

Marché, budget et sources de financement des **essais cliniques**

Après avoir examiné l'organisation de la recherche clinique dans les hôpitaux à la pointe dans ce domaine, nous en abordons l'aspect financier avec une description du marché de la recherche clinique et une analyse de la formation du prix de ce service.

Jean-Pierre Tassignon



COÛT DE LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LE MONDE

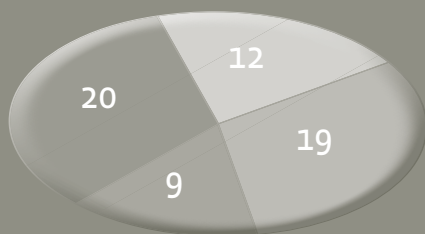
La Recherche Clinique est un marché mondial dont le coût annuel est estimé à \$ 60 milliards (€ 41 milliards). Le marché des essais cliniques commerciaux, c.-à-d. financés par des promoteurs commerciaux dans le but de soutenir leurs produits (souvent d'ailleurs à la requête ou sur recommandation des autorités publiques), est dominé par les industriels de la pharmacie et de la biotechnologie. Il est alimenté également par les essais cliniques commandités par les producteurs d'instruments médicaux, de produits à usage diagnostique, de cosmétiques et de produits pour les soins de la peau, etc. Il pèse environ \$ 40 milliards (€ 28 milliards), et se divise en trois segments (voir figure 1):

- > \$ 12 milliards (€ 8,3 milliards) d'honoraires payés par an par les promoteurs commerciaux aux investigateurs et/ou aux institutions de soins pour lesquelles ils travaillent;
- > \$ 19 milliards (€ 13,1 milliards) d'honoraires payés aux Contract Research Organizations (CRO) auxquelles l'industrie délègue de plus en plus d'activités de recherche clinique de toute nature, et
- > \$ 9 milliards de coûts internes chez les promoteurs.

En outre, les institutions publiques, les fondations de la recherche et les institutions internationales comme l'Union Européenne et l'Organisation Mondiale de la Santé ainsi que d'autres organismes sans but lucratif comme les associations de parents, subventionnent des essais cliniques à hauteur de \$ 20 milliards par an. Les Instituts Nationaux de la Santé (USA) sont de loin les plus grands promoteurs non commerciaux, et leurs fonds sont destinés essentiellement aux centres hospitaliers académiques aux USA. Le reste va à certaines institutions dans le monde, qui répondent aux exigences d'éthique et de qualité de l'administration américaine.

Figure 1

Estimation du marché mondial de la recherche clinique (en milliards de \$; total= \$ 60 milliards).



- subsidés commerciaux;
- sous-traitance vers les CRO;
- coûts internes des promoteurs;
- subsidés non commerciaux

La recherche clinique mondiale requiert plus de 2 millions de participants par an qui prennent part à des essais cliniques impliquant plus de 10.000 produits couvrant toutes les indications thérapeutiques. Environ 3.000 promoteurs

“70% du marché de la recherche clinique en institution hospitalière est essentiellement dans les mains de 3.000 hôpitaux universitaires dans le monde”

commerciaux paient un subside moyen par patient de \$ 6.500 (€ 4.600). Le subside moyen augmentait d'environ 10% par an avant la crise.

Environ 60% des participants sont recrutés au sein d'institutions de soins, et le reste provient d'unités de Phase I (volontaires), de cabinets de groupes et privés. Ainsi, la valeur annuelle des subsides alloués pour la recherche clinique commerciale effectuée en milieu hospitalier représenterait \$ 7,8 milliards (€ 5,6 milliards). 70% du marché de la recherche clinique en institution hospitalière est essentiellement dans les mains de 3.000 hôpitaux universitaires dans le monde; de la sorte, le revenu annuel des essais cliniques au sein d'une institution universitaire moyenne peut être estimé à \$ 1,8 million (€ 1,3 million). Cette moyenne ne veut pas dire grand-chose: il est vraisemblable que 20% des grands hôpitaux dans le monde se partagent 80% des crédits de recherche.



Dr Jean-Pierre Tassignon

Professeur visiteur au CHU Brugmann, Chef de l'Unité de Recherche

jean-pierre.tassignon@efgcp.be

LES DIFFICULTÉS: RETARDS, COÛTS ET QUALITÉ

Les problèmes les plus importants du marché mondial de la recherche clinique sont:

- les retards et dépassements de coûts du fait qu'un tiers des essais cliniques ne recrute pas de patients, et qu'un autre tiers recrute moins de patients que promis. Si l'essai clinique est sur le «critical path», la date de mise sur le marché du nouveau produit étudié peut être retardée, d'où une pénalité économique pour le promoteur qui est estimée entre un et plusieurs millions d'euros par jour de retard, sans compter la souffrance humaine prolongée du fait de l'accès tardif au nouveau produit;



© Fotolia

La recherche clinique mondiale requiert plus de 2 millions de participants par an qui prennent part à des essais cliniques impliquant plus de 10.000 produits couvrant toutes les indications thérapeutiques.

- le coût des CRO qui sélectionnent les sites, négocient les contrats avec eux et en assurent le monitoring est devenu exorbitant pour les promoteurs: les CRO coûtent \$ 19 milliards (€ 13,6 milliards) par an à leurs clients promoteurs et la croissance de ces coûts est estimée à 5 à 10% par an. Depuis 2007, les CRO prélèvent une part des budgets plus importante que celle des investigateurs, qui produisent cependant les données, et l'écart va croissant;
- les pays émergents (les pays dits «BRIC» – Brésil, Russie, Inde, Chine) offrent des coûts plus faibles, mais produisent des données qui pourraient être moins transparentes sur le plan éthique et moins fiables compte tenu de la complexité scientifique et technique des protocoles et des produits testés;
- la fraude et l'inconduite éthique et scientifique sont en augmentation, et non pas en diminution comme on pourrait le croire¹, et cela malgré une augmentation croissante de la réglementation en matière de recherche clinique.

Les problèmes les plus importants de la recherche cliniques en institution hospitalière sont:

- les investigateurs peuvent utiliser de manière non déclarée les ressources de l'hôpital pour leurs essais cliniques (personnel de soins, services médicaux connexes, locaux et équipements de l'institution), créant ainsi des dépenses occultes. Multipliées par le nombre d'investigateurs et d'essais, ces dépenses font de la recherche clinique une activité non rentable pour l'institution;
- la complexité des protocoles a doublé en 5 ans²; il en résulte que les investigateurs se plaignent de ne pas avoir de temps pour les essais cliniques et qu'ils manquent de personnel avec une compétence spécifique en recherche clinique;
- les investigateurs et leurs institutions n'ont pas les moyens d'attirer le type de recherche clinique à laquelle ils aspirent; autrement dit : souvent on accepte le protocole qui est offert, au lieu d'aller chercher le protocole qui répond à la demande des patients que l'on a;

- les investigateurs aussi bien que les hôpitaux sont en général peu qualifiés pour négocier un subside correct ou un contrat adéquat. Dès lors, le secteur accepte des subsides qui ne couvrent pas les coûts directs et indirects, et des conditions qui lui sont défavorables.

Depuis le milieu des années 90, les Academic Health Centers (AHC) aux États-Unis ont mis sur pied des centres d'investigations cliniques professionnels afin de rester compétitifs en présence d'une concurrence croissante provenant de l'Europe et du reste du monde, ces derniers étant responsables respectivement de 35% et 25% du recrutement mondial de patients. Sur base de ce modèle, les hôpitaux les plus efficaces tels que Duke et Johns Hopkins, perçoivent jusqu'à \$ 35 millions (€ 25 millions) de subsides par an sur les essais cliniques commerciaux. Les hôpitaux américains qui attirent les promoteurs industriels semblent également attirer plus de crédits de recherche publics pour le financement d'essais non commerciaux.

Depuis 2004, le National Health System (NHS) et la Wellcome Foundation ont financé la création en Grande-Bretagne d'unités d'essais cliniques (CTU= Clinical Trials Unit) professionnelles au sein des hôpitaux les plus importants. Le NHS voulait faire de la Grande-Bretagne «le pays le plus attractif au monde pour les essais cliniques». L'Europe continentale est en retard du point de vue de telles infrastructures de recherche clinique, à l'exception de la France, qui a développé le réseau INSERM.

Toutefois, ces réseaux nationaux n'ont pas aidé les hôpitaux membres du réseau à obtenir un nombre suffisant d'essais commerciaux qui rendent l'activité de recherche clinique au sein de l'hôpital globalement rentable. Les réseaux nationaux dans le peu d'États Membres où ils existent, souffrent à présent du sous-financement public du fait de la crise économique. ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) a bien été créé au sein du 7^e Programme Cadre de la Commission européenne, mais ce réseau de réseaux nationaux, d'une part, n'est pas encore opérationnel et, de l'autre, n'a pas encore reçu la garantie de viabilité financière des États Membres. Par ailleurs, ECRIN se limitera aux essais non commerciaux, ce qui le privera du segment plus lucratif des essais cliniques commerciaux. Quoiqu'il en soit, les réseaux nationaux se limitent et se limiteront à un petit groupe d'hôpitaux par État Membre, ce qui laissera sans solution la plupart des hôpitaux. Certains États n'auront pas de moyens du tout pour un réseau national.

La solution aux problèmes de la recherche clinique semble être plus une question de redistribution de moyens, que de recherche de moyens nouveaux: les promoteurs doivent concentrer leur effort financier sur les hôpitaux, c.-à-d. le lieu où se fait la recherche, et diminuer les coûts en amont et en aval de l'hôpital. Ce sera difficile, puisqu'on a fait l'inverse depuis 30 ans. On a cru que des données cliniques assez médiocres, parce que générées dans des sites sous-financés, sous-équipés et sous-encadrés, pouvaient être récupérées par un luxe de procédures en amont et en aval.

LES PRESTATIONS DES SITES DANS UN ESSAI CLINIQUE

Le Tableau 1 ci-après résume les postes du budget d'un essai clinique et indique le mode usuel de rémunération.

Tableau I

○ Prestations des sites de recherche et mode de rémunération.

PRESTATIONS DIRECTES		
AVANT L'ESSAI CLINIQUE	Évaluation de l'essai Accord de confidentialité Lecture du protocole, évaluation, faisabilité Visite de screening de la part du promoteur Affaires réglementaires Autorisation administrative interne Examen du budget et négociation Examen du(des) contrat(s) et négociation Dépôt auprès du CE, et interaction avec le CE Ressources humaines Réunion des investigateurs Organisation de l'équipe de recherche avec ramifications dans tout l'hôpital (pharmacie, labo) Engagement de staff temporaire Formation du staff Les contacts avec le CE Formation (électronique ou non) imposée par le promoteur et/ou sa(ses) CRO (e-)learning Apprentissage des SOP et conventions de monitoring Préparatifs logistiques et techniques Recrutement des patients (annonces, site web) Visite d'initiation Conception du dossier source Calibrage d'appareils, validation Validation de logiciels spécifiques Achat de consommables Rédaction de TOP (Technical Operating Procedure) Préparation des étiquettes et prières Valeurs normales labo, agrément Tous documents essentiels	Mode usuel de rémunération: Subside de recherche (grant) par patient complet. Les patients incomplets sont indemnisés selon une grille (pro-rating) Hébergement et transport au frais du promoteur pour les réunions des investigateurs Frais de la pharmacie selon tarif propre Remboursement sur base de justificatifs des frais connexes autorisés Indemnité des participants selon montants autorisés par le CE
PENDANT	Gestion de l'essai Interactions fréquentes avec le promoteur et ses délégués Coordination de l'équipe de recherche Reporting interne, vers le promoteur et vers le CE Gestion des prélèvements (en particulier PK) (centrifugation, aliquotage, étiquetage, inventaire, stockage, expédition) Réceptions/ inventaire/ expéditions des matériels, produits et prélèvements Maintien du dossier de l'essai Audit éventuel par le promoteur Debriefing d'audit avec l'équipe de recherche Réponses à l'auditeur Tous documents essentiels Gestion de chaque participant dans l'essai Consentement éclairé (très lourd dans les populations vulnérables); éventuellement répété en cours d'essai (parfois il faut un facilitateur culturel) Relation avec le médecin traitant Formation du patient (carnets, ePRO, etc.) Prises de rendez-vous Actes techniques conformément au protocole Préparation des produits à administrer Administration des produits par un tiers non aveugle Enregistrement des mesures et observations	

“La solution aux problèmes de la recherche clinique semble être plus une question de redistribution de moyens que de recherche de moyens nouveaux”

PENDANT	<p>Transcription des mesures et observations dans le cahier d'observation</p> <p>Soins complémentaires en dehors du protocole</p> <p>Screening et gestion des sortants</p> <p>Randomisation, traitement et gestion des sortants</p> <p>Compliance</p> <p>Follow-up et gestion des perdus de vue</p> <p>Communication des EI(G)</p> <p>Inventaire des violations de protocole</p> <p>Revue et signature du cahier d'observation complété</p> <p>Paieement du participant</p> <p>Motivation des patients</p> <p>Gestion des suppléments</p> <p>Tous problèmes liés à l'arrêt prématuré de l'essai</p>	
APRÈS	<p>Réponse aux «queries»</p> <p>Retour des matériels et produits, ou destruction</p> <p>Fermeture de l'essai</p> <p>Revue du rapport de l'essai</p> <p>Information des patients relative à leurs résultats par rapport à l'essai</p> <p>Revue de manuscrits et publication(s) des résultats</p> <p>Inspection éventuelle par les autorités de surveillance</p> <p>Debriefing d'inspection avec l'équipe de recherche</p> <p>Réponses à l'inspecteur</p> <p>Gestion des échantillons en backup</p> <p>Archivage des données</p> <p>Fin de l'archivage</p> <p>Tous documents essentiels</p>	
PRESTATIONS INDIRECTES		
GESTION DE LA RECHERCHE	<p>Direction recherche</p> <p>Comité R&D Clinique</p> <p>Unité de recherche clinique</p> <p>Comité d'éthique</p> <p>Pool d'infirmières de recherche</p> <p>Formation à la recherche clinique de l'ensemble du personnel</p>	<p>Mode usuel de rémunération:</p> <p>Overhead factor</p> <p>Clause d'adaptation à l'inflation</p>
FRAIS GÉNÉRAUX FINANCIERS ET ADMINISTRATIFS	<p>Assurances</p> <p>Amortissement des équipements et surfaces</p> <p>Autorisation, commande et paiement des achats</p> <p>Autorisation, contrat et paiement du staff temporaire</p> <p>(Re)-Facturation du promoteur</p> <p>(Re)-Facturation finale du promoteur</p> <p>Contrôle des paiements et recettes</p> <p>Réconciliation financière interne</p>	
IMPRÉVUS		



© iStockphoto

CALCUL DU BUDGET DE L'ESSAI CLINIQUE

Les informations concernant les subsides de recherche offerts par les promoteurs commerciaux sont confidentielles et n'apparaissent pas sur le web ni dans la littérature. Les grands hôpitaux ont un large portefeuille d'essais cliniques sponsorisés par des promoteurs, petits et grands, du monde entier. Les Comités d'Éthique de ces institutions reçoivent de nombreux contrats avec les promoteurs et disposent en principe de la même information. Il existe un registre commercial appelé PICAS (Pharmaceutical Investigators Cost Assessment Service) contenant environ 250.000 subsides et contrats de recherche clinique et plus de 27.000 protocoles dans plus de 1.400 indications. Cette base de données n'est accessible qu'aux promoteurs et aux CRO (www.mdsol.com/products/grants_manager.htm). Le principe repose sur un club de firmes partenaires qui fournissent leurs données non codées à l'opérateur de la base de données, qui à son tour garantit la confidentialité en restituant les résultats statistiques par indication, par paramètre et par région de manière anonymisée. Chaque firme collaborant au système continue de voir ses propres données, tandis que les noms des autres promoteurs restent masqués. Les promoteurs peuvent ainsi obtenir des moyennes avec les intervalles et écarts statistiques pour des protocoles réels dans le pays d'un site potentiel.

Les grandes firmes ont des priorités de recherche ancrées pendant des années dans certaines indications. Ceci leur donne une grande expérience de la négociation des subsides dans ces indications.

Les investigateurs peuvent utiliser de manière non déclarée les ressources de l'hôpital pour leurs essais cliniques (personnel de soins, services médicaux connexes, locaux et équipements de l'institution), créant ainsi des dépenses occultes.

Voilà pour les méthodes «faciles». Le recours aux données historiques (externes ou internes) tend à perpétuer les préjudices du passé. Dans le passé, la recherche clinique commerciale a profité d'un certain laxisme des mutuelles et du système de santé par rapport au financement des prestations dans le cadre des protocoles commerciaux, et donc la Belgique a la réputation dans les firmes d'accepter des subsides moitié moindres qu'aux États-Unis, à qualité équivalente. Il n'est donc pas surprenant que la Belgique soit actuellement le pays ayant le plus grand nombre de protocoles commerciaux ouverts par million d'habitants dans le monde (48 par million en Belgique contre 17 par million aux États-Unis; source: clinicaltrials.gov). Mais, en période de crise économique, l'ensemble du système de santé belge a dû réagir et traque actuellement le financement occulte des essais commerciaux.

Les promoteurs utilisent de plus en plus de budgets à la prestation. Ce système devrait prendre en compte chaque prestation et en évaluer le coût, puis additionner le coût de toutes les activités. Une offre de budget pourrait alors être faite à l'hôpital sur tableur Excel donnant pour chaque activité le coût unitaire, la dimension des unités, le nombre d'unités et le produit des unités par les coûts à l'unité, en séparant les coûts de l'étude dans sa totalité des coûts variables par participant. Des totaux seraient fournis par visite et pour l'étude dans son ensemble. Il est encore assez facile de calculer un budget sur base du flow-chart du protocole. Mais, comme l'indique le tableau 1, de nombreuses prestations sont requises en dehors du flow-chart. Par ailleurs, le flow-chart peut ignorer certaines prestations.

Il arrive que certains promoteurs délèguent le calcul du budget de l'essai clinique à une CRO. Comme les CRO

différent grandement en taille et en expérience, la variabilité de tels budgets est encore plus grande par rapport aux budgets établis par les promoteurs. Un dangereux conflit d'intérêt s'ajoute lorsque la CRO a conclu avec le promoteur un prix global pour l'essai clinique avec carte blanche pour la négociation du budget de l'hôpital: ce que la CRO accorde à l'hôpital vient en déduction de sa part, ce qui rend les discussions âpres et souvent stériles.

Aux États-Unis, le plus grand marché de la recherche clinique, un système s'est développé qui fait appel en partie à l'activity-based costing (fixation du prix sur base des prestations) et en partie à des règles forfaitaires. Les prestations cliniques sont considérées comme des services directement liés au projet. Chaque hôpital américain communique ses tarifs privés et le promoteur aussi bien que l'hôpital peuvent compter le nombre de prestations de tous types requis par le protocole pour chaque participant et calculer le coût clinique direct d'un participant en multipliant les unités par les prix unitaires respectifs. Afin de couvrir les services non cliniques prestés par l'équipe de recherche en liaison directe avec l'essai clinique, le coût clinique direct est multiplié par deux. Ensuite s'applique un facteur destiné à couvrir les coûts indirects appelé «Indirect Cost Rate» (facteur pour les coûts indirects) qui varie selon l'hôpital entre 25 et 40%. Ce facteur est censé couvrir les frais de l'administration hospitalière, y compris l'intervention des services juridique, comptable, et l'amortissement des locaux et de l'équipement.

La base de ce système est le tarif des prestations de l'hôpital américain. Il favorise bien logiquement l'hôpital académique privé de prestige par le jeu des facteurs multiplicateurs, les hôpitaux les plus prestigieux ayant l'Indirect Cost Rate (ICR) le plus élevé. Dans les pays où les hôpitaux travaillent

Financiering van het klinisch onderzoek

Dit artikel is het tweede in een reeks over de organisatie van het klinisch onderzoek in de ziekenhuizen. Het artikel beschrijft de markt van het klinisch onderzoek, analyseert de kostprijs van een klinisch onderzoek en suggereert een rooster om het budget voor een onderzoek te berekenen vanuit het ziekenhuisstandpunt. Het bekijkt ook de financiële bronnen en onderzoekt de oorsprong van financiële onevenwichten.

avec des tarifs conventionnels beaucoup plus faibles (Belgique) voir très faibles (Bulgarie), la formule rémunère insuffisamment la valeur intrinsèque de l'investigateur et de l'institution, d'autant moins que l'infrastructure, le personnel et l'organisation sont de niveau mondial. C'est parce que les coûts de la santé sont moitié moindres en Belgique qu'aux États-Unis que les subsides de recherche sont en général moitié inférieurs. La Bulgarie est encore moins bien lotie.

En Allemagne, où le tarif des prestations de santé est plus cher qu'en Belgique, la formule américaine a un certain succès³.

La puissance de négociation de certains investigateurs et/ou hôpitaux peut fortement corriger le subside de recherche.

Une nouvelle méthode est apparue récemment. Avec l'émergence d'Unités de Recherche Clinique hospitalières capables de calculer des budgets, certains promoteurs

Il existe un registre commercial appelé PICAS contenant environ 250.000 subsides et contrats de recherche clinique et plus de 27.000 protocoles dans plus de 1.400 indications. Cette base de données n'est accessible qu'aux promoteurs et aux CRO.





Il y a tant de méthodes différentes de calcul, qu'il est probablement plus simple de conclure que le calcul du subside se fait de manière différente chez chaque promoteur.

demandent à certains hôpitaux leaders de budgétiser l'essai. Suit alors une négociation, et le résultat donne lieu à une offre initiale de budget à tous les hôpitaux de la région. Il y a tant de méthodes différentes de calcul, qu'il est probablement plus simple de conclure que le calcul du subside se fait de manière différente chez chaque promoteur. Au sein d'un même promoteur, les modes de calcul du budget peuvent diverger entre directions thérapeutiques et/ou entre entités géographiques du groupe.

UKCRN offre un modèle de calcul du budget d'un essai clinique, qui cumule plusieurs facteurs multiplicateurs, y compris un facteur géographique (jusqu'à 25% plus cher) et une contribution de chaque essai au développement de la recherche, qui rend la Grande-Bretagne en moyenne 20% plus chère que l'Europe de l'Ouest et la rapproche des USA (www.ukcrn.org.uk/index/industry/costing.html).

ÉCUEILS FINANCIERS À ÉVITER

La plupart des hôpitaux qui ont instauré une gestion centralisée des essais cliniques et tiennent une comptabilité précise des essais cliniques commerciaux découvrent que cette activité est globalement déficitaire. Nous énumérons ci-dessous les raisons les plus évidentes, qui sont autant d'incitants pour que promoteurs et hôpitaux se mettent autour de la table et trouvent des solutions qui n'augmentent pas nécessairement le coût de la recherche.

A. IL Y A SOUVENT PERTE D'OPPORTUNITÉ PAR DÉFAUT DE RECRUTEMENT

Le ratio entre les revenus escomptés inscrits au contrat et les revenus effectivement facturés est mauvais dans les

hôpitaux. Étant donné le coût de la négociation et de la préparation d'un essai clinique, ne pas recruter le quota de participants dans le contrat de recherche est une perte d'opportunité sérieuse aussi bien qu'une perte de crédibilité pour l'investigateur et son hôpital. Les responsabilités sont partagées entre le promoteur/la CRO et l'hôpital. On admet qu'un tiers des centres ne recrute pas un seul patient, qu'un tiers recrute conformément au contrat et qu'un tiers recrute moins que promis. Le ratio est donc d'environ 50%. Depuis une quinzaine d'années, avec la découverte de centres super-recruteurs dans les pays émergents (c.-à-d. des centres capables de recruter plus de patients que prévus initialement au contrat pendant la période de recrutement), l'industrie suit la productivité des sites et veut se débarrasser progressivement des investigateurs dits «zéro-recruteurs». Voici quelques exemples qui expliquent le défaut de recrutement.

a) Les retards au démarrage des essais ont des effets irréversibles: la majorité des essais cliniques subit des retards au démarrage. Les responsabilités sont partagées.

Exemples de retards dus au promoteur:

- L'hôpital peut finaliser et signer les contrats plus rapidement. Mais, les négociations traînent parfois à cause d'exigences des états-majors étrangers des promoteurs, qui sont parfois invraisemblables, telles que demander à une institution publique de prendre des assurances couvrant le risque économique pour des montants astronomiques (p.ex. € 10 millions par essai clinique).
- L'initiation est souvent retardée, parfois par manque de personnel au sein du promoteur/de la CRO.
- Les demandes d'autorisation administratives auprès de l'agence du médicament déposées par les promoteurs restent encore déficientes. Il manque parfois simplement la preuve du paiement des frais.

- Un grand groupe pharmaceutique a exigé a posteriori une facture d'un CE qui n'en émet jamais, alors qu'ils avaient payé la redevance avant l'examen du protocole.

- L'information du patient retarde l'autorisation du CE, parfois à cause d'une traduction malhabile d'un original en langue étrangère.

Tout retard à l'initiation de plus de quelques semaines perturbe complètement la planification de l'essai au sein de l'équipe de recherche. Vu le nombre d'intervenants à l'hôpital, les compromis subtils nécessaires au démarrage de l'essai ne tiennent pas indéfiniment (congrès programmés, grossesse arrivant à terme, saison des congrès, etc.). Ceci vaut également de plus en plus pour la patientèle. Le retard à l'initiation de l'essai raccourcit la période de recrutement, ce qui diminue les chances d'inclure le nombre de patients promis.

b) La fermeture inopinée de la période de recrutement: le retard au démarrage des essais est rarement compensé par un prolongement de la période de recrutement. Au contraire, il détermine plutôt le promoteur à inclure des pays «à recrutement rapide». Ces pays qui recrutent jusqu'à 10 fois plus de patients par site par mois permettent souvent au promoteur de mettre fin au recrutement plus rapidement, d'où une perte d'opportunité pour tous les autres sites dans la compétition. C'est souvent la précarité socio-économique relative des investigateurs et des patients qui favorise le recrutement rapide. Des voix s'élèvent contre la conduite d'essais cliniques multicentriques dans un éventail de pays à niveau socio-économique inhomogène (avec des écarts de PIB par habitant variant d'un facteur 5, voire même 10), car la précarité booste le recrutement et crée un déséquilibre au sein de l'essai clinique dans la représentation de la patientèle étudiée dans les divers pays par rapport à la patientèle-cible lorsque le produit sera sur le marché.

5% des essais sont arrêtés nets pour des raisons économiques, toxicologiques ou du simple fait de restructurations de portefeuille après fusion-acquisition.

c) La complexité croissante des protocoles: les protocoles sont de plus en plus complexes. Il n'est pas rare de compter 30 critères d'inclusion et d'exclusion, qui de surcroît peuvent être amendés en cours d'étude. Aucun médecin ne peut les retenir par cœur et encore moins prédire le risque d'échec que certains des critères représentent au screening. En fait, ce risque est devenu tellement grand que le recrutement de patients est devenu le problème numéro un des essais cliniques.

Une industrie dans laquelle le carnet de commandes n'est réalisé en moyenne qu'à 50% est vouée à l'extinction. Or, le phénomène touche même les sites dans les pays à recrutement rapide, par saturation des quelques centres nationaux qui disposent de la technologie pour réaliser les essais modernes de haute technicité médicale.

B. LES BUDGETS PEUVENT ÊTRE INSUFFISANTS

L'insuffisance d'un budget peut provenir des éléments suivants.

a) Omission – pas nécessairement volontaire – de paramètres, de visites et de croix dans le flow-chart du protocole, qui sert souvent de base à la construction du budget.

b) L'utilisation de tarifs trop bas à l'acte (p.ex. les tarifs

“ La Belgique a la réputation d'accepter des subsides moitié moindres qu'aux États-Unis, à qualité équivalente ”



© iStockphoto

INAMI, qui sont prévus pour de grands volumes et résultent de conventions nationales) ou de taux horaires ne reflétant pas le coût patronal complet.

c) La non-rémunération de nombreuses obligations résultant des Bonnes Pratiques de Recherche Clinique (BPC). Avant la signature du contrat, beaucoup de temps est investi, souvent à perte. Il est réjouissant de constater que la majorité des firmes internationales commence à rémunérer les actes non cliniques qui résultent des BPC.

d) L'abus de la notion de «standard-of-care», c.-à-d. que le promoteur aurait droit à des données récoltées habituellement dans le système de santé sans rémunérer les actes correspondants. Il faut être particulièrement critique lorsque:

- le promoteur exige de recevoir gratuitement les données d'actes prestés en cours d'essai, c.-à-d. après le consentement du patient et avant la fin de l'essai;
- l'acte est planifié par le protocole plutôt que par les

besoins du patient;

- le protocole impose une méthode précise sans laisser le choix de la méthode à l'investigateur;
- le promoteur exige de recevoir le détail de tous les résultats plutôt qu'un résumé médical;
- l'acte en question concerne un objectif prioritaire de l'essai;
- le consentement éclairé promet au patient la gratuité de cet acte.

L'hôpital ne peut plus fermer les yeux sur les budgets des essais cliniques. Il doit faire son propre budget pour chaque essai clinique. La direction générale peut accepter des essais insuffisamment honorés, mais à titre d'exception et pour de bonnes raisons, telles que i) un protocole offrant un avantage exceptionnel aux patients inclus, ii) un essai d'un intérêt supérieur relativement à l'evidence-based medicine, iii) un essai offrant une opportunité de publication ou une autre récompense scientifique importante pour le staff de l'hôpital.

En cours d'essai, il y a lieu de rester vigilant car les conditions peuvent dévier par rapport aux conditions de départ: examens techniques supplémentaires, nouveau consentement des participants, crash des programmes informatiques avec obligation de réencodage des cahiers d'observations, etc.

C. LES CONTRATS PEUVENT ÊTRE DÉFAVORABLES

Trois problèmes se posent:

- a) les termes défavorables, tels que des pénalités financières en cas de recrutement insuffisant, la responsabilité personnelle de l'investigateur employé de l'institution, une juridiction dans un pays éloigné, dans une autre langue, sous une législation étrangère, une ingérence outrancière dans le droit de publier. L'abandon de la propriété intellectuelle est acceptable si l'institution est complètement dédommée de ses frais;
- b) l'échelonnement des paiements tel que l'hôpital finance l'essai clinique en pratique. Peu de contrats prévoient des arrhes à la signature, et paient l'hôpital en fonction des progrès de l'essai. Les factures ne peuvent souvent pas être émises avant d'avoir complété un certain nombre de patients, doivent être validées par un chef de projet à l'étranger, et ne seront payées qu'avec un délai de 60, voire 90 jours;
- c) l'inflation n'est pratiquement jamais prise en compte, alors qu'elle est réelle dans les coûts de la santé, et que les protocoles s'étendant sur plusieurs années ne sont pas rares.

SOURCES DE FINANCEMENT DES ESSAIS CLINIQUES NON COMMERCIAUX

Le portefeuille d'essais cliniques des hôpitaux se compose d'essais académiques et d'essais financés par des promoteurs commerciaux.

La recherche académique est très mal lotie en Belgique,



“ La puissance de négociation de certains investigateurs et/ou hôpitaux peut fortement corriger le subsidie de recherche ”

contrairement à la France (INSERM), l'Allemagne (Deutsche Forschungsgemeinschaft) et au Royaume-Uni (UKCRN). Aux États-Unis, le National Institutes of Health (NIH) consacre \$ 16 milliards en subsides de recherche. Un complexe hospitalier comme celui de Johns Hopkins à Baltimore aux USA perçoit annuellement plus de \$ 550 millions du NIH. En Grande-Bretagne, les essais cliniques académiques sélectionnés au niveau central dans des maladies

1 Tassignon J.P., 2009a. Fraud and misconduct. – how pervasive in the world? *Journal for Clinical Studies*, January: 26-7.

2 Tufts Center for the Study of Drug Development. *Growing Protocol*

Design Complexity Stresses Investigators, Volunteers. *Impact Report*, 2008.

3 Herschel M., 2006. Abschluss von Prüfverträge: Erfahrungen mit deutschen Kliniken" (Executing

Clinical Trial Agreements: Experience with German hospitals). *DGPharMed News* 2:54-5.

4 CenterWatch, 2003. Unveiling "hidden costs" in clinical trials. 10/9:1 and 4.

5 Getz K., 2009. Is an investigative site shake-out imminent? *Applied Clinical Trials* November:34-36.



© iStockphoto

La plupart des hôpitaux qui ont instauré une gestion centralisée des essais cliniques et tiennent une comptabilité précise des essais cliniques commerciaux découvrent que cette activité est globalement déficitaire.

considérées comme prioritaires, sont financés en tenant compte de tous les coûts directs et indirects. Les chefs de projet, coordinateurs et infirmières de recherche sont engagés pour les projets et leurs rémunérations sont entièrement remboursées par les projets.

En Belgique, les projets académiques doivent trouver un financement souvent multiple, qui se compose de mécénat (fondations, industrie, Loterie), de subsides publics partiels, et de prix. Le travail nécessaire pour décrire le projet, le justifier, calculer son budget et introduire les demandes dans les formes est à charge des chercheurs. C'est un travail épuisant, qui ne sera jamais rémunéré en cas de succès. Même au niveau européen (7^e Programme Cadre), la probabilité d'échec est grande et le mode d'attribution reste opaque. Il y a donc un déficit criant de recherche académique.

VOIE DE RÉFLEXION

La recherche clinique hospitalière est déficitaire. En 2003 déjà, CenterWatch⁴ publiait une étude montrant que les investigateurs acceptaient aux États-Unis des essais cliniques qui mangeaient entre \$ 4.000 et \$ 6.000 en coûts occultes par essai, qui n'étaient pas remboursés par les promoteurs ni les CRO. Cette perte occulte réduit pratiquement à néant les espoirs de rentabilité de cette activité. Pour une activité de recherche clinique moyenne de 100 nouveaux essais par 1.000 lits par an, cela représente une perte occulte de € 450.000 à € 675.000 à dollar constant et en tenant compte d'une appréciation annuelle des coûts de la recherche.

Seuls les hôpitaux les plus prestigieux ont inversé le rapport de force et refusent les essais cliniques à perte. Il est impératif que chaque hôpital ait une réflexion approfondie à

propos de la tarification des essais cliniques, de préférence avec les promoteurs. L'ensemble des acteurs en recherche clinique doit repenser tout le process de la recherche clinique commerciale, renforcer financièrement le versant hospitalier où se trouvent les chercheurs et où les données sont produites, éliminer les dépenses excessives en amont et en aval des hôpitaux et ainsi atteindre un niveau de qualité de la recherche clinique «à la source», dans laquelle on a peu investi ces 30 dernières années.

L'Université Tufts prédit la fin de l'activité de recherche clinique dans de nombreux hôpitaux dans le monde entier⁵. Il y aura une consolidation d'hôpitaux «VIP» survivants, plus professionnels, et donc capables de justifier un meilleur financement de leur activité de recherche. Nous pensons que l'accroissement de moyens vers les hôpitaux VIP proviendra des économies réalisées par les promoteurs du fait d'un meilleur rapport coût/temps et coût/qualité dans les réseaux d'élite.

Abbreviations utilisées:

AHC= Academic Health Center;
 BPC= Bonnes Pratiques (de Recherche) Cliniques;
 BRIC= Brésil, Russie, Inde, Chine;
 CE= Comité d'Éthique;
 CHU= Centre Hospitalier Universitaire;
 CR= Clinical research;
 CRO= Contract Research Organization;
 CTU= Clinical Trials Unit;
 ECRIN= European Clinical Research Infrastructures Network;
 EIG=Événement Indésirable Grave;
 ePRO= electronic patient reported outcomes;
 ICR= indirect cost rate;
 NHS= national health service en Grande-Bretagne;
 NIH= national Institutes of Health aux USA;
 PK= pharmacocinétique;
 SOP= standard operating procedure;
 TOP= technical operating procedure;
 VIP= very important person.