



Convention unique : les nouveaux modes opératoires du LEEM/CNCR

La convention unique, en vigueur depuis 2016, a fait l'objet de nombreuses questions et c'est pour remédier à certaines difficultés que le LEEM et le CNCR ont créé de nouveaux modes opératoires pour sa mise en pratique. Dans le cadre du Printemps de la Recherche Clinique, l'atelier du mardi 30 mars 2021 apporte un éclairage particulier sur les modes opératoires qui visent l'utilisation de la grille Annexe 2 et les plateaux techniques (biologie-anatomocytologie, imagerie et pharmacie).

Le CNCR, le LEEM et Unicancer ont travaillé ensemble et validé des recommandations qui visent à accompagner, faciliter et harmoniser l'utilisation de la convention unique pour la mise en œuvre des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine (RIPH 1 et 2). En introduction de la table-ronde, les deux animateurs que sont Denis Pellier, Contract Management Specialist, AbbVie France, et Vanessa Montanari, Directrice générale, Pharmaspecific, membre du groupe de travail Métiers de la Recherche Clinique de l'AFCROs, ont révélé les résultats d'un sondage auprès des professionnels de la recherche clinique sur un échantillon de 119 répondants : « 68% ne connaissent pas l'existence de ces recommandations et seulement 19% les ont déjà utilisées, note Vanessa Montanari. Ce constat montre qu'il est crucial de continuer à faire connaître ces recommandations qui auront un impact positif sur les négociations et la mise en œuvre rapide des conventions uniques afin d'augmenter l'attractivité de la France. »

Un enjeu d'attractivité et de dispensation globale des soins

Cette question de la convention unique est devenue un enjeu à la fois d'attractivité, d'innovation et de performance pour les entreprises. « Il faut capitaliser un maximum sur ce dispositif de convention unique car c'est un enjeu d'attractivité, affirme Ariane Galaup-Paci, directrice de la recherche clinique au LEEM. Il est essentiel pour la France d'attirer des essais cliniques, en particulier pour les patients, puisque cela donne accès à l'innovation thérapeutique, notamment pour des pathologies comme l'oncologie et les maladies rares. » Ce sujet est également prépondérant pour les industriels puisque cela fluidifie le processus de R&D et la diffusion de l'information. Les établissements de santé ont aussi un intérêt : c'est à la fois une source de revenus et un levier pour les ressources humaines permettant aux médecins d'avoir accès au levier de la recherche. Plus globalement pour le domaine de la santé, la pratique de la recherche clinique améliore la dispensation globale du soin.

Selon l'enquête annuelle 2020 du LEEM sur l'attractivité des pays européens en matière de recherche clinique, la France se classe au quatrième rang derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne. Depuis 2015, la France n'est plus dans le top 3 européen. « En se concentrant sur la question des délais, qui sont un critère majeur de sélection des pays où conduire les essais, on constate des délais importants en France, notamment pour la partie amont, note-t-elle. On observe un progrès global entre 2018 et 2019. Mais l'amélioration est lente et encore loin des objectifs. » Cet enjeu sur les délais est primordial. Un suivi est apporté avec l'Observatoire de Suivi et de Coordination des Activités Réglementaires et Scientifiques



(OSCARS) mis en place par le LEEM. La solution 100% Web est accessible à l'ensemble de ses adhérents et à leurs CROs pour saisir, puis suivre, les délais de traitement de leurs dossiers par les autorités de tutelles.

La convention : objectif, périmètre et réglementation

Sylvie Deblois-Renaud, responsable de la filière industrielle du CNCR, réaffirme les deux objectifs principaux de la création de la convention unique : accélérer l'accès à l'innovation thérapeutique pour les patients et renforcer l'attractivité de la recherche clinique en France.

Avant son utilisation, il existait le contrat CeNGEPS, grille IGR. La première trame de la convention unique (modèle publié dans l'instruction DGOS) est publiée en 2014 dans la foulée du CSIS 2013. En janvier 2016, la convention unique est inscrite dans La loi de modernisation de notre système de santé, avant la publication des textes d'application (1 décret et 1 arrêté) en novembre. Vient ensuite la note d'information de la DGOS publiée en août 2018. Le périmètre actuel est celui des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) type I & II à visée commerciale, avec une application pour tous les établissements, maisons et centres de santé, ainsi que le service de santé des armées.

Plusieurs éléments composent la convention unique. Elle comprend un contrat avec un modèle pour les centres coordinateurs et, le cas échéant, un modèle pour les centres associés. Ces conventions sont utilisées comme telles, sans ajout ou modification. En annexe 1 sont précisés les contacts au sein de l'entreprise et de l'établissement. L'annexe 2 permet de définir la typologie de recherche et est complétée par l'annexe 2.1 qui permet, quant à elle, de décliner la matrice des coûts et surcoûts (obligatoire et unique pour la recherche, c'est-à-dire entre tous les centres). L'annexe 3 concerne les contreparties : elle est optionnelle et spécifique au centre. Enfin, l'annexe 4 sur la convention de prêt de matériel est optionnelle. Un aspect n'est pas couvert : il s'agit du RGPD qui, à terme, pourrait faire l'objet d'une future annexe. Pour rappel, l'objectif en terme de délais est de 45 jours pour le centre coordonnateur et de 15 jours pour les centres associés.

Depuis 2016, le CNCR accompagne les utilisateurs pour une harmonisation de l'utilisation de l'annexe 2. Ceci en donnant des précisions, des interprétations et des exemples concrets, sans modification du modèle réglementaire (cf. décret 2016). Une formation a été organisée pour les membres du LEEM, de l'AFCROs, du CNCR et d'Unicancer. Les recommandations reprennent les trois sujets principaux : la liste des documents pour initier les interactions entre les acteurs (centre/promoteur), l'annexe 2 et la signature électronique.

Facteurs de réussite des binômes

L'accent est ensuite mis par Ariane Galaup-Paci sur les facteurs de réussite du binôme promoteur industriel-représentant et établissement de santé.

- En premier, payer au juste prix ce qu'il y a de juste à payer. En d'autres termes, valoriser au plus juste l'ensemble des prestations nécessaires à la réalisation de l'essai.
- Il y a le besoin de transparence, de confiance mutuelle et de communication qui vont favoriser une bonne compréhension et l'utilisation d'un langage commun permettant la description de ce qu'il y a derrière les lignes et le décrire.



- Il s'agit également de percevoir le coût au regard de l'enjeu et de l'effort. Dans ce sens, le temps de négociation et la qualité de la grille de l'annexe 2, réalisée par le centre coordonnateur, sont deux facteurs très importants.
- Et cela, en gardant à l'esprit, que c'est la mise en place de la recherche qui prime. « L'essentiel est que les patients bénéficient des innovations thérapeutiques » pointe-t-elle.

Eclairage pratique des experts

Les aspects pratiques de l'Annexe 2.1 (Socle commun) sont passés en revue avec les experts notamment **Valérie El Fouikar, RSU Manager IQVIA**, co-animatrice du groupe de travail Réglementaire Convention Unique de l'AFCROs, **Christine Gestin-Boyer**, Unicancer, et Emilie Chapoutier, Unicancer.

Les documents requis pour la constitution du dossier sont :

- Protocole (et amendements si applicables)
- Demande d'autorisation à l'ANSM (AR du dépôt Eudralink ou information de dépôt VHP ou autorisation)
- Demande d'avis au CPP (Mail de confirmation du tirage au sort émanant de l'IS-RIPH ou avis favorable) NB : comme l'autorise le cadre réglementaire et en accord avec l'ES (ou MDS ou CDS) et le promoteur, l'expertise par l'ES (ou MDS ou CDS) du projet de convention envoyé par le promoteur peut être initiée dès qu'une des deux soumissions a été réalisée.
- Proposition d'un projet de convention (conforme au modèle en vigueur)
 - Contrat (Format Word -complété pour la partie Promoteur)
 - Annexe 1 : Liste des Contacts (Format Excel - Complété pour la partie Promoteur)
 - Annexe 2 : Qualification du type de recherche (Format Excel -complété)
 - Annexe 2.1 : Matrice des coûts et surcoûts
 - Centre Coordonnateur : Proposition d'une matrice de coûts et surcoûts (format Excel)
 - Centre Associé:
 - a) Matrice de coûts et surcoûts telle que validée par le centre coordonnateur (format Excel)
 - b) Matrice de coûts et surcoûts comportant la signature et/ou le tampon de la direction du centre coordonnateur (format PDF)
 - Annexe 3 : Proposition d'une contrepartie financière (format Excel – si applicable)
 - Annexe 4 : Convention de mise à disposition de matériel (format Word - complété et si applicable)

A cela s'ajoutent les documents complémentaires nécessaires à l'instruction du dossier:

- Éléments permettant d'évaluer la charge de travail liée au remplissage du CRF ou eCRF-ex : Draft des CRF ou e-CRF + Draft des questionnaires patients / questionnaires gérés par l'équipe d'investigation (si pas en annexe du protocole)
- Éléments permettant d'évaluer les procédures de laboratoires spécifiques à la Recherche - ex : Draft de(s) Manuel(s) du (des) laboratoire(s) centralisé(s) - si applicable



- Éléments permettant d'évaluer les procédures d'Imagerie spécifiques à la Recherche (Radiologie et/ou Médecine Nucléaire) -ex : Draft de(s) Manuel(s) du d(es) laboratoire(s) centralisé(s) - si applicable
 - Tout autre manuel ou document pouvant aider à l'évaluation des coûts et surcoûts (si applicable)
 - Liste des centres participant à l'étude (ou pressentis de participer)
 - Résumé en français (document à part du protocole – cf. document fourni au CPP)
 - Document d'information destiné au patient en français – Version soumise au CPP du document « principal » (et le cas échéant, ceux apportant une information complémentaire)
 - Attestation d'assurance ou demande

- N°CT.gov (si applicable)
 - NB1 : Pourra être fourni après la signature de la convention si en cours d'enregistrement
 - NB2 : Certaines recherches peuvent ne pas être enregistrées dans CT.gov ; utiliser le N°EudraCT dans ce cas
- Courrier ou mail d'information de la direction et de la pharmacie
- Mandat de délégation de l'entreprise promoteur de la recherche à la CRO (uniquement si la CRO assure la négociation/gestion financière et/ou la signature de la convention) – si applicable

Il est toutefois précisé que l'engagement de conformité à une méthodologie de référence ou la demande d'autorisation à la CNIL, ainsi que la convention et/ou l'annexe 3 du centre coordonnateur signée n'ont pas à être fournis.

En complément, les aspects pratiques de la biologie et anatomo-pathologie sont couverts par Thierry Bompoil, CHU de Nantes, Emilie Chapoutier, Centre Léon Bérard, Unicancer, et Aurélie Marot, PSI CRO. Puis, concernant la pharmacie, par Fanny Charbonnier, Pharmacienne REQPHARM CHU Pitié Salpêtrière, et Aurélie Marot, PSI CRO, et sur l'imagerie, par Adeline Mansuy, Chef de projet Coordinatrice Cellule Recherche imagerie CHU Lyon, et Fabien Salesses, Coordinateur des activités de Recherche en Imagerie CHU de Bordeaux.

Le point de vue de la DGOS

La DGOS accompagne la mise en place de la convention unique sur le terrain et met notamment à disposition cette année une note d'information et une foire aux questions (FAQ) relatives à son utilisation.

Selon Pierre Fabre, Chargé de mission, Organisation de la recherche clinique et de l'innovation, pour la DGOS, la convention unique a trois objectifs :

- permettre une simplification des procédures nécessaires à la mise en place des recherches à finalité commerciale impliquant la personne humaine
- assurer la transparence des flux financiers liés à ces recherches
- et réduire leurs délais de mise en œuvre en établissements, maisons ou centres de santé.

« Les documents complémentaires visent à accompagner l'utilisation de la convention unique » rappelle-t-il. Le mode opératoire précise l'interprétation des coûts et surcoûts qui



figurent dans l'annexe 2. Le modèle de convention, issu de l'arrêté du 16 novembre 2016, reste à utiliser.

Les recommandations doivent être acceptées par tous les acteurs. La DGOS a rencontré l'ensemble des parties prenantes, ce qui a permis de remonter l'ensemble des avis sur les recommandations partagées. La période de concertation se terminera mi-avril 2021. Sauf désaccord majeur, il est prévu ensuite la publication sur le site internet du ministère chargé de la santé, afin de permettre une large diffusion des recommandations et du mode opératoire.

L'objectif du recensement des conventions uniques est de mesurer l'impact et le délai de contractualisation. Le recueil concerne les conventions signées, les annexes et les données associées. Les données collectées décrivent le nombre et le type de convention signée, le délai entre la date de réception par l'établissement et la date de la dernière signature, ainsi que la traçabilité des recherches grâce au numéro d'inscription au registre Clinical Trials.

Le recensement 2020, qui couvre la période du 1er novembre 2019 au 31 octobre 2020, dénombre 3428 conventions recensées. Parmi celles-ci, 3171 conventions ont été recensées éligibles au financement associé (92,5% du total), puis après analyse de la recevabilité pour le calcul des délais, 3125 conventions ont été retenues. Sur ces conventions, les valeurs extrêmes des délais ont un écart type élevé (0 à 501 jours), il est donc plus judicieux de s'intéresser à la médiane plutôt qu'à la moyenne qui est plus sensible aux valeurs extrêmes. En 2020, la moyenne est de 55 jours pour une médiane à 41 jours. Ce recensement permet également d'avoir des résultats par catégorie d'établissement et par type de convention. Les CHR/U restent les principaux établissements avec près des trois-quarts des conventions.

Parmi les principaux enseignements de ce recensement, il y a le maintien d'un nombre important de conventions uniques, malgré l'impact de la crise sanitaire, ainsi que la disparité des délais médians en fonction du type d'établissement et du type de convention. Enfin, on note également une augmentation du délai médian moyen de quatre jours qui est liée à l'augmentation du délai médian des CHR/U qui représentent la grande majorité des conventions. Les recensements futurs permettront de déterminer s'il existe un lien direct avec la crise sanitaire du Covid-19 ou s'il s'agit d'une tendance de fond. « Dans ce cadre, poursuivre les travaux engagés avec l'ensemble des acteurs reste primordial pour faciliter la mise en œuvre de la recherche clinique » conclut Pierre Fabre.

En guise de conclusion, la convention unique est passée par plusieurs étapes, jusqu'aux recommandations partagées courant 2021, rappelle Vanessa Montanari. « Nous devrions avoir cette année une nouvelle FAQ pour entériner ces recommandations. Avec l'objectif que la recherche clinique française soit plus attractive pour repasser dans le top 3 des pays en Europe. » Il serait en ce sens intéressant - selon elle - de conduire un nouveau sondage auprès des professionnels de la recherche clinique pour recueillir leur ressenti sur les recommandations partagées et analyser s'il y a un réel impact positif sur la négociation et la mise en œuvre rapide des conventions.