



# Inserm

La science pour la santé  
From science to health

**Recherche clinique :  
accès aux participants  
potentiels**  
**Les étapes avant l'inclusion,  
un coup d'avance ?**

**Comité d'éthique  
de l'Inserm**

Groupe "Recherche avec accès direct  
aux patients"

**Mars  
2019**

**Contributeurs principaux :** François Eisinger, François Hirsch, Bernard Baertschi, Mylène Botbol, Isabelle Jouet, Anne-Sophie Lapointe, Hervé Chneiweiss

Date de début des travaux : octobre 2016

Date de finalisation de la note : mars 2019

## **Résumé**

Lors du Forum économique de Davos, le PDG de Novartis a déclaré que les gisements d'innovation se trouvaient dans les « solutions numériques » en particulier celles concernant l'inclusion dans les essais cliniques. Les enjeux sont considérables car dans un monde où la recherche est compétitive, l'accès aux patients est une étape critique, indispensable et non contournable.

Toute organisation qui peut faciliter les inclusions de patients permet de répondre de manière plus fiable, plus rapide et vraisemblablement plus représentative aux questions posées. Il s'agit d'un avantage indiscutable pour répondre mieux et plus vite aux besoins des patients et parfois même en cas de circonstances ou de pathologies rares ce peut être une nécessité.

Nous considérons qu'il existe deux phases distinctes dans le processus d'inclusion, une formelle encadrée, au moins en France, de manière stricte : un médecin investigateur explique, propose la recherche et reçoit le consentement du patient s'il accepte de participer.

Une autre phase préalable, moins formalisée, qui elle-même peut se décomposer en : l'identification d'une personne susceptible d'être éligible et intéressée, puis l'information non formalisée « générale » enfin si la personne/patiente n'y est pas opposée, l'orientation vers le médecin investigateur. Dans l'organisation classique de la recherche clinique cette phase en amont de l'inclusion réelle est généralement réalisée par les investigateurs eux-mêmes. Les nouvelles technologies offriront un choix plus large aux patients et notre hypothèse est que d'autres acteurs puissent se positionner sur la phase d'amont et ainsi influencer les trajectoires des patients vers un essai particulier plutôt que vers un autre.

Ainsi la question principale posée est la suivante : Quelles seront, à l'avenir, les modalités de choix des protocoles et d'informations des participants ?

Il nous apparaît indispensable et urgent de former encore davantage les patients en amont à la fois d'un point de vue méthodologique et éthique sur ce qu'est la recherche. Il faut aussi que ces derniers puissent avoir un recours informationnel avant d'accepter de participer à un protocole. Les associations de patients jouent et joueront un rôle critique pour cela, les laboratoires pharmaceutiques ainsi que les chercheurs académiques l'ont déjà compris et intégré.

Les technologies de l'information et de la communication dans le domaine de la santé sont susceptibles de modifier de manière importante, les soins, le dépistage et la prévention des maladies mais sans doute également la réalisation de la recherche clinique. Le champ de l'impact possible est très vaste et ainsi nous avons retenu l'a priori de limiter nos réflexions à la recherche clinique dans un cadre limité qui est celui de personnes malades, excluant ainsi les recherches sur volontaires sains ainsi que les recherches en prévention ou en « bien-être » : sommeil, performance. De manière encore plus ciblée, l'exemple choisi pour notre réflexion est celui du test d'un médicament (le plus souvent il s'agit actuellement d'essai dont le promoteur est industriel mais d'autres cas de figure sont possibles). Notre analyse porte donc globalement sur les recherches sur la personne humaine en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales : recherche interventionnelle, recherche sur des médicaments.

Lors du Forum économique de Davos, Joe Jimenez, le PDG de Novartis a déclaré que les gisements d'innovation se trouvaient dans les « solutions numériques » en particulier *concernant l'inclusion dans les essais...* les coûts, la qualité de ces derniers ainsi que l'analyse en temps réel des données : « Nous pouvons rencontrer nos patients dans le monde digital »<sup>1</sup>. Le rapport de la société de consultants Deloitte : « Un nouveau futur pour R&D ? Mesurer le rendement des innovations pharmaceutiques 2017 »<sup>2</sup> est également assez édifiant. En effet si ce rapport constate pour l'industrie pharmaceutique la diminution du retour sur investissement au cours de ces 7 dernières années, il est considéré que l'utilisation des nouvelles technologies (objets connectés, media sociaux, intelligence artificielle...) est une source d'augmentation de profits. *La possibilité d'inclusion « en ligne » est explicitement citée page 25*. Si en France ce cas de figure est impossible pour des raisons légales, les étapes préalables à l'inclusion, visant à la favoriser, méritent sans doute un examen attentif.

Tout ce qui favorise l'inclusion dans des essais et tout ce qui est susceptible d'avoir un impact sur l'inclusion dans un essai plutôt qu'un autre, mérite d'être connu, analysé et compris. En effet, les enjeux sont considérables, car dans un monde où la recherche est compétitive et source de profit, l'accès aux patients est une étape critique, indispensable et non contournable. Dans le rapport Deloitte précédemment cité, il est fait mention du millier d'essais en cours concernant l'immunothérapie des cancers. Concernant ces recherches, il n'y aurait pas assez de malades éligibles et accessibles pour permettre la réalisation de chacun (Rapport Deloitte, page 6), ainsi l'accès aux patients devient une action d'une importance considérable.

---

<sup>1</sup> <https://accuprecnews.wixsite.com/blog/single-post/2018/01/28/3-things-that-will-change-medicine>

<sup>2</sup> <https://www2.deloitte.com/uk/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/measuring-return-from-pharmaceutical-innovation.html>

Pour les industriels, une réponse rapide rendue possible par un nombre important de patients mobilisés rapidement permet de bénéficier d'une période de monopole (sans concurrence avec des génériques) plus longue. La vitesse de réalisation (en partie conditionnée par le mode de recrutement, par le faible nombre de perdus de vue et par la constitution rapide du dossier de demande de prise en charge financière) est aussi un enjeu majeur. Pour certains médicaments, 12 semaines de gagnées représenteraient un gain de 800 millions de \$ (Rapport Deloitte page 26). De manière plus cynique, le recrutement rapide d'un nombre important de patients est un moyen d'asphyxier ses concurrents. Un acteur économique en situation dominante peut, en retardant l'émergence d'innovations concurrentielles, prolonger sa position plus ou moins monopolistique.

Ces enjeux « Recherche & Développement » sont tellement importants qu'aux cotés des recherches classiques où l'on vise à un accès « privilégié » aux patients, d'autres types de recherches alternatives impliquant la personne humaine sont en cours de développement (non traités dans cette note) (Essai virtuel, essai parallèle ou imbriqué...).

La société civile a un intérêt légitime à s'interroger sur les impacts possibles de ce type de modification de la recherche clinique. Notre sentiment est que cette transformation justifie une réflexion éthique car elle induit à la fois des avantages (scientifiques, sociaux et économiques) et des risques (scientifiques, sociaux et économiques également).

Les projets de recherche clinique avec accès direct aux patients existent déjà, au moins aux Etats- Unis (1) y compris avec consentement en ligne (Barrera 2017). Ce modèle n'est pas celui qui est l'objet des réflexions dans cette note, même si l'hypothèse d'un « dumping » concurrentiel n'est pas à exclure, les laboratoires pouvant privilégier la localisation des projets de recherche dans des pays où la législation autorise ce type de recherche.

Notre réflexion porte sur les étapes en amont : avant de proposer formellement l'inclusion dans un projet de recherche. En effet, certains patients éligibles (et non éligibles) peuvent être informés de l'existence de projet(s) de recherche et ce par de nombreux canaux véhiculant des informations plus ou moins structurées

A titre d'exemple, dans le numéro de Mars 2018 (n°134 p.25) de la revue « L'écho » de l'association France Parkinson, se trouve un encadré intitulé « Fox Trial Finder : un outil pour la recherche clinique ». L'association encourage les lecteurs (malades ou proches principalement) à se rendre sur le site <https://foxtrialfinder.michaelifox.org> pour avoir « accès à la liste et aux détails des études en France et dans le monde ». Sur ce site, les internautes ayant créé leur profil anonyme accéderont à la liste et aux détails des études dans leur région *avec une alerte pour chaque nouvelle étude* répertoriée. Ils auront également la possibilité d'échanger ou d'être contactés par un centre investigateur via une messagerie sécurisée. « La confidentialité est garantie ».

Nous considérons qu'une prise de conscience est nécessaire concernant la signification de ces évolutions et leur cohérence avec les principes régulant la légitimité de la recherche clinique.

## **AVANTAGES**

Ce type d'organisation avec accès direct a l'avantage de faciliter les inclusions au moins d'un point de vue quantitatif (2) et ainsi de répondre de manière plus fiable, plus rapide et vraisemblablement plus représentative aux questions posées. *Il s'agit d'un avantage indiscutable et parfois même en cas de circonstances ou de pathologies rares il s'agit d'une nécessité.*

Seulement la moitié des essais cliniques réussissent à atteindre le niveau d'inclusion espéré<sup>3</sup> et les questions de recrutement restent encore la principale cause d'arrêt prématuré d'essai. Par ailleurs le débat sur « le droit d'essayer » met en lumière que les limitations d'accès aux essais plus que les préférences des patients sont à l'origine de la faible participation. Résoudre cette question est donc central d'un point de vue scientifique et économique.

Ces procédures ont aussi comme valeur ajoutée de permettre à des patients qui seraient relativement éloignés (éloignement géographique ou d'accès aux informations) des centres investigateurs d'avoir accès à ces essais. En revanche elles ne résolvent pas le problème de l'éloignement culturel. Concernant ce point important, il se développe actuellement des outils d'interface patients, et ce sous l'influence partiellement structurée et coordonnée des industriels, des médecins (et de sociétés savantes), de plateformes de patients (patientslikeme), d'association de patients, voire d'initiatives individuelles.

Certaines structures dédiées à la recherche clinique, telle les « CRO » (Contract Research Organizations) interfaces entre les laboratoires et les patients, ont engagé des linguistes/anthropologues afin de faciliter une recherche homogène dans des pays différents<sup>4</sup>.

Ces efforts nécessaires et méritoires devront faire l'objet d'évaluations à moyen et long terme, car les liens d'intérêt évidents des promoteurs de ces outils pourraient induire des biais. En effet, il est classique de considérer que la construction des questions permet d'orienter les réponses (biais cognitif « d'ancrage », tendance à répondre plus souvent oui que non...). La maîtrise des questionnaires peut ainsi orienter les réponses.

---

<sup>3</sup> Une de ces CRO Chiltern a récemment été rachetée par Labcorp pour 1.2 Milliard de dollars.

<sup>4</sup> Communication personnelle avec un représentant la société « MAPI »

## MODIFICATIONS DES EQUILIBRES ET CONSEQUENCES POSSIBLES POUVANT JUSTIFIER DES RECOMMANDATIONS (ANALYSE DES RISQUES)

Pour favoriser une approche analytique nous allons imaginer les modifications possibles selon une séquence chronologique similaire à la construction théorique d'un protocole de recherche. Afin de simplifier, le cadre actuel sera décrit dans le sous-chapitre « Avant » et notre anticipation des recherches avec accès direct en pré-inclusion dans le sous-chapitre « Demain ».

### LA REDACTION DU PROTOCOLE

« *Avant* » : Le promoteur (industriel, académique ou associatif) choisit la pathologie qui l'intéresse, choisit le type d'intervention et la molécule à tester, puis construit le protocole méthodologique de l'étude. Cette étape n'est pas à ce jour un lieu de régulation spécifique pour la société civile qui n'intervient pas, sauf de manière incitative comme par exemple pour les règles économiques et financières sur les maladies/médicaments orphelins. Lorsque des associations de patients comme l'AFM ou des associations à but non-lucratif comme DNDi (Drugs for Neglected Diseases initiative) se sont lancées dans des essais cliniques, elles se sont conformées aux règles sociales en vigueur et aux procédures techniques et en ont adopté les étapes et les méthodes.

« *Demain* » : Il est peu probable que cette étape soit à l'avenir différente sauf si des associations de patients, pouvaient dans un partenariat (en fait dans un rapport de force et dans un contexte d'asymétrie d'information et/ou de dépendance) avec les industriels co-construire les cibles, les outils et les protocoles. Ce processus est déjà à l'œuvre (par exemple partenariat « *patienlikeme* » et Denali Pharmaceuticals) sans que l'on puisse analyser de manière simple la résultante des forces et des intérêts en présence.

### ETAPE D'INFORMATION EN AMONT (PRE IDENTIFICATION DES PERSONNES, CONTACT, INFORMATIONS PREALABLES)

Il s'agit là de la phase où les modifications attendues sont les plus importantes.

Etape 1 : Contact avec les patients potentiellement éligibles (cible avec un halo autour de la cible plus ou moins important)

« *Avant* » : Les canaux utilisés pour joindre les personnes, les informer de l'existence d'un protocole, puis les informer sur la nature du protocole se résument en un acteur principal: le médecin investigateur (et son équipe). Les deux étapes : informations générales et processus

de proposition de participation étaient donc réalisées par le même acteur, parfois en un seul temps.

« *Demain* » : On peut imaginer (et parfois déjà observer) des canaux multiples pour identifier/contacter.

- Publicité (Non ciblée) avec un message « targetting » : « Demandez conseil à votre médecin, connectez-vous sur le site web... »
- Groupe de patients ciblés sur des pathologies ou des symptômes et ce grâce à :
  - l'utilisation par les patients d'applications mobiles
  - des listes de patients se portant a priori volontaires en s'inscrivant sur des sites web (patientlikeme<sup>5</sup>, 23andme, Ancestry)
  - des associations de patients
  - une identification des « cibles » via les algorithmes d'analyse des réseaux sociaux tel Facebook (2). L'analyse des fréquences vocales lors d'une conversation téléphonique ou l'analyse de l'utilisation d'un écran tactile comme celui du téléphone portable permettent déjà de faire un diagnostic précoce de maladie de Parkinson. L'analyse des trajets d'un individu via la géolocalisation permet le repérage de troubles de l'orientation hautement prédictifs d'une maladie d'Alzheimer. Si ces éléments sont plus ou moins embryonnaires et à notre connaissance, non utilisés, ils sont des exemples d'outils d'identification. L'entrée en vigueur récente en Europe du règlement général sur la protection des données (RGPD) est sensée garantir la protection des données individuelles et plus particulièrement des données de santé. Ce règlement est sensé inclure toute pratique à partir du moment où elle concerne un européen ou a lieu en Europe. Reste à savoir comment un contrôle sur le web pourra s'exercer de manière efficace<sup>6</sup>.

Les patients atteints d'une pathologie dont la prise en charge est à ce jour insuffisamment efficace peuvent aussi chercher sur internet si des protocoles de recherche existent et ils seraient dirigés vers le site de l'industriel par les moteurs de recherche (plus ou moins neutres).

---

<sup>5</sup> <https://www.genomeweb.com/genetic-research/patientslikeme-builds-multi-omic-longitudinal-program-track-biology-disease-and>

<sup>6</sup> <https://www.cnil.fr/fr/rgpd-et-donnees-de-sante>

## Quelques pistes d'actions à débattre

Il apparaît important d'être vigilant au regard des différentes sources d'information auxquelles les personnes auraient accès, informations même très préalables ou générales. Dans l'idéal il pourrait être souhaitable de favoriser la capacité de discernement des personnes face à ce type d'outil, peut-être en fournissant des grilles de lecture (« Check-list ») et des aides à l'analyse de telles « propositions ». Des outils de formation/information « online » pourraient être offerts, sans doute avec 2 niveaux : générique pour la recherche interventionnelle portant sur un produit de santé en générale, et si possible plus spécifique selon les pathologies. L'expertise des Comités de protection des personnes (CPP), instance indépendante de validation éthique des projets de recherche clinique, pourrait être mobilisée. Il faudra peut-être concevoir des instances de « certification » de l'information sur le fond comme sur la forme, et concevoir les canaux de recours en cas de contentieux.

Un point qu'il faut sans doute souligner et que l'on peut ainsi envisager est la modification du rôle du « médecin investigateur ».

Ainsi la question posée est la suivante : Quelles seront, à l'avenir, les modalités de choix de participer à tel ou tel protocole et sur la base de quelle information pour les participants ? Il est ainsi légitime de se poser la question de repenser les conditions de protection des personnes

Concernant le choix des protocoles (Molécule X du laboratoire A versus Molécule Y du laboratoire B) : comme mentionné en introduction, il nous apparaît que la règle de la concurrence et le modèle du malade consommateur/acteur de recherche vont vraisemblablement s'imposer.

Ainsi la rétribution<sup>7</sup> des personnes se prêtant à la recherche, si elle n'est autorisée en France que pour les volontaires sains, pourrait devenir plus ou moins prégnante et plus ou moins feutrée : tablette, abonnement... . Ce financement pourrait viser les patients ou les associations de patients inclus dans un essai clinique. Les règles de déclarations de conflits d'intérêts actuellement appliquées aux médecins investigateurs devraient servir de base de réflexion à des processus similaires pour les différents acteurs des futurs essais, y compris les associations de patients.

---

<sup>7</sup> A ne pas confondre avec les éventuelles indemnités plafonnées et contrôlées pour contraintes subies



## INCLUSION DANS LE PROTOCOLE

L'obtention du consentement et l'information associée à cette étape sont encadrées de manière spécifique (cf. infra), même si ces deux notions restent l'objet de vifs débats tant est complexe aujourd'hui une information réelle et véritablement bien comprise. Cette étape à ce jour, en France semble protégée, mais l'étape précédente a de fortes chances d'influer de manière significative le processus d'acceptation.

Le cadre réglementaire Européen des « essais cliniques » est particulièrement bien défini dans le texte de 2014 (536/2014). L'article 29, 2c, abordant le consentement éclairé précise que les informations communiquées au participant... sont fournies lors d'un entretien préalable avec un membre de l'équipe d'investigateurs qui est dûment qualifié conformément au droit de l'état membre concerné. Une dérogation est possible pour les essais en grappe (article 30). Ce règlement n'aborde pas l'éventualité d'un consentement en ligne, et spécifie « Conformément aux lignes directrices internationales, le participant devrait donner son consentement éclairé par écrit.» mais l'éventualité d'un autre mode de recueil y est envisagée en cas de non maîtrise de l'écrit du participant.

La faisabilité et l'acceptabilité par les patients d'un consentement en ligne ont été testées (6) aux Etats-Unis d'un point de vue théorique et dans une étude sur la dépression post partum, étude validée par le comité d'éthique de l'Université de Californie (7). Un questionnaire en ligne était associé à la demande de consentement pour apprécier la compréhension des personnes du processus.

## QUELQUES PISTES DE REGULATIONS

Le nombre et la nature des personnes, groupes et institutions impliqués dans la recherche clinique sont tels qu'aucune solution simple, consensuelle n'est immédiatement disponible. La confrontation des perspectives est là encore indispensable pour faire émerger un diagnostic commun et discuter d'éventuelles régulations dont on peut seulement donner quelques pistes.

Il sera utile que tous les éléments de communication du promoteur vers les participants potentiels, le contenu et la forme d'éventuelles publicités et des notices d'informations *non associées* au processus final de consentement soient systématiquement visés par les CPP. Cela est d'ailleurs anticipé par le règlement européen qui prévoit que les modalités de recrutement des patients soient détaillées (Annexe I, art 59-60) qu'il s'agisse de documents imprimés, sonores ou vidéo ainsi que des procédures pour traiter les réponses aux annonces et des dispositions prises pour informer et conseiller les personnes qui se manifestent et dont il s'avère qu'elles ne pourront pas participer à l'essai clinique.

A titre d'hypothèses, certaines procédures pourraient accompagner le développement éventuel de ce type de pratique dont

- lors de publications scientifiques il faudrait dans la section méthodologie (description de la population étudiée) que les modes d'information ET de contact soient décrits et quantifiés.

Il peut être important de veiller à ce que certaines règles régissant ces essais ne soient pas modifiées, notamment le rôle de l'investigateur (et l'évaluation de son indépendance) et la nécessité d'un examen médical préalable.

## **Conclusion**

Ce nouveau type d'organisation de la recherche, avec un contact en amont des personnes susceptibles d'y participer possède de nombreux avantages importants et indiscutables d'un point de vue de la production de connaissances. Cependant notre préoccupation porte sur des points éthiques:

Quelle sera la qualité de l'information préalable à celle délivrée au moment de la proposition d'inclusion ?

Comment éviter l'exploitation des populations vulnérables (ayant cependant accès aux outils d'information) ?

Comment les institutions de recherche publiques pour l'instant globalement moins bien préparées à cette évolution technologique, pourront-elles soutenir la concurrence avec les firmes pharmaceutiques ?

D'autres points peuvent également être discutés. En effet, il est envisageable pour plusieurs raisons que les connaissances produites par ce type de recherche ne soient pas toujours optimales soit

- parce qu'un traitement alternatif ne sera pas testé au profit d'un traitement moins « utile » qui lui bénéficiera d'une meilleure stratégie de recrutement
- à cause du biais de recrutement induit par le nouveau médium : patient recherchant la nouveauté, patient à fort intérêt pour sa santé (meilleure observance, moins de comorbidité...)

Il nous apparaît indispensable et urgent de former encore davantage les patients en amont à la fois d'un point de vue méthodologique et éthique sur ce qu'est la recherche. Il faut aussi que ces derniers puissent avoir un recours à des informations provenant de sources

indépendantes avant d'accepter un protocole. Le rôle des associations de patients joue et jouera un rôle critique pour cela, les laboratoires pharmaceutiques l'ont déjà compris et intégré. Enfin les membres des comités d'évaluation éthique des protocoles devraient être sensibilisés à ces nouvelles pratiques.

1. Wagle N, Painter C, Ilzarbe M, Van Allen E, Frank E, Oh C, et al. Abstract OT2-05-03: The metastatic breast cancer project: A national direct-to-patient research initiative to accelerate genomics research. AACR; 2016.
2. Jones R, Lacroix LJ, Porcher E. Facebook Advertising to Recruit Young, Urban Women into an HIV Prevention Clinical Trial. *AIDS and Behavior*. 2017;21(11):3141-53.
3. Walters SJ, dos Anjos Henriques-Cadby IB, Bortolami O, Flight L, Hind D, Jacques RM, et al. Recruitment and retention of participants in randomised controlled trials: a review of trials funded and published by the United Kingdom Health Technology Assessment Programme. *BMJ open*. 2017;7(3):e015276.
4. Kasenda B, Von Elm E, You J, Blümle A, Tomonaga Y, Saccilotto R, et al. Prevalence, characteristics, and publication of discontinued randomized trials. *Jama*. 2014;311(10):1045-52.
5. Khozin S, Blumenthal GM, Pazdur R. Real-world Data for Clinical Evidence Generation in Oncology. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(11).
6. Kim H, Bell E, Kim J, Sitapati A, Ramsdell J, Farcas C, et al. iCONCUR: informed consent for clinical data and bio-sample use for research. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2016;24(2):380-7.
7. Barrera AZ, Dunn LB, Nichols A, Reardon S, Muñoz RF. Getting It "Right" Ensuring Informed Consent for an Online Clinical Trial. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*. 2016;11(4):291-8.