

Attractivité de la France pour les essais cliniques : évaluation par les laboratoires promoteurs

Attractiveness of France for Clinical Trials: Assessment by Pharmaceutical Sponsors

Jérôme d'Enfert,¹ Catherine Lassale,² Pauline Prod'homme¹ et le groupe de travail « Attractivité de la France » du LEEM[†]

1 Laboratoire Aventis, Paris, France

2 LEEM, Paris, France

Résumé

L'attractivité de la France comparée aux autres pays en matière d'essais cliniques est un sujet de préoccupation. Un questionnaire a donc été envoyé aux laboratoires ayant une implantation française pour évaluer leur activité ainsi que les avantages et désavantages de la conduite d'essais de phase I-IV en France. Onze sociétés, grandes ou moyennes, représentant 44 % du marché ont répondu. Le budget 2001 est de 131 millions d'euros, 53 % pour les phases I-III, avec 1469 collaborateurs (Contact Research Organisations [CRO] exclues), impliquant 21 000 investigateurs recrutant 98 000 patients sur des budgets locaux et 2257 investigateurs recrutant 10 270 patients sur des budgets internationaux. La France est bien classée pour la taille du marché, les ressources ; intermédiaire pour les coûts, l'accès aux patients et la prévalence des pathologies ; et mal classée pour la vitesse de recrutement et la qualité des investigateurs. Des solutions seront proposées pour améliorer cette position.

Mots clés : recherche clinique, essais cliniques, France

Abstract

Questions have been raised regarding the attractiveness of France versus other countries for performing clinical trials. A questionnaire was sent to pharmaceutical companies with offices in France to assess their level of activity and to get information on the pros and cons of performing phase I-IV international clinical trials in France. Eleven companies, of large to medium size and representing 44% of the shared market returned answers. In 2001, they spent 131 million euros on clinical trials – 53% for phase I-III, with a staff of 1469 (not including Contact Research Organisations) – and involved 21 000 investigators recruiting 98 000 patients on local budgets, and 2257 investigators recruiting 10 270 patients on international budgets. France ranked well as regards size of market or resource availability, with an intermediate rank as regards costs, access to patients and disease prevalence, and was weak with regard to speed of recruitment and quality of investigators. Ways of improving France's attractiveness will be discussed.

Keywords: clinical research, clinical trials, France

Texte reçu le 16 janvier 2003 ; accepté le 4 juin 2003

1. Introduction

La France occupe une place importante sur le marché pharmaceutique : c'est le deuxième marché européen en chiffre d'affaires (18,7 milliards d'euros en France et 12,9 milliards à

l'exportation). Il existe en France 300 laboratoires pharmaceutiques et 250 sociétés de biotechnologie identifiés par le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP) en 2001.^[1] Selon la même source, les activités de recherche et de

[†] Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

développement représentent, en budget, 14,6 % des ventes et emploient environ 15 000 personnes.

Les essais cliniques sont le passage obligé pour l'évaluation de l'innovation thérapeutique. Leurs aspects légaux et réglementaires ont été l'occasion de nombreux débats avec l'évolution de la loi Huriet-Sérusclat^[2] et la préparation de la transposition en droit français de la Directive Européenne sur les essais cliniques. La place de la France en matière de recherche clinique est, en revanche, un sujet peu abordé. Les difficultés de la recherche clinique doivent être cependant une préoccupation de la communauté médicale, des agences d'évaluation comme de l'industrie pharmaceutique. La place de la recherche clinique institutionnelle, comparée à celle d'autres pays, a fait précédemment l'objet d'une réflexion dans cette revue.^[3] Zannad et Plétan ont déjà évoqué les difficultés de réalisation des essais cliniques en France et la diminution de la réalisation d'études de phase II et III dans notre pays compensée en partie par une augmentation des études de phase IV.^[4] Ils s'inquiétaient de la sous-représentation des experts, des investigateurs et, plus gravement, des patients français dans les grands essais cliniques internationaux. Bien qu'ils aient proposé plusieurs recommandations pour améliorer la situation en direction des patients, des investigateurs et de l'organisation réglementaire des essais cliniques, il a paru nécessaire de compléter l'analyse par une enquête auprès des laboratoires pharmaceutiques, principaux promoteurs de la recherche clinique sur le médicament dans notre pays, afin d'approfondir et de renforcer ces recommandations.

2. Méthodes

Cette enquête est le fruit d'un groupe de travail organisé au sein du LEEM (Les entreprises du médicament) sur l'attractivité de la France pour les essais cliniques.

Vingt laboratoires pharmaceutiques, soit 66 % du marché français, ont été interrogés de mars à mai 2002 sur leur activité de recherche clinique en 2001 par région et par phase, les critères de choix des pays participants aux différentes phases, la position de la France par rapport à ces critères, la place de la France dans les différentes phases, le coût des essais comparés entre la France et les principaux pays, enfin les avantages et les désavantages de la recherche clinique en France (tableau I).

Onze laboratoires représentant 44 % du marché français ont renvoyé le questionnaire. Les instructions prévoyaient de le faire remplir par les personnes, le plus souvent au siège de la maison mère ou éventuellement basées dans la région Europe, les mieux à même d'évaluer la répartition internationale des projets et la position de la France comparée aux autres pays où sont conduits des essais cliniques. Il n'a pas toujours été possible d'obtenir une

Tableau I. Items recueillis dans l'étude

1. Chiffres d'affaire 2001 (pour les activités pharmaceutiques uniquement)
2. Total des dépenses consacrées au développement clinique en 2001 par phase et par région (en milliers d'euros [✦])
3. Coût des études cliniques réalisées en France en 2001 par aire thérapeutique (en milliers d'✦)
4. Responsables du monitoring des investigateurs français et du recrutement des patients français pour les études cliniques réalisées en France en 2001
5. Responsables du financement des études cliniques réalisées en France en 2001 (en %)
6. Répartition de la charge de travail pour les départements des opérations cliniques et des affaires médicales pour ce qui concerne la filiale France (en équivalent temps plein)
7. En 2001, les laboratoires ont-ils fait appel à des prestataires de service pour des activités de développement clinique relatives à des études cliniques ?
8. Niveau approximatif de la prestation effectuée pour les activités de développement clinique (en % de budget ou d'activité totale)
9. Implication de la filiale France dans les études cliniques internationales
10. Critères retenus pour la participation des pays dans les essais cliniques internationaux
11. Classement des pays en fonction des critères de sélection pour la participation à des essais cliniques internationaux
12. Evaluation de la France en fonction des critères de sélection pour la participation à des essais cliniques internationaux et en pré-AMM
13. Evaluation du coût moyen (interne et externe) de la réalisation d'essais cliniques dans les différents pays par rapport au coût français (base du coût français = 100 %)
14. Evolution de la contribution relative de la France (en %) aux essais cliniques réalisés en Europe et dans les pays de l'Ouest depuis 1999
15. Nombre d'études cliniques européennes financées par le global ou la fonction européenne en 2001 et réalisées par la France
16. Nombre d'études financées par la filiale France en 2001
17. Qualité de la planification : pour les études cliniques réalisées en Europe en 2001, quelle est la moyenne réelle par rapport au taux planifié par pays ?
18. Pour les études cliniques réalisées en France en 2001, quels sont les chiffres réels de suivi ?
19. Comparaison des études cliniques réalisées en Europe en 2001 par rapport aux chiffres réels observés dans d'autres pays
20. Compétitivité de la France pour la réalisation d'essais cliniques (avantages et désavantages)

AMM = autorisation de mise sur le marché.

réponse détaillée à l'ensemble des questions. L'information, détenue par des sources différentes, a été difficile à rassembler malgré un effort important. De plus, certains ont pu y voir un aspect stratégique qu'ils souhaitaient garder confidentiel.

2.1 Les laboratoires interrogés

Sur les 11 laboratoires ayant répondu à l'enquête, le chiffre d'affaires 2001 varie d'un facteur 1-16, allant des premiers laboratoires mondiaux à des sociétés de taille moyenne. Il n'y a

pas eu de petite structure interrogée puisque les laboratoires concernés avaient un chiffre d'affaires mondial supérieur à 1,5 milliards d'euros. Pour deux d'entre eux, le siège mondial de la recherche clinique était basé en France ; pour les autres, il était basé ailleurs, en Europe ou aux Etats-Unis. Les ventes France représentaient en moyenne 6 % (extrêmes 3–34) des ventes du laboratoire.

2.2 Budget et moyens consacrés à la recherche clinique

Il est difficile d'être certain d'avoir évalué l'ensemble des dépenses de recherche clinique. Les budgets consacrés à la France sont disponibles pour six laboratoires, représentant 29 % du marché français. Le budget total est de 131 millions d'euros, dont 88 pour les études pré-AMM (autorisation de mise sur le marché), 25 pour les études post-AMM et 18 pour d'autres types d'études, vraisemblablement épidémiologiques ou médico-économiques. Les dépenses consacrées à des études pré-AMM représentent donc 67 % du budget total. Cependant, pour certains laboratoires, les chiffres présentés au titre des études post-AMM sont tout à fait dérisoires, ce qui laisse penser que ces études, dont les budgets peuvent être rattachés au département « marketing », n'ont pas été incluses dans les évaluations. Si l'on exclut ces laboratoires, le pourcentage consacré aux études pré-AMM est de 53 %. Il n'a pas été possible d'analyser plus finement la répartition des budgets entre les phases, ni la répartition entre les

différentes zones géographiques car seuls deux laboratoires ont accepté de détailler cette information.

La répartition des budgets d'études cliniques réalisées en France en 2001 par aire thérapeutique est très inégale (figure 1). Concernant les dépenses de phase I–III, le domaine cardiovasculaire domine très largement les quatre domaines suivants : système nerveux central, rhumatologie et inflammation, oncologie, pneumologie et allergologie. Les domaines antalgie et pédiatrie sont *quasi-inexistants*, même si certaines études peuvent être ponctuellement rattachées à d'autres domaines.

L'élément majeur de l'implication des différents pays est l'accès aux investigateurs et la disponibilité des patients. Le suivi des investigateurs et le recrutement des patients sont pour les études pré-AMM à 45 % sous la responsabilité exclusive de la France, à 18 % sous la responsabilité exclusive de la maison-mère et à 36 % sous la responsabilité partagée de la maison-mère et de la France. Pour les projets post-AMM, cette responsabilité est exclusivement française pour 9 laboratoires sur 11, partagée entre la France et la maison-mère pour un laboratoire et exclusivement pour la maison-mère pour un seul laboratoire. Les financements sont sous la tutelle de la maison-mère pour 75 % environ jusqu'à l'AMM et pour plus de 90 % sous celle de la filiale après l'AMM. Il faut noter que l'échelon européen est à peu près inexistant en matière de financement.

Pour les 11 laboratoires ayant répondu, les ressources humaines consacrées en France aux opérations cliniques et aux affaires médicales sont de 1469 personnes dont les principaux

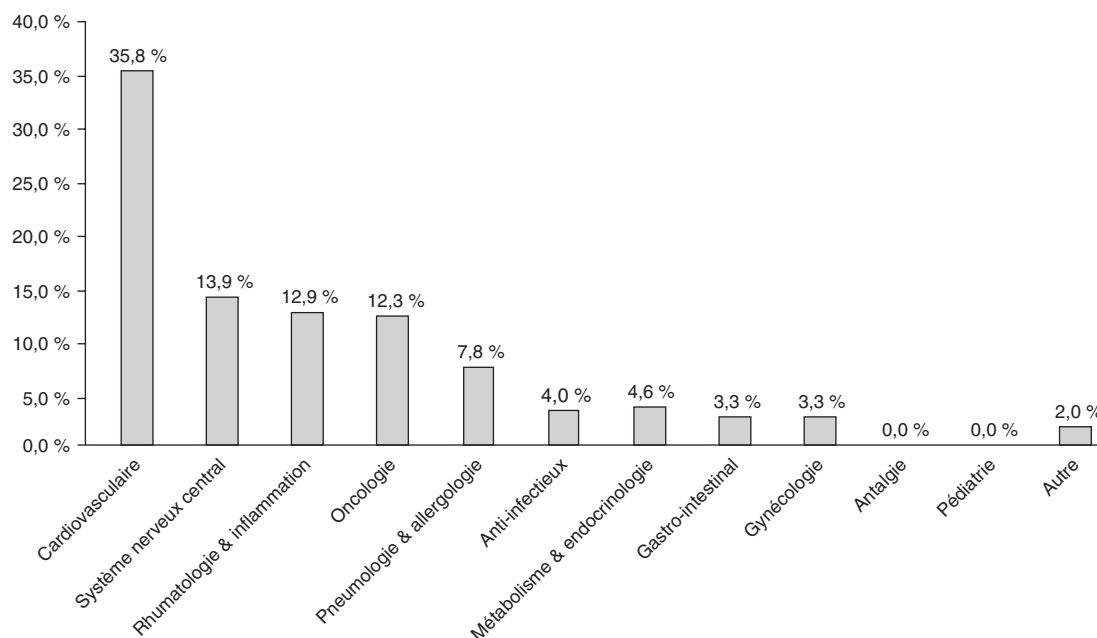


Fig. 1. Répartition par aire thérapeutique des dépenses d'études cliniques de phase I–III en France (100 % = 95 millions d'euros).

postes sont les assistants de recherche clinique (22 %) et les coordinateurs d'étude (16 %). Au-delà de ces ressources internes, l'ensemble des laboratoires fait appel à des prestataires de services ou CRO (Contract Research Organisation), le pourcentage du budget extériorisé pour chaque poste a été relevé. Pour les études pré-AMM, cela concerne surtout le monitoring (33 %), la gestion de projet (19 %) mais peu la rédaction de protocole. Pour les études post-AMM, le recours à des prestataires est beaucoup plus large (80 % du budget « data management », 58 % des statistiques, 48 % du monitoring, 37 % de la rédaction des protocoles et 31 % de la gestion de projet).

3. Résultats

3.1 Quelles sont les études réalisées en France ?

Sur sept laboratoires ayant répondu, les études financées par la filiale France sont au nombre de 182 en 2001, avec 90 protocoles rédigés, 27 000 investigateurs impliqués dont environ 4000 pour les phases pré-AMM et près de 23 000 pour les autres types d'études. Vingt et un mille investigateurs étaient actifs sur des essais en cours, dont 3000 environ pour des essais pré-AMM. Quatre vingt dix huit mille patients ont été recrutés en 2001, dont environ 5500 pour des phases pré-AMM, 88 000 patients, inclus les années précédentes, ont été suivis dont environ 10 000 dans des essais pré-AMM. Seulement 23 rapports ont été rédigés.

A ces études financées par les filiales françaises s'ajoutent les projets financés par les maisons-mères : 300 études réalisées, 138 nouveaux protocoles rédigés, 1363 nouveaux investigateurs recrutés, 2257 investigateurs actifs sur des essais en cours, 10 270 nouveaux patients recrutés et 16 016 patients suivis.

En 2001, 20 % du développement clinique européen est réalisé en France (la France représente 21 % du marché pharmaceutique européen), 10 % du développement clinique Etats-Unis + Europe est réalisé en France (la France représente 6,6 % du marché pharmaceutique Etats-Unis + Europe). Ces résultats sont comparables à ceux de 1999 et 2000.

3.2 Implication de la France dans les études cliniques internationales : aspect qualitatif

Une évaluation était demandée pour chaque item de 0 (aucune implication) à 4 (responsabilité complète). Dans les études pré-AMM, les responsabilités de la France sont souvent très limitées pour la conception (plan de développement, protocole, réalisation des documents) et pour l'interprétation (analyse, rapport et publication). Le rôle de la filiale n'est important et prépondérant que pour la sélection des investigateurs et le monitoring.

Concernant les phases IV, l'implication de la filiale est importante pour l'ensemble des domaines d'activité et *quasi-exclusive* pour la sélection des investigateurs.

Pour les investigateurs, peu d'informations objectives sont disponibles mais celles fournies sont un sujet de préoccupation : le recrutement par centre est limité (2–3,5 patients par centre) et seuls 65–75 % des centres investigateurs sont actifs.

3.2.1 Critères de choix des pays pour la réalisation des essais cliniques internationaux et évaluation de la place de la France

Ces données sont résumées dans la figure 2 (critères de participation des pays dans les essais cliniques internationaux et évaluation de la France). Les critères prépondérants dans le choix des pays sont par ordre décroissant l'accessibilité des patients, la prévalence de la maladie, la vitesse de recrutement, la qualité des investigateurs, l'efficacité de la filiale et l'organisation du développement clinique dans le pays. La France est bien positionnée sur d'autres critères jugés moins décisifs comme l'importance du marché ou la disponibilité des ressources. En revanche, son évaluation est médiocre pour la vitesse de recrutement, la qualité des investigateurs ; et intermédiaire pour l'accessibilité des patients et la prévalence de la maladie.

Concernant les coûts des essais cliniques (figure 3), la France occupe une position intermédiaire.

Au classement des différents pays, les Etats-Unis sont n° 1 pour l'importance du marché, l'importance des autorités d'enregistrement et des leaders d'opinion, pour l'accessibilité des patients et la disponibilité des ressources. La France arrive en tête avec la Hollande pour la simplicité des procédures administratives et avec trois autres pays pour l'organisation du développement clinique local.

4. Avantages et désavantages de la France

A la suite du questionnaire ont été demandés, sous forme de texte libre, les principaux avantages et désavantages de la France (tableau II). Les remarques confortent les éléments présentés plus haut.

5. Discussion

La place de la France dans les essais cliniques est un enjeu important en matière de rayonnement scientifique, de prise en compte des besoins thérapeutiques de la population mais aussi au plan économique et pour l'emploi dans le secteur de la santé. L'analyse de l'attractivité de la France dans ce domaine devient cruciale à une époque où les centres de décisions de l'industrie pharmaceutique se déplacent outre-atlantique, faisant disparaître ce qui pouvait rester d'une préférence nationale ou d'une

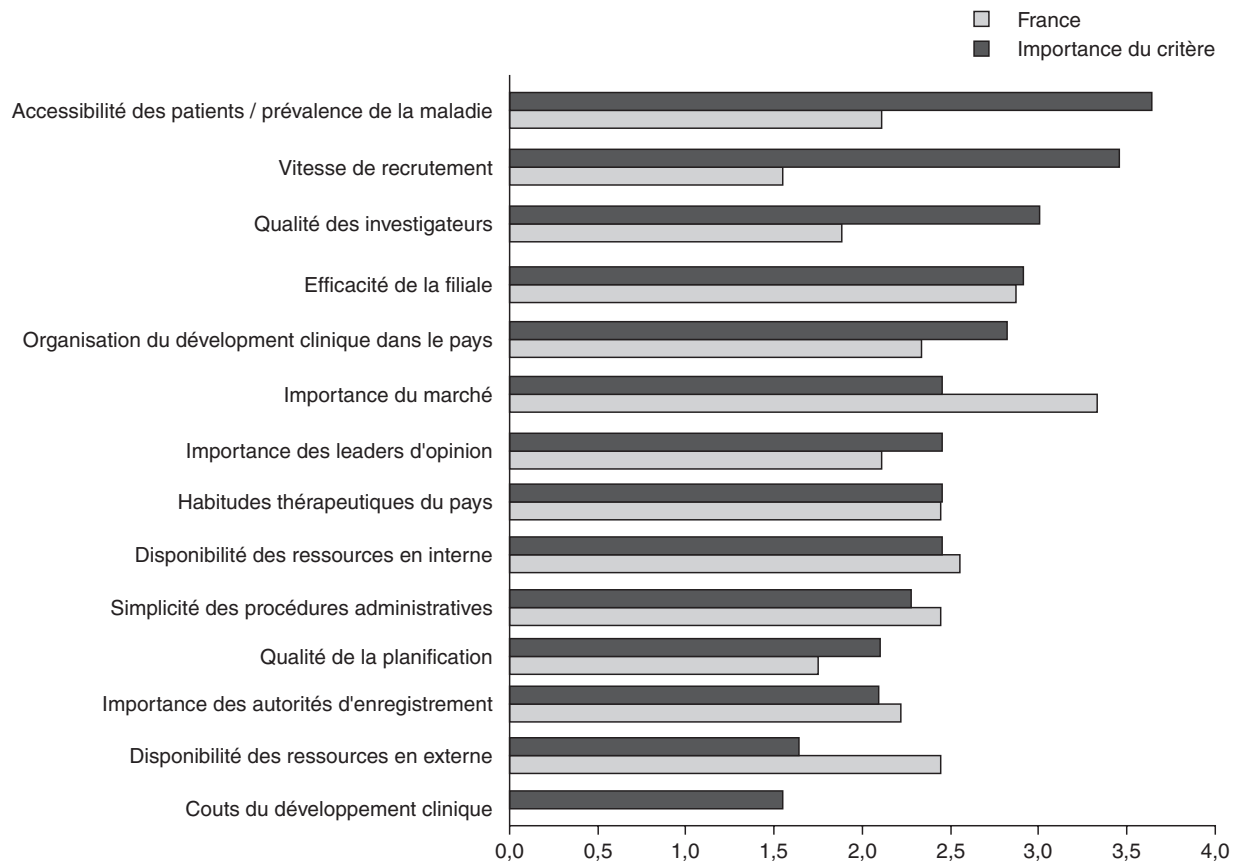


Fig. 2. Critères de choix des pays et évaluation de la France pour les études pré-enregistrement.

communauté de culture au profit d'une concurrence plus directe entre les pays.

Cette enquête permet de présenter des données détaillées sur les essais cliniques réalisés par l'industrie pharmaceutique en France. Les laboratoires ayant répondu représentent 44 % du marché pharmaceutique français. Cependant, cette enquête ne saurait prétendre à une représentativité parfaite. En effet, les budgets de phase IV, gérés dans certains laboratoires par le marketing, n'ont sans doute pas été intégrés par tous. Les laboratoires n'ont, d'autre part, pas toujours répondu de façon exhaustive et il n'était pas possible de contrôler la qualité des réponses.

Les résultats de cette enquête amènent au constat suivant :

La France reste pour les laboratoires français et étrangers un pays qui contribue à la réalisation des études pré-AMM et participe à la recherche clinique à hauteur de sa place dans le marché pharmaceutique mondial et européen. Cette participation aux essais ne diminue pas entre 1999, 2000 et 2001.

Deux points positifs sont à souligner quant à l'attractivité de la France : la simplicité des procédures administratives de la mise

en place des études cliniques ainsi que leur coût. Sur le premier point, il est crucial que la transposition en Droit français de la Directive Européenne sur les essais cliniques ne vienne pas supprimer cet avantage. Sur le deuxième point, les résultats de l'enquête corroborent les données fournies par « Fast Track Systems »^[5] qui collecte les coûts des études de l'industrie pharmaceutique. En effet, en 2000, si la France est considérée comme base 100, les Etats-Unis ont des coûts à 485, l'Allemagne à 276, la Grande-Bretagne à 256, les Pays-Bas à 210 et la Scandinavie à 208. Ces chiffres favorables pour la France ne doivent pas faire ignorer que l'industrie se tourne de plus en plus souvent vers des pays où les coûts sont plus faibles et les capacités de recrutement plus importantes : pays de l'Est, Afrique du Sud, Amérique latine et pays asiatiques.

Sur plusieurs points la France ne répond pas à l'attente des laboratoires pour la réalisation des études cliniques et en particulier :

- accessibilité aux patients et vitesse de recrutement ;
- qualité des investigateurs.

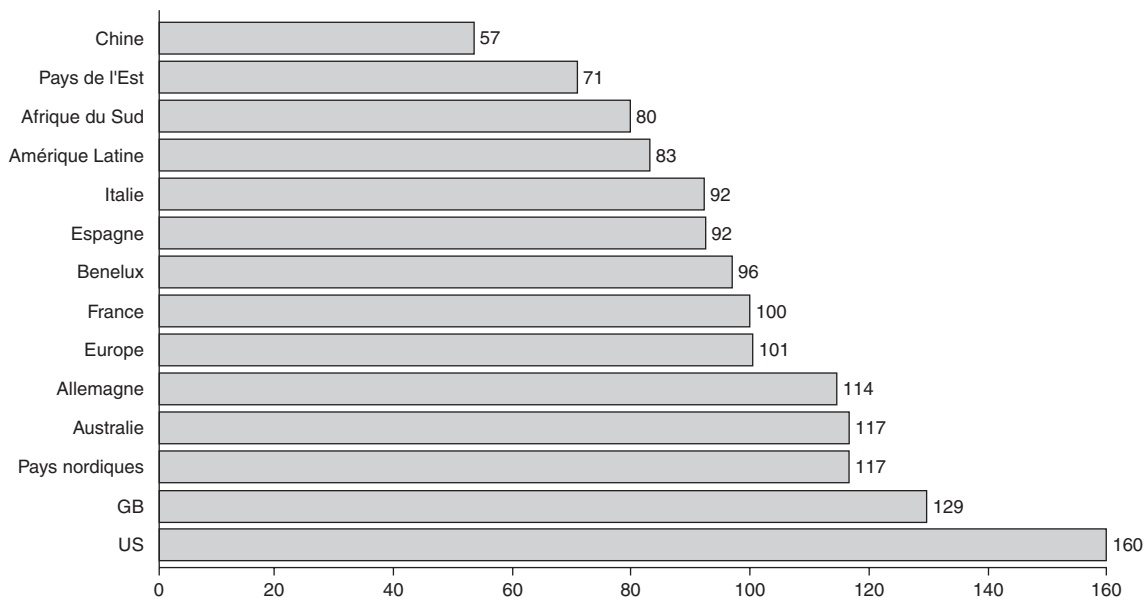


Fig. 3. Coûts des essais cliniques par pays (base : France = 100). **GB** = Royaume-Uni ; **US** = Etats-Unis.

Concernant les patients, ce n'est pas tant la population disponible qui pose problème, que la capacité à les faire participer et inclure rapidement et en nombre suffisant dans chaque centre.

La qualité des investigateurs est un problème alors que leur compétence scientifique et médicale est reconnue. Le problème est donc directement lié à la professionnalisation insuffisante de la recherche clinique.

Ces deux points doivent être améliorés pour maintenir l'attractivité de la France par rapport à des pays comme les Etats-Unis ou des nouveaux venus comme les pays de l'Est. La communication, la formation et l'organisation de la recherche clinique sont des outils qui doivent être développés pour atteindre cet objectif.

- **Communication** : L'information du public sur les essais cliniques et la recherche biomédicale a été un des thèmes des XVIII^{èmes} rencontres nationales de Pharmacologie Clinique de Giens du 6–8 octobre 2002. Parmi les points évoqués il faut souligner le souhait de la table ronde de voir se développer des campagnes de recrutement avec le support des media comme cela se fait déjà dans de nombreux autres pays, et notamment aux Etats-Unis. En parallèle, le Groupe de Projet « Attractivité de la France » travaille sur des brochures d'information aux patients pour les essais chez l'adulte et chez l'enfant. Ces documents devraient être disponibles début 2004.
- **Formation** : Un effort important est à faire vis-à-vis des investigateurs libéraux et hospitaliers ainsi que de nombreux centres hospitalo-universitaires sur la professionnalisation et

la qualité. Le LEEM est prêt à jouer un rôle dans la Formation Médicale Continue en ce domaine.

- **Organisation de la recherche clinique** : Dans le cadre de l'accord LEEM/CHU sur les surcoûts hospitaliers qui seront reversés à la Fédération hospitalière de France, les 7,5 % reversés à la recherche clinique pourraient être consacrés à la mise à disposition, dans les centres les plus actifs, de Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC). Ceci permettrait de soulager le personnel médical des tâches administratives.

Tableau II. Compétitivité de la France pour la réalisation d'essais cliniques (neuf laboratoires sur onze ont répondu)

Avantages

1. Simplicité des procédures administratives (notamment un seul CCPPRB) [sept fois]
2. Bonnes connaissances médicales (quatre fois)
3. Accessibilité des patients / recrutement (quatre fois)
4. Divers (cités une fois) : qualité du plateau technique, qualité des données, coût, représentativité de la population, efficacité de la filiale, présence de leaders d'opinion, efficacité des CHG

Désavantages

1. Petit nombre de patients par centre / recrutement long (quatre fois)
2. Mauvaise qualité des investigateurs (trois fois)
3. Mauvaise organisation pour la recherche (trois fois)
4. « Infidélité », mauvaise compliance des patients pour l'étude (trois fois)
5. Pas d'intérêt financier des patients (deux fois)
6. Divers (cités une fois) : coût croissant, complexité du CNO, mauvaise pratique de l'anglais

CCPPRB = Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale ; **CHG** = centre hospitalier général ; **CNO** = Conseil National de l'Ordre.

L'organisation des Centres de Recherche Clinique (CRC) et le regroupement d'investigateurs sur des pathologies spécifiques sont des pistes d'amélioration. Les Centres d'Investigation Clinique (CIC) créés par partenariat entre l'INSERM et les hôpitaux sont un bon exemple des structures favorisant la réalisation de projets dans un environnement optimal scientifique et logistique. Les rigidités administratives et réglementaires sont un obstacle à la mise à disposition de personnel alors que c'est un élément facilitant qui pourrait être apporté par les promoteurs.^[6] Une meilleure information et une sensibilisation des responsables administratifs devraient aplanir les difficultés les plus fréquentes.

Enfin, il serait souhaitable que la France prenne au plus tôt le virage technologique que représente la transmission électronique des données dans les études cliniques, ce qui nécessitera, là aussi, la collaboration de tous les acteurs : investisseurs, directeurs d'hôpitaux, agences d'évaluation, sociétés prestataires et promoteurs.

6. Conclusion

La France reste un acteur important du développement clinique pré- et post-AMM. Pour maintenir, voire développer sa place en tant que pôle d'excellence dans le développement clinique mais aussi comme secteur économique générateur d'emplois, il est nécessaire que tous les acteurs – investisseurs, directeurs d'hôpitaux, instances administratives et professionnels du médicament travaillent ensemble pour préserver les

avantages et remédier aux difficultés constatées dans cette enquête.

Remerciements

Remerciements au Dr François Sarkozy, AEC, pour l'aide à la conception du questionnaire, au Dr Alain Chatelin, Altius Pharma CS, pour la rédaction du manuscrit, au Dr Philippe Lendresse, Aventis et à Alain Spriet, Spriet conseil, pour leur relecture du manuscrit.

Participants

Aux participants du groupe de travail « Attractivité de la France » du LEEM (Les entreprises du médicament), Pierre-Yves Arnoux, Dominique Blazy, Philippe Bouhours, Monique Couderc, Soizic Courcier-Duplantier, Hélène Kolsky, Catherine Lassale, Patricia Maillère, Philippe Pinton, Roland Samoyeau et Jérôme Soletti. Coordination : Jérôme d'Enfert.

Références

1. Chiffres-clés de l'industrie pharmaceutique en France. Paris : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique, 2002
2. Code de la Santé Publique. L1121-L1126 et R 2001-R2053
3. Funck-Brentano C, Brouard R, et les participants à la table ronde n° 7 de Giens XIV. Comment les structures institutionnelles peuvent-elles rendre plus opérationnelle la recherche clinique en France ? *Thérapie* 1999; 54: 479-84
4. Zannad F, Plétan Y, et les participants à la table ronde n° 2 de Giens XVI. Difficultés à la réalisation des essais cliniques en France. *Thérapie* 2001; 56: 341-7
5. Fast Track Systems. A systems approach to clinical development [online]. Available from URL: <http://www.fast-track.com/>
6. Isal JP. La recherche clinique en l'an 2000 : quel rôle pour les médecins investigateurs ? *Lettre Hépatogastroentérologie* 2000; 3: 183-6

Correspondance et offprints : Jérôme d'Enfert, Laboratoire Aventis, 42 quai de la Rapée, 75601 Paris Cedex 12, France.
E-mail : jerome.denfert@aventis.com