

Point d'étape du lancement des travaux AIS/F-CRIN sur « Les nouvelles approches méthodologiques en recherche clinique » - Mai 2023

L'Agence Innovation Santé a pour objectif d'accélérer les processus d'évaluation de l'innovation en santé pour une mise à disposition plus rapide. Elle s'est associée à l'Infrastructure nationale F-CRIN dont l'un des axes prioritaires de sa nouvelle feuille de route « 2024/2028 » porte sur les essais cliniques pérennes pour lancer des travaux d'évaluation des « *Nouvelles approches méthodologiques en recherche clinique* ».

Un collectif d'experts très large, associant des méthodologistes, des membres des agences sanitaires, des professionnels des établissements de santé et organismes publics de recherche, des professionnels représentant de biotechs, medtechs et sociétés du numérique en santé et intelligence artificielle, s'associent pour passer à la démonstration de la performance et la valeur des nouvelles approches méthodologiques et définir le cadre et les modalités de leur utilisation.

Des méthodes alternatives au schéma traditionnel de l'essai clinique randomisé par étapes successives d'un processus d'évaluation très balisé et dont les contraintes et les limites sont connues, liés en particulier aux freins et aux difficultés multifactorielles de mobilisation et recrutement en effectifs et dans les délais prévus de volontaires et patients existent aujourd'hui. Elles ne sont toutefois pas encore reconnues et pas validées par les agences de régulation dans le cadre des processus d'évaluation clinique et restent peu appropriées par les porteurs d'innovation en santé et les promoteurs de recherche.

Elles ont déjà fait l'objet d'analyses mais pas encore de démonstration pratique, scientifiquement mesurées et quantifiées. L'objectif du collectif réuni par l' AIS et F-CRIN est donc d'aller plus loin que les travaux antérieurs et de contribuer utilement à passer le cap de leur reconnaissance effective par l'évaluation comparée au travers en particulier du suivi de cas d'étude, de leur impact en termes de performance et de valeur avec des exigences similaires de preuve et de sécurité en précisant leurs conditions et modalités d'utilisation (pour quelles pathologies ; recours à quel étape du développement clinique ; ...).

Il ne s'agit pas de prétendre substituer intégralement de nouvelles approches au modèle reconnu mais de démontrer la valeur ajoutée de ces nouvelles approches à des moments clés de l'évaluation clinique des produits de santé.

France Santé 2030 qui vise à dynamiser l'innovation en santé en France constitue de ce point de vue un cadre incitatif de recours à ces nouvelles approches.

Un large champ d'investigation

Le 1^{er} cycle de réunions engagé fin mars 2023 par l' AIS et F-CRIN, représentés par Camille Schurtz et Vincent Diebolt, a permis de poser la réflexion par la définition de son périmètre :

- Les travaux du collectif ne partent pas de 0 et on peut capitaliser sur les travaux déjà engagés sur le sujet, dont en particulier ceux de la HAS. Ces travaux s'inscrivent également en complémentarité avec les autres travaux en cours, en particulier ceux engagés au plan européen avec « Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT-EU) » lancé par la Commission

européenne et l'EMA pour renforcer la compétitivité européenne en recherche clinique innovante, ainsi que les travaux de l'EIT task force axée sur les DM numériques.

- Le champ d'investigation est large et un travail préliminaire a été réalisé pour lister les principales approches méthodologiques innovantes auxquelles le collectif va s'intéresser, que cela soit l'optimisation du schéma actuel d'essais cliniques (essais combinés ; essais plateformes), l'intégration d'informations externes (essais bayésiens ; données de santé numériques/EHR), l'extrapolation du bénéfice risque (via des groupes de contrôle externe type registre ou cohorte ; modèles mécanistiques type bras synthétique/ « in silico »)
- La réflexion porte sur le produit de santé dans toutes ses déclinaisons : médicament, dispositif médical, technologies et outils numériques qu'ils se positionnent en prévention ou en soins
- La réflexion s'étend sur tout le cycle de vie du produit de santé. Elle va au-delà de sa mise sur le marché et son remboursement pour son suivi en vie réelle

Une réflexion par sous-groupes thématiques engagée

Le collectif AIS/F-CRIN comprend 27 experts dont les compétences complémentaires (méthodologiques, statistiques, réglementaires) et la diversité de l'appartenance professionnelle (hospitalier, académiques, industriels en santé et du numérique) assure une représentativité de l'ensemble des parties prenantes et une garantie de livrables transposables en pratique.

Trois sous-groupes thématiques, chacun étant coanimés par un binôme, ont été mis en place :

1. *"Accélérer le développement et enrichir le niveau de preuve en phase initiale d'évaluation pour la mise sur le marché et le remboursement"* coordonné par Sarah Zohar (INRIA), Raphaël Porcher (AP-HP) et Félix Balazard (Sté Owkin)

L'objectif de ce sous-groupe sera d'établir les méthodologies innovantes à mobiliser pour le développement de produit de santé, médicament ou dispositif médical, ou un acte innovant. De par la composition de l'équipe d'animation de ce groupe, il sera connecté avec d'autres groupes de travail et initiatives existant : GT sur cohortes virtuelles, PEPR santé numérique, EIT task force.

Un lien avec la partie médicament via ACT EU est en cours de construction par ailleurs.

Les premiers cas pilotes mis en plac en priorité auront vocation à répondre aux enjeux soulevés par l'évaluation de la télésurveillance et des Digital Health Apps (DiGA), afin de pouvoir alimenter rapidement le dispositif PECAN, mis en place récemment en France. Les cas pilotes prévus pourraient être :

- Une thérapie digitale
- Un acte Innovant
- Un produit de santé ayant un impact organisationnel
- Un produit de santé dans une maladie rare.

Le principal livrable sera une recommandation pour les porteurs de projets, pour chaque cas de figure, sur le design à employer, les données à mobiliser, la mise en œuvre opérationnelle de l'étude.

Pour le régulateur, le groupe proposera les clefs de l'évaluation des méthodologies retenues et conseillées dans les recommandations, des formations pour les évaluateurs ainsi que les modalités de mise en place d'un dispositif de veille et conseil pour les autorités.

Enfin, le groupe pourrait proposer les modalités d'un accompagnement à la validation des méthodologies reconnues par le groupe, au niveau Européen (Qualification advice du SAWP) ou américain (FDA).

2. "Mesurer la performance dans les conditions d'utilisations, précoce et au long cours" coordonné par Fabrice André (IGR) et Emmanuel Pham (Sté Novadiscovery)

L'objectif de ce sous-groupe sera d'établir les méthodologies innovantes à mobiliser pour pouvoir évaluer l'efficacité d'un produit de santé dans le temps, tout au long de son cycle de vie et d'utilisation. Cela permettra d'équiper le régulateur d'outils d'évaluation pour la mise en place de contrat et performance pour la prise en charge de l'innovation. A cela va également s'ajouter l'évaluation de la prévention, dans un second temps.

Ainsi, ce groupe va travailler sur la mesure de la variabilité d'une réponse à un traitement, en tentant d'aller jusqu'à l'identification des patients qui ne seraient pas répondeurs à un traitement.

A notre connaissance, il existe peu de travaux sur cette mesure de l'efficacité du produit dans les conditions d'utilisation en mobilisant les nouvelles méthodologies de recherche clinique.

Ce groupe a décidé de partir de 3 situations différentes et de voir quelles méthodologies sont à mobiliser pour y répondre :

- ① Le produit de santé avec une très forte efficacité mais pour lequel les données collectées sont incomplètes et parcellaires
- ② Le produit de santé a démontré son efficacité dans les « règles de l'art » mais le bénéfice reste modeste
- ③ Le produit de santé est très efficace et doit s'évaluer en cycle court, ce qui engendre une désescalade thérapeutique

Le principal livrable sera une recommandation pour les porteurs de projets, pour chaque cas de figure, sur le design à employer, les données à mobiliser, la mise en œuvre opérationnelle.

Pour le régulateur, le groupe proposera une évolution du cadre réglementaire et des demandes à effectuer aux industriels et promoteurs académique (type de données/ analyse à générer, délais pour l'évaluation...).

Ce groupe apportera également les clefs de l'évaluation des méthodologies retenues et conseillées dans les recommandations, des formations pour les évaluateurs ainsi que les modalités de mise en place d'un dispositif de veille et conseil pour les autorités.

3. "Gestion de la donnée: niveau de structuration, de qualité et validité de la donnée" (Comment faire pour que les données soient de qualité et puissent être utilisées au mieux) coordonné par Mathieu Robain (Uicancer) et Stéphanie Kervestin (ARIIS).

Ce groupe est transverse et collabore avec l'axe 1 et l'axe 2.

Dans un premier temps, les recommandations vont porter sur la qualité et la gouvernance des données, ces deux facteurs ayant un impact sur la pérennité des cohortes et bases de données.

Ce groupe proposera des recommandations sur la place du patient dans la gestion de ces données (information, consentement ?) ou des recommandations sur la mise à disposition de ces données (fast track pour l'accès aux données ?). Ainsi, ce groupe avancera en priorité sur :

- Les outils et technologies à mobiliser
- La méthodologie de collecte et le niveau de qualité des données
- Utilisation des données
- Aspects réglementaires (information patient, CNIL...)
- Interopérabilité et partage

Un volet à explorer aussi, pourra être dans un deuxième temps, d'aller plus loin à partir de l'expérience des cohortes traditionnelles utilisées pour la recherche clinique, et proposer des recommandations sur la structuration de « cohortes du futur », générées à l'aide données collectées par des dispositifs médicaux numériques (bracelet connecté, auto-test diabète, outil de télésurveillance).

Ces sous-groupes ont engagé la réflexion, charge à eux d'enrichir leur réflexion par voie d'audition. Les 1ers livrables dont l'inventaire ou la définition des cas pilotes sont attendus entre Juillet et septembre 2023. Ces cas pilotes seront ensuite mis en place sur la fin 2023/début 2024 et suivis dans le temps.