 2.1.1 Le Code de Nuremberg (1947) | 22 |
| 2.1.2 La déclaration d'Helsinki (1964)..... | 23 |
| 2.1.3 La déclaration de Manille (1981)..... | 23 |
| 2.2 Evolutions législatives et réglementaires | 24 |
| 2.2.1 Réglementation relative à la recherche sur l'être humain | 24 |
| 2.2.2 Réglementation relative au traitement des données | 32 |
| 2.3 Instances réglementaires référentes | 34 |
| 2.3.1 L'autorité nationale compétente : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé | 34 |
| 2.3.2 Les Comités de Protection des Personnes | 36 |
| 2.3.3 La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés | 37 |
| Partie 2 : Les procédures administratives en France : un handicap concurrentiel..... | 39 |
| 1. Evolution de l'attractivité française au fil des années..... | 39 |
| 1.1 Les enquêtes du LEEM : objectifs et méthodologie | 39 |
| 1.2 Position de la France de 2002 à 2006..... | 41 |
| 1.2.1 Enquête attractivité 2002 | 41 |
| 1.2.2 Enquête attractivité 2004 | 42 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 1.2.3 | Enquête attractivité 2006 | 43 |
| 1.3 | Position de la France suite à la mise en place de la Directive 2001/20/CE..... | 46 |
| 1.3.1 | Enquête attractivité 2008 | 46 |
| 1.3.2 | Enquête attractivité 2010 | 47 |
| 1.3.3 | Enquête attractivité 2012 | 49 |
| 1.3.4 | Enquête attractivité 2014 | 50 |
| 1.3.5 | Enquête attractivité 2016 | 53 |
| 1.4 | Situation actuelle de la France : enquête attractivité 2018..... | 54 |
| 1.5 | Bilan des neuf enquêtes du LEEM | 57 |
| 2. | Conséquences des lourdeurs administratives françaises | 60 |
| 2.1 | Critères de choix des pays participant au développement clinique d'un produit..... | 60 |
| 2.2 | Impacts de la baisse de participation de la France aux études cliniques internationales | 61 |
| Partie 3 : Mesures mises en œuvre pour fluidifier la chaîne administrative en France | | 62 |
| 1. | CNIL et Méthodologies de références | 62 |
| 1.1 | Démarches relatives à la protection des données avant 2006 ... | 62 |
| 1.2 | A partir de 2006 : vers la voie de la simplification | 64 |
| 1.3 | Année 2016 : anticipation du RGPD en France | 66 |
| 1.4 | Mai 2018 : entrée en vigueur du Règlement Général sur la Protection des Données | 71 |
| 2. | Le contrat unique hospitalier..... | 73 |
| 2.1 | Contractualisations avant 2014 : des négociations longues..... | 73 |
| 2.2 | Déploiement du contrat unique | 75 |
| 2.3 | Mise en place de la convention unique Version 2 | 79 |
| 3. | Optimisation des délais d'évaluation de l'ANSM et des CPP dans un cadre réglementaire en évolution | 82 |
| 3.1 | Vers une harmonisation réglementaire des essais cliniques à l'échelle européenne | 82 |
| 3.1.1 | Le Règlement UE n°536/2014 | 82 |
| 3.1.2 | Phase Pilote du Règlement UE n°536/2014 | 86 |
| 3.2 | Réorganisation de la gestion des essais cliniques par l'ANSM.. | 89 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 3.2.1 | Impact de l'affaire du Mediator® sur l'augmentation des délais d'évaluation de l'ANSM | 89 |
| 3.2.2 | Le Plan « essais cliniques » de l'ANSM | 91 |
| 3.3 | Evolution de la gestion des essais cliniques au sein des comités de protection des personnes | 96 |
| 3.3.1 | Dégradation des délais d'évaluation des CPP : une origine multifactorielle | 96 |
| 3.3.2 | Axes de travail pour l'amélioration des délais d'instruction des comités de protection des personnes..... | 100 |
| | Conclusion..... | 107 |
| | Bibliographie..... | 109 |
| | Table des Annexes..... | 120 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : De l'idée au produit, genèse d'un médicament (4) | 14 |
| Figure 2 : Evolutions réglementaires et législatives majeures en matière de recherche clinique | 33 |
| Figure 3 : Démarches administratives en fonction du type de recherche | 38 |
| Figure 4 : Répartition des 300 études analysées sur la période 2014-2015 entre les 43 CCPPRB (52) | 44 |
| Figure 5 : Evolution du pourcentage de patients recrutés par groupements géographiques sur les enquêtes de 2004, 2006, 2008 et 2010 (56) | 48 |
| Figure 6 : Délais médians d'approbation des études par le CPP de 2008 à 2014 (60)..... | 51 |
| Figure 7 : Pourcentages d'études de phases II/III proposées et réalisées en France de 2010 à 2014 (60)..... | 52 |
| Figure 8 : Répartition des essais industriels initiés en 2017 en France en fonction des aires thérapeutiques (2)..... | 54 |
| Figure 9 : Principales étapes et délais théoriques pour initier un essai clinique en France (2)..... | 55 |
| Figure 10 : Comparaison de la répartition du nombre d'essais cliniques par CPP avant et après l'entrée en vigueur de la Loi Jardé (2) | 56 |
| Figure 11 : Evolution du délai médian d'approbation par le CPP de 2006 à 2018 | 58 |
| Figure 12 : Evolution du délai médian d'autorisation par l'ANSM de 2008 à 2018 | 58 |
| Figure 13 : Evolution du délai médian entre la soumission au CPP et la signature du premier et du dernier contrat hospitalier de 2006 à 2016 | 59 |
| Figure 14 : Synthèse des démarches administratives relatives aux traitements de données à caractère personnel opérés dans le cadre de RIPH et RNIPH (entre 2016 et 2018) | 70 |
| Figure 15 : Délais d'instruction d'une demande d'autorisation d'essai clinique dans le cadre du Règlement UE n°536/2014 (92)..... | 83 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Déclarations des données de vigilance par le promoteur aux autorités | 31 |
| Tableau 2 : Délais d'instruction d'une demande d'autorisation d'essai clinique dans le cadre de la phase pilote..... | 87 |
| Tableau 3 : Nombre de dossiers soumis dans le cadre de la phase pilote à 6, 12, 18 et 24 mois, en fonction du type de promoteur et du type d'essai (95) | 88 |
| Tableau 4 : Evolution du délai moyen d'instruction des dossiers déposés dans le cadre de la phase pilote (95) | 88 |
| Tableau 5 : Objectifs et critères des procédures Fast-Track 1 et 2 pour les essais médicaments (103)..... | 93 |
| Tableau 6 : Délais d'instruction des procédures FT1 et FT2 par l'ANSM pour les essais cliniques portant sur le médicament (103)..... | 93 |

Table des Abréviations

AEC : Autorisation d'Essai Clinique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CeNGEPS : Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé

CEREES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé

CIOMS : Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales

CNCP : Conférence Nationale des Comités de protection des Personnes

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

CNRIPH : Commission Nationale des Recherches Impliquant la Personne Humaine

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé

CSP : Code de la Santé Publique

DGS : Direction Générale de la Santé

DPAI : Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation

DPO : Data Privacy Officer (ou Délégué à la Protection des données)

EIGI : Effet Indésirable Grave et Inattendu

EMA : European Medicines Agency (ou Agence Européenne des Médicaments)

EMR : Etat Membre Rapporteur

ETP : Equivalent Temps Plein

GCP : Good Clinical Practices

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ou Conseil International d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain)

IDS : Institut des Données de Santé

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

INDS : Institut National des Données de Santé

JOUE : Journal Officiel de l'Union Européenne

MERRI : Missions d'Enseignement de Recherche, de Référence et d'Innovation

MR : Méthodologie de Référence

MTI : Médicament de Thérapie Innovante

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

RNIPH : Recherche N'Impliquant pas la Personne humaine

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SI RIPH : Système d'Information des Recherches Impliquant la Personne Humaine

SNDS : Système National des Données de Santé

UE : Union Européenne

Introduction

De par sa finalité au service de la santé de la population, son poids économique, ainsi que sa contribution à l'emploi et à la formation des équipes médicales, la recherche clinique est un secteur stratégique pour la France. Ainsi, chaque année, l'industrie pharmaceutique investit plus de 10% de son chiffre d'affaires dans la Recherche et Développement (1).

Les essais cliniques sont régis par un cadre réglementaire strict, permettant d'assurer la sécurité des participants et la qualité des données recueillies. Avant d'être mis en œuvre en France, un essai clinique doit être autorisé par les instances réglementaires référentes et un contrat doit être établi entre le promoteur et chaque établissement de santé participant à la recherche. Ces démarches administratives diverses, dont les délais réglementaires peinent à être respectés par les différents acteurs, sont à l'origine des longs délais de mise en place des études cliniques en France. Peu attractive sur ce critère, la France se positionne aujourd'hui au quatrième rang européen en termes de participation aux essais industriels internationaux (2) ; une participation en baisse depuis plusieurs années.

Cette thèse s'intéresse à l'impact des évolutions réglementaires sur les délais de mise en place des essais cliniques de médicaments à usage humain, ainsi qu'aux initiatives déployées pour optimiser les démarches administratives en amont du démarrage. La première partie détaillera le cadre réglementaire et éthique de la recherche clinique, puis présentera les principaux acteurs ainsi que les démarches à entreprendre auprès des instances référentes avant de mettre en œuvre un essai clinique sur le sol français. Dans une seconde partie, la place de la France dans la compétition internationale sera étudiée à travers l'analyse des différentes enquêtes du LEEM. Cette analyse permettra de mettre en évidence les atouts de la France dans ce domaine ainsi que ses axes d'amélioration. Enfin, les diverses mesures mises en place par le Gouvernement et les autorités pour améliorer les délais de démarrage des essais cliniques seront exposées.

Partie 1 : La Recherche Clinique en France

1. Généralités sur les essais cliniques

1.1 Définitions et objectifs

Les essais cliniques constituent l'étape obligatoire et systématique permettant d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un produit de santé (médicament, dispositif médical, thérapie cellulaire ou génique) ; ils sont pratiqués chez l'homme volontaire, sain ou malade. La Directive Européenne 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 définit les essais cliniques de médicaments à usage humain comme suit : « toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. » (3).

Le développement d'un médicament, de la validation de l'hypothèse scientifique à la commercialisation, nécessite en moyenne dix à quinze ans. Les essais cliniques représentent l'étape pivot du développement : leurs résultats conditionnent la mise sur le marché du nouveau médicament.

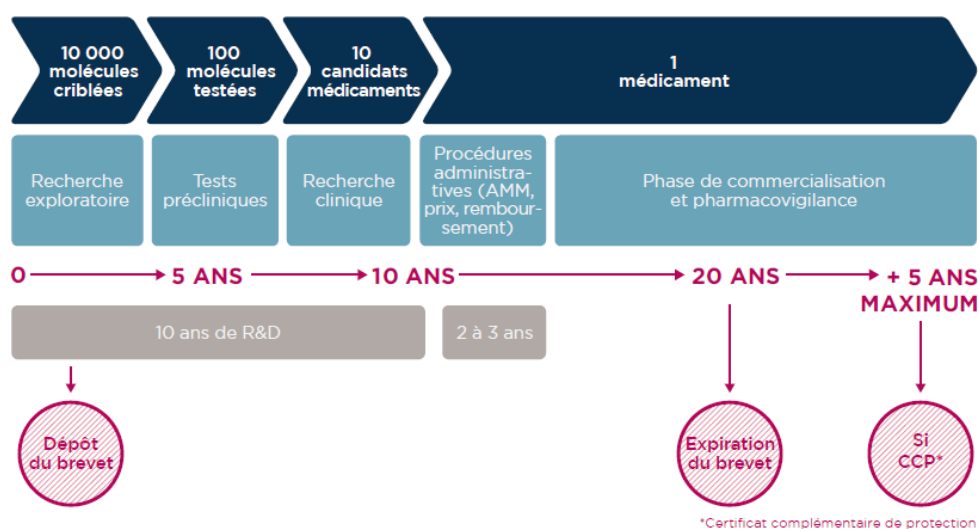


Figure 1 : De l'idée au produit, genèse d'un médicament (4)

Sur 10 000 molécules criblées lors de la phase de recherche exploratoire, dix candidats médicaments seront évalués lors des essais cliniques et un seul parviendra à franchir les nombreuses étapes qui le mèneront à la commercialisation.

Le chemin du développement d'un médicament est donc un processus long, complexe et coûteux qui peut se scinder en trois étapes.

- **Première étape : la recherche exploratoire**

L'objectif de la recherche exploratoire est d'identifier des molécules d'intérêt thérapeutique. Historiquement découverts par sérendipité ou grâce à des observations empiriques, les médicaments sont, depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle, le fruit de la recherche cognitive. La meilleure connaissance des mécanismes pathologiques a en effet permis une approche rationnelle de la création de candidats médicaments grâce à la réalisation de prototypes interagissant avec une cible connue pour être spécifique d'une maladie. C'est ensuite au cours du criblage que plusieurs milliers de composés d'origine chimique ou biologique sont testés dans des modèles expérimentaux reproduisant le dysfonctionnement de la maladie à l'échelle moléculaire ou cellulaire. Les composés les plus sélectifs de la cible et les plus efficaces, appelés « hits », sont ensuite soumis à une phase d'optimisation ayant pour objectif de les rendre administrable in vivo. Les molécules les plus prometteuses ou « leads » font l'objet d'un dépôt de brevet valable vingt ans et seront ensuite testées au cours du développement pré-clinique puis clinique (5).

- **Deuxième étape : le développement pré-clinique**

Le développement pré-clinique consiste à évaluer l'activité d'une molécule issue de la recherche exploratoire dans des cellules mises en cultures (in vitro) et au sein d'organismes animaux vivants. Les données étudiées sont d'ordre pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique (6). Ces données sont constitutives d'une partie du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les études de pharmacologie permettent de valider le mécanisme d'action et de mesurer l'activité de la molécule sur des modèles expérimentaux de la maladie, in vitro et in vivo chez l'animal. Il s'agit de la première « preuve de

concept ». Les études de pharmacocinétique visent à décrire le devenir du composé dans un organisme vivant, à savoir son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination. Les études de toxicologie quant à elles permettent d'établir les organes cibles ainsi que les doses toxiques de la molécule pour un organisme vivant. Ainsi, ces différentes étapes permettent de déterminer les doses à administrer chez l'homme au cours des essais cliniques, en appliquant des marges spécifiques de sécurité (7).

- **Troisième étape : la recherche clinique**

Cette étape de développement correspond à la succession de différentes phases d'essais cliniques conduits chez l'homme : les essais cliniques de phase I, II et III constitutifs du dossier d'AMM et les essais cliniques de phase IV en aval de l'octroi de l'AMM (8)(9).

- ◆ Les essais cliniques de phase I :

Il s'agit de la première administration du médicament à l'homme. L'objectif des essais cliniques de phase I est d'évaluer la tolérance et la toxicité de la molécule. Ces essais sont généralement menés sur un petit groupe de volontaires sains, excepté en oncologie où le médicament est testé chez des patients malades volontaires. Au cours de la phase I, sont également déterminés la dose maximale tolérée grâce à des méthodes d'escalade de doses ainsi que le devenir du médicament dans l'organisme au cours du temps (caractéristiques pharmacocinétiques).

- ◆ Les essais cliniques de phase II :

Le but des essais cliniques de phase II est de déterminer la dose optimale du candidat médicament en termes d'efficacité et de tolérance, chez des centaines de personnes malades ayant la pathologie ciblée (100 à 500 participants). Ces essais doivent démontrer que le médicament traite l'indication prévue dans une population de patients particulière : c'est la seconde « preuve de concept ». On identifie également à cette étape les principaux effets indésirables et les potentielles interactions médicamenteuses. Lorsqu'un médicament expérimental

échoue, c'est généralement parce que la phase II a montré qu'il ne possédait pas une efficacité suffisante ou que ses effets toxiques sur les patients étaient trop importants. Ces études sont souvent comparatives, c'est-à-dire qu'un groupe de patients reçoit le candidat médicament tandis que l'autre groupe reçoit un placebo.

◆ Les essais cliniques de phase III ou études « pivot »:

Les essais cliniques de phase III visent à évaluer le rapport bénéfice/risque du nouveau médicament dans l'indication ciblée. L'efficacité et la tolérance sont évaluées dans des conditions proches de la pratique courante, chez plusieurs milliers de patients représentatifs de la population de malades. Il s'agit généralement d'études comparatives au cours desquelles le candidat médicament est comparé à un ou plusieurs traitements de référence de la maladie ou à un placebo si aucune thérapie n'existe. Cette comparaison se fait le plus souvent en double aveugle et de manière randomisée, c'est-à-dire que les traitements sont attribués de manière aléatoire sans que les patients et le médecin chargé du suivi soient informés du traitement reçu par chacun des malades. En fonction des résultats des essais de phase III, le promoteur pourra effectuer une demande d'AMM auprès des Autorités de Santé (ANSM ou EMA), qui permettra à terme la commercialisation du nouveau médicament.

◆ Les essais cliniques de phase IV :

Une fois commercialisés, les médicaments continuent de faire l'objet d'un suivi à long terme dans le cadre des essais cliniques de phase IV. Cette phase de suivi post-AMM permet de suivre le médicament dans des conditions réelles d'utilisation afin de détecter d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes (pharmacovigilance), des biais de prescription, ou un mauvais usage.

L'amortissement financier de ces différents travaux est complexe du fait de l'arrivée tardive des médicaments sur le marché et de la concurrence des génériques. Le brevet, déposé dès que la molécule est identifiée, permet de protéger l'innovation pendant vingt ans. Une fois le brevet expiré, le médicament original peut être fabriqué et commercialisé par d'autres laboratoires ; on parle de

médicaments génériques. La phase de Recherche et Développement avant la mise sur le marché s'étendant sur une dizaine d'années, le médicament peut bénéficier d'une protection administrative de dix ans. Afin de compenser la durée exceptionnellement longue de la recherche, le brevet peut être prolongé d'une durée maximale de cinq ans par un Certificat Complémentaire de Protection (CCP), si la demande a été faite dans le respect des conditions requises (4).

1.2 Les différentes catégories de recherche

La loi Jardé ou loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine a modifié la terminologie des recherches. Cette loi a mis fin aux notions de « recherche biomédicale » et « recherche en soins courants » définies par la loi Huriot-Sérusclat et la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Désormais, les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont regroupées sous l'unique et nouveau terme de « recherches impliquant la personne humaine » (RIPH).

Les RIPH sont divisées en trois catégories (10) :

- Catégorie 1 : les **recherches interventionnelles** qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. Cette catégorie de recherche correspond à ce que l'on désignait auparavant les recherches biomédicales. Ces recherches impliquent une intervention non dénuée de risque pour les personnes y participant. Il s'agit principalement de recherches sur les médicaments, mais elles concernent également d'autres types d'intervention comme des actes chirurgicaux, l'évaluation de dispositifs médicaux et la thérapie cellulaire et génique. Pour être mises en œuvre, les recherches interventionnelles nécessitent le consentement libre et éclairé des personnes participantes, recueilli par écrit.
- Catégorie 2 : les **recherches interventionnelles** qui ne portent pas sur des médicaments et **ne comportent que des risques et des contraintes minimales**, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé,

après avis du directeur de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Annexe 1). Une partie de ces recherches correspond à ce qui était antérieurement désigné comme « recherches en soins courants ». Ces recherches comportent, par rapport à la pratique courante, l'ajout d'une ou plusieurs interventions telles que des prélèvements sanguins ou une imagerie non ou peu invasive. Il peut également s'agir de l'administration de médicaments conformément à leur AMM ou à des données issues de publications scientifiques, sous condition que ces médicaments ne fassent pas l'objet de la recherche. Le caractère minime des risques et contraintes liés à la réalisation de la ou des interventions s'apprécie au regard de l'âge, de la condition physique et de la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche, ainsi que de la fréquence, de la durée et des éventuelles combinaisons de ces interventions (11). Aucune recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre, éclairé et exprès (obtenu oralement ou par écrit).

- Catégorie 3 : les **recherches non interventionnelles** dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. Ces recherches, dites observationnelles, ne comportent aucune intervention sur la prise en charge du patient et ne présentent aucun risque, ni contrainte. Ce peut être par exemple une étude d'évaluation de l'observance à un traitement donné. Contrairement aux deux catégories précédentes, ces recherches nécessitent une simple non-opposition de la part du participant.

N'entrent pas dans le champ de la loi Jardé les recherches non interventionnelles rétrospectives. Ces dernières portent sur la réutilisation secondaire de données déjà acquises sans que de nouvelles informations soient collectées et de fait, ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine. C'est donc la Loi Informatique et Libertés qui s'applique à ce type de recherche.

1.3 Acteurs de la Recherche Clinique

Différents acteurs contribuent à la réalisation des essais cliniques selon les principes établis dans les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), avec l'objectif commun de générer des données fiables tout en assurant la protection des patients.

1.3.1 Promoteur

L'article L1121-1 du Code de la Santé Publique (CSP) modifié par l'Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 définit le Promoteur comme « la personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu ». Le promoteur ou son représentant légal doit être établi dans l'Union Européenne (12). Il s'agit dans la plupart des cas d'un laboratoire pharmaceutique mais ce peut également être un prestataire de service, une association, un établissement de soins ou une personne physique (un médecin par exemple).

Avant le démarrage de l'essai, le promoteur est responsable de la rédaction de plusieurs documents (protocole, brochure pour l'investigateur, etc.) constitutifs du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique (AEC), et de l'obtention des autorisations auprès des autorités compétentes. Il souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant en cas de conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête ou pour ses ayants droit (13). Le promoteur est également responsable de la fabrication, de l'importation et de la distribution des médicaments expérimentaux.

Pendant l'essai, le promoteur doit assurer la pharmacovigilance de la recherche, la gestion des modifications substantielles et le suivi de la recherche. Le « monitoring » est l'acte de supervision du déroulement de l'essai permettant d'assurer le respect du protocole, des procédures du promoteur, des BPC et de la réglementation du pays. La personne mandatée par le promoteur pour assurer le monitoring de l'essai est l'Attaché de Recherche Clinique (ARC). A l'occasion de visites réalisées dans les centres investigateur, l'ARC vérifie l'éligibilité des patients, la conformité des consentements, la cohérence entre les données saisies

dans le cahier d'observation (Case Report Form en anglais ou CRF) et les dossiers médicaux ou encore s'assure que les événements indésirables graves sont déclarés dans les délais réglementaires. Dans le cadre de l'assurance de la qualité, le promoteur peut effectuer des audits afin de vérifier les conditions de réalisation de la recherche.

A la fin de l'essai, le promoteur déclare la fin d'étude auprès du Comité de protection des personnes et de l'ANSM et prépare le rapport final d'étude (Clinical Study Report en anglais). Le promoteur a également la responsabilité de l'archivage des documents essentiels de l'étude pendant une période d'au moins quinze ans (14). Ce délai d'archivage sera porté à vingt-cinq ans dès la mise en application du Règlement Européen.

1.3.2 Investigateur

Conformément à l'article L1121-1 du code de la santé publique, l'investigateur est « la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu ». Le lieu de recherche est défini comme un « lieu de soins, service hospitalier ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé, disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, dans lequel se déroule une recherche biomédicale » (12). Le lieu de recherche est communément appelé « centre investigateur » ou « site investigateur ». Pour les essais cliniques de médicaments, l'investigateur est un médecin justifiant d'une expérience appropriée. En cas de recherche dite multicentrique, c'est-à-dire réalisée dans plusieurs centres investigateur, un investigateur coordonnateur est désigné par le promoteur parmi tous les investigateurs participants. Celui-ci représente l'ensemble des investigateurs de l'essai et il est l'interlocuteur privilégié du promoteur.

L'investigateur doit avoir une bonne connaissance des médicaments expérimentaux et du protocole. Il doit également s'assurer qu'il dispose d'un personnel compétent, en nombre suffisant et de conditions matérielles et techniques adaptées à la recherche. Avant le démarrage de l'essai, l'investigateur établit une liste de délégation de tâches ; il est responsable de sa mise à jour tout

au long de l'essai. Sont identifiées sur cette liste les personnes faisant partie de l'équipe investigatrice (collaborateurs médecins, personnel infirmier, ARC hospitalier, pharmacien, etc.) et les fonctions qu'elles doivent remplir dans le cadre de l'essai.

L'investigateur a plusieurs obligations dans le cadre d'une recherche ; il dispense les soins médicaux dans le respect du protocole, doit obtenir les consentements éclairés de tous les participants avant de réaliser toute procédure spécifique à l'étude et il veille également à ce que les événements indésirables graves soient déclarés sans délai. Enfin, il détient la responsabilité du « classeur investigateur » dans lequel sont centralisés les documents essentiels de l'étude envoyés par le promoteur. A la fin de l'essai, les documents essentiels contenus dans le classeur doivent être archivés pendant quinze ans et pourront faire l'objet d'une inspection rétrospective.

2. Cadre réglementaire et éthique de la recherche clinique

2.1 Fondements éthiques

Bien que les essais cliniques soient aujourd'hui très encadrés par divers textes internationaux et nationaux, ce ne fut pas toujours le cas, notamment à l'époque où recherche et expérimentation étaient souvent confondues. La dénonciation de plusieurs scandales pointant le caractère inhumain de certaines pratiques a permis l'élaboration progressive de règles en matière de recherche clinique.

Trois textes internationaux définissent le cadre éthique des essais cliniques. Leur objectif est d'empêcher les dérives constatées par le passé (15).

2.1.1 Le Code de Nuremberg (1947)

Le Code de Nuremberg (Annexe 2) est un extrait du procès de Nuremberg de 1947 au cours duquel ont été révélées publiquement les expérimentations médicales pratiquées par les médecins nazis sur des déportés lors de la seconde guerre mondiale. Le Code correspond à la liste des dix critères utilisés par le

Tribunal militaire américain pour apprécier le caractère licite ou illicite des expérimentations humaines réalisées par les 23 médecins accusés. Parmi les principes retenus, nous pouvons en citer deux. Le premier indique que le consentement éclairé des sujets humains est un prérequis absolu à la conduite de la recherche. Le second principe précise que la recherche doit être pratiquée seulement si elle est susceptible d'apporter des résultats bénéfiques pour la société.

2.1.2 La déclaration d'Helsinki (1964)

Elaborée par l'Association Médicale Mondiale¹ en 1964, la déclaration d'Helsinki définit les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant la personne humaine. Elle s'adresse en premier lieu aux médecins mais également à toutes autres personnes impliquées dans la recherche clinique (16). Le texte a été amendé sept fois depuis son adoption en 1964. L'objet de la dernière révision, réalisée lors de la 64^{ème} Assemblée Générale de l'Association Médicale Mondiale en octobre 2013 au Brésil, porte sur la structuration du texte grâce à l'introduction de sous-titres spécifiant les sujets traités dans chaque partie. Sur le fond, cette déclaration révisée remet l'intérêt des personnes participantes au cœur de la recherche et insiste sur l'importance des comités d'éthique et du consentement éclairé.

En abordant des thèmes tels que les devoirs du médecin, l'information des participants, l'évaluation des risques ou encore l'usage des placebos, la déclaration d'Helsinki reste à ce jour, plus de 50 ans après son élaboration, le texte de référence en matière d'éthique de la recherche clinique.

2.1.3 La déclaration de Manille (1981)

La déclaration de Manille est un projet commun de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et du Conseil des Organisations Internationales des Sciences

¹ Fondée en 1947, l'Association Médicale Mondiale est une organisation internationale de médecins dont l'objectif est d'établir et promouvoir les plus hautes normes possibles de comportements éthiques et de soins par les médecins.

Médicales (CIOMS)². Il s'agit de directives qui donnent un cadre politique à la déclaration d'Helsinki en proposant des normes internationales sur la recherche impliquant la personne humaine (15). Cette déclaration internationale reprend les thèmes du consentement des sujets (y compris les enfants, femmes enceintes, malades mentaux et déficients mentaux), des comités d'éthiques, de l'indemnisation des sujets en cas d'accident ainsi que la confidentialité des données (17). Elle a notamment pour but de limiter les dérives parfois constatées dans le cadre d'essais cliniques réalisés dans des pays où la réglementation est trop permissive voire inexistante.

2.2 Evolutions législatives et réglementaires

En France, les textes réglementaires encadrant la recherche clinique ont fait l'objet de nombreuses évolutions ayant permis d'optimiser la réalisation des essais, tout en assurant la sécurité des participants ainsi que la qualité des données recueillies. Les études cliniques sont régies par des réglementations relatives à la recherche sur l'être humain ainsi que par des textes relatifs aux traitements des données.

2.2.1 Réglementation relative à la recherche sur l'être humain

2.2.1.1 Loi Huriet-Sérusclat n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales

Adoptée le 20 décembre 1988, la loi Huriet-Sérusclat a été un tournant majeur dans l'encadrement de la recherche clinique en France. Il s'agit de la première loi fixant un cadre légal aux essais cliniques dans le pays. Elle définit les conditions selon lesquelles les recherches biomédicales peuvent être effectuées ; elles doivent notamment se fonder sur « le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante » et ne doivent pas présenter de risque « hors de proportion » pour les personnes qui s'y prêtent (18). Cette loi établit une distinction entre les recherches avec et sans bénéfice direct

² Le CIOMS est une organisation non gouvernementale internationale à but non lucratif établie conjointement par l'OMS et l'UNESCO en 1949. Il est représentatif d'une partie importante de la communauté scientifique biomédicale de par ses nombreux adhérents représentant la plupart des disciplines biomédicales.

et affirme l'obligation d'un consentement « libre, éclairé et exprès ». La loi Huriet a également créé les Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) et stipule que tout projet de recherche clinique doit être soumis à l'un des CCPPRB pour avis avant sa réalisation. Le comité dispose d'un délai de cinq semaines, soit trente-cinq jours, pour faire connaître son avis par écrit à l'investigateur. Avant de mettre en œuvre la recherche, le promoteur doit notifier l'autorité compétente par le biais d'une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du CCPPRB consulté. Cette loi prévoit également des sanctions pénales pour tout promoteur ou investigateur qui ne respecterait pas certains de ses articles.

2.2.1.2 Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique

En 2004, la loi Huriet-Sérusclat a été adaptée à la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001, ce qui a donné lieu à la Loi n°2004-806 relative à la politique de santé publique. L'objectif de la directive était d'harmoniser les règles au sein des états membres de l'Union Européenne (UE) en matière de protection des personnes, de qualité et conduite des essais et d'échange d'informations sur les essais. La transposition de la directive européenne en droit français a permis le renforcement des évaluations conduites avant, pendant et après les essais conjointement par « l'autorité compétente » (Afssaps) et le « comité d'éthique ». Ainsi, alors qu'auparavant une simple déclaration initiale de l'essai à l'Afssaps était requise en plus de l'avis favorable du CCPPRB, la loi santé publique instaure un système plus contraignant d'autorisation préalable par l'autorité compétente. Pour démarrer, une étude sur les médicaments devra donc avoir obtenu non seulement l'avis favorable du comité d'éthique mais aussi l'autorisation de l'Afssaps. Il en est de même pour les amendements substantiels qui seront soumis à autorisation et avis préalables (19). Par ailleurs, suite à cette nouvelle loi, le nom, les fonctions et la composition des CCPPRB ont été modifiés ; on parle désormais de Comité de protection des personnes (CPP). A travers la loi Santé Publique, la distinction entre les recherches avec et sans bénéfice individuel direct est supprimée et les règles d'information et de recueil du consentement des participants ou de leur représentant légal sont clarifiées (20)(21).

La modification de la loi Huriet a également permis un renforcement de la vigilance des essais à différents niveaux. Dès lors, le promoteur doit notifier à

l'autorité compétente tous les effets indésirables graves inattendus (EIGI) et tous les faits nouveaux susceptibles de remettre en cause la sécurité des personnes. De plus, il est chargé d'établir et transmettre annuellement un rapport annuel de sécurité (analyse globale de toutes les informations de sécurité disponibles concernant l'essai ou le médicament expérimental sur la période considérée) à l'autorité compétente et au CPP concerné. La nouvelle loi prévoit la création au niveau européen de deux bases de données ; l'une répertoriant tous les essais cliniques menés en Europe (EudraCT), l'autre collectant les EIGI survenant au cours des essais (Eudravigilance) et permettant ainsi l'échange d'informations entre les états membres et la mise en place d'un dispositif d'alerte (22).

En pratique, la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, qui introduit dans le droit français la nouvelle directive européenne sur les essais cliniques, n'est entrée en application que le 27 août 2006, suite à son décret d'application en avril 2006 et à plusieurs arrêtés publiés en mai 2006.

2.2.1.3 Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain

A ce cadre législatif s'ajoute le respect des Bonnes Pratiques Cliniques. En 1987, un an avant la loi Huriet-Sérusclat, un avis de l'Agence du médicament concernant les BPC pour les essais cliniques de médicaments, destiné aux promoteurs et aux investigateurs, est publié au Bulletin Officiel. Ce texte est ultérieurement remplacé par la Décision de l'Afssaps du 24 novembre 2006 fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Publié au Journal Officiel le 30 novembre 2006, ce texte établit les différentes exigences en termes de mise en place, conduite et archivage des données d'un essai clinique afin de garantir la qualité et la fiabilité des données, tout en assurant la sécurité des participants et la protection de leurs droits. Il définit également les responsabilités du promoteur et de l'investigateur (13).

Cette Décision est une transposition en droit français des recommandations de *l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) publiées en 1996. Née en 1990 d'une initiative conjointe de l'industrie pharmaceutique et des autorités

réglementaires de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis, l'ICH a pour objectif de mutualiser les réflexions scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Les divers groupes de travail de l'ICH ont abouti à la publication de nombreuses recommandations, dont les Guidelines « E6 : Good Clinical Practices (GCP) » en 1996, qui représentent le référentiel international des BPC (23). Ces guidelines ont été mises à jour en 2016 (E6 (R2) : GCP), notamment pour s'adapter aux technologies qui ont évolué depuis. Cet addendum encourage les promoteurs à mettre en place une amélioration de leur démarche de supervision et de gestion des essais cliniques et introduit la notion d'approche basée sur le risque (24).

2.2.1.4 Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine dite « Loi Jardé », Règlement Européen n°536/2014 du 16 avril 2014, Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 et Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016

En 2009, le député Olivier Jardé émet une proposition de loi dont l'objectif est notamment d'intégrer les recherches non interventionnelles dans le champ de la loi. Ayant fait l'objet de nombreuses discussions entre députés et sénateurs, cette loi, dite loi Jardé, ne fut promulguée que le 5 mars 2012 (10). La mise en application de la loi Jardé a cependant été retardée du fait de la publication du Règlement Européen n°536/2014 au Journal Officiel de l'UE (JOUE) le 27 mai 2014 (25). Ce règlement relatif aux essais cliniques de médicaments abroge la Directive 2001/20/CE. Celui-ci a été rédigé en raison du retard de certains pays européens à transposer la directive dans leur droit national et avec la volonté d'améliorer la compétitivité de l'Europe en termes de recherche sur les médicaments. Le Règlement a ainsi reporté la publication du décret d'application de la loi Jardé et a imposé une modification partielle de celle-ci. Le Gouvernement a décidé de légiférer par voie d'ordonnance ; il s'agit de l'Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 (26). C'est le 18 novembre 2016, le lendemain de la publication du décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux RIPH (27), que la loi Jardé, modifiée par l'ordonnance précitée, entre en vigueur. L'application de la loi Jardé sera donc restée en suspens pendant plus de quatre ans (28).

La loi Jardé, telle qu'adoptée en 2012, a introduit plusieurs dispositions essentielles puis a fait l'objet de révisions afin d'être compatible avec le nouveau Règlement Européen (26).

D'une part, cette nouvelle loi catégorise les différents types de RIPH en se basant sur le risque, estimé selon trois niveaux : les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (catégorie 1), conformes au Règlement communautaire, les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales (catégorie 2) et les recherches non interventionnelles (catégorie 3), qui restent de disposition d'ordre national.

Par ailleurs, la loi Jardé élargit le périmètre d'activité des CPP. Elle prévoit que toutes les RIPH devront faire l'objet d'un avis du CPP, y compris les recherches non interventionnelles qui n'entraient pas dans leur champ d'évaluation auparavant. De plus, le CPP doit évaluer les aspects liés à la protection des données personnelles pour toutes les RIPH en amont de la soumission auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), mission jusqu'ici remplie par le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS). Une autre modification majeure apportée par cette loi est la désignation aléatoire du CPP par tirage au sort au niveau national, pour toutes les demandes initiales de RIPH. Ce tirage au sort devrait notamment conduire à une répartition plus équitable des projets entre CPP. La loi prévoit également la mise en place d'une Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) chargée de l'harmonisation des pratiques des CPP et du tirage au sort. Une procédure allégée d'évaluation a été mise en place pour les RIPH de catégories 2 et 3, avec la possibilité d'évaluation du dossier par un CPP restreint.

Le Décret n° 2016-1537 d'application de la loi Jardé telle que modifiée par l'ordonnance étend à quarante-cinq jours le délai dans lequel le CPP saisi de la demande d'avis doit se prononcer (27). Par ailleurs, le délai de caducité de l'autorisation d'essai clinique passe de un à deux ans.

Ce décret crée également de nouvelles dispositions pour l'autorité compétente. Dès lors, l'Agence autorise les recherches interventionnelles

mentionnées au 1° de l'article L.1121-1 du CSP portant sur les médicaments, les dispositifs médicaux, les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les produits cosmétiques et de tatouage, les produits biologiques (produits sanguins labiles, préparation de thérapie cellulaire, tissus, organes), ainsi que celles ne portant pas sur des produits de santé. Pour les RIPH de catégories 2 et 3, le promoteur doit adresser une copie de l'avis du CPP ainsi que le résumé du protocole à l'ANSM, pour information. L'ANSM devient compétente pour évaluer la méthodologie des essais cliniques portant sur les produits de santé autres que les médicaments (29). Le Règlement Européen prévoit de confier l'évaluation méthodologique des projets de recherche portant sur les médicaments à l'ANSM alors qu'elle est aujourd'hui réalisée par le CPP. Cependant, en attendant l'entrée en vigueur du Règlement, la méthodologie des recherches interventionnelles portant sur les médicaments est toujours évaluée par le CPP.

Le décès d'un volontaire sain survenu à Rennes lors d'un essai clinique de phase I en janvier 2016 a conduit le Ministère de la santé et l'ANSM à publier des circulaires ayant pour objet le renforcement de la sécurité des personnes et notamment des volontaires sains se prêtant à des essais cliniques. Une circulaire n'ayant pas force de loi, les mesures précisées dans ces textes ont été introduites dans la loi Jardé via l'ordonnance de juin 2016.

Désormais les autorisations de lieux de recherches délivrées par les Agences Régionales de Santé (ARS) sont valables pour une durée de trois ans lorsqu'il s'agit de lieux où se déroulent des essais cliniques de première administration d'un médicament chez l'homme (phase I), et valables pour une durée de sept ans dans les autres cas (27).

La définition des effets indésirables demeure inchangée suite à cet incident ; « événement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet événement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche ». Un événement indésirable se définit par toute manifestation nocive, que celle-ci soit liée ou non à la recherche ou au produit d'investigation. L'effet indésirable peut être qualifié d'inattendu lorsque sa nature, sa sévérité, sa fréquence ou son évolution ne concordent pas avec les informations contenues dans le résumé des

caractéristiques du produit (RCP) ou dans la brochure investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé. Ainsi, seuls les effets indésirables graves inattendus ayant entraîné la mort ou mis en danger le pronostic vital doivent être déclarés sans délai à l'ANSM. Les autres EIGI doivent faire l'objet d'une déclaration dans les quinze jours. Des dispositions particulières ont cependant été introduites pour les essais portant sur le médicament menés chez des volontaires sains. Pour ces derniers, le promoteur doit déclarer sans délai à l'ANSM tout événement indésirable grave, ainsi que les effets indésirables graves attendus et inattendus.

De plus, la notion de « fait nouveau » a été élargie à toutes les RIPH et se définit comme « toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires » (27). Pour les essais portant sur la première administration ou l'utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection, tout effet indésirable grave est qualifié de fait nouveau. En cas de survenu d'un fait nouveau, le promoteur doit informer sans délai l'ANSM et le CPP. Si ce fait nouveau survient dans le cadre d'une recherche menée chez des volontaires sains (de première administration ou non), le promoteur doit en plus le déclarer au directeur de l'ARS (Tableau 1). Le promoteur devra également suspendre l'administration du produit chez les personnes participant à la recherche dans l'attente de l'adoption de mesures définitives.

Ainsi, l'accident tragique de Rennes a contribué à modifier profondément les modalités de déclaration des effets indésirables graves dans les études de première administration ou de première utilisation d'un produit de santé, et ce, afin de renforcer la sécurité des participants.

| RIPH 1 | ANSM | CPP | ARS |
|--|--|------------|--|
| Suspicion d'EIGI <i>Décès / menace vitale</i> | Sans délai | NA | NA |
| Suspicion d'EIGI <i>Autres critères de gravité</i> | Au plus tard : 15j Si volontaire sain : sans délai | NA | NA |
| Essai volontaire sain Tout Evénement ou Effet indésirable grave | Sans délai | NA | NA |
| Fait nouveau | Sans délai | Sans délai | NA |
| Essai de 1^{ère} administration ou volontaire sain Tout Effet Indésirable Grave (=fait nouveau) | Sans délai | Sans délai | Si volontaire sain : sans délai |

Tableau 1 : Déclarations des données de vigilance par le promoteur aux autorités

Le Règlement Européen n°536/2014 devrait entrer en application six mois après la mise en service du portail européen centralisant l'ensemble des informations relatives aux projets d'essais cliniques de médicament. Plusieurs fois reportée, la date d'application est désormais prévue courant 2020. Ce règlement institue une procédure d'examen des projets d'essais cliniques de médicaments commune à tous les Etats Membres, avec une évaluation en deux parties : une partie I consacrée à l'évaluation scientifique et la partie II portant sur l'évaluation éthique. Le Règlement s'appliquera directement tel quel dans les Etats Membres, sans transposition nécessaire en droit national.

Dès l'entrée en vigueur du Règlement Européen, deux cadres complémentaires coexisteront donc en France : le Règlement Européen, qui encadrera les études interventionnelles portant sur les médicaments, et la loi Jardé modifiée par l'ordonnance qui s'appliquera aux autres recherches.

En pratique, à ce jour, les recherches qui étaient en cours au 18 novembre 2016 continuent d'être régies par les textes qui leur étaient initialement applicables, et ce, pendant une durée de cinq ans (soit jusqu'au 18 novembre 2021). A l'issue de ce délai, les recherches toujours en cours seront soumises à un nouvel examen par le CPP et, le cas échéant, par l'ANSM dans les conditions de l'ordonnance. Les recherches dont la demande était en cours d'instruction à la date de publication du décret d'application de la loi Jardé modifiée, ont été évaluées par le CPP et, le cas échéant, par l'ANSM dans les conditions prévues par l'ordonnance (26).

2.2.1.5 Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé dite « loi Touraine »

En janvier 2016, le Parlement a adopté une loi de modernisation de notre système de santé dite loi Touraine, qui comportent quelques dispositions relatives à la recherche. Cette loi énonce notamment des mesures de simplification administrative des essais cliniques, qui ont été intégrées à la loi Jardé dans l'ordonnance de juin 2016. Ainsi, la loi Touraine limite les délais de contractualisation entre le promoteur industriel et les établissements de santé à soixante jours maximum. Une convention unique s'impose alors à l'identique à tous les établissements de santé souhaitant participer à la recherche, alors qu'il était jusqu'à présent nécessaire de signer une convention spécifique avec chaque établissement (30)(31).

2.2.2 Règlementation relative au traitement des données

Le traitement des données dans le cadre de RIPH ou de recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH) est régi par la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (32). Cette loi est le texte fondateur de la protection des données personnelles en France et contient un Chapitre IX dédié aux traitements de données à caractère personnel dans le domaine de la santé. L'article 2 de la Loi définit les données à caractère personnel comme « toute information relative à une personne physique identifiée ou qui peut être identifiée, directement ou indirectement, par référence à un numéro d'identification ou à un ou plusieurs éléments qui lui sont propres ». Un traitement de données à caractère personnel consiste en « toute opération ou tout ensemble d'opérations portant sur de telles données, quel que soit le procédé utilisé, et notamment la collecte, l'enregistrement, l'organisation, la conservation, l'adaptation ou la modification, l'extraction, la consultation, l'utilisation, la communication par transmission, diffusion ou toute autre forme de mise à disposition, le rapprochement ou l'interconnexion, ainsi que le verrouillage, l'effacement ou la destruction » (32). Ainsi, la loi informatique et libertés décrit l'ensemble des droits et obligations des personnes opérant le traitement des données personnelles et définit un organe de contrôle : la CNIL.

Malgré le développement de l'informatique, cette loi est demeurée presque inchangée jusqu'en 2004, date à laquelle la Directive Européenne 95/46/CE relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données a été transposée en droit français, modifiant ainsi la loi de 1978 (33). Dès lors, la notion de méthodologie de référence MR-001 ayant pour objectif de simplifier les modalités de déclaration auprès de la CNIL est introduite, avant qu'elle ne soit homologuée le 5 janvier 2006 (34). Suite à l'entrée en application du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) (35), la loi du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles a à nouveau modifié certaines dispositions de la loi Informatique et Libertés (36).

Aujourd'hui, les essais cliniques sont donc réglementés par de nombreux textes référents qui ont évolué au fil des années pour s'adapter au développement technologique et ainsi optimiser la mise en œuvre des essais. Les différents textes publiés suite aux premières déclarations fixant le cadre éthique de la recherche clinique sont résumés dans la frise chronologique ci-dessous (Figure 2).

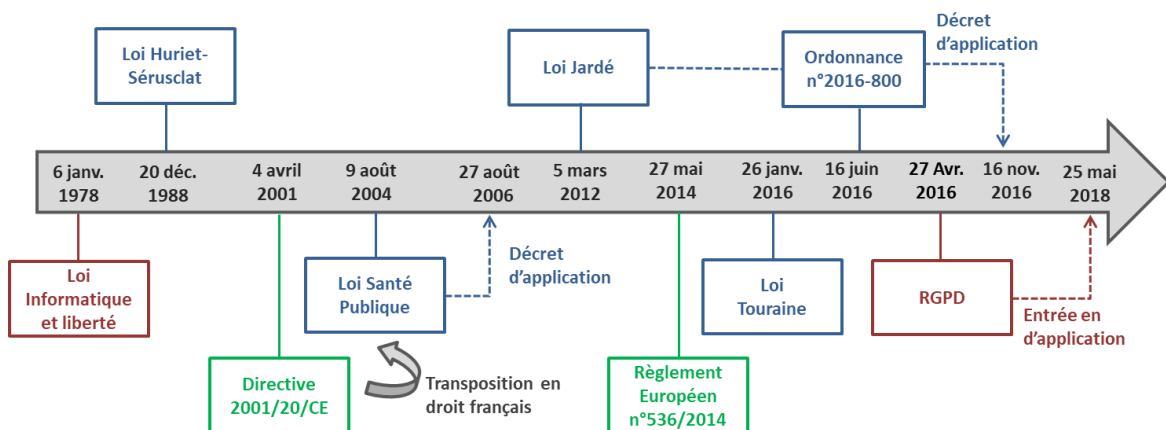


Figure 2 : Evolutions réglementaires et législatives majeures en matière de recherche clinique

2.3 Instances réglementaires référentes

Pour être mise en œuvre en France, une recherche doit au préalable être soumise aux diverses instances réglementaires compétentes pour approbation. Les autorisations requises avant l'initiation de l'essai clinique varient en fonction du type de recherche.

2.3.1 L'autorité nationale compétente : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est l'autorité compétente garante de la sécurité des médicaments et des autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après l'autorisation de mise sur le marché. Elle dispose d'un pouvoir de police sanitaire, notamment en cas de risque pour la santé publique. Agence du médicament de 1993 à 1999, puis Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) de 1999 à 2012, l'autorité compétente est devenue l'ANSM le 1^{er} mai 2012 par application de la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Dès lors, elle s'est vu confier des responsabilités et des missions nouvelles ainsi que des pouvoirs et des moyens renforcés (37). L'ANSM est dotée d'un conseil d'administration, d'un conseil scientifique composé de 16 membres et de commissions consultatives. Un comité de déontologie a également été créé le 4 mai 2012 ; cette instance consultative donne un avis sur toutes les questions relatives à la déontologie de l'expertise, notamment dans le cadre de la prévention des risques de conflits d'intérêts (38).

L'Agence est en charge d'autoriser, de surveiller et d'inspecter les RIPH de catégorie 1 portant sur les médicaments et autres produits de santé (dispositifs médicaux, produits cosmétiques et de tatouage, produits biologiques) ainsi que celles ne portant pas sur des produits de santé. Pour autoriser un essai clinique, l'ANSM se prononce au regard de la sécurité des personnes participant à l'essai, en considérant la sécurité et la qualité des produits utilisés pour cette recherche ainsi que leurs conditions d'utilisation. Elle évalue la sécurité des personnes également au regard des actes pratiqués au cours de l'essai, des méthodes utilisées et des modalités prévues pour le suivi de ces personnes (39). Pendant

toute la durée de l'étude clinique, l'ANSM évalue le rapport bénéfices/risques des produits et pour ce, elle est tenue informée des effets indésirables graves et inattendus susceptibles d'être liés au produit expérimental ou à la recherche et de tout fait nouveau.

Le délai d'instruction des dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique par l'ANSM est fixé par voie réglementaire. Ainsi, le délai d'évaluation maximal par l'ANSM est de 60 jours calendaires pour les essais cliniques de médicaments (à l'exception des médicaments de thérapie innovante (MTI) et des médicaments composés en tout ou partie d'OGM), à réception du dossier complet. La recevabilité de la demande est examinée dans les 10 jours suivant la réception du dossier, ce délai étant inclus dans le délai global d'évaluation imparti à l'ANSM. L'Agence dispose d'un délai de 90 jours pour se prononcer sur les demandes d'AEC portant sur des MTI et des médicaments composés d'OGM. Si elle estime cependant que des informations complémentaires sont nécessaires, le délai peut être prolongé d'une période supplémentaire de 90 jours, soit un délai de 180 jours au total pour l'évaluation de ce type de demande.

Certains essais sont soumis à une autorisation expresse, c'est-à-dire qu'ils doivent être autorisés par une décision écrite du Directeur général de l'ANSM. Il s'agit des essais portant sur des médicaments comportant des OGM, des MTI, des médicaments dont la substance active contient des composants d'origine biologique humaine ou animale et des essais portant sur les médicaments mentionnés au 1 de l'annexe du règlement (CE) n° 726/2004 du 31 mars 2004 (40), et qui ne disposent pas d'une AMM délivrée par l'UE (médicaments issus de procédés biotechnologiques spécifiques). Ainsi pour ces recherches, le silence gardé par l'ANSM à l'expiration du délai d'instruction réglementaire vaut refus de la demande. Les essais cliniques portant sur des médicaments qui ne sont pas soumis à autorisation expresse sont quant à eux soumis à un régime d'autorisation implicite, c'est-à-dire qu'à l'expiration du délai imparti à l'ANSM, le silence gardé par celle-ci vaut autorisation de la recherche.

L'autorisation délivrée par l'ANSM vaut pour toute la durée de la recherche, sous réserve que l'essai ait débuté dans un délai de 2 ans³ après la délivrance de l'AEC et qu'aucune modification ou fait nouveau ne remette en cause l'autorisation initialement délivrée. Le début de l'essai correspond à la date de signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France (39).

2.3.2 Les Comités de Protection des Personnes

Etablis par la loi santé publique du 9 août 2004, les Comités de Protection des Personnes ont succédé aux CCPPRB créés par la loi Huriet-Sérusclat. Les CPP rendent un avis préalablement à toute recherche impliquant la personne humaine. Ils analysent les projets de recherche selon une approche à la fois éthique, en déterminant si les protocoles préservent les droits, la sécurité et le bien-être des participants, et scientifique en évaluant la méthodologie et la pertinence de la recherche. Lorsque le Règlement Européen n°536/2014 entrera en vigueur, l'évaluation de la méthodologie de la recherche sera confiée à l'ANSM, laissant donc aux CPP l'évaluation strictement éthique des essais cliniques.

La France compte 39 CPP agréés par le Ministre chargé de la santé pour une durée de six ans. Chaque CPP est constitué de 14 membres titulaires et autant de suppléants, indépendants vis-à-vis des investigateurs et des promoteurs, répartis en deux collèges (41) :

- Un collège composé de 7 membres **compétents sur les aspects scientifiques et médicaux**. Ce collège comprend des personnes qualifiées en recherche biomédicale, un biostatisticien ou épidémiologiste ainsi qu'un médecin généraliste, un pharmacien hospitalier et un infirmier.
- Un collège de 7 membres **compétents sur les aspects éthiques, juridiques et psychosociaux**. Celui-ci comprend une personne qualifiée en matière d'éthique, un psychologue, un travailleur social, deux

³ Le délai de validité de l'AEC est de 2 ans seulement pour les essais autorisés depuis le 18 novembre 2016. Pour les essais autorisés avant cette date, ce délai est d'un an, conformément à la réglementation en vigueur lors de la délivrance de l'AEC.

personnes compétentes dans le domaine juridique et deux représentants d'associations de patients et d'usagers du système de santé.

Les membres du comité sont nommés par le directeur de l'ARS à la suite d'un appel à candidature. Leur mandat, qui dure trois ans, est renouvelable. Les fonctions de membre d'un CPP sont exercées à titre gracieux. Cependant, les membres subissant une perte de revenu du fait de leur participation aux séances du comité ainsi que les rapporteurs, les experts et les spécialistes, bénéficient d'une indemnisation compensatrice dont le montant est fixé par l'arrêté du 23 janvier 2009 (42).

Pour rendre son avis au demandeur sur le projet de recherche, le CPP dispose de 45 jours à compter de la notification de la réception du dossier complet par la CNRIPH (effectué dans les 10 jours suivant le dépôt). Ce délai est porté à 60 jours si le CPP formule une demande d'informations complémentaires. Le silence gardé par le comité au-delà du délai vaut avis défavorable (43).

2.3.3 La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

Créée en 1978, la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés est l'autorité administrative indépendante française qui veille au respect de la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978, modifiée dernièrement par la loi du 20 juin 2018. Dans l'univers du numérique, elle est le régulateur des données personnelles. Composée de 18 membres, la CNIL accompagne les professionnels dans leur mise en conformité et aide les particuliers à maîtriser leurs données personnelles et exercer leurs droits (44).

Toute recherche (RIPH et RNIPH) doit obtenir une autorisation de la CNIL avant son démarrage, excepté si la recherche remplit toutes les conditions d'une méthodologie de référence (MR001, MR003 ou MR004). La CNIL joue donc un rôle majeur dans la régulation des traitements de données opérés dans le cadre des essais cliniques.

L'implication de ces trois instances en amont du démarrage des essais cliniques diffère donc selon qu'il s'agisse d'une RIPH de catégorie 1, 2 ou 3 ou d'une RNIPH. Les démarches à effectuer en fonction du type de recherche sont résumées au sein du schéma ci-dessous (Figure 3).

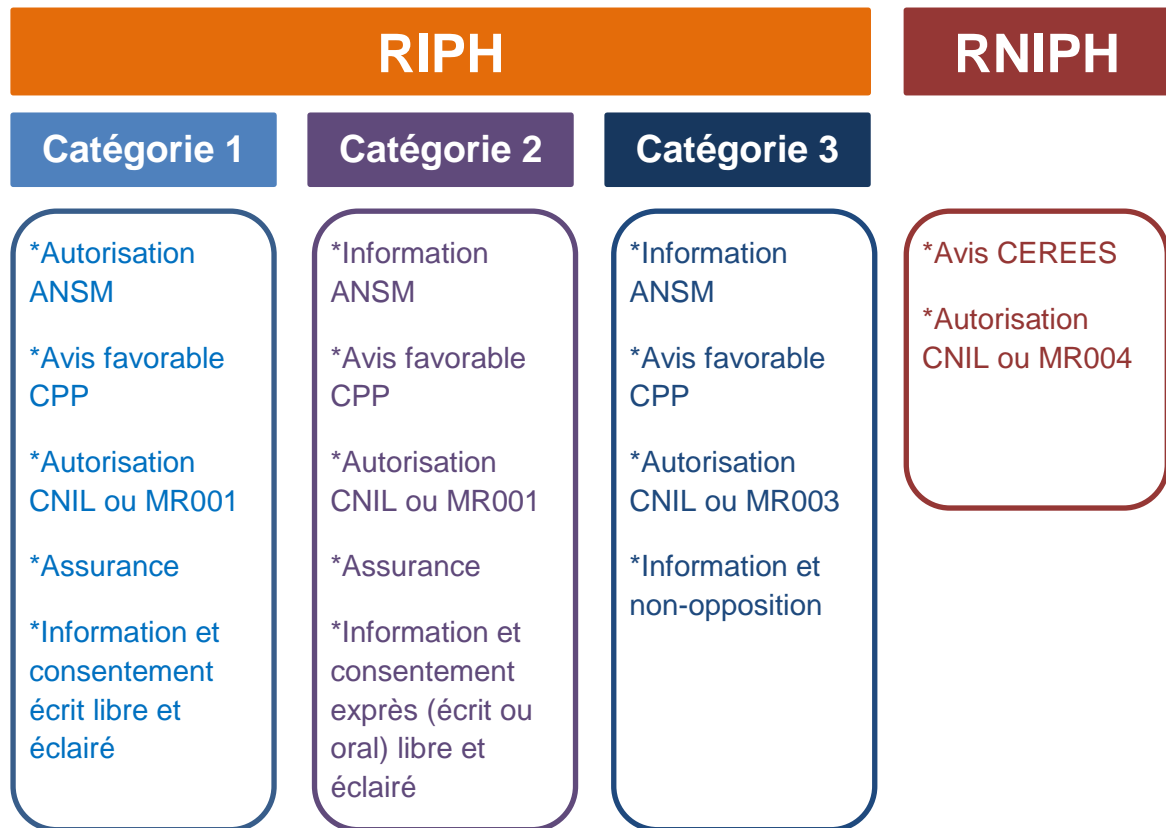


Figure 3 : Démarches administratives en fonction du type de recherche

Partie 2 : Les procédures administratives en France : un handicap concurrentiel

La recherche clinique est un enjeu clé de santé publique et évolue dans un contexte international de plus en plus concurrentiel. Aujourd'hui, l'accélération des temps de développement d'un médicament est devenue une priorité pour les laboratoires pharmaceutiques. Confrontés à une compétition internationale croissante, les promoteurs d'essais cliniques privilégient les pays où les délais, la qualité et les coûts leur permettent de mener les essais cliniques dans les conditions les plus performantes possibles (45).

Quel est le positionnement de la France dans cette compétition et de quelle manière est-elle perçue à l'international ?

1. Evolution de l'attractivité française au fil des années

1.1 Les enquêtes du LEEM : objectifs et méthodologie

Dans un contexte où l'attractivité de la France en matière de recherche clinique est un sujet de préoccupation majeur, le LEEM a mis en place un groupe de travail ayant pour objectif de réaliser des « enquêtes attractivité » au moyen de questionnaires envoyés aux laboratoires pharmaceutiques volontaires. Réalisées tous les deux ans depuis 2002, ces enquêtes permettent d'évaluer et de suivre la position de la France au sein de la compétition mondiale et d'extraire les points forts et les points faibles du pays afin de proposer des axes d'amélioration.

La participation des entreprises du médicament établies en France à l'enquête est basée sur le principe du volontariat, avec accord préalable de la maison mère. Le nombre de laboratoires participants a significativement augmenté depuis 2002, ce qui permet de bénéficier de résultats de plus en plus représentatifs : 28 laboratoires ont répondu à l'enquête de 2018 contre 11 lors de la première enquête. Chaque enquête porte sur l'activité de la recherche sur les deux années précédant la publication. A titre d'exemple, l'édition 2018 fait donc un état des lieux des essais pour lesquels la date d'inclusion du premier patient se situe entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2017. L'enquête concerne les

études internationales de phases I à IV impliquant la filiale française, financées par le siège mondial ou européen des entreprises, et quel que soit leur stade d'avancement (46).

Pour extraire des résultats, le LEEM emploie une méthodologie basée sur trois types d'analyses :

- **Analyse quantitative des études réalisées en France** : il s'agit d'une analyse de données spécifiques à la France, notamment des délais de mise en place des essais cliniques à travers des critères tels que le délai d'autorisation par l'ANSM, le délai d'approbation par le CPP et le délai de signature des contrats hospitaliers (46).
- **Analyse comparative internationale** : celle-ci permet de situer la France en termes de participation aux essais internationaux, grâce à deux indicateurs quantitatifs de performance que sont l'importance du recrutement (analysé selon 3 variables : le nombre d'études, le nombre de patients par étude et le nombre de patients recrutés par centre) et la vitesse du recrutement (nombre de patients recrutés par centre et par mois) (47).
- **Analyse qualitative comparative (tous pays)** : elle permet de mesurer la perception des maisons mères sur les conditions de réalisation des essais cliniques au sein des différentes filiales et ce, selon une liste de critères qualitatifs prédéfinis tels que le coût du développement clinique, la qualité des investigateurs, la cohérence avec les objectifs de recrutement, l'importance des autorités d'enregistrement et la simplicité des autorisations administratives. L'appréciation de ces différents critères est effectuée par l'attribution d'une note de 1 à 5, permettant d'établir un score pour chaque pays (48).

1.2 Position de la France de 2002 à 2006

En 2000, la France est le troisième pays européen en termes d'investissement en Recherche et Développement Clinique. A cette époque, à la différence de la plupart de ses voisins européens, la France dispose d'un cadre légal complet pour ses essais grâce à la Loi Huriet-Sérusclat. Cette loi permet à la France de bénéficier de délais de mise en place raisonnables et surtout prévisibles, ce qui est un réel facteur d'attractivité aux yeux des firmes internationales (49).

1.2.1 Enquête attractivité 2002

D'après les laboratoires français et étrangers, la France est un pays qui contribue significativement à la recherche clinique. En 2001, 20% du développement clinique européen est réalisé en France. A cette période, on constate une diminution de la réalisation d'essais de phase II et III en France, compensée par l'augmentation des études de phase IV.

Deux facteurs d'attractivité sont soulignés par cette enquête. D'une part, la France se situe à la première place avec les Pays-Bas en ce qui concerne la simplicité des procédures administratives pour la mise en place des études. Il est donc indispensable que la transposition de la Directive Européenne 2001/20/CE en droit français ne vienne pas mettre en péril cet avantage. D'autre part, les coûts des essais cliniques en France apparaissent très avantageux par rapport à la plupart des pays.

En revanche, la France ne répond pas aux attentes des laboratoires sur plusieurs aspects, notamment la vitesse de recrutement et la qualité des investigateurs. Malgré les compétences scientifiques et médicales reconnues des médecins, leur professionnalisation en recherche clinique est insuffisante. Un effort doit donc être fait sur la formation des investigateurs dans ce domaine. Par ailleurs, l'image controversée dont souffrent les essais cliniques auprès de la population française nuit significativement au recrutement. L'information du public sur les essais cliniques a ainsi été l'un des grands thèmes abordés lors des rencontres nationales de Pharmacologie Clinique de Giens d'octobre 2002, et le

Groupe de travail « Attractivité de la France » a développé des brochures d'information (50).

1.2.2 Enquête attractivité 2004

Cette deuxième enquête permet d'obtenir des données internationales quantitatives et qualitatives comparatives plus complètes et vient ainsi préciser la place de la France par rapport aux pays compétiteurs.

Malgré un biais favorable à la France du fait de la méthodologie de l'enquête (seules les études internationales impliquant la France ont été prises en compte dans l'analyse), le pays ne représente que 8% de l'ensemble des patients recrutés. La France se positionne donc derrière les Etats-Unis (18%), les pays de l'Europe de l'Est (14%), les pays d'Amérique Latine (10%) et l'Allemagne (9%) pour cet indicateur de performance. La place de la France au sein de l'Europe apparaît plus importante, avec 15% des patients recrutés. Elle se rapproche donc de l'Allemagne (16%) mais reste loin derrière les pays de l'Europe de l'Est (26%). La puissance de recrutement de certains pays rend difficile le maintien de la place de la France dans la recherche clinique mondiale. En effet, les pays de l'Europe de l'Est et l'Amérique du Nord incluent respectivement deux à quatre fois plus de patients que la France, tandis que la vitesse moyenne de recrutement des pays de l'Europe de l'Est est supérieure de 65% à celle de la France.

La classification des pays effectuée par les entreprises du médicament met en exergue trois points forts de la France : l'importance du marché, la qualité des infrastructures et la simplicité des autorisations administratives. La France obtient en effet un score de 4/5, juste derrière les Etats-Unis, pour l'importance du marché. La France se place également en deuxième position (score de 3,8/5) derrière les Etats-Unis en ce qui concerne la qualité de ses infrastructures, notamment grâce à la très bonne perception qu'ont les laboratoires de la qualité de la prise en charge médicale dans le pays. Enfin, la France obtient le meilleur score pour ce qui est de la simplicité des autorisations administratives (3,4/5).

Cette enquête démontre cependant que la France se situe, avec le Royaume-Uni, en dernière position sur la productivité de la recherche clinique (2,8/5). Ce résultat est notamment dû à la mauvaise perception qu'ont les

entreprises de la vitesse de recrutement dans le pays, du respect des objectifs de recrutement et de la qualité des investigateurs.

Ainsi, cette enquête dresse un constat peu positif de la place de la France dans la compétition internationale. Du fait de la qualité des soins offerts et de la taille de la population française, la vitesse de recrutement pourra difficilement devenir supérieure aux pays d'Europe de l'Est ou d'Amérique Latine, malgré les efforts développés en termes d'information des patients et de formation des investigateurs. C'est pourquoi, pour acquérir une réelle valeur ajoutée, la France doit conserver ses avantages reconnus et les développer. Le challenge porte donc sur l'atout majeur du pays à cette période, à savoir la simplicité de ses procédures administratives. En effet, la transposition de la Directive Européenne va retirer à la France son avantage réglementaire défini par la loi Huriet, qui impose un avis du comité d'éthique dans un délai de 35 jours et une simple déclaration de l'essai à l'Afssaps. Le passage à un système d'autorisation de l'autorité compétente crée une étape administrative supplémentaire. Dans un contexte où l'Allemagne et le Royaume-Uni ont déjà transposé la Directive en droit national et se sont engagés sur un délai d'évaluation de 30 jours, il est indispensable que la Loi Santé Publique fixe des délais d'instruction par l'Afssaps réellement compétitifs (51).

1.2.3 Enquête attractivité 2006

Certains critères de performance spécifiques à la France ont été intégrés à cette nouvelle enquête. Il s'agit des délais relatifs à l'obtention de l'avis du CCPPRB et à la signature des conventions hospitalières. Les délais d'évaluation par l'Afssaps n'ont pas été recueillis puisqu'à cette période, la loi Huriet s'appliquait encore avec un simple régime de déclaration.

Cette analyse, qui regroupe 300 études cliniques soumises à 43 CCPPRB différents, souligne que près de la moitié des études (146) ont été évaluées par seulement 9 CCPPRB. La médiane se situe à 4 études par CCPPRB, avec un minimum d'une étude et un maximum de 33 études évaluées par comité (Figure 4).

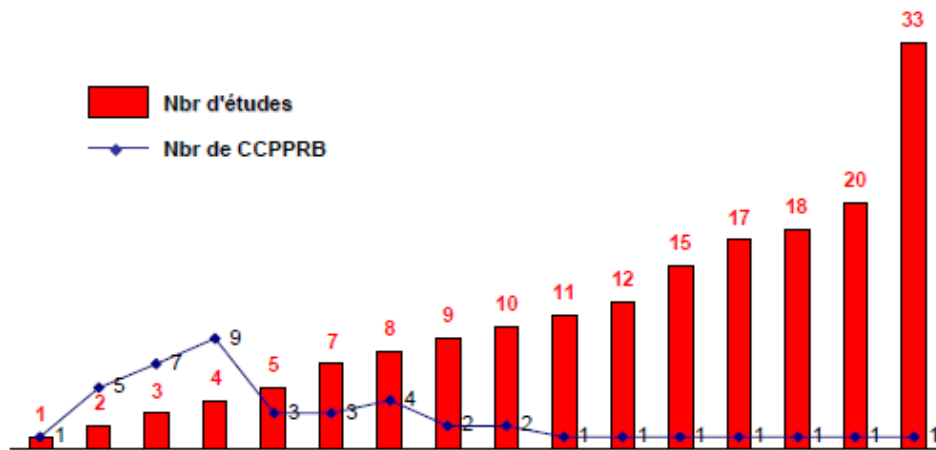


Figure 4 : Répartition des 300 études analysées sur la période 2014-2015 entre les 43 CCPPRB (52)

Le délai médian d’approbation du protocole par les CCPPRB est de 50 jours, dont 25 jours entre la soumission et la première réponse du comité. Ce délai apparaît plus court (49 jours) pour les comités les plus sollicités traitant plus de 10 études, en comparaison aux comités qui traitent moins de 4 études ou entre 5 et 9 études en respectivement 53 et 55 jours. Les délais médians entre la soumission au CCPPRB et la signature du premier et du dernier contrat hospitalier varient quant à eux du simple au double : ce délai est de 140 jours pour la signature du premier contrat et de 299 jours pour la signature du dernier contrat. Le délai médian de signature du premier contrat hospitalier reste de 90 jours après déduction du délai médian d’approbation du protocole par le CCPPRB, avec des écarts de délais très importants d’une étude à l’autre.

D’après l’analyse quantitative des études réalisées en France, les études conduites dans le pays sont majoritairement des études de phase III. En 2006, la France participe à la moitié des études internationales de phases II et III rapportées durant la période considérée : 70% des études lui sont proposées et parmi ces dernières, 70% sont effectivement réalisées en France. Le principal motif de refus de mise en œuvre d’une étude par la filiale française semble être la non-faisabilité du protocole. Il est à noter que l’origine des laboratoires impacte la part des études internationales proposées à la France. En effet, les laboratoires d’origine française réalisent en moyenne 92% de leurs études internationales en France alors que les laboratoires européens (hors France) réalisent 52% de leurs essais internationaux en France.

Par ailleurs, la France ne représente toujours que 8% des patients recrutés dans le monde et reste devancée par les Etats-Unis (17%), les pays de l'Europe de l'Est (15%) et l'Allemagne (9%). Le nombre moyen de patients recrutés par étude, rapporté au nombre d'habitants du pays, place la France dans le tiers supérieur et donc parmi les pays meilleurs recruteurs lorsque la composante démographique est prise en compte. La vitesse de recrutement en France est stable avec une moyenne de 1,4 patients recrutés par centre par mois, et reste inférieure à la moyenne tous pays confondus (1,7).

Enfin, l'analyse qualitative révèle que la France est perçue comme l'un des pays les plus attractifs en termes de potentiel de recrutement (3,7/5), de qualité de ses infrastructures (3,8/5) et de prise en charge médicale (4,2/5). La productivité de la recherche clinique en France reste cependant relativement mal perçue (2,8/5) comparativement aux autres pays. La France a perdu l'un de ses avantages recensé dans les enquêtes précédentes : la simplicité des autorisations administratives (2,8/5). Elle occupe désormais la troisième position sur cet indicateur, derrière les Etats-Unis et l'Allemagne (52). Ce recul est probablement lié à la mise en place retardée en France de la Directive Européenne (45).

Pour conclure, en 2006 la France a globalement gardé, tout comme l'Allemagne, la même place au sein de la recherche clinique internationale tandis que d'autres pays européens tels que l'Italie, l'Espagne et la Scandinavie ont progressé. Cette enquête démontre que tous les CCPRB ne sont pas sollicités (43 parmi les 48 existants) et que la charge de travail est très différente entre les comités. Néanmoins, les délais imposés par la loi Huriet, à savoir une réponse en cinq semaines à réception du dossier complet avec un délai supplémentaire de 30 jours en cas de demande d'informations complémentaires, sont respectés. Ces délais sont également conformes à ceux exigés par la Directive et doivent impérativement être maintenus. Cette enquête montre cependant que les délais administratifs pour la mise en œuvre des conventions hospitalières représentent une contrainte majeure au démarrage des essais en France, d'autant que les propositions de contrats ne peuvent être soumises aux hôpitaux qu'après avis favorable du comité d'éthique (53).

1.3 Position de la France suite à la mise en place de la Directive 2001/20/CE

1.3.1 Enquête attractivité 2008

L'enquête de 2008 intervient après l'entrée en vigueur en août 2006 de la Loi de Santé Publique du 9 août 2004, qui a intégré les dispositions relatives à la Directive Européenne sur les essais cliniques. De plus, suite aux derniers constats, le Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé (CeNGEPS)⁴ a été créé le 28 mars 2007 à l'initiative des rencontres du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS), avec l'objectif de « recruter plus de patients, plus vite et mieux ». Les effets du CeNGEPS sur l'attractivité de la France seront cependant davantage observables dans la prochaine enquête, les premiers financements n'ayant été accordés que courant 2008 (54).

Les délais d'approbation en France se sont améliorés par rapport à 2006. Le délai médian entre la soumission au CPP et l'approbation est de 49 jours. Les soumissions d'essais cliniques sont toujours concentrées sur un petit nombre de CPP : 11 CPP évaluent plus de la moitié des études (57,4%). Parmi les comités les plus sollicités, 4 ont des délais médians d'approbation supérieurs à 60 jours. Le délai médian entre la soumission et l'approbation du projet de recherche par l'Afssaps est de 53 jours. Les délais de mise en œuvre des contrats hospitaliers ont significativement diminués, avec un délai médian de 124,5 jours entre la soumission au CPP et la signature du premier contrat ainsi qu'un délai médian de 247 jours pour l'obtention du dernier contrat signé. Après déduction du délai médian d'approbation du protocole par le CPP, le délai médian de signature du premier contrat est donc de 75,5 jours. Malgré ces délais encourageants, des écarts majeurs sont constatés selon les études : les délais d'autorisation par l'Afssaps varient de 1 à 397 jours, ceux du CPP varient entre 1 et 781 jours et les délais de signature du premier contrat varient de 1 à 823 jours.

Plus de la moitié des études internationales de phases II et III (56%) n'est pas proposée à la France. La France représente 7,8% des patients recrutés dans

⁴ Le CeNGEPS est un groupement d'intérêt public dont l'objectif est de renforcer l'attractivité de la France et de gagner en efficacité en facilitant la coordination et la gestion des essais cliniques internationaux. Le CeNGEPS dispose à cet effet d'un budget annuel financé par les entreprises du médicament.

les essais. Rapporté au nombre d'habitants, la France se positionne comme deuxième pays le plus recruteur en Europe derrière la Scandinavie, avec un ratio de 400 patients recrutés par million d'habitants. Malgré une nette amélioration de sa vitesse de recrutement (+57%), la France reste distancée par plusieurs pays tels que la Scandinavie, l'Allemagne et l'Espagne puisqu'une augmentation du nombre de patients recrutés par centre et par mois a été observée sur l'ensemble des pays (46).

Globalement, la perception de la France par les maisons mères s'est améliorée, notamment en ce qui concerne la simplicité des autorisations administratives, critère pour lequel elle redevient le pays le mieux perçu. Cette nouvelle enquête permet donc de montrer que la France a réussi l'application de la Directive Européenne. Malgré la restructuration des CPP en deux collèges dotés de missions élargies et la réduction de leur nombre (39 CPP contre 48 CCPPRB), les délais d'approbation sont restés stables (54).

Ainsi, la France a progressé sur la majorité des critères de performances mais dans une moindre mesure par rapport à ses voisins européens. De fait, les mesures mises en œuvre pour renforcer l'attractivité de la France doivent être poursuivies pour faire face à la concurrence internationale croissante.

1.3.2 Enquête attractivité 2010

La cinquième édition des enquêtes du LEEM met en évidence la place progressive d'aires géographiques émergentes telles que l'Asie et les Pays de l'Est tandis que la position de la France dans la compétition internationale s'érode, de par sa progression plus lente que ses concurrents en termes de recrutement et de productivité de la recherche. Toutefois, cette enquête révèle aussi les résultats positifs de la mobilisation des différents acteurs impliqués dans la recherche clinique (55).

Les délais médians d'approbation par le CPP et l'Afssaps sont restés stables et toujours inférieurs aux 60 jours imposés par la Directive. Le délai médian d'approbation du protocole par les CPP est de 51 jours toutes phases confondues et significativement inférieur pour les phases I (35 jours). Ce délai varie d'un facteur 5 entre les laboratoires, ce qui suggère des pistes d'amélioration possibles

au sein des entreprises. Quant à l'Afssaps, le délai médian d'autorisation est de 56 jours et ce dernier intègre le délai de recevabilité des dossiers. Ceci représente un réel facteur d'attractivité pour la France, qui se trouve être en avance sur d'autres pays européens dans un contexte où les recommandations européennes intègrent ce délai de recevabilité dans le délai global de 60 jours. Les délais de signature des contrats hospitaliers ont, pour la deuxième fois consécutive, sensiblement été réduits : le délai médian entre la soumission au CPP et l'obtention de la première signature est de 112 jours tandis qu'il est de 225 jours pour la signature du dernier contrat hospitalier. Le délai médian de signature du premier contrat est ainsi de 61 jours après déduction du délai d'approbation du protocole par le CPP. En 2010, le premier contrat signé est obtenu en moins de 90 jours pour près d'un quart des études. Ces résultats illustrent les effets positifs des actions du CeNGEPS.

En revanche, 60% des études internationales ne sont pas proposées aux filiales françaises, chiffre en constante augmentation depuis 2006. La France recrute 7,6% des patients et se fait ainsi devancer par de nouveaux groupements de pays comme l'Amérique latine, l'Asie ainsi que l'Allemagne (56).

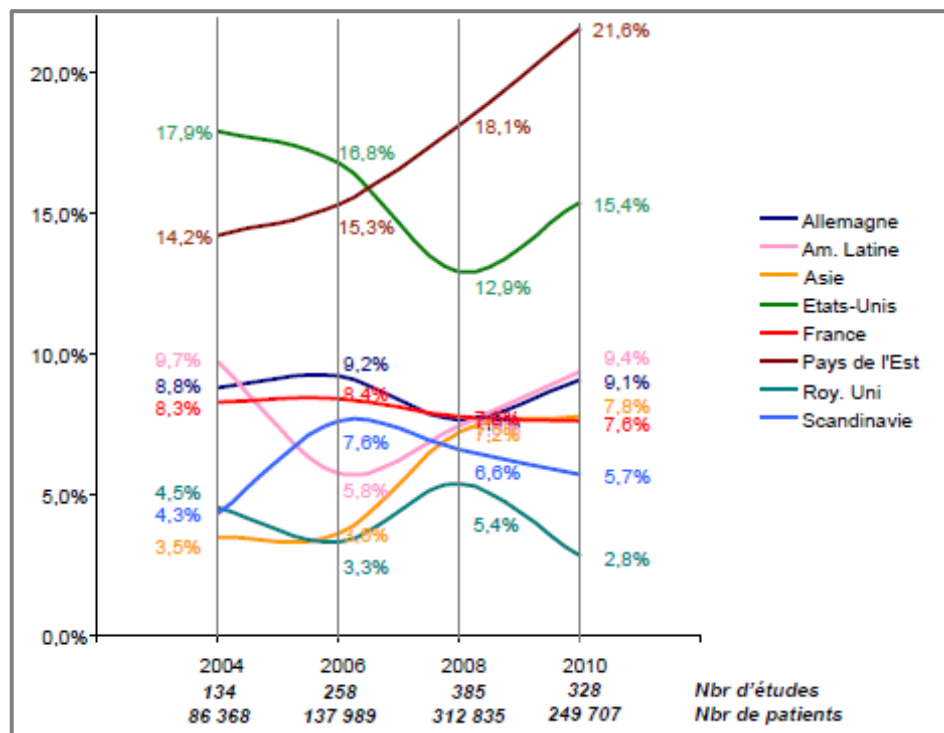


Figure 5 : Evolution du pourcentage de patients recrutés par groupements géographiques sur les enquêtes de 2004, 2006, 2008 et 2010 (56)

La participation de la France au recrutement reste relativement stable de 2004 à 2010 tandis que la part de patients recrutés dans les pays de l'Est ne cesse de s'accroître (Figure 5). La vitesse de recrutement s'est détériorée en France mais elle se distingue dans deux aires thérapeutiques : l'Oncologie/Onco-hématologie et les Maladies rares, où elle détient respectivement la quatrième et la première place.

La perception de la productivité de la France par les fonctions internationales reste similaire à la précédente enquête. Hormis le coût du développement clinique qui reste attractif en France, le pays est en retrait sur les autres critères de productivité (qualité des investigateurs, vitesse de recrutement et cohérence avec les objectifs de recrutement). La France perd à nouveau sa première position pour la simplicité des autorisations administratives et se fait devancer par les Etats-Unis et la Scandinavie. En effet, malgré des délais compétitifs d'approbation par les CPP, le manque d'harmonisation dans leur fonctionnement nuit à la simplicité administrative. Les contrats nécessaires au démarrage d'un essai en France sont également trop nombreux et insuffisamment standardisés (57).

Ainsi, les principaux compétiteurs européens de la France restent les Pays de l'Est suivis par l'Allemagne, seuls pays ayant amélioré leurs performances depuis la dernière enquête. La concurrence internationale croissante, qui se traduit par une hausse progressive du pourcentage d'études non proposées aux filiales françaises, montre qu'il est impératif de continuer à se mobiliser et mettre en place des plans d'actions.

1.3.3 Enquête attractivité 2012

Cette sixième enquête du LEEM met en évidence une évolution hétérogène des délais d'approbation des protocoles d'essais cliniques par les autorités françaises. Les délais médians d'autorisation par l'ANSM ont diminué (49 jours) tandis que les délais médians d'approbation par les CPP ont augmenté de 6% (54 jours). Quant au délai médian entre la soumission du dossier de demande d'AEC au CPP et la signature du premier contrat hospitalier, il est resté stable depuis la dernière enquête (111 jours). Le délai d'obtention de la signature du dernier contrat hospitalier s'est lui raccourci depuis 2010 (203 jours) (47).

La part d'études non proposées aux filiales françaises a diminué et est revenue au niveau de 2008 (57%). Le nombre de patients recrutés en France a diminué puisqu'en 2012, la France compte 6,5% des patients recrutés dans les essais cliniques internationaux. L'Europe voit également sa part de patients recrutés diminuer (52,9% versus 60,8% en 2010), au profit d'autres zones géographiques telles que les Etats-Unis, le Canada et l'Asie. En termes de vitesse de recrutement, la France a amélioré son classement global et se situe désormais au niveau des moyennes européenne et mondiale.

Au vu des résultats de l'analyse qualitative, la perception de la France par les maisons mères est restée stable entre les enquêtes de 2010 et 2012. En revanche, elle perd à nouveau deux places pour la simplicité des autorisations administratives, qui apparaît désormais moins évidente que dans d'autres pays (Etats-Unis, Scandinavie, Allemagne et Espagne) (58).

Cette enquête met en évidence un déclin de l'Europe dans la compétition internationale et confirme le constat dressé par la Commission européenne, soit une diminution du nombre d'essais menés dans l'UE de 25% entre 2007 et 2011 (59). En effet, les divergences apparues dans la transposition de la Directive au sein des différents pays de l'UE ont imposé un cadre réglementaire défavorable. Un décrochage est constaté en ce qui concerne la perception de la simplicité administrative en France (47). Après s'être réduits entre 2006 et 2010, les délais d'autorisation stagnent désormais depuis 2010. Bien que ces délais restent compatibles avec les délais imposés par la Directive Européenne, une plus grande compétitivité est possible.

1.3.4 Enquête attractivité 2014

Cette enquête reflète la place de la France dans un environnement en pleine mutation, avec le remplacement de l'Afssaps par l'ANSM en mai 2012 et la publication de la loi Jardé le 5 mars 2012.

En premier lieu, on observe à travers l'enquête de 2014 un accroissement sensible des délais de mise en place des essais cliniques en France. Le délai médian d'autorisation par l'ANSM est de 55 jours et a donc augmenté de 12,2% par rapport à la précédente enquête. Quant au délai médian entre la soumission

du dossier au CPP et son approbation, il a augmenté de 14,8% et se trouve désormais supérieur au délai imposé par la Directive (62 jours). En 2014, le profil de distribution des délais des CPP apparaît plus diffus, avec des délais d'approbation entre 60 et 120 jours plus fréquents que les précédentes années (Figure 6).

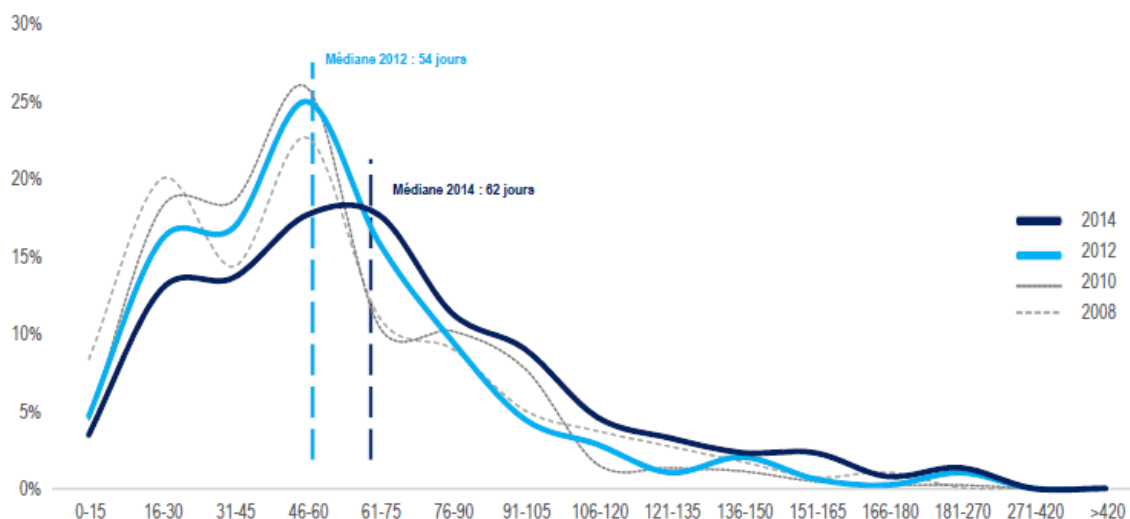


Figure 6 : Délais médians d'approbation des études par le CPP de 2008 à 2014 (60)

Pendant cette période, les études sont encore réparties très inégalement entre les comités d'éthique : 10 CPP approuvent 50% des études. Enfin, un vrai retour en arrière est constaté en ce qui concerne les délais médians de signature des contrats hospitaliers. Le délai médian entre la soumission au CPP et la signature du premier contrat est redevenu similaire à celui de l'enquête 2008, soit 122 jours, ce qui représente une augmentation de 9,4% par rapport à 2012. Ce délai a également augmenté de 4,9% pour la signature du dernier contrat (214 jours) (60).

Alors que le pourcentage d'études de phases II et III proposées aux filiales françaises a sensiblement augmenté pour atteindre 58% (versus 43% en 2012), le pourcentage d'études réalisées en France (35,6%) n'augmente que légèrement du fait de la part plus importante d'études refusées par la France ou des changements d'avis des maisons mères (Figure 7).

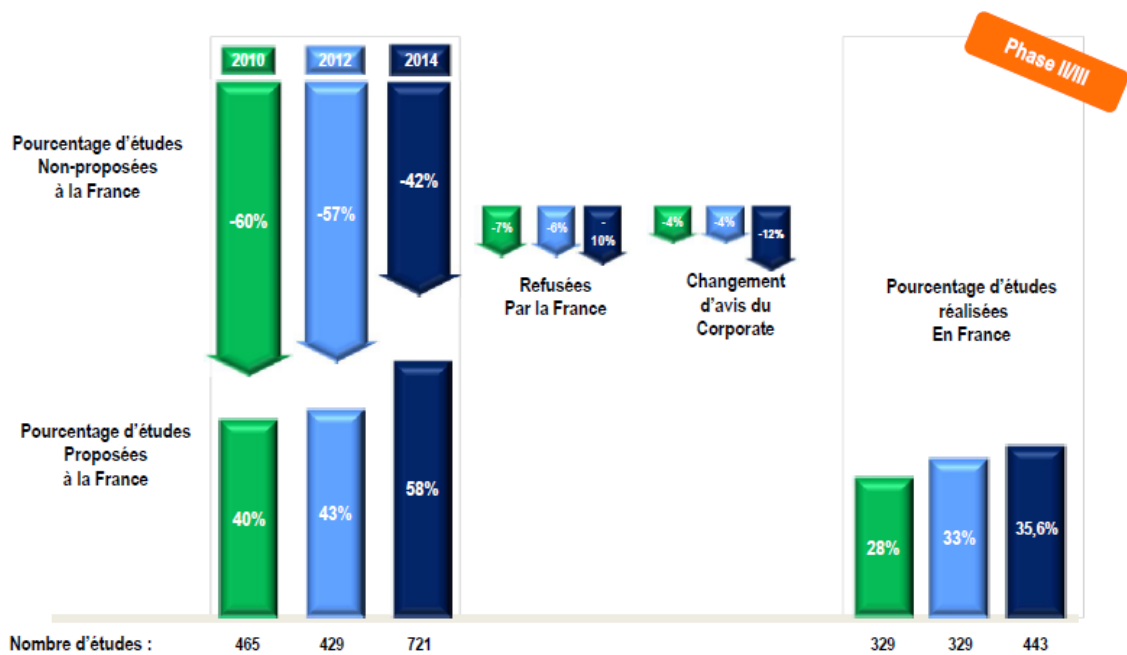


Figure 7 : Pourcentages d'études de phases II/III proposées et réalisées en France de 2010 à 2014 (60)

En 2014, la France compte encore parmi les grands acteurs de la recherche clinique mondiale en participant à 10% des études internationales, toutes phases confondues. 5,9% des patients participants sont recrutés par la France, ce qui est moindre que les années précédentes. Malgré des performances globales en baisse en termes de nombre moyen de patients recrutés par étude ou par centre et de vitesse de recrutement, la position de la France se maintient dans un contexte de diminution mondiale des ratios de performance en recherche clinique. Par ailleurs, la France se trouve au-dessus des moyennes « Monde » et « Europe » pour le nombre de patients recrutés rapporté au nombre d'habitants (140 patients par million d'habitants) et la vitesse de recrutement (1 patient par centre et par mois). Ceci démontre que, lorsque la France est en mesure de démarrer un essai clinique, elle est performante pour recruter des patients. Elle est donc surtout pénalisée par les délais induits pas la chaîne administrative complexe avant le démarrage de l'étude (61).

Cette septième enquête met en évidence une augmentation de la puissance Nord-américaine au niveau international ainsi qu'une forte progression de l'Europe de l'Est sur le plan européen, à laquelle les pays de l'Europe de l'Ouest doivent faire face (60).

1.3.5 Enquête attractivité 2016

Alors que le Règlement Européen, publié le 27 mai 2014, prévoit des délais d'instruction par les autorités ne pouvant excéder 60 jours, les délais d'évaluation réglementaires stagnent en France en 2016 par rapport à 2014. Le délai médian entre la soumission et l'autorisation par l'ANSM est de 57 jours mais ce délai est de plus de 57 jours pour 50% des études. Le délai médian d'approbation par les CPP est resté identique (62 jours), cependant plus de 50% des études soumises ont obtenu un avis dans un délai supérieur à 62 jours. Depuis la précédente enquête, les délais de contractualisation hospitalière se montrent relativement stables sur la période 2014-2015, soit 121 et 227 jours entre la soumission au CPP et la signature du premier et dernier contrat respectivement. En revanche, les effets positifs de la convention unique sont déjà perceptibles lorsque l'on compare les délais de 2014 à ceux de 2015. En effet, en 2014, alors que le dispositif était applicable depuis seulement six mois, le délai médian de signature du premier contrat était de 127 jours tandis qu'il était de 92 jours en 2015 (soit une réduction du délai de 27%) (48).

Au terme de cette enquête, la France améliore sa position sur l'ensemble des indicateurs de performance. Elle obtient globalement de meilleurs résultats que ses voisins européens en nombre moyen de patients recrutés, tant par étude que par centre, et en vitesse de recrutement. Ainsi, les patients français représentent 8,8% du nombre total de patients inclus dans les essais internationaux, contre 5,9% en 2014. Cette augmentation est notamment due au plus grand nombre d'essais de phases III et IV réalisés en France, qui recrutent davantage de patients (62).

En 2016, la France perd deux places supplémentaires quant à la perception de la simplicité de ses procédures administratives par les maisons mères (septième position avec un score de 2,8/5) (48). Ainsi, malgré une amélioration notable de sa performance dans la réalisation des essais cliniques, la France reste pénalisée par la longueur de ses délais de mise en place. Les délais réglementaires ne sont pas respectés pour près de la moitié des études. La réduction des délais de démarrage des études en France représente alors un axe majeur d'amélioration pour renforcer son attractivité.

1.4 Situation actuelle de la France : enquête attractivité 2018

La méthodologie de la neuvième enquête du LEEM est différente des précédentes années puisqu'elle est basée sur deux sources d'informations : l'enquête habituelle menée auprès des industriels sur la période 2016-2017 d'une part, et l'analyse des données du site « clinicaltrials.gov » sur la période 2015-2017 d'autre part. Cette enquête permet d'évaluer les premières conséquences de l'entrée en vigueur de la loi Jardé en novembre 2016.

En premier lieu, l'analyse de la base de données « clinicaltrials.gov » révèle que la France se positionne au quatrième rang européen en termes de participation aux essais industriels initiés dans le Monde (12% des essais), derrière l'Allemagne (17%), le Royaume-Uni (16%) et l'Espagne (14%). Le nombre d'essais cliniques initiés en France a diminué de 13% par an en moyenne entre 2015 et 2017, soit une baisse plus marquée que ses voisins européens (-6,5% en Allemagne). L'oncologie représente le domaine d'excellence de la France en recherche clinique : dans ce domaine, elle participe à près d'un essai sur cinq initiés dans le monde (19,4%) ainsi qu'à la moitié des essais de phase III. De plus, parmi les essais auxquels participe la France, 45% portent sur l'oncologie (versus 25% en Europe) (Figure 8).

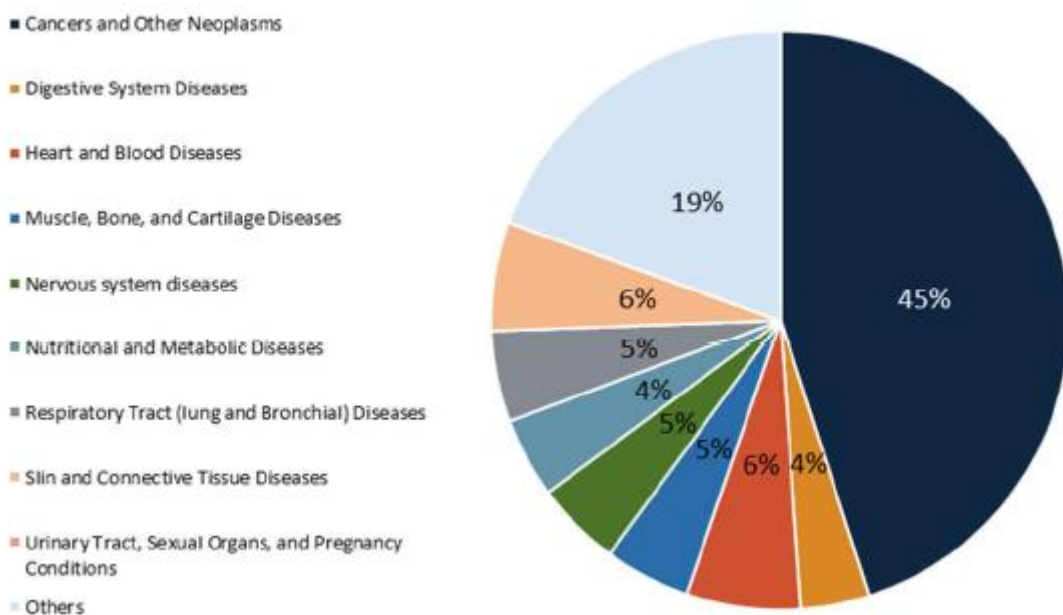


Figure 8 : Répartition des essais industriels initiés en 2017 en France en fonction des aires thérapeutiques (2)

Puis, l'enquête menée auprès des entreprises du médicament dresse un constat alarmant sur les délais de mise en place des essais cliniques en France. En théorie, le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique est déposé auprès de l'ANSM et du CPP au même moment (J0) et le projet de convention hospitalière est envoyé au centre coordonnateur en parallèle, dans le cadre de la convention unique. D'après les délais réglementaires fixés par le décret du 16 novembre 2016 relatif aux RIPH, l'autorisation ANSM, l'avis CPP ainsi que les conventions signées par les centres associés devraient être obtenus à J60 (Figure 9).

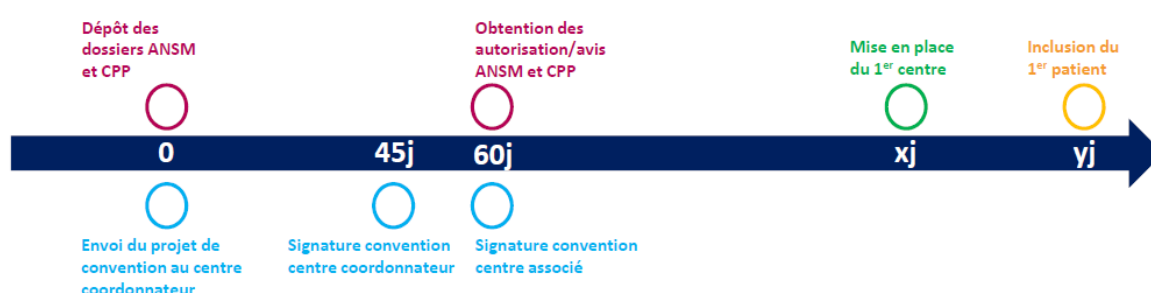


Figure 9 : Principales étapes et délais théoriques pour initier un essai clinique en France (2)

Dans la pratique, le délai médian d'obtention de l'autorisation par l'ANSM est de 63 jours toutes phases confondues. Ce délai est sensiblement plus élevé en oncologie (72 jours), domaine où la France est très impliquée, ainsi que pour les phases I (86 jours). L'avis du CPP est quant à lui rendu dans un délai médian de 77,5 jours. Ces délais ont donc significativement augmenté depuis la précédente enquête et se trouvent supérieurs aux délais réglementaires. Les délais médians de contractualisation avec les centres investigateurs sont également hors des délais réglementaires, soit 73 jours pour la signature de la convention avec le centre coordonnateur puis 51 jours pour les centres associés. Par conséquent, le délai médian entre le dépôt du dossier de demande d'autorisation et l'inclusion du premier patient dans l'étude est d'environ 7 mois, ce qui est peu compétitif et ne garantit pas un accès précoce des patients à l'innovation.

La désignation aléatoire des CPP a permis une répartition plus équitable des essais entre les CPP (Figure 10).

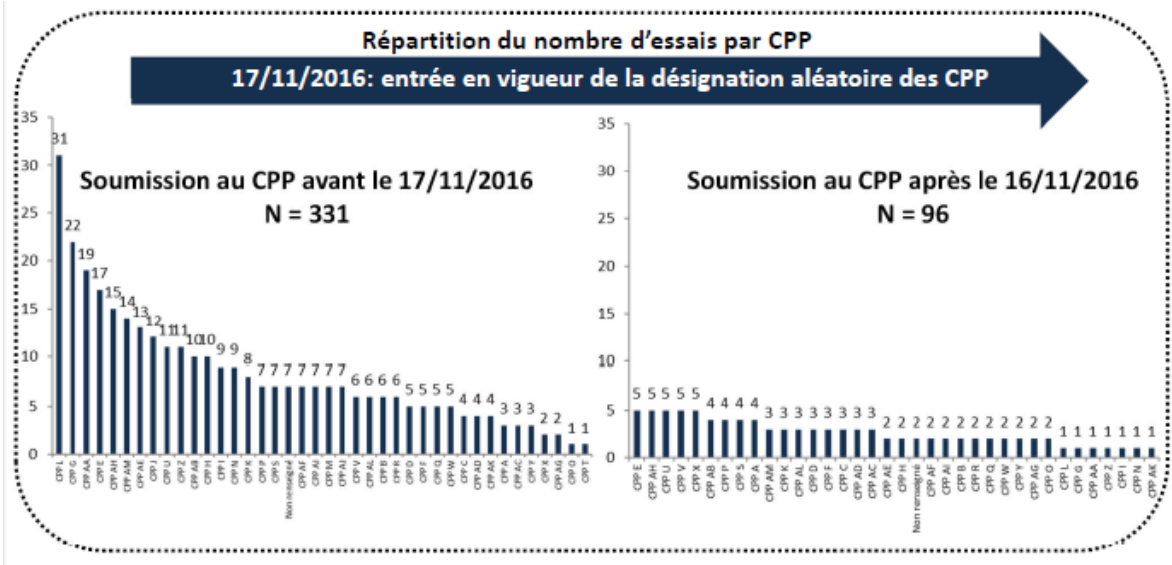


Figure 10 : Comparaison de la répartition du nombre d'essais cliniques par CPP avant et après l'entrée en vigueur de la Loi Jardé (2)

En effet, le ratio entre les comités n'est plus que de 1 pour 5, alors qu'il était de 1 pour 31 avant l'entrée en vigueur de la loi Jardé. En revanche, le tirage au sort des CPP est en partie responsable de la dégradation des délais d'approbation puisqu'il a entraîné une augmentation de la charge de travail pour certains CPP auparavant habitués à analyser peu de dossiers, tandis que des CPP se sont retrouvés à analyser des dossiers dans des domaines où ils ne sont pas experts. S'ajoute à cela l'élargissement de leur périmètre d'activité, avec l'évaluation des projets de recherche de catégorie 3 (non-interventionnelle), ayant engendré une hausse de l'activité des CPP de plus de 30% (2).

Le bilan sur le recrutement est quant à lui très encourageant puisque 85% des objectifs de recrutement de la France sont atteints. En oncologie, les investigateurs français respectent jusqu'à 100% de leurs objectifs d'inclusion (2). Ainsi, pour faire face à la diminution croissante de la participation de la France aux études cliniques internationales, il est primordial de réduire les délais entre la demande d'autorisation et l'inclusion du premier patient et ce, à travers la mobilisation de tous les acteurs impliqués (ANSM, CPP, établissements de santé, promoteurs).

1.5 Bilan des neuf enquêtes du LEEM

Globalement, la France a su maintenir sa position dans la compétition internationale mais se trouve menacée par la progression d'aires géographiques telles que l'Amérique du Nord, l'Asie et les pays d'Europe de l'Est en matière de recrutement et de productivité de la recherche clinique.

Dès les premières enquêtes, la France souffre d'une mauvaise perception en ce qui concerne sa productivité : elle se trouve devancée par plusieurs pays pour le nombre de patients recrutés par essai et par centre ainsi que pour sa vitesse de recrutement. Toutefois, lorsque le nombre de patients inclus est rapporté au nombre d'habitants, la France est toujours bien positionnée. Le pays a su améliorer sa productivité au fil des années et se situe ainsi au niveau des moyennes européenne et mondiale depuis 2012 pour sa vitesse de recrutement. C'est ensuite en 2016 que la France améliore sa position sur tous les autres indicateurs de performance.

La part d'études de phases II et III proposées aux filiales françaises a augmenté de 2010 à 2014, alors que le nombre d'études effectivement réalisées en France a augmenté dans une moindre mesure du fait de la non-faisabilité de certains protocoles (refus des autorités, faible potentiel de recrutement ou besoin thérapeutique discutable par rapport aux traitements déjà disponibles). Depuis 2015, le nombre d'essais initiés en France diminue chaque année et cette baisse est plus importante que celle observée chez ses voisins européens.

La perception des procédures administratives françaises par les maisons mères n'a cessé de se dégrader depuis 2002. Initialement perçues comme un véritable atout pour la France (première position sur cet indicateur en 2002), les autorisations administratives représentent aujourd'hui le point faible du pays (septième position en 2016). En effet, depuis plusieurs années, les délais de mise en place des essais cliniques ne cessent d'augmenter.

Comme le décrit le graphique ci-dessous, représentant l'évolution des délais de 2006 à 2018, le délai médian d'approbation des essais cliniques par le CPP augmente depuis 2008 (Figure 11). Ainsi, entre 2008 et 2018, ce délai a augmenté de plus de 58%.

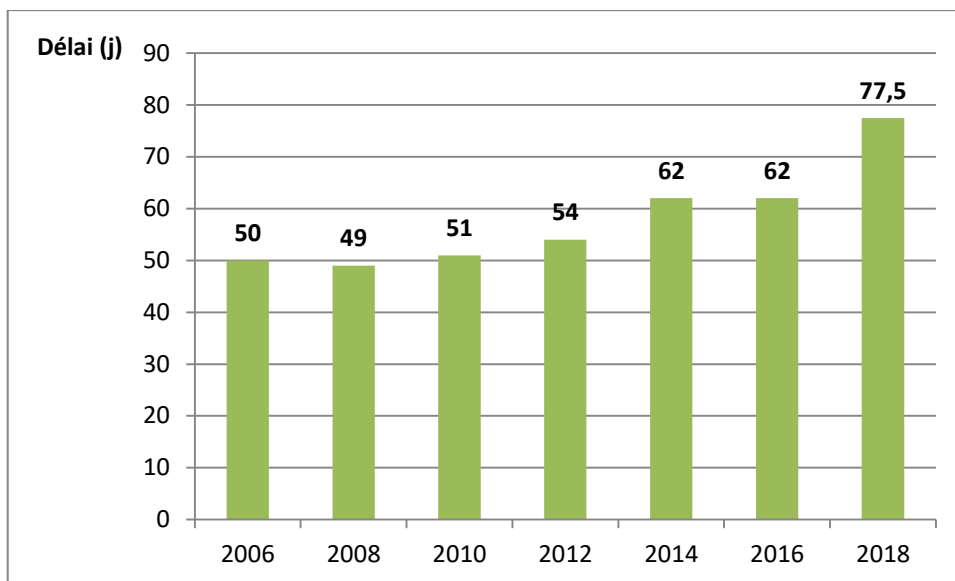


Figure 11 : Evolution du délai médian d'approbation par le CPP de 2006 à 2018

De plus, le délai d'autorisation des études par l'ANSM est croissant depuis 2012 (Figure 12), soit une augmentation de 28% du délai médian entre 2012 et 2018.

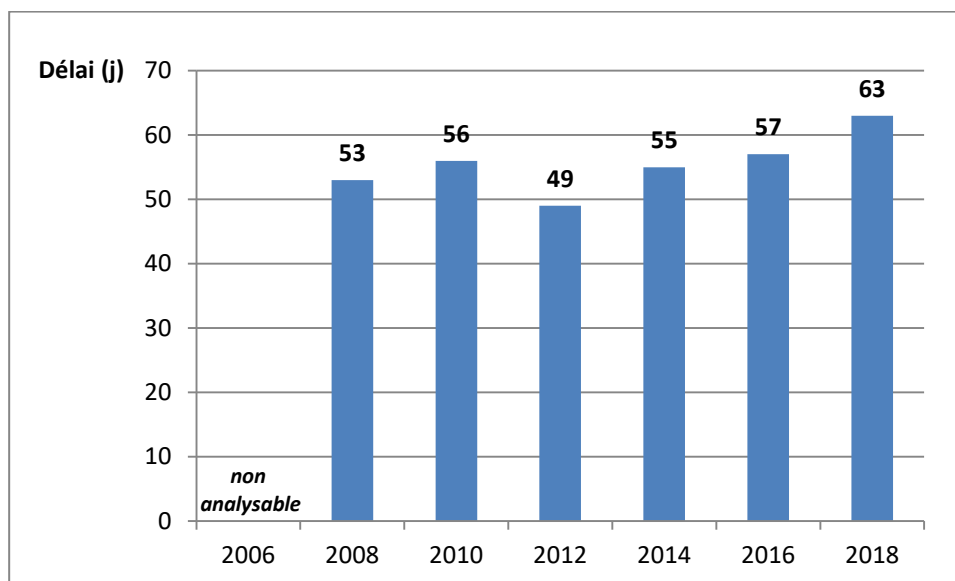


Figure 12 : Evolution du délai médian d'autorisation par l'ANSM de 2008 à 2018⁵

Enfin, les délais de contractualisation hospitalière se sont également dégradés depuis 2012, aussi bien pour la signature du premier que du dernier contrat (Figure 13). Les délais obtenus à l'issu de la neuvième enquête ne prenant pas en compte le délai d'approbation du protocole par le CPP, puisque le projet de

⁵ Les délais ne sont pas disponibles en 2006 car la loi Huriet s'appliquait, avec une simple déclaration de l'essai à l'Afssaps.

convention était envoyé en parallèle des soumissions aux autorités, ceux-ci n'ont pas été représentés dans le graphique ci-dessous. Toutefois, il est à noter que les délais observés dans cette dernière enquête ne respectent pas les délais réglementaires.

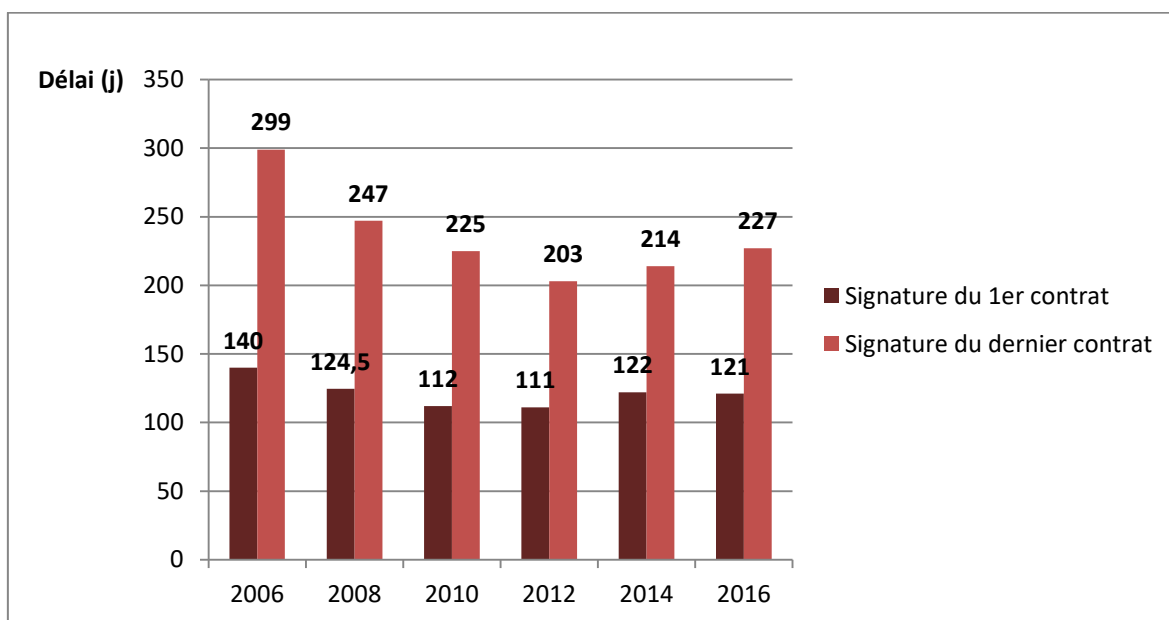


Figure 13 : Evolution du délai médian entre la soumission au CPP et la signature du premier et du dernier contrat hospitalier de 2006 à 2016

Malgré un contexte fortement compétitif, la France possède de vrais atouts. Elle dispose d'une véritable expertise en oncologie et est très bien perçue pour la qualité de la prise en charge médicale et de ses infrastructures. Le coût du développement clinique en France est également très attractif. Enfin, elle a su mettre en place des actions pour améliorer sa compétitivité, notamment avec la création du CeNGEPS, mais doit en parallèle s'adapter aux nombreuses évolutions réglementaires (transposition de la Directive Européenne, publication du Règlement Européen, Loi Jardé, etc.).

2. Conséquences des lourdeurs administratives françaises

2.1 Critères de choix des pays participant au développement clinique d'un produit

Pour déterminer les pays qui seront impliqués dans le programme de développement clinique d'un médicament, les maisons mères réalisent des études de faisabilité en amont de la réalisation de la recherche. Les études de faisabilité permettent d'évaluer différents critères essentiels à la mise en œuvre des essais cliniques, qui orientent ainsi la sélection des pays.

En premier lieu, les maisons mères évaluent la prévalence de la maladie dans le pays et le potentiel de recrutement. L'aptitude du pays à conduire l'essai clinique dans les conditions prévues par le protocole est également prise en compte, ainsi que la qualité de la prise en charge médicale (qualité des infrastructures et des investigateurs). Du fait de la volonté des entreprises pharmaceutiques à optimiser la recherche, le coût du développement clinique dans le pays est également un facteur de choix important (52).

Un autre critère déterminant pour la participation d'un pays à une étude clinique internationale est le délai de mise en place de l'essai dans le pays (52). Dans un contexte où l'accélération des temps de développement d'un médicament est devenue une priorité, les promoteurs choisissent des pays où les délais d'obtention des autorisations réglementaires sont attractifs. En effet, les délais administratifs ont un impact direct sur le démarrage de l'essai et donc sur la productivité du pays. Un centre investigateur ne peut commencer à inclure des patients que lorsqu'il a été initié par le promoteur, l'initiation ne pouvant être réalisée qu'après l'obtention de l'autorisation d'essai clinique par les différentes instances et la signature du contrat hospitalier. Le pays est également évalué sur le respect des délais de mise en place annoncés en amont. Il est donc essentiel que les autorités respectent les délais réglementaires pour permettre au pays d'avoir une bonne prédictibilité du calendrier de démarrage.

L'analyse des enquêtes du LEEM a démontré que la France est attractive sur tous les critères précités, excepté les délais de mise en place des essais cliniques. La France est aujourd'hui majoritairement pénalisée par la longueur des délais de démarrage, qui pousse les laboratoires à délocaliser les essais cliniques dans

d'autres pays européens plus attractifs sur ce critère (Royaume-Uni, Espagne, pays de l'Europe de l'Est).

2.2 Impacts de la baisse de participation de la France aux études cliniques internationales

La diminution du nombre d'études proposées aux filiales françaises peut avoir des conséquences diverses, nuisibles à différents niveaux.

Les premières victimes d'une baisse de participation de la France aux essais cliniques sont les patients. Les essais cliniques constituent un moyen d'accès précoce aux innovations thérapeutiques et représentent parfois la seule opportunité pour les patients en échec thérapeutique ou atteints de maladies rares de bénéficier d'un traitement efficace.

Une diminution du nombre d'essais cliniques conduits en France pourrait par ailleurs avoir un impact économique notable. La recherche clinique représente environ 18 000 emplois en France (63) et des milliers d'emplois sont ainsi menacés à long terme. De plus, la recherche clinique génère près de 550 millions de chiffre d'affaires annuel (64) et représente une source d'activité et de financement importante pour les établissements hospitaliers (65). Les essais cliniques participent également à la formation des équipes investigatrices, à l'amélioration de la qualité des soins et ont un impact positif sur la notoriété de la recherche publique et privée (66). Ainsi, une baisse d'exercice pourrait entraîner une baisse de la formation continue des équipes de recherche clinique et une perte de savoir-faire des médecins qui ne seraient plus à la pointe de la recherche au niveau mondial.

La problématique des démarches administratives en France est aujourd'hui au cœur des préoccupations. La France a d'ores et déjà fait évoluer certaines de ses réglementations pour fluidifier le système. De nombreuses initiatives sont par ailleurs en cours de déploiement par les différentes instances et soutenues par le Gouvernement dans l'objectif d'inscrire la France comme partenaire de choix pour la réalisation des études cliniques.

Partie 3 : Mesures mises en œuvre pour fluidifier la chaîne administrative en France

Certaines des lois entrées en vigueur ces dernières années ont conduit à une diminution de la compétitivité française en matière de recherche clinique. Face à ce phénomène, objectivé par les enquêtes du LEEM et dénoncé par les associations d'entreprises de la recherche clinique, le Gouvernement a développé des textes permettant l'optimisation et la simplification des démarches administratives. Les différentes instances impliquées ainsi que les promoteurs travaillent également à l'amélioration des délais afin d'imposer la France dans la compétition internationale.

1. CNIL et Méthodologies de références

1.1 Démarches relatives à la protection des données avant 2006

Au cours de la réalisation d'un essai clinique, des données à caractère personnel sont traitées. Parmi ces données, les données concernant la santé⁶ constituent des données sensibles et leur traitement est donc strictement régi par la Loi du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Cette loi stipule qu'il est « interdit de traiter des données à caractère personnel qui révèlent la prétendue origine raciale ou l'origine ethnique, les opinions politiques, les convictions religieuses ou philosophiques ou l'appartenance syndicale d'une personne physique ou de traiter des données génétiques, des données biométriques aux fins d'identifier une personne physique de manière unique, des données concernant la santé ou des données concernant la vie sexuelle ou l'orientation sexuelle d'une personne physique », sauf dans certains cas particuliers. Ainsi, les traitements comportant des données de santé sont autorisés uniquement s'ils sont justifiés par l'intérêt public et conforme aux dispositions du chapitre IX ou X de la Loi Informatique et Libertés (32).

Les traitements de ce type de données sont donc possibles dans le cadre des recherches cliniques, mais ne peuvent être mis en œuvre qu'après

⁶ Données à caractère personnel relatives à la santé physique ou mentale d'une personne physique, y compris la prestation de services de soins de santé, qui révèlent des informations sur l'état de santé de cette personne (35).

autorisation de la CNIL. Avant 2006, pour toutes recherches dans le domaine de la santé, les promoteurs doivent effectuer une demande d'avis auprès du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (CCTIRS), suivie d'une demande d'autorisation à la CNIL. Le CCTIRS, créé par la loi de bioéthique du 1^{er} juillet 1994, est composé de quinze experts dans les domaines de la santé, l'épidémiologie, la génétique et de la biostatistique ; il émet un avis sur la méthodologie de la recherche, sur la nécessité du recours à des données à caractère personnel et la pertinence de celles-ci par rapport à l'objectif de la recherche. Le CCTIRS dispose d'un mois pour transmettre son avis au demandeur. A défaut de réponse dans ce délai imparti, l'avis est réputé favorable (32). Une demande d'autorisation du traitement de données est ensuite effectuée auprès de la CNIL, qui dispose d'un délai de deux mois à compter de la réception de la demande pour se prononcer. Ce délai peut être renouvelé une fois pour la même durée (32). Lorsque la CNIL ne s'est pas prononcée dans ce délai, la demande d'autorisation est réputée rejetée.

Ainsi, jusqu'en 2006, l'autorisation pour le traitement des données à caractère personnel dans le cadre d'une recherche est obtenue dans un délai de trois à cinq mois. Cependant, la CNIL ayant des moyens limités qui ne lui permettent pas toujours de tenir des commissions en nombre suffisant, il arrive que ce délai déjà relativement long soit dépassé (67). Les promoteurs se retrouvent donc parfois freinés plusieurs mois sans pouvoir démarrer un essai clinique, dans l'attente de l'autorisation explicite de la CNIL. De plus, pour les recherches biomédicales et les recherches en soins courant, les démarches auprès du CCTIRS et de la CNIL ne peuvent être engagées qu'après obtention de l'avis favorable du CCPPRB, ce qui retarde d'autant plus le démarrage des essais cliniques. Jusqu'en 2006, les démarches auprès du CCTIRS et de la CNIL constituent donc un véritable facteur limitant dans la mise en place des études. Non analysées dans les enquêtes du LEEM, les démarches réglementaires relatives à la protection des données représentent pourtant une contrainte en France, et des simplifications doivent être mises en œuvre pour gagner en attractivité.

1.2 A partir de 2006 : vers la voie de la simplification

La loi informatique et liberté de 1978 a été modifiée en 2004 suite à la loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et offre désormais la possibilité d'une simplification des formalités ayant trait aux traitements des données personnelles, en adoptant une méthodologie de référence. La CNIL, en concertation avec le CCTIRS et le LEEM, a donc homologué par décision du 5 janvier 2006 la méthodologie de référence MR-001 pour simplifier les démarches des promoteurs. Cette procédure allégée permet au promoteur de n'adresser à la CNIL qu'un simple engagement de conformité à la méthodologie de référence MR-001.

La MR-001 est applicable pour les recherches biomédicales, dès lors que les conditions définies dans la décision du 5 janvier 2006 sont satisfaites. Les recherches visant à évaluer les soins courants et les recherches non interventionnelles n'entrent pas dans le champ d'application de la MR-001 et doivent donc suivre la procédure d'autorisation classique.

Le texte définit l'ensemble des conditions à satisfaire pour le traitement des données des personnes participant à la recherche biomédicale d'une part et pour le traitement des données des investigateurs et autres professionnels intervenant dans la mise en œuvre de la recherche d'autre part. Ainsi, les traitements de données personnelles des participants doivent avoir pour seule finalité la réalisation de recherches biomédicales. Les organismes de recherche doivent utiliser seulement des données indirectement identifiantes⁷ et s'engagent à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des finalités de la recherche (Annexe 3). De plus, les données personnelles peuvent être conservées sur les systèmes d'information de l'organisme de recherche seulement jusqu'à obtention de la première autorisation de mise sur le marché, ou jusqu'au rapport final de la recherche, ou encore jusqu'à la publication des résultats de la recherche (34).

⁷ Identification ne pouvant être réalisée qu'au moyen d'un numéro d'ordre ou d'un code alphanumérique, à l'exclusion du numéro de sécurité sociale.

Dès lors, les recherches biomédicales entrant dans le champ de la procédure MR-001 sont dispensées du délai de trois mois minimum d'évaluation par le CCTIRS et la CNIL. L'engagement à la méthodologie de référence est à enregistrer sur le site de la CNIL (téléprocédure). Une seule déclaration est à faire par le promoteur pour l'ensemble de ses recherches. La CNIL envoie au promoteur un récépissé de déclaration de conformité à la méthodologie de référence et peut ensuite effectuer des contrôles aléatoires. Avant le démarrage de chaque étude, le promoteur doit compléter une checklist de vérification de conformité à la MR-001 pour s'assurer qu'elle remplit toutes les dispositions de la méthodologie de référence. Cette checklist doit être archivée dans le dossier interne de l'étude (Trial Master File en anglais).

Les recherches en soins courants, les recherches non interventionnelles ainsi que les recherches biomédicales ne respectant pas les principes de la MR-001 sont toujours soumises à l'avis préalable du CCTIRS (un mois) et à l'autorisation de la CNIL (deux mois renouvelables). Cependant, l'effet positif de la mise en place d'une procédure simplifiée se ressent également sur ces catégories de recherches puisque la CNIL, évaluant désormais moins de dossiers, est parvenue à réduire le délai moyen d'instruction des demandes. Alors que ce délai d'autorisation était d'environ quatre mois en 2008, il a été réduit à deux mois et demi en 2011 et était de 47 jours en 2012 (67).

L'homologation d'une méthodologie de référence en 2006 pour les recherches biomédicales a donc permis une accélération globale du démarrage des essais cliniques, en supprimant les délais relatifs à l'évaluation du CCTIRS et de la CNIL pour les essais conformes à la méthodologie, mais également en réduisant significativement les délais d'instruction par la CNIL des dossiers relatifs aux essais n'entrant pas dans le champ de la MR-001.

1.3 Année 2016 : anticipation du RGPD en France

En 2016, le cadre applicable à la recherche clinique change fondamentalement. L'entrée en vigueur de la loi Jardé en novembre 2016 a un impact significatif sur l'évaluation de la protection des données. En effet, la loi prévoit que les aspects liés à la protection des données soient désormais évalués par le CPP pour toutes les RIPH en amont de la soumission auprès de la CNIL, mission jusqu'ici remplie par le CCTIRS. La loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 a par ailleurs mené à la fusion des chapitres IX et X de la loi informatique et libertés. Le chapitre X est abrogé et le nouveau chapitre IX distingue deux grandes catégories de recherches : les recherches impliquant la personne humaine d'une part, et les recherches, études et évaluations n'impliquant pas la personne humaine (qui relevaient anciennement du chapitre X) d'autre part (68). Cette loi a également abouti à la création du Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES), qui s'est réuni pour la première fois le 15 juin 2016. Le CEREES émet un avis sur la méthodologie, la nécessité du recours à des données à caractère personnel, la pertinence de celles-ci par rapport à la finalité du traitement et, s'il y a lieu, sur la qualité scientifique du projet (69). Il reprend ainsi le rôle du CCTIRS mais n'est compétent que pour les recherches n'impliquant pas la personne humaine. De plus, la loi de modernisation du système de santé a créé le Système National des Données de Santé (SNDS), dont l'objectif est de rassembler des bases de données en santé déjà existantes (bases de l'assurance maladie, des hôpitaux, des causes de décès et des données liées au handicap) (70). Le SNDS permet notamment d'effectuer des recherches médicales sur un très grand nombre de personnes, grâce à la réutilisation de données de santé à caractère personnel (RNIPH). Enfin, l'Institut des données de santé (IDS) est renommé « Institut National des Données de Santé » (INDS) et voit ses compétences élargies suite à la loi de modernisation de notre système de santé. L'INDS devient notamment le secrétariat unique par lequel doivent transiter les demandes d'accès à des bases de données (notamment le SNDS), hors recherches impliquant la personne humaine (71).

Ainsi, pour les RIPH qui ne peuvent être réalisées en conformité à une méthodologie de référence, les promoteurs doivent, après obtention de l'avis

favorable du CPP, demander une autorisation auprès de la CNIL pour le traitement des données (Annexe 4). La CNIL se prononce dans un délai de deux à quatre mois. Le CPP ayant désormais la mission d'évaluer la protection des données pour toutes les RIPH, celles-ci sont donc dispensées du délai d'évaluation d'un mois par le CCTIRS, ce qui réduit le délai de mise en place des essais non conformes à une méthodologie de référence. Cependant, le CPP et la CNIL ont chacun la possibilité de saisir le CEREES lors de l'évaluation du dossier. Ce dernier se prononçant dans un délai d'un mois, le délai global d'évaluation se retrouve, le cas échéant, de trois à cinq mois. En ce qui concerne les RNIPH, elles doivent être soumises au secrétariat unique de l'INDS, qui transmet ensuite le dossier au CEREES. Le CEREES dispose d'un mois pour rendre un avis sur la demande d'accès aux bases de données déjà constituées et transmettre le dossier à la CNIL, qui dispose elle-même de deux mois renouvelables pour rendre sa décision (68). La CNIL peut également, si nécessaire, saisir l'INDS pour avis. Dans ce cas, l'INDS dispose d'un mois à compter de sa saisine pour rendre un avis, et pendant ce temps, le délai d'instruction de la CNIL est suspendu.

S'ajoute à ces changements organisationnels, la modification de la méthodologie de référence MR-001 et l'homologation de nouvelles méthodologies de référence. L'une des principales modifications apportées à la MR-001 suite à la Délibération n°2016-262 du 21 juillet 2016 est l'élargissement du champ d'application de cette méthodologie. En effet, la MR-001 encadre désormais les traitements de données de santé réalisés dans le cadre de recherches nécessitant le recueil du consentement exprès ou écrit, libre et éclairé du patient ou de ses représentants légaux (72). Il s'agit donc des RIPH de catégories 1 et 2 ainsi que toutes recherches nécessitant la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques, alors qu'avant 2016, seules les recherches biomédicales, correspondant au RIPH de catégorie 1, entraient dans le champ d'application de la MR-001.

Par ailleurs, à travers la Délibération n°2016-263 du 21 juillet 2016, la CNIL a homologué une méthodologie de référence dite MR-003 pour les recherches ne nécessitant pas le recueil d'un consentement exprès de la personne concernée mais seulement une non-opposition de participation à la recherche après avoir été dûment informée (73). Cette méthodologie de référence s'applique donc aux RIPH

de catégorie 3, qui n'avaient auparavant aucune alternative simplifiée à la démarche d'autorisation classique. Il convient également de noter que, dans l'attente de l'homologation d'une méthodologie de référence spécifique aux recherches n'impliquant pas la personne humaine, ces dernières peuvent être réalisées dans le cadre de la MR-003, sous réserve de conformité au texte (68). Si le promoteur réalise une RNIPH en conformité à la MR-003, l'avis du CEREES n'est pas requis. En revanche, il devra inscrire son traitement de données dans le répertoire public des études réalisées sous MR, tenu par l'INDS (74).

Ces méthodologies de référence, qui imposent des conditions strictes de traitement des données, permettent, sous réserve que l'on s'engage à s'y conformer, d'éviter le circuit de demande d'autorisation auprès de la CNIL. Elles ont été homologuées ou modifiées suite à la publication du Règlement général sur la protection des données en avril 2016, afin d'anticiper son entrée en vigueur. Depuis 2016, il est donc possible de se conformer à une méthodologie de référence pour toutes les catégories de recherches (RIPH 1, 2, 3 et RNIPH), ce qui réduit sensiblement les problèmes de délais pour les aspects relatifs aux traitements des données.

Certaines formalités sont à réaliser par le promoteur souhaitant mettre en œuvre des traitements de données en conformité avec l'une de ces méthodologies de référence. Tout d'abord, le promoteur doit adresser à la CNIL une déclaration attestant de cette conformité pour chaque méthodologie de référence applicable à ses projets de recherche. Ces déclarations s'effectuent sur le site de la CNIL et valent pour l'ensemble des traitements mis en œuvre par le laboratoire (Annexe 5). Ensuite, pour toute nouvelle étude, le promoteur doit vérifier si celle-ci remplit les conditions d'une MR et peut donc être couverte par son engagement de conformité général. Le cas échéant, il doit être en mesure de démontrer la conformité à la MR pour chaque traitement opéré dans le cadre de l'essai. Pour documenter cette mise en conformité, la CNIL propose une grille d'étude des risques que les laboratoires peuvent adapter (Annexe 6). L'analyse doit contenir un schéma fonctionnel du traitement détaillant les flux de données personnelles (acteurs, outils et pays impliqués) et doit détailler les mesures de sécurité mises en place (identification et maîtrise des risques potentiels) (75). Lorsqu'un prestataire est impliqué dans le traitement des données, ce qui est

presque systématiquement le cas en recherche clinique, l'analyse de risque doit inclure ce tiers. La documentation de la conformité à une méthodologie de référence est donc plus complexe et plus détaillée que la simple checklist initialement requise pour la MR-001 homologuée en 2006. L'analyse de risque attestant du respect de la méthodologie de référence doit être classée dans le dossier interne de l'essai clinique concerné, pour être consultable en cas de contrôle par la CNIL.

La Figure 14 ci-après synthétise les différentes procédures administratives relatives à la protection des données à caractère personnel et les délais applicables aux différentes catégories de recherches.

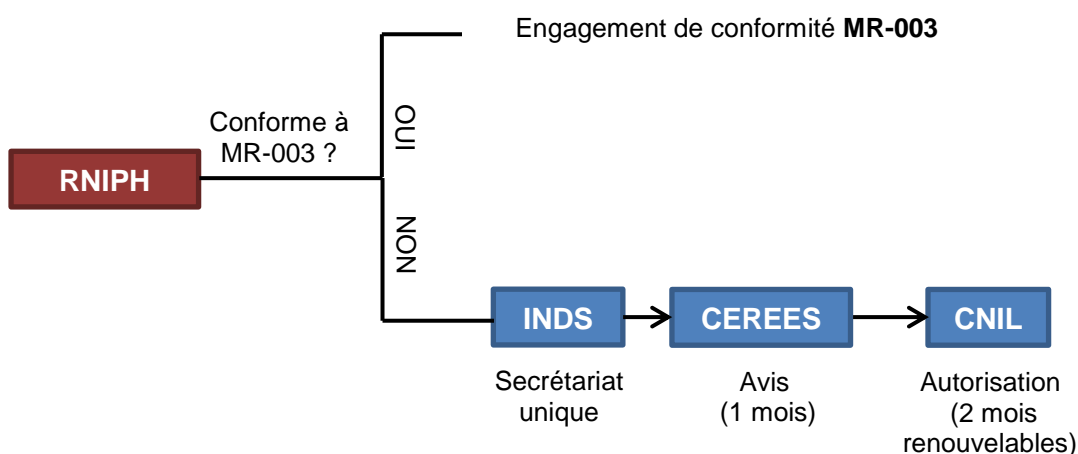
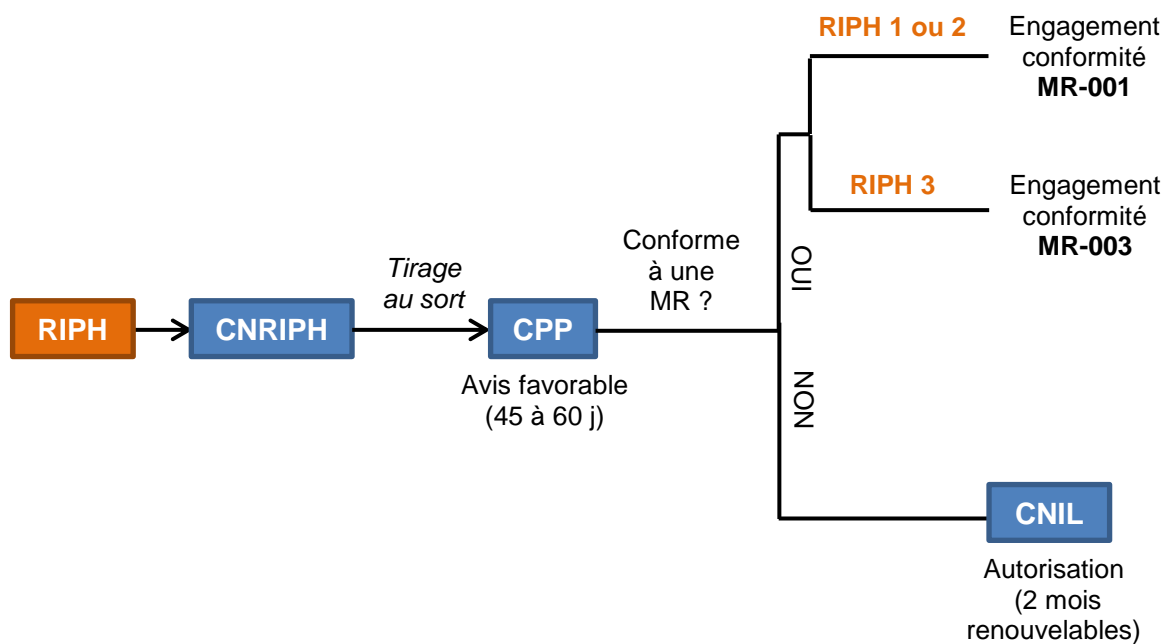


Figure 14 : Synthèse des démarches administratives relatives aux traitements de données à caractère personnel opérés dans le cadre de RIPH et RNIPH (entre 2016 et 2018)

Les nouvelles réglementations entrées en application en 2016 s'inscrivent véritablement dans une volonté d'allègement des procédures administratives et de réduction des délais de mise en place des études cliniques. Grâce à la généralisation des méthodologies de référence à toutes les catégories de recherches, la CNIL voit son nombre de dossiers à évaluer diminuer, ce qui

permet de réduire davantage les délais d'évaluation des études non conformes à une MR.

1.4 Mai 2018 : entrée en vigueur du Règlement Général sur la Protection des Données

Le Règlement Général sur la Protection des Données, publié le 27 avril 2016, est entré en application le 25 mai 2018 dans l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne, dans un objectif d'adaptation à l'ère du numérique. Le Règlement introduit le principe de responsabilisation des acteurs, c'est-à-dire que les entreprises traitant des données personnelles ainsi que leurs prestataires se doivent d'assurer la conformité de leur traitement au RGPD tout au long de leur cycle de vie et doivent être en mesure de démontrer cette conformité (76). Les entreprises doivent également désigner un Délégué à la Protection des Données (DPO), chargé de les accompagner dans le respect du Règlement européen et du droit national en matière de protection des données personnelles. Le DPO est le point de contact de l'autorité de contrôle (en France, la CNIL) au sein de l'entreprise (35).

Par ailleurs, l'entrée en vigueur du RGPD a rendu nécessaire la création et la mise à jour de méthodologies de référence. Concernant les RIPH, les MR-001 et MR-003 ont été modifiées suite aux délibérations n°2018-153 et n°2018-154 du 3 mai 2018 respectivement, pour être en conformité avec le RGPD (ajout du principe de responsabilité, des missions du DPO et d'un paragraphe sur les sous-traitants). Il n'est pas nécessaire que les laboratoires ayant déjà réalisé un engagement de conformité à ces méthodologies avant mai 2018 procèdent à un nouvel engagement, sous réserve que les traitements soient conformes aux méthodologies mises à jour (77)(78).

De plus, une nouvelle méthodologie de référence MR-004 spécifique aux recherches n'impliquant pas la personne humaine est homologuée suite à la délibération n°2018-155 du 3 mai 2018. Ainsi, lorsqu'un traitement de données dans la cadre de RNIPH est conforme à la MR-004, il peut être mis en œuvre sous couvert de l'engagement de conformité transmis à la CNIL.

Lorsqu'un type de traitement, compte tenu de sa nature, du contexte et des finalités, est susceptible d'engendrer un risque élevé pour les droits et libertés des personnes physiques, le RGPD impose au responsable du traitement la réalisation d'une analyse d'impact sur la protection des données personnelles. Cette analyse d'impact est requise pour les promoteurs d'essais cliniques, dans la mesure où ils traitent des données sensibles concernant des personnes vulnérables (patients). Celle-ci reprend les mêmes informations que l'étude de risque déjà mise en œuvre en France depuis 2016 pour démontrer le respect des méthodologies de référence. Si l'analyse d'impact d'un essai clinique indique que les traitements envisagés présenteraient, malgré les mesures prises pour atténuer le risque, un risque résiduel élevé pour les droits et libertés des personnes concernées, l'essai est exclu du champ d'application des MR et doit donc faire l'objet d'une demande d'autorisation classique (35).

Du fait de l'anticipation de l'entrée en vigueur du RGPD dès 2016, ce dernier n'a pas eu d'impact direct sur les délais de mise en place des essais cliniques en France. La législation nationale relative à la protection des données a beaucoup évolué depuis 2006 pour permettre aux essais cliniques de démarrer plus rapidement en France. Aujourd'hui, la majorité des études cliniques mises en œuvre par les laboratoires respectent les exigences des méthodologies de référence, ce qui permet aux promoteurs de démarrer la plupart des essais sans attendre l'autorisation de la Commission. La CNIL n'intervient cependant qu'à la fin de la chaîne administrative et de fait, une amélioration des délais d'évaluation du projet de recherche par les autres maillons de la chaîne est indispensable pour que la France gagne significativement en compétitivité.

2. Le contrat unique hospitalier

2.1 Contractualisations avant 2014 : des négociations longues

La plupart des recherches sont réalisées dans des établissements de santé et génèrent donc des surcoûts pour ces établissements, puisqu'elles utilisent les moyens hospitaliers et les compétences du personnel pour leur mise en œuvre. Comme spécifié dans la Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques, « le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole ou pour la mise en œuvre de celui-ci » et « lorsque la recherche est réalisée dans un établissement de santé, la prise en charge de ces frais fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement » (13). Une convention de surcoûts doit donc être établie entre l'hôpital et le promoteur afin de permettre le remboursement à l'hôpital des frais supplémentaires induits par la recherche. Un contrat est également conclu entre l'investigateur du centre et le promoteur pour la perception d'honoraires ; cette convention investigateur est un contrat de droit privé qui engage l'investigateur dans la recherche, moyennant des accords financiers (contrat direct avec l'investigateur ou contrat recherche-association). Ces conventions d'honoraires investigateurs doivent faire l'objet d'une soumission au Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) pour avis. Le CNOM dispose de deux mois pour rendre son avis ; en l'absence de réponse de l'instance ordinale dans les deux mois suivant la soumission, l'avis est réputé favorable.

Une recherche ne peut démarrer dans un établissement avant signature de la convention par les différentes parties. Or, comme l'ont démontré les enquêtes du LEEM, les délais de signature des contrats sont relativement longs et sont donc à l'origine d'un retard dans le démarrage de l'essai et l'inclusion de patients. En 2012, le délai médian de signature du premier contrat hospitalier était de 111 jours, avec des délais pouvant aller jusqu'à plus de 1000 jours pour les signatures des derniers contrats (58), alors que dans certains pays comme l'Allemagne ou le Royaume-Uni, ces délais de contractualisation sont de 2 à 7 jours seulement (79). De plus, jusqu'à juin 2014, les laboratoires attendaient l'obtention de l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'ANSM (si applicable) pour envoyer la

proposition de convention hospitalière aux centres (45), ce qui retardait d'autant plus le délai de mise en place des études dans un contexte où elles sont généralement multicentriques, donnant lieu à une multiplicité de contrats.

La création du CeNGEPS en mars 2007 a permis d'engager une démarche de simplification du processus de contractualisation. Après avoir constaté une forte disparité entre les différentes grilles de surcoûts établies par chaque établissement de santé pour une même étude, l'ensemble des acteurs (représentants des directions hospitalières, promoteurs industriels, CeNGEPS) ont élaboré et diffusé trois documents-types en juillet 2008 : convention type « Hôpital/Promoteur industriel », grille de calcul des surcoûts hospitaliers des essais cliniques industriels et liste des documents (juridiques, financiers, scientifiques) à fournir par le promoteur aux établissements de santé (80). La grille de surcoûts a fait l'objet d'une mise à jour en janvier 2012, afin de tenir compte de l'évolution des coûts depuis 2008 (81). Cette première harmonisation a eu un impact très positif sur les délais de mise en place des essais cliniques. En effet, les enquêtes attractivité du LEEM ont mis en avant une réduction du délai médian de signature du premier contrat hospitalier de 29 jours entre 2006 et 2012 (80).

Cependant, les délais de signature des contrats avec tous les hôpitaux impliqués dans l'essai sont encore trop importants (jusqu'à deux ans et demi pour certains contrats) et les délais du CNOM pour rendre son avis sur les conventions investigateurs constituent un frein supplémentaire, d'autant que le CNOM émet fréquemment des avis défavorables sur les contrats (82). Une réduction de la durée de signature des conventions liant le promoteur de la recherche aux différentes parties prenantes hospitalières réalisant l'investigation constitue un important levier d'attractivité. Une véritable mesure de simplification et d'harmonisation doit donc être déployée.

2.2 Déploiement du contrat unique

Sur la base de ce constat alarmant, le contrat stratégique de filière Industries et Technologies de Santé, signé le 5 juillet 2013 dans le cadre du CSIS par le Gouvernement et les organisations professionnelles représentant les industries de santé propose, à travers la mesure 19, la mise en place d'un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle en établissement de santé (66). L'instauration du contrat unique hospitalier figure également parmi les sept mesures « simples, rapides et peu coûteuses pour relancer la recherche clinique en France » de l'AFCROs⁸, publiées en juin 2013. C'est donc le 17 juin 2014 que la Ministre des affaires sociales et de la santé, Marisol Touraine, a signé la circulaire N°DGOS/PF4/2014/195 relative à la mise en place du contrat unique. Dès lors, le contrat unique s'applique aux essais concernant le médicament, le dispositif médical et le diagnostic et s'impose à tous les hôpitaux publics français.

Ce contrat est dit unique puisqu'il associe le promoteur, l'établissement de santé et l'investigateur pour un même lieu de recherche mais également puisqu'il doit être dupliqué et utilisé à l'identique par tous les établissements de santé participant à l'essai. Alors qu'auparavant les promoteurs étaient contraints de conduire une négociation spécifique avec chaque établissement impliqué dans la recherche, donnant lieu à un circuit d'approbation complexe et des surcoûts importants, depuis le 18 juin 2014 le nombre de clauses à négocier est réduit par l'application systématique du contrat unique.

En pratique, le dispositif du contrat unique s'appuie sur la mise à disposition de documents « prêts à l'emploi » (convention unique, grille de surcoûts). Le modèle de convention figurant en Annexe I de la circulaire doit être utilisé pour la mise en œuvre du contrat avec l'Établissement nommé « coordonnateur », c'est-à-dire celui dans lequel exerce l'investigateur référent choisi par le laboratoire pour coordonner la recherche (investigateur coordonnateur). Cette convention princeps doit ensuite être dupliquée à l'identique pour les établissements publics de santé participant à la recherche au titre de centres dits « associés ». Le modèle de convention à utiliser pour les établissements associés figure en Annexe II de la

⁸ L'AFCROs est une association née en 2002 qui défend les intérêts des professionnels du secteur de la recherche clinique et des patients, et s'engage pour une recherche éthique et responsable. Elle compte plus de 70 entreprises adhérentes réparties sur toute la France.

circulaire. La grille de surcoûts est négociée uniquement avec le centre coordonnateur et s'imposera ensuite en l'état à tous les établissements associés, avec répartition proportionnelle aux prestations réalisées. Les surcoûts sont de trois natures différentes : les coûts des actes réalisés dans le cadre de la recherche et nécessaires en plus de ceux réalisés dans la prise en charge courante, les tâches d'investigations liées à la mise en œuvre du protocole (exemple : temps ARC hospitalier pour la gestion des EIG) et les forfaits administratifs et logistiques liés à la recherche (exemples : prise de connaissance du protocole, réunion de mise en place). Dans un objectif d'homogénéisation des pratiques et de réduction des délais d'élaboration des surcoûts, les tâches et les forfaits sont décrits et valorisés dans les annexes VI, VII et VIII de la circulaire en fonction de la typologie de la recherche (courte/longue, simple/complexe) définie en Annexe V (83).

La mise en place du contrat unique court-circuite le précédent processus long et complexe en imposant des délais maximaux de signature. En pratique, en premier lieu, l'entreprise promoteur adresse par courrier la proposition du projet de convention et de grille de surcoûts accompagnée de documents essentiels⁹ à l'établissement coordonnateur qui dispose de cinq jours, à compter de l'accusé de réception du dossier, pour déclarer le dossier recevable. L'établissement de santé a ensuite quinze jours pour revoir le projet de convention et de grille de surcoûts avec l'investigateur coordonnateur et adresser à l'entreprise ses questions et contre-propositions. Durant les négociations en découlant, le temps total d'instruction par l'établissement de santé, c'est-à-dire le délai entre la réception des propositions du promoteur et les réponses de l'établissement, ne peut excéder vingt jours. Une fois que l'entreprise et l'établissement coordonnateur se sont mis d'accord sur la grille de surcoûts, l'établissement de santé dispose de cinq jours pour signer la convention et la grille et transmettre les documents au promoteur. Ainsi, le délai total d'instruction entre l'accusé de réception du dossier par l'établissement coordonnateur et la date de signature de la convention est de 45 jours calendaires. Le laboratoire promoteur envoie ensuite un dossier de demande

⁹ Protocole, résumé en français, note d'information au patient en français, attestation d'assurance ou de sa demande, avis favorable du CPP ou demande d'avis, autorisation de l'ANSM ou demande d'autorisation, manuel du laboratoire centralisé (si applicable), liste des actes en plus de la prise en charge courante du patient dans le cadre du protocole, en référence aux recommandations de BPC validées par la HAS.

de mise en place de la recherche aux établissements de santé associés. Ce courrier contient les mêmes documents essentiels que ceux adressés au coordonnateur, avec la proposition de convention et la grille de surcoûts validée et signée par l'établissement coordonnateur. Les établissements de santé associés doivent déclarer le dossier recevable dans les cinq jours suivant la réception et disposent ensuite de dix jours pour signer la convention et transmettre les documents validés au promoteur. Le délai d'instruction total est donc de 15 jours calendaires maximum pour les établissements de santé associés, puisque la grille est appliquée à l'identique sans réévaluation (83).

L'instauration du contrat unique limite donc le délai total de signature des contrats hospitaliers (centres coordonnateur et associés) à 60 jours calendaires. De plus, le contrat unique peut être élaboré en parallèle des demandes d'autorisations administratives auprès de l'ANSM et du CPP et peut être signé avant leur obtention, ce qui optimise de manière considérable la chaîne administrative en amont de la mise en place des études. Le médecin investigateur intervient désormais en tant que salarié de l'hôpital avec lequel est signé le contrat et ne perçoit aucune rémunération directe. Ainsi, la convention n'a pas à être soumise par le promoteur au CNOM pour avis, ce qui dispense des deux mois d'évaluation par le Conseil et évite les éventuels retards de mise en place de la recherche pour cause d'avis défavorable. L'investigateur doit seulement transmettre a posteriori la convention à son conseil départemental pour information (82).

Pour assurer le suivi de cette nouvelle mesure et son impact sur l'accélération de la mise en place des essais et l'attractivité de la France, des indicateurs ont été déployés pour mesurer les délais de contractualisation et l'adhésion des hôpitaux. Ainsi, annuellement, les établissements de santé doivent compléter et déposer en ligne via la plateforme INNOVARC une grille de recensement listant l'ensemble des conventions qu'ils ont signées sur la période visée. Les données collectées permettent de calculer des indicateurs tels que le nombre de conventions signées sur la période considérée ou le temps d'instruction hospitalier en jours calendaires (84). Ces indicateurs sont ensuite pris en compte chaque année pour la répartition de crédits « Missions d'Enseignement de Recherche, de Référence et d'Innovation » (MERRI) aux établissements de

santé, au prorata de la combinaison de ces indicateurs. Seuls les établissements utilisant exclusivement le contrat unique pour les recherches promues par l'industrie sont éligibles à cette dotation. Cette mesure incitative vise à soutenir les établissements de santé qui s'impliquent dans la recherche. Dès 2014, un montant de 13,4 millions d'euros a été réparti au sein des différents établissements impliqués (83).

Un an après sa mise en place, les effets du contrat unique sur les délais de signature des contrats hospitaliers sont déjà visibles et objectivés dans l'enquête attractivité 2016 du LEEM. En 2015, le délai médian de signature du premier contrat a diminué de 35 jours par rapport à 2014 tandis que le délai médian de signature du dernier contrat a été réduit de 37 jours (48).

Le contrat unique ne fait cependant pas l'unanimité. Très bien accueilli par le LEEM, l'AFCROs et les industriels, qui perçoivent le contrat unique comme un fluidifiant du système qui permettra, à terme, d'améliorer la compétitivité européenne et internationale de la France, le contrat unique fait l'objet de nombreuses réticences de la part des investigateurs. En effet, avant l'instauration du contrat unique, les honoraires des investigateurs participant à un essai clinique à promotion industrielle étaient la plupart du temps versés sur le compte d'une association de service pour la recherche. Le Droit français n'autorisant pas la rémunération d'un travail complémentaire pour les médecins du secteur public, ceci permettait aux médecins engagés dans la recherche de mettre les honoraires au service des associations de recherche. Les fonds reçus de la part du promoteur étaient ainsi utilisés à des fins de recherche, notamment pour le recrutement d'ARC hospitaliers ou pour la formation de médecins à la recherche clinique. Avec le contrat unique, les fonds sont versés à l'établissement de santé, or la plupart des centres n'ont pas de système de compte recherche. Ceci risque de favoriser le désengagement des investigateurs pour les études cliniques à promotion industrielle alors qu'ils occupent un rôle primordial, et menace également les associations d'investigation, qui pourraient être amenées à disparaître, faute de financement (85). Avec le contrat unique, les honoraires investigateurs sont remplacés par des incitations financières optionnelles (Annexe 3 de la convention) versées à l'établissement de santé par le laboratoire, pour chaque inclusion de patient et pour l'atteinte des objectifs de recrutement fixés.

Suite à ces nombreux questionnements, le ministère de la santé a publié une Version 2 de la convention unique en novembre 2016, apportant des évolutions majeures.

2.3 Mise en place de la convention unique Version 2

Depuis la publication du décret n°2016-1538 du 16 novembre 2016, la « convention » unique remplace alors le « contrat » unique pour les recherches à finalité commerciale. Ce décret permet la mise en application de l'article 155 de la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Dès lors, les incitations financières à l'inclusion (anciennement honoraires investigateurs) sont remplacées par des contreparties financières. Ces contreparties ne sont plus liées aux inclusions mais à la qualité des données issues de la recherche, et restent optionnelles. Cette nouvelle version introduit également la notion de structure tierce. Une structure tierce est une structure qui participe à la recherche, distincte de l'établissement, de la maison ou du centre de santé où la recherche est conduite, et qui ne relève pas de l'autorité du représentant légal de ceux-ci. Ce peut être par exemple une fondation hospitalière, un groupement d'intérêt économique conduisant des activités de recherche en santé ou une association. La convention unique peut donc désormais être également signée par une structure tierce, et le cas échéant, elle est dite « tripartite ». Une structure tierce signataire de la convention unique peut recevoir l'intégralité ou une partie des contreparties financières, si elle remplit les conditions suivantes : être désignée comme telle par le représentant légal de l'établissement, disposer d'une gouvernance indépendante et utiliser les fonds reçus de la part du promoteur à des fins de recherche. Le montant des contreparties est librement convenu entre le promoteur et chaque établissement participant à la recherche. Dans le cas où une part des contreparties est versée à l'établissement de santé et la structure tierce bénéficie de l'autre part, chacun des destinataires doit faire l'objet d'une Annexe 3 dans laquelle les contreparties sont détaillées (86). Par ailleurs, il est possible que la structure tierce supporte des coûts liés à la recherche (exemple : temps ARC hospitalier) et dans ce cas, ils devront figurer dans l'Annexe 2 (matrice de calcul des coûts et des surcoûts) et seront facturés par la structure tierce au

promoteur. Un médecin-investigateur peut être membre d'une structure tierce, cette dernière pouvant être une association (87). Cette évolution par rapport à la première version du contrat unique permet ainsi de répondre aux inquiétudes des investigateurs.

Autrefois réservée aux établissements publics, la convention unique « V2 » élargit son champ d'application aux établissements de santé privés, leur permettant désormais de bénéficier de cette simplification administrative. Le décret précise par ailleurs que la convention unique s'applique aux RIPH de catégories 1 et 2 à finalité commerciale. La publication du décret s'est accompagnée de la publication d'un arrêté fixant les deux modèles types de convention unique (établissement coordonnateur et associé) mis à jour et intégrant les Annexes 1 à 4 jointes à la convention (88).

Le 1^{er} août 2018, une note d'information (n°DGOS/PF4/2018/191) est publiée et précise les modalités d'utilisation du modèle de la convention unique défini par l'arrêté du 16 novembre 2016. La nouveauté majeure apportée par cette note d'information concerne l'intégration, dans la convention unique, de surcoûts réalisés par un prestataire hors de l'établissement de santé. En effet, des établissements peuvent ne pas être en mesure de réaliser certains examens cardiologiques ou ophtalmologiques par exemple, ce qui était source de discussions entre promoteurs et établissements lors des négociations des surcoûts dans le cadre du contrat unique. Dès lors, il existe deux possibilités de facturation lorsque la mise en œuvre de la recherche engendre un surcoût en dehors de l'établissement de santé ou d'une structure tierce : soit l'établissement, en accord avec le promoteur, sous-traite l'activité donnant lieu à un surcoût avec le prestataire extérieur (dans ce cas, l'établissement prend en charge la réalisation de l'activité puis refacture le surcoût au promoteur dans un second temps), soit, dans le cas où l'établissement est dans l'incapacité de mettre en place cette sous-traitance, le promoteur traite directement avec le prestataire extérieur (le prestataire facturera directement au promoteur les frais et dans cette situation, un contrat peut être conclu directement entre le prestataire et le promoteur, sans lien avec l'établissement de santé). Ce surcoût étant lié à l'essai, il doit être mentionné dans l'annexe 2 de la convention unique avec la précision de sa réalisation par un prestataire extérieur (89). La possibilité de mettre en œuvre ces contrats directs va

permettre une diminution des temps de négociation entre les différentes parties prenantes et ainsi, une amélioration du temps d'instruction hospitalier.

La mise en place du contrat unique est une avancée majeure pour l'attractivité de la France ; il permet une simplification du système de contractualisation grâce à l'harmonisation des documents et limite les délais de signature, excessifs en France par rapport à certains pays voisins. D'après l'édition 2018 de l'enquête attractivité du LEEM, les délais règlementaires de contractualisation (60 jours) peinent à être respectés pour l'instant (délais de signature médians : 73 jours pour le centre coordonnateur et 51 jours pour les centres associés (2)) mais restent encourageants. Quelques années après l'entrée en vigueur de ce dispositif, des désaccords persistent sur la matrice de calcul des coûts et surcoûts, ce qui rend les négociations entre promoteurs et établissements parfois chronophages. Des centres associés émettent quelquefois des revendications lorsqu'ils considèrent que la grille de surcoûts a été « sous-estimée » par le centre coordonnateur, pouvant mener à un refus de participation à la recherche. C'est pourquoi il est important que le centre coordonnateur communique avec les différents centres associés sur la grille avant de faire un premier retour au promoteur. A force de mettre en place des essais cliniques avec le système de convention unique, les différentes parties prenantes seront, à terme, à même de tendre vers des délais de signature réduits et proches des délais imposés par le dispositif.

Bien que le déploiement de la convention unique représente une grande opportunité pour l'amélioration des délais de démarrage des essais cliniques, ces derniers ne peuvent être initiés sans autorisation préalable de l'ANSM et du CPP, deux instances qui voient leurs délais d'instruction augmenter depuis plusieurs années. Pour répondre à la problématique d'augmentation des délais de mise en place dans sa globalité et, à terme, augmenter le nombre d'études internationales proposées à la France, il est donc indispensable de trouver également des solutions visant à améliorer les délais d'évaluation par ces deux autorités.

3. Optimisation des délais d'évaluation de l'ANSM et des CPP dans un cadre réglementaire en évolution

3.1 Vers une harmonisation réglementaire des essais cliniques à l'échelle européenne

3.1.1 Le Règlement UE n°536/2014

La directive 2001/20/CE est garante d'un haut niveau de sécurité pour les patients participant aux essais cliniques mais les divergences apparues dans sa transposition par les différents Etats membres ont rendu le cadre réglementaire européen défavorable à la recherche clinique. De fait, entre 2007 et 2011, le nombre d'essais cliniques menés en Europe a chuté de 25% tandis que les délais de démarrage globaux ont augmenté de 90% (90)(91). Face à ce constat inquiétant sur le recul de la recherche clinique en Europe, la Commission Européenne a publié un projet de règlement en juillet 2012, porteur d'amélioration et de simplification. Une fois adopté par le parlement européen, le Règlement UE n°536/2014 du 16 avril 2014 est publié au Journal officiel de l'Union Européenne le 27 mai 2015. Dynamiser la recherche clinique en Europe, en centralisant les demandes d'autorisation d'essais cliniques sans compromettre la sécurité des patients : tel est l'objectif de ce nouveau règlement. Celui-ci s'imposera à tous les Etats membres et s'appliquera à toutes les études interventionnelles portant sur les médicaments à usage humain, y compris les médicaments de thérapie innovante, dès lors que l'étude est conduite dans au moins un Etat membre de l'UE (25).

Le Règlement européen instaure un dépôt unique du dossier de demande d'autorisation par le promoteur de l'essai clinique, par le biais d'un portail européen qui regroupera toutes les informations relatives à l'essai. Ainsi, au lieu de soumettre différentes demandes d'autorisation auprès des différentes autorités nationales des Etats membres impliqués dans l'essai, le promoteur ne réalisera qu'une unique demande dématérialisée et centralisée. Le promoteur propose, aux Etats membres concernés, l'un d'eux comme Etat membre rapporteur (EMR). Le dossier est composé de deux parties : une partie I dite scientifique, qui fera l'objet d'une évaluation coordonnée entre Etats membres concernés, aboutissant à une conclusion unique et une partie II dite éthique, qui sera évaluée par chaque Etat

membre concerné, conduisant à une conclusion nationale. A l'issue de l'évaluation, qui est menée en parallèle pour les deux parties du dossier, chaque Etat membre fait part de sa décision au promoteur via le portail de l'Union (essai clinique autorisé, autorisé sous conditions ou refusé).

Les délais d'instruction de la demande d'autorisation d'essai clinique centralisée sont détaillés dans la Figure 15 ci-dessous.

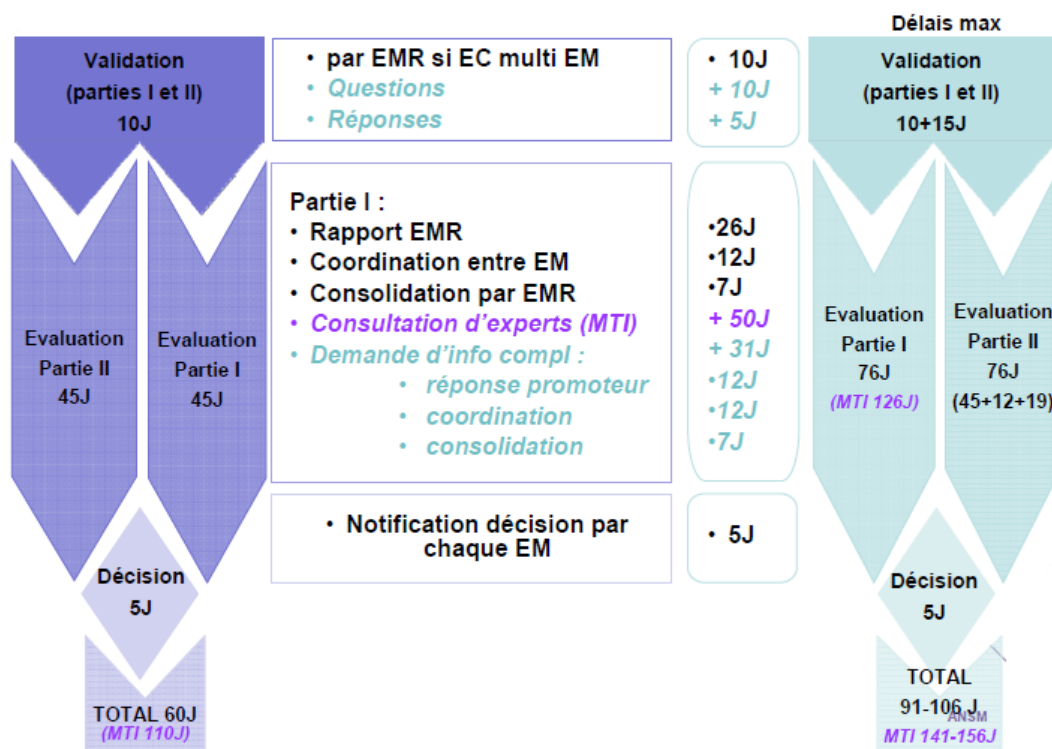


Figure 15 : Délais d'instruction d'une demande d'autorisation d'essai clinique dans le cadre du Règlement UE n°536/2014 (92)

L'Etat membre rapporteur dispose d'un délai de 10 jours à compter du dépôt du dossier de demande pour spécifier si l'essai clinique entre dans le champ d'application du Règlement et si le dossier est complet. En cas de dossier incomplet, le promoteur doit compléter le dossier via le portail de l'Union dans un délai maximal de 10 jours. Le cas échéant, le rapporteur fait savoir au promoteur dans les 5 jours suivants si le dossier satisfait aux exigences du Règlement. L'Etat membre rapporteur rend ensuite sa conclusion au regard de la partie I du dossier dans un délai de 45 jours. Pour les essais cliniques faisant intervenir plusieurs Etats membres, le processus d'évaluation se découpe en trois phases :

- Une **phase d'évaluation initiale** réalisée par l'EMR dans un délai de 26 jours à compter de la date de validation du dossier : pendant cette phase, l'EMR élabore un projet de partie I du rapport d'évaluation et le transmet aux autres Etats membres.
- Une **phase d'examen coordonné** effectuée dans les 12 jours suivant l'évaluation initiale et faisant intervenir tous les Etats membres concernés : les Etats membres examinent la demande sur la base du projet de partie I du rapport et mettent en commun leurs éventuelles observations.
- Une **phase de consolidation** dans laquelle l'EMR finalise la partie I du rapport d'évaluation en prenant en compte les observations formulées par les autres Etats membres : l'EMR dispose de 7 jours pour finaliser et transmettre la partie I du rapport au promoteur.

Pour les essais cliniques portant sur un médicament expérimental de thérapie innovante, l'EMR peut prolonger le délai d'évaluation de 50 jours supplémentaires pour permettre la consultation d'experts.

En cas de demande d'informations complémentaires à l'issue des 45 jours d'évaluation, le promoteur communique les éléments requis dans un délai maximal de 12 jours. A réception, les Etats membres concernés réalisent un examen coordonné dans les 12 jours au plus tard, puis la consolidation par l'EMR qui s'ensuit peut durer jusqu'à 7 jours. L'évaluation globale de la partie I du dossier s'étend donc à 76 jours si les Etats membres ont formulé une demande d'informations complémentaires au promoteur de l'essai.

En parallèle, les comités d'éthique de chaque Etat membre concerné évaluent la partie II du dossier de demande d'AEC. La conclusion de l'évaluation doit être rendue dans un délai maximal de 45 jours, par l'intermédiaire du portail unique. Si, au terme de ce délai, certains Etats membres demandent au promoteur des informations supplémentaires, le délai d'évaluation peut être prolongé de 31 jours maximum (12 jours pour communication des informations par le promoteur et 19 jours pour conclusion de l'évaluation par l'Etat membre).

Enfin, le promoteur est notifié de la décision de chaque Etat membre dans un délai de 5 jours à compter de la date d'émission du rapport d'évaluation. Ainsi, en

France, l'essai clinique est autorisé si ni l'ANSM ni le CPP ne conteste l'évaluation de l'EMR sur la partie I et si le CPP a rendu un avis favorable sur la partie II. En revanche, l'essai clinique peut être refusé dans trois cas de figures : l'EMR conclut dans la partie I du rapport d'évaluation que l'essai n'est pas acceptable, ou l'ANSM et/ou le CPP sont en désaccord avec la partie I du rapport de l'EMR¹⁰, ou le CPP rend un avis défavorable sur la partie II (25).

Ainsi, le délai d'instruction total de la demande est de 60 jours calendaires en l'absence de questions et peut s'étendre à 91 Jours en cas de demande d'informations complémentaires au promoteur (voire 106 jours si le dossier initial n'est pas recevable). Le Règlement repose sur le principe de l'autorisation tacite, c'est-à-dire qu'en l'absence de réponse des autorités au-delà de 60 jours, l'essai clinique sera considéré comme autorisé.

Les enjeux de ce nouveau règlement sont donc multiples. D'une part, il donne un cadre homogène à la Région Europe et la rend ainsi plus attractive à l'échelle internationale. Le Règlement permet une simplification des démarches par le biais du portail unique, et donc un allègement de la charge de travail globale des différentes autorités nationales avec pour conséquence un accès plus rapide des patients aux traitements innovants. Il garantit par ailleurs une plus grande transparence, en imposant la publication de tous les résultats des études cliniques dans la base de données de l'Union. L'objectif est de rendre cette base de données accessible au public et que les résultats y soient présentés dans un langage compréhensible (93). Ceci répond aux souhaits de la population et des professionnels de développer la confiance dans la recherche clinique, par le biais de la transparence.

Initialement prévue en mai 2016, l'entrée en vigueur de ce Règlement ne sera effective dans les différents Etats membres qu'après mise à disposition du portail européen, prévue au troisième trimestre 2020. Il est donc indispensable que la France commence à se préparer à l'entrée en vigueur du Règlement européen n°536/2014 pour être à même de respecter les différents jalons établis.

¹⁰ Un Etat membre peut contester la conclusion de l'EMR sur la partie I du rapport uniquement pour les raisons suivantes : lorsqu'il considère que la participation à l'essai entraînerait pour le participant un traitement de qualité inférieure à la pratique clinique normale dans l'Etat membre concerné, en cas de violation de son droit national, ou en cas d'observations relatives à la sécurité des participants ainsi qu'à la fiabilité des données (25).

D'une part, la notion d'accord tacite sera une nouveauté pour les CPP puisque dans la législation française actuelle, le silence gardé par le comité au-delà de 60 jours vaut avis défavorable. Ce principe d'accord implicite permettra d'éviter les retards de démarrage des essais, mais impose aux autorités nationales des délais d'évaluation plus stricts. Des améliorations doivent alors impérativement être opérées au sein de l'ANSM et des CPP pour assurer une meilleure gestion des demandes d'autorisation. D'autre part, à partir de l'entrée en vigueur du Règlement, le choix de l'Etat membre rapporteur par le promoteur risque d'accentuer la concurrence entre pays européens. L'Europe sera plus compétitive à l'international, mais la France devra également se faire une place de leader au sein des pays européens. Plusieurs pays européens ont déjà réorganisé leur système d'évaluation scientifique et éthique afin d'être plus « agiles » dans les conditions futures de traitement des demandes d'autorisation. A titre d'exemple, les Pays-Bas et la Belgique, dont les avis éthiques sont rendus par différents comités régionaux, ont mis en place un comité national qui consolide les avis et rend ainsi un avis commun à l'agence réglementaire. La Suède, quant à elle, a créé un unique comité d'éthique au lieu des six comités présents auparavant (41). De son côté, la France est le premier pays européen à avoir lancé une phase pilote du nouveau règlement pour se préparer au mieux à son entrée en application.

3.1.2 Phase Pilote du Règlement UE n°536/2014

La phase pilote a été lancée le 28 septembre 2015 par l'ANSM, en concertation avec les CPP, pour simuler les nouvelles modalités de travail imposées par le Règlement tout en respectant la réglementation actuelle. Lors du lancement de la première phase de cette procédure expérimentale, 21 CPP s'étaient portés volontaires parmi les 39 existants. Suite à l'entrée en vigueur de la loi Jardé modifiée par l'ordonnance du 16 juin 2016, cette phase pilote a été étendue à l'ensemble des 39 CPP. Elle est applicable pour les autorisations initiales d'essais cliniques portant sur les médicaments, excepté les médicaments de thérapie innovante, toutes phases confondues et appartenant à la catégorie 1 de RIPH. L'utilisation de cette phase pilote est basée sur le principe du volontariat, à la demande des promoteurs (académiques ou privés) essai par essai.

Dans le cadre de la phase pilote, le promoteur doit déposer le dossier de demande d'AEC complet sur le portail SI de la CNRIPH et déclencher le tirage au sort du CPP. Pour permettre les échanges avec l'ANSM, l'identité du CPP tiré au sort est également transmise à l'ANSM. Dès lors et le même jour, le promoteur doit déposer son dossier auprès de l'ANSM¹¹. La date de dépôt du dossier auprès des deux instances correspond au « J0 ». Les dossiers soumis à l'ANSM et au CPP se présentent sous le même format que les parties I et II, permettant de répondre à la fois aux exigences de la réglementation actuelle et à celles du Règlement européen (Annexes 7 et 8). L'évaluation du dossier se fait en parallèle par l'ANSM et le CPP, avec des échanges réguliers entre les deux instances, selon un calendrier similaire au Règlement européen avec des dates jalons superposables à celles du Règlement (Tableau 2).

| Etape | Evaluation sans demande d'informations complémentaires | Evaluation avec demande d'informations complémentaires |
|-------------------------|--|--|
| Recevabilité | J7 | J7 |
| Evaluation | +26j = J33 | +26j = J33 |
| Réponse promoteur | - | +12j = J45 |
| Evaluation des réponses | - | +12j = J57 |
| Notification | +3j = J36 | +3j = J60 |

Tableau 2 : Délais d'instruction d'une demande d'autorisation d'essai clinique dans le cadre de la phase pilote

Si l'évaluation ne donne lieu à aucune question, la réponse finale peut être notifiée au promoteur avant J60. En cas de questions par au moins l'une des deux instances, celles-ci sont envoyées au promoteur au plus tard 33 jours après le dépôt. Le promoteur doit fournir les informations requises dans un délai de 12 jours, afin que la réponse finale soit formulée à J60 au plus tard. Toutes les parties prenantes (ANSM, CPP, promoteur) doivent s'efforcer de respecter le calendrier établi, cependant la phase pilote étant une procédure expérimentale fondée sur le principe du volontariat, les dates jalons indiquées ne sont pas juridiquement opposables. La décision finale doit être notifiée conformément à la réglementation en vigueur, soit sous 60 jours maximum (94).

Depuis la mise en place de la phase pilote, l'ANSM réalise tous les six mois des analyses pour évaluer le nombre de projets déposés en phase pilote et les

¹¹ Le dossier peut être adressé à l'ANSM par email à l'adresse dédiée (phasepilote.reglement@ansm.sante.fr) ou via le système de messagerie sécurisé Eudralink proposé par l'Agence Européenne du Médicament.

délais moyens d'instruction. Le dernier bilan, publié deux ans après l'implémentation de la phase pilote, confirme l'adhésion de plus en plus importante des différentes parties prenantes à ce dispositif.

| Dossiers soumis | Type de promoteur | | Type d'essai | | | | |
|---------------------------|-------------------|-------------|--------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| | académiques | industriels | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 | Phase 4 | NP |
| 6 mois (51 dossiers) | 18 | 33 | 15 | 13 | 17 | 6 | 0 |
| 12 mois (112 dossiers) | 50 | 62 | 24 | 28 | 53 | 7 | 0 |
| 18 mois (152 dossiers) | 66 | 86 | 31 | 42 | 68 | 10 | 1 |
| 24 mois (210 dossiers) | 97 | 113 | 40 | 56 | 98 | 14 | 2 |

Tableau 3 : Nombre de dossiers soumis dans le cadre de la phase pilote à 6, 12, 18 et 24 mois, en fonction du type de promoteur et du type d'essai (95)

Au 28 septembre 2017, 24 mois après la mise en place de cette procédure, 260 dossiers ont été déposés dans le cadre de la phase pilote et 210 ont été gérés dans ce cadre, ce qui représente 14,2% des demandes d'AEC déposées à l'ANSM. Les 50 dossiers n'ayant pas pu être traités en phase pilote étaient soit non recevables, soit finalement retirés par le promoteur, ou non déposés à la même date auprès des deux instances. Au total, sur deux ans, 33 promoteurs académiques différents et 40 promoteurs industriels ont participé à la phase pilote (contre 23 et 29 respectivement à 18 mois) (95).

Sur les 210 demandes, 193 étaient clôturées au 28 septembre 2017 : parmi ces dernières, 127 ont reçu une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP (Tableau 4).

| | Nbre demandes clôturées | Nbre autorisations + avis favorables | Délai moyen de notification finale (j) |
|----------------------|-------------------------|--------------------------------------|--|
| Bilan 6 mois | 26 | 21 | 57,4 |
| Bilan 12 mois | 89 | 73 | 64,3 |
| Bilan 18 mois | 128 | 98 | 65,5 |
| Bilan 24 mois | 193 | 127 | 68,9 |

Tableau 4 : Evolution du délai moyen d'instruction des dossiers déposés dans le cadre de la phase pilote (95)

Les bilans réalisés par l'ANSM démontrent une participation croissante des promoteurs à cette phase pilote. En effet, le nombre de dossiers déposés dans ce cadre après 6 mois représentait 11% des demandes reçues par l'ANSM, après 12 mois cela représentait 12,5% des demandes, puis 13,3% à 18 mois (96) et enfin 14,2% au bilan des 24 mois. Le pourcentage de dossiers déposés en phase pilote est cependant encore trop faible et doit impérativement augmenter

significativement pour permettre aux différentes parties prenantes d'être pleinement opérationnelles à l'entrée en vigueur du Règlement européen. Les résultats démontrent également une dégradation du délai moyen d'instruction des dossiers par l'ANSM et le CPP : de 57,4 jours six mois après la mise en place de la phase pilote, le délai moyen de notification finale est passé à 68,9 jours sur deux ans. Le délai réglementaire de 60 jours n'est donc plus respecté. Tous les acteurs doivent se mobiliser pour réduire les délais d'autorisation des essais cliniques. Nous allons voir que l'ANSM et le CPP ont récemment mis en place des mesures pour adapter leur organisation.

3.2 Réorganisation de la gestion des essais cliniques par l'ANSM

3.2.1 Impact de l'affaire du Mediator® sur l'augmentation des délais d'évaluation de l'ANSM

Pour rappel, les enquêtes attractivité du LEEM ont démontré une augmentation constante des délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques par l'ANSM depuis 2012 (Figure 12). La crise du Mediator® est en grande partie responsable de la dégradation de ces délais.

En mettant en lumière la présence de liens d'intérêts entre les membres experts de l'Afssaps et l'industrie pharmaceutique, cette affaire a entaché la confiance dans le système français de sécurité sanitaire. Née de l'affaire du Mediator®, la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a ainsi créé des conditions juridiques pour mettre fin aux conflits d'intérêts observés à l'Agence en 2011, du fait de sa coopération avec l'industrie pharmaceutique (37). Cette loi instaure un dispositif renforcé de prévention et de gestion des conflits d'intérêts, avec une exigence nouvelle de transparence des liens d'intérêts de l'ensemble des agences sanitaires (97). La loi du 29 décembre 2011 est également à l'origine de la transformation de l'Afssaps en ANSM le 1^{er} mai 2012, dont les missions ont été redéfinies et l'organisation profondément repensée. La volonté de réduire l'influence de l'industrie s'est traduit par le choix de réduire le recours à des experts externes. Comme le spécifie l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) dans son rapport d'audit d'organisation de l'ANSM, l'agence sollicitait en

effet très souvent les avis d'experts externes siégeant dans ses commissions. Ces experts, qui sont pour la plupart des professeurs hospitaliers, avaient de nombreux liens avec l'industrie. L'ANSM a alors réduit le nombre de ses commissions de douze à quatre et a diminué significativement le nombre de ses experts externes, passant de 1245 experts en 2011 à 222 en 2013 (soit une réduction des effectifs de près de 80%). Cette réorganisation a eu des conséquences sur la charge de travail des évaluateurs de l'agence, puisqu'une part importante de l'expertise a été reportée sur eux. Le rapport de l'IGAS juge que le recours accru à l'expertise interne a un effet « anxiogène » sur les évaluateurs, notamment compte tenu du contexte de l'affaire Mediator®, ces derniers ayant le sentiment de porter seuls la responsabilité de l'évaluation. S'ajoute à cela une modification profonde du champ de compétence des évaluateurs. Alors que dans la précédente organisation, ils étaient spécialisés en fonction du type d'autorisation délivrée, les évaluateurs doivent désormais traiter l'ensemble des dossiers d'autorisation pour les produits de leur gamme (ATU, RTU, essais cliniques, AMM). Cette évolution a nécessité une période d'adaptation de plusieurs mois puisque les évaluateurs ne maîtrisaient pas nécessairement l'ensemble de ces processus (98).

La profonde réorganisation ayant suivi ce scandale sanitaire a eu un impact à la fois qualitatif et quantitatif sur l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques. La réduction significative des effectifs, combinée à l'évolution du périmètre des fonctions de certains évaluateurs, ont contribué à l'augmentation des délais d'instruction. De plus, l'augmentation notable des demandes d'AEC entre 2012 et 2013 (près de 25% d'augmentation des dossiers concernant les médicaments et 34% pour les essais cliniques hors produits de santé) (98) a davantage complexifié la tâche de l'ANSM.

Dans ce contexte de contraintes d'effectifs, l'ANSM a su déployer plusieurs mesures pour optimiser sa gestion des essais cliniques.

3.2.2 Le Plan « essais cliniques » de l'ANSM

L'affaire Biotrial, qui a conduit au décès d'un volontaire sain lors d'un essai clinique de phase I en janvier 2016, a également eu des conséquences sur l'organisation de l'ANSM. Suite à ce grave incident et au plan d'actions annoncé par la Ministre de la santé, l'ANSM a mis en place une cellule pluridisciplinaire dédiée à l'instruction des essais cliniques de phases précoces, au sein de la Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI). Depuis le 18 décembre 2017, cette cellule évalue les essais cliniques de phases précoces portant sur les médicaments¹², c'est-à-dire les essais de première administration chez l'homme et les essais permettant de renforcer la connaissance initiale des profils de tolérance, sécurité, pharmacocinétique et pharmacodynamique chez l'homme. Il s'agit d'essais de phase I ou de phase I-II, réalisés chez des volontaires sains ou des patients. Les différents types de procédures sont instruites par cette cellule dédiée (procédure nationale classique, phase pilote, etc.) (99). En centralisant l'évaluation des dossiers des essais précoces, la création de cette cellule optimise le processus d'instruction, permettant de réduire les délais d'évaluation de ce type d'essais. Par ailleurs, l'année 2017 s'est conclue par le recrutement d'un conseiller médical au sein de la Direction Produits 1 Oncohématologie (DP1), permettant de renforcer l'expertise de l'agence dans ce domaine. La DPAI et la DP1 gèrent à elles deux 60% des essais portant sur le médicament, de fait ces nouveautés organisationnelles ont contribué à l'amélioration globale des délais d'évaluation en 2018 (100).

En février 2018, l'ANSM lance un projet global d'optimisation des essais cliniques, piloté par la DPAI en collaboration avec la DP1. Plusieurs mesures opérationnelles sont mises en œuvre dans le but de diminuer les délais d'instruction des dossiers, tout en assurant la sécurité des participants. Ce plan « essais cliniques » prépare ainsi l'Agence à plus de réactivité en prévision de l'entrée en vigueur du futur Règlement européen. Les quatre mesures phares du projet sont détaillées ci-après.

¹² Les essais portant sur les produits de thérapie génique et cellulaire, tissus, organes et cellules, les vaccins ainsi que les dispositifs médicaux sont exclus du périmètre de la cellule essais cliniques de phases précoces.

- **Simplification des interfaces entre les promoteurs et l'ANSM :**

L'ANSM a mis en place la dématérialisation des échanges pour l'ensemble des demandes d'autorisation d'essais cliniques. Depuis le 17 janvier 2019, tous les échanges entre l'ANSM et les promoteurs sont effectués uniquement par email (101). De plus, l'ANSM s'efforce de grouper les questions intermédiaires et de les adresser aux promoteurs le plus tôt possible pour leur permettre d'apporter une réponse dans les temps impartis. Un travail est également en cours afin de standardiser et harmoniser les libellés des questions de l'ANSM. Pour anticiper les conditions du futur règlement, les questions sont désormais systématiquement adressées en anglais dès lors que le protocole est déposé en version anglaise (100). Ces simplifications devraient avoir un impact immédiat sur la réduction des délais d'instruction des dossiers.

- **Mise en place de plusieurs circuits rapides de « Fast-Track » :**

Dans le cadre du huitième Conseil stratégique des industries de santé de juillet 2018, l'accélération des dispositifs d'accès précoce à l'innovation en santé pour les patients a été présentée par le Premier Ministre comme une priorité. Ainsi, l'objectif est de réduire les délais d'autorisation des essais cliniques par l'ANSM à 45 jours pour les médicaments (délai réglementaire actuel de 60 jours) et à 110 jours pour les médicaments de thérapie innovante (délai réglementaire actuel de 180 jours), et ce, dès 2019 (102). Les deux nouveaux dispositifs de circuits courts (Fast-Track) proposés par l'ANSM s'inscrivent dans cet objectif, en garantissant des autorisations délivrées en-deçà des délais réglementaires, dans le respect de la sécurité des patients.

La procédure Fast-Track concerne les RIPH de catégorie 1 portant sur les médicaments, y compris les médicaments de thérapie innovante, toutes phases d'essais confondues. Elle est optionnelle et s'applique aux promoteurs académiques et industriels pour l'autorisation initiale des essais. Il convient de préciser que la procédure Fast-Track n'est pas compatible avec la phase pilote du Règlement européen. Deux types de dispositifs Fast-Track sont proposés pour les essais de médicaments : le Fast-Track 1 (FT1) d'une part, dont l'objectif est de permettre un accès rapide des patients aux traitements innovants, et le Fast-Track

2 (FT2) d'autre part, qui permet d'accélérer la mise en place d'essais cliniques portant sur des molécules déjà évaluées par l'ANSM (dans le cadre d'essais cliniques avec des objectifs différents, correspondant à d'autres phases par exemple). Les différents critères de ces deux types de procédures sont détaillés dans le Tableau 5 ci-après.

| Dispositif | FT1 <i>FT1D avec document additionnel</i> <i>FT1R sans document additionnel</i> | FT2 <i>FT2 avec document additionnel</i> |
|----------------------------|---|---|
| Objectifs | Accès à l'innovation : Accès rapide pour les patients aux traitements innovants (nouvelle molécule ou nouvelle association) dans les essais cliniques | Soutien au développement : Accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM |
| Critères d'éligibilité | - Essais précoces (simple ou de design complexe) - Onco-pédiatrie et hémato-pédiatrie - Maladies rares | - Molécule ou association de molécules déjà évaluées en France et dans la même indication ¹³ que l'essai concerné |
| Critère de non éligibilité | - Essai portant sur le volontaire sain | - 1 ^{er} essai France - Essai de design complexe |

Tableau 5 : Objectifs et critères des procédures Fast-Track 1 et 2 pour les essais médicaments (103)

Le dossier soumis à l'ANSM dans le cadre de la procédure Fast-Track comprend, en plus des documents prévus dans le cadre de la réglementation actuelle, un document additionnel spécifique de cette procédure qui doit être complété par le promoteur (formulaire FT1D ou FT2 en fonction de la procédure concernée). Après réception d'un dossier de demande d'AEC médicament Fast-Track 1, l'ANSM rend sa décision finale sous 40 jours calendaires maximum. Quant à la demande d'autorisation sous procédure Fast-Track 2, une décision finale est rendue dans un délai maximal de 25 jours calendaires (Tableau 6).

| Etape | Echéances cibles FT1D ou FT1R | Echéances cibles FT2 |
|---|-------------------------------|----------------------|
| Réception du dossier | J0 | J0 |
| Recevabilité | J5 | J5 |
| Evaluation initiale (avec envoi de questions motivées par l'ANSM en cas d'objections) | +16j = J21 | +9j = J14 |
| Réponse promoteur | +8j max = J29 | +8j max = J22 |
| Evaluation finale | +11j = J40 | +3j = J25 |

Tableau 6 : Délais d'instruction des procédures FT1 et FT2 par l'ANSM pour les essais cliniques portant sur le médicament (103)

¹³ Même pathologie, population cible, traitement (symptomatique, curatif, préventif, diagnostique).

Une première phase test de cette procédure a été proposée aux promoteurs à compter du 15 octobre 2018. Une deuxième phase test visant à élargir la procédure Fast-Track aux médicaments dits de thérapie innovante, bénéficiant d'un régime réglementaire particulier au regard de leur caractère très innovant, est effective depuis le 18 février 2019. Pour les MTI, l'objectif est que l'ANSM rende sa décision en 110 jours maximum en cas de procédure FT1 et sous 60 jours pour la procédure FT2 (103).

Les premiers bilans de cette phase de test sont plutôt mitigés. Les promoteurs ont exprimé leurs difficultés à compléter les documents additionnels ; les informations à fournir sont nombreuses et certaines données peuvent ne pas être encore disponibles selon le stade d'avancement du plan de développement. De plus, certaines des informations requièrent la sollicitation des maisons mères, les filiales ne détenant pas tous les éléments de réponse (104). Des axes d'amélioration devront donc être apportés afin d'éviter que le temps gagné lors de l'évaluation soit perdu en amont pour la préparation du dossier. Du côté de l'ANSM, le bilan est également partagé ; lorsque les documents additionnels sont bien renseignés, un véritable gain de temps est constaté mais les dossiers sont souvent renseignés de manière incomplète, notamment pour les raisons précédemment citées, ce qui retarde la décision finale (105). La phase de test avant le lancement officiel de la procédure Fast-Track prend ainsi tout son sens, et permettra de faire évoluer le système pour le rendre plus optimal.

L'ANSM propose également une **procédure alternative de pré-dépôt** à travers laquelle le promoteur peut présenter son projet de recherche à l'Agence en amont du dépôt du dossier. Dans ce cas, aucun document additionnel n'est à soumettre. Ceci est applicable dans le cadre du Fast-Track 1 concernant les essais sur les médicaments et MTI ainsi qu'en cas de Fast-Track 2 uniquement pour les essais portant sur les MTI. Le cas échéant, le dossier doit impérativement être soumis à l'ANSM deux à six semaines (pour les essais médicaments) ou quatre à huit semaines (pour les essais MTI) après la date de réunion de pré-dépôt. Lors de la réunion avec le promoteur, l'ANSM discute de l'éligibilité de la demande en procédure Fast-Track et rappelle les principales exigences de sécurité et de qualité à respecter, mais ne se positionne pas sur l'issue de l'évaluation (103). La procédure de pré-dépôt s'avère alors être une alternative au

remplissage complexe des documents additionnels. Il semble cependant difficilement envisageable d'appliquer systématiquement ces réunions d'une heure à toutes les demandes du fait des ressources d'évaluateurs ANSM qu'elles utilisent.

Cette mesure, de par ses délais d'instruction très compétitifs, représente une vraie opportunité pour les patients en termes d'accès au progrès thérapeutique, tout en permettant à la France de gagner en attractivité. En revanche, à la différence de la phase pilote du Règlement UE, la procédure Fast-Track n'implique que l'ANSM et n'impose pas d'échéancier au CPP. Elle pourra alors se montrer efficace sur les délais de démarrage seulement si les délais d'instruction du projet par le CPP sont également réduits. Une bonne communication et une étroite collaboration entre les deux instances est donc indispensable.

- **Amélioration de la qualité des dossiers soumis par les promoteurs :**

L'une des autres mesures du plan « essais cliniques » de l'ANSM vise à améliorer la qualité des dossiers de demande d'autorisation élaborés par les promoteurs. En effet, les promoteurs jouent également un rôle important dans les délais d'instruction puisque des dossiers incomplets sont à l'origine de questions de la part de l'ANSM, ce qui retarde la notification finale et par conséquent, la mise en place de l'étude. Cette mesure repose essentiellement sur l'analyse des questions récurrentes adressées aux promoteurs, dans le but d'élaborer des recommandations spécifiques en lien avec les attentes de l'ANSM (100).

- **Renforcement de la phase pilote du Règlement européen portant sur les médicaments :**

La phase pilote lancée par l'ANSM s'est montrée être un outil privilégié pour agir sur les délais d'autorisation des essais cliniques. D'après l'Édition 2018 des enquêtes du LEEM, pour les essais évalués sous phase pilote, les autorisations des deux instances (ANSM et CPP) sont obtenues en moyenne 30 jours avant les essais soumis en procédure classique. Ainsi, le délai médian entre le dépôt de la demande d'autorisation et l'inclusion du premier patient passe de 7 mois pour les études évaluées sous la procédure classique à 6 mois pour les études déposées en phase pilote (2). Les analyses du LEEM mettent en exergue les bénéfices de la

phase pilote et la nécessité de recourir davantage à cette procédure. Face à l'adhésion encore insuffisante des promoteurs (14,2% de dossiers déposés dans ce cadre deux ans après sa mise en place), l'ANSM a fixé l'objectif de 50% des dossiers déposés en phase pilote d'ici fin 2018. Le bilan à trois ans n'est pas encore disponible, mais cet objectif semblait justifié pour les promoteurs, qui se déclarent « convaincus de l'utilité de la phase pilote pour se préparer aux échéances européennes » (106).

Les premiers résultats des différentes mesures déployées par l'ANSM dans le cadre de son projet d'optimisation de la gestion des essais cliniques se montrent très encourageants : le délai moyen d'autorisation par l'ANSM est descendu à 51 jours entre janvier et fin avril 2018 (102) (contre une médiane de 63 jours sur les années 2016 et 2017 (2)). En poursuivant sa mobilisation et sa collaboration avec les différents acteurs, l'Agence devrait pouvoir atteindre le délai de 45 jours fixés lors du huitième CSIS pour les essais cliniques portant sur le médicament. L'ANSM ayant significativement réduit les délais d'instruction des dossiers depuis 2018, les lenteurs administratives résiduelles peuvent être attribuées à la phase d'évaluation par les CPP. Différentes mesures sont alors en cours de déploiement pour faire face aux difficultés rencontrées par les comités d'éthique.

3.3 Evolution de la gestion des essais cliniques au sein des comités de protection des personnes

3.3.1 Dégradation des délais d'évaluation des CPP : une origine multifactorielle

Les enquêtes « attractivité » menées par le LEEM ont mis en évidence une augmentation progressive du délai médian d'approbation des demandes d'autorisation d'essais cliniques par les CPP depuis 2008. Une augmentation significative est constatée sur les années 2016 et 2017 : le délai médian d'instruction est de 77,5 jours, soit une augmentation de 25% par rapport aux deux précédentes années (Figure 11). En introduisant le tirage au sort des CPP et en

élargissant leur champ d'activité, la loi Jardé est l'une des principales causes de cette dégradation des délais.

- **Conséquences de la désignation aléatoire des CPP :**

Introduit dans la loi Jardé du 5 mars 2012, le tirage au sort des CPP visait à garantir l'indépendance de l'évaluation éthique des projets de recherche dans un contexte marqué par le scandale du Mediator®. Le tirage au sort n'est effectif que depuis le 17 novembre 2016, suite au décret d'application de la loi Jardé modifiée par l'ordonnance n°2016-800. Sa mise en œuvre a probablement été précipitée par l'affaire Biotrial en janvier 2016. Les membres et les experts externes du CPP sont désormais soumis à l'obligation de déclaration publique de leurs liens d'intérêts et ne peuvent participer aux délibérations lorsqu'ils ont un intérêt direct ou indirect au dossier examiné. La désignation aléatoire des comités par tirage au sort constitue un élément de prévention des conflits d'intérêts mais a eu par ailleurs des conséquences négatives sur les délais de démarrage des essais cliniques.

Avant l'entrée en application de la loi Jardé, les promoteurs sélectionnaient l'un des CPP de l'interrégion dans laquelle exerçait l'investigateur coordonnateur de l'essai. Leur choix était orienté en fonction de la compétence du CPP dans le domaine concerné et en fonction des dates de session disponibles, afin de permettre une évaluation du dossier dans les meilleurs délais. Maintenant que les comités sont désignés aléatoirement sur une base nationale, il arrive que des CPP n'ayant pas les compétences requises pour l'évaluation du protocole soient tirés au sort. Le cas échéant, ils doivent faire appel à des compétences extérieures, ce qui allonge les délais d'instruction. Parfois, les comités rencontrent de véritables difficultés à trouver des experts du champ de la recherche concerné, du fait de l'étroitesse du vivier de spécialistes mais également pour les contraintes professionnelles que cela représente pour les experts, qui doivent étudier les dossiers et rédiger leur rapport en dehors de leur temps de travail (41). Lorsque ces problèmes de ressources sont conjugués à l'encombrement des sessions, les CPP concernés se trouvent dans une impasse et l'examen des dossiers s'en trouve

ralentit. De plus, France Biotech¹⁴ a souligné dans une lettre ouverte adressée à Agnès Buzyn que cette hétérogénéité des compétences conduit certains CPP à rendre des avis défavorables sur des fondements éthiques ou scientifiques non pertinents et non partagés par d'autres CPP français ou par les comités des pays voisins (107).

Par ailleurs, l'introduction du tirage au sort a permis de rééquilibrer le nombre de dossiers attribués à chaque comité. En effet, d'après l'enquête 2016 du LEEM, 50% des études étaient auparavant expertisées par seulement 9 CPP sur les 39 existants (48). Le lissage de la charge de travail s'est traduit par des délais d'évaluation rallongés chez les CPP habitués à n'évaluer que deux ou trois dossiers par mois et qui se sont retrouvés à en évaluer plus du double, à moyens constants.

De plus, ce système de tirage au sort ne tient pas compte de la charge de travail des CPP et de leurs difficultés organisationnelles. Aucun CPP ne dispose des 28 membres requis (108) et plusieurs CPP manquent d'experts indispensables à l'analyse de certains dossiers : en 2017, trois comités manquaient d'un pédiatre, sept ne disposaient pas d'experts en essais de phase I et onze manquaient d'experts en radioprotection (109). La majorité des CPP ne dispose que d'un seul équivalent temps plein (ETP) pour assurer le secrétariat, poste indispensable au bon fonctionnement du CPP : le secrétariat est chargé de vérifier la complétude des dossiers, leur catégorie, et entreprend les démarches pour solliciter les experts externes lorsqu'une spécialité n'est pas représentée au sein du CPP (41). Ainsi, si ce personnel est absent pour cause de congés ou en arrêt maladie, le fonctionnement du CPP peut s'en retrouver paralysé.

Une autre conséquence de l'introduction de la désignation aléatoire des CPP est l'augmentation du délai entre la soumission du dossier par le promoteur et la date de session du CPP (2). La date de séance du CPP tiré au sort a lieu parfois plusieurs semaines après le dépôt du dossier, ce qui, le cas échéant, mène à une notification finale tardive. Enfin, avec le tirage au sort, la répartition des catégories de dossiers entre les CPP est très hétérogène, certains CPP recevant

¹⁴ Créée en 1997, France Biotech est une association indépendante ayant pour objectif de faciliter l'innovation dans la santé en France et d'aider les start-ups et les PME du secteur à devenir performantes et capables de concevoir rapidement de nouvelles solutions thérapeutiques.

exclusivement des dossiers de RIPH de catégorie 3, qui ne représentent pas la même complexité et la même charge de travail que les dossiers de catégorie 1.

▪ **Impact de l'élargissement du champ d'activité des CPP :**

La loi Jardé a élargi le champ des CPP aux recherches non interventionnelles (RIPH catégorie 3), qui étaient auparavant examinées par le CCTIRS. Le nombre de dossiers à évaluer par les CPP a donc sensiblement augmenté, menant à une hausse de leur activité de plus de 30% (2). Cette loi confie également l'évaluation des aspects liés à la protection des données personnelles aux comités, mission également remplie par le CCTIRS avant son entrée en vigueur. Ces nouveautés sont sources d'inquiétudes pour les CPP, qui ne disposent pas de l'expertise pour l'examen de ce type de dossier, et ont donc exprimé leur besoin en ressources complémentaires et en formation (67). Tout cela contribue à une augmentation significative de leur charge de travail, dans un contexte complexe de réorganisation de la gestion des essais cliniques. Pendant la période d'adaptation à ce nouveau fonctionnement, les délais d'instruction s'en trouvent alors impactés.

Des mesures doivent donc être déployées pour accompagner les CPP dans cette nouvelle organisation, afin d'accélérer l'accès au progrès médical tout en préservant la sécurité des patients. Dès l'entrée en vigueur du Règlement UE en 2020, faute d'adaptation du dispositif, le dépassement du délai réglementaire vaudra désormais acceptation du projet et non plus rejet, et il semble inconcevable que des études cliniques soient mise en œuvre en l'absence de décision explicite quant à leur caractère éthique.

3.3.2 Axes de travail pour l'amélioration des délais d'instruction des comités de protection des personnes

L'accélération des procédures d'autorisation des essais cliniques en France fait partie des mesures annoncées le 10 juillet 2018 lors du huitième Conseil stratégique des industries de santé. Le Gouvernement a fixé l'objectif d'aboutir, dès 2019, à 100% des dossiers traités en 60 jours maximum par les CPP, notamment grâce à un ensemble d'actions d'amélioration du système, pilotées par la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (102).

- **Création de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH) :**

Mise en place suite à l'entrée en vigueur de la loi Jardé en 2016, la CNRIPH est composée de 22 membres dont 8 membres des CPP et 14 personnes qualifiées en matières de RIPH (dont deux représentants du ministère chargé de la santé, un représentant du ministère chargé de la recherche, un représentant de l'ANSM, un représentant du CEREES et deux représentants d'associations agréées). La CNRIPH assure la coordination et l'harmonisation du fonctionnement des CPP, notamment en élaborant des recommandations. Elle réunit l'ensemble des comités au moins une fois par an et a engagé un travail de formation des membres des CPP. La Commission élabore également une synthèse des rapports annuels d'activité des CPP et organise leur évaluation. Par ailleurs, elle donne son avis sur toute question relative à l'interprétation des textes relevant de la compétence exclusive des CPP (27). En raison de toutes ces missions, la CNRIPH contribue au fonctionnement plus efficient des CPP. Elle finalise actuellement une grille commune d'évaluation des dossiers d'essais cliniques, pour faire face à l'hétérogénéité des pratiques entre les CPP (108). A l'instar des avis aux promoteurs élaborés par l'ANSM, il pourrait être intéressant que la Commission travaille sur un guide d'information et de bonnes pratiques pour les soumissions auprès du CPP. Il convient de préciser que les fonctions des membres de la CNRIPH sont exercées à titre gracieux.

- **Mise en place du système d'information des recherches impliquant la personne humaine (SI RIPH) :**

Initialement, dans l'attente du SI RIPH, pour obtenir la désignation aléatoire d'un CPP les promoteurs devaient se connecter sur la plateforme VRB (Volontaires Recherche Biomédicale) de recensement des volontaires sains. Le promoteur adressait ensuite directement son dossier auprès du CPP désigné et les échanges entre promoteur et CPP se faisaient par voie postale ou électronique.

Depuis le 2 juillet 2018, le Système d'information des recherches impliquant la personne humaine est opérationnel et permet la gestion des dossiers de recherche depuis le dépôt jusqu'au rendu de l'avis. Le promoteur dépose toutes les pièces constitutives du dossier de recherche sur le site SI RIPH¹⁵ puis soumet le dossier au tirage au sort. Le secrétariat de la CNRIPH, assuré par la Direction Générale de la Santé (DGS), procède au tirage au sort en interne puis le dossier est directement envoyé au CPP désigné. La notification de recevabilité du dossier, les questions éventuelles et l'avis du CPP sont disponibles directement en ligne sur le site du SI RIPH. A chaque fois que le dossier change de statut, un email de notification est envoyé au promoteur. Il existe quatre types d'utilisateurs : les supers administrateurs (secrétariat de la CNRIPH), les administrateurs (CPP), les promoteurs et les tiers utilisateurs (ANSM) (110).

La mise en place de cette plateforme commune a plusieurs avantages. D'une part, cela permet la dématérialisation des échanges en imposant le dépôt des pièces du dossier de manière électronique via le SI RIPH. Certains CPP exigeaient jusqu'ici encore des envois de documents sous format papier, ce qui était source de perte de temps dans le processus global d'instruction. Ce système permet ainsi de simplifier et fluidifier la gestion des dossiers en centralisant le dépôt, le tirage au sort et les échanges sur une même plateforme. Il s'inscrit dans la volonté de coordination entre l'ANSM et les CPP puisque l'Agence peut, à travers le site, être informée du CPP désigné et de l'avis rendu. De plus, ce nouveau système permet la répartition homogène des dossiers par catégorie de recherche : chaque CPP reçoit un tiers de dossiers de chaque catégorie (RIPH 1,

¹⁵ L'application SI RIPH est accessible à l'adresse suivante : <https://cnriph.sante.gouv.fr/>

2 et 3). Le SI RIPH assure ainsi une meilleure répartition de la charge de travail entre les comités.

- **Modulation du tirage au sort selon la disponibilité et la compétence des comités de protection des personnes :**

Comme détaillé précédemment, la désignation des CPP par tirage au sort suscite des réserves. Face aux difficultés rencontrées par les CPP pour procéder à l'évaluation éthique des projets dans des délais compatibles avec la réglementation en vigueur, l'Assemblée nationale a adopté le 17 mai 2018 la proposition de loi relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes. Cette loi propose de moduler le tirage au sort afin qu'il tienne compte de la disponibilité des CPP et de leur compétence dans le domaine concerné pour l'attribution du dossier de demande d'AEC. Après adoption par le Sénat le 2 octobre 2018, la loi n°2018-892 est entrée en vigueur le 19 octobre 2018 et a modifié l'article L-1123-6 du code de la santé publique en insérant après le mot « aléatoire », les mots « parmi les comités disponibles et disposant de la compétence nécessaire à l'examen du projet ». Dès lors, le code de la santé publique spécifie : « *Avant de réaliser une recherche impliquant la personne humaine, le promoteur en soumet le projet à l'avis d'un comité de protection des personnes désigné de manière aléatoire parmi les comités disponibles et disposant de la compétence nécessaire à l'examen du projet, dans des conditions prévues à l'article L. 1123-14* » (111).

- Désignation du CPP en fonction de la disponibilité :

L'objectif de cette mesure est de prendre en considération la capacité des comités à traiter le dossier dans le respect des délais réglementaires, en tenant compte de leur charge de travail respective. Plusieurs paramètres sont alors à prendre en compte au sein du SI RIPH afin d'objectiver la disponibilité des CPP au moment du lancement du tirage au sort par le promoteur. Tout d'abord, il faut tenir compte de la présence du secrétariat permanent du comité. En cas d'absence, la recevabilité du dossier et la notification de l'avis au promoteur ne pourront être assurés. Un CPP dans cette situation ne sera donc pas intégré au tirage au sort. Pour pallier le blocage des évaluations lors des absences du secrétariat, la

Ministre des solidarités et de la santé s'est engagée à allouer des moyens supplémentaires aux comités pour qu'ils puissent renforcer leurs personnels permanents. Ainsi, à l'avenir, les CPP disposeront d'1,5 ETP pour assurer le secrétariat, ce qui devrait réduire les périodes sans secrétaire.

De plus, le nombre de dossiers en cours de traitement par les CPP doit être pris en compte pour déterminer la disponibilité. La DGS propose qu'un CPP soit considéré disponible tant qu'il n'aura pas traité dix dossiers par mois (hors modifications substantielles). Enfin, le critère de proximité de la date de réunion du comité par rapport à la date de dépôt du dossier doit être intégré au tirage au sort. Les dossiers doivent être orientés vers les CPP ayant une séance programmée dans un délai raisonnable : cette « fenêtre de tir » a été évaluée par la CNRIPH entre 21 et 30 jours suivant la date de tirage au sort (41).

Ainsi, grâce à ce nouveau mode de fonctionnement, les CPP confrontés à un nombre de dossiers en cours déjà important ou à l'absence de leur secrétariat permanent pourraient être retirés du tirage au sort.

- Désignation du CPP en fonction de la compétence :

La désignation du CPP en fonction de la compétence consiste à effectuer le tirage au sort parmi les comités en mesure de mobiliser, en interne ou en externe, un spécialiste pertinent pour l'évaluation de la recherche concernée. En revanche, afin d'éviter une spécialisation définitive des CPP, plusieurs conditions doivent être respectées pour que le tirage au sort conserve son sens. Il est primordial de conserver la qualité et l'indépendance de l'évaluation éthique française, mondialement reconnue et gage de sécurité pour les patients.

Il s'agit donc de laisser chaque CPP communiquer à la CNRIPH les aires thérapeutiques pour lesquelles il estime ne pas pouvoir mobiliser un spécialiste à court et moyen termes. Cependant, cette situation d'« incompétence » doit demeurer transitoire et réversible. Chaque CPP doit être à même de modifier cette déclaration dès que leur composition est modifiée ou que de nouveaux experts sont disponibles. Cette mesure ne doit pas conduire à une spécialisation des CPP qui risquerait de faire ressurgir les risques de conflits d'intérêts ; il serait souhaitable que des moyens humains et financiers supplémentaires soient alloués

aux comités pour qu'à terme, tous puissent être en mesure d'évaluer des projets dans tous les champs de la recherche. Dans cette optique, le Sénat propose qu'une liste du réseau national d'experts soit établie ; celle-ci aiderait les CPP à solliciter des spécialistes en cas de besoin. La participation de ces experts doit être facilitée par le recours au téléphone ou à la vidéoconférence (41).

Ce nouveau mode de tirage au sort dit « intelligent », devrait permettre de désengorger la plupart des CPP et d'optimiser l'évaluation des dossiers. Cette mesure phare représente une véritable perspective d'amélioration des délais d'instruction des dossiers d'essais cliniques par les comités d'éthique.

- **Augmentation de l'utilisation de la procédure allégée pour les RIPH de catégories 2 et 3 :**

Le décret d'application de la loi Jardé spécifie que les recherches de catégories 2 et 3 peuvent faire l'objet d'une procédure allégée d'évaluation par les comités de protection des personnes. Cette procédure permet l'examen des dossiers par un comité dont la composition est restreinte à cinq membres : deux représentants de chacun des collèges, dont au moins une personne qualifiée en biostatistique ou épidémiologie, ainsi que le président ou vice-président. Le comité peut se réunir au moyen d'une conférence téléphonique ou audiovisuelle et rend son avis dans un délai de 45 jours. Si le dossier s'avère complexe ou si le CPP envisage rendre un avis défavorable, le dossier peut être renvoyé en séance plénière (27).

Cette voie allégée est très peu utilisée par les CPP, notamment à cause de leurs contraintes professionnelles qui se prêtent peu à l'organisation de réunions en comité restreint en dehors des séances plénières (41). Afin de désengorger les CPP et de leur permettre de passer plus de temps sur des dossiers plus complexes de catégorie 1, la CNRIPH doit sensibiliser les CPP à employer davantage la procédure d'évaluation allégée pour les RIPH de catégories 2 et 3. Pour ce, les réunions à distance au moyen de téléconférences doivent être développées.

- **Dérogation du tirage au sort pour les essais liés :**

Un autre axe de travail visant l'optimisation de la gestion des essais cliniques concerne les essais cliniques « liés ». Un essai clinique est dit « lié » lorsqu'il est dérivé d'un autre essai, portant sur le même produit dans le même plan de développement. Il peut s'agir d'un essai de suivi ou d'extension d'un essai initial ou d'un essai permettant l'introduction d'un bras de traitement supplémentaire, qui n'aurait pu faire l'objet d'un amendement. Il serait pertinent que les essais liés soient attribués à un seul et même CPP, qui connaît le dossier de l'essai initial. Une dérogation au tirage au sort dans ce cas particulier permettrait une évaluation plus rapide du dossier. La CNRIPH s'est saisie du sujet en avril 2018, mais à ce jour, cette mesure n'est pas encore actée.

- **Amélioration des soumissions par les promoteurs :**

La responsabilité du non-respect du délai fixé par voie réglementaire pour l'évaluation des dossiers est partagée avec les promoteurs. En effet, meilleure sera la qualité des dossiers soumis, plus courts seront les délais d'instruction. Les promoteurs doivent s'efforcer de déposer des dossiers les plus complets possibles, pour éviter les demandes de documents complémentaires par les CPP, qui retardent le processus. En ce sens, le Sénat suggère le développement de tutoriels consultables en ligne qui permettraient d'accompagner les promoteurs dans l'élaboration d'un dossier en fonction de la catégorie de la recherche.

Par ailleurs, l'Édition 2018 des enquêtes du LEEM met en exergue un décalage important entre la soumission du dossier de demande d'AEC auprès des deux instances (hors phase pilote) ; le dépôt au CPP est souvent retardé du fait du temps de traduction des documents d'information pour les patients notamment. En effet, la soumission auprès du CPP se fait en moyenne 26 jours après l'envoi de la demande à l'ANSM : les autorisations des deux instances sont donc obtenues dans un délai médian de 104 jours alors que les délais médians d'approbation par l'ANSM et le CPP sont de 63 et 77,5 jours respectivement (2). Les promoteurs, même lorsqu'ils ne déposent pas leur dossier dans le cadre de la phase pilote, doivent faire leur possible pour envoyer leur demande au plus tôt auprès des deux instances afin de ne pas retarder davantage le démarrage de l'étude.

Enfin, le délai de réponse des promoteurs aux questions des comités a un impact non négligeable sur le démarrage des études. Selon une enquête conduite en juin 2018 par la DGS et la conférence nationale des comités de protection des personnes (CNCP), le délai moyen de réponse des promoteurs est de 30 jours, ce qui est bien supérieur aux 12 jours accordés par le nouveau règlement européen (41). Conjointement à l'amélioration des délais d'évaluation des dossiers par les CPP, il est donc indispensable que les promoteurs soient plus réactifs pour répondre aux questions.

THÈSE SOUTENUE PAR : Pauline JACQUET

TITRE : DÉLAIS DE MISE EN PLACE DES ESSAIS CLINIQUES : IMPACTS DES ÉVOLUTIONS RÉGLEMENTAIRES ET MESURES DÉPLOYÉES POUR RENFORCER LA COMPÉTITIVITÉ DE LA FRANCE

Conclusion

En permettant l'accès précoce aux innovations thérapeutiques, la recherche clinique représente un véritable enjeu de santé publique. Elle permet l'amélioration de l'expertise des médecins et constitue également un enjeu économique. Les enquêtes « attractivité » réalisées par le LEEM mettent en évidence une diminution significative de la participation de la France aux essais cliniques internationaux depuis 2015, au profit d'autres zones géographiques émergentes tels que les pays de l'Europe de l'Est.

Bien que la France soit très bien perçue à l'international pour la qualité de son système de soin et de ses équipes médicales, pour ses coûts de développement clinique attractifs et son taux de recrutement de patients, elle est aujourd'hui pénalisée par ses longs délais administratifs qui retardent la mise en place des essais. Les scandales sanitaires qui se sont produits en France sont en partie responsables de la dégradation des délais, en donnant lieu à des lois plus contraignantes et à des réorganisations profondes au sein des instances réglementaires. Les lourdeurs administratives françaises sont ainsi à l'origine d'une baisse de la compétitivité du pays à l'échelle européenne et mondiale, dans un contexte où les laboratoires pharmaceutiques, soumis à une forte concurrence, cherchent à accélérer les temps de développement des médicaments.

Tous les maillons de la chaîne administrative, y compris les promoteurs d'études cliniques, sont ainsi mobilisés pour réduire les délais de mise en place des essais cliniques en France. Cette approche de l'attractivité par le prisme des délais doit cependant être nuancée ; la qualité de l'évaluation scientifique et éthique française, essentielle pour garantir la sécurité des patients, doit être conservée.

L'impact de l'ensemble des mesures d'optimisation mises en place en 2018 pourra être apprécié à travers la prochaine enquête « attractivité » que le LEEM

publiera en 2020. La France est aujourd'hui en bonne voie pour satisfaire, à l'horizon 2020, les exigences du nouveau Règlement Européen. Ce dernier permettra d'améliorer la compétitivité de l'Europe à l'échelle internationale. Le challenge pour la France consistera alors à occuper une place de leader au sein des différents Etats membres.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 20/06/19

LE DOYEN :

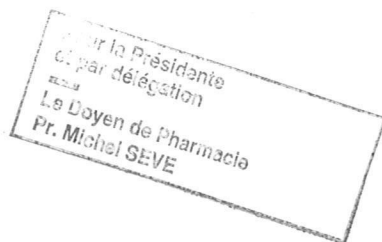


Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THÈSE ET
TUTEUR UNIVERSITAIRE :



Mme Martine DELETRAZ-DELPORTE



Bibliographie

1. LEEM. Les entreprises du médicament en France. Bilan économique Edition 2018.
2. LEEM. Attractivité de la France pour la Recherche Clinique. Edition 2018. 2018.
3. DIRECTIVE 2001/20/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL 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 (J.O.C.E L121/34 du 1.05.2001).
4. Recherche et développement [Internet]. 2018 [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
5. La recherche cognitive, aux origines de tout [Internet]. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-recherche-cognitive-aux-origines-de-tout>
6. Médicament (développement du), de l'éprouvette à la pharmacie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>
7. Le développement préclinique ou la première évaluation [Internet]. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>
8. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 2 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante>
9. Le développement clinique, prélude à la mise sur le marché [Internet]. [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-developpement-clinique-prelude-la-mise-sur-le-marche>
10. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine [Internet]. 2012-300 mars 5, 2012. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587&categorieLien=id>
11. Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=FDD23FCA55D2368321F2128AA1754A80.tpdila11v_1?cidTexte=JORFTEXT000034598769&dateTexte=20170506

12. Code de la santé publique | Legifrance - Article L1121-1 Modifié par Ordonnance n°2016-800 du 16 juin 2016 - art.1 [Internet]. [cité 3 nov 2018]. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=1EBDF455C526497CB749106F71B2D02D.tplgfr26s_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idSectionTA=LEGISCTA000032722874&dateTexte=20181103&categorieLien=id#LEGISCTA000032722874
13. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. JORF n°277 du 30 novembre 2006. [Internet]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256>
14. Arrêté du 8 novembre 2006 fixant la durée de conservation par le promoteur et l'investigateur des documents et données relatifs à une recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain [Internet]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000641558&categorieLien=id>
15. Mathieu LERAULT. Ethique des Essais Cliniques. août 2011;(208):17-8.
16. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [cité 2 déc 2018]. Disponible sur:
<https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
17. OMS et CIOMS. Déclaration de Manille À propos de la recherche impliquant la participation de sujet humains. 1981.
18. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 DITE HURIET RELATIVE A LA PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES. JORF du 22 décembre 1988.
19. Chantal Bélorgey. Evolution de la législation sur la recherche clinique en France et en Europe : application de la directive européenne. :377-8.
20. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. JORF n°185 du 11 août 2004 [Internet]. 2004-806 août 9, 2004. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078&categorieLien=id>
21. Béatrice Deygas. La loi Huriet-Serusclet : ce qui a changé. mt. févr 2005;11(1):11-3.
22. LEEM. Les essais cliniques : Réponses aux questions que vous vous posez. 2008.

23. Diebolt V, Misse C. Comprendre la recherche clinique et l'innovation à l'hôpital: Enjeux, réglementation, organisation et financement. Dunod; 2014. 283 p.
24. Efficacy Guidelines : ICH [Internet]. [cité 2 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>
25. Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. JOUE L158/1 [Internet]. OJ L, 32014R0536 mai 27, 2014. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra>
26. Ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine. JORF n°0140 du 17 juin 2016. [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=8C8F30D8410BBBD4F84D6419EC9BDE0C.tplgfr27s_3?cidTexte=JORFTEXT000032719520&categorieLien=id
27. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. JORF n°0267 du 17 novembre 2016 | Legifrance [Internet]. [cité 16 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/11/16/AFSP1621392D/jo/texte>
28. Deplanque D, Sénéchal-Cohen S, Lemaire F. Loi Jardé et règlement européen sur les essais de médicaments : harmonisation et mise en œuvre des nouvelles réglementations. *Thérapie*. 1 févr 2017;72(1):63-71.
29. Recherches impliquant la personne humaine (RIPH) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 déc 2018]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Recherches-impliquant-la-personne-humaine-RIPH/(offset)/0)
30. DGOS. La convention unique [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2015 [cité 16 déc 2018]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/convention-unique>
31. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. JORF n°0022 du 27 janvier 2016. [Internet]. 2016-41 janv 26, 2016. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=AFF154340324F5BBF225D00E445DF985.tplgfr25s_1?cidTexte=JORFTEXT000031912641&dateTexte=20160128
32. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. JORF du 7 janvier 1978. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000886460#LEGISCTA000037090299>
33. DIRECTIVE 95/46/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces

- données (Journal officiel des Communautés européennes) [Internet].
Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31995L0046&from=FR>
34. Décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (méthodologie de référence MR-001) | Legifrance [Internet]. [cité 25 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000818591&categorieLien=cid>
 35. RÈGLEMENT (UE) 2016/679 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données). Journal officiel de l'Union européenne L119/1; 2016.
 36. LOI n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles. JORF n°0141 du 21 juin 2018. [Internet]. 2018-493 juin 20, 2018. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037085952&categorieLien=id>
 37. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. JORF n°0302 du 30 décembre 2011. [Internet]. 2011-2012 déc 29, 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&categorieLien=id>
 38. ANSM. Rapport d'activité 2017 [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-ANSM-publications-institutionnelles>
 39. ANSM. Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments, y compris les essais cliniques portant sur les médicaments de thérapie innovante (MTI), TOME I. 01/06/2018 [Internet]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Avis-aux-promoteurs-Formulaires/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Avis-aux-promoteurs-Formulaires/(offset)/5)
 40. RÈGLEMENT (CE) N°726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments. (JO L 136 du 30.4.2004, p.1). [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf
 41. Jean SOL. N°724. Rapport du Sénat fait au nom de la commission des affaires sociales sur la proposition de loi, ADOPTÉE PAR L'ASSEMBLÉE

- NATIONALE, relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes. 2018.
42. Arrêté du 23 janvier 2009 relatif au montant des indemnités susceptibles d'être allouées aux membres du comité de protection des personnes, aux experts et aux spécialistes appelés à participer aux travaux du comité. JORF n°0030 du 5 février 2009. [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020214008>
 43. Dr Louis LACOSTE. Le rôle du CPP : nouvelles organisations. GIRCI Grand Ouest. 01 juin 2017.
 44. Statut et organisation de la CNIL | CNIL [Internet]. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/statut-et-organisation-de-la-cnil>
 45. Courcier S, Sibenaler C, Couderc M, Trinquet F, Plétan Y, Lassale C. La France est un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2006 du Leem. *Thérapie*. 1 sept 2006;61(5):407-18.
 46. LEEM. Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2008 Rapport Final. 10 octobre 2008.
 47. Lassale C, Sibenaler C, Béhier J-M, Barthélémy P, Plétan Y, Courcier S. État des lieux 2012 de l'attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : 6e enquête du Leem. *Thérapie*. 1 janv 2013;68(1):1-18.
 48. LEEM. Positionnement de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête Attractivité 2016 du LEEM Rapport final. 2016.
 49. F.ZANNAD, Y.PLETAN, et les participants de la Table Ronde n°2. Difficultés à la réalisation des essais cliniques en France. Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique, Giens. Septembre 2000.
 50. d'Enfert J, Lassale C, Prod'homme P. Attractivité de la France pour les essais cliniques : évaluation par les laboratoires promoteurs. *Thérapie*. 1 mai 2003;58(3):283-9.
 51. Courcier-Duplantier S, Bouhours P, Pinton P, Sibenaler C, Lassale C, Couderc M, et al. Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : une étude du Leem dresse un constat peu favorable et suggère des voies d'amélioration. *Thérapie*. 1 nov 2004;59(6):629-38.
 52. LEEM. Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale - Enquête 2006. 6 octobre 2006.
 53. Alain SPRIET et les participants à la table ronde n°1 de Giens. Conduite des essais cliniques de médicaments au niveau européen, notamment depuis la directive européenne essais cliniques : états des lieux, CPP, gestion de la Pharmacovigilance, conditions financières. Quelles difficultés, quelles propositions ? XXIIèmes RENCONTRES NATIONALES DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE GIENS. Table ronde N°1. 07-10 octobre 2006.

54. Lassale C, Sibenaler C, Béhier J-M, Plétan Y, Courcier S. La France, un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2008 du Leem. *Thérapie*. 1 sept 2008;63(5):345-57.
55. LEEM. ENQUÊTE ESSAIS CLINIQUES 2010 - La France reste un grand pays de recherche clinique, mais progresse moins vite que certains pays concurrents. Il y a urgence à continuer à se mobiliser ! 2011.
56. LEEM. Place de la France dans le Recherche Clinique Internationale. Enquête 2010. Rapport Final. 13 janvier 2011.
57. Lassale C, Sibenaler C, Behier J-M, Pletan Y, Courcier S. Place de la France dans la recherche clinique internationale : enquête 2010 du Leem France et recherche clinique internationale. *Thérapie*. 1 janv 2011;66(1):1-15.
58. LEEM. Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale. Enquête 2012. Rapport complet. 30 novembre 2012.
59. Commission Européenne - COMMUNIQUES DE PRESSE - Communiqué de presse - Questions-réponses sur la proposition de règlement relative aux essais cliniques [Internet]. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-12-566_fr.htm?locale=FR
60. LEEM. Place de la France dans la Recherche Clinique Internationale. Enquête 2014. Rapport final. 15 septembre 2014.
61. Stéphanie Bou, Virginie Pautre, Jean-Clément Vergeau. Communiqué de Presse : 7^e enquête « Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale » Le Leem appelle tous les acteurs de la recherche à consolider la position française pour assurer l'innovation de demain. 3 mars 2015.
62. Stéphanie Bou, Virginie Pautre, Jean-Clément Vergeau. Communiqué de presse : 8^{ème} 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. 28 février 2017.
63. AFCROs - Les entreprises de la Recherche Clinique - Premier baromètre AFCROs, les chiffres clés de la recherche clinique en France [Internet]. 2018 [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.afcros.com/fr/2-non-categorise/377-premier-barometre-afcros-les-chiffres-cles-de-la-recherche-clinique-en-france>
64. Essais cliniques : l'attractivité de la France fragilisée [Internet]. *lesechos.fr*. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: https://www.lesechos.fr/01/03/2017/LesEchos/22394-065-ECH_essais-cliniques---l-attractivite-de-la-france-fragilisee.htm
65. France Biotech. France Biotech tire le signal d'alarme : les essais cliniques fuient la France. 2017.
66. Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), Comité stratégique de filière Industries et technologies de santé (CSF). Industries et technologies de

- santé. Mesures stratégiques pour une industrie responsable, innovante et compétitive contribuant au progrès thérapeutique, à la sécurité sanitaire, à l'économie nationale et à l'emploi en France. 2013.
67. Christian CAHUT, Muriel DAHAN, Philippe COSTE. Rapport IGAS. Evolution des comités de protection des personnes évaluant les projets de recherches impliquant la personne humaine, après la loi « Jardé » du 5 mars 2012. 2014.
 68. CNIL. Recherches dans le domaine de la santé : le nouveau chapitre IX est applicable [Internet]. 2017 [cité 30 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-le-nouveau-chapitre-ix-est-applicable>
 69. Création d'un comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé | SNDS [Internet]. SNDS. [cité 30 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Actualites/Actu-2>
 70. Création du système national des données de santé (SNDS) : quels usages avec quelles garanties ? | CNIL [Internet]. [cité 30 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/creation-du-systeme-national-des-donnees-de-sante-snds-quels-usages-avec-quelles-garanties>
 71. INDS. Convention constitutive du groupement d'intérêt public Institut national des données de santé. 2017.
 72. Délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016 portant modification de la méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (MR-001). JORF n°0189 du 14 août 2016 [Internet]. [cité 24 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033028257&dateTexte=&categorieLien=id>
 73. Délibération n° 2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée (MR-003). JORF n°0189 du 14 août 2016 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033028290>
 74. Répertoire public des études réalisées sous MR | INDS Institut National des Données de Santé [Internet]. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.indsante.fr/fr/repertoire-public-des-etudes-realisees-sous-mr>
 75. CNIL. MR-001, Recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement. Annexe : Grille d'étude des risques. 2016.
 76. Le RGPD, c'est maintenant : les changements à retenir et les outils pour bien se préparer | CNIL [Internet]. cnil.fr. [cité 31 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/le-rgpd-cest-maintenant-les-changements-retenir-et-les-outils-pour-bien-se-preparer>

77. Délibération n° 2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) et abrogeant la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016. JORF n°0160 du 13 juillet 2018. [Internet]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037187386>
78. Délibération n° 2018-154 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative au traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement de la personne concernée (MR-003) et abrogeant la délibération n° 2016-263 du 21 juillet 2016. JORF n°0160 du 13 juillet 2018 [Internet]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037187443>
79. LEEM. Contrat unique pour les essais cliniques industriels - Le Leem salue une avancée majeure en faveur de l'attractivité française de la recherche clinique [Internet]. 2014 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur:
<https://www.leem.org/presse/contrat-unique-pour-les-essais-cliniques-industriels-le-leem-salue-une-avancee-majeure-en>
80. Marie LANG, Pr Regis BORDET. Rapport d'activité CeNGEPS. Recruter plus, plus vite et mieux dans les essais cliniques industriels. 2013.
81. Claire Sibenaler. Circulaire N°12-0346. Etudes cliniques à l'hôpital : mise à jour de la grille de surcoûts hospitaliers. LEEM; 2012.
82. LEEM. Le LEEM vous informe. Contrat Unique pour les essais cliniques initiés par les industriels à l'hôpital. 2014.
83. Ministre des affaires sociales et de la santé. Instruction N°DGOS/PF4/2014/295 du 17 juin 2014 relative à la mise en place d'un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé publics. 2014.
84. Ministre des affaires sociales et de la santé. Instruction N°DGOS/PF4/2016/305 du 11 octobre 2016 relative à l'évaluation de l'usage de la convention unique pour les recherches à finalité commerciale portant sur la personne humaine dans les établissements de santé. 2016.
85. Chloé RAYNEAU. Les rémunérations des investigateurs devraient disparaître [Internet]. What's Up Doc. 2015 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur:
<https://www.whatsupdoc-lemag.fr/article/les-remunerations-des-investigateurs-devraient-disparaitre>
86. Ministre des affaires sociales et de la santé. Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine dans les

- établissements de santé, les maisons et les centres de santé. JORF n°0267 du 17 novembre 2016. [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033394438&categorieLien=id>
87. DGOS. Foire aux questions Convention unique. DGOS/PF4/NHN [Internet]. 2018. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_convention_unique_faq_v4_5_300718.pdf
 88. Marisol TOURAINE. Arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique. JORF n°0267 du 17 novembre 2016. 2016.
 89. Ministre des solidarités et de la santé. Note d'information N° DGOS/PF4/2018/191 du 1 août 2018 relative à l'utilisation de la convention unique pour la recherche à finalité commerciale impliquant la personne humaine. 2018.
 90. Frédéric VINCENT, Aikaterini APOSTOLA. European Commission, Press release. Pour renforcer l'attrait de la recherche clinique dans l'Union européenne, la Commission propose de revoir la réglementation des essais de médicaments. 2012.
 91. Lemaire F, Marchenay B, Chassany O, Barthélémy P, Bouzzagou M, Comet D, et al. Le règlement européen «essais cliniques» : articulation avec la loi Jardé : un atelier de Giens. *Thérapie*. 1 janv 2015;70(1):21-8.
 92. Laurence FLUCKIGER. Rencontre avec l'ANSM - Réunion d'information 29 juin 2015 : Règlement (UE) n°536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. Les points essentiels. 2015.
 93. AFCRO. Publication du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain : Les entreprises françaises de la recherche clinique se félicitent et attendent des mesures nationales de simplification. 28 mai 2014.
 94. ANSM. Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote de l'ANSM et au CPP : Guide pratique d'information pour les demandeurs. Version 7.0. 2018.
 95. Réunion d'information sur la phase pilote du Règlement européen essais cliniques médicament. Direction de l'Évaluation, ANSM. 17 octobre 2017.
 96. Elodie CHAPEL. Le rôle des acteurs institutionnels: nouvelles responsabilités, nouvelles organisations ? Présentation du 1er juin 2017 - ANSM. 2017.
 97. ANSM. Communiqué. Affaire Médiateur : les juges envisagent une mise en examen de l'ANSM. 19 mars 2013.

98. Simon ARAMBOUROU, Caroline GARDETTE, Anousheh KARVAR. Audit d'organisation de l'ANSM. TOME 1 : Rapport définitif. Inspection générale des affaires sociales. Février 2015.
99. ANSM - DPAI. Information aux promoteurs d'essais cliniques : Modalités de mise en place de la cellule « Essais cliniques phases précoces » et conséquences pour les promoteurs. Décembre 2017.
100. Ariane GALAUP PACI. LEEM - Circulaire n°18-0042 6 Juillet 2018. Plan « Essais cliniques » de l'ANSM. 6 juillet 2018.
101. Dématérialisation des échanges entre ANSM et promoteurs / CPP - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Hors-produits-de-sante/Dematérialisation-des-échanges-entre-ANSM-et-promoteurs-CPP/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Activites/Hors-produits-de-sante/Dematérialisation-des-échanges-entre-ANSM-et-promoteurs-CPP/(offset)/1)
102. Notre ambition pour les industries de santé. 8ème Conseil stratégique des industries de santé (CSIS). 10 juillet 2018.
103. ANSM. Essais cliniques de médicaments (dont les médicaments de thérapie innovante) déposés dans le cadre de la procédure Fast-Track auprès de l'ANSM. Guide pratique d'information pour les demandeurs. Phase test - Août 2019. Version 2.0. 2019.
104. ANSM - DPAI. Compte-rendu de la réunion du Sous-groupe Interface Essais cliniques du 11 juillet 2018. 7 septembre 2018.
105. ANSM - DPAI. Compte-rendu de la réunion du Sous-groupe Interface Essais cliniques du 7 décembre 2018. 24 janvier 2019.
106. Autorisation des essais cliniques de médicaments : l'ANSM fixe l'objectif d'instruire la moitié des demandes dans le cadre de la phase pilote du règlement européen d'ici fin 2018 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Autorisation-des-essais-cliniques-de-medicaments-l-ANSM-fixe-l-objectif-d-instruire-la-moitie-des-demandes-dans-le-cadre-de-la-phase-pilote-du-reglement-europeen-d-ici-fin-2018-Point-d-Information>
107. Maryvonne Hiance (France Biotech), Dr Henri Caplain (Club Phase I), Denis Comet (AFCRO), Dr Christophe Massard (DITEP). Lettre Ouverte : Lutter contre la délocalisation des essais cliniques. 13 décembre 2017.
108. Pierre-Henri Bertoye, Elisabeth Frija, Jean-Yves Lacoste. Travaux de la CNRIPH et des CPPs : contextes 2017 et 2018. 27ème Colloque de la CNCP. 20 juin 2018.
109. LEEM. Examen au Sénat de la proposition de loi relative à la désignation aléatoire des comités de protection des personnes : Le compte-rendu des débats. 2018.

110. Direction Générale de la santé. Système d'information du secrétariat de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine. 17 octobre 2017 [Internet]. Disponible sur:
[https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/4f4caf13ab033f56623891aa7c63cc85.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/4f4caf13ab033f56623891aa7c63cc85.pdf)
111. Code de la santé publique - Article L1123-6 Modifié par LOI n°2018-892 du 17 octobre 2018 - art. unique (V) [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000037504414&dateTexte=&categorieLien=id>
112. Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique. JORF n°0107 du 6 mai 2017 [Internet]. [cité 18 déc 2018]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/3/AFSP1713689A/jo/texte/fr>

Table des Annexes

| | |
|--|-----|
| Annexe 1 : ANNEXE 1 de l'Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherche mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique..... | 121 |
| Annexe 2 : Le Code de Nuremberg – 1947..... | 123 |
| Annexe 3 : Partie 1.2.3 de la Décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (méthodologie de référence MR-001) fixant les catégories des données relatives aux personnes se prêtant à la recherche biomédicale pouvant être traitées..... | 125 |
| Annexe 4 : Demande d'autorisation de recherche médicale en ligne sur le site de la CNIL pour les recherches dont le traitement n'est pas conforme à une méthodologie de référence..... | 127 |
| Annexe 5 : Déclaration en ligne sur le site de la CNIL attestant de la conformité à une méthodologie de référence..... | 128 |
| Annexe 6 : Grille d'étude des risques CNIL..... | 129 |
| Annexe 7 : Contenu du dossier de demande d'autorisation soumis à l'ANSM dans le cadre de la phase pilote..... | 132 |
| Annexe 8 : Contenu du dossier de demande d'avis soumis au CPP dans le cadre de la phase pilote..... | 133 |

Annexe 1 : ANNEXE 1 de l'Arrêté du 3 mai 2017 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique. JORF n°0107 du 6 mai 2017 (112)

ANNEXE 1 - LISTE DES INTERVENTIONS

La présente annexe établit la liste des interventions venant s'ajouter à celles prévues dans le cadre du soin et dont la réalisation ne comporte que des risques et des contraintes minimales, sans préjudice des dispositions prévues au deuxième alinéa de l'article 2 du présent arrêté.

1. Attribution de façon aléatoire d'acte(s) ou de stratégies diagnostiques ou médicales ou d'intervention(s) à une personne ou à un groupe de personnes.
2. Administration de produits lorsque les conditions d'utilisation de ces produits sont conformes à leur destination et à leurs conditions d'utilisation courante.
3. Administration de médicaments conformément à leur autorisation de mise sur le marché ou à des données probantes et étayées par des publications scientifiques concernant la sécurité et l'efficacité de ces derniers. Conformément à l'article 2 du présent arrêté, ces médicaments ne peuvent faire l'objet de la recherche.

4. Réalisation d'actes qui dans le cadre de la recherche sont pratiqués de manière habituelle.

5. Prélèvement et collecte de sang répondant aux conditions suivantes :

Le volume total du prélèvement ne peut pas dépasser la valeur définie en fonction du poids de la personne, selon les indications du tableau figurant en annexe 2.

Il peut être réalisé par ponction veineuse périphérique ou capillaire réalisée pour les besoins de la recherche.

6. Prélèvement et collecte d'échantillons biologiques, autres que le sang, spécifiquement pour les besoins de la recherche (le nombre, le volume et/ou la taille des échantillons biologiques collectés sont justifiés dans le protocole de la recherche) :

- biopsies cutanées superficielles à l'exclusion des biopsies de la face et des plis ;
- prélèvements de tissus ou biopsies élargis ou supplémentaires à l'occasion de gestes médico-chirurgicaux réalisés dans le cadre du soin ;
- recueil d'urines après sondage ;
- écouvillonnage du col utérin ;
- expectoration provoquée.

7. Techniques de recueil et de collecte de données au moyen de capteurs ou de méthodes d'imagerie :

a) Conditions générales :

- ces techniques ne comportent pas de franchissement de la barrière cutanée ou muqueuse et sont réalisées conformément aux recommandations du fabricant des appareils utilisés ou de la notice d'utilisation lorsqu'il s'agit de dispositifs médicaux ;
- le recueil peut être fait, selon le protocole de la recherche, après un exercice musculaire modéré, ou d'autres activités habituelles de la vie quotidienne ;
- recueil de mesure lors d'investigations sensorielles ou sensorimotrices ;
- recueil dans des conditions de modification de l'environnement ;

- recueil dans un environnement virtuel ou un simulateur ;
- les mesures peuvent être faites en ambulatoire.

b) Techniques de recueil :

- recueil par capteurs en partie au moins intracorporels, notamment explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), vidéoscopie ;
- recueil des pressions intracorporelles par ballonnet, sonde ou capteur ;
- imagerie non ou peu invasive et ne comportant pas d'injection de produits de contraste ou de médicaments radiopharmaceutiques, par notamment radiographie standard, scanners, imagerie par résonance magnétique (IRM).

8. Interventions et consultations médicales, de soins infirmiers, de rééducation et/ou médico-techniques conformément au décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code, paru au Journal officiel n° 183 du 9 août 2004.

9. Techniques médicales de traitement :

- stimulations externes [mécanique, électrique ou magnétique telles que stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) ou stimulation magnétique transcrânienne (TMS)] avec les limites suivantes :
- tDCS respectant les conditions suivantes : durée \leq 40 minutes, intensité \leq 4 mA, charge \leq 7.2 C ;
- TMS à choc simple ou double (single pulse ou paired pulse) quelle que soit la fréquence;
- TMS répétitive (rTMS) à une fréquence inférieure à 10 Hz.

10. Techniques de psychothérapie et de thérapies cognitivo-comportementales.

11. Autres interventions susceptibles d'être réalisées dans le cadre de recherches portant sur les produits cosmétiques :

- mise en œuvre d'une méthode douloureuse : scarification, arrachage des cheveux ;
- test par instillation dans l'œil ;
- test d'usage avec prélèvement invasif superficiel ;
- tests de détection de la sensibilité cutanée au moyen de substances pharmacologiques habituellement utilisées pour cet usage ;
- tests de protection solaire avec exposition à des rayonnements UV supérieure à 3 fois la dose érythémale minimale.

12. Entretien, questionnaires pouvant mettre en jeu la sécurité de la personne ou conduire à la modification de sa prise en charge habituelle et ne relevant pas de ce fait de la recherche non interventionnelle.

Annexe 2 : Le Code de Nuremberg – 1947¹⁶

Le Code de Nuremberg identifie le consentement éclairé comme préalable absolu à la conduite de recherche mettant en jeu des sujets humains.

1. Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. Il faut aussi qu'elle soit suffisamment renseignée, et connaisse toute la portée de l'expérience pratiquée sur elle, afin d'être capable de mesurer l'effet de sa décision. Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus; et les conséquences pour sa santé ou sa personne, qui peuvent résulter de sa participation à cette expérience.

L'obligation et la responsabilité d'apprécier les conditions dans lesquelles le sujet donne son consentement incombent à la personne qui prend l'initiative et la direction de ces expériences ou qui y travaille. Cette obligation et cette responsabilité s'attachent à cette personne, qui ne peut les transmettre à nulle autre sans être poursuivie.

2. L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité.

3. Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience.

4. L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et tout dommage physique et mental, non nécessaires.

5. L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience.

6. Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée.

7. On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort.

8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.

¹⁶ (Extrait du jugement du TMA, Nuremberg, 1947 (trad. française in F. Bayle, Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale, Neustadt, Commission scientifique des crimes de guerre, 1950.)

9. Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller.

10. Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental.

Annexe 3 : Partie 1.2.3 de la Décision du 5 janvier 2006 portant homologation d'une méthodologie de référence pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (méthodologie de référence MR-001) fixant les catégories des données relatives aux personnes se prêtant à la recherche biomédicale pouvant être traitées (34)

Les organismes de recherche s'engagent à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des finalités des recherches définies à l'article 1er.

Les données traitées relatives aux personnes se prêtant à la recherche biomédicale peuvent relever exclusivement des catégories suivantes :

- identité : numéro et/ou code alphanumérique (1), à l'exclusion du nom complet et du numéro de sécurité sociale ;
- santé : thérapie suivie dans le cadre de la recherche et concomitante, résultats d'examens, événements indésirables, antécédents personnels ou familiaux, maladies ou événements associés ;
- informations signalétiques : âge ou date de naissance, lieu de naissance, sexe, poids, taille ;
- date d'inclusion dans la recherche ;
- origine ethnique (dans les seuls cas où elle est justifiée par la finalité de la recherche) ;
- variations génétiques incluant les polymorphismes génétiques et/ou variations de l'expression des gènes, en relation à la réponse à un médicament ou à un produit (dans le cadre de la recherche pharmaco-génétique) ou avec la thérapeutique, dans les seuls cas où la collecte de ces données est nécessaire au regard de la finalité de la recherche ;
- situation familiale :
 - célibataire, vie maritale, veuf(veuve), divorcé(e) ;
 - foyer : seul, couple (avec ou sans enfants, nombre d'enfants et nombre d'enfants vivant au foyer), vivant avec d'autres personnes ;
 - nombre de personnes à charge ;
 - niveau de formation (primaire, secondaire, supérieur) ;
 - catégorie socioprofessionnelle (catégories INSEE) ;
 - situation économique et financière : mode de protection sociale, existence d'une assurance complémentaire (mutuelle, assurance privée) ;
 - affiliation à un régime de la sécurité sociale à l'exclusion du numéro de sécurité sociale ;
 - montant des indemnités perçues ;
 - participation à d'autres recherches ;
 - vie professionnelle : profession actuelle, historique, chômage, trajets et déplacements professionnels ;
 - déplacement (vers le lieu de soin : mode, durée, distance) ;
 - consommation de tabac, alcool, drogues ;
 - habitudes de vie et comportements :
 - dépendance (seul, en institution, autonome, grabataire) ;
 - assistance (aide ménagère, familiale) ;
 - exercice physique (intensité, fréquence, durée) ;
 - régime et comportement alimentaire ;

- mode de vie : urbain, semi-urbain, nomade, sédentaire ; habitat (maison particulière ou immeuble, étage, ascenseur) ;
- vie sexuelle (dans les seuls cas où elle est justifiée par la finalité de la recherche) ;
- échelle de qualité de vie validée.

(1) Une précision : le code alphanumérique peut correspondre aux trois premières lettres du nom. Il est toutefois recommandé de se limiter aux seules initiales, c'est-à-dire à la première lettre du nom et à la première lettre du prénom dès lors qu'un numéro est également attribué à l'inclusion de la personne.

Annexe 4 : Demande d'autorisation de recherche médicale en ligne sur le site de la CNIL pour les recherches dont le traitement n'est pas conforme à une méthodologie de référence

CNIL. TEL : 01 69 73 22 22 Je m'inscris

L'informatique doit respecter l'identité humaine les droits de l'homme, la vie privée et les libertés

Accueil > Vos responsabilités > Déclarer à la CNIL > La téléprocédure

Déclarer

taille du texte - + Editer votre déclaration

Demande d'autorisation de recherche médicale (chapitre IX de la loi du 6/01/78 modifiée)

Vous devez sélectionner la procédure qui correspond à votre traitement. En cas de difficulté, vous pouvez contacter un conseiller CNIL au 01.53.73.22.22.

Consultez le **mode d'emploi** des formulaires.

Mon brouillon > ?

Demande d'autorisation de recherche médicale en cours.
Mémorisez son code d'accès : **mF427088579**
Sa durée de vie est de 6 mois

- > Changer de procédure
- > Quitter le brouillon

Menu du formulaire

- ✓ Changer de procédure
- ✗ Déclarant**
- ✗ Investigateur
- ✗ Mise en oeuvre
- ✗ Avis du CPP ou du CERES
- ✗ Finalité
- ✗ Données traitées
- ✗ Sécurité
 - ✗ Architecture
 - ✗ Sécurité générale
 - ✗ Sécurité préventive
 - ✗ Authentification
 - ✗ Sécurité cryptographique
- ✓ Transferts de données hors UE
- ✗ Droit d'accès
- ✗ Contact
- ✗ Identification du responsable
- ✗ Validation et envoi

Déclarant

A savoir

Pour enregistrer le formulaire, saisissez les données obligatoires du déclarant.

Indiquez les coordonnées de l'organisme à l'initiative de la recherche. Responsable du traitement, il décide sa création, en détermine l'objet et définit les moyens mis en oeuvre à cet effet.
Attention ! les maisons mères ne peuvent pas déclarer pour le compte de leurs filiales.

Les champs dont les libellés sont en caractères gras sont obligatoires.

Champs obligatoires

Organisme Déclarant

Cocher ci-contre si vous déclarez à titre individuel (vous n'avez pas de n° siren)

N° SIREN + NIC ?

Code NAF/APE Choisissez

Nom/Raison sociale

Nom du service Sigle ?

Adresse Téléphone

Code Postal Télécopie
(ne doit comporter que des chiffres)

Ville Adresse électronique

Enregistrer

étape suivante >>>

Annexe 5 : Déclaration en ligne sur le site de la CNIL attestant de la conformité à une méthodologie de référence

Déclaration simplifiée

[Quitter la déclaration](#)

Disparition de la plupart des engagements de conformité (déclarations simplifiées)

Le règlement général sur la protection des données (RGPD) fait **disparaître la plupart des formalités auprès de la CNIL**, en contrepartie d'une responsabilisation accrue des acteurs qui traitent des données personnelles.

Seuls perdurent depuis le 25/05/2018 les engagements de conformité :

- aux méthodologies de référence (**secteur santé**)
- à certains actes réglementaires uniques (**secteur public**)
- pour les traitements des organismes établis en Nouvelle Calédonie, Wallis et Futuna, Polynésie française, dans les Terres australes et antarctiques françaises.

En dehors de ces cas, vous n'avez pas de déclaration simplifiée à réaliser.

[Prendre connaissance de vos nouvelles obligations](#)

Vous devez sélectionner la procédure qui correspond à votre traitement.
En cas de difficulté, vous pouvez contacter un conseiller CNIL au 01.53.73.22.22.

Consultez le [mode d'emploi](#) des formulaires.

Menu du formulaire

- ✓ Changer de procédure
- ✗ Déclarant**
- ✗ Finalité
- ✗ Contact
- ✗ Identification du responsable
- ✗ Validation et envoi

Déclarant

A savoir

Pour enregistrer le formulaire, saisissez les données obligatoires du déclarant.
Les champs dont les libellés sont en caractères gras sont obligatoires.

Champs obligatoires

Organisme Déclarant ?

Cochez ci-contre si vous déclarez à titre individuel (vous n'avez pas de n° siren)

N° SIREN + NIC ?

Code NAF/APE

Nom/Raison sociale

Nom du service

Adresse

Code Postal

Ville

Signature ?

Téléphone

Télocopie
(ne doit comporter que des chiffres)

Adresse électronique

Annexe 6 : Grille d'étude des risques CNIL (75)

| Schéma fonctionnel du traitement détaillant les flux de données personnelles et leurs supports |
|---|
| |

NB : ce schéma doit s'étendre de la collecte jusqu'à la destruction des données

| Mesures de sécurité mises en œuvre | |
|--|---|
| Catégories de mesures sur les données du traitement¹⁷ | Description des mesures mises en œuvre |
| | |
| | |
| Catégories de mesures générales sur le système d'information¹⁸ | Description des mesures mises en œuvre |
| | |
| | |
| | |
| Catégories de mesures organisationnelles¹⁹ | Description des mesures mises en œuvre |
| | |
| | |
| | |

¹⁷ Chiffrement, anonymisation, sécurité des documents papier...

¹⁸ Cloisonnement du traitement, moyens d'authentification, profils utilisateurs, journalisation, mises à jour et correctifs, antivirus, équipements mobiles, sauvegarde, maintenance, sécurité réseau, contrôle d'accès physique, sécurité physique...

¹⁹ Politique de sécurité, gestion des risques et des incidents, gestion des personnels, relation avec les tiers...

| Violations potentielles des données du traitement | Impacts potentiels sur la vie privée des personnes concernées | Gravité ²⁰ | Menaces rendant possibles les violations de données | Vraisemblance ²¹ | Justification |
|---|---|-----------------------|---|-----------------------------|---------------|
| Accès illégitime aux données | <ul style="list-style-type: none"> • • • | | <ul style="list-style-type: none"> • • • | | |
| Modification non désirée des données | <ul style="list-style-type: none"> • • • | | <ul style="list-style-type: none"> • • • | | |
| Disparition des données | <ul style="list-style-type: none"> • • • | | <ul style="list-style-type: none"> • • • | | |

NB : la gravité des impacts et la vraisemblance des menaces tient compte des mesures de sécurité mises en œuvre.

²⁰ Échelle proposée : 1.Négligeable, 2.Limitée, 3.Importante, 4.Maximale

²¹ Idem

Annexe 7 : Contenu du dossier de demande d'autorisation soumis à l'ANSM dans le cadre de la phase pilote (94)

Partie I :

| Ref annexe 1 du RE | Documents | A | B | C | D | Commentaires |
|--------------------|--|--------|--------|---|--------|--|
| B | Lettre d'accompagnement | ■ | | | ■ | Modèle de courrier de demande d'AEC de l'ANSM |
| C | Formulaire de demande | ■ | | | ■ | Formulaire issu de la base européenne EudraCT (format XML + PDF) |
| D | Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole (cf <i>Annexe 3</i>) - charte du comité de surveillance indépendant | ■ ■ | ■ | | ■ ■ | Format et contenu définis par recommandation européenne sur Bonnes pratiques cliniques |
| E | Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP | ■ | | | ■ | Format et contenu définis par recommandation européenne sur les Bonnes pratiques cliniques |
| F | Documents relatifs aux BPF pour le médicament expérimental | | ■ | | | |
| G | Dossier du médicament expérimental | | ■ | | | |
| H | Dossier du médicament auxiliaire | | ■ | | ■ | |
| I | Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP) | | ■ ■ | | ■ ■ | |
| J | Contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux | ■ | | | | |
| | Attestation d'importation des médicaments expérimentaux | | | ■ | | |

A : document requis dans tous les cas / B : document requis le cas échéant / C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le RE) / D : à transmettre au CPP [en plus de la partie II](#)

Annexe 8 : Contenu du dossier de demande d'avis soumis au CPP dans le cadre de la phase pilote (94)

Partie I (colonne D) :

| Ref annexe 1 du RE | Documents | A | B | C | D | Commentaires |
|--------------------|---|---|---|---|---|--|
| B | Lettre d'accompagnement | ■ | | | ■ | Modèle de courrier de demande d'AEC de l'ANSM |
| C | Formulaire de demande | ■ | | | ■ | Formulaire issu de la base européenne EudraCT (format XML + PDF) |
| D | Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole (cf Annexe 3) - charte du comité de surveillance indépendant | ■ | ■ | | ■ | Format et contenu définis par recommandation européenne sur Bonnes pratiques cliniques |
| E | Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP | ■ | | | ■ | Format et contenu définis par recommandation européenne sur les Bonnes pratiques cliniques |
| H | Dossier du médicament auxiliaire | | ■ | | ■ | |
| I | Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP) | | ■ | | ■ | |

Partie II (français impératif) :

| Ref annexe 1 du RE | Documents | A | B | C | Commentaires |
|--------------------|---|---|---|---|---|
| K | Modalités de recrutement | ■ | | | Y compris les annonces publicitaires, documents imprimés, sonores ou vidéo et les procédures traitant des réponses à ces démarches publicitaires |
| L | Lettre d'information Formulaire de consentement Procédure de consentement | ■ | | | Adaptée aux tranches d'âge et de compréhension des personnes concernées |
| M | Aptitude des investigateurs | ■ | | | Dont les CV (avec n°CNOM/RPPS), datés, signés |
| N | Adéquation des équipements | ■ | | | Justification de l'adéquation des moyens humains, matériels et techniques au projet de recherche et compatibilité, sauf si lieu bénéficie d'une autorisation (L1121-13) |
| O | Attestation d'assurance | ■ | | | Règlement européen : art. 76 Code de la Santé publique : art. L.1121-10 et art. R.1121-4 à R.1121-9 |
| P | Dispositions financières | ■ | | | Cf Annexe 3 |
| R | Preuve de la conformité du traitement des données | ■ | | | Déclaration du promoteur ou de son représentant certifiant la conformité au règlement n°2016/679 dit règlement général sur la protection des données (RGPD) |
| | Document additionnel à la demande d'avis du CPP sur un projet de recherche | ■ | | ■ | |

A : document requis dans tous les cas / B : document requis le cas échéant / C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le RE)



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Pauline JACQUET

**CLINICAL TRIALS SETUP TIMES :
IMPACTS OF REGULATORY CHANGES AND MEASURES DEPLOYED TO
STRENGTHEN FRANCE'S COMPETITIVENESS**

ABSTRACT :

Clinical trials are a key public health challenge and are evolving in an international increasingly competitive environment. France, which was perceived attractive in the early 2000s thanks to the simplicity of its administrative procedures, has for the past few years been weakened by the increase of clinical trials setup times. At a time when optimizing development time of a medicine became a priority for pharmaceutical companies, the ability to start a clinical trial quickly is an essential criterion to determine which countries will participate to the clinical development of a medicine. Start-up of a clinical trial is determined by regulatory approvals and contractualization between sponsor and health institutions participating in the research. In order to improve the France's attractiveness, the Government adopted laws to optimize administrative procedures while maintaining patients' safety : implementation of reference methodologies for personal data processing, adoption of the « unique contract » and adoption of a law to adapt the random selection of ethics committees. In addition, to anticipate the entry into force of the European Regulation n°536/2014 scheduled for the third quarter of 2020, the French Health Authority, ethics committees and sponsors adapt their working approach and improve communication during administrative assessment. All these measures aim to make France a partner of choice to conduct international clinical trials.

KEY WORDS : clinical trial, setup times, regulatory approvals, hospital contract, attractiveness

Pauline JACQUET

DÉLAIS DE MISE EN PLACE DES ESSAIS CLINIQUES : IMPACTS DES ÉVOLUTIONS RÉGLEMENTAIRES ET MESURES DÉPLOYÉES POUR RENFORCER LA COMPÉTITIVITÉ DE LA FRANCE

RÉSUMÉ :

Les essais cliniques représentent un enjeu clé de santé publique et évoluent dans un contexte international de plus en plus concurrentiel. Perçue comme attractive au début des années 2000 grâce à la simplicité de ses procédures administratives, la France se trouve depuis quelques années fragilisée par l'augmentation des délais de mise en place des essais cliniques. A l'heure où l'optimisation du temps de développement d'une molécule est devenue une priorité pour les laboratoires pharmaceutiques, l'aptitude à pouvoir démarrer un essai clinique rapidement est un critère essentiel pour déterminer les pays qui participeront au développement clinique d'un médicament. Le démarrage d'un essai est conditionné par l'obtention des autorisations réglementaires ainsi que la contractualisation entre le promoteur et chaque établissement de santé participant à la recherche. Afin de dynamiser l'attractivité de la France, le Gouvernement a développé des textes permettant l'optimisation des démarches administratives tout en conservant un haut niveau de sécurité pour les patients : homologation de méthodologies de référence pour les traitements de données personnelles, déploiement du contrat unique, ou encore adoption d'une loi de modulation du tirage au sort des comités de protection des personnes. Par ailleurs, afin d'anticiper l'entrée en vigueur du Règlement Européen n°536/2014 prévue au troisième trimestre 2020, l'ANSM, les CPP et les promoteurs adaptent leur fonctionnement et renforcent les échanges lors de l'instruction des dossiers. Toutes ces mesures ont pour objectif d'inscrire la France comme partenaire de choix pour la réalisation d'essais cliniques internationaux.

MOTS CLÉS : essai clinique, délais de mise en place, autorisations réglementaires, contrat hospitalier, attractivité

FILIÈRE : Industrie