



Conseil stratégique
des Industries
de Santé

CNaPEC

**Conseil national à la performance
des essais cliniques**

« **Benchmark européen** »

**Mission d'étude du fonctionnement et des pratiques de centres
d'investigation clinique en diabétologie dans 4 pays européens**

► ***Enseignements et recommandations pour la France***

1. Contexte

A l'occasion de sa 7^{ème} réunion en avril 2016, le Conseil Stratégique des Industrie de Santé (CSIS) a chargé F-CRIN, en partenariat avec le Comité National de Coordination de la Recherche (CNCR), de piloter la Mesure 11 soit la création d'une « *instance de concertation regroupant tous les acteurs publics et privés coordonnant la recherche clinique en France* ».

Le Conseil national pour la Performance des Essais Cliniques (CNaPEC) a ainsi été mis en place lors de sa séance inaugurale le 21 décembre 2016.

Instance de discussion et d'échanges réunissant les représentants des promoteurs d'essais cliniques, publics comme privés, autorités de régulation et investigateurs de terrain expérimentés, elle a pour mission, sur la base d'expertises croisées et d'enquêtes réalisées :

- de formuler des recommandations d'actions
- d'identifier l'organisation ou l'institution pouvant en assurer le portage
- de suivre l'application de celles-ci et en évaluer l'impact

Deux niveaux d'animation ont été mis en place pour le premier mandat de trois ans du CNaPEC : un Bureau qui se réunit deux fois par an pour suivre l'avancée des chantiers engagés et une Assemblée plénière réunie pour présenter les résultats des travaux.

Membres permanents du Bureau 15 institutions, instances ou organisations	Membres de l'Assemblée plénière 15 institutions, instances ou organisations
Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS)	Commission des Promoteurs institutionnels (CPI)
Alliance pour les sciences de la vie et de la santé (AVIESAN)	Syndicat de l'Industrie du <i>Diagnostic In Vitro</i> (SIDIV)
Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)	Association Française des CROs (AFCROs)
Comité National de Coordination de la Recherche (CNCR)	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
<i>Commission Recherche et Innovation des CHU (CRI)</i>	Haute Autorité de Santé (HAS)
European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN)	France Assos Santé
French Clinical Research Infrastructure Network (F-CRIN)	Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes (CNCPP)
France Biotech	Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine (CNRIPH)
Les Entreprises du Médicament (LEEM)	Secrétariat Général Pour l'Investissement (SGPI)
Direction Générale des Entreprises (DGE)	Conférence des Présidents d'Université
Direction générale de la recherche et de l'innovation (DGRI)	Conférence des Doyens de Facultés de médecine
Direction Générale de l'Offre de soins (DGOS)	Conférence des Doyens de Facultés de pharmacie
Direction Générale de la Santé (DGS)	Investigateurs
SNITEM (Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales)	Réseau national des Centres d'Investigation Clinique (CIC)
UNICANCER	Représentant de patients

Figure 1: Liste des membres du CNaPEC

Premier chantier du CNaPEC ► *Modéliser le fonctionnement et les bonnes pratiques de centres d'investigation clinique de référence en diabétologie dans 4 pays européens*

Au terme des deux réunions dites de préfiguration et d'installation du Bureau du CNaPEC trois chantiers prioritaires sont identifiés par le Bureau du CNaPEC. Le 1^{er} d'entre eux étant *la mise en perspective à l'Europe et à l'international de l'investigation clinique à promotion industrielle et l'identification en Europe de modèles d'inspiration, et clés de performance pour la réalisation d'essais cliniques en France.*

Par **performance** on entend la capacité à réaliser les inclusions en nombre prévu et dans le délai requis et à délivrer des données fiables, standardisées, de qualité ce qui se mesure en regard des paramètres suivants :

- La traçabilité et le balisage de circuits de mise en place des essais cliniques (contacts/interlocuteurs identifiés ; validation et signature des conventions)
- Le « professionnalisme » du centre d'investigation :
 - Fiabilité des prévisions de recrutement (qualité des faisabilités)
 - Maîtrise de la file-active d'études en cours
 - Délais d'ouverture du centre (1^{er} patient inclus)
 - Respect du rythme et des délais d'inclusion/Atteinte objectifs recrutements/Compliance et suivi des patients recrutés
 - Suivi de la qualité des données/Facilité de réalisation du monitoring

La mission de « Benchmark européen » engagée a pour finalité d'identifier les pratiques et outils, et les moyens dont disposent les centres d'investigation étrangers audités pour atteindre ces objectifs

2. Mise en pratique du chantier « Benchmark européen »

Pour la réalisation de ce chantier, la méthodologie suivie s'est décomposée en neuf étapes, validées par les membres du Bureau du CNaPEC :

1^{ère} ETAPE : Choix d'une thématique ciblée pour avoir des résultats comparables d'un pays à l'autre.

Le choix s'est porté sur le **domaine du diabète (de type 2)**, qui correspond à un domaine où, selon les retours des partenaires industriels et au vu des données disponibles, la performance et le positionnement comparé de la France à l'international est en retrait. Cette thématique présente également l'avantage d'intégrer une dimension « ville/hôpital ».

2^{ème} ETAPE : Sélection des pays à inclure dans le benchmark

La sélection a été réalisée en lien avec des investigateurs experts et des industriels travaillant régulièrement avec des équipes étrangères dans le domaine du diabète. Les pays sélectionnés sont considérés comme performants dans la réalisation d'essais cliniques dans le domaine du diabète et présentant des similarités avec la France, en termes de taille, fonctionnement et systèmes de santé. Les pays scandinaves ont été exclus en raison de la spécificité de leur système de santé. Ce benchmark porte sur 4 pays : le **Royaume-Uni, l'Espagne, l'Allemagne et la Belgique**.

3^{ème} ETAPE : Bibliographie

Une première bibliographie a été réalisée sur les quatre pays sélectionnés afin de connaître de manière plus précise l'environnement autour de la recherche clinique, son organisation, et la réglementation en vigueur. Les résultats de l'analyse sont présentés en annexe 2.

4^{ème} ETAPE : Identification des centres à inclure dans le benchmark

De même que pour la sélection des pays, la sélection des centres a été réalisée en collaboration avec les investigateurs experts du diabète et les industriels, qui ont rendu compte des centres avec lesquels ils avaient l'habitude de travailler et dont ils étaient satisfaits. L'objectif final était de visiter deux centres de typologies différentes par pays (type CHU, CH ou médecine de ville). Le profil des centres inclus est présenté en annexe 1.

5^{ème} ETAPE : Préparation d'un questionnaire complet

Un questionnaire en anglais a ensuite été validé par le Bureau du CNaPEC, servant de trame de discussion aux différentes visites. L'objectif de ce questionnaire est de reprendre les thématiques liées à la recherche clinique étant susceptibles de faire l'objet de bonnes pratiques : organisation du centre, ressources humaines, formation, qualité...

6^{ème} ETAPE : Prise de contact avec les centres

Les centres sélectionnés ont été contactés par courrier (incluant un courrier de soutien du Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation) puis par e-mail pour leur présenter le projet et questionner leur intérêt de participer à l'étude.

Une discussion téléphonique avec chaque centre intéressé a été organisée afin de préciser le projet et expliquer le déroulé, suivi de l'envoi du questionnaire afin de leur permettre de préparer l'entretien et d'anticiper les questions qui seront posées.

7^{ème} ETAPE : Visites sur site

Les visites sur site sont planifiées 1 à 2 mois après l'envoi du questionnaire pour laisser aux centres le temps de prendre connaissance du projet et des questions. D'une durée de 2h, elles permettent d'approfondir les réponses et de comprendre l'organisation globale du centre.

8^{ème} ETAPE : Compte-rendu et analyse

Un compte-rendu est rédigé et validé par la structure d'accueil après chaque visite. Une fois toutes les visites effectuées, l'analyse globale des résultats est réalisée et les bonnes pratiques identifiées.

9^{ème} ETAPE : Formulation de recommandations

Les bonnes pratiques transposables à la France font ensuite l'objet de recommandations soumises et validées au bureau du CNaPC.

- Analyse, résultats et recommandations -

Bilan intermédiaire








Avec 6 visites sur 8 prévues dans les 4 pays cibles, la mission n'a pas été menée totalement à son terme mais elle permet d'ores et déjà de tirer un certain nombre d'enseignements, synthétisés dans le paragraphe qui suit « Recommandations ».

La mission doit être poursuivie afin de disposer d'un panel plus significatif et d'associer des centres de plus grande ampleur.

Deux difficultés ont été rencontrées pour mener à bien cette mission :

- Difficultés à mobiliser les centres les plus en pointe en particulier en Allemagne (Institute for Clinical Diabetology Düsseldorf, German Diabetes Center, Director Pr Michael Roden) et en Espagne (Hospital General Universitario « Gregorio Marañón », Madrid)
- Contraintes de la mission pour les centres identifiés. En donnant leur accord de participation, les centres s'engageaient, afin de préparer l'entretien, à compléter un questionnaire d'une centaine de questions et à bloquer un créneau d'1/2 journée dans leur agenda pour les visites sur site. Un engagement au final non négligeable sans qu'ils en tirent un intérêt propre.

Les 6 visites ont permis d'auditer trois types d'organisation en investigation clinique : CHU, CH, médecine de ville.

	 CHU	 CH	 VILLE
 BELGIQUE	University Hospital Gasthuisberg, Louvain		Research Link, Lund*
 ESPAGNE	Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville	Hospital General Segovia, Segovie	✗
 ROYAUME-UNI	Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham	✗	✗
 ALLEMAGNE	✗	✗	RED Institut für medizinische Forschung und Fortbildung, Oldenburg in Holstein

*Entretien par téléphone

✗ : pas de centre interrogé dans cette typologie

Figure 2 : Etablissements volontaires par pays et par typologie

Enseignements des audits des 6 centres d'investigation étrangers (4 pays)

Des bonnes pratiques ont été identifiées dans 6 thématiques. Certaines sont mises en place à l'échelle d'un centre/réseau, d'autres relèvent de la structuration de la recherche au niveau national.

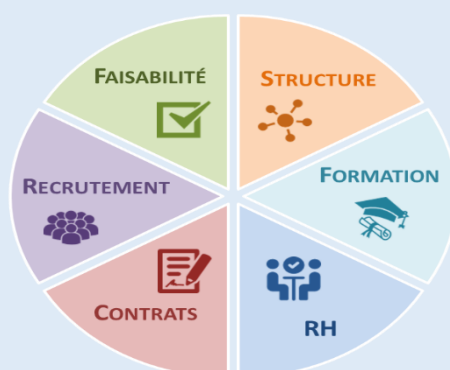


Figure 3 : Thématiques des bonnes pratiques identifiées dans les centres visités

1^{ère} RECOMMANDATION : Mettre l'investigateur et son équipe au centre du jeu : disponibilité de personnels de RC compétents et motivés

- **Formation des professionnels de Santé**, dont la formation des étudiants en médecine, pharmacie, odontologie, étudiant-infirmier, directeur d'hôpital à la recherche clinique, l'acquisition de nouvelles compétences (data, IA). Le renouvellement des métiers de la recherche clinique pousse les centres à trouver de nouveaux profils avec des compétences variées.

► **Module spécifique « recherche clinique »** - Pilotes/Référent action : Conférence des doyens de faculté de médecine/pharmacie/odontologie + EHESP (/directeur d'hôpitaux) + Coordination IFSI

► **Incitation à la formation continue** – Pilote/Référent action : DGOS/ministère Santé (prise en compte comme critère de répartition des MERRI/MIGAC ?)

- **Trouver des leviers pour motiver les investigateurs dans les essais cliniques industriels** : prise en compte par les CNU dans l'évolution des carrières ? Bonus à la rémunération/objectifs tenus ? Autre ?

► Pilote/Référent action: à définir

- **Création de statuts spécifiques pour les équipes de recherche clinique, avec des salaires en conséquence et des perspectives d'évolution**. Tous les centres visités se sont accordés pour confirmer que le personnel technique, en dehors des investigateurs, est la ressource la plus importante. Ce sont eux qui assurent le bon déroulé des essais jusqu'à l'observance du patient. Il y a donc un vrai enjeu pour les centres de reconnaissance et d'attractivité de ces emplois.

► **Statuts spécifiques pour les métiers de la recherche clinique sans oublier les métiers émergents (IA/Big-data)** – Pilote/Référent action: DGOS/min.Santé

- **Soutien à la valorisation et à l'évaluation des formations à la recherche clinique « Tous métiers »** (Ex : Répertoire « TrainingCourseAdvisor » développé par F-CRIN) – Pilote/Référent action : MESR

- **Dans les établissements de santé, sanctuarisation et facilité d'utilisation des ressources générées par la participation à des essais cliniques**- Pilotes/Référents action : DGOS/min Santé ; CNCR ; CRI ; FHF ; FHP

- **Développement d'équipes mobiles de professionnels de la recherche** : pool de personnel technique expérimenté mobilisable en fonction de l'activité des centres – Pilotes/Référents action : DGOS/min Santé ; CNCR ; CRI

2^{ème} RECOMMANDATION : Diversification des profils de patients/volontaires à recruter :

- **Développement de réseaux de recherche.** Outre leur rôle de point de contact/interface facilitatrice pour les porteurs de projets, les réseaux proposent un appui pour dynamiser le recrutement aussi bien en amont des essais (faisabilités) qu'en cours d'étude.

- **Développement de réseaux ville-hôpital.** Les réseaux de médecins généralistes/spécialistes intéressés par la recherche clinique et prêts à collaborer avec l'hôpital assurent, en relais, le recrutement de patients et la réalisation d'essais cliniques en ville pour les cas chroniques.

► **Soutien à la structuration des réseaux - Pilotes/Référents action** : DGOS/ministère Santé ; F-CRIN

3^{ème} RECOMMANDATION : Standardisation et digitalisation des processus :

- **Déploiement de la signature électronique** pour la contractualisation des essais cliniques. Faire connaître la technologie et impulser sa mise en place pour la signature des contrats industriels, permettrait de diminuer les délais de contractualisation

► Pilotes/Référents action : CNCR et CRI ; FHP ; Unicancer

- **Disponibilité de bases de données de suivi de patients** (permettant des ciblage même pointus de patients) avec si possible des relais dans les centres collaborateurs de ville

► **Concertation à avoir avec le Health Data Hub** » - Pilotes/Référents action: DGOS/ministère Santé/F-CRIN/ARIIS/CNCR et CRI

4^{ème} RECOMMANDATION : **Mise en place d'un guichet de référence pour les industriels en santé**

- Cet office centralisé dont la forme est à définir, aurait 5 fonctions :



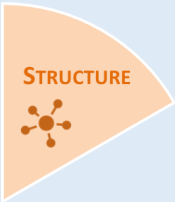
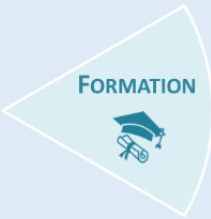

1. Standardisation des documents et des circuits de mise en place des essais
2. Gestion des ressources provenant de l'activité d'essais cliniques pour le compte des investigateurs
3. « Hotline » ou contact en cas de difficultés/retards
4. Une interface avec les patients (prise de contacts avec les associations de patients) ; Campagne d'information à destination du grand public sur la recherche clinique
5. Soutien ciblé aux Bio/MedTechs pour la conception/suivi de leur plan de développement clinique




- **Plusieurs modèles de « guichets » existent : en Grande Bretagne** (guichet régional) ; **en Corée du Sud** avec le modèle KoNECT (Korea National Enterprise for Clinical Trials¹), plateforme informative multi-langue permettant aux promoteurs étrangers de s'informer sur la recherche clinique du pays (réglementaire, procédures...), d'identifier des points de contact et les centres à contacter

► **A faire porter dans le cadre du CSIS ?**

¹ <http://kcc.konect.or.kr/>

Liste des bonnes pratiques référencées par les centres - Synthèse

THEMATIQUE	BONNES PRATIQUES IDENTIFIEES - DETAILS	
	 Au niveau national	 Au niveau local centre/réseau
 STRUCTURE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Développement de la recherche clinique en dehors des CHU (CH, centres privés) ▪ Développement de réseaux de médecins généraliste + spécialistes investigateurs ▪ Développement des relations entre établissements d'une même région ▪ Guichet unique pour les industriels à l'échelle locale/régionale ▪ Tarification de l'évaluation des dossiers par les autorités réglementaires 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dossiers patients 100% informatisés, plus de papier traité à l'hôpital. ▪ Création de base de données patients dans la pathologie ciblée (diabète) ▪ Mise en place de comité de sélection des études entrantes pour n'accepter que des études correspondantes aux infrastructures / besoins (académique vs industrielles, Phase II vs Phases IV) ▪ Développement des relations avec les médecins de ville
 FORMATION	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formation à la recherche clinique des étudiants en médecine, pharmacie, odontologie + dans les IFSI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formation du personnel par l'hôpital avec possibilité d'évolution
 RH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valorisation et intéressement à prévoir pour les investigateurs (direct et/ou indirect) ▪ Statuts particulier pour le personnel de recherche clinique défini par les contrats avec possibilité d'évolution et salaires en conséquence. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Personnel dédié 100% Recherche Clinique dans le service et dans les services supports (pharmacie, imagerie, biologie...) ▪ Revenus additionnels issus des contrats industriels pour les personnels faisant de la recherche ▪ Recrutement de nouveaux profils pour répondre à la complexité croissante des études (master biomédical par exemple) ▪ Création d'un « pool » de personnel disponible spécialisé et dédié pouvant intervenir en cas de pic d'activité

THEMATIQUE	BONNES PRATIQUES IDENTIFIEES	
	 Au niveau national	 Au niveau local centre/réseau
 FAISABILITÉ		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Base de donnée électronique/dossiers patients qui peuvent être requêtés par critère d'éligibilité ▪ Définir en amont avec les industriels le nombre de patients attendus par centre ▪ Estimation la plus juste des capacités de recrutement pour s'assurer d'atteindre les objectifs ▪ Validation des études par un comité stratégique en fonctions des ressources/moyens ▪ Sélectivité : savoir dire non aux études où la prévision de recrutement est trop faible ▪ Développement de réseaux locaux de médecins de ville / implication des médecins généralistes/spécialistes
 CONTRATS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Modèles de contrats et de surcoûts nationaux ▪ Autonomie financière des centres/équipes de recherche ▪ Garantie d'affectation/sanctuarisation des ressources provenant et/ou destinées de l'activité de recherche 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mise en place de la signature électronique ▪ Comptes dédiés aux équipes/centres de recherche au sein de l'hôpital ou d'une association ▪ Traçabilité des ressources provenant et/ou destinées de l'activité de recherche
 RECRUTEMENT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mise en place de réseaux de médecins généralistes/spécialistes investigateurs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Accès à des bases de données avec possibilité de contacter directement les patients ▪ Constitution d'une base de données de patients intéressés par la RC qui peuvent être recontactés ultérieurement ▪ Développement des relations avec les associations de patients et les médecins généralistes pour les informer sur les essais en cours

- ANNEXES -

Annexe 1 : Portrait robot des centres auditionnés

Type d'études	
Nombre d'études à promotion industrielle en cours (sur 4 centres, le cinquième n'ayant qu'une étude de ce type)	Moyenne = 7 [6-25]
Répartition par type d'étude : Phases III	Moyenne = 62 % [50-88 %]
Phases IV (seuls 3 centres en ont)	Moyenne = 36% [24-50 %]
Phases II (seuls 3 des 4 centres en ont)	Moyenne = 15% [13-17 %]
Phases I	0
Remarques générales:	
Intérêts des collaborations industrielles mis en avant : 1) Motivation financière, 2) Accès à des traitements novateurs pour leurs patients, 3) Mise à jour des connaissances, 4) Développement des collaborations.	
Implication des réseaux : les contrats avec les promoteurs industriels sont parfois signés non pas par le centre mais par le réseau.	
Recrutement sur les 3 années écoulées avant l'enquête dans les 5 centres	
Nombre d'études à promotion industrielle closes <u>sans inclure un seul patient</u>	0
Nombre d'études à promotion industrielle closes <u>en ayant atteint l'objectif</u> de recrutement	Moyenne = 15 [5-27], (ration de en moyenne = 89 % [80-100%])
Nombre maximum de patients inclus dans une même étude	Moyenne = 60 [23-157]
Délai moyen pour inclure le 1er patient des études en 2017	Moyenne < 2 semaines [quelques jours - 1 mois]
Personnel	
Nombre d'investigateurs du centre	Moyenne = 5,6 [3-8]
Nombre moyen d'études suivies simultanément par investigateur (4 centres ont répondu)	Moyenne = 5,5 [2-10]
Temps moyen consacré par les investigateurs pour la recherche clinique (4 centres ont répondu, dans le cinquième centre pas de temps spécifique dévolu à la recherche)	Moyenne = 39% [25-50 %]
Infirmière de recherche clinique	Moyenne = 3 [2-5], présentes dans tous les centres
Autre support technique au médecin (TEC, aide-soignant, master sciences biomédicales, assistant technique, manager essais cliniques)	Moyenne = 2 [0;3], présent dans 4 centres sur 5
Secrétaire / Assistant administratif	Moyenne = 1,6 [1-3]
Responsable Qualité Recherche Clinique	2 centres ont un responsable Qualité
Data Manager	1 data manager dans un des centres
Tout le personnel est formé aux Bonnes Pratiques Cliniques, et reformé de manière régulière (tous les 1 à 3 ans), 2 centres ont leur propre formation (qui peut être complémentaire à la formation reconnue internationalement)	

Annexe 2 : Organisation de la recherche clinique dans les 4 pays visités



BELGIQUE

▪ **Réglementaire**

L'intérêt porté par les pouvoirs publics à la recherche clinique pour des essais de grande envergure est assez récente en Belgique. En 2003, le gouvernement a mis en place le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE), qui peut s'apparenter à la Haute Autorité de Santé française.

Le 22 Mai 2017, la nouvelle loi belge du 7 Mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain est publiée, établissant l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), comme le point de contact. Cette loi correspond à la transposition du règlement européen No 536/2014 d'avril 2014.

Un collège au sein du Service public fédéral de Santé est alors créé comme une entité indépendante coordonnant le fonctionnement et la qualité des Comités d'éthique. Toutes les communications entre l'AFMPS et les comités d'éthique passent par ce collège.

Un dossier de soumission pour l'AFMPS doit contenir un dossier électronique complet et une lettre d'accompagnement. Depuis octobre 2018, toutes les soumissions se font obligatoirement sur le portail CESP3. Chaque dossier introduit doit s'accompagner du paiement d'une redevance qui doit être effectué sur le compte l'AFMPS4.

La phase de validation ne commence que lorsque la division R&D aura reçu le dossier et la preuve de paiement de la Poste financière. Le délai maximum à la fin duquel l'AFMPS doit émettre un avis est de 15 jours pour les essais cliniques mono-centriques de phase I et de 28 jours pour tous les autres essais cliniques, en dehors d'un éventuel clock-stop de maximum un mois. L'approbation de l'autorité compétente est silencieuse : si elle n'a pas donné de réponse dans les 28 jours, l'essai clinique peut démarrer.

▪ **Comités d'éthique de recherche (REC)**

Le Décret Royal du 27 Septembre 1994 a rendu obligatoire les comités d'éthique de recherche (REC) pour chaque hôpital ou groupement d'hôpitaux. Cette loi définit également leurs objectifs, composition et fonction. Certains comités sont polyvalents, alors que d'autres sont spécialisés (par exemple en Phase I)⁵.

² http://www.cms-lawnow.com/ealerts/2017/06/new-belgian-law-on-clinical-trials?sc_lang=en

³

https://www.afmps.be/sites/default/files/content/guidance_for_submission_of_cta_initial_dossiers_substanti_al_amendments_and_end_of_trial_notifications_to_the_rd_division_v1.2_13-11-2018_clear.pdf

⁴ https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/essais_cliniques

⁵

https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/comite_d_ethique

Un REC peut compter de 8 à 15 membres, qui sont nommés par la direction de l'hôpital ou de l'organisation auquel il est rattaché. Le directeur de l'hôpital de rattachement, le médecin chef et le chef du département des soins infirmiers ne peuvent pas être membres du comité. La réglementation précise la composition du comité :

- Au minimum, la moitié des membres doivent être des médecins, avec au moins 1 médecin non rattaché à l'hôpital
- 1 avocat
- 1 membre du personnel infirmier
- Les comités peuvent décider d'inclure un éthicien, un membre du public...etc

Seuls les comités accrédités peuvent donner une opinion sur les études multi- et mono-centriques et revoir les protocoles. L'accréditation est donnée par le gouvernement et a une durée de validité de 3 ans. En Novembre 2015, on comptait 24 comités d'éthique accrédités jouant le rôle de comités leader (LEC) en coordonnant l'opinion des comités d'éthiques locaux. Les autres comités (environ 170) peuvent donner un avis local pour les études multi-centriques en évaluant les compétences de l'investigateur local, les infrastructures du site de recherche et les documents de consentement.

De manière générale et dans la plupart des cas, le LEC de l'étude est le comité de l'hôpital auquel est rattaché le coordonnateur principal de l'essai clinique. Parmi les comités accrédités, certains sont prioritaires et doivent impérativement donner leur avis si leur établissement est impliqué dans l'étude : ceux des hôpitaux universitaires, celui du Bordet Institute of Cancer pour les essais d'oncologie et celui du Reine Fabiola Paediatric Hospital pour les essais pédiatriques.

Le LEC donne son opinion dans les 28 jours (15 jours pour les essais de Phase I) avec la possibilité d'un clock-stop pour des questions additionnelles. Il existe des exceptions pour les protocoles impliquant des OGM ou des biotechnologies par exemple.

De plus, les comités reçoivent chaque année un financement de l'autorité compétente. En effet, 75% des frais payés par les promoteurs industriels à l'autorité compétente lors de la soumission du dossier doivent être redistribués aux comités d'éthique. Cette redistribution est effectuée sur la base du nombre de dossiers évalués par chaque comité.

- **Recherche clinique à l'hôpital**
 - Financement

En Belgique, il n'y a pas de structuration ou de financement dédié à la recherche clinique. Les centres souhaitant faire de la recherche et participer aux essais cliniques doivent s'autofinancer avec leurs contrats industriels et les salaires des employés (hors médecins investigateurs financés par l'hôpital) proviennent des contrats industriels. Environ 60% des revenus du centre est réinvestit dans le salaire des employés de recherche clinique.

La recherche clinique est tolérée par les établissements sur le temps de travail des investigateurs. Toutefois, les centres de recherche paient une redevance (à hauteur de 18% de leur budget global) pour pouvoir utiliser les infrastructures et laboratoires de l'établissement.

Chaque établissement gère ses propres contrats Les surcoûts des études sont payés à chaque hôpital et le promoteur doit négocier avec chaque centre impliqué dans l'étude. En général, le délai est de deux mois pour contractualiser.

L'argent des essais cliniques industriels est dirigé vers un compte bancaire appartenant à l'hôpital mais dédié au centre de recherche et géré par l'équipe. Les laboratoires supports (type biologie, radiologie) reçoivent leurs paiements via ce compte.

- Personnel

Le personnel de recherche ne touche pas de revenus additionnels pour la réalisation d'essais cliniques, mais l'hôpital de Louvain par exemple a créé 3 statuts spécifiques pour les infirmières de recherche clinique : junior, senior et coordinatrice. Leur salaire est financé par le centre de recherche mais il correspond aux grilles définies par l'hôpital. Les contrats sont majoritairement des CDD.

L'hôpital a également créé un pool de personnel pour la recherche clinique (hors investigateurs) permettant à des employés de recherche clinique en fin de contrat, d'intégrer un autre centre de recherche sur une autre thématique s'ils le souhaitent, sous réserve de besoin et de financement.

La recherche clinique est abordée en cursus de médecine et les étudiants y sont sensibilisés.

- Outils spécifiques

En Belgique, plusieurs gros hôpitaux sont désormais paperless, travaillant avec un logiciel développé en interne: le Klinical Working Station (KWS) licencié par la société CEGEKA et acheté par près de 50% des hôpitaux belges. Cette solution permet de constituer des bases de données par pathologie, de réaliser des études de faisabilité puisque les dossiers patients sont requêttables et des filtres par critère peuvent être appliqués.

La publicité n'est pas autorisée pour le recrutement de patients.

- Liens avec la médecine ville

Il existe des réseaux de médecins généralistes actifs, qui emploient des coordinateurs financés par le réseau, et qui fonctionne très bien. ResearchLink est un exemple de réseau organisé de médecins généralistes qui proposent de réaliser des essais cliniques, emploient des infirmières de recherche et forme ses investigateurs. Le réseau ResearchLink est également présent en France (basé en Alsace), même s'il n'est pas très connu du monde de la recherche pour l'instant.

Des études coordonnées par un hôpital mais avec une infirmière de recherche volante, se déplaçant dans les cabinets de médecin ont également déjà été réalisés. Ce type d'études demande néanmoins une importante coordination et des budgets plus conséquents.



ROYAUME-UNI

- **Réglementaire**

La Health Research Authority (HRA)⁶ a été mise en place en 2011 après un rapport mettant en lumière les délais administratifs dans les essais cliniques⁷. Elle agit comme un seul point de contact pour tous les hôpitaux participants à un essai clinique.

La soumission d'un dossier réglementaire pour la mise en place d'un essai clinique dans le pays se fait via un portail électronique unique le Integrated Research Application System (IRAS)⁸. Le système est

⁶ <http://www.hra.nhs.uk>

⁷ <https://issuu.com/acmedsci/docs/newpathw>

⁸ <http://www.hra.nhs.uk/research-community/hra-approval-the-new-process-for-the-nhs-in-england/>

dynamique et les questions sont filtrées en fonction des réponses du demandeur. Le processus permet de rassembler toutes les informations sur le projet dans un portail unique, qui génère automatiquement les formulaires et informations nécessaires pour les soumissions aux autorités et comités d'éthique. La signature électronique est désormais obligatoire (sauf cas exceptionnel) en remplacement de l'envoi des originaux.

Toutefois, si le système IRAS est en place et efficient en Angleterre, ce n'est pas encore le cas dans les trois autres pays du Royaume-Uni où des entités ont été mise en place pour gérer les demandes d'autorisation pour les essais multicentriques :

- le HSC R&D Application Gateway⁹ en Irlande du Nord,
- le NHS Research Scotland Permissions Coordinating Centre (NRS Permission CC)¹⁰ en Ecosse,
- le Health and Care Research Wales Permissions Service¹¹ au Pays de Galles

▪ **Comités d'éthique de recherche (REC)**

Le système de comité d'éthique de recherche au Royaume-Uni est un système hybride, certains comités étant affiliés à une institution ou une région, d'autres étant centralisés et couvrant la totalité du pays¹². On compte 86 REC localisés dans les quatre pays, dont une majorité en Angleterre (66 en Angleterre, 11 en Ecosse, 7 au Pays de Galles, 2 en Irlande du Nord). Ils comptent 15 membres, un tiers n'étant pas des professionnels de la recherche ou des médecins et donnent leur réponse en 40 jours en moyenne.

L'avis d'un seul comité est nécessaire lors d'une soumission de dossier, et il peut être choisi par le promoteur, même s'il est recommandé de choisir un comité fléché pour le type d'étude en question et proche géographiquement afin de pouvoir participer physiquement à la rencontre. La réunion avec le comité d'éthique est réservée via un service de réservation, le « Central Booking Service » (CBS), le même jour que la soumission du dossier complet aux autorités réglementaires. En effet, les agents du CBS ne peuvent réserver un créneau avec un comité que si tous les documents ont été téléchargés sur la plateforme IRAS et que le dossier est prêt à être soumis.

Le premier créneau disponible est proposé pour le comité choisi ou le plus pertinent pour le type d'étude. Une fois que le créneau est réservé, le demandeur reçoit une confirmation avec un code à entrer dans le portail IRAS au moment de soumettre la demande complète. Le délai d'attente entre la prise de rendez-vous et le créneau proposé est d'environ un mois. Toutes les demandes sont faites via ce service, même pour les études conduites en Irlande du Nord, Ecosse ou Pays de Galles.

▪ **Recherche clinique à l'hôpital**

- Financement

La recherche clinique est organisée en 15 réseaux régionaux qui ont un budget fixe, reventilé aux structures dans leur périmètre sous réserve d'atteindre 80% de leurs objectifs (de recrutement en particulier). Pour les plus gros établissements, ce budget représente environ 20% du budget recherche clinique global, alors que pour les plus petites structures c'est parfois leur seul budget disponible pour la recherche.

⁹ <http://www.research.hscni.net/ni-rd-application-gateway>

¹⁰ <https://www.nhsresearchscotland.org.uk/services/permissions-co-ordinating-centre/permissions>

¹¹ <https://www.healthandcareresearch.gov.wales/>

¹² <http://www.eurecnet.org/information/uk.html>

La contractualisation avec les sites à lieu après l'approbation des autorités réglementaires. Il existe plusieurs modèles pour les contrats ainsi qu'une grille de coûts : pour les recherches non commerciales, pour les CRO, pour les soins primaires et pour les recherches commerciales. Les contrats modèles (model Clinical Trial Agreement (mCTA)) sont à utiliser sans modification pour les essais cliniques industriels.

L'équipe de recherche n'est pas impliquée dans le processus de contractualisation, c'est l'hôpital qui gère les contrats et avec les modèles imposés, il n'y a pas de négociations au niveau local. Une partie des revenus de la recherche clinique d'un centre est reversée à l'hôpital pour l'utilisation des infrastructures (environ 20% du budget). Le reste est fléché sur un compte géré par l'hôpital et appartenant à l'équipe de recherche.

La signature électronique est couramment utilisée par les promoteurs pour la signature des contrats avec les établissements, réduisant le délai de signature des contrats jusqu'à une semaine.

- Personnel

Les hôpitaux sont organisés avec du personnel dédié, des fonds et des départements de R&D organisés (ex: pharmacie dédiée, personnel dans les laboratoires supports). Les investigateurs de recherche clinique ont des contrats spécifiques, avec du temps dédié pour la recherche, renouvelés tous les deux ans sous réserve d'atteinte des objectifs.

Les contrats sont pour une majorité des contrats fixes de 3 à 4 ans, qui passent ensuite en postes permanent. Des pools de personnel créés et gérés par les réseaux régionaux existent, avec un personnel mobile sur la région en fonction des besoins des établissements.

Le personnel de recherche clinique peut prétendre à des revenus additionnels et des bonus sur les contrats industriels.

- Outils spécifiques

Dans certains établissements, il existe des bases de données de patients intéressés pour faire partie d'une étude clinique. Ces patients reçoivent à domicile un formulaire à compléter et à renvoyer s'ils sont intéressés pour participer à des essais cliniques dans le futur et pourront être recontacté plus tard s'ils correspondent à des critères d'éligibilité.

Au Royaume-Unis, il est possible de faire de la publicité pour le recrutement de patients via la télévision et la presse et le système de Santé publique National Health Service (NHS) a également réalisé des vidéos informatives sur le sujet.

- Liens avec la médecine ville

Les médecins généralistes peuvent prétendre à des avantages financiers s'ils participent à un essai clinique. Il existe deux niveaux d'implication pour les médecins généralistes avec des rémunérations différentes : s'ils sont impliqués dans la coordination de l'essai ou participants s'ils ne gèrent que du recrutement de patient.



ESPAGNE

▪ Réglementaire

Chacune des 17 régions espagnoles a son propre système de Santé avec des variations en termes de budget, comité d'éthique, coûts et contrats. Certaines régions sont plus actives que d'autres en recherche clinique et promeuvent les essais cliniques.

En 2015, un Décret Royal régulant les essais cliniques a été mis en place en Espagne, harmonisant les pratiques administratives avec le nouveau règlement européen¹³.

La soumission des dossiers se fait via le portail développé par l'Agence des médicaments et des dispositifs médicaux (AEMPS)¹⁴ qui a deux mois pour répondre à la demande. Une partie du dossier doit être complétée en espagnol, d'autres peuvent être complétées en anglais (le protocole par exemple). Les documents destinés aux patients, sont obligatoirement à soumettre en espagnol.

Le coût de soumission d'un dossier est réglé directement à l'AEMPS qui redistribue ensuite la part revenant aux comités d'éthique.

▪ Comités d'éthique de recherche

Depuis la mise en place du décret, seuls les comités d'éthique accrédités par les autorités compétentes régionales peuvent intervenir dans l'évaluation d'essais cliniques impliquant des médicaments ou dispositifs médicaux.

Pour un essai clinique multicentrique, le dossier doit être validé par un comité d'éthique leader (LEC), choisi par le promoteur¹⁵. Les comités des autres sites concernés ont seulement un avis consultatif sur la faisabilité dans leurs centres. Le délai de réponse est en général de 2 à 3 mois, mais peut être assez variable d'une région à l'autre.

Les comités d'éthique incluent un minimum de 10 membres avec au moins :

- Une personne extérieure au milieu de l'investigation biomédicale ou des soins cliniques, représentant les intérêts des patients
- Un médecin, un pharmacologue clinique, un pharmacien hospitalier ou de soins primaires, et une infirmière.
- Deux professionnels en dehors du domaine de la Santé, l'un au moins ayant un diplôme en droit
- Un membre avec une formation accréditée en bioéthique

▪ Recherche clinique à l'hôpital

- Financement

¹³ https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/investigacionClinica/docs/Royal-Decree-1090-2015_4-December.pdf

¹⁴ <https://www.aemps.gob.es/en/home.htm>

¹⁵ <http://www.eurecnet.org/information/spain.html>

De manière générale, les établissements prélèvent un pourcentage du budget (jusqu'à 30%) pour la promotion de la recherche, la location de l'espace de travail et l'utilisation des équipements, le reste allant à l'équipe de recherche.

Certaines régions ont mis en place des contrats types pour la contractualisation avec les promoteurs et s'il n'y a pas encore de modèle national, des discussions sont engagées dans ce sens. Pour l'instant, le promoteur doit négocier avec tous les centres, les coûts étant différents d'une région à l'autre.

- Personnel

Il n'y a pas de temps dédié à la recherche clinique pour les investigateurs et le personnel dans les contrats des établissements de petite taille (type CH) et l'activité se fait sur le temps habituel de travail ou le temps libre. Dans les plus gros établissements, les médecins peuvent dédier jusqu'à 50% de leur temps à la recherche.

La mise en place de fondations indépendante des CHU (comme c'est le cas à Séville) permet de gérer le budget et les ressources humaines des équipes de recherche, avec la création de comptes bancaires dédiés. Les médecins sont payés par l'hôpital, mais le reste du personnel de recherche est pris en charge par la fondation.

De plus, les employés faisant de la recherche clinique peuvent recevoir des primes sur les contrats industriels.

Les laboratoires supports et les pharmaciens ne font pas souvent partie des équipes RC et leur travail n'est pas toujours valorisé.

- Outils spécifiques

La publicité pour le recrutement de patient dans un essai clinique est autorisée en Espagne.

- Liens avec la médecine ville

Actuellement en Espagne, les médecins généralistes sont débordés avec moins de 5 minutes à consacrer par patients. Ainsi, ils n'ont pas le temps de faire de la recherche. Par contre, en construisant des réseaux de confiance, ils sont à même de rediriger leurs patients vers les hôpitaux et centres de recherche.

ALLEMAGNE



▪ Réglementaire

Depuis les années 90, l'Allemagne a une forte tradition médicale de recherche avec un historique d'excellence¹⁶. Suite à la mise en place du nouveau règlement européen, une révision du système a été nécessaire¹⁷. Par ailleurs, l'Allemagne étant un état fédéral, le pouvoir législatif est divisé entre la Fédération Allemande et les états (Land). Cette division impacte la recherche clinique car la Fédération est responsable de la recherche médicale en générale, alors que les états sont compétents pour réguler

¹⁶ <http://www.appliedclinicaltrials.com/exploring-germanys-relationship-clinical-research>

¹⁷ <http://www.internationallawoffice.com/Newsletters/Healthcare-Life-Sciences/Germany/McDermott-Will-Emery/German-perspective-on-new-EU-clinical-trials-regulation>

les professions médicales. La législation de chaque état fédéral doit donc être prise en compte lors de la soumission d'un dossier.

Il y a deux autorités réglementaire en Allemagne en fonction du type d'étude :

- L'institut fédéral des médicaments et dispositifs médicaux (BfArM) pour les essais cliniques médicaments et dispositifs médicaux.
- L'Institut Paul Ehrlich (PEI) pour les vaccins, les produits à base d'antibiotiques, allergènes, les produits à base de sang, les thérapie géniques et cellulaires.

La responsabilité de la supervision des essais clinique appartient aux autorités compétentes locales, chaque état fédéral allemand ayant à minima une autorité compétente. Cette autorité compétente locale doit être informée de tous les essais cliniques avant le démarrage, ainsi que tout changement de centre ou amendements de l'étude.

Après une soumission complète, le délai de réponse est de 30 jours. Toutefois, en cas de demandes complémentaires et dans le cas le plus extrême, le processus peut prendre jusqu'à 158 jours en prenant en compte les délais supplémentaires¹⁸.

▪ **Comités d'éthique de recherche (REC)**

Depuis 2004, l'avis d'un seul comité d'éthique est nécessaire pour la validation du dossier. L'Allemagne compte un total de 53 comités éthique, 33 associés aux facultés de médecine et universités, 17 rattachés à des associations médicales dans les différentes régions et 3 rattachés directement à la gouvernance des régions¹⁹. Depuis septembre 2017, tous les comités examinant des dossiers de recherche clinique doivent s'enregistrer à la BfArM.

Lors d'une étude, deux types de comités éthique évaluent le dossier en Allemagne :

- Le comité d'éthique leader (LEC) est le point de contact central pour la soumission du dossier et généralement, il s'agit du comité de l'établissement où est situé le coordonnateur principal de l'étude. Il coordonne tous le processus de révision du dossier, y compris les liens avec les comités des autres sites pour une étude multicentrique.
- Les comités des autres centres participant à l'étude ont pour rôle d'évaluer la faisabilité de l'étude dans l'établissement local et de transférer leurs commentaires sur le protocole au comité leader.

Pour des études réalisées par un investigateur rattaché à une université, le comité de la faculté de médecine de cette université est choisi en tant que LEC. Pour les études impliquant un investigateur extérieur à une université, c'est le comité de l'Association régionale qui est légalement compétent. Dans les états de Berlin, Brême et Saxe-Anhalt les REC sont rattachés au Gouvernement avec l'unique compétence d'évaluer les essais cliniques pour les médicaments et dispositifs médicaux.

Les comités d'éthique comptent de 7 à 15 membres en fonction de l'état fédéral dans lequel ils sont situés ou de la politique de leur université de rattachement. Toutefois, de nombreux comités ont plusieurs membres remplaçants pour couvrir différentes spécialités médicales et respecter les délais de réponse. La composition des comités diffère d'un état fédéral à l'autre puisque certains états demandent des compétences particulières (par exemple, la Rhénanie-du-Nord-Westphalie demande

¹⁸ http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_gurschke_e.pdf

¹⁹ <http://www.eurecnet.org/information/germany.html>

un pharmacien, la Rhénanie-Palatinat demande 2 représentants de patients et 1 représentant de la profession des soins). Le gouvernement requière tout de même qu'un biostatisticien soit présent et que la distribution soit paritaire.

Actuellement, les frais de soumission de dossier pour les comités d'éthique sont différents pour chaque REC, et le promoteur doit payer séparément chaque comité inclus dans son étude. La nouvelle réglementation européenne requière un paiement et une facture unique et cette demande va impacter de manière importante le calcul des coûts en Allemagne.

Pour des essais monocentriques le délai de réponse est de 30 jours pour des médicaments et 60 jours pour des dispositifs médicaux. Pour les essais multi-centriques et dans le cas le plus extrême ou des modifications et informations complémentaires sont demandées, le délai de réponse peut être allongé à 84 jours.

Pour des essais multicentriques le délai est de 60 jours, qui peut-être allongé dans le cas d'étude plus complexes (produit biomédical, thérapie génique...). Pour des amendements importants, le délai est de 20 jours pour les médicaments, 30 jours pour les dispositifs médicaux.

Dans le futur, le choix du comité d'éthique devrait être randomisé, et les comités seront listés de manière proportionnelle selon leur taille et capacité, les plus importants étant listés plus fréquemment²⁰.

▪ **Recherche clinique à l'hôpital**

- Financement

Il n'y a pas de template de contrats en Allemagne. La plupart des Universités ont développé leurs propres contrats, mais globalement les contrats standards des industries pharmaceutiques prévalent dans les négociations.

- Liens avec la médecine ville

Des praticiens en ville ont monté des centres de recherche clinique, privés et indépendants, qui permettent de faire de la recherche, de contractualiser avec des industriels et de recruter les patients localement (exemple du RED Institute).

Dans les plus grandes villes d'Allemagne, il existe aussi des organisations dédiées spécifiquement à la recherche et plus particulièrement au recrutement de patients. Ces entités ne sont pas des établissements hospitaliers, mais recrutent via de la publicité, des contacts directs avec des praticiens généralistes ou du démarchage téléphonique. Ce sont souvent des entités privées sollicitées par les promoteurs industriels car elles ont de bonnes capacités de recrutement (exemple : KFGN Clinical Research Berlin²¹).

²⁰ http://www.eufemed.eu/wp-content/uploads/PC_1-3.4_Sudhop_website.pdf

²¹ <https://www.kfgn.de/klinische-forschung-berlin-mitte>