

1.

UNE ÉTUDE FINANCÉE PAR L'OFFICE FÉDÉRAL DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Effet de la législation relative à la recherche sur l'être humain sur le coût des essais cliniques randomisés en Suisse

Rapport final : objectifs I-IV

Auteurs : Belinda von Niederhäusern, PhD ; Benjamin Speich, PhD ; Nadine Schur, PhD ; Dmitry Gryaznov, cPhD ; Matthias Briel, Prof. ; Matthias Schwenkglenks, Prof.

28.6.2018

Version 2.0

1. RÉSUMÉ

Éléments principaux

- Les données détaillées sur le coût des essais randomisés contrôlés ne sont pas collectées de façon systématique, du moins pas dans le cadre académique.
- En dépit des efforts déployés, il n'a pas été possible d'obtenir un volume satisfaisant de données valides sur le coût de ces essais. Les informations relatives aux essais financés par l'industrie n'ont, en particulier, quasiment pas pu être obtenues.
- Les résultats n'indiquent pas de changement substantiel dans le coût de la phase de préparation des essais randomisés contrôlés entre 2012 (avant l'entrée en vigueur de la législation suisse relative à la recherche sur l'être humain) et 2016 (après l'entrée en vigueur). On ne saurait toutefois exclure que ce résultat soit faussé par des biais de sélection, des biais de mémoire ou des biais aléatoires.
- Les délais d'autorisation des essais randomisés contrôlés peuvent avoir des implications significatives sur le coût de la phase de préparation. Les données disponibles n'ont pas permis d'évaluer les délais d'autorisation combinés de Swissmedic et des commissions d'éthique de la recherche. Cela aurait pourtant été d'un grand intérêt étant donné les changements introduits sur ce point par la nouvelle législation (jusqu'en 2013, les soumissions à Swissmedic et à la commission d'éthique de la recherche devaient être faites l'une après l'autre, tandis qu'elles peuvent l'être en parallèle depuis 2014).
- Les délais d'autorisation médians de Swissmedic et des commissions d'éthique de la recherche (avec et sans le délai de réponse du promoteur dans le cas de Swissmedic, uniquement avec ce délai dans le cas des commissions d'éthique de la recherche) semblent avoir été plus longs en 2016 qu'en 2012. L'augmentation des délais d'autorisation de Swissmedic en 2016 peut s'expliquer par le fait que, depuis l'entrée en vigueur de la législation relative à la recherche sur l'être humain, les essais randomisés contrôlés à faible risque ne sont plus soumis à l'autorisation de Swissmedic.

Contexte

En janvier 2014, l'entrée en vigueur de la nouvelle loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH) et des ordonnances correspondantes a profondément modifié le cadre réglementaire de la recherche clinique en Suisse [1, 2]. La nouvelle législation fixe les exigences relatives à la conduite des essais cliniques, aux procédures d'autorisation et de notification, aux devoirs et aux responsabilités des commissions d'éthique de la recherche (CER), de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) et de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), ainsi qu'à l'enregistrement des projets de recherche clinique. Les objectifs de cette nouvelle

législation sont d'améliorer la protection des participants aux études, d'accroître la qualité et la transparence de la recherche clinique, et de créer un cadre solide avec le degré de réglementation nécessaire, mais en évitant toute réglementation excessive [3].

Un élément important a été l'introduction d'une réglementation qui, dans un souci de réduire la charge administrative au strict nécessaire, tient compte du degré de risque propre à chaque projet de recherche clinique [2, 3]. Trois catégories de risque ont été retenues, avec des obligations administratives différentes en ce qui concerne les documents à fournir, l'obligation de s'assurer et l'étendue de l'obligation d'annoncer les événements indésirables [2, 3]. Un autre élément lié à la nouvelle législation a été l'introduction d'une procédure d'autorisation simplifiée, accélérée et plus efficace. Une seule demande à une CER directrice est désormais requise pour les études multicentriques [2, 3]. Les demandes d'autorisation peuvent être soumises en parallèle à Swissmedic et à la CER compétente, puisque les rôles des deux instances sont désormais clairement distingués. L'autorisation de Swissmedic n'est plus nécessaire pour les essais randomisés contrôlés (ERC) à faible risque. Avant la nouvelle législation, elle devait être sollicitée pour tous les ERC et seulement après que les CER responsables se soient prononcées en faveur de l'étude. Des changements pertinents ont également été apportés aux délais d'autorisation. Avant l'introduction de la LRH, les CER disposaient de 30 jours à compter de la réception d'un protocole d'étude pour décider si cette étude devait être autorisée, révisée ou rejetée. Swissmedic disposait également de 30 jours pour demander des révisions, et les deux instances pouvaient décider d'un délai supplémentaire si des révisions se révélaient nécessaires. Depuis l'entrée en vigueur de la LRH, les deux instances disposent, en parallèle en cas de soumission simultanée, d'une première phase de sept jours pour vérifier si toutes les exigences formelles sont remplies, puis d'une seconde phase de 30 jours pour décider d'autoriser l'étude ou d'exiger des modifications. Pour les études multicentriques qui sont soumises simultanément à une CER directrice et aux CER locales compétentes, ce délai est de 45 jours au lieu de 30 (c'est-à-dire 15 jours pour que les CER locales transmettent leur avis à la CER directrice, puis 30 jours pour que celle-ci prenne la décision finale) [4]. La nouvelle législation souligne également l'importance de la bonne pratique clinique, de l'intégrité scientifique et de la qualité de la recherche [1, 2].

Le rôle de la recherche clinique, et en particulier des ERC, est essentiel pour déterminer l'efficacité et l'innocuité des interventions médicales. Bien que les ERC puissent fournir des données fiables pour les décisions en matière de pratique clinique et de politique de la santé, ils se révèlent complexes à mettre en œuvre, requièrent un travail important d'assurance de la qualité (sur le plan à la fois scientifique et administratif) et sont coûteux [5-9].

L'objectif général du présent projet financé par l'OFSP était d'étudier l'impact possible de l'entrée en vigueur de la LRH sur la charge de travail et le coût associés aux ERC. Pour y parvenir, nous avons suivi une approche empirique et quantitative. Les méthodes qualitatives (entretiens avec des experts pour examiner les effets attendus et les mécanismes sous-jacents en utilisant des méthodes qualitatives d'analyse du contenu) n'ont pas été prises en compte. Quatre objectifs particuliers ont été définis pour aborder le sujet.

Objectifs et approche

1. Créer une liste complète et standardisée des éléments de coût directs et indirects associés aux ERC.
2. Déterminer le coût unitaire des éléments de coût énumérés et évaluer le coût total moyen des ERC terminés en Suisse.
3. Comparer le coût de la phase de préparation des ERC en Suisse avant (2012) et après (2016) l'entrée en vigueur de la LRH.
4. Analyser le lien entre l'entrée en vigueur de la LRH, d'une part, et le délai entre le dépôt de la demande et l'autorisation des ERC par les CER et Swissmedic, d'autre part.

L'objectif 1 était nécessaire en raison du manque d'informations sur les éléments de coût des ERC. Un cadre structuré devait être établi afin de pouvoir étudier l'impact potentiel de la LRH sur le coût et la charge de travail nécessaires pour réaliser un ERC. (L'expression « éléments de coût directs » fait référence, dans le cas des ERC, aux coûts nécessaires pour mener à bien les travaux décrits dans le protocole. Ces coûts peuvent être directement influencés par le nombre de centres ou de participants [10, 11]. La notion de « coûts indirects » fait, quant à elle, référence au coût des infrastructures [11, 12].)

En ce qui concerne l'objectif 2, nous avons cherché à déterminer le coût unitaire type pour chacun des éléments de coût définis à l'objectif 1. Afin de disposer de valeurs de référence pour l'objectif 3, notre intention était aussi d'évaluer le coût de la phase de préparation des ERC avant l'entrée en vigueur de la LRH et la contribution relative de cette phase au coût total des ERC. Notre idée était d'obtenir, de façon dérivée, le coût total des ERC terminés en Suisse étant donné le manque de connaissances dans ce domaine, tant en Suisse qu'à l'étranger. Notre propos n'était toutefois pas de déterminer le coût total des ERC commencés après l'entrée en vigueur de la LRH, puisque la plupart de ces essais n'étaient pas terminés au moment de notre évaluation. À ce titre, la finalité de cette étape intermédiaire n'était pas de comparer directement la situation avant et après l'entrée en vigueur de la nouvelle loi.

Pour l'analyse comparative de la situation avant et après l'entrée en vigueur de la LRH, qui correspondait à l'objectif 3, c'est le coût de la phase de préparation des ERC (qui couvre toutes les démarches jusqu'au recrutement du premier patient) qui a été examiné. Notre hypothèse

était qu'étant donné les changements apportés aux dispositions réglant l'autorisation administrative et éthique à obtenir avant de commencer un ERC, l'impact le plus immédiat de la LRH sur le coût d'un ERC, s'il devait y en avoir un, se produirait sur cette phase. La LRH pourrait certes aussi avoir un impact sur le coût des autres phases, à la savoir l'exécution et la conclusion de l'essai, mais de façon plus indirecte et en faisant intervenir des facteurs supplémentaires de nature à compliquer l'interprétation des données. Afin de créer des synergies avec le projet *Adherence to SPIrit REcommendations* (ASPIRE), mené en parallèle et également financé par l'OFSP, les ERC examinés sont ceux qui ont été autorisés en 2012 (deux ans avant l'entrée en vigueur de la LRH) et en 2016 (deux ans après). Le projet ASPIRE a évalué la qualité, du point de vue des directives SPIRIT, des protocoles des ERC autorisés par les CER en Suisse au cours de ces deux années [13, 14]. L'hypothèse était qu'un intervalle de deux années avant et après l'entrée en vigueur de la LRH représentait une période suffisante pour observer les premiers effets de la nouvelle législation.

Les délais d'autorisation des ERC peuvent avoir des implications significatives sur la charge de travail et le coût de la phase de préparation. Avec l'objectif 4, notre intention était de comparer les délais d'autorisation avant et après l'entrée en vigueur de la LRH, puisque celle-ci avait pour but de réduire ces délais. Pour faciliter la comparaison avec les effets sur le coût et la charge de travail de la phase de préparation des ERC, nous avons examiné les ERC dont la procédure d'autorisation a débuté en 2012 et en 2016.

Vue d'ensemble des principales constatations et questions connexes

L'objectif 1 a été atteint comme voulu, fournissant un outil pour connaître et, le cas échéant, planifier le coût des ERC. Les objectifs 2 et 3 n'ont, par contre, pas pu être atteints comme cela était souhaité en raison des difficultés à obtenir un volume suffisant de données sur le coût des ERC. Les principales difficultés rencontrées étaient notamment l'absence de réponse des investigateurs et le refus de fournir des informations au motif que l'effort nécessaire pour estimer la charge de travail a été jugé trop important. Cette dernière réaction est un indice de l'absence de documentation adéquate. Dans le cas des ERC qui avaient été autorisés avant l'entrée en vigueur de la LRH, l'impossibilité de contacter certains responsables des essais (en raison d'un changement de lieu de travail sans que les nouvelles coordonnées soient connues, p. ex.) et les souvenirs lacunaires ont joué un rôle important. Enfin, des questions juridiques et de protection de la vie privée ont été mentionnées dans le cas des ERC financés par l'industrie. L'objectif 4 a été partiellement entravé par le fait que les informations fournies par Swissmedic ne nous ont pas permis de distinguer les ERC des autres essais cliniques. Plus important encore, les données de Swissmedic ne comprenaient pas de code d'identification qui aurait permis de mettre en relation, pour chaque ERC, les données de Swissmedic et de la CER au sujet des délais d'autorisation. Nous n'avons par conséquent

aucun moyen d'évaluer les délais d'autorisation combinés de Swissmedic et des CER. Cela aurait pourtant été d'un grand intérêt étant donné les changements introduits sur ce point par la LRH (jusqu'en 2013, les soumissions à Swissmedic et à la commission d'éthique de la recherche devaient être faites l'une après l'autre, tandis qu'elles peuvent l'être en parallèle depuis 2014).

En raison des limites qui viennent d'être mentionnées, nos constatations chiffrées pour les objectifs 3 et 4 n'ont qu'une valeur limitée. S'agissant de l'objectif 3, des données complètes étaient disponibles pour 18 ERC autorisés en 2012 et 35 ERC autorisés en 2016. Les résultats ne font pas apparaître de changement substantiel dans le coût de la phase de préparation des ERC entre 2012 et 2016. Les comparaisons par éléments de coût indiquent que les biais de sélection ont pu être relativement limités, malgré le faible nombre d'ERC pour lesquels des données étaient disponibles. Cela peut être un indice de l'absence d'effets clairs et significatifs de la LRH sur le coût de la préparation des ERC. Le risque que cette observation soit faussée par des biais de sélection, des biais de mémoire ou des biais aléatoires ne saurait toutefois être écarté. Pour ce qui est de l'objectif 4, nous avons évalué les délais d'autorisation de Swissmedic et des CER en 2012 (Swissmedic, n=213 et CER, n=183) et en 2016 (Swissmedic, n=179 et CER, n=217). En ce qui concerne les délais d'autorisation des CER, une comparaison valide n'était possible que pour les études monocentriques (n=40 en 2012 ; n=68 en 2016) en raison de l'introduction du système de la CER directrice entre 2012 et 2016. Les délais d'autorisation médians de Swissmedic n'étaient disponibles que pour les essais cliniques en général (y compris, les essais non randomisés ou à bras unique, p. ex.). Même si, selon Swissmedic, les ERC représentaient la grande majorité de ces essais, il n'était pas possible de les distinguer formellement sur la base des données reçues. Les délais d'autorisation médians de Swissmedic et des CER (avec et sans le délai de réponse du promoteur dans le cas de Swissmedic, uniquement avec ce délai dans le cas des CER) semblent avoir été plus longs en 2016 qu'en 2012. La diminution du nombre de demandes soumises à Swissmedic et l'augmentation des délais d'autorisation en 2016 pourraient l'une comme l'autre être une conséquence du fait que l'autorisation de Swissmedic n'est, depuis l'entrée en vigueur de la nouvelle législation, plus requise pour les ERC à faible risque. Si les délais d'autorisation combinés de Swissmedic et des CER n'ont pas pu être évalués pour les raisons mentionnées précédemment, il est possible qu'ils aient été plus courts en 2016 qu'en 2012 puisque la nouvelle législation permet désormais de déposer ces demandes en parallèle.

Les sections qui suivent fournissent des informations supplémentaires sur les méthodes et les résultats pour chacun des quatre objectifs.

Objectif 1

Une liste complète des éléments de coût a été établie à partir d'une revue systématique de la littérature, d'une recherche sur Internet et de documents fournis par des experts en essais cliniques. Les éléments de coût des ERC ont pu principalement être extraits de modèles de budget fournis par les experts, de huit articles identifiés lors de la revue de la littérature et de neuf sites identifiés lors de la recherche sur Internet. Une première liste d'éléments de coût a été soumise à neuf experts de l'industrie pharmaceutique et du monde académique, qui l'ont modifiée et complétée. Un essai pilote a ensuite été réalisé dans le cadre d'une étude de cas qui a permis d'identifier l'utilisation des ressources et le coût de deux ERC réalisés par d'autres chercheurs [15]. Lors d'entretiens semi-directifs, nous avons constaté que la liste d'éléments était complète, mais très spécifique et difficile à utiliser. Nous y avons donc apporté des améliorations afin d'en faire un outil plus convivial permettant de recueillir de manière rétrospective des données sur le coût et les ressources des ERC et d'aider les investigateurs à planifier et à surveiller le coût de leurs propres ERC. La version finale de la liste a été structurée autour des trois phases du déroulement d'un ERC : (i) la préparation (du début de la planification au recrutement du premier patient) ; (ii) l'exécution (du recrutement du premier patient à la dernière visite de suivi du dernier patient) ; et (iii) la conclusion (de la dernière visite de suivi du dernier patient à la publication des principaux résultats de l'étude).

Objectif 2

Afin de déterminer le coût unitaire type des éléments de coût définis à l'objectif 1 et d'estimer l'importance des coûts associés aux phases de préparation, d'exécution et de conclusion des ERC, nous avons contacté des experts du monde académique, de l'industrie, de centres de recherche clinique, d'organismes de recherche sous contrat et d'organismes de recherche clinique impliqués dans la question du coût des ERC menés en Suisse. Nous avons également demandé aux investigateurs responsables d'ERC autorisés par une CER suisse en 2012 et qui nous avaient indiqué le coût de la phase de préparation dans le cadre de l'objectif 3 de nous fournir des données complètes sur le coût de leur ERC. L'utilisation de la liste des éléments de coût établie par nos soins était encouragée, mais pas obligatoire. De plus, nous avons procédé à une revue systématique afin d'obtenir une vue d'ensemble des données publiées à l'échelle internationale sur l'utilisation des ressources et le coût des ERC.

Dans l'ensemble, les données sur le coût des ERC auxquelles nous avons pu avoir accès étaient très limitées pour les raisons déjà mentionnées, à savoir :

- impossibilité de contacter les responsables (coordonnées qui ne sont plus à jour) ;
- absence de réponse ;

- perception que l'effort nécessaire pour fournir les informations était trop important (charge de travail jugée trop élevée par les personnes contactées) ;
- souvenirs lacunaires ;
- questions juridiques et de protection de la vie privée dans le cas des ERC financés par l'industrie.

Nous avons réussi à recueillir des données sur l'utilisation des ressources et le coût de 20 ERC indépendants (avec des données détaillées sur le coût de dix d'entre eux), mais n'avons pu obtenir aucune information détaillée sur le coût des ERC financés par l'industrie. En raison de la taille restreinte de l'échantillon, même pour les ERC indépendants, le risque de biais de sélection est élevé. Les résultats ne permettent donc pas de tirer des conclusions définitives. La revue systématique de la littérature à laquelle nous avons procédé indique que, malgré l'opinion largement répandue selon laquelle le coût des ERC est élevé et en progression [6, 8, 9, 16], les données publiées à ce sujet sont rares à l'échelle internationale et d'une utilité très limitée [17]. La méthodologie suivie pour recueillir ces données et établir des estimations n'est pas claire. En outre, aucune des études publiées ne fournit une vue détaillée de l'ensemble des aspects pertinents pour le coût des ERC [17].

Malgré les limites décrites précédemment, la rareté des données probantes à l'échelle internationale nous a conduits à procéder à une évaluation rétrospective détaillée de nos données. Cette évaluation est la première à traiter de l'utilisation des ressources et du coût des ERC indépendants et entièrement réalisés ou du moins lancés en Suisse. Dans les dix ERC pour lesquels des coûts complets détaillés étaient disponibles, la phase d'exécution représentait la part la plus importante des coûts (médiane de 54 % du coût total ; écart interquartile [EI] : 40,4-72,0 %). La phase de préparation arrivait en deuxième position (médiane : 26,1 %, EI : 18,9-41,4 %), suivie par la phase de conclusion (médiane : 16,3 % ; EI : 5,3-24,1 %). Le coût total était très variable, allant de 100 000 à 5 millions de francs par ERC (voir le tableau 2 et la liste détaillée des coûts en annexe, tableaux S1 et S2). Nous avons également identifié d'importantes différences dans le coût par patient, qui allait de 148 à 20 301 francs. À titre de comparaison, la revue de la littérature met en évidence un coût compris entre 200 000 et 611,5 millions de dollars US par ERC et entre 43 et 103 254 dollars par patient [17].

Objectif 3

Notre intention avec cet objectif était de comparer le coût et la charge de travail de la phase de préparation entre les ERC autorisés par des CER suisses en 2012 (avant la LRH) et en 2016 (après la LRH). Les coordonnées des investigateurs responsables de tous les ERC autorisés en 2012 ou en 2016 ont été recueillies par l'intermédiaire du projet ASPIRE. Tous

les investigateurs ont été contactés et informés par lettre de l'objet de la collecte de données. Quelques jours après la lettre, nous avons envoyé un courriel expliquant une nouvelle fois le but de notre démarche. Avec ce courriel, les investigateurs ont reçu une version abrégée de la liste d'éléments de coût établie dans le contexte de l'objectif 1, couvrant les éléments de coût correspondant à l'information générale et à la phase de préparation. Nous avons proposé à tous les investigateurs responsables de les assister par téléphone ou en personne s'ils le souhaitaient. Les lettres et les premiers courriels ont été envoyés en mars et en mai 2017 pour les ERC autorisés en 2012, et en septembre 2017 pour les ERC autorisés en 2016. En cas d'absence de réponse, deux rappels ont été envoyés, chacun environ trois semaines après la précédente tentative. Nous avons demandé aux investigateurs responsables d'estimer de manière rétrospective, pour chacun des éléments de la liste, la charge de travail de tous les membres du personnel pendant la phase de préparation de l'ERC. Des informations sur le niveau des salaires et les coûts fixes ont également été demandées. En raison du décalage d'environ cinq ans entre l'autorisation des ERC en 2012 et notre enquête, nous avons anticipé des problèmes de mémoire plus importants que dans le cas des ERC autorisés en 2016.

Pour des raisons très similaires à celles mentionnées dans la section consacrée à l'objectif 2, nous avons éprouvé des difficultés à recueillir une quantité suffisante de données. Nous avons pu obtenir des données complètes concernant les heures de travail et le coût pour la phase de préparation de 18 ERC autorisés par des CER suisses en 2012 et de 35 ERC autorisés en 2016.

Dans cet échantillon, le temps de travail médian pour la phase de préparation des ERC était de 113 jours (EI : 51-190 jours) en 2012 et de 133 jours (EI : 79-240 jours) en 2016. Les coûts médians estimés pour la planification et la préparation des ERC étaient très proches : 71 100 francs (EI : 58 400-86 100 francs) en 2012 et 71 300 francs (EI : 41 800-166 500 francs) en 2016. Si les résultats au sujet de la charge de travail semblent indiquer une augmentation de l'effort requis, ceux qui portent sur les coûts n'indiquent pas de changement substantiel entre 2012 et 2016 pour ce qui est de la phase de préparation des ERC. De façon cohérente avec ces résultats, les fourchettes de coûts étaient similaires pour 2012 et 2016, y compris au niveau des éléments de coût (tableaux 9 et 10). Il est donc possible que les effets de sélection aient été relativement limités, malgré le faible nombre d'ERC pour lesquels des données ont pu être obtenues. On ne saurait toutefois exclure que ce résultat ait été faussé par des biais de sélection et des biais de mémoire ; des effets aléatoires peuvent avoir eu une influence considérable sur les résultats, d'autant que les caractéristiques des ERC étaient en partie différentes (voir le tableau 4). Pas moins de 83 % des ERC autorisés en 2016 et pour lesquels nous disposions de données complètes concernant la phase de préparation avaient été classés dans la catégorie de risque A (c'est-à-dire à faible risque), alors que nous ne possédions pas d'information équivalente pour les ERC autorisés en 2012.

Objectif 4

Nous avons recueilli et évalué les délais d'autorisation de Swissmedic et des CER en 2012 et en 2016. S'agissant des ERC autorisés en 2012, les délais d'autorisation des CER ont été extraits des dossiers des CER pour chaque ERC. Les données correspondantes pour 2016 ont pu être obtenues directement en utilisant le nouveau système de soumission électronique BASEC (*Business Administration System for Ethics Committees*). Pour les ERC multacentriques, l'idée initiale était de recueillir les délais d'autorisation de toutes les CER suisses en identifiant les CER directrices et les CER locales. Puisque la distinction entre CER directrices et locales n'était pas possible pour 2012, nous avons recueilli les délais d'autorisation de toutes les CER directrices en 2016. Nous avons également contacté Swissmedic et demandé les délais d'autorisation pour tous les ERC soumis en 2012 et en 2016. Swissmedic nous a fourni la liste des essais cliniques qui lui ont été soumis pour autorisation durant ces deux années. La liste contenait la date de réception des dossiers, des accusés de réception et des décisions de Swissmedic. Nous avons calculé le délai entre la soumission de la demande et l'autorisation ainsi que le temps pris par le promoteur pour répondre aux questions et aux demandes supplémentaires de l'autorité de contrôle. Si les délais de réponse des promoteurs étaient disponibles dans les données de Swissmedic et dans celles des CER en 2016 telles qu'elles ont été extraites du système BASEC, ces informations n'étaient pas disponibles dans les données des CER pour 2012. C'est pourquoi nous avons pu calculer les délais d'autorisation sans le délai de réponse des promoteurs pour Swissmedic, mais pas pour les CER.

Pour l'ensemble des ERC concernés, le délai médian d'autorisation par les CER était de 72 jours (n=183) en 2012 et de 109 jours (n=217) en 2016. Ces résultats ne sont toutefois pas directement comparables en raison de l'introduction de la procédure des CER directrices entre 2012 et 2016 et du manque d'informations détaillées pour 2012. Une comparaison plus pertinente était, par contre, possible au sujet des ERC monocentriques. Les délais d'autorisation observés étaient, dans ce cas également, plus courts en 2012 (médiane : 82 jours ; EI : 49-107 jours ; n=38) qu'en 2016 (médiane : 92 jours ; EI : 65-131 jours ; n=63), bien que la différence soit moins prononcée que pour la totalité des ERC. Une tendance similaire (caractérisée par des délais d'autorisation plus élevés en 2016) a pu être observée pour les tous les sous-groupes d'essais considérés, de même que pour les délais jusqu'à la première réponse de la CER (voir les tableaux 12 à 14). Comme nous l'avons déjà mentionné, les délais d'autorisation observés comprenaient le temps pris par les promoteurs pour répondre aux questions et aux demandes de précision.

Les délais d'autorisation médians de Swissmedic tous types d'essais cliniques confondus (avec une large majorité d'ERC, selon Swissmedic, mais aussi, potentiellement, des essais

non randomisés ou à bras unique) étaient de 27 jours (EI : 19,0-50,5 jours ; n=213) en 2012 et de 49 jours (EI : 36,0-67,0 jours ; n=179) en 2016. Lorsque l'on soustrait de ces délais le temps pris par les promoteurs pour répondre aux amendements demandés, la durée médiane était de 25,0 jours (EI : 33,0-38,0 jours) en 2012 et de 36,0 jours (EI : 33,0-38,0 jours) en 2016. Il faut néanmoins rappeler que depuis l'entrée en vigueur de la LRH, les ERC de la catégorie à faible risque (catégorie A) ne sont plus soumis à l'autorisation de Swissmedic. Dans la mesure où aucune catégorisation des risques n'existait en 2012, avant l'entrée en vigueur de la LHR, les délais d'autorisation de Swissmedic pour 2012 et 2016 ne s'appliquent donc pas à la même « population » d'ERC, ce qui limite les possibilités de comparaison. La diminution du nombre de demandes soumises à Swissmedic et l'augmentation des délais d'autorisation en 2016 pourraient l'une comme l'autre être une conséquence du fait que l'autorisation de Swissmedic n'est, depuis l'entrée en vigueur de la nouvelle législation, plus requise pour les ERC à faible risque. L'examen des ERC restants, plus risqués, peut prendre plus de temps que ce n'était le cas, en moyenne, auparavant. De manière plus générale, il est aussi possible que des différences dans la nature des études à examiner aient eu une influence sur les délais d'autorisation (la proportion d'ERC financés par l'industrie était, par exemple, plus élevée en 2016 qu'en 2012 ; voir le tableau 12).

Les délais d'autorisation combinés de Swissmedic et des CER n'ont pas pu être évalués, car les informations de Swissmedic ne nous ont pas permis de distinguer les ERC des autres essais cliniques ni de mettre en relation, pour chaque ERC, les données de Swissmedic avec celle des CER. Ainsi, nous n'avons aucun moyen de vérifier si les délais l'autorisation combinés étaient effectivement plus courts en 2016 qu'en 2012 parce que la nouvelle législation permet désormais de soumettre ces demandes en parallèle. Le nombre d'autorisations délivrées par Swissmedic a diminué en 2016, ce qui peut s'expliquer par le fait que les essais cliniques à faible risque ne requièrent plus l'autorisation de Swissmedic, comme cela a été indiqué précédemment. Le nombre d'ERC autorisés par les CER suisses était légèrement plus élevé en 2016 (345 ERC) qu'en 2012 (324 ERC). L'autorisation des 149 essais multicentriques en 2016 a impliqué 2,4 CER en moyenne.

Problèmes affectant la collecte d'informations sur le coût des ERC

D'autres problèmes ont affecté la collecte d'informations sur le coût des ERC et pourraient présenter un intérêt pour de futurs projets de recherche et d'évaluation.

- Aucune société contactée n'a accepté de fournir de données complètes sur les coûts pour l'objectif 2. Par exemple, après plusieurs demandes auprès des services juridiques, une société a refusé l'accès aux données sur les coûts pour des raisons de confidentialité, tandis qu'une autre a mis en avant la faiblesse de ses ressources et la complexité de ses

structures de coûts pour motiver son refus. Interpharma a déclaré que la structure comptable des grandes sociétés pharmaceutiques ne permet pas forcément de déterminer le coût unitaire d'une étude. Les données que nous avons reçues de l'industrie dans le contexte de l'objectif 3 étaient souvent incomplètes. L'argument invoqué était l'impossibilité d'estimer de manière rétrospective l'ensemble des ressources nécessaires.

- Pour ce qui est des ERC indépendants, il est apparu que leur coût n'est pas collecté de façon systématique par les investigateurs universitaires. Nombre d'investigateurs ont par ailleurs motivé leur refus de fournir des informations par la charge de travail que cela impliquait. Puisque les CTU universitaires ne participent pas à l'établissement des coûts des ERC dans leur ensemble, mais couvrent seulement certains aspects particuliers, il n'a pas non plus été possible d'obtenir auprès d'eux des informations sur le coût complet d'un ERC. Une autre difficulté tenait au fait que certaines coordonnées n'étaient plus à jour (en particulier pour les ERC autorisés en 2012). Nombre de lettres ou de courriers électroniques que nous avons envoyés ne sont pas arrivés à leur destinataire et nous avons reçu des réponses nous informant que le principal responsable de l'ERC avait changé de poste, était parti à la retraite ou était décédé. Dans certains cas, nous avons reçu des messages indiquant qu'une étude n'avait jamais été réalisée ou que la phase de préparation était toujours en cours.
- Enfin, les données sur les coûts que nous avons reçues présentaient une grande hétérogénéité, malgré la liste des éléments de coût que nous avons fournie aux investigateurs et aux institutions contactés.

Conclusions

Notre intention dans le cadre de cette étude était d'examiner l'impact de la LRH sur le coût des ERC en quatre étapes. Dans la première étape, nous avons établi une liste complète d'éléments de coûts standard pour les ERC qui puisse être utilisée comme outil pour évaluer et recueillir des données sur l'utilisation des ressources et le coût des ERC.

Les deuxième et troisième étapes consistaient à recueillir des données sur le coût des ERC. En dépit des efforts déployés, il n'a pas été possible d'obtenir un volume satisfaisant de données valides sur le coût de ces essais. Les données sur le coût des ERC ne sont, de toute évidence, pas recueillies de façon systématique et la charge de travail a donc dû être estimée de façon rétrospective, ce qui a pris beaucoup de temps et était probablement très imprécis. Cette situation, couplée à des problèmes de disponibilité, de mémoire et de confidentialité, explique la participation globalement faible des investigateurs principaux à l'étude. En définitive, nous n'avons pu obtenir qu'un échantillon relativement limité de données complètes sur le coût des ERC, provenant exclusivement d'ERC non financés par l'industrie. L'échantillon des ensembles de données sur le coût de la préparation des ERC que nous avons pu

constituer pour l'objectif 3 était également beaucoup plus petit que prévu et provenait principalement d'ERC non financés par l'industrie. Une revue systématique de la littérature a mis en évidence que les données empiriques publiées au sujet de l'utilisation des ressources et du coût des ERC sont très rares à l'échelle internationale.

Les données recueillies dans le cadre de la présente étude ne donnent aucune indication d'un changement significatif dans le coût de la préparation des ERC entre 2012 et 2016. En raison de la taille limitée de l'échantillon et des risques de biais et d'effets aléatoires qui en résultent, ces données doivent toutefois être interprétées avec prudence. L'approche empirique adoptée et la rareté des données n'ont pas permis de différencier les éléments du coût de la préparation d'un ERC sur lesquels la LRH aurait pu avoir un impact plus ou moins marqué. Il n'a pas non plus été possible d'exclure un impact de la LRH sur le coût des autres phases des ERC.

Les données disponibles au sujet des délais d'autorisation des ERC par les CER et Swissmedic étaient également très limitées. L'absence de catégorisation des risques dans les essais cliniques soumis à autorisation en 2012 a affecté la comparabilité des délais d'autorisation de Swissmedic entre 2012 et 2016. En outre, les CER et Swissmedic n'ont pas utilisé d'identificateurs communs pour les ERC, ce qui a empêché d'évaluer de manière systématique les délais d'autorisation combinés des CER et de Swissmedic. L'utilisation par Swissmedic des numéros d'identification des études attribués dans le système BASEC permettrait de résoudre ce problème à l'avenir. Les délais d'autorisation des CER et de Swissmedic semblent avoir été plus longs en 2016 qu'en 2012. Les limites décrites précédemment empêchent toutefois de porter un jugement fiable sur la situation concernant Swissmedic. Il est possible que les délais d'autorisation combinés aient été plus courts grâce à la possibilité offerte par la LRH de soumettre les demandes en parallèle. Les données disponibles ne nous ont toutefois pas permis de vérifier cette hypothèse.

Le décalage entre l'affirmation d'un coût élevé des ERC, souvent formulée dans les discussions sur le coût et le prix des soins de santé, et le manque de données transparentes et valides sur le sujet est frappant. Il est urgent d'introduire dans le contexte universitaire des outils permettant de budgétiser et de gérer les coûts. Nous estimons qu'en l'absence de budgétisation et d'un suivi efficace des coûts, la recherche clinique risque de ne pas être soutenable [16] et d'être vouée à l'échec [18]. Les acteurs qui sont en mesure d'influer sur la planification et la conception des ERC universitaires, par exemple les organismes nationaux de financement, devraient accorder plus d'importance à des évaluations *a priori* de la faisabilité et à des budgets bien pensés. D'autres outils de surveillance prospective du coût des ERC seront nécessaires si l'on entend disposer à l'avenir de données qui soient à la fois plus complètes et plus précises.