HAL
open science

Le recrutement des patients dans les essais cliniques industriels : problématiques actuelles et perspectives d'amélioration

Laure Manceron

To cite this version:

Laure Manceron. Le recrutement des patients dans les essais cliniques industriels : problématiques actuelles et perspectives d'amélioration. Pharmaceutical sciences. 2019. dumas-02331808

HAL Id: dumas-02331808

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02331808v1

Submitted on 25 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

LE RECRUTEMENT DES PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES INDUSTRIELS PROBLEMATIQUES ACTUELLES ET PERSPECTIVES D'AMELIORATION

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Laure MANCERON

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 27/09/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Jean BRETON, Maître de Conférences des Universités, Université Grenoble Alpes

Membres :

M. Sylvain KOTZKI (Directeur de thèse), Maître de Conférences des Universités, Université Grenoble Alpes

Mme Sandrine SCHWAB, Chef de projet essais cliniques, Sanofi

Mme Camille DUCKI, Responsable DRCI, Adjoint au directeur – Direction de la Recherche en Santé et de l'Innovation, CHU Grenoble Alpes

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

Remerciements

À mon jury de thèse

À Monsieur Sylvain Kotzki, Directeur de Thèse. Merci pour la valeur ajoutée que tu as apportée à ce projet. Merci pour nos discussions intéressantes sur ce sujet inépuisable et pour ta flexibilité malgré les contraintes du décalage horaire..!

À Monsieur Jean Breton, Président du Jury. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre accompagnement dans ce travail comme tout au long de mon cursus. Le dévouement que vous avez pour vos étudiants est très inspirant.

À Madame Sandrine Schwab, membre du Jury. Je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance pour ce que tu m'as apporté depuis mon apprentissage chez Sanofi : merci de m'avoir fait découvrir le sujet du recrutement qui m'a passionné, merci pour ta confiance et ta bonne humeur. Et un grand merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, cela me tenait à cœur.

À Madame Camille Ducki, membre du Jury. Ravie d'avoir repris contact dans ce contexte après mon stage à la DRCI il y a quelques années. Merci pour ton temps et ton œil d'expert sur ce travail.

À mes collègues

À Jodi Matarazzo, Elodie Boin, Sylvie Roulier, Louise Bossis : un grand merci pour le temps que vous m'avez accordé pour répondre à mes questions sur le recrutement des patients.
À Edith Schir, avec qui j'ai découvert le milieu des essais cliniques. Merci pour ce que tu m'as apporté et pour tes grandes qualités humaines.
À Christelle Nelaton : merci pour le partage de votre expertise sur les aspects éthiques liés au recrutement des patients.

À mes amis

À mes amis de Chambéry, le noyau dur, avec qui j'ai grandi et sans qui je ne serais pas la même personne aujourd'hui, sans aucun doute. Merci d'être les personnes que vous êtes. Merci pour tout.
Aux potes du CTM, le début de l'aventure à Grenoble qui s'annonçait prometteur ! Merci à Greg et Tim d'avoir partagé leur expérience sur les essais cliniques en tant qu'interne et externe au CHU.
Aux copines de Montpel, des mois forts sympathiques à vos côtés pour terminer en beauté la vie d'étudiant.
A mes amis de promo, que dire… Des années incroyables avec vous qui ne s'oublient pas, et beaucoup d'autres à venir. Pas facile tous les jours d'être loin !

À ma famille

À mes parents, merci de m'avoir toujours fait confiance dans mes choix (même celui de m'expatrier à Singapour !). Merci de m'avoir permis de faire ces études et d'avoir toujours fait en sorte que nous puissions avoir ce qu'il y avait de mieux pour nous. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, dont l'importance de se battre pour ses convictions que je m'efforcerai d'appliquer dans mon métier et ma vie personnelle.
À ma frangine pharmacien, à mon frangin non pharmacien (mais on ne t'en veut pas !). Malgré la distance on n'oublie pas la famille !
À ma marraine, mon parrain, mes oncles et tantes, mes cousins et petits-cousins que je me fais toujours une joie de retrouver.
Last but not least. À mes si chers grands-parents, qui manqueront beaucoup à leur petite-fille le jour de la soutenance. C'est avec une grande émotion et une grande fierté que je vous dédie ma Thèse de Pharmacie.

Table des matières

Remerciements **4**

Table des matières **6**

Liste des figures **8**

Liste des tableaux **9**

Liste des acronymes **10**

Introduction **11**

1. Cadre des essais cliniques et enjeux de l'étape de recrutement **13**

1.1. Définitions **13**

1.1.1. Essai clinique 13

1.1.2. Principaux acteurs qui contribuent au recrutement 17

1.1.3. Processus de recrutement 20

1.2. Cadre juridique et éthique international **25**

1.2.1. Les prémices d'une réglementation de la recherche clinique et du consentement : le Code de Nuremberg 25

1.2.2. Principes juridiques et éthiques actuels 26

1.3. Enjeux actuels du recrutement et impacts de délais d'inclusion des patients **30**

1.3.1. Le recrutement en chiffres 30

1.3.2. Enjeux scientifiques 34

1.3.3. Enjeux financiers 36

1.3.4. Aspect éthique 42

2. Analyse des difficultés de recrutement **49**

2.1. Les freins au recrutement **49**

2.1.1. Le protocole 49

2.1.2. Les acteurs 53

2.1.3. Le contexte 64

2.2. Les écarts entre les prévisions et le recrutement réel : rôle de l'étude de faisabilité et limites **71**

2.2.1. Définition et objectifs de la faisabilité 71

2.2.2. Limites des méthodes traditionnelles 74

3. Solutions d'amélioration du recrutement **78**

3.1. Conception du protocole **78**

3.1.1. Implication de tous les acteurs 78

3.1.2. Etapes d'optimisation du protocole 80

3.1.3. Utilisation des EHR 85
3.2. Optimisation de l'étude de faisabilité et de la sélection des centres 90
3.2.1. Objectiver la sélection des centres 90
3.2.2. Le recrutement dans les pays émergents 94
3.2.3. Planification du recrutement 97
3.3. Méthodes de communication et d'identification des patients 101
3.3.1. Le « e-screening » : utiliser les EHR pour identifier des patients éligibles 101
3.3.2. Choix des canaux de communication et du contenu 104
3.3.3. Réglementation sur la protection des données 123
3.4. Gestion de projet 125
3.4.1. Budgétisation du recrutement 125
3.4.2. Suivi du recrutement et évaluation des stratégies 128
3.4.3. De nouvelles compétences nécessaires 132
Perspectives 135
Bibliographie 143
Annexes 151

Liste des figures

Figure 1 : Les grandes étapes du processus de recrutement des patients dans un essai clinique .. 22

Figure 2 : Atteinte des objectifs de recrutement par les centres investigateurs (N = 16 000, 150 études internationales) (17) *(traduit)* 31

Figure 3 : Nombre de patients inclus dans les études pivot soumises à l'EMA pour une demande d'AMM, par région et année 32

Figure 4 : Période de recrutement réelle par aire thérapeutique (en % par rapport aux prévisions initiales) (20) *(traduit)* 33

Figure 5 : Score de Flesch moyen pour des notes d'information d'essais cliniques 45

Figure 6 : Evolution du nombre de critères d'éligibilité entre 1999 et 2006 (N = 10 038 essais cliniques, toutes aires thérapeutiques, phases I à IV) (45) 50

Figure 7 : Sondage du CISCRP : "En général, à quel point souhaiteriez-vous ou non participer à une étude de recherche clinique ?" (N = 5701 (2013) ; N = 12 009 (2015) ; N = 12 427 (2017) (56) *(traduit)* 60

Figure 8 : Volonté des personnes interrogées de participer à un essai clinique, en fonction de leur participation passée à un essai (N = 12 427) 63

Figure 9 : Nombre d'essais cliniques enregistrés dans la base clinicaltrials.gov entre 2000 et 2018 *(traduit)* 65

Figure 10 : Comparaison des investissements en R&D de l'industrie pharmaceutique et des nouvelles entités moléculaires (NME) (15) 67

Figure 11 : Exemple de courbe de recrutement 72

Figure 12 : Essai de type cross-over (73) 83

Figure 13 : Principe du schéma adaptatif (75) *(traduit)* 84

Figure 14 : Nombre moyen de patients par centre d'investigation dans les essais pivots soumis à l'EMA par région (19) 96

Figure 15 : Sources d'information sur la recherche clinique pour les patients (préférées vs réel), N=5701 (47) 105

Figure 16 : Risques perçus par la population vis-à-vis des essais cliniques (56) *(traduit)* 110

Figure 17 : Bénéfices perçus par la population vis-à-vis des essais cliniques (56) *(traduit)* 111

Figure 18 : Principaux canaux de communication par lesquels les personnes sont informées sur les essais cliniques (47) 114

Figure 19 : Moyens d'informations que la population déclare privilégier au sujet des essais cliniques (48) 115

Figure 20 : Principe du recrutement digital (images : Trialspark www.trialspark.com) 118

Liste des tableaux

Tableau 1 : Description des trois phases de développement clinique 15

Tableau 2 : Composantes du budget d'un essai clinique 38

Tableau 3 : Taux de recrutement d'essais cliniques concurrentiels dans le myélome multiple 98

Tableau 4 : Résultats du recrutement digital pour des essais cliniques pilotes 120

Liste des acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CISCRP	Center for Information and Study on Clinical Research Participation
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRO	Clinical Research Organization
CSDD	Center for the Study of Drug Development
CTTI	Clinical Trials Transformation Initiative
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EHR	Electronic Health Record
EHR4CR	Electronic Health Record For Clinical Research
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GCP	Good Clinical Practice
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	Hémoglobine A1c (hémoglobine glyquée)
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
HITECH	Health Information for Economic and Clinical Health
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IRB	Independant Review Board
NME	New Molecular Entity
PRC	Protocol Review Committee
R&D	Recherche et Développement
RGPD	Règlement Général pour la Protection des Données
UE	Union Européenne

Introduction

Le milieu de la recherche et du développement dans l'industrie pharmaceutique est en pleine mutation depuis la fin du 20ème siècle. De nouveaux défis ont émergé : les difficultés pour découvrir des molécules réellement innovantes et la place croissante des biotechnologies s'accompagnent d'une augmentation importante des coûts, et de réglementations de plus en plus strictes. D'un autre côté, des opportunités apparaissent depuis l'essor du numérique qui apporte des solutions innovantes. Dans ce contexte d'évolution, les essais cliniques qui sont la dernière étape du développement d'un médicament, ont tendance à se complexifier. En particulier, les promoteurs d'essais cliniques rencontrent des difficultés croissantes pour avoir un nombre suffisant de participants. Le processus au cours duquel des sujets potentiellement éligibles sont identifiés, informés au sujet de l'essai clinique, puis inclus dans l'essai par les médecins investigateurs suite à l'obtention de leur consentement éclairé, est appelé recrutement.

Aujourd'hui, la grande majorité des essais cliniques ne terminent pas le recrutement dans les délais initialement prévus. Plus d'un centre investigateur sur dix (c'est-à-dire des établissements où les essais sont conduits), ne parvient à recruter aucun patient pendant toute la durée du recrutement. Les enjeux sont de taille. Un recrutement insuffisant ou retardé compromet la qualité de l'essai, la possibilité de terminer l'essai et *in fine* de mettre sur le marché le nouveau médicament. Les considérations éthiques pour les patients sont également centrales, depuis l'affaire de Nuremberg au milieu du 20ème siècle. Des difficultés de recrutement représentent enfin des coûts significatifs pour une industrie

pharmaceutique – précisons ici qu'un tiers du temps de gestion d'un essai clinique est consacré au recrutement.

Le recrutement implique une multiplicité d'acteurs : les promoteurs des essais d'une part, qui sont à l'initiative de l'essai clinique et sont responsables du développement des protocoles dont la complexité augmente de plus en plus. Les médecins ensuite, qui sont les interlocuteurs directs des patients et leurs soignants. Les patients qui sont les principaux concernés, et à qui revient la décision de participer ou non à un essai clinique. Le promoteur doit être capable d'analyser l'environnement de l'essai clinique et les différents facteurs pouvant influencer le recrutement, pour construire sa stratégie. Une question se pose : pourquoi, malgré une prise de conscience des problématiques de recrutement, les retards de recrutement sont-ils de plus en plus fréquents ?

De nombreuses études ont tenté d'identifier les freins au recrutement et de trouver des solutions pour les surmonter. Parmi celles-ci, des améliorations de la conception du protocole, de l'étude de faisabilité et de la sélection des centres. Les efforts portent également sur l'identification de patients éligibles et la manière de promouvoir les essais cliniques. Pour aller dans ce sens, des solutions digitales sont sérieusement considérées par les promoteurs. Ces solutions sont-elles efficaces et reproductibles pour tous types d'essais cliniques ?

Après avoir exposé le cadre des essais cliniques et du recrutement ainsi que les enjeux actuels, ce manuscrit vise à expliquer les causes des difficultés du recrutement. Dans une dernière partie, les solutions d'amélioration mises en place par les industries pharmaceutiques sont présentées et analysées.

1. Cadre des essais cliniques et enjeux de l'étape de recrutement

1.1. Définitions

1.1.1. Essai clinique

Les essais cliniques sont une étape obligatoire dans le développement d'un médicament en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette étape est consécutive aux essais pré-cliniques, qui utilisent des animaux, cellules et/ou tissus, afin de déterminer la sécurité d'emploi du médicament.

D'après la définition du référentiel international des bonnes pratiques cliniques (ICH E6 (R2) GCP) (1), on entend par essai clinique « *toute investigation chez l'Homme qui vise à établir ou vérifier les effets cliniques, pharmacologiques et/ou autres effets pharmacodynamiques d'un produit d'investigation, et/ou d'identifier toute réaction indésirable à un produit d'investigation, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le* métabolisme*, et l'excrétion d'un produit d'investigation avec l'objectif d'établir sa sécurité et /ou son efficacité*. » L'objectif premier d'un essai clinique portant sur un produit de santé (médicament, dispositif médical ou thérapie cellulaire et génique) est donc d'évaluer ses effets sur la santé des humains, en testant le produit chez un ou des groupe(s) de volontaires sains ou malades.

Cette définition des GCP fait apparaître d'emblée deux aspects :

- un aspect scientifique, l'objectif d'un essai clinique étant d'améliorer l'état des connaissances scientifiques sur le produit en développement ;
- un aspect humain puisque l'essai clinique est réalisé chez des êtres humains : l'homme est sujet d'expérimentation scientifique.

Nous verrons que la part d'importance donnée à ces deux aspects a évolué au cours de l'Histoire et est l'une des causes expliquant que le recrutement des patients soit aujourd'hui un sujet aussi sensible et réglementé.

Les GCP ne distinguent pas l'essai clinique de l'étude clinique. Il existe cependant une différence intrinsèque entre ces deux termes :

L'étude clinique vise à évaluer une technique ayant pour but la prévention, le diagnostic ou le traitement d'une pathologie. Cette évaluation peut se faire en utilisant des données existantes et n'expose pas nécessairement le sujet.

L'essai clinique étudie les thérapeutiques nouvelles et expérimentales, il est réalisé chez un groupe de sujets de manière prospective. L'essai clinique répond à la définition d'une étude interventionnelle : les participants reçoivent un certain type d'intervention, comme un nouveau médicament, afin de l'évaluer. Les études observationnelles ne sont pas considérées car elles ne modifient pas la prise en charge courante des patients. Ce sont les essais cliniques qui seront étudiés dans ce manuscrit car les problématiques liées au recrutement dans les essais cliniques sont bien spécifiques. Toutefois le terme d' « étude » sera parfois utilisé.

- Phases de développement clinique :

Les essais cliniques se divisent généralement en quatre phases. Les phases I, II et III constituent le développement clinique :

Phase	Nombre de sujets	Type de participants	Durée de l'essai	Objectifs	Méthodologie
Phase I	20 à 100	Volontaires sains (sauf oncologie : sujets malades)	Plusieurs mois	• Premiers essais chez l'humain • Evaluer la sécurité du produit • Analyser les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques • En oncologie : données d'efficacité	Doses croissantes de produit jusqu'à une « dose maximale tolérée »
Phase II	100 à 500	Patients atteints de la pathologie étudiée	Plusieurs mois à 2 ans	• Premiers essais chez les patients (sauf en oncologie) • Etudes « preuve de concept » : valider l'effet thérapeutique du médicament • Déterminer la dose optimale	Essais randomisés (le plus souvent) : un groupe de patients reçoit le médicament expérimental ; un deuxième groupe « témoin » reçoit un traitement standard ou un placebo
Phase III	1000 à >5000	Patients atteints de la pathologie étudiée	Plusieurs années	• Confirmer la sécurité et l'efficacité du médicament expérimental	Essais randomisés : comparaison à un traitement de référence

Tableau 1 : Description des trois phases de développement clinique

Les résultats de la phase III, qui complètent les résultats des phases précédentes, déterminent si le dossier du médicament pourra être soumis ou non aux autorités compétentes.

La phase IV correspond aux essais post-commercialisation et teste le médicament en vie réelle chez un très grand nombre de patients pour surveiller la sécurité d'emploi (pharmacovigilance) et optimiser son utilisation thérapeutique. Seuls les essais de phase I, II et III réalisés chez des patients seront considérés ici ; les volontaires sains ne sont pas pris en compte car les enjeux et les paramètres qui jouent sur le recrutement diffèrent.

- Méthodologie des essais comparatifs : l'essai randomisé contrôlé en aveugle comme référence

Il existe différentes méthodologies d'essai clinique comparatif (phase II et III), classées principalement en fonction de la méthode d'affectation des sujets à un bras de traitement et à la connaissance qu'ont les participants et/ou les chercheurs, du groupe de traitement.

Depuis les années 1940, la méthode de référence pour les essais comparatifs est l'essai contrôlé randomisé en double aveugle (2) : les sujets sont répartis de manière aléatoire dans chacun des bras de traitement, et ni le médecin ni le patient n'a connaissance du groupe dans lequel ils sont affectés. La randomisation a pour but de garantir la répartition équilibrée entre les groupes de patients de variables susceptibles d'interférer (biais) avec la mesure ou l'analyse des résultats de l'essai. La randomisation permet de constituer des groupes « homogènes » de patients, c'est-à-dire qui, à leur inclusion dans une étude comparative, ne sont pas significativement différents les uns des autres pour un certain nombre de caractéristiques essentielles définies (par exemple l'âge des patients, le poids moyen, le rapport hommes/femmes, les caractéristiques de la maladie…). La comparabilité de ces groupes est ainsi améliorée (3). Quant au double aveugle, il permet de réduire l'effet placebo à la fois chez le médecin et le patient, et d'uniformiser la prise en charge des patients. Un essai non-randomisé, ou un essai randomisé où l'aveugle n'est pas respecté, a tendance à surestimer la différence d'effet entre deux interventions, voire de montrer un effet inverse ou de masquer un effet (3). Ainsi un essai randomisé et en aveugle a une meilleure validité interne : c'est-à-dire qu'on augmente sa capacité à parvenir à la bonne conclusion, il est possible d'exclure que l'effet mesuré s'explique par d'autres

facteurs tels que le hasard ou un biais. L'interprétation statistique des résultats est plus exacte.

1.1.2. Principaux acteurs qui contribuent au recrutement

Les acteurs d'un essai clinique sont multiples, seuls les principaux acteurs qui ont un impact sur le recrutement des patients et qui seront évoqués tout au long du manuscrit sont présentés ici.

1.1.2.1. Le promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale qui est à l'initiative de l'essai. Il peut être une industrie pharmaceutique, un prestataire de service, une association, un établissement de soins, ou un médecin par exemple. Le promoteur rédige le protocole de l'essai clinique et fixe le nombre de patients à inclure ; il choisit également les centres investigateurs. Le promoteur est garant du respect du protocole, des réglementations en vigueur et des GCP lors de la conduite de l'essai clinique.

Nous considérerons ici les essais cliniques promus par les industries pharmaceutiques. En effet les enjeux et problématiques du recrutement pour les industriels diffèrent des essais académiques. Dans le premier cas, le développement d'un nouveau médicament a pour finalité d'élargir le portefeuille de médicaments du laboratoire et de générer du profit, notamment pour pérenniser ces activités de recherche et développement. L'étape de R&D est soumise à des contraintes de temps liées à une durée de brevet limitée. Dans ce contexte, la période du recrutement est un élément clé car elle conditionne la mise sur le marché du médicament en développement. Dans le second cas, la recherche a

pour objectif de comprendre les mécanismes d'une pathologie, générer des preuves basées sur l'expérience clinique pour guider les pratiques, et améliorer la santé publique et le soin. Il n'y a pas de pressions d'accès au marché. Cependant, les établissements de santé ont moins de ressources financières et humaines dédiées aux essais cliniques ; c'est la raison pour laquelle le recrutement peut facilement représenter une difficulté.

1.1.2.2. L'investigateur

L'investigateur a pour rôle de diriger et surveiller la réalisation de l'essai clinique. Pour les essais cliniques interventionnels portant sur un médicament, l'investigateur est généralement un médecin (selon le type d'essai clinique et la réglementation locale, il peut s'agir d'un dentiste ou d'une sage-femme par exemple). Il doit posséder des qualifications et une expérience appropriées (1). C'est l'investigateur qui est responsable de vérifier l'éligibilité des patients au protocole, et c'est généralement lui qui proposera au patient de participer à l'essai s'il est éligible. Il est aussi responsable d'informer le patient sur les risques et bénéfices attendus de l'étude. Chaque investigateur doit recruter un nombre suffisant de patients, discuté au préalable avec le promoteur. Ce nombre de patients prévisionnel est indiqué dans le contrat signé par les deux parties. Le centre investigateur, ou site, est le lieu où la recherche est conduite : ce sont des hôpitaux, des cliniques ou des centres de recherche. Si l'essai clinique est réalisé dans plusieurs centres, et donc par plusieurs investigateurs, l'essai est dit multicentrique.

1.1.2.3. Les « Contract Research Organisations » (CRO)

Pour obtenir un support dans la gestion et la conduite d'un essai clinique, une industrie pharmaceutique peut faire appel à une CRO. L'objectif est d'avoir une expertise spécifique et de réduire les coûts. Les CRO peuvent avoir la charge de tout ou partie d'un essai, et le recrutement des patients est l'une des tâches pouvant être confiée à une CRO. Bien que le promoteur puisse déléguer des fonctions à une CRO, c'est bien le promoteur qui a la responsabilité de l'aspect juridique et de la qualité de l'essai clinique.

1.1.2.4. Les patients

Un patient souhaitant participer à un essai clinique doit répondre aux critères d'éligibilité définis par le protocole d'essai clinique. S'il est sélectionné, il devra signer un formulaire de consentement après que le médecin se sera assuré de la bonne compréhension de l'essai par le patient. C'est le patient qui prend la décision de participer ou non à un essai clinique, en cela il est un acteur de premier plan dans le recrutement.

1.1.2.5. Les associations de patients

Les associations de patients sont des organisations non lucratives dans lesquelles les patients (et/ou soignants lorsque les patients sont incapables de se représenter eux-mêmes) représentent une majorité des membres du conseil d'administration. Les associations de patients ont pour rôle de représenter et défendre les intérêts des patients : certaines dans une pathologie donnée, d'autres pour un ensemble de patients. Nous verrons que les associations de patients sont des partenaires importants pour les industries pharmaceutiques à

impliquer dans les essais cliniques et notamment dans la stratégie de recrutement.

1.1.3. Processus de recrutement

Le recrutement se définit par le processus au cours duquel des sujets potentiellement éligibles sont identifiés, informés au sujet de l'essai clinique, puis inclus dans l'essai par les médecins investigateurs suite à l'obtention de leur consentement éclairé. L'objectif du recrutement est d'inclure dans l'étude un nombre suffisant de participants appropriés, représentatifs de la population cible et permettant d'avoir une bonne puissance statistique. Les objectifs de recrutement des sujets dans une recherche clinique sont établis en amont de l'initiation de l'étude. Le nombre cible de participants est documenté dans le protocole, il est fixé par le promoteur en se basant sur des hypothèses statistiques. Pour calculer un nombre de sujets nécessaires, il faut au préalable définir un objectif principal associé à un critère principal. Les hypothèses du calcul du nombre de sujets nécessaires seront faites sur ce critère principal. En général, ceci est possible en analysant la littérature existante sur le domaine. Il est important de bien définir les hypothèses statistiques de calcul, c'est-à-dire de bien estimer l'effet attendu. En effet, si l'on surestime l'effet attendu, il y a moins de sujets à inclure mais on minimise la puissance statistique et les chances de conclure. A l'inverse, si l'on sous-estime l'effet attendu, il faut inclure beaucoup plus de participants, ce qui complique la faisabilité de l'étude, implique des coûts et du temps supplémentaires et pose des questions éthiques.

Prenons l'exemple d'un critère principal quantitatif (pression artérielle systolique, données biologiques…) pour comparer deux groupes de traitement. Il faut définir :

- La différence attendue entre les moyennes (ou les médianes par exemple) du groupe A et du groupe B
- Les écart-types de ces moyennes,
- Le risque alpha (5%, si l'on réalise une seule comparaison) : c'est le risque de conclure à tort à une différence entre les deux traitements
- La puissance (1-β, au minimum à 80%) : c'est la probabilité de conclure à une différence entre les deux traitements, sachant que cette différence existe effectivement.

Le nombre de patients à inclure est défini à partir de ces hypothèses de calcul. Une étude de faisabilité permet ensuite d'estimer le nombre de sujets potentiellement traités par chaque centre investigateur, ainsi que la durée du recrutement. Le recrutement des participants est une étape clé puisqu'il a un impact direct et majeur sur la validité des résultats d'un essai clinique.

Les différentes étapes du recrutement sont représentées dans la figure ci-dessous :

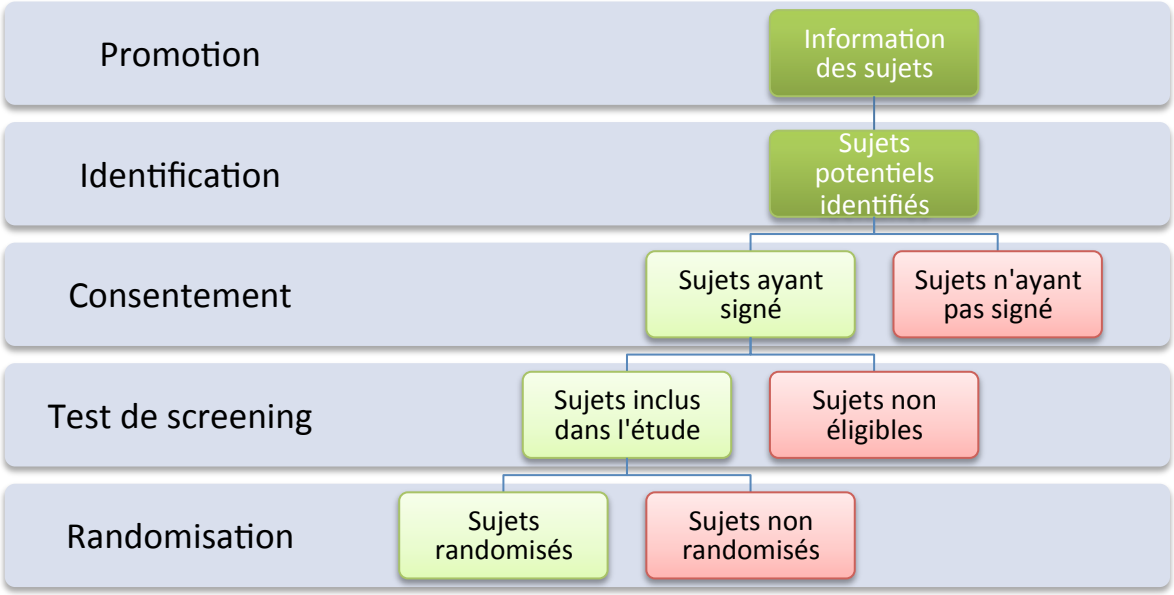


Figure 1 : Les grandes étapes du processus de recrutement des patients dans un essai clinique

Cette figure met en évidence cinq étapes majeures :

1. Information et promotion auprès de la population ciblée

Les promoteurs doivent d'abord faire connaître leur essai aux sujets. Ils peuvent pour cela véhiculer des informations via différentes sources tels que les hôpitaux, les médecins, les pharmacies, les associations de patients, les registres d'essais cliniques. Ils peuvent aussi s'adresser au patient directement grâce à des communications sur Internet ou dans les médias par exemple. Quelle que soit la voie utilisée pour joindre les participants potentiels, un comité d'éthique doit donner un avis favorable (1).

2. Identification des patients (« screening »)

Les patients sont d'abord identifiés selon des critères généraux d'inclusion et d'exclusion du protocole : par exemple l'âge, le sexe, la pathologie, les antécédents médicaux, les traitements en cours.

3. Signature du consentement

Si les patients satisfont à ces exigences initiales, une consultation a lieu au cours de laquelle l'investigateur passe en revue tous les éléments de l'essai clinique avec le sujet candidat. Il l'informe en particulier de l'objectif de l'étude et des risques et bénéfices potentiels. Le patient, s'il accepte de participer, doit alors signer un formulaire de consentement. Le consentement du patient à l'essai clinique doit être « libre et éclairé » (ce point est repris plus loin).

4. Inclusion

L'éligibilité du patient au protocole d'essai doit ensuite être confirmée grâce à des examens spécifiques qui sortent de la prise en charge habituelle du patient et des soins courants. Si l'éligibilité est confirmée, le patient est inclus. Dans le cas contraire, le patient ne peut pas être inclus et est considéré comme « screen-failed » (échec d'inclusion). Le rapport entre le nombre de sujets potentiels identifiés et le nombre de sujets finalement inclus dans l'étude donne le taux d'inclusion.

5. Randomisation

Suite à l'inclusion, le patient est randomisé dans le cas d'un essai comparatif : il est affecté à l'un des groupes de traitement. La randomisation peut être stratifiée sur un ou plusieurs facteurs afin d'assurer l'équilibre de répartition de ce(s) facteur(s) au sein des deux groupes de traitement. Les facteurs de stratification peuvent être des facteurs pronostiques ou pour lesquels une interaction avec le traitement est possible, tous facteurs pour lesquels il n'est pas souhaitable d'observer une prévalence différente entre groupes de randomisation : par exemple, si la maladie a deux formes de gravité différentes, on ne souhaite pas

que les malades de forme grave soient plus nombreux dans le groupe A que B du seul fait du hasard. La randomisation stratifiée consiste alors à réaliser une liste de randomisation entre A et B pour chaque strate ainsi définie, assurant un équilibre entre les groupes de traitement.

Chacune des cinq étapes présentées ci-dessus peut représenter une barrière pour le recrutement des patients. Ce manuscrit détaillera les obstacles régulièrement rencontrés et présentera les perspectives d'amélioration pour les promoteurs de l'industrie pharmaceutique. Les problématiques liées au maintien des patients dans les essais ne seront pas détaillées ici.

Le processus de recrutement décrit est soumis à une réglementation stricte afin de protéger les participants et de préserver la validité interne des essais. Cette réglementation s'inscrit dans un cadre juridique et éthique général des essais cliniques qui s'est construit relativement récemment.

1.2. Cadre juridique et éthique international

1.2.1. Les prémices d'une réglementation de la recherche clinique et du consentement : le Code de Nuremberg

Si la médecine a ses règles de pratique et d'éthique depuis Hippocrate au IVe siècle avant JC, l'apparition d'une réglementation spécifique aux essais cliniques, et dans le même temps au recrutement des participants, date seulement du XXe siècle. C'est l'Histoire récente qui a engendré la création de règles rigoureuses, la mise en place d'autorités de régulation et l'apparition de nouveaux acteurs (départements d'opérations cliniques, CRO, attachés de recherche clinique…). Pendant la seconde Guerre Mondiale, des médecins nazis ont mené des expérimentations médicales douloureuses et souvent mortelles sur des prisonniers, sans leur autorisation. Ce scandale a entraîné des réflexions éthico-juridiques dans l'intérêt de la protection des personnes recrutées et impliquées dans la recherche, et un besoin de textes universels normatifs pour organiser et réglementer la recherche. C'est ainsi que le Code de Nuremberg (4) a été écrit à l'issue du Procès de Nuremberg en 1947, qui a jugé les responsables de ces expérimentations. Ce texte à portée internationale est à l'origine de la notion de protection des personnes pour les essais cliniques. Il identifie le consentement volontaire du sujet comme requis absolu pour la conduite de recherche impliquant des sujets humains. L'intérêt et la protection des sujets participants passent alors au premier plan devant les intérêts scientifiques. Le Code de Nuremberg est le premier texte universel qui a posé les jalons de la réglementation de la recherche clinique. Il a défini les premiers requis pour le recrutement des participants.

1.2.2. Principes juridiques et éthiques actuels

Depuis Nuremberg, l'Histoire crée le droit ; les textes réglementaires internationaux et nationaux sont souvent la conséquence d'incidents sanitaires. Voici les principaux textes qui aujourd'hui guident les pratiques de recherche clinique en termes scientifiques et éthiques :

Déclarations d'Helsinki (1964) et de Tokyo (1975)

La Déclaration d'Helsinki (5) est la référence universelle en matière d'éthique pour les expérimentations humaines. Elle a été publiée en 1964 par l'Association médicale mondiale pour guider les médecins dans la conduite d'essais cliniques. Ce texte a été rédigé dans le contexte de l'affaire du thalidomide : les propriétés tératogènes de cette molécule n'avaient pas été identifiées pendant les essais cliniques et ont atteint plus de 20 000 fœtus de 1957 à 1961 (6). La Déclaration d'Helsinki a été amendée plusieurs fois, notamment en 1975 avec la Déclaration de Tokyo (7) suite à l'étude de Tuskegee (8) : un essai mené chez 600 participants Afro-Américains pour mieux comprendre l'évolution de la syphilis lorsqu'elle n'est pas traitée. Les patients n'avaient pas donné leur consentement « éclairé » car ils n'ont pas été informés de leur diagnostic, ni du fait qu'un traitement efficace (dont ils ont été délibérément privés) existait. La Déclaration d'Helsinki impose depuis lors de soumettre tout protocole de recherche à un comité d'éthique indépendant (ou Comité de lecture institutionnel, « IRB », aux Etats-Unis). Elle introduit également la notion de consentement libre et éclairé du patient avec la nécessité de donner des informations pertinentes sur l'état de la science.

Toute disposition réglementaire concernant les essais cliniques a l'obligation de respecter les principes de la Déclaration d'Helsinki : d'après l'article 10 « *Les protections garanties par la présente Déclaration aux personnes impliquées dans la recherche ne peuvent être restreintes ou exclues par aucune disposition éthique, légale ou réglementaire, nationale ou internationale* » (5).

Rapport Belmont (1979)

Le rapport Belmont, texte américain, a également suivi l'affaire de Tuskegee. Il donne des règles communes pour mener un essai clinique aux Etats-Unis. Il pose les trois principes éthiques suivants : respect des personnes, bienfaisance (balance bénéfice-risque favorable) et justice (sélection et recrutement équitable, traitement juste des sujets).

Déclaration de Manille (1981)

Ce texte reprend les principes de la Déclaration d'Helsinki, notamment sur le consentement des sujets, et y apporte des spécificités pour les populations vulnérables (femmes enceintes, enfants, déficients mentaux…).

ICH GCP E6 (1996) (1)

Afin de réduire les incohérences entre pays dans la pratique des essais cliniques, et pour aider les pays à implémenter les principes du Code de Nuremberg et de la Déclaration d'Helsinki, les conférences internationales ICH ont publié en 1996 leurs lignes directrices de Bonnes Pratiques Cliniques : ICH-GCP E6 (R1). Les participants à la rédaction de ces directives sont des représentants des autorités et industries pharmaceutiques de l'Union Européenne, du Japon, des Etats-Unis, de l'Australie, du Canada, des pays Nordiques, ainsi que l'OMS

(9). Une nouvelle version (R2) a été publiée en 2017. C'est aujourd'hui le référentiel pour la conduite d'essais cliniques dans l'Union Européenne, le Japon et les Etats-Unis, mais grand nombre d'autres pays s'en sont inspirés par la suite pour produire leur propre réglementation. Les GCP listent les obligations du promoteur et de l'investigateur dans le processus de recrutement : par exemple, l'approbation des procédures de recrutement par un comité d'éthique, l'information des sujets, le consentement écrit.

D'autres textes juridiques ont par la suite été publiés au niveau régional ou local pour garantir l'intégration et/ou l'amélioration de ces GCP. Un exemple est la directive 2001/20/CE (10), texte actuellement en application pour la conduite d'essais cliniques dans l'Union Européenne. Il sera bientôt remplacé par le Règlement Européen n°536/2014 dont l'entrée en application est prévue pour 2020. L'un des objectifs est d'alléger les procédures administratives et raccourcir les délais ; la finalité est d'augmenter la compétitivité des essais européens. Chaque pays a ensuite sa propre législation pour appliquer les règles de norme supérieure. En France par exemple, le principal texte en vigueur pour la recherche impliquant la personne humaine est la loi Jardé votée en 2012 ; Le cas Biotrial a conduit en 2016 à la publication d'un décret d'application de cette loi (un essai clinique de phase I, réalisé par la société Biotrial, avait entraîné le décès de l'un des volontaires et l'hospitalisation de cinq autres). Parmi les autres textes encadrant la recherche clinique en France, on peut citer le Code de Santé Publique (11), la loi Bertrand (12) ou encore la loi Informatique et Libertés (13).

Les 70 dernières années ont donc vu l'émergence rapide de différents codes, réglementations et actes visant à instaurer une recherche éthique chez l'Homme, avec le consentement du patient comme élément central. Ainsi aujourd'hui toute

recherche chez l’être humain est soumise à une réglementation précise qui encadre entre autres le processus de recrutement.

1.3. Enjeux actuels du recrutement et impacts de délais d'inclusion des patients

1.3.1. Le recrutement en chiffres

Depuis plusieurs décennies, les industries pharmaceutiques font face à des difficultés croissantes pour inclure des patients dans leurs études cliniques. Aujourd'hui 86% des essais cliniques ne remplissent pas leur objectif de recrutement dans les délais prévus (14). Entre 1999 et 2005, le taux d'inclusion aurait diminué de 21%, passant de 75% à 59% (15).

Lorsqu'un essai rencontre des difficultés pour recruter des volontaires, trois possibilités doivent être envisagées :

- Prolonger la période de recrutement ;
- Inclure un nombre de patients inférieur à l'objectif initial, mais l'essai est tout de même conduit et terminé ;
- Arrêter l'essai prématurément.

Les retards de recrutement sont effectivement une cause importante d'arrêt d'un essai clinique. Sur les essais de phase II et III clôturés ou terminés en 2011 à l'échelle mondiale, 19% ont dû se terminer précocement à cause de difficultés de recrutement, ou n'ont pas atteint leur objectif de recrutement (16). Ce tableau est cohérent avec les chiffres observés à l'échelle des centres investigateurs : la moitié d'entre eux n'atteignent pas les objectifs de recrutement fixés. C'est le résultat d'une étude sur les performances de recrutement de 16000 centres dans 150 essais cliniques internationaux, menée en 2013 par le centre de recherche

académique « Tufts Center for the Study of Drug Development » (CSDD) (17). Les chiffres sont présentés ci-dessous :

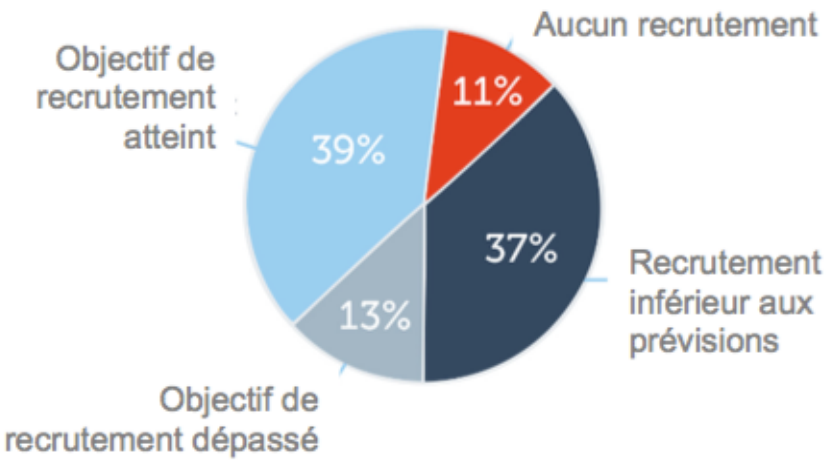


Figure 2 : Atteinte des objectifs de recrutement par les centres investigateurs (N = 16 000, 150 études internationales) (17) *(traduit)*

Ce même rapport précise que si 9 essais sur 10 environ parviennent in fine à atteindre le nombre de patients prévus, la durée des essais doit la plupart du temps être doublée, pour toutes les aires thérapeutiques.

Le recrutement est ainsi l'un des principaux défis actuels pour les promoteurs : il est souvent cité par les industries pharmaceutiques et les CRO comme étant la barrière la plus importante à la conduite des essais cliniques (18). Bien que le recrutement soit une problématique globale, en analysant les chiffres du recrutement il apparaît une variabilité selon trois critères :

1. La zone géographique
2. L'aire thérapeutique
3. La population étudiée

Concernant la zone géographique tout d'abord. L'EMA a publié en 2013 un rapport sur les essais cliniques pivot (c'est-à-dire majoritairement de phase III, et quelques phases II) soumis à l'agence dans le cadre d'une demande de mise sur le marché entre 2005 et 2011 (19). Il présente la répartition géographique des patients inclus dans ces essais cliniques :

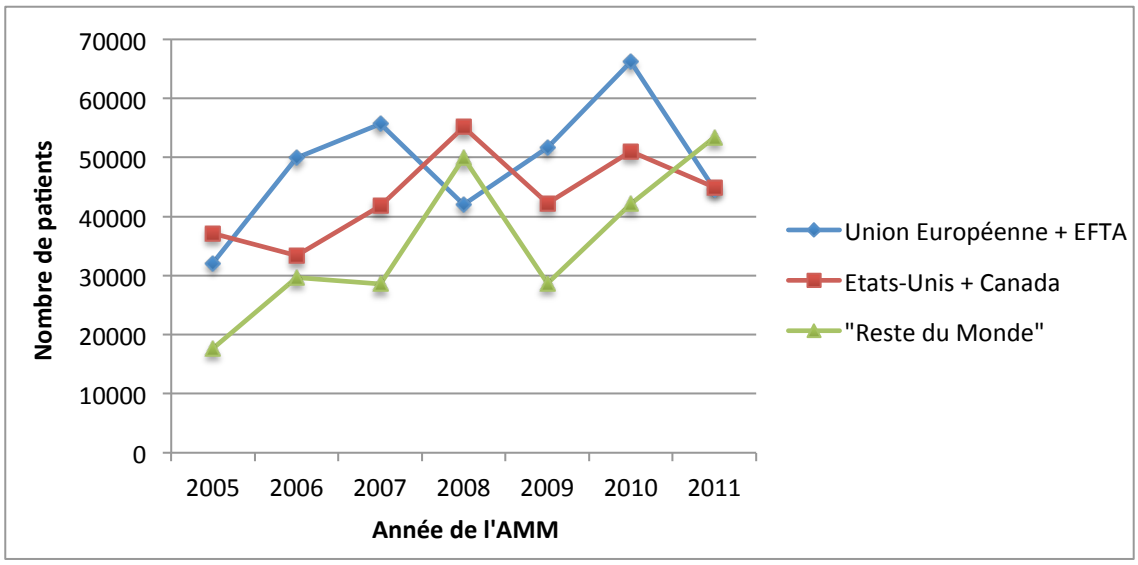


Figure 3 : Nombre de patients inclus dans les études pivot soumises à l'EMA pour une demande d'AMM, par région et année

Les pays sont regroupés en 3 zones :

- L'Union Européenne + EFTA (Norvège, Suisse, Lichtenstein, Islande)
- L'Amérique du Nord (Etats-Unis + Canada)
- Le « Reste du Monde » : Afrique, Europe de l'Est (hors UE), Amérique du Sud, Moyen-Orient, Asie, Australie/Nouvelle-Zélande. Ce sont majoritairement des pays émergents.

Ce graphique montre la forte augmentation du nombre de patients recrutés dans les pays « Reste du Monde », jusqu'à dépasser en 2011 l'Europe et l'Amérique du Nord qui elles ont tendance à stagner. L'Europe reste la région qui

a recruté le plus de patients en 7 ans (38%) pour les essais soumis à l'EMA dans le cadre d'une demande de mise sur le marché. Le fait que ces essais cliniques soient soumis en Europe peut expliquer en partie que davantage de patients Européens sont recrutés par rapport aux autres régions. Par ailleurs, au vu de l'ascension des pays « Reste du Monde », on peut s'attendre à ce que cette tendance évolue. On relève sur ce graphique que le nombre total de patients recrutés a augmenté, cependant cette hausse n'est pas suffisante pour compenser la « demande » croissante en patients.

Le recrutement varie ensuite selon l'aire thérapeutique considérée. Le centre Tufts CSDD a publié en 2012 des données indiquant les retards de recrutement en fonction de l'aire thérapeutique (20):

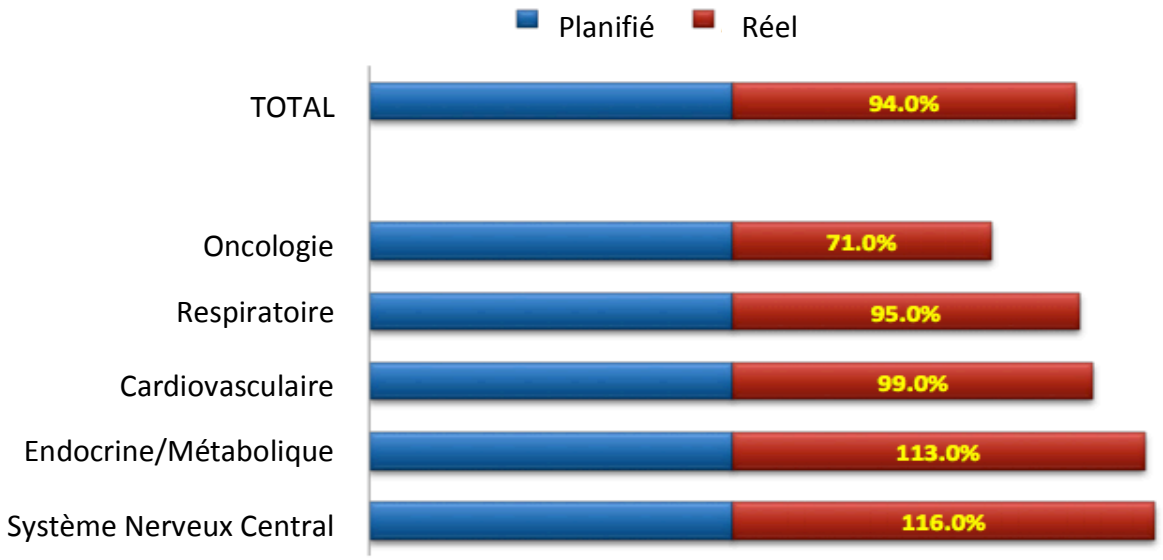


Figure 4 : Période de recrutement réelle par aire thérapeutique (en % par rapport aux prévisions initiales) (20) *(traduit)*

Ce graphique montre que les retards de recrutement affectent toutes les aires thérapeutiques : la durée de recrutement est augmentée en moyenne de 94% par rapport aux prévisions. Toutefois si cette tendance est générale, les essais cliniques pour les pathologies du systèmes nerveux central ainsi que les maladies endocriniennes et métaboliques sont les plus concernés : le temps de recrutement

est plus que doublé par rapport aux prévisions (augmentation de 113% et 116%, respectivement).

Enfin le recrutement des patients varie selon la population étudiée. A titre d'exemple, si environ 2% de l'ensemble des patients cancéreux ont déjà participé à un essai clinique, 80 à 90% des patients cancéreux en pédiatrie sont inclus dans des essais (21).

Bien que des différences existent selon la zone géographique, l'aire thérapeutique ou encore la population, les difficultés de recrutement sont une problématique générale et ont des conséquences importantes en termes scientifiques, éthiques et financiers.

1.3.2. Enjeux scientifiques

Le recrutement des patients est une étape cruciale puisqu'il conditionne la qualité de l'essai. Un médicament en développement doit être testé chez un nombre de patients suffisant et représentatif de la population visée pour conclure de manière significative sur sa sécurité et son efficacité (voir partie 1.1.3. pour l'estimation de la taille d'échantillon nécessaire). L'objectif d'avoir un nombre de patients suffisant est de maximiser les chances de détecter un effet significatif du traitement (en particulier si cet effet est faible), et de donner une estimation précise de l'importance de cet effet (22). Le fait de ne pas atteindre le recrutement prévu diminuera naturellement la puissance statistique de l'essai. En effet, lorsque l'échantillon diminue, le risque d'erreur statistique de type II augmente : c'est le risque que l'hypothèse nulle soit acceptée par erreur, c'est-à-dire qu'un effet positif de la molécule ne soit pas détecté alors qu'il existe. Une conséquence possible dans un essai randomisé est de ne pas détecter la supériorité du traitement étudié

par rapport au traitement de référence, et donc de stopper son développement alors qu'il aurait pu être utile.

Avant le début de l'étude, pour augmenter la puissance statistique en évitant d'augmenter l'effectif de manière exagérée, il est important de réduire dans une certaine mesure la variabilité de certaines caractéristiques de la population à l'inclusion (données démographiques, caractéristiques de la pathologie, traitements etc). D'un autre côté, les risques d'avoir des critères trop restrictifs sont d'une part d'augmenter les difficultés de recrutement car moins de personnes répondent à tous les critères, et d'autre part d'exclure une sous-population particulière chez qui le traitement pourrait être bénéfique. En excluant une sous-population, on réduit également la généralisabilité des résultats.

La population recrutée est suivie de près par les autorités. Les GCP demandent d'indiquer dans le protocole d'étude le nombre de sujets à inclure (pour chaque site dans le cas d'un essai multicentrique) ainsi que les critères d'éligibilité et les modalités de randomisation le cas échéant. La taille de l'échantillon choisie, ainsi que les réflexions et calculs sur la puissance de l'étude doivent être justifiés. Si la population recrutée ne correspond pas à ce qui a été documenté et que la justification n'est pas suffisante, les autorités compétentes peuvent refuser la validité de l'essai.

Enfin, un retard par rapport aux prévisions d'inclusion allonge la durée totale de l'essai clinique. Les patients recrutés tardivement ont tendance à terminer l'étude plus tard, leurs données nécessaires aux analyses statistiques sont donc disponibles avec du retard également. Un cercle vicieux peut se mettre en place lorsque les centres investigateurs peinent à recruter, car ils sont parfois démotivés

devant un faible recrutement. Dans ce contexte, la concurrence peut jouer avec l'arrivée dans les centres de nouvelles molécules plus attrayantes en études cliniques, et amplifier les problèmes de recrutement. Dans un cas extrême, ces difficultés peuvent conduire à une clôture prématurée de l'essai. Un retard de recrutement peut donc générer un délai pour la mise sur le marché du médicament, voire, dans certains cas, l'arrêt du développement.

1.3.3. Enjeux financiers

1.3.3.1. Coûts actuels des essais cliniques

Bien que l'exactitude des coûts de développement d'un médicament fasse débat, il ne fait aucun doute que les coûts des essais cliniques sont conséquents et en augmentation. Les essais cliniques représentent aujourd'hui 37% en moyenne du budget de R&D dans l'industrie pharmaceutique (23). Ces coûts augmentent généralement à chaque phase du développement. Ainsi en 2017, une étude a estimé le coût médian d'un essai de phase I chez des patients à 3,4 millions de dollars ; 8,6 millions en phase II ; et 21,4 millions en phase III (24). L'une des causes de ces coûts élevés et croissants est la nécessité de recruter des populations de patients de plus en plus larges (18). Cela est dû en grande partie à des difficultés pour développer de nouveaux médicaments réellement innovants par rapport au marché. L'accès au marché implique alors de prouver la supériorité d'un nouveau traitement par rapport à un traitement existant, ce qui requiert des tailles d'échantillon plus grandes (voir partie 2.1.3.). Par ailleurs, les pathologies ciblées par les nouveaux traitements sont souvent des maladies chroniques, qui requièrent des essais cliniques plus longs et plus complexes. Nous reviendrons plus loin à la complexité des protocoles.

Lorsque l'on sait qu'un tiers du temps de gestion d'un essai est consacré au recrutement (25), on devine que le recrutement joue un rôle central sur les coûts. Nous allons étudier comment un essai clinique est budgétisé, quelles sont les composantes du budget d'un essai clinique et dans quelles mesures les retards de recrutement influent sur ce budget.

1.3.3.2. Budgétisation d'un essai clinique et impact du recrutement

L'évaluation du coût d'un essai clinique est un problème complexe. Une étude multicentrique durant plusieurs années demande une logistique très importante, et engendre donc de fortes dépenses. Néanmoins les coûts sont difficiles à évaluer du fait de la multitude de paramètres qui entrent en jeu, et de la variabilité des coûts en fonction des pays, voire des centres investigateurs entre eux. C'est pourquoi des initiatives ont été créées pour standardiser davantage les coûts des essais cliniques. En France par exemple, un contrat unique a été mis en place et rendu obligatoire en 2014 (devenu Convention Unique en 2016): il fixe des grilles tarifaires pour les recherches cliniques menées en France et peut servir de base de négociation pour des centres situés à l'étranger.

Pour chaque essai, les coûts peuvent être regroupés en trois composants :

1. Coûts relatifs au promoteur ou CRO (gestion de l'essai)
2. Coûts relatifs aux centres
3. Coûts relatifs aux patients

Prenons comme unité le centre investigateur. Pour chacun de ces composants, il existe des coûts fixes et des coûts proportionnels à l'activité du centre : ces derniers varient en fonction de la quantité de données collectées et de la durée de l'essai.

	Coûts fixes	Coûts proportionnels
1. Promoteur ou CRO	- Préparation de l'étude : faisabilité, préparation des documents de l'essai, budgétisation et contractualisation avec les centres et CRO, soumissions réglementaires, organisation des comités, plan de recrutement, formations - Conduite de l'essai : mise en place dans les centres, réunions, outils pour la gestion des données et le suivi de l'étude - Clôture de l'essai et études statistiques	- Collecte, gestion, analyse et suivi des données - Activités de pharmacovigilance - Suivi du recrutement - Revues annuelles par les comités d'éthique - Amendements au protocole - Financement des CRO et sous-traitants - Rémunération du personnel gérant l'essai - Coûts de fabrication et d'acheminement des traitements - Visites sur site de « monitoring »
2. Centres	- Frais de mise en place, frais administratifs - Formation des équipes dans les centres - Réunions d'investigateurs - Pharmacie : mise en place de l'essai clinique et frais initiaux de gestion ; stock initial de traitement	- Coûts du personnel (promoteur, médecins, ARCs, infirmiers) - Pharmacie : frais de gestion
3. Patients	- Coûts fixes par patient « screené » : temps personnel hospitalier (médecins, ARC, pharmaciens…), coûts de recrutement, actes et examens réalisés lors de la visite de « screening » - Coûts fixes par patient randomisé : temps médical et personnel hospitalier, traitement (au moins le début du traitement)	- Coûts par patient randomisé dépendant du temps passé dans l'essai (coûts de traitement, temps de personnel hospitalier, visites, coûts des examens et actes médicaux)

Tableau 2 : Composantes du budget d'un essai clinique

Cette analyse des coûts nous montre que le recrutement peut devenir une source majeure de dépense à travers :

- Les échecs d'inclusion (« screen failures »)
- Les centres inactifs (centres ouverts mais qui ne recrutent pas)
- Les retards de recrutement qui entraînent une prolongation de la durée de l'essai

Scénario 1 : Echec d'inclusion (« screen failure »)

Un échec d'inclusion correspond à un patient présélectionné (« screené »), qui donne son consentement pour participer, mais n'est finalement pas éligible à l'essai ou retire son consentement avant d'être inclus et traité. Cet échec d'inclusion a un coût pour le centre (et donc pour le promoteur) en termes de temps médical pour l'identification initiale du patient, son information, la visite médicale. Il faut aussi compter les actes et examens réalisés pour vérifier son éligibilité.

Scénario 2 : Centres inactifs

Lorsqu'un centre est ouvert et ne recrute aucun patient, cela représente une perte de tous les coûts relatifs aux centres, à la fois fixes et variables (n°2 dans le tableau ci-dessus). Ce sont principalement les coûts liés à l'ouverture du centre, à la formation des équipes du centre, à la rémunération du personnel, à la gestion de la pharmacie. Au moment de l'ouverture d'un centre, il est souvent nécessaire d'envoyer un nombre minimum de médicaments d'investigation pour des patients potentiellement recrutés. Si le centre n'inclut finalement aucun patient, ce stock de traitement est perdu. Cela peut représenter un coût important dans le cas de médicaments onéreux. Revenons aux chiffres de l'étude du centre Tufts CSDD en

2013 (17) : 11% des 16 000 centres considérés n'ont recruté aucun patient. Devant un centre inactif, la question doit se poser de fermer ce centre pour éviter des frais de fonctionnement inutiles.

Scénario 3 : Prolongation de l'essai

Lorsqu'un essai doit être prolongé à cause d'un recrutement ralenti, la plupart des coûts proportionnels liés à la gestion de l'essai et aux centres sont augmentés. Il y a par exemple des coûts additionnels directs pour la rémunération des différents intervenants internes et externes (équipes du promoteur, du centre investigateur, sous-traitants de l'étude). Autre exemple : des revues annuelles supplémentaires par les comités d'éthique peuvent être nécessaires, qui ont aussi un coût. Pour limiter ces coûts additionnels lorsque le recrutement est retardé, le promoteur peut décider de mettre en place des solutions « de secours » :

- Faire appel à des centres investigateurs supplémentaires, prévus ou non dans le budget initial, pour tenter de corriger les délais. Dans une étude comparant quatre essais cliniques, 20% de centres supplémentaires en moyenne ont été nécessaires pour atteindre les objectifs de recrutement (26).
- Amender le protocole, par exemple pour élargir les critères d'éligibilité ou réduire les visites et/ou examens contraignants pour les patients. Un amendement « substantiel » peut nécessiter une nouvelle approbation des autorités compétentes et des comités d'éthiques. Dans tous les cas, il représente une hausse des coûts et requiert une nouvelle formation des équipes. Selon le centre Tufts CSDD, 57% des protocoles ont au moins un amendement substantiel, et presque la moitié de ces amendements sont «

évitables » (liés par exemple à des difficultés de recrutement). Les protocoles de phase II et III ont en moyenne 2,2 et 2,3 amendements respectivement, chacun ayant un coût d'implémentation de 141 000 $ pour les phases II et 535 000 $ pour les phases III (27).

- Une restructuration opérationnelle peut être envisagée : par exemple en contractualisant avec une nouvelle CRO.

Le problème de ces solutions est qu'elles nécessitent un investissement supplémentaire, l'apport d'une expertise, la revue des délais.

Un recrutement qui allonge la durée de l'essai pose aussi un problème dans la répartition du budget. Lors de la budgétisation d'un essai, le coût total est réparti sur un certain nombre de mois ou années en fonction de la durée prévue de l'essai ; un budget annuel est alloué à l'essai clinique en fonction de ces calculs. Prenons l'exemple d'un essai dont la durée planifiée est de 3 ans. Au cours de l'année 1 le recrutement est beaucoup plus faible que prévu, et au final l'essai est retardé d'un an. Pendant l'année 1, les dépenses sont donc plus faibles que le budget prévisionnel ; cependant, pendant l'année 4 l'essai était censé être terminé donc aucun budget n'a été prévu initialement.

Il faut enfin considérer les pertes financières indirectes. Une acquisition tardive de données d'efficacité et de tolérance peut diminuer la confiance des investisseurs et réduire les financements. Par ailleurs, chaque jour de retard dans un essai clinique retarde la mise sur le marché du médicament, et donc représente une perte financière dans les ventes. Pour les médicaments les plus rentables (appelés « blockbusters »), un retard de six mois dû à un faible

recrutement de patients peut entraîner des pertes de centaines de millions, voire de milliards de dollars de vente.

Au total, le recrutement représente une problématique financière majeure pour les industries pharmaceutiques. Lors d'un sondage interrogeant des fabricants de médicaments, 32% des personnes ont cité le recrutement des patients comme étant le moteur le plus important de l'augmentation des coûts des essais (28). Un promoteur peut perdre jusqu'à 1,3 million de dollars par jour pour un essai clinique retardé par le recrutement (29). L'enjeu pour les industriels est avant tout de pouvoir rembourser les dépenses déjà engagées au cours du développement préclinique et en phases précoces, dans un contexte où les dépenses de R&D ne cessent de croître. Il faut également contrebalancer le coût des recherches non abouties et des projets futurs.

1.3.4. Aspect éthique

L'éthique des essais cliniques et la protection des sujets sont un fondamental depuis Nuremberg, rappelé dans de nombreux textes internationaux et nationaux qui se basent sur le Code de Nuremberg et la Déclaration d'Helsinki. Ces principes doivent être pris en compte dans le processus de recrutement.

1.3.4.1. Problématique du consentement « libre et éclairé » (30)

Le consentement éclairé du sujet ou de son représentant légal est une condition *sine qua non* pour conduire une recherche éthique. Lorsqu'un patient potentiellement éligible est informé au sujet de l'essai clinique en vue d'un recrutement, « *le médecin doit fournir des informations complètes au patient sur la nature des soins liés à la* recherche » (article 31 de la Déclaration d'Helsinki).

« *Toute personne pouvant potentiellement être impliquée doit être correctement informée des objectifs, des méthodes, des sources de financement, de tout éventuel conflit d'intérêts, des affiliations institutionnelles du chercheur, des bénéfices escomptés et des risques potentiels de la recherche […]* » (article 26) (5). L'information délivrée au patient et/ou à son représentant légal doit être complète et compréhensible, et il est interdit de lui cacher les risques potentiels en vue de l'inciter à participer. La coercition ou l'influence injustifiée par le médecin doivent être minimisées. L'objectif est de s'assurer que le patient consente à participer à l'essai clinique de manière « libre et éclairée ». En amont du début d'un essai, les comités d'éthique doivent contrôler les modalités de recrutement (par exemple, la publicité ou les compensations financières des participants), et toute autre information écrite qui sera donnée aux sujets (1).

Malgré ces sécurités juridiques, il est difficile d'évaluer dans quelle mesure un patient est capable de donner un consentement réellement « libre et éclairé » (30). Par définition la maladie place le patient dans un état de vulnérabilité qui fragilise l'autonomie du patient dans son choix de manière plus ou moins importante. Cette vulnérabilité combinée à des connaissances médicales limitées du patient favorise le caractère paternaliste de la décision, c'est-à-dire que la décision de participer à l'essai est finalement influencée par le médecin. La dyade thérapeutique, terme du philosophe américain Richard Zaner utilisé pour caractériser la relation médecin-patient, est une relation déséquilibrée pour plusieurs raisons : le médecin a la connaissance de la maladie, il a le pouvoir d'agir, il n'est pas vulnérable par la maladie. Par ailleurs, si le médecin qui présente l'étude est connu du patient, ce dernier peut se sentir redevable envers lui et ne pas oser rejeter sa proposition. La décision du patient peut aussi être influencée par les proches. Le patient n'a pas

forcément conscience de ces influences extérieures et peut être dans une « illusion d'autonomie ». Cette autonomie est d'autant plus délicate dans certains pays comme la France, car dans la pratique médicale courante, le patient n'est pas véritablement au cœur de la décision médicale (médecine paternaliste, contrairement aux Etats-Unis où l'autonomie du patient est au premier plan). Les promoteurs et investigateurs doivent être vigilants quant à cette problématique éthique lorsqu'ils mettent en place des solutions pour améliorer le recrutement en veillant à ce qu'elles respectent au maximum l'autonomie du patient. N'oublions pas que l'éthique des essais cliniques est une notion récente ; la frontière entre le patient en tant que « fin » et « moyen » dans la recherche clinique reste poreuse. Un autre défi est le problème de la « literacy » dans le consentement : terme anglais que nous pourrions traduire par alphabétisation. C'est la capacité de lire et d'écrire, mais surtout de comprendre un contenu lu et écrit. Les questions qui se posent sont les suivantes : Suffit-il de signer pour consentir à tout ce qui va être proposé ? Le format et la durée de la consultation, ainsi que la note d'information, suffisent-ils pour faire comprendre tous les enjeux de soins et de recherches pour un patient (vulnérable)? Comment contrôler la compréhension de ce à quoi le patient consent ? En pratique, il apparaît que les lettres d'information données aux patients avec le formulaire de consentement, censées leur apporter toutes les informations sur l'étude dont ils ont besoin de manière compréhensible, ont un haut niveau de complexité. Dans une revue de 30 articles sur l'analyse de formulaires de consentement entre 1961 et 2006, une compréhension adéquate de l'objectif de l'essai clinique était atteinte pour la moitié seulement des essais (31). Dans une étude du CISCRP (Center for Information and Study on Clinical Research Participation), 10% des 2194 participants interrogés reportent des

difficultés pour comprendre le formulaire de consentement (32) (les 90% restants ont-il réellement compris les informations du document ?). Prenons l'indice de Flesch, outil d'évaluation de la complexité d'un texte. Un score de 0 correspond à un texte extrêmement complexe ; un texte ayant un score de 100 est très facile à comprendre. Les notices d'information attachées au consentement en recherche clinique sont classées au rang des textes complexes, voire très complexes, ce qui exigerait au moins un niveau de premier cycle universitaire pour qu'elles soient saisies (33,34). Une étude a analysé 84 formulaires de consentement dans un centre en Afrique du Sud (35). L'indice de Flesch moyen était de 46,60, correspondant à une lisibilité « difficile ». Un seul d'entre eux avait un niveau de 65,5, qui indique une lisibilité « standard ».

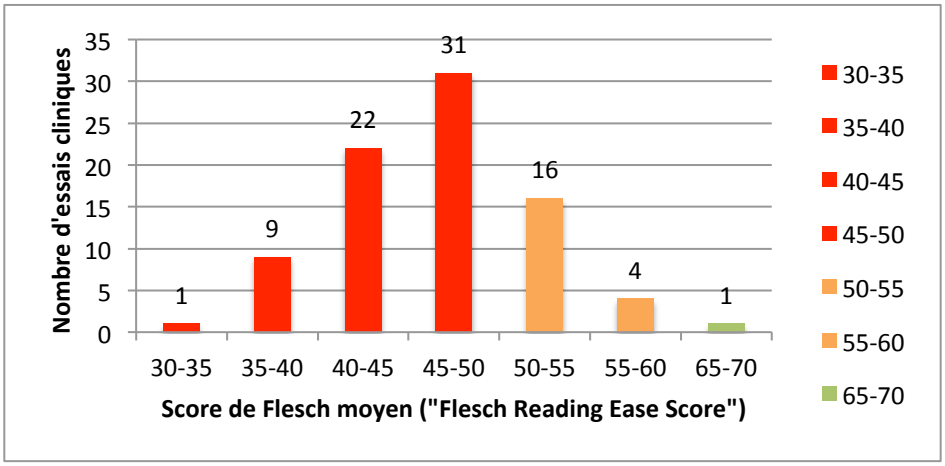


Figure 5 : Score de Flesch moyen pour des notes d'information d'essais cliniques

Compte tenu de ces éléments, comment prétendre que les notices, même expliquées puissent être comprises ? Les comités d'éthique doivent obligatoirement valider les lettres d'information et formulaires de consentement pour les patients (1). Cependant, il y a peu de visibilité sur les critères utilisés pour valider ces documents.

Cas spécifiques des essais cliniques dans les pays émergents

La problématique du consentement libre et éclairé existe *a fortiori* dans les pays en développement, et pose alors des questions éthiques pour le recrutement de patients dans ces pays. Le volontariat des sujets pour participer à un essai est souvent motivé par l'accès aux soins, dans un contexte défavorisé d'un point de vue sanitaire et économique de ces pays. De plus, la réelle compréhension des tenants et aboutissants de la recherche par les sujets est questionnable et difficilement mesurable. Il est difficile de traduire des concepts parfois inexistants dans la langue du pays et d'expliquer au sujet les principes de l'investigation menée, tels que les notions d'essai, de statistique ou de placebo. Le faible taux d'alphabétisation dans la population générale et la barrière de la langue rendent complexes l'obtention d'un consentement écrit : le problème de « literacy » est exacerbé dans ce contexte. Les sujets peuvent également se sentir contraints de participer pour obtenir la compensation financière proposée, même si celle-ci est minime. La ligne 7 des Lignes Directrices Internationales d'Ethique pour la Recherche Biomédicale Impliquant des Sujets Humains élaborées par le CIOMS (36) indique que la compensation financière ne doit pas constituer une « *récompense inacceptable* ». « *L'étendue des paiements en espèces ou en nature versés aux participants à des recherches ne doit pas être telle qu'elle incite les sujets à prendre des risques indus ou à se porter volontaires contre leur intime conviction* ». Pourtant, dans le contexte de pauvreté des pays en développement, cette indemnisation ainsi que les avantages en nature offerts lors de l'essai clinique pourraient devenir des mobiles de participation à part entière. La Directive Européenne 2001/20/CE interdit tout encouragement financier pour les sujets mineurs ou incapables majeurs, les femmes enceintes, à l'exception des

compensations pour les frais ou les pertes de revenus découlant directement de la participation à l'essai clinique (10). La justification est que ces personnes sont considérées comme vulnérables et incapables de donner un consentement volontaire et éclairé. Cependant, une telle réglementation est inexistante pour les personnes défavorisées et/ou illettrées des pays en développement. La ligne 13 du CIOMS précise que des personnes sont vulnérables lorsque « *leur pouvoir, leur intelligence, leur degré d'instruction, leurs ressources, leur force ou autres attributs nécessaires pour protéger leurs intérêts propres, peuvent être insuffisants.* »

1.3.4.2. Conséquences éthiques d'un retard de recrutement

Abordons enfin les conséquences éthiques d'un recrutement retardé : il maintient l'incertitude quant à l'efficacité et la tolérance du médicament à l'étude, du fait d'un retard de collecte des données. Des participants sont exposés plus longuement à un traitement qui pourrait être inefficace ou dangereux (37). A l'inverse, un médicament potentiellement efficace sera approuvé et mis sur le marché plus tardivement, donc sa disponibilité pour la population générale sera retardée. Cela est particulièrement problématique pour une indication qui ne présente pas d'alternative thérapeutique. L'enjeu est alors de trouver un équilibre entre la nécessité de recruter rapidement des patients pour faire profiter au plus grand nombre d'un nouveau traitement potentiellement efficace et parfois sans autre option thérapeutique (et/ou mieux toléré que les médicaments existants), et le respect du processus de consentement des sujets à la recherche en limitant les mesures incitatives.

Autre aspect : le promoteur doit être capable d'identifier les populations concernées et de « trouver » les patients à inclure. Si un essai rencontre des difficultés pour trouver des patients, cela implique une diminution du nombre de personnes pouvant bénéficier de l'essai clinique. Il est possible que certaines minorités ne soient pas inclues car non identifiées. Ethiquement parlant, l'accès à un essai clinique devrait être équitable et ne pas profiter uniquement aux personnes les plus facilement identifiables : comme les citadins, les personnes qui ont facilement accès à un établissement de santé, ou qui peuvent utiliser internet.

Face à de tels enjeux scientifiques, éthiques et financiers, de nombreuses recherches ont tenté d'identifier les barrières au recrutement des patients, et de trouver des solutions pour les surmonter (14,18,37–44). Cependant, ces contraintes de recrutement sont difficilement maîtrisables par le promoteur du fait de la multiplicité des paramètres entrant en jeu.

2. Analyse des difficultés de recrutement

2.1. Les freins au recrutement

De nombreux paramètres ont une influence sur le recrutement des patients et rendent cette étape très complexe. Les freins au recrutement peuvent survenir à chacune des étapes du processus (voir figure 1) :

- Information des sujets
- Identification de patients disponibles
- Consentement
- Inclusion et randomisation

Certains de ces freins sont « intrinsèques » à l'essai : le promoteur en est responsable et peut mettre en œuvre des stratégies pour les éviter. Ils comprennent, par exemple, la complexité des protocoles ou encore un choix non optimal des centres investigateurs. D'autres facteurs sont indépendants de l'essai : notamment le contexte concurrentiel au sein duquel l'essai est conduit, ou les contraintes réglementaires. Le promoteur ne peut pas supprimer ces freins externes mais peut en limiter l'impact en les anticipant. Nous allons analyser en détail les différents facteurs qui aujourd'hui ralentissent le recrutement dans les essais cliniques.

2.1.1. Le protocole

2.1.1.1. Augmentation des critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont souvent très nombreux et réduisent le nombre de patients éligibles. L'objectif d'être à ce point restrictif sur les critères d'éligibilité est d'obtenir des données de qualité, sans l'influence de comorbidités

ou de traitements concomitants, par exemple, qui pourraient créer des biais de résultats. Pour obtenir un essai de haute qualité scientifique, et donc maximiser les chances d'approbation de la molécule, les promoteurs font souvent le choix d'utiliser des critères d'éligibilité restrictifs.

Dans un sondage interrogeant des promoteurs et centres investigateurs sur les facteurs influençant le recrutement, la barrière identifiée par le plus de personnes (81%) comme étant importante, voire majeure, a été l'identification de sujets répondant aux critères d'éligibilité (41). Dans une étude américaine, sur 10 000 protocoles d'essais cliniques, le nombre de critères d'inclusion a triplé entre 1999 et 2006 (10 critères d'inclusion en moyenne entre 1999 et 2002, contre 26 entre 2003 et 2006). Parallèlement à cette augmentation des critères d'éligibilité, on a observé une diminution du taux d'inclusion : le nombre de patients screenés ayant été inclus et randomisés est passé de 75% entre 1999 et 2002 à 59% entre 2003 et 2006 (45).

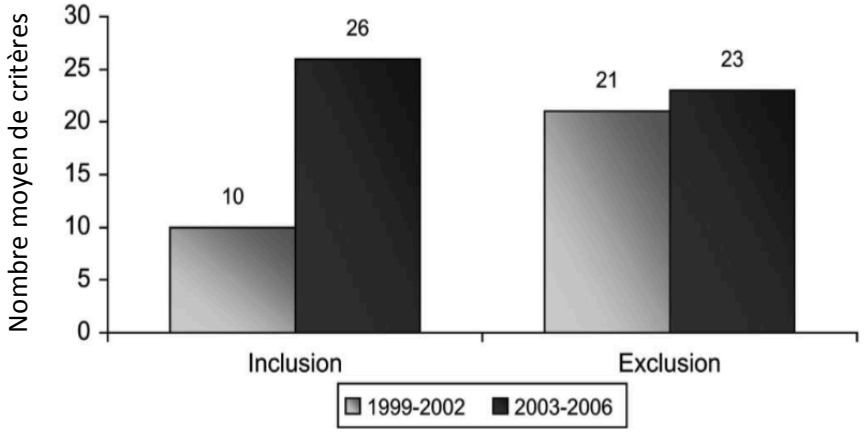


Figure 6 : Evolution du nombre de critères d'éligibilité entre 1999 et 2006 (N = 10 038 essais cliniques, toutes aires thérapeutiques, phases I à IV) (45)

2.1.1.2. Complexité des interventions et des critères d'évaluation

Dans l'étude des 10 000 essais cliniques citée ci-dessus (45), le nombre et la fréquence des interventions (consultations, examens, questionnaires…) par protocole ont augmenté respectivement de 6,5% et 8,7% par an entre 1999 et 2005. L'influence sur la décision d'un patient de participer ou non à l'essai est importante. Un patient sera plus réticent si le nombre de déplacements pour des visites à effectuer et d'interventions à réaliser est important (d'autant plus s'il a des difficultés à se déplacer). Cela peut en effet lui demander de changer ses habitudes et être une source de stress émotionnel (38). De plus, la nature de ces interventions est de plus en plus contraignante pour les participants : questionnaires et évaluations subjectives par les participants, examens cardiaques, imageries et radiologies, et interventions invasives. Cette tendance est générale bien qu'elle varie selon les aires thérapeutiques. La plus forte augmentation a été enregistrée pour les indications gastrointestinales : + 30,5% par an entre 1999 et 2005. Il n'y a qu'en dermatologie et en obstétrique/gynécologie qu'on a observé une légère diminution du nombre d'interventions : -1,0% et -3,8% par an, respectivement.

Cette complexité croissante peut s'expliquer par les indications qui sont à l'étude dans les essais ainsi que par les contraintes d'emploi des molécules testées. Une proportion croissante de traitements d'investigation dans les programmes de développement clinique cible des maladies chroniques qui par essence sont plus difficiles à traiter et requièrent des méthodes plus longues et plus élaborées pour mesurer les critères d'efficacité et de sécurité. L'évaluation de certaines thérapies ciblées, comme les biothérapies et les immunothérapies, imposent, elles aussi, un niveau de sécurité plus important. Les protocoles

d'essais pour les médicaments biologiques requièrent des cycles plus longs, des critères d'éligibilité plus stricts, et des méthodes d'évaluation élaborées, telles que l'analyse de biomarqueurs (45).

De nombreux professionnels de la recherche clinique suggèrent que les requis des agences réglementaires sont les moteurs principaux de la complexité des protocoles. Les promoteurs créent des protocoles plus ambitieux pour collecter des données cliniques additionnelles qu'ils pensent être requises par les autorités compétentes. Des critères d'évaluation à visée exploratoire viennent parfois s'ajouter dans les critères secondaires. Ces critères de jugement supplémentaires permettent notamment d'analyser des tendances, qui peuvent être des pistes d'étude pour de futurs essais (en particulier si le critère primaire n'est pas atteint). Leur utilité n'est pas toujours significative, et surtout ils ajoutent une charge logistique supplémentaire. À l'heure actuelle, les agences réglementaires sont particulièrement sensibles aux promoteurs qui collectent des données de sécurité supplémentaires. On peut donc s'attendre à ce que les nouveaux protocoles contiennent un nombre croissant d'interventions pour satisfaire ces requis. Cela laisse entendre que les essais de phase I et II pourraient voir encore davantage d'interventions dans leurs protocoles (45), au détriment des capacités de recrutement.

2.1.1.3. Choix du schéma méthodologique

Le schéma méthodologique peut avoir une influence sur le recrutement, et notamment l'essai clinique contrôlé randomisé (RCT). Comme nous l'avons vu, le RCT est la méthode de référence pour mesurer l'efficacité d'un traitement. Cependant dans ce type d'essai comparatif, les patients refusent parfois d'être

assignés à un bras de traitement de manière aléatoire, en particulier si le traitement comparateur est un placebo. Plusieurs essais cliniques ont ainsi montré qu'un nombre conséquent de patients ont refusé d'être randomisés à cause d'une préférence pour l'un ou l'autre des bras de traitement (46). Les études en aveugle semblent aussi être associées à un recrutement plus faible (37).

2.1.2. Les acteurs

2.1.2.1. Rôle des médecins

- Motivation des investigateurs, information et intérêt pour la molécule développée

Le médecin investigateur est le lien entre le patient et le promoteur. Il est, la plupart du temps, le premier canal de communication de l'essai clinique au patient, et joue donc un rôle clé dans le recrutement. Les perceptions et attitudes du médecin peuvent en effet déterminer la manière dont l'information est partagée au patient, et donc influencer son choix (43). Une étude a montré que la recommandation par le médecin était le premier facteur influençant la décision d'un patient de participer à un essai clinique (44). Le médecin est une source d'informations de confiance pour le patient, et reste aujourd'hui le moyen privilégié par les patients d'être informés au sujet d'un essai clinique (47,48). C'est pourquoi un médecin qui ne montre pas de motivation, ou qui ne véhicule pas une information claire et détaillée à son patient, diminue les chances que le sujet souhaite participer à l'essai clinique. Le style de communication du médecin à son patient est notamment déterminant. Dans une étude chez 130 patients atteints d'un cancer, les patients ayant refusé de participer à un essai clinique ont perçu leur médecin comme étant moins aimable et ayant un moins bon profil de

communication, en comparaison aux patients ayant accepté de participer (49). Le niveau d'information d'un professionnel de santé influe significativement sur les perceptions et attitudes de la population concernant la recherche clinique. Ainsi, selon une étude du CISCRP, 58% des personnes interrogées seraient très motivées à participer à un essai si le professionnel de santé est très bien informé ; contre 44% s'il est mal informé. Enfin, il apparaît que des investigateurs ayant une plus grande expérience en recherche clinique obtiennent des taux de recrutement plus élevés (50).

L'Institut National du Cancer aux Etats-Unis a identifié plusieurs freins à la motivation des médecins, qui impactent négativement le recrutement (44) :

- Tout d'abord, la volonté de garder le contrôle de la prise en charge thérapeutique du patient. En effet, l'essai clinique ajoute un intervenant externe dans le parcours de soin : le promoteur. Les médecins peuvent le percevoir comme un perturbateur à leur relation.
- Ensuite, les médecins appréhendent parfois la charge administrative que va impliquer leur participation à un essai clinique.
- Enfin, certains médecins considèrent que le traitement standard est le meilleur, surtout s'ils ont l'habitude de l'utiliser. Il est évident que l'intérêt du médecin pour la molécule développée conditionne le recrutement des patients dans son centre. Un des facteurs qui freine le recrutement est donc l'existence de traitements satisfaisants dans l'aire thérapeutique étudiée. A l'inverse, les investigateurs sont intéressés par des molécules qui apportent une innovation réelle et une réponse thérapeutique à un besoin non couvert dans une pathologie donnée. Pour ce genre de traitement, un fort recrutement peut être observé. L'importance de la question posée par la

recherche, et son potentiel à changer réellement les pratiques, semblent être des facteurs clés (51).

Parallèlement à ce facteur de motivation, un des défis est le manque de sensibilisation des médecins à l'importance de la recherche clinique. En France, les études de médecine prévoient peu de temps pour la formation à la recherche clinique. La formation théorique est très axée sur la méthodologie des essais et la lecture critique d'articles, tandis que les enjeux actuels de la recherche clinique et du recrutement sont peu ou pas abordés. Des étudiants externes et internes aux hôpitaux de Grenoble et Chambéry ont été interrogés à ce sujet. Il apparaît que les étudiants sont rarement informés des essais cliniques en cours dans les services. Les étudiants ont souligné la charge de travail qui leur est assignée et le manque de temps s'ils avaient à s'occuper d'essais cliniques, en plus de leurs tâches de routine. Un étudiant a confié ne jamais avoir de conversations sur des essais cliniques entre externes.

- <u>Une collaboration insuffisante entre les médecins traitants et les médecins investigateurs</u>

Les médecins de ville (« externes ») ont un rôle majeur pour adresser leurs patients vers un centre investigateur, pour leur donner la possibilité de participer à un essai clinique. Le problème étant qu'ils sont la plupart du temps peu informés des essais cliniques disponibles et des détails de ces études, comme les critères d'éligibilité et procédures requises pour l'inclusion. Par ailleurs, lorsque ces médecins envoient leurs patients vers des spécialistes pour participer à une étude clinique, les patients sortent au moins temporairement de leur parcours de soins, ce qui entraîne une perte de suivi mais également de revenu pour les médecins

pendant l'étude. Au total, un rapport du centre Tufts CSDD (52) estime que les médecins adressent seulement 0,2% de leurs patients vers des essais cliniques. Presque 30% des médecins et 45% des infirmières affirment ne jamais être contactés par les centres investigateurs après leur avoir adressé un patient. Un plus grand nombre encore ne reçoit jamais les résultats des essais cliniques de leurs patients.

- Des ressources hospitalières limitantes

Le manque de ressources humaines dans les centres investigateurs est aussi un obstacle important à l'inclusion des sujets. Dans un sondage auprès de promoteurs et de centres investigateurs, la deuxième barrière au recrutement des patients, après l'identification de patients éligibles, était le manque de ressources humaines au niveau des centres pour le recrutement des patients (67% des répondants) (41). Les médecins sont souvent très occupés par la charge de travail liée à leurs patients, et peuvent manquer de support logistique notamment pour aider au recrutement (43). Le contrat entre le promoteur et le centre investigateur prévoit rarement d'emblée un budget dédié au support pour le recrutement. Par exemple, dans le contrat unique français la seule rémunération du temps consacré au recrutement est une heure de temps médical pour la consultation d'inclusion (information du patient par le médecin et recueil du consentement) quel que soit le type de recherche, et 15 minutes de suivi téléphonique. Mais il ne prévoit pas de rémunération pour les activités d'aide au recrutement, par exemple l'identification de patients éligibles au sein du centre, la communication entre investigateurs et médecins traitants. En France, les entrées et sorties de patients dans les CHU sont souvent assurées par les internes ou les externes, qui ne pensent pas toujours à proposer des essais cliniques aux patients.

Le personnel hospitalier est généralement assigné à des tâches multiples et peu spécifiques, et manque de qualification (principalement dans les cas où il n'y a pas d'ARC dans les services). Un manque de coordination est souvent observé. Or, un manque de formation et d'expertise pour les essais dans les centres peut affecter le recrutement. Dans un sondage sur les besoins des investigateurs dans des essais cliniques de maladies rares, même les investigateurs expérimentés ont relevé un besoin de support pour la formation de leurs équipes dans la recherche clinique (37% des répondants), et dans la conduite d'essais cliniques internationaux (15% des répondants) (53).

A noter que le manque de ressources hospitalières, notamment financières, est plus importante dans le cas d'essais académiques ou institutionnels.

2.1.2.2. Facteurs liés aux patients

D'après un sondage réalisé en 2002 portant sur les essais cliniques en oncologie, 83% de la population adulte pense que les essais cliniques sont essentiels ou très importants. Malgré cela, aux Etats-Unis, seulement 3% des patients atteints d'un cancer s'engagent dans un essai clinique (44).

Les facteurs de recrutement liés aux participants des essais cliniques sont nombreux. Trois points principaux sont souvent impliqués : un manque d'information des patients, des facteurs démographiques, et des facteurs psychosociaux. Ces facteurs sont régulièrement analysés en détails par le CISCRP, qui conduit des sondages chez des milliers de personnes d'origines diverses dans le monde pour comprendre les perceptions et les connaissances de la population sur la recherche clinique.

- <u>Un manque d'information</u>

Les patients ne sont souvent pas informés des essais cliniques proposés. Ce serait l'une des principales barrières de participation pour les patients (54). Dans un sondage conduit chez 6000 patients cancéreux, 85% de ces personnes n'étaient pas au courant ou pas certaines de la possibilité de participer à des essais cliniques. Pourtant, 75% d'entre eux ont affirmé qu'ils auraient souhaité participer à un essai clinique s'ils avaient eu connaissance de cette option (44). Dans un sondage international du CISCRP (48), 90% des personnes n'ont jamais eu la proposition de participer à un essai clinique par leur médecin (n= 10 200, toutes aires thérapeutiques confondues). Ce constat est cohérent avec le fait que les médecins traitants sont peu informés des essais cliniques disponibles.

Les connaissances de la population générale sur la recherche clinique semblent s'être améliorées légèrement au cours des dernières décennies. Entre 2007 et 2013, un nombre significativement plus élevé de personnes affirment comprendre la signification du terme « étude de recherche clinique » (55). Ont pu contribuer l'accès croissant à l'information par internet et les réseaux sociaux, ou encore les efforts entrepris pour la transparence des résultats d'essais cliniques. Récemment, un sondage du CISCRP (56) a montré que la majorité (82%) des personnes se sentent bien informées au sujet de la recherche clinique en général. Mais les résultats indiquent que le niveau de connaissances reste superficiel. Par exemple, 33% des personnes qui se disent bien informées ne savent pas que toute nouvelle molécule doit être testée dans un essai clinique avant sa commercialisation. La moitié pense qu'il faut 5 ans ou moins pour développer un médicament. Or, un manque de connaissances impacte négativement les perceptions des personnes sur la recherche clinique. Statistiquement, les personnes moins bien informées sur la recherche clinique font moins confiance

aux industries pharmaceutiques, pensent moins que la recherche clinique est importante pour découvrir de nouveaux traitements, sont moins intéressées d'être au courant d'essais conduits dans leur communauté, et pensent moins que les essais cliniques sont sûrs. Finalement, il existe réellement un manque de compréhension et de connaissances du rôle des essais cliniques dans le développement de nouveaux médicaments.

En somme, l'information de la population sur la recherche clinique en général et sur les essais cliniques disponibles semble avoir son rôle dans la participation à des essais cliniques. La population générale appréhende l'importance de la recherche clinique, et ce depuis plusieurs dizaines d'années (57) : une meilleure communication et une meilleure information pourraient alors améliorer la participation des patients. Il est difficile pour les patients d'obtenir par eux-mêmes des informations sur les essais cliniques disponibles, car il n'existe pas d'outil dédié. Le registre d'essais cliniques *clinicaltrials.gov* est accessible au public, mais les informations qu'il contient sont complexes et peu compréhensibles pour des personnes qui n'ont aucune notion en recherche clinique.

- <u>Facteurs démographiques</u>

Il existe des facteurs démographiques, comme l'origine ethnique, l'âge, le sexe, les revenus et l'éducation. Des taux élevés de refus de participation sont retrouvés chez les personnes ayant des revenus faibles, un faible niveau d'éducation et peu de connaissances dans le domaine de la santé (38). Les personnes peuvent refuser de participer par peur que leur assurance ne couvre pas les frais de prise en charge : c'est souvent le cas par exemple aux Etats-Unis. Les différences culturelles sont à prendre en compte : les patients peuvent avoir

des valeurs différentes de celles de la médecine occidentale, et beaucoup pensent que cette dernière ne peut pas répondre à leurs problèmes de santé.

L'un des constats du CISCRP est que le nombre de personnes souhaitant participer à un essai clinique est en diminution (56) :

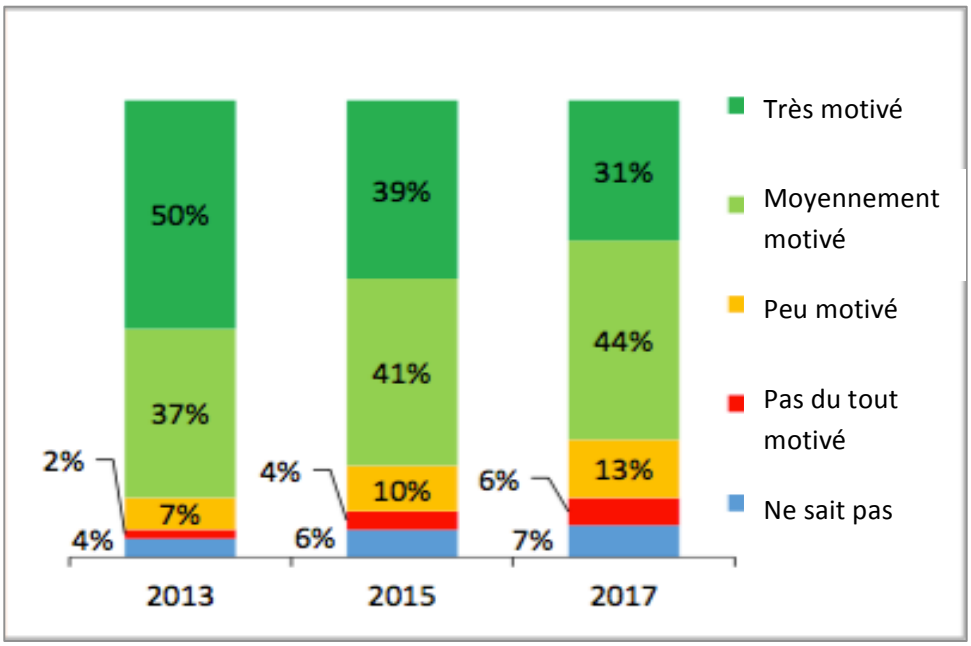


Figure 7 : Sondage du CISCRP : "En général, à quel point souhaiteriez-vous ou non participer à une étude de recherche clinique ?" (N = 5701 (2013) ; N = 12 009 (2015) ; N = 12 427 (2017) (56) *(traduit)*

La proportion de personnes très motivées à participer à un essai clinique est plus faible en 2017 (31%) comparé aux études précédentes. Au total, la proportion de personnes souhaitant au moins quelque peu participer à un essai clinique a diminué de 16% entre 2013 et 2017. Ces données ont été détaillées selon la région du monde, l'âge et l'ethnie (56). Ainsi les populations d'Amérique du Sud, Europe et Asie, les jeunes de 18 à 34 ans et l'ethnie Asiatique sont les personnes les moins enclines à participer à des essais cliniques.

Le recrutement des minorités ethniques semble plus compliqué encore que chez les autres populations (40,58). Chez ces minorités (par exemple aux Etats-Unis : les Afro-Américains, Hispaniques et Amérindiens), les facteurs culturels tels

que la religion, les valeurs morales, la place de la médecine traditionnelle influencent la participation. La barrière de la langue et/ou le faible taux d'alphabétisation ont aussi leur rôle.

Enfin, la proximité géographique des centres investigateurs est un facteur important. 15% des patients refusent de participer à un essai simplement pour des questions géographiques (59). Des temps de trajet importants sont des raisons fréquentes de refus de participation, surtout lorsqu'elles sont associées à des contraintes physiques liées à la maladie. Le manque de temps est une barrière importante (38,58).

- Facteurs psychosociaux

Des facteurs psychosociaux entrent également en jeu : la motivation, l'influence des proches, les éventuelles perceptions négatives de l'étude, ainsi que les valeurs et croyances de la personne. Comme évoqué plus haut, un patient rendu plus vulnérable par la maladie peut se reposer sur ses proches et/ou son médecin pour l'aider à prendre sa décision. Par ailleurs, les patients croient souvent qu'ils seront moins bien traités s'ils participent à un essai clinique (en réalité, la fréquence et la qualité des soins est souvent meilleure dans le cadre d'un essai clinique) (59). Le manque de confiance de la population générale pour la recherche et les essais cliniques persiste chez certaines personnes, et est exacerbé par une meilleure accessibilité aux médias (télévision, internet) (38), qui peuvent véhiculer de fausses informations ou des données imprécises. Les populations sous-représentées ont une méfiance particulière vis-à-vis des essais cliniques, à cause d'accidents passés où des minorités ont été maltraitées : cf. par exemple l'étude de Tuskegee sur la syphilis.

Aujourd'hui encore, des incidents sanitaires peuvent affecter le recrutement. Citons l'exemple de l'accident de l'essai de phase I du laboratoire Français Biotrial, survenu en 2016 : un patient est décédé suite à des atteintes neurologiques sévères causées par la molécule testée. Cet accident a été très fortement médiatisé en France et a conduit à un renforcement des mesures de pharmacovigilance pour les essais cliniques. Quelle a été l'influence de cet événement sur le recrutement de participants en France ? Bien qu'il n'y ait pas eu d'étude directe pour répondre à la question, une piste peut se trouver dans un rapport du LEEM sur l'attractivité des essais cliniques en France (60). Ce rapport révèle les données suivantes :

- En 2014, 119 essais de phase I ont inclus 2341 patients en France
- En 2016, 86 essais de phase I ont inclus 1152 patients en France

Si le nombre d'essais de phase I a diminué de 32% entre 2014 et 2016, le nombre de patients recrutés dans ces essais a lui diminué de 119%. Le cas Biotrial étant survenu début Janvier 2016, on peut supposer qu'il a joué un rôle dans cette diminution (même si de nombreux autres facteurs peuvent entrer en jeu).

Les principaux risques perçus aujourd'hui par la société sont les effets indésirables, le manque de confiance dans les industries pharmaceutiques, et la possibilité de recevoir un placebo. La confiance dans l'industrie pharmaceutique diminue avec l'âge, et les personnes les moins confiantes sont les Nord-Américains.

Malgré tout, la plupart des personnes à l'échelle mondiale considère aujourd'hui la recherche clinique comme sécurisée. Le bénéfice principal perçu est altruiste selon plusieurs études (56,57) : la population est consciente de l'utilité de

la recherche clinique pour apporter un bénéfice à la population et améliorer les connaissances scientifiques. Si des participants ont été considérés par le passé comme des « cobayes » lors d'essais non éthiques, aujourd'hui moins de personnes perçoivent les participants comme des « sujets expérimentaux » (55).

Il est intéressant de relever que les personnes ayant déjà participé à un essai clinique sont bien plus enclines à participer à un nouvel essai : 59% d'entre elles sont très motivées, contre 25% pour les personnes n'ayant jamais participé à un essai (56). On peut alors supposer que le fait de participer à un essai clinique change les perceptions des personnes de manière positive.

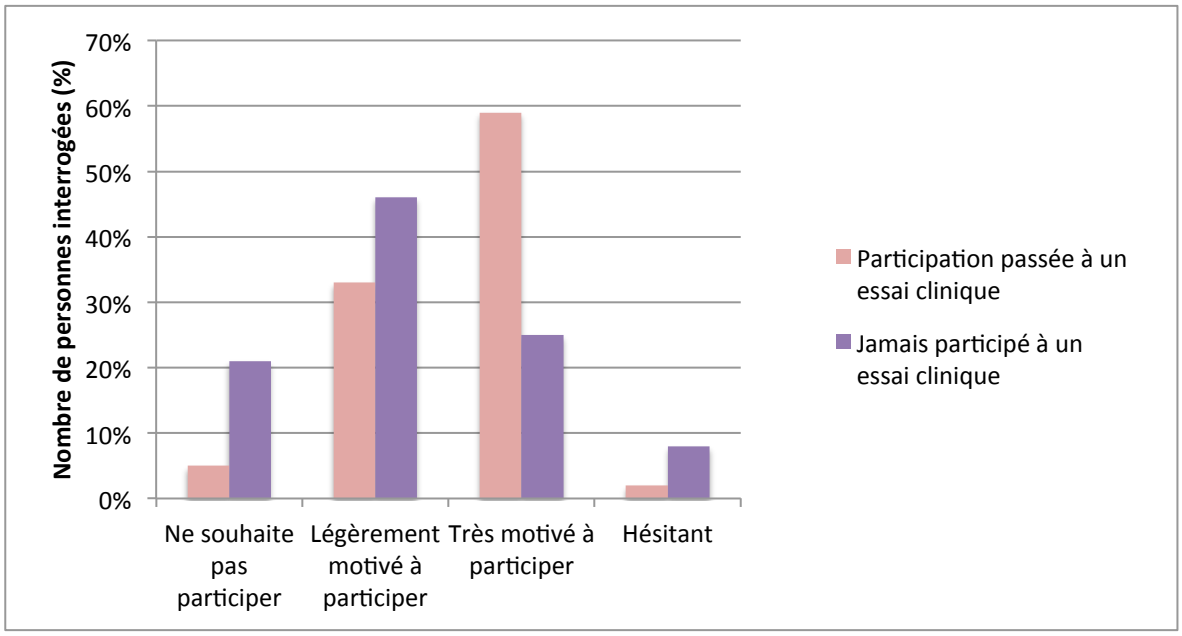


Figure 8 : Volonté des personnes interrogées de participer à un essai clinique, en fonction de leur participation passée à un essai (N = 12 427)

Une étude parallèle a montré que 94% des participants à des essais cliniques souhaiteraient participer à un autre essai clinique (N = 2194). La plupart d'entre eux recommanderaient aussi à d'autres personnes de participer, le cas échéant. (32)

En conclusion, si une certaine méfiance est toujours présente, due à un passé historique encore récent, la confiance de la société sur les essais cliniques s'est améliorée ces dernières années et ne semble pas être le facteur le plus critique pour le recrutement des patients.

2.1.3. Le contexte

2.1.3.1. Contexte concurrentiel

Le milieu concurrentiel pour la conduite d'essais cliniques est de plus en plus contraignant sous deux aspects : une augmentation du nombre d'essais cliniques simultanés, et une forte concentration de la recherche sur certaines aires thérapeutiques.

Tout d'abord, le nombre global d'essais cliniques a augmenté considérablement ces dernières années et est aujourd'hui très élevé, comme le montre la base informatique d'enregistrement des essais cliniques *clinicaltrials.gov* (61), le principal registre d'essais cliniques au niveau international. En 2000, cette base dénombrait 2100 essais cliniques à l'échelle mondiale, toutes phases confondues. En décembre 2018, elle en compte 291 300, dont 133 600 études interventionnelles portant sur un médicament.

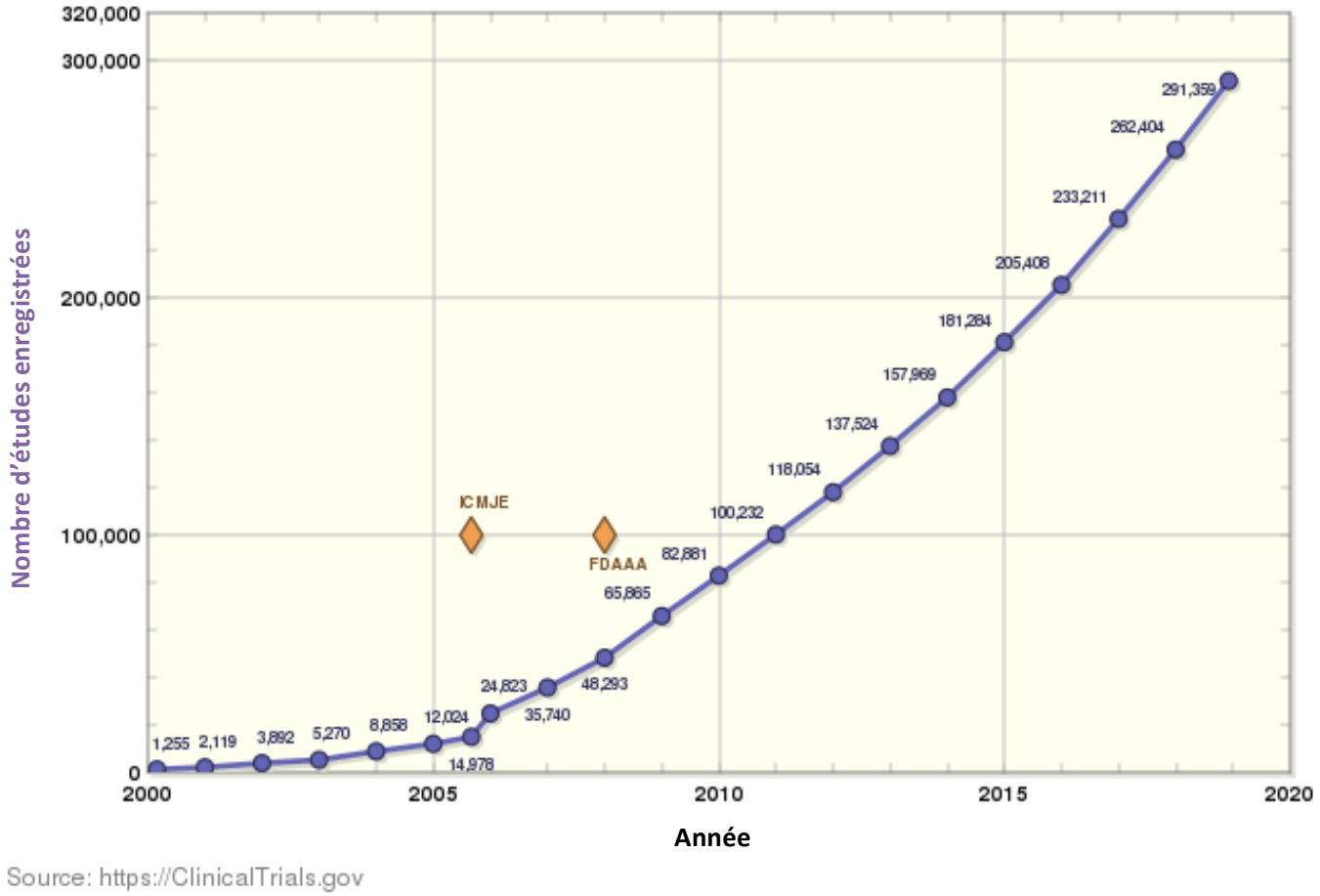


Figure 9 : Nombre d'essais cliniques enregistrés dans la base clinicaltrials.gov entre 2000 et 2018 *(traduit)*

Notons que deux événements ont pu accentuer cette croissance : l'obligation, depuis 2005, d'enregistrer un essai pour le publier et l'obligation, depuis 2007, par la FDA d'enregistrer les essais cliniques sur la base. Si l'on prend cette année comme référence, cela correspond à une augmentation de 1100% en 11 ans. D'autres estimations indiquent qu'il y avait environ 7500 projets cliniques en cours en 2000 (62) ; ce qui est tout de même 40 fois moins élevé que les chiffres qu'on observe 18 ans plus tard. Autre exemple : au Canada le nombre de soumissions d'essais cliniques pour des produits pharmaceutiques et biologiques est passé de 825 en 2001 à 1938 en 2006 (63). Cette augmentation du nombre d'essais pourrait s'expliquer par un intérêt croissant de la communauté scientifique à

réaliser des études cliniques mais également par des pressions d'accès au marché qui demandent davantage de données cliniques.

Avec 291 300 essais enregistrés fin 2018, si l'on songe au nombre de patients qu'il faut recruter pour une phase III par exemple, on comprend pourquoi l'accès aux patients devient aussi critique. En moyenne, les phases III incluent 1417 sujets dans 83 sites (23). Les études cliniques concurrentielles diminuent le nombre de patients disponibles, puisque dans la majorité des cas un patient ne peut pas participer à plusieurs études cliniques simultanément. De plus, un centre investigateur qui participe déjà à plusieurs essais cliniques aura potentiellement moins de ressources disponibles pour se consacrer au recrutement des patients. Cela explique sans doute que le nombre de patients recrutés par centre investigateur reste stable. Entre 2005 et 2011, l'EMA a enregistré entre 10 et 15 patients par centre investigateur selon les régions, avec très peu de variations (19). Peut-être faudrait-il alors que le nombre de centres investigateurs augmente ; cela semble être le cas dans une certaine mesure. Les données de l'EMA indiquent que le nombre de sites participant à des études pivot a doublé entre 2005 et 2011 (19). Mais cela ne paraît pas suffisant pour compenser le nombre d'essais cliniques. De plus, une augmentation des centres participant à un même essai clinique complexifie la logistique de l'essai pour le promoteur.

A côté de cette contrainte d'augmentation du nombre d'essais cliniques, les entreprises peinent aujourd'hui à développer des produits pharmaceutiques véritablement novateurs et le nombre d'approbations de molécules apportant une réelle innovation (NME : « New Molecular Entities ») diminue considérablement. Ce phénomène est illustré dans le graphique ci-dessous (15) :

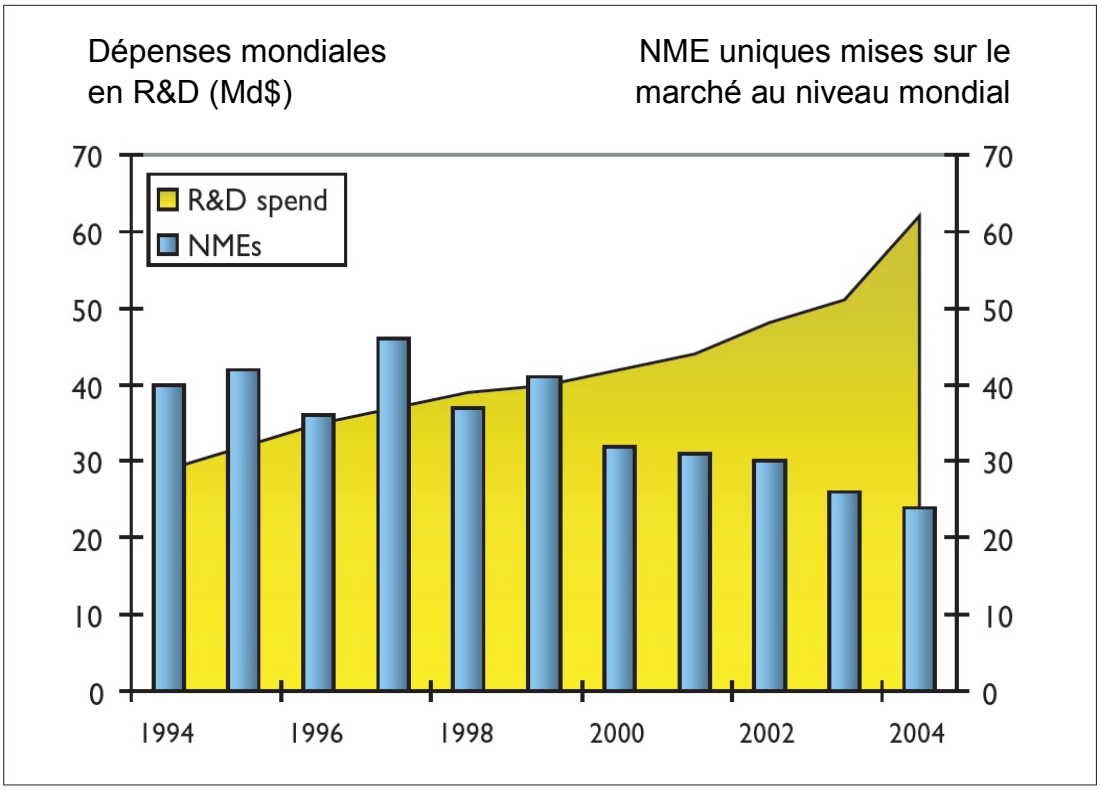


Figure 10 : Comparaison des investissements en R&D de l'industrie pharmaceutique et des nouvelles entités moléculaires (NME) (15)

On observe qu'en 10 ans, le nombre de NME a diminué presque de moitié, tandis que les dépenses de R&D ont doublé. Effectivement, au cours de la période 1990-2010, des investissements élevés dans la R&D ont généré un grand nombre de médicaments dans la plupart des aires thérapeutiques. En conséquence, la plupart des nouveaux médicaments d'aujourd'hui ne sont en réalité que des variations de médicaments existants, destinés à être plus efficaces que ceux qui sont déjà sur le marché. Afin que ces améliorations puissent être confirmées statistiquement, les études doivent être réalisées sur un plus grand nombre de participants car la différence attendue est faible ; cela entraîne une augmentation de coûts. L'enjeu pour les industries pharmaceutiques est de taille. En effet, l'accès à la mise sur le marché ne dépend pas seulement du caractère innovant

des nouvelles molécules, mais avant tout de l'amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapies existantes qu'elles apportent. C'est sur cette base que le promoteur pourra espérer négocier un prix et un taux de remboursement compatible avec les objectifs de retours sur investissement.

Dans ce contexte, la recherche clinique a tendance à s'orienter sur des pathologies touchant des populations très spécifiques, dites « de niche », notamment dans le domaine des maladies rares ou de l'oncologie où les besoins de nouveaux traitements sont importants mais où les patients sont plus difficiles à trouver. De nombreux promoteurs s'intéressent aussi au développement de médicaments dont le processus d'approbation réglementaire est plus clair et mieux établi comme les médicaments anti-inflammatoires. De fait, les promoteurs se retrouvent rapidement en concurrence pour recruter des patients dans les quelques pathologies cibles telles que l'asthme, la sclérose en plaques ou encore la broncho-pneumopathie chronique obstructive (18). Finalement, les industries pharmaceutiques se retrouvent dans une situation délicate : la demande en nombre de patients a commencé à dépasser « l'offre ».

L'impact de la concurrence sur le recrutement des patients est majeur. Une étude de la coopérative de l'Institut National du Cancer (NCI) aux Etats-Unis a analysé les facteurs prédictifs du recrutement sur 810 essais cliniques de phase II et III. Les essais ayant atteint leurs objectifs de recrutement avaient significativement moins d'essais concurrentiels en parallèle (2,9 essais pour 10 000 patients éligibles par an) que ceux ayant eu un faible recrutement (4,4 essais) (64).

2.1.3.2. Contraintes réglementaires et d'accès au marché

La réglementation liée aux essais cliniques s'est renforcée au cours des dernières années, souvent à la suite de différents incidents sanitaires évoqués plus haut. Face aux enjeux élevés du développement clinique pour les industries pharmaceutiques, les agences réglementaires américaines et européennes ont dû appliquer un haut degré de surveillance. Le nombre de patients et de données requis par les autorités de santé s'est accru de manière significative afin d'augmenter la puissance statistique des essais et de renforcer la protection des patients. Aux Etats-Unis, une nouvelle molécule est testée en moyenne chez plus de 4000 sujets avant de recevoir une approbation de la FDA, Ce chiffre aurait doublé en quelques années (65). En Europe, les tendances sont similaires avec une réglementation plus stricte encore (21). Par ailleurs, l'obtention d'un remboursement est plus difficile dans des contextes de politique de réduction des dépenses de santé (18). Les promoteurs doivent ainsi consacrer davantage de budget à des essais qui comparent leur médicament à un médicament concurrent, plutôt qu'à un placebo par exemple. Comme évoqué plus haut, ces essais requièrent des échantillons de patients plus importants pour démontrer une différence significative entre plusieurs traitements.

Les différents textes réglementaires, dont l'objectif est d'améliorer la qualité scientifique et éthique des essais cliniques, ont cependant augmenté la complexité des essais cliniques et les charges administratives chronophages (53), ce qui peut avoir pour effet de réduire le temps disponible pour le recrutement des patients. Les ICH-GCP, document standard pour la conduite d'essai clinique, ont été rédigés par des régulateurs sans implication directe d'investigateurs ou d'experts dans la conception ou les aspects méthodologiques des essais. Ainsi les ICH-

GCP ne sont peut-être pas toujours cohérents avec les aspects critiques des essais cliniques.

Les contraintes réglementaires sont accrues dans le cas de recherches cliniques multicentriques internationales : le promoteur doit s'aligner sur la réglementation de chacun des pays participants, répondre aux exigences de chacune des autorités de santé nationales et des comités d'éthique locaux. Certains pays exigent par exemple que l'essai clinique inclue un nombre minimum de patients sur leur territoire, faute de quoi la molécule en développement ne peut être approuvée dans ce pays. Enfin, des lois nationales ou internationales peuvent avoir un impact direct sur le recrutement : aux Etats-Unis notamment, la loi HIPAA de 2003 a diminué de manière significative le recrutement des patients en limitant l'accès à leurs données, et donc en réduisant la possibilité d'identifier des sujets potentiellement éligibles (66). Cela est particulièrement contraignant pour les maladies rares où les patients sont difficiles à recruter (35).

Un impact important de la réglementation est la complexité du formulaire de consentement, souvent long et avec un vocabulaire abscons (53). Il est demandé au promoteur de donner aux patients une information complète et détaillée, mais au final la lettre d'information devient très technique et souvent difficilement compréhensible. Un formulaire de consentement complexe peut dissuader des participants éligibles. De plus, cela questionne quant à la bonne information du patient sur l'essai, en particulier chez les populations vulnérables ou ayant un faible niveau d'éducation comme expliqué en partie 1.3.4.

2.2. Les écarts entre les prévisions et le recrutement réel : rôle de l'étude de faisabilité et limites

2.2.1. Définition et objectifs de la faisabilité

L'étude de faisabilité est l'une des premières étapes dans la conduite d'un essai clinique. Elle évalue la possibilité de réaliser l'essai dans des régions géographiques définies, avec l'objectif premier d'optimiser la conduite du projet en termes de qualité, de délais et de coûts.

L'étude de faisabilité a un rôle déterminant pour la réussite du recrutement car elle comprend deux étapes clés :

- Le choix des centres investigateurs
- La planification du recrutement (courbe prévisionnelle)

La faisabilité permet d'identifier des centres investigateurs impliqués et motivés pour recruter le nombre de patients requis dans les délais fixés, qui traitent les patients conformément au protocole et obtiennent des données de qualité. Lors de cette étude de faisabilité, les facteurs environnementaux pouvant impacter le recrutement sont analysés, tels que la concurrence, la prévalence de la maladie, les thérapies disponibles, les enjeux économiques, la connaissance de la maladie. Les centres retenus doivent être dans un environnement favorable et répondre à des critères fixés au préalable :

- Expertise de l'investigateur dans l'aire thérapeutique ;
- Expérience en recherche clinique ;
- Potentiel de recrutement suffisant (nombre de patients éligibles)
- Equipe clinique suffisante et formée ;

- Matériel nécessaire disponible ;
- Motivation ;
- Etudes concurrentes en cours ;
- Situation géographique.

Le potentiel de recrutement dans chacun des centres est évalué ; plus spécifiquement, on estime un nombre de sujets par mois et pour l'essai entier. A partir de cette étude de faisabilité peut être construite la courbe prévisionnelle de recrutement qui correspond à la somme des prévisions de chaque centre. Elle permet de suivre les inclusions au cours du temps.

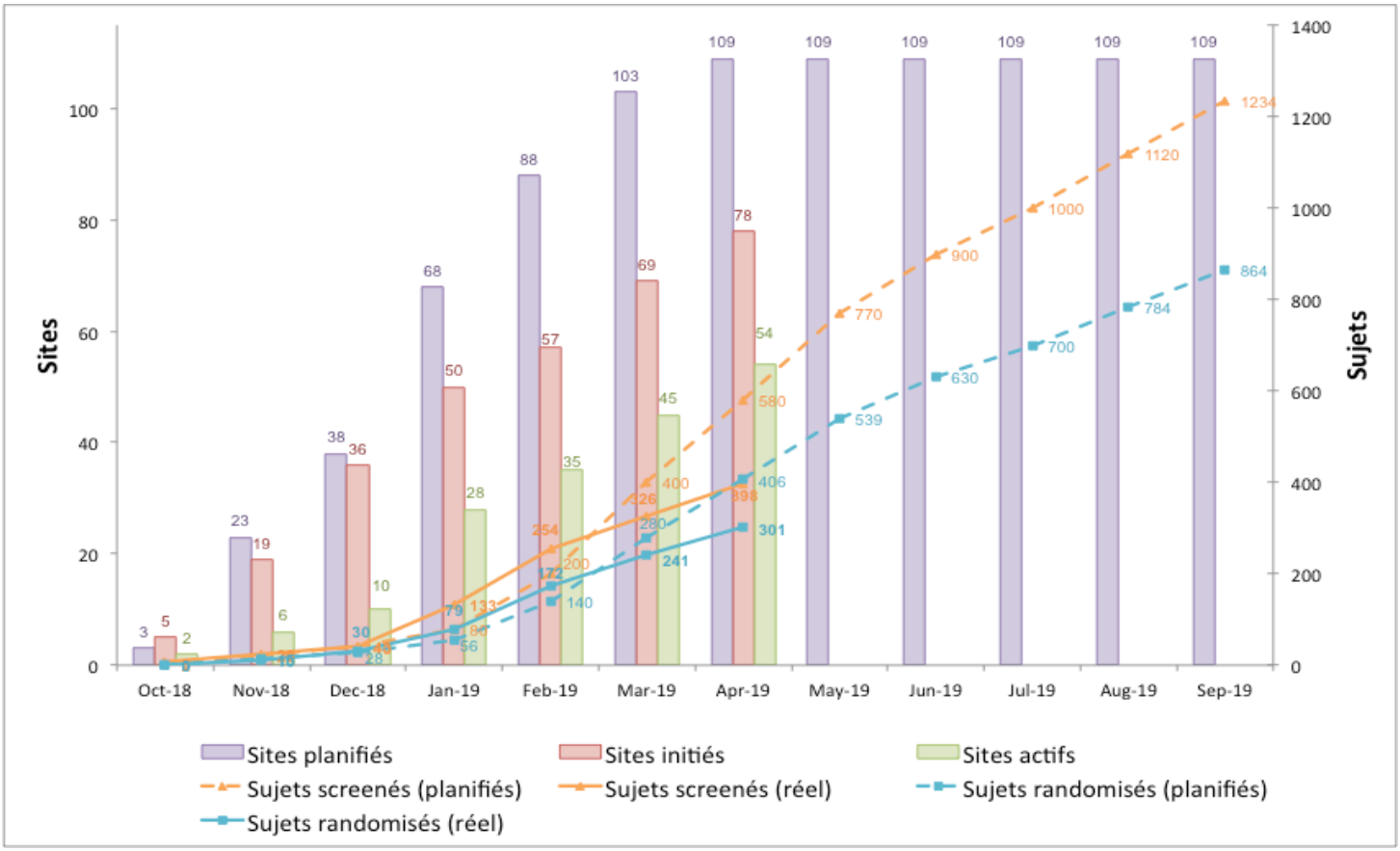


Figure 11 : Exemple de courbe de recrutement

Dans cet exemple, l'essai clinique prévoit d'inclure et randomiser 864 patients en 11 mois, dans 109 centres répartis dans 19 pays. Le promoteur a prévu un

taux de « screen failure » (échec d'inclusion) de 30%, et prévoit donc de screener 1234 patients pour atteindre ce nombre cible de patients. Le nombre de centres ouverts est représenté par des diagrammes en barres (axes des ordonnées de gauche, « sites »), tandis que le nombre de sujets est représenté par des courbes (axe des ordonnées de droite, « sujets »). Les graphiques prévisionnels du nombre de centres et de patients screenés et inclus (courbes en pointillés) sont complétés chaque mois par les chiffres effectivement obtenus. Pour le recrutement on obtient une nouvelle courbe des patients réellement screenés, et une courbe des patients réellement randomisés (lignes continues). Ici on observe que les courbes de recrutement prévisionnelles et réelles étaient superposées les 2 premiers mois ; puis le recrutement a été légèrement plus rapide que prévu les 2 mois suivants (172 randomisés contre 140 prévus en Février 2019). La tendance s'est inversée à partir de mars 2019 et le recrutement a pris du retard par la suite : en avril 2019, 301 patients sont randomisés au lieu de 406 prévus.

Le planning entier de l'essai clinique et les différents jalons se calent sur la courbe prévisionnelle de recrutement. Elle conditionne donc la répartition du budget et l'allocation des ressources humaines et matérielles.

L'étude de faisabilité réalisée en amont des inclusions a donc un rôle clé dans la construction du plan de recrutement. La première cause d'une vitesse de recrutement ralentie par rapport aux prévisions peut alors être liée à des paramètres non prévus, mal évalués et/ou non présents au moment de l'étude de faisabilité. Une mauvaise estimation du taux de recrutement, c'est-à-dire du nombre de patients inclus par centre et par mois, est possible et entraîne alors des erreurs de planification. Il n'existe pas de lignes directrices pour conduire l'étude de faisabilité, chaque promoteur est donc libre de la conduire comme il le

souhaite. Mais nous allons voir que les méthodes utilisées traditionnellement ont des limites.

2.2.2. Limites des méthodes traditionnelles

2.2.2.1. Sélection des centres investigateurs

Pour évaluer le potentiel de patients pouvant être recrutés dans un centre investigateur, et prévoir le taux de recrutement dans ce centre, généralement le promoteur se base sur une estimation non documentée du médecin. Souvent les médecins ont tendance à surestimer le nombre de sujets qu'ils pensent pouvoir recruter, ce qui crée un biais. Ce phénomène, décrit dans les années 1970, est appelé « Lasagna's law » (« loi de Lasagna » ou encore « effet entonnoir ») (67). Le principe est le suivant : les médecins évaluent le nombre de patients disponibles pour l'essai en se basant sur la prévalence de la pathologie. Mais sur ce pool de patients, d'autres paramètres sont à prendre en compte et oubliés par les médecins : le pourcentage de patients qui acceptent de participer, et le ratio entre patients inclus et patients screenés (uniquement ceux qui répondent à tous les critères d'éligibilité sont sélectionnés). Finalement, la loi de Lasagna montre que seulement 10% passent l'« entonnoir de recrutement », c'est-à-dire que 10% du pool de patients atteints de la pathologie et potentiellement candidats pour un essai peuvent finalement être inclus.

En plus de ce phénomène, un médecin surestime parfois volontairement son potentiel de participants pour s'assurer que son centre sera sélectionné. Les centres investigateurs peuvent effectivement présenter des intérêts financiers, scientifiques et/ou politiques à participer à un essai clinique. Voici quelques exemples d'avantages pour les investigateurs :

- Avoir une nouvelle option thérapeutique pour des sujets qui n'ont pas répondu à des traitements disponibles, ou pour lesquels il n'existe pas de médicament approuvé
- Participer à une recherche innovante ; apprendre et partager avec d'autres médecins sur des pratiques médicales innovantes
- Traiter les patients à moindre coût pour le centre puisque les médicaments sont financés par le promoteur
- Augmenter la renommée du centre, surtout si le médicament à l'étude est innovant et prometteur
- Se faire connaître par les industries pharmaceutiques
- Etre rémunéré pour la conduite de l'essai clinique. La rémunération des centres pour les essais promus par l'industrie pharmaceutique est généralement supérieure en comparaison aux essais académiques, les essais industriels sont donc plus intéressants financièrement pour les centres (68).

Avec le seul questionnement des centres investigateurs, l'estimation d'un taux de recrutement dans un centre ne peut donc pas être exacte.

Il a été montré que les trois facteurs les plus importants pour la sélection des investigateurs par les promoteurs sont :

1. Le budget
2. Une relation pré-existante avec l'investigateur
3. Le caractère innovant de la molécule étudiée (23).

Concernant le facteur relationnel : la sélection d'un centre peut effectivement être biaisée par des relations privilégiées entre le promoteur et l'investigateur. Les

fonctions commerciales interviennent souvent dans le choix des investigateurs car l'entreprise se projette sur les impacts futurs en termes de ventes. En effet, il a été montré que les investigateurs prescrivent davantage le traitement d'investigation une fois qu'il est sur le marché s'ils ont participé à l'essai clinique. Cela est d'autant plus vrai lorsqu'il s'agit d'une molécule dans une nouvelle classe thérapeutique. Or, le nombre de prescriptions par les investigateurs, ainsi que la communication qui est faite par les investigateurs aux autres médecins sur le produit, influencent les prescriptions du médicament par les praticiens et sont donc critiques pour la réussite du lancement de nouveaux médicaments (69). Les promoteurs peuvent aussi faire le choix de sélectionner des centres avec lesquels ils ont l'habitude de travailler pour simplifier les démarches, gagner du temps dans la contractualisation, la formation des médecins et des équipes, etc.

La prise en compte de ces facteurs peut alors se faire au détriment d'autres éléments qui ont une importance capitale pour le recrutement et qui sont cités plus hauts : l'expertise du centre, la présence de ressources nécessaires, la participation concomitante à d'autres essais cliniques, etc.

Dans ces conditions, la sélection des sites ne peut pas être objective. Il y a aussi un manque d'exactitude dans les prévisions de recrutement faute de l'existence d'un modèle complet prenant en compte tous les paramètres.

2.2.2.2. Changement de l'environnement entre la période de faisabilité et la période de recrutement

Une limite importante de l'étude de faisabilité est liée au fait qu'elle est réalisée à un instant donné, et qu'il s'écoule une certaine période (souvent de quelques mois) entre la faisabilité et le début du recrutement. Pendant cette

période, et ensuite pendant la durée du recrutement, l'environnement change. Des populations de patients ayant été identifiées comme disponibles peuvent disparaître à cause de nouveaux essais compétitifs ou de nouvelles thérapies approuvées qui changent les recommandations de traitement. Les investigateurs peuvent perdre leur enthousiasme pour un essai avec l'arrivée d'un autre agent expérimental ayant un mode d'action plus convaincant ou un meilleur profil de tolérance. Le recrutement sera alors ralenti par rapport aux prévisions.

Nous avons vu que les freins au recrutement se situaient au niveau du protocole, des acteurs et du contexte. On observe finalement que ces facteurs sont interdépendants. Face à un contexte concurrentiel et réglementaire difficile, le nombre de critères de jugement et d'interventions est en augmentation : l'objectif est d'assurer la sécurité des patients, arriver à différencier réellement un médicament d'un autre, et obtenir un accès au marché. La contrepartie est la complexité des protocoles, principale barrière au recrutement, car l'identification de patients éligibles est plus difficile et les interventions deviennent contraignantes pour les patients. Les acteurs du recrutement ont chacun leur rôle à jouer : le manque d'information entre les médecins et les patients a été identifié comme étant un frein important. Enfin, des failles dans les études de faisabilité conduisent à la sélection de centres parfois inappropriés et à des estimations inexactes lors de la planification du recrutement. Devant de tels enjeux, des stratégies concrètes sont requises pour éviter l'échec de l'essai clinique ou une perte conséquente de temps et de coûts.

3. Solutions d'amélioration du recrutement

Bien que les difficultés de recrutement soient la raison majeure des échecs d'essais cliniques, ce n'est qu'à partir de 1992 que les premières lignes directrices pour aider au recrutement des sujets dans les essais cliniques sont apparues. L'idée clé pour améliorer le recrutement est de le planifier scrupuleusement et dès la conception de l'étude, en anticipant au maximum les barrières possibles. Les principaux axes d'amélioration s'articulent autour de : 1) la simplification de la conception de l'étude et des protocoles ; 2) l'amélioration de l'étude de faisabilité en se concentrant sur le choix des centres investigateurs ; et 3) la communication auprès des différents acteurs des essais. Dans ce contexte, l'arrivée du numérique constitue une véritable opportunité pour innover dans les méthodes de recrutement et gagner en efficacité.

3.1. Conception du protocole

Comme explicité précédemment, la complexité du protocole et de la conception de l'étude est l'une des causes majeures des difficultés de recrutement. Une attention particulière doit donc être portée sur le développement du protocole pour éviter que l'essai soit retardé par des amendements, qui seraient nécessaires si un protocole trop complexe freinait le recrutement des patients.

3.1.1. Implication de tous les acteurs

Il est indispensable d'identifier au préalable tous les acteurs de l'étude : les patients et associations de patients, les familles des patients, les professionnels de santé, les promoteurs, les médecins investigateurs, les équipes du centre, les autorités compétentes. Ces différents intervenants doivent être impliqués au

maximum et le plus tôt possible dans la construction du protocole, en plaçant le patient et ses intérêts au cœur des réflexions. Chacun peut ainsi donner son avis et identifier des barrières potentielles pour les patients. Se rapprocher de ces acteurs permet surtout de mieux comprendre les besoins des patients et de s'assurer de la pertinence de la question scientifique posée, des objectifs de l'essai et des critères de jugement. Ainsi, plus les personnes chargées de concevoir l'essai ont d'informations sur la population de patients, plus ils pourront concevoir un essai qui suit les objectifs de recrutement. Il est possible également de faire appel à des spécialistes expérimentés dans le recrutement des patients pour aider lors de la conception de l'essai clinique. Ces spécialistes (médecins investigateurs, ARC expérimentés…) peuvent par exemple identifier dans quelle mesure la fréquence des visites induira une diminution des inclusions (26).

La nécessité de collaborer avec des groupes de patients est de plus en plus soulignée (70,71) : ce sont ces organisations qui sont les plus proches des patients. Ces groupes de patients peuvent être des associations de patients, des organismes bénévoles de santé, des organisations de santé publique. La FDA encourage les groupes de patients à tenir des registres de maladies et à conduire des études sur les pathologies : ils peuvent ainsi comprendre la variabilité des symptômes, la durée du traitement et du suivi nécessaires pour que le protocole montre un effet du traitement. Les groupes de patients doivent comprendre quelles sont les lacunes thérapeutiques, quels symptômes ne sont pas contrôlés et quels sont les besoins non couverts, puis adresser ces problématiques à la communauté de recherche clinique. Cependant, les partenariats sont encore faibles. En 2014, sur 119 industriels interrogés, seulement 36% travaillaient avec des associations de patients, et 33% n'envisageaient pas de collaboration future

avec une association de patients (70). De plus, le partenariat s'effectue généralement à un stade tardif dans le développement d'une thérapie : 80% des répondants étaient engagés avec des associations de patients en phase III, mais seulement 35% en phase I. Des progrès peuvent donc être faits à ce niveau.

Il faut savoir, enfin, qu'il est possible de demander aux autorités compétentes d'évaluer le protocole en amont, pour s'assurer de la validité du protocole avec notamment les critères d'éligibilité proposés, le contenu des visites et la fréquence choisis. Des comités internes (PRC : « Protocol Review Committee ») peuvent également aider à la revue du protocole.

Des programmes de collaboration existent déjà et les résultats semblent positifs. Par exemple, un promoteur avait proposé des électrocardiogrammes centraux dans le protocole d'une étude. Mais les retours du personnel hospitalier ont relevé un manque de faisabilité pour de nombreux sites en Europe. Cette situation aurait pu résulter en difficultés de recrutement ; au lieu de cela, le protocole a été ajusté et le problème résolu avant le début de l'essai (59).

3.1.2. Etapes d'optimisation du protocole

L'optimisation du protocole s'effectue à différents niveaux. L'important est de toujours se baser sur les caractéristiques de la population de patients et leurs besoins, et de simplifier au maximum le protocole. Pour y parvenir, les industries pharmaceutiques peuvent proposer des formations en interne et donner des outils concrets. La CTTI (Clinical Trials Transformation Initiative, association regroupant 80 organisations du milieu des essais cliniques) a créé un arbre décisionnel pour aider les promoteurs à optimiser la conception des protocoles (72) (voir annexe 1). Les étapes clés sont expliquées et complétées ci-dessous :

1. S’assurer de la pertinence de la question scientifique posée par le protocole

Il faut s’assurer que la question scientifique posée par le protocole, les critères de jugement et les résultats, peuvent répondre à un besoin réel chez un groupe de patients et chez les professionnels de santé qui les soignent, en prenant en compte leurs perceptions respectives de la maladie. Cela implique de questionner l’ensemble des parties prenantes. Les perceptions de la qualité de la recherche affectent directement la motivation des cliniciens à recruter des participants (51). Les essais doivent avoir une utilité et une application concrètes, et avoir le potentiel de conduire à un réel changement dans les pratiques cliniques. Il peut s’agir notamment :

- Soit d’une utilité dans une maladie rare : ce sont souvent de petites populations cliniques avec un réel besoin thérapeutique non couvert ;
- Soit d’une recherche utile à une large population : par exemple, dans le traitement de l’asthme.

2. Limiter les critères d’éligibilité tout en s’assurant de leur pertinence

Il est nécessaire de fixer des critères d’éligibilité réalistes. Le défi est de trouver le bon équilibre entre un nombre de critères suffisant pour inclure la bonne population de patients concernée par l’indication du traitement à l’étude et satisfaire les exigences des autorités compétentes, et un nombre de critères limité pour inclure suffisamment de patients. Là encore, l’implication des parties prenantes de l’essai est utile. Il est, par exemple, conseillé de consulter des experts de la pathologie.

3. Limiter le nombre d'interventions et de données collectées au strict nécessaire

Les visites et interventions doivent être limitées à ce qui est vraiment nécessaire pour répondre aux critères de jugement primaires et secondaires ou à la sécurité des patients. Il faut aussi identifier les contraintes pour les patients en se rappelant que plus les patients sont sollicités, plus il y a de chances qu'ils refusent de participer. Par exemple, il peut être utile de supprimer des examens invasifs, inconfortables tels que les prélèvements de moelle osseuse. Les critères de jugement exploratoires ne doivent pas être trop nombreux : ils ne permettent pas de répondre directement à la question scientifique posée par l'essai clinique et ajoutent une charge pour les patients.

La quantité de données collectées doit également être limitée et pertinente. Certains patients sont attachés à la protection de leurs données personnelles, d'autant plus à leurs données de santé qui sont des données sensibles, et peuvent refuser un essai clinique devant la quantité ou le type de données collectées. Une attention particulière est à porter aux analyses pharmacogénétiques qui peuvent être mal acceptées par les patients. En plus de cet aspect, chaque donnée supplémentaire collectée génère des coûts et des temps supplémentaires.

4. Choix de la méthodologie de l'essai

Le choix de la méthodologie de l'essai clinique n'est pas inclus dans l'arbre décisionnel de la CTTI mais il doit être réfléchi, en particulier pour un essai comparatif puisque la randomisation des patients peut être un frein au recrutement.

- Des études ont montré qu'un schéma d'essai en ouvert (le patient sait quel traitement il reçoit de même que le médecin) favorise le recrutement par rapport à un essai en aveugle avec un placebo en contrôle (37,39). Cependant, ce n'est pas la méthodologie standard pour un RCT car elle crée un certain nombre de biais comme le biais de vérification. Une autre limite de l'essai en ouvert est que le patient risque d'être déçu du bras de traitement dans lequel il est alloué. Le nombre d'essais où un tel schéma est possible paraît ainsi limité (37).
- Une autre solution peut être d'allouer plus de sujets dans le bras de traitement expérimental que dans l'autre, lorsque les résultats d'essais antérieurs ont été très positifs et que le traitement comparatif semble être moins efficace ou moins bien toléré. On peut, par exemple, choisir une randomisation 2:1 (2 sujets dans le bras expérimental pour 1 dans le bras contrôle), au lieu d'une randomisation 1:1 (1 sujet dans le bras expérimental pour 1 sujet dans le bras contrôle)
- Il est possible aussi de proposer une méthodologie en cross-over, c'est-à-dire que le patient change de bras de traitement en cours d'essai. De cette manière, il est certain de pouvoir bénéficier du traitement le plus efficace.

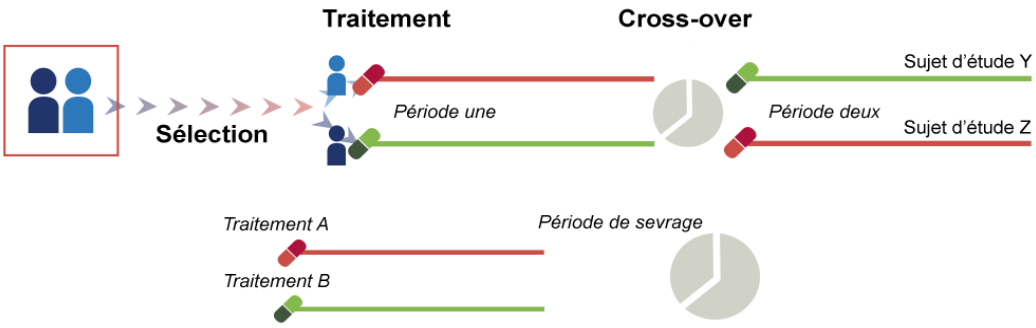


Figure 12 : Essai de type cross-over (73)

- Une méthode intéressante et relativement récente est le schéma adaptatif. Ce schéma prévoit la possibilité de modifications d'un ou plusieurs aspects du schéma d'étude, au cours de l'étude. Ces modifications sont basées sur une analyse intermédiaire de données provenant de la population d'étude (74). La modification peut porter sur : les règles de randomisation, la taille de population, les critères d'éligibilité, les traitements (dose, durée…), les critères d'évaluation. L'avantage de la randomisation adaptative est de pouvoir ajuster la randomisation à chaque étape intermédiaire pour augmenter la probabilité pour un patient d'être randomisé vers le bras de traitement le plus efficace. Ceci est décrit par la figure suivante qui montre ce que serait un tirage au sort biaisé de la sorte dans une urne : dans laquelle seraient ajoutées, en cours de tirage, des balles noires ou blanches selon la réponse au traitement (75) :

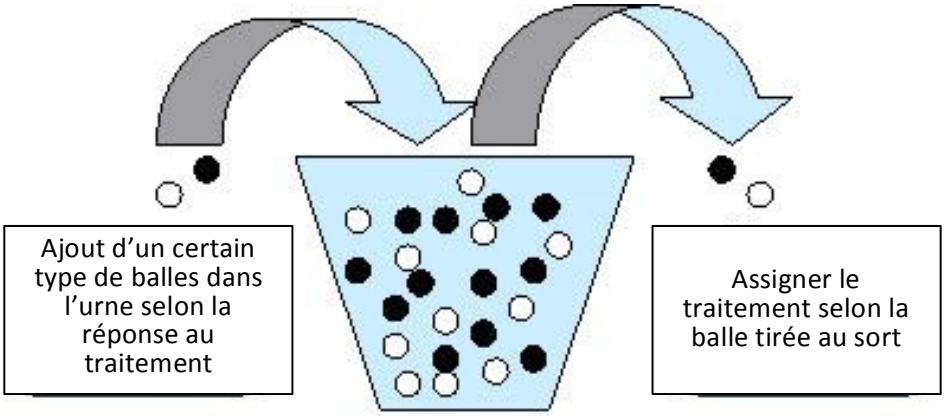


Figure 13 : Principe du schéma adaptatif (75) *(traduit)*

Ce schéma n'est pas forcément réalisable pour de larges essais ou pour des essais dont la période de traitement est longue, car la randomisation d'un sujet dépend de la réponse du sujet précédent.

Ces différentes solutions ne sont pas toujours applicables selon le type d'essai mais méritent d'être étudiées.

3.1.3. Utilisation des EHR

Pour améliorer chacune des étapes du recrutement, il est possible d'utiliser les données issues des dossiers patients informatisés souvent appelés EHR pour « Electronic Health Records ». Les EHR sont des données électroniques de santé de patients, collectées en routine, qui donnent au personnel médical les informations nécessaires à leur prise en charge. Les EHR sont par exemple :

- Des données démographiques
- Des diagnostics
- Des traitements
- Des interventions
- Des résultats d'examens ou de prélèvement
- Des signes vitaux
- Des comptes rendus de suivi

Ces données peuvent être issues de réseaux de groupes hospitaliers ou pharmaceutiques, de registres (comme les registres de tumeurs en oncologie), de rapports de pathologie et autres textes narratifs. Elles peuvent être agrégées sur des plateformes de réutilisation des données, et « pseudonymisées » pour être conformes à la réglementation et respecter la protection des données : c'est-à-dire que l'identification des patients à partir des résultats est impossible sans une clé d'identification. Les plateformes sont ensuite mises à disposition des hôpitaux, centres académiques, groupes de médecins et industries pharmaceutiques, à des fins de recherches, leur permettant de construire leurs modèles. Les applications

des EHR sont très larges ; en recherche clinique elles représentent une véritable opportunité. Nous allons voir les utilisations possibles pour améliorer le recrutement à différents niveaux. Dans le cas de la construction du protocole, les EHR sont des outils analytiques prédictifs qui permettent, en interrogeant les bases :

- D'évaluer la pertinence de la question scientifique : par exemple, en dénombrant les patients concernés en vie réelle
- De définir les critères d'éligibilité : il est possible de simuler l'impact de l'ajout ou du retrait de critères d'éligibilité sur le nombre de patients potentiellement inclus, en testant ces critères sur la population réelle. Cette solution permet également de se placer par rapport aux études concurrentes : en évaluant si les critères utilisés par les études concurrentes permettraient d'inclure davantage de patients. Les critères seront alors modifiés le cas échéant pour se rapprocher des critères des études concurrentes, obtenir plus de patients et être plus compétitifs.

Voici quelques exemples de plateformes de réutilisation des données créées pour des objectifs de recherche :

- La plateforme européenne InSite issue du projet européen EHR4CR (Electronic Health Records for Clinical Trials) (76) : cette collaboration public-privé a développé une base qui centralise les systèmes d'EHR de multiples hôpitaux européens, en conformité avec les politiques éthiques, réglementaires et de protection des données de chaque pays participant. Cette plateforme InSite est un outil pour évaluer la faisabilité de protocoles

en termes de recrutement. Aujourd'hui, plus de 10 pays européens sont connectés à la plateforme InSite.

- La plateforme américaine PCORnet (77), qui est l'équivalent d'EHR4CR pour les Etats-Unis

- La plateforme TriNetX (78) développée par la société américaine privée du même nom. Elle regroupe aujourd'hui les données de plus de 300 millions de patients issus d'une centaine d'organismes, dans 17 pays (principalement aux Etats-Unis et en Europe). Cela fait de TriNetX la plus grande plateforme mondiale pour la recherche clinique. TriNetX a récemment acquis la plateforme InSite.

Ces nouvelles plateformes se développent très rapidement, un nombre croissant d'établissements hospitaliers les rejoignent. En plus d'être un support technologique pour leurs activités de recherche clinique, cette solution leur permet d'améliorer leur visibilité auprès des promoteurs.

Voici un exemple d'une étude de faisabilité pour un essai de phase III dans le diabète non insulino-dépendant (essai D). Les plateformes TriNetX et InSite ont été utilisées pour comparer les critères d'éligibilité. L'essai D a pour but de comparer les effets sur l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et le poids des patients d'une dose par semaine de deux agonistes au récepteur GLP-1. On souhaite évaluer dans quelle mesure le critère d'exclusion d'une administration d'antidiabétiques oraux (sulfonylurées (SU) ou de dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)) dans les 3 mois avant le screening aura un impact sur le recrutement des patients.

Après analyse sur TrinetX, la prise de SU diminue le nombre de patients éligibles de 48% alors que la prise de DPP-4 diminue le nombre de patients de

16% avec les mêmes critères d'inclusion. Sur Insite, pour les mêmes critères d'inclusion, la prise de SU diminue le nombre de patients de 16%, alors que la prise de DPP-4 diminue de 10% le nombre de patients. Il apparaît donc que les SU sont fortement dispensés aux Etats-Unis dans le traitement du diabète non insulino-dépendant, alors qu'ils sont quasiment autant dispensés que les autres classes d'antidiabétiques en Europe. Pour recruter plus de patients dans l'étude, on pourra donc modifier légèrement ce critère d'exclusion qui a un impact sur le recrutement des patients.

Le second critère intéressant à analyser pour cette étude était l'HbA1c qui reflète l'équilibre glycémique sanguin du patient sur une période de 2-3 mois. Elle doit être comprise entre 7 et 10% pour inclure le patient dans l'étude. On a analysé si l'inclusion des patients avec une HbA1c comprise entre 10 et 10.5 % avait un impact positif sur le recrutement. En effet, plus l'intervalle des valeurs de HbA1c est étendu, plus le nombre de patients éligibles devrait augmenter. Après analyse sur Insite, cette différence de 0.5 % a augmenté le nombre de patients de 5% par rapport au nombre total de patients répondant aux critères d'éligibilité. L'intervalle de valeurs de HbA1c n'a pas été modifié dans le protocole au vu du faible pourcentage d'augmentation du nombre de patients.

La principale limite à l'utilisation des EHR est sa dépendance à un système de codage médical fonctionnel. Par exemple, un mauvais codage du diagnostic peut conduire à une classification erronée. De plus, il est difficile de coder un champ de texte libre (« narrative »), qui correspond par exemple à un compte-rendu médical rédigé de patient. Des initiatives assez prometteuses ont toutefois été créées pour identifier automatiquement des critères d'éligibilité dans ces textes libres (79). L'intelligence artificielle pourrait beaucoup apporter dans ce sens. Une autre

limite : le système d'EHR n'est pas toujours standardisé entre les centres. Dans le cadre du projet EHR4CR, les hôpitaux doivent rendre leurs données utilisables par la plateforme. Pour cela ils doivent d'une part pouvoir enregistrer ces données dans leur système interne d'EHR, puis les codes doivent être adaptés avec la terminologie EHR4CR. Devant la complexité de la tâche (des centaines de types de données existent dans un système d'EHR), des critères d'éligibilité retrouvés fréquemment dans les essais ont été identifiés pour qu'ils soient standardisés en priorité et qu'ils puissent aider ainsi les nouveaux hôpitaux souhaitant rejoindre le projet (par exemple les critères démographiques comme l'âge, le sexe, le poids…) (80). La comparaison de l'utilité des EHR dans le recrutement selon les études est difficile du fait de ce manque de standardisation.

Des initiatives se mettent en place en France également. La loi 2016/41 de modernisation de notre système de santé (81), réformant le Code de la Santé Publique, a permis la création du système national des données de santé (SNDS) qui regroupe les principales bases de données de santé publique : données de l'assurance maladie, activités des établissements de santé, causes des décès, données liées au handicap et les données provenant des complémentaires santé. L'accès à ce système est autorisé depuis avril 2017 à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation présentant un intérêt public. Les organismes privés peuvent y avoir accès après avoir obtenu une autorisation de la CNIL.

3.2. Optimisation de l'étude de faisabilité et de la sélection des centres

Nous l'avons vu, les méthodes traditionnelles de faisabilité, où les capacités de recrutement d'un centre sont évaluées en fonction des estimations de l'investigateur, sont trop imprécises et souvent biaisées. Un recrutement réussi commence avec un processus de faisabilité complet et bien mené qui s'affranchit de ces biais pour donner une prévision objective du taux de recrutement et identifier les défis potentiels liés au recrutement. Les risques identifiés pourront alors être anticipés à l'avance en utilisant des stratégies appropriées qui seront regroupées dans le plan de recrutement.

3.2.1. Objectiver la sélection des centres

3.2.1.1. Solutions digitales

Des outils digitaux permettent aujourd'hui :

- D'évaluer l'accès aux patients dans les centres
- De mesurer les performances de recrutement des centres dans d'autres essais cliniques

1. Evaluer l'accès aux patients : utilisation des EHR

Pour évaluer le potentiel de patients dans un essai donné, les EHR peuvent être utilisés à la fois par les promoteurs et par les centres investigateurs. La plateforme TriNetX permet au promoteur de localiser les sites ayant un potentiel de patients suffisant. (InSite permet d'avoir un nombre de patients par pays uniquement, et non par centre). Les hôpitaux, quant à eux, peuvent utiliser un réseau d'EHR ou leur base de données patient interne pour estimer objectivement

le nombre de patients qui répondent aux critères d'éligibilité du protocole dans leur centre et/ou leur zone géographique. En effet, les établissements hospitaliers détiennent les clés d'identification qui permettent de ré-identifier les personnes détectées via la plateforme. Cette estimation peut être faite :

- À un instant T : on évalue le nombre de patients répondant aux critères au moment de l'analyse
- Sur une période donnée : on regarde le nombre de patients potentiellement éligibles qui ont consulté chaque mois pendant une certaine période. Cela permet d'estimer le taux de recrutement que le centre peut espérer atteindre, c'est-à-dire la vitesse de recrutement.

Avec cette méthode, les centres s'affranchissent de la « loi de Lasagna » décrite plus haut. Les données obtenues sont une preuve documentée pour le promoteur au moment de l'étude de faisabilité.

Cette méthode implique cependant que le centre utilise des EHR, et idéalement les praticiens de sa zone géographique également.

Les principales limites des EHR pour identifier des patients éligibles sont les suivantes :

- Hétérogénéité des systèmes d'entrée de données et de codage (82): Les patients peuvent être traités par de multiples professionnels de santé qui opèrent indépendamment les uns des autres. Les systèmes d'EHR utilisés par chacun ne sont pas forcément liés, il est alors difficile de recouper les informations (d'où l'intérêt de créer des réseaux d'EHR comme EHR4CR). Aux Etats-Unis par exemple, il n'existe pas de lien entre les registres (83).

- Qualité et exhaustivité des données : des données incomplètes, non standardisées ou dans un mauvais format peuvent empêcher l'identification d'un patient car il manquera des critères d'éligibilité.
- Consentement : Les nouveaux outils de collecte et réutilisation des données de vie réelle mettent la donnée de santé du patient au cœur du débat. La population souhaite être mieux informée sur la façon dont sont collectées, stockées, protégées et exploitées les données de santé. C'est d'ailleurs l'un des résultats des Etats Généraux de la Bioéthique en 2018 (84). Les patients peuvent émettre des réserves sur l'utilisation de leurs données dans des conditions qu'ils n'accepteraient peut-être pas s'ils étaient complètement informés. En Europe, le RGPD (Règlement Général pour la Protection des Données) impose la condition de pseudonymisation et d'agrégation des données pour leur réutilisation dans le cadre d'une recherche clinique – moyennant quoi le consentement des patients devient non obligatoire (85).

2. Mesurer les performances de recrutement des centres dans d'autres essais cliniques

Les performances de recrutement de centres investigateurs dans une aire thérapeutique donnée sont évaluables grâce à des algorithmes utilisant l'intelligence artificielle. Des sociétés ont développé des bases de données électroniques regroupant des centaines de milliers de centres, d'investigateurs et d'essais cliniques. Ces données sont compilées et permettent d'identifier les meilleurs centres en fonction de données de performance passées. Dans une étude récente, des chercheurs ont utilisé des données associées à l'envoi de kits de prélèvements biologiques sur les centres dans 14 000 protocoles, sur 1400

indications couvrant des aires thérapeutiques diverses. Cette traçabilité a permis de mesurer leurs résultats opérationnels en termes de recrutement notamment (le nombre de kits envoyés dans un centre augmente avec le nombre de patients recrutés) (86).

Ce type de bases de données sur les performances des investigateurs peut être utilisé par les promoteurs pour identifier de nouveaux centres avec qui ils n'ont jamais collaboré. En effet il existe deux écoles pour la sélection des centres :

- Choix de centres connus et ayant de l'expérience en recherche clinique, qui ont l'habitude du processus de recrutement mais peuvent être très sollicités par d'autres études concomitantes, ce qui diminue le potentiel de patients.
- Choix de nouveaux centres, en s'aidant par exemple des outils digitaux évoqués.

Le choix des centres doit tenir compte de l'expertise du centre dans la pathologie en question. Or, dans le cas de pathologies où peu de centres sont spécialisés, par exemple pour des maladies rares, il ne sera pas toujours possible de sélectionner des centres experts en recherche clinique. Trois groupes d'essais cliniques ont rapporté qu'avec une formation et un support suffisants, la qualité des données de centres non-experts était au moins aussi bonne que celle des centres experts. La recommandation est alors d'inclure autant de centres que possible souhaitant participer, sans tenir compte de leur expertise en recherche clinique, pour maximiser le recrutement (87).

3.2.1.2. Intermédiaire entre promoteur et investigateur

Afin d'éviter les conflits d'intérêts potentiels entre promoteur et investigateur, qui biaisent parfois les choix des centres investigateurs, une possibilité serait de

faire appel à une partie tierce, comme l'a suggéré la directrice d'un institut de neurologie (88). Cette tierce partie serait un comité de scientifiques, choisi par plusieurs institutions académiques certifiées par les autorités de santé compétentes. Il serait placé entre les industries pharmaceutiques et les chercheurs en clinique pour que le dialogue (scientifique et financier) soit fait via cette tierce partie. Ainsi, l'une des missions de ce comité pourrait être de sélectionner les investigateurs les plus appropriés en se basant sur leur expertise et leur indépendance. Cette solution mérite d'être étudiée, cependant il serait difficile de s'affranchir complètement de potentiels conflits d'intérêts. En effet, les institutions académiques devraient choisir un comité qui a l'expertise requise dans la pathologie en question pour remplir son rôle ; ce sont donc potentiellement des personnes qui font partie de leur réseau et des conflits d'intérêts sont alors possibles. On peut également envisager un comité ne possédant pas d'expertise particulière mais suivant un protocole détaillé avec une méthodologie pointue et des critères bien définis pour choisir les centres investigateurs. Le protocole dépendrait de la pathologie, de la population à l'étude par exemple.

3.2.2. Le recrutement dans les pays émergents

Le choix des centres investigateurs commence par une sélection des zones géographiques et des pays. Les essais cliniques promus par l'industrie pharmaceutique ont traditionnellement été conduits dans les pays développés, c'est-à-dire principalement en Amérique du Nord, Europe Occidentale et Océanie. Cependant, depuis quelques années, la recherche biomédicale se mondialise, s'étendant aux régions émergentes, en particulier l'Europe de l'Est, l'Amérique latine et les pays asiatiques. Si bien qu'aujourd'hui ce sont ces pays qui connaissent la plus forte croissance en termes de participation aux essais

cliniques médicamenteux. En 2008, la croissance annuelle atteint 47% en Chine, 33% en Russie, 27% en Argentine, 20% en Inde ; en comparaison, aux Etats-Unis on a observé une diminution de 7%, en France de 4% (89).

Une raison majeure est la capacité à réduire les coûts opérationnels (jusqu'à 60% pour des pays comme l'Inde ou la Chine (63)), tout en recrutant un grand nombre de patients dans des délais convenables (89,90). Le recrutement est en effet moins contraignant dans les pays émergents pour les raisons suivantes :

- Réglementation moins exigeante ;
- Disponibilité de patients naïfs de traitements ;
- Concurrence moindre ;
- Opportunité pour les patients de recevoir des soins de qualité ;
- Intérêt des médecins qui ont souvent peu de moyens et/ou d'options thérapeutiques.

En dehors d'un recrutement facilité, des contraintes réglementaires poussent les promoteurs à inclure les pays émergents : des pays clés comme la Chine, la Corée, Taïwan, l'Inde, le Vietnam, la Russie, requièrent des données cliniques locales lors de la soumission réglementaire pour la commercialisation sur leur marché (91).

On observe donc un plus grand potentiel de recrutement par site dans les pays émergents. Cela est illustré dans le graphique suivant de l'EMA, qui montre le nombre moyen de patients par centre dans les études pivot de 2005 à 2011 selon la région (19) :

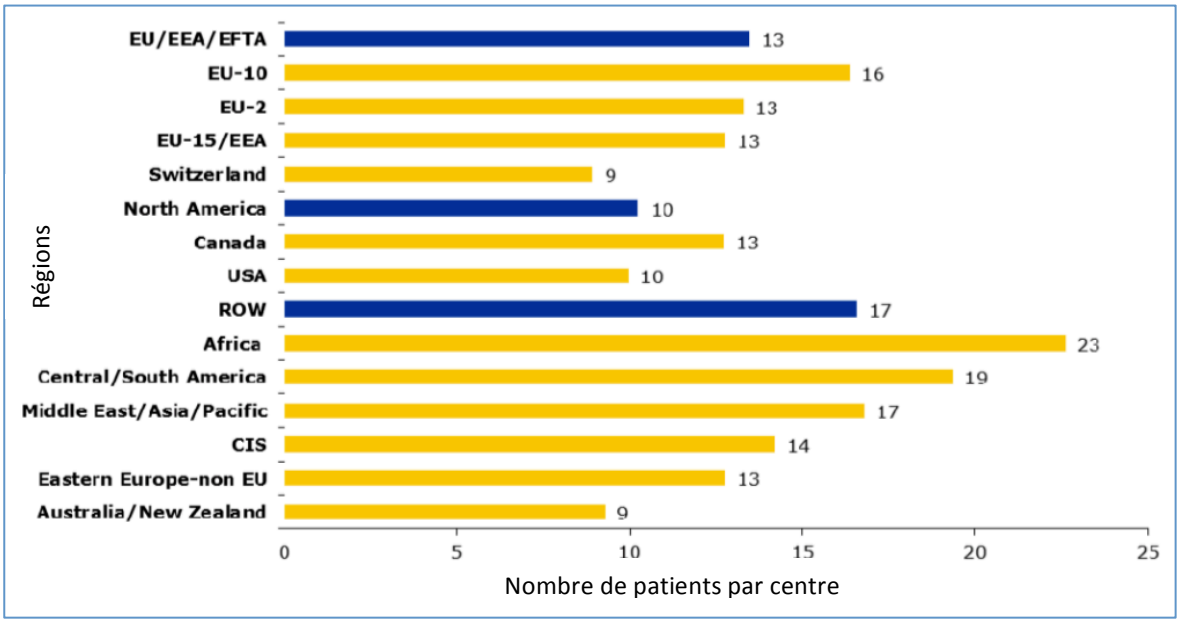


Figure 14 : Nombre moyen de patients par centre d'investigation dans les essais pivots soumis à l'EMA par région (19)

Les pays « ROW » (« Reste du Monde ») correspondent principalement aux pays émergents. Ce sont ces pays qui recrutent le plus grand nombre de patients par centre et par étude : 17 en moyenne. En Europe, la moyenne est de 13, en Amérique du Nord de 10. Selon cette même étude de l'EMA, en 2011 le nombre de patients des pays « Reste du Monde » inclus dans des études pivot soumises à l'EMA a dépassé celui des pays d'Europe et d'Amérique du Nord (voir figure 3).

Malgré ce potentiel, dans les pays émergents il existe plusieurs contraintes :

- Moins de sites sont formés aux GCP ;
- Il peut y avoir des interprétations différentes de la réglementation des essais cliniques ;
- On trouve généralement moins de personnel expérimenté ;

- La qualité des équipements est souvent moins bonne (on note toutefois des investissements importants dans des infrastructures pour la recherche clinique dans certains pays comme l'Inde ou la Chine) ;
- La qualité des données peut être moins bonne ;
- La durée de mise en place d'un essai est souvent plus longue ;
- Des problématiques éthiques se posent, en particulier sur l'intégrité du consentement éclairé (expliqué en partie 1.3.4.), et le fait de ne pas pouvoir toujours commercialiser le traitement à l'étude dans ces pays après son développement clinique (ou avec un délai supplémentaire par rapport aux pays industrialisés).
- Pour certains types d'essais, notamment les essais complexes, il est plus difficile de les proposer à des pays en développement car ils ont moins de moyens matériels et humains.

Il faut être vigilant vis-à-vis de ces problématiques scientifiques et éthiques propres aux pays émergents. Ces contraintes requièrent de garder des centres dans les pays « historiques » ; l'extension à des pays en développement peut être faite lorsque cela a un sens et après évaluation des risques. Elle peut être une véritable opportunité au vu du niveau de croissance du marché pharmaceutique dans ces pays (91).

3.2.3. Planification du recrutement

Une fois que les centres sont sélectionnés, il est impératif de fixer avec les investigateurs des objectifs de recrutement pour les engager. A l'issue de l'étude de faisabilité, des prévisions du nombre de patients recrutés pour chaque site sont estimées, et une courbe de recrutement est construite en faisant la somme des

prévisions de tous les centres (voir figure 11 en exemple). Pour prévoir le taux de recrutement d'un essai, il est utile d'utiliser des repères concurrentiels : c'est-à-dire d'analyser le recrutement obtenu dans des essais cliniques similaires (testant un médicament de la même classe thérapeutique, avec un schéma d'étude semblable, etc). Le taux de recrutement planifié doit être cohérent par rapport à ces repères. C'est une solution pour établir des délais réalistes dans le planning de recrutement (14,92). Voici un exemple de ce type d'analyse pour un essai clinique de phase III évaluant une immunothérapie pour le myélome multiple :

Essai clinique concurrentiel	Nombre de patients	Durée (mois)	Nombre de centres	Taux de recrutement (patients/site/mois)
Essai clinique 1	792	19	177	0.24
Essai clinique 2	497	13	107	0.36
Essai clinique 3	571	15	146	0.26
Essai clinique 4	455	18	93	0.27
Essai clinique 5	722	21	152	0.23

Tableau 3 : Taux de recrutement d'essais cliniques concurrentiels dans le myélome multiple

Cinq essais cliniques concurrentiels ont été répertoriés : ils correspondent à d'autres traitements testés dans la même indication. Pour l'essai clinique en question, au début de la faisabilité le taux de recrutement a été évalué à 0,86 patients par centre et par mois. Or, pour les essais cliniques concurrents on voit que le taux de recrutement varie entre 0,24 et 0,36. Les prévisions ont alors été revues à la baisse à 0,25 patients par centre et par mois. Cette étape est donc importante car elle permet de confronter les prévisions avec ce à quoi on peut s'attendre dans la réalité.

Un recrutement réussi dépend de la planification des stratégies de recrutement. Elles doivent être étudiées en amont du début de l'étude et regroupées dans un plan de recrutement. Pour établir ce plan de recrutement, il

est utile de se référer à un profil de recrutement, construit à partir du protocole, qui répond à quelques questions clés :

- Combien de patients doivent être inclus ?
- Combien de patients doivent être identifiés pour inclure le nombre de patients cible ?
- Combien de centres sont planifiés ? Où seront-ils situés ?
- De quelles ressources les centres disposent-ils pour recruter ?
- Le promoteur et les investigateurs ont-ils une expérience de recrutement dans l'aire thérapeutique étudiée ?
- Quels sont les jalons pour débuter et terminer l'essai ?
- Quelle est l'incidence de la maladie ?
- Des traitements concurrents sont-ils déjà disponibles ?

Une analyse rigoureuse des risques doit être effectuée : chaque risque est identifié puis pondéré en mesurant sa probabilité de survenue et son niveau d'impact. Ces stratégies doivent aussi être budgétisées (voir partie 3.4.1.). Le plan de recrutement doit comprendre par exemple :

- Les outils utilisés pour identifier les patients
- Les formations à dispenser aux équipes en interne et dans les centres investigateurs
- La communication avec les patients et les autres acteurs de l'essai : canaux, contenu, fréquence, etc
- Le plan de suivi du recrutement

Ce plan doit aussi prévoir des solutions pour maintenir le rythme de recrutement au cours de l'essai en cas de retards de recrutement (93) : recruter

de nouveaux investigateurs et de nouveaux centres, fermer des centres inactifs, amender le protocole, organiser des réunions d'investigateurs pour les faire échanger sur l'étude et les motiver, envoyer des communications fréquentes aux investigateurs… La fermeture d'un centre qui n'inclut pas suffisamment de patients pourrait se décider par un écart défini entre la courbe d'inclusions réelles et la courbe théorique : si l'écart dépasse le seuil fixé le centre doit être fermé. Ce seuil, déterminé préalablement entre le promoteur et l'investigateur, pourrait apparaître dans le contrat. Il permettrait à la fois au promoteur d'avoir un critère concret pour la fermeture d'un centre, et à l'investigateur de prioriser l'investissement en recherche clinique en termes de ressources humaines et de temps.

En conclusion, la planification est un facteur clé, elle permet d'être proactif plutôt que réactif en anticipant au maximum.

3.3. Méthodes de communication et d'identification des patients

3.3.1. Le « e-screening » : utiliser les EHR pour identifier des patients éligibles

L'identification de patients éligibles étant l'une des principales difficultés liées au recrutement, des méthodes pour cibler la population à inclure sont indispensables.

Comme nous l'avons vu, les EHR sont exploités pour estimer des taux de recrutement lors de l'étude de faisabilité et aider à choisir des centres investigateurs. Mais ils peuvent être aussi utilisés en interne dans les centres pour identifier des patients au moment du recrutement, qui répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion : c'est ce qu'on appelle le « e-screening ». Brièvement, avec l'utilisation de plus en plus généralisée des dossiers patients informatisés, la plupart des données cliniques produites au cours d'une venue à l'hôpital sont consignées dans une base de données structurée. Dans ce système, les données deviennent accessibles par des requêtes plus ou moins fines. On peut, par exemple, demander au système d'identifier toutes les femmes âgées de 35 à 55 ans qui ont subi une mastectomie pour une prise en charge d'un cancer du sein. Ensuite, on peut demander une extraction de n'importe quelle donnée clinique, biologique, pharmacologique ou d'imagerie pour ces patients, tant que ces données ont été implémentées au bon endroit dans la base au moment de la saisie. Par le même mécanisme, il devient possible d'identifier les patients susceptibles d'être inclus dans telle ou telle étude clinique. Les patients ainsi identifiés sont notifiés au médecin qui peut les contacter pour planifier une visite. L'utilisation des EHR a plusieurs avantages, en particulier :

- Un gain de temps et une baisse de charge pour les médecins, qui sont souvent très sollicités et n'ont pas toujours le temps nécessaire pour identifier des patients
- Une diminution du nombre de patients à « pré-recruter » car le taux de déperdition diminue grâce à un meilleur ciblage des critères d'éligibilité (ce qui fait également gagner du temps aux investigateurs)

L'efficacité du e-screening a été démontrée dans plusieurs études, et cette méthode est de plus en plus utilisée (41,94–97). Dans un essai américain (98), sur 300 patients identifiés qui ont été contactés, 84% ont répondu positivement ce qui représente une amélioration majeure par rapport aux 10% souvent observés dans l'industrie.

Cette stratégie est d'autant plus pertinente que les patients semblent être d'accord pour utiliser leurs EHR dans le but d'identifier un essai clinique approprié pour eux (93% selon un sondage du CISCRP (99)). Pour rappel, les promoteurs industriels ne peuvent pas identifier des patients directement du fait de la pseudonymisation des données sur les plateformes : seuls les établissements qui génèrent ces données peuvent identifier leurs propres patients.

Compte tenu des limites des systèmes d'EHR évoquées plus haut, leur utilisation requiert plusieurs points :

- Renseigner les données des patients de manière exhaustive
- Renseigner dans le système les critères d'éligibilité pour chaque essai, de manière précise
- Idéalement ajouter un processus de codage des données cliniques qui sont renseignées en texte libre.

L'efficacité de cette méthode est variable en fonction de la nature des essais, du type de pathologie et de la quantité de données disponibles. Ainsi, l'intérêt est moindre pour des pathologies aigües, par exemple un syndrome coronarien aigu. En effet, les patients ont généralement peu de données enregistrées dans les hôpitaux, ou seulement de manière ponctuelle, donc il n'est pas possible de déterminer s'ils répondent ou non aux critères d'éligibilité via ce système. A l'inverse, des pathologies comme le diabète ou les maladies cardiovasculaires chroniques sont compatibles avec ce système car le patient consulte régulièrement donc ses données peuvent être enregistrées sur une longue période. Cela a été montré par une étude sur les performances de recrutement d'un système de santé américain, Geisinger, dans 5 essais cliniques sur des maladies cardiovasculaires chroniques (79). Geisinger possède un système d'EHR dont il s'est servi pour identifier des patients pour chacun des essais, puis les contacter par courrier (ou directement par le médecin) et par téléphone. L'institution Geisinger a rempli ses objectifs d'inclusion pour les 5 essais ; elle a été le meilleur recruteur pour 3 d'entre eux. Les EHR peuvent enfin être utiles lorsque des décisions thérapeutiques doivent être prises rapidement, ainsi que dans le cas de maladies rares (100). La solution des EHR est peu appropriée dans les pays émergents où le système est peu développé.

Concernant les nouvelles plateformes mondiales d'EHR (TriNetX, Insite), peu de données sur leur efficacité sont disponibles à l'heure actuelle, mais elles sont de plus en plus largement utilisées car très prometteuses. Dans une étude en oncologie promue par un industriel, un centre ayant rejoint la plateforme Insite a recruté 5 fois plus de patients que les autres centres participant à l'étude au bout

de 8 mois de recrutement, et 6 fois plus au bout de 14 mois. Ce centre a atteint ses objectifs de recrutement 3 fois plus rapidement que prévu (101).

Les promoteurs doivent avoir conscience du potentiel des systèmes d'EHR et de leur expansion. Le budget à l'échelle des centres pour un tel système est conséquent, mais le retour sur investissement peut être élevé. Il serait donc stratégique pour les promoteurs d'encourager le développement des bases d'EHR pour améliorer le recrutement (si le type d'étude s'y prête), en leur apportant un soutien financier supplémentaire ou par des campagnes d'information et de formation. À l'heure actuelle, la plupart des données pertinentes n'existent pas dans les EHR, et ce qui existe est difficile à chercher dans les fichiers (102). Des efforts sont donc encore à faire.

3.3.2. Choix des canaux de communication et du contenu

Pour faire connaître un essai clinique, motiver et engager les personnes, il est essentiel de développer une communication adéquate s'adressant aux acteurs clés via des canaux adaptés à la population visée. Ces méthodes de communication doivent s'aligner sur la réglementation et la culture propres à chaque pays où la recherche est conduite.

L'élaboration du plan de communication pour le recrutement doit d'abord passer par l'identification de toutes les parties prenantes et partenaires qui seront impliqués : les patients, leurs familles et soignants, les associations de patients, les investigateurs, les équipes des centres. Ces personnes pourront aider à élaborer des messages clés, contenant les informations importantes sur l'essai, le rationnel et l'intérêt de participer à l'étude. Il faut se demander ensuite où la population de patients peut être trouvée :

- par l'intermédiaire des médecins et dans les hôpitaux (approche traditionnelle) ;
- via des communautés de patients ou groupes de patients ;
- en ligne et sur les réseaux sociaux (communication directe au patient).

Ces vecteurs d'information vont permettre au promoteur de véhiculer sa communication sur l'essai.

3.3.2.1. Les médecins

Le médecin est une ressource d'information importante pour le patient car c'est une personne de confiance. Dans un sondage du CISCRP, 52% et 41% des personnes interrogées citent respectivement le médecin traitant et un médecin spécialiste comme étant leur source d'information de choix. Cependant dans les faits, le médecin est une source d'information pour seulement 20% d'entre eux (« actual sources used »)

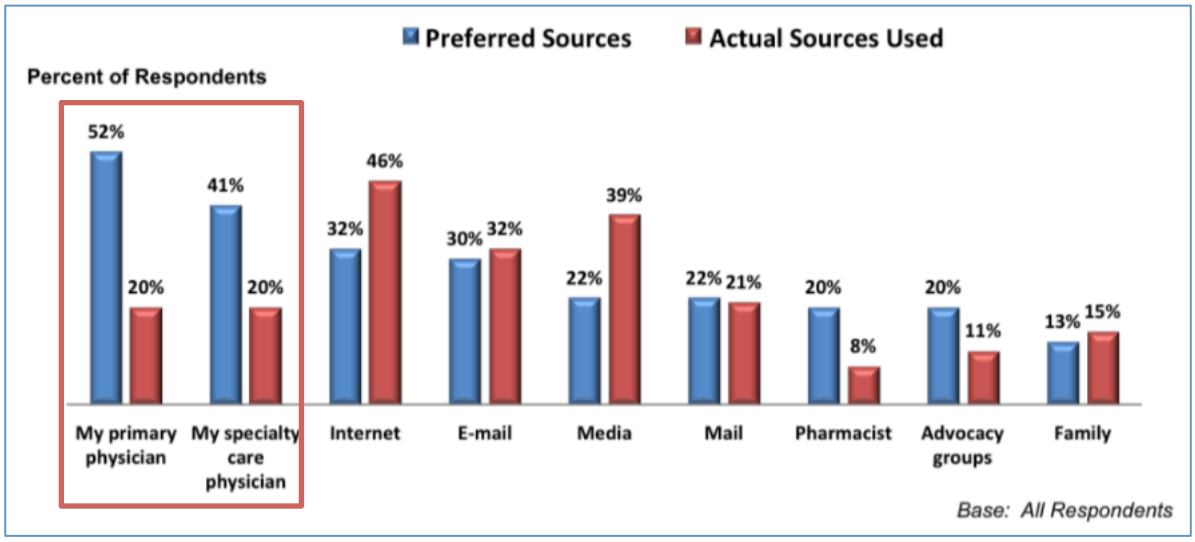


Figure 15 : Sources d'information sur la recherche clinique pour les patients (préférées vs réel), N=5701 (47)

Ces chiffres suggèrent que la communication par les médecins pourrait être améliorée. Nous avons vu précédemment que les patients sont plus enclins à

participer à un essai si les professionnels de santé sont bien informés ; les médecins peuvent changer la perception de l'essai d'un patient.

Compte tenu du manque d'information général des praticiens « externes » à la recherche clinique, notamment les médecins traitants, sur les essais cliniques disponibles, les promoteurs gagneraient à encourager la formation de réseaux de médecins. 82% des médecins accepteraient mieux d'adresser leurs patients s'ils développaient une relation de travail avec un investigateur (102). L'idée est que chaque centre investigateur contacte des médecins et établissements de santé de leur région qui soient capables de recruter des sujets et de les envoyer vers le centre investigateur, en particulier dans les aires thérapeutiques où les patients sont difficiles à trouver. Les considérations à prendre en compte sont les suivantes :

- Volonté du médecin d'envoyer ses patients vers le centre investigateur
- Contraintes logistiques en termes de temps de trajet (motivation et remboursement du coût des trajets)
- Confiance dans le centre en termes de qualité de prise en charge
- Perte potentielle de revenu
- Perte de la relation patient-médecin.

La communication faite aux médecins doit permettre de les motiver à recruter tout au long de la période des inclusions. Cela peut prendre différentes formes : une formation initiale, puis une information continue sur l'avancement de l'essai via des emails, des newsletters, un rappel des objectifs de recrutement… Les communications écrites ont cependant un intérêt limité car elles sont souvent "noyées" au milieu de quantité d'autres informations reçues par les hôpitaux, par

exemple les informations liées à la vigilance. Il est difficile de s'assurer que les médecins prennent connaissance de ces communications. Pour motiver les investigateurs, le recrutement compétitif est une pratique largement adoptée par les promoteurs industriels (103): les centres peuvent inclure plus de participants que convenu à l'origine avec le promoteur, alors que le nombre total de participants à inclure ne change pas. En ayant un plus grand nombre de patients inclus dans son centre, celui-ci augmente sa notoriété auprès du promoteur et la probabilité d'apparaître dans les auteurs sur la publication. Dans un exemple d'essai clinique, le médecin de l'étude avait proposé de sélectionner pour la publication les centres ayant recruté au moins 2 patients. Le nombre maximum d'auteurs étant limité à 20, incluant 2 personnes de l'équipe du promoteur (le médecin et le statisticien). Les principaux investigateurs ont été listés par ordre décroissant de patients recrutés. La compensation financière d'un investigateur peut éventuellement augmenter puisque l'unité de coût pour la rémunération des investigateurs est généralement le patient ; cela dépend néanmoins des pays, en France par exemple le médecin ne perçoit pas d'avantages en fonction du nombre de patients qu'il recrute. Des enjeux éthiques liés à cette stratégie ont été soulevés, en effet elle peut conduire l'investigateur à inciter le patient à participer, et compromettre alors le processus de consentement. De plus, cela pourrait encourager un investigateur à inclure des patients en marge des critères d'éligibilité, ce qui a des implications pour leur sécurité ainsi que la qualité de l'essai (103).

De manière générale, le contenu de la communication aux médecins doit être adapté à partir des risques et bénéfices qu'ils perçoivent. Le fond, tout comme la

forme, doivent être préparés à l'avance et les stratégies doivent figurer dans le plan de recrutement.

3.3.2.2. Les groupes de patients

Les groupes de patients sont un intermédiaire de confiance pour les promoteurs et les patients. Lorsque des communiqués de presse sur les pathologies, les essais, et les nouveaux traitements, sont issus des groupes de patients, les patients et les familles les lisent plus volontiers (70). Les sites internet des associations de patients sont visités par des milliers de personnes chaque mois. Les patients impliqués dans des associations de patients sont généralement très motivés à s'éduquer le plus possible et sont proactifs pour la gestion de leur maladie. Elles permettent aux patients de s'engager et de s'approprier un programme de recherche.

Les associations de patients utilisent différents moyens de communication : newsletters, sites internet, conférences, réunions, articles dans des journaux médicaux, livrets d'information des associations… Pour les maladies rares, le site internet Orphanet est un annuaire des associations de patients, classées en fonction de la pathologie. De nombreux groupes de patients listent les essais cliniques et proposent le recrutement à travers ces communications. Il est donc important pour le promoteur de discuter avec ces associations des messages clés à faire passer. Un exemple d'implication de groupe de patient est l'association américaine pour les maladies éosinophiles APFED (American Partnership for Eosinophilic Disorders) (71). Cette association a initié la conception et le contenu des matériels de recrutement : flyers, messages sur les réseaux sociaux, communications aux patients et professionnels de santé par secteur

géographique. Elle a également accompagné le promoteur pour le développement d'un site internet qui puisse informer les patients de manière adéquate.

3.3.2.3. Communication « directe » au patient

La communication directe au patient prend de l'importance à l'heure où celui-ci est de plus en plus proactif dans la compréhension et la gestion de sa pathologie, notamment depuis la plus grande facilité d'accès à l'information quelle que soit la région du monde. En s'adressant au patient directement, on le rend acteur de sa prise en charge ; le contact est plus facile car il n'y a pas d'intermédiaire. Le chercheur Ken Getz du centre Tufts pense qu' « *un patient mieux informé peut se porter volontaire plus facilement* ». D'après lui, si les patients saisissent l'importance de la recherche pour leur maladie, il est possible d'atteindre un changement culturel majeur. Attention cependant à l'impact négatif que peut avoir une communication directe. En effet, ces communications prennent la forme de « publicités », principalement via les médias ou internet : les patients peuvent le voir comme une commercialisation de l'essai clinique, surtout s'ils ont une mauvaise image de l'industrie pharmaceutique.

- <u>Que communiquer au patient ? Quel contenu ?</u>

Le promoteur n'a pas une liberté totale sur le contenu des communications. Les GCP imposent de faire valider toute communication destinée aux patients et aux groupes de patients par un comité d'éthique (1). Si la procédure est très encadrée, c'est parce que cette communication représente le début du processus de consentement pour le patient. Elle doit donc inclure les éléments de la note d'information, dans un langage que les patients pourront comprendre, dont les potentiels bénéfices et risques (70). Les informations doivent être objectives, il

n'est pas possible d'affirmer que le traitement est sûr ou efficace. Les informations incitatives sont interdites, par exemple on ne peut pas mentionner que le fait de participer à un essai est un moyen de recevoir un traitement gratuit pour un patient qui n'a pas les moyens de le payer.

Ces exigences réglementaires prises en compte, il est nécessaire d'identifier ensuite les risques et bénéfices perçus par les patients afin d'adapter la communication. Le CISCRP a sondé la population sur ces questions.

Il apparaît que les effets indésirables sont le risque principal perçu :

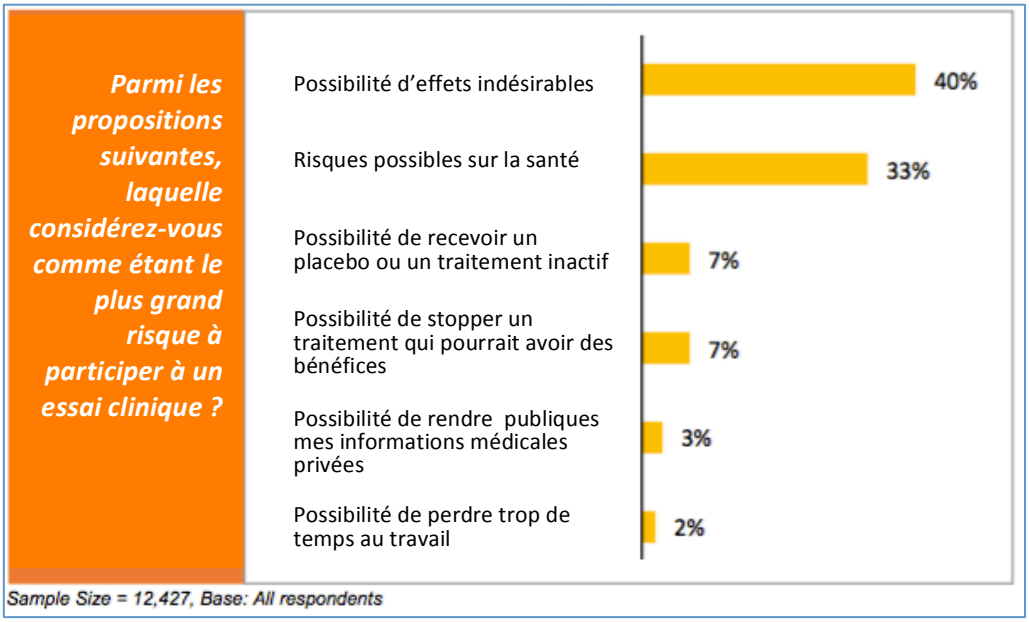


Figure 16 : Risques perçus par la population vis-à-vis des essais cliniques (56) *(traduit)*

Pour les patients, les principaux bénéfices apportés par la recherche clinique sont plutôt des raisons altruistes : faire avancer la recherche pour le traitement de pathologies, améliorer les conditions de vie de la population :

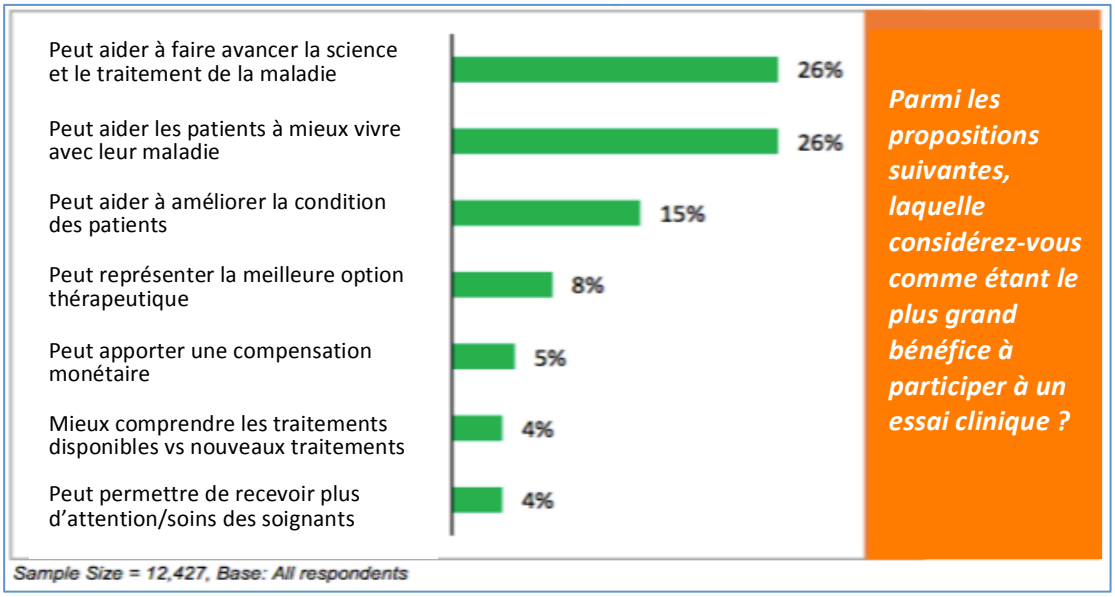


Figure 17 : Bénéfices perçus par la population vis-à-vis des essais cliniques (56) *(traduit)*

Il est important de comprendre que les perceptions des risques et bénéfices varient en fonction des caractéristiques démographiques de la population (âge, géographie…). Par exemple, les personnes de la région Asie-Pacifique expriment plus de craintes sur les effets indésirables par rapport aux autres régions. Les populations plus jeunes sont plus inquiètes sur la possibilité de prendre du retard sur leur travail ou sur les questions de protection des données, tandis que les populations plus âgées sont plus inquiètes sur le fait de recevoir un placebo. Le fait de recevoir des soins gratuits intéresse davantage l'Amérique du Sud et l'Asie-Pacifique que les autres régions.

Une étude détaillée de ces perceptions permet au promoteur d'axer la communication en fonction de la population visée, tout en s'assurant de respecter les requis réglementaires. En particulier, les patients étant généralement inquiets des risques encourus en participant à une recherche, le promoteur peut présenter les solutions mises en place pour gérer ces risques (expertise et formation des médecins investigateurs, système de pharmacovigilance, suivi rapproché du

patient au niveau biologique et clinique…). Concernant les bénéfices, il peut être utile par exemple de rappeler que l'essai clinique proposé permettra d'améliorer l'état des connaissances sur telle pathologie et sa prise en charge.

- Quel support d'information utiliser ?

Il existe deux types de méthodes pour la communication directe au patient : les méthodes « traditionnelles » et les méthodes plus récentes utilisant les nouvelles technologies.

1. Les méthodes « traditionnelles »

Les vecteurs d'information traditionnels, utilisés par les promoteurs industriels, sont principalement :

- Les supports papier : affiches, brochures, dépliants distribués dans les établissements de santé
- Les médias : radio, télévision, article de journal.

Le modèle des méthodes traditionnelles est le suivant. Les « publicités » affichent un numéro de téléphone que peuvent contacter les personnes intéressées. Les appels sont reçus et gérés par un centre d'appels, qui effectue une première sélection des patients puis les réfère à un centre pour une visite de sélection.

Le problème principal est que la diffusion de l'information est large, destinée à la population générale : les personnes y prêtent peu d'attention. D'après le CISCRP, 60% de la population américaine se rappelle avoir vu une publicité pour participer à un essai clinique, mais ces personnes ne pouvaient pas se souvenir de l'objet de l'essai car il n'y avait pas de contexte (104). Plusieurs études

discréditent ces méthodes jugées peu efficaces et coûteuses. Par exemple, une étude écossaise a testé l'efficacité d'une annonce dans un journal (105). Sur 320 personnes ayant appelé le numéro indiqué, seulement 4,7% ont été recrutées. Le coût total de cette campagne a été de 55 652 € environ, soit 3710 € par patient randomisé. La campagne avait pourtant été soigneusement élaborée avec des experts, tant sur le fond que sur la forme. Globalement il a été estimé que presque 90% des personnes contactant un centre d'appel ne répondent pas aux critères (106).

Ce type de communication pourrait cependant être une solution de choix dans les pays en développement, où les technologies sont moins développées (même si elles se répandent rapidement depuis quelques années). Dans un centre en Afrique du Sud, différentes méthodes de recrutement ont été testées dans 12 essais cliniques : publicités imprimées, patients envoyés par le médecin traitant, base de données du centre, bouche-à-oreille, patients hospitalisés dans le centre. Les publicités imprimées ont été les plus efficaces : elles ont contribué à plus de 75% des patients recrutés par le centre, sauf pour un essai pédiatrique sur l'hypercholestérolémie (107). L'efficacité a été différente selon l'aire thérapeutique, le nombre de réponses le plus élevé a été observé pour le diabète de type 2 (41,2%). On peut imaginer que cette méthode est efficace quand la pathologie visée est parfaitement identifiée par le patient lui-même, faute de quoi la communication risque de ne pas retenir son attention.

Globalement les méthodes traditionnelles sont coûteuses, chronophages et souvent peu efficaces, mais elles restent envisageables dans certains cas de figure. Elles ont tendance à diminuer au profit de nouvelles méthodes utilisant les nouvelles technologies.

2. Les méthodes utilisant les nouvelles technologies

En 10 ans, Internet a dépassé les médias comme source principale d'informations sur la recherche clinique :

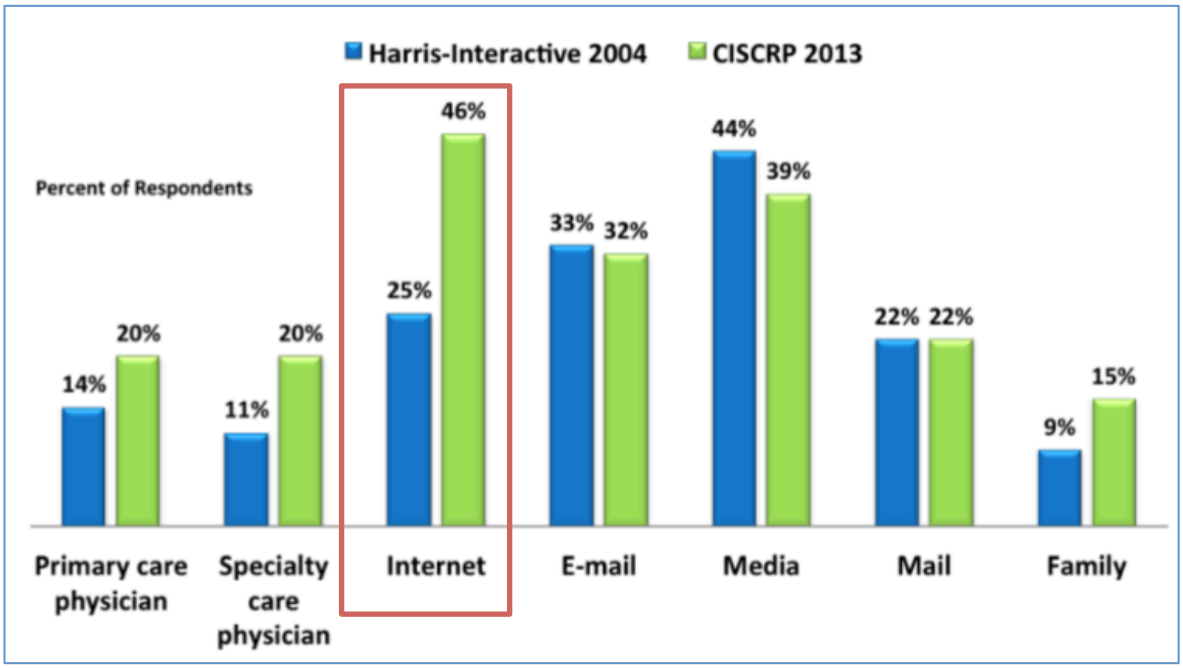
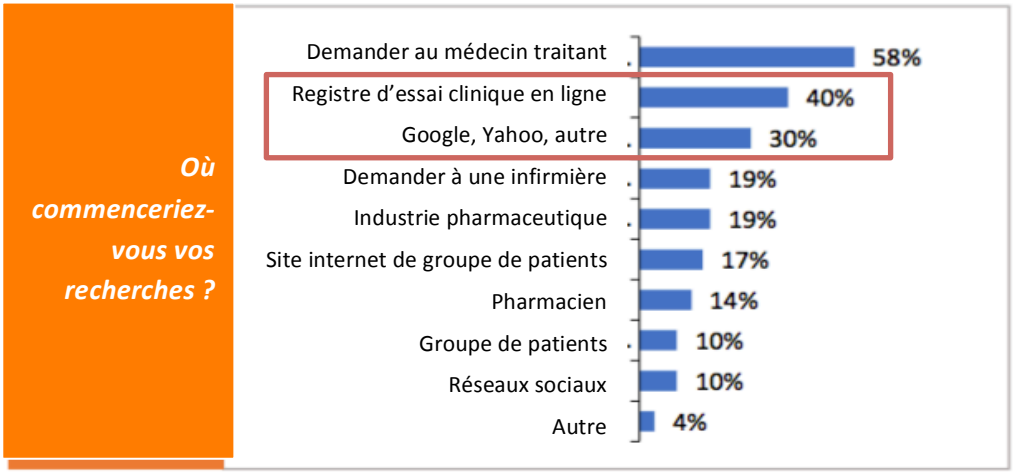


Figure 18 : Principaux canaux de communication par lesquels les personnes sont informées sur les essais cliniques (47)

Internet donne effectivement accès à des sources d'informations complètes telles que les registres d'essais cliniques en ligne (*clinicaltrials.gov* par exemple), qui sont de plus en plus alimentés par les promoteurs et permettent aux patients de trouver des centres investigateurs dans leur région (21). Par ailleurs, il existe des sites internet créés par les promoteurs. Ces pages permettent aux patients recrutés ou intéressés d'être informés sur l'essai clinique.

Après le médecin, le moyen d'information que les patients déclarent privilégier est le registre d'essais cliniques en ligne, puis viennent les moteurs de recherche comme Google (à noter : ces chiffres correspondent aux choix théoriques des patients et non à ce qui est observé dans la réalité) :



Sample Size = 7,631, Base: Those indicating confident would find study

AGE					
Where would you start search?	**18 - 34**	**35 - 44**	**45 - 54**	**55 - 64**	**65 +**
Online clinical registry	37%	38%	41%	43%	40%
Search engine	44%	37%	35%	28%	20%
Pharma website	26%	21%	20%	18%	14%
Patient community website	20%	20%	19%	16%	12%
Social media	20%	15%	11%	7%	6%
Ask doctor	48%	50%	54%	61%	67%

Indicates statistical significance at the 95% CL

Figure 19 : Moyens d'informations que la population déclare privilégier au sujet des essais cliniques (48)

Le moyen de recherche de choix dépend de l'âge du sujet, ce qui souligne l'importance d'adapter la communication à la population visée. Les personnes âgées souhaitent davantage être informées par leur médecin que les sujets plus jeunes. Ces derniers utilisent davantage les moteurs de recherche et sites internet par rapport aux populations plus âgées. Cette étude révèle la pertinence de mettre à disposition des patients un registre d'essais cliniques centralisé, qui serait similaire à la plateforme en ligne *clinicaltrials.gov* mais plus accessible et compréhensible par la population générale. Des initiatives ont déjà été entreprises par des industries pharmaceutiques, qui recensent les essais disponibles sur leur site internet permettant aux patients de trouver un essai qui leur correspond.

Concernant les réseaux sociaux, de plus en plus utilisés à travers le monde, (Facebook, Twitter, YouTube…), les avis sont partagés. Facebook est un réseau social en ligne qui permet à ses utilisateurs de publier des messages, du contenu audio-visuel, des fichiers et documents, joindre et créer des groupes. Si un patient rejoint le groupe d'une association de patients, il a accès aux informations publiées par celle-ci. Aux Etats-Unis, Facebook est largement utilisé quels que soient l'âge, le salaire et le niveau d'étude : 68% des Américains l'utilisent et 74% d'entre eux s'y connectent au moins une fois par jour (108). Twitter est un réseau social de microblogage permettant aux utilisateurs d'envoyer de brefs messages, appelés « tweets », sur internet ou par messagerie instantanée. Une étude a montré que le réseau Twitter pouvait être davantage exploité. Sur 1516 tweets contenant les termes « cancer du poumon », 18% concernaient des essais cliniques. Seulement un d'entre eux donnait un lien de redirection vers le site de recrutement des patients (109). Par définition, la communication sur un réseau social dépend de la diffusion du message par les utilisateurs. Il est rare qu'un réseau social soit capable de faire circuler suffisamment l'information pour apporter un intérêt significatif des patients pour un essai. Sur Twitter, la fonctionnalité permettant de partager les messages d'un utilisateur (« retweet »), largement utilisée, peut laisser penser que Twitter est plus efficace que Facebook pour répandre une information.

Une option intéressante est la possibilité de se servir des réseaux sociaux pour faire apparaître des fenêtres de promotion de l'essai clinique : sa diffusion est contrôlée par la personne qui publie le message. Comment savoir s'il faut utiliser les réseaux sociaux pour communiquer sur un essai clinique donné ? Il existe plusieurs « facteurs critiques de succès » qui doivent être considérés (110) :

- Indication de maladie rare : ces maladies sont souvent peu comprises, le manque d'informations incite les patients à se tourner vers internet pour trouver des réponses
- Population de patients concentrée et organisée dans des groupes : pour identifier rapidement la population de patients. Un message sur un groupe de patients d'un réseau social aura dans ce cas plus d'impact
- Réputation positive du promoteur
- Démographie favorable : l'utilisation des réseaux sociaux dépend de l'âge : 62% des jeunes de 18 à 34 ans utilisent les réseaux sociaux pour rechercher des informations sur les essais cliniques, contre 30% environ pour les personnes de plus de 55 ans. De grandes différences entre les régions et selon les types de réseaux sociaux sont observées : les populations d'Amérique du Sud et d'Asie-Pacifique utilisent bien plus les réseaux sociaux pour se renseigner sur la recherche clinique, Facebook arrivant en tête (47).
- Compatibilité géographique : la localisation des centres investigateurs doit être cohérente avec la localisation des utilisateurs ciblés.

Malgré un manque de recul, le recours aux réseaux sociaux pour communiquer sur un essai clinique peut être envisagé si la population de patients répond aux critères énumérés.

En plus d'être un moyen d'information, les méthodes utilisant les nouvelles technologies sont capables de présélectionner des patients potentiellement éligibles. C'est le principe du recrutement digital.

Le recrutement digital :

Le recrutement digital, ou recrutement en ligne, utilise les moteurs de recherche et réseaux sociaux pour communiquer sur un essai clinique donné. Des sociétés de technologie en santé proposent leurs logiciels aux industries pharmaceutiques pour les aider à recruter de manière plus efficiente. Le principe est le suivant :

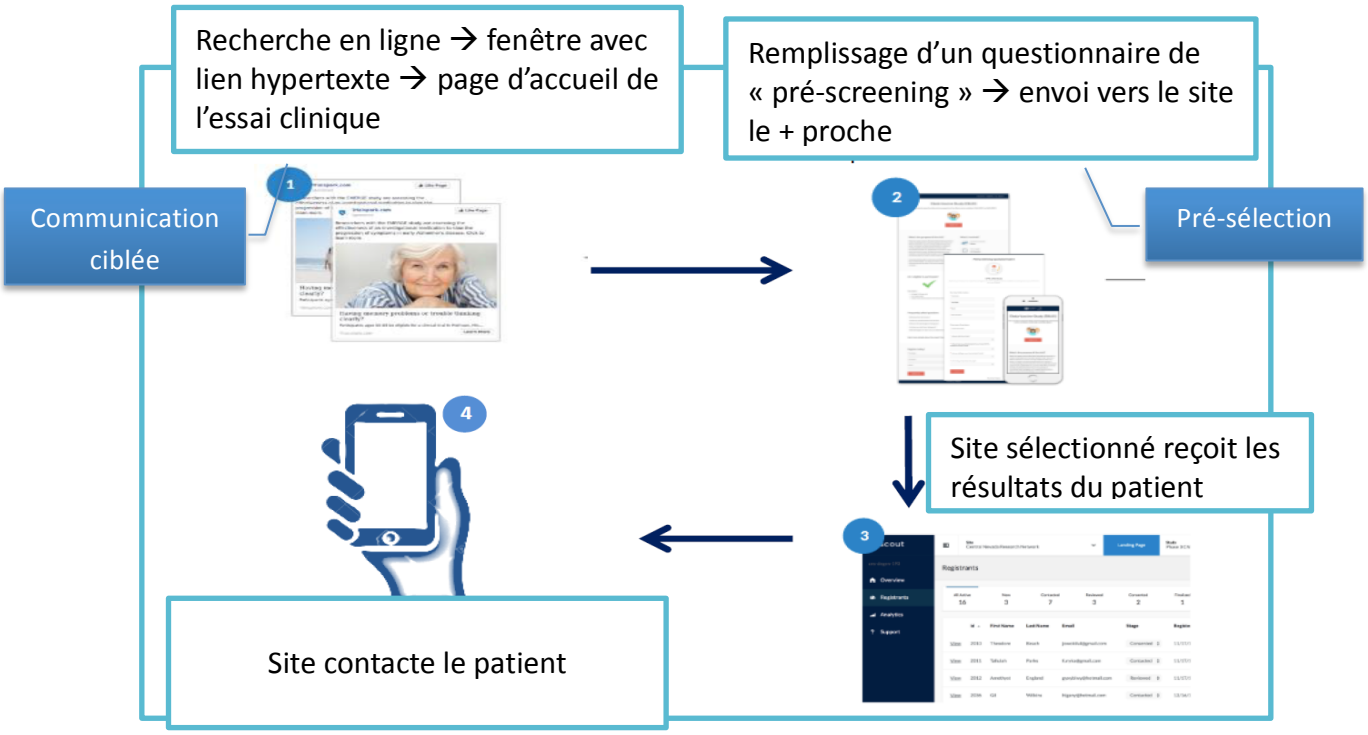


Figure 20 : Principe du recrutement digital (images : Trialspark www.trialspark.com)

1) Une personne effectue une recherche en ligne à propos d'une pathologie ou d'un médicament en rapport avec l'essai clinique en question. Grâce à des algorithmes, cette personne est identifiée comme potentiellement intéressée par l'essai clinique. Dès lors, une fenêtre présentant l'essai clinique s'affiche sur ses réseaux sociaux et moteurs de recherche, avec un lien qui redirige vers la page internet de l'essai clinique créée par la société

en collaboration avec le promoteur. Cette page internet contient les informations principales de l'essai clinique à destination du patient.

2) Si le patient est intéressé, il peut compléter un questionnaire en ligne de présélection qui contient généralement les critères principaux d'inclusion et exclusion.
3) Les coordonnées du patient présélectionné sont envoyées au centre investigateur le plus proche.
4) Le centre peut contacter le patient pour une visite de sélection.

Le recrutement digital permet donc de mieux cibler la population d'intérêt, et serait ainsi deux à dix fois plus efficace que les méthodes traditionnelles. Cela pourrait engendrer des économies de 15 à 30 millions de dollars par an pour une molécule donnée (106).

Cependant, cette solution est aussi controversée et d'autres études seraient nécessaires pour mesurer son efficacité (41). L'efficacité du recrutement en ligne a été montrée chez les volontaires sains et pour des traitements préventifs : par exemple, pour des vaccins contre le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), prévention de la dépression, sevrage tabagique (111). Mais il y a moins de données pour des traitements curatifs chez des patients car c'est une solution encore récente que les promoteurs industriels ont à peine commencé à utiliser au cours des 2 ou 3 dernières années. Un promoteur industriel pionnier dans cette stratégie a été contacté à ce sujet. Il a testé en 2 ans le recrutement digital sur 12 essais cliniques « pilotes », dans 20 pays (les premiers tests ayant eu lieu aux Etats-Unis). Puisqu'aucune donnée d'efficacité n'était disponible, l'idée a été de tester cette solution dans différentes aires thérapeutiques, pour des essais et dans des pays où l'on pouvait s'attendre à des difficultés de recrutement.

Pour l'instant, le recrutement digital a été testé en diabète, asthme, maladies rares et pédiatrie. Les résultats sont présentés ci-dessous:

Aire thérapeutique	**Pays**	**% Patients randomisés**	**Commentaires**
Diabète 1	Etats-Unis	17% (18 patients)	1er test de recrutement digital, résultats positifs
Diabète 2	Etats-Unis	6% (19 patients)	
Diabète 3	Etats-Unis	0%	Les critères d'éligibilité étaient très restrictifs et ont rendu impossible le recrutement en ligne des patients.
Diabète 4	Etats-Unis	2% (4 patients)	Campagne terminée du à l'arrêt de l'essai clinique
Diabète 5	Etats-Unis, Mexique, Belize, Australie, Royaume-Uni, Espagne, Italie, Nouvelle-Zélande, Corée du Sud	4% (131 patients)	Réduction de la durée de recrutement : 3,5 semaines
Diabète 6	Etats-Unis	12% (90 patients)	Réduction de la durée de recrutement : 7 semaines
Pédiatrie 1 (immunologie & inflammation)	Etats-Unis, Canada, Australie, Chili, Italie, Brésil, Afrique du Sud (Rejeté : Espagne)	0%	65 questionnaires remplis, aucun patient recruté
Pédiatrie 2 (neurologie)	Royaume-Uni, France, Pays-Bas, Belgique, Autriche (Rejetés : Pologne, Espagne, Grèce, Bulgarie)	0%, programme stoppé	2 questionnaires remplis, aucun patient recruté
Maladie rare 1	Etats-Unis, Espagne, Italie (Rejetés : Canada, Danemark)	16% (3 patients)	
Maladie rare 2	Etats-Unis, Japon (en cours d'évaluation: Allemagne, Danemark, Chine)	(en cours)	
Maladie rare 3	Etats-Unis, Australie, Espagne, Royaume-Uni	0%	60 questionnaires remplis, aucun patient recruté
Maladie rare 4	Etats-Unis, Canada	11% (10 patients)	100% aux Etats-Unis

Tableau 4 : Résultats du recrutement digital pour des essais cliniques pilotes

Après ces 2 années, des tendances apparaissent. En diabète, le recrutement digital a permis d'inclure un certain nombre de patients (sauf pour un essai). A l'inverse, il apparaît que les essais pédiatriques ne soient pas appropriés pour

cette méthode de recrutement : aucun patient n'a été recruté sur les deux études, et les comités d'éthique ont parfois refusé l'application de cette solution. Pour les maladies rares, le bilan est mitigé. Le recrutement digital semble ainsi fonctionner pour des essais cliniques ayant des critères d'éligibilité larges, mais cela paraît plus complexe pour les populations spécifiques, comme en oncologie ou pour les maladies rares où les critères sont souvent restrictifs : le questionnaire en ligne ne permet pas toujours de sélectionner les patients de manière efficace. Deux exemples ci-dessus l'illustrent très bien : pour l'essai pédiatrique 2 et maladie rare 3, 65 et 60 questionnaires en ligne ont été remplis respectivement, mais, finalement, aucun patient n'a été recruté. Les centres peuvent avoir une charge de travail conséquente pour contacter tous les patients qui ont été sélectionnés par le questionnaire, mais qui finalement ne sont pas éligibles. Cela conduit parfois les centres à se désengager vis-à-vis de cette solution, c'est-à-dire qu'ils ne contactent plus les patients qui leur sont indiqués. Concernant la géographie enfin. Contrairement à ce que l'on aurait pu penser, cette méthode n'a pas seulement été efficace dans les pays anglo-saxons. En Corée du Sud par exemple, où le numérique est omniprésent, on a observé une forte activité.

Il n'a pas encore été possible de tirer des conclusions quant aux critères prédictifs d'efficacité pour le recrutement digital. Cela est lié a la multiplicité des facteurs liés au recrutement que nous avons abordés : la concurrence, les facteurs de coûts, etc. Mais il apparaît que cela pourrait fonctionner pour certains types d'essais cliniques uniquement, notamment à cause de la population et du protocole. Cette solution innovante est donc à évaluer au cas par cas selon l'essai clinique, l'aire thérapeutique, la population à l'étude et les coûts. Une autre limite possible du recrutement en ligne est l'utilisation par certaines personnes de

navigation « privée » sur internet, qui empêche le suivi de leur activité. Les personnes en question ne peuvent pas être identifiées par les algorithmes et recevoir les informations.

En somme, le numérique offre des solutions prometteuses pour augmenter la vitesse du recrutement. Internet et les nouvelles technologies permettraient de :

- Toucher une population plus large de patients qu'avec des méthodes traditionnelles de communication (ces dernières requérant un travail fastidieux) ;
- Diffuser l'information de manière ciblée, tandis que les méthodes traditionnelles sont trop peu spécifiques ;
- Identifier des patients de manière plus efficace grâce au recrutement digital, notamment avec des questionnaires en ligne ;
- Réduire les coûts : le recrutement digital est significativement moins onéreux que les moyens traditionnels : 35$ par patient versus 350$ par patient, respectivement (106) ;
- Rendre les patients plus autonomes dans leur information et leur décision de participer ou non à un essai.

Le vecteur de communication pour un essai doit être choisi en fonction du type d'essai et de la population de patients visée. Il est important de prendre en compte les différences de cultures. Aux Etats-Unis, la communication directe via différentes formes de médias est utilisée depuis longtemps car le patient a toujours été plus autonome dans sa prise en charge thérapeutique qu'en Europe et la publicité pour les produits de santé y est plus répandue. En Europe, la communication directe, bien que moins développée, augmente de plus en plus,

notamment à cause d'une concurrence croissante. De même, l'utilisation des EHR se développe dans les pays industrialisés avec des initiatives telles que EHR4CR et permet d'identifier les populations de patients. En Amérique du Sud, où le numérique est moins développé, la famille des patients est une source privilégiée d'information. Pour d'autres pays émergents comme en Afrique, des méthodes traditionnelles de communication peuvent être envisagées. Malgré ces disparités entre les pays, on observe que la volonté des patients d'être informés par leur médecin (généraliste ou spécialiste) est commune dans toutes les régions et pour tous les âges. Développer une meilleure communication entre les investigateurs et les praticiens serait nécessaire pour que l'information s'améliore.

3.3.3. Réglementation sur la protection des données

Devant l'importance croissante que portent les personnes à la protection de leurs données privées, leur adhérence à des modèles de ciblage par les EHR ou le recrutement digital peuvent poser question. Nous l'avons vu, la plupart des patients adhèrent à l'utilisation de leurs EHR pour identifier un essai clinique approprié avec leur médecin (99). Cela varie cependant en fonction de l'origine et de la culture des personnes, les pays anglosaxons étant généralement les plus ouverts à ce système.

L'utilisation des données privées est encadrée par des lois régionales :

- Aux Etats-Unis par la loi HITECH (Health Information for Economic and Clinical Health) (112), qui a renforcé les conditions de la loi précédente HIPAA sur la protection des données et oblige entre autres à anonymiser les données des patients. Cette loi a par ailleurs permis d'accroître largement l'utilisation des EHR.

- En Europe par le RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) depuis Mai 2018 (113). Le RGPD a été directement appliqué sur les solutions de recrutement digital : dès qu'une personne complète un questionnaire en ligne, elle doit au préalable donner son consentement pour l'utilisation de ses données (ce qui n'était pas systématique auparavant). Des informations sur la protection des données doivent apparaître, par exemple le patient est informé que le fait qu'il complète le questionnaire ne l'engagera pas à participer à l'essai clinique. Le règlement encadre également l'utilisation des EHR.
- En Asie-Pacifique il n'existe pas de telle réglementation régionale. Les pays mettent en place des initiatives locales face au besoin croissant de régulation, beaucoup d'entre elles s'inspirant du RGPD (114).

Concernant le recrutement digital, il n'existe pas de réglementation spécifique en la matière et peu de documentation est disponible (111). Le prérequis est de faire valider le matériel de communication par les comités éthiques locaux où cette solution sera proposée. Si plusieurs comités d'éthique sont présents dans un même pays, chaque comité valide séparément le matériel. Mais, même au sein de ces comités d'éthique il n'existe pas de politique sur le recrutement digital pour la plupart. On ne peut donc pas affirmer que tel ou tel pays autorise ou refuse le recrutement digital. L'expérience montre cependant qu'il existe des tendances : c'est, par exemple, aux Etats-Unis que cette solution est la plus largement acceptée et utilisée. En Australie et en Nouvelle-Zélande, le recrutement en ligne est également assez répandu. En Europe, cette solution est plus récente et plus ou moins répandue selon les pays et les cultures.

3.4. Gestion de projet

Les essais cliniques ne sont pas seulement des activités de recherche, ce sont des entreprises qui ont deux aspects interdépendants : l'un clinique, l'autre managérial. Il a été reconnu qu'une gestion efficace est aussi importante que les questions scientifiques pour recruter un nombre suffisant de patients (40). Le recrutement peut être considéré comme un projet à part entière et nécessite, dès lors, une planification rigoureuse (voir partie 3.2.3.), un budget évalué à l'avance, des outils de mesure permettant d'évaluer l'efficacité des stratégies mises en place et apporter des retours d'expérience, et des ressources humaines suffisantes ayant des compétences adéquates.

3.4.1. Budgétisation du recrutement

Une attention particulière doit être consacrée à la budgétisation du recrutement, car c'est l'un des aspects les plus problématiques, chronophages et coûteux des essais cliniques. Le coût des stratégies de recrutement représente seulement 1,7 à 2,7% des coûts totaux d'un essai clinique en moyenne (18). Il est essentiel de consacrer un budget spécialement pour le recrutement et de l'estimer à l'avance.

Quand établir le budget de recrutement ?

Le moment où le budget est développé affecte le contrôle et la flexibilité dans le choix des stratégies de recrutement. Bien souvent, les promoteurs budgétisent le recrutement à un stade tardif, par exemple au lancement de l'étude lorsqu'ils commencent à identifier des problèmes dans le recrutement. Si un budget n'a pas été prévu avant cela, il peut être trop tard pour envisager certaines options, et les coûts seront élevés. La période optimale pour élaborer le budget est au moment

du développement du protocole (62,115) : cela permet d'envisager toutes les options, et de faire des économies en étant proactif plutôt que réactif.

Comment budgétiser le recrutement ?

Les composants d'un budget de recrutement incluent :

- Recherche et planification : recherche de données sur la population ciblée, la démographie, les marchés
- Développement créatif et production : logo de l'essai, brochures, site internet, publicités, impressions, droits à l'image
- Médias et communication : placement dans les médias, diffusion sur internet, programmes d'information pour les communautés de patients, événements spécifiques
- Approbation des comités d'éthique
- Gestion de projet : personnel (interne et/ou sous-traité)
- Centres d'appels (si approprié): coûts fixes (frais de mise en place et formation) et variables (en fonction de l'activité)
- Support et motivation des centres investigateurs : liens avec le personnel, formation, newsletters, contacts réguliers, aide financière pour le temps consacré au recrutement
- Motivation des patients : Matériel éducatif, compensations financières, le cas échéant.

Pour évaluer les coûts à investir dans le recrutement, les chefs de projet peuvent s'appuyer sur le profil de recrutement utilisé pour construire le plan de recrutement (voir partie 3.2.3.). Deux stratégies différentes sont souvent utilisées (62) :

1. Budget variable en fonction d'une évaluation du protocole qui permet d'identifier les difficultés potentielles à recruter ; le budget alloué sera proportionnel au niveau de difficulté estimé.

2. Budget fixe quel que soit le protocole : dans ce cas, le budget est alloué aux initiatives qui procurent le plus grand retour sur investissement (mesuré selon le nombre de patients inclus). Si cette méthode est utilisée, il est utile d'identifier au fil des inclusions les centres non performants malgré les stratégies de recrutement employées, pour éventuellement diminuer le budget de recrutement qui leur est consacré.

Les différences de coûts de communication et de promotion en fonction des marchés doivent être prises en compte dans le calcul du budget. Une erreur classique est de fixer un même montant pour tous les centres, alors que les coûts varient en réalité en fonction des pays et des régions. Plutôt que d'estimer les coûts moyens de promotion, il faut déterminer combien de patients chaque région peut apporter puis estimer quelle communication sera requise pour atteindre ce nombre de patients.

Après le budget initial, il est important de prévoir un budget « de secours » à utiliser après le lancement de l'essai, pour s'adapter aux imprévus qui sont inévitables : refus d'approbation du matériel de communication par certains comités d'éthiques, ajout ou fermeture de centres, amendements de protocole…

3.4.2. Suivi du recrutement et évaluation des stratégies

3.4.2.1. Importance du monitoring

Même si l'étude de faisabilité est réalisée de manière rigoureuse et objective, des imprévus peuvent survenir après cette étude ou pendant la période des inclusions. C'est pourquoi il est important de suivre en continu la progression du recrutement pour identifier rapidement les problèmes, analyser les causes, et prendre des mesures rapides, en modifiant si besoin les stratégies de recrutement. Des indicateurs à surveiller sont, par exemple, le taux de sélection, le taux d'inclusion, le taux d'échec d'inclusion (patients sélectionnés qui ne sont finalement pas inclus). Lorsque les taux prévisionnels divergent significativement avec les taux observés, une investigation est nécessaire (l'écart maximum toléré doit être défini à l'avance). Au minimum, il faut pouvoir répondre aux questions suivantes :

- Les critères d'éligibilité sont-ils un frein ?
- Le protocole est-il trop contraignant pour les patients et/ou les médecins ?
- Les essais concurrents génèrent-ils plus d'enthousiasme ?
- Le centre manque-t-il de personnel ?
- Les ressources financières sont-elles suffisantes ?

Les réponses dicteront le moyen de corriger le problème. En fonction de la cause racine, on décide si l'essai clinique nécessite une intervention mineure (par exemple, simplifier le formulaire de consentement, proposer du matériel éducatif, motiver les investigateurs), ou majeure (par exemple, contracter avec une nouvelle CRO) pour accélérer le recrutement.

Le suivi du recrutement et les actions éventuellement mises en place doivent être communiqués aux centres investigateurs. Il est utile par exemple d'envoyer régulièrement le statut du recrutement (nombre de patients inclus et restant à inclure). On peut également les informer sur la date de fin du recrutement mise à jour, et sur les éventuelles problématiques de recrutement rencontrées. Ces informations leur permettent de se positionner et de les motiver.

3.4.2.2. Problématiques de l'évaluation des solutions de recrutement

L'efficacité des programmes de recrutement des patients peut et doit être mesurée. Des approches pour mesurer le retour sur investissement des campagnes de communication incluent (selon le type de communication) :

- Suivre la couverture médiatique et tracer le nombre d'impressions dans chaque région ciblée ;
- Tracer le nombre de visiteurs sur les sites internet dédiés et les sites d'associations de patients ;
- Assigner à chaque publicité un numéro de téléphone distinct pour tracer les appels et en déduire comment les patients ont été informés de l'étude ;
- Comparer le nombre d'appels reçus avant le lancement d'une stratégie de recrutement à ceux reçus pendant et après ;
- Rapporter le nombre d'appels au nombre de patients inclus pour en déduire un taux d'inclusion. Pour le recrutement digital, comptabiliser le nombre de visiteurs sur le site internet, le nombre de questionnaires remplis, le nombre de patients contactés par les centres et le nombre de patients finalement inclus ;
- Réaliser des sondages auprès des patients.

Cependant, ces indicateurs de mesure sont souvent peu spécifiques. Notamment l'efficacité des EHR reste difficilement mesurable : la cause d'un manque d'efficacité peut venir aussi bien d'une mauvaise qualité des données saisies dans les EHR (mauvais codage des données, informations manquantes, voire erronées) que d'une réelle inefficacité de la méthode. Dans le cas d'un recrutement digital, par rapport à un simple site internet ou une promotion sur un réseau social, on pourra mesurer bien plus efficacement le nombre de patients inclus par cette méthode puisque tout est tracé (le parcours des patients qui prennent connaissance d'un essai clinique sur la page internet dédiée, le remplissage du questionnaire en ligne, le contact du centre pour être recrutés, etc.). Cette traçabilité est critique car elle permet de mesurer le retour sur investissement de la méthode. Il reste toutefois difficile de distinguer si le patient a eu connaissance de l'essai initialement grâce au site, s'il a fait une recherche après que quelqu'un lui en a parlé, ou après avoir obtenu l'information par un autre canal. Autrement dit, le point d'entrée dans ce type de recrutement n'est pas forcément celui qu'on croit. Quelle que soit la méthode employée, le retour sur investissement reste difficile à mesurer, étant donné la quantité de facteurs qui influent sur le recrutement.

Bien que le besoin de conduire des recherches sur les méthodes de recrutement soit connu, très peu d'études rigoureuses sont réalisées au sein d'essais cliniques réels (39,116). Plusieurs raisons à cela ont été identifiées :

- Complications logistiques : de telles analyses requièrent des ressources supplémentaires ; l'essai clinique qui est évalué a des contraintes de temps (délais réglementaires) ; de plus, il peut y avoir des barrières éthiques ;

- Manque d'équilibre perçu par les équipes entre toutes les stratégies de recrutement proposées (certaines équipes préfèrent certaines méthodes à d'autres) et manque d'enthousiasme pour les évaluer ;
- Problématiques scientifiques : la puissance de détection de l'effet d'une méthode sur le recrutement peut être faible ; la taille de l'échantillon peut être insuffisante.

Des chercheurs ont tenté d'évaluer 40 méthodes pour améliorer le recrutement dans 42 essais contrôlés randomisés (réels ou hypothétiques) (39). Les interventions utilisées étaient très variables, ce qui a rendu difficile le regroupement des données. Même les études ayant la même stratégie de recrutement étaient en général suffisamment différentes pour que le regroupement soit inapproprié. Finalement, sur les 40 interventions, seulement 3 ont semblé avoir un impact significatif sur le recrutement : des rappels téléphoniques aux personnes contactées n'ayant pas donné de réponse, une approche proactive pour contacter des participants potentiels, et un schéma de randomisation en ouvert. Le niveau de preuve de ces 3 stratégies était faible et l'hétérogénéité importante, et l'étude précise que des évaluations complémentaires seraient nécessaires.

Même si une telle évaluation était faite, il resterait difficile de généraliser le choix de l'une ou l'autre des stratégies. Comme nous l'avons vu, les solutions de recrutement doivent être adaptées à chaque essai clinique selon la population, la pathologie, la démographie, le type d'essai, etc. Une stratégie peut être très efficace pour un essai mais inutile dans un autre cas.

3.4.2.3. Retours d'expérience

Dans une optique d'amélioration continue du recrutement, il serait utile de rédiger systématiquement des retours d'expérience et recommandations pour les essais futurs. Ces recommandations comporteraient les détails sur la période de recrutement dans l'essai en question, en comparant les prévisions avec le recrutement finalement obtenu (délais, nombre de patients). Lors d'un retard des inclusions, les causes identifiées doivent être expliquées, ainsi que les impacts sur l'essai. Les solutions mises en place doivent être détaillées, et leur efficacité évaluée. De même, lorsqu'un essai a recruté de manière efficace dans les délais établis, il sera important de reporter les méthodes utilisées et d'expliquer ce qui a permis de respecter les délais. Ces retours d'expérience pourraient servir de base pour les essais cliniques suivants. En recoupant les données d'efficacité issues des différents essais, les promoteurs pourraient même standardiser des stratégies de recrutement à mettre en place en fonction du type d'essai.

3.4.3. <u>De nouvelles compétences nécessaires</u>

L'innovation est fréquemment facilitée par une collaboration entre plusieurs disciplines car chacune apporte son expertise pour imaginer des solutions à un besoin ; sur la même idée, le recrutement pourrait être amélioré par un regroupement d'expertises dédiées à cette activité. Voici trois exemples d'expertises envisageables :

Le recrutement représente généralement l'une des activités du chef de projet de l'essai clinique. Au vu de la complexité du processus de recrutement et des difficultés rencontrées par les promoteurs pour gérer cette activité, une solution serait de faire appel à des consultants experts en recrutement. Ces personnes

apporteraient leur expertise en travaillant avec des médecins expérimentés pour revoir les facteurs démographiques et les données historiques avant d'initier le programme de recrutement. Ceci afin d'aider, par exemple, à élaborer les messages de communication pour le recrutement et atteindre de manière effective la population de patients potentiels. Ces consultants aideraient également à planifier le recrutement et proposeraient les stratégies de recrutement les plus adaptées selon leur analyse. Puis ces personnes apporteraient un soutien au chef de projet pour le suivi des inclusions pendant la période de recrutement.

On peut imaginer également faire appel à des experts en modélisation pour élaborer des modèles prédictifs du taux de recrutement : ce modèle intègrerait tous les paramètres pouvant modifier le recrutement, et les différents scénarii possibles. Il serait ainsi possible de planifier le recrutement selon une approche prédictive, en fonction des différents paramètres propres à un protocole.

D'un point de vue financier, il sera de plus en plus important de faire intervenir des experts capables d'aider les promoteurs à évaluer les différentes stratégies envisagées en prenant systématiquement en compte le rapport coûts/bénéfices. Les coûts engendrés par un retard de recrutement, le coût réel de la mise en œuvre de la solution et les résultats attendus en termes d'efficacité sont encore trop peu pris en compte dans le choix de la bonne stratégie.

En conclusion, devant la criticité de l'étape du recrutement des patients dans les essais cliniques, les industries pharmaceutiques se tournent vers des solutions innovantes. Elles exploitent les ressources offertes par le numérique et l'utilisation de bases de données pour cibler spécifiquement des centres investigateurs et des

patients pouvant répondre aux critères de l'essai clinique, optimiser les protocoles, et communiquer de manière efficace. Cependant, malgré toutes ces stratégies mises en place, l'intérêt global des médecins pour la molécule développée reste un facteur majeur dans l'efficacité du recrutement. Un essai testant une molécule prometteuse, répondant à un fort besoin thérapeutique et dont des résultats positifs d'efficacité et de sécurité ont déjà été publiés aura bien plus de chances de recruter des patients qu'une molécule peu connue et développée dans un environnement à forte concurrence.

Perspectives

Revenons d'abord sur les trois principaux enjeux liés aux problématiques de recrutement – scientifique, financier, éthique. Chacun apporte des considérations et priorités différentes, mais leur équilibre est indispensable pour permettre la pérennité de la recherche clinique. L'aspect éthique rappelle la finalité des activités de recherche : améliorer la prise en charge des patients en mettant à disposition de nouveaux traitements plus efficaces et/ou mieux tolérés que ceux qui sont déjà sur le marché (s'il en existe). En cela l'enjeu éthique peut permettre d'équilibrer les différentes considérations, en se rappelant que le patient doit être considéré comme une fin et non comme un moyen. Les enjeux financiers sont actuellement une source de préoccupation importante pour les industries du médicament, dans un contexte où la durée et les coûts de R&D ne cessent de croître, avec une concurrence croissante et une réglementation de plus en plus exigeante. Le recrutement des patients est une étape « cible » pour faire face à ces défis, étant l'une des principales sources de dépenses de temps et d'argent. Dans ce contexte, il faut être vigilant à ce que ces enjeux financiers, bien qu'essentiels, n'empiètent pas sur les autres. Les solutions d'amélioration du recrutement, si elles permettent d'accélérer les essais cliniques, doivent aussi pouvoir répondre aux questions suivantes : quels sont les besoins des patients ? Cette solution respecte-t-elle l'autonomie du patient dans son choix de consentir au protocole de recherche ?

L'analyse des causes des difficultés de recrutement a fait apparaître des points clés :

- Des protocoles trop complexes. Une relation de causalité n'a pas été réellement établie entre la complexité croissante des protocoles (en termes de nombre de critères d'éligibilité et d'interventions) et les difficultés de recrutement ; probablement à cause du nombre de facteurs qui peuvent jouer sur le recrutement. Toutefois, la tendance est très nette et les données d'études suggèrent que, tandis que les conceptions de protocole sont devenues plus ambitieuses et exigeantes, le recrutement et la conduite des études sont devenus moins efficaces.
- La concurrence est un frein évident. Dans ce contexte, la question se pose de savoir si l'on fait trop d'essais ? Avec l'essor des « big data », l'utilisation de données existantes devrait être optimisée et la place des études observationnelles pourrait être reconsidérée (ce point sera repris plus loin). On pourrait également augmenter le nombre de centres investigateurs de manière plus importante.
- Une collaboration insuffisante entre les différents acteurs, notamment entre les centres investigateurs et les médecins qui suivent les patients, ainsi qu'un manque de sensibilisation et de ressources dans les centres.
- La méfiance des patients vis-à-vis de la recherche est à nuancer, il apparaît que la confiance de la société sur les essais cliniques s'est améliorée ces dernières années. Il est important cependant de poursuivre les efforts de communication sur les essais cliniques, car la population continue à être insuffisamment informée. Or, nous l'avons vu, une bonne information est un facteur de motivation pour participer à un essai clinique.
- Il est difficile de prévoir avec exactitude la période de recrutement, même avec une bonne planification, étant donné la multiplicité des facteurs

externes pouvant intervenir, y compris entre l'étude de faisabilité et le recrutement.

Parmi les solutions mises en place par les promoteurs pour améliorer le recrutement, les outils digitaux font l'objet d'un grand engouement. Les EHR paraissent utiles pour choisir des centres de manière plus objective et donc plus efficace. Cela peut jouer significativement sur le recrutement car aujourd'hui encore, le choix des centres est souvent guidé par une relation préexistante entre l'investigateur et le promoteur, et le budget. Les plateformes d'EHR sont également très prometteuses pour la construction de protocoles réalistes répondant aux besoins. Leur limite principale est liée au fait que les hôpitaux ne disposent pas tous des données de patients sous format numérique approprié, de ce fait les données de patients ne sont souvent pas disponibles ou exploitables. Des efforts sont cependant en cours et on peut s'attendre d'ici quelques années à une bonne efficacité de ce système. Concernant l'identification et le recrutement des patients en ligne, qui a suscité un grand intérêt à sa création, les promoteurs se sont rapidement rendu compte que cette solution n'était pas applicable à tous les types d'essais cliniques. Ce modèle innovant de recrutement pose une nouvelle fois des questions éthiques, puisque le premier canal d'information, traditionnellement le médecin, se voit remplacé par une page internet. D'un côté, on rend le patient plus autonome et plus acteur de sa participation à un essai clinique, ce qui est primordial. D'un autre côté, cette solution peut fragiliser la relation médecin-patient, et la légitimité du médecin dans le processus. C'est, au fond, une piste intéressante, mais nous manquons encore de recul pour tirer des conclusions.

Les difficultés de recrutement apparaissent finalement comme le symptôme d'un modèle de développement clinique en crise, qui devient peut-être obsolète par rapport à la réalité du monde actuel et qui n'est peut-être pas appelé à durer :

- Du fait d'une réglementation de plus en plus lourde et des exigences des agences réglementaires pour la mise sur le marché
- D'une concurrence croissante
- D'une approche de plus en plus personnalisée, centrée sur le patient, et des caractéristiques des pathologies étudiées
- D'une complexité croissante des protocoles, conséquence des points énumérés ci-dessus
- De coûts et délais qui ne cessent d'augmenter

L'avenir des essais cliniques : Quelle place pour le recrutement ?

Une transformation de la nature et de la manière de conduire les essais cliniques est déjà en cours, et pourrait bouleverser les problématiques de recrutement que l'on connaît aujourd'hui. Elle est permise par la révolution digitale que notre société actuelle est en train de vivre. Différents modèles se développent :

1. <u>Les études cliniques observationnelles, en vie réelle</u>

Idéalement réalisées après la mise sur le marché d'un médicament, elles suscitent de plus en plus d'intérêt et se développent depuis l'avènement des « big data ». Elles sont moins coûteuses, plus représentatives car effectuées chez de plus grandes populations de patients en vie réelle, sans critères restrictifs, et n'ont pas autant de contraintes liées au recrutement. Elles ont aussi l'avantage de

pouvoir inclure les populations sous-représentées. L'inconvénient est que ces études sont exposées à des facteurs de confusion (biais potentiels), d'où le fait qu'on ne les utilise actuellement qu'en complément des essais cliniques contrôlés randomisés.

2. L'essai clinique à distance :

A l'image des solutions de télémédecine qui se mettent de plus en plus en place dans le soin courant (117), dans l'essai clinique à distance les participants enregistrent les données cliniques, comme les signes vitaux et les symptômes, depuis leur domicile, grâce à des dispositifs technologiques « portables ». Les données recueillies sont envoyées au médecin qui peut assurer un suivi à distance en temps réel. Un bon exemple de dispositif est le détecteur de glycémie dans le suivi du diabète, ou encore le tensiomètre, reliés à des applications mobiles. En parallèle, des téléconsultations permettent au patient d'être suivi par le médecin tout en restant chez lui. Ainsi les centres d'investigation sont le domicile des patients. Cela supprime les contraintes de déplacement liées aux visites, qui rappelons-le peuvent être un obstacle important dans le recrutement. Les inégalités sont réduites, puisque toute personne éligible ayant accès à la technologie peut y participer, y compris les personnes incapables de se déplacer (personnes âgées ou handicapées, distances importantes…). Dans ce modèle d'essai clinique à distance, le recrutement est effectué en ligne. Les premières études cliniques réalisées totalement à distance commencent à voir le jour. Le laboratoire Pfizer a été pionnier dans le domaine, avec une étude randomisée en 2011 testant un médicament contre l'hyperactivité vésicale (118). Cette étude n'a cependant pas abouti, en grande partie à cause des difficultés de recrutement. Les méthodes en ligne utilisées paraissaient incompatibles avec l'âge de la

population ciblée. Plus tard, le laboratoire Sanofi a lancé une étude de phase IV testant un glucomètre, totalement à distance y compris pour le processus de consentement (formulaire électronique) (119). Le taux d'inclusion a été de 81%. Les laboratoires croient au potentiel de cette nouvelle approche pour la conduite d'essais cliniques, et développent actuellement des partenariats avec des sociétés expertes en technologies, comme Science 37.

3. Les essais cliniques *in silico*

Ce modèle est en train de se développer, de concert avec l'utilisation de l'intelligence artificielle dans le domaine des données de santé. Ce sont des essais cliniques réalisés par simulation sur ordinateur sur des patients « virtuels », en modélisant les caractéristiques des êtres humains et des animaux. La biotech française Enyo Pharma a déjà testé une molécule chez 10 000 patients virtuels avant de l'être sur de vrais patients en phase 2, grâce à une collaboration (120). A l'heure actuelle, des essais cliniques simulés en intégralité ne sont pas réalisables avec les technologies dont nous disposons (on est capable de simuler certaines cellules, certains tissus, organes, mais pas un organisme entier). Mais leur développement pourrait avoir un impact majeur par rapport aux essais cliniques actuels. Les bénéfices éthiques sont évidents, puisqu'il n'y aurait plus de risque à tester une molécule chez des patients réels, et la problématique du recrutement de patients n'aurait plus lieu d'être. Les coûts et délais de développement diminueraient considérablement. Cependant, les modèles devraient mimer parfaitement la physiologie des patients cibles, avec toutes les variations possibles que les patients réels montrent. De plus, une nouvelle réglementation devrait se mettre en place pour encadrer cette nouvelle pratique.

Dans ce contexte de changement, une question se pose : quel niveau d'effort doit être investi pour trouver des solutions innovantes d'amélioration du recrutement, si le modèle de développement clinique actuel n'est pas appelé à durer ? Qui sait si dans 10 ans, le gold standard qu'est l'essai contrôlé randomisé existera toujours ? Trouver des solutions au recrutement a cependant tout son sens, au moins pour le court terme, car cette mutation, si elle se produit comme on le prévoit, mettra du temps à se mettre en place.

THÈSE SOUTENUE PAR : Laure MANCERON

TITRE :

LE RECRUTEMENT DES PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES INDUSTRIELS : PROBLEMATIQUES ACTUELLES ET PERSPECTIVES D'AMELIORATION

CONCLUSION :

Dans un contexte récent de profond changement des essais cliniques, le recrutement des patients est devenu une étape de plus en plus difficile à franchir pour les promoteurs entrainant de lourdes conséquences scientifiques, financières et éthiques. Un recrutement insuffisant ou retardé risque de conduire à des données non représentatives ou une impossibilité de conclure, voire à un arrêt prématuré de l'essai clinique et du développement du médicament à l'étude. On supprime alors une option thérapeutique potentiellement efficace pour les patients, et on fragilise les activités de recherche et développement du promoteur.

Nous avons montré que les principaux freins sont la complexité des protocoles, souvent trop sélectifs, l'implication variable des acteurs et le contexte industriel qui devient de plus en concurrentiel. Les facteurs psychosociaux liés au patient, s'ils existent, paraissent moins limitants dans la mesure où ce dernier s'en remet souvent aux conseils de son médecin. Finalement l'intérêt de l'investigateur pour telle ou telle molécule sera l'un des paramètres les plus déterminants.

Face à ces problématiques, nous avons identifié quatre pistes à investiguer pour améliorer le recrutement : 1) une meilleure conception du protocole ; 2) une optimisation de l'étude de faisabilité et de la sélection des centres ; 3) une amélioration de la communication (entre médecins et aux patients) et de l'identification des patients ; et 4) une amélioration en termes de gestion de projet. En support à ces différents axes d'amélioration, de nouvelles solutions numériques sont en plein essor. En particulier les données médicales électroniques de soins courants, qui donnent les caractéristiques de patients traités en routine, sont très prometteuses. Cependant leur utilisation n'est pas encore universelle ni standardisée, ce qui crée des limites.

Si le médecin reste le « canal d'information » de choix pour les patients, de nouvelles méthodes sont nécessaires pour que la population soit mieux informée au sujet des essais cliniques disponibles. Le recrutement en ligne est une solution récente, que les promoteurs sont en train d'évaluer mais dont l'efficacité paraît essai-dépendante. Dans tous les cas cette méthode ne doit pas remplacer le rôle central des professionnels de santé dans l'information aux patients, et il est important de sécuriser l'autonomie du patient dans son consentement à la recherche.

En conclusion, aucune méthode unique ne peut répondre à toutes les problématiques actuelles de recrutement. Chaque méthode devra faire l'objet d'une évaluation individuelle. Le recours aux outils numériques peut apporter une véritable solution mais ils doivent être utilisés à bon escient avec une protection des données personnelles exemplaire. Enfin le recrutement des patients implique une multiplicité d'acteurs. Leur collaboration est essentielle pour un recrutement efficace et le patient doit rester au cœur des questionnements.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 28/8/2019.

LE DOYEN

Pour le Président
et par délégation
Pour le doyen empêché
—
La Directrice Administrative
Caroline VAN DER HEYDE

Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE

Dr. Jean BRETON

Bibliographie

1. Guideline for Good Clinical Practice - ICH Harmonised Tripartite Guideline [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf

2. Bhatt A. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. Perspect Clin Res. 2010;1(1):6-10.

3. Kunz R, et al. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. 2008;33.

4. The Nuremberg Code [from Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Nuremberg, October 1946–April 1949. Washington, D.C.: U.S. G.P.O, 1949–1953 [Internet]. Disponible sur: https://www.loc.gov/rr/frd/Military_Law/NTs_war-criminals.html

5. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de L'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/

6. Lefrère J-J, et al. Les bébés du thalidomide. La Presse Médicale. mars 2011;40(3):301-8.

7. Declaration of Tokyo (1975) [Internet]. [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: http://www.cirp.org/library/ethics/tokyo/

8. Tuskegee Study - Timeline - CDC - NCHHSTP [Internet]. 2018 [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm

9. Vijayananthan A, et al. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. Biomed Imaging Interv J. 1 janv 2008;4(1).

10. Directive 2001/20/CE [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf

11. Code de la santé publique | Legifrance - Titre II « Recherches impliquant la personne humaine » [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190714

12. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Loi Bertrand). 2011-2012 déc 29, 2011.

13. La loi « Informatique et Libertés » | CNIL [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: https://www.cnil.fr/fr/la-loi-informatique-et-libertes

14. Huang GD, et al. Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the

Clinical Trials Transformation Initiative. Contemporary Clinical Trials. mars 2018;66:74-9.

15. Samrat Sisodia SS. A Review of New Drug Innovation – Emerging Challenges And Mitigation Strategies. IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR). 2014;04(01):43-8.

16. Carlisle B, et al. Unsuccessful trial accrual and human subjects protections: An empirical analysis of recently closed trials. Clinical Trials: Journal of the Society for Clinical Trials. févr 2015;12(1):77-83.

17. Tufts CSDD Impact Report 2013 [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: https://static1.squarespace.com/static/5a9eb0c8e2ccd1158288d8dc/t/5aa2c28fec212d492f36cc8a/1520616079359/Jan-Feb+2013+IR+summary.pdf

18. Examination of clinical trial costs and barriers for drug development_2014 [Internet]. [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: https://aspe.hhs.gov/system/files/pdf/77166/rpt_erg.pdf

19. Clinical trials submitted in marketing-authorisation applications to the European Medicines Agency - Overview of patient recruitment and the geographical location of investigator sites [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/other/clinical-trials-submitted-marketing-authorisation-applications-european-medicines-agency-overview_en.pdf

20. Getz K. Industry Practices that Benefit/Will Benefit by Patient Engagement. :9.

21. Editors ACT. Recruitment Strategies: A European Perspective [Internet]. [cité 14 nov 2018]. Disponible sur: http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/recruitment-strategies-european-perspective?id=&pageID=1&sk=&date=

22. Warlow C. Advanced issues in the design and conduct of randomized clinical trials: the bigger the better? Statistics in Medicine. 15 oct 2002;21(19):2797-805.

23. Trials in the fast lane: « Accelerating clinical trials: budgets, patient recruitment, and productivity » [Internet]. [cité 5 déc 2018]. Disponible sur: https://firstclinical.com/journal/2005/0503_Accelerating.pdf

24. Martin L, et al. How much do clinical trials cost? Nature Reviews Drug Discovery. 19 mai 2017;16(6):381-2.

25. Brizé Nicolas. La recherche clinique à l'heure du numérique. 2èmes Assises de l'innovation Thérapeutique. [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://docplayer.fr/1786836-La-recherche-clinique-a-l-heure-du-numerique-synthese-colloque-2-emes-assises-de-l-innovation-therapeutique-auteur-nicolas-brize.html

26. Grom T. Showcase Feature: Unclogging the Patient Recruitment Bottleneck [Internet]. PharmaVOICE. [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: https://www.pharmavoice.com/article/2182/

27. Getz KA, et al. The Impact of Protocol Amendments on Clinical Trial Performance and Cost. Drug Inf J. juill 2016;50(4):436-41.

28. Patient Recruitment: The Most Recognized Silent Driver of Clinical Development Costs.pdf

[Internet]. [cité 6 déc 2018]. Disponible sur: http://ipimediaworld.com/wp-content/uploads/2013/04/Patient-Recruitment-The-Most-Recognized-Silent-Driver-of-Clinical-Development-Costs.pdf

29. A Paradigm Shift in Patient Recruitment for Clinical Trials [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://clinithink.com/white-paper-paradigm-shift-patient-recruitment/

30. Nelaton C. Le consentement pour le respect de l'autonomie du patient: mise en perspective éthico-philosophique. Cours d'éthique médicale, M2 Management des Opérations Cliniques, Ingénierie de la Santé. 2018.

31. Falagas ME, et al. Informed consent: how much and what do patients understand? The American Journal of Surgery. sept 2009;198(3):420-35.

32. Perceptions and insights study - The participation experience - CISCRP. 2017. [Internet]. [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: https://www.ciscrp.org/download/2017-perceptions-insights-study-the-participation-experience/?wpdmdl=8770

33. Samadi A, et al. Readability of informed consent forms in clinical trials conducted in a skin research center. J Med Ethics Hist Med. 3 juill 2016;9.

34. Grossman SA, et al. Are informed consent forms that describe clinical oncology research protocols readable by most patients and their families? JCO. oct 1994;12(10):2211-5.

35. Marli T, et al. Examining the readability of patient-informed consent forms. Open Access Journal of Clinical Trials. 18 oct 2010;2.

36. Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2016/08/LIE_Recherche_Biomedicale_Sujets_Humains.pdf

37. Watson JM, et al. Increasing recruitment to randomised trials: a review of randomised controlled trials. BMC Medical Research Methodology. déc 2006;6(1).

38. Gul RB, et al. Clinical trials: the challenge of recruitment and retention of participants. Journal of Clinical Nursing. janv 2010;19(1-2):227-33.

39. Treweek S, et al. Strategies to improve recruitment to randomised controlled trials. Cochrane Methodology Review Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews. 14 avr 2010;

40. Lovato LC, et al. Recruitment for controlled clinical trials: Literature summary and annotated bibliography. Controlled Clinical Trials. août 1997;18(4):328-52.

41. Mahon E. Barriers to Clinical Trial Recruitment and Possible Solutions: A Stakeholder Survey [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/barriers-clinical-trial-recruitment-and-possible-solutions-stakeholder-survey

42. Grunfeld E, et al. Barriers and facilitators to enrollment in cancer clinical trials. Cancer. 1

oct 2002;95(7):1577-83.

43. Sullivan-Bolyai S, et al. Barriers and Strategies for Recruiting Study Participants in Clinical Settings. Western Journal of Nursing Research. juin 2007;29(4):486-500.

44. Frank G. Current challenges in clinical trial patient recruitment and enrollment. SoCRA SOURCE. 30 nov 2003;

45. Getz KA, et al. Assessing the Impact of Protocol Design Changes on Clinical Trial Performance: American Journal of Therapeutics. sept 2008;15(5):450-7.

46. King M, et al. Impact of Participant and Physician Intervention Preferences on Randomized Trials: A Systematic Review. JAMA. 2 mars 2005;293(9):1089.

47. Perception and insights study - Clinical information seekers - CISCRP. 2013. [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: https://www.ciscrp.org/download/2013-perceptions-insights-study-clinical-trial-information-seekers/?wpdmdl=6646

48. Perceptions and Insights Study - Decision-Making Process - CISCRP. 2017 [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ciscrp.org/wp-content/uploads/2019/06/2017-CISCRP-Perceptions-and-Insights-Study-Decision-Making-Process.pdf

49. Grant CH, et al. Patients' Perceptions of Physicians Communication and Outcomes of the Accrual to Trial Process. Health Communication. janv 2000;12(1):23-39.

50. Mannel RS, et al. Impact of Individual Physicians on Enrollment of Patients into Clinical Trials: American Journal of Clinical Oncology. avr 2003;26(2):171-3.

51. Campbell M, et al. Recruitment to randomised trials: strategies for trial enrolment and participation study. The STEPS study. Health Technology Assessment. nov 2007;11(48).

52. Tufts CSDD Impact Report 2017 [Internet]. [cité 11 déc 2018]. Disponible sur: https://static1.squarespace.com/static/5a9eb0c8e2ccd1158288d8dc/t/5aa2b4a8f9619acc7854a213/1520612521173/PR-JanFeb17.pdf

53. Djurisic S, et al. Barriers to the conduct of randomised clinical trials within all disease areas. Trials. 1 août 2017;18(1):360.

54. Scadding-Hunt T. JCS - Volume 9 Issue 5 [Internet]. Issuu. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: https://issuu.com/mark123/docs/jcs-jan18-web

55. Perceptions and insights study : General perceptions - CISCRP. 2013. [Internet]. [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: https://www.ciscrp.org/download/2013-perceptions-insights-study-general-perceptions/?wpdmdl=6648

56. Perceptions and insights study - General perceptions and knowledge on clinical research - CISCRP. 2017. [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: https://www.ciscrp.org/download/2017-perceptions-insights-study-general-perceptions-and-knowledge-on-clinical-research/?wpdmdl=8773

57. Cassileth BR, et al. Attitudes Toward Clinical Trials Among Patients and the Public. JAMA. 27 août 1982;248(8):968-70.

58. Baquet CR, et al. Clinical Trials – The Art of Enrollment. Semin Oncol Nurs. nov 2008;24(4):262-9.

59. Lilly Uses Patient Awareness Access To Cut Clinical Trial Timelines [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: https://www.clinicalleader.com/doc/lilly-uses-patient-awareness-access-to-cut-clinical-trial-timelines-0002

60. LEEM. Attractivite des essais cliniques, Dossier consolidé. [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/Attractivite-des-essais-cliniques-%20dossier-consolide.pdf

61. Trends, Charts, and Maps - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 7 déc 2018]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends

62. Brescia B. Better Budgeting for Patient Recruitment [Internet]. [cité 17 oct 2018]. Disponible sur: http://www.pharmexec.com/better-budgeting-patient-recruitment?id=&pageID=1&sk=&date=

63. Collier R. Rapidly rising clinical trial costs worry researchers. CMAJ. 3 févr 2009;180(3):277-8.

64. Bennette CS, et al. Predicting Low Accrual in the National Cancer Institute's Cooperative Group Clinical Trials. Journal of the National Cancer Institute. févr 2016;108(2):djv324.

65. La R&D est en transition, pas en crise! Pharmaceutiques Septembre 2008. :3.

66. Fisher Wilson J. Health Insurance Portability and Accountability Act Privacy Rule Causes Ongoing Concerns among Clinicians and Researchers. Annals of Internal Medicine. 15 août 2006;145(4):313.

67. Nahler G. Lasagna's law. In: Nahler G, éditeur. Dictionary of Pharmaceutical Medicine [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2009 [cité 17 déc 2018]. p. 105-105. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-211-89836-9_772

68. Morin K. Managing Conflicts of Interest in the Conduct of Clinical Trials. JAMA. 2 janv 2002;287(1):78.

69. Editors ACT. Physicians' Outlook on Participation [Internet]. [cité 13 déc 2018]. Disponible sur: http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/physicians-outlook-participation?id=&pageID=1&sk=&date=

70. Patient Group and Clinical Trials Project [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: https://www.ctti-clinicaltrials.org/files/pgct-expertmtgsummary-2015-02-24.pdf

71. Working Together to Find Answers: An Example of Patient Advocacy Group Involvement | Rare Diseases Clinical Research Network [Internet]. [cité 25 août 2019]. Disponible sur: https://www.rarediseasesnetwork.org/spotlight/fall2016/APFED

72. Decision tree for optimizing Protocol design [Internet]. [cité 18 déc 2018]. Disponible sur: https://www.ctti-clinicaltrials.org/files/recruitment-tool-1-decisiontree.pdf

73. Méthodologies des essais cliniques [Internet]. EUPATI. 2015 [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/methodologies-des-essais-cliniques/

74. FDA/CDER/"Bent R. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018;36.

75. Chow S-C, et al. Adaptive design methods in clinical trials – a review. Orphanet J Rare Dis. 2 mai 2008;3:11.

76. Electronic Health Records for Clinical Research - (EHR4CR) [Internet]. [cité 19 déc 2018]. Disponible sur: http://www.ehr4cr.eu/index.cfm

77. PCORnet, the National Patient-Centered Clinical Research Network [Internet]. PCORnet. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: https://pcornet.org/

78. TriNetX - Site internet [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: https://www.trinetx.com/

79. Henry Y, et al. Use of an Electronic Health Record to Optimize Site Performance in Randomized Clinical Trials. Journal of Clinical Trials. 2014;05(01).

80. Doods J, et al. A European inventory of data elements for patient recruitment. Studies in Health Technology and Informatics. 2015;506–510.

81. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.

82. Cowie MR, et al. Electronic health records to facilitate clinical research. Clinical Research in Cardiology. janv 2017;106(1):1-9.

83. Raman SR, et al. Leveraging electronic health records for clinical research. American Heart Journal. août 2018;202:13-9.

84. Rapport de synthèse du Comité Consultatif National d'Ethique. Etats Généraux de la Bioéthique. juin 2018;85-94.

85. RGPD 2018: espace d'information numérique - règlement européen sur la protection des données [Internet]. [cité 28 déc 2018]. Disponible sur: http://www.rgpd-2018.eu/

86. Yang E, et al. Quantifying and visualizing site performance in clinical trials. Contemporary Clinical Trials Communications. mars 2018;9:108-14.

87. Prescott RJ, et al. Factors that limit the quality, number and progress of randomised controlled trials: a review. Health Technol Assess 1999;3(20).

88. Sotelo J. Regulation of Clinical Research Sponsored by Pharmaceutical Companies: A Proposal. PLoS Medicine. 11 juill 2006;3(7):e306.

89. Thiers FA, et al. Trends in the globalization of clinical trials. Nature Reviews Drug Discovery. 1 janv 2008;7:13-4.

90. High costs and recruitment issues drive the globalization of clinical trials. :4.

91. Singh R, et al. Clinical trials in “emerging markets”: Regulatory considerations and other factors. Contemporary Clinical Trials. nov 2013;36(2):711-8.

92. Schroen AT, et al. Preliminary evaluation of factors associated with premature trial closure and feasibility of accrual benchmarks in phase III oncology trials. Clin Trials. août 2010;7(4):312-21.

93. Thoma A, et al. How to optimize patient recruitment. Can J Surg. juin 2010;53(3):205-10.

94. Effoe VS, et al. The use of electronic medical records for recruitment in clinical trials: findings from the Lifestyle Intervention for Treatment of Diabetes trial. Trials. déc 2016;17(1):496.

95. Köpcke F, et al. Secondary use of routinely collected patient data in a clinical trial: an evaluation of the effects on patient recruitment and data acquisition. Int J Med Inform. mars 2013;82(3):185-92.

96. Thadani SR, et al. Electronic Screening Improves Efficiency in Clinical Trial Recruitment. Journal of the American Medical Informatics Association. 1 nov 2009;16(6):869-73.

97. Sumi E, et al. The correlation between the number of eligible patients in routine clinical practice and the low recruitment level in clinical trials: a retrospective study using electronic medical records. Trials. 11 déc 2013;14(1):426.

98. Spencer J, et al. Utilizing Electronic Medical Record Networks For Identifying Patients For Clinical Trial Recruitment. Value in Health. mai 2015;18(3):A18.

99. Perceptions and Insights Study - Decision-Making Process - CISCRP. 2017.

100. Dugas M, et al. Routine data from hospital information systems can support patient recruitment for clinical studies. Clinical Trials: Journal of the Society for Clinical Trials. avr 2010;7(2):183-9.

101. Meloni L. Towards the next level of recruitment - 3rd Insite User Meeting. 2019.

102. Tufts Report - January 2016.pdf [Internet]. [cité 19 oct 2018]. Disponible sur: https://static1.squarespace.com/static/5a9eb0c8e2ccd1158288d8dc/t/5aa6d64853450a246c28c222/1520883272314/january2016-pr.pdf

103. Caulfield T. Legal and Ethical Issues Associated with Patient Recruitment in Clinical Trials: The Case of Competitive Enrolment. Health Law Review. 13(2):4.

104. Reynolds T. Clinical trials: can technology solve the problem of low recruitment? BMJ. 14 juin 2011;342(jun14 2):d3662-d3662.

105. Hapca A, et al. Effectiveness of newspaper advertising for patient recruitment into a clinical trial: Advertising for trial recruitment. British Journal of Clinical Pharmacology. juin

2014;77(6):1064-72.

106. Smith AD, et al. E-recruitment of patients for clinical trials. International Journal of Electronic Healthcare. 2005;1(4):413.

107. Burgess LJ. The role of print advertising in clinical trial recruitment: Lessons from a South African site. Open Access Journal of Clinical Trials. mai 2010;83.

108. Smith A, et al. Social Media Use in 2018. Pew Research Center. mars 2018.

109. Sedrak MS, et al. Cancer Communication in the Social Media Age. JAMA Oncology. 1 juin 2016;2(6):822.

110. Gossen R. Social Media for Patient Recruitment: 6 Key Factors in Mayo Clinic's Success [Internet]. Rebar Interactive. 2011 [cité 21 nov 2018]. Disponible sur: https://rebarinteractive.com/social-media-patient-recruitment-factors-success/

111. Gelinas L, et al. Using Social Media as a Research Recruitment Tool: Ethical Issues and Recommendations. The American Journal of Bioethics. 4 mars 2017;17(3):3-14.

112. Group C. What is the HITECH ACT? | What HITECH Compliance Means [Internet]. Compliancy Group. [cité 16 nov 2018]. Disponible sur: https://compliancy-group.com/what-is-the-hitech-act/

113. EUGDPR – Information Portal [Internet]. [cité 30 déc 2018]. Disponible sur: https://eugdpr.org/

114. As Asia tightens up on data regulation, the EU GDPR leaves its footprint | [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: https://ecipe.org/blog/asia-data-regulation-gdp/

115. Myshko D. Accurately Costing a Clinical Trial. Pharma Voice. juil 2005 :9.

116. Bower P, et al. Interventions to improve recruitment and retention in clinical trials: a survey and workshop to assess current practice and future priorities. Trials. déc 2014;15(1).

117. Téléconsultation et téléexpertise : guide de bonnes pratiques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2971632/fr/teleconsultation-et-teleexpertise-guide-de-bonnes-pratiques

118. Virtual Clinical Trials – Can Remote Trials Change The Clinical Trial Landscape? [Internet]. Xtalks. 2018 [cité 24 août 2019]. Disponible sur: https://xtalks.com/virtual-clinical-trials-1/

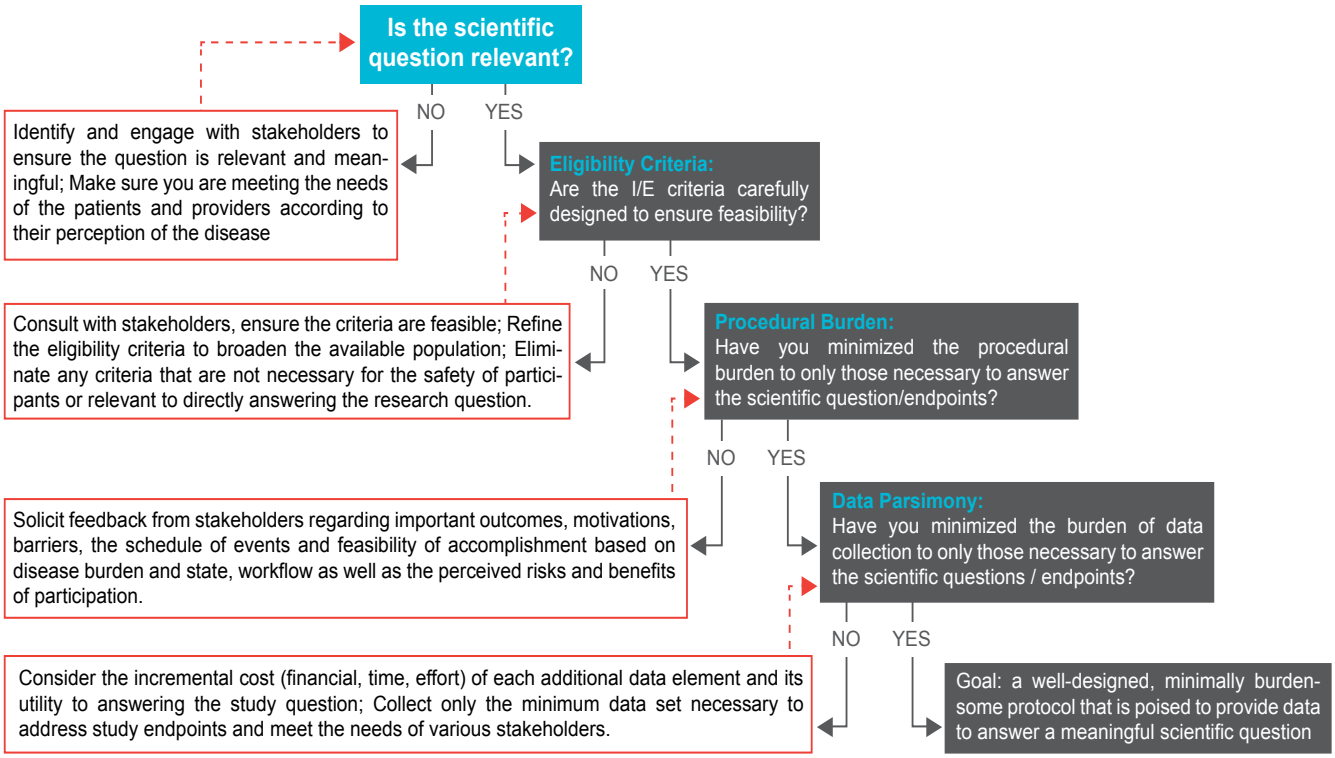
119. Ammour N. From recruiting to data collection, the impact of connected digital health in clinical trials Practical Example : The VERKKO study. 2016;18.

120. Quand les essais cliniques plongent dans le virtuel [Internet]. Les Echos. 2018 [cité 24 août 2019]. Disponible sur: https://www.lesechos.fr/2018/06/quand-les-essais-cliniques-plongent-dans-le-virtuel-996926

Annexes

Annexe 1 : Arbre décisionnel pour optimiser la conception d'un protocole

Source : Clinical Trials Transformation Initiative



Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Laure MANCERON

LE RECRUTEMENT DES PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES INDUSTRIELS : PROBLEMATIQUES ACTUELLES ET PERSPECTIVES D'AMELIORATION

RÉSUMÉ : Dans l'industrie pharmaceutique actuelle, le recrutement des patients dans les essais cliniques pourrait représenter un défi plus grand que celui de découvrir le prochain médicament « blockbuster ». La grande majorité des essais cliniques n'atteignent pas leurs objectifs de recrutement, pouvant conduire à des retards, un arrêt prématuré de l'essai ou encore l'impossibilité de conclure sur des résultats par manque de puissance statistique. Aux conséquences scientifiques et financières s'ajoutent des considérations éthiques, le patient étant au cœur de la recherche. Les promoteurs d'essais cliniques réfléchissent alors à de multiples stratégies axées principalement sur la conception des protocoles, le choix des centres investigateurs et l'identification des patients. De nouvelles solutions ont émergé et continuent de se développer avec l'essor du numérique et l'utilisation croissante de bases de données électroniques de santé. L'efficacité de ces méthodes semble toutefois dépendante du type d'essai, et des analyses supplémentaires seraient nécessaires pour conclure sur leur utilité. L'expérience montre que de multiples facteurs influent sur la vitesse du recrutement, les principaux étant l'intérêt des médecins pour la molécule développée, l'environnement concurrentiel et la conception de l'essai. Dans les années à venir, les incertitudes liées au recrutement et à l'environnement changeant des essais cliniques vont demander aux industries pharmaceutiques des capacités d'adaptation et de mobilisation des ressources nécessaires pour qu'elles soient capables de gérer des imprévus.

MOTS CLÉS : Essai clinique, Recrutement, Délais, Promoteur Industriel, Patient, Investigateur

FILIÈRE : Industrie