

Master en Pharmacie Travail Personnel de Recherche

Devenir des études cliniques réalisées au CHUV : cibles prévues et résultats atteints

présenté à la

Faculté des Sciences de
L'Université de Genève

par

Iva Victorova

**Unité de recherche
CER-VD
Pharmacie centrale du CHUV**

**Directeur de l'unité
Prof. Patrick Francioli
Prof. Farshid Sadeghipour**

Responsable
Prof. Farshid Sadeghipour

Superviseurs
Prof. A. Pannatier
Madame I. Angelstorf

Genève
2016

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier le *Professeur Farshid Sadeghipour*, pharmacien-chef de la pharmacie centrale du CHUV, pour son accueil au sein du service, pour son encouragement et l'intérêt porté à la réalisation de ce projet.

Mes sincères remerciements s'adressent également à mon superviseur, le *Professeur André Pannatier*, vice-président de la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain, pour la confiance qu'il m'a témoigné, son enrichissante collaboration et sa disponibilité tout au long de ce travail.

J'aimerais remercier tout particulièrement *Madame Isabelle Angelstorf*, coordinatrice des études cliniques de la pharmacie centrale du CHUV, pour son aide et ses nombreux conseils qui m'ont permis d'appréhender au mieux ce travail de recherche. Je tiens également à lui exprimer ma reconnaissance pour le temps qu'elle m'a accordé et pour son implication personnelle.

J'adresse aussi de chaleureux remerciements au *Professeur Patrick Francioli*, président de la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain, pour m'avoir accueilli, pour m'avoir orientée lorsque cela était nécessaire et pour l'intérêt porté à ce travail de recherche.

Je remercie également tous les membres de la Pharmacie du CHUV qui m'ont permis de travailler dans un environnement agréable et dans la bonne humeur.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers toute l'équipe de la Commission d'éthique de la recherche sur l'être humain pour leur accueil chaleureux et pour leur soutien, l'excellente ambiance de travail et l'intérêt que chacun a porté à mon égard.

Je remercie aussi mes amies et camarades de classe *Isra et Coralie* pour leur soutien et sans lesquelles ce stage n'aurait pas été pareil.

Enfin, un immense merci à ma famille et mes amis proches pour m'avoir soutenue et encouragée, pour leur dévouement et leur confiance et pour continuer de le faire.

Résumé

Introduction

La réalisation des études cliniques sollicite de nombreuses ressources humaines et financières. Par conséquent, une collaboration et une responsabilité partagées entre les différents acteurs impliqués est indispensable à leur réussite. Dans ce contexte, les commissions d'éthique de la recherche (CER) jouent un rôle clef pour garantir la qualité des études cliniques à tous les niveaux. En effet, une recherche inappropriée pourrait faire courir des risques inutiles, voire dangereux, pour les sujets et constituer un gaspillage de ressources. L'objectif de ce travail était d'analyser dans quelle mesure les études cliniques autorisées par la CER-VD étaient menées à bon terme et si les résultats obtenus faisaient l'objet d'une diffusion dans la communauté scientifique et médicale.

Méthode

Parmi les projets soumis à la CER-VD, 140 études effectuées au CHUV ont été analysées dans ce travail. Seules les études clôturées, nécessitant l'administration de médicaments et réalisées entre 2007 et 2014 étaient retenues. 71 études réalisées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV (préparation du médicament et/ou du placebo) ont été analysées d'abord à la pharmacie puis avec les dossiers archivés à la CER-VD. Un 2^{ème} groupe comparatif de 69 études dans lesquelles la pharmacie n'était pas impliquée a été tiré au sort et analysé à la CER-VD. Les variables des groupes ont ensuite été comparées. Finalement, un questionnaire destiné aux investigateurs des études cliniques a été diffusé en ligne, dans le but de rassembler les informations manquantes et nécessaires à l'aboutissement de ce travail.

Résultats et Discussion

Durant la période de 8 ans, 491 études de médicaments ont été enregistrées auprès de la CER-VD. 172 d'entre elles ont été déclarées clôturées, dont 71 menées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV. Sur les 140 études analysées, 33 (24%) n'ont jamais démarré, 24 (17%) ont été interrompues après inclusion de sujets et 13 études (9%) ont été déclarées « non-publiées ». « Le statut inconnu » en rapport avec leur terme a été attribué à 7 d'entre elles (5%). Pour 26 études (19%) il n'a pas été possible de savoir si les résultats avaient fait l'objet d'une communication ou non et ce même après le questionnaire. En effet, aucun document prouvant le statut des ces études n'a été retrouvé et aucune réponse n'a été obtenue via le questionnaire. De plus, il a été remarqué que les raisons majeures pour le non-démarrage des études étaient la difficulté de recrutement, les inclusions plus rapides dans d'autres centres dans le cas des études multicentriques ou encore la décision du sponsor. En ce qui concerne les interruptions, la cause principale relevée était la survenue d'effets indésirables graves justifiant pleinement l'interruption. Quant à la publication des données de ces études, le résultat peut être considéré comme satisfaisant avec 98 études sur 140 ayant fait l'objet d'une communication.

Conclusion

Grâce à ce travail le nombre d'études interrompues avant ou après inclusion a pu être mis en évidence. L'enseignement à en tirer est double. D'une part, trop d'études qui ont mobilisé de nombreux acteurs et nécessité beaucoup d'énergie ne démarrent même pas, ce qui est synonyme de gaspillage. D'autre part, un nombre non négligeable d'entre elles sont interrompues en cours de réalisation et n'arrivent pas à leur terme, mobilisant des volontaires sains ou des patients à qui l'on fait inutilement courir des risques, ce qui n'est pas admissible. Des efforts doivent donc être accomplis par tous les acteurs concernés tant par les sponsors, les investigateurs que par les CER afin que les études cliniques soient menées à terme et systématiquement documentées.

Glossaire¹

AE : Effet indésirable (Adverse Event), défini comme toute manifestation nocive chez un patient ou un sujet de recherche d'un essai clinique auquel le produit thérapeutique a été administré, et qui n'a pas nécessairement une relation causale avec ce traitement.

AMM: Autorisation de mise sur le marché

BPC/GCP : Bonnes Pratiques Cliniques/Good Clinical Practice. Ce sont les règles du design, la conduite, la performance, le monitoring, l'audition, l'enregistrement, les analyses et de rapports des essais cliniques. Les GCP fournissent la certitude que les données et les résultats sont basés sur une recherche scientifique et éthique fondée. Ils représentent un large set de demandes, standards et de recommandations qui sont appliqués dans des tâches hautement spécifiques.

BPF/GMP : Bonnes Pratiques de Fabrication / Good Manufacturing Practice.

CER-VD : Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD)

CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

Critères d'éligibilité : Résumé des critères nécessaires pour la sélection des participants. Ces critères d'éligibilité incluent les critères d'inclusion et d'exclusion.

Critères d'inclusion / d'exclusion: Critères basés sur des facteurs tels que l'âge, le genre, le type et le stade de maladie, l'historique de traitement et autres conditions médicales.

CRO : Contract Research Organisation défini comme une personne physique ou morale à laquelle un promoteur délègue par contrat certaines de ses fonctions liées à la recherche, tout en gardant les responsabilités y afférentes. Glossaire BPC (§ 1.38)

DAIDS : Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome, division of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases which is part of the National Institutes of Health. La mission de cette division est d'augmenter les connaissances sur le HIV, son histoire, sa transmission ainsi que de soutenir la recherche qui promeut le progrès dans la détection, le traitement et la prévention. DAIDS organise les plannings, les implémentations, le management et l'évaluation des différents programmes.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

IBCSG: International Breast Cancer Search Group. IBCSG conduit des études cliniques sur le cancer du sein en respectant les standards éthiques et scientifiques.

ICH : International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use qui édite des recommandations pour la conduite des essais thérapeutiques sur les personnes. Ces recommandations fournissent les outils permettant de mener la recherche dans le respect des principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki, d'en assurer la qualité et la fiabilité scientifique, ainsi que d'harmoniser l'ensemble de la documentation relative à la recherche.

ICH-E6 : Représente un texte de Bonnes Pratiques Cliniques qui définit le rôle et les responsabilités des différents intervenants (investigateur, promoteur, moniteur, etc.) et décrit notamment le contenu d'un protocole et la liste des documents essentiels de la recherche.

¹ Références pour le glossaire (sites consultés le 17.05.2016) :

Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470475911.gloss/pdf>

Disponible sur: https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU_Clinical_Trials_Register_Glossary.pdf

Disponible sur : <http://cer-vd.ch/aide/definitions.html>

IMP: Produit médical d'investigation (Investigational Medicinal Product). C'est une forme pharmaceutique d'une substance active ou placebo qui sont testés ou utilisés en tant que référence dans l'essai clinique, ce qui inclut les produits qui ont déjà obtenu une AMM mais utilisés d'une manière ou indication autre que celle autorisée.

LRH : Loi relative à la recherche sur l'être humain du 30 septembre 2011 (Etat le 1^{er} janvier 2014). Selon l'Art. 1, la présente loi vise à protéger la dignité, la personnalité et la santé de l'être humain dans le cadre de la recherche. En outre, elle poursuit les buts d'aménager des conditions favorables à la recherche sur l'être humain, de contribuer à garantir la qualité de la recherche sur l'être humain et d'assurer la transparence de la recherche sur l'être humain.

OClin : Ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain du 20 septembre 2013 (Etat le 1^{er} janvier 2014). Selon l'Art. 1, la présente ordonnance règle les exigences fixées pour la réalisation d'essais cliniques, les procédures d'autorisation et d'annonce pour les essais cliniques, les tâches et les compétences des commissions d'éthique de la recherche (commissions d'éthique), de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (institut) ainsi que de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) en matière de procédures d'autorisation et d'annonce et l'enregistrement des essais cliniques et l'accès du public au registre.

ORH : Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain du 20 septembre 2013 (Etat le 1^{er} janvier 2014). Selon l'Art. 1, l'ordonnance vise à régler les exigences fixées pour la réalisation de projets de recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques et les procédures d'autorisation et d'annonce pour les projets de recherche.

Outcome/Endpoint : But primaire ou secondaire utilisé pour juger l'efficacité de l'étude.

PI : Principal Investigator. L'investigateur est responsable de la conduite de l'essai clinique dans le site assigné. Si l'essai est conduit par une équipe, l'investigateur principal représente alors le leader responsable de l'équipe.

Promoteur : Personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique (Dir. 2001/20/CE, Art. 2)

SAE / SAR: Effet indésirable grave (Serious Adverse Event / Serious Adverse Reaction)

SAKK²: Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer. Le SAKK conduit des études cliniques afin d'améliorer constamment le traitement des patientes, plus particulièrement les patients souffrant de cancers.

SUSAR: Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

Swissmedic: Institut Suisse des produits thérapeutiques

² Références pour le glossaire :
Disponible sur : <http://sakk.ch/fr/> (consulté le 24.05.2016)

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
2	ETAT DE CONNAISSANCES	7
2.1	HISTORIQUE DE L'ASPECT ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE CLINIQUE	7
2.2	CATÉGORISATION DES ESSAIS CLINIQUES DE MÉDICAMENTS SELON L'OCLIN	8
2.2.1	<i>Catégorie A</i>	8
2.2.2	<i>Catégorie B</i>	8
2.2.3	<i>Catégorie C</i>	8
2.3	ASPECTS GÉNÉRAUX À CONSIDÉRER AVANT L'INITIATION D'UNE ÉTUDE CLINIQUE AVEC L'IMPLICATION DE LA PHARMACIE	9
2.3.1	<i>Premier contact entre la pharmacie et l'investigateur</i>	9
2.3.2	<i>Evaluation de la faisabilité de l'essai clinique</i>	9
2.3.3	<i>Estimation détaillée des coûts</i>	9
2.3.4	<i>Développement des produits médicaux (étude menée par le PI)</i>	9
2.3.5	<i>Mise en place de l'essai clinique</i>	9
2.3.6	<i>Accord de GMP-GCP avec l'investigateur principal</i>	9
2.3.7	<i>Déroulement de l'étude clinique</i>	9
2.3.8	<i>Achèvement de l'étude clinique et suivi</i>	9
3	MÉTHODE	11
3.1	DÉFINITIONS	11
3.2	MÉTHODE DÉTAILLÉE	12
3.2.1	<i>Analyse d'études cliniques nécessitant l'administration de médicaments réalisées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV (groupe 1)</i>	12
3.2.2	<i>Analyse d'études cliniques nécessitant l'administration de médicaments réalisées sans la collaboration de la pharmacie du CHUV (groupe 2)</i>	13
3.2.3	<i>Élaboration du questionnaire</i>	13
4	RÉSULTATS	15
4.1	RÉSULTATS OBTENUS À PARTIR DES ANALYSES SUR LES ÉTUDES CLINIQUES RÉALISÉES AVEC LA COLLABORATION DE LA PHARMACIE DU CHUV (GROUPE 1)	15
4.2	RÉSULTATS OBTENUS À PARTIR DES ANALYSES SUR LES ÉTUDES CLINIQUES RÉALISÉES SANS LA COLLABORATION DE LA PHARMACIE DU CHUV (GROUPE 2)	17
4.3	RÉSULTATS OBTENUS À PARTIR DES ANALYSES EFFECTUÉES SUR LES 140 ÉTUDES AU PRÉALABLE (AVEC POUR OBJECTIF LA PRÉPARATION DU QUESTIONNAIRE)	20

4.4	RÉSULTATS OBTENUS AVEC LES RÉPONSES DU QUESTIONNAIRE ENVOYÉ AUX INVESTIGATEURS	22
5	DISCUSSION	25
5.1	COMPARAISON DES FACTEURS DESCRIPTIFS POUR LES GROUPES ETUDIÉS	25
5.2	COMPARAISON DU STATUT GÉNÉRAL DES ÉTUDES	26
5.3	PUBLICATION DES RÉSULTATS DANS LES GROUPES ANALYSÉS	26
5.4	COMPARAISON DES PHASES DES ÉTUDES CLINIQUES INTERROMPUES ET MENEES AVEC OU SANS LA COLLABORATION DE LA PHARMACIE DU CHUV	27
5.5	COMPARAISON DES RAISONS POUR LESQUELLES LES ÉTUDES CLINIQUES N'ONT PAS DÉMARRÉ DANS LES DEUX GROUPES	28
5.6	COMPARAISON DES RAISONS D'INTERRUPTION DES ÉTUDES CLINIQUES AYANT INCLUS DES SUJETS DE RECHERCHE DANS LES DEUX GROUPES	29
5.7	COMPARAISON DES RÉSULTATS OBTENUS AVANT ET APRÈS LE QUESTIONNAIRE	31
6	CONCLUSION	35
7	PERSPECTIVES	37
8	BIBLIOGRAPHIE	39
9	ANNEXES	41

1 Introduction

Depuis de nombreuses années les essais cliniques prennent une place importante au sein de la société et permettent une avancée considérable de la science. Un essai clinique est avant tout défini comme une étape clé dans la recherche et le développement d'un médicament. D'une part, le terme « essai » désigne une étude qui a pour but d'examiner l'efficacité et la sécurité du produit testé et ceci dans un groupe de volontaires sains ou patients. D'autre part, « clinique » signifie que l'étude a lieu dans un endroit qui correspond aux exigences réglementaires, soit dans un hôpital ou en cabinet médical où le patient peut être traité et soigné par les membres du personnel médical [1].

Dans un essai clinique les participants reçoivent des interventions spécifiques en accord avec un plan ou un protocole de recherche créé par l'investigateur ou le promoteur. Ces interventions peuvent être effectuées avec des produits thérapeutiques tels que les médicaments, des dispositifs médicaux ou encore avec différentes procédures telles que les techniques chirurgicales. Les essais servent à comparer une nouvelle approche médicale à un standard existant ou à un placebo [2]. Le plus souvent, cette comparaison détermine la supériorité ou la non-infériorité du produit testé par rapport au standard existant.

Selon la LRH, Art.3/l., un essai clinique est un « *projet de recherche sur des personnes dans lequel les participants sont affectés dès le départ à des interventions liées à la santé afin d'évaluer les effets de ces derniers sur la santé ou sur la structure et le fonctionnement du corps humain* » [3].

Afin de pouvoir réaliser les essais cliniques nécessitant l'administration de médicaments, les investigateurs impliquent très souvent les pharmacies hospitalières. Dans le cas du canton de Vaud, la pharmacie du CHUV est souvent sollicitée par les investigateurs de l'hôpital pour la préparation de médicaments et placebos. Ces médicaments sont utilisés dans le cadre de protocoles préalablement établis, évalués et autorisés. Afin d'obtenir les autorisations nécessaires, il faut alors impliquer d'autres acteurs, tels que la Commission d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud (CER-VD) et l'Institut Suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic).

En Suisse, tous les projets de recherche entrant dans le champ d'application de la LRH sont soumis à la commission d'éthique cantonale avant leur réalisation. Cette procédure est nécessaire dans la mesure où la science doit être cadrée afin de protéger la dignité, la personnalité et la santé des participants [4]. En effet, tout protocole de recherche sur l'être humain, qui étudie la maladie, la structure et le fonctionnement du corps humain et qui cherche à produire des connaissances généralisables, doit être soumis à la CER-VD [5].

« *Le rôle du comité d'éthique est d'assurer la protection des droits et du bien-être des sujets humains qui participent à des essais cliniques, tels qu'ils sont définis dans la dernière révision de la Déclaration d'Helsinki et dans la réglementation nationale ou d'autres dispositions pertinentes, et de rassurer le public, notamment par un examen préalable des protocoles d'études* » [6].

La commission d'éthique est également chargée de protéger les personnes vulnérables, telles que les enfants et adolescents, les personnes souffrantes d'incapacités mentales ou adultes inconscients, les prisonniers, les femmes enceintes ou encore les personnes défavorisées au niveau économique ou éducatif [7]. La commission d'éthique doit inclure au minimum cinq membres et doit être composé de professionnels de la santé et des coordinateurs des essais, ainsi que des personnes représentant le « grand public » [8].

Une commission d'éthique est également tenue de vérifier le respect des exigences scientifiques (problématique, méthodologie, qualité, respect des bonnes pratiques) du projet de recherche, de définir la catégorie de risques du projet ainsi que la pertinence scientifique de la problématique. Afin de pouvoir évaluer le protocole, la commission peut s'appuyer sur les documents d'information au patient et le consentement, plus précisément à leur intelligibilité et leur exhaustivité. D'autre part, la commission d'éthique doit vérifier le respect d'une sélection loyale des participants, les mesures de sécurité et de protection et la proportionnalité des risques et contraintes prévisibles par rapport au bénéfice escompté [9].

Une fois que tous les aspects ont été vérifiés et corrigés, le protocole est soumis à une procédure d'évaluation. Deux types de procédures sont mises en place, soit la procédure simplifiée ou ordinaire. Lors de ces procédures, les aspects éthiques, scientifiques et réglementaires tels que le respect des GCP, sont discutés.

D'une part, la procédure simplifiée implique la présence d'un président de la commission, deux membres et un adjoint scientifique et la procédure ordinaire (ou plénière) est la procédure impliquant huit membres de la commission, qui doivent disposer de connaissances spécifiques attestés en médecine, psychologie, soins, pharmacie, biologie, biostatistique, éthiques et en droit selon l'Art. 1, al. 1 de la LRH.

A l'issue de la procédure, l'étude peut soit être autorisée par la CER (env. 10% des cas), soit être autorisée avec charges (l'étude est acceptée et peut commencer mais le PI doit répondre aux charges et questions de la CER dans les 30 jours, env. 60% des cas), soit non-autorisée en l'état (l'étude ne peut pas commencer tant que le PI n'a pas répondu aux commentaires de la CER, env. 20-30% des cas) ou encore l'étude peut être refusée (env. 1 cas sur 1000).

Quant à Swissmedic, ce dernier représente un organe réglementaire auquel les études de catégorie B et C (voir chapitre 2.2) doivent être présentées pour autorisation. Swissmedic vérifie les aspects liés à la sécurité des produits thérapeutiques. Les études de catégorie A et les projets de recherche relevant de l'ORH sont exemptés de l'autorisation de Swissmedic [10][11][12].

En résumé, pour qu'un essai clinique soit bien mené, il est indispensable d'avoir une collaboration et une responsabilité partagée entre le(s) investigateur(s), le sponsor, l'hôpital, la Commission d'éthique et Swissmedic, ceci étant valable pour la Suisse. Or, dans la plupart des cas, à l'issue des études, ni le service de la pharmacie, ni la commission d'éthique ne sont précisément informés des résultats. Dans ces cas, de nombreuses questions se posent telles que : l'étude a-t-elle bien démarré, l'étude a-t-elle été menée à terme, les résultats finaux ont-ils été communiqués ou publiés? Il est important de pouvoir répondre à ces questions, car en cas de réponses négatives il est alors éthiquement discutable d'inclure des sujets et leur faire courir des risques qui seraient inutiles.

L'objectif principal de ce travail était de déterminer la proportion d'études cliniques nécessitant l'administration de médicaments qui n'ont pas démarré ou ont été interrompues ou dont les résultats n'ont pas été communiqués de quelque manière que ce soit.

Afin de pouvoir répondre aux questions ci-dessus ainsi qu'à l'objectif, une recherche bibliographique fut tout d'abord effectuée dans le but de pouvoir acquérir les connaissances de base en ce qui concerne les différents aspects d'une étude clinique.

Ensuite, plusieurs études clôturées et disponibles à la pharmacie du CHUV ont été analysées. Cette analyse a été complétée avec la documentation disponible à la CER-VD.

Dans la deuxième partie de ce travail, un deuxième groupe d'études cliniques, comparatif au groupe d'études effectuées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV, a été tiré au sort et analysé. Les ressemblances et les différences des facteurs fondamentaux pour les études effectuées avec ou sans la collaboration de la pharmacie du CHUV ont été comparées. De plus, la création de ce 2^{ème} groupe a permis la réalisation d'une analyse statistique plus significative.

Dans la dernière partie de ce travail, un questionnaire destiné aux investigateurs des études cliniques a été élaboré, afin de rassembler les informations nécessaires à la finalisation des analyses de ce travail mais également pour compléter les informations absentes dans les dossiers.

2 Etat de connaissances

2.1 Historique de l'aspect éthique de la recherche clinique

Depuis l'Antiquité, les chercheurs ont constaté que le meilleur moyen de déterminer l'action d'un médicament était de le tester sur l'être humain. Toutefois, un problème éthique important concernant les expériences se posait puisque la priorité était donnée à la science et non pas à la bienveillance et du respect des sujets de recherche. Ainsi, la première affaire rendue publique remonte au 19^{ème} siècle. Lors de la recherche sur la syphilis, en 1890, un chercheur teste un sérum immunologique avec un vaccin contre la syphilis sur huit personnes, dont des enfants. Suite à cela, des exigences importantes telles que l'information au patient, le consentement, un protocole et l'exclusion de mineurs ou de personnes légalement incapables, furent mises en place. Malgré cela, aucune sanction n'était prévue en cas de non-respect de ces règles [13].

Par la suite, des recherches ont été menées faisant fi de toute dignité humaine lors de la Seconde Guerre mondiale. Suite à la découverte de ces recherches, le Code de Nuremberg fit apparition en 1947, concrétisant que toute recherche sur l'être humain doit être éthiquement justifiée et que le patient doit être pleinement informé pour donner un consentement éclairé. « *Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit jouir de capacité légale totale pour consentir : qu'elle doit être laissée libre de décider, sans intervention de quelque élément de force de fraude, de contrainte, de supercherie, de duperie ou d'autres formes de contraintes ou de coercition. ... Avant que le sujet expérimental accepte, il faut donc le renseigner exactement sur la nature, la durée, et le but de l'expérience, ainsi que sur les méthodes et moyens employés, les dangers et les risques encourus...* » [14] [15].

La Déclaration d'Helsinki approuvée en 1964 fit autorité dans l'histoire de la recherche clinique, affirmant que la préoccupation majeure des médecins doit se faire dans le respect de la dignité de la personne et en préservant avant tout la santé de ses patients. « *Il est du devoir des médecins engagés dans la recherche médicale de protéger la vie, la santé, la dignité, l'intégrité, le droit à l'autodétermination, la vie privée et la confidentialité des informations des personnes impliquées dans la recherche. La responsabilité de protéger les personnes impliquées dans la recherche doit toujours incomber à un médecin.* » [16]

Suite au scandale de "Tuskegee Study" de 1972, le Rapport de Belmont a été instauré en 1979. Ce dernier prône le respect de la personne, la bienfaisance et la justice comme principes fondamentaux de la conduite éthique de la recherche sur des êtres humains [17]. Il faut traiter les individus en tant que personnes autonomes et non pas les utiliser comme un moyen pour arriver à ses fins. Il faut pouvoir permettre aux personnes de choisir pour eux-mêmes et donner une « extra protection » aux personnes dont l'autonomie est limitée [8].

2.2 Catégorisation des essais cliniques de médicaments selon l'OCLin

Catégorisation des essais cliniques conformément à **L'Ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (OCLin), Art.19.**

2.2.1 Catégorie A

« ¹ Les essais cliniques de médicaments sont de catégorie A lorsque le médicament est autorisé en Suisse et que son utilisation:

- a. a lieu conformément à l'information professionnelle;
- b. s'écarte de l'information professionnelle relative à l'indication ou au dosage, mais que les critères suivants sont remplis:
 1. l'indication se trouve dans le même groupe de maladies de la Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (International Classification of Diseases, ICD) visée à l'annexe 1, ch. 3,
 2. il s'agit d'une maladie auto-limitative et le médicament est moins dosé que ce qui est spécifié dans l'information professionnelle, ou
- c. est établie comme standard dans une directive dont l'élaboration obéit à des critères de qualité reconnus internationalement. »

En résumé, les essais appartenant à la catégorie A présentent des essais avec un risque minimal pour le sujet, car le médicament testé est autorisé en Suisse et utilisé pour l'indication à laquelle ce dernier est destiné. Les documents concernant cette catégorie doivent être soumis à la commission d'éthique pour autorisation, mais pas à Swissmedic.

2.2.2 Catégorie B

« ² Les essais cliniques de médicaments sont de catégorie B lorsque le médicament:

- a. est autorisé en Suisse, et
- b. n'est pas utilisé conformément à l'al. 1 »

Les essais cliniques faisant partie de la catégorie B comprennent les produits qui sont autorisés en Suisse, mais ne sont pas utilisés pour l'indication prévue par l'information professionnelle. Ce type d'essai est à risque plus élevé pour les sujets de recherche, c'est pourquoi une autorisation doit être donnée par la commission d'éthique et Swissmedic.

2.2.3 Catégorie C

« ³ Ils sont de catégorie C lorsque le médicament n'est pas autorisé en Suisse.

⁴ Dans des cas justifiés, un essai clinique d'un médicament autorisé en Suisse peut être classé dans une autre catégorie si cela est possible ou nécessaire du point de vue de la sécurité des médicaments ou de la garantie de la sécurité et de la santé des personnes participant à l'essai clinique. »

Les études de cette catégorie présentent le plus important degré de risque pour les sujets, car le médicament n'est pas autorisé en Suisse et peut être utilisé en dehors de l'indication prévue. Il faut prendre toutes les précautions nécessaires avec une documentation complète (indications et risques) et obtenir une autorisation par la commission d'éthique et Swissmedic.

2.3 Aspects généraux à considérer avant l'initiation d'une étude clinique avec l'implication de la pharmacie³

Une recherche bibliographique a été effectuée afin de comprendre quels sont les paramètres globaux à considérer lors de la préparation d'une étude clinique. Ces-derniers sont présentés dans ce chapitre.

2.3.1 Premier contact entre la pharmacie et l'investigateur

Le premier contact entre le sponsor ou le PI avec la pharmacie permet l'évaluation des paramètres importants de l'étude.

2.3.2 Evaluation de la faisabilité de l'essai clinique

Pour pouvoir entamer un essai clinique, il faut tout d'abord évaluer la faisabilité de ce dernier par rapport au type de médicament, la préparation ou encore les conditions de stockage.

2.3.3 Estimation détaillée des coûts

La charge de travail administratif peut s'avérer massive, car elle comprend l'élaboration des dossiers des IMP, la randomisation, les instructions du procédé et négociations du contrat. C'est pour cette raison qu'une évaluation détaillée des coûts est nécessaire.

2.3.4 Développement des produits médicaux (étude menée par le PI)

Le développement de l'IMP et/ou du Placebo inclut plusieurs aspects comme la faisabilité, la fabrication, la stabilité ou encore les tests laboratoire, tout en respectant les Bonnes pratiques de fabrication (BPF/GMP). Ces étapes prennent beaucoup de temps et peuvent donc générer des retards dans le planning de l'étude.

2.3.5 Mise en place de l'essai clinique

Lors de la mise en place de l'essai clinique, il est nécessaire de préparer une documentation complète. Il faut également organiser une rencontre avec le personnel en clinique afin de revoir les procédures mais aussi dans le but d'éviter tous problèmes d'interface.

2.3.6 Accord de GMP-GCP avec l'investigateur principal

En accord avec les GCP, il est nécessaire d'établir les responsabilités de chaque partenaire, la procédure exacte, les aspects financiers ainsi que les procédures à suivre. L'ICH édite des recommandations pour la conduite des essais thérapeutiques permettant de mener la recherche dans le respect des principes éthiques, la qualité, la fiabilité scientifique, ainsi que d'harmoniser l'ensemble de la documentation. Le texte des ICH-E6 définit le rôle et les responsabilités de chaque intervenant et décrit le contenu d'un protocole [10].

2.3.7 Déroutement de l'étude clinique

Chaque étape de l'étude doit être documentée. Il est également très important de garder les mouvements des produits à jour pour avoir une bonne traçabilité. Des visites régulières de monitoring ont lieu lors du déroulement de l'étude.

2.3.8 Achèvement de l'étude clinique et suivi

Si l'étude a été conduite par l'investigateur, il se charge d'informer les personnes impliquées dans l'étude et de récolter les informations nécessaires. Si par contre celle-ci a été sponsorisée, une visite de clôture officielle de la part du sponsor doit avoir lieu.

³ Référence [19]

3 Méthode

Une recherche bibliographique permettant de se familiariser avec les concepts généraux des études nécessitant l'administration de médicaments a été effectuée avant de pouvoir procéder à l'analyse des études cliniques.

Le but était de comprendre en quoi consiste une étude clinique, quels sont les types d'études menées, comment ces dernières sont catégorisées, quels sont les aspects à prendre en compte lors de son initiation et quelles sont les règles au niveau national, international et éthique. D'où proviennent ces règles et pourquoi elles ont été mises en place étaient d'autres questions à clarifier. Ces informations ont été développées sous le chapitre 2 ci-dessus et ont aidé à procéder à l'analyse des études cliniques.

Il s'agit d'un travail de recherche rétrospectif incluant des études cliniques réalisées au CHUV avec ou sans la collaboration de la pharmacie du CHUV et soumises à la CER-VD. Les critères d'inclusion d'études dans ce travail étaient les suivants :

1. L'étude a été clôturée.
2. L'étude a été initiée entre 2007 et 2014.
3. L'étude a nécessité l'administration de médicaments.

La méthode générale de ce travail consiste en trois parties bien distinctes.

Dans un premier temps, une analyse des dossiers d'études réalisées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV a été effectuée. Ces dossiers ont été analysés à la pharmacie du CHUV et puis à la CER-VD pour compléter les données et informations.

Lors de la deuxième partie, un groupe comparatif d'études cliniques réalisées sans la collaboration de la pharmacie du CHUV a été étudié. Cette étape a permis de comparer les points communs et ceux qui diffèrent entre les groupes et de mettre en évidence les raisons qui mènent aux différences. Ces dossiers ont été analysés à la CER-VD.

Dans la troisième partie de ce travail, toutes les informations nécessaires ont dû être rassemblées et toutes celles qui manquaient ont dû être recherchées d'une autre manière. Sur la base des informations manquantes, un questionnaire destiné aux PI des études cliniques analysées a été élaboré. Ce questionnaire a donc été nécessaire pour compléter les informations essentielles.

Il est important de préciser que toutes les informations qui ont été traitées dans ce travail demeurent confidentielles et qu'aucune donnée permettant d'identifier tel ou tel protocole n'est publiée sous quelque forme que ce soit.

3.1 Définitions

Dans ce travail, la dénomination « groupe 1 » fait référence au groupe d'études cliniques réalisées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV et « groupe 2 » aux études cliniques réalisées sans la collaboration de la pharmacie du CHUV.

Dans le cas où l'investigateur principal a obtenu les autorisations nécessaires pour une étude et que par la suite aucun patient n'a été inclus pour quelque raison que ce soit, l'étude en question a été considérée comme « *Non-démarrée* » ou « *Interrompue avant inclusion* ».

Une étude clinique est destinée à inclure des sujets de recherche qui peuvent être soit des volontaires sains soit des patients.

Une étude a été définie comme étant « *interrompue* » au niveau local ou global, seulement si le PI l'a clairement indiqué avec une raison d'interruption dans une correspondance, un rapport de fin d'étude, une publication ou sur une plateforme internet officielle. L'étude a été considérée comme étant interrompue seulement si des sujets de recherche ont été enrôlés dans l'étude et que par la suite cette même étude a été arrêtée pour une raison donnée.

Clinicaltrials.gov ainsi que Kofam.ch ont été pris en compte dans les paramètres descriptifs, car ce sont des sites internet officiels sur lesquels sont enregistrées la plupart des études cliniques. Il a été vérifié pour chaque étude si cette dernière est présente sur ces deux sites. Lorsque l'étude est présente et que les résultats ont été enregistrés sous l'onglet « Study Results » sur clinicaltrials.gov sans article ou autres publications sur l'étude, il a été considéré que les résultats ont été communiqués sous forme de « Résultats électroniques ».

En ce qui concerne le site Kofam.ch, l'enregistrement des études cliniques sur ce dernier a été rendu obligatoire en Suisse à partir de 2012 mais aucun résultat n'y est présenté.

Une étude a été considérée comme étant publiée ou dont les résultats ont été communiqués, seulement si ces résultats sont exposés sous forme d'article, abstract/poster ou encore sur un site internet officiel, tel que clinicaltrials.gov.

En ce qui concerne le questionnaire, les investigateurs principaux qui ont été contactés sont les investigateurs locaux dans le cadre des études multicentriques et ceci pour les études réalisées avec ou sans la collaboration de la pharmacie du CHUV.

3.2 Méthode détaillée

3.2.1 Analyse d'études cliniques nécessitant l'administration de médicaments réalisées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV (groupe 1)

La démarche de base de cette partie consiste à consulter les dossiers disponibles à la pharmacie du CHUV et de vérifier quelle étude peut être incluse par rapport aux critères d'inclusion. Dans un premier temps, le critère « études clôturées » est considéré. Les études ont été choisies selon les indications de la pharmacienne coordinatrice des études cliniques de la pharmacie du CHUV. Dans chacun des dossiers sélectionnés, il a été vérifié que l'autorisation par la CER-VD était présente. En effet, lorsqu'une soumission est effectuée à la CER-VD, la commission attribue un numéro de référence à chaque essai clinique et ce numéro inclut l'année de soumission. Ainsi en choisissant chacun des dossiers par vérification du numéro de référence, les critères d'inclusion « études clôturées » et « études cliniques réalisées entre 2007 et 2014 » ont été respectés. En ce qui concerne le dernier critère d'inclusion des études, à savoir « études nécessitant l'administration de médicaments », ce dernier a été automatiquement respecté en prenant les dossiers de la pharmacie du CHUV. En effet, les dossiers se trouvant à la pharmacie sont reliés à l'administration d'un médicament étant donné que la pharmacie a joué un rôle soit dans la préparation du médicament ou du placebo si tel était le cas, soit du reconditionnement pour les études en double aveugle ou encore dans la distribution ou le stockage du médicament. Les paramètres descriptifs rassemblés dans cette partie de l'analyse sont les suivants : Type de sponsor (Industriel/ CHUV/ Association), étude monocentrique vs multicentrique, phase de l'étude, étude randomisée ou non, contrôlée vs contre placebo, en double aveugle vs simple aveugle vs ouverte, autorisée ou non, nombre de participants prévus, volontaires sains vs patients et finalement durée totale prévue pour l'étude.

Ensuite, toujours dans le cadre de la première partie de ce travail, les mêmes dossiers que ceux de la pharmacie du CHUV ont été consultés à la commission d'éthique. Les dossiers étant classés par année et numéro de référence. Cette étape importante a permis de prendre connaissance de la documentation présente à la CER-VD, qui effectivement diffère de celle présente à la pharmacie du CHUV. L'information cruciale et pas toujours présente dans les dossiers de la pharmacie du CHUV est celle confirmant que l'étude a été clôturée.

En d'autres termes, il était confirmé que l'étude était soit terminée au niveau local, soit que celle-ci n'a jamais démarré ou encore qu'elle a été interrompue après inclusion de patients. Cette information a été vérifiée par la présence d'un rapport de fin d'étude, une lettre de clôture ou encore une correspondance. D'autres paramètres très importants ont été mis en évidence, à savoir la présence ou l'absence de : rapport intermédiaire, rapport de SAE/SAR/ SUSAR, lettre de clôture, rapport de fin d'étude, résultats de l'étude (Clinical Study Report/ Synopsis), correspondance informant de l'interruption de l'étude si tel était le cas, publication et finalement la présence ou l'absence de l'étude sur les sites clinicaltrials.gov ou kofam.ch.

3.2.2 Analyse d'études cliniques nécessitant l'administration de médicaments réalisées sans la collaboration de la pharmacie du CHUV (groupe 2)

Pour le 2^{ème} groupe, seuls les dossiers présents à la CER-VD ont été considérés. Les études cliniques réalisées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV ainsi que toutes les études ne nécessitant pas l'administration de médicaments étaient exclues du groupe 2. Afin de respecter les critères d'inclusion, une liste présente à la CER-VD des études cliniques clôturées réalisées entre 2007 et 2014 a été nécessaire à la sélection de ces dernières. Un tirage au sort des études dans cette liste a pu être effectué. Ce tirage au sort était destiné à obtenir le même nombre d'études cliniques par année et ceci dans le but d'avoir un groupe comparatif au premier groupe d'études. En effet, pour que le choix des études soit complètement aléatoire, le tirage au sort a été effectué par le programme Excel pour chaque année de 2007 à 2014. Un exemple de la programmation de randomisation pour les années concernées ainsi que les études qui ont été tirées au sort font l'objet de l'Annexe 1. Une fois que les études ont été choisies, l'analyse de ces dernières a été effectuée de la même manière en considérant les mêmes paramètres que dans le premier groupe d'études cliniques comme décrit dans le chapitre 3.2.1.

3.2.3 Élaboration du questionnaire

Suite à l'analyse des deux groupes d'études, quatre questions fondamentales pour répondre à l'objectif de ce travail ont été ressorties, à savoir : L'étude a-t-elle bien démarré, s'est-elle terminée ou a-t-elle été interrompue et finalement les résultats de l'étude ont-ils été publiés ou communiqués sous quelque forme que se soit ? Ces informations ont été rassemblées sous forme de tableau pour chacune des études identifiées dans les groupes 1 et 2. Étant donné que des lacunes ont été observées en ce qui concerne les réponses à ces questions, car certaines informations n'étaient pas présentes dans les dossiers, un questionnaire général destiné aux investigateurs principaux des études cliniques a été élaboré. Le questionnaire a été diffusé en ligne via le site internet surveymonkey.com. Un lien a été créé, puis tous les investigateurs locaux qui ont mené des études cliniques pour lesquelles des informations manquaient ont été contactés par e-mail. Le questionnaire ainsi que l'email type qui a été envoyé aux investigateurs principaux sont joints en Annexes 2 et 3.

4 Résultats

4.1 Résultats obtenus à partir des analyses sur les études cliniques réalisées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV (groupe 1)

Le récapitulatif des résultats descriptifs de cette première partie du travail est présenté dans le Tableau 1 ci-dessous. Le nombre total d'études analysées dans cette partie du travail et effectuées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV est de 71.

Tableau 1: Résumé du nombre d'études et leur pourcentage respectif incluant les différents paramètres étudiés.

Facteurs descriptifs	Nombre d'études	Pourcentages
Promoteur industriel	40	56.3%
Promoteur - CHUV	13	18.3%
Promoteur - Association ou Autre	18	25.4%
Etudes monocentriques	20	28.2%
Etudes multicentriques	51	71.8%
Etudes randomisées	60	84.5%
Etudes incluant des volontaires sains	15	21.1%
Etudes incluant des patients	56	78.9%
Contre placebo	37	52.1%
Etudes contrôlées	24	33.8%
Etudes en double aveugle	45	63.4%
Autorisées par CER-VD et Swissmedic	68 ⁴	95.8%
Rapport intermédiaire présent	28	39.4%
Rapport SAE/SAR/SUSAR présent	45	63.4%
Lettre de clôture présente	48	67.6%
Rapport de fin d'étude présent	37	52.1%
Etude enregistrée sur clinicaltrials.gov	61	85.9%

Le Tableau 1 ci-dessus démontre que les études cliniques faisant partie du groupe 1 sont majoritairement multicentriques, randomisées, en double aveugle, incluant des patients et avec promoteur industriel. 25% des études sont menées par des associations telles que SAKK, EORTC, DAIDS ou IBCSG. Quant aux études réalisées avec le CHUV comme promoteur, celles-ci ne représentent que 18%.

En ce qui concerne l'annonce de fin d'étude et le rendu des rapports à la CER-VD, il peut être observé dans le tableau ci-dessus que pour la majorité des études une lettre de clôture de l'étude a été présentée. D'autre part, le rapport de fin d'étude n'est présent que pour 52%. Finalement, 86% des études sont présentes sur clinicaltrials.gov.

Les statistiques issues de cette analyse préliminaires sont présentées dans les Figures 1 à 5 ci dessous avec leurs commentaires respectifs.

⁴ 1 étude a été autorisée par la CER-VD mais pas par Swissmedic et 2 autres études ont été soumises à la CER-VD mais n'ont pas été autorisées.

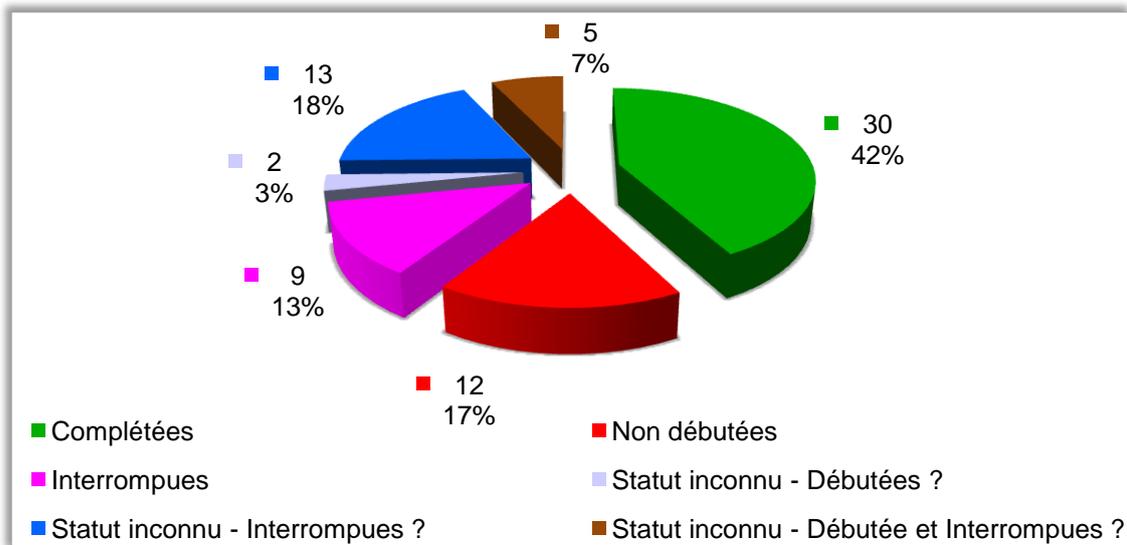


Figure 1: Statut détaillé des 71 études analysées du groupe "avec la collaboration de la pharmacie du CHUV"

Selon la Figure 1, 30 études du groupe 1 ont été complétées. 21 études (30%) sur les 71 analysées dans ce groupe n'ont pas été démarrées ou ont été interrompues après inclusion des sujets. Les 20 études restantes ont été classées sous « statut inconnu » par rapport à leur début, leur terme ou les deux. En effet, aucun document permettant d'affirmer le début ou la fin de ces études n'a été retrouvé.

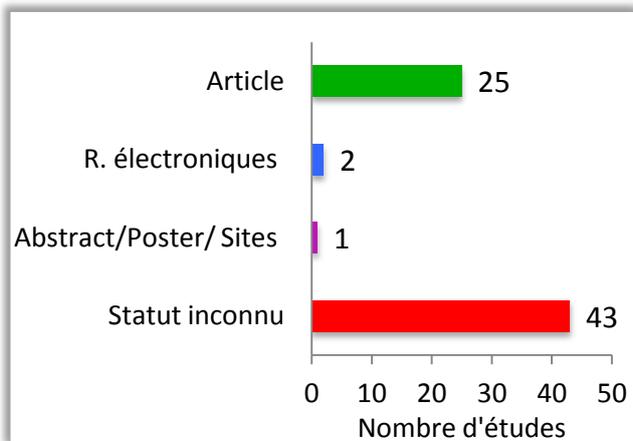


Figure 2: Statut de publication des 71 études analysées.

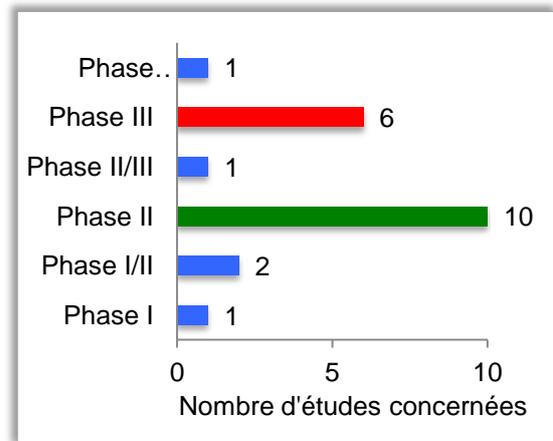


Figure 3: Phases des études cliniques interrompues avant et après inclusion de sujets.

Le statut de publication des 71 études analysées est présenté dans la Figure 2 ci-dessus. Il est observé que 28 études ont été publiées sous forme d'article, abstract/poster ou enregistrées sur clinicaltrials.gov. Dans 43 cas, le statut de publication est inconnu.

La Figure 3 présente les études interrompues avant (non-démarrées) et après inclusion des sujets de recherche en fonction de la phase d'étude. Parmi les 21 études interrompues celles en phase II étaient majoritaires suivies par les études de phase III. En comparaison, les études de phases II au total dans ce groupe sont au nombre de 23 (32%) et celles de phase III sont au nombre de 22 (30%).

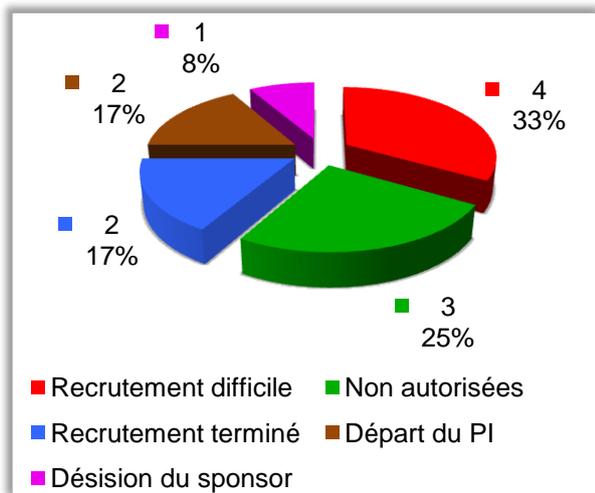


Figure 4: Raisons d'interruption des études cliniques non-démarrées

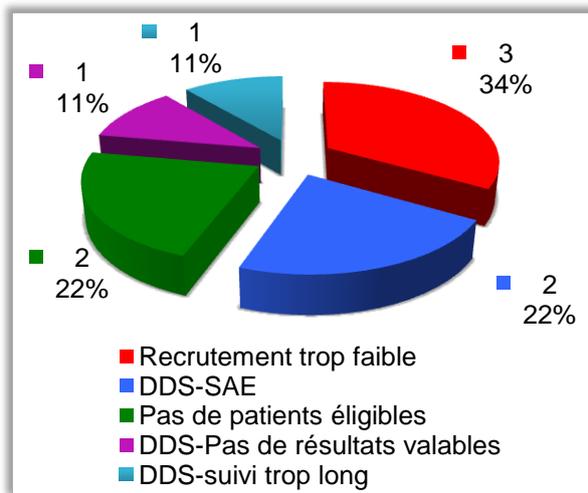


Figure 5: Raisons d'interruption des études cliniques après inclusion de sujets.

La Figure 4 ci-dessus visualise les raisons d'interruption des études n'ayant pas inclus des sujets (études non-démarrées). Pour rappel, 12 études (57%) n'ont pas démarré parmi les 21 interrompues. La raison principale est la difficulté de recrutement (33%) suivie par la non-autorisation par les autorités compétentes (25%). Une inclusion des sujets plus rapide au niveau global qu'au niveau local (17%) a aussi été effective. En d'autres termes, il y a eu annonce de fin de recrutement avant que des patients puissent être inclus au CHUV⁵. Les deux dernière raisons d'interruption des études avant leur début étaient soit le départ du PI (17%) avant que l'étude ne commence, soit sur décision du sponsor (8%).

Les raisons d'interruption après l'inclusion de sujets sont présentées dans la Figure 5. Pour rappel, 9 études (43%) ont été définies comme interrompues. La cause principale d'interruption est un recrutement trop faible (34%). La 2^{ème} raison est la décision du sponsor (44%), soit pour cause de SAE, soit parce que le suivi prévu était trop long ou alors parce que les résultats intermédiaires observés n'étaient pas valables. La dernière raison était la non-éligibilité des sujets (22%).

4.2 Résultats obtenus à partir des analyses sur les études cliniques réalisées sans la collaboration de la pharmacie du CHUV (groupe 2)

Le résumé des variables descriptives mises en évidence dans la deuxième partie du travail est présenté dans le Tableau 2 ci-dessous. Le nombre total d'études analysées dans cette partie et qui ont été effectuées sans la collaboration de la pharmacie du CHUV est de 69⁶. Par conséquent, ces 69 études représentent les 100%.

⁵ Une inclusion plus rapide au niveau global par rapport au recrutement au niveau local (au CHUV) est valable uniquement pour les études multicentriques.

⁶ Un total de 69 études et non pas de 71 (comme dans le groupe 1) a été choisi, car 2 études parmi celles avec la collaboration de la pharmacie du CHUV, n'ont pas été autorisées par la CER-VD.

Tableau 2: Résumé du nombre d'études et leur pourcentage respectif incluant les différents paramètres étudiés.

Facteurs descriptifs	Nombre d'études	Pourcentages
Promoteur industriel	56	81.2%
Promoteur-CHUV	3	4.3%
Promoteur-Association ou Autre	10	14.5%
Etude monocentrique	5	7.2%
Etude multicentrique	64	92.8%
Etudes randomisées	58	84.1%
Etude incluant des volontaires sains	4	5.8%
Etudes incluant des patients	65	94.2%
Contre placebo	26	37.7%
Etudes contrôlées	28	40.6%
Etudes en double aveugle	37	53.6%
Autorisées par CER-VD et Swissmedic	69	100.0%
Rapport intermédiaire présent	21	30.4%
Rapport SAE/SAR/SUSAR présent	55	79.7%
Lettre de clôture présente	67	97.1%
Rapport de fin d'étude présent	54	78.3%
Etude enregistrée sur clinicaltrials.gov	60	87.0%

Le Tableau 2 montre que les études du groupe 2 sont majoritairement multicentriques, randomisées, incluant des patients avec promoteur industriel. Environ 15% des études ont été menées par des associations et celles réalisées avec le CHUV comme promoteur ne sont qu'au nombre de 3 (4%).

En ce qui concerne l'annonce de fin d'étude et le rendu des rapports, la lettre de clôture et le rapport de fin d'étude sont présents dans presque toutes les études. 87% des études du groupe 2 sont présentes sur clinicaltrials.gov.

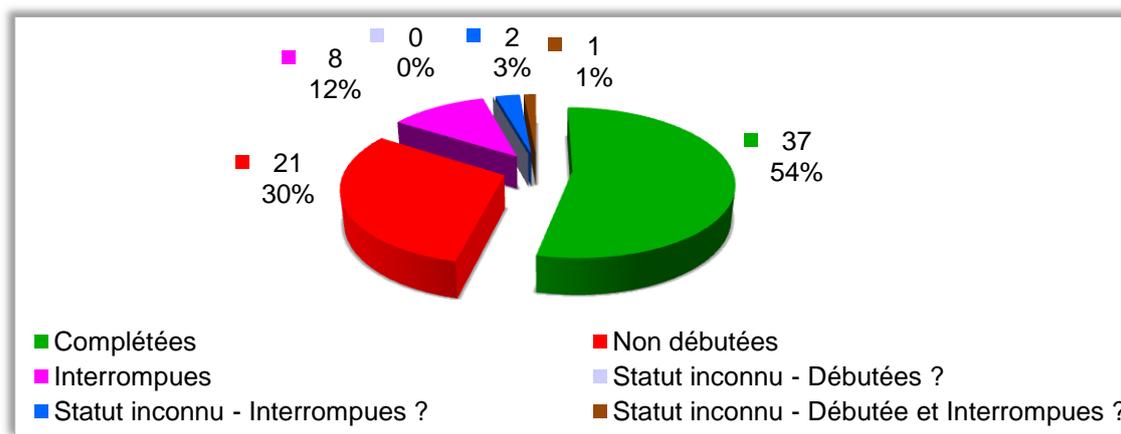


Figure 6: Statut détaillé des 69 études analysées du groupe "sans la collaboration de la pharmacie du CHUV"

La Figure 6 montre que 37 études (54%) dans le groupe 2 ont été complétées. 29 études (42%) n'ont pas démarré ou ont été interrompues.

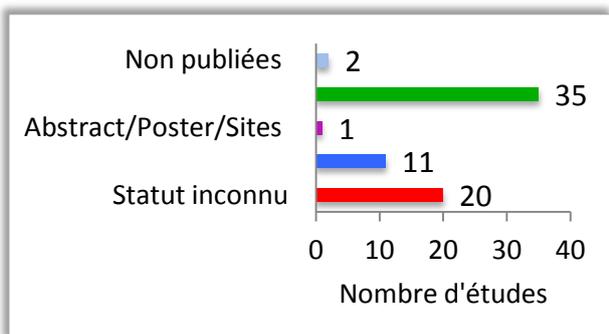


Figure 7: Statut de publication des 69 études analysées

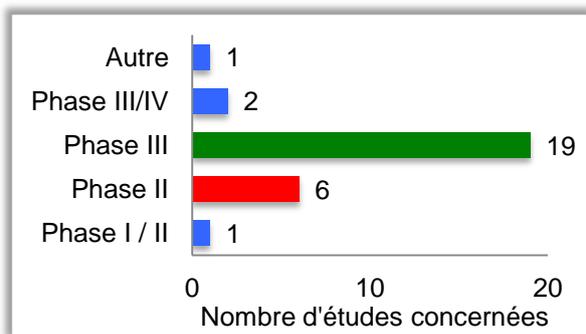


Figure 8: Phases des études interrompues avant et après inclusion de sujets.

Le statut de publication fait l'objet de la Figure 7. 47 études (68%) ont été publiées sous forme d'article, abstract/poster ou résultats électroniques.

La Figure 8 recense les études interrompues avant (non-démarrées) et après inclusion de sujets. Parmi les 29 études interrompues, la majorité étaient en phase III, suivie par la phase II. En comparaison, 42 études (61%) au total dans ce groupe étaient de phase III et 11 études (16%) étaient de phase II.

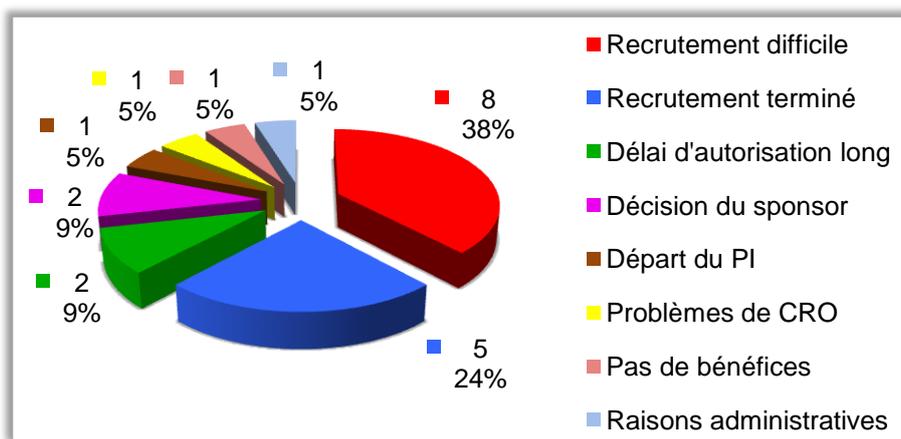


Figure 9: Raisons d'interruption des études non-démarrées

La Figure 9 présente les raisons de non-démarrage des études. La raison principale est le recrutement difficile (38%), suivie d'inclusions plus rapide au niveau global qu'au niveau local (24%).

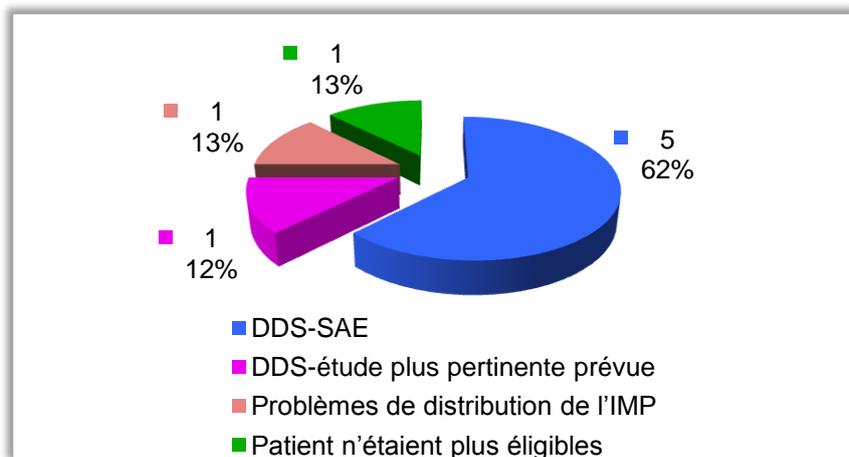


Figure 10: Raisons d'interruption des études après inclusion

Les raisons d'interruptions après l'inclusion de sujets sont visualisés dans la Figure 10. Pour rappel, 8 études (12%) parmi les 69 analysées ont été interrompues. La majorité des études ont pour cause d'interruption la décision du sponsor car des SAE sont survenu (62%). Le reste des études ont été interrompues à parts égales sur décision du sponsor, pour des problèmes de distribution de l'IMP ou encore parce que les patients n'étaient plus éligibles.

4.3 Résultats obtenus à partir des analyses effectuées sur les 140 études au préalable (avec pour objectif la préparation du questionnaire)

Le récapitulatif des données est présenté en Tableau 3 ci-dessous. Le total d'études analysées représentant les 100% est de 140.

Tableau 3: Récapitulatif des facteurs essentiels pris en compte pour les études analysées.

Paramètre pris en compte	Groupe 1	Groupe 2	Groupes confondus
Nombre d'études analysées	71 (100%)	69 (100%)	140 (100%)
Nombre d'études complétées	30 (42%)	37 (53%)	67 (43%)
Nombre d'études non-démarrées	12 (17%)	21 (30%)	33 (24%)
Nombre d'études interrompues	9 (13%)	8 (12%)	17 (12%)
Nombre d'études publiées	28 (40%)	47 (68%)	75 (53%)
Statut inconnu - début des études	2 (3%)	0 (0%)	2 (1%)
Statut inconnu - interruption des études	13 (18%)	2 (3%)	15 (11%)
Statut inconnu - publication des études	43 (60%)	20 (29%)	63 (45%)

Le tableau 3 montre que sur les 140 études analysées, 33 (24%) n'ont jamais démarrées et 17 (12%) ont été interrompues après inclusion de sujets. D'autre part, il a pu être observé qu'il y a des études classées sous « statut inconnu » que ce soit par rapport à l'initialisation des études, leur interruption ou encore en rapport avec la publication. 75 études (53%) ont été publiées au total.

Les statistiques du statut des 140 études analysées sont présentées dans les Figures 11 à 13.

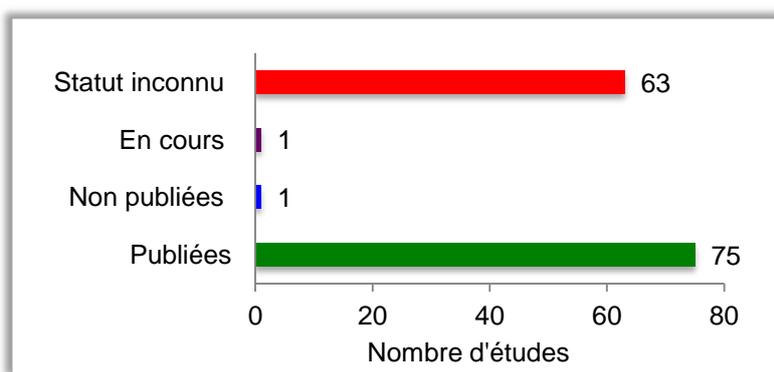


Figure 11: Graphique représentant les données de publication récoltées pour la totalité des études analysées.

La Figure 11 montre que 53% d'études ont été publiées sous forme d'article, abstract/poster ou sur un site. Toutefois, 63 d'entre elles sont classées sous « statut inconnu », ce qui signifie qu'aucun document n'a permis d'affirmer leur publication.

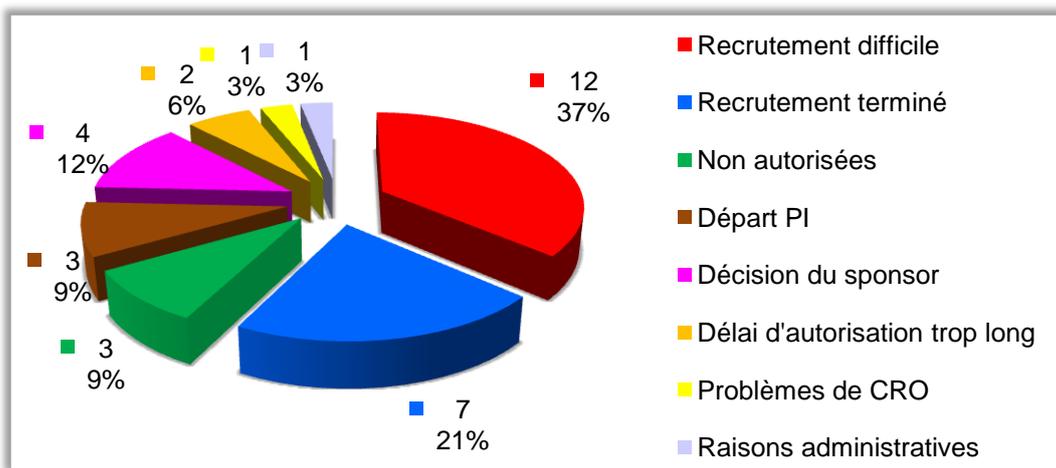


Figure 12: Raisons d'interruption des études ayant reçu une autorisation par la CER-VD mais n'ayant pas démarré

Les raisons des études des deux groupes n'ayant pas démarré font l'objet de la Figure 12. Pour rappel, 33 des 140 études (24%) n'ont pas démarré. La raison majeure à cela est la difficulté de recrutement (37%).

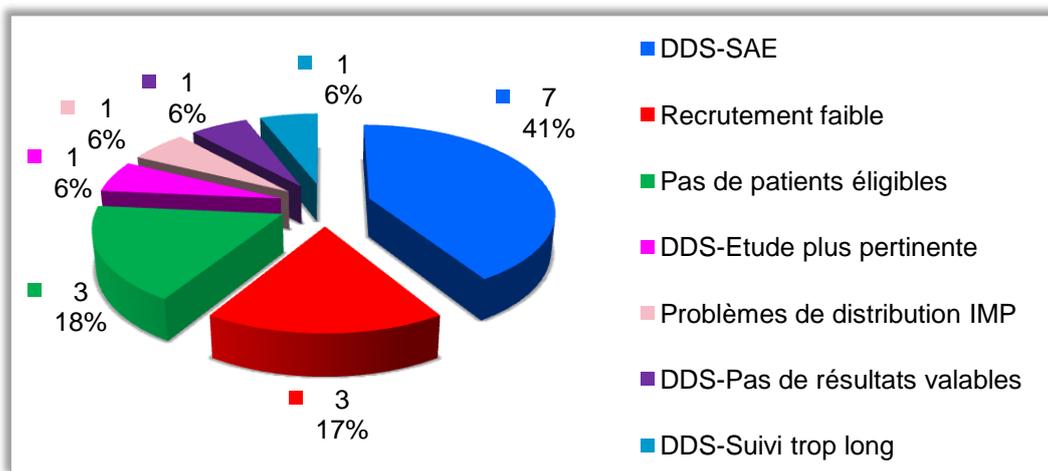


Figure 13: Raisons d'interruption d'études ayant inclus des sujets de recherche

La Figure 13 présente les raisons d'interruption après inclusion de sujets des 17 études concernées. Ce graphique montre que parmi les 18 études interrompues après inclusion de sujets, la majorité l'étaient sur décision du sponsor pour cause de SAE (41%).

4.4 Résultats obtenus avec les réponses du questionnaire envoyé aux investigateurs

Les résultats obtenus suite aux réponses au questionnaire sont présentés dans le Tableau 4 ainsi que les Figures 14 à 16 ci-dessous. Au total 111 réponses (79%) sur 140 questionnaires ont été obtenues. Les réponses aux questions sont jointes en Annexe 5.

Tableau 4: Résultats récapitulatifs obtenus avec le questionnaire

Facteur	Nombre d'études	Pourcentage
Etude Multicentrique	88	79.2%
Etude Monocentrique	23	20.7%
Etude Randomisée	78	70.3%
Contre placebo	41	36.9%
Volontaires sains	16	14.4%
Patients	95	85.6%
Etude non-démarrées	22	19.8%
Etude interrompues	24	21.6%
Etude publiée	98	88.3%

Parmi les 111 études, la majorité sont multicentriques, randomisées, incluant des patients. 80% des études ont démarré, 78% ont été terminées et 88% ont été publiées. 22 études (20%) n'ont pas démarré. Les raisons de cela sont démontrées en Figure 14.

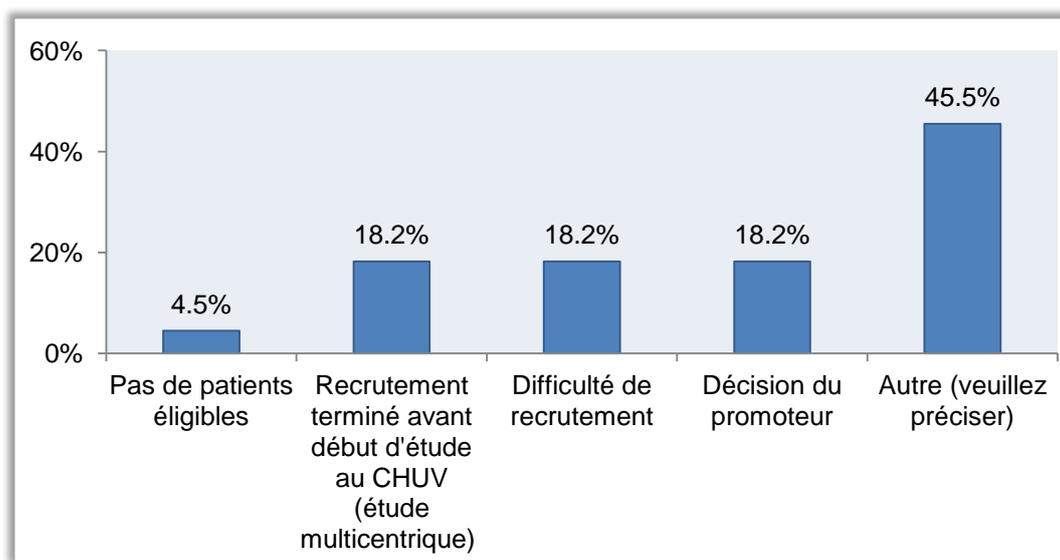


Figure 14: Raisons de non début des 22 études déclarées dans le questionnaire

Si trois raisons sont ressorties à parts égales, la raison « Autre » a été la plus souvent rapportée avec comme motif : problèmes de CRO, raisons administratives, délai d'autorisation trop long, PI a quitté le centre, non-autorisation ou encore modification de l'étude d'une phase à une autre.

Puis, il a été vu que 87 des études ont été terminées. Ceci implique que 24 études ont été interrompues après inclusion et les raisons sont présentées en Figure 15.

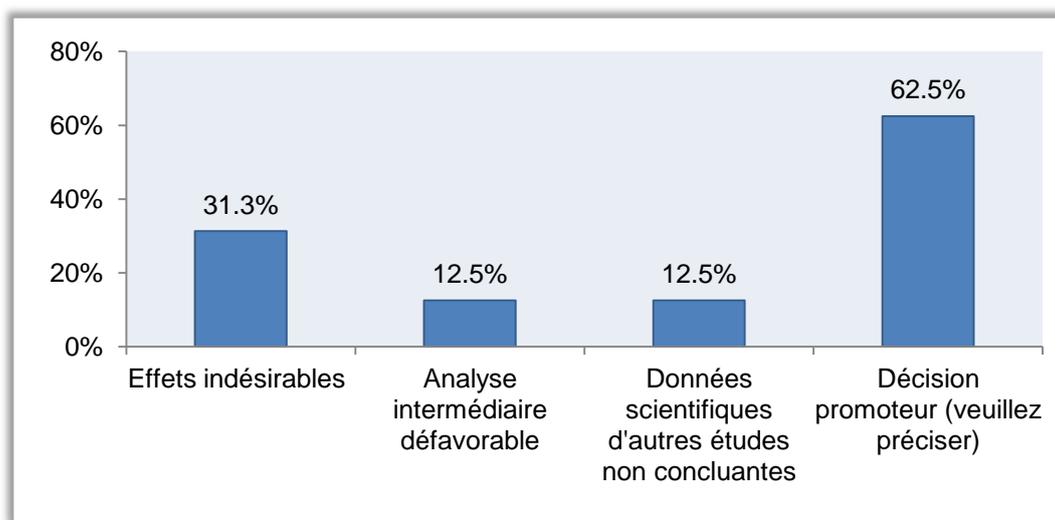


Figure 15: Raisons d'interruptions des 24 études déclarées dans le questionnaire

La question concernant les raisons les plus probables des difficultés de recrutement a été posée aux investigateurs locaux et les réponses ainsi que les statistiques de ces raisons sont présentés dans le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5: Raisons les plus probables du problème de recrutement

Question n°8: Si des difficultés de recrutement ont été rencontrées, quelles en étaient la/les raisons les plus probables?

Réponses possibles	Pourcentage	Nombre de réponses
Pas de patients éligibles	35.0%	7
Recrutement concurrentiel	25.0%	5
Refus de la part des patients potentiels	15.0%	3
Surestimation du potentiel d'inclusion	20.0%	4
Problème de faisabilité de l'étude au niveau local	5.0%	1
Supports de recrutement (affiche, dépliant, communication électronique) insuffisants	0.0%	0
Autre (veuillez préciser)	45.0%	9
	Réponses obtenues	20
	Question ignorée	91

Le tableau 5 montre également que 20 investigateurs (18%) ont répondu et 91 (82%) ont ignoré la question. La raison qui cause le plus de difficultés de recrutement est la non-éligibilité des patients. Puis, il est également observé que le recrutement concurrentiel ou encore le refus des patients potentiels sont en 2^{ème} et 3^{ème} position respectivement. 9 réponses sont catégorisées sous « Autre », soit des raisons telles que le coût élevé pour le sponsor, changement du standard du traitement, difficultés de timing et disponibilité des investigateurs, critères d'éligibilité trop sévères ou encore la sous-estimation relative de l'effet dissuasif du traitement.

Le questionnaire a démontré que le nombre d'études qui ont fait l'objet d'une publication s'élève à 98 (88%). Les statistiques concernant les formes de publications de ces études sont présentés en Figure 16.

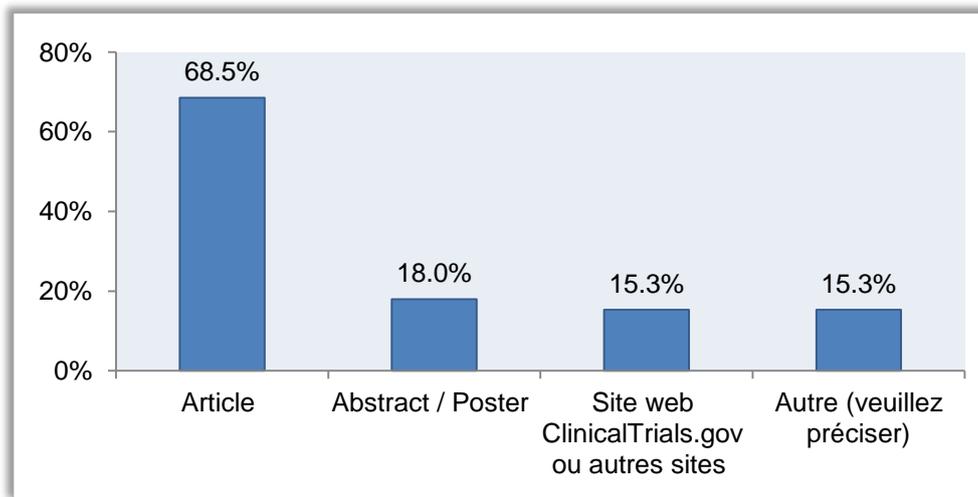


Figure 16: Forme de publication des 98 études déclarées publiées suite au questionnaire

Selon les résultats de la Figure 16, la majorité des études ont été publiées sous forme d'article (69%). 20 études ont été publiées sous forme d'abstract/poster et 17 études ont été publiées sous forme de résultats électroniques. 17 autres études ont été classées sous « Autre ». En effet, cette catégorie contient des possibilités telles qu'article en cours de rédaction, rapport final publié ou encore retardement de publication.

5 Discussion

5.1 Comparaison des facteurs descriptifs pour les groupes étudiés

Pour la période comprise entre 2007 et 2014, la CER-VD a enregistré 491 protocoles d'études avec médicaments, dont 172 ont été déclarés clôturés, dans le canton de Vaud.

Comme mentionné précédemment, le groupe 1, soit les études réalisées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV, prend en considération 71 études principalement multicentriques (51; 72%), randomisées (60; 85%), en double aveugle (45; 63%) incluant des patients (56; 79%). En comparaison, le groupe 2 considérant 69 études au total, est composé d'études multicentriques (64; 93%), randomisées (58; 84%), avec patients (65; 94%). Selon cette description, les résultats entre les deux groupes sont similaires étant donné que les mêmes facteurs sont mis en évidence. Toutefois, les pourcentages pour chaque facteur sont nettement plus élevés dans le groupe 2, ce qui est dû au fait que les études sont sponsorisées majoritairement par des promoteurs industriels, soit à 81% (56 études) contre 56% (40 études) dans le groupe 1. En effet, les industries vont plus souvent mener ce type d'études. Il a également été relevé que 18 études (25%) contre 10 (14%) dans le groupe 1 ont été sponsorisées par des associations.

13 études (18%) du groupe 1 et 3 études (4%) du groupe 2 ont été sponsorisées par le CHUV. Il était attendu que le groupe 1 présente un chiffre supérieur, étant donné que les études ont été réalisées avec la collaboration de la pharmacie dans ce groupe.

De manière générale, il a été constaté que les industriels initient bien plus d'études que les promoteurs tels que le CHUV, les PI ou les associations. En effet, les ressources institutionnelles sont considérablement plus faibles que celles provenant des industries, en ce qui concerne les honoraires des investigateurs ou ceux du personnel dédié à l'étude, ce qui expliquerait ces résultats. A cela s'ajouterait parfois la difficulté d'obtenir les IMP ou les placebos ainsi que leur conditionnement adéquat. Ceci entraînerait donc une réduction du soutien des investigateurs ou du taux de recrutement [20]. La solution face à ce problème pourrait être présentée sous forme d'un renforcement de fonds et un soutien de la part des ressources institutionnelles.

Le deuxième type de données récoltées était axé sur les paramètres tels que lettre de clôture, rapport de fin d'étude, rapport de SAE/ SAR/ SUSAR. Dans les deux groupes, il y avait présence de la lettre annonçant la clôture de l'étude : 48 études (67%) dans le groupe 1 et 67 études (97%) dans le groupe 2. En ce qui concerne le rapport de fin d'étude, celui-ci est présent pour 37 études (52%) du groupe 1 et pour 54 études (78%) du groupe 2. Les rapports de SAE/ SAR/ SUSAR sont présents pour 45 études (63%) du groupe 1 et 55 études (80%) du groupe 2.

A nouveau, dans le 2^{ème} groupe, les chiffres obtenus sont supérieurs à ceux du groupe 1 et ceci peut être expliqué par le fait que dans le groupe 2, les études ont majoritairement été menées par des industriels. En effet, les industriels travaillent avec des réseaux de recherche établis impliquant souvent plusieurs centres et des investigateurs expérimentés qui connaissent la réglementation imposée. Par conséquent, ces derniers savent pour la plupart qu'ils sont dans l'obligation de communiquer ces informations à la CER tandis que les PI menant plus rarement des études ne sont pas forcément au courant du suivi qui doit être effectué. L'obligation d'annonce de fin d'étude ainsi que le rendu du rapport de fin d'étude à la CER correspondante sont citées dans l'Art. 38 de l'OClin et Art. 22 de l'ORH.

Les derniers facteurs descriptifs relevés dans ce travail sont l'enregistrement des études cliniques sur les sites internet reconnus.

Selon les résultats obtenus, 86% (61 études) des études du groupe 1 et 87% (60 études) du groupe 2 ont été enregistrées sur clinicaltrials.gov, ce qui est un résultat considéré comme satisfaisant, étant donné que les sponsors y sont contraints par rapport à la transparence des données dans leurs études. Il a également été remarqué que les études monocentriques ou sponsorisées par des PI n'étaient souvent pas enregistrées sur ce site. En ce qui concerne le site Kofam.ch, seulement 44 études (62%) du groupe 1 et 38 études (55%) du groupe 2 y sont enregistrées. Ce chiffre est inférieur par rapport au site clinicaltrials.gov, mais plus élevé qu'attendu, car les investigateurs n'ont en obligation d'y enregistrer les études qu'à partir de 2012. Même certaines études de 2008 ont pu être retrouvées sur Kofam.ch, car les données ont été rapportées de Clinicaltrials.gov.

5.2 Comparaison du statut général des études

Dans cette partie du travail, le statut des études cliniques analysées a été abordé. Pour rappel, en ce qui concerne le groupe d'études effectuées avec la collaboration de la pharmacie du CHUV, 71 études ont été prises en compte. Parmi celles-ci, 30 (42%) ont été complétées, 21 études au total (30%) n'ont soit pas démarré (12; 17%), soit ont été interrompues (9; 13%). Finalement, 20 études (28%) ont été classées sous statut inconnu.

Pour le groupe 2, composé de 69 études au total, il a été observé que 37 études (54%) ont été complétées, 29 études au total (42%) n'ont pas démarré (21 études; 30%) ou ont été interrompues après inclusion (8 études; 12%). Les 3 études (4%) restantes ont été classées sous la catégorie « statut inconnu ».

De façon surprenante, il en ressort qu'il y a plus d'études interrompues (non-démarrées + interrompues) dans le groupe 2. En effet, 50 études au total ont été interrompues, mais il est intéressant de remarquer que dans 33 cas, les études n'ont même pas démarré. Les raisons de non-initialisation de ces 33 cas seront discutées sous le point 5.5. Toutefois, ce résultat peut être dû au fait que dans le 2^{ème} groupe, la majorité des études analysées sont multicentriques.

En ce qui concerne les interruptions, les deux groupes ont pratiquement les mêmes résultats, à savoir 9 études pour le groupe 1 et 8 études pour le groupe 2, et les raisons d'interruption seront également discutées sous le point 5.6 dans cette partie.

5.3 Publication des résultats dans les groupes analysés

Selon les résultats obtenus dans le groupe 1, 28 études (39%) au total ont été publiées soit sous forme d'article (25 études; 35%), soit sous forme d'abstract/poster (1 étude; 1%) ou encore sur les sites mentionnés ci-dessus (2 études; 3%). En ce qui concerne les 43 études (61%) restantes de ce groupe, ces dernières ont été classées sous « statut de publication inconnu ». Cette classification est due au fait qu'aucune publication n'était présente dans les dossiers. De plus, aucun lien n'a été retrouvé sur clinicaltrials.gov pour confirmer la publication ou non de ces études. En ce qui concerne le groupe 2, 47 études (68%) ont été publiées sous forme d'article (35 études; 51%), d'abstract/poster (1 étude; 1%) ou sur les sites (11 études; 16%). 2 études n'ont pas été publiées, car celles-ci n'ont pas été effectuées. Les 20 autres études (29%) ont été classées sous « statut de publication inconnu ».

Il en ressort que le groupe 2 présente plus d'études ayant fait l'objet d'une publication. Pourtant c'est dans ce groupe qu'il y eu le plus d'études non-démarrées. Deux facteurs ont été considérés afin de pouvoir expliquer l'écart de publication entre les deux groupes d'études analysées. Tout d'abord, le facteur « sponsor industriel » vs « CHUV » a été vérifié. Effectivement, dans le groupe 1, les études ayant un statut inconnu sont celles qui avaient comme sponsor le CHUV ou des associations et celles qui étaient publiées avaient un sponsor majoritairement industriel. Puis, le facteur considéré était « Multicentrique » vs « Monocentrique ». La plupart des études non-publiées dans le premier groupe étaient monocentriques. De plus, comme il a été vu auparavant, le sponsor peut arrêter une étude avant inclusion dans un centre tout en continuant l'étude dans d'autres centres, ce qui fait que des résultats sont obtenus et l'étude est publiée. A l'inverse, si l'étude a été conduite et sponsorisée par un PI dans un seul centre, celle-ci n'a peut-être pas été publiée. Une des explications peut être le fait qu'au CHUV, seul l'investigateur doit s'occuper à rassembler toutes les données nécessaires, en tirer les conclusions et publier. Or, il n'a peut-être pas le temps nécessaire pour s'en occuper seul, puisque l'étude est réalisée souvent en parallèle à son travail de médecin. A l'inverse, l'industrie centralise bien mieux ceci, car il y a des personnes assignées à recevoir et traiter les résultats afin de les préparer à la publication.

De plus, 63 études (45%) sur les 140 analysées n'ont pas été publiées ou les résultats n'ont pas été communiqués à la CER-VD puisque aucun article ou autre prouvant le contraire n'a été retrouvé. D'autre part, 75 études (53%) ont été publiées. Ce résultat est considéré comme étant satisfaisant. La question de publication s'est tout de même posée pour les 63 études classées sous « statut de publication inconnu », et par conséquent cette dernière a figuré dans le questionnaire destiné aux investigateurs.

5.4 Comparaison des phases des études cliniques interrompues et menées avec ou sans la collaboration de la pharmacie du CHUV

Il est également intéressant de relever les études cliniques qui ont été interrompues avant et après inclusion de sujets pour chacun des groupes en fonction de leur phase. Dans le groupe 1, le nombre d'études non-démarrées et interrompues est de 21 (30%). La phase prédominante pour ces études est la phase II avec 10 études (48%). Puis, en 2^{ème} position, il y a 6 études, soit 28% de phase III. Dans le groupe 2, 19 études (66%) parmi les 29 (42%) non-démarrées ou interrompues étaient de phase III et 6 études (21%) étaient de phase II.

Afin de rappeler en quoi consistent les différentes phases des études, une fiche est jointe en Annexe 4. Dans cette partie, il est utile d'expliquer que les phases prédominantes sont les phases II et III. Une étude en phase II consiste à tester l'efficacité du produit sur une population restreinte de patients ainsi qu'à déterminer la dose optimale. Ce type d'études est souvent comparatif, c'est-à-dire qu'il y a deux groupes de patients, l'un recevant la molécule et l'autre le placebo.

Quant aux études de phase III, elles sont réalisées sur de plus larges populations de patients afin de comparer l'efficacité de la molécule au traitement de référence ou au placebo. En général, ces études sont multicentriques et en double aveugle [21].

Suite à ces informations, il semble cohérent que les études interrompues du groupe 1 soient majoritairement de phase II, étant donné qu'il y a plus d'études monocentriques (28%) que dans le groupe 2 dans lequel les études sont principalement multicentriques (93%) impliquant des patients (94%).

D'autre part, il est intéressant de relever le fait que les études de phase IV, soit celles qui consistent à tester les produits thérapeutiques après leur AMM, sont rarement interrompues, ce qui est un résultat favorable. En ce qui concerne le groupe 1, les résultats montrent qu'une étude en phase III/IV n'a pas démarré en Suisse, car celle-ci n'a pas été autorisée par Swissmedic et a été interrompue au niveau global par la suite pour cause de sécurité. Dans le groupe 2, 1 étude en phase III/IV n'a pas démarré au niveau local, car le nombre de patients au niveau global a été atteint plus rapidement qu'au niveau local et 1 autre étude a été interrompue sur décision du sponsor.

5.5 Comparaison des raisons pour lesquelles les études cliniques n'ont pas démarré dans les deux groupes

Selon les résultats obtenus, dans le groupe 1, 12 études (17%) au total n'ont pas démarré. En comparaison, dans le groupe 2, 21 études (30%) n'ont pas démarré. En ce qui concerne le groupe 1, la raison majeure pour le non-démarrage était un recrutement difficile (4 études; 33%). Dans 25% des cas (3 études sur 12), la raison était la non-autorisation soit par la CER-VD, soit par Swissmedic. D'autre part, dans le groupe 2, la raison majeure de non-démarrage est à nouveau un recrutement difficile avec 8 études, soit 38%. Ensuite dans le cas de 5 études (24%), le recrutement a été plus rapide au niveau global qu'au niveau local. Si les données sont analysées dans leur ensemble, la raison majeure de non-démarrage des études menées au CHUV est la difficulté de recrutement et ceci concerne 12 études (9%), les deux groupes confondus (140 études).

Les résultats montrent que des difficultés de recrutement au niveau local ont été rencontrées plus souvent dans le groupe 2. Dans un premier temps ceci semble être illogique, étant donné que c'est le groupe qui contient le plus d'études réalisées avec les industriels. En principe, ces derniers sont mieux conditionnés au recrutement étant donné qu'ils travaillent avec des réseaux de recherche incluant de multiples centres et des investigateurs expérimentés [22]. Malgré cela, on peut supposer que les études sponsorisées par les PI ou le CHUV ont un meilleur résultat, car il y a eu plus d'efforts pour trouver les moyens de les réaliser. De plus, lorsqu'un PI initie une étude, il le fait pour traiter ses patients et donc le recrutement ne représenterait en théorie pas une barrière. Toutefois, cette réflexion va à l'encontre de ce qui a été démontré dans une étude similaire affirmant que 40% des études sponsorisées par les investigateurs avaient un recrutement insuffisant [23]. Il a également été observé que pour les 2 groupes, les promoteurs sont majoritairement industriels et par conséquent, ce n'est pas le facteur « Sponsor Industriel vs CHUV » qui est déterminant.

Pour éviter les difficultés de recrutement, différentes solutions peuvent être mises en place. Par exemple, une meilleure analyse par rapport aux centres à impliquer dans l'étude serait utile. Le choix de l'investigateur qui va mener l'étude est également très important. Il faut vérifier que ce dernier a le type de sujets recherchés en tant que patients. Puis, il faut s'assurer que l'investigateur est motivé à inclure des sujets et à promouvoir l'étude. Malgré cela, plusieurs études affirment que la difficulté de recrutement fait partie des raisons majeures d'interruption et ceci devient par conséquent un problème globalisé [24] à [28].

Une autre piste possible en vue d'augmenter le recrutement serait également la valorisation de la participation, en particulier en faire valoir l'intérêt et la sécurité. Cette valorisation peut se faire auprès des écoles, les médias ou encore lors du recrutement direct du patient à travers les annonces, internet, au cabinet ou auprès des associations de patients.

En ce qui concerne les autres raisons de non-démarrage des études telles que le départ du PI, les problèmes de CRO ainsi que les problèmes d'ordre administratif, ces derniers peuvent également être évités. En effet, si un départ du PI est prévu à l'avance, alors il faut s'assurer qu'un autre PI dans le même centre peut prendre en charge l'étude et ceci avant que toutes les démarches nécessaires soient effectuées pour inclure le centre. Les problèmes de CRO ainsi que les problèmes administratifs doivent également être réglés avant l'initiation de l'étude. En théorie, si l'organisation de l'étude a été effectuée correctement, ces problèmes restent rares et ne représentent par conséquent pas une majorité.

Finalement, les problèmes tels que les inclusions plus rapides au niveau global, les non-autorisations par Swissmedic ou les délais d'autorisation trop longs semblent inévitables. Il est peut-être possible d'éviter le problème de délai d'autorisation trop long en prévoyant suffisamment de temps pour cette étape. En effet, les autorités compétentes en Suisse ont chacune communiqué sur leurs sites ou dans la loi, les délais dans lesquels elles sont tenues à évaluer les protocoles soumis. Par rapport à cette information, les PI et les sponsors peuvent se situer et mieux anticiper afin de ne pas effectuer tout un travail de soumission inutile. Malgré cela, ceci reste une notion assez délicate, car en pratique le temps perdu coûte de l'argent.

5.6 Comparaison des raisons d'interruption des études cliniques ayant inclus des sujets de recherche dans les deux groupes

Seules 17 études (13%) ont été définies comme ayant été interrompues (ceci ne tenant pas compte des études avec « Statut inconnu » en rapport avec l'interruption).

Pour rappel, dans le groupe 1, 9 études ont été définies comme interrompues après inclusion. Parmi celles-ci, la première raison d'interruption était un recrutement trop faible par rapport à ce qui était attendu (3 études; 34%). 4 autres études ont été interrompues sur décision du sponsor, plus précisément pour cause de SAE pour 2 études (22%), pour des résultats intermédiaires non exploitables pour 1 étude et finalement à cause d'un suivi trop long (1 étude). En ce qui concerne les 2 études restantes (22%), celles-ci ont été interrompues, car les patients n'étaient plus éligibles pour les études concernées.

En ce qui concerne le groupe 2, 8 études ont été interrompues après inclusion de sujets de recherche. Parmi ces études, 6 ont été interrompues sur décision du sponsor, majoritairement pour cause de SAE (5 études; 62%) et 1 étude a été interrompue car le sponsor avait prévu de mener une étude plus pertinente pour cet IMP. Les deux études restantes ont été interrompues en raison d'un problème de distribution de l'IMP (1 étude) ou encore car les patients n'étaient plus éligibles après inclusion (1 étude).

Sur la base de ces résultats, les raisons d'interruptions majeures ne sont pas les mêmes, soit un recrutement trop faible dans le groupe 1, et sur décision du sponsor pour cause de SAE dans le groupe 2. Cette différence de raisons ne peut pas être due au facteur « Sponsor industriel vs CHUV », car comme mentionné précédemment, dans les deux groupes, pratiquement toutes les études interrompues ont été sponsorisées par l'industrie.

Il est surprenant de constater que des difficultés de recrutement, plus précisément un recrutement trop faible, peuvent être vues même après l'inclusion de patients et mener à l'interruption de l'étude.

Les raisons pour lesquelles des difficultés de recrutement peuvent être rencontrées sont par exemple le recrutement concurrentiel, la surestimation du potentiel d'inclusion, le refus de participation des patients potentiels ou encore le fait que les patients ne sont plus éligibles pour l'étude concernée.

En effet, le recrutement concurrentiel est un obstacle de plus en plus fréquent dans les études cliniques. Les essais cliniques se multiplient et la concurrence s'intensifie pour recruter les participants. Il est vrai que le financement des études sponsorisées par le CHUV, l'université, les associations ou l'investigateur lui-même est en théorie bien plus modeste et difficile à obtenir que les études financées par les industriels, qui d'après plusieurs articles scientifiques, rémunèrent les investigateurs amplement pour les motiver à promouvoir leurs études [29]. Malgré cet argument assez pertinent pour expliquer le recrutement concurrentiel, il a été vu auparavant que les études interrompues dans ce travail ont été majoritairement sponsorisées par l'industrie et par conséquent cet argument n'est pas valide. Toutefois, il est vrai que les études menées par les industriels sont le plus souvent à grandes échelles, ce qui peut provoquer une concurrence entre les sites pour le recrutement des participants et ceci à cause d'une certaine rémunération des investigateurs par participant.

Il semble nécessaire de rajouter qu'une étude menée dans plusieurs centres est mieux positionnée pour évaluer un IMP, car plus il y a de centres, plus les risques tels que l'influence des facteurs locaux sur les résultats ou l'insuffisance du nombre de patients sont diminués. De plus, les études cliniques exigent de nos jours quelques milliers de patients et non plus quelques centaines comme autrefois [30]. D'un autre côté, un article stipule qu'une étude multicentrique est accompagnée de graves « violations éthiques » de la part des industriels et ceci dans un climat de grande opacité. Selon cet article, les entreprises se délocalisent non plus pour augmenter le potentiel d'inclusion et éviter l'influence des facteurs locaux, mais également pour accéder à de nouveaux marchés et réduire les coûts. Cette recherche se déroulerait dans les pays en développement et émergents où les chiffres sont passés de 10% d'études cliniques à 40% dans la période comprise entre 1991 et 2005, alors que la recherche en Europe est passée de 55% à 38% [31]. Il est par conséquent de la responsabilité des firmes pharmaceutiques de résoudre ce problème, étant donné que c'est elles qui financent la majorité des études et que ce sont elles qui créent ce recrutement concurrentiel.

Pour ce qui est de la surestimation du potentiel d'inclusion, c'est aussi un cas assez fréquent, car souvent les investigateurs pensent pouvoir arriver à inclure sans problèmes les patients potentiels qu'ils suivent et ils ne prennent pas forcément en compte le fait que les patients peuvent refuser de participer. Les investigateurs ne prennent pas non plus en compte le fait qu'un patient peut très bien présenter la maladie pour laquelle l'IMP est testé, mais ce dernier ne répondra pas forcément à tous les autres critères d'inclusion qui sont parfois très restrictifs. Par conséquent, afin d'éviter la surestimation du potentiel d'inclusion, il est important que l'investigateur prenne en considération tous les paramètres de l'étude et bien réfléchir à la faisabilité de l'étude au niveau local.

Ensuite, il a été observé que la 2^{ème} raison majeure d'interruption des études est due à la décision du sponsor pour cause d'observation de SAE. C'est une raison, qui malheureusement ne peut pas être anticipée et évitée dans la plupart des cas, étant donné que les effets indésirables potentiels provoqués par les IMP sont également testés dans les études. De plus, c'est une raison pleinement justifiée pour arriver à l'interruption de l'étude, car il faut penser en premier lieu à la sécurité des sujets de recherche (OClin., Art. 37).

Finalement, les raisons telles que les problèmes de distribution de l'IMP où la prévision de faire une étude plus pertinente sur l'IMP en question, sont des causes qui peuvent être évitées et qui restent assez rares étant donné qu'il n'y a que deux études concernées sur 140 sur une période de 8 ans.

5.7 Comparaison des résultats obtenus avant et après le questionnaire

Comme mentionné sous « Méthode », le questionnaire envoyé aux investigateurs locaux a été élaboré sur la base d'informations nécessaires à ce travail, mais absentes dans les dossiers de la pharmacie du CHUV ou de la CER-VD. Le questionnaire a été mis en ligne le 31 mars 2016 (surveymonkey.com) et a été envoyé aux investigateurs en avril. Dans un délai de 10 jours, un email a été renvoyé en tant que rappel pour les investigateurs n'ayant pas répondu. Sur les 140 études analysées, 111 réponses ont été reçues au final, ce qui correspond à plus de 2/3 de réponses et est considéré comme un résultat satisfaisant et exploitable. Un taux de 100% de réponses n'était pas attendu, car certains investigateurs sont soit parti du CHUV, soit n'étaient pas disponibles. Il est fondamental de considérer tout au long de cette partie que le nombre d'études prises en compte est de 111 et non pas de 140 lorsque les réponses du questionnaire sont discutées. Les réponses de chaque question ainsi que les statistiques les concernant sont jointes en Annexes 5.

Sur la base des résultats obtenus avec le questionnaire, la majorité des études sont multicentriques (88; 79%), randomisées (78; 70%), incluant des patients (95; 85%). Ces résultats sont cohérents par rapport aux résultats obtenus avant le questionnaire où le nombre total d'études multicentriques était de 115 sur 140 (82%), le nombre d'études randomisées était de 118 sur 140 (84%) et enfin le nombre d'études incluant des patients était de 121 parmi 140 (86%). Ce résultat soutient également le fait que les études cliniques multicentriques, randomisées avec patients sont le plus souvent menées par les industries pharmaceutiques.

Puis, selon le résultat sur la question « *L'étude a-t-elle débuté ?* », 89 études (80%) ont effectivement été démarrées et 22 (20%) ne l'étaient pas. Avant le questionnaire, il a été démontré que 33 études (24%) n'ont pas démarré. La preuve que ces études n'ont pas été démarrées a été retrouvée dans les dossiers où il était clairement indiqué que l'étude a été arrêtée avant toute inclusion de participants. En effet, le chiffre obtenu dans le questionnaire est inférieur à celui obtenu auparavant, car d'une part, 3 investigateurs ont répondu que leurs études avaient démarré alors que ceci n'était pas le cas (documentation vérifiée dans les dossiers concernés). Ceci pourrait être dû à une confusion sur la question, car s'il s'agit d'une étude multicentrique, elle a peut-être démarré au niveau global mais pas au niveau local et les investigateurs ont probablement répondu pour l'étude au niveau global. En effet, les termes « au niveau local » étaient sous entendus mais pas clairement explicités dans la question, d'où l'éventuelle confusion. D'autre part, deux PI dont les études n'avaient pas démarré ont quitté le CHUV et par conséquent aucune réponse de leur part n'a été reçue.

Finalement, pour les 6 études non-démarrées selon les dossiers, des réponses n'ont pas été obtenues probablement par manque de disponibilité des investigateurs.

Il aurait fallu toutefois plus de temps dans ce travail pour pouvoir comprendre ce que deviennent les dossiers une fois que les PI ont quitté le centre.

En ce qui concerne les raisons de non-démarrage, 22 investigateurs ont répondu et 89 ont ignoré la question. Avant la conception du questionnaire, la raison principale de non-démarrage était le recrutement difficile. Suite aux réponses du questionnaire, il a été observé que c'est de nouveau une raison majeure mais ce n'est pas la seule, car le recrutement terminé avant inclusion au CHUV ainsi que la décision du sponsor sont 2 autres raisons avec la même importance. Les solutions face à ces problèmes ont été proposées et discutées sous 5.5.

Ensuite, à la question « *L'étude a-t-elle été terminée ?* », 87 réponses (78%) ont confirmé le terme des études et 24 (21%) investigateurs ont répondu « *Non* », ce qui en d'autres termes signifie que ces études ont été interrompues pour des raisons diverses. Avant l'élaboration du questionnaire, il a été observé que 17 études (12%) sur les 140 analysées ont été définies comme interrompues après inclusion. Ce chiffre est augmenté après le questionnaire. Malgré cela, 7 autres études étaient classées sous « statut inconnu » avant l'élaboration du questionnaire et pour lesquelles des réponses n'ont pas été obtenues, soit pour cause de départ du PI, soit parce que ces derniers n'étaient pas disponibles pour répondre.

Les raisons d'interruption des études avant la création du questionnaire étaient, d'une part, un recrutement trop faible pour le groupe 1, et d'autre part, la décision du sponsor dans le groupe 2. Si les deux groupes sont pris dans leur ensemble avec les réponses obtenues par le questionnaire, il est observé que la raison majeure d'interruption devient les SAE (31%). Comme il a été discuté sous le point 5.6, cette raison ne peut malheureusement pas être évitée par les chercheurs dans la plupart des cas, étant donné que c'est aussi une des propriétés évaluées lors d'études cliniques impliquant des produits médicaux.

Lors de ce travail, il a également été important de réfléchir sur les raisons menant aux difficultés de recrutement, étant donné que c'était une raison majeure de non-démarrage ou d'interruption. La question suivante a donc été posée aux investigateurs : « *Si des difficultés de recrutement ont été rencontrées, quelles en étaient la/les raisons les plus probables ?* ». Il a été observé que seuls 20 investigateurs (18%) ont répondu à cette question. Ce résultat est déjà discutable étant donné qu'avant le questionnaire la raison de « *difficultés de recrutement* » était ressortie comme étant une problématique majeure dans la conduite des études. Il était donc attendu à ce qu'il y ait plus de réponses à cette question. Toutefois, parmi les 20 réponses obtenues, il a été vu que la raison principale de difficultés de recrutement était le manque de patients éligibles (7 réponses; 35%). La deuxième raison était le recrutement concurrentiel (5 réponses; 25%) et la 3^{ème} était la surestimation du potentiel de recrutement. Quant aux réponses restantes, celles-ci ont indiqué que des problèmes de recrutement ont été rencontrés à cause du refus des patients potentiels, des problèmes de faisabilité, problèmes de coûts pour le sponsor ou encore à cause de critères d'inclusions trop sévères.

En effet, le manque de patients éligibles est un problème qui pourrait être traité, mais cela demande plus de ressources humaines et financières. En effet, il faudrait pouvoir bien analyser tous les dossiers de patients potentiellement éligibles et ensuite pouvoir estimer assez précisément le potentiel d'inclusion. Ceci réglerait non seulement le problème d'éligibilité, mais également le problème de surestimation du potentiel d'inclusion. Malgré cela, si ces problèmes sont réglés, il faut ensuite faire face à un autre problème, soit le refus des patients potentiels. Ce problème peut être réglé tout en utilisant plus de ressources.

En d'autres termes, dans la mesure du possible, les patients potentiels peuvent être contactés avant même de rendre le rapport de faisabilité de l'étude dans le centre en question au sponsor. Quant au recrutement concurrentiel, cette raison a été discutée sous le point 5.6.

En ce qui concerne les problèmes de coûts de la part du sponsor, à nouveau, il s'agit d'un problème en théorie évitable. Les coûts doivent être considérés dans les détails avant l'initiation de l'étude pour pouvoir affirmer que l'étude est faisable.

Les deux dernières questions posées aux investigateurs portaient sur la publication des études. Selon les réponses, 98 études (88%) ont été publiées parmi les 111. 13 (12%) ont été déclarées non-publiées.

Parmi les justifications de non-publication, des commentaires tels que l'étude est en cours, l'étude n'a pas été effectuée ou qu'il n'y a pas eu plus d'un patient inclus, ont été observés. En ce qui concerne la forme de publication, la majorité des études (76; 69%) a été publiée sous forme d'article. En général, ces résultats restent positifs, car il est remarqué que bien plus de la moitié des études analysées ont été publiées et ceci est réellement important pour la « transparence des données de la recherche ».

D'autre part, il a été remarqué que des réponses de la part des investigateurs telles que « Je ne sais pas » au sujet de la publication ont été données. Suite à un entretien téléphonique, il m'a été répondu que pour les investigateurs, il était parfois difficile de savoir si l'étude qu'ils ont menée a été publiée ou non, car les sponsors ne leur faisaient pas part de cette information. Ceci peut sembler incohérent, étant donné que l'investigateur est lié de manière assez concrète à l'étude qu'il a menée. Toutefois, il est vrai que les choses peuvent être vues différemment, ce qui signifierait que l'investigateur peut être considéré en tant qu'un acteur comme les autres et il n'aurait pas forcément l'envie ou la disponibilité de savoir ce qu'est devenue l'étude une fois que celle-ci a été terminée dans son centre. Heureusement, ce type de réponses était minoritaire, ce qui signifie que, la majorité des investigateurs ont tout de même ces informations. Il aurait par contre été intéressant de se tourner vers les sponsors pour comprendre les raisons d'un tel manque de communication pour ces rares cas.

Le défaut de publication a également été analysé dans ce travail. Selon les résultats, il a été démontré que pour les études concernées les résultats n'ont soit pas encore été publiés, soit l'étude n'a pas été effectuée. Ce sont donc des raisons qui sont concevables pour une non-publication. Malgré cela, des articles déclarent que 50% des études ne sont pas publiées, notamment lorsque les résultats sont négatifs ou non significatifs [32][33]. D'autre part, l'article de Jones et al. 2013 montre que les études financées par les industries sont moins fréquemment publiées et par conséquent ce serait un choix délibéré de leur part, étant donné que ce sont des études qui n'auront en théorie aucun mal d'être publiées dans des revues renommées [34]. Sachant que dans ce travail, la majorité des études ont été financées par l'industrie, bien plus de 50%, à savoir 88% des études ont été publiées et par conséquent ceci est en contradiction avec les articles retrouvés. Toutefois, afin de comprendre les raisons de non-publication, il serait à nouveau utile de se tourner vers les industriels.

6 Conclusion

Pour conclure, ce travail a permis de brosser un tableau concret sur la situation des études cliniques nécessitant l'administration de médicaments enregistrés auprès de la CER-VD pour la période de 2007 à 2014. Ce travail a également permis de répondre partiellement aux questions soulevées dans la problématique, à savoir quel est l'état général (début, terme ou publication) des études cliniques. En effet, la réponse ne reste que partielle étant donné que certaines études sont restées sous la catégorie « statut inconnu » faute de manque de documents ou de réponses au questionnaire.

Il en ressort que sur 491 études de médicaments ayant fait l'objet d'enregistrement auprès de la CER-VD dans le canton de Vaud entre 2007 et 2014, seules 172 d'entre elles ont été déclarées clôturées. Dans ce travail, 140 études cliniques avec médicaments ont été analysées, soit 71 avec la collaboration de la pharmacie du CHUV et 69 sans la collaboration de cette dernière.

Selon les résultats, nous en concluons que 33 (24%) n'ont jamais démarré, 24 (17%) ont été interrompues et 13 (9%) n'ont jamais été publiées.

7 études (5%) sur les 140, sont restées classées sous « statut inconnu » en rapport avec leur terminaison et 26 études (19%) sont restées sous la catégorie « statut de publication inconnu » après le questionnaire. Cette catégorisation est due au fait qu'aucun document confirmant le réel statut de ces études n'a été retrouvé et aucune réponse n'a été obtenue.

Les raisons principales mises en évidence pour le non-démarrage des études menées au CHUV avec ou sans la collaboration de la pharmacie ont été soit un recrutement difficile, soit des inclusions plus rapides au niveau global ou tout simplement par décision du sponsor.

Les raisons qui ont causé les interruptions des études après inclusion de sujets de recherche ont également été mises en évidence. En effet, si les deux groupes d'études analysées (avec ou sans la collaboration de la pharmacie) sont prises séparément, les raisons d'interruptions sont différentes, soit un recrutement trop faible pour le groupe en collaboration avec la pharmacie, et sur décision du sponsor pour le groupe sans la collaboration de la pharmacie. Par contre, si les deux groupes sont pris dans leur ensemble, la raison principale d'interruption est devenue la survenue de SAE.

En ce qui concerne la raison de difficultés de recrutement, celle-ci a été analysée en détails dans ce travail, puisque c'était une raison qui revenait assez souvent dans les dossiers analysés. Il a été conclu que la difficulté de recrutement a le plus souvent été due au manque de patients éligibles, au recrutement concurrentiel ainsi qu'à la surestimation du potentiel d'inclusion par les investigateurs.

Quant à la publication des études, il a été conclu que 98 études (88%) sur les 140 ont fait l'objet d'une publication. La publication a le plus souvent été effectuée sous forme d'article, soit dans 76 cas (69%), le reste des études ayant été publié sous forme d'abstract ou poster ou encore sur les sites tels que clinicaltrials.gov et kofam.ch. Le fait que plus de la moitié des études ont été publiées a confirmé qu'il y a une bonne transmission des données récoltées et donc une transparence de ces données, ce qui est important aux yeux de la loi et éthiquement parlant, car cela contribue à la sécurité des sujets.

L'enseignement à tirer de ce travail est double. D'une part, trop d'études qui ont mobilisé de nombreux acteurs et nécessité beaucoup d'énergie ne démarrent même pas, ce qui est synonyme de gaspillage. D'autre part, un nombre non négligeable d'entre elles sont interrompues en cours de réalisation et n'arrivent pas à leur terme, mobilisant des volontaires sains ou des patients à qui l'ont fait inutilement courir des risques, ce qui n'est pas admissible. Des efforts doivent donc être accomplis par tous les acteurs concernés tant par les sponsors, les investigateurs que par les CER afin que les études cliniques soient menées à terme et systématiquement documentées.

7 Perspectives

Selon Interpharma, la Suisse a une longue tradition de recherche clinique et dispose d'excellentes cliniques médicales universitaires. Cependant, comme il a été observé dans ce travail, le petit nombre de patients, les procédures décentralisées et parfois les longues périodes d'attente pour autorisation auprès des autorités compétentes ainsi que la lenteur de recrutement dans un contexte de concurrence internationale croissante, le nombre d'essais cliniques réalisés en Suisse est en recul. Selon ce même article, les autres obstacles à la réalisation de projets de recherche en réseau sont les coûts élevés et le multilinguisme. Ils freineraient l'investissement dans la place scientifique qu'est la Suisse. Par conséquent, les conditions cadres sont un élément crucial pour la recherche clinique en Suisse [30]. Afin de pouvoir remédier à ces problèmes, plusieurs solutions sont proposées dans ce travail.

Il a été observé que la majorité des études cliniques nécessitant des médicaments étaient menées par les industries pharmaceutiques et assez peu par les PI. Il a été vu que cela pouvait être dû à des fonds institutionnels insuffisants. Pour remédier à cela, il est donc nécessaire de motiver et de former les médecins. Ceci peut être amélioré en impliquant des phases d'élaboration et de publication des différentes études. D'autre part, il serait nécessaire d'accorder des fonds supplémentaires afin que les PI ne manquent pas de personnel soignant dédié à l'étude qu'ils veulent mener et qu'ils n'aient pas de problèmes pour se procurer l'IMP nécessaire à leur étude, ce qui en théorie est difficilement réalisable.

Il a également été observé dans ce travail que c'est fondamentalement un défaut de stratégie, de la part des sponsors ou de la part des PI, qui a causé le non-démarrage ou l'interruption des études. Par défaut de stratégie, ce sont la difficulté de recrutement, le manque de patients éligibles, ou encore des problèmes de coûts qui sont ciblés. En effet, il est vraiment utile d'analyser correctement la faisabilité des études dans les centres qui vont être impliqués. La solution proposée à ces problèmes serait de faire le point de manière plus approfondie sur les patients potentiellement éligibles avec les PI impliqués. Ainsi les problèmes de non-éligibilité et de recrutement seront identifiés et des informations plus précises pourraient être obtenues avant même la soumission des dossiers aux autorités.

Quant au problème de refus des patients, il a été discuté dans ce travail, qu'il est nécessaire de valoriser la participation aux études cliniques, plus particulièrement leur intérêt et la sécurité que ces derniers peuvent apporter. Dans les dossiers analysés, il y a été remarqué que des affiches étaient utilisées assez souvent pour recruter des participants. Cette valorisation devrait tout de même être encore plus poussée via l'éducation, les médias ou encore au sein du cabinet et les associations des patients.

D'autre part, il a été avancé que les sujets ont pu refuser leur participation pour cause de non-compréhension des feuilles d'informations et refus de consentement. Pour régler ce problème, la commission d'éthique doit être particulièrement attentive, car c'est à elle qu'il revient d'évaluer ces documents. C'est un problème délicat, car la commission a un regard avant tout professionnel et donc des termes qui peuvent sembler « banals » à ses yeux, peuvent en réalité être compliqués pour un sujet lambda. Une simplification des formulaires imposés pourrait s'avérer favorable.

De plus, il est également judicieux de se demander si le cadre réglementaire est assez clair. Il a été vu que des études n'avaient pas été démarrées ou étaient interrompues pour cause de délais d'autorisations parfois trop longs. Afin de faire face à ce problème, il s'agirait de nouveau d'impliquer des ressources humaines et financières supplémentaires dans les institutions représentant les autorités compétentes.

Finalement, il est aussi nécessaire de trouver une solution pour l'information à transmettre obligatoirement à la CER-VD. La plus grande difficulté de ce travail a effectivement été de rassembler les informations nécessaires pour répondre à l'objectif. Il manquait souvent des informations cruciales, telles que le rapport intermédiaire, le rapport final ou encore la lettre qui annonce la clôture de l'étude sur le site du CHUV, qui à la base n'étaient pas présentes dans les dossiers. Et comme il a été vu, ces documents sont essentiels, car ils permettent de définir de manière concrète le nombre d'études démarrées, interrompues et terminées.

Face à cette problématique, il serait alors utile à la CER-VD d'entreprendre une démarche pour mettre en évidence le fait que les sponsors et les PI sont dans l'obligation d'informer la CER sur le début, le terme ou encore la publication des études menées. Cette démarche peut par exemple consister à faire un rappel régulier des articles 38 de l'OClin et 22 de l'ORH aux sponsors et aux PI afin de les sensibiliser à cela et permettrait alors une mise au point plus simple sur de la situation des études nécessitant des médicaments.

8 Bibliographie

- [1] AMGEN Schweiz, Définition des essais cliniques, Disponible sur : www.amgen.ch/french/patients/definition_des_essais%20cliniques.html (Consulté le 10.02.2016)
- [2] Clinicaltrials.gov: A service of the U.S. National Institutes of Health, Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn> (Consulté le 16.02.2016)
- [3] Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH), Art. 3/l. du 30 septembre 2011
- [4] Association Suisse des Sciences Médicales (ASSM), *Recherche avec l'être humain*, Guide pratique, Berne, 2^{ème} édition, 2015, p.58
- [5] Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (Canton de Vaud), Définitions, Disponible sur : <http://cer-vd.ch/soumission/premiers-pas.html> (Consulté le 11.05.2016)
- [6] Portail d'information - Médicaments essentiels et produits de santé ; Une ressource de l'Organisation mondiale de la Santé, Disponible sur : http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2957f/5_2.html (Consulté le 16.02.2016)
- [7] Clinical Trials Unit, *Clinical Investigator I: basic GCP and clinical research training course*, Université de Bern, Octobre, 2014, pp. 30-32
- [8] A. Kent, *Essais cliniques – questions et réponses*, European Genetic Alliances' Network (EGAN) et Laboratoire Pharmaceutique de Roche, p.6
- [9] Association Suisse des Sciences Médicales (ASSM), *Recherche avec l'être humain*, Guide pratique, Berne, 2^{ème} édition, 2015, pp. 59-60
- [10] Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (Canton de Vaud), Disponible sur : <http://www.cer-vd.ch/aide/definitions.html> (Consulté le 10.05.2016)
- [11] Loi sur les Produits thérapeutiques (LPT), Art. 54, al. 1, respectivement al. 5 et al. 7, L'Assemblée Fédérale de la Confédération Suisse, du 15 déc. 2000
- [12] Swissmedic, *Working Instructions - Clinical Trial Application Dossier*, Bern, 2016 (QM-Ident: BW101_10_004e_AA / V01 / hch, gav, coa / jaf / 25.01.2016)
- [13] Association Suisse des Sciences Médicales (ASSM), *Recherche avec l'être humain*, Guide pratique, Berne, 2^{ème} édition, 2015, pp. 11-12
- [14] Commission scientifique que des crimes de guerre, *Extrait du jugement du TMA*, Nuremberg, 1947
- [15] F. Bayle, *Croix gammée contre caducée. Les expériences humaines en Allemagne pendant la Deuxième Guerre Mondiale*, Neustadt, 1950.
- [16] World Medical Association, Cours d'éthique, Disponible sur : www.wma.net (Consulté le 16.02.2016)
- [17] The Science of Improving Lives, *Cours de formation sur l'éthique de la recherche destiné aux représentants communautaires*, Family Health International (fhi), 2005, Disponible sur : <http://www.fhi360.org/sites/default/files/webpages/fr/RETC-CR/fr/RH/Training/trainmat/ethicscurr/RETCCR/FR/pr/Contents/SectionVI/b6sl70.htm> (Consulté le 17.02.2016)
- [18] Wiley Online Library, Design, Execution, and Management of Medical Device Clinical Trials, Glossaire, Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470475911.gloss/pdf> (Consulté le 18.05.2016)
- [19] Clinical Trials Unit, *Clinical Investigator II: advanced GCP and clinical research training course*, Université de Bern, Novembre 2014

- [20] F. Zannad, Y. Pletan, Difficulté à la réalisation des essais cliniques en France, CIC INSERM-CHU Nancy, Pfizer France
- [21] Sanofi Pasteur – Institut pour la recherche biomédicale, Explication des phases, Disponible sur : http://www.sanofi.com/rd/essais_cliniques/phases/phases.aspx (Consulté le 03.05.2016)
- [22] M. Briel et al., *Prevalence, Characteristics, and Publication of Discontinued Randomized Trials*, American Medical Association, 2014, 311(10):1045-1051
- [23] L. Damen, F. van Agt, T. de Boo & F. Huysmans, *Terminating clinical trials without sufficient subjects*, Journal of Medical Ethics 2012, 38 (7): 413-416
- [24] M.K. Campbell et al., *Recruitment to randomised trials: strategies for trial enrollment and participation study*, Health Technol Assess. 2007, 11(48): iii; ix-105.
- [25] P.J. Easterbrook et al., *Fate of research studies*, J R Soc Med., 1992, 85(2): 71-76.
- [26] S. Wilson et al., *Randomised controlled trials in primary care: case study*, BMJ, 2000, 321(7252): 24-27.
- [27] P. Bower, S. Wilson, N. Mathers, *Short report: how often do UK primary care trials face recruitment delays?* FamPract. 2007, 24(6): 601-603
- [28] M. Toerien et al. *A review of reporting of participant recruitment and retention in RCTs in six major journals*, Trials, 2009, 10: 52
- [29] J. Maia, *Les essais cliniques - En route vers de meilleurs traitements contre le VIH, Vision Positive*, CATIE – La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C, printemps/été 2005 (article révisé en avril 2012)
- [30] Importance de la recherche clinique, Disponible sur : www.interpharma.ch/fr/print/2585 (Consulté le 28.05.2016)
- [31] Essais cliniques, Disponible sur : <https://www.ladb.ch/themes-et-contexte/sante/essais-cliniques/> (Consulté le 29.05.2016)
- [32] P.J. Easterbrook et al., *Publication bias in clinical research*, Lancet, 1991, 337: 867–72
- [33] K. Rising et al., *Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation*, PLoS Med, 2008, 5: e217
- [34] C.W. Jones, L. Handler, K.E. Crowell, L.G. Keil, M.A. Weaver, T.F. Platts-Mills, *Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis*, BMJ, 2013, 347: f6104
- [35] S. Schandelmaier et al., *Premature Discontinuation of Randomized Trials in Critical and Emergency Care: A Retrospective Cohort Study*, Society of Critical Care Medicine and Wolters, Kluwer Health, Inc., Jan. 2016, 44 (1): 130-137
- [36] M. Stegert et al., *An analysis of protocols and publications suggested that most discontinuations of clinical trials were not based on preplanned interim analyses or stopping rules*, Elsevier Inc., Journal of Clinical Epidemiology, 2016, 69: 152e160
- [37] B. Kasenda et al., *Learning from failure - rationale and design for a study about discontinuation of randomized trials (DISCO study)*, BMC Medical Research Methodology 2012, 12:131
- [38] S. Schandelmaier et al., *Planning and reporting of quality-of-life outcomes in cancer trials*, Annals of Oncology, 2016, 27: 209, (doi: 10.1093/annonc/mdv559)
- [39] B. Kasenda et al., *Subgroup analyses in randomised controlled trials: cohort study on trial protocols and journal publications*, BMJ, 2014, 349:g4539 (doi: 10.1136/bmj.g4539)
- [40] Rosenthal et al., *Completion and Publication Rates of Randomized Controlled Trials in Surgery - An Empirical Study*, Wolters Kluwer Health Inc., Annals of Surgery, July 2015, 262(1): 68-73

9 Annexes

Annexe 1: Exemple de programmation Excel et liste des études randomisées pour l'année 2007	42
Annexe 2 : E-mail type envoyé aux investigateurs locaux des études cliniques pour lesquelles des informations manquaient.....	43
Annexe 3 : Modèle du questionnaire conçu en ligne sur surveymonkey.com et envoyé aux investigateurs	44
Annexe 4: Les différentes phases cliniques.....	47
Annexe 5 : Réponses obtenues au questionnaire diffusé en ligne via sur SurveyMonkey.com	48

Annexe 1: Exemple de programmation Excel et liste des études randomisées pour l'année 2007

```

Sub Aleatoire()

Dim plage As Range, cel As Range, alea As Double

Set plage = Range("A1:A12") 'modifiable
plage.Value = ""
If plage.Count > 16 Then Exit Sub
Randomize
For Each cel In plage
1 alea = WorksheetFunction.RandBetween(1, 16)
If Application.CountIf(plage, alea) Then GoTo 1 Else cel = alea
Next

End Sub
    
```

Image 1: Feuille de programmation du tirage au sort pour l'année 2007

Tableau 6: Liste de randomisation 2007 obtenue avec Excel

N° études 2007	Réf. CER-VD
4	47/07
6	54/07
8	121/07
3	45/07
10	146/07
12	155/07
14	196/07
2	21/07
13	157/07
16	274/07
7	94/07
11	152/07

Note: Les randomisations pour les années 2008 à 2014 ont été effectuées de la même manière.

Annexe 2 : E-mail type envoyé aux investigateurs locaux des études cliniques pour lesquelles des informations manquaient

Objet de l'email : Issue d'études de médicaments réalisées au CHUV

Cher/Chère collègue,

Nous sollicitons votre collaboration pour mieux évaluer l'issue des études de médicaments réalisées au CHUV. Durant la période comprise entre 2007 et 2013, la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD) a enregistré 491 protocoles portant sur des études évaluant des médicaments, dont 172 ont été déclarées clôturées.

Sur la base d'analyses préliminaires, il apparaît que 35% de ces 172 études auraient été interrompues, dont un quart n'aurait jamais débuté. De plus, les résultats (sur le site clinicaltrials.gov et/ou publications) ne sont disponibles que dans 53% des cas selon nos informations.

Vous êtes investigateur principal de/des étude(s) suivante(s) pour lesquelles il nous manque des informations :

« Titre de l'étude + n° de réf. CER-VD »

Nous vous serions très reconnaissants de bien vouloir répondre au questionnaire en cliquant sur le lien : <https://fr.surveymonkey.com/r/Etudes-Cliniques> (**Temps de réponse estimé à environ 2 minutes**)

ATTENTION : vous avez plusieurs études! Il faut retourner à ce lien après chaque questionnaire pour en ouvrir un nouveau, en reportant à chaque fois le nouveau numéro de référence attribuée par la CER-VD.

Toutes les données seront traitées de manière strictement confidentielle.

Cette évaluation fait l'objet du travail de master de Madame Iva Victorova.

Nous vous remercions pour votre précieuse collaboration et vous prions d'agréer, Cher Collègue, nos meilleurs messages.

Pour la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain :

Professeur Patrick Francioli
Président

Professeur André Pannatier
Vice – Président

(Email signé également par le secrétariat de la CER-VD)

Annexe 3 : Modèle du questionnaire conçu en ligne sur [surveymonkey.com](https://www.surveymonkey.com) et envoyé aux investigateurs



1 / 1

100%

* 1 Numéro de référence attribué par la CER-VD

2 Quel est le design de l'étude qui a été menée?
(plusieurs réponses possibles)

- Multicentrique
- Monocentrique
- Randomisée
- Contre placebo
- Autre (veuillez préciser)

3 Quelle population a-t-elle été recrutée dans l'étude ?

- Volontaires sains
- Patients

* 4 L'étude a-t-elle débuté ?

- Oui
 Non

5 Si non, pour quelle raison ? (plusieurs réponses possibles)

- Pas de patients éligibles
 Recrutement terminé avant début d'étude au CHUV (étude multicentrique)
 Difficulté de recrutement
 Décision du promoteur
 Autre (veuillez préciser)

* 6 Si l'étude a débuté, est-elle arrivée à terme?

- Oui
 Non

7 Si non, pour quelle raison ?
(plusieurs réponses possibles)

- Effets indésirables
 Analyse intermédiaire défavorable
 Données scientifiques d'autres études non concluantes
 Décision promoteur (veuillez préciser)

8 Si des difficultés de recrutement ont été rencontrées, quelles en étaient la/les raisons les plus probables ? (plusieurs réponses possibles)

- Pas de patients éligibles
- Recrutement concurrentiel
- Refus de la part des patients potentiels
- Surestimation du potentiel d'inclusion
- Problème de faisabilité de l'étude au niveau local
- Supports de recrutement (affiche, dépliant, communication électronique) insuffisants
- Autre (veuillez préciser)

* 9 Les résultats ont-ils été publiés ou sont-ils en voie de l'être ?

- Oui
- Non

Si non, pour quelle raison ?

* 10 Si les résultats ont été publiés, sous quelle forme ? (plusieurs réponses possibles)

- Article
- Abstract / Poster
- Site web ClinicalTrials.gov ou autres sites
- Autre (veuillez préciser)



Terminé

Annexe 4: Les différentes phases cliniques

1. Phase I :

A ce stade de la recherche sur une molécule, les études sont menées principalement sur un nombre limité de sujets sains*, sous strict contrôle médical. Ces volontaires peuvent être indemnisés. La molécule est testée sur une courte période. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables.

En oncologie, les études de phase I sont menées chez des patients.

2. Phase II :

Dans cette phase les études sont réalisées sur des patients. L'objectif est de tester l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale (ou posologie). Ces études sont le plus souvent comparatives : l'un des 2 groupes de patients reçoit la molécule test tandis que l'autre reçoit un placebo.

3. Phase III :

Ce type d'études est mené sur de larges populations de patients. Les études de phase III permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence (lorsque celui-ci existe) ou bien à un placebo (lorsque aucune thérapie n'existe). Ces essais sont très souvent multicentriques (menés dans de nombreux centres d'études). Généralement, ni le patient, ni l'équipe médicale ne savent quel traitement reçoit chacun des malades (essai en double aveugle) : cela permet d'écartier tout préjugé ou jugement faussé de l'une ou l'autre partie sur son efficacité ou ses effets indésirables.

4. Phase IV : après Mise sur le Marché

Les essais ne s'achèvent pas avec l'autorisation de mise sur le marché, mais se poursuivent tout au long de sa commercialisation. Des essais dits de Phase IV, sont réalisés dans des conditions proches de la prise en charge habituelle. Ces essais ont pour objectifs de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes (pharmacovigilance) et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques. Cette phase permet d'analyser les interactions médicamenteuses et favorise la mise au point de nouvelles formes galéniques ainsi que des extensions d'indications thérapeutiques.

Annexe 5 : Réponses obtenues au questionnaire diffusé en ligne via sur SurveyMonkey.com

111
Total des réponses

Date de création: jeudi 31 mars 2016
Réponses complètes: 111

Powered by  SurveyMonkey

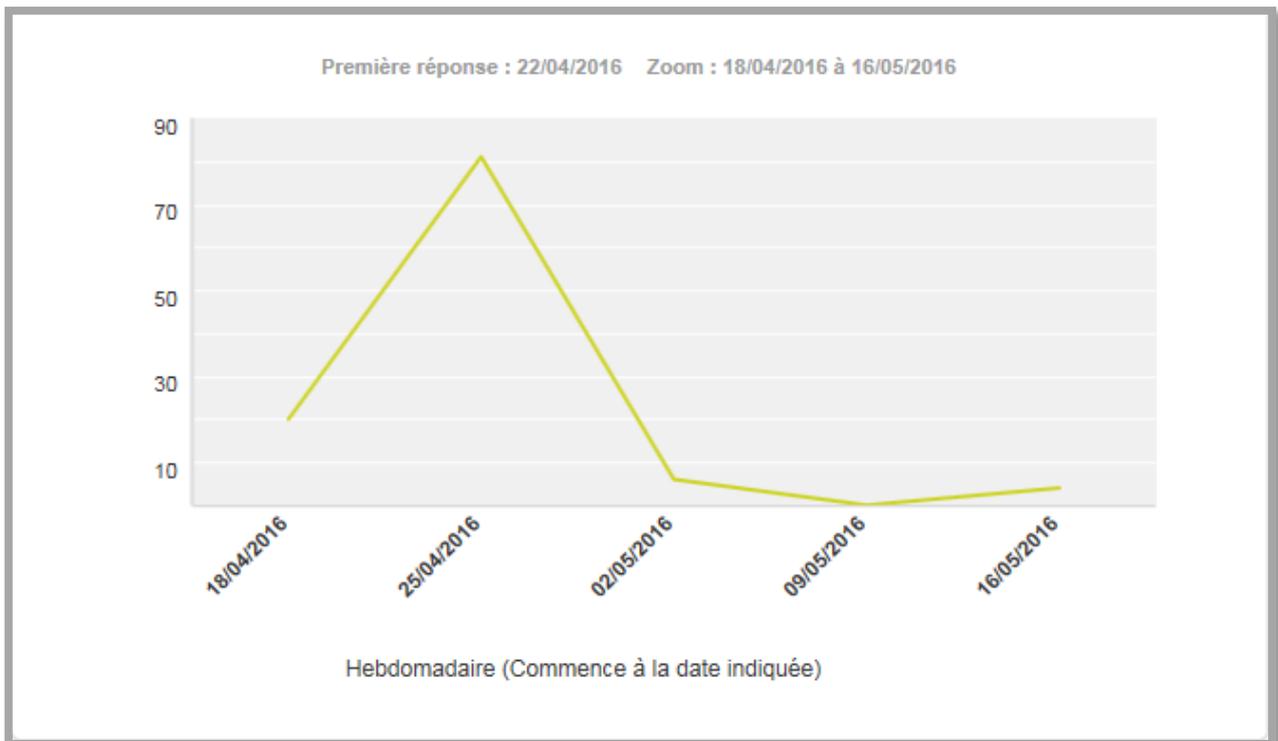


Image 2: Tendence des données obtenues sur surveymonkey.com indiquant les dates des réponses

Note : Le questionnaire a été envoyé pour la première fois le 18 avril 2016, un rappel a été envoyé le 28 avril 2016 et ce dernier a été clôturé le 01 juin 2016.

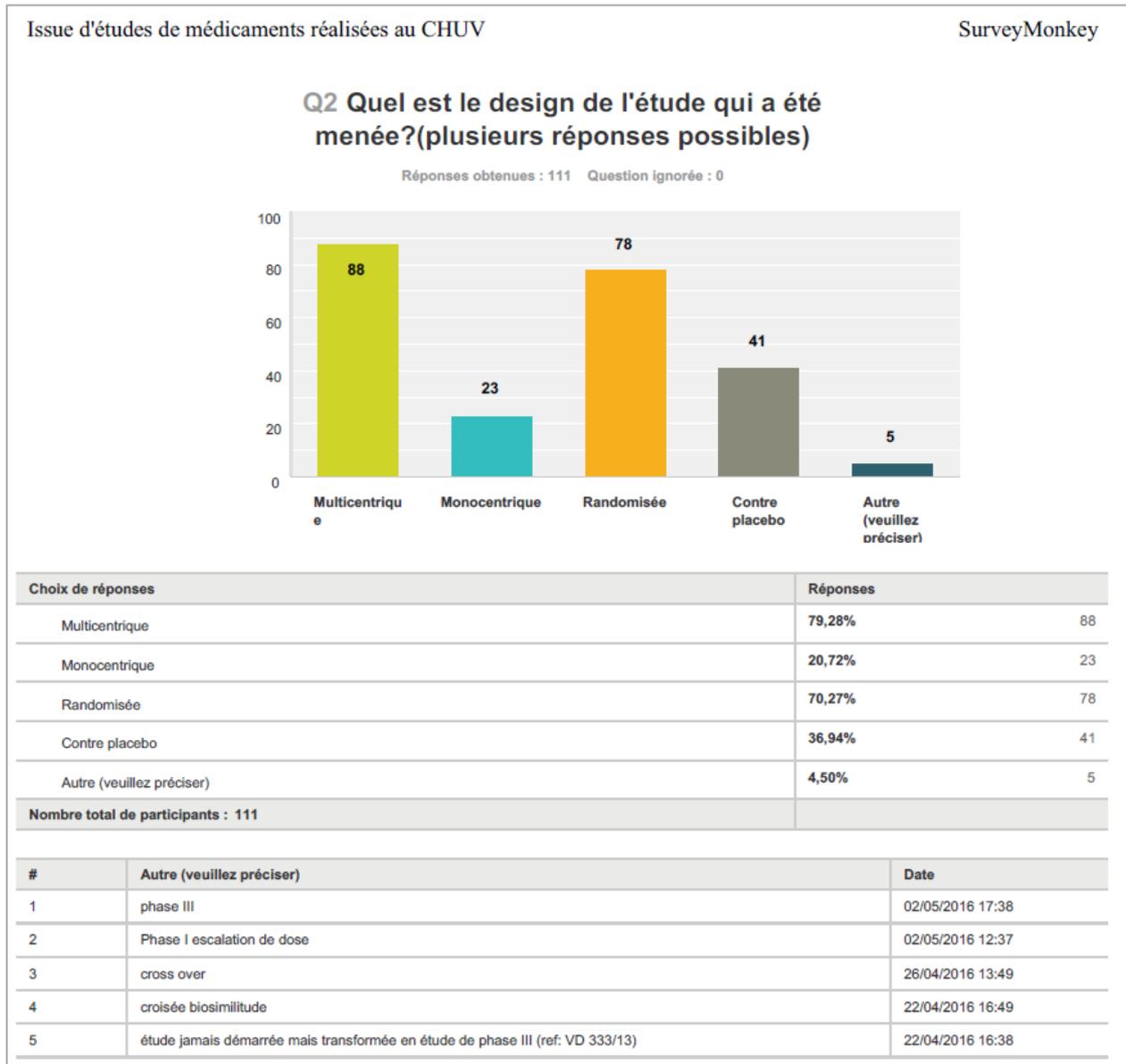
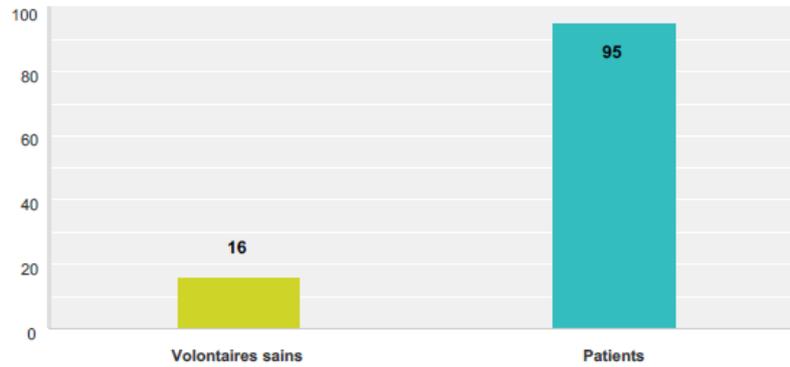


Image 3: Statut général des 111 études

Q3 Quelle population a-t-elle été recrutée dans l'étude ?

Réponses obtenues : 111 Question ignorée : 0

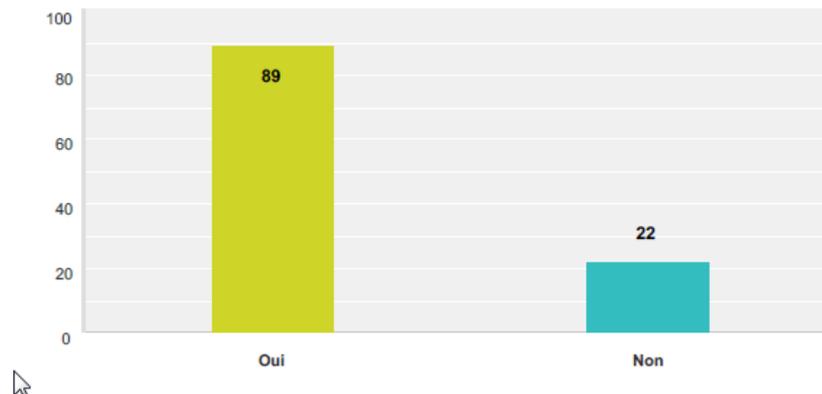


Choix de réponses	Réponses	Nombre
Volontaires sains	14,41%	16
Patients	85,59%	95
Total		111

Image 4: Type de volontaires recrutés

Q4 L'étude a-t-elle débuté ?

Réponses obtenues : 111 Question ignorée : 0



Choix de réponses	Réponses	Nombre
Oui	80,18%	89
Non	19,82%	22
Total		111

Image 5: Nombre d'études démarrées

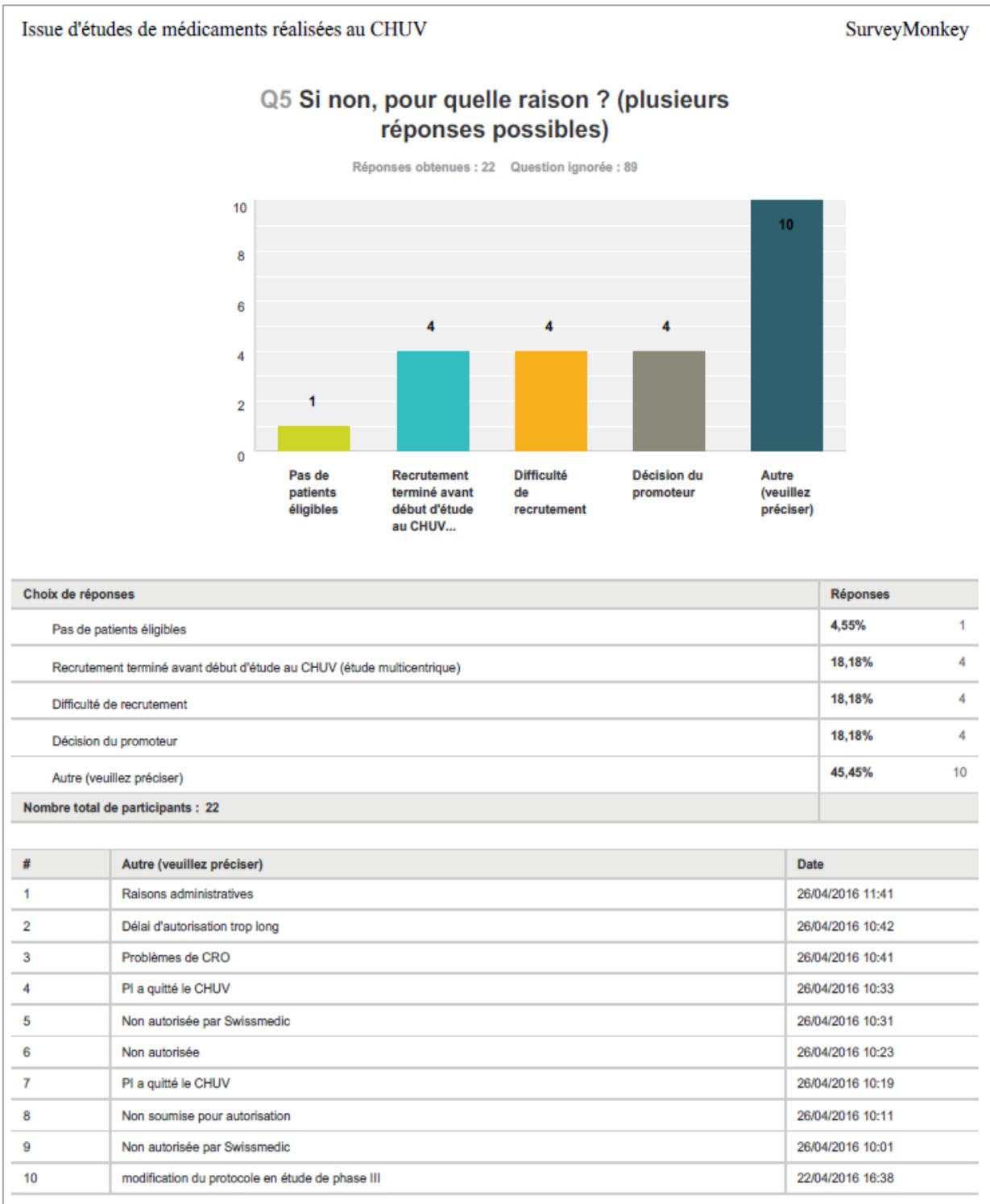
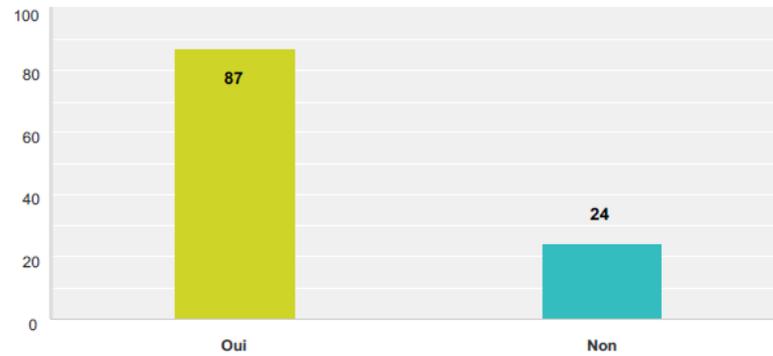


Image 6: Raisons pour lesquelles certaines études n'ont pas été démarrées

Q6 Si l'étude a débuté, est-elle arrivée à terme?

Réponses obtenues : 111 Question ignorée : 0



Choix de réponses	Réponses
Oui	78,38% 87
Non	21,62% 24
Total	111

Image 7: Nombre d'études ayant été terminées

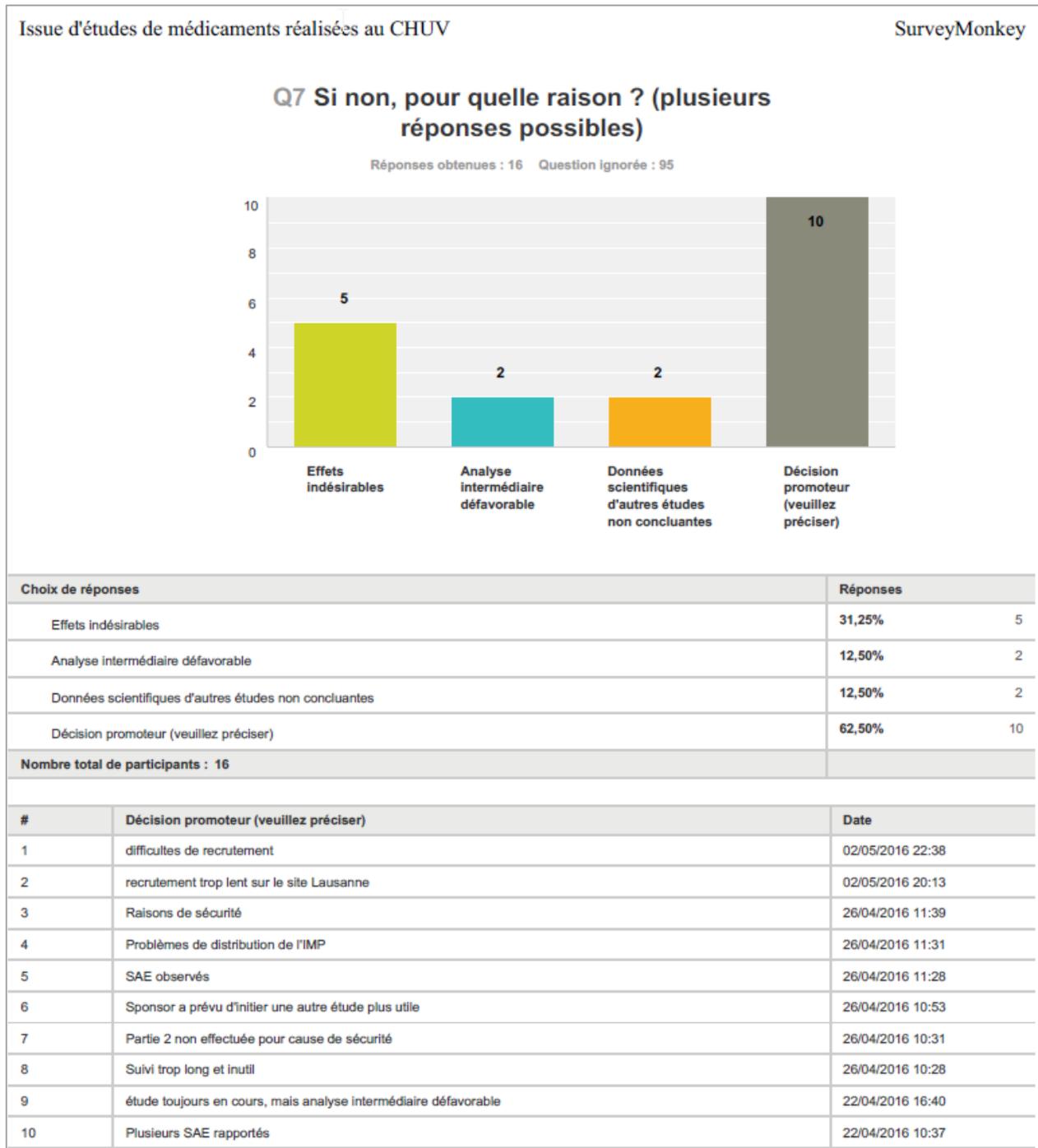
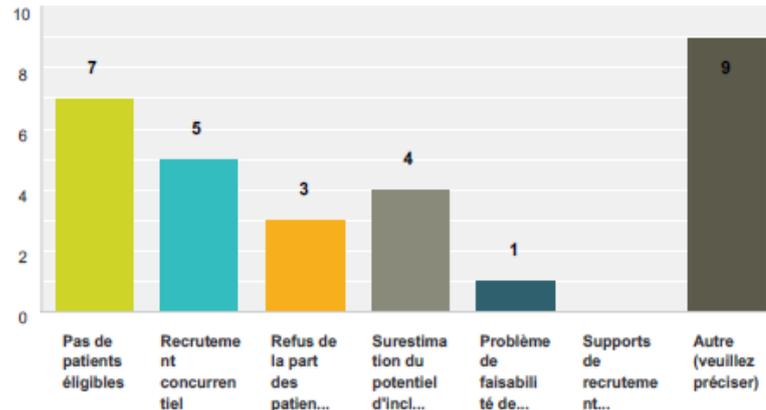


Image 8: Raisons pour lesquelles certaines études ne sont pas arrivées à terme

Q8 Si des difficultés de recrutement ont été rencontrées, quelles en étaient la/les raisons les plus probables ? (plusieurs réponses possibles)

Réponses obtenues : 20 Question Ignorée : 91



Choix de réponses	Réponses
Pas de patients éligibles	35,00% 7
Recrutement concurrentiel	25,00% 5
Refus de la part des patients potentiels	15,00% 3
Surestimation du potentiel d'inclusion	20,00% 4
Problème de faisabilité de l'étude au niveau local	5,00% 1
Supports de recrutement (affiche, dépliant, communication électronique) insuffisants	0,00% 0
Autre (veuillez préciser)	45,00% 9
Nombre total de participants : 20	

#	Autre (veuillez préciser)	Date
1	Pas de problème observé	17/05/2016 14:09
2	change in the standard of care during the trial	02/05/2016 22:38
3	Le centre du CHUV fermé aussi car sinon ça coûte au sponsor.	26/04/2016 11:57
4	pas de difficulté de recrutement	25/04/2016 15:46
5	Les critères d'éligibilité étaient très sévères	25/04/2016 08:38
6	patients inclus dans d'autres études, difficultés de timing et disponibilités des investigateurs	24/04/2016 22:21
7	Sous-estimation relative de l'effet dissuasif du médicament étudié (un anticorps monoclonal anticancéreux)	22/04/2016 16:49
8	pas de difficulté de recrutement. tous les patients ont été recrutés	22/04/2016 16:40
9	Critères d'éligibilité (prescreening) non rencontrés	22/04/2016 16:07

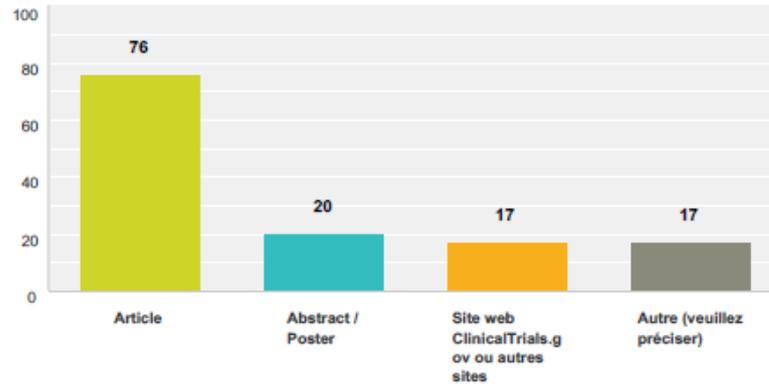
Image 9: Raisons ayant menées à des difficultés de recrutement



Image 10: Statut de publications des études

Q10 Si les résultats ont été publiés, sous quelle forme ?(plusieurs réponses possibles)

Réponses obtenues : 111 Question ignorée : 0



Choix de réponses	Réponses
Article	68,47% 76
Abstract / Poster	18,02% 20
Site web ClinicalTrials.gov ou autres sites	15,32% 17
Autre (veuillez préciser)	15,32% 17
Nombre total de participants : 111	

#	Autre (veuillez préciser)	Date
1	an abstract was presented on the difficulties the study have regarding the accrual	02/05/2016 22:38
2	etude non publiée	02/05/2016 20:13
3	une publication est retardé en raison de la partenaire industrielle qui a changé mains (GSK => Novartis)	02/05/2016 12:37
4	Etude non effectuée	26/04/2016 11:55
5	non publiés	25/04/2016 11:37
6	Non publié	25/04/2016 10:55
7	En cours de rédaction	25/04/2016 10:35
8	En cours de rédaction	25/04/2016 10:33
9	pas de publication	25/04/2016 05:03
10	en cours	24/04/2016 22:21
11	rapport final	24/04/2016 04:27
12	Etude toujours en cours: fin d'étude en juin 2106	22/04/2016 16:54
13	étude en cours	22/04/2016 16:53
14	Article en cours de rédaction	22/04/2016 16:49
15	en cours. les résultats intermédiaires datent de moins d'un mois	22/04/2016 16:40

16	non publié	22/04/2016 16:38
17	je ne sais pas	22/04/2016 16:23

Image 11: Forme de publication des études