

Université de Lille
Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé – ILIS
Master Ingénierie de la Santé, Parcours Recherche clinique
Année universitaire 2022 - 2023

Yasmina PINTO

Mémoire de fin d'études de la 2ème année de Master,
Sous la direction de : M. Alexandre WALLARD

La recherche clinique autour du monde : entre France et Inde
Comment améliorer la gestion et le déroulement des essais cliniques
dans des pays en développement tel que l'Inde ?

Date de soutenance : Lundi 26 juin

Composition du jury :

Président du jury : M.LOGIER Régis

Directeur de mémoire : M.WALLARD Alexandre

3ème membre du jury : Mme. SELVAKUMAR Hema

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé - ILIS
42 rue Ambroise Paré
59120 LOOS

Remerciements

Pour commencer, je souhaite remercier mon directeur de mémoire, M.WALLARD Alexandre, pour m'avoir conseillé et accompagné durant la rédaction de mon mémoire. Grâce à ses précieux conseils, cela a permis de peaufiner mon travail. De la même façon, je souhaite remercier Mme.SELVAKUMAR Hema pour sa disponibilité et pour avoir accepté de participer à ma soutenance. Enfin, je remercie également tous les professionnels de recherches cliniques indiens pour leur amabilité, leurs disponibilités ainsi que pour leurs apports dans mon travail. Grâce à leurs échanges, il a pu m'être possible de récolter les données nécessaires en vue de répondre à ma problématique.

Je souhaite ensuite remercier ma famille et mes proches qui m'ont soutenu tout le long de mes études et qui m'ont poussé à aller de l'avant. Leur présence, leurs encouragements et surtout leur patience m'ont aidé à surmonter les moments difficiles. De la même façon, leur amour et leur confiance en moi m'ont permis d'atteindre mes objectifs sans abandonner. Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement mon fiancé, mes parents et mon frère d'avoir supporté mes sautes d'humeur en raison de la fatigue accumulée au cours de l'année.

Une mention spéciale à mes amours : Ameline WALLEZ (dite Amelin), Audrey TOIA, Dorian POMPILI (dit Pompilax), Ilhame SABER (dit La Saber), Maryeim FADIL (dite bourbier), Sabrina DJEBBARI ainsi que Sophie THILLIEZ (dite Thélliez) mais aussi mon chou qui m'a accompagné durant mes parties de Fallguys et qui a pris le temps de relire mon travail. Durant cette année, nous avons pu partager des moments avec des hauts et des bas mais aussi plein de fous rires qui nous auront permis de tenir face à cette année interdite. Sans vous, je n'aurais pas pu aller au bout de l'épreuve, vous avez été mon soutien moral et une motivation permettant de tenir et de venir chaque jour. Nous avons su persévérer et maintenir notre détermination malgré tout, nous pouvons être plus que fiers de notre parcours.

Pour finir, je reprends les paroles d'un sage: « Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for doing all this hard work, I wanna thank me for having no days off, I wanna thank me for, for never quitting »¹. En effet, cette année fut rude et longue avec un rythme plus qu'intense. Toutefois, je n'ai pas abandonné tandis que les occasions n'ont pas manqué. J'ai su me relever et avancer pour arriver au bout et réaliser mes rêves. Aussi, la persévérance et le soutien de tous, m'a permis de tenir et d'avancer. Il n'y aurait pas assez de mots pour exprimer ma reconnaissance envers tous mais merci infiniment pour tout. Votre présence à chacun dans ma vie est le pilier de ma réussite : nos folles conversations, nos thérapies de groupe ainsi que nos journées ensemble ont été des moments précieux qui ont su m'apaiser quand le stress fut à son comble.

¹ Snoop Dogg, I wanna thank me

SOMMAIRE

Table des figures	3
Liste des abréviations	4
Introduction	5 – 6
I. Etats des lieux – France et Inde	7 – 17
A. Facteurs socio-économiques et impact sur la gestion des essais.....	7 – 10
B. Organisation des systèmes de santé et parcours de soins.....	10 – 13
C. Encadrement des essais.....	13 – 16
D. Croissante de leur attractivité.....	16 – 17
II. La recherche clinique indienne	18 – 32
A. Organisation des systèmes de santé et parcours de soins	18
B. Méthodologie de l'étude de terrain	19 – 20
C. Analyse de terrain	21 – 32
III. Discussions des résultats	33 – 40
IV. Vers une excellence en recherche clinique indienne	41 – 59
A. Activités et besoin de la recherche clinique indienne.....	41 – 42
B. Recommandations	42 – 44
C. Plan d'action indirect.....	45 – 49
D. Recommandations	50 – 52
E. Pistes d'améliorations	53 – 59
Conclusion	60 – 61
Bibliographie.....	62 – 64
Annexes.....	65 – 77

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Poste occupé par la population interrogée	21
Figure 2 : Expériences passées en recherche clinique.....	22
Figure 3 : Types de formations suivies	22
Figure 4 : Analyse des parcours de formations.....	23
Figure 5 : Les essais cliniques en Inde.....	24
Figure 6 : Les activités en recherche clinique en Inde, entre local et mondial	24
Figure 7 : La recherche clinique indienne à l'international	25
Figure 8 : Défis rencontrés lors d'essais cliniques indiens locaux	25
Figure 9 : Défis rencontrés lors d'essais cliniques internationaux en Inde.....	26
Figure 10 : Différences entre le recrutement local et international.....	28
Figure 11 : Gestion de la compliance des BPC	30
Figure 12 : Qualité des collaborations avec les parties prenantes.....	30
Figure 13 : Gestion des collaborations avec les parties prenantes	31
Figure 14 : Evaluation des recommandations et pistes d'améliorations	43
Figure 15 : Hiérarchisation des recommandations et pistes d'améliorations	43

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ANSM : Agence Nationale De Sécurité Du Médicament et Des Produits De Santé
- BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
- CDSCO : Central Drugs Standard Control Organization
- CNIL : Commission Nationale de L'informatique et des Libertés
- CPP : Comités de Protection des Personnes
- CRA : Clinical Research Associate / ARC : Attaché de recherche clinique
- CRC : Clinical Research Coordinator
- CRO : Contract Research Organization
- DCC : Drugs Consultative Committee
- DCGI : Drugs Controller General Of India
- DTAB : Drugs Testing Advisory Board
- EC : Ethics Committee
- GCP : Good Clinical Practice
- ICH-GCP : International Council for Harmonisation Good Clinical Practice
- ICMR : Indian Council of Medical Research
- NOC : Non-Objection Certificate
- NCC : National Coordination Center
- PI : Principal Investigator/Investigateur Principal
- PvPI : Pharmacovigilance Programme of India
- PIB : Produit Intérieur Brut
- PMA : Pays Moins Avancés
- R&D : Recherche Et Développement
- RTCs : Regional Training Centers

Introduction :

La recherche clinique, domaine riche et diversifié, prône à ce jour un rôle très important dans le monde. Elle permet à la fois d'identifier de nouveaux traitements et thérapies mais aussi de mettre en place des recommandations et des stratégies de prise en charge des patients. Tout cela est réalisé notamment au travers d'essais cliniques impliquant la personne humaine dont les visées sont thérapeutiques ou observationnelles. L'objectif est d'évaluer l'efficacité, la sécurité et de mieux comprendre les actions et mécanismes en vue d'améliorer la qualité de vie et la santé des personnes.

Ces essais cliniques sont à ce jour développés au point d'être globalisés¹ tant dans des pays développés comme : la France, les Etats-Unis, dans des pays en développement comme : l'Inde ou encore la Chine ainsi que dans les pays moins avancés (PMA) : au niveau de l'Asie du Sud-Est ou encore en Afrique Subsaharienne. A ce jour, les activités de recherche clinique sont telles que l'Amérique du Nord est classée première pour sa dynamique suivie de l'Asie qui dépasse légèrement l'Europe qui passe alors en troisième place. Cependant, malgré une large globalisation de ces activités de recherche, un contraste subsiste en raison des pratiques et procédures différents d'un bout à l'autre du monde. En effet, chacun se doit de respecter des conditions et un cadre réglementaire qui lui sont spécifiques. De la même façon, ils doivent s'adresser à des autorités compétentes qui leurs sont propres.

D'origine indienne, ayant vécu en France et travaillant dans le secteur de la recherche clinique ; mon intérêt s'est porté sur : la recherche clinique autour du monde avec l'exemple entre France et Inde. Ces dernières années, l'importance de la recherche clinique a connu un tel essor face aux besoins mondiaux que chacun a connu une croissance de ces activités dans le domaine. Tandis que la France est devenue l'un des principaux leaders des pays européens en matière de recherche clinique ; l'Inde est devenue une cible attractive de par sa grande population diversifiée, offrant des opportunités uniques pour la recherche. De plus, le secteur de la santé et de la recherche présente une avancée rapide avec le développement de nouvelles infrastructures adaptées favorisant ainsi la mise en place de nouveaux essais cliniques. De par ces faits, l'Inde présente un profil propice à devenir l'un des acteurs clés dans le monde dans le secteur. Cependant, des défis complexes se pose face à certaines différences impactant la gestion et le déroulement des activités.

Dans le cadre de mon mémoire, je souhaite donc mettre en évidence : comment améliorer la gestion et le déroulement des essais cliniques dans le monde et ce avec l'exemple d'un pays en développement tel que l'Inde. L'idée d'instaurer ou de proposer une harmonisation dans la gestion devient un enjeu majeur afin de faciliter la mise en place d'essais multicentriques internationaux. En effet, en raison des contrastes existants, cela provoque alors des démarches supplémentaires au niveau de la gestion et du déroulement tant sur le plan réglementaire, financier que pratique. J'ai donc choisi d'aborder dans mon travail les contrastes existants entre ces deux pays et les actions à mener pour optimiser la gestion des essais cliniques notamment internationaux.

Premièrement, je vais réaliser un état des lieux des deux localités soit la France et l'Inde. Pour ce faire, je commencerai par présenter leurs facteurs socio-économiques respectifs et l'influence qu'ils peuvent avoir sur le déroulement général des essais cliniques. De cette façon, il sera possible d'établir les différences notables existant entre un pays développé et un pays en développement. De plus, cela permet de déterminer les facteurs pouvant impacter la gestion des essais cliniques. Puis, je présenterai l'organisation des systèmes de santé et du parcours de soins ainsi que l'encadrement et la réglementation de chacun. Effectivement, il s'agit-là de fondements principaux assurant le bon déroulement des activités. De ce fait, leur agencement joue un rôle clé dans la gestion des essais. Enfin, l'évolution et la croissance de leurs activités sera mis en évidence afin d'identifier ce qui a contribué à leur essor. Au travers de cette analyse comparative entre France et Inde, cela permettra de mieux comprendre les défis auxquels fait face la recherche clinique Indienne. De plus, grâce à cela, il sera possible d'établir en conséquence des recommandations en vue d'améliorer la gestion et la conduite des essais.

Deuxièmement, au travers de mon étude de terrain destinées aux professionnels de recherche clinique indiens, je soulignerai les activités en cours de l'Inde ainsi que les problématiques rencontrées lors de la gestion d'essais cliniques tant à l'échelle locale et qu'internationale en Inde. Cela me permet d'établir le contexte actuel avec des retours de personnes faisant face à ces difficultés en temps réel.

Enfin, je proposerai des recommandations et pistes d'améliorations ainsi que des méthodes d'évaluation des performances basées notamment sur l'analyse des résultats mais aussi sur les recherches effectuées.

I. Etats des lieux - France et Inde :

Entre France et Inde, plus qu'une différence de continent : cultures, pratiques, langues, fonctionnements, tant de divergences. Cependant, on y retrouve un point commun: la croissance significative de leurs activités en recherche clinique. La France a connu une telle attractivité qu'elle est classée aujourd'hui dans le top 3 européen promouvant jusqu'à 11% des essais cliniques mondiaux². En parallèle, l'Inde a enregistré une croissance d'environ 12%³ au cours de ces dernières années. Pour comprendre cette croissance, un état des lieux de ces localités sera réalisé afin d'avoir connaissance de la situation. En effet, il s'agit là de deux pays diamétralement opposés : entre une France développée et urbanisée face à une Inde en plein essor. L'objectif de cet état des lieux est d'identifier l'impact que peut avoir les caractéristiques socio-économiques tels que leurs ressources ou encore leur population ainsi que l'organisation des systèmes de santé sur la gestion des essais clinique.

A. Facteurs socio-économiques et impact sur la gestion des essais

La France est un pays développé dont plusieurs caractéristiques favorise l'essor de ses activités en recherche clinique : sa structure, le développement d'infrastructures adaptées, ses ressources financières ou encore ses activités. Tout d'abord, avec une population comptant environ 68 millions d'habitants⁴ dont 80%⁵ vivent en zone urbaine ; cela contribue à offrir de vastes opportunités de recrutements. En effet, les zones urbaines permettent un meilleur accès aux établissements de santé. Cela fut d'ailleurs confirmé lors d'une analyse où il a été estimé que 95%⁶ de la population française peut accéder à des soins hospitaliers courant en moins d'une heure. Ainsi lors de la participation pour des essais, aucune difficulté ne se présente quant à l'accès aux établissements. Aussi, cet accès est d'autant plus facilité grâce aux 3000 établissements de santé⁷ tant public que privé mis à disposition dans tout le pays. Il s'agit-là d'un facteur non-négligeable puisque tout essai clinique requiert d'assurer des visites patientes sur sites ou de se rendre dans des établissements spécifiques. Tout cela constitue alors un avantage plus que considérable pour la mise en place et la gestion d'essais cliniques puisque de nombreuses infrastructures sont à disposition à proximité. Aussi, ces infrastructures de santé sont aménagées d'installations et d'équipements modernes de sorte à répondre aux besoins de la population tout en offrant des soins de qualité.

En parallèle, l'Inde, pays en plein essor, met aussi à disposition des atouts utiles pour le développement des activités en recherche clinique. D'une part, de par sa population diversifiée comptant plus de 1,4 milliards⁹ d'habitants ; l'Inde offre des opportunités de recrutements plus importantes et uniques. D'autre part, cette vaste population ouvre également à la possibilité de réaliser des essais cliniques à grande échelle. Il s'agit là d'un atout plus que bénéfique puisque de nombreux pays peinent à avoir un bassin de participants disponible. Aussi, sa diversité permet de mener les essais dans des contextes plus variés rendant ainsi les résultats plus précis et applicables à tous. En effet, les résultats d'un essai clinique mené en Occident ne sont pas toujours applicables à des pays de l'Orient et il en est de même pour le réciproque. En Inde, la diversité est telle qu'elle peut renforcer la généralisation des résultats. De par ce phénomène, l'Inde devient alors encore plus intéressante pour des activités en recherche clinique. Toutefois, quelques défis/challenges pouvant impacter ces activités subsistent.

Malgré une Inde en développement, elle reste une Inde disparate. En effet, il demeure des défis d'inégalités socio-économiques pouvant impacter le bon déroulement des activités : disparités entre les populations en fonction des régions, accès et qualité de soins limités ou encore manque de développement et aménagement des établissements de santé. Pour commencer, il a été estimé en 2017, que seulement 33.6%⁹ de la population vit en zones urbaines. Par conséquent, on en comprend alors qu'il existe une hétérogénéité quant à l'accès en ville et donc aux établissements de santé. Cette différence d'accès a pu être soulignée dans un livre exposant le besoin d'améliorer les services de santé de l'Inde, il a notamment été cité que : « l'accès aux services de santé publics est très variable »¹⁰. Il a également été constaté que près de 25%¹¹ de la population n'ont pas du tout accès aux soins. En raison de cet accès n'étant pas à la portée de tous, cela peut restreindre considérablement une partie de la population et impacter le bon déroulement des activités.

Bien que l'Inde présente une grande population ; l'accès limité aux établissements de santé peut altérer et impacter plusieurs facteurs clés de des activités en recherche clinique. En effet, cela réduit le nombre de participants et pour ceux participant, la participation peut devenir contraignante en raison de la distance avec les infrastructures. En parallèle, il subsiste une certaine précarité au niveau du développement et d'équipement des établissements de santé selon les régions. De ce fait, cela complique la mise en place et la conduite d'essais.

Néanmoins, grâce à sa croissance rapide¹², des avancées significatives sont attendues ouvrant ainsi à des opportunités favorisant l'essor des activités. Le système de santé indien est en plein développement avec une expansion dans le secteur médical en vue d'améliorer l'existant pour créer des opportunités d'avancée dans la recherche. Cela permettra ainsi d'assurer la réalisation des essais cliniques dans de meilleures conditions avec des équipements plus adaptés. De plus, la part actuellement allouée à la recherche est en révision puisque les activités en recherche sont en plein essor.

A ce jour, l'Inde présente un produit intérieur brut (PIB) de 8.7%¹³ dont uniquement 0.8%¹⁴ est consacré en Recherche et développement (R&D). C'est donc en raison de cette faible part que l'Inde fait face à des restrictions. En ce qui concerne la France, elle présente une économie développée, diversifiée, stable et établie dans différents secteurs. De plus, à ce jour, elle présente un PIB de 6.8%¹⁵ dont 2.3%¹⁶ sont consacrés aux activités en recherche et développement expérimental (R&D). Cette implication lui permet d'illustrer son engagement envers l'innovation et la rend ainsi attractive pour des projets de recherche. De plus, cela favorise l'avancée et le développement des activités contrairement à l'Inde qui est encore limitée.

Enfin, l'Inde se distingue de la France par sa richesse culturelle avec plus de 700¹⁷ langues et dialectes parlés dans le pays. Parmi elles, on compte deux langues nationales officielles pour les documents à savoir : l'Hindi et l'Anglais. En parallèle, chaque Etat indien possède sa propre langue régionale : on dénombre alors 22¹⁸ langues régionales officielles. Face à cette diversité linguistique, une problématique peut se créer : la barrière du langage d'un territoire à l'autre entraînant alors un défi lors de la gestion des essais. En effet, il est nécessaire de garantir une compréhension claire et éclairée notamment pour les participants de l'étude. Par conséquent, cela peut donner lieu à un coût à prévoir pour la traduction des différents documents d'études. En comparaison, en France, le français reste la seule et unique langue officielle malgré ses 75 langues régionales¹⁹. Lors de la préparation des différents documents d'études, ils ne sont donc rédigés qu'en français et/ou en anglais au besoin lors des différentes procédures. Cela facilite alors la gestion de l'essai avec une communication facilitée.

D'un pays à l'autre, on note des différences considérables tant sur le plan économique que social. En raison de ces différents facteurs, l'attractivité ainsi que la faisabilité des essais cliniques sont remises en cause. Néanmoins, grâce aux avancées mondiales, chacun a su en tirer profit et accroître son activité au point d'avoir leur marque dans le milieu de la recherche clinique.

B.Organisation des systèmes de santé et parcours de soins

L'organisation des systèmes de santé et des parcours de soins est essentiel à connaître afin de comprendre comment se dérouleront les activités. En effet, celles-ci dépendent considérablement des systèmes de santé puisque la majeure partie de leurs activités clés s'y déroulent. Dans cette partie, il sera donc présenté l'organisation de chacun afin d'illustrer l'impact que peut avoir cette organisation sur le déroulement et la gestion des essais avant d'en aborder les différences notables.

En France

L'organisation des systèmes de santé français se distingue tout d'abord entre secteur public et privé avec : le secteur public, composé des hôpitaux publics et des établissements de santé appartenant à l'Etat et le secteur privé regroupant les cliniques privées. Ensuite, ce système se divise en trois types de services²⁰ : "ambulatoires" pour les soins de ville telles que les consultations médicales en cabinet, "sanitaires" pour les prises en charge hospitalière et médico-sociale et enfin "sociaux" destinés aux publics fragiles comme les personnes en situation de handicap. Cette distinction est faite selon le type de service rendu ; cependant, le patient est libre de se rendre dans la structure de son choix.

En ce qui concerne leur financement, quel que soit la structure et le secteur choisis, tous deux sont financés par des fonds de l'Assurance maladie. De ce fait, cela assure une certaine prise en charge des soins avec une couverture quasi-universelle pour l'ensemble de la population. Cela permet alors d'ouvrir et de garantir l'accès aux soins à un plus grand nombre de personnes et favorisant ainsi l'égalité d'accès aux services de santé.

Pour ce qui est des parcours de soins²¹, il est structuré avec une coordination harmonisée au sein du pays afin d'assurer une prise en charge continue, globale et fluide avec un suivi optimal des patients. De plus, cela facilite et favorise la collaboration entre les professionnels de santé et les différents établissements.

En Inde :

L'organisation du système de santé indien se structure en trois niveaux ²² :

- Primaire : centre de soins primaire et dispensaire fournissant les soins courants et préventifs destinés principalement aux populations en zones rurales ;
- Secondaire : centre de santé communautaire de soins secondaires et hôpitaux de sous-district chargés des soins et services médicaux spécialisés dont obligatoirement la chirurgie, la gynécologie-obstétrique et la pédiatrie en plus de services paramédicaux divers et de la radiologie ;
- Tertiaire : hôpitaux universitaires et hôpitaux de district offrant des soins encore plus avancés (intervention complexe telle que transplantation) et aménagés pour la recherche médicale et la formation des professionnels de santé.

Cette déclinaison est faite selon le service rendu par chaque niveau. En parallèle, elle divise entre secteur public appartenant au gouvernement et dirigé par le Ministère de la Santé et du Bien-être et secteur privé²³ qui est non-gouvernemental géré par des tiers. Ce système de santé présente plusieurs différences notables entre : financement, propriétaire, structures, offres et qualité des soins mais aussi accessibilité et coûts.

Cette distinction est principalement faite en raison de l'origine du financement et du "propriétaire"²² : les établissements publics sont financés par les fonds publics du gouvernement tandis que ceux privés sont financés par des tiers (investissement ou financement par des entreprises ou encore des patients eux-mêmes). L'autre différence est que les établissements de santé publics comprennent : des hôpitaux, des centres de santé ou encore des dispensaires offrant des soins répondant aux besoins principalement alors que ceux privés comptent : des cliniques et des centres spécialisés offrant des soins répondant aux besoins mais de qualité supérieure. Cette divergence s'explique du fait que les fonds alloués à chacun sont inégaux et ne permettent pas à tous deux d'assurer des soins de qualité. En effet, les établissements publics sont subventionnés de sorte à fournir : des soins couverts et à faible coûts voir gratuits de sorte à répondre aux besoins tandis que les soins privés assurent d'offrir : de meilleures prestations de soins avec plus de services et d'options mais pour un coût plus élevé et non-couvert.

Aussi, en raison des fonds alloués, la qualité des soins prodigués varie et cette différence se justifie parfois par le niveau d'équipement des infrastructures. En effet, certains des établissements publics sont plus ou moins et peu ou mal équipés tandis que ceux du secteur privé sont développés avec des infrastructures aménagées pour assurer des soins de qualité. Cette structuration des systèmes de santé indien présente alors des défis d'inégalités²⁴ en termes d'accès aux soins en raison de la qualité des soins proposés mais aussi du coût des offres de soins. En effet, l'accessibilité aux soins est remise en cause et limitée selon les revenus et l'aisance de chacun. De ce fait, pour les populations à faibles revenus, elles ne peuvent pas forcément se permettre d'accéder aux soins privés. Aussi, cet accès est limité du fait d'une densité de population élevée pour une offre de soins réduite avec un manque d'infrastructures : la balance offre/demande est déséquilibrée. Enfin, l'éloignement avec ces infrastructures impacte également l'accès qui devient alors contraignant et compliqué pour certains.

Pour ce qui est du parcours de soins, il est propre à chacun selon le secteur (public/privé), le niveau de soins (primaire, secondaire, tertiaire), les infrastructures ainsi que les équipements à disposition. En effet, d'un secteur à l'autre, la qualité des prestations de soins diffèrent tout comme les pratiques des professionnels. De la même façon, des contraintes de ressources et de temps peuvent se poser dans le cas d'établissements publics où l'affluence est plus importante en raison de son accessibilité plus ouverte à tous. Aussi, en raison de l'accessibilité que chacun peut se permettre, il devient difficile de maintenir une continuité dans le parcours de soins. Effectivement, selon le choix et les possibilités, il n'est pas toujours garanti que les informations médicales relatives aux patients soient accessibles d'un établissement à l'autre. De plus, la fragmentation en différents niveaux impacte également la coordination et le suivi à long terme. Par conséquent, assurer une continuité des soins n'est pas toujours possible face à ce système.

Pour résumer, l'organisation de ces systèmes de santé sont aux « antipodes » ¹¹. D'une part, on retrouve la France avec une organisation centralisée de l'offre de soins et un système de santé développé, diversifié, structuré et organisé facilitant la mise en place d'essais. D'autre part, il y a l'Inde dont l'organisation est décentralisée et dépend de l'état et de la région concernés.

Pour l'avancée et le développement de la recherche clinique, l'organisation des systèmes de santé français offre plusieurs avantages face à l'Inde. En effet, elle met à disposition un large éventail de structure de soins diversifiée. De plus, elle permet une coordination facilitée avec l'harmonisation du parcours de soins. Cela favorise alors la continuité et offre des conditions favorables à la réalisation d'essais. En comparaison, le système de santé indien est encore en développement, limité et très insuffisant face à la demande. Cependant, de nombreux projets sont établis afin d'améliorer les offres de soins et renforcer le système de santé actuel. L'objectif est de développer de nouvelles infrastructures de sorte à améliorer la continuité des soins et permettre une meilleure coordination. De cette façon, cela pourra optimiser et faciliter la mise en place d'essais cliniques avec notamment des établissements adaptés aux besoins.

C. Encadrement des essais

L'encadrement et la réglementation permettent d'assurer la conformité éthique, la qualité ainsi que la sécurité des activités en recherche clinique ainsi que dans la protection des participants. Entre France et Inde, quelles différences ? Dans cette partie, il sera principalement présenté les autorités compétentes propres à chaque localité ainsi que le rôle de chacune.

La place de la recherche clinique autour du monde a fortement évolué au cours du temps et de nombreuses actions ont été entreprises en conséquence. Dès lors, il a été nécessaire d'instaurer un encadrement dans les processus afin de diriger les diverses activités. C'est ainsi que sont nées les bonnes pratiques cliniques (BPC) en tant que ligne directrice régissant la conduite éthique des essais impliquant la personne humaine. Elles ont été mises en place afin d'assurer la qualité et l'authenticité des données recueillies mais aussi afin de garantir le respect des droits des personnes. Par la suite, elles ont été harmonisées à l'échelle mondiale et sont devenues une référence internationale dans de nombreux pays pour la conduite des essais cliniques : International Council for Harmonisation Good Clinical Practice (ICH-GCP). En effet, l'encadrement et la réglementation de ces activités est primordial ; c'est pourquoi, il a été instauré ces lignes directrices internationales assurant la protection des participants, le respect de l'éthique et l'authenticité des données.

En parallèle, chaque pays se doit de respecter la réglementation et les procédures imposées par leurs autorités et comités compétents respectifs. De manière générale, dans le cadre d'un essai clinique, il se doit de respecter les normes éthiques mais aussi le cadre réglementaire en vigueur établissant les exigences et procédures à suivre lors de la mise en place d'essais cliniques. Aussi, il est nécessaire d'obtenir les différentes autorisations auprès des instances avant le démarrage des activités. Généralement, il est demandé de soumettre le protocole ainsi que les différents documents d'études pour approbation.

Dans le cadre d'une étude clinique en France, l'encadrement des essais cliniques est maintenu par trois autorités compétentes²⁵ auprès desquelles il est nécessaire d'obtenir les autorisations pour initier l'essai :

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM²⁶) ;
Chargée d'évaluer et d'autoriser les essais cliniques en garantissant la sécurité des produits de santé utilisés au cours des essais ainsi que la sécurité des participants. Elle se doit également d'encadrer les essais et est responsable de la surveillance. A cet effet, elle est amenée à effectuer des inspections durant les essais cliniques.
- Comités de protection des personnes (CPP), comité indépendant ;
Ils s'assurent du respect des normes éthiques, des droits des patients et de la protection des participants et sont aussi chargés d'approuver les documents destinés aux patients tel que les notes d'informations. Il s'assure également de la pertinence de la recherche au travers du rapport bénéfice/risque.
- Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL²⁷) ;
Elle s'assure de la confidentialité des données et vérifie la conformité envers le règlement général sur la protection des données (RGPD) et les lois informatiques. Elle est responsable de la protection des données recueillies dans le cadre des essais.

En parallèle, en Inde, les essais cliniques sont réglementés²⁸ principalement par :

- Indian Council of Medical Research (ICMR)²⁸,
Conseil indien de la recherche médicale chargé de générer, gérer/coordonner mais aussi de promouvoir les activités de la recherche biomédicale.

- Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO) ²⁹,
Organisation Indienne de Contrôle des médicaments, autorité centrale responsable d'approuver les nouveaux médicaments et chargée de : l'approbation, l'inspection ainsi que de la surveillance des essais ;
- Drugs Controller General of India (DCGI) ³⁰,
Organisation du gouvernement indien contrôlant les médicaments au sein de la CDSCO, responsable d'évaluer l'utilisation de produits de santé dans le cadre d'essai et de leur mise sur le marché et peut donc être amené à réaliser des inspections ;
- Ethics Committee (EC) ³¹,
Comités d'Éthique (CE) locaux, responsables de la protection des droits des patients, s'assurant de la sécurité et du bien-être de tous les participants et évaluant les protocoles de l'essai.

Lors de la mise en place d'un essai clinique indien, dans un premier temps, l'ICMR doit être informé. Ensuite, il doit être entamé les demandes auprès des comités d'éthique afin d'obtenir leur approbation concernant le protocole de l'étude ainsi que les documents relatifs. Une fois celle-ci accordée, les démarches se poursuivent avec les autorités réglementaires compétentes que sont la CDSCO et la DCGI. La CDSCO est d'ailleurs l'une des principales autorités compétentes mandatées après la ICMR lors d'essais cliniques en Inde. En effet, au sein d'elle sont abrités différentes autres instances impliquées dans les processus réglementaires : la DCGI mais aussi le Drugs Consultative Committee (DCC) ³² qui est un comité consultatif des médicaments ou encore le Drugs Testing Advisory Board (DTAB) ³³ chargé de conseiller concernant les médicaments sur la base d'examen complémentaires. Ces différentes instances sont chargées ici d'évaluer la faisabilité, la sécurité et la conformité éthique de l'étude. Afin de mener un essai clinique en Inde, il est nécessaire d'obtenir ces autorisations auprès de ces différentes instances et notamment le certificat de non-objection dit Non-Objection certificate (NOC)³⁴ auprès de la DCGI permettant de débiter l'étude. Dès lors les autorisations obtenues, il doit être enregistré dans le registre géré par l'ICMR.

De la même façon qu'il existe des différences au niveau socio-économique et organisationnel, chaque localité dépend d'instances réglementaires qui lui sont propres. D'une part, la France est soumise à un cadre réglementaire régit par le Code de Santé publique et doit être conforme aux demandes de l'ANSM. De plus, elle se doit d'obtenir l'avis favorable des CPP afin de pouvoir initier les essais cliniques. Enfin, ces essais doivent être menés selon les BPC. D'autre part, l'Inde est encadrée par la CDSCO principalement mais les activités dépendent des Comités d'éthiques qui sont les premiers à autoriser ou non l'essai. Malgré les différences existantes, on retrouve des similarités entre la France et l'Inde dans la mesure où la CDSCO est équivalente à l'ANSM et les CE font foi de CPP avec des responsabilités identiques.

D.Croissance de leur attractivité

La France est considérée aujourd'hui comme l'un des principaux acteurs en recherche clinique à l'échelle européenne. Son activité est telle qu'elle est désignée comme « leader européen incontesté de la recherche clinique »³⁵. De plus, lors de l'évaluation selon le baromètre de la recherche clinique, elle occupe cette année la première place avec plus de 2000 essais. Cet accroissement des activités se justifie du fait que la recherche en France s'agence autour de nombreuses structures : centres universitaires, instituts, organismes de recherches publics et privés, hôpitaux mais aussi industries pharmaceutiques. Grâce à ces différents acteurs, cela facilite la mise en place et la conduite des essais cliniques. De plus, au travers de l'entrée en vigueur du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques, cela permet de fluidifier et homogénéiser mais aussi de simplifier et alléger les procédures de soumissions à l'échelle européenne. Grâce à son portail de soumission unique : tous les pays soumettent la même chose au même moment et cela évite de répéter des procédures chronophages. Il y a alors un gain de temps considérable sur le calendrier rétrospectif d'une étude.

L'Inde quant à elle est devenue une cible attractive pour les essais cliniques mondiaux pour de nombreuses raisons variées. L'un des facteurs majeurs est le bénéfice financier apporté en raison de coûts peu élevés comparé à d'autres pays. En effet, il a pu être constaté que les coûts opérationnels peuvent être divisé jusqu'à de moitié. Cette différence s'explique du fait que les coûts alloués aux sites investigateurs ainsi que pour les salaires sont nettement inférieurs.

Par exemple, l'investigateur principal de l'étude indien sera rémunéré à l'année en moyenne 15 000 € (soit ₹ 14.0 Lakhs³⁶) tandis qu'en France, son salaire est plutôt aux alentours de 41 000€³⁷ soit une différence de 26 000€. De la même façon, un centre médical universitaire indien ne facture qu'environ 1.5 millions d'euros par an¹ pour un essai clinique. Enfin, le budget alloué pour l'indemnisation des patients est presque dix fois plus faible que dans les pays développés³⁸. Cela permet alors aux sponsors de réduire les coûts de près de 60³⁹ – 65⁴⁰%, ce qui représente des économies non négligeables.

Aussi, grâce à sa grande population, l'Inde offre des opportunités de recrutements¹ riches en diversité et en nombre. En effet, la population indienne met à disposition des caractéristiques différentes d'une population occidentale. Aussi, de par son grand nombre, elle offre des possibilités de recrutement facilitées et accélérées. Cela permet alors de résoudre une des problématiques qui se pose souvent : recruter dans les temps impartis⁴¹.

De nombreuses actions ont donc été entreprises au fil des années et plusieurs facteurs ont favorisé l'expansion des activités tant en France qu'en Inde. L'augmentation de leurs activités a notamment pu être mis en avant de par leur classement dans le secteur avec la France, leader européen et l'Inde, cible attractive pour la délocalisation des essais internationaux.

II. La recherche clinique indienne

A. L'Inde, entre mœurs et scandales

Lors de mes recherches concernant le déroulement des essais cliniques en Inde, ce qui m'a rapidement interpellé est le fait qu'on parle de : « essais cliniques à hauts risques »⁴⁰. Malgré un cadre réglementaire établi, il subsiste encore des préoccupations concernant le respect de cette réglementation et des normes éthiques. Par conséquent, cela peut impacter la protection des participants ainsi que la fiabilité des données récoltées lors des études. Il y a également une remise en cause concernant le recrutement et la participation de certains patients. En raison de leur précarité et du coût onéreux de certaines offres de soins face à une prise en charge assurée à 100% lors d'un essai ; certains participent aux études pour être pris en charge, bénéficier d'un traitement ainsi que d'une éventuelle indemnisation sans avoir forcément connaissance de leur participation à l'étude à proprement dite.

Plusieurs scandales ont pu être évoqués au cours des années passées concernant des pratiques de « recrutements douteux »⁴⁰. En effet, il arrive que des médecins incluent des patients dans un essai sans les en informer totalement³, vérifier les critères d'éligibilité et faire signer au préalable le consentement comme prérequis selon les bonnes pratiques. Il arrive également qu'un même patient soit inclus dans plusieurs études en même temps et ce sans prendre en compte les conditions de chacune d'elles. Il y a alors mise en danger puisqu'il peut y avoir des interactions médicamenteuses provoquant des effets indésirables graves. De plus, à terme les données récoltées lors de ces essais sont biaisées remettant alors en cause la fiabilité des résultats obtenus. Il est d'ailleurs déjà arrivé que cela soit mis en évidence lors de contrôles effectués par l'ANSM⁴² mais aussi que des médicaments soient retirés du marché⁴⁰ pour manquement au protocole de l'étude.

Cependant, aujourd'hui, le gouvernement indien a mis en place de nombreuses actions⁴³ afin de limiter ce type de manquement et mieux encadrer. Il y a notamment eu un renforcement de la réglementation et de la surveillance des essais. De plus, de nombreux centres ont été fermés en raison de déviations majeures envers les normes éthiques. L'Inde est donc en constante évolution afin d'assurer la qualité des études et la protection des participants mais aussi le respect des normes éthiques en vigueur.

B. Méthodologie de l'étude de terrain

Dans le cadre de mon étude sur le terrain, j'ai décidé de contacter des structures spécialisées en recherche clinique en Inde afin de programmer des entretiens. De cette façon, il aurait été possible d'échanger au sujet des déroulements des essais cliniques locaux et internationaux ainsi que des problématiques rencontrés en Inde. Malheureusement, cette piste fut sans succès et n'ayant pas eu de retours, j'ai pensé mettre en place un questionnaire à diffuser directement aux personnes concernées sur "LinkedIn", réseau social professionnel en ligne. Au travers de cette démarche, l'objectif était de collecter des données permettant d'approfondir les connaissances sur le sujet et de recueillir des informations pertinentes pour répondre à ma problématique. Pour ce faire, une approche de recherche à la fois quantitative et qualitative a été adoptée avec la création d'un questionnaire et la proposition d'entretiens afin d'obtenir des précisions concernant les pratiques ainsi que les défis rencontrés pendant la gestion d'essais clinique en Inde.

Lors de la mise en place de ce questionnaire, il a été utilisé la plateforme "GoogleForm" qui permet de créer des questionnaires personnalisés composés à la fois de questions à choix multiples (QCM) mais aussi de questions rédigées (QR). De plus, elle est adaptée pour permettre des diffusions avec la création d'un lien de partage. L'idée était de contacter directement des professionnels en recherche clinique Indiens présents et disponibles pour échanger sur la plateforme "LinkedIn". De cette façon, il m'est possible d'établir un état des lieux concernant le déroulement des essais cliniques.

Cette méthode fut alors plus fructifiante au travers de plusieurs actions. Tout d'abord, il y a eu la publication d'un post introduisant mon questionnaire et expliquant l'objectif de cette diffusion (**annexe n°I**). Ensuite, grâce aux partages réalisés par les personnes de mon réseau, cela a permis d'augmenter sa diffusion. Enfin, au travers d'une fonctionnalité "LinkedIn" permettant d'envoyer des invitations personnalisées, il m'a été possible de contacter directement des professionnels de recherche clinique indiens. Pour ce faire, j'ai recherché « CRA » ou encore « Clinical Research » puis appliqué le filtre « zone géographique » en précisant Inde. J'ai alors eu l'occasion de collecter une trentaine de réponses plus ou moins développées durant la période de diffusion entre mi-février et jusque fin avril.

L'étude de terrain a donc été menée auprès d'un échantillon de professionnels de recherche cliniques indiens. Le questionnaire quant à lui a été structuré de sorte à pouvoir évaluer les facteurs pouvant influencer la gestion des essais cliniques en Inde mais aussi afin de comprendre les problématiques rencontrées. Ainsi, il m'est possible d'établir les points à revoir lors de la gestion et le déroulement des essais. L'objectif est d'ensuite pouvoir proposer des pistes d'améliorations dans la gestion des essais.

La structure de mon questionnaire (mis en **annexe n°II**) a été divisée en quatre afin d'avoir à la fois des informations sur les essais cliniques locaux, ceux internationaux travaillant avec l'Inde mais aussi sur la population cible et des informations de contact afin de les recontacter par la suite. D'une part, un état des lieux sur les types d'essais cliniques en cours en Inde a été réalisé. D'autre part, ils ont été interrogés sur les challenges et difficultés rencontrés lors du déroulement des essais cliniques tant localement qu'internationalement. Aussi, il a été mis en place tant des QR afin qu'ils puissent lister et expliquer les difficultés rencontrées que des QCM avec possibilité de rédiger dans le champ autre. De la sorte, il est possible de déterminer par la suite après analyse où sont les points bloquants. En parallèle, afin d'avoir connaissance de la population cible, ils ont été interrogés sur leur poste actuel et expériences passées. Ainsi, cela permet d'établir si les problématiques rencontrées peuvent être dépendantes du poste et de la structure ou si elles sont plutôt généralisées. Aussi, souhaitant connaître le type de formation existante et suivie, ils ont également été interrogés sur ce point. Enfin, une rubrique contact a été mise à disposition afin que je puisse échanger avec eux au sujet de leurs réponses s'ils le souhaitent. De cette façon, cela me permettait de mieux comprendre les difficultés évoquées, d'avoir leur point de vue ainsi que d'obtenir des informations complémentaires.

Une fois les réponses collectées, elles ont été passées en revue au cas par cas afin d'établir les points à revoir et à discuter avec les personnes ayant accepté d'échanger. Dans le cadre de ces échanges, il a alors été rédigé des mails types proposant de remplir un document word listant les questions soulevées (exemple mis en **annexe n°III**) suite à la revue des données et/ou de planifier un entretien. En parallèle, il a été établi un guide d'entretien semi-directif (**annexe n°IV**) afin de préparer en amont les échanges avec les personnes ayant accepté un entretien. Celui-ci a été plus ou moins personnalisé à chacun en fonction des points à revoir. De cette façon, il m'est possible d'approfondir mon analyse grâce aux discussions (**annexe n°V**).

C. Analyse de terrain

Dans le cadre de cette analyse, elle sera organisée en trois parties : dans un premier temps, la présentation de la population interrogée puis un état des lieux des activités en recherche clinique menées en Inde et enfin un retour sur expérience de ce qui se fait à l'échelle locale et internationale. Cette analyse a été réalisée à l'aide des résultats collectés sur "GoogleForm" et exportés sur "GoogleSheet" qui est une plateforme en ligne similaire à "Excel" afin de générer des graphiques représentatifs des réponses obtenues. Cette analyse a été construite à partir de la compilation des données remaniées afin d'obtenir une représentation graphique. L'objectif ici fut de recueillir des informations précises et concrètes auprès des professionnels en recherche clinique indiens, acteurs principaux dans la gestion des essais cliniques. Les données recueillis permettront alors de comprendre les pratiques mais aussi d'identifier les difficultés rencontrées lors de la conduite des essais cliniques.

1. Analyse descriptive de la population interrogée :

Entre Chef de projet (10%), Coordinateur d'études dit "Clinical research coordinator" (CRC; 23.3%), Directeur des opérations cliniques (6.7%), Attaché de recherche clinique (CRA ;50%) mais aussi Cofondateur d'une entreprise en recherche clinique, étudiant ou encore assistant pharmacien (3.3%/chacun) ; j'ai eu la chance de collecter des réponses de personnes travaillant à différents postes du secteur de la recherche clinique.

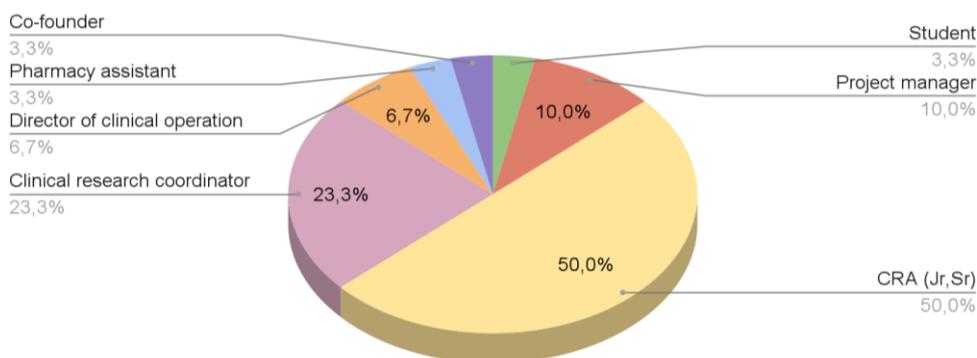
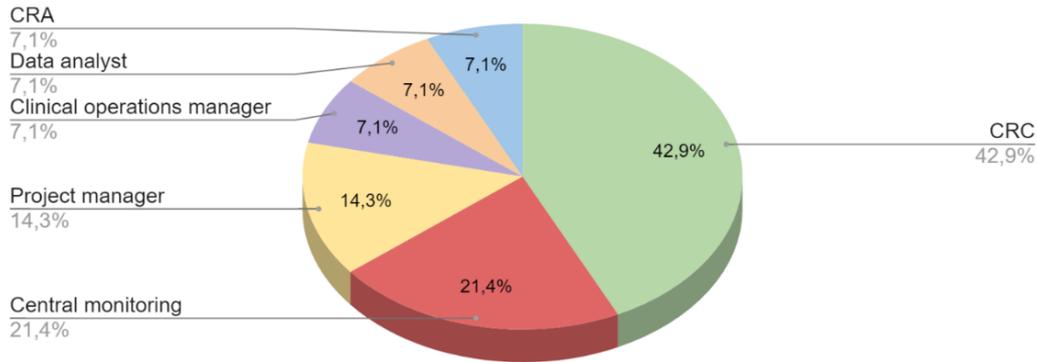


Figure 1 – Poste occupé par la population interrogée

Cette diversité est un atout non négligeable pour mon analyse des facteurs influents sur la gestion des essais. En effet, je pourrais établir si selon le poste occupé, les problématiques sont récurrentes.

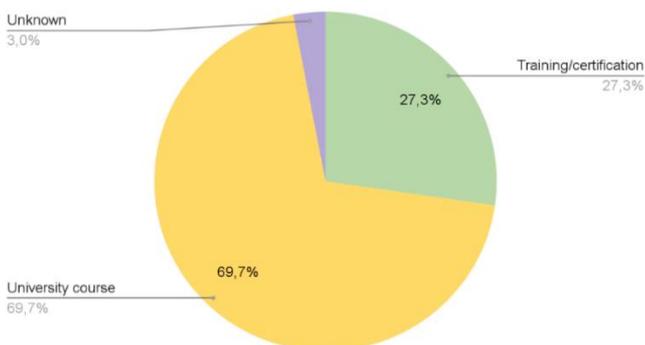
Figure 2 – Expériences passées en recherche clinique



De plus, de nombreuses de ces personnes sont issues de professions différentes à leur poste actuel permettant ainsi d’enrichir le champ des professionnels concernés par les problématiques énoncées. Dans le lot, on retrouve notamment des personnes chargées de réaliser des monitorings et d’autres ont pu être "data analyst" chargées de l’analyse des données.

En interrogeant les professionnels indiens quant à leur poste actuel et leurs précédentes expériences, cela permet d’obtenir des informations spécifiques aux différents rôles et permettra d’établir s’il existe un lien de corrélation entre le poste occupé et le défi/la problématique rencontrée. De plus, leur retour sur expérience permet d’enrichir les connaissances sur les activités en recherche clinique ainsi que leur gestion à différents niveaux. Cela permet donc de contextualiser la gestion des essais cliniques selon les fonctions de chacun.

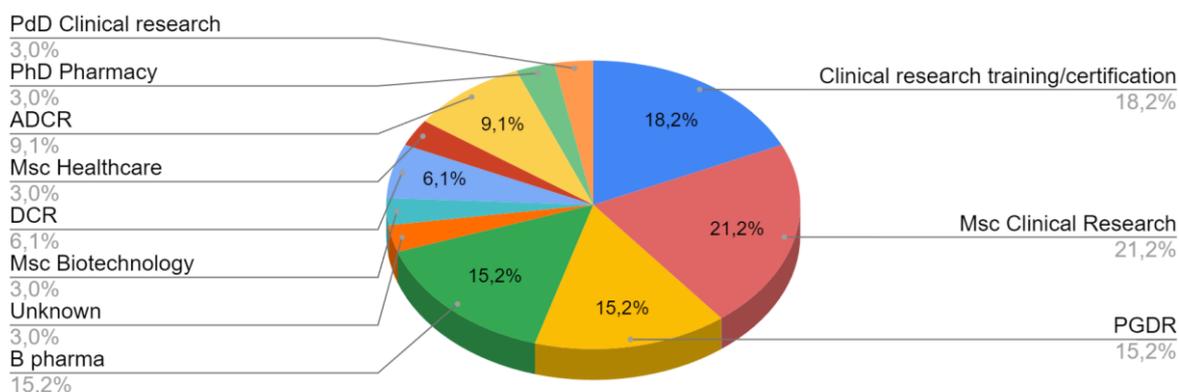
Dans cette continuité, ils ont été interrogés sur les formations suivies afin de déterminer les parcours possibles pour se former au métier :



On retrouve d’une part, ceux ayant suivi une formation spécifique à la recherche clinique débouchant sur une certification dites ici “training/certification” à 27.3% et d’autre part, majoritairement, ceux ayant intégré un cursus universitaire à 69.7%.

Figure 3 – Type de formation suivies

Parmi les formations suivies, on retrouve différents parcours :



Légende :

- ADCR : Advanced diploma in clinical research
- B Pharma : Bachelor of Pharmacy
- DCR : Diploma in Clinical Research
- MSc: Masters of Sciences
- PGDR : Post-graduate diploma in Research

Figure 4 – Analyse des parcours de formation

- ❖ l'équivalent d'une licence en recherche clinique : "B Pharma" et "PGDR" (30.4%),
- ❖ des masters plus ou moins spécifiques à la recherche clinique : "MSc" (27.2%),
- ❖ l'équivalent d'un diplôme universitaire en recherche clinique : "DCR" (6.1%)
- ❖ des doctorats : PhD (6%)
- ❖ des trainings/certifications (18.2%)
- ❖ une formation en recherche clinique : "AGDR" (9.1%).

L'analyse des parcours de formations suivies a mis en évidence qu'il existe une diversité de formations permettant de se former au métier et qu'il n'y a pas une formation type principalement suivie. De par cette analyse, il est également souligné le fait qu'en fonction du parcours intégré, les compétences et connaissances acquises peuvent différer. Il s'agit alors là d'un point à développer : déterminer l'impact que peut avoir la formation suivie quant à la gestion des essais cliniques.

2. Les essais cliniques en Inde :

Passons maintenant à l'état des lieux de ce qui se fait en Inde actuellement en termes d'activités en recherche clinique basé sur les retours obtenus. L'objectif est d'avoir connaissance des activités en Inde. Pour commencer je les ai donc interrogés sur le type d'essais cliniques sur lesquels ils sont amenés à travailler.

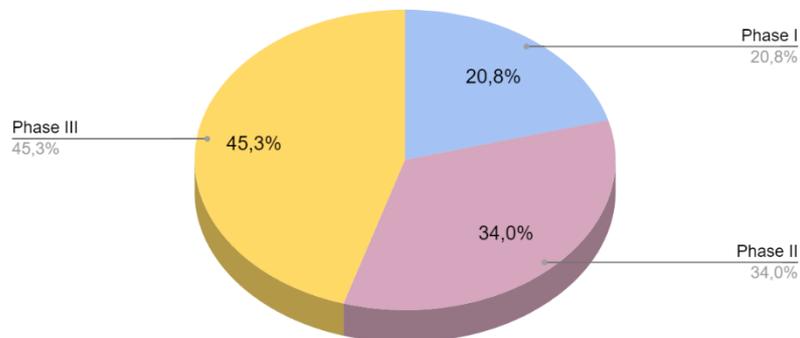


Figure 5 – Les essais cliniques en Inde

On note que presque la moitié travaille sur des études en phase III (45.3%) tandis que le reste est réparti entre Phase II (34%) et Phase I (20.8%) à toutes échelles confondues.

En parallèle de leurs activités en termes d'essais cliniques menés dans le pays, j'ai également souhaité évaluer l'échelle d'activité :

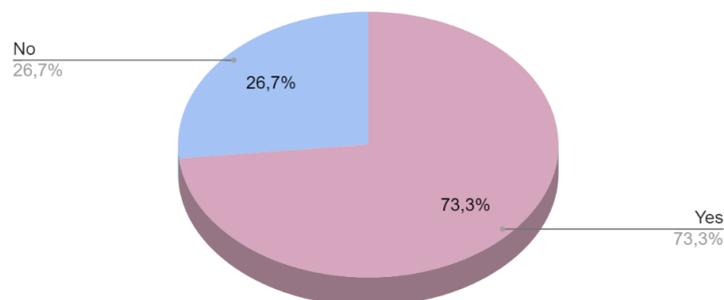
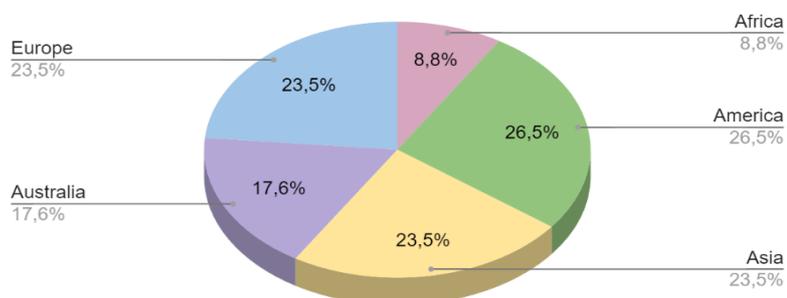


Figure 6 – Les activités en recherche clinique en Inde, entre local et mondial

Au travers des réponses obtenues, j'ai eu la chance de pouvoir interroger un personnel travaillant majoritairement à l'international (73.3%). J'ai également une part de personnel travaillant à l'échelle locale (26.7%), me permettant ainsi de comprendre les problématiques à toutes les échelles. Il s'agit là d'un point non-négligeable pour répondre à ma problématique puisque je souhaite proposer des pistes d'amélioration pour la gestion des essais cliniques dans le monde. De plus, je pourrais établir s'il s'agit d'une généralité dans la gestion.

3. Entre local et international :

Souhaitant établir des pistes d'améliorations pour la gestion des essais cliniques notamment internationaux avec l'exemple de l'Inde, je me suis intéressé aux régions avec lesquelles ils ont été amené à travailler jusqu'ici durant leur carrière.



On peut remarquer que la plupart ont été amenés à travailler avec des pays européens (23.5%), américains (26.5%) et asiatiques (23.5%).

Figure 7 – La recherche clinique indienne à l'international

Je me suis ensuite intéressée aux problématiques rencontrées tout d'abord localement ; pour les identifier, les réponses obtenues ont été analysées et résumées sous forme de diagramme ci-dessous :

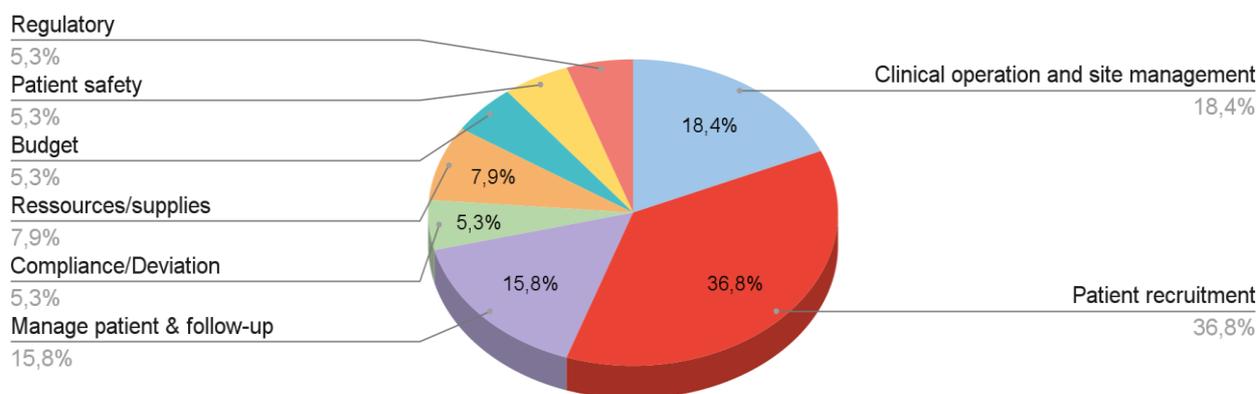


Figure 8 – Défis rencontrés lors d'essais cliniques indiens locaux

Dès lors, on note que le défi le plus rencontré à l'échelle locale est le recrutement des patients (36.8%) et cela est dû à plusieurs raisons mais il a pu être mentionné notamment le manque de sensibilisation des patients concernant la recherche clinique. De ce fait, ils sont réticents et ne sont pas rassurés quant à l'idée de participer. En conséquence, cela réduit donc le nombre de participants potentiels.

En parallèle, la gestion des opérations clinique et des centres investigateurs est la deuxième difficulté la plus énoncée par 18.4% des participants. Concernant la gestion des centres, il a d'ailleurs pu être souligné que cela dépendait des collaborations avec les équipes des centres. En effet, des dysfonctions au niveau des centres répercutent inévitablement la conduite des essais puisqu'ils sont les acteurs principalement impliqués dans les activités.

Il a également été souligné une difficulté d'assurer le suivi et la gestion des patients (15.8%). Ces difficultés sont justifiées par certains en raison d'un manque de personnel faisant alors défaut à l'étude car il devient compliqué d'assurer des suivis. Par conséquent, cela tend à augmenter les cas de patients perdus de vue.

Aussi, certains patients sont difficilement compliants entraînant alors des déviations au protocole et donc des démarches supplémentaires dans la gestion de l'essai ; démarches qu'ils souhaitent éviter. En effet, certains évoquent le fait d'éviter des déviations au protocole dans les difficultés et défis rencontrés lors de la gestion des essais. Enfin, il a pu aussi être cité des difficultés concernant le budget, le cadre réglementaire, le design de l'étude et notamment ses critères d'éligibilité, la sécurité des patients mais aussi le manque d'équipements (7.9%).

Concernant les activités internationales, ils ont été directement interrogés au travers d'une question à choix multiples sur certains des points principaux de la gestion d'un essai clinique pouvant être challengeant :

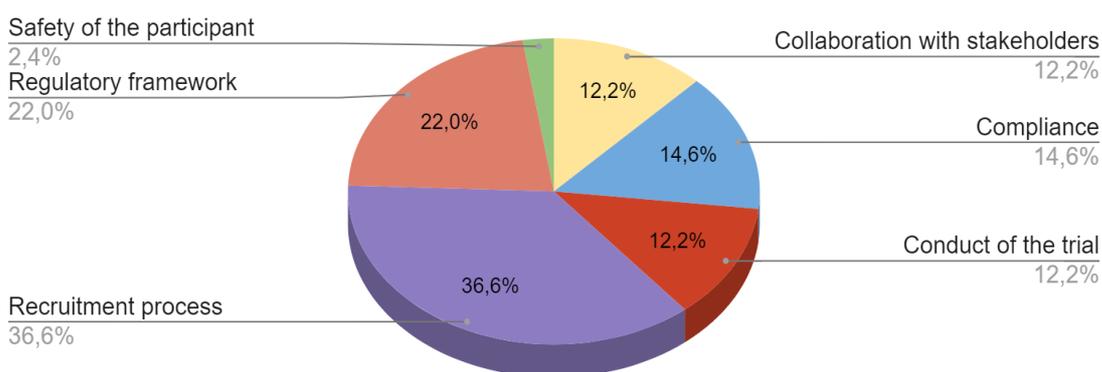


Figure 9 – Défis rencontrés lors d'essais cliniques internationaux en Inde

En parallèle, cette question a été complétée d'une question rédigée permettant d'expliquer davantage les difficultés rencontrées. De cette façon, il est possible de mieux comprendre la problématique et d'avoir plus d'informations à ce sujet.

Il a alors principalement été remonté deux difficultés : recrutement et réglementation.

D'une part, au niveau du processus de recrutement (36.6%), challenge découlant de différentes problématiques. Pour commencer, lors d'un essai international, les procédures sont plus longues que lors d'un essai indien local. Il a également été souligné que les différences culturelles font que les études ne sont pas forcément adaptées à la population et donc cela réduit les opportunités de recrutements. De la même façon, le fait que l'Inde compte plus d'une vingtaine de langues différentes au sein du pays fait que les patients sont confrontés à des difficultés de compréhension. Il a également été expliqué que cela résulte du fait qu'il y a un défaut de matériel permettant d'assurer les traductions adéquates des documents de l'étude. En ce sens, il a surtout été évoqué qu'il est difficile de traduire les documents destinés aux patients avec cette diversité linguistique.

D'autre part, pour ce qui est du cadre réglementaire (22%), cela est justifié par le fait que les réglementations extérieures varient considérablement à l'encadrement indien. Il est également expliqué que la compliance n'est pas forcément assurée rendant ainsi difficile le respect des normes éthiques lors de la conduite des essais. Par conséquent, cela entraîne une remise en question quant à la qualité des données et la sécurité des patients mentionné d'ailleurs par 2.4% des personnes interrogées.

Concernant la compliance, elle a justement été notifiée par 14.6% des personnes. Celle-ci s'applique tant aux patients vis-à-vis de l'étude qu'aux professionnels vis-à-vis du protocole, de la réglementation comme vu précédemment ou encore des BPC. Cependant, il est évoqué que cela dépend principalement du design de l'étude et de son protocole.

La collaboration avec les parties prenantes (12.2%) fut aussi un challenge car elle n'était pas garantie en tout point et cela résultait notamment d'un manque d'informations claires. Il a d'ailleurs entre autres été mis en évidence que les communications avec les fournisseurs étaient compliquées rendant alors les échanges avec les centres encore plus difficiles. De plus, les changements de personnel ainsi que le manque de ressources au niveau des sponsors complexifie davantage la gestion. Par conséquent, cela crée un écart significatif entre la collaboration et la communion entre les différentes parties prenantes impactant ainsi la gestion des essais qui d'ailleurs a été mentionné : le déroulement des essais en eux-mêmes est une problématique soulevée par 12.2% de la population interrogée.

Après avoir interrogé ces professionnels sur les défis généraux auxquels ils ont pu être confrontés durant leur expérience en recherche clinique, il a été posé des questions permettant d'approfondir certains points.

Ils ont alors tout d'abord été interrogés sur les principales différences qu'ils ont pu constater lors de la gestion du processus de recrutement d'un essai clinique local et celle d'un essai clinique international. En effet, de cette façon il est possible de comprendre les spécificités appliquées localement à l'Inde. Cela permet également d'avoir connaissance des défis et opportunités à ces différentes échelles. De cette façon, il est alors possible de proposer des recommandations et pistes d'améliorations en conséquence si applicable.

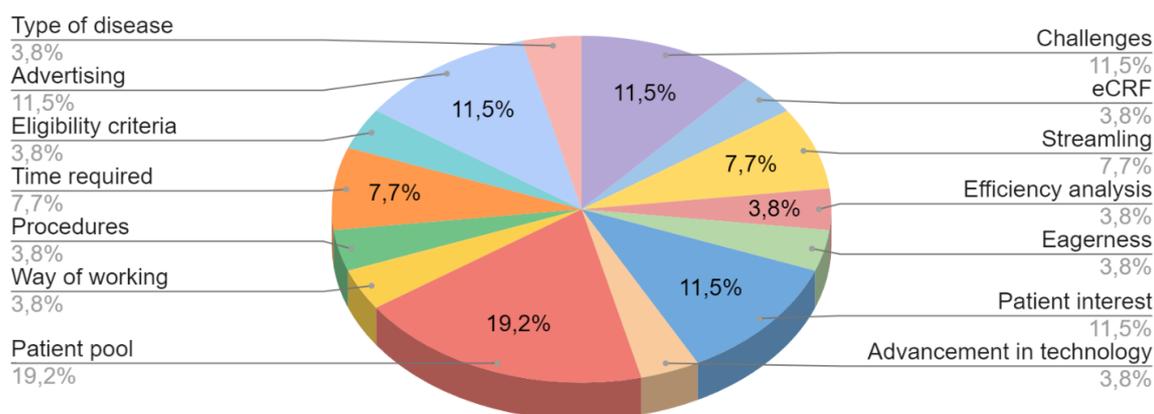


Figure 10 – Différences entre le recrutement local et international

L'analyse des résultats a pu mettre en évidence plusieurs points divergeants et ce notamment concernant la participation des patients : "patient pool, patient interest, eagerness", représentant près de 35% des différences notifiées. Cette participation des patients est remise en cause d'une échelle à l'autre principalement en raison de leur intérêt et de leurs enthousiasmes portés à l'étude. Aussi, les exigences diffèrent d'un niveau à l'autre, cela impacte aussi leur envie de participer. Ces facteurs influent alors directement l'enclin et la susceptibilité des patients à participer à l'étude. Par conséquent, cela impacte aussi le bassin de patients disponibles pour participer à l'étude. Ce point a d'ailleurs été souligné par plusieurs des professionnels interrogés qui expliquent que les patients indiens sont plus sujets à participer à des essais locaux plutôt qu'à des essais internationaux.

En plus de participation des patients, d'autres points ont été mentionnés concernant les différences observées : l'étude en elle-même, les ressources et moyens à dispositions (etc ..).

Environ 10% des répondants ont mentionné que les différences remarquées dépendent tout particulièrement de la pathologie cible, des critères d'éligibilité mais surtout du design de l'étude. En effet, ces éléments jouent un rôle dans la sélection des patients et cela répercute alors le bassin de patients éligibles. Ainsi, cela crée un écart provoquant des différences entre essais locaux et internationaux.

Il a également pu être mis en avant des différences notables quant à la durée du processus de recrutement (3.8%) ainsi que sur le mode de fonctionnement (3.8%) mais aussi les attentes. En effet, les recrutements d'essais internationaux demandent des démarches supplémentaires rendant ainsi le processus encore plus chronophage (7.7%) et ce tant pour les professionnels que pour les patients. De la même façon, le format des eCRF soit les Electronic Case Report Form (dossier électronique de suivi de l'étude des patients) est aussi cité comme l'une des différences rencontrées. En somme, cela pose alors des challenges pour les professionnels de santé et cela a été remonté par 11.5% des personnes interrogées.

Enfin les ressources ainsi que les moyens mis à dispositions ont été identifiés comme différences entre international et local étant donné que les formalités et pratiques appliquées ne sont pas forcément identiques. D'une part, on retrouve les avancées technologiques puisque les équipements proposés varient entre un essai local dépendant des ressources de l'établissement et un essai international pour lequel il peut être fourni le matériel et les ressources nécessaires. D'autre part, le "streamling" soit l'optimisation ainsi que l'efficacité des analyses a été ressorti dans la mesure où les essais internationaux offre des possibilités plus larges, vastes et améliorées qu'à l'échelle locale. Aussi, concernant les pratiques, il a notamment été expliqué qu'en Inde, promouvoir l'essai est prohibé contrairement à ce qui peut se faire au niveau international.

Grâce à ces résultats, il a pu être mis en évidence les différences significatives observées par les professionnels indiens lors de la gestion des recrutements d'essais internationaux et locaux. Cela permet alors de comprendre les points à éventuellement revoir en vue de proposer des pistes d'améliorations afin d'homogénéiser les pratiques et faciliter la gestion aux différentes échelles.

Ils ont ensuite été interrogés sur la gestion de la compliance au niveau des BPC tant au niveau local qu'international :

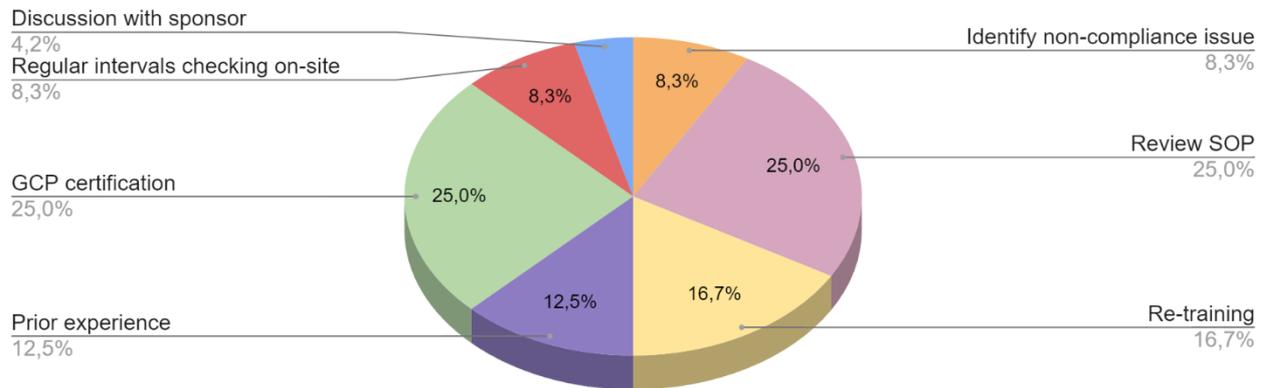


Figure 11 – Gestion de la compliance des BPC

Dans un premier temps, on identifie d'une part ceux qui revoient les procédures ou repassent la certification BPC (41.7%) et d'autre part, ceux qui le justifient par l'obtention de cette certification (25%). Certains expliquent également que les expériences antérieures ainsi que les compétences des centres investigateurs permettent de savoir comment garantir la compliance (12.5%). Il a aussi pu être remonté qu'identifier les problématiques de non-compliance à l'échelle du site et à celle de l'étude (8.3%) peuvent réduire les déviations et donc en conséquence assurer la conformité. Enfin, il y en a qui mentionne le fait d'effectuer des inspections régulières sur site dans les centres investigateurs (8.3%) et d'en discuter avec le sponsor (4.2%) permettent d'assurer une certaine compliance. En parallèle, il a pu être mentionné que l'établissement d'une checklist peut être utile.

En parallèle, ils ont été interrogés sur la gestion et la qualité des échanges avec les parties prenantes lors de ces essais internationaux :

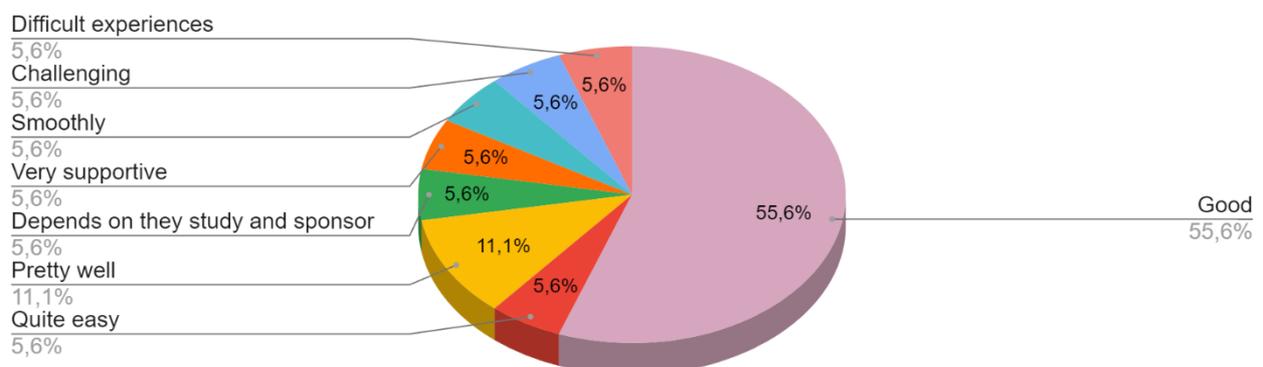


Figure 12 – Qualité des collaborations avec les parties prenantes

D'après les retours obtenus, celles-ci se sont majoritairement bien passées puisque plus de la moitié en donnent un avis positif (83.5%) et les qualifient même de fluide et plutôt facile. Concernant les parties prenantes impliquées, il a notamment pu être mentionné les relations avec les centres investigateurs mais aussi les fournisseurs. Cependant, il est également arrivé que d'autres aient fait face à quelques complications (11.2%) impactant alors la gestion des essais. Cela était dû notamment en raison d'un manque de clarté vis-à-vis des procédures et des responsabilités. Néanmoins, il a été expliqué que cela pouvait dépendre du sponsor et du type de l'étude.

Pour comprendre comment ces collaborations se sont passées, ils ont également été questionnés sur la gestion de celles-ci :

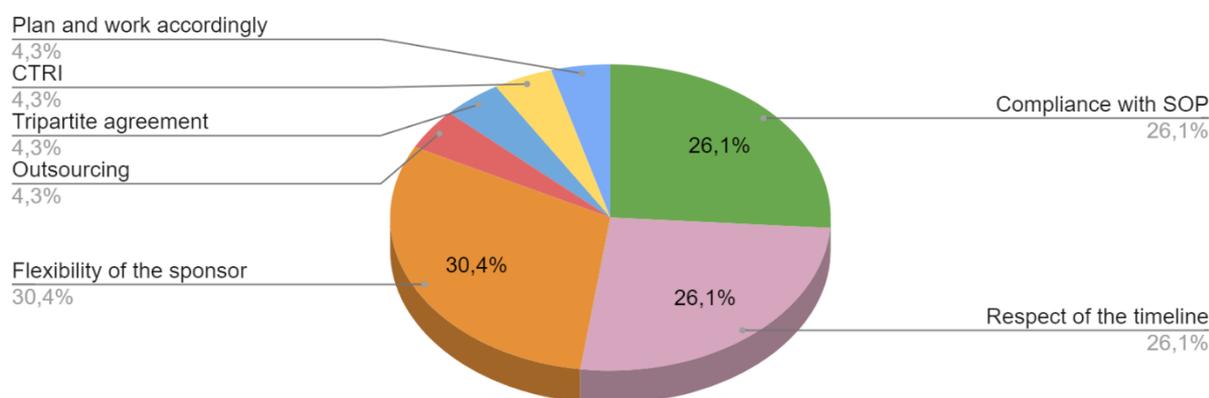


Figure 13 – Gestion des collaborations avec les parties prenantes

Dès lors, il a été mentionné par presque un tiers des personnes que cela était dû grâce à la flexibilité du promoteur (30.4%). Il a également été expliqué que le respect des échéances fixées ainsi que des procédures ont été favorables à de bonnes collaborations (52.2%). Aussi, dans le cas des échanges avec centres investigateurs et fournisseurs, il a pu être précisé la nécessité de respecter les procédures instaurées et qu'il était primordial d'assurer un délai de réponses sous vingt-quatre heures. Enfin, certains ont évoqué que la mise en place d'un contrat tripartite et de la plateforme CTRI (Clinical Trials Registry India) ont aussi eu leur importance. Il a été souligné lors des réponses l'importance de maintenir de bonnes relations avec les parties prenantes afin de fluidifier et faciliter la gestion des essais. Cependant, en raison des différences au niveau des pratiques de chacun, cela pose à un certain niveau quelques difficultés.

Grâce à cette analyse, plusieurs aspects concernant la gestion des essais cliniques en Inde tant à l'échelle locale qu'internationale ont pu être mis à l'évidence. Ce questionnaire a permis d'obtenir des informations plus concrètes sur la recherche clinique en Inde. D'une part, il a permis d'avoir une compréhension des pratiques locales et d'obtenir des informations directes grâce à des retours d'expérience directs de la part des principaux acteurs dans le domaine. D'autre part, il a permis d'identifier les principaux défis et problématiques rencontrés. Aussi, ces réponses permettent de compléter les informations recueillies lors des recherches effectuées dans le cadre de la revue de littérature. En interrogeant les professionnels indiens, cela m'a permis de cibler les points d'améliorations à revoir. De plus, cela permet par la suite de proposer en conséquence des recommandations pour renforcer les pratiques existantes.

Aussi, au travers de l'analyse des réponses collectées, d'autres interrogations ont pu en découler. Ainsi, en vue d'approfondir davantage les réponses et enrichir l'analyse des données ; des entretiens ont été programmés. Pour ce faire, les personnes ayant accepté d'échanger ont été recontactées. Ces entretiens sont prévus afin de discuter de manière plus approfondie sur leurs réponses. Les retours obtenus grâce à ces entretiens vont être introduits à l'analyse des données collectées par le questionnaire dans la partie suivante sur la discussion des résultats.

III. Discussions des résultats

Suite à la revue des données recueillies grâce au questionnaire, les réponses obtenues vont être analysées de manière plus approfondie afin de mieux comprendre et interpréter les faits exposés. Aussi, lors de la revue littéraire, des questionnements sont apparus quant à l'influence et l'impact que peut avoir certains facteurs sur la mise en place d'essais cliniques. De la même façon, plusieurs questions pertinentes ont été soulevées suite à l'analyse de ces données collectées. En conséquence, chacune de ces questions ont alors été posées lors des entretiens menés auprès des professionnels ayant accepté d'échanger.

Parmi les questions : Les différences culturelles ainsi que la barrière linguistique sont-elles limitantes ? L'organisation du système de santé influe-t-elle la gestion des essais ? Quel est l'impact de la formation suivie sur la gestion des essais ? Est-il nécessaire et pensez-vous cela utile que d'instaurer une formation commune ? L'Inde est-elle en mesure de mener des essais cliniques de toutes phases confondues ? Les problématiques rencontrées sont-elles dépendantes du poste occupé ? Les réponses à ces questions complétées par les résultats du questionnaire permettront ensuite de formuler des recommandations et pistes d'améliorations en vue de renforcer la gestion des essais cliniques en Inde. Les réponses à ces questions vont être abordées, étudiées et discutées individuellement dans cette partie.

Barrière linguistique et culturelle :

L'Inde est un pays riche en culture présentant une diversité avec de nombreuses langues régionales. Cette diversité en fait sa richesse mais à quel prix ? En effet, dans le cadre d'un essai clinique, il est primordial d'assurer la compréhension des différents documents de l'étude. Ainsi, certains documents clés de l'étude sont nécessairement traduits dans la langue parlée par les différents acteurs impliquant tant les professionnels que les patients. Habituellement, les documents sont rédigés et transmis dans la langue officielle et anglais puis diffusés dans les différents centres participants. Or, en Inde, d'une région à l'autre, cette langue n'est pas forcément la même et l'anglais n'est pas non plus courant pour tous. Par conséquent, j'ai interrogé les professionnels à ce sujet ; ils ont alors expliqué que : cela aurait pu être problématique auparavant mais à ce jour, ce problème est beaucoup moins impactant. En effet, plus de la moitié de la population parle aujourd'hui l'anglais et/ou l'hindi. De plus, il s'agit d'une problématique rencontrée uniquement dans des régions excentrées tandis que les essais sont menés au sein des villes centrées et connectées.

Gestion des activités :

La conduite et la gestion d'un essai clinique, requiert d'assurer un suivi continu et avec précaution en raison des responsabilités qu'il en incombe. Lors de l'analyse des données collectées, la gestion et le suivi tant des patients que des centres a été soulignée comme l'une des principales difficultés rencontrées durant leur carrière. Concernant les patients, ceci s'est expliqué principalement en raison d'un manque d'engagement et de compliance des participants dans l'étude. D'une part, ils n'assurent plus la totalité des visites imposées dans le cadre de l'étude. D'autre part, certains ne respectent aucunement le design de l'étude causant ainsi des déviations au protocole. Ainsi, cela complique le suivi et complexifie davantage la gestion globale de l'étude. Effectivement, provoquer des déviations entraîne des procédures supplémentaires à respecter afin de garantir la conformité des activités menées. En parallèle, la gestion des centres a été citée avec des problèmes se posant à la fois au niveau organisationnel, matériel mais aussi humain. En effet, ils ont pu faire face à un manque de main-d'œuvre mais aussi de personnel qualifié ou encore à des infrastructures inadaptées (équipements défectueux, accès limité...) pour le déroulement des études. Par conséquent cela freine les activités puisqu'il n'y a pas toujours d'alternatives envisagées

Impact de la formation :

Durant la revue des données, il a pu être remarqué que le personnel interrogé dans ce petit échantillon a pu suivre divers parcours pour se former au métier. De ce fait, on en comprend qu'il existe en Inde un large panel de possibilités afin de se former aux postes en recherche clinique. D'une part, il y a des certifications ou training de quelques mois spécifiques à la recherche clinique. D'autre part, il y a des cursus universitaires avec la possibilité d'intégrer différents parcours spécifiques ou non à la recherche clinique (ex: biotechnologie, pharmacie, santé, etc...). Cela mène alors à se demander si la formation suivie peut avoir un impact quant à la gestion et au déroulement des essais. En effet, le bagage de connaissances ainsi que les pratiques peuvent différer d'un parcours à l'autre. Dans ce sens, on peut également se questionner sur la nécessité d'instaurer une harmonisation des formations ? Lors des échanges que j'ai pu avoir à ce sujet, il a alors été expliqué qu'effectivement la formation suivie peut avoir un impact sur la conduite des essais et ce notamment selon le poste de la personne.

Face à ce questionnement, plusieurs suggestions ont été mentionnées que je liste ci-dessous :

- ❖ Pour les équipes investigatrices : formations communes ;
- ❖ Côté promoteur : proposer des formations plus spécifiques à leurs missions ;
- ❖ Formations spécifiques axées sur l'étude : la pathologie, le traitement, le protocole ;
- ❖ Formations complémentaires : éthique, BPC, pharmacovigilance ;
- ❖ Pour tous : formation rappelant les responsabilités de chacun.

En effet, à ce jour, ces formations ne sont pas une généralité lors de la mise en place des études. Par conséquent, certains expliquent alors que cela leur fait défaut. Il a notamment pu être évoqué que malgré leur expertise, cela ne suffit pas toujours pour garantir le bon déroulement des activités. Il a donc été jugé important de mettre en place des formations permettant de développer et/ou consolider les connaissances sur la pathologie, le traitement d'étude mais aussi sur la conduite des activités.

Aussi, en raison de la formation suivie, chaque personne ne dispose pas des mêmes connaissances. Par exemple, l'une des personnes avec qui j'ai pu échanger est pharmacienne et explique avoir plus conscience de l'importance et comprend mieux tout ce qui concerne la PV contrairement à une personne issue d'une autre formation qui n'aura pas forcément tout le bagage nécessaire pour réagir en conséquence. De la même façon, il a pu être souligné qu'une personne issue d'un parcours pharmacologique est plus à même de savoir gérer les événements indésirables fortuits pouvant survenir. Il persiste des préoccupations à ce sujet car un manque de conscience à l'égard des risques et des actions à mener pour réagir face à la situation peut advenir un facteur limitant au bon déroulement des activités. Ainsi une sensibilisation à l'importance de la PV est primordiale.

D'après les retours obtenus, les formations suivies ont donc bien un impact sur la gestion des essais. Par conséquent, la mise en place de formations communes peut permettre d'assurer une meilleure gestion. Il a aussi été souligné lors des échanges l'importance d'instaurer de formations spécifiques pour assurer la conformité et garantir le bon déroulement des activités. En effet, la majeure partie des déviations de non-compliance résulte d'un manque de formations. Aussi, cela permettrait à chacun d'être conscient de ces activités ainsi que des attentes vis-à-vis de l'étude. De plus, cela permet également d'assurer la qualité de formation des équipes investigatrices qui sont responsables d'assurer la bonne conduite des essais et la qualité des données collectées.

Cependant, il ne s'agit pas d'un avis faisant l'unanimité. Certaines des personnes interrogées ont expliqué que malgré une formation différente, l'expertise acquise complète et consolide cette formation. En effet, ils expliquent qu'au travers des différentes expériences dans le domaine, cela permet de comprendre les mécanismes et les attentes. De cette façon, ils sont alors aptes à savoir anticiper et mieux gérer les futures missions.

Les activités de la recherche clinique indienne :

Concernant les activités menées en Inde dans le domaine, ils ont pu être interrogé sur les phases sur lesquelles ils sont amenés à travailler. A l'observation des résultats, la répartition de celles-ci m'a interpellée avec une majorité de phase III. J'ai alors été amené à me questionner sur la ou les raisons faisant qu'ils ne soient pas sur des essais de phase I ? Je souhaitais savoir si cela était spécifique aux postes occupés et à l'entreprise ou s'il s'agissait d'une généralité à l'échelle de l'Inde ? En effet, selon les phases, il y a des conditions et démarches supplémentaires à respecter. De plus, entre une phase I et une de phase III, une différence notable est mise en jeu puisque l'efficacité et la sécurité du traitement n'est pas établie lors d'essais de phase I.

Lors des entretiens, il a pu être expliqué que cette répartition des activités se justifie par plusieurs raisons impliquant les différentes parties prenantes : participants, équipes sur site investigateurs mais aussi sponsors/promoteurs ou encore les CRO (Contract Research Organization).

L'un des premiers points évoqués fut un retour d'expérience d'un "site manager" qui explique que dans son cas il reçoit majoritairement des offres d'études en phase III/IV comparé à celle de phase I/II. Il explique que cela est une résultante d'un manque de sensibilisation des centres investigateurs autour des études toutes phases confondues. En effet, certains manques de formations et/ou d'expériences leurs permettant de mener à bien des études de phases I et II qui nécessitent plus de précautions que celles de phase III/IV. Il a été expliqué qu'il est primordial pour mener à bien ces activités que le PI soit très confiant vis-à-vis de ses responsabilités et qu'il soit donc capable de les gérer sur les différents niveaux car les risques encourus sont bien plus importants en phase I/II plutôt qu'en phase III/IV où la sécurité d'utilisation et la tolérance du traitement d'étude est établie.

De la même façon, l'implication des participants a également son rôle à jouer. En effet, les populations sont beaucoup moins ouvertes et convaincues de participer à un essai de phase I/II plutôt qu'un de phase III/IV. Cela s'explique du fait que les études de phase I sont menées pour évaluer la toxicité et donc la sécurité du traitement. De ce fait, les populations ont beaucoup plus d'appréhensions à participer à l'essai. En revanche, en phase III/IV, la sécurité ainsi que l'efficacité du traitement étant établi, cela permet de conforter les participants dans leurs décisions de participer ou non à l'étude.

Enfin, il a été souligné que ce problème découle aussi d'un manque d'implication et de considération de la situation par les parties prenantes dont tout particulièrement les CRO. En effet, le suivi et les échanges ne sont pas forcément assurés causant ainsi un retard. Par conséquent, cela provoque des difficultés à mener à bien les missions mandatées dans le cadre de l'étude. Aussi, il a pu être évoqué que certaines CRO s'engagent dans des essais sans vraiment avoir vérifié la faisabilité au préalable au niveau du pool patient, des sites investigateurs qualifiés ou encore établi les procédures nécessaires à la gestion.

En raison de ce type de mauvaises expériences, certains déclinent des offres afin d'éviter une récurrence des problématiques rencontrées dans le passé. Il a notamment été présenté deux retours d'expérience illustrant l'importance d'assurer une bonne gestion à tous les niveaux.

Cas n°1 : Lors de la mise en place d'une étude, la faisabilité de celle-ci n'avait pas totalement été vérifiée. Plusieurs des points n'avaient pas été revus dont : la considération du taux de drop-out/renonciation des patients ou encore la vérification de la compatibilité avec les critères d'éligibilité.

Cas n°2 : Lors d'une étude de phase I nécessitant la randomisation du traitement via une plateforme en ligne, celle-ci a dysfonctionné. Par conséquent, il y a eu des tentatives pour contacter le sponsor ainsi que la CRO mais elles n'ont pas donné suite malgré de nombreuses relances. Cela causa alors un retard considérable dans le déroulement et le rétroplanning initialement prévu dans le cadre de l'étude. Ici deux problèmes ont été soulevés : un manque de communication mais aussi de formations car même s'ils n'ont pas su être réactif ; une fois au courant, la résolution du problème ne s'est pas faite rapidement car ils ne connaissaient pas la procédure.

Il est donc nécessaire pour mener des essais toutes phases confondues en Inde, que des formations, des procédures mais aussi des plans d'actions soient mis en place en amont. De plus, il faut que toutes les parties prenantes prennent en considération la situation et soient coopératives afin d'assurer un bon déroulement et suivi.

Organisation du système de santé :

Lors de l'état des lieux réalisé concernant l'organisation des systèmes de santé, il a pu être constaté que le système indien reste complexe en comparaison au système français. Cela résulte principalement de la séparation public/privé qui entraîne un accès inégal et limité¹⁴ tant en raison du coût et de la qualité de l'offre de soins mais aussi pour le niveau de développement et d'équipement des infrastructures. Cet accès aux soins est également complexifié par un manque d'infrastructure à proximité ou non. De plus, les inégalités socio-économiques et régionales impactent ainsi aussi considérablement l'accès aux soins. Par conséquent, ces différents points impactent la faisabilité des essais.

Ce modèle présente donc plusieurs limites puisqu'il restreint l'accessibilité¹⁴ qui est primordiale pour garantir le bon déroulement des activités. En effet, il est nécessaire d'avoir un accès facilité pour les différentes parties prenantes : fournisseurs pour mise à disposition d'équipements, sponsor/promoteur pour les visites de suivi sur site ou encore patient pour leur visite protocolaire. Ce fait a été exposé tant lors des recherches effectuées pour la revue littéraire que lors des échanges avec les professionnels indiens.

Recrutement facilité, mythe ou réalité ?

Concernant les problématiques rencontrées, il a principalement été énoncé localement comme internationalement des difficultés de recrutement. A première vue, cela peut paraître étonnant puisque l'Inde est devenue une cible attractive pour ses opportunités de recrutement facilité¹. Cependant, lors d'échanges à ce sujet, il a été expliqué que les patients se présentent à l'inclusion mais qu'ensuite, ils ne sont plus aussi compliants. Par conséquent, le suivi de ces derniers par la suite n'est pas assuré. Cela est en parti dû au fait que la majeure partie de la population vit en région décentralisée et ont donc difficilement accès aux établissements de santé¹¹.

D'autres points ont également été soulevés justifiant ce challenge au niveau du recrutement : certaines équipes investigatrices manquent de tact et de considération envers le patient. En effet, lors des visites, un manque d'interactions et d'humanisation fait défaut. De ce fait, le patient ne se sent plus à l'aise de poursuivre l'étude. Ainsi, de nombreux patients sont très vite perdus de vue car ils ne viennent plus aux visites. C'est pourquoi, le recrutement de patient devient alors problématique tandis qu'il est perçu par les laboratoires comme un atout pour délocaliser les essais en Inde.

Réglementation

Certains ont évoqué dans le questionnaire avoir rencontré des challenges au niveau réglementaire. En effet, il a pu être expliqué que parfois le respect de l'encadrement réglementaire est remis en cause. De plus, les contrastes subsistants entre la réglementation indienne et les réglementations mondiales font que garantir un bon déroulement se complexifie. Cependant, cela dépendait principalement du design de l'étude (population cible, types de données collectées, échelle). En effet, localement, cette problématique n'a été que faiblement mise en évidence tandis qu'à l'internationale, il s'agit de la deuxième principale problématique. Cela s'est expliqué du fait qu'il y a une différence au niveau des procédures à suivre. Aussi, le manque de personnel totalement qualifié a aussi pu justifier ces complications.

Corrélation problématique et poste occupé ?

Enfin, lors des entretiens, ils ont été questionnés afin de savoir s'il y avait un lien entre le poste occupé et les problématiques rencontrées. Il a alors été expliqué que certaines des difficultés étaient plus de l'ordre des équipes investigatrices et donc propres aux rôles de CRC tandis que d'autres sont plus communes à tous comme les problématiques liées à la réglementation ou encore la gestion des opérations cliniques.

En résumé, lors des réponses aux questionnaires ainsi que lors des échanges durant les entretiens, il a pu être souligné que chaque étude pose des challenges différents et à ce divers niveau/étape de l'essai. Il a également pu être dit que le travail d'ARC en lui-même est un grand challenge, ce qui explique les défis rencontrés.

Limites à mon analyse :

La mise en place de mon questionnaire ainsi que les retours obtenus grâce aux entretiens (**annexe n°V**) m'ont permis de collecter des données à la fois quantitatives et qualitatives concernant les activités liées à la recherche clinique indienne. Cependant, il est important de souligner que ce questionnaire a été adressé auprès d'un petit échantillon (30 personnes). De la même façon, les entretiens n'ont pu être menés qu'avec certaines de ces personnes (3-4 personnes). Par conséquent, cela limite la représentativité des activités de la recherche clinique indienne. Il est donc possible qu'il existe un biais de sélection en raison de la non-représentativité de mon échantillon. Néanmoins, les données recueillies permettent de se faire une idée générale des pratiques et problématiques rencontrées. De plus, l'échantillon interrogé présente tout de même une certaine diversité qui permet d'identifier et mieux comprendre les problèmes et difficultés rencontrés à certaines échelles.

Aussi, mon questionnaire a été agencé de sorte à pouvoir me permettre de répondre à ma problématique. De ce fait, lors de l'élaboration des propositions pour mes QCM, les choix proposés ont été adaptés afin de collecter des informations pertinentes pour mon étude. De plus, ce questionnaire a été construit avec une interdépendance entre les questions afin de collecter un maximum d'information concernant la gestion des activités. En ce sens, les QR ont été orientées en vue de d'obtenir plus de précisions concernant les réponses saisies aux QCM. Ainsi, cela a également pu biaiser les résultats puisque les réponses étaient plus axées sur certains aspects spécifiques et n'englobaient donc pas toutes les possibilités. En parallèle, il est possible que des biais de réponse subsistent également au travers de mon analyse car chacun à sa propre perception des faits et celle-ci peut différer de la réalité.

Enfin, concevoir un questionnaire entre QCM et QR peut être un facteur limitant à la compréhension du phénomène étudié. En effet, il ne permet pas toujours d'obtenir des clarifications ou d'approfondir certains points spécifiques après analyse et malgré la mise en place d'une rubrique "contact" puisque tous ne répondent pas. De plus, certaines des personnes interrogées ont pu faire remarquer qu'un questionnaire ne suffit pas et qu'il faut bien plus afin de pouvoir expliquer les challenges rencontrés. Cependant, en croisant les résultats du questionnaire avec les retours des entretiens, il a été possible d'obtenir une analyse nuancée concernant la gestion des essais cliniques en Inde. De plus, les entretiens ont permis d'ajouter une dimension qualitative à l'étude permettant une exploitation plus approfondie des données.

IV. Vers une excellence en recherche clinique indienne

Dans cette partie vont être présentées des recommandations et propositions visant à améliorer la gestion des essais cliniques en Inde. L'idée est de présenter des mesures et stratégies permettant de renforcer l'efficacité mais aussi la qualité des essais en Inde. Ce travail sera principalement basé sur l'analyse des différentes problématiques présentées lors de mon étude de terrain. D'une part, les réponses au questionnaire ont permis de collecter des données spécifiques aux activités, à la gestion et au déroulement des essais. D'autre part, la réalisation d'entretiens ont permis de développer certains points et avoir leurs opinions. En parallèle, la revue littéraire a mis en avant l'existant et identifié les besoins pour optimiser la gestion des activités. De plus, l'état des lieux d'un pays tel que la France, leader européen en recherche clinique a permis de comprendre ce qui garantit le bon déroulement de ces activités. Ainsi, il est possible de déterminer et préconiser des aménagements optimaux à un pays en développement tel que l'Inde.

A. Activités et besoins de la recherche clinique indienne

Au cours de ces dernières années, il a été estimé un taux de croissance annuel de 30%⁴⁴ des activités mondiales en recherche clinique délocalisée en Inde. En effet, l'Inde présente des avantages non-négligeable dit « India Advantage »⁴⁵ permettant l'essor de ces activités tel que : un coût des opérations clinique divisé par deux, un grand bassin de patients diversifié disponible ou encore une faible indemnisation des participants. Cependant, il subsiste des difficultés quant aux bon déroulement des activités dans le respect des procédures et de l'encadrement. En effet, de nombreux cas contraires à l'éthiques ont pu survenir lors d'essais clinique indien en raison d'un encadrement dit « laxiste »⁴⁴. De plus, la disponibilité hétérogène de ressources fait défaut à cet essor avec notamment un manque de main-d'œuvre (soit de professionnels qualifiés en recherche clinique) ainsi que d'infrastructures aménagées et accessibles à tous. Néanmoins, plusieurs actions ont été entreprises afin de favoriser le développement de la recherche clinique indienne et optimiser ces activités. Le gouvernement indien ainsi que les différents acteurs dans le domaine ont entrepris divers projets : développement et aménagement de nouvelles infrastructures, formation d'un personnel qualifié⁴⁷, révision de la réglementation⁴⁸ (etc...). De plus, les fonds alloués à la R&D ont également été revu afin de permettre d'accroître le statut de l'Inde dans le domaine : les dépenses totales en R&D ont notamment été augmenté à près de 50% dans le secteur privé⁴⁵.

En parallèle, il a été instauré des systèmes d'évaluation ainsi que des inspections régulières⁴⁴ afin de garantir le respect des procédures et la conduite des essais selon les normes. En prenant compte des différentes actions mises en place ainsi que des besoins et difficultés identifiés, il sera formulé des recommandations et pistes d'amélioration en perspective de faire progresser la recherche clinique indienne. De plus, de la même manière, il sera également proposé des systèmes de suivi afin d'évaluer la performance de ces plans d'actions.

B. Recommandations

Lors d'un essai clinique international, la problématique principale qui se pose est de trouver un équilibre entre les différentes pratiques, procédures mais aussi selon le cadre réglementaire. Il a pu être mis en avant plusieurs points à revoir au travers de la revue littéraire et de l'enquête sur le terrain. D'une part, au travers de l'état des lieux il a été souligné la barrière linguistique, l'accès aux soins et l'organisation du système de santé, le manque de ressources et d'infrastructures aménagées et enfin l'encadrement et la réglementation. D'autre part, grâce aux retours recueillis, il a pu être mis en évidence des difficultés et besoin à différents niveaux : formations, procédures de recrutement et gestion des patients, sélection et gestion des centres investigateurs, manque de sensibilisation autour de la recherche clinique ou encore respect de la compliance.

Face à cette série d'éléments à reconsidérer et réviser, il fut nécessaire d'envisager la mise en place de plans d'actions détaillés autour d'une matrice de recommandation. En effet, cela permet de mieux gérer les problèmes identifiés ainsi que d'organiser et structurer les actions à entreprendre. De plus, il sera également possible de définir les parties prenantes et leurs responsabilités face à ces actions mais aussi les ressources nécessaires ainsi que les délais prévisionnels. En parallèle, l'établissement d'une matrice de recommandation permet de déterminer et prioriser les actions à entreprendre selon des critères prédéfinis : l'impact, l'urgence et la faisabilité. Chacun de ces critères d'évaluation a été défini selon des facteurs bien spécifique comme : l'efficacité, les risques associés, les ressources disponibles ou encore les contraintes. Ils sont ensuite assimilés à une gradation allant de 1 à 5 soit : 1 - très faible ; 2 – faible ; 3 – modéré ; 4 – élevé ; 5 – très élevé. De cette façon, il est alors possible de prioriser les actions à entreprendre. En mettant en place cette stratégie, cela permet de prendre des mesures pour résoudre les problématiques rencontrées et répondre efficacement aux besoins en vue d'améliorer la gestion des essais cliniques indiens.

Pour ce faire, dans un premier temps, il a été construit un tableau à l'aide de "Googlesheets" afin de lister et grader les différentes recommandations à revoir.

Recommandations	Impact	Urgence	Faisabilité
Barrière linguistique/culturelle	3-4	1-2	4-5
Cadre réglementaire	5	4-5	3-4
Collaboration avec les parties prenantes	4-5	3-4	4-5
Compliance	5	5	4-5
Design de l'étude	3-4	2-3	1-2
Développement d'infrastructures	5	3-4	3-4
Faisabilité	5	4-5	4-5
Formation	5	5	4-5
Mise en place d'inspection	5	4-5	4-5
Organisation des systèmes de santé	4-5	3-4	2-3
Procédures	4-5	4-5	4-5
Recrutement	5	4-5	4-5
Rémunération	4-5	4-5	2-3
Ressources allouées	5	2-3	3-4
Sélection centres	5	3-4	4-5
Sélection site staff	5	5	5
Sensibilisation	4-5	4-5	4-5
Transparence	5	5	5

Figure 14 – Evaluation des recommandations et pistes d'améliorations

Une fois ces recommandations listées, elles ont été remaniées et évaluées afin de pouvoir créer une matrice permettant de définir leur priorité. De cette façon, cela permet ensuite de catégoriser, d'assembler et hiérarchiser les actions selon leur importance. Ce système a été basé selon l'échelle suivante : **très faible** compris entre **1-5** ; **faible** entre **6-8** ; **modéré** entre **9-11**, **élevé** entre **12-14** et enfin **très élevé** à **15**.

Recommandations	Impact	Urgence	Faisabilité	Total
Sélection site staff	5	5	5	15
Transparence	5	5	5	15
Formation	5	5	4	14
Faisabilité	5	4	5	14
Compliance	5	5	4	14
Sensibilisation	5	4	4	13
Sélection centres	5	4	4	13
Recrutement	5	4	4	13
Mise en place d'inspection	5	4	4	13
Collaboration avec les parties prenantes	5	4	4	13
Cadre réglementaire	5	5	3	13
Ressources allouées	5	3	4	12
Procédures	4	4	4	12
Organisation des systèmes de santé	5	4	3	12
Développement d'infrastructures	5	4	3	12
Rémunération	4	4	3	11
Barrière linguistique/culturelle	4	3	3	10
Design de l'étude	4	3	2	9

Figure 15 – Hiérarchisation des recommandations et pistes d'améliorations

La création de cette matrice a pu mettre en évidence que la sélection des centres investigateurs et plus particulièrement leurs équipes est la principale priorité à considérer (*score : 15, très élevé*). On peut aussi remarquer qu'il s'en suit la sélection des centres avec un score de 13 soit d'une importance élevée. Ce score n'est loin d'être surprenant puisque tant lors des recherches que lors de l'étude de terrain, l'importance accordée à la sélection des centres investigateurs a été soulignée. En effet, ils sont les principaux acteurs permettant de garantir le bon déroulement des activités : les équipes sont chargées de la conduite des essais et les centres permettent d'accueillir ces essais. En parallèle, la transparence concernant les essais cliniques a également été gradée comme action à revoir en priorité. Effectivement, il s'agit aussi d'un point essentiel à considérer en vue d'assurer la conformité des activités selon les normes éthiques et l'encadrement établis pour la gestion des essais. Dans l'ensemble, les recommandations listées lors de mes analyses concernant l'amélioration de la gestion des essais cliniques en Inde nécessite qu'on leur accorde une importance assez significative. De fait, l'action la moins prioritaire est classée dans la catégorie "modérée" et concerne le design de l'étude tandis que les autres sont classées comme action à importance "élevée".

De par cette matrice, les recommandations prioritaires à considérer et nécessitant une action immédiate sont mises en avant (*score = 15*). Il est primordial d'effectuer ce travail en amont car cela permet de s'organiser lors de l'établissement des plans d'actions. En effet, il est alors possible d'identifier les problématiques pouvant être regroupées de sorte à réagir efficacement et répondre à plusieurs besoins simultanément. Par exemple, concernant la transparence, il y a un lien direct avec la réglementation, les procédures ou encore la compliance. De la même façon, pour ce qui est de la sélection des centres, cela va dépendre de leur expertise, leurs pratiques et de leurs ressources ; cela implique alors de revoir leur formation, la compliance, la sensibilisation (etc..). Ainsi, grâce à cette matrice, il est possible de proposer à la fois un plan direct répondant à ce besoin qu'un plan indirect agissant sur plusieurs niveaux. Ici, le plan d'action direct permettrait d'optimiser le processus de sélection et le plan d'action indirect agirait en amont sur les facteurs influant la constitution et les caractéristiques des centres.

Enfin, grâce à ce travail, il va être possible de déterminer plus efficacement les ressources nécessaires (matérielle, humaine, financière) mais aussi prévoir les délais nécessaires et estimer le temps à consacrer pour la mise en place de ces actions.

C. Plan d'action indirect

Suite à l'établissement de la matrice de recommandations, il a pu être mis en évidence que la priorité immédiate est la sélection des centres et équipes investigatrices mais celle-ci est interdépendante de plusieurs facteurs. En effet, il doit être pris en compte : expertise, connaissances et compétences dépendant des formations mais aussi conformités des pratiques (transparence, recrutement, compliance BPC, réglementation) et procédure de faisabilité. Ainsi, il est possible de proposer un plan d'action indirect permettant d'y répondre grâce à l'optimisation de ces autres facteurs.

Dans un premier temps, il faudrait **identifier et remédier aux failles existantes**⁴⁴ dans le **cadre réglementaire**. Depuis presque dix ans, de nombreuses actions ont été entreprises à ce sujet⁴⁶ avec notamment de nouvelles procédures tel que : l'enregistrement en ligne des essais cliniques et des organisations de recherches à la demande de l'ICMR et la CDSCO, l'accélération du processus d'approbation passant de 112 à 45 jours de par une catégorisation mais aussi la mise en place d'inspection durant la conduite des essais⁴⁴. De plus, il a également été instauré un système de tracker permettant d'assurer un suivi avec l'envoi de rapport quotidien garantissant ainsi une transparence des activités. Le gouvernement indien souhaite garantir les droits et la sécurité des participants tout en assurant la qualité et la conformité selon les ICH-GCP des essais cliniques menés en Inde.

Face à ces actions vient l'idée de proposer l'instauration d'un cadre réglementaire et/ou de procédures communs et harmonisés permettant ainsi la facilitation de la gestion et le bon déroulement des études. De plus, **une révision de la réglementation indienne** permettrait de renforcer, mieux encadrer et d'assurer une meilleure surveillance conforme aux normes éthiques des essais. En effet, malgré la mise en place d'actions correctives, la réglementation indienne reste encore sujet à des préoccupations en ce qui concerne la sécurité des participants mais aussi la qualité des données collectés. Il faudrait donc **évaluer l'existant et harmoniser** selon les standards et pratiques de l'encadrement international relatif aux activités de la recherche clinique. De la même façon, **renforcer les procédés de surveillance** existant (inspections sur site ou encore vidéo lors du recueil de consentement⁴⁶) permettrait de garantir davantage la conformité. Pour ce faire, il serait nécessaire de **collaborer avec les différentes instances réglementaires** tant locales qu'internationales afin de **mettre en place de nouvelles directives et recommandations**.

Avec le **projet de révision de cette réglementation**, plusieurs mesures sont à prendre afin de pouvoir identifier les failles existantes. Pour commencer, il faudrait penser à instaurer des **évaluations/inspections obligatoires** au sein des centres en plus des audits prévus dans le cadre des études. De cette façon, il sera possible d'identifier les non-conformités et réagir en conséquence efficacement. De plus, cela permettra d'avoir connaissances des points à revoir afin d'assurer le déroulement des activités en conformité avec la réglementation en vigueur⁴⁴. Concernant le rythme de celles-ci, il devra être adapté selon les activités en cours et leurs résultats. Une fois faite, une **réunion-post inspection** serait à prévoir avec le centre afin de comprendre la cause des déviations, les questionner sur leurs besoins et en vue de proposer des solutions adaptées. Enfin, des **rappels** devront être fait en conséquence concernant la conduite des essais selon les BPC et la déclaration d'Helsinki afin de mettre l'accent sur l'encadrement qui régit les essais cliniques.

Suite à ces inspections, il serait intéressant **de programmer annuellement une assemblée générale** à minima avec les différentes parties prenantes de la recherche clinique indienne (autorités réglementaire, professionnels de santé, promoteur...) afin de discuter des tenants et aboutissants concernant les révisions à envisager. En parallèle, il faudrait également introduire dans ces actions des acteurs internationaux qui pourraient partager leurs expertises et permettre d'harmoniser les pratiques. En effet, il a pu être souligné qu'un manque d'implication de ces derniers lors des révisions du projet « The Act's » faites par le gouvernement indien a pu leur faire défaut⁵⁰. Durant cette assemblée, il serait abordé les problématiques rencontrées ainsi que les actions mises en place pour y remédier. De cette façon, il sera possible d'établir des propositions de procédures/révisions adaptées aux besoins. Cela permettrait alors d'anticiper et limiter la récurrence de certaines déviations. L'idée serait d'avoir une ligne directrice similaire aux BPC qui assure une gestion homogène des activités de la recherche clinique.

Aussi, dans le but de garantir le respect de cette réglementation, tout comme pour les BPC, il pourrait être mis en place **une certification obligatoire à renouveler** au bout de X temps et/ou repasser selon certaines conditions à définir. De la même façon, instaurer une formalité officielle concernant le suivi des formations pourrait renforcer la qualité et les compétences des équipes tout en assurant la conformité de leur pratique avec la réglementation en vigueur. De plus, cela permet d'augmenter la sensibilisation du personnel impliqué.

Au travers de ces différentes actions, cela pourrait permettre de mieux encadrer et assurer une meilleure conformité des activités de la recherche clinique indiennes. Dans la continuité, il serait également intéressant d'envisager de remédier aux problématiques liées à la **transparence**. En effet, lors des échanges pendant les entretiens mais aussi lors de mes recherches, il a pu être mis en avant des pratiques de recrutements douteuses. Dans ces cas, les consentements recueillis ne sont pas toujours éclairés. En parallèle, la participation de certains patients a aussi pu être remise en cause : parfois la motivation et les raisons de participations peuvent être biaisées et ne sont pas toujours directement en lien avec l'étude en elle-même. Il est donc essentiel d'informer clairement les patients sur les objectifs de l'étude, de ce qu'implique la participation mais aussi des bénéfices et risques potentiels. En effet, il arrive que ces derniers ne les considèrent guère. De plus, il faudrait également veiller à connaître et comprendre les raisons de la participation des patients.

Afin d'y remédier, il est possible **de mettre en place une formalité à l'inclusion** évaluant les motivations de la participation mais assurant également la bonne compréhension des enjeux et implication de leur participation. Pour ce faire, il est possible de **remettre un document supplémentaire** à la note d'information permettant de bien documenter que le consentement a été recueilli avec une information claire. Il est également possible de **proposer un temps de discussion avec un professionnel** si besoin afin de clarifier certains points concernant leur participation. En parallèle, **proposer des campagnes de sensibilisation** permettrait d'informer sur les essais cliniques, leurs apports ainsi que leurs exigences.

Enfin, pour limiter les recrutements douteux, il faudrait **renforcer les procédures de surveillance**. Par exemple, il pourrait être rendu obligatoire l'enregistrement de la procédure de recrutement. De plus, il faudrait effectuer un rappel concernant les formalités du recueil de consentement énoncé dans les BPC. En effet, celui-ci doit être libre et éclairé. Aussi, il devrait éventuellement être **mis en place un délai de réflexion obligatoire** pour permettre aux participants de s'accorder un temps réflexion concernant les implications requises pour l'étude.

Au travers de ces différentes actions, il sera possible de tendre vers une participation éclairée, d'assurer les droits des patients et cela contribuera à diminuer les risques éthiques.

Dans un second temps, afin **d'optimiser cette sélection des équipes investigatrices**, il faudrait **revoir les formations proposées**. De cette façon, cela permet de garantir la qualité de leur niveau de formation. Aussi, l'importance de programmer et de renforcer les formations existantes a été soulignée à de nombreuses reprises lors de mon étude de terrain. En effet, cela permettrait d'acquérir et/ou de consolider les compétences et connaissances de chacun. De plus, la mise en place de formations communes permettrait **une harmonisation des connaissances et des pratiques** menant ainsi vers une meilleure gestion. De la même façon, lors de l'analyse des réponses obtenues concernant la gestion de la compliance avec les BPC ; de nombreuses personnes ont remonté qu'elles repassent la certification afin de garantir la conformité. En conséquence, lors des échanges j'ai interrogé les personnes quant à l'utilité d'instaurer la formation BPC comme obligatoire à repasser avant chaque étude pour chaque partie prenante. A cet effet, plusieurs ont jugé que cette action serait utile puisque cela assure le respect des normes et cela permet aussi de rappeler les directives à chacun.

Pour ce faire, il serait donc nécessaire de collaborer avec les différentes parties prenantes afin de proposer des programmes adaptés. Il s'agit d'ailleurs là d'une action entreprise par le gouvernement indien il y a quelques années : un programme de pharmacovigilance pour l'Inde⁴⁴ appelé : « Pharmacovigilance Program of India, PvPI »⁵⁰ lancé en 2010⁴⁸. Ce programme a su montrer ses bienfaits puisqu'il a permis d'accroître la sensibilisation et les actions vis-à-vis des signalements d'effets indésirables. De plus, il a permis de mettre en avant l'importance et l'efficacité d'une collaboration avec les différentes parties prenantes. En effet, il a impliqué plusieurs acteurs dont : la CDSCO, des centres de formations régionaux (RTCs) mais aussi le Centre National de Coordination (NCC)⁴⁷. Ainsi, cela conforte l'intérêt de mettre en place de telles formations en coopération avec les différents acteurs de la recherche clinique mais aussi l'implication du gouvernement. De cette façon, cela permettrait d'encourager la participation à ces programmes.

A partir des retours obtenus, il serait ici intéressant de proposer tout d'abord à chacun une formation spécifique concernant ses responsabilités dans l'étude. Ensuite, pour les centres investigateurs : une formation sur la pathologie et le traitement étude afin d'uniformiser et assurer les connaissances à ce sujet. Enfin, une formation commune rappelant l'importance de la pharmacovigilance et des BPC. Celles-ci seraient proposé par le promoteur en charge de l'étude ou instauré par le gouvernement comme formalité pour initier une étude.

Enfin, pour assurer une bonne **sélection des centres investigateurs**, il est primordial d'effectuer conformément le **processus de faisabilité** avec la prise en compte de tous les facteurs. En effet, il a souvent été remonté qu'un manque d'implication et de considération des faits lors de la faisabilité des études ont fait défaut à la conduite et au bon déroulement des essais. Afin d'y remédier, il est possible **d'établir des checklists** listant les différents facteurs à considérer et revoir lors de la faisabilité d'une étude (patient pool, compatibilité avec le centre, ressources à disposition, capacité d'accueil, contraintes...). Plus particulièrement au niveau des centres, il est essentiel de vérifier : les équipements à disposition, la qualité du matériel, capacité d'accueil ou encore la proximité avec les différentes infrastructures impliquées pour l'étude (ex : pharmacie, laboratoire d'analyse). En parallèle, il est également possible **d'instaurer une procédure commune ou un programme** comme le « PvPI » à suivre afin de garantir la conformité de la faisabilité qui a pu être menée. En effet, le processus de faisabilité est essentiel pour le bon déroulement des activités puisqu'il établit un prévisionnel.

Pour réaliser ces différentes actions, il est primordial d'anticiper et définir les ressources nécessaires pour y parvenir. Cela comprend tant des ressources financières à allouer que matérielles (infrastructures, équipements, etc...). Concernant les financements, ils pourront être de diverses origines : contribution d'un tiers ou d'un parti (gouvernement, entreprises, etc...), investissement ou encore partage des actions dans un projet.

Aussi, la mise en place de telles actions requiert de travailler en collaboration avec les différentes parties prenantes : autorités réglementaires, comités d'éthique, centres investigateurs, gouvernement (etc..). En effet, ce sont eux qui font face aux problématiques auxquelles nous tentons de répondre. De ce fait, ils seront les plus aptes à : connaître les besoins, estimer la faisabilité et juger de la pertinence de la recommandation. En ce sens, ils sauront si cela permettrait d'améliorer la gestion des essais tout en garantissant la continuité des activités. C'est donc la raison pour laquelle mon étude de terrain s'est dirigée vers les professionnels de recherches cliniques indiens qui ont pu évoquer leurs besoins et me faire part de leurs opinions quant à mes suggestions de recommandations.

Suite à la mise en place de ce plan d'action, cela permettrait donc d'améliorer indirectement la sélection des centres et équipes investigatrices afin de garantir le bon déroulement des activités. De plus, cela permettrait de renforcer les collaborations entre les parties prenantes de sorte à favoriser l'essor de la recherche clinique indienne.

D. Plan d'action direct

Lors des entretiens réalisés, il a été mentionné qu'afin de mener à bien un essai clinique, il est nécessaire d'identifier les investigateurs PI et équipes qualifiés. Il s'agit d'un point qui a également pu être souligné dans un article évoquant les responsabilités de chaque partie prenante⁴⁶. En effet, l'investigateur principal (PI) joue un rôle clé puisqu'il initie et est responsable de la conduite et la coordination de l'étude sur site. De ce fait, son niveau de qualification et de compétence a un impact significatif sur le bon déroulement des activités. Un PI qualifié possède les compétences nécessaires pour mener l'étude conformément aux attentes du design de l'étude et du promoteur. En revanche, un PI peu ou pas assez qualifié peut rencontrer des difficultés et ne pas réussir à gérer l'étude causant alors un ralentissement des activités. De la même façon, ses capacités de gestion des équipes sur site vont dépendre de son expertise et de ses expériences passées. Ainsi, il est donc essentiel d'identifier en amont les PI qualifiés en raison de leur importance cruciale dans les activités.

En vue **d'optimiser la sélection des centres et équipes investigatrice**, il est également possible d'agir à la racine de la problématique directement. Pour ce faire, plusieurs **critères spécifiques** doivent être définis et pris en compte lors de la sélection comme : leurs expériences antérieures et connaissances en recherche clinique, les aires thérapeutiques sur lesquels ils ont pu travailler, leurs formations, leurs pratiques et performances mais aussi les ressources à disposition. En effet, il est primordial que leurs pratiques soient conformes aux BPC, exigences réglementaires et normes éthique⁴⁰. De la même façon, ils doivent pouvoir justifier d'une expertise clinique (pathologie étudiée, traitement de l'étude, etc...) et des connaissances nécessaires pour mener à bien les différentes activités (ex : conformités réglementaires, cas de pharmacovigilance, etc...). Afin de s'assurer de la bonne sélection de ces sites investigateurs, il serait possible de mettre en place des **évaluations de leurs expertises et performances** permettant de vérifier leur capacité de gestion. Celles-ci pourraient être menée par un **comité d'évaluation expert** qui examinera et évaluera les compétences ainsi que la conduite des activités telle une inspection. Il est également possible d'établir un **test en ligne** que devront passer les centres d'évaluer leur expertise et estimer leur niveau de compatibilité avec le projet en question.

En parallèle, des **évaluations de la qualité de la prise en charge à l'attention des patients** peuvent aussi être mise en place afin d'avoir connaissance de ce qui est à revoir et/ou bloquant à cette échelle. En effet, il a pu être évoqué que certains patients cessent de participer à l'étude en raison d'un manque de considération par les équipes en charge de l'étude sur site. Pour ce faire, il pourrait être proposer des auto-questionnaire papier ou électronique à remplir en fin de visite ou à l'issue de celle-ci à domicile. De cette façon, les patients se sentent alors à l'écoute et ressentent une prise en considération de leur personne. De plus, cela permettrait de réagir aux problématiques rencontrées afin de leur offrir des prestations adaptées lors de leur participation aux essais.

Enfin, il faudrait mettre en place un **système de suivi** qui permettrait d'assurer la conformité et la qualité des activités. Celui-ci pour être maintenu par l'instauration de visite sur site d'un comité qui évalue les activités en cours à intervalle régulier. Il est également possible d'instaurer des évaluations du degré de conformité à la réglementation et au protocole de l'étude lors de la conduite de l'étude.

Dans cette continuité, il est également important d'**identifier les centres investigateurs** capables d'assurer la mise en place des essais cliniques. En effet, ils doivent avoir la capacité d'accueillir le nombre de participants prévu dans le cadre de l'étude. De plus, ils doivent également disposer d'infrastructures et d'équipements appropriés Effectivement, le manque d'équipements et d'infrastructures ²⁴ peut avoir une influence significative provoquant des retards et des obstacles sur les activités des essais cliniques. Par conséquent, en amont de la mise en place, il faudrait réaliser un **état des lieux** afin de déterminer ce qui est à disposition et évaluer les besoins. En parallèle, il faudrait prévoir des **procédures** pour réagir efficacement et trouver des alternatives en cas de défaut/problèmes. Par exemple, si le laboratoire d'analyse affilié initialement ne peut assurer ses fonctions, il faudrait prévoir une liste d'autres laboratoires qui pourraient prendre la relève. De la même façon, en cas de problème avec la pharmacie pour la mise à disposition du traitement, il faudrait mettre à disposition un plan de secours permettant de se procurer le traitement étude. Enfin, en cas de défaut matériel/fonctionnel des équipements ou logiciels, une procédure de réparation ou d'assistance doit être préparée afin de limiter les retards ou blocages.

La mise en place de tel plan d'action pourrait prendre entre plusieurs mois voire plusieurs années puisqu'il faudra l'instaurer au sein de plusieurs infrastructures et dans tout le pays. Aussi, cela va nécessiter différentes ressources :

❖ Humaines

- Comité d'expert composé de professionnels formé et disposant des capacités pour évaluer les qualifications des centres investigateurs et leurs équipes
- Equipe dédiée à la mise en place et suivi des formations
- Equipe coordinatrice supervisant les différentes actions

❖ Financières

- Budget à allouer :
 - Part à prévoir dans les dépenses initialement prévues pour l'étude afin de subventionner les coûts pour la création et mise en place des processus d'évaluation, pour les formations, pour les déplacements sur sites lors des inspections
 - Part à prévoir dans les dépenses R&D afin de développer et consolider les activités en cours
- Financement : ressources nécessaires pour la concrétisation de ces actions
 - Investissement ou contribution gouvernemental
 - Investissement ou contribution des industries pharmaceutiques
 - Contribution d'un tiers

❖ Matérielles

- Développement de plateforme en ligne ; logiciel spécialisé, base de données
- Siège de coordination

❖ Système de suivi permettant de mesurer l'efficacité de plan d'action

- Mise en place d'évaluation des centres afin d'estimer le progrès
- Comparaison du score avant et post-plan d'action
 - ⇒ Performances, qualité des centres sélectionnés,

En identifiant les centres investigateurs appropriés, cela permet d'assurer la qualité de l'essai et favoriser le bon déroulement des activités.

E. Pistes d'améliorations

En parallèle à ces plans d'actions, il a été pensé de proposer des pistes d'améliorations individuelle concernant les problématiques soulignées ; celle-ci vont être listées selon le degré d'importance évalué par la matrice de recommandations.

Formations :

Lors des entretiens, les professionnels interrogés ont exprimé le besoin de formations plus approfondies et spécifiques en vue d'améliorer le déroulement des activités dans leur globalité. En effet, le manque de formations appropriées a un impact significatif sur la gestion des essais cliniques. Ainsi revoir les formations proposées permettrait de développer et/ou de consolider les compétences et connaissances actuelles. De plus, la mise en place de formations communes, spécifiques et plus poussées tendent à garantir une remise à niveau ainsi qu'à une harmonisation des connaissances et des pratiques. Ainsi, cela pourrait permettre une meilleure gestion et garantir un bon déroulement des activités.

L'idée ici serait de renforcer les formations existantes et de proposer des formations spécifiques plus avancées. De ce fait, l'idée serait d'instaurer si possible des modules supplémentaires de formation ou de reformation avant chaque étude. Ces modules seraient notamment destinés pour les centres investigateurs, acteurs principaux chargés de mener à bien l'essai. En parallèle, ils pourraient également être proposés aux équipes promotrices puisque chaque membre ne dispose pas toujours de la totalité des informations. Ainsi, cela permettrait d'effectuer une remise à niveau. De plus, cela permettrait de garantir la continuité des activités si l'un des contacts habituels n'est pas disponible. En effet, il y aura à disposition des documents informatifs concernant l'étude reprenant les points clés (etc...).

Concernant la mise en place de formations supplémentaires, il a été suggéré de proposer des formations obligatoires et/ou facultatives de remise à niveau sur : l'éthique clinique, la compliance, le respect des BPC et des procédures à suivre. De plus, il a également été souhaité des formations spécifiques à l'étude. Pour ce faire, les promoteurs pourraient investir puisque cela permettrait de développer la qualité de leurs études. De la même façon, le gouvernement indien pourrait également y contribuer afin de favoriser l'essor de la recherche clinique indienne.

Faisabilité :

Certains des professionnels interrogés ont expliqué que parfois la faisabilité a pu faire défaut à quelques études. Cela résultait du fait qu'il y avait un manque de considération et de connaissances concernant la situation réelle de l'Inde. De ce fait, lors du processus de faisabilité, il serait intéressant de collaborer avec les différentes parties prenantes de l'étude et inclure notamment des acteurs locaux dans la planification. Ainsi, il pourrait avoir connaissance de tous les facteurs et cela permettrait une meilleure coordination de l'étude.

En parallèle, il faudrait mettre en place des critères plus adaptés au contexte indien tels que l'évaluation des ressources disponibles, l'accès aux soins/la proximité avec les établissements. En effet, l'accès aux établissements de santé n'est pas aussi facilité et donc se rendre régulièrement à des visites peut très vite devenir un fardeau et causer une augmentation des drop-outs. Au travers de ces actions, cela faciliterait la mise en place de l'étude et favoriserait un meilleur conditionnement pour la gestion de l'étude. De plus, cela permettrait de minimiser les obstacles pouvant ralentir ou bloquer le bon déroulement de l'étude.

Ces différentes actions réduisent ainsi les risques de retards bloquant le bon déroulement des activités et donc assurent une gestion plus fluide des activités. En ce sens, établir un prévisionnel détaillé et vérifier la faisabilité d'une étude à tous les niveaux est primordial avant de la mettre en place. Cela permettrait ainsi d'évaluer les ressources nécessaires tant sur le plan humain que matériel mais aussi d'anticiper les contraintes potentielles pouvant impacter le bon déroulement de l'étude. D'une part, le prévisionnel va permettre d'estimer les besoins sur les différents niveaux : budget, logistique ou encore planning. D'autre part, la faisabilité va permettre de déterminer si les ressources adéquates pour mener à bien l'étude sont disponibles : accessibilité, nombre de participants, équipements ou encore personnel. De cette façon, cela permet de d'identifier si d'éventuelles contraintes ou obstacles potentiels pourraient impacter l'étude. En conséquence, il est essentiel de prévoir les besoins mais aussi de mettre en place des actions afin de minimiser les risques potentiels et assurer une gestion efficace de l'étude.

Collaboration :

Au niveau logistique, il est essentiel de fluidifier les échanges avec les parties prenantes et établir des collaborations effectives tant à court que long terme. En effet, en cas de renouvellement de projet ou de lancement d'un nouveau, ces collaborations permettraient un gain de temps avec la facilitation de nombreuses démarches. De plus, cette approche permettrait aussi d'accélérer de nombreux processus et améliorer la qualité de la recherche. Grâce à ces collaborations, cela favoriserait ainsi le développement des activités. Effectivement, il y a aura une coordination globale avec les différents acteurs optimisant alors la gestion des essais. Il s'agit-là d'un point non-négligeable puisque cela permettrait d'éviter des retards par manque de réactivité. De la même façon, il sera alors plus facile de surmonter certains obstacles ; garantissant ainsi le bon déroulement des activités. Aussi, cela permettrait également d'assurer une assistance rapide et efficace au besoin. Par exemple, lors du dysfonctionnement d'un équipement, d'un logiciel (base de données, eCRF, etc...). Cette assistance serait à instaurer principalement au niveau international considérant les décalages horaires mais il peut également avoir son importance au niveau local. En effet, il peut parfois être compliqué de fournir une assistance en temps réel. Par conséquent, il peut être envisagé la mise en place de procédures permettant de réagir efficacement. Ainsi cela permettrait d'éviter du retard dû à des problèmes matériels ou des dysfonctionnements pouvant être résolus avec une assistance adéquate.

Pour ce faire, il est alors possible d'instaurer des procédures qui permettraient de fluidifier les activités : mise en place de réunion à un rythme défini selon les besoins, tracker de suivi mis à jour régulièrement. Il peut aussi être envisagé de : mettre en place une foire à questions régulièrement mise à jour, un manuel d'utilisation détaillant les instructions ou encore un chatbot programmé pour répondre à certains problèmes ponctuels anticipables. Enfin, il est possible de mettre en place des formations permettant de se familiariser avec le matériel utilisé afin d'identifier ce qui pourrait être une faille possible ou anticiper un dysfonctionnement. Ainsi, l'idée serait de mettre en place des plans d'actions en amont.

En vue d'améliorer la gestion des essais clinique, chaque partie prenante se doit d'assurer son rôle et ses responsabilités⁴⁸. De cette façon, cela permet de favoriser l'essor des activités.

Sensibilisation autour de la recherche clinique :

Comme expliqué, un manque de sensibilisation et de compréhension autour des essais cliniques persiste encore à ce jour en Inde. Selon les régions concernées, les populations sont plus ou moins ouvertes à participer car leurs connaissances sur le sujet sont limitées. De plus, en raison de cela, une certaine réticence et des craintes subsistent également quant aux risques que peuvent avoir les études cliniques. Ainsi, mettre en place des campagnes de sensibilisation ciblées pourraient y remédier. En effet, elles permettraient d'informer la population sur l'importance des essais cliniques et ses apports tant pour la population en elle-même que pour les avancées scientifiques. De plus, il y sera également mis en évidence tant les apports que les risques réels potentiels existants. De cette façon, cela pourrait permettre de surmonter certaines des réticences basées sur des préjugés. Aussi, cela permettrait de susciter leur intérêt et donc de tendre à un accroissement du recrutement.

Pour ce faire, plusieurs moyens permettraient d'informer les acteurs impliqués :

- Articles de presse locaux,
- Affiches/brochures dans les établissements publics,
- Diffusion de publications sur les réseaux sociaux,
- Organisation d'évènements (ex : conférence, séminaire, webinaire, etc...),
- Page en ligne informant sur la recherche clinique,
- Programme de formation informatif,
- Programme de sensibilisation académique,
- Vidéos/podcast en ligne.

De cette façon, cela permettrait de promouvoir les activités de la recherche clinique indienne tout en assurant sa compréhension et ses attentes lors d'une participation. Ainsi, cela permettra de développer les connaissances à ce sujet tout en soulignant son importance. De plus, ces actions pourraient également tendre à augmenter les participations puisqu'ils auront davantage de connaissances sur le sujet. Pour la mise en place de cette sensibilisation il sera alors nécessaire d'avoir à disposition le matériel adéquat afin de permettre la diffusion des informations (ex : ordinateurs, équipement audiovisuel pour conférence et partage de slides ou encore matériel d'impression pour brochures/affiches). De plus, il faudra également y dédier une équipe qui sera chargée de la mise en œuvre de ces actions. Enfin, il faudra prévoir des fonds qui pourraient subvenir tant du gouvernement que des acteurs de la recherche clinique.

Ressources allouées et rémunération :

Il devient important de revoir les ressources allouées dans le cadre d'une étude et de réévaluer la rémunération actuelle des professionnels en recherche clinique indienne dans sa globalité. Lorsque l'on compare leur salaire à ceux des pays développés, on peut constater un écart significatif tandis que le travail effectué reste similaire. De plus, lors des entretiens, il a également été mentionné que la part du budget allouée à la rémunération des centres investigateurs est limitée par rapport au travail fourni. En raison de cette faible rémunération, cela impacte le bon déroulement des essais puisqu'il n'y a pas de continuité avec les équipes. Il a pu être expliqué que cela complique la gestion car il y a un manque de synergie et d'opportunités pour instaurer des relations de travail à long terme avec les équipes investigatrices. De plus, il n'y a pas non plus la possibilité de maintenir un contact régulier qui faciliterait les échanges. En effet, à chaque nouvelle étude, près de la moitié des équipes investigatrices change et donc tout doit être repris à zéro. Aussi, en raison de ces changements réguliers, il est difficile d'identifier les centres investigateurs compétents puisque les équipes sont en constante rotation à cause des remplacements. Il est donc recommandé de revoir cette répartition budgétaire afin de garantir une rémunération adéquate et permettre de maintenir leur engagement et une continuité des activités. De plus, cela favoriserait la stabilité des équipes facilitant ainsi l'identification des centres investigateurs.

Pour y remédier, il serait possible d'établir une grille de salaire révisée en se basant sur la norme internationale en termes de rémunération. De plus, il faudrait également envisager d'adapter la rémunération en fonction de leur contribution à l'étude mais aussi selon leur expertise. De la même façon, offrir des primes ou des avantages pourrait également contribuer à maintenir la continuité des activités des professionnels qui percevront alors une récompense équivalente au travail fourni. Il est aussi possible de proposer des avantages tel que la prise en charge relatif aux soins (couverture type assurance maladie) ou encore offrir une certaine flexibilité. Enfin, instaurer un conseil de perfectionnement permettrait d'avoir connaissance de leurs attentes quant à leurs rémunérations. Ainsi, il sera possible de mettre en place des actions en conséquence afin de répondre au mieux au besoin.

Barrière linguistique :

La barrière linguistique peut entraîner des difficultés liées à la communication mais aussi à la compréhension des différents documents. Par conséquent, elle peut alors devenir un obstacle au recrutement des participants puisqu'il est primordial de collecter un consentement libre et éclairé à l'inclusion. En vue de répondre à ce besoin, plusieurs actions sont envisageables selon les ressources à dispositions. Tout d'abord, il est possible de tout simplement assurer la traduction des documents ; cependant cela peut entraîner un coût assez significatif. En effet, il s'agira d'une action à renouveler pour chaque étude et donc un budget conséquent est à prévoir. De la même façon, il est possible d'acquérir des outils de traductions officiel sous un forfait révisé afin d'être avantageux pour les activités sans engendre de grosse dépense. Il est aussi possible d'engager un interprète agréé qui saurait parler plusieurs de ces langues. Ainsi, cela permettra d'éviter la répétition des actions de traduction par lange. De plus, cet interprète pourrait être rémunéré par le centre ou le sponsor comme acteurs des équipes investigatrice selon une grille de tarif établie. Ainsi, cela permettra de moyenne son coût et adaptera également le budget à consacrer pour répondre à cette problématique.

Design de l'étude :

Lors des échanges avec les professionnels indiens, il a été constaté que le design des études n'est parfois pas suffisamment adapté à la situation de l'Inde et de sa population. Ce point a particulièrement été souligné concernant les visites imposées. Les retours qu'ils ont pu avoir indiquent que certains patients considèrent la participation à l'étude comme une « corvée ». Par exemple, dans le cas d'une étude sur le rhume, imposer un nombre excessif de visite alors que les patients ne consultent normalement leur médecin qu'une à deux fois devient contraignant. De la même façon, pour certains patients, les établissements de santé ne sont pas forcément à proximité. Il s'agit donc là d'une autre contrainte à prendre en considération lors de la mise en place d'études nécessitant plusieurs visites sur sites. De ce fait, il est essentiel de vérifier la proximité/ la facilité d'accès aux établissements de santé à l'échelle régionale afin de s'assurer que celles-ci soient compatibles avec le design de l'étude. L'idée serait donc de proposer un modèle équilibré qui n'impose ni trop de visites, ni trop peu, tout en permettant de recueillir les données nécessaires. Il conviendrait d'essayer d'adapter le design des études en tenant compte du fait que certaines pathologies ne nécessitent pas obligatoirement un grand nombre de visites ou alors d'alterner avec des visites sur sites et à distance.

En conclusion, plusieurs plans d'action et recommandations peuvent être envisagés en vue d'améliorer la gestion des essais cliniques. En mettant en œuvre ces actions, cela permettrait alors de renforcer la qualité des données recueillies mais aussi d'assurer la conformité des pratiques et le bon déroulement des essais. De plus, cela favorisera le développement des activités de la recherche clinique indienne. Aussi, il a pu être constaté qu'il convient d'adapter les études à la population cible afin d'accroître les activités en cours. Pour ce faire, il est nécessaire de renforcer les collaborations avec les différentes parties prenantes et de mener conformément le processus de faisabilité. En effet, cela permettrait d'avoir connaissance du possible et comprendre les besoins/points à revoir.

La mise en place de tels projets d'amélioration nécessite une collaboration entre les différents acteurs principaux de la recherche clinique en Inde soit : le gouvernement, les entreprises pharmaceutiques, les hôpitaux mais aussi les différents organismes de recherche ainsi que les instances réglementaires compétentes. En effet, leurs connaissances et expériences sont des atouts permettant d'élaborer un système de gestion des essais cliniques amélioré et réalisable répondant aux besoins. Aussi, il y a quelques années, un projet en collaboration avec la CDSCO a pu mettre en évidence l'efficacité d'une collaboration⁴⁸. Aussi, ils seront à l'origine du développement de ces actions de par leurs investissements et leur financement. De fait, il faudrait prévoir des coûts supplémentaires dans le budget alloué actuellement pour mener un essai clinique en Inde. Cependant, cette dépense est justifiée puisqu'il sera alors possible de pouvoir répondre aux besoins et permettre d'optimiser la gestion des essais. Même si cela entraîne des dépenses supplémentaires, il s'agit d'un investissement à long terme puisqu'elles visent à améliorer la gestion des essais cliniques en Inde. Cet investissement permettra d'optimiser les pratiques actuelles et d'accroître les activités de sorte à contribuer efficacement à l'avancée de la recherche.

Conclusion :

Suite aux défis thérapeutiques et aux besoins en essais cliniques se présentant au monde à ce jour, la nécessité d'innover et de mener efficacement ces activités devient primordiale. Aujourd'hui, de plus en plus d'essais sont délocalisés à l'échelle mondiale et ce pour de nombreuses raisons variées : entre réduction des coûts, diversité génétique ou encore recrutement facilité de par une grande population. Cependant, il subsiste encore des préoccupations éthiques et réglementaires. De plus, les pratiques locales impactent également l'organisation et le déroulement. De ce fait, il est nécessaire de mettre en place une certaine harmonisation. Afin d'optimiser cette gestion des essais cliniques à l'échelle mondiale, l'idée de calquer un modèle unique semble être la solution. Cependant, en raison des différences culturelles, réglementaires ainsi qu'en fonction des ressources de chacun, cela devient problématique. Néanmoins, il est possible de s'inspirer de l'existant afin de mettre en place des recommandations adaptées. Aussi, pour la mise en place de telles propositions, il est essentiel de prendre en compte de nombreux facteurs variés.

Dans le cadre de mon mémoire, je me suis intéressée à comment améliorer la gestion des essais cliniques dans un pays en développement tel que l'Inde ? Au travers de mes recherches sur les facteurs socio-économiques et l'organisation des systèmes de santé mais aussi grâce à mes analyses concernant les difficultés rencontrées lors de la conduite d'un essai clinique en Inde ; il a pu être constaté que cela nécessite une approche à plusieurs niveaux permettant de résoudre les différentes problématiques qui peuvent survenir lors de la gestion d'un essai.

Tout d'abord, il est primordial d'entretenir de bonnes collaborations avec les différentes parties prenantes et de programmer des réunions régulièrement. En effet, cela facilite les échanges et fluidifie la gestion et le déroulement des essais. De plus, cela permet d'avoir un suivi continu et minimise également les risques de retards dus à un manque de communication. Ensuite, il a pu être mis en évidence qu'il serait intéressant de mettre en place des formations communes et plus spécifiques afin d'uniformiser les pratiques mais aussi pour garantir le bon déroulement de l'essai. Cela permet aussi de consolider les compétences de chacun et d'assurer la bonne compréhension de l'étude mais aussi des attentes et des responsabilités. De la même façon, il est possible d'instaurer des procédures communes également afin d'harmoniser les pratiques et les standardiser d'un centre à l'autre. Ainsi, cela permet d'homogénéiser l'ensemble pour la conduite des essais.

Grâce à ces différents plans d'action, cela permet de garantir l'essor des activités de l'Inde à tel point qu'elle pourrait devenir leader et/ou un « global hubs »⁴⁵ pour la conduite des essais cliniques mondiaux. De plus des actions ont été entreprises par le gouvernement indien afin de favoriser le développement de leurs activités. En effet, la dépense initialement allouée en R&D est très faible mais celle-ci va être revue en hausse⁴⁵. De la même façon, il a également été mené des révisions de la réglementation afin de garantir la sécurité des patients et garantir la conformité des essais avec une consolidation des systèmes de surveillance. Ainsi, cela permet d'assurer le respect du cadre réglementaire et des normes éthiques.

Malgré les défis importants auxquels est confrontée la recherche clinique indienne ; il ne cesse d'y avoir des actions mises en place en vue de développer ses activités. De plus, grâce à ces nombreux atouts comme sa grande population diversifiée offrant des opportunités uniques et le développement d'infrastructures aménagées avec la formation de professionnels de santé, cela favorise la croissance des activités en recherche clinique. Ses avantages sont tels qu'on parle de l'Inde comme « le second plus grand marché pharmaceutique en Asie »⁴⁶. D'ici quelques années, les attentes sont telles que l'Inde devienne l'un des acteurs principaux dans la recherche clinique puisque c'est une destination attractive⁴⁷. En effet, l'Inde présente des opportunités uniques et avantageuses pour développer les connaissances dans le domaine⁴⁴. Cependant, il subsiste encore quelques défis à revoir afin d'améliorer la gestion des essais : la transparence, la collaboration ou encore l'uniformisation des pratiques. Néanmoins, grâce aux recommandations suggérées, il est possible de renforcer la recherche clinique indienne de sorte à tendre vers une amélioration. De plus, un bon nombre de projets sont en cours afin de répondre aux besoins : formation de personnel qualifié, révision et harmonisation du cadre réglementaire ou encore aménagement d'infrastructures adaptées.

Bibliographie

1. Seth W. Glickman, John G. McHutchison, Eric D. Peterson, Charles B. Cairns, Robert A. Harrington, Robert M. Califf, and Kevin A. Schulman | Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research, *New England Journal of Medicine* (2009)
2. Leem | Recherche et développement ; *Economie, innovation & santé* (2023)
3. AFP | Les patients pauvres victimes d'essais cliniques en Inde ; Monde , *RTBF* (2013)
4. Insee Première | Bilan démographique 2022 ; INSEE (2023)
5. Insee Première | La France et ses territoires ; INSEE (2021)
6. COLDEFY M., COM-RUELLE L. et LUCAS-GABRIELLI V. | Distances et temps d'accès aux soins en France métropolitaine ; *Questions d'économie de la santé*, n°164 (2011)
7. Panoramas de la dress | Les établissements de santé – édition 2022 ; Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (2022)
8. Le Figaro avec AFR | L'Inde en passe de devenir le pays le plus peuplé du monde, selon l'ONU ; Figaro international (2023)
9. Statista Research Department | Part de la population urbaine dans la population totale en Inde de 2007 à 2017 ; Statista (2023)
10. OCDE | Améliorer les services de santé de l'Inde, Etude économique de l'OCDE 2014/7, N°17 (2014)
11. Testard M. | La santé en Inde et en France : différences ou convergences ? | EXPERT – L'INDE, MARCHÉ EXTRÊME ; Economie ; Asialyst (2019)
12. OCDE | Economie de l'Inde en un coup d'œil ; Economie, OCDE
13. DG Trésor | Situation économique et financière de l'Inde au 1^{er} février 2023 ; Ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique (2023)
14. La banque mondiale | Dépenses en recherche et développement (%du PIB) ; India
15. INSEE | Tableau de bord de l'économie française : Economie générale France (2021)
16. INSEE | Indicateurs de richesse nationales (2022)
17. WIKIPEDIA | Langues en Inde (2022)

18. MAGIK India | Langues de l'Inde, une diversité incroyable ! ; MAGIK INDIA (2019)
19. Centre International d'Antibes | Les dialectes français ; Culture & traditions françaises (2019)
20. Ministère de la santé et de la prévention | Système de santé, médico-social et social (2022)
21. Agence régionale de la santé | L'organisation des parcours de soins, de santé, de vie (2018)
22. M Chokshi, B Patil, R Khanna, S B Neogi, J Sharma, V K Paul and S Zodpey | Health systems in India ; *Journal of Perinatology – Nature* (2016)
23. Amit Sengupta | The private health sector in India – PMC ; *British Medical Journal* (2005)
24. AXA Live | Monde : L'Inde, un système de santé en pleine mutation (2020)
25. Santé.fr | Les intervenants dans un essai clinique. Une multiplicité d'acteurs au service de la recherche (2020)
26. ANSM | Nos missions
27. CNIL | Nos missions et nos valeurs
28. NIAID ClinRegs | Clinical Research Regulation For India (2023)
29. Central Drugs Standard Control Organization | CDSCO
30. Central Drugs Standard Control Organization | DGCI
31. Central Drugs Standard Control Organization | Ethics Committee
32. India Code | The Drugs Consultative Committee
33. SAMHSA | Drug testing Advisory Board
34. NPTEL | NOC
35. La rédac' | La France leader européen incontesté de la recherche Clinique , *Recherche&Science, What's up doc ?* (2023)
36. AmbitionBox | Principal investigator Salary in India
37. Joooble | Salaire médecin Clinique investigateur

38. Sandra Benedetti | 2061 décès attribués aux essais cliniques en Inde | L'express (2014)
39. Jea-Luc Vonnez | Un regard indien sur les études cliniques dans les pays en développement ; *Revue médicale suisse* (2005)
40. Allo Docteurs | En Inde, des essais cliniques à hauts risques (2015)
41. Achilleas Thoma, Forough Farrokhyar, Leslie McKnight, and Mohit Bhandari | How to optimize patient recruitment ; *Canadian Journal of Surgery.* ; 53(3): 205–210. (2010)
42. Réseau CHU | Essai litigieux en Inde : Plaidoyer pour relocaliser la recherche clinique en Europe (2015)
43. Sabhyata Verma | Soins de santé ; Invest India
44. Mohammed Imran 1, Abul K Najmi, Mohammad F Rashid, Shams Tabrez, Mushtaq A Shah | Clinical research regulation in India-history, development, initiatives, challenges and controversies: Still long way to go ; *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* (2013)
45. Subramani Poongothai, Ranjit Unnikrishnan, Jeyakumar Balasubramanian, Mohan Damodaran Nair, Viswanathan Mohan | Why are clinical trials necessary in India? ; *Perspectives in Clinical Research* 5 (2):55-9 (2014)
46. Pikkee Saxena, Rohit Saxena | Clinical Trials : Changing Regulation in India; *Indian Journal of Community Medicine : Official Publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine* (2014)
47. Mukesh Kumar | Practical aspects of conducting clinical trials in India ; *Regulatory Focus* (2009)
48. Vivekanandan Kalaiselvan, Prasad Thota, and Gyanendra Nath Singh | Pharmacovigilance Programme of India: Recent developments and future perspectives ; *Indian Journal of Pharmacology* ; 48(6): 624–628 (2016)
49. Mukesh Kumar and Surinder Kher | Regulatory considerations for conduction clinical trials in India (2007)
50. Central Drugs Standard Control Organization | PvPI

Table des annexes

Annexe I – Publication LinkedIn, partage questionnaire	66
Annexe II – Questionnaire	67 – 69
Annexe III – Echanges post-analyse	70
Annexe IV – Guide d’entretien.....	71 – 73
Annexe V – Retranscription des entretiens.....	74 – 73

Annexe I – Publication LinkedIn, partage questionnaire

Hello everyone,

Student into a Healthcare Business and Clinical Research Master degree at Lille's Faculty of Health Management and Engineering, I'm doing my thesis on Clinical trials around the world with the example between France and India.

As part of my Master degree's thesis, I am currently collecting data from Indian clinical research professionals to answer the following question: How can we improve the management of clinical trials between France and India ?

Feel free to also answer this questionnaire if you had the opportunity to work on clinical trials with India by precising in "current position" question that you worked with India.

Indeed, it is interesting to analyze both points of view !

I would be very grateful if you could take few minutes of your time to answer this questionnaire :

https://lnkd.in/e_2hnhit

Thank you for taking the time to read this post and for sharing it with your colleagues and around you with clinical research's staff.

In case if you want to also discuss it, we can plan it by exchanging on :

- LinkedIn : <https://lnkd.in/eYBDF6bV>
- Email : Yasmina.pinto.etu@univ-lille.fr
- Send me a private message with your contact information

Have a nice day!

Annexe II – Questionnaire

Global Clinical Trial Management

As part of my Master degree's thesis, I am currently collecting data from Indian clinical research professionals to answer the following question *How can we improve the management of clinical trials between France and India ?*

* Indique une question obligatoire

1. What is your current position ? *
2. What training/courses did you take for your position? And where ?
3. What types of clinical trials have you worked on the most ?

Plusieurs réponses possibles.

- Phase I
- Phase II
- Phase III

4. Can you tell me about your current and past working experience ?
5. What are the challenges you faced to while managing a clinical trial ?
6. Have you been working on international clinical trials ? *

Une seule réponse possible.

- Yes *Passer à la question 7*
- No *Passer à la question 14*

The following questions are applicable to you only if you had the opportunity to work on international studies.

7. In which places have you got the opportunity to work with? (If you have specific countries, you can specify them in others)

Plusieurs réponses possibles.

- Africa
- America
- Asia
- Australia
- Europea
- Autre : _____

8. How do you manage the compliance with GCP ?

9. How did the collaborations with outsider's stakeholders (investigators, CROs, etc.) work out ?

10. What are the main differences you could notice about recruitment process between the Indian way and International one's ?

11. What are the most important challenges you faced to while managing international clinical trial ?

Plusieurs réponses possibles.

- Collaboration with
- stakeholders Compliance
- Conduct of the trial
- Recruitment process
- Regulatory
- framework Safety of the participant
- Autre : _____

12. Can you tell me more about the challenges you could have noticed in general ?

To go further on

13. Would you accept to discuss this with me by email or call? If so, could you please write below your contact information. *

Thank you so much for your time and consideration !

You can contact me by :

- Email : yasmina.pinto.etu@univ-lille.fr
- LinkedIn: <https://fr.linkedin.com/in/yasmina-pinto>

Do not hesitate to share my questionnaire, this will allow me to collect as much data as possible !

Annexe III – Echanges post-analyses

Mail :

Hi dear ,

I hope you are doing well.

I'm Yasmina from LinkedIn, I shared you my thesis questionnaire about Global clinical trial management with the example between France and India.

First of all, I would like to thank you and express my sincere gratitude for your time in answering my questionnaire. Your contribution will help me to understand how to improve the management of the trials as it enables me to understand the challenges you've been facing.

I'm coming back to you following your answers to the questionnaires because I would like to develop some points after a global analysis of the data collected.

I understand if you don't have time to answer; you have already helped me a lot. Nevertheless, if you wish : we can plan an interview (phone call or visioconference) or you can directly fill a word document listing the questions.

Once again, thank you, your support is greatly appreciated,

Sincerely,

Yasmina

Example of a list of questions :

1. Is india capable of conducting trials in all phases or does it find it easier in some than others? (locally ? and internationally?)
2. Do you think that following different courses/training can impact the management of the trial ? In fact, practices may vary from one course to another.
3. Have you seen big differences in terms of compliance ? challenges ? management ? based on your previous working experience ?
4. Will instauring a GCP training before every trial useful to manage compliance ?
5. Do you think that the management can be harmonized if there was a common international training/course ?
6. Can you explain to me why it's a challenge in terms of the recruitment process ?
7. With your experience, what would you suggest to improve the management of trials?

Annexe IV – Guide d’entretien

Guide d’entretiens semi-directif

Cibles : professionnels de recherche clinique indien

Critères à vérifier avant l’interview : acceptation d’échanger suite à l’analyse

Durée estimée de l’entretien téléphonique : 30-60 minutes

Comment améliorer la gestion des essais cliniques dans un pays en développement tel que l’Inde ?

Description du projet

Dans le cadre de mon étude de terrain, mon intérêt s’est porté vers les professionnels de recherche clinique indiens. Pour ce faire, il a été diffusé un questionnaire dont l’objectif est d’effectuer un état des lieux sur ce qui se fait en Inde dans la recherche clinique, de comprendre les défis et difficultés rencontrés et d’avoir un retour d’expérience. Suite à cela, une analyse des réponses obtenues a été réalisée en vue de recontacter les personnes interrogées ayant accepté de s’entretenir. Ces entretiens sont programmés afin d’approfondir certains points suite à l’analyse des données collectées et pour discuter d’autres questionnements qui ont pu découler post-analyse. De cette façon, il est possible de mieux comprendre les problématiques rencontrées et d’avoir leur point de vue afin de proposer des pistes d’améliorations dans la gestion des essais cliniques. Ainsi, ces entretiens ont permis de clarifier certains points et d’obtenir plus d’informations à ce sujet.

L’entretien téléphonique a été structuré en trois temps :

1. Introduction : remise en contexte concernant l’objectif de cet entretien
2. Discussion : questionnement après analyse
3. Remerciements pour leur disponibilité et leur apport à mon analyse

Introduction

Hello, Mr/Mrs, first of all, I would like to thank you for your time and your availability. Your considerations and your answers have a significant impact on my analysis. Indeed, they will allow me to better understand your needs and to propose recommendations accordingly. As you know I am currently working on my master thesis about clinical research in the world between France and India. The aim is to highlight “how to improve the management of clinical trials in a developing country such as india?”. As part of my analysis, I set up a questionnaire which was shared to you through LinkedIn. By the way, I would like to thank you once again for your time in responding. Following this, I carried out an overall analysis in order to understand the general issues that may have been encountered so that I could then discuss them with you during the interviews. Also, based on your answer, I have prepared a few specific questions. Finally, while assessing the analysis, others questions got highlighted so I might be asking you about it based on how our discussion will be going on.

Discussion

La partie discussion a été propre à chaque entretien car les questions dépendaient des réponses obtenues. Néanmoins, il y avait certaines questions plus générales qui ont été posés ; ci-dessous la liste :

- Do you think that proposing a GCP training prior to each study can be helpful to manage the compliance ?
- Do you think that following different courses/training can impact the management of the trial ?
- Is India capable of conducting trials in all phases (I to IV) ? Or does India have more “comfort” in a specific phase ?
- Have you heard of the scandal over the Indian recruitment process ? Have you ever faced any ?
- Do you think that outsider’s stakeholders consider India's situation enough ?
- Is there a cultural/linguistic barrier remaining while conducting the trial ?

Remerciement

I sincerely thank you for your valuable time given to me. All your answers have helped me to deepen my analysis. Moreover, having your point of view as an actor in Indian clinical research is very significant and important to me. In fact, by sharing your experiences, it enables me to understand the challenges but not only. It also permits to figure out where we should take an act to improve the management of the trials. I truly appreciate exchanging with you and all that information collected will contribute to my research. Thus, it enables me to be aware of the challenges, your perspectives and the needs for improvement.

Once again, I want to express my sincere gratitude for your time, your expertise and your willingness to participate in this research.

Have a nice day

Annexe V – Retranscription des entretiens

A savoir : les entretiens ont été mené en anglais et se sont déroulé via des appelstéléphoniques ou par visioconférence

Entretien n°1 :

- ❖ According to your answer, you had various experiences in clinical research, can you tell me more about it ? For working over so many years into different position, what are the main similar challenges you faced to ?
 - I've been working into many positions: CRC at site level, on clinical database, in a CRO where I was in charge of remote monitoring but also risk-based monitoring, On site-CRA and finally, nowadays, I'm a Senior CRA. Through this I've faced to lots of ups and downs due to dysfunction on site but also lack of regulatory compliance. There was also some issue regarding patient safety and quality of date. However, it was mainly depending on the design of the protocol.

- ❖ What can you tell me about the ongoing clinical research activities? Is there an improvement based on your previous experience ?
 - Nowadays, there is a lot of changing and we can even say that India is moving a lot. Also, along COVID-19 crisis, it enhances to increase the considerations regarding clinical trials thanks to the vaccine trials. In the same way, it leads to an actively participation from the population.

- ❖ Do you think that there is linguistic barrier limiting the activities ?
 - No because it's now possible to easily translate the document. Furthermore, the connectivity of the trials goes to big cities where they are more sensible to speak English or Hindi.

- ❖ What can be the limiting factor that impact the feasibility of a trial nowadays ?
 - Even tough there are changes, there is a liming factor because the majority of the population is living in remote area while trials are more aim to be successfully held in a big city. In fact, it's in the big city's where sample collection can be done efficiently and where the eligibly is raised.

- ❖ While analyzing the data collected, I could noticed a lot highlight a challenge regarding the compliance; what can you tell me about it ?
 - Well, according to me it depends on site's staff selection. In fact, when we select a PI and staff without prior experience then it's a challenge. As a matter of, the solution would be to select experience PI. Also, there are a lot of turnovers with frequent change of the staff that leads to slow down the process. Finally, as I've said it before, this depends on the protocol design.

- ❖ How was your international trial's experience ?
 - Many CRO came without experience and process ready to held a trial in India. They were not also aware of the pool patient available for the trial neither for the site staff. As a consequence, it was complicated to well manage the trial.

- ❖ What are the difference you noticed while switching from local to international trial ?
 - The main differences were about the process, the design, the expectations and the way of working. Also, in my opinion, the interest to get into international clinical trials depends on the feeling and if you want challenges + learn more.

- ❖ Do you think that proposing a common trial can be useful ?
 - I have work with over than 100 sites and PI and the common thing I've noticed is the non-compliance due to a lack of training. Thus, train the site staff is primordial ; we have to focus on the site staff training because they ensure the good quality and amount of data collected. So yes, I think it can be very interesting.

- ❖ Have you heard of the scandals concerning Indian clinical research ?
 - Back then the majority of the population was illiterate which complicated their understanding regarding clinical research. But nowadays the awareness has significantly increase. Those scandals were at least 10 years ago and related to this situation but now, lot of things are prohibited. Moreover, the regulatory framework is getting strict : audio/video recording of the visit while collecting the consent during the visit to ensure GCP's compliance. For me, it all depends on regulatory, GCP guideline and the training that help a lot to well manage the trials.

Entretien n°2 :

- ❖ Is india capable of conducting trials in all phases or does it find it easier in some than others? (locally ? and internationally?)
 - We are ready to held every phase trial but as a site manager, I can say that in our case we are mostly on phase III/IV. However, now, we are also getting into I/II. Also, it's depending on on-site investigator's awareness and on the CRO because they are not always well managing. As a consequence, it causes issue to put In place and lead/conduct the trial. For example, it happened that once there was a problem during the randomization for the First patient First visit (FPFV) and they were not aware of the procedure while it's their project.
 - The other thing is that, on one hand : Phase III/IV and Real evidence trial's have the treatment's safety establish so it's easier for the site's staff and the population who felt more relieved about it's use. On the other hand, on phase I/II, the safety is not fully established so the participants are more reluctant to get in the trials. Also, here its required to be sure of choosing good site and qualified staff who know how to deal with a PVs 'issue because it can be more frequent. In the same way, the PI has to be very confident in order to be able to lead the activities as there is a bigger risk.
- ❖ Based on your previous answer, what can you tell me about the collaboration with stakeholder ?
 - According to me, CRO does not consider enough the situation and they should take account of everything and verify each process/procedure. When they are not doing their work well it impacts the process of on-going trials. For me, all those are related to a lack of training program, lack of review but also SOP (procedure) and mitigation plan. Finally, at some point, the time frame is also complicating the organization.
- ❖ Do you think that following different courses/training can impact the management of the trial ? In fact, practices may vary from one course to another.
 - Yes I agree and do think that it's worth it. I would even mainly suggest it for three of the main actors in the clinical trials : the PI, the coordinators(CRC) , the CRA. On one side, the PI and CRC should follow common training on : ethical and compliance aspect but also, protocol specific training. On the other one, the CRA working in the CRO/sponsor should be trained to the trial they are going to work on and over the management of study start-up. In addition, it can be also interesting to propose training on : the diseases concerned, the trial's drug, the awareness of the activity, the importance of the PV for the adverse event and mainly unexpected one. As a pharmacist I feel concerned about it because not everyone can know it so it can be a limiting factor for the Indian's clinical research's activities.
 - Also, even if we are GCP and protocol trained during the site initiation visit (SIV), it's not really enough. According to me, it's needed to be aware of the disease's, the drug in order to well monitor and manage the PV cases. In the same way, it ensures a better safety of patient because there will be a kind of preventive action which will allow to know/predict what can happen. For the moment, in case of a PV issue, they will wait and see what is happening and then interpret which cause a lot of waste of time.

- ❖ I was also about to ask you : Will instauring a GCP training before every trial useful to manage compliance ? and Do you think that the management can be harmonized if there was a common international training/course ? but you 've just answered to it. So I will go to my next question, except if you have something to add ?
 - No you're right, as I could say it; a good training is essential.

- ❖ Have you seen big differences in terms of compliance ? challenges ? management ? based on your previous working experience ?
 - If I had to sump-up, there is one single chart of challenges
 1. Identify the on-site PI → A weak PI won't be able to well conduct the trial
 2. Site selection
 3. Patient recruitment
 4. Protocol Design → if too much visit, the participant will give-up
 5. Compliance

- ❖ With your experience, what would you suggest to improve the management of trials?
 - I would suggest to asses a forecast during the feasibility process by considering drop-out rate and the eligibility criteria's correspondence with the patient-pool available because it's depending a lot on the region and the institution (private/public). In fact, the population isn't identically comfortable into participating.
 - While processing to site staff selection, few points should be considered like their interpersonal skills/the way there are treating their patient because it will impact the willing of the participant to pursue the ongoing trial. It's necessary to be cautious of the staff you're hiring. Here it can be interesting to train them to it to avoid that issue.
 - Finally, I would like to talk of the salary. In fact there is a lot of money in clinical research but it's not getting to the PI and site. There is a huge gap between the salary of a CRA and a on-site staff. As a clinical manager, I'm aware of it now. I could even notice that at some point it's the sponsor who does not allocate that much budget for it. I thin that is imperative to reconsider the salary and pay better;

LA RECHERCHE CLINIQUE AUTOUR DU MONDE : ENTRE FRANCE ET INDE

L'activité de la **recherche clinique** a connu un tel essor au cours du temps qu'elle s'est mondialisée ; mon intérêt s'est alors porté sur les activités entre **France**, pays où j'ai grandi et **Inde**, mon pays d'origine. Ce travail permet de mettre en évidence les activités entre deux pays aux réalités différentes : un pays développé leader dans la **recherche clinique** et un pays en plein développement prenant ses marques. L'objectif de ce travail est de proposer des **recommandations** pour améliorer la **gestion** des essais cliniques dans un pays en développement tel que l'**Inde**. Pour ce faire, des recherches sur le sujet ont été faites et une enquête sur le terrain a été menée auprès des professionnels de la **recherche clinique** indienne. Grâce à leur retour, il est possible de déterminer et comprendre leurs besoins ainsi que mes **défis** et difficultés rencontrés. L'idée est de proposer des plans d'actions répondant aux besoins. Aussi, l'objectif est de pouvoir étendre ces modèles à l'échelle mondiale en vue de favoriser l'essor des activités.

Mots-clés : Recherche Clinique, Défis, France, Inde, Gestion, Recommandations

CLINICAL RESEARCH AROUND THE WORLD : BETWEEN FRANCE AND INDIA

Clinical research activities have known such a growth over the years that it got worldwide spread; that's the reason why I got interested into **Clinical research** activities between **France**, where I grew up and **India**, my mother country. This work enables to highlight the activities between two countries with different realities and **clinical research's challenges**: a developed country that is leader in **clinical research** and an emerging country taking its marks. The aim of this work is to put forward **recommendations** in order to improve the global **management** of **clinical trials** in an emerging country such as India. In order to proceed, some researches have been done about it and survey have been conducted with Indian **clinical research** professionals. Thanks to their feedback, it is possible to determinate and understand the **challenges** and difficulties encountered but also their needs. Therefore, the idea is to propose mitigation plan accordingly to meet their need. Also, the aim is to expand this model on a global scale in order to develop the activities.

Key-words : Clinical research, Challenges, France, India, Management, Recommendations