



FOCUS



Une publication
des économistes de l'UCLouvain

Le développement des vaccins anti-Covid-19 est-il allé trop vite ?

Catherine Legrand, Sandy Tubeuf

Catherine Legrand est professeure à l'École de Statistique, Biostatistique et Sciences Actuarielles (LSBA, UCLouvain) et chercheure à l'Institut de Statistique, Biostatistique et Sciences Actuarielles (ISBA/LIDAM, UCLouvain).

catherine.legrand@uclouvain.be

Sandy Tubeuf est professeure à la Faculté de Santé Publique de l'UCLouvain et chercheure à l'Institut de Recherche Santé et Société (IRSS, UCLouvain) et à l'Institut de Recherches Economiques et Sociales (IRES/LIDAM, UCLouvain).

sandy.tubeuf@uclouvain.be

Le développement de vaccins contre la Covid-19 en grosso modo une année apparaît comme sans précédent dans la recherche pharmaceutique. La rapidité du développement est souvent invoquée pour expliquer la réticence à la vaccination. Cependant est-on vraiment allé si vite ? Y-a-t-il des raisons de craindre la vaccination ? Dans ce focus de *Regards Économiques*, nous présentons la recherche et le développement (R&D) dans le champ médical et montrons comment celle-ci s'est différenciée dans le contexte du vaccin anti-Covid-19. Nous tirons enfin quelques enseignements du développement de ces vaccins pour la recherche médicale dans le futur.

La recherche et développement (R&D) dans le champ médical

Du XII^e au XVIII^e siècle, les patients atteints de différents troubles étaient essentiellement soignés par des «saignées». Alors que l'efficacité des saignées n'avait pas été prouvée scientifiquement, le fait que certains patients y ayant recours survivent à leur maladie suffisait à en faire le traitement de référence, en ignorant largement tous les patients pour lesquels ce traitement avait contribué à détériorer leur état.

Aujourd'hui, les traitements médicaux s'appuient sur une période de recherche médicale qui se décompose typiquement en trois grandes étapes. Premièrement, la «recherche pré-clinique» en laboratoire, qui est une étape de recherche pure où en essayant de comprendre le fonctionnement de la pathologie étudiée, on vise à développer des traitements. La deuxième étape est celle de la «recherche clinique» qui correspond à la phase d'expérimentation sur des êtres humains et qui se sous-divise en trois grandes phases. La phase I correspond à la première administration chez des êtres humains, la phase II permet de collecter une série d'informations sur l'activité et la sûreté du traitement ou du vaccin étudié (sorte de «proof-of-concept») et, enfin, la phase III inclut un ou plusieurs essais cliniques où les effets du traitement expérimental sur le patient sont comparés aux effets du traitement de référence ou un placebo pour soigner, guérir, ou prévenir (dans le cas d'un vaccin) la pathologie étudiée. Enfin, la troisième étape est celle de la commercialisation qui inclut l'approbation par les autorités publiques du traitement proposé, sa fabrication et sa mise sur le marché, ce qui s'accompagne

Legrand C., Tubeuf S. (2022), Le développement des vaccins anti-Covid19 est-il allé trop vite ?, *Regards économiques*, Focus 29.
doi: 10.14428/regardseco2022.03.10.01



généralement aussi de discussions sur son prix de vente, son niveau de remboursement, etc.

Lorsqu'il s'agit d'éprouver un traitement, la recherche médicale fait face à deux grands défis : prouver que ce traitement expérimental «fonctionne» et tout particulièrement «fonctionne mieux» qu'un traitement actuel ou l'absence de traitement, et ensuite établir que c'est effectivement «à cause de» ce traitement que les patients «vont mieux» et non pas parce qu'ils sont plus jeunes, plus résistants, moins malades, etc. Un point capital dans cette comparaison est qu'elle doit être réalisée en minimisant tous les biais qui pourraient favoriser le traitement expérimental par rapport à son comparateur. Dans ce contexte, la méthode de référence est l'essai clinique randomisé. L'idée générale est qu'un échantillon de patients – idéalement représentatif de la population de patients et dont la taille est calculée afin de garantir la puissance statistique des tests qui seront réalisés en fin d'essai clinique pour généraliser les résultats de l'essai à la population – est divisé de façon aléatoire en deux groupes : un groupe qui recevra le traitement expérimental et un groupe qui recevra le traitement de contrôle. Cette administration aléatoire du traitement (ou «randomisation») est cruciale pour obtenir deux groupes de patients semblables, et éviter les biais (conscients ou inconscients) qui ne manqueraient pas de survenir si la décision de recevoir le traitement expérimental ou le traitement contrôle revenait au patient ou à son médecin. De plus, les études cliniques se déroulent en suivant un protocole strict donc l'objectif est de contrôler autant que possible le traitement, la prise en charge et le suivi des patients à tous les égards. Une possibilité supplémentaire pour éviter toute différence de comportement pouvant induire un biais dans la comparaison est de réaliser une étude dite en aveugle. Dans une étude en simple/double/triple aveugle, l'étude est organisée de façon à ce que le patient/le patient et l'équipe médicale/le patient, l'équipe médicale et l'équipe en charge de l'étude, ne sache pas qui a reçu quel traitement afin que cette connaissance n'impacte pas la façon dont le patient se comporte ou est pris en charge. L'objectif est donc qu'au terme de cet essai la seule chose qui diffère entre les deux groupes de patients est d'avoir reçu le traitement expérimental ou le traitement de contrôle. Ainsi, la différence observée entre les deux groupes dans les indicateurs d'efficacité clinique retenus – par exemple, la survie, l'absence de complication, la qualité de vie, etc. – pourra effectivement être attribuée au traitement. Ces essais cliniques randomisés, qui interviennent en phase III, requièrent le recrutement de plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients et sont la dernière étape avant la demande d'approbation et la mise sur le marché d'un nouveau produit pharmaceutique.

La recherche médicale est un processus long, coûteux et incertain. La durée des phase I (recherche pré-clinique) et phase II (clinique) dépend de nombreux facteurs, dont les principaux sont la difficulté de la question de recherche, les connaissances déjà acquises et également les aspects administratifs, logistiques, et financiers. La durée de la phase III dépend de la difficulté de recrutement des patients, de la longueur du traitement étudié et du suivi nécessaire pour évaluer son efficacité (par exemple les études en oncologie requièrent en général plusieurs années de recrutement et de suivi des patients). A chacune de ces phases, s'ajoute le temps nécessaire pour mobiliser les ressources (humaines, financières,...) nécessaires, rédiger les protocoles, clarifier les considérations éthiques, mettre les études en route, à proprement parler, puis analyser et publier les résultats de chaque essai. Enfin, l'étape d'approbation et de mise sur le marché d'un médicament peut aussi être longue, avec parfois une demande de réaliser des essais cliniques supplémentaires. Ainsi, le taux de succès moyen des thérapies en développement depuis l'ouverture d'un essai clinique jusqu'à l'autorisation de

mise sur le marché d'un nouveau médicament est estimé à 13,8% toutes indications confondues, allant de 3,4% en oncologie à 33,3% pour les vaccins (Wong et al., 2019)¹. Sur base des 12 médicaments approuvés aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en 2008 (procédure de révision standard), le temps médian de ces trois étapes a été estimé à 7,5 ans avec des durées s'étalant de 4,7 ans à 19,4 ans (Moore et al. 2014)². La spécificité des projets de R&D pharmaceutique est d'acquérir des connaissances tout au long du développement d'un produit et d'être régulièrement face au choix de poursuivre ou arrêter la recherche du fait de risques cliniques ou techniques (par exemple liés à un manque d'évidence d'efficacité, à des effets secondaires trop importants, ou à l'instabilité chimique d'une molécule) mais aussi de risques concurrentiels ou de risques économiques. L'environnement concurrentiel comme la détection d'une molécule concurrente en développement peut remettre en cause un projet. De même, au cours des phases de la recherche médicale, l'industriel pharmaceutique doit statuer régulièrement sur la pertinence d'investissement supplémentaire afin de minimiser le risque d'investir inutilement et il arrive que les essais de phase II ne soient jamais conduits ou restreints à une étude pilote.

La R&D dans le contexte du vaccin anti-Covid-19 : où a-t-on gagné du temps ?

Les étapes de la recherche médicale sont les mêmes dans le cas du développement d'un vaccin : recherche pré-clinique, recherche clinique puis approbation et déploiement.

La recherche médicale pour les vaccins peut être de trois sortes : (1) une amélioration de vaccins existants – meilleure efficacité, moins d'effets secondaires, conditions de conservation ou d'administration plus simples, etc.; (2) une actualisation des vaccins existants – comme c'est le cas des vaccins contre la grippe, qui sont différents chaque année en fonction des souches en circulation; (3) un nouveau vaccin. La R&D de vaccins a connu dans l'histoire de nombreux succès, notamment avec le vaccin contre la rougeole, la rage ou la polio, mais aussi des échecs (il n'existe, par exemple, à ce jour pas de vaccin contre le virus de l'immunodéficience humaine cause du SIDA).

La différence principale de la R&D dans le contexte des vaccins est qu'il s'agit d'un traitement qui s'adresse à des «personnes saines» et non plus à des patients, et qui vise à prévenir une pathologie et non à la guérir ou la soigner. Puisque l'objectif est de réduire l'apparition d'une pathologie, qui a en général une incidence relativement faible dans la population générale, ces essais cliniques doivent souvent être de très grande taille. Par exemple, les essais cliniques pour les vaccins contre la grippe recrutent typiquement plusieurs dizaines de milliers d'individus. Néanmoins, le fait de devoir recruter des personnes saines et non des personnes malades facilite en général la réalisation de l'essai clinique. Tout d'abord, les scientifiques bénéficient d'un plus grand ensemble dans lequel sélectionner les participants à l'étude et donc le recrutement est substantiellement plus rapide et le suivi de ces participants est aussi en général plus simple que celui de personnes souffrant de pathologies difficiles. Ainsi, dans le contexte d'essais cliniques pour les vaccins contre la grippe, il n'est pas rare que ceux-ci randomisent plusieurs milliers d'individus en seulement quelques semaines alors même qu'un essai clinique en oncologie pourrait nécessiter plusieurs années pour inclure quelques centaines de patients.

La R&D dans le contexte des vaccins anti-Covid a suivi la même démarche globale de développement que les autres vaccins, mais elle se distingue par le fait qu'il a été possible de gagner du temps à plusieurs niveaux dans ce processus. Tout

¹ Wong, C. H., Siah, K. W., & Lo, A. W. (2019). "Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics*", 20(2), 273–286.

² Moore, T.J., Furberg, C.D. (2014). "Development Times, Clinical Testing, Postmarket Follow-up, and Safety Risks for the New Drugs Approved by the US Food and Drug Administration - The Class of 2008". *JAMA Intern Med*, 174(1) : 90-95.

d’abord, les recherches pré-cliniques sur les vaccins à ARN messager et à vecteur adénovirus sont en cours depuis de nombreuses années, et ont notamment été beaucoup investies dans la recherche de vaccins pour d’autres virus tels que Ebola ou Zika. Ainsi, le vaccin anti-Covid a bénéficié de recherches qui étaient déjà dynamiques et avancées. Puisque les essais cliniques pour ce type de vaccin sont typiquement courts : le recrutement de personnes saines a pu se faire en quelques semaines et sur bases des informations obtenues en recherche pré-clinique et dans les phases préliminaires, il est rapidement apparu qu’un suivi relativement court (plusieurs mois à un peu plus d’un an) serait suffisant pour établir le rapport risque-bénéfice du vaccin.

Une autre singularité du développement du vaccin anti-Covid a trait aux aspects financiers. Il a en effet été possible de gagner beaucoup de temps entre les différentes étapes et phases cliniques parce que la situation d’urgence a favorisé une priorisation de cette recherche clinique à plusieurs niveaux : cette priorisation a permis aux instances réglementaires de réduire au maximum les délais induits par les procédures administratives et logistiques, auxquels s’ajoutent un élan de collaboration inédit entre scientifiques dans les domaines publics et privés, mais également un investissement financier massif. Cet investissement important ne s’est pas seulement observé dans le financement du développement du vaccin dans le contexte des études cliniques mais dans les précommandes du vaccin. Le paiement en avance de doses de vaccins par les différents États a permis de partager le risque financier dans le processus de financement du vaccin. Les États-Unis ont, par exemple, largement financé à la fois la recherche et le développement et ils ont acheté des doses en avance dans l’ensemble des laboratoires investis dans la recherche d’un vaccin. En revanche, la Commission Européenne a essentiellement investi dans l’achat de doses en précommandes comme l’ont fait différents pays par des accords multilatéraux avec les laboratoires. Enfin, de nombreux dons de contributeurs privés et philanthropiques se sont ajoutés à ces financements hors normes. Le détail des financements du vaccin anti-Covid-19 est disponible [en ligne](#).

Ainsi, trois dimensions ont notamment permis de réduire de façon drastique le temps entre les étapes de développement : l’expérience passée dans le développement de vaccins de ce type, l’urgence mondiale de la situation, et la garantie d’un déploiement de grande ampleur de vaccins qui auraient prouvé leur efficacité. Les laboratoires et centres de recherches ont donc accepté une prise de risque sans précédent. Par exemple, ils ont préparé les essais subséquents avant même que les essais antérieurs soient finis, de même les chaînes de production ont été construites sans attendre la finalisation des étapes d’approbation et de discussion des prix du produit afin de pouvoir démarrer la production dès les approbations obtenues.

Quelles conséquences pour la recherche médicale future ?

Il sera évidemment important, une fois la crise passée, de tirer des leçons de cette prouesse médicale. Nous proposons maintenant de discuter trois aspects liés à la R&D pharmaceutique des vaccins anti-Covid-19 qui pourraient avoir des répercussions sur la recherche médicale future.

En premier lieu, la crise sanitaire et le développement des vaccins anti-Covid-19 montrent que la recherche médicale peut être menée plus rapidement. Ainsi, il semble naturel de se demander si ce gain de temps dans la R&D du vaccin anti-Covid-19 pourrait être transposé à la R&D d’autres traitements dans le futur. Bien que la recherche clinique dans le contexte d’un vaccin n’est pas directement applicable à toutes les autres formes de traitements ou types de pathologies, il

semble nécessaire de dégager des pistes pour accélérer d'une manière générale la phase de recherche pré-clinique, les aspects de la recherche clinique et de l'étape d'approbation et de distribution pour d'autres traitements lorsque c'est possible. La question du financement est évidemment clef dans ce contexte, mais d'autres aspects comme encourager plus de collaboration que de compétition entre les différents acteurs privés et/ou publics pourraient permettre de dégager un nouveau modèle de recherche. Néanmoins, le temps de développement de traitements concernant des pathologies avec un recrutement de patients plus complexes (par exemple dans le cas d'une maladie rare) ou requérant un suivi long (par exemple en oncologie) a moins de chances d'être raccourci. La R&D pour ces traitements se rapprochera vraisemblablement de l'expérience actuelle dans la recherche d'un traitement contre la Covid-19 qui a été plus lent et est encore à ses prémices.

En second lieu, on se doit de constater que la rapidité du développement de vaccins anti-Covid-19 n'a pas toujours été perçue comme un avantage. Tout d'abord, cette rapidité a clairement surpris l'opinion publique et a même conduit à une certaine méfiance ou peur de la population vis-à-vis de la vaccination. Puisqu'une vaste majorité de la population connaît mal, ou peu, le fonctionnement de la recherche médicale et, dans un contexte général où les avancées médicales majeures restent rares, la découverte d'un vaccin contre un nouveau virus en moins de deux ans peut effectivement paraître «trop beau pour être vrai» et laisser une place au doute. On note également que la population manque de connaissance sur le fonctionnement des vaccins et peut avoir des attentes et/ou croyances erronées sur leur rôle et efficacité. Ainsi, aux personnes qui ne croient pas aux vaccins anti-Covid-19 et donc le rejettent, risquent de s'ajouter les personnes qui attendaient une efficacité de 100% du vaccin et/ou une disparition des infections chez les personnes vaccinées et qui sont déçues de constater que l'efficacité est en deçà de 100%. La crise sanitaire a donc révélé qu'une plus grande «culture médicale» pourrait être nécessaire au sein de la population afin d'amenuiser les possibles incompréhensions, mauvaises interprétations et finalement frustrations que cela engendre. Cependant, est-il vraiment nécessaire de connaître le processus de R&D pour pouvoir avoir confiance dans les vaccins approuvés par des autorités compétentes ? Entre un manque de culture scientifique et médicale ou un manque de confiance envers les scientifiques et/ou les dirigeants, lequel est à combler en priorité à l'avenir ? La réponse est sans doute multiple, et le refus de la vaccination chez des scientifiques ou certaines catégories du personnel soignant et paramédical, qui seraient plus à même de comprendre et connaître la recherche pharmaceutique, interpelle. Si toutefois la défiance de la population concerne la crainte d'enrichir encore les puissants et riches industriels pharmaceutiques, le vaccin anti-Covid-19 est ici aussi un cas d'école. Le débat en cours sur la levée temporaire voire la renonciation aux brevets du vaccin anti-Covid-19 pour renforcer l'accès mondial est sans précédent et cette dérogation pourrait ouvrir la possibilité d'ajuster les protections pour les brevets d'autres produits pharmaceutiques à l'avenir. Les firmes pharmaceutiques doivent jongler entre fournir des traitements permettant d'améliorer la santé de la population et un impératif de rentabilité voire plus précisément de profit. Cela leur confère depuis longtemps une mauvaise réputation, parfois pire que celles des cigarettiers ou que des marchands d'armes. Néanmoins, le contexte de R&D pharmaceutique du vaccin anti-Covid-19 se différencie de la R&D d'autres traitements pour plusieurs raisons : la pandémie incertaine et durable a créé une demande urgente et mondiale pour un vaccin; le rapport risque-bénéfice du vaccin comparé à l'absence de vaccin a été clairement établi et rapidement approuvé par les autorités ; et enfin, le prix de vente du vaccin s'est échelonné du prix coûtant pour certains vaccins (Astra Zeneca et Johnson & Johnson) à un prix

négocié avec les États pour d'autres (Pfizer et Moderna). Il sera cependant important dans les années futures de contrôler la nécessité, l'efficacité et le rapport risque-bénéfice des doses de rappels si ce virus venait à disparaître et/ou s'affaiblir au point qu'une vaccination ne soit plus nécessaire.

Enfin, il est à craindre que cette prouesse médicale a été obtenue au prix d'une priorisation des vaccins anti-Covid-19 au détriment d'autres traitements en cours de recherche et développement. La crise du Covid-19 a clairement eu un impact sur l'accès aux soins et sur l'organisation des soins à l'hôpital. Ainsi, le recrutement et la participation des patients dans les essais cliniques en cours autres que ceux dédiés à la Covid-19 durant ces deux dernières années ont été perturbés. Par exemple, les essais cliniques concernant les traitements de maladies avec des symptômes similaires à la Covid-19 (à savoir les maladies pulmonaires, respiratoires, dégénératives) ont dû être interrompus ainsi que les essais cliniques ciblant les personnes à risque accru de formes sévères de Covid-19 (du fait de leur classe d'âge et/ou comorbidités) que l'on voulait prévenir d'une infection Covid-19. Il est de plus très probable que les ressources, tant humaines que logistiques et financières, ont été allouées en priorité aux projets de vaccins anti-Covid-19 et que les autres projets de recherche ont été «mis en attente» durant ce temps. Si ces externalités négatives restent difficilement quantifiables, elles ne seront vraisemblablement pas négligeables.

En conclusion, le développement des vaccins a été, certes, rapide, mais il est difficile d'affirmer que la recherche et le développement est allé trop vite. A défaut de considérer le développement rapide des vaccins comme une source d'inquiétude et de méfiance, il serait pertinent d'en tirer des leçons sur les possibilités d'accélérer la recherche médicale dans d'autres domaines. Il apparaît important de s'interroger maintenant sur les enseignements que l'on pourra tirer du développement de ces vaccins pour faciliter le travail des chercheurs dans le monde médical à l'avenir.

REGARDS ÉCONOMIQUES

Place Montesquieu, 3
B1348 Louvain-la-Neuve
regard-ires@uclouvain.be
tél. 010 47 34 26
www.regards-economiques.be



Directeur de la publication:
Vincent Bodart

Rédactrice en chef:
Muriel Dejemeppe

Secrétariat & logistique:
Virginie Leblanc

Graphiste:
Dominique Snyers

Comité de rédaction:

*Paul Belleflamme
Vincent Bodart
Muriel Dejemeppe
Gilles Grandjean
Jean Hindriks
William Parienté
Sandy Tubeuf
Bruno Van der Linden
Frédéric Vrins*

