



## Recherche clinique en temps de crise sanitaire

**Le Printemps de la Recherche Clinique, qui a réuni 380 participants au total, s'est clôturé le jeudi 8 avril dernier sur une table-ronde animée par Denis Comet, vice-président de l'AFCROs, portant sur la recherche clinique en temps de crise sanitaire. Avec la mobilisation exceptionnelle des acteurs, le système de recherche clinique a fait preuve d'une grande solidité et résilience dans la pandémie. Il est maintenant temps d'en tirer les leçons pour l'avenir.**

« Dans son format particulier, le Printemps de la Recherche Clinique a été un succès cette année pour l'AFCROs, » se félicite Hubert Méchin, son président. Six ateliers ont été organisés pour traiter de sujets actuels et intéressants pour les 90 CROs membres reprenant toutes les problématiques des entreprises : Risk-Based Monitoring, Health Data Hub, l'Évaluation du dispositif médical, l'application du RGPD, la Convention unique LEEM/CNRC et le Partenariat en santé. Avec en point d'orgue, cette table-ronde sur la recherche clinique en temps de crise sanitaire, animée par Denis Comet, vice-président de l'AFCROs. L'occasion de revenir sur une période qui a été intense pour tous les acteurs, en particulier les CROs, soumises aux contraintes de l'urgence sanitaire.

### La France en troisième place dans le monde

Cette période a d'abord été marquée par une baisse nette de l'inclusion des patients dans les essais cliniques. « En avril 2020, le recrutement a chuté de 80% dans les essais traditionnels par rapport à l'année précédente (données Medidata Systems). Et, malgré la reprise d'activité en fin de première vague, une nouvelle chute de 30% s'est produite fin août » souligne Denis Comet. Avec des variations selon les pathologies : la baisse est moins sensible en oncologie, mais plus notable pour les maladies cardio-vasculaires ou respiratoires par exemple.

Pendant le printemps 2020, un millier d'essais cliniques ont été suspendus (données MacKinsey). « Les recherches actives sur la Covid-19 sont venues parfois compenser ces suspensions d'essais, dont certains étaient menés avec plusieurs pays, continue-t-il. Mais ce qui nous a marqué à l'AFCROs est que la France a été fortement active durant cette période. » De nombreuses études ont ainsi été initiées plaçant la France en troisième position mondiale, après la Chine et les USA. « L'Hexagone a initié 573 recherches, à 95% académiques et à majorité hors produits de santé (par exemple épidémiologiques) avec une activité forte sur la recherche Covid-19 courant 2020 » précise-t-il.

Le baromètre de l'AFCROs sur 2018, 2019 et 2020 montre un maintien de l'activité l'année dernière lié aux recherches Covid-19 (23% des études, 2/3 observationnelles). L'activité est portée par les études observationnelles (+34%) et la promotion académique (+14%). Dans le détail, les études sur les produits de santé (médicament et dispositif médical) représentent 31% des recherches, avec un ralentissement de l'activité et un poids modéré des études Covid-19 (11%), ainsi qu'une baisse plus importante sur les études visant le dispositif médical (-18%) et les études observationnelles (-23%). « Ce qui n'est pas étonnant car l'activité dispositif médical, du fait des plans blancs, de la déprogrammation de la chirurgie et des interventions générales, a été beaucoup plus impactée que les interventions sur le médicament. De



nombreuses entreprises du dispositif médical ont reporté leurs recherches »  
pointe Denis Comet.

### **Une mobilisation maximale**

De fait, la situation a été caractérisée d'exceptionnelle en terme de demandes d'autorisations réglementaires sur les recherches Covid-19 à gérer dans l'urgence. Avec des questions autour d'une possible concurrence centrifuge, de captures de patients d'une étude à l'autre et de bonne coordination. Qu'en est-il exactement ?

Le nombre de dossiers déposés sur le système d'informations des RITH a été crescendo, montrant que la France reste attractive dans le domaine de la recherche. « Ce nombre est passé de 3372 dossiers en 2017, à 3693 en 2019 et 3987 en 2020 » note Claire Bahans, épidémiologiste du CHU de Limoges, membre CNRIPH. Tous les acteurs de la recherche sont restés massivement mobilisés : les chercheurs pour monter les études, l'ANSM et les CPP pour donner les avis, et la DGS comme chef d'orchestre.

L'ANSM avait déjà une procédure d'examen accéléré des dossiers. « Les textes réglementaires ont été adaptés pour pouvoir désigner les CPP plus vite et analyser les dossiers dans des délais record et dans des conditions parfois complexes, puisque l'on est passé du jour au lendemain au distanciel avec peu de moyens matériels, » ajoute-t-elle. De début février 2020 à mars 2021, des chercheurs des quatre coins de la France ont déposé près de 750 dossiers Covid-19, environ 768 sur les médicaments, le reste hors produits de santé. La contrepartie de cette grande réactivité, avec de nombreuses initiatives isolées prises parfois sans vision globale de l'épidémiologie et de la recherche en France, a donné lieu à une dispersion importante des forces et moyens, la duplication entre projets, voire de la compétition. « La profusion d'études cliniques a eu comme effet de saturer notre capacité de recherche clinique » pointe-t-elle.

Pour réduire l'embolisation et faire face à cet investissement, les pouvoirs publics ont demandé au professeur Patrick Rossignol d'étudier des pistes d'action pour une meilleure coordination de la recherche et favoriser des études à haut niveau de preuve. La principale mesure préconisée dans son rapport a été la formation du Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches (CAPNET), opérationnel depuis le 3 novembre 2020. CAPNET a pour mission de décerner un label de « Priorité nationale de recherche » sur la base de l'évaluation scientifique et méthodologique du Conseil Scientifique de la nouvelle agence ANRS (Maladies infectieuses émergentes), en accord avec des axes prioritaires qu'il a préalablement validés.

Depuis sa mise en place, CAPNET a octroyé 20 labels sur les RITH1 médicaments et 11 labels sur les produits de santé (catégories 2 et 3), avec trois essais vaccinaux en cours.

### **Vers une meilleure coordination européenne**

Au niveau européen, de nombreux essais cliniques ont été initiés entre Etats membres avec une dynamique plus difficile de maintien de la coordination, face à un afflux de dossiers.



L'évaluation de ces dossiers s'est faite pays par pays. Ce point a bien été entendu par la Commission Européenne (CE) qui a communiqué sur sa Stratégie pharmaceutique dès novembre 2020. « La nouvelle stratégie est partie du constat d'un manque de coordination des projets R&D, du peu de disponibilité des données, de l'approvisionnement en médicaments et de la disponibilité des capacités de production nécessaires pour s'adapter et soutenir la consommation européenne, » note Pierre-Henri Bertoye, directeur des affaires réglementaires, AQ et PV à Unicancer, président CNRIPH. Avec parmi les grands axes :

- de permettre un avis scientifique parallèle sur la conception d'études cliniques relatives à des médicaments par à la fois l'EMA et des organismes d'évaluation des technologies de la santé avec un règlement qui est proposé
- la proposition législative relative à un espace européen des données de santé, qui permet d'améliorer les soins, la recherche et, d'ici 2025, une infrastructure d'accès aux données interopérable
- la pleine mise en œuvre du cadre réglementaire pour les essais cliniques devrait favoriser selon la CE, les modèles d'essais innovants davantage axés sur les patients et avec une certaine coordination
- le lancement d'une plateforme sur la vaccination pour le suivi de l'efficacité et l'innocuité des vaccins
- le soutien et la formation renforcée dans les universités de la science réglementaire pour que la recherche se traduise davantage en développement de produits et des développements qui soient « acceptables », puisque les CPP sont en première ligne pour accueillir des projets pas toujours matures et de qualité réglementaire adéquate.

Au niveau de l'EMA, une proposition de règlement depuis novembre vise la création d'une Emergency task force pour pallier au manque de coordination et d'harmonisation dans les essais cliniques et les programmes compassionnels octroyés de façon indépendante par les Etats membres. « Cette task force donnerait un avis scientifique sur les développements de traitements, de vaccins et les protocoles d'essais cliniques, pointe Pierre-Henri Bertoye. Dans son chapitre 3, elle formulerait un avis scientifique notamment sur les données disponibles de produits susceptibles d'être utilisés dans la Covid-19 ou lors d'une pandémie, la revue de protocole d'essais en amont des évaluations, un support scientifique et la jonction entre plusieurs projets, ce que REACTing a essayé de faire. » En outre, elle pourrait établir des procédures pour la demande et la soumission de l'information avec une évaluation collégiale des pays concernés.

Au niveau de l'Europe, le travail de coordination avance ainsi pour mieux se préparer à de futures pandémies. Un certain nombre d'actions sont engagées dans le cadre de la Stratégie pharmaceutique européenne. « Le règlement européen sur les essais cliniques de médicaments qui sera mis en place en janvier 2022 devrait permettre une évaluation coordonnée entre plusieurs Etats membres, » note Pierre-Henri Bertoye. L'EMA joue un rôle moteur dans le sens de la coordination des essais, ainsi que le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC).

Un axe d'amélioration pour Antoine Flahault, médecine épidémiologiste, professeur et directeur de l'ISG à Genève, concerne les enquêtes de séroprévalence. « Nous n'avons pas eu de coordination dans la pandémie sur ce sujet. L'ECDC européen n'est pas intervenu. Or, nous



avons besoin de ces indicateurs. A l'échelle de la Suisse, nous avons mené avec succès plusieurs enquêtes de séroprévalence dans différents cantons. C'est une recherche qui n'est pas coûteuse, mais qui s'appuie sur une méthodologie. Elle apporte des données précieuses, notamment sur l'immunité collective, pour guider les décisions publiques. »

### **Des différences temporelles et culturelles**

En outre, la pandémie s'est accompagnée d'un net intérêt du public pour l'actualité scientifique. « Mais ces rapports entre médias, public et recherche scientifique ont pu frustrer de nombreuses personnes, car le temps de la recherche est plus allongé que le temps de la pandémie, commente Vincent Israel-Jost, chercheur à l'Université Paris-Saclay, docteur en Mathématiques et en Philosophie, Philosophe des sciences et épistémologiste. Sur la durée, il y a matière à un certain optimisme. Une fois les controverses publiques levées, la prise de conscience s'opère sur la temporalité de la science, ce qui conduit à une certaine acculturation scientifique. »

Un autre aspect à prendre en compte vise les possibles différences culturelles entre les pays. En particulier dans l'utilisation des outils digitaux, qui sont craints en France, mais s'avèrent une véritable arme de lutte dans d'autres pays. « Dans la crise, s'est dévoilée une sorte d'éthique à géométrie variable entre l'Europe et l'Asie, pointe Antoine Flahault. En Occident, l'intrusion digitale est placée très haut dans notre éthique que nous croyons universelle, tandis que des pays tels que la Corée du sud, Taiwan ou encore le Japon ont recours aux applications digitales de traçage de manière extrêmement intrusive. On a noté un réel décalage entre l'Europe et l'Asie, même dans l'efficacité des politiques. »

### **L'évolution des pratiques**

Un dernier point concerne l'évolution des pratiques. Les plans blancs, l'accès difficile aux hôpitaux pour les moniteurs et les patients, ont perturbé la réalisation des recherches suscitant le recours à la digitalisation des essais cliniques et son cortège de sujets (consentement à distance, e-monitoring, recrutement à distance...), perçus alors dans la crise par les autorités comme conditions nécessaires pour réaliser les essais. « Au sein des CROs, des industriels et des autorités (CNIL), on sait que l'on continuera à utiliser ces technologies car elles simplifient la vie des patients et des chercheurs, » note Denis Comet.

« La pandémie a été catalyseur à plusieurs niveaux en terme de rapidité, d'intensité et de complétude de la palette des solutions » pointe Pierre-Henri Bertoye. Un chantier européen vient de s'ouvrir sur les essais cliniques centrés sur le patient et digitalisés. « On parle de différentes composantes qui, reliées entre elles, feront entrer l'essai dans cette catégorie : le recrutement digital, l'information et consentement dématérialisés, à distinguer du présentiel et distanciel, avec l'importance de la télémédecine, les modalités de recueil des données directement auprès des personnes et leur gestion, le e-monitoring, les dossiers médicaux électroniques, et la multiplicité des personnes intervenant dans le cadre de la recherche (information, consentement, évaluation sécurité, tolérance...). » De plus, ces essais centralisés autour de la personne font intervenir un certain nombre d'acteurs en HAD, ambulatoire,



centres satellites, etc., avec l'enjeu à l'avenir de promouvoir une distribution des médicaments à proximité des patients.

L'évolution de ces techniques d'information implique la mise en place de gardes fous informatiques pour la protection des données et l'identification des personnes, avec l'importance de la e-signature. En France, il y a eu la publication de guides notamment de la part de l'ANSM. En parallèle, deux groupes de travail ont été mis en place. Le premier sur le monitoring à distance, coordonné par la CNRIPH, la CNIL, la DGS, l'ANSM, avec une balance effectuée au niveau des promoteurs et établissements de soins pour travailler en miroir sur les techniques à mettre en place. « La CNIL devrait sortir rapidement un guide sur les modalités à mettre en œuvre » annonce-t-il. Un second chantier est en cours sur la dématérialisation des modalités en situation pandémique.

« Malgré la forte affluence des dossiers d'étude, la volonté a été la même de ne pas faire de compromis sur l'éthique, la qualité et la rigueur méthodologique des essais quel que soit le degré d'urgence de la situation sanitaire » pointe Antoine Flahault. Le système de recherche clinique a ainsi fait preuve d'une grande solidité et résilience dans la pandémie. La seule phase qui a été court-circuitée a été celle des files d'attente permettant à l'EMA d'approuver de manière accélérée les premiers vaccins, une avancée aussi notable pour la recherche.

### **L'incroyable percée des vaccins**

C'est un fait : les premiers vaccins contre la Covid-19 ont été développés en un temps record. « Moins d'un an (326 jours) s'est écoulé entre le séquençage et l'autorisation d'AMM, » note Antoine Flahault. Autre prouesse : trois mois seulement se sont écoulés entre la première dose injectée à un britannique et un africain. « Pour le précédent vaccin du pneumocoque, le passage des pays riches aux pays pauvres avait pris dix ans » ajoute-t-il. A noter également le bond technologique et scientifique que représentent les vaccins à ARN messenger, qui sont d'une grande efficacité et bien tolérés. Ils offrent la possibilité à l'avenir de révolutionner la prévention contre les maladies transmissibles notamment le coronavirus.

« La pandémie a été l'occasion de mener un essai en vie réelle, grâce aux nombreux patients disponibles, et a également constitué un test de robustesse des systèmes avec l'identification de faiblesses et un renforcement des perspectives, conclut Pierre-Henri Bertoye. Des solutions techniques survivront à la pandémie et, pour certains, seront utilisées de façon courante. A partir d'aujourd'hui, il sera intéressant d'avoir un retour sur la vaccination de masse en France en ligne avec la vaccination contre la grippe H1N1 en faisant un point notamment sur la distribution de produits. L'idée étant de mettre en avant les points positifs et de faire un retour d'expérience soigné pour améliorer et prévenir. »

**Dans ce contexte spécifique, de nombreux sujets vont rester d'actualité dans les prochains mois et continuer d'être discutés au sein des groupes de travail de l'AFCROs, qui donne rendez-vous à ses membres en 2022 pour fêter ses 20 ans !**