

# Recherche clinique indépendante des firmes

## *Quelques extraits du fond documentaire Prescrire*

*"Coût de la recherche pharmaceutique en augmentation : pourquoi et pour quoi faire ?"*  
*Rev Prescrire 2003 ; 23 (244) : 786.*

*"Presque plus de recherche pour les maladies négligées"* *Rev Prescrire 2002 ; 22 (229) : 457-458.*

*"Inconduites dans la recherche biomédicale"* *Rev Prescrire 2006 ; 26 (273) : 457-458.*

*"Recherche clinique : pour quels besoins ?"* *Rev Prescrire 2009 ; 29 (314) : 935.*





## Coût de la recherche pharmaceutique en augmentation : pourquoi et pour quoi faire ?

Le coût de recherche et développement pharmaceutiques a augmenté au cours des vingt dernières années, même si nous sommes encore loin du "milliard de dollars" prédit « pour très bientôt » par la firme Eli Lilly en 1991 (1,2). Cette inflation est souvent attribuée à celle des coûts de développement clinique (2).

**Des essais plus longs ?** Les essais cliniques des médicaments visant des maladies chroniques nécessitent plus de temps que ceux évaluant des médicaments destinés à des traitements occasionnels (antibiotiques par exemple), même si les critères d'efficacité habituellement choisis par les firmes sont des critères intermédiaires (taux de cholestérol, etc.), et non des faits cliniques tangibles.

Mais les chiffres d'affaires sont sans commune mesure. Le marché mondial des céphalosporines par exemple, premier chiffre d'affaires en infectiologie, représente seulement le tiers du chiffre d'affaires des anti-ulcéreux en 2002 (21,9 milliards de dollars) (3).

**Des AMM plus longues à obtenir ?** Les firmes pharmaceutiques contestent souvent la lenteur des procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (et d'autres décisions éventuelles telles que la fixation d'un prix), qui augmente de fait les coûts d'opportunité des sommes investies en recherche.

Pourtant, dans l'étude du Tufts Center, la période d'enregistrement des médicaments a été réduite de 12,1 mois entre 1991 et 2002 (2). La Conférence internationale d'harmonisation (ICH), créée à l'initiative des firmes, conduit rapidement à une harmonisation des exigences des autorités sanitaires des États-Unis d'Amérique, de l'Europe et du Japon, ce qui entraîne des économies et des

délais moindres pour les firmes. Des "certificats complémentaires de protection" qui rajoutent jusqu'à 5 ans d'exclusivité de protection après l'échéance du brevet des médicaments, ont été mis en place, ce qui prolonge la durée des ventes à prix fort (4).

**Des AMM plus difficiles à obtenir ?** Les firmes soutiennent souvent que les exigences des autorités sont de plus en plus difficiles à satisfaire.

Pourtant, les années 1980 et 1990 ont vu se mettre en place des systèmes d'obtention accélérée ("fast track") d'AMM, notamment sous la pression des malades du sida. Et les AMM délivrées sur la base de preuves incomplètes sont aujourd'hui légion, comme on peut s'en rendre compte en lisant régulièrement le "Rayon des nouveautés" de la revue *Prescrire*, notamment pour les cancers ou les maladies orphelines. Et lorsque des AMM ont été accordées sous condition d'essais complémentaires, ces essais sont fournis seulement dans une minorité des cas (5).

Le nombre de patients à inclure dans les essais cliniques comparatifs pour obtenir un résultat probant est également souvent mis en avant par les firmes. En fait, ce nombre est d'autant plus grand que la différence entre les traitements comparés est faible. En d'autres termes, les essais comparatifs sont surtout coûteux pour les "me too" (a) et autres médicaments peu différents du médicament de référence, ou peu efficaces. Mais les "me too" ont probablement coûté moins cher en recherche préclinique, puisqu'ils s'inspirent largement du médicament original.

**Une recherche à bout de souffle ?** Dans les années 1980 et 1990, certains parlaient déjà d'un épuisement de la recherche pharmaceutique, en précisant

immédiatement qu'il s'agissait d'un épuisement de la recherche classique par criblage des molécules, et que les biotechniques promettaient un nouvel Âge d'or (6). Cet Âge d'or n'a pas réellement existé pour les patients.

Aujourd'hui, on promet une Renaissance grâce à la génomique, voire la protéomique. Il a ainsi été estimé que la génomique pourrait faire baisser le coût de recherche et développement de 300 millions de dollars (7). Ces prédictions hasardeuses ont surtout pour but de convaincre les investisseurs de quitter une bulle spéculative pour une autre.

**Une recherche dispendieuse.** Les firmes pharmaceutiques, enrichies et grisées par les médicaments "milliardaires" de la décennie 1990, ont aujourd'hui des coûts de fonctionnement très élevés : recours croissant à une sous-traitance faisant chèrement payer des gains de temps ou des baisses de risque de développement ; inflation des droits de propriété intellectuelle à payer (royalties, etc.) ; salaires disproportionnés.

**La fin d'un modèle ?** Du point de vue de la santé publique, les sommes dépensées pour mettre sur le marché un énième "me too" sont absurdement trop élevées. Cela ne dissuadera cependant pas une firme de les investir, si cela lui permet de prendre une part d'un marché représentant plus de dix milliards de dollars annuels (anti-ulcéreux, hypocholestérolémiants, anti-dépresseurs, anti-inflammatoires non stéroïdiens) (4).

À l'inverse, ces mêmes sommes sont ridiculement petites s'il s'agit de trouver un antituberculeux efficace en traitement court (2 millions de morts par an dans le monde). Pourtant le dernier médicament spécifi-

quement antituberculeux a été mis sur le marché en 1964. Les firmes pharmaceutiques ne cherchant pas par elles-mêmes dans cette direction, un partenariat public-privé a été amené à se donner cette mission (8).

La question essentielle est bien là : à quoi sert de payer la recherche et développement d'un médicament qui ne présente pas d'avantage thérapeutique ou qui ne répond pas à un besoin prioritaire de santé insatisfait ? Il est temps que les pouvoirs publics mettent en place des mécanismes incitatifs à une recherche et développement orientée vers la santé publique, et pas seulement par le marché. Ce n'est qu'à cette condition que la question du coût de recherche et développement prendra tout son sens pour les professionnels de santé et les patients.

### La revue *Prescrire*

.....  
a- On désigne par le terme anglais "me too" (moi aussi) des médicaments à structure chimique très voisine de celle d'un médicament ayant ouvert une nouvelle classe. Les firmes qui les développent ont pour objectif de prendre une part du marché, "elles aussi", d'un médicament princeps (par exemple, lansoprazole, puis pantoprazole, puis rabeprazole, dans le sillage de l'oméprazole) (réf. 9).

- .....  
1- *Prescrire* Rédaction "Le coût de la recherche pharmaceutique" *Rev Prescr* 1992 ; 12 (123) : 545-546.  
2- DiMasi J et coll. "The price of innovation : new estimates of drug development costs" *Journal Health Economics* 2003 ; 22 : 151-185.  
3- Sellers LJ "Fourth annual 50" *Pharm Exec* May 2003 : 42-52.  
4- *Prescrire* Rédaction "Le renforcement tous azimuts des brevets dans le domaine pharmaceutique" *Rev Prescr* 1999 ; 19 (197) : 544-546.  
5- "FDA releases data on phase IV commitments" *Scrip* 2003 ; (2853/54) : 19.  
6- Sénard JM "Biotechnologies - chronique d'un succès annoncé" *Rev Prescr* 1996 ; 16 (168) : 898.  
7- "A revolution in R&D - The impact of genomics" The Boston consulting group 2001 : 4 pages.  
8- The global alliance for TB drug development. Site internet <http://www.tballiance.org> consulté le 4 octobre 2003.  
9- *Prescrire* Rédaction "Me too" *Rev Prescr* 2001 ; 21 (218) : 404.

# Presque plus de recherche pour les maladies "négligées"

L'insuffisance des efforts de recherche pour les maladies qui sévissent dans les pays démunis est dénoncée depuis longtemps et peut se résumer par le rapport 10/90 : moins de 10 % des budgets mondiaux de recherche dans le domaine de la santé concernent les pathologies qui frappent pourtant 90 % de la population (1,2). Les deux maladies qui tuent le plus par exemple, les pneumonies et les diarrhées (chez l'enfant), représentent 11 % de la mortalité mondiale mais seulement environ 0,2 % des efforts de recherche (1,2).

**1 % DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS.** Parmi ces pathologies, les pathologies dites tropicales sont particulièrement négligées : seulement 13 nouveaux médicaments indiqués dans ces pathologies ont été mis sur le marché entre 1975 et 1999, sur un total de 1 393, soit moins de 1 % (3). Et les firmes pharmaceutiques n'ont pratiquement plus de programme de recherche dans ce domaine, comme le montre une étude récente (3).

Le Groupe de travail sur les maladies négligées animé par Médecins sans frontières et l'École de santé publique de l'Université de Harvard ont envoyé un questionnaire (à remplir anonymement) aux 20 principales firmes pharmaceutiques mondiales sur leur activité de recherche sur les maladies négligées (a)(3).

Onze firmes ont retourné un questionnaire exploitable, dont 6 firmes placées parmi les 10 premières mondiales. Parmi les nombreuses données issues de cette enquête, notons qu'aucune de ces firmes n'a d'activité de recherche sur la trypanosomiase africaine (alias maladie du sommeil). Une firme possède une substance au stade préclinique dans la trypanosomiase américaine (alias maladie de Chagas), une autre également à ce stade dans la leishmaniose viscérale (kala-azar). Le paludisme, maladie touchant aussi les voyageurs des pays riches, est moins négligé, avec 2 substances au stade préclinique, et une firme cherche encore des substances actives. Au total, bien peu d'activités de recherche, et des budgets très limités (3).

**PAS DE RECHERCHE CLINIQUE PUBLIQUE NON PLUS.** Ces chiffres montrent un abandon presque total de la recherche tropicale par les firmes pharmaceutiques. L'effort de recherche publique n'a pas compensé ce retrait, loin s'en faut, les maladies tropicales ayant perdu de leur importance aussi aux yeux des responsables de

cette recherche depuis la décolonisation et la fin des engagements militaires en zone tropicale (guerre du Vietnam notamment).

Le processus de recherche et développement pharmaceutique dans le domaine des maladies négligées est aujourd'hui interrompu à plusieurs stades : des résultats de recherche fondamentale continuent d'être publiés, mais aucune recherche préclinique ne suit ; quelques substances passent avec succès le stade de développement préclinique, mais aucune firme n'investit dans les essais cliniques nécessaires ; enfin des médicaments développés ne sont pas produits et commercialisés du fait de difficultés d'enregistrement, parce qu'ils ne sont pas adaptés aux conditions locales, ou parce qu'ils sont trop chers (3).

**METTRE EN ŒUVRE D'AUTRES INCITATIONS.** En conclusion de ce constat, le Groupe de travail sur les maladies négligées en appelle à la responsabilité des gouvernements des pays riches et des pays démunis concernés pour établir une liste des besoins médicaux non couverts, encourager le transfert de savoir-faire nord-sud et sud-sud, financer une recherche publique ambitieuse, et mettre en place des moyens incitatifs pour la recherche privée, avec une garantie sur l'accessibilité financière des médicaments développés (3). Il propose la création d'une institution de recherche à but non lucratif qui serait dévolue spécifiquement aux maladies les plus négligées, celles que tout le monde oublie.

L'efficacité et l'inventivité du secteur privé à but commercial ne permet pas de répondre aux besoins de santé des patients non solvables. Ce constat, qui appelle une redéfinition des rôles et des responsabilités entre secteurs privés et publics, est pertinent bien au-delà des maladies négligées.

©La revue Prescrire

a- Le groupe de travail classe parmi les maladies négligées le paludisme et la tuberculose, ainsi que les maladies suivantes, considérées comme les plus négligées : la maladie du sommeil, la maladie de Chagas, la leishmaniose, l'ulcère de Buruli, la dengue, la filariose lymphatique, les schistosomioses, etc. (réf. 3).

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Global Forum for Health Research "Réduire l'écart 10/90 dans la recherche en santé". Site internet <http://www.globalforumhealth.org> consulté le 26 mars 2002 (sortie papier disponible : 3 pages).

2- O'Neale Roach J "Research does not reflect global disease burden" *BMJ* 2000 ; 320 : 1228.

3- Médecins sans frontières - Campagne pour l'accès aux médicaments essentiels et Drugs for Neglected Diseases Working Group "Recherche médicale en panne pour les maladies des plus pauvres" Genève 2001. Site internet <http://www.accessmed-msf.org> consulté le 26 mars 2002 (sortie papier disponible : 29 pages).



# Inconduites dans la recherche biomédicale

Aux États-Unis d'Amérique, le National Institutes of Health (NIH), principal organisme public de recherche médicale, finance environ 30 % de la recherche biomédicale étatsunienne, et les firmes environ le double (1).

Dans les années 1970 et 1980, la révélation par les médias d'une succession de cas de fraudes scientifiques dans la recherche biomédicale publique a conduit à la création, en 1992, de l'Office of Research Integrity (ORI). L'ORI a notamment pour mission de prévenir les diverses formes d'inconduite (a) dans la recherche scientifique financée par les grands organismes publics (NIH, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Food and Drug Administration (FDA), etc.), et de protéger ceux qui les dénoncent publiquement ("whistleblower", "ceux qui sonnent l'alarme") (2).

En 2005, les premiers résultats d'une grande enquête, menée sous l'égide de l'ORI auprès de chercheurs dont les travaux avaient été financés par le NIH entre 1999 et 2001, ont été publiés dans la revue Nature (3).

**Première grande enquête quantitative sur un échantillon représentatif.** Interrogés principalement sur les diverses contraintes professionnelles pesant sur leur activité quotidienne, 7 760 chercheurs en début ou en milieu de carrière ont été invités à déclarer, sous couvert d'anonymat, si "oui ou non", ils avaient commis au cours des trois années précédentes l'un ou l'autre des seize types d'inconduite dans la recherche scientifique listés par le questionnaire (3). Dix de ces types d'inconduite pouvaient être considérés comme "graves", car reconnus par les chercheurs et les universitaires consultés comme passibles de sanctions.

Le taux de réponse a été de 52 % chez les chercheurs en milieu de carrière (1 768 questionnaires exploitables sur 3 600 envoyés) et de 43 % chez les chercheurs en début de carrière (1 479 questionnaires exploitables sur 4 160 envoyés).

**Un tiers des chercheurs ayant répondu ont déclaré au moins une inconduite grave.** Deux des inconduites graves, la fabrication ou le "bidouillage" ("cooking", en anglais) de données et la dissimulation des conflits d'intérêts du chercheur avec la firme propriétaire de la substance étudiée, ont été déclarées chacune par une dizaine de chercheurs (0,3 %). Une cinquantaine de chercheurs (moins de 2 %) ont reconnu avoir utilisé les idées de collègues sans leur en avoir attribué le crédit.

Près de 200 chercheurs (6 %) ont déclaré avoir dissimulé l'existence de données de recherche contredisant leurs propres résultats. Le non-respect des règles éthiques relatives à l'expérimentation humaine a été reconnu par près de 250 chercheurs (environ 8 %). Plus de 400 chercheurs (12,5 %) ont reconnu avoir fermé les yeux sur des données produites par des collègues, alors qu'ils les jugeaient biaisées ou interprétées de manière abusive.

Enfin, plus de 500 chercheurs (15,5 %) ont admis avoir modifié le plan expérimental ("design", en anglais) d'une étude, sa méthodologie ou ses résultats suite aux pressions d'un financeur.

Au total, un tiers des chercheurs ayant répondu à cette enquête (33 %) ont déclaré avoir commis au moins une des dix inconduites les plus graves au cours des 3 dernières années.

**Sous-estimation probable des inconduites.** La fréquence cumulée des inconduites les plus graves a été de 28 % chez les chercheurs en début de carrière, âgés en moyenne de 35 ans, et de 38 % chez les chercheurs en milieu de carrière, âgés en moyenne de 44 ans.

La réalité est probablement sous-estimée : les chercheurs qui ont répondu n'ont sans doute pas déclaré toutes leurs inconduites, et les inconduites ont peut-être été plus fréquentes chez les chercheurs sollicités qui n'ont pas répondu (58 % des chercheurs interrogés).

Selon les auteurs de l'enquête, le contexte de la recherche médicale aux États-Unis d'Amérique, et notamment son caractère très compétitif, exerce des pressions telles sur les chercheurs, que ceux-ci sont littéralement poussés à la faute : les inconduites leur permettent d'obtenir des moyens nécessaires à la poursuite de leur carrière.

En pratique, que le financement d'une recherche soit privé ou public, l'esprit critique du lecteur de revues scientifiques se doit de rester en éveil.

©La revue Prescrire

.....  
*a- Aux États-Unis d'Amérique, depuis juin 2005, la nouvelle définition officielle de l'inconduite dans la recherche scientifique est « la fabrication ou la falsification intentionnelle de données de recherche, ainsi que le plagiat, à l'occasion de la soumission d'un projet de recherche, au cours de la mise en œuvre d'une recherche, au moment de son examen critique par des pairs, ou dans la communication de ses résultats » (réf. 2).*  
.....

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Moses H et coll. "Financial anatomy of biomedical research" *JAMA* 2005 ; 294 (11) : 1333-1342.

2- Office of Research Integrity "Misconduct regulations. Frequently asked questions" Site internet <http://ori.dhhs.gov> consulté le 17 mars 2006 (sortie papier disponible : 27 pages).

3- Martinson BC et coll. "Scientists behaving badly" *Nature* 2005 ; 435 (7043) : 737-738.



# Recherche clinique : pour quels besoins ?

L'évaluation des médicaments avant mise sur le marché fait l'objet de critiques de plus en plus nombreuses : biais dans les méthodes d'évaluation, essais négatifs non publiés, résultats manipulés, conflits d'intérêts au sein des agences, etc. Nombre de ces problèmes sont dus au fait que la collectivité sous-traite aux firmes la démonstration de l'efficacité et l'étude des effets indésirables de leurs médicaments. Les firmes se trouvent ainsi en situation de financer et d'influencer les essais, les cliniciens chercheurs et les agences d'évaluation.

Depuis longtemps, *Prescrire* déplore aussi que ces essais ne répondent pas aux questions que se posent les soignants. Ce constat est aujourd'hui partagé par de nombreux auteurs (a).

**Une évaluation déconnectée de la réalité.** De nombreux praticiens l'ont constaté : les traitements sont souvent moins efficaces et moins bien tolérés chez leurs patients que dans les publications d'essais cliniques. Cette différence provient notamment du fait que les essais cliniques ont été réalisés dans des conditions qui ne reflètent guère la réalité : patients sélectionnés en nombre limité et non représentatifs des patients réels, patients particulièrement bien suivis et observants, absence de comparaison avec les autres options thérapeutiques, etc. (1).

Ces essais dits d'efficacité ou exploratoires, réalisés en conditions simplifiées, sont suffisants pour obtenir l'au-

torisation de mise sur le marché (AMM). Les essais dits d'efficacité ou pragmatiques, réalisés en conditions réelles d'exercice, sont plus utiles aux soignants et aux patients (1).

**Des essais pour l'AMM, pas pour les soins.** Les essais exploratoires sont les plus fréquents parce qu'ils sont plus faciles et moins coûteux pour les firmes et pour les cliniciens chercheurs hospitaliers. Ils satisfont les agences du médicament car ils donnent des réponses simples à des questions simples : par exemple plus efficace que le placebo sur un paramètre biologique. Mais, au total, les médicaments arrivent sur le marché avec une évaluation très limitée de leur efficacité et de leurs effets indésirables réels dans la vraie vie (1).

Il reste beaucoup à faire pour que le processus d'incitation à la recherche et d'évaluation dans le domaine du médicament aboutisse à des progrès tangibles pour les patients. Mais la prise de conscience grandissante de ce problème, en pleine "panne de l'innovation", devrait inciter firmes et pouvoirs publics à repartir d'un meilleur pied.

©Prescrire

.....  
a- Les revues *Canadian Medical Association Journal* et *Journal of Clinical Epidemiology* ont publié une série d'articles sur ce thème en mai 2009, dont la réf. 1.

.....  
1- Zwarenstein M et Treweek S "What kind of randomized trials do we need ?" *CMAJ* 2009 ; 180 (10) : 998-1000.

