

SYNTHÈSE

FINANCER DES ESSAIS CLINIQUES AXÉS SUR LA PRATIQUE AVEC DES FONDS PUBLICS



SYNTHÈSE

FINANCER DES ESSAIS CLINIQUES AXÉS SUR LA PRATIQUE AVEC DES FONDS PUBLICS

MATTIAS NEYT, THIERRY CHRISTIAENS, JACQUES DEMOTES, FRANK HULSTAERT



■ PRÉFACE

En 1995, lorsque le Wellcome Trust vendit les parts de la Wellcome Foundation à Glaxo, il signa en même temps la disparition du dernier grand producteur pharmaceutique non commercial. L'histoire de l'industrie pharmaceutique de ces dernières décennies est surtout devenue une histoire d'accroissements d'échelle. Développer et commercialiser de nouveaux médicaments est aujourd'hui une entreprise tellement exigeante, et donc tellement coûteuse, que seules les multinationales sont encore capables de tenir le rythme de l'innovation. Des montants énormes sont en jeu, ce qui implique évidemment une implacable logique de retour sur investissement.

Voilà le paradoxe auquel nous sommes arrivés. Nous considérons – à juste titre – les soins de santé comme un bien public dans lequel les autorités de nos pays déversent une part substantielle des moyens publics, tandis que les médicaments et autres équipements médicaux, éléments clés de ces soins de santé, suivent une logique de marché internationale qui échappe en grande partie au contrôle démocratique de la plupart des pays. Il est un fait qu'une part majeure des fonds consacrés à la recherche provient aujourd'hui de l'industrie et que celle-ci doit pouvoir récupérer sa mise. Heureusement, ses intérêts vont souvent dans le même sens que ceux de la population, qui pourra être soignée grâce aux produits ainsi développés. Mais une série d'autres besoins restent sans réponse. Pensons aux médicaments pédiatriques, aux traitements non technologiques, à la prévention... Il est bel et bien temps que les intérêts de la population reprennent une place centrale dans les initiatives de recherche.

Ce rapport tombe fort opportunément à un moment où les choses commencent à bouger pour la recherche clinique : il y a deux mois, l'Organisation mondiale de la Santé se déclarait résolument en faveur de l'obligation de rendre publics tous les résultats d'études cliniques. Il s'agirait là d'un important changement de paradigme, qui élèverait les résultats-mêmes des recherches au statut de biens publics. Après tout, des dizaines de milliers de patients y ont bénévolement participé, dans l'espoir de contribuer à des progrès pour ceux qui viendront après eux. Ne serait-il donc pas logique que, aussi dans le choix des sujets d'études, les intérêts des patients soient centraux ?

Certains pays ont déjà développé une solide expérience en matière d'essais cliniques financés par des fonds publics. Et ils ont prouvé que de tels programmes de recherche représentent un investissement utile pour les deniers publics. Pour des affections plus rares, il faudra vraisemblablement également privilégier la piste internationale ; en tout état de cause, de telles collaborations ne feront qu'augmenter l'impact et diminuer les coûts des études. C'est pour cela que, dans ce projet de recherche, le KCE n'a pas seulement consulté des experts et des autorités de chez nous, mais a aussi demandé l'avis d'experts internationaux et de représentants d'organisations qui ont l'expérience d'essais cliniques financés par des pouvoirs publics. Nous les remercions chaleureusement pour leur volonté de partager ce savoir avec nous.

Christian LÉONARD
Directeur Général adjoint

Raf MERTENS
Directeur Général



■ SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE	1
■	SYNTHÈSE	2
	TABLE DES MATIÈRES	2
	OBJET DE CE RAPPORT	4
	MESSAGES-CLÉS	4
1.	CONTEXTE	5
1.1.	LES ESSAIS CLINIQUES FORMENT LE SOCLE DES DÉCISIONS EN MATIÈRE DE SOINS DE SANTÉ	5
1.2.	LES DIFFÉRENTS TYPES D'ESSAIS CLINIQUES	5
1.3.	COMPLEXITÉ DES ESSAIS CLINIQUES	8
2.	POURQUOI FINANCER DES ESSAIS CLINIQUES AVEC DES FONDS PUBLICS?	9
2.1.	ESSAIS COMPARATIFS D'EFFICACITÉ CLINIQUE DE MÉDICAMENTS	9
2.2.	ESSAIS CHEZ LES ENFANTS ET DANS LES MALADIES RARES	10
2.3.	ESSAIS SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX	10
2.4.	ESSAIS SUR LES DIAGNOSTICS	10
2.5.	ESSAIS DANS DES DOMAINES SANS INTÉRÊT POUR L'INDUSTRIE	10
3.	IMPACT FINANCIER DES ESSAIS CLINIQUES PUBLICS: UN BON INVESTISSEMENT	11
4.	QUEL EST LE CADRE NÉCESSAIRE POUR OPTIMALISER L'IMPACT DES ESSAIS PUBLICS?	13
4.1.	UNE INFRASTRUCTURE ET DES RÉSEAUX EFFICACES	13
4.2.	DES PROGRAMMES NATIONAUX BIEN STRUCTURÉS	15
4.2.1.	Le programme d'essais cliniques britannique	15
4.2.2.	Le programme d'essais cliniques néerlandais	17
4.2.3.	Le programme d'essais cliniques italien	17
4.2.4.	Ne pas négliger l'évaluation	17
4.3.	UN CONTEXTE INTERNATIONAL FAVORABLE	17
4.4.	UN FINANCEMENT SUFFISANT ET JUDICIEUSEMENT ATTRIBUÉ	18



- 4.4.1. Quel budget pour un programme national ? 18
- 4.4.2. Quel budget pour un essai? 19
- 4.4.3. Vers un système auto-suffisant?..... 19
- 5. **CONCLUSION** **20**
- **RECOMMANDATIONS**..... **21**



OBJET DE CE RAPPORT

Ce rapport tente de répondre à la question de l'**utilité** pour le système de soins de santé belge de financer des essais cliniques pragmatiques et axés sur la pratique, et des **conditions** à mettre en place pour les réaliser efficacement.

Questions de recherche :

- Quel est l'impact d'essais cliniques non commerciaux pragmatiques et axés sur la pratique financés par des fonds publics, et pourquoi avons-nous besoin de telles études ? (chapitre 2 et 3 du [rapport scientifique](#))
- Quels sont les obstacles à la réalisation de ces études ? (chapitre 4 et 5 du [rapport scientifique](#))
- Sur base de l'expérience d'autres pays, quelles sont les étapes à prévoir pour réussir à produire des études de qualité ? (chapitre 6 et 7 du [rapport scientifique](#))

Out-of-scope

Cette étude ne porte pas sur la recherche fondamentale, les études exploratoires (proof-of-concept), la recherche translationnelle ou la recherche épidémiologique. Les partenariats public-privé sortent également du cadre de cette recherche.

MESSAGES-CLÉS

1. **Les essais cliniques pragmatiques et axés sur la pratique permettent d'apporter des réponses à des questions pertinentes en matière d'efficacité clinique et de coût-efficacité. Certaines de ces questions ne seront jamais résolues par les études à but commercial menées par les industries du médicament ou des dispositifs médicaux.**
2. **Des programmes publics d'essais cliniques pragmatiques et axés sur la pratique peuvent exercer un impact positif direct sur la qualité des soins aux patients (à certaines conditions) et permettent aux autorités d'orienter plus judicieusement l'utilisation des ressources des soins de santé.**
3. **Le financement d'essais cliniques pragmatiques et axés sur la pratique par des fonds publics est un bon investissement s'il est fait dans le contexte d'un programme de recherches (national) bien structuré où les autorités collaborent avec les experts scientifiques et cliniques. Les facteurs de succès sont :**
 - a. **une bonne sélection des questions de recherche auxquelles doit répondre l'essai ;**
 - b. **la présence des compétences et de l'infrastructure nécessaires à mener ces essais dans des conditions professionnelles ;**
 - c. **l'existence de procédures d'implémentation des résultats des essais.**
4. **La participation à des études cliniques a un impact positif sur la connaissance des principes de la médecine *evidence-based* et leur mise en application**
5. **Les essais cliniques sont des procédures qui prennent beaucoup de temps et les autorités publiques doivent avoir la possibilité de prendre des mesures transitoires en attendant que les résultats soient disponibles.**



1. CONTEXTE

1.1. Les essais cliniques forment le socle des décisions en matière de soins de santé

Dans un système de santé comme le nôtre, qui vise à offrir à tous des soins de qualité, durables et accessibles, des choix doivent nécessairement être posés pour que les ressources disponibles – et actuellement de plus en plus limitées – soient allouées de la façon la plus rationnelle possible.

Pour atteindre ces objectifs, la médecine evidence-based (EBM) et l'évaluation des nouvelles technologies de santé (Health Technology Assessment – HTA) sont des approches incontournables. Ces deux disciplines **reposent entièrement sur les résultats d'essais cliniques**.

Les essais cliniques

Les essais (ou études) cliniques sont des **recherches** dans lesquelles une intervention de santé est réalisée sur des (groupes de) participants afin d'évaluer sa sécurité et/ou son efficacité clinique. Les interventions évaluées peuvent être des médicaments, des dispositifs médicaux, des actes chirurgicaux, des tests diagnostiques et des techniques d'imagerie, des interventions sur l'hygiène de vie, des psychothérapies, des soins préventifs, etc.

Dans le cas des essais portant sur des médicaments, on distingue les études pré-marketing – allant de la phase 1 (première administration à un être humain) à la phase 3 (visant à confirmer l'efficacité sur de larges populations) – et les études post-marketing (phase 4, essentiellement destinées à détecter des effets indésirables passés inaperçus jusque-là).

1.2. Les différents types d'essais cliniques

Les essais cliniques peuvent être caractérisés de plusieurs façons (récapitulées dans le tableau 1) :

Exploratoires ou confirmatoires : les essais **exploratoires** sont utiles pour tenter de comprendre les mécanismes d'une maladie et pour proposer des conceptions scientifiques nouvelles. Il s'agit généralement d'essais de petite taille, mono-centriques, très différents des grands essais souvent multicentriques qui sont conçus pour **confirmer** une hypothèse déjà bien étayée. Les essais exploratoires sont aussi appelés « proof-of-concept » et ils se situent souvent dans le champ de la **recherche translationnelle** (champ de recherche intermédiaire entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, qui porte sur le transfert des découvertes faites en laboratoire vers la pratique médicale). Les essais pré-marketing (phase 1 - 3) comportent généralement un **degré de risque** plus important que les essais post-marketing, puisque ces derniers portent sur des produits ayant déjà obtenu leur autorisation de mise sur le marché.

Randomisés ou non : cette distinction concerne le « design » de l'étude et en particulier la manière dont les participants sont répartis dans les différents « bras » de l'étude. Dans un essai randomisé (randomized controlled trial – RCT), la répartition des patients se fait au hasard (= at random) par tirage au sort, ce qui permet d'éviter de nombreux biais. Les RCTs sont considérés comme le modèle le plus fiable pour identifier les médicaments, dispositifs médicaux et stratégies thérapeutiques les plus efficaces. Néanmoins, le choix du design de l'essai (et donc le choix de randomiser ou non) dépend évidemment aussi de la question de recherche.

Financés par le privé ou par le public : cette distinction sur l'origine des fonds finançant une étude est le cœur de la problématique de la présente étude. La majorité des essais sur des médicaments sont conçus, réalisés et **financés par la firme qui les produit et/ou les commercialise**. En ce qui concerne les médicaments, la phase d'essais cliniques fait d'ailleurs partie intégrante du cycle de développement, étant donné qu'il s'agit d'une étape obligatoire pour l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché. Le problème est que ces études ne répondent pas nécessairement à toutes les questions que sont en droit de se poser les patients et la société à propos de ces produits, dont une série de questions que l'industrie préfère ne pas voir abordées.



Les essais cliniques non commerciaux peuvent quant à eux être financés par des fonds publics, par des milieux académiques et/ou par des fondations ou organisations caritatives.

Les essais financés par des fonds publics – ceux qui nous intéressent ici – tentent généralement de répondre à des **questions concrètes liées à la pratique clinique**, auxquelles les essais commerciaux ne répondent pas. Ces essais sont **indépendants des firmes concernées**, et peuvent porter sur la sécurité, l'efficacité clinique, l'utilité et les aspects économiques de traitements (nouveaux ou anciens). Ils sont réalisés **dans les conditions réelles de la pratique** avec des **patients représentatifs** de la population prise en charge sur le terrain (et sont à ce titre qualifiés de « **pragmatiques** »).

Ces essais non commerciaux initiés par les fonds publics ne sont pas seulement utiles pour les médicaments et dispositifs médicaux; ils sont aussi particulièrement **nécessaires dans des secteurs où l'industrie n'a aucun intérêt**, comme par exemple les psychothérapies, les screenings de population, les techniques chirurgicales, etc.

Les **essais académiques exploratoires**, quant à eux, mettent davantage l'accent sur l'acquisition de connaissances scientifiques nouvelles.

La frontière entre le commercial et le non commercial n'est toutefois pas aussi nette que l'on pourrait penser. Ainsi, les essais académiques exploratoires sont souvent cofinancés par l'industrie en échange de droits de propriété sur les résultats. D'après un document rédigé par l'Hôpital universitaire de Leuven, **la propriété des données générées** est le principal critère permettant de distinguer un essai « initié par un investigateur » d'un essai initié par l'industrie.

Certains essais doivent introduire une **demande d'autorisation (Clinical Trial Application – CTA)**, d'autres non. En Belgique, ceci ne concerne que les essais portant sur des médicaments ; les autres essais – notamment ceux portant sur des dispositifs médicaux – doivent seulement être notifiés. Seuls les essais ayant obtenu une CTA sont recensés dans les bases de données des autorités compétentes. Dans ce rapport, nous ne nous arrêtons pas à cette distinction.

Dans ce rapport, nous nous focalisons sur les essais cliniques financés par des fonds publics, confirmatoires, pragmatiques et susceptibles d'avoir un impact direct sur la pratique clinique ou sur le processus décisionnel des autorités de santé.



Tableau 1 – Différences et similitudes entre les essais cliniques commerciaux et non commerciaux

		Essais cliniques commerciaux	Essais cliniques non commerciaux axés sur la pratique	Autres essais cliniques
Étudiés dans le cadre de cette étude du KCE		non	oui si financé par les pouvoirs publics	non
Objectif principal		Profit, création et/ou extension du marché	Bénéfices de santé, optimisation de la pratique clinique en termes d'efficacité clinique et de coût-efficacité.	Génération de nouvelles connaissances scientifiques qui doivent être confirmées avant d'être transposées à la pratique clinique.
Propriétaire des données		Le sponsor commercial	Le sponsor non commercial	Comme défini dans le contrat
Sélection du sujet		Sélection par le management de la firme	La sélection est déléguée par les autorités publiques à un ensemble indépendant de cliniciens, de patients, d'experts représentant les citoyens-payeurs & les prestataires de soins, de statisticiens, d'économistes de la santé, etc. Les sujets peuvent être proposés top-down et bottom-up.	Sélection essentiellement par des académiques.
Financement de l'étude		Par la firme	Financement public, à partir du budget des soins de santé. Egalement possible: un financement par des universités ou des fondations ou organisations caritatives	Fonds de recherche scientifique ou organisations caritatives. Parfois co-financement par l'industrie en échange de droits de propriété intellectuelle
Études portant sur des produits de propriétés de l'industrie		Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ou d'un dispositif, pour l'extension des indications ou occasionnellement pour le remboursement.	Optimisation d'un traitement (par ex. en pédiatrie), comparaison d'efficacité clinique (essais pragmatiques) ou études coût-efficacité de produits pharmaceutiques ou de dispositifs médicaux	Études académiques proof-of-concept et recherche translationnelle exploratoire sur des produits pharmaceutiques ou des dispositifs médicaux
Études portant sur des interventions qui ne sont pas de propriétés de l'industrie		Aucune	Études confirmatoires (pragmatiques), optimisation d'un traitement, études comparatives d'efficacité clinique ou de coût-efficacité pour des techniques chirurgicales, des psychothérapies, des screenings,...ou pour comparer différents types d'interventions.	Études académiques proof-of-concept et recherche translationnelle exploratoire dans des secteurs non couverts par l'industrie.
Études internationales		Surtout en phase 2b/3, parfois en collaboration avec des organisations à financement public (par ex. en oncologie)	Si approprié, par ex. via ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network).	Rarement
Niveau de risque		Moderé à élevé (rarement bas)	Bas à modéré	Moderé à élevé

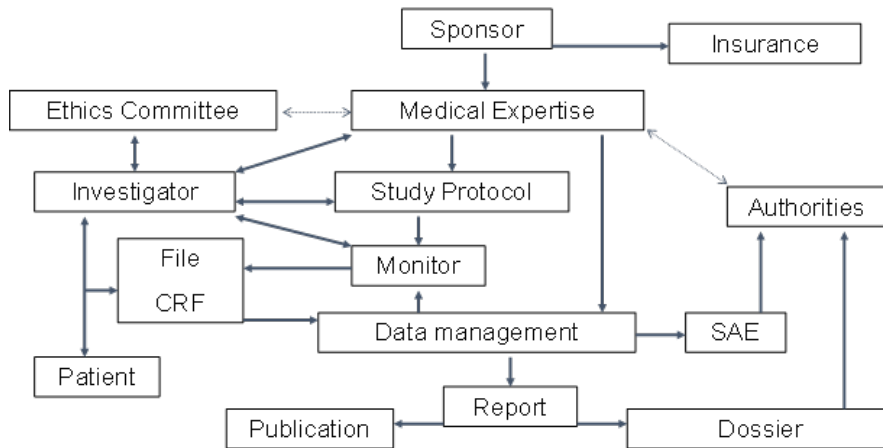


1.3. Complexité des essais cliniques

Les essais cliniques sont des entreprises longues, complexes et très coûteuses, où chaque étape influence la pertinence et la fiabilité du résultat final.

La figure 1 est une représentation simplifiée de ces étapes.

Figure 1 – Complexité d'un essai clinique (représentation simplifiée)



CRF= case report form; SAE= serious adverse event

En particulier les essais cliniques randomisés (RCTs) requièrent des procédures standardisées, du personnel spécialisé... et énormément de temps. Une fois le protocole de l'étude mis au point, les contrats finalisés et la logistique en place, le timing de l'étude doit encore franchir quelques goulots d'étranglement, à commencer par le délai nécessaire aux évaluations par le(s) comité(s) d'éthique et, le cas échéant, la révision par l'agence du médicament (pour les études sur des médicaments). Viennent ensuite une série d'étapes ayant chacune leurs exigences spécifiques : la procédure de randomisation, la préparation des médicaments (qu'il faut éventuellement rendre non identifiables), le recrutement des investigateurs et des patients, l'information complète des patients et le consentement

éclairé, l'intervention proprement dite et le follow-up (qui peut parfois durer plusieurs années), l'enregistrement des données (CRF), le monitoring de la qualité, le rapport des éventuels problèmes (adverse events), l'analyse et l'archivage des résultats, et enfin la rédaction du rapport et sa publication.

Il peut donc s'écouler **plusieurs années** avant que les résultats finaux de certains essais cliniques soient disponibles. Il est important d'en prendre conscience, d'une part parce qu'il serait illusoire de s'attendre à des retours sur investissements rapides, et d'autre part parce qu'il est parfois nécessaire que les autorités de santé prévoient **des mesures transitoires** avant de pouvoir prendre une décision définitive au sujet des questions investiguées.



2. POURQUOI FINANCER DES ESSAIS CLINIQUES AVEC DES FONDS PUBLICS?

Beaucoup de questions pertinentes sur les soins de santé ne trouvent pas de réponse dans les essais cliniques à vocation commerciale parce que l'industrie n'y trouverait aucun intérêt. Autrement dit, les recherches financées par le privé, qui font partie du cycle de développement du produit, visent davantage le profit que les bénéfices pour la santé publique ou la qualité des soins. Ainsi par exemple, les essais conçus par l'industrie pharmaceutique comportent souvent des biais subtilement introduits dans la structure même des protocoles, de manière à ce que les résultats soient plus favorables au produit de la firme qui sponsorise l'essai (par exemple en jouant sur le choix du type de patients, les doses du produit ou celles du produit auquel on le compare, ou sur les critères d'évaluation).

Un autre type de biais bien connu est le biais de publication (retard ou absence de publication de résultats défavorables, publication de résultats partiels uniquement, etc.). Néanmoins, les nouvelles réglementations rendent obligatoire la mise à disposition des résultats de tous les essais pharmaceutiques. Par contre, dans le cas des dispositifs médicaux, il règne toujours une opacité complète autour des études cliniques qui sont menées pour obtenir le label CE. Cela étant, les essais commerciaux ne sont pas les seuls à faire l'objet de biais de publication (voir plus loin).

Nous pensons toutefois qu'il ne serait pas raisonnable d'utiliser les deniers publics pour réaliser des essais cliniques « plus objectifs » dans l'espoir d'éviter ces différentes sources de biais. L'ajustement et le renforcement des législations visant à assurer plus d'indépendance dans le design des études et de transparence dans la publication des résultats (ou la justification d'un arrêt prématuré) seraient probablement des mesures plus efficaces.

À côté de cela, il reste de nombreuses situations où les essais cliniques financés par des fonds publics sont nécessaires pour résoudre des questions de soins de santé qui ne pourraient être résolues autrement.

2.1. Essais comparatifs d'efficacité clinique de médicaments

Aux yeux des cliniciens, des patients et des autorités de santé, il importe de savoir quelle est l'option la plus efficace parmi différents traitements possibles. Pour répondre à cette question, il faut souvent réaliser une **étude comparative directe** entre les options thérapeutiques existantes. Mais les firmes concernées ne se lancent généralement pas dans ce genre d'études, et ce d'autant moins que les agences de médicament ne les exigent pas toujours pour délivrer les autorisations de mise sur le marché. Une fois l'autorisation et le remboursement obtenus, il arrive même que les firmes tentent d'éviter que d'autres études soient menées, études qui pourraient interférer avec le plan de marketing prévu pour le produit, ou qui pourraient remettre en cause le montant de remboursement obtenu. Dans de telles situations, c'est aux autorités de santé publique, en collaboration avec les cliniciens, qu'il appartient de comparer l'efficacité clinique des options thérapeutiques existantes.

Les études commerciales sont souvent menées, selon les directives pour les études cliniques, avec des populations de patients hyper-sélectionnées, non représentatives de la **pratique clinique de terrain**. Les données qu'elles fournissent ne sont donc pas toujours extrapolables à la population « tout-venant » rencontrée en pratique courante.

Enfin, **certaines anciens médicaments** pourraient encore avoir un intérêt dans une nouvelle indication, mais l'industrie pharmaceutique ne souhaite plus y investir.

Générer des données pertinentes et objectives sur l'efficacité clinique des médicaments n'est parfois possible que grâce à la réalisation d'essais cliniques comparatifs non commerciaux. Ces essais doivent être considérés comme des composants essentiels de recherche et développement au sein d'un système de soins de santé. Les informations qu'ils apportent sont cruciales pour identifier les innovations réelles.



Quelques exemples d'approche pragmatique et axée sur la pratique (ces exemples sont développés dans l'annexe 3 du [rapport scientifique](#)):

- essais comparatifs de deux médicaments concurrents dans leurs indications officielles (ex : salmeterol versus tiotropium pour le traitement de la bronchite chronique obstructive (BPCO) – voir [KCE Report 108](#));
 - essai comparatif de deux durées de traitement avec un même médicament (ex : trastuzumab pour le traitement du cancer du sein au stade précoce durant 9 semaines versus 52 semaines – voir [KCE Report 34](#)).
 - essais comparatifs de deux médicaments, l'un dans son indication officielle, l'autre off-label (ex: Lucentis versus Avastin off-label pour le traitement de la dégénérescence maculaire).
-

2.2. Essais chez les enfants et dans les maladies rares

Les maladies pédiatriques et les maladies orphelines sont des domaines parfois commercialement moins attractifs aux yeux de l'industrie, et ce malgré les réglementations et les avantages qui ont été mis en place ces dernières années pour encourager les recherches. Ces secteurs continuent donc à dépendre d'essais financés par des fonds publics pour générer des preuves scientifiques.

2.3. Essais sur les dispositifs médicaux

En Europe, le développement pré-commercialisation des dispositifs médicaux est beaucoup moins sévèrement régulé que celui des produits pharmaceutiques. Très souvent, des **dispositifs innovants à haut risque** (implants,...) obtiennent un label CE et sont lancés sur le marché alors même qu'il n'existe aucune donnée scientifiquement établie sur leur efficacité.

Toutefois, quand il s'agit d'accorder leur remboursement, les pouvoirs publics exigent de plus en plus souvent les résultats d'essais cliniques comme preuves de leur efficacité. Cela fait notamment l'objet des débats en cours sur la nouvelle réglementation EU. Il ne devrait en effet pas échoir aux gouvernements de prendre les énormes risques financiers liés à des recherches sur des dispositifs médicaux à hauts risques si l'efficacité de

ceux-ci n'est pas préalablement démontrée. (voir à ce sujet le [KCE Report 158](#)).

Par contre, il reste souvent utile de comparer deux dispositifs entre eux, ou un dispositif versus une intervention chirurgicale, comme ce fut par exemple le cas pour les dispositifs endovasculaires de traitement des anévrismes de l'aorte abdominale (EVAR). (voir à ce sujet le [KCE Report 23](#) + [KCE Has Read for You](#))

2.4. Essais sur les diagnostics

Les interventions à visée diagnostique sont un domaine en pleine expansion mais, si on compare avec le versant thérapeutique, les données d'efficacité scientifiquement étayées y font encore largement défaut.

Ainsi, les screenings de population sont une démarche qui exige de très larges essais cliniques avant que leur bénéfice pour la population et en termes économiques puisse être affirmé. Par exemple, c'est grâce à des essais de grande envergure élaborés en collaboration avec les autorités de santé publique que l'on a pu prouver l'inefficacité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA ([KCE Report 224](#)), ou au contraire l'efficacité clinique du test HPV dans le dépistage du cancer du col utérin ([KCE Report 238](#)).

Un autre secteur du diagnostic au centre de toutes les attentions est celui des diagnostics compagnons pour les thérapies ciblées du cancer. Il est d'une importance vitale de réaliser des essais cliniques pour évaluer leur précision en pratique courante, car cela peut avoir un impact important sur le rapport coût-efficacité de cette médecine personnalisée. ([KCE Report 240](#))

2.5. Essais dans des domaines sans intérêt pour l'industrie

D'autres domaines font moins souvent l'objet d'attention de la part du monde industriel, et sont pourtant essentiels au développement de soins de santé. Pensons ici aux techniques chirurgicales, aux psychothérapies, aux protocoles d'irradiation en radiothérapie, aux interventions sur l'hygiène de vie, etc. Il faut parfois comparer deux interventions entre elles.



Quelques exemples (développés dans l'annexe 3 du [rapport scientifique](#))

- **essai comparatif entre un médicament et des alternatives non médicamenteuses** : par ex. un antidiabétique versus des modifications d'hygiène de vie dans le diabète de type2 ;
- **comparaison de techniques chirurgicales** : par ex. bypass versus angioplastie dans le traitement de l'ischémie sévère des membres inférieurs (voir [KCE Report 221](#))
- **comparaison de traitement standard versus nouveau traitement** : par ex. traitement de l'ulcère diabétique par oxygène hyperbare versus traitement standard (voir [KCE Report 74](#))

3. IMPACT FINANCIER DES ESSAIS CLINIQUES PUBLICS: UN BON INVESTISSEMENT

Le but de la recherche en matière de santé, qu'elle soit fondamentale ou clinique, est globalement d'améliorer le niveau de santé de la population, ce qui peut se mesurer par une meilleure qualité de vie, une plus grande longévité, etc. Malheureusement, très peu d'études ont analysé systématiquement l'impact des essais cliniques publics sur les soins médicaux, la santé publique et les coûts des soins.

Dans une analyse de l'impact économique d'un programme d'essais cliniques, les **coûts directs** liés aux essais eux-mêmes sont relativement aisés à calculer. Les **bénéfices directs** dépendent quant à eux des résultats de l'essai. Mais il est important de prendre également en compte les **coûts et bénéfices indirects**. Des exemples de coûts indirects sont ceux associés au lancement et au déroulement de l'essai, qui occasionnent souvent une chute transitoire de productivité des équipes hospitalières, ou encore les coûts éventuels à prévoir pour l'implémentation des résultats (voir plus loin). Du côté des bénéfices indirects, on peut notamment compter sur une augmentation globale des connaissances scientifiques, l'acquisition de compétences accrues pour les chercheurs impliqués dans les essais, ainsi qu'une amélioration de l'infrastructure et de la logistique. De plus, les équipes qui participent à des études cliniques **se familiarisent davantage aux principes de la médecine Evidence-based**.

Notre recherche dans la littérature nous a permis de trouver quelques évaluations portant sur l'impact d'essais non commerciaux isolés et quelques autres portant sur l'impact global de programmes de recherche (ces derniers incluaient parfois aussi des recherches plus fondamentales).

Deux exemples emblématiques d'essais qui ont **changé la pratique clinique** et apporté d'énormes **bénéfices pour le budget des soins de santé** sont le Womens' Health Initiative Trial et le ALLHAT Trial, tous deux financés par le National Institute of Health (NIH) aux USA, et publiés en 2002.



Le Women's Health Initiative Trial a permis de démontrer l'impact négatif des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Il a entraîné une chute drastique de l'utilisation de ces traitements par les femmes ménopausées, ce qui a eu pour conséquence une importante réduction du nombre de cancers du sein et d'incidents cardiovasculaires.

Cet essai a été l'un des plus onéreux de l'histoire de la recherche (\$ 260 millions) mais ses bénéfices ont été estimés à \$ 37.1 milliards. Ceci doit cependant être nuancé. En effet, les coûts sont sous-estimés (parce qu'ils n'ont pas pris en compte toutes les études qui ont précédé et qui ont également exercé une influence sur l'utilisation des traitements hormonaux) et les bénéfices sont largement tributaires de l'implémentation ainsi que de la valeur attribuée au QALY (\$100 000). Malgré ces limitations méthodologiques, on peut cependant affirmer que le bénéfice pour la santé publique est tout à fait évident.

Un autre essai fameux, également financé par le NIH (USA), est le ALLHAT Trial qui comparait différentes classes d'antihypertenseurs, et qui a apporté la preuve que les diurétiques de type thiazidique, moins chers, étaient supérieurs aux autres antihypertenseurs en termes de prévention cardiovasculaire.

Bien sûr, tous les essais ne sont pas aussi franchement bénéfiques. Pour cette raison, il est beaucoup **plus pertinent de considérer des programmes d'essais cliniques dans leur globalité, plutôt que des essais isolés**. Mais, comme déjà mentionné, cet impact global n'a été analysé qu'un nombre limité de fois. Nous avons identifié, entre autres, de telles évaluations pour certains programmes du National Institute of Health (NIH) aux USA et pour les programmes financés par le National Health Service au Royaume-Uni. En général, ces évaluations portent sur l'ensemble des programmes de recherche clinique, et pas uniquement sur les essais axés sur la pratique (détails voir [rapport scientifique](#)).

Toutes les évaluations que nous avons examinées (y compris celles d'Australie, de Suède et des Pays-Bas) arrivent à la conclusion que les programmes de recherche clinique sont **un bon investissement pour l'argent public** et/ou que **leur impact sur la pratique clinique est significatif**. Il faut toutefois considérer, ici aussi, le risque de biais dans le chef des chercheurs et des autorités publiques, qui sont parfois enclins à un optimisme exagéré tant dans l'identification des bénéfices que dans leur évaluation.

Mais quoi qu'il en soit, ces bénéfices ne sont réalisables qu'à quelques **conditions essentielles** : une bonne **sélection des sujets de recherche**, une **infrastructure adéquate, des compétences dans la réalisation d'essais cliniques** et une volonté **d'implémentation des résultats**. Quant aux bénéfices éventuellement réalisés sur le budget des soins de santé, ils peuvent être **réinvestis dans le programme de recherche**.



4. QUEL EST LE CADRE NÉCESSAIRE POUR OPTIMALISER L'IMPACT DES ESSAIS PUBLICS?

4.1. Une infrastructure et des réseaux efficaces

La Belgique est un des pays où le taux de participation à des essais cliniques de médicaments est le plus élevé d'Europe. Mais il s'agit dans environ 80% des cas d'essais commerciaux (un chiffre comparable à ceux d'autres pays européens). Malgré cela, l'industrie pointe du doigt deux facteurs limitants : les coûts élevés et l'accès difficile aux patients. Ceci tient en particulier à la petite taille des hôpitaux (même universitaires) et à l'absence quasi-totale de centralisation des soins spécialisés. Par conséquent, en cas d'essais portant sur une pathologie peu fréquente, le nombre de patients par site n'atteint pas le seuil nécessaire. C'est pour pallier ce problème que trois hôpitaux universitaires bruxellois (Erasmus, St Luc et UZ Brussel) se sont regroupés pour constituer le pôle d'attraction ClinicoBru, avec comme objectif d'augmenter leur compétitivité. Cette initiative ponctuelle illustre bien l'importance des essais cliniques (commerciaux) pour le secteur hospitalier.

La Belgique peut se prévaloir **d'une bonne expérience** en matière de participation à des essais cliniques, mais elle ne dispose **ni d'un réseau bien intégré de tous les hôpitaux concernés** (par ex. un réseau de 'research nurses'), ni **d'une infrastructure de recherche** capable de mener de larges essais cliniques non commerciaux de qualité.

Par **infrastructure de recherche**, on entend des installations, des ressources et des services mis à la disposition des chercheurs pour leur permettre de mener leurs travaux dans de bonnes conditions de qualité et d'efficacité. Cela représente en général **un investissement (financier et humain) important**, qu'il serait difficile de justifier pour des essais individuels disséminés, mais qui prend tout son sens s'il est considéré comme un investissement à amortir sur un grand nombre d'essais (et idéalement dans le cadre d'un programme intégré – voir point suivant). En Belgique, de telles infrastructures font défaut au niveau des hôpitaux individuels mais surtout au niveau national, ou supranational.

- **Au niveau des hôpitaux**, les médecins manquent de temps pour participer à des essais, car leurs tâches cliniques (et parfois académiques) sont prioritaires. Les avantages financiers des essais non commerciaux ne sont généralement pas suffisamment motivants et il manque souvent aussi un soutien de la part du management de l'hôpital, peu sensibilisé à l'intérêt de la recherche publique. De plus, les financements attribués à des essais non commerciaux se limitent en général au financement de l'investigateur, et ne comprennent pas les coûts du personnel qualifié indispensable, en particulier pour la récolte des données.
- **Au niveau national**, notre pays n'abrite pas de réseau bien structuré regroupant les centres et les experts en essais cliniques. Beaucoup de grands hôpitaux ont développé une certaine expertise ou un point de contact mais il n'existe pas de réel **réseau de centres d'études expérimentés** capables d'organiser de grands essais multicentriques.

De tels réseaux de centres spécialisés auraient pourtant l'avantage de renforcer l'attractivité de notre pays en termes de qualité et d'expertise, en évitant la fragmentation des compétences et en permettant le partage des bonnes pratiques. Il permettrait également d'améliorer l'accès aux patients et de faciliter l'identification de populations-cibles spécifiques.

À côté des réseaux de personnel de soutien qualifié pour les essais cliniques ('research nurses'), il faut également des **centres académiques de soutien** possédant l'expertise nécessaire dans la mise au point de procédures standardisées (SOPs), la logistique, les statistiques, les réglementations, l'éthique, etc. Un avantage qui ne compte pas tellement pour l'industrie – qui possède en général ces compétences en interne - mais qui est appréciable pour les essais financés par des fonds publics ou des organisations caritatives ou scientifiques.



Ainsi, certaines **sociétés scientifiques** sont désireuses de mener des essais mais elles ne disposent ni de l'infrastructure, ni de professionnels spécialisés dans la logistique spécifique de la recherche clinique, ni d'experts en matière de réglementations ou d'éthique médicale, etc. Les pays qui peuvent offrir un **réseau** ont un avantage indéniable pour attirer la recherche (commerciale et non commerciale) dans leur réseau hospitalier. À titre d'exemple, l'Allemagne a développé un réseau très performant de centres d'essais cliniques (KKS) intégré dans le réseau européen ECRIN (voir plus loin). Des réseaux de ce type sont également accessibles, moyennant finances, aux essais de l'industrie pharmaceutique, ce qui permet d'attirer des essais commerciaux dans le pays.

Ajoutons enfin que la mise en service dans les hôpitaux d'un dossier informatisé uniformisé et basé sur la terminologie internationale permettrait de réduire considérablement la charge de travail que représente l'extraction des données. Un tel dossier uniformisé améliorerait la vitesse et la qualité des essais multicentriques en même temps qu'il en diminuerait les coûts et cela tant à l'échelon national que supranational.

De plus, l'utilisation d'un standard commun à tous les essais, comme le CDISC (Clinical Data Interchange Standard Consortium), faciliterait grandement les échanges de données et leur analyse par des tierces parties (par ex pour des méta-analyses).

Au niveau supranational, on peut déplorer que la Belgique ne participe pas suffisamment à des **réseaux de recherche internationaux** comme par exemple ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network), un réseau européen qui aide à la réalisation d'essais cliniques essentiellement non commerciaux en favorisant l'interconnexion des réseaux nationaux et en proposant support, expertise et services aux essais internationaux (voir aussi point 4.3).

Tant la création d'un réseau au niveau national que la participation à des structures pan-européennes pourraient **faciliter les collaborations au niveau international**.

L'Europe, frein ou accélérateur ?

Ces quinze dernières années, **les réglementations européennes** ont plutôt joué un rôle de **frein au développement** des essais cliniques internationaux sur des médicaments (soumis à une CTA). En particulier, une directive de 2001 (implémentée en 2004), réglementant les essais cliniques, a considérablement alourdi les démarches nécessaires à l'obtention des autorisations aux niveaux national et local pour démarrer une étude internationale. Cette directive, qui introduisait des exigences supplémentaires sans tenir compte du niveau de risque, ainsi que le manque d'harmonisation existant entre les réglementations des différents pays ont été l'une des principales raisons de la baisse de l'activité d'essais cliniques en Europe, tant sur le plan des essais commerciaux que non commerciaux.

Plusieurs pays européens ont pris des mesures pour contrecarrer cette baisse d'activité et maintenir leur niveau de recherche – ainsi que l'activité économique non négligeable qu'elle représente. Certains ont réduit la longueur des procédures nécessaires au démarrage des essais, ou ont lancé des projets, souvent en collaboration avec l'industrie pharmaceutique locale, pour stimuler et faciliter la réalisation d'essais. Ces initiatives comprenaient notamment la mise sur pied de réseaux de centres d'essais pouvant accueillir à la fois des essais commerciaux et non-commerciaux (par ex en Allemagne et en Grande-Bretagne).

Une **nouvelle réglementation sur les essais cliniques de produits médicaux** est entrée en vigueur le 16 juin 2014 ; elle sera d'application au plus tôt le 28 mai 2016. Les demandes d'autorisations pour des essais cliniques seront **adaptées en fonction du niveau de risque**. Il s'agit donc là de l'introduction d'un concept nouveau (low-intervention trial) comme par exemple lors de la comparaison de deux produits dans une indication déjà suffisamment étayée. La nouvelle directive vise également à accroître la transparence des essais en **rendant obligatoire la publication de tous les résultats** (positifs et négatifs).



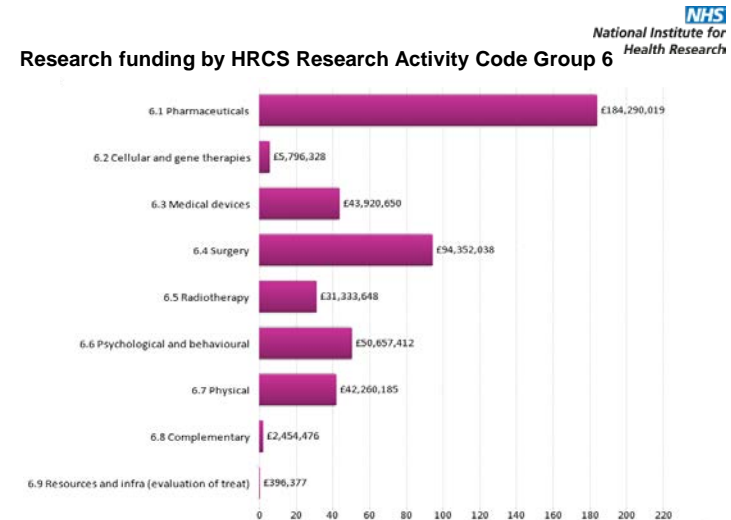
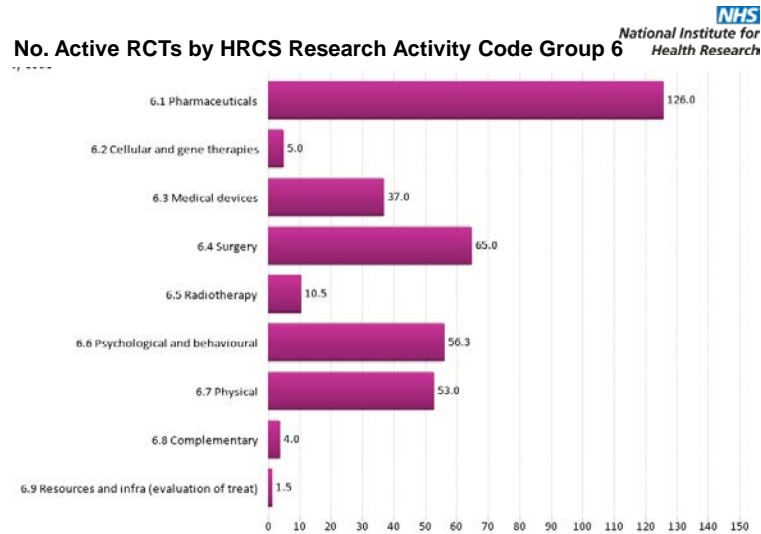
4.2. Des programmes nationaux bien structurés

Une politique de santé publique efficiente, basée sur les données scientifiques délivrées par des essais cliniques, implique que les questions explorées par ces essais cliniques fassent l'objet d'une **sélection** elle aussi rigoureusement scientifique. C'est une condition sine qua non pour rentabiliser l'investissement que représente un tel programme et maximaliser les bénéfices pour les patients et la collectivité. Il n'existe pas de méthode universelle pour sélectionner les sujets d'études, mais notre analyse de l'expérience d'autres pays nous a permis d'identifier **plusieurs pistes intéressantes**.

Certains de ces pays consacrent d'importants moyens publics à des programmes d'essais cliniques non commerciaux – mais pas le nôtre. **On peut également regretter que seuls quelques pays impliquent directement les payeurs et/ou les autorités de santé dans la coordination de ces programmes, alors que ceux-ci sont les premiers concernés par l'optimalisation des soins de santé et leur maintien dans des limites budgétaires acceptables.**

4.2.1. *Le programme d'essais cliniques britannique*

Le programme d'essais cliniques publics le plus développé d'Europe est celui du Royaume-Uni. Il est **intégré dans le système national de santé** (National Health Service - NHS) et est coordonné depuis 2006 par le National Institute for Health Research (NIHR). Les études financées par ce programme couvrent une large palette d'interventions, y compris des secteurs non couverts par l'industrie, comme on le voit dans la figure 2.

**Figure 2 – Nombre d'études actives financées le NIHR et budget par domaine (Royaume-Uni) - (2014)**

*Gauche: en abscisse le nombre d'essais cliniques actifs. Un essai qui concerne deux types d'interventions est comptabilisé à 50% dans chacune de ces catégories.
Droite: en abscisse le financement par domaine de recherche (en millions de £)*

L'intervention du NIHR, via le NETSCC (NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordination), comprend l'identification des questions à investiguer, la priorisation, le financement, la réalisation, la publication et la dissémination des résultats ainsi que l'organisation d'autres initiatives destinées à rencontrer les besoins du public, des patients et du NHS. Le système anglais d'identification des questions de recherche combine des **approches top-down** (guidées par les autorités) et **bottom-up** (où tous les stakeholders peuvent soumettre des suggestions). Le **processus de sélection**, très codifié, est la première clef du succès du programme. Étant donné que le gouvernement est le payeur, il a le dernier mot dans les choix à faire, mais **les chercheurs sont largement consultés tout au long du processus**, notamment pour réaliser des **études systématiques de**

littérature, de manière à éviter de gaspiller des ressources à résoudre des questions dont la réponse existe déjà, et pour effectuer une **revue critique du design** proposé pour l'essai avant sa mise en œuvre (par ex. s'assurer que les critères de sélection des patients soient réalistes).



4.2.2. Le programme d'essais cliniques néerlandais

Un autre exemple intéressant est le programme néerlandais, financé par le ZonMW, qui se focalise sur l'**efficience** des soins de santé. Chaque proposition d'étude doit comporter une **description de l'impact attendu sur l'économie de la santé**.

Autre caractéristique remarquable de ce programme, il prévoit un **plan d'implémentation des résultats** pour augmenter l'impact de la recherche sur la pratique clinique de routine. Ces plans d'implémentation reçoivent un **financement spécifique** qui peut monter jusque €50 000 répartis sur quelques années.

4.2.3. Le programme d'essais cliniques italien

Le programme de l'agence italienne du médicament (AIFA) est coordonné par un comité de R&D indépendant. Il comprend 8 équivalents temps plein qui gèrent les différents aspects du programme de recherche (sélection des domaines de recherche, accompagnement de la sélection des questions, supervision de l'implémentation des projets, ...). Les compétences de l'AIFA portent exclusivement sur le secteur pharma (médicaments orphelins, études comparatives directes de médicaments ou de stratégies thérapeutiques, études pharmaco-épidémiologiques, ...). Le programme d'essais cliniques de l'agence est financé par une taxe de 5% sur les budgets promotionnels de l'industrie pharmaceutique (séminaires pour médecins, etc.). Cela représente un budget de €40 millions par an, qui couvre non seulement le programme de recherché de l'AIFA mais aussi d'autres activités (information indépendante sur les médicaments, remboursement de médicaments orphelins ou de produits innovants non encore commercialisés).

Pour les descriptions plus détaillées de ces programmes publics de recherche clinique ainsi que de ceux d'autres pays (Allemagne, France, Espagne et pays scandinaves), le lecteur intéressé pourra se reporter au chapitre 6 du [rapport scientifique](#).

4.2.4. Ne pas négliger l'évaluation

Les essais cliniques commerciaux ne sont pas les seuls à être entachés de biais. À l'exception notable du programme de recherche britannique déjà largement évoqué, et en contradiction avec la Déclaration d'Helsinki, beaucoup d'essais financés par des autorités publiques ne sont jamais publiés, ce qui peut mener à des estimations faussées tant de l'efficacité clinique des traitements que de leurs effets indésirables, et finalement à une allocation des ressources publiques qui n'est pas optimale. Il ne faut donc pas négliger l'instauration de mesures contraignantes pour garantir la publication de *tous* les essais réalisés au sein d'un programme de recherche. C'est pour cette raison que le NIHR ne verse la dernière tranche (5%) du budget qu'au moment de la publication.

L'**évaluation** d'un essai doit porter en premier lieu sur son **impact scientifique** : a-t-il apporté les informations recherchées et cela a-t-il eu un impact sur les pratiques cliniques ? Ensuite sur son **impact financier** : même si cet aspect n'est pas central dans les décisions de recherche, l'argent qui est investi dans les essais cliniques ne sera pas utilisé dans d'autres buts bénéfiques à la société et doit donc pouvoir être justifié.

En vue de ces évaluations, il est utile de prévoir, avant l'essai, une liste d'indicateurs qui permettront de procéder à son évaluation finale. Ces indicateurs doivent prendre en compte des éléments scientifiques et financiers. Enfin, l'évaluation doit également porter sur la méthode de recherche elle-même ainsi que sur son management, de manière à permettre une **amélioration continue des procédures et de la qualité**.

4.3. Un contexte international favorable

Les questions que se posent les autorités de santé surgissent souvent au même moment dans plusieurs pays. Une possibilité est évidemment de laisser les autres résoudre les problèmes à leurs propres frais puis d'implémenter leurs résultats. De petits pays comme la Belgique adoptent souvent un tel comportement de « free riding » mais cela reste singulièrement peu élégant. Une approche plus constructive est de mettre sur pied des collaborations internationales où les petits pays peuvent de temps à autre prendre le rôle de leader. Ceci pourrait être facilité par la création d'une **base de données européenne regroupant toutes les études planifiées et en cours** (comme c'est déjà le cas pour les projets HTA).



Une collaboration internationale implique que les investigateurs des différents pays arrivent à mettre sur pied un protocole d'étude commun, et que chaque pays participant dispose de l'infrastructure nécessaire et de procédures similaires, ce qui est encore loin d'être le cas. C'est pour rencontrer ces problèmes de « compatibilité » qu'a été créé ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network), un consortium européen de type ERIC (European Research Infrastructure Consortium) qui reçoit un financement de €2 millions de l'Union européenne. Il réunit un nombre croissant de pays membres, mais pas encore la Belgique.

Pour de nombreux essais dans le domaine de l'oncologie, ce rôle de coordination est tenu par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), partenaire d'ECRIN.

Un des écueils les plus importants à la réalisation d'essais à l'échelon international reste cependant le financement. La plupart des autorités nationales sont réticentes à placer de l'argent public dans des essais qui ne se dérouleront pas nécessairement sur leur territoire. De plus, le budget des essais est fortement influencé par ce qui est déjà pris en charge par le système de soins de santé dans chaque pays. Différentes solutions sont actuellement explorées, notamment une action de type European Research Area Network Cofund, ou des appels à projets synchronisés.

Cela étant, le budget directement consacré par l'Europe à des essais non commerciaux axés sur la pratique reste très modeste en comparaison avec les montants alloués à des partenariats avec le privé. En 2011, 26 essais ont été financés par le 7^e Programme Cadre pour un budget total de €152 millions, ce qui revient à une moyenne de € 6 million par essai. Ce financement, qui n'est pas récurrent, reste bien modeste en comparaison avec les €2.65 milliards (répartis sur la période 2008 et 2024) que l'Union européenne a consacrés au projet IMI (Innovative Medicines Initiative), un partenariat public-privé lancé en 2008 et financé à 50% par la Commission européenne.

4.4. Un financement suffisant et judicieusement attribué

4.4.1. Quel budget pour un programme national ?

Comme déjà mentionné au point 2.6, les programmes publics de recherche clinique sont un « bon » investissement qui vise, à long terme, un fonctionnement plus efficient des soins de santé. Il n'en reste pas moins vrai que le financement d'un tel programme exige une mise de départ et que celle-ci ne doit pas être sous-estimée. À titre indicatif, le budget annuel du ZonMw aux **Pays-Bas** est de €130 millions, dont €10 millions pour un programme sur l'efficacité des soins de santé et €13 millions pour un programme de « pharmacothérapie rationnelle ». Ceci par rapport à un budget global de recherche en soins de santé d'environ €750 millions (0.8% du budget global des soins de santé). En **Grande-Bretagne**, le réseau de centres du NIHR est financé à hauteur de £ 250 millions par an. Cette infrastructure accueille non seulement les essais cliniques du NIHR mais aussi ceux des organisations caritatives. L'industrie peut également en profiter ; elle doit payer au prorata du temps d'utilisation des infrastructures mais bénéficie aussi du réseau existant. De plus, £150 millions sont directement consacrés aux essais cliniques du NIHR même. Il est important de noter aussi que **les soins de routine aux patients enrôlés dans les études sont couverts par le NHS**.

Rien de tel en **Belgique**, où aucun financement d'essais cliniques publics **n'est intégré dans le budget des soins de santé**. Qui plus est, les sources de financement de la recherche biomédicale dans notre pays sont très fragmentées et il n'existe **pas de source spécifique pour le financement d'essais cliniques au sens où nous l'entendons dans le cadre de cette étude**. Ce qui s'en approche le plus est le projet « Toegepast Biomedisch Onderzoeksprogramma – TBM » de l'agence « Innovatie door Wetenschap en Technologie - IWT », financé par le gouvernement flamand à raison de € 6-7 millions par an. Il comporte principalement de la recherche translationnelle et quelques études cliniques de petite taille. Le montant moyen du financement d'une étude clinique est de € 0.7 million (max : 1 million). Les candidats sont personnellement rencontrés par le comité de sélection, ce qui est perçu comme un élément positif du processus.



4.4.2. Quel budget pour un essai?

Nous avons déjà insisté sur l'importance du choix judicieux des sujets d'études et du design des essais. Dans cette réflexion, la dimension du financement entre évidemment en ligne de compte. Pour obtenir des résultats utilisables en pratique, il est préférable de prévoir **une envergure suffisante pour chaque essai plutôt que de vouloir financer un nombre plus élevé de petits essais, dont les résultats pourraient prêter le flanc à la critique**. Ensuite, il est important d'établir, pour chaque essai, une estimation aussi précise que possible des frais à engager. Consacrer suffisamment d'attention à cette étape préliminaire permet une meilleure efficacité en aval. Une erreur à éviter serait de ne couvrir que les frais de personnel en négligeant les nombreux autres frais tels que :

- Coûts de mise au point de l'essai, par ex. élaboration du protocole et enregistrement de l'essai ;
- Coûts pour le recrutement et la sélection des patients éligibles, y compris la procédure de consentement éclairé ;
- Coût de la randomisation centralisée;
- Coûts de préparation des médicaments de l'essai (y compris les placebos), de stockage et d'envoi ;
- Coûts générés par l'intervention étudiée, les éventuels problèmes (adverse events) et le follow-up des patients;
- Coûts de signalement des éventuels problèmes dans les délais impartis;
- Coûts logistiques : équipements, tests ou autres produits ou services supplémentaires nécessaires à la réalisation de l'étude ;
- Coûts de personnel: l'investigateur principal, un coordinateur de recherche pour les essais multicentriques/internationaux, des chercheurs, data-managers/analystes, research nurses, support IT, auditeur, responsable financier, etc. ;
- Overheads et autres frais administratifs;
- Coût de l'audit;
- Coûts de stockage des données;
- Coûts de l'analyse statistique et de la rédaction du rapport;

- Coûts de réunions en lien avec l'essai, les présentations et publications;
- Etc.

À noter aussi que la présence d'une d'infrastructure performante peut couvrir une partie de ces coûts de manière efficiente.

4.4.3. Vers un système auto-suffisant?

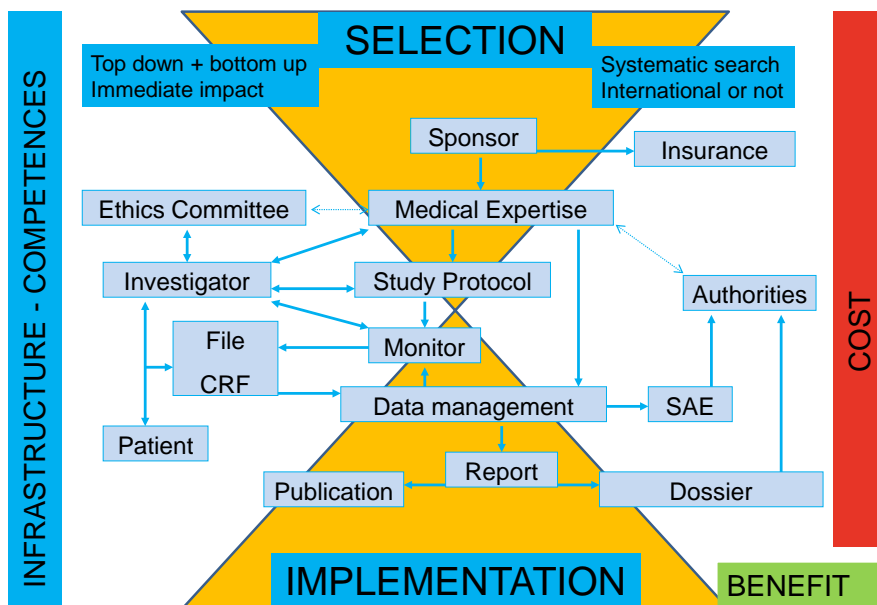
Comme cela a déjà été souligné, certains essais cliniques peuvent générer d'importantes économies. Celles-ci peuvent être réinjectées dans le financement du programme. Dans l'exemple du traitement des stades précoces de cancer du sein par Herceptin mentionné au point 2.1 (SOLD trial, voir détails en annexe 3.1 du [rapport scientifique](#)), une plus petite étude (FINHER) avait rapporté d'excellents résultats avec l'Herceptin administrée pendant 9 semaines en association avec une chimiothérapie spécifique, au lieu des 52 semaines pour lesquelles l'autorisation de mise sur le marché avait été demandée. L'étude SOLD est une étude comparative de ces deux schémas de traitements efficaces ; la différence de coût entre le schéma de courte durée et le schéma de longue durée est de plus de €30.000. Au lieu d'accepter immédiatement le remboursement du schéma long, il aurait été judicieux de réaliser, à l'époque, un essai clinique comparatif direct qui aurait pu être financé avec les économies ainsi réalisées.

Au début du programme, la priorité pourrait être donnée à des projets de recherche pouvant amener des telles économies, ou dont le coût n'est pas très élevé.

Nous avons également mentionné que des essais cliniques peuvent s'avérer intéressants pour des produits anciens et bon marché sur lesquels l'industrie ne souhaite plus investir – voire abandonne leur production – parce qu'ils ne sont plus générateurs de profits. Dans ces cas de figure aussi, les coûts de l'essai pourraient être en partie couverts par les économies possibles sur le prix des médicaments ou des dispositifs.

5. CONCLUSION

Figure 3 – Facteurs de succès pour des essais cliniques financés par fonds publics



Trois facteurs sont essentiels à la réussite d'un programme public de recherche clinique. Leur complémentarité et leurs interactions sont schématisés dans la figure 3.

- **une bonne sélection des questions de recherche** par une équipe indépendante de cliniciens, de scientifiques, de représentants des autorités et de patients. Tant les questions d'efficacité clinique que de coût-efficacité doivent être prises en considération. Avant chaque essai, il faut vérifier que les questions de recherches ne peuvent pas être résolues par l'analyse des bases de données administratives existantes et une revue systématique de la littérature doit être réalisée, pour éviter les doubles emplois et mettre en évidence des causes possibles d'échec. Un recrutement trop lent des patients, écueil fréquemment

rencontré, peut généralement être évité en prévoyant des critères de sélection et des procédures d'étude réalistes. Enfin, il est essentiel de veiller à constituer une équipe suffisante et compétente pour assurer la coordination et la gestion du programme. À titre indicatif, l'équipe italienne de l'AIFA est constituée de 8 ETP.

- **un budget permettant de mener de façon professionnelle des essais d'envergure suffisante.** À titre indicatif, le budget d'un essai est en général compris entre € 1 et 10 millions, auxquels il faut ajouter les coûts d'une infrastructure fiable c'est-à-dire un réseau d'hôpitaux équipés pour mener des essais cliniques, du personnel compétent (study nurses) et des procédures standardisées. Au Royaume-Uni, le NIHR consacre £ 250 millions par an pour une telle infrastructure, mais celle-ci peut également accueillir des essais commerciaux et des essais financés par des fonds caritatifs. Une telle infrastructure est donc un facteur d'attractivité pour le pays qui peut la proposer – aussi pour des études commerciales.
- **un programme d'implémentation des résultats obtenus.** À titre indicatif, le ZonMW consacre jusque €50 000 pour l'implémentation des résultats de certains essais, répartis sur quelques années.

Enfin, un programme belge d'essais cliniques pragmatiques et axés sur la pratique devrait couvrir la palette complète des soins de santé, et à ce titre il nous semble logique de **garder son financement et sa gestion dans le giron de l'INAMI.**

■ RECOMMANDATIONS^a

Aux Ministres compétents pour la santé publique, les soins de santé et la recherche scientifique, à tous les partenaires du Belgian Health Research System, aux instances compétentes des entités fédérées, aux sociétés scientifiques de médecins et aux prestataires de soins :

Le financement public d'essais cliniques bien sélectionnés est recommandé, pour permettre de résoudre les questions d'efficacité clinique et de coût-efficacité qui ne seront jamais résolues par les études à but commercial menées par les industries du médicament et des dispositifs médicaux. Des essais publics, pragmatiques et axés sur la pratique exerceraient un impact positif direct sur les soins aux patients et sur l'usage judicieux des ressources des soins de santé.

- Il est recommandé de prévoir des procédures de propositions bottom-up (à partir du terrain) et top-down (initiées par les autorités).
- Une revue de littérature systématique et une consultation d'organisations publiques de financement d'essais cliniques devraient être réalisées avant de financer un nouvel essai.
- Le financement devrait porter tant sur des essais nationaux qu'internationaux, et le choix doit être guidé par des arguments scientifiques, par ex. la taille de la population cible. Des organisations telles que ECRIN peuvent coordonner les études internationales.
- Il est recommandé de prévoir un design et une taille de l'essai qui permette d'obtenir un impact direct sur la pratique clinique et l'usage judicieux des ressources des soins de santé. Il faut éviter de financer un grand nombre de petits essais qui ne permettent pas de tirer des conclusions fiables.
- Etant donné que des essais cliniques publiquement financés apportent des réponses à des questions importantes pour la santé publique, auxquelles il ne serait pas possible autrement d'obtenir des réponses, et étant donné que les évaluations des programmes existants (UK, NL) confirment l'importance d'un investissement public continu, nous recommandons la création et le financement d'infrastructures pour les essais cliniques, une équipe de management et un programme d'essais axés sur la pratique en lien direct avec le Health Research System belge.
- L'équipe de management serait chargée des tâches suivantes :
 - Établir un classement et une sélection des essais qui peuvent avoir un impact positif direct sur les soins aux patients et l'usage judicieux des ressources publiques. Cette

^a The KCE has sole responsibility for the recommendations.



- équipe doit recevoir l'assistance d'un ensemble indépendant de cliniciens, d'experts représentant les patients, les prestataires de soins et les organismes payeurs (mutualités et INAMI, y compris la Commission de remboursement des médicaments (CRM) et la Commission de remboursement des implants et des dispositifs médicaux invasifs (CRIDMI)), d'économistes de la santé, de statisticiens, et d'autres scientifiques ;
- Établir les normes pour la création d'un réseau de centres d'essais cliniques en Belgique en accord avec les standards et les réseaux internationaux, en collaboration avec l'Agence fédérale du Médicament et des produits de santé (AFMPS) ;
 - Assurer un niveau de qualité minimum pour tous les essais financés par le public, en accord avec la législation locale sur les essais cliniques. Garantir que l'étude est monitorée sur base d'une approche basée sur le risque et que la Déclaration d'Helsinki est pleinement respectée (enregistrement de l'essai, consentement éclairé, publication,...) ;
 - Assister les sites d'essais pour la sous-traitance des études, la logistique, les assurances, la propriété intellectuelle et les collaborations internationales, par ex. via la plateforme ECRIN ;
 - Contrôler les paiements et la progression des essais sélectionnés. S'assurer que des tranches de paiement significatives soient liées à l'enregistrement et à la publication des résultats complets ;
 - S'assurer que les conclusions de l'étude soient bien communiquées aux décideurs des soins de santé en vue d'une implémentation, et les assister dans la conception des projets d'implémentation si nécessaire ;
 - Représenter la Belgique au sein de réseaux internationaux tels qu'ECRIN.
- Il est recommandé que le financement de l'équipe de management du programme d'essais cliniques, du réseau et le financement des essais eux-mêmes soient couverts en partie par le budget des soins de santé et en partie par les taxes existantes sur les produits pharmaceutiques. Un minimum de € 10 à 15 millions devrait être prévu à cet effet, dont un million pour l'équipe de management.
 - Etant donné les actuelles restrictions budgétaires, les premiers essais devraient être sélectionnés de manière à optimiser les soins aux patients et mener à des économies nettes, ou à tout le moins à ne pas causer de dépenses supplémentaires pour l'assurance maladie.



- Le programme d'essais cliniques publics devrait faire l'objet d'audits et d'évaluations à intervalles réguliers.

Recommandations pour la Commission européenne, l'Agence européenne des Médicaments (EMA), les stakeholders nationaux et internationaux

- Il est recommandé de créer une base de données des essais publics planifiés et en cours, qui puisse être consultée avant de lancer un nouvel essai, ou pour identifier des partenaires.
- Il est recommandé d'implémenter un dossier électronique standardisé pour le patient, basé sur la terminologie standard internationale, ce qui pourrait améliorer significativement la qualité et la vitesse des essais cliniques et possiblement faire baisser leurs coûts globaux.
- Pour faciliter les échanges de données des études cliniques, il est souhaitable d'implémenter des standards tels que CDISC (Clinical Data Interchange Standard Consortium).
- Il est recommandé que l'allocation des fonds de recherche Européens évolue vers une approche plus équilibrée entre le financement de partenariats public-privé (par ex. Innovative Medicines Initiative) et celui des essais publics axés sur la pratique.
- Il est recommandé que l'Agence européenne des Médicaments exige de l'industrie davantage d'essais cliniques à la fois pragmatiques et prenant en compte les traitements optimaux existants comme comparateurs directs d'une nouvelle intervention. Ceci pourrait réduire le besoin d'essais comparatifs d'efficacité clinique financés par le public.



COLOPHON

Titre :	Financer des essais cliniques axés sur la pratique avec des fonds publics – Synthèse
Auteurs :	Mattias Neyt (KCE), Thierry Christiaens (Universiteit Gent ; Folia Pharmacotherapeutica), Jacques Demotes (Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) ; European Clinical Research Infrastructure, (ECRIN)), Frank Hulstaert (KCE)
Coordinateur de projet :	Nathalie Swartenbroekx (KCE)
Relecture :	Cécile Camberlin (KCE), Lorena San Miguel (KCE)
Experts externes :	Sofie Bekaert (Universiteit Gent), Liesbeth Biesmans (IWT), Marc Bogaert (Universiteit Gent), Roger Bouillon (KULeuven), Dirk Broeckx (Algemene Pharmaceutische Bond – Association Pharmaceutique Belge (APB)), Marc De Broe (Universiteit Antwerpen), Katelijne De Nys (UZ Leuven), Ri De Ridder (RIZIV – INAMI), Patrick Galloo (Mutualités Socialistes), Heidi Goethals (CM – MC), André Herchuelz (ULB), Yves Horsmans (UCL), Diane Kleinermans (INAMI – RIZIV), Denis Lacombe (European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)), Stéphane Lejeune (EORTC), Geert Leroux-Roels (Universiteit Gent), Patrick Mahy (WIV-ISP), Greet Musch (FAGG – AFMPS), Vincent Ninane (St Pierre Bruxelles), André Scheen (ULG), Johan Van Calster (Clivan BVBA), Martine Van Hecke (Test-Aankoop), Marc Van de Castele (RIZIV – INAMI), Chris Van Hul (Mutualités Libres – Onafhankelijke Ziekenfondsen), Severine Vermeire (KU Leuven)
Validateurs externes :	Jean-Jacques Cassiman (KU Leuven), Michel Goldman (ULB), Tom Walley (University of Liverpool and National Institute for Health Research (NIHR), Royaume Uni))
Remerciements :	Nous voudrions remercier Stijn Tersmette (ZonMW, La Haye, Pays-Bas), Harald Moonen (ZonMW), Ackbar Ketwaru (ZonMW), Carlo Tomino (Italian Medicines Agency AIFA, Rome, Italie), Sarah Qureshi (UK Clinical Research Collaboration, Londres, Royaume-Uni), Stephen Penton (Medical Research Council, Londres, Royaume-Uni), Frank Wissing (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn, Allemagne), Insa Bruns (Universität zu Köln, Allemagne) pour avoir fourni de l'information sur leur système national local d'essais cliniques financés par des fonds publics.
Autres intérêts déclarés:	Appartenance à un groupe de parties prenantes pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Stéphane Lejeune (EORTC), Thierry Christiaens (Universiteit Gent recherche académique), Diane Kleinermans (INAMI), André Scheen (Université de Liège, CHU de Liège), Katelijne De Nys (KU Leuven, UZ Leuven) Titulaire de droits de propriété intellectuelle (brevet, promoteur d'un produit, copyrights, marques déposées, etc.) : Geert Leroux-Roels (auteur/co-auteur d'approximativement 6 patentes de l'Universiteit Gent), Roger Bouillon (LRD patentes KU Leuven), Patrick Mahy (copropriétaire patente CNRS/CAPSULIS) Honoraires ou autres compensations pour la rédaction d'une publication ou la collaboration à un tel travail : Marc De Broe (SHIRF, balance de calcium dans l'insuffisance rénale), André Scheen (analyse des résultats et publications d'essais cliniques sponsorisés par l'industrie pharmaceutique)



Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Stéphane Lejeune (EORTC essais cliniques dans 37 études en cours pour le cancer), Jacques Demotes (ECRIN projet financé par le FP7 et essais cliniques financés par le FP7), Geert Leroux-Roels (plusieurs études sur des vaccins avec différents sponsors), Denis Lacombe (plusieurs initiatives EORTC), Marc De Broe (Merck, Metformin dans l'insuffisance rénale), André Scheen (chercheur en essais cliniques)

Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Geert Leroux-Roels (consultance occasionnelle pour GSK, Novartis...), Johan Van Calster (conseiller indépendant potentiel pour des compagnies, organisations, gouvernement, organisations sans but lucratif), Denis Lacombe (essais académiques et sponsor d'essais)

Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Geert Leroux-Roels (paiements occasionnels), Roger Bouillon (petites rémunérations pour des présentations Amgen/Chenghui/Teijin), Dirk Broeckx (Institut de Gestion Pharmaceutique), Patrick Mahy (Programme européen 'Advance'), Marc De Broe (Société internationale de Néphrologie), André Scheen (intervenant à des symposiums sponsorisés par l'industrie pharmaceutique)

Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Sofie Bekaert (chef de département du centre de recherche clinique UZ Gent; Bimetra.be), Patrick Galloo (président de l'ancien Conseil Technique des Implants), André Scheen (comité Médico-pharmaceutique CHU Liège; membre du CRM), Katelijne De Nys (Directeur du Centre d'essais cliniques UZ Leuven)

Autres intérêts possibles qui pourraient mener à un potentiel ou réel conflit d'intérêts : Katelijne De Nys (présidente de la Commission de remboursement des médicaments (RIZIV-INAMI)), Tom Walley (travaille au UK National Institute for Health Research qui est mentionné dans le rapport)

Layout:

Ine Verhulst

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Enfin, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**



Date de publication : 9 juin 2015
Domaine : Health Services Research (HSR)
MeSH : Randomized Controlled Trials; Pragmatic Clinical Trials; Health Care Economics and Organizations; Comparative Effectiveness Research
Classification NLM : W20.55.C5
Langue : Français
Format : Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal : D/2015/10.273/51

Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.

Comment citer ce rapport ? Neyt M, Christiaens T, Demotes J, Hulstaert F. Financer des essais cliniques axés sur la pratique avec des fonds publics – Synthèse. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2015. KCE Reports 246Bs. D/2015/10.273/51.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.