

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2017

THESES 2017 / TOU3 / 2091

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MELANIE MELLERIN

La complexité croissante des études cliniques :
Analyse et adaptation des laboratoires
pharmaceutiques

Le 8 décembre 2017

Directeur de thèse : Professeur Florence TABOULET

JURY

Président : Pr Florence TABOULET
1^{er} assesseur : Dr Blandine JUILLARD-CONDAT
2^{ème} assesseur : Dr Jean-Charles DHUIN
3^{ème} assesseur : Dr Sarah BISTER

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 17 février 2017

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. FAVRE G.	Biochimie	Mme BARRE A.	Biologie
M. HOUIN G.	Pharmacologie	Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
M. PARINI A.	Physiologie	Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
		M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
		Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
		Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
		M. SALLES B.	Toxicologie
		M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme BON C.	Biophysique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BOUJAILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-MDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. OUCHON A.	Biochimie
		PEM. PERE D.	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G.	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

Remerciements

Aux membres du jury :

Au Professeur Florence Taboulet. Merci d'avoir accepté de présider ce jury, mais également d'avoir investi de votre temps dans la correction de ce document. Je sais que la tâche n'a pas été facile, que ce qui se déroule aujourd'hui est le fruit d'un travail laborieux, long et complexe. Merci pour ce que vous m'avez apporté durant ces années d'études, que ce soit à propos du droit pharmaceutique, mais aussi du principe de transparence à travers le stage de master 1. On peut apprendre beaucoup de vos compétences et votre rigueur. Merci.

Au Docteur Blandine Julliard-Condât. Merci d'avoir pris parti dans ce jury. De par votre pédagogie, je pense que je me souviendrai toujours des critères de l'évaluation médico-économique, ou encore des critères de prise en charge par l'assurance maladie. Merci pour votre soutien.

A Jean-Charles Dhuin. Tout d'abord merci de m'avoir donné l'opportunité de mettre un premier pas dans l'industrie pharmaceutique. De m'avoir fait découvrir tous ces métiers passionnants mais surtout de m'avoir appris à évoluer dans le monde professionnel. Cette expérience me servira à coup sûr pour le reste de ma vie professionnelle. Merci de m'avoir aidé dans la réflexion sur cette thèse, qui s'inspire en partie de ce que j'ai pu apprendre pendant 6 mois au sein de ton équipe. Bonne continuation pour la suite.

A Sarah Bister. Merci d'avoir bien voulu participer à ce jury et d'être là aujourd'hui. J'espère que votre projet professionnel ne tardera pas à se concrétiser. Merci de votre investissement.

A ma famille :

Maman, Juju, Max, Mamie, Papy, Tatie et tous les autres. Je sais que vous êtes aussi soulagé que moi que tout soit fini et que j'arrête de vous mettre à contribution pour une énième relecture. Mais bon, puisque c'est mon seul défaut vous me pardonneriez rapidement ☺. Vous avez toujours été là pour moi, et si j'en suis là aujourd'hui c'est évidemment grave à vous tous. Je vous aime, merci.

A mon amour :

C'est enfin terminé, je n'ai plus aucune raison de râler, et je vais pouvoir redevenir ta petite sangsue comme avant. Merci d'avoir été patient ces derniers mois, ça n'a pas été de tout repos mais on va enfin pouvoir profiter de nos weekends ! Tu sais tout le bien que je pense de toi. Que tu es la meilleure chose qui me soit arrivée depuis plus de 4 ans maintenant, que je n' imagine pas mon futur sans toi, et que bien sur je t'aime infiniment. Merci mon ange.

A mes copines pharmaciennes :

Hélène, Valentine, qu'auraient été toutes ces années sans vous ? Le trio infernal, les Totally Spies, les diners en amoureuses, les soirées sushis, les litres de Compté Tolosane... Enfin bref, vous avez égayé ces 5 années, je sais qu'on se retrouvera bientôt.

Céline, Florence, Clarisse, Miléna, mais tous les autres aussi que je ne détaillerai pas afin d'être certaine de ne pas en oublier. On aura fait les 400 coups, on se sera soutenus en amphi, on n'aura pas raté une seule soirée (ou presque), et honnêtement avec toutes nos bêtises je crois qu'on aura marqué les générations suivantes. Je sais que je vous harcèle au téléphone régulièrement mais vous me manquez déjà !

A mes amis de maintenant et de toujours :

Ce sont les gens que l'on fréquente qui font de nous ce qu'on est. Alors c'est à vous que je dois dire merci de ce que je suis devenue. Je pense avoir été très bien entouré depuis toujours. Que ce soit les personnes de Pau, de Toulouse ou d'Antibes, je sais que n'importe où j'irai, je pourrai compter sur des géniaux qui sont restés les mêmes depuis des années. Merci.

Petite dédicace à Lorianne et Coralie. Je sais que vous m'avez détesté le temps de quelques jours, mais c'était pour la bonne cause ! Ça montre bien que vous êtes des filles géniales, puis le master 2 n'aurait pas été aussi drôle sans vous. Encore merci pour tout.

Tant de monde ont participé à ce que j'en arrive ici aujourd'hui que l'on pourrait s'étendre des heures sur le sujet. En tout cas, un grand merci à tous les présents et tous les absents. Je ne vous remercierai jamais assez. Les études s'est finit, maintenant place à a vie de grand.

Table des matières

Remerciements	4
Table des matières	6
Liste des abréviations	8
Liste des figures	10
Introduction	11
Partie I :	13
Le cadre des essais cliniques	13
A. Les étapes de la découverte d'un médicament	14
1-La recherche d'un nouveau médicament	14
2. La caractérisation de la molécule	16
3. Les essais précliniques	16
4. Les essais cliniques	17
B. Le cadre législatif de la recherche clinique	19
1. L'implication des autorités en France	19
a. Le rôle de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé	19
b. Le rôle des Comités de Protection des Personnes	21
2. La réglementation sur la recherche clinique	22
a. Principes établis au niveau international et européens	22
b. Le cadre juridique français	27
3. Impact de l'essai clinique de Rennes sur la réglementation	31
C. Le déroulement d'un essai clinique	33
1. La phase de mise en place de l'étude	33
2. La phase active de l'étude	35
3. La phase de clôture de l'étude	37
Partie II :	39
Les facteurs rendant la réalisation des études cliniques de plus en plus complexe	39
A. Des sujets difficiles à recruter	40
1. Une augmentation du nombre d'études cliniques	40
2. Des sujets qui se font de plus en plus rares	43
B. Une gestion compliquée des sites investigateurs à distance	46
1. Surestimation des inclusions par les médecins investigateurs	46
2. Augmentation de l'investissement requis sur site	48

3. Augmentation de la surveillance sur site	49
C. Le poids de la réglementation	51
1. Un processus long et réglementé	51
2. Une augmentation des essais comparatifs	53
D. Un environnement sous pression à l'origine d'un taux d'échec élevé	55
1. Le poids de la concurrence	55
2. Un taux d'attrition élevé	56
E. Des designs d'études cliniques complexes	59
1. Des protocoles d'essais cliniques complexes	60
2. Des cases reports forms fastidieux	61
3. De nombreux amendements	62
Partie III :	65
Les stratégies des laboratoires pharmaceutiques face à cette complexité grandissante	65
A. Stratégies pour améliorer le recrutement	66
1. Optimiser le protocole et mettre en place un plan de recrutement	66
2. Offrir des « compensations » aux sujets	67
3. Construire des plates-formes sociales et mobiles	68
4. Autres stratégies	69
B. Délocalisation des essais cliniques dans de nouvelles régions du monde	70
1. Etat des lieux de la répartition des études cliniques	70
2. Délocalisation en Chine	72
3. Délocalisation en Corée du Sud	73
C. Augmentation de la sous-traitance	76
D. La médecine personnalisée et l'utilisation de biomarqueurs	78
1. Le principe de la médecine personnalisée	78
2. Le rôle des biomarqueurs	79
E. Utilisation des nouvelles technologies	81
1. Capture de données électroniques (EDC)	82
2. CTMS : outil de management informatique	85
3. La technologie mobile	86
4. Vers des essais cliniques à domicile?	87
Conclusion	90
Bibliographie	92
RESUME	99

Liste des abréviations

ADME : Absorption - Distribution - Métabolisme – Excrétion

ADN : acide désoxyribonucléique

AHRQ : l'Agence pour la recherche et la qualité des soins de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

AQ : Assurance Qualité

ARC : Attaché de Recherche Clinique

AUC : Aire sous la courbe

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CAGR : Compound Annual Growth Rate

CAPA : Actions correctives et préventives

CDC : Centers for Disease Control & Prevention

CNIL : Commission Nationale de L'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CQ : Contrôle Qualité

CRF : Case Report Form

CRO : Contract Research Organization

CSDD : Tufts Center For the Study of Drug Development

CSS : Code de la sécurité sociale

EDC : Capture de Données Electronique

EMA : European Medicines Agency

ePRO : electronic Patient Recorded Outcomes

FDA : Food and Drug Administration

GCP : Good Clinical Practices

ICH : International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

IRB : Institutional Review Board

KFDA : Korean Food and Drug Administration

MRC : Medical Research Council

NCI : Institut National du Cancer

NIH : National Institutes of Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD : Pharmacodynamie

PK : Pharmacocinétique

R&D : Recherche et Développement

SDV : Vérification de données sources

SSR : Scientific and Safety Review

TMF : Trial Master File

TMR : Transparency Market Research

UE : Union Européen

US : United-State

WMA : The World Medical Association

Liste des figures

Figure 1 : Etapes clés de la R&D

Figure 2: Activités de l'ANSM lors du développement et de la commercialisation d'un médicament

Figure 3 : Nombre d'études enregistrées sur le site Clinicaltrials.gov entre 2000 et 2017

Figure 4 : Importance de l'étape de recrutement dans le budget d'une étude clinique

Figure 5 : Performances des sites cliniques investigateurs en termes de recrutement des sujets

Figure 6 : Evolution de l'investissement de l'équipe investigatrice ainsi que du nombre moyen de sujet participant à une étude par site

Figure 7 : Processus d'approbation du médicament par la FDA

Figure 8 : Evolution de la durée moyenne d'une étude clinique en cancérologie entre 2002 et 2014

Figure 9 : Taux de succès de transition de phases des études cliniques

Figure 10 : Répartition des raisons du taux d'attrition lors des essais cliniques

a. Résultats concernant les phases 2

b. Résultats concernant les phases 3

Figure 11 : Evolution de la complexité des protocoles d'essais cliniques entre les périodes 2001-2005 et 2011-2015

a. Changements du nombre de procédures distinctes et réalisées par protocole, ainsi que le nombre de visites planifiées pour l'étude

b. Evolution du coût moyen des protocoles de phase I, II et III.

Figure 12 : Changement de certains paramètres du protocole clinique entre 1999 et 2005

Figure 13 : Evolution de la répartition des études cliniques dans les différentes régions du monde entre 2006 et 2012

Figure 14 : Evolution du nombre d'essais clinique en Corée du Sud

Figure 15 : Coût des visites de monitoring sur site par pays

Figure 16 : Usage actuel des outils informatiques lors de la réalisation d'études cliniques

Figure 17 : Etendue des capacités de l'outil CTMS

Introduction

Les essais cliniques constituent l'ultime phase du développement du médicament, et à ce titre ils représentent le plus grand challenge de cette phase de pré-commercialisation. Après le criblage de plusieurs milliers de molécules, 99,99% d'entre elles seront éliminées avant même d'atteindre ce stade. Après avoir démontré leur sécurité et leur efficacité sur des modèles animaux, seule une poignée de médicaments-candidats pourra être administrée à l'homme et espérer pouvoir atteindre le but suprême : l'autorisation de mise sur le marché. A ce titre, les essais cliniques constituent une étape charnière pour les laboratoires pharmaceutiques.

En effet, l'administration d'un médicament-candidat à l'homme dans un environnement contrôlé est nécessaire avant l'ouverture de celui-ci à la population-cible dans son ensemble. Sa tolérance ainsi que son efficacité devront être démontrées afin d'espérer obtenir une autorisation de mise sur le marché. Cette phase est donc pleine de défis pour les laboratoires pharmaceutiques qui doivent avant tout s'assurer qu'aucun risque ne sera encouru par les participants mais qui cherchent également à obtenir une autorisation dans les délais les plus brefs. En effet, après le dépôt du brevet de la molécule, le temps est compté avant que celui-ci ne tombe dans le domaine public entraînant une diminution des recettes potentielles des laboratoires.

Ce type de recherche sur l'homme est menée depuis de nombreuses années mais sa réglementation a bien heureusement évolué. Suite aux expérimentations nazies, les autorités se sont vues dans l'obligation d'encadrer ces pratiques. Depuis, la réglementation ne cesse de se modifier, accompagnant les évolutions sociétales et les scandales sanitaires, et ce dans le but de protéger au mieux les participants. Le consentement des participants aux essais cliniques s'est par exemple imposé comme étant au centre de toutes les réglementations. Ainsi, le sujet doit connaître les tenants et les aboutissements de l'essai auquel il souhaite participer et de nombreuses réglementations sont prévues pour encadrer la participation des personnes, notamment la participation des personnes vulnérables. Les laboratoires pharmaceutiques doivent donc s'adapter à ces différentes réglementations et modifier leurs pratiques au fil du temps. Ainsi, avec une réglementation de plus en plus stricte, les délais de mise en place des essais cliniques sont allongés, augmentant les budgets attribués à ces derniers.

Cette augmentation des coûts de la recherche clinique ne va pas sans créer de polémiques. En effet, nous assistons à une hausse conséquente des prix des médicaments qui obtiennent leur autorisation de mise sur le marché, ce qui entraîne le mécontentement de nombreux patients et leur méfiance envers les firmes pharmaceutiques qu'ils considèrent comme prêtes à tout pour engendrer des recettes. Cette augmentation des prix des médicaments est attribuable à différents facteurs. Tout d'abord, le taux d'échec conséquent observé dans les phases de développement du médicament. Le manque à gagner se répercute sur les prix des médicaments obtenant le précieux sésame. Ensuite, les améliorations apportées par les nouveaux médicaments-candidats sont de plus en plus minces. De ce fait, un nombre de sujets plus important est nécessaire afin de démontrer statistiquement l'efficacité du nouveau médicament. Or non seulement ces sujets sont de plus en plus difficiles à recruter, ce qui allonge le temps de l'essai, mais cette augmentation du nombre nécessaire de participants s'accompagne également d'une hausse non-négligeable du budget des essais cliniques. De façon générale les coûts de la recherche ont augmenté, passant de 413 millions de dollars dans les années 1980 à plus de 2.5 milliards actuellement [1]. A titre d'exemple, en 2017, le coût moyen d'une étude de phase III s'élève à elle seule à 21 millions de dollars [2].

Ainsi, l'investissement financier des laboratoires dans les essais cliniques est de plus en plus conséquent et les challenges à relever dans cette phase cruciale du développement du médicament se multiplient. La complexification de la réglementation ainsi que le climat de méfiance vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques qui s'installe à la suite des scandales sanitaires récents, nécessitent des adaptations constantes de la part desdits laboratoires. Ces derniers se voient donc dans l'obligation de mettre au point de nouvelles stratégies et de s'ouvrir vers de nouveaux pays afin de pouvoir concurrencer les autres laboratoires et accélérer ce processus menant à la mise sur le marché du médicament.

Au cours de cette thèse nous définirons dans un premier temps les essais cliniques et le cadre, notamment juridique, dans lequel ils interviennent. Puis, nous aborderons les obstacles rencontrés par les firmes pharmaceutiques, obstacles qui transforment cette recherche clinique en des essais laborieux et coûteux. Enfin, nous analyserons les différentes solutions et stratégies qui s'offrent aux laboratoires afin qu'ils s'adaptent au mieux à cette nouvelle ère qui place le patient au cœur de toutes les préoccupations.

Partie I :

Le cadre des essais cliniques

Plus de dix années sont requises pour mettre au point un médicament. Suite à l'identification d'une molécule d'intérêt dans une pathologie donnée, de nombreuses étapes sont nécessaires avant de parvenir à son exploitation. Tout ce processus est finement régulé par des autorités, qui cherchent en priorité à faire prévaloir la sécurité du sujet.

A. Les étapes de la découverte d'un médicament

1-La recherche d'un nouveau médicament

La commercialisation d'un médicament est le fruit d'un processus très long et extrêmement coûteux, qui combine différentes étapes de recherche et de développement. La *figure 1* issue du site internet de l'Académie Européenne des patients (EUPATI), en illustre les grands échelons [3]. Il s'agit d'un travail réparti sur une quinzaine d'années, mettant en jeu diverses disciplines. Avant d'identifier une molécule d'intérêt éligible à la prochaine étape, des milliers vont être testées puis écartées.

Le développement d'une molécule se réfléchit et se décide sur différents points :

- une nouvelle idée de produit pouvant arrêter ou inverser les effets d'une maladie ;
- de nombreux tests de composés moléculaires effectués dans le but de trouver des effets bénéfiques possibles contre certaines pathologies ;
- les traitements existants qui ont des effets indésirables ;
- des nouvelles technologies qui pourraient cibler des sites spécifiques dans le corps ou de manipuler du matériel génétique.

Des milliers de composés peuvent être des candidats potentiels de R&D pour le développement d'un médicament. 5 000 à 10 000 molécules sont soumises à un processus de dépistage rigoureux. Dans un premier temps les scientifiques vont confirmer l'interaction entre la cible et la molécule. Par la suite, le rapport entre l'activité de cette cible et la pathologie devra être vérifié.

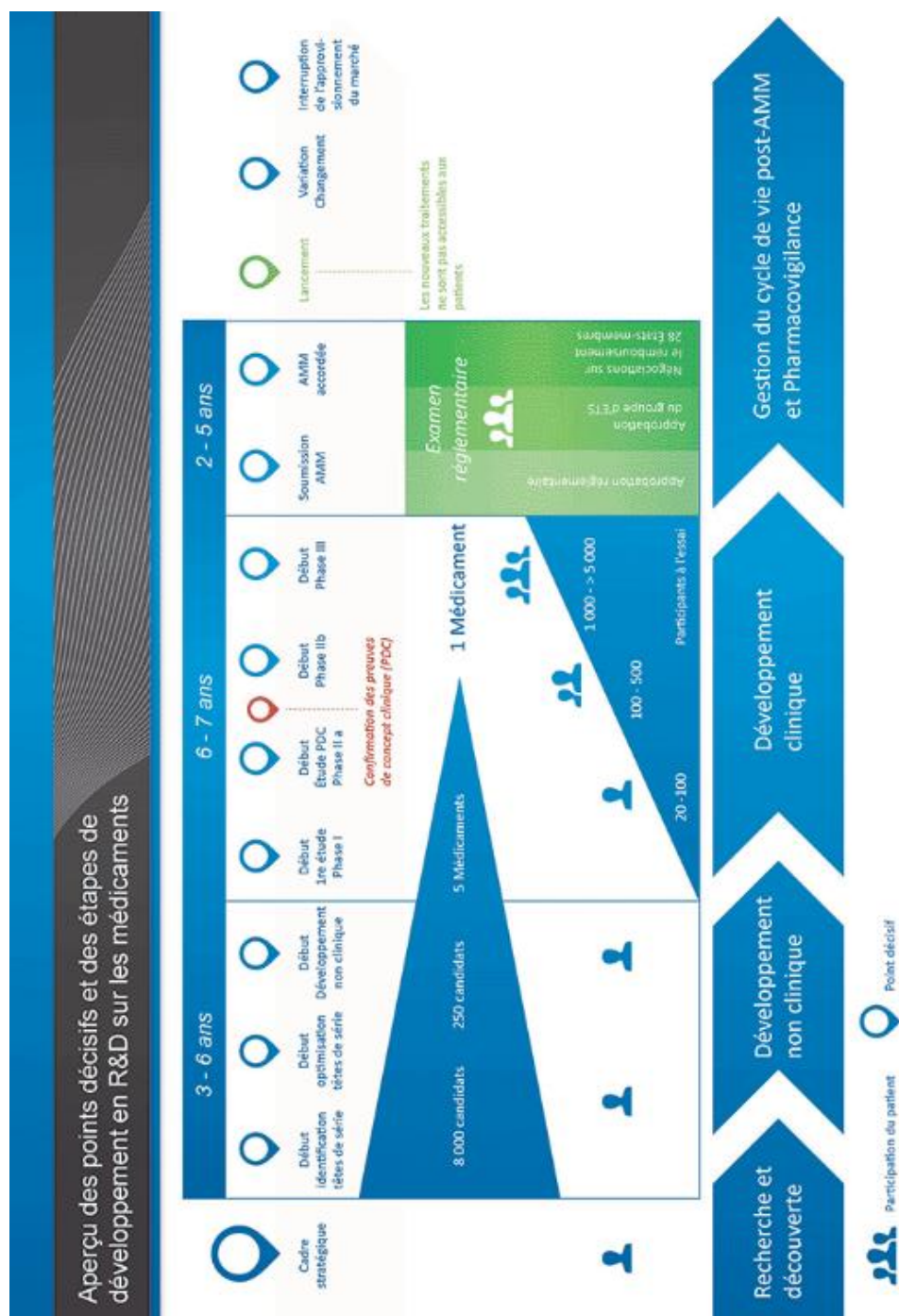


Figure 1 : Etapes clés de la R&D (3)

2. La caractérisation de la molécule

Une fois que les chercheurs identifient un composé prometteur pour le développement d'un médicament, des informations préliminaires sur la molécule sont à recueillir :

- la pharmacocinétique : son absorption, sa distribution, son métabolisme et son excrétion ;
- son mécanisme d'action et donc ses avantages potentiels ;
- sa voie d'administration ;
- sa toxicité : effets secondaires ou effets indésirables ;
- ses interactions médicamenteuses.

Les études de pharmacocinétique (PK) effectuées chez des animaux permettent aux scientifiques de déterminer la formulation de la molécule candidate. Plus tard, ces données d'études PK animales seront comparées aux données issues d'essais cliniques de stade précoce afin de vérifier le pouvoir prédictif des modèles animaux.

3. Les essais précliniques

Avant de tester un médicament chez les humains, les chercheurs doivent savoir s'il peut causer des dommages graves, également appelés toxicités. Pour ce faire, toute une batterie de tests va être effectuée sur différents modèles animaux. Ces tests précliniques permettent en priorité de caractériser la sécurité du médicament, mais également sa bioactivité ou encore son efficacité.

L'étude de la toxicité aiguë est l'un de ces tests. Son objectif est, lors de l'administration unique de différentes doses, de déterminer les doses toxiques et d'en déduire les effets toxiques. Ce test est effectué chez au moins deux espèces mammifères. Les données provenant de ces études de toxicité aiguë permettent par la suite de déterminer les doses qui seront utilisées lors des études en administrations répétées chez les animaux ou encore lors des études de phase I chez l'homme.

Viennent ensuite les études de la toxicité lors de l'administration répétée du produit. La durée sur laquelle les tests vont être effectués devrait être fonction de la durée de l'essai clinique qui

sera menée sur ce nouveau médicament. La toxicité à dose répétée a pour but comme son nom l'indique, d'étudier les effets toxicologiques qui peuvent se développer à la suite d'administration répétées à diverses doses. Car les traitements sont généralement administrés sur plusieurs jours voir plusieurs mois chez l'homme.

De plus, des études de mutatoxicité ou génotoxicité sont également réalisées. Leur objectif est d'évaluer la probabilité que le composé du médicament soit mutagène ou cancérigène. Différentes procédures, comme le test d'Ames par exemple permettent de détecter d'éventuels changements génétiques. Les impacts du composé sur l'ADN sont évalués via des tests effectués sur des cellules de mammifères. Le test de micronoyaux de souris est l'un d'eux. De plus, le test d'aberration chromosomique et autres procédures similaires détectent les dégâts potentiels subis au niveau chromosomique.

L'ensemble de ces tests sur les animaux sont soumis à des réglementations rigoureuses. Ces tests sont de plus en plus réalisés sur des modèles cellulaires tentant de reproduire le fonctionnement et l'organisation cellulaire des organismes vivants plutôt que sur des animaux vivants. Cependant, ces procédures font malgré tout l'objet de controverses à travers le monde. Il est nécessaire que l'ensemble de ces tests soient validés avant de pouvoir procéder à des tests chez l'homme.

4. Les essais cliniques

Alors que la recherche préclinique répond à des questions fondamentales sur la sécurité d'un médicament, elle ne se substitue pas aux études sur le corps humain. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit un essai clinique comme : *«Toute étude de recherche qui affecte prospectivement des participants humains ou des groupes d'êtres humains à une ou plusieurs interventions liées à la santé pour évaluer les effets sur la santé humaine»*. Les essais cliniques sont essentiels au développement de nouveaux médicaments. Sans essais cliniques, nous ne pouvons pas déterminer l'efficacité et la sécurité d'une nouvelle molécule ou d'un test diagnostique. En effet l'utilisation de modèles animaux, de simulation par ordinateur ou encore de tests en laboratoire ne sont pas suffisants et difficilement transposables en contexte clinique. Les essais cliniques permettent également de tester et de surveiller l'effet d'un traitement sur un grand nombre de personnes et de s'assurer scientifiquement et statistiquement de son efficacité.

Les essais cliniques peuvent concerner :

- des médicaments expérimentaux ;
- des cellules et autres produits biologiques ;
- des vaccins ;
- des équipements médicaux ;
- des traitements et procédures chirurgicales et autres traitements médicaux ;
- des thérapies psychothérapeutiques et comportementales.

Ces essais cliniques comportent différentes phases, explicitées ci-dessous.

Les études de phase I évaluent la sécurité d'un médicament ou d'un dispositif. Cette phase initiale peut nécessiter plusieurs mois. Elle comprend habituellement un petit nombre de volontaires sains (20 à 100), généralement rémunérés pour participer à l'étude. L'étude vise à déterminer les effets du médicament et notamment sa pharmacocinétique, et ce pour différentes doses préalablement déterminées. Ainsi, l'absorption, le métabolisme ou encore l'excrétion du médicament est évaluée au travers de cette phase. Les effets indésirables se produisant lors de l'augmentation des doses sont également monitorés.

Les études de phase II testent l'efficacité d'un médicament et déterminent la dose optimale. Cette deuxième phase de test peut durer de plusieurs mois à deux ans et impliquer jusqu'à plusieurs centaines de patients. La plupart des études de phase II sont des essais randomisés dans lesquels un groupe de patients reçoit le médicament expérimental, tandis qu'un deuxième groupe «témoin» reçoit un traitement standard ou un placebo. Souvent, ces études sont en aveugle, ce qui signifie que ni les patients ni les chercheurs ne savent qui a reçu le médicament expérimental, permettant d'éviter ainsi les biais d'interprétation notamment. Cette phase permet aux médecins investigateurs de fournir au laboratoire pharmaceutique et aux autorités compétentes des informations sur la sécurité relative et l'efficacité du nouveau médicament. Environ un tiers des médicaments expérimentaux réussissent à passer le stade des études de phase I et celles de phase II.

Suite à ces deux phases, les essais de phase III permettent une comparaison entre le nouveau médicament et un médicament standard. Ces essais évaluent les effets indésirables et comparent l'efficacité de chaque médicament. Les essais de phase III incluent 100 patients ou plus, pouvant aller jusqu'à plus de 10 000 participants. Ces essais cliniques de phase III sont nécessaires avant que les autorités n'approuvent l'utilisation du nouveau médicament pour le

grand public. En effet, les résultats de cette phase, sous-tendus par les résultats des phases précédentes, détermineront si le dossier du médicament va être soumis ou non aux autorités compétentes, et ce afin de demander une autorisation de mise sur le marché (AMM) du nouveau produit.

Enfin, les études de phase IV, également appelées essais de surveillance post-commercialisation, sont menées après qu'un médicament (ou un dispositif) ait été approuvé pour la vente au consommateur. Les entreprises pharmaceutiques ont plusieurs objectifs à ce stade : surveiller la sécurité ou l'efficacité à long terme d'un médicament, évaluer son impact sur la qualité de vie d'un patient ou encore déterminer l'efficacité d'une thérapie médicamenteuse par rapport à d'autres thérapies traditionnelles. Les études de phase IV peuvent entraîner la suppression de l'AMM d'un médicament (ou d'un dispositif) ou des restrictions d'utilisation de ce dernier.

B. Le cadre législatif de la recherche clinique

En France, les firmes pharmaceutiques sont sous la gouvernance de deux instances en regard de la recherche clinique, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) et les Comités de Protection des Personnes (CPP). Nous allons voir l'implication de chacune de ces autorités dans la surveillance des études cliniques.

1. L'implication des autorités en France

a. Le rôle de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.

Selon l'article R1123-29 du Code de la Santé Publique : « L'autorité compétente se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la

sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes ».

L'objectif de cette agence est de favoriser un accès à l'innovation thérapeutique avant l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette obtention devant être encadrée et rapide.

La préoccupation première de l'ANSM est la sécurité du sujet. En effet, celle-ci est responsable de la délivrance de l'autorisation de la recherche avant le démarrage de l'essai clinique. Cette décision fait suite à l'analyse d'un dossier fourni par le promoteur contenant l'intégralité du déroulement de celui-ci. Elle se prononce sur la sécurité des personnes se prêtant à la recherche au regard de la qualité des produits utilisés, des conditions d'utilisation mais aussi des actes pratiqués. Elle est en droit de demander des informations supplémentaires à tout moment de l'étude, et elle autorise, si besoin, les modifications substantielles. Lors de l'essai, l'ANSM se charge de traiter les événements indésirables graves et les faits nouveaux qui peuvent apparaître. Elle pourra ainsi demander des modifications du déroulement de l'essai mais également suspendre ou interdire la poursuite de l'essai. Elle est en effet garante du bon déroulement de l'étude pour les sujets. Les grandes étapes sont représentées sur la *figure 2* [4].

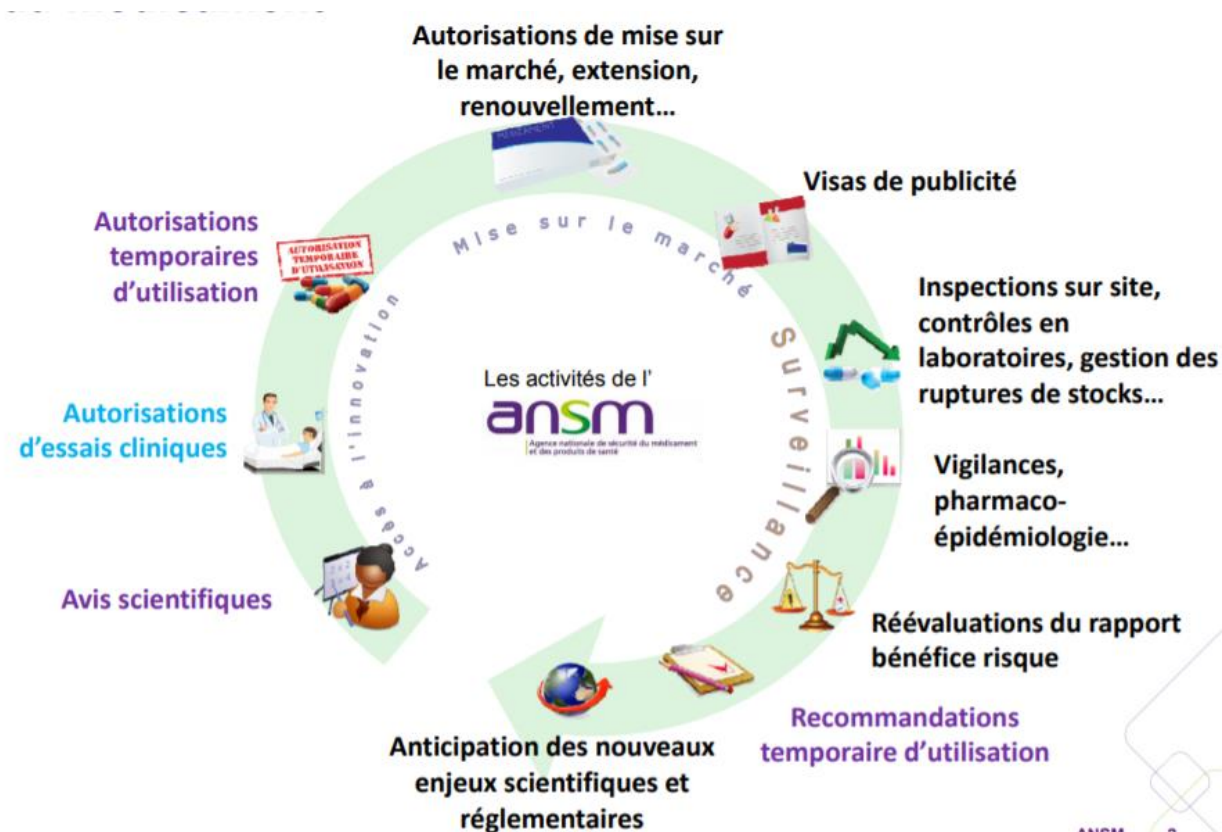


Figure 2: Activités de l'ANSM lors du développement et de la commercialisation d'un médicament [4]

b. Le rôle des Comités de Protection des Personnes

Les Comités de Protection des Personnes (CPP), comme leur nom l'indique, veillent à la protection des personnes participant à un protocole de recherche clinique. Au même titre que l'ANSM, les CPP se basent sur des documents fournis par le promoteur de l'étude afin de délivrer un avis qui doit obligatoirement être favorable dans le but de pouvoir commencer la recherche clinique. Afin de prendre leur décision, les CPP se basent sur l'adéquation, l'exhaustivité et l'intelligibilité des informations communiquées :

- la pertinence de la recherche ;
- l'évaluation des bénéfices et des risques ;
- l'adéquation entre les objectifs énoncés et les moyens mis en œuvre pour y parvenir ;
- les qualifications des investigateurs ;
- ainsi que les modalités de recrutement des sujets.

Les CPP doivent obligatoirement être mis au courant, tout comme l'ANSM lorsque des événements indésirables graves se déclarent au cours d'une étude.

Ces deux instances sont garantes de la sécurité du sujet lors d'un protocole de recherche clinique, et occupent ainsi une place primordiale au cours de ce processus. Cependant, leur mission ne s'arrête pas là. En effet, ces instances doivent également s'assurer que les firmes pharmaceutiques respectent la réglementation actuelle, que nous allons détailler maintenant.

2. La réglementation sur la recherche clinique

Toute recherche sur l'être humain est soumise à une réglementation stricte, qui s'impose à tous. On distingue la réglementation internationale, européenne et française. Ce cadre législatif s'est perfectionné à travers les décennies, tout en gardant en dénominateurs communs :

- la sécurité des volontaires
- la pertinence de la recherche
- la qualité des expérimentations

a. Principes établis au niveau international et européens

- Code de Nuremberg

Le jugement du tribunal des crimes de guerre de Nuremberg de 1947 a fixé dix normes auxquelles les médecins doivent se conformer lors de la réalisation d'expériences sur des sujets humains. Ce jugement a permis d'affirmer des principes éthiques primordiaux concernant la recherche clinique lors de la seconde partie du XX^{ème} siècle. Ce code exige notamment la signature d'un consentement volontaire et éclairé du sujet humain. Il est fondé sur le principe d'inviolabilité du corps humain. Ce code reconnaît que le risque doit être considéré en fonction du bénéfice attendu, et que les douleurs et les souffrances inutiles doivent être évitées. Il affirme que les médecins doivent éviter les actions qui blessent les patients humains. Les principes établis par ce code pour la pratique médicale ont maintenant été étendus aux codes généraux d'éthique médicale. Le code précise ainsi :

« 1. Le **consentement volontaire** du sujet humain est absolument essentiel. La personne concernée doit avoir la capacité légale de consentir, elle doit être placée en situation d'exercer un libre pouvoir de choix, sans intervention de quelque élément de force, de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes surnoises de contrainte ou de coercition. Elle doit également avoir une connaissance et une compréhension suffisantes de ce que cela implique, de façon à lui permettre de prendre une décision éclairée.

2. L'expérience doit être telle qu'elle produise des **résultats avantageux** pour le bien de la société, impossibles à obtenir par d'autres méthodes ou moyens d'étude, et pas aléatoires ou superflus par nature.

3. L'expérience doit être construite et fondée de façon telle sur les résultats de l'expérimentation animale et de la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ou autre problème à l'étude, que les **résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience**.

4. L'expérience doit être conduite de façons telles que soient évitées toute souffrance et toute atteinte, physiques et mentales, non nécessaires.

5. Aucune expérience ne doit être conduite lorsqu'il y a une raison a priori de croire que la mort ou des blessures invalidantes surviendront.

6. Le **niveau des risques** devant être pris ne doit jamais excéder celui de l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience.

7. Les dispositions doivent être prises et les moyens fournis pour protéger le sujet d'expérience contre les éventualités, même ténues, de blessure, infirmité ou décès.

8. Les expériences ne doivent être pratiquées que par des **personnes scientifiquement qualifiées**. Le plus haut degré de compétence professionnelle doit être exigé tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent.

9. Dans le déroulement de l'expérience, le **sujet humain doit être libre** de mettre un terme à l'expérience s'il a atteint l'état physique ou mental où la continuation de l'expérience lui semble impossible.

10. Dans le déroulement de l'expérience, le scientifique qui en a la charge doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a été conduit à croire — dans l'exercice de la bonne foi, de la compétence du plus haut niveau et du jugement prudent qui sont requis de lui — qu'une

continuation de l'expérience pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet d'expérience. »

- **Déclaration d'Helsinki**

La déclaration d'Helsinki a été élaborée par l'Association Médicale Mondiale (WMA) en 1964. Elle évoque les principes éthiques s'imposant à la recherche biomédicale sur des êtres humains, que ce soit sur du matériel biologique humain ou sur des données identifiables. Il s'agit d'un document à valeur morale, reconnu à travers le monde, mais n'ayant pas de valeur juridique. Conformément au mandat de l'AMM, la déclaration s'adresse principalement aux médecins. La WMA encourage toute autre personne impliquée dans la recherche médicale incluant des sujets humains à adopter ces principes.

Cette déclaration a été amendée neuf fois pour s'adapter aux principes actuels. La dernière version date d'octobre 2013. Nous citerons principalement les grands axes.

- Le rôle du médecin est de s'engager à promouvoir le bien-être du sujet, en garantissant la protection de sa vie, de sa santé, de sa dignité ainsi que la confidentialité de ses données.
- La justification de la recherche médicale doit être construite sur des bases solides, notamment grâce à une évaluation positive du rapport bénéfice/risque. Un plan de minimisation des risques est mis en place.
- Un comité éthique indépendant doit intervenir avant le début de la recherche, pour juger de la pertinence du protocole de recherche et du respect de la qualité du sujet pendant la recherche.
- La participation à la recherche doit se faire de façon volontaire. Une information exhaustive doit être fournie, afin que le sujet puisse en toute connaissance de cause, s'impliquer ou non dans le projet. La nécessité du consentement libre et éclairé est ré-affirmée.
- La recherche doit être menée par des personnes ayant acquis une éducation, une formation et des qualifications appropriées en éthique et en sciences, sous la surveillance d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé qualifié.

- Une indemnité et un traitement approprié sont requis pour les personnes subissant un préjudice du fait de leur participation à la recherche.
- Déclaration de Manille

Créé en 1981 à Manille, ce projet s'inscrit dans la continuité de la déclaration d'Helsinki, dont les grands principes y sont retrouvés. Cette déclaration est le fruit d'un projet mené conjointement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Conseil des organisations internationales des sciences médicales. Même si la déclaration d'Helsinki exige que les sujets humains ne puissent être inclus dans une recherche qu'après avoir signé le consentement libre et éclairé, il a été jugé nécessaire de rajouter une clause spécifique aux populations vulnérables. En effet, chez ces populations, un examen éthique indépendant est impératif. C'est dans ce cadre-là que la déclaration de Manille apporte des spécificités notamment sur la recherche incluant des enfants, des femmes enceintes ou allaitantes et des déficients mentaux.

- Bonnes pratiques Cliniques (BPC)

Les bonnes pratiques cliniques sont des normes internationales de qualité éthique et scientifique pour la conception, l'enregistrement et la déclaration d'essais impliquant la participation de sujets humains. Elles ont été rédigées suite à une initiative conjointe des laboratoires pharmaceutiques et des autorités réglementaires de l'Europe, du Japon, des Etats-Unis, mais également de l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Le respect de ces normes offre l'assurance publique que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets d'essais sont protégés et que les données des essais cliniques sont crédibles. L'adhésion aux principes de bonnes pratiques cliniques, y compris une protection adéquate du sujet humain, est universellement reconnue comme une exigence critique pour la conduite de recherches impliquant des sujets humains. De nombreux pays ont adopté les principes de BPC ou GPC en anglais (Good Clinical Practices) en tant que lois et/ou règlements. Toute entité se prêtant à la recherche clinique doit y adhérer et cela inclus par exemple les sociétés pharmaceutiques, CRO, universités, hôpitaux ou encore cliniques privées.

En juillet 1996, l'Union européenne (UE) a adopté la ligne directrice pour une bonne pratique clinique, qui définit des normes BPC unifiées pour l'Europe, les États-Unis et le Japon. L'Agence européenne du médicament (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA :

équivalent de l'ANSM aux Etats-Unis) ont accepté de lancer une initiative conjointe pour collaborer aux activités internationales d'inspection des BPC en juillet 2009. Elle constitue une contribution importante pour assurer la protection des sujets d'essais cliniques dans le contexte de la mondialisation croissante de la recherche clinique. Cette initiative s'inscrit dans le cadre des accords de confidentialité entre la Commission européenne, l'EMA et la FDA. L'EMA joue un rôle important dans l'harmonisation et la coordination de l'activité liée aux BCP au niveau de l'Union Européenne.

En vue d'une harmonisation de la législation entre les Etats membres de l'Union européenne, des directives européennes ont été mises en place. Nous citerons les principales :

- La directive 2001/20/CE

Cette directive est la première à avoir été introduite dans ce processus d'harmonisation. Elle concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Elle s'applique aux études interventionnelles de phase I-II-III-IV, menées dans tous les pays, même celles en dehors de l'Union Européenne, pour les médicaments chimiques, biologiques et homéopathiques. Cette directive est applicable depuis le 1^{er} mai 2004. Elle vise notamment un encadrement plus strict des essais cliniques sur les médicaments et un renforcement de la protection des participants et en particulier les mineurs et les personnes vulnérables.

Les principaux objectifs de cette directive sont les suivants :

- donner un cadre légal au niveau de l'Europe pour la recherche clinique ;
- harmoniser les pratiques entre États membres ;
- mettre à disposition des outils entre États membres pour la surveillance des essais cliniques en Europe (EudraCT, Eudravigilance) tout en renforçant le principe de transparence ;
- permettre aux médicaments de pouvoir circuler plus librement dans l'Union européenne.

- Directive 2005/28/CE

Cette directive a été émise le 8 avril 2005. Elle érige les principes et les lignes directrices concernant l'application des bonnes pratiques cliniques relatives aux médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les pré-requis en termes de fabrication ou d'importation de ces médicaments.

Cette directive énonce également :

- les lignes directrices relatives à la documentation des essais cliniques, leur archivage ainsi que les procédures d'inspection et les qualifications requises des inspecteurs ;
- les responsabilités du promoteur ;
- l'importance de la brochure de l'investigateur ;
- les exigences requises concernant l'autorisation de fabrication ou d'importation des médicaments expérimentaux ;
- les modalités de sauvegarde du dossier permanent de l'essai.

b. Le cadre juridique français

- Loi informatique et liberté : loi 78-17 du 6 janvier 1978

Cette loi introduit les normes à respecter lors de la collecte, du traitement et de la conservation des données personnelles. Elle définit les droits des personnes concernant leurs données, en envisageant une simplification de la documentation administrative déclarative. Elle précise aussi les compétences de contrôle et de sanction de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Le chapitre IX est consacré au traitement des données pouvant être recueillies et ayant pour finalité la recherche dans le domaine de la santé.

Lors de la demande de mise en place d'un traitement de données à caractère personnel, un comité consultatif spécialisé dans le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, émet un avis sur la façon dont est conduite la recherche au regard des dispositions de la présente loi.

Il est énoncé que les personnes en charge du traitement de données ainsi que celles qui y ont accès sont contraintes au secret professionnel. L'infraction et les peines associées sont définies par l'article 226-13 du code pénal. Cette loi renforce le droit du sujet à s'opposer à la conservation de ses données. Si des prélèvements biologiques sont inclus dans un protocole de recherche clinique, l'utilisation des données doit être clairement stipulée dans le consentement éclairé qui est obligatoirement signé par le sujet.

- [La loi Huriet-Sérusclat](#)

La loi Huriet-Sérusclat s'inspire de la déclaration d'Helsinki. Elle impose un cadre législatif et réglementaire pour les recherches biomédicales. Elle se concentre sur l'évaluation préalable et permanente du rapport bénéfice/risque. Cette loi établit une distinction entre les études avec et sans bénéfice individuel direct et met l'accent sur la protection des personnes au regard du risque encouru et du domaine de la recherche.

Cette loi définit par ailleurs la recherche biomédicale, ainsi que les rôles des acteurs principaux, comme par exemple le promoteur et l'investigateur. De plus, elle exige la mise en place des Comités Consultatifs pour la Protection des Personnes dans la recherche Biomédicale, qui sont devenus depuis les Comités de Protection des Personnes.

- [La loi de santé publique 2004 du 9 août 2004](#)

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a permis une transposition dans droit français de la nouvelle directive européenne sur les essais cliniques. Elle a renforcé les mesures de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

Le chapitre premier du titre II relatif aux recherches biomédicales évoque les principes généraux du texte : définition des recherches biomédicales, valorisation du bénéfice escompté pour les sujets, rôles et responsabilités des acteurs, notamment du promoteur, et renforcement des exigences relatives aux lieux de recherche.

Le second chapitre met quant à lui en exergue la protection des personnes qui se prêtent à la recherche, en redéfinissant notamment l'importance du consentement éclairé. En effet, la personne doit recevoir toutes les informations lui permettant de se faire son propre avis sur la recherche en question ainsi que les informations relatives aux alternatives qui s'offrent à elle. De plus, les différentes actions à mettre en place pour les personnes à caractère particulier y

sont décrites. Cela concerne notamment les mineurs, les femmes enceintes, les personnes privées de liberté ou encore les patients en situation d'urgence. Toujours concernant la protection des sujets, un plafond des indemnités reçues par an par le sujet est défini, et l'obligation de ne participer qu'à une seule recherche à la fois y est énoncée. Cette loi impose également qu'une base de données répertoriant toutes les personnes participant à une étude soit créée. Enfin, sur le chapitre des effets indésirables, cette loi impose au promoteur de déclarer tout fait nouveau au CPP ainsi qu'à l'autorité compétente. Il est à noter que les délais de déclarations sont dépendants de la gravité des faits.

Cette loi a été explicitée par les textes suivants :

- le décret n° 2006-477 du 26 avril 2006 relatif aux recherches biomédicales ;
- l'arrêté du 27 avril 2006 qui définit la liste des informations transmises par l'ANSM à l'organisme gestionnaire de la base de données européenne ;
- l'arrêté du 19 mai 2006 sur le renforcement de la brochure investigateur du rapport de sécurité, des modalités de modifications substantielles et des activités de fin de recherche ;
- l'arrêté du 24 mai 2006 concernant le dossier de demande d'autorisation de recherche biomédicale et d'avis du CPP, protocole, déclarations d'effets indésirables et de faits nouveaux.

- La loi Jardé

En 2008, une réforme législative a été envisagée afin de donner un cadre unique à toutes les recherches médicales sur l'être humain, dans le respect des dispositions de la directive communautaire du 4 avril 2001. Un constat clairement exposé par certains députés a été à l'origine de la proposition de loi déposée en janvier 2009 à l'Assemblée Nationale, qui deviendra, trois ans plus tard, la loi « Jardé ». Cette partition résulte de l'évolution de la loi du 20 décembre 1988 qui a été amendée au fil du temps, à la fois pour tenir compte de l'évolution de la médecine et pour intégrer de nouvelles exigences réglementaires. Ces exigences sont notamment la transposition de la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 et l'introduction d'une procédure allégée pour les recherches portant sur les soins

courants en 2004. Après un long parcours, la loi a été promulguée le 5 mars 2012. Il a fallu attendre le 16 novembre 2016 pour que soit émis le décret d'application.

Adopté à l'issue de travaux parlementaires qui ont duré plus de trois ans (la proposition de loi avait été enregistrée à l'Assemblée Nationale en janvier 2009), ce texte donne désormais un cadre juridique unique divisé en trois catégories de recherches impliquant la personne humaine. Etablies en fonction du niveau de risque encouru, ces trois catégories sont :

- Les recherches qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle,
- Les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé,
- Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. Il n'est pas précisé si les recherches épidémiologiques se confondent avec ce 3^{ème} point ou si elles sont distinctes.

Quelle que soit la catégorie de recherche, elle sera soumise à l'autorisation d'un Comité de protection des personnes (CPP). Il est à noter que le terme de recherche non-interventionnelle est pris en considération pour la première fois. Par ailleurs, la loi simplifie le régime d'autorisation et de déclaration des recherches utilisant des collections d'échantillons biologiques humains. Elle instaure également une commission nationale des recherches sur la personne humaine, placée sous l'égide du ministre chargé de la santé. Cette commission sera chargée d'assurer la coordination, l'harmonisation et l'évaluation des pratiques des CPP.

De plus, une sollicitation aléatoire des comités de protection des personnes a été introduite, mais non encore appliquée. En effet, de nos jours, un promoteur peut encore choisir le CPP dans lequel il souhaite soumettre sa demande. Les CPP devront alors se prononcer sur la pertinence scientifique et éthique des projets de collection biologique et de la méthodologie de la recherche. Un renforcement du traitement des données personnelles préalablement à la saisine de la CNIL est également à noter.

Malgré cette réglementation qui paraît encadrer l'ensemble des étapes du développement, d'éventuels revirements de situation mettant à jour les failles de ce système ne peuvent être écartés. A titre d'exemple, nous développerons les faits qui se sont déroulés à Rennes début 2016.

3. Impact de l'essai clinique de Rennes sur la réglementation

Les faits s'étant déroulés à Rennes ont fait scandale. En effet, alors qu'il participait à un essai clinique de phase I, un volontaire sain décède suite à la prise du traitement à l'essai. Une relation de cause à effet a rapidement été démontrée par des analyses. Parallèlement, cinq autres personnes ont été hospitalisées. Dans cette affaire, trois « manquements majeurs » ont été soulevés par la ministre chargée de la santé, Marisol Touraine suite à l'investigation effectuée par l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) [5].

La première déviation *« porte sur l'absence de recherche d'information en temps et en heure sur l'évolution de l'état de santé du premier volontaire, et la non suspension corrélative de l'administration du produit aux autres volontaires »*.

Une absence de confirmation du consentement éclairé, qui était prévu dans le consentement initial, en cas de *« nouvelle information significative qui pourrait affecter leur volonté de poursuivre l'étude »* a également été révélée. En effet, afin de recevoir leur médicament en connaissance de cause, les autres volontaires auraient dû être tenus informés de l'état de santé du premier participant, notamment lorsque ce dernier a commencé à montrer des signaux de non-tolérance au produit.

Le dernier manquement correspond à la non-déclaration sans délais de l'évènement à l'autorité sanitaire compétente, comme le prévoit la réglementation.

Suite à ce scandale sanitaire, le ministre rédige un arrêté le 17 novembre 2016 dans le but de renforcer la sécurité des volontaires se prêtant à des essais cliniques.

Deux axes sont principalement abordés par cet arrêté, à savoir le renforcement du dispositif de convention unique simplifiant la procédure des essais cliniques industriels, et le renforcement de la protection des personnes. Concernant ce second point, voici ce qui a été envisagé [6] :

- « l'analyse méthodologique et scientifique des essais sur les produits de santé ne relève désormais que de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- l'analyse éthique de la recherche relève d'un comité de protection des personnes (CPP), qui sera dorénavant désigné par tirage au sort par le secrétariat national, créé au sein du Ministère en charge de la santé. L'indépendance du CPP est renforcée, notamment vis-à-vis du promoteur de l'étude
- afin de renforcer la transparence sur les essais cliniques, chaque promoteur d'étude devra obtenir, préalablement à la demande d'instruction, un numéro unique délivré sur le site internet de l'ANSM
- l'autorisation de lieu de recherche pour les essais de première administration à l'homme ne sera délivrée que pour une durée de 3 ans par les Agences Régionales de Santé (ARS)
- tous les événements indésirables graves sont déclarés sans délai par le promoteur à l'ANSM. En cas de survenue d'un fait nouveau lors d'un essai sur un volontaire sain, le promoteur en informe sans délai l'ANSM, le CPP et l'ARS. S'il s'agit d'une première administration à l'homme, le promoteur suspend l'administration ou l'utilisation du produit dans l'attente de l'adoption de mesures définitives, prend les mesures de sécurité urgentes appropriées et informe sans délai l'autorité compétente et le CPP ».

Lorsqu'un drame survient, les autorités savent se montrer réactives et imposer des réglementations plus drastiques, notamment à travers la mise en place des actions correctives et préventives rapidement.

Cette démonstration permet de mettre en exergue la qualité de la réglementation, qui intervient à chaque étape des études cliniques, et qui a su s'adapter à leur complexité croissante.

Ces lois et règlements constituent un progrès majeur pour la qualité scientifique des essais cliniques et pour la protection des personnes. La nécessité de garantir la sécurité sanitaire des essais cliniques a entraîné la mise en place d'un cadre juridique toujours plus exigeant. Cependant, la complexification de ces règles rend la réalisation des essais particulièrement lourde et difficile.

Après avoir détaillé la réglementation, nous allons maintenant voir les étapes nécessaires à la mise en place d'une étude clinique, démontrant les étapes critiques d'un projet qui en complexifie la réalisation.

C. Le déroulement d'un essai clinique

Le développement d'une étude se déroule en trois temps, et ce squelette est commun à toutes les phases des essais cliniques. La durée de chacune de ces périodes peut varier en fonction du type d'essais. Celles-ci se divisent de la façon suivante :

- la phase de mise en place de l'étude, qui dure entre 5 et 8 mois ;
- puis la phase active qui débute dès l'inclusion du premier sujet et se termine par la sortie du dernier, et dont la durée dépend de l'étude ;
- et enfin la phase de clôture de l'essai, dont certaines activités peuvent s'étendre jusqu'à un an après la dernière visite du dernier sujet.

1. La phase de mise en place de l'étude

Cette étape de mise en place de l'étude constitue une phase de préparation ayant pour but ultime de permettre l'inclusion du premier sujet. Ces activités permettent la mise au point d'un protocole d'étude adapté en fonction des besoins de la population, en respectant la réglementation en vigueur. De façon chronologique, les 6 grandes activités suivantes sont retrouvées :

- Sélection des pays et des sites participants

La sélection des pays est une étape clé dans la stratégie de développement du médicament. Une fois les pays choisis, il faut sélectionner les médecins investigateurs. La renommée du médecin peut être un atout pour la réussite de la conduite de l'étude et le recrutement des sujets. De plus, la structure dans laquelle il exerce (privée ou publique) peut influencer les délais d'obtention des autorisations. Au préalable, une étude de faisabilité est indispensable et permet de vérifier que le centre possède les capacités en termes de matériel et de personnel

pour la réalisation de l'étude. Pour cela, un questionnaire de faisabilité permet de faire un premier choix parmi les sites qui sont alors soumis à une visite de sélection. Une visite de qualification est menée pour concrétiser l'inclusion des centres dans l'étude. Enfin, les contrats sont rédigés, permettant de définir précisément les missions de l'investigateur ainsi que sa rémunération.

- Mise en place de la stratégie de sous-traitance

La sous-traitance est utilisée lorsque les ressources en interne ne sont pas suffisantes ou que l'équipe ne possède pas une expertise adéquate pour permettre le bon déroulement de l'étude. Cependant la sous-traitance est un processus très consommateur de ressources financières à utiliser avec parcimonie. Il existe un pool de sous-traitants, différentes Contract Research Organizations (CRO) avec qui l'industrie a des partenariats et qui sont spécialisées dans les études en question. Le choix final repose sur les stratégies de gestion de l'étude proposée, ainsi que sur le budget estimé. Les contrats doivent être signés en tenant compte de la délégation des tâches et ils encadrent la totalité de l'étude.

- Préparation des unités thérapeutiques

L'accès au médicament testé et à d'autres produits est nécessaire pour le bon déroulement de l'étude. Pour cela, un plan d'estimation des besoins est réalisé en début d'étude en se basant sur le protocole. La totalité des médicaments requis est répartie en fonction du temps de recrutement, du nombre de centres et du nombre de sujets par centre. Le conditionnement secondaire est développé en se basant sur le nombre de produits minimum que le patient doit avoir en sa possession durant l'étude pour assurer la prise continue de la substance entre chaque visite. Un rythme d'envoi des kits aux centres investigateurs est donc estimé, afin que les sites ne soient pas à court de médicaments.

- Rédaction du consentement éclairé et autres documents sujets

Le consentement éclairé est indispensable avant toute investigation sur le sujet. Ce consentement permet d'expliquer au sujet les modalités de l'essai, son fondement, il doit également stipuler les alternatives possibles et décrire le déroulement de l'étude. Selon les études, des carnets patients peuvent être mis en place. Il s'agit d'un document de traçabilité

permettant de noter tous les rendez-vous, de mentionner la prise ou non du traitement et de rappeler les posologies. D'autres documents peuvent être demandés, mais seront très spécifiques à l'étude.

- Assurance et soumissions réglementaires

Souscrire une assurance est obligatoire pour le lancement de l'étude. Elle est valide tout au long de l'étude, et permet de protéger les participants mais aussi toutes les personnes impliquées dans l'essai. Son montant dépend du nombre de sujets, du nombre de centres, de la durée et du risque de l'étude.

Mise à part l'assurance, deux autres types de soumissions réglementaires sont nécessaires avant le lancement de l'étude. Une soumission doit être réalisée auprès des autorités compétentes des pays de l'étude (FDA, ANSM...) et une aux comités d'éthique. Les soumissions sont pays-dépendantes. En effet, les délais et les documents demandés ne sont pas systématiquement identiques. Le déroulement de l'étude est analysé en détail par ces instances qui vont juger, avant tout, de la pertinence de chaque procédure et du maintien de la sécurité du patient.

- Mise en place de la base de données et du plan statistique associé

Afin de pouvoir analyser les résultats de l'étude, une base de données doit être créée. Elle permet de recueillir toutes les données de l'étude, notamment celles du Case Report Form (CRF), document rassemblant les données à recueillir pendant l'étude. Un data manager s'occupe de mettre en place le CRF.

Une fois toutes ces activités mises en place et les autorisations des autorités et des comités d'éthiques obtenues, le recrutement des sujets peut commencer.

2. La phase active de l'étude

La phase active est la partie cruciale de l'étude et constitue généralement la phase la plus longue d'une étude clinique, et notamment dans le cadre d'essais de phase III. En effet, durant cette phase, les sujets reçoivent les traitements expérimentaux. Les personnes traitées, les données générées et les produits utilisés sont rigoureusement suivis.

- Monitoring des données

Les données de l'étude sont suivies selon trois types de revues : par les attachés de recherche cliniques(ARC), par les data managers mais aussi en fin d'étude par un comité scientifique.

Les sujets sur site sont soumis à des visites régulières effectuées par le médecin investigateur. Ces visites incluent la délivrance des produits, la vérification de la tolérance de la substance investiguée, et le suivi de la pathologie. Ces données sont compilées dans le CRF. Au cours de l'étude, des ARC se rendent également régulièrement sur site afin de monitorer les données récoltées par les investigateurs, suivre l'évolution de l'étude et d'en assurer la qualité.

Ces données sont ensuite monitorées soit automatiquement soit manuellement par les data managers. Ces derniers s'assurent qu'il n'y ait pas d'erreurs ou de données manquantes. Si c'est le cas, des requêtes (queries) seront envoyées aux médecins investigateurs ou à l'ARC afin de vérifier ou récupérer ces données.

La dernière interface pour la revue des données récoltées est les SSR (Scientific and Safety Review) meetings. Ces réunions sont réservées à la discussion des données et à leur analyse par le chef de projet, l'expert médical et l'équipe de pharmacovigilance. Le but de ces réunions est de surveiller les effets indésirables survenus, de discuter des cas particuliers et d'éclaircir si besoin les commentaires libres remplis par les médecins investigateurs. Ces réunions se font à un rythme régulier au cours de l'étude, environ tous les deux mois.

- Monitoring de la qualité des sites d'investigation et de leur performance

Lors de leurs visites, les ARC vérifient également d'autres types de données relatives au déroulement pratique de l'étude sur site. En effet, le taux de recrutement est évalué et les améliorations possibles sont discutées avec le personnel.

Les données vérifiées par les ARC incluent notamment la définition du statut de chaque sujet (screené, randomisé ou complété), la signature des consentements, la survenue d'effets indésirables ou encore de grossesses au cours de l'étude. Les ARC s'assurent également que chaque personne de l'équipe investigatrice a bien suivi la formation spécifique, et qu'elle est habilitée à réaliser la tâche demandée. Les déviations au protocole doivent être mentionnées et reportées dans le CRF. Il faut également s'assurer que l'essai se déroule selon les réglementations en vigueur, et notamment les Bonnes Pratiques Cliniques. Le sponsor réalise

ces visites en doublon, surtout lorsqu'il s'agit d'un nouvel investigateur, d'un nouvel ARC, lorsque des déviations sur un site ont été relevées ou encore si des formations se révèlent nécessaires.

- Monitoring des unités thérapeutiques

Une vérification de la pharmacie des sites cliniques est également indispensable. Cette vérification est réalisée par l'ARC qui s'assure que la distribution des médicaments aux sujets n'est pas faussée, que les conditions de conservation des médicaments sont optimales et que les stocks sont suffisants. En cas de ressources insuffisantes, des commandes sont réalisées.

3. La phase de clôture de l'étude

La clôture de l'étude peut démarrer lorsque le dernier sujet de l'étude a réalisé sa dernière visite. Quatre étapes doivent alors être mises en œuvre.

- Gel de la base de données

Le gel de la base de données intervient une fois que:

- tous les CRFs ont été saisis ;
- il n'y a plus de requêtes en attente ;
- le codage a été effectué et validé par l'équipe projet ;
- la réconciliation des effets indésirables est achevée ;
- le contrôle qualité a été réalisé.

Une réunion est organisée afin de vérifier toutes les données des sujets. La justification des déviations sont également revues, et ce pour que les données soient entièrement interprétables pour les statisticiens. A partir de ce moment-là, plus aucune donnée ne peut être ajoutée ou modifiée.

- Fermeture des sites d'investigation

Lors de la fermeture d'un site, un récapitulatif des sujets inclus est réalisé et les problèmes rencontrés sont abordés. Les derniers documents nécessaires à la finalisation de l'« investigator site file » sont recueillis. Ce dernier contient tous les documents essentiels détenus par les médecins menant un essai. Ces documents permettent individuellement et collectivement l'évaluation de la conduite d'un essai et la qualité des données produites.

- Ecriture du rapport d'étude

Le rapport d'étude est la synthèse finale du déroulement de l'essai. Il reprend les objectifs de l'étude et les explications du processus de réalisation. Ce rapport mentionne également ce qui a pu intervenir pendant cette période et les résultats y sont évidemment explicités.

- Archivage de l'ensemble de la documentation

Conformément à la réglementation, l'investigateur doit maintenir à disposition les codes d'identification des sujets pendant une période suffisante (quinze ans selon les directives européennes) afin de mettre en place un éventuel suivi médical. En effet, des réactions nocives tardives peuvent apparaître. Toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités compétentes sur demande. Le Trial Master File (TMF), qui rassemble l'intégralité des fichiers de l'étude est également archivé.

La réalisation de toutes ces tâches est un des principaux facteurs expliquant le temps requis pour mettre au point une étude clinique. Chaque étape est adaptée en fonction des modalités des études.

Les essais cliniques sont l'étape ultime de la Recherche et Développement et ont pour but d'aboutir à la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les essais constituent également le moment critique où la molécule est testée chez l'Homme, ce qui nécessite le suivi très pointu des autorités réglementaires à chaque avancée. Même si le promoteur pense avoir anticipé l'ensemble de l'étude, des déviations peuvent néanmoins apparaître, mettant ainsi en jeu la sécurité des sujets, et entraînant le durcissement de la réglementation. Cet aspect n'est pas le seul facteur impactant la réalisation d'études cliniques. Nous allons voir dans la partie suivante que le promoteur d'un essai clinique se retrouve confronté à des problématiques nouvelles, induites majoritairement par des changements sociétaux.

Partie II :

Les facteurs rendant la réalisation des études cliniques de plus en plus complexe

Les obstacles à la réalisation d'essais cliniques à travers le monde sont nombreux. Parmi ceux-ci peuvent être cités les coûts financiers élevés, les délais très longs ou encore les difficultés de recrutement et d'adhérence des participants à l'étude. Ces obstacles incluent également l'insuffisance du nombre de personnel dédié à la recherche clinique, la complexité réglementaire et administrative, les obstacles liés à la mondialisation de la recherche clinique. Cette complexité s'est intensifiée au fil des années, notamment suite aux scandales sanitaires comme l'essai sur le TGN1412 en Grande-Bretagne ou celui de Rennes en France sur le BIA 10-2474. Le premier facteur limitant est évidemment le recrutement des sujets, car ils sont indispensables à la recherche clinique.

A. Des sujets difficiles à recruter

1. Une augmentation du nombre d'études cliniques

Pour mener un essai clinique, il est bien évidemment essentiel de recruter des participants. Or, cette tâche s'avère de plus en plus compliquée. Le nombre d'études augmente, tout comme le nombre de patient requis par étude. Mais le recrutement de nouveaux patients s'avère complexe.

Depuis 2014, la Commission européenne a rendu obligatoire la déclaration de toute nouvelle recherche clinique ainsi que ses résultats sur la base informatique *Clinicaltrials.gov*, afin d'améliorer la transparence de la recherche. Ce site recense donc l'ensemble des études cliniques.

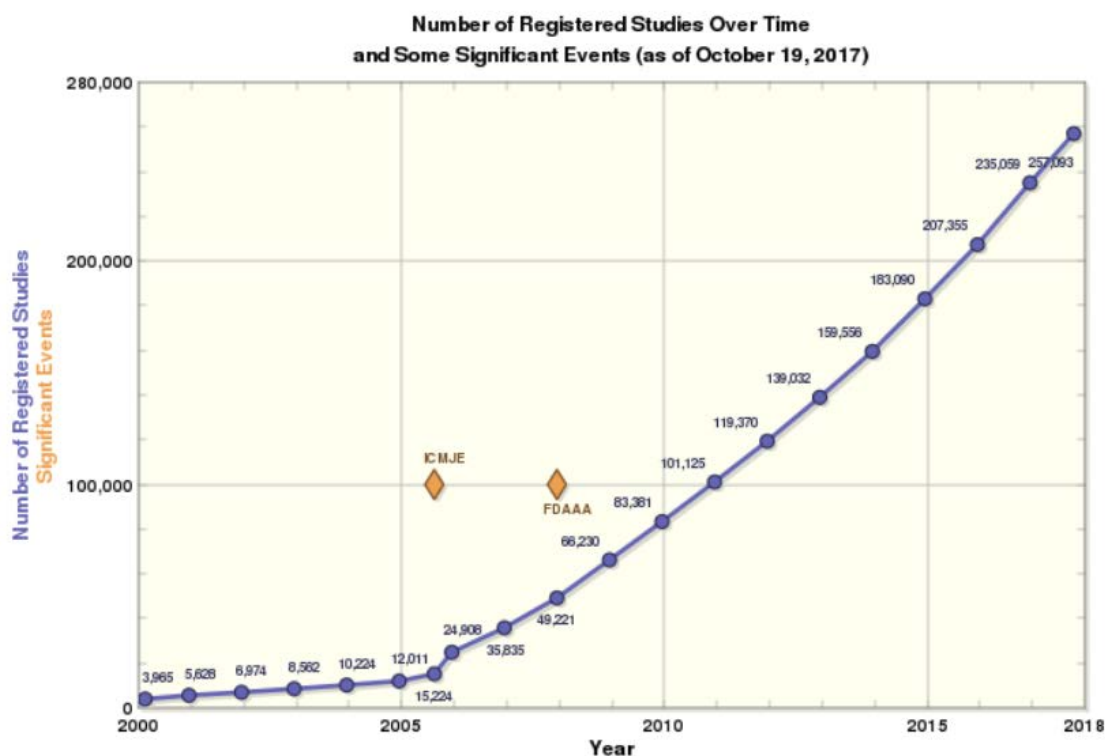


Figure 3 : Nombre d'études enregistrées sur le site *Clinicaltrials.gov* entre 2000 et 2017 [7]

Comme le montre la *figure 3*, le nombre d'études enregistrées sur la base informatique *Clinicaltrials.gov* est en constante augmentation depuis les années 2000. Cette augmentation est le fruit d'un intérêt croissant de la communauté scientifique à réaliser des études cliniques. Cette augmentation peut également s'expliquer par l'obligation de déclaration à la Commission européenne de toute nouvelle recherche clinique depuis 2014. Cette évolution croissante du nombre d'études a participé au besoin augmenté du nombre de participants.

Il est à noter qu'environ un tiers de la durée d'un essai clinique est consacrée au recrutement des patients. Le pourcentage du budget d'une étude clinique dédié au recrutement dépend de la phase de l'essai et est compris entre 6 et 15% comme le montre une étude récente (*figure 4*) :

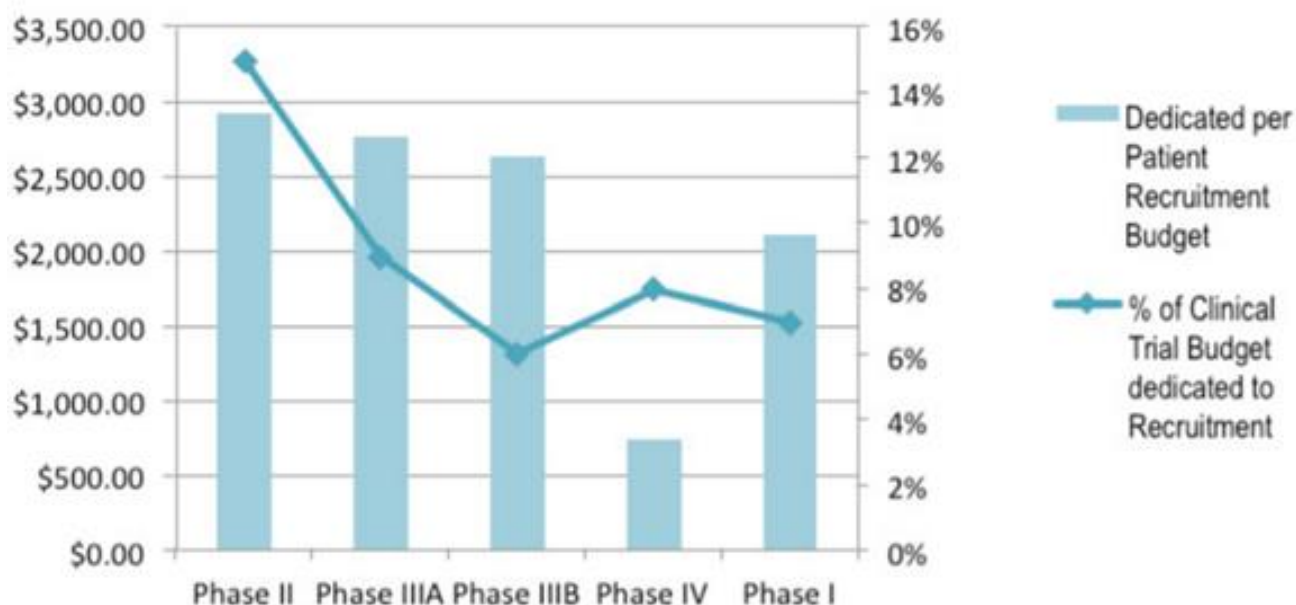


Figure 4 : Importance de l'étape de recrutement dans le budget d'une étude clinique (15)

L'investissement élevé dans la R&D a généré tant de médicaments au cours de la période 1990-2010 que les entreprises ont maintenant des difficultés à développer des produits pharmaceutiques véritablement novateurs. En conséquence, la plupart des nouveaux médicaments ne sont en réalité que des variations de médicaments existants, destinés à être plus efficaces que ceux déjà sur le marché. Afin que ces petites améliorations puissent être détectées statistiquement parlant, les études doivent être réalisées sur un plus grand nombre de participants, entraînant des dépenses accrues en matière de recrutement et de collecte de données. En effet, « la plupart des nouveaux médicaments ne sont que des progrès progressifs », explique le Dr Joel Lexchin, professeur à l'École de politique et de gestion de la santé de l'Université York, à Toronto (Ontario). Il ajoute également que "Vous avez besoin d'un plus grand nombre de patients pour démontrer ces très petits nouveaux bénéfices". Et cette nécessité d'accumuler plus de données afin de montrer des bénéfices modestes a conduit les entreprises pharmaceutiques à investir davantage dans le recrutement pour les essais cliniques [9].

2. Des sujets qui se font de plus en plus rares

Le recrutement est d'autant plus difficile dans les pays où la médecine est performante et où l'accès aux nouvelles thérapies est relativement facile, comme en Europe de l'Ouest. En effet, les patients venant de pays où la médecine est difficile d'accès auront davantage tendance à se tourner vers les essais cliniques, afin d'avoir l'opportunité de pouvoir être traités de façon gratuite avec des médicaments innovants. Concernant les Etats-Unis, les sujets ont droit à une indemnité plus conséquente qu'en Europe, ce qui les amène à participer en plus grand nombre et à accepter les contraintes. Ceci est d'autant plus vrai que la hauteur de la compensation est proportionnelle à la complexité des contraintes imposées au sujet.

“Les défis de l'identification, du recrutement et de la conservation des volontaires pour les essais cliniques font augmenter les coûts directs et indirects du développement de médicaments et retardent considérablement l'introduction de nouvelles interventions médicales” déclare Ken Getz, Professeur agrégé au Centre d'études sur le développement des médicaments de la Faculté de médecine de l'Université Tufts dans la Massachusetts et président du conseil d'administration du Centre d'information et d'étude sur la recherche clinique. En effet, les laboratoires pharmaceutiques débutant de nouveaux essais cliniques sont conscients des difficultés liées au recrutement des patients. Cependant, la tâche la plus ardue est d'identifier les causes des obstacles rencontrés afin de pouvoir les surmonter [10].

Des études indiquent que moins de 10% des Américains participent à des essais cliniques, mais que seuls 3% à 5% des patients participent aux essais de nouvelles thérapies contre le cancer. Ceci peut s'expliquer par le fait que beaucoup de patients ignorent l'existence de tels essais cliniques et l'intérêt qu'ils pourraient en tirer [11].

De ce fait, il est difficile de prédire de façon exacte le temps requis pour l'inclusion des patients. Tout grand projet ayant un impact durable et vital nécessite une planification adéquate. Les entreprises doivent avoir une estimation fiable de ce qui peut se dérouler. Le problème principal rencontré lors du recrutement des patients est une attente inadéquate due à des prévisions défectueuses. En effet, le délai escompté pour le recrutement est très souvent largement dépassé. Cette inadéquation peut facilement entraîner d'énormes pertes en termes de temps, d'effort et d'investissement.

Il est communément admis que les patients manquent d'information et ne sont pas sensibilisés à la recherche clinique. Selon une étude américaine de 2004, 40% des adultes déclarent ne pas comprendre l'idée d'un essai clinique [12]. De même, dans une étude américaine, incluant 1013 adultes seulement 34% des répondants avaient entendu parler d'essais cliniques. La tendance est similaire chez les patients atteints d'un cancer [13].

Les études s'accordent pour dire que les ménages avec les plus hauts revenus sont ceux les plus au courant de ces pratiques. De fait, un gros travail de communication reste encore à faire. Les médecins déclarent que les patients et les membres de leur famille demandent rarement des renseignements sur les essais cliniques, ce qui est en adéquation avec le manque d'information de la population générale. Les adultes âgés de plus de 50 ans sont nettement plus susceptibles que les moins de 35 ans d'être conscients des essais cliniques (39% contre 26%) et seulement un quart de la population est capable de décrire un essai clinique. De plus, les patients sont rarement au courant que la participation à un essai clinique est gratuite, et qu'elle peut apporter de nombreux avantages [14].

Cependant, de nombreuses raisons peuvent dissuader les sujets à participer à une étude clinique telles que [15] [16] :

- la peur : lors d'essais comparatifs entre le traitement versus un placebo, certains patients se retrouvent inévitablement dans le bras placebo. La crainte est alors de ne pas être certain de recevoir un traitement pendant la durée de l'essai. Les récents scandales ne contribuent pas à les rassurer. Ils ne sont pas certains que cela soit la meilleure option pour leur propre santé. L'attention sur les résultats négatifs portée par les médias, comme les effets indésirables graves a également favorisé la méfiance à l'égard des essais parrainés par les firmes. De plus, de nombreux patients pensent que l'industrie fera passer ses propres intérêts avant les leurs ;
- la méfiance : la connaissance des pratiques abusives et racistes du passé dans des expériences, telles que l'étude Tuskegee syphilis, continue d'alimenter cette méfiance, en particulier parmi certaines minorités et cultures aux États-Unis ;
- la stigmatisation : les essais cliniques sont associés à connotations négatives. En effet, les patients considèrent généralement les essais cliniques comme des solutions de dernier recours et croient que le médicament est plus efficace s'il a déjà obtenu le timbre de l'autorisation des autorités;

- la confusion : les essais cliniques peuvent être compliqués au niveau de l'organisation. Il est donc courant de voir des patients refuser de participer à cause des contraintes administratives et des déplacements éventuels. Il est vrai que certains essais peuvent avoir des designs contraignants, avec de nombreuses visites et un nombre conséquent de prélèvements. En s'engageant dans un essai, les sujets sont soumis à de gros volumes de documents très techniques en raison de l'obtention d'un « consentement éclairé ».

Les difficultés de recrutement des patients sont causées par un certain nombre de facteurs, dont certains sont assez universels dans les essais cliniques, tandis que d'autres sont dus à des caractéristiques spécifiques émanant de la maladie ou cet essai particulier. La plupart des représentants des laboratoires ont également souligné la concurrence entre les compagnies de médicaments pour les mêmes populations de patients, expliquant que de nombreuses firmes se trouvent souvent en compétition sur les mêmes marchés.

Il existe plusieurs facteurs spécifiques à certaines catégories de maladies ou types d'essais qui peuvent rendre particulièrement difficile le recrutement des patients en nombre suffisant. Pour certaines maladies, des difficultés pour se rendre aux visites surviennent parce que les patients sont situés principalement dans des régions éloignées, loin des sites d'essais cliniques. Réussir à convaincre les participants d'accepter les contraintes est un problème fréquent. Les études impliquent des critères finaux d'évaluation plus longs où peuvent apparaître des effets indésirables entraînant une lassitude chez les sujets qui ont tendance à abandonner. Même s'il y avait une abondance de patients potentiels facilement disponibles, la participation à des essais cliniques serait encore très entravée par les attitudes et le manque de connaissances du public.

L'un des acteurs majeurs dans la recherche clinique est le médecin investigateur, qui se trouve en lien direct avec le patient. Il est donc nécessaire que le patient et le promoteur aient tissé des liens de confiance avec lui. Il va être au cœur du recrutement des patients et son attitude ainsi que celle de son équipe va influencer le bon déroulement de l'étude.

B. Une gestion compliquée des sites investigateurs à distance

1. Surestimation des inclusions par les médecins investigateurs

Comme nous l'avons vu précédemment, recruter des sujets n'est pas chose aisée. Cependant, il est indispensable d'estimer le nombre exact de sujets en amont de l'étude. Une fois ce chiffre validé, les firmes se tournent vers les médecins spécialisés de la pathologie et reconnus dans le domaine. C'est grâce à des questionnaires de faisabilité que le promoteur va pouvoir définir combien de patients un médecin va pouvoir recruter, donc combien de médecins vont être nécessaires à l'étude.

De plus, il est important d'anticiper le nombre de sites nécessaires à la bonne conduite de l'essai en amont de la mise en place de celui-ci, afin de ne pas devoir en ouvrir au cours de l'étude. En effet, l'ouverture d'un centre non prévu nécessite un travail réglementaire additionnel, ainsi qu'une modification des plannings.

Une étude menée sur plus de 15 000 sites investigateurs révèle la faible capacité des centres à atteindre les cibles prévues de recrutement (*Figure 5*). Voici les principaux résultats :

- 11% d'entre eux n'incluront jamais un seul patient,
- 37% incluent un nombre inférieur de patients à celui qui était prévu,
- seuls 40% des centres environ recrutent autant de patient que le chiffre énoncé,
- 13% ont un taux de recrutement supérieur aux cibles envisagées.

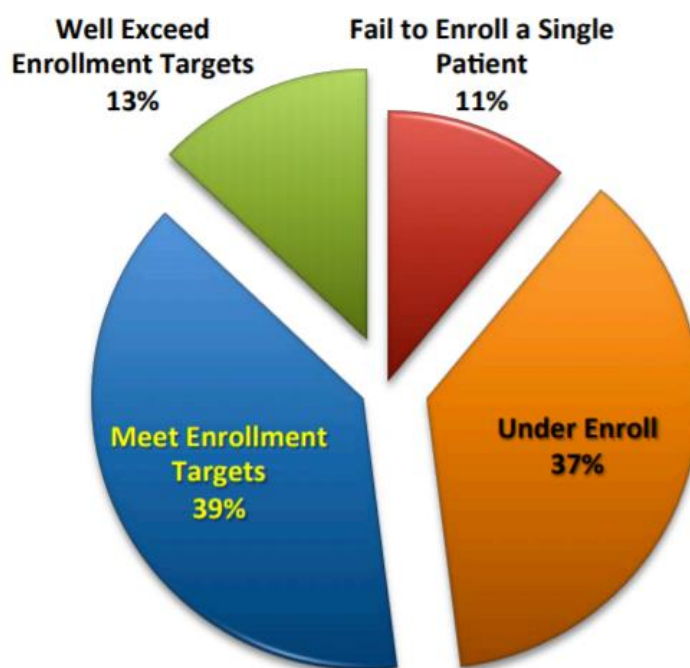


Figure 5 : Performance des sites cliniques investigateurs en termes de recrutement des sujets [17]

Il est important d'anticiper ces problèmes de recrutement en sélectionnant en amont un nombre supérieur de sites, afin que certains soient ouverts en cas de sous recrutement des autres. Ceci permet d'anticiper sur les délais d'ouverture de centre qui ne feraient que décaler une nouvelle fois le temps de recrutement. Une solution pourrait être de décaler la date de fin d'étude pour un site en sous-inclusion. Dans ce cas-là, les mêmes sites sont conservés, en leur laissant davantage de temps pour le recrutement, mais les coûts de l'étude en seront grandement impactés [18].

Les laboratoires pharmaceutiques sont conscients du problème de «surestimation» et apportent leur expérience pour appréhender les résultats du sondage afin de ré estimer le temps nécessaire pour inclure tous les patients requis pour l'essai [19]. Avec l'expérience, les estimations calculées peuvent générer un calendrier de recrutement assez viable mais non infaillible. Des techniques statistiques ont été développées afin de traiter des données riches et variées grâce à plusieurs scénarii et de fournir des informations précises pour diverses prévisions d'essais. Les méthodes statistiques sont conçues pour fonctionner sur l'information recueillie à partir des enquêtes auprès des médecins. Ces méthodologies statistiques étant

souvent efficaces et précises, les entreprises peuvent obtenir les estimations de base assez rapidement, avec des scénarii de recherche qui sont effectuées simultanément.

2. Augmentation de l'investissement requis sur site

Les méthodes de construction des essais cliniques ont changé ces dernières années. Pour analyser les conséquences sur le personnel clinique qui sont au sein même des centres, plusieurs données ont été prises en compte. Cela passe par exemple par un examen des protocoles d'étude détaillés, le nombre et l'intensité de l'utilisation de diverses procédures et l'utilisation de certaines technologies de diagnostic. Le fournisseur de technologies, Medidata, en collaboration avec les chercheurs du Tufts Center For the Study of Drug Development, ont attribué une unité d'effort au travail, calculée sur la base du nombre de procédures réalisées pour la conduite d'un essai clinique. Une mesure globale de l'investissement du personnel sur site a ensuite été calculée comme le produit cumulé du nombre et de l'intensité de l'utilisation de ces procédures menées au cours de l'ensemble des protocoles. Il est important de noter que l'investissement du personnel est une mesure du travail requis pour mettre en œuvre le protocole d'étude et représente également les ressources réelles utilisées par chaque site dans la mise en œuvre du protocole.

Les valeurs moyennes et médianes de cette évaluation ont considérablement augmenté au fil du temps. La valeur moyenne par protocole a quasiment été multipliée par trois entre 1989 et 2011 (*figure 6*), avec des taux de croissance annuels moyens de 5,2%, alors que le nombre de patients par site a fortement diminué. L'investissement du personnel se doit d'être supérieur à celui des années précédentes, ce qui engendre des incompréhensions et des difficultés de réalisation [19].

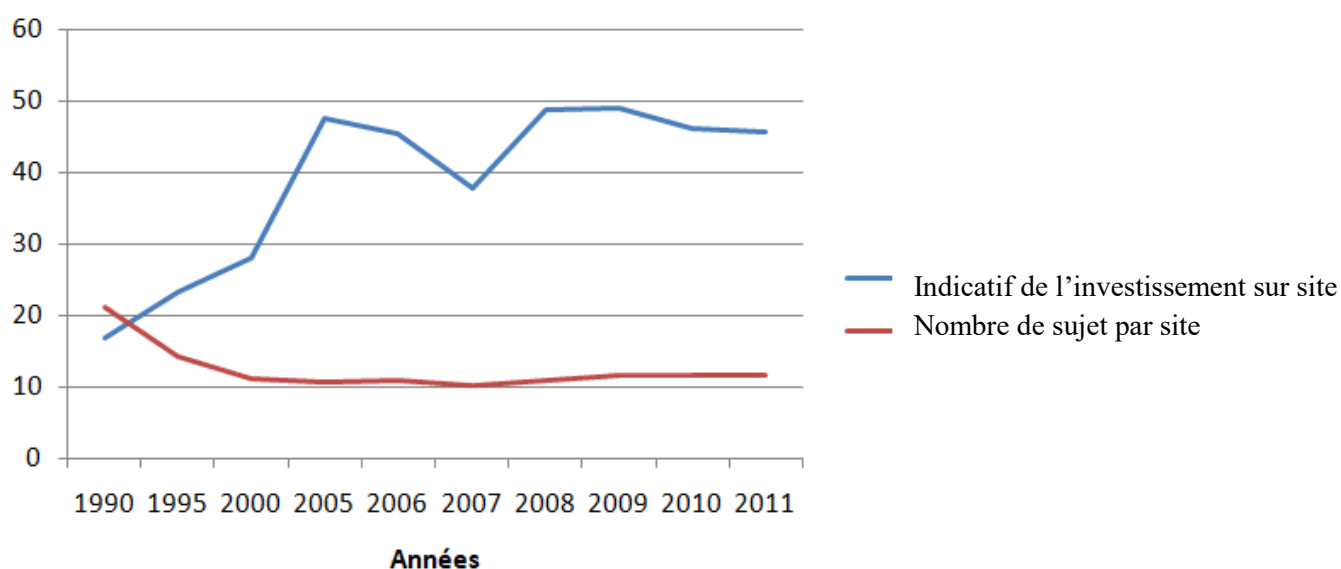


Figure 6: Evolution de l'investissement de l'équipe investigatrice ainsi que du nombre moyen de sujet participant à une étude par site [19]

3. Augmentation de la surveillance sur site

« Nous menons des essais plus importants avec des interventions plus coûteuses qui exigent des évaluations plus fréquentes des patients avec les outils de surveillance de l'hôpital », explique le Dr Ralph Meyer, directeur du Groupe d'essais cliniques du National Cancer Institute of Canada [20].

En effets, les coûts engendrés par la surveillance des données et du site constituent un autre obstacle majeur qui est en grande partie auto-imposé par le promoteur. En général, les essais parrainés par les laboratoires pharmaceutiques sont surveillés par des personnes qui visitent les sites à des intervalles définis par la procédure d'exploitation standard de leur entreprise ou par un plan de surveillance spécifique à l'étude. Les firmes pharmaceutiques estiment que le suivi peut représenter entre 9 et 14% du total des coûts de l'essai [21]. De plus, cela nécessite des ressources humaines considérables, que ce soit du point de vue du promoteur, ou du personnel investigateur qui doit anticiper des inspections inopinées des sites.

Dans l'industrie, il est fréquent de mener des visites sur place environ toutes les quatre à huit semaines afin de vérifier les données sources (vérification des données sources = SDV). Il

s'agit de s'assurer que les données d'essai déclarées soient complètes et compatibles avec les dossiers sources de l'étude. Les visites de monitoring sont réalisées par les attachés de recherche clinique (ARC), sous la direction du promoteur. Lors de leurs visites, les ARC vérifient également d'autres types de données relatives au déroulement pratique de l'étude sur site, leur but étant d'évaluer le taux de recrutement et de discuter des progrès possibles avec le personnel.

Une pratique particulièrement coûteuse est l'exhaustivité du contrôle des données, la vérification de 100% des données sources, le 100% SDV. La réglementation n'exige pas que les moniteurs d'étude vérifient chaque point de données sources sur chaque site d'investigation. Mais l'aversion au risque combinée à une interprétation prudente de la réglementation ont entraîné une SDV de 100% qui devient la norme de l'industrie. Dans le cadre d'essais multicentriques, les promoteurs ont volontairement assumé les coûts extrêmement élevés de 100% de SDV. Une étude de 2008 a révélé qu'en moyenne, une 100% SDV consomme un tiers de l'ensemble du budget d'essai de la Phase III de l'entreprise [16]. Étant donné que le coût de SDV dépend de la taille de l'étude et de la complexité du protocole, la tendance générale vers des études plus vastes et plus complexes rend le processus de plus en plus long et coûteux. Malgré son coût élevé, il n'y a aucune preuve suggérant que 100% de SDV améliore significativement la qualité des données ou la probabilité de l'enregistrement du médicament.

Même si la FDA a publié en août 2011 un projet d'orientation sur les approches de surveillance axées sur les risques, c'est-à-dire ne monitorer que les données qui pourraient être critiques, certaines firmes continuent à faire ce qu'elles ont fait traditionnellement. Il y a aussi des obstacles pratiques : les systèmes informatiques les plus couramment utilisés ont par exemple été conçus pour répondre à 100% de SDV. Les fournisseurs de logiciels doivent donc modifier leurs systèmes afin qu'ils permettent une SDV partielle.

Un climat de confiance doit être installé, et il est suggéré de mettre au point des techniques de surveillance moins invasives. Cependant, le promoteur n'est pas le seul à avoir un droit de regard sur les pratiques réalisées sur site. Les autorités réglementaires fixent aussi des directives, et peuvent réaliser des inspections.

C. Le poids de la réglementation

1. Un processus long et réglementé

Les normes pour l'approbation de nouveaux médicaments sont similaires dans tous les pays, mais avec des modalités différentes. Cependant, les trois principaux acteurs du marché pharmaceutique, les États-Unis, l'Union européenne et le Japon ont pris des mesures afin d'harmoniser leurs procédures et donc d'écourter les délais d'accès au marché de nouveaux médicaments et réduire le coût du développement. Un aperçu du processus d'approbation du médicament, illustré à l'aide de la *figure 7*, montre à la fois sa complexité et son caractère chronophage [22]. Les données présentées sur le schéma sont celles issues de la réglementation américaine, mais elles sont transposables aux demandes de l'Union Européenne.

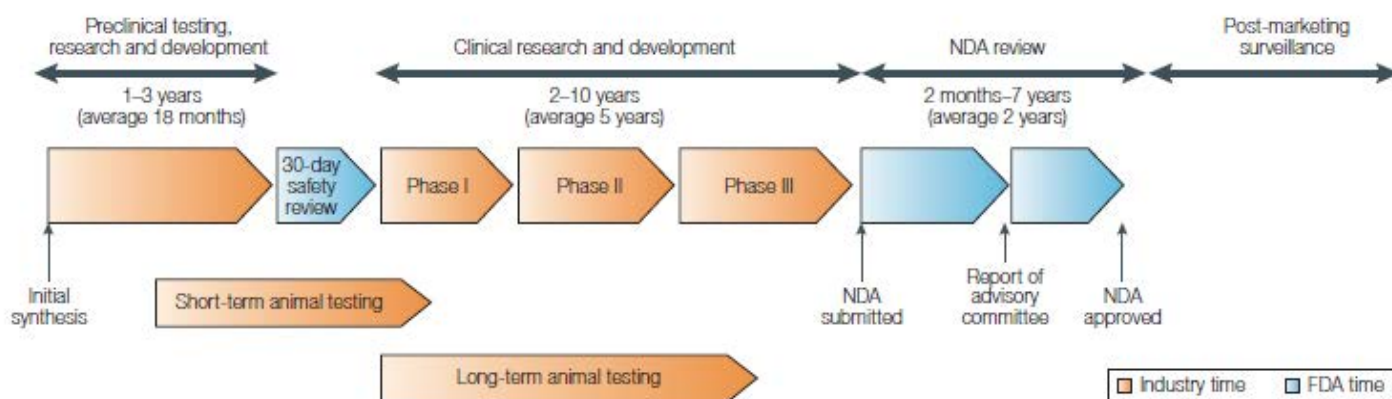


Figure 7: Processus d'approbation du médicament par la FDA (22)

Le délai allant de la synthèse d'un composé à l'approbation d'une nouvelle molécule a augmenté de manière significative, passant d'une moyenne de 7,9 ans dans les années 1960 à 12,8 ans dans les années 1990. Aujourd'hui, le délai est estimé à une dizaine d'années et varie en fonction du type de substance. L'augmentation du temps de développement du médicament est principalement due à une augmentation du temps nécessaire pour la réalisation des essais

cliniques. Cela peut être attribué à une variété de facteurs comme nous l'avons montré ci-dessus, parmi lesquels on trouve l'augmentation des exigences réglementaires, la nécessité d'un nombre de sujets plus important et la difficulté croissante de recruter lesdits sujets pour les essais cliniques. La nature des maladies étudiées aujourd'hui, qui sont plus susceptibles d'être des maladies chroniques, accentue cette difficulté [16].

Il semble que le processus actuel d'enregistrement soit à un stade précaire qui pourrait affecter les délais d'approbation. Un nombre supérieur de données est examiné par les autorités avant de donner l'approbation.

Les affections chroniques ont tendance à nécessiter des périodes plus longues d'essais cliniques pour démontrer les effets souhaités, même lorsque des critères de substitution sont utilisés. Il a également été noté que même si la durée des essais cliniques devait rester constante, le processus d'investigation est beaucoup plus complexe aujourd'hui, à la fois en ce qui concerne les patients et les procédures de tenue des registres, mais également du fait d'une augmentation du nombre d'examens effectués sur les patients.

Un exemple peut en effet illustrer cette tendance. En ce qui concerne des études en cancérologie, en 2002, un essai clinique durait en moyenne (de la phase I à la phase IV) deux ans, soit 24 mois. Les données représentées par la *figure 8* sont issues du site clinicaltrials.gov. En 2014, presque 40 mois sont nécessaires pour terminer une étude, soit près de deux fois plus. Nous verrons par la suite que cette augmentation est en partie due à la façon dont sont conçus les essais qui sont plus contraignants que dans les années passées.

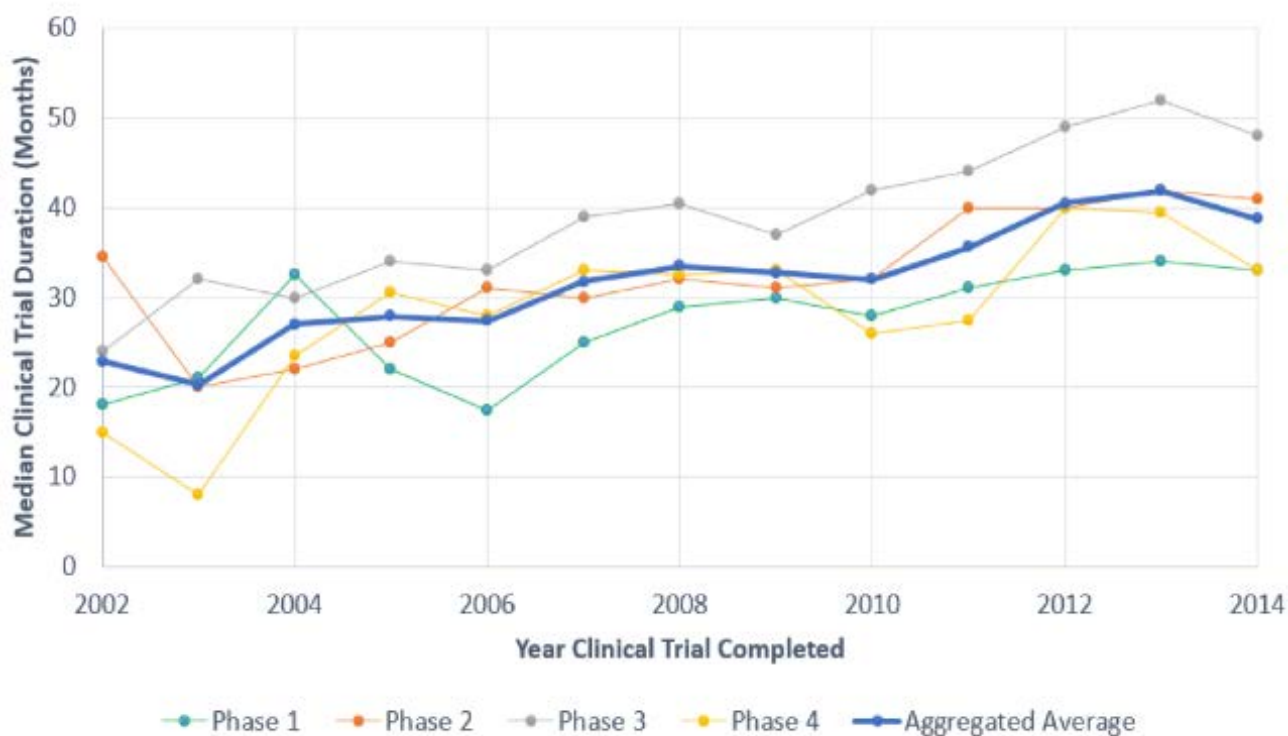


Figure 8 : Evolution de la durée moyenne d'une étude clinique en cancérologie entre 2002 et 2014 (27)

2. Une augmentation des essais comparatifs

Afin de démontrer l'efficacité d'un nouveau médicament ou d'un médicament déjà sur le marché mais dans une nouvelle indication, les études cliniques, et principalement celles de phase III se déroulent versus un comparateur.

Le choix du comparateur est important, non seulement pour démontrer l'efficacité et l'innocuité du nouveau médicament, mais aussi pour déterminer sa place au sein des stratégies thérapeutiques existantes. Le choix du comparateur déterminera la prescription ainsi que le remboursement. Cependant, choisir le comparateur le plus approprié n'est pas facile lorsque les stratégies thérapeutiques en place ne définissent pas un seul traitement de première intention [24].

Selon la 11^{ème} directive du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales concernant la recherche biomédicale sur des êtres humains, l'utilisation du placebo (ou d'un traitement inactif) peut être considéré comme éthiquement acceptable dans les circonstances suivantes :

- « en l'absence de traitement ou de procédure efficace ;
- lorsque l'abstention d'un traitement ou d'une procédure avec une efficacité établie n'entraînera au pire qu'un inconfort temporaire ou un retard dans le soulagement des symptômes ;
- lorsque la comparaison avec un traitement ou une procédure efficace ne fournit pas de résultat scientifiquement fiable, et que l'administration d'un placebo n'ajoute pas de risque important de dommage irréversible » [24].

Même si les résultats du nouveau médicament sont bien plus probants comparés à ceux du placebo, cela ne démontre pas la supériorité du nouveau traitement par rapport au traitement de référence. De même, cela rend difficile l'évaluation d'un progrès thérapeutique en matière d'efficacité ou d'effets indésirables.

Ainsi, suite à l'affaire du Médiateur, la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a été rédigée. Elle autorise notamment l'agence française du médicament à demander des essais comparatifs avant la délivrance des autorisations de mise sur le marché (AMM), mais aussi après l'AMM. L'article 14 de cette loi indique que pour qu'un nouveau médicament soit inscrit sur la liste des produits remboursables, des essais cliniques versus des stratégies thérapeutiques, s'il en existe, doivent être réalisés (art. L. 162-17 du code de la sécurité sociale (CSS)). Cependant, il n'est pas précisé s'il s'agit des médicaments de référence ou non.

Pour les études comparatives, le coût est plus élevé lors de l'utilisation du traitement de référence comme comparatif. En effet, il est rare que le traitement comparateur provienne du même laboratoire que celui qui réalise l'essai clinique et il est donc nécessaire d'acheter le produit auprès du fournisseur du laboratoire pharmaceutique qui le commercialise. Des négociations sont donc engagées entre les responsables des contrats en toute discrétion.

Aujourd'hui, les essais comparatifs restent malgré tout versus placebo selon les pathologies, ce qui n'en rend pas moins le coût de ces essais négligeable. En effet la mise en aveugle est un processus compliqué qui engendre la réalisation de tâches supplémentaires, comme la création de produits visuellement similaires ou d'une gestion informatique permettant d'attribuer au hasard l'un des deux traitements. Finalement, cela nécessite un nombre de personnes supérieur à inclure dans l'étude afin d'obtenir des statistiques significatives.

Toutes ces modifications et réglementations entraînent du travail supplémentaire, pour les opérationnels mais aussi au sein du promoteur.

Cette augmentation des délais ainsi que l'obligation de réaliser des essais comparatifs n'est pas profitable au secteur de l'industrie déjà très concurrentiel, qui fait face à une rude course entre laboratoires pharmaceutiques. Plus le temps de développement est long, plus la durée de commercialisation du produit sous brevet est courte.

D. Un environnement sous pression à l'origine d'un taux d'échec élevé

1. Le poids de la concurrence

L'environnement concurrentiel des produits pharmaceutiques a une influence profonde sur le développement de nouveaux médicaments. En effet, le développement d'un nouveau médicament coûtant cher, prenant de nombreuses années et étant intrinsèquement risqué, un laboratoire ne poursuivra des études que si ces molécules peuvent donner lieu à un vrai marché.

De ce fait, deux grandes tendances sont apparues ces dernières années dans tous les pays: d'une part l'érosion des parts de marché des médicaments nouvellement commercialisés par la concurrence thérapeutique et d'autre part une intensification de la concurrence pour les génériques après l'expiration du brevet. Ce ne sont pas les seules forces concurrentielles affectant les marchés de médicaments sur ordonnance, mais elles sont maintenant universelles [22].

Aux vues du nombre croissant d'études cliniques qui se déroulent chaque année, il faut faire face à la compétition qui existe au sein des centres lors la décision de la sélection des sites investigateurs. En effet, lorsqu'un promoteur établit des liens avec des investigateurs, et notamment avec lesquels il a déjà l'habitude de travailler, il a naturellement tendance à s'appuyer sur eux pour de futures études. Cependant, une augmentation du nombre d'essais dans presque tous les champs thérapeutiques est visible. Cela signifie qu'un nombre plus important de firmes se font concurrence au niveau des sites les plus fiables et les plus performants, entraînant une plus grande demande et des coûts plus élevés.

Cette pression environnementale pousse donc les laboratoires pharmaceutiques à essayer de mettre au point leur médicament le plus rapidement possible.

2. Un taux d'attrition élevé

Un nombre supérieur d'essais cliniques est arrivé à terme avec des résultats concluants entre 2012 et 2014 par rapport aux années antérieures selon un nouveau rapport des chercheurs de McKinsey, publié dans Nature. La probabilité de passer de la phase I à la mise sur le marché a atteint 9,6% sur cette période, alors qu'elle était de 7,5% entre 2008 et 2011. Alors que les taux de réussite se sont améliorés depuis la période 2008-2011, le chiffre de 9,6% reste bien inférieur au taux record atteints entre 1996-1999, qui s'élevaient à 16,4%. Ce chiffre tend en effet à être diminué par les taux inférieurs obtenus par les médicaments anticancéreux, sans lesquelles le pourcentage de chance d'enregistrement serait de 11,9% [25].

Le taux de réussite de transition de la Phase I à la phase II est de 63,2% (*Figure 9*). Étant donné que cette phase I est généralement menée pour des raisons de sécurité et ne dépend pas des résultats d'efficacité sur les sujets, il est fréquent que cette phase ait le taux de réussite le plus élevé parmi les phases cliniques. Le taux de réussite de transition de phase II à la phase III (30,7%) est le plus bas des quatre phases. En effet, comme il s'agit généralement de la première étape où la preuve de concept est délibérément testée chez des sujets humains, la phase II a un taux de réussite faible. C'est au cours de cette phase que le laboratoire doit décider de la poursuite de l'étude et donc de l'entrée en phase III, processus important et coûteux. Le laboratoire peut en effet décider de mettre fin au développement pour de multiples raisons, y compris la viabilité commerciale. Le troisième taux de succès de transition de phase le plus bas est atteint pour la phase III avec un taux de 58,1% [26].

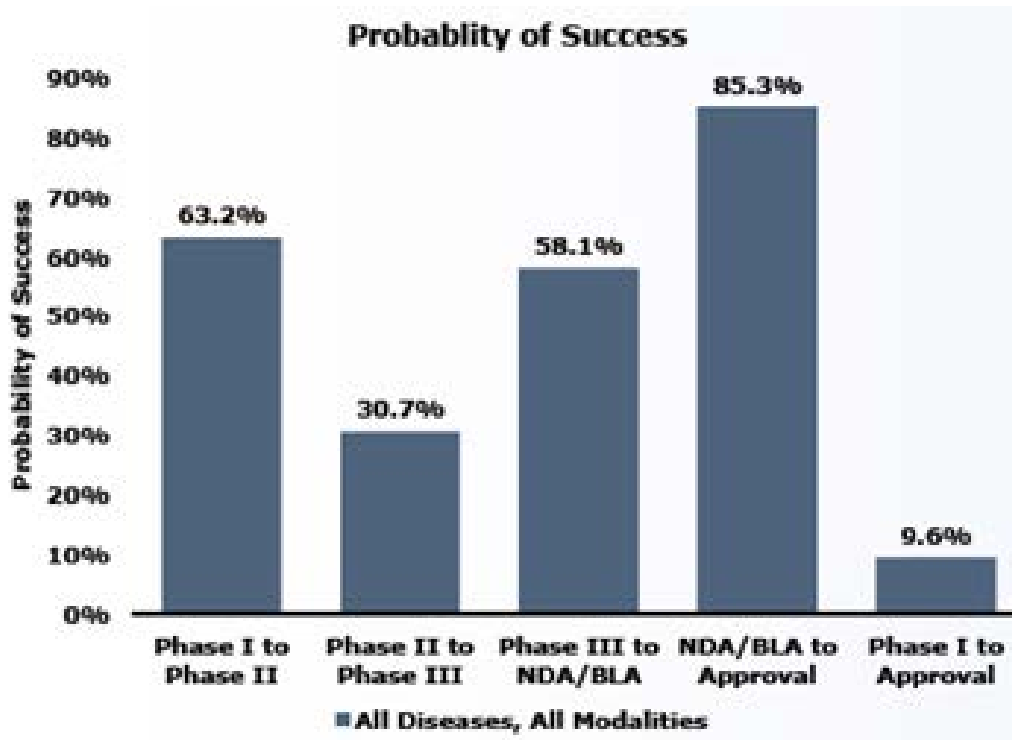


Figure 9: Taux de succès de transition de phases des études cliniques (26)

De manière générale, le nombre de produits testés en phase I et II augmente depuis 10 ans, alors que celui des médicaments en phase III semble ne pas évoluer. Ceci est en corrélation avec une probabilité d'échec élevée lors de cette transition à la phase ultime de développement, qui est l'essai de phase III.

Tous les produits ne sont pas équivalents face à ce taux d'échec. Par exemple les produits dans les domaines respiratoires ou cardio-vasculaires ont un taux de succès plutôt faible, inférieur à 20 %, ce qui peut être expliqué par une prise en charge généralement tardive de la maladie [16].

Les raisons de ces échecs ont évolué. Dans les années 1990, la recherche n'était pas encore à son apogée, entraînant des problèmes de biodisponibilité et de pharmacocinétique qui étaient alors responsables de plus de 40% des échecs. Aujourd'hui, ces causes ne représentent qu'environ 10% des explications.

Cependant, ces dernières années, l'arrêt des études a plutôt lieu pour des raisons financières. Cela s'explique par le coût impressionnant qu'il faut maintenant envisager pour la réalisation des études, notamment des phases III. Ainsi, les laboratoires sont donc plus réticents à continuer le processus de recherche [28].

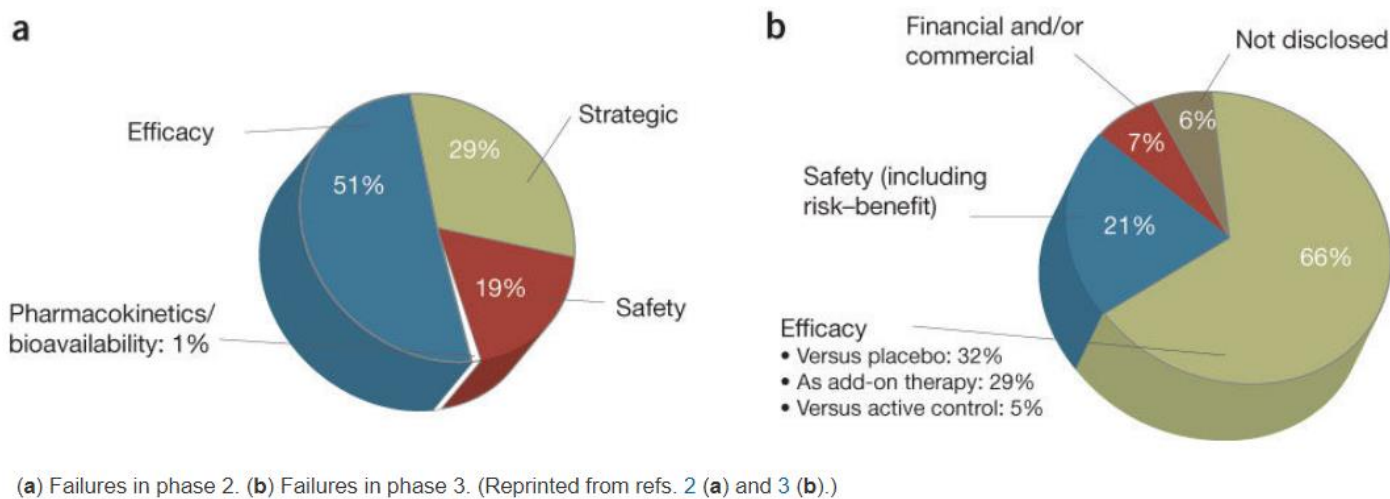


Figure 10 : Répartition des raisons du taux d'attrition lors des essais cliniques [28]

a. Résultats concernant les phases 2

b. Résultats concernant les phases 3

Le manque d'efficacité des produits lors des phases II et III est aussi une raison principale d'échec. De plus, la sécurité du produit est impliquée en grande partie dans les facteurs d'échec, à hauteur de 20% pour les deux phases, comme indiqué sur la *figure 10*.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces chiffres. Les chercheurs se concentrent davantage sur les domaines où la science et la médecine sont plus pointues et complexes.

L'augmentation du nombre de nouvelles cibles découvertes, dont beaucoup peuvent être mal validées, pourrait avoir encouragé les entreprises à poursuivre le développement clinique de plus de composés dont la probabilité de réussite est faible. En effet, la concurrence étant de plus en plus présente, la pression dans le développement de nouveaux médicaments se fait ressentir.

Les essais cliniques sont plus lourds. Dans les maladies chroniques à forte prévalence, où de grandes populations de patients hétérogènes sont traitées, des études supplémentaires sur la sécurité et l'efficacité peuvent être nécessaires.

Enfin, les décisions commerciales et la hiérarchisation des portefeuilles comme la concurrence, les litiges de propriété intellectuelle et d'autres facteurs du marché pourraient entraîner la fin d'un projet [28].

Une nouvelle étude de Tufts Center For the Study of Drug Development estime que le coût moyen des médicaments développés entre 1995 et 2007 était de 2,6 milliards de dollars. Le principal point de controverse sur ces estimations est qu'elles sont influencées par les coûts des médicaments qui n'ont pas obtenu l'enregistrement. L'estimation de Tufts Center For the Study of Drug Development dépasse 1,2 milliard de dollars pour le retour du capital perdu pendant la mise au point d'un médicament. Les 1,4 milliard de dollars restants représentent le coût moyen de R&D, multipliés par des facteurs de risque qui expliquent les risques d'échec à chaque étape de développement clinique. La moitié de la somme engendrée par le développement d'un médicament est attribuable aux coûts déboursés associés aux investissements défaillants. Le développement des médicaments qui arrivent à l'étape de la mise sur le marché coûte beaucoup moins que 1,4 milliard de dollars, mais l'obtention de l'enregistrement est marquée par de tels échecs que le montant final s'élève rapidement [29].

Est-ce que ce taux d'échec élevé est induit par des designs d'études cliniques de plus en plus compliqués? Ou est-ce qu'il est plutôt dû aux laboratoires pharmaceutiques qui complexifient les protocoles afin d'essayer de réduire l'attrition ?

Tous les facteurs que nous venons d'expliciter, à savoir la difficulté de recruter des patients, la réalisation difficile des études au niveau des sites cliniques, les délais longs de réalisation mais aussi certainement le fort taux d'attrition, sont liés à l'augmentation considérable de la complexité technique des essais cliniques d'aujourd'hui.

E. Des designs d'études cliniques complexes

La recherche clinique est une activité qui a connu d'importants changements organisationnels, technologiques et économiques, avec des implications potentiellement importantes pour la productivité. Au cours des trois dernières décennies, la conception et la gestion des essais cliniques sont devenues de plus en plus sophistiquées.

1. Des protocoles d'essais cliniques complexes

Les protocoles d'essais cliniques, qui décrivent la méthodologie d'essai, deviennent de plus en plus complexes, impliquant plus d'évaluations, davantage de critères d'exploration, des biopsies etc. Tout cela alourdit le fardeau administratif des essais [30]. Le nombre de procédures réalisées par l'équipe investigatrices et endurées par les participants a rapidement augmenté. De même, le nombre moyen de visites prévues par participant a augmenté bien que de façon beaucoup plus modeste, ce qui a entraîné une élévation du nombre de procédures par visite et un travail accru des personnes se prêtant à la recherche.

Une étude portant sur plus de 10 000 essais cliniques parrainés par l'industrie, a révélé que la quantité et la fréquence des procédures liées à l'essai par protocole ont augmenté respectivement de 6,5% et 8,7% par année, entre 1999 et 2005 [31]. Une étude distincte des protocoles de recherche de cinquante-sept essais de phase I-phase II, a révélé que le nombre total moyen de procédures requises pour un protocole est passé de 90 pour la période comprise entre 1999 et 2002, à 150 pour la période comprise entre 2003 et 2005.

Les protocoles de phase I sont les plus complexes, avec le nombre moyen le plus élevé de procédures complètes (253) réalisées au cours de la période 2011-2015.

Cependant, ce sont les protocoles de la phase III qui ont connu la plus forte croissance relative du nombre total de procédures pratiquées, passant de 110 en moyenne en 2001-2005 à 187 en 2011-2015 (*figure 11*), soit une augmentation de 59%. Au début des années 2000, il fallait compter environ neuf visites et un délai moyen de 187 jours, alors qu'en 2012, ces nombres se sont élevés à onze visites et un délai moyen de 230 jours.

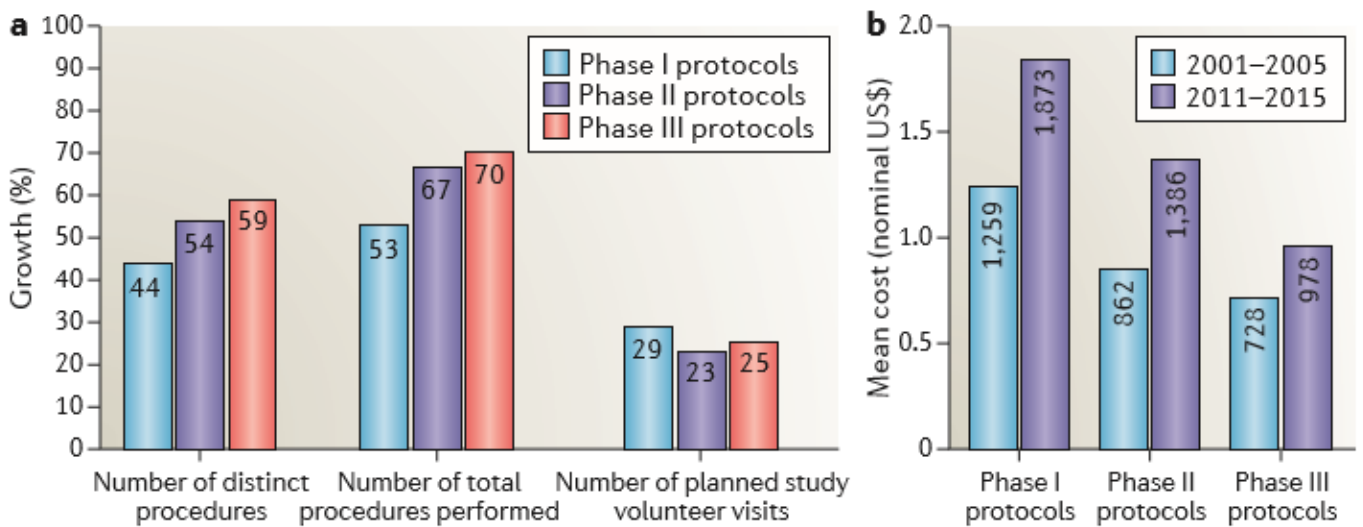


Figure 11 Evolution de la complexité des protocoles d'essais cliniques entre les périodes 2001-2005 et 2011-2015 (31)
a. Changements du nombre de procédures réalisées par protocole, ainsi que le nombre de visites planifiées pour l'étude
b. Evolution du coût moyen des protocoles de phase I, II et III.

Aucun ralentissement dans aucune des étapes de conception du protocole n'est noté. Les ressources budgétaires croissent donc aussi. Et c'est pour la phase I que cela se fait le plus ressentir avec une augmentation de presque 50% du coût des procédures.

Ce qui a attiré l'attention, c'est qu'après la forte augmentation des paramètres au cours de la première moitié de la dernière décennie, et malgré les avertissements continus des experts sur le sujet, la complexité se poursuit sur une tendance à la hausse, bien que moins forte.

2. Des cases reports forms fastidieux

Le case report form (CRF) est le document de référence indiquant toutes les valeurs et données à recueillir en accord avec le protocole. Selon les experts et les représentants des laboratoires, les promoteurs recueillent plus de données qu'ils n'en utilisent finalement dans leurs soumissions. De plus, ces données supplémentaires peuvent parfois interférer avec les résultats de l'étude. Bien que le pourcentage de données collectées inutilisées varie selon les essais, les experts estiment qu'elles se situent entre 10 et 30 %. En effet, une étude récente de Kenneth Getz et d'autres chercheurs à Tufts CSDD a révélé que 22,3% de toutes les

procédures d'essais cliniques sont considérées comme « non essentielles » (17,7% des procédures de la phase II et 24,7% des procédures de la phase III). Selon cette même étude, qui a utilisé des données cliniques de Medidata, 18% soit environ 1,1 million de dollars d'un budget d'étude typique est consacré à des procédures pour les critères secondaires complémentaires, exploratoires, tandis que 1,3 million de dollars (22 %) est dépensé sur les procédures de conformité réglementaire. Ceci coûte donc entre 20 et 35 millions de dollars supplémentaires en coûts directs de développement pour un médicament moyen [32].

Les examinateurs des autorités, pour leur part, se sont habitués à voir des données «habituelles», telles que l'hématologie et d'autres mesures générales de santé, bien que non essentielles à l'étude.

3. De nombreux amendements

Les protocoles de tous les essais cliniques connaissent en moyenne 2,3 amendements. Chaque modification nécessite en moyenne 6,9 modifications apportées au protocole et entraîne des coûts et des retards imprévus importants. Un tiers de tous les amendements sont liés à la description du protocole et aux critères d'éligibilité du patient. Les autres changements concernent principalement le dosage, l'administration, les méthodes statistiques et les objectifs de l'essai. Dans toutes les phases, 43 % des modifications se produisent avant que les patients ne soient inscrits, avec des modifications plus susceptibles de se produire à la phase I. Le délai médian de résolution d'un problème de protocole est de 65 jours. En d'autres termes, pour les 2,3 amendements moyens, ces difficultés représentent quatre à cinq mois de perte de temps [33]. En moyenne, le temps entre la validation du protocole et la première visite du premier patient s'est allongé de 12%. De même, le temps entre la validation du protocole et la dernière visite du dernier patient a également augmenté de 73%, ce qui s'explique par des amendements en cours d'étude (*figure 12*).

	Less Complex	More Complex	Difference
Study volunteer screen to completion rate	56%	23%	Halved
Time from Protocol Ready to FPFV (median)	115 days	129 days	+12%
Time from Protocol Ready to LPLV (median)	413 days	714 days	+73%
Number of Amendments	1.9	3.2	+68%

Figure 12: Changement de certains paramètres du protocole clinique entre 1999 et 2005 (30)

Les causes les plus fréquentes des amendements concernent la disponibilité de nouvelles informations sur la sécurité (19,5%), les demandes des organismes de réglementation visant à modifier l'étude (18,6%), les changements dans la stratégie de l'étude (18,4%), les défauts de conception du protocole (11,3%), et les difficultés à recruter des sujets d'étude. De façon générale, les protocoles ayant une durée de traitement plus longue ont une incidence plus élevée d'amendements. Les modifications apportées au protocole continueront d'être répandues, car le nombre moyen d'amendements s'est révélé être significativement corrélé avec le nombre croissant de procédures par protocole, la durée de l'étude et le nombre de sites investigateurs impliqués dans chaque essai clinique (Tufts CSDD, 2011).

En effet, le protocole et le CRF étant des documents critiques d'une étude, si leur complexité augmente, le temps requis va être allongé, entraînant ainsi un besoin supplémentaire de ressources.

Tout ceci peut également s'expliquer par une évolution des pathologies actuelles, et notamment une augmentation des maladies chroniques à travers le monde. De façon générale, il faut des délais plus importants pour mesurer les effets des médicaments dans de telles pathologies. Cela entraîne une augmentation des délais, et donc une augmentation du nombre de visites, engendrant ainsi des procédures supplémentaires. De même, l'augmentation du nombre de cancers est également un facteur impactant, car il est nécessaire de suivre de nombreuses valeurs biologiques afin de mettre en évidence les changements requis.

De nombreux nouveaux facteurs ont rendu les essais cliniques chronophages et expliquent la nécessité de davantage de ressources humaines et financières. Un cercle vicieux se met ainsi en place : les firmes pharmaceutiques ayant de plus grandes probabilités d'échouer, celles-ci réalisent de nombreux essais cliniques ce qui nécessite un grand nombre de participants, à qui de plus en plus de contraintes sont imposées. Les participants deviennent donc réticents à participer aux études ce qui rend le recrutement laborieux et impacte l'ensemble de l'essai. A cela s'ajoute la pression des autorités réglementaires qui imposent d'importants délais, mais qui permettent d'assurer la mission primordiale de la protection des sujets. Enfin, l'augmentation des pathologies qui engendrent des thérapeutiques complexes et une surveillance accrue ne fait également qu'augmenter la difficulté des essais cliniques. C'est pourquoi les laboratoires pharmaceutiques actuels se tournent vers de nouvelles stratégies, dans le but d'améliorer ce processus. En effet, il est nécessaire de réduire le fardeau pour les sujets mais également pour l'équipe investigatrice, tout en essayant de réduire les délais, et ainsi de faire diminuer les coûts de tels essais.

Partie III :

Les stratégies des laboratoires pharmaceutiques face à cette complexité grandissante

La mise en place de nouvelles procédures est un processus long, réfléchi, qui parfois n'aboutit pas. Un laboratoire va donc devoir envisager de nouvelles stratégies pour s'adapter et mener à bien les études cliniques de la manière la plus rapide et la moins coûteuse, tout cela sans mettre en péril la sécurité du patient qui reste une priorité. Pour cela, les stratégies vont viser la façon de mener les essais cliniques, tout en s'adaptant aux contraintes de notre monde actuel. Ces nouvelles stratégies tachant bien évidemment de remédier aux difficultés évoquées dans la partie précédente, nous verrons tout d'abord les moyens mis en place pour favoriser le recrutement, puis nous aborderons la délocalisation des essais cliniques, l'augmentation de la sous-traitance mais aussi les avantages de l'apport des avancées technologiques.

A. Stratégies pour améliorer le recrutement

Comme nous l'avons vu précédemment, le recrutement des patients fait partie des challenges auxquels sont confrontées les firmes pharmaceutiques. Plusieurs solutions simples peuvent être mises en place afin de pallier à ce manque d'effectif. Comme vu précédemment, l'une des problématiques était que les patients ne correspondaient pas aux protocoles complexes. C'est dans ce cadre-là que s'est développé un nouveau modèle de protocole.

1. Optimiser le protocole et mettre en place un plan de recrutement

Le National Institutes of Health (NIH) et la FDA ont publié conjointement un modèle de protocoles d'essais cliniques afin d'aider les entreprises à concevoir de meilleures études qui favoriseraient une participation accrue des médecins et des patients. Ce programme commun a formulé plusieurs recommandations pour accroître la participation des patients [34]. En Europe, la mise en place de ce type de protocole unique est d'ailleurs testée actuellement. Plusieurs firmes pharmaceutiques en sont les pilotes. Ce nouveau procédé permettrait de rendre les protocoles harmonieux et davantage compréhensibles par les participants.

Le NIH, qui soutient et conduit la recherche biomédicale aux États-Unis, ainsi que la FDA, qui évalue la sécurité et l'efficacité des produits médicaux ont uni leurs compétences afin

d'initier un modèle de protocole, permettant d'avoir une trame pour aider les personnes en charge de la rédaction de ces derniers.

Plusieurs programmes ont été lancés récemment pour aider à orienter les patients vers les essais pour lesquels ils pourraient être concernés. Les recommandations ont une portée plus large et ont pour but d'accroître l'engagement des patients tout au long du développement d'un nouveau médicament. Pour ce faire, des outils pour évaluer les programmes de recrutement sont proposés afin d'unir les groupes de patients et les promoteurs. Le plan de recrutement devrait être multidimensionnel et comprendre l'engagement des patients, l'éducation et la sensibilisation. Ainsi, les principaux fournisseurs de soins de santé envisagent d'utiliser leurs bases de données sur les patients pour le recrutement des essais cliniques. Ces nouvelles pratiques associées à des activités traditionnelles et non traditionnelles de promotion d'essais cliniques telles que la publicité, les campagnes de médias sociaux, l'engagement de groupe de soutien aux patients et les conseillers en recrutement devraient contribuer à accroître la participation des patients aux essais cliniques. La participation à des essais cliniques est un partenariat mutuellement avantageux entre les patients et les promoteurs, et avec actuellement 90% de la population qui ne prend pas part à ce genre de pratiques, il existe une forte perspective de croissance dans ce domaine [35].

2. Offrir des « compensations » aux sujets

Il est toujours difficile de convaincre les potentiels participants de faire partie de l'étude. Cependant un éventail d'interventions potentielles agissant comme incitations sont utilisées et intéressent le personnel actuellement impliqué dans le recrutement aux essais. En ce qui concerne les patients, cela peut inclure la contribution du temps pris pour participer (qui pourrait ne pas être considéré officiellement comme une incitation, bien qu'il puisse y avoir des avantages motivationnels), des cadeaux et le paiement de dépenses accessoires, ainsi que des incitations formelles en espèces ou en coupons. Ces compensations se pratiquent davantage lors des études de phase I, chez les volontaires sains, qui ne tirent pas de bénéfices cliniques car ils ne sont pas atteints de la pathologie visée par le traitement expérimental. Cependant, selon les pays, les coutumes sont différentes, et notamment en Europe. En effet, certains pays n'accordent aucune contribution, alors que d'autres le font plus facilement après consultation de leur comité d'éthique. En regard de la directive européenne 2001/20/CE, à

l'exception des frais de remboursement des déplacements ou de la perte de revenus, aucune autre incitation ne peut être déversée aux personnes mineures ni aux femmes enceintes.

Bien que les incitations financières dans les soins de santé soient controversées, le Medical Research Council, par exemple, suggère que l'offre d'un modeste remboursement peut se révéler être très efficace [36]. Le premier à offrir une compensation financière pour la participation à la recherche était Walter Reed, qui, en 1901, a dirigé l'équipe qui a postulé et confirmé la théorie selon laquelle la fièvre jaune est transmise par une espèce de moustique particulière plutôt que par contact direct. Il a indemnisé des bénévoles à hauteur de 100 \$ en or pour la participation et a offert un bonus de 100 \$ pour une infection réussie par la fièvre jaune, payable à la famille en cas de décès [37].

En France, l'indemnisation pour la participation à une recherche biomédicale ne peut pas excéder 4 500€ selon l'arrêté du 25 avril 2006. Aucune étude n'a été faite sur ce sujet mais il est communément admis que cette rémunération qui tend à être plus régulière qu'auparavant peut inciter facilement les personnes à participer à une étude clinique.

3. Construire des plates-formes sociales et mobiles

Afin d'explicitier cette partie, nous prendrons l'exemple de Facebook. En 2016, à l'échelle mondiale, il y avait plus de 1,71 milliard d'utilisateurs actifs de la plateforme par mois et 1,13 milliard d'utilisateurs actifs par jour. Ce sont donc autant de candidats potentiels qui pourraient être visés par des publicités sur ce site. Pour analyser l'impact que pourrait avoir l'utilisation de cette plateforme sur le recrutement des sujets, une étude menée par MD Connect révèle que le nombre de personnes qui ouvre la page présentée par les annonces de publicités standards sur internet varie entre 0,1% et 0,3%, alors qu'il est compris entre 0,5% et 1,2% pour les annonces postées via Facebook [38]. Cette hausse peut s'expliquer par les capacités de ciblage avancées de Facebook, qui peut orienter les annonces en fonction du lieu, de l'âge, du sexe, des centres d'intérêt et d'autres qualités très pertinentes pour la qualification des essais cliniques.

"Les résultats démontrent le potentiel d'utiliser les technologies modernes de l'information et de la communication pour engager les jeunes personnes dans la recherche en santé et pénétrer dans les communautés non urbaines", ont déclaré les auteurs d'une autre étude

portant sur l'impact des réseaux sociaux pour attirer l'attention de potentiels participants [39]. Néanmoins, l'approche n'est pas sans limites. En effet, il existe alors notamment un biais d'échantillonnage, car une publicité sur Facebook permet seulement d'atteindre les personnes qui se trouvent sur le site.

Les applications mobiles sont une autre opportunité d'atteindre les patients intéressés à participer à un essai. Par exemple, l'application Clinical Trial See de Novartis, disponible sur les smartphones exploitant Apple et Android, propose des essais cliniques potentiels sur le cancer aux États-Unis à partir de la base de données cliniques des bibliothèques nationales de National Institute of Health.

De façon générale, les firmes pharmaceutiques proposent maintenant sur leur site internet des informations relatives à leur essais cliniques, permettant ainsi aux personnes de faire un pré-screening ou de donner les contacts privilégiés afin d'entamer les procédures.

4. Autres stratégies

Pour la plupart, les stratégies de recrutement discutées dans la littérature sont purement anecdotiques et ne sont pas fondées sur la recherche. Cependant, il existe de nombreuses stratégies qui sont suggérées comme un moyen de surmonter les obstacles du recrutement [40] :

- utiliser des associations de défense des patients ;
- créer des campagnes médiatiques afin d'informer le grand public ;
- offrir des visites de la clinique pour les sujets potentiels ;
- impliquer les familles des sujets dans les études ;
- mener des recherches de marketing pour déterminer les approches efficaces du recrutement des patients.

Malgré tout ceci, il est encore difficile d'arriver à trouver et convaincre assez de participants dans le panel utilisé actuellement. Les firmes pharmaceutiques tendent de nos jours à investiguer, dans la mesure du possible, des régions du monde où la culture médicale est différente et où les essais sont moins présents.

B. Délocalisation des essais cliniques dans de nouvelles régions du monde

1. Etat des lieux de la répartition des études cliniques

Les analyses des changements dans le nombre et la répartition des essais cliniques à travers le monde de 2006 à 2012 dévoilent des évolutions non soupçonnées. En effet, les essais cliniques se délocalisent (*figure 13*). Ils sont ainsi moins menés en Amérique centrale, Amérique du Sud, dans le Nord de l'Asie, ainsi que dans la région Pacifique mais s'intensifient en Asie de l'Est et au Japon.

	2006 (% of all new global trials)	2012 (% of all new global trials)	Percentual substitution
Africa	1.85%	1.74%	-6.30
Central America	1.00%	0.61%	-38.94
East Asia	3.80%	8.64%	127.53
Japan	1.16%	1.61%	39.42
Europe	41.35%	39.21%	-5.17
Middle East	3.43%	3.45%	0.57
North America	35.27%	34.41%	-2.44
North Asia	1.94%	1.60%	-17.39
Pacifica	2.88%	1.76%	-38.99
South America	3.83%	3.37%	-12.14
South Asia	1.39%	1.45%	4.54
Southeast Asia	2.09%	2.13%	2.19

Figure 13: Evolution de la répartition des études cliniques dans les différentes régions du monde entre 2006 et 2012 (41)

Aujourd'hui, sur le site internet *clinicaltrial.gov*, 249 047 études cliniques sont recensées, dont 36% sont conduites uniquement aux Etats-Unis, 47% sont réalisées dans le reste du monde, et 6% se déroulent conjointement aux Etats-Unis et dans d'autres pays. Les 12% restant ne contiennent pas assez de données pour fournir une localisation précise [41].

Les essais cliniques multicentriques se sont mondialisés, en recrutant simultanément des patients dans de nombreux pays. Par exemple, pour un essai de grande envergure de phase III, évaluant des médicaments cardiovasculaires ou du système nerveux central, plus de 10 000 patients seront généralement recrutés dans 200 à 600 sites répartis dans 10 pays ou plus dans le monde.

Certes, cela peut engendrer des dépenses, mais permet également paradoxalement de les limiter. Ce phénomène peut s'expliquer de diverses façons.

Premièrement, des économies considérables sont possibles, en particulier dans les pays en développement. En effet, un centre médical universitaire de premier plan en Inde demande environ 1 500 \$ à 2 000 \$ pour un cas, ce qui représente moins du dixième du coût dans un centre de second rang aux États-Unis [42]. Le travail humain représente une grande partie du coût de la recherche clinique et les salaires des médecins, des infirmiers et des coordonnateurs des études dans les pays en développement sont inférieurs à ceux aux États-Unis et dans d'autres pays plus développées (*Organisation mondiale de la santé, 2006*).

Deuxièmement, des délais plus courts, en grande partie grâce à un recrutement plus rapide, sont également possibles en dehors des États-Unis. Des pays tels que la Chine, l'Inde ou la Russie disposent de vastes pools de patients potentiels qui peuvent aider à accélérer le processus de recrutement.

Troisièmement, la réalisation d'essais dans d'autres pays permet aux promoteurs de médicaments d'accéder à un nombre supérieur de marchés commerciaux pour le médicament qu'ils testent.

Enfin, l'environnement réglementaire dans les pays riches, y compris les États-Unis, est devenu de plus en plus contraignant pour les promoteurs, alors que les autorités d'autres pays moins développés peuvent se révéler moins exigeantes.

Ainsi, la mondialisation des essais cliniques réalisés par les laboratoires au cours des 17 dernières années n'est pas inattendue. Le coût et la concurrence rencontrés lors d'essais aux

États-Unis et dans l'UE sont devenus des facteurs limitants. De nombreuses entreprises biopharmaceutiques cherchent de nouvelles destinations pour des études qui offrent des possibilités de raccourcir la durée de l'essai clinique et de réduire le coût par sujet.

Les destinations des marchés émergents sont également intéressantes en raison de l'opportunité de recueillir des données auprès de patients d'origines ethnique diverse, ainsi que de la disponibilité d'enquêteurs qualifiés.

2. Délocalisation en Chine

Des pays comme l'Argentine, le Brésil et la Pologne, autrefois les leaders dans les essais cliniques, atteignent encore des taux de croissance à deux chiffres. Cependant, l'Inde et la Chine sont prêtes à accepter des rôles plus importants dans l'avenir des essais cliniques. En effet, le taux de croissance des essais cliniques en Chine était de 43% entre 2012 et 2015, quand l'Inde atteignait 46%. Les autres pays ont des taux beaucoup plus faibles. La Russie est le troisième pays émergeant avec 23% d'augmentation [43].

L'indice d'attractivité de Kearney compare les pays qui effectuent des essais cliniques et attribue des notes relatives à l'attractivité. Les États-Unis ont obtenu la note globale la plus élevée, soit 6,88, principalement en raison de leurs scores élevés concernant les conditions réglementaires, leur expertise et leurs infrastructures. La Chine a obtenu la deuxième note la plus élevée avec 6,1 [44]. Ce bon résultat résulte non seulement de sa qualité d'expertise en matière d'essais cliniques, mais également de sa rentabilité et de la qualité de la population qu'elle offre.

Sur ce point, en 2007, l'Union européenne et les États-Unis ont connu des pénuries de patients par rapport au volume d'activité clinique, tandis que la Chine, l'Inde et l'Europe de l'Est ont tous maintenu une abondance de patients par rapport à leur activité. Par exemple, en comparaison avec les États-Unis, la Chine a beaucoup plus de patients sans traitement disponibles dans de nombreux champs thérapeutiques, y compris les maladies cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et le diabète. Cela offre un panel de candidats pour les phases I notamment très large. Cependant il est intéressant de noter que 59% des hommes chinois adultes sont fumeurs, contre seulement 28% aux États-Unis, cette caractéristique faisant régulièrement partie des critères d'exclusion [44].

Le faible coût de la Chine pour les essais cliniques augmente également l'attractivité du pays. Une étude des coûts globaux des essais cliniques indexés réalisés en 2006 a indiqué que le Royaume-Uni, l'Allemagne et les États-Unis étaient les pays les plus onéreux pour les essais cliniques, alors que la Russie, la Chine et l'Inde coûtaient en moyenne de 50% moins cher.

De plus, le délai de mise en place des essais cliniques est également un critère déterminant. Ainsi, le Royaume-Uni et les pays scandinaves sont historiquement les plus rapides dans la mise en place des essais cliniques, avec une moyenne d'environ trois mois, tandis que l'Inde peut mettre jusqu'à 12 mois. En Chine, cette mise en place prend 5,5 mois en moyenne. Aux États-Unis la moyenne est de sept mois.

Mais la Chine n'est pas la seule destination en vogue pour la mise en œuvre d'études cliniques. En effet, un pays faisant peu parler de lui dans ce domaine mais qui est cependant actif, est la Corée du Sud.

3. Délocalisation en Corée du Sud

La Corée du Sud se félicite d'être une nation émergente en Asie en matière d'essais cliniques. Elle a connu une croissance exceptionnelle des essais cliniques mondiaux et locaux au cours des dix dernières années (*figure 14*). Elle contribue à hauteur de 5% de l'ensemble des essais cliniques enregistrés dans le monde en 2013. En outre, 142 sites d'essais cliniques sont certifiés par l'autorité de tutelle, la Korean Food and Drug Administration (KFDA).

Le soutien incessant du gouvernement coréen dans le développement clinique a incité de nombreuses sociétés biopharmaceutiques à investir dans la région. Pour cette raison, le gouvernement coréen ainsi que les sociétés pharmaceutiques ont créé de nouvelles stratégies pour maintenir l'innovation en matière de R&D. En outre, les entreprises pharmaceutiques basées en Corée du Sud investissent 65% de leur bénéfice annuel dans le développement de thérapies novatrices et s'intéressent d'autant plus au développement de biosimilaires.

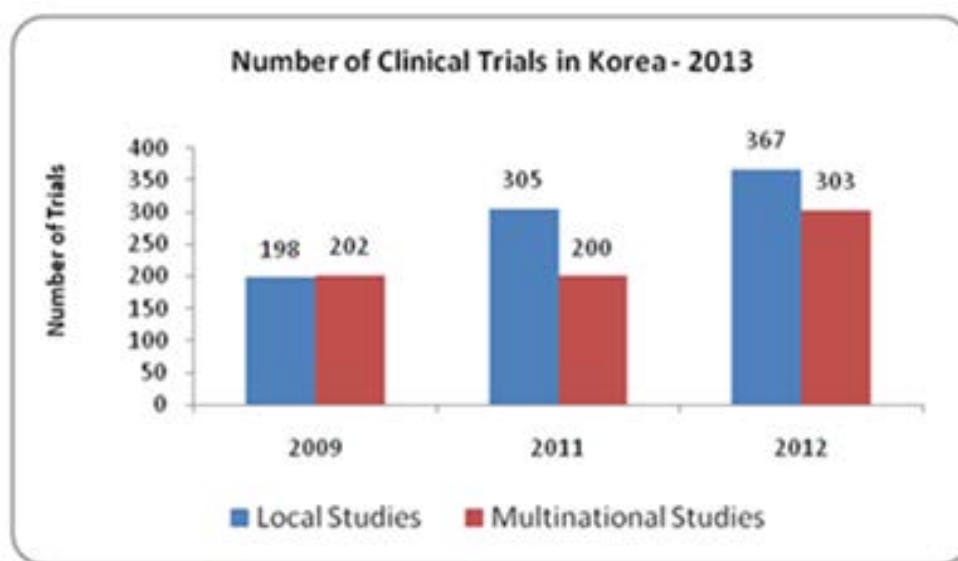


Figure 14: Evolution du nombre d'essais clinique en Corée du Sud (45)

Ainsi, le Fonds Sud-Coréen de développement de médicaments, créé en 1987, a dépensé environ 2 milliards de dollars pour le développement de nouveaux médicaments jusqu'en 2010. De même, le gouvernement soutient les promoteurs d'essais cliniques à l'étranger pour les études de phase III avec des fonds de 90 millions de dollars avec un taux préférentiel de 0,5% sur 8 ans [45].

Bien que la Corée du Sud ne soit pas compétitive en termes de coûts par rapport à la Chine et à l'Inde, la qualité des essais, l'infrastructure médicale et la rigueur des autorités réglementaires incitent la plupart des entreprises pharmaceutiques à mener des essais cliniques dans le pays. De plus, la durée de vie moyenne de la population sud-coréenne est de 80 ans, ce qui est inférieur à la France mais supérieur à celle des Etats-Unis. Les Sud-Coréens possèdent un taux d'alphabétisation de 96%, qui est un facteur améliorant naturellement l'implication dans les études cliniques [46].

De plus le Conseil de révision institutionnelle (IRB) et l'examen de la soumission de la Food and Drug Safety sont menés parallèlement en Corée du Sud, en environ 30 jours, soit une durée plus courte par rapport à d'autres pays asiatiques.

Un autre avantage, le coût par visite pour les essais de phase III en Corée du Sud est inférieur de 60% (figure 15) par rapport au Japon. Cependant, il est plus élevé qu'en Chine et en Inde.

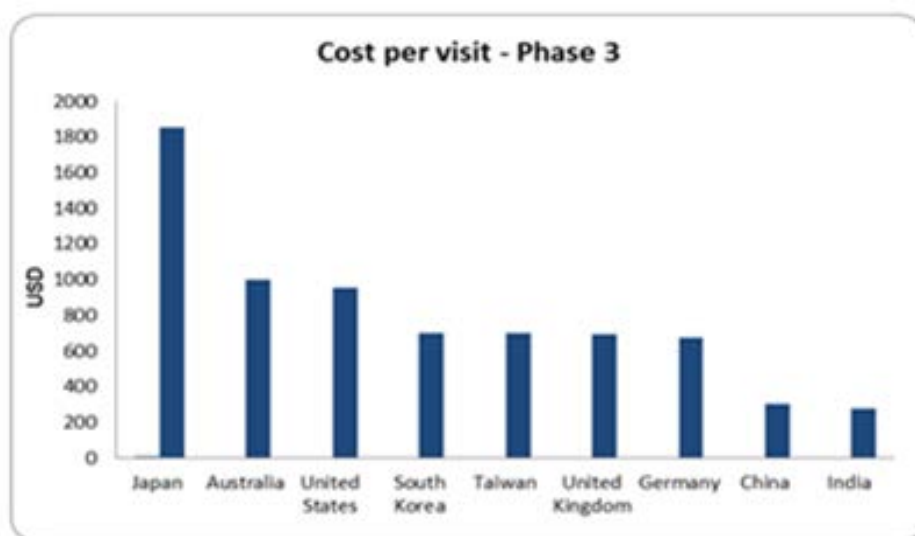


Figure 15: Coût des visites de monitoring sur site par pays (44)

Il y a également des avantages en ce qui concerne les attachés de recherche clinique. Une majeure partie des frais des ARC correspond aux frais de déplacement. La Corée du Sud étant un petit pays, d'une superficie de 98 480 km² (contre 653 000 pour la France), l'ARC en Corée du Sud a l'avantage de parcourir l'ensemble du pays en une journée. De plus, les centres d'essais cliniques sont généralement situés dans les grandes villes qui sont facilement accessibles, permettant d'économiser les frais de déplacement.

Le partage des données d'essais cliniques entre la Chine, le Japon et la Corée du Sud est maintenant possible grâce à l'accord tripartite, créé en 2007 pour orienter le développement de médicaments [47]. Les essais cliniques effectués en Corée du Sud peuvent être acceptés au Japon à condition que les données PK / PD sur les Japonais soient disponibles. Cela empêche la duplication des essais cliniques dans différentes régions, permettant ainsi d'économiser des coûts et du temps au cours du processus de développement de médicaments. L'homogénéité génétique et les similitudes épidémiologiques entre la Corée du Sud, le Japon, la Chine et Taiwan étendent les possibilités de travailler en collaboration en dehors des obstacles linguistiques existant entre ces nations.

Cependant, la qualité des essais cliniques est l'avantage majeur de la réalisation d'essais cliniques en Corée du Sud. Le soutien du gouvernement aux essais cliniques de l'étranger et l'acceptation des données d'essai à l'étranger parmi les pays d'Asie du Sud augmentent le

potentiel de la Corée du Sud dans le processus de développement de médicaments. Cela ressort clairement de l'augmentation de 34% des études cliniques multinationales en Corée du Sud en 2012 par rapport à 2011.

Même si la délocalisation entraîne des stratégies de management plus pointues, le retour sur investissement est assuré, que ce soit directement financièrement par les coûts moins élevés de développement, mais également d'un point de vue d'accès à de nouveaux marchés, en passant par le gain de temps.

Tout ceci serait impossible sans l'apport des nouvelles technologies dans la gestion des essais, qui en permettent notamment la surveillance à distance de ces sites à travers le monde. Pour diverses raisons, les laboratoires pharmaceutiques font de plus en plus appel à des sous-traitants pour la réalisation des études cliniques.

C. Augmentation de la sous-traitance

Les laboratoires pharmaceutiques s'engagent de plus en plus avec des entreprises de sous-traitance. Les sommes investies dans ce domaine en sont les témoins. Selon l'enquête de *Nice de 2016* - Enquête préclinique et clinique, il y a eu un bond dans les dépenses pour les services de sous-traitance. En effet, les dépenses sont en constante augmentation au cours des cinq dernières années [48]. Trente-huit pourcent des entreprises (38%) dépensent maintenant entre 51 et 100 millions de dollars en sous-traitance et 18% dépensent plus de 100 millions de dollars. C'est une forte augmentation par rapport à l'enquête *Nice Insight* de l'année précédente, où la grande majorité (64%) avait dépensé entre 10 et 50 millions de dollars en sous-traitance et seulement 23% avaient dépassé 50 millions de dollars.

L'augmentation des coûts et la chute de la productivité, poussent les entreprises à externaliser une gamme croissante de fonctions aux Contract research organization (CRO). En plus de fournir une capacité globale importante aux promoteurs, les CRO sont devenues un contributeur essentiel aux programmes d'essais cliniques. Selon un récent rapport de *Research and Markets*, les essais cliniques menés par les CRO sont achevés jusqu'à 30% plus rapidement que ceux effectués en interne par les entreprises pharmaceutiques. Cela, bien sûr,

se traduit par des réductions de coûts considérables et probablement un lancement plus rapide du médicament sur le marché [49].

Les besoins en services pharmaceutiques et en biotechnologies ont évolué, avec des changements dans l'orientation des maladies, des technologies et des exigences de l'industrie. En règle générale, les CRO restent en avance, renforçant leur expertise scientifique, technique et réglementaire pour répondre à ces nouveaux besoins de l'industrie. Ces changements, par exemple, exigent une compréhension approfondie des domaines en croissance tels que les produits biologiques et la médecine spécialisée, les technologies avancées mais également la connaissance rigoureuse de la réglementation dans chaque pays. Comme il est plus rapide et plus économique d'externaliser ces besoins auprès des CRO de haute qualité, plutôt que de construire l'infrastructure et l'expertise en interne, les entreprises comptent plus que jamais sur ces services contractuels.

Le niveau d'engagement des CRO à chaque phase clinique a augmenté. Les entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques s'appuient davantage sur l'externalisation lors des premières phases de la recherche, de la découverte de médicaments aux phases I et II. Actuellement, près des deux tiers (63%) des entreprises engagent des organisations de développement et des CRO pour les études de phase II, un grand bond par rapport à l'année précédente, quand seulement 42% des entreprises participaient à ces partenariats [48].

Les entreprises dépendent en grande partie des CRO qui connaissent bien le choix des meilleurs sites mondiaux avec les exigences spécifiques de leurs essais cliniques. En règle générale, ils choisissent des CRO avec une vaste expertise dans des domaines que souvent les entreprises ne maîtrisent pas et également les CRO ayant une expérience dans les essais cliniques de leur domaine thérapeutique. Avec un nombre croissant d'essais cliniques qui conduisent aujourd'hui à une concurrence féroce pour sécuriser les sites d'essai, ces fournisseurs de services plus expérimentés ont déjà travaillé avec plus de sites et connaissent leurs capacités et leurs médecins.

L'externalisation aux CRO à service complet avec une technologie de pointe peut réduire les coûts opérationnels grâce à une couverture mondiale, un support local et des outils logiciels novateurs permettant d'accélérer la réalisation des tâches. Faire appel à des CRO peut ainsi réduire la charge de travail opérationnel mais entraîne une augmentation de son management. Il revient donc aux laboratoires de s'adapter à ce nouveau mode de fonctionnement [50].

Les firmes pharmaceutiques doivent également faire face à une autre problématique : l'évolution des pathologies. Ces nouvelles pathologies engendrent des changements dans la construction des études cliniques qui deviennent de moins en moins généralistes mais patient-dépendant.

D. La médecine personnalisée et l'utilisation de biomarqueurs

La médecine personnalisée peut changer la façon dont les soins sont fournis, ce qui augmente le bénéfice des interventions aux patients qui en ont le plus besoin. Il est important de considérer que la médecine personnalisée aura un impact significatif sur la façon dont les essais cliniques seront conçus. Ces changements entraînent une hausse des coûts totaux des essais cliniques et des modifications d'organisation importantes.

1. Le principe de la médecine personnalisée

Chaque jour, des millions de personnes prennent des médicaments qui ne leur font aucun effet. Les 10 médicaments les plus utilisés aux Etats-Unis ont une efficacité de 1 sur 4 ou de 1 sur 25 selon les situations [51].

Le fait est qu'il est rare de découvrir qu'un traitement fonctionne bien sur certains groupes. Cependant, il a été montré que le médicament Gleevec (imatinib) doublait les chances de survie des patients atteints de leucémie si leurs tumeurs possédaient une anormalité chromosomique appelée translocation de Philadelphie. De même, il a également été démontré que le médicament Erbitux (Cetuximab) améliore les chances de survie des personnes atteintes d'un cancer colorectal si leurs tumeurs possédaient un gène de type EGFR muté, mais pas celles ayant le gène KRAS muté.

Les essais cliniques de type N-of-1, qui correspondent à de la médecine personnalisée, seront coûteux dans un premier temps, mais ils permettront d'économiser des millions de dollars qui sont actuellement gaspillés sur des traitements inefficaces ou sur la gestion des maladies

chroniques. Le principal avantage du N-of-1 est que les patients ne seront plus traités comme une personne quelconque de l'étude [52].

Un programme de pré-profil préalable réussi permettra les éléments suivants:

- l'amélioration de l'accès, du recrutement et de la capacité à garder des patients profilés et qualifiés correspondant aux essais cliniques appropriés ;
- un processus simplifié intégrant les données cliniques et génomiques pour l'appariement des patients ;
- une meilleure gestion et une optimisation de l'utilisation des échantillons de patients ;
- une intégration des profils moléculaires et des outils bioinformatiques donnant l'accès au promoteur à un dépôt de données centralisé pour un meilleur partage et utilisation des données ;
- la création de registres de patients pour certaines maladies ou indications.

2. Le rôle des biomarqueurs

Un moyen éprouvé d'améliorer la probabilité de succès consiste à utiliser les biomarqueurs de sélection pour vérifier les critères d'inclusion / exclusion lorsque cela est possible. Selon Ellen Sigal, présidente et fondatrice chez Friends of Cancer Research, *«avoir des biomarqueurs bien validés dans un essai clinique améliore la probabilité de réussir par quatre fois»*.

Bien que beaucoup moins d'essais aient utilisé des biomarqueurs de sélection, la probabilité globale d'enregistrement pour ces médicaments était de 25,9%, contre 8,4% pour les médicaments sans biomarqueurs [53].

L'industrie pharmaceutique a depuis longtemps déploré le fardeau des coûts élevés et les longs délais liés à la commercialisation d'un médicament, justifiant ainsi des prix plus élevés.

Comme les biomarqueurs de sélection sont utilisés plus fréquemment dans le développement clinique (actuellement, ils ne sont utilisés que dans une faible proportion d'études), les taux de réussite de transition de phases dans les maladies à forte prévalence devraient s'améliorer à mesure que la sélection du patient se perfectionne. Les taux de réussite plus élevés pour les

essais menés avec des patients sélectionnés par des biomarqueurs révèlent que les laboratoires ont su tirer parti de cette avancée. Par exemple, les taux de réussite de la phase III dans les programmes utilisant les biomarqueurs de sélection au cours de la dernière décennie ont été de 76,5% (n = 132) comparativement à seulement 55,0% (n = 1 254) pour les essais sans biomarqueur [53].

Un capital important est perdu à cause de l'investissement dans des médicaments candidats qui échouent à des essais cliniques en phase tardive et n'atteignent pas le marché. Les essais prennent entre sept et douze ans à être réalisés, ce qui entraîne un énorme laps de temps avant que les bénéfices ne soient perçus. Il y a également des inquiétudes quant à l'expiration du brevet, car un brevet est limité à 20 ans et la durée de vie commercialisable d'un médicament pourrait être réduite de plus de 50% avant d'obtenir l'enregistrement. Ainsi, il existe un énorme effort des laboratoires pharmaceutique pour trouver des méthodes novatrices pour identifier les candidats potentiellement infructueux le plus tôt possible et améliorer l'efficacité des essais cliniques.

C'est en cela que les biomarqueurs constituent un avantage considérable dans les essais cliniques : ils peuvent être utilisés pour éliminer les candidats aux médicaments infructueux très tôt dans le processus d'essai clinique. Les biomarqueurs sont actuellement utilisés en interne pour prendre une décision "go / no-go" et décider de commencer une recherche clinique sur une nouvelle molécule ou non. Cela peut impliquer la modélisation informatique pour identifier un médicament qui est inefficace ou qui a des effets toxiques. L'objectif ultime est d'utiliser des panels de biomarqueurs comme points de départ validés en remplacement des mesures physiologiques classiques, qui nécessitent des fréquentes visites à l'hôpital et des dépenses conséquentes liées au personnel de gestion des essais. La découverte de biomarqueurs spécifiques à certains médicaments fournira également un test d'efficacité simple pour l'utilisation avec le produit commercialisé à l'avenir.

Les biomarqueurs peuvent réduire le coût et la durée des essais cliniques, mais des investissements et des efforts importants dans les programmes de découverte et de validation seront nécessaires avant que ce potentiel ne soit utilisable. L'application des biomarqueurs devrait se développer lorsqu'une législation définitive sera publiée [54].

La médecine personnalisée à travers l'utilisation de biomarqueurs peut avoir un fort intérêt d'implication dans les essais cliniques à diverses étapes. C'est dans cette ère de nouvelles

techniques que s'inscrit la partie suivante. S'adapter à son temps et placer le patient au centre des investigations est l'objectif des nouveaux essais cliniques.

E. Utilisation des nouvelles technologies

Transparency Market Research (TMR) a récemment publié une étude de marché sur le marché mondial des logiciels de solutions E-cliniques, estimant qu'il augmenterait à un « compound annual growth rate » (CAGR : taux de croissance annuel moyen d'un investissement sur une période donnée supérieure à un an) de 13,80% pendant la période de 2014 à 2020 et atteindrait une valeur marchande de US \$ 6,8 milliards [55].

Le rapport de recherche, intitulé «*E-Clinical Solution Software Market- Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2014 – 2020*», indique que le marché mondial des logiciels de solutions E-cliniques était de 3 milliards de dollars en 2014. Le nombre croissant d'essais cliniques a été considéré comme le principal facteur de la croissance de ce marché [55].

Le marché des logiciels de solution e-clinique basée sur le Web s'établit à 2,1 milliards de dollars EU en 2014. Les analystes pensent qu'il atteindra une valeur de 4,8 milliards de dollars d'ici la fin de l'année 2020, en augmentant de 14,20% en CAGR estimé entre 2014 et 2020.

L'industrie pharmaceutique, le secteur de la santé et les organismes de recherches cliniques sont les principaux utilisateurs des logiciels de solutions E-cliniques à travers le monde. L'Amérique du Nord est le principal marché du logiciel de solution E-clinique sur l'arène mondiale. En effet il a atteint 1,7 milliard de dollars américains en 2014. Les analystes s'attendent à ce qu'il soit de 12,5% entre 2014 et 2020 et représente une valeur de 3,6 milliards de dollars américains [56].

Avec l'utilisation de systèmes informatisés pour la saisie de données d'investigation clinique, il est fréquent de trouver au moins certaines données sources enregistrées par voie électronique. Les exemples communs incluent, mais sans s'y limiter, les données cliniques initialement enregistrées dans les dossiers de santé électroniques conservés par les

investigateurs et les institutions, les rapports électroniques de laboratoire, les images médicales numériques à partir de dispositifs et les journaux électroniques complétés par des sujets d'étude [57].

Certaines des stratégies sont largement utilisées de nos jours, alors que d'autres ont une marge d'évolution. L'ensemble des outils informatiques disponibles pour la recherche clinique est représenté dans la *figure 16*.

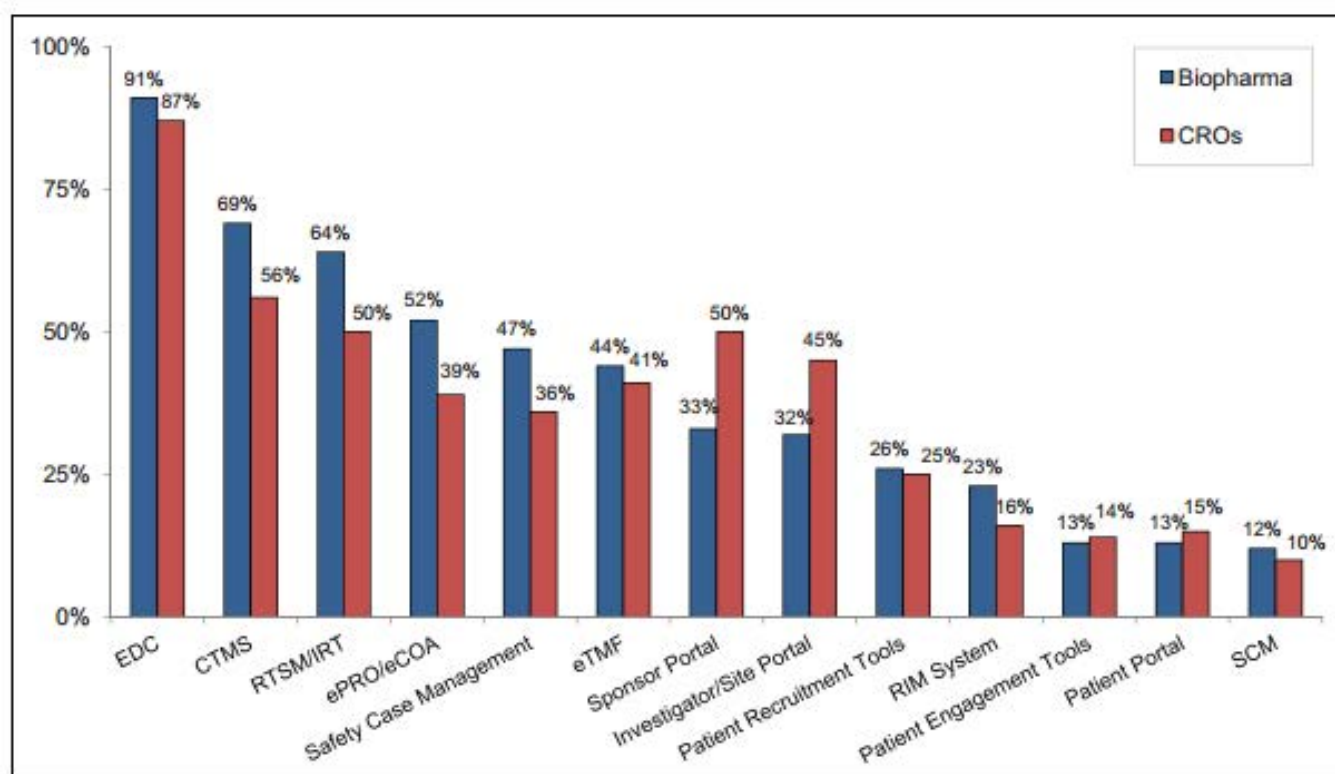


Figure 16: Usage actuel des outils informatiques lors de la réalisation d'études cliniques(57)

1. Capture de données électroniques (EDC)

L'introduction de la technologie EDC a été initiée avec le passage des CRF papiers aux CRF électroniques (eCRF). Le CRF est un enregistrement d'informations réalisé par le promoteur sur chaque sujet d'essai, selon un protocole d'enquête clinique. L'eCRF permet de prendre en compte, d'examiner, de gérer, d'enregistrer, d'analyser et de rendre compte des données d'enquête clinique.

Les CRF papiers nécessitent beaucoup de travail. Une personne doit en effet traiter tous les CRF et effectuer la résolution de la requête de données à la main. De telles tâches manuelles exigent beaucoup de temps de personnel ainsi que de contrôle de la gestion. Et dans un domaine comme la recherche clinique où le temps équivaut à de l'argent, le coût de ces tâches manuelles peut rapidement croître.

Au-delà du temps supplémentaire que nécessitent les CRF basés sur papier, il existe également davantage de risques et par conséquent, une plus grande probabilité d'erreurs à cause de saisie manuelle de données. Les eCRF sont renseignés automatiquement à partir des jeux de données, éliminant ainsi les risques d'erreur humaine. Et moins d'erreurs signifient moins de délais d'essai.

Enfin, les eCRF éliminent les coûts d'impression et de fourniture de CRF papier au niveau des sites ainsi que les frais d'expédition et de traitement associés, facilitant ainsi le travail de l'équipe investigatrice. De plus, les eCRF donnent également accès aux données à tout moment [58].

Les résultats rapportés par les patients (PRO) sont un moyen important d'évaluer les avantages du traitement de nouveaux produits médicaux. Il est reconnu que les mesures PRO doivent être utilisées lors de l'évaluation des concepts les mieux connus par le patient ou mieux mesurés directement par lui-même plutôt que par le médecin. Lorsqu'un instrument ePRO (electronic patient recorded outcomes) est utilisé par un sujet lors d'une étude, les données enregistrées peuvent incrémenter directement l'eCRF sans que le médecin investigateur n'ait à recopier les données du patient [59].

Les firmes pharmaceutiques sont à un carrefour important de l'innovation médicale et les pressions concurrentielles du marché actuel forcent les laboratoires à chercher des moyens de réduire les temps de développement de médicaments et d'accroître la productivité. La délocalisation des études cliniques à travers le monde a accentué le besoin rapide de mettre au point des outils informatiques permettant de gérer les études à distance.

Aujourd'hui, près de la moitié de tous les nouveaux essais cliniques sont lancés à l'aide d'EDC. Les industriels prévoient que les investissements dans les solutions EDC augmenteront à un taux de croissance annuel de 14,7% et totaliseront plus de 3,1 milliards de dollars. De même, l'intégration du logiciel EDC avec d'autres types de logiciels dans le

spectre eClinical (randomisation, gestion de l'offre, événement indésirable, reporting, codage, soumissions, etc.) est de plus en plus réalisable et pourrait s'avérer bénéfique.

Cependant, il est possible d'être confronté à certaines problématiques dans les pays non occidentaux. Bien que la majorité des entreprises occidentales qui effectuent des essais en Chine utilisent l'EDC, la plupart des entreprises chinoises n'en ont pas. L'une des principales raisons à cela est le coût de l'adoption de la technologie EDC par rapport au faible coût du travail chinois [60].

En d'autres termes, l'utilisation de méthodes électroniques de capture de données rend le travail des chercheurs et des membres du personnel plus facile et plus simple. De tels systèmes offrent des résultats rentables sans compromettre la qualité. Parmi les autres avantages de l'EDC, on peut citer:

- la qualité des données. Les systèmes EDC sont conçus de manière à garantir l'efficacité des données collectées. La modification des contrôles et des révisions est installée dans le système, ce qui permet aux chercheurs de surveiller les données et de s'assurer qu'elles sont dans le bon format, de vérifier leur cohérence et leur portée avant leur entrée dans la base de données ;
- l'accès à distance et rapide. Un autre avantage des systèmes électroniques de collecte de données est leur capacité à fournir un accès à distance et en temps réel aux données de recherche. Grâce à ces options, les chercheurs peuvent utiliser des services informatiques et peuvent stocker des données en ligne.

Avec une seule interface, il est possible de collecter des données d'essais liées à l'étude logées dans plusieurs systèmes à partir de plusieurs fournisseurs, tels que EDC, systèmes interactifs de réponse vocale (IVRS) et systèmes de gestion d'essai clinique, et l'utiliser pour répondre à des questions clés. Comprehend Systems, un fournisseur d'une interface basée sur le cloud, suggère que l'utilisation de cette technologie peut entraîner une diminution de 30% des visites de suivi du site en utilisant des indicateurs de performance clés tels que le rythme de recrutement et les taux d'abandon. On peut également noter qu'il y a eu une réduction de 50% du temps de verrouillage de la base de données et de trois à quatre jours par mois par essai enregistré dans le temps d'examen des données cliniques en raison de la disponibilité de données présentes dans une interface de rapport bien ficelée.

2. CTMS : outil de management informatique

Depuis plusieurs années, on note une demande croissante des organismes de santé qui sollicitent un système de gestion des essais cliniques (CTMS) permettant d'obtenir rapidement des informations sur les problèmes, les progrès et les possibilités. Ce système doit être réinventé régulièrement afin de s'adapter aux exigences réglementaires et aux pratiques d'essais cliniques en constante évolution.



Figure 17 : Etendue des capacités de l'outil CTMS (61)

Ce système gère la planification des essais cliniques, la préparation ainsi que les rapports, en mettant l'accent sur la mise à jour des coordonnées des participants aux essais et le suivi des échéances et des jalons (*figure 17*). Généralement, un CTMS fournit des données à un système de Business Intelligence, qui sert de tableau de bord numérique pour les responsables des essais cliniques. Ce système pourrait fournir des aides managériales à toutes les étapes d'un projet clinique. Il permet une traçabilité des données administratives, favorisant une meilleure communication entre les sites investigateurs et le reste de l'équipe, optimisant le management des ressources humaines et financières. Cet outil peut être un atout lors d'audit, au vue des données importantes qu'il contient [62].

3. La technologie mobile

Les résultats rapportés par les patients (PRO) sont un moyen important d'évaluer les avantages du traitement de nouveaux produits médicaux. Il est reconnu que les mesures PRO doivent être utilisées lors de l'évaluation des concepts les mieux connus par le patient ou mieux mesurés directement par lui-même plutôt que par le médecin. Lorsqu'un instrument ePRO (electronic patient recorded outcomes) est utilisé par un sujet lors d'une étude, les données enregistrées peuvent incrémenter directement l'eCRF sans que le médecin investigateur n'ait à recopier les données du patient [59].

L'intégration des ePRO mobile dans les études cliniques présente un nombre considérable d'avantages. Les applications facilitent la collecte de données objectives à partir de dispositifs médicaux (par exemple spiromètres et glucomètres) et de technologies portables telles que les carnets de suivi de patients. Les données provenant de ces appareils peuvent être transmises directement dans une application via Bluetooth, ce qui supprime l'obligation de transcrire les résultats manuellement. En outre, les horodatages pour chaque paramètre peuvent être capturés depuis la source du patient jusqu'à la base de données EDC [63].

Les technologies mobiles peuvent également jouer un rôle dans l'amélioration de la sécurité internet des données cliniques et la protection de la confidentialité. Des codes PIN uniques sont créés par les utilisateurs pour assurer le contrôle de la saisie des données dans l'appareil mobile [64]. Non seulement cela réduit le risque d'entrée de données frauduleuses, mais l'accès restreint empêche également l'accès à d'autres personnes. L'une des méthodes les plus utilisées de protection des données est le cryptage des données. Avec la capture de données mobile, la transmission d'informations et le stockage des données peuvent être facilement sécurisés par cette méthodologie. En outre, toutes les données «sensibles» telles que les informations personnelles identifiables, ou même le contenu réel du questionnaire sont cryptées pour assurer leur protection.

L'ePRO mobile présente un autre avantage pratique, à savoir un engagement plus efficace des patients, entraînant ainsi une meilleure observance. Il est plus attractif de remplir les données sur un outil électronique que de les retranscrire manuellement sur un carnet. Il est bien sûr possible de ramener l'outil chez soi, qu'il s'agisse d'un smart phone ou d'une tablette. De plus, sur ces outils, des alarmes peuvent être mises en place afin de rappeler qu'il est temps de compléter les fichiers. Le personnel du site peut discuter des difficultés ou des malentendus

avec les patients et fournir une éducation et un soutien supplémentaires en temps opportun pour permettre la poursuite correcte de l'étude.

Ce procédé présente de réels avantages pour le personnel soignant. La réutilisation des appareils et la réallocation des patients sont simplifiées. Pour le personnel clinique, la réduction du travail pendant la mise en place de l'essai ou lors d'une visite sur site réduit la charge de surveillance administrative concernant la logistique et la vérification des sources de données, cet avantage pouvant être crucial pour le succès de l'essai clinique. Une récente étude du Tufts For the Study of Drug Development, déclare que 77% des études menées en utilisant des ePRO présentent un taux d'observance supérieur à celles qui utilisent les versions papiers [65].

Ces outils permettent donc une multitude d'avantages dans les essais cliniques que ce soit pour les patients, les sites mais aussi pour le promoteur. En plus de créer une plate-forme véritablement évolutive pour accompagner les patients pendant les essais cliniques, le système a simplifié le processus de saisie de leurs données et réduit considérablement le risque d'être inexact ou incomplet. Grâce à cette stratégie mobile, les promoteurs et les sites peuvent mettre en œuvre des plans de communication d'études qui s'intègrent à la vie quotidienne des patients, améliorant ainsi la qualité des données, l'observance et en fin de compte, la santé. Les stratégies mobiles offrent des possibilités quasi infinies d'interagir avec le patient, que ce soit par l'utilisation de consoles de jeux, de téléviseurs Internet ou d'autres technologies. L'avenir des études cliniques actuelles passera forcément par ces outils connectés.

4. Vers des essais cliniques à domicile?

Tirant parti des capacités de la technologie mobile et de la télémédecine, développer des essais cliniques «sans site» ou décentralisés, plus conviviaux pour les patients (plus faciles d'accès et éliminant nombre d'obstacles hostiles à la participation) peut être une solution pour l'avenir. Cette perspective s'inscrit dans la tendance actuelle de « patient-centricity » qui souhaite mettre le patient au cœur des préoccupations, et s'adapter à ses besoins [66]. L'utilisation des technologies numériques pour rationaliser la recherche et retenir les participants pendant toute la durée d'une étude pourrait réduire le temps requis pour un essai typique d'au moins 30%, selon Science 37, une industrie spécialisée dans le développement de modèles informatiques pour les études cliniques.

La plupart des gens sont désireux de participer à des essais. Mais 70% des participants potentiels habitent à plus de deux heures du centre d'études le plus proche. Étant donné que la plupart des essais cliniques exigent que les patients se rendent dans ces centres régulièrement pour des tests et des observations, cette distance constitue un autre obstacle à l'accès des patients aux essais cliniques.

Nous avons vu précédemment qu'il était maintenant possible de chercher et de trouver les études cliniques sur internet, via des portails dédiés mis en place par les laboratoires pharmaceutiques. De même, un pré-screening peut se faire de façon autonome par le sujet derrière son écran [67].

Pour le commencement de l'étude, il n'est pas envisageable de se passer du médecin investigateur sans imposer de risque au sujet. Mais une fois la randomisation effectuée, il serait alors possible que le patient n'ait plus l'obligation de se déplacer dans les centres investigateurs.

En 2017 Sanofi, en collaboration avec Science 37, lance un programme intitulé « Digital Clinical Trial » dans la perspective d'offrir de nombreuses possibilités aux patients [68]. Après la randomisation, les participants à l'étude se voient confier un téléphone, un plan de données et tout autre capteur ou appareil connecté nécessaire à l'essai. Les participants peuvent ainsi joindre le personnel d'étude à tout moment via l'appareil mobile, tout en restant sous la surveillance de leurs professionnels de santé locaux. Les données du patient sont envoyées en toute sécurité à des chercheurs qui peuvent accéder immédiatement à des informations qui devraient autrement être collectées par le personnel médical lors de rencontres en face à face dans les centres d'étude. Cette plateforme peut également rappeler aux patients de prendre leurs médicaments au bon moment, notamment pour les administrations par voie orale, et notifier les médecins si le patient ne respecte pas le protocole.

Pour que cela fonctionne, un réseau d'infirmières à domicile doit être mis en place [69]. Leur rôle sera multiple. En premier lieu elles devront administrer le médicament si celui-ci se présente sous forme injectable par exemple. Mais elles auront également comme mission de s'assurer que les sujets supportent correctement le traitement et peuvent par ailleurs collecter des données biologiques.

Dans ce système communément appelé « direct to patient », il est nécessaire de trouver une solution afin que les traitements parviennent au domicile du sujet lorsque cela est possible. Par une gestion informatique des paramétrages spécifiques à l'étude, il ne devrait pas y avoir d'inconvénients, si le médicament en question le permet [70].

Le recueil informatique de données ouvre de nouvelles perspectives d'études cliniques, au bénéfice des patients des centres d'investigations cliniques, comme du promoteur. Nous venons de voir que les laboratoires pharmaceutiques tentent, à travers différents aspects des essais cliniques, de s'adapter aux nouvelles contraintes auxquelles ils font face. Le recrutement des participants est priorité. Pour améliorer ce point critique, les firmes tentent de s'adapter à leur mode de vie, leur proposant des solutions à leur porter. Elles n'hésitent pas à aller les trouver à travers le monde dans des endroits où la culture des essais est moins répandue, et s'appuient sur l'expertise d'autres entreprises pour les aider dans ce cheminement. La médecine personnalisée va permettre d'intégrer davantage plus le participant au sein de l'étude. De plus, l'utilisation des technologies mobiles apporte un confort au sujet et une praticité indéniable. Toutes ces stratégies sont aussi bénéfiques pour les laboratoires et les sites investigateurs, qui auront plus de temps pour se concentrer sur les sujets, grâce notamment à des procédures réduites. Nous faisons face à de nouveaux genres d'essais cliniques, tournés davantage vers le sujet, passant forcément par une réduction de leur complexité.

Conclusion

La sécurité ainsi que l'efficacité des nouveaux médicaments devant être prouvées chez l'homme, la nécessité des essais cliniques est une réalité non discutable. Cependant, le processus de recherche de nouveaux médicaments n'a fait que se complexifier au fil des ans, ralentissant ainsi l'accès à de nouveaux traitements. Ces évolutions ont notamment fait suite aux scandales sanitaires ayant eu lieu ces dernières années. En effet, les autorités se sont vues dans l'obligation de légiférer afin de protéger au mieux le sujet prenant part à la recherche clinique. Ainsi, la réglementation s'est complexifiée, et ces nouvelles contraintes ont entraîné un allongement des délais de mise en place des essais. Cependant, bien que la sécurité des participants soit primordiale, les entreprises pharmaceutiques ont pour but de mettre un nouveau médicament sur le marché le plus rapidement possible et ces nouvelles législations constituent des entraves majeures.

Ces scandales ont également contribué au développement de la réticence des patients à participer à des essais cliniques. Avec la multiplication du nombre d'essais cliniques, les participants sont plus que jamais recherchés. Le recrutement de participants devient donc un obstacle majeur auquel doivent faire face les laboratoires pharmaceutiques lors de la mise en place de leurs essais cliniques.

Enfin, les pathologies évoluent et les maladies chroniques comme les cancers nécessitent des essais plus longs afin de démontrer des effets du candidat-médicament. De plus, dans ces pathologies, les traitements sont coûteux et les investissements importants. Ainsi, le taux d'échec élevé des essais cliniques, et notamment de passage d'une phase clinique à une autre, entraîne un déficit financier très important de.

Toutefois, l'industrie pharmaceutique tente de déployer de nouvelles stratégies pour faire face à ces difficultés. Cela passe actuellement par la délocalisation des essais dans des pays où la présence des études cliniques est un peu moins développée qu'en Europe Occidentale, afin de pouvoir avoir accès à un nombre supérieur de patients. Les coûts investis en logistique sont rapidement rentabilisés par la progression rapide des études. De plus, les réglementations étant pays-dépendantes, les délais de mise en place des essais peuvent être écourtés.

L'avènement des nouvelles technologies a elle aussi un rôle à jouer dans la réalisation des études cliniques. Ces technologies peuvent intervenir à toutes les étapes du processus, que ce

soit dans la communication permettant le recrutement des patients, pour recueillir les données et suivre les avancées des études ou encore pour assurer la traçabilité des produits et créer des interfaces entre les différents intervenants. Ces technologies permettront probablement de limiter les visites sur site des patients et des attachés de recherche clinique. Cela permettra donc l'accès aux essais cliniques au plus grand nombre. En effet, les contraintes qui sont actuellement inhérentes aux protocoles et qui entravent le recrutement des patients, comme par exemple les déplacements dans les centres, s'en verront limitées. Les essais cliniques pourront donc se dérouler quasiment entièrement au chevet du patient, permettant ainsi d'améliorer le recrutement, le recueil des données et en corollaire de limiter les dépenses liées à ces essais.

Avec la médecine personnalisée, les essais cliniques ne vont aller qu'en se complexifiant. Il est donc du ressort des laboratoires pharmaceutiques de s'adapter et de proposer des solutions tout en garantissant la sécurité du patient et le respect des réglementations. Ainsi, le domaine des essais cliniques étant en évolution permanente, les industriels devront donc redoubler de créativité stratégique afin de faire face aux nouveaux défis futurs. Un juste compromis entre raccourcir les délais, ne pas rendre le processus plus complexe qu'il ne l'est déjà tout en maintenant des coûts abordables, est l'enjeu actuel auquel sont soumis les laboratoires pharmaceutiques.

Bibliographie

- [1] DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RA. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. J Health Econ..(2016)47:20-33
- [2] Martin, Linda, Melissa Hutchens, Conrad Hawkins, and Alaina Radnov. “How Much Do Clinical Trials Cost?” Nature Reviews Drug Discovery 16, no. 6 (June 2017): 381–82. doi:10.1038/nrd.2017.70.
- [3] « Fabrication d’un médicament. Étape 1 : Avant la découverte » [en ligne]. EUPATI, 3 août 2015. Disponible sur : <https://www.eupati.eu/fr/decouverte-dun-medicament/fabrication-dun-medicament-etape-1-avant-la-decouverte/>.
- [4] Cécile Delval, Directrice Valérie Nadjarian, Essais cliniques portant sur le médicament : Evolution de la réglementation européenne, Journée d’information et d’échanges avec les associations de patients –ANSM (12 mars 2015)
- [5] D’Autume C et Dr Duhamel G, Inspection générale des affaires sociales. Enquête sur des incidents graves survenus dans le cadre de la réalisation d’un essai clinique(2016).
- [6] Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine, 2016-1537.
- [7] « Trends, Charts, and Maps - ClinicalTrials.gov »[en ligne]. Consulté le 23 octobre 2017. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
- [8] Inventiv clinical trial recruitment solutions. Accelerating clinical trial recruitment. October 14, 2013
- [9] Collier, Roger, (3 février 2009). « Rapidly rising clinical trial costs worry researchers ». CMAJ : Canadian Medical Association Journal 180, n° 3
- [10] Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery, Development, and Translation.Transforming Clinical Research in the United States: Challenges and Opportunities: Workshop Summary. The National Academies Collection: Reports Funded by National Institutes of Health. Washington (DC): National Academies Press (US), 2010.
- [11] Landro, Laura. « Clinical Trials Need More Subjects » [en ligne]. Wall Street Journal, 14 avril 2016, sect.Life.Disponible sur : <http://www.wsj.com/articles/clinical-trials-need-more-subjects-1460407076>.

- [12] National Institutes of Health, National Cancer Institute, Working Group on Enhancing Recruitment to Early Phase Cancer Clinical Trials. (2004).
- [13] M. Carer, A. Giacomino, P. Jaillon. Patients' motivations to participate in a clinical trial in family medicine: a survey among patients consulting their GP .
- [14] Quinn, Gwendolyn P., Alexis Koskan, Kristen J. Wells, Luis E. Gonzalez, Cathy D. Meade, Christie L. Pratt Pozo, et Paul B. Jacobsen. « Cancer Patients' Fears Related to Clinical Trial Participation: A Qualitative Study ». Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education 27(Juin 2012) n° 2: 257-62.
- [15] « Examination of Clinical Trial Costs and Barriers for Drug Development ». ASPE, 2 avril 2015.
<https://aspe.hhs.gov/report/examination-clinical-trial-costs-and-barriers-drug-development>.
- [16] The Cost of Clinical Trial Delays. Ken Getz. January 2015
<https://www.ctti-clinicaltrials.org/files/pgct-session5.1-getz.pdf>
- [17] « Getz Site Activations Hurt By Commodity Mentality »[en ligne].. Consulté le 23 octobre 2017. Disponible sur : <https://www.clinicalleader.com/doc/getz-site-activations-hurt-by-commodity-mentality-0001>.
- [18] « Non-Enrolling Sites Come at a Price | Geeks Talk Clinical »[en ligne].. Stephen Young. Disponible sur : <https://blog.mdsol.com/non-enrolling-sites-come-at-a-price>.
- [19] Berndt, Ernst R., et Iain M. Cockburn. «Price Indexes for Clinical Trial Research: A Feasibility Study ». Working Paper. National Bureau of Economic Research, (mars 201).
- [20] Collier, Roger. « Rapidly rising clinical trial costs worry researchers ». CMAJ : Canadian Medical Association Journal 180, n° 3 (3 février 2009): 277-78.
- [21] Sertkaya, Aylin, Hui-Hsing Wong, Amber Jessup, et Trinidad Beleche. « Key Cost Drivers of Pharmaceutical Clinical Trials in the United States ». Clinical Trials (London, England) 13, n° 2 (avril 2016): 117-26.
- [22] Michael Dickson & Jean Paul Gagnon.« Access : Key factors in the rising cost of new drug discovery and development : Nature Reviews Drug Discovery ». Nature Reviews Drug Discovery 3, (May 2004)
- [23] Getz, Kenneth A. « Tracking Trial Cost Drivers: The Impact of Comparator Drugs and Co-Therapies »[en ligne]. Consulté le 23 octobre 2017. Disponible sur : <http://www.pharmexec.com/tracking-trial-cost-drivers-impact-comparator-drugs-and-co-therapies?id=&sk=&date=&%0A%09%09%09&pageID=4>.
- [24] J.P. Demarez, P. Jaillon. Ethics, regulation and placebo. (2009)
- [25] Nicole Gray. « Success rate for clinical trials climbed in recent years: study ». BioPharma Dive.. (June, 2016).

- [26] Thomas, David W., et al., "Clinical Development Success Rates 2006-2015," Biotechnology Innovation Organization, June 2016, p.7
- [27] La R&D est en transition, pas en crise. Dossier recherche. Pharmaceutique (Décembre 2008)
- [28] Malorye Allison From Reinventing clinical trials. Nature Biotechnology (2012)30,41–49
- [29] Annual Report 2011. PhRMA
- [30] Getz, Kenneth A., Julia Wenger, Rafael A. Campo, Edward S. Seguire, et Kenneth I. Kaitin. « Assessing the Impact of Protocol Design Changes on Clinical Trial Performance ». American Journal of Therapeutics 15, n° 5 (octobre 2008): 450-57.
- [31] Getz, Kenneth A., et Rafael A. Campo. « Trial Watch: Trends in Clinical Trial Design Complexity ». Nature Reviews Drug Discovery 16, n° 5 (2017): 307-307.
- [32] Getz KA, 2010b).Getz KA. Sizing up the clinical research market. ApplClin Trials. 2010;19(3):32-34
- [33] Getz, et al., 2011; Tufts CSDD, 2011). Getz KA. Protocol amendments: a costly solution. ApplClin Trials. 2011;20(5):28-30
- [34] Peter Marks. « FDA and NIH Release a Draft Clinical Trial Protocol Template for Public Comment | FDA Voice »(March 18, 2016)
- [35] Multiple Efforts to Increase Recruitment of Subjects in Clinical Trials » [en ligne].FDA MAP. 14 April, 2016. Disponible sur : <http://www.fdamap.com/multiple-efforts-to-increase-recruitment-of-subjects-in-clinical-trials.html>.
- [36] MRC Guidelines for management of global health trials 2017.
- [37] « Reed, Walter, 1851-1902 @ SNAC »[en ligne].. Consulté le 11 novembre 2017. Disponible sur : <http://snaccooperative.org/view/15280399>.
- [38] « Digital Medical Marketing | Healthcare Marketing | »[en ligne]. Consulté le 11 novembre 2017. Disponible sur : <https://www.mdconnectinc.com/>.
- [39] « 5 tips on how to facilitate clinical trial recruitment | eye for pharma » [en ligne].Consulté le 17 novembre 2017. Disponible sur : <https://social.eyeforpharma.com/clinical/5-tips-how-facilitate-clinical-trial-recruitment>
- [40] Kristina Lopienski.« Patient Recruitment and Enrollment in Clinical Trials Infographic ». (September 2014)
- [41] « Decline of Clinical Trials in Central and Eastern Europe: Fluctuation or Trend? | [en ligne] Consulté le 23 octobre 2017. Disponible sur : <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/decline-clinical-trials-central-and-eastern-europe-fluctuation-or-trend>.

- [42] Seth W. Glickman, M.D., M.B.A., John G. McHutchison, M.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., Charles B. Cairns, M.D., Robert A. Harrington, M.D., Robert M. Califf, M.D., and Kevin A. Schulman, M.D. *Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research* (2009)
- [43] *Clinical Trial Outsourcing: Why China?* » [en ligne] Life Science Leader, Mike. Consulté le 20 octobre 2017. Disponible sur : [Anellohttps://www.outsourcedpharma.com/doc/clinical-trial-outsourcing-why-china-0001](https://www.outsourcedpharma.com/doc/clinical-trial-outsourcing-why-china-0001).
- [44] « Global Cities - A.T. Kearney » [en ligne]. Consulté le 11 novembre 2017. Disponible sur : <https://www.atkearney.com/global-cities>.
- [45] « South Korea Sprinting Clinical Trial Development » [en ligne]. Consulté le 11 novembre 2017. Disponible sur : <https://www.clinicalleader.com/doc/south-korea-sprinting-clinical-trial-development-0001>.
- [46] E, Corporate Headquarters Pacific Bridge Medical 7315 Wisconsin Avenue Suite 609, Bethesda, Japan, Singapore, Hong Kong, affiliate partners in India, Indonesia, et al. « Korea: Opportunities and Advantages for Clinical Trial Research ». Pacific Bridge Medical. (October 2014).
- [47] Shinobu UZU. *International cooperation and consideration on Multi Regional Clinical Trial among Asia*. (2013).
- [48] *Nice Insight 2016 Contract Research - Preclinical and Clinical Survey*
- [49] « Research and Markets: The New 2015 Trends of Global Clinical Development Outsourcing Market », 30 janvier 2015. [en ligne]. Consulté le 14 novembre 2017. Disponible sur : <http://www.businesswire.com/news/home/20150130005621/en/Research-Markets-New-2015-Trends-Global-Clinical>.
- [50] Arnum, Patricia Van. « Outsourcing Clinical Trial Development and Materials ». *Pharmaceutical Technology* (June 2010). Volume 34, Issue 6
- [51] Moshinaly, Houssen. « La médecine personnalisée ou l'ère des essais cliniques pour chaque personne », 30 avril 2015 [en ligne]. Consulté le 10 novembre 2017. Disponible sur : <https://actualite.housseniawriting.com/science/2015/04/30/medecine-personnalisee/3513/>.
- [52] « Personalized medicine: Time for one-person trials : Nature News & Comment » [en ligne]. Consulté le 11 novembre 2017. Disponible sur : <https://www.nature.com/news/personalized-medicine-time-for-one-person-trials-1.17411>.
- [53] *Clinical development succes rate 2006-2015 Biomedtracker*
- [54] *Cost of clinical trials keeps rising: are biomarkers a solution?* October 2014. *Clinical Accelerator*

- [55] « E-Clinical Solution Software Market - Global Industry Analysis, Size, Share, Trends, Growth and Forecast 2014 - 2020 » [en ligne]. Consulté le 15 novembre 2017. Disponible sur : <https://www.transparencymarketresearch.com/e-clinical-solution-software-market.html>.
- [56] « Novartis Brings on Digital in Patient Centricity Trials | Applied Clinical Trials ». Consulté le 23 octobre 2017. <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/novartis-brings-digital-patient-centricity-trials>.
- [57] Lamberti, Mary Jo, Rebecca Kush, Wayne Kubick, Cindy Henderson, Brooke Hinkson, Pili Kamenju, et Kenneth A. Getz. « An Examination of EClinical Technology Usage and CDISC Standards Adoption ». *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 49, n° 6 (1 November 2015): 869-76.
- [58] Parekh, Sameer. « Electronic Data Capture in Clinical Trials ». Sep 01, 2013 By Sameer Parekh *Applied Clinical Trials* Volume 22, Issue 9
- [59] Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration September 2013.
- [60] « Electronic Data Capture in clinical trials ». *Pharmaceutical Training – Astra Nova*, 13 octobre 2015. Disponible sur : <https://crotraining.co.uk/electronic-data-capture-in-clinical-trials-definition-advantages-and-examples/>.
- [61] « CTMS: What You Should Know | Applied Clinical Trials » [en ligne]. Consulté le 23 octobre 2017. Disponible sur : <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/clinical-trial-management-systems-what-you-should-know>.
- [62] Utilisation des e-tools dans le cadre des études cliniques. Dr Gérard Sorba, Président du Groupe CLINACT. *Device Med France* | Mars/Avril 2014
- [63] Coons, Stephen Joel, Sonya Eremenco, J. Jason Lundy, Paul O'Donohoe, Hannah O'Gorman, et William Malizia. « Capturing Patient-Reported Outcome (PRO) Data Electronically: The Past, Present, and Promise of ePRO Measurement in Clinical Trials ». *The Patient* 8, n° 4 (2015): 301-9.
- [64] « eCOA and ePRO Solutions for Clinical Trials | CRF Health » [en ligne]. Consulté le 23 octobre 2017. Disponible sur : <http://www.crfhealth.com/>.
- [65] Mary Jo Lamberti, Jesse Moskowitz, Ken Getz. *Tufts CSDD Study of ePRO Usage in Clinical Trials* (June 2014).
- [66] Sharma, Neha Shankar. « Patient centric approach for clinical trials: Current trend and new opportunities ». *Perspectives in Clinical Research* 6, n° 3 (2015): 134-38.
- [67] « The Growth of Direct-to-Patient Trials | Applied Clinical Trials » [en ligne]. Consulté le 23 octobre 2017. Disponible sur : <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/growth-direct-patient-trials>.

- [68] « Sanofi Launches Digital Clinical Trials to Improve Recruitment and Reduce Trial Times | Sanofi » [en ligne]. Consulté le 23 octobre 2017. Disponible sur : <http://mediaroom.sanofi.com/sanofi-launches-digital-clinical-trials-to-improve-recruitment-and-reduce-trial-times/>.
- [69] « Mobile Nurse Services in Clinical Trials Therapeutic Innovation & Regulatory Science - Stella Stergiopoulos, Conor Eustace, Komathi Stem, Kenneth A. Getz, 2016 » [en ligne]. Consulté le 23 octobre 2017. Disponible sur <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2168479015625712>.
- [70] « The Direct-to-Patient Model: Your Top 10 Q&A » [en ligne]. Consulté le 23 octobre 2017. Disponible sur : <https://www.worldcourier.com/insights-events/market-insights/detail/DtP-Top-10>.

TITLE: The growing complexity of clinical studies: analysis and pharmaceutical companies' adaptation

ABSTRACT

Pharmaceutical companies setting up clinical trials are faced with new constraints: the difficulty of recruiting patients, the tightening of rules and the increased requirements of health authorities and personal protection committees, with a consequent increase in working for investigative sites. This context explains the globalization of trials and the tendency of laboratories to delegate certain stages of development to subcontracting companies. In addition, the organization of trials is changing very rapidly thanks to advances in new information and communication technologies. As a result, pharmaceutical companies face the challenge of bringing new safe, effective and innovative drugs to the market, while limiting the time required for clinical trials and controlling costs.

RESUME

Les firmes pharmaceutiques qui mettent en place les études cliniques sont confrontées à de nouvelles contraintes : difficulté de recruter des patients pour les essais, durcissement des règles et accroissement des exigences des autorités sanitaires et des comités de protection des personnes, avec en corollaire, un surcroît de travail pour les sites investigateurs. Ce contexte explique la mondialisation des essais et la tendance des laboratoires à déléguer certaines étapes du développement à des sociétés de sous-traitance. Par ailleurs, l'organisation des essais se transforme très rapidement grâce aux avancées des nouvelles technologies de l'information et de la communication. Les industriels sont ainsi amenés à relever le défi de parvenir à mettre sur le marché de nouveaux médicaments sûrs, efficaces et innovants, tout en limitant les délais des essais cliniques et en maîtrisant les coûts.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Essais cliniques– R&D – Cadre juridique – Coût de la recherche clinique.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III - Faculté des Sciences Pharmaceutiques 31062
Toulouse cedex 09 – France

Directeur de thèse: Pr Florence TABOULET