Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ambassade de France au Royaume-Uni
Service Science et Technologie

Science & Technologie au Royaume-Uni

Novembre - Décembre 2011

La Recherche Clinique en Angleterre

Panorama de la recherche clinique en Angleterre

La recherche clinique, qui se définit comme la recherche biomédicale effectuée sur les humains, leurs tissus et leurs cellules, inclut non seulement la recherche et le développement (R&D) de nouveaux produits médicinaux mais également la R&D d'appareils médicaux.

Le Royaume-Uni était, jusqu'au milieu des années 90, l'un des leaders mondiaux de la recherche clinique en termes de recrutement de patients dans les essais cliniques et de proportion d'essais cliniques mondiaux effectués sur le territoire britannique, de produits brevetés ou de médicaments mis sur le marché. L'essor des pays émergents dans ce domaine, ainsi que l'accroissement important des coûts de la R&D dans les pays occidentaux, ont eu des effets néfastes sur le secteur dans son ensemble. Les pouvoirs publics britanniques ont alors tiré la sonnette d'alarme au début de ce siècle, et à la suite de nombreuses consultations et réflexions, ont publié une multitude de rapports pour réformer en profondeur, depuis 2006, le secteur de la recherche en santé. Ce dossier vient mettre en lumière l'organisation complexe de la recherche clinique au Royaume-Uni, l'interaction entre les différents acteurs et les règles auxquelles ils sont soumis.

1. Introduction et définition

D'une manière générale, la recherche clinique se définit comme une branche de la recherche biomédicale effectuée sur les personnes, leurs tissus ou leurs cellules, et correspond à une recherche dont la finalité est l'amélioration de la santé humaine. Elle s'intéresse aux nouveaux médicaments ou aux nouvelles techniques et correspond à l'étude qualitative et quantitative de leur efficacité (d'un nouveau produit thérapeutique) ou à l'identification des effets secondaires qu'ils peuvent engendrer. Elle peut également porter sur la meilleure façon d'administrer le médicament (nombres de prises quotidiennes, vitesse et durée de traitement, méthode d'administration, etc.).

La recherche clinique est soumise à des législations (nationales et européennes), réglementations, et codes éthiques stricts qui peuvent varier d'un pays à l'autre et auxquels s'ajoutent des recommandations internationales. Elle inclut parfois, mais de façon non systématique, la recherche dite expérimentale qui consiste en « l'étude d'un groupe de patients réunis par un symptôme ou un trouble auxquels on applique de façon aléatoire un traitement bref standardisé pour

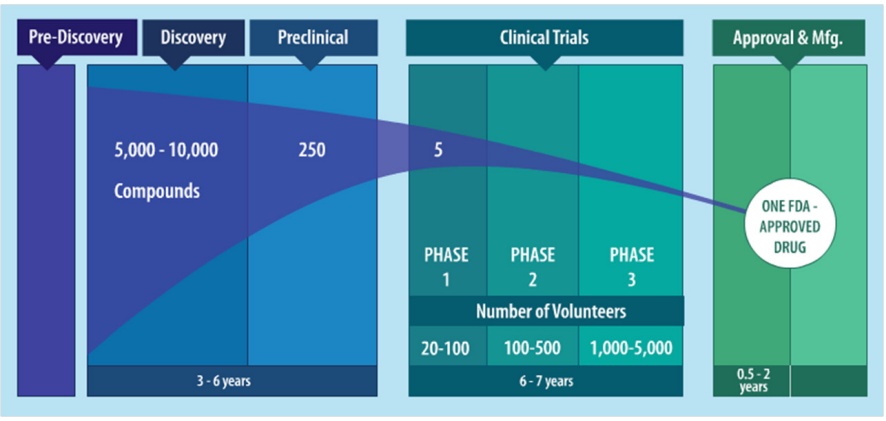

Figure 1 : Processus de développement de nouveaux produits thérapeutiques
Source : http://www.innovation.org/index.cfm/InsideDrugDiscovery

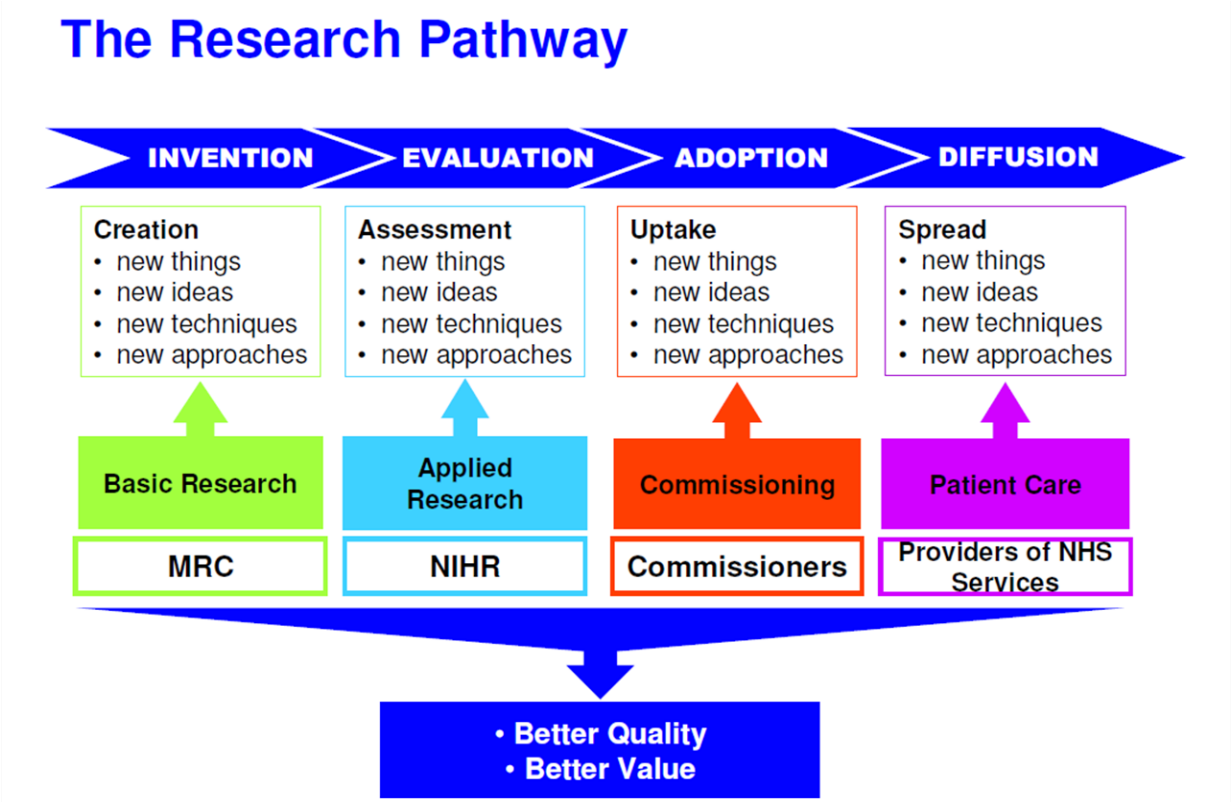

Figure 2 : le continuum de la recherche
Source : www.nihr.ac.uk

tester son efficacité par rapport à l'absence de traitement ou à un traitement comparable ».

Dans ce dossier, nous définirons la recherche clinique comme celle incluant l'ensemble des études menées sur l'être humain, depuis l'utilisation de tissus ou de cellules au laboratoire pour tester un nouveau médicament jusqu'à sa mise sur le marché, en passant par toutes les étapes obligatoires d'essais cliniques. Nous inclurons également dans la définition les essais cliniques de phase 1 à 4, ces derniers visant à surveiller l'efficacité et les risques de résistance à des produits médicamenteux déjà autorisés sur le marché ou encore de tester leur efficacité potentielle pour traiter de nouvelles pathologies. Nous commencerons par rappeler le contexte britannique dans le domaine de la recherche médicale (chapitre 2) avant de lister les parties prenantes (chapitre 3). Le NIHR (*National Institute for Health Research*) étant l'acteur majeur, les quatre volets mis en place pour améliorer le secteur seront décrits un par un : personnel (chapitre 4), recherche (chapitre 5), infrastructures (chapitre 6), et systèmes et services (chapitre 7). La réglementation et les financements seront abordés dans les chapitres 8 et 9.

À noter que depuis 1999 au Royaume-Uni, le secteur de la santé est dévolué. Ainsi les gouvernements de chacune des quatre régions Angleterre, Écosse, Pays de Galles et Irlande du Nord sont souverains en matière de santé et de recherche en santé. Étant donné la complexité de l'organisation de la recherche clinique, ce rapport s'est focalisé sur les structures spécifiquement anglaises (et non britanniques). L'Angleterre abrite 83 % de la population britannique. Un panorama des autres régions sera établi dans un rapport ultérieur. Les organisations opérant à l'échelle du Royaume-Uni seront précisées.

2. Le contexte britannique

2.1 La fin du XXe siècle : un déclin mondial spécialement ressenti au Royaume-Uni

La réputation du Royaume-Uni en matière de recherche en sciences du vivant n'est plus à faire : 28 prix Nobel de physiologie ou médecine, 20 % des publications les plus citées mondialement (plus de 1 000 fois), 4,2 % des brevets mondiaux, 40 % des produits brevetés et 50 % des nouveaux médicaments, quatre universités dans le Top20 des classements internationaux (Cambridge, Oxford, *University College London* et *Imperial College London*), 27 % des dépenses globales britanniques de R&D effectuées par le secteur privé des sciences du vivant, etc.

Le secteur de la recherche clinique n'échappe pas à la règle et le Royaume-Uni était une nation forte en termes de nombre d'entreprises pharmaceutiques britanniques ou basées sur le territoire britannique, ou encore le nombre de médicaments et traitements développés (environ 25 % des médicaments les plus vendus à travers le monde). Dans ce contexte, le *National Health Service* (NHS, services de santé britannique) est crucial : il s'agit d'un système de santé national, centralisé, créé en 1948, permettant d'avoir accès aux dossiers médicaux de tous les patients, quelle que soit leur pathologie ou leur histoire médicale. Cet environnement particulier favorise donc la

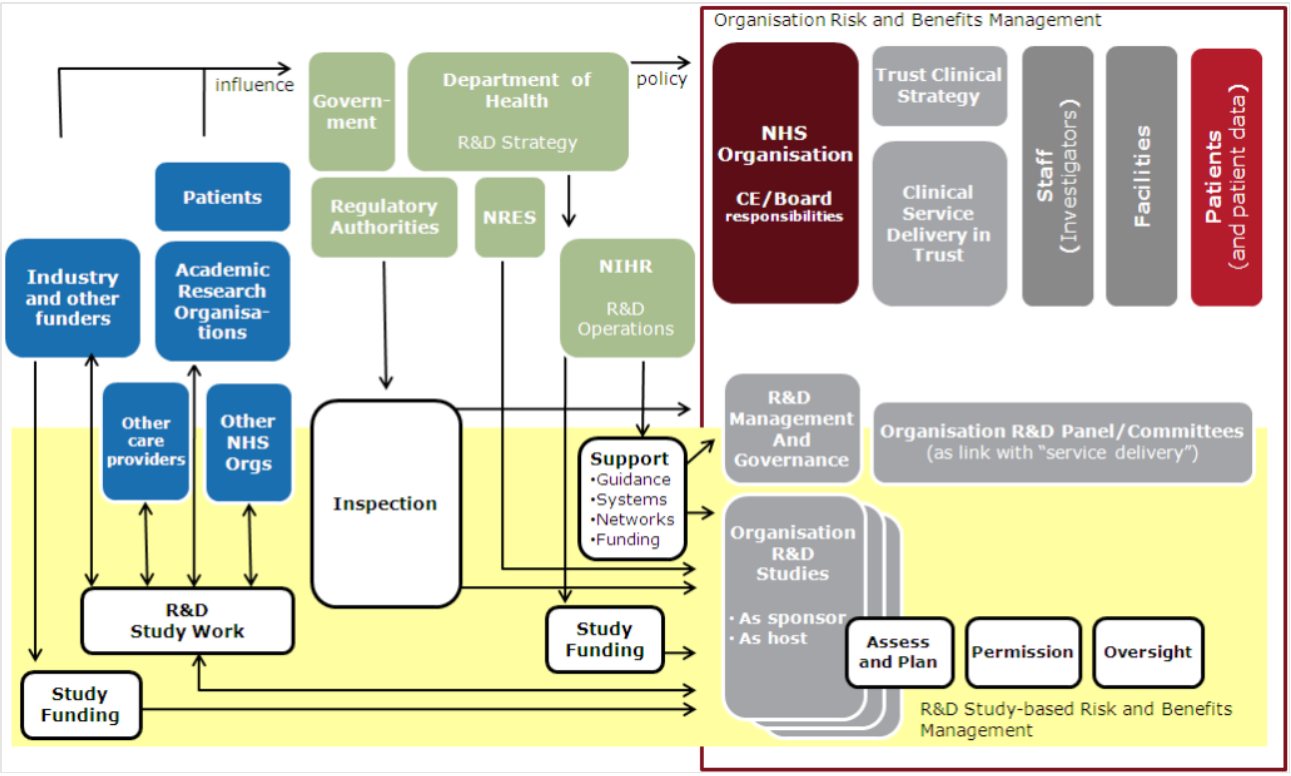

Figure 3 : Les perspectives des parties prenantes dans le secteur de la recherche clinique
Source : http://bit.ly/zAPGaz

mise en place d'essais cliniques, grâce également à des infrastructures de recherche de haute qualité, un personnel qualifié, la facilité d'accès aux tests diagnostics, etc. Cette image, idyllique, s'est cependant ternie dans le milieu des années 90 où la qualité et la quantité de recherche clinique effectuée sur le territoire a diminué, suivi par une forte baisse de la proportion d'essais cliniques pour tomber à 1,4 % des parts mondiales (pour 6 % en 2002).

L'effondrement de cet environnement a résulté en une réduction importante des essais cliniques commerciaux, et s'est joué en parallèle à l'essor de pays émergents meilleur marché. Si l'on ajoute l'accroissement notable de la durée de développement d'un nouveau médicament (entre 12 et 15 ans actuellement) et celui exponentiel des coûts de ce développement, l'image dressée du secteur au début des années 2000 est plutôt sinistre. S'il s'agit d'un phénomène mondial, le Royaume-Uni est particulièrement touché en raison de son fort secteur des industries des sciences du vivant, l'un des moteurs de la croissance économique du pays.

2.2 Le début du XXIe siècle : une réflexion et des réformes en profondeur

Suite à ce constat, les pouvoirs publics britanniques ont lancé une réflexion en profondeur accompagnée de la publication de nombreux rapports et recommandations.

Les deux rapports, « *Bioscience 2015* » du *Bioscience Innovation and Growth Team* (BIGT, Comité pour l'innovation en bioscience et la croissance) et « *Strengthening clinical research* » (Reforcer la recherche clinique) de l'*Academy of Medical Sciences* ont conduit à la création en 2004 de l'UKCRC (*UK Clinical Research Collaboration*) qui devait remodeler l'environnement de la recherche clinique sur l'ensemble du territoire en se focalisant sur les bénéfices pour les patients et pour la nation, en termes de santé et de prospérité.

En 2006, le *Department of Health* (DH, ministère de la santé britannique) publiait son plan d'action à cinq ans « *Best Research for Best Health* » avec des objectifs stratégiques ans ambitieux en matière de R&D en santé : transformer l'environnement et la culture de recherche au sein du NHS, augmenter le volume de recherche appliquée effectuée pour le bénéfice des patients, et aider au développement et au soutien des personnes menant et contribuant aux études de recherche appliquée. Sans complexes, cette stratégie annonce ses objectifs de faire du Royaume-Uni le meilleur endroit au monde où mener des recherches en santé, d'améliorer et d'accélérer le développement et l'innovation, et enfin d'accroître l'économie du savoir, la compétitivité et la croissance économique du pays. Elle s'appuie sur la création la même année du *National Institute for Health Research* (NIHR, Institut National pour la recherche en santé), dont la mission initiale était de doubler le recrutement de patients au sein d'essais cliniques, pour la région Angleterre.

Toujours en 2006, le chancelier de l'Échiquier Gordon Brown demandait à Sir David Cooksey de mener une étude sur la faisabilité d'une fusion des activités de recherche du MRC (*Medical Research Council*) et du DH en une « super structure » qui serait chargée de coordonner l'ensemble des activités de recherche en santé. Le rapport de Sir David mit en lumière deux

lacunes majeures dans les étapes de traduction de la recherche en santé : l'une au niveau du continuum de la recherche depuis la recherche fondamentale vers la recherche clinique (en matière d'approches nouvelles pour le développement de produits innovants) et l'autre au niveau de l'introduction de ces nouveaux produits dans la pratique clinique. Après consultation[1], ses recommandations proposent un modèle de réforme de la recherche en santé plus fragmenté que celui imaginé par Gordon Brown, conservant des structures partagées entre les différents acteurs de la recherche et voyant la création en 2007, d'un nouvel organisme, l'*Office for Strategic Coordination of Health Research* (OSCHR, Agence pour la coordination stratégique de la recherche en santé). OSCHR joue le rôle d'intermédiaire entre le Trésor et les opérateurs de la recherche, notamment en soumettant au Ministère des finances une demande de budget commun pour le MRC et le DH.

2.3 Bilan à cinq ans : les prémices d'un impact positif

Toutes ces mesures ont modifié de manière importante l'environnement et la culture de la recherche au sein des différents organismes de recherche clinique au Royaume-Uni et ont conduit au continuum de la recherche indiqué Fig. 2. Malgré les réticences des uns et le manque d'intuition des autres, il semblerait que 2011 ait été un tournant important et que ces réformes aient permis de redresser la barre en termes de qualité et de quantité de recherche clinique effectuée sur le territoire : chercheurs d'excellence venant s'installer au Royaume-Uni, recrutement de patients au sein d'essais cliniques dans un nombre croissant de pathologies, etc.

3. Les parties prenantes impliquées dans la recherche clinique

L'écosystème de la recherche et du développement clinique implique de nombreux acteurs que sont les universités, les PME, les grosses entreprises pharmaceutiques, les professionnels de la santé et les patients du NHS, les pouvoirs publics, les centres de recherche médicale et les conseils de recherche, ainsi que les charities. La figure 3 montre ces différents acteurs et leurs perspectives et fonctions.

3.1 Les acteurs publics

3.1.1 Les ministères : Department of Health et Department of Business, Innovation and Skills

Le ministère de la santé est responsable, pour l'Angleterre, de la politique de santé publique, du NHS et de l'aide sociale. Il finance la recherche publique de santé appliquée et clinique, au sein des hôpitaux. Le *Department of Business Innovation and Skills* (BIS, Ministère des Entreprises, de l'Innovation et des Compétences), quant à lui, finance la recherche publique au sein des universités et centres de recherche d'une part, et une recherche effectuée plus en aval et davantage orientée vers le secteur privé, d'autre part.

3.1.2 Le Medical Research Council

Le MRC finance la recherche biomédicale, en particulier les études fondamentales et précli-

Figure 4 : Organisation des missions du NIHR
Source : www.nihr.ac.uk

Figure 5 : Le Royal London Hospital – vue de la façade originale et de l'extension moderne, inaugurée en décembre 2011
Source : www.geograph.org.uk

niques au sein des départements d'universités, par l'intermédiaire de subventions de recherche attribuées par appels d'offre aux groupes et départements d'universités, et dans ses centres et unités propres. Il reçoit son budget du BIS via le budget de la science. Parmi les découvertes ou les développements thérapeutiques sortis de ses rangs, notons par exemple les anticorps monoclonaux aujourd'hui largement utilisés dans le traitement de nombreuses pathologies. Le MRC est un partenaire clé de la recherche clinique car les avancées dans les connaissances fondamentales de la physiologie et la physiopathologie émanent souvent de ses rangs avant d'être licenciées à des entreprises de biotechnologies ou d'être brevetées par la branche commerciale du MRC, le MRC-Technology.

3.1.3 Le National Institute for Health Research

Le NIHR met en œuvre sa vision (améliorer la santé et la prospérité de la nation grâce à une recherche en santé forte) en proposant des thématiques de recherche volontaristes ciblant l'amélioration de l'état de santé des patients d'une part, et en soutenant des investissements/désinvestissements de services selon les besoins. Le rôle du NIHR est de développer des preuves, à partir des résultats de recherche, qui viennent aider à la prise de décision par les pouvoirs publics, les cliniciens et les patients, et de rendre ces preuves accessibles à tous. Notons par exemple l'existence du site Internet NHS Evidence, qui met à disposition ses preuves, cliniques ou non, guides de bonnes pratiques, etc.

Pour atteindre ces objectifs, le NIHR emploie quatre volets distincts (Fig. 4) – 1) personnels (*Faculty*), 2) infrastructures, 3) recherche et 4) systèmes. Les patients sont au centre du dispositif car tout individu est un patient potentiel pour qui la R&D en santé est effectuée. Les patients viennent se faire soigner dans les hôpitaux (*NHS Trusts*), qui eux-mêmes travaillent en collaboration avec les universités.

Depuis sa création, le NIHR travaille en étroite collaboration avec l'ensemble des partenaires du secteur. Ses missions sont au nombre de quatre :

- soutenir financièrement les meilleurs chercheurs à tous les niveaux de carrières, selon un processus transparent faisant suite à un appel à propositions ;
- encourager le secteur industriel impliqué en R&D clinique à mener ses essais cliniques sur le sol britannique afin que les patients britanniques soient les premiers à en tirer les bénéfices, et que les investissements faits contribuent à l'économie du pays ;
- faire remonter les connaissances vers les décideurs afin que ceux-ci puissent mettre en œuvre les meilleures politiques de santé publique ;
- identifier les traitements les plus efficaces d'une part, et les meilleurs moyens d'offrir les services nécessaires au sein du NHS pour répondre aux défis de santé les plus pressants d'autres part (par exemple, comment sauver plus de vies d'accidentés de la route, comment isoler au mieux les personnes touchées par des infections liées à leur présence à l'hôpital ?).

Pour remplir ses missions, le NIHR est organisé en quatre volets distincts, indiqués figure 4, et qui seront décrits en détails dans les chapitres suivants : personnels, recherche, infrastructure et systèmes. Le NIHR encourage tout particulièrement les initiatives favorisant la dissémination et l'accès libre de la recherche de qualité. Par ailleurs, le NIHR cofinance également le réseau *EQUATOR Network* dont l'objectif est de renforcer la fiabilité de la littérature de recherche médicale.

3.1.4 Le UK Clinical Research Collaboration

Entre 2004 et 2010, le UKCRC rassemblait au sein de sa direction stratégique un représentant de chacune des 23 organisations du secteur de la recherche clinique au Royaume-Uni, dont le NIHR. Chaque membre du UKCRC était chargé de trouver la ou les solutions adéquates aux nombreuses questions soulevées et les difficultés existantes dans le secteur. Les propositions étaient ensuite rediscutées à 23, puis adoptées ou retravaillées. Depuis 2010, la majorité des questions épineuses communes à l'ensemble des membres ont été résolues et chaque membre travaille maintenant sur des questions plus spécifiques à ses intérêts propres. Le UKCRC continue cependant son travail de cartographie de l'information fournie afin de favoriser la collaboration - à l'échelle du Royaume-Uni - entre tous les acteurs du secteur.

3.1.5 Le NHS

Le NHS emploie plus de 1,7 million de personnes, dont un peu moins de la moitié sont des professionnels de la santé, ce qui en fait le 4ème employeur au monde en termes de nombre d'employés, après l'armée chinoise, la chaîne de supermarché Wal-Mart et la compagnie ferroviaire indienne. Par ailleurs, on dénombre au Royaume-Uni plus de 7 million de patients atteints de maladies chroniques. Le NHS anglais est de loin le plus important et soigne plus de 52 million de personnes et emploie 1,4 million de

personnes. On estime qu'environ 3 million de patients sont traités chaque semaine en Angleterre. Son budget est pour 2011-12 de 106 Md£. Le DH, qui assure la tutelle du NHS, contrôle les 10 *Strategic Health Authorities* (SHA, Autorités stratégiques pour la santé) elles-mêmes chargées de contrôler l'ensemble des activités des hôpitaux en Angleterre dans leurs aires géographiques respectives.

Selon la constitution du NHS, la recherche médicale est la pierre angulaire de l'institution et permet d'améliorer les services offerts et la santé des patients, actuelle et future. Les patients, quel que soit leur lieu d'habitation, doivent pouvoir, d'une part avoir connaissance de l'existence de projets de recherche en rapport à leur pathologie et, d'autre part, être notifiés des possibilités de participation à cette recherche s'ils le souhaitent. Les deux dernières décennies ayant été témoin de l'accroissement exponentiel des coûts des soins de santé et des pressions incitatives financières visant à réduire les listes d'attente, la priorité des gestionnaires d'hôpitaux avait été donnée aux soins plutôt qu'à la recherche, tombée en désuétude. Dans les années à venir, les fonds attribués pour la recherche non utilisés à cette fin seront retirés et redistribués. Pour réussir ce changement de culture au sein du NHS et redorer le blason de la recherche en santé auprès des cliniciens, les plus seniors d'entre eux demandent à ce qu'il soit donné aux cliniciens junior du temps pour effectuer leur recherche. En effet, ces derniers ne sont pas, comme leurs aînés, prêts à écrire leurs demandes de financement la nuit ou le weekend. Selon les cliniciens-chercheurs seniors, un clinicien junior ne restera motivé pour faire de la recherche que s'il est capable d'obtenir des fonds dans une période de cinq à huit ans après son démarrage, après quoi il est probable qu'il se consacrera à la pratique médicale.

Malgré une longue histoire et des succès thérapeutiques importants, le NHS est également un organisme réticent, aujourd'hui, à adopter des produits innovants parfois même développés en son sein. Les stratégies et consultations les plus récentes montrent la volonté de transformer la culture de l'innovation dans le NHS, à tous les niveaux de responsabilité pour établir un climat de confiance avec l'industrie pharmaceutique, notamment à travers les « 5 C » : contact, clarté, communication, confiance et collaboration.

3.2 L'université

Il existe 131 établissements d'enseignement supérieur en Angleterre dont 89 universités (l'université de Londres comptant comme une seule université), parmi lesquelles moins de la moitié consacrent une activité intense de recherche et les autres se concentrent principalement sur l'enseignement. La moyenne des revenus d'une université au Royaume-Uni s'élève à 162 M£ (écart-type : 119 M£) pour une moyenne de 15 000 étudiants par institution (écart-type : 14 000). Les revenus totaux des institutions d'enseignement supérieur britannique s'élèvent à 2,6 Md£, 16 % provenant de contrats et de subventions non publiques (presque égal aux revenus provenant des frais d'inscription, 17 %). Au cours des 20 dernières années, les universités ont largement développé des activités de transfert de technologie vers le secteur privé à travers leurs propres bureaux de transfert de technologie.

La recherche effectuée dans les universités est de haute qualité et représente la majorité de la recherche publique au Royaume-Uni. Les départements d'universités sont évalués de manière régulière depuis 30 ans, ce qui, selon l'ensemble des acteurs du domaine, a permis une nette amélioration de la qualité de la recherche effectuée.

3.3 Les organismes privés et à but non lucratif : « *charities* » et fondations

Le secteur privé à but non lucratif, composé d'organisations appelées « *charities* » (associations caritatives, fondations, etc.), est extrêmement développé au Royaume-Uni et nombre d'entre elles financent la recherche biomédicale de manière significative. L'*Association for Medical Research Charities* (AMRC, Association pour les organisations à but non lucratif faisant de la recherche médicale) regroupe plus de 125 de ces organisations et fondations. Les deux charities ayant le plus de poids sont le *Wellcome Trust* (fondation créée en 1936 au moment du décès et selon les dernières volontés de Sir Henry Wellcome) et *Cancer Research UK* (CRUK, association caritative dépendant des dons qui lui sont faits). Dans leur ensemble, ces charities ont dépensé en 2010-11 plus de 1,0 Md£ en

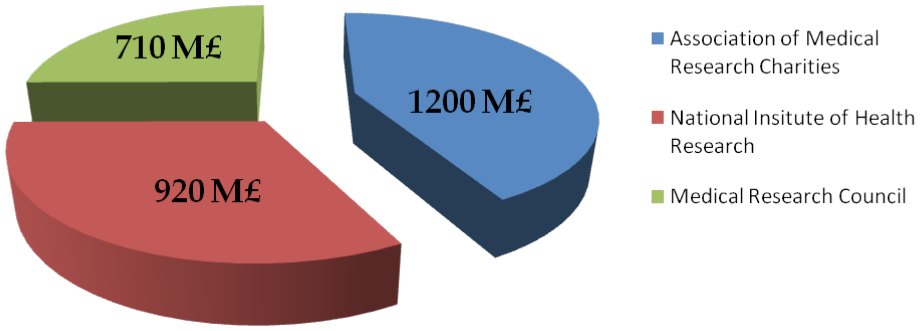

Figure 6 : Répartition des dépenses de R&D en recherche biomédicale selon les différents secteurs au Royaume-Uni
Source : www.amrc.org.uk

R&D biomédicale (Fig. 6), incluant la recherche clinique : 678 M£ pour le Wellcome Trust et 324 M£ pour le CRUK.

En 2010-11, la totalité des membres de l'AMRC ont dépensé plus de 1,2 Md£ en R&D biomédicale (ce qui correspond à près du tiers des dépenses publiques totales de R&D biomédicales et cliniques au Royaume-Uni, Fig. 6), près des trois-quarts ayant été attribués pour des projets au sein d'universités dans les domaines des maladies cardiaques, du cancer et du diabète, pour ne nommer que les pathologies les plus importantes. Ce secteur est donc clé pour l'accélération de la recherche biomédicale et clinique au Royaume-Uni, incitant les pouvoirs publics à proposer des aides fiscales à la recherche qu'elles financent. En particulier, elles sont exemptes des frais généraux (*overheads*) des projets de recherche qu'elles financent au sein des universités britanniques, pris en charge par les pouvoirs publics. Ce volet de financement s'appelle le *Charity Research Support Fund* (CRSF, Fonds de soutien à la recherche financée par le secteur privé à but non lucratif).

3.4 Les patients et le public au centre du dispositif

Pour s'assurer que les médecins généralistes, les infirmières, les médecins d'hôpitaux ou encore d'autres professionnels de la santé fondent leurs décisions sur les meilleures connaissances et preuves scientifiques et médicales, la recherche financée par le NIHR est entièrement centrée sur une finalité qui est celle du bien-être et de la santé des patients et du public dans son ensemble.

Depuis sa création, le NIHR encourage l'implication des patients dans les études cliniques, pour identifier les priorités et les questions importantes nécessitant des réponses, pour aider à l'évaluation des projets de recherche, et enfin pour participer aux essais cliniques non pas en tant que « sujets » mais en tant que partenaires actifs. Pour que ces objectifs ne restent pas lettre morte, le NIHR a mis en place des structures visant à accroître le nombre de patients prenant part à des projets de recherche au sein du NHS. Par exemple, des centres de coordination recrutent des membres du public pour aider à l'évaluation des projets de recherche, et la création des *Clinical Research Networks* (CRN, réseaux de recherche clinique) en Angleterre à pour but d'augmenter le recrutement de patients dans les essais cliniques. Par ailleurs, le NIHR s'assure que les patients aient accès à une information pertinente et compréhensible concernant la recherche en santé. Ceci est assuré, entre autre, par un site Internet, *Involve*, accessible à toute personne cherchant à s'impliquer dans la recherche en santé.

3.5 Le secteur privé : industrie pharmaceutique et PME de biotechnologies

Les industries britanniques des sciences du vivant et de santé représentent le plus gros secteur industriel au Royaume-Uni, comme le montrent ces quelques chiffres : 0,6 % de contribution au PIB en 2009 ; 50 Md£

Figure 7 : Articulation des initiatives et programmes du NIHR dans le chemin de la recherche à l'innovation
Source : www.nihr.ac.uk

de chiffre d'affaires en 2010, 166 000 emplois dans 4 500 entreprises de toutes tailles ; 37 des 50 entreprises pharmaceutiques mondiales les plus grosses ont un site au Royaume-Uni ; 20 produits thérapeutiques du Top 100 mondial émanent du Royaume-Uni ; 61 % de la R&D en santé au Royaume-Uni est financée par le secteur privé.

Ce tableau flatteur montre cependant, comme celui de l'état de la recherche clinique, un déclin important depuis une décennie en raison notamment de l'explosion des coûts de la recherche, de l'absence de développement de *blockbusters* et du *patent cliff* (qui correspond à l'expiration de nombreux brevets engendrant un manque à gagner important pour ces compagnies pharmaceutiques en termes de revenus). Selon le *Technology Strategy Board* (TSB, Conseil stratégique pour la technologie dont l'objectif est d'accélérer la croissance économique en stimulant l'innovation du secteur privé), les difficultés de commercialisation des produits thérapeutiques proviennent, d'une part, d'un investissement du secteur privé trop faible et trop tardif dans la chaîne de développement, et, d'autre part, d'une infrastructure d'innovation complexe et fragmentée. Un environnement avec une infrastructure nationale et régionale plus lisible est donc nécessaire pour faciliter l'investissement.

À noter que l'ensemble de la réflexion et des réformes mises en œuvre au cours des dernières années vise justement à créer un environnement britannique de la recherche clinique qui soit favorable au secteur industriel. En effet, les industries de la santé basées au Royaume-Uni contribuent pour 27 % des dépenses totales de R&D du pays et par là-même contribuent de manière significative à la croissance et à la création de richesse pour le pays. Les dirigeants souhaitent donc, quelle que soit leur affiliation politique, maintenir et renforcer ce secteur pour aider à remettre le pays sur le chemin de la croissance. Le gouvernement de coalition actuel est le premier de l'histoire britannique reconnaissant officiellement l'importance de l'industrie de la santé au Royaume-Uni et l'incluant dans la stratégie récente de 2011 « *Plan for Growth* » (Stratégie pour renouer ave la croissance).

Toutes les parties prenantes aujourd'hui s'accordent sur le fait que le *business model*, inébranlable jusqu'ici, n'est plus adapté et que le secteur est en phase de transformation profonde. La tendance est à la réorganisation : les compagnies pharmaceutiques ont besoin de se diviser pour augmenter la compétition, d'externaliser, et, d'accroître leurs partenariats de recherche pré-compétitive (avec les PME ou l'université) et l'innovation ouverte, afin de réduire leurs coûts. Pour exemple, notons les partenariats entre Astra-Zeneca, l'*Engineering and Physical Sciences Research Council* (EPSRC, Conseil pour la recherche en sciences de l'ingénieur et sciences physiques) et l'Université de Nottingham pour la médecine de prochaine génération, ou entre Pfizer et le *Translational Medicine Research Collaboration* (TMRC), un consortium regroupant quatre universités écossaises et le NHS d'Écosse, en médecine translationnelle.

Selon l'Association of the *British Pharmaceutical Industry* (ABPI, Association de l'industrie pharmaceutique britannique), le Royaume-Uni pourra conserver le *leadership* dans ce domaine si le secteur fait davantage d'innovation ouverte et que tous les acteurs du domaine travaillent de manière coordonnée au développement de la médecine stratifiée. Pour cela, les pouvoirs publics doivent créer un environnement favorable à travers l'*Office for Life Sciences* (OLS, Direction des sciences du vivant rattachée au BIS, en charge d'améliorer la compétitivité de l'industrie des sciences du vivant britannique sur la scène internationale). Le TSB, de son côté, se concentre sur cinq domaines pour améliorer l'environnement de l'innovation au Royaume-Uni, et i) réduire le temps entre concept et commercialisation, ii) harmoniser le paysage de l'innovation, iii) appliquer les initiatives du gouvernement en créant des opportunités pour les entreprises, iv) investir dans des domaines prioritaires, ceux-ci étant décidés par les potentiels existant, et, v) améliorer les compétences d'innovation à tous les niveaux de l'entreprise.

4. Les mesures incitatives pour le personnel

La vision du volet « personnel » (*NIHR faculty*) est de développer des capacités de recherche, de retenir et d'attirer les meilleurs chercheurs et professionnels de la santé sur le territoire. L'ensemble des lauréats à des financements du NIHR entrent de fait dans une communauté de chercheurs de plus de 200 personnes, avec un titre relatant leur implication dans les projets de recherche menés (*NIHR investigators, NIHR Associates, NIHR trainees*) où peuvent s'échanger les idées sur la recherche et l'innovation. La faculté offre un programme de développement au *leadership* adapté à l'étape de carrière des chercheurs, du plus junior (proche de mener son propre labo) au plus senior (dirigeant un centre de recherche par exemple). Les britanniques ont estimé que dans le domaine de la recherche, la majorité des seniors sont arrivés à leurs postes grâce à l'excellence de leur recherche mais n'ont pas nécessairement bénéficié d'une formation en *business* et *leadership*.

5. De la recherche à l'innovation

La figure 7 indique comment les différents programmes et initiatives du NIHR s'articulent depuis la recherche jusqu'à l'innovation. À noter que la figure n'est pas exhaustive en termes de programmes, et qu'elle n'indique pas les relations existantes entre les différents programmes et infrastructures (développées plus loin).

Ce chemin débute par la recherche fondamentale au laboratoire et continue jusqu'aux soins apportés au patient. Il comprend un large éventail d'opérations,

incluant les produits pharmaceutiques, les produits biologiques, les produits biotechnologiques, les procédures, les thérapies et pratiques, ainsi que toutes les interventions de santé depuis la prévention jusqu'au traitement en passant par la détection et le diagnostic.

5.1 Les appels d'offre blancs

Toutes les thématiques de la recherche en santé sont considérées dans les huit appels d'offre suivants :

- *Programme Development Grants* : financement pour le travail préparatoire nécessaire à la création d'un dossier d'application ;
- *Programme Grants for Applied Research* : subvention importante pour des groupes de recherche d'excellence menant des recherches sur des questions de santé prioritaires ;
- *Research for Patient Benefit* (RfPB) : recherche commandée par le NHS sur une zone géographique restreinte et visant à améliorer les pratiques cliniques quotidiennes ;
- *Invention for Innovation* (i4i) : financement de nouvelles solutions et idées dans le domaine des technologies ou des appareils médicaux venant répondre à des besoins existants ou émergents ;
- *Health Technology Assessment* (HTA) *Programme* : recherche d'information sur l'efficacité, les coûts et l'impact au sens large des traitements destinés à ceux qui planifient, fournissent ou reçoivent les soins ;
- *Efficacy and Mechanism Evaluation Programme* : recherche d'information sur l'efficacité, les coûts et l'impact au sens large des traitements destinée à ceux qui planifient, fournissent ou reçoivent les soins ;
- *Public Health Research Programme* : recherche évaluant les interventions de santé publique qui apportent de nouvelles connaissances sur les bénéfices, les coûts, l'acceptabilité et l'impact au sens large d'interventions venant de l'extérieur du NHS et visant à améliorer la santé du public et à réduire les inégalités en santé ;
- *Health Service and Delivery Research Programme* : production de preuves rigoureuses sur la qualité, l'accès et l'organisation des services de santé, incluant les coûts et les résultats pour améliorer la santé et les services eux-mêmes. Cette recherche inclut la sûreté des patients, leur expérience et l'efficacité des soins.

5.2 Les appels d'offres thématiques

Les programmes de recherche thématiques permettent de générer des preuves venant informer les pratiques cliniques et les guides d'intervention et identifier les meilleures manières de fournir des services du NHS. Ils reprennent les quatre derniers des appels blancs, à savoir *Health Technology Assessment Programme*, *Efficacy and Mechanism Evaluation Programme*, *Public Health Research Programme* et *Health Service and Delivery Research Programme*.

5.3 Les *Clinical Trials Units (CTUs)*

Les unités de recherche cliniques sont co-financées par le NIHR et le MRC, selon les recommandations de Sir David Cooksey. En septembre 2008, 18 CTU recevaient un financement pour une durée de trois ans.

5.4 Le *Methodology Research Programme (MRP)*

Ce programme soutient le développement de théories et de systèmes nouveaux (et améliorés) pour la recherche en santé. Ainsi, sept nouveaux centres en réseau ont reçu 16 M£ dédiés spécialement à la recherche sur la méthodologie. Ce programme est dirigé par le MRC pour le partenariat NIHR/MRC.

5.5 La *Patient Research Cohorts Initiative*

Ce programme vise à identifier des petits groupes de patients bien déterminés porteurs d'une pathologie particulière, dans le but d'éclairer la progression des maladies et ainsi aider les chercheurs à accélérer le développement de nouvelles mesures de prévention, de diagnostic et de traitement. Ce programme est cofinancé non seulement par le partenariat NIHR/MRC mais également pas les régions dévoluées, Écosse et Pays de Galles, et dirigé par le MRC. Il existe à l'heure actuelle 13 cohortes sur l'ensemble des trois régions.

5.6 Les écoles spécialisées pour la recherche

5.6.1 L'école pour la recherche sur la médecine générale de proximité (primary care)

La *School for Primary Care Research*, créée en 2006, comprenait les centres universitaires de premier rang dans le domaine de la recherche visant à améliorer la pratique quotidienne de la médecine générale de proximité. En 2009, le nombre de membres impliqués dans cette école a atteint un nombre de huit : Birmingham, Bristol, Keele, Manchester, Nottingham, Oxford, Southampton et *University College London*.

Le financement s'élève à hauteur de 3 M£ annuels pour des essais cliniques et des études à l'interface entre la médecine générale de proximité et la médecine spécialisée.

Thématiques de recherche	Exemples de défis d'innovation
Réponse aigüe à une blessure traumatique	Nouvelles techniques impliquant de la réalité virtuelle afin de rééduquer le cerveau après blessure/réanimation
Microbiologie et soins de blessures	Agents biologiques permettant de modifier la réponse à la blessure
Régénération des tissus	Réparation des tissus par l'utilisation de cellules souches, relatives à de la reconstruction dentaire/faciale

Figure 8 : Thématiques de recherche du centre pour la reconstruction chirurgicale et la microbiologie

5.6.2 L'école de recherche pour les services d'aide sociale

La *School for social care research* a pour objectif d'augmenter le nombre de preuves fondées pour améliorer l'aide sociale aux adultes. Créée en 2009, cette école recevra (dans un premier temps) 3 M£ annuels pendant cinq ans, et comprendra un noyau de chercheurs internes auxquels s'ajouteront des chercheurs associés externes. Le partenariat inclut six organisations : *Personal Social Services Research, London School of Economics, Personal Social Services Research Unit, University of Manchester, Social Policy Research Unit, University of York, Personal Social Services Research et Tizard Centre, University of Kent*, et *Social Care Workforce Research Unit, Kings College London*.

5.6.3 Centre pour la reconstruction chirurgicale et la microbiologie

Ce centre, qui a vu le jour en janvier 2011, est un partenariat entre le NIHR, le ministère de la défense, les hôpitaux universitaires de Birmingham et l'Université de Birmingham. Il permet aux chirurgiens et scientifiques militaires et civils de travailler en étroite collaboration et de partager des pratiques cliniques avancées utilisées sur les champs de bataille. Le NIHR investit 5 M£ sur cinq ans, le ministère de la défense 10 M£ (sur 10 ans) et les hôpitaux et l'Université environ 5 M£ (sur cinq ans). Dans un premier temps, les thématiques de recherche s'articuleront comme indiqué en figure 8.

5.6.4 Appel à propositions sur la démence

D'une manière très spécifique, le NIHR a lancé début 2011 un appel à propositions pour des projets de recherche sur la démence, à tous les stades de la maladie, incluant la prévention. Sept des programmes de recherche ont répondu à cet appel à proposition.

6. Les infrastructures de la recherche clinique

Les pouvoirs publics britanniques ont estimé que l'excellence de la recherche et de la science au

Partenaire NHS	Partenaire universitaire	Type : Généraliste/Spécialisé	Financement total (M£)
Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust	University of Cambridge	Généraliste	110,07
Great Ormond Street Hospital for ChildrenNHS Trust	University College London, Institute of Child Health	Spécialisé : Pédiatrie	35,66
Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust	King's College London	Généraliste	58,72
Imperial College Healthcare NHS Trust	Imperial College London	Généraliste	112,99
Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust	University College London	Spécialisé : Ophtalmologie	26,55
Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust	Newcastle University	Spécialisé : Vieillissement	16,64
Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust	University of Oxford	Généraliste	95,49
Royal Marsden NHS Foundation Trust	Institute of Cancer Research	Spécialisé : Cancer	61,54
South London & Maudsley NHS Foundation Trust (SLaM)	Institute of Psychiatry, King's College London	Spécialisé : Santé mentale	9,68
Southampton University Hospitals NHS Trust	University of Southampton	Spécialisé : Nutrition, alimentation, style de vie	48,87
University College London Hospitals NHS Foundation Trust	University College London	Généraliste	98,20

Tableau 1 : Liste des NIHR Biomedical Research Centres financés pour 2012-17
Source : www.nihr.ac.uk

Partenaire NHS	Partenaire universitaire	Type : Généraliste/Spécialisé	Financement total (M£)
Barts & The London NHS Trust	Queen Mary University of London	Maladies cardiovasculaires	6,56
University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust	University of Bristol	Maladies cardiovasculaires	6,97
University Hospitals of Leicester NHS Trust	University of Leicester	Maladies cardiovasculaires	6,56
Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust	Imperial College London	Maladies cardiovasculaires	9,74
Nottingham University Hospitals NHS Trust	University of Nottingham	Surdité et problèmes d'ouïe	6,26
Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust	University of Cambridge	Démence	4,5
Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust	Newcastle University	Démence	4,5
South London and Maudsley NHS Foundation Trust (SLaM)	King's College London, Institute of Psychiatry	Démence	4,5
University College London Hospitals NHS Foundation Trust	University College London	Démence	4,5
University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust	University of Birmingham	Maladies gastrointestinales	6,56
Nottingham University Hospitals NHS Trust	University of Nottingham	Maladies gastrointestinales	7,2
Royal Liverpool & Broadgreen University Hospitals NHS Trust	University of Liverpool	Maladies gastrointestinales	6,56
Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust	The University of Manchester	Maladies musculaires	4,95
Leeds Teaching Hospitals NHS Trust	University of Leeds	Maladies musculaires	6,67
Nuffield Orthopaedic Centre NHS Trust	University of Oxford	Maladies musculaires	9,79
University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust	University of Bristol	Nutrition, régime & style de vie (inclus l'obésité)	4,5
University Hospitals of Leicester NHS Trust	Loughborough University	Nutrition, régime & style de vie (inclus l'obésité)	4,5
University Hospitals of Leicester NHS Trust	University of Leicester	Maladies respiratoires	4,5
Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust	Imperial College of Science, Technology & Medicine	Maladies respiratoires	9,73
Southampton University Hospitals NHS Trust	University of Southampton	Maladies respiratoires	7,31

Tableau 2 : Liste des NIHR Biomedical Resarch Units financées pour 2012-17
Source : www.nihr.ac.uk

Royaume-Uni n'était pas à remettre en cause, et que la structure centralisée du NHS était un atout car, en théorie, l'industrie peut avoir accès aux dossiers médicaux complets des patients qui y consentent. En revanche, les nombreuses réflexions menées ces dernières années ont mis en défaut la qualité des infrastructures venant soutenir la recherche clinique industrielle à tous les points de développement du *pipeline*. Il a donc été créé au sein du NIHR différents types d'infrastructures :

- *Biomedical Research Centres* et *Biomedical Research Units* (BRC et BRU, centres et unités de recherche biomédicale) pour les phases précoces de la recherche clinique ;
- *Clinical Research Facilities* (CRF, infrastructures pour recherche clinique) et les *Experimental Medicine Facilities* (EMF, infrastructures pour la médecine expérimentale) à cheval entre les étapes précoces et plus tardives de la recherche clinique ;
- *Clinical Research Networks* (CRN, réseaux de re-

cherche clinique) pour les phases plus tardives et les essais cliniques ;

• *Collaborations for Leadership in Applied Health Research and Care* (CLAHRC, Collaborations pour l'opération stratégique de la recherche et des soins, en santé appliquée).

Ces infrastructures de recherche clinique sont financées par le NIHR *Office for Clinical Research Infrastructure* (NOCRI), créé pour favoriser le développement d'un environnement de la recherche clinique favorable au secteur industriel.

6.1 Les *Biomedical Research Centres*

Ces BRC se concentrent dans des domaines de recherche variés et les financements sont attribués aux meilleurs partenariats entre un hôpital universitaire et l'université à laquelle il est associé, selon des critères d'excellence scientifique et de rapidité d'adoption des nouvelles technologies, techniques et traitements. Le rôle de ces BRC est de soutenir l'excellence scientifique et, par là, de contribuer à la compétitivité internationale grâce à cette composante majeure de l'économie. Les financements attribués visent à favoriser la translation des résultats de recherche fondamentale biomédicale en recherche clinique pour le bénéfice des patients.

Le premier appel d'offre en 2007 a récompensé douze BRC en Angleterre, à hauteur de 675 M£ sur 5 ans. Au cours d'un deuxième appel à proposition pour la période 2012-17, un jury international a retenu onze BRC (Tableau 1) pour un budget global de 800 M£.

6.2 Les *Biomedical Research Units*

De taille réduite comparée aux BRC, les unités, partenariat entre une université et un hôpital universitaire, ont cependant le même objectif : faire collaborer les meilleurs scientifiques et cliniciens, développer de nouvelles thérapies et accélérer la translation de la recherche dans des domaines médicaux stratégiques et prioritaires où le Royaume-Uni possède une excellence reconnue. Seize BRU étaient financées entre 2007-12 et 20 nouvelles BRU ont été sélectionnées pour la période 2012-17 (Tableau 2).

6.3 Les *Clinical Research Facilities for Experimental Medicine*

Toujours dans l'objectif d'accélérer la mise à dispo-

Partenaire NHS	Partenaire universitaire	Nom du CLARHRC
University Hospital Birmingham NHS Foundation Trust	University of Birmingham	NIHR CLAHRC for Birmingham & Black Country
Cambridgeshire & Peterborough Mental Health Partnership NHS Trust	University of Cambridge	NIHR CLAHRC for Cambridgeshire & Peterborough
Salford Teaching Primary Care Trust	University of Manchester	NIHR CLAHRC for Greater Manchester
Leeds Teaching Hospitals NHS Trust	University of Leeds University of York	NIHR CLAHRC for Leeds, York & Bradford
University Hospitals of Leicester NHS Trust	University of Leicester	NIHR CLAHRC for Leicestershire, Northamptonshire & Rutland
Chelsea & Westminster NHS Foundation Trust	Imperial College London	NIHR CLAHRC for North West London
Nottinghamshire Healthcare NHS Trust	University of Nottingham	NIHR CLAHRC for Nottinghamshire, Derbyshire & Lincolnshire
NHS South West	University of Exeter University of Plymouth Peninsula Medical School	NIHR CLAHRC for South West Peninsula
Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust	University of Sheffield Sheffield Hallam University	NIHR CLAHRC for South Yorkshire

Tableau 3 : Liste des NIHR CLRHRC financés pour 2008-13
Source : www.nihr.ac.uk

sition des résultats de la recherche scientifique pour le bénéfice des patients, le NIHR finance 18 CRF. Les financements attribués servent à la construction d'infrastructures nouvelles sophistiquées spécialement dédiées à la recherche clinique et expérimentale, dans des lieux où les universités et les hôpitaux universitaires établissent des programmes de médecine expérimentale spécifiquement orientés pour le bénéfice des patients. Parmi ces 18 CRF, le NIHR est le seul financeur de cinq d'entre eux, en co-finance quatre en partenariat avec le *Wellcome Trust* (*Millenial CRF*). Les neuf autres CRF sont co-financés, sous l'ombrelle de l'UKCRC, par un consortium d'organisations incluant le *Wellcome Trust*, la *Wolfson Foundation*, le MRC, la *British Heart Foundation* et *Cancer Research UK*.

6.4 Les *Experimental Cancer Medicine Centres*

Ces infrastructures sont dédiées tout particulièrement à des études en phases précoces sur des patients avec pour objectif d'accélérer le processus de développement de nouvelles thérapies contre les cancers d'une part, et celui d'identifier des biomarqueurs spécifiques (molécules témoins dans le sang ou dans un tissu permettant de reconnaître la présence de la maladie), d'autre part. Le NIHR finance 15 ECMC à travers l'Angleterre, en partenariat étroit avec *Cancer Research UK.*

6.5 Les Clinical Research Networks

Les CRN ont été créés dans le but de faciliter la participation aux essais cliniques à la fois des patients et des professionnels de la santé. C'est en effet au sein de ces CRN que s'effectuent les essais cliniques randomisés, et que ces deux groupes peuvent interagir pour bénéficier de la recherche clinique. Leur mise en œuvre a permis une nette augmentation du nombre de patients recrutés dans les essais cliniques, et par conséquent a accru la validité de leurs résultats. Dans certains cas, les patients sont *leaders* du projet de recherche en partenariat avec les chercheurs universitaires et les cliniciens.

Il existe aujourd'hui huit réseaux de recherche clinique en Angleterre, couvrant l'ensemble des pathologies et besoins cliniques : cancer, démence et maladies neurodégénératives, diabète, médecine pédiatrique, santé mentale, médecine générale de proximité (incluant la prévention des maladies, la promotion de la santé, le diagnostic, et la gestion des maladies chroniques), accidents vasculaires cérébraux, et global (couvrant toutes les autres pathologies). Tous partagent l'objectif commun de fournir une infrastructure de haute qualité et s'engagent à travailler de manière coordonnée en partageant leurs expériences, en développant des initiatives conjointes et en promouvant les partenariats autant que possible. Le succès de ces CRN a dépassé toutes les espérances, et peut être résumé en quelques chiffres :

- 2 500 études cliniques en 2009-10, dont 389 financées par l'industrie ;
- recrutement de plus de 400 000 patients ;
- formation de plus de 5 000 personnes aux bonnes pratiques cliniques et autres compétences pertinentes ;
- création de 26 groupes spécialisés pour mener, à l'échelle nationale, une réflexion sur les obstacles au recrutement de patients et proposer des solutions.

Par ailleurs, la durée entre la soumission d'un projet et l'obtention d'autorisation de l'exécuter a été considérablement réduite.

6.6 Les *Collaborations for Leadership in Applied Health Research and Care*

Les CLARHRC mènent une recherche appliquée d'excellence en santé, focalisée sur les besoins des patients, et soutiennent la translation des preuves apportées par les résultats de recherche en pratique clinique. Ils répondent également aux recommandations du *Chief Medical Officer*, à savoir que le NHS améliore l'exploitation des capacités du secteur de l'enseignement supérieur pour renforcer l'efficacité des soins en clinique. Il s'agit de partenariats collaboratifs entre une université et les organisations du NHS environnantes dont l'objectif est d'améliorer la santé des patients à travers la conduite et l'application de recherche appliquée. En ce sens, ces partenariats prennent en compte le fait que les soins de santé sont de plus en plus apportés par différents secteurs et dans une zone géographique large. Neuf CLARHRC ont été retenus en octobre 2008 et sont financés pour une durée de cinq ans.

6.7 Les *Research Design Services*

Ces services viennent en aide aux scientifiques pour le développement et la conception de dossiers de candidature de haute qualité à soumettre à des appels d'offres nationaux dans les domaines de la recherche en santé appliquée et en services à l'aide sociale. Ils offrent aux chercheurs une expertise sur tous les aspects de soumission de dossiers de subvention. Il existe 10 services, un dans chaque région d'Angleterre contrôlée par une SHA.

6.8 Les *Research benefits for patients*

Ce programme est une voie de financement en appels blancs, national, focalisé sur la pratique clinique quotidienne. Les dossiers d'applications sont évalués selon des critères qui incluent un objectif d'amélioration de cette pratique clinique et par conséquent des bénéfices directs pour les patients. Depuis son lancement en 2006, le RBfP a financé 335 projets. En 2009-10, 99 projets ont été retenus et financés à hauteur de 21 M£. En guise d'exemple, un projet se focalisant sur les accidents vasculaires cérébraux invitait les patients ayant survécus à cette pathologie (et leurs aides) à fournir leurs impressions et réactions en vue d'effectuer une bibliographie décrivant la meilleure manière d'offrir des services optimaux de réhabilitation. Les contributions des patients et de leurs aides ont ainsi permis de mettre en place des mesures concrètes pour améliorer ces services de réhabilitation.

7. Les systèmes et services

Afin d'aider à créer un environnement de recherche foisonnant et d'excellence en Angleterre, le quatrième volet mis en place par le NIHR correspond a des mesures et des organismes visant à simplifier les procédures réglementaires nécessaires à la bonne conduite de la recherche. Parmi ces mesures, retenons :

• le *Model Agreement* (modèle d'accord) : ces accords standards, rédigés en collaboration avec l'ensemble des parties prenantes, doivent être mis en place et signés par les institutions et les sponsors des projets de recherche avant leur démarrage. Ils sont utilisés tels quels, sans modification d'aucune sorte ;

• les *Streamlining R&D permissions* (simplification des autorisations de R&D) : les quatre ministères de la santé s'attèlent à simplifier les processus administratifs associés à la recherche et l'ensemble des partenaires du UKCRC travaillent à l'harmonisation de ces processus ;

• *Clinical Trials Toolkit* (guide pratique des essais cliniques) : ce guide vise à simplifier le processus nécessaire pour que les essais cliniques soient conformes aux critères de la réglementation ;

• *Data & Tissues Toolkit* (guide pratique concernant les données et tissus) : apporte une aide pratique incluant les critères législatifs et de bonne pratique relatifs à l'utilisation des informations personnelles et des échantillons de tissus humains pour la recherche.

7.1 La Gouvernance, le conseil et l'éthique

• *Integrated Research Application System* (IRAS, système intégré d'application de projet de recherche) : système unique permettant de faire une demande d'approbation pour un projet de recherche dans les domaines des soins de santé et de l'aide sociale, pour l'ensemble du Royaume-Uni ;

• *Research passport* : simplifie l'émission de contrats de recherche honoraires dans le cadre d'études multicentres pour le personnel non affilié au NHS. Le formulaire est valable pour tout le Royaume-Uni ;

• *The NIHR Coordinated System for gaining NHS Permission* (NIHR CSP) : ce système est aujourd'hui bien rodé et est la référence pour accélérer l'obtention d'autorisation locale NHS pour mener des études cliniques. Il inclut un système d'informations partagées, une réduction de la bureaucratie, etc. Les investigateurs déposent leur dossier d'application via IRAS ;

• *Regulatory and governance advice service* : ce service offre sur tout le territoire britannique information et conseil relatifs aux études cliniques et répond à des questions complexes relatives à la réglementation et la gouvernance de certains projets de recherche ;

• *Research ethics* : Le *National Research Ethics Service* (NRES) est la fonction centrale de la la haute autorité récemment créée, la *Health Research Authority* et fait partie de la *National Patient Safety Agency*. Le NRES travaille à la mise en place de mesures permettant aux comités d'éthique d'avoir accès à des conseils d'experts et à simplifier la révision des études à faibles risques.

• *Promoting good research practice* : pour promouvoir les bonnes pratiques, le *UK Research Integrity Office* (UKRIO) propose un programme venant promouvoir la bonne gouvernance, gestion et conduite de la recherche en partageant les bonnes pratiques pour réduire les dérives et aider les cas particuliers, via plusieurs publications spécifiques (code de bonnes pratiques, etc.).

7.2 Les systèmes d'information

Le NIHR offre des services et des systèmes nationaux, en partenariat avec d'autres organisations lorsque cela s'avère pertinent, pour simplifier les processus administratifs relatifs à la réglementation ou à la gouvernance, et rendre accessible l'information nécessaire à l'obtention d'approbations de mener des projets de recherche. Les outils utilisés sont les suivants :

• le *NIHR Portal* : offre des facilités Internet et intranet pour le NIHR ;

• le *R&D Information Management System* (RDMIS) : vise à l'identification des besoins au sein de la communauté de recherche ;

• les *Data standards and handling* : vise à développer des standards pour les données résultant de la recherche.

7.3 Le *Research Capability Programme*

Ce programme inclut le *Health Research Support Service* (HRSS), un service novateur visant à aider les chercheurs à analyser un large éventail de données, en leur donnant accès, après anonymisation, aux dossiers médicaux de patients pour des pathologies déterminées, aux registres des naissances, des décès, ou encore des séjours hospitaliers, etc. Ces données seront de plus étoffées par d'autres relatives aux mesures démographiques, socio-économiques ou géo-spatiales dans le but de faire émerger des tendances et d'apporter des solutions. Le HRSS croisera ensuite ces données pour qu'elles puissant être utilisées dans les études cliniques.

7.4 Les *Research Support Services*

Les services offerts visent les gestionnaires de la recherche (personnes ou institutions) et leur donnent des outils pratiques pour favoriser une collaboration plus précoce et plus efficace entre les chercheurs et les financeurs. Ces guides pratiques sont spécifiques pour chaque catégorie d'acteurs impliqués dans la recherche clinique (organisations participantes, financeurs, etc.).

8. Réglementations européenne et britannique

La législation, la réglementation, les guides de bonnes pratiques contraignants ou non, sont mis en place pour assurer que les droits, la sûreté et la dignité des personnes participant aux études de recherche cliniques soient protégés. Les organismes réglementaires rappellent donc aux chercheurs et cliniciens que leur rôle est d'aider les entreprises à faire entrer

leurs produits plus facilement sur les marchés. Ils souhaitent donc travailler davantage en collaboration étroite avec tous les acteurs du domaine aux étapes précoces du développement afin d'éviter la création de barrières à l'innovation. La tendance actuelle est d'harmoniser les réglementations au niveau européen et avec les États-Unis.

Le problème majeur de la réglementation dans le domaine de la santé vient du manque de preuves de sûreté et d'efficacité, aux étapes précoces de développement. Les acteurs du secteur n'imaginent donc pas, à l'heure actuelle, comment éviter la méthode utilisée des essais cliniques randomisés (qu'il s'agisse du développement de produits thérapeutiques de médicaments ou d'appareils médicaux), et cela malgré les durées longues et les coûts importants qu'ils engendrent. Pour répondre à une proportion importante des chercheurs et cliniciens soulignant les difficultés à mener des études cliniques dans le contexte actuel qu'ils disent étouffant en raison d'une bureaucratie toujours plus grande, les membres de l'UKCRC travaillent à réduire les obstacles et à simplifier cet environnement. Cela s'effectue dans le cadre du « *Horizon Scanning* » où ils s'engagent à une collaboration avec les instances réglementaires dès les étapes précoces des études cliniques qu'ils souhaitent diriger d'une part, et à maintenir dialogue et débat ouverts sur les questions de réglementation et de gouvernance, d'autre part.

8.1 La *Clinical Trials Directive 2001/20/EC*

En 2001, l'Union Européenne (UE) adoptait la directive (2001/20/EC) pour réglementer la bonne gestion des médicaments (à usage humain) dans les essais cliniques. Celle-ci visait à harmoniser l'ensemble des essais cliniques menés dans l'UE sous une même réglementation et a pour objectif :

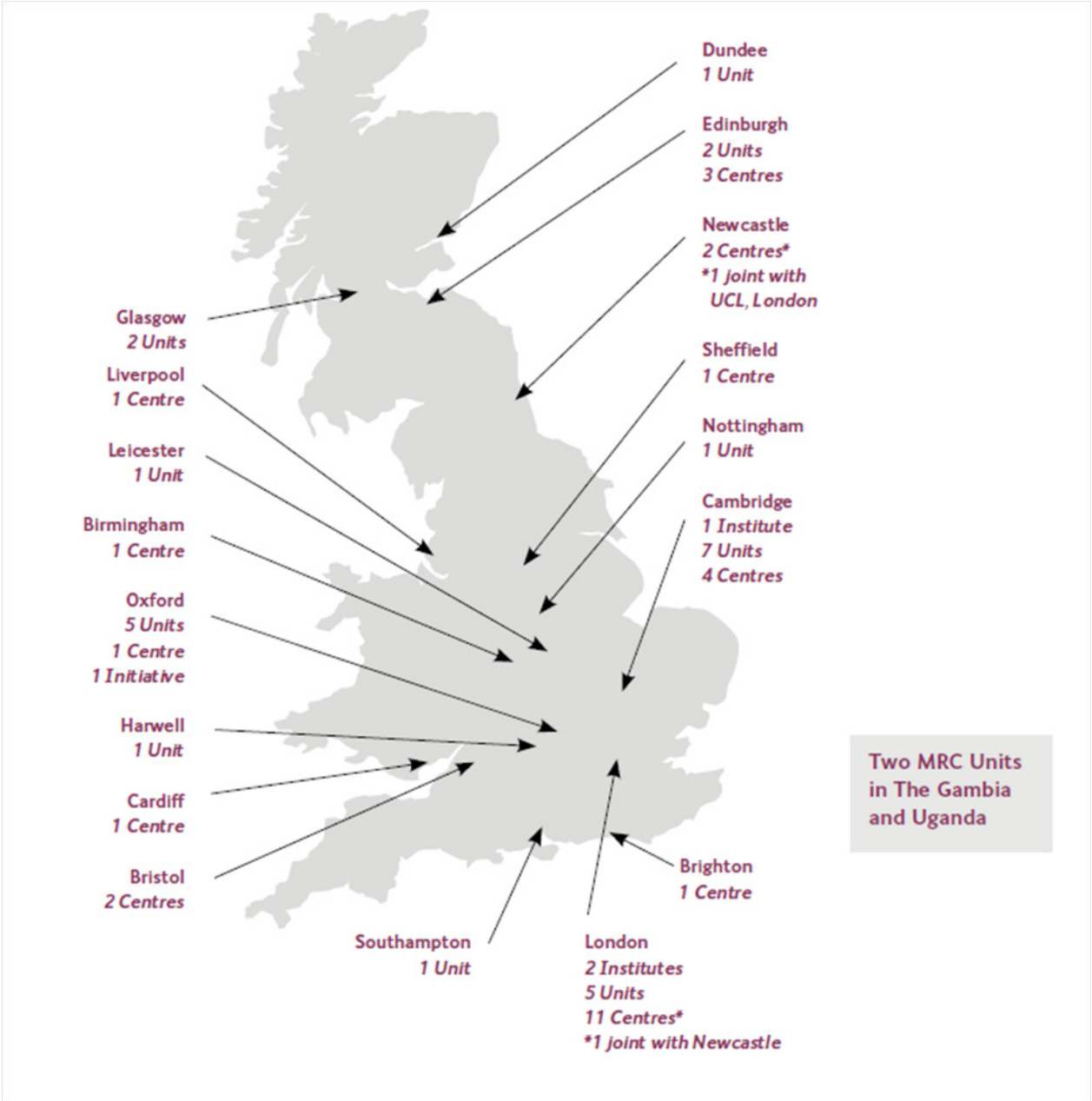

Figure 9 : Lieux des investissements de recherche de grande envergure par le MRC
Source : Rapport annuel de MRC, 2009-10 (www.mrc.ac.uk)

• la protection de la santé et la sûreté des participants à des essais cliniques ;
• la fondation éthique de l'essai clinique ;
• la fiabilité et la robustesse des données générées par les essais cliniques ;
• la simplification et l'harmonisation des prestations administratives en charge de réglementer les essais cliniques pour permettre une recherche clinique qui soit rentable.

L'ensemble de la législation européenne relative à la recherche clinique est incluse dans les textes suivants :
• Directive sur les essais cliniques, Directive 2001/20/EC ;
• Bonnes pratiques cliniques, Commission Directive 2005/28/EC ;
• Bonnes pratiques de manufacture, Directive 2003/94/EC et ses annexes *The rules governing medicinal products in the European Union* ;
• Produits médicinaux pour les therapies avancées, Regulation (EC) No 1394/2007 et ses lignes directrices sur les bonnes pratiques cliniques *Detailed guidelines* ;
• Produits médicinaux à usage humain, Directive 2001/83/EC et ses amendements Directive 2003/63/EC.

8.2 Réglementation nationale

La législation britannique, *UK Medicines for Human Use* (*Clinical Trials*) *Regulations*, entrée en vigueur en 2004, s'applique aux essais conçus pour générer des connaissances sur l'efficacité ou la sûreté des médicaments en développement. Deux révisions ont eu lieu en 2006 référant aux guides de bonnes pratiques cliniques pour les produits médicinaux à usage humain et aux critères d'obtention d'autorisation de manufacture et d'importation de ces produits. Deux autres amendements ont encore eu lieu en 2006 et 2008 pour permettre aux adultes handicapés de participer à des essais cliniques, et pour modifier la fonction des comités d'éthique et des essais cliniques pour des enfants. Les textes peuvent être trouvés ci-dessous :
• *The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations* 2004: SI 2004/1031 ;
• *The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Amendment Regulations* 2006 - SI 2006/1928 ;
• *The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Amendment Regulations* (No.2) 2006 - SI 2006/2984 ;
• *The Medicines for Human Use (Clinical Trials) and Blood Safety and Quality (Amendment) Regulations* 2008 – SI 2008/941.

Les Britanniques restent relativement réticents et estiment que depuis que l'application de la directive européenne dans la loi britannique a pris place, la mise en œuvre des essais est devenue plus difficile. Ils s'inquiètent également du fait que cette directive a mené à une escalade des coûts des essais cliniques et à des délais non nécessaires de leur mise en route.

8.2.1 La Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

La MHRA (Autorité de réglementation des produits médicaux et de santé) est l'autorité compétente responsable au Royaume-Uni du contrôle des produits médicinaux utilisés, ou en cours de développement, sur le territoire britannique et s'assure qu'ils sont sûrs à la consommation.

Il existe un changement de culture vis-à-vis de la MHRA. En 2010, le nombre de personnes ayant contacté l'agence en proposant des idées de développement de réglementation a augmenté de 70 % par rapport à 2009. Les personnels pensent qu'il ne s'agit pas d'un phénomène passager mais que les chercheurs souhaitent s'impliquer davantage pour transformer l'environnement réglementaire plus rapidement et selon des dispositions qui leur conviennent.

8.2.2 La Human Tissue Authority

La HTA (Autorité en charge des tissus humains) est responsable de l'attribution des licences autorisant les organismes à stocker et utiliser des tissus humains à des fins de recherche. Elle fournit également les conditions générales permettant à ces organismes de faire leur travail dans le cadre des législations sur les tissus humains, à la fois britannique et européenne.

9. Le cadre de gouvernance anglais

Rapidement après son arrivée aux commandes du pays, le gouvernement britannique avait annoncé la fermeture (en mars 2012) de plusieurs agences publiques non gouvernementales qu'il jugeait trop onéreuses et effectuant un travail fragmenté. Dans le cadre de la recherche clinique, il annonçait la création de la *Health Research Authority* (HRA, Haute autorité pour la recherche en santé), qui a vu le jour en décembre 2011. À la fermeture des autres agences, elle aura la responsabilité d'attribuer les autorisations de démarrage de projets de recherche en santé avec comme ligne directrice la protection des patients. Sa juridiction, pour l'instant restreinte à l'Angleterre, pourrait couvrir l'ensemble du Royaume-Uni à partir de l'année financière 2012-13.

De manière pragmatique, le volume de ses fonctions et de ses rôles augmentera petit à petit, et ses agents s'attèlent actuellement, d'une part à créer un système d'approbation éthique unique et une ligne téléphonique d'aide pour naviguer à travers le système, et, d'autre part à la faisabilité d'une base de données nationale recensant tous les chercheurs afin d'éviter la duplication d'information. À terme, la HRA devrait devenir un point d'entrée unique pour la réglementation, l'éthique, la gouvernance des essais cliniques et devrait pouvoir apporter les réponses à toute question que se pose un acteur du domaine.

10. Le financement de la recherche clinique au Royaume-Uni

10.1 Le financement de la recherche au Royaume-Uni

Malgré la dévolution des secteurs de la santé, de la recherche et de l'innovation, les financements publics pour la recherche clinique proviennent de fonds régionaux, nationaux ou d'un mix des deux.

En Angleterre, la recherche biomédicale et en santé est financée par l'intermédiaire de deux ministères, le DH et le BIS. L'*Office for Strategic Co-ordination of Health Research* rassemble les demandes de budgets du NIHR d'une part (environ 900 M£ venant du DH), et du MRC (environ 700 M£ venant du BIS) d'autre part. OSCHR fait ainsi une demande conjointe et intégrée du budget global de la recherche en santé, couvrant l'ensemble du continuum depuis la paillasse jusqu'au lit du patient (et retour à la paillasse). L'objectif de cette demande conjointe de budgets auprès du Trésor, et la création d'OSCHR en 2006, est d'harmoniser au mieux les recherches effectuées. À ce titre, les britanniques ont réussi un tour de force en ce que les budgets du NIHR et du MRC peuvent, selon les besoins, être interchangeables. À noter que ce budget global est le seul qui ait été accru en 2010 alors que tous les autres secteurs des services publics ont été victimes de coupes budgétaires. Les fonds du DH couvrent la région Angleterre uniquement alors que ceux du MRC couvrent l'ensemble du Royaume-Uni.

10.1.1 Le Financement par le MRC

Le MRC dispose de trois instituts de recherche, le *National Institute for Medical Research* (NIMR, qui déménagera dans le centre de Londres en 2015 et prendra le nom de *Francis Crick Institute*), le *Laboratory of Molecular Biology* (LMB, Cambridge) et le *Clinical Sciences Centre* (CSC, Londres), 28 unités de recherche (dont deux en Afrique) et 28 centres de recherche. Toutes ces infrastructures sont financées par le MRC à travers des investissements de grande envergure, et la qualité de la recherche effectuée est évaluée tous les cinq ans (Fig. 9).

En parallèle à ces financements, le MRC attribue des fonds à des équipes universitaires ou pour des bourses de recherche, qu'il attribue suite à des appels d'offres et des appels à candidature. Entre autres, le MRC aujourd'hui finance près de 30 % des bourses de formation à la recherche scientifique attribuées aux cliniciens.

10.1.2 Le financement par le NIHR

Le système de financements sur projet s'appuie sur des principes de transparence, d'impartialité et de compétition et propose un éventail de mécanismes cohérents et complémentaires destinés à atteindre des objectifs distincts : 1) répartir les ressources allouées en fonction de la densité régionale de population pour augmenter la participation du public dans la recherche clinique ; 2) récompenser les meilleurs projets de recherche à la suite d'appels d'offre compétitifs ouverts à tous ; 3) attribuer des subventions de recherche aux meilleurs projets à la suite d'appels d'offre ouverts spécifiquement aux institutions de réputation internationale. Les responsables anglais estiment que ces multiples mécanismes permettent une attribution des fonds ni élitiste, ni égalitaire, et qui se monte en 2010-11 à 920 M£, répartis comme suit :

- 210,5 M£ dans le volet recherche, à la suite d'appels d'offre thématiques et blancs ; les programmes les plus fortement financés sont le HTA (49,7 M£), le *Programme Grants for Applied Research* (38 M£), le *UK Innovation and Investment* (25 M£) et le RfPB (18,5 M£) ;
- 604 M£ dans les infrastructures : 301 M£ pour les réseaux de recherche, 120 M£ pour les BRC, et 24 M£ pour les BRU ;
- 81,4 M£ dans le volet personnels, une large majorité des fonds dédiés aux bourses de formation académiques, *Integrated Academic Trainees* (56.7 M£) ;
- 24,4 M£ dans l'amélioration des systèmes de soutien à la recherche, la moitié dédiée aux systèmes d'information visant à réduire une trop grande bureaucratie.

Conclusion

Après près d'une décennie de réflexion au plus haut niveau et ayant impliqué, par l'intermédiaire de nombreuses consultations, tous les acteurs du domaine de la recherche en santé, et cinq ans après le début de réformes en profondeur ayant mené notamment à la création d'OSCHR et du NIHR, les Britanniques sont aujourd'hui confiants d'être sur la voie qui permettra une nette amélioration de la recherche clinique. Les pouvoirs publics semblent avoir réussi, au moins en partie, à faire tomber certaines barrières existant entre les milieux académiques et cliniques, et s'attèlent avec détermination à transformer la culture interne du NHS, où la recherche scientifique était tombée en désuétude.

Les mesures imaginées et mises en place ouvrent de nouvelles perspectives encourageantes pour l'avenir, si l'on en juge par exemple par des objectifs initiaux largement dépassés en termes de proportion de patients recrutés dans les études cliniques (18 % en 2011 contre 3-4 % en 2001). Les infrastructures, mises en place en parallèle avec les efforts de récompense aux chercheurs et cliniciens et les systèmes de soutien à la recherche, démontrent quant à eux un succès d'autant plus notable que la majorité des acteurs du domaine s'accordent sur leur efficacité. Malgré ces succès, il est reconnu que ce domaine de la recherche en santé reste lent à évoluer, en raison notamment des questions éthiques importantes lorsqu'il s'agit de la santé humaine et de confidentialité des patients, ainsi que des risques potentiels engendrés par ces produits médicinaux. Par ailleurs, de nombreux travaux sont en chantier actuellement qui ne dépendent pas uniquement du Royaume-Uni, notamment en termes de réglementation.

Enfin, la réflexion actuelle s'articule autour de la diffusion et de l'adoption de l'innovation d'une part, et l'émergence d'un nouveau *business model* des entreprises pharmaceutiques d'autre part. En effet, l'avenir dépendra certainement en grande partie de leur capacité à se réinventer en partenariat avec le secteur universitaire et ceux public du NHS et privé des PME de biotechnologies. Le rôle crucial de ce secteur au Royaume-Uni en termes de contribution au PIB et de croissance pousse donc les pouvoirs publics à une réflexion commune avec ces entreprises pharmaceutiques pour déboucher sur un compromis acceptable par les deux parties.

Dossier rédigé par **Claire Mouchot**

1. Actualités scientifiques au Royaume-Uni, Juillet/Août 2006, p. 14

Sources:

- *DH, www.dh.gov.uk ;*
- *BIS, www.bis.gov.uk ;*
- *NIHR, www.nihr.ac.uk ;*
- *NOCRI, www.nihr.ac.uk/nocri ;*
- *MRC, www.mrc.ac.uk ;*
- *NHS, www.nhs.uk ;*
- *ABPI, www.abpi.org.uk ;*
- *AMRC, www.amrc.org.uk ;*
- *http://www.legislation.gov.uk/uksi/2004/1031/contents/made*
- *MHRA, www.mhra.gov.uk ;*
- *UKCRC, www.ukcrc.org*

www.ambascience.co.uk

Les articles de Science et Technologie au Royaume-Uni publiés par le service Science et Technologie de l'Ambassade de France au Royaume-Uni sont diffusés selon les termes de la licence Creative Common Paternité-Pas d'utilisation commerciale-Partage des Conditions Initiales à l'Identique 2.0 France. Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues via une demande par email à info@ambascience.co.uk