

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine. L'Académie dans sa séance du mardi 2 avril 2024, a adopté le texte de ce rapport par 50 voix pour, 9 voix contre et 8 abstentions.

## Lever les freins au développement de la Recherche clinique en France

MM. Yvon Lebranchu, Thierry Facon\*(1)

*\*Au nom du groupe de travail rattaché à la commission 8 et à la commission 10 : Ardaillou Raymond, Aubier Michel, Bouvenot Gilles, Charpentier Bernard, Clement Bruno, Delfraissy Jean François, Guillot François, Hauet Thierry, Jardé Olivier, Launois Bernard, Loisanse Daniel, Michot Francis, Migus Arnold, Miossec Pierre, Netter Patrick, Richard François, Vuitton Dominique*

(1) Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le sujet abordé.

**Résumé :** La recherche clinique correspond aux études scientifiques réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Afin d'améliorer la compétitivité et l'attractivité de la France dans ce domaine, nous avons identifié un certain nombre de freins : lourdeurs administratives, capacités réduites à inclure rapidement, absence de disponibilité des investigateurs pour la recherche, difficultés à obtenir des financements académiques et à en disposer, difficultés d'adaptation rapide aux nouvelles technologies de santé et aux nouvelles méthodologies, prise en compte insuffisante des attentes des patients au regard de la recherche clinique. A la suite de ces constats, nous avons identifié 20 pistes de réflexion et émis 5 recommandations fortes : 1-Limiter et mesurer les délais réglementaires et surtout post- réglementaires en simplifiant les démarches administratives pour s'adapter à la compétition internationale. 2-Structurer, financer et recenser des réseaux, registres, cohortes et centres de ressources biologiques pour inclure rapidement. 3-Réuniversitariser et remédicaliser la gouvernance des CHU et

des DRCI. 4-Restructurer l'organisation des CHU autour de pôles Hospitalo-universitaires intégrant des services de soins, des laboratoires et des équipes de recherche et disposant de moyens pour remettre la recherche au cœur des CHU et redonner du sens et de l'attractivité au métier d'hospitalo-universitaire. 5-Instituer au sein du ministère de la Santé une gouvernance médicale (le COHR) de la recherche hospitalière financée par les MERRI en réformant profondément la procédure d'allocation des moyens en la fondant sur des critères objectifs de qualité scientifique et de besoin médical

**Summary:** Clinical research corresponds to scientific studies carried out on humans, with a view to developing biological or medical knowledge. In order to improve the competitiveness and attractiveness of France in this field, we have identified in this report a certain number of obstacles: administrative burdens, reduced capacity to include quickly, lack of availability of investigators for research, difficulties in obtaining academic funding and access to it, difficulties in rapid adaptation to new health technologies and new methodologies, insufficient consideration of patients' expectations with regard to clinical research. Following these findings, we identified 20 avenues for reflection and issued 5 strong recommendations: 1-Limit regulatory and especially post-regulatory deadlines by simplifying administrative procedures to adapt to international competition. 2-Structure, finance and identify networks, registries, cohorts and biological resource centers for rapid inclusion. 3-Reform the governance of CHUs and DRCIs by integrating the university. 4-Restructure the organization of university hospitals around hospital-university departments integrating care services and research teams and having the means to put research back at the heart of university hospitals and restore meaning and attractiveness to the profession -. 5-Establish medical governance (the COHR) of hospital research financed by the MERRI by profoundly reforming the procedure for allocating resources by basing it on objective criteria of scientific quality and medical need

**Mots clés:** Recherche clinique. Innovation. Réformes. CHU. Attractivité. Gouvernance médicale

# Introduction

**La recherche clinique correspond aux études scientifiques réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.** Elle est à promotion industrielle ou académique. Les essais thérapeutiques, qui représentent une partie de cette recherche, évaluent l'efficacité et la sécurité des thérapeutiques, médicaments, actes et dispositifs médicaux, avec des finalités médicales et scientifiques mais aussi des impacts économiques, de compétitivité et d'attractivité de la France dans le domaine de la santé. A côté des essais thérapeutiques, il existe une recherche essentiellement à promotion académique visant en particulier à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et les particularités épidémiologiques, avec des conséquences notables en matière de soin mais aussi de prévention.

L'investigation clinique concerne autant les sujets sains que les malades. De nos jours, l'expérimentation chez le sujet sain est toujours présente. Citons-en quelques exemples : l'étude de la physiologie humaine dans des conditions extrêmes (médecine spatiale en plein développement), la génétique et l'exposome. Les 150 000 protéines de notre organisme sont loin d'être toutes connues et de nombreux gènes sont dits « orphelins ». De nouveaux mécanismes physiologiques, en particulier dans le processus du vieillissement sont fréquemment décrits. Connaître le mécanisme des maladies a rapidement remplacé le simple observationnel pour conclure au diagnostic, base de la thérapeutique, et au pronostic. Nous sommes à l'ère de la médecine dite translationnelle qui va du lit à la paillasse et inversement.

**La recherche clinique vise à améliorer la santé des patients mais aussi, par ses résultats, les publications et les brevets qui en découlent, elle contribue à des modifications de comportements et de prises en charge et génère des décisions de santé publique prises par les pouvoirs publics ou l'OMS. Elle est un des reflets de la politique de santé d'un pays.**

Un précédent rapport de l'Académie nationale de Médecine (2018) avait évalué la place de la France dans les essais cliniques à promotion industrielle, constatant son recul : affaiblissement de l'offre de médicaments français, lourdeurs administratives, capacités réduites d'inclusion dans les délais impartis, démotivation de certains investigateurs. Le rapport proposait des pistes de réflexion et formulait des recommandations concrètes (1). Depuis cette date, plusieurs rapports se sont attachés à décrire et améliorer l'écosystème de la recherche et de l'innovation, y compris en contexte épidémique (2-5)

Le présent rapport élargit le sujet à la recherche clinique dans sa globalité, et vise à la fois à cerner les évolutions récentes de la recherche clinique et à en identifier les freins. Ceux-ci sont toujours considérés comme significatifs par nombre d'investigateurs mais cette perception, parfois fondée sur une ou des expériences individuelles négatives, mérite une investigation globale et impartiale, concernant tous les intervenants et partenaires de recherche, y compris les investigateurs eux-mêmes. La dichotomie classique entre recherche académique et recherche industrielle persiste. Le vocabulaire de la recherche clinique s'est enrichi, entre autres, des termes « d'essais cliniques décentralisés », « données en vie réelle », « bras virtuels » et « médicaments de thérapie innovante ». Dans le domaine des essais cliniques apparaissent de nouvelles technologies de santé, méthodologies et modalités de mise en œuvre des protocoles (6).

## **Recherche en Santé ; le sursaut attendu du Plan Innovation Santé 2030**

Il est approprié, pour commencer ce rapport, d'évoquer le Plan Innovation santé 2030 « **Faire de la France la première nation européenne innovante et souveraine en santé** » (7). D'abord parce que, récent, présenté en 2021, il souligne la volonté politique à soutenir la recherche en santé, dont fait partie la recherche clinique. Ensuite, parce qu'il souligne, en creux, les insuffisances de notre recherche, dont certaines

connues de longue date. Il tire aussi des leçons de l'épidémie COVID-19, dans laquelle la recherche française et l'industrie du médicament ont connu des difficultés, et n'ont pas été tout à fait au rendez-vous des ambitions nationales. Les difficultés de la recherche publique sont connues. Les baisses successives de budget ont compromis le financement des infrastructures de recherche et le soutien aux équipes. Les processus administratifs en matière de recherche clinique sont lourds et doivent faire l'objet de mesures urgentes de simplification. Les « startups » de la « HealthTech » ont des besoins de financement non couverts à moyen et long termes (8). La production, notamment la bio-production, a été longtemps négligée. Les synergies public-privé sont insuffisamment exploitées et les interactions entre recherche et soin restent imparfaites. La France doit être prête dans l'implémentation des solutions numériques, qui joueront un rôle majeur dans l'innovation en santé.

Le 3<sup>ème</sup> chapitre du Plan s'intitule « **Faire de la France le pays leader des essais cliniques en Europe** » ; il est de fait le plus proche des préoccupations de ce rapport. Il constate : « Une compétition internationale existe pour attirer ces développements cliniques. Les règlements européens sur les essais cliniques sont entrés en application fin mai 2021 pour les dispositifs médicaux et en janvier 2022 pour les médicaments. Ils viendront harmoniser les délais maximums d'instruction par les pays mais la France porte l'ambition d'être encore plus compétitive et ce plan d'action doit replacer la France en tête de peloton. L'objectif est d'augmenter le nombre d'essais cliniques en France et le nombre de patients inclus passant par une réduction significative des délais d'autorisation, tout en conservant un haut niveau de qualité, mais aussi un pilotage resserré des appels à projets nationaux ».

## **Compétitivité et Attractivité de la France dans la Recherche Clinique**

Il est difficile de préciser la place de la France en recherche à promotion académique en l'absence d'une analyse différentielle des publications des différents pays dans les grands journaux internationaux. La recherche clinique à promotion académique se situe dans la continuité de l'innovation en biologie santé qui est directement issue de la recherche fondamentale et translationnelle. L'appréciation de cette activité, qui intègre celle des équipes des organismes de recherche partenaires, doit être différenciée des recherches à promotion industrielle. Quantitativement, il est remarquable que la recherche clinique à promotion académique occupe la première place en Europe pour les essais interventionnels.

Ce n'est pas le cas en ce qui concerne les essais à promotion industrielle. Depuis plusieurs années, le LEEM (organisation professionnelle des entreprises du médicament) réalise une enquête sur la recherche clinique, étudiant la compétitivité et l'attractivité de la France dans ce domaine. L'enquête repose sur les bases de données Clinicaltrials.gov (études interventionnelles – drugs and biologicals) et OSCAR, base du LEEM (RIPH 1 médicaments) (9,10).

En 2021 un total de 9889 essais avait ainsi pu être pris en compte. Ces 9889 essais avaient pour 49% d'entre eux un financement industriel (37% de promotion industrielle, 12% de promotion académique avec un financement industriel). Près de la moitié des essais industriels étaient de phase 1 (48%), 27% de phases 2, et 31% concernaient l'oncologie. L'Europe était au 3<sup>ème</sup> rang, après l'Amérique du Nord et l'Asie. La France était, avec l'Allemagne, derrière l'Espagne pour les essais réalisés chez les patients en Europe : participation à 13% des essais versus 16% pour l'Espagne (12% pour le RU, l'Italie et la Pologne). L'oncologie, qui était le domaine d'excellence de la France, est au 2<sup>ème</sup> rang européen après l'Espagne. En revanche, la France n'était pas dans le « top 5 » européen pour les essais sur les volontaires sains, elle était au 4<sup>ème</sup> rang pour les essais sur les maladies de la peau et du tissu conjonctif et les maladies cardiaques et cardiovasculaires, et au 5<sup>ème</sup> rang pour les essais sur le système nerveux, le système digestif et l'ophtalmologie. Si l'on considère les essais de phases précoces, la France se situe au 4<sup>ème</sup> rang. Au total, de cette 12<sup>ème</sup> enquête de 2021 du LEEM, il ressort que la recherche

clinique dans le monde voit augmenter le nombre d'essais sur le médicament, avec une attractivité en hausse de l'Asie, et une attractivité en baisse de l'Europe. En Europe, la France tient son rang, le plus souvent entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> selon le type de recherche

La 13<sup>ème</sup> édition de l'enquête reprend les essais industriels initiés entre le 1 janvier 2022 et le 30 juin 2023, analyse la compétition internationale, et étudie les « bonnes pratiques espagnoles ». **En Europe, la France maintient son 3<sup>ème</sup> rang en participant à la moitié des essais thérapeutiques, derrière l'Espagne (64%) et l'Allemagne (53%). La tendance est à un décrochage sur ces 5 dernières années.** Son 2<sup>ème</sup> rang en oncologie (60% des essais), toujours derrière l'Espagne qui participe à 75% des essais, est maintenant disputé par l'Allemagne et le Royaume Uni, surtout pour les essais de phase 1 et 2. La performance de l'Espagne, par suite d'une démarche volontariste initiée à partir de 2015 est liée à des délais d'autorisation et de contractualisation significativement plus courts qu'en France, mais également à des taux d'inclusion élevés dans les centres. Sur 684 essais initiés en France, 94% ont une dimension internationale. Ces 684 essais ont été conduits dans 150 établissements de santé. Ils concernaient des patients atteints de cancer (42%), maladies auto-immunes (18%), et maladies du système nerveux central (13%). La France participait à 49% des phases précoces en oncologie en Europe, 50% des essais sur les cancers rares et 43% des essais sur les maladies rares, confirmant une place significative dans ces domaines. Elle participait aussi à 43% des essais pédiatriques. Les essais évaluaient pour 41% d'entre eux des médicaments biologiques, dont 73% étaient des anticorps, 9% des protéines ou des peptides, et 9% des thérapies géniques ou cellulaires ; 77% utilisaient des biomarqueurs. Une place modeste, 13%, était faite aux approches innovantes en termes de schéma, de méthodologie, ou de recours à la décentralisation.

Le panorama des « HealthTech » 2022 fournit également des éléments d'attractivité de la recherche clinique en France (11). L'association compte 500 entreprises membres. Après le financement, les contraintes réglementaires ont été une préoccupation majeure des entreprises de « Medtech ». Un sondage révèle qu'il persiste un flou et des inquiétudes quant à la transition vers la nouvelle réglementation européenne. Cette transition suppose notamment des ajustements en termes de formatage

et d'harmonisation des protocoles aux critères CTIS (Clinical Trial Information System) ainsi que la formation des collaborateurs au nouveau portail et aux exigences introduites par le règlement. Les entreprises sondées considèrent que la France reste attractive, non seulement pour des raisons pratiques (entreprises basées en France, proximité des centres investigateurs) mais aussi pour le fort potentiel des équipes, leur excellence scientifique, leur bonne connaissance de l'écosystème de recherche, la reconnaissance des leaders d'opinion français et le fort potentiel de recrutement (40% des répondeurs interviennent en oncologie et 20% dans le champ des maladies rares). Le rapport 2022 revient sur ces inquiétudes d'ordre réglementaire, fortement ressenties par les sociétés.

## **Recherche Clinique ; des modèles à succès, des exemples à suivre**

### **Les Plans Nationaux Maladies Rares**

La France joue un rôle pionnier dans le domaine des maladies rares : elle est le premier pays en Europe à avoir élaboré et mis en œuvre des plans nationaux dédiés (PNMR) (12). Initié en 2005 par le ministère chargé de la santé, le PNMR 1 a structuré une offre de soins de haut niveau en labellisant des centres de référence maladies rares (CRMR) couvrant l'ensemble du territoire français. Les principaux enjeux visaient notamment à améliorer l'accès au diagnostic, aux soins, et à une prise en charge de qualité, à développer l'information, à promouvoir la recherche et le développement de nouveaux médicaments orphelins. Le PNMR 2, lancé en 2011 a créé les filières de santé maladies rares (FSMR) qui ont pour vocation d'animer et de coordonner les acteurs impliqués dans la prise en charge de maladies rares sur le territoire. Chaque filière, elles sont aujourd'hui au nombre de 23, est construite autour d'un ensemble de maladies rares qui présentent des aspects communs. Le modèle a été jugé à ce point pertinent qu'il a inspiré une initiative européenne mise en place en 2017 nommée réseaux européens de référence (European Reference Networks ou ERNs) dont 24 ont été créés (dont 8 coordonnés

par des centres de référence français). Cette structuration de la prise en charge des maladies rares est un succès, et il y a un lien évident entre son existence et la place très honorable conservée par la France dans cette recherche. C'est aussi un facteur important de motivation des équipes hospitalières et hospitalo-universitaires.

## **Les centres d'investigation clinique (CIC) labellisés par l'Inserm.**

Les centres d'investigation clinique (CIC) sont des structures implantées au sein des centres hospitaliers universitaires et dédiées à l'expérimentation thérapeutique et la recherche clinique sur l'homme. Créés au début des années 1990 par l'Inserm, ils ont comme particularité d'être partagés entre recherche et clinique. Ils sont placés sous la double tutelle de l'Inserm et du ministère de la Santé. Les CIC mettent à disposition leur infrastructure, leur équipe d'infirmières de recherche clinique et de techniciens de laboratoire, gèrent l'administration et le recrutement des sujets, offrent une assistance et un conseil méthodologique et veillent au respect des pratiques éthiques et légales ; certains, ayant des conventions avec l'université, accueillent des chercheurs pour leur thèse d'université. Il existe actuellement 36 CIC organisés en 54 modules thématiques, soit plurithématique soit comportant des modules d'épidémiologie clinique, de biothérapies ou d'innovations technologiques. Certains CIC sont répartis en réseaux thématiques, assurant une meilleure coordination des forces de recherche et des capacités d'accueil des sites (par exemple réseau de neurosciences, pédiatrique, pathologies cardio-vasculaire, vaccinologie ...). Le niveau scientifique des CIC est hétérogène, mais certains ont permis des avancées majeures dans le domaine des neurosciences, de l'ophtalmologie, des biothérapies, de la thérapie génique, et ils ont aussi été à l'origine de la création de start-up, accompagnés en cela par la structure Inserm Transfert. L'Inserm participe aussi au réseau européen des infrastructures de recherche clinique ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network). La mise en place de F-CRIN, composante française d'ECRIN, a permis une meilleure intégration du réseau national des CIC dans les projets européens et internationaux à forte valeur scientifique ajoutée.

**Le modèle des CIC, s'il a montré ses forces pour structurer, professionnaliser et dynamiser la recherche à l'échelle des sites au sein desquels ils sont implantés, doit être actualisé pour tenir compte des évolutions réglementaires, technologiques, organisationnelles et économiques de la recherche en santé. Il faut aussi noter que le modèle CIC ne résume pas, loin de là, la recherche clinique, y compris dans les essais de phases précoces et de première administration à l'homme. Certains services, hors CIC, disposent en effet d'une autorisation de lieu de recherche, délivrée et contrôlée par les ARS. Le nombre de ces services n'est pas connu, de même que le nombre de lits d'hospitalisation concernés. Ce recensement devrait être réalisé sous la responsabilité de la DGOS. Ces lits devraient bénéficier d'une reconnaissance en soins critiques (au sens du décret no.2022-690 du 26 avril 2022), ce qui devrait impliquer des ressources humaines supplémentaires et une valorisation additionnelle.**

Un groupe de travail composé d'experts issus du terrain a travaillé de concert avec des membres de la DGOS au cours de 2023 pour élaborer un cahier des charges rénové des CIC comportant trois évolutions majeures :

- la définition de compétences socles devant être partagées par tous les CIC qui comprennent la nécessité pour tout CIC de posséder un domaine d'investigation clinique soit directement soit en se rapprochant d'un autre CIC ;
- la fin de la logique des « modules » remplacés par des domaines d'activités spécifiques et adaptables aux particularités des sites dans lesquels les CIC sont implantés ;
- le renforcement des liens avec l'environnement local, la délégation régionale de l'Inserm, et l'établissement de santé de rattachement qui deviennent tutelles locales du CIC.

La récente (décembre 2023) publication du nouveau cahier des charges des CIC va servir de base au dossier d'auto-évaluation du HCERES (Haut conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur) dans le cadre des évaluations quinquennales, dont les rapports constituent le socle des décisions de création, de renouvellement ou de

fermeture des CIC. On peut donc s'attendre à ce que certains centres soient fermés.

**Le modèle le plus attractif côté industriels est celui des CLIP2.(Centres labellisés de phase précoce) (CLIP<sup>2</sup>)**

La création de Centres labellisés INCa de phase précoce (CLIP<sup>2</sup>) a été initiée en 2010. Depuis avril 2019, 16 CLIP<sup>2</sup> sont labellisés en 2024. Une attention particulière a été portée au soutien de CLIP<sup>2</sup> intégrant une activité de phase précoce en cancérologie pédiatrique.

Les CLIP<sup>2</sup> ont pour objectifs de :

- faciliter la mise à disposition des nouveaux médicaments pour les patients, en s'appuyant sur un réseau organisé capable de proposer à l'ensemble des patients en France l'accès à des essais cliniques de phase précoce ;
- renforcer la visibilité et l'attractivité de la recherche clinique française auprès des industriels du médicament en France et à l'étranger ;
- améliorer la qualité des essais cliniques de phase précoce adulte et pédiatrique en France et en augmenter le nombre ;
- valoriser la recherche clinique académique en évaluant les molécules dans des indications non couvertes par les plans de développement des laboratoires pharmaceutiques ;
- proposer des essais cliniques de phase précoce aux patients identifiés dans les programmes de criblage moléculaire.

## **Structuration de l'hématologie maligne : l'exemple de l'Intergroupe Francophone du Myélome**

L'intergroupe Francophone du Myélome (IFM) est une illustration de la structuration de l'hématologie pour la recherche, le soin, la formation et l'information (13). Il est un groupe dit « coopérateur » parmi d'autres, toute la discipline étant en fait, et de longue date, structurée selon ce modèle. Fondé en 1994, l'Intergroupe Francophone du Myélome, association à but non lucratif, regroupe 135 centres hospitaliers publics ou privés, en France et en Belgique. L'IFM : 1) Élabore les essais thérapeutiques avec ses partenaires académiques et industriels ; 2) Soutient les chercheurs travaillant sur les aspects fondamentaux de la maladie ; 3) Organise des actions de formation du corps médical et d'information des patients sur la pathologie et les prises en charge thérapeutiques 4) Constitue des registres et bases de données en vie réelle. La quasi-totalité des grands essais du groupe ont été publiés dans le New England Journal of Medicine ou le Lancet, et plusieurs ont conduit à l'enregistrement de nouveaux médicaments. L'IFM gère deux grands registres : 1) Le registre EMMY, qui a permis l'enregistrement des données de plus de 5000 malades ; 2) Un registre sur les patients traités par thérapie cellulaire innovante CAR-T. Du point-de-vue juridique, l'IFM a constitué en 2013 une filiale de recherche clinique, la société IFM SAS, qui promeut les essais élaborés par l'association et valorise les bases de données et biocollections constituées. L'IFM SAS a bénéficié depuis 2016 du dispositif de Crédit Impôt Recherche (CIR). Les fonds dégagés ont pu constituer une part importante du financement de certaines études. Cette forte structuration de l'hématologie autour des groupes dits coopérateurs, dont l'IFM n'est qu'un exemple, constitue un modèle performant de recherche clinique et translationnelle, académique et en partenariat avec l'industrie pharmaceutique.

Nous avons choisi ces exemples non exhaustifs comme modèles car ces structures, organisées et financées, sont prêtes à répondre à toutes propositions d'essais cliniques et à inclure rapidement des patients dans les essais D'autres structurations nationales ou associatives en réseau existent bien sûr.

## Des freins identifiés, certains de longue date mais toujours présents

### La question des délais réglementaires et l'arrivée du règlement européen

La question des délais réglementaires est débattue de longue date, nombre de rapports sur la recherche clinique ayant souligné par le passé des délais excessifs, rendant la France moins attractive. Les études cliniques sont soumises en effet à des autorisations réglementaires différentes en fonction du risque encouru. Les RIPH1 (Recherches Impliquant la Personne humaine de type 1) comportant un risque pour le patient sont soumis à l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et d'un CPP (Comité de Protection des Personnes), les RIPH2 (risques minimales) et 3 (études non interventionnelles) nécessitant simplement l'avis d'un CPP. L'impression existe que chaque partie prenante dispose de sa propre évaluation, avec des définitions parfois différentes et donc finalement des délais un peu différents. Les délais d'évaluation des CPP sont désormais publics et disponibles sur le site du ministère de la santé (<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/innovation-et-recherche/recherche-impliquant-la-personne-humaine/donnees-de-suivi/article/delai-d-evaluation-ethique-des-projets-de-recherche>). Il paraît juste de dire que les délais réglementaires se sont réduits ces dernières années pour les essais thérapeutiques à promotion industrielle. En 2021 le délai médian, à partir du dépôt était **de 78 jours pour les réponses de l'ANSM et du CPP**, (versus 100 jours en 2019), de 95 jours en incluant la convention-coordonnateur signée (versus 127 jours en 2019), 140 jours pour la mise en place du premier centre (versus 158 jours) **et 176 jours, soit quand même 6 mois pour l'inclusion du premier patient** (versus 204 jours). Des sources indépendantes existent. Ainsi, dans un document

du gouvernement britannique intitulé « Life sciences competitiveness indicators 2023 », publié en juillet 2023 (Table 1) (14), avec certes un périmètre d'essais cliniques plus limité (nommé « sous-ensemble d'essais commerciaux »), étudiant le délai entre dépôt de la demande et premier patient traité, la France se situait en position intermédiaire avec un délai de 245 jours, significativement derrière l'Espagne (205 jours), comparable aux Pays Bas (249 jours), mais devant l'Italie et l'Allemagne (respectivement à 262 et 267 jours). Ce document notait par ailleurs une dégradation des délais par rapport aux années 2018 et 2019 (202 et 219 jours, respectivement). Un point majeur reste que cette discussion, avec ses comparaisons entre états, évolue maintenant avec la mise en place du Règlement européen auquel sont soumis bon nombre d'essais cliniques. Nous ne disposons pas de chiffres concernant les essais à promotion académique et la recherche non médicamenteuse mais tout laisse à penser qu'ils sont souvent beaucoup plus longs (voir chapitre PHRC).

Le règlement européen introduit la création d'un système d'information des essais cliniques nommé CTIS (clinical trial information system) dont l'interface web devient le portail unique pour les informations sur les essais cliniques (EC) dans l'UE (<https://euclinicaltrials.eu/home>). Il est entré en vigueur le 1er janvier 2022 avec une période transitoire. Pour le médicament, selon l'article 98 du règlement européen n°536/2014, la période transitoire prévoit que le dépôt de nouvelles demandes d'essais cliniques sur CTIS est devenu obligatoire depuis le 31 janvier 2023, et pour l'ensemble des essais en cours à partir du 31 janvier 2025. **Un des intérêts de ce règlement européen consiste dans le respect des délais de réponse puisque l'absence de réponse correspond à une autorisation tacite.**

La France est le 2<sup>ème</sup> pays en nombre de dépôts d'EC après l'Espagne (avant l'Allemagne) et le 3<sup>ème</sup> état rapporteur. Dans le cadre de la réglementation européenne, la demande d'autorisation est centralisée sur CTIS, le promoteur proposant un pays rapporteur et une liste de pays investigateurs. Le pays rapporteur instruit de façon majoritaire. La France est pays rapporteur de 11% des demandes. Les délais ont été allongés à 90 jours, terme auquel l'avis doit être obligatoirement rendu. L'avis final

du pays rapporteur ne peut être rendu que lorsque tous les pays concernés ont répondu. Un pays pressenti garde la possibilité de refuser, le rapporteur pouvant, ou non, tenir compte de ce refus. La procédure est décrite en détails dans le Journal Officiel de l'Union Européenne publié le 27 mai 2014 (Règlement 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). En France, la procédure implique CTIS puis l'outil RIPH 2G (Recherche Impliquant la Personne Humaine 2 G), avec tirage au sort automatique d'un CPP. Un essai clinique ne peut être autorisé qu'avec un avis favorable du CPP et de l'ANSM. Pour une partie du dossier (partie 1, commune à tous les états membres), le CPP envoie son évaluation et ses questions à l'ANSM (cette dernière décidant si elle envoie ou non ces questions au promoteur). On déduit de ce processus l'importance majeure qui sera donnée aux interactions régulières entre ANSM, CPP et parfois la CNIL. Cette dernière peut en effet être, de son côté, amenée à délivrer une autorisation, ce qui peut être responsable de délais supplémentaires ; à ce jour, elle n'intervient qu'après l'obtention de l'avis du CPP, alors que son évaluation pourrait être effectuée en parallèle de celles de l'ANSM et du CPP. Il y a depuis quelque temps un intérêt supposé, notamment des industriels, pour les procédures rapides dites fast-track. L'ANSM souligne que le fast-track n'est que mono-national, impossible sur le multinational, qui passe obligatoirement par le CTIS et est donc soumis aux délais du CTIS. Dans le cadre d'un essai mono-national chaque pays peut donc proposer une procédure fast-track. Cependant, les EC de médicaments très innovants étant presque toujours multinationaux, à vocation d'enregistrement européen et au-delà, les annonces de procédures fast-track sont en pratique de peu de pertinence.

L'harmonisation fournie par le Règlement européen doit être pour les industriels et les investigateurs un facteur d'attractivité de l'Europe dans la recherche clinique ; il mettra tous les pays de l'UE sur un pied d'égalité sur le plan des autorisations réglementaires.

Il restera à s'assurer que le délai annoncé de 90 jours est réaliste et tenu, ce qui n'est pas acquis. Plusieurs parties prenantes font également part d'une inquiétude quant à sa mise en place et considèrent qu'il sera source de difficultés. On peut par exemple évoquer la complexité du cadre juridique, avec des régimes différents en fonction du produit expérimental, conduisant à des soumissions de dossiers non conformes ou avec une

qualification erronée, pouvant induire des retards importants de mise en place. À la suite de l'entrée en vigueur des Règlements Européens, le cadre juridique s'est complexifié pour tous les Etats membres. Au niveau national, la complexité est accrue du fait notamment, de la création de plusieurs régimes nationaux, d'une écriture des textes avec de nombreux renvois, d'une disparité dans l'accès à la recherche pour certaines catégories de personnes<sup>1</sup>. En effet, à la fin de la période de transition du règlement (UE) 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments, les recherches sur les personnes hors d'état d'exprimer leur consentement : dans le coma ou qui ont des problèmes cognitifs... ou sur les personnes qui sont bénéficiaires de l'aide médicale d'Etat, ne pourront plus être réalisées en France, faute d'application des dispositions de la loi Jardé qui encadrent leur consentement ou qui créent, pour les personnes ne bénéficiant pas d'un régime de protection sociale, dans des conditions strictement définies, une dérogation à l'interdiction d'effectuer des recherches interventionnelles sur ces personnes.

Simplifier le corpus juridique, notamment en créant un seul régime national pour toutes les recherches sur la personne, est nécessaire pour réduire les non-conformités et diminuer les délais d'évaluation des dossiers.

## **Pistes d'amélioration**

*1. S'assurer de la bonne mise en application des règlements européens, s'agissant notamment du délai annoncé d'évaluation de 90 jours.*

*2. Faciliter les interactions directes entre ANSM, CPP et CNIL.*

---

*3. Permettre à la CNIL d'effectuer, pour délivrance de son autorisation, des évaluations en parallèle de l'ANSM et du CPP.*

*4. Simplifier le corpus juridique issu de la mise en place des règlements européens.*

*5. Doter les CPP des moyens nécessaires, notamment en termes de ressources humaines.*

*6. Soumettre l'évaluation des projets à des experts reconnus nationalement et internationalement dans le domaine concerné.*

## **La question des délais post autorisations réglementaires**

Les délais post-réglementaires représentent la période entre l'autorisation réglementaire de l'essai et l'inclusion du premier patient (sélection et ouverture des centres, signatures des investigateurs, détermination des surcoûts, mise à disposition des produits). Au-delà des autorisations réglementaires, maintenant largement sous Règlement européen, c'est le dispositif « convention unique hospitalière » qui s'applique en France, résultat de la mesure 19 « simplification administrative prioritaire – Convention unique dans les établissements de santé » du Conseil Stratégique de filières Industries et technologies de Santé (CSIS). Le 17 novembre 2016, le décret N°2016-1538 « relatif à la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalités commerciales impliquant la personne humaine dans les établissements de santé, les maisons et les centres de santé » et l'arrêté fixant « le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de santé publique » ont été publiés en application de l'article 155 de la loi de modernisation de notre système de santé. La convention est unique dans les établissements de santé car il associe le promoteur, l'établissement et l'investigateur, avec une application à l'identique de la convention et de la matrice des coûts et des surcoûts entre l'établissement coordinateur et tous les établissements associés. **La convention unique fixe des objectifs de délais d'instruction et de signature par les établissements : 45 jours pour l'établissement coordonnateur et 15 jours pour les établissements**

**associés.** La convention prévoit une prise en charge du temps médical dans la grille de surcoûts et la mise en place des contreparties au titre de la qualité escomptée des données issues de la recherche, qui peuvent être versées par le promoteur soit à l'établissement, soit à une structure tierce, en remplacement des honoraires investigateurs (reprises dans l'Annexe 4 du contrat).

Le dispositif de convention unique souffre de plusieurs défauts ;

1. Les investigateurs ont été, au moins dans certains centres, des perdants de la convention unique ; ils ont perdu d'une certaine façon des bénéfices qu'ils pouvaient tirer des essais à promotion industrielle en termes de ressources financières et surtout de souplesse d'utilisation de ces ressources. La solution passe par la création de comptes de recherche dédiés par service, permettant à chaque service et établissement de connaître précisément les flux financiers liés à cette activité. Elle passe aussi, bien évidemment, par la possibilité pour les services de mobiliser cette ressource pour tout besoin en lien avec la recherche, dans le cadre d'une coopération simple, agile et bienveillante entre investigateurs et DRCI. Ce point avait déjà été relevé dans notre précédent rapport, qui rappelait également qu'il s'agissait là, parmi d'autres, d'un facteur de démotivation des investigateurs.

2. La convention unique avait pour ambition de raccourcir le délai de contractualisation entre les établissements de santé et les promoteurs industriels. Force est de constater que toutes les parties prenantes auditionnées considèrent que cet objectif n'a pas été réellement atteint. Les établissements de santé sont légitimement attachés à une évaluation correcte des coûts et surcoûts, tout en reconnaissant que l'exercice est chronophage et que tous les établissements ne disposent pas de la même expertise et des mêmes moyens pour effectuer ces évaluations. Les promoteurs rappellent que dans la mise en place d'un essai clinique, c'est le temps global qui importe, lequel inclut des délais post-réglementaires, de contractualisation, liés à l'ouverture des centres, jusqu'à l'inclusion du premier patient. Ils sont surtout attachés à la réduction des délais, considérant que le temps long augmente le coût de

la recherche, et rappelant que ces délais participent à l'attractivité d'un pays en matière de recherche clinique.

Le délai post-réglementaire médian était de 98 jours, soit plus de 3 mois pour les essais cliniques à promotion industrielle en 2021. **La totalité des experts et investigateurs interrogés considèrent qu'ils sont beaucoup plus longs, se chiffrant en mois, voire en années (voir chapitre PHRC) pour les études à promotion académique.** En ce qui concerne les surcoûts il serait possible de faire une analyse systématique des dossiers, parallèle, puis croisée, par 2 CHU, le CHU de l'investigateur principal choisissant l'autre établissement. Cette évaluation s'imposerait ensuite à tous les autres centres, sans temps de négociation supplémentaire. Il paraît aussi possible de mettre en place une revalorisation si le temps d'instruction/signature par les 2 CHU référents est réduit. On pourrait par exemple proposer une convention majorée pour un délai de signature inférieur à 3 semaines (au lieu des 45 jours actuellement) ; les promoteurs et les établissements pourraient trouver un intérêt à cette stratégie dans laquelle les 2 parties seraient gagnantes. Le pourcentage de majoration doit être réfléchi mais s'appliquerait à tous les essais (sans discussion au cas par cas).

Les DRCl, faisant office de CRO, n'ont pas les moyens de dégager le nombre d'ARC nécessaire à la mise en place rapide d'une étude, même si elles en ont la volonté. Il faudrait faire évoluer la signature des investigateurs en un simple visa qui ne fasse pas obstacle au démarrage de l'essai et dématérialiser quand cela est possible les essais pour éviter les déplacements des ARC.

## **Pistes d'amélioration**

*7. Instaurer un contrôle opposable des délais de mise en œuvre des projets à promotion académique par la DGOS.*

*8. Réduire ces délais par moins de bureaucratie, une modification de la convention hospitalière pour les essais à promotion académique et une dématérialisation des essais.*

## La question de la fourniture des médicaments

La recherche académique souffre parfois de freins cachés. Il en est ainsi de la fourniture des médicaments qui, si elle ne concerne pas, loin s'en faut, tous les essais, peut en affecter certains, parfois les plus innovants. La fourniture des médicaments d'essais thérapeutiques est régie par l'article L1121-16-1 du Code de la santé publique - modifié par la loi n°2019-774 du 24 juillet 2019 - art. 74 (Annexe 2). Ce texte est complexe, sujet à interprétations diverses, et devrait faire l'objet d'une mesure de simplification drastique dans l'hypothèse où le promoteur est académique. Lorsque l'essai envisage l'utilisation d'un nouveau médicament, il est d'évidence que celui-ci sera fourni par la compagnie pharmaceutique qui le détient. Néanmoins, dans un contexte de recherche très dynamique, par exemple celle concernant l'immunothérapie des cancers, la molécule d'investigation pourra être combinée à une ou plusieurs autres molécules actives disposant dans cette pathologie d'une AMM, et le promoteur académique sera de fait dans l'incapacité de supporter financièrement l'ensemble des coûts médicaments.

### Pistes d'amélioration :

*9. Faire prendre en charge par la caisse nationale d'assurance maladie, dans les essais thérapeutiques à promoteur académique, les médicaments autres que celui à l'étude,*

## Les faiblesses des Directions de Recherche Hospitalières

Les Directions de recherche, souvent nommées DRI (Direction de la recherche et de l'innovation) ou DRCI (Direction de la recherche clinique et de l'innovation) constituent évidemment un élément clé de la recherche clinique hospitalière, tant académique qu'industrielle. Elles n'ont longtemps été que de simples délégations, avant de devenir des directions ce qui reflète, d'une certaine façon, l'importance croissante qu'a prise la recherche dans les établissements de santé. **Leur gouvernance est celle des hôpitaux** ; elles sont le plus souvent sous la responsabilité d'un directeur d'hôpital avec parfois l'appui de membres hospitalo-universitaires du site. Ces derniers semblent cependant plus cantonnés

dans un rôle de conseiller, sans capacité décisionnelle sur les investissements et autres soutiens financiers en matière de recherche. Les responsables de service et de pôles sont dans une situation proche ; ils n'ont par exemple pas la possibilité de faire mobiliser à des fins de recherche les crédits MERRI aujourd'hui largement versés au CREA (Compte de Résultat Analytique) des pôles.

Il est peu contestable que l'organisation des DRI/DRCI est hétérogène, du fait en particulier de la taille des établissements. Pour autant, tous les investigateurs et experts auditionnés soulignent leurs faiblesses, dans une recherche académique et industrielle maintenant très compétitive. Leur bonne volonté n'est souvent pas en cause mais elles souffrent d'un manque de ressources humaines et de professionnalisation. Elles ont une difficulté à fidéliser leur personnel, tout se passant comme si l'hôpital public formait les personnels de recherche à leur sortie d'école mais ne parvenait pas à les conserver, ces derniers poursuivant leur carrière dans d'autres missions hospitalières ou dans l'industrie pharmaceutique où la rémunération est plus attractive. Il reste des marges d'amélioration significatives dans le domaine de l'emploi et de la reconnaissance des personnels de recherche, ce point devant faire l'objet d'une attention particulière non seulement des DRCI mais également des DRH. Il découle de ces difficultés des retards dans diverses missions : soumissions réglementaires, signatures des conventions, ouverture des centres, suivi des projets – tous facteurs de démotivation potentielle des investigateurs. Les DRCI sont aussi, pour les mêmes raisons, peu préparées à la recherche internationale et peu agiles à nouer des partenariats public-privé avec des compagnies pharmaceutiques qui, pour leur grande majorité, ne sont plus françaises. Les faiblesses des DRCI sont particulièrement pénalisantes dans les études académiques : les mots cités par la quasi-totalité de nos interlocuteurs sont : « lenteur, lourdeur, faiblesse d'accompagnement, tétanisation devant la réglementation des bonnes pratiques médicales qui devraient évoluer ».

## **Pistes d'amélioration**

*10. Instaurer une gouvernance médicalisée et scientifique des DRCI et donner aux investigateurs hospitalo-universitaires une maîtrise sur les dépenses hospitalières liées à la recherche clinique*

*11. Inciter les DRCI à être facilitatrices en accompagnant les investigateurs dans la soumission et la réalisation de leurs projets de recherche, en particulier internationaux*

## **Capacités réduites à inclure dans les délais impartis**

Ce problème est majeur dans les essais internationaux multicentriques en raison de la compétition entre les différents pays. Il avait déjà été bien identifié dans un précédent rapport de l'ANM sur les essais cliniques à promotion industrielle et persiste. En 2023, dans les essais multicentriques internationaux, 86% des objectifs d'inclusion ont été atteints en France contre 94% en Espagne. En Espagne, il existe quelques « gros » centres avec une file active importante et une volonté politique de sensibilisation à la recherche clinique. En dehors des réseaux structurés (Maladies rares, INCA, ANRS, onco-hématologie...) les investigateurs français ont tendance à surestimer leurs capacités d'inclusion dans les essais internationaux. En surestimant ces capacités, ils n'incluent pas assez vite et se mettent en position de faiblesse pour les essais futurs. Ce problème est aussi flagrant dans les études à promotion académique, comme l'a montré récemment l'exemple caricatural de la Covid-19. Un grand nombre d'essais ont été autorisés, mais beaucoup d'entre eux n'ont pas abouti faute d'inclusions suffisantes, en raison d'une compétition et d'un manque de coordination. Dix-sept essais financés sur l'hydroxychloroquine, 2 seuls publiés !!! ; 3 études sur l'influence du tabac financées par l'Assistance publique, aucune menée à terme, faute d'inclusions !!! A l'inverse, le Royaume Uni a conduit un essai majeur, l'essai RECOVERY, qui a inclus des milliers de patients dans 176 centres et a démontré en moins de deux mois (début le 17 avril 2020, premiers résultats le 5 juin 2020) concluant que la maladie était grave essentiellement chez les patients âgés et fragiles, que l'hydroxychloroquine était inefficace et que cette maladie inflammatoire était améliorée par les corticoïdes. La fragmentation des structures peut aussi expliquer ce défaut d'inclusions :

1. Le grand nombre de CHU pourrait apparaître comme un avantage, avec une répartition dans l'ensemble du pays permettant d'inclure rapidement un grand nombre de patients. En fait, cette dispersion implique un grand nombre d'investigateurs qui incluront peu de patients et comme souvent le rang sur la publication est fonction du nombre de patients inclus, ils ne se retrouveront pas en bonne place sur la publication, ou ne figureront pas du tout, ce qui est facteur de démotivation. A l'inverse, en Belgique ou aux Pays-Bas, le nombre de Centres est très restreint et les investigateurs incluent un grand nombre de patients dans les essais multicentriques internationaux.

En outre, le grand nombre de CHU implique une multiplication des démarches administratives et des procédures fastidieuses et « énergivores » pour les investigateurs qui retardent souvent de plusieurs mois les inclusions dans les essais à promotion académique.

2. L'absence de compatibilité des logiciels des systèmes d'information entre les CHU, et entre les CHU, les Hôpitaux généraux et les médecins de ville rend difficile les inclusions dans des pathologies fréquentes (asthme, diabète, hypertension, ...) où les investigateurs sont dans les CHU et les patients ambulatoires. Elle rend aussi difficile la constitution de cohortes multicentriques et l'utilisation des bio-banques.

3. La difficulté à repérer et à présélectionner pour des problèmes réglementaires des patients susceptibles de rentrer dans une étude à partir des bases de données de l'assurance maladie.

4. L'insuffisance d'organisation en réseaux thématiques organisés et structurés disposant de cohortes de patients ou de bio-banques où chaque investigateur peut à son tour être valorisé en raison de la facilité d'inclusions, de la multiplicité des protocoles et de la possibilité de faire des études ancillaires sur les échantillons de bio-banques ; 77% des essais cliniques à promotion industrielle intègrent actuellement des biomarqueurs ce qui augmente la possibilité d'études ancillaires. L'existence de réseaux nationaux est le cas des maladies rares et de l'oncohématologie par exemple. La réussite de ces réseaux repose en grande partie sur leur capacité à financer les postes d'ARC, de TEC,

d'infirmières de recherche clinique, mais aussi les bases de données et les bio-banques.

5 L'accès aux données de santé et aux échantillons biologiques reste un processus long et complexe. La création d'entités spécifiques, EDS (Entrepôts de Données de Santé) pour les données et CRB (Centres de Ressources Biologiques) pour les échantillons biologiques a été utile. Cependant la multiplication de ces entités est devenue un frein important au développement de la recherche. Un exemple est le retard pris par la mise en place du « Health Data hub ». Ces goulots d'étranglement sont d'autant plus marqués pour les études multicentriques qu'elles nécessitent d'établir autant de conventions qu'il y a de partenaires pour accéder aux données de santé et aux échantillons biologiques

### **Pistes d'amélioration :**

*12. Structurer des réseaux thématiques ou inter-régionaux financés, disposant d'ARC et de TEC, pour constituer des cohortes de patients, reliés à des bio-banques ou à des banques d'images avec une facilité d'accès aux données de santé et aux échantillons biologiques*

*13. Recenser les cohortes, registres et réseaux. Uniformiser les logiciels de bases de données de ces cohortes. Etablir un accord-cadre entre les CHU et les organismes nationaux de recherche pour permettre un accès aux données et aux échantillons biologiques avec une procédure simplifiée.*

### **Absence de disponibilité et d'appétence pour la recherche des investigateurs**

Ces dernières années ont vu s'aggraver un double problème :

1) La baisse d'attractivité des postes hospitalo-universitaires dont les raisons multiples ont fait l'objet d'un avis récent de l'Académie Nationale

de Médecine (15). Le statut d'hospitalo-universitaire a été la voie royale pour les internes au cours de ces soixante dernières années. Malheureusement, un grand nombre de HU (PU-PH et MCU-PH) ont démissionné (139 entre 2018 et 2021), ce phénomène allant en s'accroissant. De plus, un grand nombre de jeunes prometteurs répugnent à s'engager dans une voie hospitalo-universitaire, préférant être hospitaliers ou s'installer en médecine libérale. Dès à présent, certains CNU ont des difficultés à recruter des candidats. Les raisons en sont multiples : crainte de s'engager dans un parcours sélectif et pavé d'obstacles, précarité pendant la période post-internat d'une quinzaine d'années avant une nomination comme PU-PH (âge moyen 44 ans), faible accompagnement sur le plan administratif et financier, en particulier pendant la période de mobilité à l'étranger, perte de prestige du HU, absence de revalorisation des carrières et des retraites, modifications sociétales avec la société du bien-être ..., toutes ces difficultés étant majorées chez les femmes.

2) La part de plus en plus réduite consacrée à la recherche par les hospitalo-universitaires et les hospitaliers. Là encore les raisons sont multiples :

- la part prépondérante consacrée aux soins
- la pression de plus en plus importante de l'enseignement en raison de l'augmentation du nombre d'étudiants qui ont plus que doublé alors que le nombre d'enseignants est resté à peu près constant (contrairement à ce qui s'est passé dans le reste de l'Université où les effectifs ont augmenté de 22% entre 1996 et 2016). D'autre part les réformes récentes des études médicales ont encore accentué ce déséquilibre au point que beaucoup d'internes préfèrent devenir assistants plutôt qu'assistants-chefs de clinique pour « échapper » à ces tâches d'enseignement.
- l'absence de valorisation des investigateurs et de leurs services en raison de l'absence des retombées directes des MERRI engendrées par leur activité SIGAPS ou SIGREC.
- la prise en compte parfois modérée par les CNU de la participation à des essais cliniques quand les investigateurs ne figurent pas dans la publication ou y figurent dans un rang modeste.

- les difficultés à obtenir des financements (cf. point suivant) et les tracasseries administratives.

**Il est nécessaire de changer de paradigme, et de remettre la recherche au cœur des CHU.** C'est la raison d'être des CHU et la façon de redonner du sens au métier d'hospitalo-universitaire. Pour cela, il faut remplacer les pôles actuels qui s'articulent uniquement autour d'une activité de soins par des pôles hospitalo-universitaires qui regrouperaient une ou plusieurs équipes de recherche, avec un ou plusieurs services. Ces pôles hospitalo-universitaires disposeraient de moyens en lits, y compris de recherche clinique et en personnels (ARC, TEC, infirmières de recherche clinique) et d'un budget leur permettant de développer leur recherche (voir chapitre financement)

### **Pistes d'amélioration :**

*14. Substituer aux pôles actuels des pôles hospitalo-universitaires avec des chefs de pôles nommés par les doyens.*

*15. « Ré-universitariser » et « remédicaliser » la gouvernance des CHU et des DRCI*

*16. Restaurer l'attractivité des postes HU et augmenter le nombre des HU. Financer en début de carrière le temps recherche des futurs HU. Valoriser les médecins non universitaires, chercheurs, pharmaciens, ingénieurs qui, au sein des CHU, peuvent porter des projets de recherche.*

### **Difficultés à obtenir des financements académiques et à en disposer**

Le financement de la recherche clinique en France est tout à fait insuffisant, surtout dans les domaines ne disposant pas d'agences spécifiques comme l'INCA ou l'ANRS ou de structures pouvant faire largement appel à des financements privés comme les Instituts Curie et Gustave Roussy (il est notable que dans ces domaines la position de la France en recherche clinique reste forte). La dotation des universités est

faible. Il n'existe pas en France une grande fondation financée par l'industrie pharmaceutique susceptible de soutenir la recherche à l'instar de la Fondation Wellcome au Royaume-Uni. Il n'y a pas de financement pérenne des équipes en dehors des investissements d'avenir (clusters, IHU, RHU ...) mais des financements sur appels d'offres auprès de Fondations, de l'ANR, de l'Europe et surtout du ministère de la Santé par les PHRC. **Il apparaît nécessaire que sur les 244 milliards de l'assurance maladie, une petite partie puisse, sous le contrôle du ministère de la Santé, financer la recherche clinique ce qui était théoriquement dévolu aux MERRI** (Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation) attribuées aux structures hospitalières en fonction des SIGAPS (système d'interrogation, de gestion et d'analyse des publications scientifiques) sur les articles et des SIGREC (système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques) sur les essais cliniques. **En fait ces MERRI sont, en dehors du PHRC, une compensation pour les établissements hospitaliers de la « perte de production de soins » due à la recherche et non un financement de la recherche**

Le PHRC qui vient de fêter ses 30 ans, financé par l'assurance maladie, est un élément indispensable de la recherche clinique en France. Il est doté d'un budget de 150 millions d'euros par an et a financé 3486 projets à hauteur de 998 millions d'euros de 1996 à 2019. Son bilan est largement positif et a contribué à structurer et à donner de la visibilité à la recherche hospitalière. Il a permis la montée en compétence de petites équipes hospitalières avec une aide méthodologique. Il a incité à la formation de réseaux structurants. Néanmoins, il **souffre de sous-financement** des projets qui sont loin de la réalité des coûts, en particulier en matière d'ARC, de TEC, ce qui ralentit leur mise en œuvre. Les frais administratifs représentent environ 40% du budget, et diminuent d'autant le budget réellement alloué à la recherche. Il souffre aussi et surtout de problèmes d'organisation qui doivent évoluer pour améliorer et surtout accélérer l'inclusion des patients : nécessité d'un guichet unique, de procédures dématérialisées pour éviter d'attendre un an, voire plus, pour ouvrir des centres.

Lors du bilan récent fait par la DGOS en janvier 2024, sur 763 projets retenus entre 2012 et 2019, soit avec 5 à 12 ans de recul, **seuls 193 étaient terminés (25%)** ; 49 projets avaient été abandonnés avant toute inclusion, 41 étaient interrompus en raison des difficultés d'inclusion, 50 encore en attente de démarrage, et 430 étaient en cours. Encore faut-il

ajouter que ce bilan excluait l'oncologie, domaine de recherche dans lequel la France garde une place très honorable.

Pour les projets publiés (17 % dont les deux-tiers dans des revues de rang A), il fallait en moyenne un an entre l'acceptation du projet et le début de l'étude (soit presque 2 ans après le dépôt), 4 ans et 9 mois entre l'acceptation et la fin de l'étude. On peut raisonnablement penser que ces délais étaient encore beaucoup plus longs pour la majorité des projets financés entre 2012 et 2019 encore en cours !!! (la très grande majorité), soit avec un recul de 5 à 12 ans. Chacune de ces étapes, sélection des projets, mise à disposition du financement, démarches administratives réglementaires et surtout post-réglementaires (ouverture des centres, détermination des surcoûts, mise à disposition des médicaments, ...), doit être raccourcie pour que le PHRC soit plus efficient. Il apparaît nécessaire d'analyser avec objectivité les raisons ayant conduit à ce retard inacceptable dans la réalisation des projets et surtout d'instituer une vraie gouvernance médicale le COHR (*conseil d'orientation de la recherche hospitalière*) comme proposé par l'Académie nationale de Médecine dans un précédent rapport (16).

En dehors du PHRC, la recherche clinique hospitalière est, pour beaucoup des interlocuteurs rencontrés, financée par les MERRI. En réalité, sur les recettes financières issues de la recherche des CHU, seulement une partie minimale (de 0 à 12% selon la conférence des présidents de CME, moins de 5% pour le CHU de Nice par exemple) est directement réinvestie dans la recherche. **Il est fondamental d'attribuer à la recherche l'argent des MERRI obtenu par l'activité de recherche hospitalière et de dégager ainsi une marge financière plus importante, au prorata de l'activité scientifique des équipes et en s'alignant sur les pratiques internationales.**

Aussi l'Académie nationale de Médecine a-t-elle proposé récemment de réformer le financement de la recherche hospitalière par les MERRI (16). Brièvement, le budget actuel de l'ordre de 1,65 milliard d'euros (1,2 milliard € SIGAPS + 0,3 milliard € SIGREC + 0,15 milliard € PHRC) serait réparti de la façon suivante :

- 1/4 des crédits - soit 410 millions d'€ - pourrait être attribué en mode compétitif par l'ANR sur appel à projet. Sur ce montant, 40% du total, soit 165 millions d'€, seraient attribués aux établissements hébergeurs des équipes sélectionnées, et 60% soit 225 millions d'€ (PHRC mieux financé) aux équipes de recherche hospitalière.

- le reste des crédits, les 3/4 - soit 1,24 milliard d'€ - serait à 60% (soit 745 millions d'€) attribué aux équipes de recherche sous un mode contractuel pluriannuel (de 3 à 5 ans) après évaluation par l'HCERES, directement sur une enveloppe fléchée. Comme précédemment, le préciput de 40%, soit 495 millions d'euros, reviendrait aux structures hospitalières sélectionnées. Ce mode de répartition des crédits aurait comme avantage, outre de financer de façon pérenne les équipes de recherche les plus performantes, d'inciter les CHU à mieux s'organiser pour développer leurs activités de recherche, par exemple en substituant les pôles uniquement hospitaliers par des pôles hospitalo-universitaires (PHU) regroupant par convention services hospitaliers, équipes de recherche hospitalières, et éventuellement lits de recherche clinique décentralisés des CIC, permettant des liens plus étroits avec l'industrie pharmaceutique.

## **Pistes d'amélioration**

*17. Mettre en place une gouvernance médicale au sein du ministère de la santé, le CORH, qui allouerait le financement de la recherche aux établissements, y compris les PHRC, outil précieux mais sous-financé et au pilotage déficient, avec un suivi beaucoup plus étroit du dispositif, afin que les projets financés soient réalisés et publiés rapidement*

*18. Financer la recherche hospitalière par les MERRI (1,65 milliard d'euros), pour 75% de façon contractuelle sur 5 ans après évaluation par l'HCERES pour 25% sur une base compétitive d'appel d'offres (PHRC boosté). Un préciput de 40% reviendrait aux établissements hospitaliers*

*19. Impliquer la participation du privé à la recherche académique, par exemple sous forme de Fondation de l'industrie pharmaceutique, à l'instar de la Fondation Wellcome ou par le crédit impôt recherche*

## **Difficultés d'adaptation aux nouvelles technologies de santé**

L'industrie pharmaceutique française a manqué de réactivité à la fin du siècle dernier pour s'adapter aux modifications profondes apportées par la biotechnologie et la bio-production, alors même que beaucoup des découvertes fondamentales ayant contribué à la mise sur le marché de ces médicaments innovants découlaient de la recherche académique française. Ce point a été bien analysé par un précédent rapport de l'Académie nationale de Médecine (1). Il ne faudrait pas que la France manque ce nouveau virage.

Les nouvelles technologies de santé comprennent les avancées thérapeutiques qui permettent de personnaliser les soins par l'apport de service ou de thérapies ciblées : médicaments de thérapie innovante - MTIs (CAR-T, thérapie cellulaire, thérapie génique), biomarqueurs, médicaments associés à un dispositif médical (6).

Les MTIs, en particulier les CAR-T, ont atteint un certain niveau de maturité scientifique et clinique, et plusieurs sont devenus récemment disponibles pour traiter des hémopathies malignes, leucémies, lymphomes et myélome, à des stades avancés. Ils constituent d'ores et déjà une avancée thérapeutique pour des patients en manque d'alternative thérapeutique. Leur développement peut être considéré comme certain et il pourrait s'étendre, au-delà des hémopathies malignes, à d'autres cancers et maladies auto-immunes, de même qu'à des stades plus précoces de ces maladies. Il reste de nombreuses questions non résolues, scientifiques (par exemple sur les mécanismes de résistance et les moyens de les dépasser), liées aux méthodes de production et à leurs modèles de remboursement. Presque exclusivement produits par l'industrie pharmaceutique, leur coût élevé est un frein à leur large prescription. Il faut regretter que la France ne soit pas toujours pas en capacité de produire des CAR-T contrairement à l'Espagne qui a su mettre en place un centre académique à Barcelone comme évoqué dans un rapport récent de l'Académie nationale de médecine (18). A titre de comparaison, la Chine est en train de mettre en place plusieurs centaines de centres.

Le développement des biomarqueurs est lié à l'apparition de nouvelles connaissances en protéomique et génomique et participe à l'évolution

vers une médecine plus personnalisée. Leur utilisation en recherche clinique peut améliorer la sécurité des essais. Elle peut aussi promouvoir une certaine éthique de la recherche, en identifiant des patients pour lesquels le médicament n'aurait pas d'effet, et qui doivent en conséquence être exclus. En théorie, elle peut augmenter la probabilité d'enregistrement des médicaments, et parfois réduire la durée des essais cliniques. Il persiste toutefois des limites : identification et validation qui peuvent être complexes, schémas d'essais plus complexes et patients plus difficiles à recruter, essais plus coûteux avec plus d'incertitude d'accès au marché. Pour autant, tout laisse à penser que ces essais sont destinés à devenir plus fréquents.

Les médicaments associés à un dispositif médical (DM) sont à un stade d'émergence plus précoce. La fusion entre le médicament et le dispositif médical permettant de l'administrer permet de mesurer l'efficacité du traitement et son évolution dans le temps. Une « couche numérique » est adossée aux médicaments et DM pour délivrer des services additionnels. Leur utilisation pourrait permettre une meilleure prise en charge, avec une implication directe des patients, à une époque où ils sont de plus en plus connectés, un meilleur suivi, ainsi que la production de données de vie réelle.

### **Piste d'amélioration:**

*20. S'adapter rapidement aux nouvelles technologies, par exemple à la mise en place d'un ou plusieurs centres capables de concevoir et de produire des CAR-T*

### **Une prise en compte insuffisante des attentes des patients au regard de la recherche clinique**

Au risque d'énoncer une évidence, Il est peut-être bon de rappeler qu'il n'y a pas de recherche clinique sans patients ou volontaires sains, et que

les familles des patients jouent souvent un rôle important. Au-delà d'aspects réglementaires et techniques, la participation à un essai clinique relève beaucoup de la relation fondamentale et de confiance entre un médecin et un patient (17).

L'activité de recherche clinique est aussi hétérogène, s'agissant des attentes, craintes et réticences. Certaines recherches, par exemple celles menées dans le domaine des vaccins, sont plus difficiles à conduire et pâtit plus, semble-t-il, d'une certaine défiance de la population dans la science, phénomène que la crise COVID a illustré. Ces essais nécessitent une information claire et pédagogique. A l'inverse, dans le domaine de l'oncologie, les patients, surtout ceux en difficulté, peuvent avoir plus d'attente pour l'innovation, la communication faite autour de l'immunothérapie du cancer étant, par exemple, source d'espoir. Un élément qui rapproche toutefois des populations différentes est le souhait d'une information fiable, rédigée en des termes accessibles au grand public, et régulièrement mise à jour sur les principes et les règles de la recherche clinique, les essais en cours, et leurs résultats. Des informations sur l'intérêt pour les patients des essais cliniques pourraient être diffusées dans les médias (presse, radio, télévision). La réalité et la qualité de la mise à disposition des résultats des essais aux volontaires sont à ce jour inconnues.

En lien avec ces éléments, la création d'une base nationale des essais cliniques a fait l'objet, dans le cadre du Plan Santé Innovation 2030, d'un rapport de consultations des acteurs de l'écosystème de recherche rendu en janvier 2023 (3). La mission a identifié en priorité quatre fonctionnalités d'une base nationale des essais cliniques : 1) Proposer une base exhaustive d'informations sur les essais cliniques issues des registres de référence ; 2) Mettre à disposition des résultats simplifiés en langue française via un moteur de recherche facile d'utilisation ; 3) Offrir un portail d'information simplifié sur la recherche clinique ; 4) Donner accès aux contacts et informations sur les centres investigateurs. Ce travail préliminaire, conduit par la délégation ministérielle au numérique en santé (DNS) et la Direction générale de la santé (DGS) a été salué par les parties prenantes, notamment les associations de patients.

**Piste d'amélioration :**

21. *Mieux informer et impliquer les associations de patients dans les essais cliniques. Rendre effective la restitution aux patients des résultats des essais auxquels ils ont accepté de participer.*

## **Nécessité d'anticipation et d'adaptation aux nouvelles méthodologies**

Le recours aux données de vie réelle, aussi nommées RWE, (pour *real world evidence*), est maintenant considéré comme une priorité. Il existe un besoin fort d'évaluer l'efficacité et les risques des traitements en vie réelle. Les essais cliniques, de plus en plus longs et coûteux, incluent, du fait de leurs critères d'inclusion/exclusion, des populations de patients qui sont parfois éloignées de celles qui seront prises en charge dans le soin courant (femmes, personnes âgées, personnes bénéficiant de l'AME). L'interdiction totale récente de réaliser des essais cliniques de médicaments sur des personnes bénéficiaires de l'AME alors que ces personnes constituent la cible privilégiée de recherches sur des maladies infectieuses spécifiques notamment des maladies émergentes, est très dommageable pour la recherche en France (référence exposés des motifs loi Jardé (1), et art L1121-8-1 CSP pour la représentativité et la qualité de la recherche). La possibilité d'inclure, dans des conditions très cadrées, ces patients a été supprimée dans l'ordonnance de 2016.

(1) Extrait du Rapport fait au nom de la Commission des affaires culturelles, familiales et sociales sur la proposition de loi (n° 1372) de M. Olivier JARDÉ relative aux recherches sur la personne, par M. Olivier Jardé : « Les personnes qui ne sont pas affiliées à un régime de sécurité sociale sont essentiellement les populations migrantes, personnes en situation irrégulière sur notre territoire. Elles sont parfois porteuses de maladies graves et contagieuses, telles que la tuberculose multirésistante. Aussi, il est primordial, en termes de santé publique, de pouvoir dépister ces maladies, parfois rares sur notre territoire, pour proposer ensuite des traitements adaptés ces personnes. Cela suppose donc de pouvoir effectuer des prélèvements, analyser des échantillons, évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques adaptées, autant d'éléments qui sont constitutifs d'une recherche sur la personne. »

Des progrès récents ont été réalisés dans la collecte, l'accès et la protection des données RWE. Le cadre réglementaire évolue également. En 2016, les Etats-Unis ont approuvé le 21st Century Cure Act offrant un cadre réglementaire pour les données RWE et nouant des partenariats stratégiques pour leur évaluation (Base Flatiron). Pendant l'épidémie

COVID, le Royaume-Uni a, comme déjà mentionné, mené le projet Recovery, permettant d'accélérer l'accès aux résultats des essais en implémentant des données RWE à la plateforme du NHS DigiTrials. En Europe, le HMA-EMA (Heads of Medicine Agencies - European Medicine Agency) Big Data Steering Group a été mis en place en 2020. Le recours aux données RWE constituerait un progrès dans l'appréciation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, tout en réduisant la durée et les coûts des essais, et en augmentant leur probabilité d'approbation. Les incertitudes et limites restent cependant significatives à ce jour, liées à la profusion des données, la nature des essais, la qualité des données à fournir aux autorités de santé, une acculturation collective limitée et la possibilité de fracture numérique entre parties prenantes. A cela, il faut ajouter que les études en vie réelle actuelles sont souvent de médiocre qualité, de même que bon nombre d'études dites de post autorisation de mise sur le marché (phase 4) Elles doivent en conséquence être repensées, avec un souhait de pilotage par l'ANSM, de coordination par les investigateurs académiques, de financement par l'industrie pharmaceutique, et une nécessité de publication.

Les études avec « bras virtuels » ou « synthétiques », dites aussi in silico, regroupent un très large ensemble de méthodes numériques qui, utilisant des modèles mathématiques, permettent de simuler l'effet d'un produit de santé sur une pathologie et sur une population de patients virtuels à l'aide de l'outil informatique (19). Elles reposent sur l'utilisation de données RWE à partir de différentes sources (données générées par les patients, données générées lors des actes de soins routiniers, registres de données, etc.) ; leur intégration reste donc pour l'instant très limitée puisqu'elle constitue une évolution d'utilisation des données RWE, elles-mêmes en voie d'émergence. La thématique évolue dans un contexte d'interrogation sur l'éthique des bras placebo voire de bras de référence non optimaux. En réduisant le nombre de patients nécessaires, ces études auraient un impact sur l'attractivité, la durée et le coût des essais, et ces « bras virtuels » pourraient aussi faire l'objet d'une réutilisation pour d'autres essais. Il reste cependant beaucoup de questions, non seulement sur la pertinence des données elles-mêmes, mais aussi sur la méthodologie, et les exigences des agences sanitaires. A ce jour, les compétences dans ce domaine innovant, marquant une rupture nette avec nos standards de larges essais randomisés, restent également limitées.

Les essais cliniques décentralisés (ECDs), très souvent digitalisés, sont des essais conçus pour « apporter l'essai au patient en utilisant des fournisseurs de soins de santé locaux, en optimisant les technologies de santé numériques et en permettant à la voix du patient d'accélérer le développement de médicaments, d'accélérer l'accès aux thérapies pour les patients et de créer de l'efficacité à travers les processus de recherche clinique » (Définition de l'ACRO). La pandémie COVID a souligné leur intérêt mais, au-delà d'un contexte épidémique, ils peuvent aussi répondre aux difficultés de recrutement : processus de consentement jugé complexe, « fardeau » des essais représenté par des visites parfois fréquentes à l'hôpital, de longs déplacements et, ce, pour des populations parfois âgées et fragiles (les cancers les plus fréquents surviennent par exemple chez des sujets âgés). On pressent bien les bénéfices potentiels pour toutes les parties prenantes : des patients à l'expérience améliorée, un gain de temps pour les investigateurs, de façon un peu contre-intuitive un renforcement de la relation investigateur-patient autour d'un projet partagé, une satisfaction des promoteurs liée à une meilleure rapidité et qualité des essais. Tous les essais ne seront toutefois pas éligibles au statut ECD, notamment les phases précoces, et certains patients seront exclus du fait d'une « fracture numérique » (qui concerne les patients les plus âgés et précaires). Des évolutions réglementaires et en termes d'acculturation et de formation seront nécessaires : généralisation du e-consentement et du contrôle de qualité à distance, recours à la télémédecine, à l'expédition de médicaments d'essais au domicile des patients, possibilité de réaliser à domicile des soins dans un contexte de recherche. Enfin, il faudra en passer rapidement, et cela n'apparaît pas si simple, par une adaptation des systèmes d'information (SI) hospitaliers, dont l'interopérabilité n'est pas acquise, et par celle de chaînes logistiques.

Il faut cependant convenir que ces nouvelles méthodologies ne constituent pas en elles-mêmes des critères d'excellence de la recherche et des facteurs qui la libèreraient de ses freins. Elles représentent des outils pouvant permettre, s'ils sont utilisés de façon appropriée, un accès plus précoce aux nouveaux médicaments, dans des modèles de développement maintenant internationaux et qui doivent être partagés entre agences réglementaires. Il ne faut pas méconnaître cependant qu'elles seront des éléments d'attractivité d'un pays dans un contexte

d'innovation soutenue et compétitive. Enfin, il existe une fracture territoriale de la recherche clinique, qui est moins présente dans les territoires ultra-marins, et un grand retard de la recherche clinique en pratique médicale de ville, insuffisances que les nouvelles méthodologies pourraient participer à corriger.

### **Piste d'amélioration**

*22. Accélérer les évolutions réglementaires et renforcer rapidement les compétences s'agissant des évolutions récentes en recherche clinique*

### **Rappel des 22 pistes d'amélioration :**

- 1. S'assurer de la bonne mise en application des règlements européens, s'agissant notamment du délai annoncé d'évaluation de 90 jours.*
  
- 2. Faciliter les interactions directes entre ANSM, CPP et CNIL.*
  
- 3. Permettre à la CNIL d'effectuer, pour délivrance de son autorisation, des évaluations en parallèle de l'ANSM et du CPP.*
  
- 4. Simplifier le corpus juridique issu de la mise en place des règlements européens.*
  
- 5. Doter les CPP des moyens nécessaires, notamment en termes de ressources humaines.*
  
- 6. Soumettre l'évaluation des projets à des experts reconnus nationalement et internationalement dans le domaine concerné.*
  
- 7. Instaurer un contrôle des délais de mise en œuvre des projets à promotion académique par la DGOS.*
  
- 8. Réduire ces délais par moins de bureaucratie, une modification de la convention hospitalière et une dématérialisation des essais.*

9. Faire prendre en charge, dans les essais thérapeutiques à promoteur académique, les médicaments autres que celui à l'étude, par la caisse nationale d'assurance maladie.

10. Instaurer une gouvernance médicalisée et scientifique des DRCI et donner aux investigateurs hospitalo-universitaires une maîtrise sur les dépenses hospitalières liées à la recherche clinique.

11. Inciter les DRCI à être facilitatrices en accompagnant les investigateurs dans la soumission et la réalisation de leurs projets de recherche.

12. Structurer des réseaux thématiques ou inter-régionaux financés, disposant d'ARC et de TEC, pour constituer des cohortes de patients, reliés à des bio-banques ou à des banques d'images avec une facilité d'accès aux données de santé et aux échantillons biologiques.

13. Recenser les cohortes, registres et réseaux. Uniformiser les logiciels de bases de données de ces cohortes. Etablir un accord-cadre entre les CHU et les organismes nationaux de recherche pour permettre un accès aux données et aux échantillons biologiques avec une procédure simplifiée.

14. Substituer aux pôles hospitaliers actuels des pôles hospitalo-universitaires avec des chefs de pôles nommés par les doyens.

15. Ré-universitariser et remédicaliser la gouvernance des CHU et des DRCI.

16. Restaurer l'attractivité des postes HU et augmenter le nombre des HU. Financer en début de carrière le temps recherche des futurs HU. Valoriser les médecins non universitaires, chercheurs, pharmaciens, ingénieurs qui, au sein des CHU, peuvent porter des projets de recherche.

17. Mettre en place une gouvernance médicale au sein du ministère de la santé, le CORH, qui allouerait le financement de la recherche aux

*établissements, y compris les PHRC, outil précieux mais sous financé et au pilotage déficient, avec un suivi beaucoup plus étroit du dispositif, afin que les projets financés soient réalisés et publiés rapidement.*

*18. Financer la recherche hospitalière par les MERRI (1,65 milliard d'euros), pour 75% de façon contractuelle sur 5 ans après évaluation par l'HCERES pour 25% sur une base compétitive d'appel d'offre (PHRC boosté). Un préciput de 40% reviendrait aux établissements hospitaliers.*

*19. Favoriser la participation du privé à la recherche académique, par exemple sous forme de Fondation de l'industrie pharmaceutique, à l'instar de la Fondation Wellcome ou par le crédit impôt recherche.*

*20. S'adapter rapidement aux nouvelles technologies, par exemple par la mise en place d'un ou plusieurs centres capables de concevoir et de produire des CAR-T.*

*21. Informer et impliquer les associations de patients dans les essais cliniques. Rendre effective la restitution aux patients des résultats des essais auxquels ils ont accepté de participer.*

*22. Accélérer les évolutions réglementaires, renforcer rapidement les compétences s'agissant des évolutions récentes en recherche clinique, et adapter sans délai les systèmes d'information hospitaliers.*

## **Recommandations :**

- 1) Limiter et mesurer les délais réglementaires et surtout post-réglementaires en simplifiant les démarches administratives pour s'adapter à la compétition internationale
- 2) Structurer, financer et recenser des réseaux, registres, cohortes et centres de ressources biologiques pour inclure rapidement, avec des données de qualité et répondre aux attentes des essais internationaux multicentriques
- 3) « Ré-universitariser » et remédicaliser la gouvernance des CHU et des DRCI
- 4) Restructurer l'organisation des CHU autour de pôles Hospitalo-universitaires intégrant des services de soins, des laboratoires et des équipes de recherche et disposant de moyens pour remettre la recherche au cœur des CHU et redonner du sens et de l'attractivité au métier d'hospitalo-universitaire
- 5) Instituer au sein du ministère de la Santé une gouvernance médicale (le COHR) de la recherche hospitalière financée par les MERRI en réformant profondément la procédure d'allocation des moyens en la fondant sur des critères objectifs de qualité scientifique et de besoin médical

## Annexes

### Annexe 1. Nombre médian de jours entre le dépôt de la demande d'essai clinique et l'administration de la première dose au premier patient pour un sous-ensemble d'essais commerciaux

Pays	2018	2019	2020	2021
Etats-Unis	142	153	155	159
Espagne	180	166	197	205
Australie	154	172	182	224
France	202	217	266	245
Suisse	172	206	197	248
Pays-Bas	224	216	229	249
Italie	223	204	256	262
Allemagne	234	230	226	267
Royaume-Uni	222	239	247	271
Canada	186	195	267	277

<https://www.gov.uk/government/publications/life-sciences-sector-data-2023>

## Annexe 2

### Fourniture des médicaments d'essais thérapeutiques (Article L1121-16-1 - Code de la santé publique - Légifrance (legifrance.gouv.fr))

**Modifié par LOI n°2019-774 du 24 juillet 2019 - art. 74**

I.-Pendant la durée de la recherche mentionnée au 1° de l'article [L. 1121-1](#), le promoteur fournit gratuitement les médicaments expérimentaux et, le cas échéant, les médicaments auxiliaires, les dispositifs médicaux utilisés pour les administrer, ainsi que, pour les recherches portant sur des produits autres que les médicaments, les produits faisant l'objet de la recherche.

II.-On entend par recherches à finalité non commerciale les recherches dont les résultats ne sont pas exploités à des fins lucratives, qui poursuivent un objectif de santé publique et dont le promoteur ou le ou les investigateurs sont indépendants à l'égard des entreprises qui fabriquent ou qui commercialisent les produits faisant l'objet de la recherche.

III.-Les caisses d'assurance maladie prennent en charge les produits faisant l'objet de recherches à finalité non commerciale dans les conditions suivantes :

1° Les médicaments expérimentaux ou auxiliaires autorisés, inscrits sur la liste mentionnée à [l'article L. 5123-2](#) ou sur l'une des listes mentionnées au premier alinéa ou au deuxième alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale ainsi que les produits inscrits sur la liste mentionnée à [l'article L. 165-1](#) du code de la sécurité sociale ou pris en charge au titre des prestations d'hospitalisation mentionnées à [l'article L. 162-22-6](#) du même code, lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'une recherche à finalité non commerciale autorisée dans les conditions ouvrant droit au remboursement ;

2° A titre dérogatoire, les médicaments expérimentaux ou auxiliaires autorisés, ainsi que les produits faisant l'objet d'une recherche mentionnée aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1, à finalité non commerciale et ayant reçu l'avis favorable d'un comité de protection des personnes et, le cas échéant, l'autorisation de l'autorité compétente, selon les modalités prévues aux articles L. 1123-7 et L. 1123-12, lorsqu'ils ne sont pas utilisés dans des conditions ouvrant droit au remboursement, sous réserve de la pertinence de leur prise en charge financière. La décision de prise en charge est prise par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

Dans les cas mentionnés aux 1° et 2° du présent article, à l'exception de ceux relevant du secret de la défense nationale, le promoteur de la recherche s'engage à rendre publics les résultats de sa recherche.

Lorsque la recherche ayant bénéficié d'une prise en charge ne répond plus à la définition d'une recherche à finalité non commerciale, le promoteur reverse les sommes engagées au titre du cinquième alinéa pour les recherches concernées aux régimes d'assurance maladie selon les règles prévues à [l'article L. 162-37](#) du code de la sécurité sociale. Le reversement dû est fixé par décision des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale après que le promoteur

concerné a été mis en mesure de présenter ses observations. Le produit du reversement est recouvré par les organismes mentionnés à [l'article L. 213-1](#) du même code désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale. Le recours présenté contre la décision fixant ce reversement est un recours de pleine juridiction.

Si le promoteur ne respecte pas l'obligation de reversement visée à l'avant-dernier alinéa du présent article, il se voit appliquer une pénalité dont le montant ne peut être supérieur à 10 % du chiffre d'affaires réalisé par le promoteur constaté l'année précédente. Les modalités d'application du présent alinéa et du précédent sont fixées par décret.

IV.-Lorsqu'une recherche mentionnée au 1° et au 2° de l'article L. 1121-1 à finalité commerciale est réalisée dans des établissements de santé, dans des hôpitaux des armées ou d'autres éléments du service de santé des armées, à l'Institution nationale des invalides, ou dans des maisons ou des centres de santé, le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole.

La prise en charge des frais supplémentaires fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur, le représentant légal de chacun des organismes mentionnés au premier alinéa du IV et, le cas échéant, le représentant légal des structures destinataires des contreparties versées par le promoteur. La convention, conforme à une convention type définie par arrêté du ministre chargé de la santé, comprend les conditions de prise en charge de tous les coûts liés à la recherche, qu'ils soient ou non relatifs à la prise en charge du patient. Cette convention est transmise au Conseil national de l'ordre des médecins. Elle est conforme aux principes et garanties prévus au présent titre. Elle est visée par les investigateurs participant à la recherche.

Les conditions d'application du présent article, notamment celles auxquelles se conforment, dans leur fonctionnement et dans l'utilisation des fonds reçus, les structures destinataires des contreparties mentionnées au deuxième alinéa du IV sont précisées par décret.

## Annexe 3 Réflexions et Propositions du précédent rapport

### Huit Pistes de réflexion

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

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

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

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

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

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

#### Aider, remotiver et valoriser les investigateurs

- 8 Donner une place importante aux CHU et aux Facultés de Médecine dans l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux en pratique réelle. Faciliter le développement d'une offre thérapeutique française

## DIX RECOMMANDATIONS

- 1 Développer une politique volontariste en faveur des Biotechs et des Medtechs en fléchant une part significative des financements dédiés à l'innovation vers la biologie-santé, en réformant le forfait innovation.
- 2 Inciter l'industrie pharmaceutique à nouer des partenariats avec les structures académiques favorisant les interactions, les transferts public/privé et la circulation des hommes.
- 3 Améliorer, sans le supprimer, le tirage au sort du CPP chargé de l'évaluation d'un projet en tenant compte des expertises des membres des CPP afin de permettre une évaluation plus adaptée du projet et de réduire le délai de réponse. Une non réponse dans les 45 j doit valoir approbation et non refus comme actuellement. Utiliser davantage les voies allégées de réponse. Donner aux CPP les moyens matériels de remplir leurs missions.
- 4 Dynamiser le fonctionnement de l'ANSM en renforçant ses compétences afin qu'elle puisse réduire ses délais de réponse et qu'elle atteigne une dimension concurrentielle au niveau européen.
- 5 Faciliter sur le plan financier, administratif et réglementaire le développement de Réseaux permettant l'inclusion rapide de patients dans des essais cliniques.
- 6 Mettre en place dans les CHU des plateformes translationnelles biomédicales.
- 7 Amplifier, dans le cadre de l'université, la formation aux bonnes pratiques et à la recherche clinique de l'ensemble des acteurs.
- 8 Créer dans chaque CHU une structure tierce afin de gérer les contreparties destinées aux investigateurs dans le cadre de la convention unique.
- 9 Attribuer des points SIGREC aux essais cliniques à promotion industrielle et valoriser les investigateurs producteurs de points SIGAPS ou SIGREC. Tenir compte au niveau des CNU de l'implication des investigateurs et du travail d'expertise.
- 10 Valoriser les services et les structures d'excellence « fournisseurs » d'essais cliniques.

## **Personnes auditionnées**

Professeur Karim Asehnoune, Chef de service Réanimation  
CHU Nantes, Président du CNCR (comité national de  
coordination de la recherche), PCME du CHU de Nantes

Monsieur Franck Mouthon, Président France Biotech

Professeur Didier Samuel, Président de l'INSERM

Docteur Virginie Rage Andrieu, Présidente de la Conférence  
Nationale des Comités de Protection des Personnes (CNCP)

Professeur Lefrant (CPP) CHU Nimes

Professeur Antoine Magnan, pneumologue, hôpital Foch,  
Conseiller Ministère, Promotion universitaire

Madame Florence Favrel Feuillade Présidente commission  
recherche innovation, Directrice Générale CHU de Brest

Madame Stéphanie Decoopman, Directrice Hopital

Monsieur Lionel Da Cruz, bureau PF4, DGOS

Professeur Philippe Morlat, Conseiller DGOS

Madame Lise Alter, Présidente de l'Agence d'Innovation en  
Santé (auditionnée dans la cadre de la Commission 10)

Professeur Yazdan Yazdapanah, Président ANRS maladies  
infectieuses émergentes

Madame Christelle Ratignier Carbonneil, Directrice Générale  
ANSM

Monsieur Alexandre de la Volpilière, DGA Opérations ANSM

Madame Valérie Denux, Directrice Europe et Innovation, ANSM

Madame Carole Le Saulnier, Directrice Réglementation et  
Déontologie, ANSM

Professeur Alexandre LOUPY, Hôpital Necker

Docteur Céline Greco, Hôpital Necker -Enfants malades

Monsieur Thomas BOREL, Directeur recherche innovation du  
LEEM

Madame Ariane Galoup Paci, Directrice de la recherche clinique  
du LEEM

Docteur Hélène Esperou, Pole recherche clinique INSERM

## Références

1. Lebranchu Y, et al. La place de la France dans les essais cliniques à promotion industrielle. Bull Acad Natl Méd 2018 ; 202 : nos 5-6, 837-857, séance du 12 juin 2018.
2. Gillet, et al. Rapport. Mission sur l'écosystème de la recherche et de l'innovation (2023).
3. Gouvernement. Base nationale des essais cliniques ; rapport de consultation des acteurs de l'écosystème de la recherche clinique (2023).
4. Rossignol P, et al. Rapport. Mission essais cliniques en contexte épidémique (Juin 2020).
5. ANSM. Rapport d'activité 2022.
6. IQVIA pour le LEEM. Etude essais cliniques 2030 (2022).
7. Gouvernement. Plan Innovation Santé 2030 (2021).
8. Boitard C, Clément B, Couvreur P, Migus A, Netter P. Rapport. L'innovation en santé. Une action volontariste de l'Etat face à la complexité de son organisation Bull Acad Natl Med 2024, sous presse.
9. LEEM. Enquête « attractivité de la France pour la recherche clinique », 12<sup>ème</sup> Édition, 2022.
10. LEEM. Enquête « attractivité de la France pour la recherche clinique », 13<sup>ème</sup> Édition, 2023.
11. France bio tech. Panorama France HealthTech 2022.
12. [www.filièresmaladiesrares.fr](http://www.filièresmaladiesrares.fr)
13. [www.myelome.fr](http://www.myelome.fr)
14. <https://www.gov.uk/government/publications/life-sciences-sector-data-2023>.
15. Michot F, Bertrand D, Bringer J, Buffet C, Claris O, Lebranchu Y, Thuillez C. Avis sur l'attractivité des carrières hospitalo-universitaires (2021). Bull Acad Natl Med 2021 ; 205 : 891-895.
16. Boitard C, Clément B, Facon T, Lebranchu Y, Migus A, Netter P. Comment réformer les financements de la recherche hospitalière par les MERRI du ministère de la Santé et de la Prévention. Document complémentaire au Rapport « Réformer la recherche en sciences biologiques et santé : Partie I, le financement et partie II, l'organisation ». Bull Acad Natl Med 2024, sous presse.
17. Guillot F et al. Médicaments anticancéreux onéreux : disponibilité et soutenabilité économique : Bull Natl Med 2024 ;208 :9-24
18. Reach G Le patient expert

19 Nordlinger B et al. Systèmes d'IA régénérative en santé : enjeux et perspectives. Bull Acad Natl Med 2024 ;208 (in press)

**Pour copie certifiée conforme**

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'C' and 'B' followed by a vertical line, all enclosed within a rectangular border.

Professeur Christian BOITARD  
Secrétaire perpétuel