

# ATTRACTIVITÉ DE LA FRANCE POUR LA RECHERCHE CLINIQUE

ÉDITION 2018 – VERSION COMPLÈTE

# Objectif de l'étude



## 9<sup>ÈME</sup> ENQUÊTE RÉALISÉE À L'INITIATIVE DU LEEM

- Etat des lieux de la recherche menée en France entre 2016 et 2017 par les entreprises du médicament
- Suivre et évaluer la position de la France au sein de la compétition mondiale
- Identifier les points forts et les points faibles, afin de proposer des axes de progrès.

# Méthodologie de l'étude



## ANALYSE DE CLINICALTRIALS.GOV

- Etudes interventionnelles
- Sur le médicament
- Financement industriel ou mixte ou académique
- Date d'inclusion du 1<sup>er</sup> patient dans l'essai entre 2015 et 2017

## ENQUÊTE MENÉE AUPRÈS DES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT

- Etudes interventionnelles (475 essais analysés)
- Etudes observationnelles (178 études analysées)
- Date d'inclusion du 1<sup>er</sup> patient (ou 1<sup>ère</sup> analyse) en France entre 2016 et 2017

1.

# ANALYSE DE LA BASE DE DONNÉES CLINICALTRIALSGOV

## COMPARAISON INTERNATIONALE

## REGROUPEMENTS GÉOGRAPHIQUES

- **Afrique:** *Arabie Saoudite, Egypte, Emirats Arabes Unis, Israël, Jordanie, Liban, Tunisie, Turquie*
- **Amérique du nord:** *Canada, Etats-Unis*
- **Amérique du sud:** *Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Equateur, Guatemala, Honduras, Mexique, Panama, Pérou, Porto Rico, République Dominicaine, Venezuela*
- **Asie:** *Chine, Corée du Sud, Hong Kong, Inde, Japon, Malaisie, Philippines, Singapour, Taiwan, Thaïlande*
- **Australasie:** *Afrique du Sud, Australie, Nouvelle-Zélande*
- **Europe:** *Allemagne, Autriche, Belgique, Biélorussie, Bosnie Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Géorgie, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, Lituanie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume Uni, Russie, Serbie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse, Ukraine.*

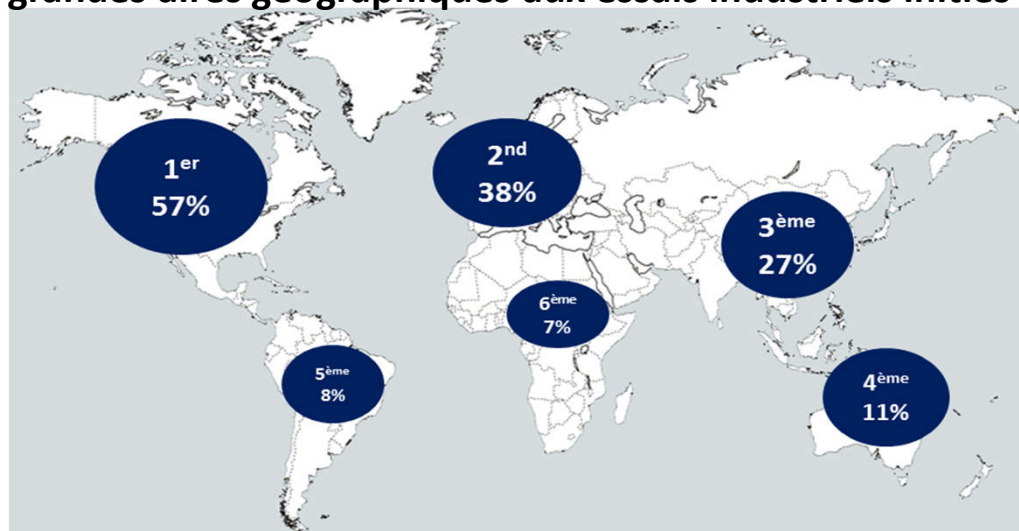
# La recherche clinique sur le médicament en 2017



## DANS LE MONDE

- 7 964 nouveaux essais prévoyant d'inclure 1 900 000 patients
- 47% impliquent les industriels (financement exclusif ou mixte)
- 38% des essais industriels ont une participation européenne

Participation des grandes aires géographiques aux essais industriels initiés en 2017 (n= 2 636)



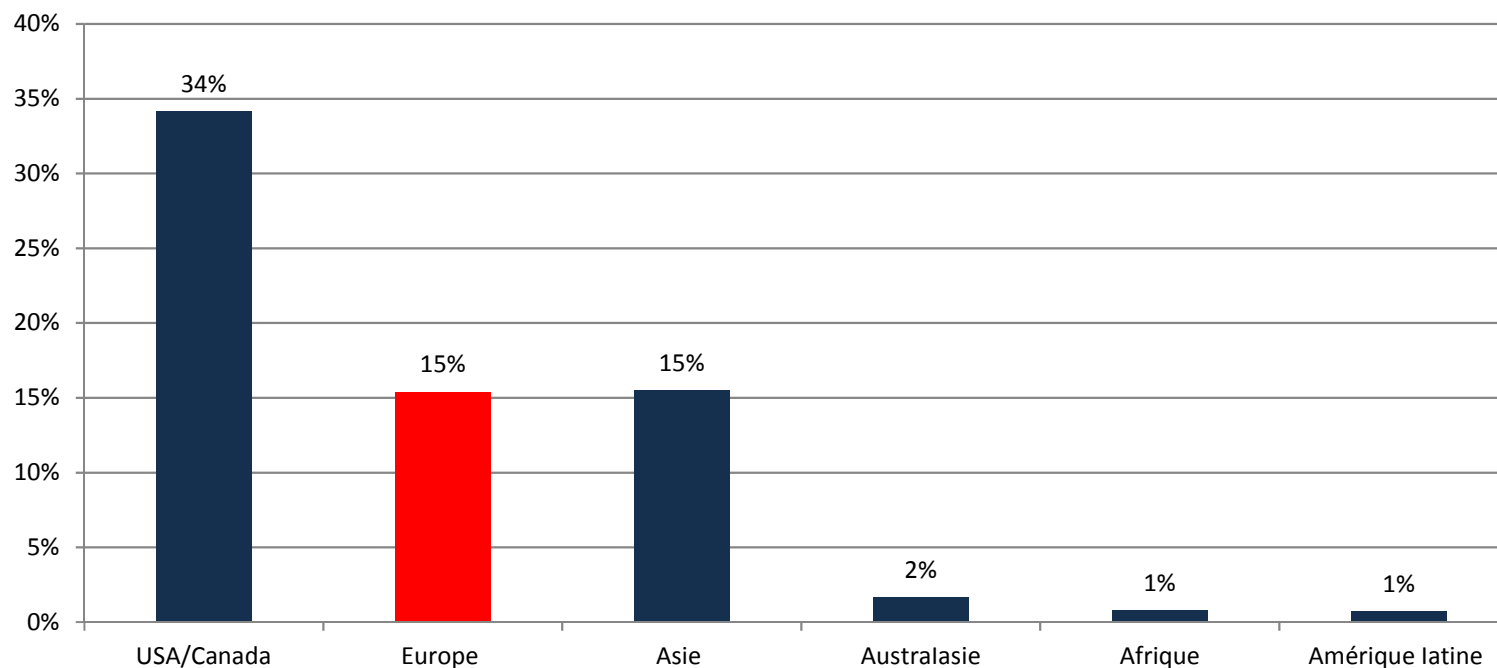
## EN FRANCE

- 555 nouveaux essais
- 66% impliquent les industriels (financement exclusif ou mixte)

# Un tiers des essais cliniques industriels sont initiés exclusivement en Amérique du Nord

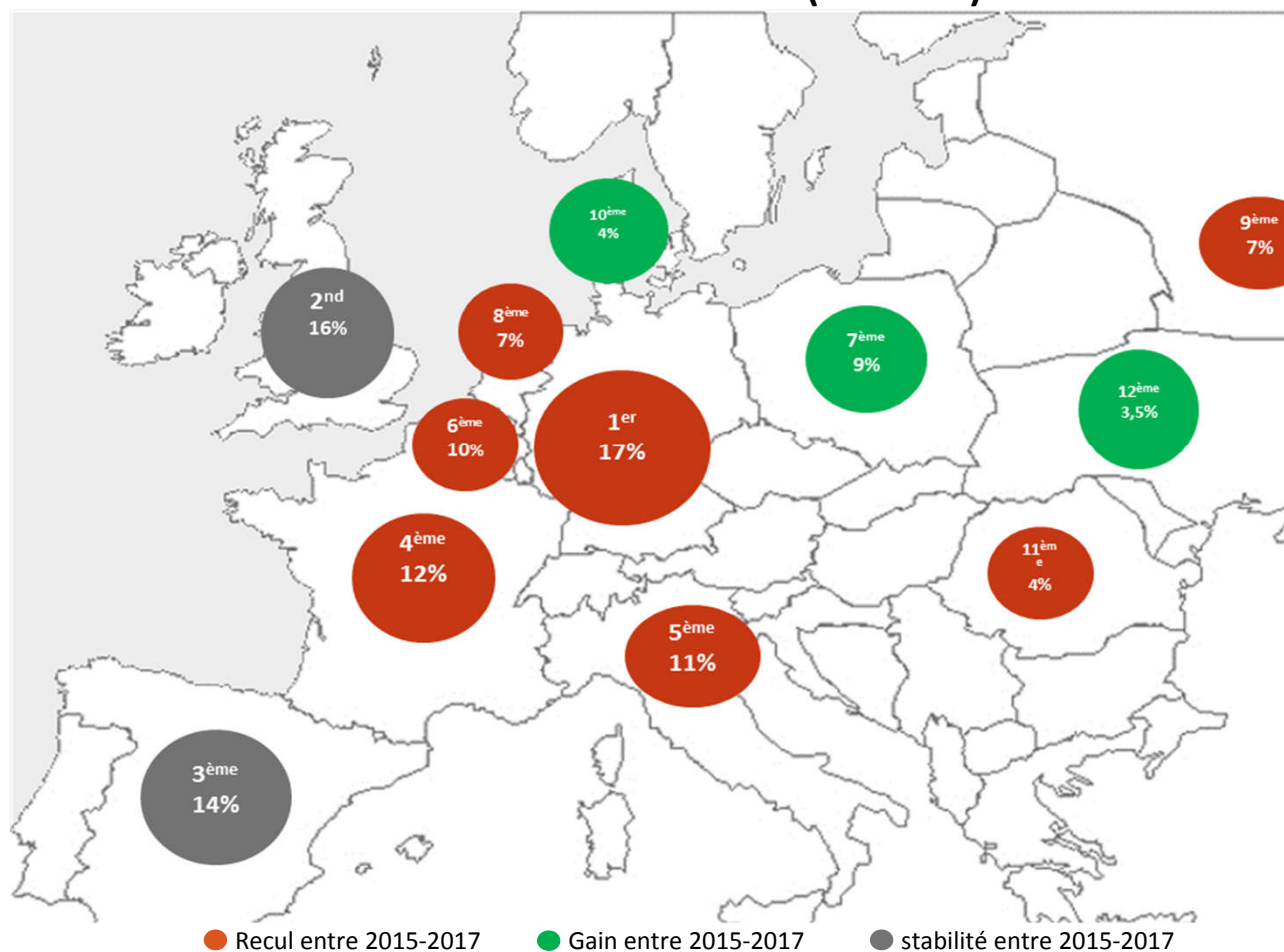


Part des essais industriels initiés exclusivement dans une grande aire géographique entre 2015 et 2017 (n=8327)



# La France se positionne au 4<sup>ème</sup> rang européen en terme de participation

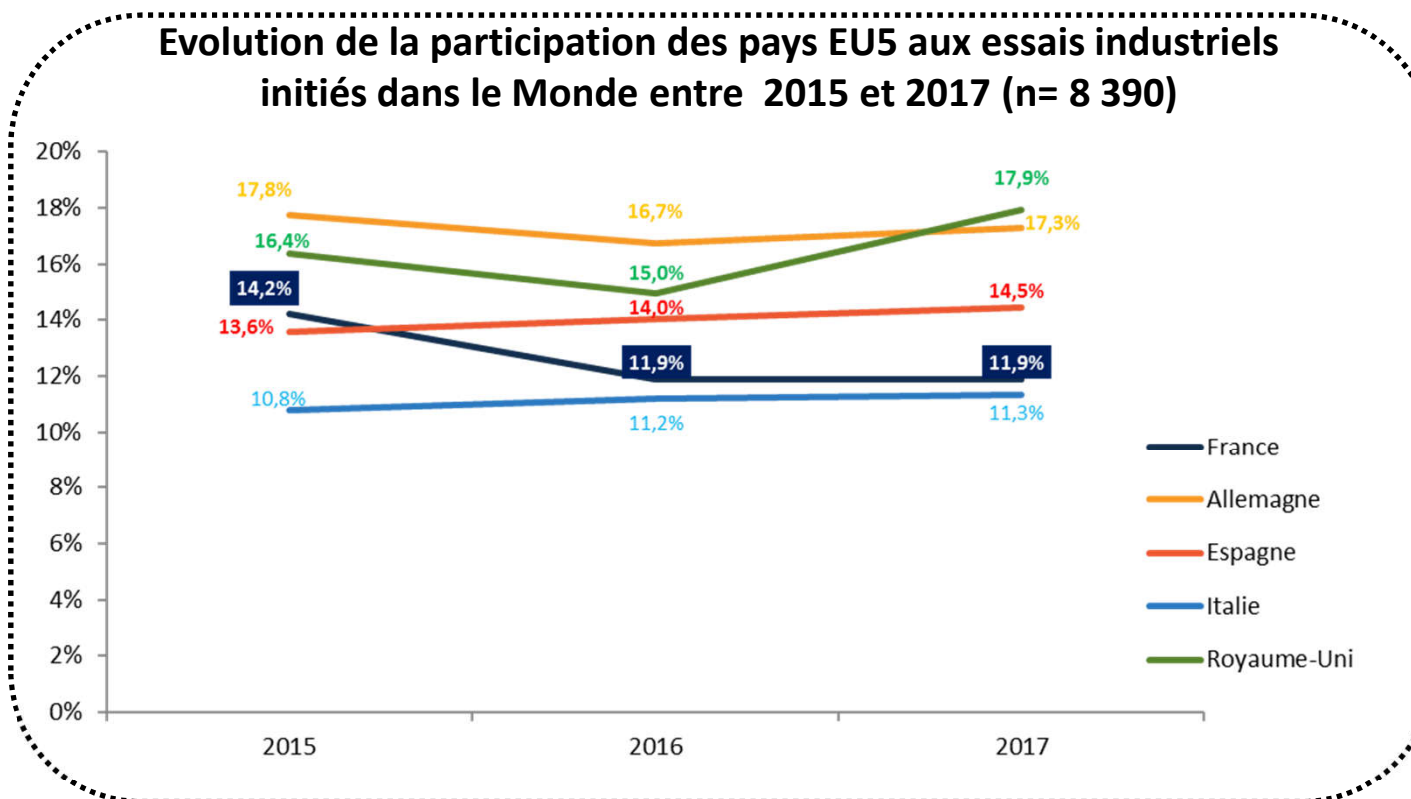
Participation des pays européens aux essais industriels initiés dans le Monde entre 2015 et 2017 (n= 8 390)





# Depuis 2015, la participation de la France aux nouveaux essais cliniques initiés dans le Monde a diminué

Evolution de la participation des pays EU5 aux essais industriels initiés dans le Monde entre 2015 et 2017 (n= 8 390)

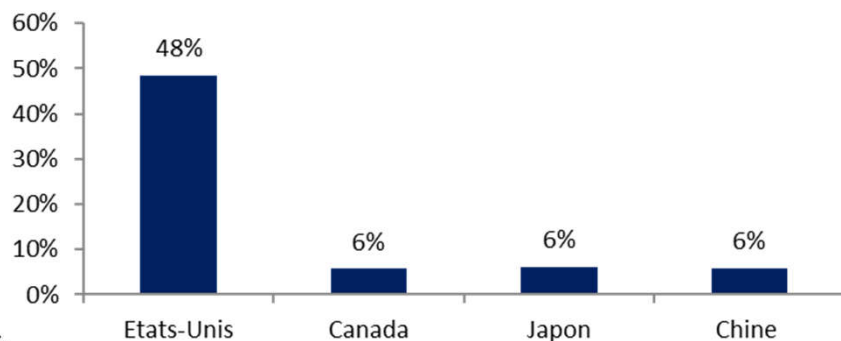
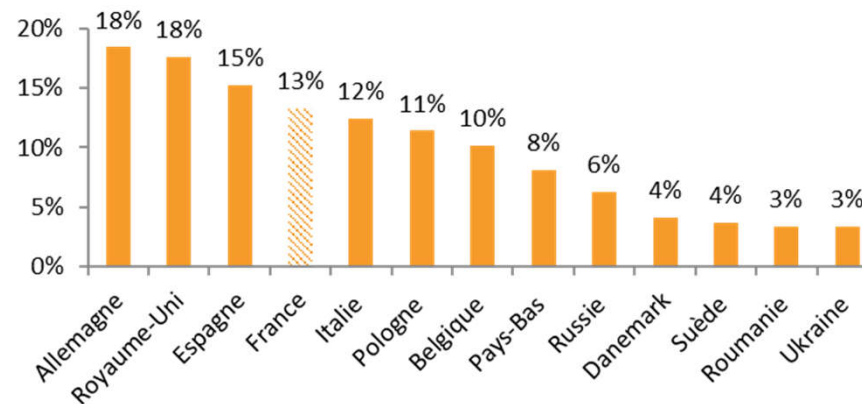
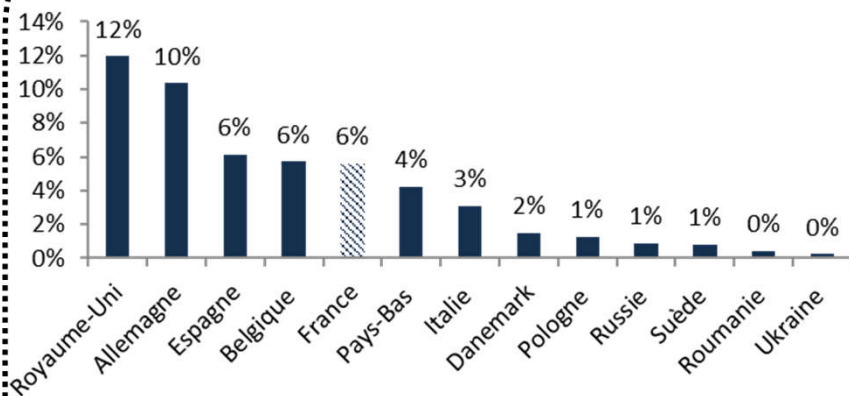


**En complément, le nombre d'essais cliniques initiés en France a diminué en moyenne de -13% par an entre 2015 et 2017 (versus -6,5% pour l'Allemagne)**

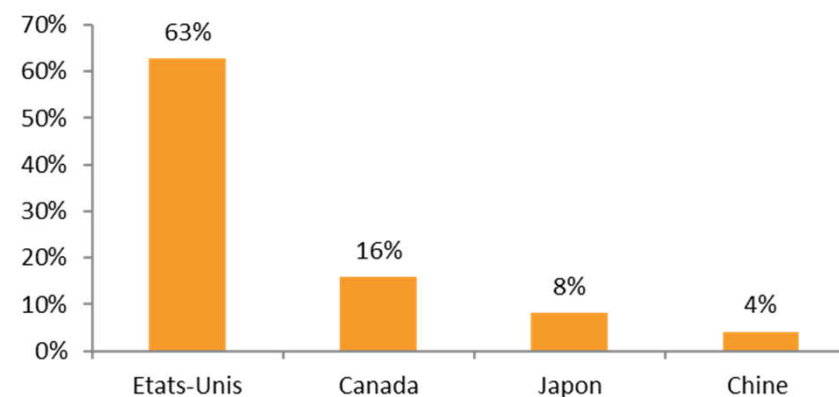
# La part de la France est limitée dans les essais industriels internationaux de phases 1 et 2



Participation des pays aux essais industriels initiés dans le Monde entre 2015 et 2017 en fonction des phases



**Phase 1 n=3518 (43%)**

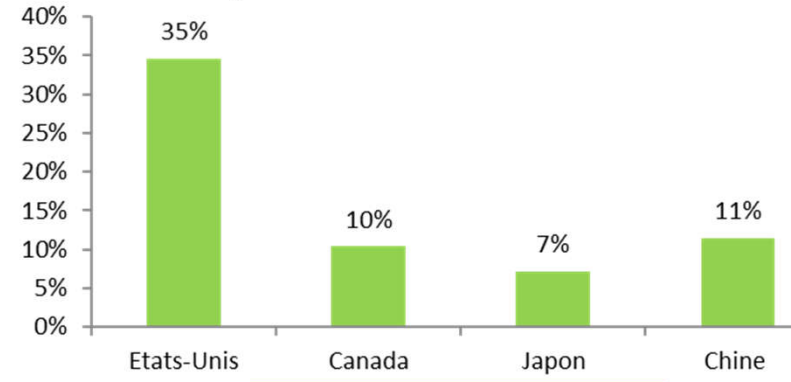
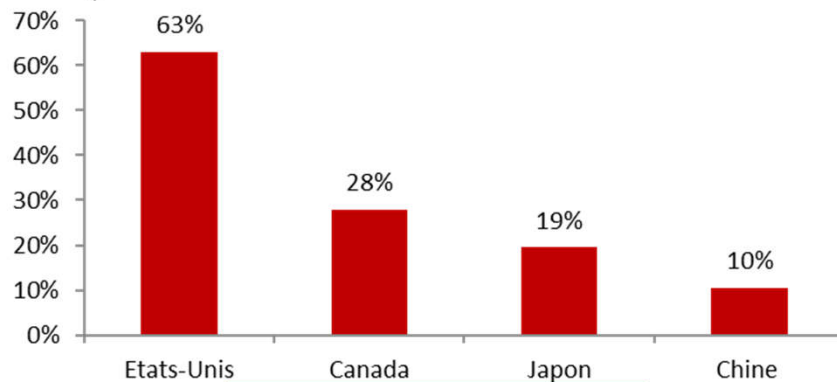
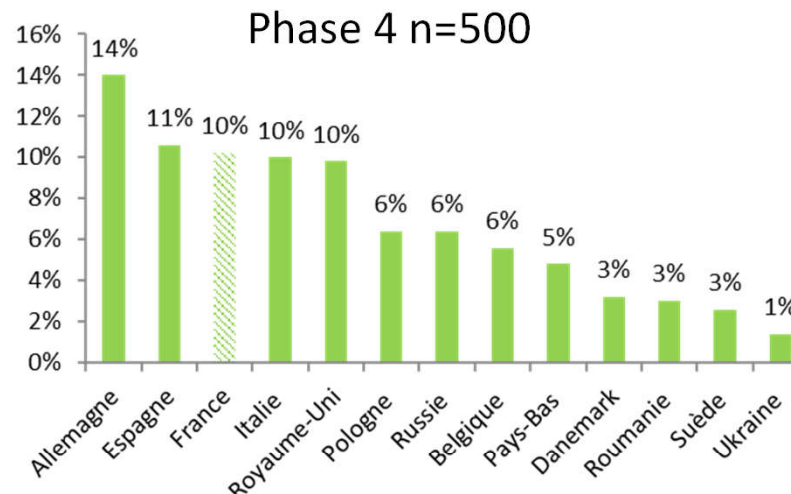
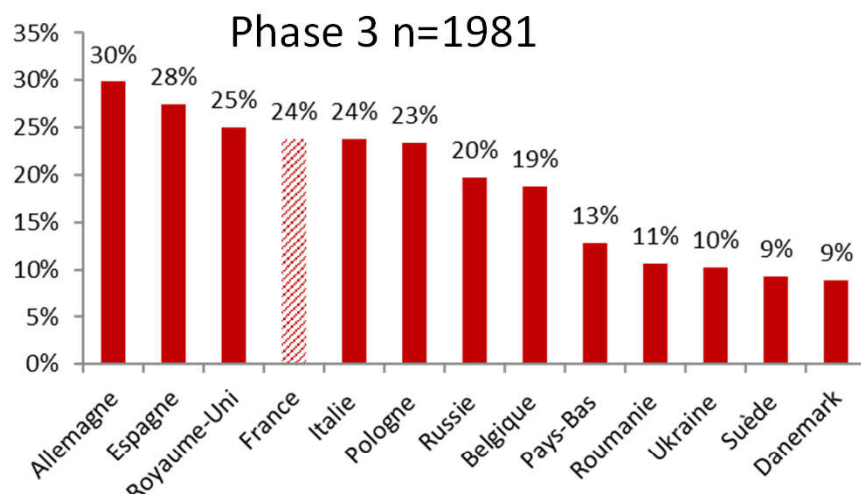


**Phase 2 n=2137 (26%)**

# La France participe à près d'un quart des essais industriels internationaux de phase 3



Participation des pays aux essais industriels initiés dans le Monde entre 2015 et 2017 en fonction des phases



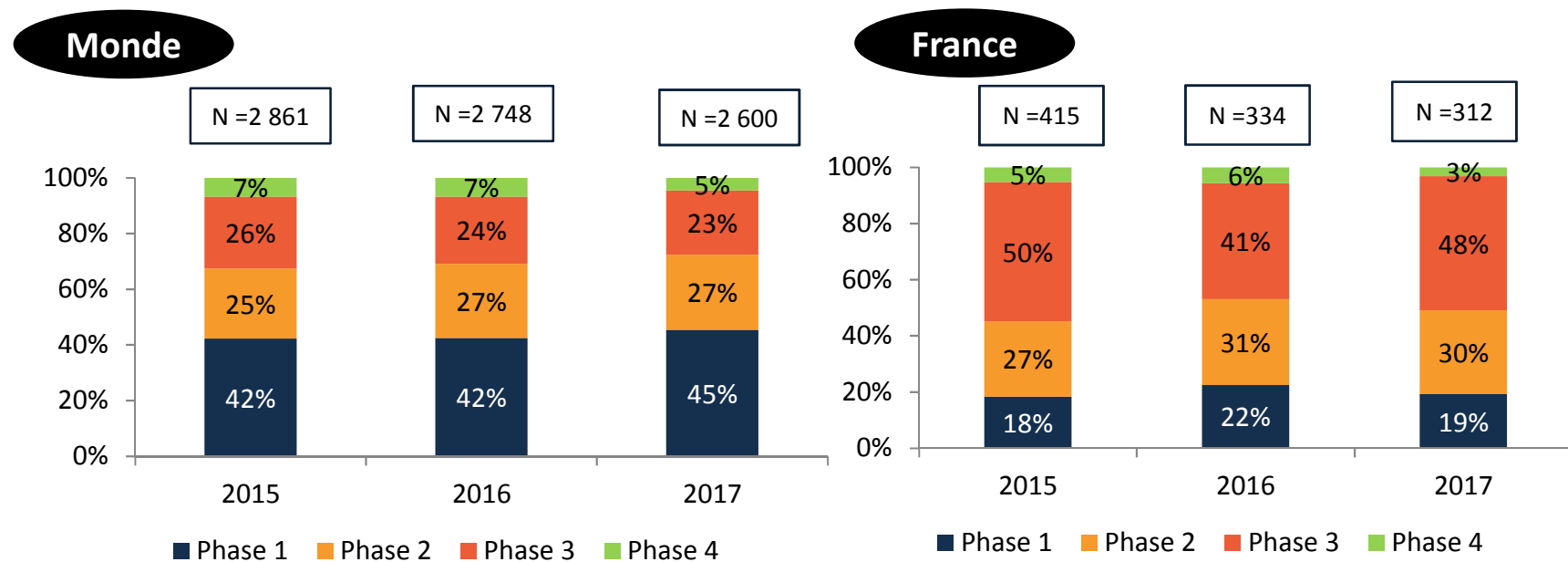
**Phase 3 n=1981 (24%)**

**Phase 4 n=500 (6%)**

# La part des essais de phases 1 et 2 reste faible en France



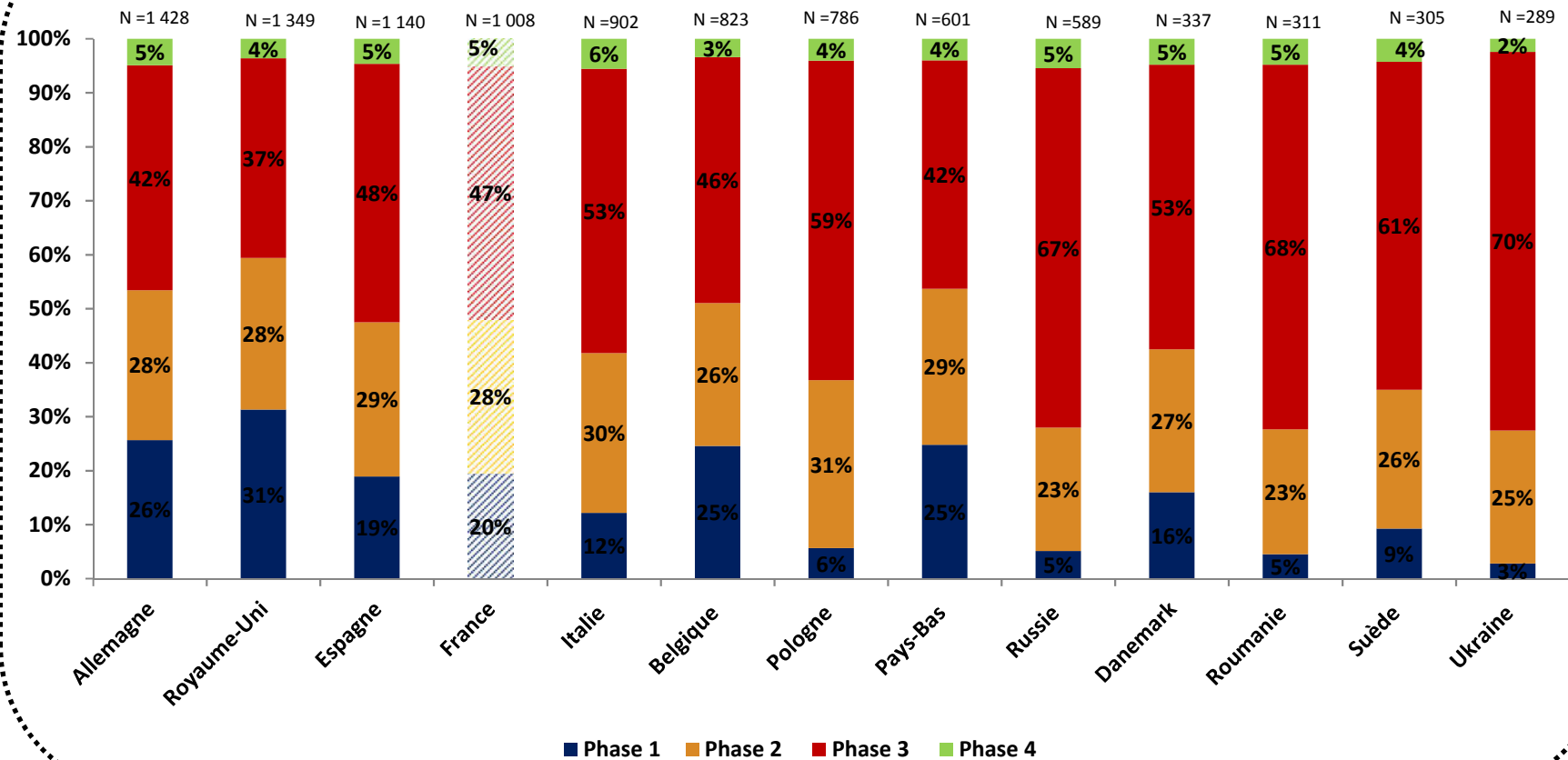
Evolution de la répartition du nombre d'essais industriels en fonction des phases (2015-2017)



**Parmi les essais impliquant la France, 49% sont des essais de phases 1 et 2 (versus 72% dans le monde)**

# Les pays de l'Est participent majoritairement à des essais de phase 3

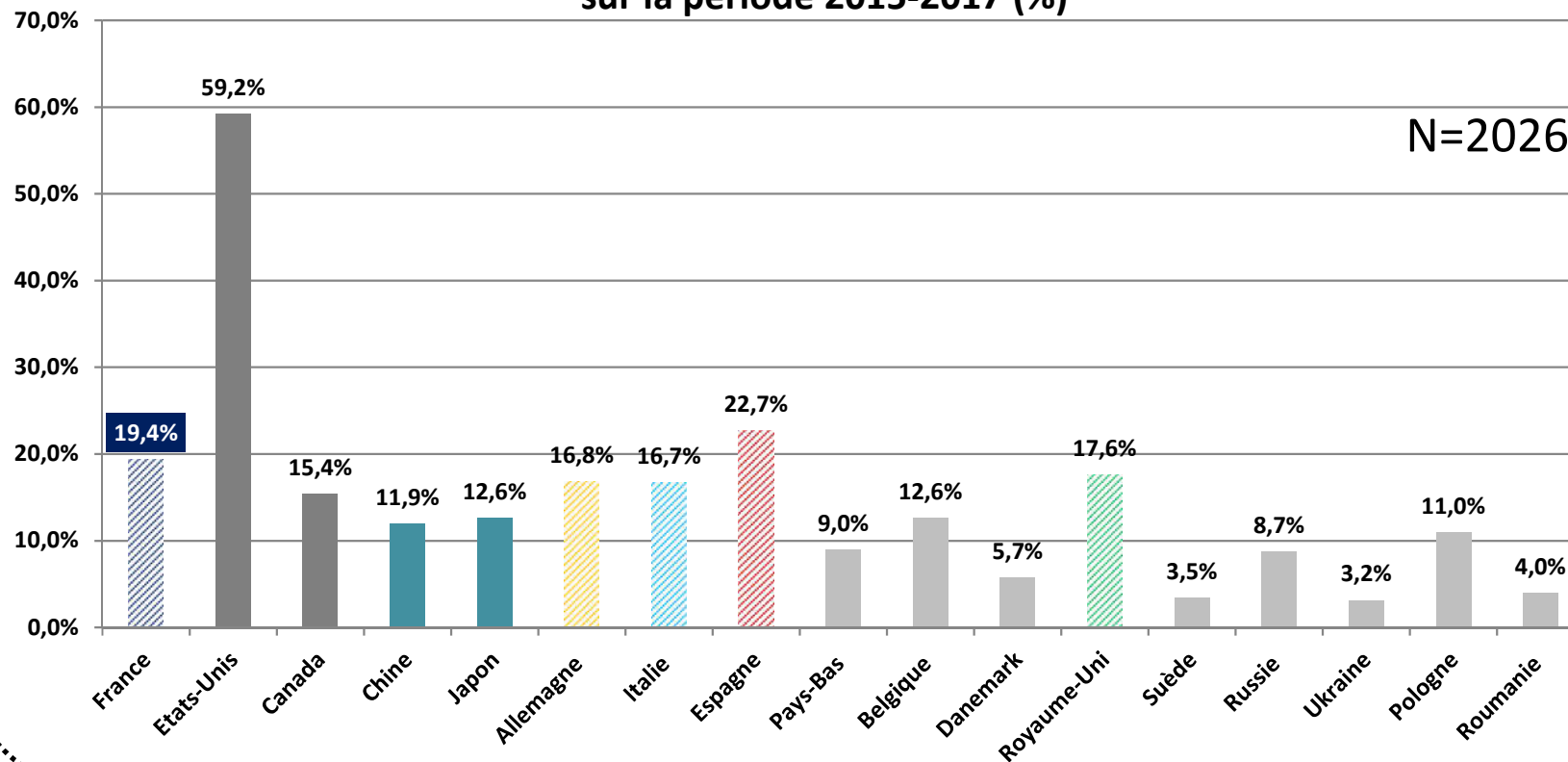
Répartition du nombre d'essais industriels en fonction des phases (2015-2017)



# En oncologie, la France participe à près d'un essai sur cinq initiés dans le monde

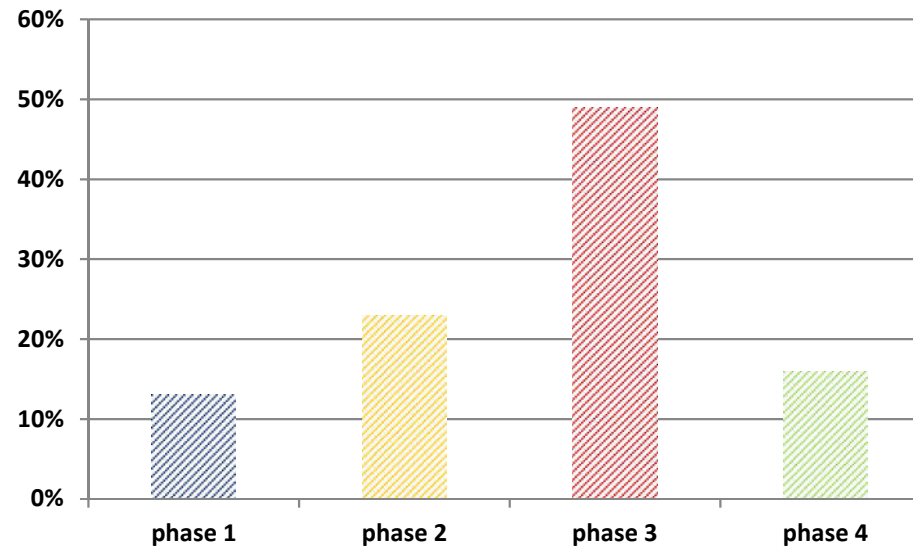


Participation des pays aux essais cliniques en oncologie sur la période 2015-2017 (%)



# En oncologie, la France participe à près de la moitié des essais de phase 3 initiés dans le monde

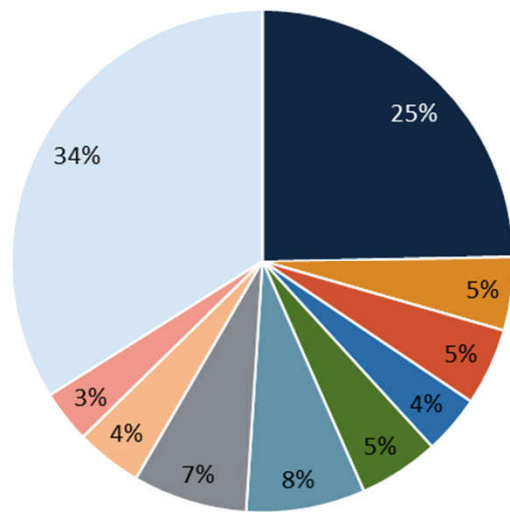
Participation de la France aux essais cliniques en oncologie (%)



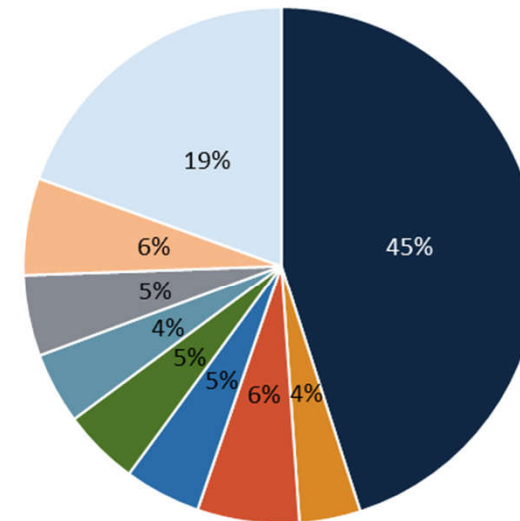
# En France, l'oncologie est le domaine prédominant de la recherche clinique

Répartition des essais industriels initiés en 2017 en fonction des aires thérapeutiques

Europe



France



**Parmi les essais industriels auxquels la France participe, 45% concernent l'oncologie (versus 25% en Europe)**



2.

## ENQUÊTE MENÉE AUPRÈS DES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT

## ÉTUDES INTERVENTIONNELLES INITIÉES EN FRANCE ENTRE 2016 ET 2017

# Description de l'échantillon

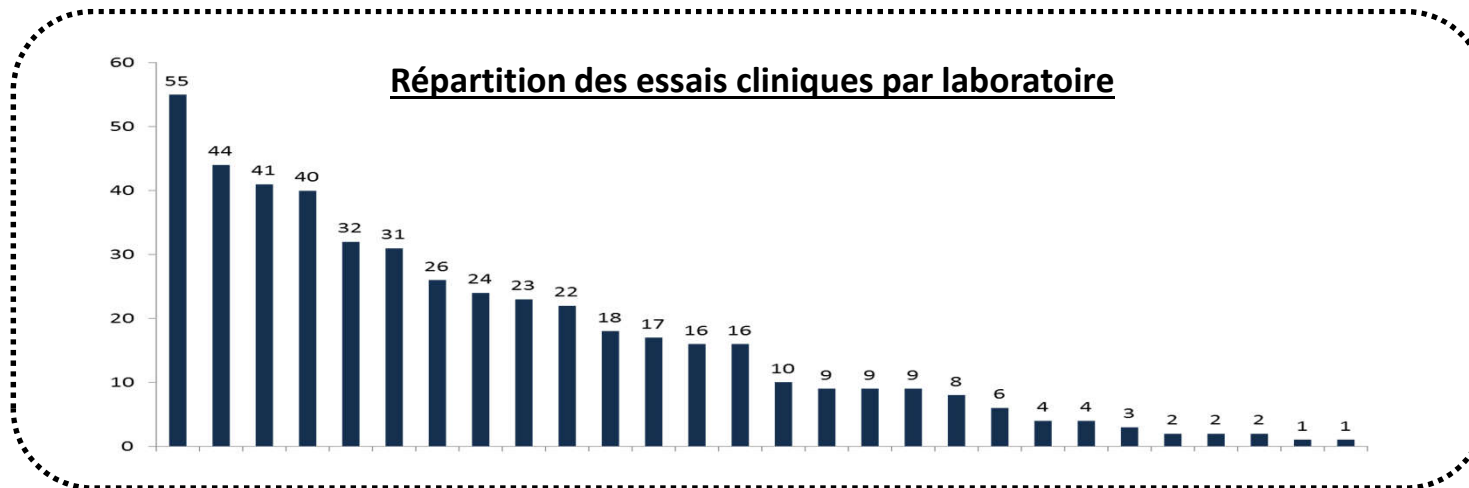


## 28 LABORATOIRES PARTICIPANTS

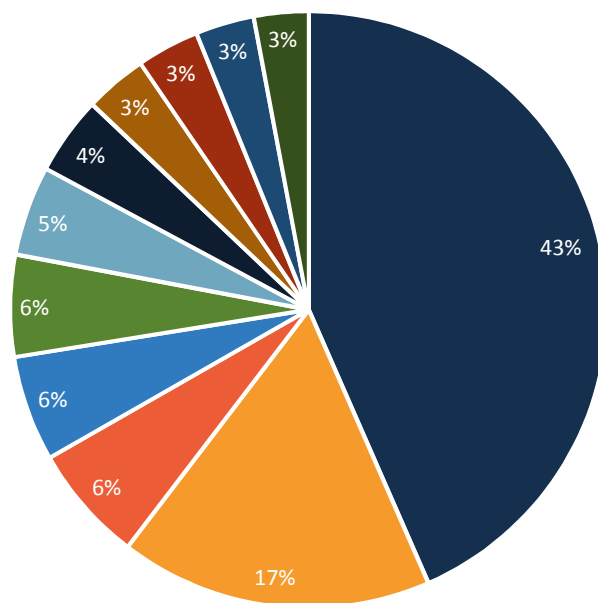
- 59,4% du chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique
- Abbvie, Amgen, AstraZenca, Astellas, Bayer, Biogen, Boeringher-Ingelheim, BMS, Celgene, Chiesi, Daiichi-Sankyo, Pierre Fabre, Gilead, GSK, Incyte, Janssen, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Novonordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Takeda, UCB

## 475 ESSAIS CLINIQUES ANALYSÉS (2016 ET 2017)

- 73% des essais cliniques industriels renseignés dans clinicaltrials.gov



# L'oncologie concerne près de 43% des essais cliniques analysés



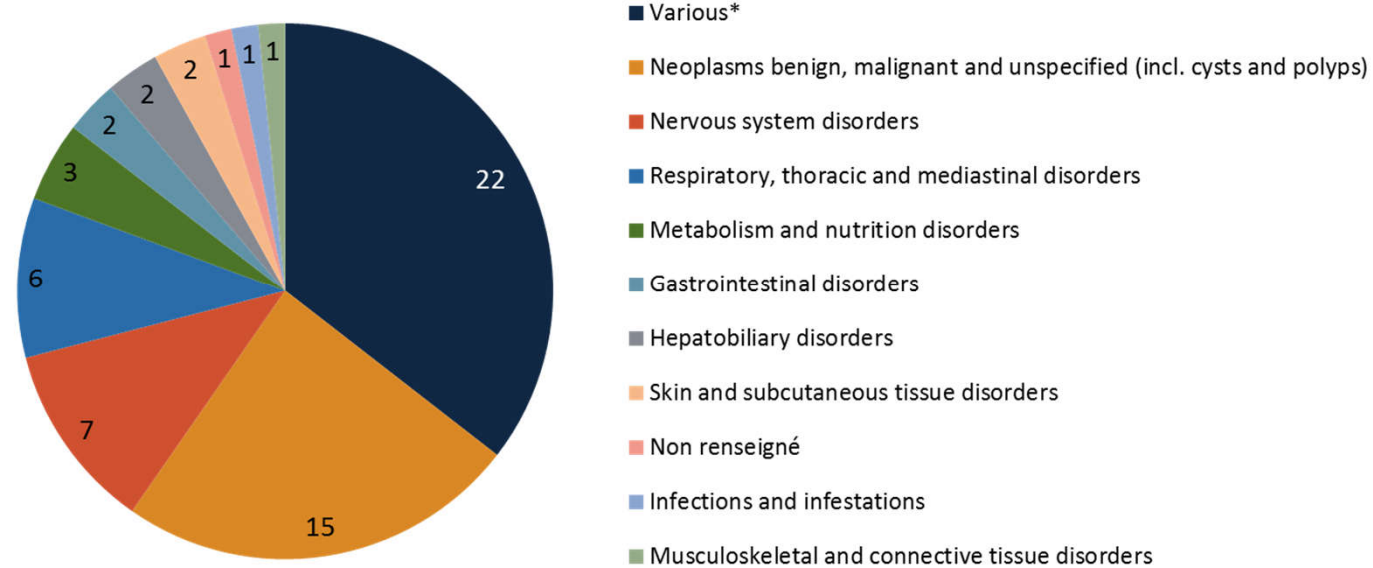
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes) et troubles du système lymphatique
- Autres\*
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
- Troubles du système nerveux
- Troubles du métabolisme et de la nutrition
- Infections et infestations
- Troubles gastrointestinaux
- Troubles hépatobiliaires
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
- Troubles cardiaques

*\*N<13: congenital, familial and genetic disorders; endocrine disorders; eye disorders; hematologic disorders; immune system disorders; injury, poisoning and procedural complications; investigations; psychiatric disorders; renal and urinary disorders; reproductive system and breast disorders; rheumatoid arthritis and related; solid organ transplant rejection; surgical and medical procedures; vascular disorders*

# 14% des essais analysés concernent les maladies rares et 6,3% sont dédiés exclusivement à la pédiatrie



Répartition des essais « maladies rares » en fonction des aires thérapeutiques (n=62)

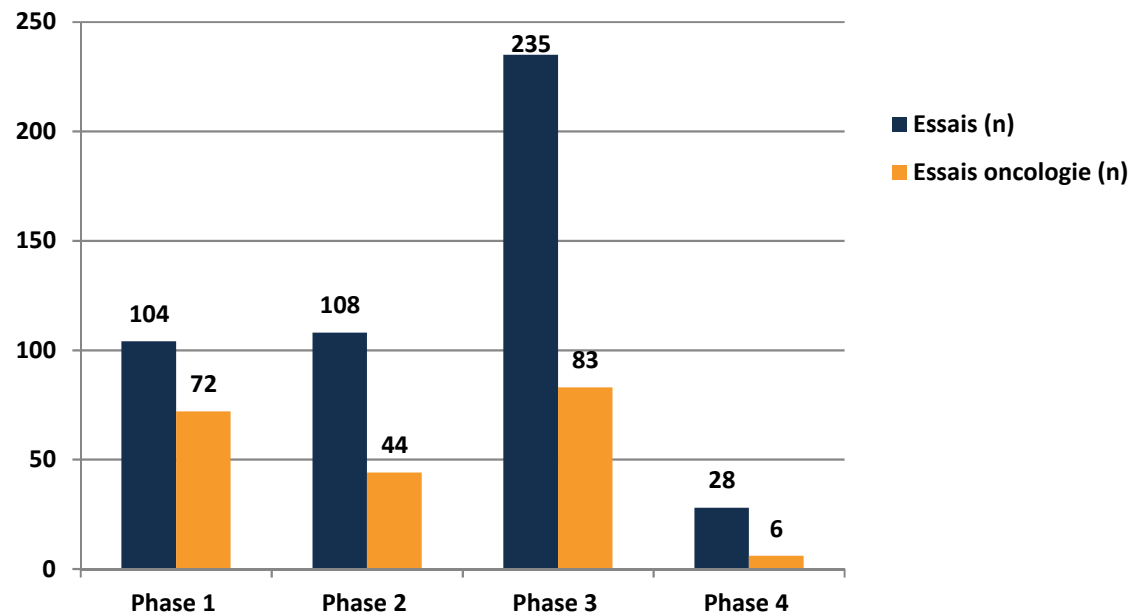


\*N<13: congenital, familial and genetic disorders; endocrine disorders; eye disorders; hematologic disorders; immune system disorders; injury, poisoning and procedural complications; investigations; psychiatric disorders; renal and urinary disorders; reproductive system and breast disorders; rheumatoid arthritis and related; solid organ transplant rejection; surgical and medical procedures; vascular disorders

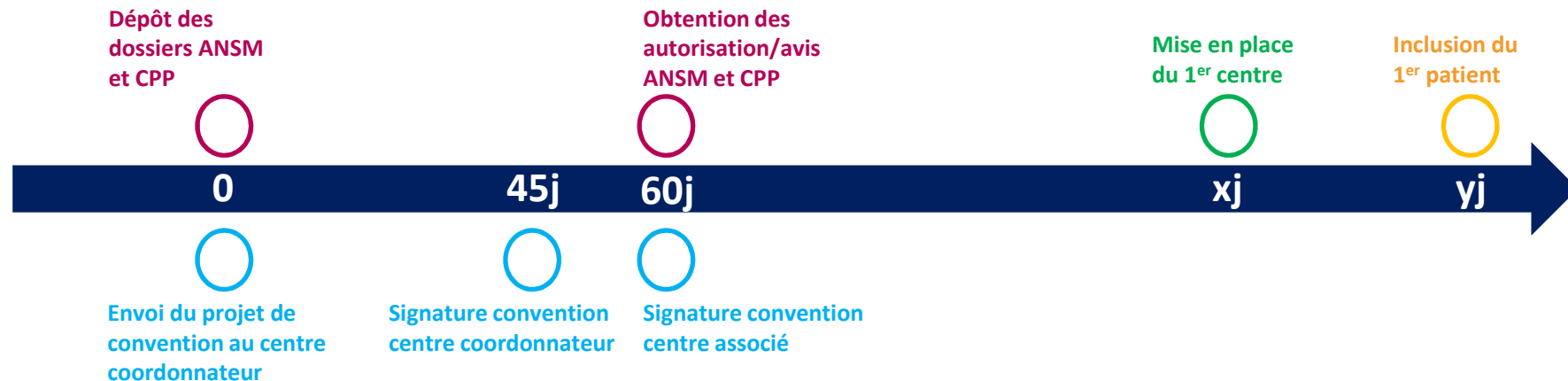
Populations	Adultes	Enfants (moins de 18 ans)	Seniors (plus de 65 ans)	Combinés
Proportion d'essais (%)	68,1	6,3	1,1	24,5

# L'oncologie concerne près de 70% des essais de phase 1 analysés et 35% des essais de phase 3

Nombre d'essais cliniques analysés par phase (n=475)



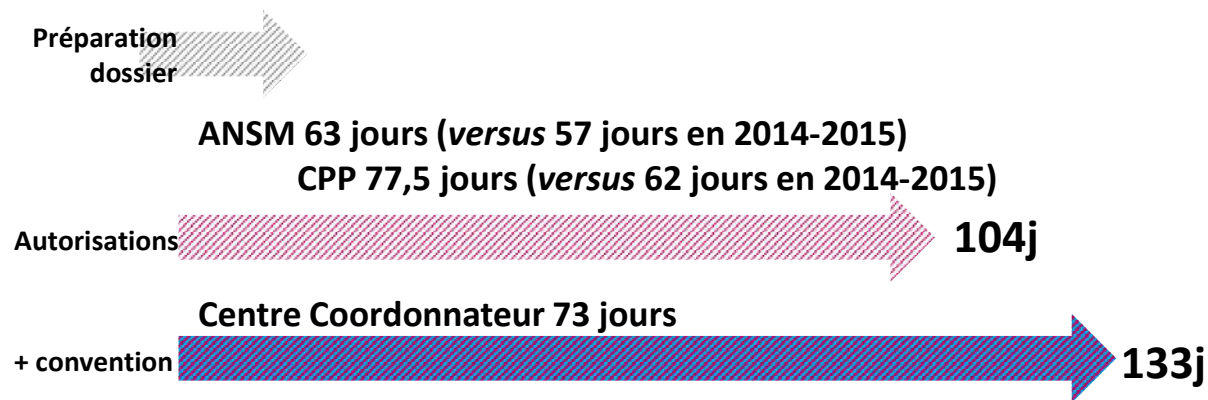
# Les étapes pour initier un essai clinique en France



## Cadre réglementaire:

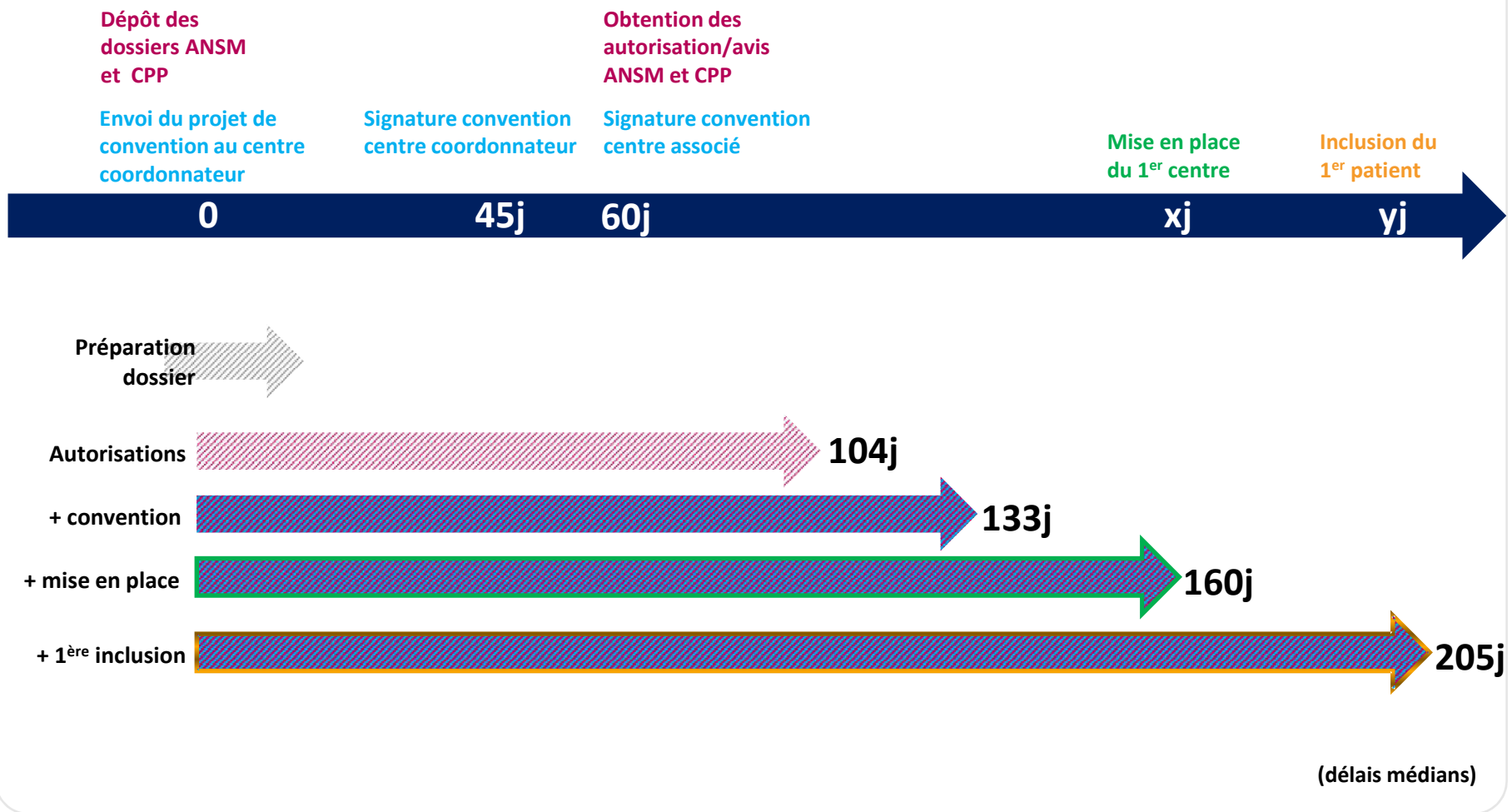
- Règlement européen du médicament n ° 536/2014
- Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux Recherches Impliquant la Personne Humaine
- Décret n° 2016-1538 du 16 novembre 2016 relatif à la Convention Unique

# 133 jours sont nécessaires pour autoriser un essai clinique et contractualiser avec le centre coordonnateur



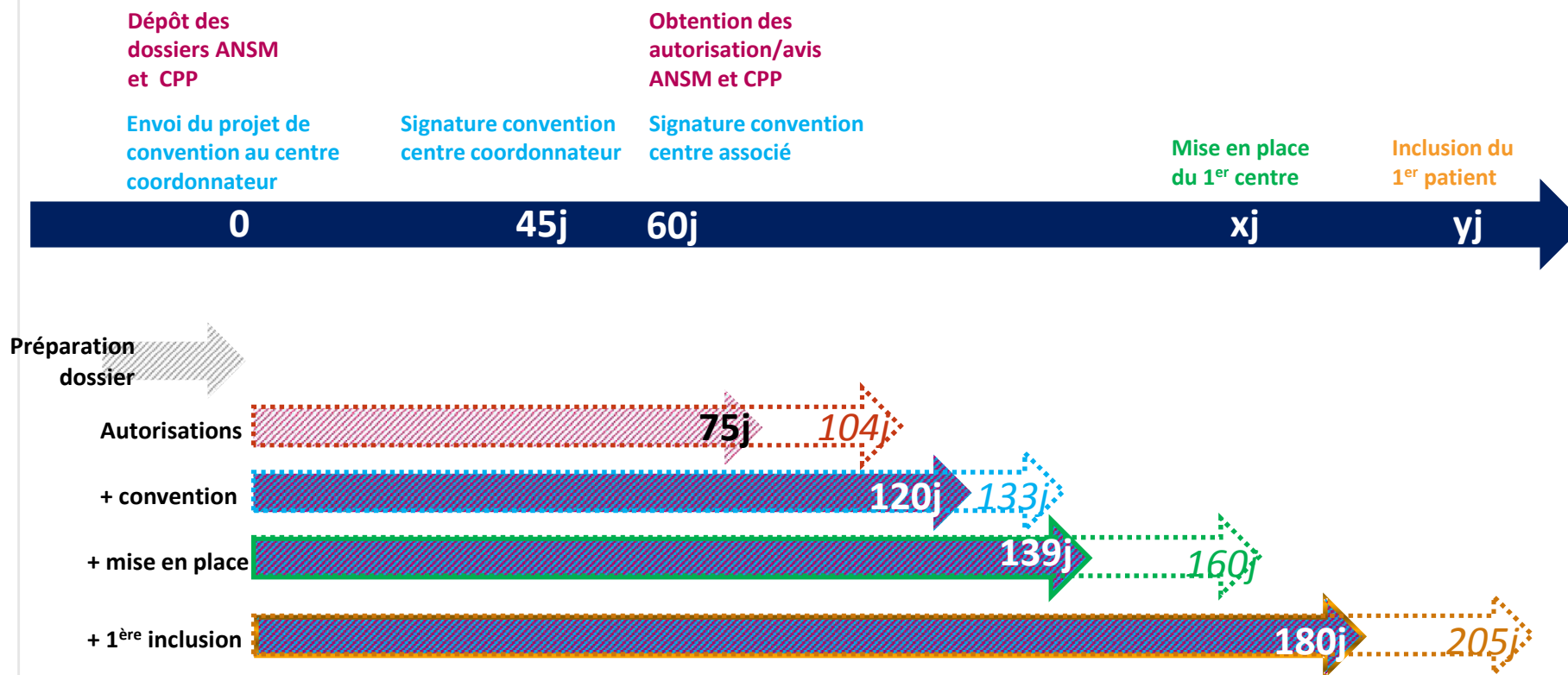
(délais médians)

# Le délai entre la 1ère demande d'autorisation et l'inclusion du 1er patient est de près de 7 mois





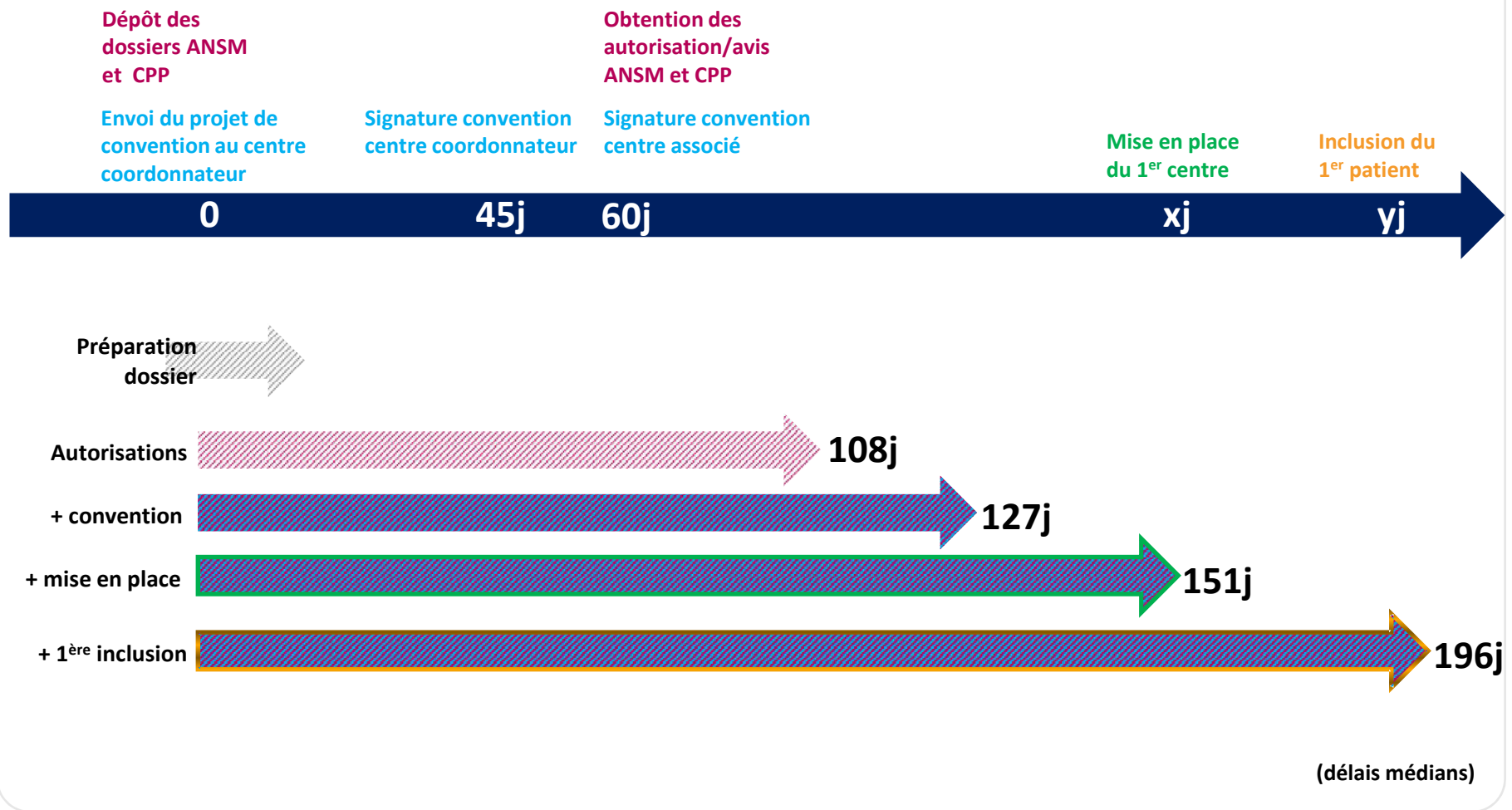
# Ce délai se réduit à 6 mois dans le cadre de la phase pilote du Règlement Européen



**15% des essais cliniques ont participé à ce dispositif**

(délais médians)

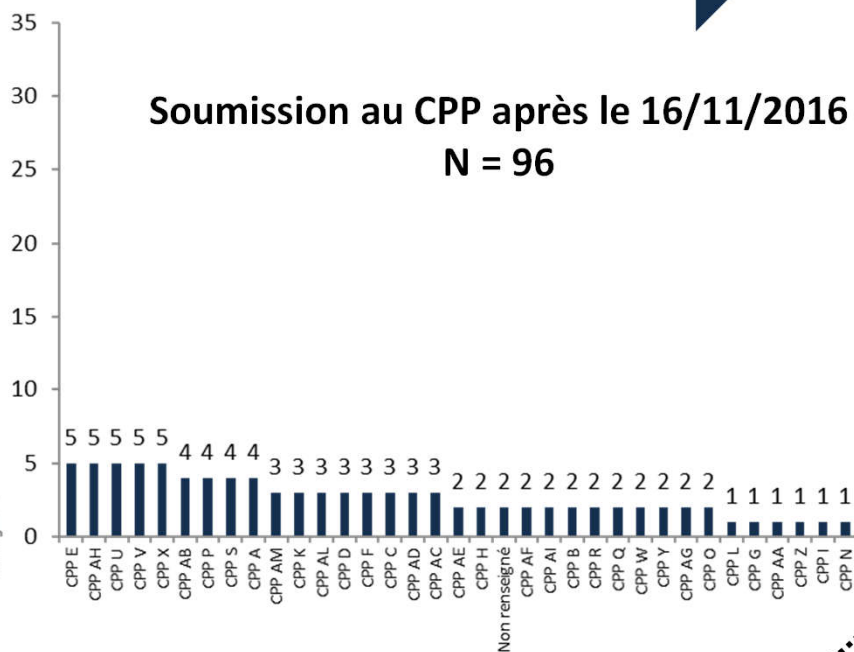
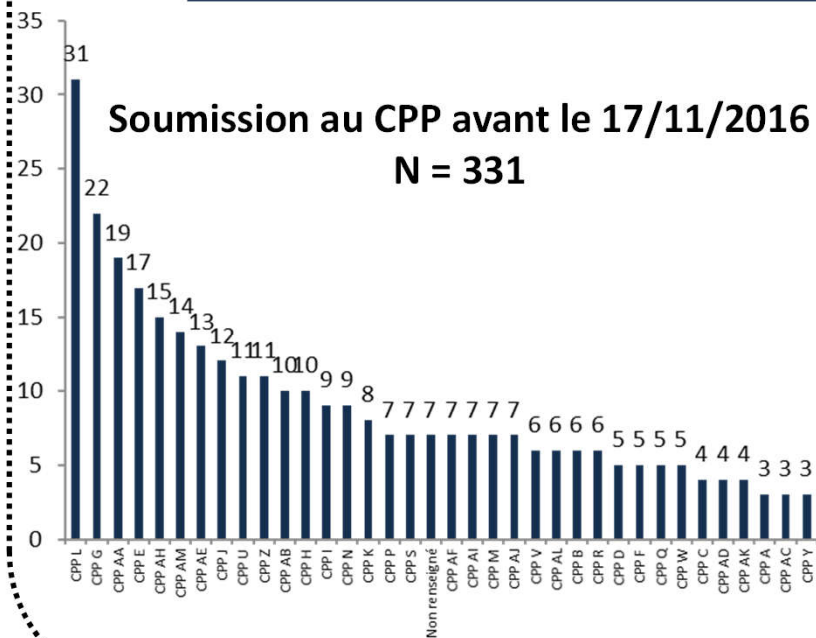
# Le délai entre la 1<sup>ère</sup> demande d'autorisation et l'inclusion du 1<sup>er</sup> patient est de 196 jours pour les essais en oncologie



# La désignation aléatoire des CPP a permis de répartir les essais entre les CPP

## Répartition du nombre d'essais par CPP

17/11/2016: entrée en vigueur de la désignation aléatoire des CPP



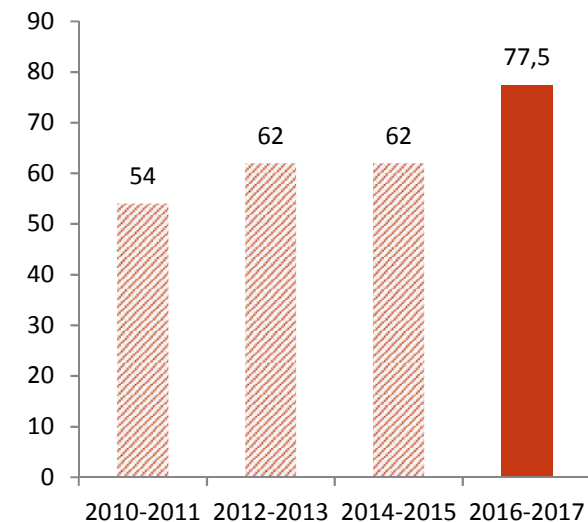
- Le *ratio* entre les CPP n'est plus que de 1 pour 5 (*versus* 1 pour 31)
- A noter: l'évolution du périmètre d'activité des CPP (RIPH type 3) a engendré une augmentation d'activité de plus de 30% pour les CPP

# Le délai d'obtention de l'avis des CPP augmente depuis 2010



	Médiane (min-max)	Quartile 25 Quartile 75
Délai d'avis définitif du CPP	<b>77,5</b> (8-859)	55 107
Délai soumission - session	<b>25</b> (1-393)	21 39
Délai session - réception avis	<b>41</b> (0-844)	22 69

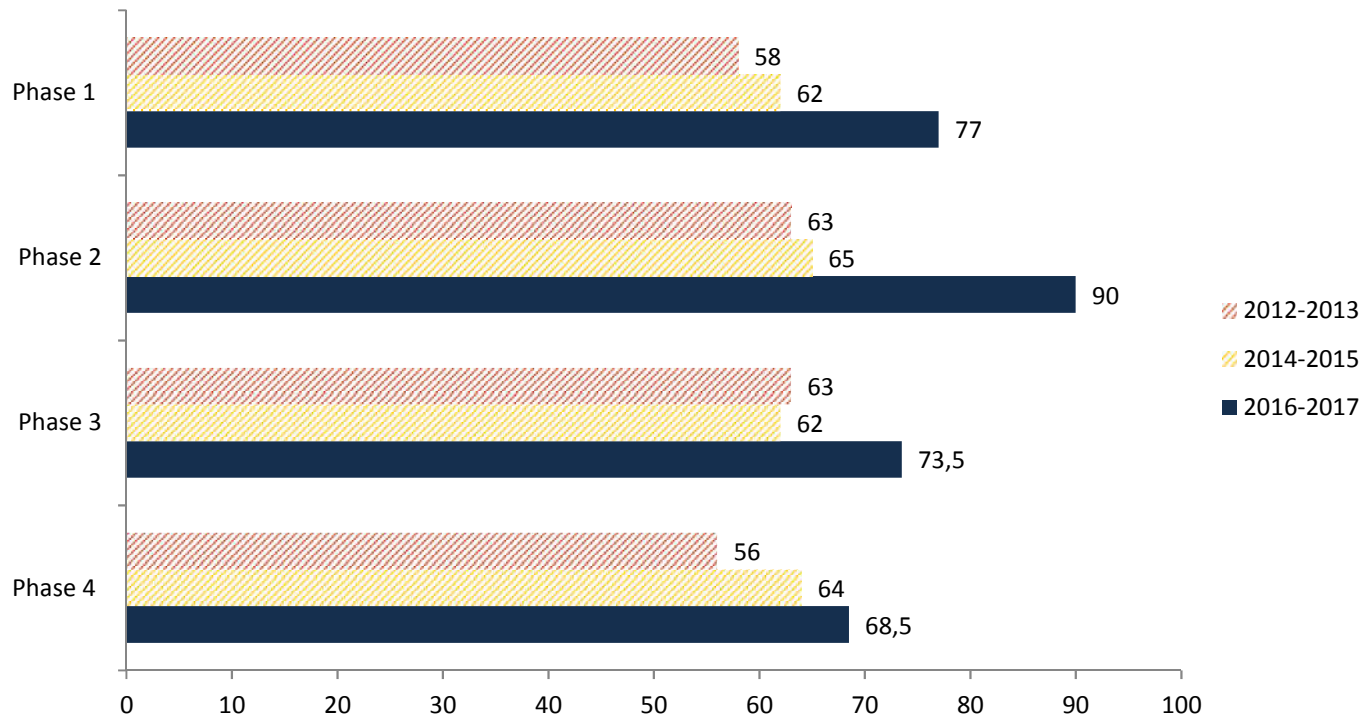
Evolution du délai médian entre la soumission et l'avis des CPP (jours)



- Le délai médian d'obtention de l'avis des CPP est de 77,5 jours
- L'introduction de la désignation aléatoire des CPP a augmenté le délai entre la soumission du dossier par le promoteur et la date de session du CPP
- En oncologie, le délai médian d'obtention des CPP atteint 80 jours

# Le délai d'obtention de l'avis des CPP est supérieur pour les phases précoces

Evolution par phase du délai médian entre la soumission et l'avis des CPP (jours)



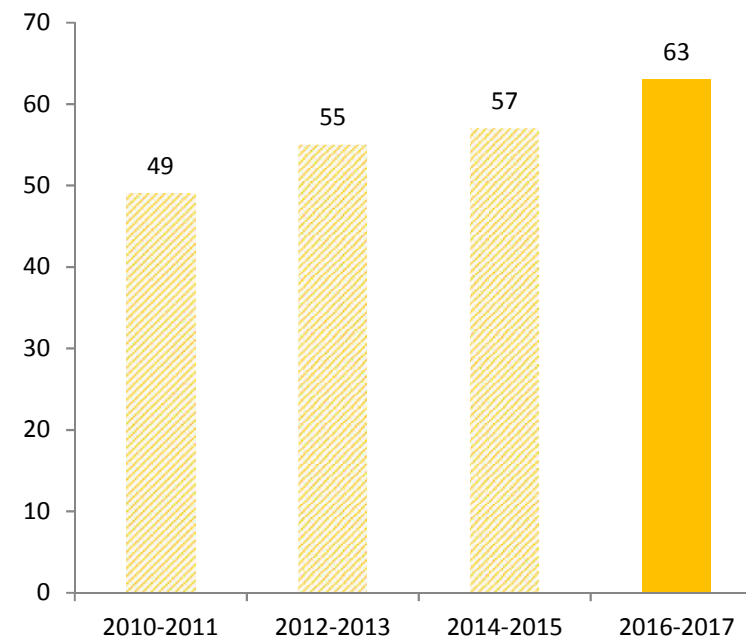
**Le délai médian d'obtention de l'avis des CPP est de 90 jours pour les phases 2  
En oncologie, ce délai médian atteint 101 jours**

# Le délai d'obtention de l'autorisation de l'ANSM augmente depuis 2010



Evolution du délai médian en jours entre la soumission et l'autorisation de l'ANSM (jours)

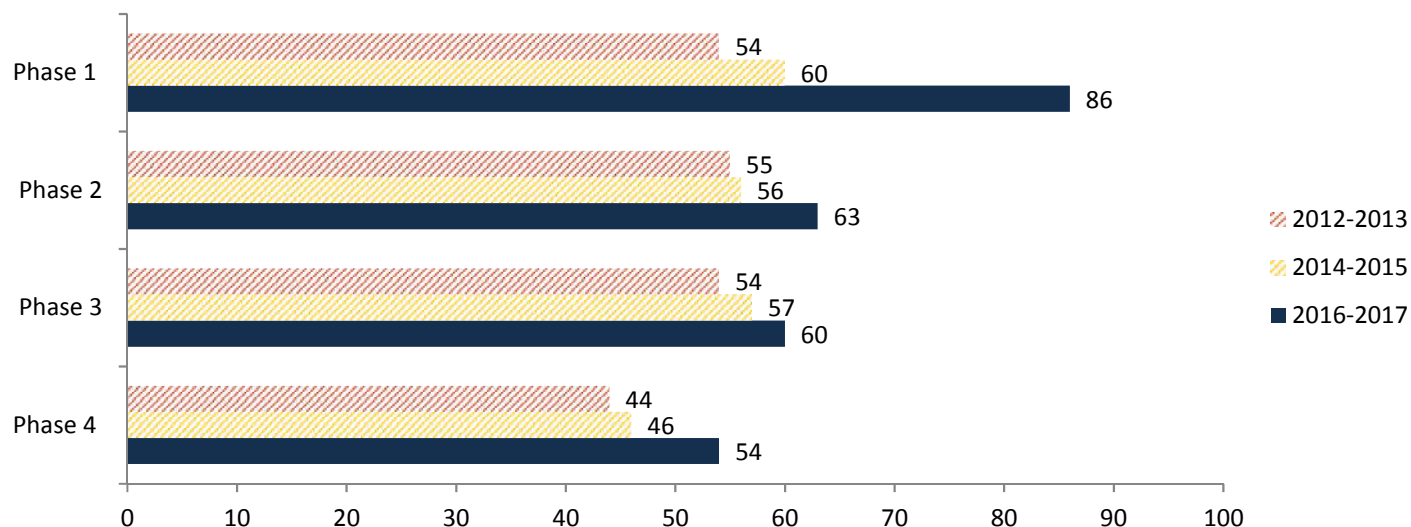
	Médiane (min-max)	Quartile 25 Quartile 75
Délai d'autorisation de l'ANSM	<b>63</b> (2-1021)	55 88



**Le délai médian d'obtention de l'autorisation de l'ANSM est de 63 jours**  
**En oncologie, ce délai médian atteint 72 jours**

# Le délai d'obtention de l'autorisation de l'ANSM est supérieur pour les phases 1

Evolution par phase du délai médian entre la soumission et l'autorisation de l'ANSM (jours)



**Le délai médian d'obtention de l'autorisation de l'ANSM est de 86 jours pour les phases 1**

**En oncologie, ce délai médian atteint 94 jours.**

# Les délais de contractualisation avec les centres investigateurs sont hors délais réglementaires



	Médiane (min-max)	Quartile 25 Quartile 75
Délai de signature de la convention « centre coordonnateur »	<b>73</b> (0-632)	42 112
Délai de signature de la convention « centre associé »	<b>51</b> (0-1166)	26 91

**Le délai de signature de la convention « centre coordonnateur » est de 73 jours**  
**Le délai de signature de la convention « centre associé » est de 51 jours**

**Ces délais médians sont supérieurs pour les essais en oncologie (78 et 66 jours, respectivement)**

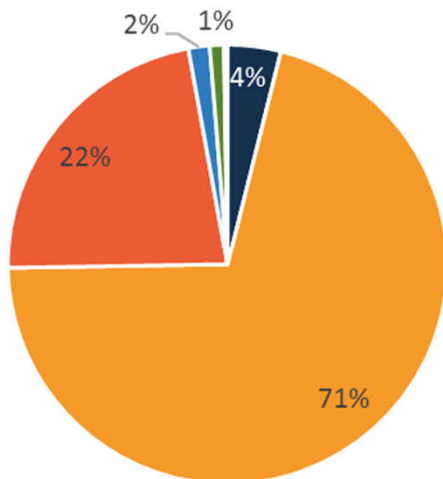


# Les essais cliniques ont impliqué l'ouverture de plus de 3 300 centres, situés à 70% dans des CHR/U

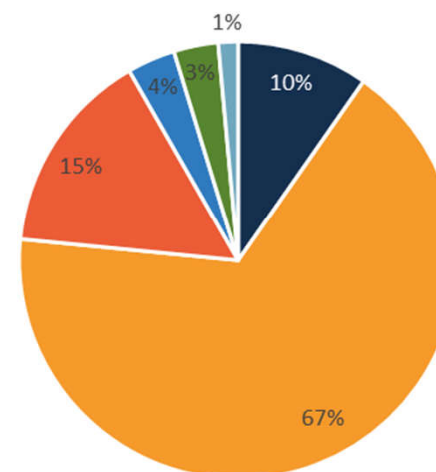


Répartition des centres ouverts en fonction de leur statut (n=3 327)

Centres coordonnateurs



Centres associés

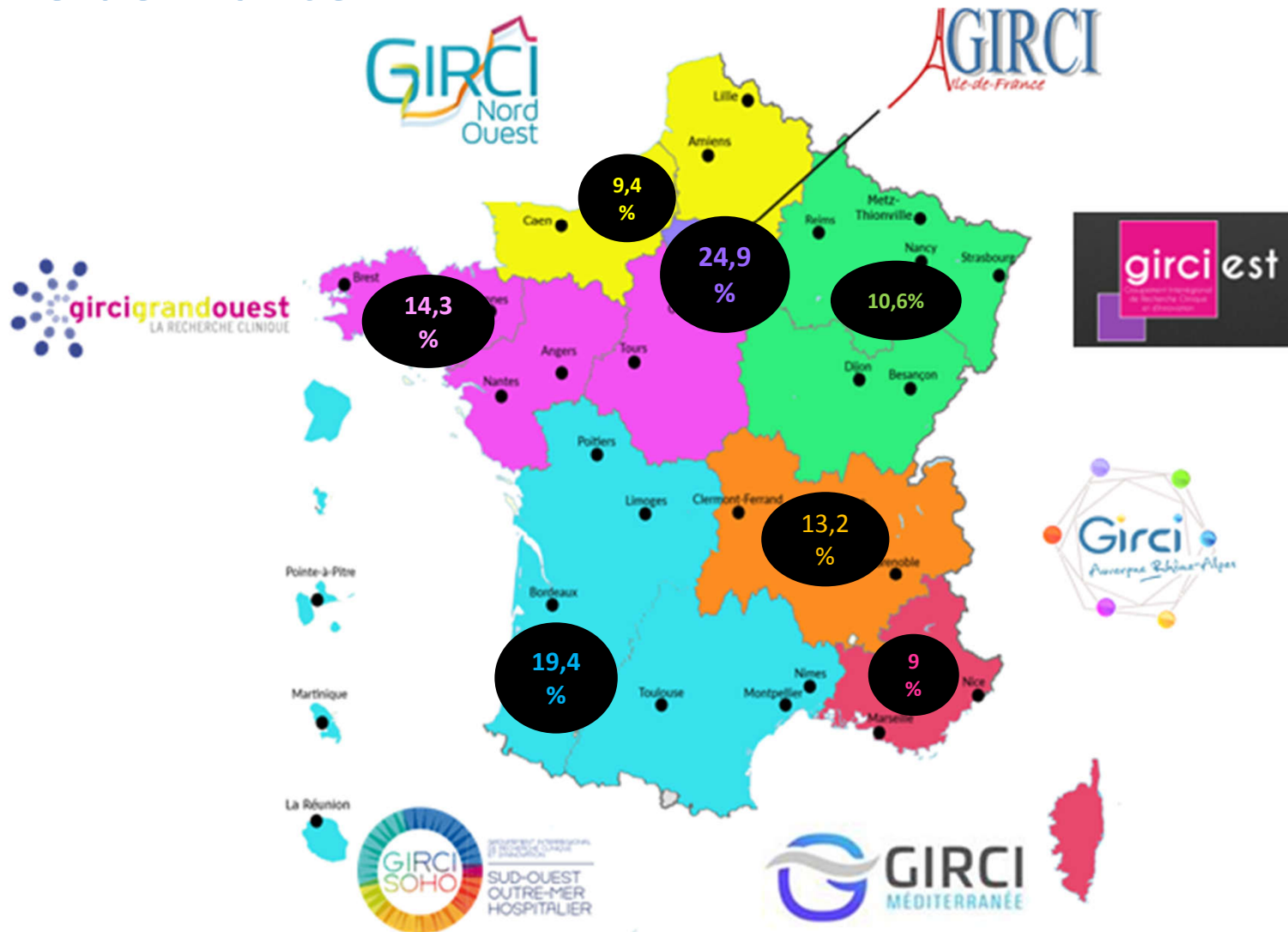


- CH
- CHR/U
- CLCC
- Clinique
- EBNL
- Autres

Nombre d'établissements de santé différents et autres structures impliqués dans ces essais

CHR/U	CH	CLCC	EBNL	Cliniques	Autres	Total
28	70	18	14	45	8	183

# Un quart des centres ouverts sont situés en Ile-de-France

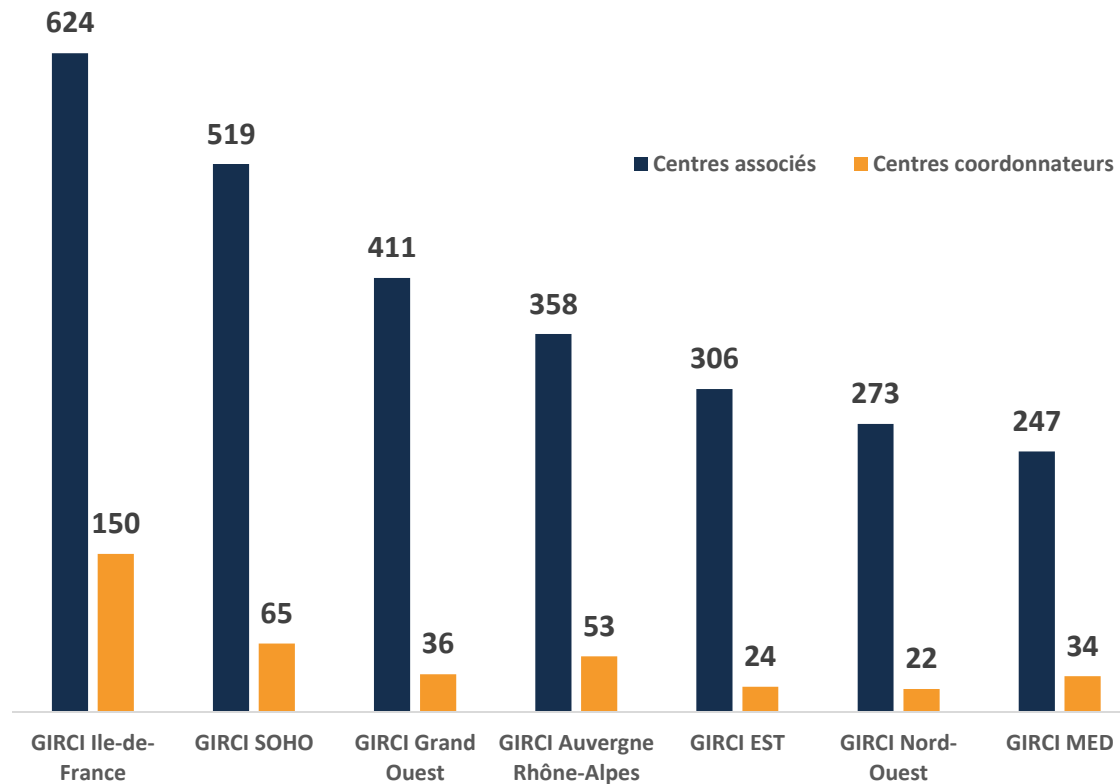


<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/article/groupements-interregionaux-pour-la-recherche-clinique-et-l-innovation-girci>

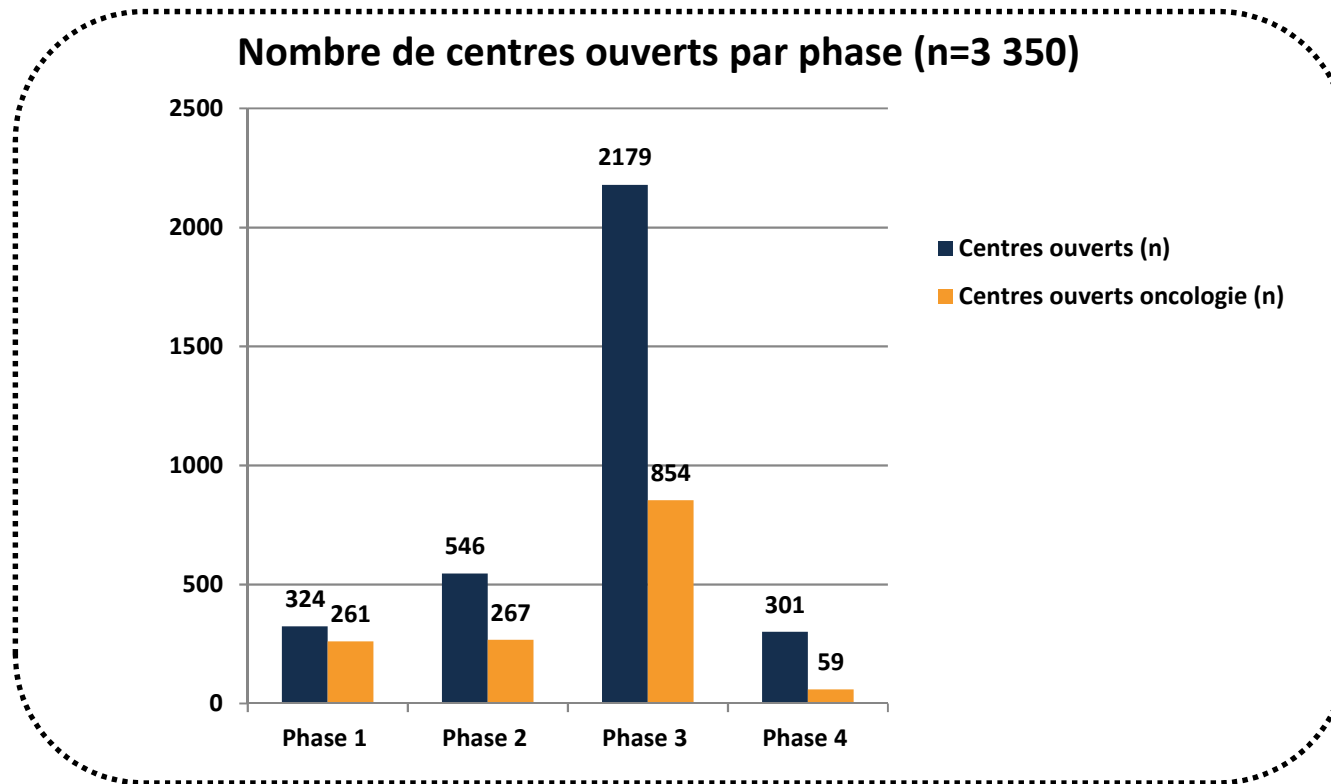
# 39% des centres coordonnateurs sont situés en Ile-de-France



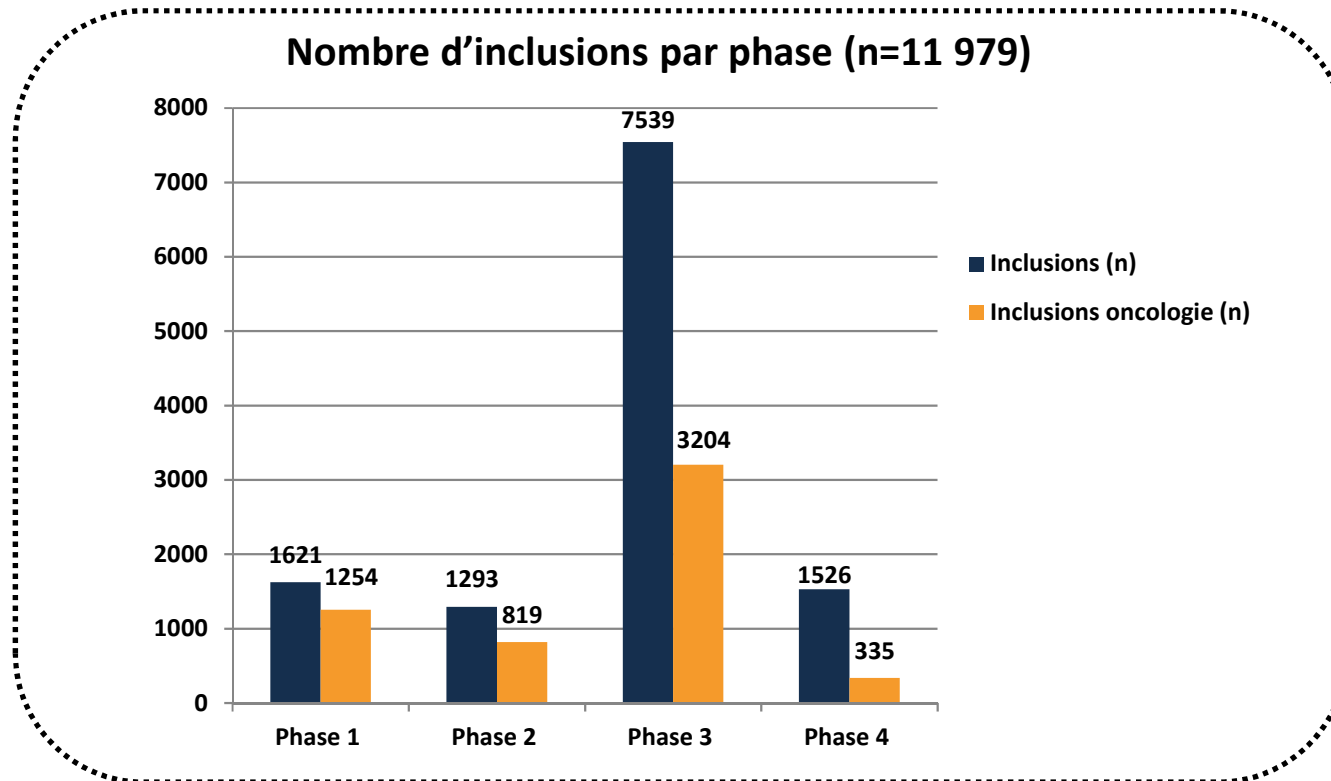
## Répartition des centres coordonnateurs et associés par inter-région



# Les essais de phase 3 mobilisent 65% des centres ouverts



# Près de 63% des patients sont inclus dans les essais de phase 3



**77% des inclusions de phase 1 concernent l'oncologie**  
**47% des inclusions analysées concernent l'oncologie**

# 22% des centres ouverts n'ont pas pu inclure de patient (33% dans le cas des phases 1 et 2)



## Activité des centres ouverts pour les essais ayant finalisé leurs inclusions au 31/12/2017

	Centres ouverts	Centres ouverts sans inclusion	Ratio global	Ratio en oncologie
Phases 1	133	39	0,29	0,37
Phases 2	184	67	0,36	0,25
Phases 3	1085	202	0,19	0,17
Phases 4	195	27	0,14	0
Phases 1-3	1597	335	0,22	0,21

# ...mais 85% des objectifs de recrutement sont atteints (100% en oncologie)



## Bilan du taux d'inclusions pour les essais ayant finalisé leurs inclusions au 31/12/2017

	<i>Ratio médian « inclusions réalisées / inclusions prévues » global</i>	<i>Ratio médian « inclusions réalisées / inclusions prévues » en oncologie</i>
<b>Phases 1</b>	<b>0,72 (n=38)</b>	<b>0,85 (n=18)</b>
<b>Phases 2</b>	<b>0,88 (n=39)</b>	<b>0,96 (n=15)</b>
<b>Phases 3</b>	<b>0,86 (n=123)</b>	<b>1,02 (n=42)</b>
<b>Phases 4</b>	<b>0,98 (n=17)</b>	<b>1,59 (n=2)</b>
<b>Phases 1-3</b>	<b>0,85 (n=200)</b>	<b>1,02 (n=75)</b>

3.

# ENQUÊTE MENÉE AUPRÈS DES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT

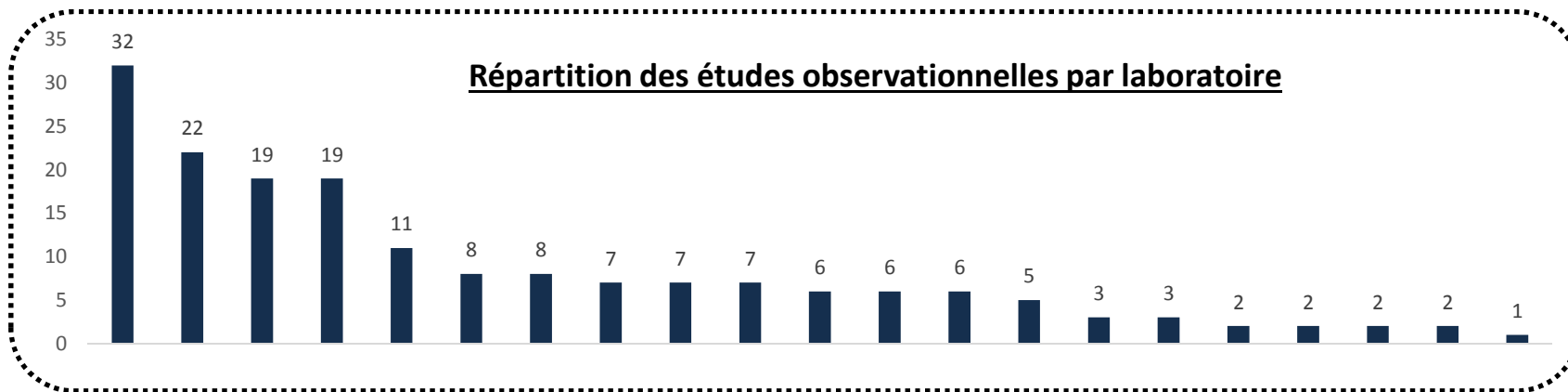
## ÉTUDES OBSERVATIONNELLES INITIÉES EN FRANCE ENTRE 2016 ET 2017



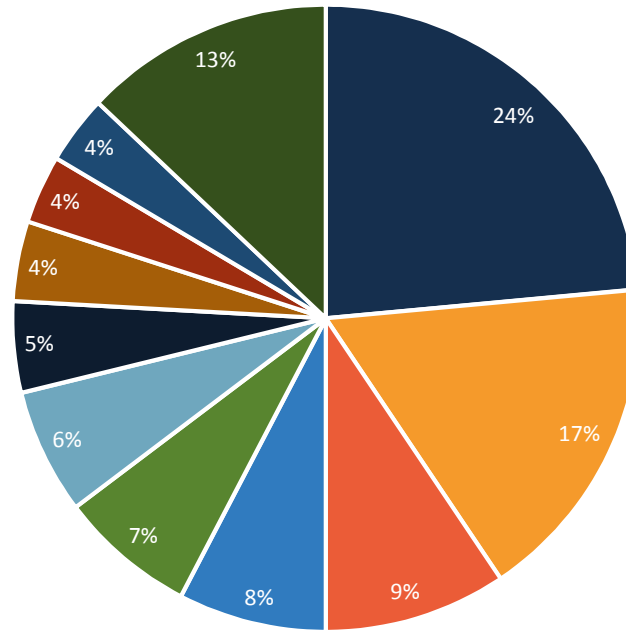
# Participation des laboratoires



- 21 laboratoires (> 55% du chiffre d'affaire)
- 178 études observationnelles recensées
- Etudes financées par les laboratoires (> 99%)
- 19 % associent plusieurs laboratoires
- Externalisation dans 70 % des études (gérées à 77 % au niveau de la France)
- 76 % sont destinées à être publiées dans une revue scientifique



# Aires thérapeutiques



- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes) et troubles du système lymphatique
- Infections et infestations
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
- Troubles cardiaques
- Troubles du système nerveux
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
- Troubles congénitaux, familiaux et génétiques
- Maladies du sang
- Troubles gastrointestinaux
- Troubles du métabolisme et de la nutrition
- Autres

- Nombreux domaines thérapeutiques concernés (principalement oncologie et maladies infectieuses > 16%)
- 17 % des études concernent des maladies rares
- 10% des études concernent la pédiatrie

# Types d'étude



- > 40% sont des analyses de bases de données déjà existantes ou des recherches impliquant la personne humaine de type 3°
- Méthodologie: 45 % prospective, 38 % rétrospective, 31 % longitudinale

Source des données principales	Dossiers médicaux	SNDS
Étude prospective impliquant la personne humaine avec recueil de données (périmètre RIPH 3)	44 (63 %)	0
Analyse de bases de données déjà existantes	3 (4 %)	32 (45 %)

# Types d'étude



- 71% sont réalisées après la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables

Temporalité des études	Avant l'inscription	Après l'inscription
Étude prospective impliquant la personne humaine avec recueil de données (périmètre RIPH 3)	5 (14 %)	61 (50 %)
Analyse de bases de données déjà existantes	28 (78 %)	34 (28 %)

Objectifs les plus fréquents	Avant l'inscription	Après l'inscription
Efficacité en vie réelle	8 (22 %)	62 (51 %)
Parcours de soins - pratiques de prise en charge	26 (72 %)	34 (28 %)

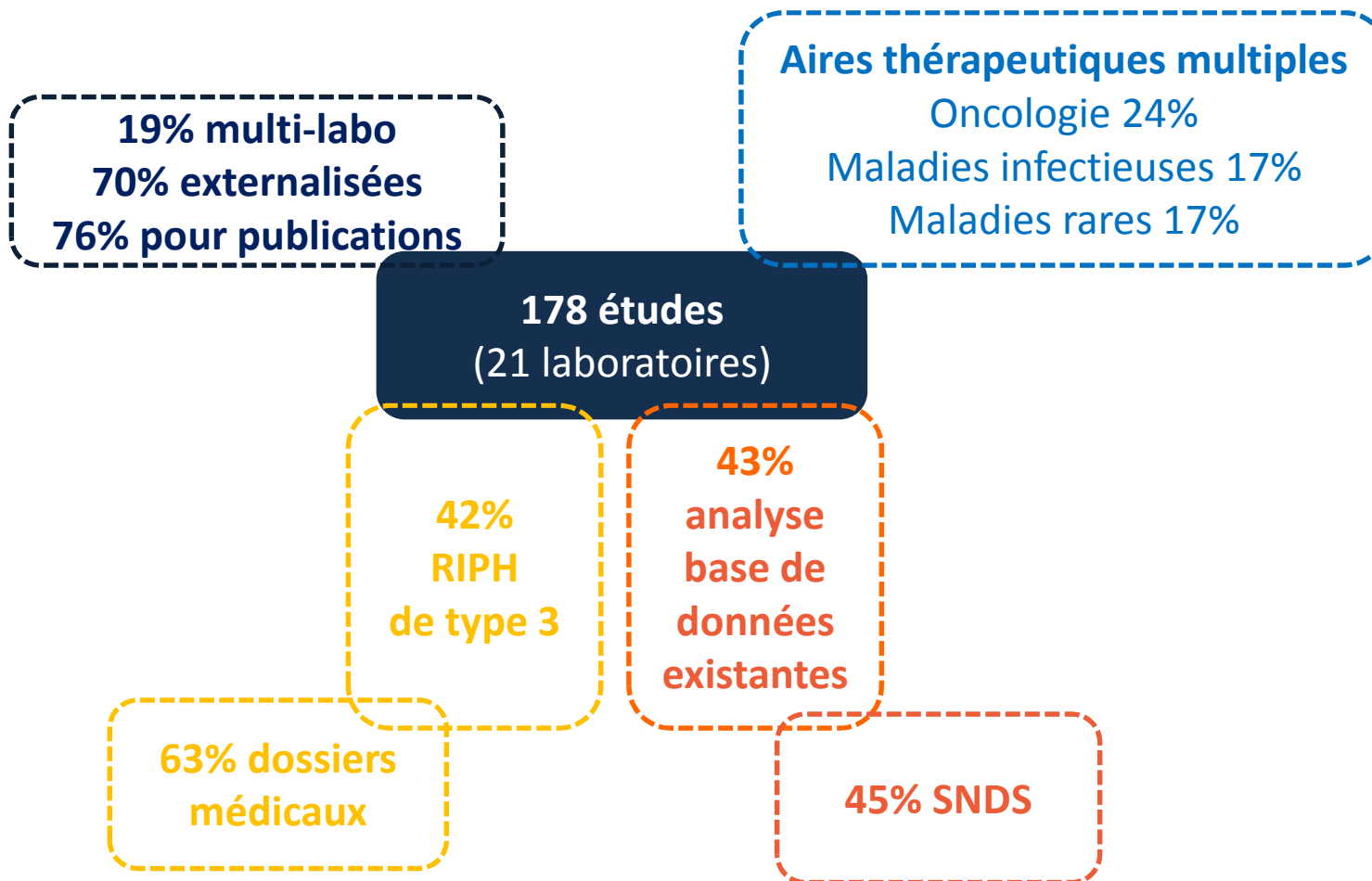
# Interactions avec les autorités



- 20% (35 études) réalisées à la demande formelle des autorités
- 65% (115 études) à l'initiative du laboratoire dont 42% (74 études) à destination des autorités

Autorités principales	EMA	HAS (CT)	HAS (autres)
Requérantes (pour les 35 études)	11 (32 %)	15 (44 %)	4 (12%)
Destinatrices (pour les 74 études)	13 (18 %)	40 (54 %)	21 (28 %)

# Une part importante des études sont réalisées sur base de données existantes, notamment le SNDS



# La majorité des études sont initiées par le laboratoire en post-inscription



4.

# MESSAGES CLÉS ET RECOMMANDATIONS DU LEEM



# La France dans la recherche sur le médicament



- Les industriels sont les principaux financeurs des essais cliniques
- La France est désormais au 4<sup>ème</sup> rang européen pour les nouveaux essais cliniques industriels avec une participation qui est en baisse (-13% par an en moyenne)
- Sa participation aux nouveaux essais industriels mondiaux de phases 1 et 2 est limitée (6% et 13%, respectivement)
- Près de 7 mois sont nécessaires entre la 1<sup>ère</sup> demande d'autorisation et l'inclusion du 1<sup>er</sup> patient (6 mois avec la phase pilote du règlement EU)
- Au sein de plus de 3 300 centres ouverts, les investigateurs français respectent 85% de leurs objectifs de recrutement (100% en oncologie)
- L'oncologie est l'aire thérapeutique prédominante (participation à 19% des nouveaux essais industriels mondiaux et 45% des essais réalisés sur le territoire)
- Forte implication des industriels dans les études observationnelles.

# Les 4 objectifs proposés par le Leem pour renforcer l'attractivité de la France



## A COURT TERME

### **1- Réduire le délai entre la demande d'autorisation et l'inclusion du 1<sup>er</sup> patient et donner de la prévisibilité aux promoteurs**

- *en poursuivant les efforts mis en place (plan « essais cliniques » ANSM, travaux CPP et CNRIPH, convention unique)*
- *en optimisant l'articulation entre les étapes et entre les acteurs impliqués (ANSM, CPP, établissements de santé, promoteurs et CROs)*

### **2- Augmenter l'inclusion des patients et la fiabilité des centres investigateurs**

- *en améliorant l'identification des patients à inclure et leur information sur la recherche clinique*
- *en adaptant le modèle des centres performants et en renforçant la coordination entre les centres investigateurs*

# Les 4 objectifs proposés par le Leem pour renforcer l'attractivité de la France



## A MOYEN TERME

### 3- Disposer d'un réseau de compétences multiples

- *en renforçant la formation initiale et continue des professionnels de santé à la recherche clinique*
- *en favorisant les partages d'expertise, entre chercheurs publics et industriels, et entre disciplines*
- *en développant les interactions avec les associations de patients*

### 4- Intégrer l'utilisation des données dans le parcours recherche

- *en renforçant la recherche observationnelle, complémentaire d'une recherche interventionnelle*
- *en améliorant l'utilisation des données générées tout le long du parcours de soins (recensées par l'hôpital, par les professionnels de santé de ville ou directement par le patient).*