



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2021

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement
le 10, novembre, 2021 à POITIERS
par **Madame, BOSSIS Louise**

Perspectives d'évolution des essais cliniques en 2021 : design et apport
du digital

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membre : Madame ROULIER Sylvie

Directeur de thèse : Madame RAGOT Stéphanie



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2021

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement
le 10, novembre, 2021 à POITIERS
par Madame, BOSSIS Louise

Perspectives d'évolution des essais cliniques en 2021 : design et apport
du digital

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membre : Madame ROULIER Sylvie

Directeur de thèse : Madame RAGOT Stéphanie

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

Table des matières

Remerciement :	6
Introduction :	7
I. Les essais cliniques.....	8
A. Définition.....	8
B. En amont des essais cliniques	9
C. La place des essais cliniques dans le développement d'un médicament	10
D. Histoire des essais cliniques	13
E. Le cadre législatif pour mener un essai clinique	17
II. Problématiques actuelles rencontrées au cours de la conduite d'un essai clinique	22
A. Mise en place d'un essai clinique.....	22
B. Contraintes liées au budget et à la durée	23
C. Environnement compétitif entre les laboratoires pharmaceutiques	26
D. Des protocoles d'études cliniques complexes	28
E. Problématiques liées au recrutement des sujets.....	30
1. Manque de diversité des populations d'étude	30
2. Changement du statut du patient, il devient un acteur à part entière.....	32
3. Les contraintes rencontrées par les patients	33

III. Nouvelles approches et perspectives.....	34
A. Des nouveaux designs plus adaptatifs	34
B. Association de plusieurs compagnies pharmaceutiques.	37
C. Un meilleur dialogue entre les patients et les sponsors.....	40
1. Mieux informer les patients.	40
2. Innovative Medecines Initiative : initiative reliant les différents acteurs	41
3. Les « Core Outcome Sets »	42
4. Les associations de patients	43
D. Utilisation de technologies digitales	44
1. Outils pour aider au recrutement des patients.....	44
2. Les « Electronics Health Records »	45
3. Décentralisation.....	49
4. Le monitoring des patients.....	51
5. Pré remplissage des eCRF	53
6. Le jumeau numérique.....	55
Discussion	56
Conclusion.....	58
Liste des abréviations.....	59
Bibliographie	61
Liste des figures.....	67
Résumé et mots clefs :	69

Remerciements :

Je tiens à remercier les membres de mon jury pour leur disponibilité et leur assistance au cours de ce travail. Je vous remercie tout particulièrement de la lecture attentive que vous avez faite de ma thèse de fin d'étude.

À Monsieur Fauconneau Bernard, président du jury, merci d'avoir accepté immédiatement de présider mon jury, merci également de votre bienveillance et de votre accompagnement durant le cursus de pharmacie.

À Madame Ragot Stéphanie, directrice de thèse, merci pour votre engagement tout au long de cette thèse. Un très grand merci de m'avoir offert de votre temps et de m'avoir guidée dans cette entreprise.

À Madame Roulier Sylvie, membre du jury, je tiens à te remercier pour ce que tu m'as apporté durant mon apprentissage, merci pour tes conseils et ta bienveillance ! Et un grand merci d'avoir accepté d'avoir fait partie de mon jury.

Merci à ma famille et à mes amis pour leur soutien au quotidien, merci pour tous ces moments avec vous qui m'ont permis de devenir qui je suis.

Introduction :

Les essais cliniques constituent une phase importante du circuit du développement du médicament. C'est le début de l'administration d'un candidat médicament chez l'Homme, il est donc capital de s'assurer de paramètres tels que sa sécurité, son efficacité ainsi que sa tolérance.

On estime que pour aboutir à un nouveau médicament, 10.000 molécules seront criblées durant la recherche exploratoire pour que 100 molécules entrent en phase de tests précliniques. Parmi ces 100 molécules 10 deviendront des candidats médicaments que l'on testera en essais cliniques, pour qu'un seul médicament soit in fine commercialisé. (1)

Les essais cliniques constituent une étape très sélective du parcours de développement du médicament, c'est un processus long et coûteux. Selon la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), qui regroupe les principaux laboratoires pharmaceutiques Américains, le coût de développement d'un médicament est passé de 54 millions de dollars en 1976 à 802 millions aujourd'hui ; la croissance des coûts de développement est estimée à plus de 10% par an. (1)

C'est parce que j'ai envie de contribuer à la mise à disposition de nouveaux traitements pour les patients que j'ai choisi de travailler sur le domaine des essais cliniques pour ma thèse de fin d'étude.

I. Les essais cliniques

A. Définition

Les essais cliniques sont une étape obligatoire dans le développement d'un produit de santé, qu'il s'agisse d'un médicament, d'un dispositif médical ou d'un traitement de type thérapie cellulaire ou génique. L'objectif est d'évaluer la sécurité ainsi que l'efficacité de ce dernier chez l'Homme. Par la suite le médicament pourra obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée en France par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Selon les entreprises du médicament (LEMM), un essai clinique peut se définir comme tel :

« Une étude clinique (ou un essai clinique) peut se définir comme une situation expérimentale au cours de laquelle on teste chez l'homme la véracité ou non d'une hypothèse. Un essai clinique sur un médicament vise à mettre en évidence ou à en vérifier les effets et (ou) à identifier tout effet indésirable et (ou) à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en définir l'efficacité et la sécurité d'emploi. »(2)

Il s'agit donc d'une évaluation du médicament prenant en compte des paramètres multiples afin qu'il soit utile et bénéfique aux patients qui l'utiliseront tout au long de sa commercialisation.

B. En amont des essais cliniques

Dans le circuit du développement du médicament, en amont des étapes de développement, des étapes de recherches préliminaires sont nécessaires. La recherche comprend tout ce qui conduit au choix d'une substance susceptible de devenir un médicament, elle se divise en deux étapes :

- La recherche fondamentale : consiste en la recherche de la compréhension du fonctionnement normal et pathologique des organismes, elle permet d'acquérir les bases essentielles des maladies et de déterminer les objectifs à atteindre pour améliorer l'état pathologique ou les symptômes qui l'accompagnent, le plus couramment ces recherches sont effectuées par des laboratoires universitaires publics.
- La recherche appliquée : consiste en la recherche et l'obtention de molécules actives susceptibles d'avoir un effet sur une maladie. Les molécules peuvent être obtenues par isolement d'une molécule naturelle issue de végétaux, animaux, minéraux pouvant avoir un effet bénéfique sur l'homme, ou par synthèse chimique ainsi que par la création et la production de substances biologiques par les biotechnologies ou encore par la modélisation de molécules thérapeutiquement actives. (3)

On estime qu'au cours de la recherche 10,000 molécules environ seront criblées et que parmi elles, seulement 100 molécules seront sélectionnées pour passer des tests pré-cliniques qui constituent la première étape du développement du médicament. (1)

Les résultats de ces essais figureront dans le dossier de mise sur le marché du médicament et visent à obtenir des informations concernant :

- La pharmacologie expérimentale : réalisée sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules (in-vitro) avant de passer sur des modèles animaux (in-vivo) pour démontrer l'efficacité du candidat médicament.

- La toxicologie : qui évalue les effets secondaires des futurs médicaments qui regroupent toxicité aiguë, toxicité chronique, évaluation des fonctions de reproduction, mutagenèse/ génotoxicité, cancérogenèse.
- La pharmacocinétique et le métabolisme du médicament : ces études portent sur des propriétés pharmaceutiques de la molécule telles que l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'élimination. Mais elles ont aussi pour but de prouver les propriétés pharmacologiques. (1)

Au cours des essais précliniques le candidat médicament est testé sur trois espèces animales différentes. Depuis les années 80 des efforts sont entrepris pour limiter le recours aux animaux et améliorer leurs conditions de traitements, néanmoins l'expérimentation animale reste incontournable avant de débiter l'administration chez l'homme. Dans le but de tenter de diminuer les expériences faites sur les animaux, des méthodes alternatives sont étudiées, telles que la mise au point de tests sur des cultures de cellules humaines, mais elles ne peuvent pas, pour le moment se substituer totalement aux expériences menées sur l'animal.

c. La place des essais cliniques dans le développement d'un médicament

Parmi les 100 molécules testées dans des essais précliniques seulement 10 arriveront jusqu'au début des phases cliniques. (1)

- La phase I est menée sur un petit nombre de volontaires, sains ou malades en fonction du type de maladie concernée, par exemple pour des essais en oncologie, seulement des volontaires atteints de la pathologie en question seront testés. Il s'agit de tester la molécule pour la première fois chez l'homme afin d'observer son évolution dans l'organisme en fonction du temps et d'évaluer sa toxicité. Pour cela les volontaires

sains ou malades vont se soumettre à de nombreux examens permettant de vérifier de multiples paramètres cardiaques, respiratoires, sanguin, etc.

- La phase II se déroule chez des volontaires malades. L'objectif est de déterminer la dose minimale efficace du médicament et ses éventuels effets indésirables. Une première étape permet de déterminer la dose minimale efficace pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimes. Une seconde phase consiste à administrer cette dose à une cohorte plus importante de malades si possible, afin de rechercher un bénéfice thérapeutique.
- La phase III est la phase finale avant la mise sur le marché. Elle permet d'évaluer l'efficacité du médicament sur une cohorte de patients plus importante : de quelques centaines en cas de recherches sur un médicament destiné à l'oncologie ou à une maladie rare, à des milliers pour des maladies très fréquentes comme l'hypertension. Les volontaires sont le plus souvent répartis en deux groupes afin de comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence ou à un placebo. Cette phase dure souvent plusieurs années, le temps de recruter les patients et de suivre l'évolution de leur état de santé.

Après la commercialisation, le suivi du médicament à long terme en conditions réelles d'utilisation est assuré par les essais de Phase IV dit essais post AMM. Leur objectif est d'affiner la connaissance du produit, de mettre en évidence les effets indésirables et d'en connaître la fréquence ainsi que de mieux évaluer sa place dans la stratégie thérapeutique.

Au total depuis les phases précliniques en passant par les essais cliniques jusqu'à l'obtention de l'AMM, 15 ans sont en moyenne nécessaires pour le développement d'un médicament. (4)

Aujourd'hui dans un but de rationalisation des choix thérapeutiques, nous travaillons pour une médecine factuelle. C'est pourquoi les résultats des essais cliniques doivent garantir un niveau de preuve fiable. Pour être considéré comme valide, un essai clinique doit remplir des multiples conditions méthodologiques précises. L'objectif est de confirmer ou d'infirmer

l'hypothèse d'étude. Pour cela le critère principal va devoir démontrer la véracité ou non de l'hypothèse. Le suivi des groupes de patients doit se faire en simultanée, et la comparaison du groupe test se fait par rapport à un groupe contrôle ou également appelé groupe témoin.

Dans la plupart des cas l'attribution des traitements doit se faire par randomisation ce qui signifie par tirage au sort. L'administration du médicament doit se faire en aveugle simple, ce qui veut dire que le patient ne connaît pas le traitement qu'il prend ou bien en double aveugle, dans ce cas, ni le médecin ni le patient ne sait quel traitement sera administré. Un calcul préalable du nombre de patients à inclure dans l'essai doit être effectué en tenant compte du type d'essai choisi (supériorité ou équivalence), de l'hypothèse que l'on veut confirmer, des risques statistiques et de la variabilité du critère principal de mesure d'effet.

La méthodologie à suivre pour réaliser des essais cliniques est rigoureuse car l'efficacité et la sécurité d'un médicament sont déterminés par des preuves scientifiques. Néanmoins la population sélectionnée qui participe aux essais ne reflètent pas la population générale. En effet, ces résultats expérimentaux sont recueillis sur une période de temps courte par rapport à la pratique médicale courante avec un nombre de sujets limité et sélectionné selon des critères d'inclusions et d'exclusions bien définis ce qui diminue la capacité des essais à détecter des effets indésirables rares.

En raison de ces limitations sont réalisées des études pharmaco-épidémiologiques de cohortes de patients exposés au médicament en conditions normales d'utilisation lorsqu'on estime que les informations sur le médicament collectées dans les essais cliniques contrôlés sont insuffisantes.

D. Histoire des essais cliniques

Les premières archives des recherches cliniques sont consignées dans « le livre de Daniel » dans la bible, la première trace d'une expérience assimilable à de la recherche clinique a été conduite par un militaire à Babylon. Il a imposé à ses hommes de ne manger que de la viande et ne boire que du vin pendant les 10 prochains jours, cependant un petit groupe de jeunes hommes refusèrent, et n'ont mangé que des légumes et bu que de l'eau pendant la même période de temps. Au bout de ces dix jours il s'est avéré, que les soldats soumis au régime végétarien se portaient mieux et ont donc pu continuer leur régime.

Dans l'encyclopédie « canon de la médecine » Avicenne ; philosophe et médecin Persan écrit les premières règles pour tester les médicaments, même s'il n'existe pas de preuves que celles-ci étaient suivies. Il y mentionne que les tests thérapeutiques devaient utiliser des produits purs et porter sur de nombreux patients, pour juger de l'efficacité médicale du produit et différencier ses effets courants des effets dit « accidentels ».

Le premier essai clinique contrôlé aurait lui été mené en 1747 par un médecin appelé James Lind. Il était employé sur un bateau en tant que chirurgien et constatait une forte mortalité des marins imputable au scorbut. Il a donc sélectionné 12 marins atteints du scorbut, et formé 6 groupes de 2 marins. Les groupes ont reçu, soit du cidre, de l'acide sulfurique, du vinaigre, une concoction d'herbes et d'épices, de l'eau de mer ou encore des agrumes (oranges ou citrons). Seul le dernier groupe, recevant les agrumes, a rapidement guéri du scorbut.

C'est au début des années 1800 que le placebo apparaît dans le dictionnaire médical de Hooper en 1811, il le définit comme « *Nom donné à toute médecine prescrite pour plaire au patient et non pour le guérir* », le mot placebo en latin signifie d'ailleurs « *je plairai* ».

Le premier essai randomisé date lui de 1948 en Angleterre avec une étude visant à démontrer l'efficacité de la streptomycine pour soigner la tuberculose, à cette époque la quantité de streptomycine était limitée en Angleterre, il était donc éthiquement acceptable de ne pas traiter l'ensemble des patients avec le même traitement. Cette étude comportait également

des critères de recrutement systématiques et la collecte des données a été exécutée de façon comparable à des études contemporaines. Pour déterminer si le patient allait recevoir la streptomycine et alitement ou alitement seul ils se sont basés sur une série statistique avec des nombres d'échantillons aléatoires établis pour chaque sexe dans chaque centre par le professeur Bradford Hill. Les détails de la série étaient inconnus de l'investigateur ou du coordinateur et étaient contenus dans un jeu d'enveloppes scellées, chacune portant à l'extérieur uniquement le nom de l'hôpital et un numéro. Après sélection d'un patient, et avant son admission au centre d'investigation, l'enveloppe numérotée appropriée était ouverte au bureau central. Le patient lui n'était pas informé qu'il allait recevoir un traitement expérimental (5).

Le premier code abordant les aspects éthiques de la recherche clinique date de 1947, appelé code de Nuremberg, ce texte a été écrit à la suite de la seconde guerre mondiale en réponse aux abus des droits humains. Il est composé d'une liste de dix critères qui ont été utilisés par le tribunal pour déterminer si les expériences humaines pour lesquels 23 personnes ont été accusées étaient licites ou illicites. On y retrouve la notion de volonté ; le patient doit vouloir participer à un essai clinique, et il devient nécessaire que l'expérience soit bénéfique pour faire avancer les connaissances scientifiques. L'expérience doit être construite et fondée de façon à ce que les résultats attendus justifient la réalisation de l'expérience. Il est également écrit qu'il faut éviter toutes souffrances non nécessaires, et qu'aucune expérience ne doit être conduite s'il est possible que la mort ou des blessures invalidantes puissent survenir. Les premières notions de bénéfices/risques apparaissent puisqu'il est également mentionné que le niveau de risque pris ne doit pas être supérieur à celui de l'importance humanitaire du problème à résoudre. Les expériences ne peuvent être menées que par des personnes qualifiées. Le patient est libre à tout moment d'interrompre sa participation, le scientifique lui est tenu de l'interrompre si l'expérience peut entraîner des blessures, l'invalidité du sujet ou sa mort. Ces réglementations, qui n'existaient pas avant le Code de Nuremberg constituent une première véritable avancée en termes de droits des patients et devoirs des soignants.(6)

En 1964 la déclaration d'Helsinki a été élaborée par l'association médicale mondiale représentant des médecins dans le monde. Cette déclaration a depuis été amendée à 7

reprises, la dernière version date d'octobre 2013. Elle énonce des principes éthiques pour donner des recommandations aux médecins ainsi qu'aux autres participants à la recherche médicale sur des êtres humains. Il est écrit que dans la recherche médicale le devoir du médecin est de protéger la vie, la santé, la dignité et l'intimité de la personne et d'agir uniquement dans l'intérêt de son patient. La notion de consentement y est également abordée. Il est également mentionné que les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet. D'après cette déclaration, le sujet doit donc être informé et consentir avant de participer à un essai clinique, le choix lui appartient, il est libre de revenir sur son consentement sans crainte de préjudices. Dans le cas où le sujet pressenti est juridiquement incapable, physiquement ou mentalement hors d'état de donner son consentement ou lorsqu'il s'agit d'un sujet mineur, l'investigateur doit obtenir le consentement éclairé du représentant légal en conformité avec le droit en vigueur.(7)

C'est sur ces diverses déclarations que s'est appuyé le groupe de travail d'experts pour élaborer les premières Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) en 1987. Ces BPC, unifiées en 1997, ont donné lieu à des directives qui ont à leur tour permis aux états de fonder leurs lois respectives. Depuis 1995, les «International Conference on Harmonization » (ICH) qui se tiennent tous les deux ans permettent aux États-Unis, au Japon et à l'Europe d'harmoniser leurs pratiques. (8)

En France, le 20 décembre 1988 est promulguée la loi Huriot-Serusclat, relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, c'est la première loi en France à fixer un cadre aux essais cliniques. Il y est énoncé l'obligation de soumettre les protocoles de recherche clinique à un comité consultatif de protection des personnes (CPP). Elle définit la notion de consentement libre et éclairé des patients se prêtant à la recherche clinique, et énonce qu'en cas de non-respect de la volonté du sujet des sanctions pénales sont fixées. Cette loi est une avancée considérable pour la protection des personnes elle développe l'appréciation du rapport bénéfice/risque de la recherche, la nécessité de l'information et du consentement libre et éclairé des personnes. (8)

La loi Huriot-Serusclat a été révisée par la loi de Santé Publique en 2004 qui a redéfini la recherche biomédicale avec deux classes : les recherches visant à évaluer les soins courants et les recherches interventionnelles. Cette loi a été elle-même remplacée en 2012 par la loi Jardé ; loi relative à la recherche impliquant la personne humaine, mise en application en novembre 2016. La loi Jardé définit les différentes catégories de recherches impliquant la personne humaine.

Depuis la loi Jardé, les CPP ne sont plus sélectionnés en fonction de la région de l'investigateur coordonnateur, mais sont tirés au sort. Lorsque le dossier est jugé complet, le CPP a alors 35 jours pour émettre un avis sur le protocole qui lui a été soumis.

D'après la loi Jardé la vigilance en termes de sécurité du médicament regroupe deux notions : les événements indésirables graves inattendus, les « faits nouveaux » qui sont définis par « toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche. Il peut également s'agir de modifications dans l'utilisation de ce produit, de modifications dans la conduite de la recherche liée au produit, ou de changement des documents relatifs à la recherche » (6).

Au cours de l'histoire la pratique des essais cliniques a considérablement évolué dans le sens de la protection du patient. Il est petit à petit devenu un acteur incontournable de sa santé, ses choix ainsi que ses conditions de vie et ses désirs doivent être écoutés et respectés. L'essai clinique doit être pour le patient, une option thérapeutique supplémentaire aux traitements standards déjà existants.

E. Le cadre législatif pour mener un essai clinique

Le développement d'un nouveau médicament ou produit de santé doit être conforme à un cadre législatif et réglementaire. Comme nous l'avons vu dans la partie précédente au fil de l'histoire, les lois encadrant les essais cliniques ont été mises en place à la suite de l'évolution des pratiques afin de garantir les droits des patients. Le but est de permettre que l'intérêt des personnes prime sur ceux de la science et de la société.

Les bonnes pratiques cliniques (BPC) constituent le référentiel d'exigences de qualité pour les essais portant sur les médicaments d'un point de vue éthique et scientifique. Elles sont promues par le Conseil International sur l'Harmonisation (CIH). Elles établissent des lignes directrices reconnues sur le plan international dans la gestion des essais cliniques qui doivent être respectées tout au long de l'étude ; de la planification, mise en place, conduite et suivi, recueil des données et jusqu'à l'analyse des résultats.(9)

Les recherches impliquant la personne humaine sont classées selon la nature de l'intervention et le niveau de risques et de contraintes imposés aux volontaires de l'étude. La Loi Jardé a permis de définir 3 catégories de recherches :

La catégorie 1 : elle contient les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle, dite anciennement « recherche biomédicale ». Ce sont donc toutes les recherches qui nécessitent l'administration d'un médicament expérimental, la réalisation d'actes expérimentaux etc. Depuis la loi Jardé, une assurance souscrite par le promoteur pour les personnes participant à ces recherches est obligatoire.

La catégorie 2 : elle est relative aux recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales. Les recherches interventionnelles incluses dans cette catégorie sont non médicamenteuses et ne comportent que des risques et des contraintes minimales pour les participants. L'intervention peut être par exemple une prise de sang effectuée spécifiquement pour la recherche, des questionnaires avec modification de

la prise en charge etc. Une assurance souscrite par le promoteur est également obligatoire.

- La catégorie 3 : elle concerne les recherches non interventionnelles prospectives, anciennement dénommées « observationnelles prospectives ». Dans le cadre de ces recherches, tous les actes pratiqués ainsi que les produits utilisés, le sont dans le cadre habituel pour le patient. L'intervention ne modifie pas la prise en charge des participants à l'étude. (10)

Pour chaque recherche, quel que soit la catégorie concernée, un promoteur est responsable de sa gestion. Le promoteur est la personne physique, la société ou l'institution qui prend l'initiative d'un essai clinique, il en assume les responsabilités et le financement.

Avant de débiter un essai clinique, Il faut également l'avis favorable d'un CPP. Celui-ci regroupe des personnes issues de cinq disciplines différentes : biomédical, éthique, sociologie, psychologie et juridique.

Le CPP évalue les conditions d'information et de consentement des participants. Ce comité est aussi responsable de revoir les examens, le nombres de visites que le patient va devoir faire à l'hôpital, pour s'assurer que la qualité de vie du patient sera le moins affectée possible par sa participation à l'essai. Le CPP juge le bien-fondé et la pertinence du projet ainsi que sa qualité méthodologique.

L'ensemble des essais doivent obtenir l'accord de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) mais avec des méthodologies de référence (MR) différentes en fonction de la catégorie. La CNIL a pour but de veiller à la protection des données personnelles des participants.

En fonction de la catégorie de recherche définie, les démarches règlementaires diffèrent ; Pour les catégories 1, l'évaluation et l'autorisation de l'ANSM est obligatoire pour pouvoir

débuter l'essai clinique. Pour les catégories 2 et 3 l'autorisation préalable de l'ANSM n'est pas nécessaire, cependant celle-ci doit être informée du commencement de l'essai.(11)



Figure 1: Démarches réglementaires en fonction de la catégorie du projet

L'ANSM est responsable de contrôler la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de l'essai ainsi que la sécurité des personnes participant à ces recherches.

Une fois l'autorisation de l'ANSM délivrée, l'agence va continuer à surveiller le déroulement de l'essai clinique pendant toute sa durée, elle sera informée en cas de survenues d'effets indésirable graves. L'ANSM a également pour mission d'inspecter les sites où sont réalisés les essais cliniques ainsi que les promoteurs de ces recherches ou leurs sous-traitants. Ces inspections portent sur la sécurité et les droits des personnes qui participent à des essais et sur la vérification des données obtenues.

Une fois les essais cliniques terminés pour une certaine indication si les résultats sont concluants, pour commercialiser le médicament et le mettre à disposition de la population, il faut demander une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans les pays appartenant à l'Union Européen il existe 3 procédures d'obtention différentes et une procédure nationale.

Au niveau européen :

- **Procédure centralisée** : elle concerne les médicaments destinés à être commercialisé dans tous les Etats membres de l'union européen. L'AMM est délivrée par la Commission européenne et est valable pour l'ensemble des Etats membres, le laboratoire reste libre de ne commercialiser le médicament que dans certains pays.

Pour certaines classes de médicaments, cette procédure est obligatoire : c'est le cas pour les médicaments de thérapie innovante, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et ceux permettant de traiter certaines affections (VIH, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) ainsi que pour les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares.

- **Procédure décentralisée** : elle s'applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l'Union européenne et qui sont destinés à au moins deux États membres.

Dans ce cas, l'industriel demande à un État membre d'agir en tant qu'État de référence parmi les États au sein desquels il souhaite autoriser son médicament. Par extension, L'AMM octroyée par l'État de référence est valable dans tous les États membres concernés.

- **Procédure de reconnaissance mutuelle** : elle concerne les médicaments qui ont déjà obtenu une AMM dans un des Etats membres de l'Union européenne selon une procédure nationale. Le laboratoire désigne les nouveaux pays dans lesquels il

souhaite commercialiser son médicament. L'Etat référent, qui a octroyé l'AMM existante, pilote la procédure.

Au niveau national

- **Procédure nationale** : elle concerne les médicaments pour lesquels la commercialisation n'est envisagée que dans un seul Etat membre de l'Union européenne. L'AMM est alors évaluée et octroyée par l'autorité compétente de cet Etat, elle sera valable dans cet Etat uniquement. (12)

En France, l'ANSM délivre donc les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que pour les médicaments issus des procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle.

II. Problématiques actuelles rencontrées au cours de la conduite d'un essai clinique

A. Mise en place d'un essai clinique

Les obstacles à la réalisation des essais cliniques sont nombreux, en amont de la mise en place de l'essai clinique, il est nécessaire d'évaluer la faisabilité de l'essai. Le coût de l'essai dépend de sa durée, du nombre de pays qui seront impliqués ainsi que du nombre de patients à recruter ce qui détermine le nombre de centres et donc d'investigateurs qui vont participer.

Le choix des pays où se dérouleront l'essai dépend de nombreux critères, tout d'abord il faut examiner les données épidémiologiques de la pathologie concernée afin de s'assurer que des patients pourront participer à l'essai. L'environnement compétitif est également important à prendre en compte, en effet si de nombreux essais se déroulent en même temps pour une même pathologie il sera plus difficile d'identifier des investigateurs ainsi que des patients.

En fonction de la durée de l'étude, ainsi qu'en fonction du nombre de patients à inclure, il faut recruter un certain nombre d'investigateurs capables d'identifier les patients correspondant aux critères et d'assurer leur suivi conformément au protocole.

Un questionnaire de faisabilité est soumis à l'investigateur afin d'évaluer d'une part son intérêt pour l'étude et d'autre part la faisabilité médicale et opérationnelle. La renommée du médecin peut être un atout pour la réussite de la conduite de l'étude et le recrutement des sujets. De plus, la structure dans laquelle il exerce (privée ou publique) peut influencer les délais d'obtention des autorisations. Une visite de qualification est menée pour valider l'inclusion des centres dans l'étude. Enfin, les contrats sont rédigés, permettant de définir précisément les missions de l'investigateur ainsi que sa rémunération.

Au total, il a été estimé que 204 jours sont nécessaires en moyenne entre la première démarche administrative et l'inclusion d'un premier patient dans un essai clinique en France. Ce délai est de 189 jours en Espagne et de 139 jours à l'échelle de l'Europe en prenant en compte chaque premier patient inclus.(13)

B. Contraintes liées au budget et à la durée

Les coûts de recherche et développement R&D ont augmenté au cours des dernières années dû au fait de l'augmentation des coûts de développement, on estime leur croissance d'environ 10% par an.

Selon le Leem trois principaux facteurs peuvent expliquer cette envolée des coûts :

- La complexité croissante des protocoles : les critères d'inclusion ainsi que d'exclusion sont de plus en plus restrictifs, une analyse de l'association américaine PhRMA rapporte une augmentation de 57% des procédures notamment en matière d'examens biologiques et radiologiques par étude entre 2008 et 2013.
- L'allongement de 25% de la durée des études, particulièrement en oncologie et pour les maladies du système nerveux central.
- L'augmentation du taux d'échec dans les nouveaux domaines comme les maladies chroniques et dégénératives. (1)

En 2012, une étude a estimé que la mise au point d'une nouvelle molécule représentait un investissement de 1,5 milliard de dollars si on tient compte du coût du capital. En effet, les apporteurs de capitaux (les actionnaires, par exemple) attendent un certain retour sur investissement, mesuré par le taux de rentabilité attendu, et qui est assimilable au coût de l'argent nécessaire au financement des projets menés (en R&D notamment).(14)

	Recherche	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Accès	TOTAL
Durée (années)	3,9	0,8	1,3	2,2	2,4	0,9	11,5 ans
Probabilité ¹	-	70%	63%	31%	63%	87%	7%
Coûts engagés par NEM ² en M\$	76,54	86,8	149,5	316,9	235,9	33,3	899 M\$
Coûts capitalisés par NEM ³ en M\$	207,4	184,1	284	501,6	293,8	34,9	1 506 M\$

1- Probabilité de passer d'une étape à la suivante / 2- Coûts engagés pour lancer une NEM (nouvelle entité moléculaire) / 3- Coûts prenant en compte le coût du capital immobilisé sur la base d'une valorisation à 11 % / Coûts calculés sur la base d'une moyenne car non identifiables par molécule.

Figure 2 : Les coûts de R&D pour le développement d'un médicament.

On estime que les dépenses en R&D représentent 9,8% du chiffre d'affaires des entreprises du médicament. Parmi les 30 groupes mondiaux investissant le plus en R&D, 10 sont des entreprises pharmaceutiques (figure 3).

L'industrie pharmaceutique investit de façon considérable dans le secteur de la R&D. Le budget total de la R&D pour le secteur de l'industrie pharmaceutique en France est d'environ 4,5 milliards d'euros, dont 47 millions d'euros de fonds publics, soit 1 % de l'effort de R&D.(1)

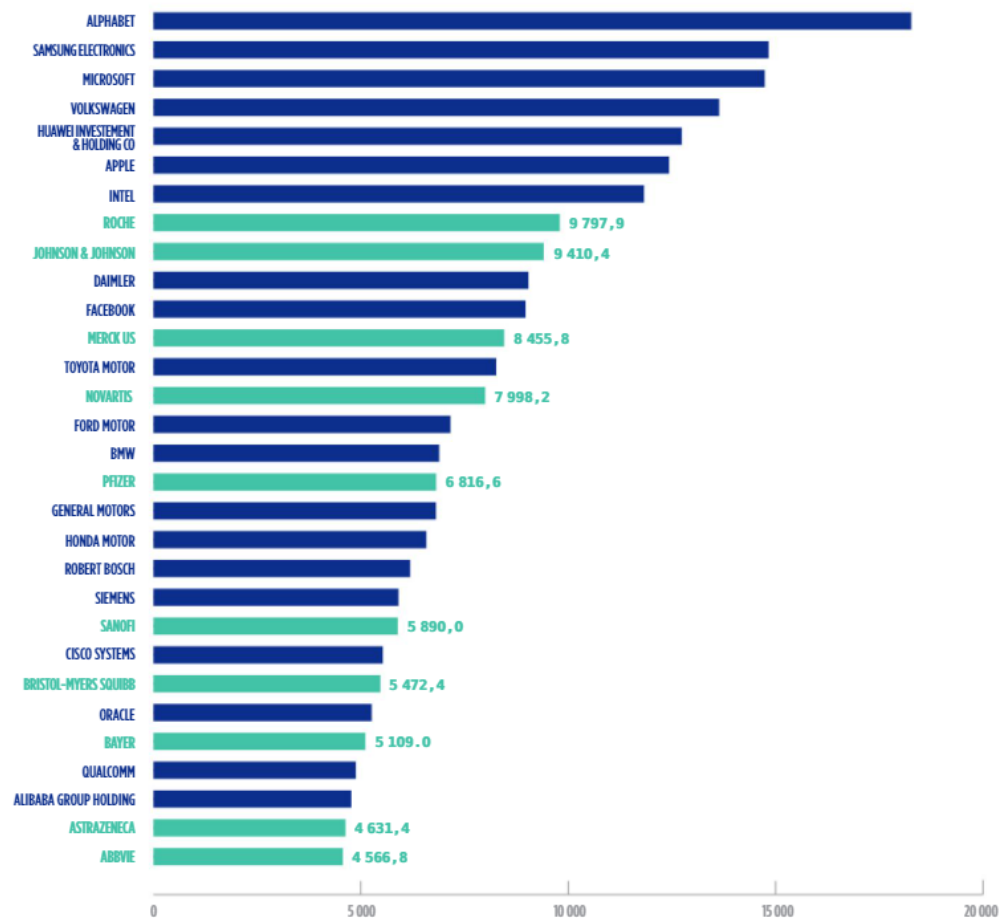


Figure 3: Classement des 30 premiers groupes en termes d'investissements R&D en 2018-2019 en millions d'euro (15)

Concernant le retour sur investissement, les nouvelles molécules découvertes sont protégées par un brevet. Le brevet, qui est un document juridique, permet de protéger l'innovation pour une durée de 20 ans. Cette protection peut être étendue de 5 ans avec un certificat complémentaire de protection (CCP). Les conditions de l'obtention d'un CCP sont les suivantes :

- Le produit doit être protégé par un brevet de base en vigueur.
- Le produit, en tant que médicament, doit avoir obtenu une AMM en cours de validité,
- Le produit ne doit pas avoir déjà fait l'objet d'un certificat
- Le CCP doit être délivré sur la base de la première AMM pour le produit, en tant que médicament. (16)

Le brevet débute dès l'identification de la molécule, sachant que les tests précliniques et cliniques s'étendant par la suite sur une dizaine d'années environ, l'innovation ne bénéficie d'une protection commerciale effective que de dix ans en moyenne. Après la fin du brevet le médicament tombe dans le domaine public, le laboratoire ayant découvert la molécule en perd l'exclusivité commerciale, et d'autres laboratoires peuvent commercialiser un médicament contenant la même molécule comme principe actif. Ces médicaments copiant le principe actif de l'original sont appelés médicament générique ou biosimilaire.

Pour les laboratoires il est donc nécessaire, après l'identification d'une molécule innovante de démontrer au plus vite l'efficacité et la sécurité de cette dernière sur une pathologie donnée afin de la commercialiser rapidement et profiter du brevet de protection avant l'arrivée des génériques.

C. Environnement compétitif entre les laboratoires pharmaceutiques

À la difficulté de recruter des patients correspondants aux critères d'inclusion et d'exclusion très précis requis pour être conforme aux exigences des protocoles de recherche clinique s'ajoute la compétition entre les diverses études lancées par les laboratoires pharmaceutiques sur des périodes de recrutement qui se chevauchent.

Environ 35 000 essais cliniques sont menés chaque année dans le monde, dont 5 000 à 10 000 par l'industrie pharmaceutique, or 5% des grands centres hospitaliers concentrent 70% des essais cliniques.⁽¹⁷⁾ Les laboratoires pharmaceutiques s'adressent souvent aux mêmes centres hospitaliers car ils connaissent l'investigateur ou par manque de temps pour en trouver de nouveaux. La compétition est particulièrement présente en oncologie, aire thérapeutique dans laquelle une grande partie des essais sont lancés.

En 2016, le Leem a réalisé une enquête afin d'analyser la répartition des études cliniques recensées par aires thérapeutique en France. En prenant en compte 508 études, la plus grande partie des études réalisées portent sur l'oncologie. On peut voir sur la figure ci-dessous que 45% des essais sont sur l'oncologie, puis arrivent en seconde position avec seulement 13% des essais, les anti-infectieux virologie et vaccination, et 12% des essais portent sur des pathologies cardio-vasculaire, diabète et métabolisme. Par rapport à l'enquête similaire datant de 2014, on peut constater que l'oncologie prend une part de plus en plus importante dans les essais cliniques incluant des sites en France.

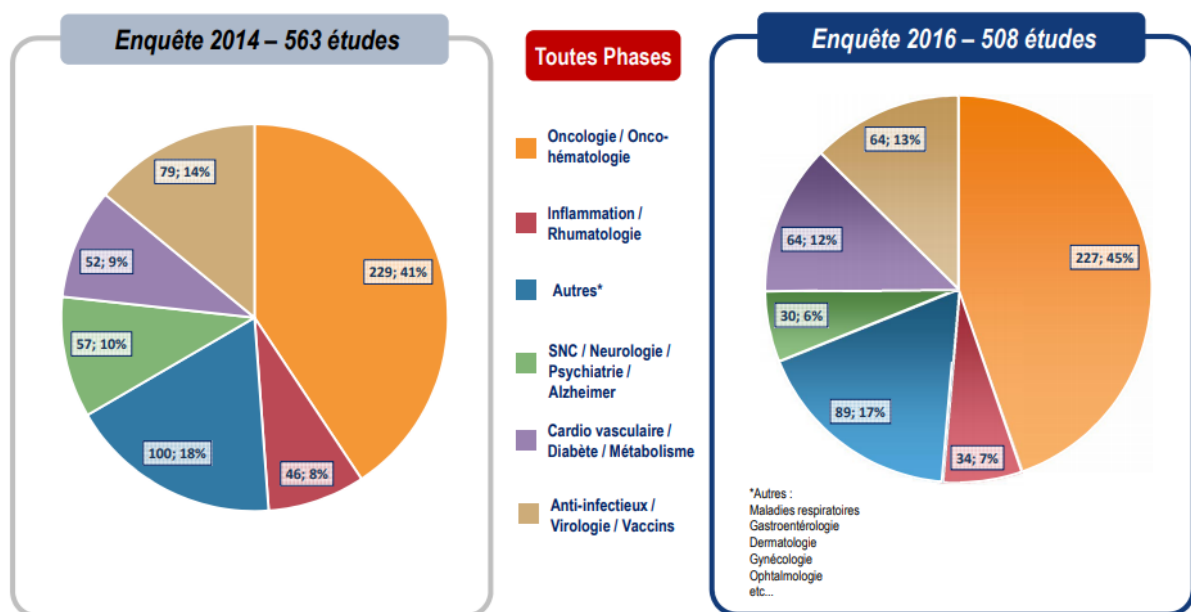


Figure 4: répartition du nombre d'études recensées par aire thérapeutique Leem (18)

D. Des protocoles d'études cliniques complexes

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 de diminuer la variabilité interindividuelle des patients liée par exemple aux comorbidités ou traitements concomitants, cette variabilité augmente le nombre de sujets nécessaire pour mettre en évidence une différence au niveau des traitements reçus. 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 une étude américaine, sur plus de 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 pour les études prises en considération. (19)

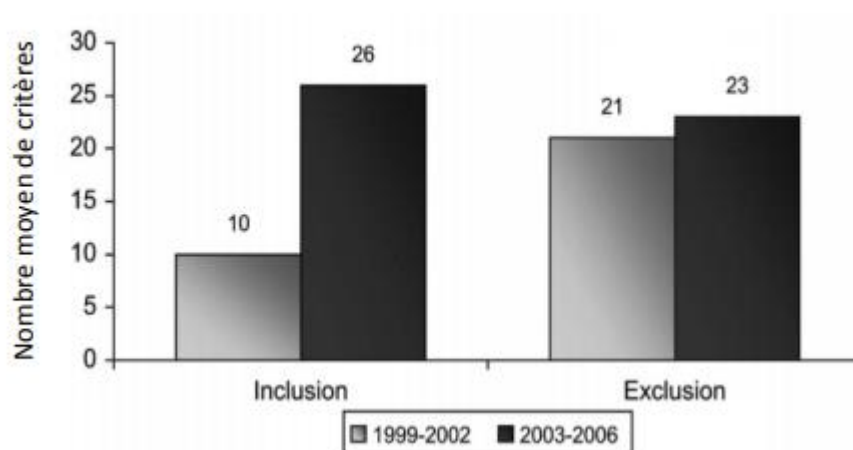


Figure 5 : Evolution du nombre de critères d'éligibilité entre 1999 et 2006 (N = 10 038 essais cliniques, toutes aires thérapeutiques, phases I à IV)

Les protocoles de phase I sont les plus complexes, avec le nombre moyen le plus élevé de procédures réalisées au cours de la période 2011-2015. Cependant, ce sont les protocoles de

la phase III qui ont connu la plus forte croissance du nombre total de procédures pratiquées, passant de 110 en moyenne en 2001-2005 à 187 en 2011-2015 (figure 11), soit une augmentation de 59%. Au début des années 2000, il fallait compter environ neuf visites et un délai moyen de 187 jours de suivi, alors qu'en 2012, ces nombres se sont élevés à onze visites et un délai moyen de 230 jours(20) .

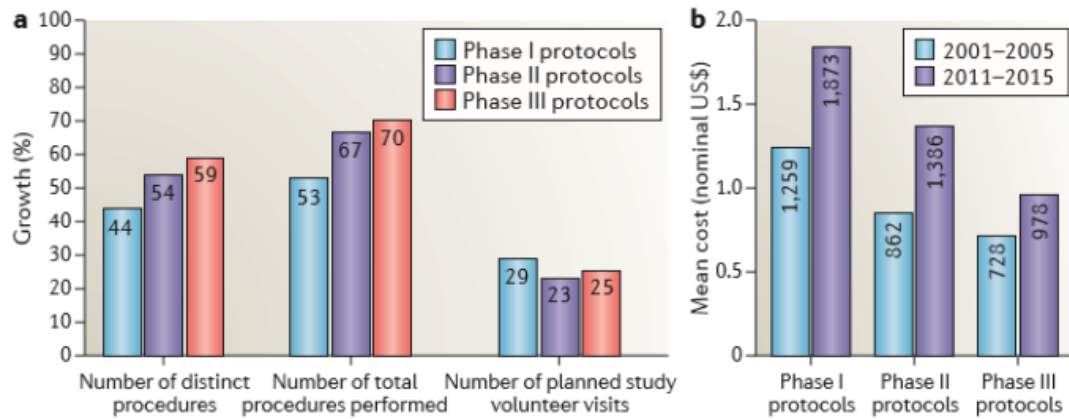


Figure 6 : Evolution de la complexité des protocoles d'essais cliniques entre les périodes 2001-2005 et 2011-2015 (20) a. Changements du nombre de procédures réalisées par protocole, ainsi que le nombre de visites planifiées pour l'étude b. Evolution du coût moyen des protocoles de phase I, II et III.

E. Problématiques liées au recrutement des sujets

Les industries pharmaceutiques font face à des difficultés croissantes pour inclure des patients. En 2018, 86% des essais cliniques ne remplissent pas les objectifs de recrutement dans les délais prévus.(21)

Lorsqu'un essai rencontre des difficultés pour recruter des volontaires, plusieurs possibilités sont envisageables :

- Prolonger la période de recrutement, pour laisser aux investigateurs davantage de temps pour identifier les patients,
- Inclure un nombre de patients inférieur à l'objectif initial avec le risque de ne pas avoir une puissance suffisante,
- Ajouter d'autres centres ou pays,
- Amender le protocole pour simplifier les critères d'inclusion ou d'exclusion ou réduire le nombre de visites et/ou examens contraignants pour le patient,
- Arrêter l'essai prématurément.

1. Manque de diversité des populations d'étude

Un manque de diversité est observé parmi les participants aux essais cliniques, en effet il a été constaté que les personnes de couleur et appartenant à des minorités sont sous-représentées dans les recherches sur des maladies qui, pourtant, touchent de façon disproportionnée ces mêmes communautés.

En 2020, la « Food and Drug Administration » (FDA) : agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux a publié un rapport à propos de cette sous-représentation et du manque de diversité dans la recherche. Selon ce rapport, au niveau global, la population

blanche représente 76% des participants aux essais cliniques, tandis que les Asiatiques ne représentent que 11%, et les noirs d'origine Africaine représentent seulement 7%. Cette répartition n'est pas représentative de la diversité des populations humaines.(22)

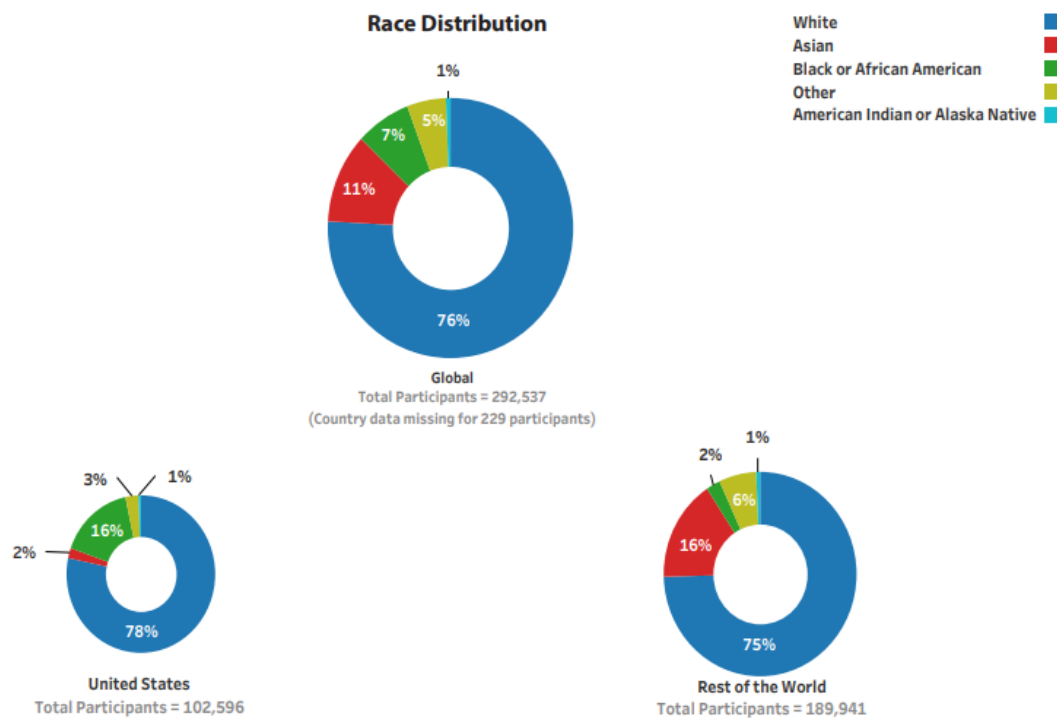


Figure 7: Distribution de la diversité dans les essais cliniques

La FDA a également indiqué qu'en 2019, 48 nouveaux médicaments avaient été approuvés grâce à la participation de 46 931 volontaires à des essais cliniques. Parmi ces participants, 9% étaient noirs ou afro-américains, et pour les essais oncologiques, seuls 4% étaient noirs ou afro-américains.(22) Pourtant, ce groupe représente 13,4% de la population totale des États-Unis.(23)

Ce déséquilibre a de lourdes conséquences compte tenu de la prévalence des cancers agressifs au sein de la population afro-américaine. Par exemple, le cancer du poumon est 15% plus répandu chez les hommes noirs, et le myélome multiple touche entre 2,5 à 3,5 fois plus d'hommes et de femmes noirs de moins de cinquante ans que d'hommes et de femmes blancs de la même catégorie.(24) Nous savons également que les femmes et les personnes de

couleur peuvent réagir de manière différente à un même médicament en raison de variations génétiques.(25) Cette faible diversité ne permet pas d'extrapoler les conclusions de l'essai à l'ensemble des patients en population. Le Plavix, un antiagrégant plaquettaire, est par exemple moins efficace chez les personnes d'origine africaine car elles métabolisent les enzymes CYP différemment.

Ce manque de diversité parmi les participants aux essais cliniques, fait que les échantillons de patients inclus dans les essais cliniques sont non représentatifs de la population générale des patients concernés par la maladie.

2. Changement du statut du patient, il devient un acteur à part entière

Dans les années 50 le patient était considéré comme incapable de prise de décision et était placé sous la responsabilité de médecin, la relation liant le soignant au soigné relevait alors davantage d'un modèle paternaliste que d'une relation collaborative. Les patients avaient une confiance aveugle en leur médecin à qui ils accordaient le pouvoir de décision quant à leur parcours de soin (26).

On trouve dans le dictionnaire pour le terme patient la définition suivante : « le terme patient désigne couramment une personne recevant une attention médicale ou à qui est prodigué un soin. » Le mot *patient* est dérivé du mot latin *patiens*, participe présent du verbe déponent *pati*, signifiant « celui qui endure » ou « celui qui souffre ». (27)

Dans le domaine de la recherche médicale, le patient peut être désigné comme « sujet », on emploie parfois également le terme actient (patient qui agit) du fait de l'évolution des patients.(26)

Au fil des années le profil du patient a évolué, il est maintenant acteur de sa santé. Cela paraît quelque peu erroné de le qualifier de patient, car il est désormais beaucoup plus impliqué. Ayant accès à des informations plus ou moins vulgarisées, il a des connaissances, et ne se laisse plus guider par les soignants de façon passive comme semble le décrire ce terme de « patient ».

Actuellement on parle de plus en plus de la notion de « patient centricity » appelé l'approche centrée sur le patient (ACP) en français. Cette approche vise à passer d'une méthodologie où le patient est spectateur de l'essai, à une méthode où il est acteur de sa santé et de son évaluation. L'objectif n'est plus de faire des études cliniques pour les patients, mais avec eux. Ainsi le choix des critères de jugement doit aujourd'hui prendre en compte la notion de patient centricity en définissant, lorsque c'est pertinent, des critères centrés sur le patient. Les grandes revues médicales sont attentives à cet aspect et l'absence de critère centré sur le patient est soulevé par les reviewers.

3. Les contraintes rencontrées par les patients

La majorité des essais ne parviennent pas à terminer le recrutement dans les délais initialement prévus. Les centres sélectionnés pour mener les essais se trouvent le plus souvent dans des grandes villes, y accéder peut-être compliqué pour des sujets habitant en campagne. En fonction de la pathologie le patient peut ne pas être motivé à parcourir des grandes distances, en effet si le sujet est atteint d'une maladie ayant un faible impact sur son quotidien, se rendre au centre pour les visites requises par l'essai est un facteur limitant ainsi qu'un coût supplémentaire à prendre en compte. Les études avec un suivi long et de nombreuses visites entraînent une lassitude chez les sujets qui ont tendance à abandonner.

De plus au cours de l'année 2020 jusqu'à aujourd'hui en raison de la crise pandémique, se rendre dans un hôpital était contraignant et apparaissait comme potentiellement dangereux à certains patients qui ont pris la décision de ne pas se rendre aux visites programmées.

III. Nouvelles approches et perspectives

Avec une intense compétition et une évolution constante des besoins des patients, les industries pharmaceutiques font face à un besoin d'adopter de nouvelles méthodes pour améliorer le recrutement des patients et mener à bien les essais cliniques afin de proposer de nouvelles solutions thérapeutiques pour les patients. Avec la transformation numérique en cours dans le secteur de la santé l'engagement numérique est sollicité afin d'améliorer le recrutement des patients lors des essais cliniques.

A. Des nouveaux designs plus adaptatifs

Selon la méthodologie traditionnelle des essais cliniques, le design des protocoles est globalement le même selon les différentes aires thérapeutiques. Certains domaines notamment l'oncologie et les maladies rares se heurtent à de nouvelles difficultés liées à l'avancement de la recherche dans ces domaines ou au manque de patients. Il est donc nécessaire de réaliser des essais spécifiques à ces pathologies.

Les essais dit « parapluie » ou « panier » sont des nouveaux designs utilisés essentiellement en oncologie. Les dernières années de recherche en oncologie ont permis d'identifier des sous populations de cancers de plus en plus spécifiques et caractérisés génétiquement. Les anomalies génétiques spécifiques surviennent dans une faible proportion de cancers, mais peuvent être présentes dans plusieurs types de cancers avec des localisations différentes. Avant, Les essais cliniques classiques étaient basés sur l'histopathologie tumorale et étaient élaborés pour évaluer des traitements non ciblés, au sein d'un panel de patients non sélectionnés moléculairement. Les nouveaux designs d'essais cliniques en oncologie étudient les nouveaux traitements ciblés basés sur les anomalies génétiques spécifiques des tumeurs des patients et cela quel que soit l'organe concerné.

- Essais parapluie ou «umbrella trial » :

Avec ce type de design, on va s'intéresser à des patients ayant une tumeur sur le même tissu d'origine, il peut s'agir du sein, de la vessie ou du colon par exemple. Même si le tissu d'origine est commun entre tous ces patients, il arrive souvent que le tissu présente des mutations génétiques différentes. Ces mutations sont considérées comme des sous types de maladies différents. Dans les essais dit parapluie, les patients sont inscrits dans des groupes de traitement distincts (bras) dans l'essai en fonction du profil moléculaire de leur tumeur ; de cette manière, un nouveau médicament ciblant le processus moléculaire particulier au sein de chaque sous-type de maladie peut être testé dans un même essai thérapeutique. Ce type d'essais est bénéfique pour les types de cancer connus pour être provoqués par de nombreuses anomalies moléculaires (par exemple, le cancer du sein provoqué par une altération de HER2 (HER2+) ou HER3 (HER3+) ou HR (HR+)).

- Les essais panier ou « basket trial » :

Dans ce design d'essai clinique, les patients seront inclus en fonction de la mutation ou le biomarqueur porté quel que soit le type de tissu d'origine du cancer. Cela permet de regrouper des patients dont la mutation se retrouve dans différents types de cancer mais n'est pas très courante pour un même tissu d'origine.

L'objectif de ces essais est de répondre à plusieurs hypothèses afin d'accroître la précision de l'essai et d'accélérer le développement de la thérapie ciblée. Il s'agit d'essai adaptatif, en effet un bras représentant un sous-groupe de patients peut être abandonné, si on découvre que leur tumeur ne répond pas du tout à la thérapie. En revanche, le nombre de patients traité par un autre bras peut être augmenté si au contraire la thérapie semble efficace sur ce sous-groupe de patients. Les doses de l'essai peuvent également être modifiées. Ces conceptions adaptatives sont de plus en plus utilisées et elles sont vivement encouragées par les organismes réglementaires.

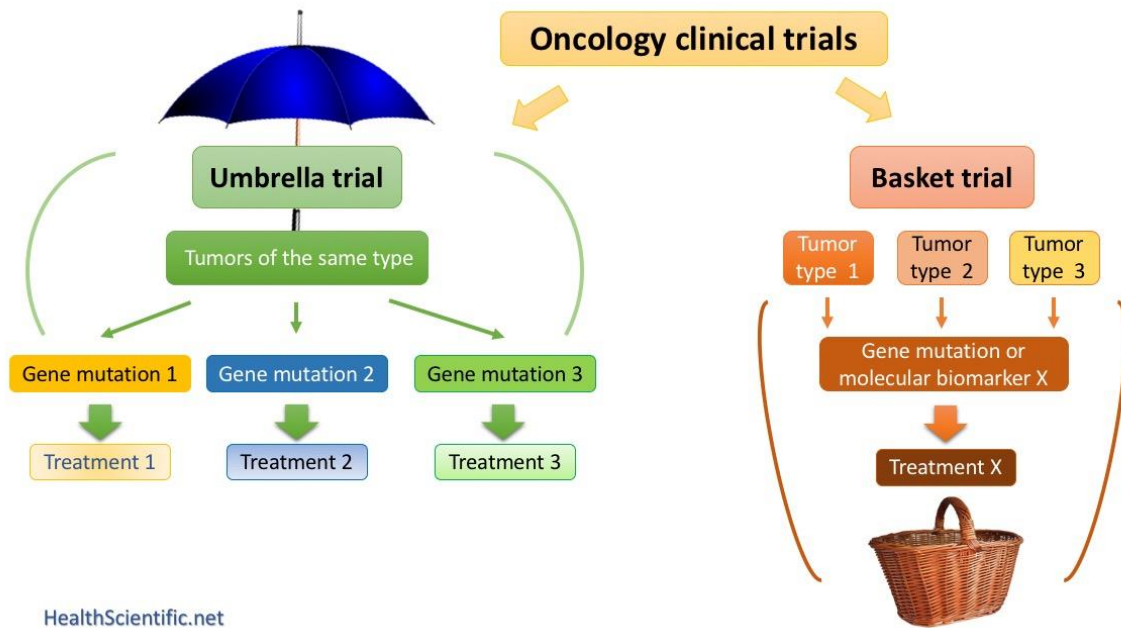


Figure 8 : Conception des essais cliniques d'oncologie de précision

- Méthodologie à plusieurs bras et plusieurs étapes

Les essais cliniques portant sur les maladies rares ne peuvent quant à eux recruter généralement qu'un petit nombre de patients, la planification de ces essais peut donc poser problème, la variabilité dans ces essais de petite taille est supérieure à celle des essais de taille plus conséquente. Les méthodologies dites adaptatives sont par conséquent intéressantes à considérer. Elles permettent davantage de souplesse dans la conduite de l'essai, des modifications peuvent être apportés afin de rationaliser et optimiser le processus. (28)

Les méthodologies à plusieurs bras et plusieurs étapes permettent la comparaison de plusieurs traitements expérimentaux avec un seul traitement de contrôle. Davantage de patients sont traités, mais l'effet placebo est toujours contrôlé. Cela est donc moins coûteux qu'une série d'essais aux méthodologies dites traditionnelles et le nombre de patients à recruter est moindre.

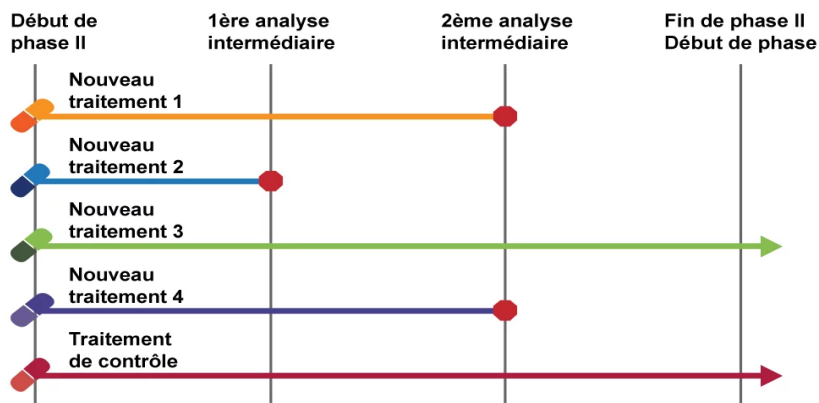


Figure 9 : Schéma de méthodologie à plusieurs bras et plusieurs étapes

Sur la figure 9 on peut voir que durant l'analyse intermédiaire, le traitement numéro 2 a été considéré comme n'apportant pas suffisamment de bénéfices, il n'a pas poursuivi le cycle de développement. Seulement le traitement de contrôle et le nouveau traitement 3 sont poursuivis jusqu'à la fin de l'essai ainsi que dans les études de phase III.

Cette méthode nécessite moins de patients, elle offre davantage de flexibilité car les bras non intéressants peuvent être supprimés, le travail au niveau réglementaire est moindre car il n'y a qu'une étude clinique au lieu de plusieurs.(29)

B. Association de plusieurs compagnies pharmaceutiques.

Rendre accessible les données de santé à la communauté scientifique permet de faire avancer la médecine, en augmentant les connaissances en matière de développement de médicament. Les essais cliniques génèrent d'importantes quantités de données utilisées par les sponsors pour répondre à des problématiques limitées, ces données ont également le potentiel d'être utilisées pour répondre à des questions supplémentaires. C'est dans ce sens qu'en Janvier 2014 The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) et le PhRMA ont mis en place une charte de partage de données appelée « Principles for Responsible Sharing of Clinical Trial Data ». En acceptant ces principes, les sociétés

pharmaceutiques s'engagent volontairement à améliorer le partage des données avec les chercheurs mais également avec les participants et à publier tous les résultats d'études de phase III au minimum.(30)

Pour gagner en transparence, en Europe, la base de données européenne sur les essais cliniques (EudraCT, www.clinicaltrialsregister.eu) de l'Agence Européenne du Médicament recueille des renseignements sur tous les essais cliniques de médicaments. Pour les essais se déroulant dans l'UE et qui ont commencé après le 1er janvier 2015, l'ensemble des résultats des études doivent être publiés, indépendamment de leurs incidences positives ou négatives. Aux États-Unis un registre similaire existe : le registre ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).

On peut également aborder Transcelerate BioPharma qui est un regroupement de plusieurs laboratoires pharmaceutiques qui souhaitent harmoniser les façons de travailler dans le but d'améliorer la qualité des études cliniques et accélérer la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Cette initiative a été créée en août 2012 et regroupe actuellement dix laboratoires internationaux (Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Myers Squibb, Pfizer, Roche, Sanofi).

Parmi les projets de Transcelerate on retrouve Investigator Registry, mis en place afin d'accélérer l'identification et le recrutement d'investigateurs qualifiés. Pour rendre cela possible les industries pharmaceutiques ont accepté de partager les données de leur Clinical Trial Management System (CTMS). Un CTMS est un système de gestion des essais cliniques. Ce système gère la planification des essais cliniques, la préparation ainsi que les rapports, en mettant l'accent sur la mise à jour des coordonnées des participants aux essais et le suivi des échéances et des jalons.(31)

Le partage des données provenant des CTMS, permet la réutilisation des données issus des précédentes études cliniques de différents sponsors. Cette solution a été mise en place après avoir constaté que les délais et les difficultés à obtenir des informations sur l'expérience du

site entraînent un retard conséquent pour débiter l'étude. Les bénéfices de mises en commun de ces données entre les industries sont multiples :

- Aide à la planification des essais cliniques par le partage des données de recrutement au niveau d'un protocole ou d'un pays,
- Possibilité d'analyser les taux de recrutement des investigateurs au cours des études concurrentes réalisées précédemment,
- Disposer d'une source unique regroupant une quantité conséquente d'investigateurs.

Cette solution présente également des avantages pour les investigateurs :

- Les besoins de mises à jour des outils sont simplifiés car ils sont mis en commun,
- Un meilleur accès aux opportunités de prendre part aux études en faisant connaître les médecins à plus de sponsors(32).

TransCelerate s'emploie également à créer un portail intégré sur lequel les entreprises peuvent échanger des informations sur les études cliniques avec les sites de recherche par le biais d'une plateforme unique, sécurisée et confidentielle. Autrement dit, le personnel des sites de recherche n'aura plus à utiliser, ni apprendre à utiliser, un système différent pour chaque commanditaire d'étude.(33)

C. Un meilleur dialogue entre les patients et les sponsors.

1. Mieux informer les patients.

Actuellement ce sont encore en général les médecins qui informent les patients de la possibilité de participer à un essai clinique. En prenant en compte que les patients sont de mieux en mieux informés et deviennent des acteurs de leur parcours de soins, on voit apparaître des outils permettant aux patients de s'inscrire eux même à une étude clinique s'ils remplissent les critères de sélection. Pour cela il faut que le patient soit suffisamment informé et qu'il considère l'essai clinique comme une option thérapeutique intéressante. Dans le but d'améliorer le recrutement et l'adhésion des patients, développer la communication et rendre accessible des bases de données au patient est important.

Un portail internet spécialement dédié aux essais cliniques crée par l'« International Federation of Pharmaceutical Manufacturer & Associations » (IFPMA) permet un accès à l'ensemble des essais en cours réalisés par les industries. C'est un portail accessible en 6 langues, il propose aux patients une information précise sur les essais cliniques en cours y compris le lieu de leur réalisation. L'IFPMA partage également des informations détaillées sur les résultats des essais réalisés dans le monde entier par les entreprises du médicament, que ces résultats soient positifs ou négatifs. (34)

Le Leem s'est engagé au niveau international, à partir de janvier 2014, dans un processus de mise à disposition large et rapide des résultats des essais cliniques des médicaments. Elles ont ainsi décidé de rendre public les synthèses des résultats de tous les essais cliniques des médicaments déjà autorisés sur le marché, via des bases de données gratuites, accessibles au grand public, et ce, quels que soient les résultats des essais. L'industrie du médicament publie également des registres sur les nouveaux essais cliniques.

Accessibles sur internet, ils comportent des informations sur les modalités de recrutement des patients ou des praticiens dans ces essais.(18)

Lorsqu'un patient effectue des recherches sur sa maladie, d'autres sites recensant des essais relatifs à sa pathologie peuvent apparaître dans les résultats de sa recherche. Le site Trialbee notamment permet à ses utilisateurs d'avoir des informations sur certains essais en cours et s'ils le désirent, les patients peuvent remplir un questionnaire de pré-screening (présélection). Ce dernier permet d'effectuer une première sélection en amont du screening et d'un éventuel recrutement. L'équivalent de ce site est aussi disponible sous forme d'application smartphone(35).

2. Innovative Medicines Initiative : initiative reliant les différents acteurs

L'Innovative Medicines Initiative (IMI) est le partenariat public-privé le plus important en matière de science de la vie. Il s'agit d'un partenariat entre l'Union Européenne et l'industrie pharmaceutique européenne représentée par l'EFPIA. L'objectif est d'améliorer la santé en accélérant le développement des médicaments innovants, ainsi que leur accès pour les patients, surtout quand il existe un besoin médical ou social non satisfait.

L'IMI facilite la collaboration entre les principaux acteurs impliqués dans la recherche en santé, notamment les universités, les centres de recherches, les industries pharmaceutiques, les petites et moyennes entreprises, les associations de patients et les autorités chargées de la réglementation des médicaments.

L'objectif est de mettre en collaboration des acteurs de développement du médicament afin de travailler sur les projets suivants :

- Améliorer le processus actuel de développement de médicaments en soutenant l'élaboration d'outils, de normes et d'approches pour évaluer l'efficacité, l'innocuité et la qualité des produits de santé réglementés.
- Développer des biomarqueurs de diagnostic et de traitement pour des maladies.
- Réduire le temps nécessaire pour atteindre la preuve de concept clinique dans le développement de médicaments.
- Augmenter le taux de réussite des essais cliniques des médicaments prioritaires identifiés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).
- Développer de nouvelles thérapies pour les maladies pour lesquelles il existe un besoin non satisfait élevé, telles que la maladie d'Alzheimer ou des maladies pour lesquelles il existe un intérêt commercial limité, telles que la résistance aux antibiotiques ;
- Réduire le taux d'échec des candidats vaccins dans les essais cliniques de phase III grâce à de nouveaux biomarqueurs pour les premiers contrôles d'efficacité et de sécurité.

En faisant travailler ensemble l'ensemble des acteurs de la recherche clinique autour de projets cela permet d'avoir la vision de chacun mais aussi les différents besoins. En donnant la parole à tous, ces collaborations permettront d'améliorer et faciliter la conduite des recherches cliniques pour chaque maillon de la chaîne.

3. Les « Core Outcome Sets »

Le Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) Initiative Poppie créé en 2014 est un exemple concret d'implication du public dans l'évaluation des effets des traitements ou des stratégies en recherche clinique.

L'élaboration des « Core Outcome Sets » (COS) qui sont des listes de critères de jugement attendus dans la cadre de recherche clinique dans un domaine spécifique sont élaborées par des experts, et font aujourd'hui aussi appel à l'opinion des patients dans les affections où les notions de douleur, de qualité de vie, de satisfaction, d'observance ou de bien-être sont

importantes. L'objectif est également de stimuler l'intérêt des patients pour la recherche clinique, en leur permettant de construire des essais adaptés à leur besoin (36)

En juin 2014, COMET a publié une revue systématique des résultats. Seulement 16 % des 198 études prises en compte dans l'analyse ont impliqué l'avis des patients. Actuellement, Il y a 46 études en cours répertoriées dans la base de données COMET. Sur ces 46 études, 40 ont mentionnés des patients impliqués. On peut donc constater que l'implication du public dans l'élaboration des études devient de plus en plus importante. (37)

4. Les associations de patients

Il existe deux types d'associations de patients ;

- L'association dite « traditionnelle » dont le but est d'informer le patient, le soutenir lui ainsi que ses aidants. Elle peut également apporter une aide pour mettre à disposition des assistantes sociales ou une aide en matière juridique, etc.
- L'association dite « acteur de santé » qui elle va représenter ses usagers auprès d'instances ou d'institutions (Ministères, Direction Générale de la Santé, ANSM, HAS, etc.). Elle occupe un rôle de lanceur d'alerte, d'observatoire, de recueil de données épidémiologiques (38)

Ces associations participent également aux activités de recherche. En intégrant les comités de protection des personnes elles jouent un rôle sur l'aspect éthique/scientifique, elles peuvent parfois participer à l'élaboration du design de certaines études, et facilitent également l'accès des patients éligibles aux essais. D'autre part sur l'aspect financier elle peuvent participer en organisant des collectes de fonds, en finançant des bourses de recherche scientifiques, ou encore en intégrant des comités scientifiques (organismes privés, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (l'Inserm), etc.). Certaines associations ont même développé des capacités de recherche et production comme c'est le cas pour l'AFM-Téléthon qui dispose d'un agrément pour produire des thérapies géniques et dispose du laboratoire le plus important au monde sur les cellules souches.

D. Utilisation de technologies digitales

La transformation digitale correspond à l'utilisation des technologies afin d'améliorer fondamentalement les performances ou la portée des entreprises (39). Elle s'impose à toutes les entreprises de façon plus ou moins importante en fonction du secteur d'activité dans lequel elles se trouvent.

Les technologies digitales émergentes, en soutenant à la fois les chercheurs et les patients, ont le potentiel de diminuer considérablement le taux d'échec des essais cliniques, ainsi que les délais et les coûts de développement de médicaments, apportant de nouveaux médicaments sur le marché plus rapidement.

1. Outils pour aider au recrutement des patients

Nous pouvons utiliser l'exemple d'Inato, une startup Française lancée en 2016 qui a développé une plateforme destinée aux groupes pharmaceutiques et aux centres hospitaliers afin de faciliter le recrutement. Selon cette entreprise : « *Environ 5% des centres hospitaliers dans les pays Occidentaux effectuent 80% de la recherche clinique* »(40). Inato permet aux industries pharmaceutiques de communiquer avec des médecins qui sont en accord avec la stratégie thérapeutique. En diversifiant les hôpitaux et les médecins cela permet aux compagnies pharmaceutiques d'accéder notamment à des patients ayant une plus grande diversité ethnique(17).

Inato a construit une base de données issue à la fois du public (publications scientifiques, registres d'essais cliniques...) et du privé (partenariat avec des groupes pharmaceutiques, comme Sanofi par exemple). Ces données contiennent, entre autres, l'historique des

performances des centres. En partant de cette base de données, Inato a développé un algorithme capable d'identifier quels sont les sites hospitaliers considérés comme les plus pertinents pour un essai clinique donné. Cet algorithme se base sur de nombreux critères, tel que la capacité opérationnelle du centre hospitalier, la motivation et l'expérience des médecins, la population de patients présents. Grace à ce système Inato est capable de proposer aux industries pharmaceutiques un nombre conséquent et varié de sites où réaliser les études cliniques, Inato coordonne également le dialogue entre sponsor et futurs investigateurs.

Aujourd'hui les réseaux sociaux constituent également un moyen d'informer et de sensibiliser les personnes à propos de la recherche clinique. Une étude a été menée en octobre 2020 pour répondre à la question suivante : comment l'utilisation des médias sociaux, en combinaison avec les approches traditionnelles peuvent améliorer le recrutement et l'inscription aux essais cliniques ?

Cette revue examine la littérature en décrivant l'utilisation des médias sociaux et des méthodes traditionnelles ainsi que d'autres médias en ligne dans le recrutement des essais cliniques. Les auteurs ont pris en compte 33 études, ils ont constaté que pour 9 études, les réseaux sociaux permettait le taux de recrutement le plus important. Ils ont également constaté que les médias sociaux entraînaient le coût le plus bas par participant inscrit dans 4 des 19 études. Cependant, les données rapportées sur les résultats des médias sociaux variaient considérablement d'une étude à l'autre.(41)

2. Les « Electronics Health Records »

Des traductions de hiéroglyphes datant de l'Égypte ancienne ont permis d'identifier les premiers dossiers médicaux, mais ils ont commencé à être utilisés régulièrement dans les années 1900-1920.

Dès les années 1960 les premiers Electronics Health Records (eHR) sont apparus, créés par Lockheed, appelés alors Problem-Oriented Medical Records (POMR), il s'agissait d'une liste d'antécédents médicaux, examens, données de laboratoire.(42)

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) les Electronics Health Records sont *«des dossiers électroniques d'informations relatives à la santé d'un patient compatibles avec les standards d'interopérabilité reconnus nationalement et qui peuvent être créés, gérés et consultés par les professionnels de santé et l'équipe autorisés à travers plus d'une structure de soins.»*(43)

Les eHRs sont donc assimilables à la version électronique du dossier patient, ils centralisent les données médicales du patient. Les informations de ce dossier sont mises à jour au fil du temps, il est donc possible de retracer le parcours de soins des patients. Ils peuvent inclure l'ensemble des données cliniques et administratives clés des patients, y compris : les données démographiques, les antécédents médicaux, les signes vitaux, les opérations, les médicaments qui ont été prescrits, la couverture vaccinale, les résultats de tests de laboratoires ainsi que les rapports de radiologie du patient.

Depuis plusieurs années maintenant, les Industries pharmaceutiques ont compris l'importance de la réutilisation de ces données de santé dans le développement des médicaments. En effet, les eHR constituent une source d'informations précieuses pour la recherche clinique.

Pour illustrer la réutilisation des données patients à des fins de recherche nous pouvons prendre l'exemple de TriNetX. Il s'agit d'une compagnie américaine fondée en 2013. Des hôpitaux communiquent des données de patients à TrinetX, qui sont codées en fonction de divers dictionnaires médicaux :

- ICD-10 ou la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé : utilisé pour coder les symptômes, les signes de maladies les diagnostics anormaux ainsi que les observations anormales. Ce dictionnaire, publié par

l'organisation mondiale de la santé contient 14 400 codes différents et est mis à jour régulièrement.

- Logical Observation Identifiers Names & Codes (LOINC) : est la terminologie de référence internationale pour le codage des observations cliniques et les examens de biologie médicale.
- National Drug File Reference Terminology (NDF-RT) et Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), sont les classifications pour coder les traitements médicamenteux d'après leur dénomination commune internationale.
- Systematized Nomenclatures of Medicinal Clinical terms (SNOMED-CT), est le dictionnaire utilisé pour tout ce qui est relatif aux procédures chirurgicales, médicales ou interventionnelles.

Ces données sont pseudo-anonymisées, la pseudo anonymisation est définie dans l'article 4 du RGPD comme « le traitement de données à caractère personnel de telle façon que celles-ci ne puissent plus être attribuées à une personne concernée précise sans avoir recours à des informations supplémentaires, pour autant que ces informations supplémentaires soient conservées séparément et soumises à des mesures techniques et organisationnelles afin de garantir que les données à caractère personnel ne sont pas attribuées à une personne physique identifiée ou identifiable » (44)

Ce qui veut dire que le sponsor n'aura pas accès aux données du patient permettant de l'identifier via l'utilisation de TriNetX, cependant l'hôpital pourra réidentifier les patients si le sponsor partage sa recherche effectuée via la plateforme.

Le codage des critères d'inclusions et d'exclusions des divers protocoles sur TriNetX, en fonction des dictionnaires médicaux permet dans un premier temps de tester les critères des protocoles sur une population réelle, il est donc plus facile d'estimer le nombre de patients potentiellement éligible et de quantifier l'impact des critères d'éligibilité à partir du nombre de patients présent dans les divers hopitaux.

Après la validation du protocole, le sponsor peut passer par TriNetX pour contacter les hôpitaux ayant des patients correspondant à leurs critères d'études. Il sera possible pour l'investigateur ou un membre de son équipe d'accéder à la liste des patients présents dans son hôpital correspondant aux critères d'éligibilité préalablement codés sur TriNetX. L'intérêt est, pour le sponsor, de recruter un centre qui dispose de patients potentiellement éligibles à la recherche. Pré-identifier des patients de cette façon diminue également le taux de screen failure.

Concernant la protection des données, Depuis le 25 mai 2018, s'applique le règlement général sur la protection des données (RGPD), qui est transposable à chaque état membre de l'Union Européenne. Ce nouveau texte abroge la directive 95/CE de 24 octobre 1995, relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.(45) Les principaux objectifs du RGPD sont d'accroître à la fois la protection des personnes concernées par un traitement de leurs données à caractères personnels et la responsabilisation des acteurs de ce traitement.

Concernant la législation aux Etats-unis, c'est la loi fédérale de 1996 « Health Insurance Portability and Accountability ACT » (HIPAA) qui s'est appliquée, puis une règle a été édictée concernant le respect de la vie privée et la protection des données médicales des patients appelée « Privacy rule ».

De nombreuses ressemblances structurelles existent entre le RGPD et l'HIPAA. Ces deux réglementations ont pour objectif commun de protéger la vie privée des individus en réglementant l'usage, la divulgation ou la transmission de données personnelles ainsi que leur sécurisation. Ces deux réglementations créent des droits à destination des personnes concernées et réglementent également le recours à la sous-traitance et la notification des failles de sécurité.(46)

3. Décentralisation

L'éloignement géographique des patients par rapport au lieu où se déroule la recherche clinique constitue un frein d'engagement, et cause également de nombreuses sorties d'études. Les dépenses de déplacement à prendre en charge sont également conséquentes c'est pourquoi les industries pharmaceutiques tentent d'adopter de nouvelles façons de procéder.

En 2017 Sanofi, en collaboration avec Science 37, lance un programme intitulé « Digital Clinical Trial » dans la perspective d'offrir de nombreuses possibilités aux patients. Après la randomisation, les participants à l'étude se voient confier un téléphone, un plan de données et tout autre capteur ou appareil connecté nécessaire à l'essai. Les participants peuvent ainsi joindre le personnel d'étude à tout moment via l'appareil mobile, tout en restant sous la surveillance de leurs professionnels de santé locaux. Les données du patient sont envoyées en toute sécurité à des chercheurs qui peuvent accéder immédiatement à des informations qui devraient autrement être collectées par le personnel médical lors de rencontres en face à face dans les centres d'étude. Cette plateforme peut également rappeler aux patients de prendre leurs médicaments au bon moment, notamment pour les administrations par voie orale, et notifier les médecins si le patient ne respecte pas le protocole.(47)

En novembre 2019, Janssen a lancé la première étude totalement décentralisée : baptisée CHIEF-HF, cette étude de phase III vise à tester l'efficacité de son antidiabétique dans l'insuffisance cardiaque, Invokana (canagliflozine). Elle est menée avec PRA Health, une entreprise américaine de sous-traitance pharmaceutique dans les essais cliniques et des fonctions associées.

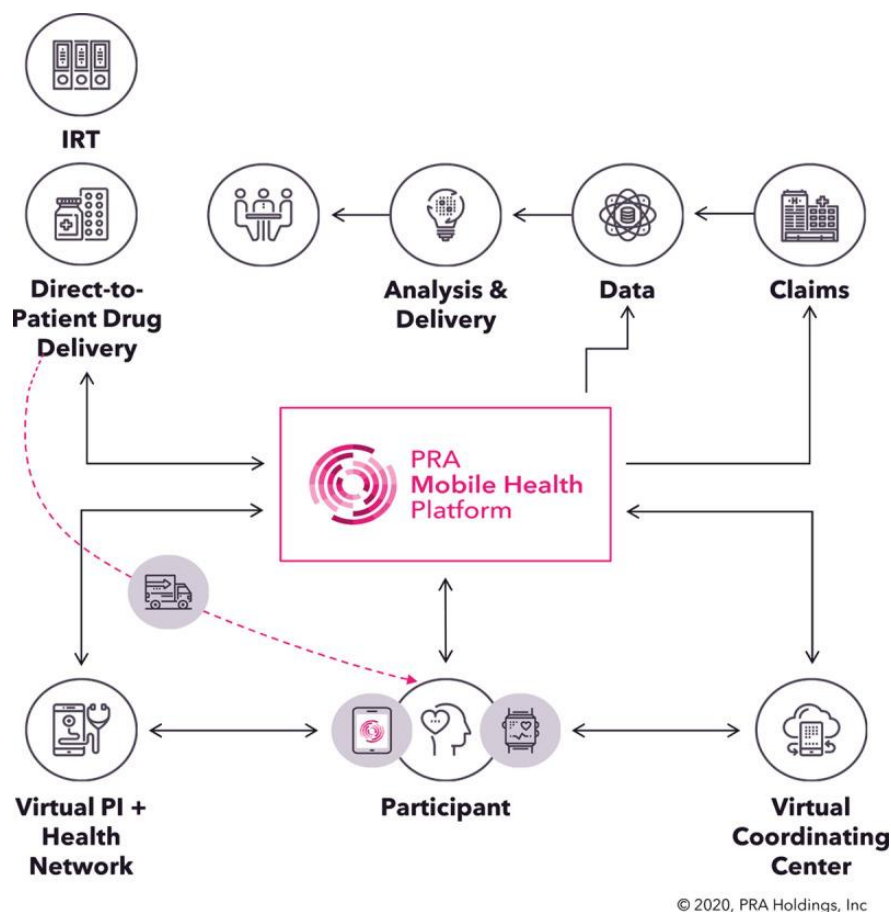


Figure 10 : Le déroulement de l'étude CHIEF-HF par Janssen

Sur la figure 10, on peut voir qu'au centre de l'essai se trouve le participant, qui se voit proposer la participation à un essai clinique par son centre de soin et qui s'inscrit après avoir obtenu plus d'informations via un site Web de recrutement central. Une fois l'éligibilité vérifiée, ils interagissent avec la plateforme mobile de santé (mHP) pour obtenir un consentement électronique et remplir un questionnaire de base relatif à leur pathologie appelé KCCQ. A la suite de l'examen du score KCCQ pour l'éligibilité, le participant est randomisé via un système de technologie de réponse interactive (IRT), qui déclenche la livraison directe du médicament à l'adresse indiquée par le patient. Le participant reçoit également un kit de bienvenue, comprenant en particulier un « Fitbit » du centre de coordination virtuel, qui sert de liaison entre les participants tout au long de l'étude pour la configuration et le dépannage, l'assistance du centre d'appels, et la surveillance de la conformité des données. Toutes les données source des patients (ePRO, carnets de

médicaments) sont collectées via l'application d'étude mHP et Fitbit. Après consentement et randomisation, un bon sera distribué aux patients pour collecter les documents relatifs à l'assurance médicale et les prescriptions. Toutes les données seront intégrées et normalisées dans le cloud PRA et traduites en ensembles de données du modèle de study data tabulation model (SDTM) pour analyse et soumission à la FDA. (48)

La décentralisation des essais cliniques était donc déjà envisagée comme une amélioration de l'expérience patient avant la pandémie du covid 2019, mais cette dernière a renforcé davantage cette idée.

En effet, l'année 2020 a permis une accélération de l'implémentation des technologies intervenant dans les essais décentralisés, pour répondre à l'urgence sanitaire mais aussi permettre la continuité des recherches. Les agences réglementaires comme l'EMA (49) et la FDA ont par exemple adopté de nouvelles positions, notamment sur le e-consentement et l'utilisation de la télémédecine pendant cette période hors norme. La FDA a ainsi mis à disposition son application « My studies » en mai 2020, ce qui permet aux investigateurs d'obtenir le consentement éclairé des patients quand un contact en face à face n'est pas possible. (50)

4. Le monitoring des patients

En février 2020, clinicaltrials.gov a montré qu'environ 460 études incluant des dispositifs portables étaient en cours et, selon Kaiser Associates et Intel, 70 % des essais cliniques intégreront un certain type de capteurs portables d'ici 2025.(52)

Afin d'éviter le déplacement des patients sur le site de la recherche, les promoteurs des essais ont de plus en plus recours à des dispositifs portables ou « wearables ». Le deuxième avantage avec ce procédé est l'obtention de meilleures données car elles sont prises en continu au lieu d'une mesure à chaque visite. En prenant comme exemple la prise de la tension artérielle,

grâce à des dispositifs portables le patient va pouvoir mesurer sa tension à plusieurs reprises, ce qui est moins contraignant pour lui que de se déplacer. La prise de mesure à distance évite également l'effet blouse blanche qui est une augmentation des chiffres tensionnels liée au stress induit par la prise de la tension artérielle par le médecin.

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 chaque personne éligible ayant accès à la technologie peut y participer, y compris les personnes incapables de se déplacer (personnes âgées ou handicapées, distances importantes...).

Les données peuvent être collectées passivement ou peuvent nécessiter la saisie d'un utilisateur. Un accéléromètre intégré dans un bracelet ou un téléphone portable est un exemple de capteur qui va collecter les données de manière dite passive sur l'activité physique et les mouvements d'une personne. Un logiciel (par exemple, ePRO (Electronic Patient Reported Outcome)) peut produire un rapport de patient capturant des informations relatives à la santé, collectées au moyen d'une application pour téléphone portable ou d'une interface Web. De plus, certaines technologies, telles que les flacons à bouchon intelligent conçus pour surveiller l'observance du traitement, peuvent être utilisés afin de collecter des données sur un capteur et une application. L'enregistrement de l'événement est déclenché par une action de l'utilisateur (ouverture du contenant), mais les données sont transmises d'un capteur à un serveur de manière passive via Bluetooth. La transmission est assurée par une application pour téléphone portable.(53)

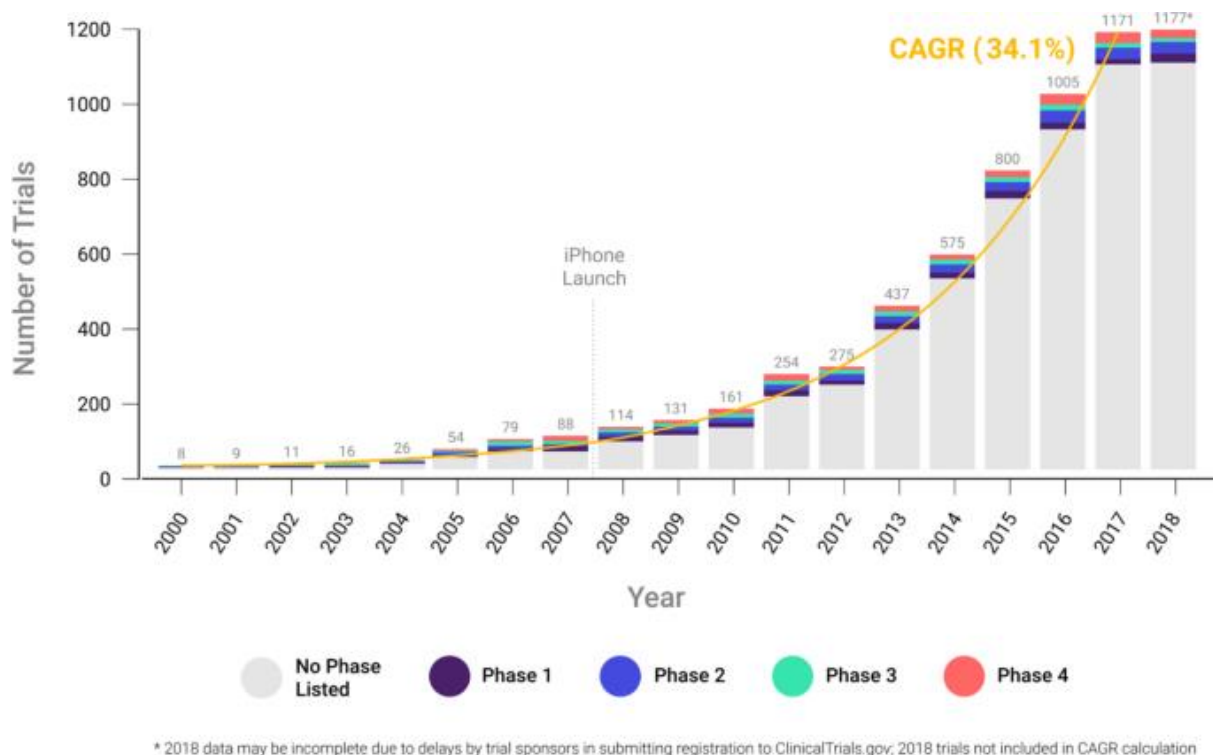


Figure 11 : Essais cliniques utilisant des outils digitaux par année et par phase

De huit études en 2000 à près de 1 200 en 2017, le nombre d'essais cliniques mentionnant l'utilisation d'objets numériques a connu une croissance moyenne annuelle de 34 %, cela a été permis notamment grâce à l'arrivée des smartphones (51)

5. Pré remplissage des eCRF

Dans les solutions possibles pour diminuer les coûts de développement, le transfert automatique des données des eHR vers le « electronic Case Report Form » (eCRF) permettrait une diminution de la charge de travail pour l'équipe clinique et une diminution liée à l'erreur humaine.(54)

Des études ont montré que 40% des données collectées dans les essais cliniques sont déjà présentes dans le dossier patient électronique, le système de capture des données électroniques et parfois même sur des documents papiers (55). Cette multiplication des sources entraîne une perte de temps pour nettoyer et vérifier ces données.

Un projet financé par « European Institute of Innovation and Technology (EIT) Health » appelé Electronic Health Records to electronic Data Capture (EHR2EDC), est réalisé afin de rendre ce transfert de données possible. (56). L'objectif initial est qu'environ 15 % des données des protocoles cliniques qui ont été précédemment saisies manuellement soit transférées automatiquement.

En s'appuyant sur la plateforme InSite (semblable à TriNetX), un nouveau module a été développé, qui préremplit les traitements concomitants, des valeurs de type laboratoire, signes vitaux et des informations démographiques de l'eCRF, et envoyer ces informations, sous le contrôle de l'investigateur, au promoteur de l'essai.



Figure 12: Déroulement du transfert de données selon le projet EHR2EDC

6. Le jumeau numérique

Les essais in silico vont se développer également, la FDA les encourage et a voté une loi pour valider les résultats de recherche obtenus par modélisation. L'agence européenne des médicaments a également accepté de les prendre en compte depuis 2017 en complément des tests précliniques et cliniques classiques. (57)

L'enjeu de réaliser des expériences est de réduire les délais et les coûts de développement mais aussi d'identifier de manière précoce les problèmes que peut poser une molécule notamment en termes de sécurité.

Actuellement il est possible de simuler certains organes comme le cœur le foie ou les poumons dans un état sain ou bien pathologique afin de prédire l'action qu'une molécule peut avoir dessus. Mais Gilles Vassal, directeur de la recherche clinique à l'institut Gustave Roussy voit plus loin, il a annoncé : « Dans les prochaines années, tout patient aura son jumeau numérique. Ce jumeau intégrera les données médicales de chacun pour proposer le traitement le plus adapté, tout de suite"(58). Certains tests s'effectueront sur un patient virtuel, in silico, grâce à la biosimulation par ordinateur, cela permettra de comprendre comment le médicament agit dans le corps de façon globale, en prenant en compte l'ensemble des organes.

Cette approche peut se révéler particulièrement utile dans des domaines comme les maladies rares ou pédiatriques pour lesquelles il est particulièrement difficile de recruter des patients. Les essais in silico ne sont pas destinés à remplacer intégralement les essais sur les patients, mais pourront accélérer considérablement le développement des traitements.(59)

Discussion

Depuis le premier essai clinique réalisé en 1747 par James Lind pour tester différents traitements afin de guérir les marins du scorbut, un vocabulaire s'est créé autour des essais cliniques : mis en aveugle, placebo, randomisation, etc. Des lois ont été édictées pour encadrer les pratiques tel que le code de Nuremberg, ou encore la loi Jardé. Le pharmacien est toujours présent à chaque étape mais de nombreuses nouvelles professions ont été créées. Des procédés ont été mis en place afin d'être le plus impartial possible pour démontrer l'efficacité et l'innocuité potentiel de médicament. De nouvelles techniques ont été développées pour un meilleur suivi du patient. Toutefois il existe toujours autour des essais cliniques une certaine défiance des patients qui craignent d'être considérés tel des « rats de laboratoires ».

La population mondiale est de plus en plus vieillissante, on voit une augmentation des pathologies chroniques, avec la présence de comorbidités tel que l'obésité, mais aussi de cancer qu'on a appris à mieux comprendre et diagnostiquer, il est toujours nécessaire d'innover en matière de traitement, afin de répondre au mieux aux besoins des patients.

Aujourd'hui les industriels pharmaceutiques font face à des difficultés, en effet les essais cliniques s'avèrent de plus en plus long, et par conséquent de plus en plus coûteux. Il y a beaucoup de compétition entre les industriels pour recruter les patients. Les critères d'inclusion et d'exclusion des protocoles s'avèrent davantage restrictif qu'auparavant. Les investigateurs recrutés pour inclure des patients sont souvent sollicités par plusieurs laboratoires en même temps, ce qui fait que le pool de patients éligibles s'amenuise.

Au fil du temps les patients s'émancipent et les essais cliniques doivent changer afin d'être plus adaptés et plus inclusifs. Il est également nécessaire qu'ils soient moins contraignants pour les patients, avec des sites plus près de chez eux, des outils pour le suivi à distance des constantes biologiques, le but étant de ne pas entraver la vie du patient. Cependant cela n'est pas possible pour toutes les aires thérapeutiques, en effet les visites de suivi qui nécessitent des examens avec un matériel spécifique ne pourront pas se réaliser à domicile. Il est aussi

important de maintenir un lien social avec le patient qui peut également être inquiet, avoir des questions à poser et cela n'est pas forcément facile d'échanger par l'intermédiaire d'une tablette surtout pour les personnes âgées et isolées. De plus le matériel destiné au suivi de l'essai clinique de l'étude peut être défaillant, ce qui peut compliquer la poursuite de l'essai.

L'inclusion de la voix des patients par le biais des associations par exemple dès la conception de l'essai clinique, est je pense un réel avantage. En les informant et en les impliquant, cela leur permet d'adhérer davantage, et de comprendre qu'ils peuvent apporter leur expérience de vie pour développer des traitements qui leur sont destinés. C'est aux acteurs de la recherche et du développement du médicament de s'adapter à la vie du patient afin de trouver des solutions par rapport à sa pathologie et ne pas impacter sa vie davantage.

Afin d'accélérer la mise sur le marché pour que les patients puissent bénéficier de traitement innovant tout en garantissant l'efficacité et la sécurité des traitements dispensés des changements doivent se produire. Dès l'écriture des protocoles, je pense qu'il est important de considérer de nouveaux designs pour apporter plus de souplesse et tester davantage d'hypothèses. Pour le recrutement des Investigateurs, grâce à la réutilisation des eHR, il est plus facile de savoir où se trouvent des patients répondant aux critères, afin de garantir un meilleur taux de recrutement, cependant ce n'est pas parce que le patient correspond qu'il va vouloir participer à l'étude. Les outils digitaux visant à supporter la recherche clinique doivent impérativement garantir la sécurité des données tout au long de leur traitement. Ces technologies progressent rapidement et il est important de les encadrer et de légiférer autour de ces nouvelles pratiques.

Conclusion

La nécessité des essais cliniques dans le développement des médicaments n'est pas discutable, chaque futur médicament doit être testé afin de prouver son efficacité et sa sécurité avant sa commercialisation. Nous sommes tous amenés à être patient au cours de notre vie et peut être à prendre part à une recherche clinique, c'est pour cette raison qu'il est important de placer le patient au centre et de réfléchir non pas à la pathologie uniquement mais à l'être humain dans son ensemble.

Les promoteurs d'essais cliniques font face à des difficultés grandissantes au cours du temps. La réglementation autour de la recherche clinique s'est complexifiée afin de protéger au mieux les patients qui y prennent part. La compétition pour recruter des patients entre les industries pharmaceutiques retarde le développement des candidats médicament. Plus les essais prennent du temps, plus le coût de développement du médicament augmente tout comme son prix final et plus sa mise sur le marché est retardée.

A l'ère du numérique, nous évoluons dans un milieu connecté en permanence où les données sont innombrables. La santé évolue, et la recherche clinique doit s'adapter en développant des moyens pour répondre à ses problématiques actuelles. De nouvelles solutions ont émergé et continuent de se développer avec la croissance du numérique et l'augmentation de l'utilisation de bases de données électroniques de santé. Cependant l'usage du numérique dans le domaine de la santé doit placer le patient au centre de la réflexion. Il est l'acteur principal et tout doit être fait de manière à préserver sa sécurité, son intégrité et sa santé de façon globale.

Liste des abréviations

ACP : Approche Centrée sur le Patient

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

COMET : Core Outcome Measures in Effectiveness Trials

COS : Core Outcome Sets

CPP : Comité de Protection des Personnes

CPP : Certificat Complémentaire de Protection

CTMS : Clinical Trial Management System

eCRF : electronic case report form

EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EHR : Electronics health records

EHR2EDC : Electronic Health Records to electronic Data Capture

EIT health : European Institute of Innovation and Technology Health

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HIPAA : Health Insurance Portability and Accountability ACT

ICH : International Conference on Harmonization

IFPMA : International Federation of Pharmaceutical Manufacturer & Associations

IMI : innovative Medicines Initiaves

Inserm : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRT : Technologie de réponse interactive

Leem : Les Entreprises du Médicament

LOINC : Logical observation identifiers names & codes

MR : Méthodologies de Référence

NDF-RT : National drug file reference terminology

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PhRMA : Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

POMR : Problem-Oriented Medical Records

RGPD : règlement général sur la protection des données

R&D : Recherche et Développement

RWD : Real World Data

RWE : Real World Evidence

SDTM : study data tabulation model

SNOMED-CT : Systematized Nomenclatures of Medicinal Clinical termes

Bibliographie

1. Recherche et développement | Leem [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
2. 10questions sur les essais cliniques_27nov2018 revu CPH.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/10questions%20sur%20les%20essais%20cliniques_27nov2018%20revu%20CPH.pdf
3. Futura CP. Recherche fondamentale et appliquée : premières pistes d'un nouveau médicament [Internet]. Futura. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cycle-medicament-1125/page/2/>
4. Développement du médicament · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
5. Bhatt A. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspect Clin Res*. 2010;1(1):6-10.
6. inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf>
7. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-dhelsinki/>
8. Jaillon P, Demarez J-P. L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988 - Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *médecine/sciences*. 1 mars 2008;24(3):323-7.
9. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
10. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Recherches impliquant la personne humaine [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherches-impliquant-la-personne-humaine/>

11. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
12. Meillier - les procédures d'enregistrement d'un médicament en.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>
13. 10ème enquête sur les essais cliniques : Accroître la position de leader de la France [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-10/DP-14-10-2020-Essais-cliniques.pdf>
14. Mestre-Ferrandiz J. The R&D cost of a new medicine. 2012.
15. The 2019 EU Industrial R&D Investment Scoreboard | IRI [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://iri.jrc.ec.europa.eu/scoreboard/2019-eu-industrial-rd-investment-scoreboard>
16. Certificat complémentaire de protection et nouvelle application thérapeutique : Où en sommes-nous ? | Plasseraud IP [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.plass.com/fr/articles/certificat-complementaire-de-protection-et-nouvelle-application-therapeutique-ou-en-sommes>
17. Kourosh Davarpanah (Inato) : Inato facilite les essais cliniques en permettant à plus de médecins d'y participer - 06/06 [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: https://www.bfmtv.com/economie/replay-emissions/l-hebdo-des-pme/kourosh-davarpanah-inato-inato-facilite-les-essais-cliniques-en-permettat-a-plus-de-medecins-d-y-participer-06-06_VN-202006060184.html
18. Le Leem appelle tous les acteurs des essais cliniques à renforcer la place de la France dans la recherche de demain [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/le-leem-appelle-tous-les-acteurs-des-essais-cliniques-renforcer-la-place-de-la-france-dans>
19. Getz KA, Wenger J, Campo RA, Seguire ES, Kaitin KI. Assessing the impact of protocol design changes on clinical trial performance. *Am J Ther.* oct 2008;15(5):450-7.
20. Trends in clinical trial design complexity | Nature Reviews Drug Discovery [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrd.2017.65>
21. Huang GD, Bull J, Johnston McKee K, Mahon E, Harper B, Roberts JN, et al. Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials.* mars 2018;66:74-9.

22. 2015-2019 Drug Trials Snapshots Summary Report. :40.
23. Bureau UC. Demographic Analysis (DA) [Internet]. The United States Census Bureau. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.census.gov/programs-surveys/decennial-census/about/coverage-measurement/da.html>
24. Cancer statistics for African Americans, 2019 - DeSantis - 2019 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21555>
25. Coakley M, Fadiran EO, Parrish LJ, Griffith RA, Weiss E, Carter C. Dialogues on diversifying clinical trials: successful strategies for engaging women and minorities in clinical trials. *J Womens Health* 2002. juill 2012;21(7):713-6.
26. Bureau-Point E, Hermann-Mesfen J. Les patients contemporains face à la démocratie sanitaire. *Anthropol Santé Rev Int Francoph Anthropol Santé* [Internet]. 31 mai 2014 [cité 25 août 2021];(8). Disponible sur: <https://journals.openedition.org/anthropologiesante/1342>
27.  Patient : définition et explications [Internet]. Techno-Science.net. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Patient.html>
28. Editor H. Oncology: the difference between umbrella and basket clinical trials [Internet]. Health Scientific. 2019 [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://healthscientific.net/oncology-the-difference-between-umbrella-and-basket-clinical-trials/>
29. Nouvelles approches des essais cliniques : méthodologies adaptatives [Internet]. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/nouvelles-approches-des-essais-cliniques-methodologies-adaptatives/?lang=fr>
30. efpia-phrma-report-on-the-2016-member-company-survey-on-the-joint-principles-for-responsible-clinical-trial-data-sharing.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/media/288603/efpia-phrma-report-on-the-2016-member-company-survey-on-the-joint-principles-for-responsible-clinical-trial-data-sharing.pdf>
31. CTMS: What You Should Know [Internet]. Applied Clinical Trials Online. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/ctms-what-you-should-know>

32. TransCelerate - Investigator Registry - Clinical Trials [Internet]. TransCelerate. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/investigator-registry/>
33. Our Solutions - TransCelerate [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.transceleratebiopharmainc.com/our-solutions/>
34. Votre site de recherche en ligne sur des essais cliniques [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/discours/102_1215.pdf
35. Trialbee - Match. Enroll. Engage. [Internet]. 2021 [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://trialbee.com/>
36. COMET Initiative | COMET POPPIE Working Group [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.comet-initiative.org/Patients/POPPIE>
37. Gargon E, Gurung B, Medley N, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, et al. Choosing Important Health Outcomes for Comparative Effectiveness Research: A Systematic Review. PLOS ONE. 16 juin 2014;9(6):e99111.
38. Système de soins, prendre en compte la parole du patient [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.acteursdesante.fr/expert-sante.asp?v=1404>
39. Digital Transformation: A Road-Map for Billion-Dollar Organizations [Internet]. Capgemini Worldwide. 2011 [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.capgemini.com/resources/digital-transformation-a-roadmap-for-billiondollar-organizations/>
40. Inato lève 12,6 millions d'euros faciliter les essais cliniques des laboratoires [Internet]. La Tribune. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.latribune.fr/techno-medias/innovation-et-start-up/inato-leve-12-6-millions-d-euros-pour-aider-a-realiser-les-essais-cliniques-838652.html>
41. Darmawan I, Bakker C, Brockman TA, Patten CA, Eder M. The Role of Social Media in Enhancing Clinical Trial Recruitment: Scoping Review. J Med Internet Res. 26 oct 2020;22(10):e22810.
42. The Evolution of the Electronic Health Record - ProQuest [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.proquest.com/openview/8198736d278451208a45e5df932ff27d/1?pq-origsite=gscholar&cbl=33118>

43. Haute Autorité de santé. :50.
44. CHAPITRE I - Dispositions générales | CNIL [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees/chapitre1>
45. RGPD : par où commencer | CNIL [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/rgpd-par-ou-commencer>
46. TriNetX | Real-world data for the life sciences and healthcare [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://trinetx.com/>
47. Sanofi Launches Digital Clinical Trials to Improve Recruitment and Reduce Trial Times [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/media-room/articles/2017/2017-03-02>
48. Spertus JA, Birmingham MC, Butler J, Lingvay I, Lanfear DE, Abbate A, et al. Novel Trial Design: CHIEF-HF. *Circ Heart Fail.* mars 2021;14(3):e007767.
49. HRABOVSKI G. Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19 [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19>
50. Research C for DE and. COVID MyStudies Application (App). FDA [Internet]. 29 mai 2020 [cité 23 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/covid-mystudies-application-app>
51. Marra C, Chen JL, Coravos A, Stern AD. Quantifying the use of connected digital products in clinical research. *Npj Digit Med.* 3 avr 2020;3(1):1-5.
52. Wearables & Big Data In Clinical Trials — Where Do We Stand? [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.clinicalleader.com/doc/wearables-big-data-in-clinical-trials-where-do-we-stand-0001>
53. Izmailova ES, Wagner JA, Perakslis ED. Wearable Devices in Clinical Trials: Hype and Hypothesis. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2018;104(1):42-52.
54. Eisenstein EL, Nordo AH, Zozus MN. Using Medical Informatics to Improve Clinical Trial Operations. *Stud Health Technol Inform.* 2017;234:93-7.

55. Kahn MG, Callahan TJ, Barnard J, Bauck AE, Brown J, Davidson BN, et al. A Harmonized Data Quality Assessment Terminology and Framework for the Secondary Use of Electronic Health Record Data. *eGEMs*. 11 sept 2016;4(1):1244.
56. Griffon N, Pereira H, Djadi-Prat J, García MT, Testoni S, Cariou M, et al. Performances of a Solution to Semi-Automatically Fill eCRF with Data from the Electronic Health Record: Protocol for a Prospective Individual Participant Data Meta-Analysis. *Stud Health Technol Inform*. 16 juin 2020;270:367-71.
57. Les autorités européennes s'ouvrent aux essais cliniques virtuels, mais... [Internet]. La Tribune. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/les-autorites-europeennes-s-ouvrent-aux-essais-cliniques-virtuels-mais-744241.html>
58. PharmaCité 2018 : Interview de Gilles Vassal [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/media/pharmacite-2018-interview-de-gilles-vassal>
59. SANTÉ 2030 : une analyse prospective de l'innovation en santé [Internet]. [cité 23 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/sante-2030-une-analyse-prospective-de-linnovation-en-sante>

Liste des figures

Figure 1: Démarches réglementaires en fonction de la catégorie du projet.....	19
Figure 3 : Les coûts de R&D pour le développement d'un médicament.	24
Figure 3: Classement des 30 premiers groupes en termes d'investissements R&D en 2018-2019 en millions d'euro (15)	25
Figure 4: Répartition du nombre d'études recensées par aire thérapeutique Leem (18).....	27
Figure 5 : Evolution du nombre de critères d'éligibilité entre 1999 et 2006 (N = 10 038 essais cliniques, toutes aires thérapeutiques, phases I à IV)	28
Figure 6 : Evolution de la complexité des protocoles d'essais cliniques entre les périodes 2001-2005 et 2011-2015 (20) a. Changements du nombre de procédures réalisées par protocole, ainsi que le nombre de visites planifiées pour l'étude b. Evolution du coût moyen des protocoles de phase I, II et III.	29
Figure 7: Distribution de la diversité dans les essais cliniques	31
Figure 8 : Conception des essais cliniques d'oncologie de précision.....	36
Figure 9 : Schéma de méthodologie à plusieurs bras et plusieurs étapes	37
Figure 10 : Le déroulement de l'étude CHIEF-HF par Janssen	50
Figure 11 : Essais cliniques utilisant des outils digitaux par année et par phase	53
Figure 12: Déroulement du transfert de données selon le projet EHR2EDC.....	54



Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Faculté de Médecine et Pharmacie

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Résumé et mots clefs :

Résumé :

Perspectives d'évolution des essais cliniques en 2021 : design et apport du digital.

Actuellement au sein de l'industrie pharmaceutique, le recrutement des patients pour les essais cliniques est devenu un véritable challenge. De nombreux essais cliniques n'atteignent pas leurs objectifs de recrutement, ce qui conduit à des retards, l'impossibilité de fournir des résultats par manque de puissance statistique, ou encore à un arrêt de l'essai avant la date de fin prévue initialement.

Les promoteurs d'essais cliniques réfléchissent à comment faire évoluer les essais cliniques en travaillant notamment sur la conception des protocoles, le choix des centres investigateurs et l'identification en amont des patients pour faire face à ce défi. L'ère du numérique dans laquelle nous vivons actuellement est génératrice de changements. Ces changements permettent d'améliorer certains processus. De nouvelles solutions ont été imaginées et continuent de se développer avec l'utilisation de technologies digitales ainsi que l'utilisation croissante de bases de données électroniques de santé. Afin de diminuer le temps et les coûts de développement, les industries pharmaceutiques s'adaptent pour accélérer le développement des médicaments et leur mise sur le marché.

Mots clefs :

Essais cliniques – patients – industrie pharmaceutique – investigateurs – R&D – recrutement – design – digital.