

## Point d'étape du lancement des travaux AIS/F-CRIN sur « *Les approches méthodologiques innovantes en recherche clinique* » - Octobre 2023

### En quelques lignes :

- Une initiative conjointe de l'Agence Innovation Santé et de l'Infrastructure F-CRIN pour accélérer les processus d'évaluation de l'innovation en santé et sa mise à disposition des patients
- Un collectif de 31 experts aux compétences complémentaires : méthodologistes, cliniciens chercheurs, représentants de l'Inserm, des établissements hospitaliers, de l'industrie de la santé, du Health data hub
- Une réflexion en complémentarité et prolongement des guidelines disponibles avec une finalité d'application pratique
- Une démarche en trois temps avec des livrables attendus :
  1. 2023 ► Etat des lieux, auditions ; Analyse de cas pratiques des échecs et des « success stories », c'est-à-dire des essais cliniques réalisés à partir de méthodologies différentes du RCT et ayant été prises en compte pour l'enregistrement et remboursement d'un produit de santé
  2. Fin 2023 ► Formulation de recommandations d'utilisation (cas d'usage) et définition de critères d'acceptabilité
  3. 2024 ► Suivi de cas pilotes sélectionnés sur appel à manifestation d'intérêts dans un objectif de démonstration
- Une information régulière des autorités de régulation (HAS ; ANSM)
- Une dimension européenne au travers de la participation à ACT-EU et IT Health

### Une initiative copilotée par l'Agence Innovation Santé et F-CRIN

L'Agence Innovation Santé a pour objectif d'accélérer les processus d'évaluation de l'innovation en santé pour une mise à disposition des patients plus rapide. Elle s'est associée à l'Infrastructure nationale F-CRIN pour lancer une réflexion sur les « *Nouvelles approches méthodologiques en recherche clinique* ».

Il s'agit de **démontrer la valeur ajoutée de ces nouvelles approches à des moments clés de l'évaluation clinique des produits de santé et de créer les conditions de l'acceptation de ces méthodologies de recherche clinique et d'incitation à leur utilisation par les promoteurs d'essais.**

Ces méthodes innovantes peuvent notamment positionner en complément ou à la place du schéma traditionnel de l'essai clinique randomisé (RCT) par étapes successives d'un processus d'évaluation balisé et dont les contraintes et les limites sont connues existent aujourd'hui. Elles sont liées en particulier aux freins et aux difficultés multifactorielles de mobilisation et recrutement en effectifs et dans les délais prévus de volontaires et patients.

Les conditions et critères d'acceptabilité par les agences de régulation dans le cadre des processus d'évaluation clinique doivent encore être clarifiés pour apporter une guidance claire et adaptée aux porteurs d'innovation en santé et les promoteurs de recherche. Ils ont déjà fait l'objet d'analyses mais pas encore de démonstration pratique, scientifiquement mesurées.

L'objectif du collectif réuni par l' AIS et F-CRIN est donc de prolonger les travaux théoriques antérieurs par l'évaluation comparée au travers du suivi de cas d'étude, de leur impact en termes

Octobre 2023

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 quelle étape du développement clinique ; ...).

## Organisation des travaux

**Fin mars 2023 un collectif de 31 experts associant des méthodologistes, des représentants des agences sanitaires, des professionnels des établissements de santé, des industries de santé et des biotech medtech est mis en place.**

Compte tenu de la diversité des approches méthodologiques, le groupe de travail a orienté ses travaux sur les cas d'usages pour lesquels il est difficile de mettre en œuvre des essais « classiques ». Le GT a organisé ses travaux autour de 3 questions majeures suivies chacune par un groupe de travail dédié :

- ⇒ Comment accélérer le développement d'un produit de santé et augmenter le niveau de preuve de sa performance ?
- ⇒ Comment évaluer la performance d'un produit de santé dans ses conditions d'utilisation en vie réelle ?
- ⇒ Quelles données, structuration des données et niveau de qualité pour répondre à ces enjeux ?

Pour chacune de ces thématiques, les travaux s'organisent en plusieurs temps

1. Auditions des parties prenantes : analyse de l'existant (succès et problématique, remontée des besoins) et proposition de recommandation sur ce que souhaite proposer le groupe en termes de méthodologie pour les différents cas d'usages
2. Appel aux promoteurs de cas pilotes qui pourraient travailler avec le groupe
3. Mise en place des cas pilotes, suivi et analyse des résultats obtenus
4. Recommandations finales sur les résultats de ces travaux

Ces travaux sont régulièrement partagés lors de réunions plénières mensuelles au cours desquelles sont reçues des parties prenantes ou personnalités qualifiées : France 2030, Unicancer, filière IA et Cancer, Ethik-IA.

## Etat d'avancement des 3 groupes thématiques

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)

Ce groupe réfléchit aux conditions d'acceptabilité de méthodologies innovantes en vue d'une autorisation de mise sur le marché et d'un accès au remboursement à partir de trois cas d'usages suivants :

- ① Démonstration d'un impact organisationnel, notamment pour les dispositifs de télésurveillance
- ② Thérapie digitale (TDX)
- ③ Maladie rare ou condition avec un faible effectif

Un retour d'expérience a été sollicité auprès de la HAS afin d'orienter la réflexion et les travaux du groupe de travail et le choix des cas d'usage sur :

Octobre 2023

- Les domaines, cas, où l'utilisation de nouvelles méthodologies est la plus utile à évaluer (afin de dissiper d'éventuelles zones de flou, l'absence de démonstration d'intérêts)
- Les cas (essais) ayant recours à de nouvelles méthodologies dans le domaine du médicament, du DM ou du numérique ayant, soit obtenu un enregistrement, soit au contraire ne l'ayant pas obtenu, en en précisant les raisons.

Pour les aspects sur les DM numériques (télésurveillance, TDX), le groupe a mené des auditions auprès d'institutions de porteurs de projets. Elles ont mise en évidence les problématiques les urgentes à aborder dans le cadre de ces travaux et les premiers leviers à mobiliser. Ces auditions permettent d'alimenter le cahier de spécifications des cas qui seront à proposer et à suivre.

La même méthodologie de travail est appliquée aux maladies rares ou lentement évolutive. Les travaux seront orientés en priorité sur les enjeux des bras in silico (patients ou cohortes virtuelles), et non sur les méthodologies déjà établies, comme les comparaisons indirectes basées sur des données agrégées (MAIC ou STC) ou individuelles (groupes synthétiques). Les premières auditions s'adresseront aux fournisseurs de méthodologie et aux porteurs de projet ayant fait l'usage de ces méthodologies.

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

La réflexion vise à 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, ceci étant étendu, dans un second temps à l'évaluation de la prévention. Le groupe travaille à 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. Il s'est focalisé pour le moment sur la problématique des essais dits « monobras » : le produit de santé avec une très forte efficacité mais pour lequel les données collectées sont incomplètes et parcellaires.

A l'issue des réunions qui ont eu lieu au cours de l'été, une première spécification d'un cas pilote a été proposé, discuté et devra par la suite être affiné. Les freins associés sont en cours d'évaluation.

## 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 (Unicancer) et Stéphanie Kervestin (ARIIS)

Ce groupe est transversal et collabore avec les deux autres groupes avec pour plan de travail :

- Dans un 1<sup>er</sup> temps, la formulation de recommandations sur (1) la qualité et la gouvernance des données, ces deux facteurs ayant un impact sur la pérennité des cohortes et bases de données, ainsi que (2) sur la place du patient dans la gestion de ces données (information, consentement ?) et (3) la mise à disposition de ces données (fast track pour l'accès aux données ?). Il avancera en priorité sur :
  1. Les outils et technologies à mobiliser
  2. La méthodologie de collecte et le niveau de qualité des données
  3. Utilisation des données
  4. Aspects réglementaires (information patient, CNIL...)
  5. Interopérabilité et partage
- Dans un 2<sup>ème</sup> temps, à partir de l'expérience des cohortes traditionnelles utilisées pour la recherche clinique, 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).

Sur les 15 auditions programmées par ce sous-groupe, 12 ont été réalisés pendant l'été (administrateurs de cohortes et d'entrepôts de données ; fournisseurs de données). Le plan d'action est en cours de préparation et le livrable est en cours de rédaction.

## La prise en compte et l'inclusion des réflexions en France et en cours sur la thématique

- Collaboration avec le programme Act-EU (Accelerating Clinical Trials) piloté par le Commission Européenne et l'EMA dans l'axe « Priority action 8 : Methodologie ». Les équipes de l'EMA interviendront lors de la prochaine réunion plénière du GT pour présenter le work plan sur les méthodologies. Les copilotes du GT AIS/F-CRIN interviendront lors du « Multi-stakeholder methodology workshop » à l'EMA le 23 novembre 2023. Enfin le groupe sera mobilisé pour commenter les guidelines produites et en cours de consultation publique.
- EIT Health : participation de l'initiative AIS-F-CRIN au groupe de travail de l'EIT health (DND task force) portant notamment sur les méthodes d'évaluation associées aux thérapies digitales et aux dispositifs de télésurveillance.
- Echanges avec Alliance Avicenna : ce groupe Européen assure la promotion de la modélisation in-silico notamment sur les aspects réglementaire et d'accès au marché.
- Structuration du partenariat avec la FIAC (Filière IA et Cancer). La FIAC met en place des cas d'étude sur des projets innovants intégrant de l'IA. Il a été décidé que certains projets pourraient être mobilisés dans le cadre du GT nouvelles méthodologies.
- Participation au groupe de travail piloté par l'INRIA et l'institut PRAIRIE (PaRis AI Research InstitutE) proposant une méthode innovante pour augmenter la puissance d'une cohorte par IA. Un livre blanc détaillant les enjeux et les modalités pratiques est en cours d'écriture. S'en suivra des cas d'études qui pourront être menés en lien avec notre groupe de travail.

Ces travaux sont présentés et peuvent être suivis sur la page internet dédiée du site internet de F-CRIN ([www.fcrin.org](http://www.fcrin.org)).