

La France, un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2008 du Leem

France et recherche clinique internationale

The attractive position of France in International Clinical Research: 2008 survey assessed by Leem (French Pharmaceutical companies)

Catherine Lassale (1), Claire Sibenaler (1), Jehan-Michel Béhier (2), Yannick Plétan (3), Soizic Courcier (4) et le groupe de travail « attractivité de la France » du Leem (1).

(1)- Les Entreprises du Médicament (Leem), Paris, France

(2)- MSD, Paris, France

(3)- Pfizer, Paris, France

(4)- GSK, Marly le Roi, France.

Pour correspondance : Claire Sibenaler, Leem, 88, rue de la Faisanderie, 78 782 Paris Cédex 16, France.

Email : csibenaler@leem.org

Résumé

Le Leem (Les Entreprises du Médicament) réalise tous les deux ans une enquête pour évaluer la place de la France dans la recherche clinique internationale. 19 entreprises ont participé à l'enquête (61,9% marché français) qui a porté sur 385 études (phases II/III), 77 pays, 29 708 centres et 312 835 patients (inclusions 2006/2007). Dans le cadre des études internationales avec participation française, la France est le 2^{ème} pays européen recruteur de patients (400 patients/million habitants) derrière la Scandinavie. Depuis 2006, la France a gagné en simplicité administrative et les délais de signature des contrats hospitaliers se sont réduits. L'autorité compétente (Afssaps) comme les Comités de Protection des Personnes (CPP) donnent un avis en moins de 60 jours en moyenne, donc conforme aux délais de la directive européenne. Ses domaines d'excellence que sont les phases précoces de développement et les domaines de l'oncologie/hématologie et des vaccins/anti-infectieux contribuent à l'attractivité de la France dans la recherche clinique internationale.

Mots-clés : recherche clinique internationale, entreprises du médicament, France, compétitivité

Abstract – France, an attractive country for International Clinical Research: 2008 survey assessed by Leem (French Association of Pharmaceutical Companies)

In order to evaluate the attractiveness of France for conducting international clinical trials, a survey is performed every two years among pharmaceutical companies that are based in France or have affiliates in France. 19 companies (61.9 % of the French market) have participated in the current survey which included 385 international phase II and III clinical studies, 77 countries, 29,708 centres and 312,835 patients (included in 2006/2007). France (400 patients/million inhabitants) ranked among the best European recruiters in second position behind Scandinavia. Since 2006, France has improved administrative processes and reduced deadlines for hospital contracts. Protocols are now to be given the go-ahead by French Authorities (Afssaps and CPP) within 60 days, in accordance with European directive. Its performance in early phases, oncology/hematology and vaccines/anti-infectious contribute to the attractiveness of France in international clinical research.

Keywords: International clinical research, pharmaceutical companies, France, competitiveness

1. Introduction

Le secteur pharmaceutique français se situe au deuxième rang en termes de R&D, derrière l'automobile et devant les Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication (NTIC) et l'aéronautique, avec un montant annuel de 4 milliards d'euros investis en recherche, financé à 99% par les entreprises du médicament^[1]. La recherche privée reste ainsi un point fort de la France dans le secteur de la santé. Cependant, la France subit de plein fouet la concurrence des autres pays européens et des pays émergents. En compétition les uns avec les autres, certains cherchent activement à attirer chez eux cette recherche indispensable à la qualité de la médecine, à la compétence des experts, à la formation des médecins et à l'accès rapide des patients aux innovations thérapeutiques. Dans ce contexte, la recherche clinique française se trouve globalement dans une position fragile.

Les enquêtes menées par les Entreprises du Médicament (Leem) en 2002, 2004, 2006 ainsi que cette nouvelle édition 2008 permettent de disposer de données, d'une ampleur exceptionnelle et unique en Europe, sur la place de la France dans la recherche clinique internationale^[2-4]. Elles permettent de dresser un état des lieux précis et de cerner les tendances et évolutions potentielles en identifiant les avantages spécifiques de la France comparativement à ses principaux compétiteurs. Ces éléments tangibles permettent de nourrir les réflexions, de faire des propositions et de bâtir des plans d'action pour améliorer la situation française.

En France, la restructuration de la recherche clinique à l'hôpital, lieu privilégié de conduite des essais cliniques, a débuté il y a plusieurs années, en faveur de la recherche académique. Une culture de la recherche clinique au sein des centres hospitaliers universitaires (CHU) a été développée autour des délégations à la recherche clinique (DRC), chargées notamment de développer la recherche institutionnelle (par exemple, les Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique ou PHRC), et en s'appuyant sur les structures opérationnelles de recherche comme les centres d'investigation clinique (CIC). Afin de mutualiser les moyens pour offrir une meilleure visibilité internationale à ces structures, les délégations interrégionales à la recherche clinique (DIRRC) ont été mises en place^[5].

Quant à la recherche clinique privée, son importance stratégique n'a été que récemment reconnue. En effet, la perte d'attractivité de la France pour la conduite de recherche clinique à promotion industrielle a été prise en compte en 2005 par le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS), instance placée auprès de Monsieur le Premier Ministre. La mesure la plus emblématique a été la création en mars 2007 pour une durée de 4 ans d'un

Groupement d'Intérêt Public (GIP) adossé aux DIRRC et dénommé Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé (CeNGEPS) dont l'objectif est de maintenir et d'accroître l'attractivité du territoire français pour la recherche clinique industrielle^[6].

Cette quatrième enquête menée par le Leem a été réalisée à une période charnière, pendant l'installation du GIP CeNGEPS et en pleine période de modification de la réglementation française sur la recherche biomédicale. Ainsi, les études cliniques retenues ont pu, soit suivre la réglementation en vigueur avant le 27 août 2006 (loi Huriet-Sérusclat), soit suivre la nouvelle réglementation intégrant les mesures de la directive européenne sur les essais cliniques de 2001 (Loi de Santé Publique du 9 août 2004 et décret d'application du 26 avril 2006)^[7].

2. Méthodes

2.1. Entreprises du médicament participantes

Toutes les entreprises adhérentes au Leem ont été informées de l'enquête. Basée sur le volontariat, leur participation a fait l'objet d'un processus rigoureux d'information, de formation et de suivi.

Au sein des entreprises du médicament, ont été interrogées les directions responsables de la gestion des essais et des opérations cliniques [les Directions du Développement Clinique et/ou des Affaires Médicales Internationales du siège mondial, les départements Européens de Développement Clinique et/ou des Affaires Médicales et les Directions Médicales et/ou du Développement Clinique des filiales françaises]. Des chefs de projet ont été formés au questionnaire et à la méthodologie au sein de la direction médicale de chaque filiale française.

2.2. Périmètre des études

L'enquête concerne les études internationales de phases II et III à visée d'enregistrement (y compris les extensions d'indication), financées par le siège mondial et/ou européen des entreprises, impliquant la filiale française, quelque soit leur stade d'avancement à condition que le premier patient ait été inclus entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2007, toutes méthodologies confondues en veillant à inclure les études sous-traitées à des Contract Research Organizations (sociétés prestataires en recherche clinique - CROs) et directement suivies par la maison-mère ou la Région Europe. Pour la première fois, les laboratoires ont renseigné le nombre d'études de phases I.

2.3. Indicateurs quantitatifs de performance

Deux indicateurs quantitatifs de performance ont été recueillis pour les phases II et III :

. *L'importance du recrutement* : il se décline en 3 variables (nombre d'études, nombre de patients par étude et nombre de patients recrutés par centre).

. *La vitesse de recrutement* : elle est définie par le nombre de patients recrutés par centre et par mois.

2.3.1 Données spécifiques à la France

Certains critères de performance adaptés au contexte français ont été intégrés à la partie française de l'étude. Les données sur le nombre de protocoles soumis et acceptés par les Comités de Protection des Personnes (CPP) et les délais d'approbation du protocole par les CPP et l'Afssaps (date de soumission *versus* date d'approbation) ont été recueillies. L'analyse des délais de mise en place des études de phases II et III a permis de déterminer les délais médians entre la soumission du protocole au CPP et la signature de la première convention hospitalière. Un bilan de l'activité par DIRRC est présenté avec le nombre d'études et de patients recrutés, le nombre de patients recrutés par étude et par centre, la répartition des centres initiateurs et le pourcentage d'études initiées sur le total d'études réalisées au sein de chaque DIRRC.

2.3.2 Données comparatives internationales

Pour les études de phases I réalisées dans le monde ou en Europe, seules les données sur la participation française, exprimées en nombre d'essais réalisés, ont été rapportées dans cette enquête. En ce qui concerne les phases II et III, afin de faciliter l'analyse comparative des données avec l'enquête 2006, certains pays ont fait l'objet de regroupements géographiques qui avaient été utilisés lors de l'enquête précédente, sans tenir compte de l'adhésion des nouveaux membres à l'Union Européenne^[4].

2.4. Indicateurs qualitatifs de performance

Comme dans les deux enquêtes précédentes, il était demandé aux sièges mondiaux et/ou européens d'apprécier leur perception de la performance et de l'attractivité de chaque pays pour la recherche clinique internationale en remplissant un questionnaire. Ils devaient attribuer une note entre 0 (note minimum) et 5 (note maximum) sur la perception qu'ils avaient concernant les trois indicateurs qualitatifs de performance suivants :

. *La « productivité de la recherche clinique »* : elle est évaluée en fonction du coût du développement clinique, de la qualité des investigateurs, de la vitesse de recrutement et de la cohérence avec les objectifs de recrutement.

. *L'attractivité du marché* : elle est définie par l'importance du marché et l'importance des autorités d'enregistrement.

. La « *qualité de l'infrastructure et du système de santé* » : cet indicateur a intégré l'importance des leaders d'opinion, la qualité de la prise en charge médicale du pays, l'organisation de la Recherche Clinique du pays et la simplicité des autorisations administratives.

2.5. Recueil et analyse des données quantitatives et qualitatives des études

Après avoir été collectées par les entreprises elles-mêmes, les données des études ont été transmises directement par dossier électronique à un cabinet indépendant de conseil en stratégie spécialiste de la santé, AEC Partners (Paris) qui était responsable du suivi, de la consolidation et de l'analyse de toutes les données. Chaque entreprise était garante de la qualité et de la cohérence des données fournies.

L'analyse des données a été effectuée selon les principes suivants :

- Respect de l'intégrité des données transmises
- Exclusion des études sans implication de la France
- Absence de prise en compte d'un laboratoire pour un indicateur lorsque le taux de réponse était inférieur à 50 %
- Non prise en compte des données pays lorsque les nombres de centres ouverts et de patients recrutés étaient nuls
- Prise en compte pour les critères « pourcentage de centres incluant au moins un patient » et « nombre moyen de patients recrutés/centre » des pays sans patient recruté mais avec des centres ouverts et une durée d'étude témoignant d'un recrutement international actif
- Non prise en compte des données pays en cas d'incohérence : aucun centre recruteur avec un nombre de patients recrutés supérieur à zéro et nombre de centres recruteurs supérieurs aux centres ouverts
- Non exploitation pour un pays de la donnée « centres recruteurs » : zéro patient recruté avec un nombre de centres recruteurs supérieur à zéro
- Non exploitation pour un pays de l'indicateur vitesse de recrutement : zéro patient recruté et durée de recrutement supérieure à zéro (mais prise en compte pour les autres indicateurs).

Les analyses des principaux indicateurs de performance ont fait l'objet d'analyses complémentaires en sous-groupes en fonction de l'origine des laboratoires, des pays recruteurs, des phases d'étude ou des aires thérapeutiques.

3. Résultats

L'enquête a concerné dix neuf entreprises du médicament adhérentes au Leem dont la majorité d'entre elles (74%, 14 entreprises) avait participé à l'enquête précédente (tableau I). Ces entreprises représentent 61,9% du marché français (données GERS 2007).

3.1. Données spécifiques à la France

Les dix neuf entreprises concernées ont fourni les données concernant les études réalisées en France. Parmi les 457 études initialement renseignées par les 19 laboratoires, seules 319 études ont été prises en compte dans l'analyse suite à l'absence de données sur cette partie du questionnaire pour deux entreprises participantes (94 études), à l'exclusion des études sans mention du nom du CPP (26 études) et à la non prise en compte des études pour lesquelles aucune date clé n'était renseignée (18 études).

3.1.1. Délais Afssaps

Les délais médian et moyen d'approbation du protocole par l'Afssaps sont respectivement de 53 jours et 58,7 jours. Les délais rapportés par les différents laboratoires démarrent à la soumission à l'Afssaps et pour les dossiers soumis après le 27 août 2006, ne tiennent a priori pas compte de la recevabilité des dossiers, le temps de recevabilité étant inclus dans le délai de décision pour les dossiers recevables d'emblée.

3.1.2. Délais des Comités de Protection des Personnes (CPP)

Les 319 études analysées ont été soumises à 40 CPP (figure 1). Plus de la moitié d'entre elles (184 études, 58 %) ont été traitées par les 11 CPP les plus sollicités (traitant plus de 10 dossiers), la médiane se situant à 6 études par CPP (*versus* 4 études en 2006). Le délai médian d'approbation du protocole par les CPP est de 49 jours (*versus* 50 jours en 2006), quelque soit le nombre d'études traitées. Les phases III sont traitées par les CPP dans un délai médian plus court que les phases II (48 jours *versus* 53 jours).

3.1.3. Délais de mise en place des études à l'hôpital

Le délai médian entre la soumission au CPP et la signature du premier contrat hospitalier est de 124,5 jours (*versus* 140 jours en 2006). Après déduction du délai médian entre la soumission et l'approbation du protocole par le CPP, le délai médian de signature du premier contrat hospitalier est de 75,5 jours (*versus* 90 jours en 2006), mais avec des écarts importants entre les différentes études.

3.1.4. Bilan des DIRRC

L'analyse par DIRRC a porté sur les questionnaires de 11 entreprises, soit 225 études et près de 6200 patients. Parmi les 1951 données fournies (une donnée = un laboratoire, une étude et un centre), 71 % ont pu être analysées, les données concernant des cabinets médicaux, des cliniques ou des centres non affiliés à des DIRRC n'étant pas exploitables. Le tableau II présente la répartition globale des études réalisées et du nombre de patients recrutés par DIRRC, une même étude pouvant concerner plusieurs DIRRC. L'analyse prenant en compte la population des différentes DIRRC a mis en évidence des écarts significatifs entre elles en termes de nombre de patients recrutés, la DIRRC d'Ile de France gardant le meilleur ratio (tableau II). Cette DIRRC se distingue aussi avec des ratios plus élevés tant en terme de nombre moyen de patients recrutés par étude que par centre ouvert, les DIRRC Nord-Est et Rhône-Alpes-Auvergne présentant les moins bons ratios (tableau II). Au regard du premier patient inclus, une répartition inégale est aussi observée entre les régions (tableau II).

3.1.5 Analyse quantitative

3.1.5.1 Choix de la France dans les programmes internationaux

Parmi les 1351 études de phase I réalisées dans le monde et rapportées dans l'enquête (13 laboratoires, soit 68 % des réponses), 550 études sont réalisées en Europe dont 36 % (n=199) en France, 31 % (n=171) au Royaume-Uni, 26 % (n=143) dans les autres pays de l'Europe de l'Ouest, 24 % en Allemagne (n=131), 13% (n=71) en Italie, 13% (n=70) dans les Pays de l'Est, 12% (n=67) en Scandinavie et en Espagne (n=66).

Parmi les 1218 études de phases II et III réalisées dans le monde avec implication de l'Europe et rapportées par 15 laboratoires (70 % des réponses), 536 études (44 %) ont été proposées à la France contre 70 % en 2006 et 407 études ont finalement été réalisées en France, soit un tiers de l'ensemble des études. La France est donc moins sollicitée qu'auparavant pour réaliser des études cliniques. Les raisons pour lesquelles 129 études n'ont pas été menées en France concernent des changements d'avis de la maison-mère (39 études) ou des refus de la filiale française qui sont en diminution depuis la dernière enquête (17%, 90/536 *versus* 24 %, 75/309 études). Les principaux motifs de refus de la France (non faisabilité du protocole, manque de ressources humaines et financières et non approbation potentielle par l'Afssaps) restent identiques à ceux avancés en 2006. L'origine des entreprises impacte la part des études internationales réalisées en France, les laboratoires français réalisant en moyenne 40 % de leurs études (*versus* 92 % en 2006) alors que les laboratoires européens (hors France) et américains en ont réalisé respectivement 44 % (*versus* 52 % en 2006) et 26 % (*versus* 48 % en 2006).

3.1.5.2 Indicateurs de performance

L'analyse des critères de performance des études réalisées en France a porté sur 396 études de phases II et III (87 % des études renseignées). Ont été exclues de l'analyse, 12 études en cours de recrutement à la fin 2007 et 49 études n'ayant pas de centres ouverts ou de patients recrutés. Malgré un nombre équivalent d'entreprises participantes, le périmètre de l'enquête 2008 a été supérieur à celui de l'enquête 2006 avec 20 % d'études de phases II et III en plus (396 *versus* 329 études), 76 % de patients recrutés en plus (26 392 *versus* 14 993 patients) et 20 % de centres supplémentaires (3082 *versus* 2583 centres). Les critères de performance se sont améliorés depuis l'enquête 2006, avec une progression de 45 % du nombre de patients recrutés par étude (67 *versus* 46 patients), de 40 % du nombre moyen de patients recrutés par centre (8,6 *versus* 6,2 patients) et de 64 % de la vitesse de recrutement (2,3 *versus* 1,4 patients/centre/mois). Les études réalisées en France restent, comme lors de l'enquête précédente, majoritairement les études de phases III avec 60 % des études (239 phases III *versus* 145 phases II). Deux mille trois cent douze centres (75 %) sont impliqués dans les phases III et 685 (22 %) dans les phases II, les phases n'ayant pas été précisées pour 85 centres (3 %).

La participation de la France dans les essais internationaux varie avec le pays d'origine du laboratoire. 78% des études réalisées en France (309 études, 14 715 patients, 1989 centres) sont menées par des laboratoires étrangers, majoritairement par des laboratoires européens (56 %, 172/309 études, 9524 patients, 1126 centres). Les ratios de performance des laboratoires étrangers sont différents de ceux des laboratoires français avec moins de patients recrutés par étude (55 pour les européens, 38 pour les américains et 134 pour les français), moins de patients recrutés par centre (8,5 pour les européens, 6 pour les américains et 10,7 pour les français), moins de centres ouverts par étude (6,5 pour les européens, 6 pour les américains et 13 pour les français) et une vitesse de recrutement 3 à 7 fois plus faible (2,4 patients/mois/centre pour les européens, 0,99 pour les américains et 6,8 pour les français). L'amélioration de la productivité observée globalement par rapport à l'enquête 2006 s'explique par une productivité nettement supérieure des études de phase III. En effet, le nombre de patients recrutés par étude est augmenté par rapport à celui de l'enquête 2006 de 57 % en phases III A (84 *versus* 48) et de 76 % en phases III B (104 *versus* 59). Le nombre moyen de patients recrutés par centre est aussi augmenté de 42 % en phases III A (9,8 *versus* 6,9) et de 60 % en phases III B (8,3 *versus* 5,2). Enfin, la vitesse de recrutement est 3,5 fois plus

élevée en phases III A (4,6 *versus* 1,3 patient/centre/mois) et augmentée de 46 % en phases III B (1,6 *versus* 1,1 patient/centre/mois).

La proportion d'études réalisées en France au périmètre de l'enquête, dans le domaine de l'oncologie/hématologie a largement augmenté depuis la dernière enquête et est de plus en plus prépondérante (39%, 156/396 études *versus* 25%, 82/329 études) par rapport aux autres domaines, tout en incluant toujours 19 % des patients (5087/26 392 *versus* 2823/14 993). Quant aux autres aires thérapeutiques, le domaine des vaccins/anti-infectieux recrute le plus de patients (34,5%, n=9071) pour 7% des études (28 études), le domaine cardiovasculaire/métabolisme/diabète presque le quart des patients (23,5%, n=6163) pour 16% des études (64 études), le système nerveux central/gériatrie/Alzheimer 11% des patients (n=2884, 54 études soit 14 %) et l'inflammation/rhumatologie 6% des patients (n=1582, 42 études soit 11 %). Ainsi, trois domaines thérapeutiques (oncologie/hématologie, vaccins/anti-infectieux et cardiovasculaire/métabolisme/diabète) totalisent 77% des patients recrutés en France (n=20 321/26 392). Avec 31 patients recrutés par centre et une vitesse de recrutement de 17,1 patients/centre/mois, le domaine des vaccins/anti-infectieux, particulier quant au type d'études réalisées, a un impact sur l'amélioration globale de la productivité de la France par rapport à l'enquête 2006. En effet, hors ce domaine, les autres aires thérapeutiques présentent une légère augmentation de 2% du nombre de patients recrutés par étude et par centre par rapport à l'enquête 2006 (47 *versus* 46 patients/étude et 6,3 *versus* 6,2 patients/centre) et une baisse de 36% de la vitesse de recrutement (0,9 *versus* 1,4 patients/centre/mois).

3.2. Données comparatives internationales

19 entreprises (*versus* 17 en 2006) ont pu avoir accès aux données internationales permettant de comparer la France aux autres pays sur des critères quantitatifs (8 laboratoires américains, 5 européens et 6 français).

3.2.1 Analyse quantitative

Parmi les 457 études renseignées, 385 études de phases II et III (84 %) ont été analysées et ont impliqué 77 pays, 29 708 centres et 312 835 patients. Le périmètre de cette analyse s'est élargi par rapport à celui de l'enquête 2006 avec une augmentation de 49 % du nombre d'études (385 *versus* 258 études) et de 71% du nombre des centres (29 708 *versus* 17 345 centres), un nombre de patients multiplié par 2,3 (312 835 *versus* 137 989 patients) et une certaine stabilité du nombre de pays investigateurs (77 *versus* 74 pays). Le plus grand nombre d'études avec participation française est toujours mené dans le domaine de l'oncologie/hématologie, suivi du domaine

cardiovasculaire/métabolisme/diabète (figure 2). Au regard des phases, la France apparaît proportionnellement plus sollicitée pour les phases précoces par rapport à la moyenne tous pays confondus (Phases IIA : 20% *versus* 13% et Phases IIB : 17% *versus* 13% des études).

3.2.1.1 Importance du recrutement

La France a participé à l'ensemble des 385 études puisque, par définition, seules les études impliquant la France ont été retenues dans l'analyse. Dans cet échantillon, la France représente toujours 8 % des patients (n=24 343) recrutés dans le monde, comme l'Allemagne et est largement devancée par les deux pays les plus recruteurs, les Pays de l'Est (18 % *versus* 15 % en 2006) qui passent en tête et les Etats-Unis (13 % *versus* 17 % en 2006) (tableau III). L'analyse plus approfondie des Pays de l'Est met en évidence que la Pologne, la Russie, la République Tchèque et la Hongrie concentrent 70 % des recrutements de ce regroupement géographique. La France se situe à la 3^{ème} place au périmètre des laboratoires français, ce qui confirme l'existence d'une « préférence nationale ». Pour les laboratoires européens, la France (7 % des patients) est nettement devancée par les Pays de l'Est (19 %), les Etats-Unis (10 %), l'Allemagne et les autres pays de l'Europe de l'Ouest (9 %) et le Royaume-Uni (9 %), ce qui n'était pas le cas lors de l'enquête 2006. Avec 6 % des patients recrutés dans le cadre d'études conduites par des laboratoires américains, la France est devancée par les Etats-Unis (18 %), les Pays de l'Est (16 %), la Scandinavie (8 %), les autres pays de l'Europe de l'Ouest (9 %) et, fait nouveau dans cette enquête, par l'Amérique Latine (8 %) et l'Asie (9 %).

Le poids de l'Europe est aussi significatif en raison des critères de sélection des études avec 63 % de l'ensemble des patients recrutés, en très légère augmentation depuis l'enquête 2006 (tableau III). Les légères diminutions du poids de la France en terme de patients (12 % *versus* 14 % en 2006) et de l'Allemagne (12 % *versus* 15 % en 2006) au sein de l'Europe bénéficient essentiellement aux Pays de l'Est (29 % *versus* 25 % en 2006) et au Royaume Uni (8 % *versus* 5 % en 2006), l'Italie étant restée stable (5 %). L'analyse intégrant la population des différents pays a permis d'identifier pour chacun d'eux un ratio exprimé en nombre de patients recrutés par million d'habitants (tableau IV). Tous les pays ont vu ce ratio augmenté par rapport à l'enquête 2006. Avec un ratio 1,6 fois supérieur au ratio européen, la France est le deuxième pays le plus recruteur en Europe derrière la Scandinavie.

Cette enquête montre une augmentation du nombre de patients recrutés par étude pour l'ensemble des pays (74 *versus* 53 en 2006) et au niveau européen (70 *versus* 46 en 2006). Même si la France améliore son nombre moyen

de patients recrutés par étude (63 *versus* 46 en 2006), elle s'éloigne toutefois de la moyenne européenne (tableau III). Le Royaume-Uni multiplie par 2,2 sa performance en termes de patients recrutés par étude. L'ensemble des pays affiche aussi une progression du nombre de patients recrutés par centre (9,5 *versus* 7,7 patients/centre en 2006). La France recrute moins de patients que la moyenne des pays européens (7,6 *versus* 9,8 patients/centre) malgré une augmentation de 21 % des patients recrutés par centre actif par rapport à 2006 (7,6 *versus* 6,3 patients/centre) (tableau III).

L'analyse selon les phases montre que le nombre de patients recrutés par centre actif, tous pays confondus, a augmenté pour toutes les phases (tableau V). Ainsi, pour les phases IIA, la France se place en deuxième position. La répartition par aires thérapeutiques montre un nombre moyen de patients recrutés par centre actif, tous pays confondus, de 24,8 pour le domaine des vaccins/anti-infectieux, 16,2 pour le domaine du cardiovasculaire/métabolisme/diabète, de 11,7 pour le domaine de l'inflammation/rhumatologie, de 7,7 pour le système nerveux central/gériatrie/Alzheimer, et de 5 pour le domaine de l'oncologie/hématologie. La France occupe une place importante dans le domaine de l'oncologie/hématologie (5,6 patients/centre, 4^{ème} place) et des vaccins/anti-infectieux (29,2 patients/centre, 4^{ème} place). La France se situe en dessous de la moyenne des autres pays pour le domaine de l'inflammation/rhumatologie (8 patients/centre, 8^{ème} place), du système nerveux central/gériatrie/Alzheimer (5,7 patients/centre) et occupe toujours la dernière place du peloton pour le domaine du cardiovasculaire/métabolisme/diabète (8 patients/centre).

3.2.1.2 Vitesse de recrutement

La moyenne de vitesse de recrutement a augmenté, par rapport à l'enquête 2006, de 47 % sur l'ensemble des pays (2,5 *versus* 1,7 patients/centre/mois) et de 65 % au niveau européen (2,8 *versus* 1,7 patients/centre/mois). Quant à la France, elle a amélioré sa vitesse de recrutement de 57 % (2,2 *versus* 1,4 patients/centre/mois). Au périmètre des pays européens, la France devance le Royaume-Uni qui a doublé sa performance (2,1 *versus* 1,0 patients/centre/mois), mais est distancée par des pays qui ont augmenté de façon notable leur performance, comme la Scandinavie (3,8 *versus* 1,8 patients/centre/mois), l'Allemagne (3,4 *versus* 1,3 patients/centre/mois) et l'Espagne (2,2 *versus* 1,6 patients/centre/mois).

Depuis la dernière enquête, la vitesse de recrutement tous pays confondus a progressé pour les phases III (IIIA : 2 *versus* 1,8 patients/centre/mois et IIIB : 3,7 *versus* 1,2 patients/centre/mois) et les phases IIB (5,8 *versus* 2,4

patients/centre/mois) et a diminué pour les phases IIA (1 *versus* 1,9 patients/centre/mois). La France a suivi cette progression à l'exception des phases IIA pour lesquelles elle se démarque par sa stabilité depuis 2006 (IIA : 1,5 *versus* 1,6 ; IIB : 2,8 *versus* 2,2 ; IIIA : 1,7 *versus* 1,2 et IIIB : 3,4 *versus* 1,1 patients/centre/mois). L'analyse par aires thérapeutiques montre que la vitesse de recrutement en France est inférieure à la moyenne des autres pays (vaccins/anti-infectieux : 16,6 *versus* 19,2 ; cardiovasculaire/métabolisme/diabète : 1,4 *versus* 2,7 ; inflammation/rhumatologie : 2,0 *versus* 2,6 ; système nerveux central/gériatrie/Alzheimer : 0,7 *versus* 1,5 et oncologie/hématologie : 0,6 *versus* 0,9 patients/centre/mois).

3.2.2 Analyse qualitative

Onze entreprises ont répondu au questionnaire qualitatif. Les indicateurs qualitatifs de performance représentés par des scores de 0 à 5, sont présentés dans le tableau VI et concernent la France, l'Allemagne, l'Europe de l'Est, le Royaume-Uni et les Etats-Unis.

L'importance de la France en tant que marché clé européen est encore confirmée par cette nouvelle enquête (score de 4,6). Depuis la dernière enquête, la perception de l'importance du marché en Allemagne et au Royaume-Uni s'est aussi accrue (tableau VI). Contrairement à l'enquête 2006, la France devance les Etats-Unis sur le critère « simplicité administrative » et a retrouvé son niveau de 2004. La qualité de la prise en charge médicale en France est toujours appréciée même si elle est devancée, dans cette enquête, par les Etats-Unis. L'organisation de la recherche clinique de la France est aussi bien perçue que celles de l'Allemagne et du Royaume-Uni. Quant à la perception des laboratoires sur la productivité de la recherche clinique en France, elle a progressé sur les critères « vitesse de recrutement » et « cohérence avec les objectifs de recrutement ».

4. Discussion

Les données des enquêtes menées par le Leem, d'une ampleur exceptionnelle, permettent de dresser, tous les deux ans, un état des lieux précis de la recherche clinique en France et ainsi de suivre l'évolution de sa position dans la compétition internationale.

Comme les précédentes, cette nouvelle enquête est largement représentative (19 entreprises soit 61,9 % du marché) et un socle de 14 laboratoires communs aux enquêtes 2006 et 2008 assure la robustesse des comparaisons^[2-4]. Si le choix délibéré de ne prendre en compte que les études à participation française dans

chacune des enquêtes successives du Leem renforce par construction la place de la France par rapport à celle des autres pays, il permet de comparer les performances des différents pays pour des études identiques.

Ainsi, pour les données spécifiques rapportées pour la France, cette nouvelle enquête permet de montrer que la France a réussi l'application de la Directive européenne qui pourtant avait été transposée avec retard. En effet, les délais des CPP sont restés stables (délais médians d'approbation de 50 et 49 jours) dans les enquêtes 2006 et 2008 alors que les nouveaux CPP, structurés en deux collèges (scientifique et sociétal) et dotés de missions élargies, ne se sont mis en place que fin 2006 et que parallèlement leur nombre a été réduit à 40 (contre 48 CCPPRB) et leur financement ajusté^[7]. L'autorité compétente, l'Afssaps, a réussi à mettre en route une phase pilote fin 2004- début 2005 pour anticiper la nouvelle réglementation. Ainsi, le délai moyen de réponse de l'Afssaps de 58,7 jours est très satisfaisant puisque la Directive avec ses délais réglementaires de 60 jours n'a été appliquée qu'en septembre 2006. Cette bonne performance de l'Afssaps est confirmée par le délai moyen de 41 jours publié dans son rapport d'activité 2007^[8].

Le succès de la France dans la transposition de la Directive a d'ailleurs été reconnu par les maisons-mères des laboratoires. En effet, dans la partie qualitative de l'enquête, la France a retrouvé la première place qu'elle occupait en 2004, en termes de simplicité administrative, alors qu'elle l'avait perdue pendant le temps trop prolongé, par rapport aux autres pays, de la transposition.

En revanche, des éléments d'amélioration peuvent être encore apportés pour renforcer cette simplicité administrative : au niveau des CPP, l'hétérogénéité notée dans l'enquête 2006 persiste et témoigne d'une coordination sans doute insuffisante. Au niveau de l'Afssaps, même si les performances moyennes en termes de délais sont à saluer, des efforts restent à faire pour les améliorer pour toutes les études et tout particulièrement pour les phases précoces et les premières administrations à l'Homme.

Parallèlement à la mise en place de la nouvelle législation européenne, l'organisation de la recherche clinique en France a progressé comme le montre la perception qu'en ont les maisons-mères. Les délais de signature des contrats hospitaliers qui ont gagné 15 jours (125 jours *versus* 140 jours) entre les deux enquêtes en témoignent également. L'amélioration de la vitesse de recrutement et la meilleure cohérence avec les objectifs de recrutement sont d'autres indicateurs positifs. La mise en place du CeNGEPS peut être considérée comme un des facteurs clés de cette amélioration. En effet, il a, dès sa création en mars 2007,

apporté une dynamique nouvelle à l'hôpital. Néanmoins, les financements n'ayant été accordés que courant 2008, l'impact complet de cette structure sur l'organisation de la recherche clinique ne sera évaluable que dans l'enquête planifiée pour 2010.

D'autres voies d'amélioration apparaissent clairement à la lecture de cette enquête. La perception par les maisons-mères de la qualité des investigateurs et de l'importance des leaders d'opinion a régressé par rapport à l'enquête 2006. Cette régression peut s'expliquer par le manque de moyens dont disposent les investigateurs en termes de temps et de personnel pour réaliser les essais cliniques. Pour les essais industriels, leur non prise en compte jusqu'à présent dans les Missions générales d'Enseignements, de Recherche, de Référence, d'Innovation et de recours (MERRI) est un facteur supplémentaire de non mobilisation. Par ailleurs, comme au niveau des CPP, une très grande hétérogénéité est constatée au niveau des DIRRC et il existe indiscutablement des "gisements" importants de productivité. L'insuffisance des développements des réseaux ville-hôpital et des réseaux d'investigation clinique d'envergure nationale l'explique en partie. Les financements spécifiques de ces réseaux attribués en 2008 par le CeNGEPS contribueront sans doute à améliorer les performances, de même que les campagnes d'information qui pourraient être réalisées en 2009 auprès du grand public sur les études cliniques.

En ce qui concerne la comparaison internationale, les enquêtes montrent, au cours des années, une stabilité du pourcentage de patients recrutés par la France (8 %) par rapport aux autres pays. Néanmoins, cette stabilité apparente, en tenant compte du périmètre choisi pour l'enquête (études à participation française), ne doit pas occulter la diminution du nombre d'études impliquant la France. En effet, plus de la moitié des études internationales réalisées par les groupes n'est pas proposée à la France (56 % en 2008 *versus* 30 % en 2006).

Cette diminution se reflète aussi dans le nombre d'essais cliniques autorisés par l'Afssaps qui est passé de 1 148 en 2006 à 1 000 en 2007. Quant aux autres pays européens, 1 400 essais ont été approuvés en 2007 en Allemagne, 1 230 au Royaume Uni et 750 en Italie.

Ainsi, une concurrence vive se renforce entre les pays européens, les performances de la Scandinavie restant toutefois inégalées. Les Pays de l'Est et le Royaume Uni ont aussi bien progressé. Mais c'est surtout une nouvelle répartition géographique de la recherche clinique qui apparaît au cours des enquêtes avec une place

de plus en plus grande donnée aux pays d'Asie et d'Amérique Latine. Ce sont sans doute ces nouveaux pays qui, comme les Pays de l'Est, ont contribué au développement d'une meilleure efficacité en termes de nombre de patients recrutés et de vitesse de recrutement, dans le respect de la qualité des études. La comparaison des enquêtes 2006 et 2008 montre que la France a progressé sur ces mêmes critères, mais moins vite que beaucoup d'autres pays.

Aujourd'hui, la recherche clinique française se retrouve donc dans une position fragile. Néanmoins, elle possède de bons atouts, sa place occupée face aux autres pays dans les phases précoces (de preuve du concept ou phase IIA) étant à souligner. De plus, les performances dans le domaine du cancer qui concerne 39 % des études réalisées en France sont également satisfaisantes. Le développement des CIC d'une part et le plan cancer d'autre part, qui ont fixé comme priorité la recherche translationnelle, sont certainement des facteurs qui ont favorisé ce bon positionnement^[9]. Dans le domaine de la virologie (HIV, hépatite) la France reste également bien placée, ce qui est en partie le fruit de la politique volontariste menée par l'ANRS. Dans les grands champs thérapeutiques de demain que sont la neurodégénérescence, le diabète et les vaccins, il sera indispensable de renforcer les plates-formes de recherche translationnelle pour que la France puisse rester compétitive dans les domaines où elle a une valeur thérapeutique ajoutée, c'est-à-dire dans les phases précoces de recherche clinique^[10,11]. Enfin, le nouveau crédit d'impôt recherche est un facteur indiscutable d'attractivité^[12].

5. Conclusion

L'importance de la France en tant que marché clé européen est confirmée par cette enquête. Les progrès réalisés dans l'organisation et la simplicité de mise en œuvre de la recherche clinique viennent s'ajouter à la qualité reconnue des infrastructures et de la prise en charge médicale.

Les actions lancées pour renforcer l'attractivité de la France en matière d'études cliniques sont à poursuivre face à une concurrence internationale croissante et à une diminution des investissements relatifs en France.

Le Leem fait 5 propositions pour poursuivre les actions en faveur de la recherche clinique française :

- 1- Soutenir une politique réglementaire volontaire, au niveau de l'Afssaps notamment pour les essais précoces et au niveau des CPP dont l'harmonisation est indispensable

- 2- Organiser la recherche clinique, de manière plus efficace, en s'appuyant sur le CeNGEPS et la réforme des hôpitaux, en simplifiant les circuits administratifs, en développant les réseaux d'investigation clinique ville-hôpital et en prenant en compte dans les MERRI les activités de recherche clinique industrielle
- 3- Professionnaliser encore plus la recherche clinique, en développant les nouvelles filières de métiers à l'hôpital (ARC, TEC...), en mettant en place des équipes hospitalières dédiées à la recherche clinique, en valorisant l'activité de recherche clinique dans les carrières hospitalières et en donnant une place beaucoup plus importante à la recherche clinique tant dans la formation initiale que dans la FMC
- 4- Poursuivre la construction d'un environnement médical et scientifique favorable en s'appuyant sur les efforts faits pour la qualité des soins, en augmentant sensiblement la reconnaissance internationale des experts médicaux français, en améliorant la visibilité des centres d'excellence et des plates-formes de recherche translationnelle et en maintenant un crédit d'impôt recherche attractif
- 5- Améliorer l'image de la recherche clinique auprès du grand public grâce à des campagnes menées sous l'égide de la DGS et avec l'aide du CeNGEPS.

La mise en œuvre de ces mesures est indispensable à l'amélioration de l'attractivité de la France dans le domaine des études cliniques qui sont un lien essentiel entre la recherche et le patient. Elles sont à intégrer aussi dans un plan d'action global en faveur des Sciences du Vivant.

Abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, **ANRS** : Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales, **ARC** : Attaché de Recherche Clinique, **CeNGEPS** : Centre National de Gestion des Essais cliniques des Produits de Santé, **CIC** : Centre d'Investigation Clinique, **CPP** : Comité de Protection des personnes, **CRO** : Contract Research Organization, **DIRRC** : Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique, **FMC** : Formation Médicale Continue, **GIP** : Groupement d'Intérêt Public, **MERRI** : Missions générales d'Enseignements, de Recherche, de Référence, d'Innovation et de recours, **TEC** : technicien en recherche clinique.

Chefs de projet (*par ordre alphabétique des laboratoires*) : Karine Fanous (Abbott), Marie Laure Kleville (Amgen, Opérations Cliniques), Françoise Trinquet (Astra Zeneca, Directeur Opérations Cliniques),

Christian Rollin (BMS, Directeur Opérations Cliniques), Pascal Bilbault (Boehringer Ingelheim, Directeur Recherche Clinique), Catherine Auberget (GSK, Responsable Planning-Metrics), David Warlin (IPSEN, Public Affairs and Coporate Communication), Catherine Henry (Lilly, Responsable Service Support Recherche Clinique), Jehan-Michel Béhier (MSD, Directeur Operations Cliniques), Corinne Bourguin (Novartis, Opérations Développements Cliniques), Jonah Randria (Pfizer, Coord Dvpt and Optimisation syst), Sabine Sevalle (Pierre Fabre, Responsable Qualité et Formation - Direction Recherche Clinique), Géraldine Marck (Roche, Coordinateur base de données essais cliniques), Olivier Huynh-Ba (Sanofi-Aventis, Médecin Référent Thrombose, CV et Médecine Interne), Guylaine Giraud (Sanofi-Aventis, Responsable équipe projet), Patrick Poirot (Sanofi-Pasteur MSD, Directeur Médical), Marie Pierre Kazek (Sanofi Pasteur), Joelle Bedouet (Schering Plough), Fabienne Le Thomas (Servier, Chef de Projets Opérations Cliniques), Bernard Alberola (Wyeth, Directeur Régional - Wyeth Research).

Remerciements. Nous adressons nos remerciements au Docteur François Sarkozy et à François Guilhem (AEC Partners) pour la réalisation de l'étude, à Brigitte Bourdillat pour la rédaction du manuscrit.

Références

1. Leem recherche. Innovation santé 2015. Plaidoyer pour les sciences du vivant. Novembre 2007. www.leem-recherche.org.
2. D'Enfert J, Lassale C, Prod'homme P et le groupe de travail « attractivité de la France » du Leem. Attractivité de la France pour les essais cliniques : évaluation par les laboratoires promoteurs. *Thérapie* 2003; 58(3): 283-9.
3. Courcier-Duplantier S, Bouhours P, Pinton P, Sibenaler C, Lassale C et le groupe de travail « attractivité de la France » du Leem. Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : une étude du Leem dresse un constat peu favorable et suggère des voies d'amélioration. *Thérapie* 2004; 59(6): 629-38.
4. Courcier S, Sibenaler C, Couderc M, Trinquet F, Plétan Y, Lassale C et le groupe de travail « attractivité de la France » du Leem. La France est un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2006 du Leem. *Thérapie* 2006; 61(5): 407-18.
5. Ministère des solidarités, de la santé et de la famille. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. Circulaire N°DHOS/OPRC/2005/252 du 26 mai 2005 relative à l'organisation de la recherche clinique et au renforcement des personnels de recherche clinique. 2005. www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2005/05-07/a0070023.htm
6. www.cengeps.fr
7. www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr
8. Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) : Rapport d'activité 2007. <http://agmed.sante.gouv.fr>
9. Vassal G, Borella L, Pierre A, Pamphile R, Bourrie B, Meflah K, Amalric F, Pauporte I, Caillot JL, Formstecher P, Demers B, Dumontet C, Grégoire M, Lethiec F, Boue AM, Tonelli D, Pilsudski R, Van Hijfte L, Caillot C, Vrignaud P, Merlin JL, Oudet P, Arnoux PY, Lassale C. Recherche translationnelle et plan cancer. *Bull Cancer*. 2007; 94(12): 1107-11.
10. Leem Biotechnologie/Génopole. Etude "Bioproduction en 2008, état des lieux et recommandations pour l'attractivité française ». www.leem.org

11. INPI, EUROBIO-Eurasanté. Du médicament au bio médicament : tendances de l'innovation. Paris 8 octobre 2008. www.leem-media.com/leem/Agenda/Du-medicament-au-bio-medicament-tendances-de-l-innovation
12. La loi de finances pour 2008 modifie le crédit d'impôt recherche. 23 octobre 2007. www.netpme.fr/actualite-entreprise/1093-loi-finances-pour-2008-modifie-credit-d-impot-recherche.html.

Tableau I : Répartition des parts de marché France selon le pays d'origine des 19 entreprises participant à l'enquête.

Origine des laboratoires	Entreprises participantes^a	Part de marche France enquête 2008^b (enquête 2006)^[4]
France	Ipsen, Pierre Fabre, Sanofi-Aventis ³ , <u>Sanofi Pasteur</u> , Servier, <u>SPMSD (Sanofi Pasteur MSD)</u> AstraZeneca ⁵ , Boehringer Ingelheim ¹⁵ ,	22,1 % (22 %)
EUROPE (hors France)	<u>GSK (GlaxoSmithKline)</u> ² , Novartis ⁴ , Roche ⁸	21,3 % (16,7 %)
Etats-Unis	Abbott ¹³ , <u>Amgen</u> ¹⁴ , BMS (Bristol-Myers Squibb) ¹¹ , Lilly ¹⁰ , MSD (Merck Sharp & Dohme) ⁷ , Pfizer ¹ , <u>Schering Plough</u> , Wyeth ⁹	18,5 % (22,4 %)

^a : Classement mondial des laboratoires

^b : données GERS (Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques) 2007

Nouveaux participants : entreprises n'ayant pas participé à l'enquête 2006

Tableau II : Répartition des études et des patients par DIRRC – Données rapportées par 11 laboratoires (225 études et 6197 patients).

DIRRC	Nombre d'études* mises en place par DIRRC (% réalisées en France)	Nombre d'études initiées par DIRRC (% réalisées dans la DIRRC)	Nombre de patients recrutés (% patients)	Ratio Nbre patients recrutés/ Million hab	Nombre moyen de patients/étude	Nombre moyen de patients/centre
Ile de France	142 (22%)	35 (25%)	1886 (30%)	154	13,3	11,4
Grand Ouest	99 (15%)	17 (17%)	843 (14%)	76	8,6	8,6
Sud-Méditerranée	94 (14%)	19 (20%)	841 (14%)	113	8,9	8,2
Rhône-Alpes Auvergne	88 (13%)	8 (9%)	609 (10%)	77	6,9	7,0
Sud-Ouest	85 (13%)	16 (19%)	728 (12%)	94	8,5	8,6
Nord-Ouest	82 (12%)	22 (27 %)	711 (11%)	74	8,6	8,2
Nord-Est	76 (11%)	5 (7%)	579 (9%)	69	7,6	5,8
TOTAL	666 (100%)	-	6197 (100%)	-	-	-

* : une même étude peut concerner plusieurs DIRRC

Tableau III : Comparaison de l'importance du recrutement selon les pays (ou les aires géographiques) lors des 2 enquêtes réalisées en 2008 et en 2006 (La France a participé à l'ensemble des études).

		Etudes (n)	Patients recrutés [n (%)]	Patients/étude (n)	Patients/centre actif (n)
France ^a	2008	385	24 343 (8%)	63	7,6
	2006	258	11 637 (8%)	46	6,3
Autres Eur.Ouest ^b	2008	280	28 099 (9%)	43	7,8
	2006	186	11 642 (8%)	30	7,4
Allemagne	2008	255	23 904 (8%)	94	8,3
	2006	169	12 725 (9%)	66	6,8
Pays de l'Est ^d	2008	243	56 764 (18%)	75	13,0
	2006	127	21 108 (15%)	65	10,4
Espagne	2008	222	12 475 (4%)	56	8,1
	2006	135	6 377 (5%)	47	6,5
Italie	2008	221	14 644 (5%)	66	7,8
	2006	120	5 755 (4%)	48	6,6
Royaume-Uni	2008	173	16 873 (5%)	98	8,1
	2006	103	4 609 (3%)	45	5,6
Scandinavie/ Eur. Nord ^c	2008	172	20 599 (7%)	61	13,1
	2006	145	10 479 (8%)	33	7,4
EUROPE^c	2008	385	197 701 (63%)	70	9,8
	2006	258	84 332 (61%)	46	7,5
Canada	2008	191	14 695 (5%)	72	6,5
	2006	126	6 517 (5%)	47	6,2
Australasie/Afrique Sud ^f	2008	185	9653 (3%)	38	6,7
	2006	122	8 062 (6%)	49	8,3
Etats-Unis	2008	181	40 433 (13%)	197	5,7
	2006	138	23 132 (17%)	168	6,1
Am Latine ^g	2008	161	23 341 (7%)	64	11,4
	2006	93	7 944 (6%)	38	9,1
Asie ^h	2008	135	22 658 (7%)	68	11,1
	2006	50	4 997 (4%)	58	11
Moyen Orient ⁱ	2008	74	4354 (1%)	47	7,5
	2006	47	3 005 (2%)	55	8,9
Tous pays	2008	385	312 835 (100%)	74	9,5
	2006	258	137 989 (100%)	53	7,7

Tableau III : (suite)

- a Le nombre total de 385 études en 2008 et celui de 258 en 2006 représentent l'ensemble des études réalisées en France et en Europe
- b Autres Pays de l'Europe de l'Ouest : Andorre, Autriche, Belgique, Grèce, Irlande, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Portugal et Suisse
- c Scandinavie / Europe du Nord (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède)
- d Pays de l'Est : Arménie, Bosnie Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Estonie, Géorgie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Russie, Serbie Monténégro, Slovaquie, Slovénie et Ukraine
- e Europe : tous les pays du continent et notamment les pays d'Europe Occidentale, de l'Est et la Scandinavie
- f Australasie / Afrique du Sud : Afrique du Sud, Australie et Nouvelle Zélande
- g Amérique Latine : Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Guatemala, Mexique, Panama, Pérou, République Dominicaine, Uruguay et Venezuela
- h Asie : Chine, Corée du Nord, Corée du Sud, Hong-Kong, Inde, Indonésie, Japon, Malaisie, Népal, Philippines, Singapour, Taiwan, Thaïlande, Vietnam
- i Moyen Orient : Arabie Saoudite, Égypte, Israël, Liban, Maroc, Pakistan, Tunisie, Turquie

Tableau IV : Répartition géographique des patients recrutés rapportés à la population (par million d'habitants).

Pays ou aires géographiques	Nombre de patients recrutés (par million d'habitants)	
	2008	2006
France ^a	400	190
Autres Eur.Ouest ^b	391	191
Allemagne	285	155
Scandinavie/ Eur. Nord ^c	833	419
Espagne	308	148
Pays de l'Est ^d	178	72
Italie	252	99
Royaume-Uni	277	78
EUROPE^c	274	123
Etats-Unis	133	78
Canada	443	204
Australasie/Afrique Sud ^f	141	119
Am Latine ^e	46	17
Asie ^h	6	2
Moyen Orient ⁱ	11	16
Tous pays	60	29

a Le nombre total de 385 études en 2008 et celui de 258 en 2006 représentent l'ensemble des études réalisées en France et en Europe

b Autres Pays de l'Europe de l'Ouest : Andorre, Autriche, Belgique, Grèce, Irlande, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Portugal et Suisse

c Scandinavie / Europe du Nord (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède)

d Pays de l'Est : Arménie, Bosnie Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Estonie, Géorgie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Russie, Serbie Monténégro, Slovaquie, Slovénie et Ukraine

e Europe : tous les pays du continent et notamment les pays d'Europe Occidentale, de l'Est et la Scandinavie

f Australasie / Afrique du Sud : Afrique du Sud, Australie et Nouvelle Zélande

g Amérique Latine : Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Guatemala, Mexique, Panama, Pérou, République Dominicaine, Uruguay et Venezuela

h Asie : Chine, Corée du Nord, Corée du Sud, Hong-Kong, Inde, Indonésie, Japon, Malaisie, Népal, Philippines, Singapour, Taiwan, Thaïlande, Vietnam

i Moyen Orient : Arabie Saoudite, Égypte, Israël, Liban, Maroc, Pakistan, Tunisie, Turquie

Tableau V : Comparaison du nombre de patients recrutés par centre actif selon les phases d'études et les pays (ou les aires géographiques) lors des 2 enquêtes réalisées en 2008 et en 2006.

	Nombre de patients/centre actif 2008 (2006)			
	Phase II A	Phase II B	Phase III A	Phase III B
France ^a	6,2 (4,7)	6,5 (7,2)	7,9 (6,7)	9,5 (5,8)
Allemagne	5,2 (5,8)	10 (7,2)	7,2 (6,5)	12,5 (7,1)
Scandinavie/ Eur. Nord ^b	3,1 (7,2)	17,1 (8,1)	14,3 (7,9)	14,8 (6,3)
Espagne	4,8 (4,2)	6,5 (6,6)	7,5 (6,8)	14,2 (6,5)
Pays de l'Est ^c	5,7 (10,8)	14,5 (10,6)	14,3 (10,4)	12,1 (10,0)
Italie	3,7 (5,0)	6,0 (5,8)	9,7 (6,3)	7,6 (8,1)
Royaume-Uni	2,6 (4,1)	6,9 (5,7)	7,9 (5,7)	14,1 (6,1)
Etats-Unis	3,8 (3,8)	5,1 (5,6)	6,2 (7,2)	7,6 (5,3)
Am Latine ^d	16,1 (8,1)	6,0 (5,7)	11,8 (11,7)	12,0 (8,0)
Asie ^e	5,3 (3,0)	9,7 (5,7)	10,2 (12,1)	17,6 (11,6)
Tous pays	5 (6,6)	8,8 (7,2)	10 (8,3)	12,2 (7,4)

a Le nombre total de 385 études en 2008 et celui de 258 en 2006 représentent l'ensemble des études réalisées en France et en Europe

b Scandinavie / Europe du Nord : Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède

c Pays de l'Est : Arménie, Bosnie Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Estonie, Géorgie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Russie, Serbie Monténégro, Slovaquie, Slovénie et Ukraine

d Amérique Latine : Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Guatemala, Mexique, Panama, Pérou, République Dominicaine, Uruguay et Venezuela

e Asie : Chine, Corée du Nord, Corée du Sud, Hong-Kong, Inde, Indonésie, Japon, Malaisie, Népal, Philippines, Singapour, Taiwan, Thaïlande, Vietnam

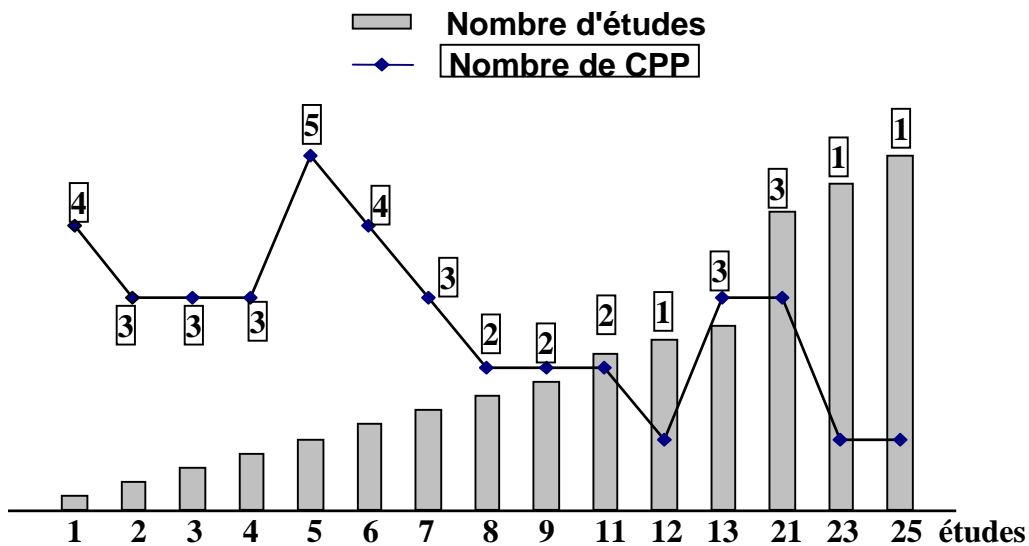
Tableau VI : Indicateurs qualitatifs en fonction des pays ou des aires géographiques (exprimés en score moyen^a).

	France 2008 (2006)	Allemagne 2008 (2006)	Royaume-Uni 2008 (2006)	Pays Est^b 2008 (2006)	Etats-Unis 2008 (2006)
Attractivité du marché					
Importance du marché	4,6 (4,1)	4,6 (3,8)	4,5 (3,8)	2,6 (2,1)	5,0 (4,3)
Importance des autorités d'enregistrement	4,3 (3,9)	4,2 (3,5)	4,5 (3,8)	2,0 (2,0)	4,8 (4,1)
Qualité des infrastructures					
Importance des leaders d'opinion	3,9 (4,2)	4,0 (4,0)	4,4 (4,0)	2,3 (2,2)	5,0 (4,2)
Simplicité des autorisations administratives	3,3 (2,8)	3,3 (3,3)	3,1 (2,5)	2,6 (2,5)	3,2 (3,4)
Qualité de la prise en charge médicale	4,3 (4,2)	4,3 (4,0)	3,4 (3,3)	2,5 (2,4)	4,7 (3,8)
Organisation en recherche clinique	3,4 (2,9)	3,4 (3,3)	3,4 (3,3)	2,6 (2,9)	4,7 (3,7)
Productivité de la recherche clinique					
Attractivité du coût du développement	2,8 (2,7)	2,3 (2,4)	1,6 (2,2)	3,8 (3,7)	1,3 (1,8)
Qualité des investigateurs	3,3 (3,3)	3,5 (3,5)	3,3 (3,2)	3,6 (3,4)	3,5 (3,1)
Vitesse de recrutement	3,1 (2,7)	3 (3,1)	2,7 (2,4)	4,2 (3,8)	2,7 (2,4)
Cohérence avec les objectifs de recrutement	3,4 (2,7)	3,2 (3,3)	2,8 (2,6)	4,1 (3,8)	3,0 (2,8)

a score évalué pour chaque critère de 0 (le moins bon) à 5 (le meilleur)

b Pays de l'Est : Arménie, Bosnie Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Estonie, Géorgie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, République Tchèque, Roumanie, Russie, Serbie Monténégro, Slovaquie, Slovénie et Ukraine

Figure 1 : Répartition des 319 études entre les 40 CPP.



Selon le nombre d'études traitées, il est reporté sur la courbe un chiffre encadré qui correspond au nombre de CPP ayant traité ce nombre d'études (ainsi, 4 CPP ont traité chacun une seule étude, 3 CPP ont traité chacun 2 études, 3CPP ont traité 3 études....)

Figure 2 : Répartition des études par domaines thérapeutiques et par pays (exprimé en % d'études).

