

Réalisation des essais cliniques

La recherche clinique est une discipline de rigueur: il y a des pièges éthiques, réglementaires, scientifiques, administratifs, logistiques, financiers et juridiques à tous les tournants. Les hôpitaux commencent seulement à maîtriser ces différents aspects de la recherche clinique, mais beaucoup reste à faire.

Jean-Pierre Tassignon



Les revenus de la recherche clinique représentent au mieux quelques pour-cent des revenus globaux d'un hôpital, ce qui est comparable à l'activité moyenne d'un service. Par contre, la charge de travail pour divers services généraux et les services impliqués directement dans la recherche clinique est très complexe et lourde. S'engager dans un seul essai clinique représente une gageure. En faire régulièrement et parfois plusieurs en parallèle demande un engagement professionnel très fort de la part de l'institution et du personnel du service impliqué dans l'essai clinique.

GESTION DE LA NÉGOCIATION ET DE LA RELATION CONTRACTUELLE AVEC LE PROMOTEUR

SÉLECTION DES SITES

Les promoteurs apportent beaucoup de soin à sélectionner les sites invités à participer à leurs essais cliniques. Ces derniers filtrent la population et la catégorisent en maladies et syndromes, recrutent les participants, recueillent le consentement éclairé, forment les participants à l'essai, font les mesures, observations, prélèvements et prescrivent les examens complémentaires, répondent aux interrogations des participants du début à la fin de l'essai. Les sites hospitaliers sont très recherchés parce que l'hôpital a un plus grand pouvoir de filtrage de la population qu'un cabinet médical. L'idéal serait que l'hôpital puisse travailler en étroite collaboration avec les cabinets médicaux.

Car ce qui importe au promoteur, après la compétence des équipes et la disponibilité des équipements requis, c'est la capacité du site à recruter les patients dans le temps imparti. Le succès des anciens pays du Pacte de Varsovie, qui recrutent 3 à 4 fois plus vite qu'en Europe de l'Ouest en général, provient de l'ancien système étatique centralisé d'organisation de la médecine dans lequel le patient et l'honoraire qu'il induit n'appartiennent à aucun médecin, tous fonctionnaires de l'État. On constate un ralentissement du recrutement de patients dans les essais cliniques lorsque la médecine privée est introduite dans ces pays, et que les médecins ne peuvent plus «perdre» un patient sans conséquences financières. Sans tomber dans la dichotomie, il faut absolument que la réglementation sur les essais cliniques soit adaptée et permette la «libre circulation» du patient entre investigateurs spécialistes et généralistes dans le cadre d'un essai clinique, surtout ceux de longue durée, avec partage du subside de recherche pour toute contribution objective à la réalisation de l'essai clinique. La notion d'équipe de recherche hospitalière devrait pouvoir englober le médecin de famille. La recherche clinique gagnerait immédiatement en productivité, et le patient se sentirait parfaitement soutenu et encadré dans l'essai clinique.

Les promoteurs se laissent guider par leurs filiales locales dans le choix des sites. Vu l'investissement en procédures d'autorisation de l'essai clinique, les promoteurs considèrent qu'un essai doit être placé dans 3 à 5 sites au moins par pays, ce qui en fait un essai multicentrique national. Dès lors, un investigateur coordinateur doit être désigné par le promoteur dans le pays. Attention, le rôle de l'investigateur coordinateur au plan national est assez vague, et c'est le

“Après la compétence des équipes et la disponibilité des équipements requis, le promoteur s'attache à la capacité du site à recruter les patients dans le temps imparti”

contrat avec le promoteur ou une CRO qui précise les responsabilités. Certains placent de très lourdes responsabilités sur les épaules de l'investigateur coordinateur, p.ex. en cas de déficit de recrutement de certains sites participants. Parfois même l'investigateur coordinateur peut être sanctionné financièrement.

Les promoteurs choisissent les sites sur base de leur expérience avec ceux-ci. Ils disposent des données de recrutement et de qualité dans les essais antérieurs. Dans les hôpitaux, les statistiques de différents services sont examinées avec attention. Les grandes firmes ont créé des listes positives d'hôpitaux dits VIP (Very Important Person), au sein desquels les investigateurs tiennent généralement leur promesse de recrutement et où la gouvernance, la gestion des essais et des patients, ainsi que la gestion financière des essais est exemplaire.

Les publications, les présentations à des conférences, les posters, les missions de consultance sont autant d'occasions de parler recherche clinique directement avec les promoteurs du monde entier et leurs décideurs. Le site web de l'hôpital doit aujourd'hui offrir un minimum d'informations attestant de l'activité de recherche de l'hôpital.

Avant de faire un choix définitif, les promoteurs visitent en général personnellement le site potentiel, avec un ou deux représentants de rang provenant du quartier général de la recherche du groupe. C'est dire l'importance pour le promoteur du choix des sites. Tout promoteur ou CRO qui se respecte possède une banque de données mondiales de sites, dont il garde jalousement le secret.

Clinicaltrials.gov est une source de sites impliqués dans les essais cliniques du monde entier. Malheureusement, les sites n'y sont souvent présentés qu'au moyen du code postal, de sorte qu'un voile de secret (partiel) continue d'occulter l'identité des sites impliqués dans un essai clinique.

On remarquera par ailleurs que les publications d'essais multicentriques ne révèlent jamais le nombre de patients apportés par les différents sites participants, afin de



Jean-Pierre Tassignon

Professeur visiteur
au CHU Brugmann,
Chef de l'Unité de
Recherche Clinique du
CHU Brugmann et de
l'HUDERF

jean-pierre.tassignon@
efgcp.be

préservent l'information relative à la productivité de chacun des sites, ce qui est considéré comme une donnée stratégique pouvant influencer la compétitivité entre promoteurs. Les promoteurs sont donc constamment à la recherche des sites les plus performants dans le monde.

CONTRAT

Un essai clinique est toujours précédé d'une négociation qui doit aboutir, en principe, à un contrat en bonne et due forme entre le promoteur et l'investigateur ou l'employeur de l'investigateur. Si un investigateur est employé par une institution de soins, il n'a aucun intérêt à prendre une quelconque responsabilité juridique dans un contrat de recherche commerciale, vu la probabilité non nulle de litige.

Le promoteur se protège en général par un accord de secret. Attention, ce document est souvent signé par l'investigateur, qui s'engage au respect de la confidentialité au nom de l'ensemble des membres de l'équipe de recherche. Il s'agit du personnel dépendant de l'investigateur, mais aussi de tous les intervenants au sein de l'institution de soins. Vu la complexité des essais actuels, l'équipe de recherche a des ramifications au sein de la pharmacie centrale de l'institution, du laboratoire, des services de diagnostic et de traitement directement impliqués dans l'essai, mais aussi du personnel administratif indirectement impliqué, p.ex. le service juridique, le service financier et la direction générale. Le devoir de confidentialité dure aussi longtemps que précisé dans l'accord de confidentialité, même si un contrat n'est finalement pas conclu. Et s'il est conclu, il dure ce que durera l'essai, c.-à.-d. la durée de l'essai proprement dit, mais aussi les années d'archivage des données qui suivent la clôture de l'essai. Les « secrets » ainsi protégés concernent le plus souvent un know-how industriel, dont la révélation pourrait causer un dommage commercial important au promoteur et donc donner lieu à des indemnités dépassant largement le patrimoine de l'investigateur, sans parler des frais d'avocat et de justice, qui en Belgique sont à charge de la partie qui perd le procès. Heureusement, en pratique, les litiges sont rarissimes. Aux États-Unis, certaines institutions requièrent que les investigateurs notifient officiellement les violations de confidentialité du know-how du promoteur dans les cas suivants, sans que cette liste ne soit limitative:

- perte ou vol d'un ordinateur portable ou d'une clé USB contenant des données confidentielles non encryptées relatives à un essai clinique, y compris des données de patients dans l'essai (attention, des graphiques en PowerPoint non encryptés peuvent permettre l'accès au tableur sous-jacent et donc à tous les résultats contenus dans le tableur, c.-à.-d. ceux utilisés pour le graphique, mais aussi tous ceux non utilisés par le graphique!);
- permettre l'accès aux données confidentielles d'un essai clinique à une personne étrangère à l'essai clinique, au sein de l'institution de soins et a fortiori externe à l'institution, sans qu'il n'y ait nécessité d'informer cette personne dans le cadre de l'essai clinique;
- des mails adressés à toute personne non impliquée dans l'essai;
- un fax adressé à un numéro erroné;
- un colis avec des données ou des prélèvements de l'essai envoyé à une adresse erronée.

Diverses sources américaines ont révélé une vaste conspiration aux États-Unis par laquelle des investigateurs, par dizaines de milliers, vendaient leurs opinions sur les essais cliniques des firmes pharmaceutiques aux analystes financiers, qui espéraient ainsi prédire l'issue favorable ou non d'un essai clinique et son impact sur l'action des firmes sur les places financières. Le plus étonnant est la discrétion de la presse d'investigation européenne.

“ Comme tout contrat, le contrat de recherche est adaptable aux changements voulus par les parties moyennant un amendement ”

ÉVALUATION DU PROTOCOLE

L'examen du protocole proposé est une étape essentielle de la décision de participer à l'essai. La qualité des protocoles proposés est le plus souvent bonne. Il est recommandé d'utiliser une grille d'évaluation des protocoles, méthode qui assure un examen exhaustif et rappelle aux examinateurs les pièges les plus fréquemment observés. Mais les protocoles tendent à être de plus en plus difficiles à réaliser en pratique, vu, p.ex. les critères d'inclusion et d'exclusion de la population-cible, les co-médications interdites, les exigences techniques, et le nombre et la longueur des visites pour les patients. Assez fréquemment, un questionnaire de faisabilité doit être rempli par l'investigateur. Ces questionnaires sont parfois très complexes et peuvent s'intéresser au nombre d'essai conduits par le site dans l'indication, au numéro de code des essais conduits, au nombre de patients vus dans la pathologie, et/ou au système informatique de gestion des dossiers informatisés. Parfois, le même questionnaire arrive de plusieurs Contract

Uitvoering van klinische studies

- Dit artikel beschrijft de uitvoering van klinische studies in de praktijk en de vier processen die moeten worden beheerd: het beheer van de onderhandelingen en de contractuele relatie met de promotor; het beheer van de klinische studie, van het startbezoek tot het afsluitend bezoek; het beheer van alle deelnemers aan de klinische studie, van de geïnformeerde toestemming tot het laatste bezoek; en het financieel beheer van de klinische studie.
- Een geïntegreerd en harmonieus beheer van die vier processen, via het volledige budget voor klinische studies van alle ziekenhuisdiensten, is voor het ziekenhuis een absolute voorwaarde om zijn inspanningen inzake klinisch onderzoek te valoriseren en zijn onderzoekers duurzaam werk te kunnen aanbieden.



La notion d'équipe de recherche hospitalière devrait pouvoir englober le médecin de famille. La recherche clinique gagnerait immédiatement en productivité, et le patient se sentirait parfaitement soutenu et encadré dans l'essai clinique.

Research Organizations (CRO), lorsque le promoteur les met en compétition pour un même protocole, et qu'elles s'adressent aux mêmes sites reconnus pour leur compétence. Il est n'est pas permis de trahir la confidentialité des promoteurs ni les données économiques de l'institution de soins, et il faut donc parfois refuser de répondre aux questions inappropriées.

La brochure est un document que le promoteur est obligé de partager avec l'investigateur. Elle contient toutes les données relatives au produit sous investigation accumulées depuis le début des investigations, y compris les résultats détaillés de tous les essais cliniques antérieurs dans tous les pays et pour toutes les indications poursuivies. Un investigateur intéressé par une référence bibliographique citée dans la brochure ou dans le protocole est en droit de recevoir du promoteur une copie de ce document, même s'il s'agit d'un rapport confidentiel interne à la firme.

L'examen du protocole proposé est parfois réalisé par plusieurs personnes au sein d'une institution: p.ex. l'investigateur potentiel, un pharmacologue clinicien, le chef de l'Unité de Recherche Clinique, l'infirmière de recherche ou la coordinatrice de l'essai. S'il y a des objections, il est recommandé d'en faire part au promoteur, de manière à éviter que le protocole ne contienne des passages peu clairs, des erreurs scientifiques ou techniques, des critères de sélection des participants inutilement contraignants, des visites et des procédures peu justifiables, des contradictions, etc. Même lorsque l'essai a débuté dans d'autres sites et pays, un amendement au protocole reste possible.

Il est souhaitable de se faire communiquer le projet d'information aux patients, et les traductions éventuelles dans les autres langues nationales. Là aussi, les remarques sont les bienvenues. Une faiblesse fréquente est la promesse faite au patient «qu'il n'encourra aucun frais personnel du fait de sa participation dans l'essai». En pratique, les patients

constatent souvent qu'il doivent payer des montants significatifs pour le transport à l'hôpital lors des visites, pour le ticket modérateur sur tout ce que le promoteur laisse à charge du régime d'assurance, pour l'achat de divers médicaments non expérimentaux obligatoires dans l'essai. Comme tout contrat, le contrat de recherche est adaptable aux changements voulus par les parties moyennant un amendement.

🔗 RÉUNION DES INVESTIGATEURS

La réunion des investigateurs retenus par le promoteur permet un examen encore plus approfondi de l'essai et de sa faisabilité. Elle se fait aux frais du promoteur, même si elle a lieu à l'étranger, ce qui est souvent le cas pour les essais cliniques multinationaux. Une notification de l'événement à Mdeon est nécessaire en Belgique.

🔗 BUDGET

La formation du prix de la recherche clinique hospitalière a été présentée dans un article précédent¹. En pratique, le contrat de recherche devra refléter tous les accords pris au cours de la négociation de l'essai avec tous les partenaires de l'hôpital.

Une discipline interne est nécessaire afin que l'hôpital parle d'une seule voix. Il arrive que le promoteur ou ses représentants demandent prix pour un acte «lourd» - p.ex. un examen RMN - à diverses personnes au sein du même hôpital, et obtienne divers prix, pour ensuite invoquer le moins cher en arguant qu'«Untel nous avait pourtant certifié un prix inférieur». Et parfois, on vous mettra sous le nez le mail du collègue qui a fait l'offre la plus basse... En général, le service qui pratique une procédure réfléchit en coût «marginal», tandis qu'un service rompu aux budgets réfléchit au coût «global», c.-à.-d. que dans un cadre

1 J.-P. Tassignon. Marché, budget et sources de financement des essais cliniques. *Hospitals.be* 2010 n°1: 24-37.

institutionnel, tout acte technique doit supporter diverses fractions d'activité indirectes, tels que la part employeur des salaires, les frais généraux, la formation du personnel, la sécurité, l'archivage, le maintien des systèmes informatiques, y compris une part des investissements dans les infrastructures.

Beaucoup de temps peut être perdu au cours de la négociation du contrat de recherche, par les deux parties d'ailleurs. Il peut y avoir une incertitude quant à la décision de réaliser effectivement l'essai clinique, et l'essai peut être postposé ou même annulé. Les essais cliniques s'incrivent dans des plans de développement. Il faut voir chaque essai comme dépendant des essais immédiatement antérieurs dans le plan, et comme prélude aux essais suivants. Si les conclusions d'un essai antérieur sont ambiguës, voire contradictoires, la finalisation du nouveau protocole prendra du retard. L'intervalle entre essais cliniques successifs mange beaucoup de temps au niveau des directions de la recherche, car les décisions stratégiques relatives aux orientations des essais ne sont faciles qu'en cas de résultats indubitables et reproductibles. Mais les succès avérés sont rares tandis que les imprévus et les déceptions sont légion.

Aucun essai clinique ne peut être démarré cliniquement sans contrat signé par les deux parties au plus tard au moment de l'initiation de l'essai par le promoteur sur le site de l'investigateur.



© Fotolia

AUTORISATIONS

Les essais cliniques interventionnels avec des produits réglementés doivent être autorisés par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Toute investigation sur l'homme, quelle qu'en soit la nature, doit être soumise pour avis à un CE. Dans le cas d'essais multicentriques au sein d'un pays européen, l'avis d'un CE à compétence nationale doit être pris.

ENREGISTREMENT DE L'ESSAI

Depuis octobre 2008, la Déclaration d'Helsinki, qui s'applique à tout médecin dans le monde, exige que tout essai clinique soit présenté sur un site accessible au public avant l'inclusion du premier participant.

GESTION DE L'ESSAI CLINIQUE, DE LA VISITE D'INITIATION À LA VISITE DE CLÔTURE

INITIATION DE L'ESSAI

Aucun essai clinique ne peut être démarré cliniquement sans contrat signé par les deux parties au plus tard au moment de l'initiation de l'essai par le promoteur sur le site de l'investigateur. Au cours de cette visite de mise en place concrète de l'essai, promoteur et site passent une dernière fois en revue le plan et les modalités pratiques de l'essai. Les documents dits «essentiels» sont ainsi passés au crible et placés dans un classeur de l'essai.

Le chapitre VIII des ICH-GCP, les Bonnes Pratiques de Recherche Clinique (BPC), définit les documents essentiels concernant les phases préparatoire, active et terminale de l'essai et qui doivent être archivés avec grande précaution:

- **documents à classer sans plus après examen:**

brochure, correspondance avec le promoteur, certificat d'assurance à fournir par le promoteur, un exemplaire vierge du cahier d'observations, un exemplaire vierge du consentement éclairé (information au patient et formulaire à signer par l'investigateur et le patient) dans chaque langue, la publicité à l'adresse des participants autorisée par le Comité d'Ethique (CE), certificats des agréments requis (p.ex. du laboratoire) et certificats de maintenance de divers équipements utilisés dans l'essai, autorisation accordée par l'Agence Fédérale, autorisation du CE à compétence centrale (essai multicentrique), autorisation du CE local, composition de ces comités et membres présents au moment du vote, conventions de monitoring rédigées par le promoteur, enveloppes scellées contenant le code individuel en cas de randomisation en double-insu, compte-rendu de la visite d'initiation rédigé par le promoteur;

- **documents à signer:**

protocole et amendements éventuels (signature de l'investigateur principal), contrat de recherche (signature de l'institution et de l'investigateur), curriculum vitae de l'investigateur et des sous-investigateurs (datés et signés de leur main), valeurs normales de laboratoire pour les hommes et pour les femmes ou pour les enfants en fonction de groupes d'âge (datées et signées par un responsable);

- **documents vierges à utiliser en cours d'étude:**

cahiers d'observation (s'il n'est pas électronique), consentements éclairés, carton pour les participants avec les références de l'essai, carton de rappel des visites prévues pour les participants, questionnaires à faire remplir par les participants, enveloppes préimprimées et préadressées pour le courrier, formulaires préremplis pour les coursiers etc.



Plus de 80% des essais cliniques commerciaux accumulent un retard de 1 à plusieurs mois par rapport au plan initial. Ce retard est dû à la fois au démarrage tardif de l'essai et à la lenteur dans le recrutement de participants.

Le promoteur fournira également au site les produits expérimentaux et, si nécessaire, le matériel à remettre aux patients, tels que appareils diagnostiques ambulatoires (p.ex. peak-flow meter, Holter), appareils éventuels pour l'administration du médicament (inhaler).

RECRUTEMENT

Le talon d'Achille de la recherche clinique est le recrutement de patients. Plus de 80% des essais cliniques commerciaux accumulent un retard de 1 à plusieurs mois par rapport au plan initial. Ce retard est dû à la fois au démarrage tardif de l'essai (difficultés liées à l'autorisation de l'essai, retard dans la préparation des produits investigationnels, lenteur à l'initiation des sites etc.) et à la lenteur dans le recrutement de participants.

Le manque de recrutement est dû e.a. aux raisons suivantes:

- absence de membres-clés de l'équipe de recherche clinique (congrès, maladie, grossesse, vacances etc.);
- manque de coopération entre services (p.ex. le service d'ophtalmologie voit un patient avec une arthrite rhumatoïde qui n'est pas signalée au service de rhumatologie parce que l'ophtalmologie ne sait pas que la rhumatologie est engagée dans un essai centré sur cette indication);
- manque de moyens de faire connaître l'essai clinique à la population;
- critères d'inclusion et/ou d'exclusion tellement étroits que l'essai ne concerne qu'une petite fraction de patients dans la pathologie;
- indication orpheline;
- objections irrationnelles au consentement;
- période de recrutement contractée.

La mise en concurrence des investigateurs dans le monde avec des pays émergents à recrutement rapide permet au promoteur de signaler la fin du recrutement plus rapidement que prévu, et met les pays à recrutement plus lent dans l'impossibilité de remplir leur quota, d'où de grandes frustrations. Souvent, les frais fixes de l'essai ne sont alors pas amortis sur le petit nombre de participants inclus et il y a dès lors une perte financière. La question est de savoir s'il est acceptable du point de vue éthique et scientifique de consolider les données provenant de pays avec des écarts très grands de revenus moyens par habitant, de qualité des soins (longévité, mortalité infantile), d'accès aux soins, de développement éducatif, d'accès à la justice en cas d'abus etc.

VISITES DE MONITORING

Périodiquement, un moniteur viendra vérifier l'état d'avancement de l'essai clinique et comparer les données du cahier d'observation aux données-sources. Chaque erreur ou manquement doit être expliqué et corrigé. Le moniteur vérifiera la compliance des participants calculée par l'investigateur.

Dans l'intervalle entre les visites, les moniteurs organisent des téléconférences. La seule correspondance entre promoteur et équipe de recherche peut représenter des centaines de mails.

Pour les essais de longue durée, une newsletter apporte des nouvelles sur l'état d'avancement de l'essai clinique. Chaque site est sollicité toutes les semaines concernant le recrutement de patients. Un graphique est parfois diffusé avec le recrutement par pays par mois dans l'essai. Eventuellement, le promoteur se résoudra à offrir une prime au recrutement.

🌀 DÉCLARATION DES EIG

Dans les essais sous contrôle de l'Agence américaine du médicament, tout Événement Indésirable Grave (EIG) doit être communiqué rapidement au promoteur. Sous contrôle européen, seuls les EIG potentiellement causés par le produit de recherche doivent être communiqués au promoteur. Sauf accord contraire, le promoteur se charge de la communication des EIG aux autorités, aux CE et aux investigateurs concernés.

La communication d'un EIG demande une évaluation médicale poussée de chaque cas, un suivi du participant jusqu'à la résolution du cas, et une déclaration détaillée. En cas de grossesse inopinée en cours d'essai clinique, il faudra connaître l'issue de la grossesse et suivre le premier développement psycho-moteur du nouveau-né. La déclaration d'un EIG demande notamment une évaluation de son intensité, de sa gravité et du lien de causalité avec le produit de recherche. Le surcoût ainsi causé est à charge du promoteur.

🌀 VISITE DE FERMETURE ET ARCHIVAGE

En fin d'essai clinique, on établit un inventaire complet des documents essentiels de l'essai, y compris de la correspondance par mail, et des matériels consommés et non consommés. Les derniers prélèvements biologiques sont expédiés. Les documents «essentiels» sont emballés et déposés aux archives des essais cliniques de l'hôpital. Le CE est informé de la fin de l'essai clinique dès que le dernier participant a terminé la dernière visite de l'essai.

🌀 AUDITS ET INSPECTIONS

Il arrive assez fréquemment qu'un essai clinique soit audité par le promoteur. L'audit dure un ou deux jours en général. Les autorités compétentes effectuent dans de rares cas une inspection. Si un manquement grave est découvert qui fait suspecter un cas de fraude, l'hôpital doit être en mesure de gérer la crise.

🌀 ABSTRACT, POSTER, PRÉSENTATION ORALE, PUBLICATION

Le promoteur se réserve le plus souvent la rédaction des conclusions de l'essai. Le rapport d'un essai clinique doit suivre une structure déterminée. Le temps requis par l'encodage, les corrections, le clicage de la banque de données, l'analyse statistique et la rédaction est souvent extrêmement long, davantage parfois que l'essai clinique proprement dit. Chaque investigateur a le droit de recevoir le rapport complet avec toutes les données individuelles au moins de son site, mais beaucoup de promoteurs se limitent à un résumé.

Les résultats d'un essai clinique se communiquent en général au moyen de publications de diverses natures. Les promoteurs souhaitent exercer un contrôle strict du contenu des publications et engagent des professionnels pour les rédiger et les mettre en page. La question de qui sera l'auteur est importante pour les investigateurs concernés et pour la réputation de l'hôpital. Il est préférable que les investigateurs et le promoteur se mettent d'accord par écrit sur les règles de préséance avant le démarrage de l'essai. Un investigateur qui ne recrute aucun participant dans l'essai ne sera même pas cité dans la publication. Il

faut donc veiller à n'accepter des essais que si l'on est raisonnablement sûr d'inclure au moins un participant. Dans les essais multicentriques, il convient de ne rien publier quant à l'objectif primaire de l'essai avant décodage de tous les résultats de tous les investigateurs. En effet, la taille de l'échantillon n'est suffisante que pour l'ensemble de l'essai et elle est insuffisante au niveau d'un seul site pour permettre des inférences valables.

🌀 PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Le promoteur se réserve la propriété intellectuelle des découvertes brevetables faites en cours d'essai, mais de telles découvertes sont très rares.

“ La question de qui sera l'auteur est importante pour les investigateurs concernés et pour la réputation de l'hôpital ”

GESTION DE CHAQUE PARTICIPANT DANS L'ESSAI CLINIQUE, DE LA VISITE DE SCREENING À LA DERNIÈRE VISITE

🌀 CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Éclairer un participant potentiel et obtenir son consentement demandent actuellement un effort considérable. Le public est assez bien informé sur les essais cliniques, mais l'attitude est très ambivalente, comme celle des médias qui vulgarisent les succès et les échecs de la recherche clinique. Des enquêtes ont montré que les patients ont plus confiance dans les essais cliniques que la population en bonne santé. Après avoir participé à un essai clinique, la plupart des patients déclarent être prêts à recommencer, compte tenu du haut niveau d'attention et de soins qu'ils ont reçus en cours d'essai clinique. Les patients se renseignent sur les différents essais cliniques ouverts via leur association de patients ou directement sur internet en visitant des sites tels que Clinicaltrials.gov. Il n'est donc pas rare du tout de voir des patients poser des questions sur l'opportunité pour eux de participer à un essai clinique.

🌀 LES VISITES

Venir à intervalles réguliers à l'hôpital pour un essai clinique demande de la part du participant un engagement sérieux. Il recevra parfois des appels téléphoniques entre les visites ou sera contacté par mail à domicile. Il n'est pas rare que le participant doive remplir certains formulaires relatifs à l'essai clinique à la maison de manière quotidienne. Des mesures doivent parfois être faites à domicile



© Fotolia

par le patient. Les examens à chaque visite sont multiples. Et il arrive que les questionnaires soient lourds. L'hôpital veillera donc à coordonner le plus efficacement possible la visite des différents services. Beaucoup de participants doivent prendre congé de leur travail en fonction de la durée d'une visite. L'absence des mères à domicile peut poser problème concernant la garde des enfants ou les soins à des membres de la famille qui sont dépendants. Certains participants moins valides doivent trouver une personne qui puisse les accompagner à la visite.

Dans beaucoup de protocoles, il est prévu une participation aux frais de déplacement et éventuellement de repas des participants.

GESTION FINANCIÈRE DE L'ESSAI CLINIQUE

LA FACTURATION

Il faut éviter la tarification intempestive aux mutuelles d'actes pris en charge par le promoteur. Les mutuelles sont très sourcilieuses sur ce plan et font des audits.

Les promoteurs souhaitent exercer un contrôle strict du contenu des publications et engagent des professionnels pour les rédiger et les mettre en page.

Les firmes sont de plus en plus exigeantes quant à la forme de la facture (numéro-code à rappeler sur toutes les factures, adresse de facturation). Une très grande firme mondiale exige à présent la facturation par voie électronique sur son propre système et rend chaque facture payante!

L'hôpital a intérêt à facturer au plus près du moment où un délivrable de la recherche est fourni. Beaucoup de groupes acceptent actuellement une facturation au moins trimestrielle. Certains autorisent une première facture d'avance sur projet.

LA TVA

La TVA est applicable, même pour les institutions non assujetties lorsque le promoteur fait faire une étude dite commerciale et que le promoteur est basé dans le pays de l'hôpital. Dans ce cas, le contrat avec le promoteur doit se faire avec sa filiale nationale. Il arrive que le contrat soit signé avec la maison mère à l'étranger, mais que le promoteur exige que la filiale nationale soit facturée. Ce n'est pas une pratique conforme. Souvent, les groupes souhaitent éponger les bénéfiques locaux par des frais de recherche internationaux: ainsi la maison mère économise la dépense et elle diminue ses bénéfiques et donc leur taxation au niveau de la filiale.

LE PRORATING

Le subside de recherche fait souvent l'objet d'une répartition par visite prévue au protocole. Les visites non réalisées dans le cadre du protocole ne sont pas rémunérées, qu'elles suivent la sortie de l'étude ou qu'elles n'aient pas été réalisées par oubli ou par impossibilité.

LES ÉCHECS DE SCREENING (SCREEN FAILURES)

Les participants subissent un screening avant leur admission au traitement. Ce travail mérite une part de subside, mais les promoteurs limitent souvent le nombre d'échecs de screening indemnisés par rapport au nombre de participants inclus dans l'essai, ceci afin de limiter l'abus qui consisterait à gagner de l'argent sans jamais inclure un participant valable dans l'essai.

LES DÉPENSES DISCRÉTIONNAIRES (OUT-OF-POCKET EXPENSES)

Il est important que tous les menus achats pour l'étude (out-of-pocket expenses) soient identifiés avant la clôture des comptes de l'essai, en vue de leur refacturation au promoteur. Il s'agit de tubes et de racks pour la conservation d'échantillons, d'achats de tests de grossesse, de réactifs, de classeurs, le coût d'appels téléphoniques internationaux, de dépenses de voyage à l'occasion d'une réunion d'investigateurs etc.

LE RECOUVREMENT

Le délai de paiement prévu au contrat est souvent de 60 jours et même de 90 jours. Il faut s'opposer à de tels délais, car ils signifient que l'hôpital préfinance l'essai d'autant. Il ne faut pas hésiter à exiger des délais plus courts, mais on descendra rarement en-dessous des «30 jours fin de mois» usuels.

Le suivi du paiement des factures relatives à la recherche clinique laisse souvent à désirer en milieu hospitalier du fait de retards fréquents de paiement par les promoteurs et des erreurs de comptes bancaires (les promoteurs paient

sur le compte «patientèle» et non sur le compte «recherche», même après qu'instruction a été donnée dans ce sens (et répétée).

LA RÉCONCILIATION FINALE DES DÉPENSES ET DES RECETTES

En fin de projet, il est important de faire un tableau comptable de tous les mouvements comptables (entrées et sorties) relatifs à l'essai et de vérifier si tous les postes du budget dans le contrat ont été facturés et les paiements obtenus. Les firmes et les CRO ont tendance à exiger que leurs comptes de projet puissent être clôturés dans les 3 mois de la visite de clôture, et parfois même dans le mois. C'est dû aux règles comptables internationales et à l'obligation des groupes cotés en Bourse aux États-Unis de fournir des résultats trimestriels consolidés. Beaucoup de promoteurs et surtout les Contract Research Organizations (CRO) refusent de payer toute facture dépassant ce délai, même si elle est parfaitement justifiée.

LA REDISTRIBUTION INTERNE DU SUBSIDE DE RECHERCHE

Une fois payé, l'hôpital doit encore redistribuer le subside en son sein en fonction de règles internes très variables d'un hôpital à l'autre. Plus diligente et plus transparente sera la redistribution, plus les équipes de recherche seront motivées et dynamiques.

LES LITIGES

Les litiges entre les promoteurs et l'hôpital sont aplanis à l'amiable. Les litiges entre participants et l'hôpital sont rares, puisque la loi a prévu une assurance sans faute à charge du promoteur.

UNE ACTIVITÉ INDISPENSABLE

En conclusion, la recherche clinique est une activité indispensable pour tout hôpital universitaire. Les autres hôpitaux peuvent la développer ou s'y engager. Le revenu annuel de la recherche clinique peut atteindre celui d'un service moyen de l'hôpital. Toutefois, il s'agit d'une activité très complexe qui aujourd'hui demande des règles de gouvernance, une gestion financière et une organisation propres soutenant l'activité des cliniciens investigateurs et de leurs équipes cliniques. C'est ce que nous avons voulu illustrer dans les trois articles de cette série.

Malheureusement, il est à craindre que les coûts de production ne soient pas encore suffisamment connus et donc que leur transfert vers les promoteurs soit encore imparfait.

Avec l'Estonie et le Danemark, la Belgique est le pays le plus actif au monde en nombre d'essais cliniques nouveaux par million d'habitants par an. Les hôpitaux ont la responsabilité la plus lourde dans ce domaine.

Mais le service éminent ainsi rendu à la recherche médicale internationale ne pourra être pérennisé que si le financement de cette activité est garantie. Elle le serait mieux si un soutien financier public était accordé via les essais cliniques non commerciaux, pour lesquels l'Europe continentale fait peu par comparaison avec le monde anglo-saxon. La diminution de l'emploi dans le secteur pharmaceutique – tellement dommageable à la compétitivité de l'Europe et particulièrement spectaculaire en Belgique – pourrait être compensée par un accroissement des spécialistes en recherche clinique travaillant aux essais cliniques au sein des hôpitaux. ••

Abréviations utilisées

- AFMPS = Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
- BPC = Bonnes Pratiques (de Recherche) Cliniques
- CE = Comité d'Éthique
- CHU = Centre Hospitalier Universitaire
- CRO = Contract Research Organization
- EIG = Événement Indésirable Grave
- NIH = National Institutes of Health (USA)
- SOP = Standard Operating Procedure
- VIP = Very Important Person



Une fois payé, l'hôpital doit encore redistribuer le subside en son sein en fonction de règles internes très variables d'un hôpital à l'autre. Plus diligente et plus transparente sera la redistribution, plus les équipes de recherche seront motivées et dynamiques.