



Les associations de patients dans la Recherche Clinique : pour une participation précoce et transparente.

Principe éditorial : Ce document fruit d'un effort collaboratif entre les membres du Groupe de Travail AFCROs/ associations de patients "Les Patients au cœur de la Recherche Clinique" est un matériel évolutif qui sera mis à jour en fonction des actualités et évolutions du domaine.

Membres issus d'association des patients ou d'utilisateurs

- Carole André – AFM-Téléthon
- Annie Archer – Groupe Myasthénie de l'AFM-Téléthon
- Jan Marc Charrel – France Rein
- Marie-Laure Couratier – Association Française pour la Prévention des Allergies
- Laëtitia Domeninghetti – Les Feux Follets
- Philippe Lamarche – France Vasculaires
- Christine Gétin – HyperSupers TDAH France
- Marielle Lelait – Genethon
- Hervé Nabarette – AFM-Téléthon
- Karim Oulad-Chrif – ANDAR
- Laura Phirmis – Fédération Française des Diabétiques
- Irène Pico-Philippe – AFPric
- Marianne Rivière – Association Française du Lupus et Autres Maladies auto-immunes
- Abigail Thuayre – France Alzheimer
- Danielle Vacher – ANDAR

Comité de protection des personnes :

- Marie-Amélie Eudeline – CPP Sud Est 4

Les industriels :

- Juliette Longin – PERLE Expertise
- Renaud Mougnot - indépendant
- Sandrine Orabi – Sanofi Aventis France
- Marwan Sleiman – Actelion Pharmaceuticals France

Les membres de l'AFCROs :

- Alain Baleyrier – RCTs
- Jean-Christophe Didier – Medpace
- Meryem Harrizi – Carenyty
- Christina Schiano – Optimarc
- Hervé Servy – SANOIA – Animateur | **Contact : groupe-prc@afcross.com**

SOMMAIRE

Résumé	3
1° Les patients ne sont pas qu'une source de données !	4
2° Les différents champs possibles de l'apport des patients	7
Identification des priorités de recherche.	7
Conduite de la recherche, participation au design.	7
Amélioration de l'accès aux essais.	8
Information adéquate sur l'étude.	8
Évaluation de l'expérience de participation à l'essai.	8
Information des patients sur les résultats de l'étude.	8
Dissémination et mise en œuvre des résultats de l'étude.	9
3° Défis de la participation des patients	10
Les pratiques historiques... face aux nouveaux besoins	10
Garder son indépendance	12
La donnée de santé : nouvelles opportunités et nouvelles compétences requises !	13
4° Le projet de l'AFCROs et des associations de patients	15
Références	17
Annexe	18

Résumé

Les patients jouent un rôle de plus en plus actif dans le système de santé. Le changement culturel à l'œuvre n'a toutefois pas le même impact dans le domaine de la recherche, comme si la participation active des patients y semblait moins évidente que dans les soins et l'organisation des soins. Les patients continuent d'être perçus avant tout comme la source des données, et non comme des protagonistes possibles de la recherche. Cet article issu du groupe de travail "Les patients au cœur de la Recherche Clinique" (AFCROs et associations de patients) vise à rappeler les différents champs possibles de l'intervention des associations de patients lors de la conception ou réalisation d'une recherche clinique, et aborde quelques cas concrets réalisés en France. Les défis structurels et aussi contemporains (Données de Santé) sont examinés. Enfin, les premiers outils concrets mis en place par le groupe visant à favoriser une implication plus précoce et transparente, sont présentés.

1° Les patients ne sont pas qu'une source de données !



Les patients jouent un rôle plus actif dans le système de santé. Le mouvement vers une médecine centrée sur le patient doit contribuer aux meilleurs soins, en prenant en compte les objectifs et préférences des personnes. Les associations de patients revendiquent par ailleurs d'intervenir dans les décisions qui touchent les patients : "rien sur nous sans nous". Ces tendances sont renforcées par le développement de situations où les patients sont dans une position de client, et par l'usage des technologies de l'information.

Le changement culturel à l'œuvre n'a toutefois pas le même impact dans le domaine de la recherche, comme si la participation active des patients y semblait moins évidente que dans les soins et leur organisation. Les patients continuent d'être perçus avant tout comme la source des données, et non comme des protagonistes possibles de la recherche [1].

Les justifications à l'implication dans la recherche sont diverses :

- **pertinence** : le savoir, l'expérience et le point de vue des malades sont uniques et constituent une source pour guider la recherche,
- **justice** : les malades ont le droit de participer, comme d'autres parties prenantes,
- **équité** : comprendre les divers besoins des patients, et les confronter avec les objectifs des médecins et des industriels,
- **développement de capacités** : en s'attaquant aux barrières qui freinent l'implication des patients dans la recherche, en apprenant aux organisations et patients impliqués dans la recherche à se connaître et travailler ensemble [2].

Cette implication peut se faire par référence à la littérature lorsqu'il existe des publications sur les préférences et expériences patient, et/ou par la participation des patients à la stratégie et conduite de la recherche, ce qui place les patients dans un autre rôle que celui du simple individu enrôlé dans l'étude.

Pour ces raisons, on assiste à une demande croissante des autorités pour des indicateurs collectés par les patients eux-mêmes, et/ou relatifs à leur expérience. À partir de 2012, afin de promouvoir un développement du médicament centré sur le patient, la "Food and Drug Administration", aux USA, a initié une série de réunions visant à recueillir la parole des patients dans différents domaines thérapeutiques. À partir de 2017, cette agence a voulu développer des méthodes plus robustes, visant à la collecte systématique des données sur l'expérience patient, par exemple dans les essais (fardeau de la maladie, bénéfice et fardeau du traitement...) [3,4].

Toujours aux états-Unis, la création en 2010 de l'institut "Patient-Centered Outcome Research Institute" (PCORI) a permis de financer des études dont les questions de recherche ont été élaborées avec les patients, de manière à s'assurer que les objectifs sont en phase avec leurs attentes. (Le mot outcome fait référence au critère de jugement dans une étude, c'est-à-dire le paramètre qui permet de juger du résultat d'une intervention, de l'efficacité d'un traitement). Les patients, familles, aidants et les organisations représentatives de la population d'intérêt sont vus comme des membres de l'équipe de recherche et impliqués dans la planification, la conduite et la diffusion des résultats [5].

L'agence européenne du médicament (EMA) a initié une réflexion en 2013 avec un atelier consacré au rôle actuel et futur des patients dans le développement des médicaments, particulièrement dans l'évaluation du bénéfice et du risque [6]. Dans son document de stratégie pour 2025, l'EMA définit un objectif de renforcement de l'importance du point de vue patient dans la production de preuves. L'EMA coordonnera ses approches sur les "Patient Related Outcomes" (PROs), contribuera à ce que les PROs soient inclus dans les guidelines cliniques (recommandations de bonne pratique), les validera, en développera avec les agences "Health Technology Assessment" (HTA) afin qu'ils soient utilisés dans les essais et dans les évaluations HTA, et explorera d'autres méthodologies pour intégrer le point de vue patient dans l'évaluation de la balance bénéfice risque. NB : les PROs sont des données rapportées directement par les patients, basées sur la perception qu'ils ont de la maladie et du traitement [7].

Les grands organismes publics de recherche ont développé des politiques en la matière. En 2003, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) a mis en place le Groupe de réflexion sur ses relations avec les Associations de malades (GRAM) pour définir les grandes lignes de dialogue et de partenariat avec les associations de malades et faire des propositions d'actions [8]. L'une d'entre elles visait à construire des liens avec les associations autour de la recherche clinique et de la recherche en santé publique. Elle a débouché sur la mise en place de formations à la recherche clinique et d'un collège de patients dédié à la relecture des protocoles de recherche.

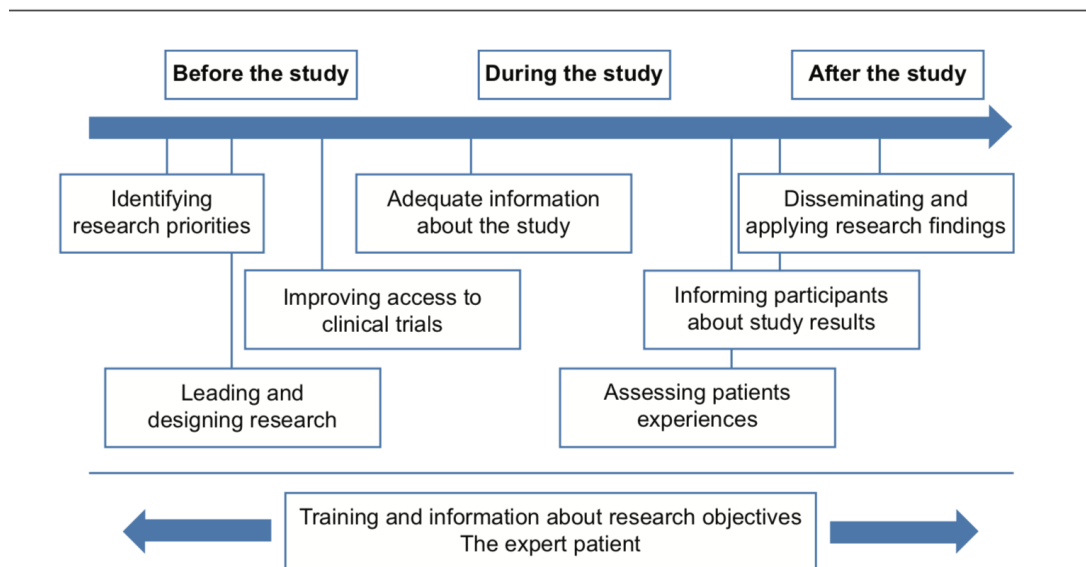
Au Royaume-Uni, en 2004, la James Lind Alliance a regroupé des patients et des professionnels pour travailler conjointement à la définition du « Top 10 » des questions sans réponses en matière d'efficacité des traitements pour chaque maladie [9]. En 2018, le NIHR, l'organisme public national de recherche en santé britannique, a produit des critères et indicateurs permettant de mesurer et suivre l'implication du public dans la recherche. Ils cherchaient à décrire la bonne pratique, à encourager l'auto-évaluation et l'apprentissage en la matière, à permettre aux personnes et organisations d'identifier ce qu'elles font de bien et ce qui peut être amélioré. Voici un exemple de critère sur les "opportunités de participation": "nous offrons des opportunités d'implication du public qui sont accessibles et communiquées aux personnes et groupes concernés" [10].

Des consortiums internationaux développent des cadres théoriques et des outils pour accompagner cette participation : Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI) [11], Patient Focused Medicines Development (PFMD), European Patient Academy (EUPATI).

Soulignons que cette implication des patients est aussi recherchée au stade ultérieur des évaluations, visant le remboursement. Ainsi, la Haute Autorité de Santé a systématisé en 2016 en France la possibilité pour les associations de patients de participer à l'évaluation des produits de santé. Ces procédures contribuent à la prise de conscience, notamment chez les industriels, de l'intérêt d'impliquer les associations de patients tôt dans la recherche clinique.

2° Les différents champs possibles de l'apport des patients

Les différents champs possibles de l'apport des patients ont été conceptualisés par Sacristan *et al* selon le schéma ci-dessous, qui distingue trois grandes phases : avant l'étude, pendant, et après.



Associés à une étude, les patients peuvent contribuer à améliorer les dimensions suivantes:

Identification des priorités de recherche.

Il s'agit de mettre en avant les besoins non couverts réels des patients ainsi que le fardeau de la maladie et/ou des traitements. En effet, ces attentes peuvent différer des questions identifiées par le raisonnement scientifique (et par exemple les critères de type purement biologique) et la culture de laboratoire. Ainsi, une étude de la James Lind Alliance avec des patients asthmatiques a montré que leurs priorités étaient la gestion des effets indésirables des bronchodilatateurs et la gestion de la maladie associée à d'autres états de santé. [1]

Conduite de la recherche, participation au design.

Les associations de patients peuvent elles-mêmes mener des projets de recherche, ou des patients qui se regroupent avec des professionnels de santé. C'est le cas aussi des réseaux sociaux qui collectent des données sur les personnes malades. L'implication des patients est cruciale pour identifier les questions à poser, les données à recueillir (choix des critères les plus pertinents pour les patients et qui peuvent être différents des critères cliniques et biologiques habituellement utilisés dans les essais cliniques) et les résultats à interpréter et évaluer. Impliquer des patients dans le design d'études peut permettre de s'assurer de la faisabilité, d'atteindre des résultats plus pertinents, et dans le même temps d'améliorer le recrutement et le maintien des patients dans l'étude. Les patients engagés dans

les recherches peuvent promouvoir les études d'efficacité comparée (et participer au choix des comparateurs), les études en vie réelle, les suivis de long terme, les traitements personnalisés, et surtout le choix d'outils pertinents pour évaluer les PROs. Ces évaluations sont importantes dans les situations de maladies chroniques, dans des situations où l'information sur le vécu avec le traitement est importante... afin que le patient puisse témoigner sur l'atteinte de ses objectifs (qualité de vie, travail, incapacité, etc...).

Amélioration de l'accès aux essais.

Seule une faible proportion des patients qui pourraient participer à un essai le font. Le plus souvent, seuls les patients dont les médecins sont investigateurs participent aux essais. Pour des maladies graves sans traitement, dans un système qui cherche l'excellence, tous les patients qui satisfont les critères d'inclusion devraient idéalement pouvoir participer à une recherche s'ils le souhaitent. Une participation élargie autorise des résultats plus pertinents, notamment au regard de l'existence de groupes de patients hétérogènes (critères sociaux par exemple...). D'où l'importance d'une information plus systématique sur les essais en cours et les sites qui recrutent. Les associations peuvent relayer cette information.

Information adéquate sur l'étude.

Le consentement éclairé est le moyen grâce auquel le principe d'autonomie du patient peut être mis en œuvre. Fréquemment le document de consentement informé et la notice d'information patient sont des documents longs, difficiles à lire et à comprendre. Les enquêtes montrent qu'une partie des patients inclus n'a pas compris des éléments importants de l'organisation de l'essai (tirage aléatoire par exemple). [1]

Évaluation de l'expérience de participation à l'essai.

Cette évaluation auprès des patients est d'autant plus justifiée qu'une des principales motivations de ces patients apparaissant dans les enquêtes est d'aider les futurs patients [1]. Exemples de sujets d'évaluation : vérifier la présence d'éléments importants sur l'étude et les risques dans le formulaire de consentement, caractère compréhensible du consentement, temps suffisant pour prendre sa décision... Cette expérience varie selon le niveau d'éducation, l'âge, le type d'essai, la maladie concernée.

Information des patients sur les résultats de l'étude.

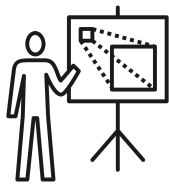
La plupart du temps les patients ne sont pas informés des résultats de l'étude (ceci au nom d'un supposé désir de ne pas connaître les résultats, d'une possible anxiété... ; il est très probable que le rôle dual du médecin qui est à la fois soignant et investigateur explique cette absence d'information)... La déclaration d'Helsinki énonce que les patients devraient recevoir les résultats globaux de l'étude. Le

règlement européen de 2014 sur les essais de médicaments donne des indications sur la mise à disposition des résultats des essais.

Dissémination et mise en œuvre des résultats de l'étude.

Selon la réglementation européenne, les résultats d'une étude doivent être publiés. Il est souhaitable d'avoir un résumé des résultats avec un langage compréhensible par le grand public. Les patients gagnent à être impliqués dans la confection de ces résumés. Les résultats de l'expérience patient devraient être inclus dans les documents d'AMM mais aussi dans les guidelines cliniques, car ils aident à la personnalisation des soins. Par ailleurs, la publication des données d'une étude est susceptible d'apporter de grands avantages. NB : actuellement, les demandes de documents à l'EMA ne proviennent des associations de patients que dans une très faible proportion de cas.

3° Défis de la participation des patients



Le monde associatif et les usagers en général ont déjà eu l'opportunité de mener des expérimentations, voire des actions durables parmi les possibilités identifiées. L'examen de quelques expériences publiquement connues constitue un exercice utile, notamment dans l'identification des difficultés ou défis auxquels sont confrontés ces précurseurs. Nous nous focalisons sur le rôle des associations car comme groupes constitués, elles prennent des initiatives pour participer à la recherche clinique. En sens inverse, les promoteurs s'adressent souvent à elles car les associations organisent la capitalisation de l'expérience patient et peuvent contribuer au recrutement pour des études.

L'expertise mobilisable du Comité de Patients en Cancer.

Dans le cadre des Plans cancer, la Ligue contre le Cancer et l'Institut National contre le cancer (INCa) proposent un service de Comité de Patients spécialement conçu pour aider les promoteurs d'étude dans cette aire thérapeutique. Le Comité de patients réunit des personnes malades, d'anciens malades et leurs proches. Volontaires et bénévoles, ils sont issus de Comités départementaux de la Ligue et d'associations de patients en oncologie. L'offre de service consiste à une relecture critique et par des personnes "concernées" de notes d'information, de projets d'essai, de documents de présentation de résultats aux patients, voire de tout document concernant la recherche clinique à destination des patients. L'activité phare du Comité est d'être consulté sur les protocoles d'essais cliniques en oncologie. L'objectif est principalement de relire et d'améliorer les notes d'information destinées aux patients sollicités pour participer aux essais. Ces derniers peuvent ainsi prendre une décision quant à leur participation (ou pas) en toute connaissance de cause, selon les principes du consentement libre et éclairé. Ce service est particulièrement en phase avec les attentes des promoteurs et des sociétés de Recherche Clinique, car par exemple la relecture des documents est effectuée en moyenne en moins de 2 semaines ! A ce jour plus de 40 promoteurs ont déjà consulté le Comité de Patients constitué en 1998.

Les pratiques historiques... face aux nouveaux besoins

Solliciter des associations pour contribuer à parfaire un projet de recherche clinique suppose que le dit projet "permette" de faire évoluer ses éléments (données collectées, critères d'inclusion, notice d'information, etc.). Il serait naïf de dire que tous les projets de recherche clinique en ont la possibilité, notamment par exemple les essais conçus à l'étranger et "simplement" déroulés en France (Multicentriques internationaux, dont les protocoles sont écrits en anglais, et dont les centres français n'ont pour seule vocation que de recruter de nouveaux participants). Souvent, le promoteur industriel, par souci d'uniformisation des processus, veut une traduction littérale des documents, sans

modifications, et une collecte de données identique dans tous les pays. Heureusement, de nombreux projets offrent un espace pour l'intervention contributive des associations de patients. On citera tout d'abord les projets de recherche conçus et déroulés en France bien évidemment (et la France demeure un pays très actif¹ en termes de conception et déroulement d'études cliniques), et les projets de recherche qui laissent une certaine latitude aux pays grâce à des protocoles flexibles ("umbrella protocol").

Une plus grande écoute pour la participation des associations de patients sera aussi naturellement trouvée auprès des projets d'études en "vraie vie" (études non interventionnelles à partir de données spécialement collectées ou à partir de données existantes). Il s'agit de projets qui ont pour préoccupation centrale de collecter des données conformément à l'organisation du parcours de soins et selon l'expérience patient, qui sont (parfois) singulièrement différentes dans les différents pays. La préoccupation de réduction des biais (de recrutement) qui anime les promoteurs de ce type d'étude les rend naturellement disposés à s'assurer d'une information compréhensible du plus grand nombre et d'une conception du circuit de collecte de données en phase avec les pratiques réelles de prise en charge, éléments sur lesquels les associations de patients peuvent être de précieux contributeurs.

Enfin, sous réserve que les autorités confirment leur intérêt croissant pour les éléments rapportés par le patient ("PRO") voire pour les éléments rapportés par le patient relatifs à son expérience ("PREM"), l'implication des associations de patients va devenir un élément indispensable de la définition des critères mesurés et in-fine rapporté aux autorités, dont celle du remboursement. Exemple: le retour à une vie sociale par une baisse de la dépression pour certaines biothérapies agissant sur le système auto-immun. Plus largement, **la prise en compte des données de vie réelle exprimées par les patients est fondamentale pour juger de l'efficacité et de l'efficience d'une technologie de santé. Cela permet de comprendre le vécu du patient avec le traitement dont il bénéficie, qu'il s'agisse de ses effets bénéfiques mais aussi des effets secondaires ressentis.** De nombreux pays prennent désormais en compte ces données dans leur réévaluation des technologies de santé. Dans un système de santé comme la France, fondé sur la solidarité et dont les ressources sont limitées, cela peut être particulièrement pertinent pour valoriser financièrement des produits efficaces ou inversement. Une évaluation des technologies de santé, a posteriori et fondée sur le cycle de vie, est donc nécessaire pour que la prise en charge et le prix ne soient pas décidés de manière définitive au moment de la mise sur le marché, mais soient au contraire reconsidérés à un intervalle régulier, en fonction de l'efficience dépendante de l'expérience patient préalablement recueillie.

¹ Le Baromètre de la Recherche Clinique AFCROs [12] de 2017 à 2018 montre que la France est le leader européen en nombre total de recherches cliniques initiées (études académiques et industrielles). Les recherches observationnelles, très majoritairement initiées en milieu académique (>90%), représentent le tiers des recherches menées en France. https://www.afcros.com/images/Communiquees_Presse/20190131_CPbarometreAFCROs.pdf

Les associations de France Assos Santé coopèrent pour promouvoir.

Le COVID-19 outre l'impact direct sur les personnes infectées a, par les mesures de confinement et l'engorgement des moyens sanitaires, eu des conséquences sur les personnes atteintes de pathologies chroniques : augmentation de l'anxiété, retards ou renoncements aux soins. Les associations d'usagers du système de santé furent confrontées dès avril 2020 à des demandes d'informations tant de leurs membres que des autorités sur l'ampleur du phénomène et sur l'amélioration apportée par les diverses mesures (fin du confinement, accès prioritaire, etc.). Face à l'absence de données disponibles sur le vécu de cette crise et son retentissement sur les malades, France Assos Santé (collectif de 82 associations) a lancé une ambitieuse cohorte prospective visant à recruter 10 000 personnes souffrant de plusieurs maladies chroniques (et de patients témoins). La cohorte vivre-covid19 est un outil de recherche clinique, imaginé, construit et opéré par les associations de patients et d'usagers du système de santé, pour répondre à un besoin les concernant directement. Outre le passage de rôle de "participant" à un projet de recherche à celui d'organisateur d'un tel projet -rôle déjà ponctuellement assumé par le passé par certaines associations- , ce projet est le premier réalisé dans le cadre d'une collaboration inter-associations aussi vaste.

Garder son indépendance

Dans les différentes participations qui leur sont proposées ou que les patients demandent, il convient d'éviter certains pièges. L'intervention des patients doit être bien définie en amont. Si par exemple les patients ont accepté un rôle de patient expert réfléchissant à un protocole, ils ne doivent pas se trouver ensuite dans une position de recruteur pour une étude. Il convient d'éviter un risque d'instrumentalisation, par exemple si l'association est indûment présentée comme un des promoteurs de l'étude, si elle n'a pas une bonne maîtrise de l'utilisation de son logo... Il peut exister un risque de conflit d'intérêt : si l'association est financée par l'industriel qui fait le développement, saura-t-elle être assez indépendante dans ses avis ? Le patient ne doit pas oublier "pourquoi il est là". Il doit faire preuve de rigueur et de ténacité dans l'expression des demandes et suggestions, ne pas se reposer sur la satisfaction de participer au projet... Les risques sont plus faciles à gérer si l'association a réfléchi en interne à des principes d'intervention. Elle peut notamment s'aider de guidelines élaborées par des fédérations de patients comme EURORDIS, ou via des projets européens comme EUPATI. Ainsi, lorsqu'elle sera sollicitée, elle aura des réflexes pour apprécier le bien fondé des projets, la définition précise de l'apport attendu et la communication sur cet apport.

AFM-Téléthon : de nombreux rôles en plus du choix et financement des études.

Très tôt dans son histoire, l'AFM-Téléthon a voulu identifier les priorités de recherche pour les maladies neuromusculaires et prendre l'initiative de financer des recherches grâce à l'argent collecté

lors des manifestations du Téléthon. Pour faire progresser la connaissance dans ce champ (ou d'autres maladies rares), l'AFM a organisé des appels à projets avec l'aide d'un conseil scientifique et donné naissance à des laboratoires de recherche et développement (Généthon, ISTEM, Institut de myologie). Les patients dans la gouvernance de la recherche (à travers le conseil d'administration composé de malades et de parents de malades), telle est la figure majeure du patient qui émane de l'histoire de l'association : à côté de l'aide apportée aux malades et aux familles, il s'agissait de "guérir". Au contact de l'association et des malades, les chercheurs ont complété leur approche de recherche fondamentale dans les maladies rares en s'investissant dans des programmes de séquençage du génome puis des travaux tournés vers les applications thérapeutiques (Braun 2014. On peut changer le monde en vendant des crêpes et des ballons). D'autres actions sont venues s'ajouter : stimulation de la recherche clinique en finançant différents centres dédiés aux maladies neuromusculaires et en oeuvrant à la création de la plateforme I-motion pour les essais pédiatriques, financement de registres qui contribuent au recrutement des malades dans les essais pour des maladies neuromusculaires, création avec Bpifrance d'YposKesi, acteur industriel pharmaceutique dédié à la production de médicaments de thérapies génique et cellulaire pour les maladies rares.

L'action vers les patients en matière d'essais cliniques a cherché par diverses publications et réunions à les sensibiliser à la recherche clinique, à développer une information en ligne sur la tenue des essais et leurs résultats, tandis que sur le terrain les référents parcours de santé accompagnent les patients inclus dans les essais. Une tendance plus récente consiste à faire intervenir les patients experts des différentes maladies dans la relecture de protocoles d'études et de documents d'information patients dans les maladies neuromusculaires. L'organisation des malades et parents dans des Groupes d'Intérêt internes à l'association permet un partage et un renforcement de l'expertise, les membres accumulant leur propre expérience et celle des personnes qui demandent conseil. Le promoteur de l'étude est extérieur à la "galaxie AFM", ou interne lorsque par exemple Généthon met en place des essais cliniques.

La donnée de santé : nouvelles opportunités et nouvelles compétences requises !

La donnée de santé est en pleine révolution et la France dispose à la fois d'une expertise reconnue que ce soit en termes réglementaires (CNIL) ou en termes de données disponibles (SNDS) voire en termes opérationnels avec un engagement de moyens de la personne publique (Health Data Hub).

Le cadre réglementaire a justement fortement évolué depuis quelques années -tendant contrairement à une idée reçue vers plus de souplesse- avec la mise en place du RGPD transférant au promoteur, responsable de traitements, une plus grande autonomie et une plus grande auto-évaluation (principe des Méthodologies de Référence) versus le temps des "autorisations" préalables. Les associations de Patients associées à un projet de recherche peuvent donc être amenées à fournir un avis ou une

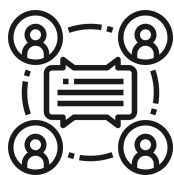
appréciation y compris sur la (juste) proportionnalité des moyens de certains traitements eu égard à l'intérêt des objectifs de l'étude pour le patient.

Concomitamment, de plus en plus de projets de Recherche Clinique mobilisent des techniques ou schémas nouveaux : entrepôts de données, appariement SNDS, etc. On ne peut participer à optimiser la pédagogie d'une notice d'information d'une telle étude -dans l'intérêt du patient- sans avoir une compréhension claire de ces dispositifs nouveaux et de surcroît en évolution rapide.

Disposer de la maîtrise des enjeux, défis et mécanismes des Données de Santé est à la fois nécessaire pour intervenir efficacement en amont lors de la conception d'un projet, qu'en aval afin de faire accepter aux patients ces technologies sans angoisses excessives - si bien entendu l'intérêt en termes de santé publique est fondé et que la proportionnalité des traitements est respectée.

Ces nouveaux moyens sont une opportunité pour des recherches plus pointues, plus efficaces et plus rapides à mettre en œuvre. Tant la confiance excessive que la défiance de principe seraient délétères en termes de santé publique. La formation des Associations de Patients à ces thématiques est donc indispensable afin qu'elles puissent pleinement endosser le rôle d'acteur éclairé pour la construction et l'optimisation de ces projets.

4° Le projet de l'AFCROs et des associations de patients



Une "CRO" est une société de recherche sous-contrat (acronyme anglais CRO, pour *contract research organization*) qui fournit des services dans le domaine de la recherche biomédicale pour l'industrie pharmaceutique ou biotechnologique ainsi que pour les organismes de recherche publics ou les associations ou fondations dans le domaine. L'intervention des CRO peut se retrouver à différentes phases : conception et conduite d'une étude en intégralité pour le compte d'un promoteur, assistance dans la conduite de travaux de recherche, études précliniques, cliniques ou en vie réelle, pharmacovigilance, ...

Les CRO ont pour mission d'accompagner leurs clients, et elles ont aussi un devoir de conseil. Ainsi elles peuvent être pro-actives quant à l'inclusion des patients à toutes les phases d'un projet d'étude et ce dès la conception du design, voire des objectifs.

L'AFCROs (association des CRO en France) s'est fixée les objectifs suivants :

- Accompagner le mouvement d'implication du patient et être prêt à bien gérer une demande croissante des acteurs de la Recherche Clinique
- Fournir des processus utilisables pour "encadrer" l'expertise patient en Recherche Clinique et porter un effort vertueux. Les acteurs de la RD sont avant tout attachés à des valeurs scientifiques et éthiques. Il s'agit notamment de ne pas tomber dans un travers qui a été parfois présent dans des projets : le patient alibi.

L'AFCROs s'est ainsi rapproché en 2017 de l'ensemble des associations de patients afin de proposer un groupe de travail. C'est ainsi que ce groupe a voulu proposer un outil pour accompagner l'implication des associations de patients dans les projets de recherches bio-médicales.

Cet outil consiste en une trame permettant à une association de rendre compte a posteriori de sa participation à la conception d'une recherche : faisabilité, critères d'inclusion, critères de jugement dont ceux relatifs au vécu de la maladie, documents transmis aux patients, etc. Le questionnaire permet de décrire les dimensions sur lesquelles les patients sont intervenus, quels moyens ont été mobilisés, les suggestions retenues, et l'association peut formuler un avis sur son implication. Des informations sur l'association peuvent aussi être renseignées.

L'association remplit ce questionnaire à son initiative, ou à celle de la CRO, ou d'un promoteur, et le transmet à la CRO et/ ou au promoteur.

Reposant sur une objectivation de la participation et l'expression d'un avis, le questionnaire permet de retracer la participation et suscite un regard évaluatif au sein de l'association, de la CRO, du laboratoire, et donc in-fine doit contribuer à travers cette formalisation à améliorer les modalités de participation.

Secondairement, en amont, il peut représenter une aide à la réflexion pour un projet d'implication : la liste des dimensions possibles d'intervention aide à définir la portée et les méthodes d'implication.

Cet outil favorise donc une implication plus précoce et transparente. Le groupe de travail diffuse la version 1 de ce questionnaire depuis décembre 2020. Les retours d'utilisation seront pris en compte pour le faire évoluer dans le cadre du groupe de travail.

Références

1. Sacristán JA, Aguarón A, Avendaño-Solá C, Garrido P, Carrión J, Gutiérrez A, et al. Patient involvement in clinical research: why, when, and how. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10: 631–640.
2. Patient Engagement Roadmap. [cited 15 Oct 2020]. Available: <https://eupati.eu/resources/patient-engagement-roadmap/>
3. FDA. Plan for Issuance of Patient-Focused Drug Development Guidance. FDA; 2017 May. Available: <https://www.fda.gov/media/105979/download>
4. FDA. Patient-Focused Drug Development - Collecting Comprehensive and Representative Input. FDA; 2017 Dec. Available: <https://www.fda.gov/media/109154/download>
5. pcori. Engagement Rubric for Applicants. pcori; 2014 Feb. Available: <https://www.pcori.org/sites/default/files/Engagement-Rubric.pdf>
6. EMA. The patient's voice in the evaluation of medicines. EMA; 2013 Oct. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-workshop-patients-voice-evaluation-medicines_en.pdf
7. EMA. EMA Regulatory Science to 2025. EMA; 2020 Mar. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf
8. L'Inserm et les associations de malades. [cited 15 Oct 2020]. Available: <https://www.inserm.fr/associations-malades/inserm-et-associations-malades>
9. The James Lind Alliance. [cited 15 Oct 2020]. Available: <https://www.jla.nihr.ac.uk/>
10. NIHR. National Standards for Public Involvement. NIHR; 2019 Feb. Available: https://www.invo.org.uk/wp-content/uploads/2019/02/71110_A4_Public_Involvement_Standards_v4_WEB.pdf
11. Patient Group Engagement. 28 May 2016 [cited 15 Oct 2020]. Available: <https://www.ctti-clinicaltrials.org/projects/patient-groups-clinical-trials>
12. Baromètre AFCROs de la Recherche Clinique en France. AFCROs; 2019. Available: https://www.afcros.com/images/Communique_Presse/20190131_CPbarometreAFCROs.pdf
13. Bégaud B, Polton D et von Lennep F. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé - L'exemple du médicament. Rapport réalisé à la demande de Madame la Ministre de la santé Marisol Touraine; 2017. Available: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017_vf.pdf

Annexe

Le développement d'un traitement passe par différentes étapes, toutes essentielles. Cela commence par la recherche fondamentale — la découverte d'une molécule prometteuse dans le cas d'un nouveau médicament —, suivi par les phases 1, 2 et 3 des études cliniques ainsi que l'autorisation de mise sur le marché (AMM)².

Définition et Phases

Une étude clinique est un projet de recherche faisant appel à des participants qui prennent un ou plusieurs traitements afin d'évaluer leurs effets sur la santé (phases détaillées dans le Tableau 1).

Ces études ont pour but d'améliorer les connaissances médicales et de développer des nouveaux traitements plus efficaces. La phase 1 est généralement courte (durée maximum de quelques mois) impliquant un petit nombre de volontaires sains et vise à évaluer la sécurité du médicament et à connaître son devenir dans le corps humain. L'efficacité (la plus petite dose efficace) est ensuite testée en phase 2 qui est menée sur un petit groupe homogène de maximum 50 patients. Ensuite, sur une ou plusieurs années, le traitement est comparé, par exemple, à un traitement de référence. Sur la base des résultats obtenus après ces études de phase 3 sur plusieurs centaines de malades, un dossier de demande d'AMM peut être déposé.

De plus, pour être sûr de l'efficacité et de la sécurité, le médicament est surveillé pendant tout sa vie, même une fois sur le marché, par ce que l'on appelle l'évaluation des risques post-AMM longue durée ou des études cliniques de phase 4.

Tableau 1 : Les phases pré- et post-AMM des études cliniques.

	Objectifs principaux	Durée	Effectifs
Phases pré-AMM			
Phase 1	Cerner la toxicité, évaluer la sécurité d'un médicament et son devenir dans le corps humain	Quelques jours/ mois	Petit nombre de volontaires sains (10 à 40)
Phase 2	Préciser l'activité et la sécurité du médicament ; déterminer la posologie	Quelques mois à 2 ans	Malades (groupes homogènes de 10 à plus de 50 patients)
Phase 3	Comparer le médicament (au placebo ou à une référence) et préciser son efficacité et sa sécurité ; déterminer le rapport bénéfice/risque	1 ou plusieurs années	Plusieurs centaines de malades
Phase post-AMM			

² Une AMM, ou autorisation de mise sur le marché, est une autorisation nationale ou européenne délivrée à un titulaire responsable de la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique après son évaluation. Ce document officiel est constitué d'une décision et d'annexes dont le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage (Art. L.5121-8 du Code de la Santé publique).

Phase 4	Décrire l'utilisation d'un médicament, s'assurer que la population traitée est bien la population cible, évaluer l'efficacité en vie réelle, Surveiller le médicament à long terme après sa mise sur le marché ; évaluer la tolérance à grande échelle	Plusieurs années	Nombre de patients très important (centaines/milliers de malades)
----------------	--	------------------	---

L'opportunité des études en "vraie vie" pour la participation des patients

Parce que c'est uniquement avec leur implication que ces études souvent observationnelles en vie réelle permettent de confirmer ou d'infirmer des résultats en termes d'efficacité et de sécurité, sur les populations réellement exposées au traitement [13]. Cette phase 4 de patients est donc essentielle en complément des essais cliniques pré-AMM car elle permet de surveiller, dans des conditions réelles d'utilisation sur le marché que le médicament est bien efficace, et qu'il ne provoque pas de pathologies ou d'intolérances non détectées pendant les phases précédentes des essais cliniques. Chose qui est impossible à réaliser dans les phases de développement pré-AMM car certains effets sont très rares et peuvent apparaître après un temps d'exposition relativement long à la molécule. De plus, les résultats des essais pré-AMM sont difficilement transposables à la population globale car les patients les plus à risque de présenter des effets indésirables, c'est-à-dire des patients fragiles à comorbidités multiples, ne sont souvent pas inclus dans les essais cliniques [13]. Les données en vie réelle sont une vraie opportunité d'améliorer la qualité des soins et l'efficacité du système. Au-delà des médicaments, sont également concernés tous les produits de santé (y compris les dispositifs médicaux), et plus globalement l'ensemble des traitements et des pratiques de soins [13].

En France, certains médicaments considérés comme innovants et très attendus pour certains patients atteints de maladies graves, sans alternative thérapeutique, peuvent être fournis avant leur AMM. Ce mode dérogatoire et anticipé, appelé « autorisation temporaire d'utilisation » (ATU), se situe entre les essais cliniques de phase 3 et la commercialisation. Il se déroule parallèlement à la phase d'examen de l'AMM, c'est-à-dire plusieurs mois voire plusieurs années avant que ces molécules ne soient accessibles dans d'autres pays.

Il se peut même que quand d'autres traitements échouent – laissant les patients sans aucune alternative de traitement – certains médicaments obtiennent le droit de commercialisation avant la fin de la phase pré-AMM. C'est le cas lorsque l'agence européenne des médicaments (EMA) estime qu'un traitement améliore significativement la survie dans les cas de certaines maladies où les taux de survie globale sont faibles et que ses bénéfices sont supérieurs à ses risques. Le laboratoire produisant le médicament s'engage à poursuivre le recueil des informations (effets secondaires, etc.) sur le long terme ce qui rend les études post-AMM si importantes.