

Contrat unique : une solution et un risque pour la recherche à promotion industrielle. Propositions de « sortie de crise »

A single contract: a Solution and a Risk for Company-Sponsored Research. "Exit strategy" Proposals

B. Guidet · G. Meloni · J. Reignier

© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Introduction

Le développement de médicaments ne peut se faire sans essais cliniques hospitaliers et sans une collaboration étroite entre l'hôpital et l'industrie pharmaceutique. La recherche clinique est située à l'interface de multiples acteurs : entre l'hôpital, l'université et les organismes publics de recherches, entre le monde du soin et celui de la recherche, entre industrie et académie, entre pilotage administratif et pilotage scientifique, entre financement « santé » et financement « recherche » [1]. La recherche clinique française a été confrontée à deux difficultés majeures au cours des deux dernières décennies : d'une part, une baisse d'attractivité de la France dans le domaine de la recherche à promotion industrielle, d'autre part, l'émergence de scandales financiers et de la problématique des conflits d'intérêt.

Les études successives de l'organisation représentant les entreprises du médicament (LEEM) suggèrent un recul progressif de la place de la France dans la recherche clinique internationale. Ce recul est caractérisé par une diminution globale des inclusions, une qualité perçue de façon mitigée, une lourdeur administrative, dans un contexte de compétition internationale accrue. Parmi les marqueurs emblématiques

de cette situation, les délais excessifs (d'autorisation, de signature des conventions, d'inclusion...) sont particulièrement pointés.

Parallèlement, les relations entre les médecins, le monde de l'industrie, de la santé et l'argent ont toujours fait l'objet de suspicion. Quelques scandales ont alimenté ces dénonciations de liens controversés entre le corps médical et l'argent : Crozemaire avec l'association pour la recherche sur le cancer (ARC), Garetta avec le Centre national de transfusion sanguine (CNTS), Servier avec le Mediator[®]. Ces affaires ont durablement touché les organismes concernés : les dons à l'ARC ont chuté de deux tiers, l'affaire du sang contaminé a généré l'approche par principe de précaution avec toutes ses dérives, et l'affaire du Mediator[®] a mis en cause la qualité, l'indépendance et la compétence des acteurs chargés du contrôle, depuis les agences sanitaires jusqu'aux médecins prescripteurs. Par ailleurs, les politiques ont été mis en cause directement et ont dû se justifier devant des commissions parlementaires, voire devant la justice. Dans ce contexte, la demande sociétale de transparence dans le domaine de la santé afin que les conflits d'intérêt soient déclarés ne pouvait plus être différée.

C'est donc un double objectif d'amélioration des performances de la recherche et de transparence financière qui a conduit à la proposition de la création d'un « contrat unique ».

Ce dispositif a pour objectif de simplifier et d'accélérer la mise en place des recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé (EPS) en France. Il a fait l'objet d'une instruction DGOS/PF4/2014/195 du 17 juin 2014 [2]. Avec le contrat unique, seul l'établissement de santé coordonnateur négocie le montant des surcoûts hospitaliers avec le promoteur à l'aide d'une grille tarifaire dont les montants sont fixés par l'instruction de la DGOS.

Cette évaluation financière s'impose ensuite aux établissements publics de santé associés participant à l'essai clinique. Le contrat unique a aussi pour objectif de simplifier et de rendre plus transparents les circuits financiers en écartant les

B. Guidet (✉) · G. Meloni

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Antoine, service de réanimation médicale, F-75012 Paris, France
e-mail : bertrand.guidet@aphp.fr

B. Guidet

Sorbonne Universités, UPMC université Paris 06, F-75013 Paris, France

Inserm, UMR_S 1136, Institut Pierre-Louis d'épidémiologie et de santé publique, F-75013 Paris, France

J. Reignier

Service de réanimation médicale, CHU de Nantes, 30, boulevard Jean-Monnet, F-44093 Nantes cedex 01, France

« associations de service ». Les « honoraires » des investigateurs, désormais « incitation financière aux inclusions », sont inclus dans le contrat signé entre l'EPS et le promoteur. Sa mise en œuvre repose sur le volontariat des EPS, mais fait l'objet d'une incitation financière par le versement de crédits au titre de la part modulable des MERRI.

Si la justification théorique de ces changements de contrat est indéniable et incontournable, le contrat unique a d'emblée fait l'objet de craintes, voire d'un rejet de la part de nombreux investigateurs. Il faut en effet reconnaître les difficultés propres que sa mise en place pourrait induire en supprimant ou en compliquant notablement la possibilité de financements de certaines activités des services par leurs associations (paiement de personnels, frais de formation...). Une démotivation des acteurs, en premier lieu des investigateurs médecins, en serait une conséquence redoutable pour la recherche à promotion industrielle.

Nous aborderons les aspects historiques, puis les avantages et inconvénients, les critiques et les premières mises en œuvre, pour conclure sur les perspectives.

Historique

Adopté aux États-Unis en 2010, le *Physician Payments Sunshine Provision* ou *Physician Sunshine Act* n'est que l'un des volets d'une série de textes de loi appelés *Sunshine Laws*. Ces lois ont été mises en place à partir du milieu des années 1970 afin d'apporter plus de transparence aux décisions prises par le gouvernement et l'administration fédérale américaine.

En Europe, à la suite d'une négociation tripartite associant le Parlement européen, la Commission européenne et le Conseil, les États membres (Coreper) ont approuvé le 20 décembre 2013 un texte de compromis sur le projet de règlement des essais cliniques (2012/0192 COD) [3]. La nouvelle législation prend la forme d'un règlement européen et a pour objectif de restaurer la compétitivité de l'union européenne dans le domaine de la recherche clinique et de mettre au point de nouveaux traitements et médicaments innovants qui bénéficieront en dernier ressort aux patients.

En France, le Décret n° 2013-414 du 21 mai 2013 [4] est relatif à la transparence des avantages accordés par les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire et cosmétique destinés à l'homme. Ce dispositif « transparence » est issu de la « loi Bertrand » du 29 décembre 2011 [5] relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Par ailleurs, le 5 juillet 2013 est signé par les gouvernements et les organisations professionnelles, représentant les industries de santé, le contrat stratégique de filières industries et technologies de santé [6]. Il y est proposé, via sa mesure 19, de mettre en place un contrat unique pour les recherches biomédicales à

promotion industrielle en établissement de santé. Le délai de mise en place des recherches industrielles est un élément de compétitivité internationale et l'objectif est, en particulier, de réduire la durée de signature des conventions qui lient l'industriel promoteur de la recherche aux différentes parties prenantes hospitalières réalisant l'investigation [7].

Cette évolution est principalement due aux exigences formulées par les promoteurs, qui refusent aussi progressivement de verser la part honoraire des protocoles directement aux associations. De son côté, le conseil de l'Ordre des médecins refuse systématiquement de valider les contrats qui stipulent que des honoraires investigateurs sont versés à des associations. La mise en place du *Sunshine Act* à la française, illustré par les articles L-1453-1, R-1453-2 à R-1453-9 [8] du Code de santé publique, a permis de se rendre compte qu'il existait plus de 1500 associations de recherche biomédicale en France bénéficiant de dons de la part de l'industrie pharmaceutique ou concluant des conventions de recherches médicales dont le produit allait dans les caisses de ces mêmes associations et non dans celles des hôpitaux où les recherches étaient diligentées. Cette multitude d'associations est source de complexité dans l'élaboration des contrats entre promoteurs et investigateurs. Elle alimente aussi la rumeur et la suspicion sur la finalité des fonds liés à la recherche. Il faut cependant insister sur le fait que les associations de recherches biomédicales et de recherche cliniques sont le plus souvent hébergées à l'hôpital et qu'elles sont contrôlées. Elles réaffectent les sommes reçues au bon fonctionnement des services hospitaliers et contribuent à la recherche et à la formation. Les associations sont également très réactives, ce qui permet de raccourcir les délais [9].

Mise en œuvre du contrat unique

Elle suit l'instruction du ministère des Affaires sociales et de la Santé – DGOQ/PF4/2014/195 du 17 juin 2014 [10]. Cette instruction instaure un « contrat unique », mesure de « simplification administrative » destinée à faciliter et à accélérer la mise en place des recherches biomédicales à promotion industrielle au sein des établissements publics de santé. Les buts affichés sont de « renforcer l'attractivité française et l'excellence de sa recherche médicale ».

Ce contrat est dit « unique », dans la mesure où un seul document contractuel est établi, prévoyant :

- d'une part, le montant des frais supplémentaires induits par la conduite de la recherche, ce qui constitue les « surcoûts hospitaliers » ;
- d'autre part, de façon optionnelle, le versement ou non par le promoteur d'une somme correspondant à l'expertise médicale « des praticiens en lieu et place des honoraires lorsqu'ils sont perçus à titre personnel par le praticien »

dite « incitation financière à l'inclusion » (IFI). L'IFI n'est pas proportionnelle aux surcoûts et n'a pas vocation à compenser des dépenses assumées par l'établissement, mais à générer des moyens supplémentaires pour favoriser l'aide à l'investigation. Elle doit par ailleurs faire l'objet d'un suivi pour garantir une utilisation au bénéfice de l'investigateur, de son service, voire de son pôle. Il n'y a pas d'IFI en dehors du cadre du contrat unique.

Ce dispositif consiste en l'élaboration d'une convention de surcoûts intégrant les actes « en plus de ceux nécessaires à la prise en charge courante, la prestation d'investigation et les forfaits administratifs et logistiques. Les modalités de calcul des surcoûts sont détaillées dans l'instruction DGOS du 17 juin 2014. Une convention unique sera ainsi conclue entre l'industriel promoteur de la recherche et le centre coordonnateur pour tous les centres investigateurs, permettant à la fois le remboursement des frais supplémentaires induits par la recherche « surcoûts » mais également l'IFI. L'objectif est de réduire les délais d'instruction des dossiers, qui pouvaient atteindre plus de six mois. Une annexe visée par chaque investigateur permettra de détailler la prestation d'investigation et de faciliter l'utilisation des recettes liées à cette prestation.

Le guichet des essais à promotion industrielle de la Direction de la recherche clinique et du développement (DRCD) centralise la gestion des conventions et la facturation pour l'ensemble des hôpitaux. En lien avec les praticiens investigateurs concernés, les hôpitaux perçoivent, gèrent et assurent un suivi des recettes liées aux prestations d'investigation clinique et des dépenses afférentes.

Être établissement-coordonnateur permet de réaliser l'évaluation financière et apporte plus de financement pour les Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) qu'être établissement associé.

Les hôpitaux prélèvent sur les recettes liées aux prestations d'investigation clinique des frais de gestion à hauteur de 8 % des montants perçus. La perception de frais de gestion apparaît indispensable, notamment pour renforcer les ressources humaines au sein des cellules de gestion chargées de ces nouvelles attributions (équipe opérationnelles des directions chargées de la recherche des hôpitaux) et répondre ainsi aux attentes des praticiens.

Afin de pouvoir bénéficier rapidement de l'argent perçu, les investigateurs s'adressent à la cellule de la recherche de l'hôpital en indiquant toutes les informations concernant les inclusions, actes, visites de suivi, etc. nécessaires pour permettre la facturation des surcoûts hospitaliers et de l'IFI (facturation simultanée). Les sommes de l'IFI sont facturées semestriellement et gérées par la cellule de la recherche en Recettes affectées (RAF), sur une RAF IFI dédiée, créée spécifiquement pour la gestion de ces sommes par l'hôpital.

En pratique

Le guichet des essais à promotion industrielle du DRCD centralise la gestion des conventions et à ce titre en lien avec les directions en charge de la recherche des hôpitaux et les investigateurs concernés :

- recueille auprès des promoteurs les informations nécessaires et les fait valider par les investigateurs et cellules recherches des hôpitaux ;
- élabore une convention hospitalière unique par essai ;
- assure le circuit de signature des documents contractuels par les parties, promoteur AP-HP et visa investigateur.

Exemple d'application dans le groupe hospitalier des hôpitaux universitaires de l'est parisien

Les hôpitaux universitaires de l'est parisien se sont largement impliqués dans le dispositif de contrat unique en étant dès 2014 pilote pour la mise en place des prestations d'investigations cliniques (PIC).

Le travail conjoint d'information et d'incitation du président de la Commission médicale d'établissement locale et de la responsable de l'URC ont permis une mobilisation forte de la communauté médicale conduisant en 2014 à la signatures de 33 conventions.

Le groupe hospitalier (GH) a confirmé dans les axes majeurs de son plan stratégique 2015-2019 le développement de la recherche clinique à travers un plan d'actions validé par l'ensemble des instances du groupe.

Le fonds d'amorçage pour l'incitation financière à l'inclusion dans les essais cliniques d'un montant de 314 250 € a été notifié au GH. Ceci s'inscrit en pleine cohérence avec les objectifs fixés par le groupe, consistant à développer les processus incitatifs au développement de la recherche.

Les principaux besoins exprimés par les investigateurs pour permettre l'augmentation du nombre de contrats et d'inclusions concernent des moyens en personnels, en particulier des techniciens d'études cliniques (TEC) gérés par un coordonnateur d'études cliniques (CEC). Ces moyens mutualisés, répartis en fonction de l'activité de recherche clinique à promotion industrielle, seront mis à disposition des services au profit du développement du nombre d'essais et d'inclusions au sein des études à promotion industrielles et AP-HP.

En termes de méthodologie, la répartition de ces moyens s'effectuera au sein de la commission recherche du GH.

La cellule administrative et financière de la recherche a mis en place un tableau de suivi des contrats uniques permettant à la fois le suivi des facturations et le suivi en temps réel au fil de l'eau du nombre de contrats et d'inclusions. Cet outil permettra à la commission, sur la base des critères en cours de validation (nombre de contrats, nombre d'inclusions, pourcentage d'inclusions, etc.), de proposer

une première répartition du fonds entre les services cliniques du groupe. Un premier bilan sera effectué, afin de répartir les moyens restants à partir de début 2016. Au regard de la date de notification de ces crédits, de leur caractère reconductible ou non, une première estimation conduit à une utilisation d'un tiers du fonds sur 2015 et des deux tiers restants sur 2016. Cette estimation sera évidemment affinée à l'issue de la commission locale de recherche. Les avantages du contrat unique sont rappelés dans le Tableau 1.

Avantages du contrat unique

Les avantages affichés par les directions hospitalières sont :

- l'obtention de moyens complémentaires pour l'aide à l'investigation, au bénéfice de l'investigateur ;
- l'accroissement ou la préservation de la dotation MERRI en augmentant le nombre d'inclusions dans les essais cliniques ;
- la mise en place d'une politique d'intéressement sur les indicateurs recherche ;
- la possibilité accrue de développer ou de mettre en place des centres dédiés, dotés de moyens humains et matériels. Ces centres peuvent bénéficier de contrats extérieurs.

Pour les investigateurs, il serait possible, en s'adressant à la cellule recherche de l'hôpital, d'obtenir l'utilisation de l'argent qui pourrait servir, dans le respect des règles applicables à l'institution et à la fonction publique, pour :

- rémunérer des personnels médicaux et non médicaux ;
- acheter des matériels et équipements ;
- payer des frais de déplacement ;
- payer des cotisations à des sociétés savantes, frais d'inscription à des congrès scientifiques, frais de publication, frais de formation, etc.

Une mutualisation des financements est aussi possible pour les investigateurs qui le souhaitent grâce au dispositif des RAF IFI. Ce dispositif peut être utile pour recruter du

personnel partagé. Un fléchage des contributions respectives de chacun des investigateurs est souhaitable. En théorie, un contrat de prestation peut être conclu parallèlement entre l'association de service et le promoteur. La Direction de l'hôpital doit être informée de l'intervention dans les locaux de l'hôpital d'un personnel extérieur, notamment pour garantir la prise en charge de sa responsabilité civile en cas de dommages.

Pour les promoteurs industriels, au-delà du gain attendu en termes de raccourcissement des délais, la transparence est accrue, puisque le surcoût lié à la recherche est établi clairement sur la base de l'instruction DGOS. Les différents centres peuvent être mis en concurrence. Une fois la convention unique signée, tous les autres établissements qui participent à l'essai doivent appliquer les mêmes tarifs que le centre investigateur principal.

Inconvénients du contrat unique et inquiétude de la communauté des chercheurs

L'inconvénient majeur du contrat unique est la perte de souplesse et d'autonomie que comporte l'abandon du versement aux associations « de service » des honoraires investigateurs, désormais IFI. Le soutien administratif et financier procuré par le système hospitalier apparaît beaucoup trop rigide, trop complexe et trop lent pour concurrencer les possibilités de financement permises par les associations, aussi bien en termes de formations que de personnels et de projets de recherche.

La lenteur des administrations hospitalières dans la gestion des contrats et le déficit de personnels administratifs et techniques dédiés à la réalisation de la recherche clinique dans les établissements publics hospitaliers ne seront pas modifiés par le contrat unique [11].

Les règles de la fonction publique concernant la prise en charge des frais de transports, d'hôtellerie, de formations ou de congrès sont inadaptées aux besoins actuels des différentes catégories de soignants.

Le modèle de recettes affectées (RAF) proposé par la DRCD pour recueillir les IFI est connu des investigateurs pour ses complexités de gestion et ne permettra pas la flexibilité des financements nécessaires à une recherche clinique moderne et réactive. Un fléchage des contributions respectives des services est très difficile à mettre en œuvre dans le cadre du budget hospitalier. Dans l'état actuel des textes, l'IFI ne peut être reversée à une association ou à un tiers.

Enfin, le personnel de recherche clinique actuellement embauché par les associations est directement menacé.

Plusieurs voix se sont élevées pour dénoncer ce dispositif. Des pétitions circulent et les signataires sont parfois d'éminents collègues ayant une vraie légitimité scientifique. Ainsi par exemple, la collégiale des cardiologues de l'AP-HP

Tableau 1 Les principales dispositions du contrat unique

<p>Incitation financière aux inclusions (IFI) pour le médecin chercheur intégrée en annexe du contrat unique</p> <p>Les sommes correspondant à l'IFI sont remises à disposition de l'investigateur dans le cadre de son activité de recherche</p> <p>Centralisation de la gestion des conventions</p> <p>Délai d'instruction du dossier plus court et un seul document contractuel</p> <p>Possibilité de flécher le temps ARC/TEC</p> <p>Implication des investigateurs pharmaciens dans le circuit de validation de la grille</p> <p>Octroi de crédits MERRI</p>

considère que ce dispositif de contrat unique met en péril des « associations de recherche de service et au-delà, de la recherche clinique à promotion industrielle mais aussi indirectement de la recherche académique ». Ils relaient les alertes lancées par les Conférences des Directeurs Généraux, des Présidents de CME de CHU et des Doyens de Facultés de Médecine, tout comme la Fédération Hospitalière de France, le Collège National Des Cardiologues Des Hôpitaux, les Groupes Coopérateurs en Oncologie, l'Association pour le développement des recherches biologiques et médicales, mais aussi les Contract Research Organisation (Association française CRO, MultiHealth...), les Sociétés de Biotechnologies (France Biotech), l'Association française d'étude du foie et de nombreuses autres Sociétés Savantes et Collèges.

La Collégiale des Cardiologues de l'AP-HP demande :

- que cesse la préemption des « IFI » ;
- que les fonds soient fléchés ;
- que le personnel de recherche clinique actuellement embauché par les associations puisse bénéficier des mêmes conditions de salaires et de statut (ancienneté / CDI / salaire...) en cas de reprise ;
- que les structures d'appui à la recherche clinique (dont les associations) soient co-signataires des contrats et puissent facturer directement leur temps TEC et les IFI.

Perspectives

Il faut parvenir à trouver une solution de consensus entre un contrat unique rigide et démotivant pour les médecins investisseurs et le besoin de transparence et d'efficacité exprimé par tous, promoteurs industriels, chercheurs et pouvoirs publics. Il faut que les investisseurs puissent utiliser facilement l'argent obtenu à travers les inclusions dans les essais industriels. Il est évident que les administrations hospitalières n'auront jamais la souplesse et la réactivité des associations de service.

Plusieurs solutions sont envisageables :

- coexistence d'un contrat unique entre le promoteur et le centre coordonnateur pour tout ce qui concerne les surcoûts et d'un contrat entre le promoteur et l'association du service investigateur pour l'IFI. La transparence sur l'utilisation des fonds de l'IFI pourrait être assurée par une déclaration obligatoire de l'association et à l'EPS un contrôle de gestion approprié ;
- maintien du contrat unique dans sa forme actuelle, mais avec possibilité de reversement par l'EPS de la partie IFI du contrat unique aux associations ;
- maintien du contrat unique dans sa forme actuelle, mais avec création d'une ligne budgétaire dédiée utilisable pour des frais liés à la formation ou à la recherche, acces-

sible directement, par des moyens simples (cartes de crédits...), aux responsables d'unités ;

- une solution mixte avec gestion du personnel de recherche par l'hôpital et le reste par les associations peut être aussi envisagée.

Une piste pourrait être la solution mise en place par le GIE Bordeaux Recherche Clinique [11] Accelence, qui enregistre les honoraires au titre de provision pour risque. Ainsi, l'établissement contracte en quelque sorte une dette vis-à-vis des investisseurs. Pour chaque demande, un devis est adressé à Accelence, qui débite le compte de l'investigateur. Une carte de crédit est attribuée à l'investigateur pour les dépenses courantes.

Conclusion

Il faut clarifier les contrats liant les industriels et les investisseurs médecins. L'approche par contrat unique est susceptible de simplifier le travail et donc de raccourcir les délais pour les inclusions dans les essais cliniques. Cependant, les objectifs ne pourront être atteints sans une réponse concrète à l'inquiétude des chercheurs et investisseurs quant à la gestion au quotidien des sommes perçues au titre des IFI. Il faut permettre un usage souple de ces sommes d'argent, tout en conservant une transparence dans l'usage qui en est fait. Tout ce qui peut permettre de développer la recherche clinique doit être favorisé. La recherche ne pourra pas se faire sans investisseurs motivés.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. AVIESAN Réflexion du comité d'experts inter-ITMOs dédié à la recherche clinique. Mai 2013
2. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Circulaire DGOS/PF4 N° 2011-329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique. Bulletin Officiel Santé – protection sociale – Solidarité n° 2011/8 du 15 septembre 2011, pp. 449-77
3. European Commission Proposal for a Regulation of the European parliament and of the council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2012/0192 (COD)
4. Décret n° 2013-414 du 21 mai 2013 relatif à la transparence des avantages accordés par les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire et cosmétique destinés à l'homme <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/5/21/AFSP1304115D/jo/texte> (consulté le 17/11/2015)
5. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2011/12/29/ETX1119227L/jo/texte> (consulté le 17 novembre 2015)

6. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/CSIS-CSF_SANTE.pdf
7. droit-medical.com/perspectives/variations/915-sunshine-act. Bertrand Hue 22 février 2011 (consulté le 18 août 2015)
8. Décret n° 2013-414 du 21 mai 2013 relatif à la transparence des avantages accordés par les entreprises produisant ou commercialisant des produits à finalité sanitaire et cosmétique destinés à l'homme <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/5/21/AFSP1304115D/jo/texte> (consulté le 17 novembre 2015)
9. <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2013/5/21/AFSP1304115D/jo/texte>
10. ADEREM (2015) Mise en place du contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle. Instruction du ministère des Affaires sociales et de la Santé - DGOS/PF4/2014/195 du 17 juin 2014. Mise à jour 25 août 2015
11. Duluc G (2014) Renforcer le soutien à l'investigation clinique, entre stratégie organisationnelle et organisation opérationnelle. Mémoire